



# **BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
Posgrado en Ciencias Químicas  
(Área de Fisicoquímica)

**“Estudio computacional de la energía de  
adsorción de complejos de  
calixareno-glifosato”**

Tesis para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Químicas (Fisicoquímica)

Presenta: Q.F.B. Miguel Osvaldo Juárez Tecua

Directores de tesis:

Dra. María Eugenia Castro Sánchez

Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante

FEBRERO 2025

**A la memoria de mi padre (Q.E.P.D.), cuya presencia sigue viva en cada uno de sus consejos y enseñanzas. Dedico este trabajo a él, por su amor incondicional y el ejemplo que continúa guiándome día a día.**

## **Agradecimientos**

Deseo expresar mis más profundos agradecimientos a mis asesores de tesis, la Dra. María Eugenia Castro Sánchez y el Dr. Francisco J. Meléndez Bustamante, por la confianza depositada, sus valiosas enseñanzas y constante apoyo, que han sido fundamentales en mi formación académica durante el posgrado. Pero, sobre todo, les estoy profundamente agradecido por inculcarme la disciplina, el rigor y la búsqueda de la excelencia que exige la investigación científica.

Agradezco a mi madre por todo su amor, su apoyo incondicional y la alegría que ha compartido conmigo cada día desde el momento en que nací.

Agradezco a mi hermana por ser mi mejor amiga, mi cómplice en cada propósito, mi mayor apoyo en los momentos difíciles y, sobre todo, por creer siempre en mí.

Agradezco a mi amiga Paty por su valiosa amistad, su cariño incondicional y su apoyo constante. Sobre todo, le agradezco por compartir conmigo su “espíritu incansable”, que siempre me inspira a ser mejor.

Agradezco a todos los integrantes del laboratorio de química teórica por recibirme como un amigo, especialmente a Rafa, Andy, Fany, Luis y Mari, por su incondicional apoyo y los buenos momentos que compartimos dentro y fuera del laboratorio.

Finalmente agradezco a las siguientes Instituciones:

# Ciencia y Tecnología

Secretaría de Ciencia, Humanidades,  
Tecnología e Innovación



A la **Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI, México)** por la beca de Maestría con número 842944.



A la **Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP-BUAP)** por el apoyo a través de los proyectos: Estudio computacional DFT y de acoplamiento molecular de fármacos anti-tuberculosis (100517029-VIEP2023); y Aplicación de métodos computacionales en compuestos anti-tuberculosis derivados de fitoquímicos (100256733-VIEP2024).



Laboratorio Nacional de Supercómputo  
del Sureste de México

Al **Laboratorio Nacional de Supercómputo de Sureste de México (LNS-BUAP)** por los recursos computacionales otorgados y el soporte para la realización de la tesis para la realización de esta tesis.



Al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo de la Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa (UAM-I, México) por los recursos computacionales otorgados para la realización de la tesis.



**SEP**  
SECRETARÍA DE  
EDUCACIÓN PÚBLICA



Al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 “Investigación Experimental-Computacional de Nuevos Materiales y Sistemas Biomoleculares” (SEP, PRODEP).

Los resultados de este estudio fueron presentados en los siguientes foros nacionales e internacionales:

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Norma A. Caballero, José Manuel Pérez Aguilar, Francisco J. Meléndez. **LatinXChem 2023** con el trabajo titulado: Estudio computacional de la energía de interacción entre la molécula de glifosato y el calix[4]areno, celebrado mediante la plataforma de X, el 16 y 17 de octubre de 2023, modalidad virtual.

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Norma A. Caballero, José Manuel Pérez Aguilar, Francisco J. Meléndez. **XXI Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica (RMFQT 2023)** con el trabajo titulado: Estudio computacional de la estructura electrónica y pK<sub>a</sub> de la molécula de glifosato, celebrada en la ciudad de Pachuca, Hidalgo, del 9 al 11 de noviembre de 2023, modalidad cartel.

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Francisco J. Melendez. **XXVIII Simposio Interno del Posgrado en Ciencias Químicas** de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con el trabajo titulado: Estudio computacional de nanoestructuras para la remoción de glifosato, celebrado en la ciudad de Puebla, Puebla, del 13 al 16 de noviembre de 2023, modalidad cartel.

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Bouzid Gassouimi, Francisco J. Melendez. **LatinXChem 2024** con el trabajo titulado: Computational analysis of the adsorption energies between glyphosate derivatives and calix[4]arene, celebrado mediante la plataforma de X, el 14 y 15 de octubre de 2024, modalidad virtual.

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Norma A. Caballero, José Manuel Pérez Aguilar, Francisco J. Meléndez. **XXII Reunión Mexicana de Físicoquímica Teórica (RMFQT 2024)** con el trabajo titulado: Estudio de las interacciones no-covalentes en complejos de calix[n=4,6]areno con glifosato, celebrado en la ciudad de Chihuahua, Chihuahua, del 7 al 9 de noviembre de 2024, modalidad cartel.

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Francisco J. Melendez. **XXIX Simposio Interno del posgrado en Ciencias Químicas** de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, con el trabajo titulado: Estudio computacional de nanoestructuras para la remoción de glifosato, celebrado en la ciudad de Puebla, Puebla, del 11 al 14 de noviembre de 2024, modalidad exposición oral.

Artículo enviado:

Miguel Juárez Tecua, María Eugenia Castro, Bouzid Gassouimi, Francisco J. Melendez (2024). Glifosato: el herbicida que envenena al planeta. **RD-ICUAP**, enviado 2024. ISSN 2448-5829.

## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>XI</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo 1. Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
1.1 Herbicidas .....	3
1.2 Glifosato .....	4
1.3 Glifosato a Nivel Mundial .....	5
1.4 Glifosato en México .....	7
1.5 Mecanismo de acción .....	8
1.6 Impacto ambiental .....	10
1.7 Estructuras de glifosato presentes en el medio ambiente .....	11
1.8 Nanoestructuras en la detección y remoción de glifosato. ....	14
1.9 Calix[ <i>n</i> ]arenos .....	16
<b>Capítulo 2. Justificación, hipótesis y objetivos .....</b>	<b>18</b>
2.1 Justificación .....	18
2.2 Hipótesis .....	18
2.3 Objetivos.....	18
<b>Capítulo 3. Marco teórico .....</b>	<b>20</b>
3.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT).....	20
3.2 Funcionales híbridos.....	23
3.3 Conjuntos de funciones de base.....	25
3.4 Cálculo de pK <sub>a</sub> .....	26
3.5 Energía libre de solvatación .....	27
3.6 Energía de adsorción incluyendo BSSE .....	28
3.7 Teoría cuántica de los átomos en las moléculas (QTAIM) .....	30
3.8 Análisis de las interacciones no-covalentes (NCI) y Gradiente de densidad reducida (RDG) .....	34
<b>Capítulo 4. Metodología.....</b>	<b>36</b>
Estructuras optimizadas de glifosato .....	36
Cálculo del pK <sub>a</sub> de las estructuras de glifosato .....	36
Energías de adsorción del complejo CX[4]-glifosato.....	36

---

Análisis de las interacciones no-covalentes en el complejo CX[4]-glifosato .....	37
<b>Capítulo 5. Resultados y discusión.....</b>	<b>38</b>
5.1 Estructuras optimizadas de glifosato y potencial electrostático molecular. ....	38
5.2 Cálculo de $pK_a$ de glifosato .....	40
5.3. Energías de adsorción de los complejos CX[4]-glifosato .....	42
5.5 Análisis QTAIM del complejo CX[4]-glifosato.....	46
5.5 Análisis NCI-RDG de las interacciones no-covalentes en los complejos CX[4]-GP.	51
<b>Capítulo 6: Conclusiones .....</b>	<b>54</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>56</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Maleza en un campo de cultivo de hortalizas.	3
Figura 2	Imagen de un tractor que rocía herbicidas en campos de hortalizas.	5
Figura 3	Países que implementan cultivos transgénicos en el mundo.	7
Figura 4	Fotografía panorámica de la reserva de la biósfera la Encrucijada en Chiapas.	8
Figura 5	Vía metabólica de shikimato a) Síntesis afectada por glifosato (GP), b) Síntesis natural de aminoácidos y c) Síntesis modificada genéticamente resistente al glifosato.	10
Figura 6	Ciclo del glifosato en el medio ambiente.	11
Figura 7	Estructuras de glifosato en el medio ambiente en gas y en disolución.	14
Figura 8	Nanoestructuras de carbono utilizadas para la remoción de glifosato: a) Nanocaja de boro nitrógeno, b) Calix[4]areno funcionalizado, c) Complejo entre el bis 5-fenildipirrinato de níquel (II) y el glifosato y d) Nanotubo de carbono	16
Figura 9	Comparación entre a) la estructura del calix[4]areno y b) un cáliz usado en la antigua Grecia.	17
Figura 10	Ciclo termodinámico para el cálculo de pKa.	27
Figura 11	Diagrama general de un mapa de RDG	35
Figura 12	Estructuras optimizadas y potencial electrostático molecular de, Glifosato neutro ( <b>NE</b> ), Zwitterión de glifosato con carga negativa en el grupo fosfonato ( <b>ZWP</b> ), Zwitterión, de glifosato con carga negativa en el grupo carboxilato ( <b>ZWC</b> ), Anión de glifosato con carga -1 ( <b>AN-1</b> ), Anión de glifosato con carga -2 ( <b>AN-2</b> ) y Anión de glifosato carga -3 ( <b>AN-3</b> ).	39
Figura 13	Estructura optimizada y potencial electrostático molecular del calix[4]areno.	40
Figura 14	Ionización de la molécula de glifosato.	41
Figura 15	Complejos más estables para, Glifosato neutro-calix[4]areno ( <b>CX[4]-NE</b> ), Zwitterión, de glifosato-calix[4]areno ( <b>CX[4]-ZWP</b> ),	43

Zwitterión, de glifosato-calix[4]areno (**CX[4]-ZWC**), Anión de glifosato -1-calix[4]areno (**CX[4]-AN1**), Anión de glifosato -2-calix[4]areno (**CX[4]-AN-2**) y Anión de glifosato -3-calix[4]areno (**CX[4]-AN-3**).

- Figura 16 Grafos moleculares de los complejos **CX[4]-GP** mostrando los principales puntos críticos de enlace (BCP). 48
- Figura 17 Grafos de interacciones no-covalentes (NCI) y el mapa de gradiente de densidad reducida (RDG) para los complejos **CX[4]-NE**, **CX[4]-ZWP**, **CX[4]-ZWC**, **CX[4]-AN-1**, **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3**. 53

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1	Tipos de Puntos Críticos.	32
Tabla 2	Valores de pKa calculados para la molécula de glifosato en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).	41
Tabla 3	Energías libres de las especies iónicas de glifosato (kcal/mol).	42
Tabla 4	Energías de adsorción en fase gas y agua.	44
Tabla 5	Energías libres de solvatación en agua.	45
Tabla 6	Parámetros topológicos de la densidad electrónica ( $\rho$ ) (en u.a.), distancia de interacción ( $D_{int}$ ) (en Å) y energía de interacción ( $E_{int}$ ) (en kcal/mol) de los complejos <b>CX[4]-GP</b> .	48

## Introducción

En química, un “complejo” se define como una estructura formada por la asociación de dos o más moléculas unidas por enlaces que pueden ser covalentes, metálicos, iónicos o mediante interacciones débiles, como puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de van der Waals. La química supramolecular es la rama que se centra en el estudio de estas interacciones intermoleculares, relevantes en diversas áreas de la química, como en el diseño de nanomateriales, la química ambiental, la química orgánica, la fisicoquímica y la bioquímica. Muchos de estos complejos que se forman mediante interacciones intermoleculares débiles o no-covalentes se forman a través de la interacción de un compuesto huésped y un compuesto, átomo o ion anfitrión, formando los llamados complejos anfitrión-huésped (*host-guest*). En este proyecto de tesis estamos interesados en el estudio de complejos anfitrión-huésped formados por un calix[*n*]areno y la molécula de glifosato.

El glifosato es el herbicida más utilizado en el mundo. Su uso masivo y desmedido ha traído como consecuencia contaminación, daños irreversibles al medio ambiente y riesgos para la salud de los organismos vivos que interactúan con él. El glifosato puede existir en varias formas iónicas formando complejos estables con estructuras huésped.

Los calix[*n*]arenos son compuestos macrocíclicos derivados de la condensación de fenoles y aldehídos unidos por un grupo metilo. Se utilizan ampliamente en la formación de complejos estabilizados por medio de interacciones no-covalentes, como puentes de hidrógeno, interacciones tipo  $\pi$ - $\pi$ , interacciones electrostáticas y fuerzas de van der Waals. Se ha mostrado que las propiedades estructurales y de adsorción de los calix[*n*]arenos permiten desarrollar nuevas estrategias para mejorar la eficiencia, calidad e implementación de procesos de descontaminación y remediación ambiental.

En este trabajo se emplearon cálculos de estructura electrónica basados en la teoría DFT para estudiar la energía de adsorción de diferentes complejos de calix[4]areno–glifosato y caracterizar las interacciones presentes en su formación, con el fin de proponer nuevos métodos para la remoción de este contaminante.

El presente trabajo se estructura de la siguiente manera:

En el capítulo 1, Antecedentes, se presentan los antecedentes en los que se basa este trabajo, se cuenta la historia sobre el glifosato, sus principales funciones y sus mecanismos de contaminación. También se presenta la relevancia de los calix[ $n$ ]arenos como nanoestructuras transportadoras y encapsuladoras. Además, se describen los trabajos experimentales y teóricos más relevantes reportados sobre complejos anfitrión-huésped de calix[ $n$ ]arenos y glifosato.

En el capítulo 2, Justificación, hipótesis y objetivos, se presenta la motivación del problema, la hipótesis, así como los objetivos generales y específicos para demostrarla.

En el capítulo 3, Marco Teórico, se presentan los conceptos teóricos fundamentales para la comprensión de la metodología del trabajo. Se proporciona una breve introducción sobre la química computacional, la teoría del funcional de la densidad (DFT), así como el conjunto de funciones de base utilizado y la teoría que fundamenta el estudio de las propiedades topológicas de la densidad en el análisis de las interacciones no-covalentes en los complejos calix[4]areno-glifosato.

En el capítulo 4, Metodología, se describen los métodos y las técnicas computacionales utilizadas en el trabajo, también se especifican los programas de cálculo y las herramientas de visualización utilizadas.

En el capítulo 5, Resultados y Discusión, se presentan los resultados obtenidos y su interpretación. Se discuten los resultados sobre la energía de adsorción del complejo entre el calix[4]areno y las formas más relevantes de glifosato en el medio ambiente, así como también se describe el análisis de las propiedades topológicas de la densidad de los complejos calix[4]areno-glifosato.

Posteriormente, en el Capítulo 6, se resumen y presentan las conclusiones de este trabajo.

Finalmente, se incluyen las referencias consultadas durante el proyecto de tesis de maestría.

## Capítulo 1. Antecedentes

### 1.1 Herbicidas

En el ámbito agrícola, las malezas son definidas como plantas o hierbas que aparecen en lugares y momentos no deseados (Figura 1). Estas plantas compiten por espacio y nutrientes con los cultivos, lo que genera un impacto negativo tanto en el rendimiento como en la calidad de las cosechas [1]. Para controlar las malezas, se emplean tres métodos principales: mecánico, químico y biológico [2].

Entre estos métodos, el manejo químico destaca por ser el más utilizado, debido a la alta efectividad y especificidad de los herbicidas. Los herbicidas son compuestos químicos que interrumpen o inhiben el crecimiento y el desarrollo de las plantas no deseadas [3]. Los herbicidas químicos pueden clasificarse de tres formas: mediante su nombre comercial, empleado por los fabricantes para su identificación en el mercado; su nombre común, que corresponde al ingrediente activo genérico; y su denominación química, que describe su composición estructural [4].

Dentro de la amplia gama de herbicidas disponibles en el mercado, el glifosato se posiciona como el producto más utilizado a nivel mundial debido a su eficacia y versatilidad.



Figura 1. Maleza en un campo de cultivo de hortalizas [5].

## 1.2 Glifosato

El glifosato es un herbicida de amplio espectro, no selectivo y de acción por contacto, penetra en las plantas a través de las hojas, pero no por las raíces [4]. Desde el punto de vista químico, su fórmula empírica ( $C_3H_8NO_5P$ ) lo clasifica como un ácido orgánico débil, formado por la combinación de una molécula de glicina y otra de fosfonometilo [6]. En el mercado, se encuentra disponible en forma de sal o en solución [7].

La sal consiste en un polvo cristalino de isopropilamina de *N*-(fosfonometil) glicina, de color blanco, inodoro y con un peso molecular de 169.07 g/mol [8]. Presenta una solubilidad elevada en agua, alcanzando 1050 g/L a 25 °C y pH 4.3, aunque es insoluble en disolventes orgánicos comunes como xileno o acetona. Por otro lado, la solución comercial es un concentrado soluble de la sal de concentraciones variables, preparado en agua como disolvente principal. Esta solución es clara, viscosa, de color ámbar y presenta un ligero olor a amina. Además, contiene tensoactivos que facilitan la dispersión uniforme del producto durante su aplicación (Figura 2) [9].

El desarrollo del glifosato se remonta a la década de 1970, cuando la empresa Monsanto exploraba aplicaciones industriales de compuestos derivados de ácidos aminometilfosfónicos con propiedades descalcificantes. En este contexto, el Dr. John Franz, miembro del departamento agrícola de Monsanto, se encargó de sintetizar compuestos herbicidas basados en dichos ácidos. Entre aproximadamente 100 compuestos diseñados, la molécula de *N*-fosfonometilglicina destacó por sus propiedades herbicidas [4, 10]. Esta molécula fue denominada "glifosato" y, en 1974, se lanzó al mercado bajo la marca comercial "*Roundup*".

En 1996, Monsanto introdujo al mercado las semillas transgénicas resistentes al glifosato, conocidas como "*Roundup Ready*". Estas semillas, diseñadas para su uso conjunto con el herbicida, impulsaron significativamente la comercialización tanto del glifosato como de las semillas modificadas genéticamente, consolidando su presencia global [6, 10].



Figura 2. Imagen de un tractor que rocía herbicidas en campos de hortalizas [4].

### 1.3 Glifosato a Nivel Mundial

A nivel global, el consumo anual de glifosato oscila entre 600,000 y 750,000 toneladas, y se proyecta que esta cifra alcance las 900,000 toneladas para 2025 [11]. El mercado mundial de glifosato es considerable, con un valor aproximado de 6.5 mil millones de dólares en 2020, según un informe de Grand View Research de 2021. Además, se espera que crezca a una tasa compuesta anual del 5.6% hasta 2028 [12].

Desde que expiró la patente de Monsanto en el año 2000, al menos 90 fabricantes en 20 países producen glifosato bajo diferentes marcas. China es el principal exportador mundial, enviando entre 300,000 y 400,000 toneladas cada año, lo que representa aproximadamente el 50-60% del suministro global [13].

El principal mercado de este herbicida son los cultivos transgénicos, los cuales constituyen el 95% de su uso, concentrándose principalmente en China, Estados Unidos, Canadá, Brasil y Argentina (Figura 3) [14]. Entre los cultivos que más recurren al glifosato se encuentran el maíz, la soya, el algodón, la canola, la remolacha azucarera, la papaya, el tomate y la papa [4, 14].

El uso masivo de glifosato en estos cultivos ha resultado en varios casos de contaminación ambiental. En Brasil, se ha detectado glifosato en el aire de áreas urbanas cercanas a los

campos de cultivo, con concentraciones promedio de 1.006  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , niveles que se consideran elevados y que representan un riesgo tanto para la salud humana como para el medio ambiente [15].

En Argentina, el río Salado del Sur recibe residuos de cultivos de soya transgénica, presentando concentraciones de glifosato que varían entre 20 y 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en los sedimentos. Esto impacta negativamente en el medio ambiente y en la vida acuática, afectando a especies como el pez *Prochilodus lineatus* (sábalo), una especie crucial para la alimentación y el comercio local [16].

En los Estados Unidos, el uso intensivo de glifosato ha propiciado la aparición de malezas resistentes, lo que ha generado la necesidad de recurrir a herbicidas más tóxicos o aumentar las dosis aplicadas [17].

En Europa, a pesar de un control más estricto en el uso del glifosato, se han reportado casos de contaminación en cuerpos de agua como ríos y lagos en países como Alemania y Francia, lo que afecta tanto la biodiversidad acuática como la calidad del agua [18]. Por su parte, estudios en Australia han demostrado la acumulación de glifosato en los suelos agrícolas, generando problemas como la resistencia de malezas y riesgos para la salud del ecosistema y la seguridad alimentaria [19].

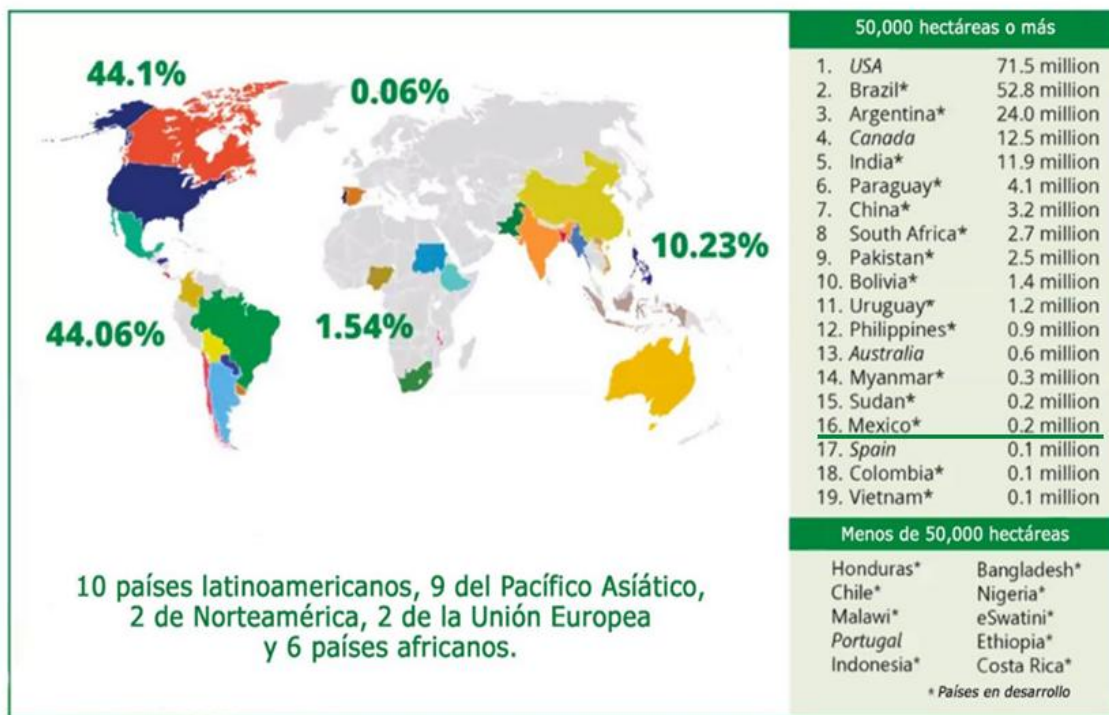


Figura 3. Países que implementan cultivos transgénicos en el mundo [14].

#### 1.4 Glifosato en México

En México, la utilización de glifosato ha mostrado una tendencia variable en los últimos años. Se estima que se emplean entre 20,000 y 30,000 toneladas anuales (equivalentes a 1.5 a 4.3 kg/ha) en el control de malezas en diversos cultivos como maíz, soya, sorgo, algodón y caña de azúcar [20]. Desde la década de los 80, el glifosato también ha sido utilizado como desecante en cultivos de frijol, cebada, avena, papa, trigo, lentejas y garbanzo, con el objetivo de acelerar la descomposición de las plantas [4].

Los cultivos transgénicos, que representan una porción significativa del uso de glifosato, se concentran principalmente en estados con una alta actividad agrícola comercial. Los principales estados productores son Sinaloa, Chihuahua, Sonora, Tamaulipas, San Luis Potosí, Yucatán y Coahuila [21].

El uso generalizado del glifosato en Sinaloa, particularmente en cultivos de maíz y soya, ha provocado la contaminación de cuerpos de agua cercanos, afectando la calidad del agua potable y alterando los ecosistemas acuáticos en la región [22]. En Yucatán, la aplicación

intensiva de glifosato ha resultado en la erosión del suelo, lo que reduce su fertilidad y amenaza la productividad agrícola a largo plazo [23]. Restos del herbicida también se han detectado en el suelo y en el agua potable de diversas localidades, como en Hopelchén, Campeche, y en embalses de Chiapas, muchos de los cuales se localizan en áreas naturales protegidas (ANP) (Figura 4) [24].

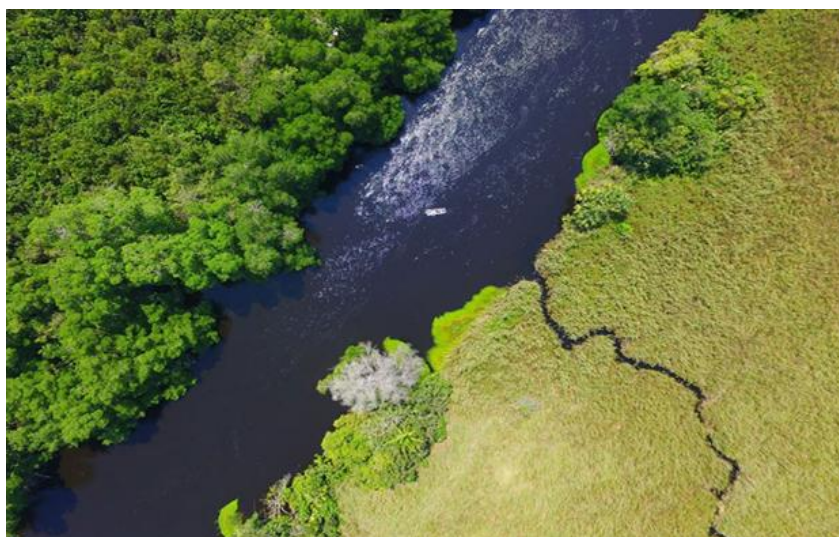


Figura 4. Fotografía panorámica de la reserva de la biósfera la Encrucijada en Chiapas [25].

México no es autosuficiente en la producción de maíz amarillo, y, por lo tanto, importa grandes cantidades anualmente. En los últimos años, la importación ha oscilado entre 15 y 20 millones de toneladas, lo que representa aproximadamente el 45% de su consumo total [4, 26]. Este maíz proviene principalmente de Estados Unidos, país que consume el 19% del total global de glifosato anual, siendo en su mayoría de tipo transgénico, con un 90% de la producción en esta categoría [27]. Algunos de los nombres comerciales de glifosato en México incluyen Cacique, Faena, Herbifox, Látigo y Aquamáster [4].

### **1.5 Mecanismo de acción**

Bajo condiciones normales, en ausencia de glifosato, las plantas y ciertos microorganismos utilizan la vía del ácido shikímico para sintetizar aminoácidos esenciales como la fenilalanina (Phe), la tirosina (Tyr) y el triptófano (Trp) [28]. Este proceso bioquímico

inicia con la conversión del fosfoenolpiruvato (PEP) y la eritrosa-4-fosfato en una serie de compuestos intermedios, entre los que destaca el ácido shikímico. En este contexto, la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS) juega un rol central, ya que cataliza la transformación del fosfoenolpiruvato (PEP) y el shikimato-3-fosfato en 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato (EPSP), un paso crítico en la producción de estos aminoácidos esenciales [29] (Figura 5a).

No obstante, al aplicar glifosato, este herbicida se une a la enzima EPSPS con mayor afinidad que el fosfoenolpiruvato (PEP), inhibiendo su función y deteniendo la síntesis de los aminoácidos aromáticos [29] (Figura 5b). Como consecuencia, se acumulan metabolitos tóxicos y se interrumpe la formación de compuestos vitales para la defensa de la planta, como ácidos benzoicos, lignina, fitoalexinas, auxinas, antocianinas y vitaminas. Esta interrupción causa el cese del crecimiento vegetal, llevando a la planta a su muerte en pocos días [28, 29].

Por otro lado, las semillas resistentes al glifosato han sido modificadas genéticamente para incorporar el gen CP4 de *Agrobacterium* sp., que codifica una versión alterada de la enzima EPSPS. Esta variante de EPSPS presenta una estructura distinta, lo que la hace menos sensible o incluso completamente insensible al glifosato, en contraste con la EPSPS de las plantas no modificadas genéticamente [30] (Figura 5c). De esta manera, cuando se aplica glifosato en cultivos transgénicos que expresan esta enzima, las plantas continúan sintetizando aminoácidos esenciales, mientras que las malezas y otras especies sensibles al herbicida no pueden hacerlo, favoreciendo el uso extendido de cultivos transgénicos [30].

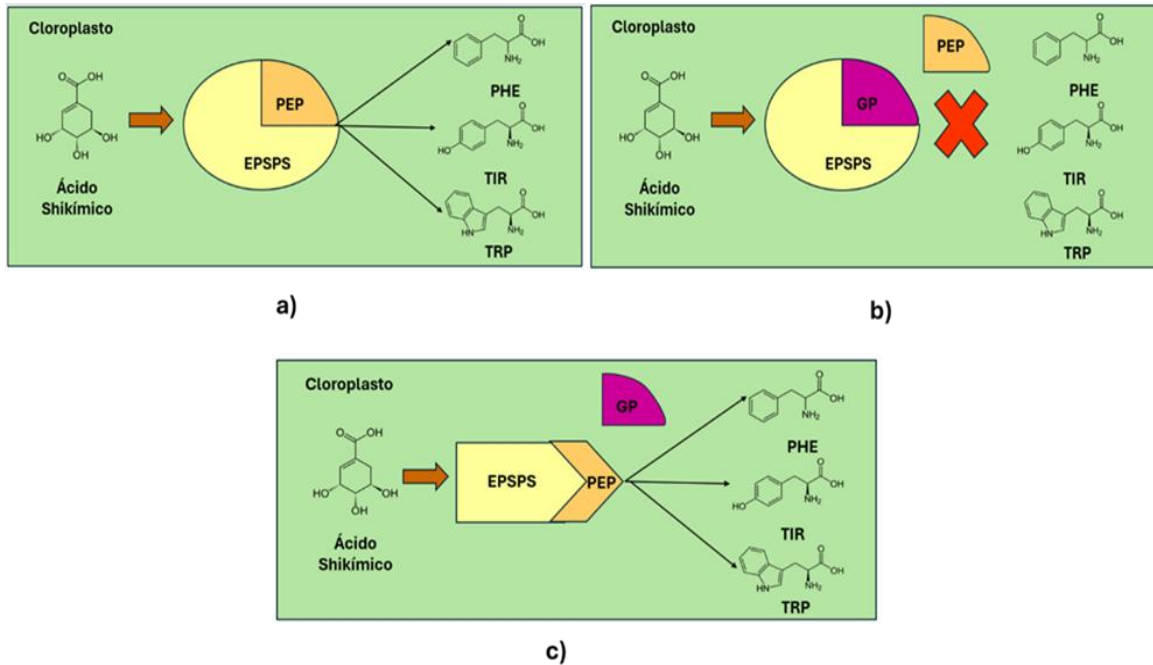


Figura 5. Vía metabólica de shikimato a) Síntesis afectada por glifosato (GP), b) Síntesis natural de aminoácidos y c) Síntesis modificada genéticamente resistente al glifosato.

## 1.6 Impacto ambiental

El glifosato destaca por su alta resistencia a la degradación en el medio ambiente, lo que puede propiciar su persistencia y acumulación en diversos ecosistemas. Esta resistencia se debe principalmente al enlace C-P (carbono-fósforo) presente en su estructura [31]. La electronegatividad de los átomos de oxígeno y fósforo, junto con la capacidad de los electrones de enlace para deslocalizarse mediante resonancia, refuerzan la estabilidad de este enlace, haciendo que el glifosato sea poco susceptible a la ruptura, incluso ante condiciones adversas como la hidrólisis catalizada por enzimas microbianas del suelo [32]. Como resultado, su acumulación contribuye a la contaminación del suelo, el agua y los alimentos (Figura 6).

Una porción significativa del glifosato aplicado en campos de cultivo termina depositándose en el suelo, ya sea por el lavado de las cosechas, la exudación radicular de las malas hierbas o el contacto directo con el herbicida [4, 33]. Una vez en el suelo, el glifosato se considera mayormente inmóvil debido a su alta afinidad con las partículas

cargadas y los minerales presentes [33]. No obstante, la interacción del glifosato con el suelo varía según factores como el tipo de suelo, la temperatura, el pH y la presencia de silicatos. Por ejemplo, un pH elevado reduce la adsorción del glifosato, mientras que concentraciones elevadas de iones como calcio y magnesio incrementan notablemente su afinidad por las partículas del suelo [34].

El glifosato que no se adsorbe al suelo puede ser transportado mediante procesos de escorrentía. Este fenómeno ocurre cuando el agua de lluvia o riego no se infiltra en el suelo y fluye superficialmente sobre la tierra. La escorrentía representa el principal mecanismo por el cual el glifosato puede desplazarse desde los campos agrícolas hacia cuerpos de agua como ríos y arroyos [35].

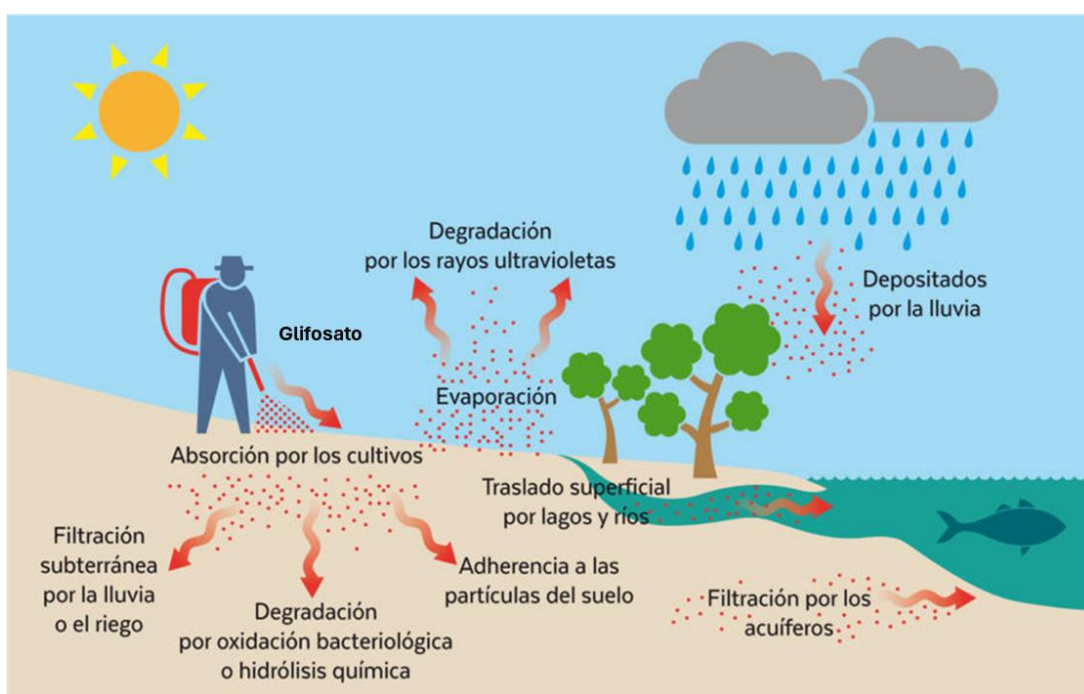


Figura 6. Ciclo del glifosato en el medio ambiente [36]

### 1.7 Estructuras de glifosato presentes en el medio ambiente

En el medio ambiente, el glifosato puede encontrarse en una variedad de especies iónicas, dependiendo de factores como el tipo de suelo, el pH y concentración de sales (Figura 7) [37]:

Glifosato en forma neutra (**NE**): La volatilización del glifosato después de su aplicación no se considera una fuente significativa de contaminación, dado que su presión de vapor es extremadamente baja, aproximadamente  $5 \times 10^{-5}$  mmHg a  $25^{\circ}\text{C}$ . Debido a esta baja presión de vapor, el glifosato permanece predominantemente en estado líquido y no se convierte fácilmente en vapor. Sin embargo, algunos estudios han detectado la presencia de glifosato en el aire cerca de campos agrícolas [15,37].

Zwitterión de glifosato (solvatado): Un zwitterión es una molécula que posee tanto una carga positiva como una carga negativa en diferentes partes de su estructura, resultando en una carga neta total de cero. En un disolvente polar como el agua, un pH neutro y bajas condiciones de salinidad, el glifosato actúa como un zwitterión debido a la presencia de grupos funcionales que pueden ionizarse: el grupo fosfónico ( $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ) pierde un protón y adquiere una carga negativa ( $-\text{PO}_3\text{H}^-$ ), mientras que el grupo amino ( $-\text{NH}-$ ) adquiere una carga positiva ( $-\text{NH}_2^+$ ) formando el zwitterión, (**ZWP**). Debido a que la molécula de glifosato no es simétrica, es posible tener dos zwitteriones, uno para cada protón que pierde el grupo fosfónico (**ZWP1** y **ZWP2**). También es posible que el grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) se desprotona ( $-\text{COO}^-$ ), mientras que de igual manera el grupo amino ( $-\text{NH}-$ ) se protona ( $-\text{NH}_2^+$ ) formando el zwitterión (**ZWC**). Las cargas positivas y negativas del glifosato se estabilizan mediante interacciones ion-dipolo, donde las moléculas de agua rodean y neutralizan estas cargas internas. Esta solvatación reduce la energía libre del sistema y aumenta la solubilidad del glifosato en agua, promoviendo su estabilidad [37, 38].

Anión de glifosato con carga  $-1$ : A medida que el pH del medio empieza a aumentar, en condiciones de pH ligeramente básico (pH arriba de 7), el grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) en el glifosato puede perder su protón  $-$ , mientras que el grupo fosfonato ( $-\text{PO}_3\text{H}^-$ ) permanece con su carga negativa y el grupo amino ( $-\text{NH}-$ ) mantiene su carga positiva ( $-\text{NH}_2^+$ ). En estas condiciones, el glifosato se encuentra predominantemente en forma de anión con carga  $-1$  (**AN-1**) [37, 38].

Anión de glifosato con carga  $-2$ : En pH alto (básico) y bajas condiciones de salinidad, el glifosato pierde el protón del grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ) para convertirse en ( $-\text{COO}^-$ ) y los protones del grupo fosfónico ( $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ) para convertirse en ( $-\text{PO}_3^{-2}$ ), mientras que el grupo

amino ( $-\text{NH}-$ ) conserva su carga positiva ( $-\text{NH}_2^+$ ), resultando en el anión con carga  $-2$  (**AN-2**) [37, 38].

Anión de glifosato con carga  $-3$ : En pH alto (básico) y altas condiciones de salinidad, el glifosato puede estar completamente desprotonado, con todos sus grupos funcionales (carboxilo, amino y fosfónico) en sus formas desprotonadas, ( $-\text{COO}^-$ ,  $-\text{NH}-$  y  $-\text{PO}_3^-$ , respectivamente) resultando en un anión con carga  $-3$  (**AN-3**) [37, 38]. En la Figura 7 se muestran todas las formas posibles de glifosato.

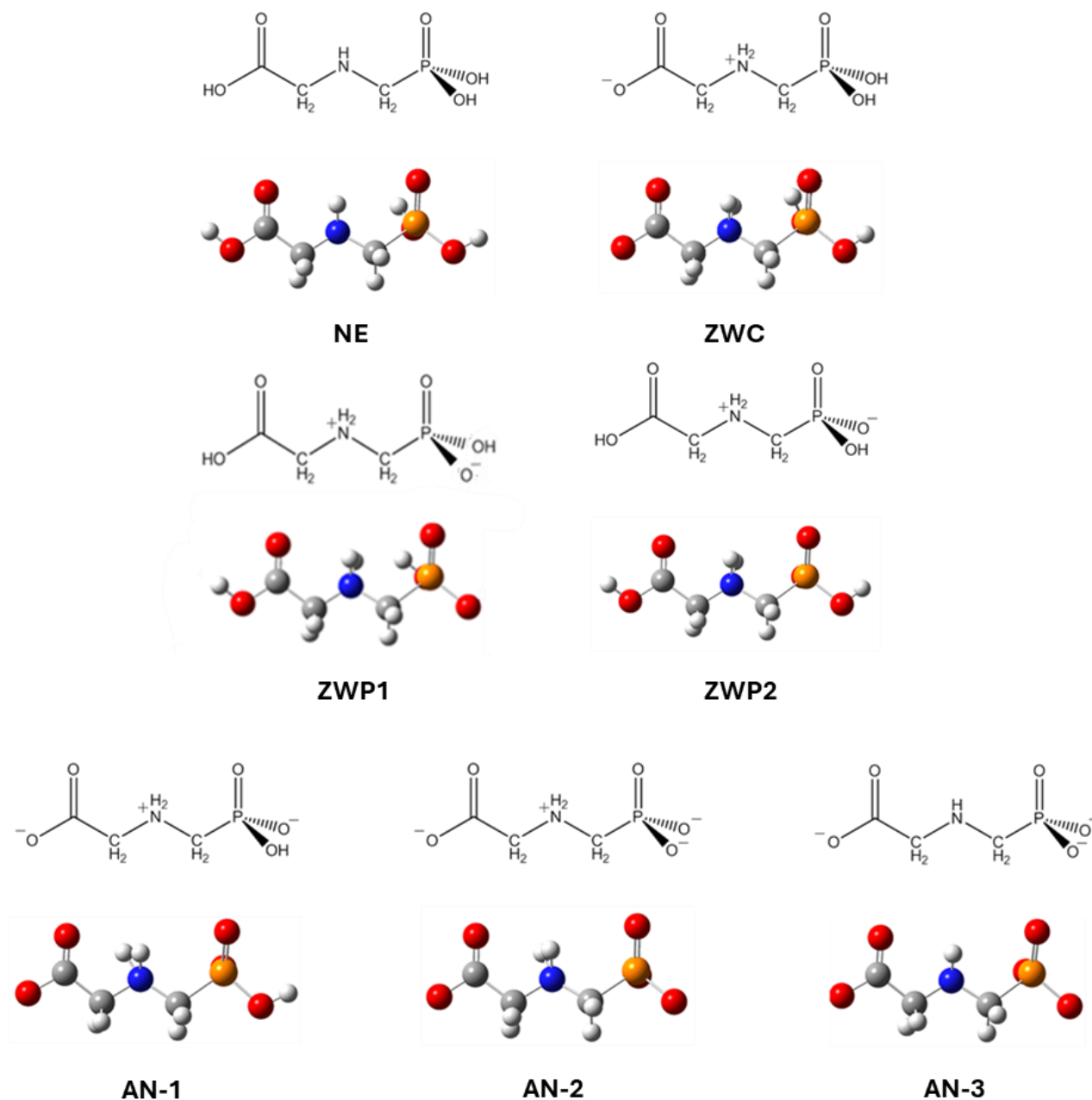


Figura 7. Estructuras de glifosato en el medio ambiente en gas y en disolución.

### 1.8 Nanoestructuras en la detección y remoción de glifosato.

Las nanoestructuras son materiales con una o más dimensiones nanométricas ( $1 \times 10^{-9}$  m) que puede ser internas o externas [39]. Las nanoestructuras presentan propiedades únicas debido a su tamaño reducido y alta relación superficie-volumen. Tienen una reactividad química aumentada por su mayor área superficial, así como propiedades ópticas especiales

que permiten fluorescencia y absorción en longitudes de onda específicas. Además, algunas, como los nanotubos de carbono, son excelentes conductores eléctricos o semiconductores. Finalmente, su interacción con moléculas orgánicas las convierte en herramientas útiles en aplicaciones de detección y remoción de contaminantes [40].

En 2017, Osmair Vital de Oliveira *et al.* investigaron el proceso de absorción de glifosato en una nanocaja de boro nitrógeno ( $B_{12}N_{12}$ ) utilizando cálculos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT). Los resultados del estudio indicaron que la adsorción del glifosato en la nanocaja  $B_{12}N_{12}$  es un proceso exotérmico, con una energía de adsorción de  $-53.97$  kcal/mol y un cambio en la energía de Gibbs ( $\Delta G$ ) de  $-40.79$  kcal/mol [41] (Figura 8a).

En el año 2018, Bosco Christin Maria *et al.* desarrollaron un sensor sólido luminiscente basado en la transferencia de energía de Förster (FRET) para la detección de glifosato, utilizando nanopartículas de sílice dopadas con ruthenio(II) bipyridina y modificadas con calix[4]areno, mostrando una eficiencia de transferencia de energía del 87.69% en presencia de glifosato, lo que indica una alta afinidad de unión en el complejo [42] (Figura 8b).

En 2019, Romero-Natale Aline *et al.* desarrollaron un método espectrofotométrico para detectar el glifosato en el agua, basado en la formación de un complejo entre el bis 5-fenildipirrinato de níquel (II) y el glifosato. Los resultados indican que el método se aplicó exitosamente para determinar concentraciones conocidas de glifosato ( $4.1 \times 10^{-6}$  mol/L y  $5.9 \times 10^{-6}$  mol/L) en diferentes tipos de agua, incluyendo agua potable, urbana, aguas subterráneas y aguas residuales tratadas [43] (Figura 8c).

En 2021, Julia C. Diel *et al.* investigaron el uso de nanotubos de carbono modificados con nanopartículas metálicas como adsorbentes para la eliminación de glifosato en matrices acuosas. Los nanotubos de carbono, especialmente cuando están funcionalizados con grupos químicos, tienen una gran superficie específica y una estructura porosa que les permite interactuar eficazmente con diversas moléculas, incluyendo contaminantes como el glifosato, promoviendo así su captura y eliminación del agua [44] (Figura 8d).

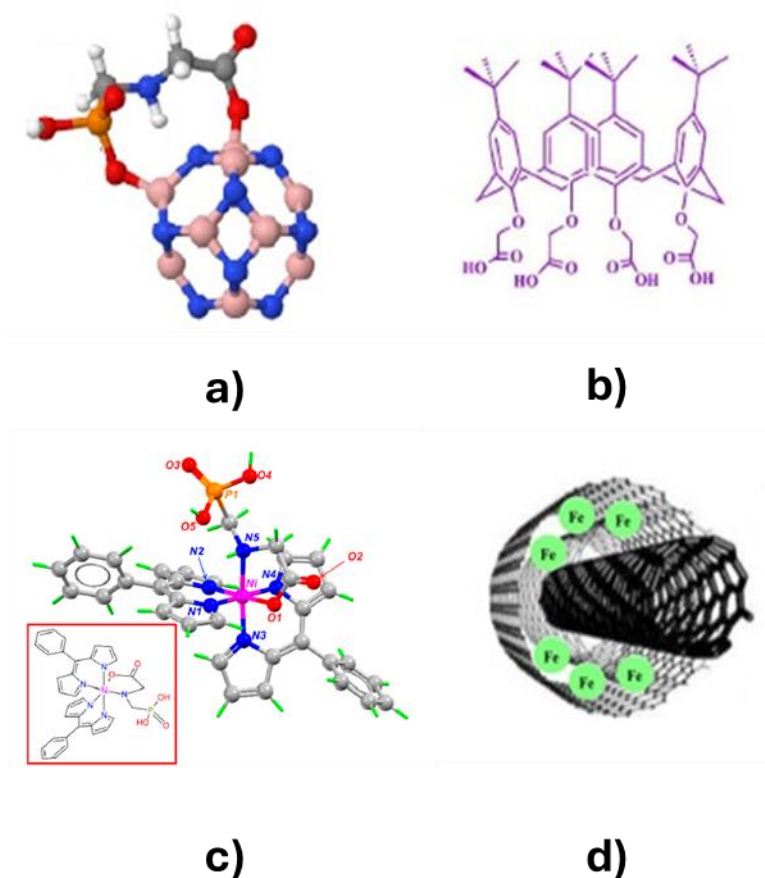


Figura 8. Nanoestructuras de carbono utilizadas para la remoción de glifosato: a) Nanocaja de boro nitrógeno, b) Calix[4]areno funcionalizado, c) Complejo entre el *bis* 5-fenildipirrinato de níquel (II) y el glifosato y d) Nanotubo de carbono [41-44].

### 1.9 Calix[*n*]arenos

Los calix[*n*]arenos (abreviados como CX[*n*]) son compuestos supramoleculares formados por unidades fenólicas conectadas mediante grupos alquílicos. Estas estructuras adoptan una configuración cíclica con forma de copa o "cáliz", de donde deriva su nombre [45] (Figura 9). Sus cavidades cíclicas permiten alojar diferentes moléculas huésped, como metales, compuestos orgánicos, iónicos y gases. El número de unidades fenólicas que componen un calix[*n*]areno puede variar entre 4 y 20, siendo los más comunes los de 4, 5, 6, 7 y 8 unidades [46]. Su capacidad para adoptar diversas conformaciones (cono, copa o anillo) les permite ajustarse a las características específicas de sus huéspedes, haciéndolos

ideales para aplicaciones de reconocimiento molecular y encapsulación de contaminantes [47].

La síntesis de calix[n]arenos se lleva a cabo generalmente mediante la polimerización de fenoles con aldehídos o cetonas en presencia de un catalizador ácido o básico. Una metodología común es la reacción de condensación entre fenol y formaldehído bajo condiciones básicas, lo que conduce a la formación de estructuras cíclicas [48].

Un ejemplo representativo es el calix[4]areno, compuesto por cuatro unidades fenólicas enlazadas mediante grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ). Este compuesto cíclico se caracteriza por su versatilidad estructural, destacando su amplia cavidad interior, que facilita interacciones supramoleculares no-covalentes como enlaces de hidrógeno, interacciones electrostáticas y fuerzas de van der Waals. Estas propiedades lo convierten en un receptor molecular eficiente, utilizado en aplicaciones como detección química, separación de iones, diseño de nanomateriales y remediación ambiental [49,50].

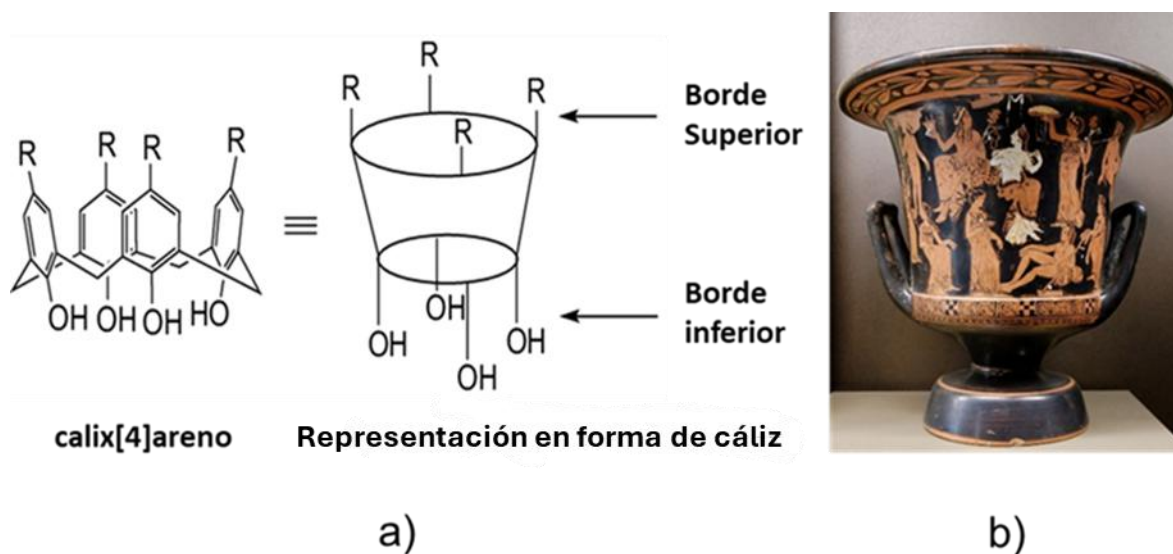


Figura 9. Comparación entre a) la estructura del calix[4]areno y b) un cáliz usado en la antigua Grecia [51].

## **Capítulo 2. Justificación, hipótesis y objetivos**

### **2.1 Justificación**

El glifosato es un herbicida altamente resistente a la degradación, lo que facilita su acumulación en ecosistemas acuáticos, suelos y alimentos. Diversos estudios han confirmado su presencia en suelos de cultivo, aguas superficiales como ríos, lagos, humedales y océanos, así como en aguas subterráneas, incluyendo acuíferos, en todo el territorio mexicano. Esta contaminación representa un grave riesgo para la salud humana y los recursos naturales, lo que hace indispensable investigar su impacto, desarrollar tecnologías para su detección y eliminación, así como implementar estrategias efectivas que protejan los ecosistemas y garanticen un futuro sostenible. Los métodos computacionales ofrecen una herramienta clave para simular y modelar el comportamiento del glifosato en el medio ambiente, permitiendo predecir su persistencia mediante su energía de adsorción y sus interacciones intermoleculares, evaluar la eficacia de los métodos de remoción y comprender mejor su interacción con diversos ecosistemas.

### **2.2 Hipótesis**

Los calix[n]arenos poseen la capacidad de adsorber al glifosato mediante la formación de un complejo estabilizado por interacciones no-covalentes, lo que los convierte en una alternativa prometedora para la remoción eficiente de este contaminante.

### **2.3 Objetivos**

#### **2.3.1 Objetivo general**

Investigar por métodos computacionales basados en la teoría DFT la energía de adsorción entre la molécula de glifosato y el calix[4]areno, así como las interacciones no-covalentes que estabilizan a los complejos calix[4]areno-glifosato.

### 2.3.2. Objetivos particulares

1. Investigar por métodos computacionales basados en la teoría DFT las propiedades químicas y electrónicas del glifosato y sus especies iónicas.
2. Investigar por métodos computacionales basados en la teoría DFT las energías libres de solvatación del glifosato, sus especies iónicas y el calix[4]areno.
3. Investigar por métodos computacionales basados en la teoría DFT la energía de adsorción en los complejos CX[4]-glifosato.
4. Caracterizar por medio de las propiedades topológicas de la densidad basadas en los análisis QTAIM y NCI-RDG las interacciones no-covalentes que dan estabilidad a los complejos CX[4]-glifosato.

## Capítulo 3. Marco teórico

### 3.1 Teoría del funcional de la densidad (DFT)

La mayoría de los métodos de la química cuántica tienen como objetivo resolver la ecuación de Schrödinger no relativista e independiente del tiempo, ya que ésta contiene toda la información del sistema[52]:

$$\hat{H}\Psi(r) = E\Psi(r) \quad (3.1)$$

En la ecuación (3.1)  $\hat{H}$  es el operador Hamiltoniano que representa la energía total del sistema, el cual es una combinación de los operadores de energía cinética y energía potencial externa:

$$\hat{H} = \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 + V(r) \right] \quad (3.2)$$

$\Psi(r)$  es la función de onda que describe el estado cuántico del sistema, y  $E$  es un valor numérico que representa la energía total del sistema.

Cuando se analizan sistemas con múltiples partículas interactuando entre sí, surge el denominado “problema de muchos cuerpos”, debido a la complejidad de las ecuaciones de movimiento generadas por las numerosas interacciones simultáneas:

$$\hat{H}\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) = E\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N) \quad (3.3)$$

$$\hat{H} = \left[ -\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i \nabla^2 + \sum_i V_{ext}(r_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|r_i - r_j|} \right] \quad (3.4)$$

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT, *Density Functional Theory*) se basa en el principio de que todas las propiedades de un sistema cuántico pueden determinarse a partir de una variable fundamental: la densidad electrónica ( $\rho$ ). Este enfoque reduce la complejidad al centrarse en la densidad electrónica, que es una función de tres variables (x, y, z), en lugar de la función de onda ( $\Psi$ ), la cual depende de las coordenadas de todas las partículas interactuantes del sistema [53].

## Teoremas de Hohenberg-Kohn

Los teoremas de Hohenberg-Kohn son los fundamentos clave de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Fueron propuestos por Pierre Hohenberg y Walter Kohn en 1964. Estos teoremas establecen una relación fundamental entre la densidad electrónica de un sistema cuántico y sus propiedades físicas [53, 54].

### Primer Teorema de Hohenberg-Kohn

Para un sistema de muchos electrones en su estado fundamental no degenerado, existe una correspondencia unívoca entre la densidad electrónica ( $\rho(r)$ ) y el potencial externo ( $V(r)$ ) que lo genera. Se consideran dos potenciales externos diferentes  $V_{\text{ext1}}$  y  $V_{\text{ext2}}$  que difieren en más de una constante pero que aun así conducen a la misma densidad del estado fundamental  $\rho(r)$ . Estos dos potenciales externos originan dos Hamiltonianos diferentes  $\hat{H}^{(1)}$  y  $\hat{H}^{(2)}$ , con dos funciones de onda para el estado fundamental  $\psi^{(1)}$  y  $\psi^{(2)}$  y que sin embargo tienen la misma densidad para el estado fundamental ( $\rho(r)$ ).

Utilizando el principio variacional de Rayleigh-Ritz, las energías del estado fundamental correspondientes son:

$$E_1 = \langle \psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \psi^{(1)} \rangle \quad (3.5)$$

$$E_2 = \langle \psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \psi^{(2)} \rangle \quad (3.6)$$

Al calcular las energías se tiene que:

$$\langle \psi^{(1)} | \hat{H}^{(1)} | \psi^{(1)} \rangle = E_1 + \int \rho(r)[V_{\text{ext1}}(r) - V_{\text{ext2}}(r)] dr \quad (3.7)$$

$$\langle \psi^{(2)} | \hat{H}^{(2)} | \psi^{(2)} \rangle = E_2 + \int \rho(r)[V_{\text{ext2}}(r) - V_{\text{ext1}}(r)] dr \quad (3.8)$$

Sumando las dos desigualdades se obtiene:

$$E_1 + E_2 < E_2 + \int \rho(r)[V_{\text{ext1}}(r) - V_{\text{ext2}}(r)] dr + E_2 + \int \rho(r)[V_{\text{ext2}}(r) - V_{\text{ext1}}(r)] dr \quad (3.9)$$

$$E_1 + E_2 < E_1 + E_2 \quad (3.10)$$

Esto constituye una contradicción, lo que implica que la suposición inicial es incorrecta. Esto significa que la densidad electrónica del estado fundamental determina de manera única el potencial externo y, por lo tanto, todas las propiedades del sistema cuántico, incluida su energía total, están completamente definidas por la densidad electrónica ( $\rho$ ) del estado fundamental.

### Segundo teorema de Hohenberg-Kohn

Es posible definir un funcional universal de la energía  $F[\rho]$  en función de la densidad  $\rho(\mathbf{r})$  válidos para cualquier potencial externo  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$ . Para un  $V_{\text{ext}}(\mathbf{r})$  específico, la energía exacta del estado fundamental de un sistema es el valor mínimo global de este funcional, y la densidad  $\rho(\mathbf{r})$  que minimiza el funcional es la densidad exacta del estado fundamental.

El funcional de la energía total del sistema, que se puede escribir como:

$$E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.11)$$

El principio variacional indica que la densidad que minimiza este funcional corresponde a la densidad del estado fundamental del sistema.

$$E_0 = \min_{\rho} \{F[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r}\} \quad (3.12)$$

Suponiendo que ( $\rho_0$ ) es una densidad diferente de ( $\rho'$ ) que también minimiza el funcional de la energía.

Entonces, se tiene:

$$E_0 = F[\rho_0] + \int \rho_0(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.13)$$

$$E_0 = F[\rho'] + \int \rho'(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.14)$$

Si  $\rho_0 \neq \rho'$  entonces  $F[\rho_0] \neq F[\rho']$  debido a la unicidad del funcional  $F[\rho]$ .

Esto implica que:

$$F[\rho_0] + \int \rho_0(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \neq F[\rho'] + \int \rho'(\mathbf{r})V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (3.15)$$

Lo cual sería una contradicción, ya que ambas expresiones deberían ser iguales si minimizan la energía total  $E_0$ . Por lo tanto, si  $\rho_0 \neq \rho'$ , no pueden ambas minimizar el funcional de la energía, lo que refuerza la unicidad de la densidad que corresponde al estado fundamental.

### 3.2 Funcionales híbridos

En DFT, la energía total de un sistema de muchos cuerpos se expresa en términos de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$ . La expresión general de la energía es:

$$E[\rho] = Ts[\rho] + \int V_{\text{ext}}(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.16)$$

donde  $Ts[\rho]$  es la energía cinética de los electrones no interactuantes,  $J[\rho]$  es la energía de repulsión Coulombiana clásica entre los electrones y  $E_{xc}[\rho]$  es la energía de intercambio y correlación.

El término  $E_{xc}[\rho]$  se emplea para describir de manera precisa los efectos cuánticos asociados al principio de exclusión de Pauli y las interacciones electrón-electrón. Este término incluye dos contribuciones fundamentales: la energía de intercambio, que refleja la tendencia de los electrones con *spin* paralelos a evitarse mutuamente, y la energía de correlación, que considera las interacciones dinámicas adicionales debidas a la repulsión entre los electrones. Dado que el cálculo exacto es imposible en la mayoría de los casos, se recurren a aproximaciones mediante funcionales dependientes de la densidad electrónica. Dichos funcionales buscan reproducir con alta fidelidad la energía total del sistema y se clasifican en distintos niveles de precisión [55,56].

Entre las aproximaciones más utilizadas se encuentran los funcionales de gradiente generalizado (GGA, *Generalized Gradient Approximation*), que mejoran a los funcionales de densidad local al incluir no solo la densidad electrónica, sino también su gradiente. Este enfoque resulta especialmente útil para describir sistemas no homogéneos, como

superficies y complejos moleculares. Ejemplos destacados de funcionales GGA son PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof) y BLYP [55].

Una mejora adicional se consigue mediante los funcionales híbridos, como B3LYP, que combinan una fracción del intercambio exacto de Hartree-Fock con parámetros aproximados de intercambio y correlación propios de DFT. Esta metodología permite una mejora significativa en la predicción de propiedades moleculares, tales como geometrías de equilibrio, energías de enlace y frecuencias vibracionales. En consecuencia, B3LYP se ha consolidado como uno de los funcionales más empleados en química computacional debido a su balance adecuado entre precisión y costo computacional.

El funcional B3LYP es un funcional híbrido de la teoría del funcional de la densidad (DFT) que se utiliza ampliamente en cálculos de química computacional. Su nombre proviene de la combinación de tres componentes: el funcional de intercambio de Becke (B), desarrollado en 1988, que es una corrección semiempírica al intercambio de Hartree-Fock; el número 3, que indica la mezcla de una parte del intercambio exacto de Hartree-Fock con el intercambio aproximado de DFT; y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr (LYP, 1988) [55].

$$E_{\text{B3LYP}} = (1 - a_0)E_x^{\text{LDA}} + a_0E_x^{\text{HF}} + a_xE_x^{\text{Becke88}} + a_cE_c^{\text{LYP}} + (1 - a_c)E_c^{\text{VWN}} \quad (3.17)$$

El funcional B3LYP se expresa como una combinación ponderada de varios componentes: el intercambio local  $E_x^{\text{LDA}}$ , el intercambio exacto de Hartree-Fock  $E_x^{\text{HF}}$ , el intercambio de Becke de 1988  $E_x^{\text{Becke88}}$ , la correlación de Lee-Yang-Parr  $E_c^{\text{LYP}}$ , y la correlación de Vosko, Wilk y Nusair  $E_c^{\text{VWN}}$ . Estos términos están ponderados por los coeficientes empíricos  $a_0 = 0.20$ ,  $a_x = 0.72$ ,  $a_c = 0.81$ , los cuales fueron fijados por Becke quien los determinó para que correspondieran con las energías de atomización, potenciales de ionización y afinidad de protón de un conjunto de moléculas.

### 3.3 Conjuntos de funciones de base

Las funciones de Base ( $X_r$ ) son funciones matemáticas que se utilizan para construir los orbitales moleculares. Estas funciones pueden ser funciones de onda atómicas, funciones gaussianas, o funciones de tipo Slater, entre otras [56]. Los orbitales moleculares se representan como una combinación lineal de funciones de base. Esto se expresa matemáticamente como:

$$\Psi_i = \sum_r c_{ir} X_r \quad (3.18)$$

En la ecuación (3.18)  $\Psi_i$  es el  $i$ -ésimo orbital molecular,  $X_r$  son las funciones de base, y  $C_{ir}$  son los coeficientes que determinan la contribución de cada función de base al orbital molecular.

Los conjuntos de base de valencia desdoblada (SV, *Split Valence*) son una forma de mejorar la precisión de las funciones de base en la representación de los orbitales atómicos. Estos conjuntos de base incluyen múltiples funciones de base para cada orbital atómico de valencia, lo que permite una representación más flexible y precisa de los orbitales moleculares.

El conjunto de base 6-311G es un tipo de conjunto de base de valencia desdoblada, lo que significa que utiliza múltiples funciones gaussianas para representar los orbitales de valencia de los átomos [57]. La notación “6-311G” se desglosa de la siguiente manera:

“6”: Seis funciones gaussianas se utilizan para describir los orbitales internos (núcleo).

“311”: Tres funciones gaussianas para la parte más compacta de los orbitales de valencia, una función gaussiana para la parte intermedia y una función gaussiana para la parte más difusa.

Para aumentar aún más la precisión de los cálculos, el conjunto de base 6-311G puede complementarse con funciones de polarización y funciones difusas:

Funciones de polarización: Indicadas como 6-311G(d) o 6-311G(d,p), estas funciones adicionales permiten una mejor descripción de la distribución electrónica en presencia de campos eléctricos externos.

Funciones difusas: Indicadas como 6-311++G, estas funciones son útiles para describir electrones en estados excitados o en sistemas aniónicos, proporcionando una mejor representación de los electrones más alejados del núcleo.

De este modo, el conjunto de base 6-311++G(d,p) ofrece una representación más completa y precisa de los sistemas moleculares, siendo especialmente útil en estudios donde se requiere una alta precisión en la descripción de la distribución electrónica e interacciones no-covalentes.

### 3.4 Cálculo de pK<sub>a</sub>

El pK<sub>a</sub> es un parámetro fundamental en química que cuantifica la acidez de una sustancia en solución. Específicamente, el pK<sub>a</sub> se define como el logaritmo negativo de la constante de disociación ácida (K<sub>a</sub>) de un ácido, lo que refleja su capacidad para donar un protón (H<sup>+</sup>) a una base en medio acuoso [58]. Matemáticamente, el pK<sub>a</sub> se expresa de la siguiente manera:

$$\text{pK}_a = -\log_{10}(K_a) \quad (3.19)$$

La reacción general para la disociación de un ácido (HA) en agua es:



Para calcular el pK<sub>a</sub> de manera computacional, se utiliza la metodología de “ciclos termodinámicos” (Figura 10) que relacionan las energías de Gibbs de las especies involucradas. A partir de estos ciclos, se pueden derivar ecuaciones que relacionan las energías de Gibbs de las especies involucradas y permiten calcular el pK<sub>a</sub> [59]:

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_g + \Delta G_{\text{solv}}(\text{A}^-) + \Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_3\text{O}^+) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{HA}) - \Delta G_{\text{solv}}(\text{H}_2\text{O}) \quad (3.21)$$

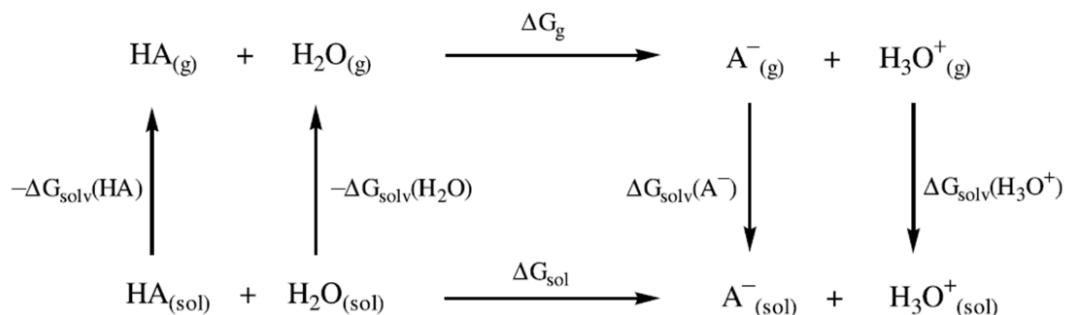


Figura 10. Ciclo termodinámico para el cálculo de  $\text{pK}_a$  [59].

Luego, esta relación se vincula con el  $\text{pK}_a$  a través de la ecuación:

$$\text{pK}_a = \frac{1.364\Delta G_{\text{sol}}}{RT} - \log [\text{H}_2\text{O}] \quad (3.22)$$

La ecuación (3.22) muestra cómo la energía de Gibbs de la disociación en solución se relaciona con el  $\text{pK}_a$  del ácido, ajustada por factores que incluyen la temperatura y la concentración del agua.

### 3.5 Energía libre de solvatación

La energía libre de solvatación ( $\Delta G_s^\circ$ ) es un concepto fundamental en la termodinámica y la fisicoquímica, que describe el trabajo necesario para transferir una molécula o partícula desde la fase de gas ideal hasta una solución, midiendo cuánta energía se libera o se requiere cuando los iones o moléculas de un soluto se asocian con las moléculas de un disolvente [60].

El Modelo de Continuo Polarizable (PCM, *Polarizable Continuum Method*) es una técnica ampliamente utilizada para calcular la energía libre de solvatación [60]. Este modelo considera al disolvente como un medio continuo con una constante dieléctrica específica, en lugar de representar explícitamente cada molécula de disolvente mediante la siguiente ecuación:

$$\Delta G_s^\circ = E_{elst} + \Delta G_{corr}^\circ \quad (3.23)$$

La energía electrostática ( $E_{elst}$ ) se calcula a partir de la energía de la densidad de carga superficial inducida  $\sigma(r)$  en el potencial electrostático de la molécula  $V(r)$ :

$$E_{elst} = \frac{1}{2} \int V(r) \sigma(r) d^2r \quad (3.24)$$

Finalmente, el término de corrección  $\Delta G_{corr}^\circ$  describe las contribuciones no electrostáticas.

### 3.6 Energía de adsorción incluyendo BSSE

La energía de adsorción es una medida de la energía liberada o absorbida cuando una molécula o un átomo (adsorbato) se adhiere a la superficie de un sólido (adsorbente). Una energía de adsorción negativa indica que el proceso es exotérmico (se libera energía), lo que sugiere una interacción favorable. En cambio, si la energía de adsorción es positiva, el proceso es endotérmico (se absorbe energía), lo que indica una adsorción no favorable [61].

La energía de adsorción puede variar en función de varios factores, como la naturaleza de la superficie (metales, semiconductores, óxidos, etc.), el tipo de molécula adsorbida (gases, moléculas orgánicas, etc.), la cobertura de adsorción (cantidad de moléculas o átomos adsorbidos por unidad de área) y la orientación de la molécula sobre la superficie. Estos factores son cruciales para determinar la fuerza de la interacción entre la molécula y la superficie, y, por lo tanto, afectan la estabilidad del sistema adsorbido.

La energía de adsorción se calcula generalmente como la diferencia de energía total entre el sistema adsorbido y la suma de las energías de las partes individuales (superficie y átomo o molécula) [62]. La fórmula general es:

$$\Delta E_{ads}(r_{AB}) = E_{AB}^{AB}(r_{AB}) - E_A^A - E_B^B \quad (3.25)$$

En el ámbito de la química computacional, la ecuación (3.23) se utiliza para calcular la energía de interacción entre fragmentos moleculares. Esta energía se define como la diferencia entre la energía total del sistema completo y la suma de las energías individuales de los fragmentos. Dependiendo del tipo de cálculo realizado, es necesario distinguir entre dos situaciones: cuando los fragmentos se optimizan de manera independiente (energía de enlace) y cuando se consideran cálculos puntuales sobre las geometrías de los fragmentos obtenidas del sistema completo (energía de interacción) [63].

Cuando los fragmentos se optimizan de manera independiente, la energía de enlace se expresa como:

$$\Delta E_{enl} = E(r_{AB}) - E_A^{opt} - E_B^{opt} \quad (3.26)$$

donde  $E(r_{AB})$  es la energía del sistema completo, mientras que  $E_A^{opt}$  y  $E_B^{opt}$  representan las energías de los fragmentos A y B respectivamente, optimizados de manera individual.

En el caso de cálculos puntuales, la energía de interacción se define como:

$$\Delta E_{int} = E(r_{AB}) - E_A^{sp} - E_B^{sp} \quad (3.27)$$

aquí,  $E_A^{sp}$  y  $E_B^{sp}$  corresponden a las energías de los fragmentos en las geometrías que estos adoptan en el sistema completo, sin optimización adicional.

El error de superposición de bases (BSSE, *Basis Set Superposition Error*) es un problema que surge en la química cuántica al utilizar conjuntos de funciones de base finitos para realizar cálculos. Este error ocurre porque, al acercarse los átomos de moléculas interactivas (o diferentes partes de la misma molécula), sus funciones de base se

superponen, y cada fragmento "aprovecha" el conjunto de funciones de base del otro para mejorar su propia descripción [63,64].

El método más común para corregir el BSSE es el método *counterpoise* propuesto por los químicos cuánticos Boys, S.F. and Bernardi, F. en 1970 [64]. Este método aborda el problema realizando cálculos adicionales en los que se considera la energía de cada fragmento molecular utilizando las funciones de base del sistema completo. Específicamente, se calcula la energía de cada monómero en la presencia de las funciones de base de los otros monómeros, pero sin la interacción real entre ellos.

$$\Delta E_{ads}(r_{AB}) = E_{AB}^{AB}(r_{AB}) - E_A^A - E_B^B + \delta_{AB}^{BSSE} \quad (3.28)$$

donde  $\Delta E_{ads}(r_{AB})$  es la energía de adsorción, que representa el cambio en la energía cuando el fragmento A se adhiere a la superficie B a una distancia  $r_{AB}$ ,  $E_{AB}^{AB}(r_{AB})$  es la energía total del sistema cuando A está adsorbida en B a la distancia  $r_{AB}$ ,  $E_A^A$  es la energía total del fragmento A en su configuración no interaccionada y  $E_B^B$  es la energía total del fragmento B en su configuración no interaccionada. La corrección  $\delta_{AB}^{BSSE}$  se añade para compensar el error introducido por la superposición de las funciones de base de los fragmentos A y B. Esto corrige el error introducido por la superposición de bases, proporcionando una energía de adsorción más precisa.

### 3.7 Teoría cuántica de los átomos en las moléculas (QTAIM)

La Teoría Cuántica de los Átomos en las Moléculas (QTAIM, *Quantum Theory of Atoms in Molecules*), fue desarrollada por Richard F. W. Bader entre las décadas de 1960 y 1980 [65]. Esta teoría proporciona una descripción mecano-cuántica de la estructura electrónica y las interacciones dentro de una molécula mediante el análisis de la densidad electrónica  $\rho(r)$ .

La densidad electrónica es una función matemática que describe la distribución espacial de los electrones en un sistema atómico o molecular. La densidad electrónica ( $\rho$ ) depende de la posición ( $\mathbf{r}$ ) en el espacio y representa la probabilidad de encontrar un electrón en una determinada región dentro de un sistema cuántico [62,65]. La ecuación (3.29) es una representación integral de la densidad electrónica en términos de las funciones de onda de los electrones:

$$\rho(\mathbf{r}) = N \int \int \cdots \int \Psi^*(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N) \Psi(\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_N) d\sigma_1 d\chi_2 \cdots d\chi_N \quad (3.29)$$

Debido a que la densidad electrónica es una función tridimensional, se puede definir un gradiente vectorial:

$$\nabla\rho = \mathbf{i} \frac{\partial\rho}{\partial x} + \mathbf{j} \frac{\partial\rho}{\partial y} + \mathbf{k} \frac{\partial\rho}{\partial z} \quad (3.30)$$

Estas trayectorias parten o terminan en puntos críticos (CP, *Critical Points*) de la densidad electrónica, que son regiones donde el gradiente de la densidad es igual a cero:

$$\nabla\rho = \mathbf{i} \frac{\partial\rho}{\partial x} + \mathbf{j} \frac{\partial\rho}{\partial y} + \mathbf{k} \frac{\partial\rho}{\partial z} = 0 \quad (3.31)$$

Es posible identificar mínimos locales, máximos locales o puntos de silla al considerar las segundas derivadas de los puntos críticos de ( $r$ ), los cuales se colocan en la matriz Hessiana,  $H(\rho)$ , para evaluarlos:

$$H(\rho) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2\rho}{\partial x^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x \partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial x \partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial y \partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y^2} & \frac{\partial^2\rho}{\partial y \partial z} \\ \frac{\partial^2\rho}{\partial z \partial x} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z \partial y} & \frac{\partial^2\rho}{\partial z^2} \end{bmatrix} \quad (3.32)$$

La matriz Hessiana diagonalizada permite conocer a  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$  y  $\lambda_3$  que son los valores propios que representan las curvaturas de la densidad electrónica en las direcciones principales (x, y, z).

$$\Lambda = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \rho}{\partial x'^2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial y'^2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \rho}{\partial z'^2} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

El Laplaciano de la densidad,  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ , es la suma de las segundas derivadas parciales de la densidad electrónica. Proporciona información sobre la concavidad o convexidad de la densidad electrónica en un punto dado.

$$\nabla^2 \rho(\mathbf{r}) = \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial z^2} \quad (3.34)$$

Los puntos críticos (CP) se clasifican según el comportamiento de la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  su rango ( $\omega$ ) y su firma ( $\sigma$ ). El rango es el número de curvaturas diferentes de cero de  $\rho$  en el punto crítico y la firma es la suma algebraica de los signos de las curvaturas. En QTAIM, se definen cuatro tipos principales de puntos críticos (Tabla 1), cada uno con diferentes implicaciones en términos de la estructura molecular [66]:

Tabla 1. Tipos de Puntos Críticos.

Clasificación del Punto Crítico (CP)	Descripción	Firma ( $\sigma$ )	Rango ( $\omega$ )	Curvaturas	Propiedad de $\rho(\mathbf{r})$
CP (3, -3)	Nodo crítico (NCP).	-3	3	Tres curvaturas negativas.	Máximo local.
CP (3, -1)	Punto crítico de enlace (BCP).	-1	3	Dos curvaturas negativas y una positiva.	Máximo en dos ejes; mínimo en el tercero.
CP (3, +1)	Punto crítico de anillo (RCP).	+1	3	Dos curvaturas positivas y una negativa.	Mínimo en dos ejes; máximo en el tercero.
CP (3, +3)	Punto crítico de cavidad (CCP).	+3	3	Tres curvaturas positivas.	Mínimo local.

Los puntos críticos de enlace (BCP, *Bond Critical Points*) son esenciales para identificar y caracterizar los enlaces químicos entre átomos [65]. La densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  y el Laplaciano  $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$  en estos puntos permiten determinar la naturaleza del enlace:

**Enlaces covalentes:** Los enlaces covalentes tienen una densidad electrónica elevada en el BCP y un Laplaciano negativo  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) > 0$ , lo que indica una acumulación de carga en la región entre los átomos.

**Enlaces iónicos o interacciones débiles:** En estos casos, la densidad electrónica en el BCP es baja y el Laplaciano es positivo  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$ , lo que refleja una disminución de carga y una naturaleza más electrostática o débil.

La energía cinética,  $G(r)$ , definida como la energía asociada al movimiento de los electrones no interactuantes, es generalmente más grande en sistemas con enlaces más cortos, ya que la densidad electrónica es más concentrada en regiones próximas a los núcleos, lo que aumenta la velocidad de los electrones y, en consecuencia, su energía cinética [65, 66].

La energía total electrónica,  $H(r)$ , abarca no solo la energía cinética, sino también las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo. En un sistema molecular  $H(r)$  se calcula mediante la combinación de la energía de interacción de Coulomb y la energía de intercambio-correlación, que se obtiene a partir de los funcionales de la densidad utilizados en el modelo [65, 66].

En los enlaces covalentes, tanto la energía total electrónica  $H(r)$  como la energía cinética  $G(r)$  tienen valores negativos, reflejando la estabilidad del sistema debido al intercambio de electrones.  $H(r)$  negativo indica la fuerte interacción entre los átomos, mientras que  $G(r)$  negativo se asocia con una densidad electrónica concentrada en el enlace. En las interacciones no-covalentes, como van der Waals o puentes de hidrógeno,  $H(r)$  es generalmente positivo, ya que estas interacciones son más débiles, mientras que  $G(r)$  tiende a ser menos negativo o cercano a cero debido a la dispersión de la densidad electrónica [65, 66].

La energía de interacción de los puntos críticos ( $E_{int}$ ) se calcula a partir del potencial electrostático de la molécula  $V(r)$ :

$$E_{int} = \frac{1}{2}V(r) \quad (3.35)$$

### 3.8 Análisis de las interacciones no-covalentes (NCI) y gradiente de densidad reducida (RDG)

La teoría de interacciones no-covalentes (NCI, *Non-Covalent Interactions*) es un método desarrollado por Erin R. Johnson y colaboradores en 2010 [67], utilizado para analizar y visualizar interacciones no-covalentes entre fragmentos moleculares en un sistema o complejo. A diferencia de los enlaces covalentes, que implican el compartimiento de electrones entre átomos, las interacciones no-covalentes son fuerzas más débiles que no implican un enlace químico directo como, puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals, interacciones  $\pi$ - $\pi$  y enlaces halógenos, entre otras.

La teoría NCI utiliza la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  y su derivada, el gradiente reducido de la densidad  $s(\mathbf{r})$ , para identificar regiones donde las interacciones no-covalentes ocurren:

$$s = 2(3\pi)^{1/3} \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{4/3}} \quad (3.36)$$

El gradiente de densidad reducida  $s(\mathbf{r})$  ayuda a localizar regiones en el espacio donde la densidad electrónica cambia significativamente. De manera que

- **Altos valores de  $s$  y bajos valores de  $\rho$**  indican densidades no interactivas.
- **Bajos valores de  $s$  y altos valores de  $\rho$**  corresponden a enlaces covalentes.
- **Bajos valores de  $s$  y bajos valores de  $\rho$**  están asociados con interacciones no-covalentes.

Al analizar el gradiente de la densidad reducida junto con el segundo valor propio de la matriz Hessiana de la densidad ( $\lambda_2$ ), se puede clasificar las interacciones como atractivas o repulsivas. Las regiones donde  $\lambda_2$  es menor que cero ( $\lambda_2 < 0$ ) indican acumulación de densidad electrónica, lo que sugiere interacciones atractivas, mientras que las regiones donde  $\lambda_2$  es mayor que cero ( $\lambda_2 > 0$ ) indican interacciones repulsivas o impedimentos estéricos [67].

Los mapas de RDG, como se muestra en la Figura 11, representan los resultados tridimensionales donde se asignan colores y contornos a diferentes combinaciones de  $s(r)$  y  $\rho(r)$ , lo que permite interpretar la topología de las interacciones en el sistema, identificando patrones de enlace y la naturaleza de las interacciones. Esto permite visualizar claramente las áreas donde ocurren interacciones significativas, como puentes de hidrógeno, fuerzas de van der Waals y otras interacciones de carácter repulsivo en el sistema.

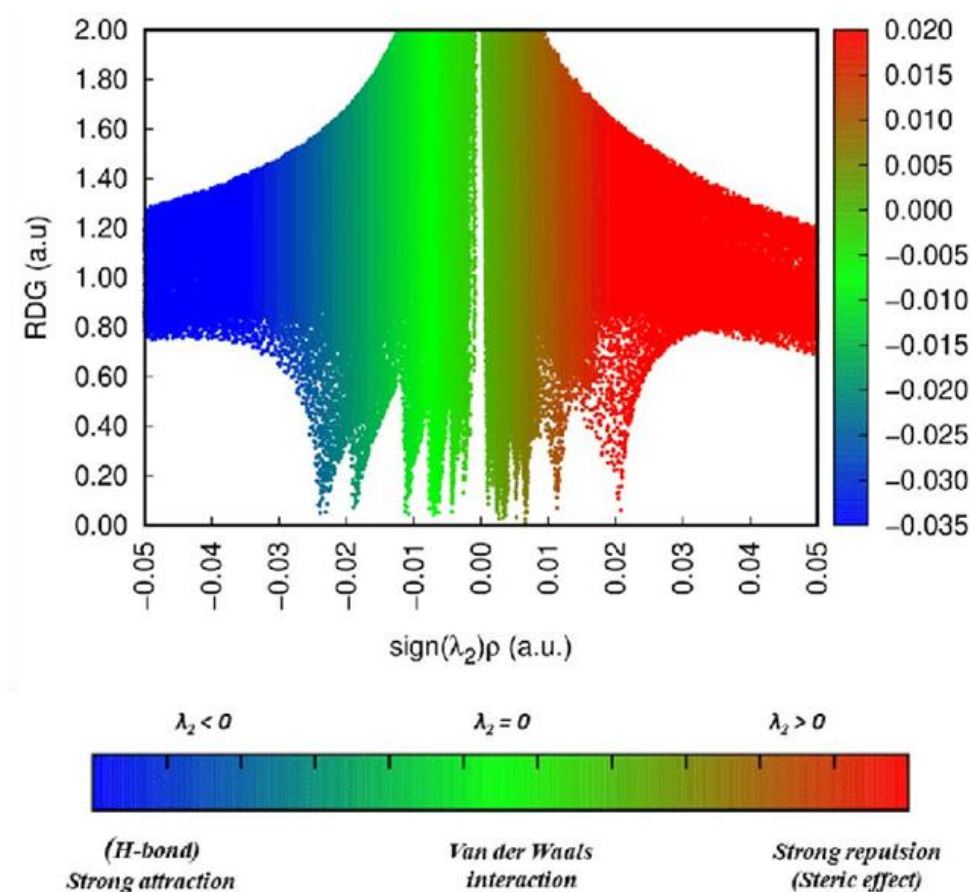


Figura 11. Diagrama general de un mapa de RDG.

## Capítulo 4. Metodología

Se llevó a cabo la siguiente metodología:

### Estructuras optimizadas de glifosato

Con el objetivo de comprender mejor los mecanismos que facilitan la formación y estabilización de complejos entre el glifosato y el calix[4]areno, en el presente estudio se optimizaron las estructuras de las diferentes especies de glifosato: forma neutra (**NE**), zwitterión de fosfonato (**ZWP**), zwitterión de carboxilato (**ZWC**), anión de glifosato carga  $-1$  (**AN-1**), anión de glifosato carga  $-2$  (**AN-2**), anión de glifosato carga  $-3$  (**AN-3**), ver Figura 7), del calix[4]areno (**CX[4]**) y de los complejos **CX[4] – GP**, utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) [67, 68]. También se llevó a cabo el cálculo de las frecuencias vibracionales en todas las estructuras y complejos, encontrando frecuencias vibracionales positivas, lo que indica que corresponden a mínimos locales en la superficie de energía potencial. Se calcularon las energías de adsorción mediante la ecuación (3.25) e incluyendo la corrección BSSE de la ecuación (3.28).

### Cálculo del pK<sub>a</sub> de las estructuras de glifosato

Se calcularon las constantes de acidez (pK<sub>a</sub>) utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-311++G (d,p). Se realizó el cálculo de energías libres del glifosato con su base conjugada y el ion hidronio. Se calcularon las energías de deprotonación en fase gas y las energías libres de solvatación con el modelo CPCM. El cambio de energía libre estándar para la reacción se calculó mediante la ecuación (3.21) usando el ciclo termodinámico (ver Figura 10) [59]:

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta G_g + \Delta G_{\text{solv}}(A^-) + \Delta G_{\text{solv}}(H_3O^+) - \Delta G_{\text{solv}}(HA) - \Delta G_{\text{solv}}(H_2O)$$

### Energías de adsorción del complejo CX[4]-glifosato

Se graficaron los potenciales electrostáticos moleculares (MEP) de las especies iónicas de glifosato y del CX-[4] con el fin de analizar cualitativamente los sitios reactivos de ambas moléculas y facilitar la construcción de los complejos CX[4]-glifosato.

Se calculó la energía de adsorción como primera aproximación de acuerdo con la ecuación (3.27):

$$\Delta E_{int} = E(r_{AB}) - E_A^{sp} - E_B^{sp}$$

Se calculó la energía de adsorción usando el error de superposición de base (BSSE) por el método *counterpoise* de acuerdo con la ecuación (3.28):

$$\Delta E_{ads}(r_{AB}) = E_{AB}^{AB}(r_{AB}) - E_A^A - E_B^B + \delta_{AB}^{BSSE}$$

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando el *software* Gaussian 16 [69] y se visualizaron en GaussView 6.0 [70].

### **Análisis de las interacciones no-covalentes en el complejo CX[4]-glifosato**

Se caracterizaron las interacciones dentro de los complejos, mediante análisis topológicos basados en la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), Interacciones No-Covalentes (NCI) y Gradiente de Densidad Reducida (RDG). Los análisis topológicos de la densidad electrónica se realizaron empleando los programas Multiwfn [71] y VMD [72], con el mismo nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

## Capítulo 5. Resultados y discusión

### 5.1 Estructuras optimizadas de glifosato y potencial electrostático molecular.

Se utilizaron las estructuras cristalográficas de rayos X del glifosato y del calix[4]areno, obtenidas de la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) con los identificadores 1232531 [73] y 1101681 [74], respectivamente, como geometrías iniciales para los cálculos de optimización. Para obtener el mínimo de la superficie de energía potencial, se realizaron cálculos de optimización y de frecuencias vibracionales, encontrando únicamente frecuencias positivas. Además, el Potencial Electrostático Molecular (MEP) fue calculado a partir de las estructuras moleculares optimizadas, con el objetivo de identificar cualitativamente las áreas de mayor reactividad en las moléculas. Debido a que los zwitteriones **ZWP1** y **ZWP2** no presentan diferencias significativas, es decir, son equivalentes tanto en estructura como en energía electrónica, nos referiremos a un único zwitterión, **ZWP**.

En la Figura 12, se presentan los sitios reactivos y la distribución de densidad electrónica para la molécula neutra de glifosato y sus especies iónicas. El color rojo indica regiones con alta densidad electrónica (zonas nucleofílicas), mientras que el color azul señala regiones con baja densidad electrónica (zonas electrofílicas). Las áreas verdes corresponden a zonas con densidad electrónica intermedia (densidad promedio). Los MEP se graficaron con un isovalor de 0.02 u.a. y en el intervalo de  $-0.130$  a  $0.130$  e u.a.<sup>-3</sup>.

En la molécula neutra de glifosato (**NE**), las regiones nucleofílicas se concentran principalmente en los grupos fosfónico ( $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ) y carboxilo ( $-\text{COOH}$ ). Al interactuar con agua, el glifosato se estabiliza formando un zwitterión, en el que las regiones nucleofílicas y electrofílicas se distribuyen entre los grupos funcionales de la molécula. Este zwitterión, puede originarse a partir del grupo fosfonato (**ZWP**) o del grupo carboxilato (**ZWC**) generando un dipolo que aumenta la solubilidad del glifosato en agua.

En un medio ligeramente básico, con el incremento del pH, el glifosato se ioniza y se convierte en un anión con carga  $-1$  (**AN-1**). En esta forma, las regiones nucleofílicas se intensifican en el grupo fosfonato ( $-\text{PO}_3\text{H}^-$ ), lo que incrementa aún más su solubilidad. Los aniones (**AN-2**) y (**AN-3**) con cargas  $-2$  y  $-3$ , respectivamente, muestran zonas reactivas dominadas por tonalidades rojas intensas, lo que refleja una alta densidad electrónica distribuida en los grupos funcionales fosfonato y carboxilato. Los MEP se graficaron con un isovalor de  $0.02$  u.a. y en un intervalo de  $-2.147 \times 10^{-2}$  a  $2.147 \times 10^{-2}$  e u.a.<sup>-3</sup>.

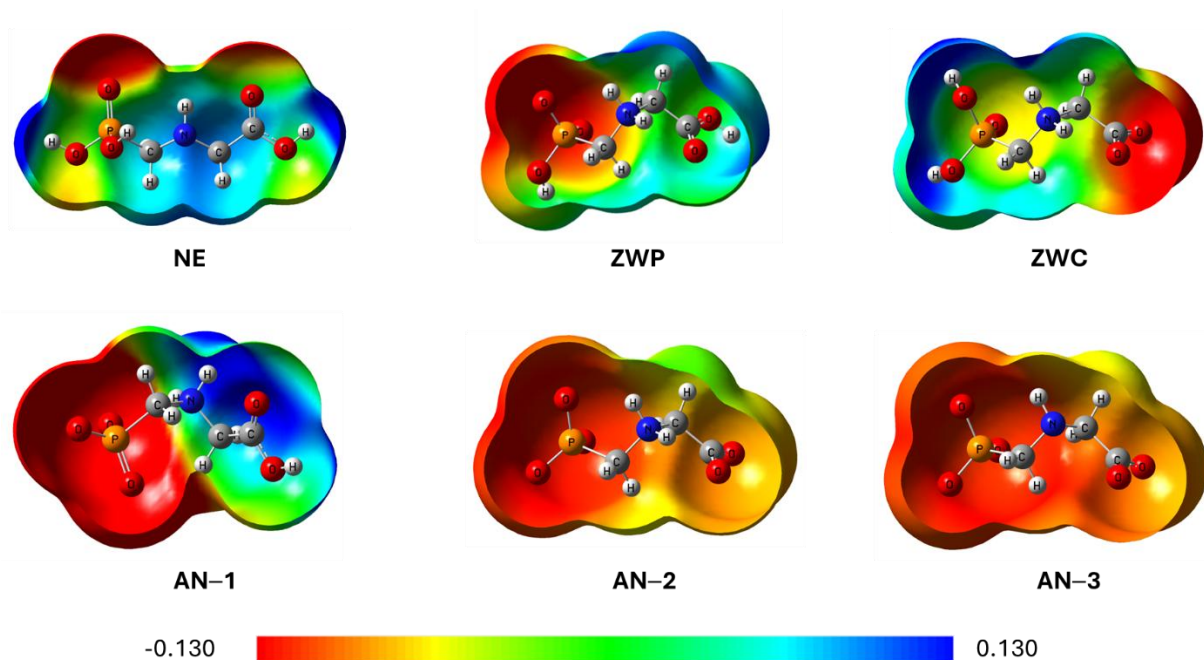


Figura 12. Estructuras optimizadas y potencial electrostático molecular de, Glifosato neutro (**NE**), Zwitterión de glifosato con carga negativa en el grupo fosfonato (**ZWP**), Zwitterión, de glifosato con carga negativa en el grupo carboxilato (**ZWC**), Anión de glifosato con carga  $-1$  (**AN-1**), Anión de glifosato con carga  $-2$  (**AN-2**) y Anión de glifosato carga  $-3$  (**AN-3**).

La Figura 13 muestra los sitios reactivos y la distribución de densidad electrónica del calix[4]areno. En el borde superior de la molécula (ver Figura 9), se identifican zonas electrofílicas caracterizadas por una baja densidad electrónica, atribuible a la presencia de átomos de carbono con menor electronegatividad. Por otro lado, en el borde inferior (ver Figura 9), se observan zonas nucleofílicas con una alta densidad electrónica, localizadas

principalmente en el centro de la molécula, asociadas a los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo, que son altamente electronegativos.

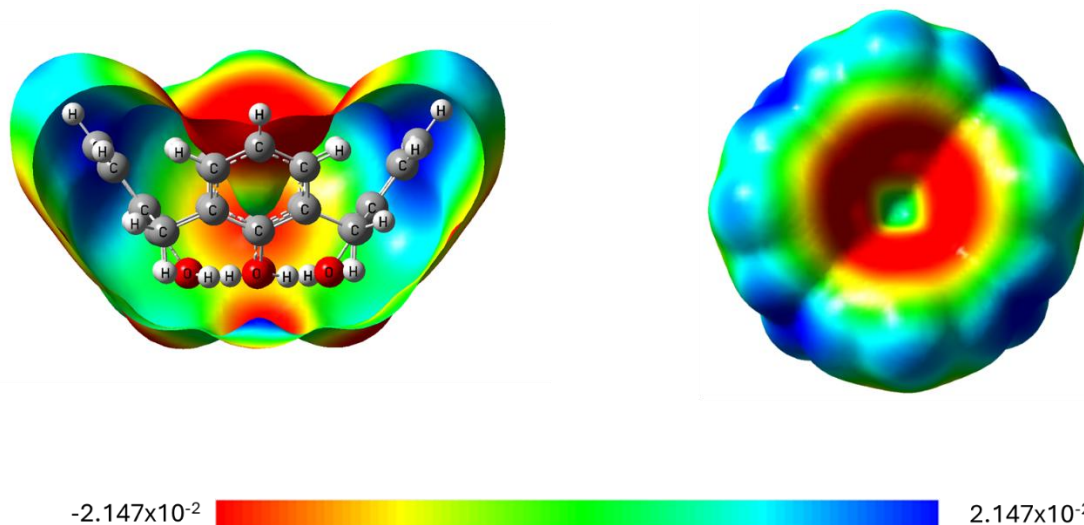


Figura 13. Estructura optimizada y potencial electrostático molecular del calix[4]areno.

Estos mapas de potencial electrostático molecular fueron útiles en la construcción de los complejos calix[4]areno-glifosato.

## 5.2 Cálculo de $pK_a$ de glifosato

La ionización del glifosato (Figura 14) es un proceso crítico que afecta su comportamiento químico y su interacción con el medio ambiente. Los datos experimentales reportados para la constante de disociación ácida ( $pK_a$ ) del glifosato son [8]:

$pK_{a1} < 2.0$ : Corresponde a la ionización de uno de los protones del grupo fosfonato ( $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ), dando lugar a  $-\text{PO}_3\text{H}^-$ .

$pK_{a2} \approx 2.2$ : Relacionado con la pérdida del segundo protón del grupo fosfonato, que resulta en la formación de  $-\text{PO}_3^{2-}$ .

$pK_{a3} \approx 5.6$ : Asociado al grupo carboxilo ( $-\text{COOH}$ ), que se ioniza para formar el carboxilato ( $-\text{COO}^-$ ).

$pK_{a4} \approx 10.6$ : Asociado al grupo amino protonado ( $-\text{NH}_2^+$ ), que pierde un protón para formar el grupo amino neutro ( $-\text{NH}_2$ ).

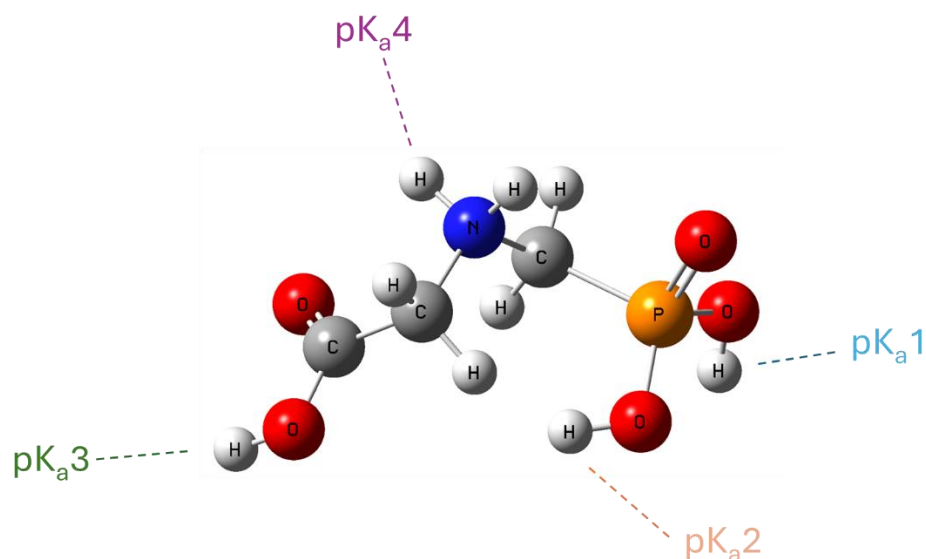


Figura 14. Ionización de la molécula de glifosato.

Tabla 2. Valores de  $pK_a$  calculados para la molécula de glifosato en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

Constante	$pK_a$ (Experimental)	$pK_a$ (Calculado)
1	< 2	0.56
2	2.2	2.46
3	5.6	6.4
4	10.6	13.76

Se calcularon los valores teóricos de  $pK_a$  para la molécula de glifosato utilizando la metodología de ciclo termodinámico descrita en el marco teórico (Figura 10). Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 2. Los valores de las constantes  $pK_{a1}$ ,  $pK_{a2}$  y  $pK_{a3}$  muestran un error máximo de 0.8 unidades de  $pK_a$ , como lo indica el método [59]. Sin embargo, para la constante  $pK_{a4}$ , el error supera las 2 unidades de  $pK_a$ . La Tabla 3 muestra las energías libres de las especies iónicas de glifosato en el ciclo termodinámico.

Tabla 3. Energías libres de las especies iónicas de glifosato (kcal/mol).

	ZWP	AN-1	AN-2	AN-3
$\Delta G_{\text{gas}}$	150.2	163.47	273.7	401.2
$\Delta G_{\text{sol}}$	17.3	11.38	9.33	27.34
$\Delta G_{\text{sol(ácido)}}$	-18.81	-48.9	-58.94	-279.24
$\Delta G_{\text{sol(agua)}}$	-6.32	-6.32	-6.32	-6.32
$\Delta G_{\text{sol(base)}}$	-71.39	-66.93	-77.82	-328.82
$\Delta G_{\text{sol(hidronio)}}$	-110.3	-110.3	-110.3	-110.3

Como se observa en la Tabla 3, los aniones, al poseer carga negativa, están sujetos a interacciones electrostáticas intensas con otras especies en solución, como cationes y moléculas de agua. Estas interacciones pueden alterar considerablemente los cálculos de la energía libre. Si esta última se determina con un error de 2 a 3 kcal/mol, puede traducirse en un error significativo de varias unidades en los valores de  $pK_a$ .

### 5.3. Energías de adsorción de los complejos CX[4]-glifosato

Para estudiar la energía de adsorción entre el calix[4]areno y el glifosato, se colocó la molécula de glifosato y sus especies iónicas en diferentes orientaciones, considerando los sitios reactivos de la molécula de calix[4]areno, guiados por los MEP descritos en la sección 5.1. Para obtener el mínimo en la superficie de energía potencial, se realizaron cálculos de optimización y de frecuencias vibracionales, encontrando únicamente frecuencias positivas en los complejos finales. En la Figura 15 se presentan los complejos más estables formados entre el calix[4]areno y las especies iónicas del glifosato.

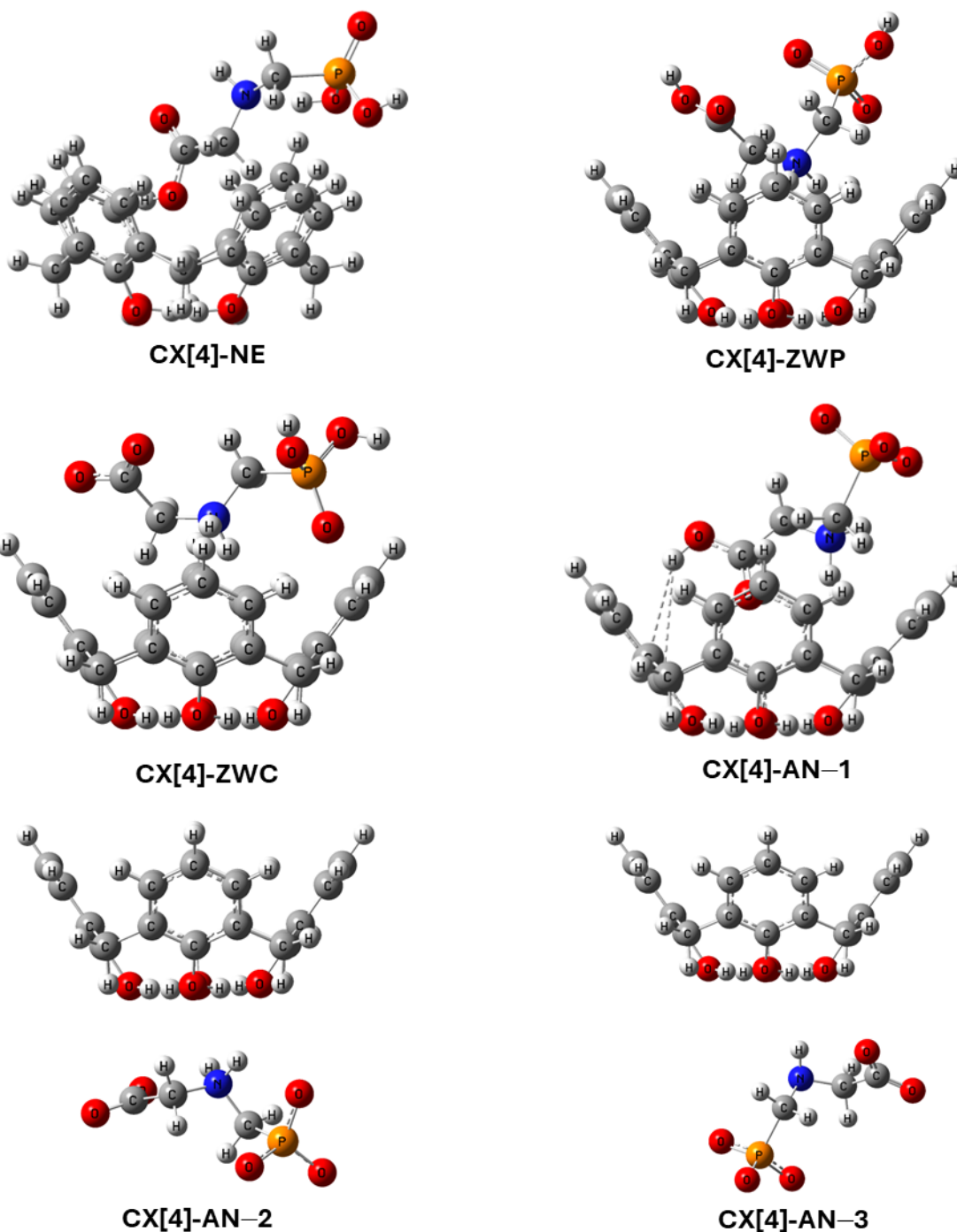


Figura 15. Complejos más estables para, Glifosato neutro-calix[4]areno (**CX[4]-NE**), Zwitterión, de glifosato-calix[4]areno (**CX[4]-ZWP**), Zwitterión, de glifosato-calix[4]areno (**CX[4]-ZWC**), Anión de glifosato -1-calix[4]areno (**CX[4]-AN1**), Anión de glifosato -2-calix[4]areno (**CX[4]-AN-2**) y Anión de glifosato -3-calix[4]areno (**CX[4]-AN-3**).

El complejo **CX[4]-NE** muestra la interacción del glifosato en su forma neutra con el CX[4], donde se observa que el grupo carboxilo (-COOH), debido a sus regiones electrofílicas, participa en la adsorción. Por su parte, los complejos **CX[4]-ZWP** y **CX[4]-ZWC** presentan la interacción del zwitterión, de glifosato, formado por el grupo fosfonato (**ZWP**) y el grupo carbonilo (**ZWC**), respectivamente. En ambos casos, se identifica que el grupo amino (-NH<sub>2</sub><sup>+</sup>-) es el principal responsable de la interacción con el calix[4]areno. El complejo **CX[4]-AN-1** muestra la estructura más estable del anión de glifosato con carga -1, en la cual el grupo carboxilo (-COOH), es el que genera la mayor interacción con la molécula. Finalmente, los complejos **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3** muestran una fuerte repulsión con la cavidad interna del calix[4]areno debido a la alta densidad electrónica en su interior, por lo que la interacción más favorable se produce en el borde inferior del calix[4]areno.

Las energías de adsorción ( $E_{ads}$ ) para los complejos calculados en fase gas y en medio acuoso en el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p) se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Energías de adsorción en fase gas y agua.

Energía en fase gas (kcal/mol)				Energía en agua (kcal/mol)			
Complejo	Energía Interacción	BSSE	Energía Corregida	Complejo	Energía interacción	BSSE	Energía Corregida
CX[4]-NE	-66.83	0.0052	<b>-63.56</b>	CX[4]-NE	22.14	0.0050	<b>25.27</b>
CX[4]-ZWP	-50.51	0.0054	<b>-47.12</b>	CX[4]-ZWP	28.12	0.0049	<b>31.19</b>
CX[4]-ZWC	-30.27	0.0049	<b>-27.19</b>	CX[4]-ZWC	11.49	0.0047	<b>14.43</b>
CX[4]-AN-1	-71.34	0.0049	<b>-68.26</b>	CX[4]-AN-1	8.38	0.005	<b>11.51</b>
CX[4]-AN-2	-55.5	0.0053	<b>-52.17</b>	CX[4]-AN-2	7.17	0.0051	<b>10.37</b>
CX[4]-AN-3	-83.49	0.0051	<b>-80.28</b>	CX[4]-AN-3	7.04	0.0049	<b>10.11</b>

Los resultados presentados en la Tabla 4 muestran que en fase gas los complejos **CX[4]-NE**, **CX[4]-ZWP**, **CX[4]-ZWC** y **CX[4]-AN-1** adsorben glifosato en la cavidad interior del calix[4]areno de manera estable, con energías de interacción negativas. Esto indica que los sistemas liberan energía al medio durante su interacción lo que sugiere que este proceso es estable y se da de manera espontánea. En contraste, en los complejos **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3**, el glifosato interactúa de manera más estable con el borde inferior del

calix[4]areno debido a la repulsión de cargas que se genera en la cavidad interior. Por otro lado, cuando los complejos se encuentran solvatados en agua, la energía de interacción se torna positiva, lo que indica que los sistemas requieren un aporte de energía del medio para llevar a cabo la adsorción esto sugiere que este proceso es inestable y no se da de manera espontánea.

La Tabla 5 presenta los resultados del cálculo de energías libres de solvatación en agua para las moléculas de glifosato, sus especies iónicas y el calix[4]areno.

Tabla 5. Energías libres de solvatación en agua.

Molécula	E (kcal/mol)
NE	<b>-26.32</b>
ZWP	<b>-52.26</b>
ZWC	<b>-53.21</b>
AN-1	<b>-122.57</b>
AN-2	<b>-220.72</b>
CX[4]	<b>-11.36</b>

Los resultados muestran que a medida que el glifosato pierde protones en su estructura, interactúa de manera más efectiva y fuerte con el agua, lo que se traduce en una alta solubilidad. Por otro lado, el calix[4]areno evidencia una interacción débil con el agua, debido a los anillos aromáticos presentes en su estructura, lo que resulta en su baja solubilidad dificultando la adsorción del glifosato en un medio acuoso.

Los calix[*n*]renos son conocidos por sus interesantes propiedades químicas, físicas y mecánicas, especialmente útiles en la eliminación de contaminantes. Diversos estudios han demostrado que es posible modificar las características de estas estructuras mediante la adición de grupos funcionales como amidas, iminas, azufre, azo y alquilo en los bordes superior e inferior de los calix[*n*]renos. Estas modificaciones aumentan la capacidad de adsorción y la selectividad de los adsorbentes, además de reducir su hidrofobicidad.

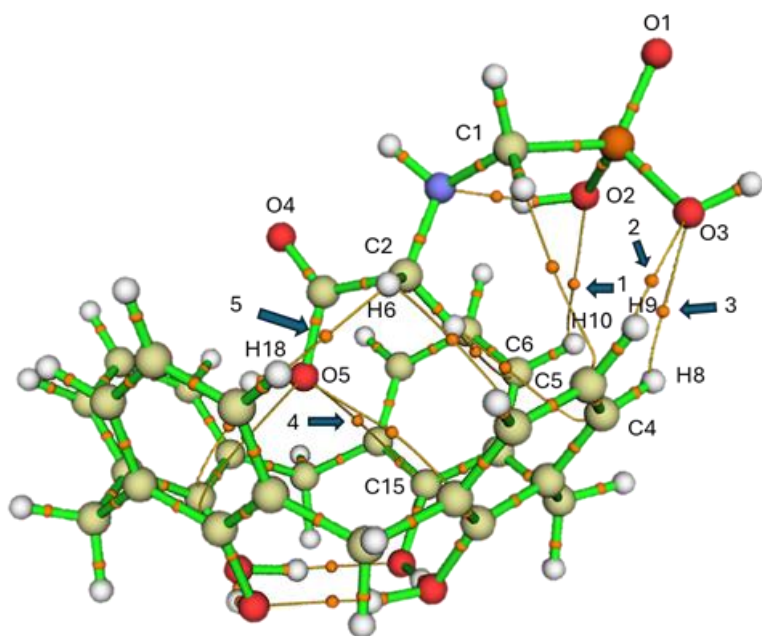
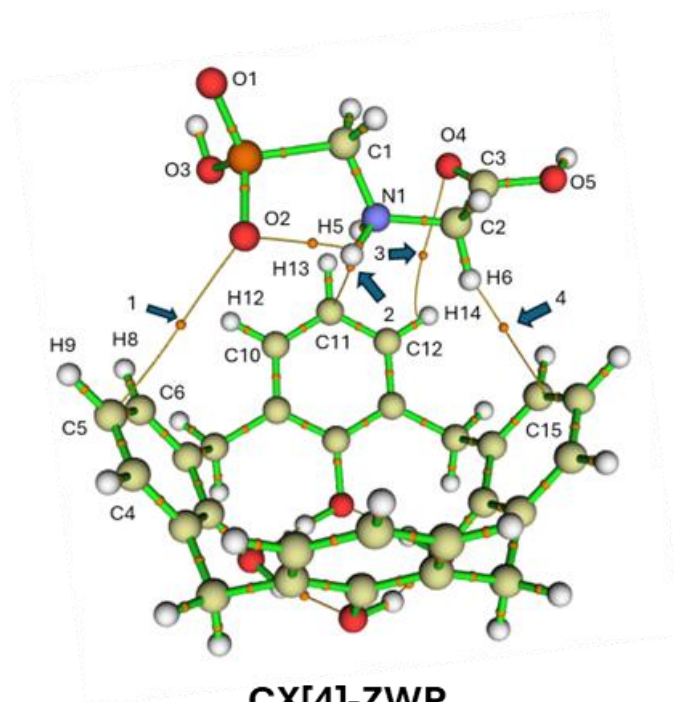
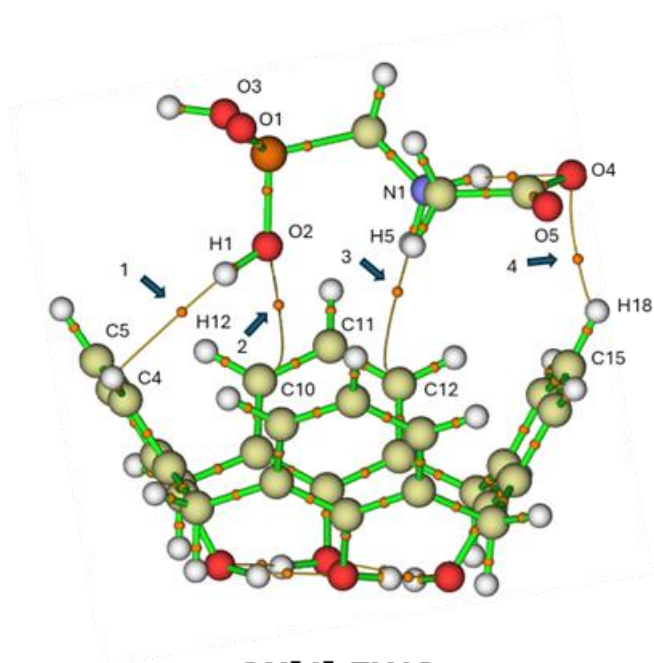
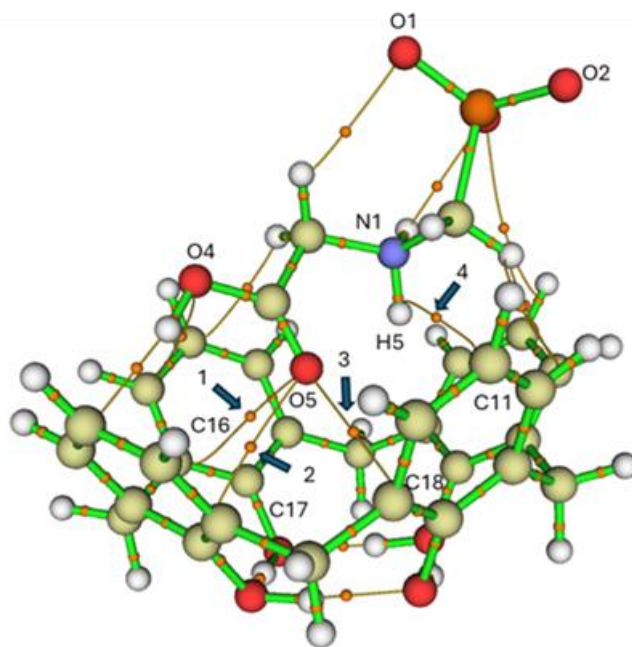
Nikura & Anslyn (1999) lograron sintetizar azacalix[4]arenos con cuatro grupos amino en el borde superior mediante un proceso de ciclización de un solo paso, mejorando así la capacidad de detección de huéspedes aniónicos como el fosfato de inositol en soluciones acuosas [75]. Kumagai *et al.* (1997) desarrollaron calixarenos *p*-terc-butiltia[*n*] (*n* = 4, 6, 8)

con enlaces de sulfuro, los cuales presentan características únicas debido a los efectos estéricos y electrónicos de los átomos de azufre [76]. Hu *et al.* (2010) introdujeron unidades de tripticeno para producir oxacalix[4]arenos, creando cavidades más grandes y conformaciones rígidas capaces de encapsular huéspedes de gran tamaño en estado sólido [77].

La estrategia de funcionalización más común es la modificación química de nanomateriales mediante la impregnación de la superficie con nanopartículas metálicas, como  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{5+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$  y  $\text{Cu}^{2+}$ , junto con agentes reductores.

### 5.5 Análisis QTAIM del complejo CX[4]-glifosato.

La Figura 16 muestra los grafos moleculares con los caminos de enlace asociados a la presencia de interacciones no-covalentes, junto con los principales puntos críticos de enlace (BCP) identificados en los complejos CX[4]-glifosato con los puntos en color naranja. En la Tabla 6 se muestran los parámetros topológicos de la densidad electrónica ( $\rho$ ), el Laplaciano de la densidad ( $\nabla^2\rho$ ), la energía potencial ( $V(r)$ ), el Lagrangiano de la energía cinética ( $G(r)$ ), la energía total ( $H(r)$ ) y la energía de interacción ( $E_{int}$ ) de los complejos CX[4]-glifosato.

**CX[4]-NE****CX[4]-ZWP****CX[4]-ZWC****CX[4]-AN-1**

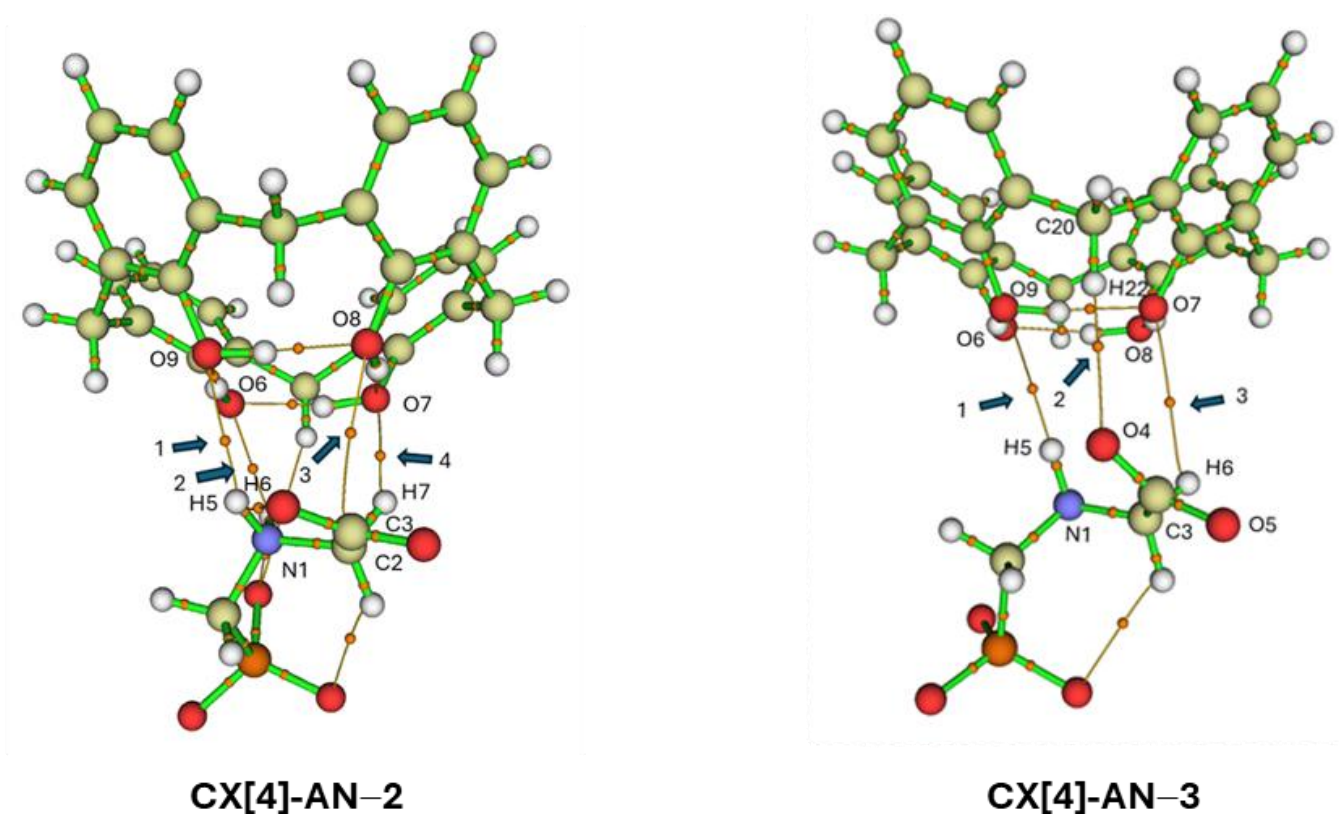


Figura 16. Grafos moleculares de los complejos **CX[4]-GP** mostrando los principales puntos críticos de enlace (BCP).

Tabla 6. Parámetros topológicos de la densidad electrónica ( $\rho$ ) (en u.a.), distancia de interacción ( $D_{int}$ ) (en Å) y energía de interacción ( $E_{int}$ ) (en kcal/mol) de los complejos **CX[4]-GP**.

	BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	$D_{int}$	$E_{int}$
<b>CX[4]-NE</b>								
1	C6–H10...O2	0.0091	0.0312	–0.0056	0.0067	0.0011	2.67	3.52
2	C5–H9...O3	0.0086	0.0309	–0.0054	0.0065	0.0011	3.87	3.38
3	C4–H8...O3	0.0069	0.0254	–0.0044	0.0053	0.0009	2.48	2.76
4	C15...O5	0.0053	0.0174	–0.0029	0.0036	0.0007	3.57	1.81
<b>CX[4]-ZWP</b>								
1	C6–H8...O2	0.0047	0.0024	–0.0019	0.0024	0.0004	4.10	1.21
2	N1–H5...C11(Ar)	0.0015	0.0057	–0.0006	0.0010	0.0003	4.15	0.43
3	C12–H14...O4	0.0038	0.0095	–0.0015	0.0019	0.0004	3.46	0.96
4	C2–H6...C15(Ar)	0.0011	0.0041	–0.0004	0.0007	0.0003	2.97	0.26

CX[4]-ZWC								
1	O2-H1...C5(Ar)	0.0056	0.0146	-0.0020	0.0028	0.0007	4.02	1.29
2	C10(Ar)...O2	0.0042	0.0133	-0.0021	0.0027	0.0006	3.46	1.34
3	N1-H5...C12(Ar)	0.0016	0.0046	-0.0006	0.0009	0.0002	4.59	0.40
4	C15-H18...O4	0.0116	0.0404	-0.0069	0.0085	0.0015	2.39	4.32
CX[4]-AN-1								
1	O5...C16(Ar)	0.0042	0.0139	-0.0022	0.0028	0.0006	3.49	1.43
2	O5...C17(Ar)	0.0059	0.0192	-0.0031	0.0039	0.0008	3.44	1.98
3	O5...C18(Ar)	0.0043	0.0153	-0.0024	0.0031	0.0007	3.42	1.51
4	N1-H5...C11(Ar)	0.0073	0.0246	-0.0039	0.0050	0.0010	3.27	2.50
CX[4]-AN-2								
1	<b>N1-H5...O9</b>	0.0067	0.0243	-0.0043	0.0052	0.0008	2.53	2.71
2	<b>N1-H6...O6</b>	0.0102	0.0387	-0.0067	0.0082	0.0014	2.34	4.26
3	C2...O8	0.004	0.0169	-0.0024	0.0033	0.0009	3.33	1.51
4	C3-H7...O7	0.0078	0.0258	-0.0048	0.0056	0.0008	2.55	3.04
CX[4]-AN-3								
1	<b>N1-H5...O9</b>	0.0039	0.0141	-0.0023	0.0029	0.0005	4.38	1.49
2	C20-H22...O4	0.0045	0.0121	-0.002	0.0025	0.0004	4.16	1.30
3	C3-H6...O7	0.0018	0.0076	-0.0009	0.0014	0.0004	4.29	0.61

De acuerdo a los resultados de la Tabla 6 y la Figura 16, los complejos **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3** son los únicos que presentan interacciones de tipo puente de hidrógeno D-H...A, donde D y A son el donador y aceptor, respectivamente, los enlaces N-H...O en los BCP 1 y 2 para **CX[4]-AN-2** y en el BCP 1 para **CX[4]-AN-3** se pueden clasificar como puentes de hidrógeno débiles del tipo N-H...O, cuyos valores de energía de interacción se reportan como menores a 4 kcal/mol [78]. En este caso los valores oscilan entre 1.49 a 4.26 kcal/mol, siendo el enlace de puente de hidrógeno más fuerte el correspondiente a **N1-H6...O6** en el complejo **CX[4]-AN-2** con 4.26 kcal/mol. Además, varias interacciones débiles no-covalentes del tipo C-H...O se observan en todos los complejos: BCPs 1-3 en el complejo **CX[4]-NE**, BCPs 1 y 3 en el complejo **CX[4]-ZWP**, BCP 4 en **CX[4]-ZWC**, BCP 4 en **CX[4]-AN-2** y BCP 3 en **CX[4]-AN-3**, así como interacciones débiles del tipo  $\pi$ -H en los BCPs 2 y 4 de **CX[4]-ZWP**, BCPs 1 y 3 de **CX[4]-ZWC** y BCP 4 de **CX[4]-AN-1**. Algunas interacciones de tipo van der Waals C...O se observan en los complejos **CX[4]-NE** (BCP 4), **CX[4]-ZWC** (BCP 2), **CX[4]-AN-1** (BCPs 1-3) y **CX[4]-AN-2**

(BCPs 3). Todas estas interacciones débiles se pueden catalogar como interacciones dipolo-dipolo, electrostáticas y van der Waals con energías de interacción muy baja [79].

Las interacciones no-covalentes observadas en **CX[4]-ZWP** muestran una menor energía de interacción en comparación con el complejo con glifosato neutro **CX[4]-NE**, lo que explica su menor energía de adsorción. **CX[4]-ZWC** presenta interacciones similares a **CX[4]-ZWP**, siendo la mayoría de tipo  $\pi$ -H, y ambos complejos presentan menores energías de adsorción que el complejo **CX[4]-NE**. Los complejos **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3** presentan mayores energías de adsorción debido a sus enlaces de puente de hidrógeno débiles.

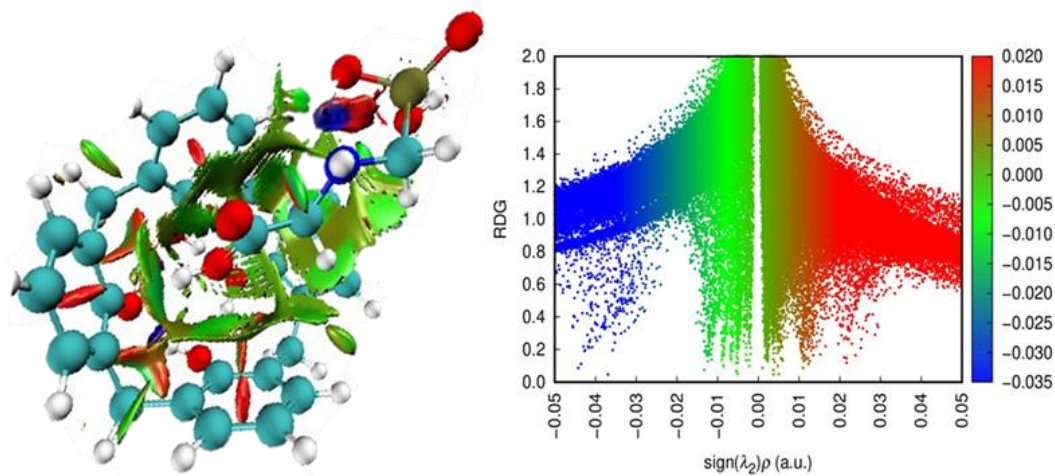
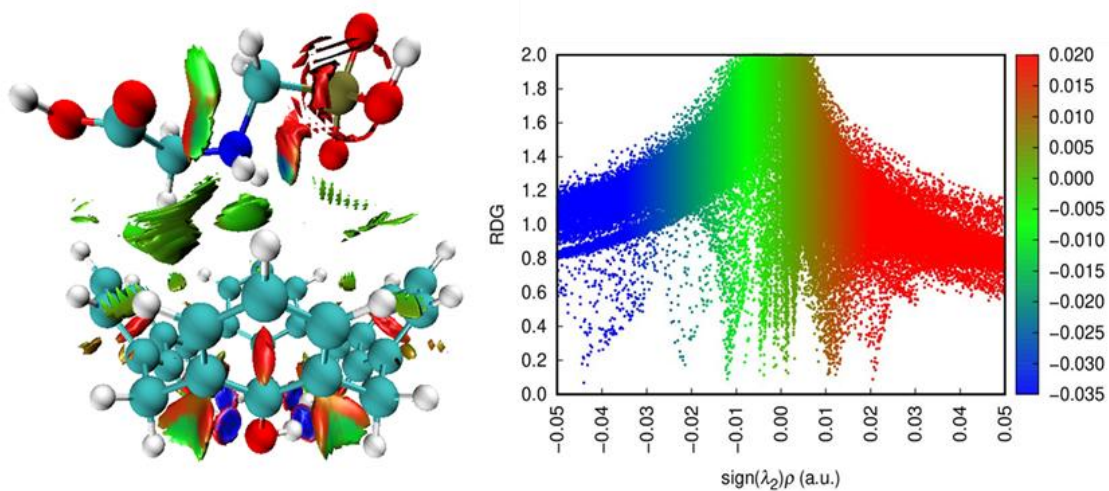
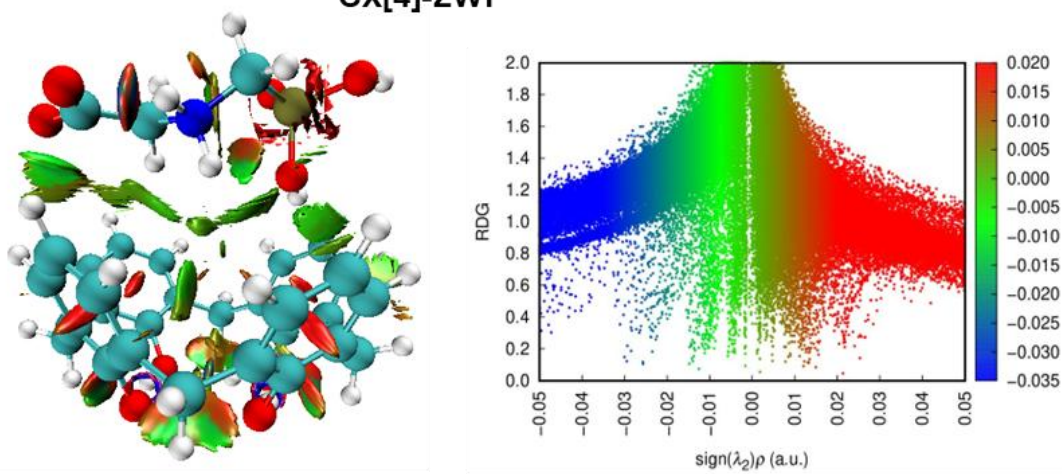
Respecto a los parámetros ( $\nabla^2\rho(r)$ ,  $V(r)$  y  $H(r)$ ) en los puntos críticos de enlace (BCP) de los complejos CX[4]-glifosato, confirman la naturaleza no-covalente de sus interacciones, con predominio de puentes de hidrógeno débiles e interacciones de tipo van der Waals. De acuerdo a Koch y Popelier [66] una interacción no-covalente se caracteriza por un valor de  $\rho(r)$  en el BCP en el intervalo de 0.002–0.040 u.a. y un valor de  $\nabla^2\rho(r)$  positivo en el intervalo de 0.024–0.139 u.a. En el complejo **CX[4]-NE**, la interacción C6–H10···O2 ( $\nabla^2\rho(r)$ = 0.0312,  $V(r)$ = –0.0056) destaca por su mayor contribución atractiva. Además en todos los casos  $H(r)$  tiene valores positivos, lo cual también indica interacciones no-covalentes. En el complejo **CX[4]-ZWP**, la interacción C5–H8···O2 exhibe los valores más bajos ( $\nabla^2\rho(r)$ = 0.0024,  $V(r)$ = –0.0019), lo que sugiere una estabilización más débil. En contraste, el complejo **CX[4]-ZWC** presenta la interacción más fuerte en C15–H18···O4 ( $\nabla^2\rho(r)$  = 0.0404,  $V(r)$  = –0.0069), con una acumulación de densidad electrónica significativa. De manera similar, en el complejo **CX[4]-AN-2**, el enlace N1–H6···O6 ( $\nabla^2\rho(r)$ = 0.0387,  $V(r)$ = –0.0067) confirma una interacción estabilizadora. Por otro lado, en los complejos **CX[4]-AN-1** y **CX[4]-AN-3**, las interacciones N1–H5···C11(Ar) y N1–H5···O9 presentan valores de  $V(r)$  menos negativos, indicando enlaces más débiles, pero aún contribuyentes a la estabilidad general del sistema.

### 5.5 Análisis NCI-RDG de las interacciones no-covalentes en los complejos CX[4]-GP.

Los análisis NCI y RDG revelan la naturaleza de las interacciones no-covalentes que estabilizan los complejos. La Figura 17 muestra los gráficos de interacciones no-covalentes (NCI) y el mapa de gradiente de densidad reducida (RDG) para los complejos CX[4]-glifosato.

En todos los complejos de CX[4]-glifosato se observan superficies en color verde en los gráficos NCI, indicando interacciones de tipo van der Waals entre las diferentes formas de glifosato y calix[4]areno. Los complejos zwitteriónicos **CX[4]-ZWP** y **CX[4]-ZWC** presentan similar superficie verde, aunque menor que el complejo **CX[4]-NE**, indicando mayor contribución de las interacciones de van der Waals en el complejo **CX[4]-NE**. En el complejo **CX[4]-AN-1** se observa una superficie verde semejante al complejo **CX[4]-NE**, indicando que la mayor contribución son las interacciones de tipo van der Waals. Esto se confirma al observar el mapa RDG, donde la mayoría de los picos prominentes están en el intervalo  $-0.002$  a  $0.00$  u.a., correspondiente a interacciones de van der Waals. Además, los picos en zonas atractivas ( $-0.05$  a  $0.0$  u.a.) y repulsivas ( $0.00$  a  $0.05$  u.a.) se encuentran equilibrados, indicando buena estabilidad en el complejo. En estos complejos se observan pequeñas superficies en color azul, pero no directamente en la región de interacción del CX[4] con el glifosato, si no en el borde inferior del CX[4].

Para los complejos **CX[4]-AN-2** y **CX[4]-AN-3** en el gráfico NCI se observan superficies en color verde menores que en los complejos anteriores, además en el complejo **CX[4]-AN-2** se observan superficies en color rojo que indican fuerzas de repulsión con el borde inferior del calix[4]areno debido a la carga negativa del anión. En ambos complejos, se observan pequeñas superficies en color azul en el borde inferior del CX[4] el cual se encuentra en interacción con el anión de glifosato con carga  $-2$  y  $-3$ , indicando la formación de puentes de hidrógenos débiles (menores a  $4$  kcal/mol).

**CX[4]-NE****CX[4]-ZWP****CX[4]-ZWC**

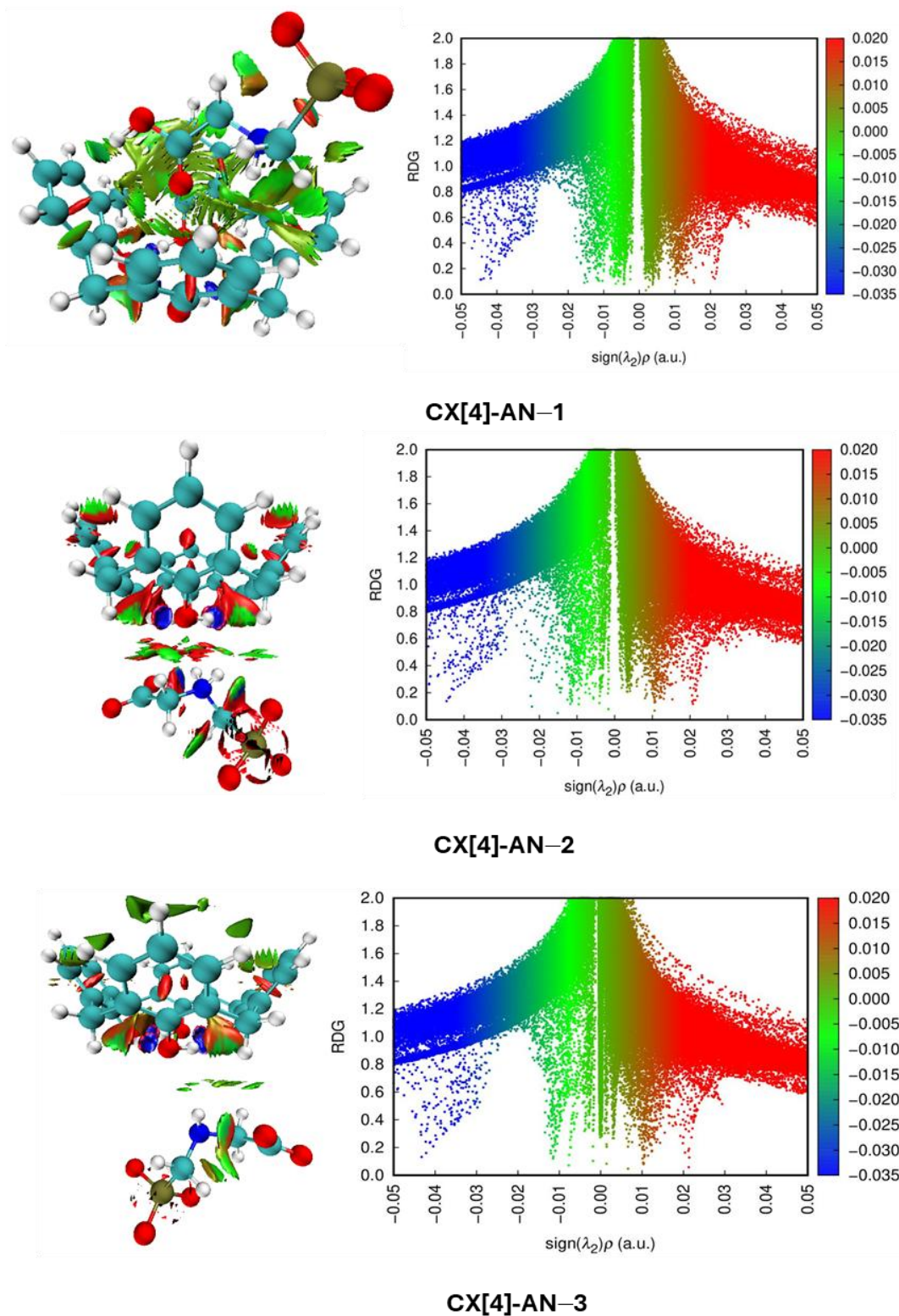


Figura 17. Grafos de interacciones no-covalentes (NCI) y el mapa de gradiente de densidad reducida (RDG) para los complejos CX[4]-NE, CX[4]-ZWP, CX[4]-ZWC, CX[4]-AN-1, CX[4]-AN-2 y CX[4]-AN-3.

## Capítulo 6: Conclusiones

En este estudio se analizaron las propiedades de adsorción de los complejos calix[4]areno y diferentes formas moleculares de glifosato basados en cálculos DFT, así como sus interacciones no-covalentes usando los análisis, QTAIM, NCI y RDG, llegando a las siguientes conclusiones:

La molécula de glifosato presenta una gran resistencia a la degradación debido a su composición química, que le confiere estabilidad ante los cambios ambientales en suelo y agua.

El proceso de ionización del glifosato aumenta su electronegatividad, permitiéndole interactuar fuertemente con las moléculas de agua y, en consecuencia, incrementando su solubilidad.

El calix[4]areno exhibe una alta capacidad de adsorción en su cavidad interna y en su borde inferior para moléculas electrofílicas.

Los anillos aromáticos presentes en la cavidad interna del calix[4]areno son predominantemente hidrofóbicos debido a su carácter no polar, lo que reduce su afinidad por las moléculas de agua y, por ende, su solubilidad.

El análisis del potencial electrostático molecular (MEP) del glifosato y el calix[4]areno permitió construir complejos que maximizan la interacción y adsorción del glifosato en el calix[4]areno, mediante el análisis de sus sitios reactivos.

En fase gas, el glifosato y sus especies iónicas se adsorben en el calix[4]areno con energías negativas, lo que sugiere que este proceso es estable y espontáneo.

En medio acuoso, el glifosato y sus especies iónicas se adsorben en el calix[4]areno con energías positivas, lo que sugiere que este proceso es inestable y no ocurre de manera espontánea.

El análisis basado en la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) permitió identificar interacciones no-covalentes débiles responsables de la estabilización de la adsorción del glifosato y sus especies iónicas en el calix[4]areno.

Los complejos formados entre el glifosato, sus especies iónicas y el calix[4]areno se estabilizan mediante interacciones no-covalentes, que distribuyen la densidad electrónica a través de la superficie interna del calix[4]areno.

Estas interacciones son más numerosas y fuertes cuando las regiones electrofílicas de la molécula de glifosato y sus especies iónicas interactúan con la cavidad interna del calix[4]areno.

El análisis de NCI-RDG permitió caracterizar las interacciones no-covalentes presentes en los complejos formados por el glifosato, sus especies iónicas y el calix[4]areno.

Las interacciones no-covalentes que estabilizan estos complejos están dominadas por fuerzas de van der Waals.

Es necesario funcionalizar al calix[4]areno para aumentar su interacción con el glifosato, así como probar otras estructuras más grandes de glifosato como calix[6]areno y calix[8]areno.

## Bibliografía

1. Robles, E. R. & Cruz, R. S. (2006). Clasificación y uso de los herbicidas por su modo de acción. INIFAP, SAGARPA. Página web: [www.compucampo.com/técnicos/clasificaciónherbs.pdf](http://www.compucampo.com/técnicos/clasificaciónherbs.pdf) (último acceso 23 de septiembre de 2024)
2. Peterson, D. E., Thompson, C. R., Regehr, D. L. & Al-Khatib, K. (2001). Herbicide mode of action. Kansas State University. C-715. 24 p. Página web: [www.bookstore.ksre.ksu.edu/pubs/herbicide-mode-ofaction\\_C715.pdf](http://www.bookstore.ksre.ksu.edu/pubs/herbicide-mode-ofaction_C715.pdf) (último acceso 23 de septiembre de 2024)
3. Caseley, J. C. (1996). Manejo de Malezas para Países en Desarrollo. Estudio FAO Producción y Protección Vegetal. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO). Roma, Italia. Página web: [www.fao.org/docrep/T1147S/t1147s0e.htm#TopOfPage](http://www.fao.org/docrep/T1147S/t1147s0e.htm#TopOfPage). (último acceso 23 de septiembre de 2024)
4. CONAHCYT (2020). Expediente científico sobre el glifosato y los cultivos GM. Página web: [www.conahcyt.mx/expediente-cientifico-sobre-el-glifosato-y-los-cultivos-gm/](http://www.conahcyt.mx/expediente-cientifico-sobre-el-glifosato-y-los-cultivos-gm/) (último acceso 23 de septiembre de 2024).
5. AAAS. (2007). American Association for the Advancement of Science. Published In. Science. Volume 317 | Issue 5846 28 September 2007.
6. Dill, G. M., Sammons, R. D., Feng, P. C. C., Kohn, F., Kretzmer, K., Mehrsheikh, A., Bleeke, M., Honegger, J. L., Farmer, D., Wright, D. & Hauptfear, E. A. (2010). Glyphosate: Discovery, Development, Applications, and Properties. In *Glyphosate ggrgrResistance in Crops and Weeds*, Nandula Editorial, 319–325. doi: 10.4236/as.2013.44028
7. Burger, M. & Fernández S. (2024). Exposición al herbicida glifosato: aspectos clínicos toxicológicos. *Revista Médica Uruguay*. 20: 202-7.
8. National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary CID 3496, Glyphosate, Página web: [www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate](http://www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glyphosate) (último acceso 23 de septiembre de 2024).
9. Ficha técnica “Solución de glifosato al 48%” ZHEJIANG XINAN CHEMICAL. Página web: [www.sag.gob.cl/sites/default/files/glifosato\\_48\\_sl\\_15-12.pdf](http://www.sag.gob.cl/sites/default/files/glifosato_48_sl_15-12.pdf) (último acceso 23 de septiembre de 2024)
10. Franz, J. E., Mao, M. K., & Sikorski, J. A. (1997). "Glyphosate: A Unique Global Herbicide." *Weed Technology*, ACS Monograph 189, 1997. 653 pp.
11. Maggi, F., Cecilia, D., Tang, F. H. M. & McBratney, A. (2020). The global environmental hazard of glyphosate use. *Science of The Total Environment*. 137-167. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.137167.
12. Grand View Research. (2021). Glyphosate market size, share & trends analysis report by application (cereals & grains, oilseeds & pulses, fruits & vegetables), by form

- (liquid, dry), by region, and segment forecasts, 2021 - 2028. Página web: [www.grandviewresearch.com/industry-analysis/glyphosate-market](http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/glyphosate-market) (último acceso 23 de septiembre de 2024)
13. FAO. (2020). Global pesticide use. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Página web: [www.fao.org](http://www.fao.org) (último acceso: 23 de septiembre de 2024).
  14. ISAAA. Global status of commercialized biotech/GM crops. (2022) International Service for the Acquisition of Agri-biotech Applications Brief No. 55. Página web: [www.isaaa.org/resources/publications/briefs/55/default.asp](http://www.isaaa.org/resources/publications/briefs/55/default.asp). (último acceso: 23 de septiembre de 2024).
  15. Souza, M. G., da Silva, A. C. dos Santos, A. R. & Rigotto, R. M. (2019). Evaluation of the atmospheric contamination level for the use of herbicide glyphosate in the northeast region of Brazil. *Environmental Monitoring and Assessment*. 191, 604. doi: 10.1007/s10661-019-7764-x.
  16. Lajmanovich, R. C., Repetti, M. R., Boccioni, A. P. C., Michlig, M. P., Demonte, L., Attademo, A. M. & Peltzer, P. M. (2023). Cocktails of pesticide residues in *Prochilodus lineatus* fish of the Salado River (South America): First record of high concentrations of polar herbicides. *Science of the Total Environment*. 870. 162019. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.162019.
  17. Heap, I. (2014) Global perspective of herbicide-resistant weeds. *Pest Management Science*. 70(9):1306-15. doi: 10.1002/ps.3696.
  18. EFSA. (2015). Assessment of glyphosate. *European Food Safety Authority EFSA Journal*, 13(11), 4302). Página web: [www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4302](http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4302) (último acceso: 23 de septiembre de 2024).
  19. APVMA. (2017). Glyphosate – Environmental assessment. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Página web: [www.apvma.gov.au/node/9006](http://www.apvma.gov.au/node/9006). (último acceso: 23 de septiembre de 2024)
  20. COFECE. 2015. Reporte sobre las Condiciones de Competencia en el Sector Agroalimentario. Comisión Federal de Competencia Económica. Cd. de México, México. 579 pp.
  21. SAGARPA. (2017). Informe de la producción de maíz blanco y amarillo. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. Página web: [www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/256429/B\\_sicoMa\\_z\\_Grano\\_Blanco\\_y\\_Amarillo.pdf](http://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/256429/B_sicoMa_z_Grano_Blanco_y_Amarillo.pdf). (último acceso: 23 de septiembre de 2024).
  22. Gutiérrez, G. C., & Meza, R. G. D. (2012). Problemática y riesgo ambiental por el uso de plaguicidas en Sinaloa. *Ra Ximhai*, 8(3b),1-10]. ISSN: 1665-0441. Página web: [www.redalyc.org/articulo.oa?id=46125177005](http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=46125177005). (último acceso 23 de septiembre de 2024).
  23. Rosa, A. & Pech, R. (2020). Agrobiotecnología y soya transgénica impactos y desafíos. *Revista Internacional de Tecnología, Ciencia y Sociedad*. 8. 79-85. doi:10.37467/gka-revtechno.v8.2127.

24. Ruíz-Toledo, J., Castro, R., Rivero-Pérez, N., Bello-Mendoza, R. & Sánchez, D. (2014). Occurrence of Glyphosate in water bodies derived from intensive agriculture in a tropical region of Southern Mexico, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 93. 289-293. doi: 10.1007/s00128-014-1328-0.
25. CONANP. (2020). Programa de manejo reserva de la biosfera la encrucijada Chiapas. Página web: [www.conanp.gob.mx/datos\\_abiertos/DGCD/50.pdf](http://www.conanp.gob.mx/datos_abiertos/DGCD/50.pdf) (último acceso 29 de enero de 2024).
26. COFEPRIS (2020). Lista de evaluación de inocuidad caso por caso de los organismos genéticamente modificados (OGM). Página web: [www.conacyt.gob.mx/cibiogem/images/cibiogem/sistemanacional/registro/listaevaluacion-inocuidad-181-portal.pdf](http://www.conacyt.gob.mx/cibiogem/images/cibiogem/sistemanacional/registro/listaevaluacion-inocuidad-181-portal.pdf) (último acceso 23 de septiembre de 2024).
27. CIMA (2020). Importaciones y exportaciones de maíz. Página web: [www.cima.aserca.gob.mx/work/models/cima/pdf/ci\\_ie/2020/Importaciones/y/exportaciones\\_maiz\\_240620](http://www.cima.aserca.gob.mx/work/models/cima/pdf/ci_ie/2020/Importaciones/y/exportaciones_maiz_240620). (último acceso 23 de septiembre de 2024).
28. Herrmann, K.M. & Weaver, L.M. (1999) The Shikimate Pathway. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 50, 473-503. doi: 10.1146/annurev.arplant.50.1.473
29. Guo, B., Guo, Y., Hong, H. L., Jin, L., Zhang, R-Z., Lu, C. W., Lin, M. & Qiu, L-J. 2015. Co-Expression of G2EPSPS and Glyphosate Acetyltransferase GAT Genes Conferring High Tolerance to Glyphosate in Soybean. *Front Plant Sci*. 6: 1–11
30. Funke, T., Yang, Y., Han, H. Healy-Fried, M., Olesen, S., Becker, A. & Schönbrunn, E. (2006). Structural basis of glyphosate resistance resulting from the double mutation Thr97 → Ile and Pro101 → Ser in 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase from *Escherichia coli*. *Journal of Biological Chemistry*, 281(51), 38412-38419. doi:10.1074/jbc.M608512200.
31. Torres, Y. & Garcia, F. (2013). La disponibilidad del fósforo es producto de la actividad bacteriana en el suelo en ecosistemas oligotróficos: Una revisión crítica. *Terra Latinoam* vol.31, n.3pp.231-242. Página web: [www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S018757792013000400231&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018757792013000400231&lng=es&nrm=iso) (último acceso 23 de septiembre de 2024).
32. Holt, J. S., Powles, S. B. & Holtum, J. A. M. (1993). Mechanisms and Agronomic Aspects of Herbicide Resistance. *Annual Review of Plant Biology*. 44. 203-229. doi:10.1146/annurev.pp.44.060193.001223
33. González, E. & Fuentes, H. (2022). Dinámica del glifosato en el suelo y sus efectos en el microbiota. *Revista internacional de contaminación ambiental*, 38, 54197. doi.org/10.20937/rica.54197
34. Ruíz-Toledo, J., Castro, R., Rivero-Pérez, N., Bello-Mendoza, R. & Sánchez, D. (2014). Occurrence of Glyphosate in water bodies derived from intensive agriculture in a tropical region of Southern Mexico, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 93. 289-293. doi: 10.1007/s00128-014-1328-0

35. Rendon- von Osten, J. & Dzul-Caamal, R. (2017). Glyphosate Residues in Groundwater, Drinking Water and Urine of Subsistence Farmers from Intensive Agriculture Localities: A Survey in Hopelchén, Campeche, Mexico. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 14, 595-600. doi:10.3390/ijerph14060595
36. *Ecologistas en Acción*. (2018). Ríos plagados de pesticidas. *Ecologistas en Acción*, (96), 59. Página web: <https://www.ecologistasenaccion.org/publicaciones/revista/revista-96/#verrevista>. (último acceso: 23 de septiembre de 2024)
37. Fliss, O., Essalah, K. & Fredj, B. A. (2021). Stabilization of glyphosate zwitterions and conformational/tautomerism mechanism in aqueous solution: insights from ab initio and density functional theory-continuum model calculations. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 23, 46. doi: 10.1039/D1CP03161A.
38. EPA. (2017). Glyphosate: Human health and ecological risk assessment. U.S. Environmental Protection Agency Página web: [www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/glyphosate](http://www.epa.gov/ingredients-used-pesticide-products/glyphosate) (último acceso 23 de septiembre de 2024)
39. Rani, A., Reddy, R & Sharma, U. (2018). A review on the progress of nanostructure materials for energy harnessing and environmental remediation. *Journal of Nanostruct Chem* 8, 255–291 doi.org/10.1007/s40097-018-0278-1
40. Nalwa, H. S. (2001). *Handbook of nanostructured materials and nanotechnology*. Academic Press.
41. De Oliveira, O. V., dos Santos, J. D., Fonseca Silva, J. C., & T. L. (2017). Theoretical investigations of the herbicide glyphosate adsorption on the B12N12 nanocluster. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry*, 9(3), 175-180. doi:10.17807/orbital.v9i3.1030.
42. Ashwin, B. C. M., Saravanan, C., Stalin, T., Mareeswaran, P. M., & Rajagopal, S. (2018). FRET based solid state luminescent sensor for glyphosate using calixarene grafted ruthenium(II) bipyridine doped silica nanoparticle. *ChemPhysChem*. doi:10.1002/cphc.201800447.
43. Romero-Natale, A., Palchetti, I., Avelar, M., González-Vergara, E., Garate-Morales, J. L., & Torres, E. (2019). A new spectrophotometric method for glyphosate detection in environmental water samples based on the complexation with nickel (II) 5-phenyl-2-pyridyl phosphate. *Water*, 11(719), 1-14. doi.org/10.3390/w11040719.
44. Diel, J. C., Franco, D. S. P., Nunes, I. dos S., Pereira, H. A., Moreira, K. S., Burgo, T. A. de L., Foletto, E. L., & Dotto, G. L. (2021). Carbon nanotubes impregnated with metallic nanoparticles and their application as an adsorbent for the glyphosate removal in an aqueous matrix. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(1), 105178. doi:10.1016/j.jece.2021.105178.
45. Fulton, D. A. & Stoddart J. F. (2001) Neoglycoconjugates based on cyclodextrins and calixarenes, *Bioconjugate Chemistry*. 12, 655-672. doi:10.1021/bc0100410.

46. Böhmer, V. & Shivanyuk, A. (2000). Calixarenes in self-assembly phenomena, in *Calixarenes in Action*, Imperial College Press, London Eds., 203–240, doi: 10.1002/chem.200305633.
47. Gassoumi, B., Mehri, A., Hammami, H., Castro, M. E., Karayel, A., Özkınalı, S., Melendez, F. J., Nouar, L., Madi, F., Ghalla, H., Chaabane, R. B., & Ouada, H. B. (2022). Spectroscopic characterization, host-guest charge transfer, Hirshfeld surfaces, AIM-RDG and ELF study of adsorption and chemical sensing of heavy metals with new derivative of Calix [4]quinone: A DFT-D3 computation. *Materials Chemistry and Physics*. 278, doi:10.1016/j.matchemphys.2021.125555.
48. Han, X.-N., Han, Y., & Chen, C.-F. (2023). Recent advances in the synthesis and applications of macrocyclic arenes. *Chemical Society Reviews*, 52(9), 3265-3298. doi. /10.1039/D3CS00002H
49. Gassoumi, B., Ezzahra, B. F., Ghalla, H., & Chaabane, R. B. (2021). Possibility of Complexation of the Calix[4]Arene Molecule with the Polluting Gases: DFT and NCI-RDG Theory. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.93838.
50. Gassoumi, B., Echabaane, M., Mohamed, F. E., Nouar, L., Madi, F., Karayel, A., Ghalla, H., Castro, M. E., Melendez, F. J., Özkınalı, S., Rouis, A. & Chaabane, R. B. (2022a). Azo-methoxy-calix[4]arene complexes with metal cations for chemical sensor applications: Characterization, QAIM analyses and dispersion-corrected DFT- computations, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 264. doi:10.1016/j.saa.2021.120242.
51. Yousaf, A., Hamid, A. S., Bunnori, M. N. & Ishola, A. A. (2015). Applications of calixarenes in cancer chemotherapy: facts and perspectives. *Drug Design, Development and Therapy*. 9, 2831-2838. doi:10.2147/DDDT.S83213.
52. Levine IN (2001) *Química Cuántica*, 5ta ed. Pearson Educación, S.A. Prentice Hall, Madrid, España.
53. Becke AD (1988) Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A* 38:3098–3100.
54. Hohenberg P, Kohn W (1964) Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review* 136:864871.
55. Becke, A.D. (1988) Density-Functional Exchange-Energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Physical Review A*, 38, 3098-3100.
56. Gordon, MS., Binkley, JS., People, JA., Pietro, WJ. & Hehre, WJ. (1982) Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. 22. Small Split-Valence Basis Sets for Second-Row Elements. *Journal of the American Chemical Society* 104:2797–2803.
57. Weigend, F. & Ahlrichs, R. (2005) Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemical* 7:3297–3305.
58. Chang, R., & Overby, J. (2021). *Chemistry* (14th ed.). McGraw-Hill Education.
59. Pliego, J. R. (2003). Thermodynamic cycles and the calculation of pK<sub>a</sub>. *Chemical Physics Letters*, 367(2), 145-149. doi:10.1016/S0009-2614(02)01686-X

60. Tomasi, J., Mennucci, B., & Cammi, R. (2005). Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*, 105(8), 2999-3094. doi:10.1021/cr9904009
61. Leach, A. R. (2001). *Molecular modelling: Principles and applications* (2nd ed.). Pearson Education.
62. Fatima, Y., Liao, Y., Tolba, S. A., Ruiz Pestana, L. A., & Xia, W. (2023). Electronic structure and density functional theory. En W. Xia & L. A. Ruiz Pestana (Eds.), *Fundamentals of multiscale modeling of structural materials* (pp. 3-35). Elsevier doi:10.1016/B978-0-12-823021-3.00007-5
63. Figueredo, S. F., Ensuncho, A. E., & López, J. M. (2015). Estudio computacional de las energías de interacción de dímeros cis-trans y trans-trans del ácido fórmico. *Revista mexicana de física*, 61(2), 96-104.
64. Boys, S. F., & Bernardi, F. (1970). The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Molecular Physics*, 19(4), 553-566. doi:0.1080/00268977000101561.
65. Bader, R. F. W. (1990). *Atoms in molecules: A quantum theory*. Oxford University Press.
66. Koch, U. & Popelier, P. L. A. (1995) Characterization of C-H-O Hydrogen Bonds on the Basis of the Charge Density, *J. Physical. Chemistry.*, 1995, 99, 9747-9754. doi:10.1021/j100024a016
67. Johnson, E. R., Keinan, S., Mori-Sánchez, P., Contreras-García, J., Cohen, A. J., & Yang, W. (2010). Revealing Noncovalent Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 132(18), 6498-6506.
68. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. doi:10.1063/1.464913
69. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., et al., *Gaussian 16, Revision, B.01 2016*; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, USA, 2016
70. Gaussian, Inc. (2016). *GaussView, Version 6.0 [Software]*. Gaussian, Inc. Página web: [www.gaussian.com/gaussview/](http://www.gaussian.com/gaussview/) (último acceso 10 de enero de 2025).
71. Lu, T., & Chen, F. (2012). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580-592. doi:/10.1002/jcc.22885
72. Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 14(1), 33-38. doi:10.1016/0263-7855(96)00018-5.
73. Knuuttila, P. & Knuuttila, H. (1979) *Acta Chemica Scandinavica*, 33, 623, doi: 10.3891/acta.chem.scand.33b-0623. Página web: [www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Ccdcid=1232531&DatabaseToSearch=Published/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Ccdcid=1232531&DatabaseToSearch=Published/) (último acceso 10 de enero de 2025).
74. MacGillivray, L.R. & Atwood, J.L. (2000) *Supramolecular Chemistry*, 11, 293, doi: 10.1080/10610270008049141. Página web: [www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Ccdcid=1101681&DatabaseToSearch=Published/](http://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/Search?Ccdcid=1101681&DatabaseToSearch=Published/) (último acceso 10 de enero de 2025).

75. Niikura, K., & Anslyn, E. V. (1999). Azacalixarene: Synthesis, Conformational Analysis, and Recognition Behavior toward Anions. *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 12, 2769–2775. doi: 10.1039/A904607K
76. Kumagai, H., Hasegawa, M., Miyanari, S., Sugawa, Y., Sato, Y., Hori, T., Ueda, S., Kamiyama, H., & Miyano, S. (1997). Facile Synthesis of *p*-Tert-Butylthiacalix[4]Arene by the Reaction of *p*-Tert-Butylphenol with Elemental Sulfur in the Presence of a Base. *Tetrahedron Letters*, 38, 3971–3972. doi: 10.1016/S0040-4039(97)00792-2
77. Hu, S.-Z., & Chen, C.-F. (2010). Triptycene-Derived Oxacalixarene with Expanded Cavity: Synthesis, Structure and its Complexation with Fullerenes C<sub>60</sub> and C<sub>70</sub>. *Chemical Communications*, 46, 4199–4201. doi: 10.1039/C002944K
78. Suresh, C. H., & Anila, S. (2023). Molecular Electrostatic Potential Topology Analysis of Noncovalent Interactions. *Accounts of Chemical Research*, 56, 13, 1884–1895. doi: 10.1021/acs.accounts.3c00193
79. Alkorta, I., Elguero, J., & Frontera, A. (2020). Not Only Hydrogen Bonds: Other Noncovalent Interactions. *Crystals*, 10(3), 180. doi: 10.3390/cryst10030180