



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

Estudio teórico de los mecanismos moleculares de la  
interacción de diversos flavonoides con el G-cuádruplex de  
ADN

Tesis presentada al  
**Posgrado en Ciencias Física Aplicada**

Como requisito parcial para la obtención del grado de  
**Doctor en Ciencias (Física Aplicada)**

Por  
**Germán Daniel Vázquez León**

Asesorado por  
**Dra. Alexandra Deriabina**

Puebla Pue.

Marzo 2023



*Life goes on...*

## *Agradecimientos*

*Muchas gracias, Dra. Alexandra, este trabajo no se hubiera podido lograr sin su apoyo incondicional, muchísimas gracias por todo lo que me ha enseñado y por toda la paciencia y bondad que siempre me brinda.*

*Gracias familia por siempre ser mi lugar seguro, por amarme tanto y siempre apoyarme en mis decisiones, gracias por creer en mí.*

*Doctor Rivas y Doctora Leti, muchas gracias por enseñarme tanto, por los consejos, por encaminarme y por ayudarme a encontrar mi vocación.*

*“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 asistencia técnica”.*

**GRACIAS A LA VIDA...**

**Título:** Estudio teórico de los mecanismos moleculares de la interacción de diversos flavonoides con el G-cuádruplex de ADN

**Estudiante:** GERMÁN DANIEL VÁZQUEZ LEÓN

---

**Presidente**

Dr. Valeri Poltev  
FCFM-BUAP

---

**Secretario**

Francisco Rivas Silva  
IF-LRT-BUAP

---

**Vocal**

Dra. Olga Leticia Fuchs Gómez  
FCFM-BUAP

---

**Vocal Externo**

Dra. Dolores García Toral  
FIQ-BUAP

---

**Vocal Externo**

Dra. María Luisa Roxana Licona  
FCQ-BUAP

---

**Suplente**

Dra. Verónica Domínguez Benítez  
FCFM-BUAP

---

**Asesora**

Dra. Alexandra Deriabina  
FCFM-BUAP



# Índice General

Capítulo 1. Estructuras moleculares estudiadas .....	10
1.1 Kaempferol .....	12
1.2 Luteolina .....	14
1.3 Quercetina .....	15
1.4 Miricetina .....	17
1.5 Dihidroquercetina.....	18
1.6 G-cuádruplex.....	19
Capítulo 2. Metodología.....	21
2.1 Métodos de Mecánica Cuántica .....	21
2.1.1 El Método de Hartree Fock .....	22
2.1.2 La teoría de perturbación de Möller-Plesset .....	29
2.1.3 Método de Teoría de Funcionales de Densidad.....	31
2.1.4 Teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo .....	34
2.1.5 Funcional B3LYP .....	37
2.1.6 Funcional PBEPBE .....	38
2.1.7 Funcional B1B95 .....	38
2.1.8 Funcional M06-2X .....	39
2.1.9 Campo de Reacción Autoconsistente.....	40
2.1.10 Modelo SMD.....	41
2.1.11 Modelo CPCM .....	43
2.1.12 Transferencia intramolecular de protones en Estado Excitado.....	43
2.2 Métodos de Mecánica Clásica .....	47
2.3 GAUSSIAN16.....	48
2.4 AutoDockTools.....	49
Capítulo 3: Discusión y Resultados.....	51

---

2.5	Estructura y propiedades ópticas de la molécula de quercetina.....	51
2.5.1	Cálculo teórico de absorción y emisión de quercetina.....	53
2.5.2	Espectros experimentales de emisión de quercetina.....	56
2.5.3	Solubilidad de quercetina.....	60
2.6	Conformaciones de la molécula de kaempferol .....	62
2.6.1	Dependencia de energía vs ángulo de rotación del anillo B de kaempferol ....	67
2.6.2	Fluorescencia de kaempferol .....	74
2.7	Conformaciones de la molécula de miricetina.....	79
2.7.1	Fluorescencia de miricetina .....	80
2.8	Conformaciones de la molécula de luteolina .....	83
2.9	Conformaciones de la molécula de dihidroquercetina.....	85
2.10	Arreglos G-cuádruplex .....	88
2.10.1	Arreglo Kaempferol G-cuádruplex.....	89
2.10.2	Arreglo Luteolina G-cuádruplex .....	92
2.10.3	Arreglo Quercetina G-cuádruplex.....	95
2.10.4	Arreglo Miricetina G-cuádruplex.....	99
2.10.5	Arreglo Dihidroquercetina G-cuádruplex .....	103
	Conclusiones .....	107
	Bibliografía.....	109
	Anexos .....	116

# Índice de figuras

<b>Figura 1:</b> Esqueleto básico del flavonoide y posiciones de los grupos OH. ....	8
<b>Figura 2:</b> Estructura básica de un G-cuádruplex. ....	9
<b>Figura 3:</b> Clases y subclases de flavonoides [11].....	11
<b>Figura 4:</b> Estructura básica de a) kaempferol, b) luteolina, c) quercetina, d) miricetina y e) dihidroquercetina.....	12
<b>Figura 5:</b> Estructura y nomenclatura de la molécula de kaempferol. ....	12
<b>Figura 6:</b> Estructura y nomenclatura de la molécula de luteolina. ....	14
<b>Figura 7:</b> Estructura y nomenclatura de la molécula de quercetina. ....	15
<b>Figura 8:</b> Estructura y nomenclatura para miricetina. ....	17
<b>Figura 9:</b> Estructura y nomenclatura de la molécula de dihidroquercetina en posición Syn. ....	18
<b>Figura 10:</b> Estructura y secuenciación del G-cuádruplex. ....	20
<b>Figura 11:</b> Esquema ilustrativo de absorción y emisión que involucra ESIPT.....	44
<b>Figura 12:</b> Esquema del cálculo de FL por cuatro pasos involucrando ESIPT para kaempferol en el vacío por TD-DFT/M062X.....	45
<b>Figura 13:</b> a) Estructura y numeración de la configuración de mínima energía de la molécula de quercetina en posición anti Q00000A, b) Nomenclatura la configuración de mínima energía de la molécula de quercetina en posición syn Q00000S.....	51
<b>Figura 14:</b> Rotación del anillo B en 180 grados para Q00000S en agua, etanol y metanol por el método MP2/6-31 G(d,p) SCRF. ....	52
<b>Figura 15:</b> a) Configuración de quercetina en mínima energía Q00000S, b) keto O5 de Q00000S, Q0000S_O5 y C) keto O3 de Q00000S, Q00000S_O3. ....	53
<b>Figura 16:</b> a) Estructura QC de quercetina de cristal [71], b) keto O5 de QC, QCO5.....	54
<b>Figura 17:</b> Espectros de emisión de FL medidos a temperatura ambiente en soluciones de Q en: (a) metanol, (b) acetona y (c) cloroformo, con diferentes concentraciones. Para	

---

facilitar la comparación, todos los espectros se normalizaron a uno dividiendo cada espectro por su valor más alto. ....	56
<b>Figura 18:</b> Espectros de emisión FL de cristal Q a 10 K (curva roja) y a 300 K (curva negra), y espectros FL de polvo Q a 300 K medidos con dos longitudes de onda de excitación diferentes (curvas azul y verde). Para facilitar la comparación, los espectros se muestran en unidades arbitrarias. ....	58
<b>Figura 19:</b> Gráfica de la dependencia de $\Delta G$ y el momento Dipolar. ....	60
<b>Figura 20:</b> Nomenclatura para la molécula de kaempferol. ....	62
<b>Figura 21:</b> Estructuras más probables de kaempferol por el método #MP2/6-31G(d,p). Energía(E) expresada en Hartrees, ( $\Delta E$ ) en Kcal/mol $\Delta E$ representa el cambio de la energía para alcanzar la conformación continua a su derecha o inferior. ....	63
<b>Figura 22:</b> Mapa de las superficies del Potencial Electrostático para las configuraciones más probables de la molécula de kaempferol por el método #MP2/6-31G(d,p). Mayor densidad de electrones (áreas más rojas) y menor (áreas azules). ....	64
<b>Figura 23:</b> Orbitales moleculares para kaempferol en las configuraciones K0000, K0011, K0010 y K0001 por el método B1B95/6-31++G**. ....	65
<b>Figura 24:</b> Esquema de Rotación del anillo B en 180 para kaempferol señalada por la flecha color azul. ....	67
<b>Figura 25:</b> Dependencia energética de la rotación del anillo B en 180° grados en pasos de 2° de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método HF 6-31G(d,p).....	68
<b>Figura 26:</b> Dependencia energética de la rotación del anillo B en 180 grados de las configuraciones, K0000, K0001, K0011 y K0010 por el método MP2 6-31G(d,p).....	69
<b>Figura 27:</b> Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método PBEPBE 6-311+G(d,p).....	70
<b>Figura 28:</b> Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método B3LYP 6-311 G(d,p).....	71
<b>Figura 29:</b> Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados en el vacío de la configuración K0000 por el método MP2/6-31G(d,p) para las variantes PCM y CPCM. ....	72

<b>Figura 30:</b> Dependencia energética correspondiente a la rotación del anillo B en 180 grados para K0000 en agua, etanol y metanol por el método MP2/6-31G(d,p). .....	73
<b>Figura 31:</b> a) Configuración de kaempferol en cristal obtenida de datos experimentales K[72], b) keto O5 de kaempferol KO5[73] y C) keto O3 de Kaempferol KO3[74]. .....	74
<b>Figura 32:</b> Espectros de emisión para el solvente de K en acetona con concentración alta obtenidos con diferentes longitudes de onda. ....	76
<b>Figura 33:</b> Espectros de emisión para el solvente de K en acetona a diferentes concentraciones a una misma longitud de onda. ....	77
<b>Figura 34:</b> Espectros de kaempferol en metanol a diferentes concentraciones. ....	78
<b>Figura 35:</b> Estructura y numeración de miricetina en mínima energía. ....	79
<b>Figura 36:</b> a) Configuración de miricetina en cristal obtenida de datos experimentales M[75], b) keto O3 de miricetina MO3 y C) keto O5 de miricetina MO5. ....	80
<b>Figura 37:</b> Espectros de emisión para el solvente de miricetina en vacío con diferentes longitudes de onda. ....	82
<b>Figura 38:</b> Espectros de miricetina en metanol a diferentes concentraciones. ....	82
<b>Figura 39:</b> Nomenclatura para la molécula de Luteolina en configuración L0000A de mínima energía. ....	83
<b>Figura 40:</b> Luteolina en sus 12 mejores configuraciones con el método MP2/6-31G(d,p). Energía(E) expresada en Hartrees. ....	84
<b>Figura 41:</b> Nomenclatura para la molécula de taxifolina en configuración DHQ00000S de mínima energía. ....	85
<b>Figura 42:</b> Dihidroquercetina en sus 12 configuraciones más probables. ....	86
<b>Figura 43:</b> A) Estructura tomada de 2ms6[49] del Protein Data Bank. B) división del cuádruplex según su base nitrogenada. ....	88
<b>Figura 44:</b> A): G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos. ....	89
<b>Figura 45:</b> G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos. ....	90

<b>Figura 46:</b> G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	91
<b>Figura 47:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	92
<b>Figura 48:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	93
<b>Figura 49:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	94
<b>Figura 50:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	95
<b>Figura 51:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	97
<b>Figura 52:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	98
<b>Figura 53:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	99
<b>Figura 54:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	101
<b>Figura 55:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	102
<b>Figura 56:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.....	103
<b>Figura 57:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de dihidroquercetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos. ....	105
<b>Figura 58:</b> A) G-Cuádruplex con dos ligandos de dihidroquercetina, sitio $\alpha$ (arriba) y sitio $\omega$ (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos. ....	106

# Introducción

La frase popular “eres lo que comes” expresa de manera muy sutil el hecho de que si tienes una buena dieta entonces lucirás con buena salud, o lo contrario, si tu dieta no es la mejor entonces no gozarás de ella, desarrollando en algunas ocasiones afecciones cardiovasculares, obesidad o enfermedades que pueden llevar a mutaciones celulares provocando ciertas anomalías como el cáncer [1,3]. La buena dieta se constituye de la ingesta de un balance de nutrimentos que permiten al organismo desarrollarse en plenitud, uno de estos constituyentes en altas proporciones son los flavonoides cuya propiedad intrínseca es su eficiencia antioxidante, antitumoral y anticancerígena [4].

Este trabajo se encauza en dos vertientes, la primera: la caracterización de cinco de estos flavonoides: kaempferol (K), luteolina (L), quercetina (Q), miricetina (M) y dihidroquercetina (DHQ), los cuales tienen estructuras muy similares, que contienen dos anillos fenilos unidos por un tercer anillo pirano y grupos hidroxilos (OH) situados en diferentes posiciones [5](figura 1).

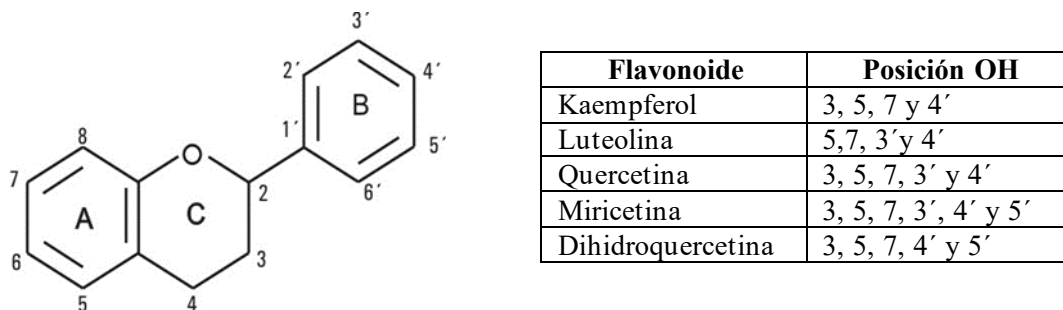
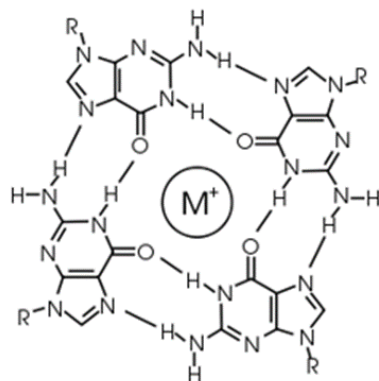


Figura 1: Esqueleto básico del flavonoide y posiciones de los grupos OH.

La segunda vertiente incluye el análisis de cómo estos se convierten en ligandos al interactuar con el complejo G-cuádruplex, una estructura secundaria no canónica del ADN [6], (figura 2).



**Figura 2:** Estructura básica de un G-cuádruplex.

Ciertos estudios sugieren que estos ligandos logran estabilizar al G-cuádruplex formado en la región promotora del oncogén c-myx [7] regulando su expresión en células cancerosas y estabilizando a las proteínas involucradas en la ruta de apoptosis [8]. La caracterización de estos ligandos se estudia bajo el marco teórico de la biofísica molecular, con ayuda del programa Gaussian16 [9], empleando métodos de mecánica cuántica en conjunto con los datos experimentales para la caracterización exhaustiva de los flavonoides, desde su geometría de optimización hasta sus espectros de fluorescencia de emisión y absorción bajo el esquema de transferencia intramolecular de protones en estado excitado (ESIPT); similarmente, se emplean métodos de mecánica clásica para realizar docking con el programa AutoDock [10] y analizar así la interacción de estos con el G-cuádruplex y proponer un modelo físico que prediga al mejor arreglo biológico.

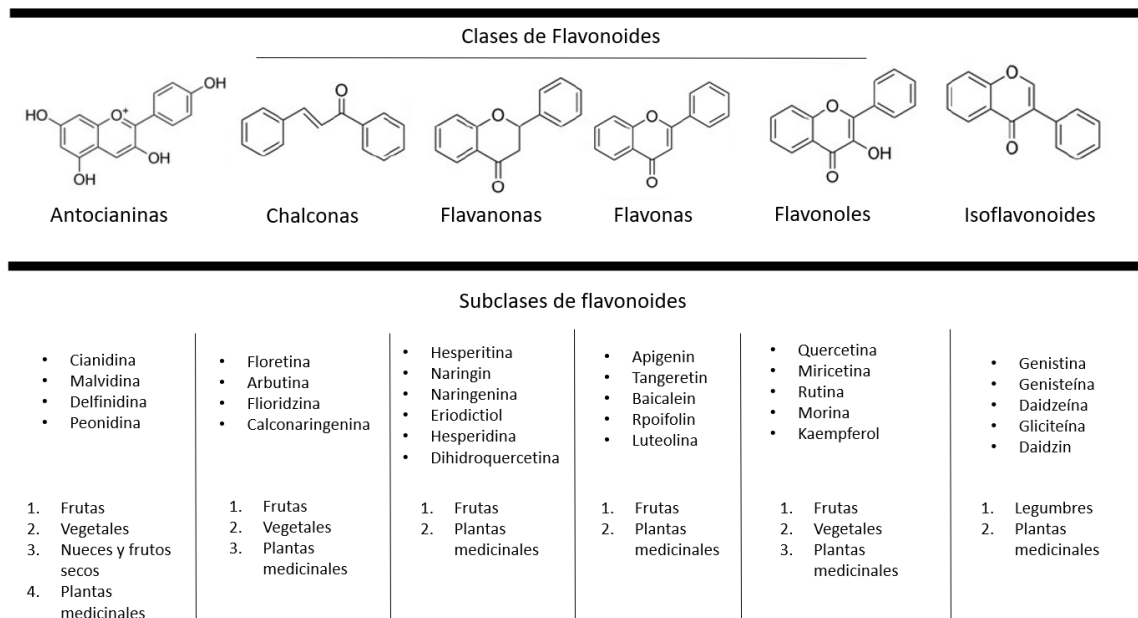
---

## Capítulo 1. Estructuras moleculares estudiadas

Los flavonoides son una clase importante de productos naturales, pertenecen a los metabolitos secundarios de las plantas. Se encuentran comúnmente en frutas, vegetales, vino, café, cacao y té. Tienen varios efectos favorables bioquímicos y antioxidantes asociados con enfermedades como el cáncer, Alzheimer, aterosclerosis entre otras [11,12]. Los flavonoides están asociados con un amplio espectro de efectos promotores de la salud y son un componente indispensable en una variedad de nutraceuticos, farmaceuticos y aplicaciones cosméticas debido a sus propiedades antiinflamatorio, anti mutagénicas y anticancerígenas [13]. Estas moléculas también juegan un papel importante en las plantas, siendo los responsables del color y el aroma de las flores, protegen a las plantas de factores bióticos y abióticos además de funcionar como protector de rayos UV [14].

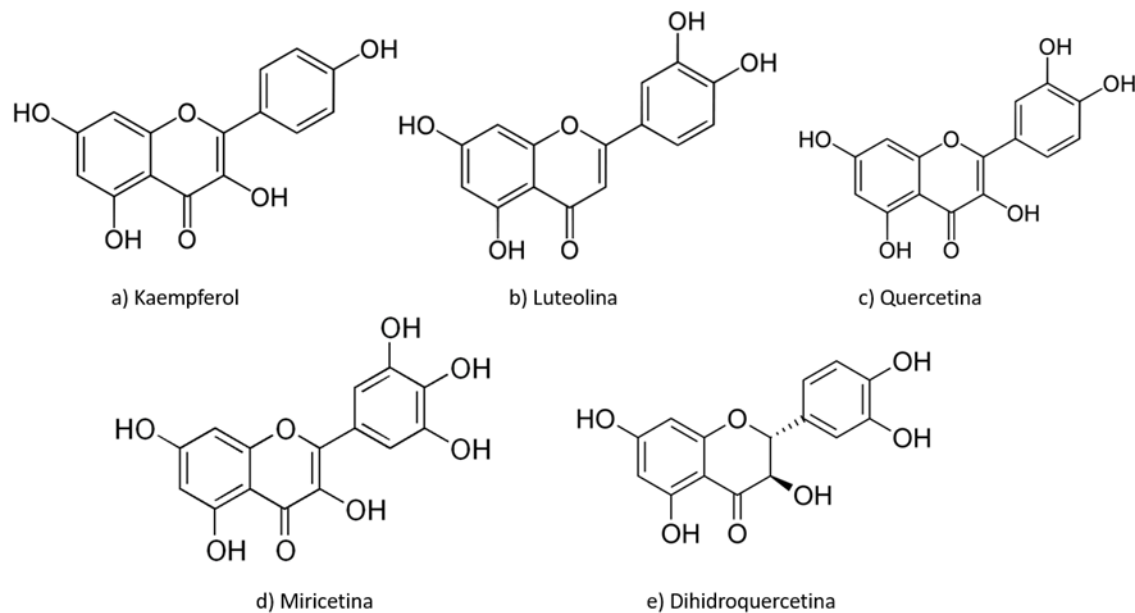
Los flavonoides poseen una estructura de bajo peso molecular polifenólica, todos ellos comparten un esqueleto compuesto por dos grupos fenilos (A y B) ligados a un anillo C heterocíclico [11-13] (figura 1). La facilidad con la que gira el anillo B y sus grupos OH adheridos puede brindarles una característica muy relevante al momento de interactuar con otras moléculas.

Los flavonoides se pueden subdividir en diferentes subgrupos según el carbono del anillo C al que se une el anillo B y el grado de insaturación y oxidación del anillo C (figura 1). Los flavonoides en los que el anillo B está enlazado en la posición 3 del anillo C se denominan isoflavonas (figura 3). Aquellos en los que el anillo B está enlazado en la posición 4 se denominan neoflavonoides, mientras que aquellos en los que el anillo B está enlazado en la posición 2 se pueden subdividir en varios subgrupos: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, flavanoles o catequinas, antocianinas y chalconas [14,19], (figura 3).



**Figura 3:** Clases y subclases de flavonoides [11].

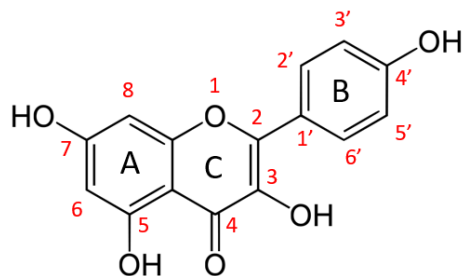
En este trabajo se consideran tres flavonoles (kaempferol, quercetina y miricetina) una flavona: luteolina y una flavanonona: taxifolina (dihidroquercetina) que se presentan en la figura 4.



**Figura 4:** Estructura básica de a) kaempferol, b) luteolina, c) quercetina, d) miricetina y e) dihidroquercetina.

## 1.1 Kaempferol

Kaempferol (K) es una biomolécula perteneciente a la familia de los flavonoles, caracterizado por sus grupos hidroxilos en las posiciones 3, 5, 7 y 4' (figura 5). Una característica importante de K es la rotación de los grupos OH y el anillo B de manera arbitraria. Representa uno de los flavonoides de aglicona más encontrados en forma de glucósido con un color amarillento [20]. Este compuesto se encuentra en distintos productos naturales como frijoles, polen de abeja, brócoli, repollo, alcaparras, coliflor, semillas de chía, cebollín, comino, moringa, escarola, hinojo y ajo [21-23].



**Figura 5:** Estructura y nomenclatura de la molécula de kaempferol.

---

Estudios epidemiológicos mostraron que una ingesta alta de kaempferol se asocia con una menor incidencia de diferentes tipos de cáncer, entre los que se encuentran cáncer en órganos como piel, hígado, colon, ovario, páncreas, estómago y vejiga [24]. En este contexto, el consumo de kaempferol y la aplicación relacionada en la terapia del cáncer están ganando una gran atención entre la comunidad investigadora [25,26]. La prevención del cáncer se logra principalmente mediante la inhibición de la proliferación de células cancerosas mediante el aumento de la apoptosis [27-28]. El kaempferol previene la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) involucradas en el desarrollo del cáncer y la angiogénesis, de igual forma tiene la capacidad para preservar la viabilidad celular normal [28].

Respecto a los estudios de las propiedades ópticas de kaempferol hay varios trabajos anteriores. Por ejemplo, el estudio realizado por Feixiang Ji y col. de 2022 [29], quienes realizan tanto los estudios experimentales como teóricos para las soluciones de kaempferol en metanol. En la parte teórica se analiza la transferencia de protones intramolecular en estado excitado (ESIPT) utilizando el método TDDFT con el funcional B3LYP-D3 y el conjunto base 6-311+G (d,p) en el solvente metanol. Además, se emplearon los funcionales M062X, CAM. B3LYP, PBE0 y mPW1PW91 para la obtención de la excitación vertical de la energía, encontrando configuraciones keto y enol para kaempferol, explicando el fenómeno de absorción desde un punto de vista cuántico y experimental. Se estudiaron las transferencias de protones de OH3 al O4 y de OH5 a O4. Para la parte experimental se estudió una solución de metanol de  $2 \times 10^{-2}$  mol/L irradiado con un láser de 355 nm a diferentes tiempos de exposición 10, 30, 60 y 120 min; notando la posición del pico de absorción en 365.8 nm y de emisión en 491.2 nm [29]. Estos resultados se usarán como uno de los elementos para comparar con los resultados obtenidos en esta tesis.

---

## 1.2 Luteolina

Luteolina (L) es otro de los flavonoides de vital importancia para este trabajo, hay cuatro grupos OH en las posiciones 5,7, 3' y 4' los cuales al igual que el anillo B pueden rotar aleatoriamente, (figura 6).

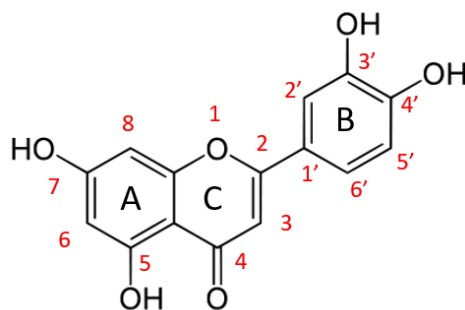


Figura 6: Estructura y nomenclatura de la molécula de luteolina.

L se encuentra en diferentes plantas como vegetales, hierbas medicinales y frutas [30]. L actúa como un agente anticancerígeno contra varios tipos de tumores malignos humanos, como cáncer de pulmón, mama, glioblastoma, próstata, colon y páncreas [31]. También bloquea el desarrollo del cáncer *in vitro* e *in vivo* mediante la inhibición de la proliferación de células tumorales, provee la protección frente a estímulos cancerígenos y la activación de la detención del ciclo celular mediante la inducción de la apoptosis a través de diferentes vías de señalización. Además, L aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno (EOR) intracelulares mediante la activación de la respuesta letal al estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial en las células de glioblastoma [32].

Hay muy pocos trabajos previos describiendo algunas características ópticas para la luteolina. Anna Amat y col. en 2009[33], estudiaron la absorción de la luteolina dentro del marco teórico TDDFT con el respaldo de algunos métodos experimentales. Se simularon los espectros de absorción de la luteolina, asignando así la naturaleza de los estados excitados involucrados en el proceso de absorción. Estas simulaciones computacionales se llevaron a cabo en Gaussian 03 con el funcional B3LYP/6-31g\* //CPCM obteniendo una longitud de onda de absorción de 358 nm, con la ayuda de la esquematización de los orbitales moleculares logran obtener y apreciar la transferencia del protón desde el grupo OH5 al oxígeno O4

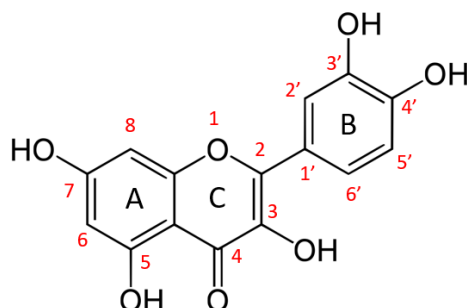
---

---

en vacío, metanol y agua. Respecto a la parte experimental, el espectro de absorción experimental fue estudiado en una mezcla MeOH-agua (1:2) en un ambiente altamente ácido (pH 2) y se obtuvo 348 nm [33].

### 1.3 Quercetina

Quercetina (Q) es uno de los flavonoides más estudiados, con cinco grupos OH en las posiciones 3, 5, 7, 3' y 4' c (figura 7). El uso de quercetina se ha asociado ampliamente con una gran cantidad de beneficios para la salud, incluidos: acción antioxidante, antiinflamatoria, antiviral y anticancerígena. Sin embargo, la escasa solubilidad en agua, la inestabilidad química y la baja biodisponibilidad de la quercetina limitan en gran medida sus aplicaciones. La utilización de sistemas de administración puede mejorar su estabilidad, eficacia y biodisponibilidad [34].



**Figura 7:** Estructura y nomenclatura de la molécula de quercetina.

Para diseñar una estrategia eficaz de tratamiento del cáncer, es esencial comprender las interacciones de las moléculas naturales con sus respectivos objetivos celulares. La quercetina interactúa en numerosos objetivos intracelulares, incluidas las proteínas involucradas en la apoptosis, el ciclo celular, la desintoxicación, la replicación de antioxidantes y la angiogénesis, ya se le conoce como fármaco quimiopreventivo [35]. La caracterización de este antioxidante ha sido un trabajo de investigación [36], detallando su composición química, su afinidad por estar en ciertas configuraciones energéticas más probables, su toxicidad y su influencia en la dieta diaria.

---

El estado del arte para quercetina ha sido ampliamente estudiado, en los trabajos de tesis Vázquez en 2017-2018 [36, 37] y Palacios en 2015 [38], se ha caracterizado a la quercetina de manera exhaustiva, desde encontrar las configuraciones de mínima energía, sus momentos dipolares hasta la interacción con otras moléculas. De igual forma, hay algunos trabajos relacionados a las características ópticas de la quercetina como el de Yang et al en 2016[39], y su estudio teórico de quercetina bajo el esquema de ESIPT, brindando la nomenclatura para las configuraciones tautoméricas keto. Los cálculos de absorción y emisión fueron realizados utilizando DFT/TDDFT con la base B1B95 con la base 6-31++G (d,p), mientras que experimentalmente en el trabajo de Simkovitch et al en 2015, se encuentra el fenómeno de absorción para el enol de 380 nm, y una de emisión (440 a 585) nm para las soluciones keto [40]; para los datos computaciones hay ligeras variaciones pues para las configuraciones normales se obtiene 372 nm y una emisión de (566 a 593) nm. De igual forma, se dibujan los potenciales moleculares para justificar de manera gráfica la transferencia de los protones de un lugar a otro, es decir K1, es la transferencia del protón de OH3 a O4 y K2, del protón OH5 a O4.

Para 2022 Feixiang Ji et al [29], analiza la transferencia de protones intramolecular en estado excitado (ESIPT) por TD DFT/B3LYP-D3/6-311+G (d,p) en el solvente metanol en el software Gaussian19 empleando los funcionales M062X, Cam.B3LYP, PBE0 y mPW1PW91 para la obtención de la excitación vertical de la energía, encontrando configuraciones keto y enol para quercetina, explicando el fenómeno de absorción desde un punto de vista cuántico y experimental. Para la parte teórica, la onda característica de emisión de dicha molécula está alrededor de los 382.8 nm. Para la parte experimental se preparó una solución de metanol de  $2 \times 10^{-2}$  mol/L irradiado con un láser de 355 nm a diferentes tiempos de exposición 10, 30, 60 y 120 min; notando una absorción de 371.4 nm y una emisión de 491.6 nm [29].

---

## 1.4 Miricetina

La miricetina (M) es un flavonol con seis grupos OH característicos en las posiciones 3, 5, 7, 3', 4' y 5' capaces de rotar al igual que el anillo B de manera arbitraria, (figura 8), lo que proporciona una simetría muy noble para el estudio de sus configuraciones [41].

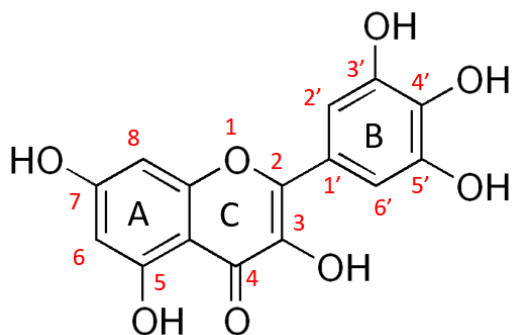


Figura 8: Estructura y nomenclatura para miricetina.

La miricetina es un componente nutritivo fundamental de la dieta que brinda protección inmunológica y es beneficiosa para mantener una buena salud. Se encuentra en frutas, verduras, té y vino. Las familias Myricaceae, Polygonaceae, Primulaceae, Pinaceae y Anacardiaceae son las fuentes más ricas de miricetina [42]. Diferentes investigadores exploraron el potencial terapéutico de este valioso constituyente como anticancerígeno, antidiabético, antiobesidad, protector cardiovascular, protector contra la osteoporosis y hepatoprotector. Además de estos, el compuesto ha sido probado para cáncer y diabetes mellitus durante ensayos clínicos. Los beneficios para la salud de la miricetina están relacionados con su impacto en diferentes procesos celulares, como la apoptosis, la glucólisis, el ciclo celular, el balance energético, el nivel de lípidos, las concentraciones de proteínas séricas y la osteoclastogénesis [41,42].

En el trabajo de Germán 2019 [37], se caracterizó a miricetina obteniendo las mejores estructuras para hacerle interactuar con moléculas más complejas, se calcularon momentos dipolares y estructuras de mínima energía; no es hasta 2021 con Cao y col [43], cuando se realizan algunos estudios sobre las características ópticas de la miricetina utilizando el esquema de ESIPT por DFT/TD-DFT B3LYP con la base de polarización TVZP en el solvente agua PCM, encontrando un keto de miricetina y explorando los orbitales moleculares HOMO y LUMO para

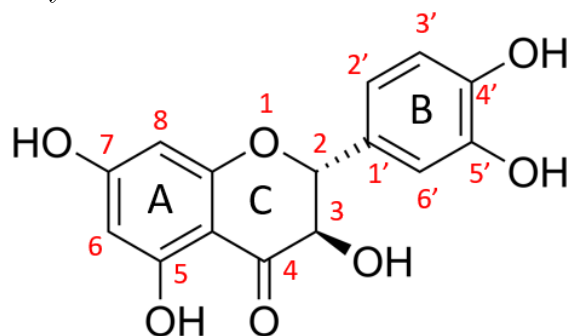
---

---

la justificación del keto encontrado debido a las variaciones de su electronegatividad; se encontró el fenómeno de absorción a 368 nm y dos variantes para la emisión de 410 y 553 nm para las configuraciones enol y keto respectivamente.

## 1.5 Dihidroquercetina

La dihidroquercetina (DHQ) es una molécula que presenta una no planaridad debido a su grupo OH en la posición 3 que sale del plano (figura 9), posee cinco grupos OH que al igual que los anteriores flavonoides descritos pueden girar, es decir, rotar el anillo B y los OH facultativamente.



**Figura 9:** Estructura y nomenclatura de la molécula de dihidroquercetina en posición *Syn*.

La taxifolina muestra actividades farmacológicas prometedoras en el tratamiento de la inflamación, los tumores, las infecciones microbianas, el estrés oxidativo y los trastornos cardiovasculares y hepáticos. La actividad anticancerígena es la más destacada pues induce la apoptosis y previene la angiogénesis [44]. Por el momento, no se encuentran antecedentes relacionados para los fenómenos de absorción y emisión para la taxifolina, sin embargo, en Palacios 2019 [45] y Solís 2015 [46] ha sido caracterizarla, encontrando conformaciones de mínima energía y momentos dipolares. Su estructura es fundamentalmente no plana, pero por su similitud con los demás flavonoides se propone como potencial ligando para interactuar con el G-cuádruplex.

---

## 1.6 G-cuádruplex

El ADN ha sido considerado como un objetivo muy importante para el diseño y desarrollo de fármacos. Hasta hace poco, la atención estaba centrada en las estructuras de ADN de doble cadena (dúplex). Sin embargo, ahora se ha demostrado que el ADN monocatenario puede plegarse en estructuras de horquilla, triplex, i-motif y G-cuádruplex. Las estructuras de G cuádruplex más interesantes comprenden cuatro hebras de tétradas de guanina (G) apiladas formadas por la disposición coplanar de cuatro guaninas, unidas por enlaces Hoogsteen [47]. En las células humanas, los ácidos nucleicos adoptan varias estructuras no canónicas que regulan procesos celulares clave. Entre ellos, los G cuádruplex (G4) los cuales son estructuras estables que se forman en regiones ricas en guanina, tanto *in vitro* y como en las células. El estado plegado/desplegado de G4 da forma a numerosos procesos celulares, incluida la replicación, transcripción y traducción del genoma.

Además, el plegamiento de G4 está implicado en la inestabilidad genómica. Se ha descrito que los G4 se multimerizan, formando estructuras de alto orden tanto en cadenas de ADN como de ARN. Los G4 multiméricos pueden estar formados por G4 intramoleculares adyacentes unidos por interacciones de apilamiento o conectados por bucles cortos. Los G4 multiméricos también pueden originarse a partir del ensamblaje de guaninas incrustadas en cadenas independientes de ADN o ARN. En particular, las regiones cruciales del genoma humano, como el saliente 3'-terminal del ADN telomérico, así como la lectura abierta a los genes involucrados en la preservación de la viabilidad de las neuronas en el sistema nervioso central y periférico, son propensos a formar multimeros G4s. La importancia biológica de tales estructuras se ha descrito recientemente pues ejercen efectos potencialmente protectores o nocivos en la cascada patogénica de diversas enfermedades [47,48].

El ensamblaje de G4 depende completamente del emparejamiento de los enlaces de hidrógeno de Hoogsteen, cuatro guaninas se asocian a través de ocho enlaces de hidrógeno (figura 10 A). El apilamiento de múltiples tétradas planas G una encima de la otra permite el plegamiento de la estructura G4 [47]. Las tétradas de un G4 unimolecular pueden plegarse en estructuras paralelas, antiparalelas o híbridas, y las cadenas pueden adoptar tres conformaciones diferentes: inversión de cadena (o hélice, paralelas contiguas), lateral (o de canto, conectando hebras contiguas antiparalelas) y diagonal (conectando hebras diagonales antiparalelas) (Fig. 10B)

---

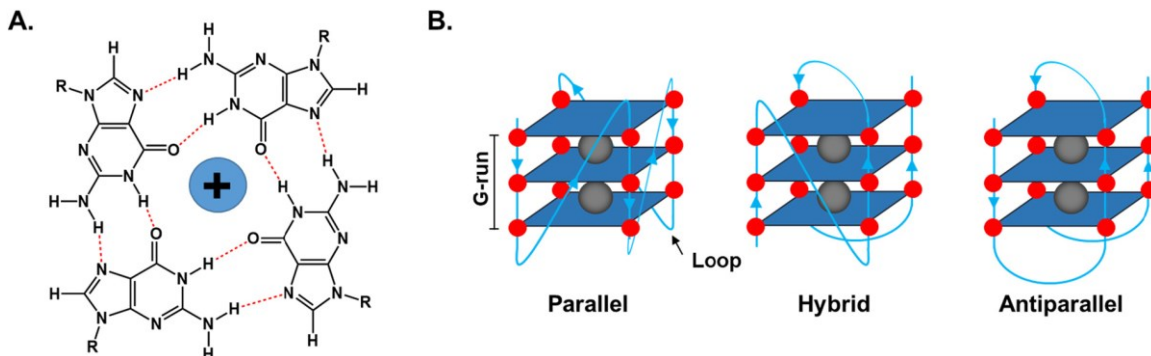


Figura 10: Estructura y secuenciación del G-cuádruplex.

Las secuencias de ADN con potencial para formar estructuras G-cuádruplex se encuentran en los extremos cromosómicos (es decir, los telómeros) y también en la región intracromosómica (es decir, promotores oncogénicos) en oncogenes importantes. Se ha demostrado que la formación de cuádruplex inhibe la extensión de los telómeros por la enzima telomerasa, que se regula positivamente en las células cancerosas.

Por lo tanto, las estructuras G-cuádruplex son un objetivo importante para el diseño y desarrollo de fármacos y existe un gran interés en el diseño y desarrollo de moléculas pequeñas (ligandos) para dirigirse a estas estructuras [2,40]. Tawani y col en 2015 se emplea espectroscopia NMR para obtener el primer modelo del complejo formado por quercetina y el G-cuádruplex, mostrando que la quercetina estabiliza al G-cuádruplex y que este ligando no abre la tetrada G. Interactúa con la secuencia telomérica a través del apilamiento  $\pi$  en dos sitios: entre T1pT2 y entre G6pT7. Según sus hallazgos, se sugiere que la quercetina podría ser un candidato potente para atacar el telómero y, por lo tanto, actuar como un potente agente anticancerígeno [49].

---

## Capítulo 2. Metodología

Las herramientas principales para la elaboración de este trabajo se basan en dos principios, el método de estructura electrónica cuántica y el método de mecánica molecular. El primero, es un método de la mecánica cuántica que resuelve la ecuación de Schrodinger con ayuda del software Gaussian16 y la segunda emplea a la física clásica resolviendo las ecuaciones de movimiento de Newton y las virtudes de AutoDock para el acoplo molecular. A continuación, una descripción de la teoría y los programas empleados.

### 2.1 Métodos de Mecánica Cuántica

La Química Cuántica se da a la tarea de explicar cómo entes como el electrón tiene la característica de ser tratado como partícula y como onda. La ecuación de Schrödinger describe la función de onda de una partícula:

$$\left\{ \frac{-\hbar^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V \right\} \Psi(\vec{r}, t) = \frac{i\hbar}{2\pi} \frac{\delta \Psi(\vec{r}, t)}{\delta t} \quad (1)$$

Con  $\Psi$  la función de onda,  $m$  la masa de la partícula,  $\hbar$  la constante de Planck's y  $V$  el potencial en el que la partícula se está moviendo. El producto  $\Psi^*\Psi$  es interpretado como la distribución de probabilidad de la partícula. La ecuación de Schrodinger para una colección de partículas como una molécula es muy similar, en este caso  $\Psi$  sería una función de coordenadas de todas las partículas en el sistema, así como  $t$ . La energía y muchas otras propiedades de la partícula pueden ser obtenidas resolviendo la ecuación 1 sujeta a las condiciones de frontera. Muchas funciones de onda son soluciones a esta igualdad correspondientes a diferentes estados estacionarios. El estado con la menor energía es llamado *ground state o estado base* [50].

---

### 2.1.1 El Método de Hartree Fock

El método Hartree es una técnica de aproximación de un solo electrón utilizada en sistemas multielectrón. El Hamiltoniano Molecular es dividido en Hamiltonianos electrónicos individuales considerando un sistema molecular con N-electrones cada uno con grados de libertad  $r_i$ . La función de onda hartree  $\Psi_h(r_1, r_2, \dots, r_N)$  está dada por el producto Hartree como:

$$\Psi_h(r_1, r_2, \dots, r_N) = \phi_1(r_1) * \phi_2(r_2) \dots \phi_N(r_N) \quad (2)$$

El Hamiltoniano está dado para este caso en particular para un sistema de n electrones como:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (3)$$

Con

$$\hat{T}_e = \sum_{i=1}^n \frac{-\nabla_i^2}{2}, \hat{V}_{ne} = \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}}, \hat{V}_{ee} = \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{r_{ij}} = \hat{g}_{ij} \quad (4)$$

$$\hat{V}_{nn} = \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (5)$$

A y B representan el núcleo, j e i los electrones y Z la carga el núcleo,  $\hat{T}$  es el operador de energía cinética y  $\hat{V}$  el operador de energía potencial [51].

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^n \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

Aquí  $\hat{V}_{nn}$  es independiente de las coordenadas eléctricas,  $\hat{T}_e$  y  $\hat{V}_{ne}$  dependen de las coordenadas de un electrón

$$\hat{T}_e + \hat{V}_{ne} = \sum_{i=1}^n \frac{-\nabla_i^2}{2} + \sum_i^n \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} = \sum_{i=1}^n \left( \frac{-\nabla^2}{2} + \sum_A^N \frac{-Z_A}{r_{iA}} \right) = \sum_{i=1}^n \hat{h}_i \quad (72)$$


---

---

Finalmente, el término  $\hat{V}_{ee}$  que representa la suma de  $\frac{n(n-1)}{2}$  coordenadas de dos electrones, así pues, el Hamiltoniano se convierte en:

$$\hat{H} = \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{i=1}^n \hat{h}_i + \sum_i^n \sum_{j>i}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (8)$$

El método Hartree-Fock (HF) es el método ab initio más común que se implementa en casi todos los programas de química computacional, se describe la función de onda de muchos electrones como un producto antisimétrico (el determinante de Slater) de las funciones de onda de un electrón. Cada electrón se mueve independientemente en el espacio orbital de rotación y experimenta una repulsión coulombica debido a las posiciones promedio de los electrones la cual experimenta interacción de intercambio debido a la antisimetría. La integral de spinorbita de un electrón se representa:

$$\langle \phi_i | \hat{o} | \phi_j \rangle = \langle i | o | j \rangle = \int \phi_i(X_1) \phi_j(X_1) dX_1 \quad (9)$$

Para dos electrones la integral se puede escribir:

$$[\phi_i \phi_j | \phi_k \phi_l] = [ij | kl] \quad (10)$$

$$= \iint \int \phi_i(X_1) \phi_j(X_1) \frac{1}{r_{12}} \phi_k(X_2) dX_1 dX_2 \quad (11)$$

Normalmente se utilizan corchetes cuadrados para indicar que es funcional y no una función. Para determinar el valor esperado de un operador cuántico, multiplicamos hacia la izquierda el complejo conjugado de la función de onda e integramos todo el espacio. Si la función se escribe como  $\Psi_{HF}$  y la energía correspondiente como  $E_{HF}$ , entonces la ecuación de Schrödinger se puede escribir como:

$$\langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle = \langle \Psi_{HF} | E_{HF} | \Psi_{HF} \rangle \quad (12)$$


---

---


$$= \langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle = E_{HF} \langle \Psi_{HF} | \Psi_{HF} \rangle \quad (13)$$

O

$$E_{HF} = \frac{\langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle}{\langle \Psi_{HF} | \Psi_{HF} \rangle} \quad (14)$$

Si  $\Psi_{HF}$  es conocido  $E_{HF}$  puede calcularse fácilmente si no tendremos que usar el método para calcular  $\Psi_{HF}$ . El teorema variacional establece que la función de onda correcta entre todos los posibles determinantes de Slater es aquella para la cual  $E_{HF}$  es mínima:

$$E_{\min} = \langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle < \langle \Psi | \hat{H}_{electron} | \Psi \rangle \quad (15)$$

Eso significa que para encontrar la función de onda HF, se tiene que minimizar la expresión de energía con respecto a los cambios en los orbitales de un electrón  $\phi_i \rightarrow \phi_i + \delta\phi_i$  a partir de los cuales construimos el determinante de Slater  $\Phi$ . El conjunto de orbitales de un electrón  $\phi_i$  para los que obtenemos la energía más baja son los orbitales de HF o las soluciones a las ecuaciones de HF. Sabemos que las funciones de spin son ortonormales [52]. Eso significa:

$$\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0 \quad (16)$$

$$\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1 \quad (17)$$

Las cuales se pueden simplificar como:

$$\langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij} \quad (18)$$

donde  $\delta_{ij}$  representa la delta de Krönecker que toma los valores de 1 para  $i = j$  y 0 en el caso contrario. Así la expresión de la energía es la siguiente:

$$E_{HF} = \langle \Psi_{HF} | \hat{H} | \Psi_{HF} \rangle \quad (19)$$


---

---

La función de HF es una función orbital antisimétrica que introduce la función de intercambio  $K_{ij}$  en el Hamiltoniano, la cual se expresa como:

$$\begin{aligned} & \langle \Pi | \hat{g}_{ij} | \Pi \rangle \\ = & \langle \phi_1(1)\phi_2(2) | \hat{g}_{ij} | \phi_2(2)\phi_1(1) \rangle \langle \phi_3(3) | \phi_3(3) \rangle \dots \langle \phi_N(N) | \phi_N(N) \rangle \\ = & \langle \phi_1(1)\phi_2(2) | \hat{g}_{ij} | \phi_2(2)\phi_1(1) \rangle = K_{12} \end{aligned} \quad (20)$$

Aquí  $K_{12}$  representa la integral de intercambio y no posee ningún análogo clásico. El nombre de integral de intercambio proviene del hecho de que los dos electrones intercambian sus posiciones de izquierda a derecha del integrando. Esto sugiere, correctamente, que tiene algo que ver con el principio de Pauli correspondiendo al intercambio de electrones en orbitales de dos espines. La función depende de todos los puntos en el espacio ya que depende de la posición de otros electrones en el espacio. Por lo tanto, se dice que el potencial y el operador correspondientes no son locales. La función correspondiente es responsable de la formación de enlaces químicos. La integral de intercambio  $K_{ij}$  viene dada por la ec. 20.

$$K_{ij} = \left\langle \phi_1(1)\phi_2(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_2(2)\phi_1(1) \right\rangle \quad (21)$$

Sin embargo, en las expresiones derivadas, el efecto de antisimetría debería estar allí, en alguna parte. De hecho, las integrales de intercambio "corrigen" las integrales de Coulomb para mantener la antisimetría de la función de onda. Los electrones (especialmente los del mismo espín) tienden a evitarse mutuamente más en el modelo determinante de Slater que en el modelo de producto Hartree, por lo que las integrales de Coulomb deberían exagerar la repulsión de Coulomb a los electrones. Las integrales de intercambio, que son negativas, compensan esta exageración. En el término integral, si  $i = j$ , la expresión conduce al potencial debido a la interacción de Coulomb de un electrón consigo mismo. Por lo tanto, incluso si se calcula la energía de un sistema de un electrón, la ecuación da un potencial de intercambio distinto de cero. Sin embargo, el esquema HF elimina la posibilidad de error causado debido a esta auto interacción. Si  $i = j$ , las integrales Coulomb y de intercambio se cancelan entre sí ya que tienen el mismo valor con el signo opuesto. Esto cancela el efecto de auto interacción. La ecuación HF puede conducir a un aumento o disminución en el cálculo de energía de Hartree. La

---

correlación entre los electrones del mismo espín conduce a un aumento de la energía, mientras que la correlación entre los electrones de spin opuesto conduce a una disminución de la energía. Como la disminución de la energía es una condición de estabilización favorecida por la naturaleza, los giros electrónicos de un orbital se especifican como opuestos (principio de exclusión de Pauli). Con esta condición, el signo de  $K_{ij}$  se vuelve negativo.

Por lo tanto, la contribución global a la energía total de la energía potencial debida a la repulsión electrónica coulombica  $V_{ee}$  se da como una diferencia de dos términos:

$$V_{ee} = J_{ee} - K_{ee} = \sum_i^n \sum_j^n (J_{ee} - K_{ee}) \quad (22)$$

En general, la energía de un determinante de Slater está dada por la suma de todos los términos discutidos anteriormente. Para el caso general con elementos de matriz expresados como orbitales de espín, se obtiene la siguiente:

$$E = V_{NN} + \sum_{i=1}^{nelectrones} h_{ii} + \sum_i^{nelectrones} \sum_j^{nelectrones} (J_{ee} - K_{ee}) \quad (23)$$

Para una esfera de capa cerrada (un spin singulete donde todos sus orbitales están ocupados tiene dos electrones dentro) con n-orbitales, la energía se puede escribir como:

$$E = V_{NN} + 2 \sum_{i=1}^{nelectrones} h_{ii} + \sum_i^{nelectrones} \sum_j^{nelectrones} (2J_{ee} - K_{ee}) \quad (24)$$

Para aplicar el principio variacional se escriben las integrales de Coulomb y de intercambio como operadores:

$$E_e = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^N \sum_j^N (\langle \phi_j | \hat{J}_i | \phi_j \rangle - \langle \phi_j | \hat{K}_i | \phi_j \rangle) + V_{NN} \quad (25)$$

Donde

$$\hat{J}_i | \phi_j(2) \rangle = \langle \phi_i(1) | \hat{g}_{12} | \phi_i(1) \rangle \phi_j(2) \quad (26)$$

---

Y

$$\hat{K}_i|\phi_j(2)\rangle = \langle\phi_i(1)|\hat{g}_{12}|\phi_j(1)\rangle\phi_i(2)\rangle \quad (27)$$

El objetivo ahora es encontrar los mejores orbitales ( $\phi_i$ , MO) que minimicen la energía (o al menos permanezcan estacionarios con respecto a otros cambios en  $\phi_i$ ) manteniendo la orto normalidad de los orbitales. Según el principio variacional, la energía calculada será siempre más alta que la energía real del estado fundamental. Por lo tanto, se desea encontrar el conjunto de orbitales moleculares que minimice el valor de E. Ya que  $\psi / H / \psi$  es estacionario con respecto a pequeñas variaciones en los orbitales moleculares,  $\delta\phi$  como mínimo, y dado que  $\psi/\psi$  permanecen constantes con un pequeño  $\delta\phi$ , entonces "el método de multiplicadores indeterminados de Lagrange" puede usarse para derivar la expresión (28). En términos de orbitales moleculares, la función de Lagrange se puede escribir como:

$$L = E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle\phi_i|\phi_j\rangle - \delta_{ij}) \quad (28)$$

$$\delta L = \delta E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle\delta\phi_i|\phi_j\rangle + \langle\phi_i|\delta\phi_j\rangle) = 0 \quad (29)$$

El cambio en L con respecto a las pequeñas variaciones en  $\phi_i$  debe ser cero, por lo que se obtiene:

$$\delta E = \sum_{i=1}^N (\langle\delta\phi_i|\hat{h}|\phi_i\rangle + \langle\phi_i|\hat{h}|\delta\phi_i\rangle) + \sum_{ij}^N (\langle\delta\phi_i|\hat{J}_j - \hat{K}_j|\phi_i\rangle + \langle\phi_i|\hat{J}_j - \hat{K}_j|\delta\phi_i\rangle) \quad (30)$$

Introduciendo un nuevo operador  $\hat{F}_i$  conocido como el operador de Fock:

$$\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_j^N (\hat{J}_j - \hat{K}_j) \quad (31)$$

Este operador es un operador efectivo de un electrón, asociado con la variación en la energía. Cambiando la expresión de energía en términos del operador Fock:

---

---


$$\delta E = \sum_{i=1}^N (\langle \delta \phi_i | \hat{F} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F} | \delta \phi_i \rangle) \quad (32)$$

y

$$\delta L = \sum_{i=1}^N (\langle \delta \phi_i | \hat{F} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F} | \delta \phi_i \rangle) + \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) = 0 \quad (33)$$

De acuerdo con el principio de variabilidad, los mejores orbitales,  $\phi_i$ , harán que  $\delta L = 0$ . Con esta sustitución, y en la reorganización, se obtiene una expresión simple conocida como la ecuación de HF como se indica a continuación:

$$\hat{F}_i \phi_i = \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \phi_j \quad (34)$$

Después de transformaciones unitarias  $\lambda_{ij} \rightarrow 0$  y  $\lambda_{ii} \rightarrow \varepsilon_i$  las ecuaciones de HF en términos de Orbitales Moleculares canónicos y multiplicadores diagonales de Lagrange se pueden escribir como:

$$\hat{F}_i \phi'_i = \varepsilon_i \phi'_i \quad (35)$$

Las ecuaciones de HF emitidas de esta forma hacen un conjunto de ecuaciones de pseudo-eigenvalores. Un orbital de Fock específico solo puede determinarse una vez que se conocen todos los demás orbitales ocupados. por lo que se deben emplear métodos iterativos para determinar los orbitales. Un conjunto de orbitales que es una solución a las ecuaciones de HF se denomina, orbitales de campo autoconsistente (SCF) [51,52].

Básicamente, los pasos para realizar un cálculo computacional por HF son los siguientes:

1. Datos de entrada: Esto incluye dar coordenadas atómicas, números atómicos de dichos elementos y parámetros como conjuntos de bases.
  2. La construcción de matrices de una sola partícula y solapamiento.
  3. Transformar la matriz de superposición en la forma unitaria.
  4. Hacer un guess inicial para la matriz de densidad.
  5. Calcular la contribución de Coulomb e intercambio.
  6. Construir la matriz de Fock.
  7. Resolver el problema de autovalores.
-

- 
8. Construir una nueva matriz de densidad.
  9. Realizar una prueba de convergencia adecuada tal como la convergencia de la aceleración después de la mezcla o la amortiguación.
  10. Obtener el resultado final.

La construcción de la matriz de Fock es un paso crucial en el cálculo de la energía de HF. Para sistemas más altos, puede requerirse una instalación informática de alto rendimiento.

### 2.1.2 La teoría de perturbación de Möller-Plesset

La teoría de perturbación de Möller-Plesset es un método post Hartree-Fock debido a que mejora la solución HF tomando en cuenta la energía de correlación con ayuda de la teoría de perturbación de Rayleigh-Schrodinger. Utilizándose desde la corrección a segundo orden (MP2). El Hamiltoniano no perturbado de Möller Plesset está dado como la suma del operador de Fock:

$$\hat{H}^0 = \sum_{m=1}^n \hat{f}(m) \quad (36)$$

Con

$$\hat{f}(m) = \frac{1}{2} \nabla_m^2 - \sum_a \frac{Z_a}{r_{ma}} + \sum_{j=1}^n [\hat{J}_j(m) - \hat{K}_j(m)] \quad (37)$$

La función de onda de HF del estado base es un Determinante de Slater  $|\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2, \dots, \mathbf{u}_n|$  de los orbitales de espín, el cual es un producto antisimétrico de los orbitales de espín. Cada término en la expansión de  $\phi_0$  es una función propia de Möller-Plesset  $\hat{H}^0$ . Para el orbital de espín la ecuación de HF para el electrón  $m$  en una especie de n-electrón está dada por:

---


$$\hat{f}(m)u_i(m) = \varepsilon_i u_i(m) \quad (38)$$

Para un sistema de cuatro electrones, las ecuaciones son las siguientes:

$$\begin{aligned} & [\hat{f}(1) + \hat{f}(2) + \hat{f}(3) + \hat{f}(4)]u_1(3)u_2(3)u_3(4)u_4(1) \\ & = (\varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3 + \varepsilon_4)u_1(3)u_2(2)u_3(4)u_4(1) \end{aligned} \quad (39)$$

Cada término es una eigenfunción de  $\hat{H}^0$  con el mismo eigenvalor:

$$\hat{H}^0 \phi_0 = \left( \sum_{m=1}^n \varepsilon_m \right) \phi_0 \quad (40)$$

Las funciones propias de  $\hat{H}^0$  son una función de onda no perturbada (orden cero). Por lo que, la función del estado fundamental de HF  $\phi_0$  es una de las funciones de onda de orden cero. El operador hermitiano  $\hat{f}(m)$  tiene un conjunto completo de funciones propias (todas las posibles funciones spinorbita). La molécula tiene  $n$  orbitales de spin ocupados e infinitos orbitales de spin virtuales [51, 53]. Las funciones propias de  $\hat{H}^0$  son todos los productos posibles de cualquier  $n$  del orbital de espín. La perturbación  $\hat{H}'$  es la diferencia entre el hamiltoniano electrónico molecular verdadero y  $\hat{H}^0$ . Por lo tanto, la perturbación:

$$\hat{H}' = (\hat{H} - \hat{H}^0) = \sum_l \sum_{m>l} \frac{1}{r_{lm}} - \sum_{m=1}^n \sum_{j=1}^n [\hat{J}_j(m) - \hat{K}_j(m)] \quad (41)$$

Es la diferencia de energía entre la verdadera repulsión interelectrónica y el potencial interelectrónico de HF. La correlación de primer orden de Möller-Plesset con la energía del estado fundamental es:

$$E_0^{(1)} = \langle \Psi_0^{(0)} | \hat{H}' | \Psi_0^{(0)} \rangle = \int \Psi_0^{(0)} \hat{H}' \Psi_0^{(0)} d\tau = \langle \phi_0 | \hat{H}' | \phi_0 \rangle \quad (42)$$


---

---

El subíndice 0 se refiere al Estado Base

$$\begin{aligned} E_0^{(0)} + E_0^{(1)} &= \langle \Psi_0^{(0)} | \hat{H}^0 | \Psi_0^{(0)} \rangle + \langle \phi_0 | \hat{H}' | \phi_0 \rangle \\ &= \langle \phi_0 | \hat{H}^0 + \hat{H}' | \phi_0 \rangle = \langle \phi_0 | \hat{H} | \phi_0 \rangle \end{aligned} \quad (43)$$

Pero  $\langle \phi_0 | \hat{H} | \phi_0 \rangle$  es la integral de variacional de HF entonces:

$$E_0^{(0)} + E_0^{(1)} = E_{HF} \quad (44)$$

Por lo general, se calculan las correcciones a la energía utilizando la teoría de la perturbación de segundo orden, que se abrevia MBPT(2). Esto también se denomina teoría de perturbación de Möller-Plesset de segundo orden o MP2. Para algunos problemas, MP2 es más confiable que DFT. Es siempre una mejora a HF. La eigenfunción de orden cero  $\phi_0$  de  $\hat{H}^0$  tiene los eigenvalores:

$$\sum_{m=1}^n \varepsilon_m \quad (45)$$

Con  $E_0^{(0)} = \sum_{m=1}^n \varepsilon_m$

Corrección de la energía a segundo orden:  $E_n^{(2)}$ :

$$E_0^{(2)} = \sum_s \frac{|\langle \Psi_s^{(0)} | \hat{H}' | \phi_0 \rangle|^2}{E_0^{(0)} - E_s^{(0)}} \quad (46)$$

### 2.1.3 Método de Teoría de Funcionales de Densidad

Método de Teoría de Funcionales de la Densidad del inglés (Density Functional Theory) DFT es un método computacional utilizado para realizar cálculos cuánticos para la investigación química, ciencia de materiales y biología. Hay aproximadamente tres tipos o categorías de métodos funcionales de densidad. Este método simplifica los cálculos, calcula las propiedades electrónicas a partir de la

---

---

densidad de las nubes electrónicas del sistema. El funcional DFT parte la energía electrónica en componentes, la energía cinética, la interacción electronuclear, la repulsión coulombica y los términos de correlación [54]. Se han definido varios funcionales, caracterizados por la manera en la que contemplan el funcional. Estas consideraciones parten de los teoremas de Hohenberg y Khon.

Teorema 1: Cualquier sistema de partículas en un potencial externo es determinado solamente por la densidad electrónica del estado base.

Teorema 2: Para cualquier potencial externo particular, la energía del estado base del sistema que es un funcional de la densidad, que es el valor mínimo absoluto de este funcional, en términos de la densidad electrónica del estado base. Dado que la energía es un funcional de la densidad, se puede afirmar que sus componentes también:

$$E_0[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] + E_{en}[\rho] + V_{nn} \quad (47)$$

En donde  $E_0[\rho]$  es la energía total del sistema,  $T[\rho]$  es la energía cinética electrónica,  $E_{ee}[\rho]$  y  $E_{en}[\rho]$  representan las interacciones electrón-electrón y  $V_{nn}$  representa la repulsión internuclear. Esta ecuación se puede dividir en la parte dependiente del sistema que es la contempla la atracción electrón-núcleo (en la que interviene las coordenadas específicas de los núcleos)  $E_{en}$ , y la dependiente, con la función universal que se representa como  $F_{HK}$  y se define como funcional de Hohenberg-Kohn:

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ee}[\rho] \quad (48)$$

Si este funcional se conociera, se podría resolver de manera exacta la ecuación de Schrodinger, no se conoce, por lo tanto, se debe de aproximar. Este funcional  $F_{HK}$  se puede dividir en la parte de interacción electrón-electrón en un término correspondiente a la interacción clásica de Coulomb de los electrones entre sí, y otro término que describe el resto de las interacciones no clásicas (intercambio, correlación o corrección de las autointeracciones):

---

---


$$E_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (49)$$

Finalmente, la energía se puede escribir como:

$$E_0[\rho] = E_{en}[\rho] + V_{nn} + J[\rho] + (T[\rho] + E_{xc}[\rho]) \quad (50)$$

Los términos dentro de paréntesis, la energía cinética y de intercambio-correlación, no tienen una forma conocida y se evalúan por distintos modelos. La energía cinética se divide en una parte para un sistema de electrones independientes y la otra que se agrega a  $E_{xc}$  para su consideración en las formas aproximadas. Los métodos DFT se clasifican según el método utilizado para calcular el término de intercambio-correlación:

**Aproximación de la Densidad Local (LDA):** Los funcionales de correlación e intercambio local involucran solo el valor de las densidades de espín de los electrones. Slater y Xa son funcionales de intercambio local bien conocidos, y el tratamiento de densidad de espín local de Vosko, Wilk Nusair (VWN) es un funcional de correlación local ampliamente utilizado.

**Aproximación de Gradiente Generalizado (GGA y meta-GGA):** Los funcionales de gradiente corregido involucran tanto los valores de las densidades de espín de los electrones como sus gradientes [55]. Para aproximar un funcional que describa mejor los sistemas de interés químico se puede expresar el funcional  $E_{xc}$  como una función de la densidad y del gradiente de esta:

$$E_{xc}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho(r), \nabla\rho(r)) \quad (51)$$

El siguiente paso natural, consiste en añadir elementos locales de densidad, esto lleva a una tercera aproximación denotada como meta-GGA, donde  $E_{xc}$  es ahora

---

---

función de la densidad, gradiente, laplaciano y de las densidades de los orbitales cinéticos de Khon-Sham  $\tau_\sigma(\mathbf{r})$  los cuales se expresan de la siguiente forma:

$$\tau_\sigma(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i^{occ} |\nabla \phi_{i\sigma}(\mathbf{r})|^2 \quad (52)$$

El funcional de intercambio y correlación dentro de la aproximación meta-GGA queda expresado de la siguiente manera:

$$E_{xc}^{MGGA}[\rho] = \int f(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r}), \nabla^2 \rho(\mathbf{r}), \tau_\sigma(\mathbf{r})) \quad (53)$$

**Funcionales Híbridos:** hay varios funcionales híbridos, que definen el funcional de intercambio como una combinación lineal de términos de intercambio Hartree-Fock, locales y de gradiente conjugado; este funcional de intercambio se combina luego con un funcional de correlación local (LDA) y/o por gradiente corregido.

$$E(hyb) = aE(DFT) + bE(HF) \quad (54)$$

Con a y b pesos convenientes.

El más conocido de estos funcionales híbridos son las formulaciones de tres parámetros de Becke; funcionales híbridos basados en él. Los funcionales híbridos estilo Becke han demostrado ser superiores a los tradicionales [56,57].

#### 2.1.4 Teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo

La teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo (TD-DFT) se ha convertido en un enfoque teórico muy utilizado para simular las propiedades ópticas de moléculas orgánicas e inorgánicas. La extensión de la teoría funcional de la densidad (DFT) se le debe a Runge y Gross hace años [58]. TD-DFT se ha convertido en un enfoque extremadamente popular para modelar las energías, estructuras y propiedades de estados excitados electrónicamente (ES). Las aplicaciones de TD-DFT abarcan no solo la simulación de energías de transición

---

---

vertical, sino también la determinación de estructuras ES y longitudes de onda de emisión, el cálculo de espectros ópticos resueltos vibratoriamente, la estimación de cargas puntuales atómicas y momentos dipolares, así como la simulación de reacciones fotoquímicas.

El teorema de Runge-Gross considera un sistema de un solo componente en presencia de un campo escalar dependiente del tiempo con un hamiltoniano de la forma:

$$\hat{H}(t) = \hat{T} + \hat{V}_{ext}(t) + \hat{W} \quad (55)$$

T es el operador de la energía cinética, W la interacción electrón-electrón y  $\hat{V}_{ext}(t)$  el potencial externo que junto con el número de electrones define al sistema. La función de onda de muchos cuerpos evoluciona de acuerdo con la ecuación de Schrodinger dependiente del tiempo bajo una única condición inicial.

$$\hat{H}(t)|\Psi(t)\rangle = ih \frac{d}{dt} |\Psi(t)\rangle, |\Psi(0)\rangle = |\Psi\rangle \quad (56)$$

Con la ecuación de Schrodinger como punto de partida, teorema de Runge-Groos muestra que en cualquier momento, la densidad determina de forma única el potencial externo. En dos pasos:

1. Suponiendo que el potencial externo se puede expandir en una serie de Taylor en un tiempo dado, mostrando que dos potenciales externos que difieren en más de una constante aditiva generan diferentes densidades de corriente.
2. Empleando la ecuación de continuidad, mostrando que, para sistemas finitos, diferentes densidades de corriente corresponden a diferentes densidades de electrones.

Para un potencial de interacción dado, el teorema de RG muestra que el potencial externo determina de manera única la densidad. Por lo tanto, el problema es

---

---

determinar un potencial, denotado como  $V_s(r, t)$  o  $V_{ks}(r, t)$ , que determina un hamiltoniano no interactuante.

$$\hat{H}_s(t) = \hat{T} + \hat{V}_s(t) \quad (57)$$

Generando una función de onda determinante

$$\hat{H}_s(t)|\Phi(t)\rangle = i \frac{d}{dt} |\Phi(t)\rangle, |\Phi(0)\rangle = |\Phi\rangle \quad (58)$$

Construyéndose en términos de un conjunto de N orbitales que obedecen a la siguiente:

$$\left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + v_s(r, t) \right) \phi_i(r, t) = i \frac{d}{dt} \phi_i(r, t) \quad \phi_i(r, 0) = \phi_i(r) \quad (59)$$

Y generar una densidad dependiente del tiempo:

$$\rho_s(r, t) = \sum_{i=1}^{N_b} f_i(t) |\phi_i(r, t)|^2 \quad (60)$$

Tal que  $\rho_s$  es igual a la densidad del sistema que interactúa en **todo momento**:

$$\rho_s(r, t) = \rho(r, t) \quad (61)$$


---

---

Para la respuesta lineal TD-DFT se puede utilizar si la perturbación externa es pequeña en el sentido de que no destruye por completo la estructura del estado fundamental del sistema. En este caso se puede analizar la respuesta lineal del sistema. Esta es una gran ventaja ya que, en primer lugar, la variación del sistema dependerá solo de la función de onda del estado fundamental, por lo que simplemente se puede usar todas las propiedades de DFT [58]. Se considera una pequeña perturbación externa dependiente del tiempo:

Obteniendo:

$$\delta V^{ext}(t)$$

$$H' = H + \delta V^{ext}(t) \quad (62)$$

### 2.1.5 Funcional B3LYP

El funcional de densidad híbrido B3LYP se desarrolla originalmente para mejorar la descripción de la energía del estado fundamental de las moléculas pequeñas. Sin embargo, se ha demostrado que es significativamente más confiable que los funcionales de aproximación de densidad local (LDA) y aproximación de gradiente generalizado (GGA) para calcular las entalpías de atomización, geometrías y frecuencias de vibración [57].

En el esquema funcional híbrido B3LYP, el enfoque Hartree-Fock (HF) no local se mezcla con el funcional de energía de GGA. Aquí, la energía de correlación corregida por el gradiente de Perdew-Wang, que se usó en el trabajo original de Becke, se reemplaza por la energía de correlación de Lee-Yang-Parr. El funcional de energía de correlación de intercambio se puede escribir como:

$$E_{xc} = (1 - A)(E_X^{LDA} + BE_X^{Becke} + AE_X^{HF} + (1 - C)E_C^{VWN} + CE_C^{LYP} \quad (63)$$

---

En el cual se utiliza el funcional de densidad local de Vosko, Wilk y Nusair para  $E_X^{LDA}$  y  $E_X^{HF}$ ,  $E_C^{VWN}$  es la energía de intercambio de HF no local exacta.  $E_X^{Becke}$  y  $E_C^{LYP}$  son las correcciones de gradiente de Becke y Lee-Yang-Parr para el intercambio local y las energías de correlación, respectivamente. Los coeficientes de peso para la energía de correlación correlacionada con el gradiente, la energía de intercambio local y los términos exactos de intercambio de HF se determinaron mediante un ajuste lineal por mínimos cuadrados de las propiedades termoquímicas de algunos átomos y moléculas a los experimentos. Los valores óptimos para los parámetros A (porcentaje de intercambio de Fock), B (peso de intercambio de la parte no local del intercambio) y C (peso de la correlación no local) son 0,20, 0,9 y 0,81, respectivamente [60,61].

### 2.1.6 Funcional PBE1PBE

La designación PBE1PBE es un artefacto pretencioso por nombre, pues el uso correcto es únicamente PBE1PBE en Gaussian. Las aproximaciones de gradiente generalizado (GGA) para la energía de correlación de intercambio mejoran la descripción de la densidad de espín local (LSD) de átomos, moléculas y sólidos. En esta teoría, solo se debe aproximar la energía de correlación de intercambio  $E_{xc} = E_x + E_c$  como funcional de las densidades de espín de los electrones  $n_\uparrow(\mathbf{r})$  y  $n_\downarrow(\mathbf{r})$ . Los funcionales más populares tienen una forma apropiada para densidades que varían muy poco: la aproximación de densidad de espín local (LSD) [57].

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

Donde  $n = n_\uparrow + n_\downarrow$ , y la aproximación del gradiente generalizado (GGA):

$$E_{xc}^{GGA}[n_\uparrow, n_\downarrow] = \int d^3r f(n_\uparrow, n_\downarrow, \nabla n_\uparrow, \nabla n_\downarrow) \quad (64)$$

### 2.1.7 Funcional B1B95

Este funcional pertenece a las versiones híbridas (es decir, mezcladas con Hartree-Fock o energías exactas de intercambio; DFT es el más adecuado y en ocasiones, la única teoría aplicable para modelar grandes sistemas con una precisión razonable. Es una teoría exacta, hoy en día la forma de la función de correlación de intercambio solo puede

---

---

aproximarse con diferentes niveles de sofisticación. Este funcional ha demostrado que la parte de intercambio puro DFT incorrecta se reemplaza por energía de intercambio exacta dentro del DFT de correlación de intercambio local y, por lo tanto, describe correctamente las interacciones de largo alcance [62]. Para el cual la energía de correlación estará dada por:

$$E_c^{\sigma\sigma} = -0.01 \int \rho_\sigma D_\sigma Z_{\sigma\sigma}^4 \left[ 1 - \frac{2}{Z_{\sigma\sigma}} \ln \left( 1 + \frac{Z_{\sigma\sigma}}{2} \right) \right] d^3r \quad (65)$$

Donde  $Z_{\sigma\sigma}$  se refiere a el rango de correlación de  $\sigma\sigma$  y el factor  $D_\sigma$  esta dado por

$$D_\sigma = \tau_\sigma - \frac{1}{4} \frac{(V\rho_\sigma)^2}{\rho_\sigma}$$

Con  $\tau_\sigma = \sum_i |\nabla\Psi_{i\sigma}|^2$

$D_\sigma$  se origina a partir de la expansión de serie Taylor de segundo orden de la densidad exacta de pares  $\sigma\sigma$  no interactivos de Kohn-Sham. Se desvanece de forma idéntica en cualquier sistema de un solo electrón. En cualquier sistema de más de un electrón,  $D_\sigma$  siempre tiene un valor positivo distinto de cero.

### 2.1.8 Funcional M06-2X

El funcional M06-2X es empleado para aplicaciones que involucren termoquímica de grupo principal, cinética, interacciones no covalentes y energías electrónicas de excitación a los estados de valencia y Rydberg. El funcional M06 es aplicado para compuestos organometálicos y no organometálicos para interacciones no covalentes [63]. Está parametrizado incluyendo a metales de transición y los no metales, mientras que el funcional M06-2X es un funcional de baja localidad con el doble de intercambio por eso el (2X) y únicamente parametrizado para los no metálicos [63]

En específico, se enfoca en los siguiente:

TC -Termoquímica del grupo principal de

BH -Alturas de barrera

NC -Interacciones no covalentes

ES -Espectroscopia electrónica “UV-vis”

---

Los funcionales diseñados para el área ES deben predecir estructuras, energías y frecuencias vibratorias precisas de sistemas en estados excitados electrónicamente; si un funcional. sin embargo, no tiene un intercambio completo Hartree-Fock, solo se podrían observar solo los estados de valencia y Rydberg, no la transferencia de carga estados excitados. M062X es un sucesor de los funcionales M05, M052X M06-L y M06-HF. Sin embargo, la robustez y exactitud con la que funciona con bases tipo triple z para componentes orgánicos es confiable y muy precisa.

La expresión de la energía está dada como:

$$E = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad (66)$$

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

### 2.1.9 Campo de Reacción Autoconsistente

El Campo de Reacción Autoconsistente por sus siglas en inglés Self Consistent Reaction Field es un método para contabilizar el efecto de un solvente polarizable (y opcionalmente, un sistema macromolecular clásico) en el sistema cuántico. Considera primero el caso con solo un solvente polarizable. El solvente se modela como un continuo dieléctrico con una constante dieléctrica, EPSSOL, que llena el espacio fuera del sistema cuántico. El límite entre el interior (donde la constante dieléctrica es la unidad) y el exterior dieléctrico superior es la superficie molecular, como lo define Connolly [64]. Las cargas del sistema cuántico causan la polarización de este continuo, dando lugar a un campo de reacción que luego actúa de nuevo en el sistema cuántico, alterando potencialmente su distribución de carga. El algoritmo SCRF calcula el campo de reacción a través de soluciones a la ecuación de Poisson o Poisson-Boltzmann, y de forma iterativa obtiene la auto consistencia entre el campo de reacción y la distribución de carga del sistema cuántico. Estas ideas tienen sus raíces en la consideración de Onsager de un dipolo y una molécula con

---

---

polarizabilidad punto-dipolo dentro de una esfera [64], y también se han desarrollado en el Modelo continuo polarizable.

#### 2.1.10 Modelo SMD

Modelo de solvatación continua basado en la densidad de carga de una molécula de soluto que interactúa con una descripción continua del solvente desde la perspectiva de la mecánica cuántica. El modelo se llama SMD, donde la "D" significa "densidad" para indicar que se utiliza la densidad total de electrones del soluto sin definir cargas atómicas parciales. "Continuum" denota que el solvente no está representado explícitamente sino más bien como un medio dieléctrico con tensión superficial en el límite soluto-solvente.

SMD es un modelo de solvatación universal, donde "universal" denota su aplicabilidad a cualquier soluto cargado o no cargado en cualquier solvente o medio líquido para el que se conocen algunos descriptores clave (en particular, constante dieléctrica, índice de refracción, tensión superficial a granel y acidez y parámetros de basicidad). El modelo separa la energía libre de solvatación observable en dos componentes principales. El primer componente es la contribución electrostática en masa que surge de un tratamiento de campo de reacción auto consistente que involucra la solución de la ecuación de Poisson no homogénea para la electrostática en términos del modelo continuo polarizable del formalismo (IEF-PCM). Las cavidades para el cálculo electrostático de volumen se definen mediante superposiciones de esferas centradas en el núcleo. El segundo componente se denomina término estructura cavidad-dispersión-disolvente y es la contribución que surge de las interacciones de corto alcance entre el soluto y moléculas de disolvente en la primera capa de solvatación. Esta contribución es una suma de términos que son proporcionales (con constantes de proporcionalidad dependientes de la geometría llamadas tensiones superficiales atómicas) a las áreas superficiales accesibles al solvente de los átomos individuales del soluto [65]. La energía libre de solvatación en estado estándar, es decir, la energía libre de transferencia en estado estándar de la fase gaseosa a la fase condensada puede dividirse de acuerdo con el nuevo modelo de solución continua:

---


$$\Delta G_S^\circ = \Delta G_{ENP} + G_{CDS} + \Delta G_{conc}^\circ \quad (67)$$

El subíndice ENP en la ecuación 1 denota los componentes electrónicos (E), nuclear (N) y de polarización (P) de la energía libre. El componente de relajación nuclear del término ENP es igual a la diferencia entre la energía total de la fase gaseosa calculada en la estructura de equilibrio de la fase gaseosa y la energía total de la fase gaseosa calculada en la estructura de equilibrio de la fase líquida. Si se supone que la geometría es la misma en la fase gaseosa y en la fase líquida, entonces el término ENP se convierte simplemente en un término de polarización electrónica (EP). El subíndice CDS en la ecuación enfatiza que el término correspondiente está nominalmente asociado con el cambio de energía libre asociado con la cavitación del solvente (C), los cambios en la energía de dispersión (D) y los posibles cambios en la estructura del solvente local (S). El término final representa el cambio de concentración entre el estado estándar de fase gaseosa y el estado estándar de fase líquida. En el caso en que se utiliza la misma concentración (1 mol/L) tanto en fase gaseosa como en solución,  $\Delta G_{conc}^0$  es cero. Si, en cambio, se usara un estado estándar de fase gaseosa de 1 atm,  $\Delta G_{conc}^0$  sería 1,89 kcal/mol.

La contribución de  $\Delta G_{NP}$  a la energía libre de solvatación total es calculado a partir de un campo de reacción auto consistente de orbitales moleculares donde el campo de reacción está definido por la solución de la ecuación no homogénea de Poisson (NPE). SMD se ha desarrollado para predecir energías libres de solvatación de solutos iónicos y neutros en agua y en disolventes no acuosos. Para los solventes no acuosos, SMD usa un pequeño conjunto de descriptores de solvente que caracterizan las propiedades del solvente. El modelo SMD se basa en un tratamiento de campo de reacción auto consistente de electrostática a granel que implica una integración de la ecuación de Poisson no homogénea y en un protocolo de estructura de disolvente de dispersión de cavidades para la contribución no electrostática a la energía libre de solvatación. El modelo SMD emplea un único conjunto de parámetros optimizados sobre seis métodos de estructura electrónica, a saber, M05-2X / MIDI! 6D, M05-2X / 6-31G \*, M05-2X / 6-31 + G \*\*, M05-2X / cc-pVTZ, B3LYP 6-31G \* y HF / 6-31G \*[65].

---

---

### 2.1.11 Modelo CPCM

Por sus siglas en inglés Conductor Polarizable Continuum Model CPCM, en el enfoque C-PCM 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.) [66]. Una vez que se ha definido la cavidad, la superficie se mapea suavemente por pequeñas regiones caracterizadas por la posición de sus centros, sus áreas y los vectores normales a la superficie pasando por su centro [67].

$$G_{sol} = G_{es} + G_{cav} + G_{dr} \quad (68)$$

Donde  $G_{es}$  es la energía electrostática,  $G_{cav}$  es la energía libre de cavitación y  $G_{dr}$  es la energía de dispersión-repulsión.

### 2.1.12 Transferencia intramolecular de protones en Estado Excitado

Del inglés *Excited State Intramolecular Proton Transfer* (ESIPT) es un proceso fotoquímico que produce un tautómero con una estructura electrónica diferente de la forma excitada original [68]. Los cambios de la molécula entre diferentes estados ( $E \rightarrow E^* \rightarrow K^* \rightarrow K$ ) donde se involucra ESIPT y se observa el proceso de foto-tautomerización enol (E)  $\rightarrow$  keto (K) se muestran en la figura 11. Waller y col. [69], informó por primera vez sobre el fenómeno ESIPT para el ácido salicílico en la década de 1950. Después del descubrimiento de ESIPT, muchos investigadores estudiaron la dinámica de transferencia de protones, la cinética y la termodinámica en el estado singulete, etc[69].

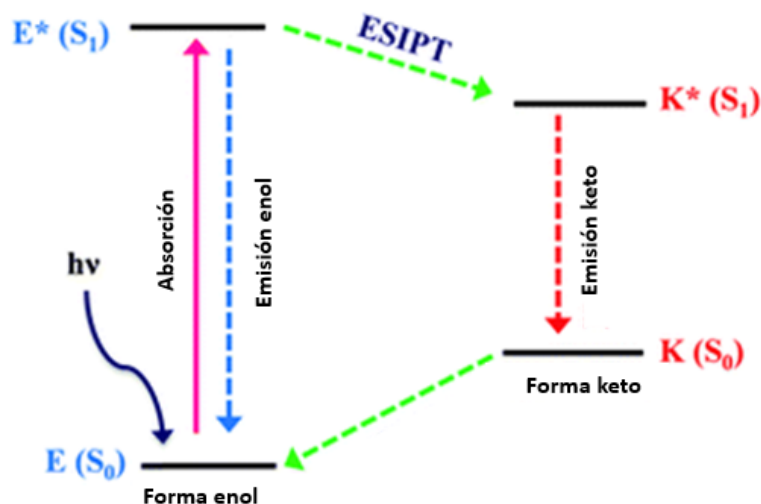
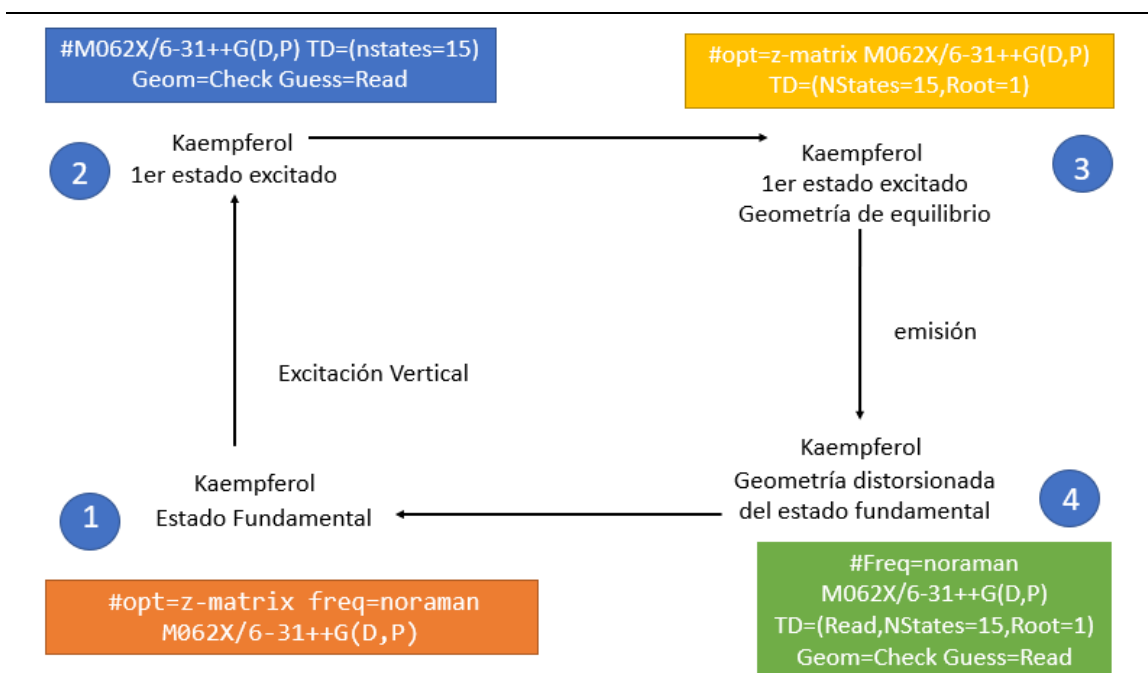


Figura 11: Esquema ilustrativo de absorción y emisión que involucra ESIP.

El requisito fundamental para ESIP es la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular (enlace H) entre el donador de protones (grupos OH y NH<sub>2</sub>) y el aceptor de protones que se agrupan muy cerca unos de otros en una molécula. ESIP es extremadamente rápido  $k_{ESIP} > 10^{12} \text{s}^{-1}$  y puede ocurrir incluso en vidrio rígido a muy baja temperatura. La velocidad de los procesos de ESIP depende de los grupos donores/aceptores y del medio circundante. Los perfiles de emisión amplios y con dos picos son propiedades atractivas de los cromóforos que presenten el efecto ESIP que a veces pueden cubrir todo el dominio visible, lo que puede resultar en la producción de luz blanca [69]. El cálculo de los espectros de fluorescencia para los flavonoides antes descritos se propone bajo el esquema ESIP mostrado en la figura 12. Se emplea la teoría funcional de la densidad (DFT) y la metodología de la teoría funcional de la densidad dependiente del tiempo (TDDFT) con el funcional M062X y el conjunto base 6-31++G(d,p) para el vacío, y para solventes próticos y apróticos



**Figura 12:** Esquema del cálculo de FL por cuatro pasos involucrando ESIPT para kaempferol en el vacío por TD-DFT/M062X.

1. La optimización de la molécula del flavonoide en el estado base y el cálculo de sus frecuencias para comprobar la existencia del mínimo de la energía para la estructura obtenida.
2. La excitación vertical con respuesta lineal de excitación en la geometría del estado fundamental. Se emplea el método TD-DFT de un solo punto que permite obtener la energía de absorción de los estados de excitación.
3. Optimización de la geometría de la molécula en el estado excitado. Se realiza una optimización con TD-DFT para encontrar la mínima energía en el estado excitado en la superficie de energía potencial, es decir, la molécula tiene un plano de simetría que se modifica en el estado excitado, por lo que se perturba ligeramente el estado fundamental para romper la simetría al comienzo de esta optimización. En este punto la energía obtenida corresponde a la energía y la longitud de onda de emisión.
4. Frecuencias vibratorias de la estructura del estado excitado: se hace un cálculo de frecuencias para verificar que la geometría ubicada en el paso 3 es mínima, si todas son positivas entonces se tiene un mínimo.

---

Para el caso en el que la molécula se presenta en un solvente se emplea una metodología similar al anteriormente descrita, esta vez, se simula un solvente en manera de potencial con los siguientes pasos

1. Optimización y frecuencias de la geometría del estado fundamental incluyendo solvatación de equilibrio PCM.
2. Excitación vertical con respuesta lineal no equilibrada: Un cálculo TD-DFT de un solo punto en el estado fundamental de la geometría que tiene por defecto la solvatación sin equilibrio. Los resultados se utilizan para identificar qué estado o estados son de interés y su orden. Estos resultados dan una descripción razonable de la solvatación del estado excitado, pero no tan bueno como el de un estado específico de solvatación. En este caso, veremos que el estado  $n \rightarrow \pi^*$  es el primer estado excitado singlete. En pasos posteriores, usaremos el estado específico.
3. Solvatación específica del estado de la excitación vertical: Esto requiere dos partes unidas: primero, un cálculo de un solo punto que utiliza el paso y `NonEq = write` para almacenar el estado fundamental de desequilibrio con datos de solvatación en el `chk`. En segundo lugar, el estado real específico, el cálculo se realiza usando `NonEq = read` para obtener el desequilibrio de datos de solvatación de `chk`.
4. Relajación de la geometría del estado excitado: Se realiza una optimización de geometría TD-DFT, en equilibrio y en solvatación de respuesta lineal, para encontrar el punto de energía mínima en el estado excitado de la superficie de energía potencial.
5. Cálculo de la frecuencia vibratoria del estado excitado de la geometría optimizada: Se verifica que la geometría del paso 4 es un mínimo. Los resultados también podrían usarse como parte de un Franck-Condon.
6. Emisión (parte 1). Este paso realiza el equilibrio específico del estado de solvatación del estado excitado en su geometría de equilibrio, escribiendo los datos de solvatación para el siguiente paso a través de la entrada PCM `NonEq = write`.
7. Emisión final al estado fundamental (parte 2). Finalmente se calcula la energía del estado fundamental con solvatación sin equilibrio, en la

---

geometría del estado excitado y con la solvatación estática del estado excitado.

## 2.2 Métodos de Mecánica Clásica

Los métodos de mecánica clásica hacen valer a la mecánica molecular debido a que considera a los átomos como partículas puntuales que interactúan con otras mediante la modelación de un oscilador y fuerzas de Van der Waals, además de resolver las ecuaciones de Newton para el sistema propuesto, mucha de esta teoría emplea datos híbridos, es decir, utiliza parámetros obtenidos mediante resultados experimentales, el costo computacional comparado con la metodología de la mecánica cuántica es mucho más bajo, y tiene la facilidad de tratar con muchos más átomos. En general, para el tratamiento de biomoléculas incluyendo proteínas y ácidos nucleicos se emplea un campo de fuerzas que contiene diversos parámetros para describir el sistema físicamente:

$$\begin{aligned}
 E = & \sum_{bonds} K_b(l - l_0)^2 + \sum_{angles} k_a(\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(nw - \Upsilon)] \\
 & + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{ij} \left\{ \epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{r_{0ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right\} \quad (69)
 \end{aligned}$$

Esta ecuación define la energía potencial del sistema. El primer término (la suma de enlaces): representa la energía entre los átomos unidos covalentemente. Esta fuerza simula a un resorte armónico ideal, es una buena aproximación a la longitud de enlace de equilibrio, pero se vuelve cada vez más débil cuando los átomos se separan. El segundo término (suma sobre ángulos): representa la energía debido a la geometría de los orbitales electrónicos que participan en el enlace covalente. En el tercer término (suma sobre torsiones): representa la energía para torcer un enlace debido al orden de este (por ejemplo, enlaces dobles) y los enlaces de pares de electrones vecinos. El cuarto término (la doble sumatoria sobre  $i$  y  $j$ ): representa

---

---

la energía de no enlace entre todos los pares de átomos, que se puede descomponer en van der Waals (primer término de la suma) y electrostática (segundo término de la suma de energías). Este campo de fuerzas es el empleado en el software Amber22 [70] explicando específicamente las contribuciones que la mecánica clásica emplea para describir un sistema biológico facilitando así las simulaciones de los fármacos y ligandos con moléculas más complejas.

## 2.3 GAUSSIAN16

Es un software que parte de las leyes fundamentales de la mecánica cuántica, predice las energías, estructuras moleculares, frecuencias vibratorias y propiedades moleculares de compuestos y reacciones en una amplia variedad de entornos químicos. Los modelos de Gaussian16 se pueden aplicar tanto a especies estables como a compuestos que son difíciles o imposibles de observar experimentalmente, ya sea debido toxicidad, combustibilidad, radioactividad) o a su naturaleza. Gaussian16 no solo minimiza las estructuras moleculares de manera rápida y confiable, sino que también puede predecir las estructuras de los estados de transición y verificar que los puntos estacionarios predichos sean de hecho mínimos o estructuras de transición (según corresponda). Puede calcular la ruta de reacción siguiendo la coordenada de reacción intrínseca (IRC) y determinar qué reactivos y productos están conectados por una estructura de transición dada. Una vez que tenga una imagen completa de la superficie de energía potencial, las energías de reacción y las barreras se pueden predecir con precisión. También puede predecir una amplia variedad de propiedades químicas [9]. Con este software en particular, se calculan las energías de optimización para cada flavonoide, sus momentos dipolares, los mapas de los potenciales electrostáticos, perfiles energéticos de rotación del anillo B para kaempferol en diferentes solventes, los fenómenos de absorción y emisión por el esquema ES IPT para kaempferol, quercetina y miricetina.

---

## 2.4 AutoDockTools

AutoDockTools emplea la metodología de acoplamiento molecular para explorar el comportamiento de las moléculas pequeñas en el sitio de unión de una proteína objetivo, es un software que emplea mecánica clásica para el estudio de sus arreglos moleculares. A medida que se determinan experimentalmente más estructuras proteicas mediante cristalografía de rayos X o espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), el acoplamiento molecular se utiliza cada vez más como herramienta en el descubrimiento de fármacos [10]. El acoplamiento contra objetivos modelados por homología también es posible para proteínas cuyas estructuras no se conocen. Con las estrategias de acoplamiento, se puede calcular la capacidad farmacológica de los compuestos y su especificidad contra un objetivo particular para procesos de optimización. Los programas de acoplamiento molecular realizan un algoritmo de búsqueda en el que se evalúa recursivamente la conformación del ligando hasta alcanzar la convergencia a la energía mínima. Finalmente, se emplea una función de puntuación de afinidad,  $\Delta G$  [U total en kcal/mol], para clasificar la suma de las energías electrostática y de van der Waals. Las fuerzas impulsoras de estas interacciones específicas en los sistemas biológicos apuntan hacia la complementariedad entre la forma y la electrostática de las superficies del sitio de unión y el ligando o sustrato.

Específicamente los coeficientes de energía libre contienen términos empíricos y basados en la mecánica molecular que se multiplican por coeficientes determinados por análisis de regresión lineal de complejos con estructuras 3D y energías libres de enlace conocidas  $W_{vdW}$ ,  $W_{H-Bond}$ ,  $W_{elec}$ ,  $W_{solv}$ , y  $W_{tors}$ .

De igual forma los términos de mecánica molecular son:

- Van der Waals

$$\Delta G_{vdW} = W_{vdW} \left( \sum_{i,j} \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) \quad (70)$$

- Enlace de hidrogeno
-

---


$$\Delta G_{H-Bond} = W_{H-Bond} \left( \sum_{i,j} E(t) \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} + E_{hbond} \right) \right) \quad (71)$$

- Electrostático

$$\Delta G_{elect} = W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij} r_{ij}} \quad (72)$$

- Solvatación

$$\Delta G_{solv} = W_{solv} \sum_i (c, j(S_i V_j) * \exp\left(\frac{-r_{ij}^2}{2\sigma^2}\right) \quad (73)$$

- Cambio de energía libre de enlace de torsión

$$\Delta G_{solv} = W_{tors} N_{tors} \quad (74)$$

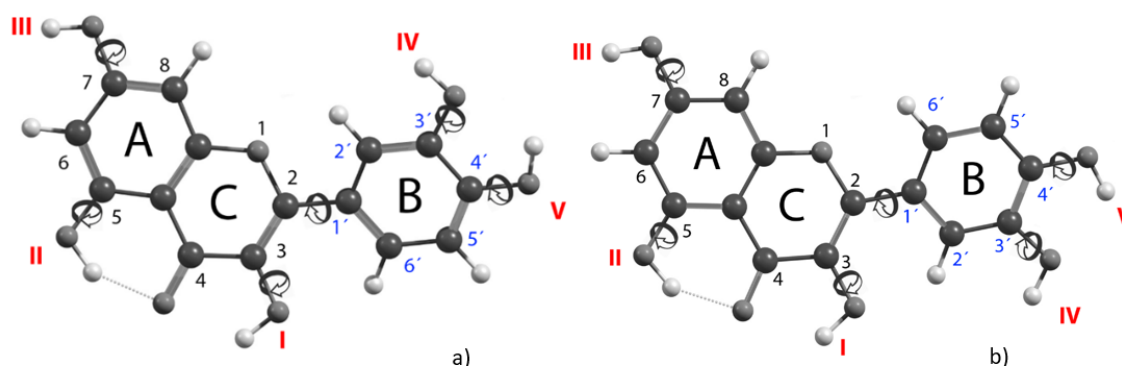
donde  $N_{tors}$  es el número de todos los enlaces giratorios, excluyendo los enlaces de guanidinio y amida, etc.) particularmente, se hace docking para ensamblar los antioxidantes con el G-cuádruplex anteriormente descritos.

---

## Capítulo 3: Discusión y Resultados

### 2.5 Estructura y propiedades ópticas de la molécula de quercetina

Para la caracterización del flavonol 3, 5, 7, 3' y 4' se procedió a establecer una nomenclatura general como se muestra en la figura 13, ésta fue utilizada en los trabajos anteriores [en trabajos previos [37,38] y [45,48].

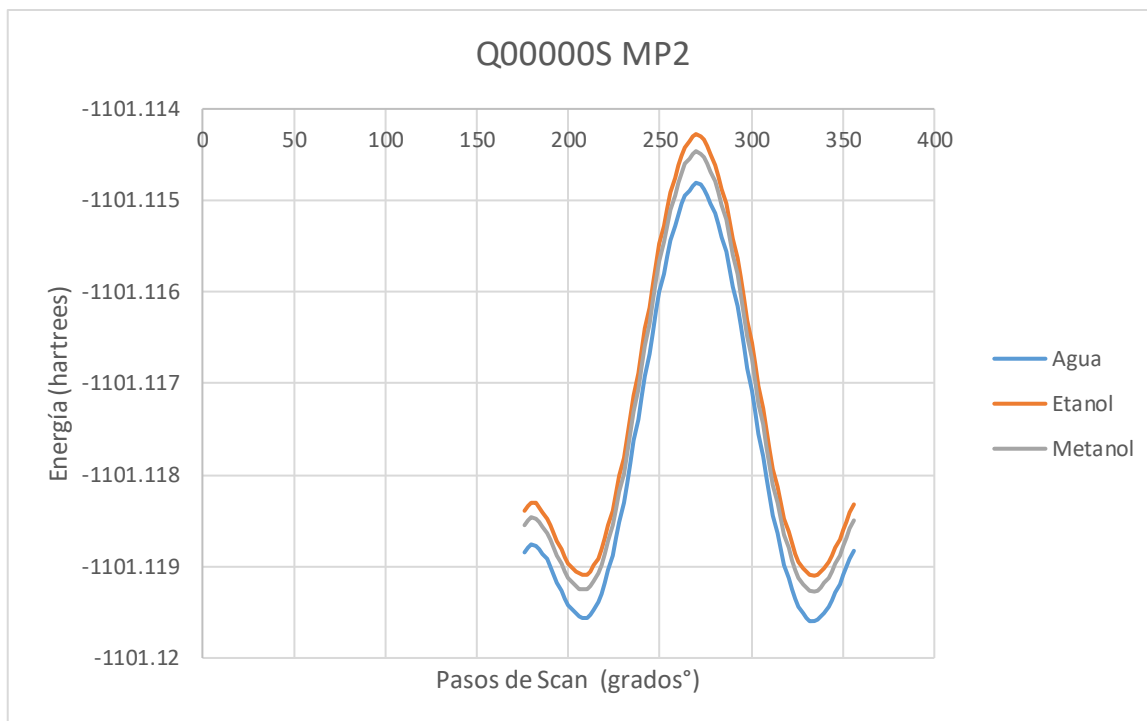


**Figura 13:** a) Estructura y numeración de la configuración de mínima energía de la molécula de quercetina en posición anti Q00000A, b) Nomenclatura la configuración de mínima energía de la molécula de quercetina en posición syn Q00000S.

Las orientaciones de los grupos OH en la estructura de mínima energía de Q para las orientaciones Anti y Syn se presentan en la figura 13. A partir de éstas se pueden obtener los demás estructuras de la siguiente manera: se asignan los números 1 para especificar una rotación en 180° del grupo hidroxilo a la posición asignada comenzando con el OH en la posición 3, en el orden marcado con los números romanos en rojo de la figura 13, la letra A o S al final del etiquetado se refiere a las conformaciones *Anti* o *Syn*, esto es, una rotación de 180° del anillo B. De esta manera, en la configuración Q000001S se rota el hidroxilo OH4' en 180°, para la configuración Q000001A, el anillo B ha rotado respecto de Q000001S 180°. Un estudio completo de las estructuras posibles de las conformaciones de la molécula de Q fue realizado en las tesis [45,46]. En esta tesis se complementa este estudio con los cálculos de los perfiles de rotación del anillo B en diferentes solventes. La influencia de los solventes sobre la molécula es importante para el

---

posterior estudio de las propiedades ópticas de Q. De trabajos previos se toma a Q00000S como aquella estructura de mínima energía a la cual se le aplica la



**Figura 14:** Rotación del anillo B en 180 grados para Q00000S en agua, etanol y metanol por el método MP2/6-31 G(d,p) SCRF.

metodología de MP2/6-31 G(d,p) SCRF=(CPCM, SOLVENT= agua, etanol y metanol) para el análisis de rotación del anillo B en diferentes solventes.

Tabla 1: Comparativa de la rotación del diedro en 180° en diferentes medios en hartrees.

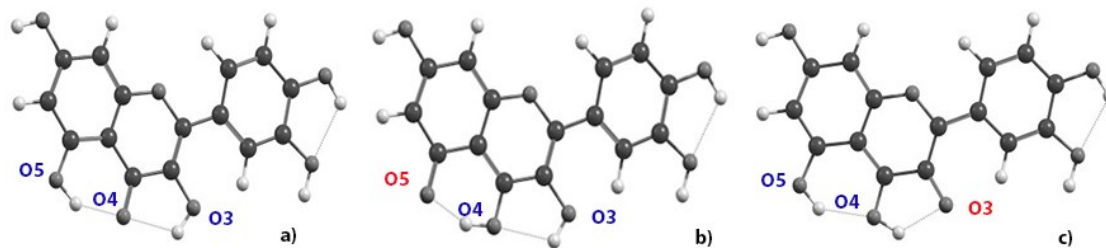
Configuración	Medio	Método	Mínimo	Máximo
Q00000S	Agua	MP2/6-31G(d,p)	-1101.1196	-1101.11481
	Etanol		-1101.1191	-1101.11428
	Metanol		-1101.1193	-1101.11446

De la figura 14 y tabla 1, se puede apreciar la similitud de los perfiles de rotación del anillo B para Q00000S, pareciera que están multiplicados por un escalar, tal que, moviera unos cuantos decimales la energía del eje Y respecto a cada solvente. Para cada medio se encuentran tres puntos de inflexión de importancia, del lado izquierdo un valle asociado a la a mínimos locales, esta posición es la de mínima

---

energía refiriéndose a una apertura del ángulo diedro del anillo B con una rotación de  $32^\circ$ , lo que muestra una primera aproximación al mínimo local, pero sin una estructura fundamentalmente plana. Mientras el anillo B sigue rotando hasta llegar a su punto máximo a los  $90^\circ$  donde se observa el punto de transición de Q00000S a Q00000A, el máximo más pronunciado corresponde al solvente metanol con  $-1101.11446$  hartrees, seguido por el etanol y el agua. Para el valle de la parte derecha que representa el mínimo global energético y geométrico de la configuración Q00000A con una rotación del anillo B a  $32^\circ$ , es decir, de igual forma una estructura no plana, el mínimo más pronunciado corresponde al agua con una energía de  $-1101.1196$  hartrees, seguido por metanol y etanol. De acuerdo con estos datos computacionales se sugiere al agua como un solvente potencial para quercetina, seguido del metanol y el etanol.

### 2.5.1 Cálculo teórico de absorción y emisión de quercetina



**Figura 15:** a) Configuración de quercetina en mínima energía Q00000S, b) keto O5 de Q00000S, Q00000S\_O5 y c) keto O3 de Q00000S, Q00000S\_O3.

Como el siguiente paso del estudio de las propiedades de Q se estudiaron las propiedades de absorción y emisión de la configuración Q00000S en diferentes solventes. Para esto se utilizó el método TDDFT/M06-2X/6-31++G(d,p). Además, se utilizó el procedimiento de 7 pasos para el cálculo de absorción y emisión en los solventes, descrito en metodología.

El proceso ES IPT es un proceso ultrarrápido que se produce en la escala de tiempo de femto a picosegundo, donde la vía de transferencia de protones está unida por un enlace de hidrógeno, y el grupo donante de protones al aceptor en estrecha

---

---

proximidad. En la figura 15 a), se presenta la configuración de quercetina con mínimo global de energía, las configuraciones keto O5 figura 15 b) y keto O3 fig. 15 c); esto es cuando el hidrógeno del grupo OH5 se transfiere a O4 se obtiene el keto Q0000S\_O5, como lo muestra la figura 15 b), si el protón se transfiere de OH3 a O4 se crea el keto Q00000S\_O3 figura 15c). Este proceso se presenta en todos los solventes utilizados tales como el metanol, agua (polar-prótico), acetona(polar-aprótico) y cloroformo (no polar), hay configuraciones estables en el estado excitado enol, keto O3 y keto O5. Para el estado base sólo se obtienen mínimos de energía para enol y keto O3.

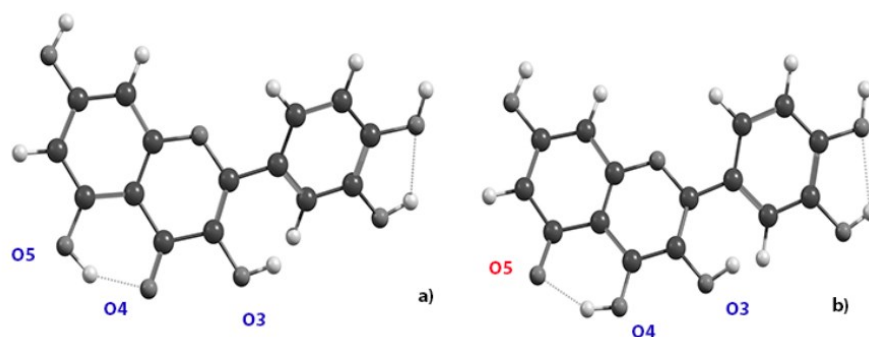


Figura 16: a) Estructura QC de quercetina de cristal [71], b) keto O5 de QC, QCO5.

En la figura 16 a) se encuentra **QC** de quercetina de cristal y **QCO5** de los cálculos ab-initio figura 16 b). En particular se estudian las configuraciones antes mencionadas para analizar y comparar su momento dipolar, su energía de conformación y la energía libre de Gibbs de solvatación ya que mientras más negativa sea, más probabilidad existe de disolverse dentro del solvente. Esto sucede para cada configuración de la molécula de quercetina con los disolventes antes propuestos por métodos ab-initio.

Para los cálculos, se seleccionó el funcional M06-2X debido a que puede reproducir la no planaridad de la molécula quercetina. Además, este funcional describe correctamente las interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno

(enlaces H) que existen en la molécula. Para lo que se obtienen los resultados mostrados en la tabla 2.

Tabla 2: Absorción y emisión de la molécula Q obtenida a nivel teórico TDDFT-M06-2X / 6-31 ++ G (d, p).

	$E_{S_0}$ (a.u)	$E_{S_1}$ (a.u)	$E_{S_1} - E_{S_0}$ (eV)	$\lambda_{ab}$ (nm)	$f_{ab}$	$E_{S_1^*}$ (a.u)	$E_{S_0^*}$ (a.u)	$E_{S_1^*} - E_{S_0^*}$ (eV)	$\lambda_{em}$ (nm)	$f_{em}$
	$S_0$ opt	$S_0$ opt				$S_1$ opt	$S_1$ opt			
Q00000S enol (fig 15a)										
Metanol	-1103.8499	-1103.7112	3.775	<b>328.46</b>	0.69	-1103.7212	-1103.8385	3.194	<b>388.27</b>	1
Agua	-1103.8504	-1103.7117	3.774	<b>328.52</b>	0.693	-1103.7218	-1103.8393	3.186	<b>389.18</b>	1.01
Acetona	-1103.8494	-1103.7107	3.773	<b>328.65</b>	0.7	-1103.7205	-1103.8382	3.201	<b>387.41</b>	0.99
Cloroformo	-1103.8453	-1103.7068	3.769	<b>329.01</b>	0.73	-1103.7155	-1103.8351	3.252	<b>381.31</b>	0.91
Q00000S keto OH3 (fig 15c)										
Metanol	-1103.8229	-1103.7132	2.983	<b>415.63</b>	0.78	-1103.7215	-1103.8154	2.554	<b>485.52</b>	0.78
Agua	-1103.8235	-1103.7267	2.633	<b>470.89</b>	0.79	-1103.7222	-1103.8159	2.555	<b>485.29</b>	0.79
Acetona	-1103.8223	-1103.713	2.976	<b>416.67</b>	0.78	-1103.721	-1103.8149	2.553	<b>485.66</b>	0.78
Cloroformo	-1103.8175	-1103.71	2.925	<b>423.88</b>	0.71	-1103.7174	-1103.8109	2.544	<b>487.45</b>	0.71
Q00000S keto OH5 (fig 15b)										
Metanol	-1103.831	-1103.7162	3.122	<b>397.17</b>	0.46	-1103.7354	-1103.818	2.249	<b>551.29</b>	0.46
Agua	-	-	-	-	-	-1103.7359	-1103.8187	2.253	<b>550.26</b>	0.48
Acetona	-1103.8296	-1103.7154	3.105	<b>399.29</b>	0.45	-1103.7349	-1103.8175	2.25	<b>551.62</b>	0.45
Cloroformo	-1103.8257	-1103.7134	3.057	<b>405.59</b>	0.32	-1103.7307	-1103.8123	2.221	<b>558.25</b>	0.31
QC_A enol (fig 16 a)										
Vacío	-1103.8183	-1103.6667	4.124	<b>300.62</b>	0.35	-	-	-	-	-
QC_A OH5 enol (fig 16b)										
Vacío	-1103.8001	-1103.6862	3.098	<b>400.23</b>	0.2	-1103.7045	-1103.7768	1.965	<b>630.87</b>	0.06

**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,  $S_0$  se refiere al cálculo específico del estado de solvatación de no 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 a partir 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.

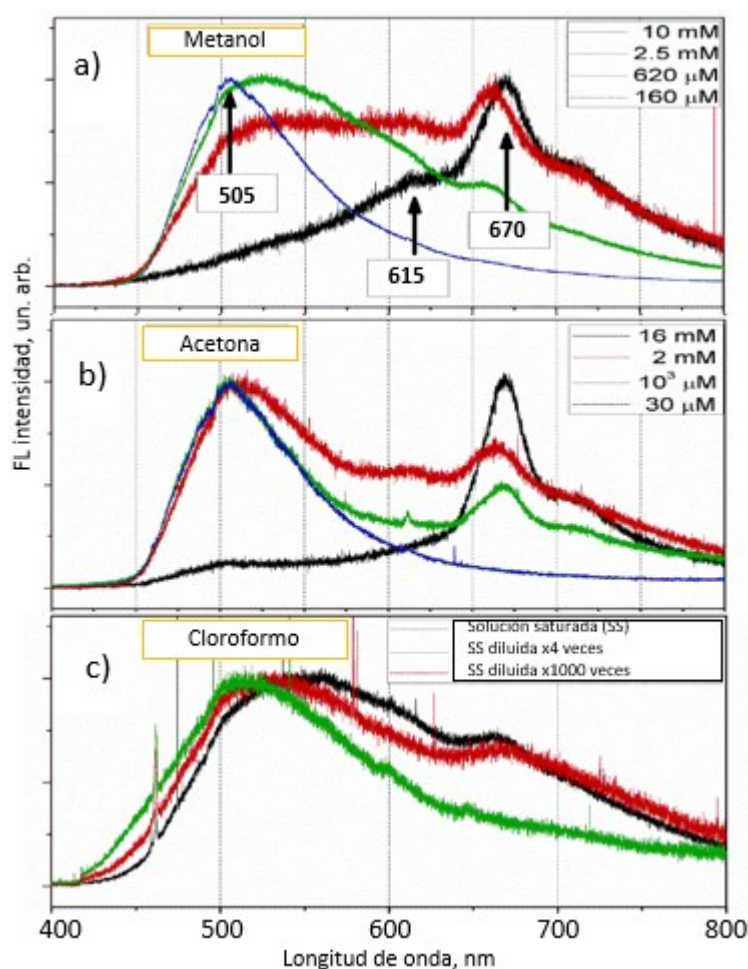
Se calcularon las energías de absorción para la configuración en estado base como se presenta en la tabla 2, oscilantes entre (328.46 a 329.01) nm, siendo la menor en metanol y la mayor en cloroformo; el fenómeno de emisión obtiene valores entre (381.31 a 389.18) nm, siendo la menor en cloroformo y la mayor en agua. Para keto O3 la absorción oscila de (415.63 a 470.89) nm siendo la mayor para el agua y la menor para metanol, respecto a la emisión de este tautómero se obtiene un rango de (485.29 a 487.45) nm, siendo el mínimo para agua y el máximo para cloroformo. Para el caso del keto O5, la absorción se obtiene de (397.17 a 405.59) nm, la menor

---

para metanol y la mayor para cloroformo, para el fenómeno de emisión (550.26 a 558.25) nm, la menor para agua y la mayor para cloroformo.

### 2.5.2 Espectros experimentales de emisión de quercetina

A continuación, se presentan algunos de los espectros obtenidos en las instalaciones del Laboratorio de Fluorescencia y Raman de ICUAP. Se presentan para comparar y verificar los datos obtenidos en los cálculos de la sección anterior. En la figura 17 se muestran espectros FL de soluciones de quercetina con diferentes concentraciones en tres solventes diferentes.



**Figura 17:** Espectros de emisión de FL medidos a temperatura ambiente en soluciones de Q en: (a) metanol, (b) acetona y (c) cloroformo, con diferentes concentraciones. Para facilitar la comparación, todos los espectros se normalizaron a uno dividiendo cada espectro por su valor más alto.

---

---

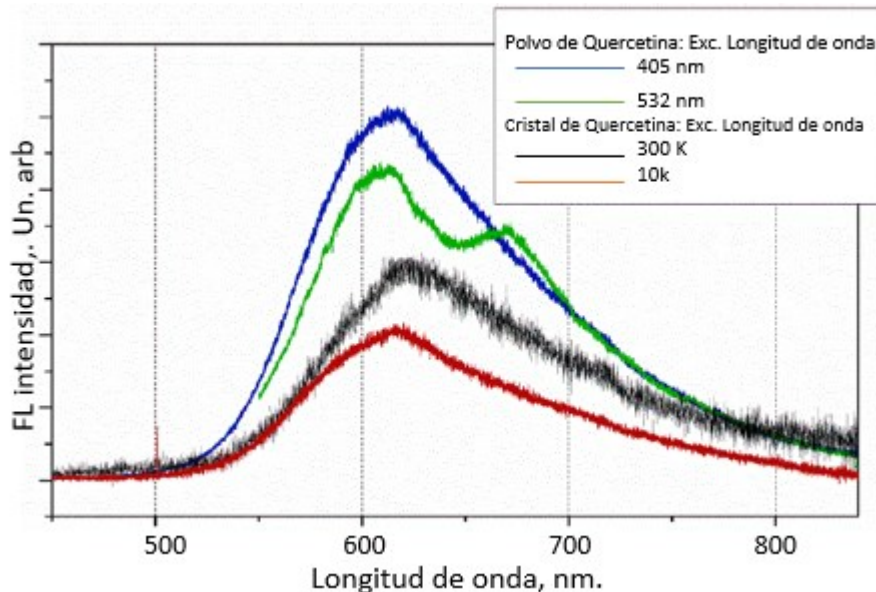
Los espectros de emisión de todas las soluciones Q con una concentración más alta tienen un pico dominante a 670 nm. Los espectros de las soluciones de metanol y acetona también muestran un hombro a 615 nm. El espectro de la solución de cloroformo de alta concentración es amplio y, por lo tanto, se observa a 615 nm. En los espectros de emisión de las soluciones con bajas concentraciones también se observa otro pico a menor longitud de onda. Además, el ancho total a la mitad del máximo de los espectros disminuye cuando disminuye la concentración de la solución.

Por lo tanto, la Figura 17 muestra que cuando la concentración disminuye a un valor determinado, solo se observa un pico a 505 nm y, a menor concentración de quercetina, menor intensidad del pico de fluorescencia, mientras que la forma del espectro no cambia significativamente. Además, comparando los espectros de las soluciones con diferentes concentraciones de quercetina, se puede ver que el desplazamiento del máximo del espectro de FL hacia una longitud de onda más corta se debe a la redistribución de la intensidad de emisión entre diferentes picos:

---

La intensidad del pico en 670 nm disminuye, mientras que la intensidad del pico a 505 nm aumenta cuando se reduce la concentración de la solución.

La Figura 18, muestra los espectros de emisión FL de quercetina en cristal y polvo de quercetina medidos usando dos longitudes de onda de excitación diferentes:



**Figura 18:** Espectros de emisión FL de cristal Q a 10 K (curva roja) y a 300 K (curva negra), y espectros FL de polvo Q a 300 K medidos con dos longitudes de onda de excitación diferentes (curvas azul y verde). Para facilitar la comparación, los espectros se muestran en unidades arbitrarias.

Los espectros FL del cristal y el polvo de quercetina excitados por el láser de 405 nm son amplios y tienen la misma posición espectral máxima a aproximadamente 615 nm. Para revelar la estructura fina de los espectros de emisión, se midió la emisión FL del cristal Q a baja temperatura. En la Figura 18, se muestran los espectros FL obtenidos del cristal Q a 300 K y 10 K. A baja temperatura, la posición del máximo del espectro FL está ligeramente desplazada hacia el azul y tiene prácticamente el mismo valor de FWHM (ancho completo a la mitad del máximo), lo que indica que la energía cinética de la molécula no afecta los parámetros de los espectros de emisión. Sin embargo, se observa la estructura fina del espectro FL cambiando la longitud de onda de excitación. El espectro de emisión FL excitado por 532 nm contiene dos características, a 615 nm y a 670 nm, mientras que el espectro de emisión excitado por 405 nm tiene un mayor valor de

---

---

FWHM y, por lo tanto, puede verse como el resultado de la suma de esas dos características con valores más pequeños de FWHM, es decir, la suma de dos picos da solo un pico ancho con el máximo a 615 nm. Además, se observaron los mismos picos en los espectros de emisión de las soluciones con alta concentración de quercetina.

Por lo que se puede decir que, los espectros de FL se midieron para soluciones de quercetina en diferentes tipos de solventes (no polares, polares próticos y polares apróticos), para cristales y polvo anhidro de quercetina, utilizando un láser de excitación de 405 nm. Observando un pico con máximo a 505 nm para soluciones de baja concentración para todos los solventes utilizados. Para polvo y soluciones con altas concentraciones, se observaron las mismas características espectrales a 615 y 670 nm en los espectros de emisión de FL.

El enfoque TDDFT-M06-2X/6-31++G(d,p) se utilizó con éxito para calcular las longitudes de onda características de la emisión FL de la molécula Q en disolventes y vacío. Hasta donde se sabe, esta metodología se aplicó por primera vez para encontrar las energías de absorción y emisión de la molécula quercetina en solventes de metanol, agua, acetona y cloroformo. Además, la transición espontánea del protón del grupo -OH5 en el primer estado excitado de la molécula Q en el vacío no se había informado antes. El pico de emisión de FL observado para todas las soluciones de Q en metanol, acetona y cloroformo con baja concentración (505 nm) se debe a la transición Q00000S keto OH3 con valores calculados de 485–487 nm. Los resultados computacionales de la longitud de onda de emisión FL para la molécula Q en estado sólido usando la configuración de la molécula correspondiente a la forma Q\_A keto O5 en el vacío (630 nm), muestran una buena concordancia con los datos experimentales (615 nm). La característica espectral a 615 nm observada en los espectros de emisión FL de las soluciones con altas concentraciones, puede estar relacionada con la presencia de grupos de moléculas Q no disueltas[].

---

### 2.5.3 Solubilidad de quercetina

La solubilidad es una propiedad muy importante de cualquier flavonoide ya que influye significativamente en su bioactividad. La tasa de solubilidad caracteriza las interacciones intermoleculares y depende del solvente específico. Para aclarar el papel del solvente en la dispersión de las moléculas, se eligieron cuatro solventes representativos: metanol y agua como polares próticos, acetona como polar aprótico y cloroformo como solvente no polar. De esos 4 solventes, el metanol tiene la tasa de disolución más alta, en contraste con la solubilidad de Q en cloroformo, que resultó ser mucho más baja.

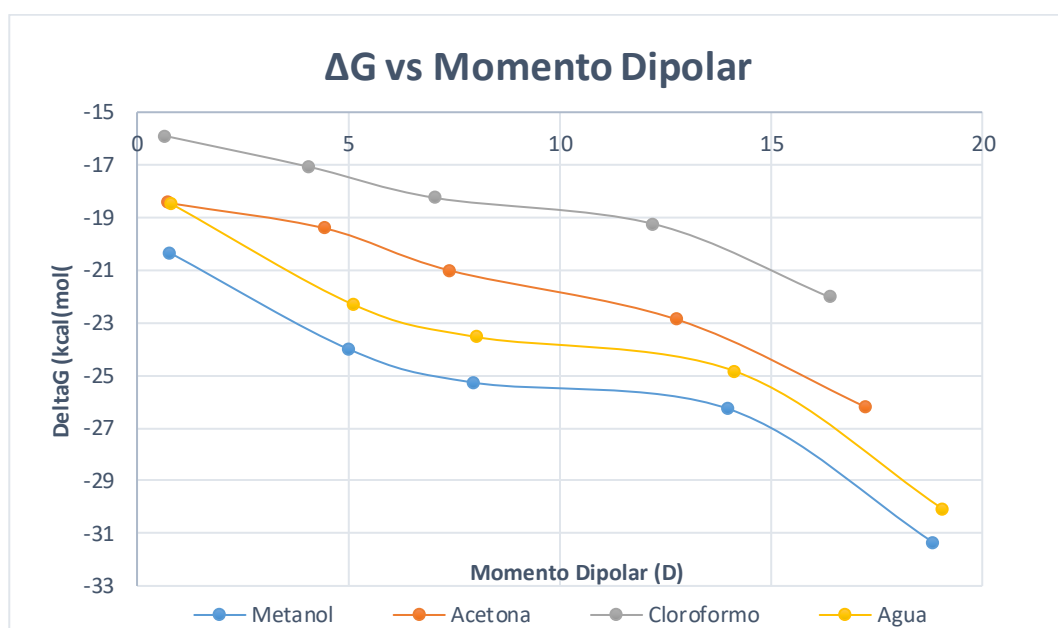


Figura 19: Gráfica de la dependencia de  $\Delta G$  y el momento Dipolar.

Tabla 3: Variantes de las energías de Gibbs en diferentes configuraciones para quercetina con  $\epsilon=32.613$  para metanol,  $\epsilon=20.493$  para acetona,  $\epsilon=4.7113$  para cloroformo y  $\epsilon=78.3553$  para el agua.

M062X/6-31++G(D,P)	Energía (hartrees)	DeltaG (kcal/mol)	Total electrostática Kcal/mol	Total no electrostática Kcal/mol	Momento Dipolar (D)	
					Vacío	Solución
<b>QM</b>						
<i>Metanol</i> $\epsilon=32.6$	-1103.865502	-20.37	-26.17	5.79	0.5305	0.8076
<i>Agua</i> $\epsilon=78.3$	-1103.862496	-18.49	-27	8.51	0.5305	0.8202
<i>Acetona</i> $\epsilon=20.4$	-1103.862434	-18.45	-12.52	-5.93	0.5305	0.7496
<i>Cloroformo</i> $\epsilon=4.7$	-1103.858394	-15.91	-12.36	-3.55	0.5305	0.6905
<b>QM03</b>						
<i>Metanol</i>	-1103.836346	-24.03	-29.07	5.79	2.829	5.0461
<i>Agua</i>	-1103.833623	-22.32	-29.99	8.51	2.8291	5.1332
<i>Acetona</i>	-1103.828992	-19.42	-13.46	-5.93	2.8291	4.462
<i>Cloroformo</i>	-1103.825271	-17.08	-13.34	-3.55	2.8291	4.0818
<b>QM05</b>						
<i>Metanol</i>	-1103.832515	-25.28	-29.86	5.82	5.5215	7.9908
<i>Agua</i>	-1103.829751	-23.55	-30.81	8.49	5.5215	8.0616
<i>Acetona</i>	-1103.825717	-21.02	-13.52	-5.9	5.5215	7.4159
<i>Cloroformo</i>	-1103.82133	-18.26	-13.56	-3.52	5.5215	7.0688
<b>QCris</b>						
<i>Metanol</i>	-1103.860161	-26.28	-34.66	5.82	9.8246	14.0052
<i>Agua</i>	-1103.857896	-24.85	-35.76	8.49	9.8246	14.1614
<i>Acetona</i>	-1103.854755	-22.88	-15.21	-5.9	9.8246	12.7783
<i>Cloroformo</i>	-1103.84897	-19.25	-15.3	-3.52	9.8246	12.2294
<b>QC05</b>						
<i>Metanol</i>	-1103.826755	-31.37	-31.11	5.83	12.8842	18.8619
<i>Agua</i>	-1103.824718	-30.09	-32.1	8.55	12.8842	19.0799
<i>Acetona</i>	-1103.818561	-26.23	-15.14	-5.88	12.8842	17.2774
<i>Cloroformo</i>	-1103.81188	-22.04	-14.74	-3.53	12.8842	16.411

De acuerdo con la figura 19, se puede observar una dependencia lineal entre  $\Delta G$  y el momento dipolar, de la tabla 3, se obtiene que la estructura enol tiene el valor menor de  $-20.37$  kcal/mol en metanol y el mayor en cloroformo de  $-15.91$  kcal/mol. Para el tautómero keto-O3 hay un valor menor en metanol de  $-24.04$  kcal/mol y mayor en cloroformo de  $-17.08$  kcal/mol. En el tautómero keto-O5 hay un valor menor en metanol de  $-25.28$  kcal/mol y mayor en cloroformo de  $-18.26$  kcal/mol.

---

Todos los cálculos proponen al metanol como el mejor solvente de los estudiados, coincidiendo con los datos experimentales, seguido por el agua, acetona y cloroformo. Esto último, no coincide con los datos experimentales en donde la solubilidad de Q en el agua está muy por debajo de metanol y acetona.

## 2.6 Conformaciones de la molécula de kaempferol

Para la caracterización del flavonol 3,5,7,4' tetrahidroxiflavona se procedió a realizar un análisis exhaustivo de las mejores configuraciones que esta biomolécula puede adoptar. Para ello, se realizaron cálculos dentro del marco de la mecánica cuántica con ayuda del software Gaussian16 por los métodos HF y MP2 con el conjunto base 6-31G(d,p); también se realizaron cálculos con funcionales híbridos, B3LYP y PBE/PBE con base 6-311+G(d,p) para buscar la conformación de mínima energía para proponerla como la configuración generadora.

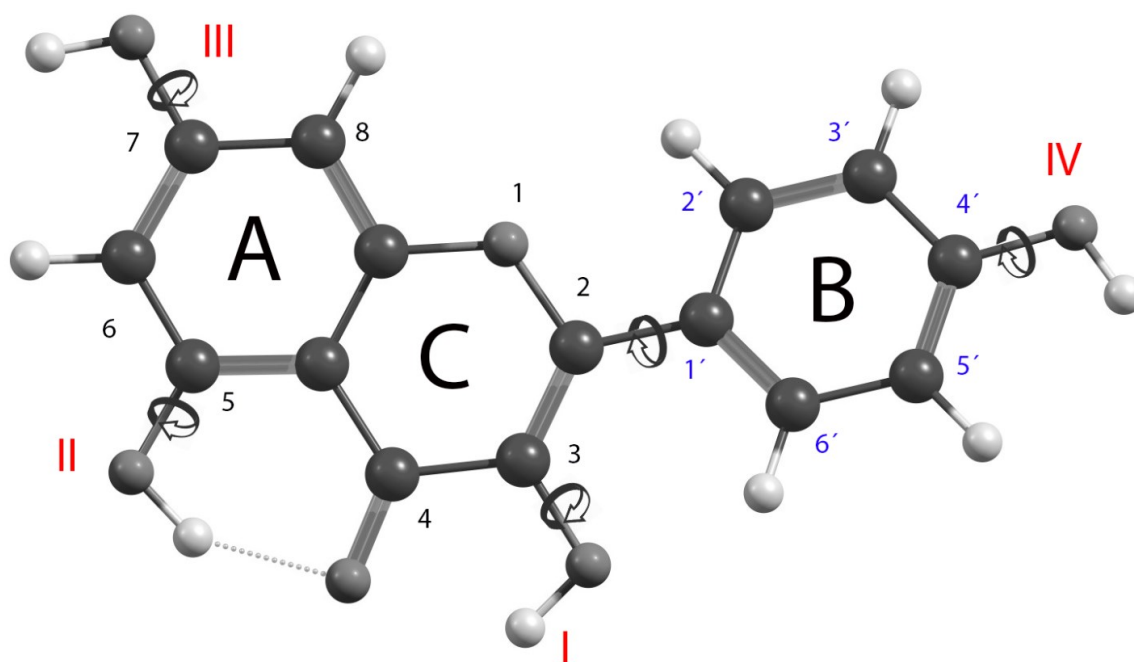
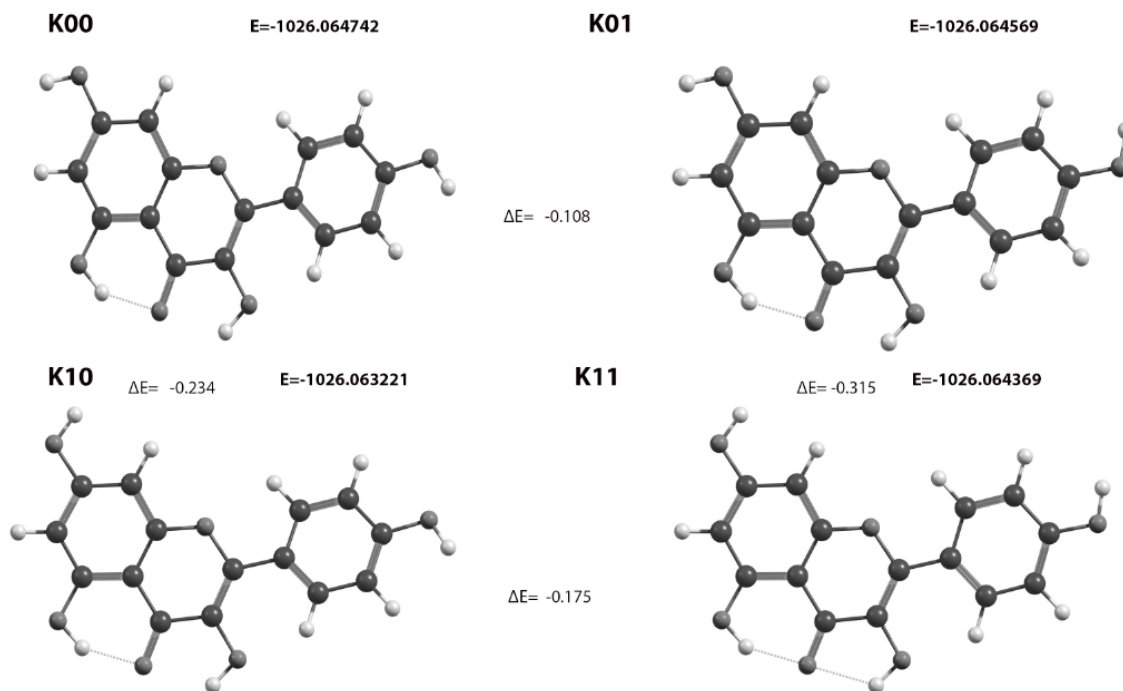


Figura 20: Nomenclatura para la molécula de kaempferol.

La configuración de mínima energía se designa como K0000. Se asignan los números 1 para especificar una rotación en  $180^\circ$  del grupo hidroxilo a la posición asignada en sentido de las manecillas del reloj comenzando con el OH en la posición 3, en el orden marcado por los números romanos en rojo de la figura 20. De esta manera, en la configuración K0001 se rota el hidroxilo -OH4' en  $180^\circ$ . De manera análoga, la configuración K0011 presenta una rotación de los grupos OH7 y OH4', para el

---

caso K0010 hay únicamente una rotación del OH7. Las configuraciones K1000 y K0100 son menos probables debido a que se debe romper el enlace de hidrógeno realizado por los hidrógenos H3 y H5 al apuntar en dirección a O4.



**Figura 21:** Estructuras más probables de kaempferol por el método #MP2/6-31G(d,p). Energía(E) expresada en Hartrees, ( $\Delta E$ ) en Kcal/mol  $\Delta E$  representa el cambio de la energía para alcanzar la conformación continua a su derecha o inferior.

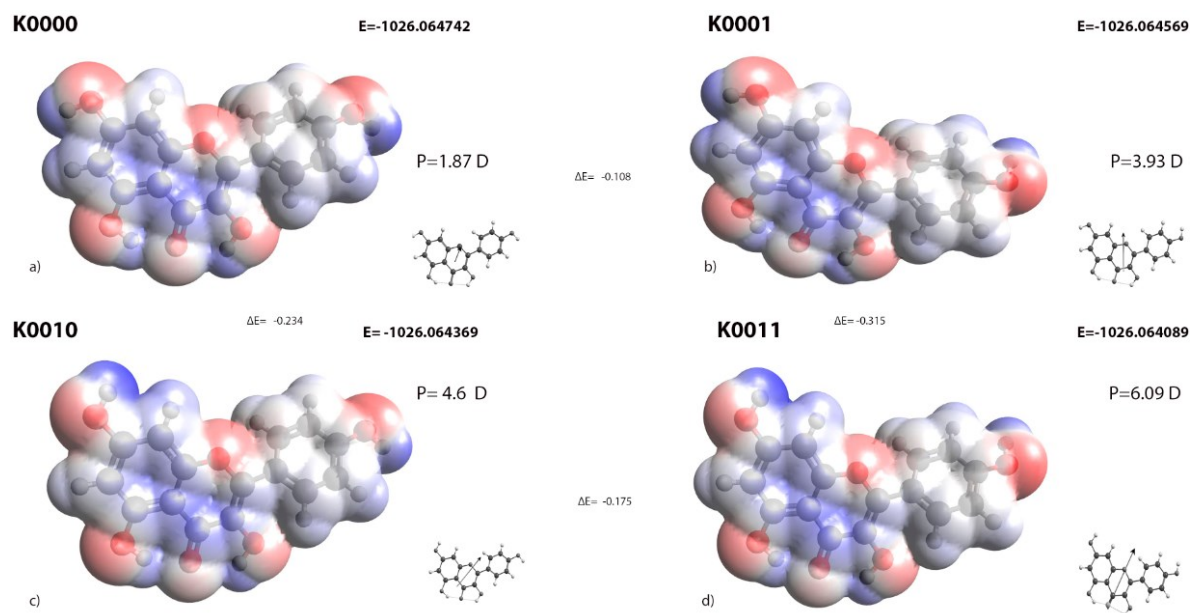
Tabla 4: Cálculo de los mínimos energéticos por diferentes funcionales y conjuntos bases para las conformaciones de kaempferol.

	MP2 6-31G**	HF 6-31G**	B3LYP 6-311+G**	PBEPBE 6-311+G**
<b>K0000</b>	-1026.064742	-1023.05942431	-1029.26683825	-1028.10748425
<b>K0001</b>	-1026.064570	-1023.05922831	-1029.26663160	-1028.10729318
<b>K0011</b>	-1026.064369	-1023.05882913	-1029.26622300	-1028.10686291
<b>K0010</b>	-1026.063222	-1023.05849610	-1029.26589564	-1028.10655766

Se analizaron las estructuras más probables para la molécula de kaempferol por 4 diferentes bases y métodos, encontrando que la configuración K0000 es aquella que obedece al mínimo energético para cada uno de los métodos, funcionales y bases.

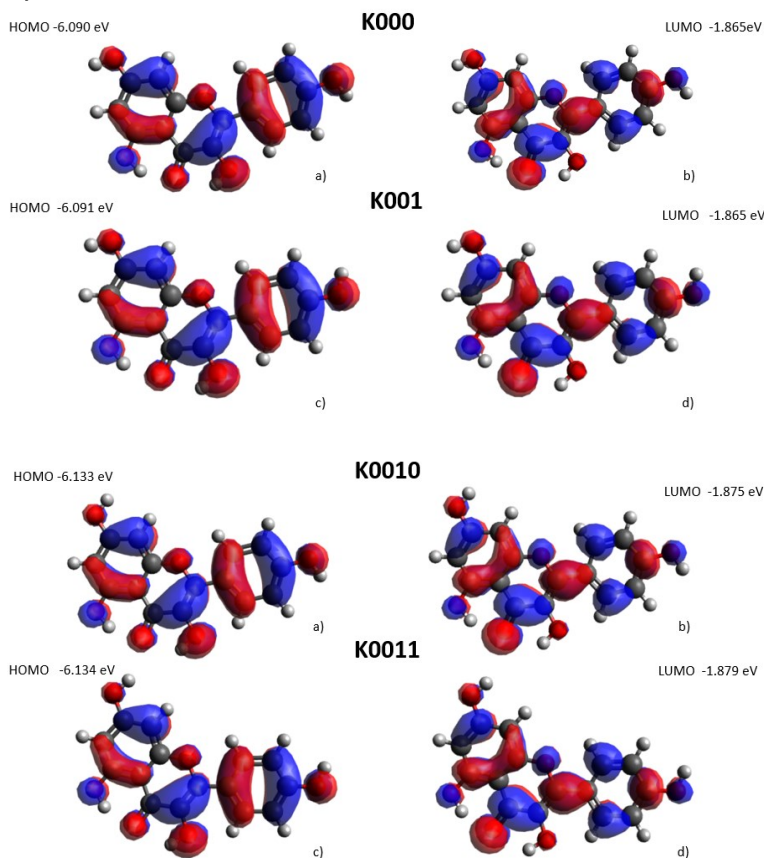
La estructura de monocristal de kaempferol no ha sido reportada en los bancos de datos. De las cuatro estructuras más energéticamente favorables de Kaempferol solo la K0001 no fue encontrada experimentalmente hasta el momento. La estructura K0000 se encontró en la estructura experimental de cocrystal (figura 21) [72]; la estructura K0010 es hallada en el cocrystal de [73] y de igual forma la estructura K0011 se encuentra en [74].

Se evaluaron los momentos dipolares (P) de las conformaciones de kaempferol destacando K0000 por tener el menor momento dipolar y obteniendo una diferencia de 2.06, 4.22 y 2.73 D respecto a K0001, K0010 y K0011 respectivamente. Cada cambio de P involucra una alteración en la geometría y por ende en la distribución electrónica de la misma. En términos de  $\Delta E$ , se toma a K0000 como referencia, es decir, para que ocurra una transición a K0001 existirá un  $\Delta E = -0.108$  y para que ocurra K0011 debe haber un  $\Delta E = -0.315$  kcal/mol respecto a K0001, por otro lado, para que K0000 genere a K0010 existe una diferencia  $\Delta E = -0.234$  kcal/mol y finalmente para que K0010 genere a K0011 debe haber un  $\Delta E = -0.175$  kcal/mol.



**Figura 22:** Mapa de las superficies del Potencial Electrostático para las configuraciones más probables de la molécula de kaempferol por el método #MP2/6-31G(d,p). Mayor densidad de electrones (áreas más rojas) y menor (áreas azules).

De la figura 22, se aprecia cómo la variación geométrica de los átomos circundantes impacta a la densidad electrónica general. Las regiones comprendidas por los anillos A, C y los átomos en OH3 y OH5 para las cuatro conformaciones son aquellas con menor variación electrónica a pesar de la rotación de los hidroxilos. Es importante mencionar que, la transición de K0000 a K0001 ocurre rotando el anillo B o girando el OH4' a 180°, en la configuración K0001, solo hay variación en la nube del átomo H3', provocando un aumento y una ligera desviación hacia la izquierda de momento dipolar respecto a la configuración inicial. Para K0011 hay una alteración en la carga para los hidrógenos H8 y H3', el momento dipolar se triplica respecto a K0000 apuntando hacia la misma dirección que ésta. Para K0010, la alteración de carga está en H8, provocando un aumento en P con una inclinación a la derecha respecto a K0000. Los orbitales moleculares para kaempferol HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) son estudiados para cada configuración, pues ayudan a determinar la reactividad química de la molécula en cuestión. Se analizan para las conformaciones K0000, K0001, K0010 y K0011.



**Figura 23:** Orbitales moleculares para kaempferol en las configuraciones K0000, K0011, K0010 y K0001 por el método B1B95/6-31++G\*\*.

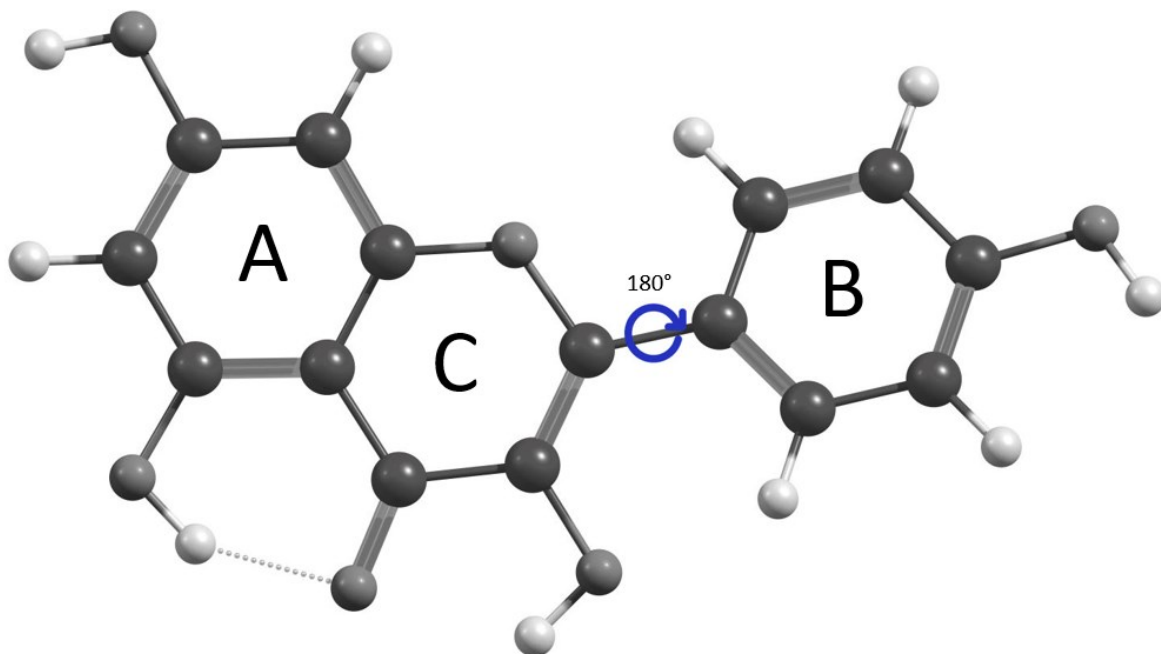
---

En la figura 23 se presenta a) configuración K0000 (HOMO) donde se observan 6 enlaces tipo  $\pi$ , ubicadas en las posiciones OH7, OH5, C4, OH3, OH4' y O1. Se aprecian 5 enlaces  $\pi$  abrazando a los anillos A, C y B con una distribución representativa del tipo de enlace. Para el inciso b) en (LUMO) se aprecian 9 enlaces en las posiciones OH5, O4, OH3, OH6', C4'. OH4', C2', O1 y OH7 tipo  $\pi^*$  y 4 enlaces tipo  $\pi$  distribuidos en los bordes de los anillos con un cambio notable en las distribuciones de las densidades que rodean a los mismos y se hace notar un cambio en las densidades del O4 y O3 respecto al modelo HOMO. Para el caso K0001 en (HOMO) y (LUMO), se observan comportamientos similares de la densidad electrónica respecto a la misma cantidad de enlaces  $\pi^*$  y  $\pi$ . Para la configuración K0010 (HOMO) se observan 6 enlaces tipo  $\pi^*$ , ubicadas en las posiciones OH7, OH5, C4, OH3, OH4' y O1. Se aprecian 5 enlaces  $\pi$  distribuidos por los anillos y una energía de -6.133ev. Para el inciso b) en (LUMO) se aprecian 9 enlaces en las posiciones OH5, O4, OH3, OH6', C4'. OH4', C2', O1 y OH7 tipo  $\pi^*$  y 4 enlaces tipo  $\pi$  distribuidos en los bordes de los anillos con un cambio notable en las distribuciones de las densidades que rodean a los mismos y se hace notar un cambio en las densidades del O4 y O3 respecto al modelo HOMO. Para el caso K0011 en (HOMO) y (LUMO), se observan comportamientos similares de la densidad electrónica respecto a la misma cantidad de enlaces  $\pi^*$  y  $\pi$  una variación de -0.001 eV en -0.004eV respecto a K0000 en HOMO y LUMO respectivamente.

---

---

### 2.6.1 Dependencia de energía vs ángulo de rotación del anillo B de kaempferol



**Figura 24:** Esquema de Rotación del anillo B en 180 para kaempferol señalada por la flecha color azul.

Las curvas de energía potencial están en función al avance de la rotación del anillo B, Se analizan la estructuras K0000, K0001, K0010, K0011 por los métodos HF 6-31G(d,p), MP2 6-31G(d,p), PBE/PBE 6-311+G(d,p). B3LYP 6-311+G(d,p) con distintas bases asociadas para analizar la dependencia de la energía respecto al ángulo de rotación del anillo B.

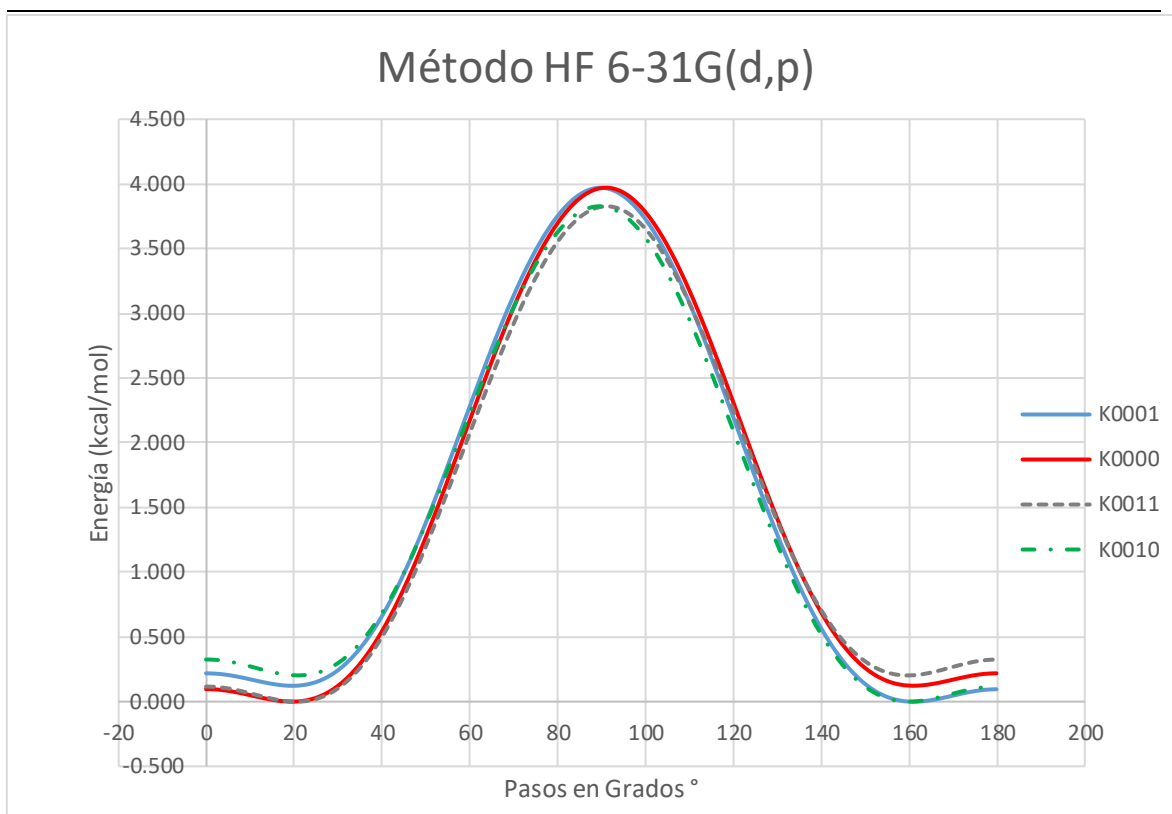


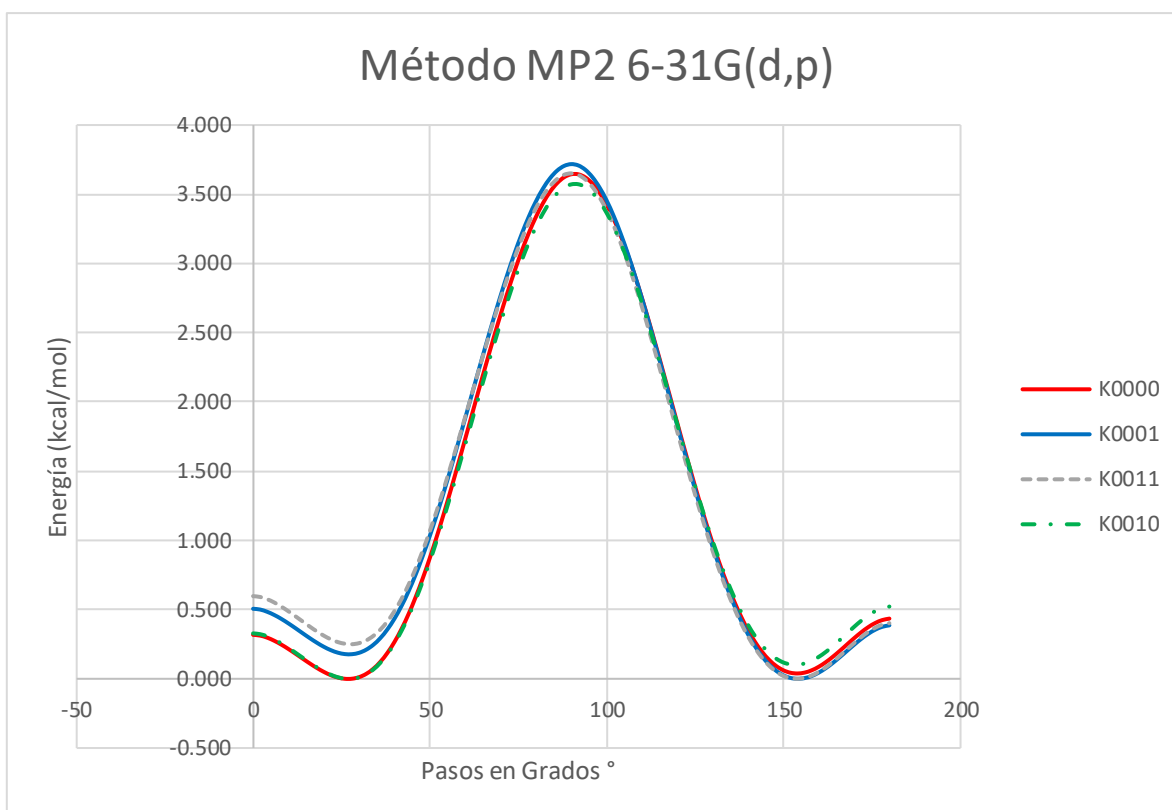
Figura 25: Dependencia energética de la rotación del anillo B en 180° grados en pasos de 2° de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método HF 6-31G(d,p).

Tabla 5: Configuraciones de máximos y mínimos globales para cada isómero. (máximo y mínimo en Hartrees).

Configuración	Método	Mínimo	Step (°grados)	Máximo	Step (°grados)
K0000	HF/6-31G(d,p)	-1023.05957745	19.889	-1023.05325215	91.889
K0001		-1023.05957661	161.889	-1023.05324901	89.889
K0010		-1023.05901494	159.889	-1023.05291585	89.889
K0011		-1023.05901442	19.889	-1023.05291726	91.889

De la figura 25, tabla 5 y método HF 6-31G(d,p), se observa que, el isómero K0000 es la configuración de mínima energía existente, la estabilidad molecular la encuentra al rotar 19.89° el anillo B, en seguida, en la rotación 91.89 el perfil energético muestra un pico máximo representando un cambio de configuración estructural, es decir, el OH4' ha rotado por lo que obtiene a K0001. Para esta, se logra su optimización geométrica en los 161.89° con un punto máximo en 89.89° sugiriendo una configuración K0000 por el OH4'. Para SK0010 hay una

optimización geométrica hasta los  $159.89^\circ$ , el giro de B al pasar por el punto máximo de  $89.89^\circ$  genera una K0011. Esta a su vez alcanza su mínimo energético a los  $19.89^\circ$  y un máximo en  $91.89^\circ$  convirtiéndose en un K0010. Estos giros del anillo B también sugieren una rotación para los OH 7 y 4'.



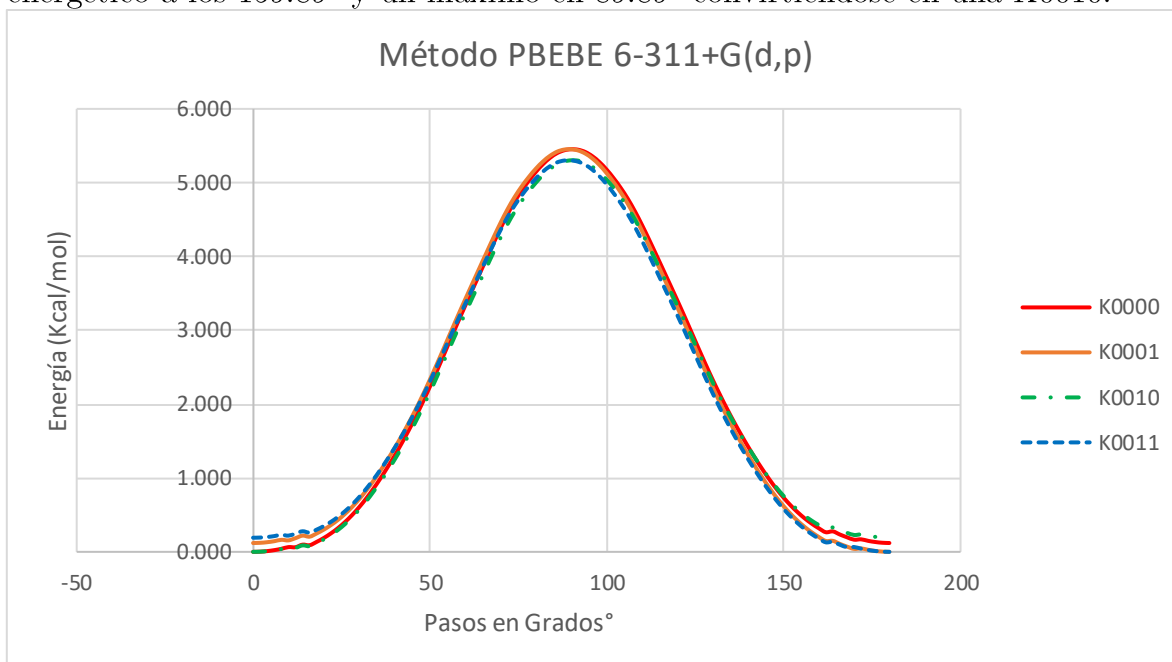
**Figura 26:** Dependencia energética de la rotación del anillo B en 180 grados de las configuraciones, K0000, K0001, K0011 y K0010 por el método MP2 6-31G(d,p).

Tabla 6: Configuraciones de máximos y mínimos globales para cada isómero. (máximo y mínimo Hartrees).

Configuración	Método	Mínimo	Step (°grados)	Máximo	Step (°grados)
<b>K0000</b>	MP2 6-31G(d,p)	-1026.06474212	153.889°	-1026.05881777	89.889°
<b>K0001</b>		-1026.06463091	25.889°	-1026.05882313	89.889°
<b>K0010</b>		-1026.06436910	153.889°	-1026.05855104	89.889°
<b>K0011</b>		-1026.06425023	159.889°	-1026.05855730	89.889°

De la figura 26, tabla 6 y método MP2 6-31G(d,p) se observa que, K0000 tiene un mínimo global más profundo que el resto de las configuraciones obtenido al rotar  $153.89^\circ$  el anillo B, en seguida, en la rotación  $89.89^\circ$  el perfil energético muestra un

pico máximo representando un cambio de estructura, es decir, el OH4' se ha movido por lo que obtiene a K0001. Para esta, se logra su optimización en los 25.89° con un punto máximo en 89.89° volviendo a la configuración K0000. Para K0010 hay una optimización geométrica hasta los 153.89°, el giro de B al pasar por el punto máximo de 89.89° genera una K0011. Esta a su vez alcanza su mínimo energético a los 159.89° y un máximo en 89.89° convirtiéndose en una K0010.



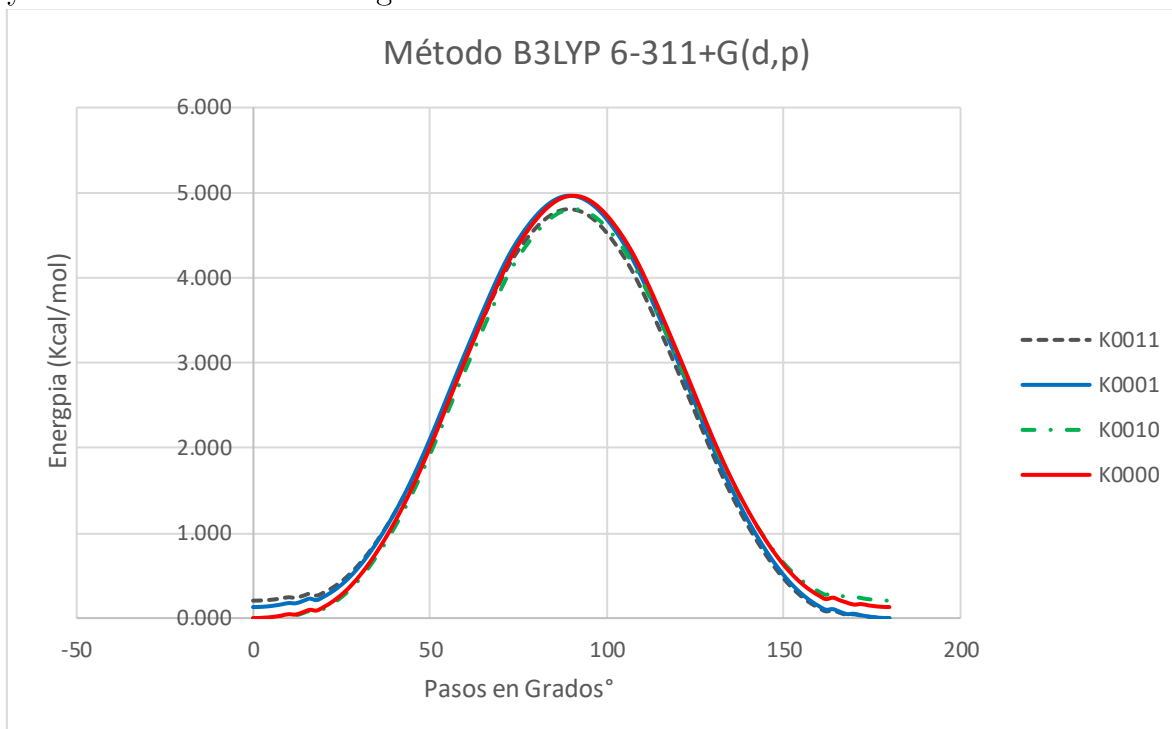
**Figura 27:** Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método PBE6-311+G(d,p).

Tabla 7: Configuraciones de máximos y mínimos globales para cada isómero. (máximo y mínimo Hartrees).

Configuración	Método	Mínimo	Step (°grados)	Máximo	Step (°grados)
<b>K0000</b>	PBE6-311+G(d,p)	-1028.10748408	0	-1028.09879322	89.889
<b>K0001</b>		-1028.10748419	179.889	-1028.09879399	89.889
<b>K0010</b>		-1028.10686289	0	-1028.09841055	89.889
<b>K0011</b>		-1028.10686262	179.889	-1028.09841169	89.889

De la figura 27, tabla 7 y método PBE6-311+G(d,p), se observa que, a diferencia de los métodos anteriores K0001 es la configuración de mínima energía, la optimización la obtiene cuando el anillo B avanza a 89.89° el perfil energético muestra un pico máximo representando un cambio de estructura, es decir, el OH4'

se ha movido por lo que obtiene a K0000, la cual logra su optimización en los 180° con un punto máximo en 89.89° volviendo a la configuración K0000. Para K0010 hay una optimización geométrica en 0°, el giro de B al pasar por el punto máximo de 89.89° genera una K0011. Esta a su vez alcanza su mínimo energético a los 180° y un máximo en 89.89° regresando a K0010.



**Figura 28:** Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados de las configuraciones K0001, K0000, K0011 y K0010 por el método B3LYP 6-311 G(d,p).

Tabla 8: Configuraciones de máximos y mínimos globales para cada isómero. (máximo y mínimo Hartrees).

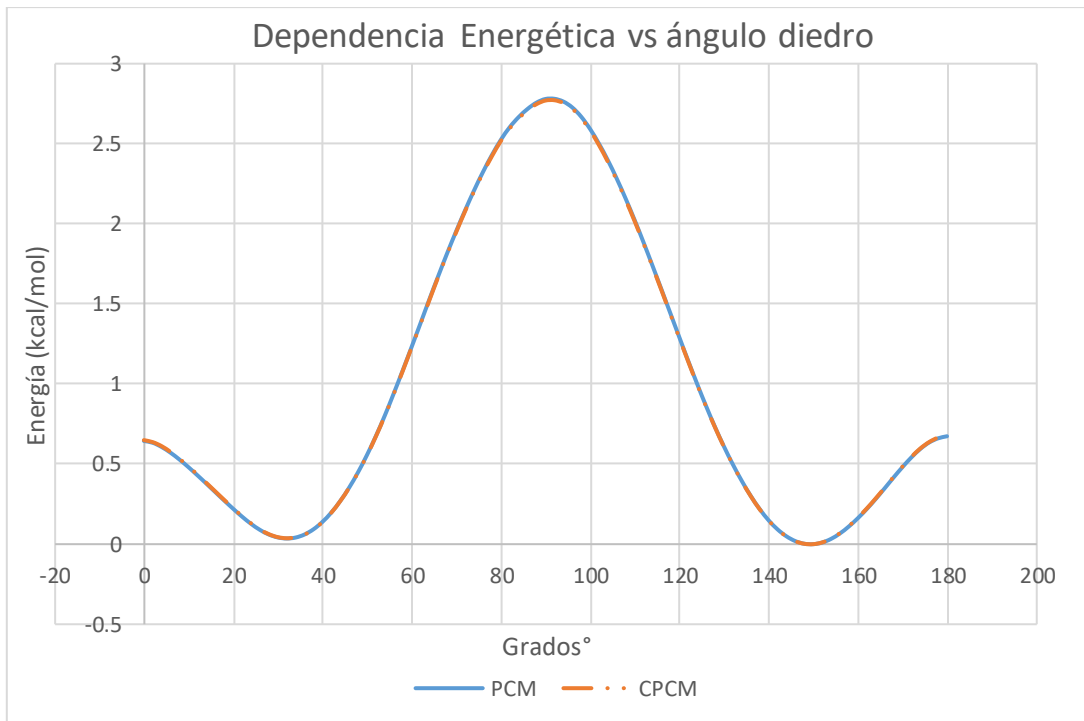
Configuración	Método	Mínimo	Step (°grados)	Máximo	Step (°grados)
<b>K0000</b>	B3LYP 6-311+G(d,p)	-1029.26683825	0	-1029.25893040	89.889
<b>K0001</b>		-1029.26683845	179.889	-1029.25892872	89.889
<b>K0010</b>		-1029.26622308	0	-1029.25856667	89.889
<b>K0011</b>		-1029.26622242	179.889	-1029.25856571	89.889

De la figura 28, tabla 8 y método B3LYP 6-311 G(d,p), se aprecia que, de igual forma K0001 es la configuración de mínima energía, la optimización la obtiene en 0°, cuando el anillo B avanza a 89.89 el perfil energético muestra un pico máximo

---

representando un cambio estructural, es decir, el OH4' se ha movido por lo que obtiene a K0000, la cual logra su optimización en los 180° con un punto máximo en 89.89° volviendo a la configuración K0000. Para K0010 hay una optimización geométrica en 0°, el giro de B al pasar por el punto máximo de 89.89° genera una K0011. Esta a su vez alcanza su mínimo energético a los 180° y un máximo en 89.89° regresando a K0010.

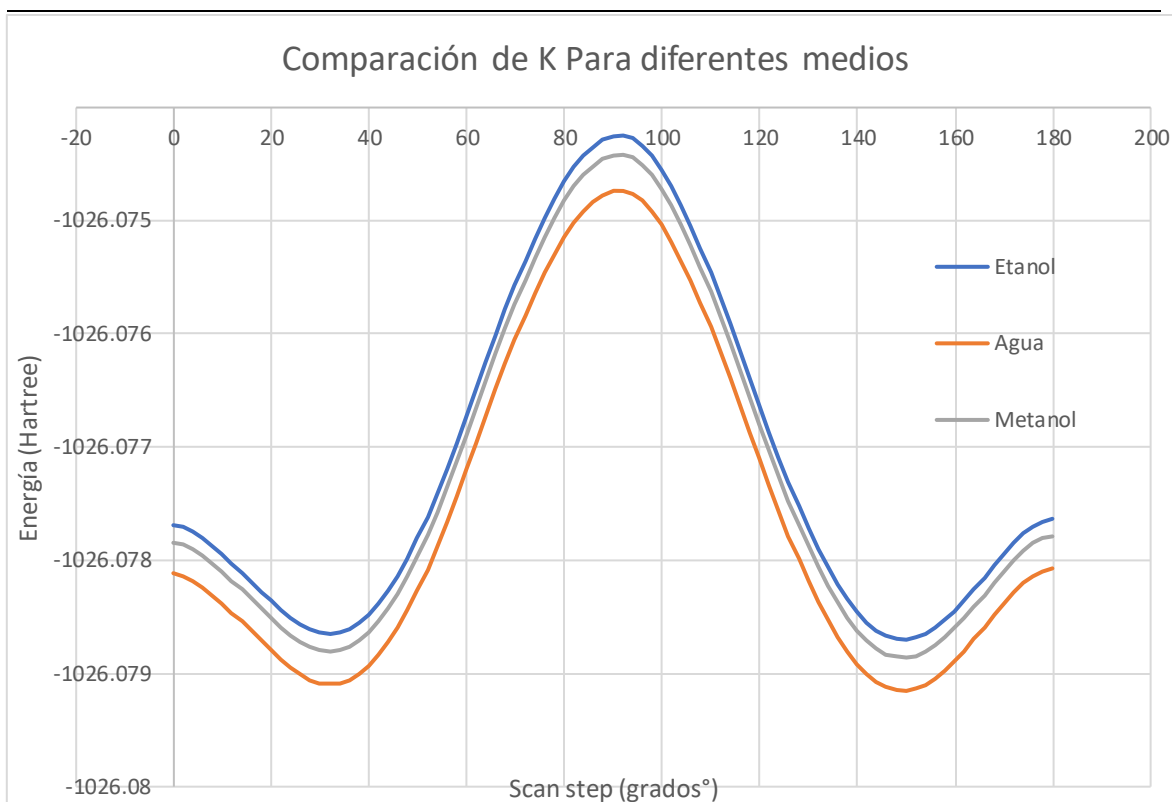
Posteriormente, se escoge a la estructura K0000 para someterla a una rotación del anillo B en 180°, en diferentes solventes tales como: agua, metanol y etanol. Obedeciendo a la teoría de SCRF. A continuación, un análisis de la dependencia energética de las variantes PCM y CPCM del SCRF, para buscar la que mejor se acople al análisis a realizar.



**Figura 29:** Dependencia energética de las rotaciones del anillo B en 180 grados en el vacío de la configuración K0000 por el método MP2/6-31G(d,p) para las variantes PCM y CPCM.

De acuerdo con la figura 29, se puede observar que PCM y CPCM no presentan una variación considerable para elegir específicamente a uno de ellos que describa mejor la rotación del anillo B para los diferentes solventes, por lo que el análisis siguiente se realizan por CPCM como se muestra a continuación:

---



**Figura 30:** Dependencia energética correspondiente a la rotación del anillo B en 180 grados para K0000 en agua, etanol y metanol por el método MP2/6-31G(d,p).

Tabla 9: Valores energéticos en máximos locales y mínimos globales de los perfiles energéticos en Hartrees.

Medio	Mínimo	Máximo
Etanol	-1026.0787018184	-1026.0742475376
Metanol	-1026.0788593268	-1026.0744178966
Agua	-1026.0791540695	-1026.0747371056

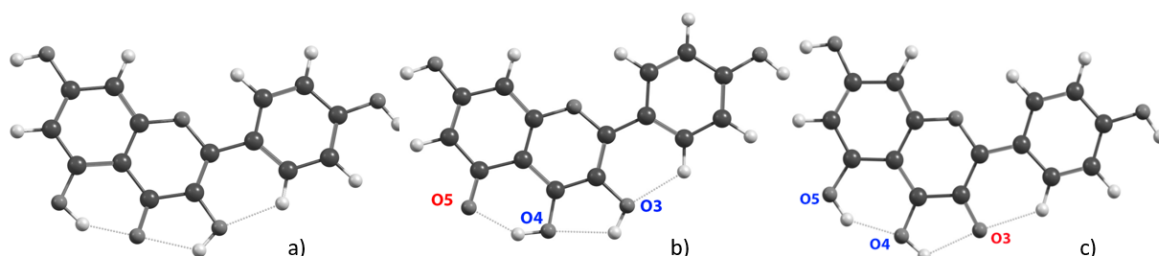
De la figura 30 y tabla 9, se puede apreciar la similitud de los perfiles de rotación del anillo B para K0000, pareciera que el cambio de solvente multiplica por un escalar a las variantes de la energía. Para cada medio se encuentran tres puntos de inflexión de importancia, del lado izquierdo un valle asociado a la a mínimos locales, esta posición es la de mínima energía refiriéndose a una apertura del ángulo diedro del anillo B con una rotación de 32°, lo que muestra una primera aproximación al mínimo local, pero sin una estructura fundamentalmente plana. Mientras el anillo B sigue rotando hasta llegar a su punto máximo a los 90° donde se observa el punto

---

de transición de K0000 a K0011, el máximo más pronunciado corresponde al solvente etanol con -1026.0742 hartrees, seguido por el metanol y el agua. Para el valle de la parte derecha que representa el mínimo global energético y geométrico de la configuración K0011 con una rotación del anillo B a 32°, es decir, de igual forma una estructura no plana, el mínimo más pronunciado corresponde al agua con una energía de -1026.0791 hartrees, seguido por metanol y etanol. De acuerdo con estos datos computacionales se sugiere al agua como un solvente potencial para kaempferol, seguido del metanol y el etanol, Resaltando que las configuraciones K0000 y K0011 son potencialmente solubles.

### 2.6.2 Fluorescencia de kaempferol

La reacción de ESIPT (transferencia intramolecular de protones en estado excitado) es un proceso ultrarrápido que se produce en la escala de tiempo de femto a picosegundo, donde la vía de transferencia de protones está unida por un enlace de hidrógeno, y el grupo donante de protones al aceptor en estrecha proximidad. Se realizan los cálculos con el funcional M062X 6-31++ G (d, p) SCRF con solvente metanol, acetona y cloroformo, además de replicar la metodología para el vacío. Para la preparación del archivo principal se busca en el Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) estructuras cristalinas para el kaempferol [72-74] el cual convenientemente coincide con nuestra configuración de mínima energía de kaempferol K0000 como se describe en el artículo [72]. En la figura 31, se presenta la configuración de kaempferol con mínimo global de energía que coincide con la del cristal figura 31 a) y las configuraciones keto O5 fig.31 b) y c) keto O3 fig.31 c), esto es cuando el hidrógeno del grupo OH5 se transfiere a O4 se obtiene el keto KO5 como lo muestra la figura 31 b), si se transfiere el OH3 a O4 se crea el keto KO3 figura 31 c).



**Figura 31:** a) Configuración de kaempferol en cristal obtenida de datos experimentales K[72], b) keto O5 de kaempferol KO5[73] y C) keto O3 de Kaempferol KO3[74].

---

Tabla 10: Datos de absorción y emisión de la molécula K obtenida a nivel teórico TDDFT-M06-2X / 6-31 ++ G (d, p).

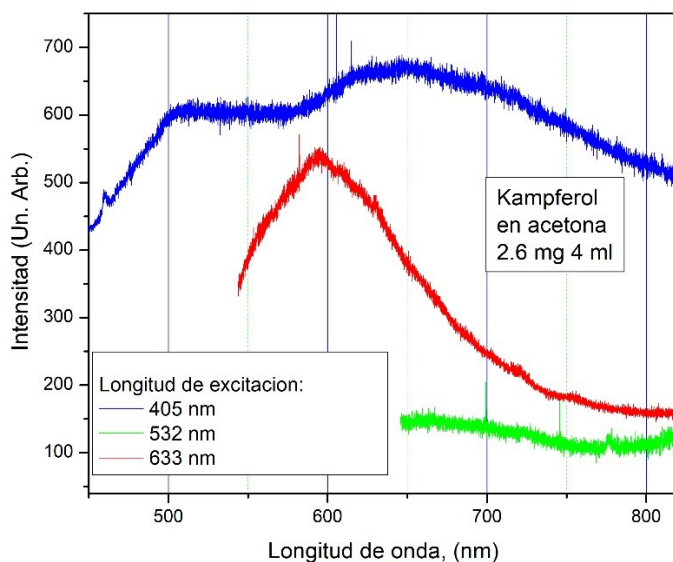
	$E_{S_0}$ (a.u) $S_0$ opt	$E_{S_1}$ (a.u) $S_0$ opt	$E_{S_1} - E_{S_0}$ (eV)	$\lambda_{ab}$ (nm)	$f_{ab}$	$E_{S_1^*}$ (a.u) $S_1$ opt	$E_{S_0^*}$ (a.u) $S_1$ opt	$E_{S_1^*} - E_{S_0^*}$ (eV)	$\lambda_{em}$ (nm)	$f_{em}$
K0000 enol										
Metanol	-1028.6452	-1028.5058	3.793	<b>326.83</b>	0.67	-1028.51527	-1028.6339	3.227	<b>384.15</b>	0.989
Acetona	-1028.6445	-1028.5065	3.756	<b>330.09</b>	0.71	-1028.51472	-1028.6338	3.241	<b>382.58</b>	0.981
Cloroformo	-1028.6407	-1028.5029	3.749	<b>330.67</b>	0.73	-1028.51002	-1028.6306	3.281	<b>377.82</b>	0.887
K0000 OH3										
Metanol	-1028.6177	-1028.5147	2.801	<b>442.51</b>	0.61	-1028.51570	-1028.6106	2.583	<b>479.89</b>	0.782
Acetona	-1028.6171	-1028.5145	2.792	<b>444.06</b>	0.62	-1028.51525	-1028.6101	2.582	<b>480.22</b>	0.774
Cloroformo	-1028.6013	-1028.5112	2.746	<b>451.48</b>	0.63	-1028.51166	-1028.6059	2.564	<b>483.54</b>	0.707
K0000 OH5										
Metanol	-1028.6267	-1028.5143	3.056	<b>405.67</b>	0.41	-1028.53029	-1028.6136	2.267	<b>546.76</b>	0.458
Acetona	-1028.6261	-1028.5140	3.049	<b>406.6</b>	0.42	-1028.52981	-1028.6131	2.266	<b>546.98</b>	0.441
Cloroformo	-1028.6211	-1028.5110	2.994	<b>414.01</b>	0.43	-1028.52577	-1028.6082	2.243	<b>552.77</b>	0.648
K0000 enol										
Vacío	-1028.6293	-1028.4871	3.867	<b>320.56</b>	0.57	-1028.51176	-1028.5887	3.4215	<b>362.37</b>	0.605
K keto OH3										
Vacío	-1028.6293	-1028.4957	2.786	<b>444.99</b>	0.5155	-1028.50128	-1028.5927	2.4902	<b>497.89</b>	0.486
K keto OH5										
Vacío	-1028.6076	-1028.4969	3.011	<b>411.65</b>	0.2974	-1028.51176	-1028.5888	2.0973	<b>591.17</b>	0.094
K0011 keto OH5										
Vacío	-1028.6050	-1028.4946	3.005	<b>412.52</b>	0.2711	-1028.51030	-1028.58498	2.0324	<b>610.05</b>	0.073

**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,  $S_0$  se refiere al cálculo específico del estado de solvatación de no 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 a partir 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 sin 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.

Para las configuraciones enol (K enol) se calcularon las energías de absorción expresadas en la tabla 10 oscilantes entre (326.83 a 330.67) nm, siendo la menor en metanol y la mayor en cloroformo; el fenómeno de emisión obtiene valores entre (377.82 a 384.15) nm, siendo la menor en cloroformo y la mayor en metanol. En Keto O3, la absorción (442.51 a 451.48) nm siendo la menor para metanol y la mayor para cloroformo, para la emisión (479.89 a 483.54) nm, el mínimo para acetona y el máximo para cloroformo. Para keto O5 la absorción oscila entre (405.6 a 414) nm, el máximo para cloroformo y el mínimo para metanol respectivamente; en la emisión se obtiene un rango de (546.76 a 552.77) el mínimo para metanol y

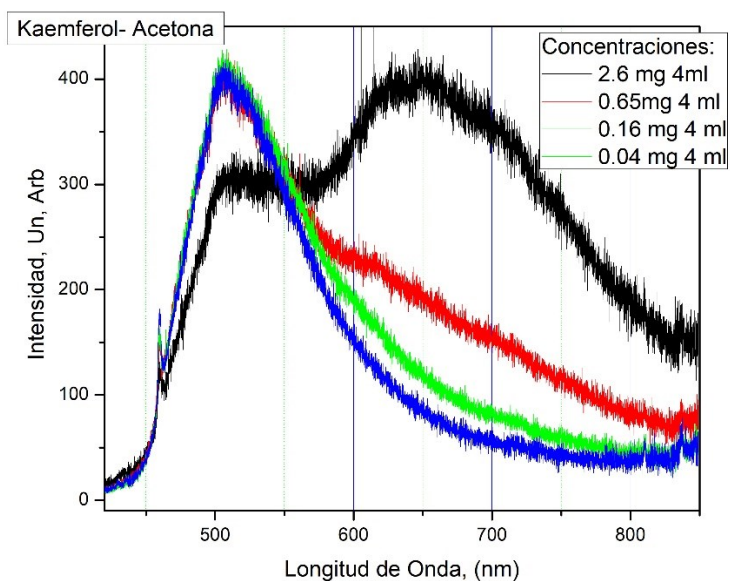
---

el máximo para cloroformo. Sin embargo, se realiza el cálculo para la configuración en el vacío y se obtiene que el fenómeno de absorción oscila entre los (320.56 a 444.99) nm y la emisión de (362.37 a 591.17), lo que sugiere similitud a los datos experimentales. Se calcula para K0011 el fenómeno de absorción con 421.52 nm y una emisión de 610.05 nm para su variación keto O5. Algunos de estos datos computacionales son validados también de manera experimental, con la excepción del solvente agua.



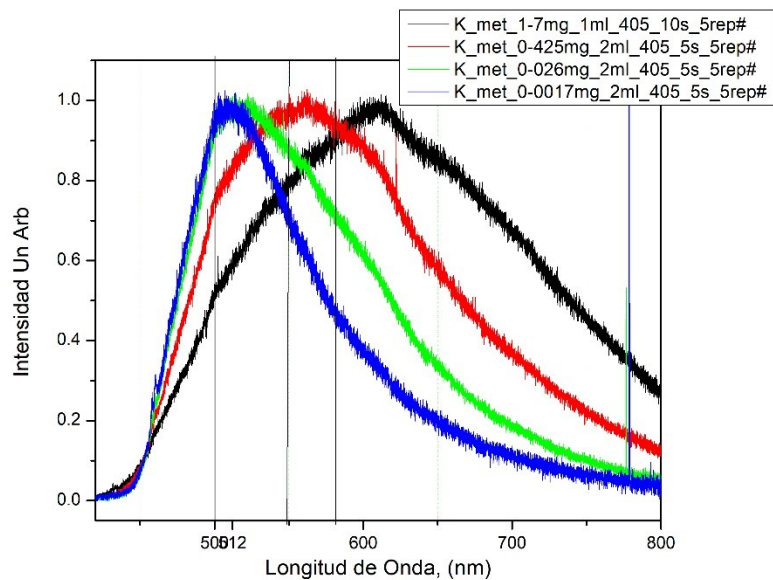
**Figura 32:** Espectros de emisión para el solvente de K en acetona con concentración alta obtenidos con diferentes longitudes de onda.

De la figura 32 y la tabla 10, se observa que experimentalmente el pico más próximo al computacional es el cercano a 600 nm, como lo muestra la gráfica roja, que teóricamente corresponde a una configuración keto O5 en acetona.



**Figura 33:** Espectros de emisión para el solvente de K en acetona a diferentes concentraciones a una misma longitud de onda.

De la figura 33, se puede observar que a menores concentraciones de acetona los picos para las gráficas azul, roja, verde y negra tiene un punto común cerca de los 520nm, aproximándose a la emisión de la configuración Keto O5, si se aumenta la concentración el segundo pico del espectro de la gráfica negra oscila por los 650 nm, sin embargo, no hay datos computacionales con los cuales comparar.



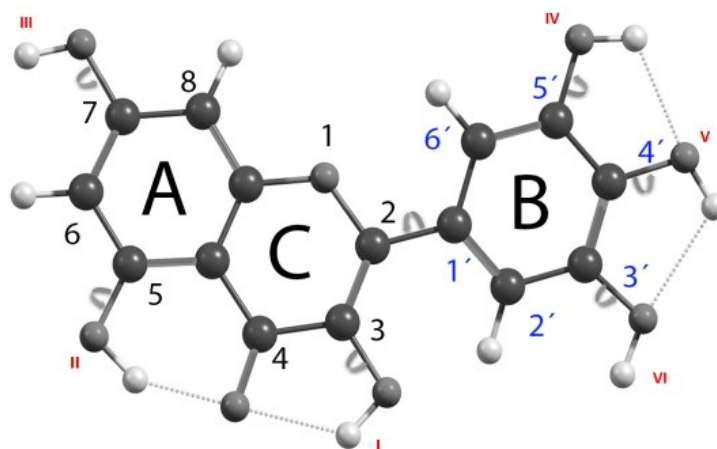
**Figura 34:** Espectros de kaempferol en metanol a diferentes concentraciones.

De la figura 34, se puede apreciar similitud en la forma de los picos, el gráfico azul y verde se encuentran cerca de los 512 nm a bajas concentraciones, por lo que por esta parte hay una similitud cercana con el keto O3, por otro lado, para la concentración del gráfico rojo hay una emisión cerca de los 560 nm correspondiente a la configuración keto O5 en metanol. Para altas concentraciones no hay un dato computacional con cual comparar. Por estas similitudes se conserva al método M062X 6-31++ G (d, p) como un buen funcional para predecir las características de absorción y emisión para kaempferol en acetona, metanol, cloroformo y el vacío.

---

## 2.7 Conformaciones de la molécula de miricetina

Para la caracterización del flavonol 3, 5, 7, 3' y 4' se procedió a establecer una nomenclatura general como se muestra en la figura de abajo y así tomar las mejores estructuras obtenidas en trabajos previos como en [37].

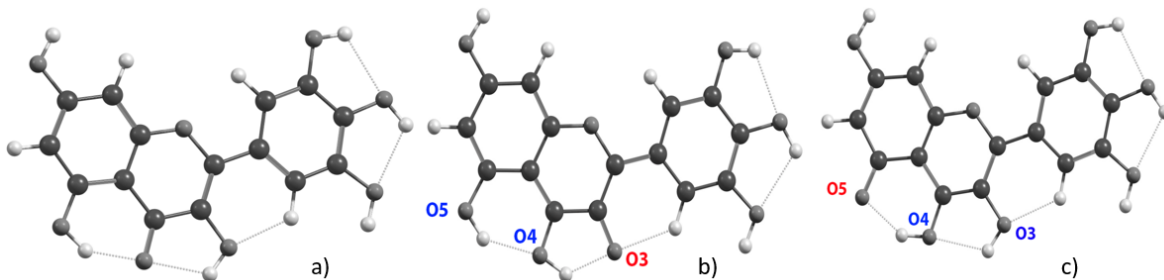


**Figura 35:** Estructura y numeración de miricetina en mínima energía.

En la figura 35, se presenta la configuración de miricetina con mínimo global de energía se designa como M000000. Se asignan los números 1 para especificar una rotación en  $180^\circ$  del grupo hidroxilo a la posición asignada en sentido de las manecillas del reloj comenzando con el OH en la posición 3, en el orden marcado por los números romanos en rojo de la figura 35. De esta manera, en la configuración M000001 se rota el hidroxilo OH3' en  $180^\circ$ . De manera análoga, la configuración M000011 presenta una rotación de los grupos OH3' y OH4' y así sucesivamente para las demás conformaciones, La caracterización específica de este flavonoide ha sido realizada en la tesis de maestría, se le pide al lector consulte [37]. Se toman dos de las estructuras propuestas con particular interés, la estructura M000000 y M001000, la primera por ser la mínima energética y la segunda por resultar ser un buen ligando para el G-cuádruplex [37], en particular, esta última estructura coincide con la configuración encontrada en el cristal en [75]

## 2.7.1 Fluorescencia de miricetina

Como la estructura M001000 coincide con los datos cristalinos experimentales, se opta por realizar espectroscopia computacional con esta estructura y constatar de manera experimental el FL de miricetina bajo el proceso ESIPT por lo que partimos de lo siguiente:



**Figura 36:** a) Configuración de miricetina en cristal obtenida de datos experimentales M[75], b) keto O3 de miricetina MO3 y c) keto O5 de miricetina MO5.

En la figura 36a) se aprecia la configuración de miricetina en datos cristalinos con una configuración diferente a la mínima energía, una rotación del grupo hidroxilo OH7 respecto a la M001000 por lo que se propone para generar las configuraciones keto O3 fig 36. b) y fig 36. c) keto O5.

Tabla 11: Datos de absorción y emisión de la molécula M001000 obtenida a nivel teórico TDDFT-M06-2X / 6-31 ++ G (d, p).

	$E_{S_0}$ (a.u) $S_0$ opt	$E_{S_1}$ (a.u) $S_1$ opt	$E_{S_1} - E_{S_0}$ (eV)	$\lambda_{ab}$ (nm)	$f_{ab}$	$E_{S_1^*}$ (a.u) $S_1$ opt	$E_{S_0^*}$ (a.u) $S_1$ opt	$E_{S_1^*} - E_{S_0^*}$ (eV)	$\lambda_{em}$ (nm)	$f_{em}$
M enol										
Metanol	-1179.0539	-1178.9153	3.772	<b>328.72</b>	0.68	-1178.9254	-1179.0424	3.184	<b>389.38</b>	0.98
Acetona	-1179.0533	-1178.9149	3.768	<b>412.87</b>	0.68	-1178.9246	-1179.0420	3.193	<b>388.25</b>	0.97
Cloroformo	-1179.0489	-1178.9106	3.762	<b>327.94</b>	0.70	-1178.9188	-1179.0385	3.259	<b>380.43</b>	0.88
M keto OH3										
Metanol	-1179.0272	-1178.9223	2.854	<b>406.08</b>	0.617	-1178.9256	-1179.0198	2.562	<b>483.83</b>	0.77
Cloroformo	-1179.0216	-1178.9183	2.808	<b>419.50</b>	0.63	-1178.9210	-1179.0149	2.556	<b>485.05</b>	0.70
M keto OH5										
Metanol	-1179.0345	-1178.9224	3.0518	<b>382.20</b>	0.3967	-1178.9392	-1179.0204	2.209	<b>561.22</b>	0.41
M enol										
Vacío	-1179.0356	-1178.8934	3.8692	<b>320.44</b>	0.57	-	-	-	-	-
M keto OH3										
Vacío	-1179.0066	-1178.9012	2.8695	<b>432.08</b>	0.52	-1178.9085	-1179.0008	2.509	<b>493.99</b>	0.48
M keto OH5										
Vacío	-1179.0119	-1178.9019	2.9923	<b>414.35</b>	0.2644	-1028.5117	-1028.5888	1.983	<b>625.26</b>	0.067

---

**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,  $S_0$  se refiere al cálculo específico del estado de solvatación de no 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 a partir 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 sin 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.

Para las configuraciones de miricetina en enol (M enol) se calcularon las energías de absorción expresadas en la tabla 11 oscilantes entre (327.94 a 412.87) nm, siendo la menor en cloroformo y la mayor en acetona; el fenómeno de emisión obtiene valores entre (380.43 a 389.38) nm, siendo la menor en acetona y la mayor en metanol. Para las configuraciones en keto O3 la absorción está entre (406.08 a 419.50) nm siendo la menor para metanol y la mayor para cloroformo, para la emisión (250 a 483.83) nm, el mínimo para cloroformo y el máximo para metanol. Para la configuración keto O5 solo se obtiene absorción en metanol de 382.2 nm y una emisión de 561.22 nm. Sin embargo, se realiza el cálculo para las configuraciones enol y los ketos correspondientes en el vacío se obtiene el fenómeno de absorción entre los (320.44 a 432.08) nm y la emisión de (493.99 a 625.43), lo que sugiere una semejanza a los datos experimentales.

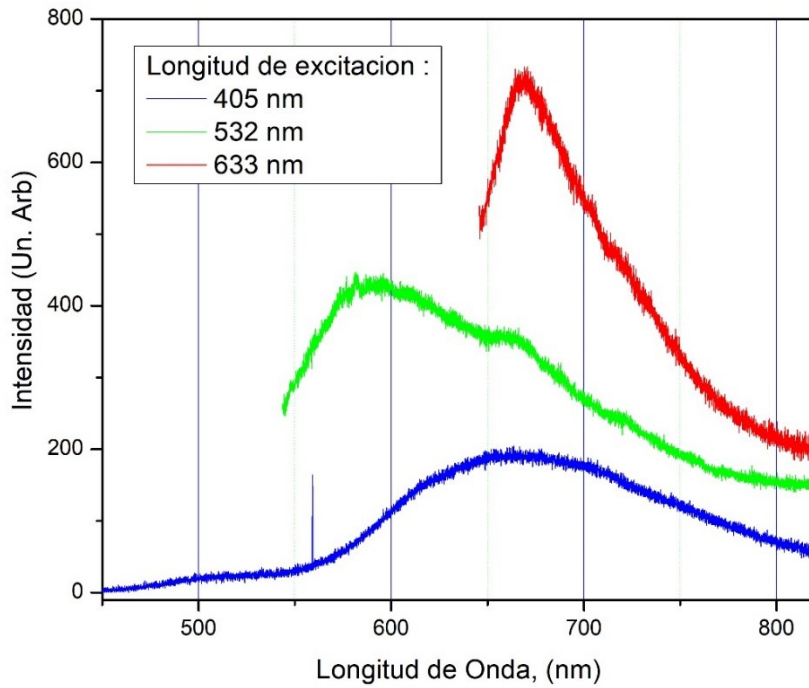


Figura 37: Espectros de emisión para el solvente de miricetina en vacío con diferentes longitudes de onda.

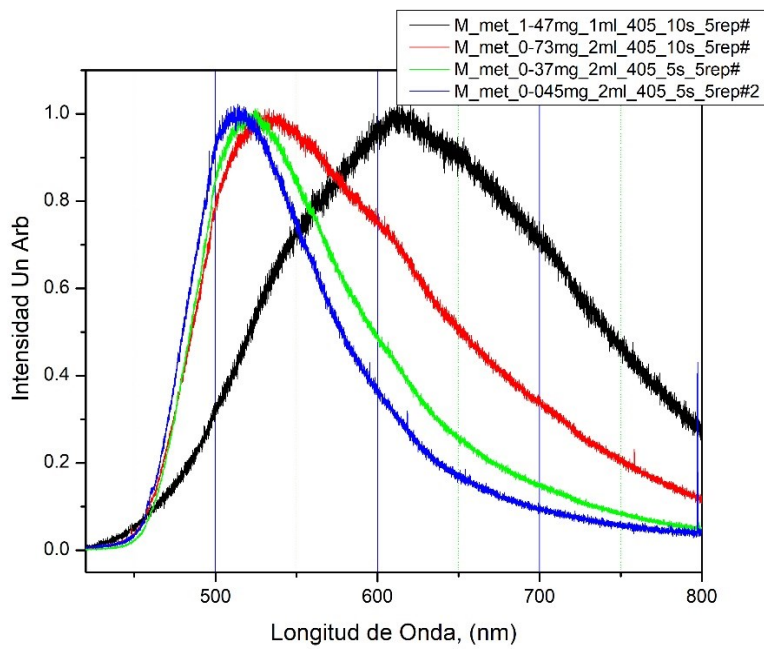


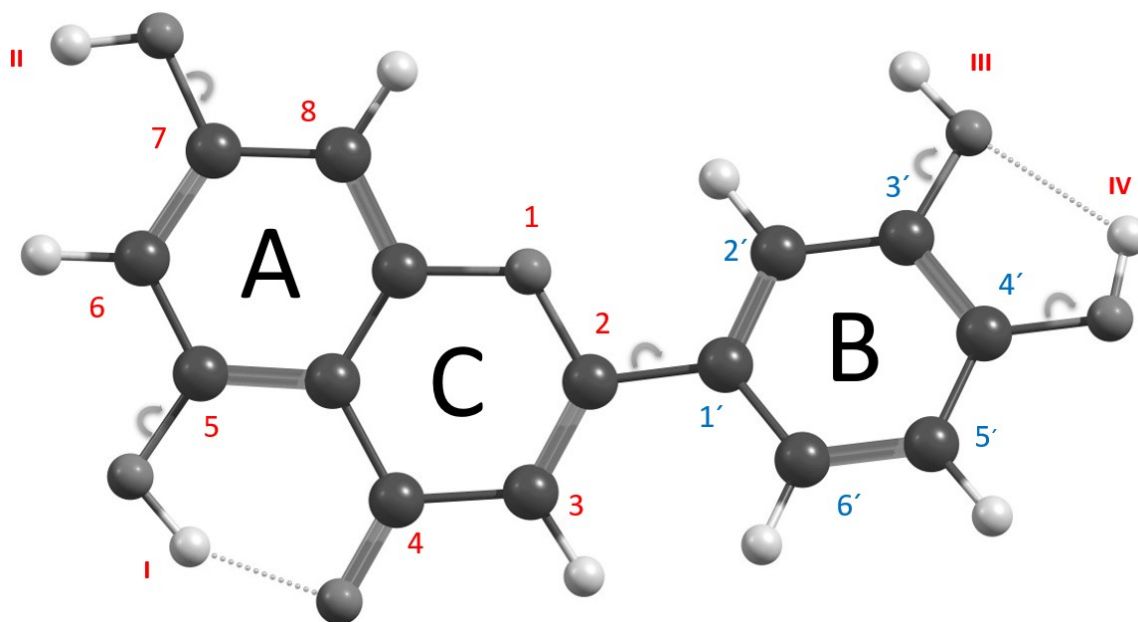
Figura 38: Espectros de miricetina en metanol a diferentes concentraciones.

---

De la figura 38, se puede apreciar los picos azul, verde y rojo con un comportamiento similar, cerca de los 540 nm correspondiente a la configuración keto OH5, si se aumenta la concentración el pico experimental está cerca de los 625, lo que concuerda con un dato computacional para la configuración M O5 en el vacío.

## 2.8 Conformaciones de la molécula de luteolina

Para la caracterización de la flavona luteolina (L) se procedió a realizar un análisis de las mejores configuraciones que esta biomolécula puede adoptar. Para ello, se realizaron cálculos dentro del marco de la mecánica cuántica con ayuda del software Gaussian16 por los métodos HF y MP2 con el conjunto base 6-31G(d,p); también se realizaron cálculos con funcionales híbridos, B3LYP y PBE/PBE con base 6-311+G(d,p) para buscar la conformación de mínima energía para proponerla como la configuración generadora.



**Figura 39:** Nomenclatura para la molécula de Luteolina en configuración L0000A de mínima energía.

La configuración de mínima energía se designa como L0000A. Se asignan los números 1 para especificar una rotación en 180° del grupo hidroxilo a la posición asignada en sentido de las manecillas del reloj comenzando con el OH en la posición

---

5, en el orden marcado con los números romanos en rojo de la figura 39, la letra A o S al final del etiquetado se refiere a las conformaciones *Anti* o *Syn* esto es, una rotación de 180° del anillo B. De esta manera, en la configuración L0001A se rota el hidroxilo OH4' en 180°, para la configuración L0000S, el anillo B ha rotado respecto de L0000A 180°.

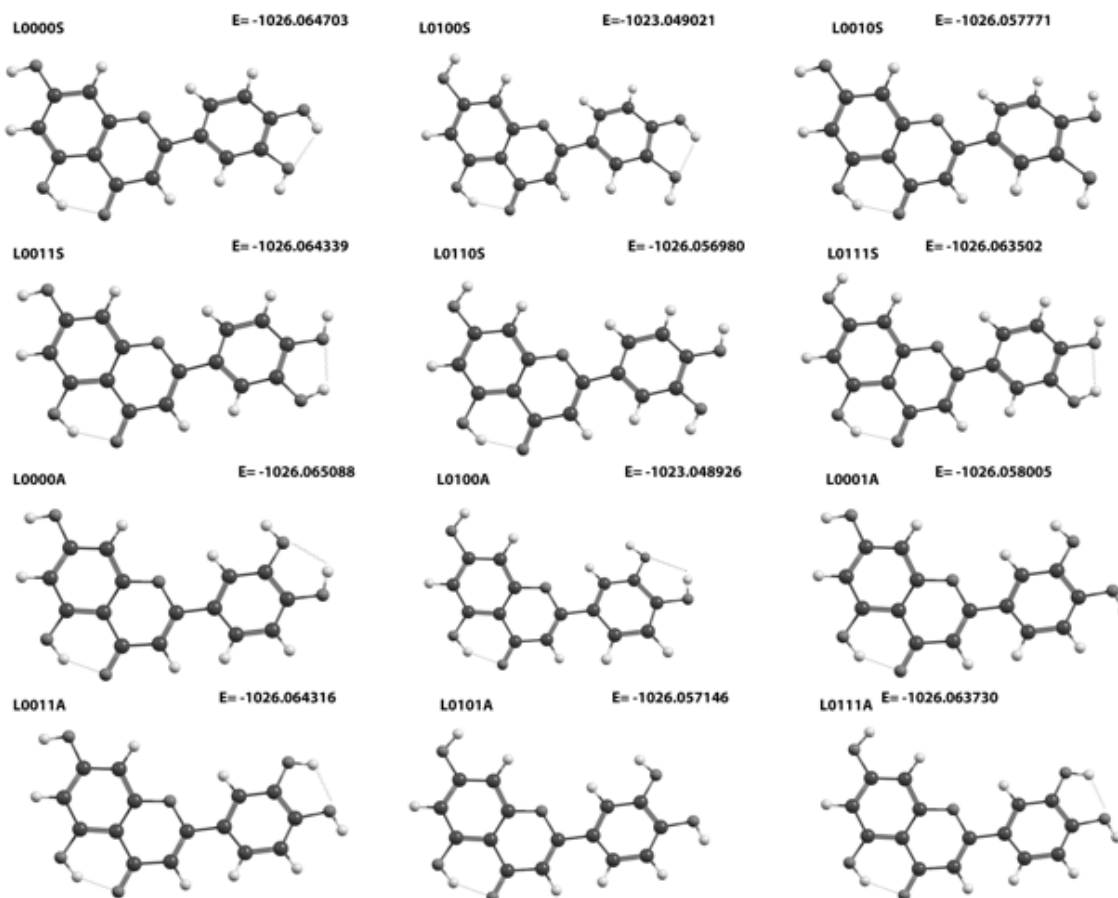


Figura 40: Luteolina en sus 12 mejores configuraciones con el método MP2/6-31G(d,p).  
Energía(E) expresada en Hartrees.

Tabla 12: Cálculo de los mínimos energéticos por diferentes funcionales y conjuntos bases para las conformaciones de luteolina.

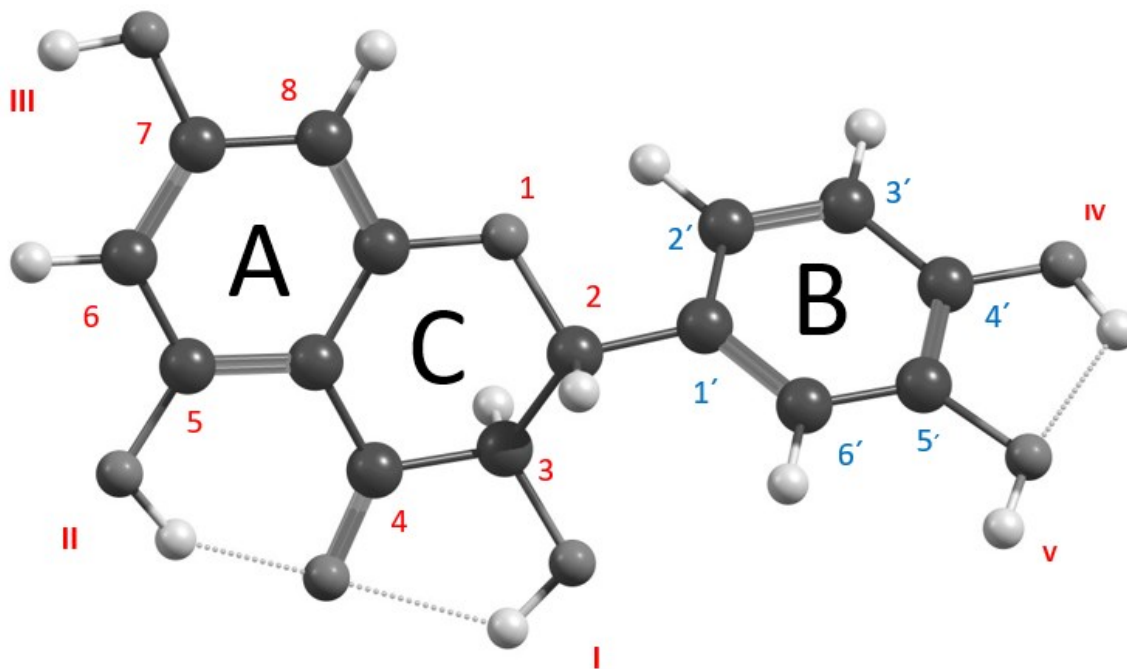
	MP2 6-31G**	HF 6-31G**	B3LYP 6-311+G**	PBEPBE 6-311+G**
<b>L0000A</b>	-1026.0650888	-1023.0623681	-1029.26637080	-1028.1057522
<b>L0000S</b>	-1026.0647038	-1023.0620730	-1029.26597075	-1028.1053520
<b>L0001A</b>	-1026.0580584	-1023.0549311	-1029.25953723	-1028.0993840
<b>L0010S</b>	-1026.0577710	-1023.0547610	-1029.25923972	-1028.0990754
<b>L0011A</b>	-1026.0643166	-1023.0616200	-1029.26555989	-1028.1048337
<b>L0011S</b>	-1026.0643398	-1023.0617116	-1029.26556978	-1028.1048300
<b>L0101A</b>	-1026.0571460	-1023.0538068	-1029.25843313	-1028.0982422

<b>L0110S</b>	-1026.0569807	-1023.0537487	-1029.25829248	-1028.0981019
<b>L0111A</b>	-1026.0637304	-1023.0608912	-1029.26484109	-1028.1040648
<b>L0111S</b>	-1026.0635028	-1023.0606549	-1029.26458129	-1028.1038178
<b>L1000A</b>	-1026.0640621	-1023.0611043	-1029.26514696	-1028.1045002
<b>L1000S</b>	-1026.0640114	-1023.0611758	-1029.26512623	-1028.1044808

De la tabla 12 y figura 40, se observa que el funcional que arroja la mejor energía es MP2 6-31G\*\* para la configuración L0000A, la cual se propone como principal ligando para el arreglo con el G cuádruplex.

## 2.9 Conformaciones de la molécula de dihidroquercetina

Para la flavononona taxifolina (DHQ) se ha establecido una nomenclatura general como se muestra en la figura de abajo y obtener así las mejores estructuras de los trabajos [45,46]. Se realizaron cálculos dentro del marco de la mecánica cuántica con ayuda del software Gaussian16 por los métodos HF y MP2 con el conjunto base 6-31G(d,p); también se realizaron cálculos con funcionales híbridos, B3LYP y PBEPBE con base 6-311+G(d,p) para buscar la conformación de mínima energía para proponerla como la configuración generadora



**Figura 41:** Nomenclatura para la molécula de taxifolina en configuración DHQ00000S de mínima energía

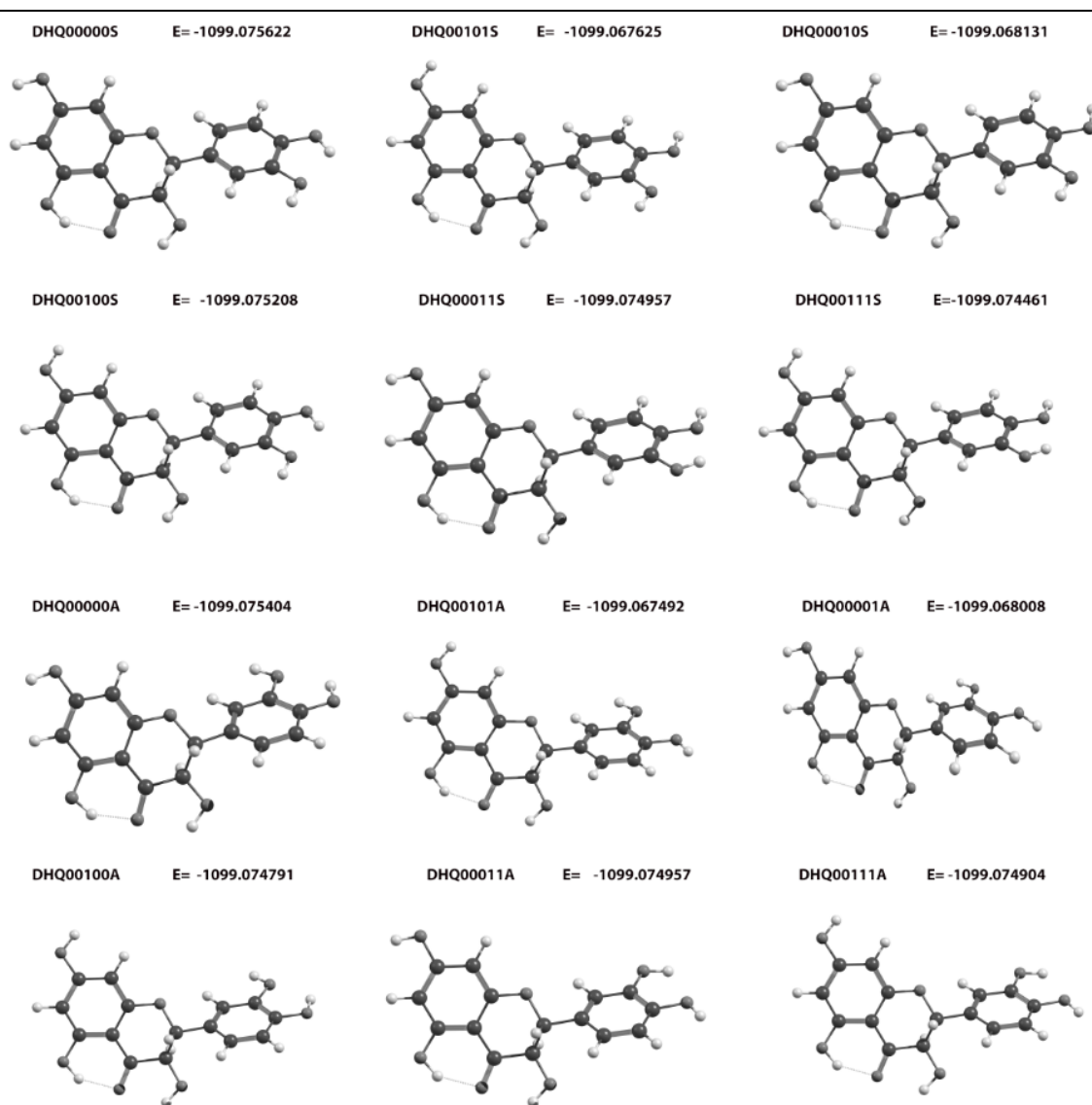


Figura 42: Dihidroquercetina en sus 12 configuraciones más probables.

La configuración de mínima energía se designa como DHQ00000S. Se asignan los números 1 para especificar una rotación en  $180^\circ$  del grupo hidroxilo a la posición asignada en sentido de las manecillas del reloj comenzando con el OH en la posición 3, en el orden marcado con los números romanos en rojo de la figura 41, la letra A o S al final del etiquetado se refiere a las conformaciones *Anti* o *Syn*, esto es, una rotación de  $180^\circ$  del anillo B. De esta manera, la configuración DHQ00001A rota el hidroxilo OH4' en  $180^\circ$ ; para la configuración DHQ00000S, el anillo B ha rotado respecto de DHQ00000A  $180^\circ$  y así sucesivamente.

---

	<b>MP2 6-31G**</b>	<b>HF 6-31G**</b>	<b>B3LYP 6-311+G**</b>	<b>PBEPBE 6-311+G**</b>
<b>DHQ0000A</b>	-1099.07540451	-1099.08789469	-1105.71373523	-1104.47026222
<b>DHQ00001A</b>	-1099.06800833	-1099.08065971	-1105.70712997	-1104.46411529
<b>DHQ00011A</b>	-1099.07519826	-1099.08768579	-1105.71369106	-1104.47015730
<b>DHQ00100A</b>	-1099.07479119	-1099.08728772	-1105.71331116	-1104.46984659
<b>DHQ00101A</b>	-1099.06749266	-1099.08014686	-1105.70676082	-1104.46374824
<b>DHQ00111A</b>	-1099.07490461	-1099.08740281	-1105.71347679	-1104.46993194
<b>DHQ00000S</b>	-1099.07562266	-1099.08807233	-1105.71373448	-1104.47019901
<b>DHQ00010S</b>	-1099.06813154	-1099.08072700	-1105.70694325	-1104.46387388
<b>DHQ00011S</b>	-1099.07495751	-1099.08744183	-1105.71327148	-1104.46974412
<b>DHQ00100S</b>	-1099.07520820	-1099.08767877	-1105.71344933	-1104.46387388
<b>DHQ00101S</b>	-1099.06762581	-1099.08023906	-1105.70658596	-1104.46352323
<b>DHQ00111S</b>	-1099.07446143	-1099.08694717	-1105.71292584	-1104.46940887

Tabla 13 Cálculo de los mínimos energéticos por diferentes funcionales y conjuntos bases para las conformaciones de taxifolina.

Se analizaron las estructuras más probables para la molécula de taxifolina por 4 diferentes bases y métodos, encontrando que la configuración DHQ00000S es aquella que obedece a estar en el mínimo energético, calculada por el funcional MP2 6-31 G\*\*, la cual se propone como ligando para el G-cuádruplex.

---

## 2.10 Arreglos G-cuádruplex

Particularmente se proponen 5 flavonoides: kaempferol, luteolina, quercetina, miricetina y dihidroquercetina pues se ha informado de un gran número de los llamados ligandos G-cuádruplex, que muestran diversos grados de afinidad y selectividad. Para ensamblar los arreglos del G-cuádruplex con el correspondiente ligando se toma como estructura inicial al complejo G cuádruplex de la fuente 2ms6[49] del Protein Data Bank(pdb), dicha estructura es una estructura paralela, pues los oxígenos de sus azúcares fosfato apuntan hacia la misma dirección, el complejo es neutralizado con ayuda del campo de fuerzas de AutoDock, para lo que se obtiene lo siguiente:

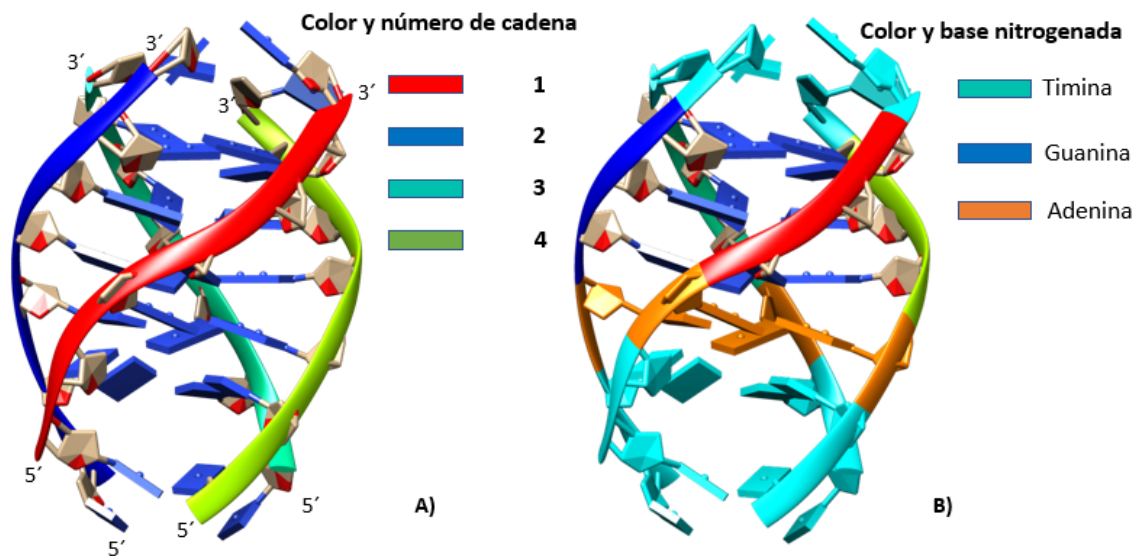


Figura 43: A) Estructura tomada de 2ms6[49] del Protein Data Bank. B) división del cuádruplex según su base nitrogenada.

En la figura 43 A) se aprecia la estructura generalizada del G-cuádruplex con colores y números de cadenas asociados en sentido de 3' a 5' fin, a la cadena uno azúcar fosfato se le asigna el color rojo, a la cadena dos el azul fuerte, a la tres, el azul turquesa y a la cadena verde el número cuatro; para la figura 43 B) se asigna el color a la base nitrogenada asociada, es decir, en los extremos del cuádruplex se tienen timinas iluminadas con azul turquesa, la segunda sección superior corresponde a guaninas de color azul fuerte y finalmente una adenina con color anaranjado.

---

### 2.10.1 Arreglo Kaempferol G-cuádruplex

Con Autodock y con trabajos previos [37] se calculan los posibles sitios de interacción del G-cuádruplex con kaempferol, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo) como se muestra en la figura 44:

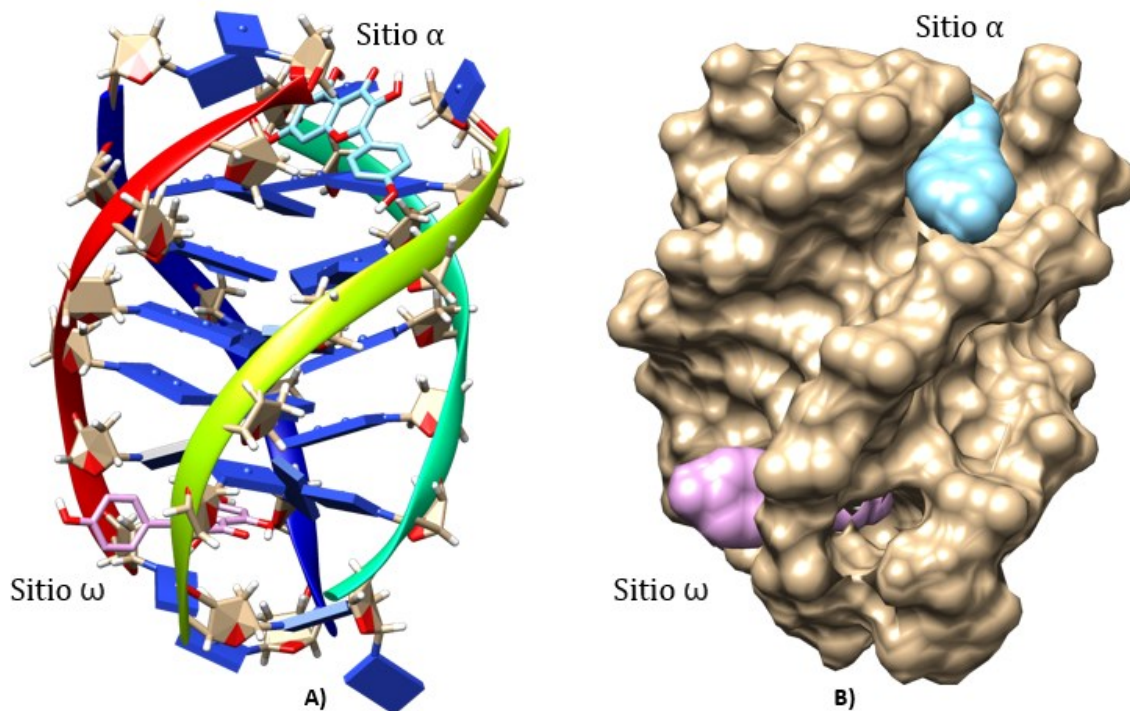


Figura 44: A): G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Kaempferol	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-8.6
$\omega$	-8.6

Tabla 14: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Se propone a la configuración K0000 como mejor ligando por las características antes descritas, se realiza docking observando que para el sitio  $\alpha$  entra al arreglo por los anillos A y C a través de los surcos formados por las cadenas 1-4, todos sus grupos OH han sido rotados buscando afinidad con las timinas más próximas, el anillo B hace un enlace con su único OH hacia el grupo fosfato a 2.85 Å. El OH 3

hace un enlace con la pentosa del grupo fosfato de 2.99 Å, el OH 5 busca enlazarse con la timina a 3.61 Å. El OH posee interacción débil con los demás hidrógenos circundantes. La afinidad para este sitio es de -8.6 (kcal/mol). Por otro lado, para el sitio  $\omega$ , no se aprecian enlaces fuertes con el sitio anterior, sin embargo, todos los grupos OH buscan la mejor posición para enlazarse con lo más cercano, de igual forma entra por los anillos A y C a través de los surcos 1-4, haciendo una rotación del anillo B considerable respecto del inicial. Este anillo de igual forma parece imitar a las pentosas del grupo fosfato con una afinidad de -8.6 kcal/mol.

Las estructuras representadas anteriormente son aquellas con mejor afinidad de enlace para el G-cuádruplex, sin embargo, se ilustran a continuación ensamblajes potenciales con variantes geométricas:

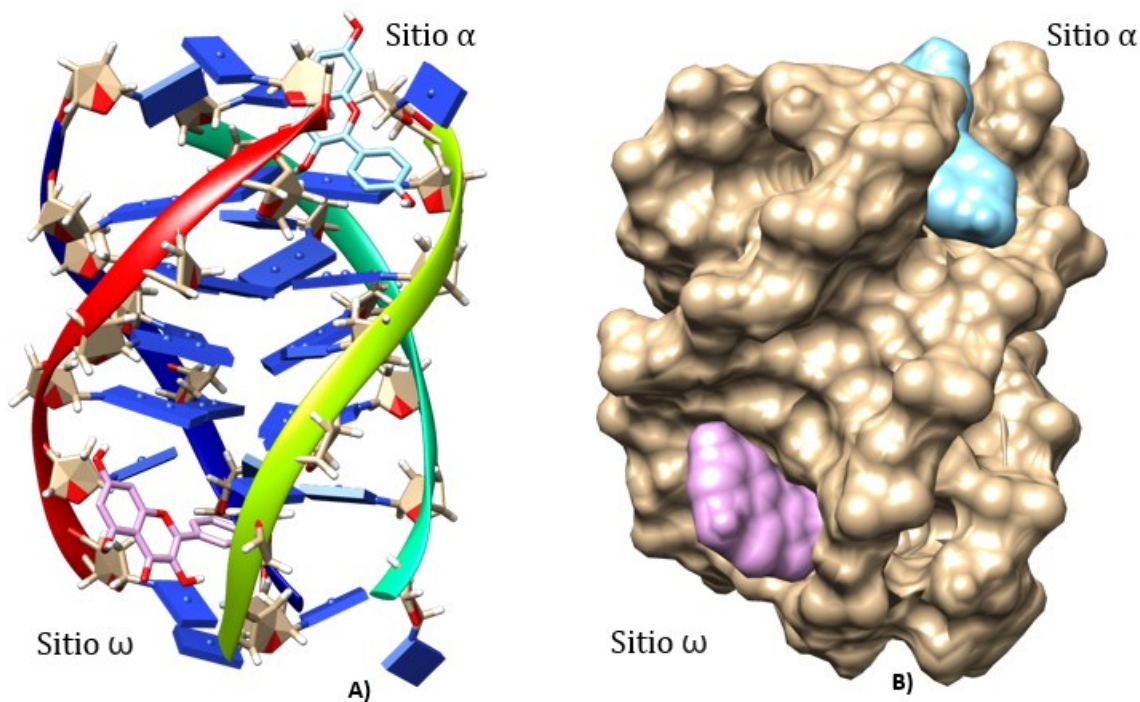


Figura 45: G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 15: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Kaempferol	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-8.2
$\omega$	-8

La estructura de kaempferol para el sitio  $\alpha$  opta por entrar de manera vertical a través del surco formado por las cadenas 1-4, con un energía de afinidad de -8.2 kcal/mol, se aprecia una estructura plana con grupos OH rotados buscando interactuar con las moléculas más cercanas, en su mayoría timinas; por otro lado, en el sitio  $\omega$ , el kaempferol entra por el anillo B rotado considerablemente respecto a A y C, de igual forma los grupos OH han salido del plano buscando enlazarse con las timinas más próximas.

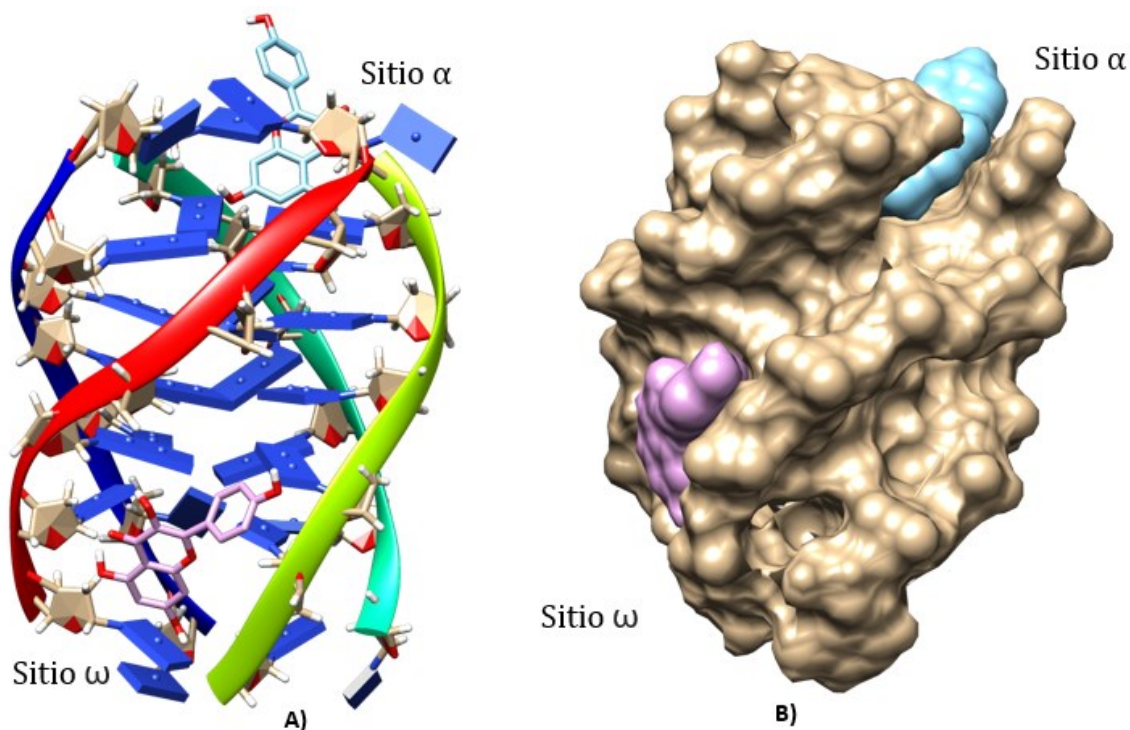


Figura 46: G-Cuádruplex con dos ligandos Kaempferol, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 16: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Kaempferol	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.1
$\omega$	-5.7

El kaempferol para el sitio  $\alpha$  opta por entrar de manera vertical a través del surco formado por las cadenas 1-4, acercándose los anillos A y C a las guaninas, con una energía de afinidad de -7.1 kcal/mol. por otro lado, en el sitio  $\omega$ , el ligando entra

de una manera en sentido del surco formado por las cadenas 1-4, los anillos A y C están rotados considerablemente respecto a B, esta vez sus grupos OH buscan interactuar en su mayoría con las cadenas azúcar fosfato.

### 2.10.2 Arreglo Luteolina G-cuádruplex

Con el programa Autodock, se encuentran las posibles áreas específicas de interacción del G-cuádruplex con luteolina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo), como se muestra a continuación;

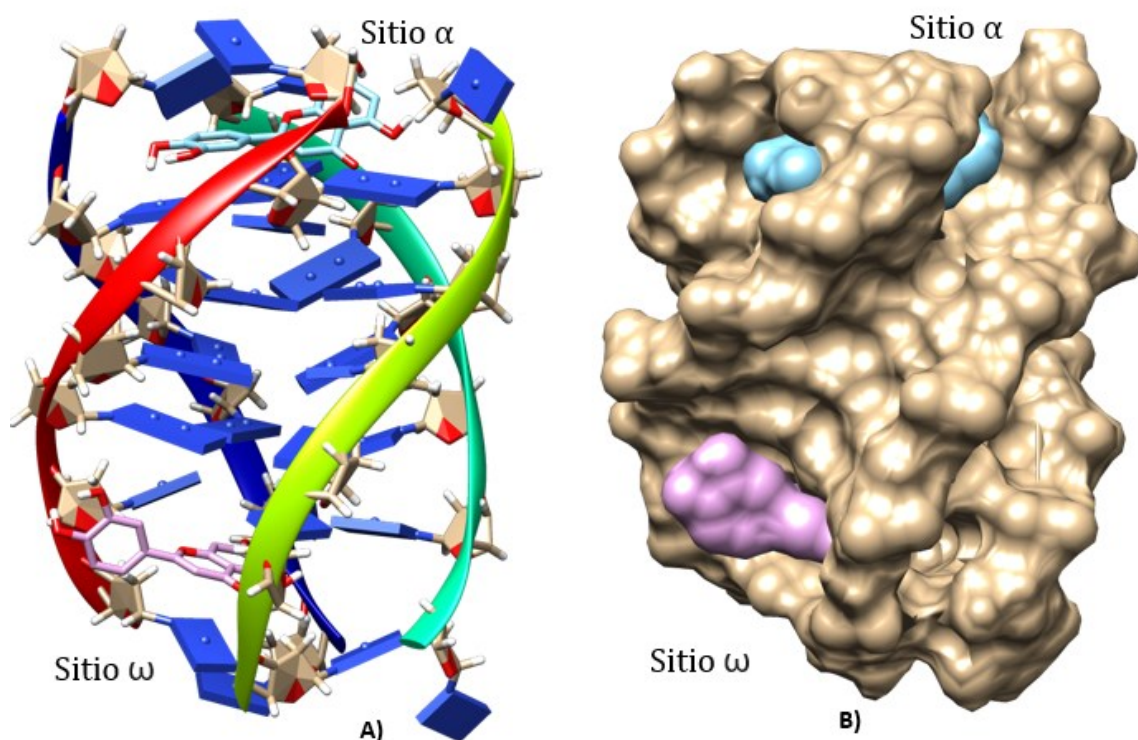


Figura 47: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 17: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

<b>Luteolina</b>	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-8.9
$\omega$	-8.3

---

El ensamble de luteolina con el G-cuádruplex se prepara con la configuración de mínima energía, correspondiente a una L000A para ambos sitios de interacción. Respecto al sitio  $\alpha$ , no se conserva la propuesta inicial L000A, la molécula opta por entrar por los anillos A y C de manera horizontal hacia la timina y guanina, teniendo un enlace de hidrogeno de 2.9 Å con la timina más próxima a estos anillos, sus grupos hidroxilos parecen buscar enlaces entre las timinas y guaninas que le abrazan. Para el anillo B se aprecia stacking con la primera timina. Este arreglo tiene una afinidad aproximada de -8.9 kcal/mol, siendo esta la mejor de muchas posibles pues parece estar justo en medio de las cuatro cadenas azúcar fosfato. Para el sitio  $\omega$  el ligando entra por los anillos A y C con una posición casi paralela a las adeninas vecinas con una energía de afinidad de -8.3 kcal/mol, los grupos OH buscan enlazarse con el extremo opuesto de la hélice. El anillo B gira 90 grados imitando el comportamiento de las pentosas de la cadena, todos los grupos OH se encuentran fuera del plano buscando acoplarse al ente más cercano.

Las estructuras representadas anteriormente son aquellas con mejor afinidad de enlace para el G-cuádruplex, sin embargo, se ilustran a continuación ensambles potenciales con variantes geométricas:

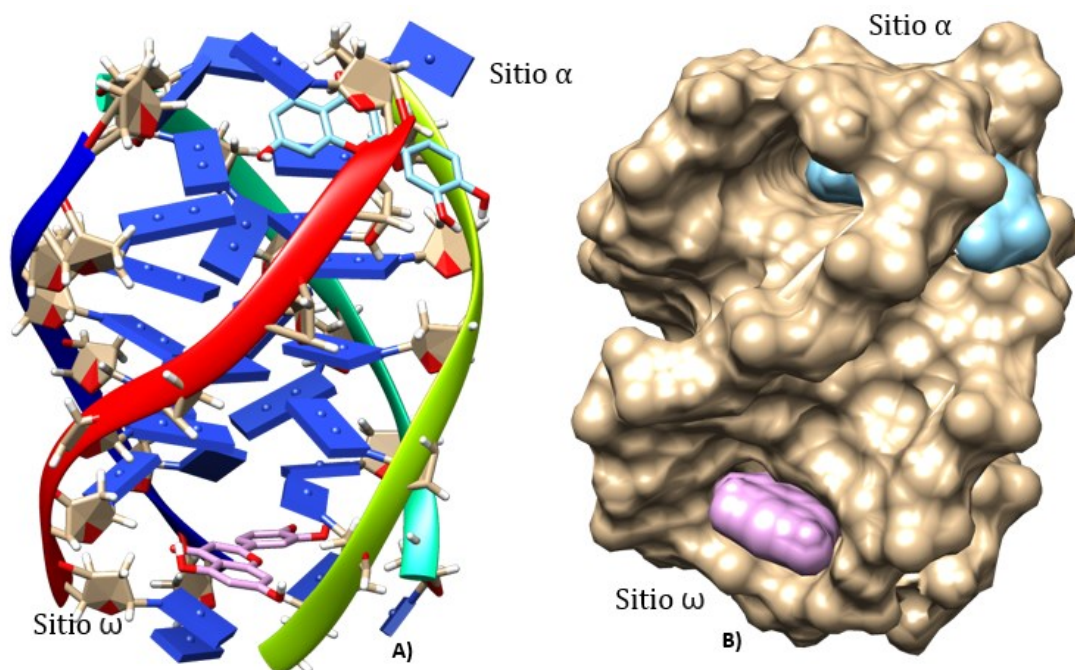


Figura 48: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 18: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Luteolina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.8
$\omega$	-8.2

La luteolina del sitio  $\alpha$  está justo en la cadena 1-4 de manera vertical acoplándose los anillos A y C a las timinas de la parte superior, su anillo B busca enlazarse con las cadenas azúcar fosfato, tiene una afinidad de -7.8 kcal/mol; para el sitio  $\omega$  la luteolina tiene una estructura plana justo en el punto medio de las timinas de la parte inferior, sus grupos OH salen del plano, esta estructura es más a fin a esta parte del cuádruplex comparada con la del sitio  $\alpha$  con una energía de afinidad de -8.2 kcal/mol.

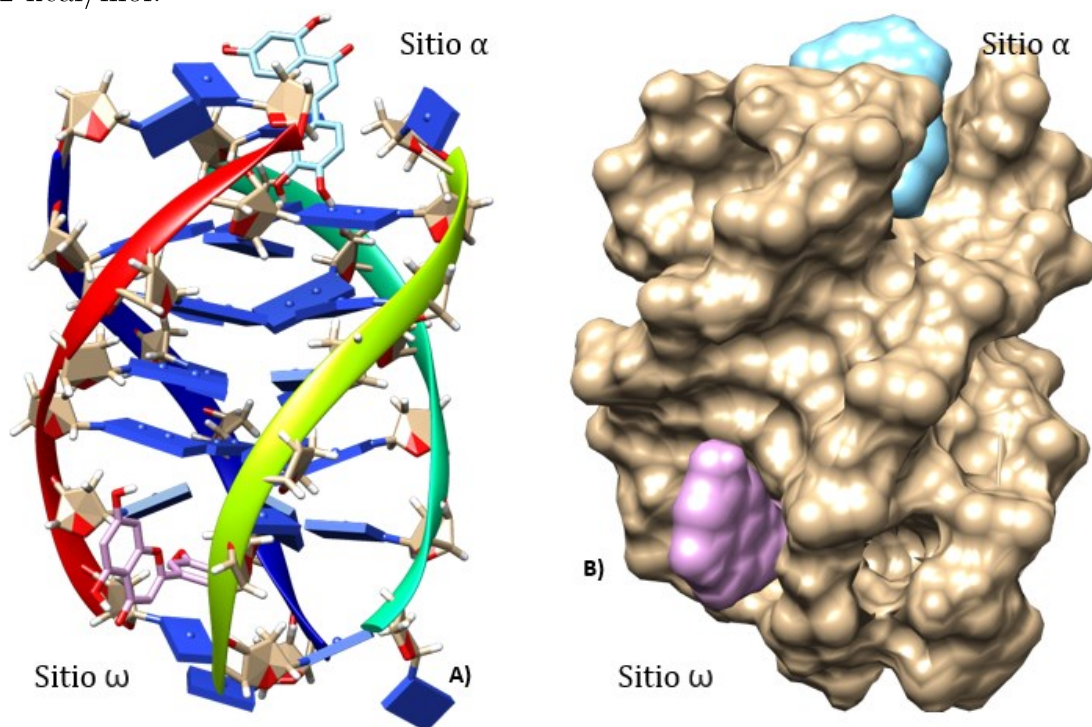


Figura 49: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de luteolina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 19: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Luteolina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.1
$\omega$	-5.7

El ligando del sitio  $\alpha$  está repartido entre los surcos formados por la cadena 1-4 y 4-3, de manera vertical acoplándose el anillo B a las guaninas más próximas, los grupos OH salen del plano para formar enlace con las timinas cercanas a C, tiene una energía de afinidad de -7.1 kcal/mol con una geometría casi plana. Respecto a la configuración  $\omega$  se aprecia una luteolina con el anillo B rotado  $90^\circ$  respecto al anillo AC, entra en su mayoría en el surco de las cadenas 1-4 con una energía afinidad de -5.7 kcal/mol.

### 2.10.3 Arreglo Quercetina G-cuádruplex

Con el programa Autodock, se encuentran las posibles áreas específicas de interacción del G-cuádruplex con quercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo), como se muestra a continuación;

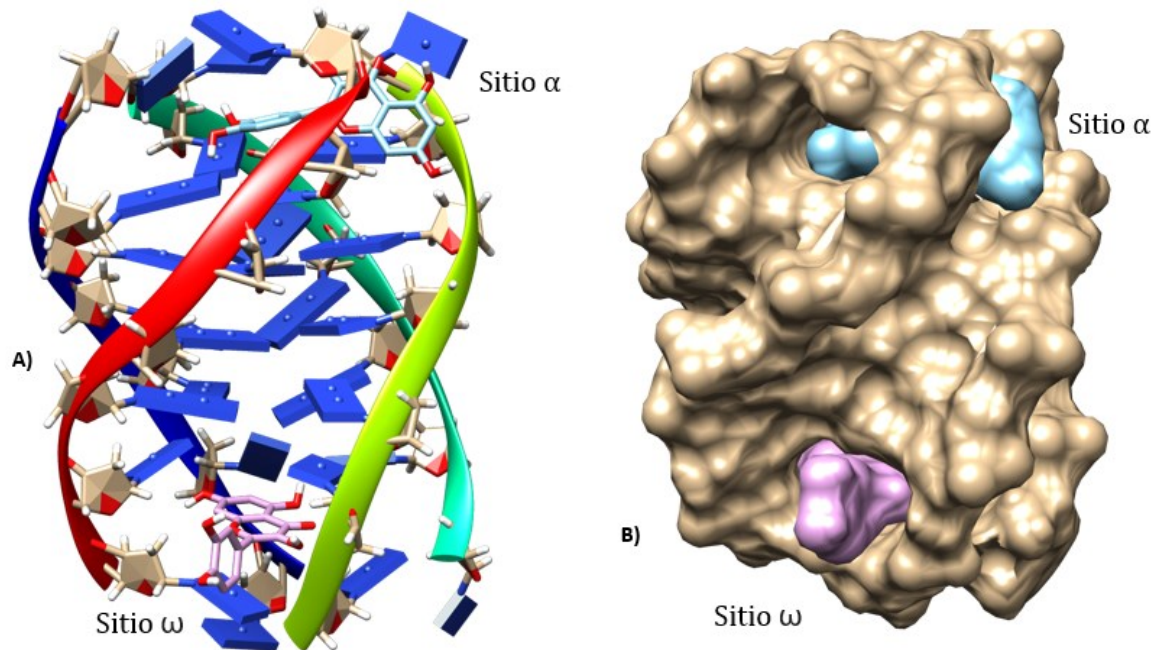


Figura 50: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 20 Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

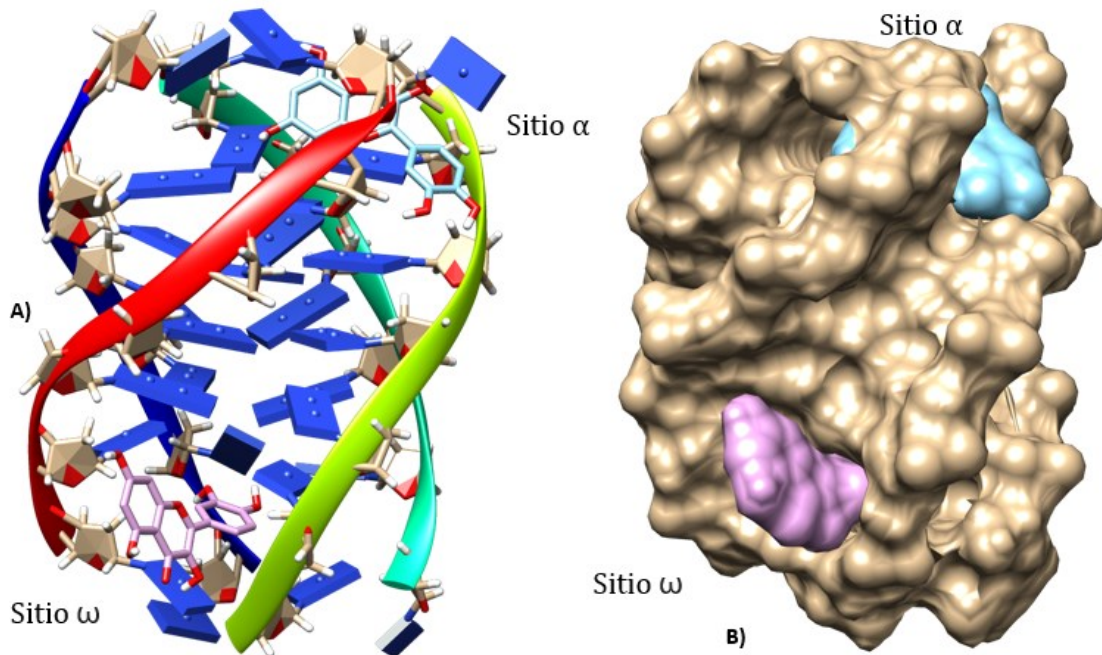
Quercetina	
Sitio	Afinidad en (Kcal/mol)
$\alpha$	-9.1
$\omega$	-8.5

---

Se propone una Q0000S para la interacción inicial para ambos sitios, después del docking se observa que en el sitio  $\alpha$ , los cinco grupos hidroxilos salen del plano y se disponen a interactuar, el flavonoide entra al G-cuádruplex por el anillo B a través del surco formado por las cadenas 1-4 con dos enlaces fuertes en sus OH 3' y 4' con las timinas más próximas de 2.61 Å y 2.73 Å respectivamente. Los anillos A y C se acoplan de manera transversal en sentido al helicoide, el OH 3 hace enlace fuerte con la pentosa del grupo fosfato de 2.92 Å, el OH 5 de igual manera genera una interacción fuerte con la timina próxima a 2.97 Å, la última interacción representativa se asocia al OH 7 hacia el grupo fosfato próximo a 2.73 Å, este sitio arroja una afinidad de -9.1 Å. Este arreglo presenta una afinidad de -9.1 kcal/mol.

Para el sitio  $\omega$ , se observa que entra por los anillos A y C por el surco de las cadenas 1-4 apreciando una interacción fuerte en el grupo OH 3 hacia la timina vecina a 3 Å, los demás hidroxilos salen del plano y buscan acoplamiento con el complejo, sin embargo, se llenan de interacciones débiles, Los anillos A y C imitan el comportamiento de las bases nitrogenadas en stacking y el anillo B rotado 90° simula el comportamiento de la pentosa para no romper la armonía del G-cuádruplex, con una energía de afinidad de -8.5 kcal/mol.

Las estructuras representadas anteriormente son aquellas con mejor afinidad de enlace para el G-cuádruplex, sin embargo, a continuación, se representan ensambles potenciales con variantes energéticas:

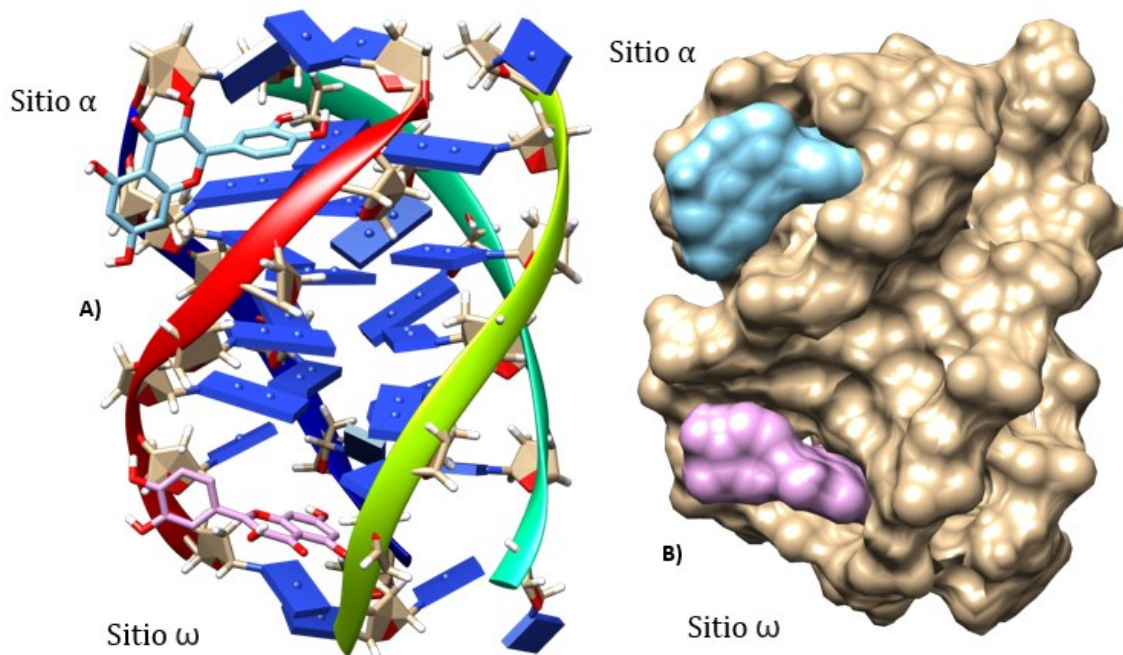


**Figura 51:** A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 21: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

<b>Quercetina</b>	
Sitio	Afinidad en (Kcal/mol)
$\alpha$	-8.5
$\omega$	-8.3

El sitio  $\alpha$  tiene una energía de afinidad de -8.5 kcal/mol notando como los anillos A y C entran por el surco de las cadenas 1-4 con los grupos OH rotados buscando interacción con las pentosas próximas; para el sitio  $\omega$  se observa como el ligando entra por anillo B de igual forma por el surco de las cadenas 1-4 buscando alguna interacción con la adenina próxima. Los anillos A y C están rotados considerablemente respecto a B, tiene una energía de afinidad de -8.3 kcal/mol.



**Figura 52:** A) G-Cuádruplex con dos ligandos de quercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

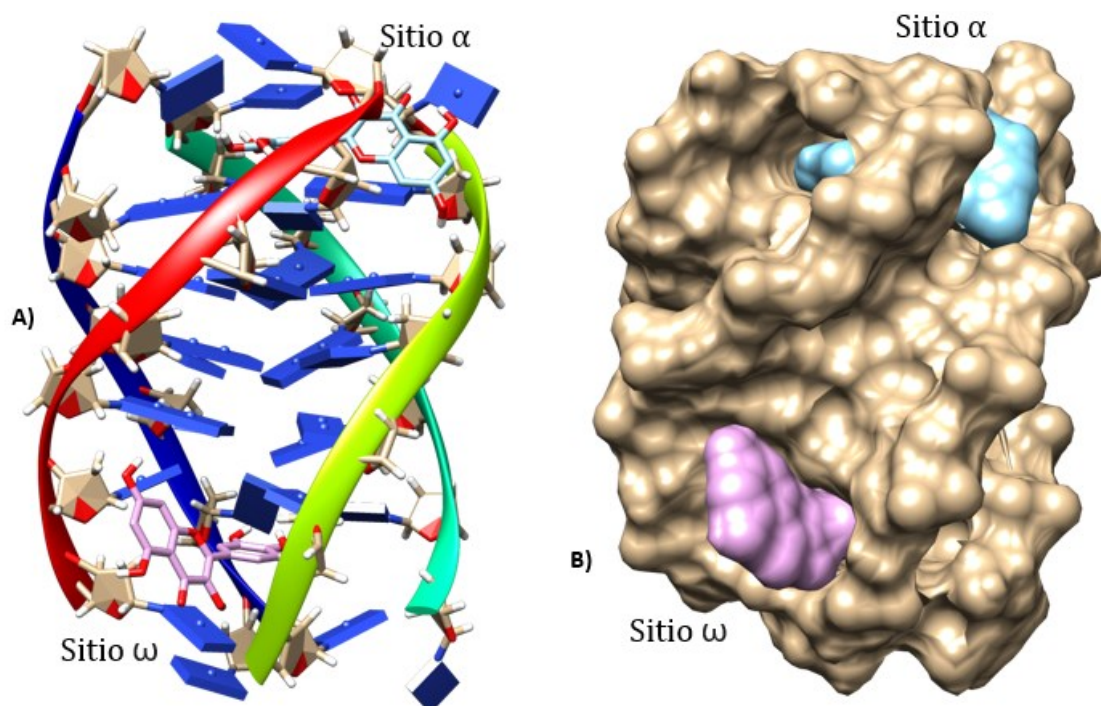
Tabla 22: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

<b>Quercetina</b>	
Sitio	Afinidad en (Kcal/mol)
$\alpha$	-6.4
$\omega$	-7.5

El sitio  $\alpha$  para quercetina opta por entrar por el surco formado por las cadenas 1-2 a través del anillo B rotado considerablemente respecto a los A y C, el anillo B busca hacer interacción con las timinas de la parte superior mientras que A y C imita el comportamiento de las bases azúcar fosfato con una energía de -6.4 kcal/mol. Para el lugar  $\omega$  se aprecia una interacción por el surco formado por las cadenas 1-4, las timinas interactúan con las timinas circundantes no así el anillo B el cual parece imitar las pentosas cercanas a la cadena 2, con una energía de afinidad de -7.5.

#### 2.10.4 Arreglo Miricetina G-cuádruplex

Con el programa Autodock, se encuentran las posibles áreas específicas de interacción del G-cuádruplex con miricetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo), como se muestra a continuación;



**Figura 53:** A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 23: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

<b>Miricetina</b>	
Afinidad en	
Sitio	(kcal/mol)
$\alpha$	-9.5
$\omega$	-8.7

De igual forma se propone la configuración M000000 para interactuar con el complejo, una vez hecho el docking para el sitio  $\alpha$  se puede observar que todos los grupos hidroxilos salen plano para interactuar con las moléculas más cercanas. Esta molécula opta por entrar al complejo a través del anillo B a través del surco hecho

---

por las cadenas 1-4 haciendo stacking con la timina más próxima, el OH en la posición 3' se acopla con la guanina más cercana a 2.89 Å; el OH 4' de igual forma opta por interactuar otra guanina adyacente con una distancia de 3.13 Å; por otro lado, el OH 5' opta por hacer enlace fuerte con la timina con una distancia de 2.2 Å, Para el anillo A y C, se observa como el OH 3 busca interactuar con la pentosa del grupo fosfato con una distancia de 2.4 Å, el OH 5 se acopla por enlace de hidrogeno con la timina próxima con enlace de 2.27 Å. La última interacción de este ligando corresponde al OH 7 con una interacción fuerte de 2.46 Å orientado hacia el grupo fosfato. La energía de afinidad para este arreglo es de -9.5 kcal/mol.

Para el sitio  $\omega$  se observa su acoplamiento por el surco de las cadenas 1-4 a través del anillo B, con todos los grupos hidroxilos fuera del plano, los OH 3' y 5' con enlaces débiles, no así el OH 4' enlazándose a través de puente de hidrogeno de 2.87 Å. Por otro lado, los anillos A y C imitan el comportamiento del azúcar fosfato rotando en su misma dirección, OH 3 hace un enlace con una pentosa de 2.23 Å: finalmente el OH 7 se enlaza con una timina por enlace de hidrogeno de 2.13 Å con una energía de afinidad de -8.7 kcal/mol.

El arreglo anteriormente descrito es aquel con mejor afinidad de enlace para el G-cuádruplex, sin embargo, a continuación, se representan ensambles potenciales con variantes energéticas:

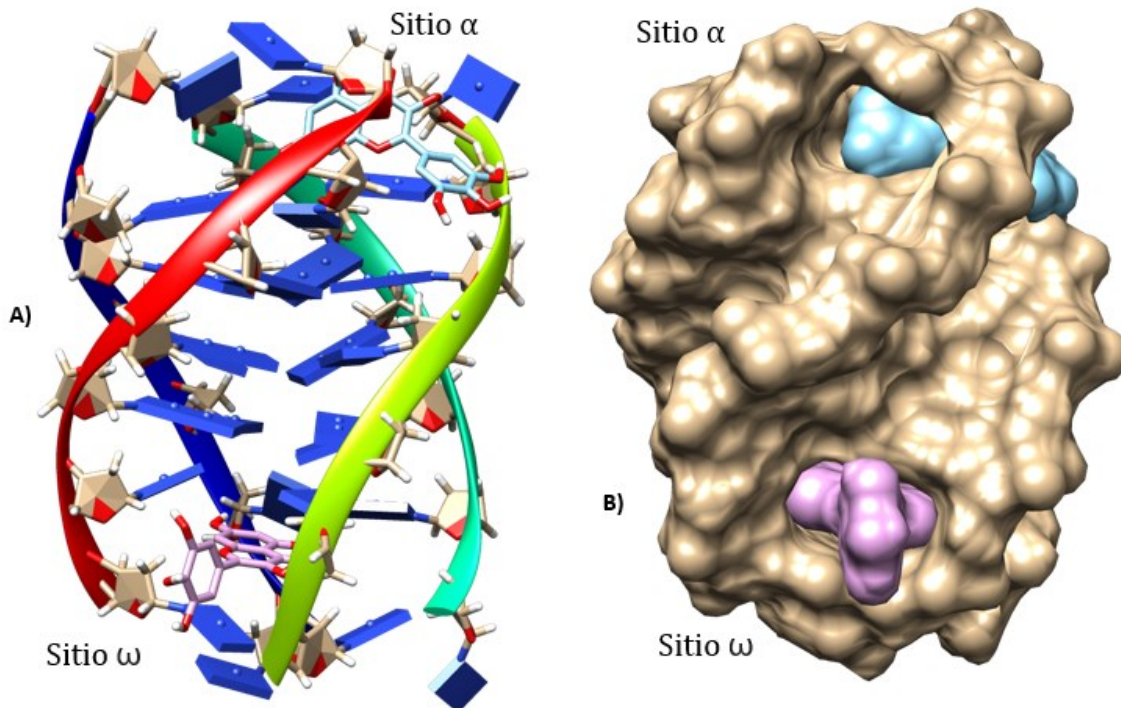
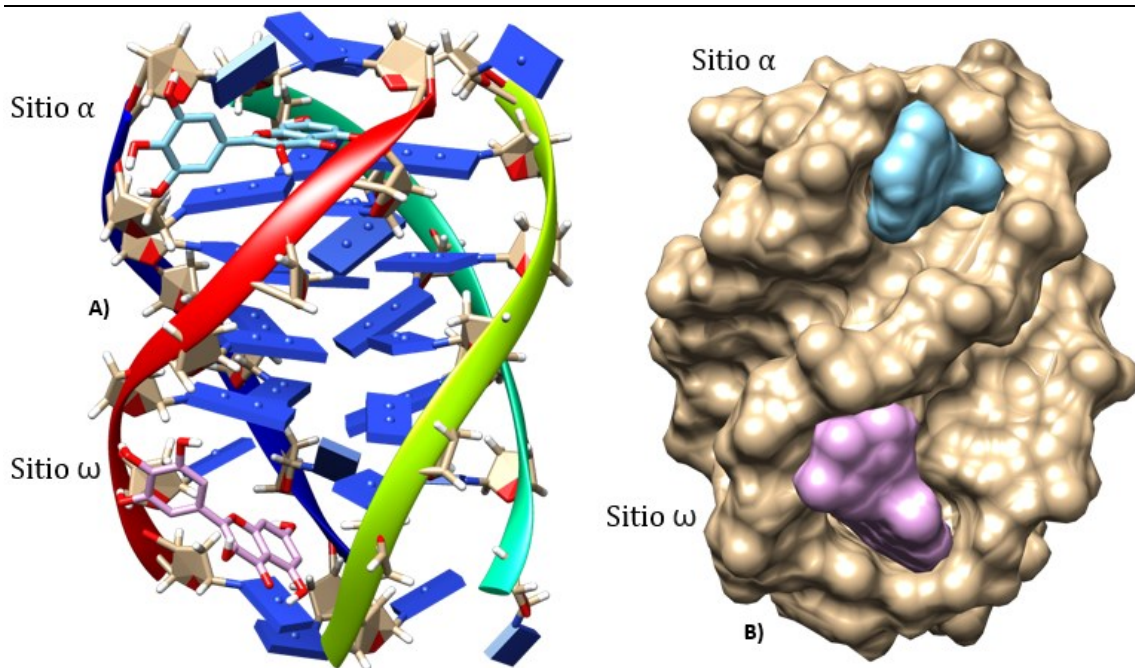


Figura 54: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 24: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Miricetina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-8.7
$\omega$	-8.5

En el sitio  $\alpha$  se observa como el ligando entra por el surco formado por la cadena 1-4 por los anillos A y C, los cuales tiene una interacción débil con las pentosas y las timinas de la parte superior, la energía de interacción de este arreglo es de -8.7 kcal/mol. Para el sitio  $\omega$  se observa de igual forma una entra por el surco formado por las cadenas 1-4 por los anillos AC interactuando con las timinas, se aprecia una rotación del anillo B considerable de  $90^\circ$  sin interacción notoria con alguna de las moléculas cercanas.



**Figura 55:** A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 25: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

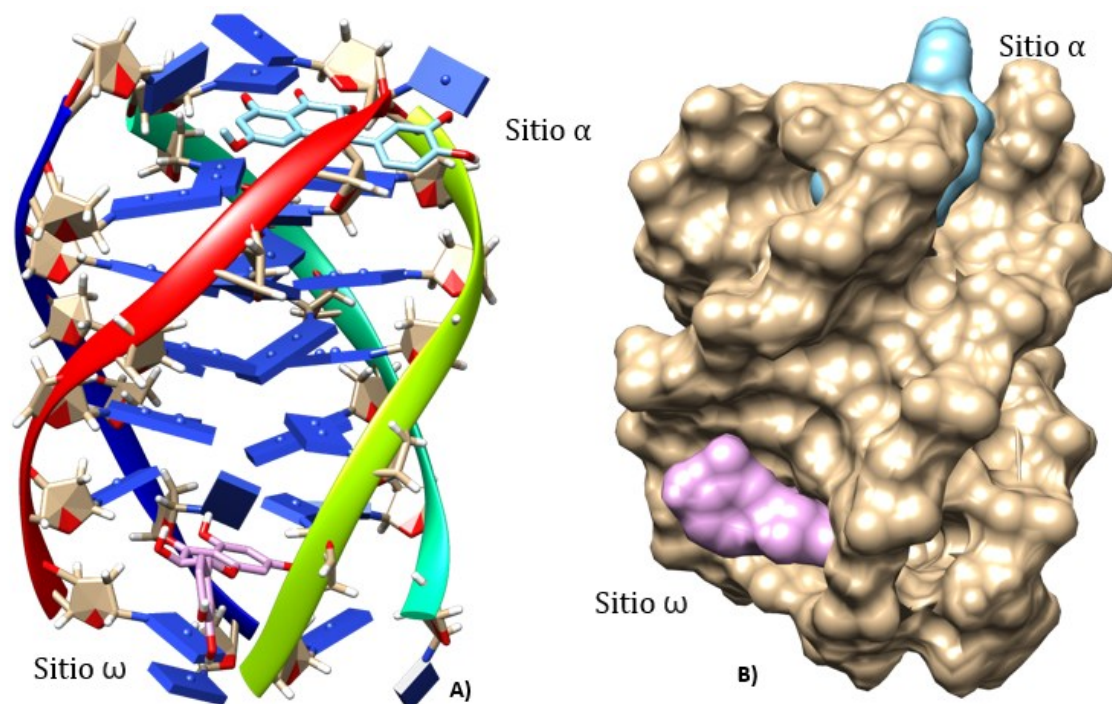
<b>Miricetina</b>	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.2
$\omega$	-7

Esta vez en el sitio  $\alpha$  se aprecia como la miricetina entra por el surco formado por las cadenas 1-2 por los anillos A y C interactuando con las timinas vecinas con una energía de afinidad de -7.2 kcal/mol. Para el sitio  $\omega$  se aprecia un acoplamiento al G-cuádruplex por el surco 1-4, entrando por los anillos A y C dirigidas a las timinas más cercanas, el anillo B busca interactuar con las pentosas pertenecientes a la cadena 1 con una energía de afinidad de -7 kcal/mol.

---

### 2.10.5 Arreglo Dihidroquercetina G-cuádruplex

Con Autodock y con trabajos previos [37] se encuentran los posibles sitios de interacción del G-cuádruplex por lo que se sustituye el ligando por dihidroquercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo) como se muestra en la figura 56:



**Figura 56:** A) G-Cuádruplex con dos ligandos de miricetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 26: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Dihidroquercetina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-9.1
$\omega$	-8.4

La taxifolina inicial para la interacción con el G-cuádruplex es una estructura de mínima energía, se observa que después del docking correspondiente para el sitio  $\alpha$ , el ligando entra al cuádruplex mediante los anillos A y C por el surco formado

---

---

por las cadenas 1-4, notando una rotación de los grupos hidroxilos fuera del plano, el OH en la posición 5 hace un enlace de hidrogeno con la timina más cercana de 1.74 Å, en esta área los demás grupos OH hacen interacciones débiles con las bases circundantes, sin embargo, el anillo A hace stacking con la timina superior; por otro lado, el anillo B imita la orientación de las pentosas del azúcar fosfato haciendo un enlace de hidrogeno el grupo OH 5' de 2.22 Å. En este sitio la energía de afinidad es de -9.1 a pesar de que no presenta muchas interacciones fuertes, tiene muchas proximidades que podrían ser buenas alternativas de ligando

Para el sitio  $\omega$ , el ligando entra por anillos A y C por el surco formado por las cadenas 1-4 estableciendo enlaces de interacción fuerte para los tres grupos hidroxilos, el OH 3 hace un enlace de 2.77 Å con la timina más cercana a él, lo mismo ocurre con dos timinas enlazadas a OH 5 y OH 7 con distancias de 2.2 Å y 2.97 Å respectivamente. El anillo B parece imitar el comportamiento de las pentosas, es decir, rota considerablemente respecto a los anillos A y C, el grupo hidroxilo en la posición 5' hace un enlace de 2.2 Å con un OH perteneciente a la pentosa más cercana. La afinidad en este sitio es de -8.4 kcal/mol.

El arreglo anteriormente descrito es aquel con mejor afinidad de enlace para el G-cuádruplex, sin embargo, a continuación, se representan ensamblajes potenciales con variantes geométricas y energéticas:

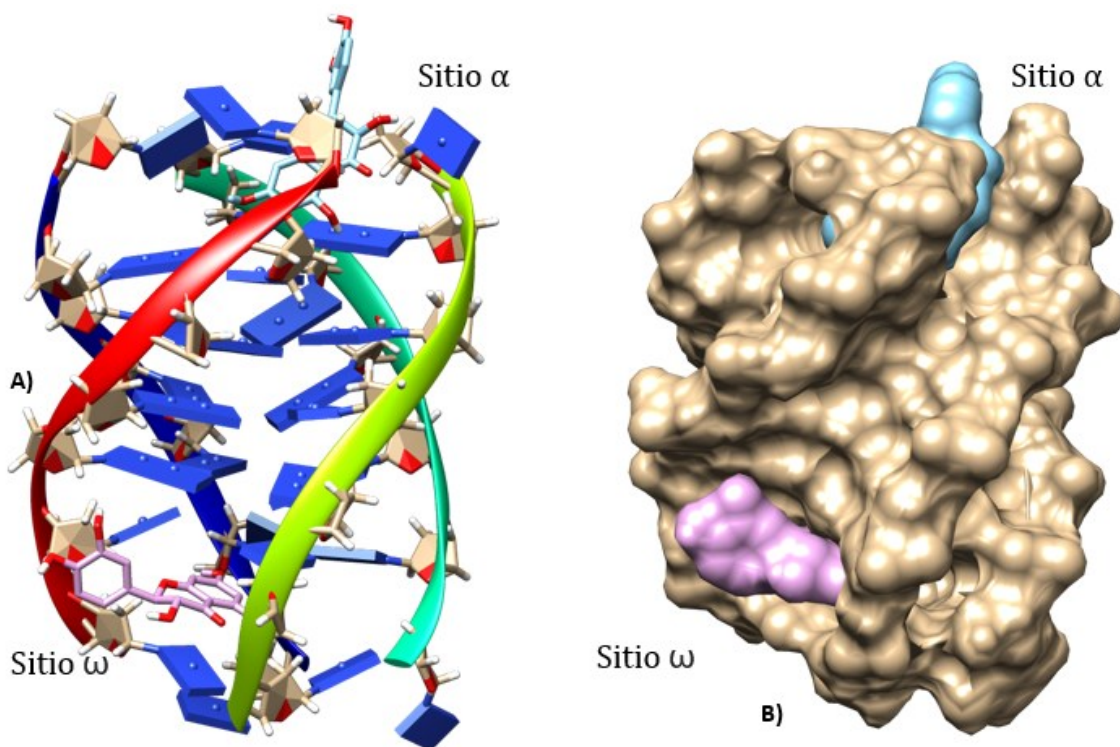


Figura 57: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de dihidroquercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 27: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Dihidroquercetina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.9
$\omega$	-8.2

En el sitio  $\alpha$  se observa como el ligando busca entrar por los surcos formados por las cadenas 1-4 y 4-3 de manera vertical, lo hace por los anillos A y C interactuando en su mayor parte con las timinas aledañas no así el anillo B que parece salirse casi por completo del arreglo, esta estructura tiene una energía de afinidad de -7.9 kcal/mol. Por otro lado, la taxifolina que entra por el sitio  $\omega$ , lo hace por los anillos A y C, quienes interactúan con las timinas mas cercanas, no así el anillo B que

opta por rotarse 90° grados y acercarse a las pentosas de la cadena 1, este arreglo tiene una energía de afinidad de -8.2 kcal/mol.

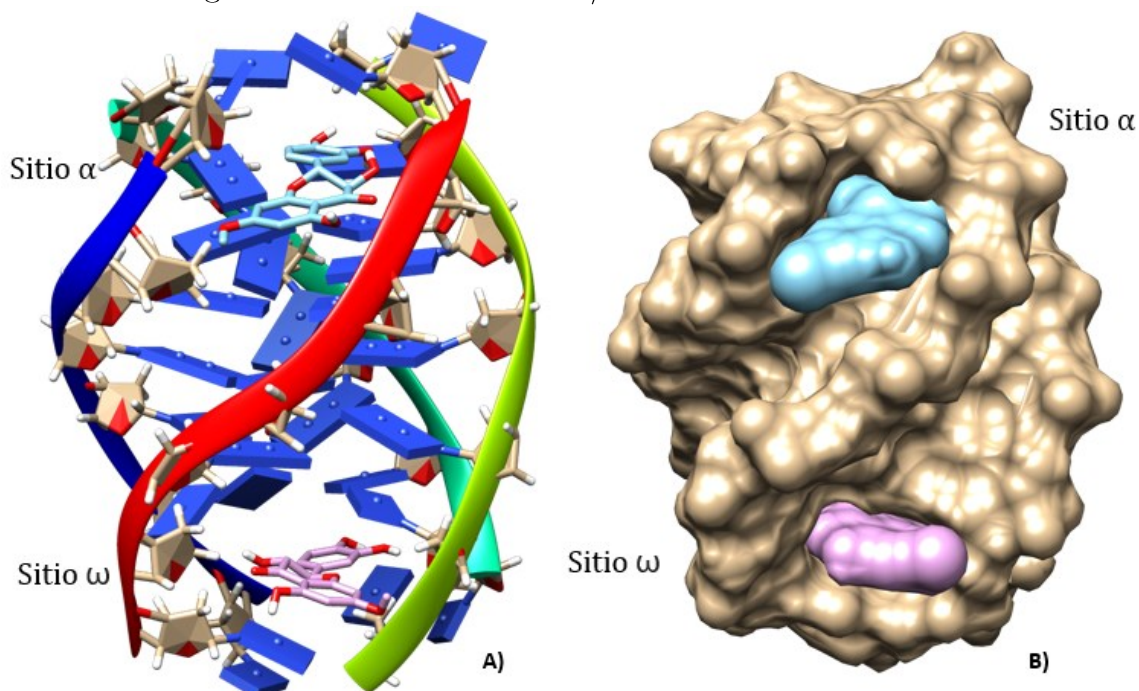


Figura 58: A) G-Cuádruplex con dos ligandos de dihidroquercetina, sitio  $\alpha$  (arriba) y sitio  $\omega$  (abajo); figura B) Vista hidrofóbica del cuádruplex con los ligandos.

Tabla 28: Energías de afinidad para los sitios  $\alpha$  y  $\omega$ .

Dihidroquercetina	
Sitio	Afinidad en (kcal/mol)
$\alpha$	-7.7
$\omega$	-7.8

En el sitio  $\alpha$  se observa como el ligando busca entrar por los surcos formados por las cadenas 1-2 casi interactuando con las primeras guaninas, lo hace por el anillo B y los anillos a AC quedan más próximos a las cadenas 1-2, todos los OH salen del plano buscando enlazar con la molécula más cercana, esta configuración tiene una energía de afinidad de -7.7 kcal/mol. Por otro lado, la dihidroquercetina que entra por el sitio  $\omega$ , lo hace por anillo B, esta configuración presenta una planaridad considerable, buscando interactuar con las timinas de esa área, el anillo B busca enlazarse con las pentosas de la cadena 4, este arreglo tiene una energía de afinidad de -7.8 kcal/mol.

---

## Conclusiones

Se pueden resumir los resultados de la siguiente manera:

1. Se encuentran 4 configuraciones para kaempferol mejor descritas por el método MP2 6-31G\*\* las cuales son: K0001, K0000, K0010 y K0011, con K0000 como la mínima energética y con menor momento dipolar, y a K0011 con mayor momento dipolar.
2. Se emplea el SCRF observando la igualdad de las variantes CPCM y PCM para la simulación del potencial del solvente.
3. Algunos espectros de fluorescencia para kaempferol son similares a los datos experimentales, especialmente para K0000 en keto O3 en el solvente metanol con una emisión de 479.89 nm y experimentalmente oscila por los 500 nm; por otra parte, se encuentra una emisión computacional en el vacío de 610.05 nm para la configuración K0011 keto O5 aproximándose al experimental en los 650 nm.
4. Hasta donde se sabe, la metodología TDDFT-M06-2X/6-31++G(d,p) se aplicó por primera vez para encontrar las energías de absorción y emisión de la molécula quercetina en solventes de metanol, agua, acetona y cloroformo. El pico de emisión de FL observado para todas las soluciones de quercetina en metanol, acetona y cloroformo con baja concentración (505 nm) se debe a la transición Q00000S keto OH3 con valores calculados de 485–487 nm. Los resultados computacionales de la longitud de onda de emisión FL para la molécula Q en estado sólido usando la configuración de la molécula correspondiente a la forma Q\_A keto O5 en el vacío (630 nm), muestran una buena concordancia con los datos experimentales (615 nm).
5. El cálculo de las energías de Gibbs por SMD arroja que todos los cálculos proponen al metanol como el mejor solvente para quercetina, coincidiendo con los datos experimentales, seguido por el agua, acetona y cloroformo.

---

Esto último, no coincide con los datos experimentales en donde la solubilidad de Q en el agua está muy por debajo de metanol y acetona.

6. Para el fenómeno de fluorescencia de miricetina los datos experimentales en polvo arrojan una emisión de 625 nm, lo que se asemeja a los datos computacionales para el keto O5 en el vacío de 625.26 nm, por otro lado, para el solvente metanol experimentalmente se emite por los 525 nm y computacionalmente en los 561.22 nm correspondiente a la estructura keto O5.
7. Respecto a luteolina se encuentran doce configuraciones descritas por el método MP2 6-31G\*\* identificando a L0000A como la de mínima energía.
8. Para taxifolina se encuentran doce configuraciones descritas por el método MP2 6-31G\*\* identificando a DHQ00000S como la de mínima energía.
9. Para el arreglo kaempferol G-cuádruplex se obtiene la mejor energía de afinidad en el sitio  $\alpha = -8.6$  kcal/mol =  $\omega$ , aunque la energía de afinidad es la misma las conformaciones geométricas son diferentes para ambos lugares. Del arreglo luteolina G-cuádruplex se encuentra que las mejores energías de afinidad se encuentran en  $\alpha = -8.9$  y  $\omega = -8.3$  kcal/mol. Las mejores energías de afinidad para el arreglo quercetina G-cuádruplex son  $\alpha = -9.1$  y  $\omega = -8.5$  kcal/mol. Para el arreglo que involucra a la molécula de miricetina, la mejor energía de afinidad se distribuye en el sitio  $\alpha = -9.5$  y  $\omega = -8.7$  y finalmente el arreglo con taxifolina arroja lo siguiente:  $\alpha = -9.1$  y  $\omega = -8.4$  kcal/mol. Por lo que se propone como mejor ligando a la molécula de miricetina.
10. En general, los mejores ensamblajes optan por entrar por los surcos formados por las cadenas 1-4, notando que, los sitios de interacción entre las configuraciones del flavonoide y el G-cuádruplex no obedecen a un mismo patrón, y que a pesar de que se elija a un ligando en su mínima energía o con mejor momento dipolar, el proceso de docking cambiará las estructuras para encontrar la mejor afinidad con los átomos más cercanos del G-cuádruplex.

---

## Bibliografía

- [1] A. Das, D. Majumder, y C. Saha, «Correlation of binding efficacies of DNA to flavonoids and their induced cellular damage», *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, vol. 170, pp. 256-262, may 2017.
- [2] S. Mondal, J. Jana, P. Sengupta, S. Jana, y S. Chatterjee, «Myricetin arrests human telomeric G-quadruplex structure: a new mechanistic approach as an anticancer agent», *Mol. BioSyst.*, vol. 12, n.º 8, pp. 2506-2518, 2016
- [3] C. Sánchez, C. Ibañez, J. Klaassen, «Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta», *Rev Med Chile* 2014; 142: 211-221
- [4] S. Martínez-Flórez, J. González-Gallego, y J. M. Culebras, “Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes”, *Nutr. Hosp.*, p. 8, 2002.
- [5] Aherne SA y O'Brien NM.: Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism. *Nutrition*, 2002, 18:75-81.
- [6] D. Rhodes y H. J. Lipps, “G-quadruplexes and their regulatory roles in biology”, *Nucleic Acids Research*, vol. 43, núm. 18, pp. 8627–8637, oct. 2015.
- [7] D. Rhodes y H. J. Lipps, “G-quadruplexes and their regulatory roles in biology”, *Nucleic Acids Research*, vol. 43, núm. 18, pp. 8627–8637, oct. 2015.
- [8] Lane, A.N., Chaires, J.B., Gray, R.D. and Trent, J.O. (2008) Stability and kinetics of G-quadruplex structures. *Nucleic Acids Res*; 36, 5482–5515
- [9] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

- 
- [10] Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- [11] A. N. Panche, A. D. Diwan, y S. R. Chandra, “Flavonoids: an overview”, *J Nutr Sci*, vol. 5, p. e47, 2016, doi: 10.1017/jns.2016.41.
- [12] Burak M & Imen Y (1999) Flavonoids and their antioxidant properties. *Turkiye Klin Tip Bil Derg* 19, 296–304.
- [13] Ovando C, Hernandez D, Hernandez E, et al. (2009) Chemical studies of anthocyanins: a review. *Food Chem* 113, 859–871.
- [14] Metodiewa D, Kochman A & Karolczak S (1997) Evidence for antiradical and antioxidant properties of four biologically active N, N, diethylaminoethyl ethers of flavanone oximes: a comparison with natural polyphenolic flavonoid (rutin) action. *Biochem*
- [15] *Mol Biol Int* 41, 1067–1075. 5. Hayashi T, Sawa K, Kawasaki M, et al. (1988) Inhibition of cow’s milk xanthine oxidase by flavonoids. *J Nat Prod* 51, 345–348.
- [16] Walker E, Pacold M, Perisic O, et al. (2000) Structural determination of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 6, 909–919.
- [17] Takahashi A & Ohnishi T (2004) The significance of the study about the biological effects of solar ultraviolet radiation using the exposed facility on the international space station. *Biol Sci Space* 18, 255–260.
- [18] Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. (2004) Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79, 727–747.
- [19] Iwashina T (2013) Flavonoid properties of five families newly incorporated into the order Caryophyllales (Review). *Bull Natl Mus Nat Sci* 39, 25–51.
- [20] Li, H.; Ji, H.-S.; Kang, J.-H.; Shin, D.-H.; Park, H.-Y.; Choi, M.-S.; Lee, C.-H.; Lee, I.-K.; Yun, B.-S.; Jeong, T.-S. Soy Leaf Extract Containing Kaempferol Glycosides and Pheophorbides Improves Glucose Homeostasis by Enhancing Pancreatic  $\beta$ -Cell Function and Suppressing Hepatic Lipid Accumulation in db/db Mice. *J. Agric. Food. Chem.* **2015**, 63, 7198–7210. [CrossRef] [PubMed]
- [21] Bhagwat, S.; Haytowitz, D.B.; Holden, J.M. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.1. In *USDA Special Interest Databases on Flavonoids; Nutrient Data Laboratory, B.H.N.R.C., ARS, USDA, Eds.; Beltsville Human Nutrition Research Center: Beltsville, MD, USA, 2014.*
-

- 
- [22] Rajendran, P.; Rengarajan, T.; Nandakumar, N.; Palaniswami, R.; Nishigaki, Y.; Nishigaki, I. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 103–112. [CrossRef] [PubMed]
- [23] Sharifi-Rad, M.; Fokou, P.V.T.; Sharopov, F.; Martorell, M.; Ademiluyi, A.O.; Rajkovic, J.; Salehi, B.; Martins, N.; Iriti, M.; Sharifi-Rad, J. Antiulcer agents: From plant extracts to phytochemicals in healing promotion. *Molecules* **2018**, *23*, 1751. [CrossRef] [PubMed]
- [24] Pei, J.; Chen, A.; Zhao, L.; Cao, F.; Ding, G.; Xiao, W. One-Pot Synthesis of Hyperoside by a Three-Enzyme Cascade Using a UDP-Galactose Regeneration System. *J. Agric. Food. Chem.* **2017**, *65*, 6042–6048. [CrossRef] [PubMed]
- [25] Neuhouser, M.L. Dietary flavonoids and cancer risk: Evidence from human population studies. *Nutr. Cancer* **2004**, *50*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
- [26] Weng, C.J.; Yen, G.C. Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive in vitro anti-invasive and in vivo anti-metastatic activities. *Cancer Metastasis Rev.* **2012**, *31*, 323–351. [CrossRef]
- [27] Elsharkawy, E.R. Isolation of phytoconstituents and evaluation of anticancer and antioxidant potential of *launaea mucronata* (forssk.) muschl. subsp. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2017**, *2017*, 399–405.
- [28] Yi, X.; Zuo, J.; Tan, C.; Xian, S.; Luo, C.; Chen, S.; Yu, L.; Luo, Y. Kaempferol, a flavonoid compound from *Gynura medica* induced apoptosis and growth inhibition in mcf-7 breast cancer cell. *Afr. J. Tradit. AJTCAM* **2016**, *13*, 210–215. [CrossRef]
- [29] F. Ji et al., “New insights into the excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) competition mechanism for different intramolecular hydrogen bonds of Kaempferol and Quercetin in solution”, *Journal of Luminescence*, vol. 248, p. 118914, ago. 2022, doi: 10.1016/j.jlumin.2022.118914.
- [30] M. Imran et al., “Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 112, p. 108612, abr. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108612.
- [31] K.P. Devi, T. Rajavel, S.F. Nabavi, W.N. Setzer, A. Ahmadi, K. Mansouri, S.M. Nabavi, Hesperidin: a promising anticancer agent from nature, *Ind. Crops Prod.* **76** (2015) 582-589.
- [32] A. Ahmadi, A. Shadboorestan, S.F. Nabavi, W.N. Setzer, S.M. Nabavi, The role of Hesperidin in cell signal transduction pathway for the prevention or treatment of Cancer, *Curr. Med. Chem.* **22** (2015) 3462–3471.
- [33] A. Amat, C. Clementi, F. De Angelis, A. Sgamellotti, y S. Fantacci, “Absorption and Emission of the Apigenin and Luteolin Flavonoids: A TDDFT
-

---

Investigation”, *J. Phys. Chem. A*, vol. 113, núm. 52, pp. 15118–15126, dic. 2009, doi: 10.1021/jp9052538.

[34] W. Wang et al., “The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review”, *Trends in Food Science & Technology*, vol. 56, pp. 21–38, oct. 2016, doi: 10.1016/j.tifs.2016.07.004.

[35] D. Kashyap, S. Mittal, K. Sak, P. Singhal, y H. S. Tuli, “Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: recent advances”, *Tumor Biol.*, vol. 37, núm. 10, pp. 12927–12939, oct. 2016, doi: 10.1007/s13277-016-5184-x.

[36] G. D. Vázquez León, “Momento Dipolar de las Conformaciones más Probables de la Molécula de Quercetina”, Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2017.

[37] G. D. Vázquez León, “Estudio de la interacción de los flavonoides miricetina y quercetina con el fragmento G-cuádruplex por métodos teóricos”, Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2018.

[38] V. Palacios Corte, “Estudio Computacional de la influencia del agua sobre las conformaciones de la Molécula de Quercetina”, Tesis de Maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2015

[39] Y. Yang, J. Zhao, y Y. Li, “Theoretical Study of the ES IPT Process for a New Natural Product Quercetin”, *Sci Rep*, vol. 6, núm. 1, p. 32152, ago. 2016, doi: 10.1038/srep32152.

[40] Simkovitch, R. & Huppert, D. Excited-State Intramolecular Proton Transfer of the Natural Product Quercetin. *J. Phys. Chem. B*. 119, 10244–10251 (2015).

[41] M. Imran et al., “Myricetin: A comprehensive review on its biological potentials”, *Food Science & Nutrition*, vol. 9, núm. 10, pp. 5854–5868, oct. 2021, doi: 10.1002/fsn3.2513.

[42] Lin, G.B. Xie, Y; Li, G.W. Research advances of myricetin. *J. Int. Pharm. Res.* 2012, 39, 483–487.

[43] B. Cao et al., “Synergistically improving myricetin ES IPT and antioxidant activity via dexterously trimming atomic electronegativity”, *Journal of Molecular Liquids*, vol. 325, p. 115272, mar. 2021, doi: 10.1016/j.molliq.2020.115272.

[44] C. Sunil y B. Xu, “An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin)”, *Phytochemistry*, vol. 166, p. 112066, oct. 2019, doi: 10.1016/j.phytochem.2019.112066.

[45] V. Palacios Corte, “Simulación computacional de Quercetina en ambiente hidratado”, Tesis de Doctorado, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2020.

---

- 
- [46] M. Solís Tobón, “Flavonoides Quercetina y Dihidroquercetina por Métodos de Mecánica Cuántica”, Tesis de Licenciatura, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, 2015.
- [47]. Frasson, V. Pirota, S. N. Richter, y F. Doria, “Multimeric G-quadruplexes: A review on their biological roles and targeting”, *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 204, pp. 89–102, abr. 2022, doi: [10.1016/j.ijbiomac.2022.01.197](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.197).
- [48] P. Murat, Y. Singh, y E. Defrancq, “Methods for investigating G-quadruplex DNA/ligand interactions”, *Chem. Soc. Rev.*, vol. 40, núm. 11, p. 5293, 2011, doi: 10.1039/c1cs15117g.
- [49] A. Tawani y A. Kumar, “Structural Insight into the interaction of Flavonoids with Human Telomeric Sequence”, *Sci Rep*, vol. 5, núm. 1, p. 17574, dic. 2015, doi: 10.1038/srep17574.
- [50] James B. F, et al, *Exploring chemistry with electronic structure methods*. Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA. 1996.
- [51] K. I. Ramachandran, G. Deepa y K. Namboori, *Computational Chemistry and Molecular Modeling*, Springer, Coimatore, India. 2008
- [52] D.R. Hartree, *Proc. Camb. Philos. Soc.* 24, 89 (1927)
- [53] Møller C, Plesset MS. Note on an approximate treatment for many-electron systems. *Phys Rev* 1934,46:618–622.
- [54] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev* 136(No.3B), B 864 (1964)
- [55] Lee C., Yang W., and Parr R.G., *Phys. Rev. B*, 1988, 37: 785.
- [56] Becke A. D., *J. Chem. Phys.*, 1993, 98: 5648.
- [57] J. P. Perdew, K. Burke, y M. Ernzerhof, “Generalized Gradient Approximation Made Simple”, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 77, núm. 18, pp. 3865–3868, oct. 1996, doi: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
- [58] M. E. Casida, “Time-Dependent Density Functional Response Theory for Molecules”, en *Recent Advances in Computational Chemistry*, vol. 1, WORLD SCIENTIFIC, 1995, pp. 155–192. doi: 10.1142/9789812830586\_0005.
- [59] Z. Chen y J. Yang, “The B3LYP hybrid density functional study on solids”, *Front. Phys. China*, vol. 1, núm. 3, pp. 339–343, sep. 2006, doi: 10.1007/s11467-006-0026-8.
- [60] E. Runge, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* 1984, 52, 997.
- [61] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1996, 104, 1040
- [62] J.-L. Chen, Y.-L. Sun, K.-J. Wu, y W.-P. Hu, “Multicoefficient Density Functional Theory (MC–DFT)”, *J. Phys. Chem. A*, vol. 112, núm. 5, pp. 1064–1070, feb. 2008, doi: 10.1021/jp0758871.
-

- 
- [63] Y. Zhao y D. 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», *Theor Chem Account*, vol. 120, n.º 1-3, pp. 215-241, may 2008, doi: 10.1007/s00214-007-0310-x.
- [64] A. Monari, J.-L. Rivail, y X. Assfeld, “Theoretical Modeling of Large Molecular Systems. Advances in the Local Self Consistent Field Method for Mixed Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Calculations”, *Acc. Chem. Res.*, vol. 46, núm. 2, pp. 596–603, feb. 2013, doi: 10.1021/ar300278j.
- [65] 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. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>.
- [66] 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.
- [67] Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions Aleksandr V. Marenich, Christopher J. Cramer,\* and Donald G. Truhlar\* Department of Chemistry and Supercomputing Institute, UniVersity of Minnesota, 207 Pleasant Street SE, Minneapolis, Minnesota 55455-0431 ReceiVed: NoVember 23, 2008; ReVised Manuscript ReceiVed: January 25, 2009.
- [68] Y. Yang, J. Zhao, y Y. Li, «Theoretical Study of the ESIPT Process for a New Natural Product Quercetin», *Sci Rep*, vol. 6, n.º 1, p. 32152, ago. 2016, doi: 10.1038/srep32152.
- [69] Weller, A. & *Elektrochem, Z. Innermolekularer Protonenubergang Im Angeregten Zustand. Phys. Chem.* 60, 1144–1147 (1956).
- [70] D.A. Case, H.M. Aktulga, K. Belfon, I.Y. Ben-Shalom, J.T. Berryman, S.R. Brozell, D.S. Cerutti, T.E. Cheatham, III, G.A. Cisneros, V.W.D. Cruzeiro, T.A. Darden, R.E. Duke, G. Giambasu, M.K. Gilson, H. Gohlke, A.W. Goetz, R. Harris, S. Izadi, S.A. Izmailov, K. Kasavajhala, M.C. Kaymak, E. King, A. Kovalenko, T. Kurtzman, T.S. Lee, S. LeGrand, P. Li, C. Lin, J. Liu, T. Luchko, R. Luo, M. Machado, V. Man, M. Manathunga, K.M. Merz, Y. Miao, O. Mikhailovskii, G. Monard, H. Nguyen, K.A. O'Hearn, A. Onufriev, F. Pan, S. Pantano, R. Qi, A. Rahnamoun, D.R. Roe, A. Roitberg, C. Sagui, S. Schott-Verdugo, A. Shajan, J. Shen, C.L. Simmerling, N.R. Skrynnikov, J. Smith, J. Swails, R.C. Walker, J.
-

---

Wang, J. Wang, H. Wei, R.M. Wolf, X. Wu, Y. Xiong, Y. Xue, D.M. York, S. Zhao, and P.A. Kollman (2022), Amber 2022, University of California, San Francisco.

[71] Vasisht, K.; Chadha, K.; Karan, M.; Bhalla, Y.; Jena, A.K.; Chadha, R. Enhancing Biopharmaceutical Parameters of Bioflavonoid Quercetin by Cocrystallization. *CrystEngComm* 2016, 18, 1403–1415. [CrossRef].

[72] D. Yang et al., “Theoretical Calculation and Structural Analysis of the Cocrystals of Three Flavonols with Praziquantel”, *Crystal Growth & Design*, vol. 21, núm. 4, pp. 2292–2300, abr. 2021, doi: 10.1021/acs.cgd.0c01706.

[73] Y. Kong, Y. Zhuang, J. Yu, Z. Han, y B. Shi, “Structural study on PVA assisted self-assembled 3D hierarchical iron (hydr)oxides”, *CrystEngComm*, vol. 20, núm. 15, pp. 2093–2101, 2018, doi: 10.1039/C8CE00075A.

[74] H. He, Y. Huang, Q. Zhang, J.-R. Wang, y X. Mei, “Zwitterionic Cocrystals of Flavonoids and Proline: Solid-State Characterization, Pharmaceutical Properties, and Pharmacokinetic Performance”, *Crystal Growth & Design*, vol. 16, núm. 4, pp. 2348–2356, abr. 2016, doi: 10.1021/acs.cgd.6b00142.

[75] S. Ren et al., “The effects of pH, surfactant, ion concentration, cofomer, and molecular arrangement on the solubility behavior of myricetin cocrystals”, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 9, núm. 1, pp. 59–73, ene. 2019, doi: 10.1016/j.apsb.2018.09.008.

[76] T. Prutskij et al., “Concentration-Dependent Fluorescence Emission of Quercetin”, *Chemosensors*, vol. 9, núm. 11, p. 315, nov. 2021, doi: 10.3390/chemosensors9110315.

Communication

## Concentration-Dependent Fluorescence Emission of Quercetin

Tatiana Prutskij <sup>1,\*</sup>, Alexandra Deriabina <sup>2</sup>, Francisco J. Melendez <sup>3</sup>, Maria Eugenia Castro <sup>1</sup>,  
Leticia Castillo Trejo <sup>1</sup>, German D. Vazquez Leon <sup>2</sup>, Eduardo Gonzalez <sup>2</sup> and Tatiana S. Perova <sup>4,\*</sup>

- <sup>1</sup> Sciences Institute, Autonomous University of Puebla (BUAP), Puebla 72570, Mexico; mareug.castro@correo.buap.mx (M.E.C.); leticia.castillotrejo@alumno.buap.mx (L.C.T.)  
<sup>2</sup> Faculty of Physical and Mathematical Sciences, Autonomous University of Puebla (BUAP), Puebla 72570, Mexico; alexandra.deriabina@correo.buap.mx (A.D.); german.vazquez@alumno.buap.mx (G.D.V.L.); eduardo.gonzalez@correo.buap.mx (E.G.)  
<sup>3</sup> Faculty of Chemical Sciences, Autonomous University of Puebla (BUAP), Puebla 72570, Mexico; francisco.melendez@correo.buap.mx  
<sup>4</sup> School of Engineering, Trinity College Dublin, The University of Dublin, D02 PN40 Dublin, Ireland  
 \* Correspondence: tatiana.prutskij@correo.buap.mx (T.P.); perovats@tcd.ie (T.S.P.)



Citation: Prutskij, T.; Deriabina, A.; Melendez, F.J.; Castro, M.E.; Castillo Trejo, L.; Vazquez Leon, G.D.; Gonzalez, E.; Perova, T.S. Concentration-Dependent Fluorescence Emission of Quercetin. *Chemosensors* 2021, 9, 315. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9110315>

Academic Editor: Nicole Jaffrezio-Renaud

Received: 11 October 2021  
 Accepted: 4 November 2021  
 Published: 7 November 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Quercetin (Q) is an important antioxidant with high bioactivity and the potential of being used as SARS-CoV-2 inhibitor. The fluorescence (FL) emission from Q solutions made with different polar and non-polar solvents (methanol, acetone, and chloroform) was measured and compared with the FL emission from Q powder and from Q crystals. In the FL spectra of the solutions with high Q concentration, as well as in the spectra of Q in solid state, two features, at 615 nm and 670 nm, were observed. As the solution concentration decreases, the intensity of those peaks decreases and a peak at 505 nm arises. The FL emission of low concentration solutions displayed only that peak. Calculations for the Q molecule in each solvent, performed using time-dependent density functional theory (TDDFT), show that the emission at 505 nm is associated with the excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) of the –OH3 group proton. Our calculations also show that the feature at 615 nm, which is observed in solid state Q and also in the emission of the high concentrated solutions, is related to the –OH5 proton transfer.

**Keywords:** quercetin; fluorescence emission; bioactivity; antioxidants; TDDFT; ESIPT

### 1. Introduction

Flavonoids are substances with numerous useful nutritional and pharmaceutical properties. Quercetin (Q), one of the most abundant flavonoids in nature, has been in the spot of numerous experimental and theoretical studies in the past decade due to its great biological and medical importance [1,2]. It has been known for antiviral activity, anti-inflammatory effects [3], cardiovascular protection [4], and even for some anti-cancer properties [5]. It was recently shown that flavonoids, including Q, can be used as the SARS-CoV inhibitory compounds with a wide range of inhibitory activity [6–8]. On the other hand, significant attention has been paid to the photophysical properties of Q, in particular to the dual FL emission due to the excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) and its enhancement in aggregated state, known as aggregation-induced emission (AIE) [9]. Due to that, natural flavonoids, as well as Q, are considered valuable fluorescent sensors for chemical detection and biological sensing [10,11].

The summary of the sensor applications of flavonoids, including Q, can be found in the recent review [9]. However, there have been a few studies on the concentration dependence of the fluorescence (FL) emission of Q. To our knowledge, only one study [12] of the FL spectra dependence on Q concentration in tetrahydrofuran solvent was published, and only for Q concentrations less than 30  $\mu\text{M}$ . In this work we present the dependence of the FL emission spectra of Q on the concentration in different solvents (methanol, acetone, and chloroform) together with the FL spectra obtained from solid state phase of Q. Our