



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Interacciones intermoleculares en complejos de derivados purínicos y su hidratación.

Tesis presentada al  
**Posgrado en ciencias**  
**(Física Aplicada)**

Como requisito parcial para la obtención del grado de

**Doctora en ciencias**  
**(Física Aplicada)**

Por

**María Patricia Sánchez Gutiérrez**

Asesorada por

**Dra. Alexandra Deriabina**  
**(FCFM-BUAP)**

**Dr. Eduardo González Jiménez**  
**(FCFM-BUAP)**

Puebla Pue. Enero 2023



# Interacciones intermoleculares en complejos de derivados purínicos y su hidratación.

María Patricia Sánchez Gutiérrez

Tesis presentada al posgrado en ciencias física aplicada como requisito para obtener el grado de Doctora en Ciencias Física Aplicada.

Asesores

Dra. Alexandra Deriabina

Dr. Eduardo González Jiménez

(FCFM- BUAP)

Comité

Dr. Valeri Poltev

(FCFM- BUAP)

Presidente

Dra. Dolores Garcia Toral

(FIQ-BUAP)

Secretario

Dr. Roberto Ramírez Sánchez

(FCFM-BUAP)

Vocal

Dra. Maria Eugenia Castro Sánchez

(ICUAP- BUAP)

Vocal externo

Dra. María Luisa Roxana Licona Ibarra

(FCQ-BUAP)

Vocal Externo

Dra. Verónica Domínguez Benites

(FCFM- BUAP)

Suplente

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Benemérita Universidad autónoma de Puebla.



# *Agradecimientos*

*“Los autores agradecen al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México perteneciente a la red de laboratorios nacionales CONACYT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica”.*



## Resumen

En este trabajo de tesis se llevó a cabo el estudio de las interacciones intermoleculares por apilamiento (stacking) en dímeros de derivados de xantina (cafeína, teofilina, teobromina, paraxantina e isocafeína) usando método de mecánica molecular (Potencial de Poltev y Amber con el campo de fuerzas GAFF) y mecánica cuántica (MP2, SCAN, PBEPBE, B3LYP, M06-2X, B97-D2 y PBE0D-H) con el objetivo de compararlos con resultados experimentales y entre sí, para obtener un método teórico que permita describir de buena manera estas interacciones. Como parte fundamental en el entendimiento de la acción biológica de los complejos derivados de xantina es necesario considerar las interacciones intermoleculares por apilamiento de los dímeros de derivados de xantina en solvente, por lo que, en este trabajo se realizó también el estudio de los dímeros de complejos de derivados de xantina hidratados usando el método de solvatación SRCF=CPCM (para el caso de la cafeína se trabajó también con mono hidratación). Una de las técnicas experimentales que ha sido usada como herramienta para el estudio de estas moléculas y la formación de sus posibles complejos en solvente, es la fluorescencia. Existen estudios experimentales y teóricos sobre el espectro de absorción de cafeína en solvente, sin embargo, no se encontraron datos experimentales sobre emisión. En este trabajo presentamos el espectro de emisión experimental obtenido de cafeína en polvo anhidro y en diferentes solventes (agua, cloroformo) en conjunto con los cálculos de mecánica cuántica usando el funcional M06-2X/6-31G\*\*.

El presente trabajo se encuentra dentro del área de la biofísica molecular y consta de seis capítulos. En el primer capítulo se hace un recorrido a través de la línea de investigación sobre los derivados de xantina, el cual fungió como punto de partida en esta investigación. En el segundo capítulo se aborda el marco teórico, los métodos de mecánica molecular y mecánica cuántica utilizados para el estudio de los dímeros de derivados de xantina. El tercer capítulo está dedicado a la cafeína, los cristales experimentales de cafeína anhidra obtenidos mediante difracción de rayos X por diversos autores y su comparación con los resultados teóricos obtenidos. En el

capítulo cuatro se presentan los resultados para el resto de los dímeros de compuestos de derivados de xantina (teofilina, teobromina, paraxantina, isocafeína y xantina).

En el capítulo cinco se da pauta al estudio de los complejos de cafeína en solvente usando el método de fluorescencia y finalmente el capítulo seis, en el cual se aborda el estudio de los dímeros de derivados de xantina hidratados usando el método de solvatación implícito SCRF=CPCM.

## Objetivo General

Estudio de los dímeros de derivados de xantina y su hidratación con métodos de Mecánica Molecular, Mecánica Cuántica y comparación con los datos experimentales.

## Objetivos Particulares

1. Estudio de los dímeros de derivados de xantina (metilxantinas, isoxantinas, paraxantinas) con métodos de Mecánica Molecular (MM) y Mecánica Cuántica (MQ) en vacío.
2. Estudio de hidratación de dímeros de derivados de xantina (metilxantinas, isoxantinas, paraxantinas) con métodos de Mecánica Cuántica utilizando modelo de solvatación implícito (SCRF=CPCM).
3. Cálculo de las propiedades físicas (Momento dipolar, ángulo entre momentos dipolares, energía de interacción) de los dímeros de derivados de xantina y su comparación con los datos experimentales.
4. Estudio de los espectros de absorción y emisión de cafeína y morina por métodos teóricos y obtención experimental de sus espectros de fluorescencia.

# Índice general

Capítulo 1.	Antecedentes.....	XIX
Capítulo 2.	Metodología.....	23
2.1	Métodos de mecánica molecular.....	23
2.1.1	Campo de Fuerzas de Poltev [25].....	23
2.1.2	Campo de fuerzas Amber [26].....	24
2.2	Métodos de estructura electrónica.....	24
2.2.1	Método de perturbaciones MP2 [18].....	24
2.2.1.1	Error de superposición de conjuntos base (BSSE) [19].....	26
2.2.2	SCAN [27].....	27
2.2.3	B3LYP [28].....	28
2.2.4	PBEPBE [29].....	28
2.2.5	Corrección de dispersión de Grimme de orden dos [30], tres [31] y cuatro [32]. 29	
2.2.6	M06-2X [33].....	30
2.2.7	B97-D2 [34].....	30
2.2.8	PBE0-DH [35].....	31
2.2.9	WB97X-D [36].....	31
2.3	Hidratación de metilxantinas.....	32
2.3.1	Conductor Polarizable Continuum Model CPCM [38, 39].....	32
2.4	Orbitales naturales de enlace (NBO) [63].....	32
2.5	Espectros de fotoluminiscencia.....	33
2.5.1	Cálculo de espectros de fotoluminiscencia con método de estructura electrónica.....	35
2.5.2	Desarrollo experimental.....	38
2.5.3	Calibración.....	40

Capítulo 3.	Estudio de dímeros apilados de cafeína en vacío.....	42
3.1	Características geométricas y energéticas.....	42
3.2	Dímeros apilados de cafeína obtenidos por método de difracción de rayos X en cristales anhidros [21-23] y monohidratado [54] .....	45
3.3	Dímeros apilados de cafeína optimizados en vacío.....	47
Capítulo 4.	Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.....	59
4.1	Dímeros apilados de xantina optimizados en vacío.....	59
4.2	Dímeros apilados de teofilina optimizados en vacío.....	64
4.3	Dímeros apilados de teobromina optimizados en vacío.....	68
4.4	Dímeros apilados de paraxantina optimizados en vacío.....	73
4.5	Dímeros apilados de Isocafeína optimizados en vacío.....	76
Capítulo 5.	Espectros de absorción y emisión de cafeína y morina.....	81
5.1	Espectros de fluorescencia de cafeína.....	81
5.2	Espectros de emisión de cafeína obtenidos con DFT.....	82
5.3	Espectros de absorción y emisión del flavonoide morina.....	88
Capítulo 6.	Hidratación de moléculas metilxantinas.....	91
6.1	Optimización de dímeros apilados de cafeína con método SCRF=CPCM .....	91
6.1.1	Solvatación explícita en dímeros favorables de cafeína.....	93
6.1.2	Hidratación implícita y explícita en dímeros de cafeína.....	95
6.2	Optimización de dímeros apilados de xantina con método de solvatación SCRF=CPCM.....	96
6.3	Optimización de dímeros apilados de teofilina con método de solvatación SCRF=CPCM.....	97
6.4	Optimización de dímeros apilados de teobromina optimizados con método de solvatación SCRF=CPCM.....	99
	Tabla. 19. Dímeros de teobromina optimizados con diferentes funcionales con método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G**.....	99
6.5	Optimización de dímeros apilados de paraxantina con método de solvatación SCRF=CPCM.....	101

6.6	Optimización de dímeros apilados de isocafeína con método de solvatación	
	SCRF=CPCM.....	103
	Tabla. 21. Mínimos de isocafeína optimizados con distintos funcionales con el método	
	de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G** .....	103
6.6.1	Comparación de algunas bases: .....	106
	<b>Conclusiones</b> .....	108
	<b>Bibliografía</b> .....	110



## Introducción

Las bases nitrogenadas que forman el Ácido Desoxirribonucleico (ADN): adenina, guanina, citocina, timina y uracilo son compuestos orgánicos derivados de la purina y la pirimidina (Fig. 1). La adenina y guanina son bases nitrogenadas derivadas de la purina y son conocidas también como compuestos purínicos, mientras que las otras tres bases, citocina, timina y uracilo se derivan de la pirimidina y reciben el nombre de compuestos pirimidínicos.

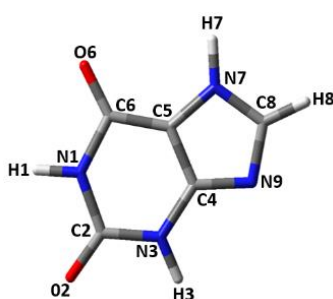


Fig. 1. Pirimidina (Izquierda) y purina (Derecha).

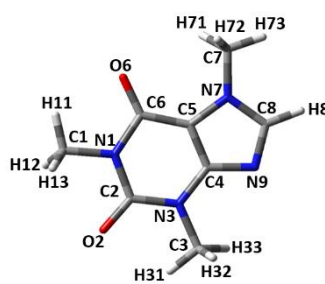
Existen además otros compuestos purínicos, como las metilxantinas, isoxantinas y paraxantinas, siendo las metilxantinas las más populares. Las metilxantinas (Fig. 2) son compuestos cíclicos aromáticos derivados de la xantina, dentro de los cuales se encuentran la cafeína, la teofilina, la teobromina y paraxantina; su popularidad se debe principalmente a su acción estimulante del sistema nervioso central (SNC) y se encuentran principalmente en el café, el té y el chocolate. A diferencia de la cafeína (1,3,7-trimetilxantina), su isómero, la isoxantina conocida como isocafeína (1,3,9-trimetilxantina) es altamente tóxica para el ser humano. La diferencia en la estructura química de estos compuestos se basa en la posición o pérdida del grupo funcional metilo (Tabla 1 y Fig. 2), lo que produce cambios en la manera en que interaccionan dichos compuestos, en la cafeína, por ejemplo, no es posible la interacción mediante enlaces por puente de hidrógeno entre dos cafeínas ya que posee tres grupos aceptores (Posición 2, 6 y 9), sin embargo, no posee grupos donadores. El resto de las metilxantinas sí presenta enlaces por puente de hidrógeno entre dos o más moléculas de su misma clase.

Tabla 1. Grupos funcionales en metilxantinas.

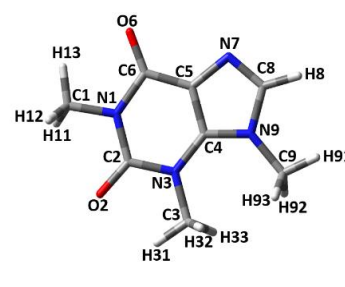
	N1-	N3-	N7-	N9-
Xantina	H	H	H	
Cafeína	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	
Isocafeína	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>
Paraxantina	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	
Teofilina	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	
Teobromina	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	



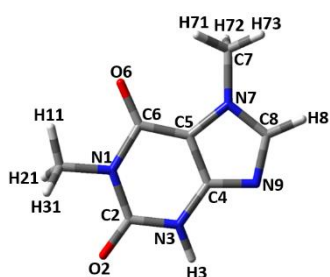
Xantina



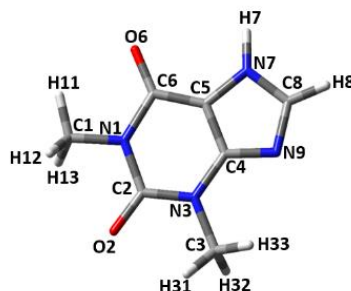
Cafeína



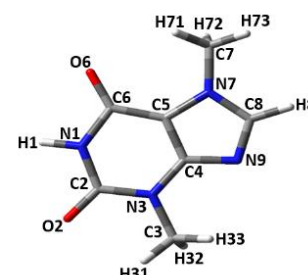
Isocafeína



Paraxantina



Teofilina



Teobromina

Fig. 2. Metilxantinas.

La cafeína, al igual que otras metilxantinas, es el ingrediente principal de las bebidas energizantes y refrescos de cola por sus propiedades psicoactivas, las cuales nos ayudan a mantenernos alerta por jornadas más largas de tiempo [1]. Se sabe que la cafeína se absorbe rápidamente en el estómago y se metaboliza a tres compuestos primarios: paraxantina (84%), teofilina (12%) y teobromina (4%) [2]. El estudio de las metilxantinas se ha incrementado en los últimos años, no solo por sus propiedades

psicoactivas, también han mostrado grandes ventajas en temas de salud como depresión [3,4], cáncer [4,5], párkinson [6], diabetes [7,8], enfermedades respiratorias [9,10], COVID 19 [11], entre otros.

Según un estudio sobre los efectos de la cafeína en los pacientes con la enfermedad del párkinson se observó que la cafeína redujo la somnolencia excesiva en la enfermedad y mejoro las medidas objetivas de la capacidad motora [6]. Estudios sugieren, además, que la ingesta de cafeína aumenta y prolonga el período de niveles altos de glucosa en la sangre lo que disminuye los episodios de hipoglucemia [7,8].

La teofilina se utiliza en el tratamiento de la obstrucción de las vías respiratorias causada por condiciones clínicas como el asma, la apnea infantil, la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) [9,10], estudios recientes han contribuido a establecer el gran potencial terapéutico de la teofilina en el tratamiento de la COVID-19, ya que regula la sobre activación de los procesos inflamatorios activados por el SARS-CoV-2 [11].

La teobromina estimula el sistema nervioso central, esto se debe a una célula que ayuda al compuesto a expandirse por los órganos provocando diversos efectos cardiovasculares, sin embargo, la teobromina es altamente tóxica para ciertos animales domésticos como perros y gatos, una dosis pequeña de teobromina puede causarles arritmias cardiacas, convulsiones e incluso la muerte [12].

Los estudios acerca de estos compuestos (metilxantinas) continúan siendo parte fundamental en el entendimiento del comportamiento de estas moléculas en compuestos biológicos.

Una de las características principales de dichos compuestos es su aromaticidad, la cual les permite formar complejos por interacciones de apilamiento (stacking) [13]. Las interacciones por apilamiento al igual que las interacciones por puente de hidrogeno son de vital importancia en muchos procesos biológicos, como lo son la estabilidad de la cadena de la doble hélice del ADN [14], la intercalación de drogas en el ADN, el empaquetamiento de moléculas en cristales y la estructura terciaria de las proteínas [15], entre otros [16].

Las interacciones no enlazantes, en el caso de los enlaces de hidrogeno, están determinadas en su mayoría por los términos electrostáticos y fuerzas de Van der

---

Waals, no así para la interacción por apilamiento, donde la contribución de energía de interacción dominante es la energía de dispersión de London.

Estudios en sistemas apilados y especialmente en sistemas apilados extendidos han captado el interés de muchos trabajos de investigación, ya que los métodos más sofisticados de la Teoría del Funcional de la Densidad (Density Functional Theory-DFT) [17] con la mayoría de los funcionales estándares fallan al intentar describirlos, además del alto costo computacional que representan, se ha demostrado un mejor resultado con métodos para el estudio de estados excitados como lo son los métodos perturbativos (MP2) [18]. Sin embargo, el uso de MP2 es limitado ya que el método sobrestima las energías de apilamiento, un error producido por la cercanía de las moléculas, lo que crea una superposición del conjunto de bases de las funciones de onda con las que se calcula la energía de cada una de estas, este error es conocido como Error de Superposición del Conjunto Base (Basis Set Superposition Error-BSSE) [19]. Se han hecho cálculos para corregir este error y se ha encontrado que la corrección del error BSSE proporciona buenos resultados para los complejos apilados [20].

Debido al alto costo computacional que implica el cálculo de las interacciones de apilamiento usando el método de mecánica cuántica (MC), se han realizado estudios de estas interacciones usando el método de Mecánica Molecular (MM), si bien es cierto que sus parámetros han sido ajustados con datos experimentales, sus resultados proporcionan una buena aproximación para entender las interacciones por apilamiento a un costo computacional menor. Así, por sus propiedades, las metilxantinas parecen ser un buen modelo para el estudio de estas interacciones.

Como antecedente, durante el trabajo de maestría [21] se optimizaron los dímeros apilados de cafeína tomados de resultados experimentales de cristales anhidros obtenidos mediante difracción de rayos x [22, 23, 24] usando distintos métodos de mecánica molecular (Potencial de Poltev [25], Amber [26]), y mecánica cuántica (MP2 con la corrección BSSE [19] y SCAN [27]). Como uno de los objetivos del presente trabajo, además del estudio de las interacciones por apilamiento de complejos de derivados de xantina usando MM y MC, fue la búsqueda de un método de primeros principios que reproduzca en buena manera los resultados experimentales de las interacciones por apilamiento; se hizo la comparación de los resultados obtenidos con distintos funcionales de DFT tales como B3LYP [28], PBEPBE [29], B3LYP y PBEPBE con la corrección de dispersión de Grimme de orden dos [30], tres [31] y cuatro [32], M062X [33], B97-D2 [34], PBE0-DH [35] y wB97X-D [36], así

como la comparación entre distintas bases (6-31G\*\*,6-311G\*\*,6-31+G(d,p) y 6-31++G\*\*)[37].

En este trabajo de investigación se consideró también la influencia del agua en la interacción por apilamiento, dicha influencia se estudió desde dos perspectivas, por un lado se usó el método de solvatación implícita de campo restringido auto consistente (Self Consistent Restricted Field- SCRF) con el Modelo Continuo de Conductor Polarizable (Conductor Polarizable Continium Model- CPCM) [38, 39] y por otro lado se trabajó con solvatación explícita introduciendo una molécula de agua al sistema formado por el dímero de cafeína, también se observó cómo se comporta el sistema con el modelo de solvatación CPCM en presencia de la molécula de agua.

Como ya se mencionó anteriormente, una de las técnicas experimentales que ha sido usada como herramienta para el estudio de estas moléculas y la formación de sus posibles complejos en solvente, es la fluorescencia. En este trabajo presentamos el espectro de emisión experimental obtenido de cafeína en polvo anhidro y en diferentes solventes (agua, cloroformo) en conjunto con los cálculos de mecánica cuántica usando el funcional M06-2X/6-31++G\*\*.

---

## Capítulo 1. Antecedentes

La cafeína fue descubierta a principios del siglo XIX, siendo el químico alemán, Friedrich Ferdinand Runge en 1819 el primero en aislar la cafeína pura de los granos de cacao y luego realizar su extracción del té. La estructura química de la cafeína fue determinada por Stenhouse y en 1899, Fisehe logró sinterizarla por primera vez [40]. En 1950, China aisló la cafeína del té y comenzó a producirla artificialmente [41].

En 2004 el Dr. Poltev y colaboradores [42] realizaron un estudio acerca de la auto-asociación de cafeína usando el método de mecánica molecular. Dado que hasta ese momento no se contaba con resultados experimentales de la estructura de cristal anhidro de la cafeína, se realizó un escaneo de todas las posibles posiciones de mínima energía para las estructuras apiladas. La estructura de la molécula de cafeína se construyó y se optimizó con ayuda del método *ab initio* MP2 con la base 6-31G\*\*, dicho conjunto base proporcionó buenos resultados debido al número de funciones que considera y el tiempo de cómputo que conlleva el trabajar con ella es considerable. Como resultado de dicho trabajo se obtuvieron cinco dímeros apilados favorables, dos en configuración paralela (p1 y p2) y tres en configuración antiparalela (a1, a2 y a3).

Los primeros resultados experimentales para cristales de cafeína anhidra, obtenidos mediante difracción de rayos X, fueron reportados entre el año 2005 y 2007 [22, 23, 24]. Se sabe que la cafeína puede presentarse en dos variedades polimórficas anhidras, la forma anhidra  $\alpha$  (alta temperatura) y la forma anhidra  $\beta$  (baja temperatura) [43].

Durante el trabajo de maestría [21] se tomaron y caracterizaron los dímeros apilados reportados en los cristales experimentales de cafeína anhidra mencionados anteriormente [22, 23, 24] y se compararon con los resultados obtenidos en 2004 por el Dr. Poltev y colaboradores [42], se encontró que los resultados teóricos reportados en 2004 muestran una buena coincidencia con los resultados experimentales.

Mediciones experimentales han demostrado que las moléculas de cafeína tienden a agregarse a temperatura ambiente en solvente acuoso [44]. El modelado molecular y los estudios de RMN sugieren que la dimerización de la cafeína en solución puede ocurrir a través del apilamiento, con muchas posibles orientaciones distintas de la cafeína [45]. En estudios realizados con simulaciones computacionales para moléculas

individuales de cafeína en agua (TIP3P y TIP4P con ocho moléculas de agua) se descubrió que el agua se agrupa de manera compleja alrededor de las moléculas de cafeína y se observó una gran agregación de moléculas de cafeína apiladas con sus caras planas unas sobre otras con sus grupos metilos escalonados para evitar choques esféricos, se observó un equilibrio dinámico entre grandes n-meros incluidas pilas con las ocho moléculas de cafeína[46].

En 2014 se realizó un estudio sobre la estabilidad de los dímeros de cafeína en solvente acuoso (agua) con el funcional de la densidad B3LYP/CBSB7 [47], para lo cual se optimizaron los dímeros apilados de cafeína (a1, a3, p1 y p2) en vacío y posteriormente se optimizó el sistema incluyendo el solvente (agua). La interacción con el solvente se abordó de dos maneras, por un lado, se agregaron moléculas de agua (hasta seis moléculas de agua) de manera que se formaran enlaces por puente de hidrogeno entre las moléculas de cafeína y las moléculas de agua. Por otro lado, optimizando en solvente el dímero previamente optimizado en vacío usando método de solvatación CPCM [38, 39]. Se reportó como parte de los resultados de dicho trabajo que los dímeros de cafeína son estabilizados a través de enlaces por puente de hidrogeno con las moléculas de agua. Además, se observó que la interacción con las moléculas de agua afecta el ángulo interplanar, especialmente cuando la superposición de los anillos de purina es mínima y que la distancia entre planos se incrementó de 3.6Å (Fase gaseosa) a 3.9Å (para los dímeros con moléculas de agua) con un cambio promedio de energía de interacción de 5.9 Kcal/mol con respecto a la energía de interacción del dímero en vacío.

Se sabe a partir de experimentos que la cafeína se asocia débilmente con la sacarosa en el agua [48], aunque esos estudios sugieren que la presencia de azúcar reduce la solubilidad de la cafeína en agua a medida que aumenta la concentración de azúcar; resultados de simulaciones computacionales [49] muestran que los azúcares se unen débilmente a la cafeína por apilamiento cara a cara, similar a la unión de las moléculas de cafeína entre sí. Este modo de interacción no interfiere con el enlace de hidrógeno de las moléculas de azúcar con el agua, por lo que su efecto sobre la tensión superficial no se ve disminuido por la unión. Sin embargo, en dichos estudios [49] solo se consideró una molécula de cafeína por lo que el apilamiento cafeína-cafeína no fue observable y no fue posible evaluar la competencia entre la unión de la cafeína a otras moléculas de cafeína y la de los azúcares o el efecto de la concentración del azúcar en la solubilidad de la cafeína.

Como otras purinas, la cafeína con un momento dipolar eléctrico permanente aproximado de 3.6-3.7D [50] y se caracteriza por una superficie hidrofóbica plana rodeada tanto por grupos funcionales hidrofóbicos como hidrofílicos. Los grupos funcionales hidrofílicos, llamados aceptores de enlaces por puente de hidrogeno, O2, O6 y N9 y el grupo donante C8-H8 (Enlace tipo C-H...O) hacen que la molécula sea ligeramente soluble en agua (Fig. 2), mientras que los grupos funcionales metilo (CH3) le dan su naturaleza hidrofóbica. Se ha demostrado que la solubilidad acuosa de la cafeína aumenta a temperaturas elevadas mayores a 80°C [51], las simulaciones de dinámica molecular (DM) indican que esto puede deberse a un mayor grado de asociación de apilamiento. Estudios mediante simulación computacional demuestran que las interacciones dipolares juegan un papel fundamental en la determinación del apilamiento de moléculas de purina en solución [52], lo que explica que las moléculas de cafeína den prioridad al apilamiento entre moléculas de su misma clase a la formación de enlaces de hidrogeno con las moléculas de agua vecinas.

Más recientemente, en 2018 se realizó un estudio sobre el autoensamblaje de análogos de adenosina en solución desde un enfoque computacional (B97-D2/6-31+G(d,p)) validado por calorimetría de valoración isotérmica [53]. En dicho trabajo se tomó a la cafeína como modelo de estudio, reportando la existencia de nueve dímeros favorables de cafeína, de los cuales cinco se refieren a los dímeros reportados por el Dr. Poltev y colaboradores [42], la configuración denotada como D9 en dicho trabajo [53] fue obtenida de cristales monohidratados [54] y no se reportó en cristales de cafeína anhidra [21-23], cabe mencionar que este dímero apilado fue considerado en los cálculos realizados en este trabajo y es presentado en la tabla de resultados bajo la notación p3 [Tabla 3]. En general, se reportó en dicho trabajo que la energía de interacción para la fase gaseosa ( $\Delta E_{e,gas}$ ) y la energía libre de Gibbs ( $\Delta G D^\circ$ ) de dimerización se encontraron negativos. Sin embargo, en solución acuosa, la formación de dímeros D1 – D8 fue termodinámicamente desfavorable (Reacción endergónica), la excepción representada por el dímero paralelo D9, cuya reacción en fase líquida resulto ser ligeramente exergónica ( $\Delta G D^* = -0.4$  kcal mol), lo que sugiere que el dímero D9 puede existir en soluciones acuosas.

Existen estudios experimentales UV-VIS sobre el espectro de absorción de cafeína [55, 56, 57] y otros derivados de la xantina (teofilina, teobromina y paraxantina) [57] en solución acuosa, se encontró para la cafeína un pico de absorción en 270 nm, el

cual de hecho se presenta también para las otras moléculas (teofilina, teobromina y paraxantina). Hay estudios teóricos DFT usando el funcional B3LYP/6-311G++(d,p) sobre absorción vertical [58], en el cual se encontraron dos picos de absorción, uno que coincide con el resultado experimental (270 nm) y otro alrededor de los 207 nm. Sin embargo, dentro de la búsqueda bibliográfica no se encontraron datos experimentales sobre espectros de emisión de cafeína en polvo anhidro y en solvente, en este trabajo presentamos el espectro de emisión de cafeína en polvo anhidro y en solvente (agua, cloroformo) obtenido experimentalmente y mediante cálculos DFT con el funcional M06-2X/6-31G\*\*.

Se ha observado que la mezcla de cafeína con diferentes flavonoides puede ser utilizada en la preparación de co-cristales Cafeína-Flavonoides, que se caracterizan por una solubilidad mejorada de los últimos, además de que los flavonoides son sustancias naturales con múltiples beneficios a la salud [59, 60]. El uso de flavonoides como suplementos alimenticios en forma de polvo es muy limitado debido a su baja solubilidad en agua y consecuente baja absorción en el organismo, hay indicios experimentales de que los co-cristales con diferentes metilxantinas y en particular con cafeína mejoran sustantivamente esta solubilidad [61, 62]. Como una primera etapa para determinar si es viable utilizar la técnica de fluorescencia en conjunto con los cálculos DFT para evaluar la formación de los complejos CAF- flavonoide en solventes, en este trabajo se realizaron diferentes pruebas preliminares.

## Capítulo 2. Metodología

El estudio de la estructura de las moléculas y la interacción entre estas puede abordarse desde dos enfoques, la mecánica molecular (MM) y la mecánica cuántica (QM).

### 2.1 Métodos de mecánica molecular

La mecánica molecular hace uso de la mecánica clásica considerando a los átomos como partículas puntuales interaccionando unas con otras mediante enlaces de tipo oscilador y fuerzas de Van der Waals, si bien es cierto que sus parámetros han sido ajustados con datos experimentales, sus resultados proporcionan una buena aproximación para entender las interacciones moleculares un costo computacional menor. Hay muchos métodos de mecánica molecular, cada uno es caracterizado por su campo de fuerzas particular, en este trabajo se usó el campo de fuerzas de Poltev [25] y el campo de fuerzas GAFF de Amber [26], dado que fueron diseñados para el estudio de moléculas orgánicas como las bases de los ácidos nucleicos.

#### 2.1.1 Campo de Fuerzas de Poltev .

Este campo de fuerzas fue creado por el Dr. Valery Poltev [25] específicamente para las bases de los ácidos nucleicos. Dado que es un método semi empírico, sus parámetros fueron ajustados de manera que reproduzcan los resultados experimentales.

Las cargas efectivas se obtuvieron de momentos dipolares de moléculas obtenidos de cálculos con métodos semi-empíricos de mecánica cuántica y fueron ajustados para reproducir momentos dipolares experimentales de series de moléculas relacionadas con los ácidos nucleicos.

$$V(r_{ij}) = \sum_{ij} \left\{ \frac{332q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}} - A_{ij} r_{ij}^{-6} + B_{ij} r_{ij}^{-12} \right\} \quad (1.1)$$

Los parámetros  $A_{ij}$  y  $B_{ij}$  se ajustaron de cálculos de interacciones de moléculas orgánicas que contienen átomos que forman las bases y de resultados experimentales de cristales.

### 2.1.2 *Campo de fuerzas Amber* .

El campo de fuerzas Amber [26], es uno de los campos de fuerza usados en mecánica molecular. Es utilizado en el software Amber16 para el estudio de biomoléculas: proteínas, ácidos nucleicos, moléculas orgánicas, entre otras, para lo cual cuenta con un conjunto de parámetros específicos para cada tipo de moléculas y por consecuencia un campo de fuerzas. El campo de fuerzas adecuado para nuestras moléculas es el campo de fuerzas general de Amber.

- Campo de fuerza general de Amber (Gaff): Proporciona parámetros para las moléculas orgánicas pequeñas, facilita las simulaciones de los fármacos y ligandos de moléculas pequeñas en relación con las biomoléculas.

Este campo de fuerzas es compatible con el campo de fuerza de Amber y tiene parámetros para casi todas las moléculas orgánicas hechas de C, N, O, H, S, P, F, Cl, Br y I, por lo cual es utilizado para estudiar una gran cantidad de moléculas.

## 2.2 Métodos de estructura electrónica

Los métodos de estructura electrónica (MEE) se encuentran basados en la mecánica cuántica, hacen uso de la ecuación de Shrödinger y son puramente teóricos, sin embargo, sabemos que la ecuación de Shrödinger solo tiene solución analítica para el caso de un átomo con un electrón, para sistemas más grandes se usan aproximaciones, lo que se ve reflejado en grandes cálculos computacionales. Los métodos de estructura que se emplearon en este trabajo son MP2 [18], SCAN [27], B3LYP [28] y PBEPBE [29] con la corrección de dispersión de Grimme de orden dos [30], 3 [31], y cuatro [32], M062X [33], B97D2 [34], PE0-DH [35] y WB97X-D [36], ya que fueron diseñados para el estudio de sistemas en los que interviene fuerzas dispersivas, una de las principales características de las interacciones por apilamiento.

### 2.2.1 *Método de perturbaciones Moller-Plesset*.

Este método es una mejora del método HF, como el método HF considera aproximaciones para el operador coulombiano, no considera los efectos de correlación, por lo que se complementa con otros métodos que ayudan a resolver el problema.

Uno de ellos es el método proveniente de la teoría de perturbaciones de Moller-Plesset, conocido como método de perturbaciones MP-n, donde  $n=0,1,2,\dots$ [18].

Para esto, se introduce una pequeña perturbación del sistema, de modo que ahora el operador Hamiltoniano de nuestro sistema será:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}' \quad (1.2)$$

Donde  $\hat{H}_0$ , es el sistema de referencia (Estado base) y  $\lambda \hat{H}'$  es la perturbación.

Consideraciones:

1.-  $\hat{H}_0 \psi_0 = E_0 \psi_0$ .

2.-  $\|\hat{H}'\| \rightarrow 0$ , la perturbación es muy pequeña.

Desarrollando en serie de potencias:

$$E \cong E_0 + \lambda^1 E^1 + \dots + \lambda^n E^n \quad (1.3)$$

Como  $\|\lambda\| \leq 1$  la serie converge.

$$\psi \cong \psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n \quad (1.4)$$

Se conoce  $\hat{H}_0, E_0, \psi_0, \lambda$  y  $\hat{H}'$ , el problema es encontrar  $E_1, E_2, \dots$  y  $\psi_1, \psi_2, \dots$

De donde:

$$\begin{aligned} (\hat{H}_0 + \lambda \hat{H}')(\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n) \\ = (\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n)(\psi_0 + \lambda^1 \psi_1 + \dots + \lambda^n \psi_n) \end{aligned} \quad (1.5)$$

Igualando términos:

$$\hat{H}_0 \psi_0 = E_0 \psi_0 \quad (1.6)$$

$$\hat{H}_0 \lambda^1 \psi_1 + \hat{H}' \lambda^1 \psi_0 = E_0 \lambda^1 \psi_1 + E_1 \lambda^1 \psi_0 \quad (1.7)$$

Integrando sobre todo el volumen y recordando que  $\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}$ , se obtiene:

$$E_1 = \int \phi_0^* \hat{H}' \phi_0 dv \quad (1.8)$$

La cual representa la perturbación de 1<sup>er</sup> orden MP1. Mientras que la perturbación de 2<sup>o</sup> orden MP2 es:

$$E_2^n = \sum_{l \neq n} \frac{\langle \phi_l^n | \hat{H}' | \phi_l^n \rangle^2}{E_0^n - E_0^l} \quad (1.9)$$

Este método es un método Post-HF. Es considerado así porque al considerar perturbaciones reconoce el cambio en el estado de un electrón debido a la existencia de los otros (correlación). Por esta razón es considerado en este trabajo para el estudio de las interacciones por apilamiento.

Error de superposición de conjuntos base (BSSE).

Para obtener la energía de interacción entre complejos moleculares donde intervienen interacciones débiles no enlazantes como las interacciones por enlaces de hidrogeno y las interacciones por apilamiento, la cercanía entre las moléculas trae como consecuencia errores causados por el acercamiento que crea una superposición del conjunto de bases de las funciones de onda. Este error es conocido como Basis Set Superposition Error (BSSE) [19].

Una manera de dar solución a este problema es aplicar el método de Boys and Bernardi (BB), conocido como “the a posteriori counterpoise” (CP).

En el marco BB usualmente solo se considera la energía de interacción que en este esquema es definido como la diferencia entre la energía del complejo molecular y las energías de las moléculas por separado, todas calculas con la base de funciones de onda del complejo molecular correspondiente a la geometría del sistema dado:

$$\Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - E_A(AB) - E_B(AB) \quad (1.10)$$

Donde los subíndices indican la molécula en cuestión y la base de funciones de onda aplicada se muestra entre paréntesis. Para las geometrías intermoleculares diferentes la ecuación anterior define una superficie de energía potencial. De esta forma, para una separación infinita entre las moléculas  $\Delta E = 0$  y la energía total del sistema es igual a la suma de las energías de las moléculas por separado  $E_A(A) + E_B(B)$ , lo que significa que, a distancias muy grandes, no existe superposición. Por lo tanto, el valor corregido de la energía total es:

$$\Delta E_{tot}^{CP} = E_A(A) + E_B(B) + \Delta E_{AB}^{CP} = E_{AB}(AB) - \delta E_A(A) - \delta E_B(B) \quad (1.11)$$

Donde  $\delta E_A(A)$  y  $\delta E_B(B)$  se refiere al valor corregido CP para cada molécula del sistema.

$$\delta E_A(A) = E_A(AB) - E_A(A) \text{ y } \delta E_B(B) = E_B(AB) - E_B(B) \quad (1.12)$$

La ecuación (2.11) implica que la energía total del sistema se corrige por la misma cantidad BSSE como la suma de las energías obtenidas para las moléculas por separado cuando se cambia a la del complejo. Esta interpretación del esquema CP permite extender su uso a sistemas de más de dos moléculas.

La configuración geométrica de cualquier molécula (sólido) determina su funcionalidad fisicoquímica, además de los átomos. La conformación geométrica es función de los núcleos y electrones del sistema.

### 2.2.2 Funcional SCAN.

El método “Strongly Constrained and Appropriately Normed Semilocal Density Functional” (SCAN) es un método desarrollado por los autores Jianwei Sun, Adrienn Ruzsinszky and Jhon P. Perdew, publicado en el año 2015 [27], es considerado uno de los mejores métodos meta-GGA por ser fuertemente restringido, cumpliendo con 17 restricciones, dentro de las que se encuentran la descripción del átomo de hidrogeno, el átomo de helio y un número limitado de átomos de gases raros. Sus autores afirman que es un método muy bueno para el estudio de interacciones no enlazantes, pues contiene energía de correlación e intercambio (exchange), además de que considera fuerzas dispersivas. La aproximación semilocal puede ser escrita como:

$$E_{xc}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int d^3r n \varepsilon_{xc}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}, \nabla n_{\uparrow}, \nabla n_{\downarrow}, \tau_{\uparrow}, \tau_{\downarrow}) \quad (1.13)$$

En donde,  $n_{\uparrow}(\vec{r})$  y  $n_{\downarrow}(\vec{r})$  son las densidades de giro del electrón,  $\nabla n_{\uparrow}(\vec{r})$  y  $\nabla n_{\downarrow}(\vec{r})$  son los gradientes de densidad de giro y  $\tau_{\sigma} = \sum_i^{occ} \left(\frac{1}{2}\right) |\nabla \psi_{i,\sigma}|^2$ , es la energía cinética.

Este funcional nace de la mejora de los funcionales PBE y TPSS para lograr una mayor precisión al satisfacer más restricciones exactas.

### 2.2.3 Funcional B3LYP.

B3LYP es un funcional híbrido [28], lo que significa que incluye una mezcla de la teoría de Hartree-Fock (potencial exchange) y DFT (Exchange-correlación). Este funcional pertenece a los funcionales híbridos de tres parámetros de Becke. Estos funcionales tienen la forma ideada por Becke en 1993:

$$E = A * E_x^{Slater} + (1 - A) * E_x^{HF} + B * \Delta E_x^{Becke} + E_c^{VWN} + C * \Delta E_c^{non-local} \quad (1.14)$$

Donde los parámetros A, B y C son las constantes determinadas por Becke mediante el ajuste al conjunto de moléculas G1.

La energía  $E_x^{Slater}$  corresponde a un sistema en el cual los electrones son independientes y por lo tanto no interactúan entre sí (gas ideal),  $E_x^{HF}$  es la energía “exchange” de Hartree-Fock,  $\Delta E_x^{Becke}$  es el gradiente de corrección para exchange de Becke,  $E_c^{VWN}$  corresponde a la energía de correlación del funcional VWN y finalmente el término no local.

Hay distintas variaciones de este funcional híbrido. B3LYP utiliza la correlación no local proporcionada por la expresión LYP (La correlación funcional de Lee, Yang y Parr, que incluye términos locales y no locales y VWN funcional III para la correlación local (Osoko, Wilk y Nusair 1980. Tenga en cuenta que, dado que LYP incluye términos locales y no locales, la correlación funcional utilizada es en realidad:

$$c * E_c^{LYP} + (1 - c) * E_c^{VWN} \quad (1.15)$$

### 2.2.4 Funcional PBE/PBE.

PBE/PBE [29] es un funcional híbrido GGA, que usa la descripción de la densidad de espín local (LSD) de átomos, moléculas y sólidos para mejorar la energía Exchange-correlación. En este funcional todos los parámetros (excepto los de LSD) son fundamentalmente constantes. Las características generales de la construcción de este funcional subyacen al Perdew-Wang 1991 (PW91). Las mejoras sobre PW91 incluyen una descripción precisa de la respuesta lineal del gas de electrones uniforme, comportamiento correcto bajo escala uniforme y un potencial más suave.

En esta teoría, solo la energía Exchange-correlación ( $E_{xc} = E_x + E_c$ ) como un funcional de la densidad de spin del electrón  $n_\uparrow(r)$  y  $n_\downarrow(r)$  deben ser aproximados.

La función mas popular tiene una forma apropiada para una variación lenta de densidades: La aproximación local de densidad de spin (LSD)

$$E_{xc}^{LSD}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int d^3r n \epsilon_{xc}^{unif}(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}) \quad (1.16)$$

Donde  $n = n_{\uparrow} + n_{\downarrow}$ , y la aproximación del gradiente generalizado:

$$E_{xc}^{GGA}[n_{\uparrow}, n_{\downarrow}] = \int d^3r f(n_{\uparrow}, n_{\downarrow}, \nabla n_{\uparrow}, \nabla n_{\downarrow}) \quad (1.17)$$

### 2.2.5 Corrección de dispersión de Grimme de orden dos, tres y cuatro.

El método de corrección de la dispersión (DFT-D) como complemento de la teoría funcional de densidad de Kohn-Sham estándar, tiene como principales ingredientes los coeficientes de dispersión y corte (función de corte) específicos por pares de átomos. Los coeficientes para la dispersión se calculan utilizando relaciones de recursividad establecidas.

El método solo requiere el ajuste de dos parámetros globales para cada densidad funcional, es asintóticamente exacta para un gas de átomos neutros que interactúan débilmente, y permite fácilmente el cálculo de fuerzas atómicas. Este método ha sido evaluado en conjuntos de referencia estándar para intermoleculares e intramoleculares no covalentes. Se encuentran mejoras espectaculares para un modelo de plegado de tripéptidos y todos se han probado en sistemas metálicos; Por lo que, el método DFT-D revisado como una herramienta general, ha sido propuesto como un método para el cálculo de la energía de dispersión en moléculas y sólidos de cualquier tipo con DFT y métodos de estructura electrónica de bajo costo relacionados para grandes sistemas.

Termino dispersivo de orden dos [30]

$$E = \sum_{i=1}^n \frac{C_6^{AB}}{r_{AB}^6} \quad (1.18)$$

Termino dispersivo de orden tres [31]

$$E = \sum_{i=1}^n \frac{C_6^{AB}}{r_{AB}^6} + \frac{C_8^{AB}}{r_{AB}^8} \quad (1.19)$$


---

Termino dispersivo de orden cuatro [32].

$$E = -\frac{1}{2} \sum_{A \neq B} S_6 \frac{C_6^{AB}}{r_{AB}^6 + [f(r_{AB}^0)]^6} + S_8 \frac{C_8^{AB}}{r_{AB}^8 + [f(r_{AB}^0)]^8}, \quad (1.20)$$

$$f(r_{AB}^0) = a_1 R_{AB}^0 + a_2$$

### 2.2.6 Funcional M06-2X.

El funcional híbrido de Truhlar y Zhao es un funcional meta-GGA de alta no localidad, con el doble de la cantidad de no localidad “Exchange” (2X), y está parametrizado solo para no metales [33]. Sin embargo, debemos tener en cuenta que también contiene términos locales.

La expresión de la energía está dada como:

$$E = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad (1.21)$$

Donde  $E_X^{HF}$  es la energía “energía30” no local de Hartree-Fock, X es el porcentaje de “Exchange” de Hartree-Fock en el funcional híbrido,  $E_X^{DFT}$  es la energía “energía” local DFT y  $E_C^{DFT}$  es la energía de correlación local DFT.

### 2.2.7 Funcional B97-D2

El funcional B97-D2 [34]. es un funcional GGA estricto, sugerido como un método químico cuántico eficiente y preciso para sistemas grandes donde las fuerzas de dispersión son de importancia general y se parametriza explícitamente mediante la inclusión de correcciones de dispersión por pares de átomos amortiguados de la forma  $C_6 R^{-6}$ .

La energía total está dada por:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (1.22)$$

Donde  $E_{KS-DFT}$  es la energía usual auto-sistente de Kohn-Sham y  $E_{disp}$  esta dada por:

$$E_{disp} = -S_6 \sum_{i=1}^{N_{at}-1} \sum_{j=i+1}^{N_{at}} \frac{C_6^{ij}}{R_{ij}^6} f_{dmp}(R_{ij}) \quad (1.23)$$

Donde,  $N_{at}$  es el número de átomos del sistema,  $C_6^{ij}$  denota el coeficiente de dispersión para el par de átomos  $ij$ ,  $S_6$  es un factor de escala global que solo depende del DF usado y  $R_{ij}$  es la distancia de interacción. Para evitar singularidades para  $R$  pequeño, se usa una función de amortiguación  $f_{dmp}$ , la cual está dado por:

$$f_{dmp}(R_{ij}) = \frac{1}{1 + e^{-d(R_{ij}/R_r - 1)}} \quad (1.24)$$

Donde  $R_r$  es la suma del radio atómico de Van der Waals y  $d$  es el coeficiente de parametrización.

### 2.2.8 Funcional PBE0-DH

El funcional denominado PBE0-DH Doble Híbrido (DH) [35] está basado en los funcionales de intercambio (Exchange) y correlación (correlation) de Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE) e incluye un 87.5% de intercambio HF y un 12.5% de correlación de la teoría de perturbaciones Moller-Plesset de segundo orden (MP2).

La expresión para la energía total es:

$$E_{xc}^{PBE0-DH} = \frac{1}{2}(E_x^{HF} + E_x) + \frac{1}{2}\left(\frac{7}{4}E_c + \frac{1}{4}E_c^{MP2}\right) \quad (1.25)$$

### 2.2.9 Funcional WB97X-D.

Este funcional híbrido de corrección de largo alcance [36], es un funcional del tipo DFT-D ya que contiene un término empírico de dispersión. La energía total será entonces:

$$E = E_{WB97X} + E_{disp} \quad (1.26)$$

Donde:

$$E_{WB97X} = E_X^{LR-HF} + c_x E_x^{SR-HF} + E_x^{SR-B97} + E_c^{B97} \quad (1.27)$$

Donde  $E_{WB97X}$  es la energía calculada con el funcional WB97X [22]  $E_X^{LR-HF}$  y  $E_X^{SR-HF}$  corresponde a los términos de corto y largo alcance calculados con Hartree-Fock,  $E_X^{SR-B97}$  y  $E_C^{B97}$  son los términos calculados usando el funcional B97.

## 2.3 Hidratación de metilxantinas

### 2.3.1 Conductor Polarizable Continuum Model CPCM.

Como en las otras versiones PCM, en el enfoque C-PCM [38, 39] el soluto se coloca en una cavidad formada por la envoltura de esferas centradas en los átomos o los grupos atómicos. Dentro de la cavidad la constante dieléctrica es la misma que en el vacío, fuera toma el valor del disolvente deseado (Por ejemplo  $\epsilon = 32,6$  para metanol, y  $78,4$  para agua, etc.). Una vez que se ha definido la cavidad, la superficie se mapea suavemente por pequeñas regiones (llamadas tejas pequeñas); cada teja es caracterizada por la posición de su centro su área y el vector normal a la superficie pasando por su centro.

$$G = G_{el} + G_{rep} + G_{dis} + G_{cav} + G_{tm} \quad (1.28)$$

## 2.4 Orbitales naturales de enlace (NBO).

El análisis NBO [63] se basa en un método para transformar de manera óptima una función de onda dada en una forma localizada, correspondiente a los elementos de un centro (“pares solitarios”) y de dos centros (“enlaces”) de la imagen de la estructura de Lewis. En el análisis de NBO, el conjunto de bases orbitales atómicas de entrada se transforma a través de orbitales atómicos naturales (NAO) y orbitales híbridos naturales (NHO) en orbitales de enlace natural (NBO). Los NBO obtenidos de esta manera corresponden a la imagen de Lewis ampliamente utilizada, en la que se localizan enlaces de dos centros y pares solitarios.

Como en el caso de los NAO la única entrada a los algoritmos de NBO es la función de onda molecular a través de su operador de densidad reducida de primer orden  $\Gamma$ , por lo que la representación de la estructura de Lewis determinada numéricamente es “natural” para  $\Psi$  misma.

A diferencia de otros orbitales, los NBO disfrutan de una asociación única con  $\Psi$ , incluso en el límite de la descripción DFT de Hartree-Fock o Kohn-Sham. En la teoría HF / DFT de capa cerrada, los NO, MO y LMO están doblemente ocupados y se degeneran al máximo, por lo tanto, son mutuamente equivalentes y esencialmente indeterminados con respecto a lo arbitrario. Transformaciones unitarias sin consecuencia física.

Los NBO están compuestos de orbitales híbridos naturales (NHO), cada uno de los cuales es una combinación lineal optimizada de NAO en el centro dado:

$$h_A = \sum_k a_k \theta_k^{(A)}, \theta_k^{(A)} - NAOs \quad (1.30)$$

## 2.5 Espectros de fotoluminiscencia

El estudio de la estructura electrónica de átomos y moléculas es posible gracias a la espectroscopia óptica. La relación entre la intensidad de la luz inicial ( $I_0$ ) y su intensidad final ( $I$ ) después de haber pasado por una muestra, suponiendo que el coeficiente de absorción no depende de la intensidad y el material es uniforme, está dada mediante la siguiente relación:

$$I = I_0 e^{-\alpha x}$$

$x$ - Distancia que ha recorrido la luz,  $\alpha$ - coeficiente de absorción.

El coeficiente de absorción depende del material del que este hecha la muestra a estudiar y de la longitud de onda o frecuencia del rayo de luz aplicado, esta dependencia es lo que conocemos como espectro de absorción.

La transición del electrón desde su orbital molecular ocupado de mayor energía al orbital molecular no ocupado de menor energía (HOMO-LUMO) nos permitirán determinar de manera teórica la energía y la longitud de onda de absorción ( o de emisión en caso contrario LUMO-HOMO) del material

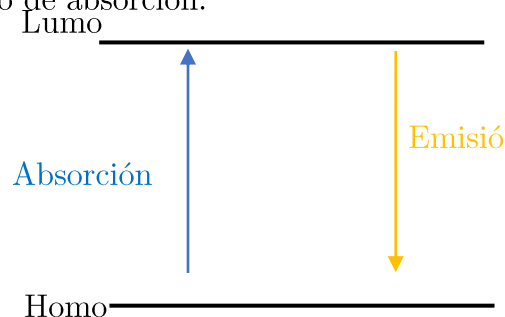


Fig. 3. Esquema de transición de niveles electrónicos en una molécula

Se sabe que el electrón en una molécula posee un número discreto de niveles de energía. En el proceso de absorción el electrón puede pasar del estado fundamental  $S_0$  a alguno de los estados excitados  $S_1$  o  $S_2$ , dentro de estos estados electrónicos existen subniveles que corresponden a vibración y rotación, a continuación, en el esquema de la Fig. 4 se muestran estos subniveles representados por líneas verticales correspondientes a los subniveles de los niveles  $S_0$ ,  $S_1$  y  $S_2$ .

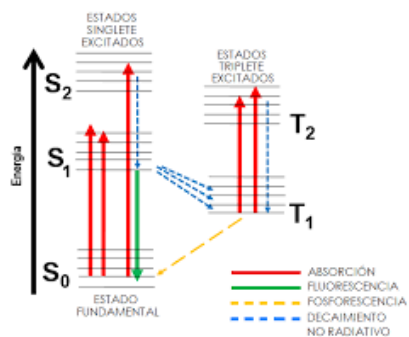


Fig. 4. Esquema de estado de energía

Cada flecha hacia arriba en el esquema del Fig. 4 corresponde a la transición electrónica de absorción. El tiempo característico a estas transiciones es de aproximadamente 1 fs. Posteriormente, el electrón pierde energía y baja de un subnivel de mayor energía a uno de menor energía, si se tiene una transición del nivel  $S_3$  a  $S_2$  (o en su caso de  $S_2$  a  $S_1$ ) se tiene un decaimiento radiactivo, el tiempo característico de estas transiciones de 1 ps, pero si se tiene una transición de un estado de mayor energía ( $S_3$ ,  $S_2$  o  $S_1$ ) al estado fundamental ( $S_0$ ) con la emisión de un fotón se trata entonces de emisión, el tiempo característico de estas transiciones es del orden de 1 ns; a estas transiciones corresponden las flechas hacia abajo. No obstante, se debe tener en cuenta que las transiciones electrónicas no siempre son radioactivas, ya que esta energía puede estar involucrada en otros procesos. Como se puede observar en el esquema de la Fig.4 la energía que corresponde a la emisión siempre es menor con que la energía que corresponde a la absorción y por lo tanto los espectros de emisión siempre están ubicados en longitudes de onda mayores que las longitudes de onda de absorción.

### 2.5.1 *Cálculo de espectros de fotoluminiscencia con método de estructura electrónica*

El estudio teórico de la absorción y emisión de un compuesto no es una tarea sencilla, pues existen diferentes propuestas y es tarea del investigador encontrar el método que mejor se ajuste a los resultados deseados.

Sabemos que los electrones se encuentran la mayor parte del tiempo en su estado base o estado fundamental (estado de mínima energía), sin embargo, es posible llevar al electrón a un estado de mayor energía. El método DFT [17] permite determinar la energía de interacción de una molécula en función de su densidad electrónica y no como función de la posición de cada una de sus partículas, sin embargo, en esta teoría no se consideran estados fuera de equilibrio (estados excitados), solo se considera al electrón en su estado fundamental. Para el estudio de estados excitados es necesario considerar el tiempo, la consideración de esta variable tan fundamental da origen a lo que se conoce como DFT dependiente del tiempo (TD-DFT), de manera que nos permite estudiar los espectros de absorción y emisión de una molécula.

En este proyecto fueron consideradas tres opciones, el método de interacción de configuraciones para el primer estado excitado (CIS) y los funcionales PBE0DH y M062X con la base 6-31G\*\* con la teoría del funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT); estos métodos fueron considerados porque permiten el estudio de electrones en estados excitados y a estos dos últimos funcionales, respectivamente, se les dedico parte de este trabajo de investigación en el estudio de interacciones por apilamiento en dímeros de cafeína en vacío

Como resultados de los cálculos realizados se llegó a la conclusión de que con el método CIS se puede estudiar absorción, pero no emisión. Por otro lado, el funcional PBE0DH aún no tiene suficiente implementación dentro del paquete computacional Gaussian para el estudio de emisión y absorción, por lo que, aunque trabajamos con él durante este proyecto y dio buenos resultados para el estudio de los dímeros, no podemos implementarlo para el estudio teórico de absorción y emisión. El funcional M062X ha sido propuesto e implementando en el programa Gaussian09 para el estudio de emisión [64] y aunque, en nuestro caso para cafeína no ha sido favorable para el estudio de la interacción de dímeros en vacío (capítulo 4) y en solución

(capítulo 6), fue una opción como herramienta para el análisis de los espectros de emisión de cafeína.

Para el estudio de emisión de cafeína y morina en vacío el procedimiento teórico consta de cuatro pasos [57]:

1. Optimización en el estado base: Se optimiza la geometría del sistema en su estado base ( $S_0$ ) y se realiza el cálculo de frecuencias, si todas las frecuencias son positivas, entonces se tiene un mínimo.
2. Excitación vertical con respuesta lineal: Este es un cálculo TD-DFT de un solo punto (sin optimización) de la energía de absorción de la excitación inicial al estado excitado más bajo. Este cálculo permite ver los estados excitados de interés y serán considerados solo para singuletes (primer estado excitado). Se calculan 15 estados excitados con la geometría del estado base ( $nstates=15$ ) y se escoge el estado más probable, de esta manera se obtiene la energía de absorción (eV) y la longitud de onda de absorción (nm).
3. Optimización de la geometría del estado excitado: En este paso se hace una optimización con TD-DFT para encontrar el punto de mínima energía del estado excitado en la superficie de energía potencial.
4. Frecuencias vibracionales de la estructura del estado excitado: Se calculan las frecuencias para verificar que la geometría del paso anterior (paso 3) es un mínimo.

Para el caso del estudio de emisión en solución el procedimiento teórico es un poco más largo, consta de siete pasos [65], dentro de los cuales se considera la interacción soluto-solvente, para lo cual se considera al solvente en estado base y estado excitado, así como en equilibrio y fuera de este.

1. En el primer paso se realiza la optimización geométrica del estado a base de la molécula con el cálculo de las frecuencias utilizando la opción de solvatación en equilibrio
2. Se calculan 15 estados excitados con la geometría optimizada del estado base ( $S_0$ ). Este cálculo permite ver los estados excitados de interés y su orden. A partir de estos se selecciona el estado particular para el siguiente paso. Se obtienen los valores de la energía ( $E_{s1}$ ), primera frecuencia vibracional ( $F_v$ ), la

---

energía de absorción ( $\Delta E_{\text{abs}}$ ), longitud de onda de absorción ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) y fuerza del oscilador ( $f$ ). En este paso el solvente se considera en el estado de equilibrio obtenido para el estado base ( $S_0$ ), así que los valores obtenidos son aproximados y se corrigen en el siguiente paso.

3. La solvatación del estado excitado específico ( $S_1$ ). Para los estados excitados en solución hay diferencia entre los cálculos en equilibrio y fuera de equilibrio (non-equilibrium). El solvente responde de maneras diferentes a los cambios en el estado del soluto: a) se polarizan las nubes electrónicas de las moléculas del solvente y su distribución electrónica (que es un proceso muy rápido) y b) las moléculas del solvente se reorientan (por ejemplo, mediante una rotación), siendo un proceso mucho más lento.

Un cálculo en equilibrio se usa donde el solvente tuvo tiempo de responder completamente al soluto (en ambos sentidos), por ejemplo, una optimización geométrica (un proceso que tiene lugar en la misma escala del tiempo que el movimiento molecular en él solvente). Mientras que un cálculo fuera de equilibrio es apropiado para procesos que son demasiado rápidos que el solvente tenga tiempo de responder completamente, por ejemplo, una excitación electrónica vertical. En este paso se realiza un cálculo para el primer estado excitado con la geometría optimizada  $S_0$  y la configuración del solvente fuera del equilibrio. Los valores de energía corregidos en este paso son  $E_{S_1}^*$ ,  $\Delta E^*$  y  $\lambda_{\text{abs}}^*$ .

4. Optimización geométrica del estado excitado  $S_1$  se realiza con solvatación en equilibrio, para encontrar el punto de mínima energía en la superficie potencial de estado excitado. Los valores de energía obtenidos en este paso son  $E_{S_0}^{s1opt}$  y  $E_{S_1}^{s1opt}$ , correspondiente a la energía de emisión  $\Delta E_{\text{emi}}$ , longitud de onda de emisión  $\lambda_{\text{emi}}$  y fuerza de oscilador  $f$ . En este paso el solvente se considera en estado de equilibrio obtenido para el estado  $S_1$ , así que los valores obtenidos son aproximados y se corrigen en los pasos 6 y 7.
5. El cálculo de frecuencias vibraciones sobre la geometría optimizada del estado excitado se realiza para verificar que esta geometría es de hecho un mínimo.

6. En este paso se calculan los datos de solvatación en equilibrio del estado excitado “state specific” ( $E_{s1}^{s1opt}$ ) y se escriben los datos para salvación fuera del equilibrio para el siguiente paso.
7. Se calcula la energía del estado base con la geometría del estado excitado  $E_{so}^{s1opt}$ , con salvación fuera de equilibrio tomada de solvatación del estado excitado.

La diferencia de las energías de los pasos 6 y 7 da la energía de emisión vertical.

Los valores de energía corregidos en este paso son marcados con asteriscos  $E_{so}^{s1opt*}$ ,  $E_{s1}^{s1opt*}$ ,  $\Delta E_{emi}^*$  y  $\lambda_{emi}^*$ .

### 2.5.2 Desarrollo experimental

La medición de los espectros de emisión de cafeína (en polvo y en solvente) se realizó en el laboratorio 105 de Fotoluminiscencia y Raman en el Centro de Investigación en Fisicoquímica de Materiales en el edificio VAL3 del Eco-campus Valsequillo de la BUAP. Para este proyecto se adquirió cafeína en polvo de la marca SIGMA ALDRICH con una pureza de 95%, de la cual se tomaron las muestras para la medición de los espectros de emisión:

Para la cafeína en polvo (cafeína anhidra) se tomó una muestra de polvo directamente del frasco y sin ningún tipo de tratamiento se colocó en el tubo de ensayo para realizar las mediciones, para las soluciones cafeína-agua y cafeína-cloroformo se utilizaron soluciones saturadas.

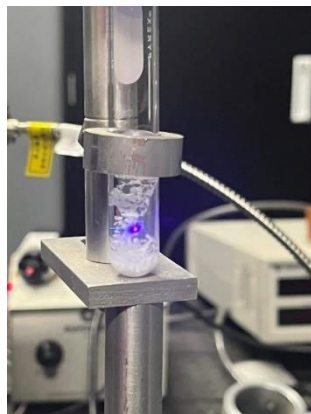


Fig. 5. Tubo de ensayo con cristales que se obtuvieron de la solución de cafeína en agua.

Para la preparación de las soluciones se tuvo extremo cuidado de evitar cualquier tipo de contaminación. Todas las soluciones se realizaron a temperatura ambiente en el cuarto limpio, la superficie de la mesa y de la campana de extracción fueron limpiadas con alcohol isopropílico antes de su uso. El material usado (cajas de Petri, tubos de ensayo, vasos de precipitado, puntas de micropipeta y espátulas) fue lavado con agua y jabón, se enjuagó con suficiente agua, se dejó escurrir y se limpió con alcohol isopropílico, una vez evaporado el alcohol se inicia la preparación de soluciones.

Las muestras son pesadas en un vaso de precipitado en una báscula electrónica marca Sartorius con un margen de error máximo de 5% del peso de soluto y se cubren con papel aluminio para evitar que les caiga polvo o se contaminen. En el vaso de precipitado se pone el solvente y se mide con una micropipeta marca Science Med de 1ml, siendo el error máximo de 2%, teniendo cuidado de que las puntas de las micropipetas no se mezclen y se utilice una diferente para cada solución. Cada uno de los tubos de ensayo es etiquetado según el solvente y la concentración correspondiente.

Una vez terminadas las soluciones, son trasladadas al laboratorio de Fotoluminiscencia y Raman para la medición de sus espectros.

El cristal de cafeína (cafeína monohidratada) se obtuvo por recristalización lenta a partir de agua y almacenada en un recipiente sellado al 75% de humedad relativa en la presencia de una solución saturada a temperatura ambiente.

A continuación, en la Fig. 6 se puede observar el arreglo experimental para la medición de los espectros de emisión de la cafeína usando un láser de 405nm de longitud de onda para la excitación óptica.

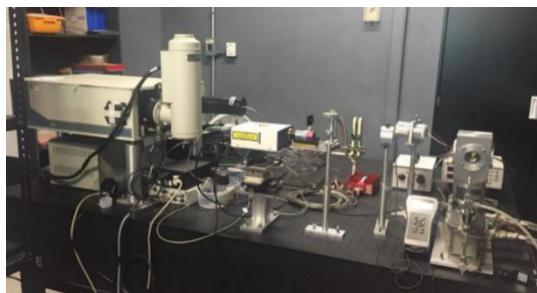


Fig. 6. Arreglo experimental de medición de fotoluminiscencia y Raman.

En la Fig. 7 se muestra el esquema correspondiente al arreglo experimental (Fig. 6) usado para la medición de los espectros de emisión de cafeína. El arreglo consiste de un láser, en este caso se utilizó un láser Azul de 405nm de longitud de onda, la luz del láser pasa por el super head cuya función es dejar pasar solo la luz de longitud de onda igual a la del láser, dicha luz es recogida en el objetivo con un enfoque de 2X por donde pasara la luz para llegar a la muestra, posteriormente la luz reflejada por la muestra pasa nuevamente por el objetivo para ser desviada por uno de los espejos del super head al monocromador TRIAX 550, cuya función será separar la luz de acuerdo a su longitud de onda para dejar pasar solo la luz reflejada por la muestra (emisión), finalmente la luz pasa por el detector de carga acoplada (CCD por sus siglas en inglés), el cual convierte la luz recibida en señales que serán mostradas en la computadora como gráficos de intensidad en función de la longitud de onda (espectros de emisión).

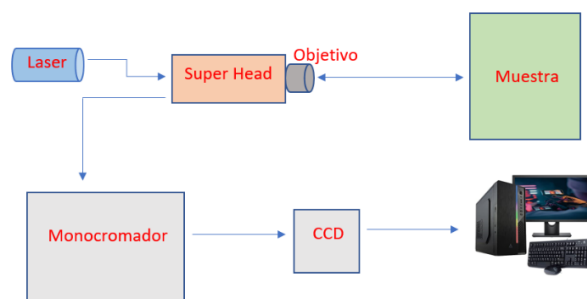


Fig.7 Esquema del arreglo experimental de medición de fotoluminiscencia y Raman

### 2.5.3 Calibración

Dado que el coeficiente de reflexión de la rejilla de difracción es distinto para cada longitud de onda, es necesario realizar calibración del monocromador, por lo que se adquirió una lampara de halógeno calibrada. A continuación, en la (Fig. 8) se presenta el espectro de la lampara obtenido, de manera que el espectro de emisión calibrado será obtenido multiplicando la curva del espectro de emisión obtenido para nuestro compuesto por la curva de calibración obtenida a partir del espectro de emisión de la lampara (Fig. 8).

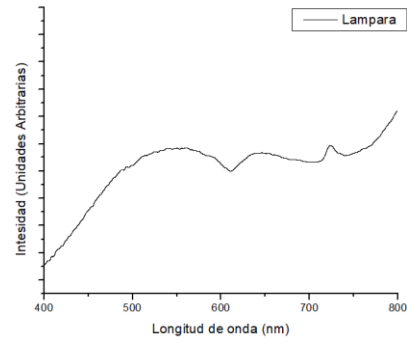


Fig.8 Curva de calibración obtenida en base del espectro de emisión de lampara de halógeno.

## Capítulo 3. Estudio de dímeros apilados de cafeína en vacío.

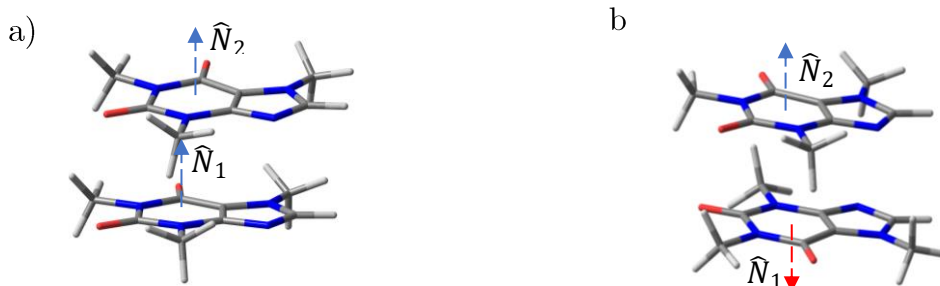
Partiendo de las configuraciones experimentales de dímeros apilados en cristales de cafeína anhidra [22-24], durante el trabajo de maestría [21] se optimizaron y calcularon los mínimos globales de dichas estructuras usando distintos métodos de mecánica molecular y mecánica cuántica (Amber, Potencial de Poltev y MP2 con la corrección BSSE, así como SCAN). Durante el presente trabajo de tesis se realizaron las optimizaciones de las configuraciones experimentales usando los funcionales híbridos B3LYP y PBEPBE, así como B3LYP y PBEPBE con la corrección de dispersión de orden dos (D2), tres (D3) y cuatro (D3BJ) usando el método de Grimme, también se trabajó con los funcionales B97-D2, wB97XD y PBE0DH.

### 3.1 Características geométricas y energéticas

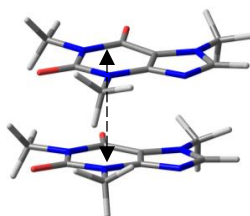
Las características geométricas que se usan para caracterizar los resultados son: Configuración (Paralela (P) o Antiparalela(A)), Distancia entre planos o distancia interplanar (Å), Ángulo entre planos (°), Traslape (%), Distancia entre átomos pesados (Å) y la Energía de interacción (Kcal/mol).

Configuración Paralela (cara-espalda) (P) : Consideremos dos moléculas de la misma clase, superpuestas, a continuación, una de las moléculas se desplaza hacia arriba a una distancia aproximada de 3.4Å para generar el dímero en configuración paralela.

Configuración Antiparalela (A) (cara-cara): A partir de la configuración paralela se gira una de las moléculas 180 grados con respecto a un eje que se encuentra dentro del plano de esta, con la otra molécula fija.

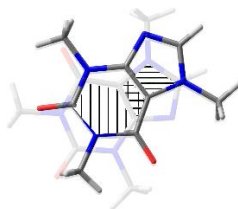


- Distancia entre planos (distancia interplanar) (D) (Å): Se refiere a la distancia que hay entre cada uno de los planos que contienen a cada una de las moléculas del dímero.



- Traslape (R6/R6, R5/R5, R6/R5, R5/R6) (%): Intersección en un plano común entre los anillos aromáticos de cada una de las moléculas del dímero.  
Ejemplo: R6/R6-Traslape entre anillos de seis átomos de cada una de las moléculas de cafeína.

R6/R5- Traslape entre anillo de seis átomos de una de las moléculas de cafeína y el anillo de cinco de la otra molécula de cafeína.



- Angulo entre planos ( $\phi$ ) ( $^\circ$ ): Angulo que se forma entre las normales correspondientes a cada uno de los planos que contienen cada una de las moléculas del dímero.

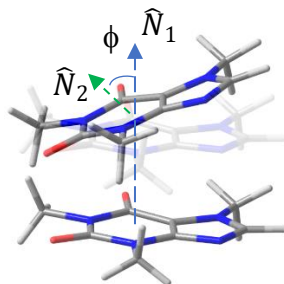


Fig. 12. Angulo entre planos que contienen que contienen cada una de las moléculas ( $\phi$ ) ( $^\circ$ )

### 3.2 Dímeros apilados de cafeína obtenidos por método de difracción de rayos X en cristales anhidros y monohidratado.

Se presentan las características geométricas usadas para la caracterización de los dímeros experimentales de cafeína (Tabla 2), así como los optimizados con Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica (Tabla 3 y 4).

Tabla 2. Parámetros geométricos de dímeros apilados de cafeína obtenidos por método de difracción de rayos X en cristales anhidros [21-23] y monohidratado (p3) [54].

	p1		p2		p3	a1			a2					a3					
	E(1, $\beta$ )	E(2, $\alpha$ )	E(3, $\alpha$ )	E(4, $\alpha$ )	S(1)	L(1, $\beta$ )	D(1, $\alpha$ )	E(5, $\alpha$ )	L(2, $\beta$ )	L(3, $\beta$ )	D(2, $\alpha$ )	E(6, $\alpha$ )	E(7, $\beta$ )	E(8, $\alpha$ )	L(3, $\beta$ )	L(4, $\beta$ )	D(3, $\alpha$ )	E(9, $\alpha$ )	E(10, $\beta$ )
$\phi$	4.20	0.00	0.00	0.00	4.99	176.60	167.00	175.20	179.24	179.60	170.60	178.8	176.7	179.3	177.30	177.60	176.50	179.20	178.5
D	3.47	3.44	3.22	3.42	3.36	3.45	3.42	3.38	3.45	3.39	3.42	3.39	3.38	3.39	3.34	3.43	3.43	3.28	3.38
D <sub>c6c6</sub>	0.26	0.36	1.43	0.53	2.46	0.51	0.69	0.41	0.76	1.18	0.84	0.64	0.63	0.48	0.98	0.62	0.40	0.97	0.25
D <sub>c5c5</sub>	1.91	3.85	3.35	3.83	2.28	3.29	3.13	3.45	3.16	2.53	2.70	3.13	2.84	2.79	1.19	0.79	0.58	1.02	0.63
R6/R6	88.00	83.00	37.00	76.00	5.19	72.72	68.00	81.00	65.56	47.32	62.00	71.00	71.00	78.00	55.75	71.59	82.00	56.00	88.00
R5/R5	8.00	0.00	0.00	0.00		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	37.33	57.42	68.00	45.00	66.00
R6/R5	8.00	24.00	35.00	25.00		33.43	30.85	23.00	42.41	65.90	44.00	31.00	25.00	30.00	0.00	30.52	0.00	0.00	4.00
R5/R6	18.00	24.00	35.00	25.00	81.41	12.08	37.00	24.00	17.15	7.27	23.00	35.00	32.00	13.00	51.80	0.00	24.00	46.00	13.00
D <sub>C...C</sub>	3.43	3.44	3.18	3.44	3.31	3.47	3.06	3.31	3.48	3.42	3.19	3.42	3.34	3.32	3.43	3.46	3.43	3.30	3.36
D <sub>N...N</sub>	3.38	-	3.29	-	3.44	3.54	3.05	3.33	3.53	3.47	3.37	3.48	-	-	-	3.50	3.43	-	3.43
D <sub>C...N</sub>	3.27	3.46	3.31	3.40	3.40	3.44	3.22	3.16	3.40	3.40	3.16	3.40	3.30	3.37	3.31	3.43	0.00	3.30	3.35

$\phi$ - Angulo interplanar ( $^\circ$ ): Ángulo entre los planos que contienen cada una de las moléculas de cafeína, D- Distancia interplanar: Distancia entre los planos que contienen cada una de las moléculas de cafeína (Å), D<sub>c6c6</sub> (D<sub>c5c5</sub>)- Distancia centro-centro entre el anillo de 6-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 6-átomos de la otra molécula de cafeína medido en la proyección de las dos moléculas sobre un plano promedio (anillo de 5-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 5-átomos de la otra molécula de cafeína) (Å), R6/R6 (R5/R5, R6/R5, R5/R6)- Porcentaje de traslape entre los anillos de 6-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 6-átomos de la otra molécula de cafeína (entre el anillo de 5-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 5-átomos de la otra molécula de cafeína, entre el anillo de 6-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 5-átomos de la otra molécula de cafeína, entre el anillo de 5-átomos de una molécula de cafeína y el anillo opuesto de 6-átomos de la otra molécula de cafeína) (%), D<sub>C...C</sub> (D<sub>N...N</sub>, D<sub>C...N</sub>) Distancia promedio entre los átomos de carbono de los grupos metilo de las moléculas de cafeína del dímero (distancia entre los átomos de nitrógeno de los anillos de las moléculas de cafeína del dímero, distancia entre los átomos de carbono de los grupos metilo de una molécula y los átomos de nitrógeno de la otra molécula de cafeína del dímero)(Å).

p1 y p2- mínimos paralelos y a1, a2 y a3- mínimos antiparalelos obtenidos mediante difracción de rayos X en cristales anhidros. E, L y D son las iniciales de los autores que reportaron los cristales y  $\alpha$  y  $\beta$  representan la estructura polimorfa del cristal [21-23]. p3-es el mínimo paralelo obtenido por Sutor mediante difracción por rayos X en cristal monohidratado [54].

En la Tabla 2 se reportan las distancias interplanares de los dímeros experimentales de cafeína, el valor promedio de las distancias interplanares es de  $3.39\text{\AA}$ , que es afín al valor promedio para moléculas aromáticas en cristales ( $3.4\text{\AA}$ ) [59]. La excepción son los dímeros p2 y a3 obtenidos por Enright [21] para la forma alfa con valores de  $3.22\text{\AA}$  y  $3.28\text{\AA}$ , estas distancias  $D$  son muy cortas, sin embargo, este valor es consistente con una revisión de estructuras cristalinas hidratadas que contienen el esqueleto de xantina con grupos laterales no voluminosos en los que se encontraron once estructuras apiladas con distancias interplanares que varían de  $3.25\text{\AA}$  a  $3.57\text{\AA}$  [59]. En la Tabla 2, se incluyen también otros parámetros geométricos como las distancias entre átomos de carbono cercanos de cada una de las moléculas de cafeína del dímero ( $D_{c-c}$  Distancia) donde se observa que estas distancias son mayores que sus radios de van der Waals ( $3.3\text{\AA}$ ), excepto para los mínimos  $E(3,\alpha)$ ,  $D(1,\alpha)$  y  $D(2,\alpha)$  para los cuales se tienen distancias más cortas ( $3.06\text{\AA}$ - $3.19\text{\AA}$ ), sin embargo, dado que los planos no son completamente paralelos, al medir las distancias se utilizan planos promedio, por lo tanto, tienen sentido estos valores en el cristal. Los valores de las distancias interplanares en los cristales de cafeína anhidra varían de  $3.22\text{\AA}$  a  $3.47\text{\AA}$  (Tabla 2).

En la Figura 12, se presentan las posiciones representativas de los cinco mínimos obtenidos de los cristales anhidros. El dímero p1 es el menos probable de formarse ya que solo se encontró en el cristal en forma beta [22], por otro lado, los mínimos a2 y a3 son los más frecuentes de encontrar, ya que se observaron en todos los cristales reportados y en todas sus formas poliformas, como se observa en Tabla 2.

En los cinco dímeros encontrados existe una tendencia general a superponer las áreas de los anillos de seis miembros (anillos de pirimidina), cubriendo significativamente sus áreas, de manera que R6/R6 tiene valores de 33% hasta 88%, mientras que para R5/R5, que es la superposición de los anillos de 5 miembros (anillo de imidazol) solo el mínimo p3 tiene un área de superposición considerable (hasta 68%) y el mínimo p1 solo ligeramente (8%). En el mínimo de p3 existe una superposición considerable entre el anillo de pirimidina de una cafeína y el anillo de imidazol de la otra (R5/R6); sin embargo, esta configuración es menos favorable, como lo demuestran los cálculos de energía de interacción con todos los métodos (Tabla 3). Cuando existe una

superposición considerable, las distancias  $D_{C6C6}$  son inferiores a  $1\text{\AA}$  salvo la configuración mínima  $E(3,\alpha)$  de p2 y la  $L(3,\beta)$  de a2 que son ligeramente superiores ( $1.45\text{\AA}$  y  $1.18\text{\AA}$ ). Para  $D_{C5C5}$  los valores son mayores a  $1\text{\AA}$  llegando hasta  $3.85\text{\AA}$ , excepto el mínimo a3 que tiene la mayoría de las distancias menores a  $1\text{\AA}$ .

Todos los mínimos apilados de cafeína encontrados, como se ha comentado, son el resultado de la preferencia de ciertas orientaciones para evitar los choques esféricos de los hidrógenos de los grupos metilo que se conjugan con las interacciones de tipo  $C-H\cdots O(N)$  considerados también como enlaces de hidrógeno [60]. Así, todos los mínimos obtenidos se ordenan con los grupos metilo sobre o debajo de los grupos carbonilo o sobre los átomos de N como se ve en la Fig. 13. Las distancias medidas de los átomos de C del grupo metilo de una cafeína con el átomo de N aceptor o el O carbonilo de la segunda cafeína tiene los valores medios de  $3.49\text{\AA}$  y con el H aceptor del metilo un valor medio de  $2.91\text{\AA}$ . Estos valores concuerdan con los valores obtenidos experimentalmente en enlaces  $C-H\cdots O$  en cadenas de ADN [61,62] y en proteínas [61,63].

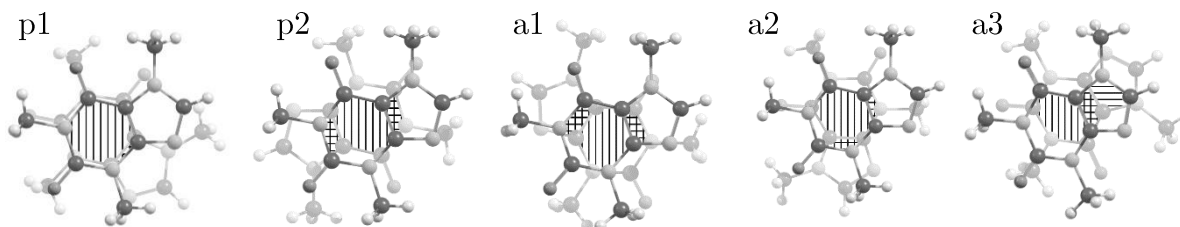


Fig. 13. Dímeros favorables de cafeína paralelos (p1, p2) y antiparalelos (a1, a2, a3) obtenidos con método MP2.

### 3.3 Dímeros apilados de cafeína optimizados en vacío.

Los resultados de los cálculos realizados se disponen en las Tablas 3 y 4, donde se presentan los valores de la energía de interacción  $E_I$  (kcal/mol) entre las moléculas de cafeína en el dímero y las características geométricas de los dímeros de cafeína optimizadas a partir de las estructuras reportadas en datos cristalográficos de rayos X [21-23]. En la Tabla 3 se resumen los datos experimentales para comparación y se incluyen los resultados de los cálculos obtenidos por métodos de mecánica molecular con campos de fuerza Poltev y Amber. Dado que los campos de fuerza empíricos se ajustan principalmente con los datos experimentales, aunque en menor medida con los métodos más precisos de la mecánica cuántica, en la Tabla 3 se incluyen también

los resultados con los métodos ab initio MP2 con la corrección BSSC con las bases 6-31G\*\* y 6-311G\*\*.

La Tabla 4 muestra los cálculos para los mismos mínimos con métodos DFT usando diferentes funcionales (B3LYP, B3LYP-D2, B3LYP-D3, B3LYP-D3BJ, PBE0-DH, SCAN, M062-X, PBEPBE, PBEPBE-D2, PBEPBE-D3, PBEPBE-D2BJ y B97-D2, B97-D2 con su variante con dispersión wB97XD). Una característica más que se muestra de todos los cálculos realizados sobre los dímeros es el ángulo entre los vectores de los momentos dipolares en las estructuras y el momento dipolar resultante.

Tabla 3. Energía de interacción y características geométricas de dímeros de cafeína optimizados con mecánica molecular y método MP2.

Dímero	$E_I$ (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)	$\mu$ (D)	$\Theta$ (°)
<b>Experimental data [14-15]</b>									
p1		3.47	88.00	8.00	8.00	18.00	4.20	-	-
p2		3.22-3.44	37-83		24-35	24-35		-	-
p3		3.36	5.19			81.41	4.99	-	-
a1		3.38-3.45	68-81		23-33	12-37	167-177	-	-
a2		3.38-3.45	47-78		25-66	13-35	171-180	-	-
a3		3.28-3.43	55-88	37-68	4-30	13-52	176-179	-	-
<b>MM Poltev</b>									
p1	<b>-11.24</b> <b>(-11.20)</b>	3.43	75.66	5.23	28.45	8.21	4.37	5.49	70.27
p2	<b>-12.06</b> <b>(-11.80)</b>	3.40	47.40		36.95	36.93			179.97
p3	<b>-7.74</b>	3.47	4.24			86.40	5.19	4.46	1.05
a1	<b>-10.89</b> <b>(-11.03)</b>	3.43	52.00		51.72	51.42	178.10	5.55	76.37
a2	<b>-10.95</b> <b>(-11.10)</b>	3.45	94.47		9.65	13.38	179.23	0.18	176.95
a3	<b>-11.09</b> <b>(-11.40)</b>	3.42	85.03	67.41	6.59	10.94	178.10	5.92	66.10

Estudio de dímeros apilados de cafeína en vacío.

MM Amber									
p1	<b>-18.75</b>	3.36	88.31	7.63	14.17	12.98	1.02	5.91	74.05
p2	<b>-20.26</b>	3.34	74.78		31.91	31.92			179.12
P3	<b>-8.89</b>	3.36	5.19	0.28		81.41	4.99	7.36	4.23
a1	<b>-19.63</b>	3.33	75.50		27.33	27.56	178.30	4.45	111.43
a2	<b>-20.32</b>	3.36	85.94		19.06	19.01	178.78	2.28	147.61
a3	<b>-17.70</b>	3.38	90.51	87.10	8.76	9.21	178.30	6.74	23.42
MP2-BSSE/6-31G**									
p1	<b>-11.50</b>	3.39	78.04	11.04	3.75	29.91	0.89	7.76	61.12
p2	<b>-13.42</b>	3.34	65.49		40.19	40.21			179.81
P3	<b>-7.90</b>	3.32				74.99	11.27	4.56	11.27
a1	<b>-12.34</b>	3.38	83.16		23.34	23.30	176.40	5.00	112.68
a2	<b>-12.96</b>	3.40	81.25		23.31	23.33	176.80	3.61	133.46
a3	<b>-11.86</b>	3.39	77.22	69.79	27.90		179.20	8.88	14.65
MP2-BSSE/6-311G**									
p1	<b>-12.80</b>	3.36	81.00	11.51	5.05	26.82	0.96	7.80	52.68
p2	<b>-14.67</b>	3.31	66.91		39.13	39.13			179.85
P3	<b>-9.06</b>	3.28				77.00		4.54	11.65
a1	<b>-13.57</b>	3.36	89.38		18.25	18.25	176.09	5.15	110.61
a2	<b>-14.14</b>	3.33	76.82		26.29	26.31	178.98	3.73	131.83
a3	<b>-13.38</b>	3.32	69.47	58.70		35.35	178.88	8.83	15.76

EI- Energía de interacción (Kcal/mol), D- Distancia interplanar (Å), R6/R6 (R5/R5)(R6/R5)(R5/R6)- Porcentaje de traslape entre los anillos de 6-átomos y el anillo opuesto de 6-átomos ( entre el anillo de 5-átomos y el anillo opuesto de 5-átomos), (entre el anillo de 6-átomos y el anillo opuesto de 5-átomos), (entre el anillo de 5-átomos y el anillo opuesto de 6-átomos) (%), $\phi$ - Angulo interplanar ( $^{\circ}$ ), $\mu$ - momento dipolar total del dímero (D-debye),  $\Theta$ - Angulo entre los momentos dipolares ( $^{\circ}$ ).

En los valores de la energía obtenidos con el potencial de Poltev se incluye entre paréntesis el valor de la energía calculado en el año 2004 [46], se observa una pequeña diferencia con los resultados de este trabajo (una diferencia en promedio de 0.18 kcal/mol), esto se explica porque los valores aquí calculados se realizaron a partir de las geometrías de los datos experimentales ya mencionados, mientras que los cálculos de 2004 se realizaron con coordenadas obtenidas con cálculos ab initio.

Analizando la Tabla 3 podemos observar en general que el mínimo más favorable obtenido por todos los métodos es el mínimo, p2. Aunque AMBER reporta el a2 mínimo, pero está solo 0.06 kcal/mol por encima de p2. En cuanto a los mínimos obtenidos con los métodos DFT, existe una tendencia similar a que el mínimo global

sea p2, excepto PBEPBE y B3LYP que reportan el mínimo a2 con apenas una diferencia entre 0.08 y 0.19 kcal/mol.

De la comparación cuantitativa entre los valores de la energía de los mínimos optimizados con MP2-BSSE/6-31G\*\* y MP2-BSSE/6-311G\*\*, se observa que al cambiar la base a una más extensa los valores energéticos son más profundos, pero las distancias interplanares más cortas. En cuanto a los cálculos empíricos, con el potencial de Poltev las energías para los 5 mínimos varían en un rango de 1.17 kcal/mol, es decir tienen valores que van desde -10.89 kcal/mol (a1) hasta -12.06 kcal/mol (p2), estos mínimos son similares a los mínimos obtenidos con el método *ab initio* MP2 con la base 6-31G\*\*. En los mínimos con el otro potencial empírico (AMBER) los valores de energía están sobreestimados, si tomamos como referencia los cálculos *ab initio* (MP2), el valor de energía sobreestimado es de hasta un 63% (para a1) como se ve en la Tabla 3, aunque las cargas se calculan con el método MP2. Los resultados para los dímeros apilados obtenidos con los funcionales DFT como el funcional PBE0DH/6-31G\*\* se acercan al potencial de Poltev, así también los resultados obtenidos con PBEPBE-D3/6-31G\*\*. Con el funcional SCAN/6-31G\*\*, en el que se considera de manera implícita la corrección de dispersión, el valor de la energía de interacción es menor, sin embargo, las distancias interplanares son más cortas (Tabla 4).

Otro funcional que sobre evalúa la energía de interacción y que considera fuerzas dispersivas dentro de su estructura es el funcional M062-X/6-31G\*\*, sin embargo, es uno de los funcionales para el cual se obtienen las distancias interplanares más cortas (Tabla 4). Dentro de los funcionales que consideran corrección de dispersión, el funcional PBEPBE-D3/6-31G\*\* presenta los resultados más cercanos al método *ab initio*, por otro lado, con el funcional B3LYP, aun con corrección de dispersión, se obtienen valores inconsistentes entre sí.

Estudio de dímeros apilados de cafeína en vacío.

Tabla 4. características geométricas de dímeros de cafeína optimizados con diferentes funcionales DFT.

Dímero	EI (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)	$\mu$ (D)	$\Theta$ (°)
<b>SCAN/6-31G**</b>									
p1	-14.09	3.38	71.78	11.11	1.29	36.74	2.64	5.92	72.16
p2	-15.38	3.34	64.52		41.47	41.47			179.96
p3	-9.29	3.24	13.79			57.42	2.86	6.85	20.78
a1	-15.55	3.40	80.20		25.80	25.57	174.96	4.21	115.39
a2	-15.39	3.31	83.74		21.74	21.64	177.35	2.33	147.21
a3	-14.09	3.42	92.13	78.75	9.29	10.49	178.95	6.72	20.97
<b>PBEPBE/6-31G**</b>									
p1	-9.56	3.63	95.29	3.76	12.78	11.58	3.63	5.61	72.58
p2	-10.41	3.60	85.94		20.03	20.03			179.51
P3	-5.52	3.39				42.59	14.34	6.89	5.79
a1	-10.04	3.56	96.15		12.50	13.43	175.22	4.24	112.05
a2	-10.60	3.63	87.69		18.69	18.76	176.07	2.15	147.46
a3	-9.66	3.60	93.71	82.48	10.09	10.04	179.62	6.33	23.69
<b>PBEPBE-D2/6-31G**</b>									
p1	-22.78	3.24	80.68	6.83	23.56	12.08	2.80	5.33	40.37
p2	-24.32	3.19	57.67		53.01	53.01			179.29
P3	-15.87	3.14	0.80			82.30	11.60	6.66	20.73
a1	-23.87	3.21	63.19		40.83	40.81	178.19	3.93	116.62
a2	-23.99	3.24	71.09		32.58	32.56	178.35	1.47	158.48
a3	-23.02	3.26	77.81	70.13		27.43	178.80	6.17	25.18
<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>									
p1	-21.31	3.41	91.00	4.47	14.92	12.87	2.33	5.48	77.64
p2	-22.54	3.37	70.22		37.17	37.17			179.59
P3	-14.61	3.31	0.50			82.43	9.98	6.76	14.81
a1	-22.52	3.39	84.12		22.25	22.27	176.55	4.17	112.38
a2	-22.51	3.41	83.01		22.50	22.54	177.97	1.87	152.17
a3	-21.54	3.43	91.25	81.59	8.19	11.75	179.15	6.26	22.85
<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>									
p1	-20.76	3.36	87.56	6.24	16.14	14.23	2.03	5.48	77.64
p2	-21.99	3.34	67.59		39.23	39.23			179.59
p3	-14.20	3.26	0.11			79.32	10.92	6.76	14.81
a1	-21.80	3.35	80.73		25.02	25.01	176.78	4.17	112.38
a2	-21.97	3.37	79.37		25.34	25.21	178.25	1.87	152.17
a3	-21.18	3.38	87.41	79.12	4.48	16.27	179.04	6.26	22.85

Estudio de dímeros apilados de cafeína en vacío.

<b>M062-X/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-19.84</b>	3.10	59.55	2.10		47.40	0.92	5.86	77.78
<b>p2</b>	<b>-22.37</b>	3.12	53.29		57.62	57.61			179.85
<b>p3</b>	<b>-13.84</b>	3.09				73.16	7.86	7.18	21.61
<b>a1</b>	<b>-21.43</b>	3.15	53.65		50.08	50.08	178.96	4.26	115.67
<b>a2</b>	<b>-22.04</b>	3.11	59.08		42.44	42.57	178.95	1.50	160.53
<b>a3</b>	<b>-20.13</b>	3.08	55.63	41.70		47.56	178.64	6.64	35.99
<b>B97-D2/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-22.49</b>	3.26	89.53	1.79	17.79	11.07	2.09	5.39	81.07
<b>p2</b>	<b>-23.71</b>	3.22	59.82		50.33	50.32			179.65
<b>p3</b>	<b>-16.08</b>	3.21	5.02			96.34	8.24	6.74	18.88
<b>a1</b>	<b>-23.71</b>	3.24	71.54		32.97	32.84	177.67	4.11	116.59
<b>a2</b>	<b>-23.57</b>	3.28	83.36		22.58	22.52	178.47	1.80	154.3
<b>a3</b>	<b>-22.63</b>	3.27	80.73	73.58	0.37	25.40	178.91	6.30	25.25
<b>PBE0-DH/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-10.61</b>	3.43	96.34	0.61	12.94	8.51	3.40	6.29	76.02
<b>p2</b>	<b>-11.94</b>	3.39	78.44		28.26	28.25			179.63
<b>P3</b>	<b>-6.47</b>	3.26				51.59	13.22	7.81	7.37
<b>a1</b>	<b>-11.80</b>	3.39	91.13		16.62	16.63	175.53	4.76	111.42
<b>a2</b>	<b>-11.90</b>	3.43	86.31		19.74	19.75	176.90	2.34	149.15
<b>a3</b>	<b>-10.58</b>	3.45	93.75	81.5	9.10	10.76	179.43	7.19	23.02
<b>B3LYP/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-6.77</b>	3.69	98.01	1.75	10.02	11.72	4.22	5.91	74.05
<b>p2</b>	<b>-7.85</b>	3.64	87.95		14.06	14.06			179.12
<b>P3</b>	<b>-3.33</b>	3.46				34.85	13.74	7.36	4.23
<b>a1</b>	<b>-7.70</b>	3.62	98.51		9.32	9.31	174.62	4.45	111.43
<b>a2</b>	<b>-7.93</b>	3.71	88.97		17.66	17.65	174.92	2.28	147.61
<b>a3</b>	<b>-6.73</b>	3.67	93.83	81.18	10.07	9.74	179.49	6.74	23.42
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-27.55</b>	3.19	98.01	1.75	10.02	11.72	4.22	5.57	82.72
<b>p2</b>	<b>-28.79</b>	3.15	57.26		53.41	53.41			179.66
<b>P3</b>	<b>-17.82</b>	3.12	1.75			86.8	9.88	7.00	22.84
<b>a1</b>	<b>-28.47</b>	3.18	71.88		32.37	32.18	177.44	4.34	113.67
<b>a2</b>	<b>-28.39</b>	3.20	71.52		32.35	32.15	178.24	1.66	157.38
<b>a3</b>	<b>-27.08</b>	3.18	68.96	60.68		37.00	179.01	6.51	25.79
<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-23.19</b>	3.32	94.7	1.10	14.24	9.63	2.88	5.72	78.85
<b>p2</b>	<b>-24.62</b>	3.31	70.62		37.56	37.56			179.65
<b>p3</b>	<b>-15.86</b>	3.25	0.51			82.32	9.08	7.08	14.79
<b>a1</b>	<b>-24.60</b>	3.32	84.32		21.80	21.83	176.40	4.45	112.58
<b>a2</b>	<b>-24.47</b>	3.34	84.83		21.21	21.20	177.89	1.91	152.54
<b>a3</b>	<b>-23.30</b>	3.36	88.89	79.89	4.72	15.93	179.74	6.56	23.90

<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>									
<b>p1</b>	<b>-23.17</b>	3.30	91.05	3.00	15.47	11.9	2.28	5.74	79.42
<b>p2</b>	<b>-24.68</b>	3.29	69.95		37.79	37.79			179.61
<b>3</b>	<b>-15.94</b>	3.23	1.12			85.01	8.65	7.13	17.23
<b>a1</b>	<b>-24.40</b>	3.29	81.40		24.24	24.24	176.86	4.39	138.68
<b>a2</b>	<b>-24.56</b>	3.31	79.71		24.86	24.98	178.36	1.97	154.16
<b>a3</b>	<b>-23.23</b>	3.34	96.62	83.54	9.89	9.83	179.71	6.61	25.95

EI- Energía de interacción (Kcal/mol), D- Distancia interplanar (Å), R6/R6 (R5/R5)(R6/R5)(R5/R6)- Porcentaje de traslape entre los anillos de 6-átomos y el anillo opuesto de 6-átomos ( entre el anillo de 5-átomos y el anillo opuesto de 5-átomos), (entre el anillo de 6-átomos y el anillo opuesto de 5-átomos), (entre el anillo de 5-átomos y el anillo opuesto de 6-átomos) (%), $\phi$ - Angulo interplanar ( $^{\circ}$ ), $\mu$ - momento dipolar total del dímero (D-debye),  $\Theta$ - Angulo entre los momentos dipolares ( $^{\circ}$ ).

Para cada uno de los dímeros se calculó el momento dipolar, siendo el valor máximo del momento dipolar, como se esperaba, cuando los momentos individuales están orientados casi en la misma dirección (paralelos) y esto corresponde al mínimo antiparalelo a3 con valores que van de 5.92D a 7.19D (6.49D en promedio), el caso interesante se presenta con los cálculos ab initio MP2 con la base 6-31G\*\* con un valor de 8.88D (dímero a3) y con la base 6-311G\*\* el mínimo con mayor valor es el dímero paralelo p1 con un momento dipolar de 5.57D , sin embargo, el mínimo antiparalelo a3 tiene un momento dipolar de 5.52D que es casi igual a p1. El momento dipolar para el mínimo global (p2, en la mayoría de los métodos de cálculo) es prácticamente cero ya que los momentos dipolares individuales son antiparalelos, es decir, están cerca de los 180 grados (varían de 179.12 $^{\circ}$  a 179.97 $^{\circ}$ ) como se ve en las Tablas 3 y 4, última columna. Los funcionales que presentan mínimos globales diferentes a p2 (a2 con B3LYP, a2 con PBEPBE y a1 con SCAN) tienen un ángulo entre 147.46 $^{\circ}$  y 152.54 $^{\circ}$ , pero de 115.00 $^{\circ}$  con SCAN.

Uno de los parámetros geométricos más importantes es la distancia interplanar D (Å), esta distancia se calcula entre la proyección promedio de los planos de las moléculas de cafeína que componen el dímero. Revisando los promedios de las distancias D de los 5 mínimos para cada método, encontramos que los mejores (con un valor de alrededor de 3.4Å) son: MP2-BSSE/6-31G\*\* (3.38Å), Poltev (3.42Å), SCAN (3.37Å), PBEP-BE-D3/6-31G\*\* (3.40Å) y PBE0DH/6-31G\*\* (3.42Å). También con estos métodos, las distancias de cada mínimo se encuentran, en su mayoría, dentro de los rangos experimentales (Tabla 2) a excepción del mínimo p1 que se encontró una sola vez (3.37Å). Sin embargo, con estos métodos los valores de

D varían de 3.38-3.43 Å, es decir, en cuanto a las distancias interplanares con estos métodos se obtienen los mejores resultados. Con el funcional B3LYP y con todas sus correcciones se reportan los resultados menos favorables, casi todas las distancias quedan fuera del rango de las experimentales, teniendo valores promedio mayores a 3.66Å o menores a 3.28 Å. Si, además, relacionamos que al cambiar las correcciones se obtienen diferentes mínimos globales y con energías o muy grandes o bastante profundos, con este funcional sus resultados no son confiables.

Por otro lado, si comparamos las distancias entre los dos métodos empíricos, con el potencial de Poltev nos da los mejores valores que van de 3.4 a 3.45Å y solo 0.04 Å por encima del valor con MP2. Con AMBER las distancias son más cortas (3.33Å en promedio) y si vemos los valores de energía que están sobreestimados con valores más profundos y recordando que el mínimo global no es p2 como la mayoría sino a2, se observa que esta no es una buena referencia para moléculas apiladas.

Con el método MP2-BSSE/6-31G\*\* se obtienen buenos resultados ya que sus distancias D se encuentran dentro del rango de los valores experimentales, la base muestra buenos resultados ya que, al ampliarla, aunque las energías obtenidas fueron más profundas, se acertaron las distancias interplanares y aunque estos valores están dentro de los valores experimentales, este acortamiento no es favorable.

Revisando y comparando los cálculos de DFT con funcionales especialmente desarrollados para el estudio de interacciones que incluyen fuerzas dispersivas SCAN/6-31G\*\* y M062-X/6-31G\*\* se observa que este último, respectivamente, es el que causa la mayor decepción, ya que sus energías son más profundas, pero como ya se había mencionado anteriormente, sus distancias interplanares son muy cortas (3.11Å en promedio) y el valor de la distancia para cada uno de los mínimos no está dentro del rango experimental.

Dentro de los métodos DFT, el funcional PBE0-DH/6-31G\*\* es el que mejor reproduce tanto los datos experimentales como los resultados de cálculos ab initio MP2, con respecto a los valores de geometría y energía potencial, respectivamente.

Como era de esperar, la formación del mínimo no distingue si el dímero es paralelo o antiparalelo (cara-espalda y cara-cara respectivamente), más bien estará

determinada por la distribución de los compuestos alrededor de los anillos (-CH<sub>3</sub>, -H, -O y N). En todos los mínimos de dímeros apilados de cafeína las moléculas buscan formar enlaces C-H · · · N(O), por lo que los enlaces de hidrógeno débiles C-H · · · O de los grupos metilo coexisten cooperativamente con los enlaces de hidrógeno C-H · · · N. Por otro lado, también existe una repulsión entre los átomos C-H de los grupos metilo y los C-H del anillo imidazol, esta tendencia hace que los dímeros varíen muy poco cuando se calculan con los diferentes métodos con respecto a los de los cristales.

La posición de los planos de las moléculas entre sí, dentro del dímero, está determinada por el ángulo entre los planos ( $\phi$ ). Puede verse que el mínimo correspondiente al dímero con los planos de las cafeínas completamente paralelos (ángulo 0°) es el mínimo paralelo p2, que en los cálculos con la mayoría de los métodos, se reporta como el mínimo global; este paralelismo entre los planos de las moléculas contribuye a que la suma de los momentos dipolares opuestos de cada molécula en este mínimo (p2) tenga valor cero (Tablas 3 y 4), factor que también contribuye al paralelismo de las moléculas de cafeína es la distribución simétrica de los grupos funcionales en las moléculas de cafeína (Figura 13).

Las distancias promedio de los carbonos de los grupos metilo con los átomos aceptores de las moléculas de cafeína del dímero: C · · · O y C · · · N (Fig. 14), obtenidas por todos los métodos de cálculo, están dentro del límite de distancia de Van der Waals (3.7Å) como el enlace de hidrógeno C-H · · · O es definido. Para los calculados con MM, los valores son 3.66Å y 3.39Å (CF Poltev y CF Amber respectivamente), mientras que para los cálculos con MC (MP2-BSSE/6-31G\*\*) son 3.48Å, estos valores concuerdan con los valores reportados de 3.5Å de estructuras cristalinas para C $\alpha$ -H · · · O en proteínas [66] o para el grupo metilo 3.59Å en estructuras cristalinas de moléculas pequeñas [67].

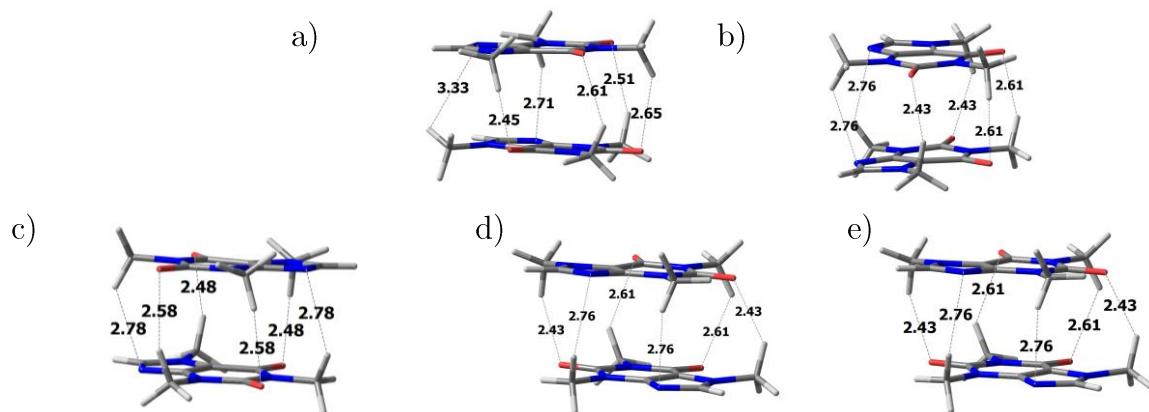


Fig. 14. Distancias entre enlaces C-H...N (O) en dímeros de cafeína a) p1, b) p2, c) a1, d) a2, e) a3.

Sin embargo, las distancias C-H...O superan el límite de van der Waals ( $<2.7\text{Å}$ ) para ambos métodos MM. Para MP2 y SCAN, sus valores promedio están dentro del rango, son  $2.69\text{Å}$  y  $2.56\text{Å}$ , respectivamente. Sin embargo, como en la discusión aún persistente de que un enlace de hidrógeno C-H...O no se convierte en un contacto de van der Waals solo porque la distancia H...O cruza un umbral como el límite de Van der Waals o algún valor arbitrario, sin embargo, se señala que esto no significa que cada contacto C-H...O de un grupo metilo sea 'automáticamente' un enlace de hidrógeno o que no sea como se discutió en la definición del enlace de hidrógeno [68,69,70].

Los ángulos medidos de los datos experimentales de los enlaces de hidrógeno C-H...O y C-H...N varían según el mínimo teniendo un valor promedio de  $122.6^\circ$  muy por debajo del reportado para el grupo metilo en moléculas pequeñas de  $137.1^\circ$  [68] o del medido en hélices- $\alpha$  y terminales de proteínas globulares, que es  $142^\circ$  [70]. Los mínimos calculados con MP2 y SCAN están más acordes con los experimentales, teniendo valores promedio de  $138.8^\circ$  y  $139.4^\circ$ , respectivamente para C-H...O, con tendencia a ser más lineales. Sin embargo, para C-H...N el ángulo es menor en  $14.6^\circ$  y  $12.7^\circ$  respectivamente. Para los mínimos de MM, los ángulos promedio son  $119.6^\circ$  (Poltev) y  $105.5^\circ$  (Amber), que es incluso más bajo que el valor encontrado en los datos para los cristales de cafeína anhidra ( $122.58^\circ$  en promedio). En la revisión de [68] el rango sugerido para ser un enlace de hidrógeno es que el ángulo sea mayor a  $110^\circ$ , por lo tanto, comparando los resultados de los potenciales empíricos, solo MMFF Poltev cumple con el requisito.

Los enlaces C-H $\cdots$ O(N) presentes en los dímeros contribuyen cooperativamente a la energía de interacción, pueden existir hasta seis enlaces de este tipo, ¿qué importancia puede tener su aporte? Para ello realizamos un análisis NBO. Aunque los enlaces C-H en los grupos metilo con hibridación sp<sup>3</sup> son los más débiles en comparación con los hibridados sp<sup>2</sup> y sp [69, 71], sin embargo, en la cafeína los grupos imino C=O y N se alternan con los grupos metilo, lo que da una mayor polaridad a el enlace C-H y por tanto una mayor interacción. Esto es consistente con el carácter polarizado del enlace C $\alpha$ -H, adyacente a los grupos N-H y C=O que atraen electrones.

Por otro lado, el aporte de la energía de estos enlaces es bastante significativo, como se ha visto en otros trabajos sobre la interacción del ADN y proteínas con ligandos [72], se observa un aporte de hasta el 50%, en nuestro caso cada la interacción C-H $\cdots$ O contribuye de 0.5 a 0.7 y el aporte total es de aproximadamente 2.5 kcal/mol (casi una quinta parte).

La geometría de los mínimos basada en las distribuciones de los grupos sustituyentes también se correlaciona con la dirección y el valor del momento dipolar resultante del dímero. Las tablas 3 y 4 muestran un comportamiento lineal de la orientación del momento dipolar ( $\cos \theta$ ) con la energía para las diferentes cargas de las moléculas propias de cada método.

En todos los mínimos y con todos los métodos siempre se observa un solapamiento considerable entre los anillos de seis miembros (en promedio para Potencial de Poltev 70.91%, AMBER 83.0%, MP2 77.03% y SCAN 78.47%). Por otro lado, para el anillo de 5 miembros adicionalmente se presenta un valor considerable solo para el mínimo a3 no hay superposición en p2, a1 y a2 solo para p1 y a3 hay superposición.

La superposición máxima ocurre en la configuración a3 donde las dos moléculas son antiparalelas, sus ejes son casi paralelos y sus momentos dipolares están casi en la misma dirección. Sin embargo, este mínimo en ninguno de los casos constituye un mínimo global con los diferentes métodos, observamos que no existe correlación entre el solapamiento máximo y la energía de interacción.

**Se puede resumir para dímeros de cafeína en vacío.**

- Con respecto a la distancia interplanar, los métodos que reproducen en buena manera los resultados experimentales son MP2-Bsse/6-31G\*\* (Nuestro método de referencia) con una distancia interplanar promedio de 3.38 Å, el funcional SCAN con una distancia de 3.37 Å y el funcional PBE0DH con un valor de 3.41 Å. El funcional B97-D2 no resultó ser un buen candidato, pues acorta de manera considerable las distancias interplanares (3.25 Å en promedio). Los funcionales PBEPBE y B3LYP nos dan distancias promedio 0.20 Å y 0.26 Å por arriba del valor experimental (3.39 Å promedio), esta distancia se mejora con la corrección de error de dispersión de orden tres (D3) con un valor de 3.40 Å y 3.33 Å respectivamente. Finalmente, el funcional M062X a pesar de ser un funcional que incluye dispersión y que fue diseñado para reproducir las interacciones no covalentes arroja distancias interplanares muy cortas (3.11Å en promedio).
- Con respecto a los traslapes Amber sobre estima de manera considerable los traslapes, al igual que B3LYP y PBEPBE, aunque estos en menor medida.

## Capítulo 4. Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

Como ya se mencionó, la estructura química de los derivados de xantina se diferencia únicamente por la posición o pérdida de un grupo funcional metilo, lo que les da diferentes propiedades físicas como el momento dipolar, la capacidad de formar enlaces por puente de hidrogeno, en otras. A continuación, se muestran los resultados obtenidos para interacciones por apilamiento de dímeros de derivados de xantina en vacío optimizados con método de mecánica molecular y mecánica cuantica. Los parámetros geométricos y la notación empleada para presentar los resultados es la misma que se mencionó y que fue utilizada anteriormente en la descripción de los resultados para dímeros de cafeína en vacío (Tablas 2-4).

### 4.1 Dímeros apilados de xantina optimizados en vacío

Los resultados de los cálculos realizados para los dímeros de xantina con diferentes métodos se presentan en la Tabla 5.

Tabla. 5. Dímeros de xantina optimizados en vacío con método de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Dímero	$E_t$ (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>Potencial de Poltev</b>							
<b>p1</b>	<b>-7.45</b>	3.34	37.02		41.53	41.42	6.17
<b>p2</b>	<b>-7.91</b>	3.36	58.94		36.79	36.92	0.42
<b>a1</b>	<b>-7.38</b>	3.38	54.04		42.93	43.12	179.87
<b>a2</b>	<b>-7.60</b>	3.38	85.58		19.98	20.67	173.79
<b>a3</b>	<b>-7.52</b>	3.40	88.31	64.25	8.64	8.48	179.53

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>Amber /6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-11.38</b>	3.33	90.69	5.95	13.55	11.12	0.78
<b>p2</b>	<b>-10.05</b>	3.32	77.00		27.04	27.07	0.08
<b>a1</b>	<b>-13.00</b>	3.32	74.45		27.44	27.44	179.69
<b>a2</b>	<b>-14.33</b>	3.31	76.37		25.59	25.83	177.78
<b>a3</b>	<b>-14.85</b>	3.41	95.25	87.70	8.90	8.93	175.48
<b>MP2-Bsse/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-8.09</b>	3.33	85.86	12.67	19.53	10.01	3.69
<b>p2</b>	<b>-8.95</b>	3.29	58.94		36.79	36.92	0.18
<b>a1</b>	<b>-8.54</b>	3.36	83.42		22.33	21.96	174.71
<b>a2</b>	<b>-9.02</b>	3.30	67.96		32.19	32.09	178.54
<b>a3</b>	<b>-7.18</b>	3.42	94.93	96.67	10.21	10.14	175.05
<b>SCAN/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.53</b>	3.14	90.64	4.17	17.86	6.86	1.57
<b>p2</b>	<b>-11.73</b>	3.09	56.85		25.56	25.85	0.05
<b>a1</b>	<b>-11.48</b>	3.11	71.00		8.63	32.01	176.75
<b>a2</b>	<b>-11.52</b>	3.27	63.19		34.35	34.33	171.21
<b>a3</b>	<b>-9.32</b>	3.36	97.63	92.45	10.07	10.48	171.39
<b>PBEPBE/6-31G**</b>							
<b>p2</b>	<b>-5.72</b>	3.37	66.32		23.16	23.28	0.04
<b>PBEPBE-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-15.37</b>	3.11	78.75	20.99	22.89	10.75	1.76
<b>p2</b>	<b>-16.36</b>	3.07	53.93		29.02	29.13	0.08
<b>a1</b>	<b>-16.15</b>	3.14	79.69		27.29	22.18	176.05
<b>a2</b>	<b>-16.37</b>	3.12	61.14		35.78	35.28	176.53
<b>a3</b>	<b>-13.87</b>	3.23	94.57	83.49	10.04	10.04	175.02

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-13.35</b>	3.26	86.00	12.34	19.69	9.94	3.4
<b>p2</b>	<b>-14.25</b>	3.23	61.03		25.86	26.09	0.39
<b>a1</b>	<b>-14.14</b>	3.26	80.71		24.46	23.91	174.96
<b>a2</b>	<b>-14.31</b>	3.38	65.25		33.25	33.24	173.78
<b>a3</b>	<b>-12.26</b>	3.37	93.21	80.91	10.04	9.77	173.40
<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-13.31</b>	3.23	78.12	15.91	20.13	11.28	3.08
<b>p2</b>	<b>-14.20</b>	3.19	57.10		24.41	24.71	0.38
<b>a1</b>	<b>-14.11</b>	3.24	79.34		25.43	24.90	176.46
<b>a2</b>	<b>-14.24</b>	3.25	65.80		32.87	32.92	174.27
<b>a3</b>	<b>-12.13</b>	3.33	94.17	83.05	10.05	9.92	173.79
<b>M062X/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-14.44</b>	3.06	63.54	28.97	5.50	36.08	3.83
<b>p2</b>	<b>-16.49</b>	3.13	52.10		40.02	40.27	0.05
<b>a1</b>	<b>-15.81</b>	3.17	59.63		42.54	22.08	176.65
<b>a2</b>	<b>-16.00</b>	3.13	60.63		36.18	7.09	176.92
<b>a3</b>	<b>-12.73</b>	3.25	88.56	81.94	13.38	36.20	175.49
<b>B97D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-15.21</b>	3.14	81.09	18.10	21.36	11.18	2.16
<b>p2</b>	<b>-16.11</b>	3.13	58.73		30.02	30.14	0.17
<b>a1</b>	<b>-15.97</b>	3.17	80.44		26.45	22.08	176.25
<b>a2</b>	<b>-15.97</b>	3.13	80.44		26.45	22.08	178.04
<b>a3</b>	<b>-13.81</b>	3.25	95.14	83.85	10.05	10.03	175.34
<b>PBE0DH/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-6.35</b>	3.31	91.91	6.78	15.93	9.37	5.58
<b>p2</b>	<b>-7.60</b>	3.22	60.87		31.60	31.91	0.59
<b>a1</b>	<b>-7.35</b>	3.28	83.06		22.16	22.11	173.60
<b>a2</b>	<b>-7.50</b>	3.32	69.62		30.59	30.59	171.21
<b>a3</b>	<b>-5.44</b>	3.56	94.96	84.15	10.11	10.07	166.36

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>B3LYP/6-31G**</b>							
<b>a1</b>	<b>-5.76</b>	3.63	84.36		21.54	2.6	165.52
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-17.09</b>	3.10	80.38	19.41	21.26	11.32	1.75
<b>p2</b>	<b>-18.34</b>	3.06	55.89		31.09	31.15	0.05
<b>a1</b>	<b>-18.07</b>	3.12	80.25		26.75	21.29	176.62
<b>a2</b>	<b>-18.17</b>	3.09	62.04		35.03	35.01	177.40
<b>a3</b>	<b>-15.36</b>	3.19	97.52	96.91	10.22	10.19	175.59
<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-15.11</b>	3.21	84.62	14.37	19.02	11.33	2.67
<b>p2</b>	<b>-16.28</b>	3.16	55.62		23.58	23.72	0.15
<b>a1</b>	<b>-16.13</b>	3.21	81.32		23.69	23.38	175.96
<b>a2</b>	<b>-16.25</b>	3.23	65.72		32.87	32.90	174.09
<b>a3</b>	<b>-13.75</b>	3.31	94.87	84.26	9.93	9.90	173.83
<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-15.42</b>	3.19	83.73	15.42	19.25	11.50	2.66
<b>p2</b>	<b>-16.51</b>	3.16	59.63		28.91	28.91	0.07
<b>a1</b>	<b>-16.39</b>	3.20	80.82		24.02	23.62	175.38
<b>a2</b>	<b>-16.44</b>	3.21	66.52		32.44	32.42	175.40
<b>a3</b>	<b>-14.00</b>	3.29	96.20	86.98	10.02	9.94	174.42

De la tabla 5, se puede observar que el mínimo global para el dímero de xantina en vacío obtenido con el método MP2 y con los funcionales PBEPBE-D3/6-31G\*\* y PBEPBE-D3BJ/6-31G\*\* se encuentra en configuración antiparalela (a2), sin embargo, con el potencial de Poltev, así como, con los funcionales SCAN, M062X, B97D y PBE0DH el mínimo global se encuentra en configuración paralela (p2), al igual que cafeína. Sin embargo, la diferencia de energía entre estos mínimos (a2 y p2) es de apenas 0.07Kcal/mol (MP2) y a lo más de 0.3 Kcal/mol (Potencial de Poltev).

Note que, con el funcional PBEPBE solo se obtuvo el mínimo favorable en configuración paralela p2 y con el funcional B3LYP el mínimo en configuración antiparalela a1. Se busco la configuración análoga a la configuración p3 de cafeína, sin embargo, no se obtuvo una configuración estable.

La distancia interplanar promedio con el método MP2-Bsse/6-31G\*\* es de 3.34Å, es decir, 0.04Å más corta que para cafeína. En general se cumple que la distancia interplanar para los mínimos de xantina es más corta que para los mínimos de cafeína (De 0.02Å-0.10Å), excepto con MP2-Bsse/6-31G\*\* y PBE0DH/6-31G\*\* para el mínimo antiparalelo a3, para el cual se tiene una ligera diferencia de 0.03Å-0.15Å, respectivamente, del mínimo de xantina por arriba de su mínimo análogo de cafeína, sin embargo, con el funcional M062X, a diferencia de lo que pasa con todos los demás métodos, no se obtienen distancias interplanares más cortas para los dímeros de xantina con respecto a los dímeros de cafeína. El mínimo menos favorable es el mínimo en configuración antiparalela a3.

Los mínimos se encuentran en promedio a una diferencia de 1.8 Kcal/mol (MP2-Bsse) y hasta 3.8 Kcal/mol (M062X) entre el mínimo más energético y el menos energético, excepto con los métodos de mecánica molecular (0.5Kcal/mol-Potencial Poltev, 5Kcal/mol- Amber).

Las distancias interplanares más cortas en promedio se obtienen el funcional B3LYP-D2 (3.11Å), PBEPBE-D2 (3.13Å), M062X (3.14Å), seguidos por los funcionales B97-D2 (3.16Å), SCAN (3.19Å), B3LYP-D3BJ (3.21Å), B3LYP-D3 (3.22Å), PBEPBE-D3BJ (3.24Å) y finalmente PBEPBE-D3 (3.30Å), PBE0DH (3.33Å), Amber (3.33Å), MP2-Bsse (3.34Å) y el Potencial de Poltev (3.37Å).

Todos muestran un buen solapamiento entre los anillos de seis miembros, y para todos hay solapamiento entre los anillos de 6-5Miembros, mientras que es solapamiento entre los anillos de cinco miembros se muestra en gran porcentaje (60-80%) para el mínimo a3 y en menor medida para el mínimo p1 (10-20%), de manera similar a lo que sucede con cafeína.

## 4.2 Dímeros apilados de teofilina optimizados en vacío.

En la tabla 6 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de teofilina optimizados en vacío con mecánica molecular y mecánica cuántica.

Tabla. 6. Dímeros de teofilina optimizados en vacío con método de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Dímero	$E_I$ (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>Experimental</b>							
<b>p2</b>		3.39	28.41		99.81	91.85	0.00
<b>Potencial de Poltev</b>							
<b>p1</b>	<b>-9.83</b>	3.40	51.80		38.37		5.24
<b>p2</b>	<b>-10.61</b>	3.38	34.58		42.64	42.58	0.00
<b>a1</b>	<b>-9.83</b>	3.40	43.52		56.77	56.06	177.74
<b>a2</b>	<b>-9.85</b>	3.45	97.25		8.44	8.34	179.61
<b>a3</b>	<b>-9.87</b>	3.42	79.25	55.70	3.00	13.30	178.55
<b>MP2Bsse/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.24</b>	3.33	68.21	18.42	3.00	38.18	4.94
<b>p2</b>	<b>-11.36</b>	3.30	56.60		46.03	46.09	0.03
<b>a1</b>	<b>-10.35</b>	3.40	81.41		25.56	22.76	175.48
<b>a2</b>	<b>-10.88</b>	3.34	64.72		35.54	35.50	175.56
<b>a3</b>	<b>-9.41</b>	3.37	65.03	53.93	41.28		178.31
<b>PBEPBE/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-4.95</b>	3.33	68.23	18.42	3.02	38.17	4.93
<b>p2</b>	<b>-7.75</b>	3.63	84.73		16.45	16.45	0.01
<b>a1</b>	<b>-9.10</b>	3.60	86.98		19.52	19.52	175.37
<b>a2</b>	<b>-7.91</b>	3.59	91.87		16.59	15.22	178.55
<b>a3</b>	<b>-7.58</b>	3.72	98.82	88.58	11.26	9.55	177.55

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBEPBE-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.99</b>	3.14	58.43	24.57	2.02	46.08	7.00
<b>p2</b>	<b>-21.15</b>	3.13	54.45		48.98	48.97	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.11</b>	3.21	70.58		37.21	16.62	173.59
<b>a2</b>	<b>-21.12</b>	3.17	60.19		39.62	39.60	177.72
<b>a3</b>	<b>-19.55</b>	3.19	63.07	47.11	42.37		177.46
<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.45</b>	3.33	75.64	22.26	13.71	22.31	5.44
<b>p2</b>	<b>-18.29</b>	3.33	63.14		42.85	42.85	0.00
<b>a1</b>	<b>-18.81</b>	3.36	82.02		24.04	23.09	174.03
<b>a2</b>	<b>-18.47</b>	3.34	67.20		34.83	34.85	177.72
<b>a3</b>	<b>-17.41</b>	3.37	73.99	54.54	29.16		178.63
<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.14</b>	3.30	73.43	23.36	14.46	22.82	5.53
<b>p2</b>	<b>-18.12</b>	3.30	61.18		45.98	46.00	0.00
<b>a1</b>	<b>-18.50</b>	3.33	81.38		25.90	21.41	174.61
<b>a2</b>	<b>-18.26</b>	3.30	65.88		35.74	35.73	177.84
<b>a3</b>	<b>-17.14</b>	3.34	71.87	59.00	33.43		178.39
<b>M062-X/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.60</b>	3.08	53.05	18.15		57.47	6.02
<b>p2</b>	<b>-20.60</b>	3.05	50.07		51.75	51.75	
<b>a1</b>	<b>-19.51</b>	3.06	50.93		53.18	8.89	177.98
<b>a2</b>	<b>-19.90</b>	3.09	54.98		43.33	43.33	17.12
<b>a3</b>	<b>-17.60</b>	3.10	53.92	36.98	46.22		177.84
<b>B97-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-17.04</b>	3.33	68.23	18.42	3.02	38.17	4.93
<b>p2</b>	<b>-20.20</b>	3.15	55.05		48.98	47.96	0.00
<b>a2</b>	<b>-20.31</b>	3.23	74.51		33.97	21.47	173.67
<b>a3</b>	<b>-18.55</b>	3.21	65.60	51.51	39.84		178.06

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBE0-DH/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-9.61</b>	3.37	75.04	22.26	21.70	14.37	5.19
<b>p2</b>	<b>-9.86</b>	3.32	62.50		43.76	43.76	0.00
<b>a1</b>	<b>-10.27</b>	3.38	82.59		23.86	21.72	174.16
<b>a2</b>	<b>-9.81</b>	3.38	73.58		29.62	29.78	177.03
<b>a3</b>	<b>-8.69</b>	3.50	84.81	81.44	23.18	1.32	178.60
<b>B3LYP/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-6.07</b>	3.65	90.40	6.20	17.23	9.39	3.81
<b>p2</b>	<b>-6.11</b>	3.68	89.08		14.90	14.90	0.00
<b>a1</b>	<b>-6.10</b>	3.65	96.89		12.29	12.33	178.80
<b>a2</b>	<b>-6.47</b>	3.60	86.98		19.52	19.52	175.37
<b>a3</b>	<b>-5.82</b>	3.80	97.22	96.19	10.80	9.82	175.67
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-23.11</b>	3.11	58.62	23.02	1.77	46.38	6.26
<b>p2</b>	<b>-23.78</b>	3.09	54.00		46.62	46.63	0.00
<b>a1</b>	<b>-23.50</b>	3.16	67.44		38.95	13.45	173.95
<b>a2</b>	<b>-23.57</b>	3.12	58.48		40.31	40.29	177.95
<b>a3</b>	<b>-21.53</b>	3.14	61.76	46.24	43.33		177.60
<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-21.07</b>	3.27	74.36	22.65	13.70	22.76	5.98
<b>p2</b>	<b>-21.21</b>	3.26	62.84		42.99	43.01	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.56</b>	3.29	82.46		24.63	20.64	173.53
<b>a2</b>	<b>-21.33</b>	3.28	66.58		35.19	35.19	177.10
<b>a3</b>	<b>-19.80</b>	3.32	72.38	59.94	32.76		178.48
<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-21.07</b>	3.26	73.89	22.38	14.08	22.71	5.16
<b>p2</b>	<b>-21.41</b>	3.24	62.13		44.26	44.17	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.63</b>	3.27	82.44		24.08	21.41	174.76
<b>a2</b>	<b>-21.43</b>	3.26	65.98		35.54	35.56	177.60
<b>a3</b>	<b>-19.85</b>	3.29	70.29	58.28	35.17		178.38

De la tabla 6, se observa que los cinco mínimos favorables de teofilina obtenidos en vacío se encuentran a una diferencia entre el dímero más energético y el menos energético de 0.65 Kcal/mol (B3LYP) hasta 3 Kcal/mol (M062X), siendo nuevamente el funcional M062X el que proporciona las energías más profundas, sin embargo, de nuevo este funcional es el que proporciona las distancias interplanares más cortas (3.07Å en promedio). Para este compuesto se obtienen tres dímeros como mínimo global, el mínimo paralelo p2 (Potencial de Poltev, MP2-Bsse, M062X, B3LYP-D2) y los mínimos antiparalelos a1 (PBEPBE, PBEPBE-D2, B97-D2, B3LYP) y a2 (PBEPBE-D3, PBEPBE-D3BJ, PBE0DH, B3LYP-D3, B3LYP-D3BJ), estos mínimos se encuentran muy cerca uno del otro (a los más 0.3Kcal/mol en promedio), note que el mínimo anti paralelo a2, propuesto por algunos métodos como el mínimo global no se obtuvo con el método B97-D2. Para este compuesto no se obtuvo mínimo global para el dímero antiparalelo a2 con los funcionales B3LYP y B97-D2.

El rango de energía en el cual se encuentran los mínimos varía de 0.65 Kcal/mol hasta 3.00 Kcal/mol (M062X). El funcional M062X es el funcional con el cual la diferencia de energía entre el mínimo más profundo y el menos profundo es más grande, sin embargo, también es el funcional para el cual la distancia interplanar es la más corta, con distancias interplanares de apenas 3.05-3.10Å, de manera contraria con el funcional B3LYP, para el cual se obtienen valores de 3.6Å hasta 3.8Å. La distancia interplanar promedio obtenida con el método MP2-Bsse es de 3.34Å, al igual que el valor obtenido para xantina, aunque en general la distancia de cada uno de los mínimos es más grande que la distancia obtenida para xantina. Nuevamente las correcciones del funcional B3LYP acortan de manera considerable las distancias interplanares (3.1-3.28Å), los métodos de mecánica molecular arrojan valores promedio de 3.4Å, siendo MP2, PBEPBE-D3 y PBE0DH los métodos que más se acercan a estos. Se tiene una vez más el mínimo antiparalelo a3, es el menos favorable, análogo al dímero de cafeína y xantina (Tabla 6).

Se muestra un traslape considerable entre las moléculas de teofilina para los anillos de seis miembros (50%-96%), hay presencia de traslape para los anillos de 5-6miembros (3%-96%), para los anillos de 5 miembros solo se presenta solapamiento para los mínimos a3 (60%-90%) y p2 (10%-20%). Esta metilxantina es, después de la cafeína, la metilxantina para la que se tienen más datos experimentales. Dentro

## Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

de los cristales anhidros reportados se encontraron los dímeros apilados en configuración paralela p2 [73] y p3 [74, 75], también se encontró un dímero apilado antiparalelo a4 [75], sin embargo, al llevar a cabo la optimización de las configuraciones p3 y a4, no se obtuvieron resultados favorables. La distancia interplanar entre las moléculas del dímero dentro del cristal para estas configuraciones va de 3.35-3.43Å, mientras que para la configuración p2 se tiene una distancia interplanar de 3.39Å, los métodos que más se aproximan a este valor son P. Poltev, PBEPBE-D3, PBE0DH y MP2.

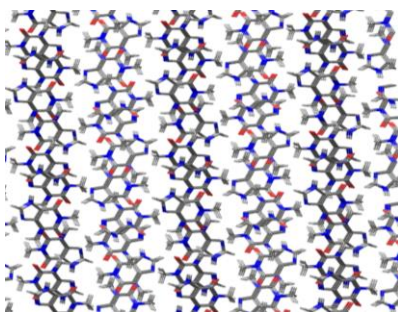


Fig. 15. Cristal de teofilina anhidra obtenido mediante difracción de rayos x [73].

## 4.3 Dímeros apilados de teobromina optimizados en vacío.

En la tabla 7 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de teobromina optimizados en vacío con diferentes métodos de mecánica molecular y mecánica cuántica.

Tabla. 7. Mínimos de teobromina optimizados con método de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Dímero	$E_I$ (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>Potencial de Poltev</b>							
p1	<b>-9.59</b>	3.40	65.87		34.89		4.14
p2	<b>-9.63</b>	3.32	5.56	14.55	95.39	48.61	2.32
a2	<b>-9.23</b>	3.48	99.36		10.40	10.82	179.71
a3	<b>-10.05</b>	3.42	96.84	67.46	10.20	10.07	176.72
a4	<b>-9.03</b>	3.42	8.35	11.04	94.22	90.39	179.71

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

Amber							
p1	<b>-8.09</b>	3.38	94.42	2.86	11.90	10.79	2.61
p2	<b>-7.03</b>	3.34	67.25		39.94	39.83	0.16
a2	<b>-10.62</b>	3.37	78.96		24.22	24.33	178.35
a3	<b>-9.23</b>	3.42	75.06	68.83	6.98	7.04	176.26
a4	<b>-9.80</b>	3.36	6.57	9.63	97.78	97.74	177.39
MP2-Bsse/6-31G**							
p1	<b>-10.56</b>	3.41	87.90		2.77	14.86	7.19
p2	<b>-9.70</b>	3.32		43.98	37.72	58.79	1.86
a2	<b>-11.89</b>	3.41	90.56		16.79	16.77	173.28
a3	<b>-10.77</b>	3.39	85.44	73.94	9.29	9.28	176.99
a4	<b>-10.76</b>	3.33		33.00	70.67	70.73	176.24
SCAN/6-31G**							
p1	<b>-13.86</b>	3.35	83.79		1.92	7.87	11.20
p2	<b>-11.29</b>	3.26	3.46	33.96	46.09	63.42	5.41
a2	<b>-15.07</b>	3.26	95.29		7.55	7.58	167.87
a3	<b>-13.50</b>	3.37	80.46	64.49	8.31	8.43	172.06
a4	<b>-13.00</b>	3.28	0.49	25.71	79.19	79.24	174.99
PBEPBE/6-31G**							
p1	<b>-8.17</b>	3.61	89.19		3.35	12.96	14.04
p2	<b>-5.74</b>	3.58	0.47	44.97	34.65	55.63	6.16
a2	<b>-9.43</b>	3.61	93.84		14.36	14.39	164.84
a3	<b>-7.77</b>	3.57	85.39	71.74	9.00	9.50	172.63
a4	<b>-7.30</b>	3.51		42.76	60.64	60.65	176.31
PBEPBE-D2/6-31G**							
p1	<b>-20.38</b>	3.24	87.20		3.13	9.09	7.91
p2	<b>-17.70</b>	3.17	5.78	30.63	45.34	66.02	2.39
a2	<b>-21.48</b>	3.25	97.65		8.89	9.10	171.95
a3	<b>-20.59</b>	3.25	86.71	77.94	9.48	9.69	175.39
a4	<b>-19.50</b>	3.18		29.43	74.21	74.22	175.85

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.61</b>	3.38	88.51		3.07	12.69	9.11
<b>p2</b>	<b>-15.81</b>	3.34	4.48	29.85	38.06	72.39	2.18
<b>a2</b>	<b>-19.73</b>	3.40	96.06		13.11	12.97	170.76
<b>a3</b>	<b>-18.63</b>	3.37	88.46	78.14	9.64	9.75	175.41
<b>a4</b>	<b>-17.55</b>	3.33	0.26	26.74	74.04	78.05	175.85
<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.19</b>	3.35	88.56		3.06	13.71	8.65
<b>p2</b>	<b>-15.53</b>	3.33	3.44	31.77	37.99	70.49	2.22
<b>a2</b>	<b>-19.32</b>	3.35	94.00		14.84	13.96	172.15
<b>a3</b>	<b>-18.34</b>	3.33	88.03	77.07	10.64	8.62	175.84
<b>a4</b>	<b>-17.30</b>	3.29		29.34	74.99	75.00	174.45
<b>M062-X/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-31.88</b>	3.15	83.47		2.41	5.21	6.75
<b>p2</b>	<b>-31.16</b>	3.10	0.86	36.54	47.41	63.25	0.81
<b>a2</b>	<b>-33.25</b>	3.10	57.55		44.62	44.65	178.26
<b>a3</b>	<b>-31.42</b>	3.11	59.14	47.87		41.10	176.12
<b>a4</b>	<b>-31.69</b>	3.19	3.13	22.66	73.11	73.12	177.05
<b>B97-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.18</b>	3.25	87.79		3.31	9.38	7.31
<b>p2</b>	<b>-18.22</b>	3.19	5.81	29.54	46.22	67.58	2.40
<b>a2</b>	<b>-21.23</b>	3.27	97.60		9.20	8.79	172.48
<b>a3</b>	<b>-20.35</b>	3.25	82.92	74.78	18.25	2.90	175.72
<b>a4</b>	<b>-19.97</b>	3.20	0.42	26.88	76.85	76.87	176.71
<b>PBE0DH/ 6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-9.68</b>	3.41	85.55		2.07	9.51	11.61
<b>p2</b>	<b>-7.59</b>	3.34	1.29	40.14	40.79	58.74	3.66
<b>a2</b>	<b>-11.17</b>	3.41	98.78		11.07	11.05	168.76
<b>a3</b>	<b>-9.20</b>	3.40	84.77	70.91	9.39	8.60	173.63
<b>a4</b>	<b>-9.09</b>	3.32		36.56	67.06	67.06	175.25

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>B3LYP/6-31G**</b>							
<b>p2</b>	<b>-3.69</b>	3.67	0.75	42.42	41.39	55.83	5.31
<b>a3</b>	<b>-5.36</b>	3.54	83.76	68.90	9.17	8.52	172.01
<b>a4</b>	<b>-5.08</b>	3.61		36.57	67.46	67.44	177.86
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-22.78</b>	3.20	86.57		3.02	8.04	7.31
<b>p2</b>	<b>-20.36</b>	3.13	4.96	29.82	46.90	67.94	2.30
<b>a2</b>	<b>-24.06</b>	3.33	95.85		7.77	7.75	172.17
<b>a3</b>	<b>-22.73</b>	3.23	87.24	78.90	9.49	9.58	171.40
<b>a4</b>	<b>-21.91</b>	3.14	0.66	25.85	77.61	77.62	177.33
<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.08</b>	3.31	87.05		2.97	8.79	8.71
<b>p2</b>	<b>-17.78</b>	3.26	8.60	26.04	43.73	69.96	1.92
<b>a2</b>	<b>-22.11</b>	3.33	99.16		10.02	9.70	171.15
<b>a3</b>	<b>-20.63</b>	3.32	86.97	75.86	10.02	8.76	174.63
<b>a4</b>	<b>-19.38</b>	3.27	0.77	24.58	80.11	80.11	176.65
<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.77</b>	3.29	88.73		3.27	11.04	7.81
<b>p2</b>	<b>-18.25</b>	3.24	6.94	27.28	43.74	70.33	1.94
<b>a2</b>	<b>-22.11</b>	3.30	97.84		11.82	11.54	172.29
<b>a3</b>	<b>-20.08</b>	3.30	88.50	78.88	9.79	9.34	175.64
<b>a4</b>	<b>-19.87</b>	3.26	0.88	24.13	80.51	80.54	176.66

Para este compuesto no hubo configuración a2 favorable con el funcional B3LYP. La distancia interplanar promedio para los mínimos favorables de los dímeros de teobromina en vacío con el método MP2-Bsse es 3.37 Å (Tabla 7), una distancia ligeramente más corta que el valor promedio obtenido para cafeína (0.01Å) y más grande que el valor promedio obtenido para teofilina y Xantina(0.03Å). En general las distancias interplanares para los dímeros de teobromina son más grandes que las distancias interplanares para los dímeros cafeína, pero la distancia interplanar para el mínimo a3 de es considerablemente más corto que el de cafeína, por lo tanto, en

promedio es muy cercano al valor obtenido para cafeína, como ya se había mencionado.

El mínimo global con todos los métodos es el mínimo en configuración antiparalela a1 y el más energético es el mínimo en configuración paralela p2, contrario a lo que se obtuvo para las metilxantinas estudiadas anteriormente, el cual para algunas de las metilxantinas fue el mínimo más favorable. La diferencia de energía entre el mínimo más energético y menos energético se encuentra dentro del rango de 1.02 Kcal/mol (Potencial de poltev) hasta 4.30 Kcal/mol (B3LYP-D3), sin embargo, nuevamente con el funcional M062X se obtienen las energías más profundas y las distancias interplanares más cortas (3.13Å), seguido por los funcionales B3LYP-D2 (3.20Å), B97D2 (3.23Å), B3LYP-D3BJ (3.27Å), B3LYP-D3 (3.29Å), SCAN (3.30Å), PBEPBE-D3 (3.36Å), PBE0DH (3.37Å), MP2-Bsse (3.37Å), Amber (3.37Å), Potencial de Poltev (3.41Å) y finalmente con distancias más grandes PBEPBE (3.57Å), B3LYP (3.60Å).

Existen muy pocos resultados experimentales sobre cristales anhidros para teobromina [76], en dichos resultados se obtuvo solo el dímero apilado en configuración paralela p2 con una distancia interplanar de 3.28Å, el cual presenta traslape solo entre los anillos aromáticos de cinco miembros (41.33%), los métodos que se aproximan más a estos parámetros son P. Poltev, SCAN, MP2 y PBE0DH.

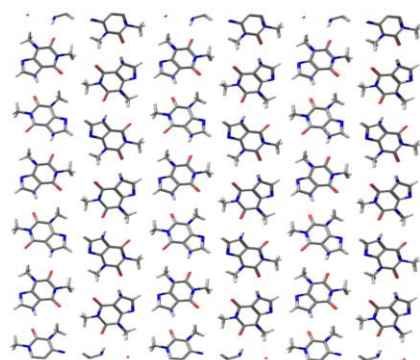


Fig. 16. Cristal de teofilina anhidra obtenido mediante difracción de rayos x [76].

#### 4.4 Dímeros apilados de paraxantina optimizados en vacío.

En la tabla 8 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de paraxantina optimizados en vacío con diferentes métodos de mecánica molecular y mecánica cuántica.

Tabla. 8. Mínimos de Paraxantina optimizados con método de Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Dímero	$E_t$ (kcal/mo)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>Potencial de Poltev</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.13</b>	3.34	83.77	0.73	22.98	4.62	4.65
<b>p2</b>	<b>-9.51</b>	3.35	40.29		45.61	45.61	0.23
<b>a1</b>	<b>-9.52</b>	3.46	92.35			5.85	174.76
<b>a2</b>	<b>-9.77</b>	3.37	92.61		12.77	16.02	177.04
<b>a3</b>	<b>-9.52</b>	3.40	91.94	77.12	5.12	15.55	178.11
<b>MP2Bsse/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.94</b>	3.29	76.22	18.06	26.20	9.35	7.44
<b>p2</b>	<b>-11.63</b>	3.33	63.62		43.19	43.22	0.00
<b>a1</b>	<b>-10.93</b>	3.34	85.01		21.33	21.33	179.54
<b>a2</b>	<b>-12.15</b>	3.29	84.04		20.86	20.89	174.75
<b>a3</b>	<b>-10.26</b>	3.39	88.95	79.58	3.14	19.28	179.24
<b>PBEPBE/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-8.25</b>	3.43	90.40	5.48	17.20	9.36	5.68
<b>p2</b>	<b>-8.91</b>	3.54	80.53		27.23	27.25	0.00
<b>a1</b>	<b>-8.42</b>	3.53	92.71		14.76	15.77	175.95
<b>a2</b>	<b>-10.13</b>	3.47	84.47		19.20	21.93	2.26
<b>a3</b>	<b>-7.85</b>	3.58	98.14	86.75	10.00	10.20	179.09

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBEPBE-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.87</b>	3.08	69.02	13.03	37.17	4.44	8.52
<b>p2</b>	<b>-20.62</b>	3.17	60.66		49.17	49.15	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.35</b>	3.16	78.99		23.72	27.45	177.05
<b>a2</b>	<b>-22.44</b>	3.11	81.10		23.98	23.96	171.23
<b>a3</b>	<b>-19.32</b>	3.18	75.03	64.60		32.85	178.29
<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.79</b>	3.25	80.04	10.94	25.29	8.36	7.73
<b>p2</b>	<b>-18.76</b>	3.33	69.62		38.75	38.73	0.00
<b>a1</b>	<b>-19.03</b>	3.30	86.05		20.28	20.30	177.20
<b>a2</b>	<b>-20.49</b>	3.26	83.80		21.54	21.64	173.25
<b>a3</b>	<b>-17.67</b>	3.38	93.09	83.13	7.27	12.71	179.38
<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-18.96</b>	3.21	78.32	12.67	26.16	8.63	8.13
<b>p2</b>	<b>-18.98</b>	3.31	67.03		41.62	41.64	0.01
<b>a1</b>	<b>-19.20</b>	3.26	84.86		21.17	21.18	177.14
<b>a2</b>	<b>-20.57</b>	3.22	81.15		23.60	23.59	173.34
<b>a3</b>	<b>-17.82</b>	3.35	92.63	82.99	6.63	13.48	179.26
<b>M062X/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-19.23</b>	3.04	56.78	20.12	48.48	1.66	7.60
<b>p2</b>	<b>-20.34</b>	3.08	55.19		54.30	54.33	0.00
<b>a1</b>	<b>-19.65</b>	3.11	72.10		31.30	31.44	178.12
<b>a2</b>	<b>-21.27</b>	3.09	66.31		32.27	36.51	175.91
<b>a3</b>	<b>-18.07</b>	3.08	57.89	46.48		46.95	178.73
<b>B97-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.56</b>	3.13	78.11	9.56	27.90	7.30	8.19
<b>p2</b>	<b>-20.36</b>	3.20	64.17		45.10	45.11	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.17</b>	3.19	79.28		23.98	26.95	177.00
<b>a2</b>	<b>-21.89</b>	3.13	83.43		22.14	22.05	171.15
<b>a3</b>	<b>-19.19</b>	3.23	85.81	77.59	1.83	21.83	178.91

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBE0-DH/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-9.74</b>	3.24	78.87	12.18	26.59	7.05	7.84
<b>p2</b>	<b>-10.56</b>	3.35	77.53		29.96	29.96	0.01
<b>a1</b>	<b>-10.09</b>	3.30	86.39			19.91	178.74
<b>a2</b>	<b>-11.75</b>	3.25	90.24		16.61	16.59	173.15
<b>a3</b>	<b>-8.94</b>	3.39	96.90	91.54	9.96	10.28	179.62
<b>B3LYP/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-5.47</b>	3.77	86.70		2.09	15.93	10.99
<b>p2</b>	<b>-6.28</b>	3.61	86.84		21.03	21.02	0.00
<b>a1</b>	<b>-5.87</b>	3.75	93.89		6.02	6.20	166.93
<b>a2</b>	<b>-7.48</b>	3.62	85.41		19.69	19.72	177.89
<b>a3</b>	<b>-4.97</b>	3.67	98.84	87.67	9.19	10.89	179.71
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-23.24</b>	3.06	69.89	11.01	36.77	4.06	7.78
<b>p2</b>	<b>-23.08</b>	3.13	62.07		47.20	47.20	0.00
<b>a1</b>	<b>-24.02</b>	3.13	78.23		26.14	26.22	177.62
<b>a2</b>	<b>-24.95</b>	3.09	83.42		22.15	22.00	171.45
<b>a3</b>	<b>-21.43</b>	3.15	73.57	64.80		32.53	178.63
<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.88</b>	3.19	81.83	7.75	24.74	7.14	7.24
<b>p2</b>	<b>-20.84</b>	3.26	72.58		35.39	35.39	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.41</b>	3.23	84.19		21.51	21.52	177.50
<b>a2</b>	<b>-22.86</b>	3.18	88.29		18.15	18.15	171.65
<b>a3</b>	<b>-19.22</b>	3.31	94.78	83.68	7.22	12.77	179.82
<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-20.91</b>	3.18	80.10	10.18	25.32	7.88	7.33
<b>p2</b>	<b>-21.09</b>	3.25	70.04		38.04	38.06	0.00
<b>a1</b>	<b>-21.46</b>	3.22	83.92		21.70	21.70	177.61
<b>a2</b>	<b>-22.75</b>	3.18	82.63		22.34	22.33	173.53
<b>a3</b>	<b>-20.63</b>	3.31	94.78	83.68	7.22	12.77	179.82

## Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

La distancia interplanar promedio para los mínimos favorables de dímeros de paraxantina en vacío es 3.32Å con el método MP2-Bsse, es decir, 0.06Å más corta que la distancia interplanar obtenida para cafeína, los valores más cercanos a los valores obtenidos con el método MP2 son PBEPBE-D3 (3.30Å) y PBE0DH (3.30Å), nuevamente M062X presenta distancias interplanares considerablemente cortas (3.08Å), mientras que B97D2 presenta distancias ligeramente más grandes, pero aun cortas (3.11Å).

De los cristales anhidros obtenidos de manera experimental por medio de difracción de rayos X reportados de paraxantina [77] se encontró el dímero apilado en configuración paralela (p2) con una distancia interplanar de 3.38Å y un fuerte traslape entre los anillos de 5-6 (97%) y 6-5 (97%) miembros.

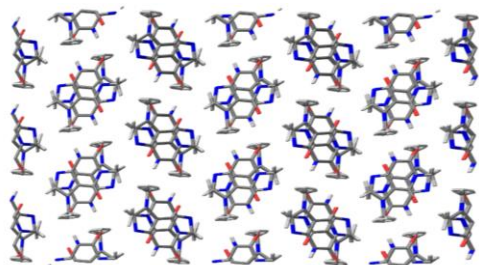


Fig. 17. Cristal de paraxantina anhidra obtenido mediante difracción de rayos x [77].

## 4.5 Dímeros apilados de Isocafeína optimizados en vacío.

A continuación, en la tabla 9 se muestran los parámetros geométricos y energéticos para dímeros de isocafeína optimizados con mecánica molecular y mecánica cuántica.

Tabla. 9. Dímeros de isocafeína optimizados en vacío con Mecánica Molecular y Mecánica Cuántica.

Dímero	$E_l$ (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>Potencial de Poltev</b>							
p1	<b>-12.58</b>	3.35	41.36				8.98
p2	<b>-16.99</b>	3.27	0.51	7.50	47.67	66.80	1.31
a3	<b>-16.91</b>	3.35	90.60	70.49	12.36	6.85	176.48
a4	<b>-7.66</b>	3.61	39.95				172.35

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>Amber</b>							
<b>p1</b>	<b>-13.52</b>	3.33	70.60			6.95	2.79
<b>p2</b>	<b>-12.03</b>	3.34	15.90	0.62	100.00	100.00	0.07
<b>a3</b>	<b>-15.12</b>	3.34	90.34	77.21	9.98	10.03	178.62
<b>a4</b>	<b>-10.47</b>	3.45	70.78				169.95
<b>MP2-Bsse/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-16.67</b>	3.28	76.45			6.77	5.85
<b>p2</b>	<b>-19.94</b>	3.20		35.20	67.92	59.58	0.62
<b>a3</b>	<b>-21.75</b>	3.28	96.75	64.93	10.68	10.69	176.66
<b>a4</b>	<b>-12.52</b>	3.58	71.06				160.24
<b>SCAN/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-19.13</b>	3.18	71.16			2.54	5.34
<b>p2</b>	<b>-21.92</b>	3.06		43.82	59.01	51.01	2.65
<b>a3</b>	<b>-24.50</b>	3.14	97.78	64.73	10.61	10.52	177.36
<b>a4</b>	<b>-14.61</b>	3.41	61.76				160.67
<b>PBEPBE/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-11.79</b>	3.34	71.5			3.15	7.76
<b>p2</b>	<b>-30.51</b>	3.50	27.37		91.22	91.23	0.01
<b>a3</b>	<b>-17.2</b>	3.39	97.66	64.87	10.68	10.53	175.85
<b>PBEPBE-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-28.01</b>	3.14	78.86			7.70	3.36
<b>p2</b>	<b>-29.81</b>	3.07		38.33	63.97	61.84	1.38
<b>A3</b>	<b>-33.90</b>	3.16	92.10	70.19	11.13	11.16	177.41
<b>a4</b>	<b>-22.68</b>	3.42	71.89				162.70
<b>PBEPBE-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-24.35</b>	3.28	77.05			7.61	4.69
<b>p2</b>	<b>-26.96</b>	3.31	17.90	0.69	100.00	100.00	0.00
<b>a3</b>	<b>-30.41</b>	3.29	94.88	68.23	10.85	10.86	176.82
<b>a4</b>	<b>-19.91</b>	3.54	75.59				162.70

Dímeros apilados de metilxantinas optimizados en vacío.

<b>PBEPBE-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-23.92</b>	3.25	78.47			8.17	4.63
<b>p2</b>	<b>-26.69</b>	3.27	18.13	0.54	100.00	100.00	0.00
<b>a3</b>	<b>-30.03</b>	3.26	95.43	67.10	10.80	10.79	176.71
<b>a4</b>	<b>-19.37</b>	3.50	75.75				162.93
<b>M062-X/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-24.98</b>	3.09	59.82			20.61	2.99
<b>p2</b>	<b>-28.45</b>	3.04		41.01	62.01	55.40	1.92
<b>a3</b>	<b>-31.52</b>	3.11	94.05	65.39	10.84	10.86	178.41
<b>a4</b>	<b>-21.94</b>	3.20	62.47				166.04
<b>B97-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-24.75</b>	3.20	72.39			17.17	2.73
<b>p2</b>	<b>-28.84</b>	3.11		37.05	64.91	64.54	1.32
<b>a3</b>	<b>-32.53</b>	3.19	89.48	74.29	11.23	11.24	177.74
<b>a4</b>	<b>-21.44</b>	3.42	70.68				164.16
<b>PBE0-DH/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-14.90</b>	3.27	71.56			3.68	5.68
<b>p2</b>	<b>-18.16</b>	3.17		37.39	65.66	55.72	1.20
<b>a3</b>	<b>-20.45</b>	3.26	98.29	63.56	10.40	10.39	176.27
<b>B3LYP/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-29.89</b>	3.77	77.33			5.32	0.7
<b>p2</b>	<b>-12.64</b>	3.43		31.74	72.11	63.96	0.36
<b>a3</b>	<b>-14.88</b>	3.45	98.86	63.97	10.32	10.34	175.89
<b>B3LYP-D2/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-31.14</b>	3.11	77.74			7.13	2.88
<b>p2</b>	<b>-32.58</b>	3.05		36.66	66.03	66.72	1.42
<b>a3</b>	<b>-36.83</b>	3.14	91.28	71.42	11.04	11.07	177.85
<b>a4</b>	<b>-25.18</b>	3.35	68.74				163.41

<b>B3LYP-D3/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-28.06</b>	3.21	75.70			5.34	3.96
<b>p2</b>	<b>-30.49</b>	3.24	17.02	0.79	99.74	99.73	0.00
<b>a3</b>	<b>-34.10</b>	3.24	95.39	67.80	10.69	10.67	177.53
<b>a4</b>	<b>-23.23</b>	3.44	75.39				164.58
<b>B3LYP-D3BJ/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-27.84</b>	3.20	79.42			7.1	4.09
<b>p2</b>	<b>-30.66</b>	3.22	17.51	0.49	98.73	98.73	0.00
<b>a3</b>	<b>-33.97</b>	3.22	96.42	65.85	10.56	10.56	177.39
<b>a4</b>	<b>-22.77</b>	3.41	76.00				165.20

Para este compuesto la configuración a4 no se mostró estable con los funcionales PBEPBE y B3LYP. El mínimo global, así como el mínimo menos favorable se encuentran en configuración antiparalela, siendo a3 (-21.75 Kcal/mol) el mínimo global mientras que el mínimo menos favorable es a4 (-10.45 Kcal/mol) (Distancia interplanar más larga).

La distancia interplanar para los mínimos de isocafeína en vacío es de 3.33Å (MP2-Bsse) (Tabla 9), es decir 0.05Å más corta que la distancia obtenida para cafeína. Se puede observar que la distancia para los dímeros de isocafeína es más corta que la distancia obtenida para los dímeros de cafeína (Similar a la distancia interplanar para los dímeros de xantina), sin embargo, el mínimo a4 presenta una distancia interplanar significativa por arriba de 3.40Å (3.58Å con el método MP2-Bsse).

**Se puede resumir para cafeína y otras metilxantinas en vacío:**

- El mínimo global para cafeína se encuentra en su configuración paralela mp2 (-13.42 kcal/mol).
- Se encontraron 5 mínimos favorables de xantina, los cuales corresponde a las cinco configuraciones reportadas para cafeína (p1, p2, a1, a2 y a3). El mínimo global corresponde a la configuración antiparalela a2 (-9.02 kcal/mol).
- Se encontraron 5 mínimos favorables de paraxantina, los cuales al igual que en el caso de xantina corresponden a las configuraciones reportadas para

cafeína y su mínimo global se encuentra en su configuración antiparalela a2 (-12.15kcal/mol).

- Para isocafeína se encontraron 4 dímeros favorables en las configuraciones p1, p2, a3 y a4 (esta configuración fue recientemente reportada para cafeína [58]). Su mínimo global se encuentra en su configuración antiparalela a3 (-21.75kcal/mol).
- Para teobromina se encontraron 5 mínimos favorables en sus configuraciones p1, p2, a2, a3 y a4. El mínimo global se encuentra en su configuración antiparalela a2 (-11.89 kcal/mol).
- Para teofilina se encontraron 5 mínimos favorables, los cuales corresponde a las configuraciones reportadas para cafeína. Su mínimo global se encuentra en su configuración paralela p2 (-11.36 kcal/mol).
- Los mínimos globales de derivados de xantina se encuentran tanto en configuración paralela como antiparalela, siendo isocafeína la metilxantina con el mínimo global con la energía más baja a3 (-21.75 Kcal/mol), seguido por el mínimo p2 de cafeína (-13.42 Kcal/mol), mínimo a2 de paraxantina (-12.15 Kcal/mol), mínimo a1 de teobromina (-11.89 Kcal/mol), mínimo p2 para teofilina (-11.36 Kcal/mol) y finalmente el mínimo a2 para xantina (-9.02 Kcal/mol). Las energías mostradas corresponden a los minimos optimizados con el método MP2/6-31G\*\*.
- Para la distancia interplanar se tiene que la distancia interplanar promedio más corta obtenida con MP2/6-31G\*\* es para teofilina (3.30Å), seguido por paraxantina (3.32Å), xantina (3.34Å), isocafeína (3.35Å), teobromina (3.37Å) y finalmente cafeína (3.38Å).

## Capítulo 5. Espectros de absorción y emisión de cafeína y morina.

A continuación, se presenta el espectro de emisión experimental obtenido de cafeína en polvo anhidro y en diferentes solventes (agua, cloroformo) en conjunto con los cálculos de mecánica cuántica para cafeína y morina usando el funcional M06-2X/6-31++G(d, p).

### 5.1 Espectros de fluorescencia de cafeína.

En la Fig. 17 se muestra el espectro emisión obtenido experimentalmente para a) cristales de cafeína obtenidos desde solución acuosa, b) polvo de cafeína anhidra (Sigma), c) solución saturada de cafeína en cloroformo, d) solución saturada de cafeína en agua. Debido a la baja intensidad de la última solución, también se presenta la gráfica de emisión de agua. Se puede observar que los espectros son similares, tienen un máximo que coincide en los cuatro casos (cafeína-cristal, cafeína-polvo, cafeína-cloroformo y cafeína-agua) y que se sitúa alrededor de los 450nm.

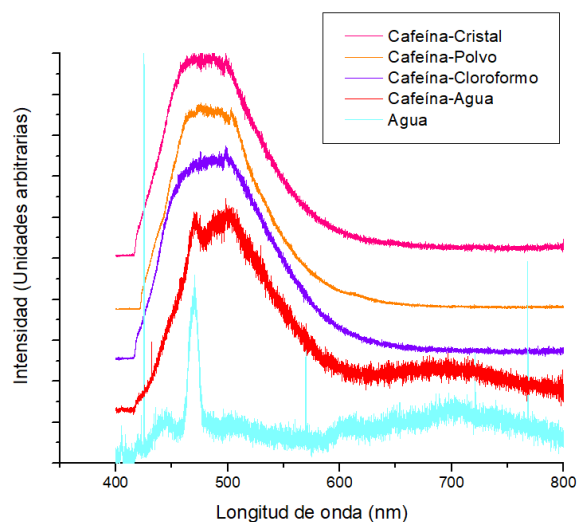


Fig.17 Espectro de fluorescencia de: a) Cristal de cafeína obtenido de la solución de cafeína en agua, b) Cafeína en polvo (polvo anhidro adquirido en Sigma Aldrich), c) Solución saturada de la Cafeína en cloroformo, d) Solución saturada de la Cafeína en agua, e) Agua. Los espectros de emisión fueron normalizados para su visualización.

Note que el espectro de cafeína en agua y en cloroformo es similar, sin importar la diferencia de polaridad entre ambos solventes. El pico ancho alrededor de los 700nm se debe a la emisión de agua, al igual que el pico estrecho en 475 nm.

Para las concentraciones más bajas que saturadas (aunque suficientemente altas para tener moléculas de cafeína presentes, el pico ancho (desde 450nm a 550nm) se desaparece. Esto junto con el hecho de que los picos en cristales y polvo se observan en el mismo rango, nos lleva a la conclusión de que este pico se debe no a la emisión de una molécula de cafeína, sino de los clústeres bastante grandes de moléculas.

## 5.2 Espectros de emisión de cafeína obtenidos con DFT.

A continuación, los espectros de cafeína obtenidos mediante cálculos computacionales DFT.

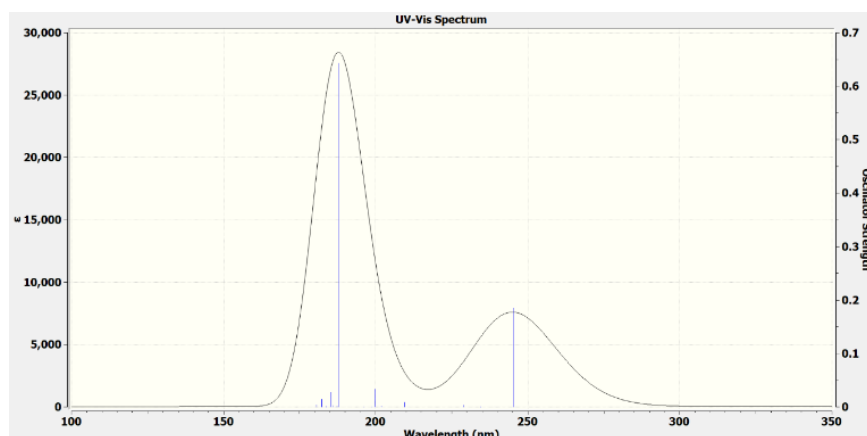


Fig.18 Espectro de absorción de una molécula cafeína en vacío obtenido utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p).

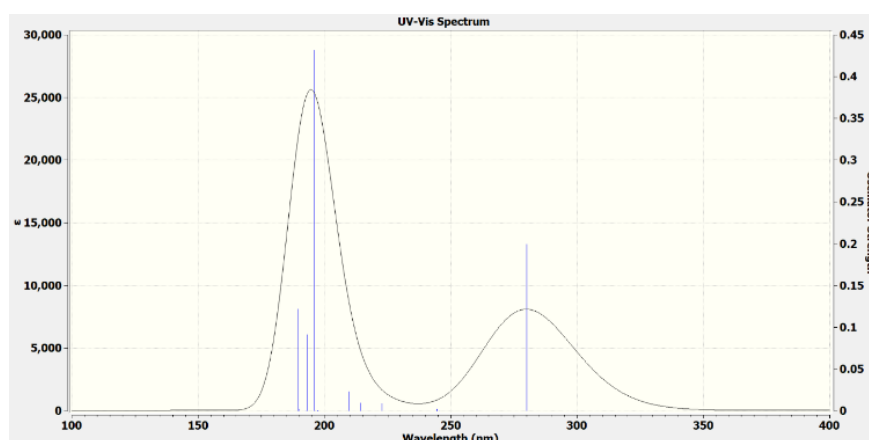


Fig.19 Espectro de emisión de una molécula cafeína en vacío obtenido utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p).

## Espectros de absorción y emisión de cafeína y morina.

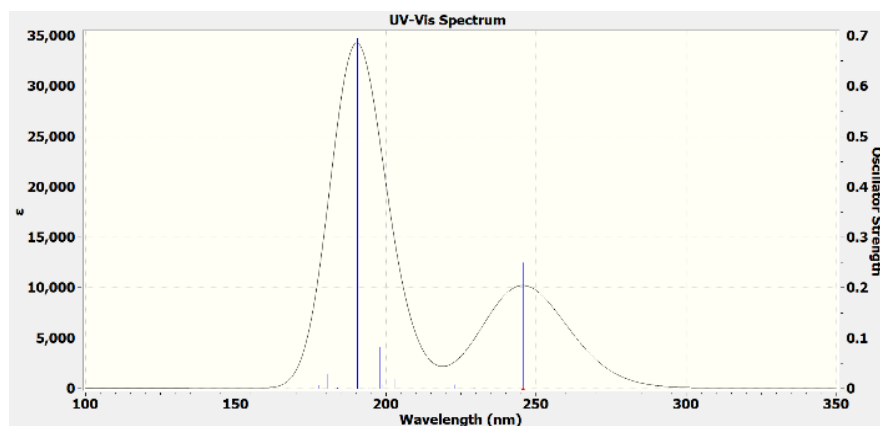


Fig.20 Espectro de absorción de una molécula cafeína obtenido en agua utilizando TDDFT/M062X/6-31++G(d,p) con CPCM.

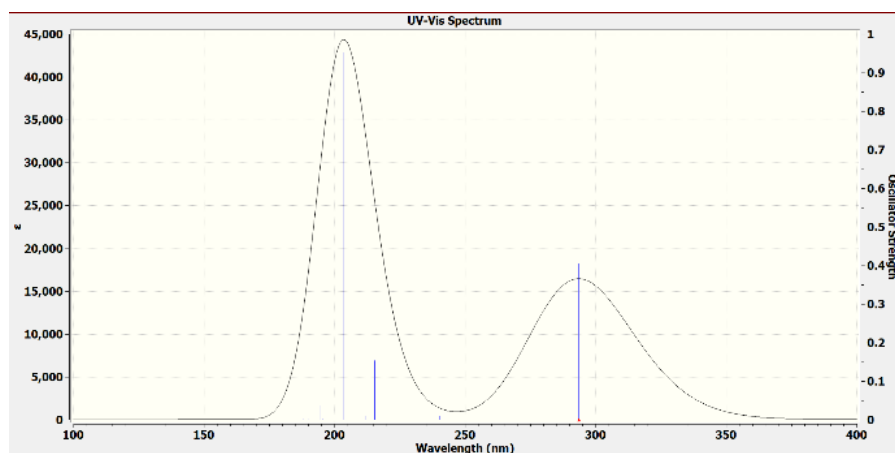


Fig.21 Espectro de emisión de una molécula cafeína obtenido en agua utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p) con CPCM.

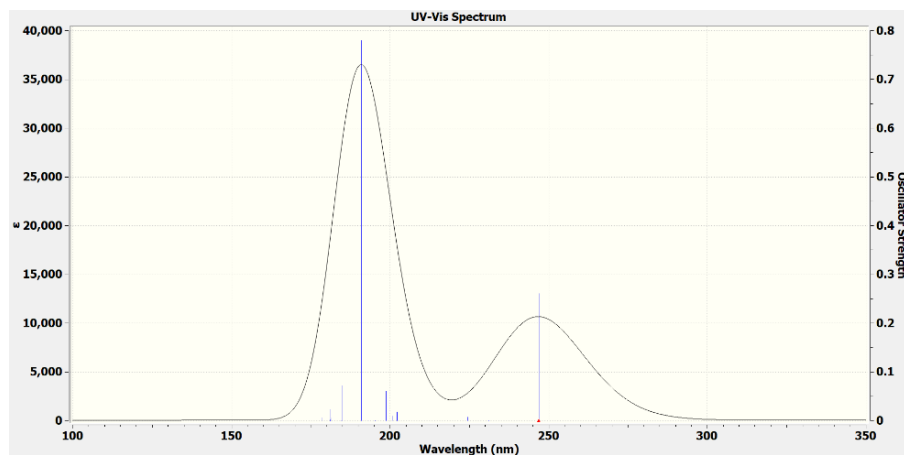


Fig.22 Espectro de absorción de una molécula cafeína obtenido en cloroformo utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p) con CPCM.

## Espectros de absorción y emisión de cafeína y morina.

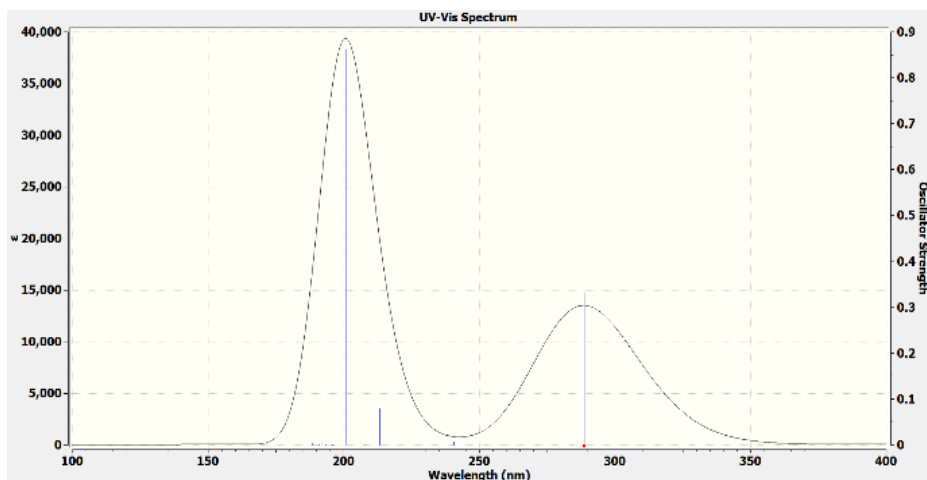


Fig.23 Espectro de emisión de una molécula cafeína obtenido en cloroformo utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p) con CPCM.

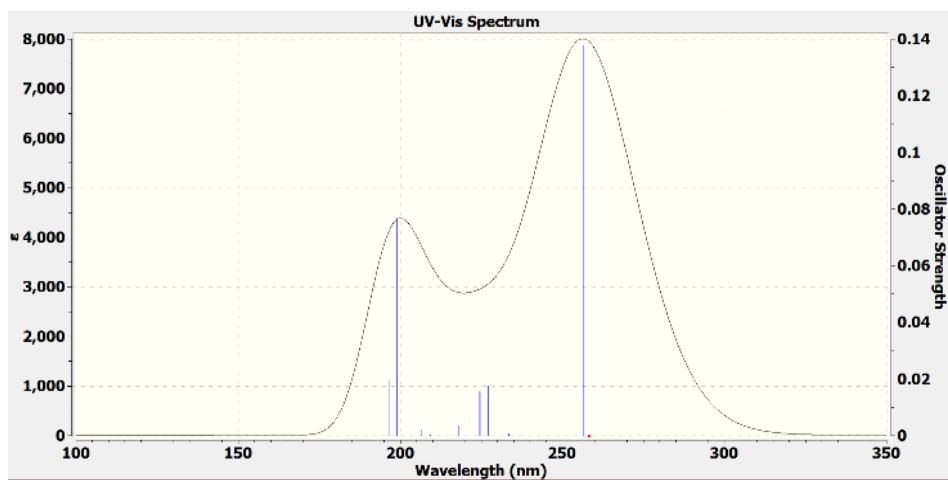


Fig. 24. Espectro de absorción del dímero a1 de cafeína en vacío obtenido utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p).

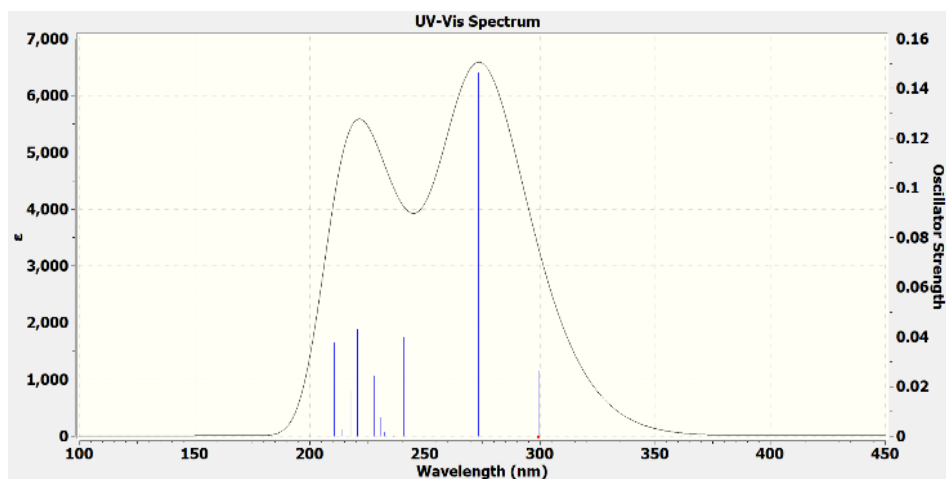


Fig. 25. Espectro de emisión de un solo punto del dímero a1 de cafeína en vacío obtenido utilizando TD-DFT/M062X/6-31++G(d,p) (datos preliminares)

El valor de energía de absorción ( $\Delta E_{\text{abs}}$  (eV)) en estado base ( $S_0$ ) y estado excitado ( $S_1$ ) se muestra a continuación en la Tabla 10, así como la longitud de onda de absorción ( $\lambda_{\text{abs}}$  (nm)) y la eficiencia cuántica (f). En este paso el solvente se considera en el estado de equilibrio obtenido para el estado base  $S_0$ , así que los valores obtenidos son aproximados y se corrigen en la tabla 11, para el caso en el que se tiene cafeína en solvente.

Tabla 10. Parámetros de absorción en el estado  $S_0$  (Estado base) y  $S_1$  (Primer estado excitado) de cafeína en vacío y solvente, respectivamente. El solvente se considera en equilibrio.

Medio	$E_{S_0}$ (ua)	$E_{S_1}$ (ua)	$\Delta E_{\text{abs}}$ (eV)	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	f
Vacío	-680.1378781	-679.9520535	5.0565	245.20	0.1851
Agua	-680.1523183	-679.9669529	5.0440	245.80	0.2498
Metanol	-680.1518790	-679.9665207	5.0439	245.81	0.2487
Etanol	-680.1516490	-679.9664542	5.0394	246.03	0.2529
Acetona	-680.1514461	-679.9662545	5.0393	246.03	0.2524
Cloroformo	-680.1480515	-679.9634889	5.0222	246.87	0.2607
Dímero a1 en vacío	-1360.3059685	-1360.1295136	4.8016	258.22	0.0561

$$\Delta E_{\text{abs}} = E_{S_1} - E_{S_0} \text{ (eV)}, \lambda_{\text{abs}} \text{-longitud de onda de absorción (nm), f- eficiencia cuántica}$$

De la Tabla 10 se puede observar que la energía  $E_{S_0}$  y la energía  $E_{S_1}$  tiene valores muy cercanos para cafeína en vacío y cafeína en solvente, indistintamente del solvente (agua, cloroformo).

Tabla 11. Valores de energía en el estado base ( $S_0$ ) y el primer estado excitado ( $S_1^*$ ) con la geometría optimizada en el estado base ( $S_0$ ) y el solvente fuera del equilibrio.

Medio	$E_{S_0}$ (ua)	$E_{S_1^*}$ (ua)	$(\Delta E_{\text{abs}}^* \text{ (eV)})$	$\lambda_{\text{abs}}^* \text{ (nm)}$	f
Agua	-680.1523183	-679.9657821	5.07	244.4	0.2498
Metanol	-680.1518790	-679.9653616	5.05	245.4	0.2487
Etanol	-680.1516490	-679.9652639	5.07	244.4	0.2529
Acetona	-680.1514461	-679.9650711	5.07	244.4	0.2524

$$\Delta E_{\text{abs}}^* = E_{S_1^*} - E_{S_0} \text{ (eV)}, \lambda_{\text{abs}}^* \text{-longitud de onda de absorción (nm), f- eficiencia cuántica}$$

De la Tabla 10 se observa que la longitud de onda de absorción ( $\lambda_{abs}$ ) en vacío es muy cercana al valor obtenido en solvente.

Como se mencionó anteriormente, el sistema es optimizado nuevamente en el estado excitado ( $S_1$ ) con la geometría del estado base ( $S_0$ ), los parámetros del sistema en este estado ( $S_{10}$ ) se muestran a continuación en la Tabla 12.

Tabla 12. Valores de energía en el estado base ( $s_0$ ) y el primer estado excitado ( $S_1$ ) con la geometría optimizada en el estado excitado ( $S_{10}$ ). El solvente se considera en equilibrio.

Medio	$E_{s_0}$ (ua)	$E_{s_{10}}$ (ua)	$(\Delta E_{emi})$ (eV)	$\lambda_{emi}$ (nm)	f
Vacío	-680.1378781	-679.9635260	4.4280	280.00	0.1990
Agua	-680.1523183	-679.96578218	4.2234	293.56	0.4056
Metanol	-680.1518790	-679.9835993	4.2312	293.02	0.3976
Etanol	-680.1516490	-679.9832407	4.2352	292.74	0.3935
Acetona	-680.1514461	-679.9829254	4.2388	292.50	0.3899
Cloroformo	-680.1480515	-679.97776301	4.2962	288.59	0.3324

$$\Delta E_{emi} = E_{S_{10}} - E_{S_0}(\text{ev}), \lambda_{emi} \text{ --longitud de onda de emisión (nm), f-- eficiencia cuántica}$$

La diferencia de las energías de los pasos 6 y 7 [35] da la energía de emisión vertical y se muestran a continuación en la Tabla 13, de donde se puede observar que la corrección en longitud de onda tanto para absorción, como para emisión es de alrededor de 10nm, el cual es un valor favorable. Los picos de intensidad para cafeína en vacío y en cloroformo se encuentran muy cerca, desplazados apenas por 8 nm, en este caso el cloroformo no afecto de ninguna manera el espectro de absorción de la cafeína, mientras que la corrección de energía es de apenas 0.01eV para absorción y de 1eV para emisión.

Tabla 13. Valores de energía en el estado base ( $S_0$ ) y el primer estado excitado ( $S_1$ ) con la geometría optimizada en el estado excitado ( $S_1$ ). El solvente se considera fuera de equilibrio.

Medio	$E_{S10}$ (ua)	$E_{S10}^*$ (ua)	$(\Delta E_{emi}^*$ (eV))	$\lambda_{emi}^*$ (nm)	f
Agua	-679.979656501	-680.1386045	4.3249	286.54	0.4056
Metanol	-680.1518790	-679.9835993	4.2312	293.02	0.3976
Etanol	-680.1516490	-679.9832407	4.2352	292.74	0.3935
Acetona	-680.1514461	-679.9829254	4.2388	292.50	0.3899
Cloroformo	-679.974715335	-680.13523965	4.3674	289.35	0.3324

$$\Delta E_{emi} = E_{S10}^* - E_{S10}(\text{ev}), \lambda_{emi} \text{--longitud de onda de emisión (nm), f--eficiencia cuántica.}$$

De la Fig. 20 se observa que el pico de absorción de cafeína en solución acuosa obtenido mediante cálculos DFT con el funcional M06-2X/6-31G(d,p) se encuentra alrededor de los 190 nm y 245 nm, lo cual se encuentra desplazado 25 nm a la izquierda del pico de absorción experimental [55].

Se puede observar que los espectros de absorción de la cafeína calculados en el vacío y en los solventes, tanto en agua como en cloroformo son muy parecidos, esto concuerda con el hecho de que los resultados experimentales obtenidos para las faces solidas de la cafeína y las soluciones también son muy cercanos. Sin embargo, los cálculos realizados para una sola molécula se encuentran muy por debajo de los espectros experimentales. Para verificar, si la presencia de las demás moléculas de la cafeína afecta los espectros de absorción y emisión calculados hemos realizados un cálculo de prueba para uno de los dímeros apilados de cafeína a1. Fue posible de un bastante largo tiempo de cálculo obtener el espectro de absorción en el vacío (Figura 25, Tabla 10). Se puede observar que el pico de absorción que había salido de 245nm para una molécula de agua, para el dímero se mueve a 258nm. Este dato se acerca más al resultado experimental de 266nm reportado en [55]. El espectro de emisión mostrado para dos moléculas de cafeína (Dímero a1. Fig. 26) es un resultado preliminar, ya que este cálculo no muestra la estructura optimizada del dímero en el estado excitado por el reto computacional que representa. Después de algunas semanas el cálculo no pudo llegar a término y en cada uno de los intentos fracasó.

### 5.3 Espectros de absorción y emisión del flavonoide morina.

Como ya se había mencionado anteriormente, la importancia de los flavonoides es muy grande. La morina (3,5,7,2',4'-pentahidroxi flavona) es un flavonoide presente en muchas plantas y también distribuido como un suplemento alimentario para su consumo. Una descripción detallada de sus propiedades junto con la revisión de los resultados experimentales disponibles se puede ser encontrada en el artículo [56]. La geometría de la molécula y sus dos formas tautoméricas se presentan en las Figuras 26 y 27.

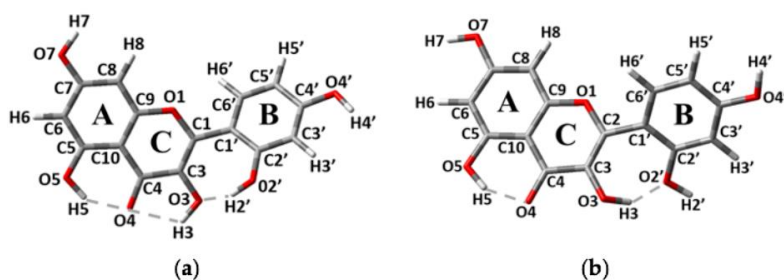


Figura 26. Dos configuraciones moleculares de morina que se reportan en los cristales [56], (a) forma A, (b) forma B.

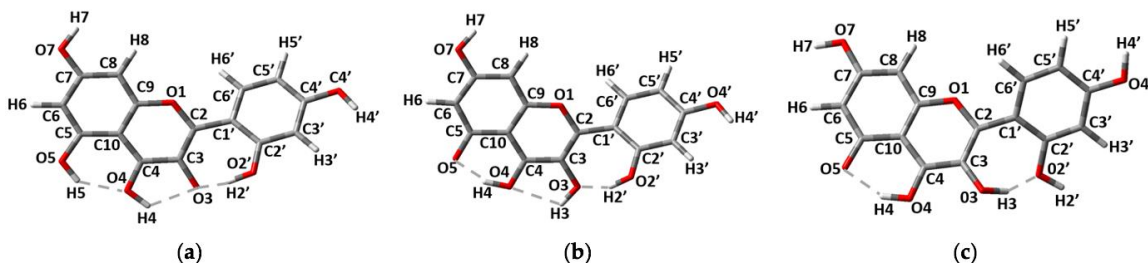


Figura 27. Las formas keto de la molécula de morina, (a) keto OH3 de la configuración A, (b) keto OH5 de la configuración A, (c) keto OH5 de la configuración B.

Como se puede ver de las figuras, hay dos diferentes configuraciones, A y B, presentes en los cristales de morina reportados [56]. Para la forma A son posibles dos formas tautoméricas: keto OH3 y keto OH5, mientras para la configuración B solamente puede existir keto OH5. En la Tabla 14 presentamos los resultados de cálculos, obtenidos con el mismo método de cálculo TDDFT/M06-2X/6-31++G(d,p) que utilizamos anteriormente para obtener los espectros de absorción y emisión de la cafeína.

Tabla 14. Absorción y emisión de las configuraciones A y B obtenidos utilizando TDDFT/M06-2X/6-31++G(d,p).

	$E_{S_0}$ (u.a)	$E_{S_1}$ (u.a)	$E_{S_1}-E_{S_0}$	$\lambda_{ab}$	$f_{ab}$	$E_{S_1}^*$ (u.a)	$E_{S_0}^*$ (u.a)	$E_{S_1}^*-E_{S_0}^*$	$\lambda_{em}$	$f_{em}$
	$S_0$ opt	$S_0$ opt	(eV)	(nm)		$S_1$ opt	$S_1$ opt	(eV)	(nm)	
<b>Configuración A</b>										
<i>enol (Figura 26a)</i>										
Vacío	-1103.8349	-1103.6882	3.990	<b>310.60</b>	0.53	-1103.6991	-1103.8237	3.390	<b>365.71</b>	0.62
Metanol	-1103.8526	-1103.7081	3.933	<b>315.29</b>	0.63	-1103.7200	-1103.8379	3.207	<b>386.68</b>	0.98
DMSO	-1103.8529	-1103.7087	3.923	<b>316.07</b>	0.65	-1103.7203	-1103.8382	3.206	<b>386.80</b>	0.98
Cloroformo	-1103.8477	-1103.7035	3.922	<b>316.19</b>	0.66	-1103.7142	-1103.8339	3.258	<b>380.62</b>	0.88
<i>keto OH3 (Figure 27a)</i>										
Vacío	-1103.8153	-1103.7102	2.860	<b>433.45</b>	0.56	-1103.7170	-1103.8102	2.535	<b>489.08</b>	0.55
Metanol	-1103.8364	-1103.7221	2.983	<b>398.72</b>	0.65	-1103.7327	-1103.82857	2.609	<b>475.22</b>	0.82
DMSO	-1103.8368	-1103.7225	2.976	<b>398.69</b>	0.67	-1103.7329	-1103.8289	2.611	<b>474.86</b>	0.83
Cloroformo	-1103.8304	-1103.7193	2.925	<b>410.13</b>	0.68	-1103.7283	-1103.823555	2.592	<b>478.35</b>	0.75
<i>keto OH5 (Figure 27b)</i>										
Vacío	-1103.8104	-1103.6973	3.080	<b>402.91</b>	0.24	-1103.7137	-1103.7896	2.065	<b>600.47</b>	0.06
Metanol	-1103.8323	-1103.7142	3.213	<b>385.90</b>	0.35	-1103.7353	-1103.8178	2.244	<b>552.60</b>	0.35
DMSO	-1103.8327	-1103.7151	3.201	<b>387.36</b>	0.37	-1103.7356	-1103.8186	2.257	<b>549.35</b>	0.36
Cloroformo	-1103.8261	-1103.7134	3.066	<b>404.41</b>	0.35	-1103.7299	-1103.8112	2.213	<b>560.37</b>	0.23
<b>Configuración B</b>										
<i>enol (Figure 26b)</i>										
Vacío	-1103.8212	-1103.6689	4.147	<b>298.98</b>	0.31	-	-	-	-	-
Metanol	-1103.8476	-1103.7013	3.982	<b>311.40</b>	0.53	-1103.7148	-1103.8301	3.136	<b>395.46</b>	0.83
<i>keto OH5 (Figure 27c)</i>										
Vacío	-	-	-	-	-	-1103.7064	-1103.7849	2.134	<b>581.07</b>	0.08
Metanol	-	-	-	-	-	-1103.7336	-1103.8184	2.307	<b>537.47</b>	0.37

Nota:  $E_{S_0}$  es la energía de la molécula optimizada en el estado fundamental  $S_0$ ;  $E_{S_1}$  es la energía del primer estado excitado,  $S_1$ , en la geometría optimizada del estado fundamental,  $S_0$ , a partir del cálculo específico del estado de solvatación sin equilibrio. Para el vacío,  $E_{S_1}$ , es la energía del primer estado excitado,  $S_1$ , en la geometría optimizada del estado fundamental  $S_0$ ;  $E_{S_1}^*$  es la energía del primer estado excitado  $S_1$ , en su geometría optimizada del cálculo específico del estado de solvatación de equilibrio. Para el vacío  $E_{S_1}^*$  es la energía del primer estado excitado,  $S_1$ , en su geometría optimizada;  $E_{S_0}^*$  es la energía del estado fundamental,  $S_0$ , con solvatación fuera del equilibrio, en la geometría optimizada del estado excitado,  $S_1$ . Para el vacío  $E_{S_0}^*$  es la energía del estado fundamental,  $S_0$ , en la geometría optimizada del estado excitado,  $S_1$ ;  $f_{em}$  y  $f_{ab}$  son las fuerzas del oscilador para emisión y absorción, respectivamente.

Podemos ver de la Tabla 14 que para la forma enol (la forma más estable en el estado base) de ambas configuraciones las longitudes características de absorción se encuentran el rango de 300-316 nm. La emisión varía en el rango de 365-395 nm. Estos valores son parecidos a los que se obtuvieron para la molécula de cafeína. También observamos la misma tendencia de la cafeína de que la presencia del solvente no afecta mucho las longitudes de absorción y emisión de las moléculas de

morina. Con la instalación experimental que se utilizó y con la longitud de onda de excitación no podemos observar el espectro de emisión de la forma enol de morina (igualmente que para la cafeína). Sin embargo, para la morina se pueden observar los espectros de emisión de sus formas keto. Para las formas keto la influencia del solvente es mucho más importante y esto permite a partir de los resultados experimentales (reportados en detalles en el artículo [56]) hacer las conclusiones sobre el estado de disolución de las moléculas de morina en el solvente.

Los datos experimentales obtenidos en la misma instalación que se utilizó para la cafeína, muestran que para morina el mismo pico de emisión alrededor 610nm se observa en fase sólida (polvo y cristales) y en las soluciones con concentraciones muy altas, lo mismo que se observa para la cafeína. Los cálculos (Tabla 14) muestran que este pico corresponde a la emisión de las formas keto OH5 de ambas configuraciones de morina. Esto permite suponer, que la presencia en los picos experimentales de las longitudes de onda cerca de los 600nm para soluciones de morina (estudios anteriores para otro flavonoide quercetina muestran un valor muy similar de 620 nm) puede ser usado como un marcador de la presencia de los cúmulos extensos de las moléculas de flavonoide en el solvente. Los resultados preliminares de los cálculos para el dímero de cafeína, además de la existencia experimental del pico desplazado alrededor de 200 nm a la derecha también permite suponer que utilizando excitación con una longitud de onda más larga (633nm) probablemente se podrá observar para los flavonoides un pico alrededor de 700nm, lo que se propone como una posible dirección de investigación para los flavonoides. Se espera que con el desarrollo del software más eficiente para los cálculos se podrá en el futuro realizar los cálculos para la emisión los dímeros de cafeína, dímeros de morina, complejos de moléculas de cafeína y morina. Estos ayudarán a entender la influencia de la cafeína en el proceso de disolución de los flavonoides. También se propondría realizar los cálculos de los complejos mucho más extensos, que los dímeros.

## Capítulo 6. Hidratación de moléculas metilxantinas

A continuación, se muestran las tablas con los parámetros geométricos y energéticos obtenidos para los dímeros de compuestos cafeína, xantina, teobromina, isocafeína, paraxantina y teofilina optimizados con diferentes funcionales con la base 6-31G\*\* con el método de solvatación SCRF=CPCM (Tabla 14-21).

### 6.1 Optimización de dímeros apilados de cafeína con método SCRF=CPCM

En la tabla 15 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de cafeína optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Tabla. 15. Dímeros de cafeína hidratados optimizados con distintos funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*.

Dímero	EI (kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)	$\mu$ (D)	$\Theta$ (°)
<b>B3LYP/6-31G** CPCM</b>									
<b>p1</b>	<b>-8.92</b>	3.83	83.83	18.54	17.75	12.97	4.83	8.99	57.84
<b>p2</b>	<b>-7.84</b>	3.74	87.16		11.32	11.32		0.01	179.19
<b>p3</b>	<b>-1.70</b>	3.63				46.64	10.63	7.64	8.98
<b>a1</b>	<b>-7.99</b>	3.71	97.95		8.91	8.9	175.61	6.1	100.03
<b>a2</b>	<b>-7.76</b>	3.81	80.5		22.92	22.93	173.57	4.17	131.53
<b>a3</b>	<b>-8.96</b>	3.78	92.46	68.28	8.91	10.10	178.79	10.11	14.54
<b>PBEPBE/6-31G** CPCM</b>									
<b>p1</b>	<b>-6.39</b>	3.73	84.24	19.43	17.45	13.2	3.27	8.70	57.33
<b>p2</b>	<b>-6.39</b>	3.67	84.89		17.22	17.23		0.01	179.88
<b>p3</b>	<b>-3.90</b>	3.54				58.43	8.70	9.88	7.46
<b>a1</b>	<b>-6.40</b>	3.65	96.74		12.69	12.68	175.46	5.95	106.10
<b>a2</b>	<b>-6.40</b>	3.73	77.90		24.97	24.96	175.02	3.87	133.49
<b>a3</b>	<b>-6.75</b>	3.70	94.63	68.23	9.58	10.15	179.86	9.68	14.47

## Hidratación de moléculas metilxantinas

<b>M062-X/6-31G** CPCM</b>									
<b>p1</b>	<b>-32.06</b>	3.09	51.67	0.66		53.68	1.85	8.58	64.87
<b>p2</b>	<b>-32.06</b>	3.06	49.65		53.00	53.00	0.00	0.01	179.58
<b>p3</b>	<b>-12.16</b>	3.10				71.76	4.52	9.98	22.44
<b>a1</b>	<b>-33.04</b>	3.14	51.94		53.13	53.12	179.48	5.88	109.83
<b>a2</b>	<b>-36.20</b>	3.09	60.91		37.98	83.03	179.06	3.30	144.76
<b>a3</b>	<b>-33.08</b>	3.08	52.86	37.36		47.85	179.2	9.83	27.12
<b>B97-D2/6-31G** CPCM</b>									
<b>p1</b>	<b>-13.38</b>	3.24	80.50	36.60	25.32	4.17	1.10	8.45	62.68
<b>p2</b>	<b>-18.91</b>	3.20	54.87		54.38	54.38		0.01	179.74
<b>p3</b>	<b>-18.38</b>	3.24	79.84	38.75	25.89	3.97	1.11	9.19	43.40
<b>a1</b>	<b>-19.29</b>	3.24	71.54		32.97	32.84	177.67	5.42	112.97
<b>a2</b>	<b>-18.84</b>	3.23	68.40		32.79	32.18	179.62	3.56	138.59
<b>a3</b>	<b>-19.23</b>	3.25	71.54	56.21		34.43	177.96	9.61	14.27
<b>PBE0-DH/6-31G** CPCM</b>									
<b>p1</b>	<b>-6.57</b>	3.51	79.55	27.28	24.03	7.46	1.67	9.73	52.10
<b>p2</b>	<b>-6.40</b>	3.40	69.11		35.23	35.21	0.00	0.00	179.92
<b>P3</b>	<b>-4.48</b>	3.31				58.43	6.71	10.74	8.45
<b>a1</b>	<b>-6.76</b>	3.45	89.02		18.31	18.33	175.92	6.48	106.84
<b>a2</b>	<b>-6.70</b>	3.44	75.13		26.70	26.66	176.97	4.36	133.16
<b>a3</b>	<b>-6.98</b>	3.38	77.62	67.22		27.48	179.21	10.21	16.98

De la tabla 15, se observa que con el funcional B3LYP/6-31G\*\* con el método SCRF=CPCM se tiene una energía de interacción menor que la energía obtenida en vacío (-1 kcal/mol en promedio), lo que parece indicar que la interacción en el dímero se favorecida en solvente, lo mismo sucede con el funcional M062X (-10 Kcal/mol), sin embargo, esto no sucede para los funcionales PBEPBE, B97-D2 y PBE0DH, para los cuales se tiene un cambio promedio positivo en la energía (3.26, 4.00 y 4.23 Kcal/mol, respectivamente), para los dímeros de cafeína optimizados con estos funcionales (M06-2X, PBEPBE, B97-D2 y PBE0-DH) en solvente no hay cambio promedio en la distancia interplanar con respecto al dímero en vacío.

Se observa que no se presenta cambio promedio en la distancia interplanar con respecto al dímero en vacío con los funcionales M06-2X, B97-D2 y PBE0-DH, para PBEPBE y B3LYP hay un cambio promedio aproximado de 1Å

El cambio promedio en la distancia interplanar con el funcional B3LYP/6-31G\*\* con el método SCRF=CPCM con respecto al dímero en vacío es un incremento promedio de 3.63Å a 3.75Å, como ya se había reportado en estudios anteriores de dímeros apilados de cafeína hidratados con el método de solvatación (SCRF=CPCM) con el funcional (B3LYP), pero con la base completa CBSB7 [46] donde se reportó que la distancia entre planos se incrementó de 3.7Å en promedio (vacío) a 3.8Å en promedio (solvatación SCRF=CPCM), con un cambio promedio en la energía de interacción de -0.8 Kcal/mol con respecto a la energía de interacción del dímero en vacío.

### 6.1.1 Solvatación explícita en dímeros favorables de cafeína

Para el estudio de la influencia de la hidratación sobre los dímeros apilados de cafeína se trabajó también con moléculas de agua (Una molécula de agua), colocando la molécula en diferentes posiciones de modo que se formara el enlace de hidrogeno entre la molécula de agua y el dímero de cafeína.

Tabla 16. Energía de interacción y parámetros geométricos de dímeros favorables de cafeína optimizados con una molécula de agua con el funcional B97-D2 y PBE0DH con la base 6-31G\*\*.

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R 6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R 5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)	EI (Kcal/mol) (sin molécula de agua)
<b>B97-D2/6-31G**</b>								
<b>p3</b>	<b>-35.05</b>	3.26	43.61	26.83		71.46	6.65	<b>-16.08</b>
<b>p1</b>	<b>-37.09</b>	3.23	74.85	2.75	6.47	32.84	0.42	<b>-22.49</b>
<b>p2</b>	<b>-37.04</b>	3.20	57.30		52.87	52.19	0.97	<b>-23.71</b>
<b>a1</b>	<b>-38.15</b>	3.22	60.54		37.54	47.46	178.44	<b>-23.71</b>
<b>a2</b>	<b>-39.19</b>	3.21	65.49		33.96	33.87	179.58	<b>-23.57</b>
<b>a3</b>	<b>-35.85</b>	3.24	73.96	68.02	29.75		179.54	<b>-22.63</b>

PBE0-DH/6-31G**								
<b>p3</b>	<b>-23.04</b>	3.57	25.22	8.64		94.90	12.01	<b>-6.47</b>
<b>p1</b>	<b>-22.57</b>	3.42	73.58		0.99	33.71	3.36	<b>-10.61</b>
<b>p2</b>	<b>-23.55</b>	3.40	62.31		46.91	46.59	1.13	<b>-11.94</b>
<b>a1</b>	<b>-22.02</b>	3.41	4.00	18.85	75.30	85.94	175.87	<b>-11.80</b>
<b>a2</b>	<b>-24.65</b>	3.39	69.33		30.55	30.57	178.61	<b>-11.90</b>
<b>a3</b>	<b>-21.59</b>	3.37	60.80	54.87	39.61		177.16	<b>-10.58</b>

De la tabla 15, se observa que la contribución de la molécula de agua a la energía de interacción del dímero de cafeína con el método de solvatación SCRF=CPCM es de aproximadamente de -15.00 kcal/mol con el funcional B97-D2/6-31G\*\* y de -12.35 kcal/mol con el funcional PBE0DH, se observó un ligero incremento en la distancia interplanar con el funcional PBE0DH (0.3Å en promedio), con el funcional B97/6-31G\*\*no hay cambio. El cambio en la energía de acuerdo con la posición de la molécula de agua es del orden de 0.5 Kcal/mol. Con el funcional B3LYP/6-31G\*\* la contribución de la molécula de agua a la energía de interacción del dímero apilado de cafeína es de -8.00 Kcal/mol, mientras que para la interacción del dímero en presencia de cuatro moléculas de agua es de -13.7Kcal/mol [47].

Comparando con el dímero apilado del cristal de cafeína monohidratada [54], para el cual se tienen una distancia interplanar de 3.36Å, se tiene que la distancia interplanar con el funcional B97-D2/6-31G\*\* esta 0.1Å por debajo y PBE0DH/6-31G\*\* con 0.2Å por arriba del valor experimental.

### 6.1.2 Hidratación implícita y explícita en dímeros de cafeína

Para el estudio de la interacción del dímero apilado de cafeína en presencia de un solvente (agua), se hizo el estudio de la hidratación del dímero con el método SCRF=CPCM (Tabla 16) añadiendo una molécula de agua al sistema.

Tabla 17. Energía de interacción y parámetros geométricos de dímeros favorables de cafeína con una molécula de agua optimizados con mecánica cuántica con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)	EI (Kcal/mol) (método SCRF=CPCM sin molécula de agua)
<b>B97-D2/6-31G** CPCM</b>								
<b>D9</b>	<b>-45.11</b>	3.37	97.25	33.96	12.31	9.30	3.51	<b>-18.38</b>
<b>p1</b>	<b>-46.38</b>	3.24	74.28	1.98	10.03	31.96	1.29	<b>-13.38</b>
<b>p2</b>	<b>-43.31</b>	3.20	50.29		58.96	58.27	0.29	<b>-18.91</b>
<b>a1</b>	<b>-47.02</b>	3.22	55.05		46.72	52.67	179.19	<b>-19.29</b>
<b>a2</b>	<b>-47.84</b>	3.22	66.05		33.17	31.98	179.67	<b>-18.84</b>
<b>a3</b>	<b>-45.26</b>	3.22	58.16	49.96	40.32		177.68	<b>-19.23</b>
<b>PBE0-DH/6-31G** CPCM</b>								
<b>D9</b>	<b>-14.33</b>	3.35				62.03	4.90	<b>-4.48</b>
<b>p1</b>	<b>-16.77</b>	3.47	73.87			2.48	33.95	<b>-6.57</b>
<b>p2</b>	<b>-14.01</b>	3.38	54.76		52.84	53.15	0.70	<b>-6.40</b>
<b>a1</b>	<b>-16.51</b>	3.48	43.22		70.77	70.23	175.63	<b>-6.76</b>
<b>a2</b>	<b>-17.92</b>	3.41	70.24		28.92	29.05	178.84	<b>-6.70</b>
<b>a3</b>	<b>-15.98</b>	3.43	53.73	46.07	41.35		174.80	<b>-6.98</b>

De la tabla 17, se observa una contribución de la molécula de agua a la energía de interacción del dímero con el método de solvatación SCRF=CPCM de -27.8kcal/mol con el funcional B97-D2/6-31G\*\* y de -9.6kcal/mol con el funcional PBE0DH/6-31G\*\*.

Comparando los resultados de la Tabla 17 con los resultados obtenidos en la Tabla 16, se observa que para estos funcionales no se había obtenido una energía favorable de interacción para el dímero en solvente (SCRF=CPCM), puesto que la energía de

interacción fue más grande para el sistema en solvente que en vacío, notando que, la molécula de agua en este caso ayuda a estabilizar el sistema.

## 6.2 Optimización de dímeros apilados de xantina con método de solvatación SCRF=CPCM

A continuación, en la tabla 17 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de xantina optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Tabla. 18. Dímeros de xantina optimizados con distintos funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*.

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>B3LYP/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-0.05</b>	4.01	94.18	10.64	14.59	7.90	15.50
<b>p2</b>	<b>-0.07</b>	3.73	19.56		6.10	6.19	0.33
<b>PBEPBE/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p2</b>	<b>-1.96</b>	3.59	46.82		40.87	41.21	0.28
<b>a2</b>	<b>-2.06</b>	3.69	58.03		35.88	35.87	171.21
<b>M062X/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.33</b>	3.07	52.45	33.85	1.33	46.86	3.52
<b>p2</b>	<b>-11.28</b>	3.04	49.08		46.02	46.14	0.07
<b>a1</b>	<b>-9.83</b>	3.14	80.24		23.99	21.66	175.95
<b>a2</b>	<b>-10.87</b>	3.08	56.27	38.59	38.59	38.60	177.88
<b>a3</b>	<b>-10.33</b>	3.10	53.09	39.37	48.27		176.22
<b>B97-D2 /6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-10.92</b>	3.20	79.90	26.72	22.74	8.65	3.49
<b>p2</b>	<b>-11.05</b>	3.15	52.43		44.46	44.82	0.19
<b>a1</b>	<b>-10.79</b>	3.23	73.51		29.69	28.61	173.13
<b>a2</b>	<b>-11.15</b>	3.16	63.49		33.22	33.21	178.97
<b>a3</b>	<b>-10.06</b>	3.20	64.70	49.37		37.79	175.66

PBE0-DH/6-31G**/SCRF=CPCM						
<b>p2</b>	<b>-3.21</b>	3.31	49.61	44.55	44.79	0.27
<b>a2</b>	<b>-3.08</b>	3.34	60.50	35.75	35.77	177.28

Con los funcionales B3LYP y PBEPBE se mantuvo estable solo un dímero en vacío y en solvente, para PBE0-DH solo se mantienen estables dos de los cinco dímeros favorables obtenidos en vacío, los funcionales con los que se obtienen más mínimos favorables son B97-D2 y M06-2X. El cambio promedio de la energía del dímero apilado en solvente con respecto al dímero en vacío en promedio es del orden de 4.5 Kcal/mol con ambos funcionales, notemos que dicho cambio en la energía es positivo, lo que indica que la interacción del dímero apilado se hace menos favorable en solvente, de manera análoga al resultado obtenido para cafeína. El cambio promedio más significativo en la distancia interplanar se presentó con los funcionales M062X (0.06Å) y PBE0-DH (0.05).

### 6.3 Optimización de dímeros apilados de teofilina con método de solvatación SCRF=CPCM

En la tabla 18 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de teofilina optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Los funcionales con los que se obtiene el mayor número de mínimos favorables de teofilina son PBEPBE y PBE0-DH, seguidos de M06-2X y B97-D2, aunque el funcional PBE0-DH no presento estos resultados para xantina, para la cual fue uno de los funcionales que mostro el menor número de mínimos favorables; finalmente el funcional B3LYP para el cual solo se encontraron tres de los cinco mínimos apilados de teofilina. Se reporta un cambio promedio positivo en la energía de interacción para el dímero en solvente que va de 2.5 (PBEPBE) a 4.8 Kcal/mol (M062X), con respecto al dímero en vacío.

Tabla. 18. Dímeros de teofilina optimizados con distintos funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*.

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>B3LYP/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-2.93	4.02	94.97	1.76	13.26	6.67	8.34
p2	-2.44	3.82	78.85		2.41	2.41	0.00
a1	-2.79	4.09	98.40		9.11	9.09	169.52
<b>PBEPBE/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-5.10	3.76	88.36	16.80	16.39	11.62	2.54
p2	-4.68	3.76	77.88		3.37	3.38	0.03
a1	-5.01	3.79	91.09		16.58	16.53	176.28
a2	-4.71	3.69	91.49		4.95	5.35	178.49
a3	-5.40	3.81	98.37	76.57	10.53	10.51	176.33
<b>M062X/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-14.58	3.07	54.80	5.36		54.56	2.71
p2	-15.13	3.05	50.00		50.32	51.66	0.29
a1	-14.54	3.15	49.71		54.76	54.72	179.63
a2	-15.18	3.06	55.23		42.05	42.05	178.38
<b>B97-D2/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-16.07	3.23	76.33	30.37	5.57	27.58	4.02
p2	-15.67	3.18	53.88		51.90	51.94	0.00
a1	-15.73	3.23	58.80		44.40	47.81	178.99
a2	-15.83	3.20	63.05		37.09	37.10	179.08
<b>PBE0-DH/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-6.07	3.49	79.83	26.78	22.74	8.67	0.99
p2	-6.48	3.40	69.11		35.23	35.21	0.00
a1	-5.87	3.52	85.97		20.11	20.07	179.42
a2	-5.92	3.47	93.73		6.19	6.20	179.84
a3	-6.11	3.41	64.93	41.26	40.23		179.62

El cambio promedio en la distancia interplanar más significativo se presenta con el funcional B3LYP (0.3Å), aunque como ya se mencionó, solo se mantuvieron estables tres de los cinco dímeros favorables obtenidos en vacío. Para los funcionales B3LYP (0.3Å), PBEPBE (0.18Å) y PBE0DH (0.06Å) también obtienen cambios en la distancia interplanar.

#### 6.4 Optimización de dímeros apilados de teobromina optimizados con método de solvatación SCRF=CPCM.

A continuación, en la tabla 19 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de teobromina optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Para teobromina se mantuvieron estables en solvente dos de los tres dímeros apilados obtenidos en vacío con el funcional B3LYP (Tabla 7), el dímero apilado a3 con este funcional no se mantuvo estable en solvente.

*Tabla. 19. Dímeros de teobromina optimizados con diferentes funcionales con método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*.*

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>B3LYP/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p2	<b>-12.07</b>	3.59	75.95		17.96	17.96	0.03
a4	<b>-19.73</b>	3.86	1.68	20.18	87.86	87.76	174.95
<b>PBEPBE-CPCM/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	<b>-4.74</b>	3.68	91.02	2.72	6.10	17.83	13.11
p2	<b>-5.78</b>	3.59	76.04		17.98	17.97	0.00
a1	<b>-5.12</b>	3.69	78.20		25.55	25.49	171.08
a2	<b>-5.11</b>	3.65	85.91	68.56	9.41	8.75	178.63
a4	<b>-4.35</b>	3.60		34.32	69.79	69.78	177.94

Hidratación de moléculas metilxantinas

<b>M062X-CPCM/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-14.04</b>	3.16	79.80		1.50	24.58	3.46
<b>p2</b>	<b>-13.32</b>	3.14	3.70	30.47	51.48	66.51	2.31
<b>a1</b>	<b>-15.41</b>	3.08	53.54		46.12	46.15	178.95
<b>a2</b>	<b>-13.58</b>	3.11	28.82	41.52	35.43		179.13
<b>a4</b>	<b>-13.85</b>	3.14		31.96	69.46	69.47	177.66
<b>B97-D2/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-16.01</b>	3.24	87.97		4.73	19.29	4.40
<b>p2</b>	<b>-16.16</b>	3.18	26.10	11.51	51.44	58.97	0.74
<b>a1</b>	<b>-16.48</b>	3.22	52.34		49.98	50.06	178.73
<b>a2</b>	<b>-16.78</b>	3.22	68.08	55.82	33.00		177.14
<b>a4</b>	<b>-16.23</b>	3.21	1.14	24.74	78.38	78.38	178.17
<b>PBE0-DH/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-5.45</b>	3.47	92.05		5.02	13.92	8.97
<b>p2</b>	<b>-5.09</b>	3.37	19.86	16.85	50.66	60.74	1.60
<b>a1</b>	<b>-5.76</b>	3.42	74.63		28.12	28.11	174.45
<b>a2</b>	<b>-5.74</b>	3.45	86.26	63.00	10.29	7.32	176.27
<b>a4</b>	<b>-5.20</b>	3.39		34.12	69.24	69.29	176.69

De la tabla 19 se observa que el cambio promedio en la energía de interacción del dímero en vacío con respecto al dímero en solvente más pequeño se reporta con el funcional PBE/PBE (2.5 Kcal/mol en promedio), mientras que con M062X se reporta el cambio más significativo (17.80 Kcal/mol en promedio), el cual representa casi el doble de la energía de interacción reportado para cafeína (10 kcal/mol) y hasta cuatro veces más grande que el reportado para teofilina (4.8 Kcal/mol) y xantina (4.5 Kcal/mol).

El cambio promedio más significativo para la distancia interplanar se obtiene con el funcional B3LYP (0.08 Å), seguido por los funcionales PBE/PBE (0.06 Å) y PBE0DH (0.04 Å) (Tabla 19).

## 6.5 Optimización de dímeros apilados de paraxantina con método de solvatación SCRF=CPCM.

En la tabla 20 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de paraxantina optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Para este compuesto se mantuvieron estables en solvente los cinco dímeros apilados obtenidos en vacío (tabla 8), excepto para el funcional M06-2X, para el cual no se mantuvo estable el dímero apilado antiparalelo a3. Cabe señalar que, para este compuesto al igual que para cafeína, es el compuesto para el cual se obtiene el mayor número de dímeros apilados favorables en solvente con el funcional B3LYP.

Tabla. 20. Dímeros de paraxantina optimizados con distintos funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>B3LYP/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-3.16</b>	4.13	73.11	37.69	18.71	13.82	15.06
<b>p2</b>	<b>-2.49</b>	3.79	73.09		19.19	19.20	0.00
<b>a1</b>	<b>-3.11</b>	3.87	99.48		10.23	10.12	166.38
<b>a2</b>	<b>-3.94</b>	3.84	68.23		28.30	28.29	172.66
<b>a3</b>	<b>-3.01</b>	3.77	94.66	71.20	9.49	9.58	178.74
<b>PBEPBE-CPCM/6-31G**</b>							
<b>p1</b>	<b>-5.35</b>	3.77	74.53	30.74	23.84	10.09	5.92
<b>p2</b>	<b>-4.86</b>	3.72	68.03		20.98	20.99	0.00
<b>a1</b>	<b>-5.35</b>	3.73	97.56		8.46	8.48	169.20
<b>a2</b>	<b>-6.44</b>	3.70	71.46		27.41	27.39	175.73
<b>a3</b>	<b>-5.40</b>	3.69	90.19	68.40	9.98	8.41	179.34

## Hidratación de moléculas metilxantinas

<b>M062X/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-14.85</b>	3.05	52.11	26.79	49.44	1.94	5.67
<b>p2</b>	<b>-15.88</b>	3.06	49.69		55.15	55.15	0.00
<b>a1</b>	<b>-14.53</b>	3.15	53.84		48.67	54.46	178.99
<b>a2</b>	<b>-15.25</b>	3.07	52.25	38.38		49.75	179.28
<b>B97-D2/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-15.93</b>	3.15	67.51	21.12	33.48	7.93	6.57
<b>p2</b>	<b>-15.97</b>	3.18	53.56		53.83	53.79	0.00
<b>a1</b>	<b>-16.04</b>	3.20	73.86		29.33	31.52	178.01
<b>a2</b>	<b>-16.49</b>	3.17	65.51		35.92	35.98	176.15
<b>a3</b>	<b>-15.90</b>	3.23	75.47	52.95		31.28	178.83
<b>PBE0-DH/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
<b>p1</b>	<b>-5.73</b>	3.39	63.71	33.27	36.69	3.42	3.90
<b>p2</b>	<b>-5.65</b>	3.36	59.70		46.22	46.24	0.00
<b>a1</b>	<b>-5.80</b>	3.49	82.68		22.56	24.11	173.53
<b>a2</b>	<b>-6.75</b>	3.37	73.15		25.96	25.94	179.41
<b>a3</b>	<b>-5.88</b>	3.47	92.38	64.42	5.05	15.21	179.73

Para paraxantina se tiene que el cambio promedio en la energía de interacción más pequeño del dímero en solvente con respecto al sistema en solvente se reporta con el funcional PBEPBE (2.87 Kcal/mol en promedio) mientras que con M06-2X se reporta el cambio más significativo (5 Kcal/mol en promedio). Para la distancia interplanar se reporta un cambio promedio de 0.11Å (PBE0DH), pasando por 0.19Å (B3LYP) y hasta 0.21Å (PBEPBE).

## 6.6 Optimización de dímeros apilados de isocafeína con método de solvatación SCRF=CPCM.

A continuación, en la tabla 21 se muestran los parámetros geométricos y energéticos de los dímeros de isocafeína optimizados con diferentes funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM.

Tabla. 21. Mínimos de isocafeína optimizados con distintos funcionales con el método de solvatación SCRF=CPCM con la base 6-31G\*\*

Dímero	EI (Kcal/mol)	D (Å)	R6/R6 (%)	R5/R5 (%)	R6/R5 (%)	R5/R6 (%)	$\phi$ (°)
<b>B3LYP-CPCM/6-31G**</b>							
p1	-2.79	3.77	77.33			5.32	0.7
p2	-3.01	3.67	19.79				0.00
a3	-3.69	3.67	94.43	74.90	10.69	10.58	179.66
<b>PBEPBE-CPCM/6-31G**</b>							
p1	-5.34	3.59	75.44			6.77	2.68
p2	-5.93	3.50	27.37		91.22	91.23	0.01
a3	-6.76	3.52	88.62	74.48	9.97	12.62	178.81
<b>M062X/6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-18.52	3.09	59.82			20.61	2.99
p2	-17.53	3.06		38.16	63.14	61.07	0.97
a3	-19.41	3.17	67.53	98.94	10.28	10.28	178.87
a4	-17.26	3.18	63.02				168.48
<b>B97-D2 /6-31G**/SCRF=CPCM</b>							
p1	-19.27	3.20	72.39			17.17	2.73
p2	-19.95	3.20	30.12		88.97	88.99	0.01
a3	-20.84	3.22	80.90	82.63	11.46	11.43	179.21
a4	-24.03	3.42	70.68				164.16

PBE0-DH/6-31G**/SCRF=CPCM							
<b>p1</b>	<b>-7.27</b>	3.34	74.78			9.09	3.41
<b>p2</b>	<b>-7.66</b>	3.27		37.23	65.63	61.26	1.34
<b>a3</b>	<b>-8.52</b>	3.35	93.02	66.04	11.07	10.83	178.66
<b>a4</b>	<b>-6.65</b>	3.62	76.08				162.12

Finalmente, de la tabla 21 se tiene que para isocafeína con los funcionales PBEPBE y B3LYP se reportan en solvente tres de los cuatro dímeros favorables obtenidos en vacío, mientras que para PBE0-DH, aunque el dímero antiparalelo a4 no se mantuvo estable en vacío sí se mantiene estable en solvente. El cambio promedio en la energía de interacción va de 5.72 Kcal/mol (B97-D2) hasta 15.97 Kcal/mol (B3LYP), pasando por 8.54 Kcal/mol (M062X).

**Se puede resumir para dímeros de metilxantinas hidratados que:**

- B3LYP es el funcional con el cual se reporta energía de interacción favorable en solvente.
- Para todas las metilxantinas se tienen energías menos favorables en solvente acuoso con los funcionales PBEPBE, B97-D2, M062X y PBE0-DH, excepto para B3LYP, como se mencionó anteriormente.
- Con el funcional M062X se presenta el cambio más profundo en la energía de interacción del dímero en solvente, siendo el cambio más bajo para xantina (4.5 Kcal/mol) y el más grande para teobromina (17.8 Kcal/mol). Con el funcional PBE0-DH el cambio de energía promedio para el sistema en solvente es de 0.75 Kcal/mol, 3.89 Kcal/mol, respectivamente.
- El cambio en la distancia interplanar más significativo en solvente se da con los funcionales B3LYP y PBEPBE, sin embargo, estos son los funcionales con los cuales se reporta la menor cantidad de dímeros favorables, tanto en solvente como en vacío.
- Teofilina es el compuesto que presenta el cambio promedio más grande en la distancia interplanar (0.18 Å y 0.3 Å), seguida de paraxantina (0.19Å y 0.21Å), isocafeína (0.12 Å y 0.15 Å), cafeína (0.1Å y 0.11Å), seguidas de

teobromina y xantina (0.05 Å y 0.06 Å) obtenidos con los funcionales PBEPBE y B3LYP.

- Con el funcional PBE0-DH, que es el funcional que presenta buenos resultados para los dímeros en vacío, el cambio mayor en la distancia interplanar se da para paraxantina (0.11 Å), isocafeína (0.08 Å), teofilina (0.06 Å), teobromina (0.04 Å) y finalmente xantina (0.05 Å) y cafeína (0.02 Å)
- Con los funcionales B97-D2 y M062X no se presenta cambio en la distancia interplanar para el dímero en solvente.
- Para xantina se obtuvo la menor cantidad de dímeros favorables en vacío y en solvente con B3LYP y PBEPBE.
- Paraxantina y cafeína son los compuestos para los que se obtienen más mínimos favorables tanto en vacío como en solvente con los funcionales PBEPBE y B3LYP.
-

## 6.6.1 Comparación de algunas bases:

Tabla. 22. Mínimos de cafeína optimizados con MP2 con la corrección BSSE [12] con la base 6-31G\*\* y 6-311G\*\*.

MP2-BSSE												
	p1		p2		P3		a1		a2		a3	
	6-31G**	6-311G**	6-31G**	6-311G**	6-31G**	6-311G**	6-31G**	6-311G**	6-31G**	6-311G**	6-31G**	6-311G**
<b>E(kcal/mol)</b>	<b>-11.5</b>	<b>-12.8</b>	<b>-13.42</b>	<b>-14.67</b>	<b>-7.90</b>	<b>-9.06</b>	<b>-12.34</b>	<b>-13.57</b>	<b>-12.96</b>	<b>-14.14</b>	<b>-11.86</b>	<b>-13.38</b>
$\theta$	0.9	0.96			11.27	0.98	176.4	176.09	176.8	178.98	179.2	178.88
D (Å)	3.39	3.36	3.34	3.31	3.32	3.28	3.38	3.36	3.40	3.33	3.39	3.32
A6 – A6	81.00	78.03	65.49	66.91			83.16	89.38	81.25	76.82	77.22	69.47
A5 – A5	11.51	11.05									66.79	58.7
A6 – A5	5.05	3.75	40.19	39.13			23.34	18.25	23.31	26.29		
A5 – A6	26.82	29.94	40.21	39.13	74.99	77.00	23.3	18.25	23.33	26.31	27.9	35.35

De la tabla 22, se observa que con el método MP2-Bsse con la base 6-311G\*\* la energía la energía baja más, sin embargo, acorta la distancia interplanar en promedio 0.07Å. Para el funcional B97-D2 se observa que no hay cambio considerable en la distancia interplanar con el funcional B97D usando la base 6-31G\*\* y 6-31+G(d,p), de igual forma para los traslapes, aunque se tiene un cambio en la energía de interacción de 5-10 Kcal/mol (Tabla 23).

De la tabla 23 se observa que los resultados con el funcional PBE0DH usando la base 6-31G\*\* reproducen de mejor manera los resultados experimentales, así como los resultados obtenidos con nuestro método de referencia que la base 6-31++G\*\*

Tabla. 23. Mínimos de cafeína optimizados con el funcional B97-D2 [20] con la base 6-31G\*\* y 6-31+G(d,p).

<b>B97-D2</b>												
	p1		p2		p3		a1		a2		a3	
	6-31G**	6-31+G(d,p)	6-31G**	6-31+G(d,p)	6-31G**	6-31+G(d,p)	6-31G**	6-31+G(d,p)	6-31G**	6-31+G(d,p)	6-31G**	6-31+G(d,p)
<b>E<sub>r</sub></b> (kcal/mol)	<b>-22.49</b>	<b>-17.6</b>	<b>-23.71</b>	<b>-18.9</b>	<b>-22.49</b>	<b>-12.88</b>	<b>-23.71</b>	<b>-18.83</b>	<b>-23.57</b>	<b>-18.86</b>	<b>-22.63</b>	<b>-19.69</b>
$\phi$ (°)	2.09	2.60		0.26	1.02	2.23	177.67	177.1	178.47	178.6	178.91	179.26
D (Å)	3.26	3.25	3.22	3.23	3.27	3.24	3.24	3.27	3.28	3.28	3.27	3.25
R6 / R6 (%)	89.53	75.72	59.82	62.27	19.71	14.75	71.54	76.38	83.36	80.16	80.73	70.85
R5 /R5 (%)	1.79	9.39			8.98	1.84					73.58	60.48
R6 /R5 (%)	17.79	2.21	50.33	46.31			32.97	28.82	22.58	23.78	0.37	
R5 /R6 (%)	11.07	32.67	50.32	46.62	62.26	72.07	32.84	28.87	22.52	25.38	25.4	32.74
<b>PBE0-DH</b>												
	6-31G**	6-31++G**	6-31G**	6-31++G**	6-31G**	6-31++G**	6-31G**	6-31++G**	6-31G**	6-31++G**	6-31G**	6-31++G**
<b>E<sub>r</sub></b> (kcal/mol)	<b>-10.61</b>	<b>-9.25</b>	<b>-11.94</b>	<b>-10.69</b>	<b>-6.47</b>	<b>-5.79</b>	<b>-11.8</b>	<b>-10.52</b>	<b>-11.9</b>	<b>-10.55</b>	<b>-10.58</b>	<b>-9.08</b>
$\phi$ (°)	3.4	2.26			13.22	9.39	175.53	175.27	176.9	176.37	179.43	179.74
D (Å)	3.43	3.48	3.39	3.4	3.26	3.48	3.39	3.42	3.43	3.45	3.45	3.44
R6 / R6 (%)	96.34	87.18	78.44	77.56			91.13	94.64	86.31	84.13	93.75	79.61
R5 /R5 (%)	0.61	11.8									81.5	68.39
R6 /R5 (%)	12.94	14.89	28.26				16.62	13.96	19.74	21.18	9.1	0.36
R5 /R6 (%)	8.51	14.58	28.25	27.68	51.59	55.99	16.63	14.04	19.75	21.19	10.7	23.72

## Conclusiones.

- Al hacer una revisión de las estructuras experimentales de cafeína anhídrida encontramos 5 tipos de dímeros de apilamiento como ya se habían predicho en un artículo anterior. A partir de estas estructuras se optimizaron con diferentes métodos de cálculo: empíricos y de Mecánica Cuántica (*ab initio* MP2 y DFT).
- De los cálculos de la energía de interacción de los dímeros con los diferentes métodos, con los potenciales empíricos, el potencial de Poltev es el que mejor reproduce los valores de energía. Con los métodos DFT los funcionales con corrección a la dispersión, los que mejor se comportan son con funcionales PBEPBE/6-31G\*\* y PBE0DH/6-31G\*\*, en cambio con funcionales con dispersión implícita se sobreestima la energía. La base con la que se obtuvieron mejores resultados fue la base 6-31G(d, p). Al usar bases más grandes (6-311G(d, p), 6-31+G(d, p), 6-31++G(d,p)) las energías son más profundas, sin embargo, las distancias interplanares se acortan.
- La distancia interplanar es una característica importante entre moléculas aromáticas con valor aproximado de 3.4Å, los mínimos que cumplen mejor este parámetro son los mismos que reproducen la energía de los mínimos: MP2-BSSE/6-31G\*\* (3.38Å), Poltev (3.42Å), PBEPBE-D3/6-31G\*\* (3.40Å) y PBE0DH/6-31G\*\* (3.42Å), nuevamente los funcionales con corrección implícita, solo SCAN/6-31G\*\* reporta 3.37Å, en cambio se presentan distancias demasiado cortas con el funcional M062-X/6-31G\*\*.
- Con respecto a los traslapes de los anillos de las moléculas de cafeína en los dímeros Amber, B3LYP y PBEPBE sobreestiman de manera considerable los traslapes. En todos los mínimos se presenta un considerable traslape de los anillos de 6 miembros R6/R6.
- En general se encontraron 5 mínimos favorables para cada uno de los compuestos de derivados de xantina, aunque no todos corresponden a las mismas configuraciones. La energía de interacción de los mínimos globales de derivados de xantina se encuentra en un rango de 9 Kcal/mol – 13.5 Kcal/mol,

excepto para isocafeína, la cual se encuentra muy por arriba de este rango - 21.75 Kcal/mol.

- Los mínimos globales de derivados de xantina no presentan preferencia hacia una orientación, pues se presentan tanto en configuración paralela como antiparalela.
- La distancia interplanar promedio más corta la presenta la teofilina, siendo cafeína la que presenta la distancia interplanar más extensa.
- El cambio promedio en la distancia interplanar del sistema en vacío con respecto al sistema en solvente es a los más de 1Å.
- Los espectros de emisión obtenidos con la longitud de onda de excitación de 405nm para cafeína en polvo anhidro, en cristal y en solventes saturadas (agua y cloroformo) son muy similares, lo cual señala (junto con los resultados de los cálculos utilizando DFT) que dentro de la solución se encuentran cúmulos extensos de moléculas apiladas de cafeína. Para el flavonoide morina sucede lo mismo que para el caso de cafeína, pues debido a la existencia de las formas keto se puede proponer que en las soluciones con diferentes concentraciones la existencia del pico alrededor de 600nm es un indicio del hecho de que existen cúmulos grandes de las moléculas en la solución. En base de comparación de los espectros de cafeína y morina se propone que hay posibilidad de la existencia de un pico adicional alrededor de 700nm para la morina si se utiliza la onda de excitación de 633nm.

---

## Bibliografía

- [1] Brice, Carolyn, y Andrew Smith. «Effects of caffeine on mood and performance: a study of realistic consumption». *Psychopharmacology* 164, n.o 2 (1 de noviembre de 2002): 188-92.
- [2] N. Y. Jordan, J. Y. Mimpfen, W. J. M. van den Bogaard, F. M. Flesch, M. H. M. van de Meent and J. S. Torano, Analysis of caffeine and paraxanthine in human saliva with ultra-high-performance liquid chromatography for CYP1A2 phenotyping, *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, 2015, 995–996, 70–73.
- [3] Hall, Susan, Ben Desbrow, Shailendra Anoopkumar-Dukie, Andrew K. Davey, Devinder Arora, Catherine McDermott, Matthew M. Schubert, Anthony V. Perkins, Milton J. Kiefel, y Gary D. Grant. «A Review of the Bioactivity of Coffee, Caffeine and Key Coffee Constituents on Inflammatory Responses Linked to Depression». *Food Research International* 76 (octubre de 2015): 626-36.
- [4] Ludwig, Izias A., Michael N. Clifford, Michael E. J. Lean, Hiroshi Ashihara, y Alan Crozier. «Coffee: Biochemistry and Potential Impact on Health». *Food Funct.* 5, n.o 8 (2014): 1695-1717.
- [5] Michels, K. B., W. C. Willett, C. S. Fuchs, y E. Giovannucci. «Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancer». *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 97, n.º 4 (16 de febrero de 2005): 282-92.
- [6] Postuma, Ronald B., Anthony E. Lang, Renato P. Munhoz, Katia Charland, Amelie Pelletier, Mariana Moscovich, Luciane Filla, et al. «Caffeine for treatment of Parkinson disease». *Neurology* 79, n.o 7 (14 de Agosto de 2012): 651-58.
- [7] Dewar, Lisa, y Roschelle Heuberger. «The Effect of Acute Caffeine Intake on Insulin Sensitivity and Glycemic Control in People with Diabetes». *Diabetes & Metabolic Syndrome* 11 Suppl 2 (diciembre de 2017): S631-35.
- [8] Skyler, Jay S., George L. Bakris, Ezio Bonifacio, Tamara Darsow, Robert H. Eckel, Leif Groop, Per-Henrik Groop, et al. «Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis». *Diabetes* 66, n.o 2 (2017): 241-55.
- [9] Jilani, T.N.; Preuss, C.V.; Sharma, S. Theophylline. In *StatPearls*; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2022.
- [10] Romero-Martínez, B.S.; Montaña, L.M.; Solís-Chagoyán, H.; Sommer, B.; Ramírez-Salinas, G.L.; Pérez-Figueroa, G.E.; Flores-Soto, E. Possible Beneficial Actions of Caffeine in SARS-CoV-2. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 5460.

- 
- [11] Montaña, Luis M., Bettina Sommer, Juan C. Gomez-Verjan, Genaro S. Morales-Paoli, Gema Lizbeth Ramírez-Salinas, Héctor Solís-Chagoyán, Zuly A. Sanchez-Florentino, et al «Theophylline: Old Drug in a New Light, Application in COVID-19 through Computational Studies». *International Journal of Molecular Sciences* 23, n.o 8 (enero de 2022): 4167.
- [12] Baggott, Matthew J., Emma Childs, Amy B. Hart, Eveline de Bruin, Abraham A. Palmer, Joy E. Wilkinson, y Harriet de Wit. «Psychopharmacology of Theobromine in Healthy Volunteers». *Psychopharmacology* 228, n.º 1 (julio de 2013): 109-18.
- [13] P. Hobza, «Stacking interactions», *Phys. Chem. Chem. Phys.*, vol. 10, n.o 19, pp. 2581-2583, 2008.
- [14] Yakovchuk, P. «Base-Stacking and Base-Pairing Contributions into Thermal Stability of the DNA Double Helix». *Nucleic Acids Research* 34, n.o 2 (30 de enero de 2006): 564-74.
- [15] Neurohr, Klaus J., y Henry H. Mantsch. «The Self-Association of Naturally Occurring Purine Nucleoside 5'-Monophosphates in Aqueous Solution». *Canadian Journal of Chemistry* 57, n.o 15 (1 de agosto de 1979): 1986-94.
- [16] Thakuria, Ranjit, Naba K. Nath, y Binoy K. Saha. «The Nature and Applications of  $\pi$ - $\pi$  Interactions: A Perspective». *Crystal Growth & Design* 19, n.o 2 (6 de febrero de 2019): 523-28.
- [17] Hohenberg, P., y W. Kohn. «Inhomogeneous Electron Gas». *Physical Review* 136, n.o 3B (9 de noviembre de 1964): B864-71.
- [18] Antony, Jens, y Stefan Grimme. «Is Spin-Component Scaled Second-Order Møller–Plesset Perturbation Theory an Appropriate Method for the Study of Noncovalent Interactions in Molecules?» *The Journal of Physical Chemistry A* 111, n.o 22 (1 de junio de 2007): 4862-68.
- [19] Simon S., Duran M. and Dannenberg J. J., How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen- bonded dimers?, *The journal of chemical physics*, Vol. 105, No. 4 (1996), pp. 11024-11031.
- [20] Cálculo de la energía de interacción de las subunidades del ADN por los métodos de mecánica molecular y mecánica cuántica. Sánchez Rosales Carolina. Facultad de Ciencias Físico-matemáticas 2016.
- [21] M. Patricia Sánchez Gutiérrez. «Interacciones de apilamiento en dímeros de metilxantinas». Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Julio 2018.
- [22] Derollez, Patrick, Natália T. Correia, Florence Danède, Frédéric Capet, Frédéric Affouard, Jacques Lefebvre, y Marc Descamps. «Ab Initio Structure Determination
-

- 
- of the High-Temperature Phase of Anhydrous Caffeine by X-Ray Powder Diffraction». *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science* 61, n.o Pt 3 (junio de 2005): 329-34.
- [23] Gary D. Enright, Victor V. Terskikh, Darren H. Brouwer, and John A. Ripmeester, The Structure of Two Anhydrous Polymorphs of Caffeine from Single-Crystal Diffraction and Ultrahigh-Field Solid-State  $^{13}\text{C}$  NMR Spectroscopy, *Crystal Growth & Design*, Vol. 7, No. 8, 2007 1407
- [24] Lehmann, Christian W., y Frank Stowasser. «The Crystal Structure of Anhydrous Beta-Caffeine as Determined from X-Ray Powder-Diffraction Data». *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)* 13, n.o 10 (2007): 2908-11
- [25]. Poltev, V. I., y N. V. Shulyupina. «Simulation of Interactions between Nucleic Acid Bases by Refined Atom-Atom Potential Functions». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 3, n.o 4 (febrero de 1986): 739-65.
- [26] Cornell W.D, Cieplak P., Bayly C.I., Gould I.R. Merz K. M. Jr., Ferguson. M., Spellmeyer D.C, Fox., T., Caldwell J.W an Kollman P. A., A second generation Force field for the simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules, *Journal of the American Chemical society*, Vol 117, No 19 (1995), pp. 5179-5197.
- [27] Jianwei Sun, Adrienn Ruzsinszky and JohnP. Perdew. Strongly Constrained and Appropriately Normed Semilocal Density Functional. *Physical review letters* 2015. Doi 10.1103/PhysRevLett.
- [28] Becke, Axel D. «Density-functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange». *The Journal of Chemical Physics* 98, n.o 7 (abril de 1993): 5648-52.
- [29] Perdew, John P., Kieron Burke, y Matthias Ernzerhof. «Generalized Gradient Approximation Made Simple». *Physical Review Letters* 77, n.o 18 (28 de octubre de 1996): 3865-68.
- [30] Grimme, Stefan. «Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction». *Journal of Computational Chemistry* 27, n.o 15 (30 de noviembre de 2006): 1787-99.
- [31] Grimme, Stefan, Jens Antony, Stephan Ehrlich, y Helge Krieg. «A Consistent and Accurate Ab Initio Parametrization of Density Functional Dispersion Correction (DFT-D) for the 94 Elements H-Pu». *The Journal of Chemical Physics* 132, n.o 15 (21 de abril de 2010): 154104.
- [32] Grimme, Stefan, Stephan Ehrlich, y Lars Goerigk. «Effect of the Damping Function in Dispersion Corrected Density Functional Theory». *Journal of Computational Chemistry* 32, n.o 7 (2011): 1456-65.
-

- 
- [33] Zhao, Yan, y Donald G. Truhlar. «The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-Class Functionals and 12 Other Functionals». *Theoretical Chemistry Accounts* 120, n.o 1-3 (mayo de 2008): 215-41.
- [34] S. Grimme, Semiempirical GGA-Type Density Functional Constructed with a Long-Range Dispersion Correction, *J. Comput. Chem.*, 2006, 27, 1787 - 1799.
- [35] Brémond, Eric, y Carlo Adamo. «Seeking for Parameter-Free Double-Hybrid Functionals: The PBE0-DH Model». *The Journal of Chemical Physics* 135, n.o 2 (14 de julio de 2011): 024106.
- [36] Chai, Jeng-Da, y Martin Head-Gordon. «Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom-Atom Dispersion Corrections». *Physical Chemistry Chemical Physics* 10, n.o 44 (2008): 6615.
- [37] R. Ditchfield, W. J. Hehre and J. A. Pople, Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules, *J. Chem. Phys.*, 1971, 54, 724 - 728.
- [38] Tomasi, Jacopo, Benedetta Mennucci, y Roberto Cammi. «Quantum Mechanical Continuum Solvation Models». *Chemical Reviews* 105, n.o 8 (1 de agosto de 2005): 2999-3094.
- [39] Cossi, Maurizio, Nadia Rega, Giovanni Scalmani, y Vincenzo Barone. «Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model». *Journal of Computational Chemistry* 24, n.o 6 (30 de abril de 2003): 669-81.
- [40] Wang, Lin, Li-Da Du, y Guan-Hua Du. «Caffeine». En *Natural Small Molecule Drugs from Plants*, de Guan-Hua Du, 199-204. Singapore: Springer Singapore, 2018.
- [41] Jia-bin H, Jing C, Wang J-k, et al. Progress in caffeine preparation methods. *Chem Ind Vertical Horizontal*. 2003;17(3):13-6.
- [42] V.I. Poltev, T.I. Grokhlinac, E. Gonzalez, A. Deriabinaa, A. Cruza, L. Gorb, J. Leszczynskid, L.N. Djimante, A.N. VeselkoveV.I. Polteva,b, T.I. Grokhlinac, E. Gonza ´leza, A. Deriabinaa, A. Cruza, L. Gorb, J. Leszczynskid, L.N. Djimante, A.N. Veselkove.The study of three-dimensional structure of caffeine associates using computational and experimental methods. *Journal of a Molecular Structure (Techoem)* 709 (2004) 123-128.
- [43] Edwards, Howell G. M., Emma Lawson, Marcel de Matas, Len Shields, y Peter York. «Metamorphosis of caffeine hydrate and anhydrous caffeine». *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, n.o 10 (1997): 1985-90.
-

- 
- [44] Cesaro, A., E. Russo, y V. Crescenzi. «Thermodynamics of Caffeine Aqueous Solutions». *The Journal of Physical Chemistry* 80, n.o 3 (enero de 1976): 335-39.
- [45] Falk, M.; Chew, W.; Walter, J. A.; Kwiatkowski, W.; Barclay, K. D.; Klassen, G. A. *Can. J. Chem.* 1998, 76,48–56
- [46] Tavagnacco, Letizia, Udo Schnupf, Philip E. Mason, Marie-Louise Saboungi, Attilio Cesàro, y John W. Brady. «Molecular Dynamics Simulation Studies of Caffeine Aggregation in Aqueous Solution». *The Journal of Physical Chemistry B* 115, n.o 37 (22 de septiembre de 2011): 10957-66.
- [47] Senthilnithy, R., M. S. S. Weerasingha, y D. P. Dissanayake. «Interaction of Caffeine Dimers with Water Molecules». *Computational and Theoretical Chemistry* 1028 (15 de enero de 2014): 60-64.
- [48] Reed, Alan E., y Frank Weinhold. «Natural Localized Molecular Orbitals». *The Journal of Chemical Physics* 83, n.o 4 (15 de agosto de 1985): 1736-40.
- [49] Tavagnacco, Letizia, Olof Engström, Udo Schnupf, Marie-Louise Saboungi, Michael Himmel, Göran Widmalm, Attilio Cesàro, y John W. Brady. «Caffeine and Sugars Interact in Aqueous Solutions: A Simulation and NMR Study». *The Journal of Physical Chemistry B* 116, n.o 38 (27 de septiembre de 2012): 11701-11.
- [50] Párkányi, Cyril, Christian Boniface, Jean-Jacques Aaron, Mihaela Bulaceanu-MacNair, y Marwan Dakkouri. «Theoretical and Experimental Dipole Moments of Purines». *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 67, n.o 8 (2002): 1109-24.
- [51] Lilley, T. H.; Linsdell, H.; Maestre, A. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* 1992, 88, 2865–2870
- [52] Tavagnacco, L., S. Di Fonzo, F. D'Amico, C. Masciovecchio, J. W. Brady, y A. Cesàro. «Stacking of Purines in Water: The Role of Dipolar Interactions in Caffeine». *Physical Chemistry Chemical Physics* 18, n.o 19 (2016): 13478-86.
- [53] Redivo, Luca, Rozalia-Maria Anastasiadi, Marco Pividori, Federico Berti, Maria Peressi, Devis Di Tommaso, y Marina Resmini. «Prediction of Self-Assembly of Adenosine Analogues in Solution: A Computational Approach Validated by Isothermal Titration Calorimetry». *Physical Chemistry Chemical Physics* 21, n.o 8 (2019): 4258-67
- [54] D. June Sutor, *The Structures of the Pyrimidines and Purines. VII. The Crystal Structure of Caffeine*, *Acta Cryst.* (1958). 11,453-458
- [55] Prutskij, Tatiana, Alexandra Deriabina, Francisco J. Melendez, María Eugenia Castro, Leticia Castillo Trejo, German D. Vazquez Leon, Eduardo Gonzalez, y
-

- 
- Tatiana S. Perova. «Concentration-Dependent Fluorescence Emission of Quercetin». *Chemosensors* 9, n.o 11 (noviembre de 2021): 315.
- [56] Deriabina, Alexandra, Tatiana Prutskij, Leticia Castillo Trejo, Maria Patricia Sanchez Gutierrez, y Eduardo Gonzalez Jimenez. «Experimental and Theoretical Study of Fluorescent Properties of Morin». *Molecules* 27, n.o 15 (enero de 2022): 4965.
- [57] Smith, Adam J., Padmini Kavuru, Lukasz Wojtas, Michael J. Zaworotko, y R. Douglas Shytle. «Cocrystals of Quercetin with Improved Solubility and Oral Bioavailability». *Molecular Pharmaceutics* 8, n.o 5 (3 de octubre de 2011): 1867-76.
- [58] Xu, Jia, Qin Shi, Yanan Wang, Yong Wang, Junbo Xin, Jin Cheng, y Fang Li. «Recent Advances in Pharmaceutical Cocrystals: A Focused Review of Flavonoid Cocrystals». *Molecules* 28, n.o 2 (enero de 2023): 613.
- [59] F. Bergmann and S. Dikstein, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 691–696.
- [60] Agilent Technologies, Inc.,  
<https://www.agilent.com/cs/library/certificateofanalysis/8500-6917%20lot%20OC128158.pdf>, Accessed: 2019-05-30
- [61] Chen, Jinquan, y Bern Kohler. «Ultrafast Nonradiative Decay by Hypoxanthine and Several Methylxanthines in Aqueous and Acetonitrile Solution». *Physical Chemistry Chemical Physics* 14, n.o 30 (2012): 10677.
- [62] Gómez, Sara, Tommaso Giovannini, y Chiara Cappelli. «Absorption Spectra of Xanthines in Aqueous Solution: A Computational Study». *Physical Chemistry Chemical Physics* 22, n.o 10 (2020): 5929-41.
- [63] Reed, Alan E., y Frank Weinhold. «Natural Localized Molecular Orbitals». *The Journal of Chemical Physics* 83, n.o 4 (15 de agosto de 1985): 1736-40.
- [64] Excitation and Emission (Fluorescence) from First Excited State ( $n \rightarrow \pi^*$ ) of Acetaldehyde in Gas Phase MGCF - College of Chemistry, University of California, Berkeley
- [65] Excitation and Emission (Fluorescence) from First Excited State ( $n \rightarrow \pi^*$ ) of Acetaldehyde in Solution MGCF - College of Chemistry, University of California, Berkeley. *Gaussian\_TDDFT\_Solution\_Phase\_012616* 30/07/20.
- [66] K. Manikandan and S. Ramakumar, The Occurrence of COH...O Hydrogen Bonds in alfa-Helices and Helix Termini in Globular Proteins, *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics* 56:768–781 (2004)
- [67] Falk, M.; Chew, W.; Walter, J.A.; Kwiatkowski, W.; Barclay, K.D.; Klassen, G.A. Molecular Modelling and NMR Studies of the Caffeine Dimer. *Can. J. Chem.* 1998, 76, 48–56
-

- 
- [68] Elangannan Arunan, Gautam R. Desiraju, Roger A. Klein, Joanna Sadlej, Steve Scheiner, Ibon Alkorta, David C. Clary, Robert H. Crabtree, Joseph J. annenberg, Pavel Hobza, Henrik G. Kjaergaard, Anthony C. Legon, Benedetta Mennucci, and David J. Nesbitt. Definition of the hydrogen bond (IUPAC Recommendations 2011) *Pure Appl. Chem.*, Vol. 83, No. 8, pp. 1637–1641, 2011.
- [69] Scott Horowitz and Raymond C. Trievel, Carbon-Oxygen Hydrogen Bonding in Biological Structure and Function, *J Biol Chem.* 2012 Dec 7; 287(50): 41576–41582
- [70] Anirban Ghosh and Manju Bansal, CH..O hydrogen bonds in minor groove of A-tracts in DNA double helices, *J. Mol. Biol.* (1999) 294, 1149-1158
- [71] Steiner, T., and Desiraju, G. R. Distinction between the weak hydrogen bond and the van der Waals interaction. (1998) *Chem. Commun.* 891–892
- [72] Adam. Allerhand, Paul. Von Rague Schleyer, A Survey of C-H Groups as Proton Donors in Hydrogen.
- [73] Zhang, Shuo, y Andreas Fischer. «A monoclinic polymorph of theophylline». *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online* 67, n.o 12 (15 de diciembre de 2011): o3357-o3357.
- [74] YUKIKO EBISUZAKI, PAUL D. BOYLE AND JENNIFER A. SMITH. Methylxanthines. I. Anhydrous Theophylline. Department of Chemistry, North Carolina State University, Raleigh, Received 3 July 1996; accepted 31 January 1997. *Acta Cryst.* (1997). C53, 777-779
- [75] Khamar, Dikshitkumar, Robin Gavin Pritchard, Ian James Bradshaw, Gillian Ann Hutcheon, y Linda Seton. «Polymorphs of anhydrous theophylline: stable form IV consists of dimer pairs and metastable form I consists of hydrogen-bonded chains». *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* 67, n.o 12 (15 de diciembre de 2011): o496-99. Mp3
- [76] Ford, K. A., Y. Ebisuzaki, y P. D. Boyle. «Methylxanthines. II. Anhydrous Theobromine». *Acta Crystallographica Section C Crystal Structure Communications* 54, n.o 12 (15 de diciembre de 1998): 1980-83.
- [77] Carlucci, Lucia, y Angelo Gavezzotti. «Molecular Recognition and Crystal Energy Landscapes: An X-Ray and Computational Study of Caffeine and Other Methylxanthines». *Chemistry - A European Journal* 11, n.o 1 (enero de 2005): 271-79.

