

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

COLEGIO DE INGENIERÍA Y TECNOLOGÍA

Facultad de Ingeniería Mochis

Programa de Maestría en Ciencias de la Ingeniería



“Análisis teórico de planta antidiabética del Género *Justicia*: valiosa fuente de inhibidores α -glucosidasa”

TESIS

Que como requisito para obtener el grado de
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA INGENIERÍA

Presenta

Ing. Luisa Paulina Beltrán Jakes

Director de tesis

Dr. Rody Abraham Soto Rojo

Codirector de tesis

Dra. Linda Lucila Lucero Landeros Martínez

Los Mochis, Sinaloa, 03 de julio de 2024



Dirección General de Bibliotecas
Ciudad Universitaria
Av. de las Américas y Blvd. Universitarios
C. P. 80010 Culiacán, Sinaloa, México.
Tel. (667) 713 78 32 y 712 50 57
dgbuas@uas.edu.mx

UAS-Dirección General de Bibliotecas

Repositorio Institucional Buelna

Restricciones de uso

Todo el material contenido en la presente tesis está protegido por la Ley Federal de Derechos de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

Queda prohibido la reproducción parcial o total de esta tesis. El uso de imágenes, tablas, gráficas, texto y demás material que sea objeto de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente correctamente mencionando al o los autores del presente estudio empírico. Cualquier uso distinto, como el lucro, reproducción, edición o modificación sin autorización expresa de quienes gozan de la propiedad intelectual, será perseguido y sancionado por el Instituto Nacional de Derechos de Autor.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial
Compartir Igual, 4.0 Internacional



AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me han acompañado y apoyado en este viaje académico.

Agradezco a mis hijos por ser mi mayor motivación y por su amor incondicional que me hizo jamás desistir. Su gran paciencia y comprensión durante este proceso fueron fundamentales para alcanzar este logro.

También agradezco profundamente a mis padres por el amor incondicional brindado a lo largo de mi crecimiento académico, su apoyo constante y la confianza que siempre tuvieron en mí. Gracias por ser parte de mi inspiración y por brindarme siempre el ánimo necesario para seguir adelante. Gracias por estar siempre cuando los necesité y por jamás desistir, siempre brindándome su apoyo y amor.

En este agradecimiento incluyo a mis directores de tesis, el Dr. Rody Abraham Soto Rojo y la Dra. Linda Lucila Lucero Landeros Martínez. Gracias por el tiempo y el conocimiento compartido de la manera más amable, por ser una guía en un camino desconocido que hicieron ameno, por sus consejos, sugerencias y paciencia durante este proceso. Sus conocimientos y experiencia fueron fundamentales para la culminación de este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio LAMMCAC, gracias por su compañerismo, ayuda, apoyo y consejos. Agradezco todas las colaboraciones en cada presentación, sus aportaciones y discusiones siempre enriquecieron mi investigación.

Agradezco profundamente a la Universidad Autónoma de Sinaloa por brindarme la oportunidad y los recursos necesarios para realizar mis estudios y llevar a cabo esta investigación.

Expreso mi gratitud a los sinodales encargados de mi evaluación, Dr. Jesús Adrián Baldenebro López, Dra. Adriana Cruz Enríquez, Dr. Ramon Álvaro Vargas Ortiz y Dra. Rocío Margarita Gutiérrez Pérez, por su tiempo, dedicación y valiosos comentarios que han contribuido significativamente a mejorar este trabajo.

Finalmente, agradezco a todos, que de una u otra forma, contribuyeron a la realización de esta tesis. Todos y cada uno de sus aportes fueron piezas invaluable para el desarrollo de este trabajo. Este logro no hubiera sido posible sin su apoyo y comprensión.

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi madre, por su amor incondicional, su fortaleza y su sabiduría. Gracias por ser mi pilar y mi guía en cada paso de mi vida. Esta tesis es un reflejo de todo lo que me has enseñado y del apoyo incansable que siempre me has brindado.

También dedico este logro a mis hijos, quienes son mi mayor motivación y la razón por la que siempre sigo adelante. Sus sonrisas y amor incondicional me han dado la fuerza para superar cada obstáculo. Esta tesis es para ustedes, con la esperanza de que siempre persigan sus sueños y nunca se rindan.

RESUMEN

Esta investigación se enfoca en la búsqueda y caracterización de extractos de las plantas medicinales del género *Justicia*. Para llevar a cabo esta investigación, se emplearon diversos métodos derivados de la química computacional, como la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) y Acoplamiento Molecular (Docking). Se analizó la estructura de cuatro moléculas seleccionadas del género *Justicia*: kaempferol, 3',4'-Dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol. Utilizando la DFT, se calcularon propiedades químicas como la geometría, niveles de energía HOMO y LUMO y la reactividad química, mientras que con Docking se obtuvieron las 10 conformaciones de menor energía de cada una de las interacciones de los ligandos en el sitio activo de la maltasa-glucoamilasa.

Se utilizaron diferentes funcionales de DFT (B3LYP, CAM-B3LYP, M06, M06-2X, PBE0, MN15-L) combinados con el conjunto base 6-31G(d). Los resultados de la geometría de mínima energía fueron comparados con datos experimentales obtenidos por Rayos X de monocristal para validar la química modelo. Además, se calcularon parámetros de reactividad química como dureza química, potencial químico, índice de electrofilicidad y el descriptor de transferencia de carga, para identificar la potencial interacción de los compuestos fenólicos con el sitio activo de la maltasa-glucoamilasa.

Los hallazgos de este trabajo revelaron que las plantas del género *Justicia* poseen propiedades benéficas para la salud, destacando especialmente el compuesto 3',4'-Dihydroxiflavonol, que se considera un inhibidor de α -glucosidasas y que podría ser utilizado terapéuticamente como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Palabras Clave: Teoría de funcionales de la densidad, Acoplamiento molecular, Maltasa-glucoamilasa, Diabetes mellitus tipo 2, Reactividad química.

ABSTRACT

This research focuses on the search and characterization of extracts from medicinal plants of the genus *Justicia*. To carry out this research, several methods derived from computational chemistry were used, such as Density Functional Theory (DFT) and Molecular Docking. The structure of four selected molecules of the genus *Justicia* were analyzed: kaempferol, 3',4'-dihydroxyflavonol, enterodiol and secoisolariciresinol. Using DFT, physicochemical properties such as geometry, HOMO and LUMO energy levels and chemical reactivity parameters were calculated, while Docking was used to obtain the 10 lowest energy conformations of each of the interactions of ligands with the active site of maltase-glucoamylase.

Different DFT functionals (B3LYP, CAM-B3LYP, M06, M06-2X, PBE0, MN15-L) combined with the 6-31G(d) basis set were used. The minimum energy geometry results were compared with experimental data obtained by single crystal X-ray to validate the model chemistry. In addition, chemical reactivity parameters such as chemical hardness, chemical potential, electrophilicity index and charge transfer descriptor were calculated to find the interaction potential of phenolic compounds with the active site of maltase-glucoamylase.

The findings of this work revealed that plants of the genus *Justicia* have beneficial health properties, highlighting especially the compound 3',4'-dihydroxyflavonol, which is considered an inhibitor of α -glucosidases and could be used therapeutically as adjuvant in the treatment of type 2 mellitus diabetes.

Keywords: Density functional theory, Molecular docking, Maltase-glucoamylase, Type 2 mellitus diabetes, Chemical reactivity.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la afinidad de unión de la enzima maltasa-glucoamilasa (MGAM) con los compuestos fenólicos (kaempferol, 3',4'-dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol) presentes en las plantas de género *Justicia* a partir del acoplamiento molecular.

Objetivos Específicos

1. Realizar validación de la química modelo para seleccionar el nivel de cálculo más apropiado de los compuestos fenólicos kaempferol, 3',4'-dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol, para su posterior uso en el acoplamiento molecular.
2. Analizar los parámetros de reactividad química (afinidad electrónica, potencial de ionización, dureza química, potencial químico y electrofilicidad) de los compuestos fenólicos del género *Justicia*.
3. Determinar el farmacóforo de los compuestos fenólicos kaempferol, 3',4'-dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol con los orbitales HOMO y LUMO.
4. Analizar el mapa de potencial electrostático molecular (MEP) para determinar los sitios aceptores y donadores de hidrógeno en los compuestos fenólicos.
5. Realizar el acoplamiento molecular de los compuestos fenólicos con la maltasa-glucoamilasa (MGAM) para determinar cuál compuesto fenólico es la mejor opción como alternativa de tratamiento natural.

ÍNDICE

Carta Repositorio Institucional.....	ii
Carta cesión de derechos del estudiante	iii
Carta cesión de derechos del director de tesis	iv
Aprobación de tema y comité de tesis.....	v
Carta de liberación de tesis.....	vi
AGRADECIMIENTOS.....	vii
DEDICATORIA.....	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT	xi
OBJETIVOS.....	xii
ÍNDICE.....	xiii
ÍNDICE DE TABLAS.....	xvii
ÍNDICE DE FIGURAS	xviii
1 INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Generalidades.....	1
1.2 Antecedentes y estado del arte	3
2 ASPECTOS TEÓRICOS.....	7
2.1 Introducción a la química computacional	7
2.2 Mecánica molecular	7
2.2.1 Campo de Fuerzas (Force Field)	8
2.3 Mecánica Cuántica	12
2.4 Ab Initio	12
2.5 Semiempíricos.....	13

2.6	Teoría de Funcionales de la densidad (DFT)	13
2.7	Funcionales de intercambio y Correlación.....	18
2.7.1	Aproximación de la densidad local (LDA).	20
2.7.2	Aproximación de gradiente generalizado (GGA).....	21
2.7.3	Meta-GGA.....	21
2.7.4	Híbridos	21
2.8	Reactividad química.....	22
2.9	Orbitales moleculares HOMO-LUMO.	25
2.10	Mapa de potencial electrostático.....	26
2.11	DFT en fármacos.....	27
2.12	Acoplamiento molecular (Docking).....	28
2.13	Descriptor de transferencia de carga ΔN	29
2.14	Compuestos fenólicos	29
2.14.1	Flavonoides.....	30
2.14.2	Lignanos	31
2.15	Plantas del género <i>Justicia</i>	31
2.16	Especies del género <i>Justicia</i> con aplicaciones biológicas.....	32
2.16.1	Planta <i>Justicia Spicigera</i>	33
2.16.2	Planta <i>Justicia Flava</i>	34
2.16.3	Planta <i>Justicia Cataractae</i>	35
3	METODOLOGÍA.....	37
3.1	Material requerido.....	37
3.2	Infraestructura	37
3.3	Laboratorios y equipos.....	37

3.4	Metodología general.....	38
3.5	Acoplamiento molecular (Docking).....	41
3.6	Moléculas naturales estudiadas.	42
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	44
4.1	Optimización de geometría y cálculo de frecuencias.....	44
4.1.1	Validación de la química modelo.	44
4.1.2	Obtención de geometrías de las moléculas de estudio.	45
4.2	Niveles de energías y densidad de los orbitales moleculares de frontera	46
4.3	Mapa de potencial electrostático (MEP).....	48
4.4	Cálculos de parámetros de reactividad química.....	50
4.4.1	Compuestos fenólicos.....	50
4.4.2	Acarbosa.....	52
4.5	Acoplamiento molecular de los compuestos fenólicos con la MGAM.....	53
4.6	Reactividad química de los aminoácidos de interés.....	61
4.7	Descriptor de transferencia de carga (ΔN).....	62
5	CONCLUSIONES	65
6	BIBLIOGRAFÍA	67
7	ANEXOS	74
7.1	Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica y teórica de Dihydroxiflavonol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d). 74	
7.2	Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica Dihydroxiflavonol con la estructura teórica de Kaempferol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d). 82	

7.3	Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica de Enterolactona y la estructura teórica de Enterodiol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).	91
7.4	Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica de Enterolactona y la estructura teórica de Secoisolariciresinol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.16.1 Información etnofarmacológica de algunas especies del género Justicia.	32
Tabla 4.1.1. Comparación de estructuras cristalográficas de flavonoides con diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d).	45
Tabla 4.1.2 Comparación de estructuras cristalográficas de lignanos con diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d).	45
Tabla 4.4.1. Parámetros de reactividad química de los compuestos fenólicos calculada a nivel teórico M06/6-31G(d) en fase acuosa mediante el método de solvatación IEF-PCM.	50
Tabla 4.4.2 Parámetros de reactividad química de la Acarbosa calculada a nivel teórico M06/6-31G(d) en fase acuosa mediante el método de solvatación IEF-PCM.	52
Tabla 4.5.1. Comparación del sitio activo del acoplamiento molecular entre los compuestos fenólicos con la MGAM.	60
Tabla 4.6.1 Propiedades de reactividad química calculadas con DFT: M06/6-31G(d).	61
Tabla 4.7.1. Parámetros de transferencia de carga entre los aminoácidos del sitio activo con los ligandos.	63

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 2.2.1 Estructura tetraédrica del Carbono.</i>	8
<i>Figura 2.2.2 Esquema de términos fundamentales en las interacciones enlazantes y no enlazantes del campo de fuerza.</i>	9
<i>Figura 2.7.1 Siglas de diversos funcionales de intercambio y correlación.</i>	18
<i>Figura 2.7.2 Representa la “Escalera de Jacob”, clasificación de Perdew para funcionales de intercambio y correlación.</i>	19
<i>Figura 2.9.1 Orbitales Moleculares HOMO y LUMO.</i>	26
<i>Figura 2.10.1 Mapa de potencial electrostático (MEP).</i>	27
<i>Figura 2.14.1 Estructura básica del esqueleto flavonoide.</i>	31
<i>Figura 2.14.2 Estructura base del esqueleto lignano.</i>	31
<i>Figura 2.15.1 Especies del género Justicia.</i>	32
<i>Figura 2.16.1 Hojas y flores de la planta Justicia Spicigera.</i>	34
<i>Figura 2.16.2 Hojas y flores de planta Justicia Flava.</i>	35
<i>Figura 2.16.3 Hojas y flores de planta Justicia Cataractae.</i>	36
<i>Figura 3.4.1 Diagrama de pasos seguidos en la metodología general de la investigación.</i>	39
<i>Figura 3.4.2 Diagrama de metodología computacional.</i>	41
<i>Figura 3.5.1 Diagrama acoplamiento molecular.</i>	42
<i>Figura 3.6.1 Estructura química de los componentes fenólicos presentes en el género Justicia: Kaempferol, 3',4'-Dihydroxiflavonol, Enterodiol y Secoisolariciresinol.</i>	43
<i>Figura 4.1.1 Geometría de menor energía de DXF, KMF, ENT y SCL.</i>	46
<i>Figura 4.2.1. Gráfica de los Niveles de energía HOMO-LUMO.</i>	47

<i>Figura 4.2.2. Orbitales Moleculares HOMO y LUMO para las estructuras moleculares de los compuestos fenólicos.</i>	48
<i>Figura 4.3.1. MEP de las moléculas 3',4'Dihydroxiflavonol (DXF) y Kaempferol (KMF).</i>	49
<i>Figura 4.3.2. MEP de las moléculas Enterodiol (ENT) y Secoisolariciresinol (SCL).</i>	49
<i>Figura 4.5.1 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando DXF en 3D y 2D.</i>	55
<i>Figura 4.5.2 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando KMF donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2</i>	56
<i>Figura 4.5.3 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando ENT donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2</i>	58
<i>Figura 4.5.4 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando SCL donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2</i>	59

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha emergido como una prioridad en el sector salud a nivel global [1]. Esta enfermedad se caracteriza por una compleja interacción de mecanismos patogénicos, entre los cuales incluyen niveles elevados de glucosa en la sangre debido a la insuficiente producción de insulina o a la resistencia a la misma [2].

El tratamiento de la DM2 se basa en la medicina tradicional, pero también en la fitoterapia empírica, que ha ganado apoyo por desarrollar bases científicas más sólidas con el tiempo. Actualmente, la atención primaria para la DM2 es farmacológica, lo que plantea desafíos médicos, sociales y económicos. Sin embargo, se busca desarrollar estrategias que regulen los niveles de glucosa en la sangre sin provocar efectos secundarios negativos en los pacientes y que, al mismo tiempo, sean accesibles en términos de costos para garantizar el acceso al tratamiento [3]. La acarbosa (ACA) es el inhibidor de α -glucosidasas más utilizado, su función principal es regular los niveles plasmáticos de glucosa después de las comidas [4], actúa retardando la digestión del almidón, lo que a su vez retrasa la producción de glucosa en la sangre y ayuda a controlar la hiperglucemia postprandial [5].

Por lo anterior, es necesario seguir considerando opciones que ofrezcan beneficios significativos y menores efectos secundarios. El uso y conocimiento de plantas medicinales se ha extendido a lo largo del mundo desde tiempos antiguos, con el objetivo de tratar enfermedades aprovechando la diversidad de la flora [6]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 80% de la población a nivel mundial, esencialmente en las áreas rurales de países en desarrollo, recurre a plantas medicinales para prevenir o tratar enfermedades y mantener la salud [7]. Las plantas proporcionan hierbas medicinales útiles para tratar diferentes enfermedades. Se han identificado numerosas especies con efectos inhibidores de la glucosa en la sangre [8], lo que es especialmente relevante para los pacientes con diabetes, quienes han experimentado resultados favorables al consumir estas plantas en infusiones o decocciones. La fitoterapia emerge como una opción natural y efectiva para complementar el tratamiento de la diabetes y otras enfermedades, ofreciendo una alternativa segura con menos efectos secundarios [9]. Sin embargo, no existe un compilado concreto

sobre el uso de plantas medicinales para el tratamiento de la DM2 basado en soporte científico que demuestre o explique su efectividad. Por lo tanto, en esta investigación se busca recopilar información sobre las plantas del género *Justicia* con uso empírico en diferentes partes del mundo para el tratamiento de la DM2, con el propósito de proporcionar datos concisos que respalden su empleo medicinal [9]. De este género, se consideraron tres especies representativas: *Justicia Spicigera*, *Justicia Flava* y *Justicia Cataractae*, las cuales presentan propiedades con aplicaciones antidiabéticas. De los compuestos fenólicos con propiedades antidiabéticas presentes en el género *Justicia*, analizaremos los flavonoides kaempferol y 3',4'-Dihydroxiflavonol [2], así como los lignanos enterodiol y Secoisolariciresinol [10].

El desarrollo e investigación de nuevos fármacos es complejo, ya que requiere mucho tiempo y recursos para realizarse. Sin embargo, en la actualidad, se emplean metodologías y simulaciones para optimizar este proceso [11].

La investigación moderna en el descubrimiento y diseño de nuevos fármacos se enfoca principalmente en dos aspectos: encontrar moléculas con actividad biológica específica sobre blancos moleculares y descubrir nuevas actividades biológicas en moléculas ya conocidas. Este enfoque multidisciplinario involucra áreas como la química computacional, la cristalografía y la química medicinal, las cuales desempeñan un papel crucial en este proceso. El propósito fundamental es asegurar que esta actividad biológica tenga un potencial terapéutico [12].

La química computacional ha revolucionado este campo, permitiendo la realización de simulaciones de procesos biológicos, cálculo de propiedades y comparaciones de estructuras químicas de manera rápida y sistemática. Además, proporciona aproximaciones del reconocimiento e interacción molecular. Se busca identificar las características y las interacciones moleculares, conocidas como modelo farmacofórico [11].

En esta rama, la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) se destaca como un enfoque en la mecánica cuántica que se utiliza para analizar sistemas de muchos electrones, como moléculas y materiales. En el ámbito farmacéutico, la DFT ha demostrado ser eficaz en la predicción de relación estructura-propiedad de compuestos, proporcionando información

relevante sobre interacciones fármaco-receptor, afinidad por receptores específicos y energía de enlace de los compuestos en entornos biológicos [13,14].

Dentro de los métodos de modelado molecular, existen técnicas que permiten analizar moléculas con una mayor probabilidad de generar una acción respuesta, así como predecir la cantidad y velocidad con la que el organismo absorbe un fármaco y su toxicidad. Una de estas técnicas es el acoplamiento molecular o Docking, la cual resulta muy útil para inferir la estructura de los complejos y la interacción entre dos o más moléculas. Este proceso se realiza frecuentemente antes de un estudio experimental, y su objetivo principal es estudiar la interacción proteína-ligando, permitiendo predecir energías y conexiones de enlace [15].

Este estudio tiene como objetivo determinar la afinidad de unión de los compuestos fenólicos con la maltasa-glucoamilasa (MGAM), una enzima digestiva de la α -glucosidasa. Para ello, se utilizan técnicas de química computacional y modelado molecular, para comprender mejor las interacciones entre estos compuestos y la enzima. Los resultados podrían ser fundamentales para el desarrollo de fármacos más efectivos en el tratamiento de trastornos metabólicos asociados con la digestión de carbohidratos.

1.2 Antecedentes y estado del arte

Estudios realizados a la planta *Justicia spicigera* han revelado su uso desde la época prehispánica hasta la época contemporánea en México, donde se emplea en la medicina tradicional para tratar diversas enfermedades como la disentería, la leucemia, la anemia y la diabetes. Hoy en día, esta planta está siendo estudiada intensamente para aprovechar sus propiedades antioxidantes en las industrias alimentaria y farmacéutica [16]. En el 2012, se confirmó experimentalmente su efecto antidiabético [9], atribuyendo en gran parte estas propiedades curativas a los flavonoides del grupo de compuestos fenólicos [17]. Además, se ha observado que los componentes fenólicos kaempferol, kaempferitrina y astragalina reducen los niveles de hiperglucemia y la pérdida de peso corporal en las ratas wistar con diabetes, demostrando así su potencial terapéutico [18].

La especie *Justicia Flava*, utilizada en la medicina tradicional del Sur de Nigeria, ha sido asociada con la prevención de nacimientos prematuros debido a sus efectos inhibidores sobre las contracciones uterinas. Entre los compuestos identificados en esta planta se encuentran

los lignanos, siendo el dimetilsecoisolariciresinol el más abundante. Estos hallazgos sugieren un potencial para el desarrollo de nuevos tratamientos fitofármacos [19].

Por otro lado, la especie *Justicia Cataractae* demostró poseer propiedades inhibitoras de la actividad enzimática de la glucosa-6-fosfatasa [20]. Se han identificado compuestos como el 3',4'-Dihydroxyflavonol, el cuál muestra una variedad de efectos biológicos beneficiosos, incluyendo propiedades antioxidantes, preventivas de la diabetes y vasodilatadoras [21]. Sin embargo, es importante destacar que existe escasa información publicada sobre esta especie.

De forma experimental, se ha determinado que los lignanos y los flavonoides son metabolitos secundarios con diversos efectos que benefician la salud, como acción antiviral, antiobesidad, antitumoral, antioxidante, antidiabética, entre otros [22]. Asimismo, se ha observado que los flavonoides pueden inhibir selectivamente las dos clases de enzimas digestivas de almidón [2].

Estos hallazgos demuestran el potencial terapéutico de los compuestos presentes en estas plantas, así como la importancia de continuar investigando su uso en la medicina tradicional y su posible aplicación en el desarrollo de nuevos fármacos.

En el ámbito de diseño de fármacos, la reactividad química calculada mediante la DFT se ha convertido en una herramienta fundamental para explorar las propiedades de las moléculas. Por ejemplo, se investigó la composición de los aceites esenciales de *Araucaria columnaris* (*G. Forst*) *Hook* utilizando la DFT con el nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d,p). Según los resultados, se concluyó que estos aceites presentan una gran capacidad antioxidante, atribuida a la presencia de compuestos fenólicos presentantes y a las composiciones aromáticas en su estructura [23].

Así mismo, se llevaron a cabo análisis de estructuras con guanidinas basadas en ferroceno utilizando la DFT y el nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d,p). Estos cálculos permitieron identificar las zonas donadoras yceptoras de electrones, así como la reactividad química, determinando los parámetros de dureza y blandura. Se encontró que MG-12 tendría mayor dureza y MG-14 una mayor blandura. También se obtuvo un mapa de potencial electrostático que mostró la distribución de la carga, destacando zonas negativas sobre átomos de oxígeno y zonas de carga positiva sobre átomos de hidrogeno [24].

Continuando con cálculos mediante la DFT, se analizaron derivados de luteolina de la planta *Justicia acuminatissima*. Estos valores se obtuvieron tanto experimental como teóricamente utilizando el nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d). Se observó que la luteolina glicosilada posee propiedades que disminuyen significativamente el proceso inflamatorio generado por lesión muscular, sugiriendo un potencial terapéutico como agente antiinflamatorio [25].

Por otra parte, se realizaron cálculos de optimización de geometría utilizando diferentes funcionales de la densidad, como B3LYP, B1B95, MPW1B95, CAM-B3LYP, PBE1PBE, ω B97X-D y BB1K. El objetivo fue determinar la estructura optimizada de NtMGAM: maltosa y explorar su posible inhibición mediante el diseño de fármacos basados en la estructura. Los resultados sugirieron que la enzima podría ser inhibida utilizando un enfoque adecuado de diseño de medicamentos fundamentado en su estructura. Además, se concluyó que el funcional B3LYP es el más conveniente para analizar las características estructurales de la reacción de esta enzima [26].

En otras investigaciones con DFT, se realizó un análisis del compuesto naringenina, presente en una gran diversidad del género *Justicia*. Este análisis se llevó a cabo con el nivel de cálculo M06-2X/6-311++G(d,p), donde se determinó el sitio reactivo del compuesto y se estudió la reacción química sobre la actividad fitomedicinal y potencial biológico [27].

Para complementar los resultados con la DFT, se emplean métodos de modelado molecular, como el Docking molecular. Esta técnica permite analizar las moléculas con una mayor posibilidad de generar una respuesta biológica al simular la interacción entre una molécula (ligando) y una macromolécula (enzima o receptor). El Docking molecular se utiliza para predecir la afinidad y la geometría de unión entre el ligando y la macromolécula [15].

Empleando el método de Docking, se llevó a cabo el análisis de una variedad de compuestos fenólicos en presencia de la maltasa-glucoamilasa (MGAM), obteniendo un efecto hipoglucemiante [28]. Además, en otra investigación se analizó la actividad inhibidora del compuesto tirosina fosfatasa 1B con los compuestos aislados de la *Justicia spicigera*, incluyendo kaempferitrina, kaempferol 7-O- α -L-ramnopiranosido, perisbivalvina B y 2,5-dimetoxi-p-benzoquinona, donde se determinaron las interacciones π y la estabilidad de estos compuestos [29].

Por otra parte, se encontraron en la literatura reportes sobre la actividad antidiabética de los derivados de naftazarina con los receptores de α -amilasa (PDB:1B2Y) y α -glucosidasa (PDB:5KZW) que contienen el ligando acarbosa. Estos estudios demostraron que la naftazarina en la α -glucosidasa tiene un mayor efecto inhibitor que la acarbosa [30].

Al combinar diferentes técnicas computacionales como la DFT y Docking molecular, se obtiene información detallada sobre las propiedades y reactividad química de las moléculas, así como una visión más completa de cómo interactúan con sus objetivos biológicos. Esto permite comprender como las moléculas se unen y afectan a sus blancos biológicos específicos. Juntos, estos enfoques permiten un análisis más completo y preciso para la elaboración y diseño de fármacos, proporcionando una base sólida [30].

2 ASPECTOS TEÓRICOS

2.1 Introducción a la química computacional

Durante los últimos 50 años, la química ha experimentado un rápido desarrollo. La química computacional representa un progreso significativo en este desarrollo, especialmente en lo que concierne a la investigación y desarrollo de fármacos. La química computacional surge como respuesta a la aspiración de químicos especializados en farmacología, quienes se propusieron diseñar medicamentos mediante la creación de moléculas con potencial actividad biológica, aprovechando el poder de las computadoras. Este enfoque innovador marcó un cambio significativo a finales de los años setenta, generando un impacto profundo en el campo de la química y abriendo nuevas fronteras en la investigación farmacéutica. Gracias a la química computacional, los científicos pudieron explorar de manera más eficiente y precisa la estructura molecular de los compuestos, predecir sus propiedades y evaluar su viabilidad como posibles fármacos. Este avance tecnológico ha revolucionado la forma en que se desarrollan y optimizan los medicamentos, acelerando el proceso de descubrimiento y reduciendo los costos asociados. Así, la química computacional se ha consolidado como una herramienta indispensable en la búsqueda de soluciones innovadoras para el tratamiento de enfermedades y el mejoramiento de la salud humana. En resumen, la química computacional proporciona diversos métodos para obtener respuestas precisas, las cuales pueden ser comparadas con datos experimentales para validarlas [31]. Con el avance de la tecnología, se presenta la necesidad de predecir con mayor precisión las propiedades de las moléculas individuales como de los sistemas moleculares. En respuesta a esta necesidad, la química computacional ofrece una variedad de métodos diseñados para obtener estos resultados. Estos métodos se dividen en dos categorías: los Métodos Clásicos, que incluyen la mecánica molecular (MM), y los métodos cuánticos, que abarcan los métodos Ab Initio, Semiempíricos y DFT.

2.2 Mecánica molecular

La Mecánica Molecular (MM) es una técnica basada en un modelo matemático perteneciente a los métodos clásicos en química computacional, se puede conceptualizar típicamente como la representación de dos esferas conectadas por un resorte. En este enfoque, cada átomo de

la molécula se considera una esfera, y los enlaces químicos entre ellos se modelan como resortes que representan la fuerza y la rigidez de los enlaces tal como el esquema representado en la Figura 2.2.1.

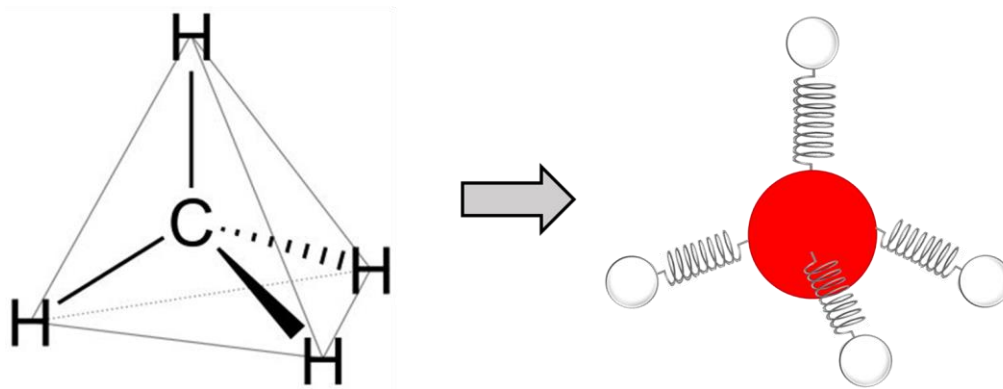


Figura 2.2.1 Estructura tetraédrica del Carbono.

Esta simplificación permite simular el comportamiento de las moléculas y predecir propiedades como la estructura tridimensional, las energías de enlace y las vibraciones moleculares. Según la aproximación de Born-Oppenheimer, al realizar cálculos utilizando Mecánica Molecular (MM), se puede distinguir y separar el movimiento de los núcleos y el de los electrones. Esto se debe a que los núcleos atómicos tienen una masa considerablemente mayor que los electrones, lo que resulta en un movimiento más lento de los núcleos en comparación con el de los electrones. Como consecuencia, la energía de una molécula en su estado más estable puede considerarse como una función de las coordenadas de los núcleos, y esta función es conocida como Campo de Fuerzas (Force Field) [32].

2.2.1 Campo de Fuerzas (Force Field)

A partir de los años 70, se desarrollaron los primeros campos de fuerza para simulaciones biomoleculares. Estos avances condujeron al desarrollo de numerosos campos de fuerza empíricos específicamente diseñados para simular proteínas, ácidos nucleicos, lípidos y otras moléculas biológicas [33].

Un campo de fuerza típicamente se compone de dos elementos principales: una función de energía potencial, que comprende un conjunto de ecuaciones que describen las interacciones, tanto enlazantes como no enlazantes, entre los átomos dentro de una molécula. En otras palabras, la energía potencial se calcula sumando los términos que representan la tensión de

los enlaces, la torsión alrededor de los enlaces simples, los ángulos de flexión, así como las fuerzas intermoleculares, como los enlaces de hidrógeno o de van der Waals, y las interacciones electrostáticas. Esta expresión matemática se utiliza para determinar la energía total del sistema en una configuración geométrica específica **Ec. (1)**.

$$E_{sist} = \underbrace{\sum_{\text{enlace}} E_{\text{estiramiento}} + \sum_{\text{ángulos}} E_{\text{curvatura}} + \sum_{\text{diédros}} E_{\text{torsión}}}_{E_{\text{enlazante}}} + \underbrace{\sum_{\text{pares}} JL + Elec}_{E_{\text{No enlazante}}} \quad \text{Ec. (1)}$$

Así mismo, los parámetros empíricos asociados a cada término en esta función, que se ajustan para reproducir con precisión los resultados experimentales y teóricos [32].

En la Figura 2.2.2 se presentan las interacciones que contribuyen al campo de fuerza, contemplando el estiramiento en la longitud del enlace, el valor del ángulo de flexión, el movimiento de torsión (rotación) y las interacciones entre átomos o grupos sin enlazar en el sistema molecular de estudio [34,35].

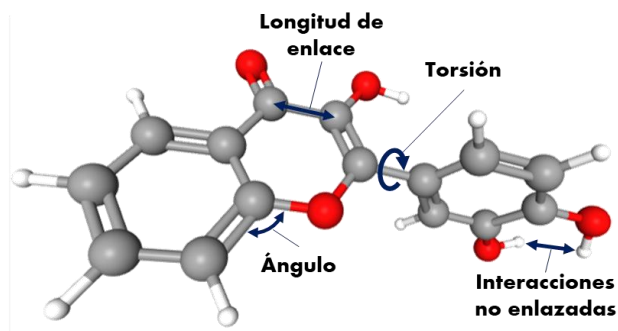


Figura 2.2.2 Esquema de términos fundamentales en las interacciones enlazantes y no enlazantes del campo de fuerza.

2.2.1.1 Interacciones Enlazantes

Para determinar la energía potencial de un enlace covalente se utiliza la función Morse, sin embargo, los enlaces inusualmente se alejan drásticamente de su valor de equilibrio por lo tanto no se llega a emplear tal funcional en MM, en cambio se considera el potencial de Hooke, ya que ofrece una mayor eficiencia computacional [35].

Por ejemplo, la longitud de enlace expresa la energía que se da cuando un enlace se estira o se reduce pasando de su estabilidad a una tensión que aumenta la energía potencial, tiende a ser aproximadamente proporcional al cuadrado de su extensión. En la **Ec. (2)**, se identifica a K_{est} como constante de proporcionalidad, lo que indica que la resistencia del resorte será mayor en proporción al grado de estiramiento, l es la distancia de enlace cuando se estira y l_{eq} al valor de equilibrio del enlace [34,35].

$$E_{est} = K_{est}(l - l_{eq})^2 \quad \text{Ec. (2)}$$

El término de ángulo de flexión hace referencia al ángulo formado por la unión de tres átomos seguidos en una molécula o en una estructura, como una unidad triatómica A-B-C. El incremento en la energía angular es proporcional al cuadrado del aumento en el ángulo. Los términos en la **Ec. (3)** se interpretan de manera análoga a la ecuación anterior (2), con la excepción que los valores de longitud de estiramiento serán sustituidos por los valores de los ángulos [34,35].

$$E_{cur} = K_{cur}(a - a_{eq})^2 \quad \text{Ec. (3)}$$

Continuando con los términos enlazantes, el término de torsión se refiere al ángulo formado al considerar cuatro átomos continuamente unidos: A-B-C-D. Este ángulo, también conocido como ángulo diedro o ángulo de torsión del sistema, se forma entre el enlace A-B y el enlace C-D, desde la perspectiva del enlace B-C [34,35]. Los ángulos rotacionales definen la rotación sobre los enlaces, y estos varían de formas distintas debido que su rotación de 360° es periódica. La energía asociada a los ángulos diedros varía siguiendo un patrón seno coseno [34,35]. La **Ec. (4)** asociada al ángulo de torsión expresa: K_ϕ como la constante del ángulo diedro, n es la multiplicidad (número de veces que aparece en un giro completo) y δ la fase del potencial.

$$E_{torsión} = K_\phi[1 + \cos(n\phi - \delta)] \quad \text{Ec. (4)}$$

2.2.1.2 Interacciones No enlazantes

En los términos no-enlazados, se encuentran los potenciales de Lennard-Jones (LJ), que comprenden un término de atracción-repulsión para las fuerzas de van der Waals, y para las interacciones electrostáticas, un término Coulómbico.

La energía de van der Waals se calcula comúnmente utilizando el potencial de LJ, el cual describe un comportamiento equilibrado entre fuerzas atractivas y repulsivas. En este potencial, los átomos tienden a experimentar una fuerza de atracción a grandes distancias, pero a su vez, experimentar una fuerza de repulsión cuando se encuentran a cortas distancias [34,35]; en la **Ec. (5)**, el término K_{nb} se interpreta como la constante no enlazante, que representa la intensidad de la interacción entre los átomos o grupos no enlazados. El símbolo r denota la distancia entre los centros de los átomos o los grupos no enlazados, mientras que σ representa el parámetro de tamaño, indicando la distancia finita a la cual el potencial alcanza su valor mínimo; definiendo así el potencial de Lennard-Jones.

$$LJ = K_{nb} \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad \text{Ec. (5)}$$

Para finalizar con los términos no enlazantes de un campo de fuerza, se encuentran las interacciones electrostáticas. Estas interacciones determinan que una fuerza puede ser atractiva si los átomos tienen cargas de signos opuestos, o repulsiva si son del mismo signo. La energía electrostática asociada a estas interacciones se calcula utilizando la ley de Coulomb, que establece que la fuerza eléctrica entre dos cargas es proporcional al producto de sus magnitudes e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia que las separa. Matemáticamente, la energía electrostática entre dos cargas se expresa con la **Ec. (6)**, interpretando q_1 y q_2 como las cargas puntuales de cada partícula, ϵ_0 como constante dieléctrica del medio que las separa y r_{12} la distancia entre las cargas.

$$Elec = \frac{q_1 q_2}{4\pi \epsilon_0 r_{12}^2} \quad \text{Ec. (6)}$$

2.3 Mecánica Cuántica

La Mecánica Cuántica (QM), por otro lado, es un marco teórico que se utiliza para estudiar las características y el comportamiento de las partículas atómicas y subatómica, como electrones y núcleos. A diferencia de la MM, que se enfoca en el movimiento de objetos macroscópicos (vibraciones y geometría), la mecánica cuántica se aplica a escalas mucho más pequeñas, donde los efectos cuánticos, como la superposición y el entrelazamiento, son significativos.

Uno de los aspectos fundamentales de la mecánica cuántica es la descripción de la distribución de los electrones alrededor de los átomos. Esta distribución se representa mediante la función de onda, que indica la probabilidad de encontrar un electrón en una posición y momento dados. La función de onda está intrínsecamente ligada a la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad \text{Ec. (7)}$$

Donde \hat{H} es un operador llamado Hamiltoniano, que determina la energía cinética y potencial del sistema. La función ψ describe el estado del sistema y contiene la información de todas sus propiedades, mientras E representa la energía total del sistema.

Esta ecuación describe la evolución temporal de un sistema cuántico y proporciona información sobre las energías y las funciones de onda permitidas para dicho sistema [34].

La resolución aproximada de la ecuación de Schrödinger es uno de los objetivos principales de la mecánica cuántica, especialmente en sistemas atómicos y moleculares donde no es posible obtener soluciones exactas. Para atender este desafío, se han desarrollado diversos métodos de aproximación, entre los que destacan el enfoque Ab Initio, los métodos semiempíricos y la teoría de funcionales de la densidad (DFT) [36].

2.4 Ab Initio

Aunque en latín “Ab initio” significa “desde el principio”, en la comunidad de la Química Teórica y Computacional es comúnmente conocida como “a primeros principios”. Estos métodos se caracterizan por basarse exclusivamente en el número de electrones, el número

de núcleos, la carga nuclear de cada núcleo y su respectiva posición en el espacio [37]. La aproximación Hartree-Fock, es uno de los métodos más ampliamente utilizados dentro de este enfoque, descompone la ecuación de Schrödinger en una serie de ecuaciones más simples de un solo electrón. Cada una de estas ecuaciones debe resolverse para obtener las funciones de onda de un electrón, también conocidas como orbitales, y determinar la energía asociada a cada orbital. Sin embargo, estos métodos también presentan desafíos computacionales significativos, especialmente al abordar sistemas químicos de gran tamaño, donde se requieren enormes recursos computacionales para obtener resultados altamente precisos a través de la función de onda [34,35,37].

2.5 Semiempíricos

Los métodos semiempíricos, como su nombre lo sugiere, son una clase de métodos de cálculo que combinan principios de la mecánica cuántica con parámetros ajustados utilizando datos experimentales conocidos. Estos parámetros se utilizan para aproximar algunas de las integrales de los métodos Ab initio, resultando con cálculos más eficientes computacionalmente [34,35]. La fiabilidad de estos métodos depende de la similitud de la molécula analizada con las que se encuentran en las bases de datos usadas para ajustar los parámetros. Si la molécula en cuestión difiere significativamente de las que se utilizaron para calibrar los parámetros, los resultados pueden ser menos precisos, por lo tanto, menos confiables [34,35].

2.6 Teoría de Funcionales de la densidad (DFT)

Mientras que los métodos Ab initio y Semiempíricos se basan en el cálculo directo de la función de onda molecular y las energías orbitales moleculares, la teoría de funcionales de la densidad (DFT por sus siglas en inglés) se centra en la función de la densidad electrónica. La DFT tiene sus raíces en la mecánica cuántica y fue diseñada como una alternativa a la función de onda molecular. En lugar de calcular la función de onda, DFT se centra en la función de densidad de electrones, que es una medida de la probabilidad de encontrar un electrón en un punto específico del espacio. Esta función de densidad de electrones es comparable con técnicas experimentales, como la difracción de rayos X, lo que permite una validación experimental de los resultados obtenidos mediante DFT [35,36,38]. Como una de las teorías

bases de esta investigación, la DFT se abordará ampliamente, permitiendo comprender gran parte de los fenómenos estudiados.

El inicio de la DFT se puede rastrear hasta la década de 1920, cuando los físicos Enrico Fermi y P.A.M Dirac realizaron contribuciones significativas al campo de la física cuántica. De manera individual, llevaron a cabo cálculos y desarrollaron la “Estadística de Fermi-Dirac”, una herramienta fundamental para describir el comportamiento de fermiones, como los electrones, en sistemas físicos a bajas temperaturas. Esta estadística proporcionó un marco teórico sólido para comprender cómo los electrones llenan los niveles de energía de un átomo. Posteriormente, se desarrolló el modelo “Thomas-Fermi-Dirac”, que, si bien obtuvo resultados favorables respecto a los átomos, no tuvo un éxito para explicar las propiedades de las moléculas [36,38].

Más adelante, Slater introdujo el método $X\alpha$, el cual obtuvo mejores resultados al considerarlo una simplificación del enfoque HF. En este método, X representa el término de intercambio y α se refiere a un parámetro de la ecuación $X\alpha$ [39].

En Kohn, Pierre Hohenberg junto con Walter Kohn demostraron dos teoremas que representan el mayor pilar de la moderna teoría de funcionales de la densidad, como continuación de trabajos previos de los precursores de la DFT.

El primer teorema de Hohenberg y Kohn establece que el estado basal de un sistema de fermiones es determinado completamente por su densidad electrónica $\rho(r)$. Esto significa que no es necesario calcular la función de onda, representada por $\psi = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, donde x_1 representa las coordenadas espaciales de cada electrón. En cambio, la densidad electrónica proporciona toda la información necesaria sobre el sistema [37]. Podríamos explicar la función de onda como un problema matemático complicado, el cual depende de $4N$ variables, donde 3 son espaciales y una de espín por cada electrón. Por el contrario, la densidad electrónica es una función escalar que solamente depende de 3 variables, las espaciales $\rho(r) = x, y, z$. La **Ec. (8)** describe la energía total del sistema E en función de la densidad electrónica $\rho(r)$, de acuerdo al primer teorema de Hohenberg-Kohn. En esta expresión, $F[\rho]$ se le conoce como el “funcional universal”, representa la energía cinética total del sistema asociada a la densidad electrónica $\rho(r)$, mientras que la integral $\int dr v(r) \rho(r)$

corresponde a la energía potencial total debido a la interacción entre la densidad electrónica y el potencial externo $v(r)$ que actúa sobre el sistema [40,41].

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int dr v(r) \rho(r) \quad \text{Ec. (8)}$$

Separando esta expresión de energía en partes dependientes del sistema, encontramos la integral $\int dr v(r) \rho(r)$ corresponde a la energía potencial $E_{ne}[\rho]$, debida a la atracción núcleo-electrón.

Además, definimos el funcional de Hohenberg-Kohn, expresado en la **Ec. (9)**, como la suma de la energía cinética para el electrón $T[\rho]$ con el funcional de repulsión electrón-electrón V_{ee} , el cual se considera un funcional independiente del sistema o funcional universal.

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad \text{Ec. (9)}$$

Mientras tanto, la energía de repulsión electrón-electrón, expresada en la **Ec. (10)**, considera la contribución no clásica de energía electrón-electrón E_{ncl} junto con la energía clásica de Coulomb J_p .

$$V_{ee}[\rho] = E_{ncl}[\rho] + J[\rho] \quad \text{Ec. (10)}$$

El segundo teorema proporciona una función que permite encontrar la densidad del estado de mínima energía del sistema, conocido como estado basal. Esta función se basa en la energía descrita en la **Ec. (8)** y garantiza que la densidad resultante contenga el número correcto de electrones. En términos simples, este teorema puede interpretarse como un principio variacional o proceso de optimización. Se expresa mediante la **Ec. (11)**, donde se busca la configuración de densidad electrónica que minimice la energía total del sistema, siempre y cuando cumpla dos condiciones: que la densidad electrónica sea mayor o igual a cero y que la integral de la densidad sobre todo el espacio sea igual al número total de electrones N . Esta desigualdad se expresa como:

$$E_0 \leq E[\rho] \quad \text{Ec. (11)}$$

Esta ecuación garantiza que la energía del estado basal E_0 sea menor o igual a la energía total del sistema $E[\rho]$, lo que implica que el estado basal corresponde al estado de menor energía posible [36,37,41].

Sin embargo, los teoremas de HK dejaron pendiente la cuestión de cómo construir el funcional universal que es esencial para la teoría de funcionales de la densidad. Como se muestra en la **Ec. (12)**, este funcional debe incluir las contribuciones de la energía cinética, diferenciando entre la energía coulombica y la energía no clásica. Sin embargo, mientras la energía coulombica puede ser definida, tanto la energía cinética $T[\rho]$ como la energía no clásica de electrón-electrón $E_{ncl}[\rho]$ presentan desafíos en su definición completa. Esta limitación representaba un obstáculo significativo en la práctica de la DFT.

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + E_{ncl}[\rho] + J[\rho] \quad \text{Ec. (12)}$$

En 1965, Walter Kohn y Lu Sham presentaron el **teorema de Kohn-Sham** como solución práctica a la problemática de la DFT. Este teorema es fundamental en la DFT moderna, y ofrece una formulación que permitía calcular la energía cinética exacta de un sistema de referencia no interactuante, pero que tiene la misma densidad que el sistema real interactuante. La energía cinética exacta T_s se puede calcular utilizando el teorema Thomas-Fermi, el cual propone considerar un sistema no interactuante como referencia para aproximar la energía cinética del sistema real. Es importante destacar que la energía cinética real T no es igual a la energía cinética T_s calculada mediante este enfoque [36,38,41].

La energía cinética T_s se expresa en la **Ec. (13)** como:

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i(\mathbf{r}) | -\frac{1}{2} \nabla^2 | \phi_i(\mathbf{r}) \rangle \quad \text{Ec. (13)}$$

La densidad exacta se define en la **Ec. (14)** como:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N |\phi_i(\mathbf{r})|^2 \quad \text{Ec. (14)}$$

El funcional universal se define simplemente como $F_{HK}[\rho] = T_s[\rho]$, donde $T_s[\rho]$ representa la energía cinética del sistema no interactuante, es decir, sin repulsión de Coulomb. Esto determina que la energía del sistema se expresa como se indica en la **Ec. (15)**:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + \int V_s(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad \text{Ec. (15)}$$

La ecuación de Euler-Lagrange correspondiente, expresada en la **Ec. (16)**, proporciona una solución de forma indirecta. Al determinar con el potencial $V_s(r)$, se obtiene una solución a las ecuaciones tipo Hartree-Fock y se construye la densidad exacta del sistema.

$$\mu = \frac{\delta T_s}{\delta \rho(r)} + V_s(r) \quad \text{Ec. (16)}$$

El funcional universal se puede reescribir como se muestra en la **Ec. (17)**:

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Ec. (17)}$$

El funcional de intercambio se expresa mediante el término $E_{xc}[\rho]$ en la **Ec. (18)**, donde se determina como la diferencia entre la energía cinética total $T[\rho]$ y la energía cinética exacta $T_s[\rho]$, sumado a la energía potencial de repulsión electrón-electrón $V_{ee}[\rho]$ y restado a la energía de interacción de Coulomb $J[\rho]$. La ecuación también define $T_c[\rho]$ como la diferencia entre las energías cinéticas real y exacta, y $E_{ncl}[\rho]$ como la diferencia de las energías de repulsión electrón-electrón e interacción coulomb.

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] = T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad \text{Ec. (18)}$$

La **Ec. (19)** para el sistema real interactuante se define en términos de la separación de electrones, destacando la dependencia de los orbitales. Se introduce V_s como un potencial que asegura un determinante de Slater con la misma densidad que el sistema real.

$$E(\rho) = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + E_{Ne}[\rho] \quad \text{Ec. (19)}$$

El término $E_{xc}[\rho]$ no se define explícitamente, lo que nos lleva aplicar el principio variacional para obtener las ecuaciones de Kohn y Sham. Estas ecuaciones proporcionan un control sobre el potencial V_s necesario para completar la ecuación de una partícula, lo que a su vez determina los orbitales, la densidad y la energía del estado fundamental, como se muestra en la **Ec. (20)**:

$$\begin{aligned} &= \left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + \left[\int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{xc}(\vec{r}_1) - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{1A}} \right] \right) \phi_i \\ &= \left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(\vec{r}_1) \right) \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \end{aligned} \quad \text{Ec. (20)}$$

Además, se introduce la definición del potencial de intercambio-correlación V_{XC} , que se obtiene como la derivada del funcional de energía intercambio-correlación E_{XC} respecto a la densidad ρ , como se muestra en la **Ec. (21)**. Este concepto es fundamental en la teoría de funcionales de la densidad moderna, ya que el objetivo principal radica en mejorar las aproximaciones [35,36,38,41].

$$V_{XC}[\rho] = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(r)} \quad \text{Ec. (21)}$$

2.7 Funcionales de intercambio y Correlación

Mejorar la aproximación al funcional de densidad es crucial para garantizar la precisión de la aproximación de los cálculos realizados en la DFT. Esto se logra mediante la selección de una aproximación adecuada para la energía de intercambio y correlación E_{XC} , la cual es una parte fundamental del funcional de densidad. Existen numerosas aproximaciones disponibles para E_{XC} , algunas de las cuales se muestran en la Figura 2.7.1, convirtiendo esta búsqueda en el núcleo de la DFT.

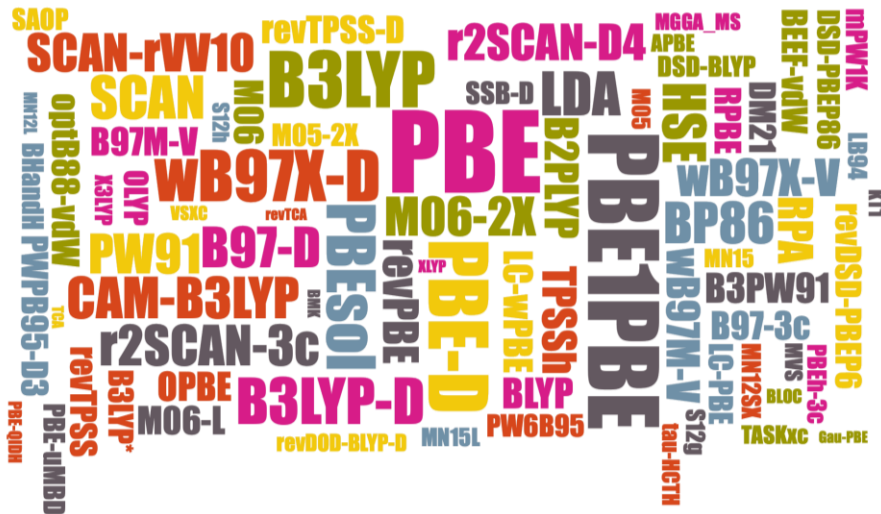


Figura 2.7.1 Siglas de diversos funcionales de intercambio y correlación.

A continuación, se realiza un análisis de los funcionales de intercambio-correlación que se han desarrollado hasta el momento, detallando sus características y complicaciones. Se destacarán especialmente aquellos utilizados para el desarrollo esta investigación.

Es importante señalar que, mientras que los métodos convencionales se basan en la función de onda, la teoría de funcionales de la densidad carece de un enfoque sistemático para mejorar los funcionales aproximados, lo que contribuye uno de los principales desafíos en este campo. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, el análisis y desarrollo de funcionales en el ámbito de la DFT ha dado lugar a la creación de diversos modelos, tanto semiempíricos como no empíricos. Estos modelos han sido evaluados y clasificados en función de sus características y desempeño. Esta evaluación se ha formalizado en una ilustración progresiva conocida como la "escalera de Jacob", un concepto desarrollado por J. P. Perdew. Esta escalera ordena los funcionales que mejoran la aproximación con precisión química Figura 2.7.2.

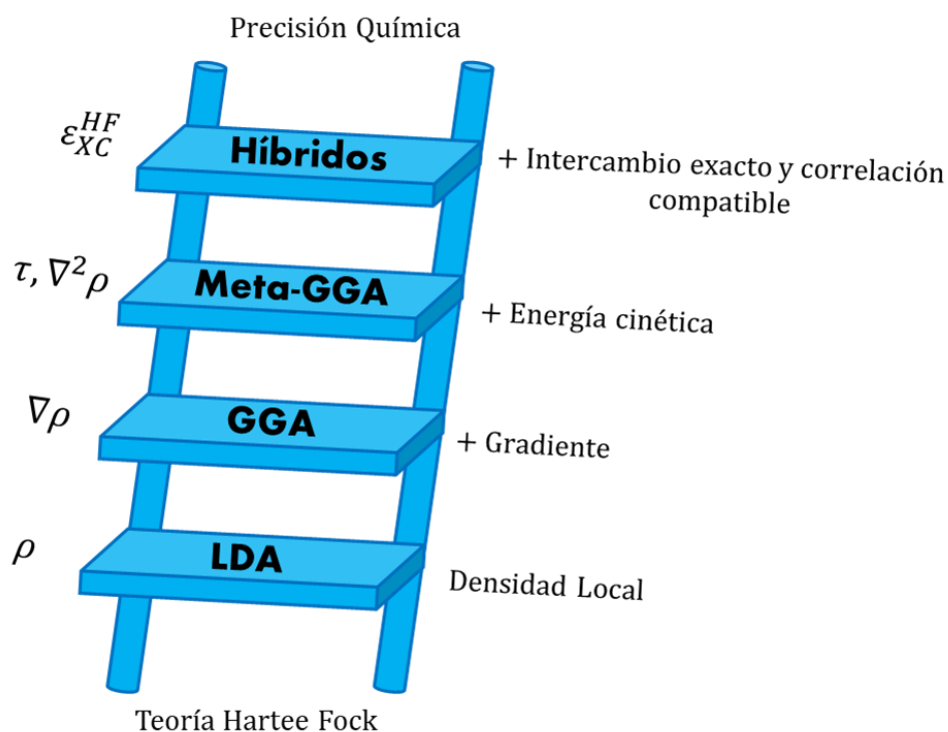


Figura 2.7.2 Representa la "Escalera de Jacob", clasificación de Perdew para funcionales de intercambio y correlación.

El término de energía de intercambio-correlación por partícula E_{XC} se puede descomponer en dos contribuciones distintas, como se muestra en la **Ec. (22)**. Donde E_X representa la energía de intercambio, mientras que E_C determina la energía de correlación.

$$E_{XC} = E_X + E_C \quad \text{Ec. (22)}$$

La energía de intercambio se define utilizando la misma expresión que se encuentra en la teoría de Hartree Fock, pero ahora empleando los orbitales de Kohn-Sham, los cuales son funcionales implícitos de la densidad.

Al utilizar la expresión de intercambio exacto y al modelar la densidad como la de un gas de electrones homogéneo con la densidad electrónica, se obtiene lo que se conoce como la Aproximación de la densidad local (LDA por sus siglas en inglés).

2.7.1 Aproximación de la densidad local (LDA).

Esta aproximación, siendo el primer funcional LDA, se considera la base de todas las aproximaciones de los funcionales de intercambio-correlación. La idea principal detrás de este modelo parte de un gas de electrones uniforme. En este sistema, los electrones se mueven en una distribución de carga de fondo positiva de modo que el conjunto total sea neutral. La energía de intercambio de un gas uniforme de electrones está dada por Bloch y Dirac **Ec. (23)**:

$$E_x^{LDA}(\rho) = -\frac{3}{2} \left(\frac{3}{4\pi} \right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(r) dr \quad \text{Ec. (23)}$$

La aproximación de la LDA proporciona una descripción razonablemente precisa de la energía de intercambio en sistemas sólidos, pero puede fallar en otros sistemas más complejos, como los que involucran fermiones pesados o interacciones electrón-electrón significativas. Aunque la LDA puede ser adecuada para ciertos cálculos, su precisión puede no ser suficiente para muchas aplicaciones en química, lo que ha llevado al desarrollo de aproximaciones más sofisticadas en la DFT.

2.7.2 Aproximación de gradiente generalizado (GGA).

La aproximación de Gradiente Generalizado (GGA por sus siglas en inglés) representa el siguiente nivel en la jerarquía de las aproximaciones en la DFT, diseñada para abordar algunas de las limitaciones del enfoque LDA. A diferencia del LDA, el funcional GGA no solo tiene en cuenta la densidad electrónica de cada punto del espacio, sino que también incorpora información sobre cómo varía la densidad con la posición, es decir, el gradiente de la densidad $\nabla\rho$, para dar cuenta de la no homogeneidad de la verdadera densidad de electrones.

La energía de intercambio-correlación en la aproximación de gradiente generalizado se expresa de la siguiente manera, denominada aproximación GGA [36]:

$$E_{xc}^{GGA}(\rho_\alpha, \rho_\beta) = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) d\vec{r} \quad \text{Ec. (24)}$$

Entre los funcionales GGA más conocidos se encuentran PBE, BLYP, OLYP y BP86.

2.7.3 Meta-GGA.

El funcional de Aproximación de gradiente meta-generalizado (Meta-GGA, por sus siglas en inglés) representa un avance en la escalera de Jacob, con el propósito de mejorar la precisión en comparación con las funciones GGA. Este funcional considera incluso la segunda derivada de la densidad ρ , como lo sugiere el término “meta”, que denota ir más allá. Aunque este enfoque puede ofrecer mejoras, presentan algunos desafíos debido a su dependencia del Laplaciano de la derivada. Una posible solución para sobrellevar estas dificultades es diseñar el funcional Meta-GGA de manera que no dependa exclusivamente de la densidad, sino también de la densidad de la energía cinética τ . Esta última se deriva de la suma de los cuadrados de los gradientes de los orbitales moleculares de Kohn-Sham.

Al incluir esta información adicional sobre la energía cinética, se logra una representación más precisa de la estructura electrónica, lo que conduce a resultados más precisos en la simulación de sistemas químicos [42].

2.7.4 Híbridos

Los funcionales híbridos tienen a ofrecer una mayor precisión al combinar la integral de intercambio Hartree-Fock con los funcionales de intercambio GGA en una proporción

constante. Esto se justifica mediante el método de conexión adiabática, que relaciona las energías de intercambio-correlación del modelo Kohn-Sham del sistema de electrones independientes con las de un sistema electrones interactuantes.

Esta combinación se utiliza como estrategia para corregir la tendencia de los funcionales semilocales a subestimar la brecha energética, en contraste con la teoría de Hartree Fock, que tiende a sobreestimarla.

2.8 Reactividad química

Algunos citan que la teoría del funcional de la densidad (DFT) ha proporcionado un marco muy sólido para el estudio de la reactividad química y ha sido eficaz para identificar conceptos químicamente significativos, como la electronegatividad y la dureza química. Estos conceptos se pueden determinar utilizando variables de la DFT, lo que permite comprender los principios asociados a ellos y proporcionar respuestas sobre las propiedades de una especie química.

Estos principios de reactividad química pueden conducir a la obtención de parámetros que permiten evaluar la selectividad de moléculas de interés [43–45]. En esta investigación, se destacan los parámetros fundamentales de reactividad química, como el potencial químico (μ), dureza química (η) y electrofilicidad (ω), los cuales se derivan a partir de datos como la afinidad electrónica (A) y potencial de ionización (I).

La Afinidad electrónica (A) es un parámetro fundamental en la determinación de la reactividad química de un átomo o molécula, ya que indica su capacidad para aceptar electrones y formar aniones. Si un átomo libera poca energía al aceptar un electrón, significa que tiene una afinidad electrónica baja y, por lo tanto, es menos estable y tiene una menor capacidad para retener electrones adicionales. Este aspecto puede influir en comportamiento en reacciones químicas y en su interacción con otras especies químicas [46]. La **Ec. (25)** proporciona la expresión matemática que permite calcular la afinidad electrónica:

$$A = E_{(0)} - E_{(-1)} \quad \text{Ec. (25)}$$

Esta ecuación define la diferencia entre la energía de la molécula en estado neutro $E_{(0)}$. y la energía de la molécula en estado aniónico $E_{(-1)}$.

Por otro lado, el Potencial de ionización (I) se refiere a la energía necesaria para arrancar un electrón, convirtiendo a la molécula en un catión. A medida que el potencial de ionización aumenta, se hace más difícil arrancar el electrón. En la tabla periódica, este valor tiende a aumentar de izquierda a derecha y de abajo hacia arriba [46]. La **Ec. (26)** representa la expresión para el potencial de ionización:

$$I = E_{(+1)} - E_0 \quad \text{Ec. (26)}$$

Donde $E_{(+1)}$ es la energía de la molécula en estado catiónico y $E_{(0)}$ es la energía de la molécula en estado neutro.

Una vez obtenidos estos datos, se puede calcular el Potencial químico (μ), el cual podemos relacionar con la primera derivada de la energía con respecto al número de electrones y, por lo tanto, con el negativo de la electronegatividad, establecido por establecida por Parr, Donnelly, Levy y Palke.

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad \text{Ec. (27)}$$

El potencial químico μ mide la tendencia de escape de los electrones de un sistema. Los electrones fluyen de lugares con potenciales químicos más altos a lugares con potenciales químicos más bajos hasta el punto en que el potencial químico μ se hace constante en todo el espacio de potencial químico [47].

Donde χ es la electronegatividad, la cual describe la tendencia de un átomo en una molécula a atraer electrones hacia sí mismo. En otras palabras, la electronegatividad es una medida de la fuerza con la que un átomo de una molécula atrae electrones hacia sí mismo [48].

$$\chi = I + A \quad \text{Ec. (28)}$$

Esta propiedad es fundamental para comprender la naturaleza de los enlaces químicos y cómo se comparten o transfieren electrones entre átomos en una molécula.

Continuando con los parámetros, encontramos la Dureza química (η), que se define como la resistencia a la transferencia de carga en un sistema químico. Una menor dureza implica una mayor susceptibilidad de formar enlaces con sitios activos, mientras una menor dureza está asociada con una menor reactividad. Esta relación sugiere que, a mayor dureza, menor es la capacidad de un sistema para interactuar con otros elementos químicos, y viceversa [46].

$$\eta = I - A \quad \text{Ec. (29)}$$

La **Ec. (30)** establece que dureza química η se relaciona con la variación del potencial químico respecto al número de electrones en un sistema, expresado a volumen constante. Esta ecuación indica que la dureza química es proporcional a la segunda derivada de la energía total del sistema (E) con respecto al número de electrones (N), manteniendo el volumen constante. En resumen, la dureza química cuantifica la resistencia de un sistema a cambios en su número de electrones con respecto al potencial químico [48].

$$2\eta = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v \quad \text{Ec. (30)}$$

El índice de electrofilicidad (ω) está relacionado con la estabilidad de una molécula inmersa en un ambiente rico de electrones [49]. La **Ec. (31)** muestra que este índice depende tanto de la afinidad electrónica como del potencial de ionización [50]. Se puede expresar como la relación entre el cuadrado de la electronegatividad y el doble de la dureza química.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \approx \left(\frac{(I + A)^2}{8(I - A)} \right) \quad \text{Ec. (31)}$$

Este procedimiento conduce a la introducción de los conceptos de poder electrodonador (ω^-) y poder electroaceptor (ω^+) **Ec. (32)**.

$$\omega^- = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta^-} \quad y \quad \omega^+ = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta^+} \quad \text{Ec. (32)}$$

Si los valores del potencial químico y dureza química son simétricos $\mu^- = \mu^+ = \mu$ y $\eta^- = \eta^+ = \eta$ entonces se recupera el índice de electrofilicidad $\omega^- = \omega^+ = \omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$.

Es crucial destacar que en el caso del poder electrodonador, el proceso de aceptación de carga es tal que estabiliza el sistema, lo que implica que valores mayores indican una mayor capacidad para aceptar electrones. En contraste, en el caso del poder electrodonador, el proceso de donación de carga desestabiliza el sistema, lo que significa que valores menores implican una mayor capacidad para donar electrones [20].

El descriptor de transferencia de carga (ΔN) define el número fraccionario de electrones transferidos del sistema A al sistema B. Cuando ΔN es menor que cero, la carga fluye de A hacia B, lo que lo convierte en un donante de electrones, mientras que sí ΔN es mayor que cero, la carga fluye en la dirección opuesta, de B hacia A, actuando como aceptor de electrones. Por lo tanto, el parámetro ΔN será determinante en el proceso oxidativo entre el ligando y la enzima [51].

$$\Delta N = \frac{\mu_B - \mu_A}{2(\eta_A + \eta_B)} \quad \text{Ec. (33)}$$

2.9 Orbitales moleculares HOMO-LUMO.

Los orbitales moleculares HOMO (Orbital molecular más alto ocupado) y LUMO (Orbital molecular más bajo desocupado) desempeñan un papel crucial en esta investigación, ya que determinan la capacidad de una molécula para participar en reacciones químicas al influir en su capacidad para donar o aceptar electrones. El HOMO está asociado con la donación de electrones, mientras que el LUMO está asociado con la aceptación de electrones. Son vitales en la interacción entre un fármaco y su blanco biológico. El farmacóforo es la parte estructural de un fármaco que es responsable de su actividad farmacológica, ya sea uniéndose a un receptor o interactuando con una enzima [52]. A continuación, se muestran ejemplos visuales de orbitales moleculares Figura 2.9.1

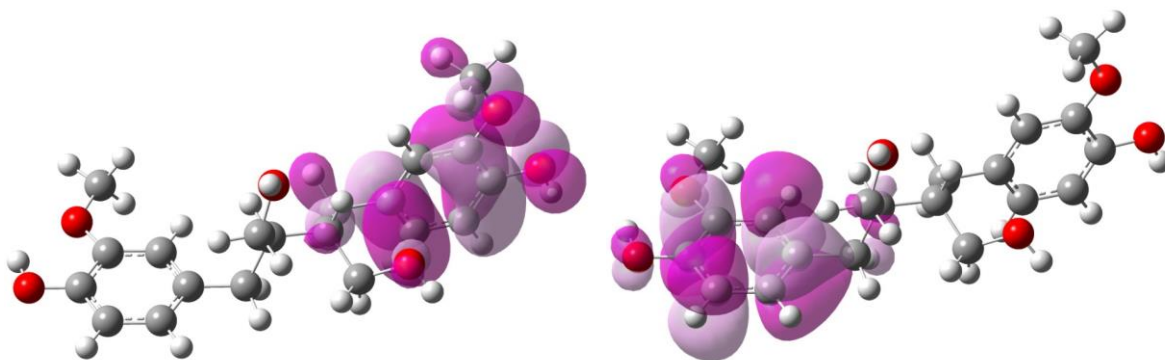


Figura 2.9.1 Orbitales Moleculares HOMO y LUMO.

2.10 Mapa de potencial electrostático.

El mapa de potencial electrostático (MEP, por sus siglas en inglés), es una herramienta esencial en química computacional para visualizar la distribución de la carga eléctrica en una molécula. Esta representación gráfica proporciona información detallada sobre las regiones de alta densidad electrónica (carga negativa) y las regiones de baja densidad electrónica (carga positiva) en la molécula. En el contexto del diseño y elaboración de fármacos, el MEP desempeña un papel fundamental al permitir la evaluación de las posibles zonas donadoras y aceptoras de hidrógeno de los compuestos [52]. La Figura 2.10.1 muestra un ejemplo de esta representación visual de la distribución de cargas eléctricas en una molécula o sistema.

Es importante destacar que el análisis de MEP es una herramienta valiosa para investigar las posibles interacciones electrostáticas entre el ligando (compuestos fenólicos) y la MGAM, tales como enlaces de hidrógeno o interacciones de Van der Waals [53]. Este análisis proporciona información crucial para comprender la naturaleza de las interacciones involucradas en el proceso de unión y reconocimiento molecular.

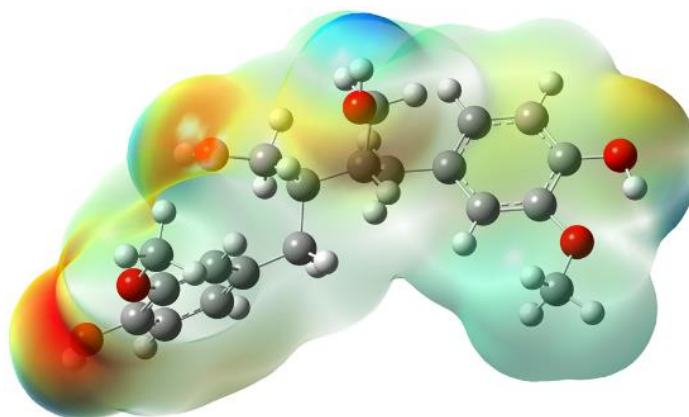


Figura 2.10.1 Mapa de potencial electrostático (MEP).

2.11 DFT en fármacos.

Una estrategia para el diseño y elaboración de fármacos asistido por computadoras es el uso de la teoría de funcionales de la densidad, ya que es una herramienta que permite comprender las propiedades moleculares y la actividad biológica de los compuestos químicos, además, reduce los costos y tiempos invertidos [54].

Actualmente existen diversos métodos de cómputo que contribuyen con el desarrollo de medicamentos [55]. La DFT ha surgido como un recurso útil para este campo. Esta técnica ofrece una amplia gama de aplicaciones, desde el análisis de propiedades moleculares hasta la predicción de interacciones con blancos biológicos específicos. Entre los diferentes softwares disponibles, Gaussian se destaca por su precisión y respaldo científico [56].

Los cálculos realizados mediante DFT permiten una evaluación detallada de parámetros cruciales, como afinidades electrónicas, energías de enlace, geometrías de las moléculas, lo que contribuye significativamente al diseño y desarrollo de medicamentos más efectivos. Además, la DFT permite fusionar los resultados obtenidos de los cálculos teóricos con los datos experimentales, lo que facilita la validación de las predicciones y la optimización del diseño de fármacos. Esta integración de datos experimentales y teóricos es crucial para garantizar la eficacia y seguridad de los compuestos diseñados, ya que proporciona una base sólida para la toma de decisiones en el desarrollo de fármacos. [57,58].

2.12 Acoplamiento molecular (Docking)

La teoría de llave-cerradura, propuesta por Emil Fisher en 1894, es una de las primeras teorías que describe el mecanismo de unión entre un ligando y un receptor. Según esta teoría, el ligando se une al receptor de manera similar a como una llave encaja en una cerradura, lo que implica una relación estructural complementaria entre ambos. Sin embargo, esta teoría considera tanto al ligando como al receptor como cuerpos rígidos, sin tener en cuenta la flexibilidad de sus estructuras.

En contraste, en 1958 Daniel Koshland propuso el modelo de ajuste inducido, que sugiere que tanto el ligando como el receptor deberían de tratarse como cuerpos flexibles durante el proceso de unión. Según este modelo, tanto el ligando como el receptor pueden cambiar su conformación para adaptarse mutuamente durante la unión, lo que permite una interacción más específica y eficiente.

En el campo de acoplamiento molecular, Howard Kuntz fue uno de los pioneros en el desarrollo de métodos para simular la unión entre ligandos y receptores. Kuntz desarrolló un procedimiento que utiliza conformaciones moleculares específicas para predecir la unión entre un ligando y un sitio de unión en una superficie macromolecular. Este método incluye técnicas para identificar los sitios de unión potenciales y evaluar la afinidad de unión entre el ligando y el receptor [59].

Aunque estas teorías ofrecen perspectivas diferentes sobre el mecanismo de unión entre el ligando y receptor, el acoplamiento molecular se rige como una herramienta fundamental para comprender y avanzar en la predicción de interacciones a nivel molecular.

Los cálculos de acoplamiento molecular, también conocidos como Docking, son uno de los métodos más utilizados en el diseño de fármacos debido a su capacidad para predecir con gran precisión la conformación de ligandos dentro del sitio activo de unión de una enzima. Este método permite simular la interacción entre un ligando y una enzima receptora, lo que facilita la identificación de compuestos con potencial actividad biológica al analizar su capacidad de unión y su estabilidad en el sitio objetivo. De esta manera, se pueden determinar los aminoácidos del sitio activo con los que interacciona la molécula, así como el número de

puentes de hidrógeno e interacciones $\pi - \pi$, además de la afinidad de unión y la constante de inhibición.

2.13 Descriptor de transferencia de carga ΔN

Los parámetros de reactividad química como el μ, η y ω proporcionan una visión general de la reactividad de las moléculas en su conjunto. Sin embargo, para un análisis más específico sobre la reactividad y selectividad en sitios particulares, se requiere la utilización de un descriptor de transferencia de carga, definido como ΔN .

La obtención de ΔN se lleva a cabo una vez realizado el acoplamiento molecular entre la enzima de interés y el ligando. Este estudio permite analizar los aminoácidos del sitio activo que interactúan con el ligando, y realiza un cálculo de energía con cada uno de los aminoácidos para obtener ΔN mediante la **Ec. (33)** [51].

$$\Delta N = \frac{\mu_B - \mu_A}{2(\eta_B + \eta_A)} \quad \text{Ec. (33)}$$

Donde μ_A, μ_B y η_A, η_B son el potencial químico y la dureza química para los sistemas **A** y **B**, donde **A** es el ligando y **B** son los aminoácidos del enzima objetivo. Si $\Delta N < 0$, la carga fluirá de **A** hacia **B** en donde **A** actúa como un donante de electrones y si $\Delta N > 0$, la carga fluirá de **B** hacia **A** en donde **A** actúa como un aceptor de electrones. Lo anterior permitirá predecir el flujo de electrones en el sitio activo de la enzima al ligando o viceversa y así poder anticipar el proceso oxidativo que se genera en el acoplamiento molecular.

2.14 Compuestos fenólicos

Los compuestos fenólicos, presentes en las plantas, han despertado un creciente interés en los últimos años por su gama de funciones bioactivas. Estos compuestos, catalogados como metabolitos secundarios, se distinguen por poseer un anillo aromático que está asociado a uno o más grupos hidroxilo. Forman parte de uno de los grupos de fitoquímicos más comunes, por su importancia fisiológica y su relevancia en la morfología de las plantas, lo que se traduce en varias funciones biológicas.

Los compuestos fenólicos se clasifican en varios grupos según la composición de los anillos aromáticos que contienen y los elementos que unen a estos anillos entre sí. Entre estos grupos,

destacan los polifenoles, que incluyen a los flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, estilbenos y lignanos. Cada grupo tiene características distintivas que influyen en sus propiedades biológicas y en su potencial aplicación en diversos campos, desde la salud hasta la industria alimentaria.

Los flavonoides y lignanos se han identificado en el género *Justicia*, atribuyéndoles una gran parte de sus propiedades beneficiosas para la salud. Estos compuestos fitoquímicos han demostrado tener una variedad de efectos positivos, que van desde propiedades antioxidantes hasta potenciales efectos antiinflamatorios y anticancerígenos. Su presencia en las plantas del género *Justicia* destaca su importancia tanto en la medicina tradicional como en la investigación moderna sobre fitoterapia. Dado que los flavonoides y lignanos son los dos grupos de compuestos base en esta investigación, se proporcionará una descripción más detallada de cada uno de ellos [60].

2.14.1 Flavonoides

Los flavonoides poseen una estructura básica compuesta por quince átomos de carbono, dispuestos en una configuración de tres anillos: C₆-C₃-C₆, denominados A-C y B respectivamente. Estos compuestos se distinguen por su relativamente bajo peso molecular. La estructura de los flavonoides se caracteriza por la unión del anillo A con el anillo B a través de un puente de tres átomos de carbono, que suele adoptar la forma de un anillo heterocíclico, C. Los átomos de carbono en los flavonoides están identificados mediante un sistema numérico, donde se utilizan números ordinarios para los anillos A y C, y números primos para el anillo B. La Figura 2.14.1 exhibe la estructura fundamental de un flavonoide [2,61].

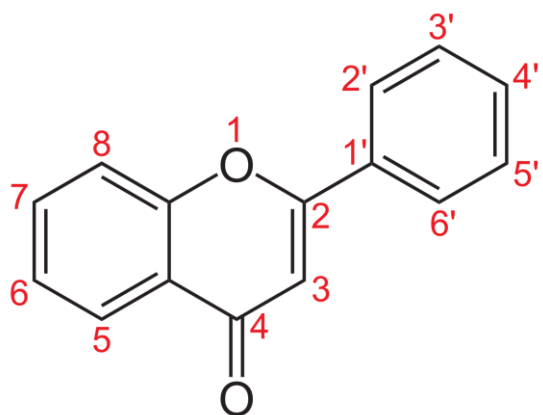


Figura 2.14.1 Estructura básica del esqueleto flavonoide.

2.14.2 Lignanos

Los lignanos fueron descubiertos en 1936 por el científico Haworth y colaboradores. Son compuestos polifenólicos que se encuentran en las plantas y otras fuentes naturales. Estos compuestos se caracterizan por tener un esqueleto de dos unidades C6-C3 unidas por un enlace $\beta - \beta'$ o $8 - 8'$ en la cadena lateral. Esta descripción se aplica específicamente a los lignanos con este tipo de enlace.

Si las dos unidades C6-C3 (A) están unidas por un enlace $\beta - \beta'$ la estructura parental lignano (B) se utiliza como base para denominar al lignano [62,63].

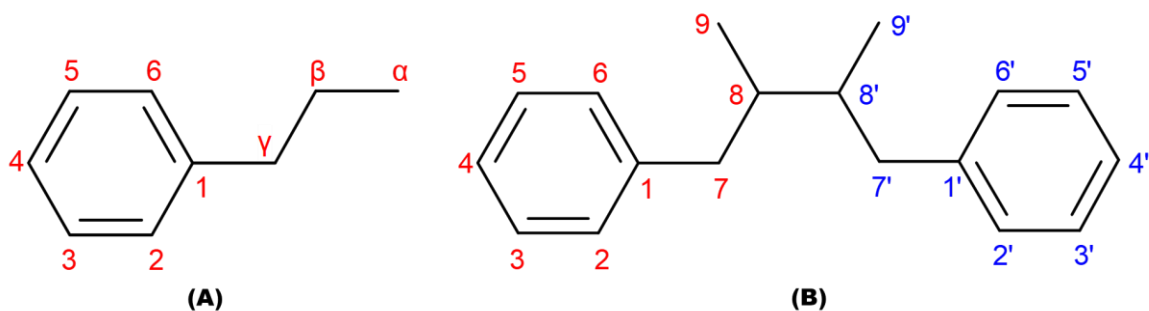


Figura 2.14.2 Estructura base del esqueleto lignano.

2.15 Plantas del género *Justicia*

Las plantas del género *Justicia* pertenecen a la familia de las Acantáceas y se pueden encontrar por distintos lugares en todo el mundo, estas plantas son ubicadas por presentar diversos

beneficios medicinales, de los cuales algunos han sido objeto de estudio, pero aún queda mucho por investigar [21] (ver Figura 2.15.1).



Figura 2.15.1 Especies del género *Justicia*.

2.16 Especies del género *Justicia* con aplicaciones biológicas

El género *Justicia* sobresale entre la vegetación por sus distintivas características medicinales, las cuales tiene diversas aplicaciones biológicas [21]. Gran parte de la población a nivel mundial ha consumido algunas especies comúnmente en decocción o infusión, con la finalidad de mejorar la salud por las propiedades curativas de las mismas [9]. En la Tabla 2.16.1 se muestran aplicaciones biológicas en algunas especies del género *Justicia* las cuales han sido utilizadas en tratamientos para mejorar la salud, como son respiratorios, gastrointestinales, inflamatorios, antidiabéticos, entre otros [21].

Tabla 2.16.1 Información etnofarmacológica de algunas especies del género *Justicia*.

Especie	Parte usada	Uso popular	Preparación y/o administración	Región
<i>J. adhatoda</i>	Raíz	Bronquitis	Infusión	India
<i>J. cataractae</i>	Hojas	Antihipertensivos/ Antidiabética	Infusión	Venezuela
<i>J. ciliata</i>	Toda la planta	Fiebre y dolor		China

J. Flava	Hojas	Antiinflamatorios	Infusión	África
	Hojas	Inhibición de edema/ Antitumoral		
J. Spicigera	Partes aéreas	Cáncer humano Giardicidal/ Antimicrobial/ Antidiabética	Infusión	México

Existe una gran variedad de plantas medicinales dentro del género *Justicia*, y aunque es un género con grandes beneficios para la salud, hay escasos estudios que brinden las propiedades de estas especies, por lo que se abre un gran campo de investigación para el género *Justicia*.

Se han reportado algunas aplicaciones biológicas, entre ellas inhibidoras y/o reductoras del nivel de glucosa en la sangre [21]. Se analizaron diferentes especies del género y se consideraron tres, según los previos estudios que indican que son plantas con un alto potencial para beneficiar la salud.

Se seleccionaron las especies *Justicia Spicigera*, *Justicia Flava* y *Justicia Cataractae*, las cuales son utilizadas por la población a nivel mundial para mejorar la salud, aún sin el conocimiento exacto sobre el efecto que ejerce sobre las personas al consumirlas.

2.16.1 Planta *Justicia Spicigera*

La especie *Justicia Spicigera* se destaca por su amplia distribución en todo el mundo y por sus reconocidos efectos medicinales, siendo utilizada por la población desde la antigüedad para tratar diversas afecciones de la salud. Esta especie se presenta como hierbas o subarbustos perennes, con un crecimiento que puede ser tanto erecto o trepador. Sus hojas, pecioladas y con un margen foliar generalmente entero, se agrupan en inflorescencias que forman espigas o panículas cimas, ocasionalmente con flores solitarias en sus extremos o en las axilas de las hojas. Las brácteas y bractéolas suelen ser notorias e imbricadas, y la corola de la planta se caracteriza por ser bilabial, con un labio posterior típicamente bilobulado y un labio anterior trilobulado. Además, presenta dos estambres, una cápsula con cuatro semillas y una porción basal estéril [9].

La planta posee propiedades curativas, lo que significa que todas sus partes se aprovechan y usan para mejorar diversos aspectos de la salud. Según los curanderos, las hojas se utilizan en infusión para tratar enfermedades tanto poco comunes, como la disentería, como

enfermedades más comunes, como la diabetes. El té elaborado a partir de la planta se emplea como tratamiento para reducir los niveles de glucosa en la sangre, a través de su purificación. Hay informes que indican que tanto la infusión de las hojas como la decocción de las partes aéreas se utilizan ampliamente en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento empírico de la diabetes Figura 2.16.1.



Figura 2.16.1 Hojas y flores de la planta *Justicia Spicigera*.

2.16.2 Planta *Justicia Flava*

Justicia flava es una especie originaria de África Occidental, aunque también se encuentra presente en México. Esta planta, que puede alcanzar aproximadamente 4.5cm de altura, se clasifica como una hierba o arbusto perenne. Se distingue por inflorescencias terminales de color amarillo brillante, que están envueltas en brácteas con forma de hoja. Aunque se han reportado diversos usos medicinales para esta especie en la medicina tradicional, aún no se han realizado las investigaciones científicas necesarias para confirmar sus propiedades bioactivas Figura 2.16.2.

En el sur de Nigeria, *Justicia Flava* se ha utilizado en la medicina tradicional, donde curanderos locales emplean hojas para prevenir nacimientos prematuros por su capacidad para inhibir contracciones espontáneas e inducidas. Se ha identificado la presencia de lignanos en la planta, siendo el dimetilsecoisolariciresinol el compuesto más abundante. Estos hallazgos sugieren el potencial de *Justicia Flava* para el desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos [19,64].



Figura 2.16.2 Hojas y flores de planta Justicia Flava.

2.16.3 Planta *Justicia Cataractae*

La especie *Justicia Cataractae* se encuentra en Venezuela, específicamente en el estado Amazonas, que constituye su área de distribución nativa. Esta planta, que crece sobre todo en el bioma tropical húmedo, puede describirse como un subarbusto. Se ha demostrado que *Justicia Cataractae* posee propiedades inhibitorias de la actividad enzimática de la glucosa-6-fosfatasa [20]. Además, se han identificado compuestos como el 3',4'-Dihydroxiflavonol, el cuál exhibe diversos efectos biológicos, como antioxidantes, preventivos diabéticos y vasodilatadores [21]. Es importante destacar la escasa información publicada sobre esta especie, a pesar de los beneficios potenciales que podría ofrecer Figura 2.16.3.



Figura 2.16.3 Hojas y flores de planta *Justicia Cataractae*.

3 METODOLOGÍA

3.1 Material requerido

Este estudio se llevó a cabo utilizando técnicas computacionales para prever el comportamiento de los compuestos fenólicos del género *Justicia* con la maltasa-glucoamilasa (MGAM), con el objetivo de proponer una nueva alternativa de tratamiento natural contra la diabetes mellitus tipo II. Una de las ventajas de estas técnicas fue su bajo impacto ambiental, ya que no requerían el uso de reactivos ni de equipos de cromatografía HPLC para la obtención de los compuestos a analizar. Los análisis se realizaron utilizando cálculos químico-cuánticos y acoplamiento molecular. Por lo tanto, los únicos materiales y recursos necesarios son los siguientes:

Papelería y tóner para impresión.

3.2 Infraestructura

Para el desarrollo de esta investigación, se cuenta con estaciones de trabajo y una computadora personal, las cuales se consideraron nuestro laboratorio virtual Laboratorio de modelado molecular y cálculos computacionales (LAMMCAC). Estos equipos están equipados con software especializado para realizar modelado molecular y cálculos basados en la teoría de funcionales de la densidad. Se utilizaron los programas Gaussian 09 [56] junto con el visualizador GaussView 6 [65], Avogadro [66] y BioviaDraw como herramientas de edición molecular. Además, se emplearon programas como PyMol [67] y AutoDock 4.2 [68] para llevar a cabo el Docking molecular.

El acceso a bases de datos proporcionado por la Universidad Autónoma de Sinaloa fue de gran relevancia para nuestra investigación.

3.3 Laboratorios y equipos

La Facultad de Ingeniería Mochis tiene el equipo necesario para realizar investigaciones teóricas. Este equipo incluye:

- Una estación de trabajo personal Victus HP 12th Gen Intel® Core™ i7-12650H 2.30GHz.

- Dos estaciones de trabajo de 16 núcleos (32 enlaces), procesador Intel Xeon E5 2620v4 2.13 GHz, 64 GB de memoria RAM ECC y disco duro de 1 TB.
- Una estación de trabajo con dos procesadores Intel Xeon Six Core X5650 2.66 GHz, 32 GB de memoria RAM ECC y disco duro de 500 GB.
- Una estación de trabajo con dos procesadores Intel Xeon Quad Core E5-2603 1.8 GHz, 24 GB de memoria RAM ECC y disco duro de 500 GB.
- Una estación de trabajo con procesador Intel Core I7 2.8 GHz, 8 GB de memoria RAM y disco duro de 500 GB.
- Equipo de super computo “Prometeo” con 48 GB en RAM por cada nodo de trabajo.

3.4 Metodología general

El estudio comenzó utilizando DFT para validar la química modelo mediante la comparación de diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d). Posteriormente, se calcularon los niveles de energía y densidad de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO, así como los parámetros de reactividad química, el mapa de potencial electrostático y el descriptor de transferencia de carga en fase acuosa para obtener las propiedades de las moléculas estudiadas. Una vez obtenidos estos resultados, se prepararon cada uno de los ligandos y la macromolécula para llevar a cabo el docking molecular y, finalmente, evaluar los resultados obtenidos.

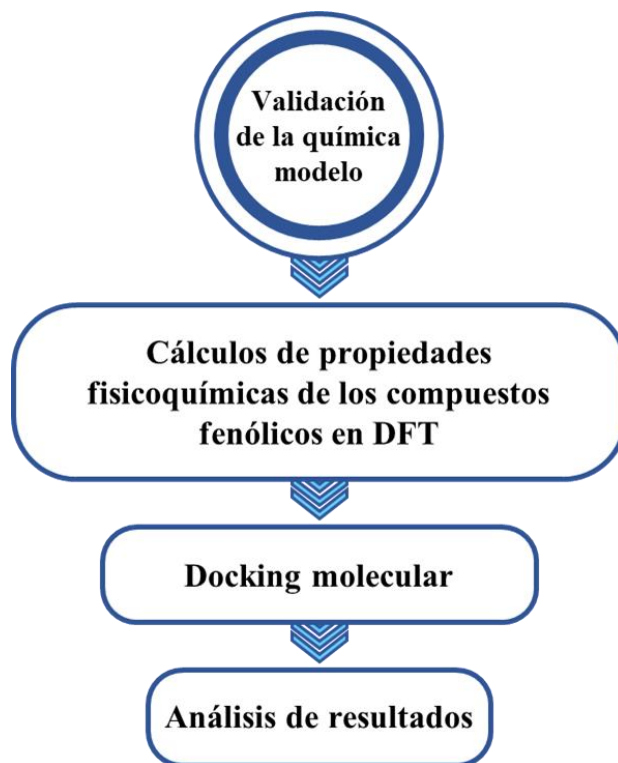


Figura 3.4.1 Diagrama de pasos seguidos en la metodología general de la investigación.

Se dio inicio al estudio empleando la teoría de funcionales de la densidad para realizar cálculos de optimización y frecuencias de los cuatro compuestos fenólicos: (kaempferol, 3',4'-dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol). Se emplearon diversos funcionales, como B3LYP, CAM-B3LYP, PBE0, M06, M06-2X y MN15-L, con el conjunto base 6-31G(d).

Posteriormente, se compararon las geometrías obtenidas teóricamente utilizando una superposición con el software Discovery Studio para determinar el grado de similitud. Esta comparación incluyó la evaluación de distancias y ángulos de enlace y ángulos diedros, contrastando los resultados con datos experimentales cristalográficos. Basándose en esta comparación y la literatura relevante, se seleccionó el funcional de la densidad híbrido Meta-GGA M06 para los cálculos posteriores de otras propiedades químicas.

Los siguientes cálculos se realizaron en fase acuosa utilizando el método de solvatación del Modelo Continuo Polarizable del Formalismo de la Ecuación Integral (IEF-PCM). Se determinaron los niveles de energía y la densidad de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO, así como los mapas de potencial electrostático (MEP) de las superficies

moleculares de cada uno de los compuestos fenólicos. Además, se realizaron cálculos de energía de las moléculas propuestas en los estados anión y catión para determinar la afinidad electrónica y el potencial de ionización, que son parámetros fundamentales para el cálculo de otros descriptores de reactividad química de interés. Estos parámetros son cruciales ya que sirven como base para obtener una comprensión más profunda de la reactividad química de las moléculas estudiadas.

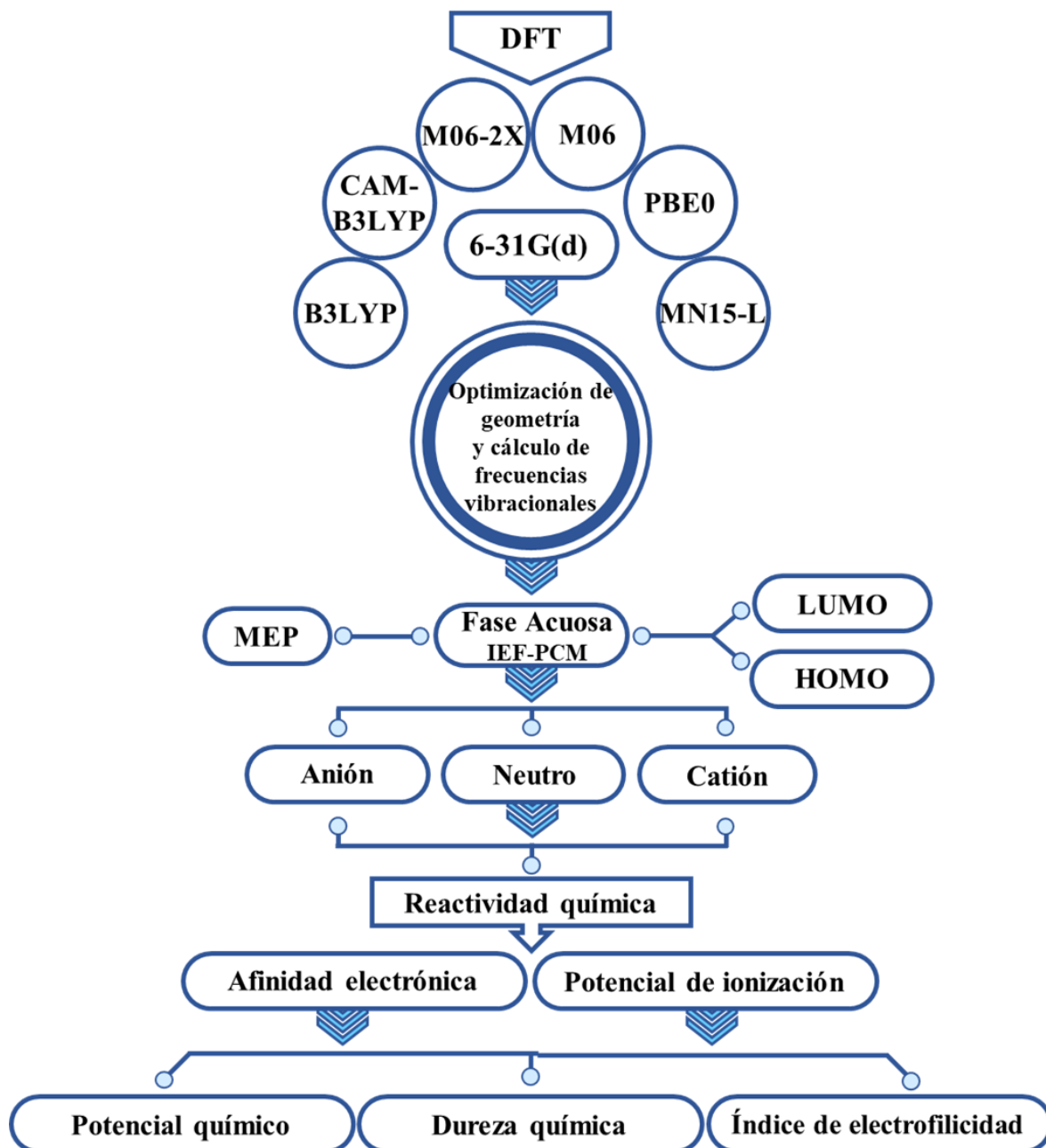


Figura 3.4.2 Diagrama de metodología computacional.

3.5 Acoplamiento molecular (Docking)

Para determinar las energías de enlace, enlaces de hidrógeno e interacciones $\pi - \pi$ del durante el acoplamiento molecular, se seleccionó la macromolécula de interés, que en este proyecto es la maltasa-glucoamilasa (MGAM). También se seleccionaron los compuestos fenólicos (KMF, DXF, ENT y SCL). La preparación de la macromolécula y el ligando se llevaron a cabo para realizar el acoplamiento molecular y evaluar los resultados obtenidos. Este proceso permitió analizar cómo interactúan los compuestos fenólicos con la MGAM, lo que resultó crucial para comprender su potencial como inhibidores de esta enzima. Es importante destacar que este análisis proporcione información valiosa sobre las fuerzas y características de las interacciones entre los compuestos y la MGAM, lo que pudo influir en su capacidad para inhibir la actividad enzimática.

El acoplamiento molecular, acoplamiento fármaco-receptor o también llamado Docking es una herramienta en el cual el ligando se une a una proteína de interés. El enfoque de esto es simular computacionalmente el proceso de reconocimiento celular, para alcanzar una conformación óptima tanto para la proteína, como para su ligando, haciendo que la orientación entre estos minimice la energía libre y permita predecir si la unión se llevara a cabo o no. El acoplamiento molecular es una herramienta clave en el diseño de fármacos asistido por computadora. El objetivo es predecir el modo predominante de unión de un ligando con una estructura proteica.

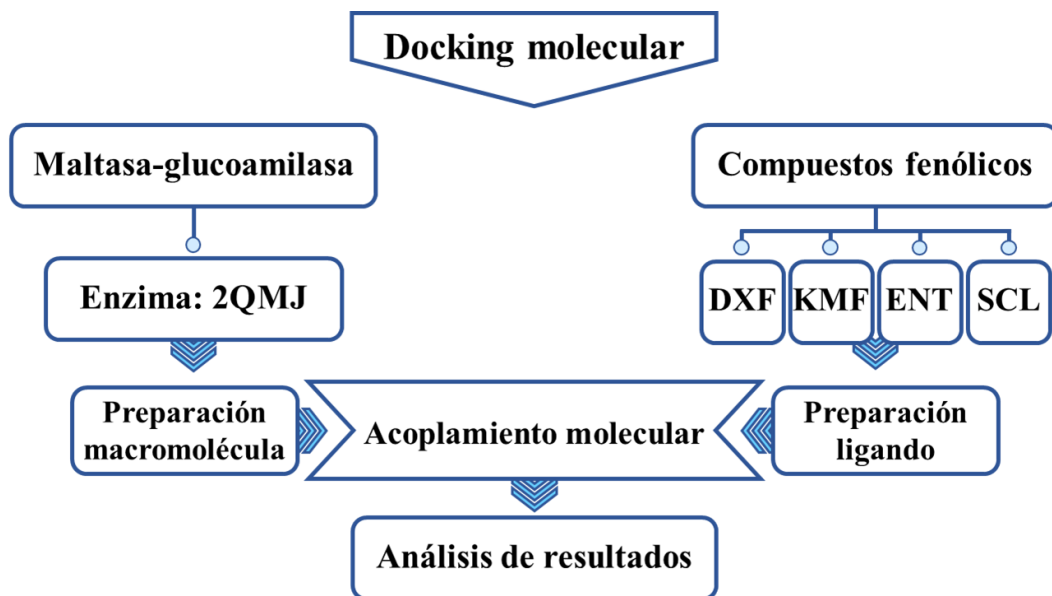


Figura 3.5.1 Diagrama acoplamiento molecular.

La conformación de unión más probable y las interacciones intermoleculares correspondientes se identifican mediante el esquema representativo del acoplamiento molecular. La proteína se visualiza como un dibujo animado, mientras que ligando y los residuos del sitio activo se representan en forma de bastones. Las interacciones de enlace de hidrógeno se destacan con líneas discontinuas, proporcionando una visión clara de las interacciones moleculares en el sitio de unión.

La identificación de las conformaciones de unión más probables implica dos pasos esenciales: primero, la exploración de un amplio espacio conformacional que represente diversos modos de unión potenciales; segundo, la precisa predicción de la energía de interacción asociada a cada una de las conformaciones de unión predichas. Los programas de acoplamiento molecular llevan a cabo estas tareas a través de un proceso iterativo, evaluando la conformación del ligando mediante funciones de puntuación específicas. Este proceso se repite de manera recursiva hasta alcanzar una solución de energía mínima.

3.6 Moléculas naturales estudiadas.

Las moléculas objeto de estudio se muestran en la Figura 3.6.1 y pertenecen a los compuestos fenólicos presentes en el género *Justicia*, divididos en dos grupos: Flavonoides y lignanos.

Los flavonoides incluyen 3',4'-Dihidroxi flavonol y Kaempferol [2]; mientras que los lignanos abarcan Enterodiol y Secoisolariciresinol [10].

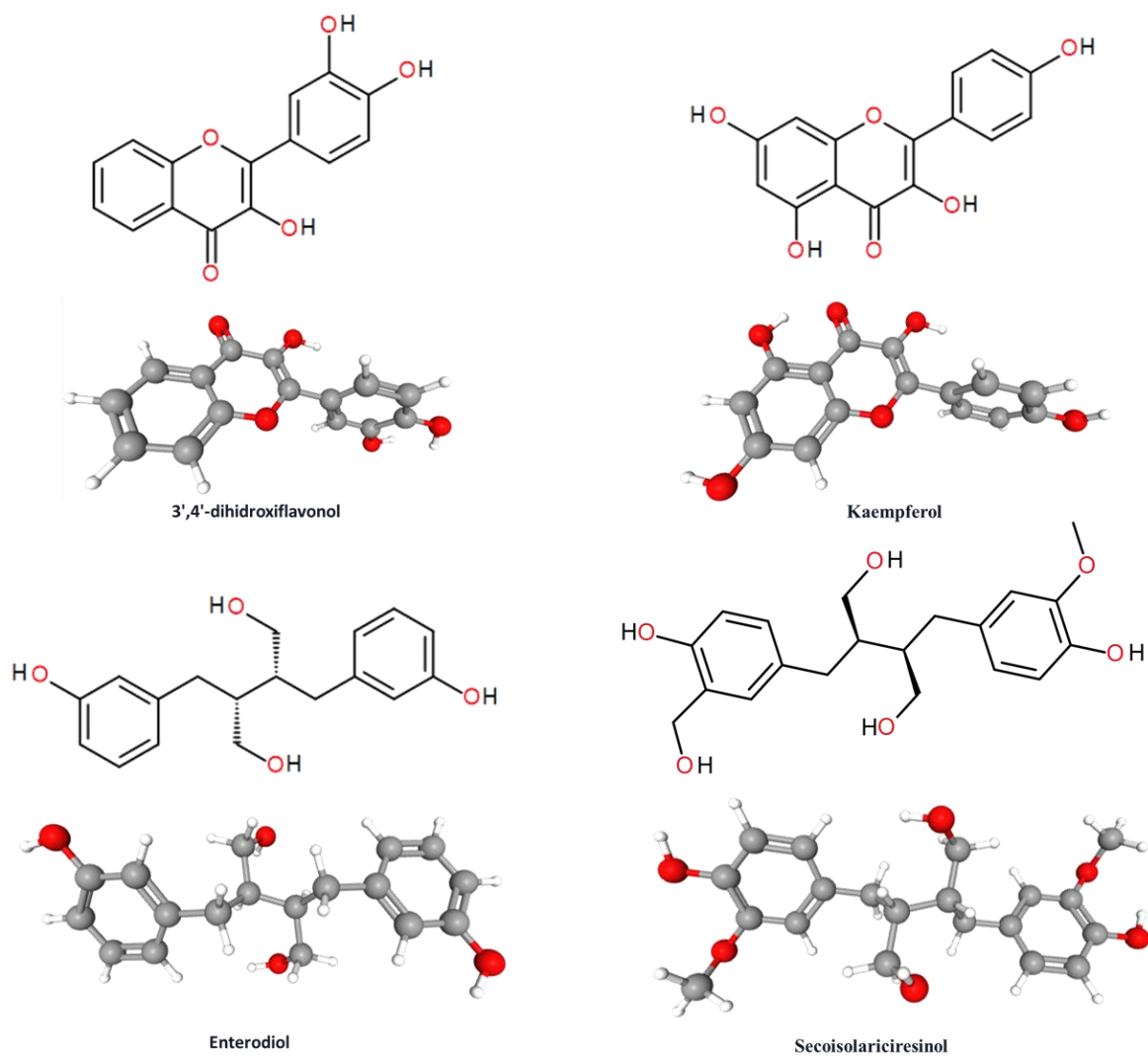


Figura 3.6.1 Estructura química de los componentes fenólicos presentes en el género *Justicia*: Kaempferol, 3',4'-Dihidroxi flavonol, Enterodiol y Secoisolariciresinol.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Optimización de geometría y cálculo de frecuencias

Las geometrías optimizadas de los compuestos fenólicos 3',4'-Dihydroxiflavonol (DXF), Kaempferol (KMF), Enterodiol (ENT), Secoisolariciresinol (SCL) de la planta de género *Justicia* fueron calculadas a partir de sus estructuras en su estado basal, con diferentes funcionales, como B3LYP, CAM-B3LYP, M06, M06-2X, PBE0 Y MN15L utilizando el conjunto base 6-31G(d), en fase gaseosa. En todos los casos, las frecuencias calculadas resultaron positivas, por lo que se obtuvieron geometrías de menor energía global de cada molécula. Se encontró una alta similitud entre los parámetros geométricos de las estructuras teóricas y los datos experimentales de las estructuras cristalográficas de los compuestos fenólicos.

4.1.1 Validación de la química modelo.

Para validar la química modelo de los dos compuestos flavonoides estudiados se comparó la estructura experimental de 3',4'-Dihydroxiflavonol [69] con DXF y KMF teóricos, este último por segmentos estructurales debido a que son estructuras similares; para los lignanos, se comparó la estructura experimental de Enterolactona [70] con ambas estructuras de ENT y SCL teóricas, de igual manera, por segmentos estructurales debido a que la estructura experimental utilizada es similar a los lignanos estudiados. Los parámetros geométricos fueron correlacionados teóricos contra experimentales de las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros, resultando en una gran similitud con la mayoría de los funcionales. En general, el funcional Meta-GGA M06 mostró mayor similitud para el DXF, mientras que para el KMF fue el funcional local MN15-L, pero hay opciones de funcionales de la densidad para realizar este estudio con gran aproximación. Según la búsqueda de literatura, se decidió acotar este estudio usando el funcional de la densidad híbrido Meta-GGA M06, que se ha reportado ampliamente, además de considerar su contribución en el cálculo de energía cinética. La Tabla 4.1.1 muestra los porcentajes de similitud haciendo la comparación de la longitud de enlace, el ángulo de enlace y el ángulo diedro de las geometrías teóricas de los flavonoides DXF y KMF con los datos experimentales cristalográficos de DXF.

Tabla 4.1.1. Comparación de estructuras cristalográficas de flavonoides con diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d).

Molécula Dihydroxiflavonol				Molécula Kaempferol			
Dihydroxiflavonol - Cristalografía				Dihydroxiflavonol - Cristalografía			
Funcional	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro	Funcional	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
B3LYP	93.27%	99.09%	96.04%	B3LYP	95.45%	99.11%	96.06%
CAM-B3LYP	96.13%	99.11%	96.04%	CAM-B3LYP	95.64%	98.44%	94.87%
M06	96.15%	99.10%	96.04%	M06	95.54%	99.11%	96.06%
M06-2X	96.10%	99.10%	96.04%	M06-2X	95.57%	98.87%	96.00%
PBE0	96.24%	96.96%	96.04%	PBE0	95.67%	98.44%	93.86%
MN15L	95.48%	98.40%	96.04%	MN15L	96.54%	99.02%	96.06%

La comparación para los lignanos se presenta en la Tabla 4.1.2, donde se revisó su geometría estructural en relación con los datos cristalográficos de Enterolactona, mostrando una notable similitud estructural con ambas moléculas ENT y SCL. Se examinaron los parámetros geométricos de distancia de enlace y el ángulo de enlace. El funcional CAM-B3LYP demostró una mayor similitud con la molécula ENT, mientras que el compuesto SCL mostró una mayor similitud con el funcional M06.

Tabla 4.1.2 Comparación de estructuras cristalográficas de lignanos con diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d).

Molécula Secoisolarisiresinol			Molécula Enterodiol		
Enterolactona - Cristalografía			Enterolactona - Cristalografía		
Funcional	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Funcional	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace
B3LYP	98.76%	98.14%	B3LYP	98.78%	98.57%
CAM-B3LYP	98.97%	98.22%	CAM-B3LYP	99.16%	98.61%
M06	98.96%	98.29%	M06	99.06%	98.60%
M06-2X	98.95%	98.28%	M06-2X	99.09%	98.63%
PBE0	99.02%	98.21%	PBE0	99.17%	98.56%
MN15L	98.31%	98.24%	MN15L	98.38%	98.52%

4.1.2 Obtención de geometrías de las moléculas de estudio.

Las moléculas de este estudio, tanto flavonoides como lignanos fueron optimizadas por el funcional de la densidad Híbrido Meta-GGA M06 y el conjunto base 6-31G(d) en fase acuosa, debido a que la interacción de estos compuestos con una macromolécula sucede en presencia de agua. Cabe mencionar que todas las frecuencias vibracionales fueron positivas, por lo tanto, representan la geometría de menor energía global. En la Figura 4.1.1 se muestran

las geometrías estructurales en 3D de 3',4'-Dihydroxiflavonol (DXF), Kaempferol (KMF), Enterodiol (ENT), Secoisolariciresinol (SCL).

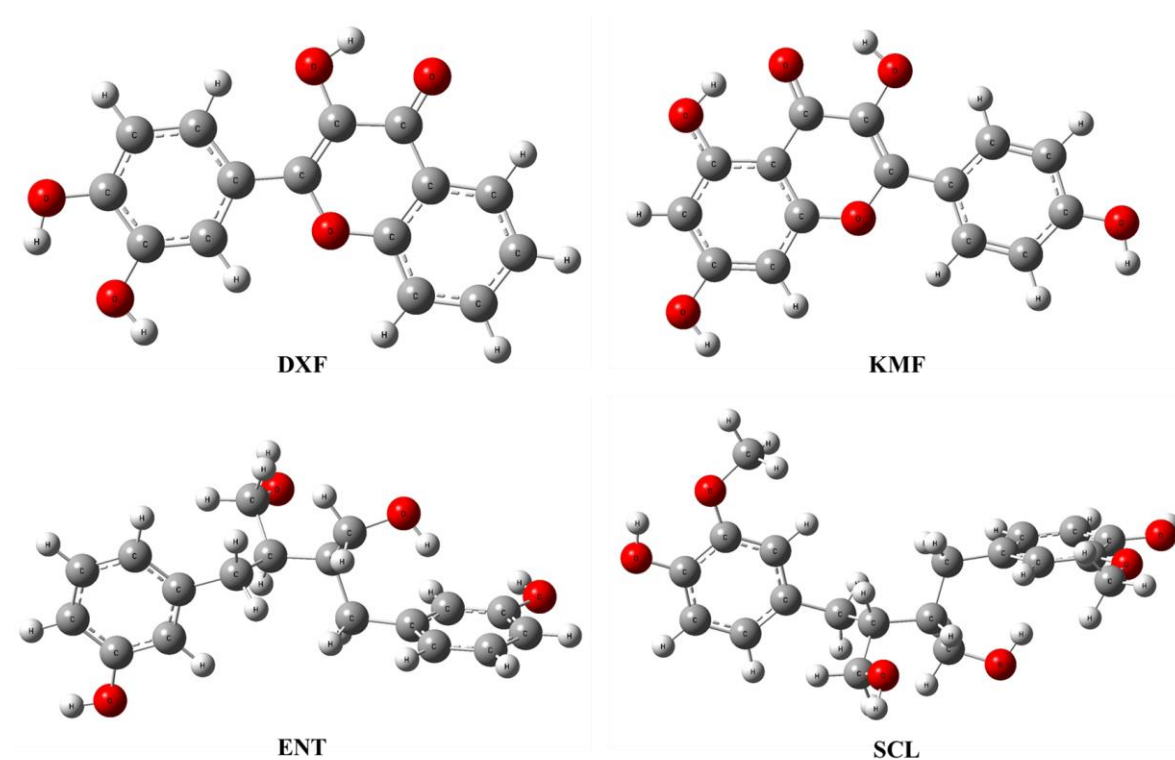


Figura 4.1.1 Geometría de menor energía de DXF, KMF, ENT y SCL.

4.2 Niveles de energías y densidad de los orbitales moleculares de frontera

Se obtuvieron los valores de los niveles de energía del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) y del orbital molecular más bajo desocupado (LUMO) mediante la química modelo M06/6-31G(d) en fase acuosa, expresados en unidades de electronvoltios (eV).

Estos cálculos permitieron determinar la brecha de energía HOMO-LUMO (gap HOMO-LUMO) de cada uno de los compuestos, las cuales se muestran en la Figura 4.2.1. Se observa una variación ascendente en los valores de la brecha energética, con la siguiente secuencia: $DXF < KMF < SCL < ENT$. Los flavonoides DXF y KMF exhiben una brecha de energía menor, lo que indica una mayor reactividad química con una fuerza de enlace potencialmente mayor al interactuar con el sitio activo de la MGAM [13], respecto de los lignanos SCL y

ENT. Esto sugiere una mayor capacidad en la actividad inhibitoria de los compuestos flavonoides en comparación con los lignanos.

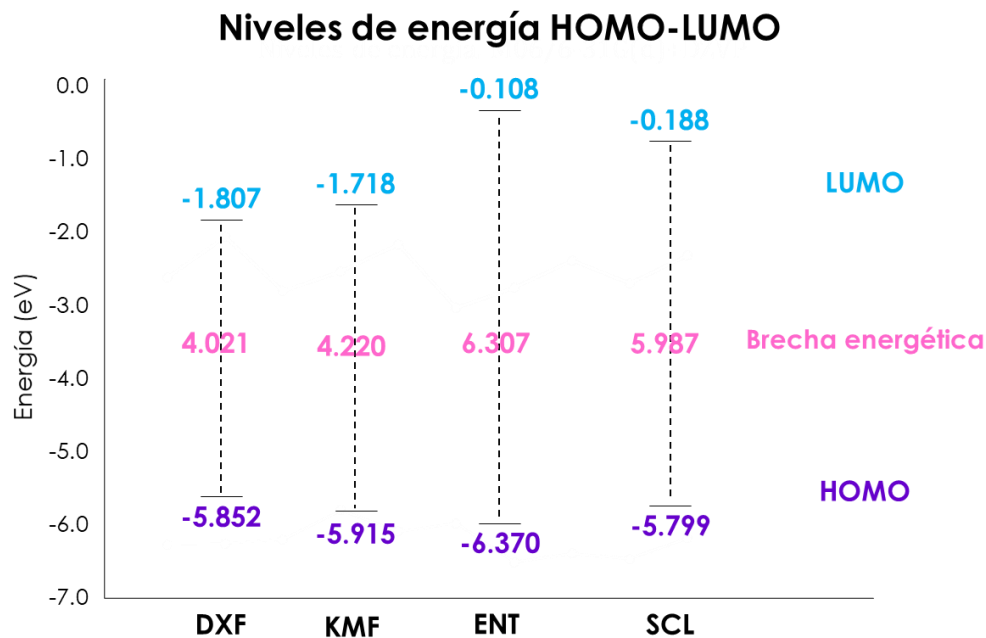


Figura 4.2.1. Gráfica de los Niveles de energía HOMO-LUMO.

En la Figura 4.2.2 se ilustra la densidad electrónica de los orbitales HOMO y LUMO y su ocupación en la estructura molecular de los cuatro sistemas estudiados. La región ocupada por el HOMO representa una zona con carga negativa, que actúa como parte donadora de electrones, mientras que la región ocupada por el LUMO corresponde a una zona con carga positiva, actuando como parte aceptora de electrones. Estos gráficos de orbitales permiten predecir el farmacóforo de cada compuesto fenólico, basándose en la concentración de densidad en la parte donadora (HOMO). Por ejemplo, el HOMO puede interactuar con sitios receptores específicos en la macromolécula objetivo, mientras que el LUMO puede estar involucrado en la formación de enlaces con otros componentes moleculares.

Es importante destacar el caso del grupo funcional carbonilo (C=O) presente en los compuestos analizados, donde la donación de electrones se favorece debido a la presencia de pares de electrones libres en el oxígeno. Como se observa en la Figura 4.2.2, el orbital HOMO se encuentra distribuido principalmente en los anillos B y C de los flavonoides DXF y KMF. Por otro lado, el orbital LUMO se muestra conjugado al orbital HOMO, esto favorece a una mayor interacción del ligando con el sitio activo de la maltasa-glucoamilasa (MGAM).

En contraste, los lignanos SCL y ENT muestran una separación de carga, con la densidad de los orbitales HOMO y LUMO ubicada en diferentes zonas de las moléculas. Cada orbital está situado en un anillo diferente, lo que podría resultar en una menor interacción con el sitio activo. A través de la distribución de los orbitales moleculares y la orientación de los electrones, se puede determinar la eficacia y selectividad de la unión del fármaco al blanco biológico, lo que, a su vez, afecta la farmacología del compuesto.

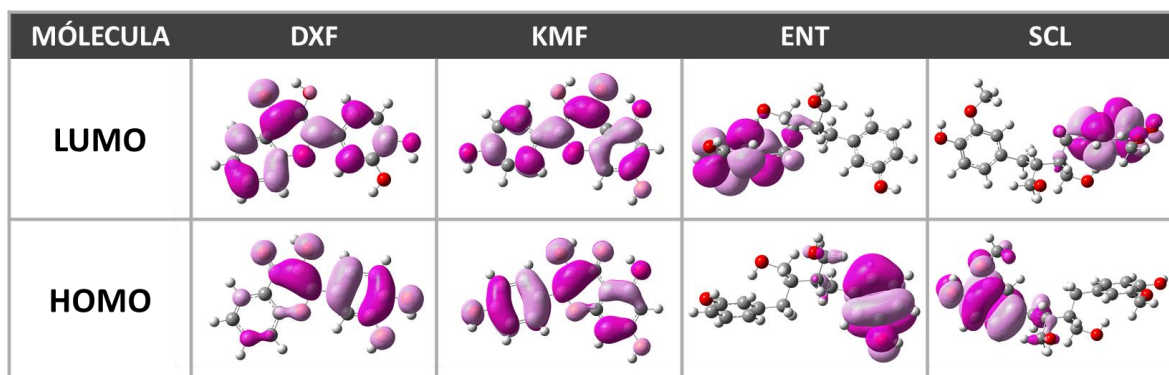


Figura 4.2.2. Orbitales Moleculares HOMO y LUMO para las estructuras moleculares de los compuestos fenólicos.

4.3 Mapa de potencial electrostático (MEP)

El análisis del potencial electrostático (MEP) de los compuestos fenólicos DXF, KMF, ENT y SCL se llevó a cabo utilizando la química modelo M06/6-31G(d) en fase acuosa, mediante el método de solvatación IEF-PCM. Los gráficos del MEP se colorearon de acuerdo con la distribución de carga, donde el color blanco indica carga neutra, el rojo indica carga negativa y el azul indica carga positiva.

Los compuestos DXF y KMF pertenecientes a los flavonoides, exhibieron una mayor concentración de carga negativa en la zona de los grupos funcionales carbonilo e hidroxilo. La zona con mayor probabilidad de formar interacciones tipo puente de hidrogeno se encuentran en los grupos hidroxilo ubicados con el color rojo en el mapa de potencial electrostático, aunque también se observaron interacciones potenciales en los grupos hidroxilo mostrados en color azul. Esta variación en la distribución de carga se debe a la presencia de átomos de hidrógeno que apantallan al átomo de oxígeno (ver Figura 4.3.1).

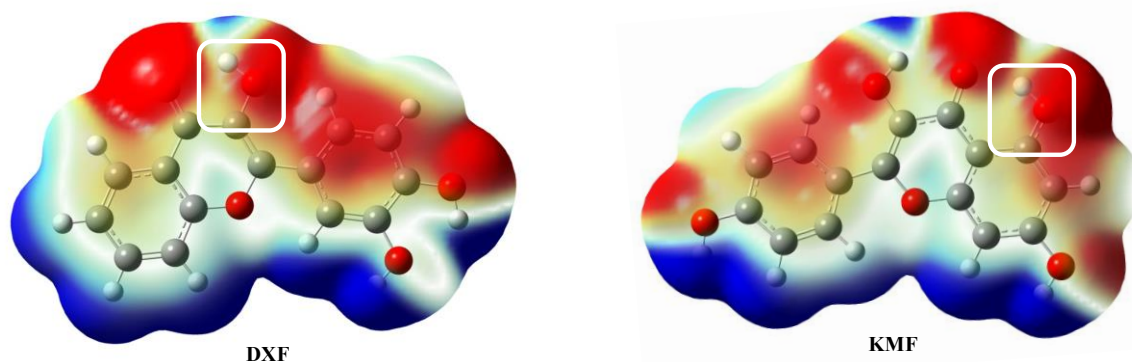


Figura 4.3.1. MEP de las moléculas 3',4'Dihidroxi flavonol (DXF) y Kaempferol (KMF).

Por otro lado, en las moléculas ENT y SCL se observó una fuerte distribución de carga negativa, influenciada principalmente por los grupos funcionales hidroxilo, que tienden a donar electrones. Además, se identificó una región con carga positiva que esta influenciada por la presencia de hidrógenos (ver Figura 4.3.2).

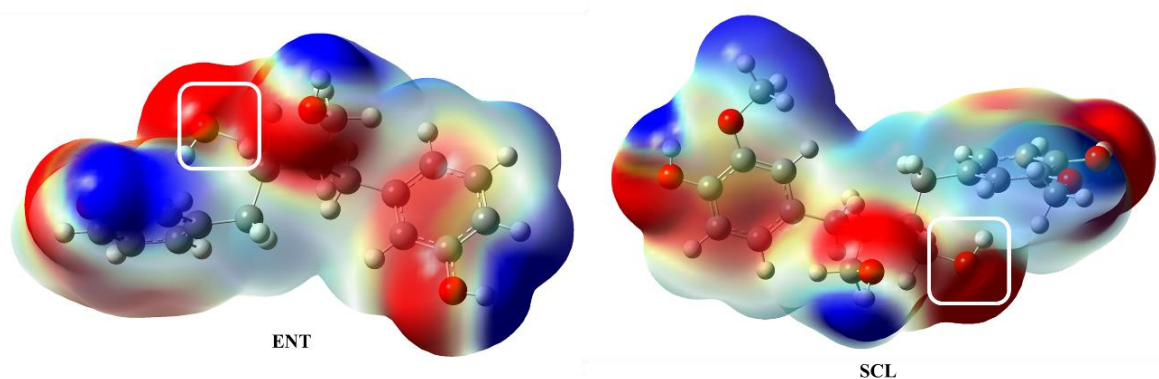


Figura 4.3.2. MEP de las moléculas Enterodiol (ENT) y Secoisolariciresinol (SCL).

El MEP es una herramienta útil para diseñar y elaborar fármacos por su capacidad para evaluar las posibles zonas donadoras yceptoras de hidrogeno en los compuestos. Estas zonas pueden ser críticas para determinar la interacción de un fármaco con su blanco biológico, ya que las interacciones de enlace de hidrógeno desempeñan un papel importante en la afinidad y especificidad de la unión entre una molécula y su objetivo terapéutico.

Utilizar esta herramienta permitió identificar con mayor facilidad las regiones con carga positiva como posibles zonas donadoras de hidrogeno y las regiones con carga negativa como zona aceptora de hidrógenos en la molécula del fármaco. Estas regiones resultan ser críticas para la formación de interacciones de enlace de hidrógeno con residuos específicos en el sitio

activo de la MGAM. La comprensión de estas interacciones es esencial para guiar la optimización de la estructura del fármaco y mejorar su eficacia y selectividad.

4.4 Cálculos de parámetros de reactividad química.

4.4.1 Compuestos fenólicos.

Los descriptores de reactividad química fueron calculados mediante DFT conceptual utilizando la química modelo M06/6-31G(d), con el fin de predecir la reactividad de las moléculas con el sitio activo de la MGAM y deducir propiedades químicas y biológicas relevantes.

Estos parámetros, que incluyen el potencial de ionización (**I**), afinidad electrónica (**A**), potencial químico (**μ**), dureza química (**η**) y el índice de electrofilicidad (**ω**) son indicadores clave de la reactividad química y proporcionan información valiosa para la selección de moléculas en un contexto biológico (ver Tabla 4.4.1) [13].

Inicialmente, se calcularon los valores de potencial de ionización y la afinidad electrónica a partir de la diferencia de las energías entre las formas iónicas y neutras de las moléculas utilizando **Ec. (25)** y **Ec. (26)**.

Estos valores sirvieron como base para el cálculo de los demás parámetros de reactividad química.

Tabla 4.4.1. Parámetros de reactividad química de los compuestos fenólicos calculada a nivel teórico M06/6-31G(d) en fase acuosa mediante el método de solvatación IEF-PCM.

Reactividad química					
Funcional	A	I	μ	η	ω
DXF	2.09	5.60	-3.84	1.76	4.20
KMF	2.00	5.67	-3.83	1.83	4.00
ENT	0.40	6.16	-3.28	2.88	1.87
SCL	-1.40	7.01	-2.80	4.21	0.93

Dado el resultado negativo de la afinidad electrónica, podemos inferir que la molécula SCL tendrá una mayor dificultad para aceptar electrones. Esta observación sugiere que SCL podría ser menos reactiva en comparación con otras moléculas analizadas en este estudio.

El potencial de ionización, como se discutió anteriormente, es la energía necesaria para separar un electrón de un sistema molecular. El potencial de ionización nos proporciona una idea sobre su capacidad para donar electrones, esperando que a menor energía mayor será la capacidad donadora del sistema.

El potencial químico, es una medida que indica la tendencia de los electrones a escapar de un sistema. En nuestro estudio, utilizamos el potencial químico para evaluar la disponibilidad de electrones en moléculas individuales, lo que nos proporcionó información sobre su capacidad para donar o aceptar electrones. Esta capacidad es crucial para entender cómo estas moléculas interactúan con otros sistemas químicos, como el sitio activo de la MGAM.

El compuesto **DXF** mostró una mayor propensión para la donación o aceptación de electrones en el sitio activo de la MGAM. Por el contrario, el compuesto **SCL** presentó una menor capacidad para intercambiar electrones en este sitio específico. Estas observaciones sugieren que **DXF** podría tener una mayor afinidad por el sitio activo de la MGAM en comparación con **SCL**, lo que podría tener implicaciones importantes en su actividad biológica y su potencial inhibidor.

La dureza química indica la capacidad de una molécula para resistir cambios químicos o la transferencia intramolecular de carga. En términos de estabilidad química, el compuesto **SCL** es el más estable o menos reactivo, mientras que **DXF** seguido de **KMF** presentan una mayor capacidad de transferencia de carga intramolecular o de reactividad química. Por lo tanto, se espera que estos últimos tengan una mayor capacidad de interacción con el sitio activo de la MGAM, lo que coincide con el análisis de orbitales moleculares HOMO y LUMO. Este resultado sobre la dureza química se relaciona directamente con la brecha energética, ya que se observa una tendencia que a medida que la brecha energética disminuye también lo hace la dureza química [71].

Con respecto al índice de electrofilicidad, se utilizó para evaluar la estabilidad de una molécula al estar inmersa en un mar de electrones, lo que permitió determinar cuál de los compuestos era más estable al recibir electrones del sitio de interés. Este análisis reveló que la estabilidad decrecía en el orden **DXF > KMF > ENT > SCL**. Estos hallazgos proporcionan una comprensión más profunda de las interacciones entre los compuestos fenólicos y el sitio

activo de la MGAM, lo que es crucial para el diseño de nuevos tratamientos contra la diabetes mellitus tipo II.

4.4.2 Acarbosa

Se llevaron a cabo cálculos con la DFT con la química modelo M06/6-31G(d) para obtener los parámetros de reactividad química de la Acarbosa (ACA). Estos cálculos se realizaron con el propósito de comparar los parámetros de reactividad química de la ACA con los compuestos fenólicos, siendo la ACA el fármaco de referencia con el cual se busca igualar o mejorar los resultados de inhibición con la MGAM.

Se obtuvo la estructura de la molécula ACA y se procedió con el cálculo de optimización y frecuencias para alcanzar el estado de menor energía global. Los valores de afinidad electrónica y potencial de ionización fueron calculados, y los resultados se presentan en la Tabla 4.4.2. Destaca que el valor de la afinidad electrónica se obtuvo negativo, indicando que la energía de la molécula ACA se libera en lugar de ser absorbida durante el proceso de aceptación de electrones. Esto sugiere que la ACA no acepta fácilmente un electrón, lo que implica la necesidad de suministrar energía para formar el anión correspondiente.

En cuanto al potencial de ionización, se observó que el valor obtenido es comparable a los resultados obtenidos para los compuestos fenólicos. Esta similitud en los valores sugiere que tanto la ACA como los compuestos fenólicos podrían exhibir una inhibición adecuada frente a la MGAM. Estos hallazgos respaldan la noción que de la ACA y los compuestos fenólicos comparten ciertas características en términos de reactividad química, lo que sugiere su potencial para actuar como inhibidores de la MGAM [72].

Tabla 4.4.2 Parámetros de reactividad química de la Acarbosa calculada a nivel teórico M06/6-31G(d) en fase acuosa mediante el método de solvatación IEF-PCM.

Reactividad química (eV)					
Compuesto	A	I	μ	η	ω
Acarbosa	-0.08	6.34	-3.13	3.21	1.53

4.5 Acoplamiento molecular de los compuestos fenólicos con la MGAM.

Se empleó el acoplamiento molecular como método habitual para explorar la interacción entre los compuestos fenólicos (DXF, KMF, ENT y SCL) y la MGAM. Este análisis permitió determinar la afinidad de unión, los aminoácidos relevantes del bolsillo para el acoplamiento, así como el tipo de interacciones electrostáticas y la energía de enlace dentro del sitio activo de la MGAM, proporcionando información sobre los sitios de unión de las moléculas inhibitoras y la enzima receptora y de esta manera aclarar el mecanismo inhibitor subyacente [73].

La estructura cristalina de la subunidad N-terminal de la maltasa-glucoamilasa humana en complejo con acarbosa (PDB ID: 2QMJ) se obtuvo del RCSB Protein Data Bank. Se llevó a cabo un acoplamiento ciego utilizando el programa Autodock 4.2.

Previo al acoplamiento, se procedió con la preparación de la macromolécula, eliminando todos los residuos y las moléculas de agua evitando que estos interfirieran con los resultados esperados. Posteriormente, se añadieron los átomos de hidrógeno y se asignaron cargas Gasteiger para generar el archivo PDBQT. La estructura de los compuestos fenólicos se obtuvo de SciFinder (<https://scifinder-n.cas.org/>) y se prepararon los ligandos mediante cálculos de minimización de la energía por DFT como se abordó en secciones anteriores.

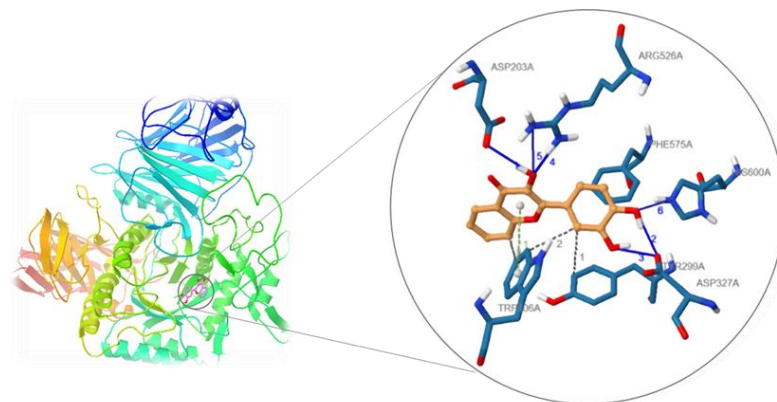
Con los parámetros predeterminados, se seleccionó el algoritmo genético lamarckiano (LGA) para el cálculo del acoplamiento, y los parámetros de búsqueda se fijaron en 500 ejecuciones. Durante el proceso de acoplamiento, el receptor (maltasa-glucoamilasa) se mantuvo rígido, mientras que el ligando (compuestos fenólicos) era flexible. En cuanto al resultado del acoplamiento, se seleccionó **DXF** como mejor, ya que mostró la menor energía de enlace, registrando **-8.6** kcal/mol. El análisis de los resultados de Docking se realizó utilizando los programas Pymol y Discovery Studio 4.5 Client.

En la Figura 4.5.1 se presenta la estructura cristalina 2QMJ acoplada con el ligando **DXF**, tanto en 3D como en 2D. En esta estructura, se identifican seis puentes de hidrógeno: el primero con ASP 203, el segundo y tercero con ASP 327, el cuarto y quinto con ARG 526 y el sexto con HIS 600. Estos enlaces se forman mediante los oxígenos presentes en los anillos

B y C del ligando. La distancia de enlace más corta es de 1.9Å, correspondiente a la interacción con ARG 526, lo que indica una mayor fuerza de interacción para este puente de hidrógeno.

Además de los puentes de hidrógeno, se observan interacciones hidrofóbicas y una interacción π con TRP 406. El acoplamiento mostró una energía de enlace de -8.6 kcal/mol, lo que sugiere que el proceso es exotérmico, liberando energía durante el acoplamiento.

La constante de inhibición (K_i) de 500.13 nanomoles, indicando la capacidad del ligando para inhibir la enzima; valores más altos en este contexto sugieren una mayor capacidad de inhibición. Por último, la eficiencia del ligando, con un valor de -0.43, refleja su capacidad para inhibir la actividad enzimática en relación con su tamaño y complejidad estructural. Un valor negativo indica una inhibición eficaz en la enzima.



DXF

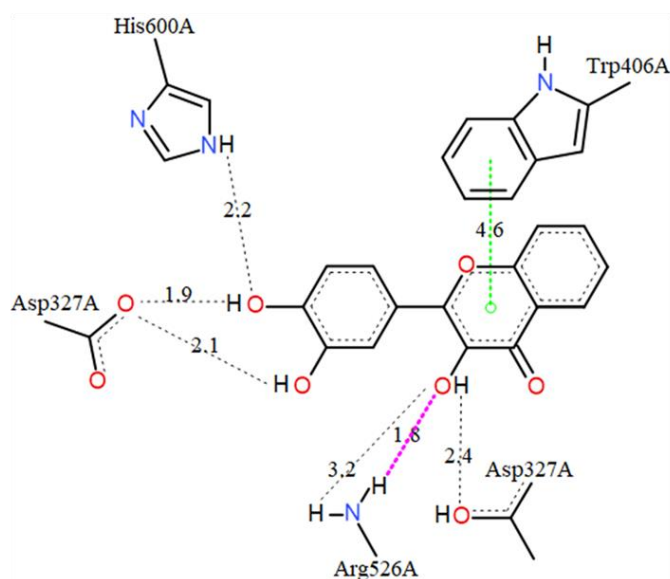


Figura 4.5.1 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando DXF en 3D y 2D.

En la Figura 4.5.2, se observa que la estructura farmacológica acoplada al enzima objetivo. En este acoplamiento, se identifican seis puentes de hidrógeno, los cuales están formados por los aminoácidos TRP 406, ASP 443, ARG 526, ASP 542 y GLN 603. Es notable que el puente de hidrogeno ARG 526 se repite en este acoplamiento, lo que sugiere una interacción constante y significativa con este aminoácido. Esta repetición de interacciones puede indicar una cierta especificidad en la unión del compuesto con la proteína. Comparando este resultado con el acoplamiento anterior de DXF (Figura 4.5.1), se observa una disminución en la energía de enlace, pasando de -8.6 kcal/mol a -6.37 kcal/mol. Esto sugiere una menor fuerza de interacción entre el compuesto KMF y la enzima MGAM en comparación con el ligando DXF. Además, la constante de inhibición también disminuye a 21.32 nanomoles, lo

que indica una menor capacidad del compuesto para inhibir la actividad de la enzima MGAM. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la eficiencia del ligando sigue siendo negativa (-0.32), lo que indica que el compuesto aún tiene capacidad para inhibir la enzima, aunque en menor medida.

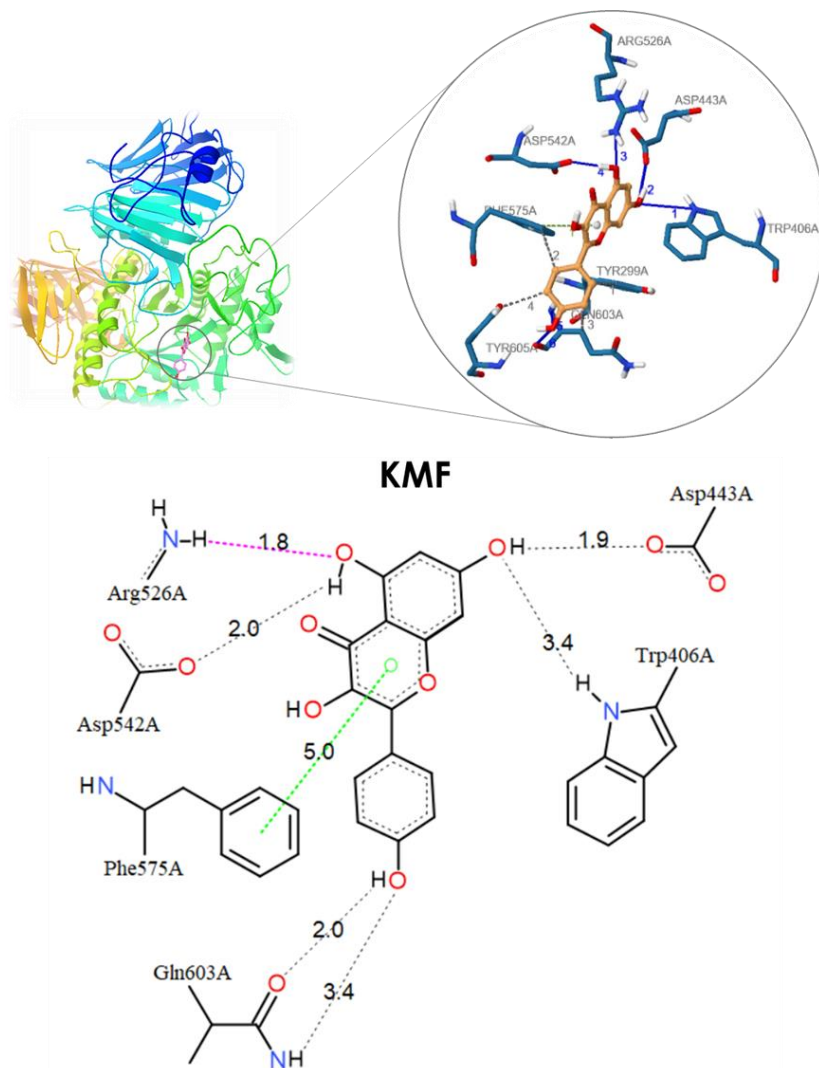


Figura 4.5.2 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando KMF donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2

En la Figura 4.5.3, la estructura molecular se une al receptor mediante ocho puentes de hidrógeno. Estos puentes se establecen primero con ASP 203, luego con ASP 327, seguidos de dos con ARG 526, continuando con ASP 542, GLN 603, HIS 600 y finalmente con TYR 605. Además de las interacciones de puente de hidrógeno, se observan interacciones

hidrofóbicas y una interacción π con TYR 299. Este acoplamiento resultó en una energía de enlace de -6.94 kcal/mol, con una constante de inhibición de 8.18 nanomoles y una eficiencia del -0.32.

En la Figura 4.5.4, se observa el acoplamiento de la enzima MGAM con el ligando SCL. En este acoplamiento, se evidencia que el ligando SCL se une a la enzima principalmente por los extremos de este, formando cuatro puentes de hidrogeno. Estos puentes se establecen con los aminoácidos HIS 600, ASP 230, ASP 327 y TYR 605. La energía de enlace para este acoplamiento es -5.53 kcal/mol, lo que indica una fuerza de interacción menor en comparación con los otros acoplamientos.

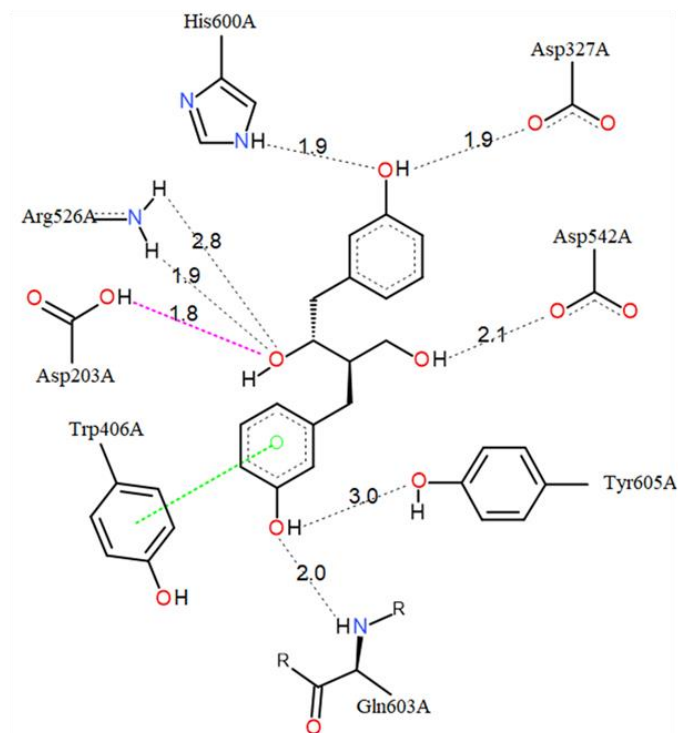
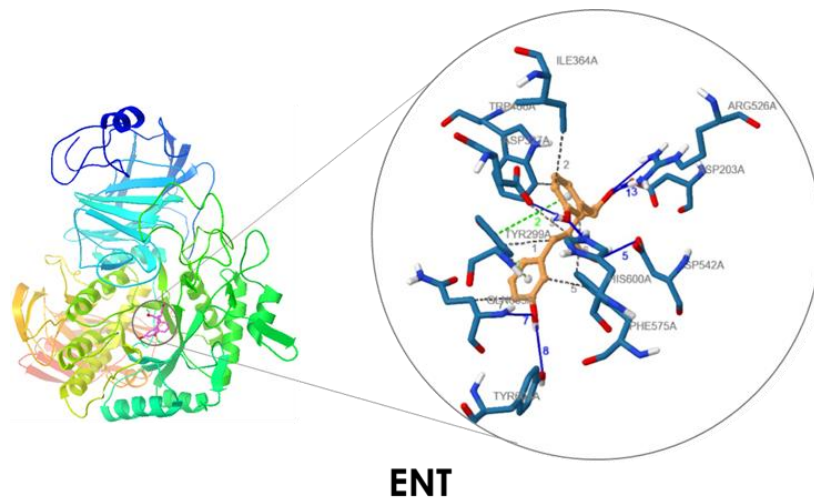


Figura 4.5.3 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando ENT donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2

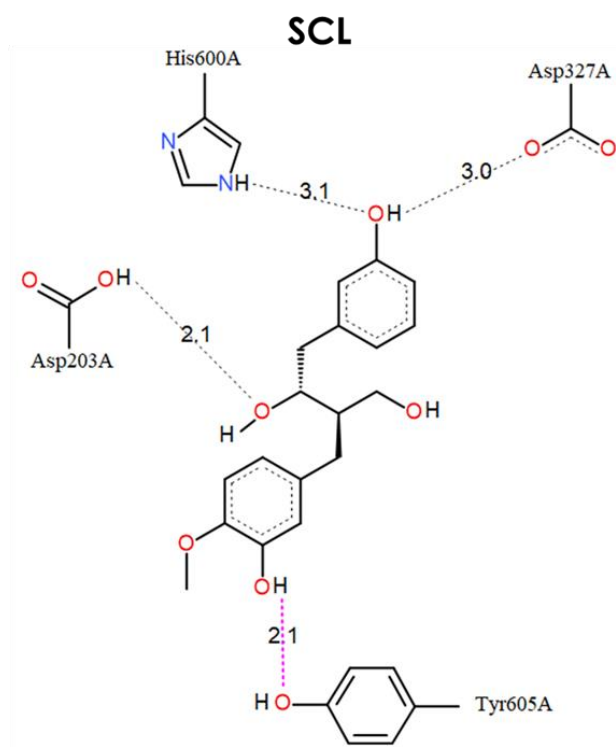
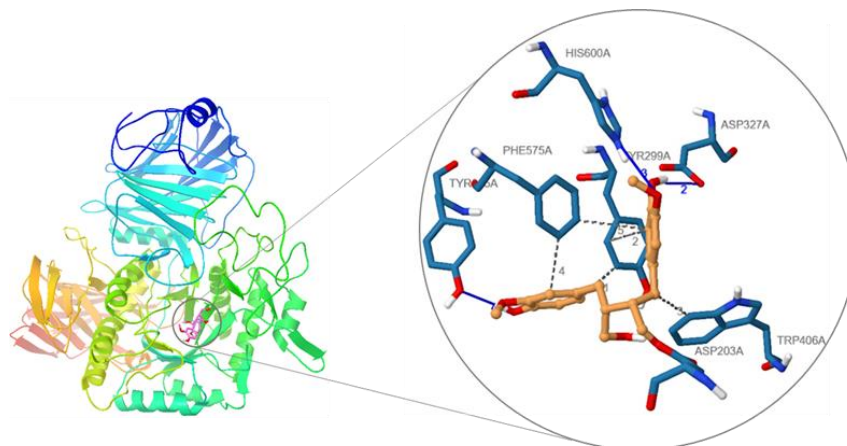


Figura 4.5.4 Estructura cristalina de 2QMJ acoplada con el ligando SCL donde se muestran interacciones hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el acoplamiento molecular realizado en Autodock 4.2

Al comparar este resultado con el acoplamiento del ligando ENT (Figura 4.5.3), se observa que el ligando ENT presenta una energía de enlace ligeramente mayor (-6.37 kcal/mol) en comparación con el ligando SCL. Además, el ligando ENT forma ocho puentes de hidrógeno en lugar de cuatro, lo que indica una mayor cantidad de interacciones con la enzima receptora. Sin embargo, la constante de inhibición refleja una mayor capacidad para el ligando SCL con 88.41 nanomoles en comparación con el ligando ENT (8.18 nanomoles).

En la Tabla 4.5.1 se detallan los aminoácidos presentes en el sitio activo de la MGAM. Uno de los aminoácidos de relevancia en el sitio activo de la MGAM es la **ASP 203**, que facilita la unión del ligando dentro de la enzima. Este residuo está presente en los resultados del acoplamiento molecular (Docking) para tres de los cuatro compuestos (DXF, KMF Y ENT). Por otro lado, se ha reportado que Tyr 605 es uno de los residuos que recubren la molécula de azúcar en el sitio de unión en un análisis experimental, mientras que en el acoplamiento molecular este aminoácido es remplazado por Arg 202, Asp 474 y Phe 575 [72,74].

Tabla 4.5.1. Comparación del sitio activo del acoplamiento molecular entre los compuestos fenólicos con la MGAM.

Molécula	Energía Kcal/mol	Aminoácidos de interés	Puentes de Hidrógeno	Interacciones $\pi - \pi$
DXF	-8.6	HIS600, TRP406, ARG526, ASP327, PHE575, ASP203 , TYR299.	6	1
KMF	-6.94	ASP542, PHE575, ARG526, TYR605, TRP406, GLN603, TYR299, ASP443.	6	1
ENT	-6.37	ASP203 , ILE364, TYR605, TYR299, ASP327, ASP542, TRP406, GLN603, PHE575, ARG526, HIS600.	8	2
SCL	-5.53	TRP406, ASP327, ASP203 , HIS600, TYR299, TYR605, PHE575.	4	0

Estos resultados indican que el acoplamiento molecular de los ligandos DXF y KMF presentan una mayor energía de enlace y, por ende, una mayor afinidad de unión con la enzima MGAM en comparación con ENT y SCL. Además, las interacciones π se presentan en los tres de los cuatro acoplamientos, estas interacciones podrían indicar un aumento en la capacidad de inhibición de la MGAM.

4.6 Reactividad química de los aminoácidos de interés.

Para obtener una estimación del comportamiento de los aminoácidos en el sitio activo se realizaron cálculos de los parámetros de reactividad química para los aminoácidos localizados en el sitio activo de la MGAM que se muestran en la Tabla 4.6.1. Estos parámetros, que incluyeron el potencial de ionización (**I**), afinidad electrónica (**A**), potencial químico (**μ**), dureza química (**η**) y el índice de electrofilicidad (**ω**), proporcionan una estimación de la reactividad de los aminoácidos, lo que permite explicar su comportamiento en el sitio activo.

Tabla 4.6.1 Propiedades de reactividad química calculadas con DFT: M06/6-31G(d).

Parámetros de reactividad química (eV)					
Aminoácidos	A	I	μ	η	ω
Arg-526	-0.05	7.60	-3.77	3.82	1.86
Asp-203	4.03	9.01	-6.52	2.49	8.54
Asp-327	1.77	10.69	-6.23	4.46	4.35
Met-444	-0.44	6.38	-2.97	3.41	1.29
Asp-542	3.34	9.30	-6.32	2.98	6.70
Gln-603	-0.25	7.28	-3.51	3.77	1.64
His-600	-0.37	6.40	-3.01	3.39	1.34
Ile-364	-0.36	7.05	-3.35	3.70	1.51
Phe-575	0.32	6.64	-3.48	3.16	1.91
Trp-406	0.49	5.59	-3.04	2.55	1.81
Tyr-299	0.54	6.29	-3.42	2.87	2.03
Tyr-605	0.31	6.06	-3.18	2.87	1.76
Asp-443	0.99	9.59	-5.29	4.30	3.26

De acuerdo con la Tabla 4.6.1, el potencial de ionización oscila entre 5.59 a 10.69 eV. Por ejemplo, el aminoácido ASP 327 con 10.69 eV requiere mayor energía para separar un electrón de este aminoácido, mientras el aminoácido TRP 406 con 5.59 eV requiere de menor energía para separar un electrón de este aminoácido. En contraste, la afinidad electrónica, que representa la energía liberada de un átomo al aceptar un electrón, muestra valores positivos para la mayoría de los aminoácidos, como ASP 203 con 4.03 eV, siendo el aminoácido con mayor tendencia a aceptar electrones, mientras que algunos aminoácidos como ASP 526, MET 444, GLN 603, HIS 600 e ILE 364 presentan valores negativos, lo que indica una resistencia para aceptar electrones.

El análisis reveló que los aminoácidos del ácido aspártico exhibieron valores de potencial químico distintivos, con valores que oscilan entre los -5.29 y -6.52 eV para ASP 443 y ASP 203, respectivamente, con mayor tendencia a aceptar electrones, destacando MET 444 como el de mayor potencial químico con -2.97 eV, lo que indica una mayor tendencia a donar electrones.

En cuanto a la dureza química, los valores variaron de 2.49 a 4.46 eV, donde ASP 203 mostró la menor dureza, lo que lo hace más susceptible a presentar reacciones químicas. Por otro lado, la electrofilicidad, reveló que MET 444 posee la menor electrofilicidad con 1.29 eV, indicando una menor estabilidad estando inmersa en un mar de electrones, mientras que ASP 203 presentó la mayor electrofilicidad con 8.54 eV, sugiriendo una mayor estabilidad en un mar de electrones.

4.7 Descriptor de transferencia de carga (ΔN).

Tomando como base los parámetros de potencial químico y dureza química de los ligandos y los aminoácidos, se realizó el descriptor de transferencia de carga, el cual se obtuvo después del acoplamiento molecular entre la MGAM y cada uno de los compuestos fenólicos. Se identificaron los aminoácidos del sitio activo que interactúan con los ligandos DXF, KMF, ENT y SCL. La transferencia de carga entre el fármaco y los residuos se calculó utilizando el parámetro de transferencia de carga ΔN que corresponde a la **Ec. (33)** mencionada anteriormente [51]. Los resultados se muestran en la Tabla 4.7.1.

Para este cálculo **A** representa los compuestos fenólicos y **B** los aminoácidos de la MGAM. Si $\Delta N < 0$, la carga fluirá de **A** a **B**, con **A** actuando como un donante de electrones. Si $\Delta N > 0$, la carga fluirá de **B** a **A**, donde **A** actúa como un aceptor de electrones.

Tabla 4.7.1. Parámetros de transferencia de carga entre los aminoácidos del sitio activo con los ligandos.

Descriptor transferencia de carga (ΔN)				
Aminoácidos	DXF	KMF	ENT	SCL
Arg-526	0.01	0.01	-0.04	-0.06
Asp-203	-0.31	-0.31	-0.30	-0.28
Asp-327	-0.19	-0.19	-0.20	-0.20
Met-444	0.08	0.08	0.02	-0.01
Asp-542	-0.26	-0.26	-0.26	-0.24
Gln-603	0.03	0.03	-0.02	-0.04
His-600	0.08	0.08	0.02	-0.01
Ile-364	0.05	0.04	-0.01	-0.03
Phe-575	0.04	0.04	-0.02	-0.05
Trp-406	0.09	0.09	0.02	-0.02
Tyr-299	0.05	0.04	-0.01	-0.04
Tyr-605	0.07	0.07	-0.03	-0.03
Asp-443	-0.12	-0.12	-0.14	-0.15

En presencia del ligando **DXF** los residuos del sitio activo actuaron tanto donadores como aceptores de carga. En particular, los aminoácidos ASP 203, ASP 327, ASP 542, ASP 443 actuaron como aceptores de electrones, mientras que el resto funcionaron como donadores de electrones.

Para el ligando **KMF**, se observó una similitud en los resultados con el ligando DXF. Únicamente el ácido aspártico actuó como aceptor de electrones, siendo los aminoácidos ASP 203, ASP 327, ASP 542, ASP 443, mientras el resto de los aminoácidos actuaron como donadores de electrones. Esta similitud se debe a que ambos ligandos pertenecen a los flavonoides por lo que comparten estructura base común.

En el ligando **ENT**, se observó una variabilidad en el flujo de carga de los aminoácidos, con una mayor participación de estos como aceptores de electrones. Los residuos ARG 526, ASP 203, ASP 327, ASP 542, GLN 603, ILE 364, PHE 575, TYR 299, TYR 605 y ASP 443 mostraron una clara tendencia a actuar como aceptores de electrones. Estos resultados indican que la mayoría de los residuos del sitio activo funcionan como aceptores, mientras que el resto actúa como donadores de electrones.

Respecto al ligando **SCL**, se observó que todos los residuos del sitio activo se comportan como aceptores de electrones, lo que indica que no se produjo donación de electrones en este ligando. Esto indica una baja tendencia del ligando SCL a aceptar cargas del sitio activo de la MGAM, lo cual está relacionado con el valor del potencial químico de SCL (-2.80 eV) ya que es el presenta un valor más positivo.

Los resultados muestran que el sitio activo de la MGAM con los compuestos fenólicos funciona tanto como donador, así como aceptor en las moléculas DXF, KMF y ENT. Sin embargo, con el ligando SCL, todos los residuos del sitio activo actúan únicamente como aceptores de electrones, lo que indica que no hay donación de electrones en este ligando. Los resultados indican que en las moléculas DXF, KMF y ENT se produce un proceso oxidativo-reductor, donde los aminoácidos del sitio activo actúan tanto como donadores como aceptores de electrones, según el aminoácido que este interactuando. En cambio, con el ligando SCL se observa únicamente un proceso oxidativo, donde todos los aminoácidos del sitio activo actúan como aceptores de electrones.

El aminoácido con mayor interacción del MGAM con los ligandos es el ASP 203, el cual presenta una mejor transferencia de carga de los flavonoides DXF y KMF hacia el aminoácido. Por lo tanto, se propone que estos compuestos tengan mayor afinidad y potencial inhibición de la MGAM.

5 CONCLUSIONES

En este estudio se realizaron cálculos teóricos con DFT, empleando diferentes funcionales y el conjunto base 6-31G(d), para obtener la optimización de geometría y las frecuencias vibracionales de cuatro compuestos fenólicos (kaempferol, 3',4'-dihydroxiflavonol, enterodiol y secoisolariciresinol). La comparación de los parámetros geométricos de los resultados teóricos con datos experimentales reveló que todos los funcionales podrían ser adecuados para obtener propiedades fisicoquímicas de este grupo de moléculas, sin embargo, el funcional de la densidad híbrido meta-GGA M06 fue utilizado.

Del análisis de los niveles de energía y la densidad de los orbitales HOMO y LUMO, se infirió que los compuestos flavonoides poseen una mayor capacidad de interactuar con el sitio activo de la maltasa-glucoamilasa (MGAM). Esta observación sugiere una potencial acción inhibitoria de la absorción de glucosa en la sangre, superior a la de las moléculas lignanos.

Los mapas del potencial electrostático (MEP) proporcionaron información detallada sobre la distribución de cargas en las moléculas, identificando las regiones más probables de formar interacciones de puentes de hidrogeno con el sitio activo de la MGAM.

Además, los cálculos de los parámetros de reactividad química revelaron propiedades importantes de los compuestos fenólicos. Los compuestos flavonoides 3',4'-dihydroxiflavonol (DXF) y Kaempferol (KMF) mostraron una mayor capacidad para donar y aceptar electrones con el sitio activo de la MGAM, respectivamente. En contraste, los lignanos exhibieron una menor capacidad de interacción con el sitio activo, siendo Secoisolariciresinol (SCL) el menos reactivo, seguido por Enterodiol (ENT).

El ligando DXF mostró una alta afinidad de unión a la MGAM, con una energía de enlace de -8.6 kcal/mol. El análisis de Docking molecular indicó que las cuatro moléculas interactúan con los aminoácidos del sitio activo, formando puentes de hidrógeno. De acuerdo con el descriptor de transferencia, DXF y KMF presentan un proceso oxidativo respecto con el aminoácido ASP 203 y una mayor interacción que los lignanos.

Esta investigación proporciona información valiosa sobre la estructura, reactividad química y acoplamiento molecular de los compuestos fenólicos de la planta *Justicia*. Se destacan sus propiedades inhibitoras sobre enzimas α -glucosidasas y su potencial aplicación para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Se observó que los flavonoides presentan mejores propiedades químicas para formar interacciones de puente de hidrogeno con el sitio activo específico, siendo 3',4'-dihydroxiflavonol (DXF) la mejor propuesta considerando los resultados.

6 BIBLIOGRAFÍA

- [1] G. del P. Cambizaca Mora *et al.* "Sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus 2 en adolescentes de América Latina en 2000-2010". *Rev. Cuba. Med. Gen. Integr.* 31(2) 217–231, 2015.
- [2] J. Lim *et al.* "Structural requirements of flavonoids for the selective inhibition of α -amylase versus α -glucosidase". *Food Chem.* 370(1) 1–9, 2022.
- [3] S. K. Basha & V. S. Kumari. "In vitro antidiabetic activity of psidium guajava leaves extracts". *Asian Pacific J. Trop. Dis.* 2(1) 98–100, 2012.
- [4] L. Garrido de Castro. "Inhibidores de glucosidasas en alimentos," 2014.
- [5] L. Sim *et al.* "Human Intestinal Maltase-Glucoamylase: Crystal Structure of the N-Terminal Catalytic Subunit and Basis of Inhibition and Substrate Specificity". *J. Mol. Biol.* 375(3) 782–792, 2008.
- [6] "Organización Mundial de la Salud". Fecha de acceso: 04/22/2024. Disponible en: https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1
- [7] B. Gomez. "Uso de plantas medicinales en agentes tradicionales para tratar síntomas asociados a la gastritis en Colcamar Amazonas, 2015.," 2016. [Online]. Available: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/914075/uso-de-plantas-medicinales-en-agentes-tradicionales-para-tratar_2N5eEul.pdf
- [8] M. E. González-Trujano *et al.* "Justicia spicigera Schltdl. and kaempferitrin as potential anticonvulsant natural products". *Biomed. Pharmacother.* 92(1) 240–248, 2017.
- [9] R. Ortiz-Andrade *et al.* "Antidiabetic effects of Justicia spicigera Schltdl (Acanthaceae)". *J. Ethnopharmacol.* 143(2) 455–462, 2012.
- [10] N. Singh Plaha *et al.* "Distribution, biosynthesis and therapeutic potential of lignans," *3 Biotech*, 12(1). 1–18, , 2022.
- [11] F. D. Prieto-Martínez & J. L. Medina-Franco. "Diseño de fármacos asistido por

- computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran". *TIP. Rev. Espec. en ciencias químico-biológicas*. 21(2) 124–134, 2018.
- [12] D. B. Kitchen *et al.* "Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications". *Nat. Rev. Drug Discov.* 3(11) 935–949, 2004.
- [13] N. Flores-Holguín *et al.* "Understanding the chemical reactivity and biological properties of patellamides using theoretical and computational methods". *Comput. Theor. Chem.* 1229(1) 1–10, 2023.
- [14] A. Basados *et al.* "Quim. Nova,". *Quim. Nov.* 36(9) 1308–1317, 2013.
- [15] M. Velásquez *et al.* "Autodock–PM6 method to choose the better pose in molecular docking studies". *Rev. Colomb. Quim.* 42(1) 1–8, 2013.
- [16] I. Baqueiro-Peña & J. A. Guerrero-Beltrán. "Uses of Justicia spicigera in medicine and as a source of pigments," *Functional Foods in Health and Disease*, 4(9). 401–414, , 2014.
- [17] A. Wojdyło *et al.* "Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs". *Food Chem.* 105(3) 940–949, 2007.
- [18] M. Murillo-Villicaña *et al.* "Antilipidemic and Hepatoprotective Effects of Ethanol Extract of Justicia spicigera in Streptozotocin Diabetic Rats". *Nutrients*. 14(9) 1–15, 2022.
- [19] E. E. Bafor *et al.* "Tocolytic activity assessment of the methanol leaf extract of Justicia flava Vahl (Acanthaceae) on mouse myometrial contractility and preliminary mass spectrometric determination of secondary metabolites". *J. Ethnopharmacol.* 243(1) 1–12, 2019.
- [20] G. Jiménez *et al.* "Biological screening of plants of the Venezuelan Amazons". *J. Ethnopharmacol.* 77(1) 77–83, 2001.
- [21] G. M. Corrêa & A. F. D. C. Alcântara. "Chemical constituents and biological activities of species of Justicia - a review". *Brazilian J. Pharmacogn.* 22(May 2011) 220–238, 2012.

- [22] A. I. Smeds *et al.* "Content, composition, and stereochemical characterisation of lignans in berries and seeds". *Food Chem.* 134(4) 1991–1998, 2012.
- [23] P. K. Patial & D. S. Cannoo. "Evaluation of volatile compounds, phenolic acids, antioxidant potential and DFT study of essential oils from different parts of *Araucaria columnaris* (G. Forst.) Hook. from India". *Food Chem. Toxicol.* 141(1) 1–11, 2020.
- [24] S. Zubair *et al.* "New ferrocene integrated amphiphilic guanidines: Synthesis, spectroscopic elucidation, DFT calculation and in vitro α -amylase and α -glucosidase inhibition combined with molecular docking approach". *Heliyon.* 9(4) 1–12, 2023.
- [25] H. Sousa Fontoura *et al.* "Glycosylated Luteolin Derivatives Isolated from Leaves of *Justicia Acuminatissima*-Structural Elucidation and Anti-Inflammatory Activity Investigated by Experimental and Theoretic... Glycosylated Luteolin Derivatives Isolated from Leaves of *Justicia Acumin*". *Int. J. Pharmacogn. Phytochem.* 29(1) 2051–7858, 2014.
- [26] N. F. Brás *et al.* "Mechanistic Pathway on Human α -Glucosidase Maltase-Glucoamylase Unveiled by QM/MM Calculations". *J. Phys. Chem. B.* 122(14) 3889–3899, 2018.
- [27] M. R. B. Carneiro *et al.* "Overview of the *Justicia* Genus: Insights into Its Chemical Diversity and Biological Potential," *Molecules*, 28(3). 1190, , 2023.
- [28] C. S. Alvarado-Díaz *et al.* "Inhibitory effect of saccharides and phenolic compounds from maize silks on intestinal α -glucosidases". *J. Food Biochem.* 43(7) 1–11, 2019.
- [29] A. Pérez-Vásquez *et al.* "Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of compounds from *Justicia spicigera* (Acanthaceae)". *Phytochemistry.* 203(1) 1–11, 2022.
- [30] Ş. Abadan *et al.* "Synthesis and molecular modeling studies of naphthazarin derivatives as novel selective inhibitors of α -glucosidase and α -amylase". *J. Mol. Struct.* 1278(1) 1–12, 2023.
- [31] G. Cuevas. "Química computacional". *Ciencia.* 2 33–42, 2005. [Online]. Available: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/56_2/quimica_comutacional.

pdf

- [32] J. A. Bueren-calabuig. "Dinamica molecular," in *Bioinformática con Ñ*, 2014, 425–441, .
- [33] M. W. Van Der Kamp & A. J. Mulholland. "Computational enzymology: Insight into biological catalysts from modelling". *Nat. Prod. Rep.* 25(6) 1001–1014, 2008.
- [34] J. R. Lacadena Calero *et al.* "Sesión Científica conmemorativa de los Premios Nobel 2013 en fisiología o medicina y en química," in *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, Real Academia Nacional de Farmacia, Ed., España, , 2014, 393–432, . [Online]. Available: https://analesranf.com/wp-content/uploads/2014/80_02/an8002/80_02.html#p=188
- [35] E. G. Lewars. "*Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*". 1–664, 2011.
- [36] W. Koch & M. C. Holthausen. "*A Chemist's Guide to Density Functional Theory*", 3. Second Edi. 1–306, 2001.
- [37] A. Vela. "Logros y perspectivas de la Química Teórica". *Educ. Química.* 27(4) 278–285, 2016.
- [38] F. Jensen. "*Introduction to Computational Chemistry, 2nd Edition*". John Wiley and Sons. 2nd Editio. 1–624, 2007.
- [39] J. W. D. Connolly. "The $X\alpha$ Method," in *Semiempirical Methods of Electronic Structure Calculation*, Springer US. Boston, MA, , 1977, 105–132, .
- [40] I. D. Kuntz *et al.* "A Geometric Approach to Macromolecule-Ligand Interactions". *J. Mol. Biol.* 161(2) 1–20, 1982.
- [41] T. Tsuneda. "*DFT in Quantum Chemistry*". 2014.
- [42] J. P. Perdew. "Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy". 1(2001) 1–20, 2003.
- [43] J. Moens *et al.* "A conceptual DFT approach for the evaluation and interpretation of redox potentials". *Chem. - A Eur. J.* 13(29) 8174–8184, 2007.

- [44] F. De Vleeschouwer *et al.* "Electrophilicity and nucleophilicity index for radicals". *Org. Lett.* 9(14) 2720–2724, 2007.
- [45] H. Chermette. "Chemical reactivity indexes in density functional theory". *J. Comput. Chem.* 20(1) 129–154, 1999.
- [46] R. G. Pearson. "Absolute electronegativity and hardness correlated with molecular orbital theory". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 83(22) 8440–8441, 1986.
- [47] J. L. Gázquez. "Perspectives on the density functional theory of chemical reactivity". *J. Mex. Chem. Soc.* 52(1) 3–10, 2008.
- [48] N. Flores-Holguín *et al.* "Understanding the chemical reactivity and biological properties of patellamides using theoretical and computational methods". *Comput. Theor. Chem.* 1229(June) 114329, 2023.
- [49] R. G. Parr *et al.* "Electrophilicity index". *J. Am. Chem. Soc.* 121(9) 1922–1924, 1999.
- [50] J. L. Gázquez *et al.* "Electrodonating and electroaccepting powers". *J. Phys. Chem. A.* 111(10) 1966–1970, 2007.
- [51] J. Padmanabhan *et al.* "Electrophilicity-Based Charge Transfer Descriptor". *J. Phys. Chem. A.* 111(7) 1358–1361, 2007.
- [52] D. Glossman-mitnik & N. Flores-holguín. "Interaction of Tamoxifen Analogs With the Pocket Site of Some Hormone Receptors . A Molecular Docking and Density Functional Theory Study". *Front. Chem.* 6(1) 1–14, 2018.
- [53] J. Y. Kim *et al.* "Supramolecular interactions of anthraquinone networks on Au(1 1 1): Hydrogen bonds and van der Waals interactions". *Appl. Surf. Sci.* 268(1) 432–435, 2013.
- [54] V. T. Sabe *et al.* "Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs discovered via computational techniques: A review," in *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224, Elsevier Masson SAS., 2021, 1–21, .
- [55] F. Saldívar-González *et al.* "Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional". *Educ. Quim.* 28(1) 51–58, 2017.

- [56] M. J. Frisch *et al.* "Gaussian 16." Gaussian, Inc., Wallingford CT.
- [57] A. Pratap Singh Raman *et al.* "Investigate the designing of eutectic mixture using DFT computation and evaluate their biological potency using molecular docking". *J. Mol. Liq.* 381(1) 1–9, 2023.
- [58] N. Chen *et al.* "Influence of structure complexity of phenolic compounds on their binding with maize starch". *Food Struct.* 33(1) 1–10, 2022.
- [59] N. S. Pagadala *et al.* "Software for molecular docking : a review". *Biophys. Rev.* (1) 1–12, 2017.
- [60] O. Cartaya & I. Reynaldo. "Flavonoides: características químicas y aplicaciones". *Cultiv. Trop.* 22(2) 5–14, 2001.
- [61] I. Ignat *et al.* "A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables". *Food Chem.* 126(4) 1821–1835, 2011.
- [62] G. P. Moss *et al.* "Nomenclature of lignans and neolignans". *Pure Appl. Chem.* 72(8) 1493–1523, 2000.
- [63] J. L. Ríos *et al.* "New findings on the bioactivity of lignans". *Stud. Nat. Prod. Chem.* 26(PART G) 183–292, 2002.
- [64] "Global Core Biodata Resource". Fecha de acceso: 04/15/2024. Disponible en: <https://www.gbif.org/es/species/7494800>
- [65] R. Dennington *et al.* "GaussView."
- [66] M. D Hanwell *et al.* "Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform." *Journal of Cheminformatics* 2012, 2012. [Online]. Available: <http://avogadro.cc/>
- [67] L. Schrödinger & W. & DeLano. "PyMOL." 2020. [Online]. Available: <http://www.pymol.org/pymol>
- [68] G. M. Morris *et al.* "Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility." *J. Computational Chemistry*, 2009.
- [69] M. Wera *et al.* "3-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one". *Struct. Reports*

Online. 67(2) 1–9, 2011.

- [70] G. Cooley *et al.* "Structural Analysis of the Urinary Lignan 2,3-Bis-(3-hydroxybenzyl)butan-4-olide (' Enterolactone '). A 400 MHz Nuclear Magnetic Resonance Study for the Solution State and X-Ray Study for the Crystal State". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. 2(3) 489–497, 1984.
- [71] W. Kohn & L. J. Sham. "Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*". *Phys. Rev.* 140(1) 1965.
- [72] L.-L. Landeros-Martinez *et al.* "Acoplamiento molecular del fármaco acarbose empleado contra la diabetes mellitus. Un análisis del sitio activo de la maltasa-glucoamilasa.". 6(1) 1–167, 2018.
- [73] J. Yang *et al.* "Comparative study of inhibition mechanisms of structurally different flavonoid compounds on α -glucosidase and synergistic effect with acarbose". *Food Chem.* 347(1) 1–11, 2021.
- [74] N. Gutierrez-mendez *et al.* "Análisis de sitios de unión del acoplamiento de la acarbose en la maltasaglucoamilasa: Estudio comparativo de AutoDock y AutoDock Vina.". (November) 2019.

7 ANEXOS

7.1 Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica y teórica de Dihidroxi flavonol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).

Dihidroxi flavonol - Cristalografía				OP & FQ Dihidroxi flavonol B3LYP			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro	Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O1-C2	1.366			O16-C14	1.377		
O1-C10	1.37			O16-C2	1.36		
C2-C3	1.365			C14-C12	1.37		
C2-C13	1.469			C14-C18	1.463		
C3-O11	1.359			C12-O15	1.354		
C3-C4	1.427			C12-C11	1.458		
C4-O12	1.261			C11-O13	1.243		
C4-C9	1.438			C11-C3	1.456		
C5-C6	1.372			C4-C5	1.384		
C5-C9	1.397			C4-C3	1.407		
C5-H5	0.93			C4-H10	1.085		
C6-C7	1.381						
C6-H6	0.93						
C7-C8	1.374						
C8-H8	0.93						
C9-C10	1.383			C3-C2	1.402		
O11-H11	0.82			O15-H17	0.987		
C13-C18	1.388			C18-C25	1.408		
C13-C14	1.394			C18-C19	1.413		
C14-C15	1.378			C19-C20	1.383		
C14-H14	0.93			C19-H30	1.085		
C15-C16	1.379			C20-C21	1.407		
C15-H15	0.93						
C16-C17	1.373			C21-C24	1.392		
C16-O19	1.375			C21-O23	1.358		
C17-C18	1.381			C24-C25	1.392		
C17-H17	0.93			C24-H28	1.085		
C18-H18	0.93						
C7-H7	0.93			C6-H9	0.03		
C8-C10	1.387			C1-C2	1.4		
O19-H19	0.91			O23-H27	0.016		
C2-O1-C10		120.6		C14-O16-C2		122.163	
C5-C9-C4		122.7		C4-C3-C11		122.478	
O1-C2-C3		119.7		O16-C14-C12		118.935	
O1-C10-C9		122.2		O16-C2-C3		121.955	
O1-C2-C13		112.2		O16-C14-C18		112.431	
O1-C10-C8		116.5		O16-C2-C1		116.989	
C3-C2-C13		128		C12-C14-C18		128.632	
C9-C10-C8		121.3		C3-C2-C1		121.054	
O11-C3-C2		119.7		O15-C12-C14		123.865	
C3-O11-H11		110		C12-O15-H17		102.691	
O11-C3-C4		118.1		O15-C12-C11		113.665	

C18-C13-C14		117.8		C25-C18-C19		118.316	
C2-C3-C4		122.1		C14-C12-C11		122.469	
C18-C13-C2		122.4		C25-C18-C14		122.119	
O12-C4-C3		120.4		O13-C11-C12		118.546	
C14-C13-C2		119.7		C19-C18-C14		119.563	
O12-C4-C9		122.8		O13-C11-C3		125.455	
C15-C14-C13		120.9		C20-C19-C18		120.518	
C3-C4-C9		116.7		C12-C11-C3		115.997	
C15-C14-H14		119.6		C20-C19-H30		119.588	
C6-C5-C9		120.1		C5-C4-C3		120.267	
C13-C14-H14		119.6		C18-C19-H30		119.893	
C6-C5-H5		119.9		C5-C4-H10		121.928	
C14-C15-C16		120		C19-C20-C21		120.814	
C9-C5-H5		119.9		C3-C4-H10		117.803	
C14-C15-H15		120					
C5-C6-C7		119.9		C4-C5-C6		119.864	
C16-C15-H15		120					
C5-C6-H6		120		C4-C5-H8		120.269	
C17-C16-O19		122		C24-C21-O23		120.502	
C7-C6-H6		120		C6-C5-H8		119.866	
C17-C16-C15		120.2		C24-C21-C20		118.973	
C8-C7-C6		121.3		C1-C6-C5		120.882	
O19-C16-C15		117.8		O23-C21-C20		120.524	
C8-C7-H7		119.4		C1-C6-H9		119.32	
C16-C17-C18		119.6		C21-C24-C25		120.655	
C6-C7-H7		119.4		C5-C6-H9		119.796	
C16-C17-H17		120.2		C21-C24-H28		118.542	
C7-C8-C10		118.5		C6-C1-C2		118.886	
C18-C17-H17		120.2		C25-C24-H28		120.802	
C7-C8-H8		120.8		C6-C1-H7		121.837	
C17-C18-C13		121.4		C24-C25-C18		120.721	
C10-C8-H8		120.8		C2-C1-H7		119.275	
C17-C18-H18		119.3		C24-C25-H29		119.434	
C10-C9-C5		118.8		C2-C3-C4		119.043	
C13-C18-H18		119.3		C18-C25-H29		119.843	
C10-C9-C4		118.5		C2-C3-C11		118.477	
C16-O19-H19		113		C21-O23-H27		107.511	
C10-O1-C2-C3			359.2	C2-O16-C14-C12			360
C5-C9-C10-O1			-179.1	C4-C3-C2-O16			180
C10-O1-C2-C13			176.8	C2-O16-C14-C18			179.998
C4-C9-C10-O1			0.8	C11-C3-C2-C1			180
O1-C2-C3-O11			179.2	O16-C14-C12-O15			179.998
C5-C9-C10-C8			361.9	C4-C3-C2-C1			360
C13-C2-C3-O11			362.1	C18-C14-C12-O15			360.0004
C4-C9-C10-C8			-178.3	C11-C3-C2-C1			180
O1-C2-C3-C4			362.9	O16-C14-C12-C11			360
C7-C8-C10-O1			-179.6	C6-C1-C2-O16			-179.999
C13-C2-C3-C4			-174.2	C18-C14-C12-C11			-179.998
C7-C8-C10-C9			359.5	C6-C1-C2-C3			360
O11-C3-C4-O12			360.9	O15-C12-C11-O13			360
O1-C2-C13-C18			164.2	O16-C14-C18-C25			179.984
C2-C3-C4-O12			177.2	C14-C12-C11-O13			179.999
C3-C2-C13-C18			341.5	C12-C14-C18-C25			359.983
O11-C3-C4-C9			-179.4	O15-C12-C11-C3			-179.999
O1-C2-C13-C14			341.1	O16-C14-C18-C19			359.9848
C2-C3-C4-C9			356.9	C14-C12-C11-C3			359.9997
C3-C2-C13-C14			158.5	C12-C14-C18-C19			179.983
C9-C5-C6-C7			360.8	C3-C4-C5-C6			360
C18-C13-C14-C15			360.9	C25-C18-C19-C20			360.0003

C5-C6-C7-C8			360.6
C2-C13-C14-C15			-176.2
C6-C7-C8-C10			359.2
C13-C14-C15-C16			360
C6-C5-C9-C10			358
C14-C15-C16-C17			359.3
C6-C5-C9-C4			178.2
C14-C15-C16-O19			179.7
O12-C4-C9-C10			-179.1
O19-C16-C17-C18			-179.8
C3-C4-C9-C10			361.2
C15-C16-C17-C18			360.6
O12-C4-C9-C5			360.7
C16-C17-C18-C13			360.3
C3-C4-C9-C5			-178.9
C14-C13-C18-C17			359
C2-O1-C10-C9			358.9
C2-C13-C18-C17			176
C2-O1-C10-C8			178

C4-C5-C6-C1			360
C14-C18-C19-C20			179.999
C5-C6-C1-C2			360
C18-C19-C20-C21			359.9997
C5-C4-C3-C2			360
C19-C20-C21-C24			360
C5-C4-C3-C11			-180
C19-C20-C21-O23			-180
O13-C11-C3-C2			-179.998
O23-C21-C24-C25			-180
C12-C11-C3-C2			360.0004
C20-C21-C24-C25			360
O13-C11-C3-C4			360.0009
C21-C24-C25-C18			360
C12-C11-C3-C4			-179.999
C19-C18-C25-C24			360
C14-O16-C2-C3			360
C14-C18-C25-C24			-179.999
C14-O16-C2-C1			180

OP & FQ Dihidroxi flavonol CAM-B3LYP			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O16-C14	1.37		
O16-C2	1.353		
C14-C12	1.358		
C14-C18	1.465		
C12-O15	1.35		
C12-C11	1.456		
C11-O13	1.233		
C11-C3	1.453		
C4-C5	1.377		
C4-C3	1.401		
C4-H10	1.084		
C3-C2	1.394		
O15-H17	0.984		
C18-C25	1.399		
C18-C19	1.405		
C19-C20	1.377		
C19-H30	1.084		
C20-C21	1.4		
C21-C24	1.385		
C21-O23	1.353		
C24-C25	1.389		
C24-H28	1.084		
C6-H9	1.085		
C1-C2	1.396		
O23-H27	0.971		
C14-O16-C2		122.053	

OP & FQ Dihidroxi flavonol M06			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O16-C14	1.369		
O16-C2	1.352		
C14-C12	1.365		
C14-C18	1.457		
C12-O15	1.346		
C12-C11	1.452		
C11-O13	1.235		
C11-C3	1.45		
C4-C5	1.379		
C4-C3	1.402		
C4-H10	1.088		
C3-C2	1.396		
O15-H17	0.985		
C18-C25	1.402		
C18-C19	1.407		
C19-C20	1.379		
C19-H30	1.088		
C20-C21	1.401		
C21-C24	1.387		
C21-O23	1.349		
C24-C25	1.387		
C24-H28	1.087		
C6-H9	1.088		
C1-C2	1.396		
O23-H27	0.971		
C14-O16-C2		122.029	

C4-C3-C11	122.239	
O16-C14-C12	119.372	
O16-C2-C3	121.986	
O16-C14-C18	112.306	
O16-C2-C1	117.099	
C12-C14-C18	128.321	
C3-C2-C1	120.914	
O15-C12-C14	124.177	
C12-O15-H17	103.162	
O15-C12-C11	113.613	
C25-C18-C19	118.58	
C14-C12-C11	122.208	
C25-C18-C14	122.073	
O13-C11-C12	118.695	
C19-C18-C14	119.345	
O13-C11-C3	125.394	
C20-C19-C18	120.352	
C12-C11-C3	115.91	
C20-C19-H30	119.715	
C5-C4-C3	120.192	
C18-C19-H30	119.932	
C5-C4-H10	122.041	
C19-C20-C21	120.843	
C3-C4-H10	117.765	
C4-C5-C6	119.754	
C4-C5-H8	120.342	
C24-C21-O23	120.748	
C6-C5-H8	119.903	
C24-C21-C20	119.05	
C1-C6-C5	120.977	
O23-C21-C20	120.2	
C1-C6-H9	119.306	
C21-C24-C25	120.555	
C5-C6-H9	119.716	
C21-C24-H28	118.535	
C6-C1-C2	118.697	
C25-C24-H28	120.908	
C6-C1-H7	121.94	
C24-C25-C18	120.617	
C2-C1-H7	119.19	
C24-C25-H29	119.547	
C2-C3-C4	119.291	
C18-C25-H29	119.835	
C2-C3-C11	118.469	
C21-O23-H27	107.587	
C2-O16-C14-C12		360.0006
C4-C3-C2-O16		179.999
C2-O16-C14-C18		179.997
C11-C3-C2-C1		180
O16-C14-C12-O15		179.997
C4-C3-C2-C1		360.0002
C18-C14-C12-O15		360.0004
C11-C3-C2-C1		180
O16-C14-C12-C11		359.9993
C6-C1-C2-O16		-179.999
C18-C14-C12-C11		-179.997
C6-C1-C2-C3		360

C4-C3-C11	122.11	
O16-C14-C12	119.202	
O16-C2-C3	121.965	
O16-C14-C18	112.527	
O16-C2-C1	117.076	
C12-C14-C18	128.27	
C3-C2-C1	120.958	
O15-C12-C14	123.861	
C12-O15-H17	103.024	
O15-C12-C11	113.772	
C25-C18-C19	118.383	
C14-C12-C11	122.366	
C25-C18-C14	122.03	
O13-C11-C12	118.833	
C19-C18-C14	119.585	
O13-C11-C3	125.425	
C20-C19-C18	120.53	
C12-C11-C3	115.741	
C20-C19-H30	119.476	
C5-C4-C3	120.234	
C18-C19-H30	119.993	
C5-C4-H10	122.154	
C19-C20-C21	120.76	
C3-C4-H10	117.61	
C4-C5-C6	119.776	
C4-C5-H8	120.331	
C24-C21-O23	120.476	
C6-C5-H8	119.891	
C24-C21-C20	118.983	
C1-C6-C5	120.97	
O23-C21-C20	120.54	
C1-C6-H9	119.283	
C21-C24-C25	120.677	
C5-C6-H9	119.745	
C21-C24-H28	118.284	
C6-C1-C2	118.866	
C25-C24-H28	121.037	
C6-C1-H7	122.034	
C24-C25-C18	120.665	
C2-C1-H7	119.098	
C24-C25-H29	119.458	
C2-C3-C4	119.193	
C18-C25-H29	119.875	
C2-C3-C11	118.695	
C21-O23-H27	107.791	
C2-O16-C14-C12		360.001
C4-C3-C2-O16		180
C2-O16-C14-C18		179.997
C11-C3-C2-C1		180
O16-C14-C12-O15		179.995
C4-C3-C2-C1		360.0005
C18-C14-C12-O15		359.9996
C11-C3-C2-C1		180
O16-C14-C12-C11		359.9987
C6-C1-C2-O16		-179.999
C18-C14-C12-C11		-179.997
C6-C1-C2-C3		360

O15-C12-C11-O13			360.0008	O15-C12-C11-O13			360.0003
O16-C14-C18-C25			179.97	O16-C14-C18-C25			179.96
C14-C12-C11-O13			179.998	C14-C12-C11-O13			179.997
C12-C14-C18-C25			359.968	C12-C14-C18-C25			359.9567
O15-C12-C11-C3			-179.997	O15-C12-C11-C3			-179.996
O16-C14-C18-C19			359.972	O16-C14-C18-C19			359.9626
C14-C12-C11-C3			360	C14-C12-C11-C3			360.0003
C12-C14-C18-C19			179.968	C12-C14-C18-C19			179.958
C3-C4-C5-C6			360	C3-C4-C5-C6			360
C25-C18-C19-C20			360.0006	C25-C18-C19-C20			360.00013
C4-C5-C6-C1			360	C4-C5-C6-C1			360.0002
C14-C18-C19-C20			179.999	C14-C18-C19-C20			179.999
C5-C6-C1-C2			360	C5-C6-C1-C2			359.9998
C18-C19-C20-C21			359.9996	C18-C19-C20-C21			359.999
C5-C4-C3-C2			360	C5-C4-C3-C2			359.9995
C19-C20-C21-C24			360	C19-C20-C21-C24			360
C5-C4-C3-C11			-180	C5-C4-C3-C11			-180
C19-C20-C21-O23			-180	C19-C20-C21-O23			-180
O13-C11-C3-C2			-179.998	O13-C11-C3-C2			-179.996
O23-C21-C24-C25			-179.999	O23-C21-C24-C25			-179.999
C12-C11-C3-C2			360.0005	C12-C11-C3-C2			360.0007
C20-C21-C24-C25			360.0005	C20-C21-C24-C25			360.0008
O13-C11-C3-C4			360.0014	O13-C11-C3-C4			360.0031
C21-C24-C25-C18			359.9997	C21-C24-C25-C18			359.9995
C12-C11-C3-C4			-180	C12-C11-C3-C4			-180
C19-C18-C25-C24			360	C19-C18-C25-C24			359.9995
C14-O16-C2-C3			360	C14-O16-C2-C3			360
C14-C18-C25-C24			-179.999	C14-C18-C25-C24			-179.998
C14-O16-C2-C1			179.999	C14-O16-C2-C1			179.999

OP & FQ Dihydroxiflavonol M06-2X			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O16-C14	1.369		
O16-C2	1.353		
C14-C12	1.36		
C14-C18	1.466		
C12-O15	1.351		
C12-C11	1.46		
C11-O13	1.23		
C11-C3	1.458		
C4-C5	1.38		
C4-C3	1.403		
C4-H10	1.085		
C3-C2	1.395		
O15-H17	0.98		
C18-C25	1.401		
C18-C19	1.407		
C19-C20	1.379		
C19-H30	1.085		
C20-C21	1.402		

OP & FQ Dihydroxiflavonol PBE0			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O16-C14	1.362		
O16-C2	1.347		
C14-C12	1.36		
C14-C18	1.457		
C12-O15	1.343		
C12-C11	1.449		
C11-O13	1.232		
C11-C3	1.448		
C4-C5	1.376		
C4-C3	1.399		
C4-H10	1.082		
C3-C2	1.393		
O15-H17	0.979		
C18-C25	1.398		
C18-C19	1.403		
C19-C20	1.376		
C19-H30	1.082		
C20-C21	1.398		

C21-C24	1.387		
C21-O23	1.352		
C24-C25	1.391		
C24-H28	1.084		
C6-H9	1.085		
C1-C2	1.399		
O23-H27	0.971		
C14-O16-C2		121.84	
C4-C3-C11		121.94	
O16-C14-C12		119.773	
O16-C2-C3		122.102	
O16-C14-C18		112.165	
O16-C2-C1		117.038	
C12-C14-C18		128.06	
C3-C2-C1		120.859	
O15-C12-C14		123.777	
C12-O15-H17		103.951	
O15-C12-C11		114.167	
C25-C18-C19		118.717	
C14-C12-C11		122.055	
C25-C18-C14		122.279	
O13-C11-C12		119.201	
C19-C18-C14		119.003	
O13-C11-C3		125.19	
C20-C19-C18		120.321	
C12-C11-C3		115.608	
C20-C19-H30		119.597	
C5-C4-C3		120.105	
C18-C19-H30		120.081	
C5-C4-H10		122.19	
C19-C20-C21		120.787	
C3-C4-H10		117.703	
C4-C5-C6		119.743	
C4-C5-H8		120.371	
C24-C21-O23		120.637	
C6-C5-H8		119.884	
C24-C21-C20		119.071	
C1-C6-C5		121.029	
O23-C21-C20		120.29	
C1-C6-H9		119.258	
C21-C24-C25		120.611	
C5-C6-H9		119.711	
C21-C24-H28		118.376	
C6-C1-C2		118.822	
C25-C24-H28		121.012	
C6-C1-H7		122.061	
C24-C25-C18		120.491	
C2-C1-H7		119.116	
C24-C25-H29		119.404	
C2-C3-C4		119.438	
C18-C25-H29		120.104	
C2-C3-C11		118.62	
C21-O23-H27		107.825	
C2-O16-C14-C12			360.0007
C4-C3-C2-O16			179.999

C21-C24	1.384		
C21-O23	1.346		
C24-C25	1.386		
C24-H28	1.081		
C6-H9	1.082		
C1-C2	1.394		
O23-H27	0.966		
C14-O16-C2		121.952	
C4-C3-C11		122.186	
O16-C14-C12		119.469	
O16-C2-C3		122.099	
O16-C14-C18		112.303	
O16-C2-C1		116.99	
C12-C14-C18		128.227	
C3-C2-C1		120.91	
O15-C12-C14		124.055	
C12-O15-H17		102.971	
O15-C12-C11		113.78	
C25-C18-C19		118.63	
C14-C12-C11		122.163	
C25-C18-C14		122.109	
O13-C11-C12		118.667	
C19-C18-C14		119.259	
O13-C11-C3		125.511	
C20-C19-C18		120.356	
C12-C11-C3		115.821	
C20-C19-H30		119.739	
C5-C4-C3		120.15	
C18-C19-H30		119.904	
C5-C4-H10		122.087	
C19-C20-C21		120.797	
C3-C4-H10		117.762	
C4-C5-C6		119.774	
C4-C5-H8		120.335	
C24-C21-O23		120.676	
C6-C5-H8		119.889	
C24-C21-C20		119.035	
C1-C6-C5		121.003	
O23-C21-C20		120.287	
C1-C6-H9		119.26	
C21-C24-C25		120.629	
C5-C6-H9		119.763	
C21-C24-H28		118.504	
C6-C1-C2		118.842	
C25-C24-H28		120.865	
C6-C1-H7		121.873	
C24-C25-C18		120.55	
C2-C1-H7		119.284	
C24-C25-H29		119.521	
C2-C3-C4		119.319	
C18-C25-H29		119.927	
C2-C3-C11		118.494	
C21-O23-H27		107.604	
C2-O16-C14-C12			360.0008
C4-C3-C2-O16			179.999

C2-O16-C14-C18			179.997	C2-O16-C14-C18			179.997
C11-C3-C2-C1			179.999	C11-C3-C2-C1			-180
O16-C14-C12-O15			179.995	O16-C14-C12-O15			179.997
C4-C3-C2-C1			360	C4-C3-C2-C1			360
C18-C14-C12-O15			360	C18-C14-C12-O15			360.001
C11-C3-C2-C1			179.999	C11-C3-C2-C1			-180
O16-C14-C12-C11			359.9986	O16-C14-C12-C11			359.9989
C6-C1-C2-O16			-179.999	C6-C1-C2-O16			-179.999
C18-C14-C12-C11			-179.997	C18-C14-C12-C11			-179.997
C6-C1-C2-C3			360	C6-C1-C2-C3			360
O15-C12-C11-O13			360.0013	O15-C12-C11-O13			360.00063
O16-C14-C18-C25			179.959	O16-C14-C18-C25			179.964
C14-C12-C11-O13			179.998	C14-C12-C11-O13			179.998
C12-C14-C18-C25			359.956	C12-C14-C18-C25			359.961
O15-C12-C11-C3			-179.996	O15-C12-C11-C3			-179.997
O16-C14-C18-C19			359.9617	O16-C14-C18-C19			359.9664
C14-C12-C11-C3			360.0009	C14-C12-C11-C3			360.0006
C12-C14-C18-C19			179.957	C12-C14-C18-C19			179.962
C3-C4-C5-C6			360	C3-C4-C5-C6			360
C25-C18-C19-C20			360.0011	C25-C18-C19-C20			360.0007
C4-C5-C6-C1			360	C4-C5-C6-C1			360
C14-C18-C19-C20			179.999	C14-C18-C19-C20			179.999
C5-C6-C1-C2			360	C5-C6-C1-C2			360
C18-C19-C20-C21			359.9996	C18-C19-C20-C21			359.9995
C5-C4-C3-C2			360	C5-C4-C3-C2			360
C19-C20-C21-C24			359.9995	C19-C20-C21-C24			360
C5-C4-C3-C11			-179.999	C5-C4-C3-C11			-180
C19-C20-C21-O23			-180	C19-C20-C21-O23			-180
O13-C11-C3-C2			-179.997	O13-C11-C3-C2			-179.998
O23-C21-C24-C25			-179.999	O23-C21-C24-C25			-179.999
C12-C11-C3-C2			360.0004	C12-C11-C3-C2			360
C20-C21-C24-C25			360.0008	C20-C21-C24-C25			360.0004
O13-C11-C3-C4			360.0017	O13-C11-C3-C4			360.0017
C21-C24-C25-C18			360	C21-C24-C25-C18			360
C12-C11-C3-C4			179.999	C12-C11-C3-C4			180
C19-C18-C25-C24			359.9993	C19-C18-C25-C24			359.99997
C14-O16-C2-C3			360.0006	C14-O16-C2-C3			360
C14-C18-C25-C24			-179.999	C14-C18-C25-C24			-179.998
C14-O16-C2-C1			-180	C14-O16-C2-C1			179.999

OP & FQ Dihydroxiflavonol MN15L			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
016-C14	1.379		
O16-C2	1.361		
C14-C12	1.382		
C14-C18	1.468		
C12-O15	1.354		
C12-C11	1.463		
C11-O13	1.246		
C11-C3	1.463		
C4-C5	1.392		
C4-C3	1.415		
C4-H10	1.098		

C3-C2	1.41		
O15-H17	0.988		
C18-C25	1.418		
C18-C19	1.422		
C19-C20	1.391		
C19-H30	1.097		
C20-C21	1.415		
C21-C24	1.4		
C21-O23	1.358		
C24-C25	1.399		
C24-H28	1.097		
C6-H9	1.098		
C1-C2	1.408		
O23-H27	0.975		
C14-O16-C2		179.985	
C4-C3-C11		122.235	
O16-C14-C12		119.145	
O16-C2-C3		122.228	
O16-C14-C18		111.865	
O16-C2-C1		116.674	
C12-C14-C18		125.988	
C3-C2-C1		121.097	
O15-C12-C14		123.377	
C12-O15-H17		102.534	
O15-C12-C11		114.128	
C25-C18-C19		118.176	
C14-C12-C11		122.494	
C25-C18-C14		122.469	
O13-C11-C12		119.018	
C19-C18-C14		119.353	
O13-C11-C3		125.381	
C20-C19-C18		120.638	
C12-C11-C3		115.6	
C20-C19-H30		119.129	
C5-C4-C3		120.205	
C18-C19-H30		120.231	
C5-C4-H10		122.329	
C19-C20-C21		120.84	
C3-C4-H10		117.464	
C4-C5-C6		119.815	
C4-C5-H8		120.413	
C24-C21-O23		120.342	
C6-C5-H8		119.771	
C24-C21-C20		118.808	
C1-C6-C5		120.989	
O23-C21-C20		120.848	
C1-C6-H9		119.247	
C21-C24-C25		120.873	
C5-C6-H9		119.762	
C21-C24-H28		118.279	
C6-C1-C2		118.767	
C25-C24-H28		120.847	

C6-C1-H7		122.022	
C24-C25-C18		120.663	
C2-C1-H7		119.209	
C24-C25-H29		118.995	
C2-C3-C4		119.124	
C18-C25-H29		120.341	
C2-C3-C11		118.639	
C21-O23-H27		107.323	
C2-O16-C14-C12			360.0013
C4-C3-C2-O16			179.999
C2-O16-C14-C18			179.996
C11-C3-C2-C1			179.999
O16-C14-C12-O15			179.993
C4-C3-C2-C1			360.0006
C18-C14-C12-O15			359.9988
C11-C3-C2-C1			179.999
O16-C14-C12-C11			359.9988
C6-C1-C2-O16			-179.999
C18-C14-C12-C11			-179.995
C6-C1-C2-C3			359.9998
O15-C12-C11-O13			360.0019
O16-C14-C18-C25			179.928
C14-C12-C11-O13			179.996
C12-C14-C18-C25			359.9236
O15-C12-C11-C3			-179.995
O16-C14-C18-C19			359.9326
C14-C12-C11-C3			359.9996
C12-C14-C18-C19			179.927
C3-C4-C5-C6			360
C25-C18-C19-C20			360.0023
C4-C5-C6-C1			360
C14-C18-C19-C20			179.998
C5-C6-C1-C2			360
C18-C19-C20-C21			359.9985
C5-C4-C3-C2			359.9994
C19-C20-C21-C24			359.9998
C5-C4-C3-C11			-179.999
C19-C20-C21-O23			-180
O13-C11-C3-C2			-179.995
O23-C21-C24-C25			-179.999
C12-C11-C3-C2			360.0019
C20-C21-C24-C25			360.0013
O13-C11-C3-C4			360.0034
C21-C24-C25-C18			359.9995
C12-C11-C3-C4			-179.999
C19-C18-C25-C24			359.9988
C14-O16-C2-C3			360
C14-C18-C25-C24			-179.997
C14-O16-C2-C1			179.999

7.2 Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica Dihydroxiflavonol con la estructura teórica de Kaempferol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).

Dihydroxiflavonol - Cristalografía

OP & FQ kaempferol B3LYP

Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O1-C2	1.366		
O1-C10	1.37		
C2-C3	1.365		
C2-C13	1.469		
C3-O11	1.359		
C3-C4	1.427		
C4-O12	1.261		
C4-C9	1.438		
C5-C6	1.372		
C5-C9	1.397		
C5-H5	0.93		
C6-C7	1.381		
C6-H6	0.93		
C7-C8	1.374		
C8-H8	0.93		
C9-C10	1.383		
O11-H11	0.82		
C13-C18	1.388		
C13-C14	1.394		
C14-C15	1.378		
C14-H14	0.93		
C15-C16	1.379		
C15-H15	0.93		
C16-C17	1.373		
C16-O19	1.375		
C17-C18	1.381		
C17-H17	0.93		
C18-H18	0.93		
C7-H7	0.93		
C8-C10	1.387		
O19-H19	0.91		
C2-O1-C10		120.6	
C5-C9-C4		122.7	
O1-C2-C3		119.7	
O1-C10-C9		122.2	
O1-C2-C13		112.2	
O1-C10-C8		116.5	
C3-C2-C13		128	
C9-C10-C8		121.3	
O11-C3-C2		119.7	
C3-O11-H11		110	
O11-C3-C4		118.1	
C18-C13-C14		117.8	
C2-C3-C4		122.1	
C18-C13-C2		122.4	
O12-C4-C3		120.4	
C14-C13-C2		119.7	
O12-C4-C9		122.8	
C15-C14-C13		120.9	
C3-C4-C9		116.7	
C15-C14-H14		119.6	
C6-C5-C9		120.1	
C13-C14-H14		119.6	
C6-C5-H5		119.9	
C14-C15-C16		120	

Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.377		
O7-C5	1.359		
C10-C9	1.369		
C10-C11	1.463		
C9-O22	1.356		
C9-C8	1.452		
C8-O21	1.261		
C8-C4	1.433		
C3-C2	1.388		
C3-C4	1.427		
C2-C1	1.403		
C2-H27	1.083		
C1-C6	1.399		
C6-H26	1.085		
C4-C5	1.405		
O22-H23	0.985		
C11-C12	1.412		
C11-C13	1.408		
C13-C14	1.389		
C13-H29	1.083		
C14-C15	1.399		
C14-H30	1.088		
C15-C16	1.399		
C15-O24	1.363		
C16-C12	1.387		
C16-H28	1.085		
C12-H31	1.081		
C6-C5	1.392		
O24-H25	0.97		
C10-O7-C5		122.731	
C3-C4-C8		122.153	
O7-C10-C9		118.92	
O7-C5-C4		120.709	
O7-C10-C11		112.415	
O7-C5-C6		117.366	
C9-C10-C11		128.663	
C4-C5-C6		121.923	
O22-C9-C10		123.962	
C9-O22-H23		103.439	
O22-C9-C8		114.436	
C12-C11-C13		117.853	
C10-C9-C8		121.6	
C12-C11-C10		122.042	
O21-C8-C9		118.368	
C13-C11-C10		120.103	
O21-C8-C4		124.673	
C14-C13-C11		121.21	
C9-C8-C4		116.958	
C14-C13-H29		119.15	
C2-C3-C4		119.899	
C11-C13-H29		119.639	
C13-C14-C15		120.093	

C9-C5-H5		119.9	
C14-C15-H15		120	
C5-C6-C7		119.9	
C16-C15-H15		120	
C5-C6-H6		120	
C17-C16-O19		122	
C7-C6-H6		120	
C17-C16-C15		120.2	
C8-C7-C6		121.3	
O19-C16-C15		117.8	
C8-C7-H7		119.4	
C16-C17-C18		119.6	
C6-C7-H7		119.4	
C16-C17-H17		120.2	
C7-C8-C10		118.5	
C18-C17-H17		120.2	
C7-C8-H8		120.8	
C17-C18-C13		121.4	
C10-C8-H8		120.8	
C17-C18-H18		119.3	
C10-C9-C5		118.8	
C13-C18-H18		119.3	
C10-C9-C4		118.5	
C16-O19-H19		113	
C10-O1-C2-C3			359.2
C5-C9-C10-O1			-179.1
C10-O1-C2-C13			176.8
C4-C9-C10-O1			0.8
O1-C2-C3-O11			179.2
C5-C9-C10-C8			361.9
C13-C2-C3-O11			362.1
C4-C9-C10-C8			-178.3
O1-C2-C3-C4			362.9
C7-C8-C10-O1			-179.6
C13-C2-C3-C4			-174.2
C7-C8-C10-C9			359.5
O11-C3-C4-O12			360.9
O1-C2-C13-C18			164.2
C2-C3-C4-O12			177.2
C3-C2-C13-C18			341.5
O11-C3-C4-C9			-179.4
O1-C2-C13-C14			341.1
C2-C3-C4-C9			356.9
C3-C2-C13-C14			158.5
C9-C5-C6-C7			360.8
C18-C13-C14-C15			360.9
C5-C6-C7-C8			360.6
C2-C13-C14-C15			-176.2
C6-C7-C8-C10			359.2
C13-C14-C15-C16			360
C6-C5-C9-C10			358
C14-C15-C16-C17			359.3
C6-C5-C9-C4			178.2
C14-C15-C16-O19			179.7
O12-C4-C9-C10			-179.1
O19-C16-C17-C18			-179.8
C3-C4-C9-C10			361.2
C15-C16-C17-C18			360.6
O12-C4-C9-C5			360.7

C13-C14-H30		119.846	
C3-C2-C1		119.452	
C15-C14-H30		120.06	
C3-C2-H27		120.451	
C16-C15-O24		117.599	
C1-C2-H27		120.096	
C16-C15-C14		119.545	
C6-C1-C2		122.093	
O24-C15-C14		122.855	
C15-C16-C12		120.258	
C15-C16-H28		118.91	
C1-C6-C5		117.864	
C12-C16-H28		120.83	
C1-C6-H26		122.04	
C16-C12-C11		121.038	
C5-C6-H26		120.095	
C16-C12-H31		119.242	
C5-C4-C3		118.766	
C11-C12-H31		119.719	
C5-C4-C8		119.079	
C15-O24-H25		109.174	
C5-O7-C10-C9			360
C3-C4-C5-O7			179.998
C5-O7-C10-C11			179.997
C8-C4-C5-O7			360.003
O7-C10-C9-O22			179.998
C3-C4-C5-C6			359.999
C11-C10-C9-O22			360.001
C8-C4-C5-C6			-179.996
O7-C10-C9-C8			359.9993
C1-C6-C5-O7			-179.999
C11-C10-C9-C8			-179.997
C1-C6-C5-C4			360.001
O22-C9-C8-O21			359.998
O7-C10-C11-C12			179.967
C10-C9-C8-O21			179.996
C9-C10-C11-C12			359.965
O22-C9-C8-C4			-179.99
O7-C10-C11-C13			359.968
C10-C9-C8-C4			360.0026
C9-C10-C11-C13			179.96
C4-C3-C2-C1			359.999
C12-C11-C13-C14			360
C3-C2-C1-C6			360.0003
C10-C11-C13-C14			179.999
C2-C1-C6-C5			359.9998
C11-C13-C14-C15			360.0006
C2-C3-C4-C5			360.0018
C13-C14-C15-C16			359.9993
C2-C3-C4-C8			179.99
C13-C14-C15-O24			-179.99
O21-C8-C4-C5			-179.99
O24-C15-C16-C12			179.99
C9-C8-C4-C5			359.996
C14-C15-C16-C12			360.0002
O21-C8-C4-C3			360.007

C16-C17-C18-C13			360.3
C3-C4-C9-C5			-178.9
C14-C13-C18-C17			359
C2-O1-C10-C9			358.9
C2-C13-C18-C17			176
C2-O1-C10-C8			178

C15-C16-C12-C11			360.0003
C9-C8-C4-C3			-179.999
C13-C11-C12-C16			359.9995
C10-O7-C5-C4			359.999
C10-C11-C12-C16			-179.99
C10-O7-C5-C6			179.99

OP & FQ kaempferol CAM-B3LYP			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.37		
O7-C5	1.351		
C10-C9	1.358		
C10-C11	1.465		
C9-O22	1.352		
C9-C8	1.45		
C8-O21	1.252		
C8-C4	1.429		
C3-C2	1.382		
C3-C4	1.421		
C2-C1	1.397		
C2-H27	1.082		
C1-C6	1.393		
C6-H26	1.084		
C4-C5	1.398		
O22-H23	0.981		
C11-C12	1.404		
C11-C13	1.399		
C13-C14	1.384		
C13-H29	1.082		
C14-C15	1.393		
C14-H30	1.087		
C15-C16	1.393		
C15-O24	1.357		
C16-C12	1.382		
C16-H28	1.084		
C12-H31	1.08		
C6-C5	1.387		
O24-H25	0.967		
C10-O7-C5		179.985	
C3-C4-C8		122.036	
O7-C10-C9		119.3	
O7-C5-C4		120.699	
O7-C10-C11		112.308	
O7-C5-C6		117.448	
C9-C10-C11		128.39	
C4-C5-C6		121.851	
O22-C9-C10		124.271	
C9-O22-H23		103.832	
O22-C9-C8		114.35	
C12-C11-C13		118.102	
C10-C9-C8		121.378	
C12-C11-C10		121.969	

OP & FQ kaempferol M06			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.369		
O7-C5	1.35		
C10-C9	1.364		
C10-C11	1.457		
C9-O22	1.347		
C9-C8	1.448		
C8-O21	1.252		
C8-C4	1.429		
C3-C2	1.383		
C3-C4	1.422		
C2-C1	1.397		
C2-H27	1.086		
C1-C6	1.394		
C6-H26	1.088		
C4-C5	1.401		
O22-H23	0.982		
C11-C12	1.406		
C11-C13	1.402		
C13-C14	1.384		
C13-H29	1.086		
C14-C15	1.394		
C14-H30	1.091		
C15-C16	1.394		
C15-O24	1.353		
C16-C12	1.382		
C16-H28	1.087		
C12-H31	1.084		
C6-C5	1.388		
O24-H25	0.967		
C10-O7-C5		122.687	
C3-C4-C8		122.149	
O7-C10-C9		119.113	
O7-C5-C4		120.78	
O7-C10-C11		112.541	
O7-C5-C6		117.265	
C9-C10-C11		128.345	
C4-C5-C6		121.954	
O22-C9-C10		123.98	
C9-O22-H23		103.658	
O22-C9-C8		114.442	
C12-C11-C13		117.949	
C10-C9-C8		121.577	
C12-C11-C10		121.902	

O21-C8-C9	118.414	
C13-C11-C10	119.927	
O21-C8-C4	124.714	
C14-C13-C11	121.132	
C9-C8-C4	116.87	
C14-C13-H29	119.254	
C2-C3-C4	119.884	
C11-C13-H29	119.612	
C13-C14-C15	120	
C13-C14-H30	119.928	
C3-C2-C1	119.353	
C15-C14-H30	120.071	
C3-C2-H27	120.518	
C16-C15-O24	117.621	
C1-C2-H27	120.128	
C16-C15-C14	119.648	
C6-C1-C2	122.201	
O24-C15-C14	122.729	
C15-C16-C12	120.203	
C15-C16-H28	118.83	
C1-C6-C5	117.814	
C12-C16-H28	120.965	
C1-C6-H26	122.124	
C16-C12-C11	120.912	
C5-C6-H26	120.06	
C16-C12-H31	119.387	
C5-C4-C3	118.894	
C11-C12-H31	119.7	
C5-C4-C8	119.069	
C15-O24-H25	109.405	
C5-O7-C10-C9		359.9995
C3-C4-C5-O7		179.999
C5-O7-C10-C11		179.997
C8-C4-C5-O7		360.005
O7-C10-C9-O22		179.998
C3-C4-C5-C6		359.999
C11-C10-C9-O22		360.001
C8-C4-C5-C6		-179.995
O7-C10-C9-C8		359.9991
C1-C6-C5-O7		-179.999
C11-C10-C9-C8		360.001
C1-C6-C5-C4		360.001
O22-C9-C8-O21		359.996
O7-C10-C11-C12		179.954
C10-C9-C8-O21		79.994
C9-C10-C11-C12		359.953
O22-C9-C8-C4		-179.995
O7-C10-C11-C13		359.957
C10-C9-C8-C4		360.004
C9-C10-C11-C13		179.953
C4-C3-C2-C1		359.9992
C12-C11-C13-C14		360.0004
C3-C2-C1-C6		360.0004
C10-C11-C13-C14		179.999
C2-C1-C6-C5		359.9995

O21-C8-C9	118.357	
C13-C11-C10	120.147	
O21-C8-C4	124.939	
C14-C13-C11	121.179	
C9-C8-C4	116.702	
C14-C13-H29	119.219	
C2-C3-C4	119.909	
C11-C13-H29	119.601	
C13-C14-C15	120.029	
C13-C14-H30	120	
C3-C2-C1	119.498	
C15-C14-H30	119.97	
C3-C2-H27	120.404	
C16-C15-O24	117.601	
C1-C2-H27	120.096	
C16-C15-C14	119.622	
C6-C1-C2	122.074	
O24-C15-C14	122.775	
C15-C16-C12	120.209	
C15-C16-H28	118.678	
C1-C6-C5	117.852	
C12-C16-H28	121.112	
C1-C6-H26	122.162	
C16-C12-C11	121.009	
C5-C6-H26	119.985	
C16-C12-H31	119.268	
C5-C4-C3	118.711	
C11-C12-H31	119.722	
C5-C4-C8	119.138	
C15-O24-H25	109.294	
C5-O7-C10-C9		360.0005
C3-C4-C5-O7		179.998
C5-O7-C10-C11		179.997
C8-C4-C5-O7		360.003
O7-C10-C9-O22		179.997
C3-C4-C5-C6		359.998
C11-C10-C9-O22		360.0006
C8-C4-C5-C6		180.003
O7-C10-C9-C8		359.999
C1-C6-C5-O7		-179.999
C11-C10-C9-C8		-179.997
C1-C6-C5-C4		360.001
O22-C9-C8-O21		359.999
O7-C10-C11-C12		179.96
C10-C9-C8-O21		179.996
C9-C10-C11-C12		359.958
O22-C9-C8-C4		-179.995
O7-C10-C11-C13		359.963
C10-C9-C8-C4		360.003
C9-C10-C11-C13		179.958
C4-C3-C2-C1		359.9991
C12-C11-C13-C14		360.0007
C3-C2-C1-C6		360
C10-C11-C13-C14		179.999
C2-C1-C6-C5		360

C11-C13-C14-C15			360
C2-C3-C4-C5			360.001
C13-C14-C15-C16			359.9995
C2-C3-C4-C8			179.994
C13-C14-C15-O24			-179.999
O21-C8-C4-C5			-179.996
O24-C15-C16-C12			179.999
C9-C8-C4-C5			359.994
C14-C15-C16-C12			360.0004
O21-C8-C4-C3			360.009
C15-C16-C12-C11			360
C9-C8-C4-C3			180
C13-C11-C12-C16			359.9995
C10-O7-C5-C4			359.999
C10-C11-C12-C16			-179.999
C10-O7-C5-C6			179.998

C11-C13-C14-C15			360
C2-C3-C4-C5			360.002
C13-C14-C15-C16			359.9996
C2-C3-C4-C8			179.996
C13-C14-C15-O24			180
O21-C8-C4-C5			-179.997
O24-C15-C16-C12			-179.999
C9-C8-C4-C5			359.997
C14-C15-C16-C12			360.0005
O21-C8-C4-C3			360.007
C15-C16-C12-C11			360
C9-C8-C4-C3			-179.998
C13-C11-C12-C16			359.9995
C10-O7-C5-C4			359.999
C10-C11-C12-C16			180.001
C10-O7-C5-C6			179.998

OP & FQ kaempferol M06-2X			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.368		
O7-C5	1.351		
C10-C9	1.36		
C10-C11	1.466		
C9-O22	1.352		
C9-C8	1.455		
C8-O21	1.247		
C8-C4	1.436		
C3-C2	1.384		
C3-C4	1.422		
C2-C1	1.4		
C2-H27	1.082		
C1-C6	1.394		
C6-H26	1.084		
C4-C5	1.4		
O22-H23	0.979		
C11-C12	1.406		
C11-C13	1.401		
C13-C14	1.386		
C13-H29	1.083		
C14-C15	1.395		
C14-H30	1.087		
C15-C16	1.395		
C15-O24	1.356		
C16-C12	1.384		
C16-H28	1.084		
C12-H31	1.081		
C6-C5	1.389		
O24-H25	0.967		
C10-O7-C5		122.492	
C3-C4-C8		122.122	
O7-C10-C9		119.631	
O7-C5-C4		120.935	

OP & FQ kaempferol PBE0			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.362		
O7-C5	1.345		
C10-C9	1.36		
C10-C11	1.457		
C9-O22	1.344		
C9-C8	1.444		
C8-O21	1.249		
C8-C4	1.426		
C3-C2	1.38		
C3-C4	1.418		
C2-C1	1.395		
C2-H27	1.08		
C1-C6	1.391		
C6-H26	1.082		
C4-C5	1.396		
O22-H23	0.977		
C11-C12	1.403		
C11-C13	1.398		
C13-C14	1.382		
C13-H29	1.08		
C14-C15	1.391		
C14-H30	1.084		
C15-C16	1.392		
C15-O24	1.35		
C16-C12	1.38		
C16-H28	1.081		
C12-H31	1.078		
C6-C5	1.385		
O24-H25	0.962		
C10-O7-C5		179.991	
C3-C4-C8		121.991	
O7-C10-C9		119.406	
O7-C5-C4		120.841	

O7-C10-C11		122.2	
O7-C5-C6		117.118	
C9-C10-C11		128.167	
C4-C5-C6		121.946	
O22-C9-C10		123.905	
C9-O22-H23		104.429	
O22-C9-C8		114.737	
C12-C11-C13		118.263	
C10-C9-C8		121.357	
C12-C11-C10		122.136	
O21-C8-C9		118.616	
C13-C11-C10		119.6	
O21-C8-C4		124.88	
C14-C13-C11		121.075	
C9-C8-C4		116.503	
C14-C13-H29		119.224	
C2-C3-C4		119.927	
C11-C13-H29		119.699	
C13-C14-C15		119.959	
C13-C14-H30		119.99	
C3-C2-C1		119.383	
C15-C14-H30		120.049	
C3-C2-H27		120.478	
C16-C15-O24		117.521	
C1-C2-H27		120.138	
C16-C15-C14		119.694	
C6-C1-C2		122.178	
O24-C15-C14		122.783	
C15-C16-C12		120.239	
C15-C16-H28		118.707	
C1-C6-C5		117.768	
C12-C16-H28		121.052	
C1-C6-H26		122.273	
C16-C12-C11		120.767	
C5-C6-H26		119.958	
C16-C12-H31		119.257	
C5-C4-C3		118.797	
C11-C12-H31		119.974	
C5-C4-C8		119.08	
C15-O24-H25		109.405	
C5-O7-C10-C9			360.0005
C3-C4-C5-O7			-179.999
C5-O7-C10-C11			179.998
C8-C4-C5-O7			359.9997
O7-C10-C9-O22			179.996
C3-C4-C5-C6			360.0003
C11-C10-C9-O22			359.999
C8-C4-C5-C6			179.999
O7-C10-C9-C8			359.999
C1-C6-C5-O7			179.999
C11-C10-C9-C8			-179.998
C1-C6-C5-C4			359.9997
O22-C9-C8-O21			359.995
O7-C10-C11-C12			179.953
C10-C9-C8-O21			179.992

O7-C10-C11		112.303	
O7-C5-C6		117.302	
C9-C10-C11		128.29	
C4-C5-C6		121.855	
O22-C9-C10		124.199	
C9-O22-H23		103.609	
O22-C9-C8		114.478	
C12-C11-C13		118.128	
C10-C9-C8		121.321	
C12-C11-C10		122	
O21-C8-C9		118.374	
C13-C11-C10		119.871	
O21-C8-C4		124.848	
C14-C13-C11		121.1	
C9-C8-C4		116.776	
C14-C13-H29		119.232	
C2-C3-C4		119.83	
C11-C13-H29		119.666	
C13-C14-C15		120.047	
C13-C14-H30		119.819	
C3-C2-C1		119.401	
C15-C14-H30		120.133	
C3-C2-H27		120.517	
C16-C15-O24		117.582	
C1-C2-H27		120.08	
C16-C15-C14		119.579	
C6-C1-C2		122.181	
O24-C15-C14		122.838	
C15-C16-C12		120.266	
C15-C16-H28		118.828	
C1-C6-C5		117.78	
C12-C16-H28		120.905	
C1-C6-H26		122.185	
C16-C12-C11		120.878	
C5-C6-H26		120.033	
C16-C12-H31		119.325	
C5-C4-C3		118.95	
C11-C12-H31		119.796	
C5-C4-C8		119.058	
C15-O24-H25		109.323	
C5-O7-C10-C9			360
C3-C4-C5-O7			-180
C5-O7-C10-C11			179.997
C8-C4-C5-O7			359.9996
O7-C10-C9-O22			179.997
C3-C4-C5-C6			359.9993
C11-C10-C9-O22			360.0006
C8-C4-C5-C6			179.998
O7-C10-C9-C8			359.998
C1-C6-C5-O7			179.998
C11-C10-C9-C8			-179.998
C1-C6-C5-C4			359.9997
O22-C9-C8-O21			359.991
O7-C10-C11-C12			179.966
C10-C9-C8-O21			179.99

C9-C10-C11-C12		359.951	C9-C10-C11-C12		359.964
O22-C9-C8-C4		-179.996	O22-C9-C8-C4		-179.996
O7-C10-C11-C13		359.955	O7-C10-C11-C13		359.968
C10-C9-C8-C4		360.001	C10-C9-C8-C4		3600.002
C9-C10-C11-C13		179.952	C9-C10-C11-C13		179.964
C4-C3-C2-C1		359.9996	C4-C3-C2-C1		359.999
C12-C11-C13-C14		360.001	C12-C11-C13-C14		360.0007
C3-C2-C1-C6		360.0004	C3-C2-C1-C6		360.0003
C10-C11-C13-C14		179.999	C10-C11-C13-C14		179.999
C2-C1-C6-C5		360	C2-C1-C6-C5		360.0005
C11-C13-C14-C15		359.9993	C11-C13-C14-C15		359.9997
C2-C3-C4-C5		360	C2-C3-C4-C5		360.001
C13-C14-C15-C16		360	C13-C14-C15-C16		360
C2-C3-C4-C8		-179.999	C2-C3-C4-C8		-179.997
C13-C14-C15-O24		-179.999	C13-C14-C15-O24		-179.999
O21-C8-C4-C5		-79.99	O21-C8-C4-C5		-179.987
O24-C15-C16-C12		180	O24-C15-C16-C12		180
C9-C8-C4-C5		359.9995	C9-C8-C4-C5		359.999
C14-C15-C16-C12		360.0007	C14-C15-C16-C12		360.0003
O21-C8-C4-C3		360.008	O21-C8-C4-C3		360.011
C15-C16-C12-C11		360	C15-C16-C12-C11		360
C9-C8-C4-C3		179.998	C9-C8-C4-C3		179.998
C13-C11-C12-C16		359.9993	C13-C11-C12-C16		359.9995
C10-O7-C5-C4		360.0003	C10-O7-C5-C4		360.001
C10-C11-C12-C16		-179.998	C10-C11-C12-C16		-179.999
C10-O7-C5-C6		-179.999	C10-O7-C5-C6		-179.998

OP & FQ kaempferol MN15L			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O7-C10	1.379		
O7-C5	1.36		
C10-C9	1.38		
C10-C11	1.469		
C9-O22	1.356		
C9-C8	1.46		
C8-O21	1.262		
C8-C4	1.443		
C3-C2	1.396		
C3-C4	1.435		
C2-C1	1.41		
C2-H27	1.095		
C1-C6	1.406		
C6-H26	1.097		
C4-C5	1.414		
O22-H23	0.986		
C11-C12	1.422		
C11-C13	1.418		
C13-C14	1.396		
C13-H29	1.095		
C14-C15	1.407		
C14-H30	1.101		
C15-C16	1.408		
C15-O24	1.361		

C16-C12	1.394		
C16-H28	1.097		
C12-H31	1.092		
C6-C5	1.4		
O24-H25	0.972		
C10-O7-C5		122.576	
C3-C4-C8		122.577	
O7-C10-C9		118.998	
O7-C5-C4		121.169	
O7-C10-C11		111.868	
O7-C5-C6		116.668	
C9-C10-C11		129.133	
C4-C5-C6		122.161	
O22-C9-C10		123.589	
C9-O22-H23		103.084	
O22-C9-C8		114.656	
C12-C11-C13		117.77	
C10-C9-C8		121.753	
C12-C11-C10		122.324	
O21-C8-C9		118.275	
C13-C11-C10		119.905	
O21-C8-C4		125.158	
C14-C13-C11		121.204	
C9-C8-C4		116.566	
C14-C13-H29		118.983	
C2-C3-C4		120.04	
C11-C13-H29		119.812	
C13-C14-C15		120.177	
C13-C14-H30		119.954	
C3-C2-C1		119.421	
C15-C14-H30		119.867	
C3-C2-H27		120.523	
C16-C15-O24		117.575	
C1-C2-H27		120.054	
C16-C15-C14		119.483	
C6-C1-C2		122.146	
O24-C15-C14		122.941	
C15-C16-C12		120.332	
C15-C16-H28		118.715	
C1-C6-C5		117.742	
C12-C16-H28		120.951	
C1-C6-H26		122.155	
C16-C12-C11		121.031	
C5-C6-H26		120.101	
C16-C12-H31		118.804	
C5-C4-C3		118.486	
C11-C12-H31		120.164	
C5-C4-C8		118.936	
C15-O24-H25		108.377	
C5-O7-C10-C9			359.999
C3-C4-C5-O7			-179.997
C5-O7-C10-C11			179.997
C8-C4-C5-O7			360.005
O7-C10-C9-O22			179.996

C3-C4-C5-C6			360.0007
C11-C10-C9-O22			359.999
C8-C4-C5-C6			-179.995
O7-C10-C9-C8			359.996
C1-C6-C5-O7			179.998
C11-C10-C9-C8			179.996
C1-C6-C5-C4			360
O22-C9-C8-O21			359.988
O7-C10-C11-C12			179.953
C10-C9-C8-O21			179.989
C9-C10-C11-C12			359.953
O22-C9-C8-C4			-179.99
O7-C10-C11-C13			359.958
C10-C9-C8-C4			360.011
C9-C10-C11-C13			179.955
C4-C3-C2-C1			360.001
C12-C11-C13-C14			360.0004
C3-C2-C1-C6			359.999
C10-C11-C13-C14			179.997
C2-C1-C6-C5			360
C11-C13-C14-C15			360.003
C2-C3-C4-C5			359.999
C13-C14-C15-C16			359.996
C2-C3-C4-C8			179.994
C13-C14-C15-O24			-179.99
O21-C8-C4-C5			-179.987
O24-C15-C16-C12			179.987
C9-C8-C4-C5			359.989
C14-C15-C16-C12			360.0007
O21-C8-C4-C3			360.015
C15-C16-C12-C11			360.003
C9-C8-C4-C3			179.992
C13-C11-C12-C16			359.996
C10-O7-C5-C4			360.001
C10-C11-C12-C16			179.999
C10-O7-C5-C6			-179.997

7.3 Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica de Enterolactona y la estructura teórica de Enterodiol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).

OP-FQ- Enterolactona - Cristalografía			
Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O1-C9	1.461		
C9'-O9	1.214		
C9-C8	1.526		
C8-C7	1.522		
C7-C1	1.505		
C1-C2	1.383		
C2-C3	1.388		
C3-O3	1.367		

OP & FQ Enterodiol B3LYP			
Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.552		
C14-C17	1.516		
C17-C23	1.402		
C23-C24	1.396		
C24-O31	1.366		

C3-C4	1.388		
C4-C5	1.384		
C5-C6	1.372		
C1-C6	1.382		
O1-C9'	1.331		
C9'-C8'	1.5		
C8'-C7'	1.519		
C7'-C1'	1.507		
C1'-C2'	1.38		
C2'-C3'	1.383		
C3'-O3'	1.379		
C3'-C4'	1.371		
C4'-C5'	1.368		
C5'-C6'	1.385		
C1'-C6'	1.385		
C9-O1-C9'		109.9	
O1-C9-C8		105.8	
O1-C9'-O9		119.4	
C9-C8-C8'		102.4	
C9-C8-C7		112.3	
C7-C8-C8'		115.2	
C8-C7-C1		111.4	
C7-C1-C2		120.4	
C7-C1-C6		121.6	
C2-C1-C6		118.1	
C1-C2-C3		121	
C2-C3-C4		120.2	
C2-C3-O3		118.1	
C4-C3-O3		121.7	
C3-C4-C5		118.9	
C4-C5-C6		120.3	
C5-C6-C1		121.6	
O1-C9'-C8'		111.6	
C8'-C9'-O9		129	
C9'-C8'-C8		103.6	
C9'-C8'-C7'		112.2	
C7'-C8'-C8		117.7	
C8'-C7'-C1'		112.9	
C7'-C1'-C2'		120.8	
C7'-C1'-C6'		120.6	
C2'-C1'-C6'		118.6	
C1'-C2'-C3'		120.4	
C2'-C3'-C4'		120.8	
C2'-C3'-O3'		117.4	
C4'-C3'-O3'		121.7	
C3'-C4'-C5'		119.2	
C4'-C5'-C6'		120.6	
C5'-C6'-C1'		120.4	

C24-C22	1.4		
C22-C21	1.39		
C21-C20	1.399		
C17-C20	1.401		
C8-C7	1.552		
C7-C5	1.517		
C5-C6	1.398		
C6-C1	1.397		
C1-O25	1.368		
C1-C2	1.399		
C2-C3	1.394		
C3-C4	1.395		
C5-C4	1.402		
C15-C11-C8		112.995	
C15-C11-C14		112.514	
C14-C11-C8		110.595	
C11-C14-C17		115.321	
C14-C17-C23		120.048	
C14-C17-C20		121.342	
C23-C17-C20		118.608	
C17-C23-C24		120.833	
C23-C24-C22		120.267	
C23-C24-O31		122.494	
C22-C24-O31		117.237	
C24-C22-C21		119.084	
C22-C21-C20		120.865	
C21-C20-C17		120.339	
C12-C8-C11		111.613	
C12-C8-C7		110.989	
C7-C8-C11		113.673	
C8-C7-C5		114.38	
C7-C5-C6		120.017	
C7-C5-C4		121.125	
C6-C5-C4		118.856	
C5-C6-C1		120.667	
C6-C1-C2		120.223	
C6-C1-O25		117.205	
C2-C1-O25		122.571	
C1-C2-C3		119.226	
C2-C3-C4		120.648	
C3-C4-C5		120.376	

OP & FQ Enterodiol CAM-B3LYP			
Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro

OP & FQ Enterodiol M06			
Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro

C11-C14	1.543		
C14-C17	1.511		
C17-C23	1.396		
C23-C24	1.39		
C24-O31	1.36		
C24-C22	1.395		
C22-C21	1.384		
C21-C20	1.394		
C17-C20	1.394		
C8-C7	1.543		
C7-C5	1.511		
C5-C6	1.392		
C6-C1	1.391		
C1-O25	1.362		
C1-C2	1.393		
C2-C3	1.388		
C3-C4	1.389		
C5-C4	1.396		
C15-C11-C8		112.859	
C15-C11-C14		112.385	
C14-C11-C8		110.54	
C11-C14-C17		114.883	
C14-C17-C23		119.945	
C14-C17-C20		121.312	
C23-C17-C20		118.737	
C17-C23-C24		120.754	
C23-C24-C22		120.296	
C23-C24-O31		122.425	
C22-C24-O31		117.277	
C24-C22-C21		119.093	
C22-C21-C20		120.844	
C21-C20-C17		120.273	
C12-C8-C11		111.494	
C12-C8-C7		110.906	
C7-C8-C11		113.558	
C8-C7-C5		114.014	
C7-C5-C6		119.928	
C7-C5-C4		121.122	
C6-C5-C4		118.948	
C5-C6-C1		120.615	
C6-C1-C2		120.259	
C6-C1-O25		117.261	
C2-C1-O25		122.478	
C1-C2-C3		119.209	
C2-C3-C4		120.653	
C3-C4-C5		120.313	

C11-C14	1.538		
C14-C17	1.503		
C17-C23	1.3972		
C23-C24	1.3914		
C24-O31	1.356		
C24-C22	1.3964		
C22-C21	1.3858		
C21-C20	1.3952		
C17-C20	1.3955		
C8-C7	1.538		
C7-C5	1.5043		
C5-C6	1.393		
C6-C1	1.3917		
C1-O25	1.358		
C1-C2	1.3948		
C2-C3	1.3894		
C3-C4	1.3903		
C5-C4	1.3966		
C15-C11-C8		112.966	
C15-C11-C14		112.5256	
C14-C11-C8		109.9508	
C11-C14-C17		114.2633	
C14-C17-C23		119.74	
C14-C17-C20		121.2985	
C23-C17-C20		118.9068	
C17-C23-C24		120.6877	
C23-C24-C22		120.2013	
C23-C24-O31		122.5456	
C22-C24-O31		117.2528	
C24-C22-C21		119.197	
C22-C21-C20		120.8287	
C21-C20-C17		120.1764	
C12-C8-C11		112.0816	
C12-C8-C7		110.2163	
C7-C8-C11		113.6244	
C8-C7-C5		113.2393	
C7-C5-C6		119.3223	
C7-C5-C4		121.4968	
C6-C5-C4		119.1765	
C5-C6-C1		120.5455	
C6-C1-C2		120.1339	
C6-C1-O25		117.3605	
C2-C1-O25		122.5052	
C1-C2-C3		119.3501	
C2-C3-C4		120.6217	
C3-C4-C5		120.172	

OP & FQ Enterodiol M06-2X

OP & FQ Enterodiol PBE0

Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.542		
C14-C17	1.509		
C17-C23	1.398		
C23-C24	1.392		
C24-O31	1.359		
C24-C22	1.397		
C22-C21	1.386		
C21-C20	1.396		
C17-C20	1.396		
C8-C7	1.542		
C7-C5	1.511		
C5-C6	1.393		
C6-C1	1.393		
C1-O25	1.361		
C1-C2	1.395		
C2-C3	1.39		
C3-C4	1.391		
C5-C4	1.397		
C15-C11-C8		112.583	
C15-C11-C14		112.16	
C14-C11-C8		110.145	
C11-C14-C17		113.549	
C14-C17-C23		119.754	
C14-C17-C20		121.196	
C23-C17-C20		118.97	
C17-C23-C24		120.625	
C23-C24-C22		120.248	
C23-C24-O31		122.545	
C22-C24-O31		117.205	
C24-C22-C21		119.184	
C22-C21-C20		120.802	
C21-C20-C17		120.166	
C12-C8-C11		111.522	
C12-C8-C7		110.481	
C7-C8-C11		113.074	
C8-C7-C5		113.143	
C7-C5-C6		119.629	
C7-C5-C4		121.19	
C6-C5-C4		119.171	
C5-C6-C1		120.489	
C6-C1-C2		120.224	
C6-C1-O25		117.248	
C2-C1-O25		122.527	
C1-C2-C3		119.295	
C2-C3-C4		120.617	

Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.535		
C14-C17	1.503		
C17-C23	1.395		
C23-C24	1.388		
C24-O31	1.353		
C24-C22	1.393		
C22-C21	1.383		
C21-C20	1.392		
C17-C20	1.393		
C8-C7	1.534		
C7-C5	1.504		
C5-C6	1.39		
C6-C1	1.389		
C1-O25	1.355		
C1-C2	1.391		
C2-C3	1.386		
C3-C4	1.387		
C5-C4	1.394		
C15-C11-C8		112.807	
C15-C11-C14		112.25	
C14-C11-C8		110.385	
C11-C14-C17		114.393	
C14-C17-C23		119.854	
C14-C17-C20		121.318	
C23-C17-C20		118.811	
C17-C23-C24		120.759	
C23-C24-C22		120.198	
C23-C24-O31		122.538	
C22-C24-O31		117.263	
C24-C22-C21		119.164	
C22-C21-C20		120.869	
C21-C20-C17		120.1995	
C12-C8-C11		111.51	
C12-C8-C7		110.709	
C7-C8-C11		113.428	
C8-C7-C5		113.584	
C7-C5-C6		119.801	
C7-C5-C4		121.17	
C6-C5-C4		119.027	
C5-C6-C1		120.618	
C6-C1-C2		120.173	
C6-C1-O25		117.261	
C2-C1-O25		122.564	
C1-C2-C3		119.27	
C2-C3-C4		120.675	

OP & FQ Enterodiol MN15-L			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.554		
C14-C17	1.516		
C17-C23	1.409		
C23-C24	1.404		
C24-O31	1.364		
C24-C22	1.41		
C22-C21	1.399		
C21-C20	1.407		
C17-C20	1.408		
C8-C7	1.555		
C7-C5	1.519		
C5-C6	1.405		
C6-C1	1.404		
C1-O25	1.367		
C1-C2	1.408		
C2-C3	1.401		
C3-C4	1.403		
C5-C4	1.409		
C15-C11-C8		112.66	
C15-C11-C14		112.179	
C14-C11-C8		109.302	
C11-C14-C17		112.59	
C14-C17-C23		119.497	
C14-C17-C20		121.154	
C23-C17-C20		119.067	
C17-C23-C24		120.657	
C23-C24-C22		120.106	
C23-C24-O31		122.703	
C22-C24-O31		117.187	
C24-C22-C21		119.24	
C22-C21-C20		120.867	
C21-C20-C17		120.055	
C12-C8-C11		111.829	
C12-C8-C7		109.69	
C7-C8-C11		113.052	
C8-C7-C5		112.675	
C7-C5-C6		119.023	
C7-C5-C4		121.567	
C6-C5-C4		119.392	
C5-C6-C1		120.427	

C6-C1-C2	120.05
C6-C1-O25	117.38
C2-C1-O25	122.569
C1-C2-C3	119.508
C2-C3-C4	120.556
C3-C4-C5	120.062

7.4 Tablas comparativas entre la estructura cristalográfica de Enterolactona y la estructura teórica de Secoisolariciresinol: Evaluación con seis diferentes funcionales y conjunto base 6-31G(d).

OP-FQ- Enterolactona - Cristalografía			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
O1-C9	1.461		
C9'-O9	1.214		
C9-C8	1.526		
C8-C7	1.522		
C7-C1	1.505		
C1-C2	1.383		
C2-C3	1.388		
C3-O3	1.367		
C3-C4	1.388		
C4-C5	1.384		
C5-C6	1.372		
C1-C6	1.382		
O1-C9'	1.331		
C9'-C8'	1.5		
C8'-C7'	1.519		
C7'-C1'	1.507		
C1'-C2'	1.38		
C2'-C3'	1.383		
C3'-O3'	1.379		
C3'-C4'	1.371		
C4'-C5'	1.368		
C5'-C6'	1.385		
C1'-C6'	1.385		
C9-O1-C9'		109.9	
O1-C9-C8		105.8	
O1-C9'-O9		119.4	
C9-C8-C8'		102.4	
C9-C8-C7		112.3	
C7-C8-C8'		115.2	
C8-C7-C1		111.4	
C7-C1-C2		120.4	
C7-C1-C6		121.6	
C2-C1-C6		118.1	
C1-C2-C3		121	
C2-C3-C4		120.2	
C2-C3-O3		118.1	
C4-C3-O3		121.7	
C3-C4-C5		118.9	

OP & FQ Secoisolariciresinol B3LYP			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.551		
C14-C17	1.515		
C17-C23	1.406		
C23-C24	1.391		
C24-O42	1.364		
C24-C22	1.414		
C22-C21	1.388		
C21-C20	1.401		
C17-C20	1.392		
C8-C7	1.551		
C7-C5	1.516		
C5-C6	1.408		
C6-C1	1.389		
C1-O47	1.375		
C1-C2	1.41		
C2-C3	1.388		
C3-C4	1.399		
C5-C4	1.396		
C15-C11-C8		113.252	
C15-C11-C14		112.529	
C14-C11-C8		110.561	
C11-C14-C17		116.399	
C14-C17-C23		120.304	
C14-C17-C20		121.315	
C23-C17-C20		118.371	
C17-C23-C24		121.573	
C23-C24-C22		119.348	
C23-C24-O42		125.255	
C22-C24-O42		115.396	
C24-C22-C21		119.259	

C4-C5-C6		120.3	
C5-C6-C1		121.6	
O1-C9'-C8'		111.6	
C8'-C9'-O9		129	
C9'-C8'-C8		103.6	
C9'-C8'-C7'		112.2	
C7'-C8'-C8		117.7	
C8'-C7'-C1'		112.9	
C7'-C1'-C2'		120.8	
C7'-C1'-C6'		120.6	
C2'-C1'-C6'		118.6	
C1'-C2'-C3'		120.4	
C2'-C3'-C4'		120.8	
C2'-C3'-O3'		117.4	
C4'-C3'-O3'		121.7	
C3'-C4'-C5'		119.2	
C4'-C5'-C6'		120.6	
C5'-C6'-C1'		120.4	

C22-C21-C20		120.777	
C21-C20-C17		120.666	
C12-C8-C11		111.742	
C12-C8-C7		110.956	
C7-C8-C11		113.754	
C8-C7-C5		114.661	
C7-C5-C6		120.012	
C7-C5-C4		121.612	
C6-C5-C4		118.373	
C5-C6-C1		120.56	
C6-C1-C2		120.422	
C6-C1-O47		126.083	
C2-C1-O47		113.493	
C1-C2-C3		119.285	
C2-C3-C4		120.009	
C3-C4-C5		121.347	

OP & FQ Secoisolariciresinol CAM-B3LYP			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.542		
C14-C17	1.511		
C17-C23	1.404		
C23-C24	1.385		
C24-O42	1.354		
C24-C22	1.41		
C22-C21	1.381		
C21-C20	1.398		
C17-C20	1.387		
C8-C7	1.543		
C7-C5	1.511		
C5-C6	1.402		
C6-C1	1.383		
C1-O47	1.369		
C1-C2	1.404		
C2-C3	1.381		
C3-C4	1.395		
C5-C4	1.388		
C15-C11-C8		112.875	
C15-C11-C14		112.227	
C14-C11-C8		110.639	
C11-C14-C17		115.223	
C14-C17-C23		119.902	

OP & FQ Secoisolariciresinol M06			
Parametro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.537		
C14-C17	1.503		
C17-C23	1.404		
C23-C24	1.387		
C24-O42	1.351		
C24-C22	1.411		
C22-C21	1.384		
C21-C20	1.397		
C17-C20	1.388		
C8-C7	1.538		
C7-C5	1.504		
C5-C6	1.402		
C6-C1	1.384		
C1-O47	1.366		
C1-C2	1.405		
C2-C3	1.383		
C3-C4	1.394		
C5-C4	1.389		
C15-C11-C8		112.964	
C15-C11-C14		112.389	
C14-C11-C8		109.982	
C11-C14-C17		114.716	
C14-C17-C23		119.746	

C14-C17-C20	121.696
C23-C17-C20	118.399
C17-C23-C24	121.508
C23-C24-C22	119.374
C23-C24-O42	125.252
C22-C24-O42	115.372
C24-C22-C21	119.342
C22-C21-C20	120.775
C21-C20-C17	120.598
C12-C8-C11	111.517
C12-C8-C7	110.886
C7-C8-C11	113.678
C8-C7-C5	114.263
C7-C5-C6	119.919
C7-C5-C4	121.597
C6-C5-C4	118.483
C5-C6-C1	120.438
C6-C1-C2	120.489
C6-C1-O47	126.038
C2-C1-O47	113.47
C1-C2-C3	119.34
C2-C3-C4	119.938
C3-C4-C5	121.308

C14-C17-C20	121.669
C23-C17-C20	118.539
C17-C23-C24	121.514
C23-C24-C22	119.262
C23-C24-O42	125.247
C22-C24-O42	115.49
C24-C22-C21	119.344
C22-C21-C20	120.863
C21-C20-C17	120.474
C12-C8-C11	112.138
C12-C8-C7	110.14
C7-C8-C11	113.768
C8-C7-C5	113.447
C7-C5-C6	119.24
C7-C5-C4	122.086
C6-C5-C4	118.669
C5-C6-C1	120.463
C6-C1-C2	120.322
C6-C1-O47	126.007
C2-C1-O47	113.669
C1-C2-C3	119.391
C2-C3-C4	120.021
C3-C4-C5	121.13

OP & FQ Secoisolariciresinol M06-2X			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.542		
C14-C17	1.509		
C17-C23	1.406		
C23-C24	1.387		
C24-O42	1.353		
C24-C22	1.413		
C22-C21	1.384		
C21-C20	1.4		
C17-C20	1.388		
C8-C7	1.542		
C7-C5	1.51		
C5-C6	1.404		
C6-C1	1.385		
C1-O47	1.368		
C1-C2	1.407		
C2-C3	1.383		
C3-C4	1.397		
C5-C4	1.39		

OP & FQ Secoisolariciresinol PBE0			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.541		
C14-C17	1.508		
C17-C23	1.405		
C23-C24	1.388		
C24-O42	1.352		
C24-C22	1.412		
C22-C21	1.385		
C21-C20	1.398		
C17-C20	1.391		
C8-C7	1.541		
C7-C5	1.508		
C5-C6	1.404		
C6-C1	1.386		
C1-O47	1.366		
C1-C2	1.407		
C2-C3	1.384		
C3-C4	1.395		
C5-C4	1.392		

C15-C11-C8	112.588	C15-C11-C8	112.937
C15-C11-C14	112.006	C15-C11-C14	112.165
C14-C11-C8	110.208	C14-C11-C8	110.601
C11-C14-C17	113.908	C11-C14-C17	115.159
C14-C17-C23	119.636	C14-C17-C23	119.969
C14-C17-C20	121.618	C14-C17-C20	121.704
C23-C17-C20	118.668	C23-C17-C20	118.323
C17-C23-C24	121.315	C17-C23-C24	121.614
C23-C24-C22	119.375	C23-C24-C22	119.343
C23-C24-O42	125.364	C23-C24-O42	125.313
C22-C24-O42	115.26	C22-C24-O42	115.343
C24-C22-C21	119.423	C24-C22-C21	119.224
C22-C21-C20	120.718	C22-C21-C20	120.899
C21-C20-C17	120.497	C21-C20-C17	120.594
C12-C8-C11	111.553	C12-C8-C11	111.595
C12-C8-C7	110.445	C12-C8-C7	110.776
C7-C8-C11	113.25	C7-C8-C11	113.674
C8-C7-C5	113.348	C8-C7-C5	114.199
C7-C5-C6	119.507	C7-C5-C6	119.941
C7-C5-C4	121.761	C7-C5-C4	121.634
C6-C5-C4	118.723	C6-C5-C4	118.423
C5-C6-C1	120.342	C5-C6-C1	120.501
C6-C1-C2	120.409	C6-C1-C2	120.488
C6-C1-O47	125.964	C6-C1-O47	126.101
C2-C1-O47	113.625	C2-C1-O47	113.409
C1-C2-C3	119.419	C1-C2-C3	119.232
C2-C3-C4	119.934	C2-C3-C4	120.014
C3-C4-C5	121.17	C3-C4-C5	121.339

OP & FQ Secoisolariciresinol MN15-L			
Parámetro	Longitud de Enlace	Ángulo de Enlace	Ángulo Diedro
C11-C14	1.554		
C14-C17	1.516		
C17-C23	1.417		
C23-C24	1.401		
C24-O42	1.361		
C24-C22	1.425		
C22-C21	1.397		
C21-C20	1.409		
C17-C20	1.401		
C8-C7	1.555		
C7-C5	1.518		
C5-C6	1.414		
C6-C1	1.398		
C1-O47	1.376		
C1-C2	1.42		
C2-C3	1.397		

C3-C4	1.407		
C5-C4	1.402		
C15-C11-C8		112.634	
C15-C11-C14		111.958	
C14-C11-C8		109.494	
C11-C14-C17		112.914	
C14-C17-C23		119.318	
C14-C17-C20		121.516	
C23-C17-C20		118.849	
C17-C23-C24		121.309	
C23-C24-C22		119.228	
C23-C24-O42		125.895	
C22-C24-O42		114.875	
C24-C22-C21		119.466	
C22-C21-C20		120.826	
C21-C20-C17		120.317	
C12-C8-C11		111.877	
C12-C8-C7		109.659	
C7-C8-C11		113.209	
C8-C7-C5		112.96	
C7-C5-C6		119.016	
C7-C5-C4		122.113	
C6-C5-C4		118.855	
C5-C6-C1		120.353	
C6-C1-C2		120.298	
C6-C1-O47		126.237	
C2-C1-O47		113.464	
C1-C2-C3		119.421	
C2-C3-C4		120.016	
C3-C4-C5		121.054	