

UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN

Campus Tuxtepec

Terra uberrima, mens aperta

Bøu Lo-tama, chí jí jú

LICENCIATURA EN CIENCIAS QUÍMICAS

“FORMACIÓN DE PUENTES DE HIDRÓGENO
ENTRE DERIVADOS DEL ION GUANIDINIO
Y EL GRUPO FOSFATO. ESTUDIO
COMPUTACIONAL”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:
LICENCIADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:
RODRIGO EDUARDO SEQUEDA BRAVO

DIRECTOR:
DR. GUILLERMO RAMÍREZ GALICIA

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, 2023



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 30 de enero del 2023

UNPA/LCQ/020/2023

Asunto: Autorización de impresión de tesis

Lic. Yesenia Barrientos Arenal
Jefa de Servicios Escolares
Universidad del Papaloapan
PRESENTE

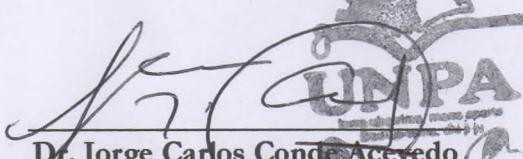
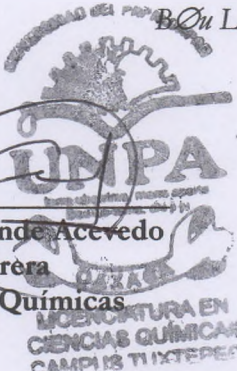
Con base en el dictamen de la comisión revisora, se autoriza la impresión del trabajo de tesis presentado por el egresado de la Licenciatura en Ciencias Químicas **RODRIGO EDUARDO SEQUEDA BRAVO** y que lleva por título "FORMACIÓN DE PUENTES DE HIDRÓGENO ENTRE DERIVADOS DEL ION GUANIDINIO Y EL GRUPO FOSFATO. ESTUDIO COMPUTACIONAL" para su presentación y defensa por parte del egresado y así obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas, toda vez que cumple satisfactoriamente con la reglamentación establecida para tal fin.



Sin otro asunto en particular me despido cordialmente agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Bo'ou Lo-tama, chí jí jú


Dr. Jorge Carlos Conde Acevedo
Jefe de Carrera
Lic. en Ciencias Químicas

UNPA
terra uberrima, mens aperta
BO'OU LO-TAMA, CHÍ JÍ JÚ
LICENCIATURA EN CIENCIAS QUÍMICAS
CAMPUS TUXTEPEC


Vo.Bo. M.C. Héctor López Arjona
Vicerrector Académico
Universidad del Papaloapan

UNPA
terra uberrima, mens aperta
BO'OU LO-TAMA, CHÍ JÍ JÚ
OAXACA

**VICE-RECTORIA
ACADEMICA**

C.c.p. Dr. Guillermo Ramírez Galicia. Director de tesis. Para su conocimiento
C.c.p. Rodrigo Eduardo Sequeda Bravo. Tesista egresado. Para su conocimiento
C.c.p. Archivo


**UNIVERSIDAD DEL
PAPALOAPAN**

RECIBIDO
30 ENE 2023
**DEPARTAMENTO DE
SERVICIOS ESCOLARES
CAMPUS TUXTEPEC**

OAXACA

Campus Loma Bonita

www.unpa.edu.mx

Campus Tuxtepec

Av. Ferrocarril S/N. Col. Ciudad Universitaria. Loma Bonita, Oaxaca C.P.68400

Circuito Central N° 200. Col. Parque Industrial C.P. 68301

Tel/Fax: 01 381 873 93 30

Tel/Fax: 01 387 875 93 40



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 30 de enero del 2023

UNPA/LCQ/021/2023

Asunto: Designación de sinodales

C. Rodrigo Eduardo Sequeda Bravo
Pasante de la carrera de Licenciatura en Ciencias Químicas
PRESENTE

Por este medio le informo la propuesta de la jefatura de carrera de los profesores investigadores que fungirán como sinodales en el examen de defensa de tesis para obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas.

El jurado del examen profesional estará compuesto por los siguientes profesores investigadores:

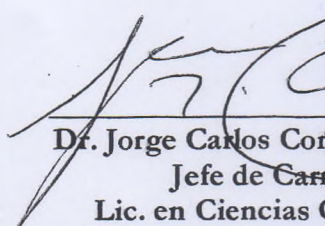
Presidente: Dra. María de Jesús Santa Gutiérrez Ponce
Secretario: Dr. Francisco Noe Mendoza Ambrosio
Vocal: Dr. Guillermo Ramírez Galicia
Primer Suplente: Dr. Lemuel Pérez Picaso
Segundo Suplente: Dra. Karla Viridiana Castro Cerritos

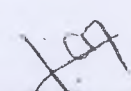
Sin otro asunto en particular me despido cordialmente agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Sou Lo-tama, chi ji ju


UNPA
terra uberrima, mens aperta
Sou Lo-tama, chi ji ju
OAXACA
Dr. Jorge Carlos Conde Acevedo
Jefe de Carrera
Lic. en Ciencias Químicas
CAMPUS TUXTEPEC


Vo.Bo. M.C. Héctor López Arjona
Vicerrector Académico
Universidad del Papaloapan

UNPA
terra uberrima, mens aperta
Sou Lo-tama, chi ji ju
OAXACA
VICE-RECTORIA
ACADEMICA

C.c.p. Dr. Guillermo Ramírez Galicia. Director de tesis. Para su conocimiento.
C.c.p. Rodrigo Eduardo Sequeda Bravo. Tesista egresado. Para su conocimiento
C.c.p. Archivo

OAXACA

Declaración de Originalidad

Declaro que la siguiente tesis de licenciatura fue elaborada totalmente por mí y revisada por mi director. Todos los fragmentos recabados de textos han sido referenciados como tal. Este trabajo no ha sido sometido a ningún examen de grado en esta u otra institución académica.

Los derechos de autor de esta tesis corresponden al autor y al director. La información derivada de ella debe ser citada.

La tesis está disponible para consulta en la biblioteca de la Universidad del Papaloapan.

Atentamente

Rodrigo Eduardo Sequeda Bravo

“La colaboración intelectual entre dos individuos puede producir una fusión entre ambas esferas de conciencia de un grado tan increíble que lleguen incluso a fundirse dando una unidad empírica.”

Erwin Schrödinger (1887-1961)

Agradecimientos

Es mi prioridad agradecer a mis padres, Celsa y Eduardo, por apoyar cada uno de los proyectos que a lo largo de mi vida me he propuesto y su interminable amor hacia mí, todo esto no lo hubiera podido conseguir sin ustedes a mi lado.

A mi hermana María Antonia, por ser una persona muy importante en mi vida y apoyarme en todo momento.

A mi abuela Ruth, no hubiera llegado hasta aquí si no hubiera sido por tus cuidados desde que era un niño, gracias.

A mi tía Luz de Gracia, por su apoyo, su amor y su incondicional amistad.

Al Dr. Guillermo Ramírez Galicia, por todo el apoyo brindado a lo largo de los cinco años de licenciatura y en la elaboración de esta tesis, sus asesorías y consejos fueron de gran importancia en mi formación académica y personal.

A mis compañeros Martha y Noé, fueron muy buenos momentos de diversión, estrés y conocimiento durante estos cinco años en la Universidad.

A la Dra. Martha Emilia Vázquez Poisot, a la Dra. Roxana Martínez Pascual, al Dr. Jorge Carlos Conde Acevedo, al Dr. Francisco Noé Mendoza Ambrosio, a la Dra. María de Jesús S. Gutiérrez Ponce, por su apoyo desinteresado en todo momento a lo largo de la licenciatura.

A mis amigas y amigos, que han estado en todo momento alentándome.

Y, por último, con todo mi amor, agradezco a Rosa María y Rodrigo, toda la paciencia, la comprensión y el amor que han tenido conmigo que me han servido de motivación para terminar este proyecto, han sido y serán las personas que me motivan día a día, los amo.

Dedico enteramente este trabajo, al amor de mi vida:

A Rodrigo Sequeda Martínez

Contenido	
Índice de Figuras	9
Índice de Tablas	10
Resumen	11
Abstract	12
1. Introducción	13
2. Antecedentes	14
2.1 Puentes de Hidrógeno	14
2.1.1 Puentes de Hidrógeno Intermoleculares	17
2.1.2 Puentes de Hidrógeno Intramoleculares	17
2.2 Guanidina	18
2.3 Química Computacional	20
2.3.1 Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT)	23
2.3.2 Orbitales Naturales de Enlace (NBO)	26
2.3.3 Índices de Enlaces de Wiberg	28
2.4 Aproximaciones Teóricas al Puente de Hidrógeno	29
3. Justificación	32
4. Hipótesis	33
5. Objetivos	34
5.1 Objetivo General	34
5.2 Objetivos Específicos	34
6. Metodología	35
6.1 Cálculo de optimización, frecuencia y NBO	35
6.2 Localización del mínimo global	37
6.3 Obtención de cationes de los derivados de la guanidina	37
6.4 Zona de Predominio del Fosfato	37
6.5 Puentes de Hidrógeno	38
6.6 Escala de Puentes de Hidrógeno	39
7. Resultados y Discusión	40
8. Perspectivas	58
9. Conclusiones	58
10. Referencias	59
11. Anexos	63
11.1 B3LYP	63
11.2 6-311++G**	63

Índice de Figuras

FIGURA 1. EJEMPLO DE UN PUENTE DE HIDRÓGENO FORMADO ENTRE DOS MOLÉCULAS DE AGUA. ESFERAS ROJAS REPRESENTAN A LOS ÁTOMOS DE OXÍGENO, ESFERAS BLANCAS REPRESENTAN A LOS ÁTOMOS DE HIDRÓGENO. ELABORACIÓN PROPIA, CALCULADA CON B3LYP/6-311++G**	14
FIGURA 2. ESQUEMATIZACIÓN DE LA TEORÍA DE BRONSTED-LOWRY. ELABORACIÓN PROPIA.	15
FIGURA 3. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DE LA TIOXOLONA. LA ESCALA DE COLORES INDICA LA PRESENCIA DE: AZUL LOS PUENTES DE HIDRÓGENO, VERDE LAS INTERACCIONES DE DISPERSIÓN Y ROJO LAS INTERACCIONES ESTÉRICAS. IMAGEN EDITADA DE TAO Y COLABORADORES ¹⁰	16
FIGURA 4. PUENTES DE HIDRÓGENO FORMADOS POR LOS SISTEMAS AT Y GC. IMAGEN TOMADA Y EDITADA DE FONSECA GUERRA Y COLABORADORES ¹¹	17
FIGURA 5. FORMACIÓN DE LOS PUENTES DE HIDRÓGENO INTERMOLECULARES PARA LA L-TIROSINA, R=H. ELABORACIÓN PROPIA	17
FIGURA 6. ESTRUCTURA DE LA 4-HIDROXI-2-PENTANONA EN DONDE: A) SE OBSERVA EN LA FORMACIÓN DEL ANILLO DEBIDO AL PUENTE DE HIDRÓGENO DIRECCIONADO AL OXÍGENO DEL CARBONILO; B) NO HAY PUENTE DE HIDRÓGENO. ELABORACIÓN PROPIA	18
FIGURA 7. FORMACIÓN DE LA SAL FORMIATO DE GUANIDINIO A PARTIR DE ÁCIDO FÓRMICO. ELABORACIÓN PROPIA	18
FIGURA 8. ESQUEMA DE ESTRUCTURAS RESONANTES DE LA ESTRUCTURA NEUTRA E IÓNICA DE LA GUANIDINA. IMAGEN EDITADA DE DAROWSKA Y COLABORADORES 2003 ¹⁷	19
FIGURA 9. INTERDEPENDENCIA DE LAS VARIABLES DE LA TEORÍA DE HOHENBERG Y KOHN. IMAGEN TOMADA DE LANGENAEKER Y COLABORADORES 2003 ²⁴	23
FIGURA 10. RESUMEN CUALITATIVO DE LA SECUENCIA ALGORÍTMICA DE LOS CÁLCULOS NBO. IMAGEN TOMADA DE LANDIS Y COLABORADORES 2014 ²⁹	27
FIGURA 11. MATRICES REDUCIDAS DE LA DENSIDAD DEL HF QUE SUCESIVAMENTE SE VA TRANSFORMANDO EN UNA MATRIZ DE MOS. FLÚOR (F), HIDRÓGENO (H), S (ORBITAL S), P (ORBITAL P), Σ_{HF} (ENLACE SIGMA DEL H-F), RY (ORBITALES RYDBERG), LP (PARES LIBRES). IMAGEN TOMADA DE LANDIS Y COLABORADORES 2014 ²⁹	28
FIGURA 12. INTERACCIONES DE PUENTE DE HIDRÓGENO ENTRE EL ION GUANIDINIO Y DIFERENTES NÚMEROS DE MOLÉCULAS DE AGUA. ION GUANIDINIO CON UNA MOLÉCULA DE AGUA (GM1W-A), ION GUANIDINIO CON DOS MOLÉCULAS DE AGUA (GM2W-A Y GM2W-B), ION GUANIDINIO CON TRES MOLÉCULAS DE AGUA (GM3W-A Y GM3W-B). IMAGEN TOMADA DE VERVILLE Y COLABORADORES[34]	30
FIGURA 13. PUENTE DE HIDRÓGENO ENTRE EL FLUOROMETANO Y LA MOLÉCULA DE AGUA, LOS DIFERENTES COMPLEJOS GENERADOS FUERON: (1) $X_{1,2}=H$, $X_3=F$; (2) $X_{2,3}=F$, $X_1=H$; (3) $X_{1-3}=F$. ELABORACIÓN PROPIA	31
FIGURA 14. MOLÉCULAS NEUTRAS DERIVADAS DE LA GUANIDINA OPTIMIZADAS CON EL FUNCIONAL B3LYP/6-311++G**. ELABORACIÓN PROPIA	40
FIGURA 15. REPRESENTACIÓN DE LAS CONFORMACIONES DE LA 1,2,3-TRIAMINOGUANIDINA. ELABORACIÓN PROPIA	42
FIGURA 16. ESTRUCTURAS PROTONADAS DE LA 1,2,3-TRIAMINOGUANIDINA, ESTA MOLÉCULA CONTIENE SEIS ÁTOMOS DE NITRÓGENO POR LO QUE SE GENERAN SEIS MOLÉCULAS PROTONADAS. ELABORACIÓN PROPIA	43
FIGURA 17. PUENTES DE HIDRÓGENO INTRAMOLECULARES DEL CATION MÁS ESTABLE DE CAT06F. ELABORACIÓN PROPIA	44
FIGURA 18. MOLÉCULAS CATIONICAS PROTONADAS DE LOS DERIVADOS DE LA GUANIDINA OPTIMIZADAS CON EL FUNCIONAL B3LYP/6-311++G**. ELABORACIÓN PROPIA	44
FIGURA 19. ZONAS DE PREDOMINIO DEL ÁCIDO FOSFÓRICO Y SUS DERIVADOS	45

FIGURA 20. DIAGRAMA DE ZONAS DE PREDOMINIO DEL ATP. ELABORACIÓN PROPIA.	46
FIGURA 21. PUENTES DE HIDRÓGENO INTERMOLECULARES A PARTIR DEL DERIVADO DEL ION GUANIDINIO Y EL DIHIDRÓGENO FOSFATO. ELABORACIÓN PROPIA.	46
FIGURA 22. PUENTES DE HIDRÓGENO INTERMOLECULARES FORMADOS ENTRE LA 1,2,3-TRIAMINOGUANIDINA Y EL DIHIDRÓGENO FOSFATO. ELABORACIÓN PROPIA.....	47
FIGURA 23. PRODUCTOS DE LA REACCIÓN ÁCIDO-BASE DEL CATION NITRAMIDA Y EL ÁCIDO DIHIDRÓGENO FOSFATO. ELABORACIÓN PROPIA.	47
FIGURA 24. SISTEMAS MOLECULARES QUE ESTABLECEN AL MENOS UN PUENTE DE HIDRÓGENO, SEÑALADO CON LÍNEAS PUNTEADAS, ENTRE EL CATION (DERIVADO DE LA GUANIDINA) Y EL ANION (DIHIDRÓGENO FOSFATO).....	50
FIGURA 25. PRODUCTOS DE LA REACCIÓN ÁCIDO-BASE ENTRE EL DERIVADO DEL ION GUANIDINIO Y EL DIHIDRÓGENO FOSFATO. ELABORACIÓN PROPIA.	51
FIGURA 26. REPRESENTACIÓN DE LA DIFUSIÓN DEL ENLACE DE LOS DERIVADOS DEL ION GUANIDINIO CUANDO FORMA PUENTES DE HIDRÓGENO CON EL ION DIHIDRÓGENO FOSFATO. ELABORACIÓN PROPIA.....	54
FIGURA 27. ESCALA CUALITATIVA DE PUENTES DE HIDRÓGENO DISEÑADA PARA CLASIFICAR A LOS RESULTADOS. ELABORACIÓN PROPIA.	54
FIGURA 28. REGRESIÓN LINEAL DE LOS PUENTES DE HIDRÓGENO CALCULADOS. ELABORACIÓN PROPIA.	57

Índice de Tablas

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TRES TIPOS DE PUENTES DE HIDRÓGENO.....	14
TABLA 2. DISTANCIA DE ENLACE Y ENERGÍA DE LOS COMPLEJOS FORMADOS.	31
TABLA 3. NOMBRE DE LOS DERIVADOS DE LA GUANIDINA Y SUS CÓDIGOS PARA ESTE TRABAJO.	36
TABLA 4. ESTRUCTURAS PARA GENERAR DISTINTOS PUENTES DE HIDRÓGENO.....	39
TABLA 5. COMPARACIÓN DE PUENTES DE HIDRÓGENO CON DIFERENTES SUSTITUYENTES EN LA GUANIDINA.	41
TABLA 6. DETERMINACIÓN DEL MÍNIMO GLOBAL Y ABUNDANCIA DE LA 1,2,3-TRIAMINOGUANIDINA. ...	42
TABLA 7. DETERMINACIÓN DEL CATION MÁS PROBABLE DE LA 1,2,3-TRIAMINOGUANIDINA.	43
TABLA 8. ENERGÍA ELECTRÓNICA DE REACCIÓN DE FORMACIÓN DE LOS PUENTES DE HIDRÓGENO INTERMOLECULARES.....	49
TABLA 9. DISTANCIA (Å) Y ENERGÍA (U.A.) DE PUENTE DE HIDRÓGENO DE LOS SISTEMAS MOLECULARES SELECCIONADOS.....	52
TABLA 10. RESUMEN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ESCALA DE PUENTES DE HIDRÓGENO.	55
TABLA 11. DATOS PARA EL ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	56
TABLA 12. RESUMEN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS SISTEMAS MOLECULARES EN ESTUDIO.....	57

Resumen

Este trabajo propone un modelo simplificado de la interacción a nivel celular entre el ATP y algunos derivados del ion guanidinio (G) con la finalidad de impedir la hiperfosforilación de los sustratos de las proteínas cinasas. Por medio de la formación de puentes de hidrógeno estables, utilizando como modelo al ion guanidinio con el ion dihidrógeno fosfato (H_2PO_4^-) en un rango de pH entre 6.0-7.0 para mantener la proximidad del pH celular. A través del uso de la teoría de los funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés), se analizaron quince sistemas moleculares formados del tipo $\text{G}:\text{H}_2\text{PO}_4^-$, resultando la formación de nueve sistemas moleculares con la formación de puentes de hidrógeno de forma directa y seis sistemas moleculares pasan primero por una reacción ácido-base seguido por la formación de los puentes de hidrógeno intermoleculares. La presencia de los puentes de hidrógeno se determinó a partir del análisis de los índices de Wiberg, la distancia de enlace y la contribución de la carga del donador al aceptor de puente de hidrógeno a partir del análisis NBO. Se generó un modelo de regresión bidimensional en donde se correlacionan a la energía de formación de los puentes de hidrógeno en función de la distancia donador-aceptor y el dipolo total del sistema molecular, permitiendo clasificar a los diferentes puentes de hidrógeno.

Palabras clave: Puentes de hidrógeno intermoleculares, derivados del ion guanidinio, dihidrógeno fosfato, DFT.

Abstract

This research proposes a simplified model of the interaction at the cellular level between ATP and some guanidinium (G) ion derivatives in order to prevent hyperphosphorylation of protein kinase substrates. Through the formation of stable hydrogen bridges, using guanidinium ion as a model with dihydrogen phosphate ion (H_2PO_4^-) between pH 6.0-7.0. Through the use of density functional theory (DFT), fifteen molecular systems formed of the G: H_2PO_4^- type were analyzed, resulting in the formation of nine molecular systems with direct hydrogen bond formation and six molecular systems first undergo an acid-base reaction followed by the formation of intermolecular hydrogen bonds. The presence of hydrogen bridges was determined from the analysis of Wiberg indices, bond distance and charge contribution of the hydrogen bridge donor to the hydrogen bridge acceptor from NBO analysis. A two-dimensional regression model was generated correlating the hydrogen bridge formation energy as a function of the donor-acceptor distance and the total dipole of the molecular system, allowing to classify the different hydrogen bridges.

Keywords: Intermolecular hydrogen bonds, guanidinium ion derivatives, dihydrogen phosphate, DFT.

1. Introducción

A través de los años, en el estudio de la química se ha observado que las interacciones intermoleculares han sido un punto de interés de gran importancia para el entendimiento de la materia y sus transformaciones. Una de estas interacciones es el puente de hidrógeno, una interacción que surge entre los pares electrónicos libres de un átomo con alto valor de electronegatividad y un hidrógeno, cuyo enlace está polarizado. La formación de esta interacción puede describir fenómenos físicos como el alto punto de ebullición del agua en comparación con otros compuestos son similar masa molecular, fenómenos químicos como la catálisis en síntesis orgánica dirigiendo la orientación de los sustratos para la formación de un solo isómero del producto de reacción¹, hasta fenómenos bioquímicos como la inhibición de ciertas enzimas por interacciones de otros sustratos en el sitio activo de está.²

Dentro de la célula pueden ocurrir interacciones exacerbadas de proteínas con sustratos, que desencadenan diversas enfermedades, en particular, la enzima GSK3- β la cual presenta un sitio activo capaz de unirse al ATP a través de puentes de hidrógeno, ocasionando la fosforilación de sus sustratos y que cuando sucede en forma descontrolada ocurre una hiperfosforilación asociada a un gran número de patologías³. Las moléculas de ATP pueden ser capturadas antes de llegar al sitio activo de la proteína, por compuestos con la estructura adecuada capaces de formar puentes de hidrógeno y con ello evitar y/o regular la hiperfosforilación de la proteína.

En la naturaleza podemos encontrar compuestos con características adecuadas capaces de formar estas interacciones; la guanidina y sus derivados son ejemplos de ellos, al ser compuestos orgánicos con alto carácter básico, formando cationes muy favorecidos, lo cual le permitiría formar la interacción de puente de hidrógeno con el ATP.

En la presente tesis se describen las características generales de los puentes de hidrógeno, de la guanidina y sus derivados neutros e ionizados. Así se analizan algunos estudios teóricos y experimentales previos reportados en la literatura sobre puentes de hidrógeno y la guanidina.

Finalmente, se presentan los modelos que representan la formación de los puentes de hidrógeno de los sistemas moleculares, entre derivados estables del ion guanidinio y el dihidrógeno fosfato, empleando cálculos DFT.

2. Antecedentes

2.1 Puentes de Hidrógeno

En el universo existen sistemas moleculares con diversas conformaciones y funciones cuya existencia son de gran interés para las áreas de la física, la biología y la química, estos sistemas tienen la particularidad de interactuar en una amplia gama de posibilidades. Una de ellas es el puente de hidrógeno, en donde átomos y moléculas se atraen de forma electrostática en la que un hidrógeno enlazado a un elemento con alta electronegatividad (enlace polarizado) es atraído por otro átomo con alta electronegatividad y pares electrónicos libres orientados de tal manera que se lleve a cabo la atracción, en la Figura 1 se muestra a dos moléculas de agua orientadas de tal manera para formar un puente de hidrógeno con una distancia O-H...O de 1.88 Å.

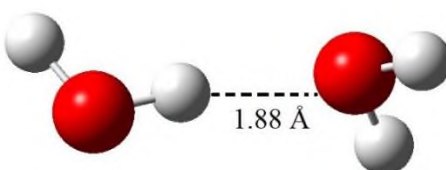


Figura 1. Ejemplo de un puente de hidrógeno formado entre dos moléculas de agua. Esferas rojas representan a los átomos de oxígeno, esferas blancas representan a los átomos de hidrógeno. Elaboración propia, calculada con B3LYP/6-311++G**.

Los puentes de hidrógeno se pueden clasificar como fuertes, moderados o débiles de acuerdo a una combinación de parámetros físicos y/o termodinámicos (Tabla 1). Típicamente se representan como **X-H...Y**, donde el símbolo **X** es un átomo más electronegativo que el hidrógeno y enlazado a él (enlace covalente polar) mientras que el símbolo **Y** representa a un átomo capaz de donar un par de electrones al hidrógeno.⁴⁻⁶ Existen excepciones en sistemas que contienen al átomo de flúor como donador de pares electrónicos, debido a su alto valor de electronegatividad.⁷

Tabla 1. Características generales de los tres tipos de puentes de hidrógeno.

Parámetro	Fuerte	Moderado	Débil
Tipo de interacción	Fuertemente covalente	Mayormente electrostático	Electrostático o dispersión
Longitud de enlace H...Y (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Alargamiento X-H (Å)	0.079-0.250	0.020-0.080	<0.019
X-H vs H...Y	X-H ≈ H...Y	X-H < H...Y	X-H << H...Y
Distancia X-Y en el puente de hidrógeno (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Ángulo X-H...Y(°)	170-180	>130	>90
Energía de enlace (kcal/mol)	15-40	4-15	<4

La interacción tipo puente de hidrógeno no cede totalmente al protón en el sistema molecular mientras que en una reacción ácido-base el protón es cedido a otro átomo o molécula; por ejemplo, la teoría ácido-base de Bronsted-Lowry detalla que aquella especie que sea capaz de donar un protón será considerada un ácido, mientras que la especie que tiene la capacidad de recibirlo se considerará una base. Con ello el ácido tendría un orbital molecular con la energía y la simetría necesaria para recibir adecuadamente los pares de electrones que la base le otorgará, entre más electronegativo sea el átomo (o el entorno de átomos que forman a la molécula) al cual estará unido el protón donado, con mayor facilidad este puede ser desprendido.

La ruptura del enlace que involucra al protón genera la formación de la base conjugada del ácido (HA) y el ácido conjugado (HB⁺) a la base (B), el ácido y la base formados son más débiles que los precursores. En la Figura 2 se muestra una generalización de la reacción ácido/base, donde HA es el ácido débil (puede ser neutro o un ion por ejemplo H₂PO₄⁻), B la base fuerte (puede ser neutra o un anión), HB⁺ el ácido conjugado y A⁻ base conjugada de HA. Es por lo anterior que el puente de hidrógeno difiere de la teoría de ácidos y bases, porque no se cede totalmente el protón ácido para llegar a ser un enlace formal, pero tampoco es tan débil como una interacción tipo Van der Waals.⁸

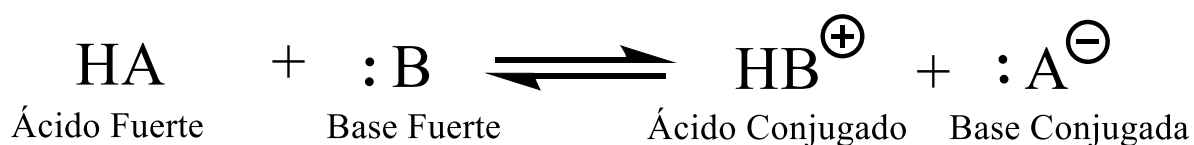


Figura 2. Esquemmatización de la teoría de Bronsted-Lowry. Elaboración propia.

En el estudio de las disoluciones acuosas, los puentes de hidrógeno son un punto de partida para interpretar el comportamiento de los sustratos en este medio. Khaliullin y colaboradores en el 2008 mencionaron que, a pesar de diversas investigaciones sobre esta interacción, no se ha conseguido determinar su naturaleza, un impedimento ha sido la interpretación de la transferencia de carga intermolecular, por ejemplo, el análisis de los orbitales naturales indican que esta transferencia de carga es la responsable de la interacción, y de no existir no se podría justificar la formación del sistema dimérico del agua y en consecuencia las propiedades del medio acuoso no serían las mismas. Ellos propusieron con estudios teóricos y de modelaje molecular que: no solo la transferencia de carga, es un parámetro que puede describir al puente de hidrógeno, sino también algunos parámetros electrónicos como la densidad normal de la molécula y su polarización,

utilizados en el análisis de los pares de orbitales moleculares complementarios ocupados-virtuales (COVP) que permite percibir el orbital donador de electrones en el dímero de agua.⁹

Por otro lado, la química computacional ha sido efectiva para el cálculo de los diferentes tipos de interacciones inter e intramoleculares de fármacos para establecer la estabilidad de sistemas moleculares importantes.^{7,9-12}

Por ejemplo, la tioxolona, un compuesto empleado en ciertos productos de belleza o tratamientos para la seborrea capilar, no contaba con sus parámetros físicos-químicos como lo son las interacciones tipo puente de hidrógeno, electronegatividad, dureza, entre otros; las cuales fueron calculadas en 2016 por Tao y colaboradores, quienes predijeron emplearon el funcional B3LYP con la base augcc-pVTZ y analizaron sus resultados utilizando la teoría de átomos en moléculas (AIM). Ellos observaron la existencia de dos interacciones intermoleculares que son responsables de la estabilidad conformacional del compuesto, siendo estos: O-H---O que contribuye más a la interacción intermolecular (coloración azul entre los átomos de oxígeno e hidrógeno enlazado al oxígeno), que la interacción C-H---O (coloración verde entre el átomo de oxígeno y el átomo de hidrógeno enlazado al carbono) que es más una interacción de dispersión (Figura 3) ya que tiene un carácter de fuerzas de London mayoritariamente.¹⁰

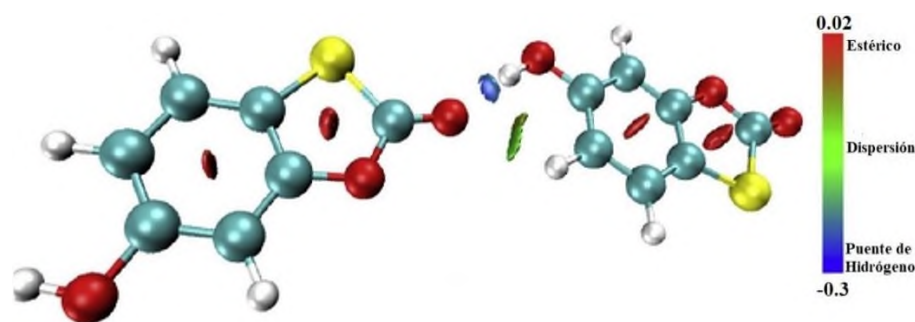


Figura 3. Interacciones intermoleculares de la tioxolona. La escala de colores indica la presencia de: azul los puentes de hidrógeno, verde las interacciones de dispersión y rojo las interacciones estéricas. Imagen editada de Tao y colaboradores¹⁰.

Fonseca Guerra y colaboradores en el 2009¹¹ hallaron una interacción intermolecular en las bases nitrogenadas del DNA (Figura 4) similares a las encontradas en la tioxolona, donde la adenina muestra menos estabilidad que la guanina debido a dos principales razones: A) la presencia de menos puentes de hidrógeno en su estructura y, B) a que su estructura no es plana y a que los

apilamientos moleculares se ven impedidos. La formación de la interacción entre la guanina y citosina resultó ser más estable debido al número de puentes de hidrógeno que se forman, esto se comprueba a través del cálculo de la energía de los puentes de hidrógeno con diferentes niveles de teoría (R1MP2, CCSD(T), DFT).¹¹

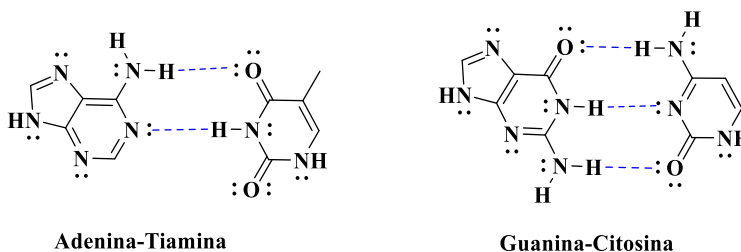


Figura 4. Puentes de hidrógeno formados por los sistemas AT y GC. Imagen tomada y editada de Fonseca Guerra y colaboradores¹¹.

2.1.1 Puentes de Hidrógeno Intermoleculares

Los puentes de hidrógeno intermoleculares son el tipo de interacción más general y estudiado en la química, para su formación se necesitan dos moléculas, un ejemplo de ellas es la que ocurre entre dos moléculas de L-tirosina que forma este tipo de enlaces, donde una de las moléculas dona el hidrógeno del grupo hidroxilo y el nitrógeno del grupo amina lo acepta (Figura 5). Los complejos moleculares resultantes de la formación del puente de hidrógeno no suelen ser bimoleculares en su totalidad. Estos puentes de hidrógeno de múltiples enlaces también los podemos hallar con menor frecuencia en alcoholes, fenoles, amidas, proteínas, polipéptidos y materiales orgánicos hidroxilados.^{5, 12}

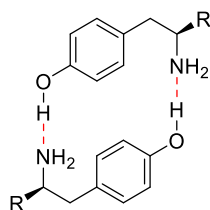


Figura 5. Formación de los puentes de hidrógeno intermoleculares para la L-Tirosina, R=H. Elaboración propia.

2.1.2 Puentes de Hidrógeno Intramoleculares

A diferencia de los puentes de hidrógeno intermoleculares, los intramoleculares se observan entre los átomos de una misma molécula, teniendo como consecuencia la formación de una estructura cíclica. Este tipo de interacciones pueden estar asociadas a las preferencias conformacionales de

ciertas estructuras por ejemplo en los sistemas aldólicos, específicamente con la 4-hidroxi-2-pentanona (Figura 6a) se muestra la formación del anillo debido al puente de hidrógeno intramolecular, pero si el hidrógeno del grupo hidroxilo gira 180°, se pierde la interacción (Figura 6B), es importante mencionar que la estructura contiene un centro quiral y no es plana, pero esta interacción suele ser muy evidente.^{5, 13, 14}

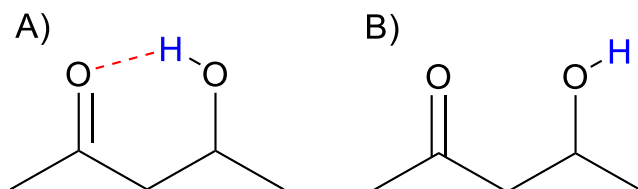


Figura 6. Estructura de la 4-hidroxi-2-pentanona en donde: A) Se observa en la formación del anillo debido al puente de hidrógeno direccionado al oxígeno del carbonilo; B) No hay puente de hidrógeno.

Elaboración propia.

2.2 Guanidina

La guanidina es un compuesto orgánico derivado de la oxidación natural de la guanina o por síntesis orgánica, este compuesto posee un nitrógeno tipo imina y dos nitrógenos amino, todos enlazados a un átomo de carbono que da lugar a un sistema deslocalizado en forma de “Y” que se conoce como aromaticidad de 6 electrones-4 centros. Este compuesto es termodinámicamente estable a presión y temperatura normales (1 atm y 25 °C) lo que favorece su elección como estructura base para la caracterización y diseño de fármacos. De acuerdo a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) las guanidinas pueden ser caracterizadas como súper bases orgánicas en disolución acuosa, ya que son especies neutras, donde el centro donador contiene una alta polarizabilidad lo que conlleva a que típicamente se pueda encontrar en forma de sal como el formiato de guanidinio (Figura 7). La guanidina posee importantes aplicaciones no solo en el área biológica como inhibidores de ciertas proteínas y/o enzimas, sino también en la catálisis homogénea, específicamente en la reacción de transesterificación y amidación de ésteres.^{15,16}

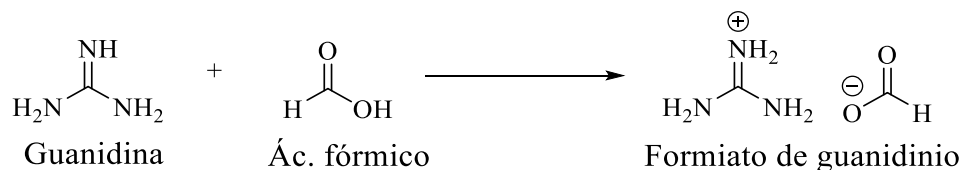


Figura 7. Formación de la sal formiato de guanidinio a partir de ácido fórmico. Elaboración propia.

La estabilidad del ion guanidinio $C(NH_2)_3^+$ fue atribuida a la deslocalización de la carga positiva de los nitrógenos a través de toda la molécula, posteriormente se demostró que la estabilidad de la base es conferida por los puentes de hidrógeno que el catión forma con el disolvente en el que se encuentra. Por otra parte, en investigaciones más recientes se pudo deducir que debido al número de estructuras resonantes lo hacen una estructura muy estable.¹⁶

Estas estructuras resonantes del ion guanidinio, genera un ion altamente simétrico con tres estructuras de resonancia posibles (Figura 8), la conjugación $n-\pi$ que es posible entre los átomos de nitrógeno incrementan la basicidad del nitrógeno del grupo imina y disminuye la de los nitrógenos del grupo amino, por ello el grupo imina es el primero en protonarse. Otras investigaciones han demostrado que la guanidina, no es tan estable y reactiva por la aromaticidad en forma de “Y”, también lo asociación con la distribución de la carga positiva y las interacciones Coulombicas.¹⁷

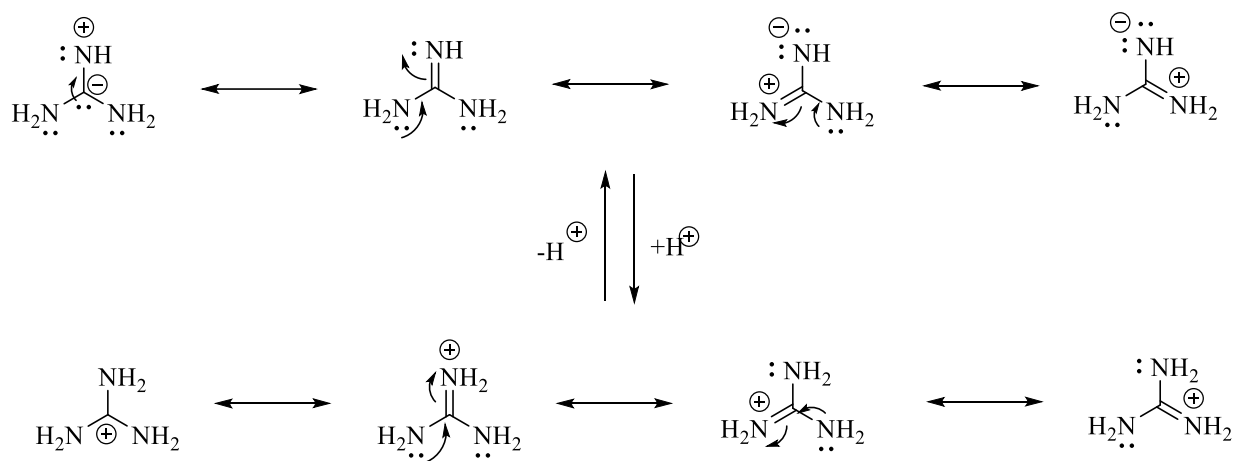


Figura 8. Esquema de estructuras resonantes de la estructura neutra e iónica de la guanidina. Imagen editada de Darowska y colaboradores 2003¹⁷.

Es conocido que la guanidina se encuentra en forma de catión, y se espera que sus derivados tengan la capacidad de funcionar como inhibidores de las proteínas Kinasa, al establecer enlaces de tipo puente de hidrógeno con los grupos fosfato del ATP, evitando que este llegue con posibilidades de interactuar con la proteína. Porque la asociación del ATP con la proteína de forma exacerbada está asociada a diferentes enfermedades como el cáncer, inflamación, trastornos autoinmunes, entre otras.¹⁸

2.3 Química Computacional

Desde los alquimistas, la ciencia experimental ha buscado la forma de dar solución a las problemáticas de la sociedad y el entorno en el que se encuentran. La complejidad de los nuevos paradigmas ha llevado a la necesidad de implementar nuevas técnicas y métodos de investigación.

Una de estas técnicas es la química computacional, que es una rama de la química que emplea modelos matemáticos y físicos para la predicción y/o determinación de cualidades físicas y químicas de compuestos empleando servidores digitales. A finales de la década de 1960, John Pople crea los primeros programas computacionales para poder realizar este tipo de cálculos.¹⁹ El objetivo principal de esta ciencia es predecir las posibles propiedades de los compuestos de interés utilizando modelos de la mecánica cuántica y la mecánica estadística, siempre partiendo de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo (Ec. 1) que posee un operador conocido como Hamiltoniano (Ec. 2) el cual engloba operadores de energía cinética y de energía potencial coulombica que considera n -electrones y N -núcleos.

$$\hat{H}\psi(x_1, x_2, x_3, \dots) = E\psi(x_1, x_2, x_3, \dots) \quad \text{Ec. 1}$$

$$\hat{H} = -\sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 - \sum_A \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B e^2}{r_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \text{Ec. 2}$$

donde i, j representa a los electrones; A, B representa a los núcleos, $\hbar = h/2\pi$, M simboliza a la masa del núcleo, m simboliza a la masa del electrón, ∇^2 es el Laplaciano, e es la carga del electrón, Z es el número atómico de los núcleos y r es la distancia entre un par de partículas del sistema.

Dando por hecho, aunque no es necesario, que $\psi(x_1, x_2, x_3, \dots)$ está normalizada y es independiente del tiempo entonces la energía se puede calcular como (Ec. 3) en donde Ψ^* es la función de onda conjugada que se requiere para que el lado derecho de la Ec. 1 adquiera un carácter escalar y $d\tau$ indica que se integrara en todos los ejes:

$$\langle E \rangle = \int_{-\infty}^{\infty} \psi^* \hat{H} \psi d\tau \quad \text{Ec. 3}$$

La dificultad para resolver la ecuación de Schrödinger para sistemas simples (el único sistema que se puede resolver de manera íntegra es el átomo de hidrógeno) obliga a utilizar aproximaciones, para corregir las limitaciones propias del modelo.^{20,21}

- La Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer consiste en separar el movimiento de los electrones del movimiento de los núcleos, como resultado de la relación entre las masas del electrón y el núcleo, en donde se considera únicamente las coordenadas de los electrones y asumiendo una independencia entre ellos.

Es posible realizar aproximaciones sobre el Hamiltoniano o sobre la función de onda para la ecuación de Schrödinger. Al aplicar la aproximación de Born-Oppenheimer a los movimientos electrónicos y nucleares dividiendo al operador Hamiltoniano en una parte de energía cinética nuclear $\hat{T}_N(r_a)$ (Ec. **4a**) y un operador Hamiltoniano electrónico $\hat{H}_e(r_i, r_a)$ (Ec. **4b**):

$$\hat{T}_N(r_a) = -\sum_a \frac{\hbar}{2M_a} \nabla_a^2 \quad \text{Ec. 4a}$$

$$\hat{H}_e(r_i, r_a) = -\sum_i \frac{\hbar}{2m_i} \nabla_i^2 + \sum_{A<B} \frac{Z_A Z_B e^2}{r_{AB}} - \sum_A \sum_i \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} + \sum_{i<j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \text{Ec. 4b}$$

Para completar la aproximación es necesario realizar una separación de variables en la función de onda, es decir, se propone una nueva función que dependa de valores nucleares y variables electrónicas $\psi_e(Q_A, q_i)$, que permite estabilizar a los electrones alrededor de un *core* y una función de onda nuclear $\psi_N(Q_A)$ que solamente depende de los núcleos, finalmente la función de onda se puede escribir como:

$$\psi(x_1, x_2, x_3, \dots) = \psi_e(Q_A, q_i) \psi_N(Q_A) \quad \text{Ec. 5}$$

En términos de mecánica clásica, la rapidez del núcleo es mucho menor que la rapidez de los electrones, por ello la función de onda electrónica no considera los cambios de posición y el momento nuclear, por lo que solo se ajusta al movimiento nuclear, sustituyendo **4a**, **4b** y **5** en la ecuación **1**:

$$[\hat{T}_N(r_a) + \hat{H}_e(r_i, r_a)]\psi_e(Q_A, q_i)\psi_N(Q_A) = E\psi_e(Q_A, q_i)\psi_N(Q_A) \quad \text{Ec. 6}$$

Desarrollando la ecuación **6**, se tiene que:

$$\hat{H}_e(r_i, r_a)\psi_e(Q_A, q_i) = E(Q_A)\psi_e(Q_A, q_i) \quad \text{Ec. 7}$$

$$[\hat{T}_N(r_a) + \hat{H}_e(r_i, r_a)]\psi_N(Q_A) = E\psi_N(Q_A) \quad \text{Ec. 8a}$$

La ecuación **8a** también puede escribirse como:

$$\hat{H}_N\psi_N(Q_A) = E\psi_N(Q_A) \quad \text{Ec. 8b}$$

Las ecuaciones **7** y **8a** describen a la ecuación de Schrödinger electrónica y nuclear respectivamente; $E(Q_A)$ es la energía electrónica de la ecuación **7** y la ecuación de energía potencial para el movimiento nuclear de la ecuación **8**; E es la energía total del sistema.

- Método de Hartree-Fock (HF)

En este método se introduce un nuevo operador llamado operador de Fock (\hat{F}), el cual sustituye al Hamiltoniano en la ecuación de valores propios de Schrödinger, la característica principal de este operador es tomar a un electrón como aproximación de un sistema multielectrónico

$$\hat{F}(1)\psi = \epsilon\psi \quad \text{Ec. 9}$$

Siendo que:

$$\hat{F}(1) = -\frac{\hbar}{2m_i}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} + \sum_K [2J_K(1) - K_K(1)] \quad \text{Ec. 10}$$

Los operadores J_K y K_K son Coulombico y de Intercambio respectivamente y están definidos de la siguiente manera:

$$J_K(1)\psi_i(1) = \left[\int \psi_k^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_i(1) \quad \text{Ec. 11a}$$

$$K_K(1)\psi_i(1) = \left[\int \psi_k^*(2) \frac{e^2}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2 \right] \psi_k(1) \quad \text{Ec. 11b}$$

La energía total del sistema es:

$$E_i = 2 \sum_i^{n/2} \langle \psi_i(1) | -\frac{\hbar}{2m_i}\nabla_i^2 - \sum_A \frac{Z_A e^2}{r_{Ai}} | \psi_i(1) \rangle + \sum_i^{n/2} \sum_k^{n/2} [2J_{Ki}(1) - K_{Ki}(1)] \quad \text{Ec. 12}$$

donde:

$$J_{ik} = \langle \psi_i(1)\psi_k(2) | \frac{e^2}{r_{12}} | \psi_i(1)\psi_k(2) \rangle \quad \text{Ec. 13a}$$

$$K_{ik} = \langle \psi_i(1)\psi_k(2) | \frac{e^2}{r_{12}} | \psi_k(1)\psi_i(2) \rangle \quad \text{Ec. 13b}$$

Introduciendo el método de Roothaan:

$$\psi_i = \sum_{\mu} C_{\mu i} \Phi_{\mu} \quad \text{Ec. 14}$$

Donde Φ_{μ} es un orbital atómico, que constituye el conjunto base. El Φ_{μ} no es necesariamente ortogonal, por lo que se define la integral de interpenetración.

$$S_{\mu\nu} = \int \Phi_{\mu}^*(1)\Phi_{\nu}(1)d\tau_1 \quad \text{Ec. 15}$$

$$F_{ik} = \int \Phi_i^*(1) \hat{F} \Phi_k(1) d\tau_1 \quad \text{Ec. 16}$$

Las ecuaciones **15** y **16** acomodadas originan la ecuación de Hartree-Fock:

$$\sum_v (F_{ik} - E_i S_{ik})_{cvt} = 0 \quad \text{Ec. 17}$$

Las ecuaciones **15** y **16** corresponden a varios valores de i , pero solamente pueden ser resueltas si se cumple la siguiente condición no trivial.

$$|F_{ik} - E_i S_{ik}| = 0 \quad \text{Ec. 18}$$

2.3.1 Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT)

La teoría de los funcionales de la densidad menciona que la densidad electrónica determina la energía electrónica total del estado fundamental de un sistema. Esta teoría descrita por Hohenberg y Kohn se fundamenta en que la integral de la densidad define al número total de electrones (Ec. **19**). Esta teoría muestra mejores resultados que la metodología Hartree-Fock, ya que añade la densidad electrónica a la ecuación y contempla la correlación electrónica, por esto se les puede considerar métodos post-Hartree-Fock o al límite de este; porque con una base mediana brinda mejores resultados que los HF con una base grande.^{22,23}

$$\int \rho(r) v(r) dr = N \quad \text{Ec. 19}$$

donde $\rho(r)$ es la densidad electrónica que define a la energía total del sistema del estado basal y de la función de onda (Figura 9), por lo que la energía del estado basal es un funcional de la densidad electrónica y con ello se consigue describir el sistema completo, incorporando el comportamiento de la interacción electrón-electrón.²¹

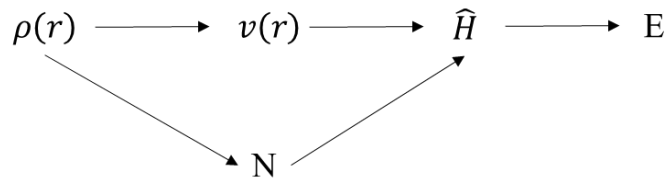


Figura 9. Interdependencia de las variables de la teoría de Hohenberg y Kohn. Imagen tomada de Langenaeker y colaboradores 2003²⁴.

$$E = E_v[\rho] \quad \text{Ec. 20}$$

$$v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(r)} = \mu \quad \text{Ec. 21}$$

Donde μ es el multiplicador de Lagrange, F_{HK} es el funcional de Hohenberg-Kohn que incluye el funcional de energía cinética electrónica $T[\rho]$ y el funcional de interacción $V_{ee}[\rho]$. La Ec. 21 recibe el nombre de la ecuación de Euler-Lagrange, esta ecuación es similar a la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo, porque μ no depende de r .²⁴

$$E_v[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + F_{HK}[\rho] \quad \text{Ec. 22}$$

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad \text{Ec. 23}$$

La base de la implementación de la DFT en la química computacional es el uso de los orbitales atómicos o moleculares y fraccionar la energía cinética en una parte total y otra parte que es un término pequeño con respecto al anterior y que sirve de corrección. Generando un mayor número de variables y la correlación del electrón se convierte en un término independiente. Con estas nuevas perspectivas, se obtienen mejores valores de energía en comparación al método Hartree-Fock de acuerdo a comparaciones realizadas entre ambos métodos, ya que este último no considera la correlación electrónica.²⁰

En 1965 Kohn y Sham realizaron un arreglo a la Ec. 21, que permitía evidenciar la similitud con las ecuaciones de Hartree y permitir que el cálculo de la energía fuera más sencillo y con mayor exactitud, para ello era necesario establecer el Hamiltoniano de referencia (\hat{H}_{ref}) en un sistema donde los N-electrones no interactúan.²⁵

$$\hat{H}_{ref} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^N v_i(r) = \sum_{i=1}^N h_{ref,i} \quad \text{Ec. 24}$$

$$h_{ref,i} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_i(r) \quad \text{Ec. 25}$$

Al introducir las variables Ψ_i , todas las densidades físicamente aceptables del sistema se describen como:

$$\rho_s = \sum_{i=1}^N |\Psi_i|^2 \quad \text{Ec. 26}$$

El funcional F_{HK} puede separarse en tres partes diferentes, energía cinética en función a la densidad electrónica $T_s[\rho]$, de acuerdo con la aproximación de Born-Oppenheimer, la parte Coulombica en función a la densidad electrónica $J[\rho]$. El funcional $J[\rho]$ viene dados por su expresión clásica donde el factor de 1/2 permite que la integración sea sobre todo el espacio y el factor $E_{xc}[\rho]$ incluye la energía de correlación de intercambio que contiene la diferencia entre la energía cinética exacta y $T_s[\rho]$, la parte no clásica de $v_{ee}(\rho)$ y la corrección de la auto interacción.

$$F_{HK}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad \text{Ec. 27}$$

$$T_s[\rho] = \sum_{i=1}^N \langle \Psi_i | -\frac{1}{2} \nabla_i^2 | \Psi_i \rangle \quad \text{Ec. 28}$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' \quad \text{Ec. 29}$$

Si se combinan las ecuaciones **21**, **27**, **28** y **29**, la ecuación de Euler resulta:

$$\mu = v_{eff}(r) + \frac{\delta T_s}{\delta \rho} \quad \text{Ec. 30}$$

v_{eff} es el potencial efectivo

$$v_{eff}(r) = v(r) + \frac{\delta J}{\delta \rho} + \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} = v(r) + \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} dr dr' + v_{XC}(r) \quad \text{Ec. 31}$$

Donde el potencial de correlación de intercambio $v_{XC}(r)$ se define como:

$$v_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho(r)} \quad \text{Ec. 32}$$

Considerando un sistema de N-electrones que no interactúan, con electrones sujetos a un potencial externo $v_{XC}(r)$, así para $v_{XC}(r)$ se obtiene $\rho(r)$ independiente de r:

$$\rho(r) = \int \sum_{i=1}^N |\Psi_i x^2| d\sigma \quad \text{Ec. 33}$$

Donde x denota el cuarto vector que involucra a las variables del espacio y el espín. Los orbitales moleculares Ψ_i deben satisfacer además las ecuaciones de un electrón (Ec. **34**) y estar sujetos a las condiciones de ortonormalidad (Ec. **35**).²⁴

$$\left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{eff}(r) \right) \Psi_i = E_i \Psi_i \quad \text{Ec. 34}$$

$$\Psi_i^*(x) \Psi_j(x) dx = \delta_{ij} \quad \text{Ec. 35}$$

Hohenberg y Kohn determinaron que la densidad electrónica tiene como funciones a la energía total del sistema incluyendo la correlación y el intercambio electrónico. Por consecuencia el valor mínimo del funcional de energía total es la energía del estado fundamental.^{24, 26}

Kohn y Sham describieron la posibilidad de reemplazar el problema de muchos electrones por un conjunto equivalente de ecuaciones de un electrón autoconsistentes. Una forma general de la Ecuación de Kohn-Sham (Ec. **36**) en donde la función de onda de cada electrón corresponde a un conjunto de estados electrónicos doblemente ocupados se expresa como:

$$E[\{\Psi_i\}] = 2 \sum_{i=1}^N \int \Psi_i \left[-\frac{\hbar^2}{2m} \right] \nabla^2 \Psi_i d^3r + \int V_{ion}(r) n d^3r + \frac{e^2}{2} \frac{n(r)n(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + E_{XC}[n(r)] + E_{ion}(\{R_I\}) \quad \text{Ec. 36}$$

E_{ion} es la energía Coulombica con interacciones de los núcleos en las posiciones $\{R_I\}$. V_{ion} es el potencial estático total ion-electrón que proviene de la interacción del funcional de un solo electrón con todos los núcleos. Y $n(r)$ es la densidad electrónica dada por:

$$n(r) = 2 \sum_{i=1}^N \int |\Psi_i(r)|^2 \quad \text{Ec. 37}$$

$E_{XC}[n(r)]$ es el funcional del intercambio-correlación. Solo los valores mínimos del funcional de energía Kohn-Sham tiene significado físico, siendo igual a la energía del estado fundamental del sistema, con electrones en las posiciones $\{R_I\}$.²⁷

Los métodos de química cuántica se consideran muy precisos, pero también muy costosos en tiempo de cálculo en comparación con los métodos empíricos de simulación basados en el potencial. Los métodos que combinan principios basados en la física con conocimientos empíricos, como los modelos semiempíricos, la teoría del funcional de la densidad y los futuros métodos basados en el aprendizaje profundo, son prometedores para mejorar la precisión sin aumentar el coste computacional.²⁸

2.3.2 Orbitales Naturales de Enlace (NBO)

Los orbitales naturales de enlace describen la distribución de electrones en los orbitales moleculares y define las formas de los orbitales atómicos derivando los enlaces moleculares de la densidad de electrones entre los átomos.²² Es una forma de analizar las soluciones computacionales de la ecuación de Schrödinger en un lenguaje basado en el concepto de enlace químico. Este tipo de análisis no realiza suposiciones sobre la forma de la función de onda de los electrones N , si no que parte de la función de onda reducida que está dada por matriz de densidad Fock-Dirac Γ , (Ec. 38), que puede obtenerse del método DFT o de alguna otra descripción. Con esta entrada la función de onda es elegida en lugar de ser impuesta.²⁸

$$\Gamma = N \int |\Psi(1,2, \dots, N)|^2 d\tau_1 d\tau_2 \dots d\tau_N \quad \text{Ec. 38}$$

El algoritmo de los NBO sigue una transformación lineal que inicia en la identificación de los orbitales atómicos naturales localizados (NAOs) a partir de los orbitales atómicos (AOs) por el algoritmo de ortogonalización simétrica de Löwdin y se genera una matriz reducida de primer orden, posteriormente al establecer los centros atómicos basados en NAO, la matriz obtenida se

divide en bloques de un centro para pares libres y de dos centros para enlaces, que posteriormente se diagonalizan para dar lugar a eigenvectores (vector que contiene valores diferentes a cero y que al aplicarse un operador sobre ellos no cambian de dirección) de orbitales naturales híbridos (NHO) u orbitales naturales de enlace (NBO) localizados, que comparten características de los NAO. Los nuevos orbitales obtenidos tipo NBO pueden transformarse en orbitales naturales semi-localizados (NLMO) que están mínimamente deslocalizados mediante rotaciones tipo Jacobi 2x2 que eliminan acoplamiento débiles entre los NBO de Lewis y los no Lewis, obteniendo la doble ocupación completa que es característica de los orbitales moleculares (MO). La secuencia de esta transformación (Figura 10) es un procedimiento ascendente que inicialmente mantiene al máximo la localización de los orbitales atómicos a través de los dos primeros procesos que suelen tener buenas aproximaciones por fórmulas de perturbación de bajo orden.^{29,30}

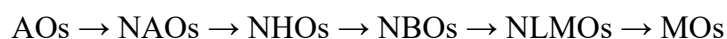


Figura 10. Resumen cualitativo de la secuencia algorítmica de los cálculos NBO. Imagen tomada de Landis y colaboradores 2014²⁹.

En la Figura 11 se puede visualizar la transformación sucesiva de la matriz de densidad \mathbf{I} a partir de funciones base de los AOs a NAOs, NBOs, NLMOs y CMOs, este esquema representa la matriz de densidad de un cálculo simple de tipo MO para la molécula de fluoruro de hidrógeno (HF) utilizando una base 3-21G. El proceso comienza con los AO (esquina superior izquierda) y terminando con los cinco orbitales moleculares canónicos (CMOs) finales de la doble ocupación (bloques negros diagonales, con todos los demás elementos cero). Los sombreados de los bloques en cada panel sugieren la proximidad al valor límite dos, que representa la doble ocupación del orbital de enlace, como se consigue exactamente en la base CMO o NLMO, y casi en la base NBO. La escala de grises representa la ocupación electrónica, entre más oscura sea más cercano corresponde a dos electrones (negro) entre más claro representa la nula ocupación (blanco).²⁹

La Figura 11 muestra los orbitales moleculares calculados con una base pequeña (para facilitar la ilustración), como lo es la base 3-21G, la cual está por 3 bases gaussianas para cada orbital atómico. En la siguiente matriz se observa una primera diagonalización para formar los orbitales atómicos naturales, después al formarse la diagonal de dos que da lugar a los orbitales naturales de enlace, ya se puede observar el enlace sigma entre el hidrógeno y el flúor, los electrones de las capas internas del flúor (CR) y los seis pares libres del flúor (LP), mientras que todos los demás elementos están en ceros como los orbitales Rydberg o los sigma de antienlace porque no tienen

electrones que pertenezcan a estos orbitales, en este ejemplo los NBOs son los mismo que los NLMOs y una vez establecidas las diagonalizaciones, se da origen al orbital molecular de la estructura del fluoruro de hidrógeno.

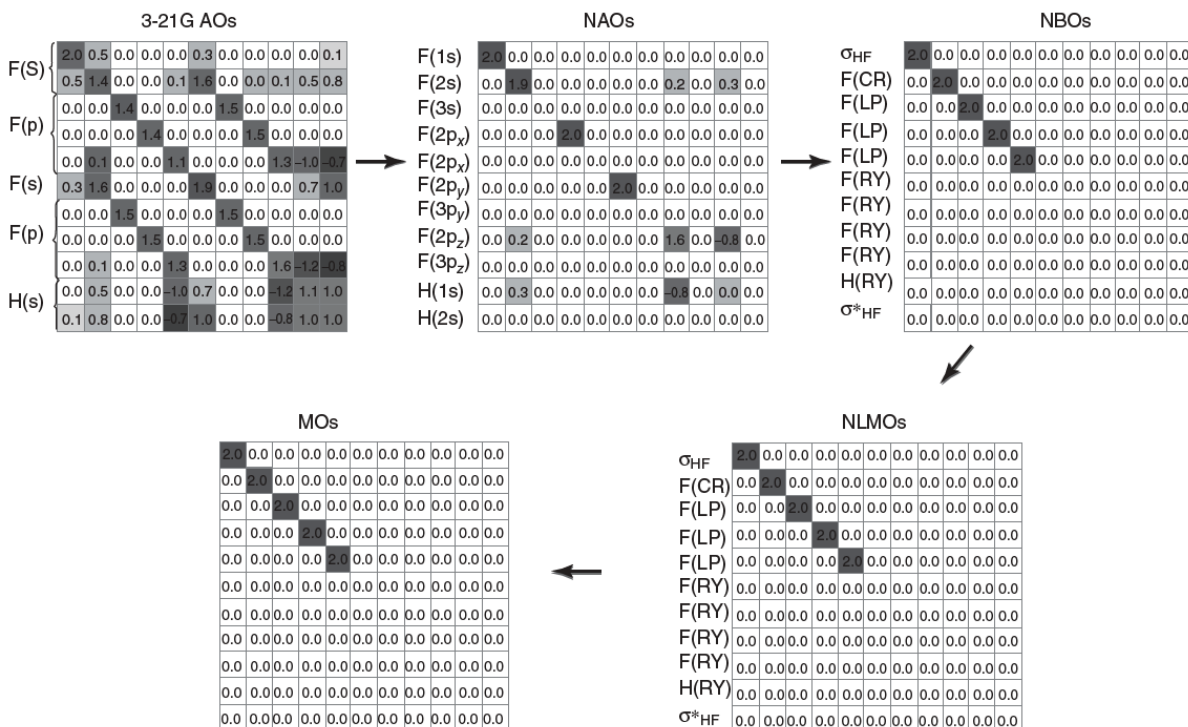


Figura 11. Matrices reducidas de la densidad del HF que sucesivamente se va transformando en una matriz de MOs. Flúor (F), Hidrógeno (H), s (orbital s), p (orbital p), σ_{HF} (enlace sigma del H-F), RY (orbitales Rydberg), LP (pares libres). Imagen tomada de Landis y colaboradores 2014²⁹.

Una vez que la matriz toma los términos de los orbitales moleculares, se puede aplicar la principal función de la metodología de NBO que es traducir la función de onda en términos químicos prácticos como la carga atómica, la estructura de Lewis, el tipo de enlace, la hibridación, orden de enlace, transferencia de carga y todo esto puede aplicarse a especies monoatómicas, diatómicas y poliatómicas.³¹

2.3.3 Índices de Enlaces de Wiberg

Estos índices son parámetros electrónicos relacionados con la densidad de electrones entre átomos que se obtienen a partir del análisis de población natural y proporcionan información de las características del enlace químico como el tipo de enlace, la hibridación, si existe alguna interacción electrostática o de Van der Waals, entre otras. Emplea la metodología CNDO

(Complete Neglect of Differential Overlap) donde los valores dados son la suma de los cuadrados de los órdenes de enlace que son la diferencia entre el número de enlaces y antienlaces en el orbital molecular (p_{jk}) de los átomos en cuestión, y que se pueden conocer como "Índices de enlace" y puede demostrarse mediante la derivación de la ecuación dando como resultado dos veces la densidad de carga del orbital (p_{jj}) menos el cuadrado de la densidad de carga (Ec. 39)

$$\sum_k p_{jk}^2 = 2p_{jj} - p_{jj}^2 \quad \text{Ec. 39}$$

Para una densidad de carga unitaria del índice de enlace, el valor es uno, mientras que es cero para $p_{jj}=2$ (un par libre) o para $p_{jj}=0$ (un orbital vacío). En consecuencia, la suma de los cuadrados de los órdenes de enlace de un átomo corresponde al número de enlaces covalentes formados por ese átomo, de igual forma funciona con la hibridación debido a que el número de enlaces está asociado con ella. Por ejemplo, en el metano (enlace C-H) el orden de enlace 1s(del orbital atómico del hidrógeno)-2s(del orbital de valencia del carbono) es de 0.5 y el del 1s-2p(del orbital del carbono) es 0.866, elevando ambos datos al cuadrado, obtenemos que: $(1s-2s)^2=0.25$ y que $(1s-2p)^2=0.75$, dividiendo $(1s-2p)^2$ entre $(1s-2s)^2$ obtenemos que la relación es 3:1, por lo que tenemos un enlace 75% de p y 25% de s lo que indica que es una hibridación (sp^3).⁴⁰

2.4 Aproximaciones Teóricas al Puente de Hidrógeno

Los puentes de hidrógeno tienen importancia en muchas áreas de la química, por lo que es necesario obtener valores precisos en su descripción, permitirían obtener más información sobre procesos químicos fundamentales y como resultado mejorar el diseño de fármacos y materiales. Medir la energía del puente de hidrógeno de forma directa no es posible, ya que la energía total del sistema molecular es un conjunto de varios factores. Típicamente se toma en cuenta la geometría del sistema para detectar la presencia de los puentes de hidrógeno y cuantificar la energía de estos. Se ha demostrado que estimar la energía de los puentes de hidrógeno a partir de la geometría puede causar errores significativos en los valores de energía.³³

Se han realizado estudios empleando la química computacional, utilizando los funcionales M06-2X y ω B97XD, y las bases aug-cc-pVDZ y aug-cc-pVTZ, para comparar los parámetros geométricos para diferente número de moléculas de agua que solvatan a la molécula de guanidina para valorar la cooperatividad (Figura 12). La molécula de agua puede tomar diferentes orientaciones dependiendo de la geometría de partida, un caso en específico es el sistema GM3W (1 molécula de guanidina con 3 moléculas de agua) donde GM3W-A y GM3W-B forman

diferentes conformaciones, en la primera se observa que los átomos de oxígeno de las moléculas de agua forman dos puentes de hidrógeno cada uno con los átomos de hidrógeno del ion guanidinio mientras que en la segunda una molécula de agua forma dos puentes de hidrógeno con otra molécula de agua y esta a su vez tiene dos puentes de hidrógeno con dos hidrógenos del ion y la tercer molécula de agua forma otros dos puentes de hidrógeno con dos hidrógenos diferentes en el ion guanidinio.³⁴

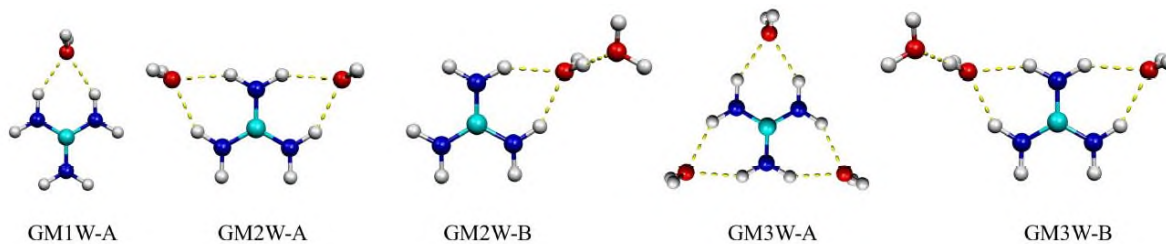


Figura 12. Interacciones de puente de hidrógeno entre el ion guanidinio y diferentes números de moléculas de agua. Ion guanidinio con una molécula de agua (GM1W-A), ion guanidinio con dos moléculas de agua (GM2W-A y GM2W-B), ion guanidinio con tres moléculas de agua (GM3W-A y GM3W-B). Imagen tomada de Verville y colaboradores[34].

Empleando métodos DFT calcularon los espectros Raman de los complejos de guanidinio con agua y los compararon con los espectros experimentales observando que son muy similares al presentar los puentes de hidrógeno que se forma entre el guanidinio y el n-óxido de trimetilamina (TMAO) con el agua, para comparar la similitud del guanidinio con la urea y sus repercusiones en algunas proteínas, esto porque el modo de acción biológica de la urea, el guanidinio y el TMAO no ha sido completamente documentado.³⁴

En un estudio diferente para caracterizar a los puentes de hidrógeno, donde emplean cálculos *Ab initio* (HF y HF restringido) donde el objetivo no se basa en calcular las energías de interacción si no en observar el efecto de los sustituyentes en el metano y su repercusión en la formación de puentes de hidrógeno (Figura 13). Los derivados del metano se consideraron como donadores de puente de hidrógeno y el agua fue considerada como aceptor de puentes de hidrógeno debido a la presencia de los pares libres presentes en el oxígeno y los enlaces C-H polarizados, y con ello observar la afectación de al menos un puente de hidrógeno en un enlace no polar (dispersión). Al final del estudio se concluyó que todos los sistemas estudiados tienen presencia de al menos un puente de hidrógeno y tienen una buena correlación entre la energía de enlace, la distancia

intermolecular C---O y la densidad de carga. Los resultados del estudio de NBO mostraron que los fluorometanos tienen fuertes interacciones intramoleculares porque el flúor dona densidad electrónica al enlace sigma de antienlace C-H.³⁵

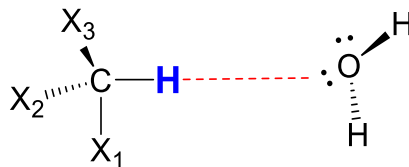


Figura 13. Puente de hidrógeno entre el fluorometano y la molécula de agua, los diferentes complejos generados fueron: (1) $X_{1,2}=H$, $X_3=F$; (2) $X_{2,3}=F$, $X_1=H$; (3) $X_{1,3}=F$. Elaboración propia.

Cada complejo formado tuvo una variación de energía y de la distancia de enlace dependiendo quienes eran los sustituyentes en la estructura estos valores son registrados en la Tabla 2, con ello se puede afirmar que la fuerza de interacción de los puentes de hidrógeno son $1 < 2 < 4 < 3$.

Tabla 2. Distancia de enlace y energía de los complejos formados.

Complejo	1	2	3	4
$d(C-H_a)$ (Å)	1.0809	1.0773	1.0743	1.0813
$d(H_a \cdots O)$ (Å)	2.5952	2.4316	2.2958	2.3274
$d(C \cdots O)$ (Å)	3.6761	3.5089	3.3701	3.4087
Energía (kcal/mol)	-1.0562	-2.1418	-3.4901	-2.9433

3. Justificación

Los métodos DFT poseen una mejor precisión en comparación a los métodos Hartree-Fock pero a un costo mayor de cálculo²⁸, debido a que consideran la correlación electrónica, el intercambio y la parametrización no es forzosa.²⁷ Actualmente no se cuenta con una escala de puente de hidrógeno para el complejo entre el ion guanidinio y el grupo fosfato, por lo cual la generación de una escala cualitativa para esta interacción sería de gran utilidad, de esta forma permitiría clasificar a los puentes de hidrógeno intermoleculares formados. La relevancia de este modelo reside en la similitud del sistema guanidinio/dihidrógeno fosfato con el ensamble bioquímico entre una proteína cinasa (PK) y la molécula de intercambio energético conocida como ATP donde esta interacción surge por un enlace de puente de hidrógeno que podría ser interrumpida si algún ion guanidinio se enlaza al ATP antes que interactúe con la proteína cinasa, ya que es conocido que esta interacción bioquímica ATP-PK de forma exacerbada está asociada a diferentes enfermedades como el cáncer cuando se realiza una hiperfosforilación.

En esta tesis se estudiarán quince derivados estables de la guanidina¹⁶ y se generara su estructura iónica para identificar la presencia de al menos un puente de hidrógeno intermolecular con el grupo fosfato que modelara al ATP dentro de la célula.

4. Hipótesis

Debido a sus características ácido/base la guanidina se encuentra en forma de ion guanidinio con la posibilidad de tener diversos sustituyentes enlazados con el nitrógeno del grupo imina y dependiendo de los sustituyentes tendrán diferente capacidad de formación de puente de hidrógeno. Los derivados de la guanidina más estables que se generan por sustituciones en el grupo imina ya están reportados en la literatura. Por ello se espera observar la formación de al menos un tipo de puente de hidrógeno intermolecular ante la presencia del grupo fosfato. Empleando la teoría de los funcionales de la densidad se calcularán los posibles puentes de hidrógeno que se formen entre los derivados del ion guanidinio y el grupo fosfato, esperando que estos sean estables.

5. Objetivos

5.1 Objetivo General

Calcular la energía, la población de electrones y la densidad electrónica de diferentes puentes de hidrógeno formados entre derivados del ion guanidinio y el grupo fosfato por medio de un estudio computacional.

5.2 Objetivos Específicos

Generar una escala de la intensidad del puente de hidrógeno formado por moléculas pequeñas (4-20 átomos).

Obtener una regresión lineal multivariable de los sistemas moleculares que forman al menos un puente de hidrógeno intermolecular.

Clasificar los puentes de hidrógeno calculados dentro de la escala que se propone en el punto anterior de esta sección.

6. Metodología

6.1 Cálculo de optimización, frecuencia y NBO

El proyecto inició con la optimización de la geometría de los diferentes derivados de la guanidina (Tabla 3) y el posterior cálculo de los modos vibracionales para asegurarse de la existencia de estas moléculas por medio de cálculos DFT. Estos cálculos se realizaron con el funcional B3LYP (Anexo 11.1) y la base 6-311++G** (Anexo 11.2) en el programa Gaussian03. Se emplearon los siguientes controladores (keywords):

GEOM: Especifica la información geométrica de la molécula y se complementa con otros controladores.

CONNECTIVITY: Especifica los datos de enlaces entre los átomos siguiendo la geometría establecida.

6D: Expresa que se utilizan funciones gaussianas cartesianas.

INT: Modifica el método de cálculo computacional, usando integrales de dos electrones y sus derivadas. El tipo de red usada por default es FINEGRID (7000 puntos por átomo). Se utiliza este tipo de red para tener un tiempo menor de cómputo.

SCF: Indica que se utiliza el método del campo auto consistente.

TIGHT; Indica el tipo de convergencia utilizada. SCF=Tight es generado automático por el sistema.

DIRECT: Indica un cálculo SCF directo.

NOVARACC: Indica una exactitud mayor que la estándar en las integrales.

TEST: Este controlador suprime la creación de forma automática de un archivo de entrada. ³⁶⁻³⁸

Tabla 3. Nombre de los derivados de la guanidina y sus códigos para este trabajo.

CÓDIGO	NOMBRE
mol01	metanimina
mol02	nitramida
mol03	guanidina
mol04	2-aminoguanidina
mol05	1,2-diaminoguanidina
mol06	1,2,3-triaminoguanidina
mol07	2-nitroguanidina
mol08	1-metil-2-nitroguanidina
mol09	1-etil-2-nitroguanidina
mol10	1-amino-2-nitroguanidina
mol11	1,3-diamino-2-nitroguanidina
mol12	1,2-dinitroguanidina
mol13	1-metil-1,2-dinitroguanidina
mol14	2-(2,4,6-trinitrofenil)guanidina
mol15	3,6-bis(2-nitroguanidino)-1,2,4,5-tetrazina (NQ2Tz)

Cada molécula sigue el siguiente proceso de cálculo: optimización, confirmación de la existencia de la molécula/conformación calculada y finalmente el análisis de los orbitales naturales de enlace. Para tal efecto se emplearon tres comandos diferentes: OPT, FREQ y NBO. El primero (OPT) asigna el proceso de optimización de la geometría tratando de buscar una conformación en donde los átomos de la molécula tengan la menor repulsión posible para estabilizarse en un mínimo/máximo global o local. El comando FREQ calcula las constantes de fuerza de la molécula y como resultados presenta los modos de vibración, obtenidos por la segunda derivada de la energía con respecto a las coordenadas nucleares cartesianas y luego transformada a coordenadas ponderadas en la masa, estos cálculos nos permitieron discernir entre un mínimo y un máximo en la superficie de energía potencial de la molécula, es decir un mínimo o un estado de transición y con ello poder continuar con el estudio. El tercer comando, NBO, calcula la población de electrones y la hibridación de los átomos en la molécula y con ello es posible determinar los diferentes tipos de enlace o de interacciones intermoleculares.

6.2 Localización del mínimo global

Una vez que los derivados de la guanidina fueron calculados, se realizó el análisis conformacional de cada uno de ellos para determinar al mínimo global, es decir, la conformación con la mínima energía. Los movimientos de los ángulos se realizaron evitando una repulsión evidente con otros átomos de la molécula o que, al realizar el cambio del ángulo, la conformación de la molécula sea la misma. Posterior a los movimientos de los ángulos se volvió a realizar la optimización de la geometría y a calcular sus frecuencias.

Utilizando la ley de distribución de Boltzmann (Ecuación 40) se determinó el conformero con mayor densidad de probabilidad y que representa al mínimo global.

$$n_i = \frac{e^{-\Delta E/kT}}{\sum_1^i e^{-\Delta E/kT}} \quad \text{Ec. 40}$$

Donde n_i son la probabilidad del estado i , ΔE es el diferencial de energía entre el estado inicial y el i -ésimo, incluyendo la corrección de la energía del punto cero (ZPE) obtenida a partir del cálculo de los modos vibracionales, k es la constante de normalización de Boltzmann (1.380649×10^{-23} J K^{-1}) y T es la temperatura a la que se calcula la distribución de población en grados Kelvin (298.15K):

6.3 Obtención de cationes de los derivados de la guanidina

Posteriormente a la obtención de los mínimos globales de los derivados de la guanidina, se añadió un protón a cada uno de los nitrógenos de las guanidinas que fueran capaces de recibir uno sin generar átomos hipervalentes (átomos que tienen más enlaces de los que sus estados de oxidación clásicos indican). Posteriormente se optimizó la geometría de la molécula y después de ello se calcularon los modos vibracionales.

Considerando la energía de la optimización y la energía del punto cero se procedió a determinar el mínimo global de cada sistema empleando la Ley de distribución de Boltzmann como en la sección 6.2.

6.4 Zona de Predominio del Fosfato

Para determinar la zona de predominio de cada una de las especies del grupo fosfato, se utilizaron los valores de las constantes de acidez de cada uno de los hidrógenos que forman parte de las estructuras de este compuesto; fosfato, hidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato y ácido fosfórico son las especies existentes que derivan de la protonación del fosfato.

Empleando las Ecuaciones **40-43** se determinó el predominio de cada una de las especies (α) a diferentes valores de pH. Siendo Ka_1 la constante de acidez del ácido fosfórico, Ka_2 la constante de acidez del dihidrógeno fosfato, Ka_3 la constante de acidez del hidrógeno fosfato y $[H^+]$ la concentración de protones a los diferentes valores de pH.

Las ecuaciones representan diferentes valores de alfa ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ y α_4), esta relación determina la abundancia de una especie a ciertos valores de pH en medio acuoso, la Ec. 41 indica cuando la especie está en estado neutro, la Ec. 42 cuando la especie tiene una carga positiva por eso se observa el valor de una constante, la Ec. 43 tiene dos cargas positivas por ello se observan dos valores de constantes, y la Ec. 44 tiene tres cargas positivas representadas por las tres constantes diferentes en la ecuación.

$$\alpha_1 = \frac{[H^+]^3}{[H^+]^3 + [H^+]^2[Ka_1] + [H^+][Ka_1][Ka_2] + [Ka_1][Ka_2][Ka_3]} \quad \text{Ec. 41}$$

$$\alpha_2 = \frac{[H^+]^2[Ka_1]}{[H^+]^3 + [H^+]^2[Ka_1] + [H^+][Ka_1][Ka_2] + [Ka_1][Ka_2][Ka_3]} \quad \text{Ec. 42}$$

$$\alpha_3 = \frac{[H^+][Ka_1][Ka_2]}{[H^+]^3 + [H^+]^2[Ka_1] + [H^+][Ka_1][Ka_2] + [Ka_1][Ka_2][Ka_3]} \quad \text{Ec. 43}$$

$$\alpha_4 = \frac{[Ka_1][Ka_2][Ka_3]}{[H^+]^3 + [H^+]^2[Ka_1] + [H^+][Ka_1][Ka_2] + [Ka_1][Ka_2][Ka_3]} \quad \text{Ec. 44}$$

6.5 Puentes de Hidrógeno

La construcción de los complejos moleculares se realizó con las conformaciones de los derivados del ion guanidinio más estables y el grupo fosfato que presentó mayor predominio en el pH al que se propuso en este estudio. Para los archivos de entrada se buscó guiar al hidrógeno añadido, para crear los cationes, hacia los oxígenos del ácido dihidrógeno fosfato para reducir los tiempos de cálculo. Después de construir las matrices de los complejos fueron optimizados al mismo nivel de teoría que se ha utilizado en este trabajo.

Después de observar si los reactivos no reaccionaban entre sí (reacción ácido/base), es decir, que solo formaban un puente de hidrógeno, comprobándose por una conectividad geométrica diferente a la de partida observada en el archivo de salida visualizada en GaussView 3.0, donde todos los

átomos deberían de estar conectados con la misma configuración que la inicial. Se continuó con los cálculos de frecuencias y NBO al mismo nivel de teoría.

6.6 Escala de Puentes de Hidrógeno

Para la propuesta de la escala de puentes de hidrógeno se eligieron diferentes estructuras con átomos de carbono, cloro, flúor, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno con las que se construyeron diferentes pequeños sistemas moleculares tal y como se indica en la Tabla 4. Posteriormente se formaron diferentes sistemas con los reactivos para medir la energía y la distancia de los puentes de hidrógeno que se formaban de forma intermolecular y con ello generar la representación de la escala propuesta. Para predecir la relación entre los diferentes sistemas se realizó una regresión lineal multivariable. La metodología de cálculo que se empleó para la creación de esta escala, es la misma que se utilizó en todos los demás cálculos.

Tabla 4. Estructuras para generar distintos puentes de hidrógeno.

Código	Nombre	Código	Nombre
EPH-1	Fluoruro de hidrógeno	EPH-10	4-hidroxi-2-pentanona
EPH-2	Agua	EPH-11	Pentaclorofenol
EPH-3	Amoniaco	EPH-12	4-metilpiridina
EPH-4	Metano	EPH-13	Ion acetato
EPH-5	Amonio	EPH-14	Formaldehído
EPH-6	Etano	EPH-15	Eteno
EPH-7	Etino	EPH-16	Triclorometano
EPH-8	Metanol	EPH-17	2-propanona
EPH-9	1,3-dipentanona		

7. Resultados y Discusión

Las moléculas derivadas de la guanidina se optimizaron (Figura 14) y se calcularon sus frecuencias, con los resultados de la energía de optimización y la corrección de la energía del punto cero (ZPE), se calculó la energía electrónica de cada estructura para posteriores análisis. Los tiempos de cálculo variaron dependiendo del número de átomos de la molécula y de las coordenadas de origen.

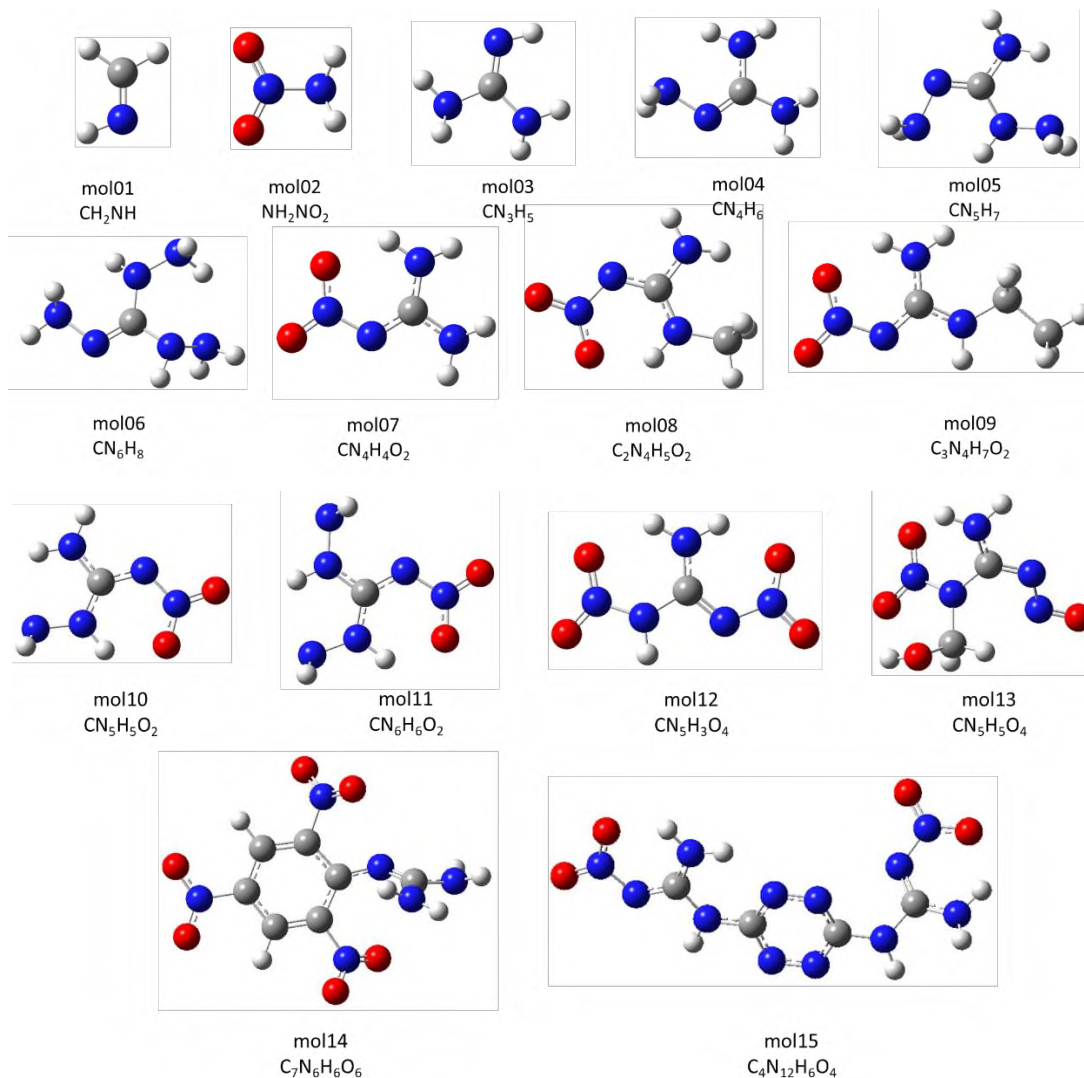


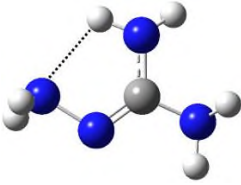
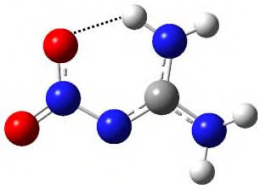
Figura 14. Moléculas neutras derivadas de la guanidina optimizadas con el funcional B3LYP/6-311++G**. Elaboración propia.

El código de colores de las moléculas anteriores es: carbono (esfera gris), hidrógeno (esfera blanca), oxígeno (esfera roja) y nitrógeno (esfera azul).

Los compuestos que se emplearon para el estudio de los puentes de hidrógeno en la Figura 14, son estructuras planas, debido a que tienen dobles enlaces deslocalizados, la estructura base de la guanidina se conserva en todas las estructuras y se considera que los demás radicales son sustituyentes en el esqueleto base. Se puede observar en los compuestos de la mol04 al mol15 tienen al menos un puente de hidrógeno intramolecular, cuyas distancias son variables; estas interacciones se pueden romper debido a diferentes conformaciones pero que no representan al mínimo global.

Si bien, los compuestos del mol03 al mol15 tienen en su estructura molecular la presencia del grupo guanidina, también sería significativo hacer la separación en dos subgrupos, aquellas moléculas que contienen al grupo nitro en una o más sustituciones y las que no lo tienen en su estructura y con ello observar la contribución de este grupo funcional en la estabilidad de los puentes de hidrógeno comparando las moléculas mol04 y mol07 utilizando los resultados del cálculo NBO (población de electrones de acuerdo a los índices de Wiberg (IW) y la energía de la interacción entre el donador y el aceptor de carga) y la distancia de enlace, como se muestra en la Tabla 5, donde se puede observar que los puentes de hidrógeno que forma el grupo nitro, son más fuertes que los que forma la amina como sustituyente por lo que el grupo nitro le confiere más estabilidad a las moléculas.

Tabla 5. Comparación de puentes de hidrógeno con diferentes sustituyentes en la guanidina.

 <p style="text-align: center;">mol04</p>		 <p style="text-align: center;">mol07</p>	
Distancia	2.18 Å	Distancia	1.88 Å
Energía	495.73 u.a.	Energía	753.00 u.a.
Índice de Wiberg	0.0168	Índice de Wiberg	0.0307

Las estructuras que se obtuvieron no representan al mínimo global, sino a la conformación que llegó a un mínimo de energía, para identificar al mínimo global se realizó el análisis conformacional de cada una de las estructuras, en la Figura 15 se ilustra el resultado de las energías del análisis conformacional de la 1,2,3-triaminoguanidina (mol06). Donde la presencia del puente de hidrógeno intramolecular provocó que una conformación diferente a la inicial con una menor energía. Donde q es el número de conformaciones diferentes que posee la estructura y $f(q)$ es la

energía asociada a la conformación obtenida de la estructura inicial. Las líneas azules representan las posiciones de las estructuras que son mínimos locales y la línea roja representa a la estructura del mínimo global.

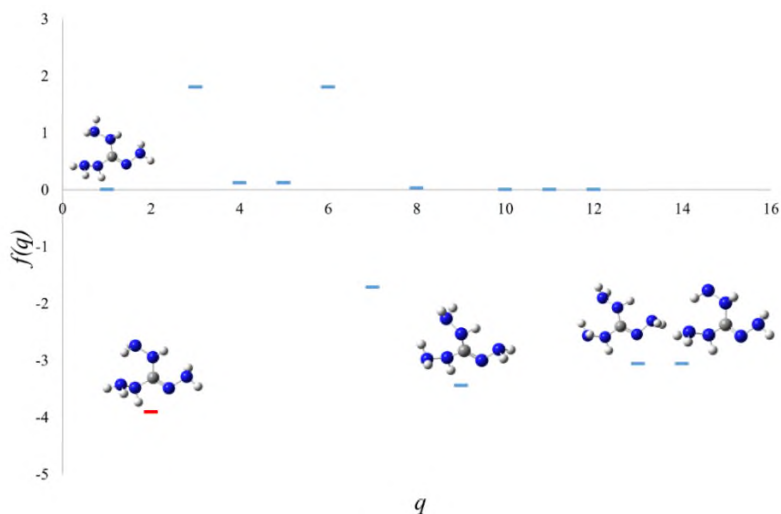


Figura 15. Representación de las conformaciones de la 1,2,3-triaminoguanidina. Elaboración propia.

Cada estructura que se generó fue optimizada y se calcularon sus frecuencias, con ello se determinó la conformación tenía una mayor probabilidad tal y como se muestra en la Tabla 5, donde se presenta la energía de cada conformación siendo la diferencia entre la energía de la conformación modificada con la energía de la conformación inicial y empleando la Ley de Boltzmann (Ec. 40), se determinó que estructura tenía mayor probabilidad y por lo tanto era el mínimo global (se resalta en color amarillo, en la Tabla 6).

Tabla 6. Determinación del mínimo global y abundancia de la 1,2,3-triaminoguanidina.

Código	Energía (kcal/mol)	Población
mol06	0.00	0%
mol06a	-3.91	51%
mol06b	1.79	0%
mol06c	0.12	0%
mol06d	0.12	0%
mol06e	1.79	0%
mol06f	-1.72	1%
mol06g	0.02	0%
mol06h	-3.44	23%
mol06i	0.00	0%
mol06j	0.00	0%
mol06k	-0.00	0%
mol06l	-3.06	12%
mol06m	-3.06	12%

Cuando se determinó el mínimo global de todas las moléculas, se procedió a protonar los nitrógenos de los derivados de la guanidina, dependiendo el número de átomos de nitrógeno fue el número de archivos que se generaron y los datos obtenidos de la energía. Las energías electrónicas con la corrección ZPE se agruparon en una tabla para cada molécula y con la ley de Boltzmann se determinó quien era el catión más abundante para calcular los puentes de hidrógeno. En la Tabla 7 se ejemplifica nuevamente el caso de la molécula con código mol06 con seis protonaciones posibles y la molécula cat06f fue la que tenía la abundancia mayoritaria y en la Figura 16 se muestra las estructuras protonadas de la mol06a, señalando con una flecha color rojo el protón que se añadió en cada compuesto.

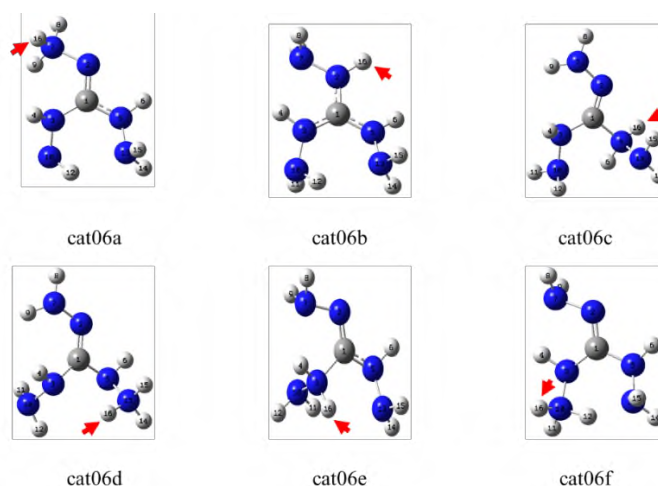


Figura 16. Estructuras protonadas de la 1,2,3-triaminoguanidina, esta molécula contiene seis átomos de nitrógeno por lo que se generan seis moléculas protonadas. Elaboración propia.

Tabla 7. Determinación del catión más probable de la 1,2,3-triaminoguanidina.

Código	Energía (kcal/mol)	Población
cat06a	0.00	0%
cat06b	-15.83	0%
cat06c	5.167	0%
cat06d	12.93	0%
cat06e	7.123	0%
cat06f	-37.60	100%

La molécula identificada con el código cat06f, resultó ser la molécula con la mayor densidad de población, esto debido a la presencia de dos puentes de hidrógeno intramoleculares que se determinaron con el análisis de NBO y se representan en la Figura 17.

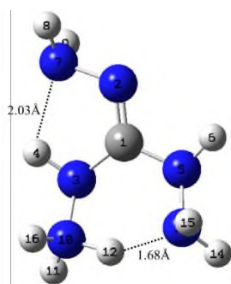


Figura 17. Puentes de hidrógeno intramoleculares del catión más estable de **cat06f**. Elaboración propia.

Este mismo análisis se realizó en todas las moléculas en las que se añadió un protón en la estructura, todas estas se ilustran en la Figura 18, donde se muestran los cationes que se utilizaran para el análisis de puentes de hidrógeno.

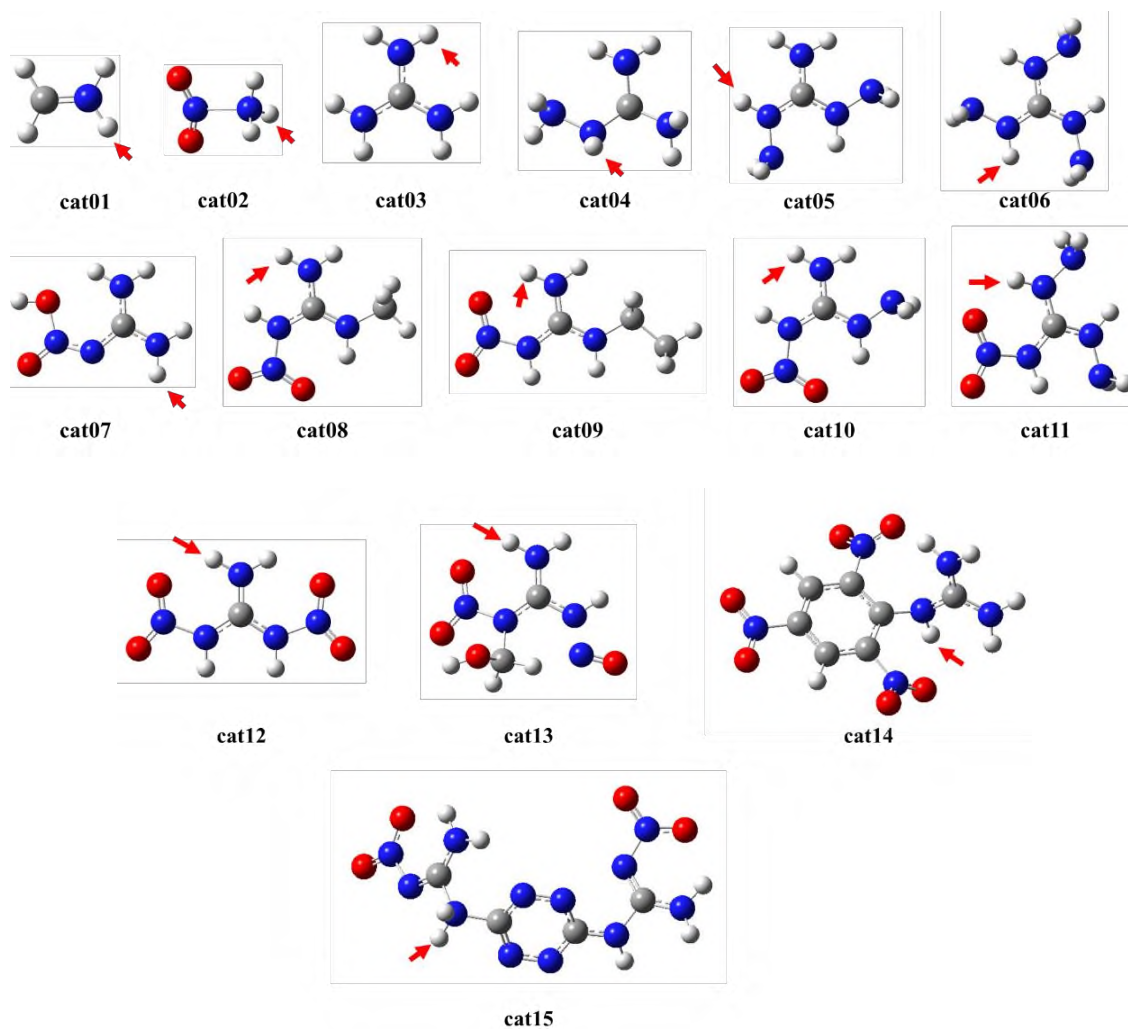


Figura 18. Moléculas catiónicas protonadas de los derivados de la guanidina optimizadas con el funcional B3LYP/6-311++G**. Elaboración propia.

Por otro lado, como se mencionó anteriormente en la sección 6.3, las zonas de predominio de los iones guanidinio se omitieron y todas se estimaron que tienen un predominio en pH de 6.0 a 7.0, debido a la característica de superbases de la guanidina y de la literatura consultada.

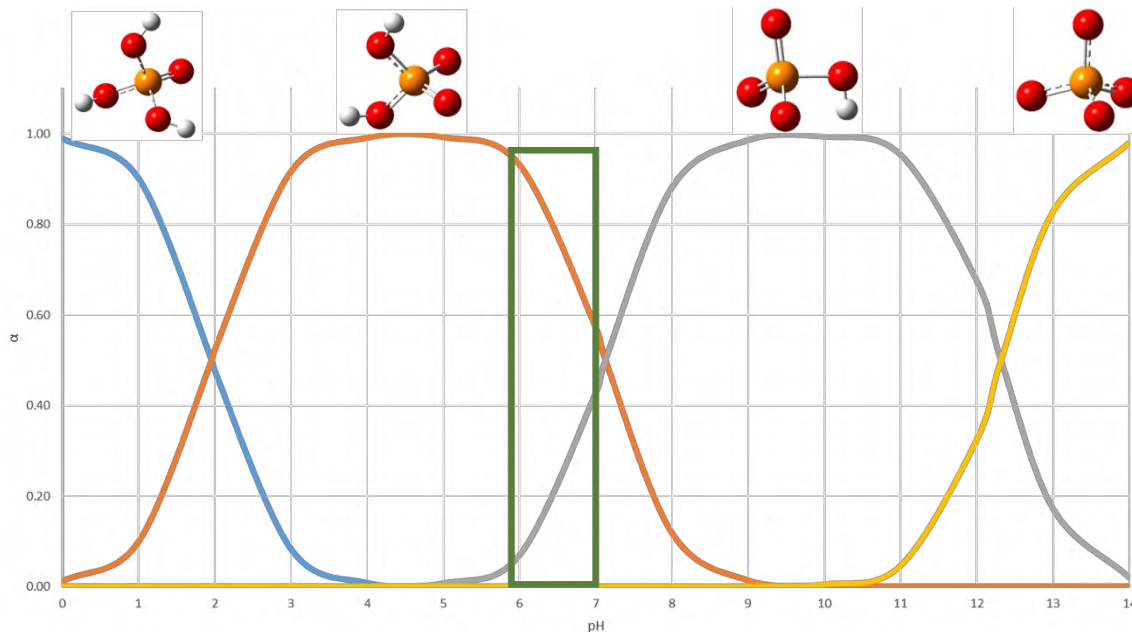


Figura 19. Zonas de predominio del ácido fosfórico y sus derivados.

Para identificar al anión con el que se pretendía formar al puente de hidrógeno, se realizó el análisis de zonas de predominio del ácido fosfórico (Figura 19), con el que se determinó que el anión predominante en forma más abundante en un rango de pH entre 6.0-7.0 era el ion dihidrógeno fosfato (H_2PO_4^-) con una abundancia de aproximadamente 0.80 y el segundo anión más abundante es el hidrógeno fosfato (HPO_4^{2-}) con una abundancia cercana a 0.10, dado que la diprótica tiene mayor abundancia esta fue la seleccionada para el estudio y se realizaron los cálculos de optimización y frecuencias al mismo nivel de teoría.

Esta aproximación se consigue debido a que en el ATP el grupo fosfato es quien realiza la interacción con la proteína y a estas mismas condiciones de pH se encuentra en ese estado ionizado, también es necesario considerar que la adenina posee una zona ionizada pero que a estos valores de concentración de protones no afecta a la interacción intermolecular por que se requiere menor acidez para realizar la desprotonación. En la Figura 20 se muestra la zona de predominio del ATP, donde se observa que a pH de 6.0 a 7.0 si esta ionizado.³⁹

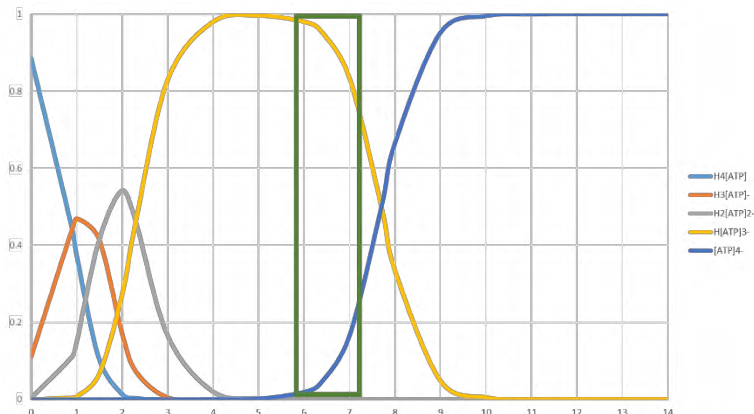


Figura 20. Diagrama de zonas de predominio del ATP. Elaboración propia.

Con el anión y los cationes determinados, fueron generados los modelos de puentes de hidrógeno para las quince moléculas seleccionadas y el ion dihidrógeno fosfato, dirigiendo el protón añadido hacia el oxígeno del anión para facilitar el cálculo tal y como se muestra en la Figura 21, donde se aprecia un cambio en los ángulos de las moléculas y la disposición en el espacio de los átomos, en este ejemplo se observa la formación de dos puentes de hidrógeno intermoleculares (señalados con líneas discontinuas) y la conservación del puente de hidrógeno intramolecular.



Figura 21. Puentes de hidrógeno intermoleculares a partir del derivado del ion guanidinio y el dihidrógeno fosfato. Elaboración propia.

Posteriormente al cálculo de optimización del sistema molecular de los quince derivados del ion guanidinio y el grupo dihidrógeno fosfato, solos nueve sistemas se mantuvieron la configuración de partida estabilizando el sistema con puentes de hidrógeno intermoleculares (Figura 22), mientras que los seis sistemas restantes primero se estabilizaron por una reacción ácido-base en donde uno de los productos formados es el ácido fosfórico que no tiene predominio en la zona de pH en la que se consideró este estudio y posteriormente estos seis sistemas formaron puentes de hidrógeno intermoleculares (Figura 23). Todos los sistemas moleculares obtenidos fueron calculados nuevamente para obtener sus frecuencias y NBO.

En todos los complejos obtenidos la geometría de partida del catión se reconfiguró parcialmente, en algunas estructuras donde se había dirigido solamente el protón añadido al oxígeno con la carga negativa, el anión cambiaba la configuración y su disposición espacial para formar un puente de hidrógeno adicional, al dirigido.

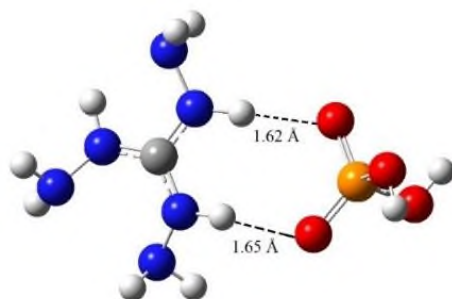


Figura 22. Puentes de hidrógeno intermoleculares formados entre la 1,2,3-triaminoguanidina y el dihidrógeno fosfato. Elaboración propia.

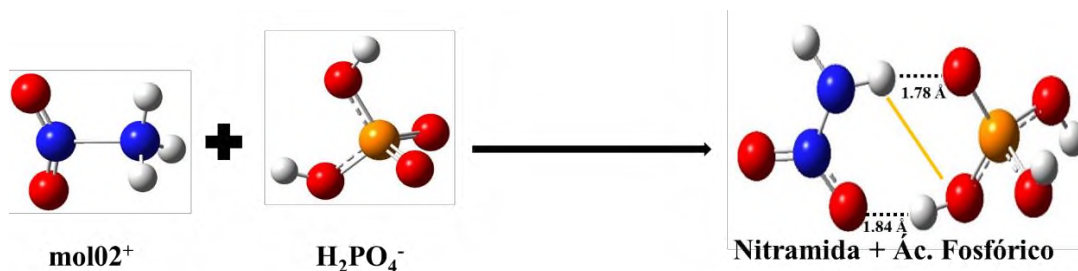


Figura 23. Productos de la reacción ácido-base del catión nitramida y el ácido dihidrógeno fosfato. Elaboración propia.

La energía electrónica de reacción de formación entre los cationes seleccionados, el dihidrógeno fosfato y los productos obtenidos se muestra en la Tabla 8 junto con las energías de reacción de los productos ácido-base, estos resultados se obtuvieron a partir de la diferencia entre los productos y reactivos (Ecuación 45). En esa misma tabla puede observarse que los complejos donde se formaron más de un puente de hidrógeno intramolecular son los de menor energía indicando que su estabilidad aumenta. En la Tabla 8 también se incluyeron las energías de formación de los sistemas moleculares que generaron productos de una reacción ácido/base como se observa en la siguiente reacción, siendo HA^+ los cationes derivados de la guanidina, B^- el dihidrógeno fosfato, HB es el ácido fosfórico, A el derivado de la guanidina neutro y el $BH\cdots\cdots A$ es el complejo formado por puentes de hidrógeno:



Y con los valores de la Tabla 8 se puede observar en la tabla la similitud que hay con los que solo mantuvieron la interacción, considerando las energías que se generaron al formar los productos neutros y el complejo de formación de puentes de hidrógeno donde ΔE_{ab} es la energía de formación del producto neutro y ΔE_{ph} es la energía de los puentes de hidrógeno.

$$\Delta E = \sum_{i=1}^i E_{e_{\text{productos}}} - \sum_{i=1}^i E_{e_{\text{reactivos}}} \quad \text{Ec. 45}$$

Las estructuras iniciales sufrieron transformaciones geométricas, los productos muestran que la geometría de partida se optimizó debido a la presencia del anión que tenía la capacidad de generar esta interacción con el medio, el producto obtenido con la formación de solamente puentes de hidrógeno como lo muestra la Figura 23, la formación de las interacciones fue con los protones añadidos y otros de la molécula inicial, como se observa en la Figura 22. Con ello se consiguió comprobar que el hidrógeno que se añadió tiene un valor alto de pK_a capaz de conservarse a pH celular, por las características que el catión guanidinio muestra y esta descrito en los antecedentes de este trabajo.

Los sistemas moleculares para el estudio de los puentes de hidrógeno que se obtuvieron como resultado de los cálculos realizados, indican que solo nueve de los quince reactivos no tuvieron productos de reacción ácido/base, es decir, solo mantienen interacciones de puente de hidrógeno y por lo tanto son seleccionados para el análisis matemático, en la Figura 25 se muestran los productos que forman puentes de hidrógeno.

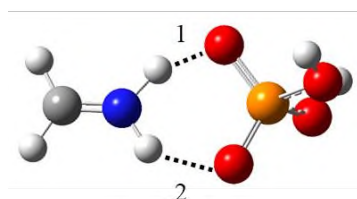
Este resultado apunta a que la disposición atómica se modificó para disminuir la repulsión y favorecer la formación de los puentes de hidrógeno, ya que la disposición inicial de algunos de los átomos pudo tener una conformación de alta energía cuando se orientaba el ion H_2PO_4^- . La geometría de los cationes se conservó, los puentes de hidrógeno intermoleculares siempre se formaron con el hidrógeno añadido para la formación del catión y en algunos casos otros hidrógenos de la molécula inicial también se orientaban para la formación de otros puentes de hidrógeno intermoleculares.

Tabla 8. Energía electrónica de reacción de formación de los puentes de hidrógeno intermoleculares.

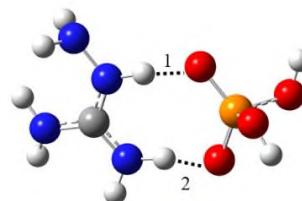
Código	Nombre	Energía (kcal/mol)
Complex01	metanimina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-187.88
Complex02*	nitramida/H ₃ PO ₄	-14.267/-132.654
Complex03*	guanidina/H ₃ PO ₄	-14.279/-65.274
Complex04	2-aminoguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-79.431
Complex05	1,2-diaminoguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-73.001
Complex06	1,2,3-triaminoguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-69.222
Complex07	2-nitroguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-75.841
Complex08	1-metil-2-nitroguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-93.573
Complex09	1-etil-2-nitroguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-85.614
Complex10*	1-amino-2-nitroguanidina/H ₃ PO ₄	-17.976/-90.620
Complex11*	1,3-diamino-2-nitroguanidina/H ₃ PO ₄	-7.223/-82.157
Complex12*	1,2-dinitroguanidina/H ₃ PO ₄	-10.073/-134.187
Complex13	1-metil-1,2-dinitroguanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-98.410
Complex14	2-(2,4,6-trinitrofenil)guanidina ⁺ /H ₂ PO ₄ ⁻	-90.139
Complex15*	NQ2Tz/ H ₃ PO ₄	-20.971/-93.102

*Complejos moleculares que primero forman productos ácido-base y después el puente de hidrógeno intermolecular presentan las energías (E_{ph}/E_{ab})

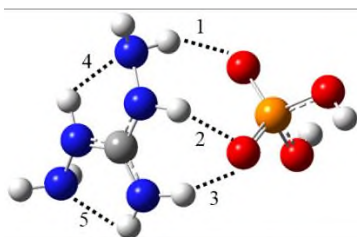
Se estima que las moléculas que cedieron el protón, poseen un valor de pK_a menor al del ion H₂PO₄⁻, lo que favorecía el desprendimiento de este, a pesar de ello conseguían formar puentes de hidrógeno con el ácido fosfórico que es el producto de reacción y que tiene las características necesarias para ser un aceptor o donador de puentes de hidrógeno, según sea el caso y como se muestra en la Figura 25.



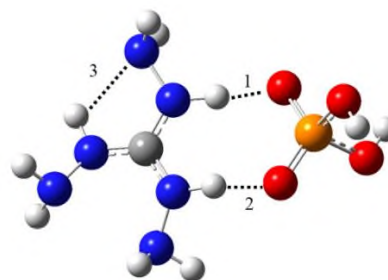
Complex01



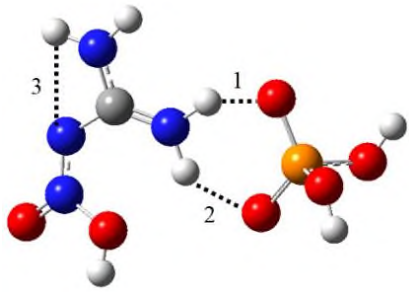
Complex04



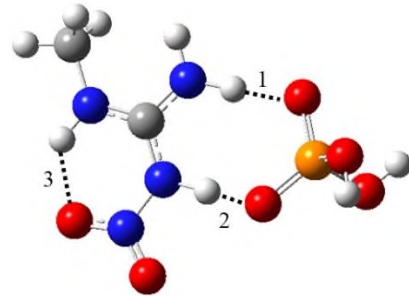
Complex05



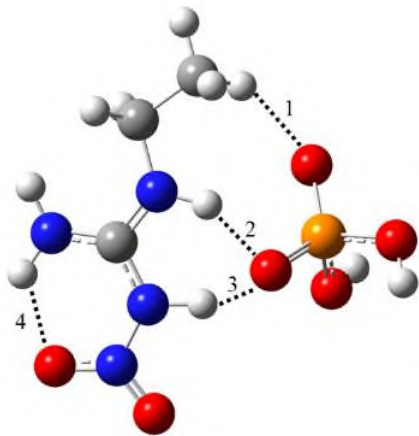
Complex06



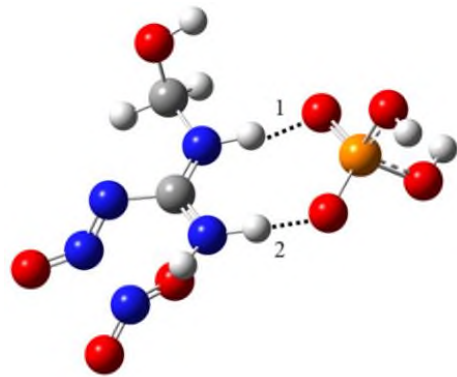
Complex07



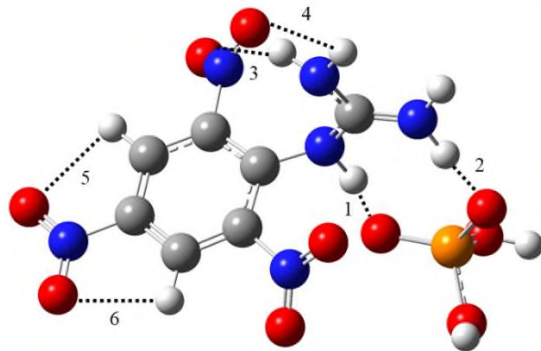
Complex08



Complex09



Complex13



Complex14

Figura 24. Sistemas moleculares que establecen al menos un puente de hidrógeno, señalado con líneas punteadas, entre el catión (derivado de la guanidina) y el anión (dihidrógeno fosfato).

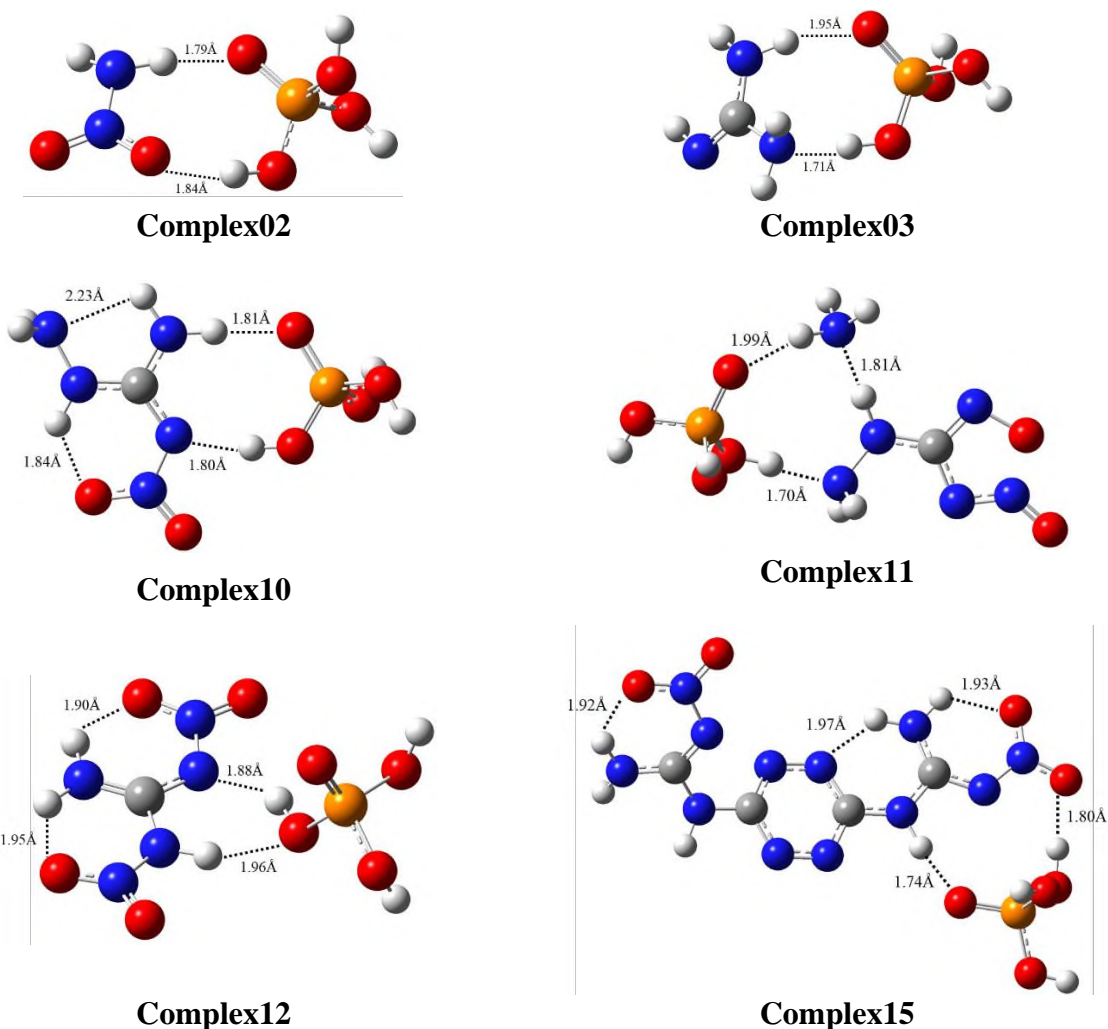


Figura 25. Productos de la reacción ácido-base entre el derivado del ion guanidinio y el dihidrógeno fosfato. Elaboración propia.

Dentro de estudios teóricos previos, se describe que la energía calculada a partir de la geometría, es altamente dependiente del nivel de teoría utilizado, de tal manera la energía se encuentre de forma más exacta al correlacionarla con los resultados experimentales. Sin embargo, si se selecciona un nivel de teoría adecuado a las características de los sistemas se puede minimizar el error y que los valores estimados sean más próximos a los reportados experimentalmente.³³

A partir de los resultados obtenidos en los cálculos de NBO para los complejos formados, se eligió la energía de interacción de tipo puente de hidrógeno intermoleculares entre el donador y el aceptor de carga junto con la distancia de estos y se organizaron en la Tabla 9.

Tabla 9. Distancia (Å) y energía (u.a.) de puente de hidrógeno de los sistemas moleculares seleccionados.

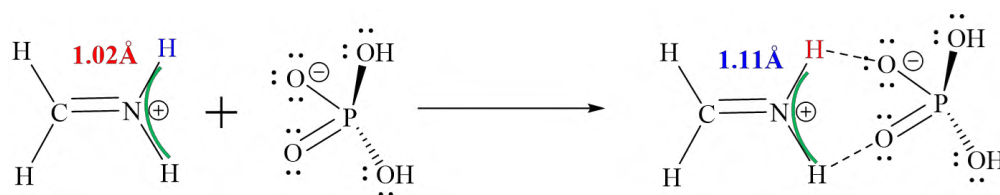
Código	1		2		3	
	Distancia	Energía	Distancia	Energía	Distancia	Energía
Complex01	1.48	1.02	1.83	1.08		
Complex04	1.62	1.05	1.60	1.05		
Complex05	1.98	1.04	1.91	1.03	1.83	1.05
Complex06	1.62	1.05	1.65	1.04		
Complex07	1.60	1.04	1.90	1.08		
Complex08	1.60	1.24	1.41	1.10		
Complex09	2.70	1.25	1.82	1.21	1.52	1.15
Complex13	1.57	1.02	1.57	1.04		
Complex14	1.46	1.02	1.61	1.08		

Con esto se puede comparar que la distancia de los puentes de hidrógeno intermoleculares de los compuestos iónicos es mucho menor que la de los productos neutros, lo que mejora la estabilidad de las interacciones y hacen que estas sean mucho menos energéticas, esto es porque la menor distancia de las interacciones intermoleculares entre los iones es de apenas 1.40Å y la de los compuestos neutros es de 1.70Å.

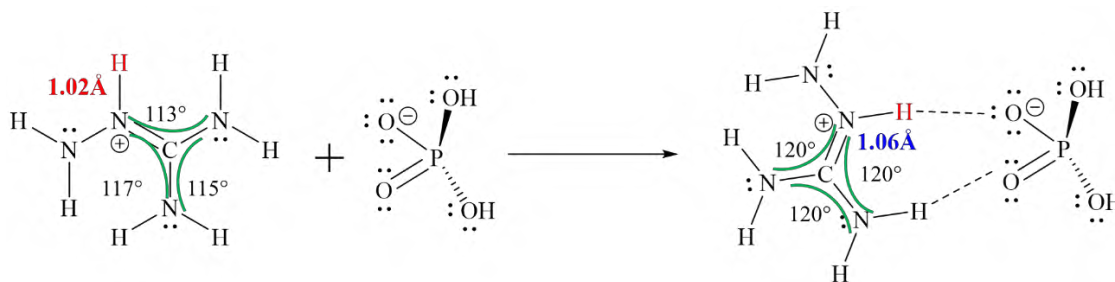
Los resultados de la energía de los puentes de hidrógeno intermoleculares que se formaron entre los reactivos, se correlacionan con la energía de reacción de formación, el sistema molecular Complex05 que forma tres puentes de hidrógeno tiene un valor de la diferencia de energía que varía drásticamente en comparación al Complex04 y tiene un número de átomos muy similar. Por otra parte, el Complex08 tiene mayor diferencia de energía que el Complex09 a pesar que tienen dos y tres puentes de hidrógeno intermoleculares respectivamente (Tabla 8 y 9).

La energía electrónica de la interacción intermolecular, así como la de reacción descrita en las tablas anteriores, está asociada directamente a la geometría de las moléculas en estudio³³, algunas de las distancias de enlace entre los átomos, los ángulos de valencia y el ángulo diedro de los cationes reflejaron ciertas alteraciones ante la presencia del anión y como resultado se obtiene el sistema molecular con los puentes de hidrógeno, en donde las distancias de enlace de N-H se hacían más largas, es decir, existe difusión en los enlaces químicos; de igual forma los ángulos de valencia varían de medida, esto por el reacomodo de los átomos con el fin de mejorar la disposición de los protones que forman el puente de hidrógeno.

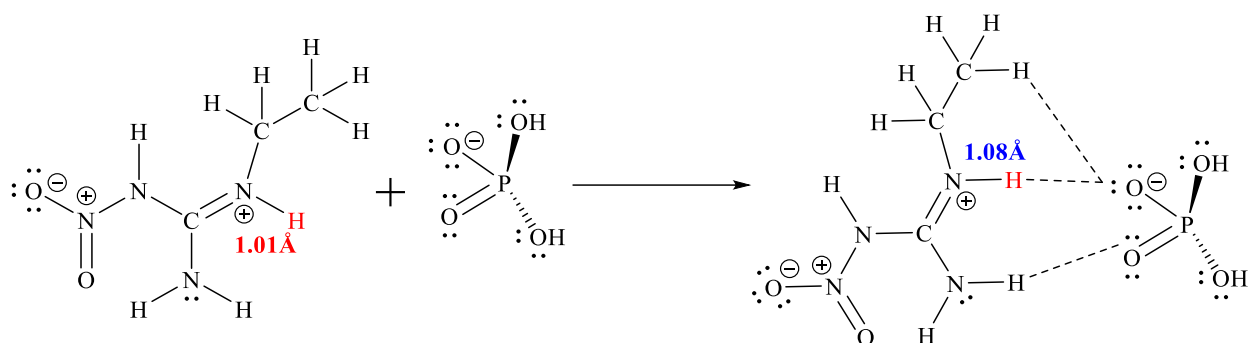
En la Figura 26 se muestran algunos ejemplos del reacomodo electrónico de los sistemas moleculares cuando se obtienen los productos, para facilitar la interpretación se emplean estructuras planas, que respetan solamente a las estructuras de Lewis mostrando con una línea discontinua a los puentes de hidrógeno. Se seleccionaron tres moléculas, las cuales poseen características de los tipos de estructuras que se separan en este estudio, el complex01 muestra una elongación de los enlaces N-H, el protón color azul es el que se añadió y el que más se estira, mientras que el protón negro que forma el otro puente de hidrógeno, mantiene sin diferencia la distancia de enlace, el ángulo de valencia ilustrado con una línea continua color verde, muestra que disminuyó 10° cuando se formó el puente de hidrógeno. El complex04 elonga apenas 0.04\AA su enlace N-H que se creó al añadir el protón, pero sus ángulos de valencia se modificaron totalmente, con un valor de 120° , donde la distancia de enlace entre C-N se hizo de 1.33\AA en todos los enlaces de este tipo, indicando que la carga estaba deslocalizada en todo el sistema guanidinio como se describe en los antecedentes. Finalmente, el complex09 solo elonga el enlace N-H, sin modificar los ángulos de valencia del guanidinio. Para estos compuestos, el ángulo diedro que contiene a la guanidina, no tuvo variaciones debido a que mantuvo su estructura plana, con la carga deslocalizada como se planteó en los antecedentes de este trabajo.



Complex01



Complex04



Complex09

Figura 26. Representación de la difusión del enlace de los derivados del ion guanidinio cuando forma puentes de hidrógeno con el ion dihidrógeno fosfato. Elaboración propia.

Para clasificar los puentes de hidrógeno calculados, se realizó una escala de energía como función de la distancia y el momento dipolar total utilizando las moléculas pequeñas seleccionadas que tuvieron polarizados los enlaces como se describió en la Sección 6.6, con estos sistemas se generó una regresión lineal bivariante para observar la correlación entre estos sistemas propuestos. Con los datos establecidos se obtuvo la representación gráfica de la escala cualitativa de puentes de hidrógeno (Figura 27), que va desde interacciones de puente de hidrógeno débil, mediano y fuerte.

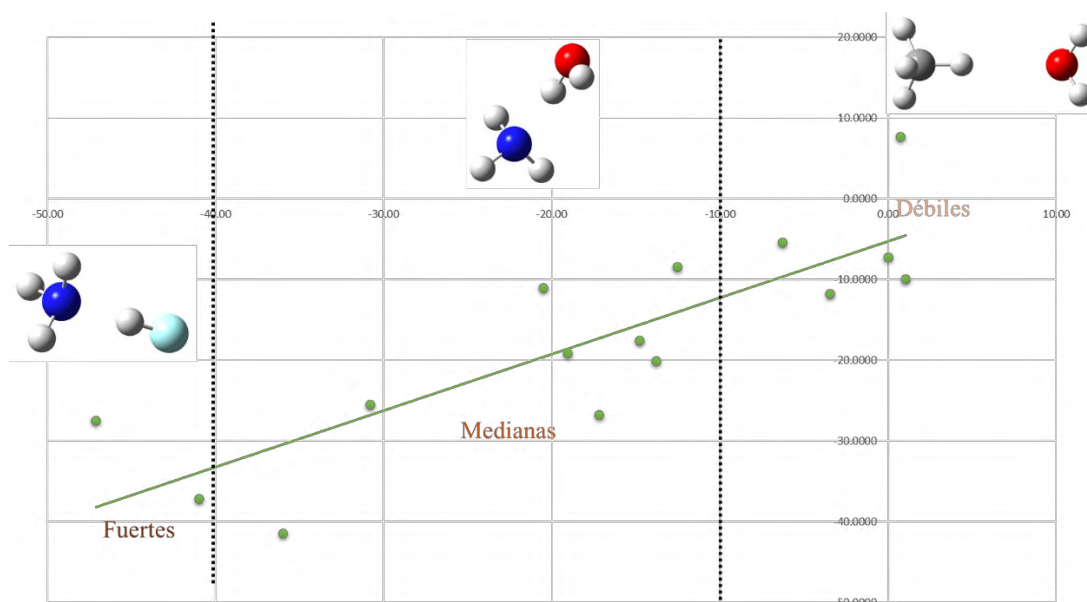


Figura 27. Escala cualitativa de puentes de hidrógeno diseñada para clasificar a los resultados. Elaboración propia.

De acuerdo con Pimentel 1960⁵, los puentes de hidrógeno pueden clasificarse de acuerdo con la energía, con los modelos actuales es posible modificar esta escala de acuerdo con las características químicas de los sistemas moleculares, la escala de la Figura 27 muestra la clasificación como débiles, medianas y fuertes. En donde los valores mayores a -10 kcal/mol se consideran como interacciones débiles, entre -40 y -10 kcal/mol son medianas y las mayores a -40 kcal/mol son interacciones fuertes. Para elaborar esta escala, se realizó un análisis estadístico que se resume en la Tabla 10;

Tabla 10. Resumen del análisis estadístico de la escala de puentes de hidrógeno.

Ecuación Regresión Lineal Bivariable (RLB)	$E = -5.62 + 2.44distancia - 13.3dipolo$
Ecuación de la Escala de Puente de Hidrógeno	$E_c = 0.699E_e - 5.235$
R ²	0.699
Desviación Estándar	12.857

En donde E_c es la energía calculada por la RLB y E_e es la energía electrónica producto de los cálculos cuánticos. El modelo presenta un valor de R^2 de 0.699 y Tropsha en 2002⁴⁰ realizó un modelo teórico en el que determinó que un valor de $R^2 > 0.6$ correspondía a un buen modelo teórico, ajustando el número de datos con respecto al número de parámetros, como se realizó en este mismo modelo, seleccionando dos parámetros era necesario tener al menos entre diez y catorce datos, es por ello que ambos valores de R^2 pueden ser comparadas. Por lo que los valores obtenidos y comparándolos con la literatura, se tiene que el modelo está dentro de los intervalos aceptados.

Para las moléculas en estudio, se realizó el mismo análisis de la escala generada, con el fin de obtener valores similares y que estas moléculas pudieran clasificar, estos resultados se muestran en la Figura 28, en donde se observan que solo hay puentes de hidrógeno de mediana y fuerte atracción. Para realizar este análisis estadístico se realizaron la siguiente consideración:

Energía de los puentes de hidrógeno: Para obtener la energía cada puente de hidrógeno se estimó que todos eran iguales y la energía de reacción de formación de puentes de hidrógeno descrita anteriormente se dividió entre el número de puentes de hidrógenos

intramoleculares formados en cada sistema molecular como se muestra en la Tabla 11, junto con los respectivos valores de dipolo total.

Tabla 11. Datos para el análisis estadístico.

Código	Energía rxn (u.a.)	#PH	Energía PH (u.a.)	Dipolo	Distancia (Å)
Complex01	-62.126756	2	-31.063378	3.0196905	1.48
Complex04	-82.412691	2	-41.206345	3.9514524	1.62
Complex05	-214.01634	6	-35.669391	3.1670198	1.9
Complex06	-174.66875	3	-58.222915	3.0661661	1.65
Complex07	-181.79888	3	-60.599628	2.7863171	1.59
Complex08	-200.60929	3	-66.869764	3.1322409	1.41
Complex09	-192.81971	4	-48.204926	3.1634602	1.52
Complex13	-204.82961	2	-102.4148	1.3322407	1.57
Complex14	-198.80614	6	-33.134357	3.2121768	1.46

La mayoría de los complejos moleculares presentan fuertes interacciones intermoleculares (6), y ninguno tiene una interacción débil, esto porque todos los sistemas cumplen con las características necesarias como lo son pares libres del donador y enlaces polarizados que contienen al hidrógeno, la contribución de los sustituyentes en el guanidinio tiene un efecto significativo en estos resultados, ya que ninguno de los que tenía átomos de oxígeno en su estructura presentó interacciones débiles, una tendencia que se observó desde el cálculo de los sistemas neutros. Para describir el comportamiento se realizó un análisis estadístico que se basó en una RLM, donde los resultados se presentan en la Tabla 11 y de acuerdo a la literatura el modelo es aceptado, pero es necesario considerar, que se debe incrementar el número de datos para mejorar el valor de R^2 , porque solo se utilizaron nueve datos para realizar este modelo, ya que dentro de la estadística para cada parámetro se requiere al menos entre cinco y siete datos, para este caso se requerían al menos diez.⁴⁰

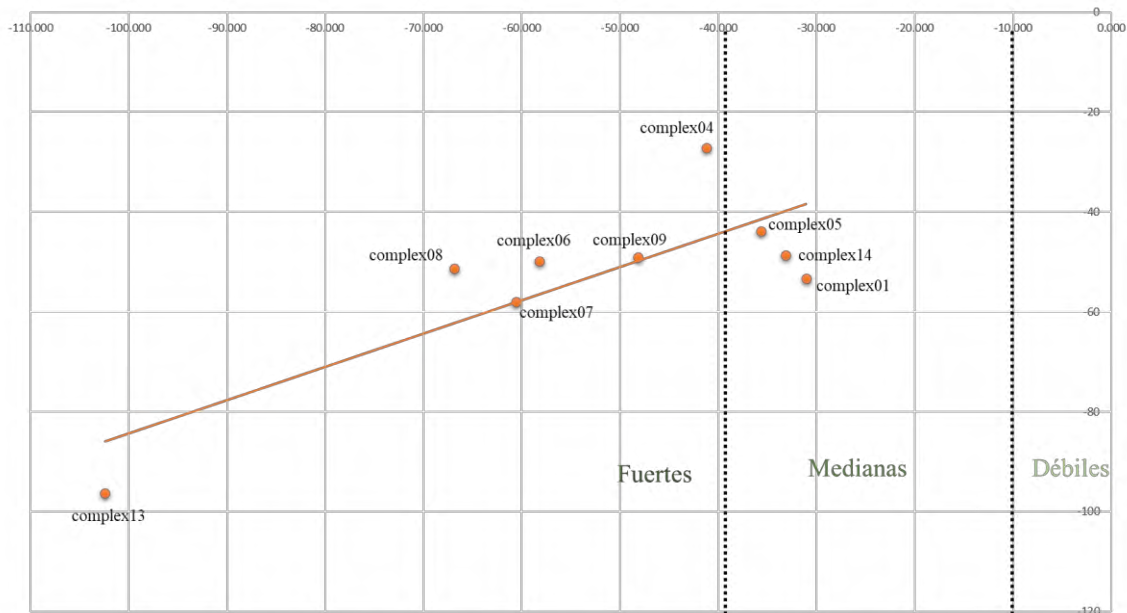


Figura 28. Regresión lineal de los puentes de hidrógeno calculados. Elaboración propia.

Tabla 12. Resumen del análisis estadístico de los sistemas moleculares en estudio.

Ecuación Regresión Lineal Bivariable (RLB)	$E = -152.3 + 26.2dipolo + 13.5distancia$
Ecuación de la Escala de Puente de Hidrógeno	$E_c = 0.665E_e - 17.75$
R^2	0.6654
Desviación Estándar	18.370

Para las moléculas que tenían primero una reacción ácido-base, no se realizó un análisis estadístico, debido a que las características en los productos cambian y no se consideran en el modelo realizado.

8. Perspectivas

- Repetir los cálculos con otro nivel de teoría y comparar los resultados obtenidos con el que se obtuvo en este trabajo.
- Calcular los complejos obtenidos y estables en disolventes para observar el efecto de este en las interacciones intermoleculares.
- Realizar un estudio de acoplamiento molecular entre la proteína GSK3- β , ion guanidinio y el ATP para determinar la afinidad del catión hacia el ATP cuando está presente la proteína.
- Realizar el estudio experimental entre una sal de guanidina con fosfato para observar a través de una técnica de caracterización la presencia de los puentes de hidrógeno.
- Realizar estudios de AIM para corroborar los puentes de hidrógeno calculados.

9. Conclusiones

Se calcularon los parámetros de energía, población de electrones y distancia de enlace de los diferentes puentes de hidrógeno que se formaron entre los cationes derivados del ion guanidinio y el anión dihidrógeno fosfato empleando métodos computacionales (DFT).

Fue generada una escala de puentes de hidrógeno de sistemas pequeños y se combinó con escalas previas a este estudio con el fin de mejorar la clasificación en función a las metodologías que hoy existen.

La regresión lineal bivariable se realizó para la escala de puentes de hidrógeno y para los complejos que no tenían pasos intermedios para la formación de las interacciones intermoleculares.

Los sistemas moleculares complex04, complex06, complex07, complex08, complex09 y complex13 resultaron ser los que forman los puentes de hidrógeno más fuertes de acuerdo a la escala generada en este estudio.

10. Referencias

- [1] Guerrero-Corella, A., Fraile, A., Alemán, J. (2022). Intramolecular Hydrogen-Bond Activation: Strategies, Benefits, and Influence in Catalysis. *ACS Organic & Inorganic Au*.
- [2] Roskoski Jr, R. (2019). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological research*, 144, 19-50.
- [3] Gorla, U. S., Rao, G. K., Alavala, R. R., Manne, R., Harshitha, K. (2022). In silico Analysis of Selected Phytocompounds of *Cocculus hirsutus* as Potent Inhibitors of Tau Aggregation in Alzheimer's Disease. [4] Grabowski, S. (2006). Hydrogen bonding-New insights. Lodz, Polonia: Springer.
- [5] Pimentel, G., McClellan, A. (1960). The hydrogen bond. EUA: W.H. Freeman and Co.
- [6] Greenwood, N., Earnshaw, A. (1998). Chemistry of the elements. Leeds, Inglaterra: Butterworth Heinemann.
- [7] Kumar Mishra, S., Suryaprakash, N. (2017). Intramolecular hydrogen bonding involving organic fluorine: NMR investigations corroborated by DFT-based theoretical calculations. *Molecules*, 22(3), 423.
- [8] Kauffman, G. B. (1988). The Bronsted-Lowry acid base concept. *Journal of Chemical Education*, 65(1), 28.
- [9] Khaliullin, R. Z., Bell, A. T., Head-Gordon, M. (2009). Electron donation in the water–water hydrogen bond. *Chemistry–A European Journal*, 15(4), 851-855.
- [10] Tao, Y., Li, X., Han, L., Zhang, W., Liu, Z. (2016). Spectroscopy (FT-IR, FT-Raman), hydrogen bonding, electrostatic potential and HOMO-LUMO analysis of tioxolone based on DFT calculations. *Journal of Molecular Structure*, 1121, 188-195.
- [11] Fonseca Guerra, C., van der Wijst, T., Poater, J., Swart, M., Bickelhaupt, F. M. (2010). Adenine versus guanine quartets in aqueous solution: dispersion-corrected DFT study on the differences in π -stacking and hydrogen-bonding behavior. *Theoretical Chemistry Accounts*, 125(3), 245-252.

- [12] Nuñez-Dallos, N., Reyes, A., Quevedo, R. (2012). Hydrogen bond assisted synthesis of azacyclophanes from l-tyrosine derivatives. *Tetrahedron Letters*, 53(5), 530-534.
- [13] Yannacone, S. F., Sethio, D., Kraka, E. (2020). Quantitative assessment of intramolecular hydrogen bonds in neutral histidine. *Theoretical Chemistry Accounts*, 139(7), 1-10.
- [14] Han, J., Zhang, J. L., Zhang, W. Q., Gao, Z., Xu, L. W., Jian, Y. (2019). "On Water" catalytic aldol reaction between isatins and acetophenones: interfacial hydrogen bonding and enamine mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, 84(12), 7642-7651.
- [15] Briš, A., Glasovac, Z., Margetić, D. (2021). Gas-phase basicity of cyclic guanidine derivatives—a DFT study. *New Journal of Chemistry*, 45(5), 2384-2392.
- [16] Dorofeeva, O. V., Ryzhova, O. N., Sinditskii, V. P. (2015). Enthalpy of formation of guanidine and its amino and nitro derivatives. *Structural Chemistry*, 26(5), 1629-1640.
- [17] Raczyńska, E. D., Cyrański, M. K., Gutowski, M., Rak, J., Gal, J. F., Maria, P. C., ... Duczmal, K. (2003). Consequences of proton transfer in guanidine. *Journal of physical organic chemistry*, 16(2), 91-106.
- [18] Trujillo, C., Previtali, V., Rozas, I. (2016). A theoretical model of the interaction between phosphates in the ATP molecule and guanidinium systems. *Theoretical Chemistry Accounts*, 135(12), 1-12.
- [19] Cuevas, G. (2005). Química computacional. *Ciencia*, 1, pp. 33-42.
- [20] Ramírez-Galicia, G. (2002). Comportamiento y caracterización de los orbitales moleculares y de las propiedades electrónicas durante el estudio de la evolución de mecanismos de reacción, uso de la química computacional [Tesis de doctorado, UNAM]. Repositorio Institucional-UNAM.
- [21] Ramírez-Galicia, G. (1994). Estudio teórico de la formación de una oxima y de un ciclo adicional en 12-(o-cloro-fenil)-9,9-dimetil-8, 9, 10, 11-tetrahidrobenz[a]acridin-11-ona [Tesis de licenciatura-UNAM]. Repositorio Institucional-UNAM.
- [22] McArdle, S., Endo, S., Aspuru-Guzik, A., Benjamin, S. C., Yuan, X. (2020). Quantum computational chemistry. *Reviews of Modern Physics*, 92(1), 015003.

- [23] Jensen, F. (2007). Density Functional Methods. En Introduction to Computational Chemistry (pp. 232-267). Inglaterra: Wiley.
- [24] Geerlings, P., De Proft, F., Langenaeker, W. (2003). Conceptual density functional theory. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, pp. 1793-1873.
- [25] Kohn, W., Sham, L. J. (1965). Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review*, 140(4A), A1133.
- [26] Payne, M. C., Teter, M. P., Allan, D. C., Arias, T. A., Joannopoulos, A. J. (1992). Iterative minimization techniques for ab initio total-energy calculations: molecular dynamics and conjugate gradients. *Reviews of modern physics*, 64(4), 1045.
- [27] Reed, A. E., Weinstock, R. B., Weinhold, F. (1985). Natural population analysis. *The Journal of Chemical Physics*, 83(2), 735-746.
- [28] Borges, R. M., Colby, S. M., Das, S., Edison, A. S., Fiehn, O., Kind, T., ... Renslow, R. S. (2021). Quantum Chemistry Calculations for Metabolomics: Focus Review. *Chemical reviews*, 121(10), 5633-5670.
- [29] Landis, C. R., Weinhold, F. (2014). The NBO view of chemical bonding. *The Chemical Bond: Fundamental Aspects of Chemical Bonding*, 91-120.
- [30] Weinhold, F., Landis, C. R., Glendening, E. D. (2016). What is NBO analysis and how is it useful?. *International Reviews in Physical Chemistry*, 35(3), 399-440.
- [31] Glendening, E. D., Landis, C. R., Weinhold, F. (2012). Natural bond orbital methods. *Wiley interdisciplinary reviews: computational molecular science*, 2(1), 1-42.
- [32] Wiberg, K. B. (1968). Application of the pople-santry-segal CNDO method to the cyclopropylcarbiny and cyclobutyl cation and to bicyclobutane. *Tetrahedron*, 24(3), 1083-1096.
- [33] Wendler, K., Thar, J., Zahn, S., Kirchner, B. (2010). Estimating the hydrogen bond energy. *The Journal of Physical Chemistry A*, 114(35), 9529-9536.
- [34] Verville, G. A., Byrd, M. H., Kamischke, A., Smith, S. A., Magers, D. H., Hammer, N. I. (2021). Raman spectroscopic and quantum chemical investigation of the effects of trimethylamine

N-oxide on hydrated guanidinium and hydrogen-bonded water networks. *Journal of Raman Spectroscopy*, 52(4), 788-795.

[35] Sosa, G. L., Peruchena, N. M., Contreras, R. H., Castro, E. A. (2002). Topological and NBO analysis of hydrogen bonding interactions involving C–H \cdots O bonds. *Journal of Molecular structure: THEOCHEM*, 577(2-3), 219-228.

[36] List of Gaussian Keywords. Disponible en: <https://gaussian.com/keywords/> (Del 18 de agosto 2022).

[37] Frisch, E., Frisch, M., Trucks, G. (2005) Gaussian 03 User's Reference. [Manual]. Gaussian Inc. Segunda Edición.

[38] Guerrero-Muñoz, G. (2015). Obtención de compuestos guanidinio derivados de α -aminoácidos y 2-aminobenzotiazol. [Tesis de licenciatura-IPN]. UPIBI-IPN.

[39] Bruice, P. (2019). The Organic Chemistry of Metabolomic Pathways. En Organic Chemistry. Estados Unidos: LibreText.

[40] Golbraikh, A., Tropsha, A. (2002). Beware of q^2 !. *Journal of molecular graphics and modelling*, 20(4), 269-276.

[41] Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F., Frisch, M. J. (1994). Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of physical chemistry*, 98(45), 11623-11627.

[42] Hertwig, R. H., Koch, W. (1997). On the parameterization of the local correlation functional. What is Becke-3-LYP?. *Chemical Physics Letters*, 268(5-6), 345-351.

11. Anexos

11.1 B3LYP

De acuerdo con la teoría de los funcionales de la densidad, es posible hallar a estos funcionales como una aproximación de la densidad local (LDA) o como funcionales híbridos (HF/DFT), en específico el funcional B3LYP, pertenece a los funcionales híbridos puntualmente a los híbridos de intercambio exacto con términos de intercambio y correlación locales corregidos por gradiente de acuerdo a la propuesta por Becke, como se muestra en la ecuación 45:

$$E_{xc} = (1 - a_0)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{HF} + a_x\Delta E_x^{B88} + E_c^{LSDA} + a_c\Delta E_c^{PW91} \quad \text{Ec. 45}$$

En donde ΔE_x^{B88} es el gradiente de corrección de Becke para el funcional de intercambio, ΔE_c^{PW91} es el gradiente de corrección de Perdew-Wang para el funcional de correlación, E_c^{LSDA} es la aproximación de densidad local de espín de correlación, E_x^{HF} es la aproximación de Hartree-Fock para los funcionales de intercambio. Dado que LYP no tiene un componente local fácilmente separable, se ha utilizado la expresión de correlación local VWN (E_c^{VWN}) para proporcionar los diferentes coeficientes de los funcionales de correlación local y los funcionales de correlación corregidos por gradiente (Ecuación 46):

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0)E_x^{Slater} + a_0E_x^{HF} + a_x\Delta E_x^{B88} + a_cE_c^{LYP} + (1 - a_c)E_c^{VWN} \quad \text{Ec. 46}$$

Donde los parámetros tienen valores de $a_0=0.80$, $a_x=0.72$ y $a_c=0.81$ y son obtenidos empíricamente.^{21, 41, 42}

11.2 6-311++G**

Una de las principales aproximaciones a la función de onda, es la Combinación Lineal de Orbitales Atómicos (LCAO por sus siglas en inglés) para producir el Orbital Molecular (OM), pero el LCAO posee problemas cuando se desarrolla matemáticamente, ya que cualquier conjunto de funciones definidas apropiadamente se puede emplear por una expansión de las bases, las funciones más utilizadas son tipo: hidrogenoides, Slater y Gaussianas. Los primeros dos tipos de funciones tienen detalles matemáticos que complican el cálculo, mientras que las Gaussianas se prefieren en la práctica porque son funciones más simples. Otro tipo de funciones empleadas son las funciones K-K'K''G*, esta nomenclatura significa que la función base para los orbitales atómicos internos está compuesta con K funciones Gaussianas primitivas, mientras que para los orbitales atómicos de valencia están compuestos por K' y K'' que son funciones primitivas contraídas y difusas

respectivamente. En el caso de funciones Gaussianas, el asterisco (*) significa que la función está polarizada para elementos diferentes a hidrógeno y si se presentan dos asteriscos, la función también polariza a los hidrógenos.²¹

La base de este estudio es 6-311++G**, que indica que son 6 Gaussianas primitivas, 3 Gaussianas contraídas, 11 Gaussianas difusas, polarización de todos los orbitales atómicos indicada con el doble asterisco y difusión en los enlaces indicada con los signos más (++). En este trabajo se empleó esta base, ya que se buscaba que mostrara la polarización de los enlaces del N-H para la formación de los puentes de hidrógeno.

Los resultados parciales de esta tesis fueron presentados en la XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C. En modalidad de poster, el día 25 de agosto de 2022.

