



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA ACTIVIDAD  
ANTIOXIDANTE DE TIOFENOLES**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA**

**MIRZAM ANDREA CARREÓN GONZÁLEZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2016**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:** Dr. Francisco Miguel de Jesús Castro Martínez

**SECRETARIO:** Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy

**1er SUPLENTE:** Dr. J. Jesús Hernández Trujillo

**2do SUPLENTE:** Dr. Carlos Federico Bunge Molina

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Departamento de Física y Química Teórica. Facultad de Química, UNAM.

**ASESOR DEL TEMA:**

Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy

\_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

Mirzam Andrea Carreón González

\_\_\_\_\_

Capítulo I. Introducción.....	5
Capítulo II. Antecedentes.....	7
2.1. Estrés oxidativo.....	7
2.2. Radicales libres y especies reactivas de oxígeno.....	8
2.3. Antioxidantes.....	10
2.3.1. Antioxidantes con azufre y especies tiofenólicas.....	11
2.4. Reparación.....	12
2.5. Mecanismos químicos de reparación.....	13
2.6. Química Computacional.....	15
2.7. Química Cuántica.....	16
2.8. Función de onda, $\Psi$ .....	27
2.9. Método Hartree-Fock de campo autoconsistente.....	18
2.10. Teoría de los funcionales de la densidad, DTF.....	22
2.10.1. Teorema de Hohenberg y Kohn.....	22
2.10.2. Método de Kohn y Sham.....	24
2.10.3. Funciones de base.....	25
2.11. Cinética Química.....	30
2.12. Teoría del estado de transición.....	32
2.13. Teoría de Marcus.....	35
2.14. Efecto túnel.....	38
Capítulo III. Objetivos.....	40
3.1. Objetivos generales.....	40

3.2. Objetivos particulares.....	40
Capítulo IV. Metodología Computacional.....	42
Capítulo V. Resultados y discusión de resultados.....	49
5.1. Constantes de acidez y $pK_a$ .....	49
5.2. Antioxidantes primarios o atrapadores de radicales libres.....	53
5.2.1. Geometrías.....	53
5.2.1.1. Mecanismo SET.....	54
5.2.1.2. Mecanismo HAT.....	61
5.2.2. Estudio termodinámico.....	65
5.2.3. Estudio cinético.....	68
5.2.4. Entalpia de disociación.....	77
5.3. Especies tiofenólicas vs especies fenólicas.....	79
Capítulo VI. Conclusiones.....	88
Referencias.....	91

Las especies reactivas del oxígeno y los radicales libres se producen de manera natural en organismos sanos en concentraciones bajas como parte del metabolismo de las células, sin embargo, cuando sus concentraciones aumentan, estos pueden dañar a una amplia variedad de biomoléculas, tales como los aminoácidos, proteínas y ADN, mediante un proceso conocido como estrés oxidativo<sup>1</sup>. Si los daños causados no se reparan rápidamente, pueden conducir a un daño permanente. Dichos daños han sido asociados con la aparición de varias enfermedades degenerativas tales como el cáncer, trastornos cardiovasculares, Alzheimer y Parkinson<sup>2</sup>, por lo que la reparación de las biomoléculas es crucial para el mantenimiento de la integridad genómica y un estado saludable en los organismos vivos. No obstante, el estudio de la reparación ha sido de mucho menor interés que la actividad antioxidante primaria, neutralizar los radicales, o la secundaria, acomplejar metales e impedir la reacción de Haber-Weiss.

Los mecanismos de reparación son una respuesta inherente de los sistemas biológicos para tratar de reparar y prevenir nuevos daños. Con el paso del tiempo, las células han desarrollado la capacidad de reparar dichos daños enzimáticamente, es decir, producen las enzimas que necesitan para poder corregir los daños que han sufrido. Aunque se sabe que la reparación ocurre vía enzimática, se ha encontrado que las enzimas pueden dejar de realizar óptimamente sus funciones, razón por la cual, esta vía puede no ser suficiente para proteger contra daños permanentes<sup>3-5</sup>.

Afortunadamente los daños ocasionados por estrés oxidativo también pueden ser reparados de manera eficiente por mecanismos no enzimáticos que implican la eliminación de radicales gracias a la acción de los antioxidantes, los cuales, pueden ser endógenos (producidos naturalmente por el organismo) o adquiridos (por ingesta de productos naturales o sintéticos). Se tienen estudiados

casos del uso de piceatanol<sup>6</sup>, ácido úrico<sup>7</sup>, ácido lipoico e hidrolipoico<sup>8</sup> y glutatión<sup>9-10</sup>, entre otros, como sustancias antioxidantes que ayudan a reparar e incluso, prevenir el daño causado por las especies reactivas de oxígeno.

Existen al menos dos principales mecanismos de acción por los cuales los antioxidantes pueden actuar para reparar el daño causado a las biomoléculas. Estos mecanismos hacen referencia a las diferentes capacidades que tienen los antioxidantes de actuar como estabilizadores o apagadores de diversas especies reactivas. Los principales mecanismos químicos implicados son la transferencia de un solo electrón (SET) y la transferencia de hidrógeno (HAT). En algunos casos, también se ha propuesto que el mecanismo SET puede ser acompañado de una transferencia de protones (PT)<sup>7,11</sup>.

Considerando la amplia investigación que se ha realizado en torno a los antioxidantes tipo fenólicos y polifenólicos<sup>6</sup>, así como los tioles alifáticos<sup>8</sup> y a los buenos resultados reportados, se esperaría que las especies tiofenólicas fueran, al menos, igual de buenas como antioxidantes<sup>12</sup>. El azufre es un elemento químico perteneciente a la familia 16 de la tabla periódica, familia a la cual también pertenece el oxígeno, sin embargo, posee una menor electronegatividad por lo cual, se espera que la transferencia de un electrón ocurra más fácilmente. Por la misma razón, el enlace S-H es más débil que el enlace O-H, lo que también facilita la transferencia de un átomo de hidrógeno.

Cada vez que respiramos, 21% de lo que inhalamos es oxígeno. El oxígeno es una molécula esencial que pasa del aire en los pulmones a los glóbulos rojos en la sangre. Los glóbulos rojos transportan el oxígeno a cada célula de nuestro cuerpo. Así, el oxígeno proporciona vitalidad a las células al crear la energía necesaria para que las células funcionen<sup>13</sup>. La oxidación es un proceso sin el cual no podríamos vivir.

El proceso de oxidación crea radicales libres en nuestras células<sup>14</sup>. En grandes proporciones, estas especies pueden causar daño a las células. El consumir alimentos ricos en antioxidantes puede inactivar y reducir los efectos dañinos de dichas especies.

#### **2.1 Estrés oxidativo**

Todos los organismos aerobios son susceptibles al estrés oxidativo ya que durante la respiración, se producen en la mitocondria los radicales superóxido y peróxido como resultado de la reducción de oxígeno<sup>14</sup>.

Bajo ciertas condiciones, la velocidad con la que el organismo genera radicales libres supera la velocidad con la que puede removerlos. Este desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de depurar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante es lo que comúnmente se conoce como estrés oxidativo.

Este desajuste puede surgir como resultado de una exagerada producción de especies reactivas al consumir alcohol o drogas, al fumar o al exponer al organismo a la radiación, luz UV, contaminación del aire, etc. También puede

resultar de la incapacidad del organismo de producir antioxidantes naturalmente, combinado con una baja ingesta de alimentos ricos en antioxidantes.

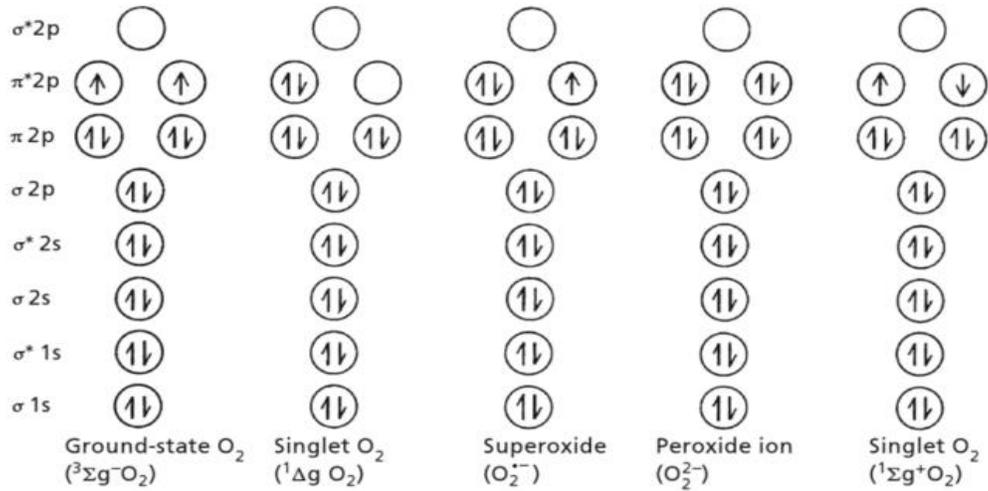
## **2.2 Radicales libres y especies reactivas de oxígeno**

Los electrones ocupan regiones particulares conocidas como orbitales, los cuales son funciones de onda espaciales. Si la estructura de un átomo o molécula presenta cada orbital con un máximo de 2 electrones con espín opuesto (apareados), dicha estructura será más estable. Dentro del organismo, la mayoría de las especies químicas presentan electrones apareados y, por tanto, suelen ser estables. Sin embargo, pueden llegar a presentarse especies químicas poco estables y sumamente reactivas conocidas como radicales libres.

Un radical libre es una especie química (átomo o molécula) con uno o más electrones desapareados en su orbital u orbitales más externos, el cual puede o no tener carga.

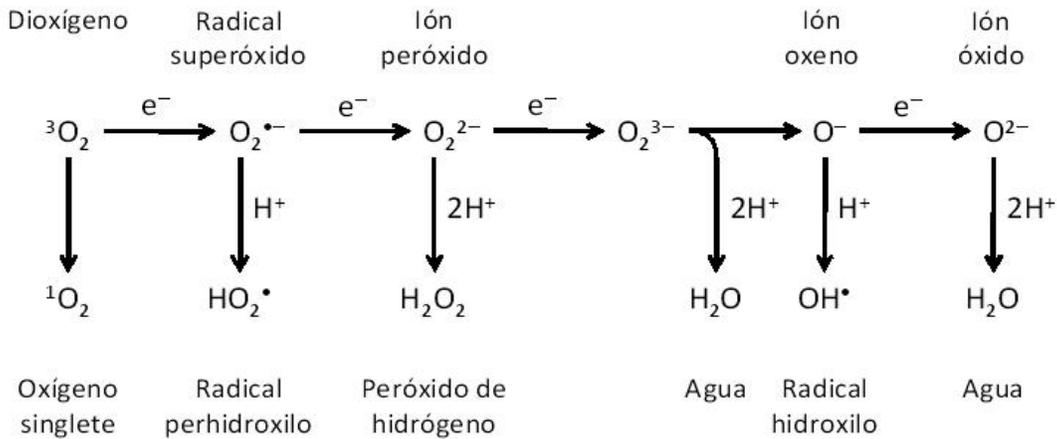
Los electrones no apareados presentes en los radicales libres les confieren propiedades tales como una alta reactividad química que los conducirá a interactuar rápidamente con otras especies químicas, sean o no radicales libres, de tal manera que puedan estabilizarse. Estos radicales libres pueden 1) ceder su electrón desapareado (radical reductor) para estabilizar su orbital de valencia, 2) aceptar un electrón (radical oxidante) para estabilizar al electrón desapareado o 3) unirse a una especie no radicalaria, generando así, una nueva especie radicalaria mucho menos reactiva. A través de estos procesos, los radicales libres generan reacciones en cascada que llevan a la formación de nuevos radicales y sólo hasta que 2 de estos se encuentran y combinan covalentemente sus electrones desapareados, pueden terminar con dichas reacciones.

En los sistemas biológicos, el oxígeno molecular es el radical más abundante. Su capacidad oxidante y la reactividad de las especies químicas generadas de su reducción, están determinadas por sus estructuras electrónicas<sup>15</sup> (Figura 1).



**Figura 1. Orbitales moleculares de oxígeno molecular y sus derivados<sup>15</sup>.**

Las especies reactivas de oxígeno (ROS, Reactive Oxygen Species) son compuestos derivados de la molécula de oxígeno,  $O_2$ , por reducción química<sup>16</sup> (Figura 2). En este grupo se incluyen a los peróxidos de hidrógeno, los superóxidos y el radical hidroxilo, sin embargo, en un sentido más amplio, existen otras especies como los radicales alcohoxilo, los radicales peroxilo, el hipoclorito, etc., que poseen o no electrones desapareados y radicales (Tabla 1).



**Figura 2. Generación de diferentes ROS mediante la reducción de oxígeno molecular<sup>16</sup>.**

**Tabla 1. Especies radicalarias y no radicalarias de oxígeno.**

Radicales		No radicales	
Fórmula	Nombre	Fórmula	Nombre
$O_2^{\cdot-}$	Superóxido	$H_2O_2$	Peróxido de hidrógeno
$HO^{\cdot}$	Radical hidroxilo	$ClO^-$	Hipoclorito
$HO_2^{\cdot}$	Radical hidroperoxilo	$O_3$	Ozono
$ROO^{\cdot}$	Radical peroxilo		
$RO^{\cdot}$	Radical alcoholilo		

Las ROS son producidas de forma natural en organismos sanos como una consecuencia del metabolismo por lo que juegan un rol muy importante en la actividad fisiológica siempre y cuando sean producidos en cantidades moderadamente bajas. Dichas especies también son esenciales para la producción de energía, la señalización celular, ayudan al sistema inmune en su lucha contra organismos patógenos y virus, regulan la estructura y función de las proteínas y controlan el tono muscular<sup>17</sup>.

Cuando sus concentraciones aumentan pueden ejercer efectos tóxicos en el organismo ya que dañan a una amplia variedad de biomoléculas. Si los daños causados no se reparan rápidamente pueden conducir a un daño permanente. En los últimos años se ha incrementado la evidencia que muestra que estas especies pueden ser las causantes de distintos padecimientos y enfermedades degenerativas tales como cáncer, trastornos cardiovasculares, Alzheimer, Parkinson, entre otras. Estas especies también son las responsables del envejecimiento celular.

### **2.3 Antioxidantes**

Un antioxidante es cualquier molécula capaz de retardar, prevenir e incluso reparar el daño causado a otra molécula como consecuencia de la oxidación de estas últimas.

A su vez, minimizan el daño oxidativo de los sistemas biológicos, previniendo la formación de ROS o por la captación de estas antes de que puedan reaccionar con las biomoléculas. Se clasifican en dos categorías diferentes: 1) los antioxidantes primarios son aquellos que captan directamente a las ROS y 2) los antioxidantes secundarios son aquellos que impiden la formación de radicales libres, frenan la reacción en cadena de los radicales libres o son quelantes de metales de transición y actúan debido a variados mecanismos, interrumpiendo la reacción de propagación de los radicales libres o desplazando las ROS<sup>18</sup>. Reducen la velocidad de oxidación de las moléculas, pero sin estabilizar a las ROS. También pueden desactivar metales pesados pro-oxidantes o ceder hidrógeno a los antioxidantes primarios para su regeneración.

Los antioxidantes pueden ser endógenos, es decir, son producidos de manera natural por el organismo o pueden ser exógenos, es decir, son adquiridos por medio de la ingesta de productos naturales o sintéticos que los contengan.

### **2.3.1 Antioxidantes con azufre y especies tiofenólicas**

El azufre es un elemento químico de gran importancia para el organismo ya que permite que muchas de las funciones se desempeñen adecuadamente. Dentro de sus principales funciones en el organismo se encuentran: mantener el aporte necesario de oxígeno al cerebro, la construcción de tejidos en el cuerpo humano ya que es un constituyente esencial de los aminoácidos cisteína y metionina, los cuales son necesarios para la síntesis de las proteínas en los seres vivos, permite el correcto funcionamiento de la insulina, la conversión de carbohidratos en energía, la estructuración adecuada y la actividad biológica de las enzimas, el sistema de transporte de electrones, la conversión de la biotina (vitamina H), la síntesis de intermediarios metabólicos importantes, como el glutatión, desintoxicación, etc.

Se tiene reporte de varias sustancias que contienen azufre<sup>19</sup> y que presentan propiedades antioxidantes como la metionina, cisteína, ácido lipoico y dihidrolipoico<sup>8</sup>, glutatión<sup>9-10</sup>, etc., sin embargo, no existen muchos estudios, tanto

biológicos como teóricos, donde se empleen especies químicas que dentro de su estructura contengan al grupo funcional tiofenol.

La razón más probable por la cual no se ha incursionado en el estudio de especies tiofenólicas como posibles antioxidantes es que el tiofenol más simple está catalogado como una sustancia tóxica. Aun con las propiedades dañinas que le asocian al tiofenol, éste es un componente básico en productos farmacéuticos, pigmentos, monómeros, etc., los cuales, son productos que están en continuo contacto con el ser humano y no han mostrado propiedades tóxicas.

Aunque se han hecho algunos estudios biológicos donde se prueban las propiedades farmacéuticas, antibacterianas y antifúngicas<sup>20-24</sup> de algunas especies químicas que contiene el grupo funcional tiofenol dentro de su estructura, en ninguno de los casos se ha hecho un estudio sobre sus posibles propiedades antioxidantes. Sin embargo, esto permite suponer que, si se han hecho ensayos biológicos que han probado que esta clase de especies aparentemente, no son tóxicas, y que, por el contrario, presentan una gama de propiedades deseables, entonces, deberían ser contempladas para desarrollar estudios mucho más amplios que eluciden todas sus propiedades favorables, incluidas sus propiedades antioxidantes.

## **2.4 Reparación**

Se sabe que los antioxidantes pueden retardar, prevenir e incluso reparar el daño causado por el estrés oxidativo. Existen dos vías principales por las que la reparación puede llevarse a cabo: la vía enzimática y la vía no enzimática.

La vía enzimática incluye a aquellos procesos por los cuales una célula identifica y corrige daños hechos a las moléculas mediante la intervención de enzimas generadas por el mismo organismo. Por otro lado, la vía no enzimática implica procesos de eliminación de radicales mediante la ingesta de productos naturales o sintéticos con alto contenido de antioxidantes.

Se sabe que la reparación ocurre vía enzimática, sin embargo, esta presenta algunos inconvenientes: las enzimas que reparan también pueden ser dañadas por especies reactivas de oxígeno perdiendo su función; durante el envejecimiento y la enfermedad su acción reparadora decrece; y el proceso enzimático de reparación puede tomar horas, mientras que la vida media de los radicales de aminoácidos y proteínas están en el orden de segundos<sup>3-5</sup>. Por lo anterior, la reparación enzimática puede no ser suficiente para proteger contra daños permanentes. Afortunadamente los daños ocasionados por estrés oxidativo también pueden ser reparados de manera eficiente por mecanismos no enzimáticos.

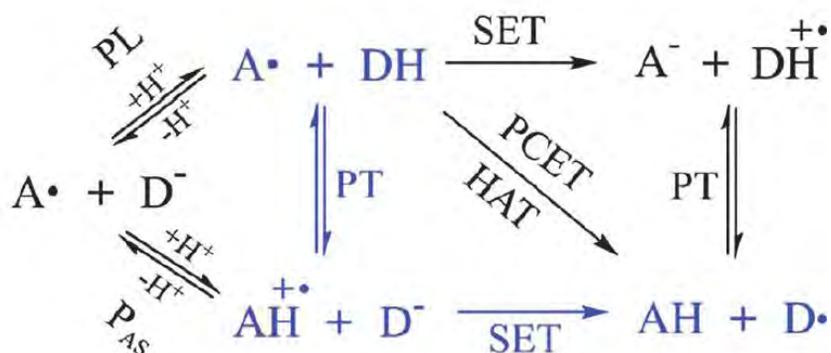
## **2.5 Mecanismos químicos de reparación**

Existen al menos dos principales mecanismos de acción por los cuales los antioxidantes pueden actuar para reparar el daño causado a las biomoléculas. Estos mecanismos hacen referencia a las diferentes capacidades que tienen los antioxidantes de actuar como estabilizadores o apagadores de diversas especies reactivas.

El mecanismo más conocido, aunque no necesariamente el más importante o siempre aplicable es aquel por el cual las especies reactivas son estabilizadas por la transferencia de un electrón por parte del antioxidante. Este mecanismo es conocido como SET. Como consecuencia de esta transferencia, la especie reactiva pierde esta condición por el apareamiento del electrón libre que tenía, mientras que la especie antioxidante, al perder un electrón, se convierte en un radical libre, aunque con una reactividad mucho más baja o nula en comparación a la especie reactiva a la que le cedió su electrón.

Junto al mecanismo SET, muchos antioxidantes pueden estabilizar radicales libres a través de la transferencia directa de un átomo de hidrógeno, es decir, se transfiere un núcleo de hidrógeno (protón) junto con su electrón. En este caso, el radical queda estabilizado también eléctricamente.

No obstante a que SET y HAT son los mecanismos principales, ciertos antioxidantes pueden actuar a través de otros mecanismos que implican la adición directa del radical a su estructura (carotenos). En algunos casos, también se ha propuesto que el mecanismo SET puede ser acompañado de una transferencia de protones<sup>7,11</sup> (Figura 3).



**Figura 3. Mecanismos de reparación<sup>7</sup>.**

El mecanismo PCET (Proton-Coupled Electron Transfer), ocurre cuando un protón y un electrón son transferidos como partículas separadas entre diferentes conjuntos de orbitales. A este mecanismo se le asocia una redistribución significativa de carga<sup>25-26</sup>, además, las contribuciones a la densidad electrónica de los orbitales HOMO y SOMO provienen esencialmente de los orbitales atómicos involucrados en SET, más que de los orbitales involucrados en PT.

Por otro lado, si el protón y el electrón son transferidos en diferentes pasos, el mecanismo de reacción es secuencial. El mecanismo SPLET (Sequential Proton-Loss Electron Transfer), es por el cual, en un primer paso se pierde un protón (PL, Proton Loss) de la especie  $DH$ , generando el anión  $D^-$ , el cual es mejor electrodonador que  $DH$ . Posteriormente, en un segundo paso, ocurre la transferencia de un electrón, produciendo el radical  $D^\bullet$  y el anión  $A^-$ . Existe una variante de este mecanismo conocido como  $SP_{AS}ET$ , el cual ocurre si la afinidad electrónica del radical  $A^\bullet$  es pequeña ya que tiene la capacidad de capturar un protón del solvente ( $P_{AS}$ , Protonation Assisted by Solvent) antes de que la

transferencia del electrón ocurra y forme el radical catiónico  $AH^+$ , el cual, es un mejor electroceptor que  $A^{\cdot}$ .

Otra posibilidad para la transferencia secuencial de hidrógeno es que tanto PT como SET ocurran directamente entre los reactantes. Si la transferencia del electrón entre  $A^{\cdot}$  y  $DH$  ocurre antes que PT, el mecanismo es conocido como EPST (Electron-Proton Sequential Transfer). Por el contrario, si SET entre  $A^{\cdot}$  y  $DH$  ocurre después de PT, el mecanismo es conocido como PEST (Proton-Electron Sequential Transfer). En estos mecanismos la densidad electrónica de los orbitales HOMO y SOMO permanece casi invariante en la transferencia del protón.

## 2.6 Química Computacional

Históricamente, la Química Computacional surge como una herramienta de la Química Teórica (Química Cuántica). Desde los años treinta, se planteaba la posibilidad del uso de computadoras para resolver problemas químicos y físicos que, dada su complejidad matemática, resultaban imposibles de resolver. Durante las décadas de los 40's hasta los 60's, se hicieron intentos para implementar la computadora como un apoyo para la resolución de problemas teóricos, pero no fue hasta los años 70's cuando la Química Computacional se asentó como una nueva rama de la Química gracias al gran avance que tuvo la computación y a la implementación de softwares y eficientes programas computacionales.

Esta disciplina fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas del mundo, interesadas en la química medicinal, y por el vertiginoso desarrollo del cómputo. De éste modo, una revolución similar a la industrial del siglo XIX, la revolución computacional iniciaba su impacto en la química al cambiar la idea fundamental de que para obtener conocimiento en esta disciplina científica había que realizar experimentos.

La Química Computacional se dedica a la obtención de información estructural, así como a la predicción de propiedades químicas y físicas de sistemas químicos por medio de cálculos matemáticos basados en leyes fundamentales de la física que implica el uso de computadoras. Ésta rama de la

química incluye desde la utilización del cómputo para controlar un espectrómetro de resonancia magnética nuclear o un espectrofotómetro de infrarrojo, hasta el manejo de bancos de información, pasando desde luego por las aplicaciones que impactan la descripción de la estructura de moléculas.

Es importante hacer distinción entre la Química Teórica y la Química Computacional ya que, aunque no son excluyentes una de la otra, cada una se enfoca en diferentes aspectos de la química: la Química Teórica se encarga del planteamiento matemático de los sistemas químicos mientras que la Química Computacional hace la implementación del cómputo con el fin de resolver dichos sistemas químicos. Hoy en día, la predicción computacional de propiedades químicas rivaliza con determinaciones experimentales<sup>27</sup> dada su capacidad de proporcionar resultados confiables, así como de elucidar fenómenos que experimentalmente no son visibles o difíciles de comprender, además de predecir resultados que ayudan a ahorrar tiempo en el laboratorio, dan soporte a los resultados experimentales, etc.

## **2.7 Química Cuántica**

A finales del siglo XVII, Isaac Newton descubrió la mecánica Clásica, las leyes del movimiento de los objetos macroscópicos. A principios del siglo XX, los físicos encontraron que la mecánica clásica no describe correctamente el comportamiento de partículas tan pequeñas como los electrones y los núcleos de los átomos o moléculas. El comportamiento de estas partículas está regido por un conjunto de leyes denominado Mecánica Cuántica.

La aplicación de la mecánica cuántica a los problemas de la química constituye la Química Cuántica. La influencia de esta rama de la química se manifiesta en todas sus demás ramas<sup>28</sup> ya que ayuda a desarrollar los modelos que permiten calcular propiedades termodinámicas, determinar longitudes y ángulos de enlace, momentos dipolares, estimar constantes de velocidad, comprender las fuerzas intermoleculares, etc.

En principio, desde la formulación de la mecánica cuántica, se conoce formalmente la manera de obtener de forma exacta la información estructural que se requiera de un sistema molecular; pero, como en 1929 Dirac dijo: *“aunque formalmente conozcamos la teoría, las matemáticas necesarias para desarrollarla aún no están disponibles, y es preciso recurrir a diversas aproximaciones”*. Durante mucho tiempo, la mecánica cuántica tuvo muy poco valor práctico debido a sus enormes dificultades de cálculo, sin embargo, con el desarrollo del cómputo, ha sido posible que los cálculos mecano-cuánticos den resultados precisos en predicciones para muchos sistemas de verdadero interés químico<sup>29</sup>.

## 2.8 Función de onda, $\Psi$

En mecánica cuántica, el estado de un sistema está definido por una función matemática,  $\Psi$ , llamada función de onda.  $\Psi$  es una función de las coordenadas espaciales de las partículas del sistema y, puesto que el estado puede cambiar con el tiempo, es también función del tiempo. La función de onda suministra toda la información del sistema. Para una partícula en un sistema unidimensional tenemos que  $\Psi$  está definida como:

$$\Psi = \Psi(x, t) \quad (2.1)$$

Dado que la función de onda cambia con el tiempo, es necesario contar con una ecuación que nos permita predecir el estado futuro de un sistema mecano-cuántico. Para una partícula en un sistema unidimensional esta ecuación se postula como:

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} + V(x, t)\Psi(x, t) \quad (2.2)$$

donde  $\hbar$  está definida como:

$$\hbar \equiv \frac{h}{2\pi} \quad (2.3)$$

El concepto de función de onda y la ecuación que gobierna cómo cambia dicha función con respecto al tiempo fueron presentados por el físico austriaco

Erwin Schrödinger en 1926. En dicha ecuación (2.2), conocida como la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo,  $i = \sqrt{-1}$ ,  $m$  es la masa de partícula y  $V(x, t)$  es la función de energía potencial del sistema<sup>29</sup>.

Considerando que para muchas aplicaciones no es necesario recurrir a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, como en el caso de estados estacionarios, se formuló una variante de esta ecuación que es independiente del tiempo. Para una partícula de masa  $m$  moviéndose en una dimensión tenemos:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\Psi(x)}{dx^2} + V(x)\Psi(x) = E\Psi(x) \quad (2.4)$$

donde  $E$  es la energía total del sistema.

## 2.9 Método Hartree-Fock de campo autoconsistente

Buscar y describir soluciones aproximadas a la ecuación de Schrödinger electrónica ha sido una de las mayores preocupaciones de la mecánica cuántica. A excepción de sistemas sumamente sencillos como el átomo de hidrógeno y el ión molecular de hidrógeno,  $H_2^+$ , la mecánica cuántica se enfrenta a muchos problemas cuando el sistema tratado es multi-electrónico. La aproximación más simple para tratar estos sistemas es el método Hartree-Fock. Este método constituye el primer paso para hacer aproximaciones mucho más precisas<sup>30</sup>.

El método Hartree-Fock consiste en reemplazar el problema  $N$ -electrónico por  $N$  problemas monoeléctricos en los que la repulsión electrón-electrón es tratada de modo promediado. Para ello se considera que cada electrón se mueve bajo la acción de los núcleos y del potencial promedio de los otros  $N-1$  electrones. La ecuación de Schrödinger del sistema es:

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) = E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \quad (2.5)$$

donde cada  $r_i$  representa las coordenadas del  $i$ -ésimo electrón. La función de onda se representa como un determinante de Slater compuesto por los espín-orbitales de cada electrón. El operador Hamiltoniano es:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha}^M \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \right] + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{r_{ij}} + \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta>\alpha}^M \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{R_{\alpha\beta}} \quad (2.6)$$

donde N es el número de electrones y M el número de núcleos.

La última sumatoria de la ecuación (2.6) corresponde a la repulsión internuclear y se considera constante dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual, consiste en fijar la posición de los núcleos de los átomos mientras se resuelve la ecuación correspondiente al movimiento de los electrones en el campo de los núcleos, obteniéndose así la energía total de los electrones, incluyendo la repulsión entre los núcleos fijos. El Hamiltoniano electrónico es:

$$\hat{H}^{el} = \sum_{i=1}^N \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha}^M \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \right] + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (2.7)$$

Para sistemas de capa cerrada, todos los orbitales ocupados contienen dos electrones por lo que las sumatorias tienen un límite superior igual a  $N/2$ , que es el número de orbitales espaciales  $\phi$  ocupados. Los orbitales que minimizan la energía se obtienen mediante el principio variacional y están sujetos a las condiciones de normalización y ortonormalidad, por lo tanto, la energía puede expresarse como:

$$E = 2 \sum_{i=1}^{N/2} H_i^0 + \sum_{i=1}^{N/2-1} \sum_{j=i+1}^{N/2} (2J_{ij} - K_{ij}) \quad (2.8)$$

donde  $H_i^0$  corresponde a un nuevo Hamiltoniano monoeléctrico,  $J_{ij}$  es la integral de Coulomb y  $K_{ij}$  es la integral de intercambio, respectivamente, y están definidos como:

$$H_i^0 = \int \phi_i^*(1) \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} \right] \phi_i(1) dr_1 \quad (2.9)$$

$$J_{ij} = \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(1)\phi_j(2) dr_1 dr_2 \quad (2.10)$$

$$K_{ij} = \int \phi_i^*(1)\phi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \phi_i(2)\phi_j(1) dr_1 dr_2 \quad (2.11)$$

Las condiciones para optimizar la función de onda según el principio variacional fueron deducidas por J. C. Slater<sup>31</sup>, V. Fock<sup>32</sup> y D. R. Hartree<sup>33</sup>, independientemente. Se obtienen  $N$  ecuaciones integrodiferenciales acopladas de la forma:

$$\hat{H}_i^{ef} \phi_i(1) = E_i \phi_i(1) \quad (2.12)$$

donde  $\hat{H}_i^{ef}$  es conocido como el operador de Fock,  $\hat{F}$ , y se expresa como:

$$\hat{H}_i^{ef} \equiv \hat{F} = \hat{H}_i^0(1) + \sum_{j=1}^{N/2} [\hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)] \quad (2.13)$$

En el caso de átomos, las ecuaciones (2.12) se pueden resolver numéricamente dentro del modelo de campo central, el cual, permite la descomposición de los orbitales como un producto de una función angular (armónicos esféricos) y una función radial, la cual, puede resolverse numéricamente.

Para poder resolver las ecuaciones de Hartree-Fock de manera analítica, Clemens C. J. Roothaan<sup>34</sup> planteó un procedimiento que permite expresar a los orbitales moleculares como una combinación lineal de un conjunto de funciones base conocidas,  $\varphi$ :

$$\phi_i = \sum_{v=1}^k c_{vi} \varphi_v \quad (2.14)$$

de esta manera, las ecuaciones integrodiferenciales se convierten en un conjunto de ecuaciones algebraicas:

$$\hat{F}(1) \sum_{v=1}^k c_{vi} \varphi_v = \varepsilon_i \sum_{v=1}^k c_{vi} \varphi_v \quad (2.15)$$

que pueden ser escritas matricialmente como:

$$FC = SCE \quad (2.16)$$

donde  $F$  es la matriz de Fock y está definida como:

$$F_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu}^*(1) \hat{F}(1) \varphi_{\nu}(1) dr_1 \quad (2.17)$$

$S$  es la matriz de traslape y está definida como:

$$S_{\mu\nu} = \int \varphi_{\mu}^*(1) \varphi_{\nu}(1) dr_1 \quad (2.18)$$

$C$  es la matriz de los coeficientes de expansión, en la cual, cada columna corresponde a un orbital molecular y cada fila corresponde a cada uno de los coeficientes de una misma función base en los diferentes orbitales moleculares y  $E$  es la matriz de energías orbitales,  $\varepsilon_i$ .

Si el conjunto de funciones fuera completo, la expansión sería, en principio, exacta, pero en la práctica el conjunto a emplear es siempre incompleto, lo cual, provoca que la selección de la base condicione la calidad de los resultados obtenidos. Por lo general, una base más amplia da mejores resultados, pero la selección de la base adecuada es particular para cada caso.

Para resolver la ecuación (2.16) es necesario un proceso iterativo ya que  $\hat{F}$  también depende de los coeficientes. Por lo anterior, se parte de unos coeficientes de prueba con los que se construye una primera matriz de densidad,  $P$ , cuyos elementos son:

$$P = 2 \sum_i^{N/2} c_{\mu i} c_{\nu i}^* \quad (2.19)$$

Utilizando esta matriz y las integrales mono y bielectrónicas, se calcula la matriz de Fock, la cual se diagonaliza para obtener  $C$ . Con esta última, se calcula una nueva matriz de densidad, se determina si el proceso ha convergido o no y, de ser necesario, se repite hasta la autoconsistencia de los coeficientes de la matriz de densidad o de la matriz de energía. Este es el llamado método de campo autoconsistente (SCF, Self Consistent Field)<sup>35</sup>.

## **2.10 Teoría de los Funcionales de la Densidad, DFT**

Durante la década de 1920, con el desarrollo de la mecánica cuántica, comenzaron a surgir nuevas ideas y modelos alternativos a la función de onda que consideraban el uso de la densidad electrónica para conocer la información de los sistemas químicos. Particularmente, los modelos de L. Thomas, E. Fermi y P. Dirac plantearon los principios de lo que llegaría a conocerse algunos años después como la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT, Density Functional Theory).

Esta teoría permite reemplazar la función de onda de un sistema, que depende de las  $3N$  coordenadas de las  $N$  partículas, por la densidad electrónica,  $\rho(r)$ , que es una función de tres coordenadas solamente. A pesar de tener un planteamiento antiguo, fue hasta 1964 que esta teoría se pudo fundamentar gracias a la implementación del teorema de Hohenberg-Kohn<sup>36</sup> y de las ecuaciones de Kohn-Sham<sup>37</sup>.

### **2.10.1 Teorema de Hohenberg y Kohn**

En 1964, P. Hohenberg y W. Kohn plantearon dos teoremas que demostraron la existencia de un funcional único de la densidad que determina la energía del estado basal de un sistema. Los teoremas dicen que:

1. Dos sistemas de  $N$  electrones descritos por operadores Hamiltonianos cuyos respectivos potenciales externos difieren a lo más en una constante, no pueden tener estados fundamentales con la misma densidad electrónica, lo que

implica, que no puede haber dos sistemas diferentes con la misma densidad electrónica en su estado fundamental.

2. Se establece que el mínimo del funcional  $E[\rho(r)]$  se obtiene cuando  $\rho$  es la densidad del estado fundamental asociada al potencial externo  $v'(r)$ :

$$E[\rho(r)] \leq \int \rho(r)v'(r)dr + F[\rho(r)] \quad (2.20)$$

Con base en lo anterior, probaron que la energía de un sistema de  $N$  electrones es un funcional de su densidad electrónica:

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r)v(r)dr + F[\rho(r)] \quad (2.21)$$

donde el funcional  $F[\rho(r)]$  está definido como:

$$F[\rho(r)] = T[\rho(r)] + V_{ee}[\rho(r)] \quad (2.22)$$

y es independiente del potencial externo y desconocido.

En la ecuación (2.22),  $T[\rho(r)]$  es el funcional de la energía cinética y  $V_{ee}[\rho(r)]$  es el funcional de la energía de interacción electrón-electrón y está definido como:

$$V_{ee}[\rho(r)] = J[\rho(r)] + (\text{término no - clásico}) \quad (2.23)$$

donde  $J[\rho_0]$  es el funcional de la interacción coulombica clásica y está definido como:

$$J[\rho(r)] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r - r'|} drdr' \quad (2.24)$$

Y el *término no - clásico* es desconocido.

## 2.10.2 Método de Kohn y Sham

Un año después, en 1965, W. Kohn y L. J. Sham, desarrollaron la metodología de Kohn y Sham, en la cual, la densidad electrónica se expresa en términos de los orbitales de Kohn-Sham:

$$\rho(r) = \sum_i^N \sum_s |\phi_i(r, s)|^2 \quad (2.25)$$

y la energía cinética se aproxima por la de un sistema de partículas no interactuantes:

$$T_s[\rho(r)] = \sum_i^N \left\langle \phi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \phi_i \right\rangle \quad (2.26)$$

Entonces, el funcional de la densidad aproximado se puede escribir como:

$$F[\rho(r)] = T_s[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (2.27)$$

donde  $E_{XC}$  es el funcional de la energía de intercambio y correlación.

Finalmente, considerando lo anterior, la energía total del sistema en función de la densidad puede escribirse como:

$$E[\rho(r)] = \int \rho(r) v(r) dr + T_s[\rho(r)] + J[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)] \quad (2.28)$$

donde el término  $E_{XC}[\rho(r)]$  contiene a la energía de intercambio que resulta de la antisimetría de la función de onda y a la correlación dinámica entre los movimientos individuales de los electrones.

En la práctica,  $E_{XC}[\rho(r)]$  se aproxima por medio de una integral que involucra las densidades de espín y sus gradientes:

$$E_{XC}[\rho(r)] = \int \rho(r) \epsilon_{XC}(\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r), \nabla \rho_\alpha(r), \nabla \rho_\beta(r)) dr \quad (2.29)$$

El funcional de intercambio y correlación,  $E_{XC}[\rho(r)]$ , se puede separar en dos partes: una que contiene el intercambio de electrones con el mismo espín,  $E_X[\rho(r)]$ , y otra que contiene la correlación entre electrones de espín opuesto,  $E_C[\rho(r)]$ :

$$E_{XC}[\rho(r)] = E_X[\rho(r)] + E_C[\rho(r)] \quad (2.30)$$

### 2.10.3 Funciones de base

Los orbitales moleculares de un sistema químico se expresan como una combinación lineal de un conjunto predefinido de funciones moleculares mono-electrónicas llamadas funciones de base, las cuales, generalmente están centradas sobre un núcleo atómico. Un orbital molecular está definido como:

$$\phi_i = \sum_{\mu=1}^N C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (2.31)$$

donde  $\chi_{\mu}$  representa a las funciones de base  $\chi_1, \dots, \chi_{\mu}, \dots, \chi_N$ , las cuales están normalizadas.

Los dos tipos de base más utilizados, también llamados orbitales atómicos (OA), aun cuando en general no son soluciones a la ecuación de Schrödinger para un átomo, son los orbitales de tipo Slater (STO, Slater Type Orbitals) y los de tipo gaussiano (GTO, Gaussian Type Orbitals). Estas funciones de base tienen la forma:

$$\phi(r) = cr^{n-1}e^{-\zeta r} \quad (2.32)$$

para las tipo Slater, donde  $\zeta$  es el exponente de Slater y

$$g(r) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (2.33)$$

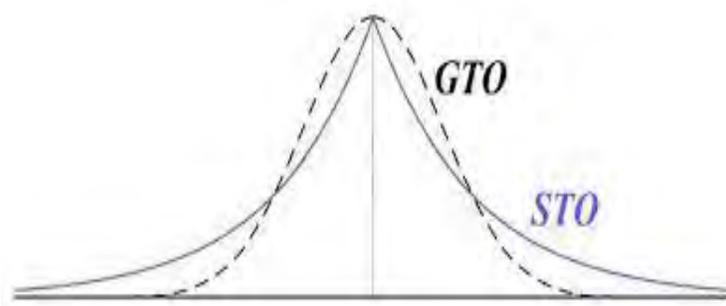
para las tipo gaussianas. En ambas ecuaciones,  $\zeta$  y  $\alpha$  son constantes que determinan el tamaño de la función y  $c$  es una constante de normalización.

La diferencia principal entre estos dos tipos de funciones radica en la parte exponencial,  $e^{-\zeta r}$  y  $e^{-\alpha r^2}$ , ya que afecta el comportamiento cuando  $r \rightarrow 0$  y a valores de  $r$  grandes. Cuando  $r \rightarrow 0$ , la función de Slater tiene una pendiente finita y la función gaussiana tiene una pendiente igual a cero. Además, a valores grandes de  $r$ , la función gaussiana decae mucho más rápido que la función de Slater (Figura 4).

Para el desarrollo de cálculos que emplean la función de onda, las funciones tipo Slater serían más adecuadas para usarse que las funciones tipo gaussianas ya que describen mejor las propiedades de los orbitales moleculares y se necesitan menos de éstas para alcanzar el mismo nivel de aproximación, sin embargo, en la práctica se emplean mayoritariamente las funciones tipo gaussianas. Esto se debe a que la evaluación de la integral general de cuatro centros:

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \int \phi_\mu^A(r_1) \phi_\nu^B(r_2) r_{12}^{-1} \phi_\lambda^C(r_2) \phi_\sigma^D(r_2) dr_1 dr_2 \quad (2.34)$$

utilizando funciones de Slater es muy complicada e ineficiente en términos de tiempo de cómputo. En la ecuación (2.34),  $\phi_\mu^A(r_1)$  es la función de base centrada en el núcleo A, es decir, en  $R_A$  y así sucesivamente para los centros  $R_B$ ,  $R_C$  y  $R_D$ .



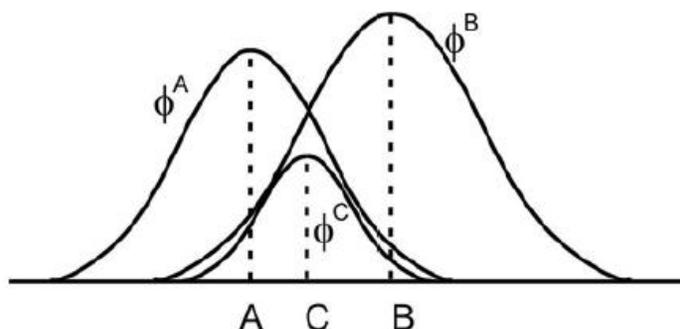
**Figura 4. Diferencias entre una función tipo Slater y una función gaussiana.**

Por otro lado, las funciones gaussianas permiten un manejo más simple del problema. La razón principal es que el producto de dos funciones 1s, centradas en

diferentes puntos, es otra función gaussiana localizada en un tercer punto (Figura 5).

Como resultado, el problema de la integral de cuatro centros empleando funciones tipo gaussianas, se transforma en una integral de dos centros:

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = K_{AB} K_{CD} \int \phi_{1s}^{GF}(p, r_1 - R_p) r_1^{-1} \phi_{1s}^{GF}(q, r_2 - R_Q) dr_1 dr_2 \quad (2.35)$$



**Figura 5. El producto de dos funciones gaussianas es una tercera gaussiana.**

Así, las integrales bielectrónicas se calculan en forma rápida y eficiente mediante funciones gaussianas, aunque éstas no son las óptimas desde el punto de vista de la representación física. Para obtener mejores funciones de base se utilizan combinaciones lineales de funciones gaussianas preestablecidas, conocidas como funciones primitivas,  $\phi_p^{GF}$ . Esta combinación lineal permite obtener funciones denominadas gaussianas contraídas:

$$\phi_\mu^{GF}(r - R_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GF}(\alpha_{p\mu} r - R_A) \quad (2.36)$$

donde  $L$  es el tamaño de la contracción, es decir, el número de funciones gaussianas primitivas que se incorporan en la función gaussiana contraída y cuyo valor varía, por lo general, entre 1 y 10, y  $d_{p\mu}$  son coeficientes de la contracción.

Con la selección apropiada de los parámetros de contracción, es posible tener funciones de base que constituyen buenas aproximaciones a funciones

atómicas de Hartree–Fock o del tipo Slater, manteniendo las ventajas de poder evaluar las integrales con funciones gaussianas. La solución al problema se tiene al obtener orbitales tipo Slater mediante la combinación lineal de un conjunto creciente de funciones gaussianas primitivas, ( $L = 1, 2, 3, 4, \dots$ ). A este procedimiento se le denomina STO – NG, así:

$$\phi_{1s}^{CGF}(\zeta = 1.0, STO - 1G) = \phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{11}) \quad (2.37)$$

$$\phi_{1s}^{CGF}(\zeta = 1.0, STO - 2G) = d_{12}\phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{12}) + d_{22}\phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{22}) \quad (2.38)$$

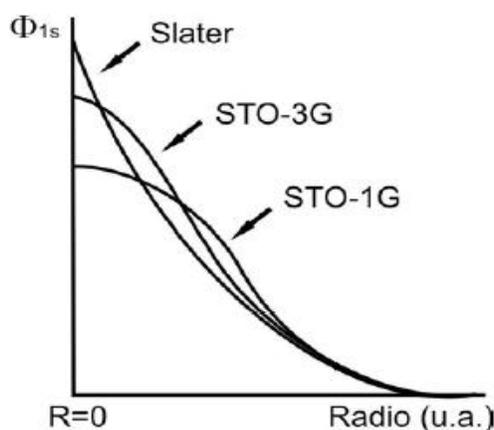
$$\phi_{1s}^{CGF}(\zeta = 1.0, STO - 3G) = d_{13}\phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{13}) + d_{23}\phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{23}) + d_{33}\phi_{1s}^{CGF}(\alpha_{33}) \quad (2.39)$$

donde  $\phi_{1s}^{CGF}(\zeta = 1.0, STO - NG)$  son las funciones de base que se aproximan mejor a la función de Slater con  $\zeta = 1.0$ , siendo necesario calcular los coeficientes  $d_{p\mu}$  y los exponentes  $\alpha_{p\mu}$  que proporcionen el mejor ajuste (Figura 6).

Con base en lo anterior, el factor más importante que se debe considerar en la elección de un conjunto de base es el número de funciones y la precisión deseada. La base más pequeña disponible se denomina base mínima. Los conjuntos de base mínima contienen el menor número de funciones necesarias para representar todos los electrones de un átomo y mantener la simetría esférica. El STO-3G es un conjunto de base mínima que usa tres funciones Gaussianas primitivas para representar cada orbital atómico de tipo Slater.

Los conjuntos de valencia dividida como el 3-21G y el 6-31G, tienen dos o más funciones de base por cada orbital de valencia. Estas funciones de base fueron desarrolladas por Pople y se describen de la manera k-nlmG y pertenecen al tipo de valencia dividida. El número k antes del guion indica el número de funciones gaussianas primitivas que se usan para representar a los orbitales internos y los números nlm representan tanto el número de funciones en que se dividen los orbitales de valencia como la cantidad de funciones gaussianas que son empleadas para su representación. La base 3-21G es una de valencia

dividida, donde los electrones internos se representan como el producto de la contracción de tres gaussianas primitivas, seguidas de dos funciones de base de tamaños diferentes, para representar cada orbital de valencia. La primera parte de los orbitales de valencia es el producto de la contracción de dos gaussianas primitivas, mientras que la segunda se representa mediante la contracción de una<sup>38</sup>.



**Figura 6. Aproximación a los orbitales de Slater mediante la combinación lineal de funciones gaussianas.**

Dunning y sus colaboradores desarrollaron las bases cc-pVTZ, cc-pVQZ y cc-pV5Z, diseñadas para el uso de métodos de cálculo que incluyen la correlación electrónica<sup>39-40</sup>. Una base doble  $\zeta$  (DZ) se obtiene reemplazando cada STO de base mínima por dos STO que difieren en sus exponentes orbitales zeta. Así, se emplean dos funciones tipo  $s$  para el hidrógeno ( $1s$  y  $1s'$ ), cuatro funciones tipo  $s$  ( $1s$ ,  $1s'$ ,  $2s$  y  $2s'$ ) y dos funciones tipo  $p$  ( $2p$  y  $2p'$ ) para los elementos de la segunda fila, en tanto que para los elementos de la tercera fila se utilizan seis funciones tipo  $s$  y cuatro funciones tipo  $p$ . El conjunto de base triple  $\zeta$  (TZ) contiene tres veces más funciones de base que la base mínima y, en ésta, se utilizan seis funciones tipo  $s$  y tres funciones tipo  $p$  para los elementos de la segunda fila. Los términos cuádruple  $\zeta$  (QZ) y quintuple  $\zeta$  (5Z) tienen la misma estructura. El término cc significa que los conjuntos de bases son construidos de

tal forma que las funciones con energía de correlación similar son incluidas en el mismo estado, independientemente del tipo de función que se trate.

Como las funciones de base están restringidas a estar centradas en los núcleos, esto limita su flexibilidad para describir las distribuciones electrónicas internucleares. Los conjuntos de bases polarizadas eliminan esta limitación, pues para cada átomo se añaden funciones con momentos angulares mayores que el requerido por el estado basal. Por ejemplo, los conjuntos de bases polarizadas adicionan funciones tipo *d* a las bases de los átomos de la segunda fila de la tabla periódica, de tipo *f* a los metales de transición y de tipo *p* a los átomos de hidrógeno. Así la base 6-31G(d), también denominada 6-31G\*, es una base doble  $\zeta$  de valencia desdoblada con polarización *d* para describir átomos pesados.

La incorporación de funciones difusas permite a los orbitales decaer más lentamente. Son importantes porque al describir mejor la parte final de la función de onda también describen mejor a los electrones que se encuentran distantes del núcleo. Por ejemplo, estas funciones son básicas para representar apropiadamente aniones, moléculas con pares electrónicos no compartidos, estados excitados, moléculas con elevada carga negativa, sistemas con potenciales de ionización bajos, etc. La base 6-311++G(2d,2p) es una base triple  $\zeta$  de valencia dividida con funciones difusas en átomos pesados y ligeros y un alto momento angular: dos orbitales *d* para describir a los átomos pesados y dos orbitales *p* para los hidrógenos. Este tipo de base es útil para describir interacciones entre electrones cuando se emplean métodos correlacionados.

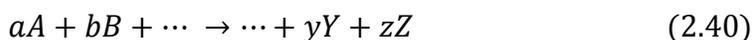
## 2.11 Cinética Química

La cinética química se encarga del estudio de la velocidad a la que se producen las reacciones, es decir, el modo en el que la concentración de alguna de las especies varía en función del tiempo.

El modo exacto en el que las velocidades de reacción cambian en función del tiempo y cómo estas velocidades varían según las concentraciones de

reactivos, dependen del mecanismo de reacción, por lo que los estudios cinéticos pueden ser empleados para probar mecanismos de reacción.

Las ecuaciones de velocidad muestran cómo varía la concentración de una especie con respecto al tiempo como una función matemática de una constante de velocidad o constante cinética,  $k$ , y de las concentraciones de cada especie que interviene en la reacción. Por tanto, para la reacción química hipotética:



y asumiendo que el volumen no cambia a lo largo del tiempo de reacción, una definición general de la velocidad puede ser dada como:

$$v = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \dots = \dots = \frac{1}{y} \frac{d[Y]}{dt} = \frac{1}{z} \frac{d[Z]}{dt} \quad (2.41)$$

En muchos casos, la velocidad puede escribirse también como:

$$velocidad = k[A]^\alpha[B]^\beta \quad (2.42)$$

donde  $k$ ,  $\alpha$  y  $\beta$  son independientes de la concentración y del tiempo. Los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$ , que no necesariamente son números enteros, son los órdenes parciales de reacción con respecto a las especies  $A$  y  $B$ , respectivamente. La constante de velocidad,  $k$ , es única para cada reacción química.

Muchas expresiones que relacionan las constantes de velocidad y la temperatura han sido propuestas. En 1884, J. H. van't Hoff<sup>41</sup> encontró empíricamente que para un amplio número de reacciones se cumplía que:

$$k = Ae^{-\frac{B}{T}} \quad (2.43)$$

donde  $A$  y  $B$  son constantes.

Cinco años después, en 1889, S. Arrhenius<sup>42</sup> dio una mejor justificación e interpretación para la ecuación de van't Hoff:

$$k = Ae^{-\frac{E_a}{RT}} \quad (2.44)$$

donde  $R$  es la constante de los gases,  $A$  es el factor pre-exponencial y  $E_a$  es la energía de activación. La ecuación (2.44) es conocida como la ecuación de Arrhenius y tiene un amplio intervalo de aplicación.

## 2.12 Teoría del Estado de Transición

Una de las formas que existen para calcular teóricamente la constante de velocidad de una reacción es resolver la ecuación de Schrödinger electrónica independiente del tiempo para un gran número de configuraciones nucleares y así generar la superficie de energía potencial completa de la reacción. En el caso de que no haya especies ligeras, se utiliza esta superficie para realizar cálculos de trayectorias clásicas para un conjunto amplio de estados iniciales de los reactivos y promediar de forma adecuada los resultados para obtener  $k$ . Si existen especies ligeras, es necesario incluir correcciones para tener en cuenta el efecto túnel.

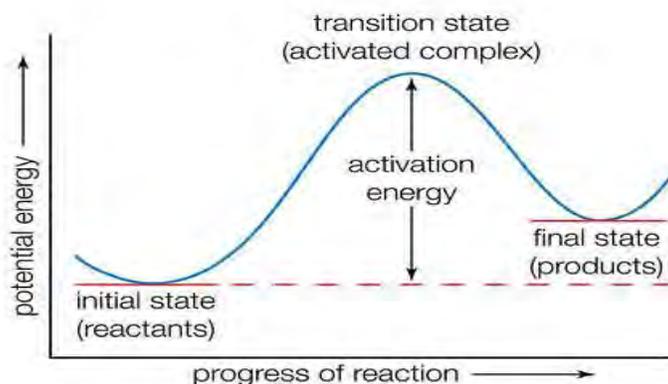
Las enormes dificultades que se encuentran en este procedimiento marcaron la pauta para desarrollar una teoría aproximada más simple para calcular las constantes de velocidad. Dicha teoría es conocida como la Teoría del Estado de Transición (TST, Transition State Theory) o también se denomina Teoría del Complejo Activado. Esta teoría fue desarrollada en principio por H. Pelzer y E. Wigner<sup>43</sup> en 1932 pero fue hasta 1935 que esta teoría fue introducida y aplicada casi simultáneamente por H. Eyring<sup>44</sup> y por M. G. Evans y M. Polanyi<sup>45</sup>, y es a quienes se les da el crédito por dicha teoría.

La TST supone la existencia de un estado de transición, el cual, separa reactivos de productos. Además, elimina la necesidad de los cálculos de trayectoria y sólo requiere el conocimiento de la superficie de energía potencial en la región de los reactivos y en la región del estado de transición (Figura 7).

Varias suposiciones fueron derivadas a partir de la expresión de velocidad de la Teoría del Estado de Transición:

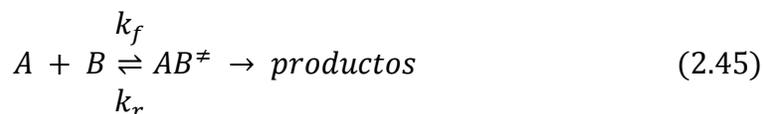
1. La separación de los movimientos electrónico y nuclear son equivalentes a la aproximación de Born–Oppenheimer.

2. Se asume que las moléculas de reactivos son distribuidas entre sus estados, en concordancia con la distribución de Maxwell-Boltzmann.
3. Los sistemas moleculares que han cruzado el estado de transición en la dirección hacia productos no pueden regresar a formar los reactivos nuevamente.
4. En el estado de transición, el movimiento a lo largo de la coordenada de reacción puede ser separado de los otros movimientos y tratado clásicamente como una translación.
5. Incluso en la ausencia de un equilibrio entre reactivos y productos, los estados de transición que llegan a ser productos son distribuidos a lo largo de sus estados de acuerdo con las leyes de Maxwell–Boltzmann.



**Figura 7. Representación gráfica de la TST. Diagrama de energía potencial como función del avance de reacción.**

En síntesis, esta teoría asume que tanto  $A$  como  $B$  colisionan y empiezan a reaccionar formando una especie llamada complejo activado, el cual, corresponde al aducto  $A - B$  en el punto de mayor energía en la coordenada de reacción de reactivos a productos. Este complejo activado es el llamado estado de transición y puede regresar y formar los reactivos nuevamente, o bien, seguir y formar los productos. Así, la reacción puede representarse como:



donde  $AB^\ddagger$  es el estado de transición. Asumiendo que este complejo activado está en equilibrio con los reactivos, se puede definir la constante de equilibrio  $K^\ddagger$ :

$$K^\ddagger = \frac{k_f}{k_r} = \frac{[AB^\ddagger]}{[A][B]} \quad (2.46)$$

$K^\ddagger$  está relacionada con el cambio en la energía libre estándar que va de reactivos al estado de transición,  $\Delta G^{\circ\ddagger}$ , por la relación termodinámica:

$$K^\ddagger = e^{-\Delta G^{\circ\ddagger}/RT} = \left( e^{-\Delta H^{\circ\ddagger}/RT} \right) \left( e^{\Delta S^{\circ\ddagger}/R} \right) \quad (2.47)$$

donde  $\Delta H^{\circ\ddagger}$  y  $\Delta S^{\circ\ddagger}$  son los cambios en la entalpía y la entropía estándar, respectivamente.

La velocidad de la reacción se determina por la velocidad con la cual  $AB^\ddagger$  forma los productos:

$$velocidad = v[AB^\ddagger] \quad (2.48)$$

siendo  $v$  la frecuencia con la que  $AB^\ddagger$  se divide en productos. Sustituyendo  $[AB^\ddagger]$  a partir de la ecuación (2.46):

$$velocidad = v K^\ddagger [A][B] \quad (2.49)$$

y  $K^\ddagger$  de la ecuación (2.47):

$$velocidad = v \left( e^{-\Delta H^{\circ\ddagger}/RT} \right) \left( e^{\Delta S^{\circ\ddagger}/R} \right) [A][B] \quad (2.50)$$

El cambio de entalpía está relacionado con el cambio de energía de reactivos al estado de transición, lo cual, se conoce como energía de transición. La frecuencia  $v$  es comúnmente aproximada por:

$$v \approx \frac{k_B T}{h} \quad (2.51)$$

donde  $k_B$  y  $h$  son las constantes de Boltzmann y Planck, respectivamente. Si comparamos la ecuación (2.50) con la ecuación de rapidez (2.42), se llega a:

$$k = \frac{k_B T}{h} \left( e^{-\Delta H^\ddagger / RT} \right) \left( e^{\Delta S^\ddagger / R} \right) \quad (2.52)$$

También con esta teoría se muestra que el factor pre-exponencial tiene una dependencia con la temperatura, pero para energías de activación grandes, el término exponencial domina la dependencia con la temperatura de la constante de velocidad.

El factor pre-exponencial depende del cambio de entropía de reactivos al estado de transición, por lo que, cuanto más ordenado se encuentre el estado de transición y sus enlaces sean más estrechos, los valores de  $\Delta S^\ddagger$  serán más negativos y el factor pre-exponencial será menor. La teoría del Estado de Transición, automáticamente, toma en cuenta los efectos de los factores estéricos en la constante de velocidad a diferencia de otras teorías como la Teoría de Colisiones.

### 2.13 Teoría de Marcus

La transferencia electrónica juega un papel crucial en un número elevado de procesos aplicables en diversos campos de la ciencia, tanto en física y química como en biología. Estos procesos son de interés en diversos entornos, desde fase gaseosa hasta medios de fase condensada homogénea y no homogénea, y su descripción involucra un importante número de cuestiones básicas: parámetros dinámicos y energéticos, estructura electrónica y geométrica.

La transferencia electrónica consiste en la transferencia de un electrón de una especie a otra o entre dos partes localizadas de una misma especie. Requiere de la existencia de dos especies químicas: una especie de la cual procede el electrón, la cual es llamada dador, y una especie que sea la receptora de dicho electrón, la cual, es llamada aceptor.

Cuando dos especies químicas en una disolución intercambian un electrón, se produce un proceso conocido como oxido-reducción, también conocido como proceso redox, en el cual, una especie acepta un electrón (reducción) y otra pierde

un electrón (oxidación). La transferencia del electrón se da dentro de un complejo de encuentro, el cual, se encuentra formado por las especies químicas en contacto o separadas por una distancia pequeña comparada con el diámetro de las moléculas del disolvente.

Las reacciones bimoleculares que involucran la transferencia electrónica en disolución requieren de la libre difusión de las moléculas participantes en el proceso. El aceptor y el dador han de alcanzar la disposición inicial en el precursor o complejo de encuentro, el cual es capaz de intercambiar un electrón desde el HOMO del dador al LUMO del aceptor. La distancia y la relativa orientación de las moléculas en este complejo controlan el grado de acoplamiento orbital o electrónico de la pareja redox en el estado de transición. Dependiendo de las condiciones energéticas, la transferencia electrónica puede ocurrir espontáneamente en un complejo de encuentro como una reacción térmica o puede requerir de una contribución inicial (radiación electromagnética) en una reacción fotoinducida<sup>47</sup>.

Durante este tipo de procesos, se da lugar a cambios en la estructura y disposición de las especies químicas involucradas en la transferencia del electrón, así como en el medio a su alrededor. La interacción entre el dador y el aceptor provoca que la energía del sistema aumente temporalmente permitiendo que el salto del electrón ocurra entre ambas especies. Esta energía debe ser lo suficientemente alta para que el salto del electrón supere la energía de activación del proceso de transferencia. La altura de esta barrera determina la velocidad de la reacción.

Entre 1956 y 1957, R. A. Marcus desarrolló una teoría que explicaba las constantes de velocidad de reacciones que involucraban la transferencia de electrones<sup>48-50</sup>.

Aunque en este tipo de reacciones no se rompen enlaces, existen cambios en la estructura cuando los electrones son retirados o añadidos, haciendo que las longitudes de enlace se modifiquen o que las moléculas del disolvente cambien de

posición y orientación. Para que el salto del electrón se dé, deben existir dos estados con la misma energía y esta condición sólo puede darse si se aumenta la energía de las especies involucradas. Para que estos cambios estructurales ocurran, se requiere de una energía conocida como energía de reorganización,  $\lambda$ .

Para comprender este término, se recurre a diagramas de energía. Las energías potenciales de los estados electrónicos iniciales (reactivos) y de los estados electrónicos finales (productos), se representan con dos parábolas que son función de las coordenadas de reacción (Figura 9). En la Figura 9a,  $\lambda$  corresponde a la separación vertical, en equilibrio geométrico, entre las parábolas de reactivos y productos para una hipotética reacción isoenergónica (las especies involucradas tienen igual número de enlaces ricos en energía) de autointercambio electrónico:



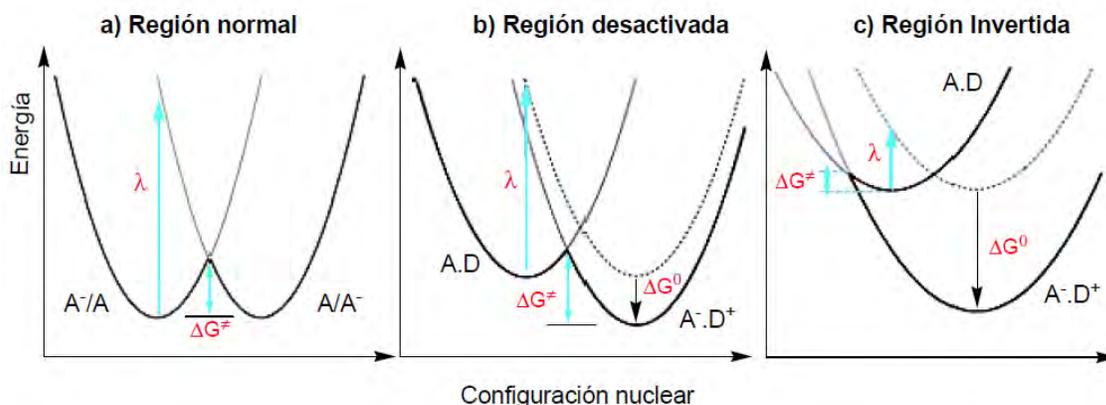
El punto de cruce entre las parábolas permite el paso del electrón. Se establece, entonces, que la energía de activación del proceso queda dada como  $\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4}$ , lo cual indica que la energía de activación depende de la energía de reorganización. Marcus encontró una fórmula matemática simple para calcular esta energía y poder calcular la altura de la barrera de energía.

Para una reacción general de transferencia electrónica (Figura 9b), la energía de activación del proceso se puede calcular a partir de la energía libre:

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G^\circ}{\lambda} \right)^2 \quad (2.54)$$

De la ecuación (2.54), se puede deducir una interesante consecuencia contraria a la intuición y, es que, a mayor energía libre, es decir, mientras más exergónica sea una reacción, ésta tendrá lugar a una velocidad menor. Este comportamiento es conocido como región invertida<sup>51</sup> (Figura 9c). De igual manera, puede observarse que cuando  $\Delta G^\circ = 0$ , la energía de activación es  $\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4}$ , lo

cual, es conocido como la barrera intrínseca<sup>52</sup>. En el caso en el que  $\Delta G^\circ \rightarrow -\lambda$ ,  $\Delta G^\ddagger \rightarrow 0$  y, por tanto, la reacción será más rápida.



**Figura 9. Diagramas de energía potencial como función de las coordenadas de reacción en un proceso de transferencia electrónica<sup>47</sup>.**

La ecuación de Marcus ha demostrado ser suficientemente válida para la región normal,  $\Delta G^\circ < \lambda$ . En caso de aplicarse a la región invertida, es necesario hacer uso de formulaciones mucho más elaboradas que toman en cuenta factores mecánico-cuánticos.

## 2.14 Efecto Túnel

En términos generales, el efecto túnel puede ser definido como una región que se encuentra clásicamente prohibida. Para los fines particulares de este trabajo, el efecto túnel está definido como el paso de una partícula a través de una barrera de energía potencial mayor que la energía de la partícula. Este efecto es importante para algunos procesos que implican la transferencia de electrones o de átomos ligeros, particularmente, átomos de hidrógeno<sup>51</sup>.

Puesto que el efecto túnel es un efecto cuántico, la probabilidad de que ocurra es mayor cuanto menos clásico sea el comportamiento de la partícula. Este efecto depende de:

1. El ancho de la barrera energética: cuando el ancho de la barrera tiende a infinito, el efecto túnel tiende a cero.
2. La altura de la barrera energética: cuando la altura de la barrera tiende a infinito, el efecto túnel tiende a cero.
3. La masa de la partícula: cuando la masa de la partícula tiende a infinito, el efecto túnel tiende a cero.

El factor de tunelaje,  $\kappa$ , se define como el coeficiente entre las constantes de velocidad mecánico-cuántica y la mecánico-clásica:

$$\kappa = \frac{k_{cuántica}}{k_{clásica}} \quad (2.55)$$

Y la constante de velocidad cuántica queda dada como:

$$k_{cuántica} = \kappa k_{clásica} \quad (2.56)$$

La exactitud del cálculo del factor de tunelaje depende de la cantidad y la calidad de información que se tenga acerca de la superficie de energía potencial. Si sólo se conocen los puntos estacionarios pueden emplearse métodos simples como los propuestos por E. Wigner<sup>53</sup> o por C. Eckart<sup>54-55</sup>. Sin embargo, si se cuenta con información acerca del camino intrínseco de reacción es posible realizar cálculos SCT (Small Curvature Tunneling).

Considerando la amplia investigación que se ha realizado en torno a los antioxidantes tipo fenólicos y polifenólicos, y a los buenos resultados que éstos han dado, se esperaría que las especies tiofenólicas fueran, al menos, igual de buenas como antioxidantes. El azufre es un elemento químico perteneciente a la familia 16 de la tabla periódica, familia a la cual también pertenece el oxígeno, sin embargo, posee una menor electronegatividad por lo cual, la transferencia de un electrón se daría más fácilmente. Por la misma razón, el enlace S-H es más débil que el enlace O-H, razón por la cual, la transferencia de un átomo de hidrógeno también se daría más fácilmente.

#### 3.1 Objetivos generales

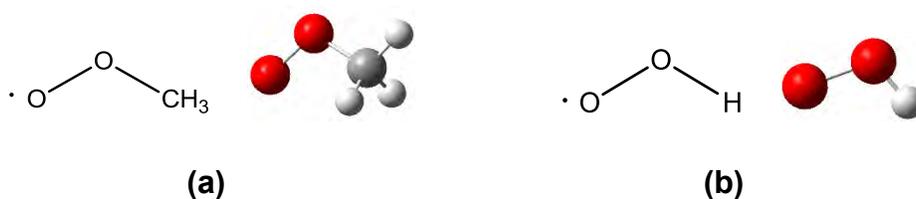
- Llevar a cabo el estudio teórico de la actividad antioxidante de especies tiofenólicas en medio acuoso como posibles alternativas para atrapar radicales libres.
- Plantear los mecanismos por los cuales los antioxidantes atrapan radicales libres y calcular las velocidades del proceso con el fin de probar que dichas especies tiofenólicas pueden ser empleadas como antioxidantes de manera efectiva.

#### 3.2 Objetivos particulares

- Determinar las constantes de acidez de las especies tiofenólicas.
- Determinar las constantes de velocidad para los mecanismos de reacción SET y HAT en medio acuoso.

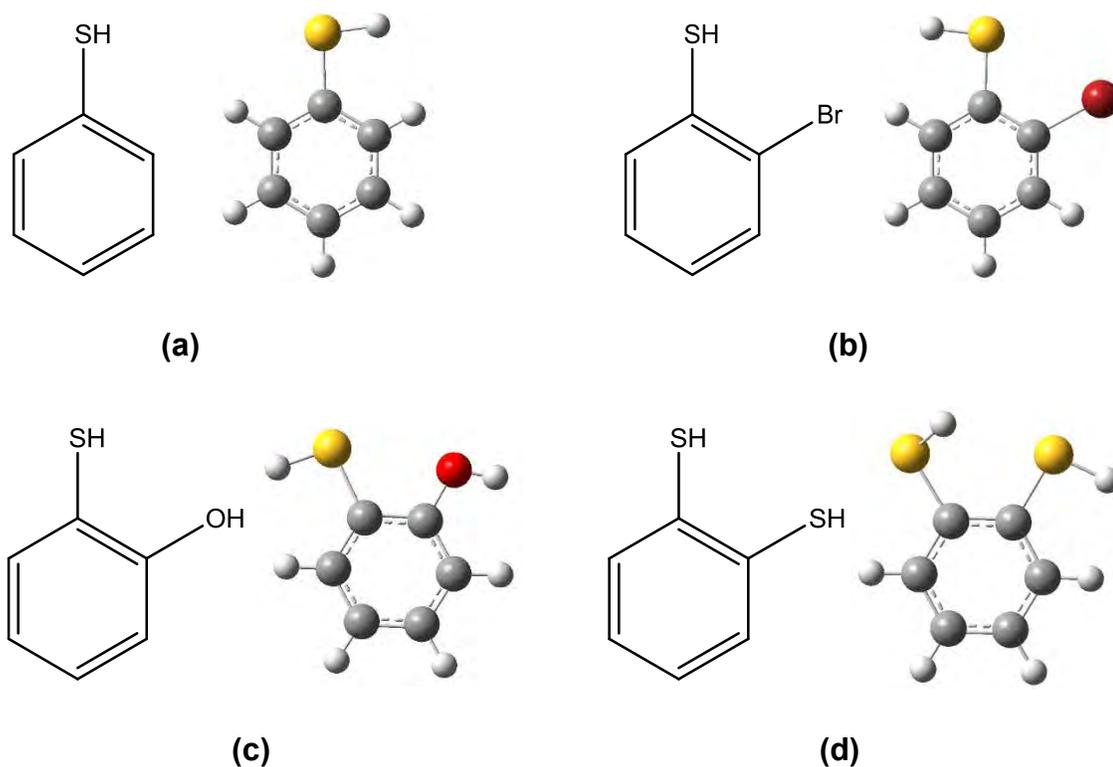
- Para las especies de las cuales se tiene información experimental sobre sus propiedades biológicas favorables, determinar si también presentan propiedades antioxidantes.
- Plantear sistemas de reacción que impliquen puentes de hidrógeno intramoleculares para probar los efectos que éstos introducen a la termodinámica y cinética de las reacciones.
- Estudiar el efecto que tienen los grupos sustituyentes sobre la termodinámica y la cinética de las reacciones.
- Calcular la entalpía de disociación de los enlaces  $S-H$  para probar cómo la facilidad de liberar un átomo de hidrógeno favorece la reactividad de las especie tiofenólicas.
- Hacer una comparación con antioxidantes tipo fenólicos para comprobar la mayor actividad antioxidante de las especies tiofenólicas.

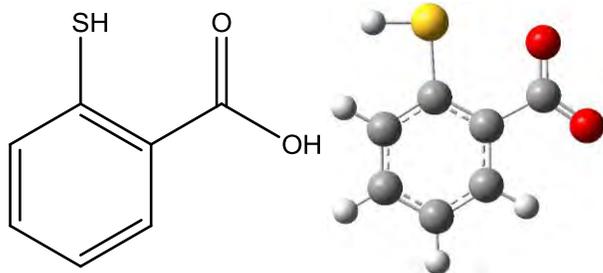
Como primer paso, se establecieron los sistemas de estudio. Los radicales libres que se consideraron para estudiar la capacidad de los antioxidantes (tiofenoles) como atrapadores de radicales fueron el metilperoxilo y el hidroperoxilo (Figura 10a y 10b).



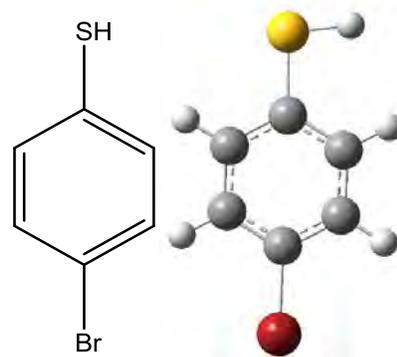
**Figura 10. Radicales libres: (a) radical metilperoxilo, (b) radical hidroperoxilo.**

Como posibles especies atraparoras de radicales libres (especies antioxidantes), se probaron un total de doce tiofenoles (Figuras 11a-11l).

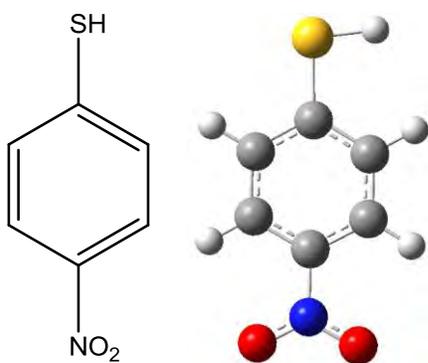




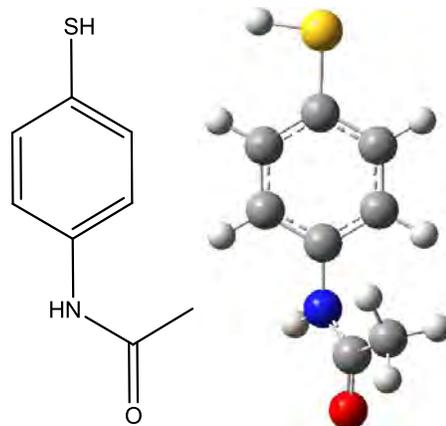
(e)



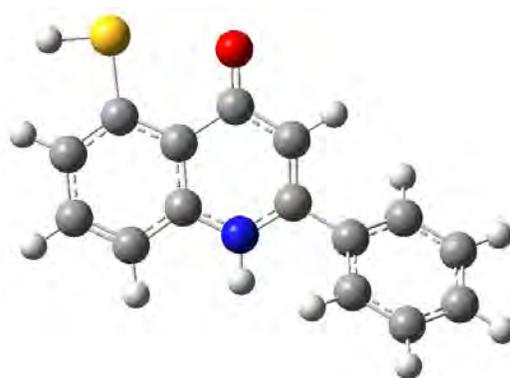
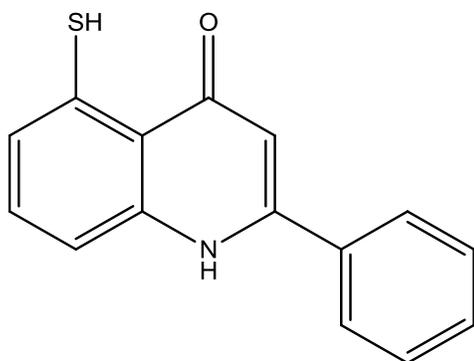
(f)



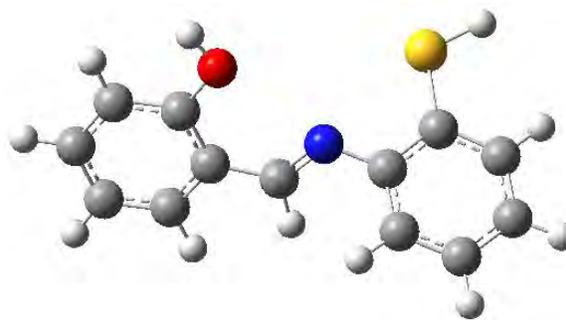
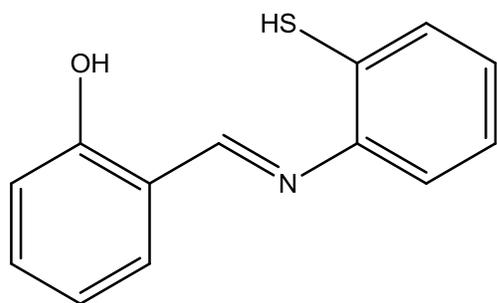
(g)



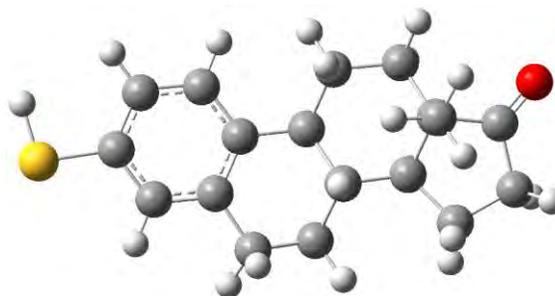
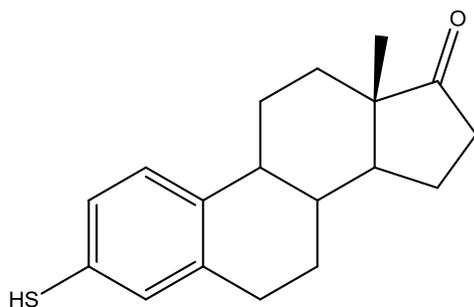
(h)



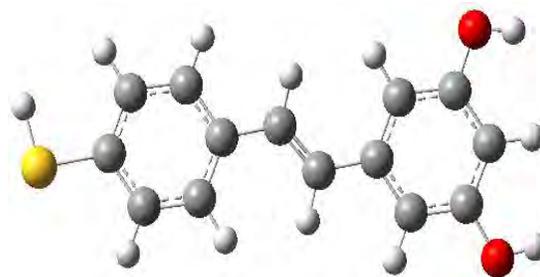
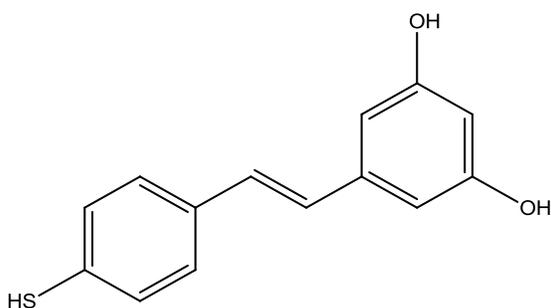
(i)



(j)



(k)



(l)

**Figura 11. Especies tiofenólicas que funcionan como antioxidantes (nombres IUPAC): (a) tiofenol, (b) 2-bromotiofenol, (c) 2-mercaptofenol, (d) bencen-1,2-ditio, (e) ácido 2-mercaptobenzóico (f) 4-bromotiofenol, (g) 4-nitrotiofenol, (h) N-(4-mercaptofenil)acetamida, (i) 5-mercapto-2-fenilquinolin-4(1H)-ona<sup>21</sup>, (j) (E)-2-(((2-mercaptofenil)imino)metil)fenol<sup>22-24</sup>, (k) (13S)-3-mercapto-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[α]fenantren-17(14H)-ona<sup>20</sup> y (l) (E)-5-(4-mercaptoestiril) bencen-1,3-diol.**

Las especies tiofenólicas fueron elegidas con base en las propiedades biológicas que presentan (especies i, j y k). La especie (i) muestra actividad antiviral selectiva con índices terapéuticos contra el VIH en linfocitos H9 infectados de forma aguda<sup>21</sup>. La especie (j) es una base de Schiff. Se ha demostrado que esta clase de compuestos tienen amplias aplicaciones como antibacterianos, antivirales, antifúngicos, en catálisis homogénea o heterogénea y magnetismo. La capacidad que tienen estos compuestos para regular la respuesta inflamatoria causada por el estrés oxidativo se le atribuye al grupo tiol presente<sup>23</sup>. También se ha demostrado que la actividad biológica de estas especies mejora si son administradas como complejos metálicos<sup>24</sup>. Adicionalmente, se ha encontrado que esta especie en particular, regula el estado redox y la expresión de quimiocinas inducidas por el hidroperóxido de terc-butilo (t-BHP)<sup>22</sup>. La especie (k) ha demostrado ser un inhibidor de estrona<sup>20</sup>. Para el resto de las especies, ya que no se tiene reporte de ningún tipo de propiedad biológica deseable, el criterio de selección fue el (los) grupo(s) sustituyente(s) presente(s), con el fin de hacer un análisis de cómo éstos influyen en la reactividad y la actividad antioxidante primaria de las especies tiofenólicas.

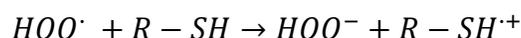
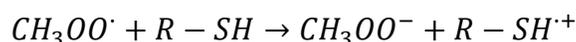
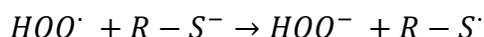
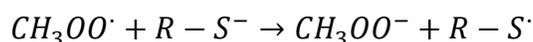
Una vez elegidos los sistemas de estudio, se modelaron computacionalmente para cada mecanismo, SET y HAT, los principales puntos estacionarios que intervienen, es decir, los reactivos, el estado de transición y los productos, simulando las condiciones fisiológicas a pH=7.4 en medio acuoso (Esquema 1).

Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian 09<sup>56</sup>, mediante la Teoría de los Funcionales de la Densidad, haciendo uso del funcional M06-2X<sup>57</sup> y la base 6-311++G(d,p). Dicho funcional ha sido utilizado exitosamente en cálculos cinéticos y es uno de los mejores disponibles para cálculos que involucran radicales libres.

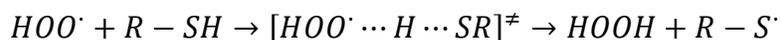
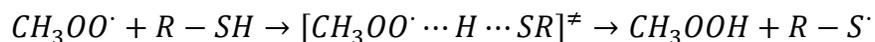
A cada una de las estructuras modeladas se les realizaron cálculos de optimización de geometría y de frecuencias. Por medio de los cálculos de frecuencias, se identificaron los mínimos locales y los estados de transición

mediante el número de frecuencias imaginarias, es decir, cero para un mínimo local y uno para un estado de transición. En el caso de los estados de transición, se confirmó que la frecuencia imaginaria correspondiera al movimiento esperado a lo largo de la coordenada de reacción.

**Mecanismo SET en medio acuoso:**



**Mecanismo HAT en medio acuoso:**



**Esquema 1: Modelado de los mecanismos SET y HAT a pH=7.4 en medio acuoso.**

Los efectos del disolvente fueron introducidos en todos los cálculos mediante el uso del método de disolvente continuo SMD<sup>58</sup>. El agua fue el disolvente empleado.

Las correcciones termodinámicas a 298.15 K fueron incluidas en el cálculo de energías relativas.

Las constantes de velocidad fueron calculadas haciendo uso de la Teoría del Estado de Transición en estado estándar 1M:

$$k = \sigma \kappa \frac{k_B T}{h} e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} \quad (4.1)$$

donde  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $h$  es la constante de Planck,  $\Delta G^{\ddagger}$  es la energía libre de Gibbs de activación,  $\sigma$  es la degeneración de la ruta de reacción y  $\kappa$  es la corrección por efecto túnel, la cual, fue introducida por medio del método de tunelaje de cero curvatura<sup>59</sup>.

Para los mecanismos que involucran transferencia electrónica, las energías libres de Gibbs de activación se estimaron haciendo uso de la Teoría de Marcus:

$$\Delta G_{SET}^{\ddagger} = \frac{\lambda}{4} \left( 1 + \frac{\Delta G_{SET}^{\circ}}{\lambda} \right)^2 \quad (4.2)$$

donde  $\lambda$  es la energía de reorganización nuclear, definida como:

$$\lambda = \Delta E_{SET} - \Delta G_{SET}^{\circ} \quad (4.3)$$

donde  $\Delta E_{SET}$  es la diferencia de energía (vertical) entre reactivos y productos en la geometría de reactivos.

Algunas de las constantes calculadas fueron encontradas cercanas al límite de difusión ( $k \sim 10^9 M^{-1} s^{-1}$ ), razón por la cual, la constante de velocidad aparente no puede obtenerse directamente de cálculos de TST, sino que hay que considerar los efectos de la difusión de los reactivos a través del solvente. Para dicho propósito se hizo uso de la teoría de Collins-Kimball<sup>60</sup>:

$$k_{app} = \frac{k_D k}{k_D + k} \quad (4.4)$$

donde  $k$  es la constante de velocidad obtenida con la Teoría del Estado de Transición y  $k_D$  es la constante de rapidez de Smoluchowski<sup>61</sup> para una reacción bimolecular irreversible controlada por difusión:

$$k_D = 4\pi R D_{AB} N_A \quad (4.5)$$

donde  $R$  es la distancia de reacción,  $N_A$  es el número de Avogadro y  $D_{AB}$  es el coeficiente de difusión mutua<sup>62</sup> de los reactivos:

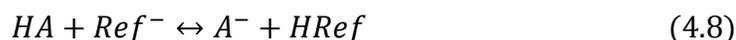
$$D_{AB} = D_A + D_B \quad (4.6)$$

donde  $D_A$  y  $D_B$  se calcularon a partir de la aproximación de Stokes- Einstein<sup>63-64</sup>:

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta a} \quad (4.7)$$

donde  $k_B$  es la constante de Boltzmann,  $T$  es la temperatura,  $\eta$  es la viscosidad del disolvente ( $\eta_{agua} = 8.91 \times 10^{-4} \text{ Pa s}$ ) y  $a$  es el radio del soluto.

Las constantes de acidez se calcularon empleando el método de intercambio de protón, también llamado método isodésmico o método relativo, el cual se basa en el siguiente esquema de reacción:



donde  $HA/A^-$  es el par ácido-base bajo estudio y  $HRef/Ref^-$  es el par ácido-base utilizado como valor de referencia, el cual, debe ser estructuralmente parecido al par bajo estudio. El  $pK_a$  es calculado como<sup>65</sup>:

$$pK_a = \frac{\Delta G^\circ}{RT \ln(10)} + pK_a(HRef) \quad (4.9)$$

Las entalpías de disociación de los enlaces  $S-H$  se calcularon como muestra la ecuación (4.10)<sup>66</sup>:

$$\Delta H_{dis} = \Delta H_f(S^\cdot) + \Delta H_f(H^\cdot) - \Delta H_f(S-H) \quad (4.10)$$

donde  $\Delta H_f(S^\cdot)$  es la entalpía de formación del radical centrado en azufre,  $\Delta H_f(H^\cdot)$  es la entalpía de formación del radical hidrógeno y  $\Delta H_f(S-H)$  es la entalpía de formación de la especie tiofenólica.

. Existen varias formas por las cuales ciertas especies químicas pueden actuar como antioxidantes en el cuerpo humano. En este trabajo sólo se analizó una de ellas:

- Actividad antioxidante primaria o atrapadores de radicales libres.

Para determinar la capacidad antioxidante de las especies tiofenólicas, se emplearon doce diferentes especies de este tipo. A pesar de que varias de estas especies tienen actividad biológica<sup>20-24</sup> o son comerciales, se cuenta con muy poca información acerca de ellas. No existen datos reportados para constantes de acidez, constante de formación de complejos o constantes de velocidad frente radicales libres, que para los fines de este trabajo, es información necesaria.

Es importante mencionar también que, dependiendo de las condiciones a las que se llevan a cabo las reacciones, las especies químicas involucradas presentan características diferentes, por lo que es importante primero hablar sobre las particularidades del medio de reacción, en este caso, medio acuoso.

#### 5.1 Constantes de acidez y $pK_a$

En medio acuoso y a pH fisiológico (pH=7.4), las especies tiofenólicas pueden encontrarse en su forma protonada o desprotonada. Debido a que no se cuenta con información acerca de las constantes de acidez, salvo para la especie 11a, fue necesario calcular el  $pK_a$  teórico de todas las especies tiofenólicas. Para calcular los  $pK_a$  se recurrió al método de intercambio de protón, también llamado método isodésmico o método relativo<sup>65</sup>. Ver ecuación (4.81).

En la ecuación (4.81),  $HA/A^-$  es el par ácido-base bajo estudio y  $HRef/Ref^-$  es el par ácido-base utilizado como valor de referencia, el cual, debe ser

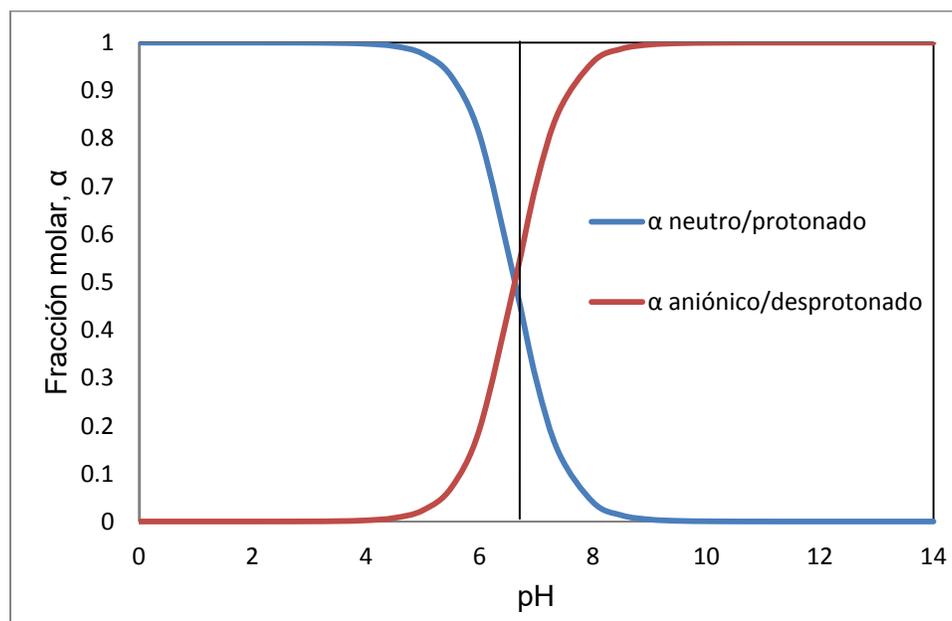
estructuralmente parecido al par bajo estudio. En este caso, se utilizó el tiofenol como referencia, cuyo valor experimental de  $pK_a$  es 6.62. El  $pK_a$  es calculado como en la ecuación (4.9).

En la Tabla 2 se presentan los valores de  $pK_a$  calculados para cada una de las doce especies tiofenólicas. Igualmente, se presentan sus respectivas fracciones molares en función del pH, las cuales, permiten conocer la proporción de la forma protonada o desprotonada, a la cual se encuentran cada una de las especies tiofenólicas a pH fisiológico.

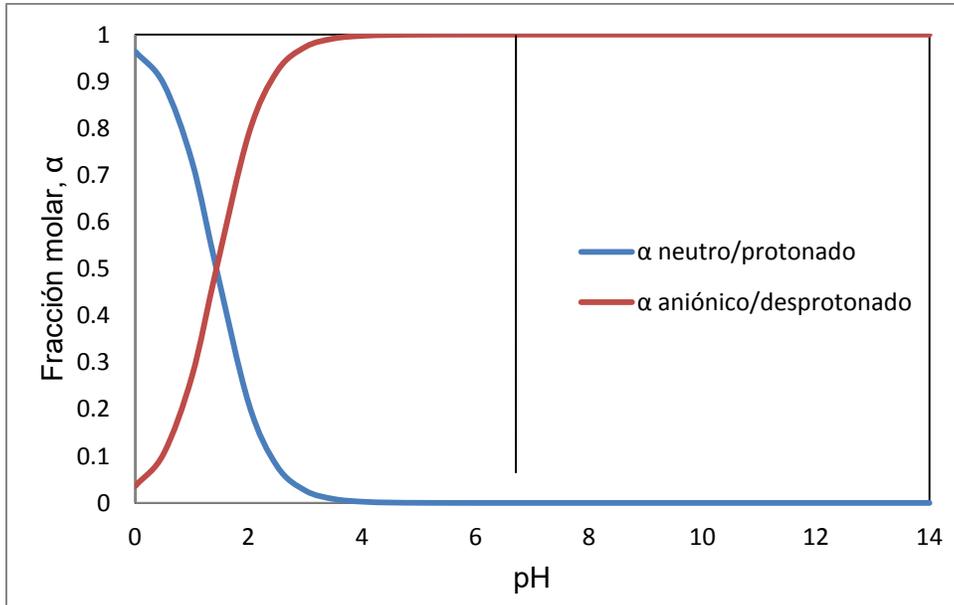
Las fracciones molares permiten saber qué especie y en qué proporción se encuentra a las condiciones de pH que se establezcan. Por ejemplo, si se toma la especie tiofenólica 11a, cuyo  $pK_a$  es 6.62, entonces al pH de trabajo, ésta se encuentra tanto en su forma neutra o protonada como en su forma aniónica o desprotonada en una proporción del 14.23% y 85.77%, respectivamente. Esto permite saber con qué especie se debe trabajar a las condiciones de pH establecidas. Una manera más sencilla de verlo es haciendo uso de las gráficas de fracción molar en función del pH, también conocidas como gráficas de predominio de especies (Figuras 12, 13 y 14) ya que permiten determinar la proporción en la que se encuentra una especie a diferentes valores de pH. En la Figura 12 se muestra la gráfica de fracción molar en función del pH para la especie 11a, la cual, es la especie tiofenólica más sencilla que se emplea en este trabajo. En las Figuras 13 y 14, se muestran las gráficas de fracción molar en función del pH de las especies 11g y 11e, las cuales, corresponden a las especies con la constante de acidez más alta y la más baja, respectivamente. Estas figuras permiten observar cómo, dependiendo del  $pK_a$  de cada especie, ésta se encuentra en su forma protonada o desprotonada y, también, en qué proporción se encuentra al pH de trabajo, es decir, a pH=7.4 las especies con constantes de acidez altas se encuentran, mayoritariamente, en su forma desprotonada o aniónica y, conforme la constante de acidez decrezca, la forma protonada o neutra tendrá una proporción predominante.

**Tabla 2. Valores calculados de  $pK_a$  y  $K_a$ , así como las fracciones molares a  $pH=7.4$**

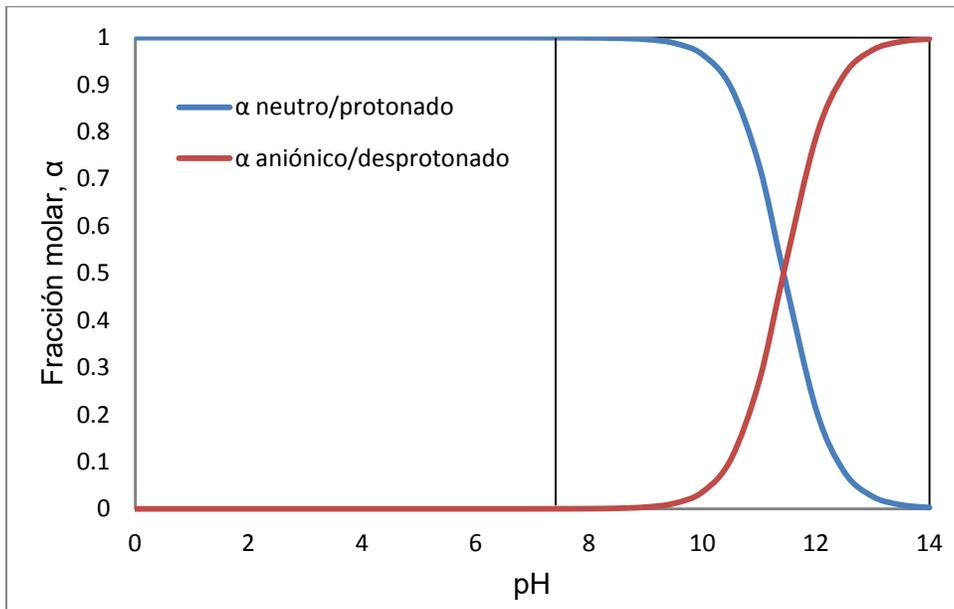
tiofenol	$pK_a$ 's	$K_a$	$\alpha_{\text{neutro}}$	$\alpha_{\text{aniónico}}$
<b>11a</b>	6.62	$2.40 \times 10^{-7}$	0.1423	0.8577
<b>11b</b>	5.91	$1.24 \times 10^{-6}$	0.0310	0.9689
<b>11c</b>	2.55	$2.82 \times 10^{-3}$	$1.41 \times 10^{-5}$	0.9999
<b>11d</b>	2.64	$2.30 \times 10^{-3}$	$1.73 \times 10^{-5}$	0.9999
<b>11e</b>	11.43	$3.73 \times 10^{-12}$	0.9999	$9.37 \times 10^{-5}$
<b>11f</b>	5.54	$2.90 \times 10^{-6}$	0.0135	0.9865
<b>11g</b>	1.43	$3.72 \times 10^{-2}$	$1.07 \times 10^{-6}$	0.9999
<b>11h</b>	5.93	$1.18 \times 10^{-6}$	0.0327	0.9673
<b>11i</b>	9.82	$1.51 \times 10^{-10}$	0.9962	0.0038
<b>11j</b>	7.99	$1.00 \times 10^{-8}$	0.7989	0.2011
<b>11k</b>	7.02	$9.47 \times 10^{-8}$	0.2961	0.7039
<b>11l</b>	5.43	$3.70 \times 10^{-6}$	0.0106	0.9897



**Figura 12. Gráfica de fracción molar en función del pH para la especie 11a, la cual, es la especie más sencilla empleada.**



**Figura 13. Gráfica de fracción molar en función del pH para la especie 11g, cuya constante de acidez es la mayor y, por tanto, se encontrará mayoritariamente en su forma desprotonada a pH fisiológico.**



**Figura 14. Gráfica de fracción molar en función del pH para la especie 11e, cuya constante de acidez es la menor, por lo tanto, se encuentra mayoritariamente en su forma protonada a pH fisiológico.**

Considerando lo anterior, se sabe cuáles son las especies que se deben considerar en cada caso para llevar a cabo el estudio en medio acuoso y en qué proporción están presentes.

Una vez que se conoce cuál es la forma en la que la especie tiofenólica existe en el medio de reacción, entonces se puede proceder a hacer el estudio de la actividad antioxidante de dichas especies.

## **5.2 Antioxidantes primarios o atrapadores de radicales libres**

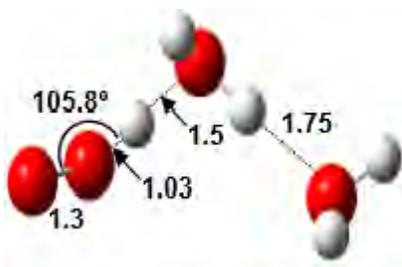
Como atrapadores de radicales libres, los antioxidantes pueden actuar mediante diferentes mecanismos. Para los fines de este trabajo, sólo se estudiaron dos de dichos mecanismos: SET y HAT.

Se hizo de dos radicales con diferente reactividad:  $HOO\cdot$  y  $CH_3OO\cdot$ . El radical hidroperoxilo,  $HOO\cdot$ , tiene reactividad relativamente lenta y es capaz de difundir a localizaciones celulares remotas ya que tiene un tiempo de vida media del orden de segundos. El radical metilperoxilo,  $CH_3OO\cdot$ , es un ejemplo de radicales alquilperoxilo, los cuales, suelen ser abundantes en sistemas biológicos. Estos radicales fueron elegidos debido a su importancia en procesos de estrés oxidativo<sup>67</sup>.

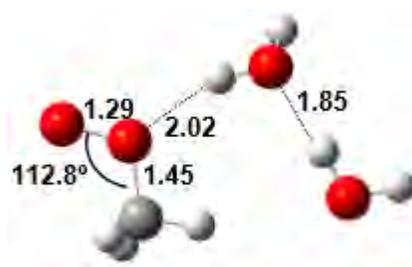
### **5.2.1 Geometrías**

Previo a realizar cualquier cálculo termodinámico o cinético, es necesario primero determinar la estructura de cada una de las especies químicas involucradas en el estudio.

Se llevó a cabo la optimización de geometría de ambos radicales en medio acuoso. Cabe mencionar que en medio acuoso los radicales se encuentran solvatados por dos moléculas de agua explícitas. También es importante mencionar que, independientemente del mecanismo a seguir, los radicales tienen la misma geometría como reactivos. Las estructuras encontradas para los mínimos locales de estos dos radicales se muestran en la Figura 15.



*HOO·* (0,2)



*CH<sub>3</sub>OO·* (0,2)

**Figura 15. Estructuras optimizadas para los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo en medio acuoso. Nivel de cálculo para ambos radicales: M06-2X/6-311++G(d,p).**

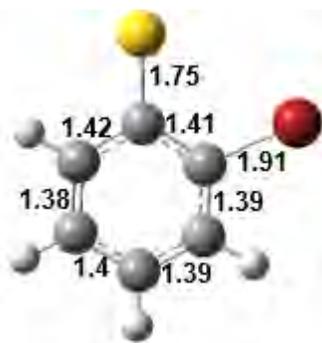
Por el contrario, cuando se considera a las especies tiofenólicas como reactivos, no se presenta la misma situación ya que, dependiendo del mecanismo que se siga, éstas se encuentran en su forma desprotonada para el mecanismo SET o su forma protonada para el mecanismo HAT.

### 5.2.1.1 Mecanismo SET

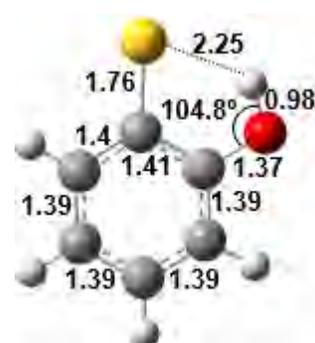
Para los mecanismos que incluyen la transferencia electrónica, se plantea que todas las especies tiofenólicas se encuentran en su forma desprotonada al ser reactivos. En la Figura 16 se muestran las geometrías optimizadas de las doce especies tiofenólicas en medio acuoso con un nivel de cálculo M06-2X/6-311G++(d,p).



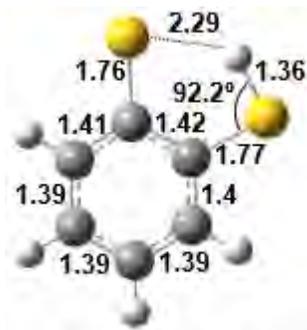
*11a* (-1,1)



*11b* (-1,1)



*11c\*\** (-1,1)



11d (-1,1)



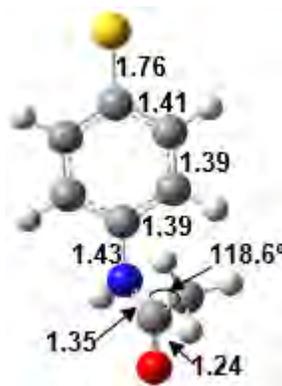
11e (-2,1)



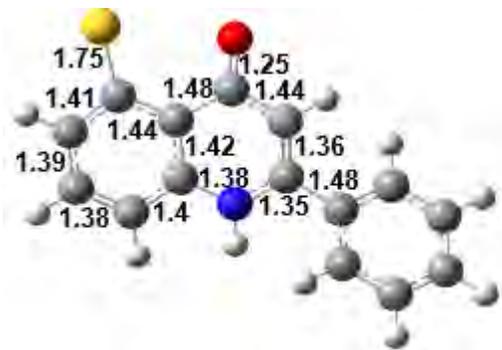
11f (-1,1)



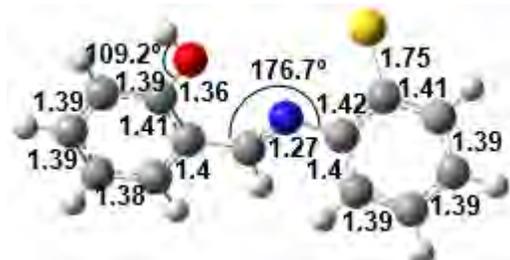
11g (-1,1)



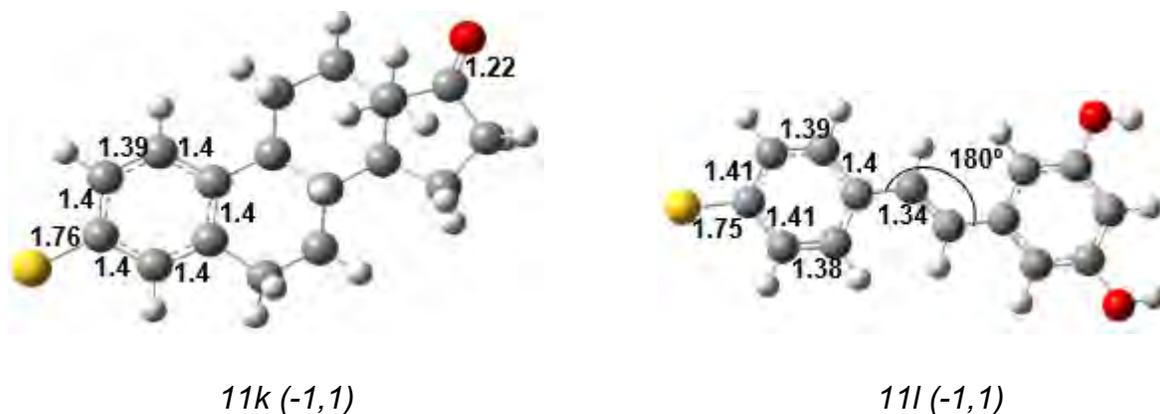
11h (-1,1)



11i (-1,1)



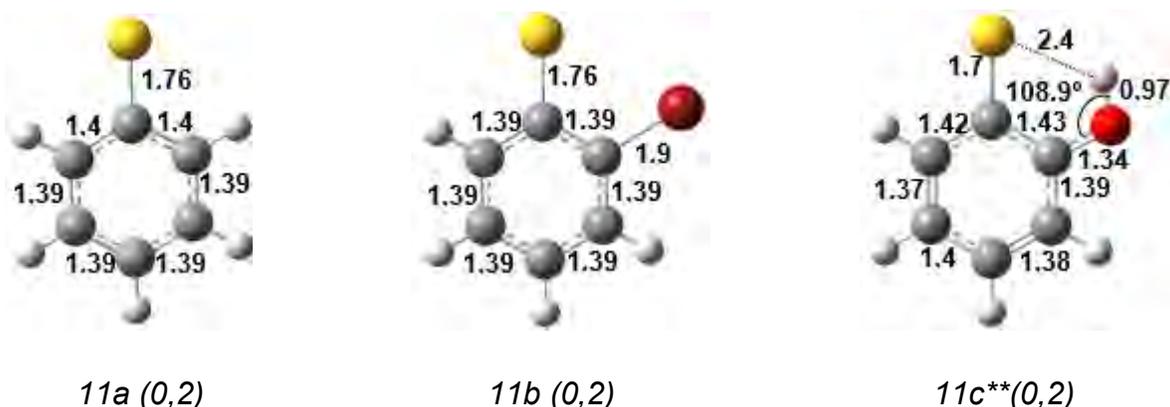
11j (-1,1)

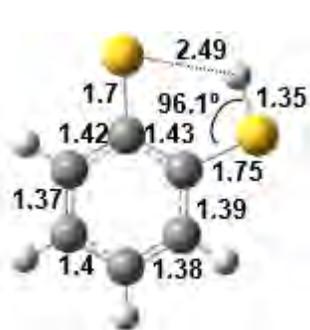


**Figura 16. Geometrías optimizadas de las especies tiofenólicas como reactivos (desprotonadas) en medio acuoso. Nivel de cálculo M06-2X/6-311G++(d,p).**

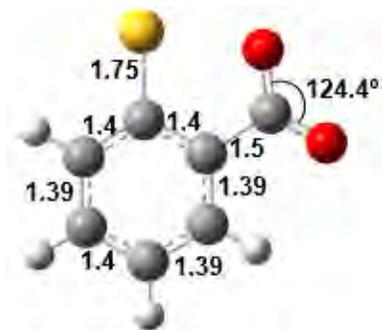
Una vez descritas las geometrías optimizadas de los reactivos, se procede a describir las geometrías optimizadas para los productos que pueden formarse en cada mecanismo. En algunos casos, los reactivos son más estables, energéticamente hablando, que los productos y, por lo tanto, no es necesario calcular las constantes de velocidad para esas reacciones, sin embargo, es importante establecer la geometría más estable de los productos para determinar, en primera instancia, si la reacción es o no favorecida termodinámicamente.

Considerando que, como reactivos, las especies tiofenólicas se encuentran en su forma desprotonada, los productos generados a partir de dichas especies son sus respectivos radicales. Las correspondientes geometrías se muestran en la Figura 17.





11d (0,2)



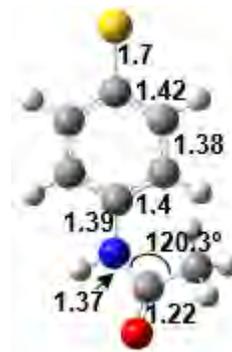
11e (-1,2)



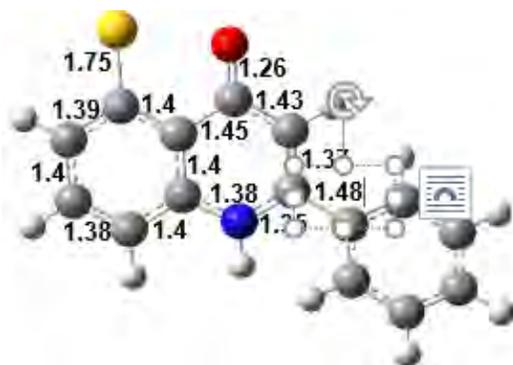
11f (0,2)



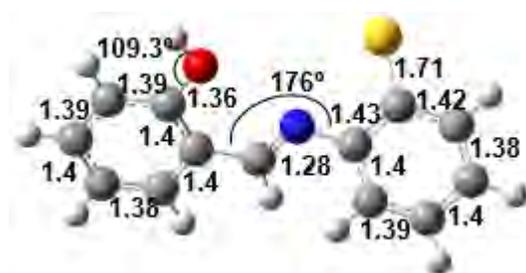
11g (0,2)



11h (0,2)



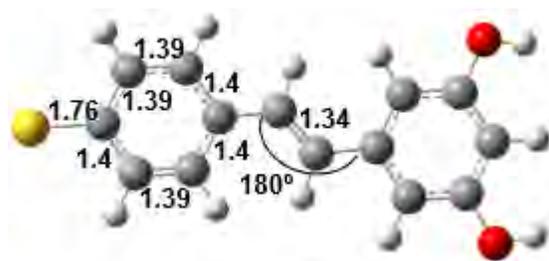
11i (0,2)



11j (0,2)



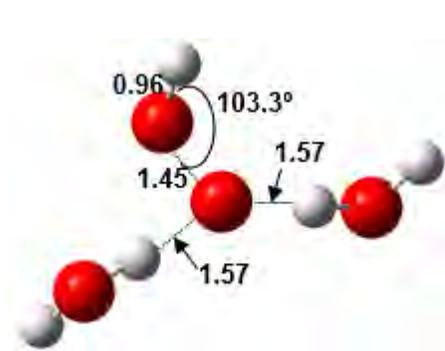
11k (0,2)



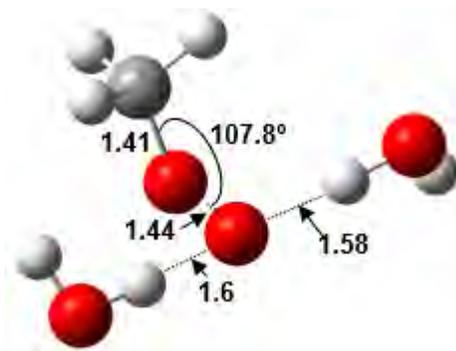
11l (0,2)

**Figura 17. Geometrías optimizadas para los productos generados por el mecanismo SET a partir de las especies tiofenólicas desprotonadas en medio acuoso. Nivel de cálculo M06-2X/6-311G++(d,p).**

Por otro lado, los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo se convierten en los aniones hidroperoxilo y metilperoxilo al ser productos (Figura 18).



$HOO^-$  (-1,1)



$CH_3OO^-$  (-1,1)

**Figura 18. Geometrías optimizadas para los productos generados por el mecanismo SET a partir de los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo en medio acuoso. Nivel de cálculo para ambos radicales: M06-2X/6-311++G(d,p).**

En este punto es importante aclarar que aunque, en principio, bajo las condiciones de reacción las especies tiofenólicas existen tanto en su forma protonada como desprotonada en mayor o menor proporción y ambas pueden fungir como especies donadoras de electrones, se emplean las especies desprotonadas ya que se ha demostrado que la transferencia electrónica a partir

de especies protonadas presenta termodinámicas y cinéticas muy desfavorables. Por lo anterior, no se lleva a cabo un análisis de las geometrías de las especies protonadas. Aunque más adelante se hablará un poco sobre la termodinámica y la cinética de estas reacciones sólo para demostrar que, en efecto, están sumamente desfavorecidas, no se hará hincapié en ellas porque no presentan resultados de interés para este estudio. En la Figura 19 se pueden apreciar las geometrías de las especies protonadas como reactivos (carga neutra y multiplicidad 1), sin embargo, las geometrías de las especies protonadas como productos (una carga positiva y multiplicidad 2) no se muestran a lo largo del trabajo ya que son especies sumamente inestables, razón por la cual, la termodinámica y la cinética de estas reacciones es desfavorable.

Haciendo una comparación entre las Figuras 15 y 18 se pueden observar las diferencias en la geometría de los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo. En la Figura 15 se pueden apreciar las geometrías de dichos radicales como reactivos, los cuales tienen carga neutra y multiplicidad 2 (tienen un electrón desapareado). Se puede observar que los radicales se encuentran solvatados por dos moléculas explícitas de agua, las cuales, les brindan estabilidad. Una vez que la transferencia electrónica se da del antioxidante (cualquier especie tiofenólica) al radical, vemos que la geometría de los radicales cambia (Figura 18). Para empezar, al ganar un electrón, el radical se convierte en el respectivo anión, el cual, tiene una carga negativa y una multiplicidad 1 (ya no tiene electrones desapareados). La diferencia más notoria entre las geometrías del radical y su respectivo anión es que hay un total reacomodo de las aguas de solvatación. Por otro lado, las longitudes de enlace O – O aumentan considerablemente y los ángulos entre los átomos O – O – X (donde X puede ser un hidrógeno o un metilo) se cierran ligeramente en los aniones con respecto a los radicales.

Para las especies tiofenólicas también existen cambios cuando pasan de reactivos a productos. Dichos cambios pueden apreciarse si se observan las Figuras 16 y 17. En la Figura 16 se encuentran las especies en su forma aniónica (una carga negativa y multiplicidad 1), las cuales, funcionan como especies

atrapadoras de radicales (reactivos). Estas especies, aunque tienen carga negativa, no presentan electrones desapareados, sin embargo, al reaccionar con los radicales, ceden uno de sus electrones, cambiando así de carga, multiplicidad y, por tanto, de geometría. Una vez que han cedido a su electrón, estas especies (productos) tienen un electrón menos (multiplicidad 2) y carga neutra, por lo que necesitan reorganizar su geometría. En algunos casos, esta reorganización genera cambios notorios entre las geometrías de reactivos y productos, sin embargo, en otros casos los cambios son menos visibles. En la mayoría de los casos, el cambio más notorio es la disminución de la longitud del enlace C – S, siendo mayor en los reactivos que en los productos.

Haciendo una comparación más detallada, se encuentra, por ejemplo, que la especie tiofenólica 11a, presenta muy ligeros cambios (algunos enlaces se acortan muy ligeramente). La especie 11b presenta múltiples pero muy ligeros cambios en cuanto a la longitud de sus enlaces. La especie 11c presenta cinco cambios significativos después de ceder su electrón: 1) una disminución en la longitud del enlace C – S, 2) múltiples cambios en la longitud de los enlaces C – C que constituyen el anillo, 3) un incremento en la distancia del puente de hidrógeno  $S \cdots H - O$ , 4) la longitud del enlace C – O disminuye y 5) el ángulo C – O – H se abre un poco. Una situación muy similar ocurre con la especie 11 d: 1) una disminución en la longitud del enlace C – S, 2) ocurren múltiples cambios en la longitud de los enlaces C – C que constituyen el anillo, 3) un incremento en la distancia del puente de hidrógeno  $S \cdots H - S$ , 4) la longitud del enlace C – S disminuye y 5) el ángulo C – S – H se abre un poco. La especie 11e presenta cuatro cambios significativos: 1) una muy ligera disminución del enlace C – S, 2) una disminución notoria de la longitud del enlace C – C entre el carbono del anillo y el carbono del grupo ácido carboxílico, 3) el ángulo  $O = C = O$  se abre ligeramente y 4) múltiples cambios en la longitud de los enlaces C – C que constituyen el anillo ya que la especie está pasando de tener dos cargas negativas a una carga negativa después de ceder un electrón. La especie 11f presenta múltiples cambios en la longitud de los enlaces C – C que constituyen el anillo y un ligero decremento

en la longitud de los enlaces C – S y C – Br. La especie 11g sólo presenta una ligera disminución en la longitud de los enlaces C – S y C – N y un ligero decremento en el ángulo  $O = N = O$ . La especie 11h sufre múltiples cambios en la longitud de los enlaces C – C que constituyen el anillo, así como un decremento en las longitudes de los enlaces C – S y C – N. La especie 11i, al igual que la especie 11a, presenta cambios muy ligeros en la longitud de algunos enlaces después de haber cedido su electrón. El cambio más notorio que presentan las especies 11j y 11k es la disminución de la longitud del enlace C – S. La especie 11l, al igual que las especies 11a y 11i, presenta cambios muy ligeros en la longitud de algunos enlaces.

### 5.2.1.2 Mecanismo HAT

Para reacciones que involucran la transferencia de hidrógeno, las geometrías de los radicales libres como reactivos y de las especies tiofenólicas como productos son las mismas que en el mecanismo SET, sin embargo, las geometrías de las especies tiofenólicas como reactivos y las de los radicales como productos son diferentes.

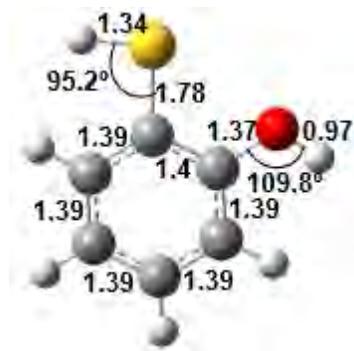
En este caso, las especies tiofenólicas se encuentran en su forma protonada como reactivos (Figura 19) y generan por el mecanismo HAT a sus respectivos radicales como productos (mismas geometrías que en la Figura 17).



11a (0,1)



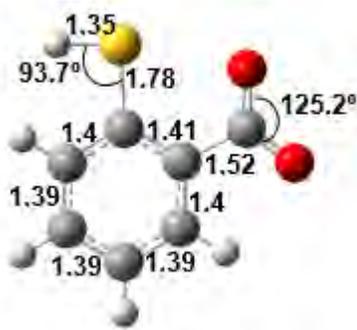
11b (0,1)



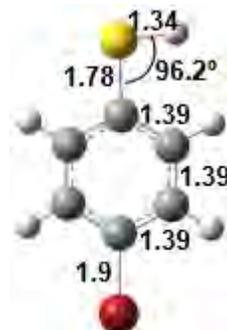
11c\* (0,1)



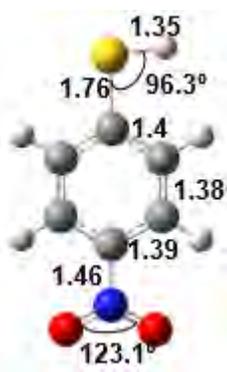
11d (0,1)



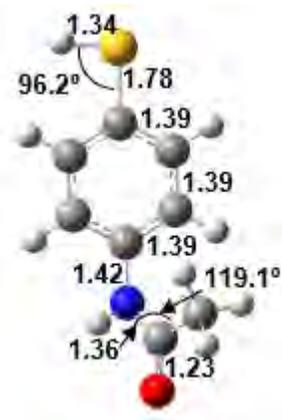
11e (-1,1)



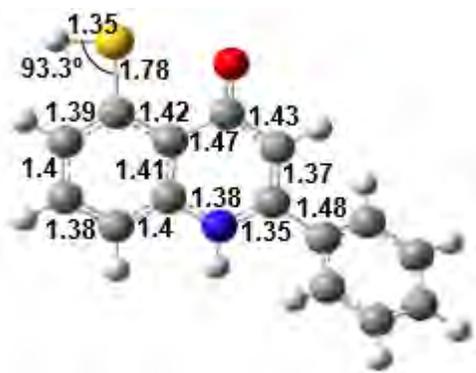
11f (0,1)



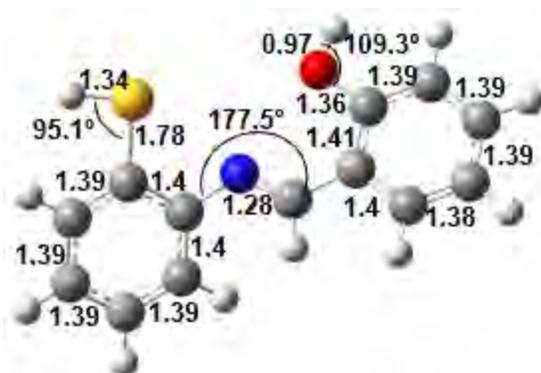
11g (0,1)



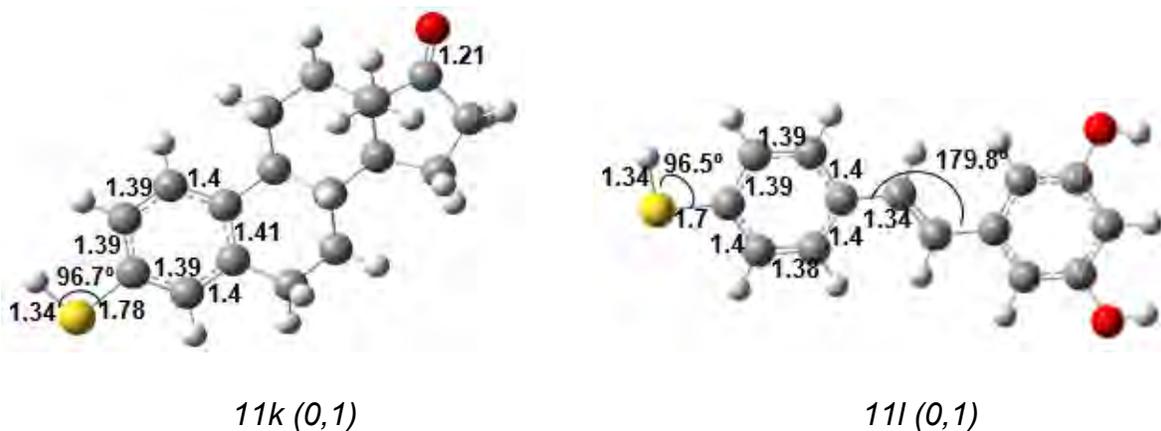
11h (0,1)



11i (0,1)



11j (0,1)



**Figura 19. Geometrías optimizadas de las especies tiofenólicas como reactivos (protonadas) en medio acuoso. Nivel de cálculo M06-2X/6-311G++(d,p).**

Por otro lado, por este mecanismo, los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo se convierten en las especies peróxido de hidrógeno y peróxido de metilo, respectivamente, las cuales son especies no radicalarias y neutras (Figura 20).



**Figura 20. Geometrías optimizadas para los productos generados por el mecanismo HAT a partir de los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo en medio acuoso. Nivel de cálculo para ambos radicales: M06-2X/6-311++G(d,p).**

Dentro de este mecanismo es de esperarse que haya cambios significativos entre las geometrías de reactivos y de productos ya que es un átomo el que se está transfiriendo.

Comparando las Figuras 15 y 20, las cuales corresponden a las geometrías de los radicales hidroperoxilo y metilperoxilo de reactivos y productos, respectivamente, se observa que hay cambios de geometría significativos entre reactivos y productos. El cambio más notable es que en los productos se pierden las dos moléculas de agua explícitas (que en los reactivos estaban para darle estabilidad al radical) ya que, al transferirse el átomo de hidrógeno del antioxidante (cualquier especie tiofenólica) al radical, este es estable por sí mismo y, por tanto, no requiere de la coordinación de moléculas de agua para serlo. Otros cambios muy notorios son: 1) el incremento en la longitud de los enlaces  $O - O$ , 2) la disminución de la longitud de los enlaces  $O - H$  y  $O - C$  y 3) la disminución de los ángulos  $O - O - X$  (donde X puede ser un hidrógeno o un metilo).

Ahora, comparando las Figuras 17 y 19, se pueden observar los cambios en las geometrías de las especies tiofenólicas como reactivos (Figura 19) y como productos (Figura 17). Una vez que las especies tiofenólicas ceden su átomo de hidrógeno ( $C - S - H$ ), se observa un decremento en la longitud de los enlaces  $C - S$ . Hablando más en detalle, la especie 11a muestra una ligera disminución en la longitud de su enlace  $C - S$ . Igualmente, la especie 11b sólo presenta un muy ligero decremento en la longitud de su enlace  $C - S$ , mientras la longitud del enlace  $C - Br$  se mantiene invariante. La especie 11c presenta varios cambios que son mucho más notorios: 1) una disminución significativa en la longitud del enlace  $C - S$ , 2) una pequeña disminución en la longitud del enlace  $C - O$ , 3) múltiples cambios en la longitud de los enlaces C-C que constituyen el anillo, 4) el enlace  $O - H$  se orienta al átomo de azufre que queda después del rompimiento del enlace  $S - H$ , generando así un puente de hidrógeno  $S \cdots H - O$ , el cual, ayuda a la especie a recuperar estabilidad después de perder el átomo de hidrógeno y 5) el ángulo  $C - O - H$  se cierra ligeramente. La especie 11d también sufre varios cambios significativos: 1) una disminución en la longitud de los enlaces  $C - S$ , siendo más notorio en el enlace por el cual se pierde el átomo de hidrógeno, 2) múltiples cambios en la longitud de los enlaces C - C que constituyen el anillo y 3) la longitud del puente de hidrógeno  $S \cdots H - S$  decrece notoriamente para

compensar la pérdida de estabilidad después de ceder el átomo de hidrógeno. La especie 11e presenta pequeñas disminuciones en las longitudes de los enlaces  $C-S$  y  $C-C$  (enlace entre el carbono del anillo y el carbono del ácido carboxílico) y un ligero decremento del ángulo  $O=C=O$ . La especie 11f presenta dos cambios significativos: 1) una disminución en la longitud del enlace  $C-S$  y 2) múltiples cambios en la longitud de los enlaces  $C-C$  que constituyen el anillo. La especie 11g se mantiene casi invariante, salvo por una muy ligera disminución en la longitud del enlace  $C-S$ . La especie 11h presenta tres cambios significativos: 1) una disminución en la longitud del enlace  $C-S$ , 2) múltiples cambios en la longitud de los enlaces  $C-C$  que constituyen el anillo y 3) la longitud del enlace  $C-N$  decrece. La especie 11i permanece casi invariante salvo por una disminución de la longitud del enlace  $C-S$ . La especie 11j presenta dos cambios significativos: 1) una disminución en la longitud del enlace  $C-S$  y 2) múltiples cambios en la longitud de los enlaces  $C-C$  que constituyen el anillo principal (el que contiene el enlace  $C-S$ ). Las especies 11k y 11l se mantienen casi invariantes, salvo por una muy ligera disminución en la longitud del enlace  $C-S$ .

### 5.2.2 Estudio termodinámico

Este estudio tiene como objetivo el determinar cuáles de las reacciones están favorecidas termodinámicamente, es decir, aquellas reacciones que son exergónicas. Para esto, es necesario calcular los valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , para todas las reacciones propuestas por ambos mecanismos. El cálculo de la energía libre de reacción se hace como se plantea en la ecuación (5.2):

$$\Delta G^\circ = \sum \Delta G_{\text{productos}}^\circ - \sum \Delta G_{\text{reactivos}}^\circ \quad (5.2)$$

En las Tablas 3 y 4 se muestran los valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , tanto para el mecanismo SET como para el mecanismo HAT en medio acuoso.

En las Tablas 3 y 4 se presentan los valores de la energía libre de reacción de todas las reacciones efectuadas en medio acuoso por los mecanismos SET o HAT, respectivamente, para los sistemas radical-antioxidante, donde los radicales pueden ser el hidroperoxilo o el metilperoxilo y los antioxidantes pueden ser cualquiera de las doce especies tiofenólicas (de la 11a a la 11l). Aquellas reacciones que son favorecidas termodinámicamente se encuentran sombreadas. Para que esta situación ocurra el  $\Delta G^\circ < 0 \text{ kcal/mol}$ , lo que implica que los productos formados tienen una energía libre de Gibbs menor a la de los reactivos de los cuáles parten y, por tanto, son más estables. Las reacciones que se son termodinámicamente favorables se encuentran sombreadas en gris.

**Tabla 3. Valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , para el mecanismo SET.**

Sistema	$\Delta G^\circ(\text{kcal/mol})$	Sistema	$\Delta G^\circ(\text{kcal/mol})$
OOCH <sub>3</sub> -11a	2.35	OOH -11a	4.73
OOCH <sub>3</sub> -11b	2.42	OOH -11b	4.80
OOCH <sub>3</sub> -11c**	-3.46	OOH -11c**	-1.08
OOCH <sub>3</sub> -11d	-3.12	OOH -11d	-0.74
OOCH <sub>3</sub> -11e	-11.94	OOH -11e	-9.56
OOCH <sub>3</sub> -11f	-3.49	OOH -11f	-1.12
OOCH <sub>3</sub> -11g	9.45	OOH -11g	11.83
OOCH <sub>3</sub> -11h	-6.35	OOH -11h	-3.97
OOCH <sub>3</sub> -11i	-7.89	OOH -11i	-5.51
OOCH <sub>3</sub> -11j	-7.36	OOH -11j	-4.98
OOCH <sub>3</sub> -11k	-7.84	OOH -11k	-5.46
OOCH <sub>3</sub> -11l	3.55	OOH -11l	5.93

En la Tabla 3 se observa que sólo algunas de las reacciones que ocurren por el mecanismo SET están favorecidas termodinámicamente. Para ambos radicales, sólo las reacciones entre el radical y las especies tiofenólicas 11c\*\*, 11d, 11e, 11f, 11h, 11i, 11j y 11k son exergónicas. Lo anterior implica que el resto de las reacciones estarán favorecidas, bajo las condiciones planteadas, en sentido opuesto al mostrado en el Esquema 1.

**Tabla 4. Valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , para el mecanismo HAT.**

Sistema	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)	Sistema	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
OOCH <sub>3</sub> -11a	1.471	OOH-11a	-0.36
OOCH <sub>3</sub> -11b	0.56	OOH -11b	-1.27
OOCH <sub>3</sub> -11c*	-7.85	OOH -11c*	-9.67
OOCH <sub>3</sub> -11d	-9.44	OOH -11d	-11.27
OOCH <sub>3</sub> -11e	-6.27	OOH -11e	-8.09
OOCH <sub>3</sub> -11f	-5.86	OOH -11f	-7.69
OOCH <sub>3</sub> -11g	1.48	OOH -11g	-0.35
OOCH <sub>3</sub> -11h	-8.17	OOH -11h	-9.99
OOCH <sub>3</sub> -11i	-4.42	OOH -11i	-6.25
OOCH <sub>3</sub> -11j	-6.38	OOH -11j	-8.20
OOCH <sub>3</sub> -11k	-8.19	OOH -11k	-10.02
OOCH <sub>3</sub> -11l	1.04	OOH -11l	-0.79

En la Tabla 4 se observa que por el mecanismo HAT la situación anterior descrita cambia para el radical hidropoxilo, pero para el metilperoxilo se mantiene invariante. Esto significa que para el radical metilperoxilo sólo las reacciones con las especies tiofenólicas 11c\*, 11d, 11e, 11f, 11h, 11i, 11j y 11k están favorecidas termodinámicamente y el resto lo estarán en sentido opuesto al planteado en el Esquema 1. Por otro lado, para el radical hidropoxilo todas las reacciones son exergónicas. Para todas las reacciones que se plantearon por este mecanismo, se optimizaron las geometrías de sus respectivos estados de transición, aunque sólo era necesario para las reacciones que son termodinámicamente favorables debido a que son las únicas que tienen sentido en el estudio cinético ya que, para que una reacción proceda debe ser termodinámica y cinéticamente favorable.

En el Esquema 1 también se planteó la posibilidad de que ocurriera una transferencia electrónica a partir de una especie tiofenólica protonada, pero como ya se ha mencionado anteriormente, estas reacciones están sumamente desfavorecidas termodinámicamente hablando, lo cual, implica que su cinética

también está muy desfavorecida. Por lo anterior, no se presenta un análisis detallado de dichas reacciones ya que no aportaran significativamente a este estudio, sin embargo, sólo como dato y con el fin de demostrar que, en efecto, estas reacciones no ocurren a las condiciones establecidas se hicieron todos los cálculos pertinentes.

Se encontró que las reacciones que involucran la transferencia electrónica a partir de una especie tiofenólica protonada, los valores de energía libre de reacción son grandes. Para el radical hidroperoxilo los valores de  $\Delta G^\circ$  oscilan entre las  $21\text{kcal/mol} - 45\text{kcal/mol}$  y para el radical metilperoxilo oscilan entre las  $22\text{kcal/mol} - 43\text{kcal/mol}$ . Lo anterior significa que los productos generados (una carga positiva y multiplicidad 2) a partir de estas reacciones son sumamente inestables y que, por tanto, la reacción no procede.

Durante el análisis de geometrías para las diferentes especies tiofenólicas, se presentó la posibilidad de dos diferentes conformaciones para la especie 11c. La especie 11c\* es la conformación que no presenta un puente de hidrógeno intramolecular y es la más estable en la forma protonada, mientras la especie 11c\*\* es la conformación que presenta un puente de hidrógeno intramolecular y es la más estable en la forma desprotonada. Para futuras referencias, se considera que para las reacciones que ocurren por el mecanismo SET, la especie 11c\*\* es la que se emplea como reactivo, mientras que para las reacciones que proceden por el mecanismo HAT, la especie 11c\* es la que se emplea como reactivo. Lo anterior se debe a que, para cada caso, dichas especies presentan la conformación más estable o la de menor energía. Cuando se habla de la especie 11c, se hace referencia a la molécula en general, sin entrar en el detalle de la conformación.

### 5.2.3 Estudio cinético

Para este estudio, primero se hizo el cálculo de los valores de la energía de activación,  $\Delta G^{\circ\ddagger}$ . Para las reacciones planteadas por el mecanismo SET, la energía de activación se calculó según la Teoría de Marcus, ecuación (4.2). Por otro lado, para las reacciones planteadas por el mecanismo HAT, primero se

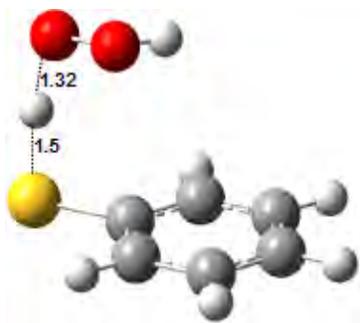
determinaron las estructuras de los estados de transición (Figuras 21 y 22) y, posteriormente, el cálculo de la energía de activación se hace como se plantea en la ecuación (5.3):

$$\Delta G^{\circ\ddagger} = \Delta G^{\circ}_{\text{estado de transición}} - \sum \Delta G^{\circ}_{\text{reactivos}} \quad (5.3)$$

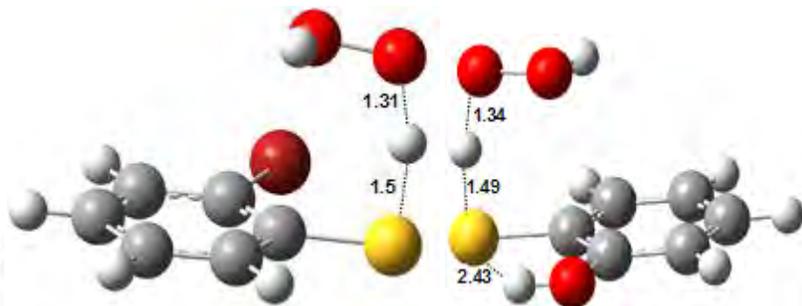
En las Tablas 5 y 6 se muestran los valores de la energía de activación,  $\Delta G^{\circ\ddagger}$ , y las constantes de velocidad corregidas,  $k_{corr}$ , y aparentes,  $k_{app}$ , tanto para el mecanismo SET como para el mecanismo HAT en medio acuoso.

En la Figura 21 se encuentran representadas todas las geometrías de los estados de transición correspondientes a las reacciones radical-antioxidante, donde el radical es el hidroperoxilo. Como ya se ha mencionado, todas las reacciones por el mecanismo HAT son termodinámicamente favorables, sin embargo, por el mecanismo SET no todas las reacciones lo son.

Al analizar la Tabla 3, se puede apreciar que los valores de  $\Delta G^{\circ}$  de reacción no son tan altos (excepto para el sistema OOH-11g), lo cual significa que dichas reacciones son, en principio, endergónicas, sin embargo, hay que considerar que al pH de trabajo y en medio acuoso, el anión hidroperoxilo no tiene una presencia significativa. El peróxido de hidrógeno tiene un  $pK_a$  de 11.65, por lo que, a las condiciones de trabajo, la mayor parte de éste se encuentra en su forma protonada. El considerar que al pH de trabajo el anión hidroperoxilo no tiene una presencia significativa permite hacer una corrección que baja los valores de  $\Delta G^{\circ}$  de reacción en aproximadamente  $5.78 \text{ kcal/mol}$ , por lo que, salvo por el sistema OOH-11g, todas las reacciones serían termodinámicamente favorables por ambos mecanismos. Con los datos presentados en la Tabla 5 se comprueba lo anterior ya que, de tener una termodinámica desfavorable, su cinética también lo sería, lo cual no ocurre, excepto para el sistema OOH-11g.

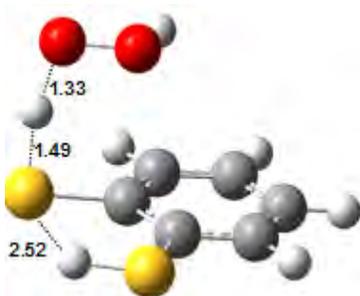


OOH-11a

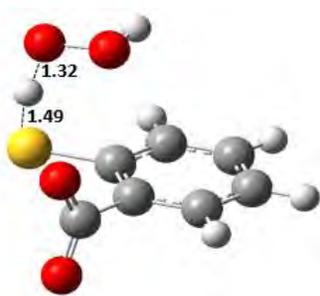


OOH-11b

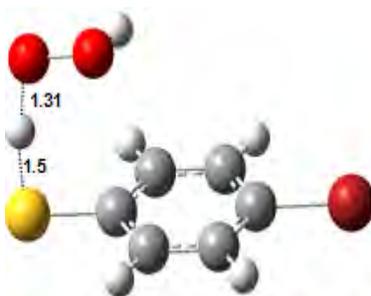
OOH-11c\*



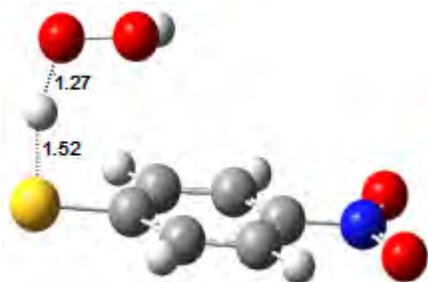
OOH-11d



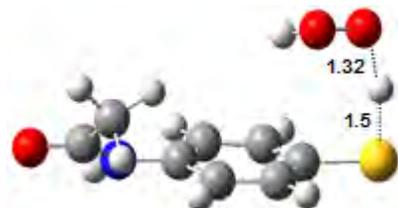
OOH-11e



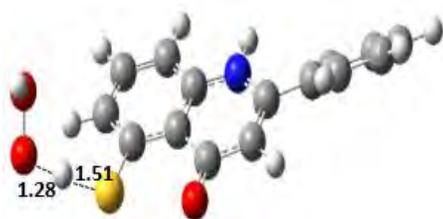
OOH-11f



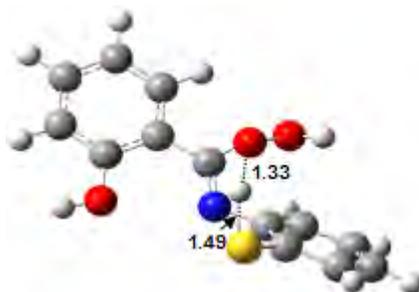
OOH-11g



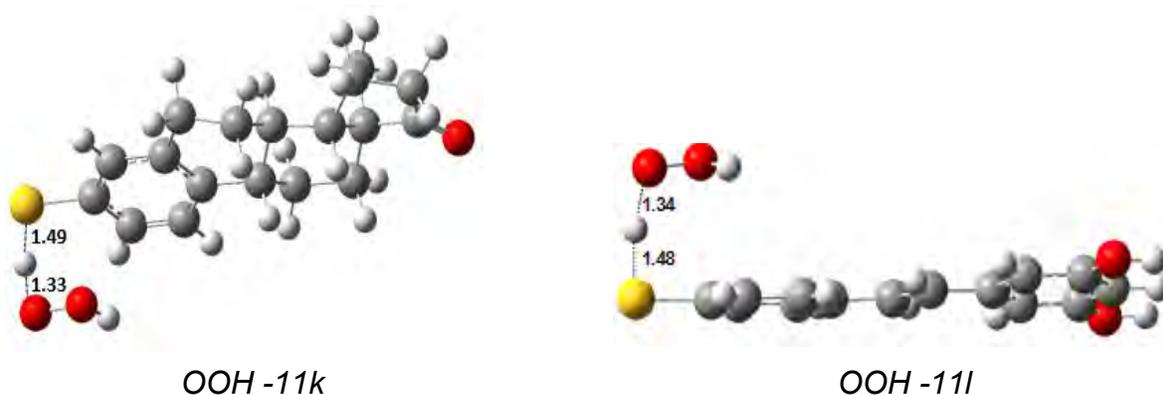
OOH-11h



OOH-11i



OOH-11j



**Figura 21. Geometrías optimizadas de los estados de transición de las reacciones termodinámicamente favorables planteadas por el mecanismo HAT con el radical hidroperoxilo en medio acuoso.**

En la Tabla 5 se observan los valores de  $\Delta G^{\circ*}$ ,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  para los sistemas OOH-antioxidante por ambos mecanismos. En esta tabla, el  $\Delta G^{\circ*}$  representa la energía mínima necesaria que se necesita para romper la barrera que divide a los reactivos de los productos,  $k_{corr}$  representa las constantes de velocidad corregidas por efectos del solvente, por efectos de tunelaje y aquellas reacciones que estuvieron cercanas al límite de difusión ( $\sim 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) fueron corregidas por la Teoría de Collins-Kimball, y finalmente,  $k_{app}$  representa las constantes de velocidad corregidas por la fracción molar.

Se observa también en la Tabla 5 que, aunque por el mecanismo HAT todas las reacciones son termodinámicamente favorables, no son las más rápidas (ver  $k_{app}$ ). Lo anterior es de esperarse si se comparan los valores de  $\Delta G^{\circ*}$  de ambos mecanismos. Por el mecanismo SET las energías de activación son menores y, por tanto, sus velocidades son más altas. Se observa también que las reacciones que en principio eran exergónicas por el mecanismo SET (sin considerar el  $pK_a$  del peróxido de hidrógeno y las correcciones que esto involucra), son las reacciones que ocurren más rápidamente (ver  $k_{corr}$ ).

La Tabla 5 también permite comprobar que la corrección introducida por el  $pK_a$  de peróxido de hidrógeno es adecuada ya que hay una correspondencia con la termodinámica y la cinética de las reacciones. Esto significa que de no

introducirse dicha corrección, las reacciones tendrían una termodinámica desfavorable pero una cinética favorable, lo cual, no tiene sentido. Una vez introducida la corrección mencionada se observa que todas las reacciones, a excepción de la OOH-11g, son termodinámica y cinéticamente favorables.

Por otro lado, las reacciones planteadas por el mecanismo HAT, aunque son termodinámica favorable, cinéticamente no lo son tanto. Esto significa que la actividad como atrapadores de los antioxidantes se debe principalmente a su capacidad de ceder electrones y no a su capacidad de ceder átomos de hidrógeno.

**Tabla 5. Energía libre de activación,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  de las reacciones planteadas por el mecanismo SET y HAT para el radical hidroperoxilo.**

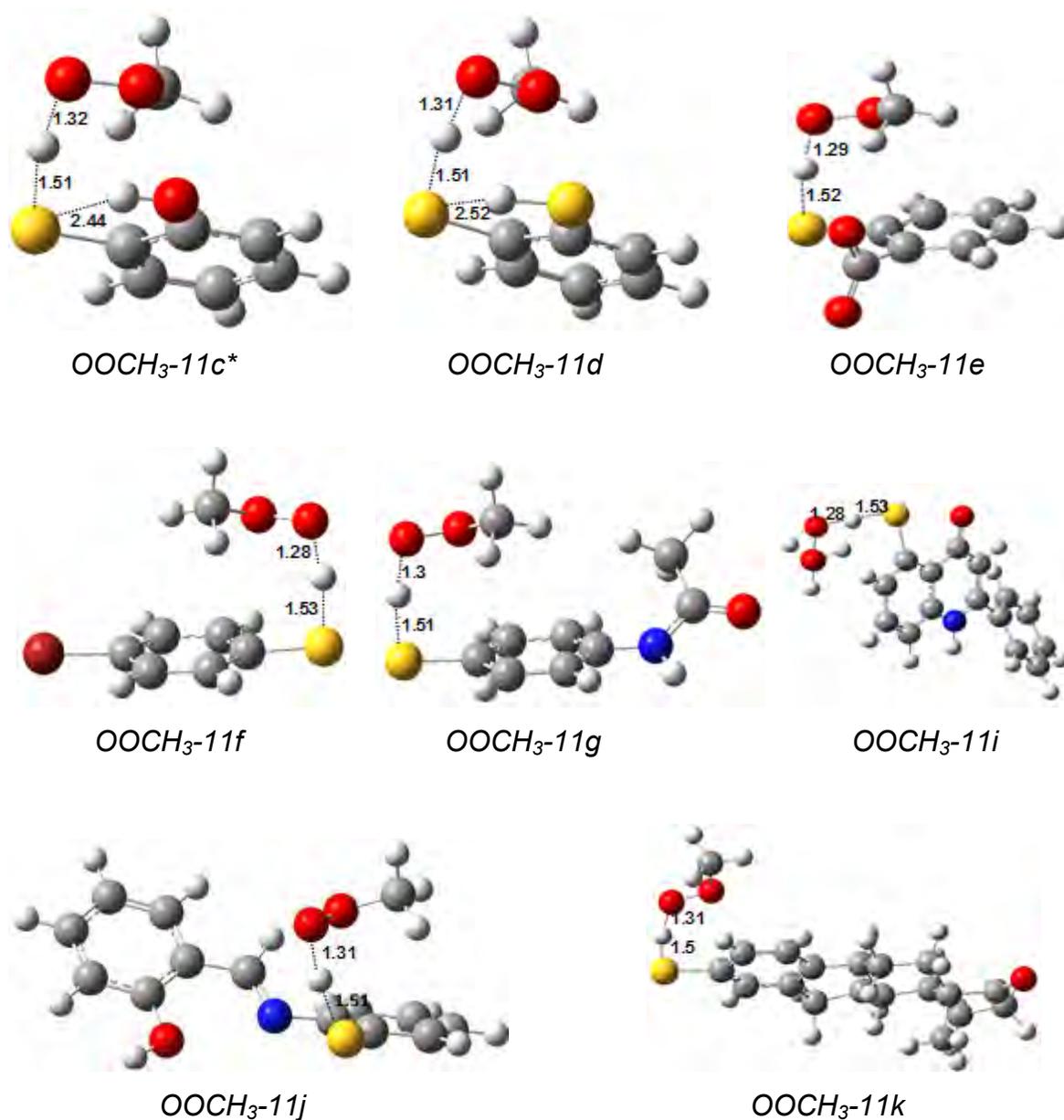
	SET			HAT		
	$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$	$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$
11a	8.74	$2.43 \times 10^6$	$2.08 \times 10^6$	13.85	$1.81 \times 10^5$	$2.57 \times 10^4$
11b	8.98	$1.61 \times 10^6$	$1.56 \times 10^6$	15.86	$8.95 \times 10^3$	277.71
11c	6.06	$2.22 \times 10^8$	$2.22 \times 10^8$	14.08	$1.11 \times 10^5$	1.58
11d	6.79	$6.47 \times 10^7$	$6.47 \times 10^7$	13.78	$1.69 \times 10^5$	2.92
11e	3.55	$2.58 \times 10^9$	$2.42 \times 10^5$	13.91	$2.19 \times 10^5$	$2.19 \times 10^5$
11f	5.61	$4.82 \times 10^8$	$4.75 \times 10^8$	15.32	$1.86 \times 10^4$	251.98
11g	13.64	619.47	619.47	15.53	$2.16 \times 10^4$	$2.31 \times 10^{-2}$
11h	4.73	$1.23 \times 10^9$	$1.19 \times 10^9$	30.69	$4.78 \times 10^{-7}$	$1.56 \times 10^{-8}$
11i	4.84	$1.09 \times 10^9$	$4.16 \times 10^6$	17.92	$1.46 \times 10^3$	$1.46 \times 10^3$
11j	4.19	$1.88 \times 10^9$	$3.79 \times 10^8$	14.69	$5.22 \times 10^4$	$4.17 \times 10^4$
11k	3.83	$2.18 \times 10^9$	$1.53 \times 10^9$	13.60	$2.36 \times 10^5$	$6.98 \times 10^4$
11l	9.64	$5.29 \times 10^5$	$5.24 \times 10^5$	13.52	$3.11 \times 10^5$	$3.31 \times 10^3$

Se observa que las constantes de velocidad más grandes ocurren por el mecanismo SET, por lo que este mecanismo es el que ocurre principalmente bajo las condiciones de trabajo. También se observa que las constantes de velocidad por el mecanismo HAT no contribuyen a las constantes globales (Tabla 7), salvo por algunos casos.

De igual manera, la Tabla 5 permite observar la importancia de considerar las fracciones molares. Si se comparan los valores de las  $k_{corr}$  con los valores de las  $k_{app}$  se puede ver cómo influye la proporción en la que la especie tiofenólica se encuentra presente, es decir, por ejemplo, si se plantea una reacción por el mecanismo SET pero la especie tiofenólica en cuestión se encuentra mayoritariamente en su forma protonada, la constante de velocidad de esta reacción se verá afectada ya que no habrá una concentración suficiente de la especie desprotonada que es la que se necesita para que la reacción se efectúe. Lo anterior puede apreciarse mejor si se observan a las especies 11e y 11i, las cuales, se encuentran mayoritariamente en su forma protonada, lo cual, influye negativamente la cinética de las reacciones haciendo que las velocidades decrezcan varios órdenes de magnitud. Para el mecanismo HAT esta situación es más notoria ya que las constantes, aunque en principio no son tan grandes, decrecen también varios órdenes de magnitud porque las especies tiofenólicas protonadas que son las que se requieren para que estas reacciones ocurran, no se encuentran presentes en grandes proporciones haciendo así, que la cinética se vea afectada negativamente.

Por otro lado, en la Figura 22 se encuentran representadas las geometrías de los estados de transición correspondientes a las reacciones radical-antioxidante, donde el radical es el metilperoxilo, que son termodinámicamente favorables. En la Tabla 6 se observan los valores de  $\Delta G^{\ddagger}$ ,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  para los sistemas  $OOCH_3$ -antioxidante por ambos mecanismos.

En la Tabla 4 se muestran las reacciones para el radical metilperoxilo y se observa que, por ambos mecanismos, los mismos sistemas de reacciones son termodinámicamente favorables. También se puede observar que ocurre algo similar con la situación del radical hidroperoxilo, es decir, aunque en principio no todas las reacciones son termodinámicamente favorables por el mecanismo SET, si son favorables cinéticamente (Tabla 6). Lo anterior significa que, de igual manera, se debe introducir una corrección por el  $pK_a$  del peróxido de metilo. De esta manera, la termodinámica y la cinética tienen concordancia.



**Figura 22. Geometrías optimizadas de los estados de transición de las reacciones termodinámicamente favorables planteadas por el mecanismo HAT con el radical metilperoxilo en medio acuoso.**

Por el mecanismo HAT se observa que las reacciones que son termodinámicamente desfavorables también lo son cinéticamente (Tabla 6) por lo que, de igual manera que con el radical hidroperoxilo, este mecanismo no es el principal y no hace una contribución significativa a las constantes globales (Tabla 7).

**Tabla 6. Energía libre de activación,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  de las reacciones planteadas por el mecanismo SET y HAT para el radical metilperoxilo.**

	SET			HAT		
	$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$	$\Delta G^{\ddagger}$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$
<b>11a</b>	5.82	$3.33 \times 10^8$	$2.86 \times 10^8$	15.00	$2.87 \times 10^4$	$4.08 \times 10^3$
<b>11b</b>	6.07	$2.19 \times 10^8$	$2.13 \times 10^8$	15.21	$2.67 \times 10^4$	829.19
<b>11c</b>	3.44	$2.77 \times 10^9$	$2.77 \times 10^9$	13.47	$2.69 \times 10^5$	58.84
<b>11d</b>	4.14	$2.07 \times 10^9$	$2.07 \times 10^9$	12.32	$1.39 \times 10^6$	3.81
<b>11e</b>	1.52	$3.23 \times 10^9$	$3.03 \times 10^5$	13.52	$4.96 \times 10^5$	$4.96 \times 10^5$
<b>11f</b>	2.99	$3.00 \times 10^9$	$2.96 \times 10^9$	15.35	$1.89 \times 10^4$	257.34
<b>11g</b>	10.67	$9.36 \times 10^4$	$9.36 \times 10^4$	16.56	$2.99 \times 10^3$	$3.21 \times 10^{-3}$
<b>11h</b>	2.33	$3.04 \times 10^9$	$2.94 \times 10^9$	14.45	$6.44 \times 10^4$	$2.11 \times 10^3$
<b>11i</b>	2.49	$2.96 \times 10^9$	$1.12 \times 10^7$	18.43	335.33	334.06
<b>11j</b>	1.88	$3.04 \times 10^9$	$6.12 \times 10^8$	14.18	$8.89 \times 10^4$	$7.17 \times 10^4$
<b>11k</b>	1.58	$2.91 \times 10^9$	$2.05 \times 10^9$	14.32	$6.56 \times 10^4$	$1.94 \times 10^4$
<b>11l</b>	6.69	$7.64 \times 10^7$	$7.56 \times 10^7$	15.31	$1.01 \times 10^4$	107.75

En la Tabla 6 se observa que para el radical metilperoxilo, las energías de activación por el mecanismo HAT son varios órdenes de magnitud más grandes que por el mecanismo SET, por lo que no es extraño que el mecanismo HAT presente constantes de velocidad significativamente más pequeñas que el mecanismo SET.

En la Tabla 7 se observan las constantes globales de cada uno de los sistemas de reacciones radical-antioxidante. La  $k_{tot}$  representa la suma de las  $k_{app}$  de ambos mecanismos. De esta manera, es posible hacer una comparación entre las especies antioxidantes empleadas.

Si se hace una comparación de las Tablas 5 y 6 con la Tabla 7 se observa que, en efecto, el mecanismo HAT no aporta significativamente a las constantes globales ya que éstas, son casi en su totalidad una contribución del mecanismo SET, por tanto, es el mecanismo principal por el cual las especies antioxidantes actúan para atrapar a los radicales libres.

**Tabla 7. Constantes totales de los sistemas OCH<sub>3</sub>-antioxidante y OOH-antioxidante en medio acuoso.**

Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$	Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$
OOCH <sub>3</sub> -11a	2.86X10 <sup>8</sup>	OOH-11a	2.11X10 <sup>6</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11b	2.13X10 <sup>8</sup>	OOH-11b	1.56X10 <sup>6</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11c	2.78X10 <sup>9</sup>	OOH-11c	2.22X10 <sup>6</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11d	2.07X10 <sup>9</sup>	OOH-11d	6.47X10 <sup>7</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11e	7.99X10 <sup>5</sup>	OOH-11e	4.61X10 <sup>5</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11f	2.96X10 <sup>9</sup>	OOH-11f	4.75X10 <sup>8</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11g	9.36X10 <sup>4</sup>	OOH-11g	619.49
OOCH <sub>3</sub> -11h	2.94X10 <sup>9</sup>	OOH-11h	1.19X10 <sup>9</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11i	1.12X10 <sup>7</sup>	OOH-11i	4.16X10 <sup>6</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11j	6.12X10 <sup>8</sup>	OOH-11j	3.79X10 <sup>8</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11k	2.05X10 <sup>9</sup>	OOH-11k	1.53X10 <sup>9</sup>
OOCH <sub>3</sub> -11l	7.56X10 <sup>7</sup>	OOH-11l	5.28X10 <sup>5</sup>

En general, las especies tiofenólicas presentadas en este trabajo resultan ser buenas atrapadoras de radicales libres y, como ya se ha mencionado anteriormente, su actividad antioxidante está determinada por su capacidad de ceder electrones.

Finalmente, para cerrar el análisis de la termodinámica y la cinética de todas las reacciones planteadas en el Esquema 1, volvemos a las reacciones que involucran la transferencia electrónica a partir de las especies tiofenólicas protonadas. Como se mostró en la sección anterior, este tipo de reacciones son sumamente desfavorables termodinámicamente hablando, lo cual, afecta también a la cinética.

Se encontró que para el radical hidroperoxilo los valores de  $\Delta G^{\circ\ddagger}$  oscilan entre las 21kcal/mol – 50kcal/mol y para el radical metilperoxilo oscilan entre las 22kcal/mol – 52kcal/mol, lo cual implica que las  $k_{corr}$  para todas estas reacciones son  $k_{corr} \ll 0 M^{-1}s^{-1}$ , demostrando así que, en efecto, las reacciones de

transferencia electrónica a partir de una especie tiofenólica protonada no ocurren bajo las condiciones planteadas.

#### 5.2.4 Entalpía de disociación

La entalpía de disociación de enlace,  $\Delta H_{dis}$ , se define como el cambio de entalpía estándar cuando se rompe un enlace por homólisis a condiciones estándar. Esta energía permite tener una medida de la fuerza de enlace y, mantienen una relación proporcional entre sí, es decir, a valores de  $\Delta H_{dis}$  grandes, el enlace en cuestión es más fuerte.

Las entalpías de disociación de los enlaces  $S-H$  se calcularon como muestra la ecuación (4.10)<sup>66</sup> donde  $\Delta H_f(S\cdot)$  es la entalpía de formación del radical centrado en azufre,  $\Delta H_f(H\cdot)$  es la entalpía de formación del radical hidrógeno, cuyo valor experimental reportado es  $\Delta H_f(H\cdot) = 315.1 \text{ kcal/mol}$ , y  $\Delta H_f(S-H)$  es la entalpía de formación de la especie tiofenólica.

En la literatura existen datos reportados de  $\Delta H_{dis}$ , teóricos y experimentales, para algunas especies tiofenólicas sencillas, los cuales oscilan en un intervalo comprendido entre  $290 \text{ kJ/mol} - 380 \text{ kJ/mol}$ <sup>66,68-69</sup>. Los valores mayores corresponden a especies tiofenólicas con grupos sustituyentes electroattractores como el grupo  $-NO_2$  o  $-CF_3$ , mientras los menores corresponden a grupos electrodonadores como  $-NH_2$ .

Al analizar la Tabla 8 se puede apreciar que las especies tiofenólicas empleadas en este trabajo presentan las tendencias esperadas. Los valores de  $\Delta H_{dis}$  calculadas para dichas especies entran dentro del intervalo de valores experimentales y teóricos ya reportados y, además, los valores mayores corresponden a las especies que presentan grupos electroattractores como el nitro (especie 11g) o los halogenuros (especie 11b y 11f), mientras los valores menores corresponden a los grupos electrodonadores como el imino (especie 11j) o el hidroxilo (especie 11c).

**Tabla 8. Entalpia de disociación del enlace S – H**

<b>Especie</b>	<b><math>\Delta H_{dis}</math> (kcal/mol)</b>	<b><math>\Delta H_{dis}</math> (kJ/mol)</b>
<b>11g</b>	81.91	342.71
<b>11i</b>	76.05	318.19
<b>11b</b>	75.65	316.52
<b>11f</b>	73.71	308.40
<b>11a</b>	73.38	307.04
<b>11k</b>	72.10	301.68
<b>11h</b>	71.64	299.72
<b>11d</b>	71.61	299.63
<b>11l</b>	71.18	297.83
<b>11c</b>	70.09	293.26
<b>11j</b>	68.17	285.22

Estos valores de  $\Delta H_{dis}$  permiten ver la relación existente entre la fuerza del enlace S – H y la capacidad donadora de átomo de hidrógeno de las especies tiofenólicas. Si por ejemplo, una especie tiofenólica presenta algún grupo electroattractor en su estructura, dicha especie tiene una menor capacidad donadora de átomo de hidrógeno ya que, el grupo sustituyente roba densidad electrónica a todo el sistema provocando así que la especie se desestabilice. Considerando que el átomo de hidrógeno se encuentra donando densidad al sistema para tratar de estabilizarlo, será más difícil poder abstraerlo. De esta manera, los valores de  $\Delta H_{dis}$  son mayores porque la especie no cede tan fácilmente su átomo de hidrógeno. Por otro lado, las especies electrodonadoras presentan valores de  $\Delta H_{dis}$  menores ya que el grupo sustituyente dona densidad electrónica al sistema, lo cual, ayuda a la especie a ser más reactiva y, por tanto, cede más fácilmente su átomo de hidrógeno ya que eso no afectaría significativa y negativamente a su estabilidad.

Anteriormente se mencionó que el mecanismo HAT no está muy favorecido (ver Tablas 5 y 6), en parte porque a las condiciones de reacción las especies

protonadas existen en bajas proporciones para la mayoría de los casos y si además se consideran los valores de  $\Delta H_{dis}$ , se puede observar que las especies con los valores más grandes son las que tienen las constantes de velocidad más pequeñas, mientras que las que tienen los valores más pequeños son las que tienen las constantes de velocidad más grandes.

La entalpía de disociación es entonces un parámetro que permite predecir qué especies serán mejores donadoras de átomos de hidrógeno y, por tanto, permite saber cuáles especies favorecen más las constantes de velocidad para el mecanismo HAT si las condiciones de reacción lo permiten, es decir, si dadas las condiciones, la especie se encuentra protonada en una buena proporción y además tiene un valor de  $\Delta H_{dis}$  bajo, entonces dicha especie será buena para donar un átomo de hidrógeno y su cinética se verá favorecida. Lo anterior permite demostrar, nuevamente, la importancia de considerar las fracciones molares.

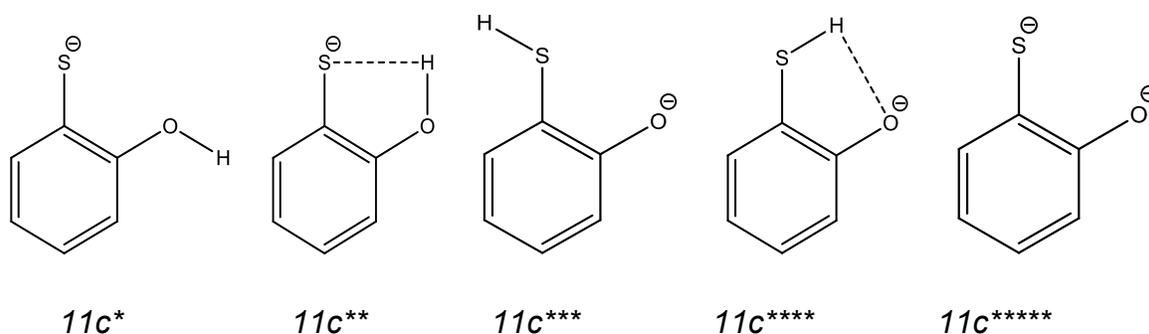
### **5.3 Especies tiofenólicas vs especies fenólicas**

Las especies fenólicas constituyen uno de los grupos más importantes que forman parte de la dieta humana ya que se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal con diferentes estructuras químicas y propiedades. Existe un gran interés en estudiar dicho grupo debido a sus propiedades antioxidantes, su participación en procesos metabólicos y sus posibles aplicaciones benéficas para la salud humana<sup>70</sup>. Existen evidencias de que las especies fenólicas como el piceatannol<sup>6</sup>, el resveratrol, el guaiacol<sup>71</sup>, etc., son muy buenos antioxidantes, sin embargo, el propósito de este trabajo es demostrar que, dadas las propiedades químicas del azufre, las especies tiofenólicas serán aún mejores antioxidantes que las especies fenólicas.

En secciones anteriores se demostró que la especie 11c es un buen atrapador de radicales libres y, además, esta especie brinda la posibilidad de ver las diferencias entre una especie fenólica y una tiofenólica ya que contiene a ambos sustituyentes.

Para llevar a cabo este estudio comparativo, primero se debe considerar que, al pH de trabajo, esta sustancia contiene dos sustituyentes que pueden estar protonados o desprotonados, lo que lleva a la posibilidad de tres especies ácido-base y, además se debe considerar que pueden presentarse puentes de hidrógeno intramoleculares. Una vez planteado lo anterior, se procede a hacer un pequeño análisis con las posibles conformaciones que estas especies pueden presentar.

En la Figura 25 se muestran las cinco posibles conformaciones que la sustancia 11c puede presentar como resultado de las condiciones de trabajo: 1) el grupo tiofenol está desprotonado mientras el grupo fenol se encuentra en orientación opuesta, 2) el grupo tiofenol está desprotonado mientras el grupo fenol forma un puente de hidrógeno intramolecular para estabilizar al átomo de azufre que será el donador, 3) el grupo fenol está desprotonado mientras el grupo tiofenol se encuentra en orientación opuesta, 4) el grupo fenol está desprotonado mientras el grupo tiofenol forma un puente de hidrógeno intramolecular para estabilizar al átomo de oxígeno que será el donador y 5) tanto el grupo tiofenol como el grupo fenol se encuentran desprotonados.



**Figura 25. Posibles estructuras de la especie 11c.**

Antes que nada, para saber si es posible que las conformaciones anteriores existan a las condiciones dadas, y en qué proporción, es necesario determinar primero el  $pK_a$  del sustituyente O – H y sus respectivas fracciones molares.

Para calcular el  $pK_a$  teórico de este sustituyente se empleó el método antes descrito, ecuación (4.9), sólo que esta vez se tomó como referencia al fenol, cuyo  $pK_a$  experimental es 9.99. De esta manera se calculan los dos  $pK_a$  para esta especie, siendo el  $pK_{a1}$  el correspondiente a la desprotonación del grupo tiofenol, mientras que el  $pK_{a2}$  corresponde a la del grupo fenol. Si se observa la Tabla 9 se pueden apreciar los valores de  $pK_a$ ,  $K_a$  y las fracciones molares correspondientes a cada grupo sustituyente.

**Tabla 9. Valores calculados de  $pK_a$ ,  $K_a$  y fracciones molares para los dos diferentes grupos sustituyentes de la especie 11c.**

Grupo	$pK_a$	$K_a$	$\alpha_{\text{neutro}}$	$\alpha_{\text{aniónico}}$
Tiofenol	1.81	$1.52 \times 10^{-2}$	$1.41 \times 10^{-5}$	0.9999
Fenol	>14	---	---	---

Como se puede apreciar en la Tabla 9, la reacción de desprotonación del primer grupo sustituyente (tiofenol) ocurre a un  $pK_a$  bajo o ácido, sin embargo, para la reacción de desprotonación del segundo grupo (fenol), la situación cambia completamente, ya que la desprotonación de este grupo ocurriría a un  $pK_a$  mayor a 14. Lo anterior quiere decir que la reacción de desprotonación del grupo fenol no ocurre ya que la especie que se genera a partir de la desprotonación de ambos grupos sustituyentes (dos cargas negativas y multiplicidad 1) es inestable, entonces la conformación 11c<sup>\*\*\*\*\*</sup> no existe bajo las condiciones de reacción establecida y, por tanto, hacer un análisis considerándola no tiene sentido.

Por otro lado, a las condiciones de reacción, el grupo tiofenol se encuentra desprotonado en su mayoría, sin embargo, existe una pequeña proporción de éste que no lo está. Lo anterior permite plantear la posibilidad de que, a las condiciones de reacción, el grupo tiofenol se encuentre protonado y que el grupo fenol pueda existir en su forma desprotonada, lo cual, implica que las conformaciones 11c<sup>\*\*\*</sup> y 11c<sup>\*\*\*\*</sup> pueden existir bajo dichas condiciones. Para lo anterior, se calculó el valor teórico del  $pK_a$  del grupo fenol considerando que el grupo tiofenol se encuentra

protonado. Se encontró que el valor teórico del  $pK_a$  del grupo fenol bajo estas circunstancias es de 7.52.

Antes de comenzar con el análisis termodinámico y cinético, es importante recalcar que, aunque cabe la posibilidad de que las conformaciones 11c\*\* y 11c\*\*\* existan bajo las condiciones de reacción, la probabilidad de que así sea es sumamente baja, por lo que, es de esperarse que las constantes de velocidad para estas reacciones sean muy bajas.

Una vez establecido lo anterior, es posible continuar con el estudio termodinámico y cinético. En las Tablas 10-14 se encuentran los valores de  $\Delta G^\circ$ ,  $\Delta G^{\circ\ddagger}$ ,  $k_{corr}$ ,  $k_{app}$  y  $k_{tot}$ . Es importante mencionar que para esta sección no se hizo un análisis de las geometrías de las correspondientes estructuras ya que en realidad todas son la misma especie química.

En la Tabla 10 se muestran los valores de energía libre de reacción de ambos radicales con las cuatro diferentes conformaciones que la especie 11c puede adoptar para el mecanismo SET. Se observa que todas las reacciones planteadas son termodinámicamente favorables, siendo la estructura 11c\* la más favorable para ambos radicales, por lo que, en principio, se espera que sea la conformación que de las constantes de velocidad más grandes.

**Tabla 10. Valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , para el mecanismo SET.**

Sistema	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)	Sistema	$\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
OOCH <sub>3</sub> -11c*	-7.38	OOH-11c*	-5.00
OOCH <sub>3</sub> -11c**	-3.46	OOH-11c**	-1.08
OOCH <sub>3</sub> -11c***	-3.00	OOH 11c***	-0.62
OOCH <sub>3</sub> -11c****	-2.76	OOH-11c****	-0.38

También puede observarse que en general, las especies que actúan como donadoras por el grupo tiofenol están más favorecidas, termodinámicamente hablando, que las que actúan por el grupo fenol.

Por otro lado, en la Tabla 11 se muestran los valores de energía libre de reacción de ambos radicales con las cuatro diferentes conformaciones que la especie 11c puede presentar para el mecanismo HAT. Se puede observar que al igual que en el mecanismo SET, todas las reacciones están favorecidas termodinámicamente. También se puede apreciar, que al igual que en el mecanismo SET, las reacciones que involucran a las especies que actúan como donadoras por el grupo tiofenol son las que están más favorecidas.

**Tabla 11. Valores de la energía libre de reacción,  $\Delta G^\circ$ , para el mecanismo HAT.**

Sistema	$\Delta G^\circ(\text{kcal/mol})$	Sistema	$\Delta G^\circ(\text{kcal/mol})$
OOCH <sub>3</sub> -11c*	-7.85	OOH-11c*	-9.67
OOCH <sub>3</sub> -11c**	-10.895	OOH-11c**	-12.73
OOCH <sub>3</sub> -11c***	-0.365	OOH-11c***	-2.19
OOCH <sub>3</sub> -11c****	-1.83	OOH-11c****	-3.65

Una vez que se ha establecido que todas las reacciones resultan ser termodinámicamente favorables por ambos mecanismos, se puede proceder a hacer un análisis cinético.

En la Tabla 12 se encuentran los valores de las energías libres de activación, las constantes de velocidad corregidas por efectos del solvente, por efectos de tunelaje y aquellas reacciones que estuvieron cercanas al límite de difusión ( $\sim 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) fueron corregidas por la Teoría de Collins-Kimball y las constantes de velocidad aparentes, las cuales, están corregidas por la fracción molar para el radical metilperoxilo por ambos mecanismos.

En las Tablas 12 y 13 se muestran los valores de las constantes aparentes y en la Tabla 14 se muestran los valores de las constantes totales para todas las posibles reacciones, sin embargo, para las conformaciones 11c\*\* y 11c\*\*\* no se tiene contemplada a la fracción molar del grupo tiofenol protonado que en realidad existe a las condiciones de reacción ( $\alpha_{\text{neutro}}=1.41 \times 10^{-5}$ ), sino que se considera como si el grupo tiofenol existiera en un 100% a dichas condiciones.

Se puede apreciar que las energías libres de activación son varios órdenes de magnitud más bajas para el mecanismo SET en comparación al mecanismo HAT, por lo que, las constantes de velocidad son más grandes para el mecanismo SET que para el mecanismo HAT. Todas las reacciones que ocurren por el mecanismo SET presentan constantes de velocidad bastante altas por lo que este mecanismo es el principal, mientras que el mecanismo HAT presenta constantes bastante bajas y, en realidad, no aporta significativamente a las constantes totales (Tabla 14). También se puede apreciar que para el mecanismo SET, las constantes de velocidad más grandes corresponden a las estructuras en las que el grupo que actúa como donador es el tiofenol y que no presentan puentes de hidrógeno intramoleculares. Por el contrario, para el mecanismo HAT la situación es completamente opuesta ya que, las constantes de velocidad más grandes corresponden a las estructuras en las que el grupo que actúa como donador es el fenol y que presentan puentes de hidrógeno intramoleculares.

En la Tabla 13 se encuentran los valores de las energías libres de activación, las constantes de velocidad corregidas y las constantes de velocidad aparentes para el radical hidroperoxilo por ambos mecanismos.

Para este radical se presentan las mismas tendencias que para el radical metilperoxilo, con la excepción de que las energías libres de activación son ligeramente mayores para el mecanismo SET y, por tanto, las constantes de velocidad son ligeramente menores. Para el mecanismo HAT no hay variaciones significantes con respecto al radical metilperoxilo.

**Tabla 12. Energía libre de activación,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  de las reacciones planteadas por el mecanismo SET y HAT para el radical metilperoxilo.**

	SET			HAT		
	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$
<b>11c*</b>	2.05	$3.29 \times 10^9$	$3.29 \times 10^9$	13.47	$2.69 \times 10^5$	0.708
<b>11c**</b>	3.44	$2.78 \times 10^9$	$2.78 \times 10^9$	11.237	$4.16 \times 10^6$	10.93
<b>11c***</b>	5.29	$8.18 \times 10^8$	$3.50 \times 10^8$	17.02	$1.35 \times 10^4$	$7.70 \times 10^3$
<b>11c****</b>	5.49	$5.82 \times 10^8$	$2.49 \times 10^8$	16.01	$5.85 \times 10^4$	$3.35 \times 10^4$

**Tabla 13. Energía libre de activación,  $k_{corr}$  y  $k_{app}$  de las reacciones planteadas por el mecanismo SET y HAT para el radical hidroperoxilo.**

	SET			HAT		
	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$k_{corr}(M^{-1}s^{-1})$	$k_{app}(M^{-1}s^{-1})$
<b>11c*</b>	4.38	$1.74 \times 10^9$	$1.74 \times 10^9$	14.08	$1.12 \times 10^5$	0.2936
<b>11c**</b>	6.068	$2.22 \times 10^8$	$2.22 \times 10^8$	11.34	$5.40 \times 10^6$	14.18
<b>11c***</b>	7.98	$8.84 \times 10^6$	$3.78 \times 10^6$	16.87	$1.38 \times 10^4$	$7.88 \times 10^3$
<b>11c****</b>	8.19	$6.17 \times 10^6$	$2.64 \times 10^6$	16.05	$4.59 \times 10^4$	$2.63 \times 10^4$

**Tabla 14. Constantes totales de los sistemas  $OOCH_3$ -antioxidante y  $OOH$ -antioxidante en medio acuoso.**

Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$	Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$
<b><math>OOCH_3</math>-11c*</b>	$3.29 \times 10^9$	<b>OOH-11c*</b>	$1.74 \times 10^9$
<b><math>OOCH_3</math>-11c**</b>	$2.78 \times 10^9$	<b>OOH-11c**</b>	$2.22 \times 10^8$
<b><math>OOCH_3</math>-11c***</b>	$3.50 \times 10^8$	<b>OOH-11c***</b>	$3.79 \times 10^6$
<b><math>OOCH_3</math>-11c****</b>	$2.49 \times 10^8$	<b>OOH-11c****</b>	$2.66 \times 10^6$

Si se comparan las Tablas 12 y 13 con la Tabla 14 se puede ver que el mecanismo HAT en realidad no aporta significativamente a la constante de velocidad total, por lo que, el mecanismo principal por el cual las conformaciones que presenta la especie 11c pueden atrapar radicales libres, es el mecanismo

SET. Lo anterior implica que la actividad antioxidante primaria de estas conformaciones se debe principalmente a su capacidad donadora de electrones. También se aprecia que estas estructuras son mejores atraparoras del radical metilperoxilo que del radical hidroperoxilo.

En este punto, es importante recordar que para las especies  $11c^{***}$  y  $11c^{****}$ , las  $k_{app}$  y  $k_{tot}$  están calculadas considerando que el grupo tiofenol se encuentra 100% protonado, sin embargo, como ya se sabe, eso no es lo que ocurre en realidad ya que sólo un  $1.41 \times 10^{-3}\%$  del grupo tiofenol protonado existe bajo las condiciones de reacción. Lo anterior hace que las constantes de velocidad para ambas especies decrezcan considerablemente. En la Tabla 15 se pueden observar los valores de las constantes de velocidad reales para las especies  $11c^{***}$  y  $11c^{****}$  considerando la fracción molar del grupo tiofenol que se encuentra protonado a las condiciones de reacción.

Si por un momento no se presta atención al hecho de que el grupo tiofenol se encuentra desprotonado, en su mayoría, a las condiciones de reacción, es posible hacer una comparación entre los grupos tiofenol y fenol. En la Tabla 14 se puede observar que las constantes de velocidad correspondientes a las especies en las que el grupo tiofenol actúa como donador, son las más grandes, sin embargo, las constantes de velocidad correspondientes a las especies en las que el grupo fenol actúa como donador son también bastante elevadas. Lo anterior implica que, aunque, en efecto, las especies fenólicas son muy buenas como antioxidantes primarios, las especies tiofenólicas resultan ser aún mejores.

**Tabla 15. Constantes reales de las especies  $11c^{**}$  y  $11c^{***}$  en medio acuoso.**

Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$	Sistema	$k_{tot}(M^{-1}s^{-1})$
$OOCH_3-11c^{***}$	$4.95 \times 10^3$	$OOH-11c^{***}$	53.57
$OOCH_3-11c^{****}$	$3.52 \times 10^3$	$OOH-11c^{****}$	37.66

Para las especies  $11c^{***}$  y  $11c^{****}$  que dan, en principio, muy buenos resultados, demostrando así que las especies fenólicas son muy buenos

antioxidantes, la realidad es muy diferente, al menos bajo las condiciones de reacción que se proponen en este trabajo ya que, en realidad, al no existir en una proporción significativa, sus efectos antioxidantes no son apreciables (Tabla 15).

Aunque las constantes de velocidad son altas para todas las especies planteadas, las condiciones de reacción no permiten que todas las especies existan o lo hagan de una manera significativa, lo cual, afecta negativamente la cinética de las reacciones y, por tanto, su capacidad como especies antioxidantes primarios.

Bajo las condiciones de reacción, la especie 11c\* es la que presenta las constantes de velocidad más altas, sin embargo, esta no es la especie más estable. Por otro lado, la especie 11c\*\*, aunque presenta constantes de velocidad menores, es la especie más estable. Lo anterior es de esperarse ya que, a mayor estabilidad, menor reactividad. Con base en lo anterior, se puede decir que la especie 11c\*\* es la conformación que en realidad existe a las condiciones de reacción ya que es la conformación de menor energía. Aunque la especie 11c\* presenta las mayores constantes de velocidad, no debe ser considerada porque es una conformación de mayor energía y menor estabilidad (Ver sección 5.2.1 Geometrías para observar las especies más estables o de menor energía).

Finalmente, el análisis de estas cuatro conformaciones permite probar dos hipótesis: en general, para estos sistemas y bajo las condiciones de trabajo 1) las especies tiofenólicas son mejores atraparoras de radicales libres que las especies fenólicas y 2) los puentes de hidrógeno intramoleculares brindan estabilidad a la molécula haciendo que tengan una menor reactividad y, por tanto, constantes de velocidad menores.

En general, se llevó a cabo el estudio teórico de la actividad antioxidante primaria de especies tiofenólicas en medio acuoso. Se demostró que las doce especies tiofenólicas presentan dicha actividad antioxidante, es decir, tienen la capacidad de atrapar a los radicales libres metilperoxilo e hidroperoxilo, siendo las especies 11h y 11k las mejores especies antioxidantes mientras que la especie 11g resultó ser la peor especie antioxidante.

Las especies 11i, 11j y 11k, de las cuales se tiene reporte sobre las propiedades biológicas favorables que presentan, tales como farmacéuticas, antibacterianas y antifúngicas, demostraron ser también buenas especies antioxidantes.

En términos más particulares, se determinaron teóricamente las constantes de acidez de las especies tiofenólicas. Dichas constantes de acidez permitieron conocer las fracciones molares de cada especie, es decir, la proporción a la cual cada especie tiofenólica se encuentra en su forma protonada o desprotonada a las condiciones de reacción. La determinación teórica de  $pK_a$  y  $K_a$  que se llevó a cabo en este trabajo para estas especies tiofenólicas, marca una pauta para el estudio de éstas ya que en la literatura no existen reportados datos experimentales o teóricos, salvo para la especie 11a. Adicionalmente, se demostró la importancia de tomar en cuenta a las fracciones molares ya que éstas afectan significativamente la cinética de las reacciones.

Se plantearon los mecanismos SET y HAT, que son mecanismos de reacción por los cuales las especies tiofenólicas pueden actuar como atraparoras de radicales libres. Se encontró que bajo las condiciones de reacción, el mecanismo HAT es desfavorable, es decir, las constantes de velocidad de las reacciones que ocurren por este mecanismo son pequeñas ( $k_{HAT} \ll 10^5 M^{-1} s^{-1}$ )

en la mayoría de los casos, mientras que las constantes de velocidad de las reacciones que ocurren por el mecanismo SET son varios órdenes de magnitud más grandes ( $k_{SET} \gg 10^5 M^{-1}s^{-1}$ ) en la mayoría de los casos. Lo anterior implica que, al ser el mecanismo SET el que se encuentra favorecido, entonces la actividad antioxidante primaria de las especies tiofenólicas se debe principalmente a su capacidad para donar electrones más que a su capacidad de donar un átomo de hidrógeno. Además, se demostró que para que el mecanismo SET ocurra, es necesario que las especies tiofenólicas se encuentren desprotonadas ya que, de no ser así, tanto la termodinámica como la cinética se encuentran totalmente desfavorecidas.

Dentro de las especies tiofenólicas que se estudiaron se presentaron casos (especies 11c y 11d) en los cuales podía existir un puente de hidrógeno intramolecular. Se demostró que para las reacciones que ocurren por el mecanismo SET, el puente de hidrógeno no favorece la transferencia del electrón, mientras que para el mecanismo HAT el puente de hidrógeno favorece la transferencia del átomo de hidrógeno.

Se estudió también el efecto que los grupos sustituyentes tienen sobre la termodinámica y la cinética de las reacciones. Se demostró que los grupos electroattractores influyen negativamente tanto en la termodinámica ( $\Delta G^\circ > 0 \text{ kcal/mol}$ ) como en la cinética ( $k \ll 10^5 M^{-1}s^{-1}$ ). Por otro lado, los grupos electrodonadores influyen positivamente tanto en la termodinámica ( $\Delta G^\circ < 0 \text{ kcal/mol}$ ) como en la cinética ( $k \gg 10^5 M^{-1}s^{-1}$ ).

Se calculó la entalpía de disociación de los enlaces  $S-H$  y se encontró que los grupos electroattractores presentan los valores más elevados, siendo así, las especies que mayor resistencia ponen a ceder su átomo de hidrógeno, mientras que los grupos electrodonadores presentan los valores más pequeños, razón por la cual, ceden con mayor facilidad su átomo de hidrógeno. Es importante recalcar que, aunque esta energía da un indicio del comportamiento que las especies tiofenólicas pueden seguir, no es el único parámetro a considerar ya que

las condiciones de reacción cambian significativamente el comportamiento esperado como donadoras de átomos de hidrógeno de estas especies.

Finalmente, se llevó a cabo una comparación entre especies fenólicas y tiofenólicas. Para esto, la especie 11c fue elegida ya que presenta a ambos grupos funcionales. Se demostró que, aunque las especies fenólicas son, en efecto, muy buenas especies antioxidantes, las especies tiofenólicas que se presentan en este trabajo, proporcionan mejores resultados, demostrando así que, como se suponía al principio de este estudio, las especies tiofenólicas son, en general, mejores especies antioxidantes que las especies fenólicas.

1. Galano, A.; Álvarez-Idaboy, J. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2012**, 14, 12476.
2. Zheng, R.; Shi, Y.; Jia, Z.; Zhao, C.; Zhang, Q.; Tan, X. *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 2827.
3. Leob, L. A., *Cancer Res.*, **1989**, 49, 5489.
4. Gorbunova, V.; Seluanov, A.; Mao, Z.; Hine, C., *Nucleic Acids Res.*, **2007**, 35, 7466.
5. Jaruga, P.; Dizdaroglu, M. *Nucleic Acids Res.*, **1996**, 24, 1389.
6. Gómez-Cordova, M.; Galano, A.; Álvarez-Idaboy, J. R. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 20209.
7. Muñoz-Rugeles, L.; Álvarez-Idaboy, J. R. *Phys.Chem.Chem.Phys.*, **2015**, 17, 28525.
8. Castañeda-Arriaga, R.; Álvarez-Idaboy, J. R. *J. Chem. Inf. Model.*, **2014**, 54, 1642.
9. Galano, A.; Álvarez-Idaboy, J. R. *J. Phys. Chem. B*, **2012**, 116, 9316.
10. Galano, A.; Álvarez-Idaboy, J. R. *RSC Advances*, **2011**, 1, 1763.
11. Sirjoosingh, A.; Hammes-Schiffer, S. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, 2367.
12. Zhu, Q.; Zhang, X. M.; Fry, A. J. *Polymer Degradation and Stability*, **1997**, 57, 43.
13. Espinosa-Ibañez, Olga. *Estrés oxidativo y expresión de proteínas relacionadas en enfermedades de alto riesgo cardiovascular: estudio*

*especial de la hipertensión arterial*. Universidad de Valencia, **2007**, Tesis Doctoral.

14. Floyd, R. A. *Experimental Biology and Medicine*, **1999**, 222, 236.
15. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free radicals in biology & medicine*. Oxford University Press, **2015**, fifth edition.
16. Apel, K.; Hirt, H. *Annu. Rev. Plant Biol.*, **2004**, 55, 373.
17. Lander, H. M. *The FASEB Journal*, **1997**, 11, 118.
18. Castañeda-Arriaga, R.; Vivier-Bunge, A.; Álvarez-Idaboy, J. R. *Computational and Theoretical Chemistry*, **2016**, 1077, 48.
19. Robillard, B.; Hughes, L.; Slaby, M.; Lindsay, D. A.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1700.
20. Lawrence, L. W.; Lightowler, M.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. *J. Steroid Biochem. Mole.* **1996**, 57, 79.
21. Wang, H. K.; Bastow, K. F.; Cosentino, L. M.; Lee, K.H. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 1975.
22. Chung, J.; Lee, H. S.; Chung, H. Y.; Yoon, T. R.; Kim, H. K. *Biotechnol Lett*, **2008**, 30, 1553.
23. Santangelo, F. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 2599.
24. Ahmed, M.; El-Seidy, A. *Smart Nanocomposites*, **2012**, 3, 1949.
25. Mayer, J. M.; Hrovat, D. A.; Thomas, J. L.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11142.
26. Dilabio, G. A.; Johnson, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6199.

27. Castañeda-Arriaga, Romina. *Estudio teórico del mecanismo de reacción para la abstracción de hidrógeno en aldehídos por el radical hidroxilo*. Universidad Nacional Autónoma de México, **2008**, Tesis de Licenciatura.
28. Levine, I. N. *Química Cuántica*, Prentice Hall, **2001**, quinta edición.
29. Levine, I. N. *Fisicoquímica*, Volumen 2, McGraw Hill, **2004**, quinta edición.
30. Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry. Introduction to advanced electronic structure theory*, Dover Publications Inc., **1996**, unaltered republication of the First Edition.
31. Slater, J. C. *Phys. Rev.*, **1929**, 35, 210.
32. Fock, V. *Physik*, **1930**, 61, 126.
33. Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Phil. Soc.*, **1927**, 24, 89.
34. Roothaan, C. C. J., *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, 23, 69.
35. Francisco-Márquez, Misaela. *Mecanismos de la oxidación troposférica de dienos*. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, **2006**, Tesis Doctoral.
36. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. A.*, **1964**, 136, B864.
37. Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev. A.*, **1965**, 140, A1133.
38. Binkley, J. S.; J. A. Pople. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 939.
39. Dunning Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1007.
40. Kendall, R. A.; Dunning Jr., T. H.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, 96, 6796.
41. van 't Hoff, J. H. *Etudes de Dynamique Chimique*. Muller. Amsterdam. **1884**.
42. Arrhenius, S. Z. *Phys. Chem.* **1889**, 4, 226.

43. Pelzer, H.; Wigner, E. *Z. Physik. Chem.* **1932**, 445, B15.
44. Eyring, H. *J. Phys. Chem.* **1935**, 3, 107.
45. Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans Faraday Soc.* **1935**, 31, 875.
46. Castañeda-Arriaga, Romina. *Estudio teórico de la energía de activación negativa en la adición del radical OH a alquenos*. Universidad Nacional Autónoma de México, **2011**, Tesis de Maestría.
47. Collado-Martín, Daniel. *Reactividad fotoquímica y propiedades ópticas de sistemas aceptor-espaciador-dador basados en derivados de N-óxidos de bencil-(iso)quinolinas*. Universidad de Málaga, **2004**, Tesis Doctoral.
48. Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1956**, 24, 966.
49. Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1957**, 26, 867.
50. Marcus, R. A. *J. Chem. Phys.* **1957**, 26, 872.
51. Bourdelande, J. L.; Nonell, S.; Acuña, A. U.; Sastre, R. *Glosario de términos usados en fotoquímica*. **1996**, segunda edición, Recomendaciones de la Comisión de Fotoquímica de la IUPAC.
52. Costa, J. M. *Diccionario de Química Física*. 2005, Publicacions i Edicions de la Universitat de Barcelona.
53. Wigner, E., *J. Chem. Phys.* **1937**, 5, 720.
54. Eckart, C. *Phys. Rev.* **1930**, 35, 1303.
55. Truong, T. N.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **1990**, 93, 1761.
56. Gaussian 09, Revision E.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.;

Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

57. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364.

58. Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378.

59. Truhlar, D. G.; Kuppermann, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1840.

60. Collins, F. C.; Kimball, G. E. *Journal of Colloid Science.* **1949**, 4, 425.

61. Smoluchowski, M. Z. *Phys. Chem.* **1917**, 92, 129.

62. Truhlar, D. G. *J. Chem. Educ.* 1985, 62, 104.

63. Stokes, G. G. *Mathematical and Physical Papers*, Cambridge University Press, **1903**, vol. 3 (esp. Sect.).

64. Einstein, A. *Ann. Phys.* **1905**, 17, 549.

65. Rebollar-Zepeda, A. M.; Campos-Hernández, T.; Ramírez-Silva, M. T.; Rojas-Hernández, A.; Galano, A. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 2528.

66. Klein, E.; Lukes, V.; Cibulková, Z.; Polovková, J. *J. Mol. Structure.* **2006**, 758, 149.
67. Castañeda-Arriaga, Romina. *Estudio teórico de mecanismos de reacción y cinética de antioxidantes sulfurados frente a radicales oxigenados.* Universidad Nacional Autónoma de México, **2015**, Tesis Doctoral.
68. Zhu, Q.; Zhang, X. M.; Fry, A. *Polym. Degrad. Stabil.* **1997**, 57, 43.
69. Borges dos Santos, R. M.; Muralha, V. S. F.; Correia, C. F.; Guedes, R. C.; Costa-Cabral, B. J.; Martinho-Simoes, J. A. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 9883.
70. Porrás-Loaiza, A. P.; López-Malo, A. *Importancia de los grupos fenólicos en los alimentos.* Universidad de las Américas Puebla, **2009**. Programa de doctorado.
71. Galano, A.; León-Carmona, J. R.; Álvarez-Idaboy, J. R. *J. Phys. Chem. B*, **2012**, 116, 7129.