

Predicción de los mecanismos de reacción de las hidroxí 2-piridonas con radicales de aminoácidos aromáticos utilizando la teoría de átomos en moléculas.

Laura Natalia Corredor Mendoza

Trabajo de Grado para optar por el título de Químico

Director

Enrique Mejía Ospino

Dr. en Ciencias – Química

Codirector

Leonardo Muñoz Rugeles

Dr. en Ciencias – Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Bucaramanga

2023

Dedicatoria

*A mi amada familia, quienes han sido mi fuente de inspiración
y apoyo en cada paso de mi vida.*

Este libro es un tributo a su amor incondicional, paciencia y sabiduría.

Gracias por ser mi refugio y mi mayor tesoro.

Con todo mi cariño y gratitud

Agradecimientos

Al Laboratorio de Espectroscopia Atómica y Molecular, la Universidad Industrial de Santander y la Escuela de Química por permitirme acceder a una universidad de calidad.

Agradezco al Dr. Leonardo Muñoz Rugeles quien me brindó su valiosa orientación y conocimientos para la realización de este trabajo.

Agradezco al Dr. Enrique Mejía Ospino por la confianza y la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación.

Agradezco al Dr. Julio Roberto Pinzón Joya por su confianza y por su apoyo durante mi formación.

A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y al profesor Raúl Idaboy por los recursos brindados al proyecto

Agradezco a mi familia por guiarme en mi vida y por ser el apoyo fundamental durante este proceso. Gracias por su amor y comprensión y por motivarme a ser mejor cada día.

Agradezco a mis compañeros que me apoyaron para la realización de este trabajo.

Tabla de Contenido

Introducción.....	11
1. Justificación.....	13
2. Objetivos.....	15
2.1 Objetivo general.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. Marco teórico.....	15
3.1 Radical libre.....	15
3.2 Estrés oxidativo.....	21
3.3 Oxidación de proteínas.....	22
3.4 Antioxidantes.....	26
3.5 Influencia de la estructura molecular en la actividad antioxidante.....	31
3.6 Mecanismos de reacción Antioxidante-Radical.....	32
3.7 Teoría funcional de densidad.....	40
3.8 Teoría del estado de transición.....	45
3.9 Teoría de átomos en moléculas.....	48
4. Metodología.....	59
4.1 Determinar la viabilidad termodinámica de las vías de reacción.....	59
4.2 Cálculo de los estados de transición.....	61

MECANISMO ANTIOXIDANTE DE HIDROXI 2-PIRIDONAS QTAIM	5
4.3 Determinación de los mecanismos de reacción utilizando AIM	61
5. Resultados y análisis.....	63
5.1 Análisis de la viabilidad termodinámica de las vías de reacción.....	63
5.2 Cálculo de los estados de transición.....	64
5.3 Determinación de los mecanismos de reacción utilizando QTAIM	69
6. Conclusiones.....	92
Referencias bibliográficas	93

Lista de tablas

Tabla 1. Energías libres de Gibbs de reacción unidades (kcal/mol) de las reacciones de transferencia formal de hidrógeno (FHT).....	63
--	----

Lista de figuras

Figura 1. Formación de radicales libres a partir del metano y del rompimiento homolítico del cloro molecular	20
Figura 2. Oxidación de aminoácidos aromáticos	24
Figura 3. Las estructuras químicas de los antioxidantes sintéticos más populares	31
Figura 4. Análisis de distribución de carga y densidad de espín del mecanismo HAT para el sistema modelo radical fenoxilo-fenol ($\text{phO}^{\bullet}/\text{phOH}$) y del mecanismo PCET para el sistema modelo radical bencilo-tolueno.	34
Figura 5. Comparación de la forma de las funciones STO y GTO	44
Figura 6. Superficie de energía potencial del modelo	47
Figura 7. Estructuras de la 3-hidroxi-2-piridona, 4-hidroxi-2-piridona, 5-hidroxi-2-piridona, 6-hidroxi-2-piridona respectivamente.	60
Figura 8. Estructuras de resonancia del radical de la 3-hidroxi-2-piridona.	60
Figura 9. Estructuras de resonancia del radical de la 6-hidroxi-2-piridona	60
Figura 10. Estructuras de resonancia del radical de la 5-hidroxi-2-piridona	61
Figura 11. Estructuras de resonancia del radical de la 4-hidroxi-2-piridona.....	61
Figura 12. Análisis del IRC con las estructuras de los reactivos, estado de transición y productos para las reacciones	64

Figura 13. Análisis del estado de transición de la reacción de la 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina	65
Figura 14. Análisis del estado de transición de la reacción de la 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina	66
Figura 15. Análisis del estado de transición de la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina	67
Figura 16. Análisis del estado de transición de la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano.....	68
Figura 17. Análisis de la densidad de energía potencial y energía cinética Lagrangiana $G(r)$ en los PCE vs IRC	69
Figura 18. Análisis de la densidad de energía $E(r)$ o $H(r)$ en los PCE vs IRC.....	72
Figura 19. Análisis del laplaciano de densidad electrónica y de la función de localización ELF en los PCE vs IRC	74
Figura 20. Análisis de la densidad de energía potencial y energía cinética Lagrangiana $G(r)$ en los PCA vs IRC	77
Figura 21. Análisis de la densidad de energía $E(r)$ en los PCA vs IRC	80
Figura 22. Análisis del laplaciano de densidad electrónica y de la función de localización ELF en los PCA vs IRC.....	82
Figura 23. Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 3-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina	84
Figura 24. Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 5-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina.....	85

- Figura 25.** Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 6-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina 87
- Figura 26.** Análisis topológico gráficas ELF 6pytryp en el plano XZ 88
- Figura 27.** Análisis topológico gráficas ELF 5pytyr plano XY..... 89
- Figura 28.** Análisis topológico gráficas ELF 3pytyr plano XY..... 90
- Figura 29.** Análisis topológico gráficas ELF en el estado de transición 6pytyr plano XY . 90

Resumen

Título: Predicción de los mecanismos de reacción de las hidroxí-2-piridonas con radicales de aminoácidos aromáticos utilizando la teoría de átomos en moléculas.

Autor: Laura Natalia Corredor Mendoza.

Palabras clave: Antioxidante, Mecanismo, IRC, QTAIM.

Descripción:

Los radicales libres pueden reaccionar con diversas moléculas, especialmente aquellas ricas en electrones, como los residuos aminoácidos de tirosina y triptófano. La oxidación de estos residuos se relaciona con diversas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, también con enfermedades como el cáncer. Por tanto, es muy importante el estudio de nuevas moléculas con potencial actividad antioxidante, que tengan la capacidad de reparar estos residuos. En este estudio se realizó el análisis de la actividad antioxidante de hidroxí-2-piridonas frente a radicales de triptófano y tirosina. Se evaluaron los posibles mecanismos de reacción antioxidante mediante el estudio topológico de la superficie de densidad electrónica en los estados de transición y a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*) utilizando la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM, *Quantum Theory Atoms In Molecules*). A través de estas propiedades topológicas se lograron identificar las características de algunos mecanismos de reacción, lo que potencialmente permitirá determinar los sitios más óptimos de reacción, teniendo en cuenta aquellos que favorecen las condiciones de reacción.

* Trabajo de Grado

† Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director Enrique Mejía Ospino Dr. en Ciencias – Química. Codirector: Leonardo Muñoz Rugeles Dr. en Ciencias – Química.

Abstract

Title: Prediction of the reaction mechanisms of hydroxy-2-pyridones with aromatic amino acid radicals using the theory of atoms in molecules.

Author: Laura Natalia Corredor Mendoza

Keywords: Antioxidant, Mechanism, IRC, QTAIM.

Description:

Free radicals can react with numerous molecules, especially those rich in electrons, such as the amino acid residues of tyrosine and tryptophan. The oxidation of these residues has been linked to various neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, as well as diseases such as cancer. Therefore, it is very important to study new molecules with potential antioxidant activity, which have the capacity to repair these residues. In this study, the analysis of the antioxidant activity of hydroxy 2-pyridones with tryptophan and tyrosine radicals was carried out. The possible antioxidant reaction mechanisms were evaluated through the topological study of the electron density surface in the transition states and along the intrinsic reaction coordinate (IRC) using the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM). Through these topological properties, it was possible to identify the characteristics of some reaction mechanisms, which will potentially allow determining the most optimal reaction sites, considering those that contribute with the reaction conditions.

* Degree work

† Science faculty. Chemistry School. Director Enrique Mejía Ospino PhD Science – Chemistry. Co-director: Leonardo Muñoz Rugeles PhD Science – Chemistry.

Introducción

Un tema que ha despertado un interés significativo es la búsqueda continua por comprender los complejos mecanismos que rigen la fisiología y patología de los sistemas biológicos, así como el papel de los radicales libres y el estrés oxidativo en la salud humana. Los radicales libres son átomos o moléculas que contienen un electrón desapareado en su capa de valencia, lo que les confiere una elevada reactividad química. Como resultado de esta peculiaridad, los radicales libres pueden desencadenar reacciones en cadena al interactuar con otras moléculas, lo que puede resultar en daño celular y alteraciones fisiológicas.

Dentro de los radicales libres, las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS) desempeñan un papel esencial en la fisiología celular, participando en diversas funciones biológicas, como la señalización celular y la respuesta inmunológica contra microorganismos patógenos (Phaniendra et al., 2015).

No obstante, cuando la producción de ROS/RNS excede la capacidad antioxidante del organismo, se puede instaurar el fenómeno conocido como estrés oxidativo y estrés nitrosativo. Estos eventos se caracterizan por un desequilibrio entre la generación de especies reactivas y los sistemas antioxidantes, lo que puede conducir al daño oxidativo de biomoléculas clave como lípidos, proteínas y ADN (Phaniendra et al., 2015).

El estrés oxidativo ha sido asociado con diversas enfermedades humanas, incluyendo diabetes mellitus, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardiovasculares y procesos de envejecimiento. A su vez, la actividad antioxidante de moléculas endógenas, como el glutatión, la superóxido dismutasa y la catalasa, juega un

papel crucial en la neutralización de los radicales libres y la preservación de la integridad celular (Lobo et al., 2010).

Sin embargo, también existen antioxidantes de tipo exógeno, los cuales se pueden clasificar en dos grupos, los del tipo natural tales como el β -caroteno, retinol, vitamina C, vitamina E, vitamina B6, entre otros (Xu et al., 2017), y los de tipo sintético como el hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), galato de propilo (PG) y terc-butil hidroquinona (TBHQ) (Narayana Saibaba, 2023), los cuales tienen en común la presencia de grupos hidroxilo que permiten donar átomos de hidrógeno con el fin de estabilizar los radicales libres.

La capacidad antioxidante de una molécula está estrechamente relacionada a su estructura química y cómo se distribuye su densidad electrónica. Moléculas que contienen grupos funcionales tales como hidroxilo, carboxilo, tioles y aminas, tienen el potencial de exhibir actividad antioxidante, ya que pueden ceder electrones ó átomos de hidrógeno para estabilizar los radicales libres (Parcheta et al., 2021). Además, las moléculas con anillos aromáticos también pueden contribuir a la actividad antioxidante al permitir la estabilización del radical formado, gracias a la deslocalización de los electrones.

Los estudios de la actividad antioxidante en la química computacional tradicionalmente se han basado en propiedades intrínsecas cómo energías de disociación de enlaces, potencial de ionización y entalpías de transferencia de protón, entre otras (Xue et al., 2014; Xue et al., 2013; Messaadia et al., 2020). Por otra parte, se han desarrollado estudios cinéticos mediante el protocolo computacional QM-ORSA (*Quantum-Mechanics-based test for Overall free Radical Scavenging Activity*) el cual permite el cálculo de constantes de velocidad y energías de reacción, lo que posibilita análisis cinéticos y termodinámicos de las reacciones antioxidantes (Galano & Alvarez-Idaboy, 2013).

Una teoría de gran utilidad en el estudio de la actividad antioxidante es la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas, comúnmente abreviada como QTAIM (*Quantum theory atoms in molecules*). Esta teoría proporciona un enfoque que permite obtener información detallada de la topología de la densidad electrónica, lo cual es esencial para identificar puntos críticos y cuencas atómicas dentro de una molécula o sistema molecular, entre otras propiedades relevantes. Estas características son fundamentales para identificar los sitios más adecuados en una molécula donde se puede transferir densidad electrónica y participar en procesos antioxidantes. QTAIM ha sido ampliamente empleada en el análisis de la actividad antioxidante en moléculas aisladas (Zheng et al., 2018; Mohajeri & Asemani, 2009; González Moa et al., 2006; Shameera Ahamed et al., 2019; Ragi & Muraleedharan, 2023; Tamafo Fouegue et al., 2016; Kabanda, 2014; Muğlu et al., 2019; Muğlu et al., 2022). Sin embargo, aún existe un amplio campo de investigación en el análisis topológico de los estados de transición y a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción con el fin de identificar los mecanismos de reacción.

1. Justificación

El interés en el estudio de moléculas con potencial actividad antioxidante ha aumentado debido a los diversos efectos negativos que resultan del desequilibrio entre los radicales libres y la capacidad antioxidante en el organismo humano. Por lo tanto, es crucial investigar los mecanismos mediante los cuales posibles antioxidantes podrían estabilizar a los radicales libres, con el fin de formular estratégicamente antioxidantes que sean altamente eficaces. Las moléculas objeto de este estudio son las x-hidroxi-2-piridonas, donde "x" representa las 4 posiciones del grupo hidroxilo en el anillo. Estas moléculas han

sido seleccionadas debido a la presencia de un grupo hidroxilo que posibilita la transferencia de un electrón o un átomo de hidrógeno, lo cual resulta crucial para la estabilización de los radicales. Además, en su forma radical, estas estructuras exhiben configuraciones de resonancia que contribuyen a la estabilización del electrón desapareado y previenen la reacción con otras moléculas. Cabe destacar que la estructura aromática de estas moléculas también podría desempeñar un papel relevante en procesos de transferencia electrónica.

En la literatura científica, se han encontrado numerosos estudios que abordan la actividad antioxidante primaria, que corresponde a la reacción directa de los antioxidantes con las especies reactivas de oxígeno (Lunić et al., 2022; Chand et al., 2016; Nagle et al., 2012). Sin embargo, aún hay un amplio campo de investigación con relación a la actividad antioxidante secundaria, que involucra la reparación del daño oxidativo. Por lo tanto, es esencial identificar los mecanismos de reacción de reparación para comprender qué factores determinan cuándo una molécula antioxidante, como las hidroxil-2-piridonas, reacciona con un radical a través de un mecanismo u otro. Revelar esta información es fundamental para el diseño estratégico de antioxidantes con una actividad óptima.

En este estudio, se llevó a cabo un análisis topológico de la densidad electrónica utilizando la teoría cuántica de átomos en moléculas. Concretamente, se centró en investigar los estados de transición entre las hidroxil-2-piridonas y los radicales de triptófano y tirosina. Asimismo, también se realizó un análisis topológico a lo largo de la coordenada de reacción intrínseca con el fin de observar el cambio de las propiedades topológicas, lo que permitió identificar las características predominantes de algunos mecanismos de reacción.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Establecer los mecanismos de reacción entre derivados de las 2-piridona con sustituyentes hidroxilo en diferentes posiciones del anillo con radicales de triptófano y tirosina utilizando la teoría de átomos en moléculas.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Calcular los puntos críticos, las cuencas, las densidades de energía, y los caminos de enlace de los estados de transición de derivados hidroxilados de la 2-piridona con los radicales tirosina y triptófano a partir de la densidad electrónica mediante la teoría QTAIM.

2.2.2 Identificar las principales características de los mecanismos de reacción de los derivados hidroxilados de la 2-piridona con radicales de tirosina y triptófano a partir del análisis de las propiedades halladas mediante la teoría QTAIM.

3. Marco teórico

3.1 Radical libre

Un radical libre se puede definir como una entidad química, ya sea un átomo o una molécula, que contiene uno o más electrones desapareados en su capa de valencia. La presencia de un electrón desapareado en el radical libre lo hace altamente reactivo y de vida corta. Debido a esta extrema reactividad, los radicales libres pueden extraer electrones de

otras especies químicas con el fin de lograr la estabilidad. Como resultado, la molécula afectada pierde su electrón y se convierte en otro radical libre, lo que inicia una cascada de reacciones que finalmente puede dañar las células vivas.

Los radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno (ROS) se originan de procesos metabólicos esenciales que ocurren normalmente en el organismo humano, así como de fuentes externas como la exposición a rayos X, ozono, tabaquismo, contaminantes del aire y productos químicos industriales (Bagchi & Puri, 1998). La formación de radicales libres es un proceso continuo en las células, y se produce como resultado de diversas reacciones, tanto enzimáticas como no enzimáticas. Entre las reacciones enzimáticas que generan radicales libres, se incluyen aquellas que forman parte de la cadena respiratoria, la fagocitosis, la síntesis de prostaglandinas y el sistema del citocromo P-450 (Ebadi, 2001). Además, los radicales libres pueden surgir a través de reacciones no enzimáticas del oxígeno con compuestos orgánicos, así como por reacciones iniciadas por la ionización.

Estas especies desempeñan una función ambivalente como compuestos que pueden ser tanto tóxicos como beneficiosos. El delicado equilibrio entre sus efectos opuestos es de suma importancia en la biología. A niveles bajos o moderados, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y las especies reactivas de nitrógeno (RNS) ejercen efectos beneficiosos al regular respuestas celulares y la función inmunitaria (Pham-Huy et al., 2008). Sin embargo, en concentraciones elevadas, generan estrés oxidativo, un proceso perjudicial que puede causar daño en todas las estructuras celulares. Este equilibrio es crucial para mantener la homeostasis celular y garantizar un funcionamiento óptimo del organismo (Milkovic et al., 2019).

3.1.1 Formación de los radicales libres

Los radicales libres se forman a partir de otras moléculas mediante la ruptura de enlaces por escisión homolítica, dando lugar a especies con un electrón desapareado. También pueden originarse por la escisión de un radical para dar lugar a otro radical o mediante reacciones redox (Halliwell & Gutteridge, 2015). Algunos ejemplos de radicales libres son el radical hidroxilo (OH^\bullet), el radical superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$), el radical óxido nítrico (NO^\bullet), el radical dióxido de nitrógeno (NO_2^\bullet) y el radical peroxilo (ROO^\bullet). Además, hay otras especies como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el ozono (O_3), el oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$), el ácido hipocloroso (HOCl), el ácido nitroso (HNO_2), el peroxinitrito (ONOO^-) y el trióxido de dinitrógeno (N_2O_3) que, aunque no son radicales libres, son llamados oxidantes y tienen la capacidad de inducir reacciones de radicales libres en organismos vivos (Genestra, 2007). Los radicales libres biológicos son, por tanto, moléculas altamente inestables con electrones disponibles para reaccionar con diversos sustratos orgánicos como lípidos, proteínas y ADN.

La reducción de un electrón del oxígeno da como resultado la formación de superóxido (reacción 1), la dismutación de dos moléculas de superóxido produce peróxido de hidrógeno y oxígeno (reacción 2):

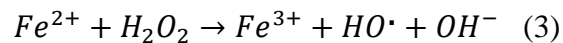


Las mitocondrias desempeñan un papel fundamental en la generación de la mayor parte del ATP dentro de la célula. La energía necesaria para la síntesis de ATP se origina a partir del gradiente electroquímico de protones presente a través de la membrana interna mitocondrial. Este gradiente, conocido como fuerza motriz de protones, está compuesto por un componente de pH (potencial de hidrógeno) y un componente eléctrico (potencial

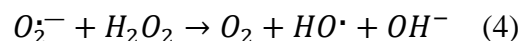
eléctrico). Se forma gracias a las enzimas de la cadena de transporte de electrones, que bombean protones desde la matriz mitocondrial hacia el espacio intermembrana (Chan, 2003).

En varios sitios de la cadena respiratoria, los electrones derivados del NADH o de la oxidación del succinato pueden escapar y reaccionar con O_2 u otros aceptores de electrones para generar radicales libres. Los complejos I (NADH y ubiquinona oxidorreductasa) y III (Ubiquinona citocromo c reductasa) son los principales sitios para la producción de ROS. La reducción de O_2 por un electrón genera el anión radical superóxido. Es de destacar que la célula está equipada con una variedad de mecanismos de defensa para eliminar ROS. El superóxido se convierte en H_2O_2 mediante dos superóxido dismutasas (SOD, *Superoxide Dismutase*) intracelulares, SOD Cu-Zn (SOD1) y MnSOD (SOD2); Luego, el H_2O_2 puede transformarse en H_2O mediante la catalasa o la glutatión peroxidasa (GPx). La célula también contiene eliminadores de ROS no enzimáticos, como ascorbato, flavonoides, carotenoides y glutatión, que pueden contribuir a la inactivación de ROS (Turrens, 2003). El peróxido de hidrógeno mediante las reacciones de Fenton y Haber-Weiss pueden dar lugar a la formación de radicales de $HO\cdot$ (Kehrer, 2000).

Reacción de Fenton



Reacción de Haber-Weiss



A concentraciones bajas o moderadas, las ROS y las RNS desempeñan funciones cruciales en el proceso de maduración de estructuras celulares y pueden actuar como herramientas en el sistema de defensa del organismo. Los fagocitos, como los neutrófilos,

macrófagos y monocitos, liberan radicales libres para eliminar microbios patógenos invasores como parte del mecanismo de defensa contra enfermedades (Droge, 2002). Un ejemplo que destaca la importancia de la producción de ROS en el sistema inmunitario es la enfermedad granulomatosa, en la cual los pacientes presentan una deficiencia en la enzima NADPH oxidasa en la membrana, lo que impide la generación del radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), resultando en infecciones persistentes y recurrentes (Panday et al., 2015a).

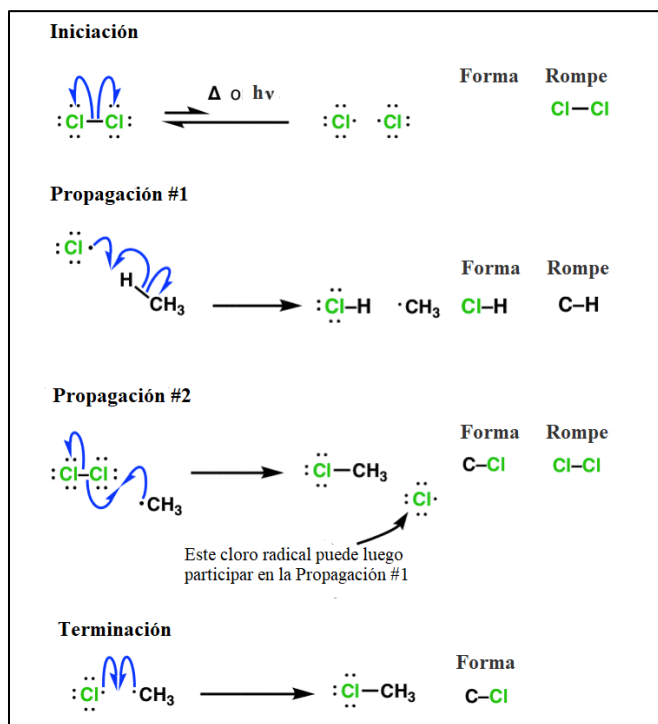
Además, ROS y RNS ejercen efectos beneficiosos al participar en la regulación de diversas vías de señalización celular. La producción de estas especies reactivas por isoformas de NADPH oxidasa no fagocíticas desempeña un papel crucial en la modulación de cascadas de señalización intracelular en diferentes tipos de células no fagocíticas, incluyendo fibroblastos, células endoteliales, células del músculo liso vascular, miocitos cardíacos y tejido tiroideo (S. Di Meo et al., 2016).

El proceso de generación de radicales libres involucra una secuencia de etapas que pueden ser desglosadas en tres fases distintivas:

- a. Iniciación,
- b. Propagación,
- c. Terminación.

Figura 1

Formación de radicales libres a partir del metano y del rompimiento homolítico del cloro molecular



Nota: James Ashenurst, 2022, Formación de radicales libres a partir del metano y del rompimiento homolítico del cloro molecular Tomado y modificado de <https://www.masterorganicchemistry.com/2013/09/06/initiation-propagation-termination/>.

Las reacciones de iniciación se caracterizan por provocar un incremento neto en la cantidad de radicales libres. Este proceso puede implicar la formación de radicales libres a partir de especies moleculares estables, o bien, puede involucrar reacciones entre radicales libres y especies estables para generar mayor cantidad de radicales libres.

Las reacciones de propagación incorporan radicales libres, manteniendo constante la cifra total de radicales libres. Las reacciones de terminación, por su parte, conllevan una

disminución neta en la cantidad de radicales. En muchos casos, dos radicales libres se combinan para originar compuestos más estables (Panday et al., 2015b).

3.2 Estrés oxidativo

El estrés oxidativo surge debido a un desequilibrio entre la generación y acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células y tejidos, y la capacidad del sistema biológico para eliminar eficientemente estos productos reactivos. Este fenómeno puede manifestarse temporalmente en tejidos afectados por traumatismos, infecciones, exposición al calor, hipoxia, toxinas o ejercicio extenuante. En estos tejidos lesionados, se produce un aumento en la actividad de enzimas generadoras de radicales (como xantina oxidasa, lipogenasa, ciclooxigenasa), activación de fagocitos y liberación de elementos como hierro libre o iones de cobre, lo que resulta en un exceso de ROS (Sharifi-Rad et al., 2020).

El desequilibrio entre las ROS y el sistema antioxidante de defensa se ha asociado con el inicio, desarrollo y progresión del cáncer, además de estar vinculado con los efectos secundarios de la radiación y la quimioterapia. De igual manera, se ha relacionado con las complicaciones de la diabetes mellitus, enfermedades oculares asociadas al envejecimiento y trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson (Tan et al., 2018).

Los radicales libres que contienen oxígeno juegan un papel fundamental en diversos estados patológicos. Entre ellos, los más relevantes son el radical hidroxilo, el radical anión superóxido, el peróxido de hidrógeno, el oxígeno singulete, el hipoclorito, el radical óxido nítrico y el radical peroxinitrito (Young & Woodside, 2001). Estas especies poseen una alta capacidad reactiva y pueden causar daño a moléculas biológicamente importantes, como el

ADN, las proteínas, los carbohidratos y los lípidos, lo que lleva a daño celular y alteraciones en la homeostasis.

3.3 Oxidación de proteínas

Las modificaciones oxidativas de las proteínas solían considerarse principalmente perjudiciales, irreversibles y, en última instancia, causantes de la inactivación, degradación y eliminación de las proteínas (Reeg & Grune, 2015). Sin embargo, estudios moleculares sobre la oxidación de proteínas han llevado a una evolución significativa de esta perspectiva. Ahora se reconoce que las oxidaciones de proteínas tienen un carácter bifacético: por un lado, participan en muchos procesos reguladores normales, como la modulación de la actividad enzimática, la señalización y la regulación génica (Pizzino et al., 2017). Por otro lado, estas modificaciones oxidativas también se presentan cuando el estrés oxidativo supera las defensas antioxidantes y en este caso, pueden tener consecuencias perjudiciales.

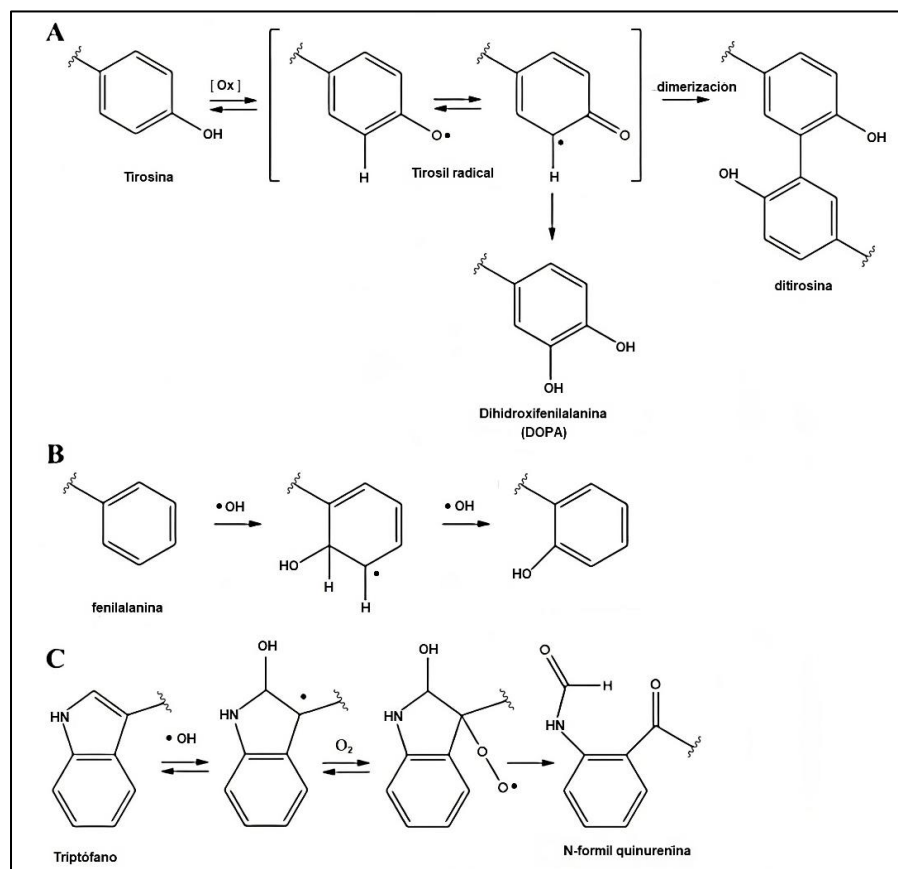
La respuesta de los sistemas vivos al estrés oxidativo es de vital importancia para comprender los mecanismos de defensa celular y el envejecimiento. Alteraciones en el metabolismo oxidativo normal o daños causados por el estrés oxidativo también han demostrado ser factores clave en una amplia variedad de enfermedades, desde trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (Hernández et al., 2016), hasta varios tipos de cáncer, diabetes (Pourahmad et al., 2016) y aterosclerosis (Singh et al., 2015).

Los aminoácidos ricos en electrones son altamente susceptibles a la oxidación en proteínas, algunos productos de los radicales de tirosina y triptófano se observan en la Figura 6. Específicamente, la tirosina es una estructura redox activa. Su cadena lateral

fenólica se oxida con facilidad debido a la estabilización del intermediario radical tirosilo a través de la deslocalización mesomérica del electrón desapareado (Figura 6A) (Correia et al., 2012). El radical tirosilo puede reaccionar con otro radical tirosilo, dando como resultado la formación de un producto llamado entrecruzamiento de proteínas fluorescentes, conocido como *o, o*-ditirosina (Heinecke et al., 1993).

La reacción de radicales tirosilo unidos a proteínas con radicales hidroxilo produce 3-hidroxitirosina, que es un análogo del neurotransmisor 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) (Hensley et al., 1997). Además de la para-tirosina, se pueden formar isómeros anormales como la orto- y meta-tirosina mediante la oxidación de residuos de fenilalanina mediada por radicales hidroxilo (Figura 6B) (Mujika et al., 2013). El triptófano, por su parte, es oxidado por radicales hidroxilo para producir hidroxitriptófano, que luego se escinde con oxígeno para dar lugar a la N-formil quinurenina (Figura 6C) (Ehrenshaft et al., 2015a).

Los residuos de triptófano se oxidan mediante mecanismos que involucran intermediarios de radicales peroxilo. Especies reactivas pueden abstraer un átomo de hidrógeno en la posición 1 del triptófano, generando radicales N[•]. Después de una deslocalización y la interacción con el oxígeno, se forman radicales peroxilo, dando lugar a la N-formil quinurenina (NKy) y la quinurenina (Ky)(Rappoport, 2007).

Figura 2*Oxidación de aminoácidos aromáticos*

Nota. Kehm R, Baldensperger T, Raupbach J, Höhn A. (2021), Oxidación de aminoácidos aromáticos. (A) La oxidación de la tirosina conduce a la formación de dihidroxifenilalanina y ditirosina. (B) La oxidación de fenilalanina generan isómeros de ortotirosina. (C) La oxidación del triptófano es el paso inicial de la cascada de reacción de N-formil quinurenina. Tomado y modificado de: Protein oxidation - Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. Redox Biology. 2021 Jun;42:101901. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101901.

En numerosos casos, la oxidación se dirige hacia las proteínas con el propósito de facilitar su degradación, posiblemente debido al aumento de la hidrofobicidad en la

superficie, resultado del desplegamiento o plegamiento incorrecto (Davies & Shringarpure, 2006). No obstante, tras una extensa modificación oxidativa y/o la formación de enlaces cruzados y agregados, las proteínas pueden volverse resistentes e incluso inhibir la proteólisis, lo que conduce a una acumulación y deposición patológica (Butterfield & Dalle-Donne, 2014).

Además, tanto la proteólisis mediada por vías proteosómicas como lisosomales tiende a disminuir con el envejecimiento y en ciertos estados patológicos, lo que podría contribuir aún más a la senescencia celular y a la aparición de patologías caracterizadas por el depósito de proteínas, como la aterosclerosis, cataratas, degeneración macular, artritis reumatoide y enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Kurz et al., 2008).

Los residuos de tirosina (Tyr) son altamente susceptibles a diversas modificaciones oxidativas y nitrativas (Figura 1). Entre estas modificaciones se encuentra la formación de 3-nitrotirosina (3NY), que puede reducirse posteriormente a 3-aminotirosina (1, 40); 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA); 3,3'-ditirosina (DiY); 3-clorotirosina (3ClY); 3,5-diclorotirosina (DiClY), así como formas bromadas e yodadas (Abello et al., 2009a).

En relación con los efectos en la salud de ciertos productos de oxidación de la tirosina, se destaca que la 3,3'-ditirosina (DiY) está vinculada con la estabilidad de las placas amiloideas $A\beta$ en la enfermedad de Alzheimer. El entrecruzamiento de enlace de ditirosina contribuye a la estabilización de oligómeros y fibrillas de $A\beta$, lo que prevalece en placas amiloides en el tejido cerebral y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con Alzheimer (Al-Hilaly et al., 2013). Por otro lado, la nitración de los residuos de tirosina, en particular la 3-nitrotirosina (3NY), puede inducir cambios conformacionales en proteínas objetivas, promoviendo agregación y aumentando su inmunogenicidad, además de conducir

a inactivación parcial o total. Se ha asociado la 3NY con enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y autoinmunes (Pacher et al., 2007). Asimismo, los isómeros *o*-tirosina y *m*-tirosina han sido relacionados con diversas enfermedades, incluyendo el envejecimiento del músculo cardíaco, diabetes, formación de cataratas y enfermedad pulmonar crónica inducida por hiperoxia (Nascimento et al., 2019).

Los efectos en la salud de los productos de oxidación del triptófano incluyen el plegamiento incorrecto de la proteína superóxido dismutasa Cu/Zn (hSOD1), la cual ha sido asociada con la enfermedad de la esclerosis lateral amiotrófica (*Amyotrophic lateral sclerosis*, ALS), y la formación de cataratas. Se han encontrado productos de oxidación del triptófano, como la quinurenina y la N-formilquinurenina, en la proteína α -cristalina (Ehrenschaft et al., 2015b). Además, la quinurenina se ha relacionado con la diabetes mellitus (Koziele & Urbanska, 2023).

3.4 Antioxidantes

Un antioxidante es una molécula que comúnmente tienen la capacidad de ceder electrones o donar un átomo de hidrógeno a un radical con el propósito de estabilizarlo o repararlo, reduciendo así su potencial de causar daño. Los antioxidantes pueden clasificarse en dos categorías: endógenos y exógenos. Los antioxidantes endógenos se subdividen en aquellos de naturaleza enzimática y no enzimática, mientras que los antioxidantes exógenos comprenden los antioxidantes sintéticos.

Algunos antioxidantes tienen la capacidad de reducir la concentración intracelular de radicales libres mediante la supresión de las actividades o la expresión de enzimas que generan radicales libres, como la NAD(P)H oxidasa y la xantina oxidasa (XO). Además, los

antioxidantes pueden favorecer las actividades y la expresión de enzimas con propiedades antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx) (Lü et al., 2010).

3.4.1 Antioxidantes enzimáticos

Los antioxidantes enzimáticos endógenos comprenden un conjunto de enzimas que catalizan reacciones destinadas a neutralizar los radicales libres. Estas enzimas desempeñan un papel central en los sistemas de defensa intrínsecos del organismo contra los radicales libres con el objetivo de salvaguardar la integridad celular. Entre las enzimas antioxidantes más reconocidas del sistema de protección antioxidante se encuentran la GPx, la CAT y la SOD, las cuales ejercen un control esencial sobre la transformación de radicales libres (Abello et al., 2009b).

Las enzimas antioxidantes representan componentes cruciales de los mecanismos de protección y defensa, al reducir la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante la conversión de oxidantes potenciales o la transferencia de ROS/RNS a compuestos relativamente estables. Para que estas enzimas funcionen de manera óptima es imperativo que cuenten con cofactores de micronutrientes tales como selenio (Se), hierro (Fe), cobre (Cu), zinc (Zn) y manganeso (Mn) (Aziz et al., 2019).

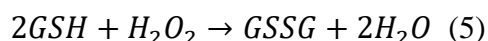
La Superóxido Dismutasa (SOD): Es una enzima encargada de catalizar la dismutación del anión altamente reactivo, el superóxido (O_2^-), en especies menos reactivas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El resultado de esta reacción es la transformación del peróxido en agua, facilitada por enzimas como la catalasa (CAT) o la glutatión peroxidasa

(GPX). El sitio activo de la enzima SOD incorpora uno o dos átomos de un metal de transición en estados de oxidación específicos (Sheng et al., 2014).

La Catalasa (CAT): Es una enzima que degrada el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) producido por oxidasas, esta enzima reacciona con el H_2O_2 para generar agua y oxígeno molecular, así como con donantes de hidrógeno como el metanol, etanol, ácido fórmico o fenoles, manifestando actividad de peroxidasa (Nandi et al., 2019).

La Glutación Peroxidasa (GPx): Esta enzima realiza la catálisis de la reducción de diversos hidroperóxidos, como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), transformándolos en agua (H_2O), mediante la oxidación del glutati6n reducido (GSH) a su forma de disulfuro (GSSG) en el proceso. Esta enzima, de naturaleza tetramérica, alberga selenocisteína en su sitio activo. (Fanucchi, 2014).

La GPx, que contiene selenio en su centro activo, se distribuye tanto en el citosol como en las mitocondrias, demostrando una afinidad significativa hacia el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en comparaci6n con la catalasa. Esta enzima ejerce su funci6n de reducci6n y descomposici6n no solo sobre el H_2O_2 , sino tambi6n sobre los peróxidos lipídicos (LOOH), llevando a cabo una reacci6n redox con el glutati6n reducido (GSH) que actúa como donante de electrones (Marín-García, 2014):



En el proceso en el que la GPx actúa como catalizador, el glutati6n reducido (GSH) se convierte en su forma oxidada, el disulfuro de glutati6n (GSSG), el cual posee una capacidad inferior para llevar a cabo la reducci6n de los peróxidos. Una vez que el GSH ha

sido oxidado, el GSSG puede ser regenerado a partir de él gracias a la participación de la enzima glutatión reductasa (GR). Esta enzima emplea el nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) como donante de electrones y equivalentes reductores para llevar a cabo esta conversión (Lubos et al., 2011).

3.4.2 Antioxidantes no enzimáticos endógenos

Las sustancias no enzimáticas que desempeñan un papel en la primera línea de defensa forman parte de los antioxidantes preventivos. En el plasma sanguíneo, encontramos la ceruloplasmina, la ferritina y la albúmina, que contribuyen a esta función. Estas proteínas ejercen una inhibición sobre la formación de nuevas especies reactivas al unirse a iones de metales de transición, como el hierro y el cobre. Además, la metalotioneína tiene una función esencial en la prevención contra las especies reactivas. Su efectividad antioxidante principal deriva de la presencia de una considerable cantidad de grupos sulfhidrilo (SH) (Mirończuk-Chodakowska et al., 2018). Entre otros antioxidantes no enzimáticos endógenos también se encuentran el glutatión (GSH), ácido úrico (UA), bilirrubina (BIL) y poliaminas (PA).

3.4.3 Antioxidantes exógenos naturales

Los antioxidantes exógenos naturales provienen principalmente de alimentos y plantas medicinales, como frutas, verduras, cereales, hongos, bebidas, flores, especias y hierbas medicinales tradicionales (J.-J. Zhang et al., 2016). Estos antioxidantes naturales de origen vegetal son predominantemente polifenoles (como ácidos fenólicos, flavonoides, antocianinas y lignanos), carotenoides (como xantofilas y carotenos) y vitaminas (tales como vitamina E y C) (Baiano & Del Nobile, 2016). En términos generales, estos

antioxidantes naturales, especialmente los polifenoles y carotenoides, exhiben una amplia variedad de efectos biológicos, como propiedades antiinflamatorias (Prasad, 2016), antibacterianas (Vieira et al., 2022), antivirales (Diniz et al., 2020), antienvjecimiento (Vaiserman et al., 2020) y anticancerígenas (Elnour et al., 2018). Los antioxidantes presentes en los alimentos contribuyen al sistema de defensa antioxidante al mitigar el estrés oxidativo y prevenir enfermedades específicas en los seres humanos (Y.-J. Zhang et al., 2015).

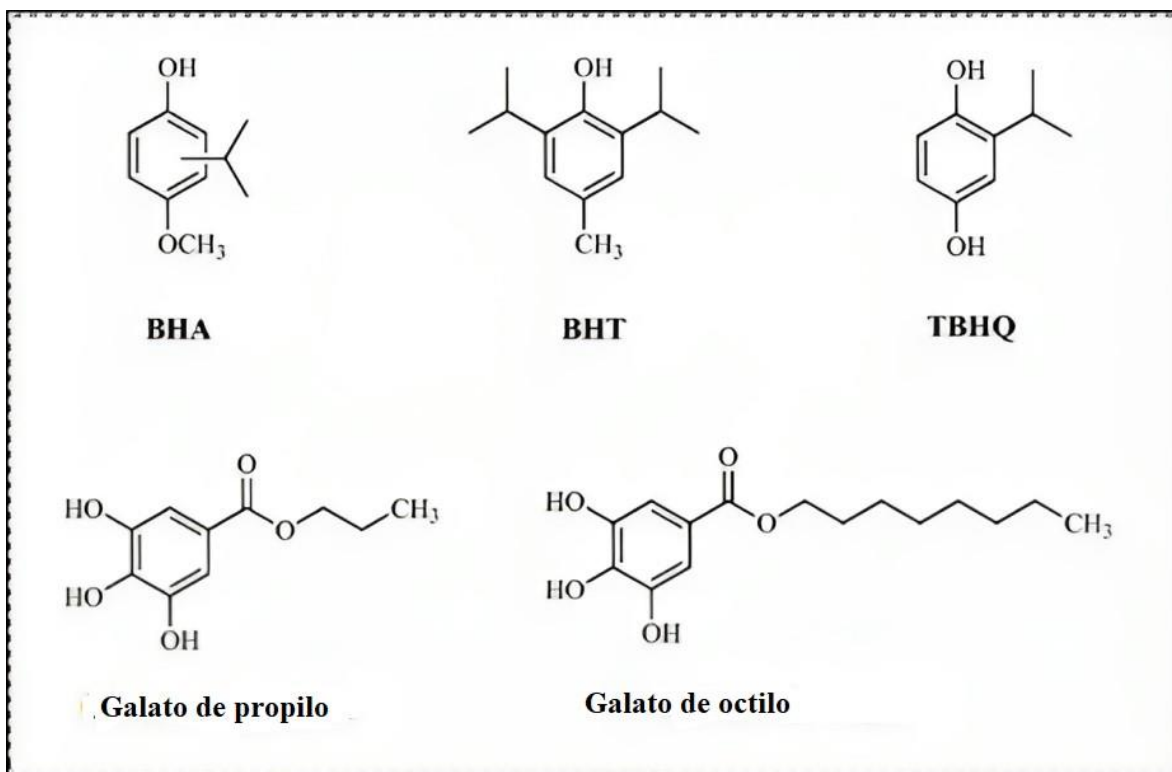
3.4.4 Antioxidantes exógenos sintéticos

Los antioxidantes sintéticos son producidos mediante síntesis química, ya que no se encuentran de forma natural, y son añadidos a los alimentos como conservantes con el propósito de prevenir la oxidación de los lípidos. Entre estos se encuentran BHA, BHT, TBHQ y ésteres de ácido gálico. Dado que los antioxidantes naturales presentan inherente inestabilidad, se han utilizado varios antioxidantes sintéticos para estabilizar las grasas y los aceites (Stoia & Oancea, 2022).

Los antioxidantes sintéticos más ampliamente utilizados son compuestos fenólicos como el hidroxianisol butilado (BHA), el hidroxitolueno butilado (BHT), la terc-butilhidroquinona (TBHQ), el galato de propilo (PG) y el galato de octilo (OG) (Thbayh & Fiser, 2022). El BHA se ha destacado por su eficacia en el control de la oxidación de ácidos grasos de cadena corta. En contraste, el BHT, debido a la presencia de dos grupos terc-butilo que inducen un mayor impedimento estérico en la molécula en comparación con el BHA, muestra una eficacia menor (Nanditha & Prabhasankar, 2008).

Figura 3

Las estructuras químicas de los antioxidantes sintéticos más populares



Nota. Gulcin, İ. (2020). Las estructuras químicas de los antioxidantes sintéticos más populares, *Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview*. Arch Toxicol 94, 651–715 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02689-3>.

3.5 Influencia de la estructura molecular en la actividad antioxidante

La variación del patrón de sustitución de un compuesto antioxidante afecta su reactividad hacia los radicales libres. Por ejemplo, el fenol sin sustituyentes es un donador de hidrógeno pobre. Sin embargo, la introducción de un grupo donador de electrones, como el grupo hidroxilo en posición orto o para, potencia la actividad antioxidante del fenol o ácido fenólico (Singleton et al., 1999).

Aunque la catequina comparte el mismo número de grupos OH en su molécula con la quercetina, su actividad antioxidante es notablemente reducida. Esto se debe a que la estructura de la catequina carece de enlaces insaturados en la posición C2-C3, así como del grupo oxo ($-C=O$) en el anillo, características presentes en la quercetina. Estos elementos en la estructura de la quercetina contribuyen a su mayor potencia antioxidante en comparación con la catequina (Xiao & Kai, 2012).

En el caso particular de la existencia de un grupo carbonilo en la molécula antioxidante, dicha actividad aumenta si se encuentra distante del anillo aromático. En consecuencia, los ácidos cinámicos demuestran una mayor eficacia antioxidante en comparación con los ácidos benzoicos correspondientes (LeBlanc et al., 2012)

La actividad antioxidante de los compuestos fenólicos está intrínsecamente ligada a su estructura, especialmente a la disposición y cantidad de grupos hidroxilo ($-OH$), así como a las características de las sustituciones en los anillos aromáticos (Mathew et al., 2015). Es importante destacar que el ácido gálico demuestra una actividad antioxidante superior a la de la catequina, a pesar de que esta última contiene cinco grupos hidroxilo en su estructura (Parish et al., 2023).

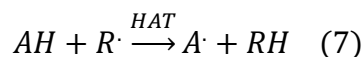
3.6 Mecanismos de reacción Antioxidante-Radical

La actividad antioxidante ocurre mediante la transferencia de un electrón o un átomo de hidrógeno a un radical, sin embargo, esta transferencia puede ocurrir de manera simultánea o de manera secuencial dependiendo del tipo de mecanismo que esté más favorecido según el tipo de molécula, el tipo radical, o el ambiente químico.

Los diferentes mecanismos de reacción entre un radical y una molécula antioxidante se dividen en 2 tipos, los de transferencia simultánea como HAT (*Hydrogen Atom Transfer*), PCET (*Proton Coupled Electron Transfer*) y los de transferencia secuencial como PEST (*Proton-electron sequential transfer*), EPST (*Electron-proton sequential transfer*), SPLET (*Sequential proton loss-electron transfer*) y SPGET (*Sequential proton gain-electron transfer*). Adicionalmente, también existen los mecanismos SET (*Single electron transfer*) y RAF (*Radical adduct formation*).

Mecanismo tipo HAT

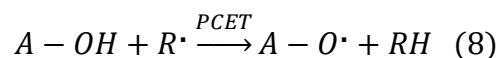
En este mecanismo se transfiere un átomo de hidrógeno en el cual el e^- y el H^+ se mueven como una sola partícula (véase, por ejemplo: Siddeeg et al., 2021; Mayer et al., 2002).



Las moléculas más conocidas que presentan este tipo de mecanismo son: el tocoferol (en fase gas y solventes no polares) con oxígeno radical (Bakhouché et al., 2015), hidroxitirosol (en fase gas) con el fenol radical (Semidalas et al., 2016), ácido gálico (Rajan & Muraleedharan, 2017), ácido cafeico con el radical hidroximetil (Purushothaman et al., 2022), epicatequina (en fase gas) (Anitha et al., 2020), vitamina C (fase gas) (Boulebd, 2020), BHT (fase gas) (Boulebd, 2020), BHA (fase gas) (Boulebd, 2020), trolox (fase gas) (Boulebd, 2020).

Mecanismo tipo PCET

En este mecanismo el e^- y el H^+ se mueven como partículas separadas, pero de forma simultánea, por lo que se le considera de tipo concertado (Z. Marković, 2016).



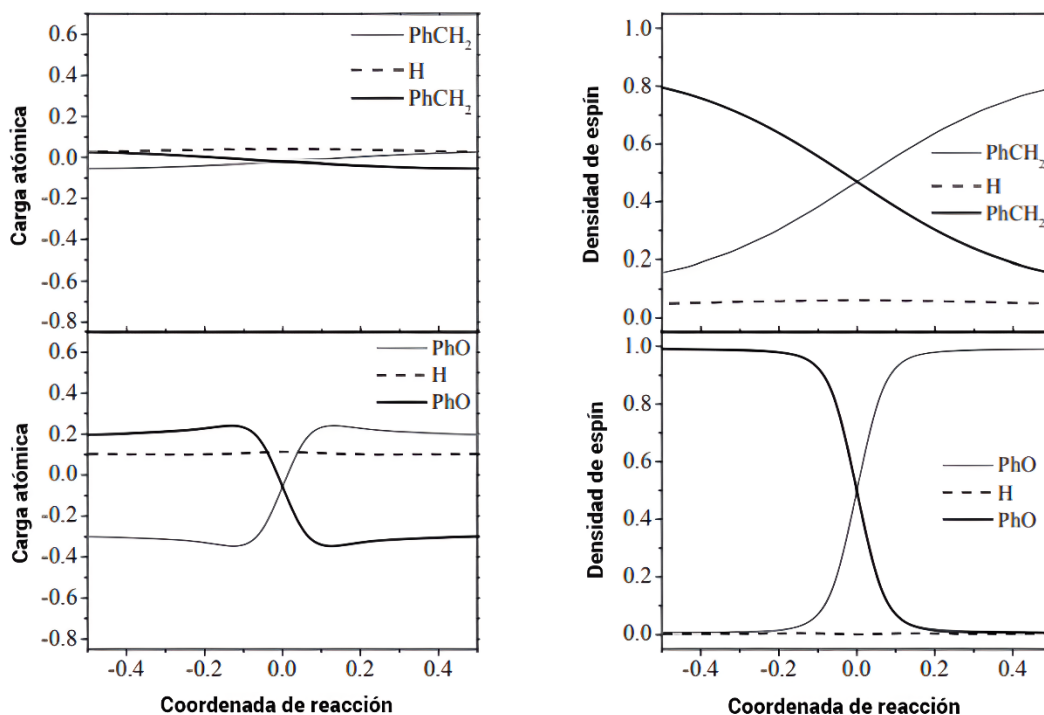
Algunos de los antioxidantes que se ha descubierto que tienen este tipo de mecanismo son ubiquinol con radicales peroxilo (Inagaki & Yamamoto, 2014), vitamina E con radicales peroxilo (Inagaki & Yamamoto, 2014).

Para analizar la diferencia entre el mecanismo HAT y PCET se debe hacer un análisis de poblaciones de carga y densidades de espín del donador de hidrógeno, el aceptor del hidrógeno y el hidrógeno transferido en función de la coordenada intrínseca de reacción IRC (Muñoz-Rugeles, 2017).

Como se observa en la figura 9, en HAT la redistribución de carga y spin es menor en comparación a PCET, esto es debido a que en este segundo mecanismo se realiza la transferencia de un protón por tanto la carga del hidrógeno es positiva a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción, mientras que en HAT la carga del átomo de hidrógeno durante la transferencia es aproximadamente cero debido a que se transfiere en forma neutra.

Figura 4

Análisis de distribución de carga y densidad de espín del mecanismo HAT para el sistema modelo radical fenoxilo-fenol ($phO \cdot / phOH$) y del mecanismo PCET para el sistema modelo radical bencilo-tolueno.



Nota. Tomado y modificado de Estudio teórico de la reparación del daño causado por radicales libres de modelos proteicos y lipídicos y sus mecanismos de acción Muñoz-Rugeles L Tesis de doctorado, Universidad Nacional Autónoma de México, (2017).

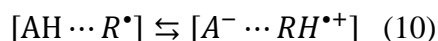
Mecanismo de tipo PEST

En el mecanismo PEST (*proton-electron sequential transfer*) primero se transfiere el protón y luego se transfiere el electrón, se puede dividir en tres etapas (véase por ejemplo Iuga et al., 2012a; Muñoz-Rugeles, 2017):

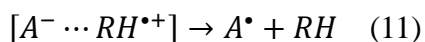
- Primera etapa: se forma el complejo de pre reactivos:



- Segunda etapa: Se transfiere el protón en el interior del complejo de los reactivos:



- Tercera etapa: Ocurre la transferencia del electrón SET en el interior del complejo y finalmente se disocia en los productos:



Algunas moléculas que presentan este tipo de mecanismo son guayacol, vainillina, alcohol vainílico, ácido vainílico y eugenol ($\text{pH} \geq 6$) con radicales peroxilo (Galano et al., 2012).

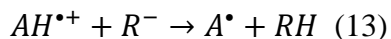
Mecanismo tipo EPST

El mecanismo transferencia secuencial electrón-protón (*electron-proton sequential transfer*, EPST) se caracteriza por la transferencia del electrón seguida de la transferencia del protón, se divide en 2 etapas (véase por ejemplo Muñoz-Rugeles, 2017; Carreon-Gonzalez & Alvarez-Idaboy, 2023):

- Primera etapa: Hay una transferencia de electrón desde el antioxidante hacia el radical:



- Segunda etapa: Se transfiere un protón desde el catión radical al anión:



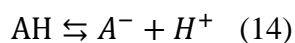
Esta segunda etapa de protonación puede ser asistida por el solvente en este caso se denominaría ganancia de protón asistida por el solvente SAPG (*solvent assisted proton gain*).

Las moléculas más conocidas que presentan este tipo de mecanismo son: trans-veratrol con radical hidroxilo (Iuga et al., 2012b), el α -Tocoferol cuando reacciona con el radical teroxilo (Ouchi et al., 2009), la baicaleína (Z. S. Marković et al., 2012).

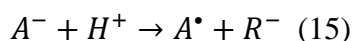
Mecanismo de tipo SPLET

En este mecanismo secuencial de pérdida de protón-transferencia electrónica (*sequential proton loss-electron transfer*, SPLET) hay tres etapas (véase por ejemplo Muñoz-Rugeles, 2017; Mittal et al., 2022):

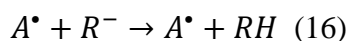
- Primera etapa: Hay una pérdida de protón asistida por el solvente (*solvent assisted proton loss*, SAPL) por parte del antioxidante formando su correspondiente anión. Este anión posee una mayor capacidad para donar electrones en comparación con la forma original del antioxidante. El factor más influyente en este primer paso es el valor de pK_a del antioxidante, el cual debe ser inferior al pK_a del solvente:



- Segunda etapa: Se genera una transferencia de un electrón desde el anión hacia el radical:



- Tercera etapa: El anión del radical puede ganar un protón por parte del solvente:



Uno de los parámetros más importantes en este mecanismo es el pK_a , que es responsable de determinar la proporción de las especies desprotonadas en solución acuosa. El segundo es la habilidad de donar un electrón del antioxidante desprotonado. También debe tenerse en cuenta la capacidad de aceptar electrones del radical libre. Para que este mecanismo sea favorecido, el solvente debe ser polar y prótico, y ser capaz de proporcionar una buena solvatación del anión formado (Z. Marković, 2016).

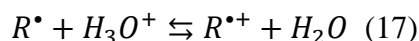
Este tipo de mecanismo se presenta principalmente en antioxidantes como tocoferol con radical peroxilo (solvente polar) (Bakhouché et al., 2015), hidroxitirosol (en fase

acuosa) (Semidalas et al., 2016), vitamina C (solvente polar) (Boulebd, 2020), BHT (solvente polar) (Boulebd, 2020), BHA (solvente polar) (Boulebd, 2020), trolox (solvente polar) con los radicales CH_3O^\bullet , HOO^\bullet y CH_2CHOO^\bullet (Alberto et al., 2013), curcumina (Litwinienko & Ingold, 2004), quercetina y epicatequina con radicales hidroxilo (F. Di Meo et al., 2013), esculetina con radicales peroxilo (Medina et al., 2014) entre otros.

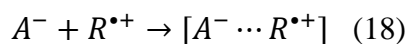
Mecanismo tipo SPGET

La reacción secuencial de ganancia de protón-transferencia electrónica ocurre en tres pasos (Muñoz-Rugeles, 2017):

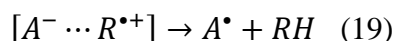
- Primer paso: El radical adquiere un protón por medio del proceso SAPG por lo cual se forma el catión radical en este caso el agua es el solvente:



- Segundo paso: El catión radical forma un complejo de enlace de hidrógeno con el anión del antioxidante:



- Tercer paso: En el complejo ocurre la transferencia del electrón (*Single electron transfer*, SET) desde el antioxidante al radical:



En este mecanismo no es esencial la pérdida del protón del antioxidante, ya que también puede donar electrones en su estado neutro, sólo si sus propiedades redox favorecen la transferencia electrónica.

Este mecanismo se ha encontrado presente específicamente entre: catión radical de triptófano y fracción mono aniónica de ácido úrico, catión radical de triptófano y fracción

mono aniónica del ácido ascórbico, catión radical de triptófano y anión radical superóxido (Muñoz-Rugeles, 2017).

Mecanismo formación de aductos radicales RAF



Este mecanismo consiste en la formación de un enlace entre la molécula antioxidante y el radical lo que resulta en la formación de un aducto radical que es menos reactivo que el radical por sí solo (Z. Marković, 2016). Se ha identificado que las moléculas que presentan este tipo de mecanismo son carotenoides con radicales (Liebler & McClure, 1996), ácido gentísico con radicales hidroxilo (Joshi et al., 2012), la rebamipida y los hidroxibencil alcoholes, con radical hidroxilo (Dhiman et al., 2009).

Mecanismo transferencia de un electrón SET

Este mecanismo puede ocurrir por medio de dos vías de reacción (Liang & Kitts, 2014):



La anterior ecuación ha sido relacionada con la actividad antioxidante de los carotenoides en presencia de NO_2^{\bullet} (EVERETT et al., 1995) el isómero enólico de la curcumina derivados de edaravona con OH^{\bullet} , $OCCl_3^{\bullet}$ y CH_3COO^{\bullet} (Pérez-González & Galano, 2012) y resveratrol con radicales de oxígeno (Nakanishi et al., 2007) .

3.7 Teoría funcional de densidad

La función de onda de un sistema contiene toda la información del sistema, como las propiedades físicas de un sistema atómico o molecular, y dicha función se obtiene a través de la solución de la ecuación de Schrödinger (David S. Sholl & Janice A. Steckel, 2009).

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (23)$$

Donde \hat{H} es el operador Hamiltoniano, ψ es el conjunto de soluciones, o estados propios, del Hamiltoniano y E es la energía del sistema.

Cuando hay múltiples electrones interactuando con múltiples núcleos se vuelve más compleja la solución de la ecuación. En este caso, la descripción más completa de la ecuación de Schrödinger es (David S. Sholl & Janice A. Steckel, 2009):

$$\left[\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N V(r_i) + \sum_{i=1}^N \sum_{j<i}^N U(r_i, r_j) \right] \psi = E\psi \quad (24)$$

Donde, m es la masa del electrón, \hbar es la constante de Planck y N es el número de electrones. Los tres términos entre paréntesis en esta ecuación son: (de izquierda a derecha) la energía cinética de cada electrón, la energía de interacción entre cada electrón y la colección de núcleos atómicos, y la energía de la interacción entre diferentes electrones. ψ es la función de onda electrónica, la cual es una función de cada una de las coordenadas espaciales de cada uno de los N electrones, $\psi = \psi(r_1, \dots, r_N)$, y E es la energía del estado fundamental de los electrones. La energía del estado fundamental es independiente del tiempo.

Aunque la función de onda del electrón es una función de cada una de las coordenadas de los N electrones, se puede aproximar ψ como un producto de las funciones de onda de cada uno de los electrones $\psi = \psi_1(r)\psi_2(r) \dots \psi_N(r)$. Esta expresión se conoce como el producto Hartree (Ketterson, 2016).

El término en el hamiltoniano que define las interacciones electrón-electrón es el más crítico desde el punto de vista de la solución de la ecuación. La forma de esta contribución significa que la función de onda del electrón individual no se puede encontrar sin considerar simultáneamente las funciones de onda de electrones individuales asociadas con todos los demás electrones. En otras palabras, la ecuación de Schrödinger es un problema de muchos cuerpos (Böer & Pohl, 2019).

La cantidad que puede (en principio) medirse es la probabilidad de que los N electrones estén en un conjunto particular de coordenadas, r_1, \dots, r_N , esta propiedad es igual a $\psi^*(r_1, \dots, r_N)\psi(r_1, \dots, r_N)$ donde el asterisco se refiere a un complejo conjugado. La medida que está estrechamente relacionada con la probabilidad de que un conjunto de N electrones tienen coordenadas r_1, \dots, r_N , es la densidad electrónica en una posición particular en el espacio, $n(r)$, la cual puede ser escrita en términos de funciones de onda de electrones individuales de la siguiente manera (David S. Sholl & Janice A. Steckel, 2009):

$$n(r) = 2 \sum_i \psi_i^*(r)\psi_i(r) \quad (25)$$

El término dentro de la sumatoria es la probabilidad que un electrón en una función de onda individual $\psi_i(r)$ esté localizado en una posición r. El factor 2 aparece porque los electrones tienen espín y el principio de exclusión de Pauli establece que cada función de

onda de electrones individual puede estar ocupada por dos electrones separados siempre que tengan espines diferentes (David S. Sholl & Janice A. Steckel, 2009).

La densidad electrónica, $n(r)$, es una función de sólo tres coordenadas, contiene bastante información que es físicamente observable y ya no depende de $3N$ coordenadas como la ecuación de Schrödinger. Mediante esta propiedad Hohenberg y Khon establecieron dos teoremas que han servido de base para la teoría de los funcionales de densidad (DFT) (Jacobsen & Cavallo, 2012).

Primer teorema: La energía del estado fundamental de la ecuación de Schrödinger es un funcional único de densidad electrónica.

El estado fundamental de la densidad electrónica determina de forma única todas las propiedades, incluyendo la energía y función de onda del estado fundamental (Kurth et al., 2005).

Segundo teorema: La densidad electrónica que minimiza la energía del funcional, es la densidad electrónica correspondiente a la solución completa de la ecuación de Schrödinger (Kurth et al., 2005).

Una manera de escribir el funcional de Hohenberg y Khon es términos de funciones de onda de electrones individuales $\psi_i(r)$ es (Rindt & Gaastra-Nedea, 2015):

$$E[(\psi_i)] = E_{conocido}[(\psi_i)] + E_{XC}[(\psi_i)] \quad (26)$$

El funcional descrito anteriormente se compone de dos términos, uno conocido y uno desconocido, el término conocido se compone de 4 contribuciones (David S. Sholl & Janice A. Steckel, 2009):

$$E_{conocido}(\psi_i) = \frac{\hbar^2}{m} \sum_i \psi_i^* \nabla^2 \psi_i d^3r + \int V(r) n(r) d^3r + \frac{e^2}{2} \iint \frac{n(r)n(r')}{r-r'} d^3r d^3r' + E_{ion} \quad (27)$$

Los términos en la expresión anterior en orden son: energía cinética de los electrones, interacciones Coulómbicas entre los electrones y los núcleos, las interacciones Coulómbicas entre los pares de electrones y las interacciones Coulómbicas entre pares de núcleos.

El otro término $E_{XC}[(\psi_i)]$ del funcional es el funcional de correlación-intercambio y está definido para incluir todos los efectos mecano-cuánticos que no están incluidos en los términos conocidos, por tanto, se debe realizar una aproximación teniendo en cuenta variables como el intercambio Hartree-Fock, los orbitales atómicos y el gradiente de densidad electrónica (Barhoumi, 2021).

Al tener en cuenta que muchos sistemas de interés son moléculas, se deben construir funciones de onda moleculares con base a los orbitales atómicos. Los orbitales más usados son del tipo Slater (STO) y del tipo gaussiano (GTO).

$$\chi_{1s}^{STO} = \left(\frac{\zeta^3}{\pi}\right)^{1/2} \exp(-\zeta r) \quad (28)$$

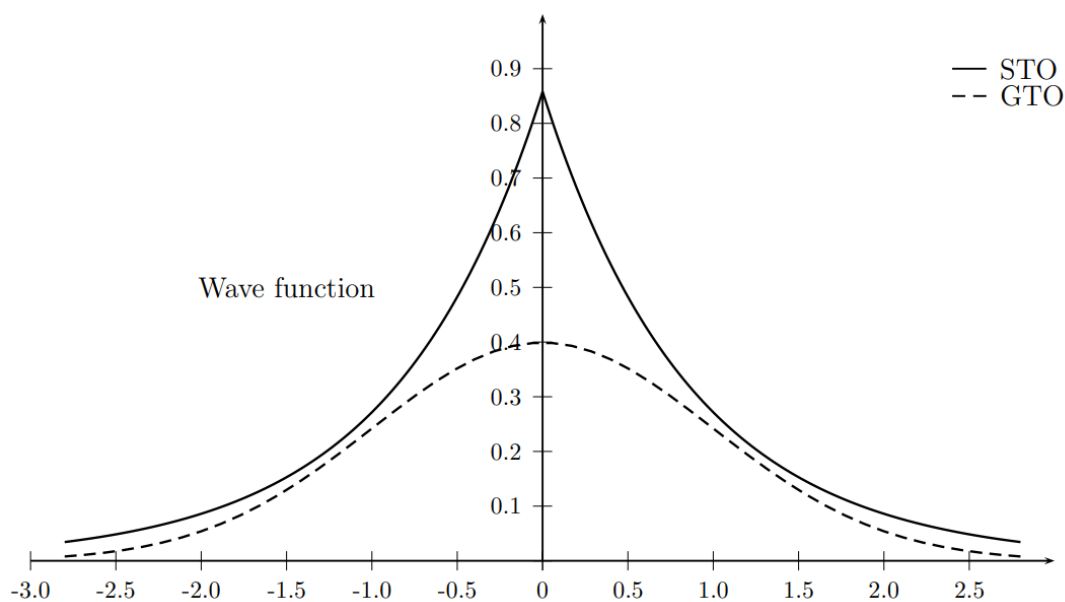
$$\chi_{1s}^{GTO} = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \exp(-\alpha r^2) \quad (29)$$

Los STO son más similares a las verdaderas funciones hidrogenoides que los GTO, por lo tanto, se espera que sean una mejor descripción de las funciones de los orbitales atómicos en general. Los orbitales de tipo GTO no son tan precisos por sí solos ya que se descomponen como $\exp(-r^2)$. Sin embargo, los orbitales GTO son más eficientes al

evaluar las integrales moleculares en los métodos computacionales, por tanto, se usa una combinación de varias funciones de orbitales GTO con diferentes valores de los parámetros exponenciales de la parte radial de la función, este grupo de funciones gaussianas se conoce como grupo de bases gaussianas primitiva y la combinación lineal de primitivas gaussianas se usan como aproximación de la parte radial de un orbital atómico de tipo STO, esto con el fin que las deficiencias de los GTO sean irrelevantes. La combinación lineal de funciones primitivas gaussianas se conoce como función gaussiana contraída.

Figura 5

Comparación de la forma de las funciones STO y GTO



Nota. Hoggan, P. E., Ruiz, M. B., & Özdogan, T. (2011). Comparación de la forma de las funciones STO y GTO. Tomado de: Molecular integrals over slater-type orbitals. From pioneers to recent developments. Quantum Frontiers of Atoms and Molecules, 64-90.

Grupo de bases (*Basis set*)

Para describir los orbitales atómicos de tipo Slater se usa una combinación lineal de orbitales de tipo gaussiano, y así mismo, para describir un orbital molecular se usa una combinación lineal de combinaciones lineales de funciones de tipo gaussiano, y a esto se le conoce como grupo de bases o en inglés *Basis set*.

$$\psi_i = \sum_j c_{ij} \varphi_j \quad (30)$$

Donde φ_j representa las funciones base de los orbitales atómicos, C_{ij} representa los coeficientes de la combinación lineal y ψ_i es el orbital molecular.

Los parámetros en las funciones base y los coeficientes en la combinación lineal se pueden optimizar mediante el método variacional para generar un campo auto consistente para los electrones (SCF, *Self consistent field*), lo cual permite minimizar la energía del estado basal calculada mediante la función de onda con respecto a los parámetros y coeficientes que definen la función

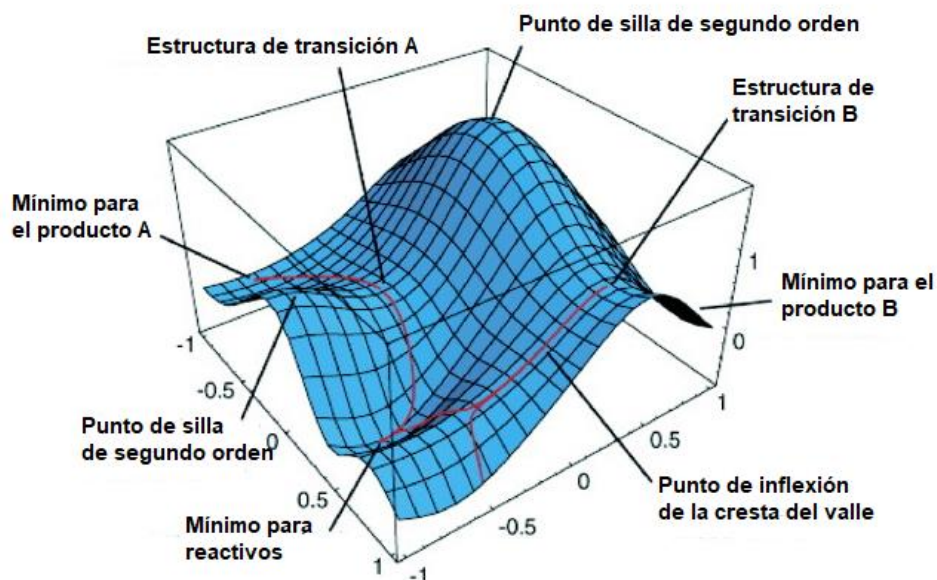
Uno de los términos que describen el grupo de funciones base de tipo GTO para describir un orbital atómico son las bases de Pople N-MPG donde N representa el número de funciones Gaussianas primitivas para describir los orbitales internos de la molécula, M representa el número de GTO para describir la capa interna de Valencia y P el número de GTO para describir la capa externa de Valencia.

3.8 Teoría del estado de transición

El estado de transición se define como la configuración que corresponde, en términos energéticos, al estado en el cual se ha alcanzado la energía potencial máxima del sistema a lo largo de la coordenada de reacción, y en la cual se forma un complejo activado

que puede continuar hacia la formación de productos o que puede devolverse hacia los reactivos iniciales (Frost & Pearson, 1961).

Una reacción química se puede representar mediante una superficie de energía potencial, según la aproximación de Born-Oppenheimer, que se describe como una función de las coordenadas internas de los átomos involucrados (Born & Oppenheimer, 2000). En esta representación los estados de transición se visualizan como puntos de silla, donde la energía potencial alcanza su máximo a lo largo del camino de reacción y es mínima en la dirección perpendicular al mismo (Ayala & Schlegel, 1997). Estos puntos pueden clasificarse considerando la primera y la segunda derivada de la energía con respecto a la posición, correspondientes al gradiente y la curvatura. Cuando son puntos de silla de primer orden, una de sus segundas derivadas es negativa, lo que indica una sola dirección con curvatura negativa en la superficie de energía, relacionada con una frecuencia de vibración imaginaria. Por otro lado, si la matriz Hessiana (que contiene las segundas derivadas de la energía potencial) tiene dos valores negativos en el punto de silla, se denomina punto de silla de segundo orden, lo que indica un máximo local en la energía potencial (Vogiatzis et al., 2021).

Figura 6*Superficie de energía potencial del modelo*

Nota. Schlegel, H.B. (2003), Superficie de energía potencial del modelo. (from ref. 26 with permission from World Scientific Publishing) Tomado y modificado de: Exploring potential energy surfaces for chemical reactions: An overview of some practical methods. J. Comput. Chem., 24: 1514-1527. <https://doi.org/10.1002/jcc.10231>.

Coordenada intrínseca de reacción

La coordenada intrínseca de reacción es un camino de relajación imaginario a lo largo del cual el sistema molecular se relaja desde el punto de silla hacia cualquiera de los mínimos de energía adyacentes (Maeda et al., 2015). El cálculo IRC se basa en mover el estado de transición a lo largo de la coordenada de reacción en dirección tanto de los reactivos como de los productos, permitiendo que a medida que se desplaza, las coordenadas de los átomos cambien para adaptarse al mínimo de energía en ese punto. Este proceso continúa hasta alcanzar la energía mínima, ya sea de los productos o de los

reactivos. En estos mínimos, se debe comprobar si se obtuvieron las geometrías correspondientes a los productos o a los reactivos, lo cual indicaría que el estado de transición interconecta dos mínimos de energía, correspondientes a los reactivos y los productos de la reacción deseada (Schmidt et al., 1985).

3.9 Teoría de átomos en moléculas

La teoría cuántica de átomos en moléculas abreviada QTAIM (*Quantum Theory of Atoms in Molecules*) fue desarrollada por el profesor Richard F. W. Bader y sus colaboradores basándose en la densidad electrónica ρ_r y densidades de energía para describir los enlaces atómicos.

Al realizar un análisis topológico de la densidad electrónica se observa que está dominada principalmente por las fuerzas atractivas de los núcleos, lo que se representa como máximos locales en la posición de cada núcleo. Una de las consecuencias de esta distribución de densidad electrónica en los máximos nucleares (*Nuclear critical point*, NCP), es la asociación de cada máximo a un átomo cuyos límites están determinados por el balance de fuerzas que los núcleos vecinos ejercen sobre los electrones de dicho átomo (Steckel & Sholl, 2009).

Un punto crítico en la densidad electrónica es un punto en el cual la primera derivada de dicha densidad es igual a cero.

$$\nabla\rho = i \frac{d\rho}{dx} + j \frac{d\rho}{dy} + k \frac{d\rho}{dz} \begin{cases} = \vec{0} & (\text{En todos los puntos críticos}) \\ \neq \vec{0} & (\text{En todos los otros puntos}) \end{cases} \quad (31)$$

Se puede diferenciar entre un mínimo local, un máximo local, y un punto de silla al tener en cuenta la segunda derivada de la densidad electrónica. Hay 9 segundas derivadas que pueden ser evaluadas en el punto crítico en un punto r y conforman la matriz Hessiana (R. F. W. Bader & Bader, 1990).

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial xy} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial xz} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial yx} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial yz} \\ \frac{\partial^2 \rho}{\partial zx} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial zy} & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2} \end{pmatrix}_{r=r_c} \quad (32)$$

Esta matriz se puede diagonalizar al rotar el sistema de coordenadas, superponiendo los nuevos ejes con los principales ejes de curvatura del punto crítico. Esta rotación es posible aplicando una transformación unitaria $r' = rU$ donde U es una matriz unitaria construida a partir de un conjunto de tres ecuaciones de valores propios:

$$A(r_c) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{pmatrix}_{r'=r_c} = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad (33)$$

En donde λ_1, λ_2 y λ_3 son las curvaturas de densidad con respecto a los tres ejes principales x', y', z' .

Una de las propiedades de la matriz Hessiana de densidad es que su traza (suma de los elementos de la diagonal) no varía por las rotaciones del sistema coordinado, a esta traza se le conoce como el Laplaciano de densidad y se expresa de la siguiente manera:

$$\nabla^2 \rho(r) = \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial x^2}}_{\lambda_1} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial y^2}}_{\lambda_2} + \underbrace{\frac{\partial^2 \rho(r)}{\partial z^2}}_{\lambda_3} \quad (34)$$

Los puntos críticos se describen mediante dos parámetros que son el rango (ω) y la firma (σ), el rango normalmente toma el valor de 3 ya que en valores menores sería inestable, y por tanto este tipo de puntos no se encuentran en una distribución de cargas equilibrada. Y la firma es la suma de los signos de las curvaturas, donde cada una de las curvaturas contribuye en ± 1 dependiendo de si es positiva o negativa (Steckel & Sholl, 2009).

Hay cuatro tipos de puntos críticos estables que tienen tres valores propios distintos de cero y cada uno de estos se identifica como una propiedad de la estructura química: (3,-3) punto crítico nuclear (*Nuclear Critical Point*, NCP); (3,-1) punto crítico de enlace (*Bonding, Critical Point*, BCP); (3,+1) punto crítico de anillo (*Ring Critical Point*, RCP); (3,+3) punto crítico de jaula (*Cage Critical Point*, CCP) (Matta & Boyd, 2007).

El tipo y el número de puntos críticos que pueden coexistir en una molécula siguen la siguiente regla topológica.

$$n_{NCP} - n_{BCP} + n_{RCP} - n_{CCP} = \begin{cases} 1 \text{ (Moléculas aisladas)} \\ 0 \text{ (Cristales infinitos)} \end{cases} \quad (35)$$

Cuando es igual a 1 se le conoce como la relación de Poincaré-Hopf y se cumple para sistemas finitos aislados, como por ejemplo moléculas, y cuando es igual a 0 se le conoce como la ecuación de Morse y aplica en el caso de entramados periódicos como los cristales (véase por ejemplo, Bader & Bader, 1990; Coppens, 1997).

El cumplimiento de la anterior regla topológica significa que es un sistema consistente y que el grupo de características $\{n_{NCP}, n_{BCP}, n_{RCP}, n_{CCP}\}$ está cumpliendo con la norma.

Debido a los puntos críticos donde la densidad electrónica es máxima, la topología se observa particionada en regiones mononucleares separadas Ω , identificadas como átomos en moléculas. La superficie de enlace entre 2 átomos es en la que el flujo es cero en el campo vectorial del gradiente de la densidad electrónica, es decir, no está atravesada por ninguno de los demás vectores de gradiente, por tanto, la densidad electrónica es constante, lo que se expresa de la siguiente manera:

$$\nabla\rho(r) \cdot n(r) = 0, \quad \text{para todo } r \text{ en la superficie } \Omega \quad (36)$$

Donde r es el vector posición y $n(r)$ es el vector unitario normal a la superficie Ω .

una de estas cuencas está enlazada por la unión de una o varias superficies de flujo cero, lo que puede ocurrir al infinito. Las líneas de campo vectorial del vector gradiente que pertenecen a una cuenca atómica convergen en un núcleo que actúa como un atractor de esas líneas, por tanto, también se puede definir un átomo en una molécula como una región del espacio que está limitada por una o varias superficies de flujo cero (Steckel & Sholl, 2009).

La existencia de las superficies de flujo cero sólo existe entre 2 átomos enlazados en una molécula ya que entre átomos no enlazados no se observa. Sin embargo, estas superficies también van acompañadas de otra característica topológica que corresponde a una línea de densidad máxima local que se le denomina camino de enlace (*Bonding Path*,

BP) que enlaza los 2 núcleos de los átomos, esta propiedad es un indicador de todo tipo de enlace ya sea débil, fuerte, interacciones de capa cerrada o capa abierta (R. Bader, 2001).

El punto crítico del camino de enlace con el menor valor de densidad electrónica a lo largo del camino es el punto crítico de enlace (*Bonding Critical Point*, BCP), y es en este punto donde el camino de enlace se intercepta con la superficie de flujo cero separando los 2 átomos enlazados (R. Bader, 2009).

El Laplaciano es muy importante ya que aporta información sobre la concentración o disminución de carga electrónica local en comparación con el promedio de distribución de carga local; cuando $\nabla^2\rho(r) > 0$ la densidad se empobrece localmente y se expande en relación con su distribución promedio, y cuando $\nabla^2\rho(r) < 0$ la densidad está concentrada localmente y comprimida en relación con su distribución promedio (véase por ejemplo, Shi & Boyd, 1988; Sagar et al., 1988; Steckel & Sholl, 2009).

La concentración de carga local permite que esa región se comporte como una base de Lewis, es decir, como un donador de electrones, lo que permite inferir las regiones de los enlaces que pueden donar carga y actuar como antioxidantes, mientras que las regiones de poca concentración de carga actúan como un ácido de Lewis aceptando electrones lo que permite analizar las zonas en las que una molécula radical objetivo puede recibir electrones para volverla menos reactiva.

Los nodos esféricos en el Laplaciano son envolventes que delimitan regiones de agotamiento o concentración de la densidad. La capa exterior de concentración de carga, que es seguida por una capa de agotamiento de carga que se extiende hasta el infinito, es llamada concentración de carga de capa de valencia (Valence Shell Charge Concentration

VSCC). Cuando dos átomos están involucrados en la formación de un nuevo enlace como el caso de donación de un átomo de hidrógeno por parte de una molécula antioxidante a un radical, la simetría esférica del VSCC se rompe, y para la formación del nuevo enlace se combina una “protuberancia” del VSCC de la base de Lewis con un “agujero” del VSCC del ácido de Lewis (R. F. W. Bader & Heard, 1999).

El camino virial

Está definido como una única línea donde está la densidad de energía potencial máxima que une a los atractores que comparten un camino de enlace, esta línea de estabilidad máxima se le conoce como el camino virial, el conjunto de caminos viriales y sus asociados puntos críticos constituyen el gráfico virial (véase, por ejemplo, Keith et al., 1996; R. F. W. Bader, 1998).

Propiedades del enlace

La superficie de flujo cero está conformada por trayectorias de $\nabla\rho(r)$ que terminan en un único punto que es el punto crítico de enlace (BCP) donde $\nabla\rho = 0$, las propiedades de los enlaces se pueden caracterizar y describir en términos de las densidades electrónicas y de energía en el BCP (R. F. W. Bader, 1998).

La densidad electrónica en el punto crítico de enlace ρ_{BCP}

$$BO = \exp[A(\rho_{BCP} - B)] \quad (37)$$

Donde A y B son constantes que dependen de la naturaleza de los átomos enlazados. En general ρ_{BCP} es mayor que 0.20 a.u en un enlace compartido (covalente) y menor que

0.10 a.u en una interacción de capa cerrada (por ejemplo, iónico, van der Waals)(véase, por ejemplo Boyd & Choi, 1986; Carroll & Bader, 1988; Espinosa et al., 1998)).

Esta propiedad describe la fuerza del enlace, entre más alto los valores de la densidad electrónica ρ_{BCP} mayor fuerza de enlace, sin embargo, la fuerza del enlace depende también del medio en el cual se encuentra, ya sea en fase gaseosa o en solución, donde a su vez depende del tipo de solvente y su polaridad (véase, por ejemplo, Grabowski, 2001; Grabowski et al., 2005).

Radio de enlace de un átomo y la longitud del camino de enlace

La distancia entre un punto crítico de enlace y el núcleo de un átomo determina el radio de enlace r_b , si el camino de enlace coincide con el eje internuclear, la suma de los radios de enlace de los dos átomos involucrados sería igual a la longitud del camino de enlace, sin embargo, si el camino de enlace es curvo o tenso, el camino de enlace podría exceder la longitud del enlace (Matta & Boyd, 2007).

Laplaciano de la densidad electrónica en el BCP ($\nabla^2 \rho_b$)

El laplaciano en el BCP es la suma de las tres curvaturas de densidad en el punto crítico, 2 de ellas son perpendiculares al camino de enlace λ_1 y λ_2 , tienen signo negativo y miden cómo la densidad se concentra a lo largo de la trayectoria del enlace, y la tercera λ_3 está posicionada sobre el camino de enlace, tiene signo positivo, y mide la medida en que se agota la densidad electrónica en la región de la superficie interatómica y se concentra en las cuencas atómicas individuales (Matta & Boyd, 2007).

Las densidades de energía en el BCP

Las densidades de las energías (potencial, cinética y total) se utilizan para describir la mecánica de la interacción de los enlaces. La densidad de la energía potencial $V(r)$ que también se conoce como campo virial es el campo potencial promedio efectivo experimentado por un solo electrón en el punto r en un sistema de muchas partículas. El campo virial evaluado en cualquier punto del espacio siempre es negativo y su integral sobre todo el espacio produce la energía potencial total de la molécula (Matta & Boyd, 2007).

El teorema virial expresa la relación para un estado estacionario entre el campo virial, la densidad de energía cinética y el laplaciano:

$$\left(\frac{\hbar^2}{4m}\right)\nabla^2\rho(r) = 2G(r) + V(r) \quad (38)$$

Donde:

$$G(r) = \frac{\hbar^2}{2m}N \int d\tau' \nabla\psi^* \cdot \nabla\psi \quad (39)$$

Donde $G(r)$ es el gradiente de la densidad de la energía cinética y ψ es una función de onda antisimétrica de muchos electrones.

Teniendo en cuenta que siempre $G(r) > 0$ y $V(r) < 0$ el teorema local virial cuando es aplicado al BCP implica que las interacciones para las cuales $\nabla^2\rho_b < 0$ son dominadas por una reducción local de la energía potencial mientras que las interacciones para las cuales $\nabla^2\rho_b > 0$ son dominadas por un exceso local en la energía cinética.

Para comparar las densidades de energía cinética y potencial en igualdad de relación (en lugar de la relación virial 2:1), Cremer y Kraka (Cremer & Kraka, 1984) propusieron evaluar el total de la densidad de energía electrónica de la siguiente manera:

$$H_b = G_b + V_b \quad (40)$$

La densidad de energía total produce la energía electrónica total cuando se integra sobre todo el espacio. H_b es negativa para interacciones con intercambio significativo de electrones, su magnitud refleja la "covalencia" de la interacción, por tanto, valores negativos indican un enlace de carácter covalente y valores positivos indican un enlace de carácter electrostático.

Energía de enlace de hidrógeno (E_{HB})

$$E_{HB} = \frac{1}{2} V_{BCP} \quad (41)$$

Esta energía es una importante característica para determinar la fuerza del enlace de hidrógeno en diferentes ambientes químicos, cuando esta energía es negativa indica que la formación del enlace de hidrógeno es termodinámicamente favorecida en el ambiente estudiado (Espinosa et al., 1998b).

La fuerza de un enlace de hidrógeno puede ser clasificada en 3 tipos: (1) Enlace fuerte de hidrógeno: $\nabla^2 \rho_{BCP} < 0$ y $G_{BCP} + V_{BCP} > 0$, (2) Enlace de fuerza media de hidrógeno $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ y $G_{BCP} + V_{BCP} < 0$, (3) Enlace débil de hidrógeno $\nabla^2 \rho_{BCP} > 0$ y $G_{BCP} + V_{BCP} > 0$

Función de localización del electrón ELF

La función de localización de electrones (*Electron localization function*, ELF) proporciona una medida de la localización de electrones en átomos y moléculas para una única función de onda determinante tomando valores entre 0 y 1, la cual fue propuesta por Becke y Edgecombe, y construida a partir de orbitales de Hartree Fock o Kohn Sham φ_i como se muestra en la ecuación (Carpio-Martínez & Cortés-Guzmán, 2023).

$$ELF = \frac{1}{1 + \frac{D^2}{D_h}} \quad (42)$$

$$D = \frac{1}{2} \sum_i \nabla \varphi_i^2 - \frac{1 \nabla \rho^2}{8\rho} \quad (43)$$

$$D_h = \frac{3}{10} 3\pi^{2^{5/3}} \rho^{5/3} \quad (44)$$

Bader, Silvi y Savin con la teoría de átomos en moléculas fueron pioneros en el análisis topológico del campo gradiente de ELF lo que conduce a cuencas de atractores que pueden interpretarse como enlaces o pares libres. El gráfico molecular resultante del campo de gradiente ELF y los puntos críticos proporciona una representación completa de los enlaces en una molécula, teniendo en cuenta los enlaces, los pares libres y su organización alrededor de los núcleos (Silvi & Savin, 1994).

Localizador de orbitales localizados LOL

La función de localizador de orbitales localizados (*Localized orbital locator*, LOL) describe las características del enlace en términos de energía cinética local, se expresa aproximadamente en función de la densidad electrónica y sus derivadas primera y segunda (Tsirelson & Stash, 2002).

$$LOL(r) = \frac{\tau(r)}{1 + \tau(r)} \quad (45)$$

Donde:

$$\tau(r) = \frac{D_0(r)}{(1/2) \sum_i n_i |\nabla \varphi_i(r)|^2} \quad (46)$$

LOL tiene una expresión similar en comparación con ELF. En realidad, las regiones son químicamente significativas. LOL se puede interpretar en forma de energía cinética como para ELF, sin embargo, LOL también se puede interpretar como orbital localizado. El valor LOL pequeño (grande) suele aparecer en la región límite (interior) de orbitales localizados porque el gradiente de la función de onda orbital es grande (pequeño) en esta área. El rango de valores de LOL es idéntico a ELF, es decir, [0,1] (Lu & Chen, 2012).

Propiedades atómicas

El promedio de una propiedad O sobre una cuenca atómica Ω es calculado como:

$$O(\Omega) = \langle \hat{O} \rangle_{\Omega} = \frac{N}{2} \int dr \int dr' [\psi^* \hat{O} \psi + (\hat{O} \psi)^* \psi] \quad (47)$$

Donde \hat{O} es un operador para un electrón o una suma de operadores para un electrón.

Volumen atómico

El volumen atómico es definido como el espacio que ocupa el átomo en la molécula el cual está delimitado por la intersección de las superficies de flujo cero (Áreas donde la densidad electrónica es constante) enlazando el átomo desde el interior molecular y una envolvente de isodensidad exterior elegida que generalmente se define $\rho(r) = 0.001 a.u.$,

por tanto, el radio atómico se define como la distancia entre el centro del átomo y la superficie de flujo cero más cercana (R. F. W. Bader & Bader, 1990).

Energía cinética

Existen al menos 2 formas del operador de energía cinética con sus correspondientes expresiones para la energía cinética atómica promedio, una de ellas es la energía cinética de Schrodinger:

$$K(\Omega) = -\frac{\hbar^2}{4m} N \int dr \int d\tau' [\psi \nabla^2 \psi^* + \psi^* \nabla^2 \psi] \quad (48)$$

Y el gradiente de energía cinética:

$$G(\Omega) = \frac{\hbar^2}{2m} N \int dr \int d\tau' \nabla_i \psi^* \cdot \nabla_i \Psi \quad (49)$$

Para el sistema total y para un sistema cuántico abierto las anteriores expresiones generan el mismo valor de energía cinética (véase, por ejemplo, (Cohen, 1979, 1984))

4. Metodología

4.1 Determinar la viabilidad termodinámica de las vías de reacción

Primero se realizó el cálculo de las energías libres de reacción de los reactivos y los productos en los mecanismos HAT utilizando el software Gaussian 09 en la supercomputadora Miztli de la Universidad Nacional Autónoma de México, con el fin de encontrar las reacciones más probables, que corresponde a aquellas con valores negativos de la energía libre de Gibbs de reacción.

Para este cálculo se usó el funcional M052X y el grupo de funciones base 6-31+G(d,p)

Se evaluaron las siguientes especies químicas para las reacciones de transferencia de hidrógeno:

- (3-hidroxi-2-piridona) + (Tryp^{*}/Tyr^{*}) → (3-hidroxi-2-piridona)^{*} + (Tryp/Tyr)
- (4-hidroxi-2-piridona) + (Tryp^{*}/Tyr^{*}) → (4-hidroxi-2-piridona)^{*} + (Tryp/Tyr)
- (5-hidroxi-2-piridona) + (Tryp^{*}/Tyr^{*}) → (5-hidroxi-2-piridona)^{*} + (Tryp/Tyr)
- (6-hidroxi-2-piridona) + (Tryp^{*}/Tyr^{*}) → (6-hidroxi-2-piridona)^{*} + (Tryp/Tyr)

Figura 7

Estructuras de la 3-hidroxi-2-piridona, 4-hidroxi-2-piridona, 5-hidroxi-2-piridona, 6-hidroxi-2-piridona respectivamente.

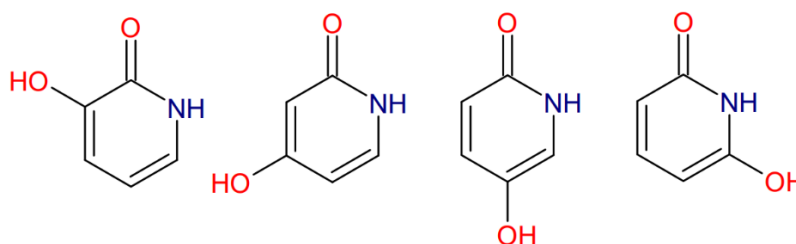


Figura 8

Estructuras de resonancia del radical de la 3-hidroxi-2-piridona.

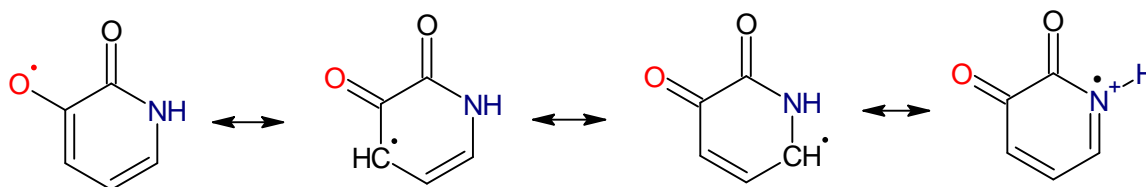


Figura 9

Estructuras de resonancia del radical de la 6-hidroxi-2-piridona.

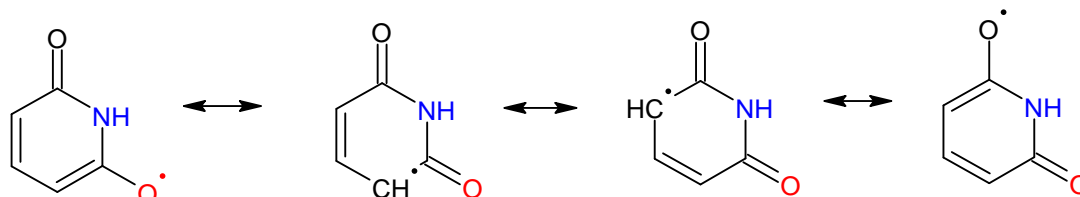
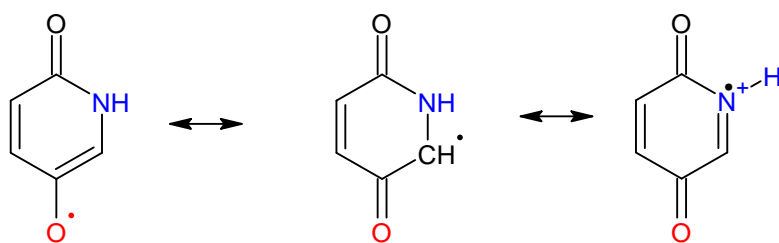
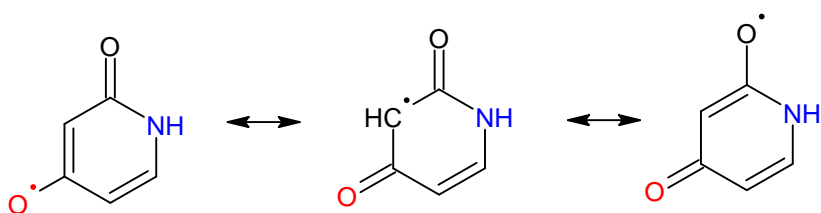


Figura 10*Estructuras de resonancia del radical de la 5-hidroxi-2-piridona***Figura 11***Estructuras de resonancia del radical de la 4-hidroxi-2-piridona*

4.2 Cálculo de los estados de transición

Se realizó el cálculo de los estados de transición usando el funcional M052X y el grupo de bases 6-31+G(d,p) con ayuda del software Gaussian 09 de las reacciones de transferencia de hidrógeno y se analizó dichos estados de transición mediante IRC con el fin de determinar su fiabilidad.

4.3 Determinación de los mecanismos de reacción utilizando AIM

Se utilizó el programa Multiwfn versión 3.8 en el cual se ingresó las funciones de onda en formato .fchk de los puntos tomados a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción (*Intrinsic coordinate reaction*, IRC) como archivos de entrada, sobre los cuales se realizó el cálculo de la superficie de densidad electrónica, en donde se obtuvo la

información de los puntos críticos: (3,-3) punto crítico nuclear (NCP); (3,-1) punto crítico de enlace (BCP); (3,+1) punto crítico de anillo (RCP); (3,+3) punto crítico de jaula (CCP).

Se tomó como base los siguientes puntos críticos de interés para cada reacción de transferencia de átomo de hidrógeno correspondientes a:

- Punto crítico de enlace entre el átomo de oxígeno donador de la hidroxil 2-piridona y el átomo de hidrógeno que está siendo transferido, el cual para efectos prácticos se denominará en este libro “PCE Rompe”.
- Punto crítico de enlace entre el átomo de oxígeno aceptor del radical del aminoácido y el átomo de hidrógeno que está siendo transferido, el cual para efectos prácticos se denominará en este libro “PCE Forma”.
- Punto crítico de anillo el cual se posiciona en el centro del plano formado por el anillo de la hidroxil 2-piridona, el cual para efectos prácticos se denominará en este libro “PCA Rompe”.
- Punto crítico de anillo el cual se posiciona en el centro del plano formado por el anillo que contiene el átomo de oxígeno aceptor del radical aminoácido, el cual para efectos prácticos se denominará en este libro “PCA Forma”.

Las propiedades topológicas que se analizaron en cada uno de estos puntos son: Densidad de energía potencial $V(r)$, energía cinética Lagrangiana $G(r)$, laplaciano de la densidad electrónica, densidad de energía $E(r)$ o $H(r)$, función de localización del electrón (ELF).

5. Resultados y análisis

5.1 Análisis de la viabilidad termodinámica de las vías de reacción.

Tabla 1.

Energías libres de Gibbs de reacción unidades (kcal/mol) de las reacciones de transferencia formal de hidrógeno (FHT)

Antioxidante	Radical triptófano	Radical tirosina
3-hidroxi-2-piridona	-10,07	-6,62
4-hidroxi-2-piridona	4,44	7,89
5-hidroxi-2-piridona	-10,20	-6,75
6-hidroxi-2-piridona	-12,92	-9,47

Nota: Los valores de energía libre de Gibbs de las reacciones fueron calculados mediante los datos de energía libre de Gibbs de reactivos y productos obtenidos con el programa Gaussian 09 con el funcional M052X y el grupo de funciones base 6-31+G(d,p)

De acuerdo con las energías libres de Gibbs, las reacciones que muestran viabilidad termodinámica para el mecanismo de transferencia formal de átomo de hidrógeno debido a sus valores negativos son las siguientes: la reacción de la 3-hidroxi-2-piridona con el radical del triptófano o el radical de tirosina, la reacción de la 5-hidroxi-2-piridona con el radical del triptófano o el de tirosina, y la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical del triptófano o el radical de tirosina. Los antioxidantes que presentaron los valores más bajos de la energía libre de Gibbs en las reacciones con los radicales de tirosina y triptófano fueron la 6-hidroxi-2-piridona y la 5-hidroxi-2-piridona. En el caso de la 6-hidroxi-2-piridona, esto se debe a que tiene 4 estructuras de resonancia que no involucran la formación de una carga y a su extensión en la conjugación. En el caso de la 5-hidroxi-2-piridona, la viabilidad termodinámica se debe a la extensión de la conjugación. Por otro

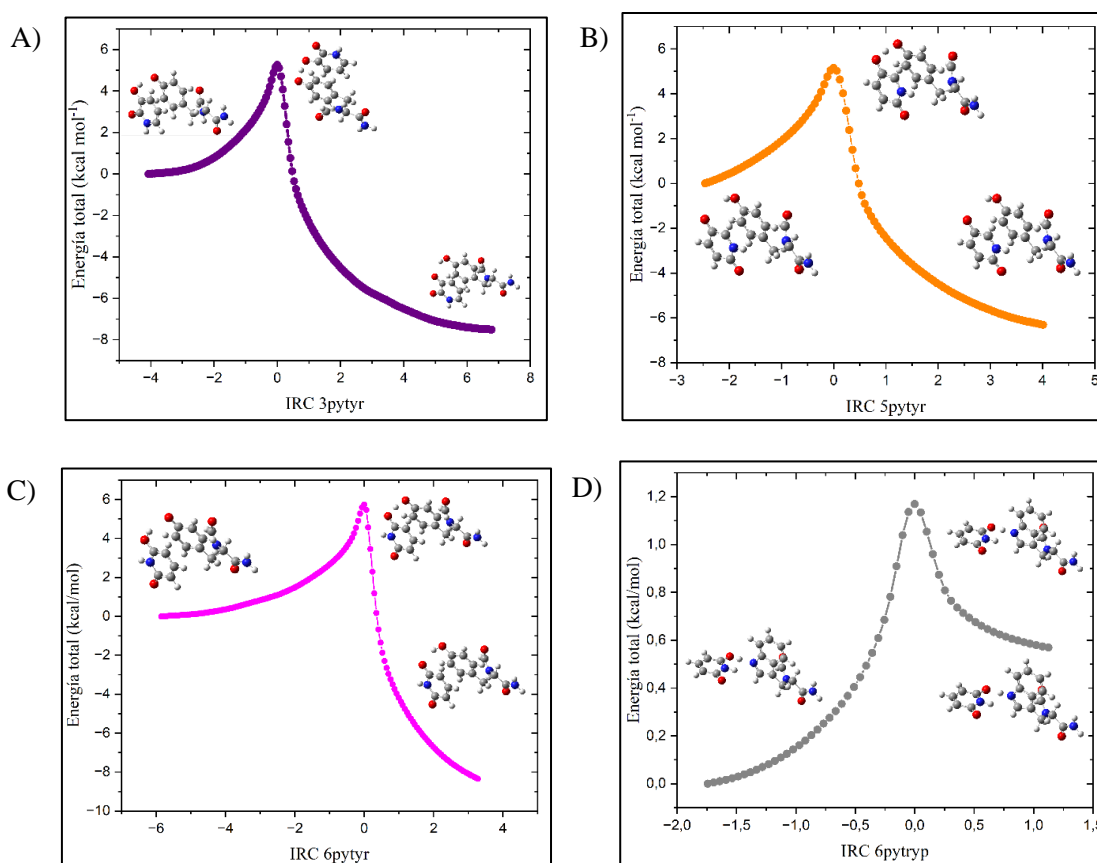
lado, la 4-hidroxi-2-piridona no mostró viabilidad termodinámica debido a que en las estructuras de resonancia no se observó extensión en la conjugación.

5.2 Cálculo de los estados de transición

Análisis IRC de las reacciones.

Figura 12

Análisis del IRC con las estructuras de los reactivos, estado de transición y productos para las reacciones



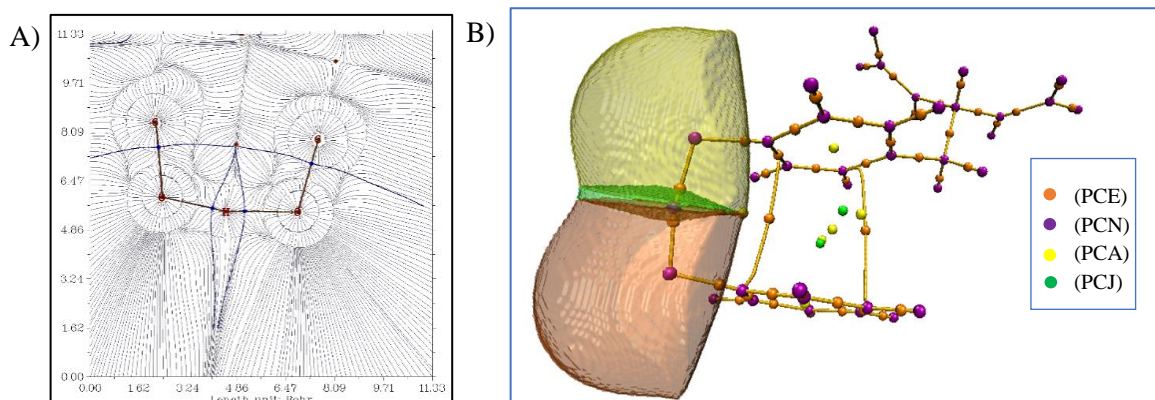
Nota. A) 3-Hidroxi-2-piridona con radical tirosina, B) 5-Hidroxi-2-piridona con radical tirosina, C) 6-Hidroxi-2-piridona con radical triptófano, D) 6-Hidroxi-2-piridona con radical tirosina.

Mediante el análisis del IRC de cada una de las reacciones, se confirmó que las estructuras de los reactivos y los productos coinciden con las de las reacciones estudiadas en este trabajo. En los estados de transición, se verificó la presencia de una única frecuencia de vibración imaginaria, lo que confirma que los estados de transición son correctos y corresponden con las reacciones bajo estudio.

Además, se observó que en las figuras Figura 12A, Figura 12B y Figura 12C, la energía total de los reactivos es mayor que la energía total de los productos, lo cual indica que estas reacciones son termodinámicamente favorables. En contraste, en la Figura 12D, la energía total de los reactivos es menor que la energía de los productos, lo que indica que la reacción no es termodinámicamente favorable, en el caso de esta reacción en particular se observa que es de tipo endergónico. Esto sugiere que no corresponde a una transferencia de protón y electrón, ya que la energía libre de Gibbs calculada al transferir el protón y el electrón dio un valor de -12.92 kcal/mol. Por lo tanto, al observarse en el IRC una energía total positiva y mayor a la de los reactivos, se infiere que corresponde a la formación de un intermediario metaestable.

Figura 13

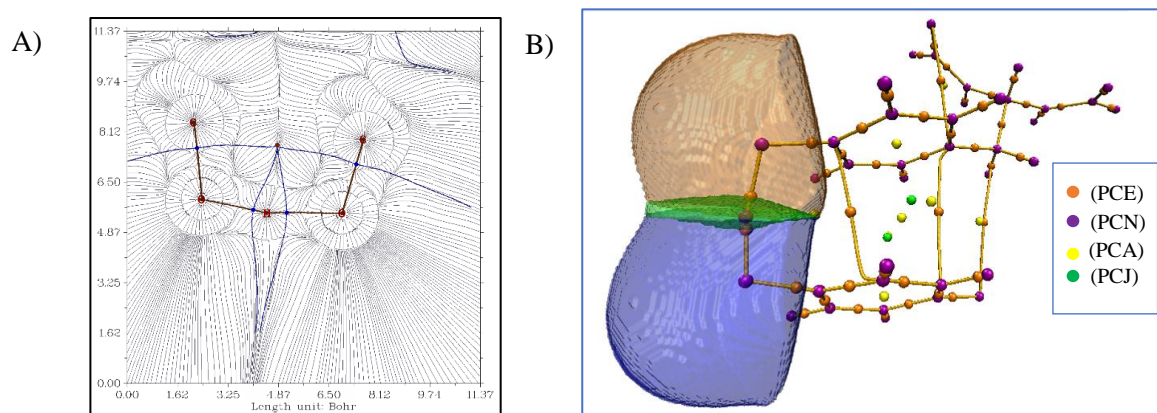
Análisis del estado de transición de la reacción de la 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina



Nota. A) Análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica en los átomos de interés (el oxígeno donador del átomo de hidrógeno, el hidrógeno transferido y el oxígeno aceptor). B) Representación de las cuencas de los átomos de interés en el estado de transición de la 3-Hidroxi-2-piridona y el radical de tirosina, donde PCE son los puntos críticos de enlace, PCN los puntos críticos nucleares, PCA los puntos críticos de anillo y PCJ los puntos críticos de jaula.

Figura 14

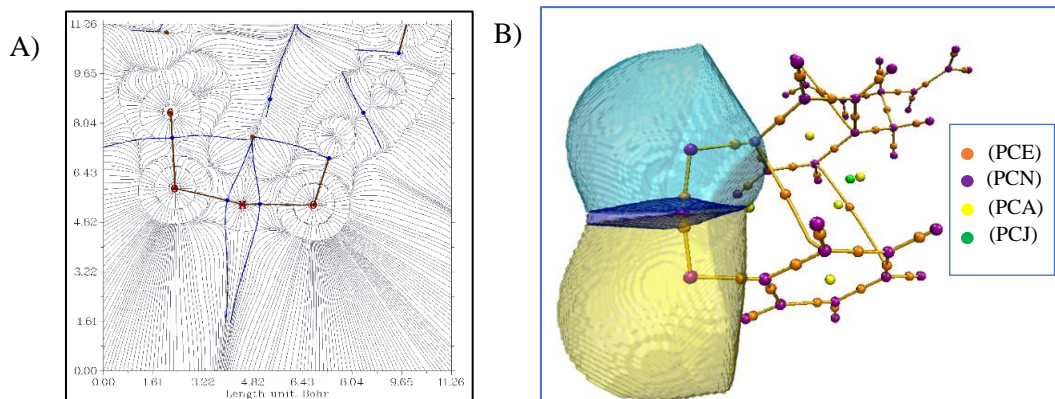
Análisis del estado de transición de la reacción de la 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina



Nota. A) Análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica en los átomos de interés (el oxígeno donador del átomo de hidrógeno, el hidrógeno transferido y el oxígeno aceptor). B) Representación de las cuencas de los átomos de interés en el estado de transición de la 5-Hidroxi-2-piridona y el radical de tirosina, donde PCE son los puntos críticos de enlace, PCN los puntos críticos nucleares, PCA los puntos críticos de anillo y PCJ los puntos críticos de jaula.

Figura 15

Análisis del estado de transición de la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina



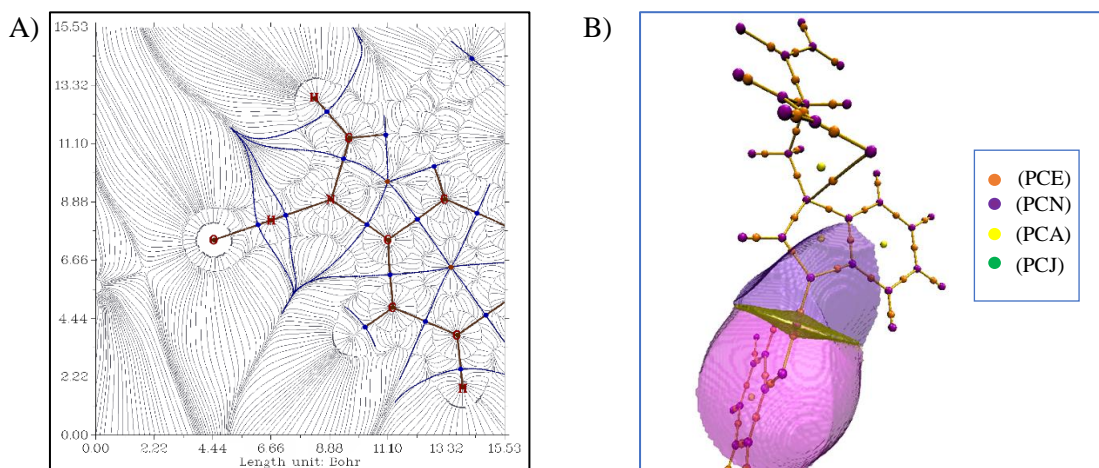
Nota. A) Análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica en los átomos de interés (el oxígeno donador del átomo de hidrógeno, el hidrógeno transferido y el oxígeno aceptor). B) Representación de las cuencas de los átomos de en el estado de transición de la 6-Hidroxi-2-piridona y el radical de tirosina, donde PCE son los puntos críticos de enlace, PCN los puntos críticos nucleares, PCA los puntos críticos de anillo y PCJ los puntos críticos de jaula.

En el análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica (Figura 13A, Figura 14A y Figura 15A) en los átomos de interés, se observa que las líneas de superficie de flujo cero, que aparecen entre átomos enlazados, delimitan estos átomos siguiendo la teoría de átomos en moléculas. En el estado de transición, se detectan líneas de superficie de flujo cero entre el hidrógeno que está siendo transferido y el oxígeno donante, así como entre este hidrógeno y el oxígeno receptor, lo que indica la existencia de un enlace entre estos átomos.

Además, en las representaciones de las cuencas atómicas (Figura 13B, Figura 14B y Figura 15B), se observa la forma de las cuencas de los átomos de interés en el estado de transición. En estas representaciones, se puede notar que existen interacciones de tipo π - π *stacking* entre los anillos de las hidroxí-2-piridonas y el anillo del radical tirosina. Esto conlleva a la formación de puntos críticos de enlace entre cada uno de estos dos anillos. También se pueden identificar puntos críticos de anillos asociados a los planos formados por estos caminos de enlace y puntos críticos de jaula asociados a la combinación de varios planos formados por los caminos de enlace entre los anillos.

Figura 16

Análisis del estado de transición de la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano



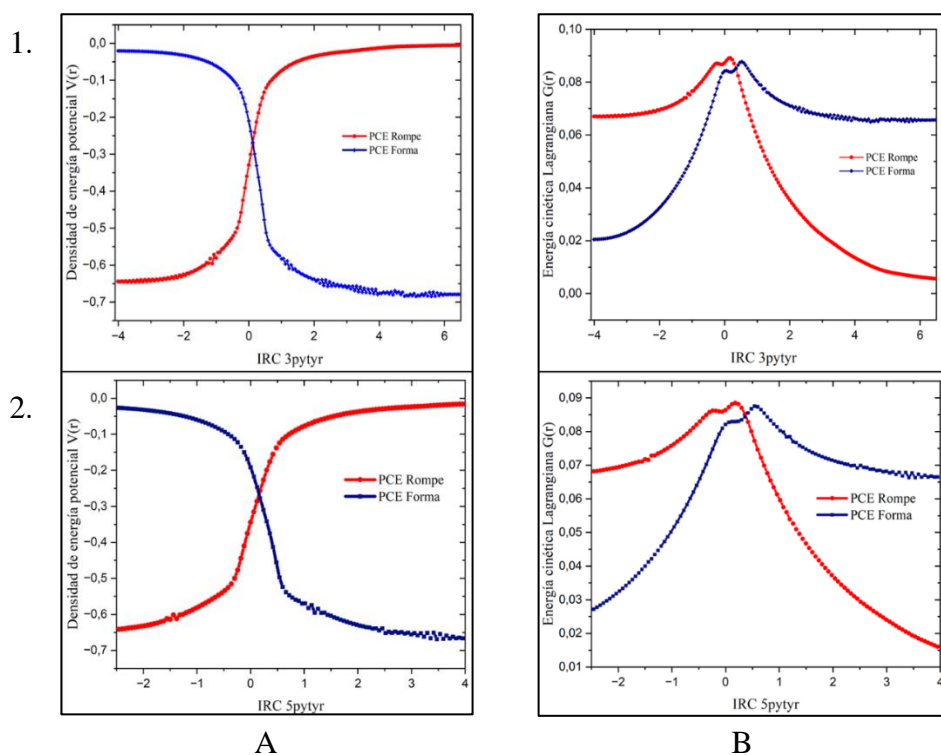
Nota. A) Análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica en los átomos de interés (el oxígeno donador del átomo de hidrógeno, el hidrógeno transferido y el nitrógeno aceptor). B) Representación de las cuencas de los átomos de en el estado de transición de la 6-Hidroxi-2-piridona y el radical de triptófano, donde PCE son los puntos críticos de enlace, PCN los puntos críticos nucleares, PCA los puntos críticos de anillo y PCJ los puntos críticos de jaula.

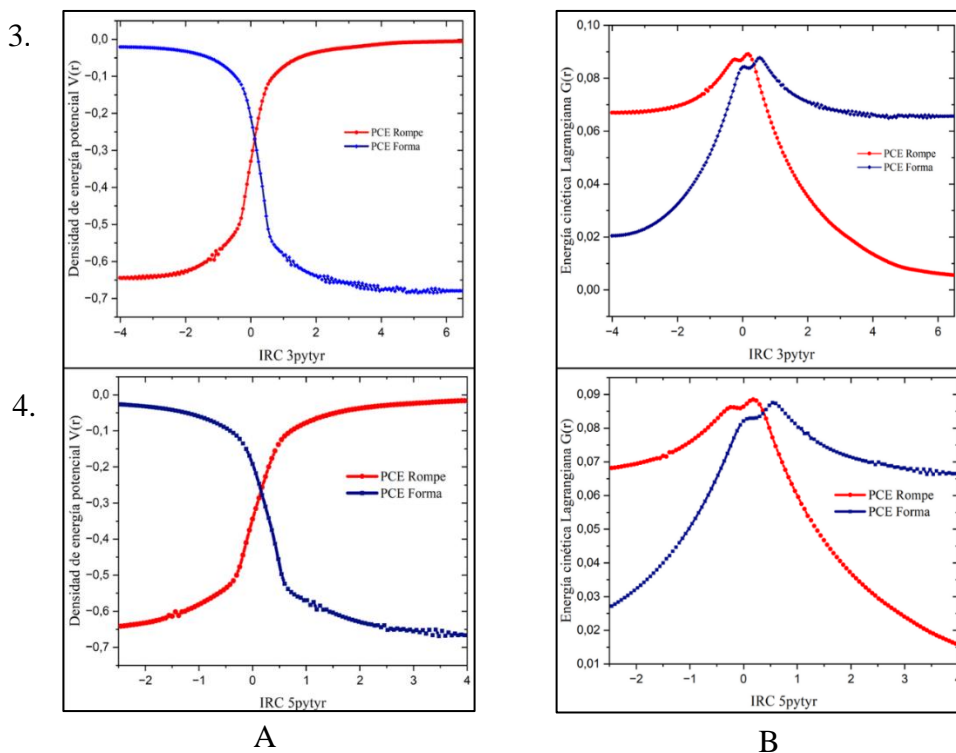
El análisis de las líneas de gradiente del laplaciano de la densidad electrónica para la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano (Figura 16A) también muestra superficies de flujo cero lo que indica la existencia de enlaces entre los átomos de interés. La representación de las cuencas atómicas en el estado de transición (Figura 16B) permite observar que no hay puntos críticos de enlace entre el anillo de la 6-hidroxi-2-piridona y el anillo que contiene el átomo de nitrógeno del triptófano, esto probablemente debido a la orientación perpendicular de los planos. Sin embargo, se observan puntos críticos de anillo en el plano del anillo de la 6-hidroxi-2-piridona y en los anillos del triptófano.

5.3 Determinación de los mecanismos de reacción utilizando QTAIM

Figura 17

Análisis de la densidad de energía potencial y energía cinética Lagrangiana $G(r)$ en los PCE vs IRC





Nota. Análisis en los PCE de la densidad de energía potencial columna A y la energía cinética Lagrangiana $G(r)$ columna B para las 4 reacciones 1.) 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 2.) 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 3.) 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina y 4.) 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano.

La densidad de energía potencial se relaciona con la fuerza del enlace. Cuanto más negativo sea su valor, se considera que el enlace es más fuerte, ya que se requiere más energía para romperlo. En las reacciones de las hidroxi-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 17 1A, Figura 17 2A, Figura 17 3A), se observa una inversión casi total de la energía potencial en los puntos críticos de enlace. Es decir, se rompe un enlace covalente y se forma otro enlace covalente

Por otro lado, esta inversión no es completa en la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano (Figura 17 4A). Por lo tanto, el enlace que se forma entre el radical y el hidrógeno transferido no es un enlace covalente, ya que la densidad de

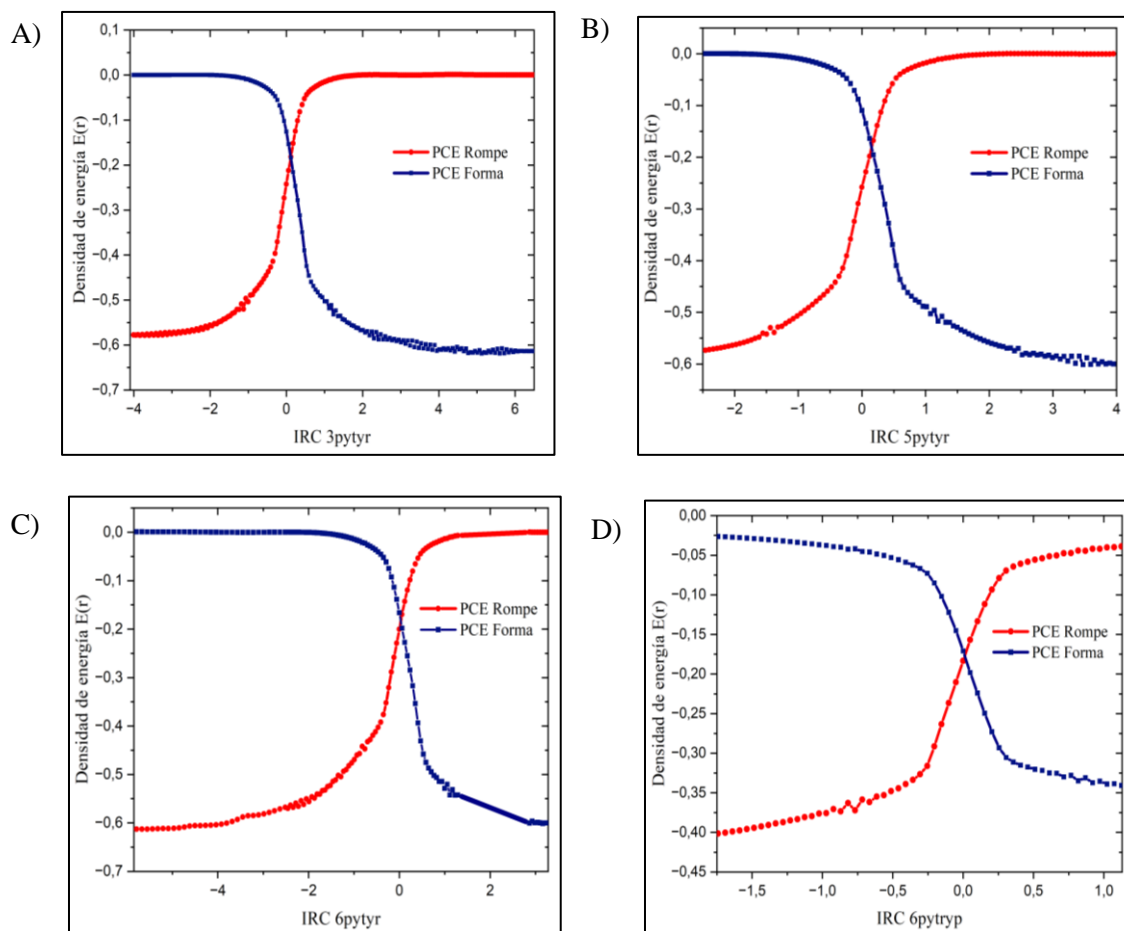
energía potencial no alcanza un valor de cero en los productos en el PCE de rompimiento entre el oxígeno donador y el hidrógeno transferido. Aún hay atracción entre estos átomos, lo que indica que todavía hay densidad electrónica en el PCE de rompimiento en los productos. Esto resulta en la formación de un enlace más débil entre el nitrógeno aceptor y el hidrógeno transferido en comparación con el enlace O-H covalente que se rompe. Por lo tanto, esta reacción puede caracterizarse como una transferencia de protón.

La energía cinética en los puntos críticos de enlace se relaciona con la densidad de carga electrónica; a mayor densidad de carga electrónica, mayor es la energía cinética. En las reacciones de las hidroxil-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 17 1B, Figura 17 2B, Figura 17 3B), se observa que en los PCE de rompimiento en los reactivos, la energía cinética es mayor en comparación con los PCE de formación. A medida que la reacción avanza, estos valores se igualan y posteriormente la energía cinética comienza a ser mayor en los PCE de formación. Esto se debe a la transferencia de carga electrónica entre los PCE de rompimiento y los PCE de formación.

Sin embargo, en la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano (Figura 17 4B), se observa que los valores de energía cinética en los PCE no se invierten durante la reacción. Esto indica que no hay transferencia electrónica debido a que la energía cinética de la densidad de carga electrónica no supera la barrera de energía potencial. Por lo tanto, esta reacción involucra únicamente la transferencia de un protón. Las diferencias en las energías cinéticas en los puntos críticos de enlace entre los reactivos y los productos pueden atribuirse a una redistribución de la densidad electrónica en la 6-hidroxi-2-piridona y en el radical triptófano.

Figura 18

Análisis de la densidad de energía $E(r)$ o $H(r)$ en los PCE vs IRC



Nota. Análisis de la energía total a lo largo de la coordenada intrínseca IRC en los puntos críticos de enlace (PCE) de rompimiento y de formación del hidrógeno para los 4 estados de transición A) 3-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina, B) 5-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina, C) 6-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina y D) 6-Hidroxi-2-piridona con el radical triptófano.

La energía $E(r)$ se conoce como energía total y representa la suma de la energía cinética Lagrangiana $G(r)$ y la energía potencial $V(r)$. Como se puede observar en cada una de las gráficas, la energía total en los PCE de rompimiento al inicio de las reacciones fue

menor que la energía total en los PCE de formación. Esto se debió a los bajos valores de energía potencial al inicio de la reacción en los PCE de rompimiento en comparación con los valores de energía cinética.

En las reacciones de las hidroxí-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 18A, Figura 18B, Figura 18C), se observa que en los PCE de formación, el valor de energía total comienza en 0, esto se debe a que los valores de energía cinética y potencial son iguales. A medida que avanza la reacción, este valor disminuye hasta tomar un valor negativo debido a la disminución de la energía potencial por el aumento de la densidad de carga electrónica. El cambio promedio de energía potencial en estas reacciones en los puntos críticos de formación fue de -0.652141 V(r) (Hartrees) y el cambio promedio en la energía total en los PCE de formación en estas reacciones es de -0.604964 E(r) (Hartrees).

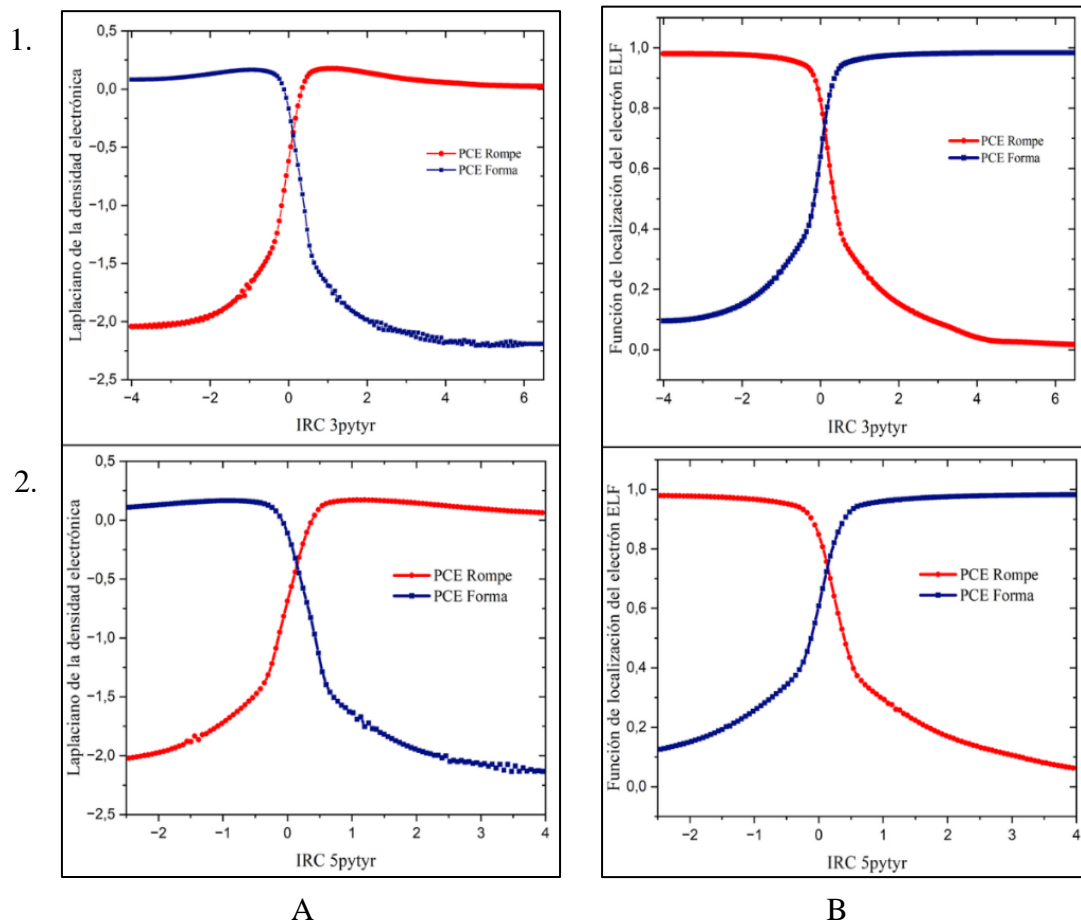
En los PCE de rompimiento, la energía total aumenta debido al aumento del valor de energía potencial por la disminución de la carga electrónica. El cambio promedio en la energía potencial en los PCE de rompimiento en estas reacciones fue de 0.639314 V(r) (Hartrees), y el cambio promedio en la energía total en los PCE de rompimiento en las reacciones de las hidroxí-2-piridonas con el radical tirosina es de 0.587940 E(r) (Hartrees).

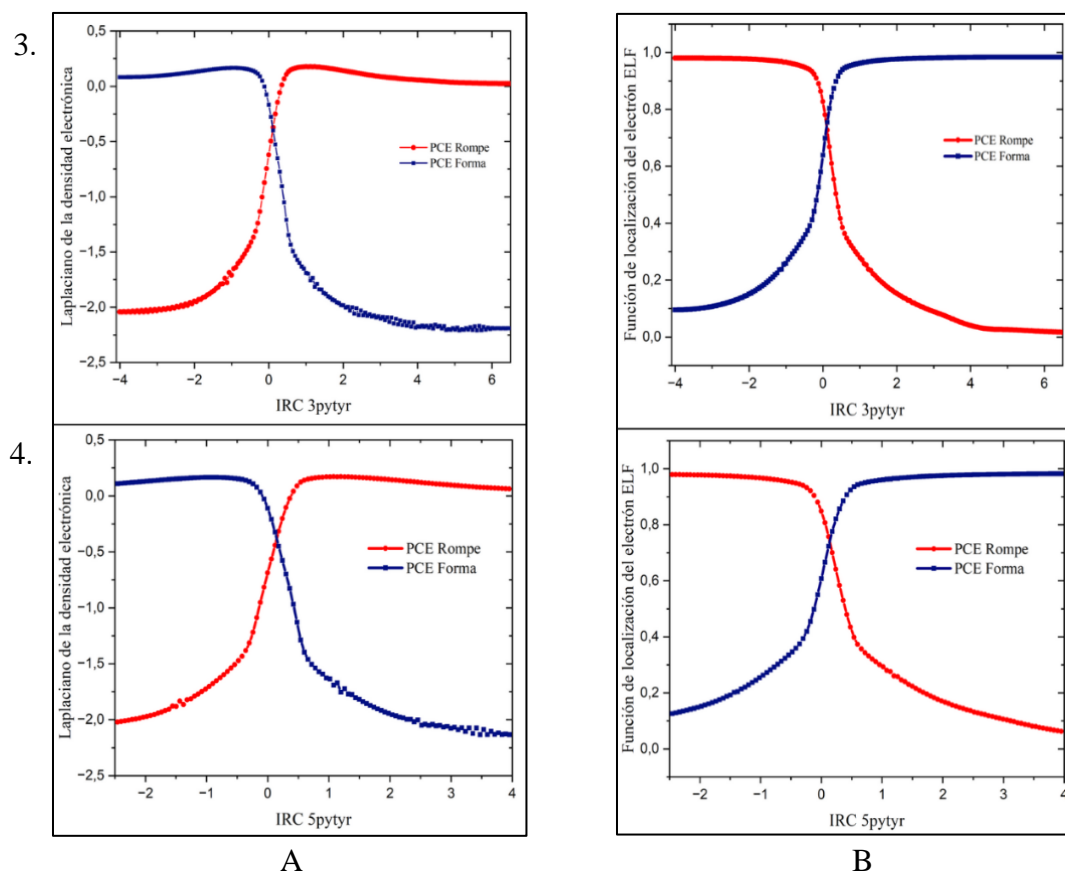
En la reacción de la 6-hidroxí-2-piridona con el radical triptófano (Figura 18D), se observa que el cambio en la energía potencial en el PCE de rompimiento fue de 0.375644 V(r) (Hartrees), lo que indica un menor aumento en la energía potencial en este PCE en comparación con las reacciones con el radical tirosina. En el PCE de formación, el cambio fue de -0.3211801 V(r) (Hartrees), lo que indica que tampoco disminuye en la misma magnitud la energía potencial en comparación con el radical tirosina. Esto sugiere que en el

PCE de formación no hay un aumento igual de significativo de densidad electrónica, lo que lleva a la inferencia de que no hubo transferencia electrónica.

Figura 19

Análisis del laplaciano de densidad electrónica y de la función de localización ELF en los PCE vs IRC





Nota. Análisis en los PCE del laplaciano de la densidad electrónica columna A y la función de localización del electrón ELF columna B para las 4 reacciones 1.) 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 2.) 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 3.) 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina y 4.) 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano.

El laplaciano de densidad electrónica indica la concentración local de carga electrónica; entre más negativo es su valor, mayor es la concentración de carga. En las reacciones de las hidroxi-2-piridonas con el radical tirosina y la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano, se observa que en los PCE de rompimiento, la concentración de densidad electrónica disminuye a medida que avanza la reacción, mientras que en los PCE de formación, dicha concentración aumenta.

Sin embargo, en las reacciones de las hidroxí-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 19 1A, Figura 19 2A, Figura 19 3A), el valor del laplaciano en los productos en los PCE de formación, presentan valores más negativos en comparación con el valor del laplaciano en el PCE de formación en los productos en la reacción de la 6-hidroxí-2-piridona con el radical triptófano (Figura 19 4A). Esto indica que los enlaces formados en las reacciones de las hidroxí-2-piridonas con el radical tirosina fueron más fuertes debido a que hubo transferencia de protón y electrón, mientras que el enlace formado en la reacción con el radical triptófano fue más débil, lo que indica que solo hubo transferencia de protón. Sin embargo, la concentración de carga que se observa en este punto puede deberse a que el anillo cede densidad electrónica para la formación del enlace.

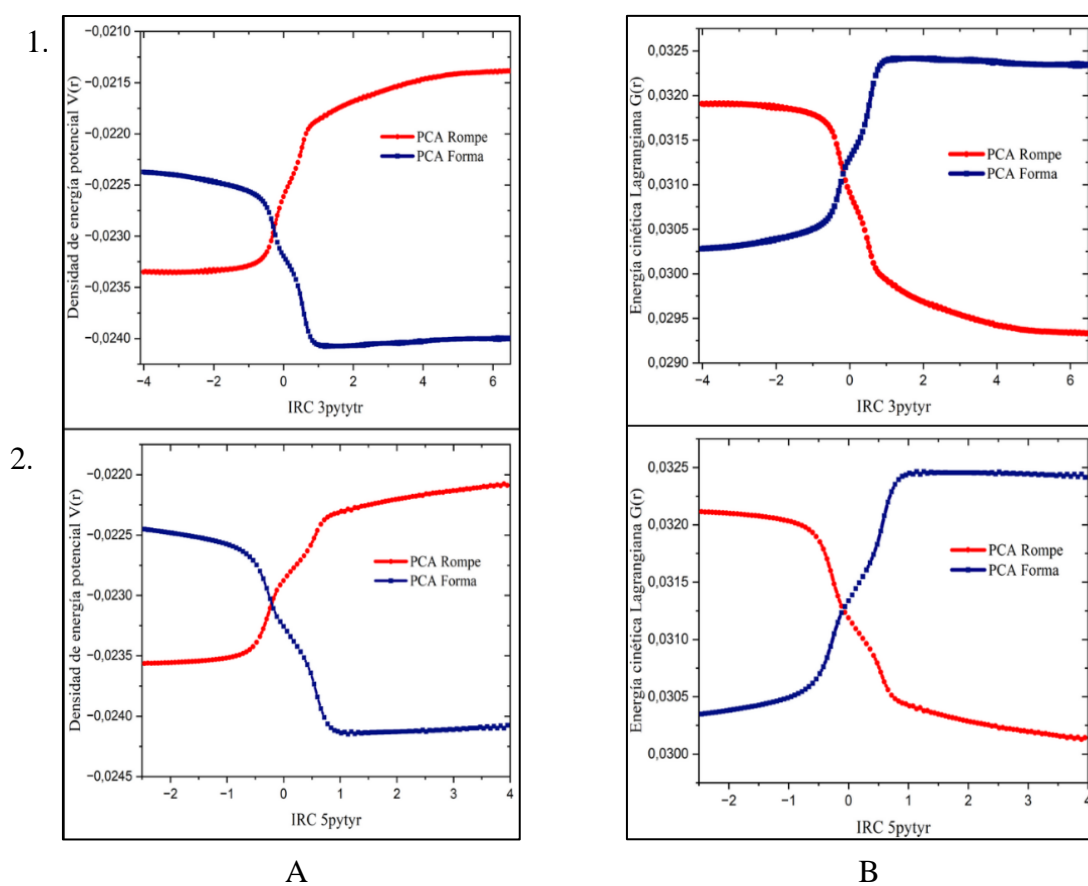
La función de localización del electrón indica la probabilidad de encontrar carga electrónica, en este caso en los puntos críticos de enlace. En las reacciones de las hidroxí-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 19 1B, Figura 19 2B, Figura 19 3B), se observa que en los PCE de rompimiento, a lo largo de la reacción, el valor de esta función comienza en 1 y disminuye hasta llegar a 0 en los productos. En cambio, en los PCE de formación, ocurre lo opuesto: empieza en 0 en los reactivos y aumenta hasta alcanzar 1 en los productos.

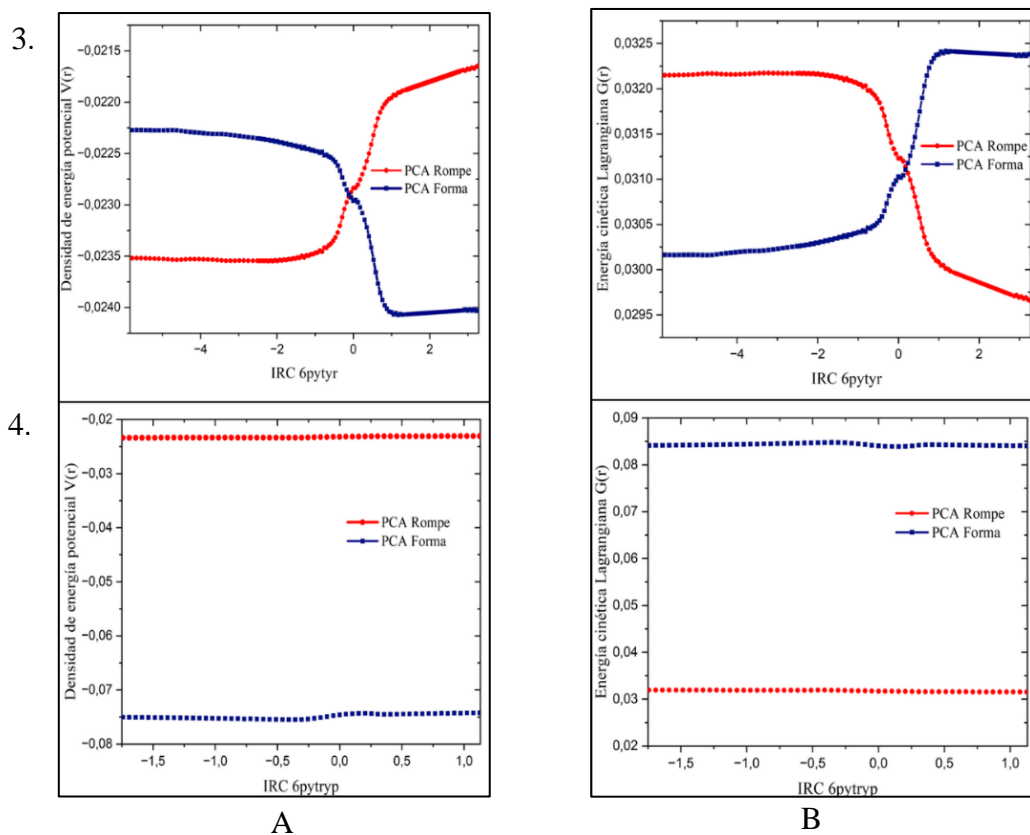
Por otro lado, en la reacción de la 6-hidroxí-2-piridona con el radical triptófano (Figura 19 4B), en los PCE de formación, este valor no comienza en 0, sino en 0.440198. Esto indica que en los productos ya hay probabilidad de encontrar carga electrónica en este punto. Esto se debe al par de electrones del nitrógeno localizados en el plano del anillo, los cuales no se están deslocalizando, ya que lo que se está deslocalizando es el electrón desapareado. Por ende, aparece un valor en la función de localización. A medida que

avanza la reacción, este valor aumenta porque el anillo cede densidad electrónica. En cuanto a los PCE de rompimiento a lo largo de la reacción, este valor no llega a 0, lo que indica que aún existe carga electrónica en este punto, indicando que no se transfirió el electrón.

Figura 20

Análisis de la densidad de energía potencial y energía cinética Lagrangiana $G(r)$ en los PCA vs IRC





Nota. Análisis en los PCA de la densidad de energía potencial columna A y la energía cinética Lagrangiana $G(r)$ columna B para las 4 reacciones 1.) 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 2.) 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 3.) 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina y 4.) 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano.

La densidad de energía potencial en los puntos críticos de anillo en las reacciones de las hidroxi-2-piridonas con los radicales de tirosina (Figura 20 1A, Figura 20 2A, Figura 20 3A) muestra un aumento en la energía potencial en los PCA de rompimiento a medida que avanza la reacción. Esto se debe a una disminución en la densidad de carga electrónica, lo cual indica que estas reacciones involucran transferencia electrónica, evidenciando así la transferencia de un protón y un electrón. Por otro lado, en los PCA de formación, la energía potencial disminuye debido al aumento en la densidad de carga electrónica.

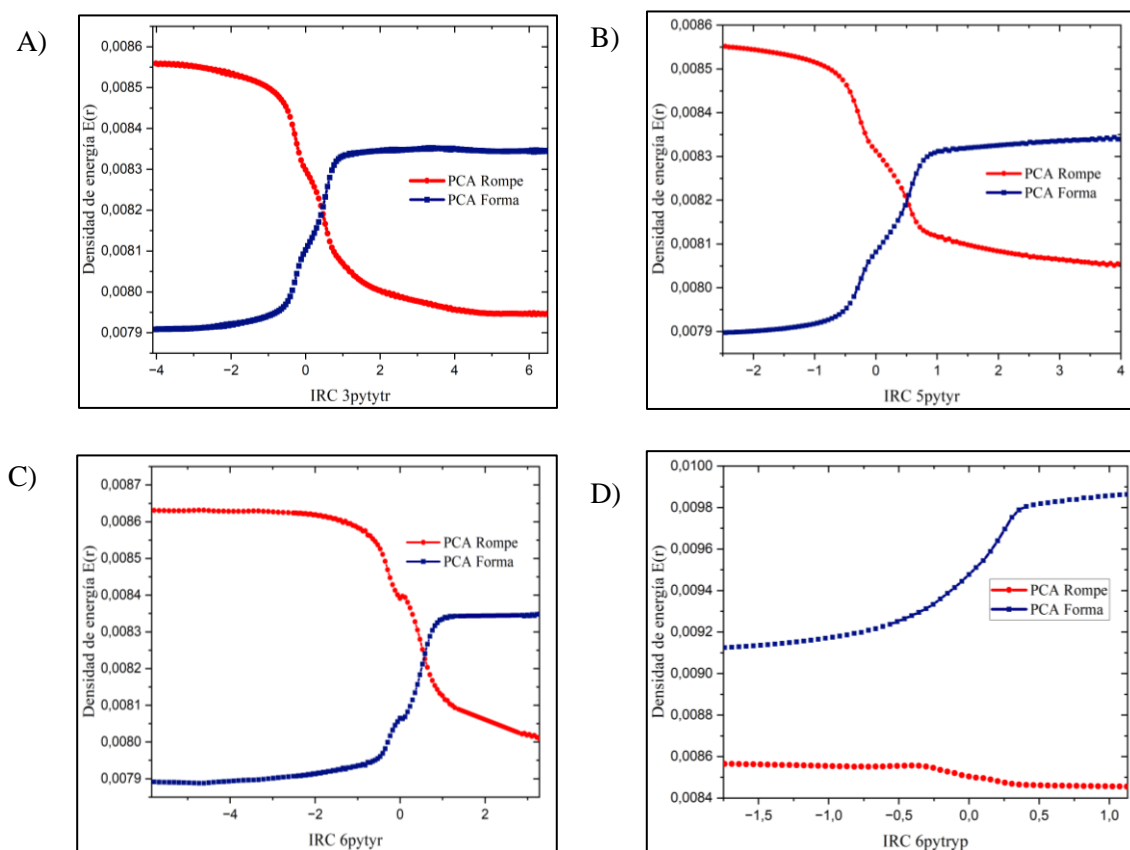
En el caso de la reacción entre la 6-hidroxi-2-piridona y el radical triptófano (Figura 20 4A), la energía potencial en los PCA de rompimiento y en los PCA de formación permanecen constantes durante toda la reacción. Esto indica que el radical triptófano no está ganando densidad de carga electrónica, y el anillo de la 6-hidroxi-2-piridona no está disminuyendo su densidad de carga electrónica. Por ende, esto sugiere que corresponde a una reacción de transferencia de protón.

La energía cinética en los puntos críticos de anillo en las reacciones de las hidrox-2-piridonas con los radicales de tirosina (Figura 20 1B, Figura 20 2B, Figura 20 3B) en los PCA de rompimiento, se observa una disminución en la energía cinética. Esto se debe a la disminución de la carga electrónica en el anillo debido a la deslocalización de los electrones para equilibrar la deficiencia de carga causada por la transferencia electrónica en estas reacciones. Por otro lado, en los PCA de formación, la energía cinética aumenta debido al incremento en la densidad electrónica causado por la transferencia del electrón.

En cambio, en la reacción de la 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano (Figura 20 4B), la energía cinética en ambos PCA permanece constantes durante toda la reacción. Esto indica que el radical triptófano no está adquiriendo densidad de carga electrónica, y el anillo de la 6-hidroxi-2-piridona no está perdiendo densidad de carga electrónica. Por lo tanto, indica que corresponde a una reacción de transferencia de protón.

Figura 21

Análisis de la densidad de energía $E(r)$ en los PCA vs IRC



Nota. Análisis de la densidad de energía $E(r)$ a lo largo de la coordenada intrínseca IRC en los puntos críticos de enlace (PCA) de rompimiento y de formación del hidrógeno para los 4 estados de transición A) 3-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina, B) 5-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina, C) 6-Hidroxi-2-piridona con el radical tirosina y D) 6-Hidroxi-2-piridona con el radical triptófano.

El análisis de la densidad de energía $E(r)$ a lo largo de la coordenada de reacción en los puntos críticos de anillo (PCA) para las reacciones de la hidroxi-2-piridona con la tirosina (Figura 21A, Figura 21B y Figura 21C), se observa que en los PCA de rompimiento, este valor siempre se mantiene positivo debido a que los valores de energía

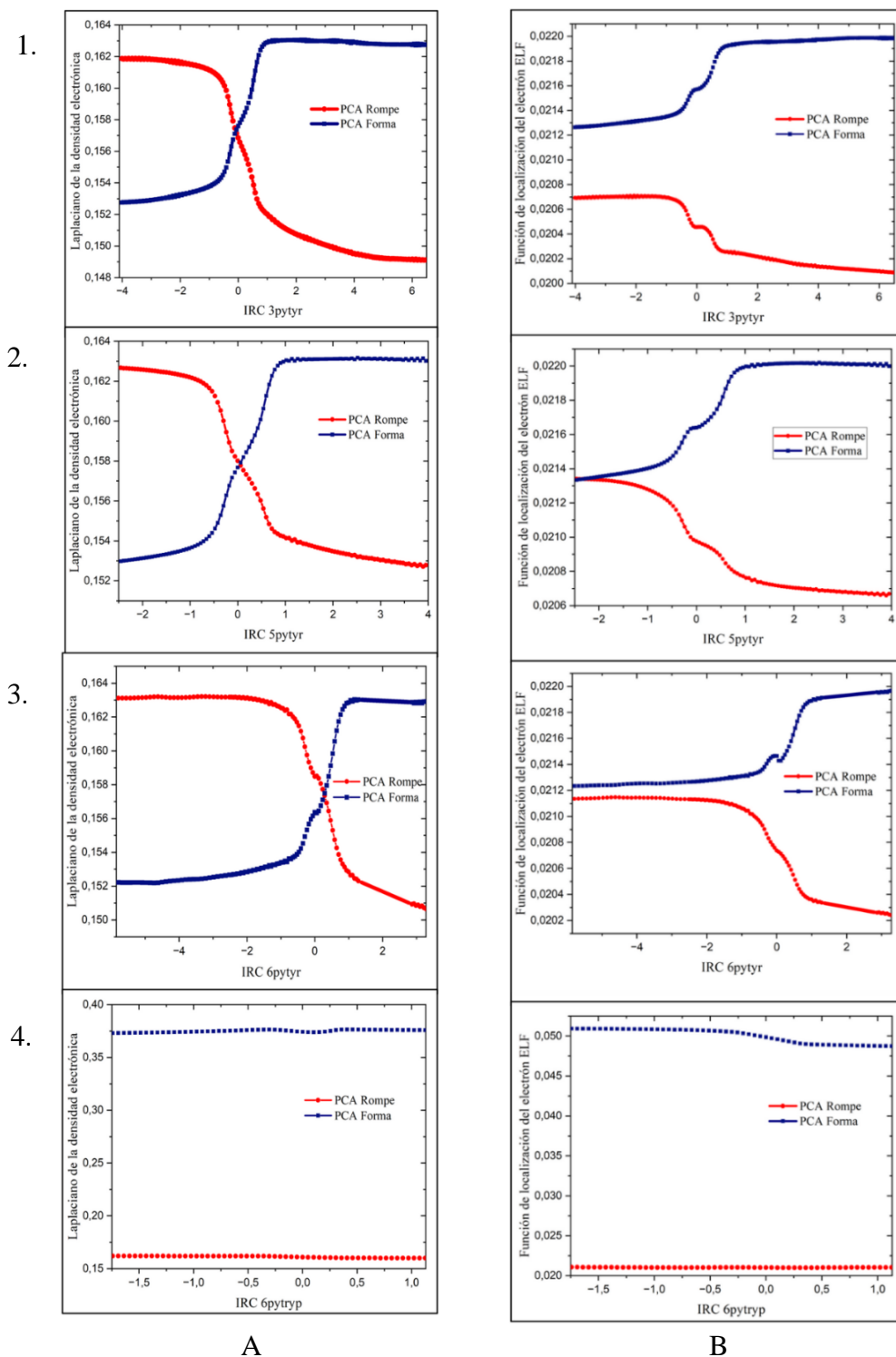
cinética son mayores que los de energía potencial. Sin embargo, la energía total disminuye a medida que avanza la reacción, lo cual se debe a una disminución de la energía cinética en las hidroxí-2-piridonas. Esta disminución se relaciona con una reducción en la densidad de carga, que a su vez es causada por la transferencia electrónica. Por otro lado, en los PCA de formación, el valor de energía total aumenta, y esto se debe a un incremento en la energía cinética debido al aumento de densidad de carga.

En la reacción de la 6-hidroxí-2-piridona con el radical triptófano (Figura 21D), se observa que la energía total en el PCA de rompimiento disminuye, ya que la energía cinética disminuye en $-0.0004050 G(r)$ (Hartrees) y la energía potencial aumenta en $0.000295085 V(r)$ (Hartrees). Debido a que la disminución de la energía cinética es mayor, la energía total en este punto disminuye a medida que avanza la reacción. El cambio en la energía total en este punto entre reactivos y productos para esta reacción fue de $-0.000109921 E(r)$ (Hartrees). Esto se debe a que el anillo cede densidad electrónica para mantener el enlace con el protón, teniendo en cuenta que este se encuentra a una distancia r mayor que la inicial. Como resultado, disminuye la energía cinética y aumenta la energía potencial.

En el punto crítico de formación, la energía total aumenta en $0.000738192 E(r)$ (Hartrees) debido al aumento de la energía potencial en $0.000813284 V(r)$ (Hartrees). Esto se debe a la disminución de la carga electrónica, ya que el anillo del triptófano se cede carga para poder establecer el enlace con el protón.

Figura 22

Análisis del laplaciano de densidad electrónica y de la función de localización ELF en los PCA vs IRC



Nota. Análisis en los PCA del laplaciano de la densidad electrónica columna A y la función de localización del electrón ELF columna B para las 4 reacciones 1.) 3-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 2.) 5-hidroxi-2-piridona con radical tirosina, 3.) 6-hidroxi-2-piridona con radical tirosina y 4.) 6-hidroxi-2-piridona con radical triptófano.

En las reacciones de las hidroxi-2-piridonas con el radical de tirosina (Figura 22 1A, Figura 22 2A, Figura 22 3A), al analizar el laplaciano de densidad electrónica en los puntos críticos de anillo (PCA), se observa que en los PCA de las hidroxi-2-piridona, el valor de la concentración de carga electrónica disminuye debido a la deslocalización electrónica por la conjugación del sistema. Esta deslocalización se produce como resultado de la transferencia electrónica que está involucrada en estas reacciones. Por otro lado, en los PCA del anillo del radical tirosina, se observa que este valor aumenta, ya que recibe densidad de carga electrónica, y por ende aumenta su concentración en el anillo.

En la reacción entre la 6-hidroxi-2-piridona y el radical triptófano (Figura 22 4A), se observa que no hay variaciones significativas en la concentración de carga electrónica en el PCA del anillo de la 6-hidroxi-2-piridona ni en el PCA del anillo del triptófano. Por lo tanto, se concluye que no hubo transferencia electrónica en esta reacción.

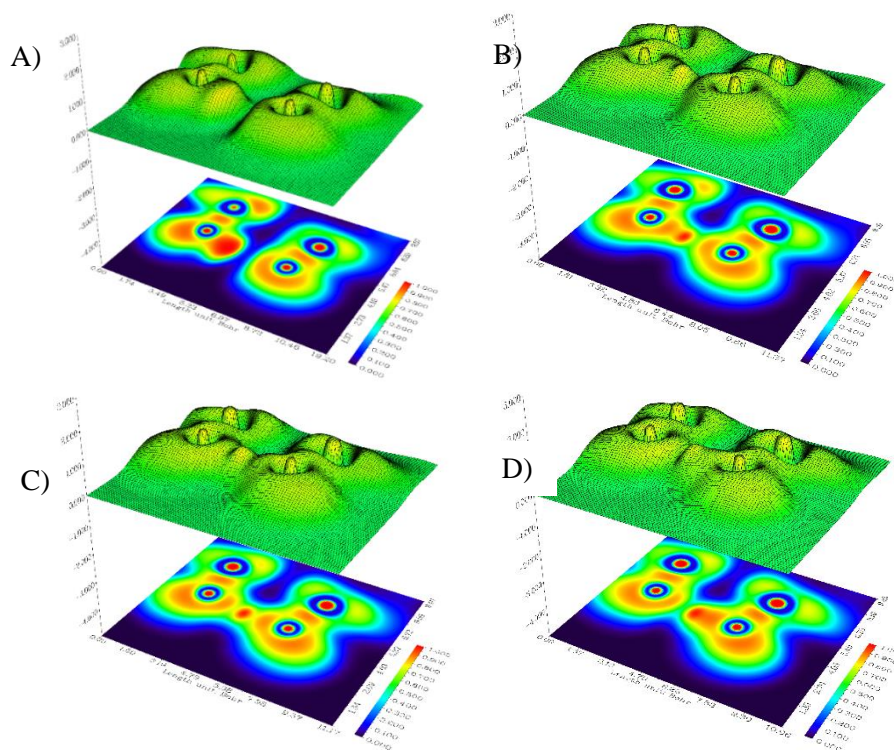
La función de localización del electrón en los PCA en las reacciones de las hidroxi-2-piridonas con el radical tirosina (Figura 22 1B, Figura 22 2B, Figura 22 3B), se observa que el valor de dicha función aumenta en los PCA de la tirosina. Esto se debe a un incremento en la densidad de carga electrónica en estos puntos, lo que a su vez aumenta la probabilidad de encontrar carga electrónica. En contraste, en los PCA de las hidroxi-2-piridonas, esta función disminuye debido a la disminución de la densidad de carga

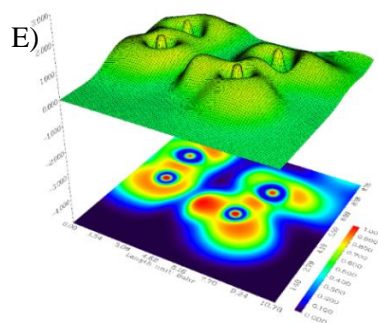
electrónica, lo que resulta en una reducción de la probabilidad de encontrar carga en estos puntos.

En la reacción entre la 6-hidroxi-2-piridona y el radical triptófano (Figura 22 4B), se observa que no hay variaciones significativas en esta función a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción. Esto indica que no se presentan variaciones significativas en la probabilidad de encontrar carga electrónica en cada uno de los PCA.

Figura 23

Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 3-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina



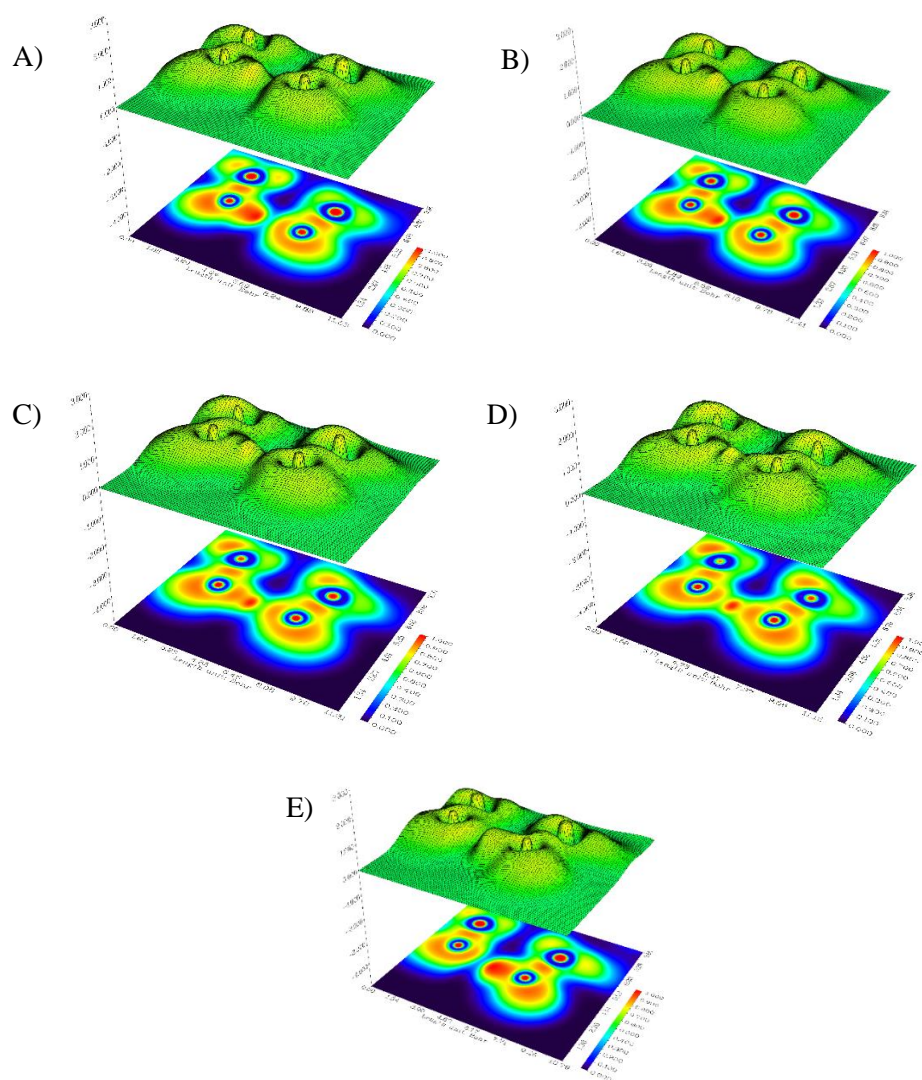


Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción IRC reacción de 3-Hidroxi-2-piridona y radical tirosina, desde los reactivos (Figura A) hacia los productos (Figura E) teniendo en cuenta el estado de transición (Figura C).

Se puede observar, mediante el análisis topológico de la función de localización del electrón, que el valor máximo de dicha función se desplaza a medida que avanza la reacción. La Figura 23A, que corresponde a la etapa de los reactivos, el máximo de la función se encuentra en el oxígeno que dona el hidrógeno en la 3-Hidroxi-2-piridona. Luego, este máximo se desplaza en dirección de la reacción hacia el oxígeno de la molécula aceptora Figura 23E, y en el estado de transición, dicho máximo se encuentra en el punto intermedio, lo cual indica que el electrón se está transfiriendo en conjunto con el protón.

Figura 24

Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 5-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina.



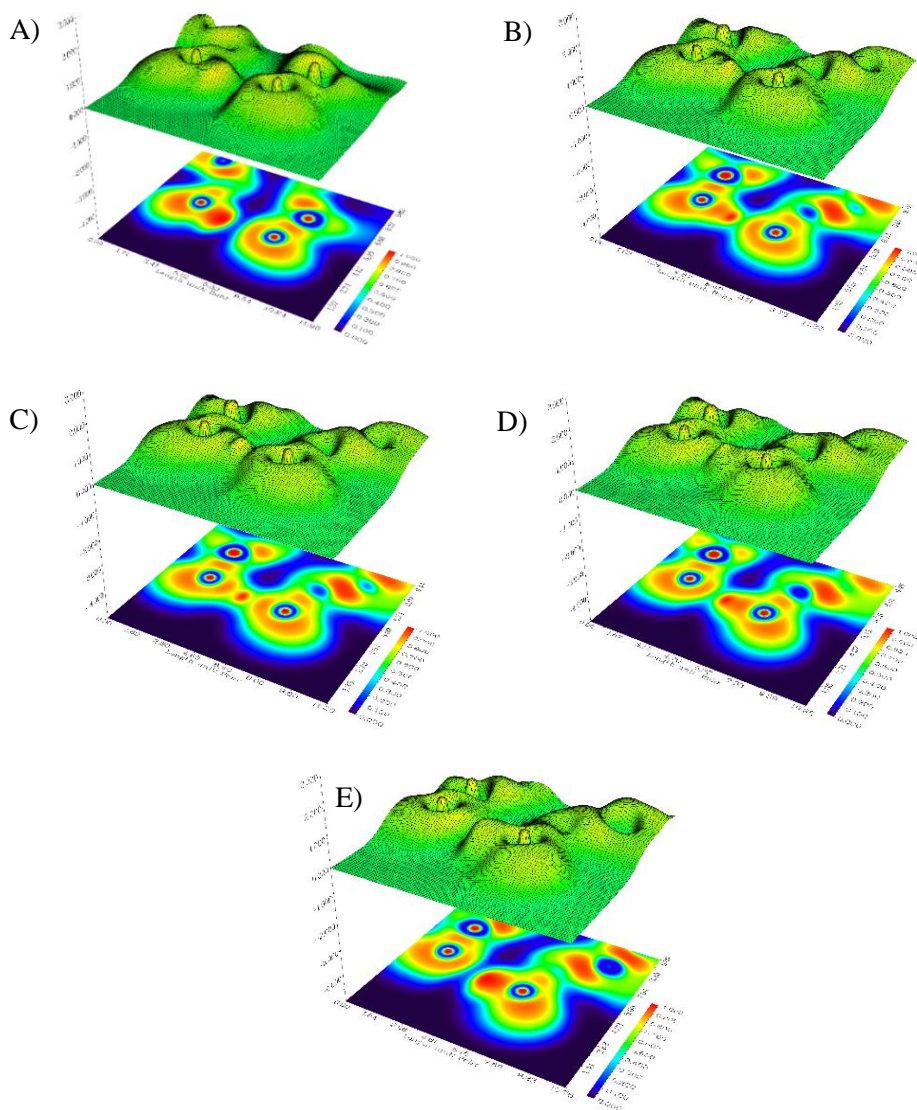
Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción IRC reacción de 5-Hidroxi-2-piridona y radical tirosina, desde los reactivos (Figura A) hacia los productos (Figura E) teniendo en cuenta el estado de transición (Figura C).

El análisis topológico de la función de localización del electrón a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción permite evidenciar cambios en el valor de dicha función a medida que avanza la reacción. En la Figura 24A (reactivos), la función de localización del electrón es alta en la 5-Hidroxi-2-piridona. Cuando alcanza el estado de transición

Figura 24D, el valor máximo de la función se encuentra justo en el punto intermedio, y luego dicho valor se desplaza hacia el átomo aceptor indicando la transferencia del electrón junto con el protón.

Figura 25

Análisis topológico gráficas ELF en el IRC molécula de la izquierda corresponde a la 6-Hidroxi-2-piridona y la molécula de la derecha corresponde al radical de tirosina



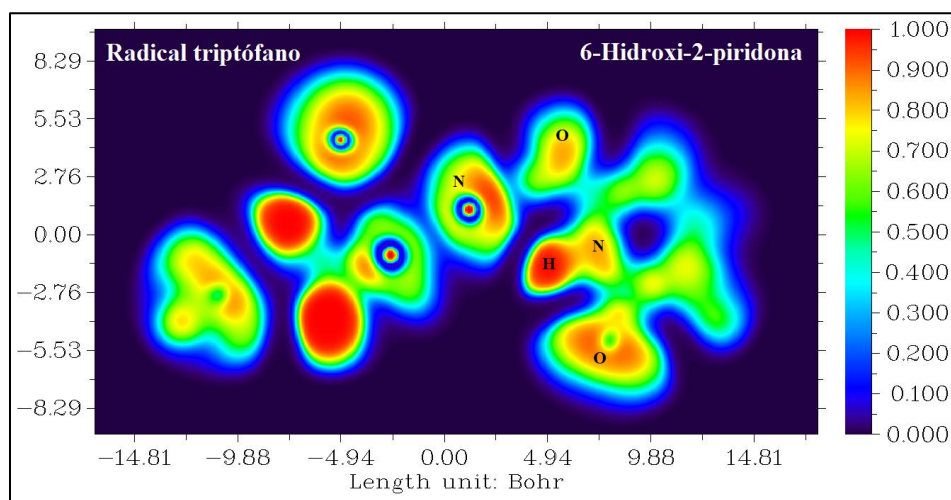
Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción IRC reacción de 6-Hidroxi-2-piridona y radical tirosina,

desde los reactivos (Figura A) hacia los productos (Figura E) teniendo en cuenta el estado de transición (Figura C).

El análisis topológico de la función de localización de electrones a lo largo de la coordenada de reacción permite observar el desplazamiento del valor máximo de dicha función en dirección de la reacción. En la Figura 25A, que representan los reactivos, el valor máximo se encuentra en la 6-Hidroxi-2-piridona. A medida que la reacción avanza hacia el estado de transición, representado en la Figura 25D, dicho máximo se sitúa en el punto intermedio, y al finalizar la reacción, se encuentra en el oxígeno aceptor de la tirosina, lo que indica la transferencia conjunta del electrón y el protón.

Figura 26

Análisis topológico gráficas ELF 6pytryp en el plano XZ



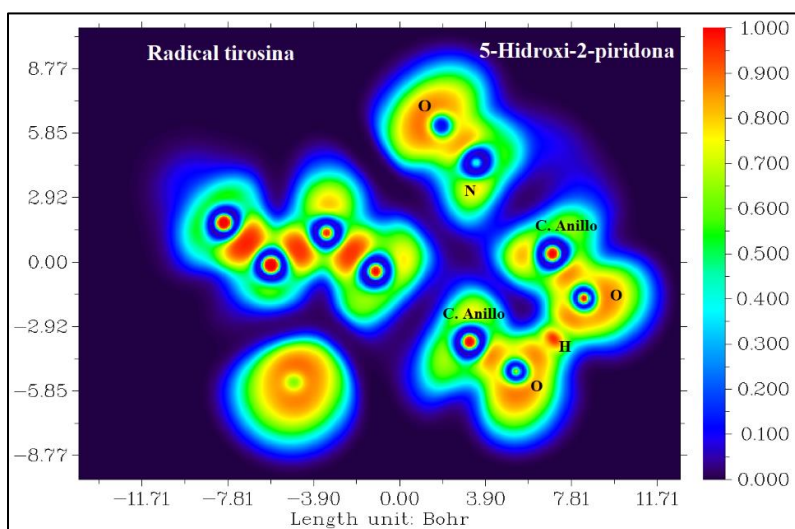
Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF de la reacción de la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical de triptófano transferencia del protón IRC 0.

Se observa en el análisis de la función de localización del electrón para la reacción 6-hidroxi-2-piridona con el radical triptófano en el plano xz (Figura 26), que los anillos no

presentan densidad electrónica entre ellos a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción. Esto descarta la posibilidad de transferencia electrónica entre los anillos.

Figura 27

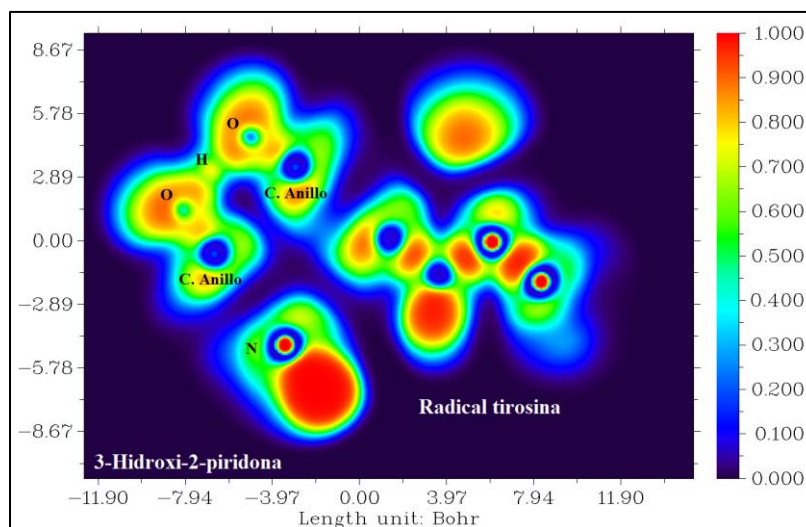
Análisis topológico gráficas ELF 5pytyr plano XY



Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF en el estado de transición de la reacción de la 5-Hidroxi-2-piridona con el radical de tirosina.

Figura 28

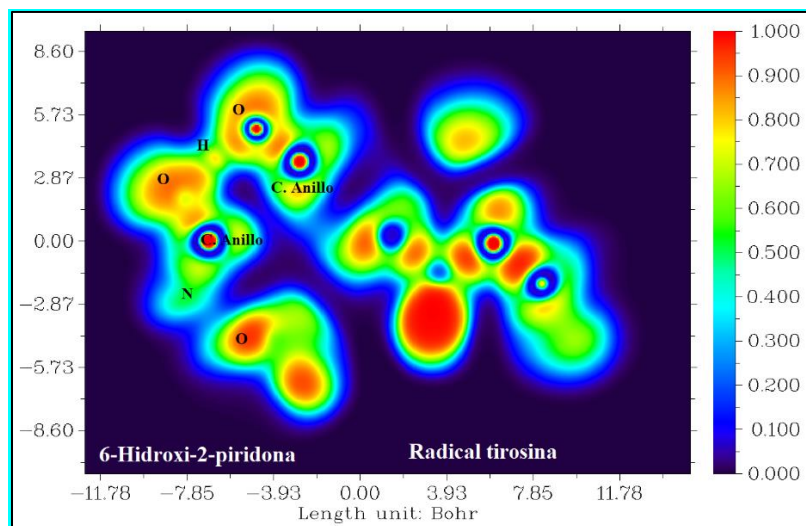
Análisis topológico gráficas ELF 3pytyr plano XY



Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF en el estado de transición de la reacción de la 3-Hidroxi-2-piridona con el radical de tirosina.

Figura 29

Análisis topológico gráficas ELF en el estado de transición 6pytyr plano XY



Nota. Análisis topológico de la función de localización del electrón ELF en el estado de transición de la reacción de la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical de tirosina.

En el análisis de la función de localización del electrón en las reacciones de la 5-hidroxi-2-piridona y el radical tirosina (Figura 27), la 3-hidroxi-2-piridona con el radical tirosina (Figura 28), la 6-hidroxi-2-piridona con el radical tirosina (Figura 29), se observa que la localización de electrón se sitúa entre los átomos donador y aceptor, y en este mismo lugar se sitúa el protón lo cual indica que el tipo de mecanismo es de tipo concertado entre los cuales se encuentran el mecanismo HAT y el mecanismo PCET.

6. Conclusiones

- Las propiedades topológicas más importantes para evaluar los mecanismos de reacción antioxidante fueron: el laplaciano de la densidad electrónica, debido a que proporciona una medida de la concentración de carga electrónica local con la cual se logró analizar el rompimiento y la formación del enlace del protón, la función de localización del electrón ELF (*Electron localization function*), la cual proporciona la medida de localización del electrón, con la cual se logró analizar la transferencia de densidad electrónica.
- La reacción de la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical de triptófano presentó un mecanismo de tipo secuencial, en el cual sólo se logró evidenciar la transferencia del protón. Esto se identificó mediante el análisis termodinámico y de IRC, en el cual se evidenció la formación de un intermediario, y mediante el análisis de las propiedades topológicas se confirmó la transferencia del protón.
- Las reacciones de la 3-Hidroxi-2-piridona, la 5-Hidroxi-2-piridona y la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical de tirosina, presentaron mecanismos de tipo concertado los cuales pueden ser HAT o PCET. Esto debido a que la transferencia del protón se da gradualmente a medida que se transfiere el protón.
- El análisis de la función de localización del electrón para las reacciones de la 3-Hidroxi-2-piridona, la 5-Hidroxi-2-piridona y la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical de tirosina en el plano xy, así como en la reacción de la 6-Hidroxi-2-piridona con el radical triptófano en el plano xz, reveló que no hubo transferencia electrónica entre los anillos de las hidroxí 2-piridonas con cada uno de los radicales.

Referencias bibliográficas

- Abello, N., Kerstjens, H. A. M., Postma, D. S., & Bischoff, R. (2009a). Protein tyrosine nitration: selectivity, physicochemical and biological consequences, denitration, and proteomics methods for the identification of tyrosine-nitrated proteins. *Journal of Proteome Research*, 8(7), 3222–3238.
- Abello, N., Kerstjens, H. A. M., Postma, D. S., & Bischoff, R. (2009b). Protein tyrosine nitration: selectivity, physicochemical and biological consequences, denitration, and proteomics methods for the identification of tyrosine-nitrated proteins. *Journal of Proteome Research*, 8(7), 3222–3238.
- Alberto, M. E., Russo, N., Grand, A., & Galano, A. (2013). A physicochemical examination of the free radical scavenging activity of Trolox: mechanism, kinetics and influence of the environment. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(13), 4642–4650.
- Al-Hilaly, Y. K., Williams, T. L., Stewart-Parker, M., Ford, L., Skaria, E., Cole, M., Bucher, W. G., Morris, K. L., Sada, A. A., Thorpe, J. R., & Serpell, L. C. (2013). A central role for dityrosine crosslinking of Amyloid- β in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 1(1), 83. <https://doi.org/10.1186/2051-5960-1-83>
- Anitha, S., Krishnan, S., Senthilkumar, K., & Sasirekha, V. (2020). Theoretical investigation on the structure and antioxidant activity of (+) catechin and (–) epicatechin – a comparative study. *Molecular Physics*, 118(17), e1745917. <https://doi.org/10.1080/00268976.2020.1745917>
- Ayala, P. Y., & Schlegel, H. B. (1997). A combined method for determining reaction paths, minima, and transition state geometries. *The Journal of Chemical Physics*, 107(2), 375–384. <https://doi.org/10.1063/1.474398>
- Aziz, M. A., Diab, A. S., & Mohammed, A. A. (2019). Antioxidant categories and mode of action. *Antioxidants*, 2019, 3–22.
- Bader, R. (2001). The zero-flux surface and the topological and quantum definitions of an atom in a molecule. *Theor. Chem. Acc.*, 105, 276–283. <https://doi.org/10.1007/s002140000233>
- Bader, R. (2009). Bond Paths are Not Chemical Bonds. *The Journal of Physical Chemistry. A*, 113, 10391–10396. <https://doi.org/10.1021/jp906341r>
- Bader, R. F. W. (1998). A bond path: a universal indicator of bonded interactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 102(37), 7314–7323.
- Bader, R. F. W., & Bader, R. F. (1990). *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Clarendon Press. <https://books.google.com.co/books?id=up1pQgAACAAJ>
- Bader, R. F. W., & Heard, G. L. (1999). The mapping of the conditional pair density onto the electron density. *The Journal of Chemical Physics*, 111(19), 8789–8798.
- Bagchi, K., & Puri, S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease: a review. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 4 (2), 350-360, 1998.
- Baiano, A., & Del Nobile, M. A. (2016). Antioxidant compounds from vegetable matrices: Biosynthesis, occurrence, and extraction systems. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(12), 2053–2068.

- Bakhouche, K., Dhaouadi, Z., Jaidane, N., & Hammoutène, D. (2015). Comparative antioxidant potency and solvent polarity effects on HAT mechanisms of tocopherols. *Computational and Theoretical Chemistry*, *1060*, 58–65.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.comptc.2015.02.018>
- Barhoumi, M. (2021). The Density Functional Theory and Beyond: Example and Applications. In *Density Functional Theory-Recent Advances, New Perspectives and Applications*. IntechOpen London.
- Böer, K. W., & Pohl, U. W. (2019). Quantum Mechanics of Electrons in Crystals. In K. W. Böer & U. W. Pohl (Eds.), *Semiconductor Physics* (pp. 1–36). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-06540-3_7-2
- Born, M., & Oppenheimer, R. (2000). On the quantum theory of molecules. In *Quantum Chemistry: Classic Scientific Papers* (pp. 1–24). World Scientific.
- Boulebd, H. (2020). Comparative study of the radical scavenging behavior of ascorbic acid, BHT, BHA and Trolox: Experimental and theoretical study. *Journal of Molecular Structure*, *1201*, 127210. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127210>
- Boyd, R. J., & Choi, S. C. (1986). Hydrogen bonding between nitriles and hydrogen halides and the topological properties of molecular charge distributions. *Chemical Physics Letters*, *129*(1), 62–65.
- Butterfield, D. A., & Dalle-Donne, I. (2014). Redox proteomics: from protein modifications to cellular dysfunction and disease. *Mass Spectrometry Reviews*, *33*(1), 1–6.
- Carpio-Martínez, P., & Cortés-Guzmán, F. (2023). Chapter 4 - Structural and bond evolutions during a chemical reaction. In J. I. Rodríguez, F. Cortés-Guzmán, & J. S. M. Anderson (Eds.), *Advances in Quantum Chemical Topology Beyond QTAIM* (pp. 53–71). Elsevier.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90891-7.00016-5>
- Carreon-Gonzalez, M., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2023). The Synergy between Glutathione and Phenols—Phenolic Antioxidants Repair Glutathione: Closing the Virtuous Circle—A Theoretical Insight. *Antioxidants*, *12*(5), 1125.
- Carroll, M. T., & Bader, R. F. W. (1988). An analysis of the hydrogen bond in BASE-HF complexes using the theory of atoms in molecules. *Molecular Physics*, *65*(3), 695–722.
- Chan, E. C. S. (2003). 1 - Microbial nutrition and basic metabolism. In D. Mara & N. Horan (Eds.), *Handbook of Water and Wastewater Microbiology* (pp. 3–33). Academic Press.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-012470100-7/50002-9>
- Chand, K., Alsoghier, H. M., Chaves, S., & Santos, M. A. (2016). Tacrine-(hydroxybenzoyl-pyridone) hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's agents: AChE inhibition, antioxidant activity and metal chelating capacity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *163*, 266–277. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2016.05.005>
- Cohen, L. (1979). Local kinetic energy in quantum mechanics. *The Journal of Chemical Physics*, *70*(2), 788–789.
- Cohen, L. (1984). Representable local kinetic energy. *The Journal of Chemical Physics*, *80*(9), 4277–4279.

- Coppens, P. (1997). *X-ray charge densities and chemical bonding* (Vol. 4). International Union of Crystallography.
- Correia, M., Neves-Petersen, M. T., Jeppesen, P. B., Gregersen, S., & Petersen, S. B. (2012). UV-Light Exposure of Insulin: Pharmaceutical Implications upon Covalent Insulin Dityrosine Dimerization and Disulphide Bond Photolysis. *PLOS ONE*, 7(12), e50733-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050733>
- Cremer, D., & Kraka, E. (1984). Chemical bonds without bonding electron density—does the difference electron-density analysis suffice for a description of the chemical bond? *Angewandte Chemie International Edition in English*, 23(8), 627–628.
- David S. Sholl, & Janice A. Steckel. (2009). What is Density Functional Theory? In *Density Functional Theory* (pp. 1–33). <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9780470447710.ch1>
- Davies, K. J. A., & Shringarpure, R. (2006). Preferential degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome may be inhibited in aging and in inflammatory neuromuscular diseases. *Neurology*, 66(1 suppl 1), S93–S96.
- Dhiman, S. B., Kamat, J. P., & Naik, D. B. (2009). Antioxidant activity and free radical scavenging reactions of hydroxybenzyl alcohols. Biochemical and pulse radiolysis studies. *Chemico-Biological Interactions*, 182(2–3), 119–127.
- Di Meo, F., Lemaury, V., Cornil, J., Lazzaroni, R., Duroux, J.-L., Olivier, Y., & Trouillas, P. (2013). Free Radical Scavenging by Natural Polyphenols: Atom versus Electron Transfer. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117(10), 2082–2092. <https://doi.org/10.1021/jp3116319>
- Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1245049. <https://doi.org/10.1155/2016/1245049>
- Diniz, L. R. L., Bezerra Filho, C. da S. M., Fielding, B. C., & de Sousa, D. P. (2020). Natural Antioxidants: A Review of Studies on Human and Animal Coronavirus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 3173281. <https://doi.org/10.1155/2020/3173281>
- Droge, W. (2002). *Free radicals in the physiological control of cell function*. *Physiology Review*, v. 82.
- Ebadi, M. (2001). Antioxidants and free radicals in health and disease: An introduction to reactive oxygen species, oxidative injury, neuronal cell death and therapy in neurodegenerative diseases. *Crit. Rev. Toxicol*, 38, 13–71.
- Ehrenshaft, M., Deterding, L. J., & Mason, R. P. (2015a). Tripping up Trp: Modification of protein tryptophan residues by reactive oxygen species, modes of detection, and biological consequences. *Free Radical Biology & Medicine*, 89, 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.003>
- Ehrenshaft, M., Deterding, L. J., & Mason, R. P. (2015b). Tripping up Trp: Modification of protein tryptophan residues by reactive oxygen species, modes of detection, and biological consequences. *Free Radical Biology & Medicine*, 89, 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.08.003>

- Elnour, A. A. M., Mirghani, M. E. S., Musa, K. H., Kabbashi, N. A., & Alam, M. Z. (2018). Challenges of extraction techniques of natural antioxidants and their potential application opportunities as anti-cancer agents. *Health Science Journal*, 12(5), 596.
- Espinosa, E., Molins, E., & Lecomte, C. (1998a). Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chemical Physics Letters*, 285(3–4), 170–173.
- Espinosa, E., Molins, E., & Lecomte, C. (1998b). Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities. *Chemical Physics Letters*, 285(3–4), 170–173.
- EVERETT, S. A., KUNDU, S. C., MADDIX, S., & WILLSON, R. L. (1995). *Mechanisms of free-radical scavenging by the nutritional antioxidant β -carotene*. Portland Press Ltd.
- Fanucchi, M. V. (2014). Chapter 11 - Development of Antioxidant and Xenobiotic Metabolizing Enzyme Systems. In R. Harding & K. E. Pinkerton (Eds.), *The Lung (Second Edition)* (pp. 223–231). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-799941-8.00011-0>
- Frost, A. A., & Pearson, R. G. (1961). *Kinetics and Mechanism: A Study of Homogeneous Chemical Reactions*. Wiley. <https://books.google.com.co/books?id=2ZW2tQEACAAJ>
- Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2013). A computational methodology for accurate predictions of rate constants in solution: application to the assessment of primary antioxidant activity. *Journal of Computational Chemistry*, 34(28), 2430–2445. <https://doi.org/10.1002/jcc.23409>
- Galano, A., León-Carmona, J. R., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2012). Influence of the Environment on the Protective Effects of Guaiacol Derivatives against Oxidative Stress: Mechanisms, Kinetics, and Relative Antioxidant Activity. *The Journal of Physical Chemistry B*, 116(24), 7129–7137. <https://doi.org/10.1021/jp302810w>
- Genestra, M. (2007). Oxyl radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cellular Signalling*, 19(9), 1807–1819.
- González Moa, M. J., Mandado, M., & Mosquera, R. A. (2006). QTAIM charge density study of natural cinnamic acids. *Chemical Physics Letters*, 424(1), 17–22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.04.034>
- Grabowski, S. J. (2001). Ab initio calculations on conventional and unconventional hydrogen bonds study of the hydrogen bond strength. *The Journal of Physical Chemistry A*, 105(47), 10739–10746.
- Grabowski, S. J., Sokalski, W. A., & Leszczynski, J. (2005). How Short Can the H \cdots H Intermolecular Contact Be? New Findings that Reveal the Covalent Nature of Extremely Strong Interactions. *The Journal of Physical Chemistry A*, 109(19), 4331–4341.
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. Oxford university press, USA.
- Heinecke, J. W., Li, W., Francis, G. A., & Goldstein, J. A. (1993). Tyrosyl radical generated by myeloperoxidase catalyzes the oxidative cross-linking of proteins. *The Journal of Clinical Investigation*, 91(6), 2866–2872. <https://doi.org/10.1172/JCI116531>

- Hensley, K., Maitt, M. L., Pye, Q. N., Stewart, C. A., Wack, M., Tabatabaie, T., & Floyd, R. A. (1997). Quantitation of Protein-Bound 3-Nitrotyrosine and 3,4-Dihydroxyphenylalanine by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Array Detection. *Analytical Biochemistry*, 251(2), 187–195. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/abio.1997.2281>
- Hernández, M. C. R., Rodríguez, M. H., Wejebe, J. E. M., & Basurto, J. C. (2016). Involvement of Free Radicals in the Development and Progression of Alzheimer's Disease. In R. Ahmad (Ed.), *Free Radicals and Diseases* (p. Ch. 13). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/64708>
- 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>
- Iuga, C., Alvarez-Idaboy, J. R., & Russo, N. (2012a). Antioxidant Activity of trans-Resveratrol toward Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals: A Quantum Chemical and Computational Kinetics Study. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(8), 3868–3877. <https://doi.org/10.1021/jo3002134>
- Iuga, C., Alvarez-Idaboy, J. R., & Russo, N. (2012b). Antioxidant Activity of trans-Resveratrol toward Hydroxyl and Hydroperoxyl Radicals: A Quantum Chemical and Computational Kinetics Study. *The Journal of Organic Chemistry*, 77(8), 3868–3877. <https://doi.org/10.1021/jo3002134>
- Jacobsen, H., & Cavallo, L. (2012). Directions for Use of Density Functional Theory: A Short Instruction Manual for Chemists. In J. Leszczynski (Ed.), *Handbook of Computational Chemistry* (pp. 95–133). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0711-5_4
- Joshi, R., Gangabagirathi, R., Venu, S., Adhikari, S., & Mukherjee, T. (2012). Antioxidant activity and free radical scavenging reactions of gentisic acid: in-vitro and pulse radiolysis studies. *Free Radical Research*, 46(1), 11–20.
- Kabanda, M. (2014). Conformational, electronic and antioxidant properties of lucidone, linderone and methylinderone: DFT, QTAIM and NBO studies. *Molecular Physics*.
- Kehrer, J. P. (2000). The Haber-Weiss reaction and mechanisms of toxicity. *Toxicology*, 149(1), 43–50. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(00\)00231-6](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(00)00231-6)
- Keith, T. A., Bader, R. F. W., & Aray, Y. (1996). Structural homeomorphism between the electron density and the virial field. *International Journal of Quantum Chemistry*, 57(2), 183–198.
- Ketterson, J. B. (2016). Hartree–Fock and Density Functional Theory. In *The Physics of Solids* (pp. 257–294). Oxford University Press Oxford. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198742906.003.0015>
- Kozieł, K., & Urbanska, E. M. (2023). Kynurenine Pathway in Diabetes Mellitus—Novel Pharmacological Target? *Cells*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/cells12030460>
- Kurth, S., Marques, M. A. L., & Gross, E. K. U. (2005). Density-Functional Theory. In F. Bassani, G. L. Liedl, & P. Wyder (Eds.), *Encyclopedia of Condensed Matter Physics* (pp. 395–402). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B0-12-369401-9/00445-9>
- Kurz, T., Terman, A., Gustafsson, B., & Brunk, U. T. (2008). Lysosomes in iron metabolism, ageing and apoptosis. *Histochemistry and Cell Biology*, 129, 389–406.

- LeBlanc, L. M., Paré, A. F., Jean-François, J., Hébert, M. J. G., Surette, M. E., & Touaibia, M. (2012). Synthesis and antiradical/antioxidant activities of caffeic acid phenethyl ester and its related propionic, acetic, and benzoic acid analogues. *Molecules*, *17*(12), 14637–14650.
- Liang, N., & Kitts, D. (2014). Antioxidant Property of Coffee Components: Assessment of Methods that Define Mechanisms of Action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *19*, 19180–19208. <https://doi.org/10.3390/molecules191119180>
- Liebler, D. C., & McClure, T. D. (1996). Antioxidant reactions of β -carotene: identification of carotenoid– radical adducts. *Chemical Research in Toxicology*, *9*(1), 8–11.
- Litwinienko, G., & Ingold, K. U. (2004). Abnormal Solvent Effects on Hydrogen Atom Abstraction. 2. Resolution of the Curcumin Antioxidant Controversy. The Role of Sequential Proton Loss Electron Transfer. *The Journal of Organic Chemistry*, *69*(18), 5888–5896. <https://doi.org/10.1021/jo049254j>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, *4*(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Lü, J.-M., Lin, P. H., Yao, Q., & Chen, C. (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *14*(4), 840–860. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00897.x>
- Lu, T., & Chen, F. (2012). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, *33*(5), 580–592.
- Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, *15*(7), 1957–1997. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3586>
- Lunić, T., Lađarević, J., Mandić, M., Veruševski, V., Nedeljković, B. B., Mijin, D., & Božić, B. (2022). Antioxidant and neuroprotective activities of selected 2-pyridones: In vitro and in silico study. *Journal of Molecular Structure*, *1256*, 132546. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132546>
- Maeda, S., Harabuchi, Y., Ono, Y., Taketsugu, T., & Morokuma, K. (2015). Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search. *International Journal of Quantum Chemistry*, *115*(5), 258–269. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/qua.24757>
- Marín-García, J. (2014). Chapter 14 - Oxidative Stress and Cell Death in Cardiovascular Disease: A Post-Genomic Appraisal. In J. Marín-García (Ed.), *Post-Genomic Cardiology (Second Edition)* (pp. 471–498). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404599-6.00014-7>
- Marković, Z. (2016). Study of the mechanisms of antioxidative action of different antioxidants. *Journal of Serbian Society for Computational Mechanics*, *10*, 135–150. <https://doi.org/10.5937/jsscm1601135M>
- Marković, Z. S., Marković, S., Dimitrić Marković, J. M., & Milenković, D. (2012). Structure and reactivity of baicalein radical cation. *International Journal of Quantum Chemistry*, *112*(8), 2009–2017. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/qua.23175>

- Mathew, S., Abraham, T. E., & Zakaria, Z. A. (2015). Reactivity of phenolic compounds towards free radicals under in vitro conditions. *Journal of Food Science and Technology*, 52(9), 5790–5798. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1704-0>
- Matta, C. F., & Boyd, R. J. (2007). An introduction to the quantum theory of atoms in molecules. *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*.
- Mayer, J., Hrovat, D., Thomas, J., & Borden, W. (2002). Proton-Coupled Electron Transfer versus Hydrogen Atom Transfer in Benzyl/Toluene, Methoxyl/Methanol, and Phenoxy/Phenol Self-Exchange Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 124, 11142–11147. <https://doi.org/10.1021/ja012732c>
- Medina, M. E., Galano, A., & Alvarez-Idaboy, J. R. (2014). Theoretical study on the peroxy radicals scavenging activity of esculetin and its regeneration in aqueous solution. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 16(3), 1197–1207.
- Messaadia, L., Bekkar, Y., Benamira, M., & Lahmar, H. (2020). Predicting the antioxidant activity of some flavonoids of Arbutus plant: A theoretical approach. *Chemical Physics Impact*, 1, 100007. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chphi.2020.100007>
- Milkovic, L., Cipak Gasparovic, A., Cindric, M., Mouthuy, P.-A., & Zarkovic, N. (2019). Short Overview of ROS as Cell Function Regulators and Their Implications in Therapy Concepts. *Cells*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/cells8080793>
- Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences*, 63(1), 68–78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.advms.2017.05.005>
- Mittal, A., Vashistha, V. K., & Das, D. K. (2022). Recent advances in the antioxidant activity and mechanisms of chalcone derivatives: a computational review. *Free Radical Research*, 56(5–6), 378–397. <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2120396>
- Mohajeri, A., & Asemani, S. (2009). Theoretical investigation on antioxidant activity of vitamins and phenolic acids for designing a novel antioxidant. *Journal of Molecular Structure*, 930, 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2009.04.031>
- Muğlu, H., Çavuş, M. S., Bakır, T., & Yakan, H. (2019). Synthesis, characterization, quantum chemical calculations and antioxidant activity of new bis-isatin carbohydrazone and thiocarbohydrazone derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1196. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.002>
- Muğlu, H., Kurt, B. Z., Sönmez, F., Güzel, E., Çavuş, M. S., & Yakan, H. (2022). Preparation, antioxidant activity, and theoretical studies on the relationship between antioxidant and electronic properties of bis(thio/carbohydrazone) derivatives. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 164, 110618. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpics.2022.110618>
- Mujika, J. I., Uranga, J., & Matxain, J. M. (2013). Computational Study on the Attack of .OH Radicals on Aromatic Amino Acids. *Chemistry – A European Journal*, 19(21), 6862–6873. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/chem.201203862>

- Muñoz-Rugeles, L. (2017). *Estudio teórico de la reparación del daño causado por radicales libres de modelos proteicos y lipídicos y sus mecanismos de acción* [Tesis de doctorado]. UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
- Nagle, P., Pawar, Y., Sonawane, A., Bhosale, S., & More, D. (2012). Synthesis and evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of thymol containing pyridone moieties. *Medicinal Chemistry Research - MED CHEM RES*, 21. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9656-7>
- Nakanishi, I., Shimada, T., Ohkubo, K., Manda, S., Shimizu, T., Urano, S., Okuda, H., Miyata, N., Ozawa, T., & Anzai, K. (2007). Involvement of electron transfer in the radical-scavenging reaction of resveratrol. *Chemistry Letters*, 36(10), 1276–1277.
- Nandi, A., Yan, L.-J., Jana, C. K., & Das, N. (2019). Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 9613090. <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
- Nanditha, B., & Prabhasankar, P. (2008). Antioxidants in bakery products: a review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(1), 1–27.
- Narayana Saibaba, K. V. (2023). Chapter 17 - Next generation biosurfactants and their practical application in the food sector. In Inamuddin & C. O. Adetunji (Eds.), *Applications of Next Generation Biosurfactants in the Food Sector* (pp. 349–360). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824283-4.00011-3>
- Nascimento, R. F., Nascimento, M. L., Nascimento, J. A. M., Santos, H. N. L., Araújo, A. P., & Oliveira, S. C. B. (2019). Redox reactions of ortho-tyrosine and 3-nitro-tyrosine: A comparative study with para-tyrosine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 854, 113535. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2019.113535>
- Ouchi, A., Nagaoka, S., Abe, K., & Mukai, K. (2009). Kinetic Study of the Aroxyl Radical-Scavenging Reaction of α -Tocopherol in Methanol Solution: Notable Effect of the Alkali and Alkaline Earth Metal Salts on the Reaction Rates. *The Journal of Physical Chemistry B*, 113(40), 13322–13331. <https://doi.org/10.1021/jp906425r>
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424.
- Panday, A., Sahoo, M. K., Osorio, D., & Batra, S. (2015a). NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(1), 5–23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>
- Panday, A., Sahoo, M. K., Osorio, D., & Batra, S. (2015b). NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cellular & Molecular Immunology*, 12(1), 5–23. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.89>
- Parcheta, M., Świsłocka, R., Orzechowska, S., Akimowicz, M., Choińska, R., & Lewandowski, W. (2021). Recent Developments in Effective Antioxidants: The Structure and Antioxidant Properties. *Materials (Basel, Switzerland)*, 14(8). <https://doi.org/10.3390/ma14081984>
- Parish, M., Massoud, G., Hazimeh, D., Segars, J., & Islam, M. S. (2023). Green Tea in Reproductive Cancers: Could Treatment Be as Simple? *Cancers*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/cancers15030862>

- Pérez-González, A., & Galano, A. (2012). On the outstanding antioxidant capacity of edaravone derivatives through single electron transfer reactions. *The Journal of Physical Chemistry B*, *116*(3), 1180–1188.
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, *4*(2), 89–96.
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, *30*(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Pourahmad, J., Salimi, A., & Seydi, E. (2016). Role of Oxygen Free Radicals in Cancer Development and Treatment. In R. Ahmad (Ed.), *Free Radicals and Diseases* (p. Ch. 17). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/64787>
- Prasad, K. N. (2016). Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of antioxidant compounds for reducing oxidative stress and chronic inflammation in human Alzheimer's disease. *Mechanisms of Ageing and Development*, *153*, 41–47.
- Purushothaman, A., Babu, S. S., Naroth, S., & Janardanan, D. (2022). Antioxidant activity of caffeic acid: thermodynamic and kinetic aspects on the oxidative degradation pathway. *Free Radical Research*, *56*(9–10), 617–630. <https://doi.org/10.1080/10715762.2022.2161379>
- Ragi, C., & Muraleedharan, K. (2023). Antioxidant activity of Hibiscetin and Hibiscitrin: insight from DFT, NCI, and QTAIM. *Theoretical Chemistry Accounts*, *142*. <https://doi.org/10.1007/s00214-023-02970-5>
- Rajan, V. K., & Muraleedharan, K. (2017). A computational investigation on the structure, global parameters and antioxidant capacity of a polyphenol, Gallic acid. *Food Chemistry*, *220*, 93–99. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.178>
- Rappoport, Z. (2007). *The Chemistry of Peroxides, Parts 1 and 2*. John Wiley & Sons.
- Reeg, S., & Grune, T. (2015). Protein Oxidation in Aging: Does It Play a Role in Aging Progression? *Antioxidants & Redox Signaling*, *23*(3), 239–255. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6062>
- Rindt, C. C. M., & Gaastra-Nedea, S. V. (2015). 15 - Modeling thermochemical reactions in thermal energy storage systems. In L. F. Cabeza (Ed.), *Advances in Thermal Energy Storage Systems* (pp. 375–415). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1533/9781782420965.3.375>
- Sagar, R. P., Ku, A. C. T., Smith Jr, V. H., & Simas, A. M. (1988). The Laplacian of the charge density and its relationship to the shell structure of atoms and ions. *The Journal of Chemical Physics*, *88*(7), 4367–4374.
- Schmidt, M. W., Gordon, M. S., & Dupuis, M. (1985). The intrinsic reaction coordinate and the rotational barrier in silaethylene. *Journal of the American Chemical Society*, *107*(9), 2585–2589. <https://doi.org/10.1021/ja00295a002>

- Semidalas, C., Semidalas, E., Matsoukas, M. T., Nixarlidis, C., & Zoumpoulakis, P. (2016). In silico studies reveal the mechanisms behind the antioxidant and anti-inflammatory activities of hydroxytyrosol. *Medicinal Chemistry Research*, *25*(11), 2498–2511. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1689-5>
- Shameera Ahamed, T. K., Rajan, V. K., Sabira, K., & Muraleedharan, K. (2019). DFT and QTAIM based investigation on the structure and antioxidant behavior of lichen substances Atranorin, Evernic acid and Diffractaic acid. *Computational Biology and Chemistry*, *80*, 66–78. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2019.03.009>
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., Rajkovic, J., Tsouh Fokou, P. V., Azzini, E., Peluso, I., Prakash Mishra, A., Nigam, M., El Rayess, Y., Beyrouthy, M. El, Polito, L., Iriti, M., Martins, N., Martorell, M., Docea, A. O., ... Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in Physiology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00694>
- Sheng, Y., Abreu, I. A., Cabelli, D. E., Maroney, M. J., Miller, A.-F., Teixeira, M., & Valentine, J. S. (2014). Superoxide dismutases and superoxide reductases. *Chemical Reviews*, *114*(7), 3854–3918. <https://doi.org/10.1021/cr4005296>
- Shi, Z., & Boyd, R. J. (1988). The shell structure of atoms and the Laplacian of the charge density. *The Journal of Chemical Physics*, *88*(7), 4375–4377.
- Siddeeg, A., AlKehayez, N. M., Abu-Hiamed, H. A., Al-Sanea, E. A., & AL-Farga, A. M. (2021). Mode of action and determination of antioxidant activity in the dietary sources: An overview. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *28*(3), 1633–1644. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.11.064>
- Silvi, B., & Savin, A. (1994). Classification of chemical bonds based on topological analysis of electron localization functions. *Nature*, *371*(6499), 683–686.
- Singh, R., Devi, S., & Gollen, R. (2015). Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, *31*(2), 113–126. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/dmrr.2558>
- Singleton, V. L., Orthofer, R., & Lamuela-Raventós, R. M. (1999). [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In *Methods in enzymology* (Vol. 299, pp. 152–178). Elsevier.
- Steckel, J. A., & Sholl, D. (2009). Density Functional Theory. *Density Functional Theory, A John Wiley & Sons, Inc., Publication, Wiley*, 1–33.
- Stoia, M., & Oancea, S. (2022). Low-Molecular-Weight Synthetic Antioxidants: Classification, Pharmacological Profile, Effectiveness and Trends. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *11*(4). <https://doi.org/10.3390/antiox11040638>
- Tamafo Fouegue, A. D., Ghogomu, J. N., Bikélé Mama, D., Nkungli, N. K., & Younang, E. (2016). Structural and Antioxidant Properties of Compounds Obtained from Fe²⁺ Chelation by Juglone and Two of Its Derivatives: DFT, QTAIM, and NBO Studies. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, *2016*, 8636409. <https://doi.org/10.1155/2016/8636409>

- Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W.-P.-P., & Sulaiman Rahman, H. (2018). Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 1162. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01162>
- Thbayh, D. K., & Fiser, B. (2022). Computational study of synthetic and natural polymer additives — Antioxidant potential of BHA, TBHQ, BHT, and curcumin. *Polymer Degradation and Stability*, *201*, 109979. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2022.109979>
- Tsirelson, V., & Stash, A. (2002). Analyzing experimental electron density with the localized-orbital locator. *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science*, *58*(Pt 5), 780–785. <https://doi.org/10.1107/s0108768102012338>
- Turrens, J. F. (2003). Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *The Journal of Physiology*, *552*(Pt 2), 335–344. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049478>
- Vaiserman, A., Koliada, A., Zayachkivska, A., & Lushchak, O. (2020). Nanodelivery of Natural Antioxidants: An Anti-aging Perspective. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2019.00447>
- Vieira, I. R. S., de Carvalho, A. P. A. de, & Conte-Junior, C. A. (2022). Recent advances in biobased and biodegradable polymer nanocomposites, nanoparticles, and natural antioxidants for antibacterial and antioxidant food packaging applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *21*(4), 3673–3716. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1541-4337.12990>
- Vogiatzis, G. G., van Breemen, L. C. A., & Hütter, M. (2021). Structural Transitions in Glassy Atactic Polystyrene Using Transition-State Theory. *The Journal of Physical Chemistry B*, *125*(26), 7273–7289. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.1c02618>
- Xiao, J., & Kai, G. (2012). A Review of Dietary Polyphenol-Plasma Protein Interactions: Characterization, Influence on the Bioactivity, and Structure-Affinity Relationship. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *52*(1), 85–101. <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.499017>
- Xu, D.-P., Li, Y., Meng, X., Zhou, T., Zhou, Y., Zheng, J., Zhang, J.-J., & Li, H.-B. (2017). Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(1). <https://doi.org/10.3390/ijms18010096>
- Xue, Y., Zheng, Y., An, L., Dou, Y., & Liu, Y. (2014). Density functional theory study of the structure-antioxidant activity of polyphenolic deoxybenzoins. *Food Chemistry*, *151*, 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.11.064>
- Xue, Y., Zheng, Y., Zhang, L., Wu, W., Yu, D., & Liu, Y. (2013). Theoretical study on the antioxidant properties of 2'-hydroxychalcones: H-atom vs. electron transfer mechanism. *Journal of Molecular Modeling*, *19*(9), 3851–3862. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1921-x>
- Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, *54*(3), 176–186.
- Zhang, J.-J., Li, Y., Zhou, T., Xu, D.-P., Zhang, P., Li, S., & Li, H.-B. (2016). Bioactivities and health benefits of mushrooms mainly from China. *Molecules*, *21*(7), 938.

Zhang, Y.-J., Gan, R.-Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A.-N., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, *20*(12), 21138–21156.

Zheng, Y.-Z., Deng, G., Chen, D.-F., Liang, Q., Guo, R., & Fu, Z.-M. (2018). Theoretical studies on the antioxidant activity of pinobanksin and its ester derivatives: Effects of the chain length and solvent. *Food Chemistry*, *240*, 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.133>