



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN TÉCNICAS AVANZADAS EN QUÍMICA. ANÁLISIS Y CONTROL DE
CALIDAD QUÍMICOS

**ESTABILIZACIÓN DE GLICINA
CANÓNICA/ZWITTERIÓICA MEDIANTE MOLÉCULAS DE
DIMETILSULFÓXIDO.**

AUTOR:

ALEJANDRO COLÓN JIMENO

TUTORES:

IKER LEÓN ONA

CARMEN BARRIENTOS BENITO

CURSO: 2024/25

ACKNOWLEDGEMENTS

En primer lugar, querría agradecer este trabajo a las personas sin las cuales hubiera sido imposible llevarlo a cabo: la Prof. Carmen Barrientos Benito, el Prof. Iker León Ona, y, por supuesto, Verónica Martín Hernández, que me prestó su tiempo y su ayuda siempre que lo necesité.

También quiero agradecer a mis padres y a mi hermano por apoyarme y acompañarme durante todo el proceso que me ha traído hasta aquí, desde el grado hasta esta última etapa académica en la Universidad. Gracias por animarme y soportarme en los momentos más tensos y agobiantes de estos años.

No puedo olvidarme tampoco de agradecer a las camareras de la cafetería —Sara, Mila y Ceci entre ellas— por darme apoyo y ánimo día tras día, viéndome en mis mejores y peores momentos, pero siempre con una sonrisa y un buen gesto hacia mí y hacia cualquiera.

Quiero agradecer, por último, a los mayores pilares emocionales que me han acompañado. Algunos estuvieron conmigo incluso antes de comenzar el grado; otros me han acompañado desde el primer día, y algunos han aparecido en los últimos años o incluso en los últimos meses. A todos ellos, gracias por ofrecerme no solo apoyo y cariño, sino también amistades verdaderas. Sois el principal motivo por el que me he levantado cada día: ya fuera con unas cervezas en el Molonio o en La Bicicleta y comiendo pipas, escuchando gritos en los ensayos de los domingos por la mañana después de salir la noche anterior, pasando los domingos por la noche con “La Fiesta”, estudiando por Discord hasta las 3 a. m. para aprobar alguna asignatura, o devocionando a San Alberto Magno, de fiesta por todos los rincones de Valladolid desde Mahogany hasta Aesklepios pasando por el fotomatón o enfrentándonos a un juicio en Salem por enviar tu espíritu a inocentes.

Este trabajo —y, seguramente, todo lo que venga más allá— no sería posible sin todas las personas que me han apoyado. Gracias, de corazón.

Mocasines saltarines con la piel de dos mastines...

INDICE

1 RESUMEN	5
1 ABSTRACT	6
2 INTRODUCCIÓN	7
2.1 Importancia de los estudios de solvatación en aminoácidos: Glicina.	7
2.2 Papel del Dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente en sistemas biológicos y químicos.	9
2.3 Métodos Computacionales en el estudio de interacciones soluto-solvente.	9
2.4 Estudios previos sobre la estabilización zwitteriónica de aminoácidos.	10
2.5 Relevancia del estudio en el contexto de la cristalización de biomoléculas	11
3 OBJETIVOS	12
4 METODOLOGÍA	14
4.1 Métodos de la química computacional	14
4.2 Funciones de base	23
4.3 Búsqueda de confórmeros.	23
4.4 Métodos de disolvente	24
4.5 Análisis del enlace	25
5 RESULTADOS	28
5.1 Búsqueda Conformacional.	28
5.2 Glicina canónica libre	30
5.3 Glicina Canónica en presencia de agua	33
5.4 Glicina Zwitteriónica en presencia de agua	37
5.5 Glicina Canónica en presencia de DMSO	42
5.6 Glicina Zwitteriónica en presencia de DMSO	47
5.7 Modelo de disolvente implícito	50
5.8 Discusión sobre las posibles implicaciones del uso del DMSO	53
5.9 Discusión sobre las Interacciones de enlace, NCI y QTAIM.	55
6 CONCLUSIONES	67
7 BIBLIOGRAFÍA	69
8 ANEXOS	72
Abreviaturas	72
Listado Tablas	73
Listado Figuras	73

1 Resumen

En este Trabajo de Fin de Máster se ha realizado un estudio computacional de los agregados de glicina, tanto en su forma canónica/neutra como zwitterónica, con una y dos moléculas de H₂O y de DMSO. Para ello se han analizado los diversos conformeros de las moléculas, sus energías y evaluando las interacciones intramoleculares que estabilizan o desestabilizan la molécula. Para la identificación de conformeros, se ha empleado el campo de fuerzas el campo de fuerzas Merck Molecular Force Field Static (MMFFs). Posteriormente, los conformeros obtenidos se optimizaron utilizando el funcional B3LYP, dentro de la aproximación de la teoría del funcional de la densidad (DFT) incluyendo correcciones empíricas de dispersión y utilizando la base 6-311++G(d,p). Adicionalmente, se ha realizado una optimización de la glicina canónica y zwitterónica en disolución acuosa y en DMSO empleando el mismo nivel de cálculo y usando un modelo de medio continuo. Para racionalizar las interacciones de enlace de los agregados estudiados se ha utilizado la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) y de interacciones no covalentes (NCI). Los resultados indican que una única molécula de agua no es suficiente para estabilizar la forma zwitteriónica de la glicina, mientras que una única molécula de DMSO es suficiente para estabilizarla. Esta estabilización se produce gracias a las interacciones que se establecen entre los grupos funcionales S=O y NH₃⁺. Los resultados en un medio continuo apuntan a que el uso de agua como medio disolvente estabiliza la forma zwitteriónica sobre la forma canónica pero que, para el DMSO, la forma canónica es más estable por encima de 150 K. Los resultados nos dan una perspectiva única del papel del DMSO durante las estabilizaciones bioquímicas.

Nuestros resultados han puesto de manifiesto que la consideración de una solvatación explícita, tanto en medio acuoso como de dimetilsulfóxido, conduce a una estabilización de la estructura canónica respecto a la zwitteriónica. Sin embargo, cuando se contempla una solvatación implícita la estabilidad se invierte, como cabría de esperar, ya que la estructura zwitteriónica es la que encontramos en medio fisiológico.

1 Abstract

In this Master's Thesis, a computational study has been carried out on glycine aggregates, both in its canonical/neutral and zwitterionic forms, with one and two molecules of H₂O and DMSO. For this purpose, various conformers of the molecules have been analyzed, along with their energies, evaluating the intramolecular interactions that stabilize or destabilize the molecule. To identify conformers, the Merck Molecular Force Field Static (MMFFs) was used. Subsequently, the obtained conformers were optimized using the B3LYP functional, within the framework of Density Functional Theory (DFT), including empirical dispersion corrections and employing the 6-311++G(d,p) basis set. In addition, optimization of canonical and zwitterionic glycine was performed in aqueous and DMSO solution media using the same level of theory and a continuum solvation model. To rationalize the bonding interactions in the studied aggregates, Quantum Theory of Atoms in Molecules (QTAIM) and Non-Covalent Interactions (NCI) analysis were employed. As will be shown, the results indicate that a single water molecule is not sufficient to stabilize the zwitterionic form of glycine, whereas one molecule of DMSO is enough to do so. This is due to the strong interactions between the S=O and NH₃⁺ functional groups. The results in the continuum solvent model suggest that water stabilizes the zwitterionic form over the canonical one, while in the case of DMSO, the canonical form becomes more stable above 150 K. These findings provide a unique perspective on the role of DMSO in biochemical stabilization processes.

Our results have shown that the consideration of explicit solvation, both in aqueous medium and in dimethyl sulfoxide, leads to a stabilization of the canonical structure with respect to the zwitterionic one. However, when implicit solvation is considered, the stability is reversed, as would be expected, since the zwitterionic structure is the one found in physiological environments.

2 Introducción

La estabilización de aminoácidos en diferentes medios solventes representa un área fundamental en la comprensión de las interacciones moleculares en sistemas biológicos y químicos. La glicina, el aminoácido más simple estructuralmente, constituye un modelo ideal para estudiar estos fenómenos debido a su capacidad para existir en diferentes formas, incluyendo la forma zwitteriónica que predomina en entornos acuosos.

El comportamiento conformacional de los aminoácidos está fuertemente influenciado por su entorno. Mientras que en fase gaseosa la forma neutra es energéticamente favorable, en solución acuosa la forma zwitteriónica prevalece debido a las interacciones específicas con las moléculas de agua.¹⁻⁴ Este equilibrio conformacional ha sido extensamente estudiado en medios acuosos para la mayoría de los aminoácidos, estableciendo que la solvatación explícita juega un papel crucial en la estabilización de la forma zwitteriónica.

2.1 Importancia de los estudios de solvatación en aminoácidos: Glicina.

Los aminoácidos son compuestos orgánicos fundamentales para la vida, ya que constituyen las unidades básicas de las proteínas, desempeñando roles esenciales en numerosos procesos bioquímicos al ser las macromoléculas responsables de gran parte de la estructura y función biológica en los organismos vivos. Su comportamiento en diferentes entornos de solvatación determina aspectos críticos como el plegamiento proteico, la estabilidad conformacional y la reactividad química.^{6,7} Por ello, la comprensión detallada de cómo el entorno de solvatación afecta las propiedades de los aminoácidos es crucial para diversos campos, desde la bioquímica estructural hasta el diseño de fármacos y la ciencia de materiales. Estudios previos²⁷ han demostrado que la presencia de moléculas de disolvente puede alterar significativamente las propiedades fisicoquímicas de los aminoácidos. En particular, la transición entre formas neutras y zwitteriónicas representa un fenómeno fundamental que refleja la sensibilidad de estas moléculas a su microentorno. Esta transición no solo afecta la carga neta del aminoácido, sino también sus propiedades de enlace de hidrógeno, momento dipolar y comportamiento espectroscópico.

Existen veinte aminoácidos proteínogénicos principales, todos con una estructura común como se muestra en la Figura 1:

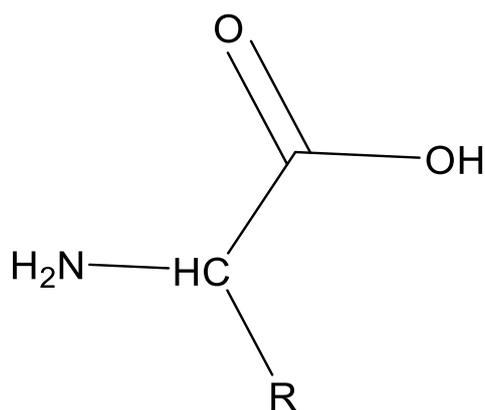


Figura 1. Estructura canónica de un aminoácido.

Su estructura está formada por un grupo amino (-NH₂), uno grupo carboxilo (-COOH) y un radical (-R) que determina sus propiedades específicas, como propiedades ópticas, polares, o iónicas. Estos compuestos no solo participan en la síntesis proteica, sino también en diversas rutas metabólicas, incluyendo la biosíntesis de neurotransmisores, hormonas y otros compuestos bioactivos esenciales para el correcto funcionamiento celular.

De todos estos aminoácidos, el único sin propiedades ópticas y el más simple es la Glicina (Gly), donde el radical (-R) es un H, además es uno de los aminoácidos más presentes en las estructuras proteicas. Es un aminoácido que se encuentra neutro en estado gaseoso, y es capaz de formar enlaces de hidrogeno, entre sí, lo que le otorga una gran estabilidad.

Cuando los aminoácidos se encuentran en solución acuosa al igual que en múltiples biomoléculas, predomina una estructura ionizada conocida como zwitteronica (Zw), como se muestra en la Figura 2.

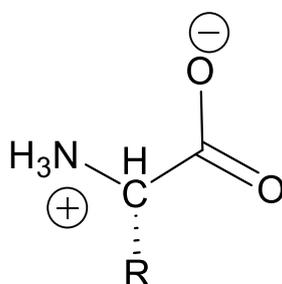


Figura 2. Estructura zwitteronica de un aminoácido.

2.2 Papel del Dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente en sistemas biológicos y químicos.

El dimetilsulfóxido (DMSO) representa un disolvente de gran interés en química y biología debido a sus propiedades únicas como disolvente aprótico polar³². Su momento dipolar elevado (3.96 D), combinado con su capacidad para actuar como aceptor de enlaces de hidrógeno, pero no como donador, le confiere características distintivas frente a otros solventes. El DMSO posee una constante dieléctrica relativamente alta ($\epsilon = 46.7$ a 25°C), lo que facilita la solvatación de compuestos iónicos y polares.

En el contexto de la cristalización de biomoléculas, el DMSO desempeña un papel crucial como agente de precipitación y como medio para controlar la nucleación y el crecimiento cristalino.⁷ Los disolventes empleados en las aplicaciones biológicas se suelen elegir a base de prueba y error, el DMSO se vio que era uno de los más versátiles gracias a que penetra y difunde con facilidad en las membranas biológicas de bacterias y células, y a altas temperaturas o concentraciones es capaz de desnaturalizar proteínas³⁰⁻³¹. Además, su capacidad para interactuar con grupos polares de proteínas y aminoácidos, combinada con su baja volatilidad y estabilidad térmica, lo convierte en un componente valioso en protocolos de cristalización. Además, el DMSO puede influir en la conformación de péptidos y proteínas, alterando potencialmente las estructuras secundarias y terciarias, lo que tiene implicaciones significativas para la cristalografía de rayos X y otras técnicas estructurales.

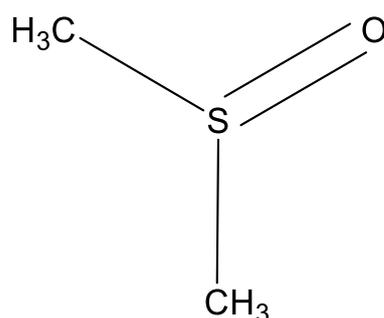


Figura 3. Estructura molecular del DMSO.

2.3 Métodos Computacionales en el estudio de interacciones soluto-solvente.

Los avances en química computacional han proporcionado herramientas poderosas para investigar las interacciones soluto-solvente a nivel molecular. Los métodos basados en la mecánica cuántica, como la teoría del funcional de la densidad

(DFT), permiten modelar con precisión los efectos electrónicos que gobiernan las interacciones entre aminoácidos y moléculas de solvente. Estos métodos ofrecen ventajas significativas para explorar sistemas complejos donde las interacciones específicas, como los enlaces de hidrógeno y las fuerzas electrostáticas, juegan un papel determinante.

La modelización del disolvente puede abordarse mediante dos enfoques principales: los modelos implícitos y los explícitos. Los modelos implícitos, como el modelo del continuo polarizable (PCM)^{9, 27,30,31} o el modelo de solvatación basado en la densidad electrónica (SMD), tratan el disolvente como un medio continuo caracterizado por su constante dieléctrica. Aunque computacionalmente eficientes, estos modelos no capturan las interacciones específicas soluto-solvente. Por otro lado, los modelos explícitos incorporan moléculas discretas de solvente, permitiendo una representación más realista de las interacciones intermoleculares, aunque con un mayor costo computacional.

La combinación de ambos enfoques, conocida como solvatación híbrida, representa una estrategia prometedora para equilibrar la precisión y la eficiencia computacional. Este enfoque resulta particularmente valioso para estudiar sistemas como la glicina en DMSO, donde las interacciones específicas con un número limitado de moléculas de disolvente pueden determinar la estabilidad conformacional.

2.4 Estudios previos sobre la estabilización zwitteriónica de aminoácidos.

La literatura científica documenta extensamente la estabilización de la forma zwitteriónica de aminoácidos en medios acuosos. Trabajos pioneros indicaban que basta una molécula de agua para estabilizar el zwitterión de glicina en fase gaseosa^{25,30}. No obstante, otros estudios demostraron que se requieren al menos dos moléculas de agua para estabilizar el zwitterión de glicina en fase gaseosa.⁸ En paralelo, otros estudios han extendido estas investigaciones a otros aminoácidos, estableciendo patrones de solvatación y requisitos mínimos para la estabilización de zwitteriones.

En contraste, los estudios sobre la estabilización de zwitteriones en DMSO son comparativamente escasos. Investigaciones experimentales mediante espectroscopía IR y RMN han proporcionado evidencia de la existencia de formas zwitteriónicas de algunos aminoácidos en DMSO, pero los mecanismos moleculares subyacentes y los requisitos de solvatación específicos permanecen insuficientemente dos. Esta brecha en el conocimiento subraya la importancia de estudios computacionales detallados que puedan

elucidar los factores que gobiernan la estabilidad conformacional de aminoácidos en este solvente.

La comparación directa entre la solvatación en agua y en DMSO resulta particularmente interesante debido a las diferencias fundamentales en las propiedades de estos solventes. Mientras que el agua puede actuar tanto como donador como aceptor de enlaces de hidrógeno, el DMSO solo puede funcionar como aceptor. Esta diferencia tiene implicaciones significativas para la red de enlaces de hidrógeno que puede formarse alrededor del aminoácido y, por tanto, para la estabilización relativa de las diferentes formas conformacionales.

2.5 Relevancia del estudio en el contexto de la cristalización de biomoléculas

La cristalización de proteínas y péptidos constituye un paso crítico en la determinación estructural mediante cristalografía de rayos X, una técnica fundamental en biología estructural. El proceso de cristalización depende sensiblemente de las condiciones del solvente, incluyendo la composición, la concentración y las propiedades fisicoquímicas del medio. El DMSO, como componente frecuente en cócteles de cristalización, puede influir significativamente en este proceso.

Comprender cómo el DMSO interactúa con los aminoácidos a nivel molecular proporciona información valiosa para optimizar protocolos de cristalización. La capacidad del DMSO para estabilizar determinadas conformaciones de aminoácidos puede afectar la formación de contactos intermoleculares necesarios para la nucleación y el crecimiento cristalino. Además, la competencia entre moléculas de agua y DMSO por sitios de interacción en la superficie de biomoléculas puede determinar la solubilidad y la tendencia a la agregación.

Este estudio sobre la estabilización de la glicina en DMSO mediante métodos computacionales busca contribuir a una comprensión más profunda de estas interacciones moleculares, con potenciales aplicaciones en el diseño racional de condiciones de cristalización. Los resultados podrían proporcionar bases moleculares para explicar observaciones experimentales sobre el comportamiento de aminoácidos y péptidos en medios mixtos agua-DMSO, frecuentemente utilizados en protocolos de cristalización. Además, aunque existen múltiples estudios acerca de la estabilización de glicina, en disolución acuosa, no hemos encontrado ningún estudio de la estabilización computacional de la glicina por acción del DMSO.

3 Objetivos

Este trabajo se enfoca en determinar el número mínimo de moléculas necesarias para estabilizar la forma zwitteriónica de la glicina en un entorno de DMSO, empleando métodos de mecánica cuántica. Para validar la metodología empleada, también se reestudiará la estabilización con agua. La investigación compara modelos de solvatación implícitos y explícitos para evaluar las diferencias en la estabilización conformacional. Mediante la adición secuencial de moléculas de DMSO y agua al sistema de glicina en fase gaseosa, se busca comprender los mecanismos específicos de solvatación y sus efectos en la preferencia conformacional del aminoácido.

Los objetivos específicos incluyen:

- Realizar una búsqueda conformacional de la Glicina en las formas canónica y zwitterónica, interaccionando con n moléculas de agua o DMSO ($n = 0, 1$ o 2).
- Realizar la optimización de los conformeros a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G (d,p).
- Clasificar los conformeros por energía y eliminar estructuras redundantes.
- Comparar resultados obtenidos mediante nuestros cálculos computacionales con moléculas de agua respecto a los obtenidos en estudios anteriores, para confirmar la validez de nuestro método.
- Realizar el estudio de estabilidad con los conformeros del cluster Gly- n DMSO y Gly-zw- n DMSO.
- Comparar la estabilidad del cluster de glicina-DMSO canónica y zwitteriónica.
- Realizar los cálculos de la Gly disuelta en agua y DMSO de su estructura canónica y zwitterónica.
- Analizar las interacciones específicas (enlaces de hidrógeno, interacciones dipolo-dipolo) que contribuyen a la estabilización conformacional. Para ello:
 - Realizar el estudio QAIM mediante la herramienta aimaii.
 - Realizar el estudio NCI.
 - Realizar las dinámicas moleculares de la Gly en una caja de moléculas de agua, y *DMSO*.
- Comparar los resultados obtenidos con modelos implícitos y explícitos para evaluar la precisión y las limitaciones de cada enfoque.
- Los resultados de este estudio proporcionarán información valiosa sobre las interacciones intermoleculares en sistemas con DMSO y su influencia en la

estabilidad de las diferentes formas de la glicina. Esta comprensión es fundamental para avanzar en el diseño de procesos de cristalización más eficientes y para entender mejor el comportamiento de aminoácidos en entornos no acuosos, con potenciales aplicaciones en química farmacéutica, biología estructural y diseño de materiales.

4 Metodología

En este apartado se presentan, en primer lugar, los métodos de la Química Teórica y Computacional utilizados en este trabajo, En el cual se introduce el concepto de la ecuación de Schrödinger y Superficie de Energía Potencial (SEP), concepto clave en Química Computacional. A continuación, se describen las funciones de base habitualmente empleadas en cálculos electrónicos. En el tercer apartado se presentan los métodos computacionales en disolventes. Finalmente, se expone de forma resumida la teoría de átomos en moléculas que permite realizar un análisis detallado de las interacciones de enlace.

Actualmente los ordenadores son una herramienta fundamental para los investigadores, surgiendo la Química Computacional, una subrama de la Química, su propósito es el estudio de los sistemas químicos mediante teorías y modelos capaces de deducir el comportamiento de sistemas y reacciones sin realizar la experimentación. El objetivo no es sustituir la experimentación sino complementarla.^{2, 3, 6, 7, 8}

4.1 Métodos de la química computacional

Los métodos de la Química Computacional se dividen en dos grandes categorías:

- a) Métodos de Mecánica Molecular
- b) Métodos de Mecánica Cuántica:

4.1.1 Métodos de Mecánica Molecular.

La mecánica molecular se basa en considerar metodologías de la mecánica clásica, utilizando un modelo de esferas rígidas y muelles, con el fin de predecir las estructuras y las energías de las moléculas.



Figura 4. Esquemización de modelo clásico de una molécula según la mecánica molecular, dos esferas unidas por un muelle.

Este modelo supone que los átomos son esferas rígidas unidas entre sí por un muelle que representa el enlace. La energía del sistema se obtiene como suma de contribuciones que describen las desviaciones del equilibrio de las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión. Además, se incluyen contribuciones debidas a la interacción entre átomos no enlazados (interacciones de van der Waals y electrostáticas). El conjunto de parámetros que incluye las distancias de enlace equilibradas, los ángulos de enlace, valores de carga parciales, constantes de fuerza y parámetros de van der Waals, constituyen un campo de fuerza.

La contribución debida a la modificación de la longitud de enlace describe el movimiento de los átomos alejándose y acercándose entre sí, siguiendo el movimiento de un oscilador armónico. Por lo tanto, esta contribución a la energía de la molécula se entiende como la resistencia del muelle a estirarse.

Es una metodología que da resultados rápidos y con cálculos computacionales relativamente sencillos, que permite realizar de forma eficiente una búsqueda conformacional. Se puede aplicar tanto a sistemas pequeños como puede ser el CO, como a sistemas más grandes como pueden ser biomoléculas, cualquier sistema que no conlleve la formación ni ruptura de enlaces. Permite obtener información acerca de la geometría molecular, energía conformacional, Sin embargo, en ocasiones la precisión y fiabilidad de los resultados de este método puede conducir a predicciones erróneas, a causa de la simplicidad del modelo, pero el mayor impedimento es que el modelo no permite obtener información acerca de las propiedades electrónicas.

En este trabajo de Fin de Master se ha utilizado el campo de fuerzas Merck Molecular Force Field Static (MMFFs) para realizar la búsqueda conformacional de la molécula de glicina, y de los agregados con 1 y 2 moléculas de H₂O y de DMSO. El campo de fuerzas MMFFs está diseñado para representar con precisión la energía conformacional de pequeñas moléculas orgánicas empleando funciones empíricas parametrizadas a partir de datos experimentales y cálculos cuánticos de alta calidad. Este campo de fuerzas permite estimar de forma fiable las estructuras de diferentes conformaciones sin necesidad de recurrir a métodos mecano-cuánticos más costosos. Durante la búsqueda, se generaron múltiples conformaciones mediante rotaciones de enlaces simples y otros grados de libertad internos, seguidas de una optimización local de cada estructura según los parámetros de MMFFs. Posteriormente, las conformaciones se filtran utilizando un criterio de redundancia basado en el desplazamiento cuadrático medio (RMSD), y se clasifican teniendo en cuenta su energía potencial relativa.

El uso de MMFFs en este contexto proporciona un balance razonable entre precisión y eficiencia computacional, lo que resulta especialmente útil cuando se necesita analizar un número elevado de posibles estructuras. Las conformaciones obtenidas fueron optimizadas posteriormente utilizando métodos de Química Cuántica.

4.1.2 Métodos de Mecánica Cuántica.

Estos métodos aplican las ecuaciones de la Mecánica Cuántica para el estudio de los sistemas moleculares. Se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi = \hat{E}\Psi \quad (1)$$

siendo Ψ la función de onda, \hat{H} el Hamiltoniano y \hat{E} la energía

La ecuación no se puede resolver de forma exacta excepto para sistemas mono-electrónicos, como el ^1H o átomos hidrogenoides (y para la molécula ion-hidrógeno, H_2^+ dentro del contexto de la aproximación de Born-Oppenheimer). Al no poder obtener una solución exacta, se desarrollaron aproximaciones para resolver esta ecuación. Los métodos se pueden agrupar dependiendo de las aproximaciones que se emplean:

1. Métodos Semi-empíricos:
2. Métodos Ab Initio:
3. Teoría del funcional de la densidad (DFT)

Los valores propios de la energía y de las funciones propias, del Hamiltoniano viene dado por la siguiente ecuación:

$$\hat{H} = T + V \quad (2)$$

Siendo T el operador de energía cinética de la partícula y V el de energía potencial.

Aproximación de Born-Oppenheimer. La Superficie de Energía Potencial

La aproximación de Born-Oppenheimer⁷ (B-O) se basa en que la masa de los núcleos es, al menos del orden de 10^4 mayor que la de los electrones. Al ser más ligeros, los electrones se mueven mucho más rápido que los núcleos, asumimos que los electrones se mueven alrededor de los núcleos como si estos estuvieran fijos, y se estudia el movimiento de los núcleos suponiendo que los electrones se reajustan instantáneamente a su movimiento.

Según lo descrito hasta ahora podemos decir que la Ψ será función de la posición de los núcleos \vec{R} y de la posición de los electrones \vec{r} . Por lo tanto, tenemos que reescribir el hamiltoniano teniendo en cuenta la aproximación de Born-Oppenheimer, siendo entonces el Hamiltoniano la suma de los operadores de energía cinética de los núcleos,

energía cinética de los electrones y energías potenciales de repulsión electrón-electrón, repulsión núcleo-núcleo y atracción entre núcleo-electrón.

El Hamiltoniano de un sistema molecular se puede expresar como suma de un hamiltoniano nuclear y un hamiltoniano “electrónico”:

$$\hat{H} = \hat{H}_N + \hat{H}_e \quad (3)$$

El Hamiltoniano nuclear \hat{H}_N incluye la suma de los operadores de energía cinética de los núcleos y la energía potencial de repulsión núcleo-núcleo.

$$\hat{H}_N = \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} \quad (4)$$

El Hamiltoniano “electrónico” \hat{H}_e incluye los operadores de energía cinética de electrones y los potenciales de repulsión núcleo-núcleo y atracción entre núcleo-electrón.

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (5)$$

Si consideramos las expresiones anteriores, la ecuación (3) queda:

$$\hat{H} = \hat{T}_N(\vec{R}) + \hat{V}_{NN}(\vec{R}) + \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{Ne}(\vec{R}, \vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) \quad (6)$$

Dentro de la aproximación B-O, consideramos que los núcleos están estáticos, por lo tanto, su energía cinética $\hat{T}_N(\vec{R})$ es nula, y su energía potencial $\hat{V}_{NN}(\vec{R})$ de repulsión inter-nuclear pasará a ser una constante. Además, el potencial de atracción $\hat{V}_{Ne}(\vec{R}, \vec{r})$ solo dependerá de la posición de los electrones \vec{r} , definiendo el hamiltoniano electrónico como:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{Ne}(\vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) \quad (7)$$

Dentro del contexto de la aproximación de Born-Oppenheimer, el hamiltoniano molecular se puede expresar como:

$$\hat{H} = \hat{V}_{NN} + \hat{H}_e(\vec{r}) \quad (8)$$

Este hamiltoniano también llamado Hamiltoniano electrónico geométrico, se puede sustituir en la ecuación de Schrödinger dando:

$$\hat{H}_e(\vec{r}) \Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) = \hat{E}_e(\vec{R}) \Psi_e(\vec{R}, \vec{r}) \quad (9)$$

Con esta expresión se resuelve la ecuación de Schrödinger, obteniendo la función de onda para las distintas posiciones del núcleo. Podemos representar las energías electrónicas obtenidas con esta aproximación obteniendo así la Superficie de Energía Potencial (PES).

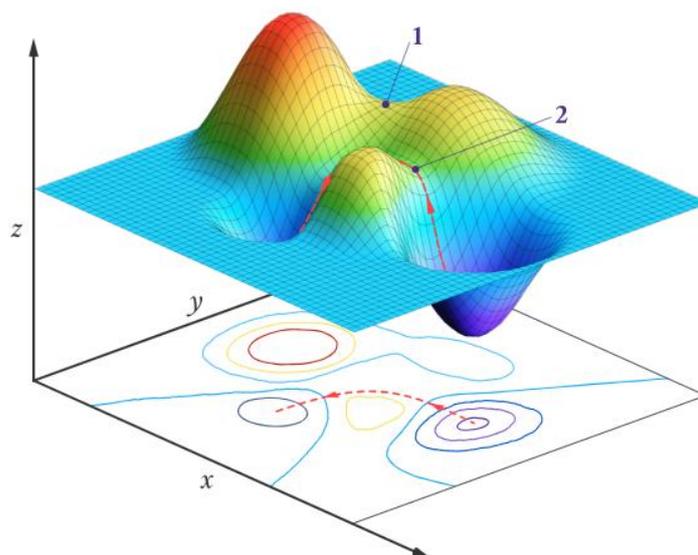


Figura 5. Representación PES, marcados dos puntos silla de la representación.

Una Superficie de Energía potencial es la representación gráfica de la Energía de un sistema en función de los parámetros geométricos.

De estas representaciones podemos obtener una gran cantidad de información sobre la geometría de la molécula y sus frecuencias, pudiendo predecir los Espectros de rotación y vibración de esta. El estudio de los mínimos siendo estos los posibles isómeros del sistema molecular viendo los equilibrios y conformeros más estables, además de los máximos o puntos silla, cruciales para la caracterización de estados de transición en una reacción química.

4.1.2.1 Métodos Ab Initio.

Los métodos Ab Initio se basan en la resolución de la ecuación de Schrödinger. Se evalúa el Hamiltoniano haciendo uso de la aproximación de Born-Oppenheimer y constantes universales, pero sin incluir ningún dato experimental, intentando hacer el menor número de aproximaciones.

Los métodos ab initio se clasifican en: Métodos Hartree-Fock (HF) o de Campo Autoconsistente (self consistent field, SCF) y métodos post-Hartree Fock.

Metodología HF:

Esta metodología ab initio considera que cada electrón se mueve en un campo eléctrico promedio. Este método no considera las interacciones entre dos electrones individualmente, sino la interacción de cada electrón con el conjunto del resto y con los núcleos.

El objetivo de la metodología es alcanzar el conjunto de orbitales con una menor energía, aunque la energía suele ser mayor a la energía que la exacta, por ello se repite el cálculo hasta que la diferencia de los valores sea menor que un valor previamente fijado.

Para resolver la ecuación se siguen 4 pasos:

1. Se eligen las funciones de base iniciales y se realiza una combinación lineal de las funciones elegidas para así calcular la función de onda que se emplea en la resolución de la ecuación de Schrödinger.
2. Se define el y se halla la energía del sistema.
3. Esta energía obtenida se minimiza, para ello se aplica un método variacional, y con ello se obtiene una nueva energía y con ella se recalcula una nueva función de onda.
4. Con las dos energías y funciones de onda se crea un sistema de ecuaciones de Fock, que se resuelven y se repite el proceso con nuevos sistemas hasta cumplir la condición de convergencia.

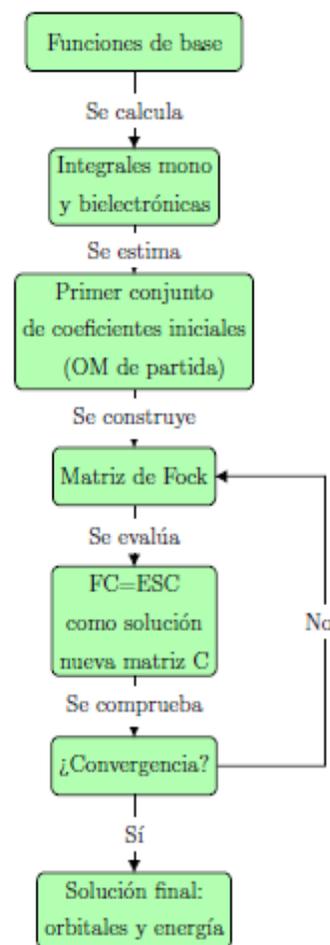


Figura 6. Diagrama de la metodología HF.

El método de HF tiene unas limitaciones, la más destacable es que no se tiene en cuenta la correlación electrónica, es decir la repulsión electrónica. Además, son necesarias varias etapas de cálculo. El número de etapas es directamente proporcional al conjunto de bases empleado, de modo que la elección de la base es fundamental.

Metodologías post-HF:

Para solventar la limitación de HF surgen distintos métodos que sí incorporan la correlación electrónica. Estos métodos se los conoce como métodos post-HF.³

Según la teoría la energía de correlación es la diferencia entre la energía exacta y la de HF.

$$E_{\text{Correlación}} = E_{\text{Exacta}} - E_{\text{H-F}} \quad (10)$$

Existen diversos métodos post-HF:

1. Método de perturbación de Møller-Plesset (MP).
2. Interacción de Configuración (CI).
3. Coupled-Cluster (CC).

4.1.2.2 Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) es una de las metodologías más empleada ya que tiene menor coste computacional que los métodos *ab initio* y mayor coincidencia con los resultados experimentales que los obtenidos mediante otros métodos como HF.

A diferencia de los métodos vistos hasta ahora, esta teoría no se centra en la función de onda, ψ , que depende de $3N$ coordenadas espaciales, donde N es el número de electrones. Esta metodología se centra en la densidad electrónica, esta función reduce las coordenadas espaciales a tan solo 3, simplificando el tratamiento de los datos.³

Se basa en el teorema de Hohenberg y Kohn que establece la energía del estado fundamental de un sistema es un funcional de la densidad:

$$E = E_0(\rho) \quad (11)$$

La densidad electrónica se expresa como una combinación lineal de funciones de base similar a como se hace en HF. Se crea un determinante, para obtener una densidad electrónica mediante la que se va a calcular la energía.

$$\rho_{\text{aprox}}(\vec{r}) = \sum_i^N \chi_i(\vec{r}) \chi_i^*(\vec{r}) \quad (12)$$

Finalmente, la energía de un sistema se obtiene como suma de distintas contribuciones

$$E(\rho) = T_{\text{aprox}}(\rho) + E_{\text{Ne}}(\rho) + J(\rho) + E_{\text{XC}}(\rho) \quad (13)$$

Donde:

T_s , Es la energía cinética de los electrones sin tener en cuenta las interacciones entre sí.

J , Es la energía de repulsión electrostática inter-electrónica de Coulomb.

E_{XC} , Es la energía de correlación.

Se debe introducir el término de la energía de correlación e intercambio, $E_{XC}(\rho)$. Este término tiene en cuenta la energía cinética no considerada en el sistema de partículas independientes, así como la interacción entre electrones.

La ventaja principal de usar la densidad electrónica es que las integrales de Coulomb de repulsión solo hay que resolverlas respecto a la densidad electrónica, lo que constituye una función tridimensional. Esta metodología es más rápida que los cálculos HF y más preciso. Siendo tan preciso como MP2.

Funcionales Becke:

El funcional de Becke propone una corrección a la energía de intercambio en DFT. La energía de intercambio describe las interacciones entre electrones debido al principio de exclusión de Pauli y la repulsión. Becke mejoro los funcionales de intercambio anteriores ya que eran demasiado aproximados.

Su corrección para mejorar el cálculo consiste en tener en cuenta el gradiente de la densidad electrónica en el cálculo de la energía de intercambio, esto es importante porque LDA no era capaz de tratar los cambios de densidad electrónica muy rápidos. La expresión matemática de Becke permite mejorar la precisión sin aumentar significativamente el coste computacional.¹⁴

Funcionales LYP:

El funcional desarrollado por Lee, Yang y Parr se encarga de describir la correlación electrónica del movimiento de los electrones en consecuencia de las interacciones entre ellos mismos.

Mientras que el Funcional de Becke focaliza la energía de intercambio, el funcional LYP describe los electrones y su movimiento evitando moverse juntos debido a la repulsión. Esta correlación es de gran importancia para poder describir el sistema energético de una molécula.

El funcional LYP deriva de una forma analítica basada en el tratamiento cuántico de un gas de electrones. El lugar de depender únicamente de LDA, LYP utiliza información sobre los gradientes de densidad para mejorar la precisión.¹⁵

Funcionales híbridos:

Los funcionales híbridos son aquellos en los que la función de la energía de correlación e intercambio se incorpora a métodos HF. se combinan otros métodos y se optimiza para tener un bajo coste computacional y así se obtiene una mejor predicción de propiedades.

Hay múltiples funcionales híbridos pero el más empleado, y el que se utilizará en este trabajo es el B3LYP. La precisión obtenida es excelente en multitud de compuestos, especialmente en moléculas orgánicas.

En este trabajo se ha utilizado el funcional B3LYP. Se trata de un funcional híbrido de correlación-intercambio denominado B3LYP que incluye un funcional de correlación de Lee-Yang-Parr⁹ y un funcional de intercambio híbrido de Becke¹⁰.

El funcional B3LYP se puede dividir en 2 partes:

- a. B3, que indica el tratamiento del funcional híbrido usando 3 parámetros adecuados, propuesta que hizo Becke para mejorar la energía de intercambio.
- b. LYP, que se refiere al funcional de correlación de Lee-Yang-Parr.

Las ventajas que presenta B3LYP respecto a otros niveles de cálculo son que ofrece un buen equilibrio entre precisión y coste computacional, también es un buen método para moléculas tanto orgánicas, como inorgánicas, como materiales sólidos, además de que se ha demostrado que produce unos resultados muy precisos para cálculos de estructura electrónica, energías de reacción y geometrías moleculares.¹⁸

Pero ninguna técnica es perfecta y hay que tener en cuenta las limitaciones de esta. No es un método de cálculo demasiado adecuado para complejos metálicos, y varios sólidos, y en sistemas de moléculas grandes con muchos electrones deslocalizados B3LYP pierde precisión.

Correcciones empíricas de dispersión:

Las correcciones empíricas de dispersión se utilizan en los cálculos de estructura electrónica para incluir los efectos de las interacciones débiles, de Van der Waals o fuerzas de dispersión, estas interacciones son de gran importancia para describir las propiedades de sistemas NCI (Non-Covalent Interactions).

En métodos de DFT, las interacciones de dispersión no se tratan explícitamente en muchos de los funcionales estándar, lo que puede llevar a errores en la predicción de geometrías, energías relativas y otras propiedades moleculares. Para solucionar este problema, se han desarrollado correcciones empíricas que se añaden al término de la energía total del sistema.

Uno de los enfoques más populares es el método D3 de Grimme y su versión mejorada D3(BJ). Estas correcciones añaden un término adicional de energía a los cálculos DFT basado en las distancias entre pares de átomos, teniendo en cuenta factores como el tamaño y polarizabilidad de los átomos implicados.^{10, 16}

4.2 Funciones de base

Todos los métodos de la Química Computacional basados en la Mecánica Cuántica requieren de funciones de base para definir la función de onda o la densidad electrónica que describe el sistema. A la hora de elegir una base se ha de considerar aquella que presente un balance entre coste computacional y exactitud de los resultados. En nuestros cálculos hemos utilizado la base de Pople 6-311G++G(d,p)³¹. Se trata de una función de valencia desdoblada (split-valence) que emplea 6 funciones Gaussianas, de base mínima, para describir los electrones del core. Se trata de una base triple -zeta para los electrones de valencia descritos, por un lado, por una función contracción de 3 gaussianas primitivas, y por dos conjuntos de funciones primitivas. Además, se consideran funciones de polarización de tipo “d” para átomos distintos del H y de tipo “p” para el H para tener en cuenta la distorsión que provoca el entorno molecular sobre el átomo especificado. La base también incluye funciones difusas para describir electrones débilmente enlazados que se encuentran a mayor distancia del core. La adición de estas funciones se ha realizado tanto para átomos pesados (distintos del H), como para átomos de H.

4.3 Búsqueda de conformeros.

El conocimiento de las conformaciones de una molécula es de suma importancia, ya que todas las propiedades de una molécula tienen su origen en el promedio de las propiedades termodinámicas del conjunto de conformeros accesibles.

Existen múltiples generadores de conformeros, cada cual usa un algoritmo diferente. El programa usado para este trabajo es Maestro²⁰, una interfaz de la empresa “Schrödinger” que mediante unas indicaciones entregadas por el usuario es capaz de predecir, mediante rotaciones y diferentes iteraciones intramoleculares, las diferentes conformaciones que podría formar la molécula elegida.

Los estereoisómeros de una molécula solo se diferencian en la conformación, tienen la misma topología covalente, estos los podemos diferenciar por tener distintos mínimos de energía potencial. La rotación de los enlaces covalentes intercambiado los núcleos de un mismo grupo dando así a los rotámeros, con la misma energía potencial e indistinguibles para cualquier cálculo mecanocuántico.

Para evitar duplicados de conformeros, lo que implicaría un promedio incorrecto y falsas propiedades, es de gran importancia diferenciar todas las estructuras idénticas. Siendo posible ya que nos basamos en las estructuras tridimensionales y en las energías de los diferentes isómeros. Es importante contrastar la información estructural con las energías para la correcta identificación de los conformeros, para asegurarse de usar solo estructuras en equilibrio, para ello se empleó el cálculo de frecuencias, comprobando que todas las estructuras tenían todas sus frecuencias reales.

4.4 Métodos de disolvente

Básicamente, existen dos formas de incorporar los efectos del disolvente:

1. Añadir el disolvente de forma explícita añadiendo moléculas de disolvente a la molécula que se está estudiando.
2. Considerar el disolvente de forma implícita como un medio caracterizado por una constante dieléctrica (que depende del disolvente) en el que se crea una cavidad donde introducir la molécula. Estos métodos se conocen como métodos implícitos de continuo.

Los modelos continuos proporcionan resultados fiables a un bajo coste computacional, sin embargo, no son capaces de describir las interacciones químicas específicas entre el soluto y el disolvente, como por ejemplo la formación de enlaces de hidrógeno. De esta manera, cuando es importante tener en cuenta estas interacciones solvente-soluto, es necesario la inclusión específica de algunas moléculas reales de disolvente junto con la molécula de soluto de interés y calcular todo el sistema como un clúster o supermolécula, junto con el dieléctrico continuo.

El modelo del disolvente continuo representa a una molécula dentro de una cavidad rodeada por un medio dieléctrico que representa el disolvente. La distribución de carga del soluto (molécula) genera una polarización eléctrica en el disolvente de alrededor, la cual es modelada como un medio homogéneo caracterizado por una permitividad.

En general se considera que los métodos implícitos son adecuados para describir un sistema en disolución. Existen dos modelos implícitos ampliamente utilizados: el método CPCM (Conductor Polarizable Continuum Model) y el método SMD (Solvation Model based on Density). Con el uso de estos modelos se puede obtener información acerca de los cambios geométricos que induce el disolvente en los diferentes sistemas.

En este estudio se ha utilizado el método continuo de disolvente con el método SMD a nivel B3LYP-D3BJ/6-311G++ (d,p).

4.5 Análisis del enlace

La estabilidad de una molécula depende de varios factores, entre ellos las interacciones intra-moleculares, aquellas que ocurren en el interior de ésta, como los enlaces de hidrogeno, las fuerzas de dispersión de London o interacciones dipolo-dipolo. Para el estudio de estas interacciones se ha llevado a cabo un análisis del enlace utilizando tanto la metodología NCI¹³ como QTAIM⁹.

4.5.1 Interacciones no covalentes.

El análisis de NCI (non-Covalent Interactions) emplea la densidad electrónica (ρ) y los valores propios (λ) del Hessiano de la densidad electrónica, para localizar los diferentes tipos de fuerzas intermoleculares en la molécula. Podemos así ver las interacciones que van a estabilizar, o desestabilizar nuestro conformero. Podemos distinguir 3 tipos de interacciones:

- Interacciones fuertes de atracción, como enlaces de hidrogeno. Tienen una alta densidad electrónica y valores negativos de λ .
- Interacciones fuertes de repulsión, como son las repulsiones estéricas. Tienen una alta densidad electrónica y valores positivos de λ .
- Interacciones de Van der Waals, que son aquellas interacciones más débiles, con bajas densidades electrónicas y bajos valores de λ .

Con ayuda del programa NCIPLOT¹³ y VMD¹⁷, creamos y representamos las diferentes interacciones según una relación de colores RGB mostrada en la Figura 7, usando el color rojo para repulsiones, verde para Van der Waals y azul para atracciones.

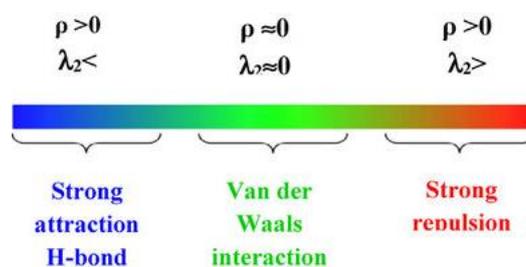


Figura 7. Relación RGB de las interacciones intramoleculares.

Este tipo de representación visual es muy cómodo para poder distinguir las diferentes interacciones y así discutir más tarde su estabilidad.

4.5.2 Teoría de Bader de átomos en moléculas (AIM)

La teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) es un formalismo que permite definir de manera matemática el concepto de átomo en una molécula, el enlace químico, la estructura y la estabilidad molecular. Además, permite caracterizar los distintos tipos de enlaces e interacciones entre átomos, relacionándolos con los conceptos que habitualmente se maneja en química.

La QTAIM se basa en el análisis de la densidad de carga electrónica, $\rho(r)$. Las propiedades topológicas de $\rho(r)$ vienen resumidas por el número y clase de los puntos críticos, es decir de aquellos puntos en los cuales se anula su gradiente ($\nabla\rho(r)=0$). Los puntos críticos se clasifican por el par (ω,σ) , donde ω es el rango (número de valores propios del Hessiano o curvaturas de $\rho(r)$ no nulas en el punto crítico), y σ es la signatura (diferencia entre el número de curvaturas positivas y negativas). Los puntos críticos de mayor interés químico son:

- a) (3,-3). Corresponden a máximos locales de $\rho(r)$ y se asocian a las posiciones de los núcleos.
- b) (3,-1). Máximos en dos direcciones y mínimos en la tercera. Corresponden a puntos críticos de enlace (BCP).
- c) (3,+1). Máximos en una dirección y mínimos en las otras dos. Corresponden a puntos críticos de anillo en estructuras cíclicas (RCP).
- d) (3,+3). Mínimo local de $\rho(r)$. Corresponden a puntos críticos de caja (CCP).

Existen cuatro magnitudes fundamentales en la teoría de Bader para caracterizar la naturaleza de un enlace: la densidad electrónica, $\rho(r)$, la Laplaciana de la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(r)$, la densidad de energía total $H(r)$ que es la suma de las densidades de energía cinética $G(r)$ y potencial $V(r)$ y el cociente $|V(r)|/G(r)$. Dependiendo de los valores de estas magnitudes se pueden identificar dos tipos límite de interacciones entre átomos:

- a) Cuando $\rho(r)$ toma un valor alto y $\nabla^2 \rho(r)<0$ la carga electrónica se concentra en la región internuclear, y se dice que se trata de una *interacción compartida* (característica de enlaces covalentes). Además, en este tipo de interacciones la densidad de energía total $H(r)$ es negativa y el cociente $|V(r)|/G(r)>2$.
- b) Cuando $\rho(r)$ es pequeña y $\nabla^2 \rho(r)>0$ se habla de *interacción de capa cerrada*, característica de enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno o moléculas de van der Waals. En este tipo de interacciones la densidad de energía total $H(r)>0$ y el cociente $|V(r)|/G(r)<1$.

Se dan diversas interacciones intermedias, cuando no se pueden clasificar categóricamente en una de las anteriores.

Todos los cálculos cuánticos se han realizado con el paquete de programas Gaussian16¹. Los cálculos conformacionales se han realizado con el programa MAESTRO²⁰ y el análisis topológico de la densidad electrónica se han realizado utilizando los programas AIMAll²⁰ y NCIPLLOT¹³.

5 Resultados

Se podría pensar que la estructura y las propiedades de una molécula tan simple como la glicina se han establecido sin ambigüedades, sobre todo teniendo en cuenta que es bastante estable en fase gaseosa y constituye uno de los componentes fundamentales de las biomoléculas. Sin embargo, esto no es así, como lo demuestra la cantidad de artículos experimentales y teóricos publicados en los últimos años que presentan nuevos resultados sobre conformeros elusivos, ya sean predichos por la teoría y que escapan a una caracterización experimental inequívoca o, por el contrario, apenas estables según la teoría, pero identificados mediante experimentos espectroscópicos adecuados.²⁴ De hecho, incluso siendo la glicina el aminoácido más simple, tras décadas, seguían saliendo nuevos resultados.¹² Por ello, se ha creído conveniente realizar una búsqueda conformacional exhaustiva de los agregados de glicina con agua. Debido a la gran cantidad de cálculos, la organización de estos resultados constará de una breve descripción de cómo se realizará la búsqueda conformacional y la importancia de optimizar y calcular las frecuencias de forma general.

5.1 Búsqueda Conformacional.

Empleando el programa *Maestro*²⁰, realizamos la búsqueda conformacional de todas las especies que vamos a estudiar, obteniendo el siguiente número de conformaciones para cada una de ellas, Gly (9), Gly_zw (1), Gly_Water (47), Gly_2Waters (71), Gly_zw_Water (4), Gly_zw_2Waters (13), Gly_DMSO (110), Gly_2DMSO (616), Gly_zw_DMSO (4) y Gly_zw_2DMSO (45).

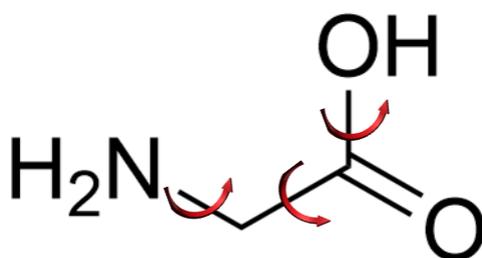


Figura 8. Posibles ejes de rotación (torsiones) de la molécula de glicina.

La razón del alto número de conformaciones en algunas de las búsquedas es debido a que la glicina tiene varias rotaciones posibles que pueden dar lugar a diferentes conformeros como vemos en la Figura 8. Además, influye la posición relativa de las moléculas de agua al interactuar entre las distintas moléculas.

Estos giros definen las diferentes interacciones que pueden estabilizar la estructura, según la orientación de los hidrógenos del grupo amino (-NH₂), la orientación del hidrogeno del hidroxilo (-OH) y la disposición de si *cis* o *trans* del amino respecto al hidroxilo.

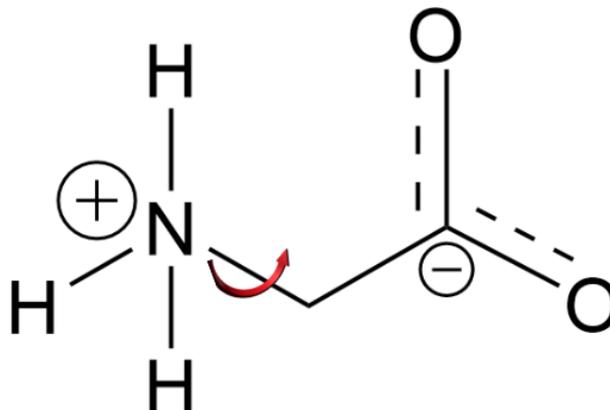
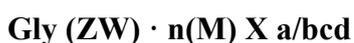


Figura 9. Posibles ejes de rotación de la molécula de glicina zwitteriónica.

En el caso de la estructura zwitteriónica, como vemos en la Figura 9, solo tendremos un giro de rotación que depende de la orientación de los hidrógenos, dando dos posiciones principalmente una denominada *cis* y otra *trans*, esto es de gran interés ya que como veremos cuando se presenten y comenten los resultados, esto nos generará menos conformeros cuando tengamos la estructura zwitteriónica que cuando tengamos la canónica.

La nomenclatura que hemos empleado para los conformeros se basa en tres partes:



Donde:

En caso de ser una estructura canónica solo pondrá Gly y cuando sea zwitteriónica se añadirá (ZW).

n es el número de moléculas además de la glicina que forman el clúster.

(M) es la molécula que formará el clúster, ya sea el agua o el DMSO.

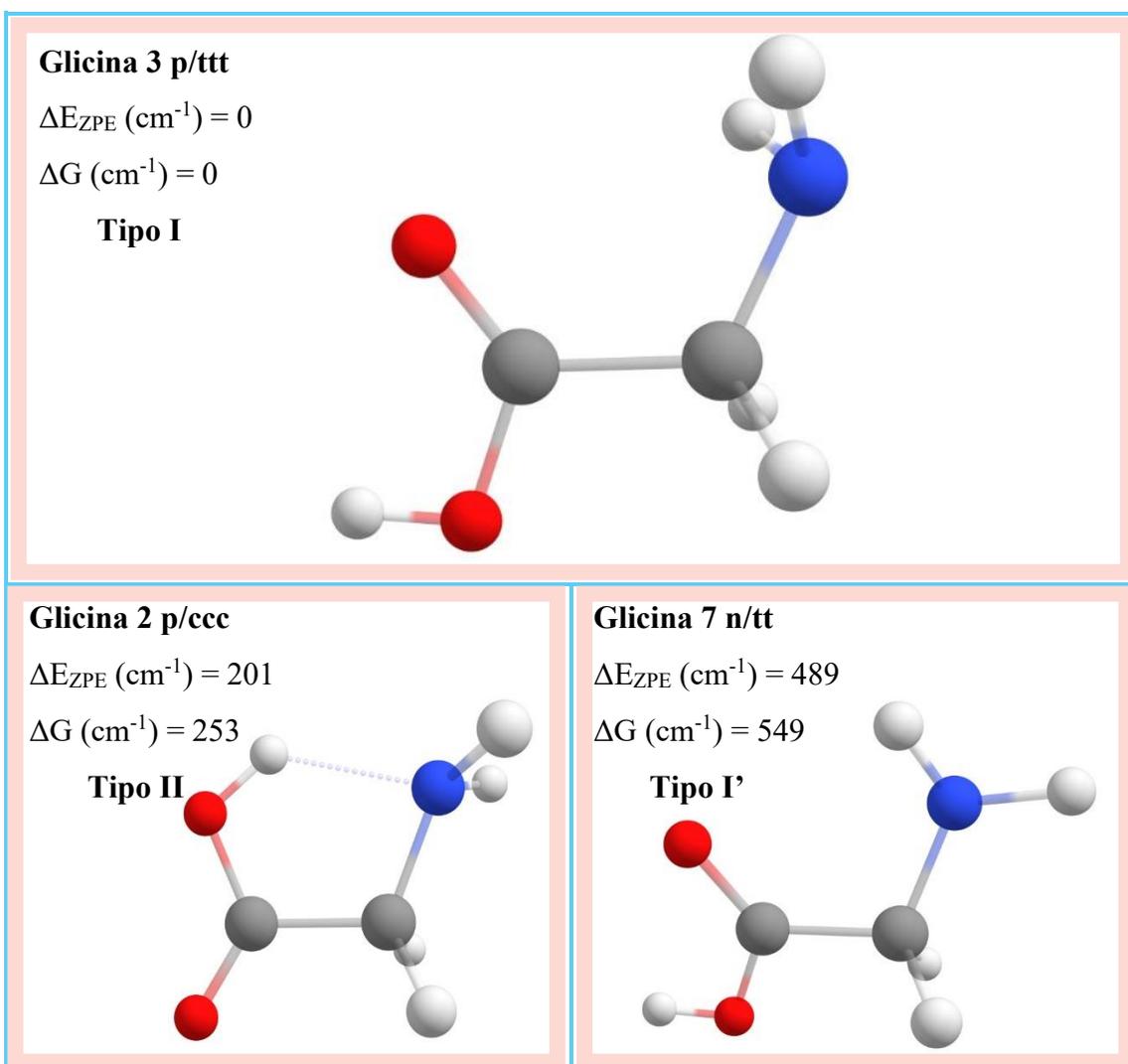
X es el número de conformero ordenado por estabilidad según lo determinado por mecánica molecular.

a/bcd indica la simetría de la molécula y la disposición de los ángulos de rotación como se verá posteriormente.

5.2 Glicina canónica libre

Inicialmente se comenzó evaluando el panorama conformacional de la glicina en su forma canónica. Puesto que es un sistema sencillo y caracterizado por técnicas con alta precisión estructural como la espectroscopia de rotación, se comenzó por evaluar la metodología para describir de forma adecuada esta molécula y sus agregados.

Como se comentó con anterioridad a partir del análisis conformacional obtuvimos 9 estructuras iniciales con mecánica molecular. Una vez optimizadas las estructuras utilizando el nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6311++G(d,p) y, tras eliminar estructuras redundantes, obtuvimos 5 conformeros distintos que se recogen en la Figura 10. En la figura se indica además la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm).



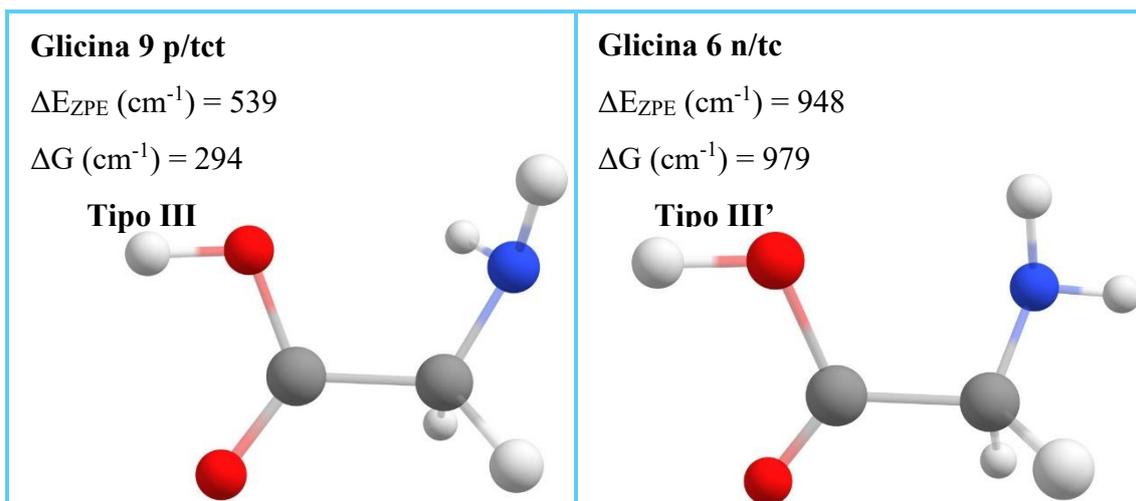


Figura 10. Estructura de los conformeros más estables de la glicina canónica en estado gaseoso. ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa (incluye la corrección del punto cero) y ΔG : la energía libre de Gibbs relativa al conformero más estable. Todos los cálculos se han realizado a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p). Los recuadros de color salmón indican las estructuras encontradas con técnicas

A través de las estructuras mostradas en la Figura 10, se puede clarificar la notación utilizada (a/bcd) para diferenciar los distintos conformeros:

1. En primer lugar, si la molécula presenta un plano (p) de simetría, simetría C_s , las estructuras se nombran con p/xxx, en caso contrario se nombran n/xx.
2. En segundo lugar, hay que considerar el ángulo diedro HOCC que marca la posición del H unido al O del grupo hidroxilo. Si el ángulo diedro es de 180° (*trans*) el conformero se nombra p/txx o n/tx. Si el ángulo diedro es de 0° (*cis*) el conformero se nombra p/cxx o n/cx
3. En tercer lugar, hay que tener en cuenta el valor del ángulo diedro O(H)CCN que marca la posición del átomo de O hidroxílico. Si el ángulo diedro es de 180° (*trans*) el conformero se nombra p/xtx o n/xt. Si el ángulo diedro es de 0° (*cis*) el conformero se nombra p/xcx o n/cx
4. Por último, para los conformeros con plano de simetría C_s , hay que considerar el valor del ángulo diedro HCNH que marca la disposición de los átomos de H del grupo amino. Si el ángulo diedro es de 180° (*trans*) el conformero se nombra p/xxt. Si el ángulo diedro es de 0° (*cis*) el conformero se nombra p/xxc.

Las principales fuentes de estabilización de las distintas conformaciones respecto a otras se pueden dar tanto a interacciones intramoleculares atractivas, como puede ser enlaces de hidrogeno, o interacciones repulsivas como puede ser el impedimento estérico.

Cabe señalar que hemos considerado adecuado mantener la numeración de los confórmeros que proporciona la búsqueda conformacional llevada a cabo mediante la utilización el campo de fuerzas MMFFs dentro del contexto de mecánica molecular. Así por ejemplo, el confórmero más estable (optimizado a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)) mostrado en la Figura 10 (Glicina 3 p/ttt) era el tercer confórmero en estabilidad cuando se utilizó mecánica molecular. Esta característica pone de manifiesto la importancia que tiene utilizar un nivel de cálculo apropiado a la hora de describir un sistema.

El confórmero más estable, Glicina 3 p/ttt, ha podido ser caracterizado experimentalmente¹¹⁻¹⁴ aunque, a modo de dato histórico, no fue el primero en caracterizarse.¹¹ En esta estructura la alta densidad electrónica en las proximidades del oxígeno carbonílico facilita la formación de enlaces de hidrógeno con los H del grupo amino. Es decir, la interacción no-covalente estabilizante más importante es la doble interacción N-H•••O=C. Además, el grupo ácido se estabiliza entre el mismo (O-H•••O=C). Se adelanta que esta estructura será crucial a lo largo de todo el trabajo ya que muchos agregados con H₂O o DMSO se basarán en esta disposición de la glicina, siendo este el que originará el que llamaremos grupo/tipo I (el grupo amino orientado hacia el O carbonílico), para seguir la notación del tipo de interacciones en los aminoácidos publicados hasta la fecha.

En el caso del segundo confórmero más estable, Glicina 2 p/ccc, el grupo hidroxilo está en posición *cis* respecto al grupo amino, pero en este caso es el hidrogeno del hidroxilo, el que forma el enlace de hidrogeno con el nitrógeno del grupo amino mediante un enlace de hidrógeno O-H•••N. Esta estructura perderá su relevancia a partir de la molécula aislada, y es la denominada como grupo/tipo II (-OH en posición *cis* respecto al -NH₂), aunque no volveremos a ver este tipo de estructuras de aquí en adelante. Este confórmero se encuentra muy próximo en energía respecto al confórmero más estable ($\Delta E_{ZPE} = 0.57$ kcal/mol) y ha sido caracterizado experimentalmente.¹⁵

El tercer tipo de conformación que observamos es la que no tiene un plano de simetría. En estas estructuras, uno de los hidrógenos de la amina es el que forma el enlace del hidrogeno con el oxígeno del carboxilo (Glicina 7 n/tt) o el hidroxilo (Glicina 6 n/tc). En este caso podemos ver como la diferencia energética entre estos confórmeros y el más

estable es mucho más elevada a causa de colocar el hidroxilo en posición *cis* respecto a la amina. Es decir, la molécula se ve más estabilizada teniendo los dos hidrógenos de la amina interaccionando con el grupo carbonilo que obteniendo un solo enlace, aunque más direccional. Los complejos que veremos después desestabilizarán esta estructura y no serán tan determinantes para este trabajo. Este tipo de estructuras es un subgrupo del grupo I o III (ver siguiente párrafo) y solo difieren en si el enlace del grupo amino es bifurcado o no. Por ello, se le asignará la letra prima al subgrupo (I' y III').

El cuarto conformero, 9 p/tct, es igual al conformero inicial (3 p/ttt) pero esta vez el grupo amino interacciona con el grupo hidroxilo en lugar del carbonilo. En este caso, la densidad electrónica está más deslocalizada en el grupo funcional hidroxilo que en el carbonilo por lo que favorece que la molécula se desestabilice considerablemente. La misma conclusión puede extraerse comparando la quinta estructura 6 n/tc con respecto al conformero 7 n/tt. Esta estructura base será fundamental a lo largo del trabajo y dará lugar al grupo/tipo III de acuerdo con la literatura. Curiosamente, este conformero solo ha sido encontrado mediante estudios de Infrarrojo en Matrices aisladas.¹⁶

En la bibliografía consultada^{21, 23, 25} observamos que nuestros resultados son similares a los obtenidos por otros autores, lo cual confirma que nuestro método computacional es válido. De esta forma podemos concluir que el nivel de cálculo utilizado B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) constituye un buen compromiso entre calidad de los resultados y coste computacional. Para los complejos con DMSO esto será crucial para poder abordar el sistema. Se adelanta que, para los agregados de glicina que se estudian este trabajo, este nivel de cálculo también proporcionará resultados en buen acuerdo con los obtenidos experimentalmente en fase gas.

5.3 Glicina Canónica en presencia de agua

5.3.1 Glicina con 1 molécula de agua:

Como se comentó con anterioridad la búsqueda conformacional condujo a 47 conformeros iniciales. Como podemos ver, la introducción de una molécula de agua conlleva un aumento considerable de estructuras. Esto demuestra la utilidad de los programas de búsquedas conformacionales. Una vez optimizadas las estructuras y tras eliminar estructuras redundantes obtuvimos 28 conformeros distintos. La Figura 11 muestra una imagen de los conformeros más estables obtenidos a nivel B3LYP-D3BJ/6-311+G(d,p) y que se encuentran en un intervalo de energías $\Delta E_{ZPE} < 1000 \text{ cm}^{-1}$. En la

figura se indica además la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm).

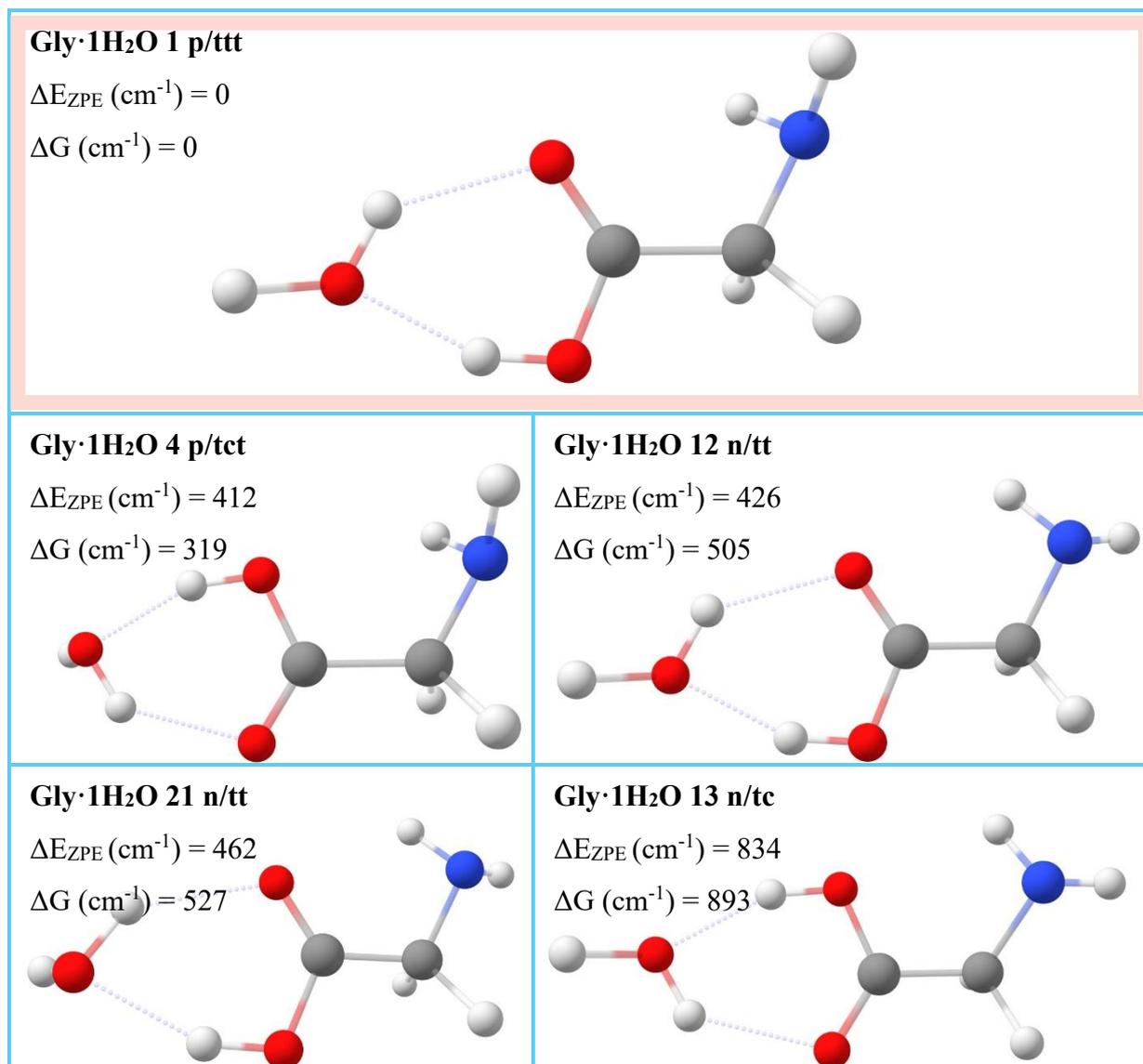


Figura 11. Estructura de los conformeros más estables de la glicina canónica con una molécula de agua. ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa (incluye la corrección del punto cero) y ΔG : la energía libre de Gibbs relativa al conformero más estable. Todos los cálculos se han realizado a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p). El recuadro de color salmón indica la estructura caracterizada con técnicas espectroscópicas.

La primera observación importante que podemos hacer es el enorme poder de agregación del agua y cómo la molécula de agua es un gran estabilizador, ya que, a pesar del gran número de estructuras, solo hay cinco estructuras muy estables (por debajo de 1000 cm^{-1}). En todas ellas, la molécula de agua forma dos enlaces de hidrogeno con la glicina con el terminal carboxílico del aminoácido, una como donador de protones al grupo carboxilo ($\text{O-H}\cdots\text{O}=\text{C}$, tipo I) y otra como aceptor de protones del grupo hidroxilo

(O•••H-O, tipo III). De esta forma, podemos resumir que, en el caso del clúster Gly-H₂O vemos que las estructuras más estabilizadas se asemejan a las de la glicina libre, pero con la gran diferencia de la ausencia de la estructura base de la glicina 2 p/ccc, tipo II, debido a la alta estabilidad que proporcionan los dos enlaces de hidrogeno aportados por el agua, además de la interacción N-H•••O=C, que conlleva a que la disposición en la cual el grupo hidroxilo de la glicina forme enlaces de hidrogeno con el grupo amino se desestabilice. En concreto, el mínimo global se basa en el tipo I y es el único encontrado mediante espectroscopía de rotación en fase aislada.¹⁸

La segunda estructura más estable del complejo glicina-agua es la estructura 4 p/tct y está basada en el tipo III, a más de 400 cm⁻¹ con respecto al mínimo global. Esto conduce a que la población cambie drásticamente (se recuerda que la relación de poblaciones depende exponencialmente con respecto a la diferencia de energía) y que no se haya encontrado ningún conformero para este tipo III. Por poner un ejemplo, si suponemos una temperatura final vibracional de unos 200 K tras la una expansión supersónica la población a esa energía es de un 5.6%, sin embargo, cuando disminuye a 100 K la población baja a 0.3% (esto es un factor que depende del método de “calentamiento” inicial además del tamaño del nozzle, etc. que condicionan las condiciones de la expansión supersónica). Otra forma de visualizar la importancia de una energía relativa en torno a este valor es que, si tenemos en cuenta que se puede considerar $\frac{3}{2} \cdot k \cdot T$ como la energía cinética media por partícula a temperatura ambiente en equilibrio térmico (para un gas ideal), el valor resultante a temperatura ambiente es de unos 300 cm⁻¹. Es por esto por lo que nos parece adecuado comentar la importancia de este valor de 400 cm⁻¹, para indicar que estos valores nos dan una idea cualitativa de que generalmente es difícil encontrar estructuras por encima de 400 cm⁻¹, aunque también influyen muchos otros factores, obviamente. En cualquier caso, de nuevo, podemos ver cómo la metodología B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) proporciona buenos resultados.

5.3.2 Glicina con 2 moléculas de agua:

En este caso y debido a las mismas observaciones realizadas en el apartado anterior, la búsqueda conformacional nos proporcionó un mayor número de conformeros del sistema formado por la glicina y dos moléculas de agua. En concreto, se obtuvieron un total de 71 conformeros que, tras optimizar y eliminar las estructuras redundantes, se reducen a 41 conformeros distintos. La Figura 12 muestra una imagen de los conformeros más estables ($\Delta E_{ZPE} < 1000 \text{ cm}^{-1}$) junto con la energía electrónica relativa considerando

la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm) obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

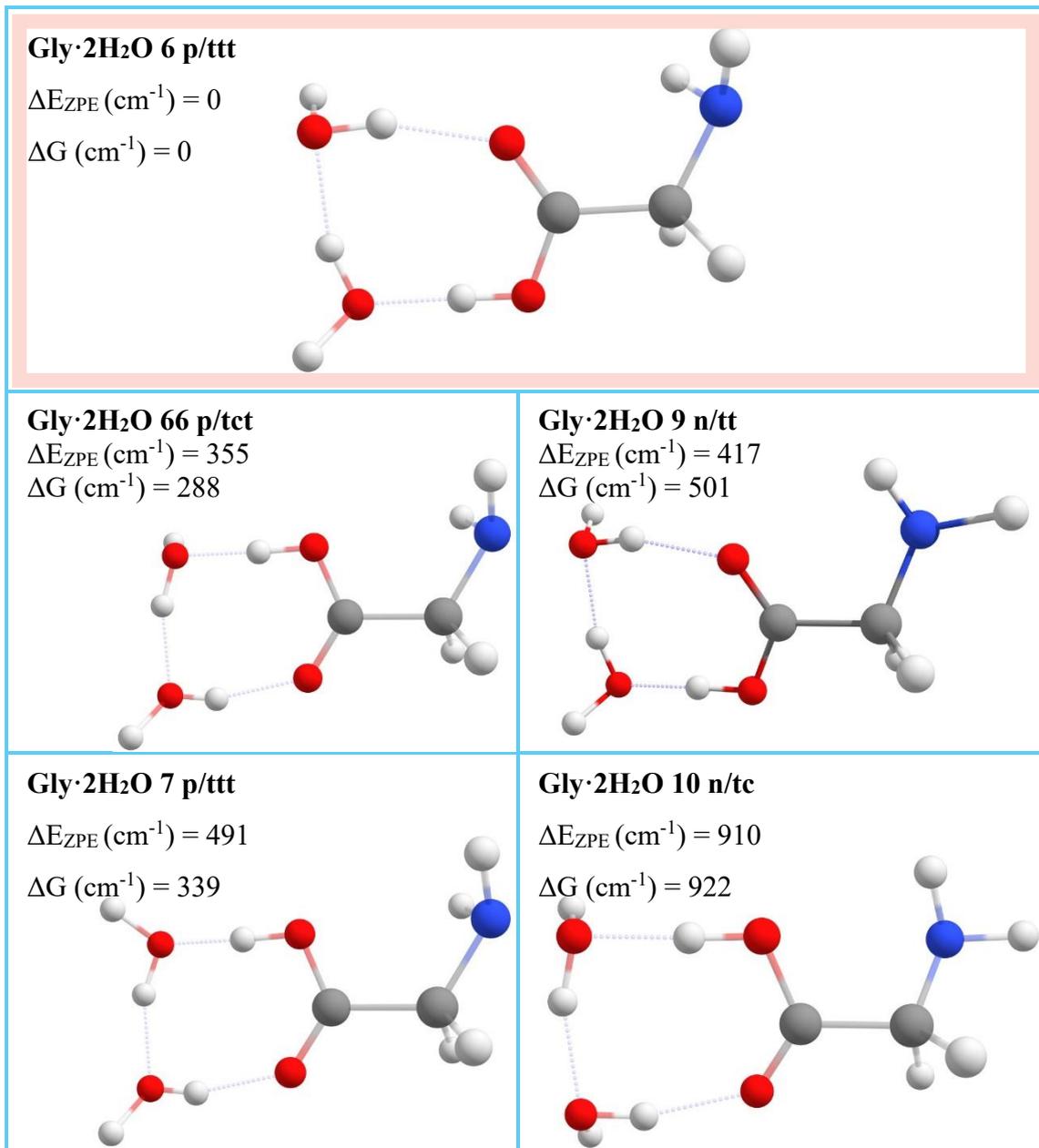


Figura 12. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina y dos moléculas de agua. Se muestra también la diferencia energética teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p). El recuadro de color salmón indica la estructura caracterizada con técnicas espectroscópicas.

Las observaciones realizadas en el complejo con una molécula de agua pueden extrapolarse a este sistema con dos moléculas de agua. El clúster de Gly-2H₂O forma unos anillos de interacciones intramoleculares formados por 3 enlaces de hidrogeno

altamente estabilizantes apoyados por el grupo carboxilo. Vemos que incluso en las conformaciones menos estables el agua siempre forma enlaces de hidrogeno consigo mismo, predecible por la fuerte cohesión de este disolvente. Otra observación importante que no se ha mencionado en la glicina con una molécula de agua puesto que ahora es más ilustrativo es como la red cooperativa de enlaces de hidrógeno pueden estar en sentido de las agujas del reloj cuando el grupo amino interacciona con el grupo carboxilo, mientras que se posicionan en sentido antihorario cuando el grupo amino interacciona con el grupo hidroxilo. Finalmente, hay que comentar que las dos estructuras más estables esta vez se diferencian en menos energía relativa ($\Delta E_{ZPE} = 355 \text{ cm}^{-1}$). Parece que, al aumentar el número de moléculas de agua, existirán más disposiciones cada vez más isoenergéticas. En cualquier caso, el mínimo global se sigue basando en el tipo I, mientras que la segunda estructura es de tipo III y sigue estando a casi 400 cm^{-1} , además de que los resultados confirman porque solo se ha detectado el mínimo global en fase gas.¹⁸

5.4 Glicina Zwitteriónica en presencia de agua

5.4.1 Glicina zwitteriónica con 1 molécula de agua:

Para el agregado de la molécula de glicina zwitteriónica con una molécula de agua, el nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311+ G (d, p) no condujo a una estructura estable. Tras la optimización la glicina siempre volvía a su estado canónico de forma espontánea. Es decir, los hidrógenos del grupo amonio ($-\text{NH}_3^+$) inicialmente (zwitterión) forman un enlace de hidrogeno con el grupo alcóxido ($-\text{O}^-$) pero, al optimizar, el protón se transfiere del grupo amino al grupo hidroxilo. La mayoría de la bibliografía consultada concluía que una molécula de agua bastaba para estabilizar la estructura zwitteriónica de la glicina, argumentando algunos autores²⁶ que la estabilización de la forma zwitteriónica era una cuestión de la metodología computacional utilizada. Como para este trabajo es crítico encontrar una metodología apropiada, no pudimos ignorar este hecho y probamos a realizar cálculos computacionales a distintos niveles de cálculo empleando distintas bases y funcionales para resolver el rompecabezas.

Para no alargar el trabajo fin de máster, únicamente se esquematizarán los resultados obtenidos. Es de mencionar que los resultados que aquí se mencionan se realizaron para las cuatro estructuras distintas formadas por la forma zwitteriónica de la glicina y una molécula de agua que nos proporcionaba mecánica molecular. Como, afortunadamente, los resultados son idénticos para las cuatro estructuras, solo se comentarán los resultados globales. De esta forma hemos llevado a cabo un estudio

exhaustivo sobre la molécula de glicina zwitteriónica con una molécula de agua (Gly_{zw}-H₂O) utilizando distintos métodos de cálculo y diferentes funciones de base. Nuestros resultados han puesto de manifiesto que prácticamente para todos los conformeros explorados, la forma zwitteriónica de la glicina con una molécula de agua relaja de forma espontánea a un complejo de glicina en su forma canónica y agua.

En particular, no se pudo optimizar la forma zwitteriónica de la glicina con una molécula de agua cuando se utilizaron los siguientes niveles de cálculo:

- 1) Una base de calidad triple-z, 6-311++G(d,p) y distintas metodologías:
 - B3LYP
 - B3LYP-D3BJ
 - B2PLYP-D3BJ
 - MP2
 - M062X
 - wB97xD
- 2) El funcional B3LYP-D3BJ y distintos tipos de bases:
 - 6-311++G(d,p)
 - def2-TZVP
 - aug-cc-pVTZ
- 3) El funcional B3LYP-D3BJ y distintas bases de Pople de calidad decreciente:
 - 6-311++G(d,p)
 - 6-311+G(d,p)
 - 6-31++G(d,p)
 - 6-31+G(d,p)

Por otro lado, conseguimos que el sistema glicina en su forma zwitteriónica se estabilice con una molécula de agua, si:

- 1) Usamos un método Hartree-Fock (HF) independientemente de la base:
 - 6-311++G(d,p)
 - 6-311+G(d,p)
 - 6-31++G(d,p)
 - 6-31+G(d,p)
 - 6-31+G(d)
- 2) Empleamos el funcional B3LYP-D3BJ con una base de menor calidad:
 - B3LYP-D3BJ/6-31+G(d)

En resumen, la optimización de la glicina en su forma zwitteriónica con una molécula de agua es “ficticia”. Con esto nos referimos a que es un problema usar una metodología inadecuada que no incluya correlación electrónica como es la metodología HF o una base de baja calidad que describa los orbitales moleculares de forma imprecisa. En cualquier caso, aunque una metodología HF estabilice dicho sistema, es casi seguro que si se realiza una PES la barrera que “atrapa” al protón sea muy baja y esa estructura (Gly_{zw}-H₂O) tampoco tendría ninguna estabilidad al quedar v=0 por encima de dicha barrera.

A modo de ejemplo, en la figura 13 se muestran los resultados para los dos conformeros obtenidos a nivel HF/6-311++G(d,p) para la glicina zwitteriónica y una molécula de agua.

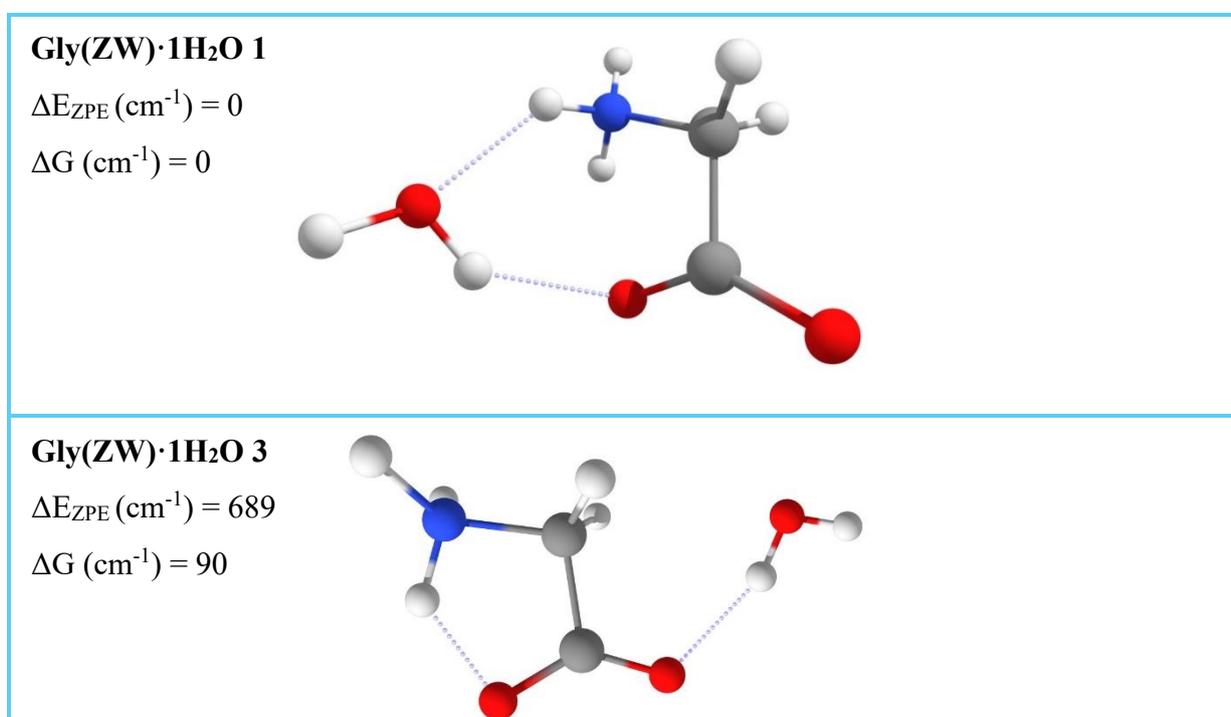


Figura 13. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y una molécula de agua. Se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel HF/6-311++G(d,p).

Podemos concluir que la metodología B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) proporciona resultados satisfactorios. Por otro lado, aunque el complejo |glicina + agua| ya había sido estudiado, creemos que estos resultados reflejan la importancia de usar una metodología correcta.

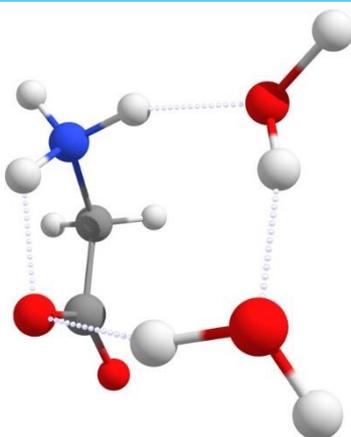
5.4.2 Glicina zwitteriónica con 2 moléculas de agua:

Finalmente, y para acabar con el sistema de glicina agua a nivel explícito (sistema a nivel molecular), estudiamos el agregado de la glicina en su forma zwitteriónica con dos moléculas de agua. Al contrario que el sistema con una única molécula de agua, al incorporar dos moléculas de agua, ya es posible obtener mínimos estables con la metodología elegida en este trabajo. El análisis conformacional llevado a cabo con mecánica molecular proporcionó 13 estructuras iniciales que, tras optimizar a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) y eliminar las redundantes quedan en 7 estructuras distintas. La Figura 14 muestra la estructura de los conformeros más estables ($\Delta E_{\text{ZPE}} < 1000 \text{ cm}^{-1}$) junto con la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm).

Gly(ZW)·2H₂O 3

$$\Delta E_{\text{ZPE}} (\text{cm}^{-1}) = 0$$

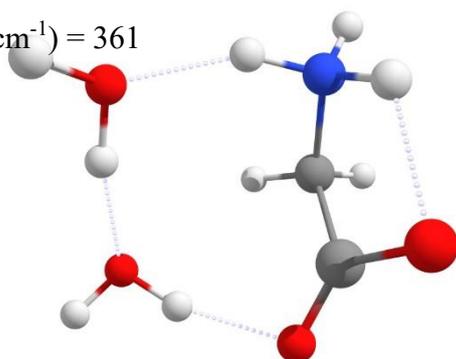
$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 0$$



Gly(ZW)·2H₂O 5

$$\Delta E_{\text{ZPE}} (\text{cm}^{-1}) = 237$$

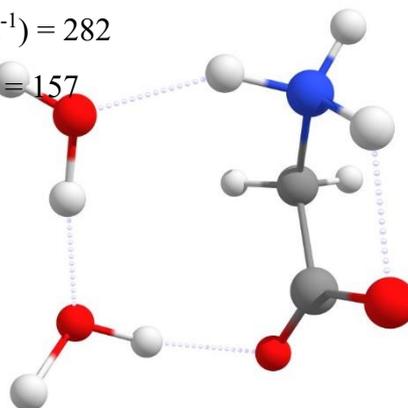
$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 361$$



Gly(ZW)·2H₂O 6

$$\Delta E_{\text{ZPE}} (\text{cm}^{-1}) = 282$$

$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 157$$



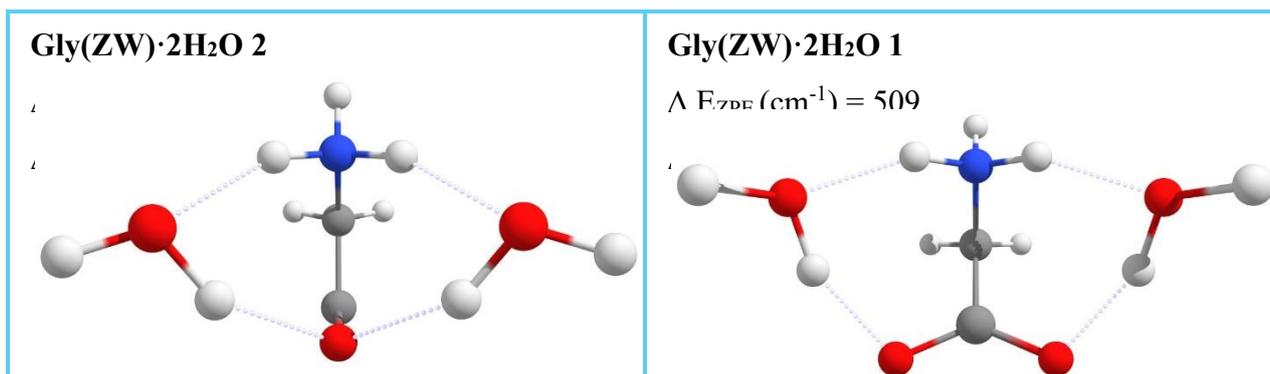


Figura 14. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y dos molécula de agua. Se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Los resultados permiten extraer distintas conclusiones. Por un lado, existe una disminución del número de conformeros observados, incluso comparado con la glicina canónica con una molécula de agua para la que se encontraron 47 conformeros. Esto es debido a la carga del grupo amonio (NH_3^+). La existencia de esta carga positiva va a permitir que se establezcan aquellas estructuras en las que el grupo amonio (NH_3^+) interactúe con los pares libres del oxígeno del grupo carbonilo o del agua. Por otro lado, esto conlleva a que las estructuras asimétricas sean las más estables, debido a que la alta cohesión del agua estabiliza más un sistema cuando las moléculas de H_2O interactúan entre ellas a cuando lo hacen solo con la glicina. Esta característica se puede visualizar a través de la comparación entre las estructuras Gly(ZW)·2H₂O 3 y Gly(ZW)·2H₂O 1.

Aquí caracterizar las estructuras como de tipo I o III ya que el protón del grupo carboxilo desaparece y carece de sentido, pero podemos dividir las estructuras en dos grandes grupos: aquellas donde el agua se autoagrega comenzando por el grupo NH_3^+ y acabando por el grupo carbonilo, es decir, formando una red cooperativa de enlaces de hidrógeno $N-H \cdots O-H \cdots O-H \cdots O=C$ como por ejemplo las estructuras Gly(ZW)·2H₂O 3, Gly(ZW)·2H₂O 5 y Gly(ZW)·2H₂O 6. En estas estructuras, el grupo NH_3^+ tiene, al mismo tiempo, una interacción intramolecular con uno de los dos oxígenos del grupo carbonilo, bien el mismo que participa en la red cooperativa, siendo este átomo de oxígeno aceptor de dos enlaces de hidrógeno como ocurre en el mínimo global, o bien con el otro carbonilo como ocurre en la segunda estructura (Gly(ZW)·2H₂O 5).

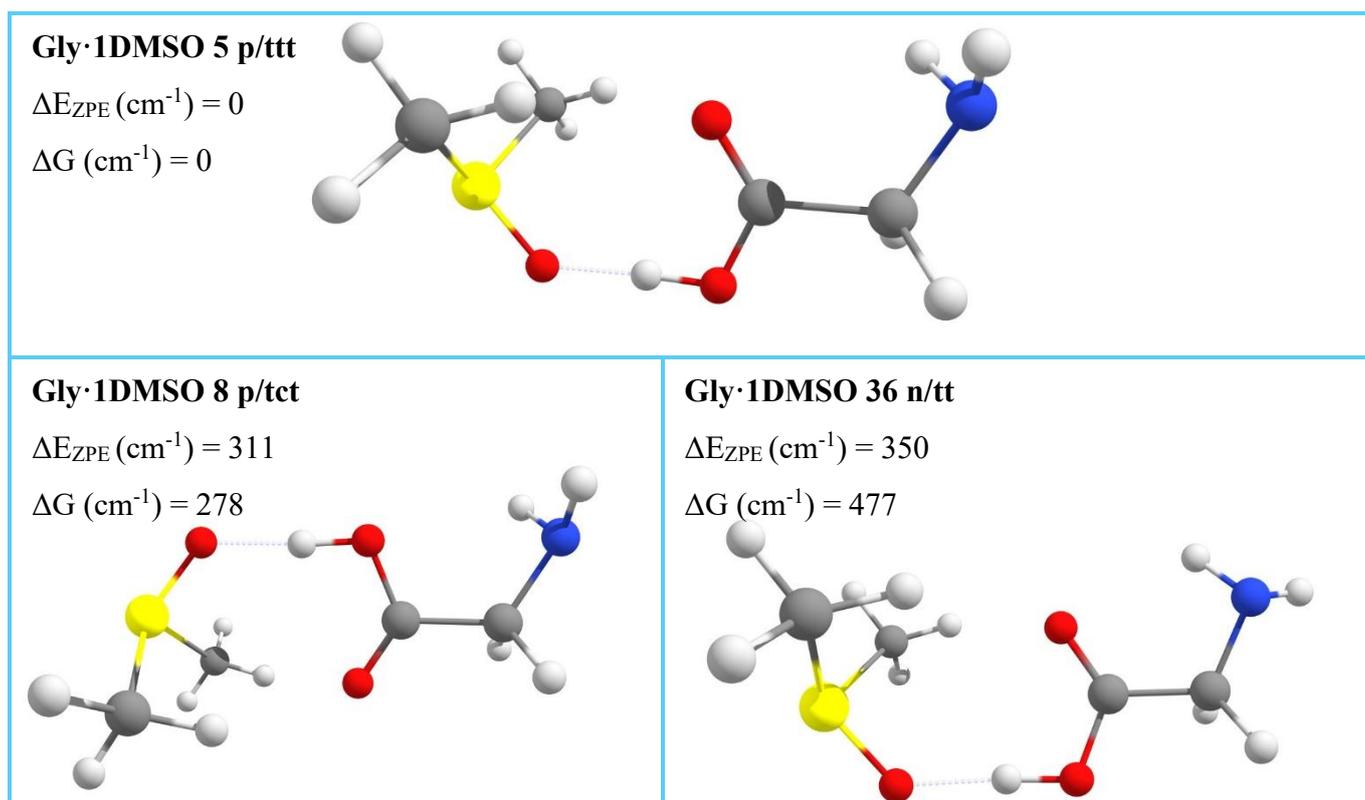
El segundo gran grupo es aquel donde las moléculas de agua no interactúan entre ellas (estructuras Gly(ZW)·2H₂O 2 y Gly(ZW)·2H₂O 1). Aunque este grupo es más inestable y se encuentra, en energía, a más de 350 cm^{-1} .

5.5 Glicina Canónica en presencia de DMSO

5.5.1 Glicina con 1 molécula de dimetilsulfóxido:

Para el DMSO, como es obvio, no se realizó ninguna búsqueda conformacional ya que solo existe una única estructura, por lo que se procedió directamente con los complejos con DMSO. *A priori*, es difícil intuir lo que ocurrirá al introducir un disolvente polar aprótico como el DMSO a una molécula de glicina con diversos grupos funcionales por lo que el estudio presenta un gran interés estructural y energético.

Como se comentó con anterioridad, para el sistema glicina-DMSO obtuvimos un total de 110 conformeros iniciales que, tras optimizar a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p) y eliminar las estructuras redundantes, condujo a un total de 28 conformeros distintos. La Figura 15 muestra las estructuras de los conformeros más estables ($\Delta E_{ZPE} < 1000 \text{ cm}^{-1}$) junto con la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm) obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).



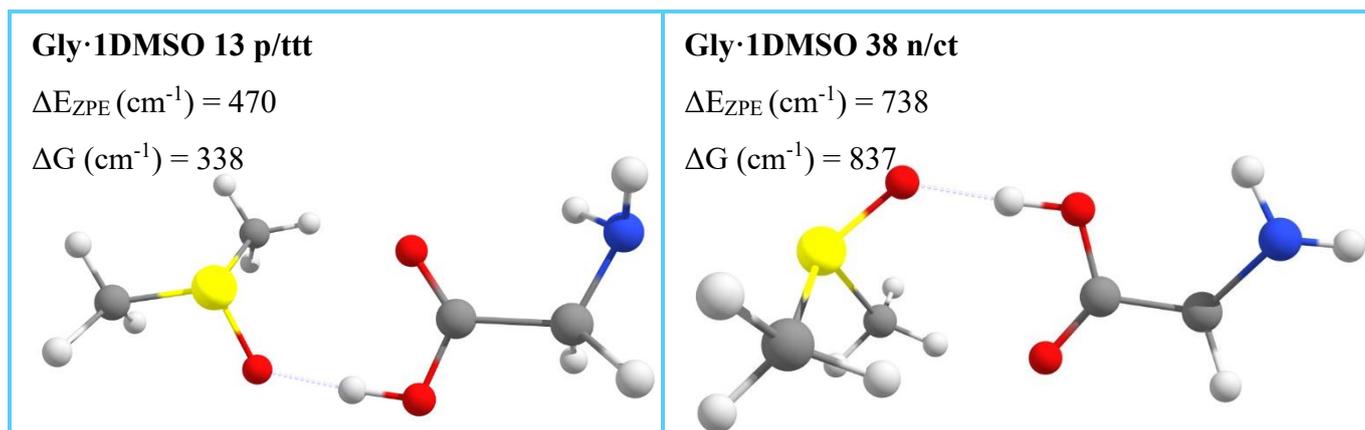


Figura 15. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina y una molécula de DMSO. Se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

La primera observación es la reducción considerable del número de estructuras distintas obtenidas, desde las 110 obtenidas mediante Mecánica Molecular a las 28 optimizadas mediante Mecánica Cuántica. Esto es debido a que posiblemente el campo de fuerzas empleado no esté describiendo bien las interacciones entre los distintos grupos funcionales, en concreto el azufre. No es algo evitable ya que ninguno de los campos de fuerza existentes en el software empleado tiene campos de fuerza especiales para grupos tioles, sulfóxidos, ... Esto conlleva a que tengamos más estructuras que las necesarias y es un problema a nivel computacional ya que el tiempo de cálculo al optimizar usando la mecánica cuántica aumenta drásticamente, no solo debido al mayor número de átomos del DMSO, sino a la incorporación de un elemento de la tercera fila de la tabla periódica. La segunda observación es que, curiosamente, se obtiene un número idéntico de estructuras distintas en el sistema |glicina + H₂O| y en el sistema |glicina + DMSO|.

En cuanto a las interacciones, al igual que en la glicina con una molécula de agua (Figura 15), en el sistema |glicina + DMSO| favorecen la existencia de un claro mínimo global cuya estructura se basa nuevamente en la estructura más estable de la glicina (tipo I), seguida también de la misma estructura con el grupo ácido rotado 180° (tipo III). Es decir, tenemos la interacción bifurcada N-H...O=C de tipo I que da lugar al conformero de mayor estabilidad (Gly·1DMSO 5 p/ttt) seguida de la estructura basada en la interacción N-H...O-H de tipo III (Gly·1DMSO 8 p/tct). Una cuestión interesante que surge en estos agregados es la forma en la que se agrega el DMSO a la molécula de glicina. Nuestros resultados indican que el grupo sulfóxido del DMSO usa una estrategia química óptima: por un lado, al igual que ocurre con el agua, el oxígeno del grupo

sulfóxido actúa como aceptor de protones ($S=O\cdots H-O$). No obstante, al ser aprótico soluciona el problema de la estabilidad usando un grupo funcional más olvidado dentro de los posibles formadores de enlaces de hidrógeno: los metilos (más concretamente el grupo C-H). A pesar de que el carbono no es un átomo muy electronegativo de forma general y sus enlaces de hidrógeno no sean muy fuertes, el DMSO se une a la glicina de forma que los dos grupos metilos interaccionan como donores de protón al oxígeno carbonilo de la glicina. Al añadir dos enlaces de hidrógeno, uno por cada metilo, compensan la falta de fortaleza de esta fuerza intramolecular. Esto será mucho más visual con los cálculos QTAIM y NCIs (*vide infra*).

En cuanto a los dos conformeros analizados (Gly·1DMSO 5 p/ttt, Gly·1DMSO 8 p/tct) y siguiendo el símil con el complejo glicina-agua, observamos que la segunda estructura del conformero con DMSO (Gly·1DMSO 8 p/tct) se estabiliza frente a la primera ($\Delta E_{ZPE} = 311 \text{ cm}^{-1}$). Cabe recordar que la separación energética entre los dos primeros conformeros de Gly-H₂O era de 412 cm^{-1} .

El resto de las estructuras están basadas en distintas conformaciones de la glicina y resultan menos estables. Es de resaltar la estructura Gly·1DMSO 13 p/ttt, cuarta en estabilidad relativa, que muestra la misma disposición de la Gly que la estructura más estable, pero con un único metilo interaccionando con el grupo carbonilo, confirmando lo mencionado arriba de la importancia del “doble” enlace (la suma de dos enlaces). En concreto, podemos estimar esta pérdida de estabilización en unos 500 cm^{-1} .

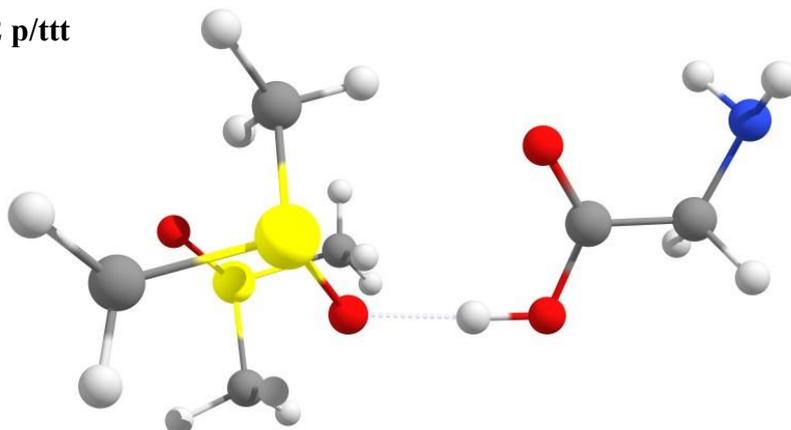
5.5.2 Glicina con 2 moléculas de dimetilsulfóxido:

En este caso, la búsqueda conformacional nos dio 616 conformeros. Tras eliminar los conformeros redundantes nos quedamos con la gran cantidad de 172 conformeros distintos. De esta forma, confirmamos lo mencionado anteriormente del problema de la mecánica molecular de no evaluar bien las interacciones. Por otro lado, también observamos un aumento considerable en el número de conformeros en comparación con el sistema glicina y dos moléculas de agua (41). Esto es debido a lo ya mencionado del gran poder de auto-agregación del agua que resulta en estructuras más selectivas, mientras que el DMSO genera estructuras más desorganizadas (al menos para estructuras más altas en energía). De todas las estructuras, 38 se encuentran por debajo de $\Delta E_{ZPE} < 1000 \text{ cm}^{-1}$. La Figura 16 muestra únicamente los 9 conformeros más estables y con $\Delta E_{ZPE} < 500 \text{ cm}^{-1}$, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm) obtenidos a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Gly·2DMSO 232 p/ttt

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 0$$

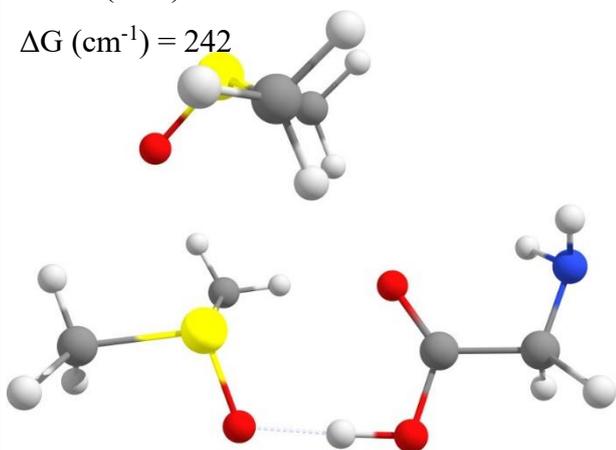
$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 0$$



Gly·2DMSO 252 p/tct

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 137$$

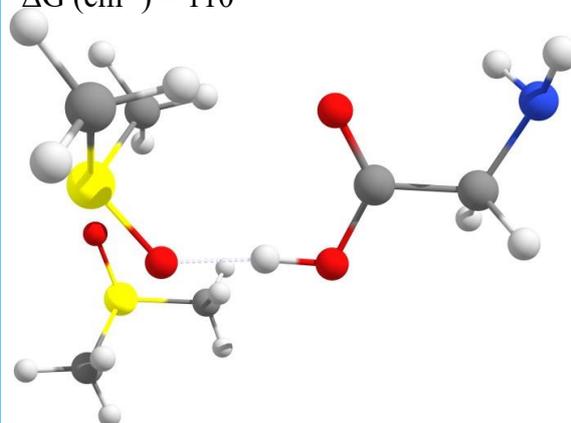
$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 242$$



Gly·2DMSO 333 n/tt

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 159$$

$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 110$$

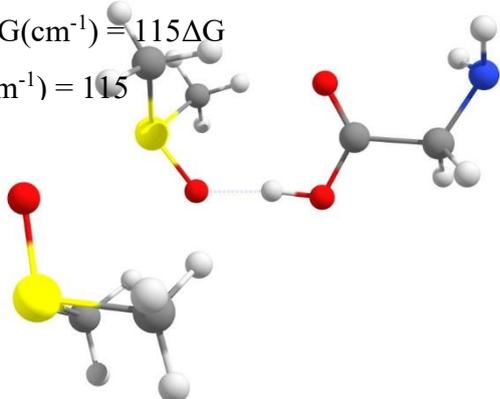


Gly·2 DMSO 216 p/ttt

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 162$$

$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 115 \Delta G$$

$$(\text{cm}^{-1}) = 115$$

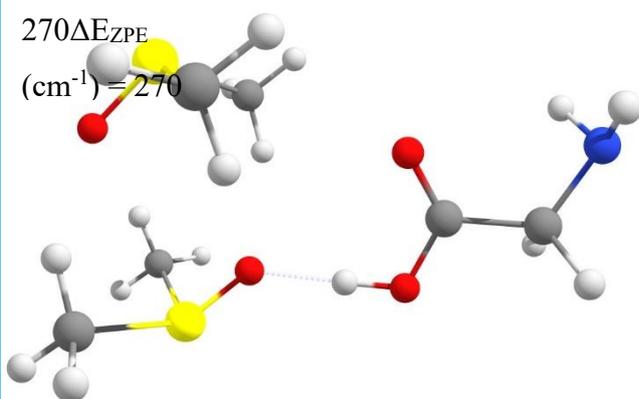


Gly·2 DMSO 205 n/tc

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) =$$

$$270 \Delta E_{ZPE}$$

$$(\text{cm}^{-1}) = 270$$



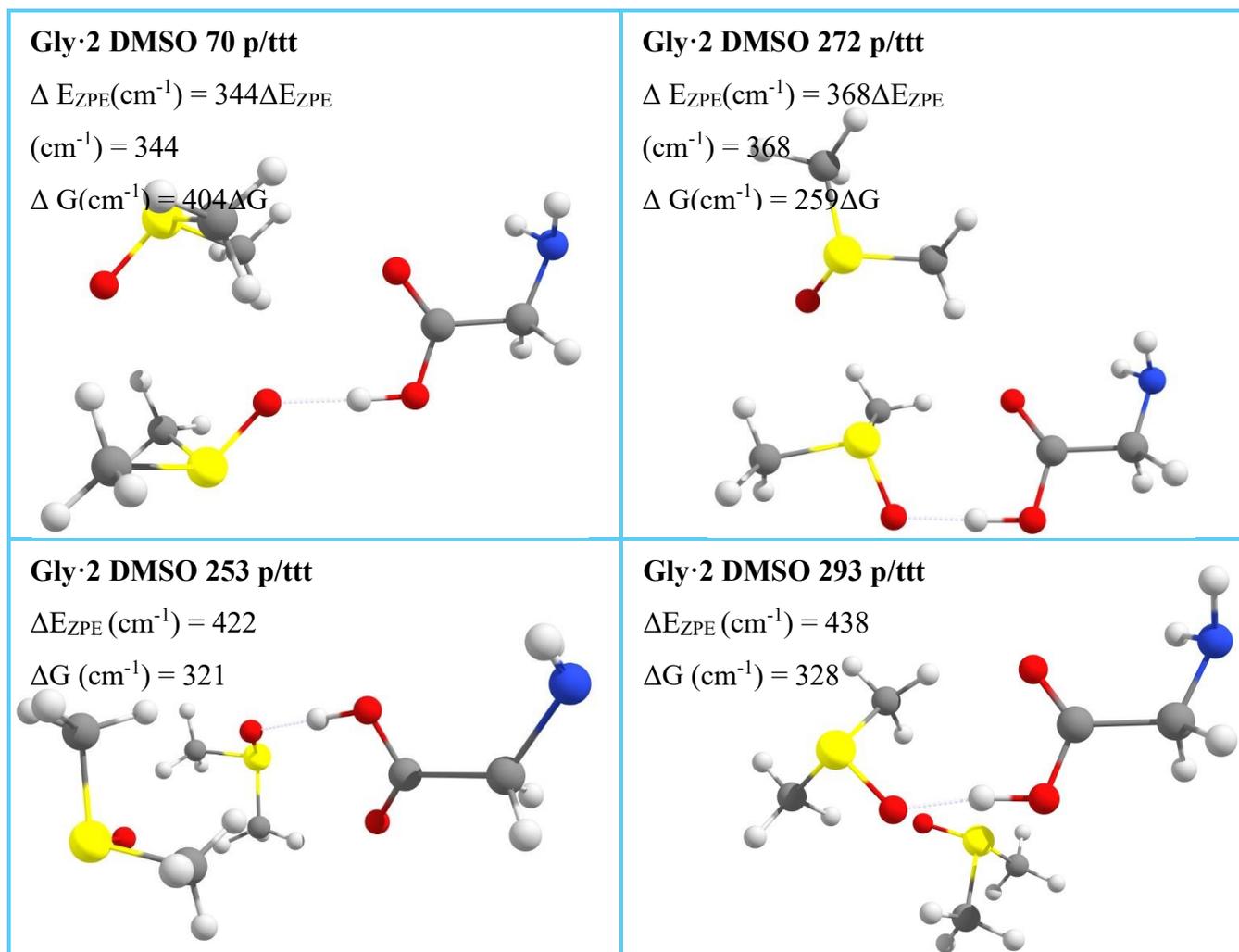


Figura 16. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina y dos molécula de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidos a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Los resultados obtenidos son muy ilustrativos debido a que, nuevamente, podemos clasificar las estructuras obtenidas en dos grandes grupos: aquellas que se basan en el tipo I de la glicina, como las siete estructuras más estables, y aquellas basadas en el tipo III, como las últimas dos estructuras de la Figura 16. Curiosamente y si se permite esa palabra, de nuevo, la estructura basada en el tipo III se encuentra a unos 400 cm^{-1} con respecto al mínimo global.

Para ser más específicos, el complejo más estable puede considerarse como aquel en el que una molécula de DMSO se agrega al complejo formado por la glicina y una molécula DMSO. En concreto el agregado más estable se forma a partir de la estructura Gly·1DMSO 13 p/ttt que hemos comentado antes, donde la nueva molécula de DMSO forma un dímero muy estable entre sí. Esta última agregación es muy llamativa por su

simetría ya que los metilos de una molécula de DMSO interaccionan de forma bifurcada con el grupo C=S, respectivamente. Esto da una interesante idea de abordar el estudio de homómeros de DMSO en el futuro. En resumen, la estructura más estable de la glicina con dos moléculas de DMSO es aquella que consigue un dímero de DMSO, a la vez que una de estas moléculas de DMSO se agrega a la glicina de forma que se asemeja a una de la estructura más estables de la glicina-DMSO. La segunda estructura más estable (Gly·2DMSO 252 p/tct) es muy similar a la más estable, pero, esta vez, la segunda unidad de DMSO en lugar de interaccionar con el DMSO interacciona con los metilos con un enlace bifurcado al carbonilo de la glicina.

Las siguientes estructuras son pequeñas variaciones de las dos primeras y por ello tienen una energía relativa similar. Nuevamente, cuando la glicina adopta el tipo III, encontramos estructuras similares basadas en este grupo. Es interesante ver cómo, de nuevo, este tipo de estructuras están 400 cm^{-1} por encima de la estructura más estable de tipo I.

5.6 Glicina Zwitteriónica en presencia de DMSO

5.6.1 Glicina zwitteriónica con 1 molécula de dimetilsulfóxido:

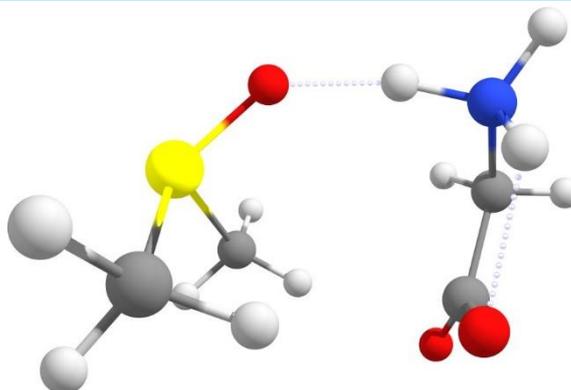
A continuación, se muestran los resultados correspondientes a la complejación de moléculas de DMSO con la forma zwitteriónica de la glicina, comenzando por una molécula de DMSO.

Al igual que con el sistema con agua, la forma zwitteriónica conlleva a una reducción en el número de confórmeros. De esta forma, para el complejo glicina zwitteriónica y DMSO obtuvimos únicamente 4 confórmeros de la búsqueda por mecánica molecular que, tras optimizar y eliminar las estructuras redundantes, proporcionan únicamente 2 confórmeros distintos. Estas estructuras se muestran en la Figura 17, junto con la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm) calculadas a nivel B3LYP-D3BJ/6-31++G(d,p). Lo primero que se observa es que, al realizar la estabilización de la molécula de glicina zwitteriónica con una única molécula de DMSO, a diferencia de con él agua, el DMSO si estabiliza la estructura zwitteriónica tras realizar la optimización mediante DFT.

Gly(ZW)·1 DMSO 1

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 0$$

$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 0$$

**Gly(ZW)·1 DMSO 3**

$$\Delta E_{ZPE} (\text{cm}^{-1}) = 917$$

$$\Delta G (\text{cm}^{-1}) = 629$$

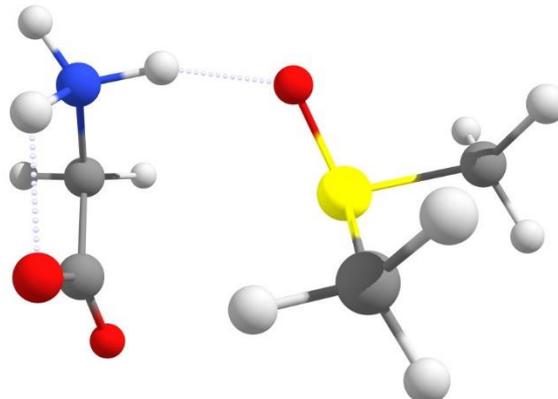


Figura 17. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y una molécula de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel de cálculo *B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p)*.

La forma en la que se estabiliza el sistema molecular es cuanto menos impactante, aunque, una vez vista, es algo lógico, lo cual refleja la importancia de la química computacional. Por un lado, al no haber un grupo ácido carboxílico (-COOH) sino dos grupos oxoanión (C=O⁻) equivalentes con la carga negativa deslocalizada en el grupo carboxilato (COO⁻). Los dos metilos se orientan a esta densidad electrónica de ambos carboxilos. A su vez, el grupo NH₃⁺ actúa como donador de protones al grupo O=S cerrando el ciclo de interacciones intramoleculares. La segunda estructura es igual, pero sacrifica la doble interacción de los dos metilos con los dos carboxilos, de forma que solo uno de los metilos, aunque más direccionalmente, interacciona con el grupo carboxilo. La pérdida de una interacción desestabiliza al complejo casi 1000 cm⁻¹.

5.6.2 Glicina zwitteriónica con 2 moléculas de dimetilsulfóxido:

El último sistema de agregados moleculares a estudiar es el sistema de la forma zwitteriónica de la glicina con dos moléculas de DMSO. Como es comprensible, al realizar la búsqueda conformacional del complejo de la glicina zwitteriónica con dos

moléculas de DMSO, temíamos obtener tantas posibilidades como con la forma canónica de la glicina. Afortunadamente, no fue así y mecánica molecular nos proporcionó “únicamente” 45 estructuras que, tras la optimización y eliminación de estructuras redundantes quedaron en 17 estructuras distintas. La Figura 18 muestra una imagen de los conformeros más estables ($\Delta E_{ZPE} < 1000 \text{ cm}^{-1}$) junto con la energía electrónica relativa considerando la corrección del punto cero, así como la energía libre de Gibbs relativa (a $T = 298\text{K}$ y 1 atm).

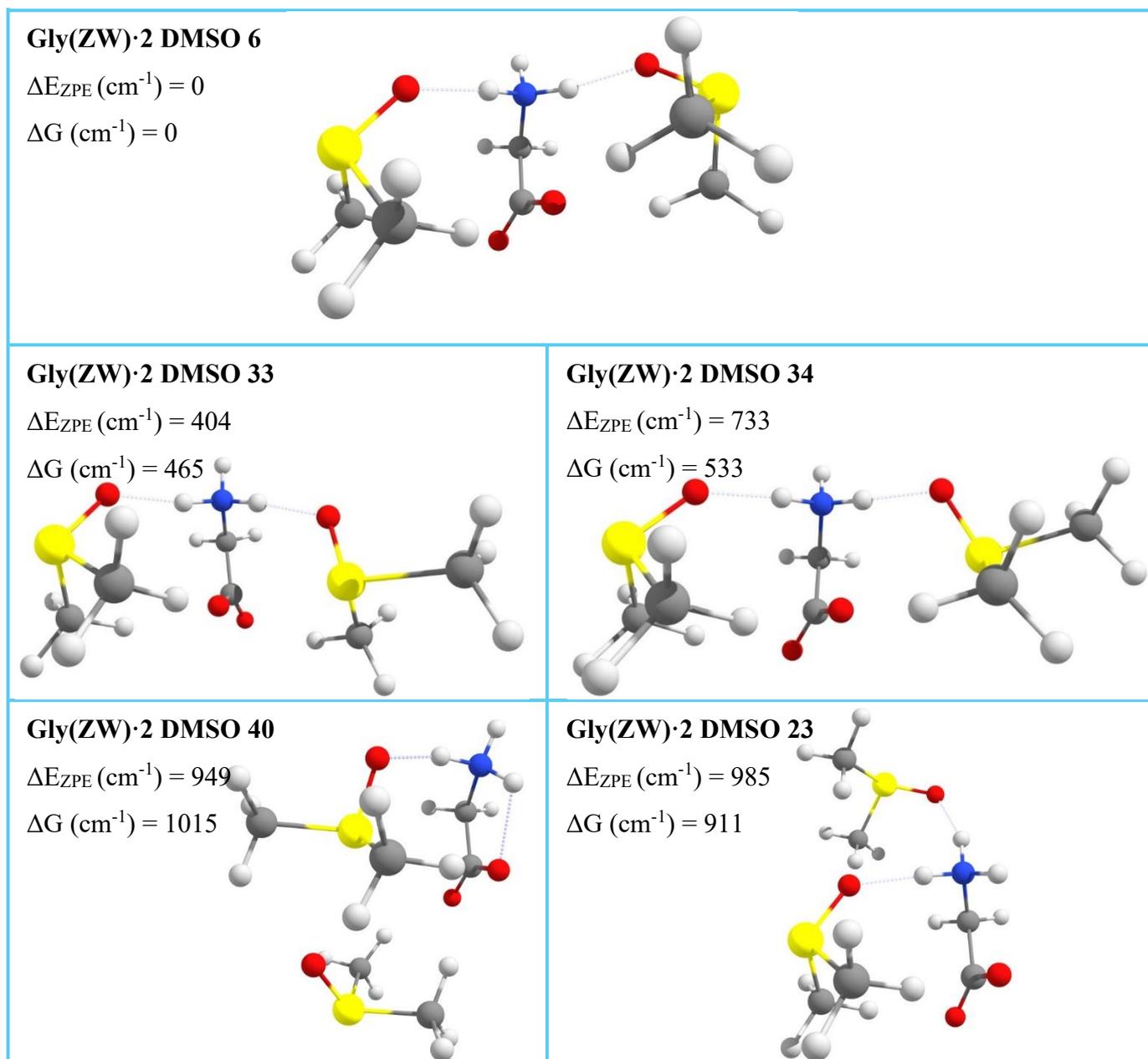


Figura 18. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y dos moléculas de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

En cuanto a las estructuras obtenidas, el primer resultado importante es que la introducción de dos moléculas de DMSO conlleva a un salto energético considerable entre las estructuras más estables. En la estructura más estable ahora dos de los hidrógenos del grupo NH_3^+ actúan, cada uno, como donores de protón al grupo $\text{O}=\text{S}$ de cada molécula de DMSO, mientras que los grupos metilos de cada DMSO interaccionan con los grupos oxoaniones ($\text{C}=\text{O}^-$) de la glicina. Es curioso cómo, nuevamente, el sistema contempla a las estructuras asimétricas como más estabilizadas. El resto de las estructuras son bastante similares, aunque con posiciones relativas distintas. Quizás el hecho más llamativo es ver cómo el sistema de aguas prefiere autoagregarse independientemente de si es la forma neutra o zwitteriónica de la glicina, mientras que el sistema de DMSO no tiene esa preferencia y en la forma neutra parece que el DMSO es más estable cuando se autoagrega, mientras que ocurre lo contrario con la glicina en su estado zwitteriónica.

5.7 Modelo de disolvente implícito

Hasta ahora, se ha realizado un modelo de solvatación explícita. Este modelo nos permite entender el comportamiento del DMSO con la glicina a nivel molecular. Aunque en el siguiente apartado se realizará una discusión con respecto a las posibles implicaciones de los resultados obtenidos, en este apartado se contrastarán los resultados obtenidos con la solvatación explícita (usando un modelo continuo).

La solvatación implícita indica que el DMSO es capaz de estabilizar la forma zwitteriónica de la glicina. Es más, lo hace con una única molécula de DMSO, cosa que no ocurre con la glicina. Otro dato importante sería la energía relativa entre la forma zwitteriónica con los complejos y su forma canónica. La Tabla 1 muestra los resultados de la comparativa entre la estructura más estable de la glicina C-X frente a la glicina Z-X. X indica el complejo agua o DMSO y C/Z indica que la glicina está en su estado Canónico/Zwitteriónico.

Tabla 1. Energías relativas (cm^{-1}) de los complejos formados entre la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con H_2O y DMSO .

	H_2O		$2\text{H}_2\text{O}$		DMSO		2DMSO	
	C	Z	C	Z	C	Z	C	Z
ΔE	-	-	0	3774	0	3418	0	593
ΔE_{ZPE}	-	-	0	3893	0	3656	0	1014
ΔG	-	-	0	4112	0	4094	0	1593

ΔE es la energía electrónica relativa, ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa incluyendo la corrección en el punto cero y ΔG es la energía libre de Gibbs relativa.

Como podemos ver en la Tabla 1, añadir hasta dos moléculas de disolvente (H_2O o DMSO) todavía no consigue estabilizar el complejo de la forma zwitteriónica sobre la forma canónica. Por otro lado, añadir una molécula de DMSO parece estabilizar el complejo casi por igual que dos moléculas de agua. Finalmente, y más importante, añadir dos moléculas de DMSO estabiliza un factor de 3 al complejo, lo cual es un hecho muy importante, sobre todo teniendo en cuenta que ahora la forma zwitteriónica está a 1000 cm^{-1} sobre la forma más estable de la forma neutra de la glicina (12 kJ/mol). Estos valores indican que la forma zwitteriónica podría comenzar a ser relevante con dos moléculas de DMSO .

Otra conclusión que nos gustaría resaltar es que el paso obvio sería añadir más moléculas de agua/ DMSO . Desgraciadamente, la búsqueda conformacional da demasiadas estructuras para poder abordarlas de forma mecano cuántica. El paso obvio para abordarlo sería realizarlo con mecánica molecular, aunque existen artículos que ponen de manifiesto su poca utilidad (al contrario que usar dinámica molecular o un sistema de *cuerdas*, cosa que perseguimos actualmente).

Finalmente, la Tabla 2 muestra los resultados al usar un medio explícito. Como puede verse, los resultados para el agua son los esperados. Es bien sabido que la glicina se haya en su forma zwitteriónica en disolución de agua. Como puede verse, la forma zwitteriónica es según los cálculos más estable en un medio continuo de agua que su forma canónica. Esto nos permite validar nuevamente los resultados. ¿Qué encontramos con el DMSO ? Los resultados son interesantes porque indican que, al igual que con el agua, la forma zwitteriónica en un medio continuo de DMSO es más estable que su forma canónica. No obstante, si tenemos en cuenta los parámetros termodinámicos, cosa que es

más realista, la estabilidad se invierte y la forma canónica pasa a ser la más estable, aunque por poca energía.

Tabla 2. Energías relativas (cm^{-1}) de la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con H_2O y DMSO en una solvatación implícita.

Estructura	H ₂ O		DMSO	
	C	Z	C	Z
ΔE	509	0	404	0
ΔE_{ZPE}	123	0	21	0
ΔG	33	0	0	75

ΔE es la energía electrónica relativa, ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa incluyendo la corrección en el punto cero y ΔG es la energía libre de Gibbs relativa.

Estos resultados nos hicieron pensar en lo que ocurre a medida que varía la temperatura. Obviamente, al llegar a $T = 0 \text{ K}$ deberíamos de tener únicamente la entalpía coincidiendo numéricamente con el valor de la energía electrónica relativa con la corrección del punto cero. De esta forma, realizamos el cálculo de la variación de la energía libre de Gibbs (relativa a la especie más estable a $T=0\text{K}$) obteniendo los resultados de las Figuras 19 y 20.

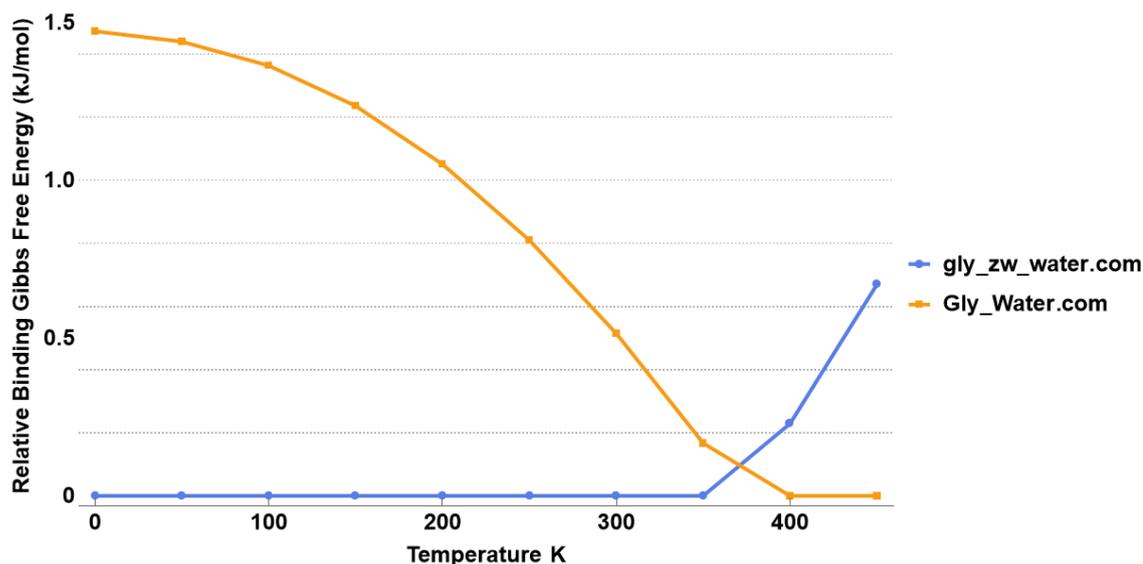


Figura 19. Variación de la energía libre de Gibbs relativa de la glicina canónica y zwitteriónica respecto a la temperatura en un medio implícito de solvatación de H_2O .

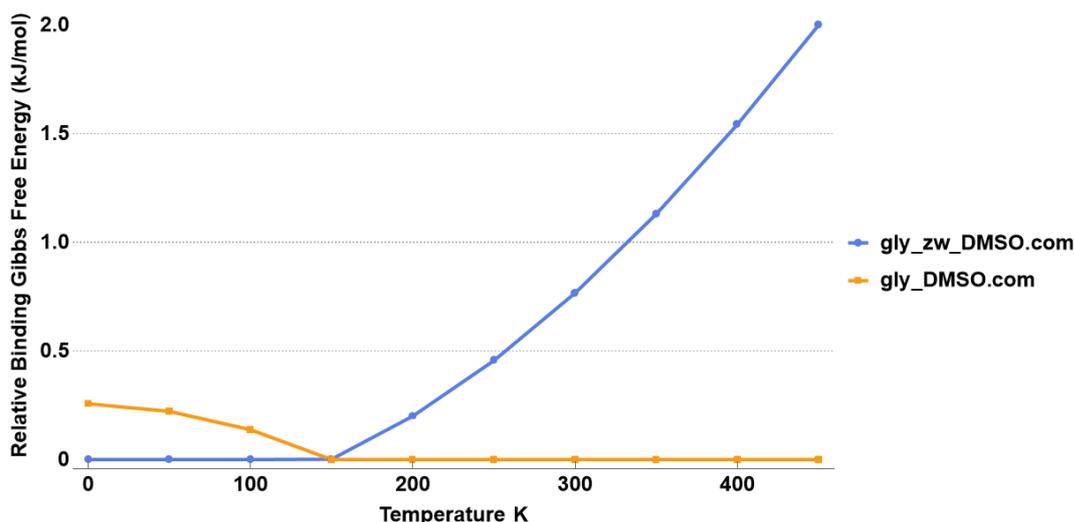


Figura 20. Variación de la energía libre de Gibbs relativa de la glicina canónica y zwitteriónica respecto a la temperatura en un medio implícito de solvatación DMSO.

Como puede verse, la estructura zwitteriónica glicina con agua es generalmente más estable que su forma canónica a no ser que nos vayamos a 375 K. Por otro lado, para el DMSO, la forma canónica es más estable siempre que el sistema esté por encima de unos 150 K, momento en el cual, por debajo de esa temperatura la forma zwitteriónica comienza a ser más estable. Creemos que estos resultados son útiles para investigadores que cristalizan proteínas puesto que el DMSO es altamente empleado en estos casos. No obstante, hay que resaltar que estos resultados son con un medio de DMSO al 100%, en contra del uso habitual de DMSO que es, generalmente (depende de las proteínas), poco concentrado. En cualquier caso, creemos que es un comienzo para entender muchas de las propiedades del DMSO.

5.8 Discusión sobre las posibles implicaciones del uso del DMSO

En el apartado anterior ya se han discutido los resultados de la forma explícita vs implícita, por lo que en este apartado se intentará correlacionar los resultados de este trabajo a nivel molecular con aquellos fenómenos observables.

Por un lado, se sabe que una de las principales formas en que DMSO interactúa con las proteínas es a través de su capacidad para interrumpir los enlaces de hidrógeno en proteínas. El DMSO tiene una constante dieléctrica alta, lo que significa que puede interferir con estos enlaces de hidrógeno. Quizás es muy arriesgado especular de los resultados con únicamente un sistema de la glicina con una y dos moléculas de agua, pero no por ello podemos dejar de comentar un hecho que creemos importante. Los resultados de este trabajo apuntan a que el DMSO es capaz de interactuar de forma muy estable

con los grupos funcionales, en particular el grupo ácido entero, lo cual claramente competiría por las interacciones intramoleculares entre distintas cadenas de aminoácidos. Cuando este se combina con agua, podría ser la razón por la que la proteína pierda su poder de solvatación, ya que, aunque el DMSO también interactúe con las proteínas, no lo hace de forma tan fuerte como con el agua.

Además, y en relación con lo anterior, otra conclusión que podemos extraer a nivel general es cómo el DMSO interactúa con cualquier grupo funcional y podría explicar su aplicación como “disolvente universal”. Obviamente, como se ven en las interacciones que realiza el DMSO con la glicina en este trabajo, el grupo S=O es clave durante este papel como la intuición química indica. No obstante, la intuición química es solo eso, intuición, y hemos de basarnos en hechos científicos.

Por otro lado, otra forma en que el DMSO puede interactuar con las proteínas es a través de sus propiedades de solvatación. DMSO es un gran solvente, y puede rodear las moléculas de proteínas. En este trabajo vemos la particular peculiaridad de estabilizar tanto la glicina en su forma neutra como en la forma zwitteriónica, por lo que no es de extrañar que pueda rodear cualquier aminoácido (cargado o no) de una proteína. Además, en este trabajo vemos que el DMSO crea agregados de forma eficiente tanto a nivel cooperativo entre las moléculas de DMSO como individualmente. Parece que el DMSO puede adaptarse a cualquier situación.

Finalmente, hemos encontrado un artículo en el que emplean FTIR (Infrarrojo con transformada de Fourier) para analizar las interacciones entre el DMSO y dos dipéptidos, la diglicina y el N-acetyl-glycine-methylamide (NAGMA), en disoluciones acuosas³¹. En este trabajo, los autores concluyen que no existen interacciones directas entre el DMSO y los péptidos debido a que no observan ningún cambio significativo en las frecuencias vibracionales de los enlaces S=O en DMSO o en los enlaces N-H y C=O de los péptidos. Estos resultados parecen ir en contra de nuestros resultados, pero nos parece que el artículo no es nada indicativo: por un lado, los espectros IR tienen una relación señal ruido bastante pobre y es posible que se estén perdiendo transiciones (o, sobre todo, hombros) y, además, la anchura a media altura de las líneas es de 200 cm⁻¹ en algunos casos, con lo que creemos que dicha conclusión es cuestionable. Parece obvio que el DMSO no va a causar un mayor desplazamiento en las tensiones vibracionales de los grupos N-H y C=O mayor que el que causa el agua. Es llamativo que no hayan usado el DMSO como único disolvente.

5.9 *Discusión sobre las Interacciones de enlace, NCI y QTAIM.*

Tras toda esta discusión de resultados, y para finalizar este trabajo de fin de Máster, vamos a realizar un estudio de las interacciones de enlace que tienen lugar en los conformeros más estables de cada uno de los complejos que hemos presentado en este trabajo. Para ello nos ayudamos del programa *AIMAll*,²⁰ para calcular los distintos parámetros de enlace y obtener el grafo molecular. De forma adicional para la obtención de las interacciones no covalente se han empleado los programas *NCIPlot*,^{21,22} para la obtención de la distribución de la densidad electrónica alrededor de la molécula y *VMD*¹⁷ para obtener la representación de estos.

A continuación, se mostrarán las magnitudes de mayor interés químico de la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) relativas a los puntos críticos de enlace para la molécula de glicina canónica, Gly, sus agregados de H₂O y DMSO, Gly-H₂O, Gly-2H₂O, Gly-DMSO y Gly-2DMSO y para los agregados de la forma zwitteriónica, Gly_{zw}-2H₂O, Gly_{zw}-DMSO and Gly_{zw}-2DMSO. Estos parámetros QTAIM incluyen la densidad electrónica, $\rho(r)$, la Laplaciana de la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(r)$, la densidad de energía total $H(r)$ que es la suma de las densidades de energía cinética $G(r)$ y potencial $V(r)$ y el cociente de estas $|V(r)|/G(r)$, de forma adicional las representaciones correspondientes. A mayores se incluirán las representaciones NCI.

5.9.1 Glicina canónica en medio gaseoso.

En la Tabla 3 se presentan los parámetros QTAIM correspondientes a los puntos críticos de enlace para la molécula de glicina.

Tabla 3. Parámetros del análisis QTAIM (en u.a.) para la molécula de Glicina.

Átomos	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	$ V(\mathbf{r}) /G(\mathbf{r})$	$H(\mathbf{r})$
C1 - O2	0.419	-0.154	2.057	-0.714
C1 - C5	0.253	-0.610	4.519	-0.213
C1 - O3	0.296	-0.484	2.400	-0.424
O3 - H4	0.358	-2.504	11.361	-0.693
C5 - H6	0.278	-0.937	8.029	-0.273
C5 - H7	0.278	-0.937	8.030	-0.273
C5 - N9	0.274	-0.733	3.699	-0.291
H8 - N9	0.338	-1.511	8.300	-0.438
N9 - H10	0.338	-1.511	8.300	-0.438

$\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ es la Laplaciana de la densidad electrónica, la densidad de energía total $H(\mathbf{r})$ que es la suma de las densidades de energía cinética $G(\mathbf{r})$ y potencial $V(\mathbf{r})$ y el cociente de estas $|V(\mathbf{r})|/G(\mathbf{r})$, de forma adicional las representaciones correspondientes.

Como se puede observar, todas las magnitudes presentan valores característicos de interacciones compartidas típicas de enlaces covalentes: valores altos de las densidades electrónicas, laplacianas y densidades de energía total negativas y cocientes $|V(\mathbf{r})|/G(\mathbf{r})$ mayores que 2.

En la Figura 21 se muestran las representaciones moleculares del QTAIM y NCI para la molécula de glicina en su forma canónica.

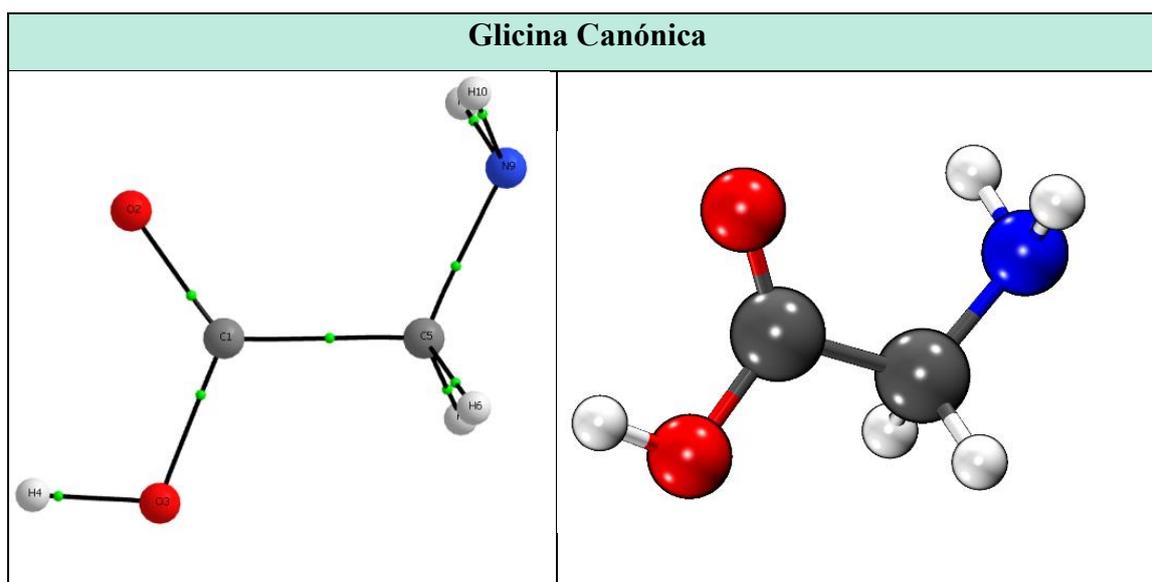


Figura 21. Grafos moleculares de la glicina canónica. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes. A la derecha representación NCI con representación RGB,

con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

5.9.1 Glicina canónica y zwitteriónica en agregados de H₂O.

En la Tabla 4 se muestran los parámetros QTAIM correspondientes a los puntos críticos de enlace más significativos para los agregados Gly-H₂O, Gly – 2H₂O y Gly_{zw}-2H₂O. En las Figuras 22-24 se presentan los correspondientes grafos moleculares.

Tabla 4. Parámetros del análisis QTAIM (en u.a.) para los agregados Gly-H₂O, Gly – 2H₂O y Gly_{zw}-2H₂O.

Molécula	Átomos	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V(r) /G(r)$	H(r)
Gly-H ₂ O	H10 - O11	0.036	0.120	1.021	-0.001
	O5 - H12	0.025	0.088	0.918	0.002
Gly-2H ₂ O	H7 - O11	0.050	0.139	1.154	-0.006
	H12 - O14	0.040	0.132	1.048	-0.002
	O5 - H16	0.034	0.121	0.974	0.001
gly _z -2H ₂ O	H4 - O9	0.055	0.147	1.166	-0.007
	O9 - H13	0.039	0.129	1.047	-0.002
	O11 - H16	0.043	0.132	1.092	-0.003
	H10 - O14	0.040	0.132	1.044	-0.002

$\rho(r)$ es la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(r)$ es la Laplaciana de la densidad electrónica, la densidad de energía total H(r) que es la suma de las densidades de energía cinética G(r) y potencial V(r) y el cociente de estas $|V(r)|/G(r)$, de forma adicional las representaciones correspondientes.

Como se puede inferir de la Tabla 4, el agregado Gly-H₂O presenta un punto crítico de enlace, entre el oxígeno carbonílico de la glicina y uno de los H del H₂O (O5-H12), con las características típicas de enlaces de hidrógeno: valores bajos de la densidad electrónica, laplaciana y densidad de energía total positivas y cociente $V(r)/G(r)$ menor que 1. Sin embargo, el enlace entre el átomo de O de la molécula de agua y el átomo de H del grupo hidroxilo de la glicina (H10-O11) presenta un cierto grado de covalencia ya que el valor de la densidad de energía total es ligeramente negativo y el cociente $|V(r)|/G(r)$ es ligeramente superior a 1. Esta característica puede visualizarse en la Figura 22 a través del trazo continuo del enlace. En el caso del agregado con 2 moléculas de 2H₂O, Gly-2H₂O, se observa la presencia de tres fuertes enlaces de hidrogeno uno de

ellos formado entre los átomos H12 - O14 de las dos moléculas de agua. También se puede observar en los grafos moleculares de las Figuras 22-24 la presencia de un punto crítico de anillo señalado con una pequeña esfera de color rojo.

Para el agregado de la forma zwitteriónica de la glicina con dos moléculas de agua, Gly_{zw}-2H₂O, se observan 4 fuertes enlaces de hidrógeno uno de ellos, como en el caso del cluster de la forma canónica Gly-2H₂O formado entre átomos de las dos moléculas de agua (O11 - H16). Cabe destacar en la estructura del agregado Gly_{zw}-2H₂O la presencia de dos puntos críticos de anillo. Entre estos cuatro enlaces de hidrógeno, cabe resaltar la mayor fortaleza del enlace formado entre un átomo de H del grupo NH₃ y uno de los O de la glicina zwitteriónica (H4 - O9). Esta característica pone de manifiesto la tendencia de la forma zwitteriónica a evolucionar a la forma canónica.

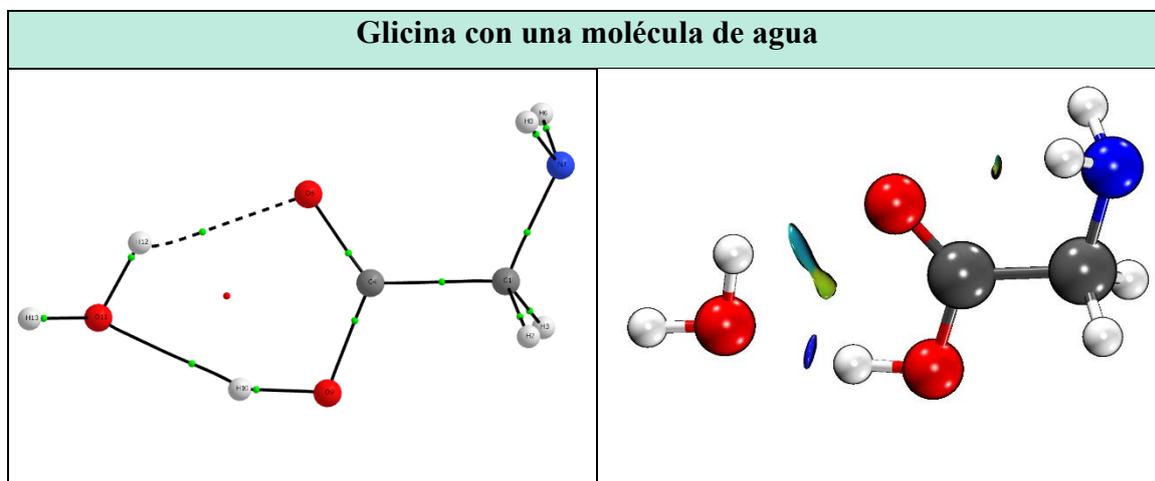


Figura 22 Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con una molécula de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 22 vemos el agregado glicina con una molécula de agua donde podemos comentar:

QTAIM. Centrandonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman dos enlaces de hidrogeno donde vemos esos BCP, además del punto de anillo, lo que nos dice que hay cierta aromaticidad.

NCI. Nos confirma las interacciones atractivas vistas con el QTAIM. Vemos como el grupo hidróxilo actúa como un “fuerte” (en términos de interacciones no covalentes) donador de protones al oxígeno del agua y como este, a su vez, es un donador de protones al grupo carbonilo, con una interacción algo más débil, cerrando el ciclo de

interacciones. También existen interacciones débiles de atracción entre los grupos amina ($-\text{NH}_2$) y el carbonilo ($=\text{O}$) que curiosamente son más atractivas que en la molécula, posiblemente debido a un aumento en la densidad electrónica del carbonilo.

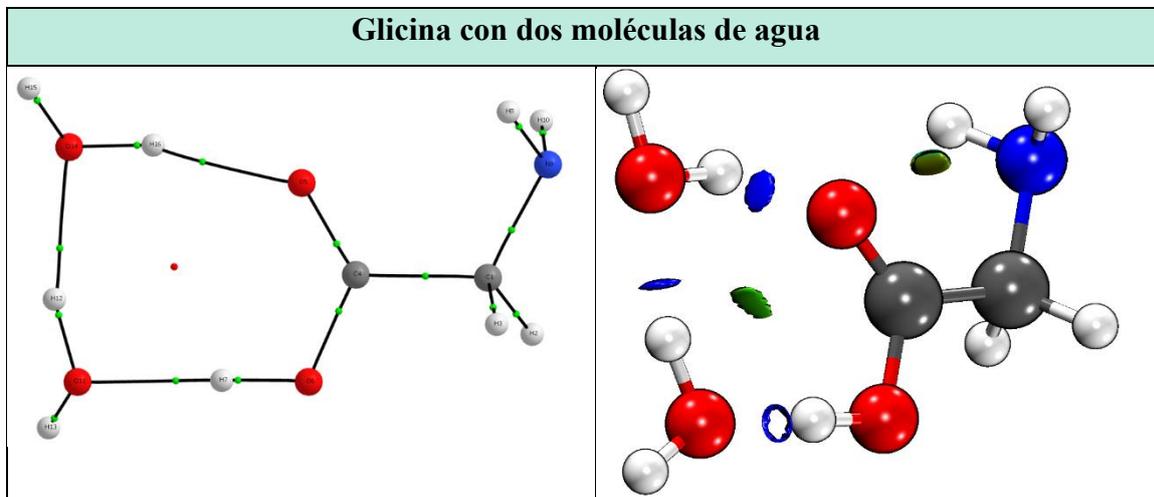


Figura 23. Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con dos moléculas de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 23 vemos el agregado glicina con dos moléculas de agua donde podemos comentar:

QTAIM. Centrándonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman tres BCP, además un RCP, lo que nos dice que hay una clara aromaticidad.

NCI. Nos confirma las interacciones atractivas vistas con el QTAIM. Por un lado la red de enlaces intermolecular cooperativa entre el grupo carboxilo y las dos moléculas de agua es evidente debido a la fortaleza de estos enlaces, pero también vemos que la interacción intramolecular entre los grupos amina ($-\text{NH}_2$) y el carbonilo ($=\text{O}$) es más pronunciada.

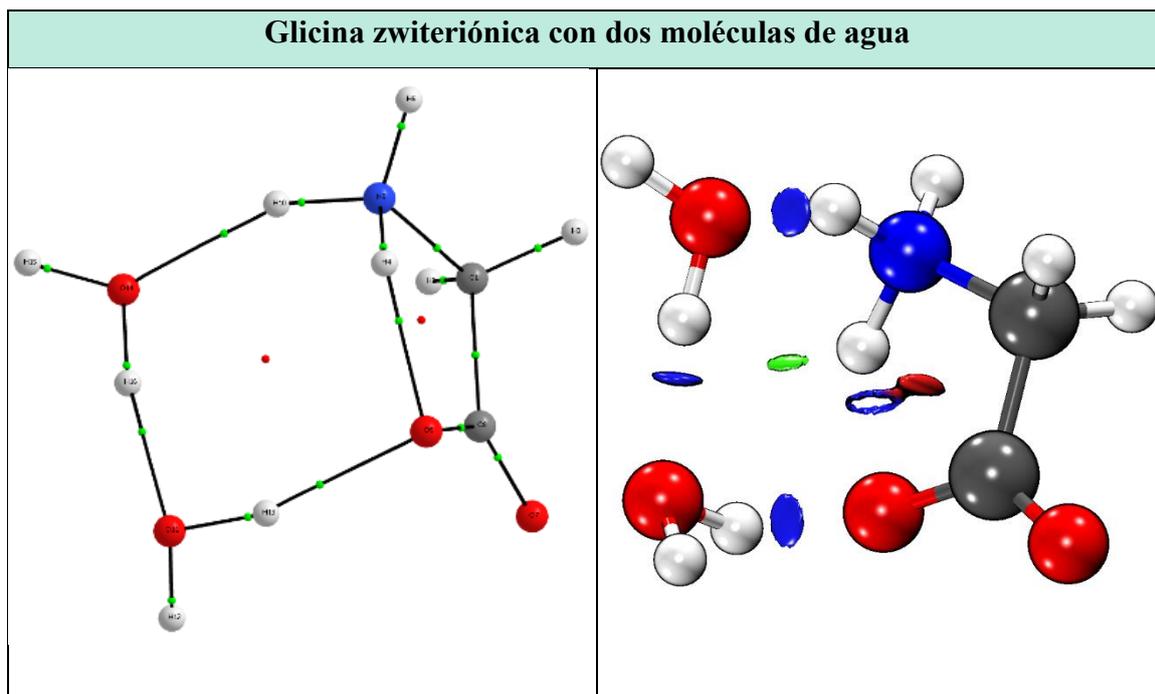


Figura 24. Grafos moleculares de la glicina zwitteriónica con dos moléculas de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 24 vemos el agregado glicina con dos moléculas de agua donde podemos comentar:

QTAIM. Centrandonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman cuatro BCP, además dos RCP.

NCI. Nos confirma las interacciones atractivas vistas con el QTAIM. En primer lugar vemos por primera vez el grafo de una estructura con estructura zwitteriónica, donde vemos una interacción atractiva entre el grupo amonio ($-\text{NH}_3^+$) con un oxoanión ($-\text{O}^-$) como ya habíamos comentado que ocurría en los resultados descritos arriba, también vemos ciertas energías repulsivas, ya que esto es típico en anillos aromáticos, lo que nos confirma que ese RCP visto en QTAIM. Otro factor también observado con anterioridad es las intensas interacciones atractivas entre las moléculas de agua.

5.9.2 Glicina canónica y zwitteriónica en agregados de DMSO.

En la Tabla 5 se muestran los parámetros QTAIM correspondientes a los principales puntos críticos de enlace para los agregados de glicina canónica y zwitteriónica con DMSO, Gly-DMSO, Gly_{zw}-DMSO. En las Figuras 25-26 se presentan los correspondientes grafos moleculares.

Tabla 5. Parámetros (en u.a.) del análisis QTAIM para los agregados Gly-DMSO, y Gly_{zw}-DMSO.

Molécula	Átomos	$\rho(r)$	$\nabla^2 \rho(r)$	$ V(r) /G(r)$	H(r)
Gly-DMSO	H7 - O12	0.0559	0.1528	1.199	-0.009
	O2 - H14	0.0130	0.0431	0.839	0.001
	O2 - H20	0.0130	0.0431	0.839	0.001
Gly _{zw} -DMSO	O6 - H10	0.043	0.137	1.034	-0.001
	H7 - O12	0.057	0.155	1.199	-0.010
	O2 - H16	0.014	0.044	0.832	0.002
	O6 - H19	0.017	0.057	0.849	0.002

$\rho(r)$ es la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(r)$ es la Laplaciana de la densidad electrónica, la densidad de energía total H(r) que es la suma de las densidades de energía cinética G(r) y potencial V(r) y el cociente de estas $|V(r)|/G(r)$, de forma adicional las representaciones correspondientes.

El agregado Gly-DMSO presenta dos puntos críticos de enlace, entre el oxígeno carbonílico de la glicina y uno de los H de los grupos metilo del DMSO (O2 - H14 y O2 - H20), con características típicas de enlaces de hidrógeno. Sin embargo, el enlace entre el átomo de O de la molécula de DMSO y el átomo de H del grupo hidroxilo de la glicina (H7 - O12) presenta un cierto grado de covalencia ya que el valor de la densidad de energía total es ligeramente negativo y el cociente $|V(r)|/G(r)$ es superior a 1. Estas características pueden visualizarse en las Figuras 25-26 a través del distinto trazado de los enlaces. Cabe destacar en la estructura del agregado Gly-DMSO la presencia de tres puntos críticos de anillo y un punto crítico de jaula mostrado en color azul en las Figuras 25-26. Para el agregado de la forma zwitteriónica de la glicina con una molécula de DMSO, Gly_{zw}-DMSO, se observan 4 fuertes enlaces de hidrógeno. Uno de estos enlaces de hidrógeno es intramolecular (H10-O6) como se observaba en el caso del cluster Gly_{zw}-2H₂O. En este sistema se detectaron 4 puntos críticos de anillo y 1 punto crítico de caja.

En la Tabla 6 se presentan los parámetros QTAIM correspondientes a los principales puntos críticos de enlace para los agregados de glicina canónica y zwitteriónica con 2 moléculas de DMSO, Gly-2DMSO, Gly_{zw}-2DMSO. Los correspondientes grafos moleculares se muestran en las Figuras 27-28.

Tabla 6. Parámetros (en u.a.) del análisis QTAIM para los agregados Gly-2DMSO, y Gly_{zw}-2DMSO.

Molécula	Átomos	$\rho(\mathbf{r})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	$ V(\mathbf{r}) /G(\mathbf{r})$	$H(\mathbf{r})$
Gly-2DMSO	H16 - O22	0.014	0.045	0.875	0.001
	H20 - O22	0.015	0.051	0.861	0.002
	O12 - H29	0.017	0.056	0.860	0.002
	H7 - O22	0.057	0.155	1.206	-0.010
	O2 - H26	0.011	0.037	0.830	0.001
	O12 - H25	0.016	0.053	0.867	0.002
Gly _{zw} -2DMSO	H7 - O12	0.051	0.146	1.155	-0.007
	O2 - H14	0.018	0.063	0.850	0.002
	O2 - H19	0.017	0.065	0.812	0.003
	H9 - O22	0.048	0.147	1.124	-0.005
	O2 - H24	0.019	0.065	0.860	0.002
	O6 - H30	0.015	0.048	0.835	0.002

$\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica, $\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$ es la Laplaciana de la densidad electrónica, la densidad de energía total $H(\mathbf{r})$ que es la suma de las densidades de energía cinética $G(\mathbf{r})$ y potencial $V(\mathbf{r})$ y el cociente de estas $|V(\mathbf{r})|/G(\mathbf{r})$, de forma adicional las representaciones correspondientes.

Los agregados Gly-2DMSO y Gly_{zw}-2DMSO presentan seis puntos críticos de enlace con características de interacciones de enlace de hidrógeno. Además, se observan 5 puntos críticos de anillo y un punto crítico de caja (Figuras 27-28). Dos de estos enlaces entre el O de las moléculas de DMSO. En el cluster Gly-2DMSO el enlace entre el H hidroxílico de la glicina y el O del DMSO (H7-O22) presenta cierto grado de covalencia. De la misma forma, en el agregado Gly_{zw}-2DMSO los enlaces entre dos de los H del grupo amonio ($-NH_3^+$) de la glicina zwitteriónica y los átomos de O de las moléculas de DMSO (H7 - O12) y (H9 - O22) presentan un cierto grado de covalencia ya que el valor de la densidad de energía total es ligeramente negativo y el cociente $|V(\mathbf{r})|/G(\mathbf{r})$ es superior a 1.

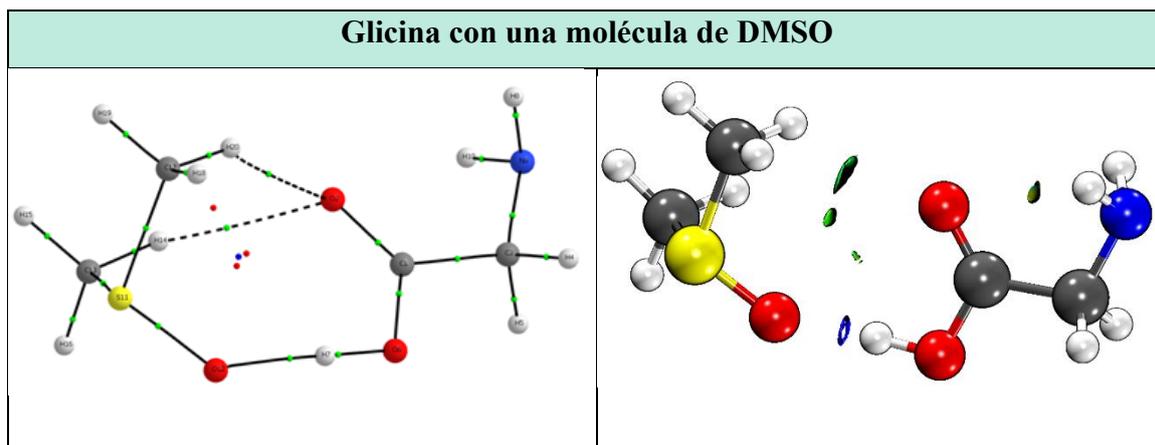


Figura 25 Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con una molécula de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 25 se muestran los resultados NCI y QTAIM del agregado glicina con una molécula de agua donde podemos comentar:

QTAIM. Centrándonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman tres BCPs, debidos a los tres enlaces de hidrogeno que se forman entre el DMSO con el grupo carboxilico (-COOH). Además tenemos 3 RCPs, que como se encuentran entre los 5 átomos que interaccionan entre ellos forman una jaula en la que tenemos un CCP, lo que sugiere una red cerrada como una cavidad molecular.

NCI. Gráficamente podemos ver la densidad electronica formada por las interacciones comentadas con el QTAIM. Al igual que con una molécula de agua, el grupo OH del carboxilo de la glicina actua como donador de protones al oxígeno de la molécula agregada (al grupo O=S en este caso, O-H...O=S) mediante una interacción intermolecular considerablemente fuerte. A su vez, ahora es el grupo metilo el que cierra el anillo mediante un enlace de hidrógeno C-H...O=C. Como puede verse, este enlace es algo más débil que el O-H...O=C formado en el par glicina-agua, pero, igualmente, es considerablemente estabilizante. Nuevamente vemos que la interacción intramolecular entre los grupos amina (-NH₂) y el carbonilo (=O) que no se ve en la molécula aislada.

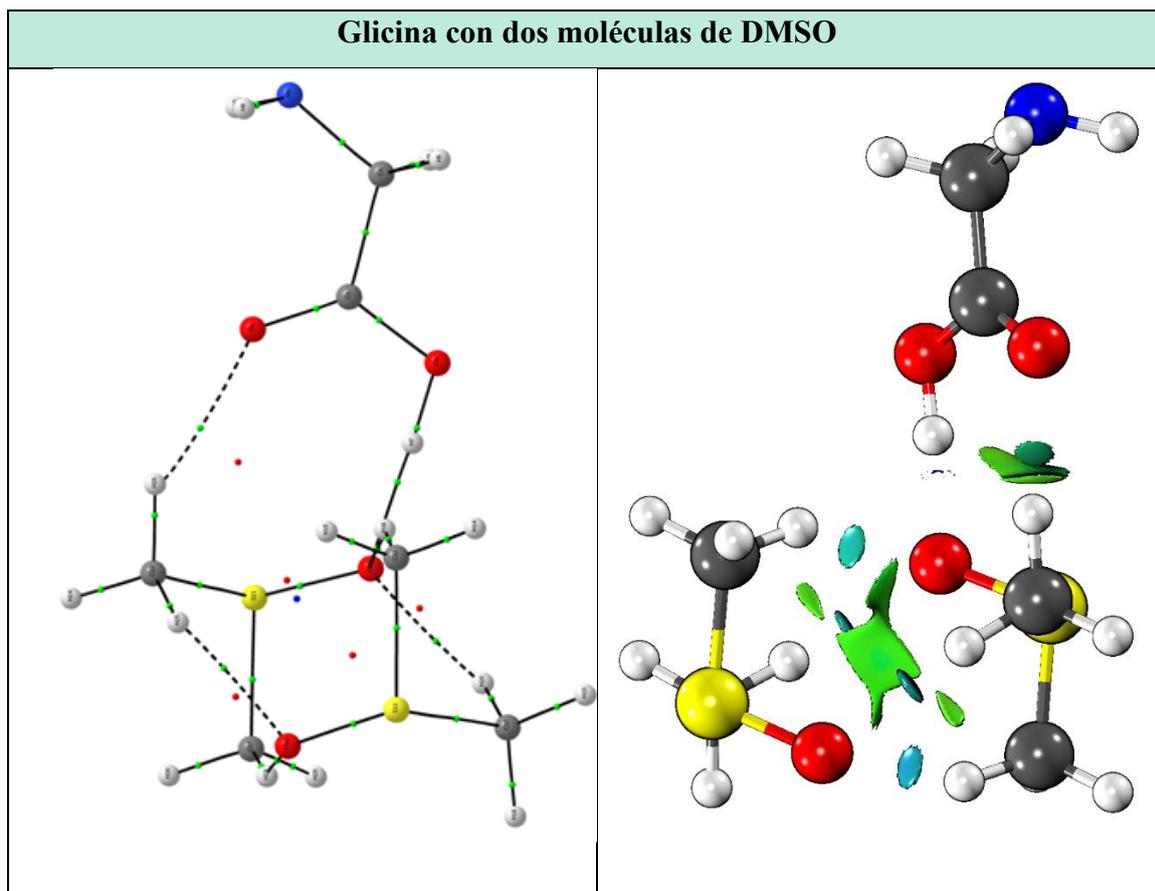


Figura 26. Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 26 se muestran los resultados QTAIM y NCI obtenidos para el agregado glicina con dos moléculas de DMSO donde podemos comentar:

QTAIM. Centrandonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman cinco BCPs, cinco RCPs y otro CBP.

NCI. Gráficamente podemos ver la densidad electrónica formada por las interacciones comentadas con el QTAIM. Al igual que con una molécula de DMSO, el grupo OH del carboxilo de la glicina actúa como donador de protones al oxígeno de la molécula agregada (al grupo O=S este caso, O-H•••O=S) aunque en esta estructura la interacción es menos pronunciada, ya que también vemos que hay una interacción del grupo sulfoxido con el metilo el que cierra la jaula mediante un enlace de hidrógeno C-H•••O=S. También observamos al igual que en la anterior la interacción intramolecular entre los grupos amina (-NH₂) y el carbonilo (=O).

Otro aspecto a comentar para diferenciar con los agregados anteriores es que la interacción entre los grupos amina ($-\text{NH}_2$) y el carbonilo ($=\text{O}$), ya no queda reflejada, seguramente debido a que las dos moléculas de DMSO drenan densidad electrónica del grupo carbonilo haciendo esta interacción más débil.

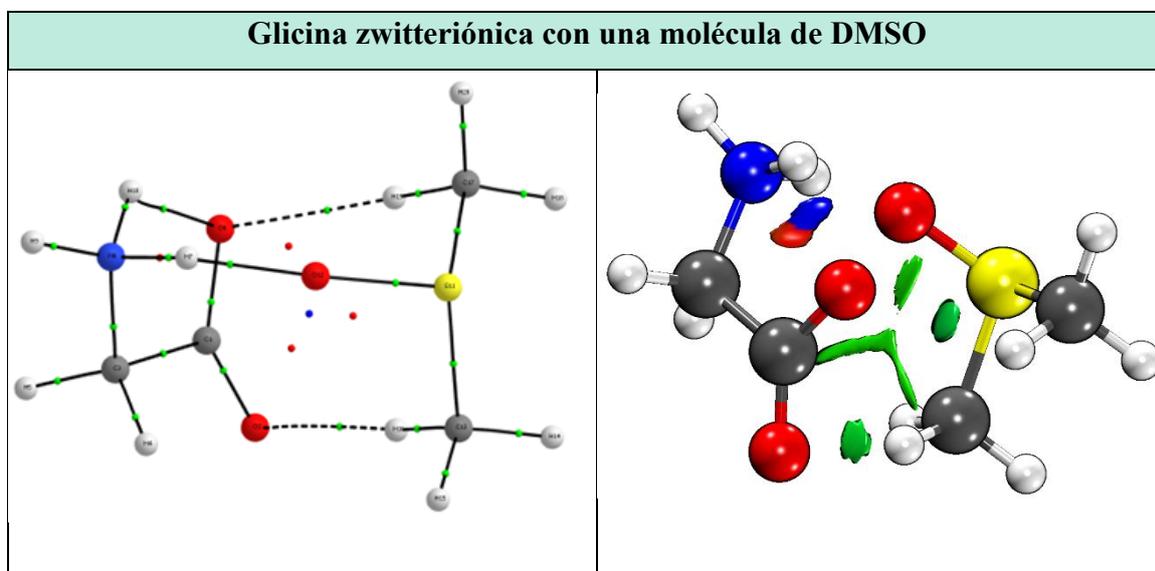


Figura 27. Grafos moleculares de la forma zwitteriónica de la glicina con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrógeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 27 se muestran de forma gráfica los resultados para el agregado glicina zwitteriónica con una molécula de DMSO donde podemos comentar:

QTAIM. Centrándonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman cuatro BCPs, cuatro RCPs y un CCP. La estructura zwitteriónica adquiere una estructura plana con cierta aromaticidad y el DMSO interacciona con una de las caras (son indistinguibles) formando la cavidad.

NCI. Nos indica además de las interacciones atractivas vistas con el QTAIM: Por un lado, el grupo NH_3^+ actúa como un fuerte donador de protones en el enlace de hidrógeno a los grupos $\text{O}=\text{S}$ una molécula de DMSO y el grupo $\text{O}=\text{C}$ de la misma molécula. Además, se ve cómo los grupos metilos de DMSO interaccionan con los oxoaniones ($\text{C}=\text{O}^-$) de la glicina.

Glicina zwitteriónica con dos moléculas de DMSO

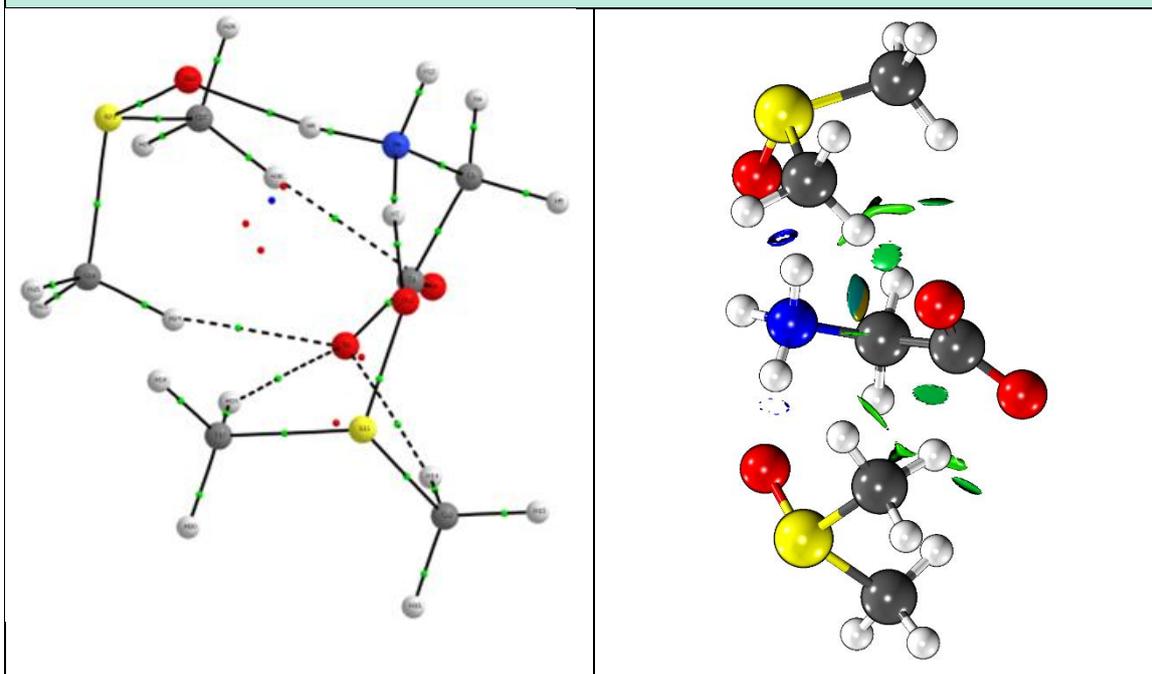


Figura 28. Grafos moleculares de la glicina zwitteriónica con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

En la Figura 28 se muestran de forma gráfica los resultados QTAIM y NCI del agregado glicina con dos moléculas de DMSO donde podemos comentar:

QTAIM. Centrándonos solo en las interacciones no covalentes vemos que se forman seis BCPs, además cinco RCPs y un CCP.

NCI. El gráfico NCI de esta figura es muy ilustrativo ya que indica como esta molécula se estabiliza por una multitud de enlaces intramoleculares. Por un lado, la mayor fortaleza de los enlaces no covalentes viene de la interacción entre el NH_3^+ , que actúa como un fuerte donador de protones a cada grupo $\text{O}=\text{S}$ de las moléculas de DMSO mediante enlaces intermoleculares. Al mismo tiempo, este grupo NH_3^+ tiene un enlace intramolecular con el oxoanión ($\text{C}=\text{O}^-$). El resto de los contornos verdes son fuerzas estabilizantes entre los C-Hs de los metilos y los oxoaniones ($\text{C}=\text{O}^-$) de la glicina.

6 Conclusiones

En el presente Trabajo de Fin de Máster se ha llevado a cabo un estudio computacional detallado utilizando el nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p), sobre la solvatación implícita y explícita de la molécula de glicina en medios acuoso y de dimetilsulfóxido (DMSO). A partir de este análisis, se han obtenido las siguientes conclusiones:

1. La glicina en su forma zwitteriónica, tanto libre como solvatada con una única molécula de agua, no ha podido optimizarse con el nivel de cálculo empleado en este trabajo. Sin embargo, es posible lograr dicha optimización con niveles de cálculo de menor calidad.
2. En condiciones de solvatación explícita, tanto en agua como en DMSO, la forma canónica de la glicina resulta más estable que la forma zwitteriónica. En todos los conformeros más estables la molécula de glicina presenta una estructura de tipo I.
3. En contraste, bajo un modelo de solvatación implícita, es la forma zwitteriónica la que presenta mayor estabilidad. Esto es lo que cabría esperar, ya que cuanto mayor es el número de moléculas de disolvente rodeando a la glicina, mayor es la estabilización de su forma iónica, que es precisamente la predominante en medio fisiológico.
4. En los complejos formados por glicina en su forma canónica con una o dos moléculas de agua, no se observa la estructura tipo II de glicina como conformación base. Esto se debe a la elevada estabilidad conferida por los enlaces de hidrógeno entre el grupo carboxílico (-COOH) y las moléculas de agua que caracterizan las estructuras de tipo I y tipo III.
5. En el complejo formado por glicina zwitteriónica con dos moléculas de agua, se observa una fuerte tendencia de estas a formar enlaces de hidrógeno entre sí, generando una disposición sin simetría.
6. El DMSO actúa como un estabilizante eficaz para las estructuras zwitteriónicas, siendo capaz de estabilizar esta forma incluso con una sola molécula de disolvente en condiciones de solvatación explícita, a diferencia del agua.
7. El DMSO puede formar enlaces de hidrógeno a través de sus grupos metilo (-CH₃), lo que contribuye significativamente a la estabilidad de los complejos formados.

8. El estudio de las interacciones intramoleculares mediante los métodos QTAIM y NCI ha resultado ser de gran utilidad para visualizar y comprender la estabilidad de los complejos analizados. En particular, en los complejos zwitteriónicos con una y dos moléculas de disolvente, se observan puntos críticos de jaula, lo que sugiere una organización espacial particular y relevante.

Este estudio ha permitido comprender con mayor profundidad las interacciones que puede presentar un aminoácido sencillo como la glicina en distintos entornos de solvatación, tanto implícita como explícita. Asimismo, la obtención de las estructuras optimizadas de los diversos conformeros observados abre la puerta a una posible caracterización experimental de los complejos descritos.

7 Bibliografía

1. Gaussian 16, Revision C.01 (2016). Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A. *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT.
2. Lowe, J. P. & Peterson, K. A. (2006). Quantum chemistry, third edition. Elsevier Academic Press.
3. Cramer, C. J. (2013). Essentials of Computational Chemistry: Theories & Models (2nd ed.).
4. Capelle, K. (2006) A bird's-eye view of density-functional theory. Brazilian Journal of Physics, 36, 1318-1343.
5. Lombardi, O. & Martínez González, J. C. (2012). Entre mecánica cuántica y estructuras químicas: ¿a qué refiere la química cuántica?. Scientiae Studia, 10(4), 649–670.
6. Kim, K. & Jordan, K. D. (1994). Comparison of Density Functional and MP2 Calculations on the Water Monomer and Dimer. Journal of Physical Chemistry 98 (40): 10089–10094.
7. Levine I. N. (2001). Química Cuántica / (5a ed.). Prentice-Hall.
8. Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. Physical Review, 140(4A), A1133-A1138.
9. Matta, C. F., & Boyd, R. J. (2007). An Introduction to the Quantum Theory of Atoms in Molecules. In The Quantum Theory of Atoms in Molecules (pp. 1–34). Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
10. Kumar, P. S. V., Raghavendra, V., & Subramanian, V. (2016). Bader's Theory of Atoms in Molecules (AIM) and its Applications to Chemical Bonding. Journal of Chemical Sciences, 128(10), 1527–1536.
11. Grimme, S., Ehrlich, S., & Goerigk, L. (2011). Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory. Journal of Computational Chemistry, 32(7), 1456–1465.
12. Emamian, S., Lu, T., Kruse, H., & Emamian, H. (2019). Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. Journal of Computational Chemistry, 40(32), 2868–2881.

13. Contreras-García, J., Johnson, E. R., Keinan, S., Chaudret, R., Piquemal, J.-P., Beratan, D. N., & Yang, W. (2011). NCIPLOT: A Program for Plotting Noncovalent Interaction Regions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 7(3), 625–632.
14. Lee, C., Yang, W. & Parr, R. G. (1988) Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical Review B*, vol. 37, no. 2, pp. 785-789.
15. Becke A. D., (1988) Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior, *Physical Review A*, vol. 38, no. 6, pp. 3098-3100.
16. Grimme, S., Antony, J., Ehrlich, S., & Krieg, H. (2010). A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. *Journal of Chemical Physics*, 132(15), 154104.
17. Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. (1996), "VMD - Visual Molecular Dynamics", *J. Molec. Graphics*, vol. 14, pp. 33-38.
18. Becke A. D., "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange", *The Journal of Chemical Physics*, vol. 98, no. 7, pp. 5648-5652, 1993.
19. Wolfram Research, Inc., *Mathematica*, versión 14.2, Champaign, IL (2024).
20. Schrödinger Release 2022-1: *Maestro (version 12.5)* (New York, NY: Schrödinger LLC)
21. Barone, V., Biczysko, M., Bloino, J., & Puzzarini, C. (2013). Glycine conformers: a never-ending story? *Physical Chemistry Chemical Physics*, 15(5), 1358–1363.
22. Boča, R., Rádiková, Ž., Štofko, J., Vranovičová, B., & Rajnák, C. (2025). Quantum chemical study of molecular properties of small branched-chain amino acids in water. *Amino Acids*, 57:11, 1-13.
23. Bushuev, Y. G., Davletbaeva, S. v., & Koifman, O. I. (2017). Molecular dynamics simulations of aqueous glycine solutions. *CrystEngComm*, 19(47), 7197–7206.
24. Hu, C. H., Shen, M., & Schaefer, H. F. (1993). Glycine Conformational Analysis. *Journal of the American Chemical Society*, 115(7), 2923–2929.
25. Ke, H. W., Rao, L., Xu, X., & Yan, Y. J. (2008). Theoretical study of glycine conformers. *Journal of Theoretical and Computational Chemistry*, 7(4), 889–909.
26. Wanga, W., Pu, X., Zhenga, W., Wong, N. B., & Tian, A. (2003). Some theoretical observations on the 1:1 glycine zwitterion–water complex. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 626(1–3), 127–132.

27. Sivapragasam, M., Moniruzzaman, M., & Goto, M. (2016). Recent advances in exploiting ionic liquids for biomolecules: Solubility, stability and applications. *Biotechnology Journal*, 11(8), 1000–1013.
28. Panuszko, A., Pastwa, P., Gajewski, J., & Bruździak, P. (2024). Characterizing Interactions Between Small Peptides and Dimethyl Sulfoxide Using Infrared Spectroscopy and Computational Methods. *Molecules*, 29(24).
29. Ferraro, J. R., Koningstein, J. A., Kuska, H. A., Peterson, S., Ramsev, B. F., Roeters, M. T., J Root, *et al* (1972). Dimethyl sulfoxide. Vol.1: Basic concepts of DMSO (Jacob, Stanley W.; Rosenbaum, Edward E.; Wood, Don C.). *Journal of Chemical Education*, 49(2).
30. Kokpol, S. U., Doungdee, P. B., Hannongbua, S. v., Rode, B. M., & Limtrakul, J. P. (1988). Ab initio study of the hydration of the glycine zwitterion. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 2*, 84(11), 1789–1792.
31. Pople J A, Schleyer P V, Hehre W J & Radom L (1986) Ab initio molecular orbital theory Ab initio Molecular Orbital Theory vol 7 (New York: Wiley) p 30379

8 Anexos

Abreviaturas

B3LYP. Becke Three Parameter Hybrid Functional; *Funcional híbrido de tres parámetros de Becke.*

B-O. Born-Oppenheimer.

BCP. Bond Critical Point; *Punto crítico de enlace.*

CC. Coupled-Cluster; *Agregado acoplado.*

CCP. Cage Critical Point; *Punto crítico de jaula.*

CI. Configuration Interaction; *Interacción de configuración.*

DMSO. Dimethyl Sulfoxide; *Dimetilsulfóxido.*

FTIR. Fourier-Transform InfraRed; *Infrarrojo con transformada de Fourier.*

HF. Hartree-Fock.

H-S. Hohenberg y Kohn.

MP. Møller-Plesset; *Metodología de perturbaciones post-HF.*

NCI. Non-Covalent Interactions; *Interacciones no covalentes.*

PES. Potential Energy Surface; *Superficie de energía potencial.*

QTAIM. Quantum Theory of Atoms In Molecules; *Teoría cuántica de los átomos en moléculas.*

RCP. Ring Critical Point; *Punto crítico de anillo.*

RGB. Red, Green Blue; *Rojo Verde Azul.*

S-K. Kohn y Sham.

SCF. Self-Consistent Field; *Campo autoconsistente.*

Listado Tablas

Tabla 1. Energías relativas (cm^{-1}) de los complejos formados entre la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con H_2O y DMSO.

Tabla 2. Energías relativas (cm^{-1}) de la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con H_2O y DMSO en una solvatación implícita.

Tabla 3. Parámetros del análisis QTAIM (en u.a.) para la molécula de Glicina.

Tabla 4. Parámetros del análisis QTAIM (en u.a.) para los agregados Gly- H_2O , Gly - $2\text{H}_2\text{O}$ y Gly_{zw}- $2\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 5. Parámetros (en u.a.) del análisis QTAIM para los agregados Gly-DMSO, y Gly_{zw}-DMSO.

Tabla 6. Parámetros (en u.a.) del análisis QTAIM para los agregados Gly- 2DMSO , y Gly_{zw}- 2DMSO .

Listado Figuras

Figura 1. Estructura canónica de un aminoácido.

Figura 2. Estructura zwitterónica de un aminoácido.

Figura 3. Estructura molecular del DMSO.

Figura 4. Esquematación de modelo clásico de una molécula según la mecánica molecular, dos esferas unidas por un muelle.

Figura 5. Representación PES, marcados dos puntos silla de la representación.

Figura 6. Diagrama de la metodología HF.

Figura 7. Relación RGB de las interacciones intramoleculares.

Figura 8. Posibles ejes de rotación (torsiones) de la molécula de glicina.

Figura 9. Posibles ejes de rotación de la molécula de glicina zwitteriónica.

Figura 10. Estructura de los conformeros más estables de la glicina canónica en estado gaseoso. ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa (incluye la corrección del punto cero) y ΔG : la energía libre de Gibbs relativa al conformero más estable. Todos los cálculos se han realizado a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p). Los recuadros de color salmón indican las estructuras encontradas con técnicas espectroscópicas en fase aislada.

Figura 11. Estructura de los conformeros más estables de la glicina canónica con una molécula de agua en estado gaseoso. ΔE_{ZPE} es la energía electrónica relativa (incluye la corrección del punto cero) y ΔG : la energía libre de Gibbs relativa al conformero más estable. Todos los cálculos se han realizado a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p). El recuadro de color salmón indica la estructura encontrada con técnicas espectroscópicas en fase aislada.

Figura 12. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina y dos moléculas de agua. Se muestra también la diferencia energética teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-

311++G(d,p). El recuadro de color salmón indica la estructura encontrada con técnicas espectroscópicas en fase aislada.

Figura 13. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y una molécula de agua, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas por mecánica HF a nivel 6-311++G(d,p).

Figura 14. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y dos molécula de agua, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Figura 15. Estructura de los conformeros más estables del clúster glicina y una molécula de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Figura 16. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina y dos molécula de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidos a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Figura 17. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y una molécula de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Figura 18. Estructuras de los conformeros más estables del clúster glicina zwitteriónica y dos moléculas de DMSO, se muestra también la energía electrónica relativa teniendo en cuenta la corrección del punto cero (ΔE_{ZPE}) y la diferencia de la energía libre de Gibbs (ΔG), respecto al conformero más estable obtenidas a nivel de cálculo B3LYP-D3BJ/6-311++G(d,p).

Figura 19. Variación de la energía libre de Gibbs relativa de la glicina canónica y zwitteriónica respecto a la temperatura en un medio implícito de solvatación H₂O.

Figura 20. Variación de la energía libre de Gibbs relativa de la glicina canónica y zwitteriónica respecto a la temperatura en un medio implícito de solvatación DMSO.

Figura 21. Grafos moleculares de la glicina canónica. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 22 Grafos moleculares de la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con una molécula de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores

donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 23. Grafos moleculares de la forma canónica y zwitteriónica de la glicina con dos moléculas de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 24. Grafos moleculares de la forma canónica y zwitteriónica de la glicina zwitteriónica con dos moléculas de agua. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 25 Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con una molécula de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 26. Grafos moleculares de la forma canónica de la glicina con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 27. Grafos moleculares de la glicina zwitteriónica con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.

Figura 28. Grafos moleculares de la glicina zwitteriónica con dos moléculas de DMSO. A la izquierda representación QTAIM, con los BCP representados como pequeñas esferas verdes y los RCP como pequeñas esferas rojas. A la derecha representación NCI con representación RGB, con gradiente de colores donde azul son interacciones atractivas como enlaces de hidrogeno, verde interacciones intramoleculares y rojo interacciones repulsivas.