

BENCHMARK: PUNTO DE REFERENCIA

Evaluación de métodos computacionales para calcular la energía de activación de la reacción de transferencia de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido

Andrés Camilo López Meza

Trabajo de Grado para Optar el título de Químico

Directora

Martha Cecilia Daza Espinosa, Química, Dra.

Codirector

Markus Hans Oliver Doerr, Químico, Dr. rer. nat.

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2018

BENCHMARK: PUNTO DE REFERENCIA

Dedicatoria

A mi madre y a mi padre

Por ser el apoyo más grande que tengo, por los ejemplos de perseverancia y constancia que me han influenciado siempre y que me caracterizan, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mi tía Leticia y a mi tío Pastor

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha enseñado a ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi novia y amigos

Por ser el soporte incondicional en los últimos años. Por haberme apoyado en mi formación profesional.

BENCHMARK: PUNTO DE REFERENCIA

Agradecimientos

Agradezco a la Dra. Martha Cecilia Daza y al Dr. Markus Doerr agradezco por los aportes, enseñanzas, dedicación, tiempo, motivación y conocimientos brindados durante la realización de este trabajo.

Y a mis compañeros del Grupo de Bioquímica teórica Daniel, Yuya y Gilberto por los aportes y consejos que me ayudaron a fortalecer mi trabajo de investigación

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción _____	21
1. Objetivos _____	25
1.1 Objetivo General _____	25
1.2 Objetivos Específicos _____	25
2. Marco Referencial _____	27
2.1 Actividad antioxidante de los compuestos fenólicos _____	27
2.1.1 Catecol. _____	27
2.2 Especies reactivas de oxígeno _____	28
2.2.1 Radical anión superóxido. _____	29
2.3 Mecanismo de reacción para transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el anión superóxido _____	29
2.4 La base _____	30
2.4.1 Funciones difusas. _____	31
2.4.2 Funciones de polarización. _____	32
2.5 Teoría de los funcionales de la densidad (DFT) _____	32
2.5.1 Funcionales con aproximación de densidad local (LDA). _____	33

2.5.2 Funcionales con aproximación de densidad de espín local (LSDA).	34
2.5.4 Funcionales con aproximación de gradiente meta-generalizado (meta-GGA).	34
2.5.5 Funcionales híbridos.	35
2.5.6 Funcionales híbridos con rango separado.	35
2.5.7 Funcionales con corrección de efectos de dispersión (DFT-D3).	36
2.6 Método Coupled-Cluster CCSD(T)	36
2.7 Superficie de energía potencial (PES)	38
2.8 Contaminación de espín	39
2.9 Energía libre de Gibbs	40
3. Metodología	42
3.1 Optimización de geometrías moleculares y obtención de parámetros termodinámicos usando correcciones de efectos de dispersión D3	42
3.2 Optimización de geometrías moleculares usando las bases 6-311+G(3df,2p). y 6-311+G(3df,3pd)	42
3.3 Determinación de la Coordenada de reacción intrínseca (IRC)	43
3.4 Análisis geométrico	43
3.5 Análisis de la contaminación de espín	44
4. Análisis y discusión de resultados	45

4.1 Análisis de los efectos de dispersión sobre la energía de activación de la reacción entre el radical anión superóxido y el catecol. _____	45
4.1.1 Energías de activación con corrección DFT-D3. _____	48
4.1.2 Análisis de parámetros geométricos. _____	49
4.1.3 Valores propios de espín. _____	55
4.2 Efecto de la base _____	56
4.2.1 Energía libre calculada con la base 6-311+G(3df,3pd). _____	57
4.2.1.1 Análisis de parámetros geométricos. _____	61
4.2.1.2 Valores propios de espín. _____	67
4.2.2 Energía libre con la base 6-311+G(3df,2p). _____	69
4.2.2.1 Análisis de parámetros geométricos. _____	73
4.2.2.2 Valores propios de espín. _____	78
4.2.3 Variaciones de energía libre. _____	80
4.2.4 Comparación de parámetros geométricos para el catecol. _____	81
4.3 Análisis de la coordenada de reacción intrínseca (IRC) _____	83
4.3.1 Análisis de la evolución de las longitudes de enlace a lo largo de la coordenada de reacción. _____	84
5. Conclusiones _____	86
Referencias Bibliográficas _____	87

Lista de Tablas

- Tabla 1.** Energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculada sin y con corrección D3 con los funcionales B3LYP, PW6B95 y revPBE y la base 6-311+G(3df,3pd). 47
- Tabla 2.** Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidas con los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd). 54
- Tabla 3.** Valores propios del operador espín total $\langle s^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd). 56
- Tabla 4.** Cambios de la energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, revPBE, revPBE-D3, TPSS-D3, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). 60
- Tabla 5.** Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidas con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). 66
- Tabla 6.** Valores propios del operador espín total $\langle s^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). 68

- Tabla 7.** Cambios de la energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p). 72
- Tabla 8.** Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidos con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p)..... 78
- Tabla 9.** Valores propios del operador espín total $\langle s^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p). 79
- Tabla 10** Diferencias de energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los diferentes funcionales para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) usando las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3pd). 80
- Tabla 11.** Comparación de parámetros geométricos como distancias, ángulos de valencia y ángulos diedros obtenidos con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3df) con respecto a los valores reportados por *W. Caminati et al.* 82

Lista de figuras

- Figura 1** Estructuras de los dos conformeros del catecol. a) Conformero con enlace de hidrógeno intramolecular. b) Conformero sin enlace de hidrógeno intramolecular..... 28
- Figura 2.** Representación esquemática del mecanismo de reacción para transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el anión superóxido. Donde PRC es el complejo pre-reactivo, TS el estado de transición y PC el complejo producto..... 30
- Figura 3.** Diagramas de energía libre (kJ/mol) sin corrección y con corrección del efecto de dispersión D3 para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido calculados con los funcionales: a) revPBE y revPBE D3 b) TPSS y TPSS-D3, c) PW6B95 y PW6B95-D3 d) B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd)..... 46
- Figura 4.** Barreras de energía libre de activación (kJ/mol) calculadas con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, TPSS, TPSS-D3 revPBE y revPBE-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd) para la reacción entre catecol y anión superóxido. 48
- Figura 5.** Representación gráfica del a) complejo pre-reactivo (PRC), b) estado de transición (TS) y c) complejo producto (PC) optimizadas con el nivel de teoría B3LYP/3-311+G(3df,3pd). 49
- Figura 6.** Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd). 51

- Figura 7.** Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd) 52
- Figura 8.** Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd). 53
- Figura 9.** Diagramas de energía libre (kJ/mol) calculados con los funcionales indicados en la parte superior derecha y la base 6-311+G(3df,3pd) para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido. CCSDT: valores calculados con el nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p) (Quintero-Saumeth et al., 2017). 58
- Figura 10.** Barreras de energía libre de activación (kJ/mol) obtenidas con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,3pd). El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p). 59
- Figura 11.** Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo (PRC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). 62
- Figura 12.** Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). 64

Figura 13. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd)..... 65

Figura 14. Diagramas de energía libre (kJ/mol) calculados con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,2p) para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido. El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p). 70

Figura 15. Barreras de energía de activación calculadas con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,2p). El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p). 71

Figura 16. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo (PRC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p)..... 74

Figura 17. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p)..... 75

Figura 18. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p)..... 77

Figura 19. Superficie de energía potencial obtenida con el análisis de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC) y el nivel de teoría ω B97x/6-311+G(3df,2p). 84

Figura 20. Evolución de las longitudes de los enlaces a lo largo de la coordenada de reacción entre catecol y el anión radical superóxido (en Å) obtenida con ω B97x/6-311+G(3df,2p) Los valores negativos de la coordenada de reacción representan la región que conecta el TS con el PRC y los valores positivos representan la región que conecta el TS con el PC. 85

Lista de Apéndices

Tabla S1. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).....	94
Tabla S2. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).	95
Tabla S3. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).	96
Tabla S4. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).....	97
Tabla S5. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).....	99
Tabla S6. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).	100
Tabla S7. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).....	101

Tabla S8. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).	103
Tabla S9. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).	104
Tabla S10. Energías libres de Gibbs relativas para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculadas con diferentes funcionales y las bases 6-311+G(3df,3pd) y 6-311+G(3df,2p).....	105
Tabla S11. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el catecol obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd) y valores experimentales.....	107
Tabla S12. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para catecol obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd) y valores experimentales.....	109
Tabla S13. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para catecol obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p) y valores experimentales.....	111

Siglas, abreviaturas y acrónimos

DFT	Density functional theory
DFT-D3	Density functional theory with dispersion correction D3
GGA	Generalized gradient approximation
pGTO	Primitive Gaussian type orbital
STO	Slater type orbitals
LDA	Local density approximation
LSDA	Local spin density approximation
Meta-GGA	Meta-Generalized Gradient Approximation
KS	Kohn-Sham
HF	Hartree-Fock
O₂^{•-}	Radical anión superóxido
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno
ROS	Especies reactivas de oxígeno
FR	Reactivos libres
PRC	Complejo pre-reactivo
TS	Estado de transición
PC	Complejo producto
PES	Potential energy Surface
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
RMSD	Root-mean-square deviation

Introducción

Los compuestos fenólicos constituyen un grupo de moléculas con gran variedad de funciones en el crecimiento, desarrollo y mecanismos de protección de las plantas. Este grupo incluye moléculas de señalización y pigmentos para atraer, repeler o defender a las plantas de insectos, hongos, bacterias y virus.(Smirnoff, 2008; Vermerris & Nicholson, 2008) Los compuestos fenólicos se caracterizan por tener uno o más grupos hidroxilo unidos directamente a un anillo aromático, y existen en mayor cantidad en forma de ésteres o glucósidos en comparación a sus formas de compuestos libres.(Procházková, Boušová, & Wilhelmová, 2011)

Actualmente, existe un gran número de evidencias que demuestran los efectos que tienen los compuestos fenólicos sobre la salud humana (Beekwilder et al., 2005; Block, 1991; Block, Patterson, & Subar, 1992; Hertog et al., 1993; Weber, Ruzindana-Umunyana, Imbeault, & Sircar, 2003), entre estos se encuentra la alta capacidad antioxidante y antirradicalaria (Ames, Gold, & Willett, 1995). Los radicales libres se generan en procesos normales del metabolismo, y debido a su alta reactividad, cuando están en exceso ocasionan estrés oxidativo, daño celular o incluso la muerte celular. Algunos de los radicales libres son: el radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el radical peroxilo (ROO^{\bullet}), el radical alcoxilo (RO^{\bullet}) y el radical hidroxilo (HO^{\bullet}) (Smirnoff, 2008; Vermerris & Nicholson, 2008).

Estudios del mecanismo de reacción entre el catecol y el radical anión superóxido han demostrado que la reacción ocurre mediante una transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido (Mayer, 2004; Quintero-Saumeth, Rincón, Doerr, & Daza, 2017). Los dos protones de los grupos hidroxilo del catecol se transfieren de forma concertada y no sincrónica entre los orbitales σ del radical anión superóxido, en cuanto al

electrón se transfiere entre los orbitales π de un átomo de oxígeno del catecol a un átomo de oxígeno del radical anión superóxido, en la misma dirección en la que se transfieren los protones. Estos resultados fueron obtenidos haciendo uso de los funcionales M06-2X y B3LYP en conjunto con la base 6-311+G(3df,2p). A partir de las estructuras obtenidas con B3LYP/6-311+G(3df,2p) se realizaron cálculos puntuales de energía con el método Coupled-Cluster (CCSD(T)). Con base en los resultados obtenidos se realizaron análisis de la evolución de la longitud de enlace a lo largo de la coordenada de reacción para determinar el mecanismo de transferencia de los dos protones. De igual manera se realizaron análisis de población natural (NPA) y análisis del orbital molecular de frontera (FMO) a lo largo de la coordenada de reacción que confirmaron el mecanismo de transferencia (Quintero-Saumeth et al., 2017).

Estos resultados también muestran que las energías asociadas a los perfiles de energía libre varían según el funcional de densidad, y por ende la energía de la barrera de activación. De igual manera las estructuras moleculares obtenidas en cada uno de los mínimos y estado de transición dependen del nivel de teoría que se utilice, por lo cual los parámetros geométricos obtenidos con diferentes niveles de teoría son diferentes.

Adicional a esto, en los últimos años, el desarrollo de los funcionales de densidad ha permitido la inclusión de efectos de dispersión asociados a interacciones intramoleculares débiles como las fuerzas de dispersión de London (Grimme et al., 2011). Esta inclusión se debe a que gran parte de los funcionales de densidad no describen este tipo de interacción. La importancia de tener en cuenta esta interacción es debido a que permite describir apropiadamente y con mayor precisión las propiedades energéticas de los sistemas. De igual manera se ha demostrado que la inclusión de esta interacción permite mejorar los resultados en una gama muy diversa de aplicaciones, tales como energías de ionización y excitación, valores

termodinámicos y cinéticos, interacciones no covalentes, disociación de cationes radicales simétricos, potenciales de ionización vertical, afinidades electrónicas, energías de excitación de transferencia de carga de largo alcance, etc. (Ehrlich, Moellmann, Reckien, Bredow, & Grimme, 2011).

Si bien existe evidencia teórica y experimental que ha demostrado que la reacción entre el catecol y el radical anión superóxido se da por medio de la transferencia concertada de dos protones y un electrón (Quintero-Saumeth et al., 2017), en la actualidad solo se ha estudiado la reacción computacionalmente con los funcionales B3LYP y M06-2X en conjunto con la base 6-311+G(3df,2p). Para comprender y analizar esta reacción es valioso evaluar el efecto de la barrera de energía haciendo uso de diferentes funcionales DFT. Cabe resaltar que los funcionales que se usarán son aquellos que han presentado buenos resultados en reacciones que involucran compuestos fenólicos con radicales libres (Galano, Muñoz-Rugeles, Alvarez-Idaboy, Bao, & Truhlar, 2016; Holtomo, Nsangou, Fifen, & Motapon, 2014; Inagaki & Yamamoto, 2014). como en Benchmarks recientes (Goerigk & Grimme, 2011; Miao, Hua, & Li, 2012; Rayne & Forest, 2016; Zhao & Truhlar, 2008). De igual manera, la inclusión de efectos de dispersión para este tipo de reacción supone una gran importancia al momento de describir de manera adecuada las propiedades cinéticas y termodinámicas debido a que mejora no solo las interacciones no covalentes sino también las barreras de energía de reacción.

En el presente trabajo de investigación se realizó un estudio mecano-cuántico para la determinación del efecto de la base y del funcional sobre la energía de activación para la transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$). Se empleó la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) con los funcionales rev-PBE (Y. Zhang & Yang, 1998), TPSS (Perdew, Ruzsinszky, Csonka,

Constantin, & Sun, 2009), PW6B95 (Zhao & Truhlar, 2005), M05, M05-2X (Zhao, Schultz, & Truhlar, 2006), M06, M06L, M06-2X (Zhao et al., 2006), MPWB1K (Zhao & Truhlar, 2004), ω B97x (Chai & Head-Gordon, 2008), THCTHhyb (Boese & Handy, 2002), HCTH407 (Boese & Handy, 2001), TPSSh (Tao, Perdew, Staroverov, & Scuseria, 2003) y B3LYP (Becke, 1993), y las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3dp) (Hehre, Ditchfield, & Pople, 1972). De igual manera, se evaluará el efecto de la inclusión de efectos de dispersión, usando la corrección D3 de Grimme (Grimme et al., 2011). De igual manera se analizaron las variaciones estructurales de cada una de las estructuras obtenidas con los diferentes niveles de teoría, esto se realizó comparando los parámetros geométricos más importantes para esta reacción y se verificó con un análisis de la desviación media de los átomos (RMSD). Finalmente, con el fin de verificar la naturaleza del estado de transición del funcional que mejor describe las barreras de energía de activación se realizó un análisis de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC), con el fin de evidenciar si conecta tanto con el complejo pre-reactivo y el complejo producto. Posterior a esto se realizó un análisis de la evolución de enlace que permitió evidenciar la doble transferencia de los dos protones del catecol al radical anión superóxido.

El trabajo se encuentra dividido en cuatro capítulos 1. Objetivos; 2. Marco referencial, 3. Metodología; 4. Análisis y discusión de resultados, con un total de 11 tablas, 20 figuras, 13 anexos y 54 referencias bibliográficas.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de diferentes funcionales de densidad sobre el cálculo de la energía de activación de la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido.

1.2 Objetivos Específicos

- Obtener y analizar los perfiles de energía para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido con los funcionales rev-PBE, TPSS, PW6B95, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSSh y B3LYP, y las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3dp)
- Analizar el efecto de los diferentes funcionales sobre los parámetros geométricos de los mínimos y del estado de transición de la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido teniendo en cuenta las geometrías reportadas experimentalmente.
- Evaluar el efecto de la inclusión de la corrección D3 en los funcionales revPBE, TPSS, PW6B95 y B3LYP sobre los valores de la energía de activación de la reacción transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido obtenidos con CCSD(T).

- Determinar el grado de contaminación de espín total para cada uno de los complejos formados en la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido

2. Marco Referencial

2.1 Actividad antioxidante de los compuestos fenólicos

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas (Smirnoff, 2008). Los compuestos fenólicos se caracterizan por su capacidad de donación de electrones desde el grupo hidroxilo y por lo que se consideran excelentes antioxidantes (Vermerris & Nicholson, 2008). Estos compuestos presentan dos propiedades que explican la capacidad que tienen para eliminar radicales libres. Primero, los potenciales de reducción de los radicales fenólicos (fenoxilo) son típicamente más bajos que la de los radicales de las especies reactivas de oxígeno, como el radical anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peroxilo (ROO^{\bullet}), alcoxilo (RO^{\bullet}) e hidroxilo (HO^{\bullet}), lo que indica que estas especies oxidarán fácilmente a los compuestos fenólicos. Segundo, los radicales fenoxilo son generalmente menos reactivos que los radicales de oxígeno. En consecuencia, los compuestos fenólicos pueden eliminar directamente especies reactivas de oxígeno dañinos e inactivarlos sin promover más reacciones oxidativas.

2.1.1 Catecol. El catecol (1,2-dihidroxibenzeno) se considera la estructura molecular clave responsable de la actividad antioxidante de los flavonoides hacia los radicales libres (Ali et al., 2013). Esto se debe a su alta reactividad frente a diferentes especies reactivas de oxígeno debido a la presencia de dos grupos hidroxilo en posición *para*-. Estos sustituyentes definen el carácter de catecol, y por lo cual es considerado como un ácido débil, permitiendo que el catecol pueda transferir los protones de los grupos hidroxilo de manera más fácil y de esta forma estabilizar las

especies reactivas de oxígeno (Leopoldini, Russo, & Toscano, 2007; Nenadis, Wang, Tsimidou, & Zhang, 2005; D. Zhang et al., 2011).

De igual manera se ha demostrado que el catecol presenta dos conformeros que difieren en la orientación de los grupos hidroxilo (Figura 1). Donde uno de estos se caracteriza por la presencia de un enlace intramolecular de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y una simetría C_s , y el otro conformero no presentan enlaces intramoleculares de hidrógeno y tiene una simetría C_{2v} . Por otro lado, se demostró que el conformero con un enlace intramolecular de hidrógeno es más estable (Quintero-Saumeth et al., 2017).

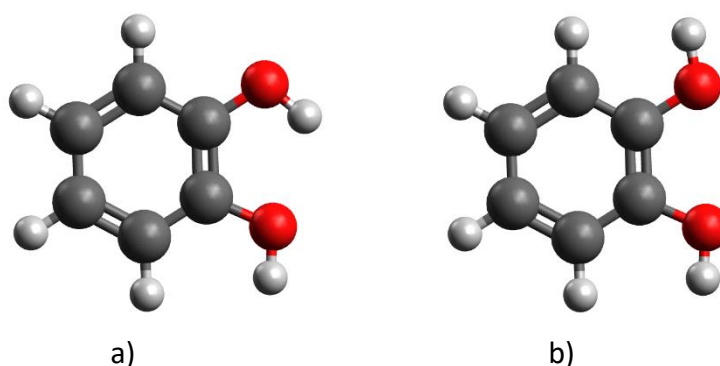


Figura 1 Estructuras de los dos conformeros del catecol. a) Conformero con enlace de hidrógeno intramolecular. b) Conformero sin enlace de hidrógeno intramolecular.

2.2 Especies reactivas de oxígeno

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) es el término usado para describir las formas de oxígeno que son energéticamente más reactivas que el oxígeno en su estado basal triplete (O_2). Normalmente las ROS son moléculas muy pequeñas altamente reactivas debido a la presencia de un electrón no apareado en su capa de valencia, por lo que son formas reducidas del oxígeno.

Estas especies incluyen radicales libres como el hidroxilo (OH^\bullet), el anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) y su forma protonada el radical perhidroxilo (HO_2^\bullet), y especies sin carga como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el oxígeno singulete (O_2^1) (Khan & Kasha, 1994; Marklund, Adolfsson, Gottfries, & Winblad, 1985; McCord & Fridovich, 1969).

Las ROS son tóxicas debido a su reactividad y a su concentración en la célula, lo que puede ocasionar la oxidación no controlada de ADN, proteínas y lípidos de membrana, que pueden provocar la alteración del metabolismo y destruir las estructuras celulares (De Leo et al., 1998; Ihara, Chuda, Kuroda, & Hayabara, 1999; Marklund et al., 1985).

2.2.1 Radical anión superóxido. El radical anión superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$) es particularmente importante debido a que es generado por la reducción del oxígeno molecular (O_2), que ocurre ampliamente en la naturaleza. La reactividad del radical anión superóxido con moléculas orgánicas es de gran interés debido a su generación en organismos aeróbicos, su citotoxicidad y sus implicaciones en la etiología de muchas de las enfermedades humanas, incluido el cáncer. El ($\text{O}_2^{\bullet-}$) se puede producir en ácidos próticos y acuosos, así como en los medios apróticos, donde su vida útil es considerablemente más larga. En las células vivas, el anión radical superóxido se produce tanto enzimáticamente como no enzimáticamente (Fridovich, 1983).

2.3 Mecanismo de reacción para transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el anión superóxido

La transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el anión superóxido como su nombre lo indica se da mediante un proceso concertado y no sincrónica, esto indica que

el proceso ocurre sin la formación de intermediarios. En el proceso de transferencia de dos protones y un electrón inicialmente se transfiere un protón entre los orbitales σ del donador (catecol) al aceptor (radical anión superóxido), posterior a esto se transfiere un electrón entre los orbitales π del oxígeno donador al oxígeno aceptor, produciendo HOO^{\bullet} (Quintero-Saumeth et al., 2017). Cuando el sistema alcanza el estado de transición, la transferencia del primer protón y del electrón es prácticamente completa. Después de pasar el estado de transición, el segundo protón se transfiere del radical anión catecolato formado al HOO^{\bullet} , produciendo el complejo entre el peróxido de hidrógeno y el anión radical catecolato, este mecanismo se muestra en la Figura 2.

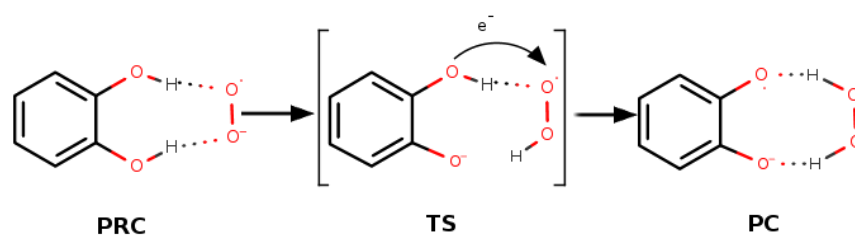


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de reacción para transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el anión superóxido. Donde PRC es el complejo pre-reactivo, TS el estado de transición y PC el complejo producto.

La reacción implica tres pasos elementales: i) formación del complejo pre-reactivo (PRC) a partir de los reactivos libres (FR), ii) reacción hacia el complejo producto (PC) vía el estado de transición (TS), y iii) disociación del complejo producto para producir anión radical catecolato y peróxido de hidrógeno.

2.4 La base

En química cuántica una función de onda con múltiples electrones se construye a partir de un producto autosistemizado de orbitales moleculares. Una primera aproximación para escribir una función de onda con muchos electrones es un determinante de Slater, que es una combinación lineal de productos de estos orbitales. Ahora, cada uno de los orbitales se expresa como una combinación lineal de otras funciones, una base. En la práctica estas funciones típicamente son similares a orbitales atómicos. Si los orbitales atómicos ($\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_N$) pueden representarse como una función, entonces el orbital molecular ψ_i puede ser escrito como una combinación lineal de orbitales atómicos de la siguiente forma (Jensen, 2017).

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \phi_{\mu}$$

Donde $c_{\mu i}$ es el coeficiente de expansión del orbital molecular. En teoría hay dos maneras de comúnmente usadas para representar las bases en los cálculos de estructura electrónica, estas son los Orbitales Tipo Slater (STO) y los Orbitales Tipo Gaussianos (GTO). En términos de eficiencia computacional, los GTO son preferidos debido a que permiten resolver las integrales de manera analítica, más rápida y se usan universalmente como funciones de base en los cálculos de estructura electrónica (Lewars, 2010).

2.4.1 Funciones difusas. Estas son funciones de base gaussianas extendidas con un pequeño exponente, que le dan flexibilidad a los orbitales atómicos, lejos del núcleo. Las funciones de base difusa son importantes para describir aniones, radicales o momentos dipolares, pero también pueden ser importantes para el modelado preciso de enlaces intra e intermoleculares (Jensen, 2017).

2.4.2 Funciones de polarización. Las funciones de polarización agregan flexibilidad dentro del conjunto de bases, lo que permite que los orbitales moleculares sean más asimétricos con respecto al núcleo. Esto es importante para una descripción precisa de la unión entre átomos, debido a que la presencia del otro átomo distorsiona el entorno de los electrones y elimina su simetría esférica (Jensen, 2017).

2.5 Teoría de los funcionales de la densidad (DFT)

La teoría del funcional de la densidad (DFT) es un método de modelado de mecánica cuántica usado por físicos y químicos para calcular la energía electrónica del estado fundamental (E_0) y otras propiedades moleculares a partir de la densidad electrónica del estado fundamental. Esto se logra por medio del uso de funcionales, es decir funciones de otras funciones. En DFT, estos funcionales son funciones de la densidad electrónica que es, a su vez, función de las coordenadas en el espacio real y dividen la energía electrónica en una serie de componentes que son tratados por separado en los que se encuentra la energía cinética, la interacción electrón-núcleo y la interacción electrón-electrón, este último se divide en dos componentes que son el de intercambio y el de correlación (Lewars, 2010).

$$E_0(\rho) = T(\rho) + V_{Ne}(\rho) + V_{ee}(\rho)$$

El método DFT surge del teorema de Hohenberg-Kohn que demuestra la existencia de un funcional que determina la energía del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental. Sin embargo, la forma de este funcional no es conocida. Por eso una gran variedad de funcionales se ha definido, generalmente se distinguen por la manera en que son tratados los componentes de intercambio y correlación entre los que se hallan aquellos basados en la aproximación local de la densidad (LDA) que dependen de la densidad en cada punto del

espacio o aquellos que incluyen correcciones aplicando la primera derivada del gradiente como los basados en la aproximación del gradiente generalizado (GGA), o los que aplican las correcciones basados en la segunda derivada del gradiente como los meta-GGA. De igual manera existen una gama de funcionales ampliamente aplicados los cuales son los funcionales híbridos e incorporan una porción del funcional de intercambio de Hartree-Fock combinado con funcionales de intercambio y correlación.

Teniendo en cuenta que los métodos DFT dependen de la incorporación de un funcional que defina la energía de intercambio-correlación se debe ser cuidadoso al momento de escoger este, ya que no existe un funcional que represente de manera precisa todos los sistemas químicos. Además de esto los funcionales pueden ser parametrizados haciendo uso de datos empíricos o por el uso de leyes físicas para determinar esta energía (Lewars, 2010).

2.5.1 Funcionales con aproximación de densidad local (LDA). La aproximación de la densidad local se basa en el supuesto de que en cada punto de la molécula la densidad de energía tiene el mismo valor que daría un gas de electrones homogéneo que tenía la misma densidad de electrones r en ese punto. La densidad de energía es la energía (intercambio más correlación) por electrón. Se debe tener en cuenta que la LDA no asume que la densidad de electrones en una molécula es homogénea (uniforme); esa situación drástica sería cierta en una "molécula de Thomas-Fermi" la cual tiene una distribución uniforme de electrones en el átomo, y por lo cual no puede existir. El término local se usó para contrastar el método con el que el funcional depende no solo de r , sino también del gradiente (primera derivada) de r , el contraste aparentemente surge de la suposición de que un derivado es una propiedad no local (Lewars, 2010).

2.5.2 Funcionales con aproximación de densidad de espín local (LSDA). Los funcionales LSDA asignan electrones α y β a diferentes orbitales KS , los cuales quedarían representados como ψ_{α}^{KS} y ψ_{β}^{KS} . Cada una de estas funciones es independiente una de la otra, y solo siguen sus valores propios de densidad. LSDA tiene la ventaja de que puede manejar sistemas con uno o más electrones no apareados, como radicales, y sistemas en los que los electrones se están desapareciendo, como moléculas lejos de sus geometrías de equilibrio; incluso para las moléculas comunes, parece ser más tolerante con el uso de funciones EXC (necesariamente) inexactas. Para especies en las que todos los electrones están apareados de manera segura, la LSDA es equivalente a la LDA. Las geometrías, frecuencias y propiedades de distribución de electrones tienden a ser razonablemente buenas, pero (como en los cálculos de HF) las energías de disociación, incluidas las energías de atomización, son muy pobres (Lewars, 2010). 2.6.3

Funcionales con aproximación de gradiente generalizado (GGA).

Este tipo de funcionales usa el primer gradiente con respecto a la posición, $\left(\frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial y} + \frac{\partial}{\partial z}\right)\rho = \nabla\rho$. Estos funcionales se denominan corrección de gradiente, o se dice que usan la aproximación de gradiente generalizado (GGA). En este tipo de funcionales la función de energía de correlación de intercambio se puede escribir como la suma de una función de energía de intercambio y una función de energía de correlación, ambas negativas (Lewars, 2010).

2.5.4 Funcionales con aproximación de gradiente meta-generalizado (meta-GGA). Los funcionales que utilizan el segundo gradiente de la densidad (ρ) se denominan meta-gradiente corregido (meta-GGA, MGGA). Este enfoque parece ofrecer alguna mejora, pero los funcionales que dependen del laplaciano de la ρ presentan problemas computacionales. Una

forma de evitar esto es hacer que la MGGA sea funcional no dependiente de ρ , sino de la densidad de energía cinética τ , obtenida al sumar los cuadrados de los gradientes de los MO de Kohn-Sham (Lewars, 2010).

2.5.5 Funcionales híbridos. Estos son funcionales a los que se ha agregado una función de intercambio Hartree-Fock. La justificación de esto reside en el método de conexión adiabática (ACM). En la teoría de la función de onda, un proceso adiabático es uno en el que la función de onda permanece en el misma PES, es decir, las variables que lo definen cambian suavemente a medida que el proceso evoluciona. Este proceso conecta a la perfección dos estados sin cruzar a otro estado electrónico. El ACM muestra que la energía de correlación de intercambio $E_{XC}(\rho)$ puede tomarse como una suma ponderada de la energía de correlación de intercambio DFT y la energía de intercambio de HF. Esta es la justificación de las funciones híbridas de DFT (los métodos híbridos de DFT se han llamado métodos ACM), que incluyen una contribución de energía del intercambio de electrones de tipo HF, calculada a partir de la función de onda KS de los electrones no interactuantes. Esos electrones no tienen interacción coulomb, pero, después de todo, aún son electrones con un espín de $1/2$, como todos los fermiones. La "repulsión de Pauli" representada por la integral de intercambio K. Los funcionales híbridos son funcionales (del nivel GGA o superior) que contienen intercambio de HF, la energía de corrección a la repulsión de Coulomb clásica (Lewars, 2010).

2.5.6 Funcionales híbridos con rango separado. Los funcionales de híbridos de rango separado consisten en una mezcla de un funcional de intercambio de corto alcance con un funcional de intercambio de Hartree-Fock de largo alcance. Este funcional está diseñado para calcular entalpías de formación de moléculas, potenciales de ionización de átomos y curvas de

disociación de sistemas de 2 electrones de 2 centros. La mezcla de los dos componentes de intercambio se rige por un solo parámetro, que caracteriza el alcance de la descripción funcional de la densidad. Además de ofrecer una solución a los problemas relacionados con el comportamiento asintótico de los potenciales de intercambio derivados de los funcionales de densidad aproximada (LDA), el rango de híbridos separados conduce a resultados energéticos bastante buenos, incluso en un marco de densidad local (Lewars, 2010).

2.5.7 Funcionales con corrección de efectos de dispersión (DFT-D3). Este tipo de corrección agrega efectos de dispersión que normalmente no se tienen en cuenta en la mayoría de los funcionales de la densidad. Esta corrección incorpora términos de energía que describen las interacciones de London. Para mejorar la descripción de fuerzas de dispersión, Grimme propuso una corrección, que se agrega después de haber calculado la energía con el funcional elegido, en otras palabras, los funcionales que describen el intercambio y correlación no son modificados y esto se muestra en la siguiente ecuación (Grimme et al., 2011).

$$E_{DFT-D3} = E_{KS-DFT} + E_{disp}$$

Donde E_{KS-DFT} indica la energía de Kohn-Sham obtenida con el funcional y E_{disp} es la corrección a la energía de dispersión.

2.6 Método Coupled-Cluster CCSD(T)

Coupled-Cluster o método de agrupamientos acoplados CC es una técnica numérica utilizada para describir sistemas con muchos electrones. La idea principal del método Coupled-Cluster se basa en la idea de que uno puede mejorar la función de onda de Hartree-Fock (HF) al agregar términos de la función de onda que representan la promoción de electrones desde orbitales

moleculares ocupados a orbitales moleculares virtuales. De igual manera expresa la función de onda electrónica exacta del sistema del estado fundamental ψ_{CC} como:

$$|\psi_{CC}\rangle = e^{\hat{T}} |\phi_0\rangle$$

Donde ϕ_0 es una función de onda de referencia que se obtiene de un cálculo de HF. Por lo general el operador $e^{\hat{T}}$ se expande usando una expansión de Taylor.

$$|\psi_{CC}\rangle = \left(1 + \hat{T} + \frac{\hat{T}^2}{2!} + \frac{\hat{T}^3}{3!} + \dots \right) |\phi_0\rangle$$

$$|\psi_{CC}\rangle = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\hat{T}^n}{n!} |\phi_0\rangle$$

Para este caso \hat{T} es el operador de excitación y se expresa de la siguiente manera:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots \hat{T}_n$$

En otras palabras, el operador de excitación \hat{T} es la suma de operadores de excitación para un electrón (\hat{T}_1), dos electrones (\hat{T}_2), tres electrones (\hat{T}_3),..., hasta n electrones (\hat{T}_n). El efecto del operador $e^{\hat{T}}$ sobre la función de onda $|\phi_0\rangle$ permite expresar $|\psi_{CC}\rangle$ como una combinación lineal de determinantes de Slater que incluyen todas las posibles excitaciones del sistema de electrones de la molécula, estas excitaciones irán desde un orbital ocupado a un orbital virtual. Esta combinación de excitaciones permite tratar la correlación electrónica de los electrones ya que los electrones van de un orbital a otro. Además, los operadores de excitación pueden ser expresados de la siguiente manera:

$$\hat{T}_1 |\phi_0\rangle = \sum_{i,a} t_i^a \phi_i^a$$

$$\hat{T}_2 |\phi_0\rangle = \sum_{\substack{i>j \\ a>b}} t_{i,j}^{a,b} \phi_{i,j}^{a,b}$$

$$\hat{T}_2^2 |\phi_0\rangle = \sum_{\substack{i>j \\ a>b}} \sum_{\substack{k>l \\ c>d}} t_{i,j}^{a,b} t_{k,l}^{c,d} \phi_{i,j,k,l}^{a,b,c,d}$$

En este caso, ϕ_i^a representa las excitaciones mono excitadas de un orbital i hasta un orbital a y t_i^a es un coeficiente numérico cuyo valor depende de i y a . De forma similar para el segundo caso donde $\phi_{i,j}^{a,b}$ representa transiciones dobles de i hasta a y de j hasta b , para $t_{i,j}^{a,b}$ depende de los tipos de transiciones.

Ahora, teniendo en cuenta el número de términos que se usen de la expansión de Taylor se podrán expresar de la siguiente manera:

$$\hat{T}_{CCS} = e^{\hat{T}_1} |\phi_0\rangle$$

$$\hat{T}_{CCD} = e^{\hat{T}_2} |\phi_0\rangle$$

$$\hat{T}_{CCSD} = e^{(\hat{T}_1 + \hat{T}_2)} |\phi_0\rangle$$

$$\hat{T}_{CCSDT} = e^{(\hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3)} |\phi_0\rangle$$

Donde los subíndices indican el tipo de operadores de excitación que van a ser usados, excitaciones simples (CCS), excitaciones dobles (CCSD), excitaciones simples y dobles y excitaciones simples, dobles y triples (CCSDT). De igual manera al aumentar el número de operadores de excitación que se usen aumentara el costo computacional (Jensen, 2017; Watts, Gauss, & Bartlett, 1993). El costo computacional de CCSDT es muy alto. Por eso es común tratar excitaciones triples usando un planteamiento de la teoría de perturbación. Este método se denomina CCSD(T).

2.7 Superficie de energía potencial (PES)

La superficie de energía potencial (PES) es la relación matemática entre la energía de una molécula y su geometría. La aproximación de Born-Oppenheimer establece que en una molécula el núcleo es prácticamente estacionario en comparación con los electrones. La PES indica como la energía potencial varía con respecto a las coordenadas nucleares. Una PES molecular muestra como la energía potencial cambia con respecto a la variedad de configuraciones que se generan para una molécula. Al observar una PES se debe reconocer que las regiones de alta energía potencial muestran las conformaciones moleculares que tienen interacciones electrónicas o estéricas desfavorables. A diferencia de las regiones de baja energía potencial que indican estructuras nucleares que se encuentran en conformaciones moleculares de baja energía, es decir, que tienen interacciones electrónicas o estéricas favorables (Lewars, 2010).

Esta superficie se obtiene mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger haciendo uso de diferentes aproximaciones como la teoría de los funcionales de la densidad, método Coupled Cluster, métodos semiempíricos, etc.

En una reacción la PES muestra la naturaleza de la reacción, teniendo en cuenta que los reactivos y los productos son estructuras estables y por lo tanto tienen energías potenciales relativamente bajas, los cuales se asocian con los mínimos sobre la PES. La reacción podría seguir cualquier ruta que lleve desde los reactivos a los productos, pero se espera que siga la ruta de mínima energía la cual corresponde al camino más eficiente energéticamente. Este camino es llamado la coordenada de reacción. Hay un punto en el camino que tiene una energía más alta que el resto, este punto crítico se llama el estado de transición y está vinculado a una estructura llamada el complejo activado o estructura del estado de transición (Jensen, 2017).

2.8 Contaminación de espín

La contaminación de espín se debe al hecho de que las funciones de onda obtenidas de cálculos no restringidos ya no son funciones propias del operador de espín total. En otras palabras, se obtiene una mezcla artificial de estados de espín; Hasta ahora estamos tratando solo con métodos de referencia única. El problema es que para tratar sistemas con capas abiertas realmente es necesario usar métodos con más de un determinante de Slater (multi-reference). En DFT (y HF) no se hace. La función de onda (unrestricted Slater determinant) es una aproximación. Si la contaminación de espín es alta, eso indica que la función de onda no describe bien el sistema. Una de las consecuencias de la contaminación de espín es aumentar ligeramente la energía total de un sistema. Una alta contaminación por espín puede afectar la geometría y el análisis de la población y afectar significativamente la densidad del espín (Jensen, 2017).

2.9 Energía libre de Gibbs

La energía libre de Gibbs del sistema es una función de estado, debido a que se define en términos de propiedades termodinámicas que son funciones de estado. El cambio en la energía libre de Gibbs (ΔG) del sistema que ocurre durante una reacción es, por lo tanto, igual al cambio en la entalpía del sistema menos el producto de la temperatura por el cambio en la entropía del sistema.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

El cambio en la energía libre del sistema que ocurre durante una reacción mide el equilibrio entre las dos fuerzas impulsoras que determinan si una reacción es espontánea. Las ecuaciones utilizadas para calcular datos termoquímicos en softwares como *Orca 4.0.1* (Neese, 2012) y *Gaussian 09* (Ochterski, 2000) son equivalentes a las dadas en textos estándar sobre termodinámica. Una de las aproximaciones más importantes a tener en cuenta a lo largo de este

análisis es que todas las ecuaciones suponen partículas que no interactúan y, por lo tanto, se aplican solo a un gas ideal. Esta limitación introducirá algún error, dependiendo de la medida en que cualquier sistema que se esté estudiando no sea el ideal. Además, para las contribuciones electrónicas, se supone que los estados excitados primero y más alto son completamente inaccesibles. Esta aproximación generalmente no es problemática, pero puede introducir algún error en sistemas con estados excitados electrónicos de baja frecuencia.

Para determinar la energía libre de Gibbs de un sistema el programa calcula los valores de entropía y energía asociados a las contribuciones de los movimientos traslacionales, electrónicos, rotacionales y vibracionales. Teniendo en cuenta que cada una de estas contribuciones depende en cierta parte de la función de partición total $q(V,T)$. Además, esta función de partición varía según sea el tipo de contribución de energía. Por lo tanto, se tiene que para el caso de la entalpía se obtiene de la siguiente forma (McQuarrie, Cox, & Simon, 1997):

$$H = E_{tot} + k_B T$$

Donde k_B es la constante de Boltzmann, T la temperatura en Kelvin y E_{tot} es la suma de las energías correspondientes a todas las contribuciones que actúan sobre el sistema. De igual manera los valores de entropía (S_{tot}) son la suma de los valores de entropía asociados a cada una de las contribuciones (traslacional, rotacional, vibracional y electrónico). Finalmente se tiene que los valores de energía libre calculados están dados por la siguiente ecuación:

$$G = H - TS_{tot}$$

Por defecto cada uno de estos softwares calcula los valores de la energía libre de Gibbs teniendo en cuenta que el valor de la temperatura es de 298.15 K.

2. Metodología

3.1 Optimización de geometrías moleculares y obtención de parámetros termodinámicos usando correcciones de efectos de dispersión D3

Se optimizaron las estructuras moleculares de los reactantes libres (catecol y radical anión superóxido), el complejo pre-reactivo (PRC), el estado de transición y el complejo producto (PC) y los productos libres (radical anión catecolato y peróxido de hidrógeno) de la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido con los funcionales revPBE, TPSS, PW6B95 y B3LYP y la base 6-311+G(3df,3pd). Posterior a esto se repitieron cada uno de los cálculos agregando la corrección D3. Para verificar la naturaleza de cada una de las especies e identificar si son mínimos o estados de transición sobre la PES se realizaron cálculos de frecuencias. Donde el TS debe tener una y solo una frecuencia imaginaria, y los mínimos no deben presentar frecuencias imaginarias. Cada uno de estos cálculos se realizó con el software *ORCA 4.0.1* (Neese, 2012) *Gaussian 09* (Frisch et al., 2009)

A partir de los datos obtenidos se determinó el valor de la energía de la barrera de activación y la energía de estabilización del complejo reactivo para cada uno de los funcionales.

3.2 Optimización de geometrías moleculares usando las bases 6-311+G(3df,2p), y 6-311+G(3df,3pd)

Para evaluar el efecto de la base se optimizaron las estructuras moleculares de los reactantes libres (catecol y radical anión superóxido), el complejo pre-reactivo (PRC), el estado de transición y el complejo producto (PC) y los productos libres (radical anión catecolato y

peróxido de hidrógeno) de la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol con las bases 6-311+G(3df,2p). y 6-311+G(3df,3pd) y los funcionales rev-PBE, TPSS, PW6B95, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSSh y B3LYP. Cada uno de estos y al igual que en la sección anterior se le realizaron análisis de frecuencias para identificar la naturaleza de la estructura optimizada.

3.3 Determinación de la Coordenada de reacción intrínseca (IRC)

El análisis IRC se realizó con el fin de verificar la naturaleza del estado de transición (TS) y saber si este conecta tanto con el complejo pre-reactivo (PRC) y complejo producto (PC). Para esto se tuvo en cuenta la estructura optimizada del estado de transición del nivel de teoría que mejor describe la barrera de energía de activación. La IRC elaborada se realizó teniendo en cuenta un total de 41 puntos, donde 20 de estos describen el camino que conecta al PRC y los otros 20 al PC y el ultimo corresponde a la estructura del TS.

3.4 Análisis geométrico

Teniendo en cuenta las estructuras obtenidas de cada una de las optimizaciones se realizó un análisis geométrico con el fin de encontrar el funcional de densidad que mejor describa las geometrías moleculares en comparación a las estructuras reportadas como en el caso del catecol. Para los casos como los complejos pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) en los que no se encuentran reportados datos experimentales se comparó la calidad de las estructuras haciendo un análisis comparativo con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p) (Quintero-Saumeth et al., 2017). Este análisis geométrico se realizó haciendo uso

del software *Gabedit 2.5.0* (Allouche, s. f.) con el que se midieron los diferentes parámetros estructurales como longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros.

De igual manera se realizó un análisis de la desviación cuadrática media (RMSD) para cada uno de los compuestos o estados estacionarios sobre la PES con el fin de identificar la variación de cada una de las estructuras al usar diferentes niveles de teoría. Este se realizó con el programa *VMD* (Humphrey, Dalke, & Schulten, 1996) teniendo como estructuras de referencia las obtenidas con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p).

3.5 Análisis de la contaminación de espín

Para evaluar la contaminación de la función de onda debido a la presencia de orbitales insaturados o espines no apareados se realizará un análisis comparativo para evaluar la variación del valor propio del operador espín total $\langle S^2 \rangle$ obtenido con el cada uno de los funcionales. Este análisis se llevó a cabo teniendo en cuenta los valores propios de $\langle S^2 \rangle$ calculados con cada uno de los niveles de teoría para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) y se compararon con el valor propio ideal para cada sistema (el valor de espín total para aniones es de 0.750).

4. Análisis y discusión de resultados

4.1 Análisis de los efectos de dispersión sobre la energía de activación de la reacción entre el radical anión superóxido y el catecol.

Se evaluó el efecto de la corrección de la dispersión D3 sobre los puntos estacionarios de la superficie de energía potencial (PES) para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión con los funcionales revPBE (GGA), TPSS (meta-GGA), PW6B95 (Hibrido) y B3LYP (Hibrido), y la base 6-311+G(3df,3pd).

Se obtuvieron cinco puntos estacionarios: i) Reactivos libres, ii) Complejo pre-reactivo (PRC), iii) Estado de transición (TS), iv) Complejo producto (PC) y v) Productos libres. Los resultados se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 3.

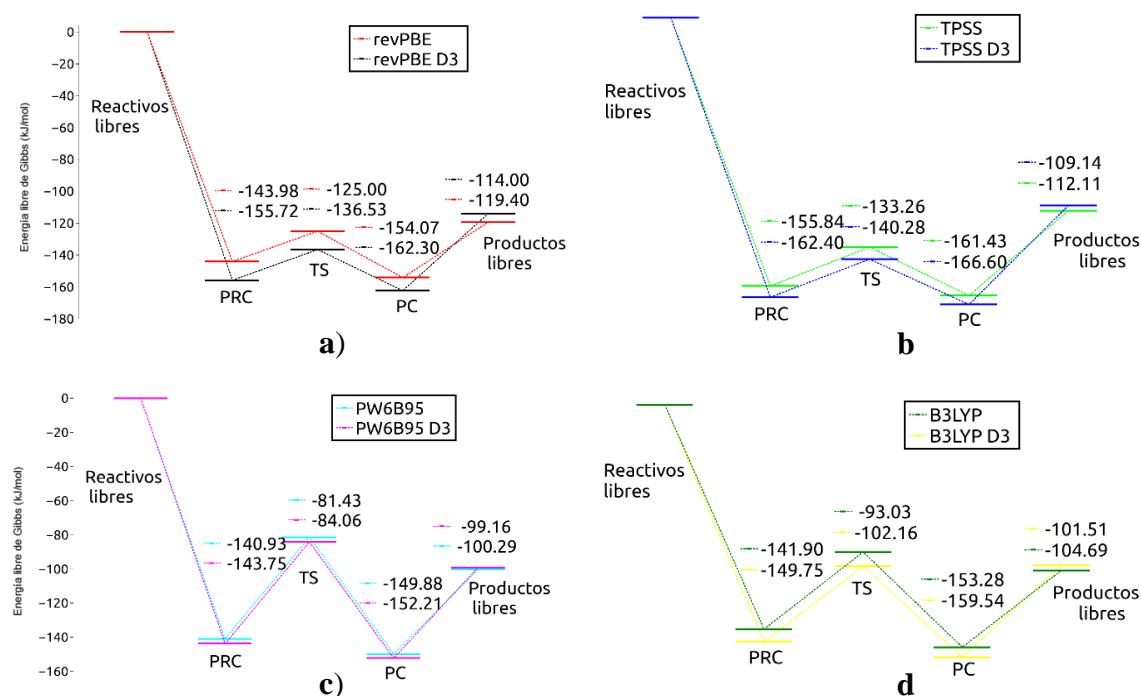


Figura 3. Diagramas de energía libre (kJ/mol) sin corrección y con corrección del efecto de dispersión D3 para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido calculados con los funcionales: a) revPBE y revPBE D3 b) TPSS y TPSS-D3, c) PW6B95 y PW6B95-D3 d) B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).

En general se observa que la inclusión de la corrección del efecto de dispersión D3 hace que la energía de estabilización aumente, aunque su efecto es bajo. La inclusión de la corrección D3 afecta la estabilidad de todos los complejos y del estado de transición con respecto a los reactivos libres. La estabilización es muy similar en los complejos y en el estado de transición. Por eso el efecto de la corrección de los efectos de dispersión sobre la energía de activación y a la energía de reacción es muy pequeño, por lo que se considera innecesario incluir esta corrección.

Los valores para de la energía libre calculados con el funcional revPBE que es un funcional GGA presentan una mayor variación en comparación con el funcional PW6B95 que es un funcional híbrido y que presenta las menores variaciones. Estas diferencias están asociadas con la parametrización de los funcionales. Los funcionales GGA y algunos híbridos que no tienen una buena dependencia entre la energía de interacción de dispersión y la distancia interatómica R ($\frac{-C_6}{R^6}$), presentan cambios de energía mayores.

Tabla 1.

Energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculada sin y con corrección D3 con los funcionales B3LYP, PW6B95 y revPBE y la base 6-311+G(3df,3pd).

Funcional	Energía libre relativa (kJ/mol)		
	ΔG	ΔG°	ΔG^\ddagger
B3LYP	-104.93	2.71	48.88
BLYP-D3	-101.51	9.79	47.59
PW6B95	-100.29	8.95	59.50
PW6B95-D3	-99.16	8.47	59.69
revPBE	-119.4	10.09	18.98
revPBE-D3	-114.00	6.58	19.20
TPSS	-112.11	5.59	22.59
TPSS-D3	-109.14	4.20	22.12

* ΔG : Cambio de la energía libre de Gibbs relativa a los productos libres y los reactivos libres.

* ΔG° : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo producto (PC) y complejo pre-reactivo (PRC).

* ΔG^\ddagger : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo pre-reactivo (PRC) y el estado de transición (TS).

Los cambios de la energía libre de Gibbs (ΔG) indican la espontaneidad de una reacción, en este caso la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido es espontánea con los niveles de teoría utilizados para su cálculo. La energía libre ΔG° que representa la variación de energía entre los complejos PRC y PC y su estabilidad de uno con respecto al otro indica que el complejo producto (PC) siempre es más

estable que el complejo pre-reactivo (PRC). Finalmente, la energía libre de activación ΔG^\ddagger que indica la energía mínima necesaria para que la reacción pase por el estado de transición (TS) y llegue al complejo producto (PC), este cambio de energía varía para cada uno de los funcionales, siendo PW6B95 el funcional con un mayor ΔG^\ddagger , y revPBE el funcional con menor ΔG^\ddagger , cabe resaltar que las variaciones de ΔG^\ddagger cuando se incluyen las correcciones a los efectos de dispersión varían entre 0.22 kJ/mol a 1.28 kJ/mol.

4.1.1 Energías de activación con corrección DFT-D3. En la Figura 4 se muestran las barreras de activación calculadas, sin y con corrección D3, con los funcionales B3LYP, PW6B95 y revPBE. Los resultados indican que el efecto de la corrección D3 es bajo con todos los funcionales evaluados.

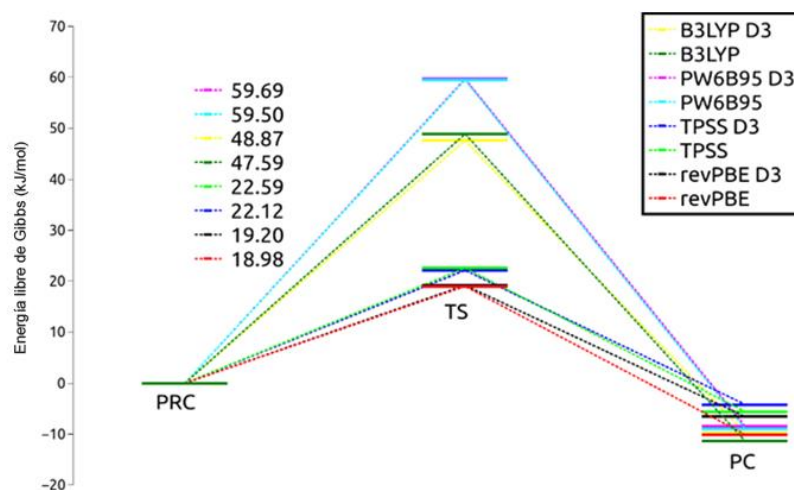


Figura 4. Barreras de energía libre de activación (kJ/mol) calculadas con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, TPSS, TPSS-D3 revPBE y revPBE-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd) para la reacción entre catecol y anión superóxido.

Al igual que en la sección anterior los valores de energía dependen de la parametrización de cada uno de los funcionales, y por lo cual podemos observar que aquellos funcionales que incluyen o están parametrizados con ciertos porcentajes de las energías de intercambio de Hartree-Fock como lo son PW6B95 (Hibrido) y B3LYP (Hibrido) son aquellos que tienen energías de activación más altas, en comparación con aquellos funcionales que dependen de la primera o segunda derivada del gradiente como lo son revPBE (GGA) y TPSS (meta-GGA), donde las barreras de energía de activación son bajas comparados con las calculadas con los otros funcionales.

4.1.2 Análisis de parámetros geométricos. A continuación, se presenta el análisis de las variaciones de distintos parámetros geométricos como longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedro para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) con los funcionales revPBE TPSS, PW6B95, y B3LYP y sus respectivas correcciones de efectos de dispersión DFT-D3, y la base 6-311+G(3df,3pd). En la Figura 5 se muestran las estructuras optimizadas del complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC), al igual que las etiquetas de los átomos de interés para el análisis geométrico.

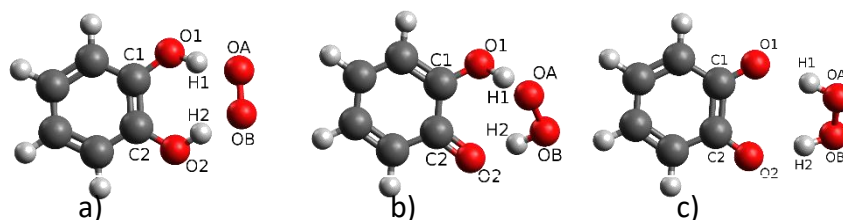


Figura 5. Representación gráfica del a) complejo pre-reactivo (PRC), b) estado de transición (TS) y c) complejo producto (PC) optimizadas con el nivel de teoría B3LYP/3-311+G(3df,3pd).

En la Figura 6 muestra la representación de la geometría de los puntos estacionarios localizados sobre la PES de la reacción entre el catecol y el anión superóxido. De igual manera se etiquetan aquellos átomos a los cuales vamos analizar parámetros geométricos de interés. Para el complejo pre-reactivo (PRC), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Las diferencias halladas muestran que la variación de longitud de enlace entre los átomos OA y OB va de 1.31 Å a 1.34 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.50 Å a 1.53 Å, en OA-H1 va de 1.50 Å a 1.53 Å, en O2-H2 va de 1.01 Å a 1.04 Å y para O1-H1 va de 1.01 Å a 1.04 Å. Estas diferencias son pequeñas en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,14 Å. Para el caso de los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 116.20° a 117.50°, en O1-H1-OA va de 171.52° a 172.74°, en H2-O2-C2 va de 116.02° a 117.57° y en O2-H2-OB va de 171.51° a 172.96°, al igual que en las distancias de enlace las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 2.03°. Con respecto a los ángulos diedros se tiene que la variación entre el ángulo C2-C1-O1-H1 va de 28.61° a 30.91° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 28.34° a 31.34°, en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 0.98°. Estos datos también se pueden evidenciar en la Tabla S1 del anexo.

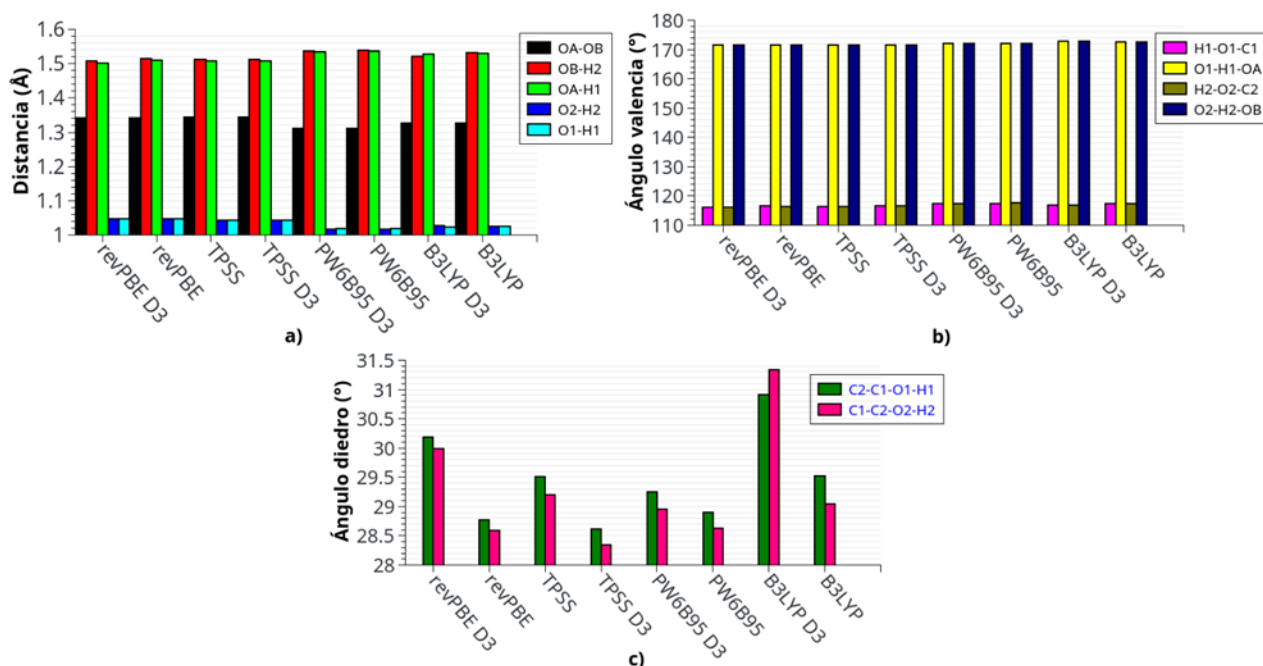


Figura 6. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd).

En la Figura 7 se muestran los parámetros geométricos de interés para el estado de transición (TS), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-OB va de 1.37 Å a 1.46 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.27 Å a 1.30 Å, para OA-H1 va de 1.01 Å a 1.06 Å, para O2-H2 va de 1.13 Å a 1.28 Å y para el enlace O1-H1 va de 1.47 Å a 1.54 Å. Estas variaciones son pequeñas y la desviación estándar no supera los 0,049 Å. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 113.92° a 124.55°, en O1-H1-OA va de 170.13° a 175.42°, en H2-O2-C2 va de 112.05° a 118.58° y en O2-H2-OB va de 173.03° a 179.68°, en este caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 3.34°. Para los ángulos diedros se

tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 22.52° a 30.18° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 51.56° a 40.79° . En este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 3.55° . Estos datos también se encuentran en la Tabla S2 del anexo.

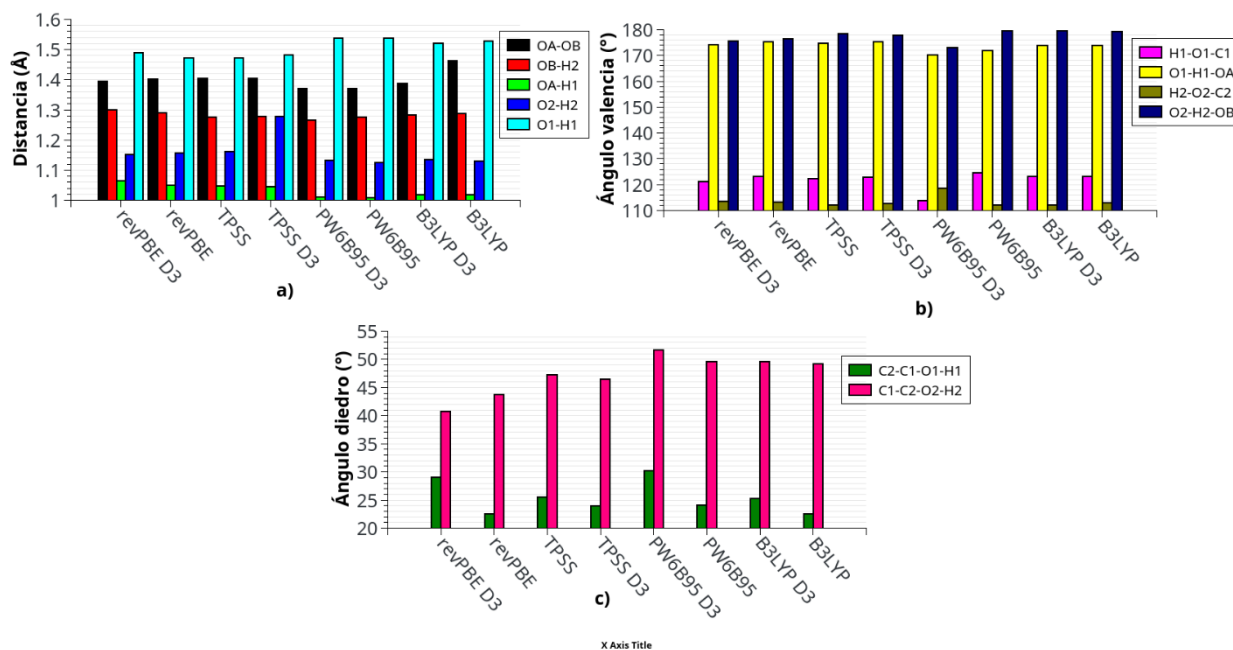


Figura 7. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd)

En la Figura 8 se muestran los parámetros geométricos de interés para el estado de transición (TS), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-OB va de 1.42 \AA a 1.48 \AA , para el enlace OB-H2 va de 0.97 \AA a 0.99 \AA , para OA-H1 va de 0.97 \AA a 0.99 \AA , para O2-H2 va de 1.71 \AA a 1.78 \AA y para el enlace O1-H1 va de 1.72 \AA a 1.78 \AA . Estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los $0,024 \text{ \AA}$. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el

ángulo H1-O1-C1 va de 130.13° a 132.44° , en O1-H1-OA va de 171.92° a 174.78° , en H2-O2-C2 va de 130.56° a 132.49° y en O2-H2-OB va de 171.61° a 174.61° , en este caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 1.24° . Para los ángulos diedros se tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 13.12° a 11.59° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 12.59° a 11.53° , en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 0.53° . Estos datos también se encuentran en la Tabla S3 del anexo.

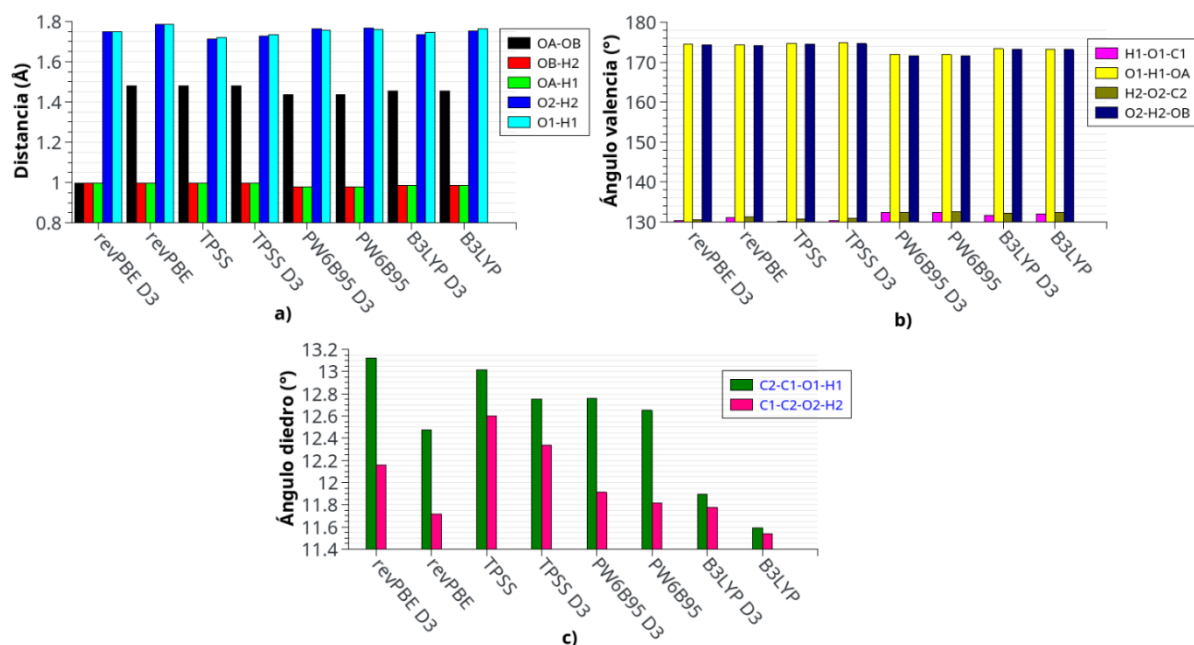


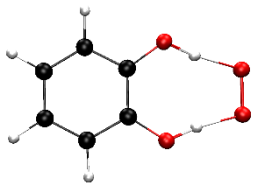
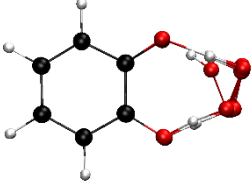
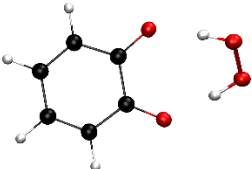
Figura 8. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 con la base 6-311+G(3df,3pd).

Para corroborar los resultados obtenidos anteriormente se llevó un análisis de la distancia media cuadrática mínima (o RMSD, de Root Mean Square Deviation) entre cada una de las

estructuras obtenidas con los diferentes niveles de teoría. Se muestran los valores de RMSD calculados para cada una de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC). Todas las estructuras fueron comparadas con la estructura obtenida con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p), puesto que los parámetros geométricos son similares a los obtenidos experimentalmente (Quintero-Saumeth et al., 2017).

Tabla 2.

Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidas con los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).

	RMSD (Å)		
	PRC	TS	PC
Funcional			
B3LYP	0,000	0.001	0.001
BLYP-D3	0.001	0.001	0.001
PW6B95	0.008	0.008	0.008
PW6B95-D3	0.008	0.009	0.008
revPBE	0.013	0.012	0.012
RevPBE-D3	0.011	0.013	0.01
TPSS	0.006	0.006	0.005
TPSS-D3	0.005	0.005	0.004

Para el PRC el rango de valores va de 0.00 Å a 0.013 Å, en el caso del TS va de 0.001 Å a 0.022 Å y para el PC va de 0.001 Å a 0.012 Å. Lo cual indica que el que las estructuras son muy similares, teniendo en cuenta que en el contexto de modelado estructural los valores aceptables de RMSD son hasta 2 Å ya después de este valor las estructuras comparadas se consideran

diferentes. De igual manera se evidencia que las diferencias de los valores de RMSD entre una estructura y su respectiva estructura con correcciones a los efectos de dispersión no supera los 0.002 Å.

4.1.3 Valores propios de espín. Uno de los mayores problemas del formalismo de los cálculos UHF es que la función de onda no es un valor propio del operador $\langle S^2 \rangle$ debido a que esta está “contaminada” por otros espines. Dependiendo del grado de contaminación de espín, las energías o propiedades termodinámicas pueden variar.

En la Tabla 3 se presentan los valores propios del operador espín total para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) usando los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd). Donde se evidencia que los valores propios de función de onda Kohn-Sham para el PRC van de 0.753 a 0.756 con una desviación estándar de 0.001, en el caso del TS los valores varían de 0.752 a 0.757 con una desviación de 0.002 y para el PC los valores varía de 0.753 a 0.762 con una desviación estándar de 0.003.

Tabla 3.

Valores propios del operador espín total $\langle S^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, PW6B95, PW6B95-D3, B3LYP y B3LYP-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).

Funcional	$\langle S^2 \rangle$		
	PRC	TS	PC
B3LYP	0.756	0.757	0.759
BLYP-D3	0.756	0.756	0.759
PW6B95	0.756	0.757	0.762
PW6B95-D3	0.756	0.757	0.762
revPBE	0.753	0.752	0.753
RevPBE-D3	0.753	0.752	0.753
TPSS	0.754	0.753	0.754
TPSS-D3	0.754	0.753	0.754

Teniendo en cuenta que el valor propio del espín total se obtiene con el espín del sistema (s), y en el caso del PRC, TS y PC el valor propio del operador espín total $\langle S^2 \rangle$ es de 0.7500 donde s es igual a 0.5. Los valores de $\langle S^2 \rangle$ muestran que la contaminación para cada uno de los complejos evaluados y con los diferentes funcionales varía de forma mínima, lo cual indica que las funciones de onda Kohn-Sham calculadas con cada uno de los niveles de teoría son adecuadas o aceptables para describir tanto las energías, geometrías y propiedades del sistema (Baker, Scheiner, & Andzelm, 1993).

4.2 Efecto de la base

Para determinar el efecto de la base sobre el valor de la energía de activación se realizaron cálculos con las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3pd) y los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSSh. Estas dos bases varían en el número y tipo de funciones de

polarización sobre los átomos de hidrógeno, ya que la primera tiene dos funciones p y la segunda tiene tres funciones p y una d . De igual manera estas bases fueron diseñados por (Pople, Gill, & Johnson, 1992), son del tipo de valencia dividida (Split valence), y están conformadas por un total de 6 funciones gaussianas primitivas (pGTOs) para representar los orbitales centrales. Para los orbitales en la capa de valencia se utilizan tres funciones distintas, una de estas está conformada por tres pGTOs, y las otras dos por una función pGTOs. Adicional a esto, estas funciones incluyen un conjunto de funciones sp difusas para átomos pesados representadas por el símbolo "+". También incluyen cuatro funciones de polarización sobre los átomos pesados, tres d y una f .

4.2.1 Energía libre calculada con la base 6-311+G(3df,3pd). En la Figura 9 se muestran los diagramas de energía libre obtenidos con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, revPBE, revPBE-D3, TPSS-D3, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). Los valores calculados con los diferentes funcionales son diferentes. La energía libre calculada para el complejo pre-reactivo (PRC) está en el rango de -162.40 kJ/mol a -140.65 kJ/mol; siendo el valor de menor energía el obtenido con el funcional TPSS con corrección D3 y el de mayor energía el obtenido con el funcional M05.

La energía libre calculada para el estado de transición (TS) está en el rango de -140.28 kJ/mol a -52.95 kJ/mol, siendo el valor de menor energía el obtenido con el funcional TPSS-D3 y el de mayor energía el funcional MPWB1K. La energía libre calculada para el complejo producto (PC) está en el rango de -173.68 kJ/mol a -146.81 kJ/mol, siendo M06L el de menor energía y MPWB1K el de mayor energía. En el caso de los productos libres se tiene que el rango va de -

121.97 kJ/mol a -94.41 kJ/mol, siendo M06L el de menor energía y MPWB1K el de mayor energía. Los valores correspondientes al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p) fueron publicados por el grupo en el 2017. Este último presenta la energía libre más alta para el TS (50 kJ/mol).

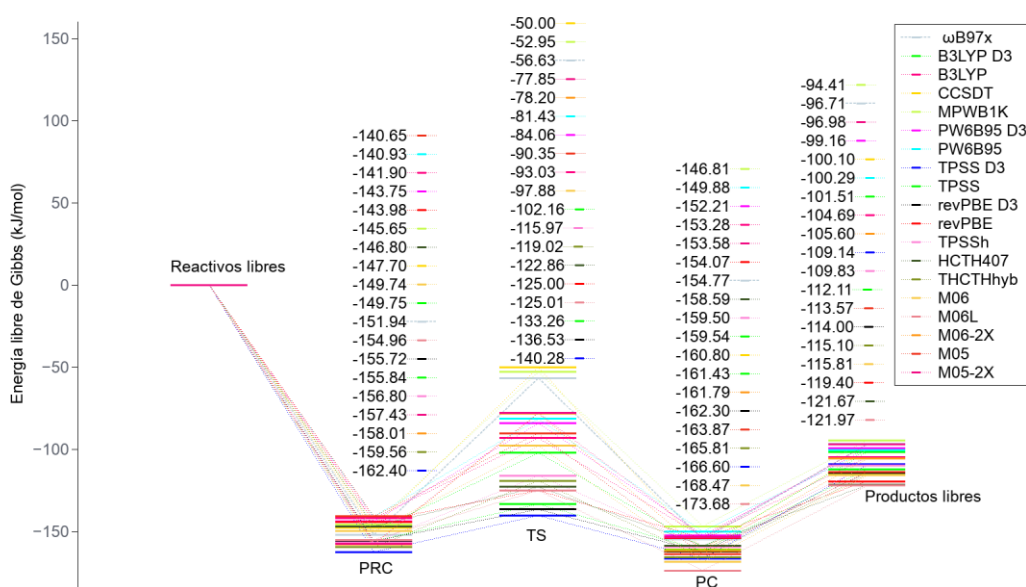


Figura 9. Diagramas de energía libre (kJ/mol) calculados con los funcionales indicados en la parte superior derecha y la base 6-311+G(3df,3pd) para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido. CCSDT: valores calculados con el nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p) (Quintero-Saumeth et al., 2017).

Seguidamente consideramos los cambios de la energía de activación. En la Figura 10 se muestran las energías de activación calculadas con funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, revPBE, revPBE-D3, TPSS-D3, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X,

MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).. La variación de la energía de activación está entre 18.98 kJ/mol a 95.30 kJ/mol siendo el valor de la energía calculada con el funcional revPBE la menor energía y el calculado con el funcional ω B97x el mayor. De igual manera se incluye la barrera de energía libre de activación descrita por CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p) la cual tiene un valor de 97.70 kJ/mol que se tomará como referencia debido a la ausencia de valores experimentales. Las diferencias de energía entre el funcional ω B97x y la energía obtenida por Coupled-Cluster difiere en 2.40 kJ/mol. Cabe resaltar que el método Coupled-Cluster requiere de un alto costo computacional, por lo cual el cálculo de energías con este método es bastante demorado. En cambio, los cálculos de energía con DFT son menos costosos y por ende más rápidos.

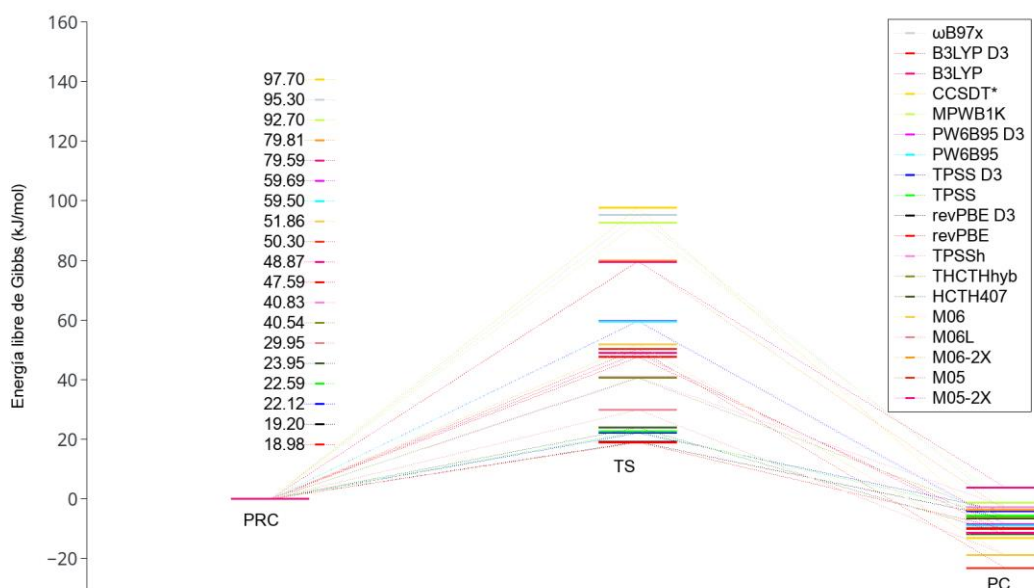


Figura 10. Barreras de energía libre de activación (kJ/mol) obtenidas con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,3pd). El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p).

De igual manera se evidencia que aquellos funcionales híbridos como MPWB1K, M06-2X, M05-2X B3LYP y PW6B95 son los que mejor describen la barrera de energía de activación en comparación con los otros. Los otros funcionales subestiman los valores la barrera de la energía de activación.

En la Tabla 4 se muestran los cambios de energía libre calculados con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, revPBE, revPBE-D3, TPSS, TPSS-D3, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Tabla 4.

Cambios de la energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los funcionales B3LYP, B3LYP-D3, PW6B95, PW6B95-D3, revPBE, revPBE-D3, TPSS-D3, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Funcional	Energías relativas		
	ΔG	ΔG°	ΔG^\ddagger
B3LYP-D3	-101.51	9.79	47.59
B3LYP	-104.69	11.38	48.88
PW6B95-D3	-99.16	8.47	59.69
PW6B95	-100.29	8.95	59.50
revPBE-D3	-114.00	6.58	19.20
revPBE	-119.40	10.09	18.98
TPSS-D3	-109.14	4.20	22.12
TPSS	-112.11	5.59	22.59
M05	-113.57	23.22	50.30
M05-2X	-96.98	-3.86	79.59
M06	-115.81	18.73	51.86
M06L	-121.97	18.72	29.95
M06-2X	-105.60	3.78	79.82
MPWB1K	-94.41	1.16	92.71
ω B97x	-96.71	2.83	95.30
THCTHhyb	-115.10	6.25	40.54

HCTH407	-121.68	11.79	23.95
TPSSh	-109.83	2.70	40.83

* ΔG : Cambio de la energía libre de Gibbs los productos libres y los reactivos libres.

* ΔG° : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo producto (PC) y complejo pre-reactivo (PRC).

* ΔG^\ddagger : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo pre-reactivo (PRC) y el estado de transición (TS).

En este caso y al igual que en la sección anterior todos los cambios de la energía libre (ΔG) son negativos, por lo que la reacción es espontánea ($\Delta G < 0$) e independiente del funcional usado. El valor ΔG de más grande es de -121.97 kJ/mol obtenido por el funcional M06L y el valor más pequeño es de -94.41 kJ/mol obtenido por el funcional MPWB1K. Con respecto al valor de ΔG° se tiene que el mayor valor es obtenido con el funcional M05 y es de 23,22 kJ/mol y el menor con el funcional M05-2X y es de -3.86 kJ/mol. Y para ΔG^\ddagger se tiene que el funcional que calcula la barrera de energía más grande es ω B97x con 95,30 kJ/mol, en cambio el funcional que calcula la barrera de energía más pequeña es TPSS-D3 con 22,12 kJ/mol.

4.2.1.1 Análisis de parámetros geométricos. En la Figura 11 se muestra los parámetros geométricos de interés para el complejo pre-reactivo (PRC) usando la base 6-311+G(3df,3pd), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Las diferencias halladas muestran que la variación de longitud de enlace entre los átomos OA y OB va de 1.29 Å a 1.50 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.49 Å a 1.57 Å, en OA-H1 va de 1.49 Å a 1.57 Å, en O2-H2 va de 1.01 Å a 1.04 Å y para O1-H1 va de 1.01 Å a 1.04 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,02 Å. Para el caso de los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 116.39° a 124.26°, en O1-H1-OA va de 171.59° a 173.78°, en H2-O2-C2 va de 116.42°

a 117.57° y en O2-H2-OB va de 171.57° a 173.59° , al igual que en las distancias de enlace las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 0.53° . Con respecto a los ángulos diedros se tiene que la variación entre el ángulo C2-C1-O1-H1 va de 27.65° a 34.16° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 27.53° a 33.58° , en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 1.90° .

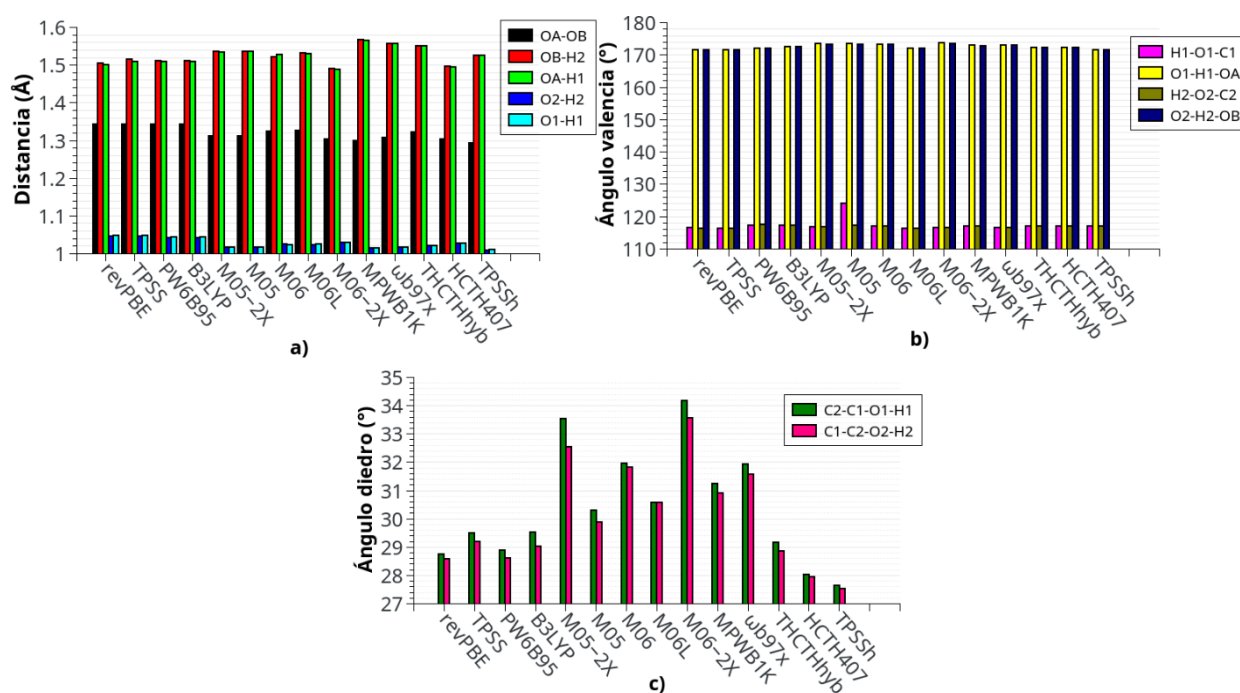


Figura 11. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo (PRC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

En la Figura 12 se muestran los parámetros geométricos de interés para el estado de transición (TS) usando la base 6-311+G(3df,3pd), donde se incluyen distancias de enlace,

ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-OB va de 1.35 Å a 1.46 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.17 Å a 1.35 Å, para OA-H1 va de 1.00 Å a 1.06 Å, para O2-H2 va de 1.08 Å a 1.20 Å y para el enlace O1-H1 va de 1.36 Å a 1.59 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,037 Å. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 119.11° a 125.61°, en O1-H1-OA va de 170.68° a 175.47°, en H2-O2-C2 va de 107.27° a 113.96° y en O2-H2-OB va de 174.14° a 179.57°, en este caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 1.84°. Para los ángulos diedros se tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 22.19° a 32.44° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 43.79° a 58.87°, en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 3.43°

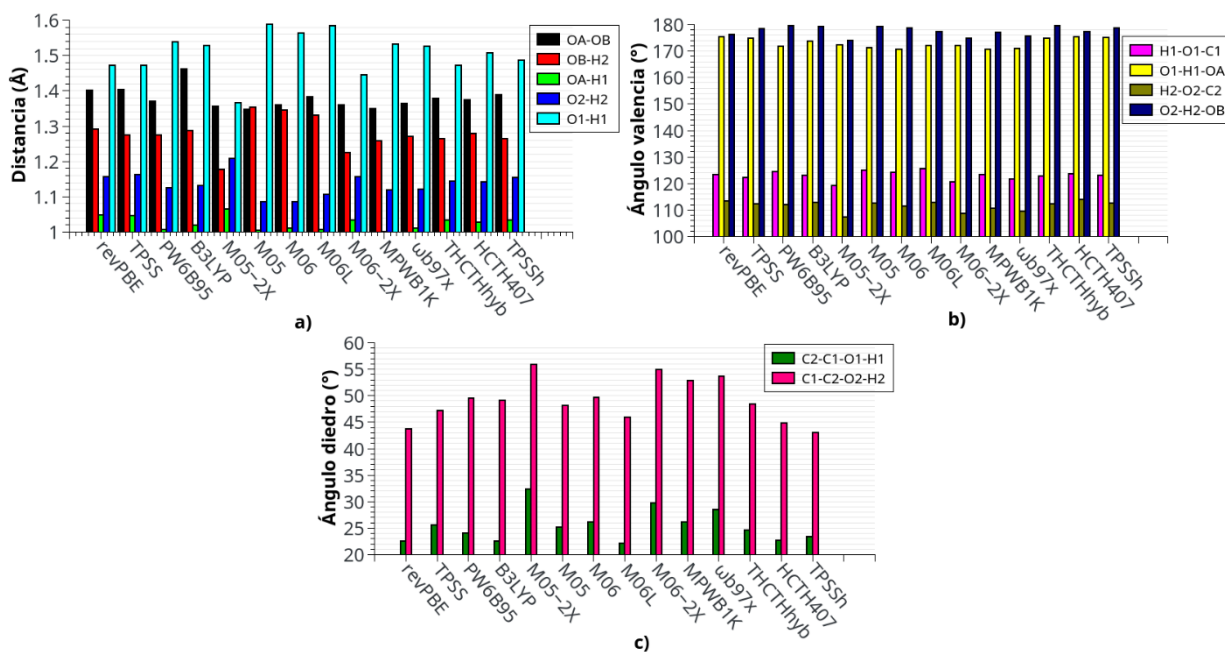


Figura 12. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

En la Figura 13 se muestran los parámetros geométricos de interés para el complejo producto usando la base 6-311+G(3df,3pd), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-OB va de 1.41 Å a 1.48 Å, para el enlace OB-H2 va de 0.97 Å a 0.99 Å, para OA-H1 va de 0.97 Å a 0.99 Å, para O2-H2 va de 1.71 Å a 1.82 Å y para el enlace O1-H1 va de 1.72 Å a 1.82 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,016Å. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 130.13° a 132.96°, en O1-H1-OA va de 170.00° a 174.77°, en H2-O2-C2 va de 130.98° a 132.95° y en O2-H2-OB va de 169.98° a 174.58°, en este

caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 1.13° . Para los ángulos diedros se tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 10.93° a 14.43° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 11.24° a 14.48° , en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 1.15° .

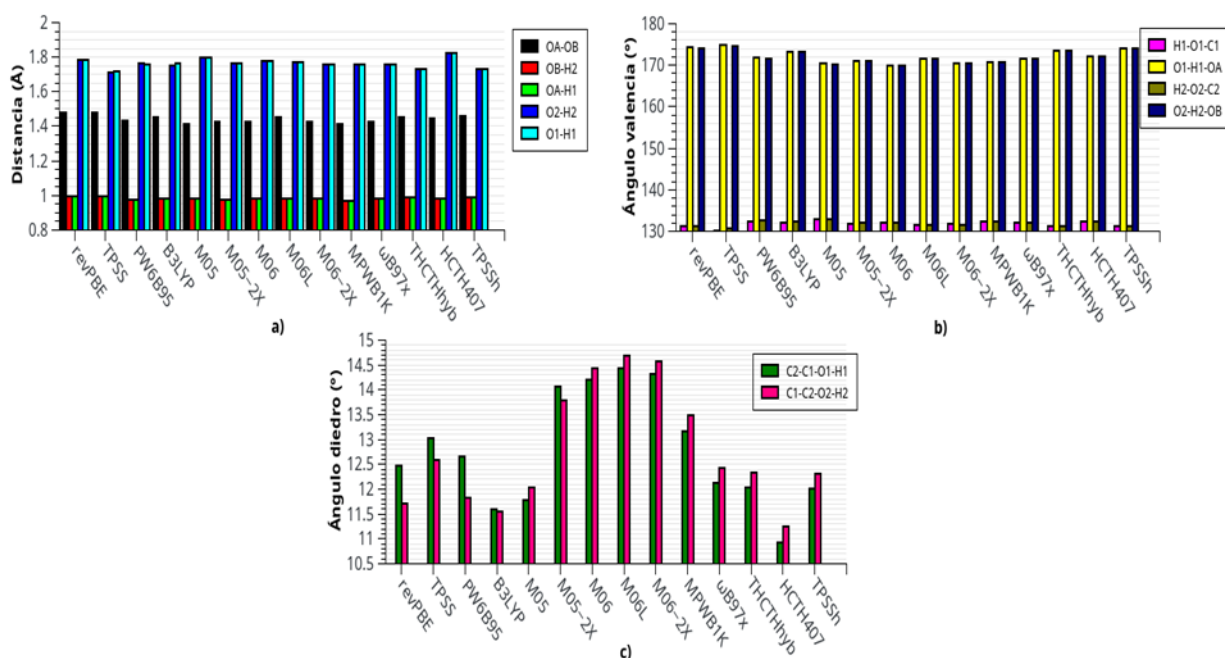


Figura 13. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Al igual que en la sección 4.1.1 para corroborar los resultados obtenidos anteriormente se llevó un análisis RMSD entre cada una de las estructuras obtenidas con los funcionales. En la Tabla 6 se muestran los valores de RMSD calculados para cada una de las estructuras

optimizadas del complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC). Cada una de las estructuras fue comparada teniendo con la estructura correspondiente obtenida con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p).

Tabla 5.

Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidas con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

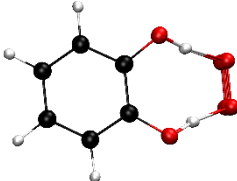
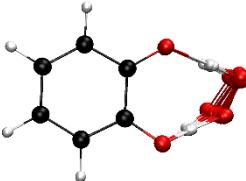
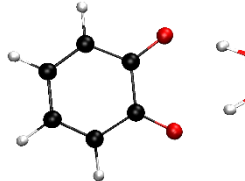
Funcional	RMSD (Å)		
	PRC	TS	PC
			
B3LYP	0.000	0.001	0.008
PW6B95	0.008	0.008	0.009
revPBE	0.013	0.012	0.015
TPSS	0.006	0.006	0.01
M05	0.003	0.003	0.005
M05-2X	0.006	0.007	0.013
M06	0.006	0.007	0.011
M06L	0.002	0.004	0.011
M06-2X	0.003	0.004	0.016
MPWB1K	0.013	0.013	0.019
ω B97x	0.004	0.005	0.007
THCTHhyb	0.003	0.003	0.011
HCTH407	0.003	0.003	0.014
TPSSh	0.002	0.002	0.01

Tabla 6. Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidas con los funcionales B3LYP, PW6B95,

revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Para el PRC el rango de valores va de 0.000 Å a 0.013 Å, en el caso del TS va de 0.001 Å a 0.013 Å y para el PC va de 0.005 Å a 0.019 Å. Teniendo en cuenta que los valores RMSD son muy pequeños se determina que las estructuras obtenidas con los diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,3pd) son muy similares.

4.2.1.2 Valores propios de espín. En la Tabla 7 se presentan los valores propios del operador espín total para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) usando los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd). Se evidencia que los valores propios de función de onda Kohn-Sham para el PRC van de 0.753 a 0.759 con una desviación estándar de 0.001, en el caso del TS los valores varían de 0.752 a 0.765 con una desviación de 0.004 y para el PC los valores varía de 0.753 a 0.772 con una desviación estándar de 0.007.

Tabla 7.

Valores propios del operador espín total $\langle S^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Funcional	$\langle S^2 \rangle$		
	PRC	TS	PC
B3LYP	0.756	0.756	0.759
PW6B95	0.756	0.757	0.762
revPBE	0.753	0.752	0.753
TPSS	0.754	0.753	0.754
M05	0.756	0.757	0.758
M05-2X	0.757	0.762	0.768
M06	0.755	0.756	0.757
M06L	0.756	0.754	0.755
M06-2X	0.757	0.763	0.770
MPWB1K	0.759	0.763	0.770
ω B97x	0.756	0.765	0.772
THCTHhyb	0.756	0.755	0.757
HCTH407	0.755	0.753	0.753
TPSSh	0.756	0.763	0.755

Teniendo en cuenta que valor esperado para el PRC, TS y es de 0.750. Los valores de $\langle S^2 \rangle$ muestran que la contaminación para cada uno de los complejos evaluados y con los diferentes funcionales varia de forma mínima usando la base 6-311+G(3df,3pd), lo cual indica que las funciones de onda Kohn-Sham calculadas con cada uno de los niveles de teoría son

adecuadas para describir tanto las energías, geometrías y propiedades del sistema. (Baker et al., 1993).

4.2.2 Energía libre con la base 6-311+G(3df,2p). En la Figura 14 se muestran los diagramas de energía libre para los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407 y TPSS, y la base 6-311+G(3df,2p). Cada uno de los funcionales estudiados describe de manera diferente el diagrama de energía libre, para el caso del complejo pre-reactivo (PRC) la variación de los rangos de energía va de -157.76 kJ/mol a -138.35 kJ/mol, siendo THCTHhyb el de menor energía y M05 el de mayor energía. Para el caso del estado de transición (TS) el rango de energías va de -131.42 kJ/mol a -55.23 kJ/mol, siendo TPSS el de menor energía y ω B97x el de mayor energía. En el complejo producto (PC) el rango va de -173.04 kJ/mol a -146.39 kJ/mol, siendo M06L el de menor energía y MPWB1K el de mayor energía. En el caso de los productos libres se tiene que el rango va de -121.97 kJ/mol a -94.41 kJ/mol, siendo M06L el de menor energía y MPWB1K el de mayor energía. De igual manera se incluye el diagrama de energía libre calculado por *Quintero-Saumeth et al.* con el nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p). Este último presenta la energía del TS más alta con 50 kJ/mol.

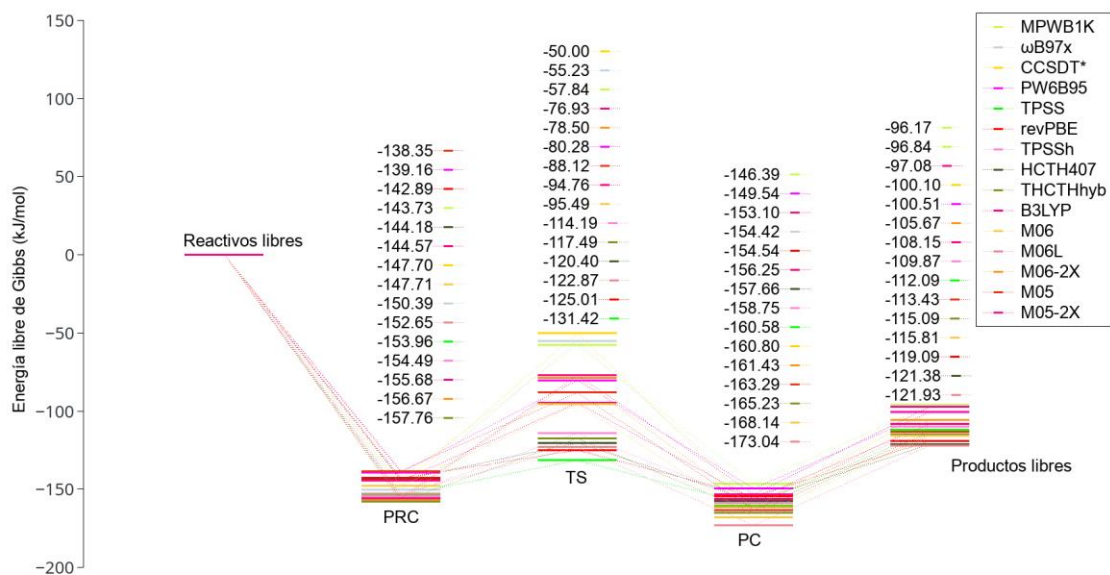


Figura 14. Diagramas de energía libre (kJ/mol) calculados con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,2p) para la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido. El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p).

Seguidamente consideramos los cambios de la energía de activación, en la Figura 15 se muestran las barreras de activación para los diferentes funcionales estudiados. En este caso la variación de las energías de activación va de 17.88 kJ/mol a 95.16 kJ/mol siendo revPBE el funcional con menor energía y ωB97x el funcional que con mayor energía. De igual manera se incluye la barrera de energía de activación descrita por CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p) la cual tiene un valor de 97.70 kJ/mol. Las diferencias de energía entre el funcional ωB97x y la energía obtenida por Coupled-Cluster difiere en 5.23 kJ/mol.

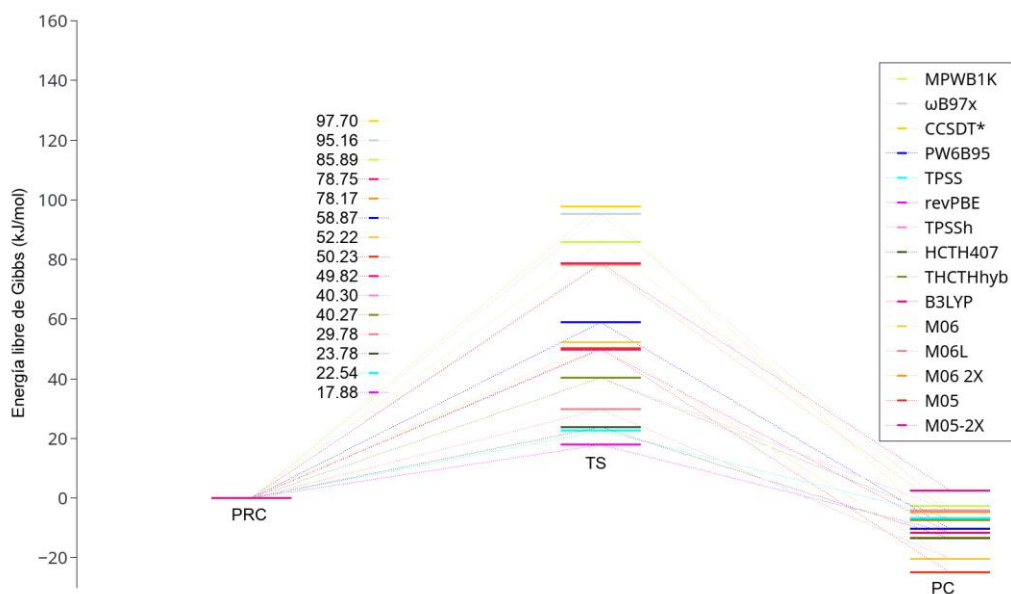


Figura 15. Barreras de energía de activación calculadas con diferentes funcionales y la base 6-311+G(3df,2p). El diagrama CCSDT* equivale al nivel de teoría CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p).

Se evidencia que aquellos funcionales híbridos como MPWB1K, M06-2X, M05-2X, B3LYP y PW6B95 son los que mejor describen la barrera de energía de activación en comparación con los otros. Los otros funcionales subestiman los valores la barrera de la energía de activación.

En la Tabla 8 se muestran los resultados obtenidos de los cambios de energía libre calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,3pd).

Tabla 8.

Cambios de la energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

Funcional	Energías relativas (kJ/mol)		
	ΔG	ΔG°	ΔG^\ddagger
B3LYP	-108.15	11.67	49.82
PW6B95	-100.51	10.38	58.87
revPBE	-119.09	11.65	17.88
TPSS	-112.09	6.62	22.54
M05	-113.43	24.94	50.23
M05-2X	-97.08	-2.58	78.75
M06	-115.81	20.44	52.22
M06L	-121.93	20.39	29.78
M06-2X	-105.67	4.77	78.17
MPWB1K	-96.17	2.66	85.89
ω B97x	-96.84	4.04	95.16
THCTHhyb	-115.09	7.48	40.27
HCTH407	-121.38	13.48	23.78
TPSSh	-109.87	4.26	40.3

* ΔG : Cambio de la energía libre de Gibbs los productos libres y los reactivos libres.

* ΔG° : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo producto (PC) y complejo pre-reactivo (PRC).

* ΔG^\ddagger : Cambio de la energía libre de Gibbs del complejo pre-reactivo (PRC) y el estado de transición (TS).

Los cambios de la energía libre (ΔG) son negativos, por lo cual la reacción es espontanea e independiente del funcional usado. El valor ΔG de más grande es de -121.93 kJ/mol obtenido por el funcional M06L y el valor más pequeño es de -96.17 kJ/mol obtenido por el funcional MPWB1K. Con respecto al valor de ΔG° se tiene que el mayor valor es obtenido con el funcional M05 y es de 24,94 kJ/mol y el menor con el funcional M05-2X y es de -2,58 kJ/mol. Y para ΔG^\ddagger se tiene que el funcional que calcula la barrera de energía más grande es ω B97x con

95,16 kJ/mol, en cambio el funcional que calcula la barrera de energía más pequeña es TPSS con 22,54 kJ/mol.

4.2.2.1 Análisis de parámetros geométricos. En la Figura 16 se muestra los parámetros geométricos de interés para el complejo pre-reactivo (PRC) con la base 6-311+G(3df,2p), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Las diferencias halladas muestran que la variación de longitud de enlace entre los átomos OA y OB va de 1.29 Å a 1.34 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.49 Å a 1.58 Å, en OA-H1 va de 1.48 Å a 1.58 Å, en O2-H2 va de 1.00 Å a 1.05 Å y para O1-H1 va de 1.00 Å a 1.05 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,18 Å. Para el caso de los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 116.52° a 117.48°, en O1-H1-OA va de 171.42° a 173.90°, en H2-O2-C2 va de 116.51° a 117.61° y en O2-H2-OB va de 171.61° a 173.71°, al igual que en las distancias de enlace las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 0.53°. Con respecto a los ángulos diedros se tiene que la variación entre el ángulo C2-C1-O1-H1 va de 28.30° a 34.32° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 28.41° a 33.79°, en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 1.86°. Estos datos también se pueden evidenciar en la Tabla S7 del anexo.

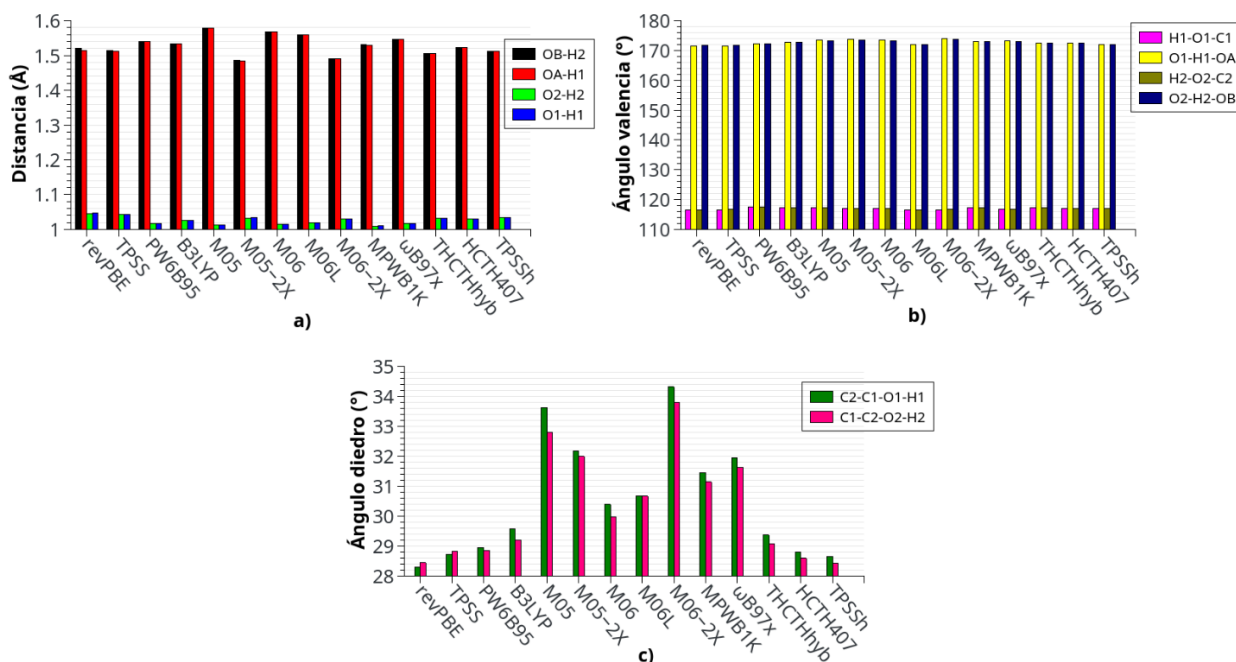


Figura 16. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo pre-reactivo (PRC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

En la Figura 17 se muestran los parámetros geométricos de interés para el estado de transición (TS) con la base 6-311+G(3df,2p), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-OB va de 1.34 Å a 1.40 Å, para el enlace OB-H2 va de 1.15 Å a 1.36 Å, para OA-H1 va de 1.00 Å a 1.09 Å, para O2-H2 va de 1.08 Å a 1.24 Å y para el enlace O1-H1 va de 1.32 Å a 1.59 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,043 Å. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 118.37° a 125.58°, en O1-H1-OA va de 170.43° a 175.53°, en H2-O2-C2 va de 106.67° a 113.98° y en O2-H2-OB va de 173.87° a

179.69°, en este caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 1.94°. Para los ángulos diedros se tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 22.03° a 33.93° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 45.02° a 55.92°, en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 3.48°. Estos datos también se pueden evidenciar en la Tabla S8 del anexo.

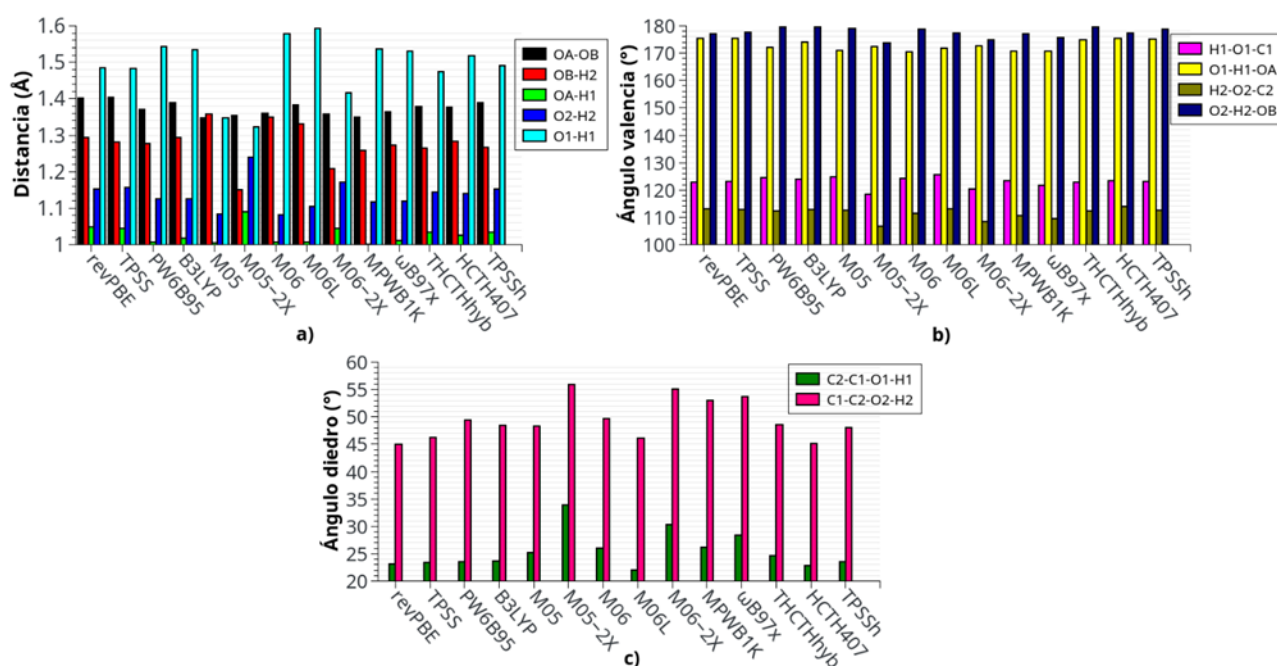


Figura 17. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el estado de transición (TS) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ωB97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

En la Figura 18 se muestran los parámetros geométricos de interés para el complejo producto (PC) con la base 6-311+G(3df,2p), donde se incluyen distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros. Para este caso las diferencias halladas muestran que la variación del enlace OA-

OB va de 1.41 Å a 1.48 Å, para el enlace OB-H2 va de 0.97 Å a 0.99 Å, para OA-H1 va de 0.97 Å a 0.99 Å, para O2-H2 va de 1.73 Å a 1.84 Å y para el enlace O1-H1 va de 1.74 Å a 1.84 Å, estas diferencias son pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar no supera los 0,018Å. Con respecto a los ángulos de valencia se tiene que la variación para el ángulo H1-O1-C1 va de 130.52° a 132.93°, en O1-H1-OA va de 169.89° a 174.72°, en H2-O2-C2 va de 130.96° a 132.94° y en O2-H2-OB va de 169.98° a 174.58°, en este caso las diferencias de los ángulos de valencia son muy pequeñas y en comparación con cada uno de los funcionales evaluados la desviación estándar máxima entre los diferentes ángulos no supera los 1.12°. Para los ángulos diedros se tiene que la variación de ángulo C2-C1-O1-H1 va de 11.22° a 14.75° y para el caso del ángulo C1-C2-O2-H2 esta variación va de 10.91° a 14.50°, en este caso se evidencia que la mayor desviación estándar es de 1.15°. Estos datos también se pueden evidenciar en la Tabla S9 del anexo.

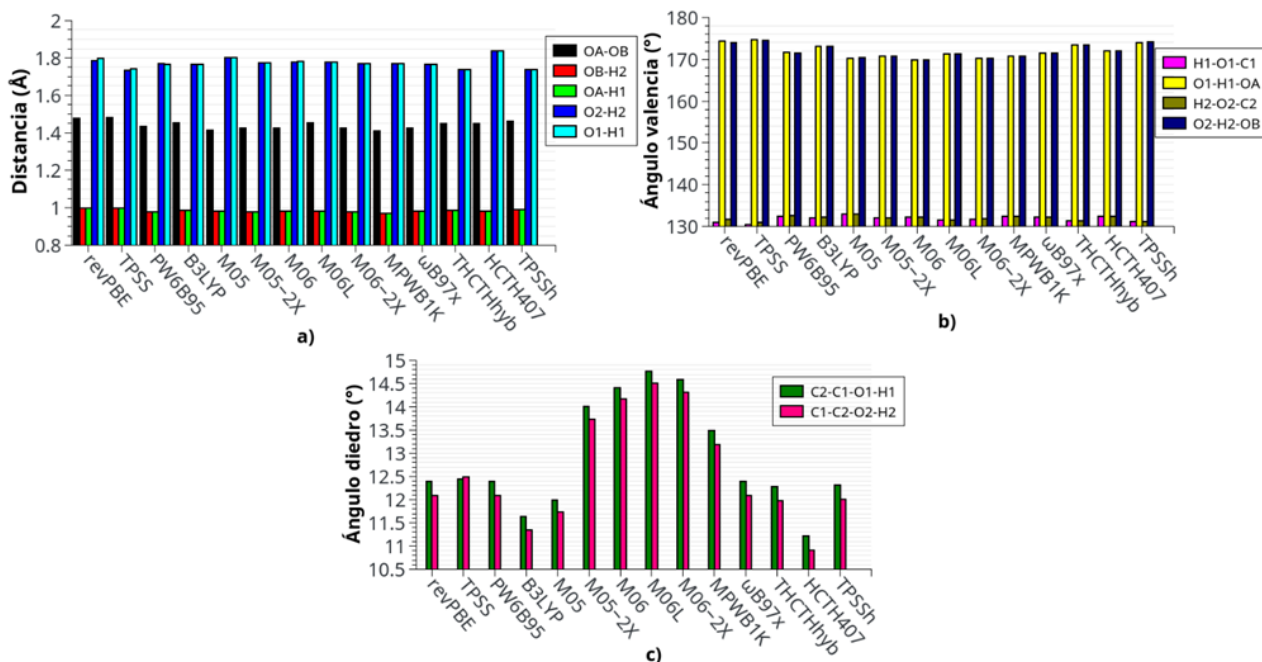
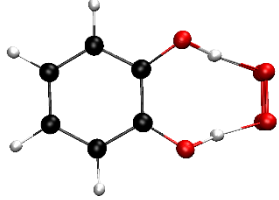
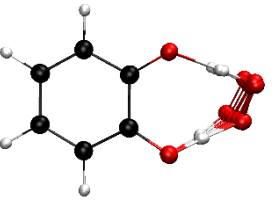
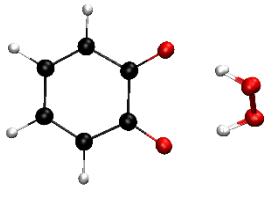


Figura 18. Diagrama de barras comparativo de los diferentes parámetros geométricos obtenidos para el complejo producto (PC) haciendo uso de los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

En la Tabla 9 se muestran los valores de RMSD calculados para cada una de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC). Cada una de las estructuras fue comparada teniendo con la estructura correspondiente obtenida con el nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p).

Tabla 9.

Análisis RMSD de las estructuras del complejo pre-reactivo (PRC) estado de transición (TS) y complejo producto (PC) obtenidos con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

Funcional	RMSD (Å)		
	PRC	TS	PC
			
B3LYP	0.000	0.000	0.000
PW6B95	0.008	0.008	0.008
revPBE	0.013	0.012	0.012
TPSS	0.006	0.006	0.005
M05	0.003	0.004	0.002
M05-2X	0.006	0.009	0.005
M06	0.006	0.007	0.005
M06L	0.002	0.004	0.003
M06-2X	0.003	0.004	0.003
MPWB1K	0.013	0.013	0.013
ω B97x	0.004	0.005	0.004
THCTHhyb	0.003	0.003	0.003
HCTH407	0.003	0.004	0.003
TPSSh	0.002	0.002	0.002

Para el PRC el rango de valores va de 0.000 Å a 0.013 Å, en el caso del TS va de 0.00 Å a 0.013 Å y para el PC va de 0.00 Å a 0.013 Å. Lo cual indica que el que las estructuras son muy similares

4.2.2.2 Valores propios de espín. En la Tabla 10 se presentan los valores propios del operador espín total para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto

(PC) usando los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p). Donde se evidencia que los valores propios de función de onda Kohn-Sham para el PRC van de 0.752 a 0.765 con una desviación estándar de 0.001, en el caso del TS los valores varían de 0.752 a 0.765 con una desviación de 0.004 y para el PC los valores varía de 0.753 a 0.772 con una desviación estándar de 0.007.

Tabla 10.

Valores propios del operador espín total $\langle S^2 \rangle$ para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculados con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y la base 6-311+G(3df,2p).

Funcional	$\langle S^2 \rangle$		
	PRC	TS	PC
B3LYP	0.756	0.757	0.759
PW6B95	0.756	0.758	0.762
revPBE	0.753	0.752	0.753
TPSS	0.754	0.753	0.754
M05	0.756	0.757	0.758
M05-2X	0.757	0.762	0.768
M06	0.755	0.756	0.757
M06L	0.756	0.754	0.755
M06-2X	0.757	0.755	0.770
MPWB1K	0.759	0.764	0.770
ω B97x	0.756	0.765	0.772
THCTHhyb	0.756	0.755	0.757
HCTH407	0.755	0.753	0.753
TPSSh	0.755	0.755	0.757

Sabiendo que valor esperado para el PRC, TS y es de 0.7500. Los valores de $\langle S^2 \rangle$ muestran que la contaminación para cada uno de los complejos evaluados y con los diferentes funcionales

varia de forma mínima, lo cual indica que las funciones de onda Kohn-Sham calculadas con cada uno de los niveles de teoría son adecuadas para describir tanto las energías, geometrías y propiedades del sistema (Baker et al., 1993).

4.2.3 Variaciones de energía libre. En la Tabla 11 se muestran las diferencias de energía obtenidas con las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3pd) para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC), y los diferentes funcionales.

Tabla 11

Diferencias de energía libre de Gibbs (en kJ/mol) calculados con los diferentes funcionales para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) usando las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3pd).

Funcional	PRC	TS	PC
B3LYP	3.46	0.29	0.94
PW6B95	0.21	1.43	0.63
revPBE	0.31	1.56	1.10
TPSS	0.02	1.03	0.04
M05	0.14	1.71	0.07
M05-2X	0.10	1.28	0.84
M06	0.00	1.71	0.36
M06L	0.05	1.68	0.17
M06-2X	0.07	0.99	1.64
MPWB1K	1.76	1.50	2.82
ω B97x	0.14	1.20	0.14
THCTHhyb	0.01	1.23	0.27
HCTH407	0.29	1.70	0.17

Como se puede observar la inclusión de una funcione p y una d adicionales de polarización sobre los átomos de hidrógeno ocasiona cambios mínimos en la energía para cada uno de los complejos. En el caso del PRC el rango de diferencias va de 0.00 kJ/mol a 3.46 kJ/mol, siendo

M06 el de menor variación y B3LYP el de mayor. Para el TS el rango de variación va de 0.29 kJ/mol a 1.71 kJ/mol siendo B3LYP el de menor variación y M05 el de mayor variación. Y con respecto al PC el rango de variación va de 0.04 kJ/mol a 6.82 kJ/mol siendo TPSS el de menor variación y MPWB1K el de mayor variación. A pesar de existir diferencias entre los valores de energía obtenidos con las diferentes bases se evidencia que estas variaciones son pequeñas y por ende no afectan de forma significativa la descripción de las barreras de energía de activación. Esto también se puede evidenciar en las Figura 3 y Figura 9, que corresponden a los diagramas de energía libre obtenidos con los diferentes funcionales y las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3pd), y donde se mantienen las diferencias de energía entre los diferentes funcionales para cada una de las bases. De igual manera en la Figura 4 y Figura 10 se muestra que las variaciones de la energía de activación se mantienen para cada una de las bases, siendo ω B97x el funcional que mejor describe las barreras de energía en cada uno de los casos. Estos datos también se pueden evidenciar en la Tabla S10 del anexo.

4.2.4 Comparación de parámetros geométricos para el catecol. Con el fin de evidenciar el efecto que tiene la inclusión de dos funciones de polarización p y una d sobre los átomos de hidrógeno en la molécula de catecol se muestra la Tabla 12, en la cual se comparan los diferentes parámetros geométricos como longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros con los reportados por *W. Caminati et al.* Estos se obtuvieron teniendo en cuenta el porcentaje de error promedio de los diferentes parámetros geométricos de cada uno de los diferentes niveles de teoría con respecto a los obtenidos con B3LYP/6-311+G(3df,2p).

Tabla 12.

Comparación de parámetros geométricos como distancias, ángulos de valencia y ángulos diedros obtenidos con los funcionales B3LYP, PW6B95, revPBE, TPSS, M05, M05-2X, M06, M06L, M06-2X, MPWB1K, ω B97x, THCTHhyb, HCTH407, TPSS y las bases 6-311+G(3df,2p) y 6-311+G(3df,3df) con respecto a los valores reportados por *W. Caminati et al.*

Funcional	6-311+G(3df,2p)			6-311+G(3df,3pd)		
	Distancias	Ángulo de valencia	Ángulo o diedro	Distancias	Ángulo de valencia	Ángulo o diedro
	%Error	%Error	%Error	%Error	%Error	%Error
B3LYP	0.331	0.548	0.051	0.328	0.470	0.133
PW6B95	0.600	0.554	0.152	0.605	0.475	0.033
revPBE	0.758	0.361	0.286	0.750	0.370	0.181
TPSS	0.456	0.309	0.254	0.599	0.478	0.007
M05	0.562	0.565	0.069	0.544	0.489	0.069
M05-2X	0.488	0.584	0.036	0.469	0.486	0.047
M06	0.669	0.596	0.024	0.641	0.495	0.038
M06L	0.480	0.398	0.005	0.456	0.351	0.041
M06-2X	0.467	0.584	0.036	0.460	0.487	0.003
MPWB1K	1,001	0.586	0.026	0.460	0.487	0.003
ω B97x	0.549	0.538	0.009	0.540	0.461	0.001
THCTHhyb	0.398	0.471	0.055	0.39	0.412	0.012
HCTH407	0.485	0.529	0.045	0.476	0.498	0.001
TPSSh	0.361	0.798	0.022	0.351	0.350	0.017

Como se puede observar los porcentajes de error con respecto a las distancias de enlace en el catecol varían entre 0.331% a 1.001% para la base 6-311+G(3df,2p) y entre 0.328% a 0.750 % para la base 6-311+G(3df,3pd). Para el caso de los ángulos de valencia las variaciones van de 0.309% a 0.798% para la base 6-311+G(3df,2p) y de 0.350% a 0.498% para la base 6-311+G(3df,3pd). Y con respecto a los ángulos diedros las variaciones van de 0.005% a 0.286% para la base 6-311+G(3df,2p) y de 0.001% a 0.181% para la base 6-311+G(3df,3pd). Para

ninguno de los casos los porcentajes de error superan el 1.001% con respecto a los parámetros geométricos experimentales, lo que indica que la inclusión de dos funciones de polarización p y una d en la base 6-311+G(3df,2p) para formar la base 6-311+G(3df,3df) no tiene un efecto significativo en los parámetros geométricos de las estructuras obtenidas con los diferentes niveles de teoría. De igual manera se evidencia que las geometrías obtenidas por los diferentes funcionales varían en una muy pequeña proporción con respecto a los valores reportados experimentalmente, siendo B3LYP el funcional que mejor describe las distancias de enlace, TPSS el funcional que mejor describe los ángulos de valencia y ω B97x el mejor funcional para los ángulos de valencia. Esto también se puede observar en la Tabla S11, Tabla S12, y Tabla S123 del anexo.

4.3 Análisis de la coordenada de reacción intrínseca (IRC)

Con el fin de evidenciar los cambios energéticos y estructurales de las de los diferentes mínimos sobre la IRC optimizados con el funcional el funcional ω B97x presentamos un análisis de coordenadas de reacción intrínsecas a través de la coordenada de reacción. En la Figura 19 se muestra la superficie de energía potencial obtenida con el análisis IRC y el nivel de teoría ω B97x/6-311+G(3df,2p), la cual une el estado de transición (TS) que conecta los complejos pre-reactivo (PRC) y producto (PC). Los valores negativos representan la región que conecta el TS con el PRC y los valores positivos la región que conecta el TS con el PC.

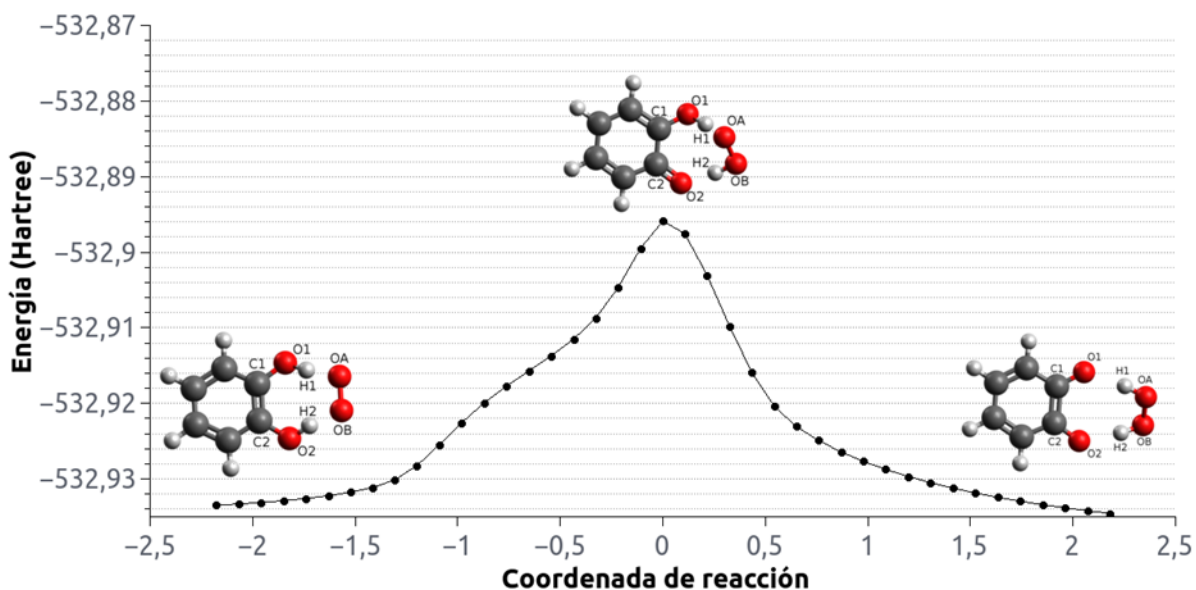


Figura 19. Superficie de energía potencial obtenida con el análisis de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC) y el nivel de teoría ω B97x/6-311+G(3df,2p).

Con lo cual se verifico la naturaleza del estado de transición, donde el TS para el funcional ω B97x se une con dos mínimos locales que corresponden al PRC a la izquierda y el PC a la derecha. Y se confirma el valor de la energía de activación es de 95,16 kJ/mol. De igual manera los estados de transición y frecuencias obtenidos con los otros funcionales son muy similares, por lo cual se tiene certeza que los TS encontrados corresponden a los correctos, en otras palabras, a los que conectan al complejo pre-reactivo y complejo producto.

4.3.1 Análisis de la evolución de las longitudes de enlace a lo largo de la coordenada de reacción. Con el fin de obtener información acerca de los cambios estructurales de la reacción se realizó un análisis de la evolución de diferentes enlaces a lo largo de la coordenada de reacción con ayuda de las estructuras obtenidas con el análisis IRC. En la Figura 20; **Error! No se**

encuentra el origen de la referencia. se muestra el análisis de la evolución de enlace en la coordenada de reacción de los enlaces O1-H1, OA-HB, OB-H2, O2-H2 y OA-OB.

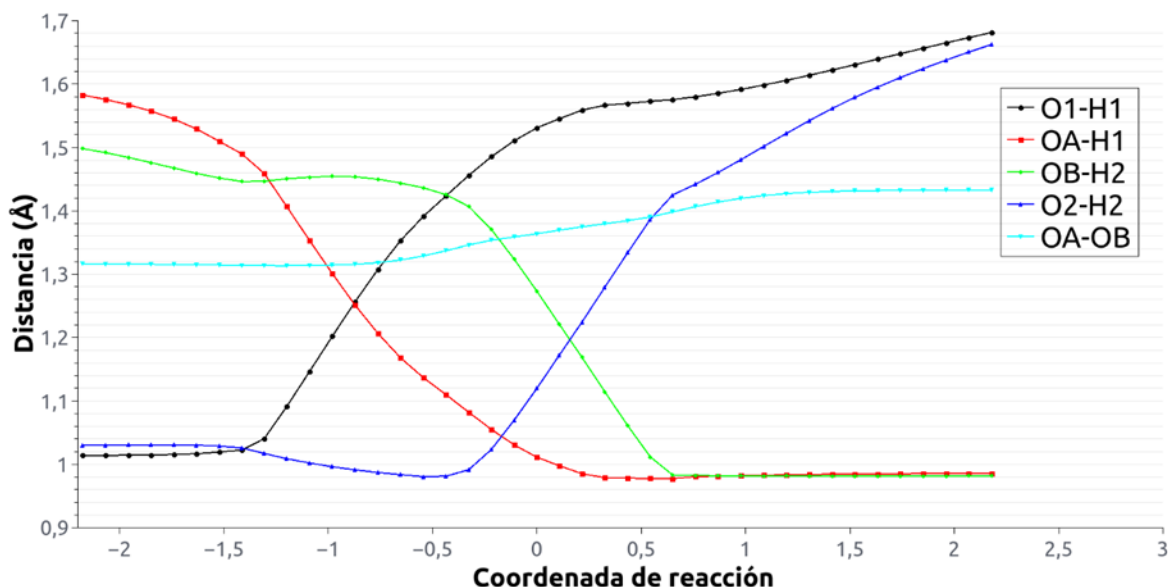


Figura 20. Evolución de las longitudes de los enlaces a lo largo de la coordenada de reacción entre catecol y el anión radical superóxido (en Å) obtenida con ω B97x/6-311+G(3df,2p) Los valores negativos de la coordenada de reacción representan la región que conecta el TS con el PRC y los valores positivos representan la región que conecta el TS con el PC.

Los cambios de la distancia de enlace permiten apoyar el mecanismo de reacción, el cual dice que la reacción transcurre por una transferencia concertada de dos protones y un electrón, y por medio del análisis de la evolución de enlace se obtiene que la disociación del enlace O1-H1 y formación del enlace OA-H1 ocurren simultáneamente antes del estado de transición, en cambio la disociación del enlace O2-H2 y formación del enlace OB-H2 que igualmente ocurren simultáneamente pero después del estado de transición, esto también fue demostrado por *Quintero et al.* haciendo uso del nivel de teoría B3LYP/6-311+G(3df,2p).

5. Conclusiones

- La energía de activación de la reacción de transferencia concertada de dos protones y un electrón entre el catecol y el radical anión superóxido calculada con el funcional ω B97x y la base 6-311+G(3df,2p) es similar al valor calculado con CCSD(T)/CBS//B3LYP/6-311+G(3df,2p).
- La corrección D3 en el cálculo de la energía libre de la reacción del catecol con el anión superóxido estabiliza el complejo pre-reactivo, el estado de transición y el complejo producto respecto a los reactivos libres. Esta estabilización es similar en el estado de transición y en el complejo pre-reactivo por lo que su efecto sobre la energía de activación es muy bajo.
- El efecto de la corrección la D3 sobre la geometría de los puntos estacionarios sobre la PES de la reacción del catecol con el radical anión superóxido es bajo.
- La inclusión de una función de polarización p y una d sobre los átomos de hidrógeno en la base 6-311+G(3df,2p) tiene poco efecto sobre los valores de energía de activación, sobre la contaminación de espín y sobre la geometría.
- EL IRC indica la elongación de un enlace O-H del catecol y la formación simultánea de un enlace O-H con el radical anión superóxido para formar el radical hidroperoxilo hasta lograr el estado de transición. Posterior a este evento, se presenta una elongación del otro enlace O-H del catecol y de manera simultánea la formación del enlace O-H con el radical hidroperoxilo para finalizar con la formación del peróxido de hidrógeno.

Referencias Bibliográficas

- Ali, H. M., Abo-Shady, A., Eldeen, H. A. S., Soror, H. A., Shousha, W. G., Abdel-Barry, O. A., & Saleh, A. M. (2013). Structural features, kinetics and SAR study of radical scavenging and antioxidant activities of phenolic and anilinic compounds. *Chemistry Central Journal*, 7(1), 53.
- Allouche, A. (s. f.). Gabedit is a graphical user interface for various computational chemistry packages. *It is freely available from* < [http://gabedit. sf. net](http://gabedit.sf.net).
- Ames, B. N., Gold, L. S., & Willett, W. C. (1995). The causes and prevention of cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92(12), 5258–65. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5258>
- Baker, J., Scheiner, A., & Andzelm, J. (1993). Spin contamination in density functional theory. *Chemical physics letters*, 216(3-6), 380–388.
- Becke, A. (1993). AD Becke, J. Chem. Phys. 98, 5648 (1993). *J. Chem. Phys.*, 98, 5648.
- Beekwilder, J., Jonker, H., Meesters, P., Hall, R. D., Van Der Meer, I. M., & De Vos, C. H. R. (2005). Antioxidants in raspberry: On-line analysis links antioxidant activity to a diversity of individual metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(9), 3313–3320. <https://doi.org/10.1021/jf047880b>
- Block, G. (1991). Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *The American journal of clinical nutrition*, 53(1), 270S–282S.
- Block, G., Patterson, B., & Subar, A. (1992). Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer*, 18(1), 1–29.

- Boese, A. D., & Handy, N. C. (2001). A new parametrization of exchange–correlation generalized gradient approximation functionals. *The Journal of Chemical Physics*, *114*(13), 5497–5503.
- Boese, A. D., & Handy, N. C. (2002). New exchange–correlation density functionals: The role of the kinetic-energy density. *The Journal of chemical physics*, *116*(22), 9559–9569.
- Caminati, W., Di Bernardo, S., Schäfer, L., Kulp-Newton, S. Q., & Siam, K. (1990). Investigation of the molecular structure of catechol by combined microwave spectroscopy and ab initio calculations. *Journal of molecular structure*, *240*, 263–274.
- Chai, J.-D., & Head-Gordon, M. (2008). Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. *The Journal of chemical physics*, *128*(8), 084106.
- De Leo, M. ., Borrello, S., Passantino, M., Palazzotti, B., Mordente, A., Daniele, A., ... Masullo, C. (1998). Oxidative stress and overexpression of manganese superoxide dismutase in patients with Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, *250*(3), 173–176.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00469-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00469-8)
- Ehrlich, S., Moellmann, J., Reckien, W., Bredow, T., & Grimme, S. (2011). System-Dependent Dispersion Coefficients for the DFT-D3 Treatment of Adsorption Processes on Ionic Surfaces. *ChemPhysChem*, *12*(17), 3414–3420.
- Fridovich, I. (1983). Superoxide radical: an endogenous toxicant. *Annual review of pharmacology and toxicology*, *23*(1), 239–257.
- Frisch, M. J., Trucks, G., Schlegel, H. B., Scuseria, G., Robb, M., Cheeseman, J., ... others. (2009). Gaussian 09, revision A. 1. *Gaussian Inc. Wallingford CT*, 27, 34.
- Galano, A., Muñoz-Rugeles, L., Alvarez-Idaboy, J. R., Bao, J. L., & Truhlar, D. G. (2016). Hydrogen Abstraction Reactions from Phenolic Compounds by Peroxyl Radicals:

- Multireference Character and Density Functional Theory Rate Constants. *The Journal of Physical Chemistry A*, 120(27), 4634-4642. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b07662>
- Goerigk, L., & Grimme, S. (2011). A thorough benchmark of density functional methods for general main group thermochemistry, kinetics, and noncovalent interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 13(14), 6670-6688. <https://doi.org/10.1039/C0CP02984J>
- Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. *Journal of computational chemistry*, 32(7), 1456–1465.
- Hehre, W. J., Ditchfield, R., & Pople, J. A. (1972). Self—consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of Gaussian—type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5), 2257–2261.
- Hertog, M. G. L., Feskens, E. J. M., Kromhout, D., Hertog, M. G. L., Hollman, P. C. H., Hertog, M. G. L., & Katan, M. B. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The Lancet*, 342(8878), 1007–1011. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92876-U](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92876-U)
- Holtomo, O., Nsangou, M., Fifen, J. J., & Motapon, O. (2014). DFT study of the effect of solvent on the H-atom transfer involved in the scavenging of the free radicals •HO₂ and •O₂ – by caffeic acid phenethyl ester and some of its derivatives. *Journal of Molecular Modeling*, 20(11), 2509. <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2509-9>
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: visual molecular dynamics. *Journal of molecular graphics*, 14(1), 33–38.
- Ihara, Y., Chuda, M., Kuroda, S., & Hayabara, T. (1999). Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data.

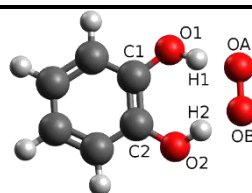
- Journal of the Neurological Sciences*, 170(2), 90–95. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00192-6](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00192-6)
- Inagaki, T., & Yamamoto, T. (2014). Critical Role of Deep Hydrogen Tunneling to Accelerate the Antioxidant Reaction of Ubiquinol and Vitamin E. *The Journal of Physical Chemistry B*, 118(4), 937-950. <https://doi.org/10.1021/jp410263f>
- Jensen, F. (2017). *Introduction to computational chemistry*. John Wiley & Sons.
- Khan, a U., & Kasha, M. (1994). Singlet molecular oxygen in the Haber-Weiss reaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(26), 12365–12367. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.26.12365>
- Leopoldini, M., Russo, N., & Toscano, M. (2007). A comparative study of the antioxidant power of flavonoid catechin and its planar analogue. *J. of Agricultural and Food Chemistry*, 55(19), 7944–7949.
- Lewars, E. G. (2010). *Computational chemistry: introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. Springer Science & Business Media.
- Marklund, S. L., Adolfsson, R., Gottfries, C. G., & Winblad, B. (1985). Superoxide dismutase isoenzymes in normal brains and in brains from patients with dementia of Alzheimer type. *J Neurol Sci*, 67(3), 319–325. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3989575>
- Mayer, J. M. (2004). PROTON-COUPLED ELECTRON TRANSFER: A Reaction Chemist's View. *Annual Review of Physical Chemistry*, 55(1), 363–390. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.55.091602.094446>
- McCord, J. M., & Fridovich, I. (1969). Superoxide dismutase an enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *Journal of Biological chemistry*, 244(22), 6049–6055.

- McQuarrie, D. A., Cox, H., & Simon, J. D. (1997). *Physical chemistry: a molecular approach*. Sterling Publishing Company.
- Miao, J., Hua, S., & Li, S. (2012). Assessment of density functionals on intramolecular dispersion interaction in large normal alkanes. *Chemical Physics Letters*, *541*, 7–11.
- Neese, F. (2012). An Ab initio, DFT and Semiempirical SCF-MO Package. *Mülheim ad Ruhr: Max-Planck Institute for Bioinorganic Chemistry*.
- Nenadis, N., Wang, L.-F., Tsimidou, M. Z., & Zhang, H.-Y. (2005). Radical scavenging potential of phenolic compounds encountered in *O. europaea* products as indicated by calculation of bond dissociation enthalpy and ionization potential values. *Journal of agricultural and food chemistry*, *53*(2), 295–299.
- Ochterski, J. W. (2000). Thermochemistry in gaussian. *Gaussian Inc*, 1–19.
- Perdew, J. P., Ruzsinszky, A., Csonka, G. I., Constantin, L. A., & Sun, J. (2009). Workhorse semilocal density functional for condensed matter physics and quantum chemistry. *Physical Review Letters*, *103*(2), 10–13. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.103.026403>
- Pople, J. A., Gill, P. M., & Johnson, B. G. (1992). Kohn—Sham density-functional theory within a finite basis set. *Chemical physics letters*, *199*(6), 557–560.
- Procházková, D., Boušová, I., & Wilhelmová, N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, *82*(4), 513–523. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>
- Quintero-Saumeth, J., Rincón, D. A., Doerr, M., & Daza, M. C. (2017). Concerted double proton-transfer electron-transfer between catechol and superoxide radical anion. *Phys. Chem. Chem. Phys.* <https://doi.org/10.1039/C7CP03930A>

- Rayne, S., & Forest, K. (2016). A comparative examination of density functional performance against the ISOL24/11 isomerization energy benchmark. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1090, 147–152.
- Smirnoff, N. (2008). *Antioxidants and reactive oxygen species in plants*. John Wiley & Sons.
- Tao, J., Perdew, J. P., Staroverov, V. N., & Scuseria, G. E. (2003). Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Physical Review Letters*, 91(14), 146401.
- Vermerris, W., & Nicholson, R. (2008). Isolation and identification of phenolic compounds. In *Phenolic compound biochemistry* (pp. 151–196). Springer.
- Watts, J. D., Gauss, J., & Bartlett, R. J. (1993). Coupled-cluster methods with noniterative triple excitations for restricted open-shell Hartree-Fock and other general single determinant reference functions. Energies and analytical gradients. *The Journal of Chemical Physics*, 98(11), 8718–8733. <https://doi.org/10.1063/1.464480>
- Weber, J. M., Ruzindana-Umunyana, A., Imbeault, L., & Sircar, S. (2003). Inhibition of adenovirus infection and adenain by green tea catechins. *Antiviral Research*, 58(2), 167–173. [https://doi.org/10.1016/S0166-3542\(02\)00212-7](https://doi.org/10.1016/S0166-3542(02)00212-7)
- Zhang, D., Chu, L., Liu, Y., Wang, A., Ji, B., Wu, W., ... Jia, G. (2011). Analysis of the antioxidant capacities of flavonoids under different spectrophotometric assays using cyclic voltammetry and density functional theory. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(18), 10277–10285. <https://doi.org/10.1021/jf201773q>
- Zhang, Y., & Yang, W. (1998). Comment on “generalized gradient approximation made simple”. *Physical Review Letters*, 80(4), 890. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.80.890>

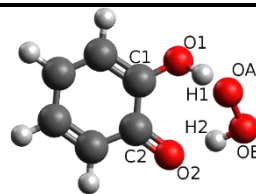
- Zhao, Y., Schultz, N. E., & Truhlar, D. G. (2006). Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 2(2), 364–382. <https://doi.org/10.1021/ct0502763>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2004). Hybrid meta density functional theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: The MPW1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and van der Waals interactions. *Journal of Physical Chemistry A*, 108(33), 6908–6918. <https://doi.org/10.1021/jp048147q>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2005). Design of density functionals that are broadly accurate for thermochemistry, thermochemical kinetics, and nonbonded interactions. *Journal of Physical Chemistry A*, 109(25), 5656–5667. <https://doi.org/10.1021/jp050536c>
- Zhao, Y., & Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120(1-3), 215–241.

Apéndice



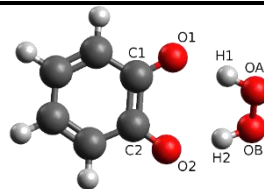
Longitud (Å)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C1-C2	1.44	1.44	1.43	1.43	1.41	1.41	1.42	1.42
C1-O1	1.35	1.35	1.35	1.35	1.34	1.34	1.34	1.40
C2-O2	1.35	1.35	1.35	1.35	1.33	1.33	1.34	1.39
O1-H1	1.05	1.05	1.04	1.04	1.02	1.02	1.02	1.39
O2-H2	1.05	1.05	1.04	1.04	1.02	1.02	1.03	1.39
OA-H1	1.50	1.51	1.51	1.51	1.53	1.54	1.53	1.40
OB-H2	1.51	1.52	1.51	1.51	1.54	1.54	1.52	1.08
OA-OB	1.34	1.34	1.34	1.34	1.31	1.31	1.33	1.08
Angulo de valencia (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
O1-C1 -C2	124.11	124.26	124.23	124.28	123.74	123.74	123.84	123.92
H1 -O1-C1	116.21	116.62	116.39	116.60	117.40	117.50	116.94	122.36
O1 -H1-OA	171.59	171.60	171.69	171.52	172.17	172.11	172.75	119.28
O2 -C2-C1	124.06	124.22	124.21	124.26	123.83	123.84	123.84	119.28
H2 -O2-C2	116.02	116.43	116.46	116.66	117.47	117.57	116.76	122.30
O2 -H2-OB	171.57	171.57	171.64	171.51	172.12	172.06	172.96	172.57
Angulo diedro (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C2-C1-O1-H1	-30.18	-28.77	-29.51	-28.61	-29.24	-28.90	-30.91	-29.52
C1-C2-O2 -H2	29.99	28.59	29.20	28.35	28.95	28.63	31.34	29.04

Tabla S1. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).



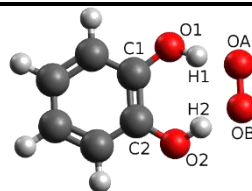
Longitud (Å)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C1-C2	1.47	1.48	1.47	1.47	1.45	1.45	1.46	1.46
C1-O1	1.30	1.29	1.29	1.29	1.27	1.27	1.28	1.28
C2-O2	1.33	1.33	1.32	1.32	1.30	1.31	1.32	1.32
O1-H1	1.49	1.47	1.47	1.48	1.54	1.54	1.52	1.53
O2-H2	1.15	1.16	1.16	1.28	1.13	1.13	1.13	1.13
OA-H1	1.06	1.05	1.05	1.04	1.01	1.01	1.02	1.02
OB-H2	1.30	1.29	1.27	1.28	1.27	1.28	1.28	1.29
OA-OB	1.39	1.40	1.40	1.41	1.37	1.37	1.39	1.46
Angulo de valencia (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
O1-C1 -C2	122.77	122.63	122.52	122.49	121.47	122.25	122.48	122.47
H1 -O1-C1	121.30	123.31	122.34	123.03	113.92	124.55	123.19	123.25
O1 -H1-OA	174.09	175.42	174.81	175.24	170.13	171.95	173.82	173.77
O2 -C2-C1	122.41	121.59	121.37	121.33	121.43	120.73	121.12	121.16
H2 -O2-C2	113.67	113.34	112.26	112.79	118.58	112.05	112.06	112.86
O2 -H2-OB	175.59	176.32	178.54	177.94	173.03	179.46	179.68	179.28
Angulo diedro (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C2-C1-O1-H1	28.99	22.53	25.59	23.93	30.18	24.15	25.26	22.53
C1-C2-O2 -H2	-40.79	-43.80	-47.22	-46.44	-51.65	-49.56	-49.60	-49.15

Tabla S2. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).



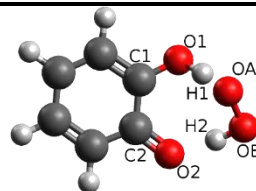
Longitud (Å)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C1-C2	1.51	1.52	1.50	1.51	1.49	1.49	1.50	1.50
C1-O1	1.27	1.27	1.27	1.27	1.25	1.25	1.26	1.26
C2-O2	1.27	1.27	1.27	1.27	1.25	1.25	1.26	1.26
O1-H1	1.75	1.78	1.72	1.73	1.76	1.76	1.74	1.76
O2-H2	1.75	1.79	1.71	1.73	1.76	1.77	1.74	1.75
OA-H1	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	0.98	0.99	0.99
OB-H2	1.00	1.00	1.00	1.00	0.98	0.98	0.99	0.99
OA-OB	1.00	1.48	1.48	1.48	1.44	1.44	1.46	1.46
Angulo de valencia (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
O1-C1 -C2	122.13	122.02	122.06	121.99	121.63	121.60	121.78	121.73
H1 -O1-C1	130.39	131.12	130.14	130.44	132.32	132.44	131.62	132.00
O1 -H1-OA	174.52	174.24	174.77	174.78	171.92	171.94	173.32	173.22
O2 -C2-C1	122.12	122.02	122.08	122.01	121.63	121.60	121.81	121.77
H2 -O2-C2	130.57	131.23	130.64	130.96	132.38	132.49	132.12	132.43
O2 -H2-OB	174.37	174.11	174.58	174.61	171.61	171.63	173.18	173.16
Angulo diedro (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP
C2-C1-O1-H1	-13.12	-12.48	-13.02	-12.75	-12.76	-12.65	-11.90	-11.59
C1-C2-O2 -H2	-12.16	-11.72	-12.60	-12.33	-11.91	-11.82	-11.78	-11.54

Tabla S3. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd).



Longitud (Å)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C1-C2	1.41	1.42	1.41	1.42	1.42	1.41	1.42	1.43	1.43	1.42
C1-O1	1.34	1.33	1.33	1.34	1.34	1.41	1.34	1.34	1.34	1.34
C2-O2	1.34	1.33	1.33	1.34	1.34	1.33	1.34	1.34	1.34	1.34
O1-H1	1.03	1.02	1.02	1.02	1.03	1.01	1.02	1.03	1.03	1.04
O2-H2	1.03	1.02	1.02	1.02	1.03	1.01	1.02	1.03	1.03	1.04
OA-H1	1.49	1.57	1.56	1.55	1.50	1.53	1.54	1.50	1.52	1.51
OB-H2	1.49	1.57	1.56	1.55	1.50	1.53	1.54	1.50	1.52	1.51
OA-OB	1.30	1.30	1.31	1.32	1.30	1.29	1.31	1.50	1.32	1.33
Angulo de valencia (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
O1-C1 -C2	123.23	124.08	123.81	124.01	123.28	123.60	123.81	123.97	124.34	124.19
H1 -O1-C1	116.92	124.10	117.02	116.53	116.58	117.19	116.64	117.16	117.06	117.12
O1 -H1-OA	173.65	173.49	173.37	172.07	173.79	173.03	173.12	172.44	172.36	171.70
O2 -C2-C1	123.26	124.10	123.82	124.01	123.30	123.61	123.82	123.98	124.35	124.19
H2 -O2-C2	116.97	117.37	117.02	116.53	116.60	117.19	116.66	117.17	117.06	117.11
O2 -H2-OB	173.32	173.38	173.33	172.07	173.59	172.93	173.01	172.36	172.34	171.66
Angulo diedro (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C2-C1-O1-H1	-33.54	-30.30	-31.97	-30.58	-34.17	-31.26	-31.95	-29.18	-28.04	-27.65
C1-C2-O2-H2	32.56	29.88	31.82	30.59	33.58	30.91	31.59	28.88	27.94	27.53

Tabla S4. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).

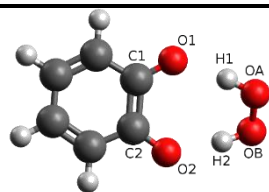


Longitud (Å)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C1-C2	1.45	1.46	1.45	1.46	1.46	1.45	1.45	1.47	1.47	1.46
C1-O1	1.28	1.27	1.27	1.27	1.28	1.26	1.27	1.28	1.28	1.28
C2-O2	1.31	1.32	1.32	1.32	1.31	1.30	1.32	1.31	1.31	1.32
O1-H1	1.37	1.59	1.56	1.59	1.44	1.53	1.53	1.47	1.51	1.49
O2-H2	1.21	1.09	1.09	1.11	1.16	1.12	1.12	1.15	1.14	1.15
OA-H1	1.07	1.01	1.01	1.01	1.03	1.00	1.01	1.03	1.03	1.03
OB-H2	1.18	1.35	1.35	1.33	1.22	1.26	1.27	1.26	1.28	1.27
OA-OB	1.36	1.35	1.36	1.38	1.36	1.35	1.36	1.38	1.38	1.39
Angulo de valencia (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
O1-C1-C2	122.13	122.58	122.56	122.34	122.38	122.24	122.78	122.45	122.61	122.41
H1-O1-C1	119.11	124.91	124.21	125.62	120.74	123.35	121.69	122.79	123.62	123.23
O1-H1-OA	172.45	171.26	170.77	172.02	172.18	170.68	170.94	174.86	175.48	175.08
O2-C2-C1	120.63	120.95	120.82	120.95	120.61	120.48	120.97	121.10	121.49	121.11
H2-O2-C2	107.27	112.50	111.48	112.98	108.69	110.75	109.46	112.32	113.96	112.73
O2-H2-OB	174.14	179.17	178.66	177.24	174.91	177.19	175.73	179.57	177.25	178.80
Angulo diedro (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C2-C1-O1-H1	32.44	25.13	26.18	22.19	29.73	26.14	28.48	24.57	22.65	23.41

Continuación Tabla S5

C1-C2-O2 -H2	-55.88	-48.17	-49.69	-45.95	-54.98	-52.92	-53.74	-48.44	-44.82	121.11
-----------------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

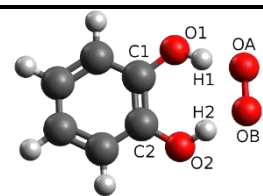
Tabla S5. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).



Longitud (Å)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06- 2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C1-C2	1.49	1.51	1.50	1.50	1.50	1.48	1.49	1.51	1.51	1.50
C1-O1	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.24	1.25	1.26	1.26	1.26
C2-O2	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.24	1.25	1.26	1.26	1.26
O1-H1	1.76	1.80	1.78	1.77	1.76	1.76	1.76	1.73	1.83	1.73
O2-H2	1.76	1.80	1.78	1.77	1.76	1.76	1.76	1.73	1.83	1.73
OA-H1	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.98	0.99	0.98	0.99
OB-H2	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.98	0.99	0.98	0.99
OA-OB	1.43	1.41	1.43	1.45	1.43	1.41	1.43	1.45	1.45	1.46
Angulo de valencia (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06- 2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
O1-C1 -C2	121.43	121.52	121.47	121.52	121.44	121.41	121.67	121.85	121.93	121.88
H1 -O1-C1	131.90	132.97	132.20	131.52	131.69	132.37	132.19	131.28	132.32	131.18
O1 -H1- OA	170.89	170.37	170.01	171.47	170.38	170.85	171.65	173.60	172.24	174.14
O2 -C2-C1	121.43	121.52	121.47	121.52	121.44	121.41	121.67	121.85	121.93	121.88
H2 -O2-C2	131.94	132.95	132.16	131.48	131.64	132.33	132.15	131.24	132.29	131.14

<i>Continuación Tabla S6</i>										
O2 -H2-OB	170.90	170.29	169.98	171.46	170.38	170.83	171.66	173.55	172.20	174.11
Angulo diedro (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ωB97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh
C2-C1-O1-H1	-14.06	-11.78	-14.20	-14.43	-14.32	-13.17	-12.12	-12.04	-10.94	-12.00
C1-C2-O2-H2	-13.78	-12.02	-14.44	-14.68	-14.58	-13.50	-12.43	-12.33	-11.24	-12.30

Tabla S6. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,3pd).

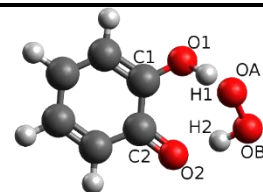


Longitud (Å)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
O1-H1	1.05	1.04	1.02	1.03	1.03	1.01	1.01	1.02	1.03	1.01	1.02	1.03	1.03	1.04
O2-H2	1.05	1.04	1.02	1.03	1.03	1.01	1.01	1.02	1.03	1.01	1.02	1.03	1.03	1.04
OA-H1	1.51	1.51	1.54	1.53	1.48	1.58	1.57	1.56	1.49	1.53	1.55	1.50	1.52	1.51
OB-H2	1.52	1.51	1.54	1.53	1.49	1.58	1.57	1.56	1.49	1.53	1.55	1.51	1.52	1.51

Continuación Tabla S7

OA-OB	1.34	1.34	1.31	1.33	1.30	1.30	1.31	1.32	1.30	1.29	1.31	1.32	1.32	1.33
Angulo de valencia (°)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thethh yb	hcth4 07	TPS SH
H1 - O1-C1	116.6	116.	117.4	117.3	117.	117.	116.	116.	116.	117.20	116.	117.18	116.9	117.
O1 - H1-OA	0	56	8	3	02	30	97	52	64		68		7	01
H2 - O2-C2	171.4	171.	172.1	172.7	173.	173.	173.	172.	173.	173.06	173.	172.55	172.5	171.
O2 - H2-OB	2	55	0	9	76	44	35	08	91		14		7	94
H1 - O1-C1	116.5	116.	117.6	117.3	117.	117.	116.	116.	116.	117.20	116.	117.19	116.9	117.
O1 - H1-OA	8	69	1	4	05	33	98	52	66		70		7	00
H2 - O2-C2	171.6	171.	172.1	172.6	173.	173.	173.	172.	173.	172.98	173.	172.47	172.5	171.
O2 - H2-OB	1	66	3	9	48	31	29	08	71		03		1	90
Angulo diedro (°)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thethh yb	hcth4 07	TPS SH
C2- C1-O1-H1	-	-	-28.96	-	-	-	-	-	-	-31.45	-	-29.37	-	-
C1- C2-O2-H2	28.31	28.71		29.58	33.63	30.39	32.16	30.68	34.32		31.96		28.81	28.66
	28.44	28.81	28.86	29.20	32.79	29.97	31.99	30.67	33.79	31.14	31.63	29.09	28.60	28.42

Tabla S7. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo pre-reactivo (PRC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).

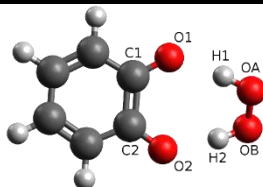


Longitud (Å)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
O1-														
H1	1.49	1.48	1.54	1.54	1.32	1.35	1.58	1.59	1.42	1.54	1.53	1.47	1.52	1.49
O2-														
H2	1.15	1.16	1.12	1.13	1.24	1.08	1.08	1.11	1.17	1.12	1.12	1.14	1.14	1.15
OA-														
H1	1.05	1.05	1.01	1.02	1.09	1.00	1.01	1.01	1.05	1.00	1.01	1.03	1.03	1.03
OB-														
H2	1.29	1.28	1.28	1.29	1.15	1.36	1.35	1.33	1.21	1.26	1.27	1.27	1.28	1.27
OA-														
OB	1.40	1.40	1.37	1.39	1.35	1.35	1.36	1.38	1.36	1.35	1.36	1.38	1.38	1.39
Angulo de valencia (°)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
H1 - O1-C1	122.9	123.09	124.5	123.8	118.37	124.83	124.27	125.58	120.27	123.26	121.67	122.71	123.5	123.13
O1 - H1-OA	175.5	175.46	172.0	173.9	172.38	171.14	170.43	171.87	172.60	170.60	170.85	174.89	175.4	175.11
H2 - O2-C2	113.2	112.96	112.3	112.9	106.68	112.51	111.56	113.06	108.45	110.76	109.51	112.34	113.9	112.73
O2 - H2-OB	177.0	177.69	179.7	179.6	173.87	179.12	178.65	177.32	174.79	177.22	175.79	179.61	177.3	178.85
Angulo diedro (°)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH

Continuación Tabla S8

C2-														
C1-O1-		23.4			33.9	25.1	26.0	22.0	30.3		28.4			23.4
H1	23.13	1	23.46	23.67	3	7	1	4	7	26.18	1	24.62	22.77	8
C1-														
C2-O2-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H2	45.02	46.17	-49.43	48.46	55.92	48.29	49.75	46.15	55.04	-53.04	53.76	-48.56	45.12	48.01

Tabla S8. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el estado de transición (TS) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).



Longitud (Å)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
O1-H1	1.80	1.74	1.77	1.77	1.77	1.80	1.78	1.78	1.77	1.77	1.77	1.74	1.84	1.74
O2-H2	1.79	1.73	1.77	1.77	1.77	1.80	1.78	1.78	1.77	1.77	1.77	1.74	1.84	1.74
OA-H1	1.00	1.00	0.98	0.99	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.98	0.99	0.98	0.99
OB-H2	1.00	1.00	0.98	0.99	0.98	0.98	0.98	0.98	0.98	0.97	0.98	0.99	0.98	0.99
OA-OB	1.48	1.48	1.44	1.46	1.43	1.41	1.43	1.45	1.43	1.41	1.43	1.45	1.45	1.46

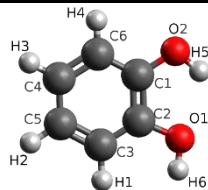
Angulo de valencia	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
--------------------	------------	----------	------------	-----------	------------	---------	---------	----------	------------	------------	-----------	--------------	-------------	-----------

Continuación Tabla S9														
Angulo o diedro (°)	revP BE	TPS S	PW6 B95	B3L YP	M0 5-2X	M0 5	M0 6	M0 6L	M0 6-2X	MPWB 1K	wb9 7x	thcthh yb	hcth4 07	TPS SH
H1 -	130.9	130.	132.4	132.1	132.	132.	132.	131.	131.	132.40	132.	131.29	132.3	131.
O1-C1	9	52	9	1	05	93	21	52	78		21		9	18
O1 -	174.4	174.	171.7	173.0	170.	170.	169.	171.	170.	170.69	171.	173.49	171.9	174.
H1-OA	4	72	1	1	69	29	89	29	15		54		4	04
H2 -	131.7	130.	132.5	132.1	132.	132.	132.	131.	131.	132.43	132.	131.33	132.4	131.
O2-C2	5	96	3	5	10	95	25	56	82		24		2	22
O2 -	174.0	174.	171.5	173.0	170.	170.	169.	171.	170.	170.71	171.	173.54	171.9	174.
H2-OB	5	51	4	9	71	37	92	29	15		53		8	08
C2-	-	-	-12.39	-	-	-	-	-	-	-13.50	-	-12.28	-	-
C1-O1- H1	12.39	12.44		11.64	14.02	11.99	14.41	14.76	14.58		12.40		11.22	12.31
C1- C2-O2 - H2	- 12.10	- 12.49	-12.10	- 11.34	- 13.73	- 11.74	- 14.17	- 14.50	- 14.31	-13.18	- 12.08	-11.98	- 10.91	- 12.01

Tabla S9. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el complejo producto (PC) obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p).

Funcional	6-311+G(3df,3pd)				6-311+G(3df,2p)			
	PRC	TS	PC	Productos libres	PRC	TS	PC	Productos libres
revPBE	-143.98	-125.00	-154.07	-119.40	-142.89	-125.01	-154.54	-119.09
TPSS	-155.84	-133.26	-161.43	-112.11	-153.96	-131.42	-160.58	-112.09
PW6B95	-140.93	-81.43	-149.88	-100.29	-139.16	-80.28	-149.54	-100.51
B3LYP	-141.90	-93.03	-153.28	-104.69	-144.57	-94.76	-156.25	-108.15
M05	-140.65	-90.35	-163.87	-113.57	-138.35	-88.12	-163.29	-113.43
M05-2X	-157.43	-77.85	-153.58	-96.98	-155.68	-76.93	-153.10	-97.08
M06	-149.74	-97.88	-168.47	-115.81	-147.71	-95.49	-168.14	-115.81
M06L	-154.96	-125.01	-173.68	-121.97	-152.65	-122.87	-173.04	-121.93
M06-2X	-158.01	-78.20	-161.79	-105.60	-156.67	-78.50	-161.43	-105.67
MPWB1K	-145.65	-52.95	-146.81	-94.41	-143.73	-57.84	-146.39	-96.17
ω B97x	-151.94	-56.63	-154.77	-96.71	-150.39	-55.23	-154.42	-96.84
THCTHhyb	-159.56	-119.02	-165.81	-115.10	-157.76	-117.49	-165.23	-115.09
HCTH407	-146.80	-122.86	-158.59	-121.67	-144.18	-120.40	-157.66	-121.38
TPSSh	-156.80	-115.97	-159.50	-109.83	-154.49	-114.19	-158.75	-109.87

Tabla S10. Energías libres de Gibbs relativas para el complejo pre-reactivo (PRC), estado de transición (TS) y complejo producto (PC) calculadas con diferentes funcionales y las bases 6-311+G(3df,3pd) y 6-311+G(3df,2p).

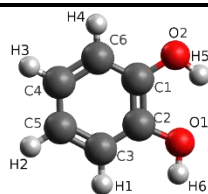


Longitud (Å)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP	Exp. 1a
C1-C2	1.41	1.41	1.40	1.40	1.39	1.39	1.40	1.40	1.40
C2-C3	1.40	1.40	1.39	1.39	1.38	1.38	1.38	1.39	1.39
C3-C4	1.40	1.40	1.40	1.40	1.39	1.39	1.39	1.39	1.40
C4-C5	1.40	1.40	1.39	1.39	1.38	1.38	1.39	1.39	1.39
C5-C6	1.40	1.40	1.40	1.40	1.38	1.38	1.39	1.39	1.40
C3-H1	1.09	1.09	1.09	1.09	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C4-H2	1.09	1.09	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C5-H3	1.09	1.09	1.08	1.09	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C6-H4	1.09	1.09	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C1-O1	1.37	1.37	1.37	1.37	1.35	1.35	1.36	1.36	1.37
C2-O2	1.39	1.39	1.38	1.38	1.37	1.37	1.37	1.38	1.38
O1-H5	0.97	0.97	0.97	0.97	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96
O2-H6	0.97	0.97	0.97	0.97	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96
Angulo de valencia (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP	Exp. 1a
C1-C2-C3	120.36	120.31	120.57	120.53	120.48	120.46	120.43	120.40	120.90
C2-C3-C4	119.98	120.03	119.68	119.72	119.82	119.83	119.91	119.93	119.40
C3-C4-C5	119.78	119.78	119.86	119.85	119.82	119.83	119.79	119.79	119.40
C4-C5-C6	120.31	120.29	120.39	120.38	120.33	120.32	120.29	120.27	120.30
H1-C3-C4	120.49	120.42	120.54	120.49	120.68	120.64	120.49	120.47	120.50
H2-C4-C5	120.58	120.59	120.49	120.51	120.52	120.54	120.53	120.53	120.40
H3-C5-C6	119.53	119.53	119.48	119.47	119.50	119.50	119.56	119.56	119.60
H4-C6-C1	118.45	118.45	118.60	118.61	118.48	118.48	118.50	118.50	118.50

<i>Continuación Tabla S11</i>									
	120.88	121.02	120.46	120.51	120.25	120.26	120.61	120.69	120.80
	115.48	115.50	114.91	114.94	115.22	115.22	115.40	115.42	114.10
	107.48	107.67	107.38	107.45	108.48	108.50	108.55	108.67	106.40
	108.99	109.17	109.54	109.61	110.42	110.46	110.34	110.44	109.40
Angulo diedro (°)	revPBE D3	revPBE	TPSS	TPSS D3	PW6B95 D3	PW6B95	B3LYP D3	B3LYP	Exp. 1a
C2-C1-O1- H5	-0.11	-0.24	-0.23	-0.20	-0.09	-0.05	-0.09	-0.11	0.00
C1-C2-O2- H6	179.87	179.68	179.68	179.78	179.94	179.99	179.79	179.76	180.00

^a Referencia

Tabla S11. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para el catecol obtenidos con diferentes funcionales con y sin corrección a los efectos de dispersión DFT-D3 y la base 6-311+G(3df,3pd) y valores experimentales.



Longitud (Å)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh	Exp. 1 ^a
C1-C2	1.39	1.40	1.39	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40	1.40
C2-C3	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.38	1.39	1.39	1.39	1.39
C3-C4	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.40	1.39	1.39	1.40
C4-C5	1.38	1.39	1.38	1.39	1.39	1.39	1.38	1.39	1.39	1.39	1.39
C5-C6	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.39	1.40
C4-H2	1.08	1.08	1.09	1.08	1.08	1.08	1.09	1.09	1.09	1.09	1.08
C5-H3	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C6-H4	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C1-O1	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C2-O2	1.36	1.35	1.35	1.36	1.35	1.35	1.36	1.36	1.36	1.36	1.37
O1-H5	1.37	1.36	1.36	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.37	1.38	1.38
O2-H6	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.97	0.96
Angulo de valencia (°)	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh	Exp. 1 ^a
C1-C2-C3	120.50	120.31	120.43	120.53	120.43	120.43	120.43	120.41	120.16	120.55	120.90
C2-C3-C4	119.85	120.03	119.98	119.83	119.90	119.90	119.88	119.92	120.23	119.77	119.40
C3-C4-C5	119.78	119.77	119.73	119.80	119.79	119.79	119.82	119.80	119.73	119.83	119.40
C4-C5-C6	120.26	120.28	120.28	120.37	120.27	120.27	120.27	120.31	120.19	120.35	120.30
H1-C3-C4	120.66	120.44	120.72	120.72	120.64	120.64	120.55	120.49	120.30	120.57	120.50
H2-C4-C5	120.50	120.56	120.54	120.53	120.53	120.53	120.46	120.54	120.61	120.52	120.40
H3-C5-C6	119.57	119.50	119.60	119.47	119.53	119.53	119.57	119.51	119.54	119.49	119.60
H4-C6-C1	118.33	118.35	118.27	118.49	118.31	118.31	118.45	118.49	118.31	118.61	118.50
O1-C1-C2	120.33	120.58	120.56	120.39	120.39	120.39	120.44	120.57	121.23	120.41	120.80
O2-C2-C1	115.43	115.30	115.30	114.93	115.29	115.29	115.37	115.32	115.79	115.05	114.10
H5-O1-C1	108.60	108.60	108.67	107.86	108.65	108.65	108.53	108.25	108.34	107.80	106.40
H6-O2-C2	110.32	110.37	110.46	109.76	110.28	110.28	110.32	110.05	109.56	109.86	109.40
Angulo diedro	M05-2X	M05	M06	M06L	M06-2X	MPWB1K	ω B97x	THCTHhyb	HCTH407	TPSSh	Exp.

H3															
C6-H4	1.09	1.09	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08	1.08
C1-O1	1.37	1.37	1.35	1.36	1.36	1.35	1.35	1.36	1.36	1.34	1.36	1.36	1.36	1.36	1.37
C2-O2	1.39	1.38	1.37	1.38	1.37	1.37	1.36	1.37	1.37	1.36	1.37	1.37	1.37	1.38	1.38
O1-H5	0.97	0.97	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.95	0.96	0.96	0.96	0.97	0.96
O2-H6	0.97	0.97	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96	0.95	0.96	0.96	0.96	0.96	0.96
Angulo de valencia (°)	revP	TPS	PW	B3L	M05	M05	M06	M06	M06	MP	wb9	thct	hcth	TPS	
	BE	S	6B95	YP	-2X			L	-2X	WB1K	7x	hhyb	407	SH	
C1-	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.
C2-C3	32	55	48	40	52	35	46	52	52	49	46	42	18	57	90
C2-	120.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	120.	119.	119.
C3-C4	01	70	81	92	83	98	93	80	83	87	85	91	21	75	40
C3-	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.
C4-C5	80	88	84	80	79	80	76	82	79	79	83	80	73	83	40
C4-	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.
C5-C6	28	36	31	27	26	27	29	39	26	28	27	30	21	36	30
H1-	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.
C3-C4	43	52	68	47	65	47	72	70	65	59	56	49	33	59	50
H2-	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.
C4-C5	55	51	57	52	50	52	52	52	50	52	44	55	58	51	40
H3-	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.	119.
C5-C6	54	48	49	55	57	53	61	46	57	57	58	50	55	48	60
H4-	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.	118.
C6-C1	51	64	50	52	38	35	30	53	38	49	46	51	33	65	50
O1-	121.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	121.	120.	120.
C1-C2	01	49	28	67	33	59	58	40	33	18	44	57	23	39	80
O2-	115.	114.	115.	115.	115.	115.	115.	114.	115.	115.	115.	115.	115.	115.	114.
C2-C1	50	92	21	40	41	29	27	90	41	14	33	29	80	02	10
H5-	107.	107.	108.	108.	108.	108.	108.	107.	108.	108.	108.	108.	108.	109.	106.

O1-C1	69	45	52	67	70	61	72	88	70	61	57	30	37	90	40
H6-	109.	109.	110.	110.	110.	110.	110.	109.	110.	110.	110.	110.	109.	107.	109.
O2C2	16	60	45	43	44	36	47	74	44	72	37	11	57	81	40
C1-	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.	120.
C2-C3	32	55	48	40	52	35	46	52	52	49	46	42	18	57	90

Ang ulo diedro (°)	revP BE	TPS S	PW 6B95	B3L YP	M05 -2X	M05	M06	M06 L	M06 -2X	MP WB1K	wb9 7x	thct hhyb	hcth 407	TPS SH	
C2- C1-O1- H1	- 0.11	- 0.14	0.06	0.06	0.03	0.04	0.01	0.04	0.03	0.00	- 0.03	0.18	- 0.11	0.02	0.00
C1- C2-O2- H2	179. 49	179. 54	179. 73	- 179.91	- 179.93	- 179.88	- 179.96	179. 99	- 179.93	179. 95	179. 98	- 179.90	179. 92	- 179.96	180. 00

Tabla S13. Parámetros geométricos de longitud de enlace, ángulo de valencia y ángulo diedro para catecol obtenidos con diferentes funcionales la base 6-311+G(3df,2p) y valores experimentales.