



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

---

---

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Estudio Computacional de las Interacciones  
no-covalentes de Purinas

Tesis que para obtener el título de:  
Licenciado en Biología

Presenta:

Valeria Estefanía Iniesta Chávez

Directores de Tesis:

Dra. María Eugenia Castro Sánchez

Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante



Junio 2020

## **AGRADECIMIENTOS**

En la elaboración de esta tesis participaron varias personas, que con su apoyo y confianza permitieron la finalización de esta investigación. Mi más profundo agradecimiento:

A mis directores de tesis: la **Dra. María Eugenia Sánchez Castro** y al **Dr. Francisco J. Meléndez Bustamante** con quienes tuve la fortuna de trabajar, gracias por compartir sus conocimientos y tiempo de manera incondicional.

A la Dra. Norma Caballero Concha y a la Dra. Lorena Milflores Flores por sus aportaciones y comentarios a la tesis.

A mi madre por brindarme su amor y confianza.

A mi gran amigo Pedro Rojas por su amor y confianza.

A mi tía Martha Chávez por todo el amor brindado a mi hermano y a mí, te amaremos siempre.

A Rafael por su amor, paciencia y enseñanza.

Al Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas, al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) por las facilidades otorgadas para realizar esta investigación.



A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) por el apoyo brindado a los proyectos con el título: “Estudio computacional de interacciones no-covalentes de moléculas orgánicas”, a través de su programa Haciendo Ciencia Otoño 2018 y “Estudio computacional de los índices de reactividad local de moléculas orgánicas”, a través del programa Haciendo Ciencia Primavera 2019, y al Proyecto 100256733-VIEP 2019.



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



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

**Durante la elaboración de esta investigación se participó en los siguientes congresos:**

- En el **1<sup>st</sup> International Conference on Noncovalent Interactions (ICNI) 2019**, como colaborador en el proyecto "Computational study of non-covalent interactions in cyclotetranavanadate complexes" que se llevó a cabo en Lisbon, Portugal, del 2 al 6 de septiembre de 2019.
- En el **54° Congreso Mexicano de Química, 38° Congreso Nacional de Educación Química y la Expo-química 2019**, con la presentación del cartel "Estudio Computacional de los Índices de Reactividad Global y Local de Moléculas Orgánicas como Contra-iones del Ion Decavanadato" que se llevó a cabo en la ciudad de Puebla, del 30 de septiembre al 3 de octubre de 2019.
- En la **XVIII Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica**, con la presentación del cartel "Superficies de Hirshfeld y átomos en moléculas de contra-iones orgánicos de decavanadato" que se llevó a cabo en Toluca Edo. México, del 24 al 26 de octubre de 2019.

***Dedicatoria***

*A mi familia porque por ustedes soy la  
mejor versión de mí, los amo.*

## ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Capítulo I</b>	<b>4</b>
<b>1. Antecedentes</b>	
1.1 Importancia biológica y farmacológica de las purinas	4
1.2 Importancia de los complejos de polioxovanadato en sistemas biológicos	6
<b>Capítulo II</b>	<b>10</b>
<b>2. Marco teórico</b>	
2.1. Cálculos de estructura electrónica	10
2.2. Funciones de base	13
2.3. Propiedades electrónicas	14
2.4. Índices de reactividad química	16
2.5. Interacciones intermoleculares	20
2.6. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)	22
2.7. Superficies de Hirshfeld	25
<b>Capítulo III</b>	<b>29</b>
<b>3. Justificación, Hipótesis y Objetivos</b>	
3.1. Justificación	29
3.2. Hipótesis	30
3.3. Objetivos	30
<b>Capítulo IV</b>	<b>32</b>
<b>4. Metodología</b>	
<b>Capítulo V</b>	<b>34</b>
<b>5. Resultados y discusión</b>	
5.1 Estructura molecular	34
5.2 Reactividad global	43
5.3 Reactividad local	49
5.4 Análisis de Átomos en Moléculas (AIM)	56
5.5 Superficies de Hirshfeld	64
<b>Capítulo VI</b>	<b>76</b>
<b>6. Conclusiones</b>	
<b>Bibliografía</b>	<b>78</b>

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

<b>AIM</b>	Teoría de Átomos en Moléculas ( <i>Atoms in Molecules</i> )
<b>APFD</b>	Funcional con dispersión de <i>Austin-Frisch-Petersson</i>
<b>BCP</b>	Puntos Críticos de Enlace ( <i>Bond Critical Points</i> )
<b>DFT</b>	Teoría del Funcional de la Densidad ( <i>Density Functional Theory</i> )
<b>DSC</b>	Calorimetría Diferencial de Barrido ( <i>Differential Scanning Calorimetry</i> )
<b>EPR</b>	Resonancia Paramagnética Electrónica ( <i>Electron Paramagnetic Resonance</i> )
<b>eV</b>	Electronvoltio ( <i>Electronvolt</i> )
<b>FF</b>	Funciones de Fukui ( <i>Fukui Function</i> )
<b>HF</b>	Método Hartree-Fock
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de más alta energía ( <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> )
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de más baja energía ( <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> )
<b>IR</b>	Espectroscopia Infrarroja ( <i>Infrared spectroscopy</i> )
<b>MEP</b>	Potencial Electrostático Molecular ( <i>Molecular Electrostatic Potential</i> )
<b>MNDO</b>	Eliminación Modificada de la Superposición Diatómica ( <i>Modified Neglect of Diatomic Overlap</i> )
<b>MP2</b>	Método <i>Møller-Plesset</i> de segundo orden
<b>MPn</b>	Teoría de perturbación de <i>Møller-Plesset</i> de orden <i>n</i>
<b>PRPP</b>	Fosforribosil pirofosfato ( <i>Phosphoribosyl pyrophosphate</i> )
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central ( <i>Central Nervous System</i> )
<b>TGA</b>	Análisis Termogravimétrico ( <i>Thermogravimetric analysis</i> )
<b>u.a.</b>	Unidades atómicas ( <i>Atomic units</i> )



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Esquema general de la vía de reciclaje y catabolismo de las purinas. Las bases libres adenina, guanina e hipoxantina pueden ser reconvertidas a sus correspondientes nucleótidos mediante fosforribosilación <sup>1</sup> a través de la enzima PRPP [10].	<b>5</b>
<b>Figura 2.</b>	Semejanzas estructural y electrónica entre los aniones (a) vanadato y (b) fosfato [28].	<b>7</b>
<b>Figura 3.</b>	Especiación y solubilización de diferentes compuestos de V <sup>4+</sup> y V <sup>5+</sup> en dependencia del pH en diferentes cavidades y tejidos corporales [27].	<b>8</b>
<b>Figura 4.</b>	Sitios de unión de las bases nitrogenadas con un ion metálico.	<b>21</b>
<b>Figura 5.</b>	Esquema de una molécula representado las líneas de densidad constante y líneas de gradiente perpendiculares que convergen en los núcleos [78].	<b>24</b>
<b>Figura 6.</b>	Superficie de Hirshfeld mostrando las distancias $d_i$ y $d_e$ ilustradas esquemáticamente para un solo punto (punto rojo) [85].	<b>26</b>
<b>Figura 7.</b>	Superficies de Hirshfeld con las distancias $d_e$ (izquierda) y $d_i$ (derecha) ilustradas en color (en ambos casos el rojo representa los contactos más cercanos y el azul los contactos más distantes) [85].	<b>27</b>
<b>Figura 8.</b>	Diagrama 2D de <i>fingerprint</i> producido a partir de las distancias $d_i$ y $d_e$ .	<b>28</b>
<b>Figura 9.</b>	Estructuras moleculares optimizadas de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>35</b>
<b>Figura 10.</b>	Potencial Electrostático Molecular (MEP) de las moléculas en estudio. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.	<b>38</b>
<b>Figura 11.</b>	Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ.	<b>41</b>
<b>Figura 12.</b>	Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>42</b>
<b>Figura 13.</b>	Isosuperficies de la función de Fukui para ataque electrofílico de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVDZ.	<b>54</b>
<b>Figura 14.</b>	Isosuperficies de la función de Fukui para ataque electrofílico de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>55</b>
<b>Figura 15.</b>	Grafos moleculares de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico indicando los puntos críticos de enlace (BCP) (color verde) y los puntos críticos de anillo (RCP). Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.	<b>59</b>
<b>Figura 16.</b>	Mapas de la densidad electrónica ( $\rho$ ) de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares. El código de colores indica que el color rojo representa valores altos de $\rho$ , pasando por zonas de $\rho$ intermedias en color amarillo a verde y en color azul se indica ausencia de $\rho$ .	<b>60</b>
<b>Figura 17.</b>	Mapas del gradiente de la densidad $\nabla\rho(r)$ de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares. Las trayectorias se originan en cada átomo y finalizan en los BCPs nucleares (líneas blancas) formando las correspondientes cuencas atómicas entre dos átomos.	<b>61</b>

<b>Figura 18.</b>	Mapas de relieve (izquierda) y gráficos de contorno (derecha) del $\nabla^2\rho(r)$ para las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.	<b>63</b>
<b>Figura 19.</b>	Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en $d_{norm}$ . Los puntos rojos corresponden a los contactos más cercanos, mientras que las regiones azules y blancas corresponden a sitios de menor y nula interacción, respectivamente.	<b>64</b>
<b>Figura 20.</b>	Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en <i>shape index</i> . Los triángulos azules indican regiones convexas debido a los átomos del anillo y los triángulos rojos indican regiones cóncavas producidas por los átomos sobre la molécula.	<b>65</b>
<b>Figura 21.</b>	Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en <i>curvedness</i> . La región plana corresponde a las interacciones $\pi$ - $\pi$ y $\pi$ - <i>stacking</i> de las interacciones intermoleculares.	<b>66</b>
<b>Figura 22.</b>	Gráficos 2D <i>fingerprint</i> de adenina, guanina y ácido úrico (en Å) para cada punto en la superficie de Hirshfeld determinados por $d_i$ (eje x) y $d_e$ (eje y).	<b>68</b>
<b>Figura 23.</b>	Contribuciones a la superficie en % e interacciones intermoleculares para adenina, guanina y ácido úrico.	<b>70</b>
<b>Figura 24.</b>	Contribuciones a la superficie en % y las interacciones intermoleculares de tipo puente de H de las moléculas en estudio: 1-adenina, 2-guanina, 3-xantina, 4-hipoxantina, 5-cafeína, 6-alopurinol y 7-ácido úrico.	<b>71</b>
<b>Figura 25.</b>	Estructura del complejo cafeína decavanadato $(\text{NH}_4)_2(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)_4$ $[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (arriba), arreglo supramolecular del complejo de decavanadato (abajo) <sup>[47]</sup> .	<b>72</b>
<b>Figura 26.</b>	(a) Estructura del complejo, mapeo de la superficie de Hirshfeld en (b) $d_{norm}$ , (c) <i>shape index</i> y (d) <i>curvedness</i> .	<b>73</b>
<b>Figura 27.</b>	Gráfico 2D <i>fingerprint</i> del complejo $(\text{NH}_4)_2(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)_4$ $[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (en Å) para cada punto en la superficie de Hirshfeld determinados por $d_i$ y $d_e$ .	<b>75</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Energía total y diferencia de energía en u.a. de las moléculas en estudio en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>36</b>
<b>Tabla 2.</b>	Energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO y las energías gap en eV de las moléculas en estudio.	<b>39</b>
<b>Tabla 3.</b>	Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ usando el teorema de Koopmans.	<b>45</b>
<b>Tabla 4.</b>	Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ usando el teorema de Koopmans.	<b>45</b>
<b>Tabla 5.</b>	Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ a partir del potencial de ionización ( $I$ ) y afinidad electrónica ( $A$ ) verticales.	<b>48</b>
<b>Tabla 6.</b>	Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ a partir del potencial de ionización ( $I$ ) y afinidad electrónica ( $A$ ) verticales.	<b>48</b>
<b>Tabla 7.</b>	Índices de reactividad local en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVDZ.	<b>51</b>
<b>Tabla 8.</b>	Índices de reactividad local en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>52</b>
<b>Tabla 9.</b>	Densidad electrónica $\rho(r)$ en los BCP, gradiente de la densidad $\nabla\rho(r)$ y la función Laplaciana de la densidad $\nabla^2\rho(r)$ en u.a. de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ.	<b>57</b>

## RESUMEN

Los complejos que contienen al anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  y moléculas orgánicas como sus contraiones son de gran interés debido a sus propiedades como metalofármacos. En los complejos híbridos orgánicos-inorgánicos de decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  las moléculas orgánicas interactúan como contra-iones a través de interacciones no-covalentes. Además de que las propiedades de estructura molecular, propiedades electrónicas y de reactividad global y local de los contraiones orgánicos son decisivas en la formación de los complejos. En esta investigación, realizamos el estudio teórico de la estructura molecular, propiedades electrónicas, propiedades de reactividad global y local de purinas. También se analizó la disposición de estas moléculas orgánicas para formar enlaces no-covalentes con el ion decavanadato empleando el análisis de superficies de Hirshfeld y la teoría de átomos en moléculas (AIM). Los resultados obtenidos muestran que la **guanina**, **adenina** y **ácido úrico** son los sistemas más propensos a donar electrones, en las regiones de los átomos de oxígeno del grupo carbonilo ( $-C=O$ ) y nitrógenos con pares de electrones libres. El análisis topológico AIM indicó valores altos de la densidad en los enlaces **C=O** y **C-N**. El análisis de superficies de Hirshfeld confirmó los sitios de interacción y la posibilidad de que estos sistemas presenten interacciones no-covalentes. Finalmente se analizó un complejo de decavanadato con cafeína como su contraion orgánico y se observaron interacciones tipo  $\pi-\pi$  y  $\pi$ -*stacking*, así como altos porcentajes de interacción entre  $O\cdots H$ ,  $O\cdots N$  y  $O\cdots O$ , esto nos permite concluir que este tipo de contraiones pueden interactuar de forma no-covalente con el ion decavanadato formando complejos estables decavanadato-contraion orgánico.

## INTRODUCCIÓN

La química computacional permite el estudio teórico y la comprensión de las propiedades estructurales, fisicoquímicas y de reactividad de diversas moléculas. Es la rama de la química que hace uso de modelos matemáticos para simular las interacciones entre átomos o moléculas y así resolver problemas de diversa índole, en este sentido se han realizado aportes significativos en cuanto a aspectos estructurales y de reactividad química<sup>[1]</sup>.

Los complejos que contienen al anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  y moléculas orgánicas como sus contraiones son de interés debido a sus propiedades como metalofármacos. En los complejos híbridos orgánicos-inorgánicos de decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ , las moléculas orgánicas interactúan como contraiones a través de enlaces no-covalentes del tipo D-H...A (D: donador, A: aceptor), contactos  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$ -*stacking*. Estas interacciones, además de las propiedades de estructura molecular, propiedades electrónicas y de reactividad global y local de los contraiones orgánicos son decisivas en la formación de dichos complejos. Estas propiedades se pueden calcular teóricamente a partir de métodos *ab initio* y métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT). A través de estas formulaciones mecano-cuánticas es posible aportar evidencias acerca del comportamiento donador-aceptor de los sistemas para intentar predecir cuáles contraiones serían idóneos para interactuar con el ion decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ <sup>[2]</sup>.

En esta investigación, se estudia la estructura molecular, las propiedades electrónicas, los índices de reactividad global y local de purinas, también se estudia la disposición de estas moléculas orgánicas para formar enlaces no-covalentes con el ion decavanadato, a través de la teoría de átomos en moléculas (AIM) y el análisis de superficies de Hirshfeld, para formar complejos que actúen como metalofármacos.

La tesis se estructura de la siguiente manera:

**Capítulo I**, Antecedentes, se presenta la importancia de las purinas y sus derivados, así como de los complejos de polioxovanadato. Se realiza una breve revisión de su acción biológica, funciones y propiedades, y se describen los trabajos más relevantes que se han publicado para su caracterización teórica.

**Capítulo II**, Justificación, hipótesis y objetivos. Se presenta el porqué del trabajo, su alcance y los objetivos planteados.

**Capítulo III**, Marco teórico, se presentan los fundamentos teóricos en los que se basa la metodología. Específicamente, se realiza una revisión de los conceptos teóricos fundamentales necesarios para una comprensión adecuada de las propiedades que se obtienen de los cálculos de estructura electrónica, reactividad global y local, la teoría de átomos en moléculas, así como del análisis de superficies de Hirshfeld.

**Capítulo IV**, Metodología, se describen los métodos y técnicas que se emplearon para cumplir los objetivos planteados. También se menciona el *software* utilizado en cada objetivo específico para el análisis de las purinas y sus derivados.

**Capítulo V**, Resultados y discusión, se presentan, discuten e interpretan los resultados obtenidos. En primer lugar, se presenta la caracterización de la estructura molecular de los sistemas en estudio. Posteriormente, se detalla el análisis de las propiedades electrónicas, los índices de reactividad global y local, así como sus sitios reactivos. Finalmente se realiza un análisis de las interacciones no-covalentes que pueden estar involucradas en la formación de complejos con el ion

decavanadato, a través del análisis de Átomos en Moléculas y de las superficies de Hirshfeld.

**Capítulo VI**, Conclusiones, se presentan las conclusiones a las que se ha llegado basándose en los resultados discutidos en el capítulo anterior. Finalmente, se presenta la bibliografía utilizada.

# CAPÍTULO I

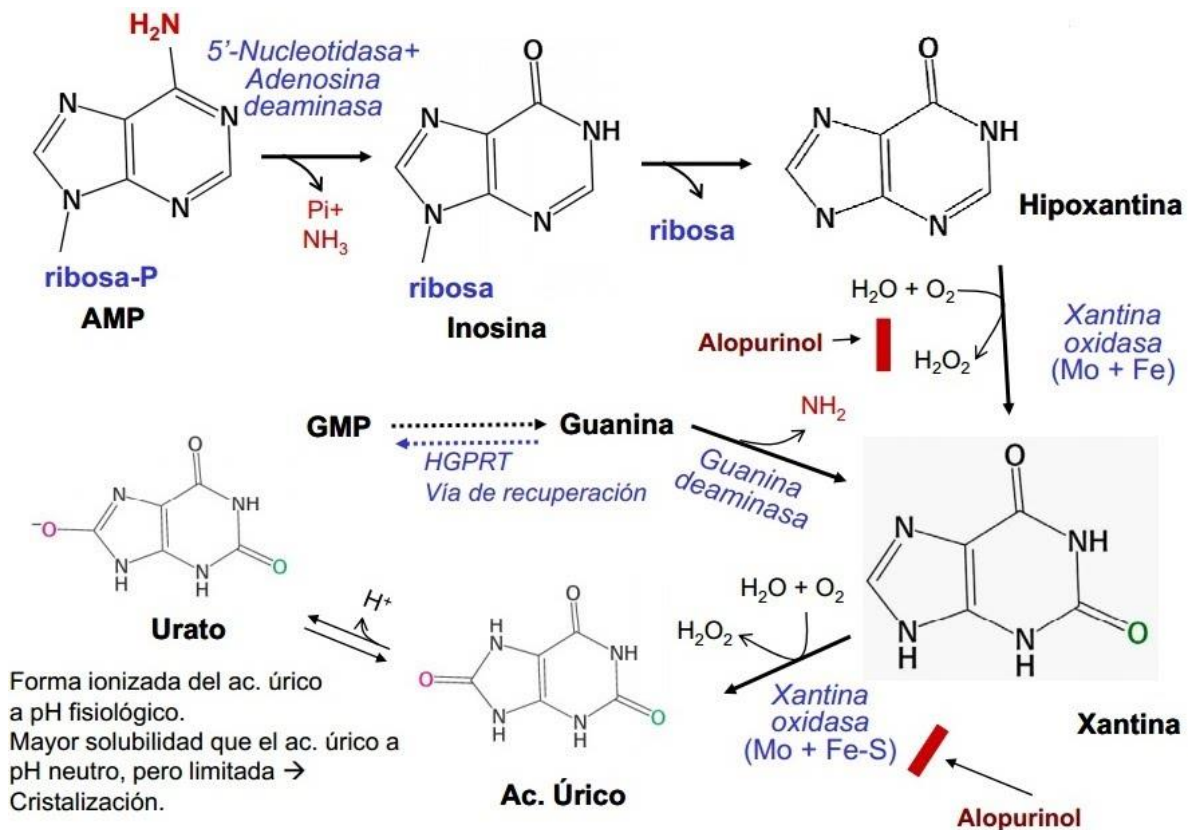
## 1. ANTECEDENTES

### 1.1 Importancia biológica y farmacológica de las purinas

Las purinas son moléculas orgánicas endógenas que son esenciales para las células. Son los sustratos metabólicos más abundantes para todos los organismos vivos al proporcionar componentes estructurales esenciales para el ADN y el ARN [3, 4]. Además de ser componentes fundamentales para el ADN y el ARN, las purinas proporcionan la energía y los cofactores necesarios para promover la supervivencia y la proliferación celular. Por lo tanto, las purinas y sus derivados participan ampliamente en procesos biológicos, incluidas las respuestas inmunes y la interacción huésped-tumor [4]. Dentro de las purinas se encuentran la adenina y la guanina que desempeñan funciones clave en el almacenamiento de información genética y también en la biosíntesis de proteínas [5]. En particular, se han encontrado concentraciones altas de metabolitos de purina en las células tumorales, y este descubrimiento favorece el desarrollo de fármacos antitumorales (antimetabolitos de purina) para el tratamiento de cáncer al bloquear la síntesis de ADN y detener el crecimiento celular. Estos resultados proporcionan una nueva estrategia terapéutica para el cáncer basada en el metabolismo de las purinas [6, 7].

Los derivados de purinas están dotados de propiedades farmacológicas interesantes, debido a que forman parte de la vía de reciclaje [4], a su participación en los procesos celulares para evaluar el riesgo de cáncer [8] y en el catabolismo de las purinas [9] (Figura 1).





**Figura 1.** Esquema general de la vía de reciclaje y catabolismo de las purinas. Las bases libres adenina, guanina e hipoxantina pueden ser reconvertidas a sus correspondientes nucleótidos mediante fosforibosilación<sup>1</sup> a través de la enzima PRPP [10].

La hipoxantina y xantina se encuentran en los tejidos y líquidos de humanos y algunas plantas, ocasionalmente se encuentran como un componente de los ácidos nucleicos [11]. El oxipurinol es un metabolito activo del alopurinol y al igual que éste inhibe a la xantina oxidasa, bloqueando la conversión de las oxipurinas, hipoxantina y xantina en ácido úrico. El ácido úrico es un agente reductor fuerte (dona electrones), un antioxidante y el producto final de la degradación de las purinas en el ser humano [11]. Los compuestos de xantina metilados como la cafeína se usan en

<sup>1</sup> Mecanismo por el cual se transfieren grupos fosforibosil a los nucleótidos resultantes del catabolismo de purinas.

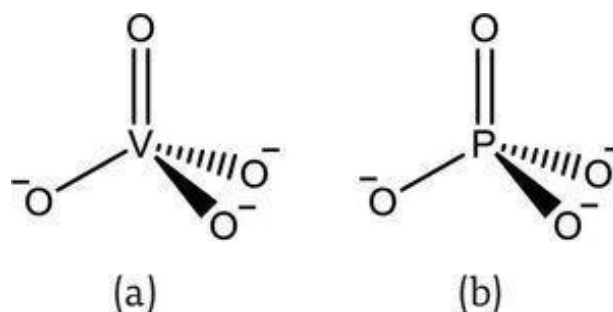
medicina por sus efectos estimulantes del SNC, diurético suave y estimulante respiratorio <sup>[12]</sup>.

Las purinas y sus derivados se han estudiado desde el punto teórico, caracterizando su estructura y reactividad química, con el fin de entender lo propenso de estos sistemas como donadores de carga o a formar puentes de hidrógeno con otras especies químicas. Por ejemplo, se realizaron cálculos semiempíricos MNDO para calcular los calores de formación y las energías de activación en la reacción de alquilación de adenina y guanina <sup>[13]</sup>. En años más recientes, se ha estudiado el mecanismo de alquilación de adenina y guanina <sup>[14]</sup>, la formación de aductos con guanina <sup>[15]</sup>, la deaminación de la adenina <sup>[16]</sup> usando cálculos *ab initio* y DFT. Las estructuras moleculares y frecuencias vibracionales de la xantina y la cafeína se calcularon usando métodos *ab initio* y DFT <sup>[17]</sup>. Las propiedades ácido-base de la hipoxantina se compararon con adenina y guanina evaluando sus sitios más ácidos de sus tautómeros más estables <sup>[18]</sup>, la reactividad nucleofílica de la adenina en medio acuoso <sup>[19]</sup>, y los índices de reactividad para ataque electrofílico, como potencial químico, dureza global y polarización así como las funciones de Fukui para la adenina y guanina <sup>[20]</sup> se calcularon usando DFT. Las propiedades estructurales y de reactividad química que presentan las purinas y sus derivados hacen que sean sistemas versátiles para actuar como contraiones orgánicos en diferentes complejos con potencial actividad farmacológica.

## **1.2 Importancia de los complejos de polioxovanadato en sistemas biológicos**

Los compuestos basados en vanadio IV y V han sido probados para su posible uso biomédico en el tratamiento de la diabetes *mellitus*, el cáncer, las enfermedades bacterianas y las infecciones virales <sup>[21-27]</sup>. Sus efectos terapéuticos se

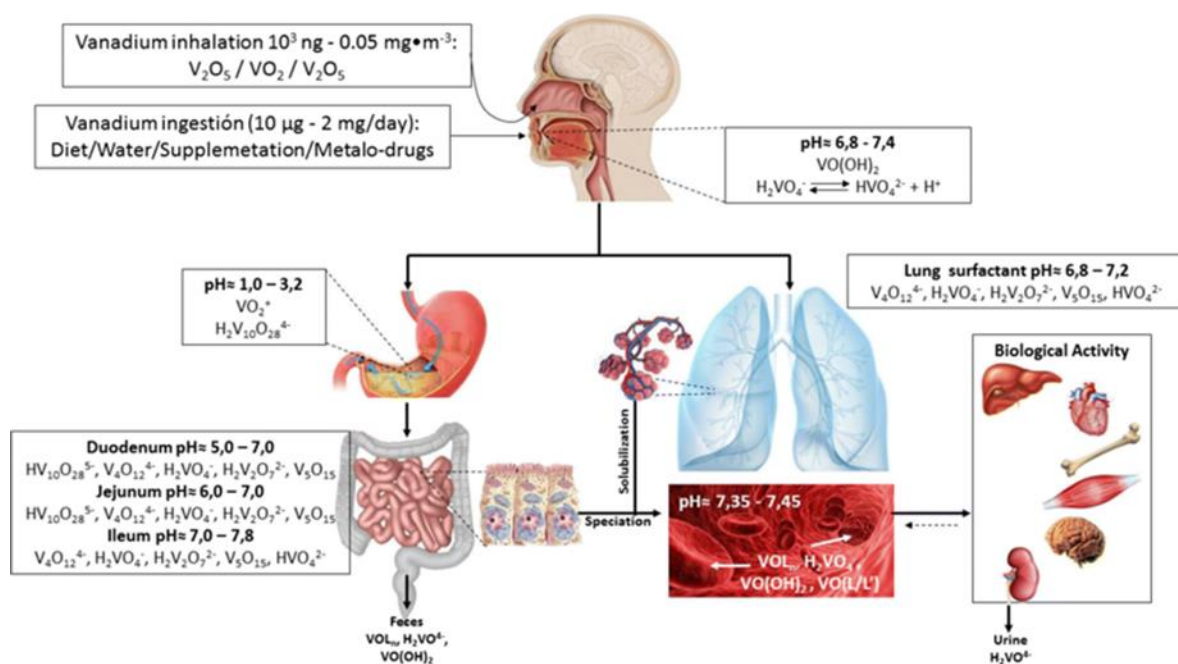
han atribuido principalmente al hecho de que el vanadato ( $\text{VO}_4^{3-}$ ), tiene similitudes estructurales y electrónicas con el fosfato ( $\text{PO}_4^{3-}$ ). El anión vanadato es isoestructural al anión fosfato <sup>[28, 29]</sup> (Figura 2), por lo que participa en reacciones de protonación similares debido a sus valores cercanos de  $\text{pK}_a$ , involucrándose en diversos procesos metabólicos del cuerpo en los cuales intervienen enzimas fosfatasas y quinasas <sup>[29]</sup>. En este sentido, las especies de vanadio como el vanadato, ( $\text{HVO}_4^{2-}$ ), pueden adoptar una geometría trigonal-bipiramidal estable similar a la del estado de transición del fosfato en enzimas metabolizadoras de fosfato e inhibir su actividad biológica <sup>[29, 30]</sup>.



**Figura 2.** Semejanzas estructural y electrónica entre los aniones (a) vanadato y (b) fosfato <sup>[28]</sup>.

Debido a las propiedades farmacológicas presentes en los compuestos de vanadio y dada su flexibilidad para lograr una variedad de geometrías de coordinación en la unión al sustrato, se ha contemplado su uso como metalofármacos <sup>[31-35]</sup>. Cada especie de vanadio tiene diferentes propiedades químicas y respuestas biológicas en fluidos, tejidos o células y pueden formar diferentes complejos. Esta transformación de especies de vanadio, conocida como especiación, se lleva a cabo bajo diferentes condiciones químicas y biológicas <sup>[27]</sup> (Figura 3). De esta forma, el ion vanadato ( $\text{HVO}_4^{2-}$ ) puede formar el dímero de vanadato ( $\text{V}_2\text{O}_4^{4-}$ ) a pH menor de 12. Una mayor acidez (pH menor a 6) promueve

la formación de oligómeros de mayor tamaño como  $(V_4O_{12})^{4-}$  o  $(V_5O_{15})^{5-}$ . La distribución de diferentes especies depende de la concentración total de vanadato y de la acidez del medio. A pH menor de 6 y una concentración aproximada de 0.2 mM se forma decavanadato  $(V_{10}O_{28})^{6-}$  como especie predominante [27].



**Figura 3.** Especiación y solubilización de diferentes compuestos de  $V^{4+}$  y  $V^{5+}$  en dependencia del pH en diferentes cavidades y tejidos corporales [27].

En la literatura se conocen numerosos compuestos basados en decavanadato  $(V_{10}O_{28})^{6-}$  [36-45] donde se evidencian sus propiedades como antidiabéticos y anticancerígenos. Entre ellos se han utilizado diversos cationes orgánicos para actuar como contraiones del ion decavanadato  $(V_{10}O_{28})^{6-}$ , por ejemplo, se han sintetizado complejos de decavanadato-cafeína [46, 47], decavanadato-trietilamina y -tetrametiletilendiamina [48], decavanadato-pirrolidonium [49], decavanadato-guanilurea metforminium [50], decavanadato-metformina [40, 41, 42, 51], decavanadato-citosina [51] y decavanadato-dimetilaminopiridinium [45, 52-55].

Las propiedades supramoleculares presentes en las estructuras de compuestos a base de vanadio se han estudiado con el fin de comprender los factores clave que determinan la estructura de decavanadatos a partir de las interacciones intermoleculares donador-aceptor de electrones [43, 44].

Desde el punto de vista experimental se han estudiado estos complejos de vanadio con cationes orgánicos, sintetizando y caracterizando su estructura cristalina a partir de difracción de rayos-X, analizando las interacciones no-covalentes que intervienen en la formación de su estructura cristalina [40-42, 46-55], espectroscopia vibracional Raman e IR [40-42, 47-51, 53-55], espectroscopia de RMN de  $H^1$ ,  $C^{13}$  y  $V^{51}$  para medir la especiación en solución [40, 47-51, 55], resonancia paramagnética electrónica (EPR) [48], análisis termogravimétrico (TGA) [40, 47, 48, 51, 53-56] y calorimetría diferencial de barrido (DSC) [41, 51], ensayos biológicos y pruebas *in vitro* [40-42, 51] e *in vivo* [41, 42]. Diversos estudios han determinado que las propiedades supramoleculares presentes en las estructuras de los complejos se pueden determinar a partir de las interacciones intermoleculares no-covalentes donador-aceptor de electrones [51, 53-55]. Las propiedades estructurales y electrónicas de complejos de decavanadato con metformina y citosina [51] y dimetilaminopiridinium [55] fueron calculadas usando la teoría DFT.

En la actualidad, una de las líneas de investigación de nuestro grupo de trabajo es la síntesis y caracterización de nuevos complejos de vanadio que contienen contraiones orgánicos. Desde el punto de vista computacional se estudia la estructura molecular, las propiedades electrónicas y espectroscópicas, se analizan los sitios de interacción con otras moléculas y los tipos de enlace no-covalentes que pueden formar (principalmente enlaces de puente de H del tipo O-H...O y N-H...O e interacciones  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$ -*stacking*), así como la viabilidad de los contraiones orgánicos como donadores de electrones para interactuar con especies de vanadio, entre ellas el ion decavanadato [51, 55].

## CAPITULO II

### 2. MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Cálculos de estructura electrónica

##### **Métodos *ab initio***

Un método *ab initio* también llamado de primeros principios usa el Hamiltoniano correcto y no emplea otros datos experimentales que no sean los valores de las constantes físicas fundamentales (velocidad de la luz, masas y cargas del electrón y del núcleo, constante de Planck). A pesar de ser un cálculo basado en los principios fundamentales (leyes de la mecánica cuántica), emplea ciertas aproximaciones que hacen que no se pueda interpretar como un cálculo cien por ciento exacto. El método *ab initio* más básico es el de Hartree-Fock (HF) <sup>[56]</sup>, en el que la función de onda es un determinante, llamado determinante de Slater. La energía HF resulta entonces más alta que la energía exacta, ya que la función de onda HF no es capaz de describir el efecto de correlación electrónica. En otras palabras, un cálculo Hartree-Fock sólo tiene en cuenta las repulsiones interelectrónicas en promedio y no la correlación entre todos los electrones <sup>[56]</sup>.

Debido al interés de calcular la energía de correlación electrónica se han desarrollado varios métodos que van más allá del método Hartree-Fock, llamados métodos post Hartree-Fock, que tienen en cuenta la correlación electrónica, entre ellos el método Møller-Plesset (MP2) de segundo orden, es ampliamente utilizado y aporta del 80 al 90% de energía de correlación <sup>[57]</sup>.

## Métodos post Hartree-Fock

La teoría de perturbación de *Møller-Plesset* (MP $n$ ), donde  $n$  indica el orden de la perturbación, es uno de los ejemplos de estos métodos posteriores a Hartree-Fock, particularmente esta teoría resuelve el problema de correlación como una perturbación. La diferencia entre la energía no relativista exacta y la energía Hartree-Fock se llama energía de correlación <sup>[58]</sup>.

Matemáticamente, la energía de correlación electrónica se define como:

$$\text{Energía de correlación electrónica} = \varepsilon_0 - E_0 \quad (1)$$

donde  $\varepsilon_0$  es la energía exacta de la molécula y  $E_0$  es la energía obtenida si se resolvieran exactamente las ecuaciones de Hartree-Fock (en el límite de Hartree-Fock). La energía de correlación siempre será un valor negativo, así que, si se calcula la energía de una molécula incluyendo correlación, esta energía debe ser menor que la obtenida variacionalmente sin correlación. Utilizar cálculos de estructura electrónica que incluyan correlación electrónica es importante porque está involucrada en los fenómenos de interés químico donde hay redistribución de electrones, en la ruptura y formación de enlaces por ejemplo <sup>[58]</sup>.

Esta teoría de perturbación de segundo orden (MP2) es el método de función de onda más simple que incorpora la correlación electrónica basada en los resultados de HF, económico de evaluar y dar una proporción razonable de la energía de correlación <sup>[58]</sup>.

## Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Una alternativa a los métodos *ab initio* que están basados en el uso de una función de onda, es la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), que surge de la búsqueda de funciones que impliquen menos variables que la función de onda y que se puedan utilizar para calcular la energía y otras propiedades. En la DFT la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas por la densidad electrónica del estado fundamental  $\rho_0$ , la cual es una función de tres variables independientemente del número de electrones <sup>[59]</sup>. La energía total que depende de  $\rho_0$  se expresa como:

$$E_0[\rho_0] = E_{en}[\rho_0] + V_{nn} + J[\rho_0] + (T[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0]) \quad (2)$$

Los términos de los funcionales de energía cinética y de intercambio-correlación ( $T[\rho_0] + E_{xc}[\rho_0]$ ) no tienen forma conocida y se evalúan de acuerdo a distintos modelos. En general, se considera al término de intercambio-correlación como suma de un término de intercambio y otro de correlación de la forma:

$$E_{xc}[\rho_0] = E_x[\rho_0] + E_c[\rho_0] \quad (3)$$

Los métodos DFT se clasifican según el método utilizado para calcular el término de intercambio-correlación. Los métodos híbridos son ampliamente utilizados, en ellos se considera que se obtiene un valor exacto del término de intercambio mediante el método HF y se aproxima el valor de la correlación con una expresión adecuada <sup>[59]</sup>.



En esta investigación se utilizó el funcional híbrido de Austin-Frisch-Petersson (APFD) <sup>[60]</sup>. El funcional APFD es útil para reproducir las energías conformacionales relativas de moléculas orgánicas y es muy preciso para calcular interacciones no-covalentes atractivas y repulsivas como enlaces de hidrógeno, ya que incluye parámetros de dispersión <sup>[60]</sup>.

## 2.2 Funciones de base

Un conjunto de base es el grupo de funciones utilizadas para describir la forma de los orbitales en el átomo. Los orbitales moleculares y la función de onda son creadas tomando una combinación lineal de funciones base y funciones angulares. La combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) utilizada como función de base para átomos en moléculas tiene como principio construir un conjunto de base útil para la solución de la ecuación de Schrödinger <sup>[1]</sup>.

Algunos tipos de funciones de bases más utilizadas son: los conjuntos de base mínima <sup>[61]</sup>, bases extendidas o *split-valence* <sup>[62]</sup>, a las cuales se les pueden añadir funciones de polarización <sup>[63]</sup> y funciones difusas <sup>[64]</sup>. Las funciones de polarización permiten cambiar la forma de los orbitales aumentando la flexibilidad permitiendo una mayor deformación de la nube electrónica de los átomos en el campo de la molécula. Las funciones difusas se utilizan para que los orbitales ocupen una región del espacio más grande, estas son útiles en sistemas donde los enlaces son débiles, como es el caso de enlaces por puente de hidrógeno y donde los electrones están lejos de los núcleos, como los aniones <sup>[64]</sup>.

En esta investigación, se usaron las bases de Dunning, denominadas como bases consistentes en correlación desarrolladas por Dunning <sup>[65]</sup> para recuperar de forma equilibrada la energía de correlación electrónica. Estos conjuntos de base

incluyen funciones con alto momento angular ( $d, f, g, \dots$ ), que se requieren para reducir el error en la energía de correlación en  $1 \text{ kcal mol}^{-1}$  o menos. Su desarrollo se basa en el hecho de que las funciones de base se pueden agrupar en conjuntos de funciones que dan cuenta en una cantidad aproximadamente equivalente de la energía de correlación, y cuya eficacia es máxima en la agrupación establecida. En concreto usamos la base consistente en correlación de valencia polarizada triple-zeta (cc-pVTZ) (correlation consistent polarized valence triple-zeta) <sup>[66]</sup>.

## 2.3 Propiedades electrónicas

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

### Potencial Electrostático Molecular (MEP)

El Potencial Electrostático Molecular (MEP) muestra la distribución de carga del sistema el cual se utiliza para determinar cómo las moléculas interactúan entre sí, asimismo la forma, el tamaño y el momento dipolar de la molécula siendo así un método cualitativo para comprender la distribución electrónica y polaridad relativa de los sistemas moleculares <sup>[67]</sup>.

El MEP permite el estudio de procesos biológicos al representar las posibles interacciones como puentes de hidrógeno, los cuales son consideradas como una herramienta útil en el estudio de reactividad molecular, indicando las regiones de alta y baja densidad electrónica o prediciendo el comportamiento nucleofílico o electrofílico de los sistemas moleculares. La visualización del MEP se realiza

mediante una codificación de colores que indica la distribución de carga electrónica en el sistema. Las zonas con más densidad electrónica generalmente se representan en color rojo, las zonas intermedias en colores amarillos a verdes y las zonas con menor densidad electrónica en color azul <sup>[67]</sup>.

### **Cargas de Hirshfeld**

Las cargas netas de los átomos más negativos y más positivos son indicadores de la distribución de los electrones en la molécula. El análisis de población de cargas de Hirshfeld es ampliamente usado para el cálculo de la distribución de carga en un sistema molecular. En estudios de procesos donde están involucrados donadores y aceptores de electrones, es importante analizar las cargas netas de los átomos para evaluar la distribución de carga de un grupo funcional dado que puede contribuir mayoritariamente a la transferencia de electrones. Las cargas de Hirshfeld han mostrado una correlación excelente para sistemas donde están involucrados enlaces C-H y ángulos H-C-H, así como enlaces de puente de hidrógeno O...H <sup>[68]</sup>.

### **Orbitales moleculares frontera**

Los orbitales moleculares frontera (HOMO, Highest Occupied Molecular Orbital y LUMO, Lowest Unoccupied Molecular Orbital) se pueden relacionar con las medidas de donar o aceptar electrones, respectivamente. Una mayor energía del orbital HOMO indica un mayor comportamiento como donador de electrones. Por otro lado, una menor energía del orbital LUMO indica una mayor afinidad electrónica <sup>[69]</sup>. Mientras algunos sistemas moleculares son susceptibles de donar electrones, otros los pueden aceptar fácilmente. Por lo que un indicador

importante para el comportamiento de las moléculas en diferentes procesos fisicoquímicos es la energía gap, se define como:

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (4)$$

Un valor pequeño de energía gap favorece las condiciones para la interacción entre un donador y un aceptor de electrones [69].

## 2.4 Índices de reactividad química

### Índices de reactividad global

Es posible usar el teorema de Koopmans [70] para el cálculo de los índices de reactividad global donde los valores de potencial de ionización,  $I$ , y de afinidad electrónica,  $A$ , se pueden relacionar directamente con las energías de los orbitales HOMO y LUMO, respectivamente como:

$$I = -E_{HOMO} \quad (5)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (6)$$

Los índices globales permiten medir la respuesta global de un sistema frente a diferentes perturbaciones externas. En particular la dureza,  $\eta$ , mide la resistencia que oponen los electrones a ser transferidos desde un sistema electrónico en equilibrio:

$$\eta = \frac{(I-A)}{2} \quad (7)$$

La blandura global,  $\sigma$ , es el concepto inverso de la dureza. Las moléculas blandas sufren cambios en su densidad electrónica más fácilmente que las moléculas duras y por ende son más reactivas. En general, se puede decir que el incremento en la blandura se asocia con el incremento de la reactividad química mientras que la dureza está relacionada con la disminución de la reactividad química. Se define como:

$$\sigma = 1/\eta \quad (8)$$

El potencial químico  $\mu$ , que mide la tendencia de escape de los electrones desde un sistema en equilibrio, se define como:

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (9)$$

La electronegatividad es una medida de resistencia a la pérdida de densidad electrónica. La electronegatividad es el negativo del potencial químico,  $\mu$ :

$$\chi = -\mu = \frac{I+A}{2} \quad (10)$$

El índice de electrofilicidad global,  $\omega$ , se refiere a como la energía de estabilización de un sistema electrónico cuando es saturado con electrones provenientes de los alrededores<sup>[71]</sup>, se define como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (11)$$

donde  $A$  e  $I$  son la afinidad electrónica y la energía de ionización, respectivamente, en las ecuaciones (7) a (11).

Por otro lado, el cambio en la energía al eliminar un electrón, es decir, la energía de ionización,  $I$ , y la energía generada al agregar un electrón, es decir, la

afinidad electrónica,  $A$ , se pueden calcular de la diferencia entre la energía electrónica total del sistema molecular cuando se elimina un electrón ( $N-1$ ) y de la molécula neutra con  $N$  electrones; de forma similar  $A$  se calcula de la diferencia entre la molécula neutra y cuando se agrega un electrón ( $N+1$ ):

$$I = E_{(N+1)} - E_{(N)} \quad (12)$$

$$A = E_{(N)} - E_{(N-1)} \quad (13)$$

Utilizando el primer potencial de ionización,  $I$  y la afinidad electrónica,  $A$ , verticales, Gázquez y col. [72] definieron la relación entre el proceso de donación y aceptación de electrones en términos del potencial químico para electrodonación,  $\mu^-$  y electroaceptación,  $\mu^+$ :

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A) \quad (14)$$

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A) \quad (15)$$

así como, para capacidades de electrodonación,  $\omega^-$  y electroaceptación,  $\omega^+$  definidos de la siguiente forma:

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

$$\omega^+ = \frac{(I+3A)^2}{16(I-A)} \quad (17)$$

donde se considera que las especies moleculares más electrofílicas exhibirán valores altos de  $\omega^+$ ; mientras que valores pequeños de  $\omega^-$  serán característicos para sistemas que actúan mejor como nucleófilos.

## Índices de reactividad local

La función de Fukui (FF) se define como la derivada parcial de la densidad electrónica  $\rho(\vec{r})$  con respecto al número de electrones,  $N$ , manteniendo constante el potencial externo <sup>[73]</sup>:

$$f(\vec{r}) = \left( \frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (18)$$

La reacción química implica un cambio en la densidad electrónica. La FF permite definir el cambio en la densidad electrónica en una región determinada cuando cambia el número de electrones o el cambio en el potencial químico, debido a una perturbación externa. Las funciones de Fukui de un átomo en una molécula sirven como un criterio para caracterizar los sitios más reactivos de la molécula para relacionarlos con su comportamiento como nucleófilo o electrófilo <sup>[74]</sup> y se calculan por medio de las siguientes ecuaciones:

$$f^+ = q_j(N + 1) - q_j(N) \quad (19)$$

$$f^- = q_j(N) - q_j(N - 1) \quad (20)$$

$$f^0 = \frac{q_j(N) - q_j(N-1)}{2} \quad (21)$$

para ataque nucleofílico, electrofílico y de radical, respectivamente, donde  $q_j$  representan las poblaciones electrónicas para los sistemas con  $N-1$ ,  $N$  y  $N+1$  electrones. Las funciones de Fukui se calculan a partir de las cargas condensadas atómicas. La blandura local está relacionada con la función de Fukui mediante las siguientes expresiones:

$$sk_e = f^+(N) S \quad (22)$$

$$sk_n = f^-(N) S \quad (23)$$

$$sk_0 = f^0(N) S \quad (24)$$

donde las  $f^x(N)$  provienen de las FF condensadas y  $S$  es la blandura global dada por la ecuación (8) <sup>[73]</sup>.

## 2.5 Interacciones intermoleculares

En las interacciones entre el ion metálico y las bases nitrogenadas se distinguen dos categorías:

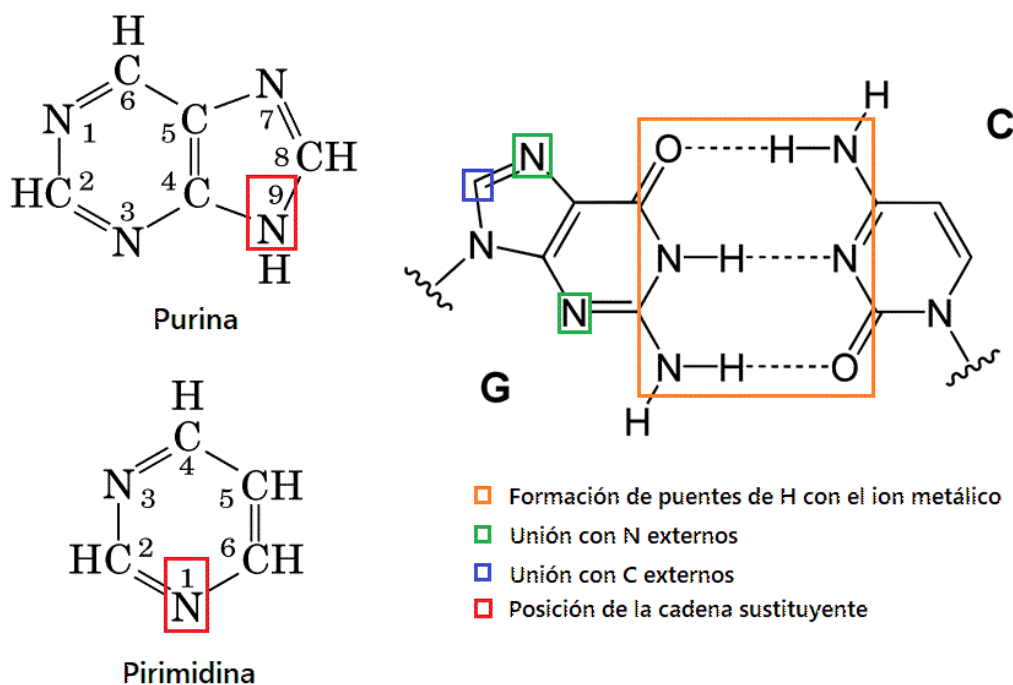
**Interacciones no-covalentes** que se dan en las especies metálicas “coordinativamente saturadas” independientemente de la naturaleza del ion metálico y del ligando. Se refieren a fuerzas electrostáticas, enlaces de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre el ligando del complejo y las bases heterocíclicas, entre otras <sup>[75]</sup>.

**Enlaces de coordinación** que se dan en el interior de la esfera de coordinación, directamente entre el metal y alguno de los átomos donadores del ligando. Así, un orbital lleno en el átomo donador del ligando interactúa con uno de los orbitales vacíos libre del ion metálico aceptor <sup>[76]</sup>.

En general, las interacciones no covalentes son más débiles que los enlaces de coordinación, y éstos a su vez son más débiles que los enlaces covalentes convencionales <sup>[77]</sup>. El enlace coordinativo es de naturaleza reversible, por lo que un nucleófilo fuerte podría desplazar al ion metálico del ligando. Sin embargo, la cinética de dicho desplazamiento puede ser muy lenta, hasta el punto de no darse, aun siendo termodinámicamente menos estable, dando complejos relativamente “estables”.



En las bases nitrogenadas hay diferentes zonas de unión o de interacción con un ion metálico (Figura 4). Tanto los nitrógenos desprotonados endocíclicos como los oxígenos carbonilo exocíclicos son lugares de unión que pueden combinarse de diversas maneras. Los sitios más probables para la formación de puentes de H que están dentro del recuadro naranja, corresponden a los átomos de O de carbonilo y a los átomos de nitrógeno, mismos que interactúan con otra base dentro del ADN. Los átomos de N (recuadro verde) y de C (recuadro azul) pueden estar involucrados en la interacción con el ion metálico, permitiendo formar complejos organometálicos [77].



**Figura 4.** Sitios de unión de las bases nitrogenadas con un ion metálico.

El intervalo de protonación y desprotonación de las bases nitrogenadas depende de su valor de  $pK_a$ . La precisión de dichos valores depende tanto de la cadena sustituyente de las posiciones 9N en purina y 1N en pirimidina (ver Figura 4) como del entorno químico [77]. La coordinación de un metal en los anillos

heterocíclicos de una base nitrogenada causa una redistribución electrónica en el anillo aromático, afectando el equilibrio entre tautómeros. También las propiedades de *stacking* de las bases nitrogenadas se ven afectadas, aunque es difícil diferenciar si es debido a la coordinación del metal o de los efectos estéricos resultantes debidos a un co-ligando que pueda estar unido al metal. La estabilidad de los complejos organometálicos está directamente relacionada con la fortaleza de los enlaces de puente de H, entre mayor sea la diferencia entre los  $pK_a$ , más fuerte y estable será el enlace, y por consecuencia el complejo organometálico será más estable estructuralmente [55].

## 2.6 Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

La teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) es una teoría interpretativa que se basa en la descripción mecano-cuántica de una molécula a través de la densidad de carga electrónica [78, 79]. La naturaleza del enlace en sistemas moleculares se estudia a través de la densidad de carga o densidad electrónica de las moléculas  $\rho(r; X)$ , esta se define como:

$$\rho(r; X) = N \int d\tau' \Psi^*(x; X)\Psi(x; X) \quad (25)$$

donde  $N$  es el número de electrones,  $r$  representa las coordenadas electrónicas,  $X$  representa las coordenadas nucleares y  $d\tau'$  es el elemento de volumen. La teoría de AIM se basa en la topología de  $\rho$  y en la topología del Laplaciano de  $\rho$ , denotada como  $\nabla^2\rho(r)$  [78, 79].

## Topología de la densidad

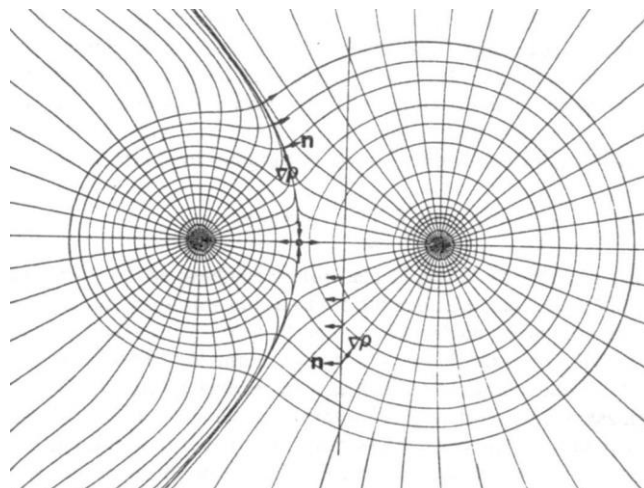
Las características topológicas de la densidad electrónica están descritas por líneas de gradiente y los puntos críticos. Las líneas están definidas por el gradiente de densidad:

$$\frac{dr(s)}{ds} = \nabla\rho(r(s)) \quad (26)$$

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

$$\nabla\rho(r) = 0 \quad (27)$$

El origen y final de las líneas de gradiente (Figura 5) están situados sobre los puntos críticos, ya que sobre una carga en un punto crítico no actúa ninguna fuerza. Los puntos críticos se clasifican a partir de las propiedades de la matriz Hessiana, que es una matriz simétrica formada por las segundas derivadas parciales de la densidad electrónica <sup>[79]</sup>.



**Figura 5.** Esquema de una molécula representado las líneas de densidad constante y líneas de gradiente perpendiculares que convergen en los núcleos <sup>[78]</sup>.

Las propiedades topológicas de la densidad electrónica y sus derivadas son muy útiles para estudiar el concepto de enlace a través de los puntos críticos de enlace (BCP). Donde BCP es un punto a lo largo de la trayectoria del enlace en la superficie interatómica, donde la densidad electrónica compartida alcanza un mínimo. Para facilitar el análisis de los puntos críticos se identifican con dos números ( $\omega$ =rango y  $\sigma$ =firma). Los diferentes tipos de punto crítico están asociados a características estructurales del sistema. El concepto de BCP también ha sido útil en la interpretación de conceptos como energía de enlace y enlaces de hidrógeno <sup>[79]</sup>.

### **Laplaciano de la densidad**

El Laplaciano es el resultado de aplicar el operador  $\nabla^2$  a una función escalar, lo que equivale a la traza de la matriz Hessiana. Este se relaciona con las densidades de energía local según el teorema local del virial que relaciona la energía cinética total promedio ( $G$ ) de un sistema con su energía potencial promedio ( $V$ ):

$$\frac{\hbar}{4m} \nabla^2 \rho(r) = 2G(r) * V(r) \quad (28)$$

El teorema local del virial indica que cuando el Laplaciano de la densidad es positivo los electrones están deslocalizados. Por el contrario, un valor de Laplaciano de la densidad negativo indica que los electrones están localizados <sup>[79]</sup>.

De esta forma la teoría de átomos en moléculas proporciona un modelo para predecir la estabilidad de enlaces y la reactividad de las moléculas.

## 2.7 Superficies de Hirshfeld

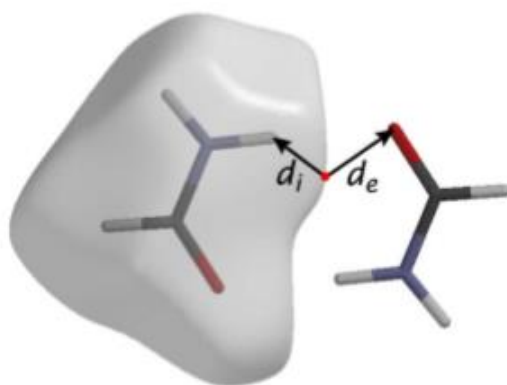
La superficie de Hirshfeld define el espacio ocupado por una molécula en un cristal con el fin de dividir la densidad electrónica en fragmentos moleculares <sup>[80, 81]</sup>. Se construye dividiendo el espacio en el cristal en regiones donde la distribución de electrones de una suma de átomos esféricos para la molécula (la pro-molécula) domina la suma correspondiente sobre el cristal (el procrystal), definiendo una función de peso molecular  $w(r)$  <sup>[82, 83]</sup>:

$$w(r) = \frac{\rho_{promolecula}(r)}{\rho_{procrystal}(r)} \quad (29)$$

$$w(r) = \frac{\sum_{A \in molecula} \rho_A(r)}{\sum_{A \in cristal} \rho_A(r)} \quad (30)$$

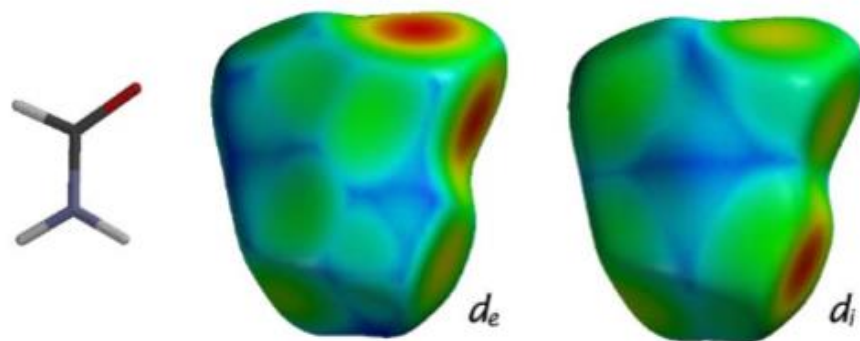
donde  $\rho_A(r)$  es la densidad electrónica esférica centrada en el núcleo A y la pro-molécula y el pro-cristal son sumadas sobre los átomos que pertenecen a la molécula y al cristal, respectivamente.

La forma de la superficie se basa en las interacciones entre las moléculas, así como entre los átomos en la molécula y refleja la interacción entre diferentes tamaños atómicos y las distancias de contacto intermolecular. Esta superficie tiene propiedades interesantes, las cuales hacen más fácil la descripción de un sistema y sus interacciones, la propiedad más simple y útil para mapear la superficie es la distancia desde un punto de la superficie hasta el núcleo más cercano ( $d_e$  y  $d_i$ ) y la distancia de contacto normalizada ( $d_{norm}$ ) a partir del radio de van der Waals del átomo involucrado <sup>[84]</sup> (Figura 6).



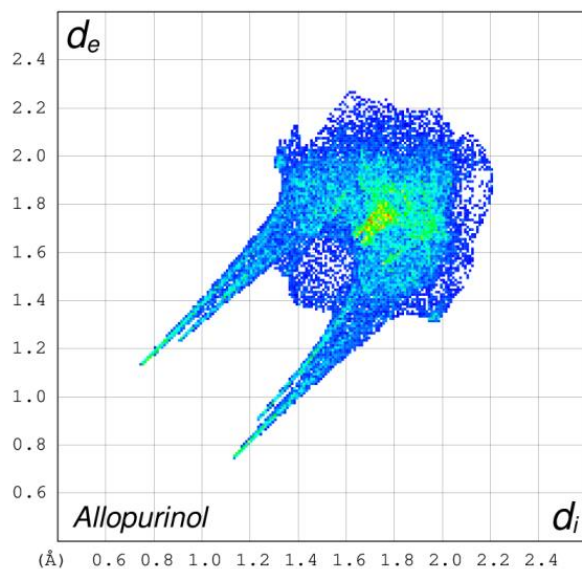
**Figura 6.** Superficie de Hirshfeld mostrando las distancias  $d_i$  y  $d_e$  ilustradas esquemáticamente para un solo punto (punto rojo) <sup>[85]</sup>.

Además, posee propiedades cualitativas tal como la curvatura (*curvedness*) y el índice de forma (*shape index*) que define a la molécula en términos de su entorno proporcionando información química <sup>[84]</sup> (Figura 7).



**Figura 7.** Superficies de Hirshfeld con las distancias  $d_e$  (izquierda) y  $d_i$  (derecha) ilustradas en color (en ambos casos el rojo representa los contactos más cercanos y el azul los contactos más distantes) <sup>[85]</sup>.

Las propiedades de la superficie de Hirshfeld también se pueden analizar mediante un gráfico en dos dimensiones llamado *fingerprint*, el cual resume visualmente la frecuencia de cada combinación de  $d_i$  y  $d_e$  a través de la superficie de la molécula (Figura 8), por lo que no sólo indica que las interacciones intermoleculares están presentes, sino también el área relativa de la superficie correspondiente a cada tipo de interacción <sup>[84]</sup>. Las distancias  $d_i$  y  $d_e$  se calculan para cada punto de superficie y los datos se agrupan en intervalos discretos de  $d_i$  y  $d_e$ . Cada punto en el gráfico 2D (Figura 8) representa una distancia de 0.01 Å en estas dos distancias. El color de cada punto es una función de la fracción de puntos de superficie en ese gráfico, que van desde el azul (relativamente pocos puntos) hasta el verde (fracción moderada) hasta el rojo (muchos puntos) <sup>[85]</sup>.



**Figura 8.** Diagrama 2D de *fingerprint* producido a partir de las distancias  $d_i$  y  $d_e$ .

En estos gráficos, el menor de los dos picos corresponde al aceptor de enlace de hidrógeno (donde  $d_i > d_e$ ) y el otro al donante de enlace de hidrógeno (donde  $d_e > d_i$ ) [85].



## CAPÍTULO III

### 3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

Los compuestos de vanadio se han investigado principalmente como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varios problemas de salud importantes, como el cáncer y la diabetes tipo II. La actividad biológica de los polioxovanadatos, decavanadatos en particular, es complicada en condiciones fisiológicas debido a su inestabilidad. Debido a su alta carga aniónica, el decavanadato se estabiliza principalmente por contraiones a través de interacciones no-covalentes de tipo electrostáticas y enlaces de puente de hidrógeno. Recientemente el uso de moléculas orgánicas pequeñas (purinas y sus derivados) como contraiones para el ion decavanadato, son una propuesta atractiva pues vislumbra un camino prometedor, dada la posibilidad de disminuir los efectos tóxicos de los compuestos a base de vanadio e incrementar su estabilidad y biodisponibilidad. Las propiedades de estructura molecular, propiedades electrónicas y de reactividad global y local de los contraiones orgánicos son decisivas en la formación de dichos complejos. Por esta razón el caracterizar a los contraiones y el tipo de interacciones no-covalentes que podrían formar con el decavanadato se ha vuelto una tarea importante que requiere de herramientas computacionales para su estudio y comprensión.

Estas propiedades se pueden calcular y analizar teóricamente a partir de métodos ab initio y métodos basados en la teoría del funcional de la densidad (DFT), aportando información relevante para la formación de complejos de polioxovanadato.

## 3.2 HIPÓTESIS

Se planteó la siguiente hipótesis:

Es posible llevar a cabo una evaluación de las propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad global y local mediante métodos ab initio y DFT de la química teórica-computacional de un conjunto de purinas y sus derivados para proponer los sistemas más propensos a un ataque electrofílico, es decir, que actúen como donadores de electrones, para interactuar como contraiones del anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  a través de enlaces no-covalentes de tipo donador-aceptor. También predecir los sitios reactivos para formar complejos de polioxovanadato que puedan ser estables para realizar su función biológica como posibles fármacos contra cáncer y/o diabetes tipo II.

## 3.3 OBJETIVOS

### Objetivo general

Realizar un estudio teórico-computacional de las propiedades estructurales, electrónicas y de reactividad química usando métodos ab initio y métodos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) de purinas y sus derivados: guanina, adenina, hipoxantina, xantina, alopurinol, oxipurinol, cafeína y ácido úrico, para obtener información de las posibles interacciones intermoleculares con el anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  que contribuirán en la formación de los complejos de polioxovanadato, los cuales tienen propiedades farmacológicas contra el cáncer de mama y la diabetes tipo II.

## Objetivos particulares

1. Obtener las estructuras de mayor estabilidad energética y estructural empleando métodos *ab initio* (método MP2 full) y métodos basados en la DFT (funcional APFD) de las moléculas de purinas y sus derivados.
2. Evaluar la capacidad donadora de las moléculas de purinas y sus derivados que actuarán como contraiones del anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$  a través de los índices de reactividad global (nucleofilicidad, dureza, blandura, capacidad de electrodonador, capacidad de electroceptor, potencial químico de electrodonador, potencial químico electroceptor) y local (funciones de Fukui y blandura local).
3. Evaluar la naturaleza de los enlaces no-covalentes a partir del análisis topológico de Átomos en moléculas (AIM) y de las superficies de Hirshfeld de las moléculas de purinas y sus derivados.

## CAPÍTULO IV

### 4. METODOLOGÍA

En este capítulo se describen las técnicas computacionales utilizadas para llevar a cabo el proyecto de tesis:

1. Se realizaron cálculos de optimización global de la estructura de las moléculas orgánicas: adenina, guanina, hipoxantina, xantina, alopurinol, oxipurinol, cafeína y ácido úrico, que interactúan como contraiones del anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ . Los cálculos se llevaron a cabo usando el funcional híbrido APFD<sup>[60]</sup> y cálculos *ab initio* MP2<sup>[58]</sup>. Se utilizó un conjunto base de Dunning cc-pVTZ que incluye funciones polarizadas<sup>[66]</sup>. Sobre las geometrías optimizadas se realizaron cálculos de frecuencias para caracterizar los modos normales de vibración de cada molécula, además de asegurar una estructura de mínima energía sobre la superficie de potencial.
2. Se analizaron propiedades electrónicas de interés como las energías de los orbitales moleculares frontera (HOMO, LUMO), el momento dipolar, el potencial electrostático molecular (MEP) y las cargas de Hirshfeld.
3. Se calcularon los índices de reactividad global de los sistemas a partir del teorema de Koopmans<sup>[70]</sup>, donde los valores de potencial de ionización,  $I$ , y de afinidad electrónica,  $A$ , se pueden relacionar directamente con las energías de los orbitales HOMO y LUMO, respectivamente, como:  $I = -E_{HOMO}$  y  $A = -E_{LUMO}$  (ecuaciones (5)-(11)). Los índices de reactividad global también se calcularon a partir de las definiciones de potencial de ionización y afinidad electrónica

- verticales, donde se calcula la diferencia de energía total entre el catión y el anión con respecto al de la molécula neutra <sup>[72]</sup> (ecuaciones (12-17)).
4. Se calcularon los índices de reactividad local como las funciones de Fukui y la blandura local <sup>[73]</sup> a partir de las cargas de Hirshfeld obtenidas de los sistemas catiónico, aniónico y neutro (ecuaciones (18-24)). Todos los cálculos de las moléculas orgánicas se realizaron con el programa Gaussian16 <sup>[86]</sup> y como visualizador se utilizó el programa GaussianView 6 <sup>[87]</sup>.
  5. Se calcularon los puntos críticos de enlace (BCP) para caracterizar los enlaces no-covalentes de tipo D-H...A e interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  empleando la teoría de átomos en moléculas (AIM) <sup>[78, 79]</sup>, a través de los descriptores de densidad,  $\rho(\vec{r})$ , gradiente de la densidad,  $\nabla\rho(\vec{r})$  y el Laplaciano de la densidad,  $\nabla^2\rho(\vec{r})$ , con el software AIMAll 19.02.13 <sup>[88]</sup>.
  6. Se analizaron las interacciones intermoleculares a partir de la estructura cristalina de las moléculas estudiadas mediante análisis de superficies de Hirshfeld y *fingerprints* <sup>[84, 85]</sup> para corroborar cuáles son los sitios propensos a formar enlaces no-covalentes con el anión decavanadato  $[V_{10}O_{28}]^{6-}$ . Los análisis de las superficies de Hirshfeld y *fingerprints* se realizaron utilizando el programa Crystal Explorer17 <sup>[89]</sup>.

## CAPÍTULO V

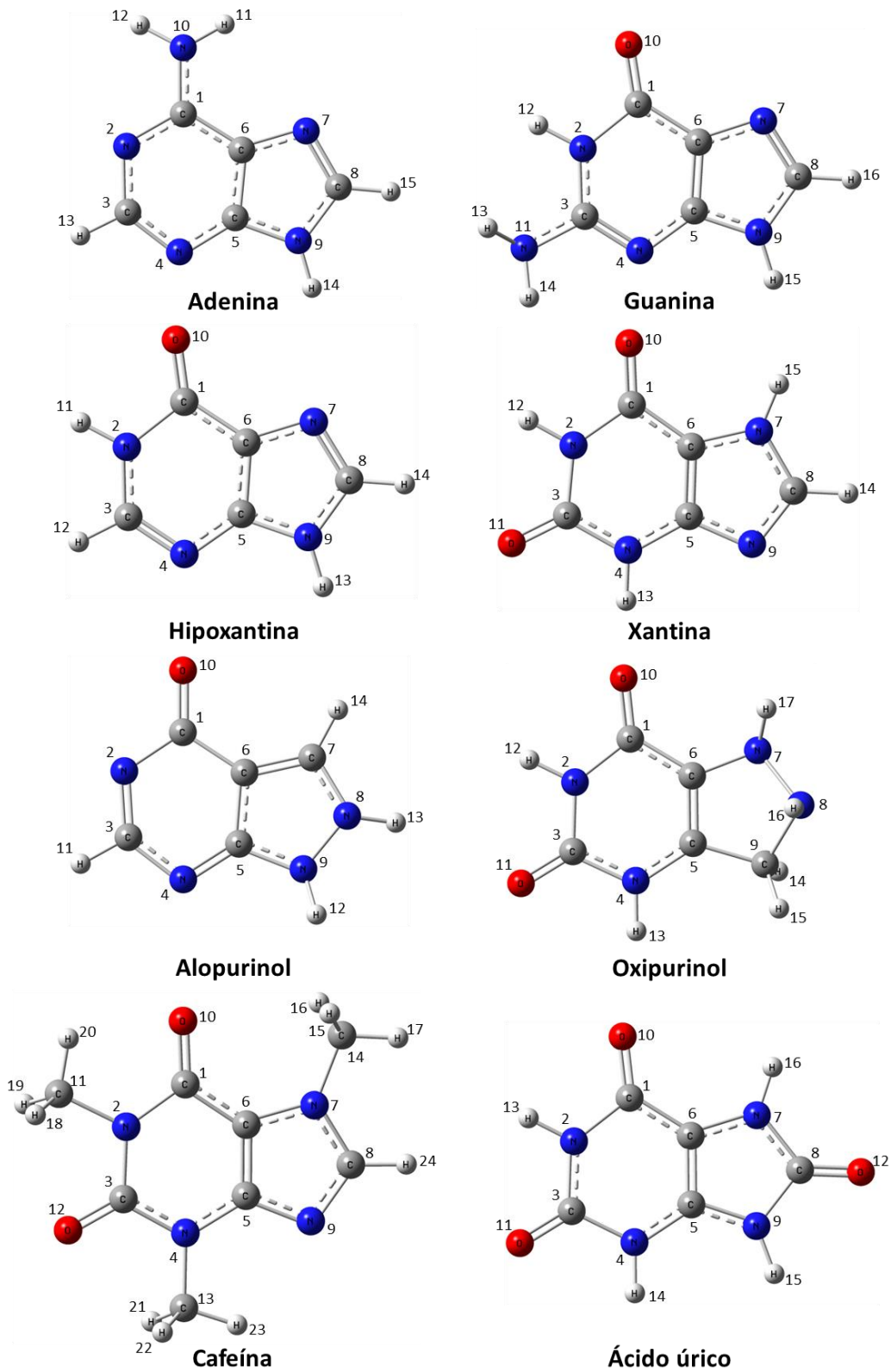
### 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 5.1 Estructura molecular

Las estructuras moleculares optimizadas de las moléculas en estudio se obtuvieron en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ en fase gas. En la Figura 9 se muestran las estructuras moleculares obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ, con la convención numérica utilizada, los átomos de color azul corresponden a átomos de nitrógeno, de color gris a los átomos de carbono y los de color rojo a los átomos de oxígeno. Se realizaron cálculos de frecuencias para asegurar que las estructuras obtenidas corresponden a un mínimo global en la superficie de potencial.

En la Tabla 1 se muestran las energías totales obtenidas con los dos niveles de teoría utilizados: APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ, así como la diferencia de energía entre ambos. La energía electrónica obtenida con APFD/cc-pVTZ es más baja que la obtenida con MP2(full)/cc-pVTZ en un intervalo de 0.51-0.74 u.a.

Debido a la naturaleza básica de las purinas y sus derivados se estudiará su capacidad como moléculas nucleófilas capaces de donar electrones para que se lleve a cabo la interacción con el anión decavanadato.



**Figura 9.** Estructuras moleculares optimizadas de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVDZ.

**Tabla 1.** Energía total y diferencia de energía en u.a. de las moléculas en estudio en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ.

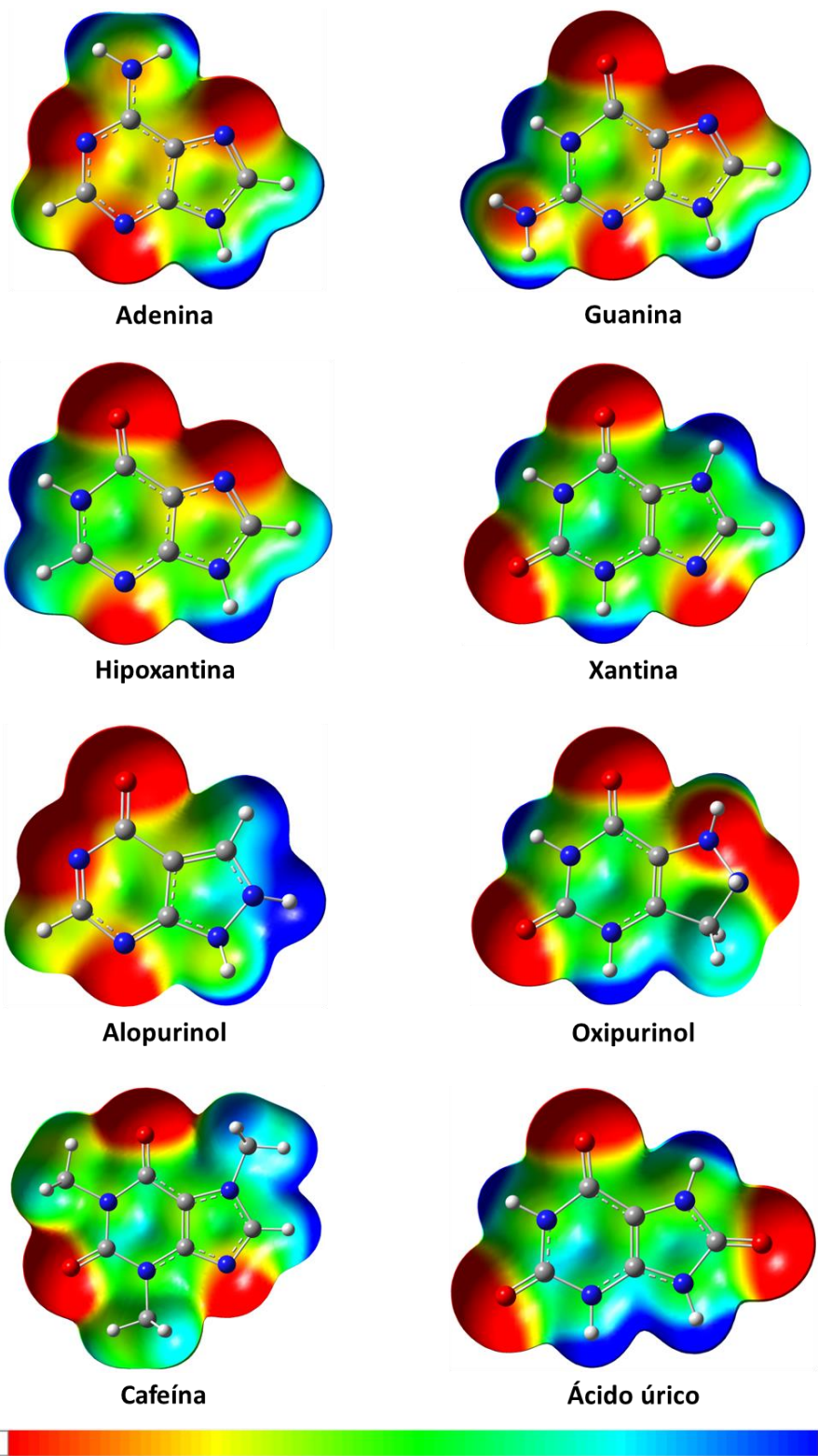
<b>Sistema</b>	<b>APFD</b>	<b>MP2(full)</b>	<b><math>\Delta E</math></b>
<b>Adenina</b>	-467.1102	-466.5997	0.51
<b>Guanina</b>	-542.3229	-541.7496	0.57
<b>Hipoxantina</b>	-486.9727	-486.4583	0.51
<b>Xantina</b>	-562.2081	-561.6297	0.57
<b>Alopurinol</b>	-486.9028	-486.3774	0.52
<b>Oxipurinol</b>	-563.3451	-562.7512	0.59
<b>Cafeína</b>	-680.0768	-679.3356	0.74
<b>Ácido úrico</b>	-637.4222	-636.7772	0.64

En la Figura 10 se muestra el potencial electrostático molecular (MEP) para visualizar la distribución de carga electrónica de las moléculas e identificar de forma cualitativa los sitios propensos a interactuar con el anión decavanadato. La densidad electrónica total fue mapeada con el potencial electrostático con un isovalor de 0.004 u.a. en un intervalo de  $-2.5 \times 10^{-2}$  (regiones en color rojo) a  $8.5 \times 10^{-2}$  e u.a.<sup>-3</sup> (regiones en color azul) en los niveles de teoría APFD/cc-pVDZ y MP2(full)/cc-pVTZ. El MEP tiene una distribución similar en ambos niveles de teoría. Se puede observar que los sistemas con un mayor número de átomos de oxígeno del grupo carbonilo ( $-C=O$ ) presentan más zonas con carga negativa muy marcadas, además las regiones donde el átomo de nitrógeno tiene pares de electrones libres también son zonas con carga negativa. Mientras las zonas con carga positiva se localizan en las regiones donde los átomos de nitrógeno se encuentran mayoritariamente sustituidos, como en las regiones de los enlaces N–H y NH<sub>2</sub>. Por lo tanto, las regiones del átomo de O del grupo carbonilo  $-C=O$  y alrededor de los átomos de N se pueden considerar como zonas nucleofílicas (zonas con elevada densidad electrónica) propensas a llevar a cabo un ataque electrofílico, por el contrario, las regiones alrededor de los grupos  $-CH$ ,  $-NH$ ,  $-NH_2$



y  $-\text{CH}_3$  indican zonas electrofílicas (zonas con baja densidad electrónica) donde se pueden llevar a cabo ataques nucleofílicos.

En la Tabla 2 se muestran los valores de energía para los orbitales frontera HOMO y LUMO y sus energías gap. Los orbitales HOMO y LUMO se pueden relacionar con las medidas de donar o aceptar electrones, respectivamente. Una mayor energía del orbital HOMO indica un mayor comportamiento como donador de electrones. Por otro lado, una menor energía del orbital LUMO indica una mayor afinidad electrónica. De los sistemas en estudio se puede observar que las moléculas de oxopurinol, guanina y adenina tienen un valor de  $E_{\text{HOMO}}$  mayor obtenidos en APFD/cc-pVTZ. Guanina, adenina e hipoxantina tienen el valor  $E_{\text{HOMO}}$  mayor en MP2(full)/cc-pVTZ, lo cual puede indicar que estos sistemas son propensos a donar electrones. Mientras que alopurinol, oxipurinol y xantina tienen un valor de  $E_{\text{LUMO}}$  pequeño, en ambos niveles de teoría, lo cual indicaría que son más propensas a recibir electrones. Por otro lado, un valor pequeño de energía gap favorece las condiciones para la interacción entre un donador (D) y un aceptor (A) de electrones. Los valores de energía gap menores se encuentran en oxipurinol y alopurinol en APFD/cc-pVTZ y en alopurinol y guanina en MP2(full)/cc-pVTZ, lo cual favorecería las interacciones electrónicas de tipo donador-aceptor, D-A, en estos sistemas. En general, las energías del orbital HOMO son menores de 2.0-3.0 eV, las energías LUMO son mayores de 3.0-4.0 eV y las energías gap son mayores en 6.0 eV en MP2(full)/cc-pVTZ respecto a APFD/cc-pVTZ.



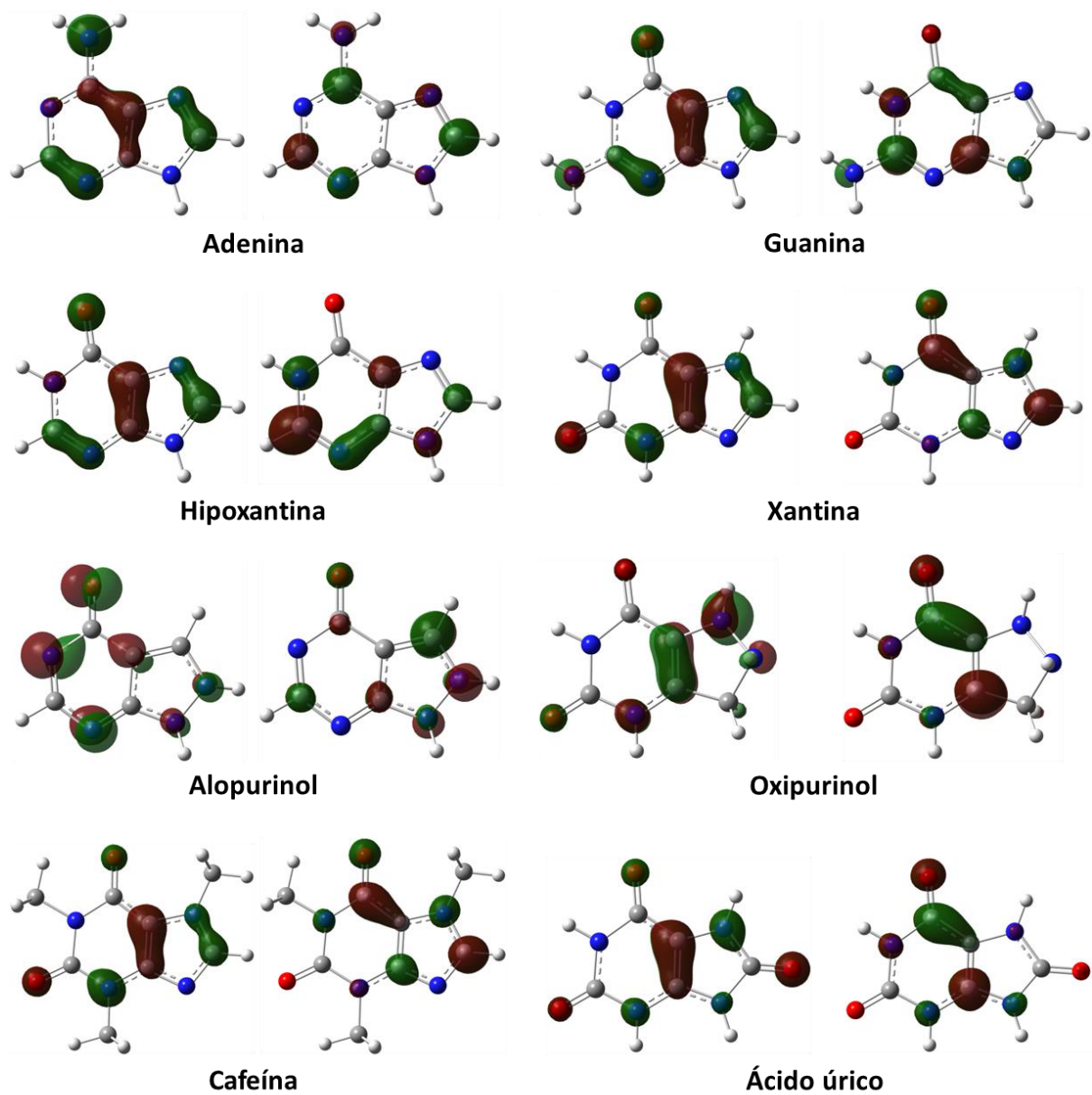
**Figura 10.** Potencial Electrostático Molecular (MEP) de las moléculas en estudio. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.

**Tabla 2.** Energía de los orbitales frontera HOMO y LUMO y las energías gap en eV de las moléculas en estudio.

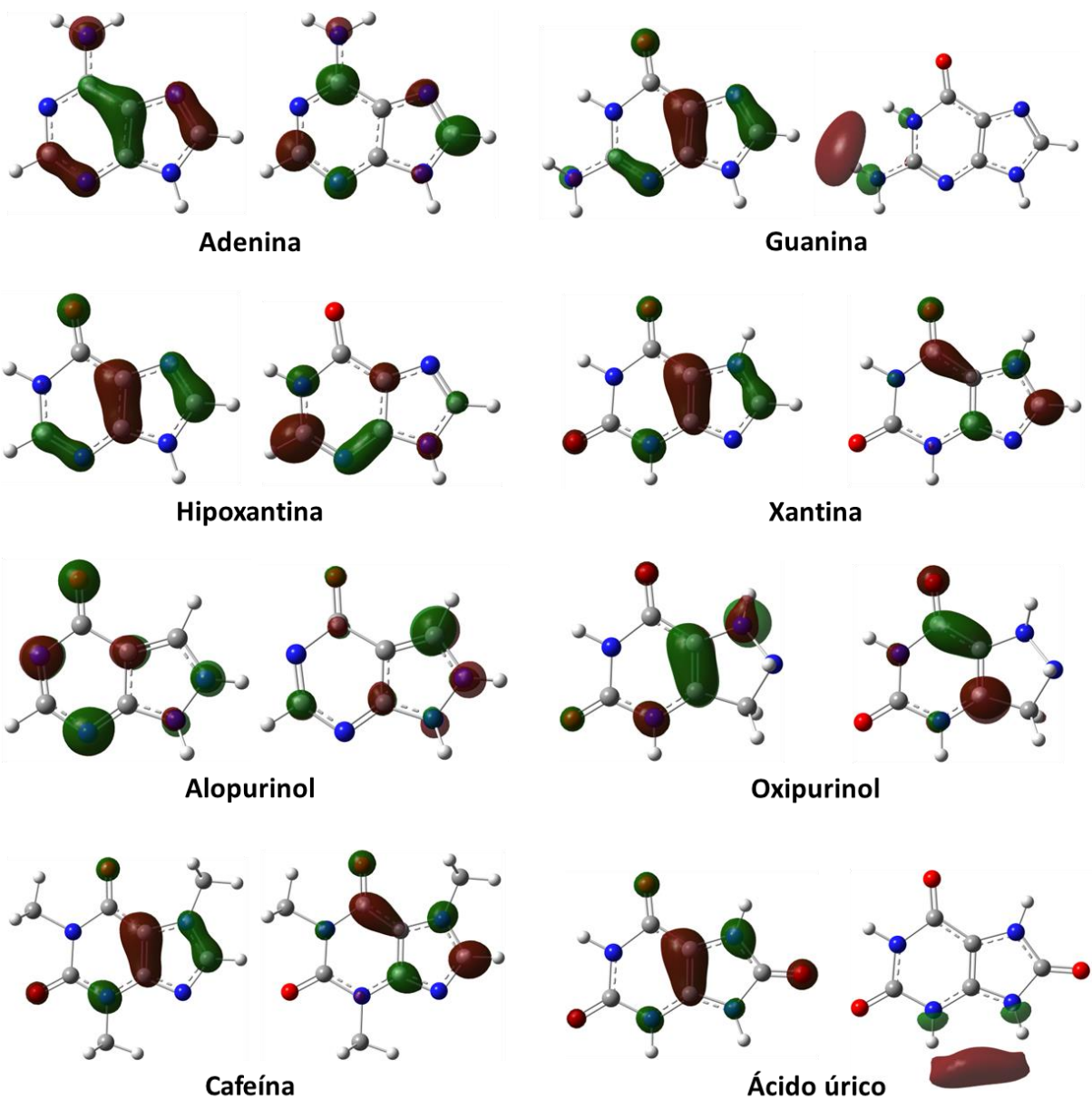
Sistema	APFD			MP2(full)		
	HOMO	LUMO	gap	HOMO	LUMO	gap
<b>Adenina</b>	-6.3109	-0.6049	5.7060	-8.3460	3.2419	11.5880
<b>Guanina</b>	-6.0470	-0.2316	5.8154	-8.1131	3.0893	11.2024
<b>Hipoxantina</b>	-6.5841	-0.9889	5.5952	-8.5044	2.8934	11.3978
<b>Xantina</b>	-6.7795	-1.2428	5.5367	-9.0696	2.5619	11.6315
<b>Alopurinol</b>	-6.5610	-2.1644	4.3966	-8.9983	1.6090	10.6073
<b>Oxipurinol</b>	-6.0233	-1.1919	4.8314	-8.7613	2.5921	11.3534
<b>Cafeína</b>	-6.3525	-0.9783	5.3743	-8.5853	2.7949	11.3804
<b>Ácido úrico</b>	-6.3153	-1.0237	5.2916	-8.7849	2.7149	11.4998

Las Figuras 11 y 12 muestran la distribución de los orbitales HOMO y LUMO en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ, respectivamente. Las superficies fueron graficadas con un isovalor de 0.07 u.a. Se puede observar en las Figuras 11 y 12 que los orbitales HOMO tienen una distribución similar en ambos niveles de teoría. El orbital HOMO se encuentra principalmente localizado sobre los átomos de oxígeno O10, de nitrógeno N2, N4 y N10, y el doble enlace C=C entre los átomos C5 y C6 (ver Figura 9 para numeración). Se observa una pequeña diferencia en el orbital HOMO de alopurinol en ambos niveles de teoría, aunque en ambos se advierte la contribución de los mismos átomos, la forma en la que están orientados en el espacio es ligeramente diferente. Por otro lado, los orbitales LUMO de las moléculas de adenina, hipoxantina, xantina, alopurinol, oxipurinol y cafeína tienen distribuciones similares en ambos niveles de teoría, donde las mayores contribuciones se observan sobre los átomos C1, C3, C5, C6 y C8 de los enlaces C=C, en la mayoría de los sistemas (ver Figura 9 para numeración). Una diferencia importante se observa en las moléculas de guanina y ácido úrico en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ, cuyos orbitales moleculares LUMO se observan

como orbitales tipo Rydberg. Se realizaron una serie de pruebas en los niveles de teoría PM6, HF/6-311+G(d,p), MP2/cc-pVTZ, MP2(full)/6-311+G(d,p), CISD/6-311+G(d,p) y MN12SX/def2TZVP. Se pudo observar que los orbitales frontera obtenidos con métodos *ab initio* (HF, MP2 y CISD) dan los mismos resultados a los obtenidos en esta tesis en MP2(full)/cc-pVTZ y los resultados obtenidos con métodos semiempíricos (PM6) y funcionales de la densidad (MN12SX) producen los mismos resultados que los obtenidos con APFD/cc-pVTZ. Los colores rojo y verde indican las contribuciones negativas y positivas, respectivamente, de los orbitales atómicos.



**Figura 11.** Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ.



**Figura 12.** Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.

## 5.2 Reactividad global

En las Tablas 3 y 4 se muestran los índices de reactividad global: electronegatividad ( $\chi$ ), potencial químico ( $\mu$ ), dureza ( $\eta$ ), blandura ( $\sigma$ ) y electrofilicidad ( $\omega$ ) en eV, donde el potencial de ionización ( $I$ ) y afinidad electrónica ( $A$ ) se obtienen a partir del teorema de Koopmans. La Tabla 3 muestra los resultados en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ y la Tabla 4 en MP2 (full)/cc-pVTZ.

En la Tabla 3, para los resultados obtenidos en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ, los valores de  $\chi$  son ligeramente mayores para alopurinol, xantina e hipoxantina (con valores de 4.3-3.7 eV) posteriormente, cafeína, ácido úrico y oxipurinol tienen valores de 3.6 eV y finalmente, adenina y guanina son los sistemas menos electronegativos, con 3.4 y 3.1 eV, respectivamente. El valor de  $\mu$  es el valor negativo de la  $\chi$ , de acuerdo a la ecuación (10), por lo que los sistemas con menor valor de  $\mu$ , son alopurinol, xantina e hipoxantina, mientras que los que tienen un valor mayor de  $\mu$  son adenina y guanina, indicando que en estos sistemas la tendencia de escape de los electrones es mayor (comportamiento de donadores de electrones). Los sistemas con mayor valor de  $\eta$  son guanina, adenina, hipoxantina y xantina, indicando que presentan mayor resistencia a cambiar en número de electrones o a llevar a cabo una redistribución de electrones, aunque los ocho sistemas presentan valores de  $\eta$  similares. Por otro lado, los sistemas más blandos son alopurinol y oxipurinol con los valores mayores de  $\sigma$ , los cuales serían las estructuras más propensas a cambiar su distribución electrónica. Tanto el índice de electrofilicidad,  $\omega$ , y la afinidad electrónica,  $A$ , miden la capacidad de un agente a aceptar electrones. Sin embargo,  $A$  mide la capacidad de aceptar solamente un electrón mientras  $\omega$  mide la disminución de la energía de un ligando debido al flujo máximo de electrones entre donador y aceptor, por lo que depende de  $A$  e  $I$ .

En la Tabla 3, dado que el índice de electrofilicidad,  $\omega$ , mide el poder electrofílico de un ligando, es decir, qué tan propenso es para aceptar electrones, nuestros resultados muestran la siguiente tendencia de capacidad de aceptar electrones para los ocho sistemas orgánicos en estudio:

alopurinol>xantina>oxipurinol>hipoxantina>cafeína>**ácido úrico>adenina>guanina**

Por lo que las moléculas de guanina, adenina y ácido úrico son los mejores nucleófilos con los valores menores de electrofilicidad obtenidos en APFD/cc-pVTZ.

En la Tabla 4, para los resultados obtenidos en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ, los valores de  $\chi$  son ligeramente mayores para alopurinol, xantina, oxipurinol y ácido úrico (con valores de 3.6-3.03 eV), posteriormente, cafeína e hipoxantina tienen valores de 2.8 eV y finalmente, adenina y guanina son los sistemas menos electronegativos, con 2.5 eV. Los sistemas con menor valor de  $\mu$ , son alopurinol, xantina, oxipurinol y ácido úrico, mientras que los que tienen un valor mayor de  $\mu$  son adenina y guanina, indicando su comportamiento de donadores de electrones. Los valores de  $\chi$  son ligeramente menores (de 0.5-0.9 eV) a los obtenidos con el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ (Tabla 3). Los sistemas con mayor valor de  $\eta$  son xantina, adenina y ácido úrico (5.8-5.7 eV), indicando que presentan mayor resistencia a una redistribución de electrones. Con valores ligeramente menores de  $\eta$  están hipoxantina, cafeína, oxipurinol y guanina con 5.6 eV, y finalmente alopurinol con el menor valor de  $\eta$  de 5.3 eV. El sistema más blando es alopurinol con el valor mayor de  $\sigma$  de 0.18 eV, siendo la estructura más propensa a cambiar su distribución electrónica. Todos los demás sistemas tienen valores de  $\sigma$  muy similares alrededor de 0.17 eV. Los valores para  $\eta$  son mayores en 3 eV en promedio y los de  $\sigma$  son menores en 0.2 eV en promedio, respecto a los obtenidos con APFD/cc-pVTZ reportados en la Tabla 3. La tendencia en los valores de electrofilicidad,  $\omega$ , es:



alopurinol>xantina>oxipurinol>ácido úrico>cafeína>**hipoxantina>guanina>adenina**

En este nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ, la adenina, guanina e hipoxantina son los más propensos a donar electrones siendo los mejores nucleófilos. Los valores de  $\omega$  son menores en este nivel de teoría en 1.5-3.0 eV respecto a APFD/cc-pVTZ.

**Tabla 3.** Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ usando el teorema de Koopmans.

Sistema	<i>I</i>	<b>A</b>	$\chi$	$\mu$	$\eta$	$\sigma$	$\omega$
<b>Adenina</b>	6.3109	0.6049	3.4579	3.4579	2.8530	0.3505	<b>2.0955</b>
<b>Guanina</b>	6.0470	0.2316	3.1393	3.1393	2.9077	0.3439	<b>1.6946</b>
<b>Hipoxantina</b>	6.5841	0.9889	3.7865	3.7865	2.7976	0.3574	<b>2.5624</b>
<b>Xantina</b>	6.7795	1.2428	4.0111	4.0111	2.7684	0.3612	<b>2.9059</b>
<b>Alopurinol</b>	6.5610	2.1644	4.3627	4.3627	2.1983	0.4549	<b>4.3291</b>
<b>Oxipurinol</b>	6.0233	1.1919	3.6076	3.6076	2.4157	0.4140	<b>2.6937</b>
<b>Cafeína</b>	6.3525	0.9783	3.6654	3.6654	2.6871	0.3721	<b>2.4999</b>
<b>Ácido úrico</b>	6.3153	1.0237	3.6695	3.6695	2.6458	0.3780	<b>2.5446</b>

**Tabla 4.** Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ usando el teorema de Koopmans.

Sistema	<i>I</i>	<b>A</b>	$\chi$	$\mu$	$\eta$	$\sigma$	$\omega$
<b>Adenina</b>	8.3462	-3.2419	2.5520	-2.5520	5.7939	0.1725	<b>0.5620</b>
<b>Guanina</b>	8.1130	-3.0893	2.5119	-2.5119	5.6012	0.1785	<b>0.5632</b>
<b>Hipoxantina</b>	8.5044	-2.8934	2.8055	-2.8055	5.6989	0.1754	<b>0.6905</b>
<b>Xantina</b>	9.0695	-2.5619	3.2538	-3.2538	5.8157	0.1719	<b>0.9102</b>
<b>Alopurinol</b>	8.9983	-1.6090	3.6946	-3.6946	5.3036	0.1885	<b>1.2868</b>
<b>Oxipurinol</b>	8.7613	-2.5921	3.0846	-3.0846	5.6767	0.1761	<b>0.8380</b>
<b>Cafeína</b>	8.5853	-2.7949	2.8952	-2.8952	5.6901	0.1757	<b>0.7365</b>
<b>Ácido úrico</b>	8.7849	-2.7149	3.0350	-3.0350	5.7499	0.1739	<b>0.8009</b>

Los índices de reactividad global: potencial de electroaceptación,  $\mu^+$ , potencial de electrodonación,  $\mu^-$ , poder de electroaceptación,  $\omega^+$ , y poder de electrodonación,  $\omega^-$ , usando el potencial de ionización ( $I$ ) y afinidad electrónica ( $A$ ) verticales, calculados a partir de la diferencia de energía total entre el catión y el anión con respecto al de la molécula neutra se muestran en las Tablas 5 y 6 para los valores obtenidos en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ, respectivamente. En las Tablas 5 y 6 también se muestran los valores de  $I$  y  $A$  verticales a partir de los cuales se calcularon los índices de reactividad global.

Los valores de los potenciales químicos para electroaceptación,  $\mu^+$ , y electrodonación,  $\mu^-$ , están asociados a la respuesta del sistema frente a la aceptación y donación de carga, respectivamente. Los valores más altos de  $\mu^+$  indican que el sistema es más propenso a aceptar carga, mientras los valores más altos de  $\mu^-$  indican que el sistema es más propenso a donar carga. Valores altos de  $\omega^+$  son característicos de especies electrófilas, mientras que valores bajos de  $\omega^-$  corresponden a especies nucleófilas.

En la Tabla 5, para los resultados obtenidos en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ, los valores más altos de  $\mu^+$  y  $\mu^-$ , se observan en ambos casos para guanina y adenina. Mientras que alopurinol tiene los valores menores de  $\mu^+$  y  $\mu^-$ . Estos resultados indican que estos sistemas deben ser analizados desde el punto de vista de otros índices de reactividad local.

La tendencia para los valores de  $\omega^+$  es:

**alopurinol**>**xantina**>**cafeína**>oxipurinol>hipoxantina>ácido úrico>adenina>guanina

Los valores mayores de  $\omega^+$  se obtuvieron para alopurinol y xantina indicando que son los mejores electrófilos. Por otro lado, para el poder de electrodonación  $\omega^-$  se obtuvo la tendencia:

alopurinol>xantina> hipoxantina>cafeína>oxipurinol>**ácido úrico>adenina>guanina**

Estos valores dan indicio de que los mejores nucleófilos para interactuar con el ion decavanadato son guanina, adenina y ácido úrico, obteniendo una tendencia similar a la encontrada usando el teorema de Koopmans al mismo nivel de teoría APFD/cc-pVTZ, ver Tabla 3.

En la Tabla 6, para los resultados obtenidos en el nivel de teoría MP2/cc-pVTZ, los valores más altos de  $\mu^+$  se observan para guanina, adenina y ácido úrico, y los más altos de  $\mu^-$  se observan en oxipurinol y ácido úrico. Para los valores mayores de  $\mu^-$  los resultados difieren de los obtenidos en APFD/cc-pVTZ. Mientras que alopurinol tiene los valores menores de  $\mu^+$  y  $\mu^-$ , al igual que en el nivel APFD/cc-pVTZ. Para el poder de electrodonación  $\omega^+$  los resultados obtenidos muestran la siguiente tendencia:

**alopurinol>xantina>oxipurinol**>hipoxantina>cafeína>adenina>ácido úrico>guanina

Esta tendencia para los valores calculados en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ es similar a la obtenida con el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ de la Tabla 5, proponiendo al alopurinol y xantina como los mejores electrófilos. Para el poder de electrodonación  $\omega^-$  se obtuvo la tendencia:

alopurinol>xantina>hipoxantina>oxipurinol>cafeína>**adenina>ácido úrico>guanina**

En este nivel de teoría los mejores nucleófilos para interactuar con el ion decavanadato son guanina, ácido úrico y adenina, obteniendo una tendencia similar a la encontrada usando el teorema de Koopmans al mismo nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ, ver Tabla 4. Comparando las tendencias para el poder de electrodonación  $\omega^-$  para ambos niveles de teoría (Tablas 5 y 6) las moléculas de

**guanina, adenina y ácido úrico** se obtienen como los mejores nucleófilos. Todos los valores obtenidos en MP2(full)/cc-pVTZ para los índices de reactividad  $\mu^+$ ,  $\mu^-$ ,  $\omega^+$  y  $\omega^-$ , varían en menos de 1 eV respecto a los obtenidos en APFD/cc-pVTZ.

**Tabla 5.** Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ a partir del potencial de ionización (*I*) y afinidad electrónica (*A*) verticales.

<b>Sistema</b>	<b><i>I</i></b>	<b><i>A</i></b>	<b><math>\mu^+</math></b>	<b><math>\mu^-</math></b>	<b><math>\omega^+</math></b>	<b><math>\omega^-</math></b>
<b>Adenina</b>	8.1983	-1.1813	-1.1636	-5.8534	0.1444	<b>3.6529</b>
<b>Guanina</b>	7.8779	-1.4442	-0.8863	-5.5474	0.0843	<b>3.3011</b>
<b>Hipoxantina</b>	8.4997	-0.8606	-1.4794	-6.1596	0.2338	<b>4.0533</b>
<b>Xantina</b>	8.6695	-0.6047	-1.7138	-6.3509	0.3167	<b>4.3491</b>
<b>Alopurinol</b>	8.4155	0.3212	-2.3448	-6.3920	0.6793	<b>5.0476</b>
<b>Oxipurinol</b>	7.9231	-0.6549	-1.4896	-5.7786	0.2587	<b>3.8928</b>
<b>Cafeína</b>	8.0510	-0.6895	-1.4956	-5.8659	0.2559	<b>3.9367</b>
<b>Ácido úrico</b>	8.1751	-0.8272	-1.4234	-5.9245	0.2251	<b>3.8990</b>

**Tabla 6.** Índices de reactividad global en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ a partir del potencial de ionización (*I*) y afinidad electrónica (*A*) verticales.

<b>Sistema</b>	<b><i>I</i></b>	<b><i>A</i></b>	<b><math>\mu^+</math></b>	<b><math>\mu^-</math></b>	<b><math>\omega^+</math></b>	<b><math>\omega^-</math></b>
<b>Adenina</b>	8.8654	-1.8719	-0.8123	-6.1810	0.0614	<b>3.5581</b>
<b>Guanina</b>	8.8617	-2.0909	-0.6472	-6.1235	0.0382	<b>3.4236</b>
<b>Hipoxantina</b>	9.4357	-1.4798	-1.2490	-6.7068	0.1429	<b>4.1208</b>
<b>Xantina</b>	9.3608	-1.2922	-1.3709	-6.6975	0.1764	<b>4.2107</b>
<b>Alopurinol</b>	9.7423	-0.2348	-2.2594	-7.2480	0.5116	<b>5.2654</b>
<b>Oxipurinol</b>	8.3296	-1.0978	-1.2590	-5.9727	0.1681	<b>3.7840</b>
<b>Cafeína</b>	8.6715	-1.3999	-1.1179	-6.1536	0.1240	<b>3.7599</b>
<b>Ácido úrico</b>	8.7009	-1.8319	-0.8012	-6.0676	0.0609	<b>3.4954</b>

### 5.3 Reactividad local

En las Tablas 7 y 8 se muestran los valores de la Función de Fukui para ataque electrófilico ( $f^-$ ) y la blandura local ( $sk_n$ ) obtenidos en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ y en MP2 (full)/cc-PVTZ, respectivamente. Las funciones de Fukui (FF) sirven como un criterio para caracterizar los sitios reactivos de la molécula para relacionarlos con su comportamiento como nucleófilo o electrófilo. Las FF caracterizan la tendencia de la densidad a deformarse en una posición dada para aceptar o donar electrones que son más propensos a sufrir un ataque nucleofílico o electrofílico, respectivamente. Los valores más altos de la función de Fukui ( $f^-$ ) corresponden con los sitios más propensos a ataques electrofílicos.

En la Tablas 7 y 8, se observa que los valores más altos de  $f^-$  corresponden a los átomos de N que tienen pares de electrones libres, los átomos de O del grupo carbonilo y átomos de C con densidad parcial negativa. Estos sitios concuerdan con las zonas de elevada densidad electrónica que se encuentran a partir del potencial electrostático molecular (MEP) (Figura 10). Los resultados obtenidos en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ concuerdan en su mayoría con los obtenidos en MP2 (full)/cc-PVTZ indicando los mismos sitios propensos a sufrir ataques electrofílicos. Para las moléculas que son mejores donadoras de electrones según los valores de poder de electrodonación  $\omega^-$ : adenina, guanina y ácido úrico, los sitios más reactivos (propensos a un ataque electrofílico) son: **N10**, N4, C8, C3 y C6 para **adenina**; **O10**, C8, C6, N4 y N11 para **guanina**; y **O12**, C6, O10, O11 y N7 para **ácido úrico**, en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ. Mientras que en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ los sitios con los valores más altos de  $f^-$  son: **C6**, C8, N10, C3 y N4 para **adenina**; **O10**, C6, C8, C5 y N4 para **guanina**; y **O12**, O10, C6, C5 y O11 para **ácido úrico**. Ver Figura 9 para la convención numérica utilizada. La principal

diferencia en los resultados obtenidos para  $f^-$  en ambos niveles de teoría es que para MP2(full)/cc-pVTZ el átomo C5 en guanina, hipoxantina, xantina y cafeína es uno de los sitios más reactivos en comparación con N4 en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ. Al igual que C5 es más reactivo que N7 en ácido úrico en MP2(full)/cc-pVTZ que en APFD/cc-pVTZ, ver Tablas 7 y 8.

Por otro lado, los valores de blandura local nucleofílica  $sk_n$  se basan en el cálculo de la función de Fukui nucleofílica  $f^-$  de acuerdo a la ecuación (23), donde S es la blandura global para cada sistema obtenida por la ecuación (8) usando el potencial de ionización y afinidad electrónica verticales. El índice de reactividad local  $sk_n$  describe la contribución de un átomo específico de una molécula a su reactividad. De esta manera la función de Fukui actúa como un proyector local o regional de la blandura global proporcionando información acerca de la reactividad local del sistema definido. En el caso específico de la blandura local para un ataque nucleofílico, el valor de  $sk_n$  provee una medida de la habilidad de átomos específicos en la molécula para cambiar su distribución electrónica al interactuar con otra especie química, es decir, la interacción entre dos especies químicas ocurrirá a través de los átomos con esta mayor capacidad o disposición a interactuar. En APFD/cc-pVTZ los átomos con mayor valor de  $sk_n$  son **N10** para **adenina**, **O10** para **guanina**, hipoxantina y alopurinol, O11 para xantina, N7 para oxipurinol, N12 para cafeína y **O12** para **ácido úrico**. Mientras que en MP2(full)/cc-pVTZ los valores mayores de  $sk_n$  son los de los átomos: **C6** para **adenina**, xantina y cafeína, **O10** para **guanina**, hipoxantina y alopurinol, N7 para oxipurinol, N12 para cafeína y **O12** para **ácido úrico**. Para las moléculas con poder de electrodonación  $\omega^-$  más alto: **adenina**, **guanina** y **ácido úrico**, los valores de  $sk_n$  de los átomos **N10**, **O10** y **O12**, respectivamente, indican que son los sitios más propensos a para un ataque electrofílico. En este caso particular, se espera que sean los sitios donde

se pueden llevar a cabo las interacciones de tipo no-covalente con el anión decavanadato.

**Tabla 7.** Índices de reactividad local en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ.

Adenina			Guanina			Hipoxantina			Xantina		
Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$
C1	0.0508	0.0108	C1	0.0426	0.0091	C1	0.0481	0.0103	C1	0.0350	0.0075
N2	0.0617	0.0131	N2	0.0243	0.0052	N2	0.0463	0.0099	N2	0.0239	0.0051
<b>C3</b>	<b>0.0780</b>	0.0166	C3	0.0511	0.0110	<b>C3</b>	<b>0.0840</b>	0.0180	C3	0.0368	0.0079
<b>N4</b>	<b>0.1094</b>	0.0233	<b>N4</b>	<b>0.0966</b>	0.0207	<b>N4</b>	<b>0.0890</b>	0.0190	<b>N4</b>	<b>0.0928</b>	0.0200
C5	0.0499	0.0106	C5	0.0644	0.0138	C5	0.0754	0.0161	C5	0.0699	0.0151
<b>C6</b>	<b>0.0769</b>	0.0164	<b>C6</b>	<b>0.1004</b>	0.0215	<b>C6</b>	<b>0.0934</b>	0.0200	<b>C6</b>	<b>0.1231</b>	0.0265
N7	0.0670	0.0143	N7	0.0712	0.0153	N7	0.0721	0.0154	N7	0.0534	0.0115
<b>C8</b>	<b>0.0996</b>	0.0212	<b>C8</b>	<b>0.1132</b>	0.0243	<b>C8</b>	<b>0.1155</b>	0.0247	<b>C8</b>	<b>0.1012</b>	0.0218
N9	0.0398	0.0085	N9	0.0369	0.0079	N9	0.0402	0.0086	N9	0.0609	0.0131
<b>N10</b>	<b>0.1375</b>	<b>0.0293</b>	<b>O10</b>	<b>0.1317</b>	<b>0.0283</b>	<b>O10</b>	<b>0.1641</b>	<b>0.0351</b>	<b>O10</b>	<b>0.1100</b>	0.0237
			<b>N11</b>	<b>0.0781</b>	0.0168				<b>O11</b>	<b>0.1301</b>	<b>0.0280</b>
Alopurinol			Oxipurinol			Cafeína			Ácido úrico		
Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$
C1	0.0514	0.0127	C1	0.0263	0.0061	C1	0.0285	0.0065	C1	0.0366	0.0081
<b>N2</b>	<b>0.1301</b>	0.0321	N2	0.0208	0.0048	N2	0.0128	0.0029	N2	0.0226	0.0050
C3	0.0589	0.0146	C3	0.0324	0.0075	C3	0.0293	0.0067	C3	0.0293	0.0065
<b>N4</b>	<b>0.1481</b>	0.0366	N4	0.0664	0.0155	<b>N4</b>	<b>0.0830</b>	0.0190	N4	0.0552	0.0123
C5	0.0322	0.0079	<b>C5</b>	<b>0.0810</b>	0.0189	C5	0.0511	0.0117	C5	0.0715	0.0159
C6	0.0452	0.0112	<b>C6</b>	<b>0.0778</b>	0.0181	<b>C6</b>	<b>0.1005</b>	0.0230	<b>C6</b>	<b>0.1111</b>	0.0247
C7	0.0508	0.0125	<b>N7</b>	<b>0.1533</b>	<b>0.0357</b>	N7	0.0399	0.0091	<b>N7</b>	<b>0.0790</b>	0.0117
<b>N8</b>	<b>0.0763</b>	0.0189	N8	0.0617	0.0144	<b>C8</b>	<b>0.0850</b>	0.0194	C8	0.0504	0.0112
<b>N9</b>	<b>0.0606</b>	0.0150	C9	0.0307	0.0072	N9	0.0500	0.0114	N9	0.0472	0.0105
<b>O10</b>	<b>0.1879</b>	<b>0.0464</b>	<b>O10</b>	<b>0.0839</b>	0.0196	<b>O10</b>	<b>0.0924</b>	0.0211	<b>O10</b>	<b>0.1041</b>	0.0231
			<b>O11</b>	<b>0.1055</b>	0.0246	C11	0.0164	0.0038	<b>O11</b>	<b>0.0994</b>	0.0221
						<b>O12</b>	<b>0.1094</b>	<b>0.0250</b>	<b>O12</b>	<b>0.1505</b>	<b>0.0334</b>
						C13	0.0274	0.0063			
						C14	0.0191	0.0044			

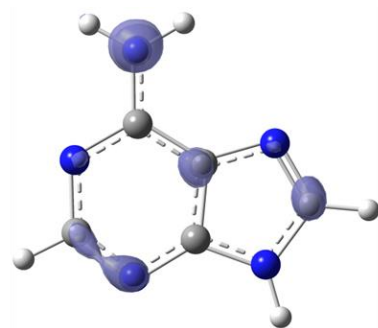
**Tabla 8.** Índices de reactividad local en eV de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.

Adenina			Guanina			Hipoxantina			Xantina		
Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$
C1	0.0517	0.0096	C1	0.0116	0.0021	C1	0.0095	0.0017	C1	0.0115	0.0022
N2	0.0397	0.0074	N2	0.0139	0.0025	N2	0.0263	0.0048	N2	0.0093	0.0018
C3	<b>0.0929</b>	0.0173	C3	0.0508	0.0093	C3	<b>0.0799</b>	0.0146	C3	0.0184	0.0035
N4	<b>0.0792</b>	0.0148	N4	<b>0.0758</b>	0.0138	N4	0.0630	0.0115	N4	0.0681	0.0128
C5	0.0757	0.0141	C5	<b>0.0928</b>	0.0169	C5	<b>0.1046</b>	0.0192	C5	<b>0.0969</b>	0.0182
C6	<b>0.1358</b>	<b>0.0253</b>	C6	<b>0.1415</b>	0.0258	C6	<b>0.1315</b>	0.0241	C6	<b>0.1697</b>	<b>0.0319</b>
N7	0.0643	0.0120	N7	0.0629	0.0115	N7	0.0615	0.0113	N7	0.0404	0.0076
C8	<b>0.1082</b>	0.0202	C8	<b>0.1061</b>	0.0194	C8	<b>0.1058</b>	0.0194	C8	<b>0.1155</b>	0.0217
N9	0.0327	0.0061	N9	0.0333	0.0061	N9	0.0378	0.0069	N9	0.0576	0.0108
N10	<b>0.1035</b>	0.0193	O10	<b>0.1961</b>	<b>0.0358</b>	O10	<b>0.2221</b>	<b>0.0407</b>	O10	<b>0.0969</b>	0.0182
			N11	0.0490	0.0089				O11	<b>0.0910</b>	0.0171
Alopurinol			Oxipurinol			Cafeína			Ácido úrico		
Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$	Átomo	$f^-$	$sk_n$
C1	0.0063	0.0013	C1	0.0153	0.0032	C1	0.0110	0.0022	C1	0.0143	0.0027
N2	<b>0.1639</b>	0.0329	N2	0.0124	0.0026	N2	0.0023	0.0005	N2	0.0094	0.0018
C3	0.0046	0.0009	C3	0.0190	0.0040	C3	0.0141	0.0028	C3	0.0166	0.0032
N4	<b>0.2001</b>	0.0401	N4	0.0634	0.0135	N4	0.0639	0.0127	N4	0.0506	0.0096
C5	0.0015	0.0003	C5	<b>0.1060</b>	0.0225	C5	<b>0.0752</b>	0.0149	C5	<b>0.0989</b>	0.0188
C6	0.0412	0.0108	C6	<b>0.0919</b>	0.0195	C6	<b>0.1582</b>	<b>0.0314</b>	C6	<b>0.1408</b>	0.0267
C7	0.0188	0.0038	N7	<b>0.1739</b>	<b>0.0369</b>	N7	0.0279	0.0055	N7	0.0685	0.0130
N8	<b>0.0962</b>	0.0193	N8	0.0532	0.0113	C8	<b>0.1017</b>	0.0202	C8	0.0265	0.0050
N9	<b>0.0645</b>	0.0129	C9	0.0281	0.0060	N9	0.0457	0.0091	N9	0.0486	0.0092
O10	<b>0.2577</b>	<b>0.0517</b>	O10	<b>0.0910</b>	0.0193	O10	<b>0.1427</b>	0.0283	O10	<b>0.1487</b>	0.0282
			O11	<b>0.0924</b>	0.0196	C11	0.0110	0.0022	O11	<b>0.0803</b>	0.0152
						N12	<b>0.0833</b>	0.0165	O12	<b>0.1601</b>	<b>0.0304</b>
						C13	0.0202	0.0040			
						C14	0.0161	0.0032			

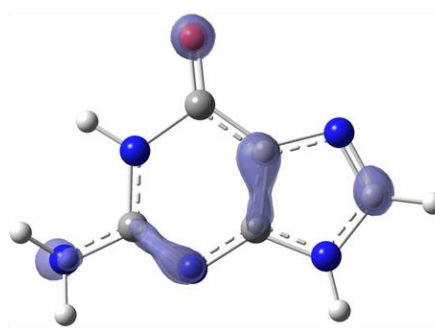
En las Figuras 13 y 14 se muestran las isosuperficies de las funciones de Fukui nucleofílica  $f^-$  obtenidas de graficar la diferencia de las densidades electrónicas de las especies neutra y catiónica en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ, respectivamente. Las isosuperficies se graficaron con un isovalor de 0.007 u.a. En la Figura 13 se puede observar que para el nivel de teoría APFD/cc-



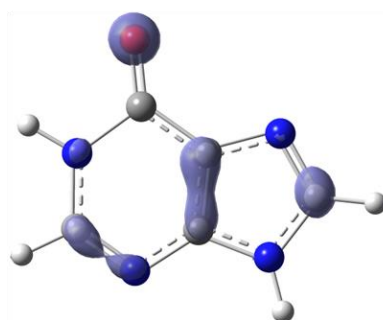
pVTZ las  $f^-$  están localizadas sobre los átomos N2, N4, C5, C6, N7, C8, N10, O10, O11 y O12 en la mayoría de las moléculas. Estos resultados concuerdan con los valores mayores de  $f^-$  calculados a partir de las cargas condensadas de Hirshfeld reportados en la Tabla 7. Por otro lado, en la Figura 14, se puede observar que para el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ además de los átomos N2, N4, C5, C6, N7, C8, N10, O10, O11 y O12, los cuales presentan contribuciones a la  $f^-$  en APFD/cc-pVTZ (ver Figura 13), el átomo C1, en guanina, hipoxantina, xantina, alopurinol, oxipurinol, cafeína y ácido úrico presenta una gran contribución a la  $f^-$  graficada, al igual que C3 y C7 en alopurinol. Sin embargo los valores calculados de  $f^-$  a partir de las cargas condensadas de Hirshfeld para estos átomos no presentan las mayores contribuciones, como se puede observar en la Tabla 8, lo cual indica inconsistencia en este nivel de teoría.



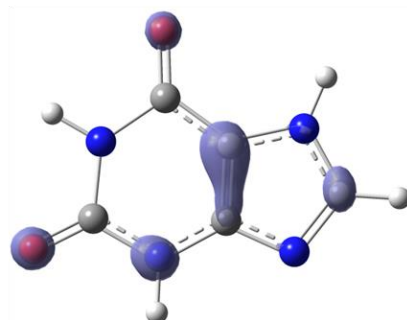
**Adenina**



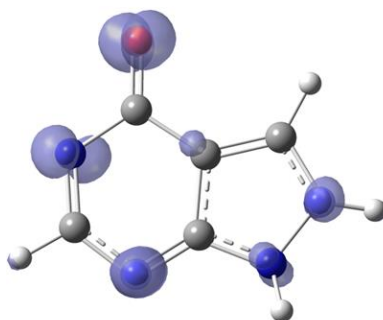
**Guanina**



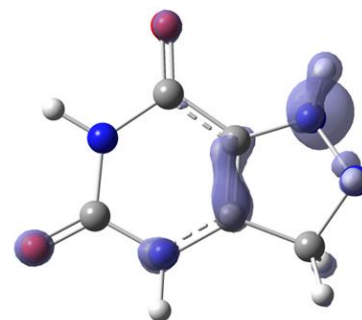
**Hipoxantina**



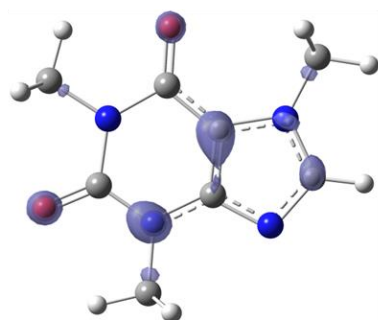
**Xantina**



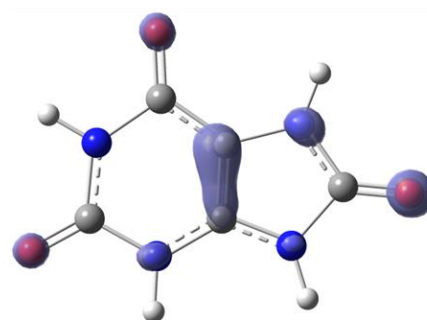
**Alopurinol**



**Oxipurinol**

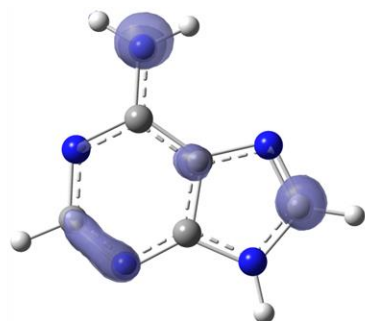


**Cafeína**

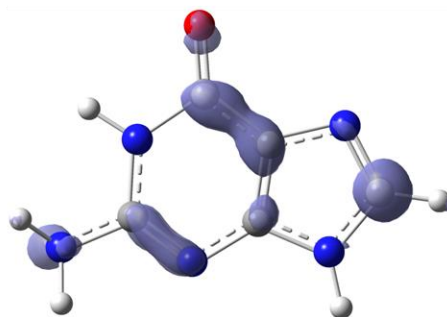


**Ácido úrico**

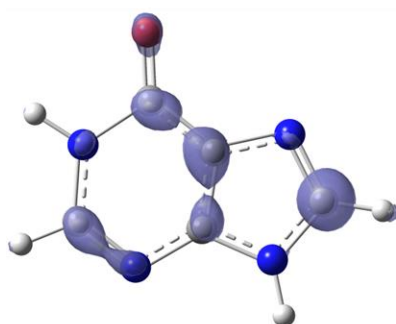
**Figura 13.** Isosuperficies de la función de Fukui para ataque electrofílico de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ.



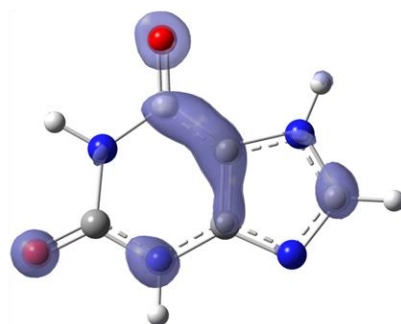
**Adenina**



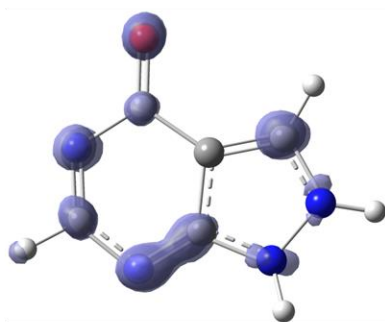
**Guanina**



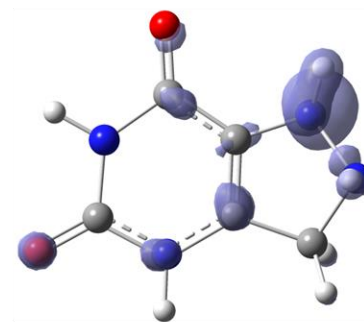
**Hipoxantina**



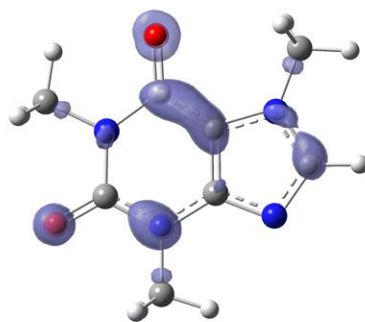
**Xantina**



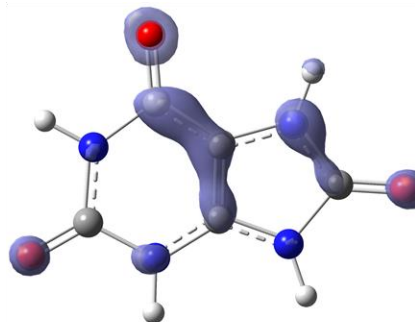
**Alopurinol**



**Oxipurinol**



**Cafeína**



**Ácido úrico**

**Figura 14.** Isosuperficies de la función de Fukui para ataque electrofílico de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría MP2(full)/cc-pVTZ.

## 5.4 Análisis de Átomos en Moléculas (AIM)

Se realizó el análisis topológico de la densidad electrónica para las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico a través del análisis de Átomos en Moléculas (AIM). Se calculó la densidad electrónica  $\rho(\mathbf{r})$  en los puntos críticos de enlace, BCPs, el gradiente de la densidad electrónica  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  y la función Laplaciana de la densidad  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ . En la Tabla 9 se observan las propiedades topológicas locales en los BCP en los niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ. Los valores corresponden a los enlaces que involucran a los átomos con mayor valor de la Función de Fukui para electrófilico ( $f^-$ ), reportados en las Tablas 7 y 8 en la sección 5.3 de Reactividad local.

Los átomos involucrados en el doble enlace C=O y los enlaces C-N/H, se caracterizan por presentar un valor relativamente alto de densidad en el BCP ( $\rho(\mathbf{r}) > 0.25$ ) con  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  (en un intervalo de -0.61 a -1.18 u.a.) en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ, mientras en MP2(full)/cc-pVTZ presenta valores en los BCP de  $\rho(\mathbf{r}) > 0.28$  u.a.; con  $\nabla^2\rho(\mathbf{r}) < 0$  (en un intervalo de -0.61 a -1.59 u.a.). Estos valores indican acumulación de  $\rho(\mathbf{r})$  entre los átomos unidos a lo largo de la trayectoria de enlace que une los núcleos, lo cual es característico de las interacciones compartidas (*shared interactions*), donde los electrones se localizan a lo largo de la trayectoria de enlace que une los núcleos.

Los sitios de ataque electrofílico y nucleofílico en una molécula se correlacionan respectivamente con los sitios de concentración o disminución de carga a través del valor de  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ . Los resultados obtenidos indican una concentración máxima de carga en los enlaces C-N, C-C y N-H, los cuales son

candidatos a formar puentes de H con el ion decavanadato, a excepción de los C-C del anillo pues estos redistribuyen la carga y mantienen estable a la molécula.

**Tabla 9.** Densidad electrónica  $\rho(r)$  en los BCP, gradiente de la densidad  $\nabla\rho(r)$  y la función Laplaciana de la densidad  $\nabla^2\rho(r)$  en u.a. de las moléculas en estudio obtenidas en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ.

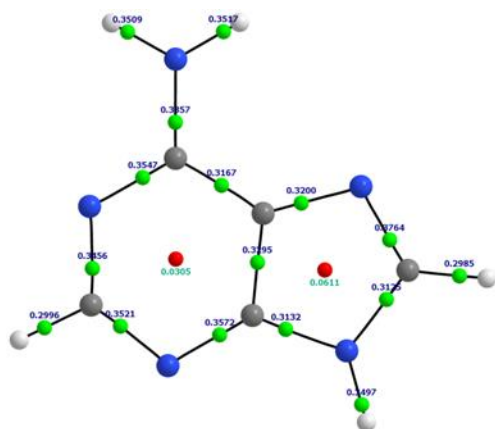
Adenina (APDF)				Adenina (MP2(full))			
Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
N2-C3	0.3456	1.53x10 <sup>-13</sup>	-1.0180	N2-C3	0.3379	9.85x10 <sup>-12</sup>	-0.9749
C3-H13	0.2995	1.16x10 <sup>-14</sup>	-1.2233	C3-H13	0.3046	1.88x10 <sup>-12</sup>	-1.2796
C3-N4	0.3520	3.53x10 <sup>-13</sup>	-1.0218	C3-N4	0.3473	2.37x10 <sup>-16</sup>	-0.9632
N4-C5	0.3572	9.07x10 <sup>-13</sup>	-1.1436	N4-C5	0.3545	2.83x10 <sup>-11</sup>	-1.1232
C1-C6	0.3167	8.21x10 <sup>-16</sup>	-1.0390	C1-C6	0.3219	1.94x10 <sup>-16</sup>	-1.0876
C5-C6	0.3295	8.72x10 <sup>-15</sup>	-1.0907	C5-C6	0.3300	7.39x10 <sup>-15</sup>	-1.1015
C6-N7	0.3199	4.70x10 <sup>-12</sup>	-0.9297	C6-N7	0.3238	5.12x10 <sup>-16</sup>	-0.9633
N7-C8	0.3763	8.63x10 <sup>-12</sup>	-1.0779	N7-C8	0.3642	3.29x10 <sup>-11</sup>	-1.0793
C8-N9	0.3125	5.49x10 <sup>-16</sup>	-0.7904	C8-N9	0.3135	8.44x10 <sup>-13</sup>	-0.7408
C8-H15	0.2984	1.91x10 <sup>-15</sup>	-1.2203	C8-H15	0.3033	5.86x10 <sup>-17</sup>	-1.2780
C1-N10	0.3357	8.67x10 <sup>-17</sup>	-0.9949	C1-N10	0.3323	3.22x10 <sup>-17</sup>	-1.0120
N10-H11	0.3516	2.12x10 <sup>-15</sup>	-1.9936	N10-H11	0.3488	7.76x10 <sup>-14</sup>	-2.0514
N10-H12	0.3509	2.39x10 <sup>-16</sup>	-1.9822	N10-H12	0.3483	7.61x10 <sup>-13</sup>	-2.0423
Guanina (APDF)				Guanina (MP2(full))			
Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
C3-N4	0.3788	1.61x10 <sup>-12</sup>	-1.1964	C3-N4	0.3778	2.83x10 <sup>-16</sup>	-1.1568
N4-C5	0.3395	1.51x10 <sup>-16</sup>	-1.0747	N4-C5	0.3349	6.40x10 <sup>-17</sup>	-1.0630
C1-C6	0.3002	1.27x10 <sup>-16</sup>	-0.9373	C5-N9	0.3168	2.49x10 <sup>-16</sup>	-0.7570
C5-C6	0.3280	2.05x10 <sup>-16</sup>	-1.0684	C5-C6	0.3293	2.19x10 <sup>-16</sup>	-1.0823
C6-N7	0.3221	1.11x10 <sup>-16</sup>	-0.9354	C1-C6	0.3053	4.22x10 <sup>-17</sup>	-0.9881
N7-C8	0.3787	3.97x10 <sup>-16</sup>	-1.0665	C6-N7	0.3256	1.04x10 <sup>-16</sup>	-0.9634
C8-N9	0.3078	7.97x10 <sup>-17</sup>	-0.7481	N7-C8	0.3662	1.74x10 <sup>-14</sup>	-1.0748
C8-H16	0.2980	1.26x10 <sup>-16</sup>	-1.2153	C8-N9	0.3094	2.15x10 <sup>-16</sup>	-0.6948
C1-O10	0.4240	3.97x10 <sup>-15</sup>	-0.4070	C8-H16	0.3029	1.25x10 <sup>-16</sup>	-1.2736
C3-N11	0.3279	2.40x10 <sup>-16</sup>	-1.0682	C1-O10	0.4166	6.69x10 <sup>-16</sup>	-0.3116
N11-H13	0.3494	1.43x10 <sup>-11</sup>	-1.8776	C3-N11	0.3248	7.22x10 <sup>-14</sup>	-1.0875
N11-H14	0.3496	6.19 x10 <sup>-16</sup>	-1.9376	N11-H13	0.3471	4.47 x10 <sup>-16</sup>	-1.9328

(Continuación de la tabla)

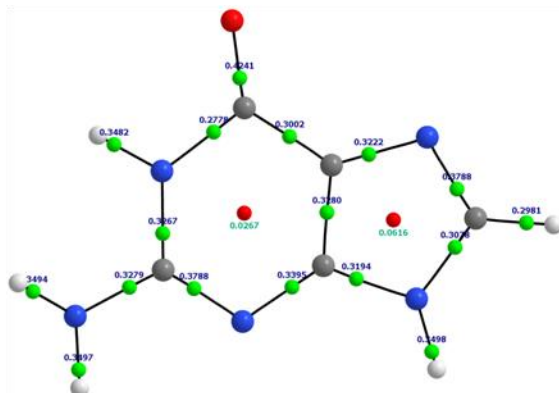
Ácido úrico (APDF)				Ácido úrico (MP2(full))			
Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	Enlace	$\rho(r)$	$\nabla\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$
C1-C6	0.3045	$1.46 \times 10^{-15}$	-0.9624	N4-C5	0.3218	$7.48 \times 10^{-15}$	-0.9211
C5-C6	0.3449	$3.08 \times 10^{-17}$	-1.1765	C5-N9	0.3211	$9.10 \times 10^{-17}$	-0.8771
C6-N7	0.2995	$1.07 \times 10^{-12}$	-0.7824	C5-C6	0.3468	$1.77 \times 10^{-16}$	-1.1985
N7-C8	0.3210	$2.75 \times 10^{-14}$	-0.9591	C1-C6	0.3092	$1.79 \times 10^{-13}$	-1.0120
N7-H16	0.3491	$1.84 \times 10^{-16}$	-2.0749	C6-N7	0.3032	$3.50 \times 10^{-13}$	-0.7712
C1-O10	0.4221	$2.75 \times 10^{-13}$	-0.4385	C1-O10	0.4138	$3.40 \times 10^{-12}$	-0.3526
C3-O11	0.4228	$2.71 \times 10^{-13}$	-0.4744	C3-O11	0.4212	$1.81 \times 10^{-12}$	-0.3869
C8-O12	0.4296	$1.52 \times 10^{-12}$	-0.4520	C8-O12	0.4214	$2.16 \times 10^{-12}$	-0.3702

En la Figura 15 se observan los grafos moleculares de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico indicando los puntos críticos de enlace (BCP) (color verde) y los puntos críticos de anillo (RCP) (color rojo). Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ, se obtuvieron grafos moleculares similares.

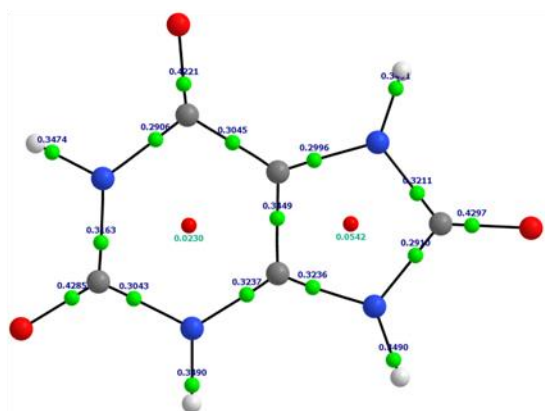
En el mapa de  $\rho(r)$  de la Figura 16 se observan regiones en color rojo correspondientes a sitios donde la  $\rho(r)$  es mayor, involucrando a la mayoría de los átomos que forman enlaces covalentes y cuyos BCP están en los anillos, mientras los átomos de C involucrados en la interacción C-H $\cdots\pi$ , C-C y C-N se encuentran en zonas de reducción de densidad (regiones verdes y azules), esto debido a que los N y O al ser más electronegativos acumulan la densidad electrónica circundante.



**Adenina**

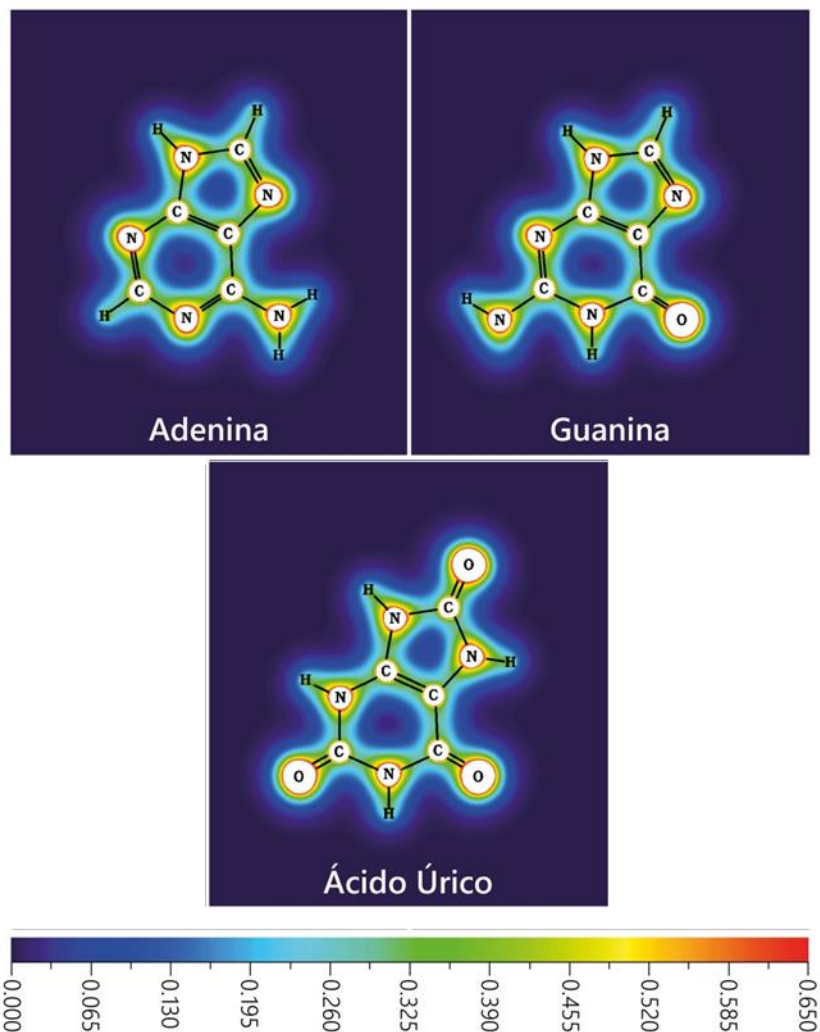


**Guanina**



**Ácido úrico**

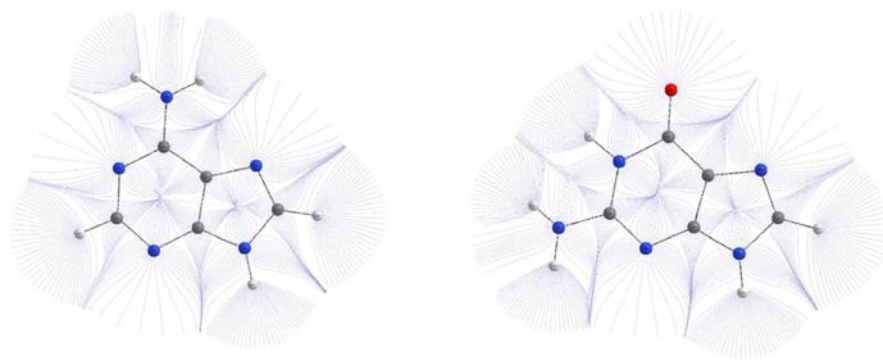
**Figura 15.** Grafos moleculares de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico indicando los puntos críticos de enlace (BCP) (color verde) y los puntos críticos de anillo (RCP). Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.



**Figura 16.** Mapas de la densidad electrónica ( $\rho$ ) de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares. El código de colores indica que el color rojo representa valores altos de  $\rho$ , pasando por zonas de  $\rho$  intermedias en color amarillo a verde y en color azul se indica ausencia de  $\rho$ .

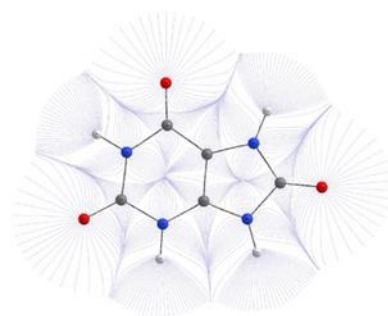
Respecto a los valores del gradiente de la densidad,  $\nabla\rho(\vec{r})$ , muestran que la trayectoria de enlace de los átomos involucrados (C-H $\cdots\pi$ , C=OH y N-H) forman cuencas, regiones donde el flujo es 0 definiendo una línea a lo largo de la cual la  $\rho(\vec{r})$  es máxima, en la Figura 17 se observan estas cuencas donde los vectores que se originan en cada átomo son nulos.





Adenina

Guanina

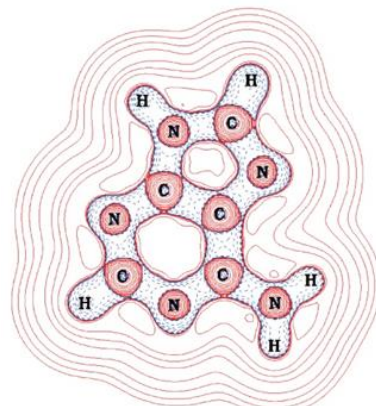
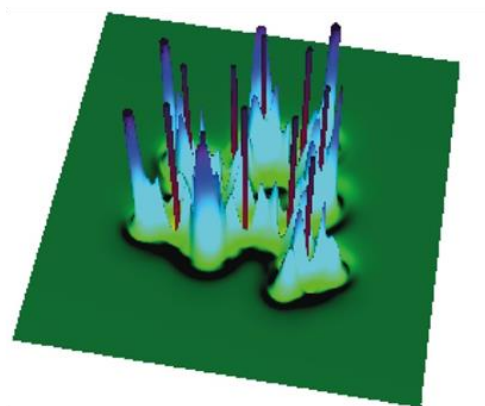


Ácido Úrico

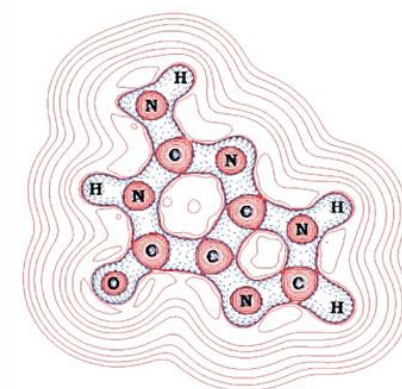
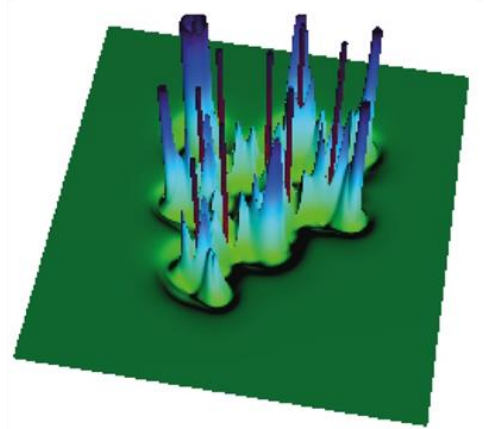
**Figura 17.** Mapas del gradiente de la densidad  $\nabla\rho(r)$  de las moléculas adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares. Las trayectorias se originan en cada átomo y finalizan en los BCPs nucleares (líneas blancas) formando las correspondientes cuencas atómicas entre dos átomos.

En la Figura 18 se muestran los mapas de relieve (izquierda) y los gráficos de contorno (derecha) del  $\nabla^2\rho(r)$  para las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico. Las zonas con menor acumulación de carga, es decir donde  $\nabla^2\rho(r) < 0$  se encuentran en los BCP de los átomos de C-H, N-H y C-N, por otro lado, las zonas con mayor concentración de carga ( $\nabla^2\rho(r) > 0$ ) se encuentra en los BCP de los átomos de C=O. Si bien estos sitios exhiben una concentración de carga, muestran una zona alrededor de la capa interna donde hay disminución de carga (color azul). El núcleo de cada átomo exhibe una concentración de carga (líneas color púrpura)

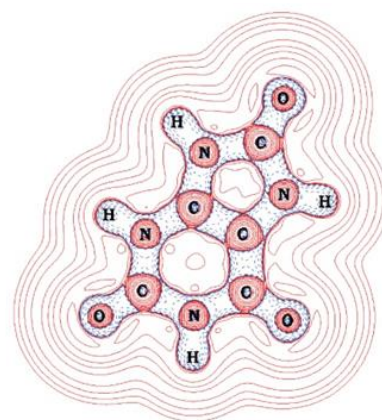
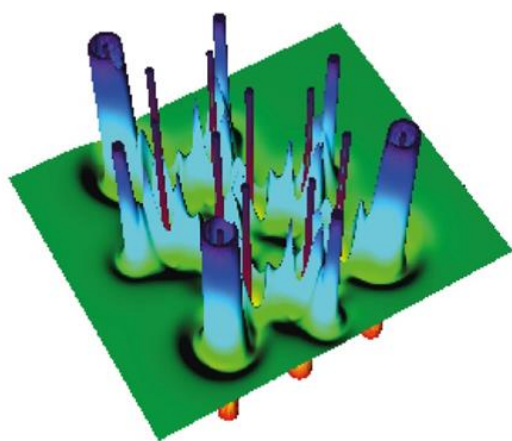
en el núcleo rodeado por una región profunda de disminución de carga. Los mapas de contorno de  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$  muestran líneas continuas en color rojo y líneas discontinuas en color azul. Las líneas continuas rojas corresponden a valores negativos de  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ , indicando las zonas de concentración de  $\rho(\mathbf{r})$ , en cambio las líneas discontinuas azules indican zonas de disminución de la  $\rho(\mathbf{r})$  y corresponden a valores positivos de  $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ . Se puede notar claramente que los BCP's de todas las moléculas en los enlaces covalentes se encuentran sobre las regiones de las líneas discontinuas.



**Adenina**



**Guanina**

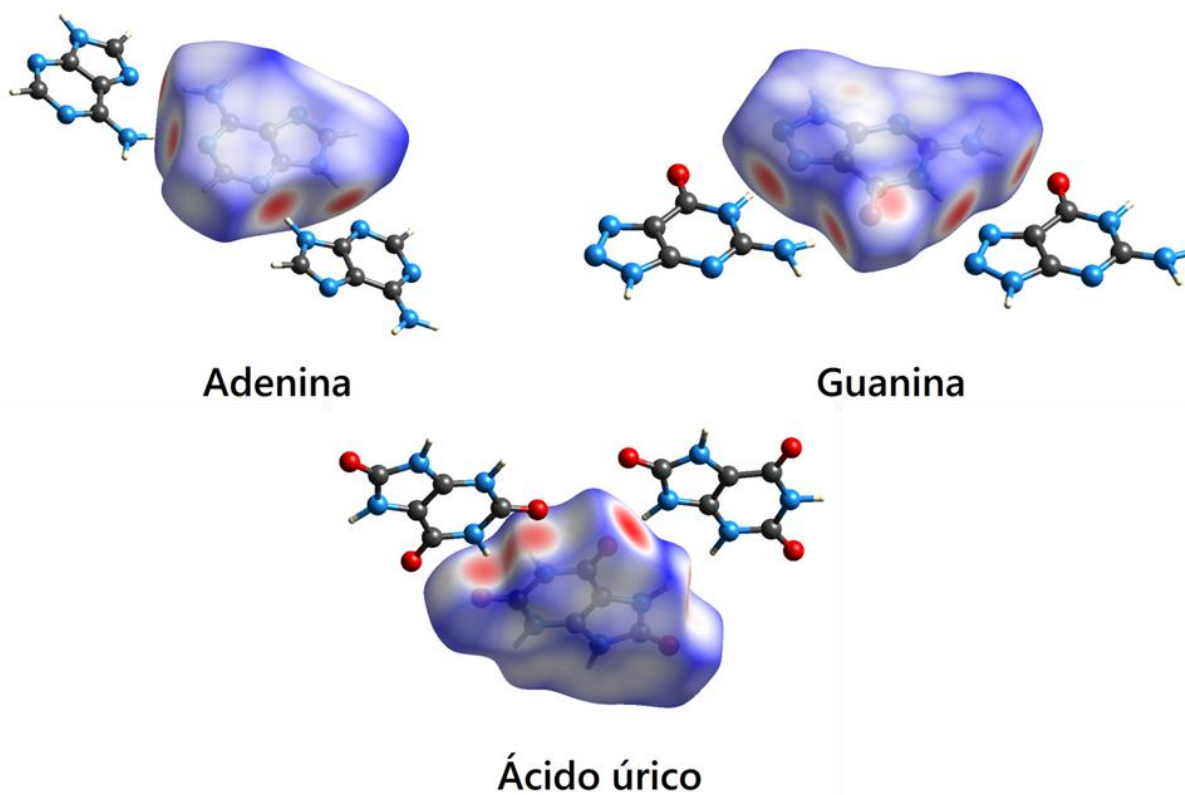


**Ácido úrico**

**Figura 18.** Mapas de relieve (izquierda) y gráficos de contorno (derecha) del  $\nabla^2\rho(r)$  para las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico. Para ambos niveles de teoría APFD/cc-pVTZ y MP2(full)/cc-pVTZ se obtuvieron resultados similares.

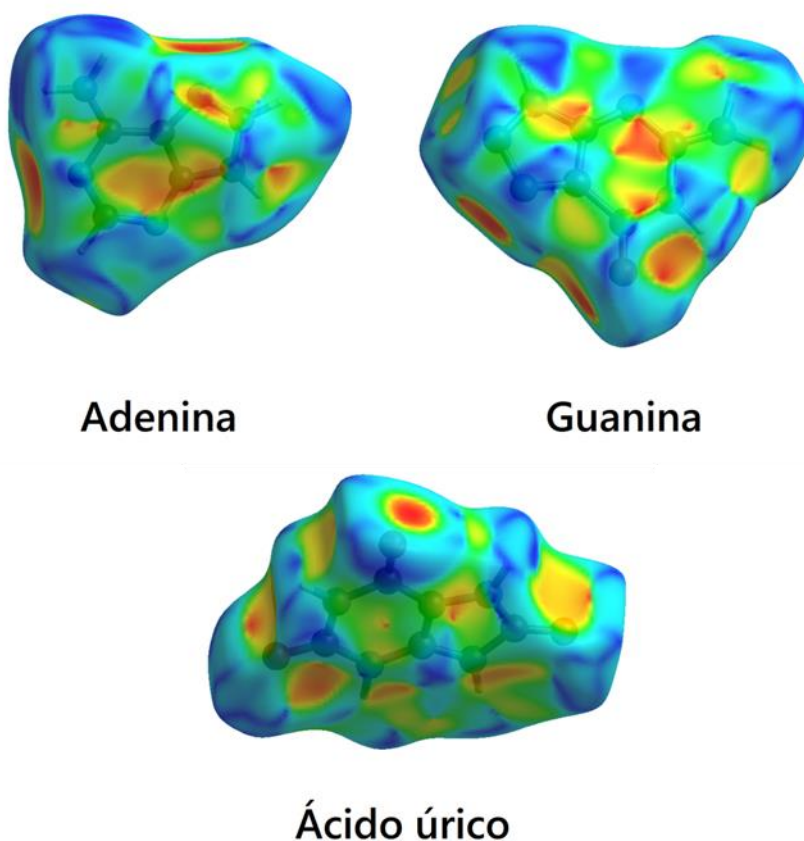
## 5.5 Superficies de Hirshfeld

A partir de los archivos CIF obtenidos de The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) se obtuvieron las superficies de Hirshfeld y los gráficos 2D de *fingerprint* de las moléculas estudiadas adenina, guanina y ácido úrico para analizar las interacciones no-covalentes que podrían presentar al interactuar con el anión decavanadato. Las superficies están representadas en la Figura 19, donde se pueden apreciar los sitios en los que se forma el enlace de hidrógeno de tipo D-H...A. Los contactos más cercanos están representados por los puntos rojos en la propiedad  $d_{norm}$ , los cuales corresponden a enlaces de H...N y H...O en todas las moléculas.



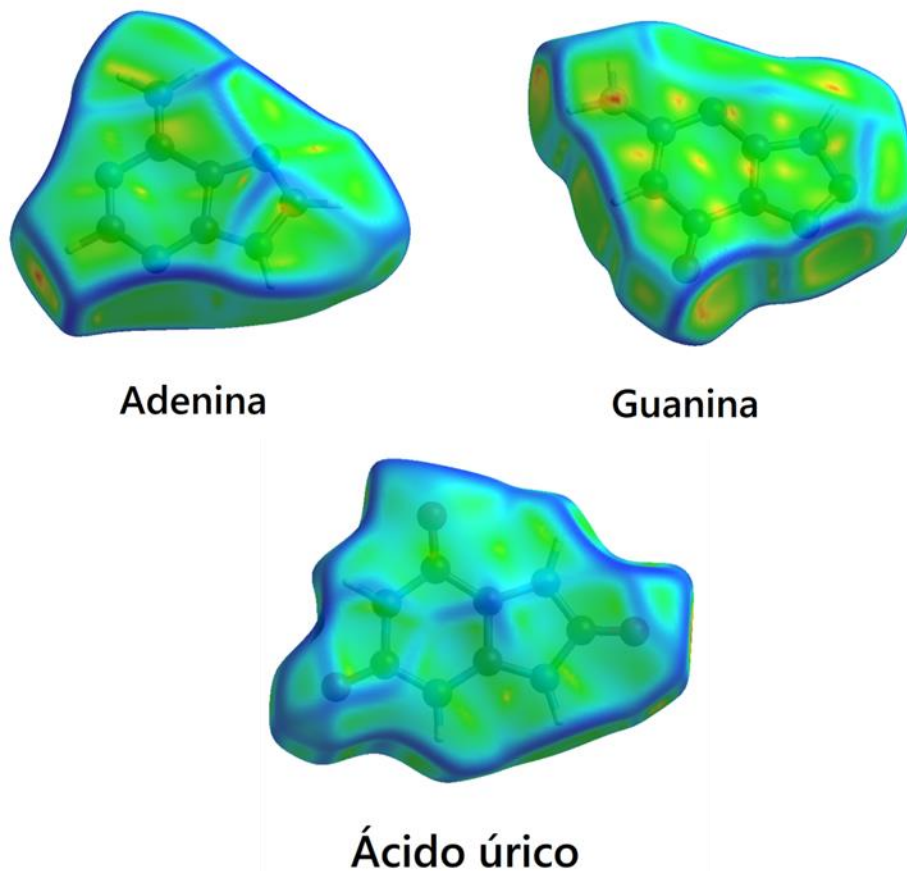
**Figura 19.** Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en  $d_{norm}$ . Los puntos rojos corresponden a los contactos más cercanos, mientras que las regiones azules y blancas corresponden a sitios de menor y nula interacción, respectivamente.

Las interacciones  $\pi \cdots \pi$  se pueden representar sobre la superficie de Hirshfeld con la propiedad *shape index*, en esta se representa un patrón de triángulos rojos como aceptor y azules como donador (Figura 20). Los triángulos azules indican regiones convexas debido a los átomos de C del anillo dentro de la superficie y los triángulos rojos indican regiones cóncavas producidas por los átomos de C de la molécula apilada sobre ella.



**Figura 20.** Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en *shape index*. Los triángulos azules indican regiones convexas debido a los átomos del anillo y los triángulos rojos indican regiones cóncavas producidas por los átomos sobre la molécula.

En la Figura 21 la superficie de Hirshfeld está representada usando el índice *curvedness*, es decir, como una gran región plana la cual corresponde, también al tipo de interacción  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$ -*stacking* de las interacciones intra e intermoleculares.



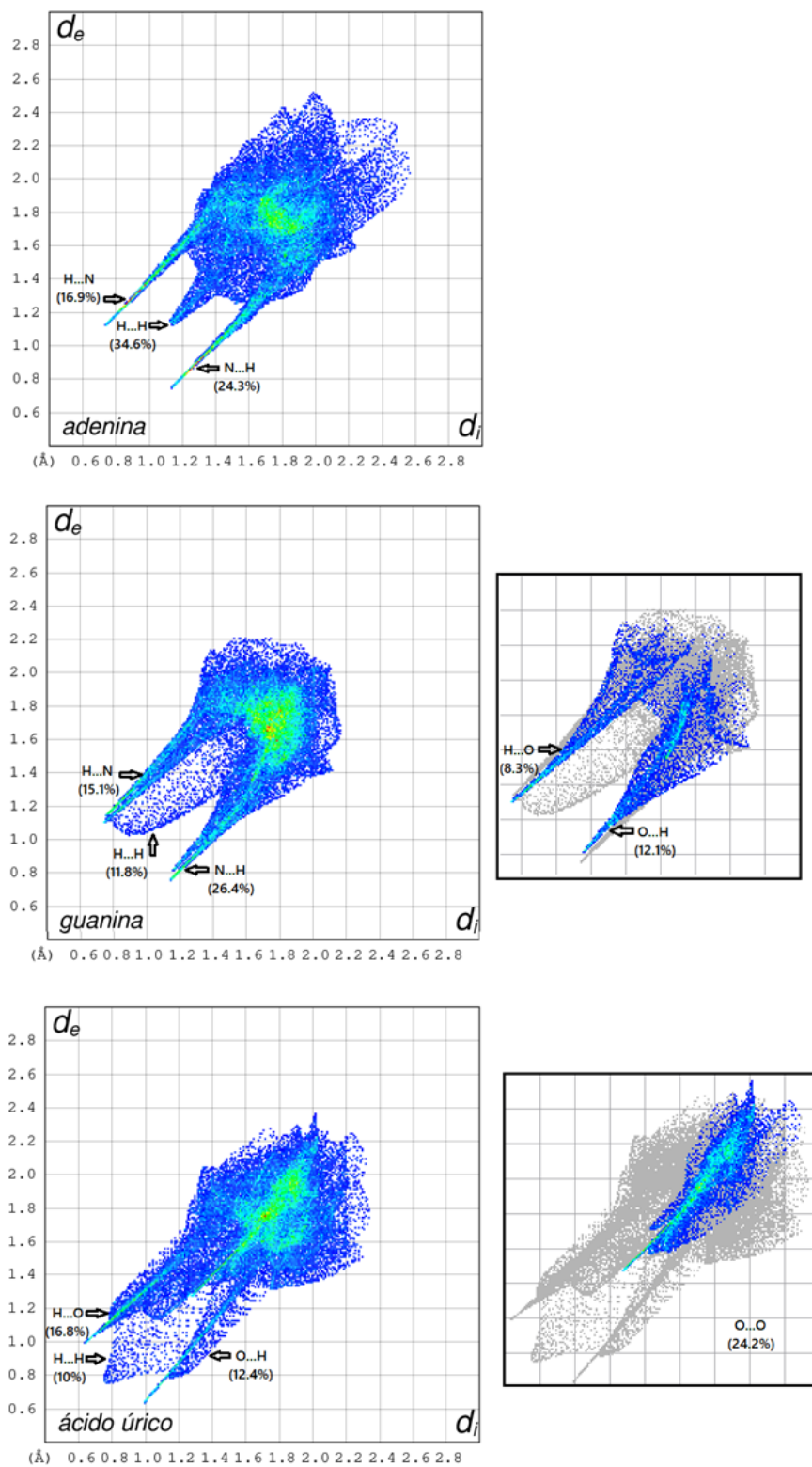
**Figura 21.** Superficies de Hirshfeld de las moléculas de adenina, guanina y ácido úrico representadas en *curvedness*. La región plana corresponde a las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$ -*stacking* de las interacciones intermoleculares.

La representación en 2D de la superficie de Hirshfeld es la *fingerprint*, estos gráficos se representan en la Figura 22. La *fingerprint* de una molécula indica las contribuciones relativas a la superficie de Hirshfeld (en %) y la diferencia entre los patrones de interacción intermolecular se muestran en el intervalo de 0.6–2.4 Å con las escalas de distancia  $d_e$  (distancia de un átomo externo a la superficie) y  $d_i$  (distancia de un átomo interno a la superficie) mostradas de cada lado del eje

diagonal del gráfico. Las regiones rojas pasando por el verde y amarillo en las superficies de Hirshfeld tienen valores  $d_{norm}$  negativos, lo que indica que la suma de  $d_i$  y  $d_e$  es más corta que la suma de los radios de van der Waals relevantes, que se considera el contacto más cercano. El color blanco denota distancias intermoleculares cercanas a los contactos de van der Waals con  $d_{norm}$  igual a cero. Las superficies azules se refieren a contactos más largos que la suma de los radios de van der Waals con valores  $d_{norm}$  positivos.

La simetría de la *fingerprint* con respecto al eje diagonal se debe a las interacciones vistas desde el exterior de la superficie de la molécula y desde el interior de la misma. Para la adenina se observan los contactos H•••H como máximo, N•••N y O•••N como mínimo, los contactos O•••O como máximo y N•••N como mínimo para el ácido úrico, N•••H como máximo y O•••O como mínimo para la guanina. Los contactos H•••O/O•••H, H•••H constituyen los % más altos de interacciones en la mayoría de las moléculas formando crestas, excepto con la adenina donde los contactos N•••H/H•••N y H•••H se destacan por ser las crestas que contribuyen al arreglo simétrico del cristal. En el caso de la guanina se observan crestas dobles, es decir existen cuatro picos sobresalientes en la *fingerprint*, esto se debe al arreglo del cristal y las moléculas que la rodean, por ejemplo, moléculas de agua que incrementan el % de interacciones observadas en las superficies y en los gráficos 2D. Lo anterior es propio del proceso de cristalización, donde las moléculas de agua se encuentran dentro de la red cristalina unidas de manera no-covalente.



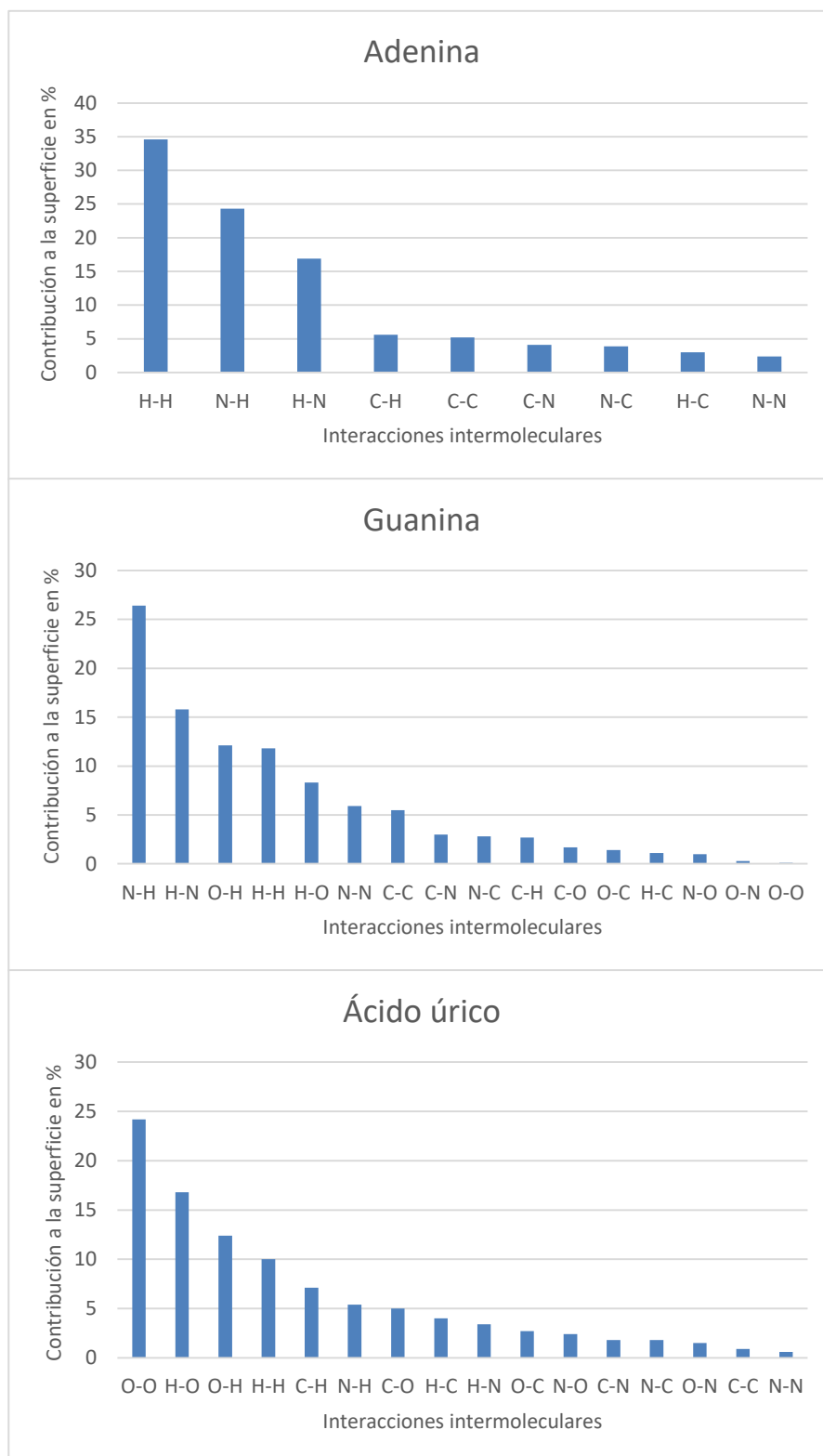


**Figura 22.** Gráficos 2D *fingerprint* de adenina, guanina y ácido úrico (en Å) para cada punto en la superficie de Hirshfeld determinados por  $d_i$  (eje x) y  $d_e$  (eje y).

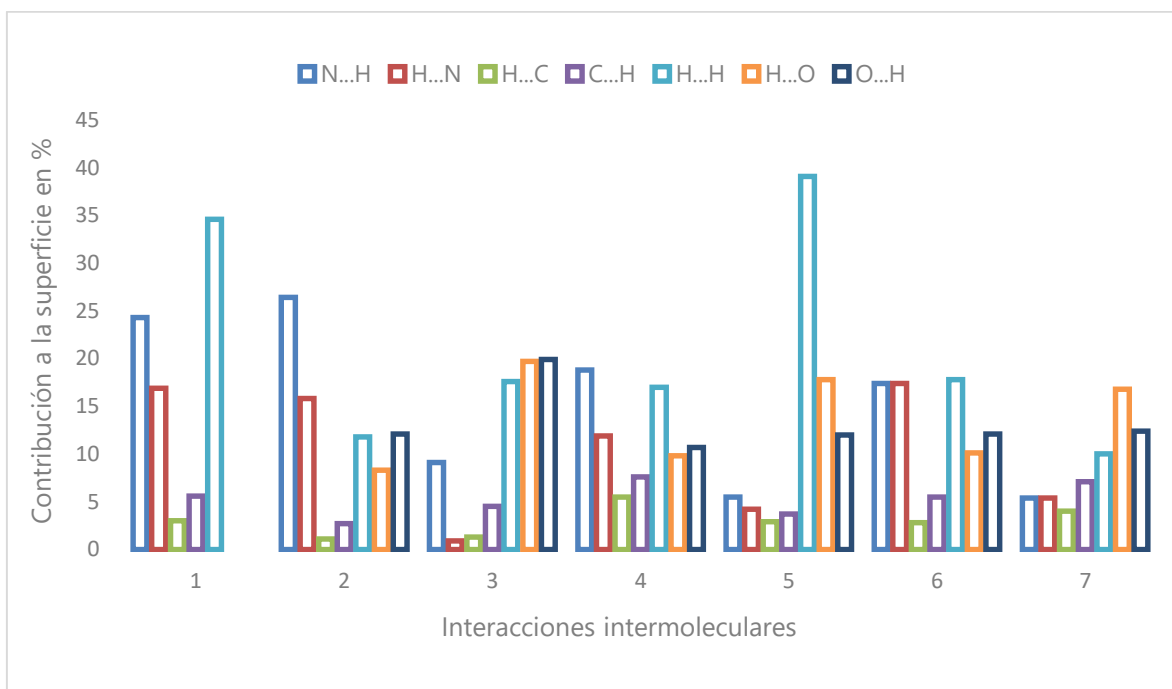


La Figura 23 muestra el total de interacciones para las moléculas adenina, guanina y ácido úrico, donde el mayor % corresponde a las interacciones H•••H para adenina, N•••H para guanina y O•••O para ácido úrico, mientras los mínimos corresponden a interacciones con N u O, todas las interacciones son consecuencia del arreglo de las moléculas en el empaquetamiento del cristal.

En la Figura 24 se resumen las interacciones más cercanas y que representan el porcentaje más alto de contribución para la superficie de cada molécula en estudio, en la mayoría de las ellas los contactos H•••H con 34.6% y 39.1% para adánica y cafeína respectivamente, seguidos por los contactos N•••H con 24.3%, 26.4%, 18.8% y 17.4% para adenina, guanina, hipoxantina y alopurinol respectivamente. En el caso de los contactos H•••O tenemos que los valores más altos corresponden a xantina (19.7%), cafeína (17.8%) y ácido úrico (16.8%), para los contactos H•••N, adenina (16.9%), guanina (15.8%) e hipoxantina (11.9%).



**Figura 23.** Contribuciones a la superficie en % e interacciones intermoleculares para adenina, guanina y ácido úrico.

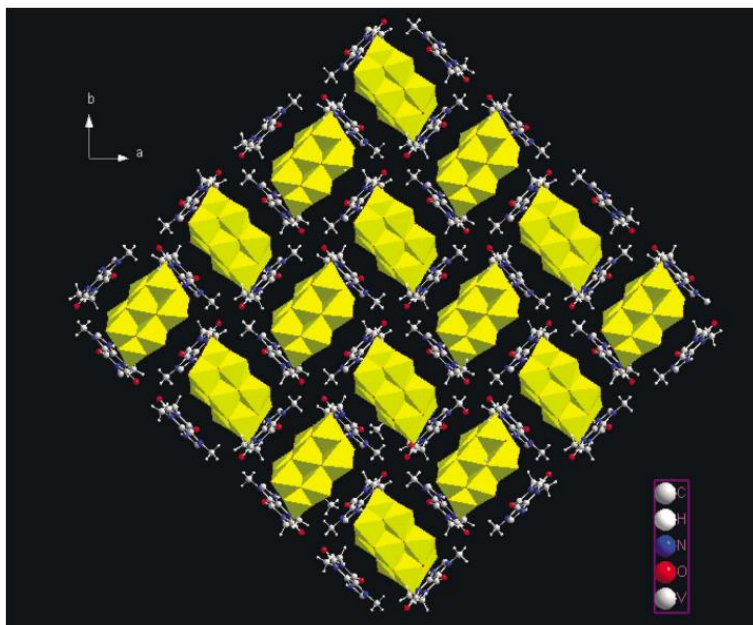
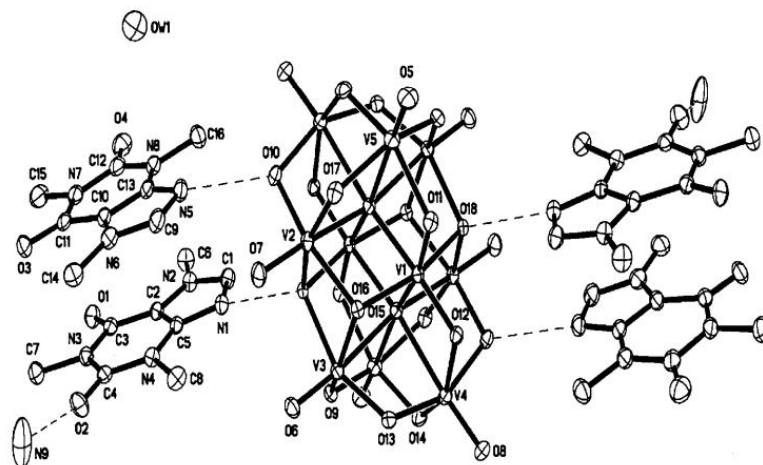


**Figura 24.** Contribuciones a la superficie en % y las interacciones intermoleculares de tipo puente de H de las moléculas en estudio: 1-adenina, 2-guanina, 3-xantina, 4-hipoxantina, 5-cafeína, 6-alipurinol y 7-ácido úrico.

## Interacción con el ion decavanadato

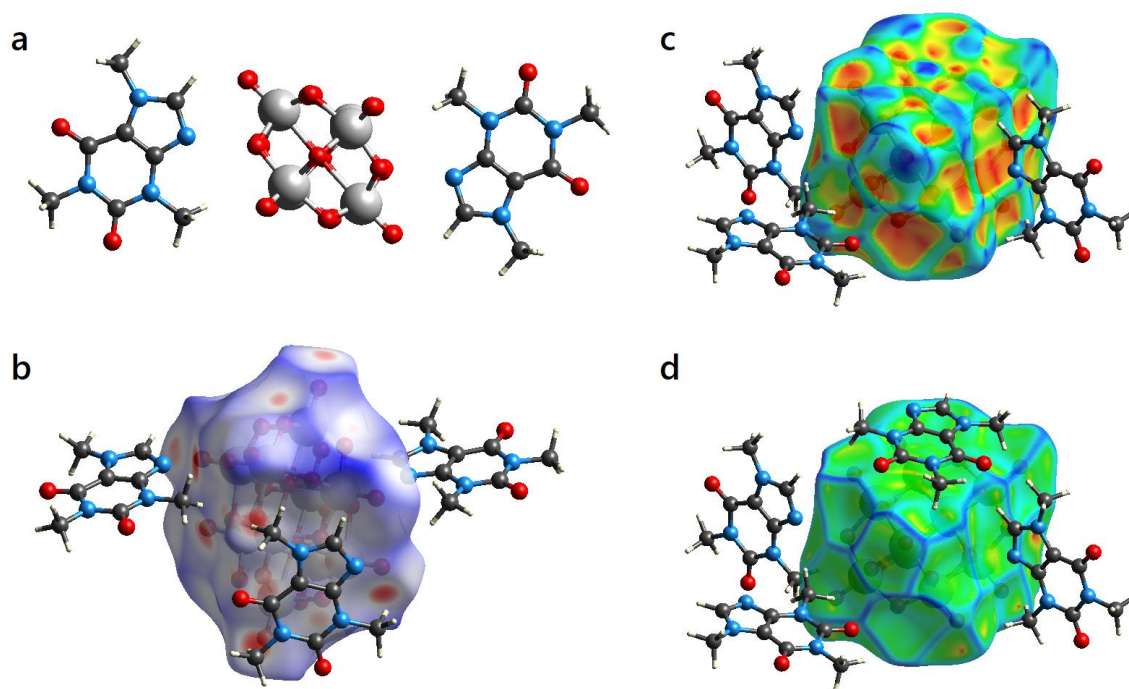
### Complejo de decavanadato-cafeína

Los contraiones de cafeína actúan como “pegamento” para el ensamblaje supramolecular de los complejos de decavanadato (Figura 25) a través de interacciones de puente de H y  $\pi$ - $\pi$ . Su importancia radica en convertirse en modelo para estudiar las interacciones entre polioxometalatos y proteínas, previniendo enfermedades bacterianas y virales.



**Figura 25.** Estructura del complejo cafeína decavanadato  $(\text{NH}_4)_2(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)_4$   $[\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (arriba), arreglo supramolecular del complejo de decavanadato (abajo) <sup>[47]</sup>.

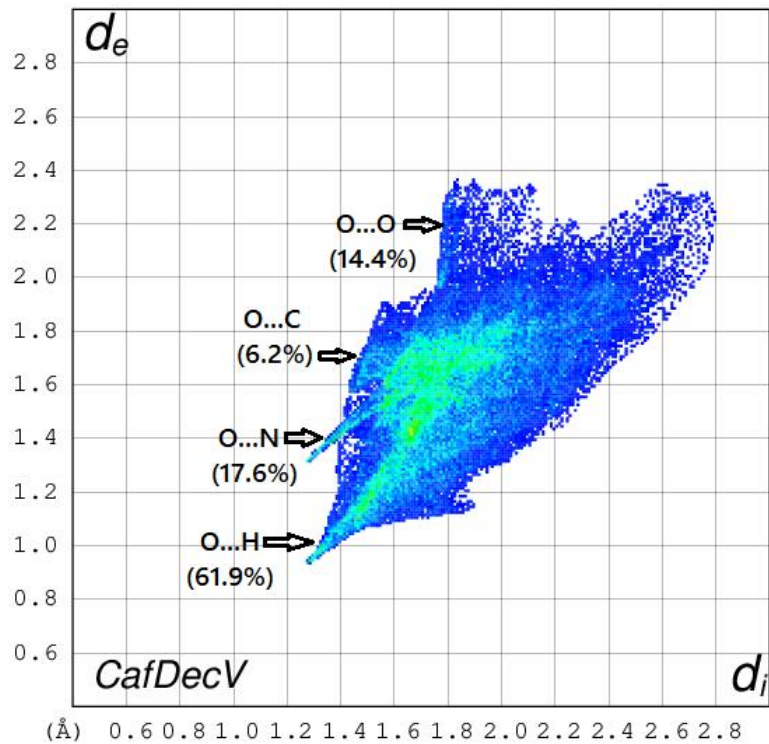
Con la gran electronegatividad de los átomos de O y N, la cafeína puede combinarse con el polianión a través de enlaces H, esto se evidencia con el análisis de superficie de Hirshfeld. En la Figura 26 se observa la estructura del complejo y las propiedades de la superficie en  $d_{norm}$ . Los sitios con una cercanía suficiente para formar enlaces de puente de H son los H de los metilos, aunque también el N del anillo con pares libres, esto se observa en la Figura 26 (b) donde los puntos rojos intensos están presentes solo en los sitios mencionados anteriormente. Los puntos rojos muestran las interacciones más cercanas, las regiones azules y blancas zonas de poca interacción.



**Figura 26.** (a) Estructura del complejo, mapeo de la superficie de Hirshfeld en (b)  $d_{norm}$ , (c) *shape index* y (d) *curvedness*.

Con respecto a las interacciones  $\pi$ - $\pi$  y  $\pi$ -*stacking*, estas se observan como cuencas rojas sobre la superficie mapeada con la propiedad *shape index* en la Figura 26 (c) y como placas de color verde que hacen referencia a las interacciones de tipo  $\pi$ -*stacking* cuando se grafican usando la propiedad de *curvedness* como se muestra en la Figura 26 (d). Estas interacciones son consecuencia de los C y N del anillo que interaccionan con el ion decavanadato.

En la Figura 27 se observan las contribuciones a la superficie de las interacciones en %. Para el complejo decavanadato-cafeína los máximos se observan en las interacciones O•••H con 61.9% y como mínimo las interacciones O•••O con 14.4%. Contrastando la representación gráfica con la propiedad  $d_{norm}$  tenemos que predominan las interacciones O•••H que se corresponden con los H pertenecientes a los metilos de la cafeína quienes son los contactos más cercanos evidenciados como puntos rojo intenso. Los contactos O•••N con 17.6% de contribución pertenecen al N del anillo con pares libres. La interacción C•••O es una interacción cercana de los carbonos del anillo sobre el complejo decavanadato-cafeína. Éstas últimas interacciones actúan como intermediarios entre cada decavanadato coordinado en el complejo en el arreglo supramolecular, tal y como se muestra en la Figura 25.



**Figura 27.** Gráfico 2D *fingerprint* del complejo  $(\text{NH}_4)_2(\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)_4 [\text{H}_4\text{V}_{10}\text{O}_{28}] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (en Å) para cada punto en la superficie de Hirshfeld determinados por  $d_i$  y  $d_e$ .

## CAPÍTULO VI

### 6. CONCLUSIONES

Los análisis realizados nos permitieron obtener las siguientes conclusiones:

1. El potencial electrostático molecular (MEP) de cada sistema mostró que los sitios con mayor distribución de carga negativa se localizan en las regiones de los átomos de oxígeno del grupo carbonilo ( $-C=O$ ) y en los átomos de nitrógeno con pares libres de electrones (zonas nucleofílicas), mientras que las zonas con carga positiva se localizan alrededor de los grupos  $-CH$ ,  $-NH$ ,  $-NH_2$  y  $-CH_3$  (zonas electrofílicas).
2. Las energías de los orbitales moleculares frontera HOMO y LUMO, indicaron que **guanina** y **adenina** son propensos a donar electrones, al tener las  $E_{HOMO}$  mayores, mientras los sistemas más propensos a recibir electrones son **alopurinol** y **oxipurinol** con las  $E_{LUMO}$  menores.
3. Los índices de reactividad global obtenidos a partir del Teorema de Koopmans indican que los sistemas con mayor dureza son **guanina**, **adenina**, hipoxantina y xantina en APFD/cc-pVTZ y xantina, **adenina** y ácido úrico en MP2(full)/cc-pVTZ. El índice de electrofilicidad indica que los mejores nucleófilos son **guanina**, **adenina** y ácido úrico en APFD/cc-pVTZ y **guanina**, **adenina** e hipoxantina en MP2(full)/cc-pVTZ.
4. Los índices de reactividad global  $\mu^+$ ,  $\mu^-$ ,  $\omega^+$  y  $\omega^-$  obtenidos del potencial de ionización y afinidad electrónica verticales indicaron que los mejores nucleófilos para interactuar con el ion decavanadato son **guanina**, **adenina** y **ácido úrico**, mientras **alopurinol** y **xantina** son los mejores electrófilos.
5. Las isosuperficies de las funciones de Fukui  $f^-$ , obtenidas de graficar la diferencia de las densidades electrónicas de las especies neutra y catiónica, se



localizan principalmente en los átomos de N (N2, N4, N7 y **N10**) y O (**O10**, O11 y **O12**), además de algunos átomos de C (C5, C6 y C8) en todas las moléculas en estudio, en el nivel de teoría APFD/cc-pVTZ.

6. El análisis topológico de Átomos en Moléculas (AIM) de **guanina**, **adenina** y **ácido úrico** indicó valores altos de la densidad en los enlaces **C=O** y los enlaces **C-N**, indicando mayor acumulación de carga en esas regiones. Los grafos moleculares mostraron los principales puntos críticos de enlace (BCP) y los puntos críticos de anillo (RCP). Los valores del Laplaciano de la densidad  $\nabla^2\rho(r)$  indicaron las zonas de acumulación y disminución de carga electrónica para los sitios susceptibles a ataques electrofílicos y nucleofílicos, respectivamente.
7. El análisis de superficies de Hirshfeld de las moléculas de **guanina**, **adenina** y **ácido úrico** indicaron que los contactos más cercanos para llevar a cabo interacciones de tipo no covalente son  $H\cdots N$  y  $H\cdots O$ . Las representaciones en 2D, *fingerprint*, indicaron que las interacciones no-covalentes con mayor contribución son  $N\cdots H$ ,  $O\cdots N$ ,  $H\cdots O$ ,  $H\cdots H$ ,  $O\cdots O$  y  $N\cdots N$ .
8. Finalmente, se caracterizó mediante análisis de superficies de Hirshfeld al complejo decavanadato-cafeína <sup>[47]</sup>. Se observaron las interacciones de tipo  $\pi-\pi$  y  $\pi$ -*stacking*, así como los sitios de interacción no-covalente localizados en O del ion decavanadato y el N con pares de electrones libres del anillo y los átomos de H de la cafeína. Así las máximas contribuciones se atribuyen a las interacciones  $O\cdots H$  con 61.9%,  $O\cdots N$  con 17.6% y  $O\cdots O$  con 14.4%. Este análisis nos permite concluir que este tipo de contraiones orgánicos pueden interactuar de forma no-covalente con el ion decavanadato formando complejos estables decavanadato-contraion orgánico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lewars, E. (2003). Computational chemistry. *Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*. New York, EE. UU: Kluwger Academic Publishers.
2. Da Silva, J. L. F., da Piedade, M. F. M., Duarte, M. T. (2003). Decavanadates: a building-block for supramolecular assemblies. *Inorganica Chimica Acta*, 356, 222-242.
3. Tasca C.I., Lanznaster D., Oliveira K.A., Fernández-Dueñas V., Ciruela F. (2018) Neuromodulatory effects of guanine-based purines in health and disease. *Front. Cell. Neurosci.* 12, 376, 1-14.
4. Yin J., Ren W., Huang X., Deng J., Li T., Yin Y. (2018) Potential mechanisms connecting purine metabolism and cancer therapy. *Front. Immunol.* 9.
5. Ortolani T.S., Pereira T.S., Assumpção M.H., Vicentini F.C., de Oliveira G.G., Janegitz B.C. (2019) Electrochemical sensing of purines guanine and adenine using single-walled carbon nanohorns and nanocellulose. *Electrochim. Acta* 298, 893-900.
6. Di Virgilio F., Adinolfi E. (2017) Extracellular purines, purinergic receptors and tumor growth. *Oncogene* 36(3), 293.
7. Chow S.C., Kass G.E., Orrenius S. (1997) Purines and their roles in apoptosis. *Neuropharmacology* 36(9), 1149-1156.
8. Townsend M.H., Robison R.A., O'Neill K.L. (2018) A review of HPRT and its emerging role in cancer. *Med. Oncol.* 35:6, 89, 1-6.
9. Gao A.W., Smith R.L., Van Weeghel M., Kamble R., Janssens G.E., Houtkooper R.H. (2018) Identification of key pathways and metabolic fingerprints of longevity in *C. elegans*. *Exp. Gerontol.* 113, 128-140.
10. Figura en el sitio web: <https://sites.google.com/site/bqgarciapadillajohann/unidad-2> Metabolismo de nucleótidos. Último acceso: 21 de enero de 2020.
11. Kulikowska E., Kierdaszuk B., Shugar D. (2004) Xanthine, xanthosine and its nucleotides: solution structures of neutral and ionic forms, and relevance to substrate properties in various enzyme systems and metabolic pathways. *Acta Biochim. Pol.* 51:2, 493-531.
12. Temple J.L., Bernard C., Lipshultz S.E., Czachor J.D., Westphal J.A., Mestre M.A. (2017) The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front. Psychiatry* 8:80, 1-19.
13. Ford G. P., Scribner J. D. (1990) Prediction of nucleoside-carcinogen reactivity. Alkylation of adenine, cytosine, guanine, and thymine and their deoxynucleosides by alkanediazonium ions. *Chem. Res. Toxicol.* 3(3), 219-230.
14. Freccero M., Gandolfi R., Sarzi-Amadè, M. (2003) Selectivity of purine alkylation by a quinone methide. Kinetic or thermodynamic control. *J. Org. Chem.* 68(16), 6411-6423.

15. Bren U., Zupan M., Guengerich F.P., Mavri J. (2006) Chemical reactivity as a tool to study carcinogenicity: reaction between chloroethylene oxide and guanine. *J. Org. Chem.* 71, 4078-4084.
16. Wang H., Meng F. (2010) Theoretical study of proton-catalyzed hydrolytic deamination mechanism of adenine. *Theor. Chem. Acc.* 127(5-6), 561-571.
17. Uzun F., Saglam A., Guclu V. (2007) Molecular structures and vibrational frequencies of xanthine and its methyl derivatives (caffeine and theobromine) by ab initio Hartree-Fock and density functional theory calculations. *Spectrochim. Acta Part A* 67 342-349.
18. Sun X., Lee J. K. (2007) Acidity and proton affinity of hypoxanthine in the gas phase versus in solution: intrinsic reactivity and biological implications. *J. Org. Chem.* 72(17), 6548-6555.
19. Breugst M., Corral-Bautista F., Mayr H. (2012) Nucleophilic reactivities of the anions of nucleobases and their subunits. *Chem. Eur. J.* 18:127-137.
20. Stachowicz-Kuśnierz A., Korchowicz J. (2016) Nucleophilic properties of purine bases: inherent reactivity versus reaction conditions. *Struct. Chem.* 27(2), 543-555.
21. Thompson K.H., McNeill J.H., Orvig C. (1999) Vanadium Compounds as Insulin Mimics. *Chem. Rev.* 99, 2561-2571.
22. Crans D.C., Smee J.J., Gaidamauskas E., Yang L. (2004) The Chemistry and Biochemistry of Vanadium and the Biological Activities Exerted by Vanadium Compounds. *Chem. Rev.* 104, 849-902.
23. Rehder D. (2008) *Bioinorganic vanadium chemistry* (Vol. 30). John Wiley & Sons.
24. Rehde D. (2015) The role of vanadium in biology. *Metallomics* 7(5), 730-742.
25. Rehder D. (2017) Implications of vanadium in technical applications and pharmaceutical issues. *Inorg. Chim. Acta* 455, 378-389.
26. Crans D.C., Yang L., Haase A., Yang X. (2018) Health Benefits of Vanadium and Its Potential as an Anticancer Agent. *Met. Ions Life Sci.* 18, 251-279.
27. Treviño S., Díaz A., Sánchez-Lara E., Sanchez-Gaytan B.L., Perez-Aguilar J.M., González-Vergara E. (2019) Vanadium in biological action: chemical, pharmacological aspects, and metabolic implications in diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 188(1), 68-98.
28. Contreras-Cadena D.A., Gómez-Pech C., Rangel-García M., Ruiz-Hernández A., Martínez-Bulit P., Barba-Behrens N. (2014) La importancia del vanadio en los seres vivos. *Educ. Quím.* 25, 245-253.
29. Rehder D. (2016) Perspectives for vanadium in health issues. *Future Med. Chem.* 10.4155/fmc.15.187 Future Science Ltd.

30. Crans D.C. (2015) Antidiabetic, chemical, and physical properties of organic vanadates as presumed transition-state inhibitors for phosphatases. *J. Org. Chem.* 80:24, 11899-11915.
31. Aguilar Cuevas O., Castro Ramírez R., Sánchez-García J.J., López-Sandoval H., Barba-Behrens N. (2012) *Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro.* Educ. Quím. 23(1), 33-40.
32. Rehder D. (2012) The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Future Med. Chem.* 4:14, 1823-1837.
33. Pessoa J.C., Etcheverry S., Gambino D. (2015) Vanadium compounds in medicine. *Coord. Chem. Rev.* 301, 24-48.
34. Niu X., Xiao R., Wang N., Wang Z., Zhang Y., Xia Q., Yang X. (2016) The Molecular Mechanisms and Rational Design of Anti-Diabetic Vanadium Compounds. *Curr. Top. Med. Chem.* 16, 811-822.
35. Levina A., Lay P.A. (2017) Stabilities and biological activities of vanadium drugs: what is the nature of the active species? *Chem. Asian J.* 12(14), 1692-1699.
36. Aureliano M., Gandara R.M.C. (2005) Decavanadate effects in biological systems. *J. Inorg. Biochem.* 99, 979-985.
37. Aureliano M., Crans D.C. (2009) Decavanadate ( $V_{10}O_{28}^{-6}$ ) and oxovanadates: Oxometalates with many biological activities. *J. Inorg. Biochem.* 103, 536-546.
38. Pereira M.J., Carvalho E., Eriksson J.W., Crans D.C., Aureliano M. (2009) Effects of decavanadate and insulin enhancing vanadium compounds on glucose uptake in isolated rat adipocytes. *J. Inorg. Biochem.* 103, 1687-1692.
39. Aureliano M., Ohlin C.A. (2014). Decavanadate in vitro and in vivo effects: facts and opinions. *J. Inorg. Biochem.* 137, 123-130.
40. Chatkon A., Chatterjee P.B., Sedgwick M.A., Haller K.J., Crans D.C. (2013) Conterion Affects Interaction with Interfaces: The Antidiabetic Drugs Metformin and Decavanadate. *Eur. J. Inorg. Chem.* 1859-1868.
41. Treviño S., Sánchez-Lara E., Sarmiento-Ortega V.E., Sánchez-Lombardo I., Flores-Hernández J.A., Pérez-Benítez A., Brambila-Colombres E., González-Vergara E. (2015) Hypoglycemic, lipid-lowering and metabolic regulation activities of metforminium decavanadate  $(H_2Metf)^3[V_{10}O_{28}] \cdot 8H_2O$  using hypercaloric-induced carbohydrate and lipid deregulation in Wistar rats as biological model. *J. Inorg. Biochem.* 147, 85-92.
42. Treviño S., Velázquez-Vázquez D., Sánchez-Lara E., Díaz-Fonseca A., Flores-Hernández J.A., Pérez-Benítez A., Brambila-Colombres E., González-Vergara E. (2016) Metforminium Decavanadate as a Potential Metallopharmaceutical Drug for the Treatment of Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation. *Oxid. Med. Cell. Long.* 2016, 1-14.

43. Aureliano M. (2016) Decavanadate Toxicology and Pharmacological Activities: V<sub>10</sub> or V<sub>1</sub>, Both or None? Hindawi Publishing Corporation. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016:3, 1-8.
44. Aureliano M. (2017). The Role of Decavanadate in Anti-Tumour Activity. *Glob. J. Cancer Ther.* 3:1, 12-14.
45. Treviño S., Díaz A, Sanchez-Lara E., Sarmiento-Ortega V.E., Flores-Hernandez J.A., Brambila E., Melendez F.J., Gonzalez-Vergara E. (2018) Pharmacological and Toxicological Threshold of Bisammonium Tetrakis 4-(N,N-Dimethylamino) pyridinium Decavanadate in a Rat Model of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2151079, 1-13.
46. Ng S.W. (2008) Interpretation of Diammonium Decavanadate (V)-Tetra (caffeine) Dihydrate as Tetra (caffeinium). Decavanadate (V) Tetrahydrate. *J. Chem. Cryst.* 38:6, 483-483.
47. Zhai H., Liu S., Peng J., Hu N., Jia H. (2004) Synthesis, crystal structure, and thermal property of a novel supramolecular assembly: (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)<sub>4</sub>[H<sub>4</sub>V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>]-2H<sub>2</sub>O, constructed from decavanadate and caffeine. *J. Chem. Crystallogr.* 34:8, 541-548.
48. Sarkar A., Pal S. (2008) Decavanadates with [Et<sub>3</sub>NH]<sup>+</sup> and [Me<sub>2</sub>HN(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHMe<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>: Variation in protonation state and self-assembly. *Polyhedron* 27, 3472-3476.
49. Missina J.M., Gavinho B., Postal K., Santana F.S., Valdameri G., de Souza E.M., Hughes D.L., Ramírez M.I., Soares J.F., Nunes G.G. (2018) Effects of Decavanadate Salts with Organic and Inorganic Cations on *Escherichia coli*, *Giardia intestinalis*, and Vero Cells. *Inorg. Chem.* 57, 11930-11941.
50. Chatkon A., Barres A., Samart N., Boyle S.E., Haller K.J., Crans D.C. (2014) Guanylurea metformium double salt of decavanadate, (HGU<sup>+</sup>)<sub>4</sub>(HMet<sup>+</sup>)<sub>2</sub>(V<sub>10</sub>O<sub>28</sub><sup>6-</sup>)·2H<sub>2</sub>O. *Inorg. Chim. Acta* 420, 85-91.
51. Sánchez-Lara E., Treviño S., Sánchez Gaytán B. L., Sánchez-Mora E., Castro M. E., Meléndez-Bustamante F. J., González-Vergara E. (2018) Decavanadate salts of cytosine and metformin: a combined experimental-theoretical study of potential metallodrugs against diabetes and cancer. *Front. Chem.* 6, 402, 1-18.
52. Wu B., Xu X., Chen K., Xiao Z., Wu P. (2015) Crystal structure of hexakis(4-(dimethylamino) pyridine-1-ium) decavanadate-water (1:16), C<sub>42</sub>H<sub>98</sub>N<sub>12</sub>O<sub>44</sub>V<sub>10</sub>. *Z. Kristallogr. NCS.* 230, 4, 353-355.
53. Sánchez-Lara E., Sánchez-Lombardo I., Pérez-Benítez A., Mendoza A., Flores-Álamo M., González-Vergara E. (2015) A New Dicationic Ring [(Water)<sub>6</sub>-(Ammonium)<sub>2</sub>]. Acts as a Building Block for a Supramolecular 3D Assembly of Decavanadate Clusters and 4-(N, N-dimethylamino)pyridinium Ions. *J. Clust. Sci.* 26, 901-912.
54. Sánchez-Lara E., Pérez-Benítez A., Treviño S., Mendoza A., Melendez Francisco J., Sánchez-Mora E., Bernes S., González-Vergara E. (2016) Synthesis and 3D Network

- Architecture of 1- and 16-Hydrated Salts of 4-Dimethylaminopyridinium Decavanadate, (DMAPH)<sub>6</sub>[V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>] $\cdot$ nH<sub>2</sub>O. *Crystals* 6:65, 1-12.
55. Sanchez-Lara E., Martínez-Valencia B., Corona-Motolinia N.D., Sanchez-Gaytan B.L., Castro M.E., Bernes S., Mendez-Rojas M.A., Melendez-Bustamante F.J., Gonzalez-Vergara E. (2019) A one-dimensional supramolecular chain based on [H<sub>2</sub>V<sub>10</sub>O<sub>28</sub>]<sub>4</sub> units decorated with 4-dimethylaminopyridinium ions: an experimental and theoretical characterization. *New J. Chem.* 43, 17746.
  56. Roothaan C.C.J. (1990) New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev. Mod. Phys.* 23, 69-89.
  57. Frisch M.J., Head-Gordon M., Pople J.A. (1990) A direct MP2 gradient method. *Chem. Phys. Lett.* 166:3, 275-280.
  58. Head-Gordon M., Pople J.A., Frisch M.J. (1988) MP2 energy evaluation by direct methods. *Chem. Phys. Lett.* 153 (6): 503–506.
  59. Parr R.G., Yang W. (1989) *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford Univ. Press, New York.
  60. Austin A., Petersson G.A., Frisch M.J., Dobek F.J., Scalmani G., Throssell K. (2012) A density functional with spherical atom dispersion terms. *J. Chem. Theor. Comp.* 8:12, 4989-5007.
  61. Hehre W.J., Stewart R.F., Pople J.A. (1969) Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 1. Use of Gaussian expansions of Slater-type atomic orbitals. *J. Chem. Phys.* 51, 2657-2664.
  62. Binkley J.S., Pople J.A., Hehre W J. (1980) Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 21. Small Split-Valence Basis Sets for First-Row Elements, *J. Am. Chem. Soc.* 102: 939-947.
  63. Hariharan P.C., Pople J.A. (1973) Influence of polarization functions on molecular-orbital hydrogenation energies. *Theor. Chem. Acc.* 28: 213-222.
  64. Clark T., Chandrasekhar J., Spitznagel G.W., Schleyer P.v.R. (1983) Efficient diffuse function-augmented basis-sets for anion calculations. 3. The 3-21+G basis set for 1st-row elements, Li-F, *J. Comp. Chem.*, 4: 294-301.
  65. Dunning T.H. (1989) Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* 90 (2): 1007–1023.
  66. Dunning T.H. (1990) Coupled cluster response functions. *J. Chem. Phys.* 90, 1007-1023.
  67. Politzaer P., Truhlar D.G. Eds. (1981) *Chemical Applications of Atomic and Molecular Electrostatic Potentials*. Plenum Press, New York, USA.
  68. Wiberg K.B., Rablen P.R. (2018) Atomic Charges. *J. Org. Chem.* 83, 15463-15469.

69. Tinoco Jr.I., Sauer K., Wang J.C., Puglisi J.D., Harbison G., Rovnyak D. (2013) *Physical Chemistry. Principles and Applications in Biological Sciences*. Pearson. 5th Ed., Cleveland, Ohio, USA.
70. Pearson R.G. (1988) Absolute Electronegativity and Hardness: Application to Inorganic Chemistry. *Inorg. Chem.*, 27, 734-740.
71. Chattaraj P.K., Sarkar U., Roy D.R. (2006) Electrophilicity index. *Chem. Rev.*, 106(6), 2065-2091.
72. Gázquez J.L., Cedillo A., Vela A. (2007) Electrodonating and Electroaccepting Powers. *J. Phys. Chem. A*, 111, 1966-1970.
73. Méndez F., Gázquez J.L. (1994) The Fukui function of an atom in a molecule: A criterion to characterize the reactive sites of chemical species. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* 106:2,183-193.
74. Yang W., Parr R.G. (1985) Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *P. Natl. Acad. Sci.* 82(20), 6723-6726.
75. Arias, E.B. (1993). *Biomoléculas. Una introducción estructural de la bioquímica*. Salamanca, España: Universidad de Salamanca.
76. Gispert, J.C. (1997). *Estructura atómica y enlace químico*. Barcelona, España: Editorial Reverte.
77. Lippert B. (2008). Coordinative bond formation between metal ions and nucleic acid bases. Chapter 2. (pp. 39-74). Royal Society of Chemistry: Cambridge, United Kingdom. RSC Biomolecular Sciences.
78. Bader R.F.W. (1990) *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford.
79. Popelier P.L.A., Aicken F. M., O'Brien S.E. (2000) *Chemical Modelling: Applications and Theory*, Vol. 1, Chapter: Atoms in molecules. Pp. 143-198. Royal Society of Chemistry: Cambridge, United Kingdom. SPR Chemical Modelling.
80. Hirshfeld F.L. (1977) Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theor. Chim. Acta* 44(2), 129-138.
81. Spackman M.A., Byrom P.G. (1997) A novel definition of a molecule in a crystal. *Chem. Phys. Lett.* 267:3-4, 215-220.
82. McKinnon J.J., Mitchell A.S., Spackman M.A. (1998) Hirshfeld surfaces: a new tool for visualising and exploring molecular crystals. *Chem. Eur. J.* 4:11, 2136-2141.
83. McKinnon J.J., Spackman M.A., Mitchell A.S. (2004) Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals. *Acta Crystallogr. B: Struct. Sci.* 60:6, 627-668.
84. Spackman M.A., Jayatilaka D. (2009) Hirshfeld surface analysis. *Cryst. Eng. Comm.* 11:1, 19-32.

85. Spackman M.A., McKinnon J.J. (2002) Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *Cryst. Eng. Comm.* 4:66, 378-392.
86. Gaussian 16, Revision B.01, Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J. V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A.Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N., Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
87. GaussView, Version 6, Dennington R., Keith T.A., Millam J.M. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
88. Keith T.A., TK Gristmill. (2019) Software AIMAll (versión 19.02.13), Overland Park KS, EE. UU. ([aim.tkgristmill.com](http://aim.tkgristmill.com))
89. Turner M.J., McKinnon J.J., Wolff S.K., Grimwood D.J., Spackman P.R., Jayatilak D., Spackman M.A. (2017) CrystalExplorer17. University of Western Australia. <http://hirshfeldsurface.net>