

HUMANIDADES, CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN PUEBLA

ACADEMIA JOURNALS



OPUS PRO SCIENTIA ET STUDIUM

ISSN 2644-0903 online

VOL. 2, NO. 1, 2020

WWW.ACADEMIAJOURNALS.COM

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN AUSPICIADO POR EL CONVENIO CONCYTEP-ACADEMIA JOURNALS



LUIS FERNANDO PAREDES PÉREZ

ESTUDIO TEÓRICO DE LOS ENLACES DE HIDRÓGENO INTRAMOLECULARES DE DERIVADOS DE
ACILFLOROGLUCINOL USANDO LAS TEORÍAS DFT Y AIM

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

DIRECTOR: DRA. MARÍA EUGENIA CASTRO SÁNCHEZ

DIRECTOR: DR. FRANCISCO JAVIER MELÉNDEZ BUSTAMANTE

PRESIDENTE: DR. JOSÉ MANUEL PÉREZ AGUILAR

SECRETARIO: DRA. NORMA ANGÉLICA CABALLERO CONCHA

VOCAL: DRA. LILIANA MAMMINO

NÚMERO DE SECUENCIA 2-21



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LOS ENLACES DE
HIDRÓGENO INTRAMOLECULARES DE
DERIVADOS DE ACILFLOROGLUCINOL USANDO
LAS TEORÍAS DFT Y AIM**

Tesis que para obtener el título de:
LICENCIADO EN FARMACIA

Presenta:
LUIS FERNANDO PAREDES PÉREZ

Directores de Tesis:

**Dra. María Eugenia Castro Sánchez
Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante**

Comité supervisor:

**Presidente: Dr. José Manuel Pérez Aguilar
Secretario: Dra. Norma Angélica Caballero Concha
Vocal: Dra. Liliana Mammino**



Noviembre 2019

RESUMEN

Título de la Tesis: Estudio Teórico de los enlaces de hidrógeno intramoleculares de derivados de acilfloroglucinol usando las teorías DFT y AIM.

Autor: Luis Fernando Paredes Pérez.

Los acilfloroglucinoles son una clase de compuestos que se obtienen al funcionalizar con un grupo acilo ($-\text{COR}$) al 1,3,5-trihidroxibenceno o floroglucinol, donde R generalmente es una cadena alquílica o un protón. Los acilfloroglucinoles son estructuras químicas de interés por sus propiedades biológicas para el desarrollo de nuevos fármacos. Por las características químicas que presentan se han estudiado como posibles blancos terapéuticos en los que destacan sus propiedades como antifúngicos, antioxidantes, antituberculosos y antipalúdicos.

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria transmitida por la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*. Es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, los cuales ocasionan los síntomas provocados en la fisiopatología de esta enfermedad tales como: fiebre periódica, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas y vómito. El género *Plasmodium vivax* afecta principalmente a los humanos y se ha encontrado en regiones subtropicales como el sudoeste de África, Asia y América del Sur.

En esta tesis se presenta un estudio de la preferencia conformacional y de los parámetros de reactividad química de acilfloroglucinoles con $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{COH}$ como sustituyentes. Estas estructuras de acilfloroglucinol han sido estudiadas por su importancia en el uso como posibles fármacos contra la malaria. El grupo acilo puede formar enlaces de puente de hidrógeno intramoleculares con sustituyentes hidroxilo ($-\text{OH}$) adyacentes, los cuales juegan un papel importante en la determinación de las preferencias conformacionales, la energía de estabilidad de la molécula y la reactividad de las mismas. Se propone que los enlaces intramoleculares de hidrógeno pueden tener efecto en la actividad biológica de los acilfloroglucinoles con posible aplicación relevante en el tratamiento sintomático de la malaria. Las propiedades estructurales y de reactividad de los sistemas moleculares se pueden estudiar usando métodos de la química computacional. Para tal fin, se utilizaron métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la teoría de átomos en moléculas (AIM).

Esta tesis fue realizada gracias al apoyo del Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Puebla (CONCyTEP).



Agradezco a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP) por la beca otorgada mediante el Programa Haciendo Ciencia Primavera 2019 y al Proyecto 100256733-VIEP 2019.



Agradezco al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) de la Red de Laboratorios Nacionales de CONACYT por los recursos computacionales, el apoyo técnico y soporte recibido.



Agradezco al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 “Investigación experimental y computacional de nuevos materiales y sistemas biomoleculares” (PRODEP-SEP).



Agradecimientos

Agradezco a la Dra. María Eugenia Castro Sánchez por la motivación que me generó todo este tiempo, por su amistad y su confianza.

Agradezco al Dr. Francisco Javier Meléndez por su apoyo en la realización de la tesis y a los integrantes del Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas por sus sugerencias y consejos.

Agradezco al Dr. José Manuel Pérez Aguilar, a la Dra. Norma Caballero Concha y a la Dra. Liliana Mammino por sus aportaciones y comentarios a la tesis.

Agradezco a mi madre Inés infinitamente por su apoyo brindado desde pequeño y aún hoy en mi vida adulta, por su tiempo y consejos que me han servido en mi vida universitaria, a mis hermanos y a mi cuñado Ricardo, por ser quienes me ayudaron a no rendirme. Además agradezco a mis amigos por estar conmigo en todo momento.

Dedicatorias

Dedico este proyecto a:

Mi Madre Inés por ser quien me sacó adelante después de la muerte de mi Padre Fernando (D.E.P.) y a la memoria de mi padre.

Mis hermanos Liber, Fede, Jairo, Isa, Olga y Ángel por brindarme la confianza y hacerme saber que puedo contar con ellos.

Mis amigos porque compartimos una parte de nuestras vidas en la Universidad, por las charlas y las reuniones que vivimos.

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Bioinorgánica Aplicada del Centro de Química del Instituto de Ciencias y el Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, donde se desarrollan las líneas de generación y aplicación de conocimiento (LGAC): Estudio computacional de nuevos materiales y sistemas moleculares; y Estudio experimental y computacional de mecanismos moleculares de sistemas biológicos.

El trabajo desarrollado en la presente tesis fue parte de los proyectos:

Beca otorgada por la VIEP-BUAP en el Programa Haciendo Ciencia Primavera 2019 con el proyecto titulado: Estudio Computacional de Derivados de Floroglucinol con Propiedades Farmacológicas. 11 de Febrero al 31 de Mayo de 2019.

Proyecto de Grupo 100256733-VIEP 2019 titulado: Complejos de vanadio en el tratamiento del cáncer y la diabetes. Un estudio teórico a primeros principios (Continuación). 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2019.

El trabajo se presentó en los congresos:

María Eugenia Castro, Luis Fernando Paredes, Norma A. Caballero, Sergio Luis García, Jose Manuel Perez-Aguilar, Liliana Mammino, Francisco J. Melendez. Intramolecular H bonds (IHB) of acylphloroglucinol derivatives: AIM theory and molecular docking studies. 1st International Conference on Noncovalent Interactions (ICNI-2019). Lisboa, Portugal. September 2-6, 2019.

Luis Fernando Paredes, María Eugenia Castro, Norma A. Caballero, Sergio Luis García, Jose Manuel Perez-Aguilar, Liliana Mammino, Francisco J. Melendez. Estudio de los parámetros de reactividad global y local de acilfloroglucinoles. XVIII Reunión Mexicana de Química Teórica. Toluca, México. 24 al 26 de Octubre de 2019.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Antecedentes farmacológicos.....	3
2.2. Antecedentes teóricos.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
4. JUSTIFICACIÓN.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
6. HIPÓTESIS.....	8
7. MARCO TEÓRICO.....	9
7.1. Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).....	9
7.2. Funciones de base.....	10
7.3. Efecto del disolvente.....	11
7.4. Análisis poblacional.....	12
7.5. Propiedades electrónicas e índices de reactividad global.....	13
7.6. Enlace de hidrógeno intramolecular.....	15
7.7. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM).....	16
8. METODOLOGÍA.....	18
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	22
9.1. Estabilidad energética, análisis poblacional y estructura molecular.....	22
9.2. Propiedades electrónicas e índices de reactividad global.....	49
9.3. Análisis de Átomos en Moléculas.....	61
10. CONCLUSIONES.....	65

BIBLIOGRAFÍA..... 66
ANEXOS..... 71

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Estructura molecular de algunos acilfloroglucinoses con actividad farmacológica extraídos de fuentes naturales.....	4
Esquema 2. Interconversión de la estructura molecular de la jensenona (4) debida a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Esquema obtenido de la Ref. [1].....	16
Esquema 3. Estructura general de la molécula de acilfloroglucinol donde R y R' representan sus sustituyentes.....	18
Esquema 4. a) Estructura de la molécula de benzaldehído [78] y b) Estructura del 1,3,5-trihidroxibenceno (floroglucinol) [79].....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	23
Figura 2. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables H1–H4 de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa usando el modelo de solvatación SMD.....	24
Figura 3. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	26
Figura 4. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables Met1, Met3 y Met7 de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	27
Figura 5. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	29
Figura 6. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables Ac5, Ac3 y Ac4 de la familia Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	30
Figura 7. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	32
Figura 8. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables 2Met1, 2Met3, 2Met2 y 2Met4 de la familia 2Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	33
Figura 9. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	34
Figura 10. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables 2Ac1, 2Ac4, 2Ac2 y 2Ac3 de la familia 2Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	35
Figura 11. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia MetAc de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	37
Figura 12. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables MetAc1 y MetAc4 de la familia MetAc de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	38

Figura 13. Isosuperficies de Potencial Electrostático Molecular (MEP) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinos calculado en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.....	53
Figura 14. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinos calculado en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.....	56
Figura 15. Grafos moleculares de los conformeros más estables de los acilfloroglucinos calculados en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD indicando los puntos críticos (BCP).....	64
Figura A1. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia H de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	71
Figura A2. Estructuras moleculares de los conformeros más estables H1–H4 de la familia H de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	72
Figura A3. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Met de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	73
Figura A4. Estructuras moleculares de los conformeros más estables Met1, Met3 y Met7 de la familia Met de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	74
Figura A5. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Ac de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	75
Figura A6. Estructuras moleculares de los conformeros más estables Ac5, Ac3 y Ac4 de la familia Ac de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	76
Figura A7. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Met de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	77
Figura A8. Estructuras moleculares de los conformeros más estables 2Met1, 2Met3, 2Met2 y 2Met4 de la familia 2Met de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	78
Figura A9. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Ac de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	79
Figura A10. Estructuras moleculares de los conformeros más estables 2Ac1, 2Ac4, 2Ac2 y 2Ac3 de la familia 2Ac de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	80

Figura A11. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia MetAc de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	80
Figura A12. Estructuras moleculares de los conformeros más estables MetAc1 y MetAc4 de la familia MetAc de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.....	81
Figura A13. Potencial Electrostático Molecular (MEP) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculado en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.....	91
Figura A14. Isosuperficies de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculados en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.....	93
Figura A15. Grafos moleculares de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculados en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD indicando los puntos críticos de anillo (RCP) y los puntos críticos de enlace (BCP) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI).....	98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Acilfloroglucinoles que contienen a los sustituyentes -H, -CH ₃ y -COH con actividad farmacológica extraídos de fuentes naturales.....	2
Tabla 2. Estudios teórico-computacionales de acilfloroglucinoles usando diferentes métodos de cálculo.....	6
Tabla 3. Tipos de puntos críticos.....	17
Tabla 4. Confórmeros posibles de acilfloroglucinoles de acuerdo a los sustituyentes R y R'.....	18
Tabla 5. Confórmeros posibles para cada familia de acilfloroglucinoles de acuerdo a los sustituyentes R y R' y a sus orientaciones respecto al plano molecular de acuerdo al Esquema 3. Los números 1-6 representan las posiciones del anillo bencénico.....	19
Tabla 6. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	24
Tabla 7. Análisis de poblaciones en % de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	25
Tabla 8. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	27
Tabla 9. Análisis de poblaciones en % de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	28
Tabla 10. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	30
Tabla 11. Análisis de poblaciones en % de la familia Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	31
Tabla 12. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	32
Tabla 13. Análisis de poblaciones en % de la familia 2Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	33

Tabla 14. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Ac de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	35
Tabla 15. Análisis de poblaciones en % de la familia 2Ac de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	35
Tabla 16. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia MetAc de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	37
Tabla 17. Análisis de poblaciones en % de la familia MetAc de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	38
Tabla 18. Parámetros geométricos seleccionados del conformero H1 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	42
Tabla 19. Parámetros geométricos seleccionados del conformero Met1 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	43
Tabla 20. Parámetros geométricos seleccionados del conformero Ac5 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	44
Tabla 21. Parámetros geométricos seleccionados del conformero 2Met1 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	45
Tabla 22. Parámetros geométricos seleccionados del conformero 2Ac1 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	46
Tabla 23. Parámetros geométricos seleccionados del conformero MetAc1 calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	47
Tabla 24. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) de los conformeros más estables de acilfloroglucinoses calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å....	48

Tabla 25. Momentos dipolares en Debyes de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	49
Tabla 26. Cargas de Mulliken más representativas de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	50
Tabla 27. Energía de los orbitales HOMO y LUMO; y las energías gap en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	55
Tabla 28. Índices de reactividad global en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	59
Tabla 29. Índices de reactividad global en eV basados en las energías electrónicas E(N+1) y E(N-1) de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	60
Tabla 30. Energías de los puntos críticos de anillo (RCP) y los enlaces de hidrógeno intramolecular (EHI) en u.a. para los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	62
Tabla A1. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	71
Tabla A2. Análisis de poblaciones en % de la familia H de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	72
Tabla A3. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	73
Tabla A4. Análisis de poblaciones en % de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	74
Tabla A5. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia Ac de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	75

Tabla A6. Análisis de poblaciones en % de la familia Ac de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	76
Tabla A7. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Met de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	77
Tabla A8. Análisis de poblaciones en % de la familia 2Met de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	78
Tabla A9. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia 2Ac de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	79
Tabla A10. Análisis de poblaciones en % de la familia 2Ac de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	80
Tabla A11. Energías relativas en kcal mol ⁻¹ de la familia MetAc de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	81
Tabla A12. Análisis de poblaciones en % de la familia MetAc de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.....	81
Tabla A13. Parámetros geométricos seleccionados del confórmero H1 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	82
Tabla A14. Parámetros geométricos seleccionados del confórmero Met3 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	83
Tabla A15. Parámetros geométricos seleccionados del confórmero Ac5 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	84
Tabla A16. Parámetros geométricos seleccionados del confórmero 2Met1 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	85

Tabla A17. Parámetros geométricos seleccionados del conformero 2Ac1 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	86
Tabla A18. Parámetros geométricos seleccionados del conformero MetAc1 calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.....	87
Tabla A19. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å...	88
Tabla A20. Momentos dipolares en Debyes de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	89
Tabla A21. Cargas de Mulliken más representativas de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	89
Tabla A22. Energía de los orbitales HOMO y LUMO; y las energías gap en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	92
Tabla A23. Índices de reactividad global en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	94
Tabla A24. Índices de reactividad global basados en eV basados en las energías electrónicas $E(N+1)$ y $E(N-1)$ de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	95
Tabla A25. Energías de los puntos críticos de anillo (RCP) y los enlaces de hidrógeno intramolecular (EHI) en u.a. para los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.....	96

1. INTRODUCCIÓN

Los acilfloroglucinoses son una clase de compuestos que se obtienen al funcionalizar con un grupo acilo ($-\text{COR}$) al 1,3,5-trihidroxibenceno o floroglucinol, donde R generalmente es una cadena alquílica o un protón. Los floroglucinoses acilados o acilfloroglucinoses son estructuras químicas de interés por sus propiedades biológicas para el desarrollo de nuevos fármacos. Por las características químicas que presentan se han estudiado como posibles blancos terapéuticos en los que destacan sus propiedades como antifúngicos, antioxidantes, antituberculosos y antipalúdicos. La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria transmitida por la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles*. Es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, los cuales ocasionan los síntomas provocados en la fisiopatología de esta enfermedad tales como: fiebre periódica, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas y vómito. El género *Plasmodium vivax* afecta principalmente a los humanos y se ha encontrado en regiones subtropicales como el sudoeste de África, Asia y América del Sur. Aproximadamente 25 mil millones de personas en el mundo están en riesgo de infectarse por *P. vivax* y anualmente se presentan cerca de 16 millones de casos.

En este trabajo se estudia la preferencia conformacional y los parámetros de reactividad de acilfloroglucinoses que contienen en su estructura $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{COH}$ como sustituyentes. Estas estructuras de acilfloroglucinol han sido estudiadas por su importancia en el uso como posibles fármacos contra la malaria. El grupo acilo puede formar enlaces de puente de hidrógeno con un sustituyente hidroxilo ($-\text{OH}$) adyacente debido a su hibridación sp^2 . Los enlaces de hidrógeno intramoleculares juegan un papel importante en la determinación de las preferencias conformacionales, la energía de estabilidad de la molécula y la reactividad de las mismas. Los enlaces de hidrógeno intramoleculares desempeñan un papel importante en la función química y bioquímica de la molécula, ya que provocan cambios en la distribución electrónica, la geometría molecular, la forma y la conformación de las moléculas, incluso en macromoléculas como las proteínas o los ácidos nucleicos, por lo que se propone que puedan tener un efecto en la actividad biológica de los acilfloroglucinoses con posible aplicación relevante en el tratamiento sintomático de la malaria. Las propiedades estructurales y de reactividad de los sistemas moleculares se pueden estudiar usando métodos de la química computacional. Para tal fin, en este trabajo, se utilizan métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la teoría de átomos en moléculas (AIM).

Este trabajo de tesis se divide en los siguientes capítulos:

Capítulo 1, Introducción, se contextualiza el trabajo y se esquematiza el contenido.

Capítulo 2, Antecedentes, se presentan los antecedentes tanto farmacológicos como teóricos relevantes para llevar a cabo este estudio.

Capítulo 3, Planteamiento del problema, se describe el problema a tratar como un problema de salud que afecta a un considerable grupo de personas a nivel mundial.

Capítulo 4, Justificación, se justifica la importancia de llevar a cabo este estudio desde el punto de vista computacional y la razón por la cual puede ser relevante para la posible aplicación de los compuestos estudiados en el tratamiento sintomático de la malaria.

Capítulo 5, Objetivos, se describen los objetivos generales y específicos a alcanzar mediante la realización de la metodología.

Capítulo 6, Marco teórico, se presentan los conceptos más relevantes en los cuáles se basan los estudios llevados a cabo en esta tesis.

Capítulo 7, Hipótesis, se plantea la hipótesis a demostrar con este estudio.

Capítulo 8, Metodología, se describen los métodos utilizados en la elaboración de este trabajo: los métodos en los que se realizan los cálculos de estructura molecular, estabilidad energética y propiedades electrónicas; el efecto de tratar a los sistemas en disolución en diferentes disolventes: agua, acetonitrilo y cloroformo; el estudio de los parámetros de reactividad global y finalmente, el estudio de la formación de puntos críticos de enlace para la formación de los enlaces de hidrógeno intramoleculares de los acilfloroglucinoses.

Capítulo 9, Resultados y discusión, se presentan e interpretan los resultados obtenidos tras el estudio teórico de los acilfloroglucinoses. Se discute la estabilidad energética de los diferentes conformeros en función de sus grupos funcionales y el método de cálculo utilizado, el efecto del disolvente utilizado y el método de solvatación, los parámetros de reactividad global y la caracterización de los puntos críticos de enlace cuando se forman enlaces de hidrógeno intramolecular.

Capítulo 10, Conclusiones, se presentan los argumentos más relevantes en cuanto a preferencia conformacional, parámetros de reactividad y formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares de los compuestos en estudio con base en los resultados obtenidos.

Bibliografía, se enlistan las referencias utilizadas.

Anexos, se agregan datos de resultados del trabajo que pueden ser de interés para su consulta.

2. ANTECEDENTES

2.1 Antecedentes farmacológicos

Una gran variedad de compuestos naturales de floroglucinol bioactivos han sido aislados de diferentes fuentes naturales como plantas, especies marinas y microorganismos. El floroglucinol, 1,3,5-trihidroxibenceno (**1**), ver Esquema 1, se ha aislado de las plantas *Eucalyptus Kino* y *Acacia Arabica*, también de algunas algas marinas pertenecientes a la familia de las *Phaeophyceae* y *Fucaceae*, los cuales han sido investigados por su acción farmacológica en enfermedades biliares e intestinales. Los floroglucinoses se pueden clasificar en forma general en monoméricos, diméricos, triméricos, tetraméricos o mayores, y florotaninos, oligómeros de floroglucinol. Existe una amplia variedad de floroglucinoses monoméricos, estructuralmente diferentes de acuerdo a la gran cantidad de sustituyentes que poseen, extraídos de fuentes naturales y se ha demostrado que poseen diversas actividades biológicas. Los floroglucinoses monoméricos se pueden subdividir en acilfloroglucinoses, aductos de floroglucinol-terpeno, glucósidos de floroglucinol, floroglucinoses halogenados, floroglucinoses prenilados y geranilados, floroglucinoses unidos a un anillo α -pirona y floroglucinoses unidos a policétidos cíclicos [1]. En particular, en este trabajo estamos interesados en el estudio de floroglucinoses acilados o acilfloroglucinoses. En la Tabla 1 se resumen algunos acilfloroglucinoses con estructuras simples extraídos de fuentes naturales que han sido reportados por tener alguna actividad farmacológica relevante.

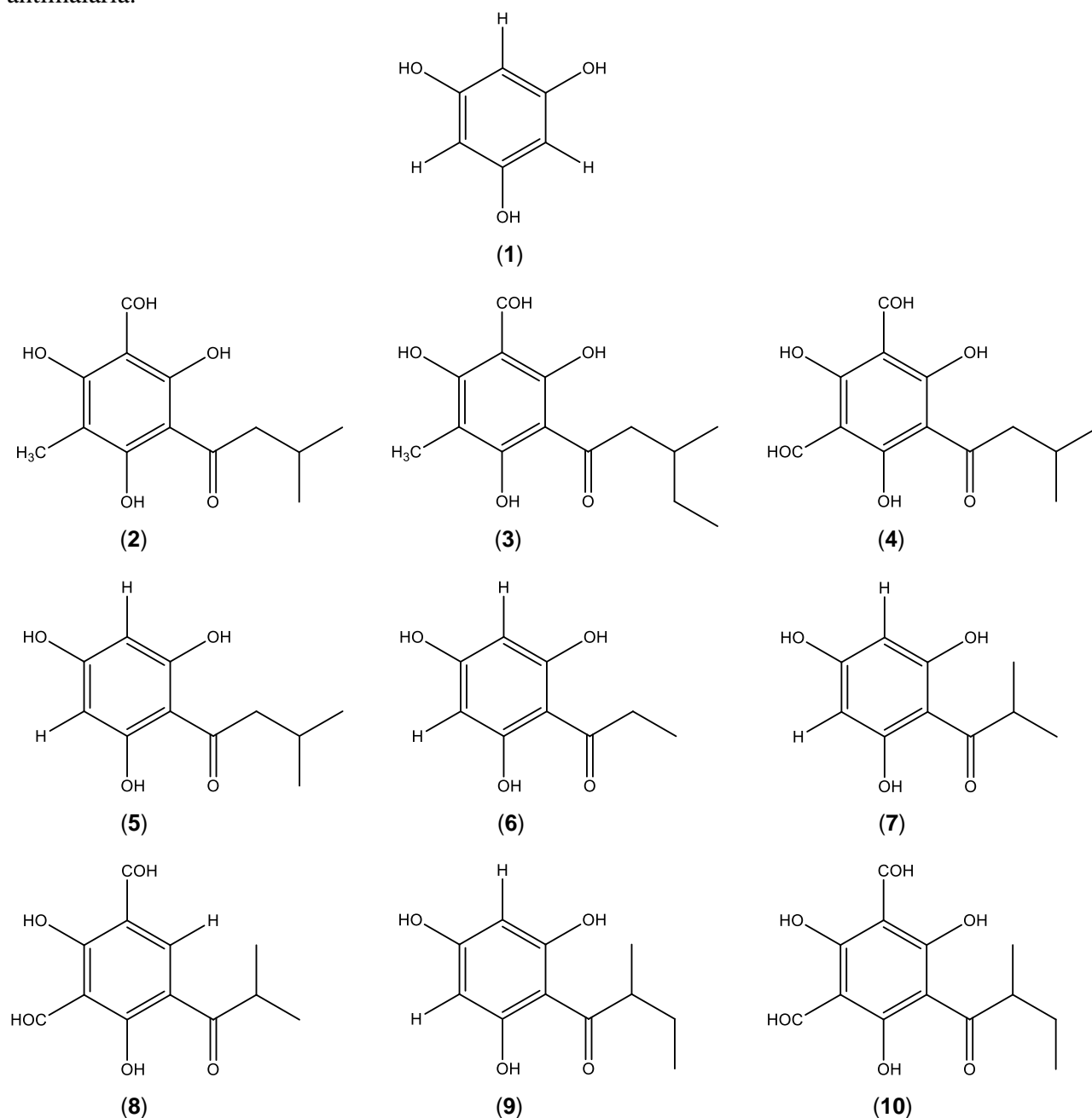
Tabla 1. Acilfloroglucinoses que contienen a los sustituyentes $-H$, $-CH_3$ y $-COH$ con actividad farmacológica extraídos de fuentes naturales.

Nombre	Fuente	Actividad farmacológica
Grandinol (2)	<i>Eucalyptus grandis</i>	Inhibidor del virus Epstein-Barr y antibacterial [1–3].
Homograndinol (3)	<i>Eucalyptus grandis</i>	Inhibidor del virus Epstein-Barr y del transporte electrónico fotosintético [1–3].
Jensenona (4)	<i>Eucalyptus jensenii</i>	Actividad antiepiléptica y antibacterial [1–3].
Floroisovalerofenona (5)	<i>Humulus lupulus</i>	Intermediario de la biosíntesis de ácidos del lúpulo [2]
Flopropiona (6)	<i>Inula viscosa</i>	Actividad antiespasmolítica y antagonista del receptor 5-HT1A [2, 3].
Floroisobutirofenona (7)	<i>Helichrysum spp</i>	Intermediario de la biosíntesis de ácidos del lúpulo [2]
Isobutanoil de Jensenona (8)	<i>Eucalyptus apodophylla</i>	Actividad antiepiléptica [2]
Multifidol (9)	<i>Jatropha multifida</i>	Actividad inmunomodulatoria [2, 3].
Diformil multifidol (10)	<i>Eucalyptus apodophylla</i>	Actividad inmunomodulatoria [2]

Los compuestos (**2**)–(**10**) son algunos ejemplos de acilfloroglucinoses con usos terapéuticos, que contienen en su estructura a los sustituyentes $-H$, $-CH_3$ y $-COH$, ver Esquema 1. Una variedad de acilfloroglucinoses con cadenas más largas y sustituyentes más grandes, como floroglucinoses de cadena larga y aductos de floroglucinol-terpeno (*euglobals* y *macrocarpals*) han sido reportados como sustancias que se han extraído de diferentes frutos, raíces y plantas, así como de

algunos microorganismos [1–14]. Estos floroglucinoles acilados han mostrado actividad antibacteriana, antioxidante, antiviral, antimicrobiana, antifúngica y como antidepresivos [1–14]. Otros estudios señalan su uso tradicional como analgésicos y antiinflamatorios para el tratamiento de la malaria [1–3,12–14].

Todos estos antecedentes farmacológicos motivan la investigación más a detalle del comportamiento químico de los acilfloroglucinoles. En este trabajo, estamos particularmente interesados en el estudio de los acilfloroglucinoles como posibles blancos terapéuticos antimalaria.



Esquema 1. Estructura molecular de algunos acilfloroglucinoles con actividad farmacológica extraídos de fuentes naturales.

2.2 Antecedentes teóricos

Desde el punto de vista teórico-computacional, se reportaron estudios donde se analizan las interacciones del compuesto base floroglucinol con moléculas de etanol [15] y agua [16]. Para el caso de acilfloroglucinoles monoméricos se han reportado una serie de trabajos en la última década, los cuales se han centrado en el estudio de sus preferencias conformacionales y energías [17–30], el efecto de sus sustituyentes [17–30], la población de conformeros [17–23], el análisis de las frecuencias vibracionales [18–21,24,25], el cálculo de propiedades termodinámicas, por ejemplo energías libres de solvatación [17,20–22,24–26], el cálculo de propiedades electrónicas tales como momento dipolar, orbitales frontera, energías gap y cargas atómicas [24,25,27,29], la predicción de la constante de acidez [20] y el análisis de parámetros de reactividad global y local [29]. También se ha analizado el efecto del disolvente sobre la energía de las diferentes conformaciones de acilfloroglucinoles, de forma implícita mediante el modelo del continuo polarizable (PCM) [17,19–29], usando como disolventes agua, acetonitrilo y cloroformo, o de forma explícita calculando la energía de interacción de un aducto formado por varias moléculas de agua rodeando a la molécula de acilfloroglucinol usando cálculos BSSE [17,20,21,23,26–28,30].

En estos trabajos [17–30], el estudio del enlace de hidrógeno intramolecular que se forma entre el átomo de oxígeno del grupo acilo y los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo adyacentes es de gran interés en la función de compuestos biológicamente activos [17–30]. Su energía y características de estos enlaces los clasifican entre enlaces moderados y fuertes. También se ha concluido que si existe un segundo sustituyente diferente de H se favorece la formación de más enlaces intramoleculares. En los conformeros que no forman enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) su población es insignificante y se ha evaluado la energía necesaria para remover un EHI en los acilfloroglucinoles [17–30] para evaluar su estabilidad energética. Los factores geométricos relacionados con la orientación de los grupos hidroxilo OH, el número de sustituyentes, la planaridad, así como los efectos estéricos de los sustituyentes influyen de forma relevante en las preferencias conformacionales y energéticas de los sistemas.

Desde el punto de vista computacional se han utilizado diferentes métodos para el estudio de acilfloroglucinoles desde métodos semiempíricos, *ab initio* y basados en DFT, usando diferentes conjuntos de bases de Pople. En la Tabla 2 se resume la metodología teórica utilizada en los estudios de diferentes acilfloroglucinoles monoméricos.

También se han estudiado sistemas de más alta complejidad incluyendo acilfloroglucinoles, como dímeros [26,29,31–33], trímeros y tetrámeros [34], polihidroxibencenos [35], *eugloblas* [36] y complejos con iones metálicos [37–40]. En los estudios citados [17–40], se ha hecho hincapié en que la presencia de al menos una cadena de acilo –COR en la estructura de los acilfloroglucinoles es relevante en la función biológica que desempeñan. Algunos aspectos conformacionales, como la longitud del grupo acilo puede ser importante para actividades específicas y la presencia de grupos acilos adicionales se asocian con el incremento de dicha actividad [22,41]. Por otro lado, los átomos de oxígeno de los grupos –COR pueden formar EHI con grupos adyacentes –OH, debido a la hibridación sp^2 del O. Los EHI tienen un papel trascendental en la determinación de las preferencias conformacionales y las energías de los acilfloroglucinoles [23,25,27,30,33].

Tabla 2. Estudios teórico-computacionales de acilfloroglucinoles usando diferentes métodos de cálculo.

Método	Nivel de teoría/Referencias
Semiempíricos	AM1 y PM3 [18]
Ab initio	HF/6-31G(d,p) [17,18–30], PCM/HF/6-31G(d,p) [17,19,23,24,26–28], BSSE/HF/6-31G(d,p) [17,20,21,23,26–28,30], MP2/6-31G//HF/6-31G(d,p) (sp) [18], MP2/6-31+G(d,p) [19,22,23,27,30], PCM/MP2/6-31+G(d,p) [19,22], HF/6-31++G (d,p) [20,21], MP2/6-31G(d,p) [20,22,27,30], MP2/6-31++G(d,p) [20,26], PCM/MP2/6-31++G(d,p) [20], PCM/HF/6-31++G (d,p) (sp) [21], HF/6-31+G(d,p) [22,27,30], PCM/MP2/6-31G(d,p) (sp) [22,23,27], PCM/MP2/6-31+G(d,p) [22,23,27] (sp), BSSE/HF/6-31+G(d,p) [26]
DFT	B3LYP/6-31G//HF/6-31G(d,p) (sp) [18], B3LYP/6-31G(d,p) [20–22,27,30], B3LYP/6-31+G(d,p) [20,22–25,27,30], B3LYP/6-31++G(d,p) [20], PCM/B3LYP/6-31G(d,p) (sp) [21,22,27], PCM/B3LYP/6-31+G(d,p) (sp) [22,23,25,27], PCM/B3LYP/6-31+G(d,p) [24,25], BPW91/6-311+G(d,p) [29], PCM/BPW91/6-311+G(d,p) (sp) [29], BSSE/B3LYP/6-31+G(d,p) [30]

*sp se refiere a un cálculo puntual (single point).

La relevancia de la formación de los EHI en los acilfloroglucinoles para su actividad biológica ha sido reportada experimentalmente, sobre todo en su actividad como antimicrobiana, antibacteriana y antioxidante [1,4,6,8], existiendo la hipótesis que es necesario un EHI para que se lleve a cabo la interacción de la molécula de acilfloroglucinol con el sitio activo receptor, tanto en estudios precursores en el tema [4] como en estudios recientes, donde se establece que los EHI desempeñan un papel importante en la función química y bioquímica de la molécula, ya que provocan cambios en la distribución electrónica, la geometría molecular, la forma y la conformación de las moléculas, incluso en macromoléculas como las proteínas o los ácidos nucleicos [42].

La formación de EHI a partir de sustituyentes donadores o aceptores y de las regiones hidrofílicas e hidrofóbicas de los acilfloroglucinoles ha sido evaluada como un efecto estabilizador de la energía, sin embargo se requieren estudios más completos considerando la naturaleza de los enlaces, los parámetros de reactividad y las preferencias conformacionales en disolución utilizando disolventes con diferentes polaridades y diferentes modelos de solvatación [19,43,44]. Estos estudios a nivel molecular son cada vez más asequibles desde el punto de vista computacional [41,45].

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La malaria o paludismo es una enfermedad parasitaria transmitida por la picadura de un mosquito hembra del género *Anopheles* y que además también se puede transmitir por la exposición a productos con sangre infectada o por personas que viajan a países endémicos [46]. La malaria es causada por parásitos protozoarios del género *Plasmodium*, los cuales ocasionan los síntomas provocados en la fisiopatología de esta enfermedad tales como: fiebre periódica, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas y vómito. Existen varios tipos de agentes infecciosos como: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*. El género *Plasmodium vivax* afecta principalmente a los humanos y se ha encontrado en regiones subtropicales como el sudoeste de África, Asia y América del Sur. Aproximadamente 25 mil millones de personas en el mundo están en riesgo de infectarse por *P. vivax* y anualmente se presentan cerca de 16 millones de casos [47].

De acuerdo al reporte mundial de malaria en 2018, el número estimado de casos en todo el mundo fue de 219 millones en 2017 y 216 millones en 2016. Estos datos no muestran una reducción significativa del número de casos y mortalidad ocasionada por malaria [48,49]. Más aún, se ha convertido en un problema de salud que debe ser resuelto para beneficiar a la población mundial, especialmente lactantes y personas con VIH/SIDA. A la par, los tratamientos para tratar la malaria severa han perdido eficacia debido a las características de la enfermedad como deterioro clínico, complicaciones, resistencia, etc. Estos tratamientos incluyen tratamientos orales (artemeter/lumefantrina, atovacuona/proguanil, mefloquina o quinina) y terapia antimicrobial [46,48]. Por tal razón los compuestos derivados del 1,3,5-trihidroxibenceno, denominados como acilfloroglucinoles, pueden ser usados como una alternativa de estructuras nuevas para el diseño de posibles fármacos para tratar el problema de la malaria. Los acilfloroglucinoles contienen características importantes, entre ellas formar enlaces de hidrógeno intramoleculares que modifican sus propiedades físicas y químicas. Estas características se pueden estudiar con métodos basados en la química teórica y computacional a través de las teorías del funcional de la densidad (DFT) y la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM).

4. JUSTIFICACIÓN

Dado que la química teórica y computacional es una ciencia que busca resolver problemas relacionados con las propiedades electrónicas y fisicoquímicas de sistemas moleculares y que además se sustenta en una serie de teorías mecano-cuánticas que han sido implementadas en programas computacionales para la reproducción de datos experimentales y predicción de otras propiedades fisicoquímicas, es de relevancia realizar este estudio desde el punto de vista teórico.

Los propósitos que motivan a este trabajo de investigación son:

Aportar estudios de relevancia para la industria químico-farmacéutica para desarrollar un tratamiento más eficaz, seguro y a bajo costo para las poblaciones vulnerables.

Se beneficiaría a la población más vulnerable, que generalmente son niños y adultos mayores.

No solo se beneficiaría a los países endémicos sino también donde la incidencia de la enfermedad es baja.

La actividad farmacológica de los acilfloroglucinoles se debe a sus propiedades electrónicas que son gobernadas por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI). En este estudio se hace un análisis de la estructura conformacional de cada conformero de acilfloroglucinol utilizando métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y se analiza la

naturaleza y las implicaciones de los EHI en la estructura y estabilidad energética de los compuestos utilizando la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM).

La pregunta más importante a responder es:

¿Es el enlace de hidrógeno intramolecular el responsable de la actividad farmacológica de los derivados de acilfloroglucinol?

El objetivo es responder esta pregunta obteniendo las propiedades estructurales, fisicoquímicas y de reactividad química óptimas de los acilfloroglucinoles y analizar cómo influye la formación de los EHI en dichas propiedades, con el fin de aportar información relevante para mejorar o modificar el tratamiento convencional de la malaria por uno más riguroso, seguro y eficaz.

5. OBJETIVOS

Objetivo general:

Obtener las propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad química óptimas de acilfloroglucinoles que contienen en su estructura $-H$, $-CH_3$ y $-COH$ como sustituyentes para proveer información relevante que pueda servir para entender cómo actúan los fármacos para el tratamiento de la malaria, usando métodos de la química computacional.

Objetivos particulares:

1. Obtener las propiedades estructurales y de estabilidad energética de un conjunto de acilfloroglucinoles con $-H$, $-CH_3$ y $-COH$ como sustituyentes utilizando métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) en fase gas y en disolución.
2. Obtener las propiedades electrónicas y de reactividad global de un conjunto de los acilfloroglucinoles en estudio utilizando métodos basados en DFT.
3. Analizar la formación y las propiedades de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) en los derivados de acilfloroglucinol realizando un análisis de los parámetros de densidad electrónica usando la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) para describir la relación estructura-actividad farmacológica.

6. HIPÓTESIS

A través de métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT) y la teoría de átomos en moléculas (AIM) es posible realizar un estudio de las propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad química de una serie de acilfloroglucinoles para analizar la importancia y el papel del enlace de hidrógeno intramolecular en la actividad biológica y farmacológica que presentan.

7. MARCO TEÓRICO

La química computacional que es una rama de la química dedicada a estudiar y resolver problemas químicos específicos mediante la aplicación de modelos matemáticos basados en leyes fundamentales de la mecánica cuántica y simulaciones computacionales haciendo uso de equipo de cómputo y *software* para modelar sistemas moleculares.

La investigación está motivada por las características fisicoquímicas que pueden ser estudiadas tales como propiedades estructurales y conformacionales, estabilidad energética, reactividad química, formación y ruptura de enlaces intramoleculares, efecto del disolvente, entre otras que representan un papel importante en la actividad biológica y farmacológica de una serie de compuestos derivados de acilfloroglucinol.

Algunos conceptos relevantes que se abordarán en este trabajo de tesis son:

7.1 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

Las energías y propiedades de una molécula en diferentes estados electrónicos pueden obtenerse al resolver la ecuación de Schrödinger correspondiente. Los métodos de estructura electrónica se caracterizan por llevar a cabo ciertas aproximaciones para resolver el problema polieletrónico. Los tres métodos mecano-cuánticos más importantes para calcular las propiedades moleculares son: los métodos semiempíricos, los métodos *ab initio* y el método del funcional de la densidad (DFT).

La teoría DFT se basa en el hecho de que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental ρ_0 , la cual es una función de solamente tres variables [50].

La teoría DFT calcula la energía del estado fundamental E_0 y otras propiedades moleculares a partir de la densidad electrónica ρ_0 . El punto de partida para su aplicación son los teoremas de Hohenberg y Kohn [51]:

Primer teorema de Hohenberg y Kohn: La energía electrónica del estado fundamental se determina totalmente por la densidad electrónica ρ :

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (1)$$

Segundo teorema de Hohenberg y Kohn: Existe un principio variacional aplicable con ρ como parámetro:

$$E_0[\rho'] \geq E_0[\rho_0] \quad \text{si } \rho' \neq \rho_0 \quad (2)$$

La densidad electrónica depende de 3 coordenadas independientemente del número de electrones. Los componentes de la energía son también funcionales de la densidad:

$$E_0[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] + E_{en}[\rho_0] + V_{nn} \quad (3)$$

En esta expresión se define el llamado funcional de Hohenberg-Kohn, F_{HK} , como:

$$F_{HK}[\rho_0] = T[\rho_0] + E_{ee}[\rho_0] \quad (4)$$

El funcional F_{HK} se puede dividir en una parte de interacción electrón-electrón que corresponde a la interacción clásica de Coulomb ($J[\rho_0]$) y un término ($E_{xc}[\rho_0]$) que describe el resto de interacciones no clásicas (canje, correlación, o corrección a la autointeracción):

$$E_{ee}[\rho_0] = J[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0] \quad (5)$$

La energía total se expresa como:

$$E_0[\rho_0] = E_{en}[\rho_0] + V_{nn} + J[\rho_0] + (T[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0]) \quad (6)$$

Los términos de los funcionales de energía cinética y de intercambio-correlación no tienen forma conocida y se evalúan de acuerdo a distintos modelos.

En general, se considera al término de intercambio-correlación como suma de un término de intercambio y otro de correlación de la forma:

$$E_{xc}[\rho_0] = E_x[\rho_0] + E_c[\rho_0] \quad (7)$$

Por lo tanto, los métodos DFT se clasifican según el método utilizado para calcular el término de intercambio correlación.

En particular en este trabajo utilizamos los funcionales híbridos de Austin-Frisch-Petersson (APFD) [52] y el funcional de Schmider y Becke (B98) [53]. El funcional APFD incluye parámetros de dispersión calculados a partir de propiedades atómicas como el potencial de ionización y la polarizabilidad atómica efectiva de un conjunto de dímeros. Este funcional es útil para reproducir las energías conformacionales relativas de moléculas orgánicas y es muy preciso para calcular interacciones no-covalentes atractivas y repulsivas como enlaces de hidrógeno [52]. El funcional B98 incluye un procedimiento para la optimización sistemática de funcionales de correlación-intercambio corregidos por gradiente aplicado al conjunto prueba G2 extendido, el cual consiste en los calores de formación estándar de un conjunto de moléculas orgánicas. Este funcional es útil para la determinación precisa de datos termoquímicos [53].

7.2 Funciones de base

Un conjunto de base es un grupo de funciones utilizadas para describir la forma de los orbitales en el átomo. Los orbitales moleculares y la función de onda son creadas tomando una combinación lineal de funciones base y funciones angulares. La combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) utilizada como función de base para átomos en moléculas tiene como principio construir un conjunto de base útil para la solución de la ecuación de Schrödinger. Fundamentalmente se utilizan dos tipos de funciones de base atómicas: las funciones de tipo Slater (STO) (Slater-Type Orbitals) [54] y las funciones de tipo Gaussianas (GTO) (Gaussian-Type Orbitals) [55]. Las funciones gaussianas son una representación menos precisa de los orbitales atómicos pero se reduce el cálculo de integrales moleculares, lo cual es menos costoso computacionalmente de evaluar. Algunos tipos de funciones de bases más utilizadas son: los conjuntos de base mínima [56], bases extendidas o *split-valence* [57], a las cuales se les pueden añadir funciones de polarización [58] y funciones difusas [59]. Las funciones de polarización permiten cambiar la forma de los orbitales aumentando la flexibilidad y permitiendo una mayor deformación de la nube electrónica de los átomos en el campo de la molécula. Las funciones difusas se utilizan para que los orbitales ocupen una región del espacio más grande y son útiles en

sistemas donde los enlaces son débiles, como es el caso de enlaces por puente de hidrógeno y donde los electrones están lejos de los núcleos, como los aniones.

En este trabajo, se usan las bases de Dunning, denominadas como bases consistentes en correlación desarrolladas por Dunning [60] para recuperar de forma equilibrada la energía de correlación electrónica. Estos conjuntos de base incluyen funciones con alto momento angular (d , f , g , . . .), que se requieren para reducir el error en la energía de correlación en 1 kcal mol^{-1} o menos. Su desarrollo se basa en el hecho de que las funciones de base se pueden agrupar en conjuntos de funciones que dan cuenta en una cantidad aproximadamente equivalente de la energía de correlación, y cuya eficacia es máxima en la agrupación establecida. Por ejemplo, la primera función d proporciona una importante cantidad de energía de correlación, pero la contribución de la segunda función d es equivalente a la de la primera función f , y una tercera función d tiene una aportación similar a la de la segunda función f y la primera función g .

En concreto usamos la base aumentada consistente en correlación de valencia polarizada doble-zeta (aug-cc-pVDZ) (augmented correlation consistent polarized valence double-zeta) [61], la cual añade funciones difusas a la base cc-pVDZ.

7.3 Efecto del disolvente

La mayor parte de la química y la bioquímica tiene lugar en disolución, por lo que el estudio de sistemas reales exige considerar que las moléculas, en particular las que llevan a cabo actividades biológicas, en la mayor parte de los sistemas de interés se presentan en disolución, por lo cual resulta necesario conocer las interacciones que sufren con el medio, ya que el disolvente puede tener un efecto mayor sobre la posición del equilibrio químico y las velocidades de reacción, por lo que el disolvente puede tener efectos sobre las propiedades moleculares y termodinámicas.

Se puede considerar que la solvatación específica está concentrada en la primera esfera de solvatación y la de largo alcance requiere para su estudio un mayor número de moléculas. El momento dipolar de una molécula de soluto M inducirá un momento dipolar en las proximidades de cada molécula de disolvente, que añade un momento dipolar permanente. El resultado neto de estos efectos de orientación e inducción es que el disolvente adquiere una polarización global en la región de cada molécula de soluto. El disolvente polarizado genera un campo eléctrico, llamado campo de reacción, para cada molécula de soluto.

El campo de reacción distorsiona la función de onda electrónica molecular de soluto con respecto a la correspondiente en fase gaseosa, produciendo, por tanto, un momento dipolar inducido que se suma al momento dipolar permanente en fase gaseosa de M . El momento dipolar aumentado de M polariza posteriormente al disolvente; y así sucesivamente. A causa del momento dipolar adicional inducido por el campo de reacción del disolvente, una molécula polar tendría un momento dipolar mayor en un disolvente polar que en fase gaseosa. Además, el momento dipolar de la molécula de soluto fluctuará con el tiempo, conforme fluctúen las orientaciones de las moléculas de disolvente próximas. En definitiva, la función de onda electrónica molecular y todas las propiedades moleculares en disolución diferirán en alguna extensión de sus correspondientes en fase gaseosa.

Existen diferentes métodos para modelar la polarización del disolvente sin considerar explícitamente las moléculas individuales, basados en el concepto de campo de reacción. En este trabajo se usan el modelo del continuo polarizable (PCM) [62] y el modelo de solvatación de la densidad (SMD) [63].

En el modelo del continuo polarizable (PCM) [62] cada núcleo atómico de la molécula de soluto, M , está rodeado por una esfera de radio 1.2 veces el radio de van der Waals del átomo. La región

de la cavidad se toma como el volumen ocupado por esas esferas atómicas solapantes. Como la cavidad PCM tiene una forma compleja, se usa un método numérico para obtener el término de la energía potencial de interacción soluto-disolvente, V_{int} . Se puede demostrar a partir de la electrostática clásica que el potencial eléctrico, ϕ_{σ} , producido por el continuo dieléctrico polarizado es igual al potencial eléctrico de una carga superficial aparente (ASC) distribuida sobre la superficie de la cavidad molecular. La ASC es una distribución continua de carga caracterizada por la densidad de carga superficial (carga por unidad de área de la superficie) que varía de un punto a otro de la superficie de la cavidad. En la práctica, esta continua ASC se aproxima reemplazándola por muchas cargas puntuales sobre la superficie de la cavidad.

El modelo de solvatación de la densidad (SMD) [63] es un modelo de solvatación continua, basado en la mecánica cuántica de la densidad de carga del soluto, la cual se encuentra interactuando con una descripción continua del disolvente. Así, la D establece la densidad para denotar que la densidad electrónica del soluto sea usada sin definir las cargas atómicas parciales.

Éste es considerado un modelo de solvatación universal, lo cual significa que es aplicable a cualquier soluto con o sin carga en cualquier solvente o medio líquido, representando la presencia del disolvente mediante una constante dieléctrica. Este modelo está parametrizado con energías libres de solvatación iónica en agua y disolventes orgánicos no acuosos. Los principales componentes del SMD son el radio Coulómbico atómico intrínseco y los coeficientes de tensión de superficie atómicos. Estos componentes hacen del SMD un modelo de solvatación con capacidad de ser usado en diferentes sistemas químicos con buenos resultados para cualquier sistema neutro o cargado.

7.4 Análisis poblacional

El cálculo de las funciones termodinámicas de una sustancia se basa en la ecuación de la distribución de Boltzmann, la cual predice la distribución más probable de moléculas o átomos entre un conjunto de niveles de energía. Si se tienen k conformaciones o estados con energías relativas E_k . Sus pesos de Boltzmann son:

$$w_k = \exp(-E_k/RT) \quad (8)$$

y la suma de los pesos es:

$$q = \sum_1^k w_k \quad (9)$$

La distribución de población fraccional de diferentes conformeros obedece a la distribución de Boltzmann, mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{N_i}{N_{\text{total}}} = \frac{e^{-E_i/RT}}{\sum_{k=1}^M e^{-E_k/RT}} \quad (10)$$

El lado izquierdo de la ecuación (10) es la proporción del conformero i en una mezcla de conformeros M en equilibrio termodinámico. En el lado derecho, E_k ($k = 1, 2, \dots, M$) es la energía del conformero k , R es la constante molar del gas ideal (aproximadamente igual a $8.314 \text{ J mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$) or $1.987 \text{ cal mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$), T es la temperatura absoluta y el denominador del lado derecho es la función de partición [64].

Una forma que añade mayor precisión al análisis poblacional es usar los correspondientes valores de energía libre G_k , en lugar de las energías electrónicas E_k . De esta forma se añade mayor precisión a los valores de w_k y no son necesarios cálculos adicionales debido a que las

correcciones a la energía libre que se añaden a la energía electrónica se calculan generalmente en el mismo cálculo de frecuencias vibracionales. De esta manera si se tienen k conformaciones con energías libres G_k , se puede usar la relación:

$$\frac{n_i}{n_j} = \exp(-(G_i - G_j)/RT) \quad (11)$$

La relación de la ecuación (11) indica la relación de poblaciones en función de la exponencial de la diferencia de energías libres. Primero se deben calcular las energías relativas considerando el conformero con menor energía: $G_k - G_j$, posteriormente se pueden calcular las relaciones n_i/n_j a partir de la ecuación (11). Finalmente, se suman todas las relaciones n_i/n_j obtenidas, consiguiendo la relación entre la población total con n_j , es decir, N/n_j . Al final se obtienen las relaciones entre el valor $(n_i/n_j)(N/n_j) = n_i/N$, los cuales son obtenidos como porcentajes.

La precisión de este método para analizar poblaciones depende de la identificación o muestreo de los estados del sistema y de que no exista degeneración o redundancia en el conjunto de conformeros a analizar.

7.5 Propiedades electrónicas e índices de reactividad global

Se analizaron algunas propiedades electrónicas de interés como el momento dipolar, el potencial electrostático molecular (MEP), las cargas de Mulliken y las energías de los orbitales moleculares frontera (Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO, y Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO).

El momento dipolar, μ , de las moléculas surge cuando en una molécula se comparten electrones de forma desigual. Esto ocurre por la diferencia de electronegatividad en los átomos, ocasionando zonas de carga negativa parcial y positiva parcial. Un valor de momento dipolar alto, indicando la distribución de la densidad electrónica en los diferentes grupos o sustituyentes de la molécula, puede favorecer interacciones tipo dipolo-dipolo, electrostáticas o interacciones intramoleculares entre diferentes grupos de polaridad diferente. Las moléculas con momentos dipolares grandes suelen presentar interacciones intramoleculares fuertes del tipo $C=O \cdots H$ y $N \cdots H-O$ [65].

Por otro lado, las cargas netas de los átomos más negativos y más positivos son indicadores de la distribución de los electrones en la molécula. El análisis de población de cargas de Mulliken es ampliamente usado para el cálculo de la distribución de carga en un sistema molecular. En estudios de procesos donde están involucrados donadores y aceptores de electrones, es importante analizar las cargas netas de los átomos para evaluar la distribución de carga de un grupo funcional dado que puede contribuir mayoritariamente a la transferencia de electrones [66].

El potencial electrostático molecular, MEP, se usa como un análisis cualitativo de la distribución de carga del sistema en el espacio tridimensional. El MEP es útil para visualizar las regiones con carga electrónica más negativa o positiva para determinar cómo puede interactuar la molécula con otra, su forma y tamaño [67]. La distribución de carga de negativa a positiva, pasando por regiones intermedias se representa mediante un código de colores, donde las zonas con más densidad electrónica generalmente se representan en color rojo, las zonas intermedias en colores amarillos a verdes y las zonas con menor densidad electrónica en color azul.

Los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) se pueden relacionar con las medidas de donar o aceptar electrones, respectivamente. Una mayor energía del orbital HOMO indica un mayor comportamiento como donador de electrones. Por otro lado, una menor energía del orbital

LUMO indica una mayor afinidad electrónica [65]. Así mientras algunos sistemas moleculares son susceptibles de donar electrones, otros los pueden aceptar fácilmente. Por lo que un indicador importante para el comportamiento de las moléculas en diferentes procesos fisicoquímicos es la energía gap, la cual se define como:

$$\Delta E = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (12)$$

Un valor pequeño de energía gap favorece las condiciones para la interacción entre un donador y un aceptor de electrones.

Para el cálculo de los índices de reactividad global de los sistemas se utilizó como primera aproximación las ecuaciones derivadas del teorema de Koopmans [68], donde los valores de potencial de ionización, I , y de afinidad electrónica, A , se pueden relacionar directamente con las energías de los orbitales HOMO y LUMO, respectivamente como:

$$I = -E_{\text{HOMO}} \quad (13)$$

$$A = -E_{\text{LUMO}} \quad (14)$$

Las propiedades tales como la de electronegatividad, χ , dureza, η , blandura, σ , potencial químico, μ , e índice de electrofilicidad global, ω , se pueden calcular a partir de dichas definiciones:

$$\chi = (I+A)/2 \quad (15)$$

$$\eta = (I-A)/2 \quad (16)$$

$$\sigma = 1/\eta \quad (17)$$

$$\mu = -(I+A)/2 \quad (18)$$

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (19)$$

Por otro lado, Gázquez y col. [69] definieron la relación entre el proceso de donación y aceptación de electrones en términos de la dureza global, η , la blandura global, S , los potenciales químicos para electrodonación, μ^- y electroaceptación, μ^+ , y las capacidades de electrodonación, ω^- y electroaceptación, ω^+ , los cuales están definidos en términos del primer potencial de ionización, I , y la afinidad electrónica, A , de la siguiente forma:

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (20)$$

$$S = \frac{1}{I-A} \quad (21)$$

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A) \quad (22)$$

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A) \quad (23)$$

$$\omega^- = \frac{(3I+A)^2}{16(I-A)} \quad (24)$$

$$\omega^+ = \frac{(I+3A)^2}{16(I-A)} \quad (25)$$

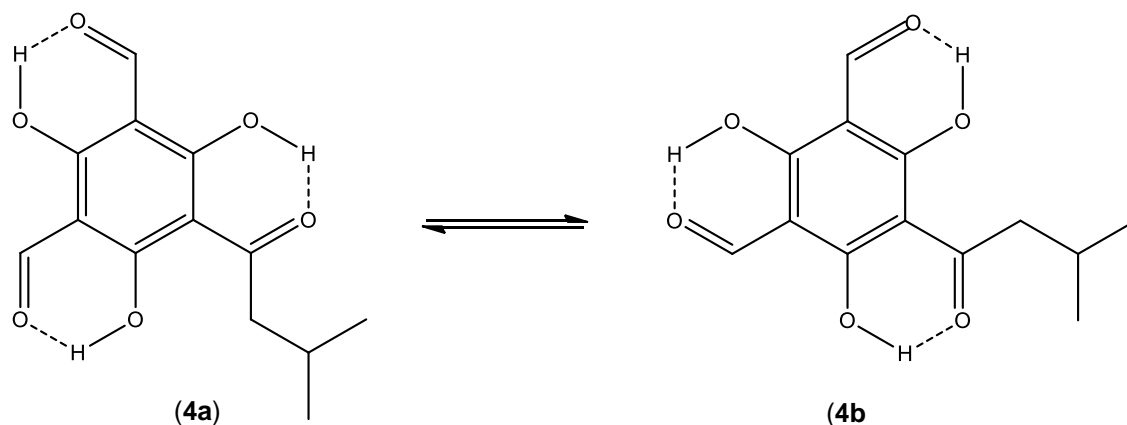
donde I se calcula de la diferencia entre la energía electrónica total del sistema molecular cuando se elimina un electrón ($N-1$) y de la molécula neutra con N electrones; de forma similar A se calcula de la diferencia entre la molécula neutra y cuando se agrega un electrón ($N+1$). Estos índices globales de reactividad permiten medir la respuesta global de un sistema frente a diferentes perturbaciones externas.

7.6 Enlace de hidrógeno intramolecular

El término enlace de hidrógeno implica una combinación de varias interacciones no-covalentes entre un átomo de hidrógeno y otro átomo o grupo de átomos que contienen un par de electrones libres o un sistema π [70,71]. La energía de un enlace de hidrógeno es la característica básica que determina la relevancia de esta interacción para la comprensión de la estructura química y de los procesos químicos que se llevan a cabo en el sistema molecular. La energía del enlace de hidrógeno varía en un escala entre 1 y 40 kcal mol⁻¹. De acuerdo a su clasificación un enlace débil tiene una energía de 1–4 kcal mol⁻¹, un enlace medio de 4–15 kcal mol⁻¹ y un enlace fuerte de 15–40 kcal mol⁻¹. Si el enlace de hidrógeno ocurre entre dos sistemas moleculares diferentes el enlace de hidrógeno es intermolecular, mientras si ocurre en el mismo sistema molecular el enlace es intramolecular. Una interacción intramolecular se refiere a la fuerza con la que se unen los átomos dentro de una molécula.

La estrategia más común para analizar enlaces de hidrógeno intramoleculares es calcular al sistema sin un enlace intramolecular, el cual se considera como una energía cero, y la diferencia en energía con el sistema estabilizado por enlaces de hidrógeno intramoleculares es la energía estimada del enlace de hidrógeno [72]. Un método ampliamente usado para caracterizar enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) es estimar la energía del enlace basada en su dependencia funcional de la densidad electrónica, $f(\rho)$, mediante la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM).

La importancia de estudiar los EHI de moléculas biológicamente activas, como los acilfloroglucionoles, radica en que estas interacciones influyen en las preferencias conformacionales del sistema, además estas conformaciones son susceptibles de cambio en medio acuoso o de disolución y el modo en que ellas actúan o interaccionan con las moléculas de disolvente puede determinar aspectos relevantes de su actividad biológica, sobre todo si se desea determinar propiedades de moléculas que actúen como posibles fármacos. En el Esquema 2, se observa la interconversión de la molécula de jensenona (**4**) en dos posibles estructuras (**4a**) y (**4b**), las cuales surgen por las diferentes posiciones en las que los enlaces de hidrógeno intramoleculares pueden adquirir de acuerdo al medio en el que se encuentra, al nivel de sustitución del anillo aromático o de las cadenas laterales. También de acuerdo a la estructura que pueda mostrar el sistema puede ser susceptible a formar dímeros o arreglos mayores [1].



Esquema 2. Interconversión de la estructura molecular de la jensenona (**4**) debida a la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Esquema obtenido de la Ref. [1].

7.7 Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

La teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) es una teoría interpretativa la cual propone interpretar la química de forma alternativa, partiendo de la descripción mecano-cuántica a través de la densidad de carga electrónica ρ , propone dos fundamentos importantes de la química: el átomo y el enlace [73,74].

La QTAIM ha sido ampliamente aplicada para analizar las interacciones átomo-átomo covalentes y no-covalentes en moléculas, clusters moleculares, cristales, proteínas e interacciones del ADN [74]. La naturaleza del enlace en sistemas moleculares se estudia a través de la densidad de carga o densidad electrónica de las moléculas $\rho(r;X)$. La densidad electrónica se define como:

$$\rho(r; X) = N \int d\tau' \Psi^*(x; X)\Psi(x; X) \quad (26)$$

donde N es el número de electrones, x representa las coordenadas electrónicas, X representa las coordenadas nucleares y $d\tau'$ es el elemento de volumen del sistema bajo consideración.

Las características topológicas de la densidad electrónica están descritas por líneas gradiente y los puntos críticos. Las líneas de gradiente están definidas por el gradiente de densidad y corresponden a las curvas que resuelven las ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dr(s)}{ds} = \nabla\rho(r(s)) \quad (27)$$

donde s indica la posición de la curva. Como el gradiente es un campo vectorial las líneas de gradiente nunca se cruzan y son perpendiculares a las superficies de densidad constante. El gradiente de $\rho(r)$ juega un papel relevante en la construcción de modelos de estructura molecular. Los valores de $\rho(r)$ en sus puntos críticos y otros campos escalares relacionados se utilizan para caracterizar el enlace químico en moléculas. Los puntos críticos son puntos donde el gradiente se anula, es decir, los puntos donde:

$$\nabla\rho(r) = 0 \quad (28)$$

El origen y final de las líneas de gradiente están situados sobre los puntos críticos, ya que sobre una carga en un punto crítico no actúa ninguna fuerza. Los puntos críticos se clasifican a partir de las propiedades de la matriz Hessiana, que es una matriz simétrica formada por las derivadas parciales segundas de la densidad electrónica.

Un punto crítico de enlace (BCP) es un punto a lo largo de la trayectoria del enlace en la superficie interatómica, donde la densidad electrónica compartida alcanza un mínimo. Los diferentes tipos de punto crítico están asociados a características estructurales del sistema. El número de valores propios distintos de cero es el rango del punto crítico y su firma es la suma de los signos de los valores propios (-1 para un valor negativo y $+1$ para uno positivo). Así cada punto crítico se caracteriza con su rango y firma como: (rango, firma). Por lo que se obtienen los siguientes tipos de puntos críticos:

Tabla 3. Tipos de puntos críticos.

(3,-3)	Tres valores propios negativos. Se tiene un máximo en ρ .
(3,+3)	Tres valores propios positivos. Se tiene un mínimo en ρ .
(3,-1)	Dos valores propios negativos. Se tiene un punto de silla en ρ . ρ es máximo en dos direcciones y mínimo en la tercera.
(3,+1)	Dos valores propios positivos. Se tiene un punto de silla en ρ . ρ es mínimo en dos direcciones y máximo en la tercera.

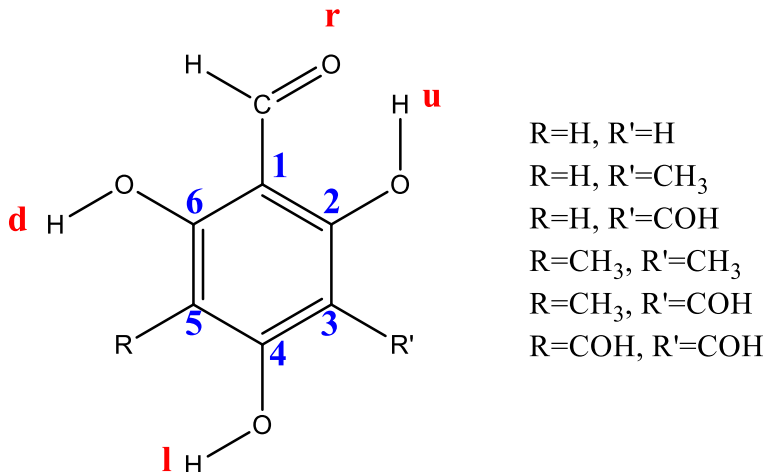
Los núcleos se comportan como puntos críticos (3,-3). Por otro lado, para la definición de enlace químico, se debe considerar que en la teoría de átomos en moléculas, dada una conformación molecular de equilibrio, entre cada par de átomos enlazados aparece un punto crítico de tipo (3,-1), denominado punto crítico de enlace (BCP), el cual se encuentra contenido en la superficie de separación interatómica (la de flujo cero) entre los dos átomos próximos. El BCP es el punto donde ρ alcanza el máximo, ρ_b , sobre la superficie de separación interatómica. En la dirección perpendicular a esta superficie el BCP es mínimo ρ . Dicho de otro modo, el valor de ρ_b está relacionado con el concepto de orden de enlace de forma que mayores valores de ρ_b corresponden a enlaces más fuertes.

En este estudio es de particular interés calcular y analizar los puntos críticos de los enlaces de hidrógeno localizados entre el puente de hidrógeno y un aceptor de hidrógeno. La caracterización de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) en las moléculas de acilfloroglucinol será relevante en el análisis de la relación estructura-actividad farmacológica de los sistemas.

8. METODOLOGÍA

A continuación se describe la metodología y las técnicas de investigación utilizadas en el proyecto de tesis:

1. Se construyeron estructuras de acilfloroglucinoles para diferentes posiciones de los sustituyentes $-H$, $-CH_3$ y $-COH$ en el sistema. De acuerdo al esquema 2 se generaron estructuras para los acilfloroglucinoles para los sustituyentes R y R' en las posiciones 3 y 5 del anillo bencénico, además de las conformaciones generadas por la posición de los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo ubicados en las posiciones 2, 4 y 6, así como la orientación del grupo acilo ubicado en la posición 1. Los átomos de hidrógeno de los sustituyentes $-OH$ en las posiciones 2 y 6 tienen la posibilidad de estar hacia abajo (d-down) o hacia arriba (u-up), mientras el hidrógeno del sustituyente $-OH$ en la posición 6 así como el oxígeno el sustituyente $-COH$ pueden estar hacia la derecha (r-right) o hacia la izquierda (l-left), respecto al plano molecular, ver Esquema 3.



Esquema 3. Estructura general de la molécula de acilfloroglucinol donde R y R' representan sus sustituyentes.

De esta forma los posibles conforméromos se pueden clasificar en 6 familias nombradas de acuerdo al número de sustituyentes R y R' como:

Tabla 4. Conforéromos posibles de acilfloroglucinoles de acuerdo a los sustituyentes R y R'.

Familia	R	R'	No. de conforéromos
H	-H	-H	8
Met	-H	-CH ₃	14
Ac	-H	-COH	8
2Met	-CH ₃	-CH ₃	6
2Ac	-COH	-COH	6
MetAc	-CH ₃	-COH	6

Cada estructura tiene diferentes posibilidades de orientación de sus sustituyentes R y R' en las posiciones del anillo bencénico, la descripción de los sustituyentes en cada posición del anillo bencénico para cada familia de acilfloroglucinoses se describen a continuación:

Tabla 5. Confórmeros posibles para cada familia de acilfloroglucinoses de acuerdo a los sustituyentes R en 5 y R' en 3, y a sus orientaciones respecto al plano molecular de acuerdo al Esquema 3. Los números 1–6 representan las posiciones del anillo bencénico.

	Sustituyentes en las posiciones 1–6 del anillo bencénico					
Familia H	1	2	3	4	5	6
H1	COHr	OHu	H	OHr	H	OHd
H2	COHr	OHu	H	OHr	H	OHu
H3	COHr	OHu	H	OHI	H	OHd
H4	COHr	OHu	H	OHI	H	OHu
H5	COHr	OHd	H	OHr	H	OHd
H6	COHr	OHd	H	OHr	H	OHu
H7	COHr	OHd	H	OHI	H	OHd
H8	COHr	OHd	H	OHI	H	OHu
Familia Met	1	2	3	4	5	6
Met1	COHr	OHu	CH ₃	OHr	H	OHd
Met2	COHr	OHu	CH ₃	OHr	H	OHu
Met3	COHr	OHu	CH ₃	OHI	H	OHd
Met4	COHr	OHu	CH ₃	OHI	H	OHu
Met5	COHI	OHd	CH ₃	OHr	H	OHu
Met6	COHI	OHu	CH ₃	OHr	H	OHu
Met7	COHI	OHd	CH ₃	OHI	H	OHu
Met8	COHI	OHu	CH ₃	OHI	H	OHu
Met9	COHr	OHd	CH ₃	OHr	H	OHd
Met10	COHr	OHd	CH ₃	OHr	H	OHu
Met11	COHI	OHd	CH ₃	OHr	H	OHd
Met12	COHI	OHu	CH ₃	OHr	H	OHd
Met13	COHr	OHd	CH ₃	OHI	H	OHd
Met14	COHI	OHd	CH ₃	OHI	H	OHd
Familia Ac	1	2	3	4	5	6
Ac1	COHr	OHd	H	OHr	COHu	OHd
Ac2	COHr	OHd	H	OHI	COHu	OHd
Ac3	COHr	OHu	H	OHI	COHu	OHd
Ac4	COHr	OHu	H	OHI	COHd	OHu
Ac5	COHr	OHu	H	OHr	COHu	OHd
Ac6	COHr	OHu	H	OHr	COHd	OHd
Ac7	COHr	OHu	H	OHr	COHd	OHu
Ac8	COHr	OHd	H	OHr	COHd	OHd

Familia 2Met	1	2	3	4	5	6
2Met1	COHr	OHu	CH ₃	OHr	CH ₃	OHd
2Met2	COHr	OHu	CH ₃	OHr	CH ₃	OHu
2Met3	COHl	OHd	CH ₃	OHr	CH ₃	OHu
2Met4	COHr	OHu	CH ₃	OHL	CH ₃	OHu
2Met5	COHr	OHd	CH ₃	OHr	CH ₃	OHd
2Met6	COHl	OHd	CH ₃	OHr	CH ₃	OHd
Familia 2Ac	1	2	3	4	5	6
2Ac1	COHr	OHu	COHd	OHr	COHu	OHd
2Ac2	COHr	OHu	COHu	OHL	COHd	OHu
2Ac3	COHl	OHu	COHu	OHL	COHd	OHu
2Ac4	COHr	OHu	COHu	OHr	COHu	OHd
2Ac5	COHr	OHu	COHu	OHr	COHd	OHd
2Ac6	COHr	OHu	COHu	OHr	COHd	OHu
Familia MetAc	1	2	3	4	5	6
MetAc1	COHr	OHu	CH ₃	OHr	COHu	OHd
MetAc2	COHr	OHu	CH ₃	OHr	COHd	OHd
MetAc3	COHr	OHu	CH ₃	OHr	COHd	OHu
MetAc4	COHr	OHu	CH ₃	OHL	COHd	OHu
MetAc5	COHr	OHd	CH ₃	OHr	COHd	OHu
MetAc6	COHr	OHd	CH ₃	OHr	COHu	OHd

- Una vez diseñados los sistemas en estudio, se realizaron cálculos de optimización de geometría y cálculos de frecuencias vibracionales para asegurar estructuras de mínima energía sobre la superficie de potencial, usando la teoría DFT. Se utilizaron los funcionales APFD [52] y B98 [53] con el conjunto base aug-cc-pVDZ [61] en fase gas. Los cálculos se llevaron a cabo en fase gas como en disolución.
- Para evaluar el efecto del disolvente sobre las preferencias conformacionales y energéticas de los derivados de acilfloroglucinol se usaron dos modelos implícitos de solvatación: el modelo continuo polarizable (PCM) [62] y el modelo de solvatación de la densidad (SMD) [63], con disolventes de diferentes polaridades que pueden formar diferentes interacciones con las moléculas de soluto. Se utilizaron como disolventes: cloroformo ($\epsilon=4.9$), acetonitrilo ($\epsilon=37.5$) y agua ($\epsilon=80$).
- Se analizaron diferentes propiedades electrónicas como orbitales moleculares, energías gap, momento dipolar y cargas atómicas.
- Se calcularon los índices de reactividad global a partir de las definiciones del teorema de Koopmans de potencial de ionización y afinidad electrónica. También se calcularon los índices de reactividad global a partir del cálculo del primer potencial de ionización y afinidad electrónica a partir de las energías electrónicas de los sistemas cuando se elimina un electrón ($N-1$) y cuando se agrega un electrón ($N+1$) respecto a la energía de la molécula neutra. Los

cálculos de las estructuras de los acilfloroglucinoses se realizaron con el programa Gaussian 16 [76] y como visualizador se utilizó el programa GaussianView 6 [77].

6. Posteriormente, usando un análisis de los parámetros topológicos de la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) [73,74] se realizaron cálculos de los puntos críticos de enlace (BCP) para caracterizar los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) de los acilfloroglucinoses. Los cálculos de la teoría QTAIM se realizaron en el programa AIMAll 19.02.13 [78].
7. Finalmente, con el análisis de los resultados de los cálculos de estructura electrónica y el análisis topológico basado en QTAIM se discutirá una posible relación estructura-actividad para aportar avances en el diseño de fármacos con actividad contra la malaria.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Estabilidad energética, análisis poblacional y estructura molecular

Se realizaron cálculos de optimización total y frecuencias vibracionales para todos los conformeros de las seis familias (**H**, **Ac**, **2Ac**, **Met**, **2Met**, **MetAc**) con los funcionales APFD y B98. Todas las estructuras se calcularon en fase gas y en disolución con tres disolventes de distinta polaridad: cloroformo ($\epsilon=4.9$), acetonitrilo ($\epsilon=37.5$) y agua ($\epsilon=80$); usando los modelos de solvatación implícita PCM y SMD.

A continuación se presentan los resultados calculados con el funcional B98/aug-cc-pVDZ con los modelos de solvatación PCM y SMD para las 6 familias de acilfloglucoles. Se presentan gráficas de energía relativa respecto a la conformación más estable de la fase gas, tablas de energía relativa respecto a cada conformero de la misma familia y tablas de análisis poblacional de cada conformero. En general, el nivel de teoría con el cual se obtuvieron las conformaciones más estables fue con el funcional B98/aug-cc-pVDZ y el modelo de solvatación SMD. Estos resultados sirven para seleccionar a los conformeros energéticamente más estables y más poblados, de los cuales se discuten sus propiedades electrónicas, índices de reactividad global y análisis AIM con mayor profundidad. Los resultados con el funcional APFD se encuentran reportados en el Anexo 1.

Estabilidad energética y análisis poblacional

Familia **H**

La Figura 1 muestra las energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **H** en B98/aug-cc-pVDZ. Los resultados muestran que los conformeros **H1** a **H4** son los energéticamente más estables tanto en fase gas como en las fases de disolución. El conformero más estable es **H1** en agua, tanto en PCM como en SMD, por -8.11 y -12.10 kcal mol⁻¹ respecto a la fase gas, seguido por acetonitrilo (-7.96 kcal mol⁻¹ en PCM y -12.07 kcal mol⁻¹ en SMD) y finalmente por cloroformo (-6.25 kcal mol⁻¹ en PCM y -9.82 kcal mol⁻¹ en SMD). La tendencia del efecto del disolvente en cuanto a estabilización energética es agua>acetonitrilo>cloroformo tanto en PCM como en SMD. La Tabla 6 contiene las energías relativas de los 8 conformeros de la familia **H**, donde se observa que el conformero **H1** es el más estable tanto en fase gas como en disolución, sin embargo el conformero **H3** en todos los casos es muy cercano en energía por menos de una kcal mol⁻¹ (0.06–1.06 kcal mol⁻¹). Ambas estructuras **H1** y **H3** difieren en la orientación de H15 del sustituyente –OH en la posición 4 del anillo bencénico, ver Esquema 3. Para **H1** se encuentra orientado hacia la derecha (**r**) y en **H3** hacia la izquierda (**l**), ver Figura 2. **H2** y **H4** son las siguientes estructuras estables con energías relativas similares entre ellas de aproximadamente 2.00 kcal mol⁻¹ (1.47–2.19 kcal mol⁻¹ para **H2** y 1.70–2.31 kcal mol⁻¹ para **H4**). La diferencia en sus estructuras también radica en la posición de H15 del –OH en la posición 4 del anillo, en **H2** hacia la derecha (**r**) y en **H4** hacia la izquierda (**l**), ver Figura 2. La formación del enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) se conserva en los cuatro conformeros más estables. A partir del conformero **H5** a **H8** se muestra un incremento significativo en energía de 5.71–14.69 kcal mol⁻¹,

aunque las energías relativas más bajas se obtuvieron usando agua como disolvente en el método SMD.

La Tabla 7 muestra el análisis poblacional en % de la familia **H**. El conformero **H1** tiene un mayor porcentaje de población (48.19–80.64%) , seguido de **H3** (14.57–46.60%), los conformeros **H2** y **H4** (1.09–8.47% para **H2** y 1.04–4.00% para **H4**) muestran poblaciones significativamente menores a **H1** y **H2**. En la fase gas se observa el valor mayor de población para **H1**, mientras que **H3** tiene el valor menor, respecto a las fases de disolución. Finalmente, los conformeros **H5** a **H8** tienen poblaciones cercanas a cero. En las fases de disolución los conformeros más poblados siguen la siguiente tendencia cloroformo>agua>acetonitrilo en PCM y cloroformo>acetonitrilo >agua en SMD.

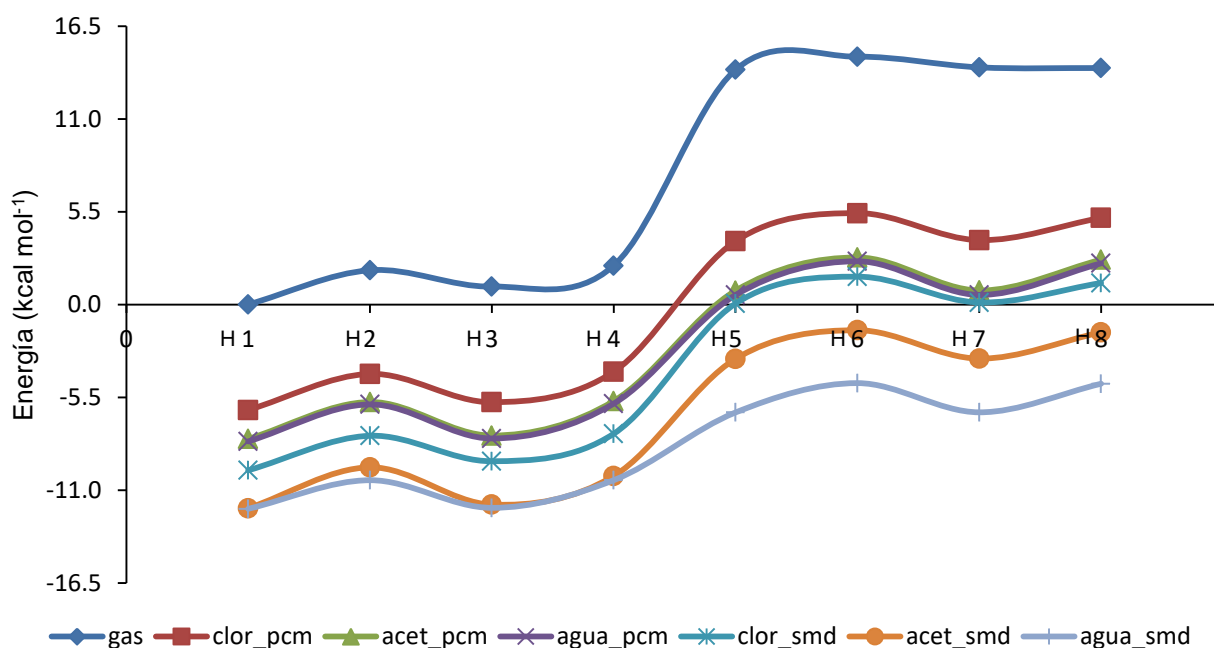


Figura 1. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia H de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 6. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
H2	2.03	2.14	2.05	2.18	1.47	2.19	1.70
H3	1.06	0.46	0.54	0.20	0.22	0.18	0.06
H4	2.31	2.27	2.17	2.24	1.91	2.24	1.70
H5	13.91	10.00	9.88	8.79	8.86	8.68	5.71
H6	14.69	11.67	11.48	10.76	10.55	10.68	7.45
H7	14.05	10.07	9.95	8.80	8.87	8.69	5.72
H8	14.01	11.39	11.10	10.62	10.43	10.55	7.41

Energías relativas a: -571.1299 u.a. (gas), -571.1398 u.a. (clor PCM), -571.1455 u.a. (clor SMD), -571.1426 u.a. (acet PCM), -571.1491 u.a. (acet SMD), -571.1428 u.a. (agua PCM), -571.1492 u.a. (agua SMD).

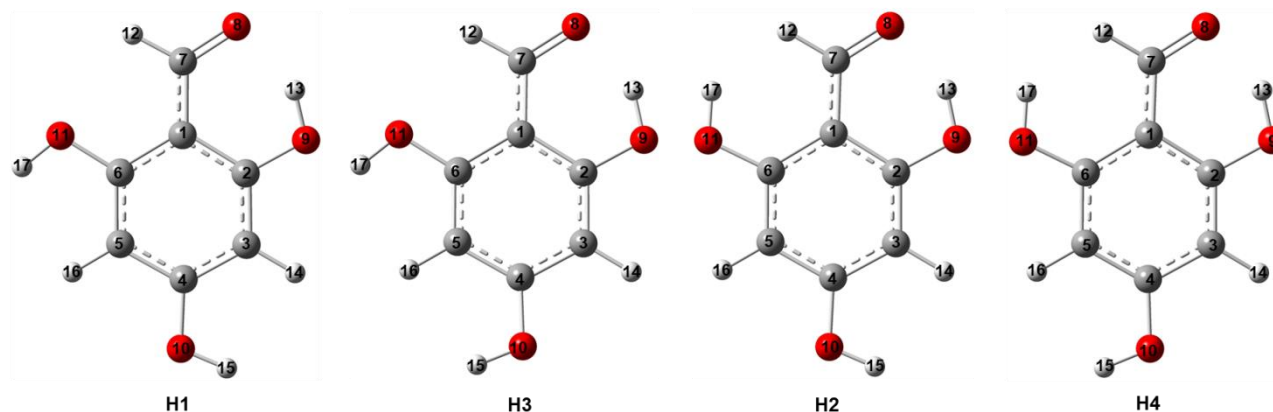


Figura 2. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables **H1–H4** de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla 7. Análisis de poblaciones en % de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	80.64	63.64	67.58	53.42	48.19	52.42	53.30
H2	2.94	1.50	1.94	1.11	3.35	1.09	8.47
H3	14.57	33.54	29.19	44.40	46.60	45.42	34.19
H4	1.83	1.30	1.27	1.06	1.83	1.04	4.00
H5	0.00	0.00	0.00	1.82x10 ⁻⁵	2.68x10 ⁻⁵	2.13x10 ⁻⁵	0.01
H6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.93x10 ⁻⁵	0.00
H7	0.00	0.00	0.00	2.28x10 ⁻⁵	2.84x10 ⁻⁵	2.71x10 ⁻⁵	0.00
H8	0.00	0.00	0.00	2.40x10 ⁻⁵	0.00	0.00	0.00

Familia **Met**

En la Figura 3 se muestran las energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Met** en B98/aug-cc-pVDZ. Se puede observar una tendencia similar para los confórmeros obtenidos en agua y acetonitrilo tanto en PCM como en SMD. Los confórmeros energéticamente más estables son **Met3** en agua en PCM y **Met1** en acetonitrilo en SMD. **Met3** es ligeramente más estable que **Met1** en agua por 0.06 kcal mol⁻¹ en PCM, mientras en SMD, **Met1** es ligeramente más estable que **Met3** en acetonitrilo por 0.03 kcal mol⁻¹. En PCM para **Met3** las energías de estabilización respecto a la fase gas son -6.46, -8.33 y -8.50 kcal mol⁻¹ para cloroformo, acetonitrilo y agua, respectivamente. Mientras en SMD para **Met1**, las energías de estabilización respecto a la fase gas son -9.49, -11.43 y -10.70 kcal mol⁻¹ para cloroformo, acetonitrilo y agua, respectivamente. En general, la tendencia del efecto del disolvente en cuanto a estabilización energética es agua>acetonitrilo>cloroformo en PCM y acetonitrilo>agua> cloroformo en SMD.

La Tabla 8 contiene las energías relativas de los 14 confórmeros de la familia **Met**. **Met1** es el mínimo global en fase gas, en cloroformo en PCM y SMD, y en acetonitrilo en SMD. Mientras que **Met3** es el mínimo global en acetonitrilo en PCM y en agua en PCM y en SMD. Ambas estructuras **Met1** y **Met3** difieren en la orientación de H18 del grupo -OH en la posición 4 del anillo bencénico, ver Esquema 3. En **Met1** H18 se orienta a la derecha (**r**) y en **Met3** hacia la izquierda (**l**), ver Figura 4. **Met7** es la siguiente estructura estable con valores de energía relativa muy cercanos a **Met1** y **Met3** de menos de 1 kcal mol⁻¹ (0.34–0.64 kcal mol⁻¹) en todos los casos. La estructura de **Met7** tiene el grupo C=O del grupo acilo -COH orientado hacia la izquierda (**l**) y el protón H15 del grupo -CH₃ en posición anti respecto a C2, ver Figura 4. La formación de un EHI se conserva en los tres confórmeros más estables. Los confórmeros **Met2**, **Met4**, **Met5**, **Met6** y **Met8** muestran energías relativas bajas de 1.11–2.90 kcal mol⁻¹ indicando que también son estructuras estables, mientras los confórmeros **Met9–Met14** tienen energías relativas altas de 6.10–16.46 kcal mol⁻¹, aunque los valores más bajos se obtuvieron en agua con el método SMD.

En la Tabla 9 se muestra el análisis poblacional en % de la familia **Met**. El confórmero **Met1** tiene una mayor población de 62.39% que **Met7** con 17.35% en fase gas, seguido de **Met3** con 14.36%. Sin embargo en las fases de disolución **Met1** y **Met3** tienen valores cercanos en

población (29.25–47.75% para **Met1** y 34.03–48.21% para **Met3**), seguidos de **Met7** (10.25–20.90%) con menor porcentaje de población. Las poblaciones de los demás conformeros son significativamente menores y de **Met9** a **Met14** tienden a cero. El porcentaje de población en disolución tiene la siguiente tendencia general: cloroformo>acetonitrilo>agua en PCM y cloroformo>agua >acetonitrilo en SMD.

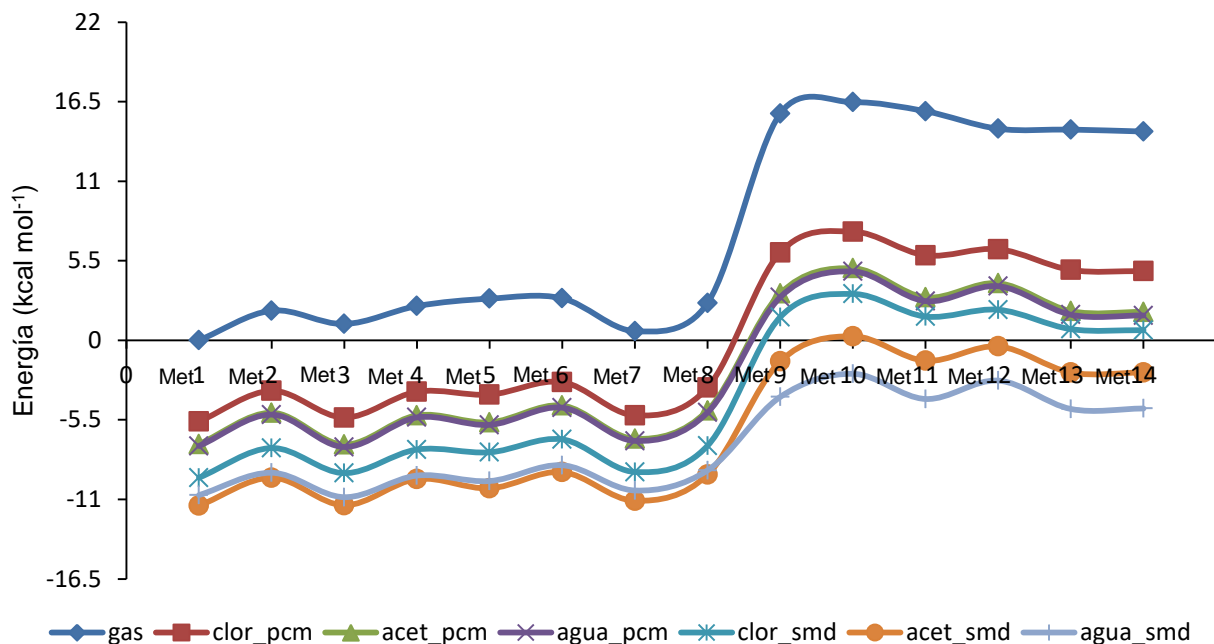


Figura 3. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia Met de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 8. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Met1	0.00	0.00	0.00	0.04	0.00	0.07	0.14
Met2	2.05	2.12	2.05	2.20	1.94	2.24	1.69
Met3	1.13	0.28	0.31	0.00	0.03	0.00	0.00
Met4	2.37	2.06	1.95	2.02	1.84	2.04	1.49
Met5	2.88	1.86	1.75	1.53	1.20	1.53	1.11
Met6	2.90	2.73	2.65	2.70	2.33	2.72	2.21
Met7	0.64	0.43	0.40	0.40	0.34	0.42	0.46
Met8	2.58	2.36	2.21	2.36	2.15	2.39	1.85
Met9	15.68	11.69	11.10	10.44	9.98	10.36	6.93
Met10	16.46	13.13	12.70	12.19	11.72	12.14	8.53
Met11	15.84	11.49	11.14	10.18	10.02	10.09	6.79
Met12	14.63	11.92	11.61	11.16	11.02	11.12	8.06
Met13	14.57	10.48	10.27	9.23	9.21	9.15	6.10
Met14	14.44	10.40	10.20	9.18	9.21	9.09	6.13

Energías relativas a -610.4321 u.a. (gas), -610.4424 u.a. (clor PCM), -610.4485 u.a. (clor SMD), -610.4454 u.a. (acet PCM), -610.4521, u.a. (acet SMD), -610.445702 u.a. (agua PCM), -610.451232 u.a. (agua SMD).

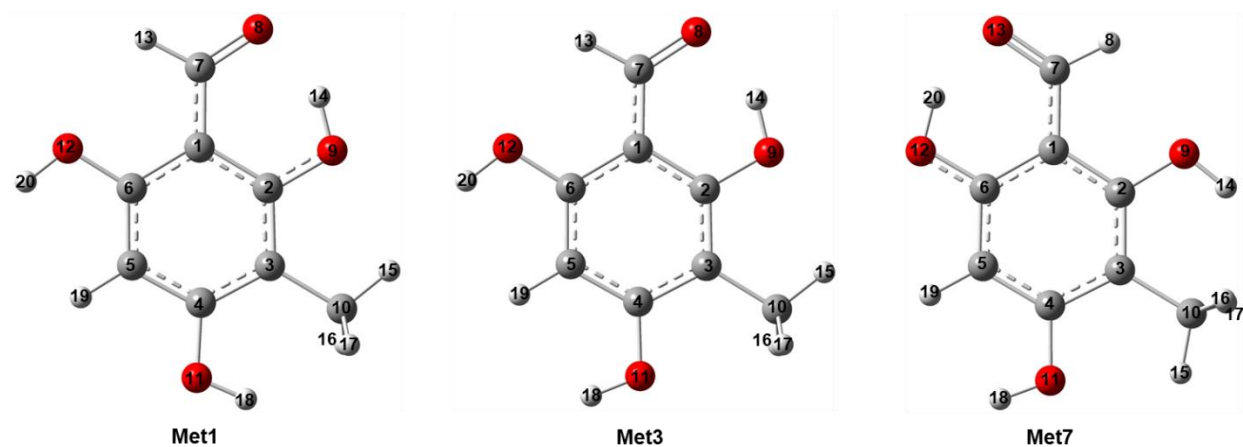


Figura 4. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables **Met1**, **Met3** y **Met7** de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla 9. Análisis de poblaciones en % de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Met1	62.39	47.75	34.52	39.47	38.98	37.89	29.25
Met2	2.04	0.92	1.33	0.66	3.13	0.64	0.74
Met3	14.36	34.03	48.21	44.41	36.04	46.12	46.72
Met4	1.69	1.25	3.00	1.06	3.31	1.05	1.37
Met5	0.70	1.92	0.59	2.31	2.15	2.41	0.57
Met6	0.43	0.55	1.35	0.63	2.10	0.63	0.12
Met7	17.35	12.50	10.45	10.46	13.01	10.25	20.90
Met8	1.05	1.08	0.56	0.99	1.27	1.00	0.33
Met9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.50x10 ⁻⁴
Met10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Met11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.20x10 ⁻⁴
Met12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.23x10 ⁻⁵
Met13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.00x10 ⁻³
Met14	0.00	0.00	0.00	1.11x10 ⁻⁵	0.00	1.31x10 ⁻⁵	1.50x10 ⁻³

Familia **Ac**

La Figura 5 muestra las energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Ac** en B98/aug-cc-pVDZ.

El confórmero **Ac5** es el confórmero más estable tanto en fase gas como en disolución en ambos métodos PCM y SMD. En PCM **Ac5** es más estable usando agua como disolvente por -7.25 kcal mol⁻¹, mientras en SMD es energéticamente más estable con acetonitrilo en -10.76 kcal mol⁻¹, ambos respecto a la fase gas. Siguen en estabilidad los confórmeros **Ac3** y **Ac4**. En PCM, **Ac3** muestra la mayor energía de estabilización de -7.30 kcal mol⁻¹ en agua, mientras en SMD la mayor estabilización de -11.13 kcal mol⁻¹ es obtenida en acetonitrilo. En PCM, **Ac4** disminuye su energía en -7.77 kcal mol⁻¹ en agua, mientras en SMD la mayor estabiización es en acetonitrilo con -11.68 kcal mol⁻¹, respecto a la fase gas. La tendencia del efecto del disolvente en cuanto a estabilización energética es agua>acetonitrilo>cloroformo en PCM y acetonitrilo>agua>cloroformo en SMD.

La Tabla 10 contiene las energías relativas de los 8 confórmeros de la familia **Ac**. **Ac5** es el confórmero más estable tanto en fase gas como en disolución. **Ac3** y **Ac4** son los siguientes confórmeros más estables, con valores de 1.77–2.49 kcal mol⁻¹ para **Ac3** y 2.30–3.52 kcal mol⁻¹ para **Ac4** respecto al mínimo global **Ac5**, en fase gas y en los tres disolventes. El confórmero **Ac3** tiene los grupos C=O de los grupos –COH en la posición 1 del anillo bencénico hacia la derecha (**r**) y en la posición 3 del anillo bencénico hacia abajo (**d**) a diferencia que en **Ac5**. H15 y H17 de los grupos –OH en las posiciones 2 y 4 del anillo bencénico también se encuentran intercambiados respecto a **Ac5**. En **Ac3**, H15 está orientado hacia arriba (**u**) y H17 hacia la derecha (**r**), ver Figura 6. Por otro lado **Ac4** conserva la orientación del grupo acilo –COH en la posición 1 del anillo y cambia la orientación del –COH en la posición 3 del anillo hacia abajo (**d**)

y el H17 del –OH en posición 4 del anillo está orientado hacia la derecha (**r**) en comparación a **Ac5**. De los tres conformeros más estables de la familia **Ac** se puede observar que aunque existen variaciones en la orientación de sus grupos –OH y –COH, la formación de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares está presente en los tres conformeros más estables. Los conformeros restantes, **Ac1**, **Ac2**, **Ac6**, **Ac7** y **Ac8** muestran energías relativas altas de 5.69–29.04 kcal mol⁻¹, de las cuales los valores más bajos se obtuvieron en fase acuosa usando el método SMD.

La Tabla 11 muestra el análisis poblacional en % de la familia **Ac**. El conformero **Ac5** tiene el mayor porcentaje de 82.08–98.70% respecto a los demás conformeros tanto en fase gas como en disolución. El conformero **Ac3** tiene % de población pequeños de 1.0–2.45% en todos los casos excepto en acetonitrilo en SMD que tiene un % de 17.21. El conformero **Ac4** presenta porcentajes muy pequeños menores al 1% de 0.19–0.79%. Los conformeros restantes tienen poblaciones que tienden a cero. Para esta familia, la tendencia en el porcentaje de población en disolución es cloroformo>acetonitrilo>agua en PCM y cloroformo>agua>acetonitrilo en SMD.

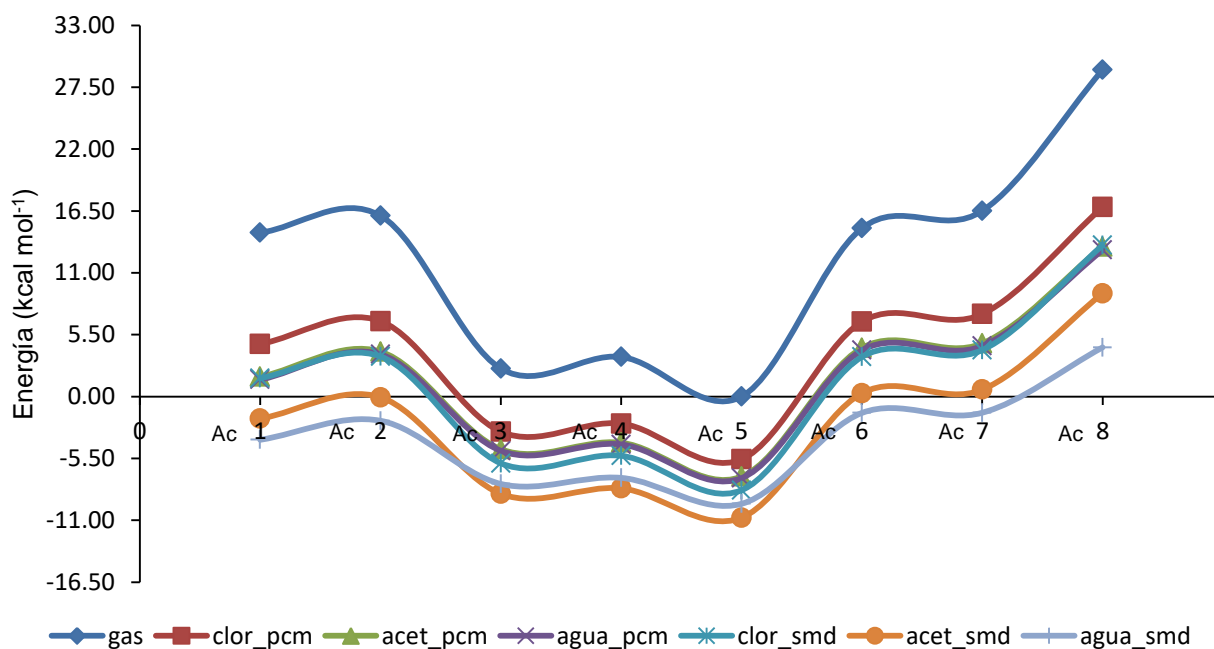


Figura 5. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 10. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Ac1	14.56	10.25	9.96	8.87	8.79	8.75	5.69
Ac2	16.07	12.28	11.89	11.11	10.70	11.01	7.38
Ac3	2.49	2.46	2.39	2.43	2.12	2.43	1.77
Ac4	3.52	3.17	3.06	3.01	2.60	3.00	2.30
Ac5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ac6	14.96	12.23	11.85	11.44	11.06	11.37	8.07
Ac7	16.50	12.92	12.46	11.84	11.38	11.75	8.09
Ac8	29.04	22.42	21.78	20.45	19.94	20.27	13.90

Energías relativas a -684.4219 u.a. (gas), -684.4377 u.a. (clor PCM), -684.4425 u.a. (clor SMD), -684.4423 u.a. (acet PCM), -684.4483 u.a. (acet SMD), -684.4427 u.a. (agua PCM), -684.45129 u.a. (agua SMD).

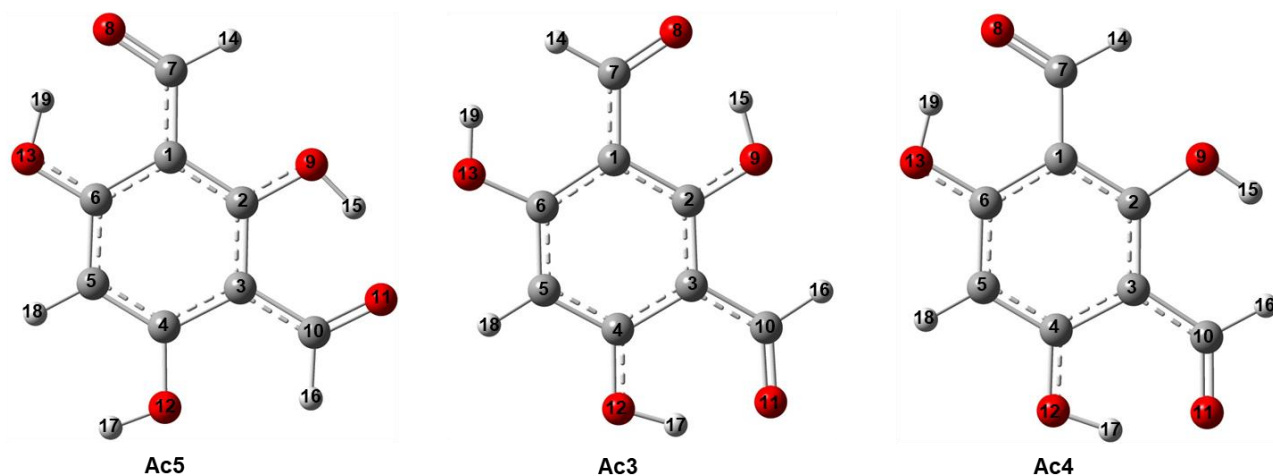


Figura 6. Estructuras moleculares de los conforméros más estables **Ac5**, **Ac3** y **Ac4** de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla 11. Análisis de poblaciones en % de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Ac1	0.00	0.00	0.00	2.71x10 ⁻⁵	4.50x10 ⁻⁵	3.34x10 ⁻⁵	7.00x10 ⁻³
Ac2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	29.30x10 ⁻⁴
Ac3	1.51	1.02	1.87	1.01	17.21	1.02	2.45
Ac4	0.19	0.26	0.21	0.35	0.70	0.38	0.79
Ac5	98.29	98.70	97.91	98.62	82.08	98.60	96.74
Ac6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00x10 ⁻⁴
Ac7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.47x10 ⁻⁵
Ac8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Familia **2Met**

La Figura 7 muestra las energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **2Met** en B98/aug-cc-pVDZ. Se muestra que el confórmero más estable es **2Met1** en fase gas y en disolución. En PCM, las energías relativas muestran una estabilización mayor en agua por -6.75 kcal mol⁻¹, seguida por acetonitrilo por -6.62 kcal mol⁻¹ y finalmente en cloroformo por -5.16 kcal mol⁻¹. En SMD, se observa mayor estabilidad en acetonitrilo por -11.09 kcal mol⁻¹, seguido por agua por -9.65 kcal mol⁻¹ y finalmente en cloroformo por -9.42 kcal mol⁻¹. Siguen en estabilidad los confórmeros **2Met2**, **2Met3** y **2Met4**. En PCM estos tres confórmeros son más estables en fase acuosa con energías de -6.76, -8.15 y -7.02 kcal mol⁻¹, respectivamente, respecto a la fase gas, mientras en SMD son más estables en acetonitrilo con energías de -11.23, -12.52 y -11.48 kcal mol⁻¹, respectivamente, respecto a la fase gas. Por lo tanto, la tendencia del efecto del disolvente en cuanto a estabilización energética es agua>acetonitrilo>cloroformo en PCM y acetonitrilo>agua>cloroformo en SMD.

La Tabla 12 contiene las energías relativas de los 6 confórmeros de la familia **2Met**. **2Met1** es el confórmero más estable en fase gas como en disolución. Le siguen en estabilidad los confórmeros **2Met3**, **2Met2** y **2Met4** con valores de energía relativa de aproximadamente de 0.50–2.41 kcal mol⁻¹, 1.35–1.87 kcal mol⁻¹, y 1.50–2.37 kcal mol⁻¹, respectivamente, en fase gas como en disolución. La figura 8 muestra las estructuras de los confórmeros **2Met1** a **2Met4**. Se puede observar que **2Met3** tiene el H19 del grupo –OH en la posición 4 del anillo bencénico orientado hacia la izquierda (**I**), mientras en **2Met1** está orientado hacia la derecha (**r**). De igual forma, para **2Met3**, el grupo metilo –CH₃ en la posición 3 del anillo tiene a H16 en posición *anti* respecto a C2 y H20 del grupo –CH₃ en posición 5 del anillo se encuentra orientado en posición *syn* respecto a C6, de forma contraria a **2Met1**. Por otro lado, los confórmeros **2Met2** y **2Met4** tienen orientado a H19 a la derecha (**r**) y a la izquierda (**I**), respectivamente. Además, **2Met4** tiene a H16 del grupo –CH₃ en posición *anti* respecto a C2, al igual que **2Met3**. Así, tres de los confórmeros más estables, **2Met1**, **2Met2** y **2Met4**, conservan los grupos –CH₃ de forma alternada, ver Figura 8. De los cuatro confórmeros más estables de la familia **2Met** se puede observar que todas conservan al enlace de hidrógeno intramolecular (EHI). Los confórmeros

2Met5 y **2Met6** tienen energías relativas mayores a $7.00 \text{ kcal mol}^{-1}$ (de $6.84\text{--}15.90 \text{ kcal mol}^{-1}$), indicando que no son estructuras estables. Los valores de energía relativa más bajos para estos conformeros se obtuvieron en fase acuosa con el modelo SMD.

La Tabla 13 muestra el análisis poblacional en % de la familia **2Met**. El conformero **2Met1** es el que tiene el mayor porcentaje de la población entre $48.82\text{--}84.73\%$ tanto en fase gas como en disolución. El conformero **2Met3** tiene un porcentaje de población de $8.40\text{--}31.97\%$, mientras **2Met2** y **2Met4** disminuyen su población entre $1.41\text{--}12.29\%$. Los conformeros **2Met5** y **2Met6** tienen un porcentaje de población de cero. La tendencia observada en el porcentaje de población para disolución es cloroformo>agua>acetonitrilo tanto en PCM como en SMD.

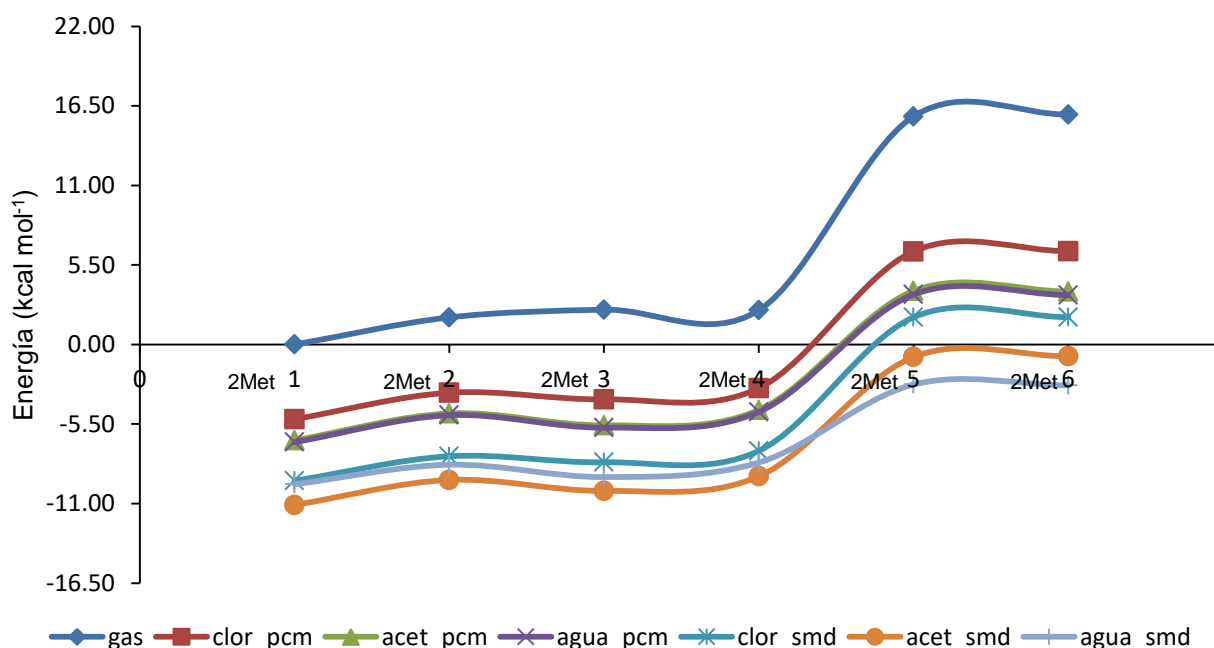


Figura 7. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 12. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Met1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Met2	1.87	1.83	1.70	1.86	1.73	1.86	1.35
2Met3	2.41	1.37	1.28	1.04	0.97	1.00	0.50
2Met4	2.37	2.14	2.07	2.10	1.98	2.09	1.50
2Met5	15.77	11.59	11.30	10.32	10.23	10.21	6.89
2Met6	15.90	11.61	11.32	10.29	10.28	10.17	6.84

Energías relativas a -649.7367 u.a. (gas), -649.7449 u.a. (clor PCM), -649.7517 u.a. (clor SMD), -649.7472 u.a. (acet PCM), -649.7543 u.a. (acet SMD), -649.7474 u.a. (agua PCM), -649.7521 u.a. (agua SMD).

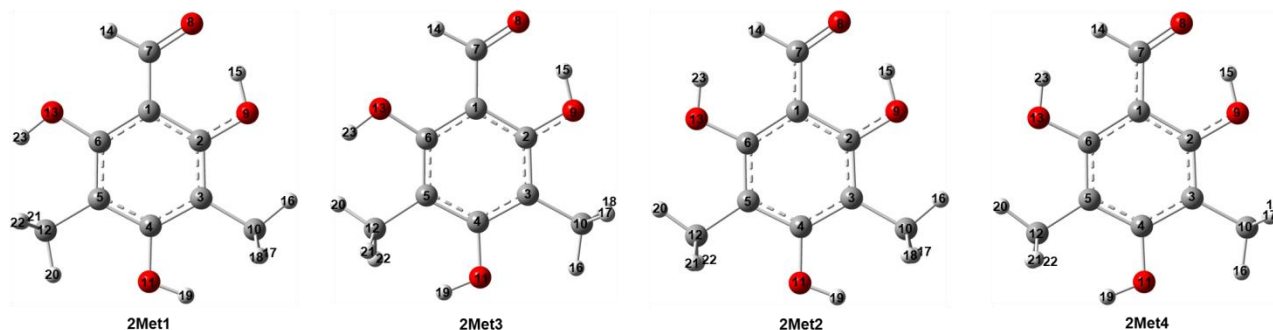


Figura 8. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **2Met1**, **2Met3**, **2Met2** y **2Met4** de la familia **2Met** de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla 13. Análisis de poblaciones en % de la familia **2Met** de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Met1	84.73	83.56	67.37	79.91	48.82	79.98	73.98
2Met2	3.65	2.13	6.18	1.82	12.29	1.77	8.76
2Met3	8.40	12.67	21.90	16.82	31.97	16.84	15.63
2Met4	3.22	1.64	4.55	1.44	6.92	1.41	1.64
2Met5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.00×10^{-4}
2Met6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.54×10^{-3}

Familia **2Ac**

La Figura 9 muestra las energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Ac** en B98/aug-cc-pVDZ. Los resultados muestran al conformero **2Ac1** como el más estable en fase gas y disolución. En PCM la energía del conformero **2Ac1** es de $-5.63 \text{ kcal mol}^{-1}$ en agua, seguida de acetonitrilo por $-5.54 \text{ kcal mol}^{-1}$ y cloroformo por $-4.37 \text{ kcal mol}^{-1}$, mientras en SMD la mayor energía de estabilización es en acetonitrilo por $-8.71 \text{ kcal mol}^{-1}$ seguida de cloroformo por $-6.13 \text{ kcal mol}^{-1}$ y agua por $-6.12 \text{ kcal mol}^{-1}$. Los conformeros **2Ac4**, **2Ac3** y **2Ac2** son los siguientes conformeros estables, sin embargo sus energías son altas tanto en fase gas como en disolución. En fase gas, los mínimos de **2Ac4**, **2Ac3** y **2Ac2** están 16.30 , 17.14 y $18.50 \text{ kcal mol}^{-1}$ encima del mínimo de **2Ac1**. En disolución, tanto en PCM como en SMD, las energías de estabilización son mayores en fase acuosa para los tres conformeros con valores de -10.39 y $-14.22 \text{ kcal mol}^{-1}$ para **2Ac4**, -10.77 y $-14.93 \text{ kcal mol}^{-1}$ para **2Ac3**, y -12.25 y $-16.66 \text{ kcal mol}^{-1}$ para **2Ac2**. La tendencia observada de estabilización energética del disolvente para el conformero estable **2Ac1** es agua>acetonitrilo>cloroformo en PCM y acetonitrilo>cloroformo \cong agua en SMD.

La Tabla 14 contiene las energías relativas de los 6 conformeros de la familia **2Ac**, donde el conformero más estable es **2Ac1** tanto en fase gas como en disolución. Le siguen en estabilidad los conformeros **2Ac4**, **2Ac3** y **2Ac2** con energías relativas altas entre 7.96–18.5 kcal mol⁻¹ respecto al mínimo global **2Ac1**. La estructura **2Ac4** difiere respecto a **2Ac1** en la orientación del C=O del grupo –COH en posición 3 del anillo bencénico, el cual se encuentra orientado hacia arriba (**u**) a diferencia que en **2Ac1** donde se encuentra orientado hacia abajo (**d**), ver Figura 6. Las estructuras **2Ac2** y **2Ac3** difieren entre sí en la orientación del C=O del grupo –COH en la posición 1 del anillo bencénico. Mientras en **2Ac2** este grupo está orientado hacia la derecha (**r**), en **2Ac3** lo está hacia la izquierda (**l**), ver Figura 10. Es importante notar que la orientación de los grupos –OH y –COH en los conformeros **2Ac4**, **2Ac3** y **2Ac2** están orientados de tal forma que sólo pueden formar dos enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) a diferencia de **2Ac1** en el que están presentes tres EHI, confiriéndole una mayor estabilidad a la molécula. Los conformeros **2Ac5** y **2Ac6** muestran energías muy altas mayores a 16 kcal mol⁻¹ (16.83–31.85 kcal mol⁻¹), indicando que no son estructuras energéticamente estables. Los valores más bajos de energía para estos dos conformeros se obtuvieron con SMD en fase acuosa.

La Tabla 15 muestra el análisis población en % de la familia **2Ac**. El conformero **2Ac1** tiene el 100% de población tanto en fase gas como en disolución, indicando que es el único conformero que podría existir a las condiciones de temperatura de 298 K (25°C) y 1 atm, a las cuales se realizaron los cálculos.

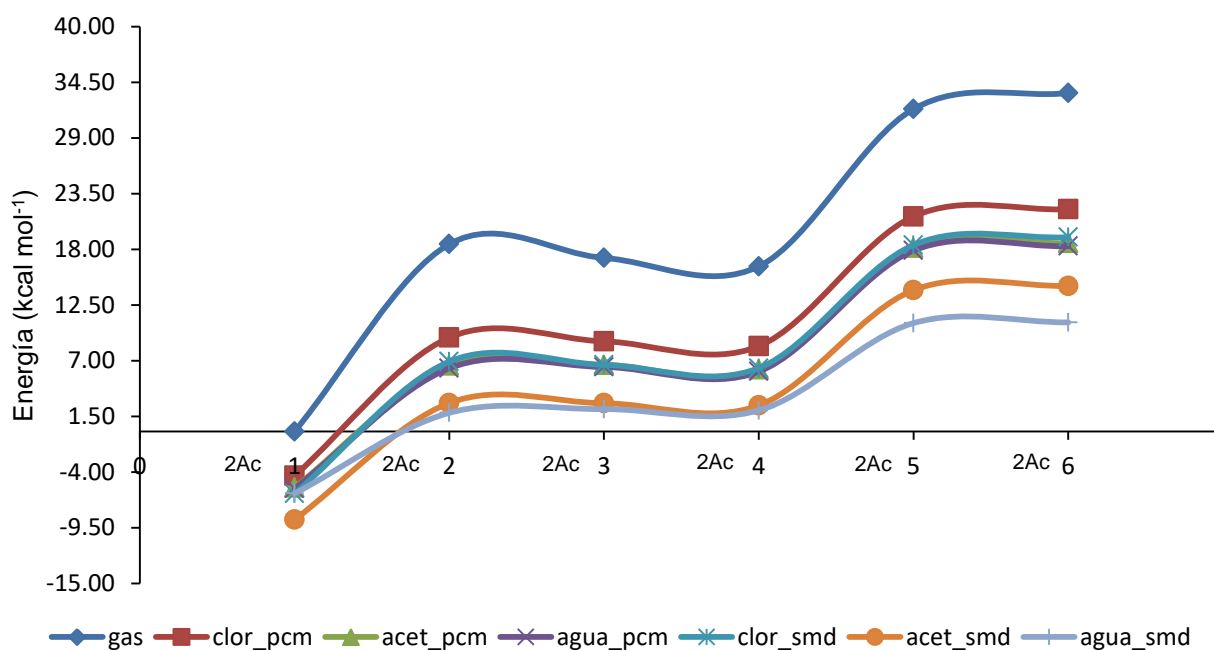


Figura 9. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 14. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Ac1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Ac2	18.50	13.65	13.04	12.04	11.52	11.88	7.96
2Ac3	17.14	13.28	12.72	12.12	11.50	12.01	8.33
2Ac4	16.31	12.80	12.40	11.67	11.29	11.55	8.21
2Ac5	31.85	25.61	24.55	23.69	22.67	23.51	16.83
2Ac6	33.43	26.33	25.33	24.14	23.09	23.94	16.90

Energías relativas a -797.7597 u.a. (gas), -797.7667 u.a. (clor PCM), -797.7695 u.a. (clor SMD), -797.7686 u.a. (acet PCM), -797.7736 u.a. (acet SMD), -797.7687 u.a. (agua PCM), -797.7695 u.a. (agua SMD).

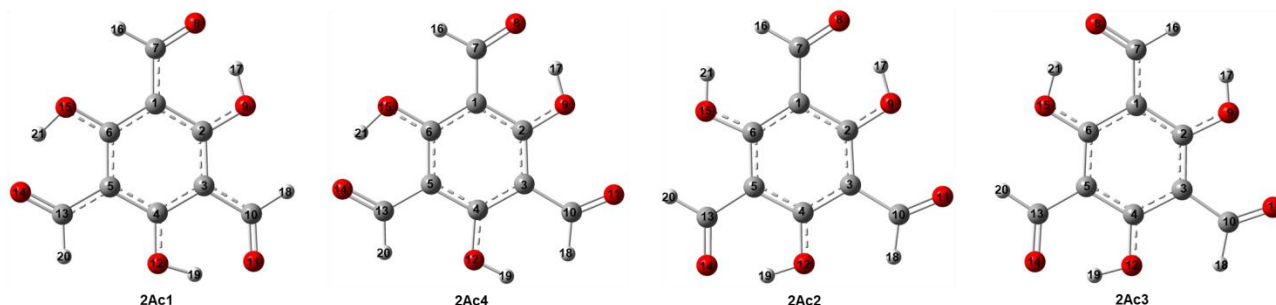


Figura 10. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables **2Ac1**, **2Ac4**, **2Ac2** y **2Ac3** de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla 15. Análisis de poblaciones en % de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Ac1	100.00	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99
2Ac2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.03x10 ⁻⁵
2Ac3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.55x10 ⁻⁵
2Ac4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.14x10 ⁻⁵
2Ac5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Ac6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Ac7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

Familia **MetAc**

La Figura 11 muestra las energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **MetAc** en B98/aug-cc-pVDZ. Los resultados muestran al conformero **MetAc1** como el más estable en fase gas y disolución. En PCM, **MetAc1** es más estable en agua con $-6.55 \text{ kcal mol}^{-1}$, seguido por acetonitrilo con $-6.43 \text{ kcal mol}^{-1}$ y finalmente por cloroformo con $-5.02 \text{ kcal mol}^{-1}$, respecto a la fase gas. En SMD, **MetAc1** es más estable en acetonitrilo con una energía de estabilización de $-10.25 \text{ kcal mol}^{-1}$, seguido por agua con $-8.23 \text{ kcal mol}^{-1}$ y finalmente por cloroformo con $-8.08 \text{ kcal mol}^{-1}$, respecto a la fase gas. El otro conformero estable para esta familia es **MetAc4**, el cual tiene mayor estabilidad en agua por $-7.27 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el modelo PCM, mientras que en SMD es más estable en acetonitrilo por $-11.22 \text{ kcal mol}^{-1}$, respecto a la fase gas. La tendencia general del efecto del disolvente en cuanto a estabilización energética es agua>acetonitrilo>cloroformo en PCM y acetonitrilo>agua>cloroformo en SMD.

La Tabla 16 contiene las energías relativas de los 6 conformeros de la familia **MetAc**. Se observa que el conformero **MetAc1** es la estructura que corresponde al mínimo global en energía tanto en fase gas como en disolución. Le sigue en estabilidad el conformero **MetAc4** con energías relativas de $1.77\text{--}3.25 \text{ kcal mol}^{-1}$ en fase gas y en los diferentes disolventes. La estructura de ambos conformeros se muestra en la Figura 12. Se puede observar que el conformero **MetAc4** tiene orientado el H22 del grupo $-\text{OH}$ en la posición del anillo bencénico hacia arriba (**u**), mientras que en **MetAc1** está orientado hacia abajo (**d**). Otras diferencias son la orientación del H20 hacia la izquierda (**l**) y la orientación del C=O del grupo $-\text{COH}$ hacia abajo (**d**). También se puede observar un ángulo diedro diferente de cero entre H17–C10–C3–C2 a comparación de la estructura de **MetAc1**, ver Figura 12. A pesar de estos cambios en las estructuras, ambos conformeros estables presentan la formación de dos enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI).

La Tabla 17 muestra el análisis poblacional en % de la familia **MetAc**. El conformero **MetAc1** abarca casi el 100% de la población tanto en gas como en disolución (97.04–99.88%). El conformero **MetAc4** tiene un pequeño porcentaje de población de 0.12–2.96% en fase gas y en disolución. Los conformeros restantes tienen poblaciones de cero. En las fases de disolución el % de población sigue el siguiente orden, cloroformo>acetonitrilo>agua tanto en PCM como en SMD.

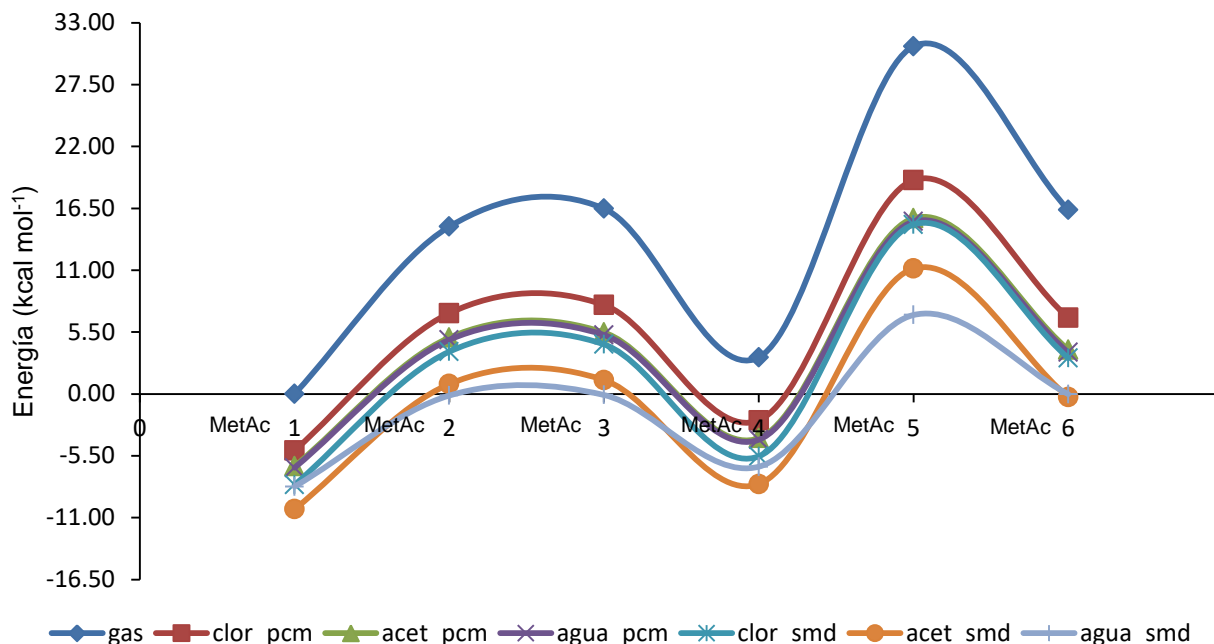


Figura 11. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **MetAc** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla 16. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **MetAc** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
MetAc1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc2	14.86	12.19	11.84	11.43	11.12	11.36	8.09
MetAc3	16.46	12.93	12.49	11.88	11.48	11.79	8.14
MetAc4	3.25	2.68	2.54	2.50	2.23	2.48	1.77
MetAc5	30.88	24.03	23.13	22.04	21.39	21.86	15.25
MetAc6	16.36	11.78	11.28	10.36	9.96	10.24	10.25

Energías relativas a -723.7491 u.a. (gas), -723.7572 u.a. (clor PCM), -723.7620 u.a. (clor SMD), -723.7594 u.a. (acet PCM), -723.7655 u.a. (acet SMD), -723.7576 u.a. (agua PCM), -723.7623 u.a. (agua SMD).

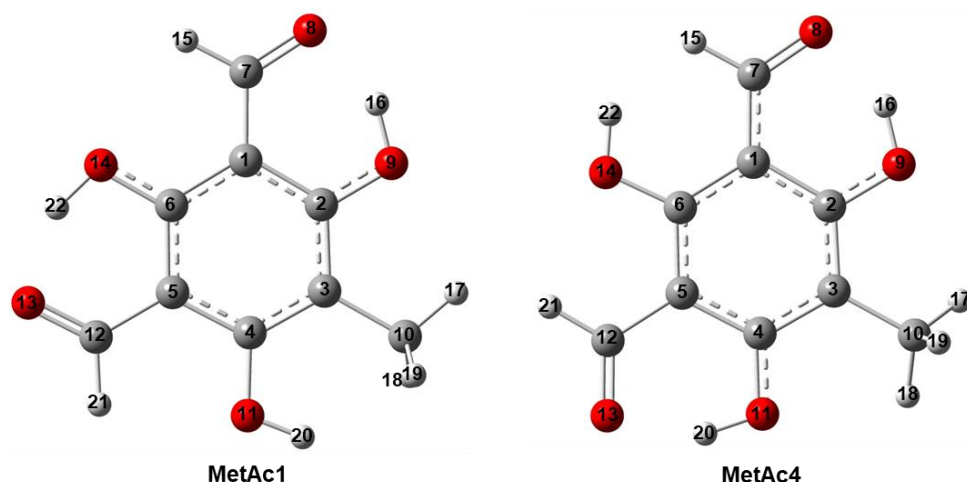


Figura 12. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **MetAc1** y **MetAc4** de la familia **MetAc** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

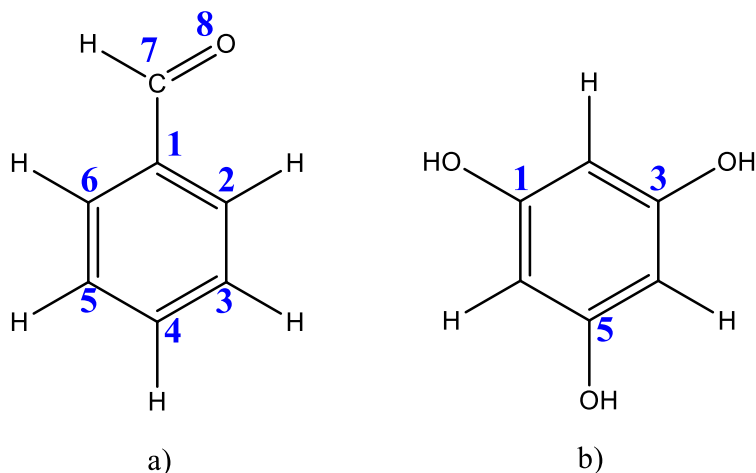
Tabla 17. Análisis de poblaciones en % de la familia **MetAc** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
MetAc1	99.88	98.65	99.47	97.99	97.13	97.89	97.04
MetAc2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc4	0.12	1.34	0.52	2.01	2.86	2.10	2.96
MetAc5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.00x10 ⁻⁴

Estructura molecular

A continuación se presentan los parámetros geométricos optimizados de los conformeros más estables de cada familia de acilfloroglucinoles calculados en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ usando el modelo de solvatación implícito SMD con los disolventes cloroformo, acetonitrilo y agua.

La Tabla 18 muestra los parámetros geométricos seleccionados del conformero **H1** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. El enlace entre C1–C7 tanto en fase gas como en disolución es de 1.44 Å, este valor es similar que el enlace C1–C7 en la estructura de rayos-X reportada del benzaldehído de 1.454 Å [78]. El enlace C7=O8 es de 1.24 Å, similar a C7=O8 en el grupo –COH del benzaldehído (1.234 Å), ver Esquema 4a). Los enlaces covalentes O–H tienen valores de O9–H13= 0.99 Å, mientras O10–H15= O11–H17= 0.96 Å. El valor experimental de rayos X para los enlaces O–H en la molécula de floroglucinol es de 0.865 Å, ver Esquema 4b) [79]. Se puede observar entonces un enlace ligeramente mayor en O9–H13 donde el átomo H13 forma un enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) con el O8 del grupo –COH. El EHI tiene un valor de 1.649–1.676 Å en fase gas y en disolución (siendo la distancia para un EHI entre 1.5–2.0 Å). El ángulo de valencia C1–C7–O8 tiene un valor de 123.38–123.64°. El ángulo de valencia formado C1–C7–O8 en el benzaldehído es de 123.10°. Por lo que no se observa ningún cambio significativo en el ángulo C1–C7–O8 por la influencia del EHI entre el O8···H13. Los enlaces de valencia entre los grupos –OH y los átomos de C del anillo bencénico tienen valores de C2–O9–H13= 106.23–106.70 Å, C4–O10–H15= 109.65–110.17 Å y C6–O11–H17= 109.37–109.63 Å. Estos valores están en el intervalo de valores de los enlaces formados en el floroglucinol de 107.88–112.19°. El ángulo diedro C2–C1–C7–O8 es 0°, indicando que el grupo –COH se conserva en el plano molecular. Los ángulos diedros entre los átomos de H13, H15 y H17 de los grupos –OH respecto a C1, C3 y C5, respectivamente, tienen valores de 0°, indicando que la estructura del conformero **H1** es totalmente plana tanto en fase gas como en disolución.



Esquema 4. a) Estructura de la molécula de benzaldehído [79] y b) Estructura del 1,3,5-trihidroxibenceno (floroglucinol) [80].

La Tabla 19 muestra los parámetros geométricos seleccionados del conformero **Met1** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. Los enlaces C1–C7 y C7=O8 de **Met1** son de 1.44 y 1.24 Å, sin presentar ningún cambio respecto al conformero **H1**. Al igual que en **H1** los enlaces covalentes O–H, O11–H18= O12–H20= 0.96 Å son ligeramente menores que O9–H14=0.99 Å. H14 forma el EHI con O8. Este EHI tiene un valor entre 1.63–1.65 Å, ligeramente menor al observado en el conformero **H1**. Lo que indica que el sustituyente –CH₃ en la posición 3 del anillo bencénico confiere cierto efecto estérico haciendo que el EHI sea ligeramente más corto. El ángulo de valencia C1–C7–C8 tiene un valor de 123.59–123.88°, con valores ligeramente mayores que los obtenidos para **H1**. El ángulo diedro C2–C1–C7–O8 es 0°, indicando que el grupo –COH se conserva en el plano molecular. El ángulo diedro C2–C3–C10–H15 es 0° indicando que el H15 está en posición *syn* respecto al C2 del anillo bencénico. Los ángulos diedros C1–C2–O9–H14, C3–C4–O11–H18 y C5–C6–O12–H20 tienen valores de 0°, indicando que los grupos –OH se encuentran en el plano molecular de **Met1** tanto en fase gas como en disolución.

En la Tabla 20 se muestran los parámetros geométricos seleccionados del conformero **Ac5** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. Los enlaces C1–C7 y C7=O8 de **Ac5** son de 1.44 y 1.24 Å, respectivamente, al igual que en los conformeros **H1** y **Met1**. Los enlaces covalentes O–H, O9–H15= O13–H19= 1.00 Å son mayores a O13–H19=0.96 Å. H15 y H19 están involucrados en la formación de dos EHI con O8 y O11, respectivamente. Los EHI tienen valores entre 1.63–1.66 Å para O8···H19, mientras O11···H15 tiene valores menores de 1.60–1.63 Å. Los ángulos de valencia C1–C7–O8 y C3–C10–O11 tienen un valor de 123.0°, conservando un valor similar al de las estructuras **H1** y **Met1** en las cuales el O8 participa en la formación de un EHI. El ángulo diedro C2–C1–C7–O8 es 0°, indicando que el grupo –COH se conserva en el plano molecular. Los ángulos diedros C3–C2–O9–H15, C5–C4–O12–H17 y C1–C6–O13–H19 tienen valores de 0°, indicando que la estructura del conformero **Ac5** también es una estructura totalmente plana tanto en fase gas como en disolución.

En la Tabla 21 se muestran los parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Met1** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. Los enlaces C1–C7 y C7=O8 de **2Met1** son de 1.44 y 1.24 Å, respectivamente, al igual que en los conformeros anteriores. Los enlaces covalentes O–H, O9–H15= 0.99 Å es mayor a O11–H19= O13–H23=0.96 Å. H15 forma el EHI con O8, con un valor de 1.63–1.66 Å. Los ángulos de valencia C1–C7–C8 tiene un valor de 123.5°, sin tener un cambio significativo respecto a los demás conformeros. El ángulo diedro C2–C1–C7–O8 es 0°, indicando que el grupo –COH se conserva en el plano molecular. Los ángulos diedros C1–C2–O9–H15, C3–C4–O11–H19 y C5–C6–O13–H23 tienen valores de 0°, indicando que los grupos –OH están en el plano molecular. Los ángulos diedros C2–C3–C10–H16 y C4–C5–C12–H20 son de 0°, lo cual indica que el H16 y H20 están orientados en posición *syn* respecto al C2 y C4 del anillo bencénico, respectivamente.

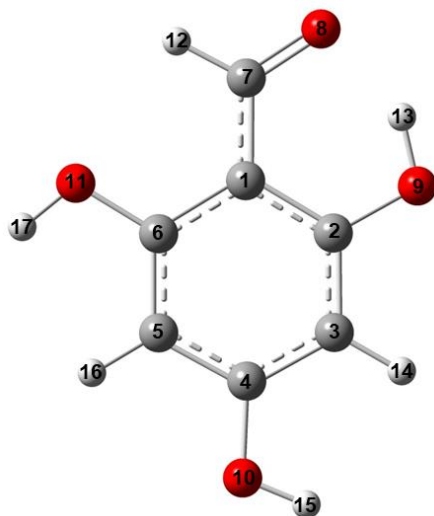
En la Tabla 22 se muestran los parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Ac1** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. Los enlaces C1–C7 y C7=O8 de **Ac5** son de 1.44 y 1.24 Å, respectivamente, al igual que en los conformeros anteriores. Los enlaces covalentes O–H, O9–H17= O12–H19= O15–H21=1.00 Å. H17, H19 y H21 están involucrados en la formación de los tres EHI en la molécula. Los EHI tienen valores entre 1.59–1.62 Å tanto en fase gas como en disolución. Los ángulos de valencia C1–C7–O8, C3–C10–O11 y C5–C13–O14 tienen valores

entre 122.66–122.89° conservando valores similares a los conformeros anteriores y al ángulo C1–C7–O8 en el benzaldehído. Los ángulos diedros C2–C1–C7–O8, C4–C3–C10–O11 y C6–C5–C13–O14 son de 0°, indicando que los grupos –COH se conservan en el plano molecular, al igual que los ángulos diedros C1–C2–O9–H17, C3–C4–O12–H19 y C5–C6–O15–H21, con valores de 0° indican que los grupos –OH también están en el plano molecular, por lo que la estructura del conformero **2Ac1** es una estructura completamente plana y simétrica tanto en fase gas como en disolución.

En la Tabla 23 se muestran los parámetros geométricos seleccionados del conformero **MetAc** calculados con B98/aug-cc-pVDZ. Los enlaces C1–C7=C5–C12= 1.44 Å, y C7=O8 = C12=O13= 1.24 Å, respectivamente, al igual que en los conformeros anteriores estos valores se conservan respecto al valor del benzaldehído. Los enlaces covalentes O–H, O9–H16= O14–H22= 1.00 Å son mayores a O11–H20= 0.96 Å. H16 y H22 están involucrados en la formación de dos EHI con O8 y O13, respectivamente. Los EHI tienen valores entre 1.61–1.65 Å para O8···H16, mientras O13···H22 tiene valores de 1.61–1.63 Å. Los ángulos de valencia C1–C7–O8= C5–C12–O13 tiene un valor de 123.3° conservando un valor similar a los conformeros anteriores. Los ángulo diedro C2–C1–C7–O8 y C6–C5–C12–O13 son de 0°, indicando que los grupos –COH se conservan en el plano molecular. Los ángulos diedros C1–C2–O9–H16, C3–C4–O11–H20 y C5–C6–O14–H22, con valores de 0°, indican que los grupos –OH también se conservan en el plano molecular. El grupo –CH₃ en posición 3 del anillo bencénico está orientado en posición *syn* del H17 respecto al C2.

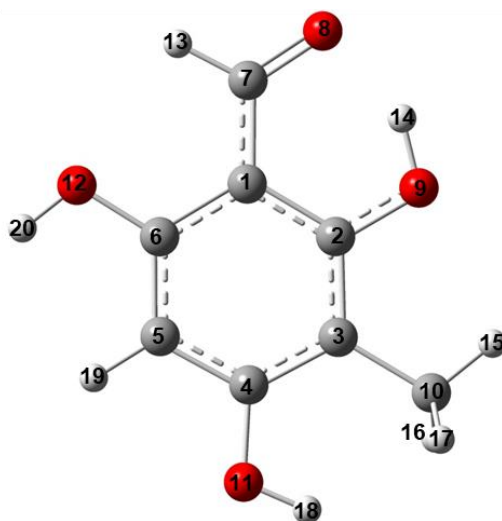
Finalmente, en la Tabla 24 se resumen los valores de los enlaces de hidrógeno intramolecular (EHI) para los conformeros más estables obtenidos en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y usando el método de solvatación implícita con cloroformo, acetonitrilo y agua. Se puede observar que para todos los conformeros más estables de cada familia el EHI es ligeramente más grande en fase acuosa, seguidos por los valores en fase gas, cloroformo y finalmente acetonitrilo. Todos los valores de las distancias de los EHI están en un intervalo de 1.63–1.67 Å, sin embargo para el conformero **2Ac1**, que es el que tiene tres EHI los valores son ligeramente más bajos de aproximadamente 1.60 Å.

Tabla 18. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **H1** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



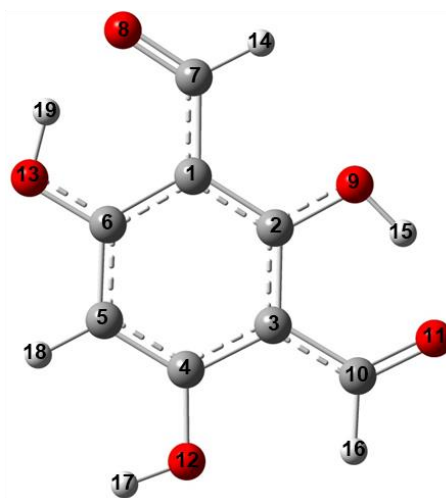
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.449	1.444	1.443	1.439
C7-O8	1.240	1.246	1.248	1.252
O9-H13	0.995	0.995	0.996	0.993
O10-H15	0.964	0.968	0.970	0.968
O11-H17	0.963	0.967	0.969	0.968
O8 ... H13	1.664	1.656	1.649	1.676
C1-C7-O8	123.38	123.43	123.45	123.64
C2-O9-H13	106.70	106.52	106.23	106.50
C4-O10-H15	109.65	110.03	109.84	110.17
C6-O11-H17	109.44	109.63	109.48	109.37
C2-C1-C7-O8	0.01	0.00	0.00	-0.01
C1-C2-O9-H13	-0.03	0.01	0.00	-0.01
C3-C4-O10-H15	0.00	0.00	0.00	0.01
C5-C6-O11-H17	0.00	0.00	0.00	0.03

Tabla 19. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **Met1** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



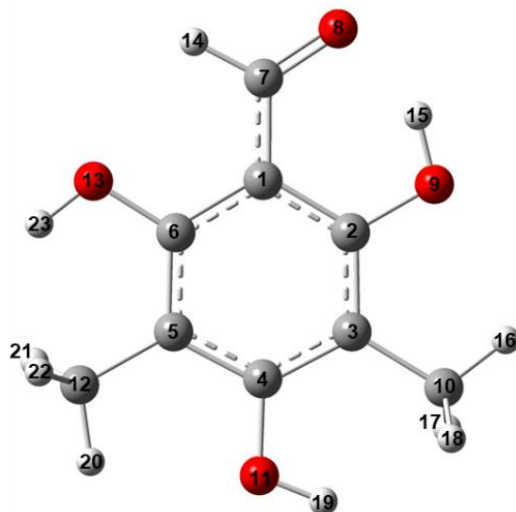
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1–C7	1.448	1.442	1.441	1.438
C7–O8	1.241	1.246	1.248	1.252
O9–H14	0.996	0.997	0.997	0.994
O11–H18	0.964	0.967	0.969	0.968
O12–H20	0.963	0.967	0.969	0.967
O8 ^{...} H14	1.642	1.637	1.632	1.653
C3–C10	1.511	1.511	1.511	1.510
C1–C7–O8	123.59	123.68	123.70	123.88
C2–O9–H14	106.73	106.58	106.29	106.59
C4–O11–H18	109.64	110.28	110.36	110.32
C6–O12–H20	109.35	109.58	109.44	109.59
C3–C10–H15	110.18	110.47	110.58	110.868
C2–C1–C7–O8	0.00	0.00	0.00	0.00
C1–C2–O9–H14	0.00	0.00	0.00	0.00
C3–C4–O11–H18	0.00	0.00	0.00	0.00
C5–C6–O12–H20	0.00	0.00	0.00	0.00
C2–C3–C10–H15	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabla 20. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **Ac5** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



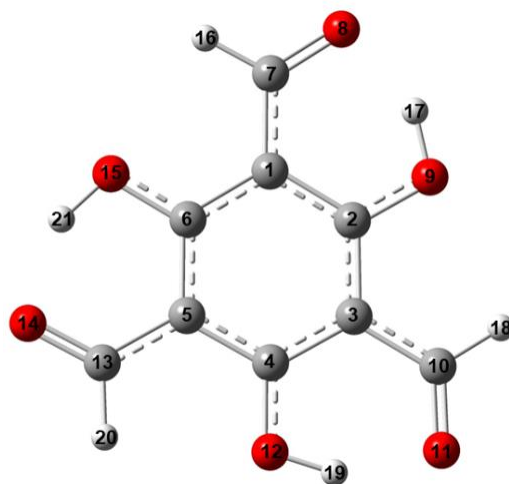
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.451	1.447	1.445	1.443
C7-O8	1.230	1.244	1.245	1.249
O9-H15	1.002	1.003	1.004	1.000
O12-H17	0.964	0.968	0.970	0.968
O13-H19	0.999	0.999	0.999	0.995
C3-C10	1.448	1.445	1.444	1.442
C10-O11	1.241	1.245	1.247	1.250
O8 [⋯] H19	1.644	1.641	1.637	1.667
O11 [⋯] H15	1.618	1.612	1.604	1.631
C1-C7-O8	123.00	123.03	123.07	123.22
C2-O9-H15	106.59	106.72	106.48	106.88
C4-O12-H17	109.74	110.09	109.96	110.05
C6-O13-H19	106.71	106.46	106.18	106.59
C3-C10-O11	123.04	122.99	122.94	123.16
C2-C1-C7-O8	-0.01	-0.01	0.00	0.00
C3-C2-O9-H15	0.01	-0.01	0.01	0.00
C5-C4-O12-H17	-0.01	0.00	0.00	0.01
C1-C6-O13-H19	-0.01	-0.01	0.02	-0.01
C2-C3-C10-O11	0.00	0.02	-0.00	0.00

Tabla 21. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Met1** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



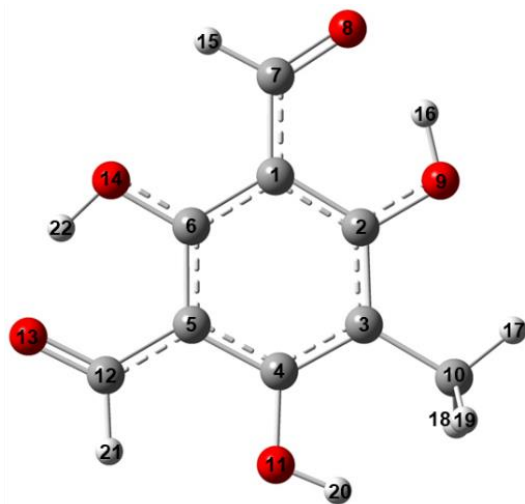
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1–C7	1.449	1.443	1.442	1.438
C7–O8	1.241	1.247	1.249	1.253
O9–H15	0.995	0.996	0.996	0.993
O11–H19	0.964	0.966	0.968	0.967
O13–H23	0.963	0.966	0.968	0.967
O8···H15	1.649	1.644	1.637	1.660
C3–C10	1.512	1.511	1.512	1.511
C5–C12	1.513	1.513	1.513	1.512
C1–C7–O8	123.58	123.69	123.71	123.85
C2–O9–H15	109.42	109.96	109.96	109.60
C4–O11–H19	109.31	110.08	110.18	110.10
C6–O13–H23	106.56	106.41	106.15	106.36
C3–C10–H16	110.13	110.48	110.54	110.91
C5–C12–H20	110.77	111.02	111.05	111.35
C2–C1–C7–O8	0.00	0.00	-0.02	0.00
C1–C2–O9–H15	0.00	0.00	0.00	0.00
C3–C4–O11–H19	0.00	0.00	0.00	0.00
C5–C6–O13–H23	-0.01	0.00	-0.03	0.00
C2–C3–C10–H16	0.00	0.00	-0.03	0.00
C4–C5–C12–H20	-0.00	-0.00	0.04	-0.00

Tabla 22. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Ac1** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1–C7	1.451	1.448	1.448	1.446
C7–O8	1.240	1.244	1.245	1.247
O9–H17	1.006	1.006	1.007	1.001
O12–H19	1.006	1.006	1.007	1.001
O15–H21	1.006	1.006	1.007	1.002
C3–C10	1.450	1.448	1.447	1.445
C10–O11	1.240	1.243	1.245	1.247
C5–C13	1.450	1.448	1.447	1.446
C13–O14	1.240	1.243	1.244	1.247
O8···H17	1.604	1.603	1.596	1.630
O11···H19	1.604	1.604	1.595	1.629
O14···H21	1.603	1.603	1.596	1.628
C1–C7–O8	122.75	122.69	122.67	122.87
C2–O9–H17	106.62	106.66	106.40	106.93
C4–O12–H19	106.62	106.65	106.39	106.88
C6–O15–H21	106.63	106.66	106.39	106.91
C3–C10–O11	122.75	122.68	122.66	122.86
C5–C13–O14	122.75	122.67	122.66	122.89
C2–C1–C7–O8	0.00	-0.01	0.00	0.00
C1–C2–O9–H17	0.00	0.00	0.00	0.01
C3–C4–O12–H19	0.00	0.00	0.00	0.00
C5–C6–O15–H21	0.00	0.00	0.00	-0.04
C4–C3–C10–O11	-0.00	-0.01	-0.00	0.00
C6–C5–C13–O14	-0.01	-0.01	0.00	-0.03

Tabla 23. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **MetAc1** calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1–C7	1.450	1.446	1.445	1.443
C7–O8	1.240	1.245	1.246	1.249
O9–H16	1.002	1.001	1.001	0.996
O11–H20	0.964	0.968	0.970	0.968
O14–H22	1.001	1.002	1.003	0.999
C3–C10	1.512	1.511	1.511	1.510
C5–C12	1.448	1.445	1.444	1.442
C12–O13	1.241	1.246	1.247	1.250
O8···H16	1.621	1.621	1.618	1.652
O13···H22	1.623	1.616	1.609	1.637
C1–C7–O8	123.21	123.28	123.30	123.48
C2–O9–H16	106.74	106.77	106.56	107.02
C4–O11–H20	109.67	110.60	110.57	110.51
C6–O14–H22	106.46	106.33	106.06	106.44
C3–C10–H17	110.19	110.58	110.67	110.95
C5–C12–O13	123.04	123.00	122.99	123.17
C2–C1–C7–O8	0.01	-0.01	0.00	0.00
C1–C2–O9–H16	0.00	0.00	0.01	-0.01
C3–C4–O11–H20	-0.01	-0.01	0.00	0.00
C5–C6–O14–H22	-0.01	0.00	0.00	0.00
C2–C3–C10–H17	-0.15	-0.10	-0.02	0.02
C6–C5–C12–O13	0.00	0.00	0.00	-0.00

Tabla 24. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) de los conformeros más estables de acilfloroglucinoses calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å.

Fase	EHI1	EHI2	EHI3
H1			
Gas	1.664		
Cloroformo	1.656	—	—
Acetonitrilo	1.649		
Agua	1.676		
Met1			
Gas	1.642		
Cloroformo	1.637	—	—
Acetonitrilo	1.632		
Agua	1.653		
Ac5			
Gas	1.644	1.618	
Cloroformo	1.641	1.612	
Acetonitrilo	1.637	1.604	—
Agua	1.667	1.631	
2Met1			
Gas	1.649		
Cloroformo	1.644		
Acetonitrilo	1.637	—	—
Agua	1.660		
2Ac1			
Gas	1.604	1.609	1.603
Cloroformo	1.603	1.604	1.603
Acetonitrilo	1.596	1.595	1.596
Agua	1.630	1.629	1.628
MetAc1			
Gas	1.621	1.623	
Cloroformo	1.621	1.616	
Acetonitrilo	1.618	1.609	—
Agua	1.652	1.637	

9.2 Propiedades electrónicas e índices de reactividad global

Momento dipolar

Los valores de momento dipolar de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados a nivel B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución con el modelo SMD se muestran en la Tabla 25. En general, los valores de momento dipolar más altos para los conformeros se obtuvieron en fase acuosa con el modelo SMD. Los momentos dipolares obtenidos en fase gas aumentan por el efecto del disolvente siguiendo la siguiente tendencia: agua>acetonitrilo>cloroformo. El mayor momento dipolar se obtuvo para **2Met1>MetAc1>H1>Met1>Ac5>2Ac1**. El conformero **2Ac1** tiene un momento dipolar de cero debido a la simetría de su estructura, a diferencia de los demás conformeros, que aunque contienen dos sustituyentes iguales como dos grupos $-CH_3$ en **2Met1**, o dos grupos $-COH$ en **Ac5**, la orientación de los H hacia arriba (**u**) o hacia abajo (**d**) en los grupos $-OH$ o la orientación en posición *anti* o *syn* de los metilos respecto al anillo bencénico originan estructuras no simétricas.

Tabla 25. Momentos dipolares en Debyes de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	4.117	5.348	5.457	5.777	5.860	5.816	6.547
Met1	3.940	5.212	5.330	5.662	5.796	5.701	6.542
Ac5	3.820	4.950	5.076	5.345	5.470	5.382	6.024
2Met1	4.475	5.894	6.022	6.388	6.511	6.434	7.252
2Ac1	0.002	0.005	0.005	0.004	0.008	0.006	0.006
MetAc1	4.204	5.453	5.597	5.882	6.051	5.920	6.632

Cargas de Mulliken

En la Tabla 26 se muestran las cargas de Mulliken más representativas obtenidas con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles en gas y disolución. Las cargas netas de los átomos más negativos y más positivos son indicadores de la distribución de los electrones en la molécula. El análisis de población de cargas de Mulliken es ampliamente usado para el cálculo de la distribución de carga en un sistema molecular. Los valores mayores de cargas de Mulliken se observan al utilizar agua como disolvente en el modelo SMD, siguiendo la tendencia en las diferentes fases calculadas como agua>acetonitrilo>cloroformo>gas. Se espera que debido a su electronegatividad los grupos $-COH$ y $-OH$ en los acilfloroglucinoles actúen como donadores de electrones. El conformero **H1** que solo tiene un grupo $-COH$ en la posición 1 del anillo bencénico, el O8 del grupo $-COH$ tiene una carga de -0.813. De los tres grupos $-OH$ el átomo O11 es el que tiene una mayor carga negativa de -0.820.

Para el conformero **Met1**, el átomo O8 del grupo –COH tiene una carga ligeramente mayor que **H1** de -0.872. De los tres grupos –OH, el átomo de O12 tiene la mayor carga de -0.825. Para el conformero **Ac5**, que tiene dos grupos –COH en su estructura, las cargas de los átomos O8 y O11 tienen cargas de -0.856 y -0.798. De los grupos –OH en la molécula el que tiene mayor carga es el O12 con un valor de -0.837. El conformero **2Met1**, que tiene un grupo –COH acilo, la mayor carga se encuentra en el O8, mientras que para los grupos –OH la mayor carga está sobre el O13. En **2Ac1**, los átomos de O de los grupos –COH, tienen valores de carga de -0.880, y los átomos de O en los grupos –OH de -0.755. Estos valores iguales para cada tipo de O para los sustituyentes –COH y –OH indican que **2Ac1** es una estructura completamente simétrica. Finalmente, el conformero **MetAc1**, con dos grupos –COH tienen cargas similares para O8 y O13 de -0.898 y -0.894, respectivamente. Los átomos O9, O11 y O14, tienen cargas de -0.760–0.797. En general, en todos los acilfloroglucinoles los átomos de O tanto en los sustituyentes –COH como –OH actuarán como donadores de electrones hacia los sitios de interacción de los posibles blancos que actúen en el proceso contra la malaria.

Tabla 26. Cargas de Mulliken más representativas de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Átomo	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
H1				
C7	0.551	0.580	0.589	0.627
O8	-0.720	-0.768	-0.779	-0.813
O9	-0.655	-0.684	-0.689	-0.718
O10	-0.669	-0.705	-0.708	-0.748
O11	-0.743	-0.781	-0.784	-0.820
Met1				
C7	0.805	0.840	0.848	0.884
C10	0.519	0.544	0.549	0.544
O8	-0.775	-0.824	-0.835	-0.872
O9	-0.733	-0.757	-0.760	-0.788
O11	-0.667	-0.697	-0.698	-0.736
O12	-0.747	-0.785	-0.789	-0.825
Ac5				
C7	0.722	0.753	0.761	0.797
C10	0.688	0.711	0.715	0.751
O8	-0.770	-0.813	-0.823	-0.856
O9	-0.642	-0.666	-0.670	-0.697
O11	-0.727	-0.762	-0.766	-0.798
O12	-0.747	-0.792	-0.802	-0.837
O13	-0.736	-0.754	-0.757	-0.780

2Met1				
C7	0.981	1.025	1.036	1.079
C10	0.507	0.535	0.548	0.551
C12	0.661	0.687	0.701	0.689
O8	-0.813	-0.864	-0.875	-0.912
O9	-0.727	-0.751	-0.754	-0.782
O11	-0.728	-0.757	-0.759	-0.792
O13	-0.751	-0.783	-0.786	-0.816
2Ac1				
C7	0.852	0.878	0.884	0.922
C10	0.852	0.877	0.883	0.923
C13	0.852	0.878	0.884	0.922
O8	-0.797	-0.837	-0.848	-0.880
O9	-0.720	-0.733	-0.735	-0.755
O11	-0.797	-0.838	-0.848	-0.881
O12	-0.720	-0.733	-0.735	-0.756
O14	-0.797	-0.838	-0.848	-0.880
O15	-0.720	-0.734	-0.735	-0.755
MetAc1				
C7	0.913	0.949	0.958	0.997
C10	0.557	0.584	0.588	0.593
C12	0.931	0.958	0.964	1.003
O8	-0.810	-0.855	-0.864	-0.898
O9	-0.717	-0.735	-0.737	-0.760
O11	-0.737	-0.767	-0.767	-0.797
O13	-0.803	-0.849	-0.860	-0.894
O14	-0.730	-0.748	-0.751	-0.773

Potencial Electrostático Molecular (MEP)

La Figura 13 muestra los mapas de Potencial Electrostático Molecular (MEP) obtenidos con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en disolución con el modelo SMD. La densidad electrónica total fue mapeada con el potencial electrostático con un isovalor de 4×10^{-4} u.a. en un intervalo de -3.0×10^{-2} (regiones en color rojo) a 3.0×10^{-2} (regiones en color azul). El código de colores indica las zonas ricas en electrones en color rojo (sitios nucleofílicos) y en azul las zonas pobres en electrones (sitios electrofílicos). Para el conformero **H1** la zona con mayor densidad electrónica se encuentra alrededor del O8 del grupo $-\text{COH}$ y en el O9 del grupo $-\text{OH}$. Se observa concentración de densidad de carga electrónica en la región donde se ubica el EHI. Las zonas deficientes de densidad de carga están ubicadas en los átomos de H15 y H17 de los otros dos grupos $-\text{OH}$ que no están involucrados en la formación del EHI.

En **Met1** se observa una distribución del MEP muy similar a la de **H1**, con las zonas de más concentración de densidad de carga alrededor de O8 y O9, al igual que la misma distribución de densidad en la zona de formación del EHI.

Para **Ac5** la mayor concentración de densidad electrónica está localizada sobre los oxígenos O8 y O11 de los dos grupos –COH. Los dos EHI formados para esta estructura muestran distribuciones de densidades electrónicas intermedias, indicadas en las regiones en color amarillo. La zona azul deficiente de densidad electrónica está en la región del grupo –OH que no interviene en la formación de los EHI.

Para **2Met1**, al igual que para los conformeros **H1** y **Met1**, la zona de mayor densidad electrónica se localiza alrededor de los átomos O8 y O9, y sobre la región donde se forma el EHI. Las regiones deficientes de densidad electrónica están localizadas alrededor de los sustituyentes –CH₃ y los H19 y H23 de los grupos –OH que no intervienen en la formación del EHI.

En cuanto al conformero **2Ac1**, las zonas ricas en electrones se ven de forma muy localizada sobre los átomos O8, O11 y O14 de los grupos –COH. Se observa una distribución de densidad de carga muy simétrica con regiones de valores intermedios en energía en color amarillo donde están ubicados los tres EHI y zonas en color azul deficientes de densidad electrónica alrededor de los átomos H de los grupos –COH y en la región del anillo bencénico.

Finalmente, en la distribución del MEP del conformero **MetAc1** se observan las regiones con mayor densidad de carga alrededor de los átomos O8 y O13 de los dos grupos –COH. Los dos EHI se localizan en regiones intermedias de densidad de carga en color amarillo y la región azul indicando deficiencia de electrones se ubica alrededor de H20 del sustituyente –OH que no está involucrado en la formación de los EHI y alrededor del sustituyente –CH₃.

En general, del análisis cualitativo de la distribución del MEP se distinguen tres regiones: 1) las regiones rojas de alta densidad electrónica localizadas sobre los átomos de O de los grupos –COH y –OH que participan en la formación de los EHI, 2) las regiones amarillas de densidad electrónica intermedia en la región de formación de los EHI y 3) las regiones azules deficientes de densidad electrónica ubicadas alrededor de los átomos H de los grupos –OH que no están involucrados en la formación de los EHI y alrededor de los sustituyentes –CH₃.

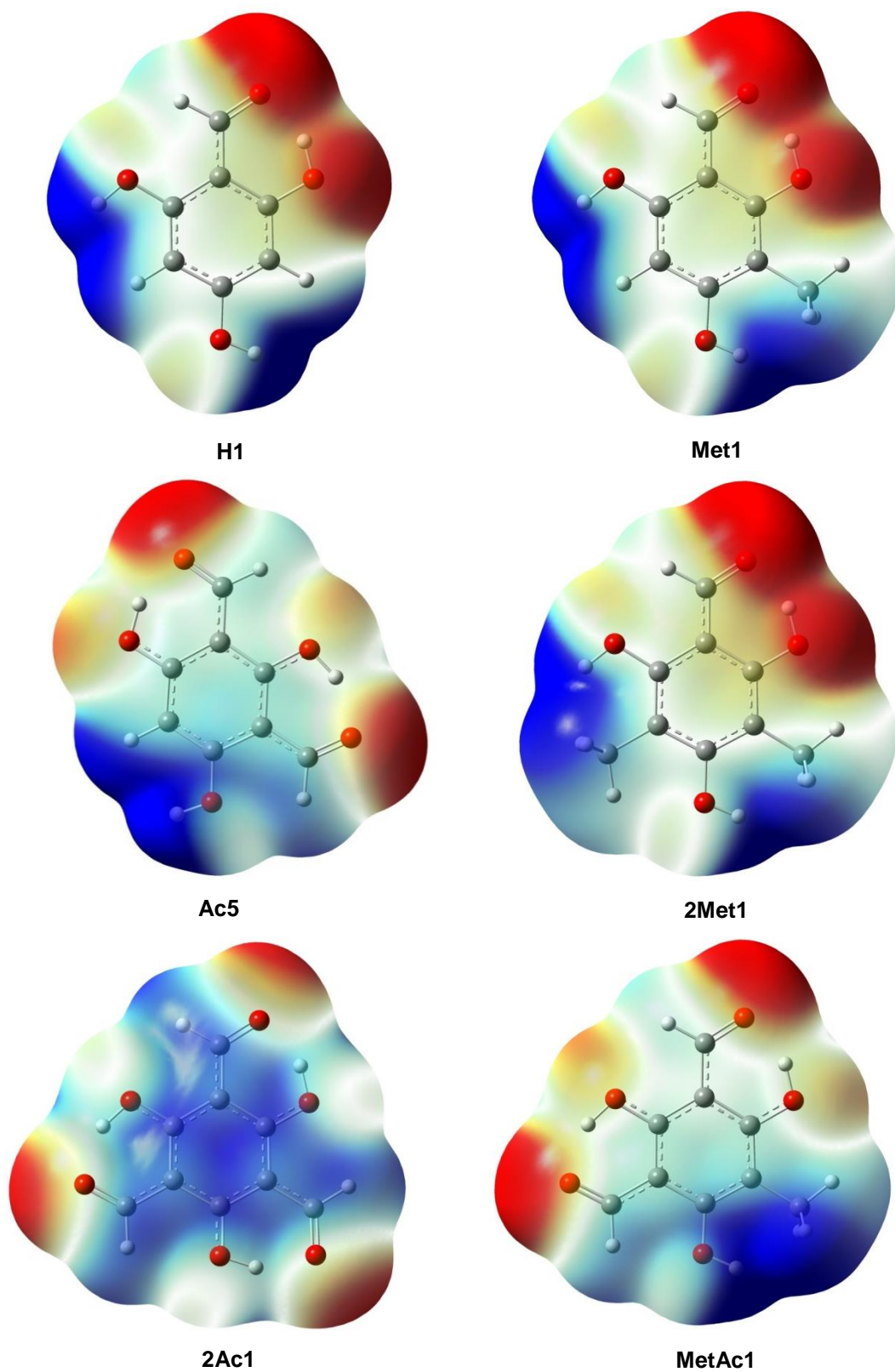


Figura 13. Potencial Electrostático Molecular (MEP) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculado en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo con el método de solvatación implícita SMD.

Orbitales moleculares frontera

Las energías del orbital molecular ocupado de más alta energía (HOMO) y el orbital molecular de más baja energía desocupado (LUMO) están relacionados con la habilidad electro donadora y de afinidad electrónica, respectivamente. Una energía HOMO mayor indica un comportamiento donador mayor, mientras un valor de energía LUMO pequeño indica una mayor afinidad electrónica. De esta forma, algunos sistemas moleculares son susceptibles de donar electrones y otros de aceptarlos fácilmente. Así, un indicador importante para analizar el comportamiento de las moléculas en diferentes procesos donador-aceptor es la energía gap. Un valor de energía gap pequeño está relacionado con la medida de excitabilidad de la molécula, mientras un valor mayor implica una mayor estabilidad del sistema. En la Tabla 27 se muestran las energías de los orbitales HOMO y LUMO, así como las energías gap de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ.

Los valores mayores de energías del HOMO se obtienen para todos los conformeros en disolución en acetonitrilo y los valores más bajos se obtienen en fase gas. Los valores de energía del HOMO más altos corresponden a los conformeros **2Met1** de -6.045 eV y **Met1** de -6.222 eV. Las energías menores para el orbital HOMO corresponden a los conformeros **2Ac1** de -7.179 eV y **Ac5** de -6.775 eV. Para los otros dos conformeros **H1** y **MetAc** tienen energías del HOMO similares de -6.451 y -6.506 eV.

Por otro lado, los valores de energía del LUMO son menores en disolución en agua para **H1**, **Met1** y **2Met1** y en fase gas para **Ac5**, **2Ac1** y **MetAc1**. Las energías menores del LUMO se obtuvieron para los conformeros **2Ac1** y **MetAc1**; y las mayores para **H1** y **Met1**. Estos resultados indican que los conformeros que contienen a los grupos $-\text{CH}_3$, como **2Met1** y **Met1** son buenos donadores de electrones. Estos conformeros tienen los momentos dipolares más altos y su densidad de carga está más disponible para actuar como donadores. Mientras que el conformero **2Ac1**, que es el conformero cuya distribución es completamente simétrica y forma los tres enlaces EHI, a pesar de tener tres sustituyentes $-\text{COH}$ en su estructura, la distribución de densidad electrónica que presenta no está disponible para actuar como un buen electro donador. Las energías gap mayores son las obtenidas en fase gas. Para la fase de disolución los valores mayores de energía gap son los que se obtuvieron usando cloroformo como disolvente. Los conformeros **Ac5** y **2Ac1** tienen las mayores energías gap, mientras que los conformeros **2Met1** y **Met1** tienen las menores energías gap. Estos resultados indican que los grupos $-\text{COH}$ confieren estabilidad a sus estructuras a comparación de los grupos $-\text{CH}_3$. El comportamiento de donador-aceptor de los sistemas moleculares se puede analizar de manera más cuantitativa usando los índices de reactividad global, los cuales se discuten en la siguiente sección.

La Figura 14 muestra la distribución de los orbitales frontera para los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculada en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo con el método de solvatación implícita SMD. Las isosuperficies fueron graficadas con un isovalor de 0.02 u.a. En la Figura 9 se puede observar que los orbitales HOMO de **H1**, **Met1** y **2Met1** tienen distribuciones similares. Para estos conformeros el orbital HOMO está principalmente localizado en los átomos del anillo bencénico, los átomos de O de los grupos $-\text{OH}$ y en el grupo $-\text{CH}_3$ en el caso de **Met1** y **2Met1**. Los orbitales LUMO para estos tres conformeros tienen una gran contribución del grupo $-\text{COH}$ y de los grupos $-\text{OH}$. Por otro lado, **Ac5** y **MetAc1** muestran distribuciones similares para el orbital HOMO, cuyas mayores contribuciones se observan en los átomos del anillo bencénico y los átomos de O tanto del grupo $-\text{COH}$ como de los grupos $-\text{OH}$. Sus orbitales LUMO están principalmente localizados en los átomos de C del anillo que están enlazados a los grupos $-\text{OH}$ y en el grupo $-\text{COH}$. Finalmente, el orbital HOMO de **2Ac1** tiene

una distribución simétrica sobre los átomos de C del anillo bencénico, los átomos de O de dos de los sustituyentes –COH y –OH. El orbital LUMO de **2Ac1** también presenta cierta simetría en su distribución y se localiza mayoritariamente sobre algunos átomos de C del anillo bencénico, los átomos de O de los grupos –OH y –COH.

Tabla 27. Energía de los orbitales HOMO y LUMO; y las energías gap en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	HOMO	LUMO	Gap
H1			
Gas	-6.629	-1.813	4.81
Cloroformo	-6.472	-1.731	4.74
Acetonitrilo	-6.451	-1.734	4.71
Agua	-6.485	-1.825	4.65
Met1			
Gas	-6.408	-1.745	4.66
Cloroformo	-6.243	-1.686	4.55
Acetonitrilo	-6.222	-1.698	4.52
Agua	-6.262	-1.796	4.46
Ac5			
Gas	-7.083	-2.220	4.86
Cloroformo	-6.842	-2.005	4.83
Acetonitrilo	-6.775	-1.951	4.82
Agua	-6.791	-1.993	4.79
2Met1			
Gas	-6.206	-1.674	4.53
Cloroformo	-6.057	-1.636	4.42
Acetonitrilo	-6.045	-1.660	4.38
Agua	-6.099	-1.766	4.33
2Ac1			
Gas	-7.575	-2.477	5.09
Cloroformo	-7.272	-2.176	5.09
Acetonitrilo	-7.179	-2.084	5.09
Agua	-7.180	-2.097	5.08
MetAc1			
Gas	-6.815	-2.147	4.66
Cloroformo	-6.568	-1.954	4.61
Acetonitrilo	-6.506	-1.911	4.59
Agua	-6.530	-1.964	4.56

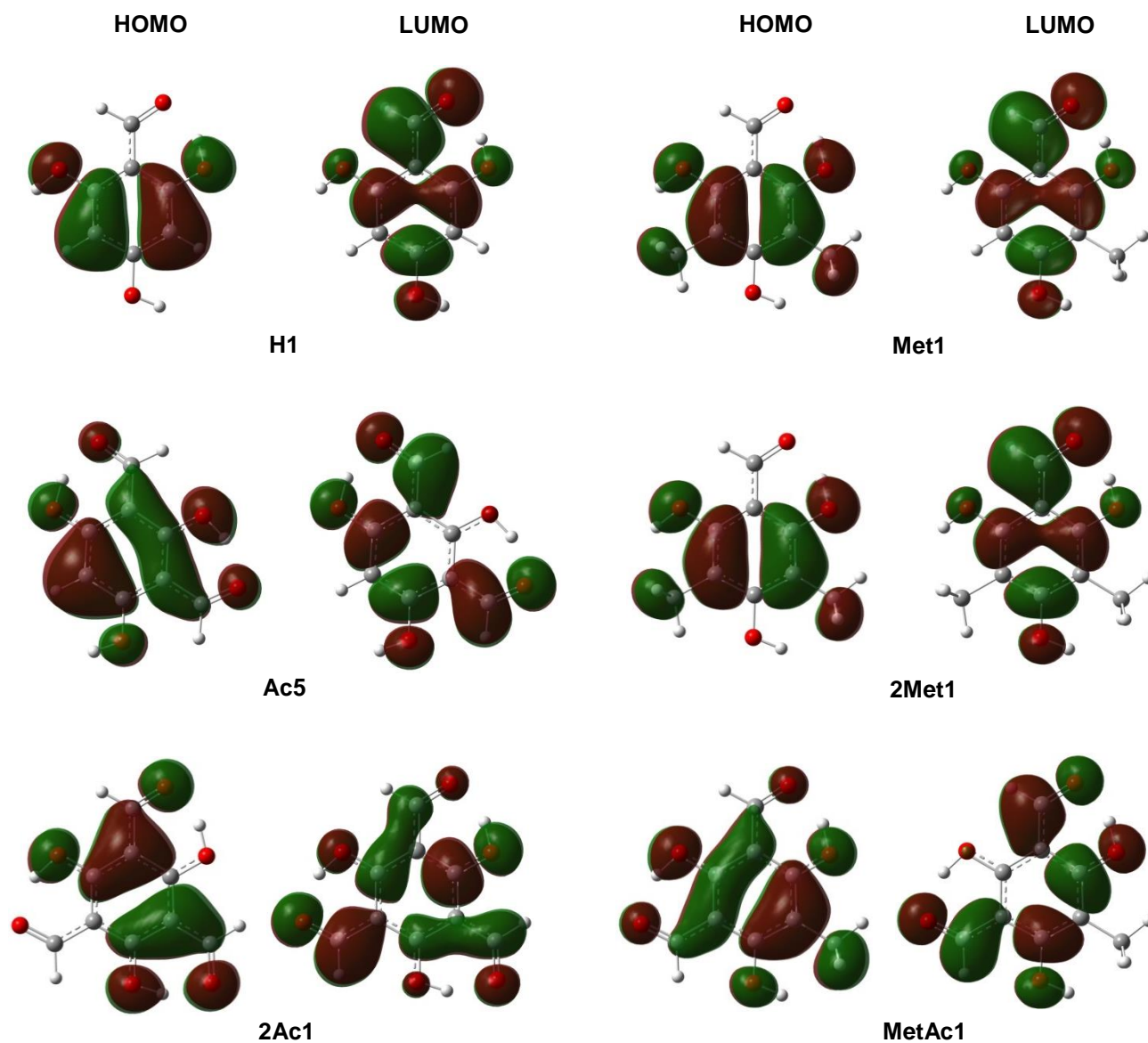


Figura 14. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera (HOMO y LUMO) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo con el método de solvatación implícita SMD.

Índices de reactividad global

En la Tabla 28, se muestran los índices de reactividad global de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ. Se muestran los valores de electronegatividad, χ , dureza, η , blandura, σ , potencial químico, μ , e índice de electrofilicidad, ω , obtenidos a partir de las ecuaciones (15)–(19). Para obtener dichos parámetros se consideraron las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO para obtener los valores de potencial de ionización, I , y afinidad electrónica, A , a partir de las ecuaciones (13) y (14).

En la Tabla 28 se puede observar que el valor de electronegatividad, χ , son mayores en fase gas y en disolución son mayores en agua para **H1**, **Met1**, **2Met1**, y en cloroformo para **Ac5**, **2Ac1** y **MetAc**. Los conformeros más electronegativos son **Ac5**, **2Ac1** y **MetAc1** con valores de 4.651, 5.026 y 4.481 eV en fase gas y 4.423, 4.724 y 4.261 eV en cloroformo, respectivamente. Estos tres conformeros contienen dos y tres sustituyentes –COH en su estructura, los cuales le confieren una mayor electronegatividad. Ya que, en esta aproximación el valor del potencial químico, μ , es el valor negativo de la electronegatividad, ver ecuación (18), estas mismas estructuras corresponden a las que tienen menores valores de μ . Respecto a los valores de dureza, η , se obtuvieron valores similares para los seis conformeros. Al igual que para la χ , los valores de η obtenidos en fase gas son ligeramente mayores que en disolución, donde se observa la tendencia cloroformo>agua> acetonitrilo. Los conformeros con mayor valor de dureza, η , son **Ac5** (2.398–2.431 eV) y **2Ac1** (2.541–2.549 eV) en fase gas y en disolución. Estos valores indican que los conformeros **Ac5** y **2Ac1** son los que presentan mayor resistencia a cambiar en número de electrones o a llevar a cabo una redistribución de electrones. Por el contrario, el conformero más blando, σ , es **2Met1** con valores de 0.441–0.461 eV, el cual puede considerarse como la estructura más propensa a cambiar su distribución electrónica. **Met1** y **MetAc1** tienen valores similares en blandura. El índice de electrofilicidad, ω , está definida como la capacidad de absorber un flujo de electrones. En este caso este índice es mayor para **Ac5** (3.946–4.450 eV) y **2Ac1** (4.211–4.955 eV), lo cual les confiere las mayores características como electrófilos. Mientras que los conformeros que contienen un mayor número de sustituyentes –CH₃ en sus estructuras son mejores nucleófilos y por tanto mejores donadores de densidad electrónica, como es el caso de los conformeros **Met1**, **2Met1** y **MetAc1**, los cuales tienen los menores valores de índice de electrofilicidad.

Por otro lado, otra aproximación para analizar los procesos de transferencia de carga donador-aceptor está basada en el cálculo de las energías electrónicas del sistema molecular cuando se añade un electrón $E(N+1)$ y cuando se elimina un electrón $E(N-1)$, respecto al sistema neutro, estas energías se pueden correlacionar con los valores del primer potencial de ionización, I , y la afinidad electrónica, A , para analizar los índices de reactividad global usando las ecuaciones (20)–(25). En la Tabla 29, se muestran los índices de reactividad global en relación con el proceso de donación y aceptación de electrones en términos de la dureza global, η , la blandura global, S , los potenciales químicos para electrodonación, μ^- , y electroaceptación, μ^+ , y las capacidades de electrodonación, ω^- , y electroaceptación, ω^+ , de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ. Las capacidades o poderes de electrodonación, ω^- , y electroaceptación, ω^+ , de las moléculas consideran la capacidad del sistema para aceptar o donar carga. Los valores bajos del poder electrodonador ω^- , indican una capacidad electrodonadora efectiva, mientras que los valores altos de la capacidad

electroaceptora, ω^+ , indican una capacidad electroaceptora efectiva. De la Tabla 29 se puede observar que los valores mayores de η se obtuvieron en fase gas y en disolución en cloroformo. Los confórmeros con mayor dureza son **Ac5** (2.059–4.141 eV) y **2Ac1** (2.314–4.278 eV) en fase gas y en disolución. Estos valores indican que tanto **Ac5** como **2Ac1** muestran una mayor resistencia a la redistribución de los electrones que los demás confórmeros. De forma inversa, la blandura, S , está relacionada con la disponibilidad de un sistema a sufrir cambios en su densidad electrónica más fácilmente que las moléculas duras, y por lo tanto son más reactivas. En general, se considera que el incremento en la blandura se asocia con el incremento de la reactividad química. En este caso, los confórmeros con valores mayores de S son **Met1** (0.121–0.265 eV) y **2Met1** (0.125–0.274 eV) en fase gas como en disolución. Los valores de S aumentan considerablemente respecto a la fase gas al incluir el efecto del disolvente, siguiendo la siguiente tendencia agua>acetonitrilo>cloroformo>gas. **Met1** y **2Met1** se considerarían como estructuras más reactivas propensas a cambiar su distribución electrónica. Los valores de los potenciales químicos para electrodonación, μ^- y electroaceptación, μ^+ , están asociados a la respuesta del sistema frente a la donación y aceptación de carga, respectivamente. Los valores más altos de μ^- indican que el sistema es más propenso a donar carga, mientras los valores más altos de μ^+ indican que el sistema es más propenso a aceptar carga. De los resultados se puede observar que los valores más altos de μ^- se encontraron para los confórmeros **Met1** (-4.995– -6.147 eV) y **2Met1** (-4.856– -5.940 eV), sobre todo en las fases de disolución siguiendo la tendencia acetonitrilo>agua>cloroformo, mientras en fase gas los valores disminuyen en aproximadamente 1.0 eV. Esto indica que **Met1** y **2Met1** son sistemas propensos a donar carga. Los valores más bajos de potencial donador μ^- se obtuvieron para los confórmeros **Ac5** (-5.426– -6.778 eV) y **2Ac1** (-5.697– -7.113 eV). Por otro lado, todos los valores de μ^+ son más bajos en fase acuosa, seguidos por acetonitrilo y cloroformo, mientras en fase gas los valores son los mayores. Los confórmeros con valores más bajos de potencial aceptor μ^+ se observaron para **2Ac1>Ac5>MetAc1>H1>Met1>2Met1** en fase acuosa.

Los valores bajos de la capacidad o poder de electrodonación, ω^- , indican un sistema que se comporta como buen donador de electrones. Los valores altos de capacidad o poder de electroaceptación, ω^+ , indican una capacidad elevada para aceptar carga, mientras valores bajos de ω^+ hacen referencia a que el sistema se comporta como un buen donador de electrones. De los resultados se puede observar que los valores más altos de ω^- se obtienen en fase acuosa>acetonitrilo>cloroformo y son menores en fase gas. Los confórmeros con valores más altos de ω^- son **Ac5** (7.138 eV), **2Ac1** (7.014 eV) y **MetAc1** (7.026 eV) en fase acuosa, indicando su baja capacidad electrodonadora. Los valores de ω^+ son más altos en agua>acetonitrilo>cloroformo>gas. Los confórmeros con mayor valor de ω^+ son **Ac5** (2.751 eV), y **MetAc1** (2.767 eV) indicando que tienen mayor capacidad aceptora respecto a los demás confórmeros. En general, los grupos que contienen átomos de O, como es el caso de los sustituyentes –COH y –OH en los acilfloroglucinoses son buenos electrófilos debido a los pares de electrones libres que contienen.

Tabla 28. Índices de reactividad global en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinos calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	χ	η	σ	μ	ω
H1					
Gas	4.221	2.407	0.415	-4.221	3.699
Cloroformo	4.102	2.370	0.421	-4.102	3.549
Acetonitrilo	4.092	2.358	0.424	-4.092	3.551
Agua	4.155	2.329	0.429	-4.155	3.705
Met1					
Gas	4.076	2.331	0.428	-4.076	3.563
Cloroformo	3.964	2.278	0.438	-3.964	3.449
Acetonitrilo	3.960	2.261	0.442	-3.960	3.467
Agua	4.029	2.233	0.447	-4.029	3.635
Ac5					
Gas	4.651	2.431	0.411	-4.651	4.450
Cloroformo	4.423	2.418	0.413	-4.423	4.046
Acetonitrilo	4.363	2.412	0.414	-4.363	3.946
Agua	4.392	2.398	0.416	-4.392	4.020
2Met1					
Gas	3.940	2.266	0.441	-3.940	3.425
Cloroformo	3.846	2.210	0.452	-3.846	3.347
Acetonitrilo	3.853	2.192	0.456	-3.853	3.386
Agua	3.932	2.166	0.461	-3.932	3.569
2Ac1					
Gas	5.026	2.549	0.392	-5.026	4.955
Cloroformo	4.724	2.547	0.392	-4.724	4.379
Acetonitrilo	4.631	2.547	0.392	-4.631	4.211
Agua	4.639	2.541	0.393	-4.639	4.233
MetAc1					
Gas	4.481	2.334	0.428	-4.481	4.302
Cloroformo	4.261	2.306	0.433	-4.261	3.936
Acetonitrilo	4.208	2.297	0.435	-4.208	3.854
Agua	4.247	2.283	0.437	-4.247	3.950

Tabla 29. Índices de reactividad global basados en eV basados en las energías electrónicas $E(N+1)$ y $E(N-1)$ de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	η	S	μ^-	μ^+	ω^-	ω^+
H1						
Gas	4.235	0.118	-6.377	-2.142	4.801	0.541
Cloroformo	2.538	0.196	-5.387	-2.848	5.716	1.598
Acetonitrilo	2.146	0.232	-5.172	-3.025	6.231	2.132
Agua	1.976	0.252	-5.163	-3.187	6.744	2.569
Met1						
Gas	4.102	0.121	-6.147	-2.045	4.606	0.509
Cloroformo	2.438	0.205	-5.196	-2.757	5.536	1.559
Acetonitrilo	2.051	0.243	-4.995	-2.943	6.081	2.111
Agua	1.886	0.265	-4.999	-3.112	6.624	2.567
Ac5						
Gas	4.141	0.120	-6.778	-2.637	5.548	0.840
Cloroformo	2.567	0.194	-5.725	-3.157	6.382	1.941
Acetonitrilo	2.206	0.226	-5.467	-3.261	6.775	2.411
Agua	2.059	0.242	-5.426	-3.366	7.148	2.751
2Met1						
Gas	3.987	0.125	-5.940	-1.953	4.425	0.478
Cloroformo	2.360	0.211	-5.039	-2.678	5.378	1.519
Acetonitrilo	1.982	0.252	-4.856	-2.873	5.946	2.081
Agua	1.821	0.274	-4.875	-3.053	6.522	2.557
2Ac1						
Gas	4.278	0.116	-7.113	-2.834	5.912	0.939
Cloroformo	2.792	0.179	-6.038	-3.245	6.527	1.886
Acetonitrilo	2.458	0.203	-5.769	-3.310	6.768	2.228
Agua	2.314	0.216	-5.697	-3.383	7.014	2.473
MetAc1						
Gas	3.988	0.125	-6.515	-2.527	5.322	0.800
Cloroformo	2.444	0.204	-5.499	-3.055	6.186	1.909
Acetonitrilo	2.091	0.239	-5.258	-3.166	6.609	2.397
Agua	1.949	0.256	-5.234	-3.284	7.026	2.767

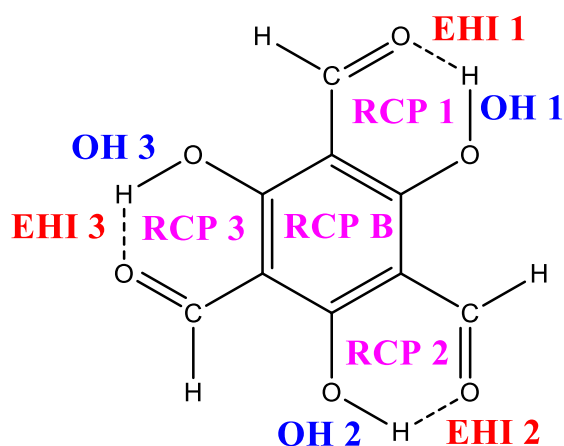
9.3 Análisis de Átomos en Moléculas (AIM)

En la Tabla 30 se muestran los valores de densidad electrónica, ρ , de los puntos críticos de anillo (RCP) y los puntos críticos de enlace (BCP) para los enlaces O–H covalentes y los enlaces de hidrógeno intramoleculares O \cdots H (EHI) en u.a. para los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ. En el esquema que se muestra en la Tabla 30, se indica la nomenclatura usada para los RCP, donde RCP B se refiere al punto crítico de anillo del anillo bencénico presente en todas las estructuras, RCP 1, RCP 2 y RCP 3 son los anillos formados con el grupo C=O del acilo, un grupo –OH y cuando se forma un enlace de hidrógeno intramolecular (EHI) del tipo O \cdots H con ambos grupos orientados de forma correcta. De acuerdo a la orientación de los sustituyentes –COH y –OH en las estructuras de los acilfloroglucinoles existe la posibilidad de que se forme uno, dos o tres EHIs, etiquetados como EHI 1, EHI 2 y EHI 3.

Como se puede observar en la Tabla 30, los valores tanto para los RCPs como para los enlaces covalentes O–H y no-covalentes O \cdots H, los valores no varían significativamente de fase a gas a disolución. De igual manera, entre los tres disolventes los valores son similares. El valor de RCP B es similar en los seis acilfloroglucinoles con valores de 0.0189–0.0201 u.a. Para **H1**, **Met1** y **2Met1**, en los cuales se forma un solo EHI, los valores de RCP 1 son 0.0200–0.0208 u.a. para **H1**, 0.0204–0.0212 u.a. para **Met1** y 0.0203–0.0209 u.a. para **2Met1**. Los valores de EHI 1 para estos conformeros son de 0.0504–0.0543 u.a. para **H1**, 0.0529–0.0565 u.a. para **Met1** y 0.0524–0.0560 u.a. para **2Met1**. Para **Ac5** el RCP 1 tiene valores ligeramente mayores 0.0214–0.0226 u.a. que el RCP 2 con 0.0210–0.0221 u.a., donde también el EHI 1 tiene valores de 0.0584–0.0638 u.a. ligeramente mayores al EHI 2 con 0.0550–0.0560 u.a. Para **MetAc1** los dos RCP 1 y 3 tienen valores similares entre 0.0205–0.0216 u.a., estos valores son ligeramente menores a los de **Ac5**. Los EHI de **MetAc1** son 0.0534–0.0586 u.a. para EHI 1 y 0.0553–0.0598 u.a. para EHI 3, con valores similares entre ellos. Finalmente, para el conformero **2Ac1** se presentan tres RCP adicionales al RCP B, estos tres RCP tienen valores idénticos de 0.0210–0.0219 u.a. Los tres EHI formados también tienen valores muy similares entre ellos de 0.0562–0.0620 u.a. Tanto los valores similares de los RCP como de los BCP de los EHI son consecuencia de la simetría de la molécula.

Los conformeros **2Ac1**, **Ac5** y **MetAc1** presentan los valores mayores de RCPs indicando que estos anillos formados por los EHIs estabilizan estas estructuras. Para el conformero **2Ac1**, el cual tiene tres EHI, tiene valores mayores de sus BCP para los EHI O \cdots H que los conformeros **Ac5** y **MetAc1**, los cuales solo tienen 2 EHI. Finalmente los valores de ρ en los conformeros **H1**, **Met1** y **2Met1** tienen valores más pequeños tanto para sus RCP como sus BCP de los EHI O \cdots H. Por lo que en general se puede observar que la formación de un mayor número de EHIs en las estructuras y como consecuencia de RCPs confiere estabilidad energética al sistema. Los resultados indican que la introducción de sustituyentes –COH incrementan la estabilización energética de las moléculas. Por lo tanto es interesante como perspectiva de este trabajo, analizar la interacción de dichos sistemas con los receptores que están involucrados en la actividad antimalaria.

Tabla 30. Energías de los puntos críticos de anillo (RCP) y los enlaces de hidrógeno intramolecular (EHI) en u.a. para los conformeros más estables de acilfloroglucinoses calculados con nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.



		Gas	Acetonitrilo	Agua	Cloroformo
H1					
RCP	B	0.0198	0.0198	0.0199	0.0198
	1	0.0205	0.0208	0.0200	0.0206
BCP O-H	1	0.3233	0.3224	0.3248	0.3226
	2	0.3625	0.3545	0.3540	0.3567
	3	0.3630	0.3551	0.3544	0.3568
EHI O...H	1	0.0523	0.0543	0.0504	0.0534
Met1					
RCP	B	0.0197	0.0197	0.0198	0.0197
	1	0.0210	0.0212	0.0204	0.0210
BCP O-H	1	0.3213	0.3214	0.3240	0.3214
	2	0.3621	0.3556	0.3552	0.3574
	3	0.3631	0.3551	0.3548	0.3672
EHI O...H	1	0.0551	0.0565	0.0529	0.0558
Ac5					
RCP	B	0.0194	0.0193	0.0201	0.0201
	1	0.0214	0.0217	0.0220	0.0226
	2	0.0210	0.0211	0.0213	0.0221
BCP O-H	1	0.3148	0.3134	0.3116	0.3091
	2	0.3182	0.3184	0.3168	0.3134
	3	0.3620	0.3530	0.3537	0.3558
EHI O...H	1	0.0584	0.0606	0.0607	0.0638
	2	0.0550	0.0560	0.0558	0.0599
2Met1					
RCP	B	0.0196	0.0196	0.0197	0.0196
	1	0.0209	0.0211	0.0203	0.0209
BCP O-H	1	0.3224	0.3224	0.3246	0.3225
	2	0.3627	0.3565	0.3555	0.3584
	3	0.3629	0.3560	0.3555	0.3580
EHI O...H	1	0.0542	0.0560	0.0524	0.0549

2Ac1					
RCP	B	0.0189	0.0188	0.0189	0.0189
	1	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
	2	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
	3	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
BCP O-H	1	0.3103	0.3101	0.3144	0.3104
	2	0.3103	0.3101	0.3145	0.3104
	3	0.3103	0.3101	0.3141	0.3104
EHI O...H	1	0.0607	0.0619	0.0562	0.0607
	2	0.0606	0.0619	0.0563	0.0608
	3	0.0608	0.0620	0.0566	0.0609
MetAc1					
RCP	B	0.0193	0.0192	0.0193	0.0192
	1	0.0214	0.0215	0.0205	0.0214
	3	0.0214	0.0216	0.0208	0.0215
BCP O-H	1	0.3156	0.3170	0.3211	0.3167
	2	0.3615	0.3537	0.3536	0.3557
	3	0.3158	0.3145	0.3174	0.3150
EHI O...H	1	0.0581	0.0586	0.0534	0.0581
	3	0.0578	0.0598	0.0553	0.0589

La Figura 15 muestra los grafos moleculares de los conformeros más estables de los acilfloroglucinos calculados en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ indicando los puntos críticos de anillo (RCP) en color rojo y los puntos críticos de enlace (BCP) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) en color verde. Se puede observar la formación de un enlace EHI 1 para los conformeros **H1**, **Met1** y **2Met1**, así como la formación del RCP 1. En **Ac5** y **MetAc1** se observa la formación de dos EHI para generar dos RCP que estabilizan a estas estructuras. Finalmente, para el conformero **2Ac1** se observa la formación de los tres EHIs que contribuyen a la generación de los tres RCPs estabilizando mayormente a esta estructura.

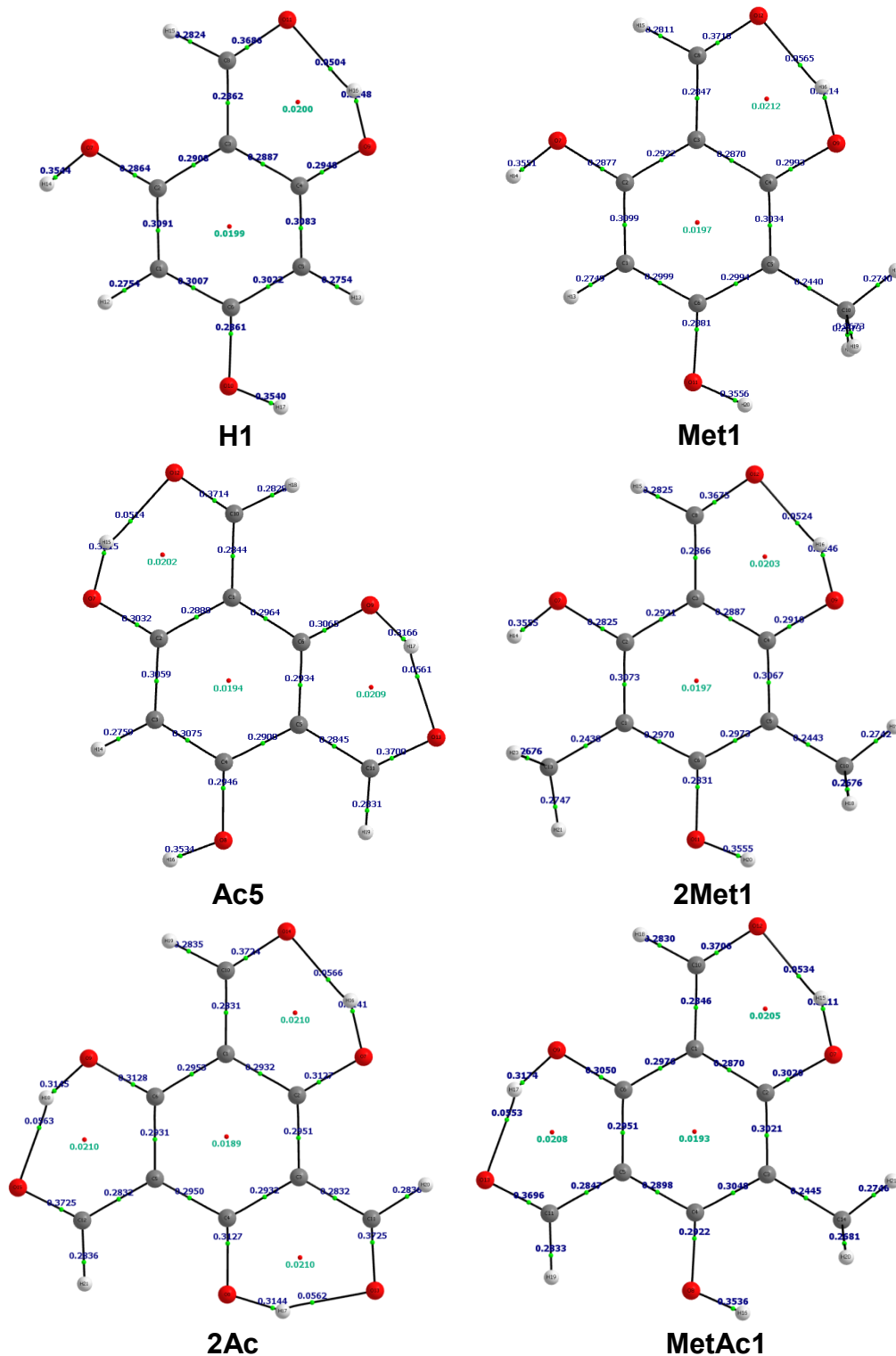


Figura 15. Grafos moleculares de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculados en el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD indicando los puntos críticos de anillo (RCP) y los puntos críticos de enlace (BCP) de los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI).

10. CONCLUSIONES

Los acilfloroglucinoses son una clase de floroglucinoses monoméricos que se caracterizan por la presencia de un grupo $-\text{COR}$, donde R es una cadena alquílica o un protón. Una gran variedad de acilfloroglucinoses son extraídos de fuentes naturales y han sido relevantes por presentar actividades farmacológicas como antibacterial, antiviral, antifúngica, antitumoral, antioxidante y antimalaria. En este trabajo, un número representativo (49) de estructuras modelo de acilfloroglucinol se estudiaron teóricamente usando métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT). Se usaron los funcionales APFD y B98 con una base cc-pVDZ. Se presentan los resultados de un estudio sistemático conformacional y poblacional de seis familias de acilfloroglucinoses clasificadas de acuerdo a sus sustituyentes $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$ y $-\text{COH}$ en fase gas, así como incluyendo el efecto del disolvente usando agua, acetonitrilo y cloroformo. Para el estudio de los sistemas en disolución se usaron los modelos de solvatación implícita PCM y SMD.

Las energías relativas (en kcal mol^{-1}) indicaron que la preferencia conformacional fue para las estructuras obtenidas con el funcional B98/aug-cc-pVDZ con el modelo de solvatación implícito SMD. Los conformeros **H1**, **Met1**, **Ac5**, **2Met1**, **2Ac1** y **MetAc1** son los conformeros más estables de cada familia. Un criterio de energía $< 5 \text{ kcal mol}^{-1}$ se usó para centrar nuestra atención en las estructuras más estables para realizar el estudio de propiedades electrónicas, parámetros de reactividad global y el estudio de los puntos críticos de enlace de los posibles enlaces de hidrógenos intramolecular formados, los cuales fueron caracterizados usando la teoría AIM.

Los resultados indican que los conformeros que contienen más grupos $-\text{COH}$ son los que forman un mayor número de enlaces de hidrógeno intramoleculares, confiriéndole más estabilidad a estas estructuras. De esta forma **Ac5**, **2Ac1** y **MetAc1** son los conformeros que presentan las preferencias energéticas, poblacionales, conformacionales, de reactividad química y de estabilidad estructural que le confieren la formación de EHIs y RCPs, y por tanto serían los más adecuados para poder interactuar mediante un proceso donador-aceptor con los sitios de interacción de los posibles blancos involucrados en el proceso antimalaria.

La identificación de patrones estructurales y aspectos conformacionales obtenidos en este trabajo pueden aportar predicciones confiables de otras moléculas de acilfloroglucinoses que pueden ser relevantes para la aplicación biológica o farmacológica desempeñada y así contribuir en el desarrollo de estructuras potenciales para el diseño de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghisalberti E. L. (1996) Bioactive acylphloroglucinols derivatives from *Eucalyptus* species *Phytochem.*, 41, 7–22.
2. Singh I.P., Bharate S.B. (2006) Phloroglucinol compounds of natural origin. *Nat. Prod. Rep.*, 23, 558–591.
3. Bharate S.B., Khan S.I., Yunus N.A.M., Chauthe S.K., Jacob M.R., Tekwani B.L., Khan I.A., Singh I.P. (2007) Antiprotozoal and antimicrobial activities of O-alkylated and formylated acylphloroglucinols. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 87–96.
4. Bolte M.L., Crow W.D., Takahashi N., Sakurai A., Uji-Ie M., Yoshida S. (1985) Structure/Activity Relationships of Grandinol: a Germination Inhibitor in *Eucalyptus*. *Agric. Biol. Chem.* 49:3, 761–768.
5. Tada M., Takakuwa T., Nagai M., Yoshii T. (1990) Antiviral and Antimicrobial Activity of 2,4-Diacylphloroglucinols, 2-Acylcyclohexane-1,3-diones and 2-Carboxamidocyclohexane-1,3-diones. *Agric. Biol. Chem.*, 54:11, 3061–3063.
6. Rocha L., Marston A., Potterat O., Kaplan M.A.C., Stoeckli-Evans H., Hostettmann K. (1995) Antibacterial phloroglucinols and flavonoids from *Hypericum Brasiliense*, *Phytochem.*, 40:5, 1447–1452.
7. Mathekgga A.D.M., Meyer J.J.M., Horn M.M., Drewes S.E. (2000) An acylated phloroglucinol with antimicrobial properties from *Helichrysum caespitium*. *Phytochem.*, 53, 93–96.
8. Lee S.M., Na M.-K., An R.B., Min B.-S., Lee H.-K. (2003) Antioxidant Activity of Two Phloroglucinol Derivatives from *Dryopteris crassirhizoma*. *Biol. Pharm. Bull.*, 26:9, 1354–1356.
9. Chauthe S.K., Bharate S.B., Sabde S., Mitra D., Buthani K.K., Singh I.P. (2010) Biomimetic synthesis and anti-HIV activity of dimeric phloroglucinols. *Bioorg. Med. Chem.* 18, 2029–2036.
10. Wu X.-F., Wang Y.-D., Yu S.-S., Jiang N., Ma J., Tan R.-X., Hu Y.-C., Qu J. (2011) Antioxidative acylphloroglucinols from the roots of *Lysidice rhodostegia*. *Tetrahedron.* 67, 8155–8159.
11. Zhu H.-C., Chen C.-M., Zhang J.-W., Guo Y., Tan D.-D., Wei G.-Z., Yang J., Wang J.-P., Luo Z.-W., Xue Y.-B., Zhang Y.-H. (2017) Hyperisampsins N and O, two new benzoylated phloroglucinol derivatives from *Hypericum sampsonii*. *Chin. Chem. Lett.* 28, 986–990.
12. Verotta L. (2002) Are acylphloroglucinols lead structures for the treatment of degenerative diseases? *Phytochem. Rev.*, 1, 389–407.
13. Bharate S.B., Bhutani K.K., Khan S.I., Tekwani B.L., Jacob M.R., Khan I.A., Singh I.P. (2006) Biomimetic synthesis, antimicrobial, antileishmanial and antimalarial activities of euglobals and their analogues. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 1750–1760.
14. van Vuuren S.F., Viljoen A.M., van Zyl, R.L., van Heerden F.R., Baser K.H.C. (2006) The antimicrobial, antimalarial and toxicity profiles of helihumulone, leaf essential oil and extracts of *Helichrysum cymosum* (L.) D. Don subsp. *cymosum*, *South African J. Bot.*, 72, 287–290.
15. Rudyk R., Molina M.A.A., Yurquina A., Gómez M.I., Blanco S.E., Ferretti F.H. (2004) A theoretical and experimental study on the structure and dipole moment of phloroglucinol in ethanol. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 673, 231–238.
16. Mammino L., Kabanda, M.M. (2008) A computational study of the interactions of the phloroglucinol molecule with water. *J. Mol. Struct. (TheoChem)*, 852, 36–45.

17. Mammino L., Kabanda M.M. (2008) A computational study of the interactions of the caespitate molecule with water, *Int. J. Quant. Chem.* 108, 1772–1791.
18. Mammino L., Kabanda M.M. (2007) Model structures for the study of acylated phloroglucinols and computational study of the caespitate molecule. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 805, 39–52.
19. Mammino L., Kabanda M. M. (2009) A computational study of the effects of different solvents on the characteristics of the intramolecular hydrogen bond in acylphloroglucinols. *J. Phys. Chem. A.*, 113, 15064–15077.
20. Mammino L., Kabanda M.M. (2010) A computational study of the carboxylic acid of phloroglucinol in vacuo and in water solution. *Int. J. Quant. Chem.*, 110, 595–623.
21. Mammino L., Kabanda M.M. (2012) The geometric isomers of caespitate: a computational study in vacuo and in solution. *Int. J. Biol. Biomed. Eng.*, 1:6, 114–133.
22. Kabanda M. M., Mammino L. (2012) The conformational preferences of acylphloroglucinols –A promising class of biologically active compounds. *Int. J. Quant. Chem.*, 112, 3691–3702.
23. Mammino L., Kabanda M.M. (2013) The role of additional O-H...O intramolecular hydrogen bonds for acylphloroglucinols' conformational preferences in vacuo and in solution. *Mol. Simulat.*, 39:1, 1–13.
24. Mammino L. (2015) Ab Initio and DFT Study of Chinesin I and Chinesin II. *Curr. Phys. Chem.*, 5, 274–293.
25. Mammino L. (2017) Intramolecular Hydrogen Bonding and Conformational Preferences of Arzanol –An Antioxidant Acylphloroglucinol. *Molecules*, 22:1294, 1–21.
26. Mammino L., Kabanda, M.M. (2009) Ab Initio Study of Nodifloridin-A and Nodifloridin-B in Vacuo and in Solution. *WSEAS Transactions on Biology and Biomedicine*, 4:6, 79–88.
27. Mammino L., Kabanda M. M. (2012) Computational study of the patterns of weaker intramolecular hydrogen bonds stabilizing acylphloroglucinols. *Int. J. Quant. Chem.*, 112, 2650–2658.
28. Mammino L., Kabanda M. M. (2010) Adducts of acylphloroglucinols with explicit water molecules: Similarities and differences across a sufficiently representative number of structures. *Int. J. Quant. Chem.*, 110, 2378–2390.
29. Delgado R.A., Gomez-Sandoval Z., Mammino L. (2014) Evaluation of the antiradical activity of hyperjovinol-A utilizing donor-acceptor maps. *J. Mol. Model.* 20:233, 2–11.
30. Mammino L., Kabanda M.M. (2009) A study of the intramolecular hydrogen bond in acylphloroglucinols. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 901:1–3, 210–219.
31. Kabanda M. M., Mammino L. (2012) A Comparative Study of the Dimers of Selected Hydroxybenzenes. *Int. J. Quant. Chem.*, 112, 519–531.
32. Mammino L. (2013) Ab Initio Study of the Dimers of Nodifloridin B. *Int. J. Biol. Biomed. Eng.*, 1:7, 15–25.
33. Mammino L. (2019) Intramolecular hydrogen bonding patterns, conformational preferences and molecular properties of dimeric acylphloroglucinols: An ab initio and DFT study. *J. Mol. Struct.*, 1176, 488–500.
34. Mammino L. (2017) Bowl-shaped structures from acylphloroglucinols: an Ab initio and DFT study. *Mol. Phys.*, 115:2254, 1–13.
35. Mammino L., Kabanda M.M. (2011) Interplay of Intramolecular Hydrogen Bonds, OH Orientations, and Symmetry Factors in the Stabilization of Polyhydroxybenzenes. *Int. J. Quant. Chem.*, 111, 3701–3716.

36. Mammino L. (2014) A computational study of euglobal G1 –An Acylphloroglucinol with Anticancer Activity. *Curr. Bioact. Compd.*, 10, 163–180.
37. Mammino L. (2013) Investigation of the antioxidant properties of hyperjovinol. A through its Cu(II) coordination ability. *J. Mol. Model.*, 19, 2127–2142.
38. Mammino L. (2017) Complexes of arzanol with a Cu²⁺ ion: a DFT study. *J. Mol. Model.*, 23: 276, 1–13.
39. Mammino L. (2019) Complexes of Hyperguinones A and B with Cu²⁺ Ion: A DFT Study. *Adv. Quant. Chem.*, 78, 83–108.
40. Mammino L. (2019) Effects of complexation with a metal ion on the intramolecular hydrogen bonds in acylphloroglucinols. *Theor. Chem. Acc.* 138:103, 1–13.
41. Mammino L. (2019) Computational study of acylphloroglucinols: an investigation with many branches. *Pure Appl. Chem.* 91:4, 597–607.
42. Giordanetto F., Tyrchan C., Ulander J. (2017) Intramolecular Hydrogen Bond Expectations in Medicinal Chemistry, *ACS Med. Chem. Lett.*, 8, 139–142.
43. Mammino L. (2009) Could geometry considerations help take into account solute-solvent hydrogen in continuum solvation models? *Chem. Phys. Lett.*, 473, 354–357.
44. Mammino L., Kabanda M.M. (2015) Considering the Medium when Studying Biologically Active Molecules: Motivation, Options and Challenges. *Front. Comp. Chem.* 1:197–256.
45. Mammino L. (2012) Computational Chemistry Capacity Building in an Underprivileged Context: Challenges, Outcomes and Perspectives. *Tanz. J. Sci.*, 38:3, 95–107.
46. Trampuz A., Jereb M., Muzlovic I., Prabhu M.R. (2003) Clinical review: Severe malaria. *Critical Care*, 7:4, 315–323.
47. Dayananda K.K., Achur R.N., Gowda D.C. (2018) Epidemiology, drug resistance, and pathophysiology of *Plasmodium vivax* malaria. *J. Vector Borne Dis.*, 55:1, 1–8.
48. Maskin E., Monga C., Thuilliez J., Berthélemy J.-C. (2019) The economics of malaria control in an age of declining aid. *Nat., Comm.*, 10, 2269, 1–5.
49. Workineh B., Mekonnen F.A., Sisay M., Gonete K.A. (2019) Malaria outbreak investigation and contracting factors in Simada District, Northwest Ethiopia: a case-control study. *BMC Res. Notes*, 12:280, 2–6.
50. Parr R.G., Yang W. (1989) *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York (1989).
51. Hohenberg P., Kohn W. (1964) Inhomogeneous Electron Gas, *Phys. Rev.*, 136, B864-B871.
52. Austin A., Peterson G.A., Frisch M., Dobek F., Scalmani G., Throssell K. (2012) A density functional with spherical atom dispersion terms. *J. Chem. Theor. Comput.*, 8, 4989-5007.
53. Schmider H.L., Becke, D.A. (1998) Optimized density functionals from the extended G2 test set, *J. Chem. Phys.*, 108, 23, 9624-9631.
54. Slater J.C. (1974) *The Self-Consistent Field for Molecular and Solids, Quantum Theory of Molecular and Solids*, McGraw-Hill Ed. Vol. 4, New York, USA.
55. Boys S.F. (1960) Construction of Molecular Orbitals to be Approximately Invariant for Changes from One Molecule to Another. *Rev. Mod. Phys.*, 32: 296-299.
56. Hehre W.J., Stewart R.F., Pople J.A. (1969) Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 1. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys.*, 51, 2657-2664.
57. Binkley J.S., Pople J.A., Hehre W J. (1980) Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements, *J. Am. Chem. Soc.*, 102: 939-947.
58. Hariharan P.C., Pople J.A. (1973) Influence of polarization functions on molecular-orbital hydrogenation energies, *Theor. Chem. Acc.*, 28: 213-222.

59. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G.W., Schleyer P.v.R. (1983) Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. 3. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F, *J. Comp. Chem.*, 4: 294-301.
60. Dunning Jr. T.H. (1989) Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.*, 90:2, 1007-1023.
61. Kendall R.A., Dunning Jr.T.H., Harrison R.J. (1992) Electron affinities of the first-row atoms revisited. Systematic basis sets and wave functions. *J. Chem. Phys.*, 96, 6796-806.
62. Tomasi J., Mennucci B., Cammi R. (2005) Quantum mechanical continuum solvation models. *Chem. Rev.*, 105, 2999-3093.
63. Marenich A.V., Cramer C.J., Truhlar D.G. (2009) Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions, *J. Phys. Chem. B*, 113, 6378-96.
64. Ott J.B., Boerio-Goates J. (2000) *Chemical Thermodynamics: Advanced Applications*. Academic Press, San Diego, California, USA.
65. Tinoco Jr. I., Sauer K., Wang J.C., Puglisi J.D., Harbison G., Rovnyak D. (2013) *Physical Chemistry. Principles and Applications in Biological Sciences*. Pearson. 5th Ed., Cleveland, Ohio, USA.
66. Mulliken R.S. (1955) Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. I. *J. Chem. Phys.* 23, 1833-1840.
67. Politzaer P., Truhlar D.G. Eds. (1981) *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*. Plenum Press, New York, USA.
68. Pearson R.G. (1988) Absolute Electronegativity and Hardness: Application to Inorganic Chemistry. *Inorg. Chem.*, 27, 734-740.
69. Gázquez J.L., Cedillo A., Vela A. (2007) Electrodonating and Electroaccepting Powers. *J. Phys. Chem. A*, 111, 1966-1970.
70. Arunan E., Desiraju G.R., Klein R.A., Sadlej J., Scheiner S., Alkorta I., Clary D.C., Crabtree R.H., Dannenberg J.J., Hobza P., Kjaergaard H.G., Legon A.C., Mennucci B., Nesbitt D.J. (2011) *Pure Appl. Chem.*, 83, 1619-1636.
71. Arunan E., Desiraju G.R., Klein R.A., Sadlej J., Scheiner S., Alkorta I., Clary D.C., Crabtree R.H., Dannenberg J.J., Hobza P., Kjaergaard H.G., Legon A.C., Mennucci B., Nesbitt D.J. (2011) *Pure Appl. Chem.*, 83, 1637-1641.
72. Afonin V.A., Vashchenko A.V., Sigalov M.V. (2016) Estimating the energy of intramolecular hydrogen bonds from ¹H NMR and QTAIM calculations. *Org. Biomol. Chem.*, 14, 11199-11211.
73. Bader R.F.W. (1990) *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford.
74. Popelier L.A. (2000) *Atoms in molecules: An introduction*, Prentice Hall, United Kingdom.
75. Kumar P.S.V., Raghavendra V., Subramanian V. (2016) Bader's theory of atoms in molecules (AIM) and its applications to chemical bonding, *J. Chem. Sci.* 128, 10, 1527-1536.
76. Gaussian 16, Revision B.01, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J. V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K.,

- Montgomery J.A.Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
77. GaussView, Version 6, Dennington R., Keith T.A., Millam J.M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
78. AIMAll (Version 19.02.13), Keith T.A., TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2019 (aim.tkgristmill.com).
79. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Benzaldehyde, CID=240, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzaldehyde> (accessed on Nov. 13, 2019).
80. C.H.Gorbitz, M.Kaboli, M.L.Read, K.Vestli, Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online, 2008, 64, o2023. CCDC 706137.

ANEXOS

Resultados utilizando el funcional APFD

Estabilidad energética y análisis poblacional

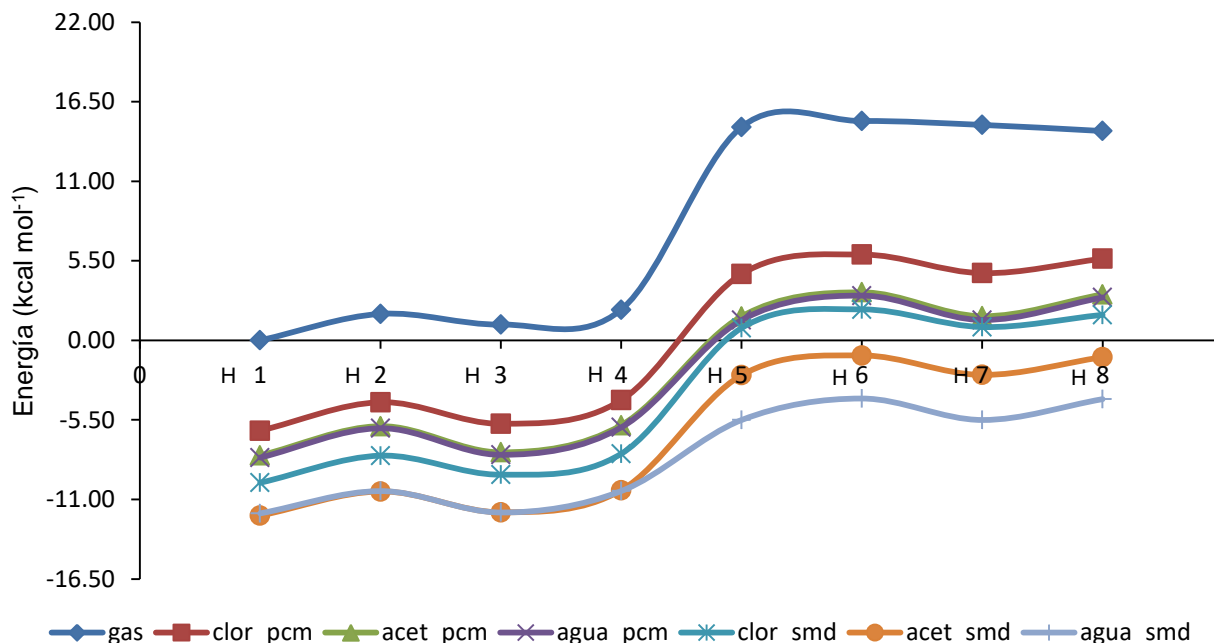


Figura A1. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A1. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
H2	1.83	1.97	1.87	2.02	1.67	2.03	1.54
H3	1.09	0.48	0.55	0.22	0.23	0.19	0.06
H4	2.12	2.11	2.00	2.09	1.75	2.09	1.54
H5	14.75	10.83	10.70	9.61	9.71	9.50	6.46
H6	15.16	12.18	11.98	11.28	11.07	11.20	7.94
H7	14.89	10.89	10.76	9.63	9.73	9.51	6.46
H8	14.47	11.89	11.61	11.14	10.95	11.07	7.90

Energías relativas a: -570.8986 u.a. (gas), -570.9086 u.a. (clor PCM), -570.9143 u.a. (clor SMD), -570.9113 u.a. (acet PCM), -570.9179 u.a. (acet SMD), -570.9115 u.a. (agua PCM), -570.9177 u.a. (agua SMD).

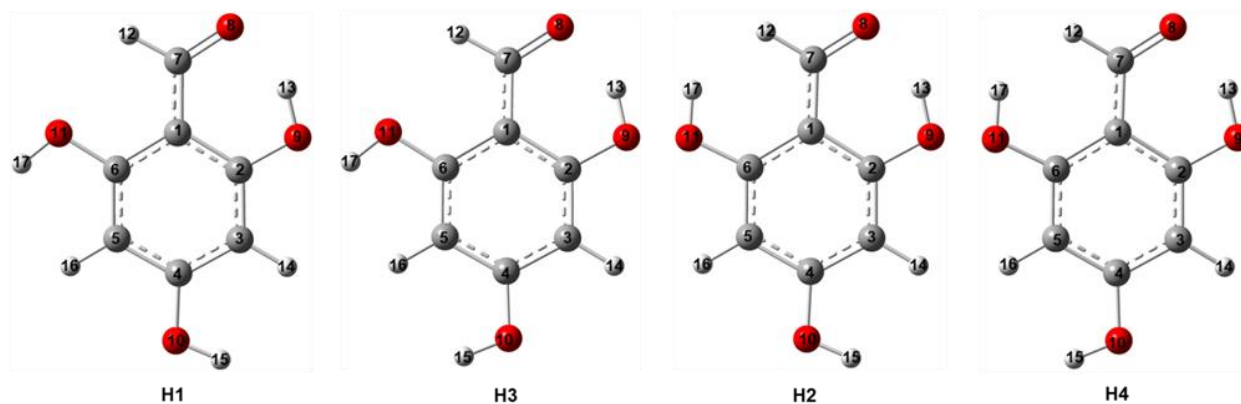


Figura A2. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **H1–H4** de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A2. Análisis de poblaciones en % de la familia **H** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	82.02	65.32	69.41	54.66	49.69	53.56	58.43
H2	3.51	1.67	1.95	1.18	2.22	1.18	5.75
H3	12.35	31.46	27.24	42.88	45.83	44.00	33.01
H4	2.12	1.55	1.40	1.28	2.26	1.27	2.80
H5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
H6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
H7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
H8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

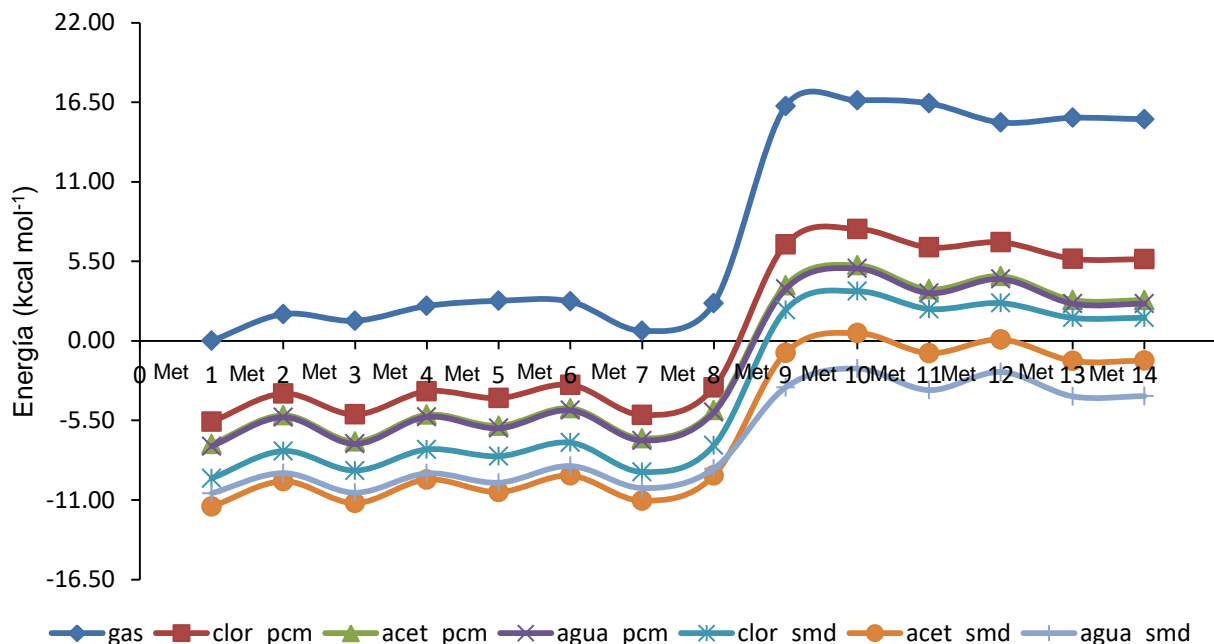


Figura A3. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A3. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Met1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Met2	1.85	1.95	1.89	2.00	1.75	2.00	1.39
Met3	1.39	0.51	0.54	0.19	0.25	0.16	0.04
Met4	2.41	2.12	2.00	2.04	1.87	2.03	1.38
Met5	2.77	1.64	1.52	1.27	1.01	1.24	0.73
Met6	2.72	2.56	2.47	2.48	2.15	2.48	1.88
Met7	0.70	0.48	0.44	0.40	0.41	0.40	0.36
Met8	2.61	2.38	2.28	2.35	2.16	2.35	1.70
Met9	16.23	12.27	11.64	10.98	10.63	10.87	7.32
Met10	16.63	13.34	12.93	12.37	12.00	12.29	8.62
Met11	16.42	12.06	11.71	10.71	10.61	10.59	7.13
Met12	15.10	12.41	12.11	11.62	11.55	11.55	8.39
Met13	15.42	11.28	11.09	9.97	10.08	9.86	6.70
Met14	15.33	11.24	11.10	9.97	10.10	9.86	6.72

Energías relativas a: -610.1890 u.a. (gas), -610.1979 u.a. (clor PCM), -610.2041 u.a. (clor SMD), -610.2004 u.a. (acet PCM), -610.2072 u.a. (acet SMD), -610.2006 u.a. (agua PCM), -610.2058 u.a. (agua SMD).

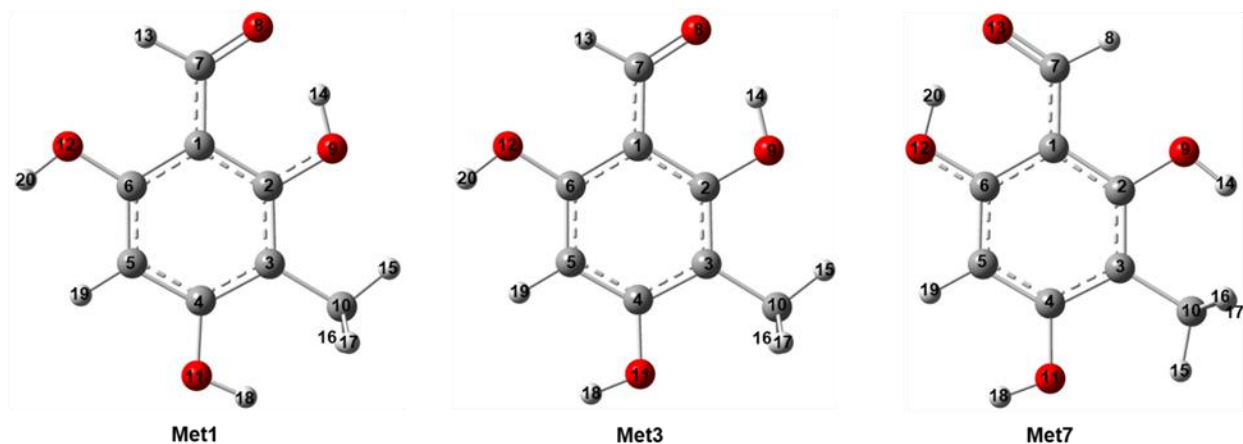


Figura A4. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **Met1**, **Met3** y **Met7** de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A4. Análisis de poblaciones en % de la familia **Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Met1	63.20	51.53	42.62	43.01	43.71	42.00	47.34
Met2	2.84	1.19	2.30	0.82	3.75	0.81	1.63
Met3	8.85	25.66	37.62	36.50	28.93	37.50	42.86
Met4	1.61	1.13	2.71	0.97	2.78	0.96	1.56
Met5	0.43	2.42	0.75	3.25	2.18	3.57	0.69
Met6	0.27	0.51	0.20	0.66	0.81	0.63	0.08
Met7	21.99	16.56	13.35	13.90	9.08	13.64	5.58
Met8	0.81	0.99	0.45	0.88	8.76	0.90	0.26
Met9	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.70x10 ⁻⁵
Met10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Met11	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.20x10 ⁻⁵
Met12	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.99x10 ⁻⁵
Met13	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.00x10 ⁻⁴
Met14	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.00x10 ⁻⁴

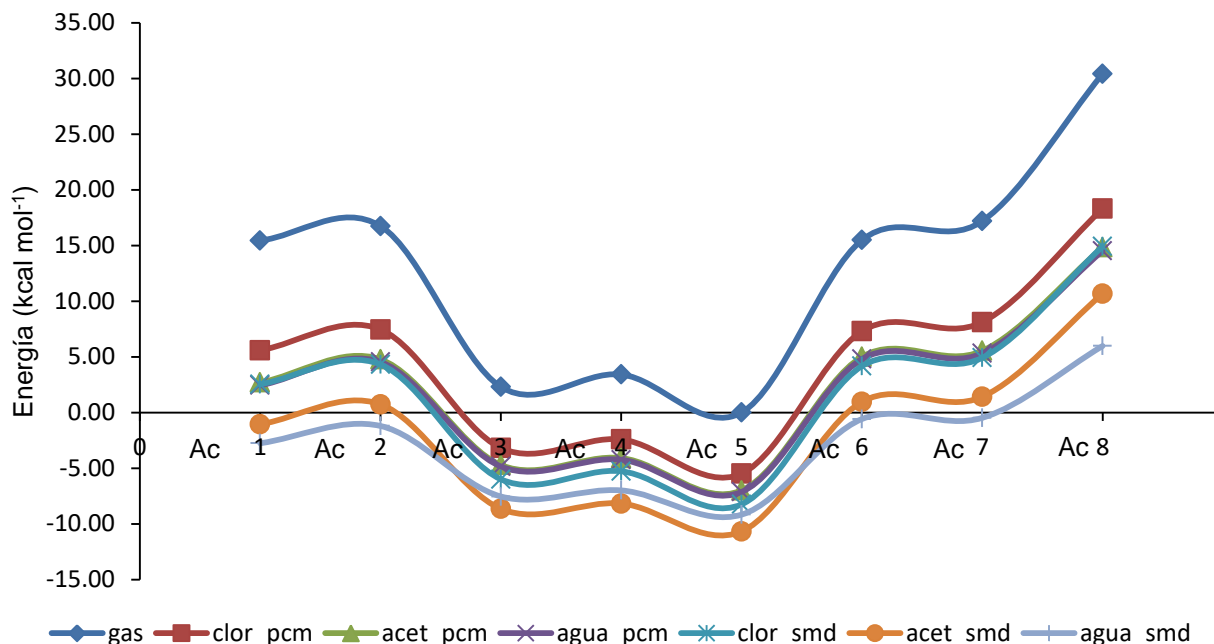


Figura A5. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Ac** de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A5. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **Ac** de acilfloroglucinoses calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Ac1	15.44	9.69	9.62	9.69	9.62	9.57	6.41
Ac2	16.74	11.77	11.41	11.77	11.41	11.66	7.96
Ac3	2.30	2.29	2.03	2.29	2.03	2.29	1.63
Ac4	3.41	2.91	2.50	2.91	2.50	2.89	2.18
Ac5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Ac6	15.48	12.00	11.63	12.00	11.63	11.93	8.58
Ac7	17.19	12.54	12.09	12.54	12.09	12.44	8.69
Ac8	30.41	21.82	21.34	21.82	21.34	21.65	15.14

Energías relativas a: -684.1706 u.a. (gas), -684.1793 u.a. (clor PCM), -684.1837 u.a. (clor SMD), -684.1817 u.a. (acet PCM), -684.1876 u.a. (acet SMD), -684.1819 u.a. (agua PCM), -684.1852 u.a. (agua SMD).

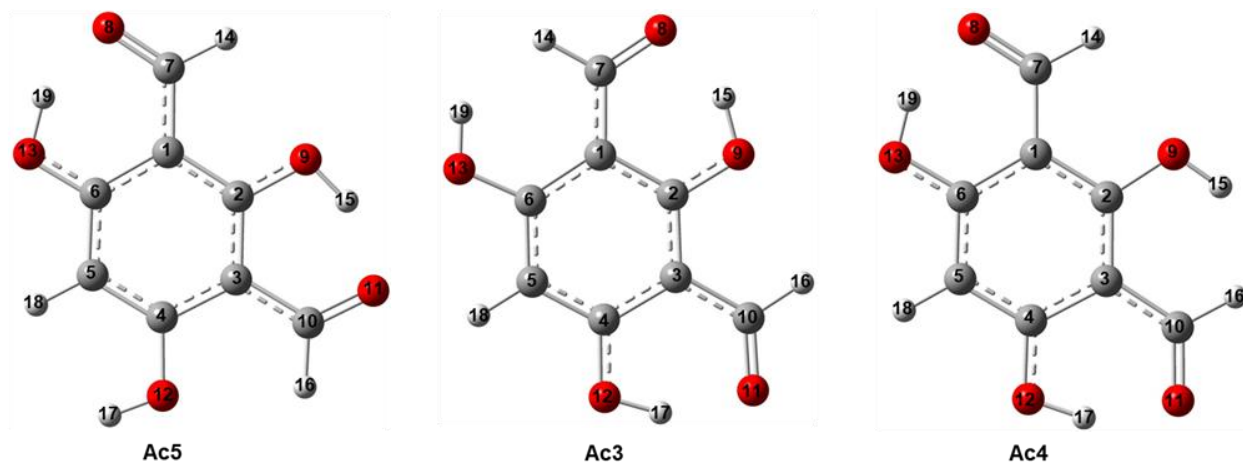


Figura A6. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **Ac5**, **Ac3** y **Ac4** de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A6. Análisis de poblaciones en % de la familia **Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
Ac1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	17.00x10 ⁻³
Ac2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	7.36x10 ⁻⁵
Ac3	1.71	1.05	2.08	1.02	7.24	1.02	2.71
Ac4	0.22	0.28	0.30	0.36	1.05	0.38	0.99
Ac5	98.06	98.65	97.61	98.61	91.70	98.59	96.28
Ac6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	4.64x10 ⁻⁵
Ac7	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.05x10 ⁻⁵
Ac8	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

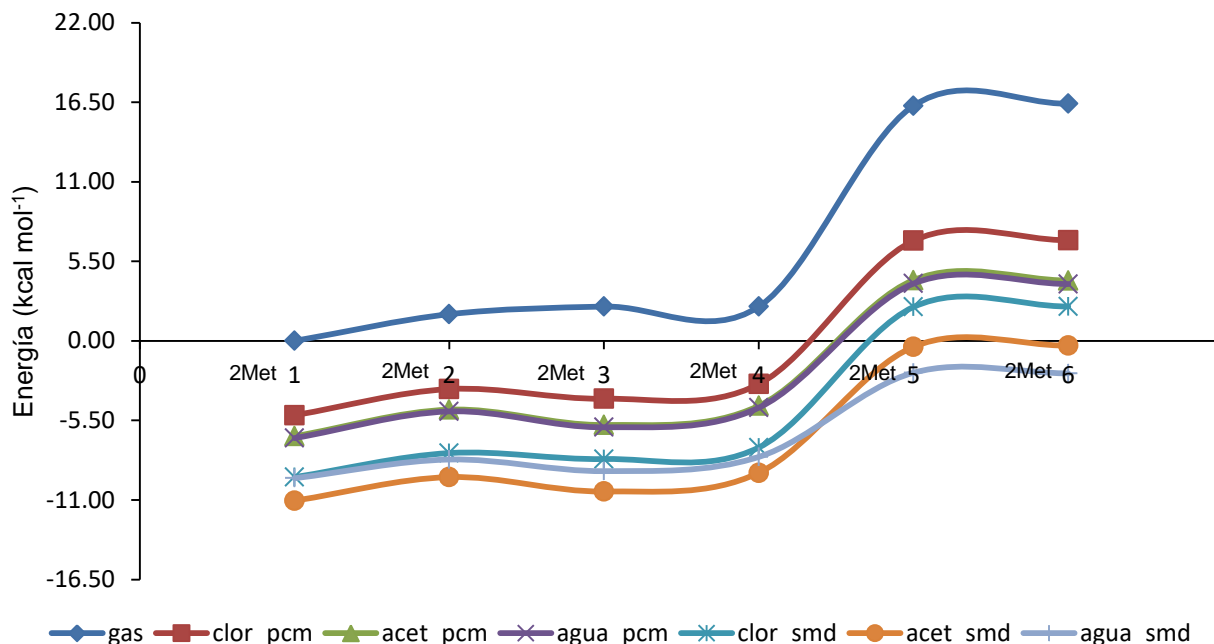


Figura A7. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A7. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Met1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Met2	1.85	1.81	1.67	1.84	1.63	1.84	1.29
2Met3	2.38	1.14	1.25	0.78	0.63	0.75	0.49
2Met4	2.37	2.15	2.05	2.10	1.92	2.10	1.47
2Met5	16.25	12.07	11.77	10.79	10.64	10.68	7.29
2Met6	16.40	12.10	11.80	10.77	10.72	10.65	7.25

Energías relativas a: -649.4781 u.a. (gas), -649.4863 u.a. (clor PCM), -649.4931 u.a. (clor SMD), -649.4886 u.a. (acet PCM), -649.4957 u.a. (acet SMD), -649.4888 u.a. (agua PCM), -649.4932 u.a. (agua SMD).

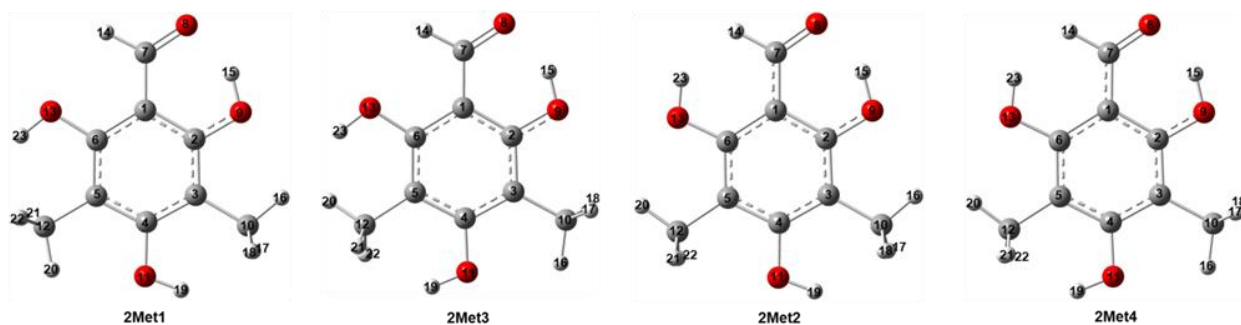


Figura A8. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **2Met1**, **2Met3**, **2Met2** y **2Met4** de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A8. Análisis de poblaciones en % de la familia **2Met** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Met1	78.71	80.25	47.82	90.03	21.60	81.97	46.15
2Met2	5.19	5.01	7.64	3.98	19.26	3.46	9.92
2Met3	9.18	10.43	41.53	2.73	49.88	11.73	38.23
2Met4	6.92	4.31	3.01	3.26	9.26	2.84	5.70
2Met5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	9.00x10 ⁻⁴
2Met6	0.00	0.00	0.00	0.00	2.64x10 ⁻⁵	0.00	14.00x10 ⁻³

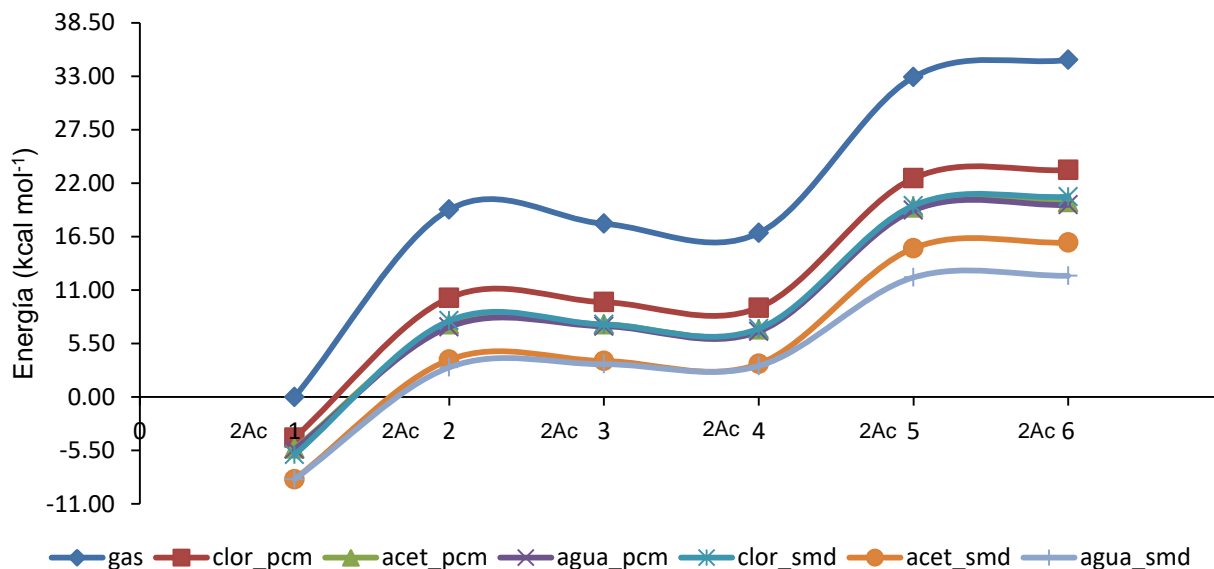


Figura A9. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A9. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **2Ac** de acilfloroglucinoles calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Ac1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Ac2	19.27	14.38	13.77	12.74	12.28	12.60	11.51
2Ac3	17.82	13.94	13.38	12.77	12.16	12.67	11.83
2Ac4	16.87	13.37	12.96	12.23	11.85	12.13	11.65
2Ac5	32.90	26.68	25.62	24.76	23.76	24.59	20.76
2Ac6	34.67	27.54	26.54	25.35	24.34	25.15	20.92

Energías relativas a: -797.4421 u.a. (gas), -797.4488 u.a. (clor PCM), -797.4516 u.a. (clor SMD), -797.4505 u.a. (acet PCM), -797.4556 u.a. (acet SMD), -797.4507 u.a. (agua PCM), -797.4509 u.a. (agua SMD).

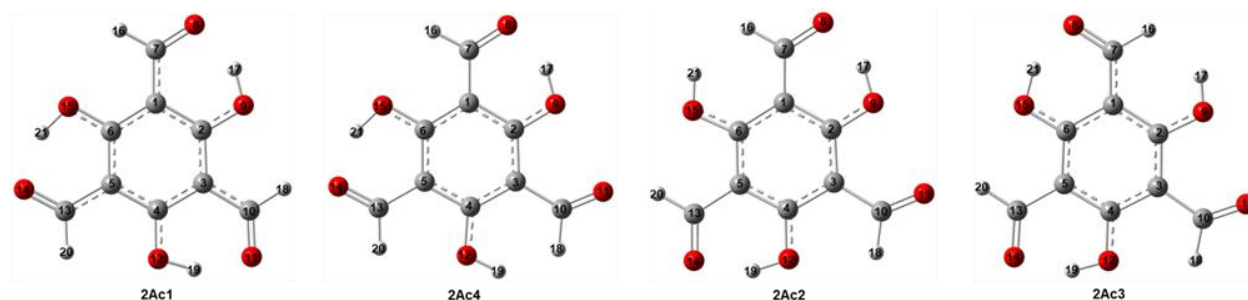


Figura A10. Estructuras moleculares de los conformeros más estables **2Ac1**, **2Ac4**, **2Ac2** y **2Ac3** de la familia **2Ac** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A10. Análisis de poblaciones en % de la familia **2Ac** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
2Ac1	99.99	99.99	99.99	99.99	99.99	99.98	99.99
2Ac2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	1.02×10^{-5}
2Ac3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.63×10^{-5}
2Ac4	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.49×10^{-5}
2Ac5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
2Ac6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

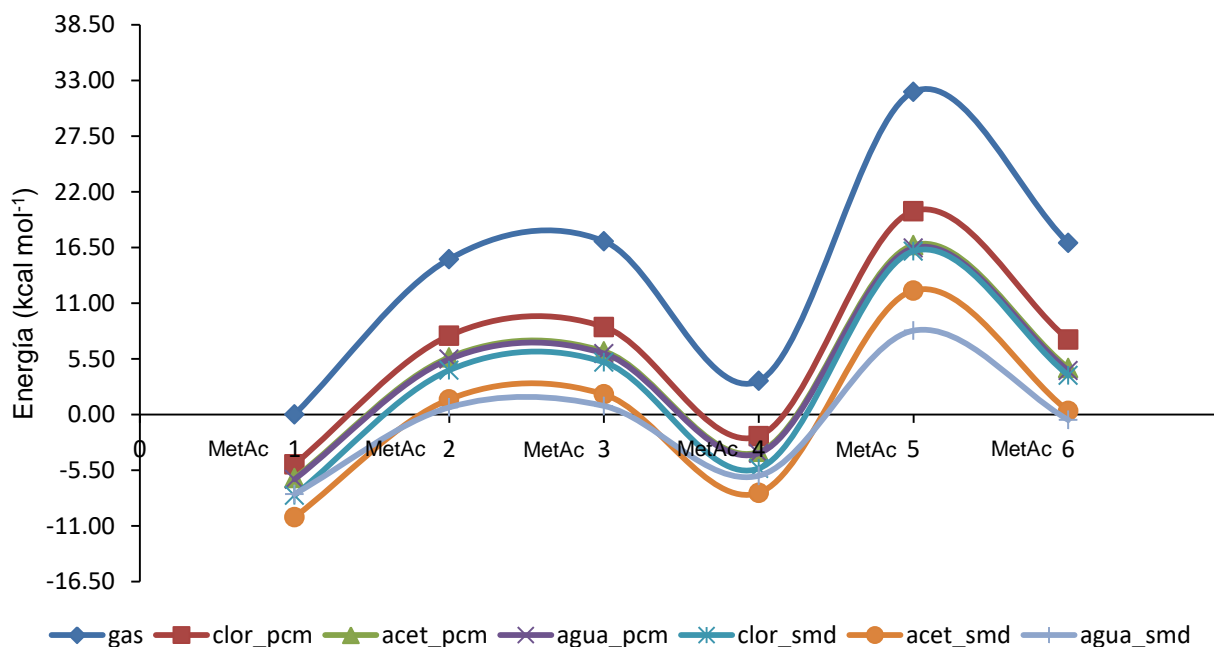


Figura A11. Energías relativas en kcal mol^{-1} de la familia **MetAc** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Tabla A11. Energías relativas en kcal mol⁻¹ de la familia **MetAc** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
MetAc1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc2	15.34	12.70	12.36	11.94	11.64	11.87	8.56
MetAc3	17.10	13.56	13.15	12.52	12.13	12.42	8.70
MetAc4	3.31	2.78	2.66	2.59	2.40	2.58	1.81
MetAc5	31.87	25.01	24.12	23.02	22.39	22.85	16.14
MetAc6	16.94	12.31	11.86	10.88	10.48	10.75	7.32

Energías relativas a: -723.4610 u.a. (gas), -723.4689 u.a. (clor PCM), -723.4738 u.a. (clor SMD), -723.4711 u.a. (acet PCM), -723.4772 u.a. (acet SMD), -723.4713 u.a. (agua PCM), -723.4736 u.a. (agua SMD).

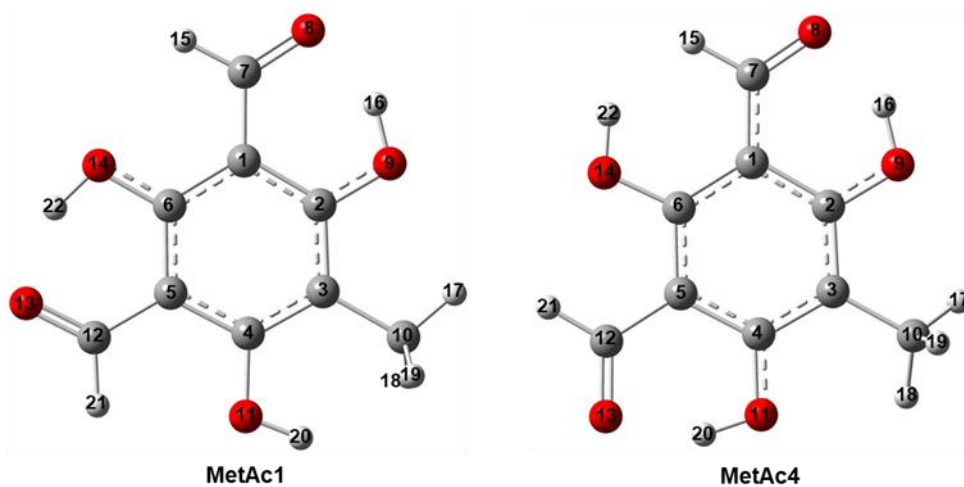


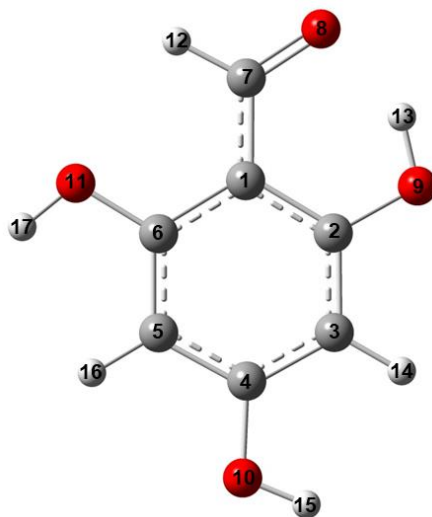
Figura A12. Estructuras moleculares de los confórmeros más estables **MetAc1** y **MetAc4** de la familia **MetAc** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en acetonitrilo usando el modelo de solvatación SMD.

Tabla A12. Análisis de poblaciones en % de la familia **MetAc** de acilfloroglucinos calculadas en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y en disolución (PCM y SMD) con diferentes disolventes.

Confórmero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
MetAc1	99.60	99.15	99.51	98.76	98.14	98.72	92.14
MetAc2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	8.50x10 ⁻⁵
MetAc3	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	2.42x10 ⁻⁵
MetAc4	0.40	0.85	0.49	1.24	1.86	1.28	7.86
MetAc5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
MetAc6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	17.00x10 ⁻⁴

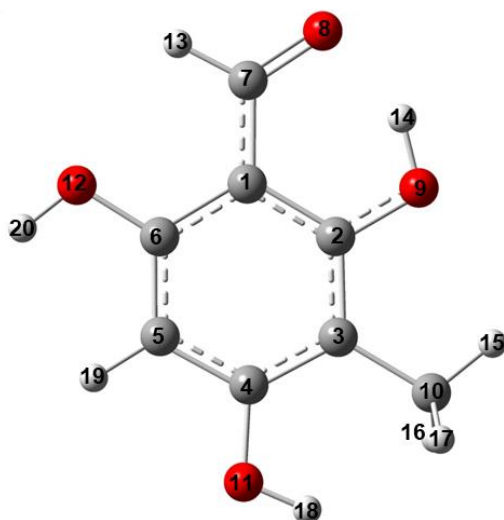
Estructura molecular

Tabla A13. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **H1** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



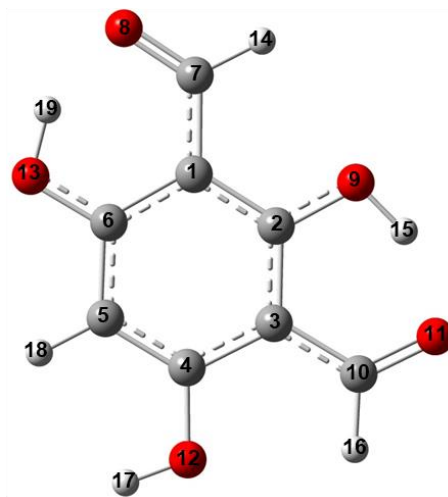
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.440	1.435	1.434	1.431
C7-O8	1.239	1.244	1.246	1.250
O9-H13	0.998	0.998	0.999	0.996
O10-H15	0.963	0.967	0.969	0.967
O11-H17	0.962	0.967	0.968	0.967
O8...H13	1.634	1.626	1.620	1.645
C1-C7-O8	123.23	123.26	123.30	123.43
C2-O9-H13	106.31	106.14	105.85	106.12
C4-O10-H15	109.53	109.95	109.78	110.12
C6-O11-H17	109.36	109.58	109.45	109.38
C2-C1-C7-O8	0.00	-0.00	-0.04	-0.00
C1-C2-O9-H13	-0.00	0.00	-0.00	-0.00
C3-C4-O10-H15	0.00	-0.00	-0.00	0.01
C5-C6-O11-H17	-0.00	0.00	-0.00	0.06

Tabla A14. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **Met1** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



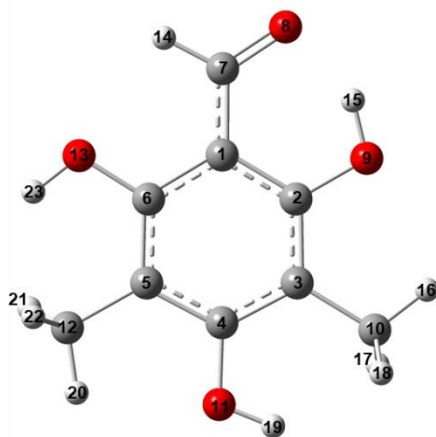
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.440	1.435	1.434	1.431
C7-O8	1.239	1.245	1.246	1.251
O9-H14	0.999	0.999	0.999	0.997
O11-H18	0.963	0.966	0.968	0.967
O12-H20	0.962	0.966	0.968	0.966
O8...H14	1.615	1.611	1.606	1.625
C3-C10	1.501	1.501	1.500	1.500
C1-C7-O8	123.49	123.54	123.56	123.68
C2-O9-H14	106.59	106.34	106.01	106.23
C4-O11-H18	109.81	110.02	109.84	110.07
C6-O12-H20	109.48	109.66	109.50	109.64
C3-C10-H15	110.24	110.58	110.70	111.00
C2-C1-C7-O8	0.00	0.00	0.00	0.00
C1-C2-O9-H14	0.00	0.00	0.00	0.00
C3-C4-O11-H18	0.00	0.00	0.00	0.00
C5-C6-O12-H20	0.00	0.00	0.00	0.00
C2-C3-C10-H15	0.00	0.00	0.00	0.00

Tabla A15. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **Ac5** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



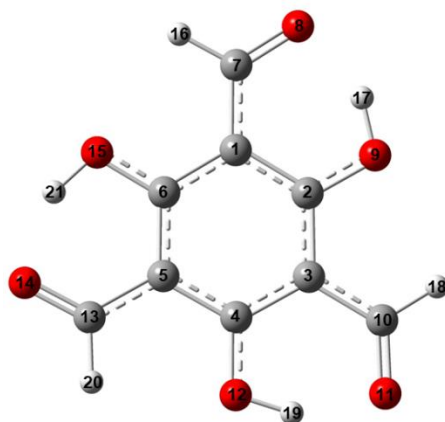
Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.441	1.437	1.436	1.434
C7-O8	1.238	1.243	1.244	1.247
O9-H15	1.006	1.007	1.007	1.003
O12-H17	0.963	0.968	0.970	0.967
O13-H19	1.003	1.003	1.003	0.999
C3-C10	1.439	1.436	1.435	1.434
C10-O11	1.239	1.244	1.245	1.248
O8...H19	1.613	1.610	1.607	1.635
O11...H15	1.590	1.585	1.577	1.601
C1-C7-O8	122.87	122.88	122.92	123.03
C2-O9-H15	106.35	106.35	106.14	106.53
C4-O12-H17	109.67	110.05	109.93	110.06
C6-O13-H19	106.21	106.10	105.83	106.23
C3-C10-O11	122.90	122.83	122.77	122.95
C6-C1-C7-O8	-0.01	0.00	0.00	-0.00
C3-C2-O9-H15	-0.00	0.00	0.00	0.00
C5-C4-O12-H17	0.00	0.00	0.00	-0.00
C1-C6-O13-H19	0.02	-0.00	-0.00	-0.01
C2-C3-C10-O11	-0.00	0.00	0.00	-0.00

Tabla A16. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Met1** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.440	1.434	1.434	1.430
C7-O8	1.240	1.245	1.247	1.251
O9-H15	0.998	0.998	0.998	0.996
O11-H19	0.963	0.966	0.967	0.967
O13-H23	0.962	0.966	0.966	0.966
O8...H15	1.622	1.616	1.612	1.631
C3-C10	1.501	1.501	1.501	1.500
C5-C12	1.503	1.502	1.502	1.501
C1-C7-O8	123.43	123.51	123.54	123.64
C2-O9-H15	106.22	106.02	105.80	105.98
C4-O11-H19	109.24	110.01	110.06	110.03
C6-O13-H23	109.32	109.88	109.90	109.66
C3-C10-H16	110.19	110.55	110.62	111.07
C5-C12-H20	110.91	111.16	111.19	111.47
C2-C1-C7-O8	0.00	0.00	0.00	-0.02
C1-C2-O9-H15	-0.01	0.04	-0.02	-0.08
C3-C4-O11-H19	-0.00	-0.00	-0.00	-0.81
C5-C6-O13-H23	0.00	0.00	0.00	-0.02
C2-C3-C10-H16	0.00	0.00	0.00	-2.21
C4-C5-C12-H20	-0.01	-0.01	-0.00	0.022

Tabla A17. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **2Ac1** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.441	1.438	1.438	1.436
C7-O8	1.239	1.242	1.243	1.245
O9-H17	1.010	1.010	1.011	1.006
O12-H19	1.010	1.010	1.011	1.006
O15-H21	1.010	1.010	1.011	1.006
C3-C10	1.441	1.439	1.438	1.436
C10-O11	1.239	1.242	1.243	1.245
C5-C13	1.441	1.438	1.438	1.437
C13-O14	1.239	1.242	1.243	1.245
O8 [⋯] H17	1.576	1.575	1.569	1.598
O11 [⋯] H19	1.576	1.575	1.569	1.598
O14 [⋯] H21	1.576	1.576	1.569	1.598
C1-C7-O8	122.60	122.69	122.67	122.65
C2-O9-H17	106.25	106.66	106.40	106.55
C4-O12-H19	106.26	106.65	106.39	106.88
C6-O15-H21	106.25	106.66	106.39	106.91
C3-C10-O11	122.60	122.51	122.52	122.70
C5-C13-O14	122.60	122.54	122.51	122.69
C2-C1-C7-O8	0.00	-0.01	0.00	0.00
C1-C2-O9-H17	0.00	0.00	0.00	0.01
C3-C4-O12-H19	0.00	0.00	0.00	0.00
C5-C6-O15-H21	0.00	0.00	0.00	-0.04
C4-C3-C10-O11	-0.02	-0.00	-0.00	0.01
C6-C5-C13-O14	-0.02	-0.04	0.00	0.00

Tabla A18. Parámetros geométricos seleccionados del conformero **MetAc1** calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å, ángulos de valencia y ángulos diedros en grados.



Parámetro	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
C1-C7	1.440	1.436	1.435	1.433
C7-O8	1.239	1.243	1.244	1.247
O9-H16	1.005	1.004	1.004	0.999
O11-H20	0.964	0.967	0.969	0.967
O14-H22	1.005	1.006	1.006	1.249
C3-C10	1.502	1.500	1.500	1.499
C5-C12	1.439	1.436	1.435	1.433
C12-O13	1.240	1.244	1.245	1.249
O8...H16	1.594	1.595	1.592	1.622
O13...H22	1.594	1.588	1.582	1.605
C1-C7-O8	123.07	123.12	123.14	123.27
C2-O9-H16	106.39	106.44	106.25	106.73
C4-O11-H20	109.55	110.50	110.52	110.52
C6-O14-H22	106.08	105.97	105.72	106.07
C3-C10-H17	110.27	110.69	110.78	111.04
C5-C12-O13	122.90	122.85	122.83	122.97
C2-C1-C7-O8	0.03	-0.00	-0.00	0.00
C1-C2-O9-H16	0.00	-0.00	-0.01	0.00
C3-C4-O11-H20	0.00	-0.00	0.00	0.01
C5-C6-O14-H22	-0.00	-0.00	0.00	0.01
C2-C3-C10-H17	-0.15	-0.11	-0.08	-0.02
C6-C5-C12-H13	-0.05	0.00	0.00	0.00

Tabla A19. Enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) de los conformeros más estables de acilfloroglucinoses calculados con el nivel de teoría B98/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes. Distancias de enlace en Å.

Fase	EHI1	EHI2	EHI3
H1			
Gas	1.634		
Cloroformo	1.626	—	—
Acetonitrilo	1.620		
Agua	1.645		
Met1			
Gas	1.615		
Cloroformo	1.611	—	—
Acetonitrilo	1.606		
Agua	1.625		
Ac5			
Gas	1.613	1.590	
Cloroformo	1.610	1.585	
Acetonitrilo	1.607	1.577	—
Agua	1.635	1.601	
2Met1			
Gas	1.622		
Cloroformo	1.616		
Acetonitrilo	1.612	—	—
Agua	1.631		
2Ac1			
Gas	1.576	1.576	1.576
Cloroformo	1.575	1.575	1.576
Acetonitrilo	1.569	1.569	1.569
Agua	1.598	1.598	1.598
MetAc1			
Gas	1.594	1.594	
Cloroformo	1.595	1.588	
Acetonitrilo	1.592	1.582	—
Agua	1.622	1.605	

Propiedades electrónicas e índices de reactividad global

Tabla A20. Momentos dipolares en Debyes de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Conformero	Gas	Cloroformo		Acetonitrilo		Agua	
		PCM	SMD	PCM	SMD	PCM	SMD
H1	4.118	5.338	5.446	5.762	5.843	5.800	6.523
Met1	3.925	5.181	5.299	5.624	5.757	5.664	6.498
Ac5	3.826	4.948	5.070	5.337	5.459	5.374	6.013
2Met1	4.464	5.866	5.997	6.357	6.465	6.402	7.212
2Ac1	0.002	0.003	0.009	0.000	0.003	0.003	0.017
MetAc1	4.192	5.429	5.573	5.855	6.022	5.893	6.605

Tabla A21. Cargas de Mulliken más representativas de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Átomo	Gas	Cloroformo	Acetonitrilo	Agua
H1				
C7	0.444	0.475	0.485	0.520
O8	-0.708	-0.754	-0.764	-0.797
O9	-0.665	-0.693	-0.697	-0.724
O10	-0.675	-0.710	-0.713	-0.752
O11	-0.743	-0.780	-0.783	-0.818
Met1				
C7	0.689	0.725	0.734	0.768
C10	0.342	0.368	0.371	0.387
O8	-0.760	-0.807	-0.817	-0.853
O9	-0.730	-0.753	-0.756	-0.783
O11	-0.672	-0.701	-0.702	-0.739
O12	-0.748	-0.785	-0.789	-0.825
Ac5				
C7	0.610	0.643	0.652	0.685
C10	0.583	0.606	0.610	0.643
O8	-0.759	-0.800	-0.809	-0.841
O9	-0.738	-0.755	-0.758	-0.779
O11	-0.735	-0.777	-0.786	-0.820
O12	-0.729	-0.764	-0.767	-0.799
O13	-0.654	-0.777	-0.680	-0.706

2Met1				
C7	0.854	0.900	0.911	0.951
C10	0.311	0.340	0.354	0.353
C12	0.460	0.488	0.503	0.496
O8	-0.797	-0.845	-0.855	-0.892
O9	-0.725	-0.747	-0.750	-0.777
O11	-0.722	-0.750	-0.750	-0.783
O13	-0.746	-0.777	-0.779	-0.810
2Ac1				
C7	0.739	0.765	0.770	0.807
C10	0.739	0.765	0.771	0.806
C13	0.739	0.765	0.770	0.805
O8	-0.783	-0.822	-0.831	-0.863
O9	-0.724	-0.737	-0.738	-0.758
O11	-0.783	-0.822	-0.831	-0.863
O12	-0.724	-0.737	-0.738	-0.758
O14	-0.783	-0.822	-0.831	-0.863
O15	-0.724	-0.737	-0.738	-0.758
MetAc1				
C7	0.793	0.831	0.840	0.875
C10	0.363	0.392	0.399	0.405
C12	0.811	0.839	0.845	0.882
O8	-0.795	-0.837	-0.846	-0.879
O9	-0.717	-0.734	-0.736	-0.758
O11	-0.731	-0.761	-0.762	-0.791
O13	-0.789	-0.833	-0.842	-0.876
O14	-0.733	-0.750	-0.752	-0.774

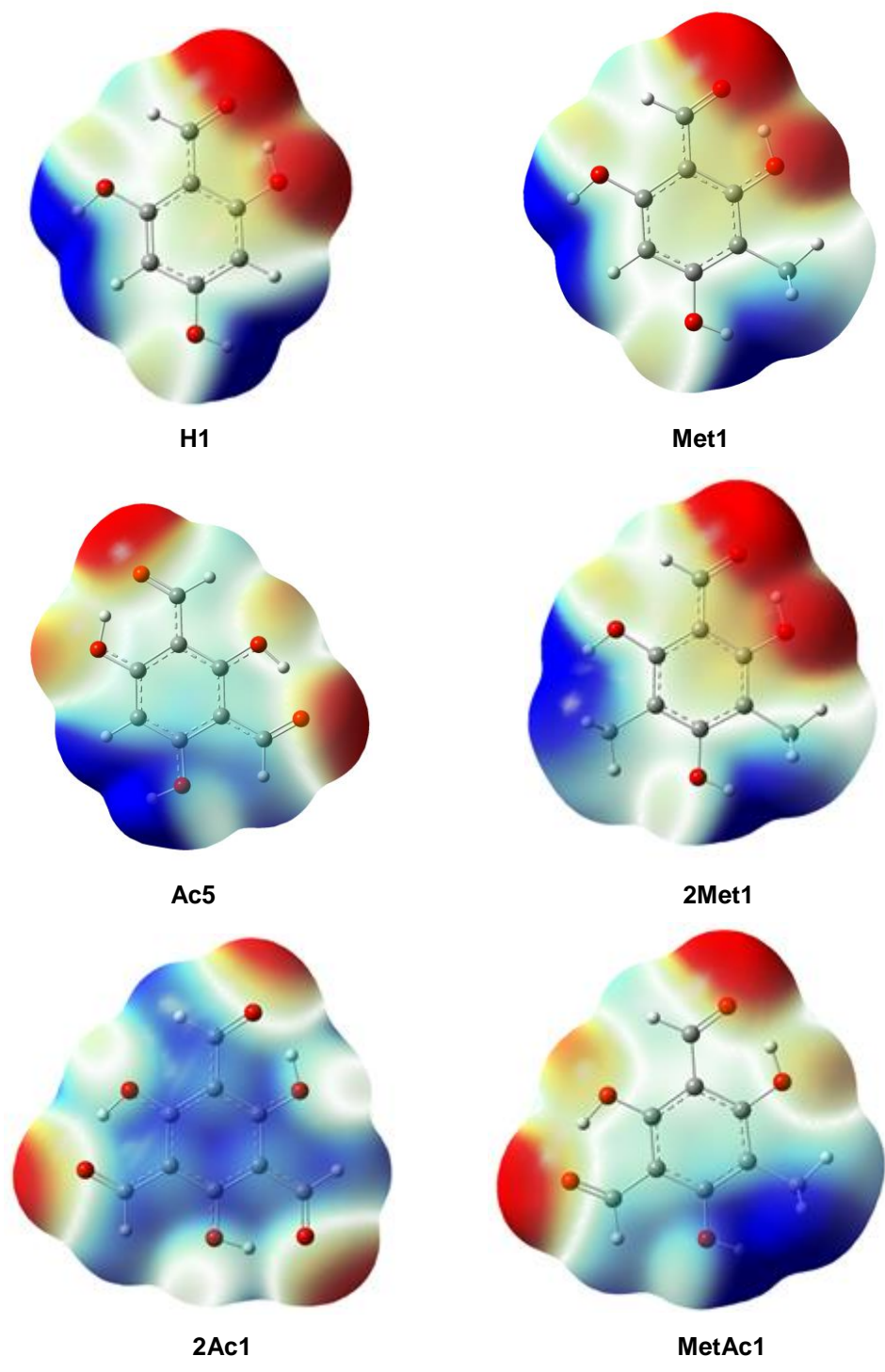


Figura A13. Potencial Electrostático Molecular (MEP) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculado en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.

Orbitales moleculares frontera

Tabla A22. Energía de los orbitales HOMO y LUMO; y las energías gap en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	HOMO	LUMO	Gap
H1			
Gas	-6.721	-1.796	4.93
Cloroformo	-6.558	-1.742	4.82
Acetonitrilo	-6.558	-1.742	4.82
Agua	-6.585	-1.823	4.76
Met1			
Gas	-6.476	-1.742	4.73
Cloroformo	-6.340	-1.687	4.65
Acetonitrilo	-6.313	-1.714	4.60
Agua	-6.340	-1.796	4.54
Ac5			
Gas	-7.157	-2.204	4.95
Cloroformo	-6.939	-2.014	4.93
Acetonitrilo	-6.885	-1.959	4.93
Agua	-6.885	-1.986	4.90
2Met1			
Gas	-6.286	-1.660	4.63
Cloroformo	-6.123	-1.633	4.49
Acetonitrilo	-6.123	-1.660	4.46
Agua	-6.177	-1.769	4.41
2Ac1			
Gas	-7.674	-2.476	5.20
Cloroformo	-7.374	-2.177	5.20
Acetonitrilo	-7.293	-2.095	5.20
Agua	-7.293	-2.095	5.20
MetAc1			
Gas	-6.885	-2.150	4.73
Cloroformo	-6.667	-1.959	4.71
Acetonitrilo	-6.585	-1.905	4.68
Agua	-6.612	-1.959	4.65

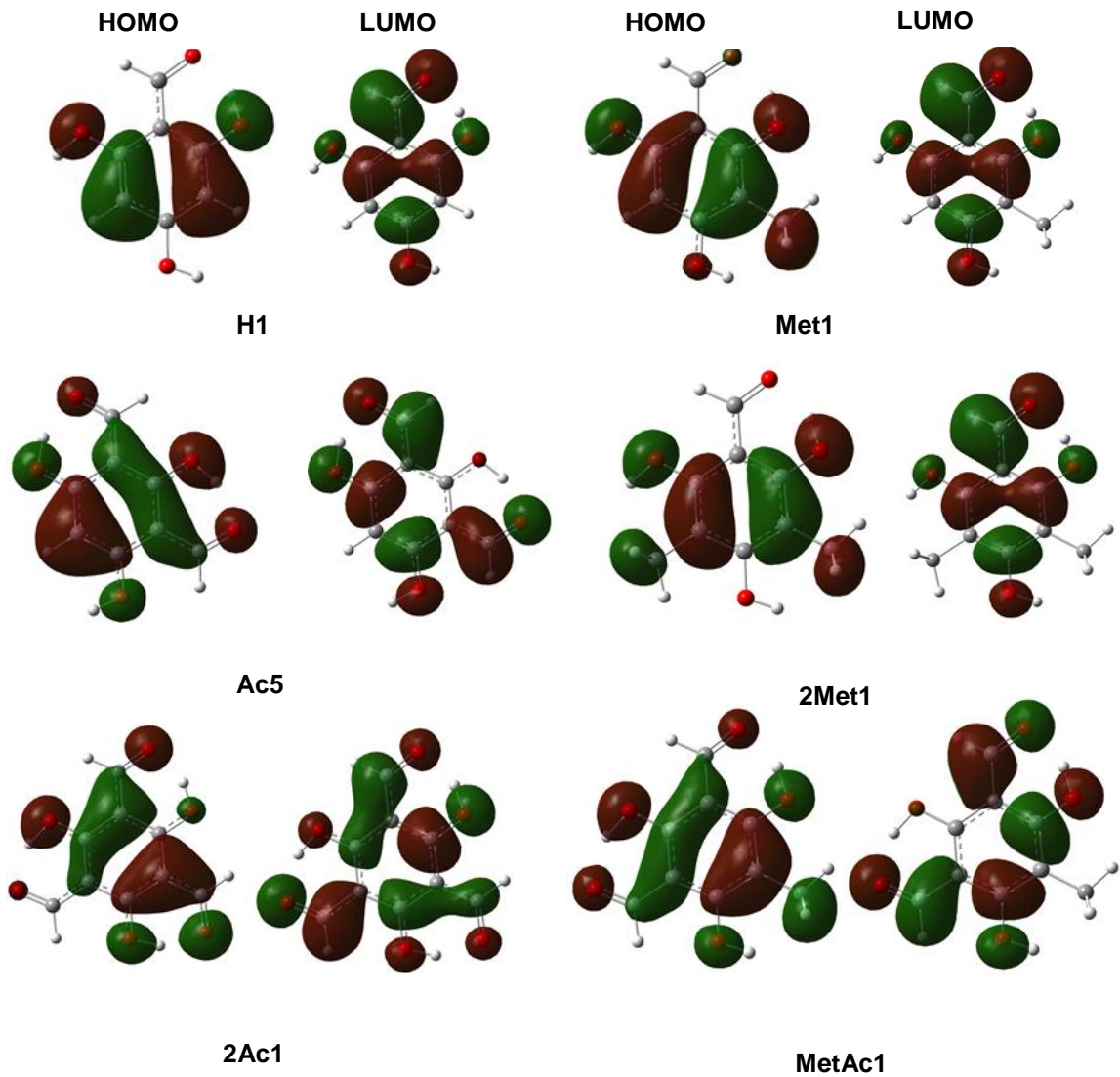


Figura A14. Isosuperficies de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) de los conformeros más estables de los acilfloroglucinoles calculado en el nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase acuosa con el método de solvatación implícita SMD.

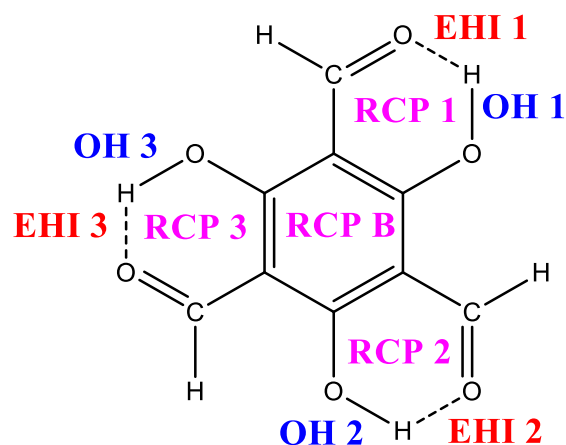
Tabla A23. Índices de reactividad global en eV de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	χ	η	S	μ	ω
H1					
Gas	4.259	2.463	0.406	-4.259	3.682
Cloroformo	4.150	2.408	0.415	-4.150	3.575
Acetonitrilo	4.150	2.408	0.415	-4.150	3.575
Agua	4.204	2.381	0.420	-4.204	3.712
Met1					
Gas	4.109	2.367	0.422	-4.109	3.566
Cloroformo	4.014	2.327	0.430	-4.014	3.462
Acetonitrilo	4.014	2.299	0.435	-4.014	3.503
Agua	4.068	2.272	0.440	-4.068	3.642
Ac5					
Gas	4.680	2.476	0.404	-4.680	4.423
Cloroformo	4.476	2.463	0.406	-4.476	4.068
Acetonitrilo	4.422	2.463	0.406	-4.422	3.970
Agua	4.435	2.449	0.408	-4.435	4.017
2Met1					
Gas	3.973	2.313	0.432	-3.973	3.412
Cloroformo	3.878	2.245	0.445	-3.878	3.349
Acetonitrilo	3.891	2.231	0.448	-3.891	3.393
Agua	3.973	2.204	0.454	-3.973	3.581
2Ac1					
Gas	5.075	2.599	0.385	-5.075	4.955
Cloroformo	4.776	2.599	0.385	-4.776	4.388
Acetonitrilo	4.694	2.599	0.385	-4.694	4.239
Agua	4.694	2.599	0.385	-4.694	4.239
MetAc1					
Gas	4.517	2.367	0.422	-4.517	4.309
Cloroformo	4.313	2.354	0.425	-4.313	3.952
Acetonitrilo	4.245	2.340	0.427	-4.245	3.850
Agua	4.286	2.327	0.430	-4.286	3.947

Tabla A24. Índices de reactividad global basados en eV basados en las energías electrónicas $E(N+1)$ y $E(N-1)$ de los conformeros más estables de acilfloroglucinoles calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.

Fase	η	S	μ^-	μ^+	ω^-	ω^+
H1						
Gas	4.223	0.118	-6.419	-2.196	4.879	0.571
Cloroformo	2.523	0.198	-5.438	-2.916	5.862	1.685
Acetonitrilo	2.131	0.235	-5.227	-3.096	6.411	2.249
Agua	1.960	0.255	-5.219	-3.259	6.948	2.709
Met1						
Gas	4.089	0.122	-6.186	-2.097	4.679	0.538
Cloroformo	2.423	0.206	-5.244	-2.822	5.676	1.643
Acetonitrilo	2.036	0.246	-5.047	-3.011	6.256	2.227
Agua	1.869	0.267	-5.053	-3.183	6.828	2.710
Ac5						
Gas	4.138	0.121	-6.822	-2.684	5.624	0.871
Cloroformo	2.601	0.192	-5.796	-3.195	6.458	1.963
Acetonitrilo	2.199	0.227	-5.522	-3.323	6.932	2.510
Agua	2.053	0.244	-5.480	-3.427	7.314	2.861
2Met1						
Gas	3.975	0.126	-5.978	-2.003	4.495	0.504
Cloroformo	2.345	0.213	-5.086	-2.741	5.515	1.601
Acetonitrilo	1.968	0.254	-4.908	-2.940	6.120	2.196
Agua	1.805	0.277	-4.926	-3.121	6.723	2.699
2Ac1						
Gas	4.279	0.117	-7.173	-2.893	6.011	0.978
Cloroformo	2.791	0.179	-6.107	-3.316	6.681	1.969
Acetonitrilo	2.456	0.204	-5.839	-3.383	6.941	2.330
Agua	2.439	0.205	-5.832	-3.393	6.974	2.361
MetAc1						
Gas	3.986	0.125	-6.557	-2.571	5.393	0.829
Cloroformo	2.438	0.205	-5.548	-3.110	6.314	1.985
Acetonitrilo	2.084	0.240	-5.309	-3.225	6.763	2.495
Agua	1.936	0.258	-5.287	-3.351	7.219	2.900

Tabla A25. Energías de los puntos críticos de anillo (RCP) y los enlaces de hidrógeno intramoleculares (EHI) en u.a. para los conformeros más estables de acilfloroglucinoses calculados con nivel de teoría APFD/aug-cc-pVDZ en fase gas y con el método de solvatación SMD en diferentes disolventes.



		Gas	Acet	Agua	Cloroformo
H1					
RCP	B	0.0205	0.0205	0.0206	0.0205
	1	0.0216	0.0219	0.0210	0.0217
BCP O-H	1	0.3191	0.3182	0.3206	0.3184
	2	0.3631	0.3549	0.3543	0.3571
	3	0.3636	0.3555	0.3547	0.3572
EHI O...H	1	0.0564	0.0585	0.0545	0.0576
Met1					
RCP	B	0.0205	0.0205	0.0205	0.0205
	1	0.0220	0.0222	0.0215	0.0221
BCP O-H	1	0.3174	0.3174	0.3193	0.3175
	2	0.3624	0.3558	0.3549	0.3577
	3	0.3637	0.3555	0.3552	0.3576
EHI O...H	1	0.0591	0.0605	0.0573	0.0598
Ac5					
RCP	B	0.0201	0.0201	0.0201	0.0201
	1	0.0225	0.0228	0.0220	0.0226
	2	0.0221	0.0222	0.0213	0.0221
BCP O-H	1	0.3099	0.3084	0.3116	0.3091
	2	0.3133	0.3136	0.3168	0.3134
	3	0.3625	0.3533	0.3537	0.3558
EHI O...H	1	0.0629	0.0651	0.0607	0.0638
	2	0.0595	0.0604	0.0558	0.0599
2Met1					
RCP	B	0.0196	0.0196	0.0197	0.0196
	1	0.0209	0.0211	0.0203	0.0209
BCP O-H	1	0.3224	0.3224	0.3246	0.3225
	2	0.3627	0.3565	0.3555	0.3584
	3	0.3629	0.3560	0.3555	0.3580
EHI O...H	1	0.0542	0.0560	0.0524	0.0549

2Ac1					
RCP	B	0.0189	0.0188	0.0189	0.0189
	1	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
	2	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
	3	0.0218	0.0219	0.0210	0.0217
BCP O-H	1	0.3103	0.3101	0.3144	0.3104
	2	0.3103	0.3101	0.3145	0.3104
	3	0.3103	0.3101	0.3141	0.3104
EHI O^{...}H	1	0.0607	0.0619	0.0562	0.0607
	2	0.0606	0.0619	0.0563	0.0608
	3	0.0608	0.0620	0.0566	0.0609
MetAc1					
RCP	B	0.0193	0.0192	0.0193	0.0192
	1	0.0214	0.0215	0.0205	0.0214
	3	0.0214	0.0216	0.0208	0.0215
BCP O-H	1	0.3156	0.3170	0.3211	0.3167
	2	0.3615	0.3537	0.3536	0.3557
	3	0.3158	0.3145	0.3174	0.3150
EHI O^{...}H	1	0.0581	0.0586	0.0534	0.0581
	3	0.0578	0.0598	0.0553	0.0589

