

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

REACTIVIDAD QUÍMICA DE INSECTICIDAS
NEONICOTINOIDES DENTRO DEL MARCO DE
LA TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA
DENSIDAD E IMPLEMENTACIÓN DEL
PROPAGADOR DEL ELECTRÓN PARA SU
APLICACIÓN EN SISTEMAS MOLECULARES
Y ÁTOMOS CONFINADOS.

Tesis que presenta
Erwin García Hernández
Para obtener el grado de
Doctor en Ciencias (Química)

Asesor:

Dr. Jorge Garza Olguín

Coasesor:

Dr. Roberto Flores Moreno

Miembros del jurado



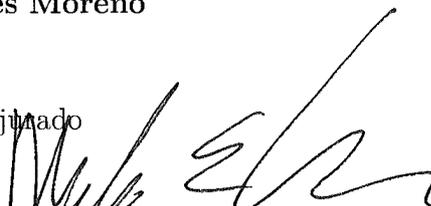
Dr. José Luis Gázquez Mateos

Presidente



Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde

Vocal



Dr. Marcelo E. Galván Espinosa

Secretario



Dr. Raúl Álvarez Idaboy

Vocal



Dr. Roberto Flores Moreno

Vocal

México, D.F. Marzo de 2015

ESTA TESIS SE DESARROLLÓ EN EL ÁREA DE FISICOQUÍMICA
TEÓRICA DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA BAJO LA DIRECCIÓN
DEL DR. JORGE GARZA OLGUÍN Y EL DR. ROBERTO FLORES
MORENO

EL EXAMEN DE GRADO SE LLEVÓ A CABO EL DÍA 20 DE MARZO DE
2015 A LAS 12:00 HORAS EN EL EDIFICIO DE POSGRADO SALÓN 001
DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA

EL JURADO ESTUVO FORMADO POR LOS SIGUIENTES SINODALES:

DR. JOSÉ LUIS GÁZQUEZ MATEOS	PRESIDENTE
DR. MARCELO E. GALVÁN ESPINOSA	SECRETARIO
DR. HIRAM ISAAC BELTRÁN CONDE	VOCAL
DR. RAÚL ÁLVAREZ IDABOY	VOCAL
DR. ROBERTO FLORES MORENO	VOCAL

A la familia en la que Dios permitió regocijarme, y a la familia en la que ahora regocijo mis andares. A los mejores augurios de mi existencia; Yazmín y Julián.

Agradecimientos

Nada sería posible sin el gran apoyo y amor de mi hermosa esposa Yazmín y de nuestro hijo; Julián. Agradezco infinitamente a mis padres y hermanas por simplemente TODO.

El presente trabajo se realizó gracias a una beca (240842) de estudios de posgrado otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Quiero agradecer a mi asesor de tesis Dr. Jorge Garza Olguín por todo su apoyo y comprensión a lo largo de esta aventura denominada *doctorado*. Así mismo externo mi más sincero agradecimiento a mi coasesor Dr. Roberto Flores Moreno, por todas las atenciones recibidas durante el doctorado, en especial, por su gran soporte académico y personal en la corta estancia en su laboratorio.

También agradezco a los revisores de la tesis, por sus aportaciones y sugerencias.

A la M.C. Teresa Tamayo, por su ayuda en la revisión del capítulo del 5. Al Dr. Alfredo Guevara por su fructífera discusión y soporte en la revisión del capítulo 4, que hicieron que ese capítulo se concluyera satisfactoriamente. Así mismo a Jorge Nochebuena por facilitarme su código, para la obtención de puentes de hidrógeno en el mismo capítulo.

Un agradecimiento especial a Cris por su amistad y por todo lo que conlleva esa palabra.

Al Dr. Alvaro Vázquez Mayagoitia y a la Dra. Rubicelia Vargas Fosada, que directa o indirectamente ayudaron en mi formación académica. Por último y no menos importante, agradezco a todos mis profesores, que fueron parte importante en esta etapa profesional y por supuesto a todos mis compañeros del área de Físicoquímica Teórica, por hacer de ésta etapa, una odisea divertida.

Índice

Lista de Abreviaturas	xiii
Resumen	1
Introducción	3
PARTE I. Reactividad química de insecticidas neonicotinoides dentro del marco de la DFT	15
1 Fundamento Teórico	17
1.1 Teoría de Funcionales de la Densidad	17
1.1.1 El formalismo de Kohn–Sham	18
1.1.2 Energía de intercambio y correlación	20
1.2 Índices de reactividad química	22
1.2.1 Potencias electrodonadora y electroaceptora	25
1.3 Cargas atómicas	26
1.3.1 Análisis de población de Hirshfeld	29
2 Estudio de la estructura de neonicotinoides	33
2.1 Geometrías del imidacloprid	33
2.1.1 Metodología	34
2.1.2 Resultados	34
2.2 Geometrías de análogos neonicotinoides	40

2.2.1	Metodología para análogos del imidacloprid	40
2.2.2	Resultados	41
2.3	Conclusiones	50
3	Reactividad química de neonicotinoïdes	53
3.1	Índices de reactividad del imidacloprid	53
3.1.1	Metodología	54
3.1.2	Resultados	54
	Predictores globales de reactividad	54
	Predictores locales de reactividad	59
	Posibles sitios de transferencia de carga en el acoplamiento imidacloprid- AChBP	63
3.2	Índices de reactividad de análogos neonicotinoïdes	69
3.2.1	Resultados	69
	Predictores globales de reactividad	69
	Predictores locales de reactividad	70
3.3	Conclusiones	74
4	Energía de interacción neonicotinoïde-AChBP	75
4.1	Metodología	75
4.2	Resultados	76
4.3	Conclusiones	79
PARTE II. Implementación del propagador del electrón para su aplicación en sistemas moleculares y átomos confinados		81
5	Teoría del propagador del electrón	83
5.1	Segunda cuantización	83
5.1.1	El espacio de Fock	83
5.1.2	Operadores de creación y aniquilación	85

<i>Índice</i>	xi
5.1.3 Operadores de uno y dos electrones	85
5.2 Representación espectral de Lehmann	86
5.3 Superoperador resolvente	87
5.3.1 Superoperadores	87
5.3.2 Resolvente	88
5.4 Aproximaciones del propagador del electrón	89
5.4.1 Propagador del electrón a segundo orden	90
5.5 Sistemas moleculares: una implementación dentro de NWChem	91
5.5.1 Validación	93
5.6 Conclusiones	96
6 EP2 sobre GPU's: aplicación en átomos confinados	97
6.1 Potencial de ionización en átomos confinados	97
6.2 Implementación en MEXICA	99
6.3 Validación	103
6.4 Conclusiones	106
7 Conclusiones y perspectivas	107
Apéndice	112
Bibliografía	113

Lista de abreviaturas

nAChR	Receptores nicotínicos de acetilcolina
AChBP	Proteína de unión de acetilcolina
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad
EPT	Teoría del Propagador del Electrón
HPA-I	Análisis de Población de Hirshfeld Iterativo
MEXICA	MEXIcan Confined Atoms
GPU	Unidad de Procesamiento Gráfico
HF	Hartree-Fock
MP2	Moller-Plesset a segundo orden
MEP	Potencial Electrostático Molecular
ON	Vector de Número de Ocupación
AO	Orbitales Atómicos
MO	Orbitales Moleculares
EP2	Propagador del Electrón a segundo orden
KT	Teorema de Koopmans
STSA	Aproximación del Estado de Transición de Slater
STO	Orbital de Slater
PES	Superficie de Energía Potencial
ZPE	Energía del Punto Zero

Resumen

El presente trabajo muestra dos estudios: uno de ellos concerniente a la estructura electrónica de una familia de neonicotinoides. Partiendo de un análisis conformacional con el método PBE/6-311G(d,p) para imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram, se muestran al menos 4 mínimos en la superficie de energía potencial para cada uno. Además, para imidacloprid, nuestros resultados coinciden con algunos publicados en la literatura, lo cual no pasa para el acetamiprid. De nuestro conocimiento, se destaca que para el tiacloprid y nitenpyram el análisis conformacional presentado en esta tesis, es el primero. A partir de I y A , donde los potenciales de ionización fueron contrastados con los obtenidos mediante el propagador del electrón, se obtuvieron los descriptores de reactividad química en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad. Tales descriptores muestran que los neonicotinoides tienen preferencia a donar carga en el siguiente orden descendente: acetamiprid > nitenpyram > tiacloprid > imidacloprid. Se proponen tres sitios electrodonadores, los cuales son susceptibles en un proceso de transferencia de carga. A través del acoplamiento neonicotinoide-AChBP, se obtienen cuatro modelos para evaluar su energía de interacción, así como para obtener las interacciones mediante puente de hidrógeno. A partir de estos resultados, se obtiene que el complejo más estable es el formado por imidacloprid y el AChBP de *Aplysia Californica*. Por otro lado, en el segundo estudio de esta tesis se aprecia la implementación y validación del propagador del electrón en el código libre NWChem. Además, se muestra la extensión del uso de esta técnica en átomos confinados, así como su implementación acelerada por GPU's. En este último caso, encontramos que el propagador del electrón es ideal para la obtención de I en sistemas confinados por mantener el mismo Hamiltoniano en el proceso de ionización.

Introducción

PARTE I. Reactividad química de insecticidas neonicotinoides dentro del marco de la DFT

El imidacloprid es un insecticida que pertenece al grupo de los neonicotinoides, que por su gran especificidad para unirse a receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) en insectos, es altamente efectivo para el control de plagas en cultivos. Este compuesto fue introducido al mercado por la industria Bayer Crop – Science en 1991, lo cual, debido a su excelente capacidad insecticida y su baja toxicidad en mamíferos lo colocó como el preferido en la actividad agrícola. [1] Otros neonicotinoides, además del imidacloprid, fueron sintetizados y comercializados años después, con características estructurales similares a éste, y con eficiencia un tanto similar a su antecesor. [2]

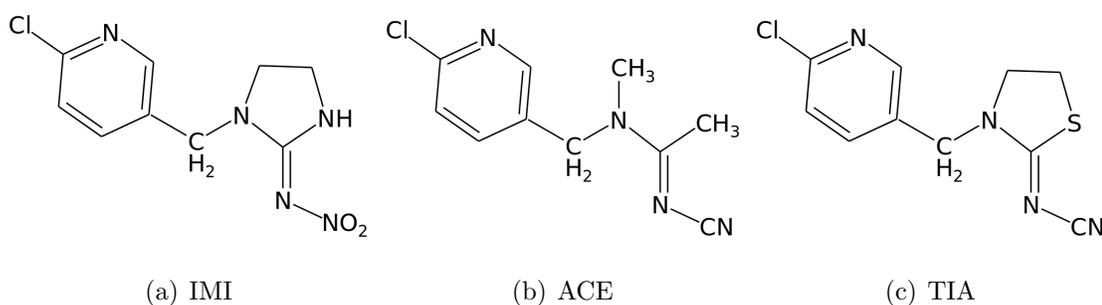


Figura 1: Estructuras de (a) Imidacloprid (b) Acetamiprid (c) Tiacloprid.

El imidacloprid está compuesto por un grupo cíclico de cloropiridina, una fracción imida-

zolidina y un grupo electroattractor de nitroimina (Figura 1a). Se ha reportado que el grupo de nitroimina es el fragmento principal para que esta molécula exhiba gran afinidad a los receptores nACh debido a sus características electroattractoras y por su capacidad para formar puentes de hidrógeno. [3,4] Además, la presencia del cloro en la posición *para* (con respecto al metileno) en el anillo de piridina, es necesaria para que exhiba gran funcionalidad. [5]

La alta potencia y excelente selectividad del imidacloprid y sus análogos puede ser atribuido a la interacción del subsitio catiónico con el farmacóforo electronegativo (NNO₂, NCN, etc.) se debe también en gran medida a la interacción $\pi - \pi$ entre el anillo cloropiridina con un residuo aromático de aminoácido del receptor. [6,7] Además, estudios de rayos X muestran que el imidacloprid es coplanar entre el plano de la imidazolidina y el sustituyente nitroimina que propicia una conjugación electrónica, así, se facilita el flujo de carga parcial negativa hacia el farmacóforo. [8]

Cabe resaltar que se ha demostrado que análogos a él, como el acetamiprid ((E)-N-[(6-cloro-3-piridil)metil]-N-ciano-N-metilacetamidina) y tiacloprid ((Z)-N-(3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-1,3-tiazolan-2-iliden)cianamida) son menos tóxicos hacia las abejas que el imidacloprid. Ver Figura 1b y 1c respectivamente. [9]

Los neonicotinoides, así como muchos insecticidas, actúan a nivel de sistema nervioso central, sin embargo, estos lo hacen como agonistas de los nAChR responsables de una rápida neurotransmisión excitatoria, debido a la apertura de los canales de iones de sodio. [8,10,11]

Los estudios experimentales que muestran la eficiencia insecticida del imidacloprid y de otros análogos a él, son bastos, siendo el grupo de John E. Casida y Motohiro Tomizawa, entre otros, los que han estudiado en gran medida este tipo de compuestos, [6,8,10–15] en los que sabiendo la naturaleza del farmacóforo de los neonicotinoides hacen cambios en el grupo funcional de esta fracción de la molécula, intercambiando el grupo nitroimina (NNO₂) por porciones un tanto o igual de electronegativas e invirtiendo la estereoquímica de la molécula inicial. [12]

Vale la pena notar que hay reportes experimentales donde la interacción neonicotinoide-receptor ha sido modelada usando principalmente el nACh o la proteína de unión de acetil-

colina (AChBP, por sus siglas en inglés) como receptores. Proponiendo de esta manera las interacciones más importantes entre los neonicotinoides y el receptor. [16–20] Hay propuestas para los sitios de unión entre el receptor y los neonicotinoides [21,22] donde las interacciones coulómbicas y un puente de hidrógeno son las principales contribuciones. Tres propuestas para la interacción neonicotinoide-receptor son presentadas en la Figura 2. Claramente, el rol de un átomo de nitrógeno en el neonicotinoide, y la distancia entre los dos sitios activos en el receptor nACh son factores importantes para la propuesta de estos modelos.

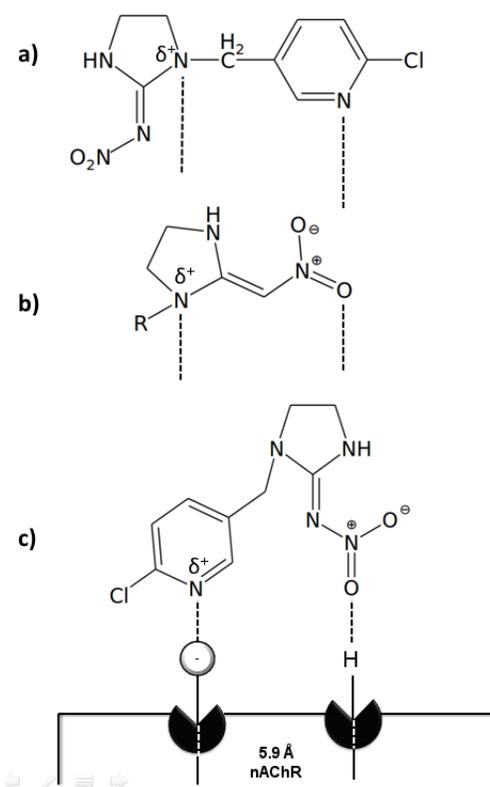


Figura 2: Modelos de unión entre los neonicotinoides y el receptor nACh. **R** en (b) es la fracción 6-cloro-3-piridil.

Las modificaciones estructurales a los neonicotinoides parecen ser una alternativa para potenciar sus propiedades y/o desarrollar nuevos insecticidas de este tipo. Dentro de este rubro se han estudiado bis-neonicotinoides, los cuales contienen dos fracciones de imidacloprid unidos por cadenas alifáticas de diversos tamaños. Evaluando las posibles interacciones que

podría formar con el receptor y correlacionándolo con su actividad insecticida, parece ser que dichos cambios no favorecen a sus propiedades biológicas. [23]

Tomando en cuenta las diversas referencias que hacen alusión a la parte experimental, cabe mencionar que los neonicotinoides no sólo han sido estudiados mediante técnicas experimentales, la química teórica también ha estado involucrada en algunos trabajos donde se hace mención a dichos compuestos. En estudios teóricos se relacionan algunas propiedades fisicoquímicas de los compuestos obtenidos mediante diversos niveles de teoría, que van desde cálculos de mecánica molecular hasta métodos *ab initio*.

Desde el punto de vista de la química cuántica, los reportes han sido basados principalmente en las propiedades electrostáticas del grupo NNO_2 en el imidacloprid, mapeando el potencial electrostático sobre la densidad electrónica. [6, 24, 25] Una acumulación de carga negativa es mencionada como conclusión principal. Adicionalmente, hay un reporte donde la energía de unión del farmacóforo-receptor es estimada usando teoría de perturbaciones a segundo orden (MP2/6-311++G(d,p)). Para este caso, sólo la fracción imidazolidina es usada como un modelo de insecticida, y dos residuos clave (Trp and Arg/Lys) simulan al receptor. [7] Los autores concluyen que la interacción es comandada por una fracción positiva de la cadena de aminoácidos indicando que el farmacóforo en el imidacloprid es crucial para su reconocimiento selectivo.

En lo que respecta al imidacloprid y análogos neonicotinoides, los estudios teóricos han tratado de correlacionar la actividad insecticida mediante modelado molecular utilizando análisis comparativo de campo molecular (CoMFA, por sus siglas en inglés) [26] y otros, como QSAR (Relación Cuantitativa Estructura–Actividad) [24, 27–29] o mediante acercamientos moleculares (Docking), [17, 18, 30] sin embargo, pocos artículos tratan a estos compuestos desde un punto de vista más detallado, como por ejemplo, llevando a cabo estudios de reactividad química utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés). Sólo se encuentran un par de trabajos en los que, no obstante, no se logra apreciar un estudio detallado a nivel de estructura electrónica. [6] Tal es el caso, en el cual Tomizawa y col., remarcan el hecho de que la fracción electroattractora de los neonicotinoides juega un

rol crucial en la reactividad de dichos compuestos, esto lo verifican mapeando la superficie de potencial electrostático sobre la densidad electrónica del imidacloprid, corroborando que en dicha porción de la molécula se encuentra la mayor carga negativa confiriéndole una excelente selectividad y potencia insecticida a los neonicotinoides. [6] Es importante mencionar que los trabajos teóricos que se encuentran en la literatura hacen énfasis solamente en la parte electrostática. [25, 31]

Un trabajo reciente que vale la pena comentar, es el publicado por Le Questel y col., [32] en 2013, en el que confirman el modelo de unión utilizando la metodología de interacciones no covalentes (NCI, por sus siglas en inglés) propuesta por el grupo de Yang en 2010. [33] En este trabajo, los autores establecen la importancia de algunos residuos del AChBP y las interacciones con imidacloprid.

Por otro lado, es importante recalcar el rol de los neonicotinoides en un aspecto completo, es decir, no solamente frente al receptor. En este sentido, podemos citar los estudios acerca de la degradación de este tipo de compuestos en presencia de grupos radicalarios como ($\text{CO}_3^{\bullet-}$, $\text{SO}_4^{\bullet-}$) [34, 35] o frente al oxígeno singulete ($^1\text{O}_2$), [36] donde el proceso de transferencia de carga es propuesto en sus mecanismos de reacción. En las referencias [34–36] los autores hacen mención al nitrógeno en la fracción de imidazolidina, como los átomos¹ donde la reacción es desencadenada en el imidacloprid, tiacloprid y acetamiprid respectivamente.

Es importante mencionar que la reactividad química dentro del marco de la DFT, aún no ha sido explorada por completo, la única referencia encontrada fue la reportada por Michael E. Beck donde calcula el potencial de ionización y la afinidad electrónica, encontrando con estos, la dureza y el potencial químico para el imidacloprid y el tiacloprid. La metodología empleada fue basada en el método BP86/TZVP. A partir de diferencias finitas obtuvo las funciones de Fukui y concluyó que la función de Fukui (f^- , asociada con la donación de carga) predice exactamente el lugar donde se lleva a cabo la hidroxilación cuando este es metabolizado. [37]

Por mala fortuna, no existen valores experimentales de potenciales de ionización y afinidad

¹Se habla en plural, porque nos referimos a un átomo de nitrógeno con diferente etiqueta dependiendo de cada molécula, dando a entender que son tres nitrógenos diferentes

electrónica de los neonicotinoides, lo cual sería muy conveniente para poder contrastar los valores con los generados por la DFT.

Se sabe que la Teoría del Propagador del Electrón (EPT, por sus siglas en inglés) provee de forma precisa energías de remoción y adición de electrones. [38] De la misma forma, se ha usado para el estudio de moléculas de gran tamaño y por supuesto de interés biológico. [39–41] Cabe resaltar, que los errores promedio obtenidos con el propagador del electrón son menores a 0.25eV con respecto al experimento. [42,43] Por lo tanto, el uso de ésta técnica para nuestros sistemas de estudio es deseable.

Dicho lo anterior, el estudio de nuevos insecticidas es cada vez mayor, debido a la resistencia que van creando los insectos a este tipo de compuestos. Una forma, es correlacionar las propiedades de tales compuestos con estudios teóricos de estructura electrónica, desde el punto de vista de la unión con el receptor hasta los factores electrónicos que le confieren dicha funcionalidad insecticida a las moléculas. Por tal motivo se plantea el siguiente objetivo:

Objetivo

Encontrar los sitios susceptibles a la transferencia de carga de una familia de neonicotinoides, mediante índices de reactividad generados en el contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad.

Para alcanzar este objetivo, se plantean los siguientes objetivos particulares.

Objetivos particulares

Sobre la familia de neonicotinoides definida en esta tesis (imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram):

- Analizar las diversas conformaciones.
- Estimar el potencial de ionización con la DFT, y contrastar dichos valores con los obtenidos con la Teoría del Propagador del Electrón.

- Estimar la afinidad electrónica con la DFT y con el potencial de ionización, obtener derivadas con respecto al número de electrones.
- Evaluar índices de reactividad química, globales y locales, definidos dentro de la teoría de funcionales de densidad.
- Elucidar la transferencia de carga en el acoplamiento ligando-receptor.

Así, esta sección de la tesis presenta del capítulo 1 al 4 un estudio detallado de reactividad química para el imidacloprid y tres de sus análogos comerciales (acetamiprid, tiacloprid y nitenpyram).

En el capítulo 1 se presenta un bosquejo sobre el fundamento teórico en el que se basa este trabajo, incluyendo por supuesto el formalismo de Kohn–Sham, [44] y las aportaciones de las diferentes metodologías para el cálculo de las cargas atómicas, haciendo énfasis en el análisis de población de Hirshfeld (HPA, por sus siglas en inglés) [45] y HPA–I (HPA iterativo). [46] Además, se detallan conceptos generados en el marco de la DFT, como el potencial químico y la dureza.

En el capítulo 2, se muestra un análisis conformacional detallado de los compuestos estudiados, esto, mediante rotaciones de dos ángulos diedros en los cuales se encuentran la mayoría de los grados de libertad de las moléculas de dicho estudio, al menos cuatro conformaciones con energía similar, fueron encontrados para cada caso. Haciendo uso de recursos digitales (mediante los archivos *.PDB*), las estructuras experimentales de los compuestos estudiados en esta tesis fueron obtenidas y comparadas con nuestros resultados para dar una mejor conclusión sobre la validación de nuestra metodología.

Dentro del marco de la DFT, en el análisis de reactividad química debemos de reconocer al potencial de ionización (I) y a la afinidad electrónica (A) como propiedades muy importantes, las cuales están asociadas con las energías de remoción y aceptación de electrones en un sistema. [47] Cabe resaltar que estas propiedades son indispensables, debido a que nos dan la pauta para obtener los índices de reactividad global y por ende, también los índices de reactividad locales. Naturalmente, es importante tener certeza de que los valores

obtenidos mediante métodos teóricos son correctos, ya que no hay valores experimentales de energías de remoción reportados para los sistemas que estudiamos en la parte I de la tesis, los cuales, fueron importantes para el estudio de la reactividad química del imidacloprid y de sus análogos. En este aspecto, podemos citar a la teoría del propagador del electrón, la cual es usada para los procesos de adición y remoción de electrones, [38] que como ya se mencionó se utiliza para el cálculo de los potenciales de ionización verticales de moléculas orgánicas de interés biológico. [39–41] Así, el capítulo 3 se basa principalmente en el estudio detallado de reactividad química haciendo uso de los índices de reactividad globales y locales dentro del marco de la DFT, utilizando por primera vez en un trabajo las cargas obtenidas de HPA-I para la obtención de los índices de reactividad locales ($\omega^\pm(\mathbf{r})$). [48] También se muestran los valores de I para los sistemas en estudio y se contrastan con los obtenidos con EPT. Se concluye, que los valores de I para imidacloprid encontrados en este estudio, son confiables y difieren de los reportados en la literatura. [37] Además, de la parte de reactividad local se resalta que a pesar de que en el acoplamiento ligando receptor pudiera haber transferencia de carga, los índices de reactividad locales predicen sitios de transferencia de carga los cuales no están asociados a las interacciones entre el imidacloprid y el AChBP reportadas en la literatura.

El capítulo 4 presenta una discusión sobre las diferencias de energía en los complejos formados; imidacloprid-AChBP de *Aplysia Californica*, tiacloprid-AChBP de *Aplysia Californica* e imidacloprid-AChBP de *Lymnaea Stagnalis*, usando la aproximación de la supermolécula, encontrando que el complejo de imidacloprid con la proteína de *Aplysia Californica* es el más estable. Así también se muestra la caracterización geométrica en la formación de puentes de hidrógeno presentes en los complejos.

PARTE II. Implementación del propagador del electrón para su aplicación en sistemas moleculares y átomos confinados

Como ya se mencionó, EPT provee energías de ionización precisas muy cercanas al experimento por lo que aplicarlos a sistemas moleculares no es nuevo. Sin embargo, el aplicar esta técnica para la obtención de I sobre problemas en los que se debe mantener el mismo Hamiltoniano a lo largo del proceso de ionización es de particular interés, tal es el caso de átomos con restricciones de confinamiento.

En los últimos años, el estudio de las propiedades de sistemas confinados es cada vez mayor. [49] Esto es de gran interés debido a que hay sistemas en la naturaleza que se encuentran sometidos a grandes presiones, por lo que entender la química y física de estos sistemas resulta benéfico en muchos sentidos, por mencionar alguno, su importancia en ciencias como la astrofísica. [50]

Para átomos, se han utilizado modelos en los que se consideran restricciones espaciales. Un modelo simple y útil para el confinamiento, es aquel, que es representado por un potencial esférico, $\nu(\mathbf{r})$ que es definido como

$$\nu = \begin{cases} 0 & \text{si } r < R_c \\ \infty & \text{si } r \geq R_c \end{cases} \quad (1)$$

donde R_c corresponde al radio de la esfera. Así, con esta expresión hablamos de un átomo confinado por paredes rígidas. [51] Este modelo ha sido aplicado para átomos multieletrónicos usando los formalismos de Hartree-Fock [52, 53] y Kohn-Sham. [54]

Para el caso de Hartree-Fock (HF), este método ha sido utilizado para resolver el problema de estructura electrónica de átomos confinados, mediante dos estrategias. [55] Una, en la cual la condición a la frontera de Dirichlet es impuesta cuando se resuelve las ecuaciones de HF de forma autoconsistente en la parte radial de los orbitales de HF. Dos, en el marco de Hartree-Fock-Roothaan donde los orbitales se expanden en una base tipo Slater y una función de corte es incluida en la parte radial de los orbitales.

Para DFT, también se debe cumplir la condición a la frontera de Dirichlet en las ecuaciones de Kohn-Sham 1.14. Una forma de resolver estas ecuaciones fue propuesta por Garza y colaboradores mediante un método numérico. [54] Uno de los resultados más importantes encontrados al estudiar átomos con restricciones de confinamiento, es el cruzamiento entre diferentes niveles de energía (Ver Figura 3). [56] Lo cual lleva, a generar diferentes configuraciones electrónicas.

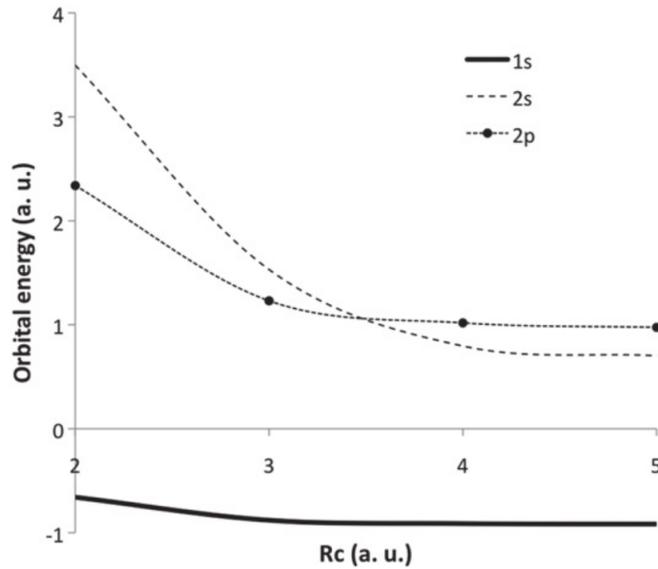


Figura 3: Energías orbitales para He confinado.

En este caso, se muestra cómo en el átomo de Helio hay cruzamiento en los niveles $2s$ y $2p$. Por otro lado, con este nuevo llenado de orbitales, este modelo predice una transición electrónica en metales alcalinos, tal que los orbitales d son más estables que los orbitales s . [57] Así, los metales alcalinos, bajo ciertas circunstancias, presentan un comportamiento similar que el observado en metales de transición y consecuentemente estos metales pueden formar aleaciones. [58]

Con esta premisa, es interesante ver el efecto del confinamiento en algunas propiedades electrónicas de los átomos. En este caso, estamos interesados en el potencial de ionización, principalmente, en el radio de confinamiento en el que $I = 0$.

Por lo tanto, en la segunda parte de la tesis, se plantea:

Objetivo

Implementar y validar el propagador del electrón a segundo orden (EP2), para su aplicación en sistemas moleculares y átomos confinados.

Objetivos particulares

- Obtener I para los sistemas estudiados en la parte I de esta tesis utilizando la implementación generada en el código libre NWchem.
- Obtener I para átomos con restricciones de confinamiento, utilizando la implementación generada en el código MEXICA.

De esta forma, la segunda parte de la tesis, consta del capítulo 5 y 6, y detalla la teoría del propagador así como su implementación y validación en programas para el estudio de sistemas moleculares y átomos confinados.

El capítulo 5 está dedicado a la teoría del propagador del electrón, así como a la implementación de la aproximación a segundo orden de este método en un código libre, (en este caso, NWChem [59]), y su validación con implementaciones ya calibradas (como la versión de Gaussian [60]).

Aprovechando las habilidades adquiridas en la programación de EP2, en el capítulo 6, se expone el uso del propagador más allá de moléculas de interés biológico, extendida a átomos confinados, utilizando el programa MEXICA (MEXIcan Confined Atoms) el cual es acelerado por GPU's (Unidad de procesamiento gráfico). Se muestra la implementación y validación del propagador del electrón a segundo orden utilizando esta arquitectura.

Finalmente, conclusiones generales sobre la tesis y perspectivas pueden apreciarse en el último capítulo de este trabajo.

PARTE I.

Reactividad química de insecticidas neonicotinoides dentro del marco de la DFT

Capítulo 1

Fundamento Teórico

1.1 Teoría de Funcionales de la Densidad

El uso de la Química Cuántica para el estudio de átomos y moléculas es cada vez mayor hoy en día. La posibilidad de obtener resultados confiables de comportamientos fisicoquímicos, biológicos, etc., mediante cálculos computacionales es fascinante, sin embargo, esto no hubiera sido posible sin el desarrollo de teorías que nos ayudan a la resolución de estos problemas.

En 1926 Schrödinger [61] propone una ecuación de valores propios la cual determina la estructura electrónica de un sistema.

$$\hat{H}\psi = E\psi \quad (1.1)$$

Donde debemos encontrar la función de onda (ψ) correspondiente a dicho sistema. La solución exacta de esta ecuación para sistemas de varios electrones es compleja. Por ello se han desarrollado métodos para resolverla. Una forma es usando la función de onda, como es el caso del método Hartree–Fock (HF) [47] o métodos post–Hartree–Fock tales como Moller–Plesset a segundo orden (MP2) [62] o el de Interacción de Configuraciones (CI), entre otros, o usando a la densidad electrónica como base, como es el caso de la Teoría de Funcionales de la Densidad [63]. Esta última, tiene sus antecedentes en los trabajos de Thomas [64] y Fermi [65], donde utilizan a la densidad electrónica como variable básica. Fue hasta 1964 cuando Hohenberg y Kohn [66] mediante sus teoremas mostraron que para

el estado fundamental el modelo de Thomas-Fermi puede ser considerado como una aproximación a una teoría exacta, la Teoría de Funcionales de la Densidad. Posteriormente, con las aportaciones de Kohn y Sham, [44] la DFT adquirió la forma de un método práctico para el estudio de la estructura electrónica. La propuesta de Hohenberg y Kohn es que para un estado fundamental no degenerado, la energía y demás propiedades electrónicas del sistema, pueden ser determinadas por la densidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(x, y, z)$, [66] dando lugar al primer teorema:

El potencial externo $\nu(\mathbf{r})$ del sistema de N electrones, es determinado por la densidad electrónica, de tal manera que la energía total de un sistema puede escribirse como:

$$E_\nu[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (1.2)$$

donde $F_{HK}[\rho]$ es un funcional universal¹ y $\nu(\mathbf{r})$ es el potencial externo generado por los núcleos dentro del sistema.

El segundo teorema se relaciona con el principio variacional:

Para cualquier densidad de prueba $\rho'(\mathbf{r})$ tal que $\rho'(\mathbf{r}) \geq 0$ y $\int \rho'(\mathbf{r})d\mathbf{r} = N$ debe cumplirse con:

$$E_0 \leq E_\nu[\rho'] \quad (1.3)$$

donde $E_\nu[\rho']$ es la energía obtenida de la ecuación 1.2 y E_0 es la energía del estado basal.

1.1.1 El formalismo de Kohn–Sham

A partir de los teoremas de Hohenberg y Kohn, Kohn y Sham hicieron una propuesta para obtener la densidad del estado basal de un sistema electrónico. Esta propuesta la podemos resumir en los siguientes puntos:

1. *Sistema de referencia donde se conoce la función de onda exacta.* Este sistema corresponde a un sistema donde los electrones no interactúan entre sí y por lo tanto un

¹Un **funcional** $F[f]$ es una función que toma funciones como su argumento

determinante de Slater da la descripción de este sistema. Precisamente, por ser un determinante de Slater se sabe que la energía cinética² es igual a

$$T_s = \sum_{i=1}^N \int d\mathbf{r} ds \psi_i^*(\mathbf{r}, s) \left(-\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_i(\mathbf{r}, s) \quad (1.4)$$

y la densidad electrónica³

$$\rho_{KS}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \sum_s |\psi_i(\mathbf{r}, s)|^2. \quad (1.5)$$

2. *Potencial efectivo que genere la densidad del estado basal.* Una parte clave de la propuesta de Kohn y Sham es que los orbitales con los que se construye el determinante de Slater deben de satisfacer el problema de valores propios

$$\left[-\frac{1}{2} \nabla^2 + \nu_{KS}(\mathbf{r}) \right] \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (1.6)$$

donde se ha usado la relación entre orbitales de espín y orbitales libre de espín $\psi_i(\mathbf{r}, s) = \phi_i(\mathbf{r})\sigma(s)$, con $\sigma = \alpha, \beta$. De manera que el potencial $\nu_{KS}(\mathbf{r})$ debe ser tal que la densidad generada en la ecuación 1.5 debe ser igual a la densidad del estado basal.

3. *Partición de la energía.* Kohn y Sham proponen que la contribución a la energía entre los electrones sea de la forma:

$$V_{ee}[\rho] = J[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (1.7)$$

donde $J[\rho]$ representa la interacción coulombica entre la distribución de carga, mientras que E_{xc} es el llamado funcional de intercambio y correlación. Por otro lado, reconocemos que la energía cinética del estado de referencia no es igual a la energía cinética exacta, por lo tanto, el funcional de Hohenberg y Kohn puede ser escrito como:

$$F[\rho] = T[\rho] + V_{ee}[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc} \quad (1.8)$$

²La s en el lado derecho de la ecuación corresponde al espín

³En la ecuación 1.4 los orbitales de la derecha de la ecuación, son orbitales de espín, los cuales se sumaron (α y β) para obtener la densidad total $\rho_{KS}(\mathbf{r})$

Donde es claro que el funcional de intercambio y correlación, $E_{xc}[\rho]$ se define como:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] - J[\rho] = T[\rho] - T_s[\rho] + E_x + E_c \quad (1.9)$$

Tomando en cuenta lo anterior, la ecuación de la energía total del sistema se puede escribir como:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int \nu(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (1.10)$$

Con estas contribuciones a la energía se puede reconocer que el ν_{KS} , *potencial efectivo de Kohn–Sham*, puede escribirse como:

$$\nu_{KS}(\mathbf{r}) = \nu(\mathbf{r}) + \nu_J(\mathbf{r}) + \nu_{xc}(\mathbf{r}) \quad (1.11)$$

donde

$$\nu_{xc}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{xc}[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad y \quad \nu_J(\mathbf{r}) = \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (1.12)$$

es el *potencial de intercambio y correlación*. Para resolver las ecuaciones de Kohn–Sham necesitamos un método de campo autoconsistente. [63]

1.1.2 Energía de intercambio y correlación

Aún cuando el formalismo de Kohn–Sham es exacto, dentro de sus ecuaciones el cómo representar al funcional de intercambio y correlación sigue siendo un reto. Mientras se incorpora de manera exacta la energía cinética $T_s[\rho]$, la forma del funcional de intercambio y correlación $E_{xc}[\rho]$ debe ser aproximado ya que hasta el momento no se ha elucidado el funcional de intercambio y correlación exacto. La búsqueda del $E_{xc}[\rho]$ exacto sigue siendo el objetivo de muchos investigadores. La aproximación más simple, es la aproximación local, la cual hace referencia al funcional de Dirac [67] para la energía de intercambio y se introduce una contribución a la energía de correlación, en ambos casos a través del gas de electrones. Usando el esquema del gas de electrones, se introduce la aproximación de densidad local (LDA, por sus siglas en inglés) para la energía de intercambio y correlación

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{xc}(\rho)d\mathbf{r} \quad (1.13)$$

donde $\varepsilon_{xc}(\rho)$ es la energía de intercambio y correlación por partícula de un gas de electrones uniforme de densidad ρ .

Por lo tanto, podemos reescribir las ecuaciones de Kohn–Sham usando esta aproximación de la siguiente manera,

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu(\mathbf{r}) + \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' + \nu_{xc}^{LDA}(\mathbf{r}) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (1.14)$$

de la cual, podemos dividir a $\varepsilon_{xc}(\rho)$ en dos contribuciones, una contribución de intercambio y otra de correlación

$$\varepsilon_{xc}(\rho) = \varepsilon_x(\rho) + \varepsilon_c(\rho) \quad (1.15)$$

De la ecuación 1.15, como ya se mencionó, la parte de intercambio está dada por la expresión de la energía de intercambio de Dirac

$$\varepsilon_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \rho(\mathbf{r})^{1/3} \quad (1.16)$$

mientras que la parte de correlación puede ser calculada por medio de métodos Monte Carlo [68] de los cuales se obtuvo una forma analítica para $\varepsilon_c(\rho)$. [69] La LDA, es una buena aproximación para la obtención de geometrías y frecuencias. [70] Posteriormente surgen los GGA (Aproximación de Gradientes Generalizados, por sus siglas en inglés), los cuales además de tomar en cuenta la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, toman también el gradiente de la densidad $\nabla\rho(\mathbf{r})$, lo que ayuda a obtener mejores energías de enlace con respecto a LDA. Un funcional muy representativo de esta familia es el desarrollado por Perdew, Burke y Ernzerhof (PBE) [71] o por mencionar uno más, el PW91. [72] Sin embargo esta aproximación no cancela de manera correcta la autointeracción. Posteriormente, surgen los funcionales llamados *híbridos*, [73–75] que al contener parte del intercambio de Hartree-Fock, corrigen en cierta medida la cancelación de la autointeracción, ya que HF cancela la autointeracción de manera natural. [47] Dentro de esta familia de funcionales, el más utilizado es el B3LYP [74, 76], el cual consta de 3 parámetros empíricos asociados a las contribuciones de la parte de intercambio y correlación. Este usa la correlación semi local dada por LYP y el funcional VWN para la correlación local. En 1996 Adamo [77] y Scuseria [78] por separado, generaron un

funcional híbrido a partir del funcional GGA PBE, al cual denominaron PBE0 y PBE1PBE respectivamente. Este funcional usa 25% de intercambio exacto. En esta tesis se utiliza principalmente este funcional, el cual en el capítulo 2, se verá es el que mejores resultados ofrece.

1.2 Índices de reactividad química

La Teoría de Funcionales de la Densidad además de proveer información sobre estructura y energética de átomos y moléculas, es capaz de proporcionar información relevante obtenida de la función de onda, mediante conceptos y principios químicamente relevantes contenidos en ella.

En la DFT hay dos conjuntos de índices que permiten el estudio de la reactividad química de cualquier sistema químico, [79,80] que pueden ser usados para encontrar los sitios reactivos de cualquier sistema molecular con el fin de predecir su comportamiento electrónico. Estos están clasificados como globales y locales. Por el lado de los índices globales está el potencial químico (μ) definido como:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})} \quad (1.17)$$

así podemos decir que el potencial químico mide la tendencia que tiene un electrón a escapar de un sistema. Cabe resaltar que μ esta relacionada con una cantidad definida por Pauling y Mulliken, [63, 81, 82] denominada electronegatividad (χ), mediante el negativo de este concepto ($\mu = -\chi$). Usando la aproximación de diferencias finitas podemos reescribir a μ

$$\mu \approx -\frac{I + A}{2} \quad (1.18)$$

donde I y A pertenecen al potencial de ionización y afinidad electrónica respectivamente, obtenidos a partir de una diferencia del sistema con N electrones y los sistemas con $N - 1$ y $N + 1$ electrones para cada caso ⁴.

⁴En el caso de I utilizamos la energía del sistema E_{N-1} , y la energía del sistema E_N , $I = E_{N-1} - E_N$, mientras que para A la relación es con la energía de E_{N+1} , $A = E_N - E_{N+1}$

De la misma forma se puede definir a la dureza (η) [83] como:

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\nu(\mathbf{r})} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})} \quad (1.19)$$

Usando diferencias finitas, η toma la forma:

$$\eta \approx I - A \quad (1.20)$$

En ambas ecuaciones (1.17 y 1.19) las derivadas de la energía total, E , con respecto al número de electrones, N , deben ser evaluadas a un potencial externo $\nu(\mathbf{r})$ fijo. De igual manera al momento de obtener I y A se debe tomar la misma consideración de $\nu(\mathbf{r})$ fijo.

Otro índice de reactividad global definido por Parr y colaboradores [84] es la *electrofilia*, definida como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1.21)$$

que determina qué tan susceptible es un sistema a recibir carga, por lo que se puede relacionar con A , sin embargo, debemos notar que mientras A es una cantidad asociada a la aceptación de una cantidad unitaria de electrones del ambiente a un sistema, ω está asociada a la aceptación de fracciones de electrones o incluso más de un electrón.

Este último índice nos puede ayudar a predecir qué tan propenso es un sistema para aceptar electrones, esto es, para valores grandes de μ y valores pequeños de η diríamos que estamos frente a un buen electrófilo.

Las características electrónicas de las moléculas pueden dar información acerca de su comportamiento frente a ciertos tipos de sistemas en los cuales se encuentran inmersos (ligando-receptor) o con los cuales pueden llegar a reaccionar químicamente. Desde un punto de vista global, la primera predicción acerca de si una molécula es susceptible o no a donar electrones es un buen inicio para elucidar el comportamiento electrónico del sistema, sin embargo, es posible conocer la región o regiones del sistema de donde el comportamiento electrofílico o nucleofílico se ve reflejado a nivel global, es decir, podemos conocer su reactividad química a nivel local.

Parr y Yang [85] propusieron la función de Fukui, como un índice de reactividad local.

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\delta \mu}{\delta \nu(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})} \quad (1.22)$$

Dicha función permite identificar regiones del sistema donde la densidad cambia cuando se ve modificado el número de electrones, manteniendo el potencial externo fijo, o de otra manera, lo podemos interpretar como la variación del potencial químico cuando el potencial externo varía, manteniendo fijo al número de electrones N . Debido a que las derivadas con respecto a N exhiben discontinuidades, a partir de la ecuación 1.22 se pueden obtener 3 índices que gobiernan diversos comportamientos del sistema. Así, f^- predice los sitios susceptibles a un ataque electrofílico

$$f^-(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})}^- = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \cong \rho_{HOMO}(\mathbf{r}) \quad (1.23)$$

mientras que f^+ , nos indica las regiones en las que se puede dar un ataque nucleofílico

$$f^+(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})}^+ = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \cong \rho_{LUMO}(\mathbf{r}) \quad (1.24)$$

y f^0 esta asociado a los ataques por radicales

$$f^0(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{\nu(\mathbf{r})}^0 = \frac{f^+(\mathbf{r}) + f^-(\mathbf{r})}{2} \quad (1.25)$$

Como se muestra en las ecuaciones 1.23 y 1.24, una aproximación a la función de Fukui se puede obtener utilizando los orbitales frontera⁵. [86]

El evaluar la reactividad química de una región usando funciones de Fukui es muy útil, ya que da información relevante de la estructura electrónica de un sistema de estudio, sin embargo, lo es más, cuando podemos condensar dichas cantidades. En 1986 Yang y Mortier, [87] definieron las funciones de Fukui condensadas, las cuales se basan en la densidad electrónica en cada átomo, usando un método de análisis de población y la aproximación de diferencias finitas de la ecuación 1.22, de tal manera que obtengamos para cada sistema N , $N - 1$ y $N + 1$ un conjunto de cargas atómicas q_i para todos los átomos i . Así, f^\pm se definen como:

$$f^+ = q_i(N) - q_i(N + 1) \quad (1.26)$$

$$f^- = q_i(N - 1) - q_i(N) \quad (1.27)$$

⁵Con esta aproximación se desprecian efectos de relajación orbital

$$f^0 = \frac{[q_i(N-1) - q_i(N+1)]}{2} \quad (1.28)$$

siendo las funciones de Fukui condensadas para el ataque nucleofílico, electrofílico y por radicales respectivamente.

Como se puede apreciar en las ecuaciones 1.26, 1.27, 1.28, el éxito de obtener cantidades confiables para f^\pm depende del esquema de obtención de cargas que se ocupe, por lo que es necesario un análisis de población, donde la partición de la densidad electrónica para cada átomo sea lo más confiable posible. En la sección 1.3, se mostrarán dos de los esquemas de partición con los cuales se trabajó en esta tesis.

1.2.1 Potencias electrodonadora y electroaceptora

Como ya se ha mencionado, los procesos de transferencia de carga son esenciales en el entendimiento del comportamiento electrónico de las moléculas. Una forma de estimar este proceso es haciendo un desarrollo en series de Taylor de E con respecto a N . A segundo orden de esta aproximación se obtiene que:

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta (\Delta N)^2 \quad (1.29)$$

Pero no fue sino hasta 2007, cuando Gázquez y col. [48] propusieron dos cantidades para clasificar los procesos de donación y aceptación de carga, es decir, que las derivadas en la ecuación 1.29 deben ser distinguidas cuando estas se evalúan por la izquierda, o por la derecha

$$\Delta E^+ = \mu^+ \Delta N + \frac{1}{2} \eta^+ (\Delta N)^2 \quad (1.30)$$

$$\Delta E^- = \mu^- \Delta N + \frac{1}{2} \eta^- (\Delta N)^2 \quad (1.31)$$

Tomando en cuenta la diferencia entre un sistema que dona carga y otro que acepta, que la dirección del flujo es llevada por el potencial químico y utilizando las relaciones $\eta^- = \eta^+ = \eta$ y $\eta = \mu^+ - \mu^-$, se definen nuevas cantidades para μ^\pm y η

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A) \quad (1.32)$$

$$\mu^- = -\frac{1}{4}(3I + A) \quad (1.33)$$

$$\mu^+ = -\frac{1}{4}(I + 3A) \quad (1.34)$$

Ahora, si recordamos la definición para electrofilia y regresamos la mirada a la ecuación 1.21, podremos definir la potencia electroaceptora

$$\omega^+ \equiv \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} \approx \frac{(I + 3A)^2}{16(I - A)} \quad (1.35)$$

y la potencia electrodonadora

$$\omega^- \equiv \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} \approx \frac{(3I + A)^2}{16(I - A)} \quad (1.36)$$

Así mismo, de las potencias electrodonadora y electroaceptora global y la función de Fukui, Gázquez y col, [48] definieron las potencias electrodonadora y electroaceptora locales como

$$\omega^-(\mathbf{r}) = \frac{(\mu^-)^2}{2\eta} f^-(\mathbf{r}) = \omega^- f^-(\mathbf{r}) \quad (1.37)$$

y

$$\omega^+(\mathbf{r}) = \frac{(\mu^+)^2}{2\eta} f^+(\mathbf{r}) = \omega^+ f^+(\mathbf{r}) \quad (1.38)$$

Estas potencias están asociadas a procesos donde el electrón es donado (-) o aceptado (+).

1.3 Cargas atómicas

El uso de cantidades condensadas en cada átomo para la asignación de distribución de carga, es útil para relacionar dichas cantidades con su naturaleza electroattractora o electrodonadora. Es decir, estos valores nos dan un indicio de en qué regiones de un sistema molecular se encuentra la mayor o menor distribución de carga, siendo negativa, la correspondiente a la fracción donde hay mas electrones o fracciones de éste, y positiva donde hay deficiencia de

electrones. Un método ampliamente usado para definir densidades de carga por átomo, es el análisis de población de Mulliken ⁶.

Partiendo de:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\varphi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (1.39)$$

con

$$\varphi_i(\mathbf{r}) = \sum_\mu^K C_\mu^i \phi_\mu(\mathbf{r}) \quad (1.40)$$

se obtiene que

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_i^N \sum_\mu^K \sum_\nu^K C_\mu^i C_\nu^i \phi_\mu(\mathbf{r}) \phi_\nu(\mathbf{r}) = \sum_\mu^K \sum_\nu^K P_{\mu\nu} \phi_\mu(\mathbf{r}) \phi_\nu(\mathbf{r}) \quad (1.41)$$

siendo

$$P_{\mu\nu} = \sum_i^N C_\mu^i C_\nu^i \quad (1.42)$$

Si integramos $\rho(\mathbf{r})$ obtenemos

$$N = \sum_\mu^K \sum_\nu^K P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (1.43)$$

donde S son las integrales de traslape⁷.

Los elementos diagonales de la matriz $P_{\mu\mu}$ corresponden a la función ϕ_μ , y por tanto la densidad electrónica esta centrada en el núcleo asociado a este orbital. Sin embargo, los elementos no diagonales $P_{\mu\nu}$ corresponden a orbitales que están centrados en distintos núcleos. Mulliken propuso distribuir la población asociada a estos elementos a partes iguales entre las dos funciones. De esta manera la población total (N) asociada a una función ϕ_μ , se define como:

$$N_\mu = P_{\mu\mu} S_{\mu\mu} + \frac{1}{2} \sum_{\mu \neq \nu} P_{\mu\nu} S_{\mu\nu} \quad (1.44)$$

de tal manera que la suma de todas las N_μ es el número total de electrones de la molécula. Por lo tanto, la suma de las poblaciones totales de las funciones de base centradas en un

⁶Pero también muy criticado por la forma en que hace la asignación de la carga por átomo

⁷Las integrales de traslape se escriben como: $S_{12} = \int \phi_1(\mathbf{r}) \phi_2(\mathbf{r}) dr_1 dr_2$

átomo A da la población atómica total N_A para el átomo A

$$N_A = \sum_{\mu \in A} N_\mu \quad (1.45)$$

A partir de aquí la carga atómica, q_A , sobre el átomo A con número atómico Z_A se define como:

$$q_A \equiv Z_A - N_A \quad (1.46)$$

El uso del análisis de población de Mulliken, debe tomarse con cuidado, ya que como se mostró anteriormente, la evaluación de N_i dependerá de la población asociada a los elementos no diagonales de $P_{\mu\nu}$, y de acuerdo a la asignación de Mulliken, a cada función se le dará la mitad de $P_{\mu\nu}$. Esta asignación, es totalmente arbitraria, además de que este método presenta gran dependencia en las funciones de base utilizadas, y un pequeño cambio en la base puede producir un gran cambio en las cargas calculadas. [88] Otra forma de calcular cargas atómicas es ajustando el potencial electrostático molecular (MEP, por sus siglas en inglés), definido como ϕ :

$$\phi(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Z_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|} d\mathbf{r}' \quad (1.47)$$

El MEP es el potencial eléctrico generado por la molécula (electrones y núcleos) en un punto \mathbf{r} . Así, el valor del MEP en dicho punto sería la energía de interacción eléctrica entre la molécula y una carga q , situada en \mathbf{r} . Dentro del MEP podemos reconocer dos regiones, una, la región positiva, que comprende a los sitios donde hay una contribución fuerte por parte de los núcleos (es decir, la contribución electrónica es baja debido a una deficiencia de electrones) y la segunda región, en donde el valor de la MEP es negativo, asociada a los sitios donde hay acumulación de carga negativa (en este caso, la contribución electrónica es alta debido al exceso de electrones). Sin embargo, para poder observar estas dos regiones, es necesario evaluar el MEP fuera de cierto radio de corte, como puede ser el radio de Van der Waals, ya que si el corte es cerca de los núcleos, sólo obtendríamos valores positivos en cualquier región del sistema molecular y dichos datos no serían tan significativos.

Podemos aproximar un potencial eléctrico ϕ' de la forma:

$$\phi'(\mathbf{r}) = \sum_A \frac{Q_A}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{r}|} \quad (1.48)$$

Primero, se emplea una función de onda molecular para calcular los valores de ϕ en una malla de muchos puntos en la región fuera de la superficie de van der Waals de la molécula. Posteriormente, se sitúa a Q_A en cada núcleo "A" de nuestro sistema, y se calcula ϕ' en cada punto de la malla. Entonces, se van variando los valores de Q_A de forma que se minimice la suma de los cuadrados de las desviaciones $\phi' - \phi$, utilizando la restricción de que

$$\sum_A Q_A = Q_{Total} \quad (1.49)$$

es decir, que la suma de las cargas atómicas sea cero para el sistema neutro.

1.3.1 Análisis de población de Hirshfeld

Como ya se revisó en párrafos anteriores, la obtención de cargas mediante un análisis de población de Mulliken es sensible al cambio de base, sin embargo utilizando métodos basados en el ajuste al MEP como CHELPG y Merz-Singh-Kollman (MK), resulta de particular interés. De manera general para la obtención de cargas, es necesaria una partición de la densidad electrónica en la que haya fragmentos bien definidos para cada átomo. Una propuesta la hizo Hirshfeld. [45] En ésta, se plantea la construcción de una densidad *promolecular* a partir de la suma de las densidades de los átomos en su forma libre en las coordenadas que ocuparía en la molécula e imitar esta composición atómica de la densidad promolecular en el reparto de la densidad molecular entre los diferentes átomos. En consecuencia, se divide la densidad molecular en cada punto entre los átomos de la molécula en proporción de sus respectivas contribuciones a la densidad promolecular en este punto, por esta razón Hirshfeld lo catalogó como un sistema de "inversionistas".

Así, escribimos la densidad promolecular como:

$$\rho^{pro}(\mathbf{r}) = \sum_A \rho_A^0(\mathbf{r}) \quad (1.50)$$

Utilizando la densidad promolecular y la densidad por átomo, obtenemos una función de peso definida mediante la siguiente relación

$$w_A(\mathbf{r}) = \frac{\rho_A^0(\mathbf{r})}{\rho^{pro}(\mathbf{r})} \quad (1.51)$$

que especifica su contribución en la densidad promolecular en \mathbf{r} . Esta función puede tomar valores entre 0 y 1, tomando los valores más grandes cerca de los núcleos.

Esta función nos permite definir una densidad de carga por átomo

$$\rho_A(\mathbf{r}) = w_A(\mathbf{r})\rho^{mol}(\mathbf{r}) \quad (1.52)$$

ρ_A nos indica la densidad de carga que cada átomo según su función de peso en la densidad molecular, de tal manera que integrando esta cantidad nos da la carga electrónica total del átomo en la molécula.

$$Q_A = \int \rho_A(\mathbf{r})dv \quad (1.53)$$

y para obtener la carga neta, sólo adicionamos la carga nuclear Z_A

$$q_A = Z_A - Q_A \quad (1.54)$$

de esta manera obtenemos la carga atómica.

A pesar de que el esquema de Hirshfeld per se da buenos resultados, hay algunos inconvenientes que lo hacen susceptible a mejora. Uno de ellos es que las cargas atómicas tienden a cero o son muy pequeñas, [89] esto debido al factor de peso que hace que el átomo en la molécula tenga muchísima similitud frente al átomo aislado, [90] por lo tanto con propiedades atómicas también similares, o dicho de otra forma, como se parte de densidades atómicas neutras para construir la promolécula, tanto Z_A como Q_A tenderán a tener el mismo valor. Dicho esto, otra deficiencia que tiene este análisis de población, es que depende de la elección de la promolécula, esto es, si partimos de átomos neutros darán resultados diferentes si partimos de la densidad de átomos cargados⁸. De la misma forma, si estudiamos moléculas cargadas eléctricamente, se debe tener cuidado al momento de proponer la promolécula. Una versión iterativa de este esquema resuelve todos los problemas antes mencionados. [46]

Se toma como punto de partida una promolécula con población N_A^0 y evaluamos la población de Hirshfeld N_A^1 . Calculamos la densidad de los átomos aislados que normali-

⁸Como ejemplo podemos mencionar al LiF, que da valores diferentes cuando partimos de Li^0 y F^0 , o de Li^+ y F^- [46]

cen a N_i^1 . Por supuesto que las poblaciones atómicas, usualmente son números fraccionarios y estas requieren un método para construir las correspondientes densidades. En este sentido, se utiliza la función de Fukui para cada átomo. En una expansión en series de Taylor a segundo orden de $\rho_A^{N_A}(\mathbf{r})$ y usando las notaciones $lint(N_A)$ para expresar la parte entera de N_A , $uint(N_A)$ como el entero más grande o $uint(N_A) = lint(N_A) + 1$ tenemos que:

$$\begin{aligned}\rho_A^{N_A}(\mathbf{r}) &= \rho_A^{lint(N_A)}(\mathbf{r}) + f_A^{lint(N_A),+}(\mathbf{r})[N_A - lint(N_A)] \\ &= \rho_A^{lint(N_A)}(\mathbf{r}) + [\rho_A^{lint(N_A)+1}(\mathbf{r}) - \rho_A^{lint(N_A)}(\mathbf{r})][N_A - lint(N_A)] \\ &= \rho_A^{lint(N_A)}(\mathbf{r})[uint(N_A) - N_A] + \rho_A^{uint(N_A)}(\mathbf{r})[N_A - lint(N_A)]\end{aligned}\quad (1.55)$$

donde la aproximación de diferencias finitas es usada. De esta forma obtenemos poblaciones atómicas.

Así, siguiendo con el procedimiento, se usa la promolécula construida a partir de las últimas densidades en la siguiente iteración. Ahora la función de peso w_i del átomo i en la iteración n es

$$w_A^n(\mathbf{r}) = \frac{\rho_A^{n-1}(\mathbf{r})}{\rho_{pro}^{n-1}(\mathbf{r})}\quad (1.56)$$

de manera que después de cierto número de iteraciones converja ($\Delta_i = 0$) de acuerdo a

$$\Delta_i^n = abs(N_i^n - N_i^{n-1})\quad (1.57)$$

Así en este esquema denominado como Hirshfeld iterativo (Hirshfeld-I), el análisis de población de Hirshfeld pertenece a la primera iteración.

Capítulo 2

Estudio de la estructura de neonicotinoides

Para el estudio electrónico de cualquier sistema molecular, en muchas ocasiones es necesario que la estructura de partida se encuentre en un mínimo de energía, si no es así, es necesario una búsqueda para encontrar este punto, esto, mediante un análisis conformacional que nos ayuda a obtener los puntos mínimos en la superficie de energía potencial (PES, por sus siglas en inglés).

Dada la estructura de los neonicotinoides estudiados en esta tesis, se considera pertinente hacer un análisis exhaustivo rotando principalmente dos ángulos diedros, que son los que le dan mayor libertad de afectar notoriamente a estas estructuras.

2.1 Geometrías del imidacloprid

Para analizar la reactividad de los compuestos estudiados en este trabajo, validamos la metodología a emplear, tomando como referencia al imidacloprid (porque la información acerca de este compuesto es mayor) para este fin. Posterior a esto, se eligió un método y

una base, para estudiar los sistemas restantes.

2.1.1 Metodología

Para hacer una validación de los métodos utilizados, se llevó a cabo el análisis conformacional del imidacloprid, mediante la rotación de dos ángulos diedros, utilizando el modelo de Kohn-Sham, dentro del marco de la teoría de funcionales de la densidad, y dos métodos basados en la función de onda. Con el modelo de Kohn-Sham, se utilizaron 3 funcionales de intercambio y correlación (PBE, [71] PBE0 [77] y B3LYP [75,76]). Además, por el lado de los métodos basados en la función de onda, se usó el método de Hartree-Fock y el de teoría de perturbaciones a segundo orden (MP2). Todos estos métodos se acoplaron con funciones de base triple zeta incluyendo funciones de polarización y difusas. [91] La peculiar estructura del imidacloprid nos hace pensar en los muchos grados de libertad de esta molécula, por ende en la cantidad de conformeros que ésta puede tener haciendo rotaciones de sus ángulos diedros que unen a los anillos de cloripiridina y de imidazolidina. (ver Figura 2.1) Para generar la Figura 2.1, se hicieron rotaciones cada 20 grados del anillo de imidazolidina (rotación del ángulo diedro C2-C3-N4-C5) restringiendo dicho ángulo (que denominaremos φ), y optimizando cada uno de los 18 conformeros obtenidos con el funcional PBE y la base 6-311G(d,p). Así mismo, rotamos cada 10 grados el ángulo diedro correspondiente al giro del anillo de cloripiridina (rotación del diedro C1-C2-C3-N4) haciendo la misma restricción del ángulo (que denominaremos θ), para cada uno de los 36 conformeros, obteniendo 648 conformaciones distintas para el imidacloprid. Todos los cálculos se llevaron a cabo en NWChem [59] ¹

2.1.2 Resultados

Como se puede observar en la Figura 2.1, hay 8 conformeros que representan mínimos. Las 8 estructuras (Figura 2.2) se optimizaron (quitando la restricción de los ángulos) utilizando 5 métodos distintos y 4 funciones de base diferentes. En todos ellos se realizó un análisis de frecuencias para verificar que se encontraban en mínimos (excepto para MP2). En la

¹Se emplearon dos versiones de NWChem (versión 6.0 y 6.1) a lo largo de este capítulo.

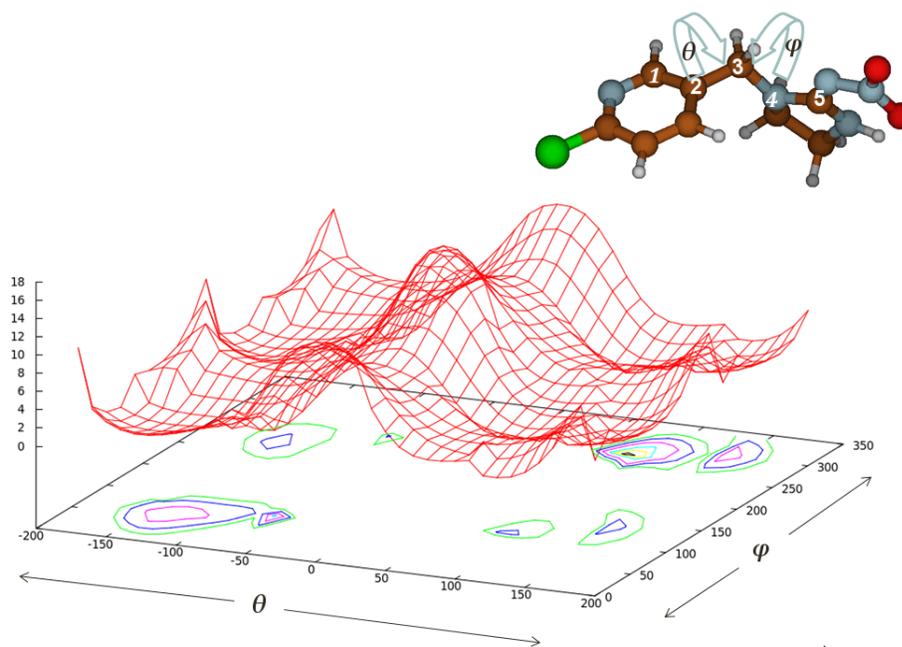


Figura 2.1: Superficie de energía potencial de imidacloprid, haciendo rotaciones de los ángulos φ y θ . El eje vertical que va de 0 a 18 es la energía en kcal/mol.

Tabla 2.1 se muestran las energías relativas, incluyendo la energía con corrección del punto cero (ZPE) que se muestran en paréntesis en la misma tabla, para los 8 conformeros (El ordenamiento de las estructuras es con respecto a las energías calculadas con MP2).

Iniciando el análisis con el modelo PBE/6-311G(d,p) presentado en la Tabla 2.1, claramente se nota que la PES del imidacloprid es muy plana, esto lo pudimos corroborar midiendo la barrera de energía entre cada conformero (la barrera más grande no excede las 4 kcal/mol). Con este resultado preliminar fue complicado el discernir entre uno u otro conformero para su análisis de reactividad química. De la misma manera se llegó a la misma conclusión sobre la PES, aplicando cualquiera de los otros funcionales de intercambio y correlación utilizados en este estudio, y cuando se aplicó HF. Aunque el método MP2 dió resultados diferentes de aquellos reportados por KS y HF, principalmente para IMI-5 a IMI-8, este método también predice una PES plana. Vale la pena resaltar, que durante la realización de este trabajo, un estudio conformacional para el imidacloprid fue realizado utilizando MPWB1K/6-31+G(d,p),

Tabla 2.1: Energías relativas en kcal/mol de los 8 conformeros encontrados para el imidacloprid. Energías relativas con ZPE reportadas entre paréntesis.

6-311G(3df,3pd)						6-311G(2d,2p)					
HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE		HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE	
IMI-1	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	IMI-1	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
IMI-2	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (-0.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.3)	IMI-2	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
IMI-3	1.5 (0.4)	1.5	1.3 (1.2)	1.3 (1.2)	1.2 (1.5)	IMI-3	1.5 (1.4)	1.5	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)
IMI-4	1.4 (1.4)	1.5	1.3 (1.3)	1.3 (1.6)	1.2 (1.4)	IMI-4	1.5 (1.4)	1.5	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)
IMI-5	0.6 (0.4)	2.4	0.5 (0.4)	0.7 (0.5)	0.6 (0.7)	IMI-5	0.6 (0.4)	2.3	0.6 (0.4)	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)
IMI-6	0.6 (0.4)	2.4	0.5 (0.3)	0.7 (0.5)	0.6 (0.7)	IMI-6	0.6 (0.4)	2.3	0.6 (0.4)	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)
IMI-7	1.6 (1.4)	3.0	1.3 (1.1)	1.4 (1.5)	1.3 (1.3)	IMI-7	1.5 (1.3)	2.9	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	1.3 (1.0)
IMI-8	1.5 (1.4)	3.0	1.3 (1.2)	1.3 (1.2)	1.2 (1.5)	IMI-8	1.5 (1.3)	2.9	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	1.3 (1.0)
6-311G(d,p)						6-311++G(d,p)					
HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE		HF	MP2	B3LYP	PBE0	PBE	
IMI-1	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	IMI-1	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
IMI-2	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	IMI-2	0.0 (0.0)	0.0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
IMI-3	1.6 (1.5)	1.5	1.4 (1.3)	1.4 (1.4)	1.4 (1.2)	IMI-3	1.5 (1.4)	1.5	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)
IMI-4	1.6 (1.5)	1.5	1.4 (1.3)	1.4 (1.4)	1.4 (1.2)	IMI-4	1.5 (1.4)	1.5	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	1.3 (1.2)
IMI-5	0.7 (0.5)	2.1	0.7 (0.4)	0.8 (0.6)	0.8 (0.5)	IMI-5	0.6 (0.4)	2.3	0.6 (0.4)	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)
IMI-6	0.7 (0.5)	2.1	0.7 (0.4)	0.8 (0.6)	0.8 (0.5)	IMI-6	0.6 (0.4)	2.3	0.6 (0.4)	0.7 (0.5)	0.6 (0.4)
IMI-7	1.6 (1.4)	2.7	1.4 (1.1)	1.5 (1.2)	1.4 (1.1)	IMI-7	1.5 (1.3)	2.9	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	1.3 (1.0)
IMI-8	1.6 (1.4)	2.7	1.4 (1.1)	1.5 (1.2)	1.4 (1.1)	IMI-8	1.5 (1.3)	2.9	1.3 (1.0)	1.3 (1.1)	1.3 (1.0)

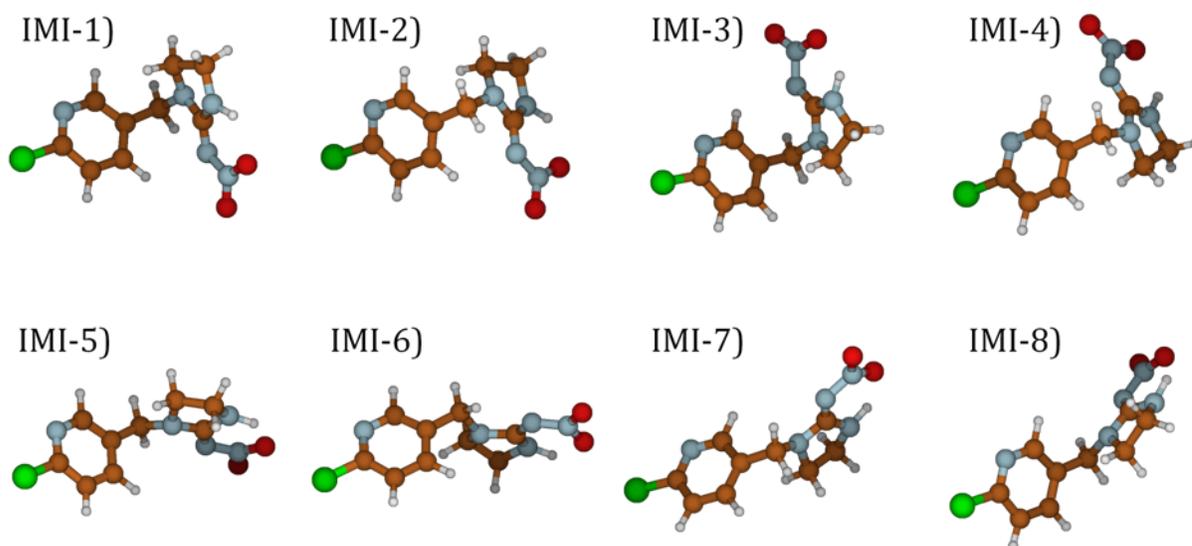


Figura 2.2: Conformeros de más baja energía obtenidos con PBE/6-311G(3df,3pd).

en el que encuentran los mismos 8 conformeros en el mismo orden como los presentados por nuestros resultados de DFT. [31]

Se consideraron conjuntos de base ricas en funciones de polarización debido a la presencia de varios átomos de nitrógeno que proveen pares libres presentes en la molécula, pudiendo haber piramidalización de los mismos, lo cual no fue observado, aún usando la base 6-311G(3df,3pd). En términos energéticos, es aparente de la Tabla 2.1 que no hay diferencias significativas entre las bases 6-311G(d,p) y 6-311G(3df,3pd). Así, podemos decir que las funciones de polarización no tienen gran impacto sobre nuestros resultados cuando bases más pequeñas fueron empleadas. Por otro lado, también se tomaron en cuenta conjuntos de base con funciones difusas con el fin de obtener una descripción razonable de la afinidad electrónica, que es relevante para la evaluación de los predictores químicos mencionados en el siguiente capítulo. De la Tabla 2.1, podemos concluir que las funciones difusas tampoco tienen un gran impacto en el ordenamiento y energías de nuestros sistemas.

Geoméricamente se compararon 4 ángulos diedros usando todos los métodos considerados en esta tesis; la definición de estos ángulos se muestra en la Figura 2.3. Estos ángulos diedros fueron definidos de las secuencias: C4-C5-C9-N13, C5-C9-N13-C19, N13-C15-C16-N17 y

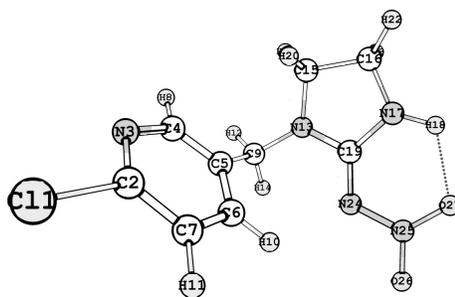


Figura 2.3: Estructura del imidacloprid.

C15-C16-N17-C19. En la Tabla 2.2, se presentan los 4 ángulos antes mencionados para cada conformero. Debido a que los métodos utilizados fueron acoplados a diversos conjuntos de base, se reportan los valores promedio obtenidos con MP2, PBE, PBE0 y B3LYP. Vale la pena decir que no se encontraron desviaciones apreciables con respecto al valor promedio, por lo que podemos concluir tanto PBE, PBE0 y B3LYP predicen una estructura similar que MP2. Comparando nuestros resultados con aquellos presentados por Le Questel y col., encontramos que los resultados obtenidos mediante MPWB1K/6-31+G(d,p) están en el rango reportado en la Tabla 2.2, excepto para IMI-5, IMI-6, IMI-7 and IMI-8 (tales valores están entre paréntesis).

Probablemente esta discrepancia es debido al conjunto de base, ya que la base usada por Le Questel es pequeña con respecto a las usadas en este trabajo [31]. La información experimental reportada para el imidacloprid se incluye en la Tabla 2.2. Comparando esta información con nuestros resultados, claramente se nota que la conformación IMI-3 empata razonablemente con la estructura HANFOS (Figura 2.4) [92], de hecho, optimizando HANFOS usando cualquier método, obtenemos el conformero IMI-3. La Tabla 2.1 sugiere pares de conformaciones con la misma energía, así los pares quedan de la siguiente manera: (IMI-1,IMI-2), (IMI-3,IMI-4), (IMI-5,IMI-6) e (IMI-7,IMI-8). De la Tabla 2.2 es evidente que los pares de conformeros tienden a tener los mismos ángulos en términos de valores absolutos. Así, nuestros resultados coinciden con los reportados en la literatura. [31]

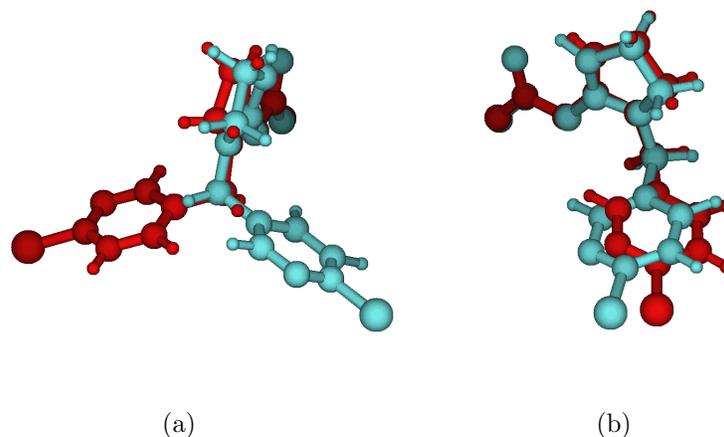


Figura 2.4: (a) Acoplamiento del conformero de más baja energía (azul) con la conformación encontrada experimentalmente (rojo). (b) Conformero IMI-3 (azul) imidacloprid experimental, HANFOS (rojo).

Tabla 2.2: Ángulos diedros obtenidos como el promedio de los resultados mediante MP2, PBE, PBE0 y B3LYP. En paréntesis se muestran algunos valores reportados por Le Questel y col^I., 1^a, 2^a, 3C79 y HANFOS, son estructuras experimentales. Todas las cantidades están en grados.

Conf.	C4-C5-C9-N13	C5-C9-N13-C19	N13-C15-C16-N17	C15-C16-N17-C19
IMI-1	99±5	82±6	-28±5	23±4
IMI-2	-99±5	-82±6	28±5	-23±4
IMI-3	78±3	-87±7	27±5	-23±4
IMI-4	-78±3	87±7	-27±5	23±4
IMI-5	118±2(115)	140±16(115)	27±5(24)	-23±3(-22)
IMI-6	-118±2(-115)	-140±16(-115)	-27±5(-24)	23±3(22)
IMI-7	-49±8(-33)	146±13(147)	28±5(27)	-24±3(-23)
IMI-8	49±8(33)	-146±13(-147)	-28±5(-27)	23±3(23)
1 ^{a,II}	+18	-92	+2	0
2 ^{a,II}	+156	+89	-14	+13
3C79 ^{II}	+24	+83	+1	0
HANFOS ^{III}	+63	-107	+7	-5

^IComunicación personal con el profesor Le Questel, ^{II}Ref. [31], ^{III}Ref. [92].

2.2 Geometrías de análogos neonicotinoides

Como se puede ver en la estructura del imidacloprid, dos son los ángulos principales que le dan grados de libertad para girar, sin embargo, dentro de sus análogos, hay compuestos con cadenas abiertas sustituyendo al anillo de imidazolidina, como el acetamiprid y nitenpyram. Con esta nueva imposición, fue necesario hacer una búsqueda conformacional más exhaustiva rotando además de los ángulos descritos en la sección anterior, otros pertinentes de acuerdo a la estructura de cada molécula.

2.2.1 Metodología para análogos del imidacloprid

Se tomaron en cuenta 3 análogos del imidacloprid; tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram (Figura 2.5). Todos ellos (incluyendo el imidacloprid) cuentan con la misma fracción de cloropiridina, pero difieren en el anillo de imidazolidina (para el caso del imidacloprid). De los resultados obtenidos para el imidacloprid, y tomando en cuenta que la geometría no varía sustancialmente al cambio de metodología, la búsqueda conformacional se llevó a cabo utilizando solo el funcional PBE0, acoplado a las base 6-311G(d,p). Las estructuras que se encuentran en los mínimos de la PES se reoptimizaron con el mismo funcional pero con una base incluyendo funciones difusas, 6-311++G(d,p).

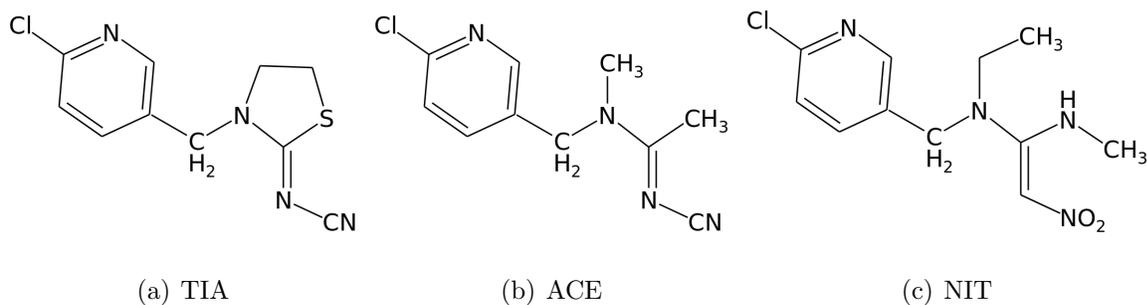


Figura 2.5: Estructuras de (a) Tiacloprid (b) Acetamiprid (c) Nitenpyram.

Al igual que para el imidacloprid, se generó la superficie de energía potencial para cada una de las moléculas en estudio. Para el tiacloprid, se hizo la rotación del ángulo φ definido por los

ángulos C7-C6-N2-C1 y θ definido por C8-C7-C6-N2 (Figura 2.7) cada 20 grados, obteniendo 324 conformeros, en cada caso los ángulos se restringieron durante la optimización. Para el caso del acetamiprid, se siguió la metodología ya mostrada para el imidacloprid y tiacloprid. Iniciando con la rotación de los ángulos φ definido por los átomos C2-C7-N8-C9 y θ definido por C3-C2-C7-N8 (Figura 2.11). Tomando como precedente la búsqueda conformacional del tiacloprid, evitamos hacer las rotaciones del grupo ciano (C9-N12-C13-N14), ya que en el tiacloprid, notamos que la planaridad de este grupo le da estabilidad con respecto a conformaciones en las que su posición está fuera del plano. Sin embargo, fue necesario rotar el diedro correspondiente a C7-N8-C9-N12. No se encontraron conformaciones más estables de las mostradas en la figura 2.12. De la misma forma, para el nitenpyram se rotaron los ángulos correspondientes a los átomos C15-C14-C17-N5 y C14-C17-N5-C27 representados en la figura 2.14.

2.2.2 Resultados

a) TIACLOPRID

Como se puede observar en la Figura 2.6, se pueden apreciar 4 mínimos en la superficie de energía potencial.

Vale la pena resaltar que se tomaron las 4 conformaciones de mínima energía y se hizo una rotación del diedro correspondiente a S5-C1-N14-C15 (Figura 2.7) cada 20 grados siguiendo la metodología antes descrita, sin embargo, la energía de cualquier punto dentro de la PES obtenida estaban por arriba de los reportados en la Figura 2.6, por lo que sólo se muestra esa PES. Los cuatro mínimos obtenidos se reoptimizaron con PBE0/6-311++G(d,p) (ver Figura 2.8) quitando la restricción de los ángulos, además de que al realizar el análisis de frecuencias, en todos los casos se encontraron frecuencias imaginarias que oscilan entre 60 y 50 cm^{-1} , cuando cambiamos la base a una 6-311G**, se siguen observando frecuencias imaginarias, pero ahora son menores a 15 cm^{-1} . Atribuimos estas frecuencias a ruido numérico en el cálculo, donde la aproximación armónica no sea adecuada.

En la Tabla 2.3 se muestran las energías relativas incluyendo el ZPE que se encuentra en

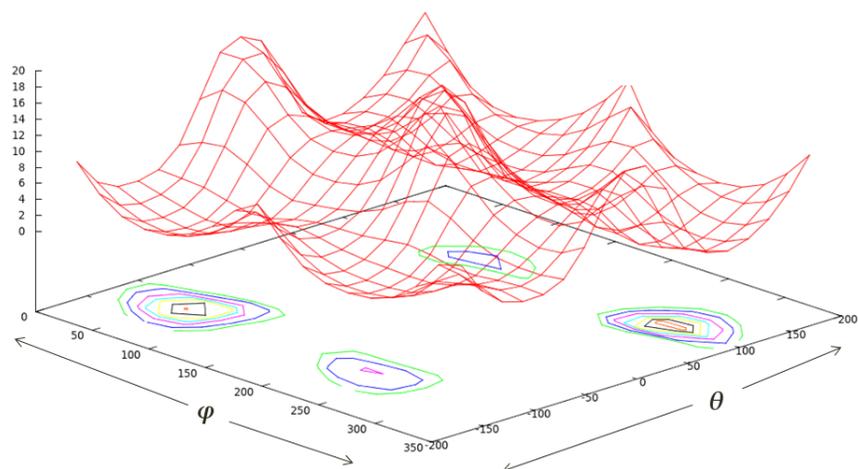


Figura 2.6: Superficie de energía potencial de tiacloprid, haciendo rotaciones de los ángulos φ y θ . El eje vertical que va de 0 a 20 es la energía en kcal/mol.

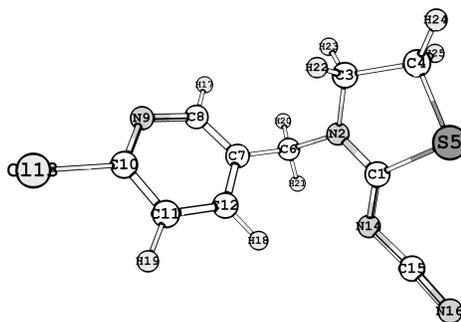


Figura 2.7: Estructura del tiacloprid.

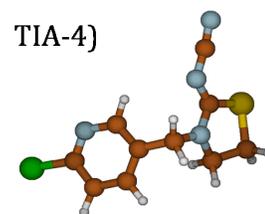
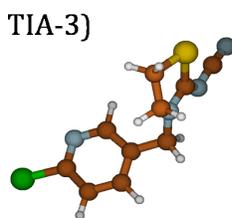
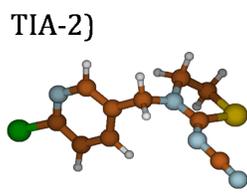
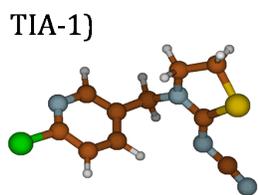


Figura 2.8: Confórmeros de más baja energía obtenidos con PBE0/6-311++G(d,p).

Tabla 2.3: Energías relativas en kcal/mol de los 4 conformeros del tiacloprid con PBE0. Energías relativas con ZPE reportadas entre paréntesis.

	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)
TIA-1	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
TIA-2	0.3 (0.2)	0.3 (0.3)
TIA-3	1.0 (0.8)	1.0 (0.9)
TIA-4	1.3 (1.2)	1.3 (1.2)

paréntesis en la misma tabla, dos funciones de bases fueron utilizadas.

Es evidente que no hay cambios en el ordenamiento de los conformeros usando una base sin funciones difusas y una agregando estas funciones, incluso, las energías son las mismas para ambos casos, sin embargo como ya se había mencionado las funciones difusas son importantes de considerar en un estudio de reactividad química. De la misma forma que en el imidacloprid, la superficie de energía potencial generada para el tiacloprid es muy plana, siendo la diferencia de energía entre TIA-1 y TIA-4 de 1.3 kcal/mol.

Experimentalmente se han reportado cristales de tiacloprid, compuestos por dos conformaciones del mismo, cambiando en la orientación en el anillo de tiazolidina. [93] Nuestra conformación de más baja energía no coincide con ninguna de las dos propuestas experimentalmente, sin embargo hay similitudes con TIA-2 y TIA-4, de tal forma que optimizando las estructuras experimentales obtenemos las conformaciones 2 y 4 del tiacloprid. Es evidente que en este caso el empaquetamiento es relevante.

La Figura 2.9 representa el empalme entre dos de las conformaciones encontradas en este trabajo (TIA-2 y TIA-4) y las estructuras elucidadas cristalográficamente del tiacloprid. Como se puede apreciar, las diferencias en los ángulos diedros son más perceptibles entre TIA-1 y EXP-1, para el ángulo C8-C7-C6-N2, siendo de 49 grados y para C7-C6-N2-C1 de 43 grados. Para el caso de TIA-4 y EXP-2, la diferencia mayor entre los ángulos es de 16

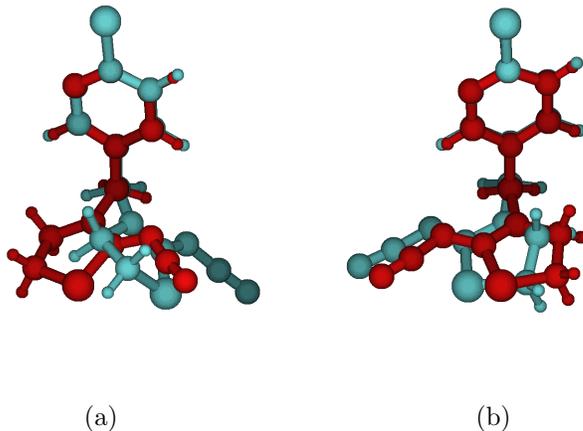


Figura 2.9: (a) Acoplamiento TIA-2 (azul) con la conformación experimental EXP-1 (rojo). (b) Confórmero TIA-4 (azul) con la conformación experimental EXP-2 (rojo).

Tabla 2.4: Ángulos diedros de las conformaciones más estables del tiacloprid mediante PBE0/6-311++G(d,p). EXP-1 y EXP-2, son estructuras experimentales. Todas las cantidades están en grados.

Conf.	C8-C7-C6-N2	C7-C6-N2-C1	N2-C3-C4-S5	C3-C4-S5-C1
TIA-1	106	93	-35	25
TIA-2	-118	-129	-35	25
TIA-3	51	-138	-35	25
TIA-4	-72	97	-35	25
EXP-1 ^I	-69	-86	-16	11
EXP-2 ^I	-86	92	-19	13

^IRef. [93].

grados perteneciente al diedro N2-C3-C4-S5 (ver Tabla 2.4).

b) ACETAMIPRID

Para este análogo neonicotinoide, volvemos a ver la misma tendencia observada en el tiacloprid, en donde se aprecian 4 mínimos de energía en la PES (Figura 2.10).

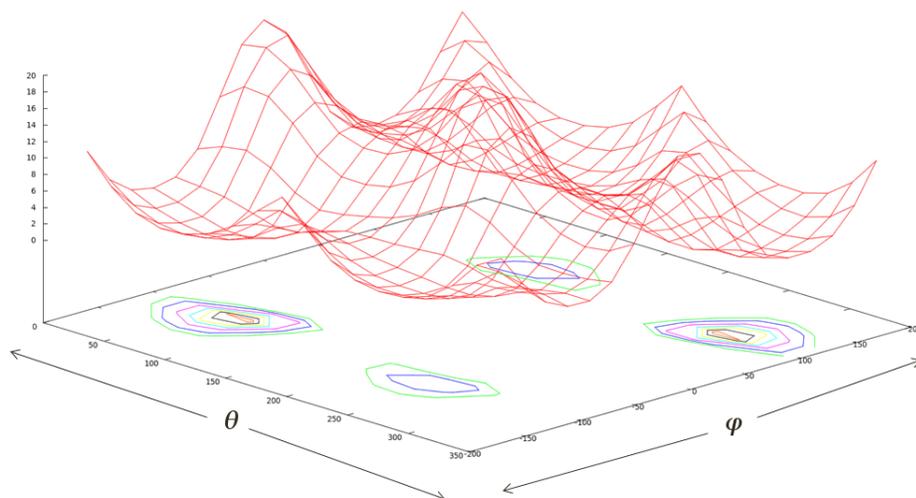


Figura 2.10: Superficie de energía potencial de acetamiprid, haciendo rotaciones de los ángulos φ y θ . El eje vertical que va de 0 a 20 es la energía en kcal/mol.

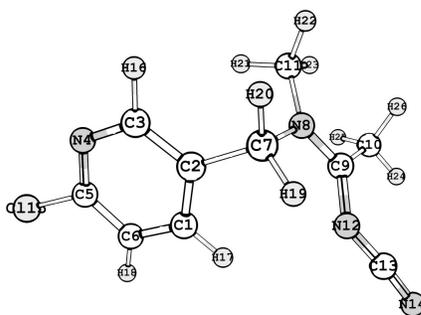


Figura 2.11: Estructura del acetamiprid.

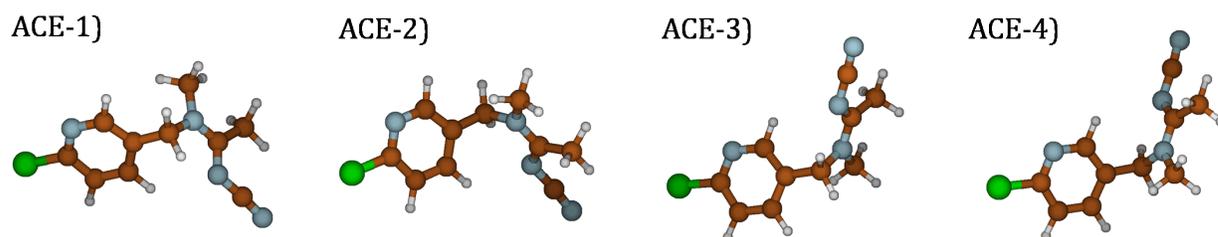


Figura 2.12: Conformeros de más baja energía obtenidos con PBE0/6-311++G(d,p).

Tabla 2.5: Energías relativas en kcal/mol de los 4 confórmeros del acetamiprid con PBE0. Energías relativas con ZPE reportadas entre paréntesis.

	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)
ACE-1	0.0(0.0)	0.0 (0.0)
ACE-2	0.0(0.0)	0.0 (0.2)
ACE-3	1.2(1.1)	1.2 (1.5)
ACE-4	1.2(1.1)	1.2 (1.2)

En la Tabla 2.5 se muestran las energías de las 4 conformaciones encontradas para el acetamiprid. Es evidente que el ordenamiento no se ve afectado por el cambio de base, incluso, las energías son relativamente las mismas para el conjunto de funciones base 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p). En este sentido, de acuerdo a los valores mostrados en la Tabla 2.5, se logra apreciar que las conformaciones ACE-1 y ACE-2 tienen la misma energía, siendo estas las de mínima energía. Además, de la misma manera que el imidacloprid, podemos encontrar la misma tendencia de formar pares de conformaciones con la misma energía, de tal forma que quedan: (ACE-1,ACE-2), (ACE-3,ACE-4). De la Tabla 2.6 es notorio que los pares de confórmeros tienden a tener los mismos ángulos pero con signo contrario.

En la Tabla 2.6 mostramos las diferencias entre algunos ángulos diedros de interés de las cuatro conformaciones encontradas y la obtenida mediante difracción de rayos X. [94, 95] De aquí, se rescata la similitud que hay entre la conformación ACE-2 y la estructura experimental, siendo la diferencia más grande en C3-C2-C7-N8 por 8 grados.

Vale la pena mencionar que hay dos trabajos previos en los que se presentan análisis conformacionales para el acetamiprid. En el primero de ellos, se utilizó una metodología semiempírica mediante MNDO-PM3, reportando también 4 confórmeros de mínima energía [96] los cuales fueron evaluados en esta tesis. La conformación de más baja energía encontrada por Nakayama y col., coincide con la encontrada por nosotros como ACE-2, sin embargo las

Tabla 2.6: Ángulos diedros de las conformaciones más estables del acetamiprid mediante PBE0/6-311++G(d,p). EXP, es la estructura experimental. Todas las cantidades están en grados.

Conf.	C3-C2-C7-N8	C2-C7-N8-C9	C11-N8-C9-C10	N8-C9-N12-C13
ACE-1	-110	-101	4	-178
ACE-2	110	101	-4	178
ACE-3	-57	110	0	179
ACE-4	57	-111	0	-179
EXP ^I	118	102	-4	177

^I [95]

tres restantes están por encima de las energías reportadas en este trabajo (en al menos 1.9 kcal/mol). Obviamente esto puede ser predecible dado que la metodología empleada en esta tesis es mucho más precisa que la utilizada por Nakayama y col. [96]

Por otra parte en 2011, Le Questel y col., [31] reportaron un análisis conformacional para el acetamiprid con MPWB1K/6-31+G(d,p), encontrando 4 conformaciones de mínima energía. Al igual que en el trabajo [96], la propuesta de Le Questel para la conformación de baja energía coincide con nuestro rotámero ACE-2. Cabe resaltar que hemos encontrado 2 conformaciones más estables que las propuestas en la literatura hasta ahora. Como se ha mostrado para el imidacloprid y tiacloprid, el acetamiprid también tiene una PES muy plana lo que nos dice que la energía para pasar de un conformero a otro es relativamente baja.

C) NITENPYRAM

Para el nitenpyram podemos observar que se repite la tendencia que en el acetamiprid y tiacloprid, al encontrar sólo cuatro mínimos en la superficie de energía potencial (Figura 2.13).

Inicialmente se había incluido la rotación de N5-C27-N6-C28, sin embargo se encontró que hay una estabilización del sistema por parte de un puente de hidrógeno intramolecular

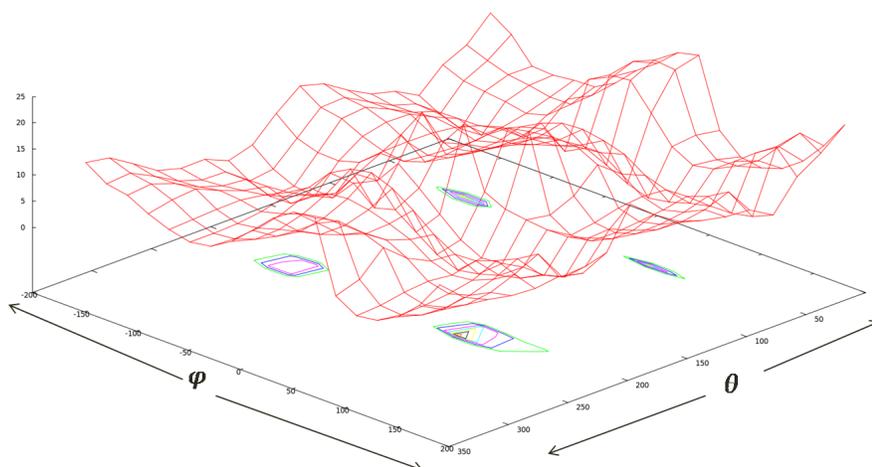


Figura 2.13: Superficie de energía potencial de nitenpyram, haciendo rotaciones de los ángulos φ y θ . El eje vertical que va de 0 a 25 es la energía en kcal/mol.

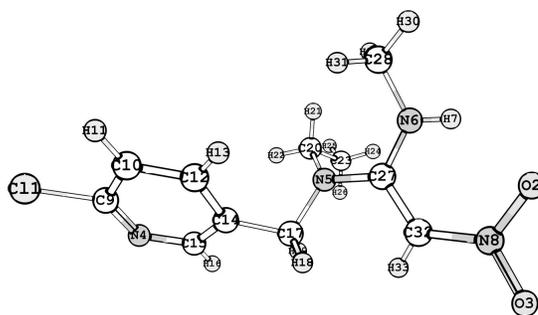


Figura 2.14: Estructura del nitenpyram.

entre H26 y O33 (distancia de 1.7 Å), lo cual hace que el sistema sea más estable, por lo que se decidió adoptar esta conformación como la más estable con respecto a cualquiera que se pudiera encontrar mediante el giro de este ángulo.

En la Figura 2.15, se pueden observar las cuatro estructuras reoptimizadas dejando de lado la restricción de los ángulos. Vale la pena mencionar, que se tomaron en cuenta estructuras obtenidas con el giro del ángulo C17-N5-C27-C32, sin embargo su energía estaba por encima de las reportadas en este trabajo, por lo que no se muestran.

De la Tabla 2.7 podemos rescatar la cercanía de los valores de la energía entre cada conformero, siendo la diferencia más grande la correspondiente entre NIT-1 y NIT-4 por 1.7 kcal/mol (tomando a PBE0/6-311++G(d,p) como referencia), además de que como en casos

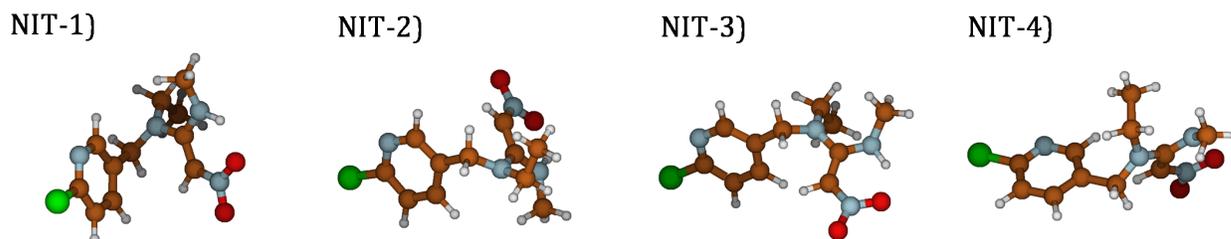


Figura 2.15: Confórmeros de más baja energía de nitenpyram obtenidos con PBE0/6-311++G(d,p).

anteriores el ordenamiento de los confórmeros no se ve afectado por el conjunto de base, sólo cuando se hace la corrección de punto zero con la base 6-311++G(d,p). En todos los casos se calcularon las frecuencias para corroborar que nuestras estructuras fueran mínimos. Cuando se usan funciones difusas se encontraron frecuencias imaginarias de $\approx 70\text{cm}^{-1}$, las cuales desaparecieron al cambiar la base omitiendo este tipo de funciones.

Tabla 2.7: Energías relativas en kcal/mol de los 4 confórmeros del nitenpyram con PBE0. Energías relativas con ZPE reportadas entre paréntesis.

	6-311G(d,p)	6-311++G(d,p)
NIT-1	0.0(0.0)	0.0 (0.0)
NIT-2	0.3(0.3)	0.3 (0.3)
NIT-3	0.5(0.8)	0.7 (1.7)
NIT-4	1.1(1.4)	1.4 (1.4)

Una estructura experimental del nitenpyram [97] es contrastada con nuestros confórmeros. Ninguna de nuestras conformaciones empata con la reportada experimentalmente y al optimizar ésta, obtuvimos una conformación más estable con respecto al NIT-1 encontrada en este trabajo por debajo de 1.9 kcal/mol (la cual denominaremos como NIT). Es evidente que no siempre podemos tener una correlación exacta con el experimento, ya que nuestros

cálculos son al vacío y experimentalmente las moléculas están bajo el efecto del empaquetamiento dentro de un cristal, adoptando una conformación que le favorezca energéticamente. Además, como en todos los casos anteriores, la PES es muy plana y por la misma razón, es energéticamente favorable pasar de una conformación a otra sin tanto problema, lo cual sería interesante de corroborar en fase condensada.

Tabla 2.8: Ángulos diedros de las conformaciones más estables del nitenpyram mediante PBE0/6-311++G(d,p). EXP, es la estructura experimental. Todas las cantidades están en grados.

Conf.	C15-C14-C17-N5	C14-C17-N5-C27	C17-N5-C27-C32	C27-N5-C20-C23
NIT-1	56	64	23	79
NIT-2	-137	64	20	78
NIT-3	-139	-105	24	48
NIT-4	29	-105	28	45
NIT	123	153	19	72
EXP ^I	133	146	18	59

^I [97].

Por ejemplo, tomando en cuenta los dos ángulos principales de nuestros confórmeros, hay una ligera discrepancia en ambos con respecto a los valores para EXP, siendo el NIT-1 el posible confórmero que mejor se empalma. Sobre los otros dos ángulos (C17-N5-C27-C32 y C27-N5-C20-C23) presentados en la Tabla 2.8, es notorio que coinciden para las cinco estructuras presentadas.

2.3 Conclusiones

La estructura genérica de los neonicotinoides, hace que tengan al menos dos grados de libertad relevantes, correspondiente a los ángulos θ y φ detallados en las secciones anteriores para cada caso. En algunos casos fue necesario extender la búsqueda a mas de dos ángulos, tal y como

sucedió en el acetamiprid y nitenpyram. En todos los casos se encontraron 4 mínimos en la superficie de energía potencial (excepto en el imidacloprid). Para el imidacloprid, nuestros resultados coinciden con lo reportado por Le Questel y col. [31], lo cual no pasa para el acetamiprid, ya que dos de las estructuras encontradas por los autores, no se encuentran dentro de nuestros mínimos y analizando una de ellas, encontramos que la energía es mayor a 2kcal/mol, por lo que corroboramos que hemos encontrado 2 conformaciones de menor energía que las reportadas en la literatura hasta el momento. Para el tiacloprid, dos de nuestras conformaciones coinciden con las estructuras elucidadas mediante rayos X. Vale la pena resaltar que, de nuestro conocimiento, es el primer análisis conformacional detallado para esta estructura así como para el nitenpyram.

Capítulo 3

Reactividad química de neonicotinoides

El uso de la DFT para obtener información de sistemas con propiedades biológicas, está en aumento. El uso de experimentos *in silico* es conveniente para el ahorro de gastos de investigación con resultados satisfactorios. En este sentido, los procesos de transferencia de carga entre especies, son bastante amplios en la naturaleza de las reacciones químicas.

Se sabe que los neonicotinoides se unen a los receptores nACh, mediante interacciones débiles como puentes de hidrógeno o interacciones electrostáticas, sin embargo se ha dejado de lado la posible transferencia de carga en el acoplamiento ligando-receptor, donde, los conceptos generados en el marco de la DFT pueden ser útiles, además de que se ha encontrado experimentalmente que este tipo de moléculas reaccionan con algunos radicales vía transferencia de carga. [34–36,98]

3.1 Índices de reactividad del imidacloprid

Una vez realizada la búsqueda conformacional de los neonicotinoides, se llevó a cabo una calibración de la metodología con el fin de obtener los índices de reactividad globales y locales más confiables, tomando en cuenta dos tipos de funcionales; uno GGA y uno híbrido. Así

mismo se estudió el efecto de la base sobre los valores arrojados.

3.1.1 Metodología

Para la obtención de índices de reactividad, se tomaron en cuenta todas las conformaciones más estables del imidacloprid. Para la obtención de I y A , se utilizó PBE y PBE0 acoplados a cuatro conjuntos de base, 6-311G(3df,3pd), 6-311G(2d,2p), 6-311G(d,p) y 6-311++G(d,p). Se decidió trabajar con la metodología PBE0/6-311++G(d,p) (excepto donde se indique lo contrario) para la obtención de los índices globales así como para la obtención de las cargas atómicas, para el imidacloprid y sus análogos. Se hizo la comparación de los valores obtenidos por un análisis de población de Mulliken, cargas que ajustan al potencial electrostático (Merz-Kollman) [88] y las obtenidas por un análisis de población de Hirshfeld [45], en particular nos centraremos en la versión iterativa de esta última, [46] que ofrece ventajas sobre la versión original, ya que ésta no depende de la densidad promolecular y consecuentemente esperaríamos valores más grandes para las cargas reportadas. Para los índices globales, se obtuvieron los valores para η , μ^+ , μ^- , ω^+ y ω^- mediante las expresiones 1.32, 1.33, 1.34, 1.35 y 1.36 respectivamente. Para el caso de los índices locales, las potencias electrodonadora y electroaceptora fueron evaluadas para cada átomo de nuestras moléculas en estudio, utilizando las expresiones 1.37 y 1.38. Todos los cálculos se llevaron a cabo en NWChem [59]

1

3.1.2 Resultados

Predictores globales de reactividad

Como se mencionó en la sección anterior, el imidacloprid presenta una PES muy plana, por lo que hacer el cálculo de los índices de reactividad sobre un conformero puede llevarnos a conclusiones erróneas. Por tal motivo, en la calibración de nuestra metodología se optó por realizar el análisis sobre las ocho conformaciones encontradas y mostradas anteriormente.

¹Se emplearon dos versiones de NWChem (versión 6.0 y 6.1) a lo largo de este capítulo.

Como primer punto, recurrimos a calcular el potencial de ionización I y la afinidad electrónica A de las estructuras ya descritas. En la Tabla 3.1 se muestran ambas cantidades con los dos funcionales PBE y PBE0, así como las cuatro funciones de base, que incluyen funciones difusas y de polarización.

Tabla 3.1: Potencial de ionización y afinidad electrónica obtenida para las ocho conformaciones del imidacloprid. Todas las cantidades están en eV.

Confórmero	I				A	Confórmero	I				A
	6-311G(3df,3pd)						6-311G(2d,2p)				
	PBE	PBE0	PBE	PBE0		PBE	PBE0	PBE	PBE0		
IMI-1	8.15	8.83	0.34	0.03	IMI-1	8.13	8.80	0.30	-0.03		
IMI-2	8.28	8.83	0.34	0.03	IMI-2	8.13	8.80	0.30	-0.03		
IMI-3	8.14	8.80	0.26	-0.09	IMI-3	8.12	8.77	0.22	-0.14		
IMI-4	8.21	8.80	0.26	-0.07	IMI-4	8.12	8.77	0.22	-0.14		
IMI-5	8.15	8.84	0.38	0.04	IMI-5	8.14	8.81	0.33	-0.03		
IMI-6	8.15	8.84	0.38	0.04	IMI-6	8.15	8.81	0.33	-0.03		
IMI-7	8.07	8.77	0.37	0.02	IMI-7	8.07	8.74	0.32	-0.04		
IMI-8	8.15	8.77	0.26	0.02	IMI-8	8.06	8.74	0.32	-0.04		
	6-311G(d,p)					6-311++G(d,p)					
	PBE	PBE0	PBE	PBE0		PBE	PBE0	PBE	PBE0		
IMI-1	8.19	8.87	0.32	0.00	IMI-1	8.32	8.96	0.67	0.30		
IMI-2	8.19	8.87	0.32	0.00	IMI-2	8.32	8.96	0.67	0.30		
IMI-3	8.18	8.84	0.26	-0.10	IMI-3	8.30	8.92	0.62	0.25		
IMI-4	8.18	8.84	0.26	-0.10	IMI-4	8.30	8.92	0.62	0.25		
IMI-5	8.19	8.88	0.38	0.02	IMI-5	8.31	8.96	0.63	0.23		
IMI-6	8.19	8.88	0.38	0.02	IMI-6	8.31	8.96	0.63	0.23		
IMI-7	8.12	8.81	0.36	0.00	IMI-7	8.23	8.88	0.69	0.30		
IMI-8	8.12	8.81	0.36	0.00	IMI-8	8.23	8.88	0.69	0.30		

Es evidente el impacto que tienen las funciones de base en estas cantidades, ya que las funciones difusas incrementan los valores de ambas cantidades, particularmente en el caso de A donde se usó 6-311++G(d,p) se obtienen valores positivos para todas las conformaciones, en contraste con los otros conjuntos de base, que incluso en algunos, produce valores negativos como es el caso de la base 6-311G(2d,2p). Se puede apreciar también que cambiar de funcional incrementa el valor de I y decrementa el de A , esto se puede deber a la parte de intercambio exacto que contiene PBE0. Infortunadamente no hay valores experimentales con los que podamos contrastar nuestros valores teóricos de I y A . Sin embargo, es bien conocido que en el caso de aniones, las funciones difusas son necesarias para una buena descripción del orbital donde el electrón adicional está localizado, por tal motivo los valores obtenidos con 6-311++G(d,p) son más confiables que aquellos donde las funciones difusas están ausentes.

Analizando los resultados obtenidos, cuando aplicamos el conjunto de base 6-311++G(d,p) es claro que I y A tienen casi el mismo valor entre conformeros. Así, cuando aplicamos el método PBE/6-311++G(d,p), los valores promedio son $I = 8.29 \pm 0.06$ eV y $A = 0.65 \pm 0.04$, mientras que aplicando el método PBE0/6-311++G(d,p), son $I = 8.93 \pm 0.05$ eV y $A = 0.27 \pm 0.04$ eV. Estos resultados indican que PBE produce valores más grandes que PBE0 para A .

En este sentido, podemos citar un trabajo en el que se reporta un valor del potencial de ionización y afinidad electrónica para el imidacloprid y tiacloprid. [37] En un estudio realizado por Michael E. Beck, la metodología BP86/TZVP fue utilizada para obtener dichas cantidades. Los valores reportados fueron $I = 7.19$ eV y $A = 1.59$ eV. Claramente podemos ver que sus valores están alejados por mucho a los reportados en esta tesis (con una diferencia de 1.7 eV para I y 1.32 eV para A obtenidos con PBE0). Con el fin de resolver este controversial resultado se recurrió a usar el método del propagador del electrón a segundo orden (descrito en el capítulo 5) para el cálculo de I .

En la Tabla 3.2 mostramos los primeros potenciales de ionización (I) de las 8 conformaciones del imidacloprid encontradas en la búsqueda conformacional, así como la de sus análogos estudiados en esta tesis y las comparamos con los obtenidos con PBE0/6-311++G**

mediante diferencias finitas, así como los resultados arrojados utilizando el teorema de Koopmans.

Tabla 3.2: Energía de ionización de las diferentes conformaciones del imidacloprid, así como del tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram con 6-311++G** (eV).

Potenciales de ionización en eV			
Conformación	EP2	KT	PBE0/6-311++G**
IMI-1	9.15	9.73	8.96
IMI-2	9.15	9.73	8.96
IMI-3	9.11	9.69	8.92
IMI-4	9.11	9.69	8.92
IMI-5	9.22	9.79	8.96
IMI-6	9.22	9.79	8.96
IMI-7	9.12	9.70	8.88
IMI-8	9.12	9.70	8.88
TIA-1	9.06	9.80	8.78
ACE-1	8.82	9.65	8.63
NIT-1	7.95	9.31	8.30

Comparando I obtenido mediante el método Δ SCF (Tabla 3.1) y la técnica de EP2 (Tabla 3.2), es evidente que el funcional de intercambio-correlación PBE0 da resultados similares a la aproximación EP2. Mientras que, el potencial de ionización reportado por Beck difiere en aproximadamente 2 eV con respecto a EP2.

La afinidad electrónica requiere una buena descripción de la adición del electrón y consecuentemente el comportamiento del potencial de intercambio y correlación es importante en la región asintótica. Es bien conocido que los potenciales de intercambio y correlación GGA no presentan un buen comportamiento asintótico, pero cuando se les adiciona una

Tabla 3.3: Predictores de reactividad química obtenidos con el método PBE0/6-311++G(d,p). Todas las cantidades están en unidades atómicas.

Confórmero	η	$-\mu^-$	$-\mu^+$	ω^-	ω^+
IMI-1	4.33	6.79	2.47	5.33	0.70
IMI-2	4.33	6.79	2.47	5.33	0.70
IMI-3	4.33	6.75	2.42	5.26	0.67
IMI-4	4.33	6.75	2.42	5.26	0.67
IMI-5	4.36	6.78	2.41	5.27	0.67
IMI-6	4.36	6.78	2.41	5.27	0.67
IMI-7	4.29	6.74	2.45	5.29	0.70
IMI-8	4.29	6.74	2.45	5.29	0.70

pequeña porción de intercambio exacto, este comportamiento es modificado. Por tanto, el considerar a PBE0 como un mejor descriptor de A frente a PBE está justificado, centrando nuestra discusión de los índices de reactividad con la metodología PBE0/6-311++G(d,p). En la Tabla 3.3, se reportan η , $-\mu^-$, $-\mu^+$, ω^- y ω^+ para las ocho conformaciones más estables del imidacloprid. De la Tabla 3.3, es evidente que los descriptores químicos globales no dependen en gran medida de la conformación adoptada por nuestro sistema. Los valores grandes de ω^+ están relacionados a la predisposición del sistema a aceptar carga, lo cual en el caso del imidacloprid parece no ser así. Esto es evidente, por los valores pequeños de la afinidad electrónica. En este sentido las parejas de conformaciones IMI-1,IMI-2 e IMI-7,IMI-8 son más susceptibles a la aceptación de carga, sin embargo, de forma general la potencia electroaceptora muestra que *el imidacloprid prefiere donar carga*.

Del lado de la potencia electrodonadora, Gázquez y col. [48] mencionan que los valores más chicos están asociados a la preferencia del sistema a donar carga, debido a un proceso de desestabilización. En este sentido las conformaciones IMI-3 e IMI-4 son más susceptibles

a la donación de carga frente a un ataque electrofílico. Las conformaciones menos propensas a donar carga son IMI-1 e IMI-2. De forma general, los valores obtenidos para ω^- y ω^+ , nos indican que el imidacloprid prefiere donar electrones más que aceptarlos, por lo que hay que tomar esto en cuenta en una reacción donde haya transferencia de carga.

Predictores locales de reactividad

Mediante las potencias electrodonadora y electroaceptora, pudimos concluir que el imidacloprid prefiere donar carga que aceptarla, sin embargo, también es posible saber cuales son las regiones del sistema mas susceptibles a esta respuesta. Por tal motivo, se llevó a cabo un estudio a nivel local, utilizando la potencia electrodonadora local ($\omega^-(\mathbf{r})$) y la potencia electroaceptora local ($\omega^+(\mathbf{r})$) definidas por las ecuaciones 1.37 y 1.38 respectivamente, por lo que es necesario obtener las funciones de Fukui condensadas mediante las ecuaciones 1.26 (f^+) y 1.27 (f^-). Con este propósito la obtención de cargas atómicas es indispensable.

En la Tabla 3.4 se muestra la comparación de tres esquemas para la obtención de cargas atómicas, Mulliken, ESP y Hirshfeld-I, para el IMI-1 utilizando PBE0/6-311G(d,p) y PBE0/6-311++G(d,p). En esta tabla la numeración está asociada a la Figura 3.1

La primera observación obtenida de esta tabla está relacionada con el signo predicho en cada método; HPA-I y ESP dan los mismos signos con el método PBE0/6-311G(d,p) para casi todos los átomos, mientras que Mulliken difiere en al menos 7 átomos.

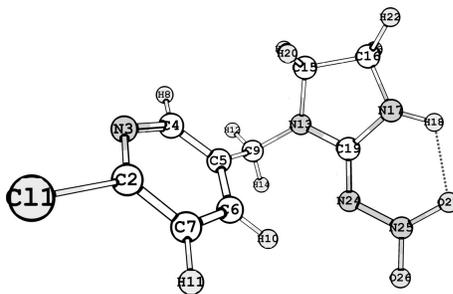


Figura 3.1: Estructura del imidacloprid.

Tabla 3.4: Análisis de población de IMI-1 realizado con el funcional de intercambio y correlación PBE0 acoplado a las funciones de base 6-311G(d,p) (FB1) y 6-311++G(d,p)(FB2). Todas las cantidades están en unidades atómicas.

Átomo	HPA-1		Mulliken		ESP	
	FB1	FB2	FB1	FB2	FB1	FB2
Cl1	-0.14	-0.07	0.03	0.43	-0.18	-0.19
C2	0.39	0.35	0.07	-0.93	0.52	0.56
N3	-0.36	-0.41	-0.43	0.14	-0.51	-0.53
C4	0.09	0.09	0.05	-0.21	0.19	0.17
C5	-0.02	0.01	0.03	-0.05	-0.08	-0.04
C6	-0.03	-0.05	0.91	0.01	0.05	0.02
C7	-0.31	-0.28	0.89	-0.13	-0.38	-0.38
H8	0.07	0.09	0.14	0.21	0.06	0.07
C9	-0.13	-0.15	-0.18	-0.32	0.15	0.16
H10	0.12	0.15	0.19	0.26	0.12	0.13
H11	0.16	0.15	0.17	0.24	0.18	0.18
H12	0.10	0.11	0.15	0.27	0.02	0.01
N13	-0.19	-0.16	-0.54	-0.85	-0.24	-0.22
H14	0.13	0.15	0.20	0.26	0.02	0.01
C15	-0.12	-0.11	0.10	-0.38	-0.01	-0.02
C16	0.03	-0.03	-0.11	-0.55	0.12	0.21
N17	-0.63	-0.60	-0.60	-0.24	-0.53	-0.57
H18	0.37	0.37	0.33	0.36	0.38	0.40
C19	0.78	0.69	0.90	0.00	0.56	0.59
H20	0.09	0.10	0.16	0.27	0.05	0.05
H21	0.11	0.11	0.16	0.19	0.06	0.06
H22	0.02	0.05	0.22	0.17	0.12	0.10
H23	0.01	0.04	0.25	0.16	0.11	0.08

N24	-0.64	-0.61	-0.03	-0.49	-0.72	-0.74
N25	1.03	0.93	-0.41	0.62	0.95	1.03
O26	-0.50	-0.45	0.01	-0.40	-0.44	-0.47
O27	-0.60	-0.54	-0.02	-0.47	-0.52	-0.54

Cuando aumentamos la base incluyendo funciones difusas seguimos encontramos discrepancias en los signos para algunos átomos, con respecto a los obtenidos con HPA-I y ESP. Por ejemplo, para el átomo de Cloro, el análisis de población de Mulliken predice una carga de 0.03 y HPA-I y ESP predicen para este átomo -0.14 y -0.18 respectivamente.

En esta tesis se decidió trabajar con el esquema de Hirshfeld iterativo para la obtención de $\omega^-(\mathbf{r})$ y $\omega^+(\mathbf{r})$. Usando la aproximación de diferencia finitas, fue obtenida la Fukui condensada en cada uno de los átomos de acuerdo a las ecuaciones 1.26 (f^+) y 1.27 (f^-). Analicemos primero la potencia electrodonadora local. En principio, el valor más grande de esta cantidad indica los sitios donde el imidacloprid prefiere donar electrones. Como se mostró en el análisis conformacional, los rotámeros del imidacloprid, tienden a crear pares con la misma energía. En la Tabla 3.5, se muestra la $\omega^-(\mathbf{r})$ para un conformero de cada par encontrado, usando PBE0/6-311++G(d,p). Así los sistemas mostrados son IMI-1, IMI-3, IMI-5 e IMI-7. De la Tabla 3.5 es evidente que hay tres átomos con la $\omega^-(\mathbf{r})$ más grande siguiendo el orden: N13 > Cl1 > N24, que en este caso no depende de la conformación analizada. Aunque estos tres átomos son los que tienen la $\omega^-(\mathbf{r})$ con el valor más grande, es notorio que el N13 tiene una cantidad que es el doble de la correspondiente a Cl1 y N24 por lo que en un proceso de donación de carga, este átomo sería el preferido para tal proceso, sin importar la conformación en la que se encuentre.

Del lado de la potencia electroaceptora reportada en la Tabla 3.6, claramente esta cantidad presenta valores muy pequeños, comparados con la $\omega^-(\mathbf{r})$. Naturalmente, estos resultados son esperados debido al valor pequeño predicho para la afinidad electrónica.

Tabla 3.5: Potencia electrodonadora local, en unidades atómicas, para cuatro conformeros del imidacloprid obtenida con PBE0/6-311++G(d,p), utilizando HPA-I.

Átomo	IMI-1	IMI-3	IMI-5	IMI-7	Átomo	IMI-1	IMI-3	IMI-5	IMI-7
C11	0.77	0.78	0.80	0.79	C15	-0.48	-0.47	-0.37	-0.35
C2	0.04	0.07	0.09	0.09	C16	-0.18	-0.18	-0.15	-0.15
N3	0.39	0.25	0.30	0.27	N17	0.35	0.35	0.27	0.27
C4	0.11	0.14	0.15	0.13	H18	0.10	0.10	0.08	0.08
C5	0.27	0.28	0.34	0.33	C19	-0.46	-0.46	-0.37	-0.35
C6	-0.06	-0.06	-0.08	-0.05	H20	0.31	0.27	0.19	0.16
C7	0.29	0.39	0.26	0.37	H21	0.28	0.30	0.29	0.27
H8	0.16	0.07	0.16	0.09	H22	0.21	0.21	0.16	0.15
C9	-0.51	-0.52	-0.49	-0.51	H23	0.21	0.21	0.20	0.20
H10	0.07	0.17	0.09	0.17	N24	0.75	0.70	0.79	0.73
H11	0.15	0.16	0.15	0.16	N25	-0.29	-0.27	-0.32	-0.30
H12	0.23	0.14	0.29	0.35	O26	0.50	0.48	0.56	0.55
N13	1.48	1.48	1.15	1.09	O27	0.46	0.42	0.55	0.56
H14	0.15	0.26	0.14	0.16					

Un análisis de esta tabla, indica claramente que el O26 es el candidato para aceptar electrones. Sin embargo, para esta cantidad la conformación adoptada por el imidacloprid es importante. El O27 y el N3 para las conformaciones IMI-1 e IMI-7 tienen orden de prioridad $O27 > O26 > N3$, pero para IMI-3 el carbono C6 compite con un valor de $\omega^+(\mathbf{r})$ similar al de N3, además de que H22 ahora será el segundo átomo junto con O27 capaz de aceptar electrones. Una tendencia similar se observa para IMI-5 donde la tendencia es $O26, N3 > O27, C6 > H22$. De esta forma la potencia electrodonadora y electroaceptora sugieren algunos acoplamientos donador-aceptor de electrones, pudiendo ser N13, C11 o N24 los donadores y O26, N3 o H22 los aceptores dependiendo de la conformación adoptada por el imidacloprid.

Tabla 3.6: Potencia electroceptora local, en unidades atómicas, para cuatro conformaciones del imidacloprid obtenida con PBE0/6-311++G(d,p), utilizando HPA-I.

Átomo	IMI-1	IMI-3	IMI-5	IMI-7	Átomo	IMI-1	IMI-3	IMI-5	IMI-7
C11	0.05	0.05	0.05	0.05	C15	-0.00	0.03	-0.00	-0.01
C2	0.02	0.02	0.01	-0.02	C16	-0.03	-0.04	-0.02	-0.02
N3	0.08	0.05	0.09	0.08	N17	0.03	0.04	0.03	0.03
C4	-0.01	-0.01	-0.01	0.03	H18	0.00	0.00	0.01	0.01
C5	0.01	0.01	0.01	-0.01	C19	0.03	0.03	0.03	0.04
C6	0.07	0.05	0.07	0.07	H20	0.01	0.05	0.01	0.01
C7	-0.00	0.01	0.01	0.05	H21	0.04	0.00	0.04	0.02
H8	0.02	0.00	0.02	0.01	H22	0.02	0.06	0.02	0.02
C9	-0.02	0.00	-0.01	-0.01	H23	0.04	0.03	0.03	0.03
H10	0.01	0.03	0.02	0.03	N24	0.00	0.00	0.00	0.00
H11	0.02	0.02	0.02	0.02	N25	0.03	0.02	0.03	0.03
H12	0.03	0.01	0.03	0.02	O26	0.10	0.08	0.09	0.10
N13	0.02	0.00	0.01	0.01	O27	0.08	0.06	0.07	0.08
H14	0.02	0.03	0.01	0.01					

Posibles sitios de transferencia de carga en el acoplamiento imidacloprid-AChBP

Tomando en cuenta los sitios aceptor-donador encontrados para el imidacloprid y siendo consecuente con los modelos encontrados en la literatura, se propone en esta tesis que el acoplamiento ligando-receptor se podría dar de la siguiente manera:

1) Situamos a los grupos electrodonadores (círculo amarillo) con la posibilidad de formar un puente de hidrógeno con una fracción del receptor y 2) a los grupos electroceptores (círculo azul) frente a una interacción coulombica del receptor. De los 4 modelos mostrados podríamos sugerir al que muestra una distancia entre átomos donadores y aceptores de 4.9 Å, siendo la distancia más cercana a la propuesta de 5.9 Å (ver Figura 3.2).

Es de gran interés el resaltar que los modelos concernientes a la interacción del imidaclo-

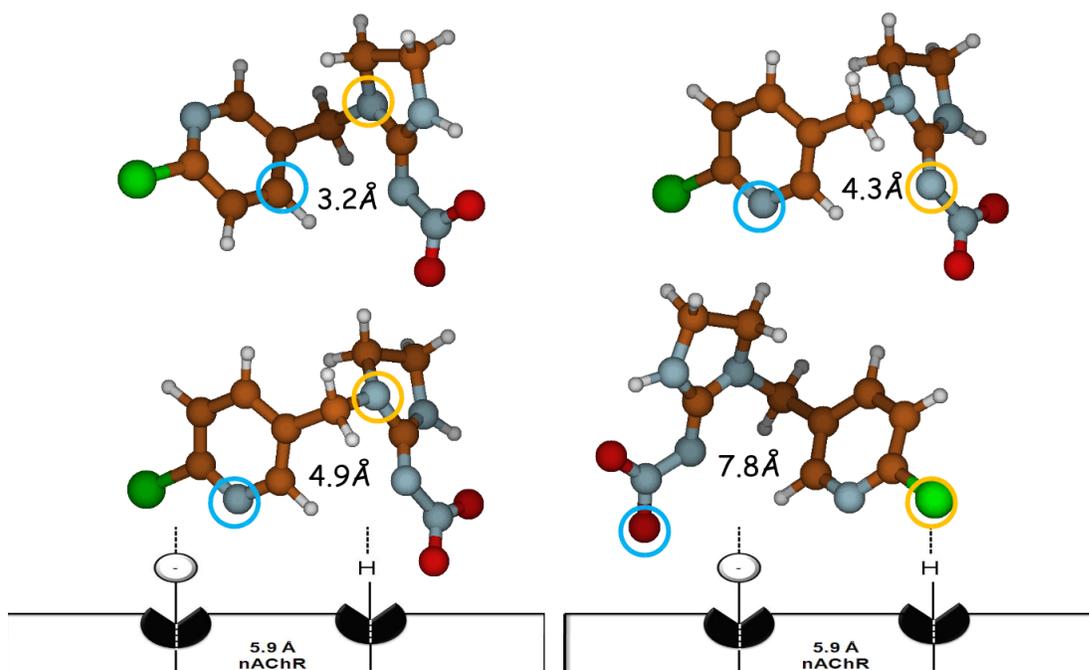


Figura 3.2: Modelo de acoplamiento imidacloprid-receptor. Círculos amarillos indican los sitios electrodonadores y los círculos azules los sitios electroceptores.

prid con dos fracciones del receptor es sólo una primera impresión de dicho acoplamiento, que sin duda, no refleja del todo la naturaleza de dicha interacción. Por tal razón, fue necesario el utilizar la AChBP para poder corroborar estos modelos.

Utilizando el *Protein Data Bank* encontramos una estructura cristalina del imidacloprid acoplado a la AChBP de *Aplysia Californica*, la cual es sabido que tiene mayor afinidad a los insecticidas que la proteína AChBP secretada por *Lymnaea Stagnalis*. [25]

Con el archivo .pdb, construimos un modelo de receptor en base a lo reportado por Talley y colaboradores [25], en los que muestran a 10 aminoácidos como los importantes en la interacción. Tales aminoácidos son; Metionina (M116), Glutamina (Q57), Isoleucina (I118), Triptofano (W147), Tirosina (Y55, Y188 y Y195), Serina (S189) y Cisteína (C190 y C191).

El modelo que se obtuvo incluyendo los átomos de hidrógeno se muestra en la Figura 3.4. Los hidrógenos fueron optimizados con la metodología PBE0/6-311G, mientras que los demás átomos permanecieron fijos durante la optimización, debido a que se desea mantener

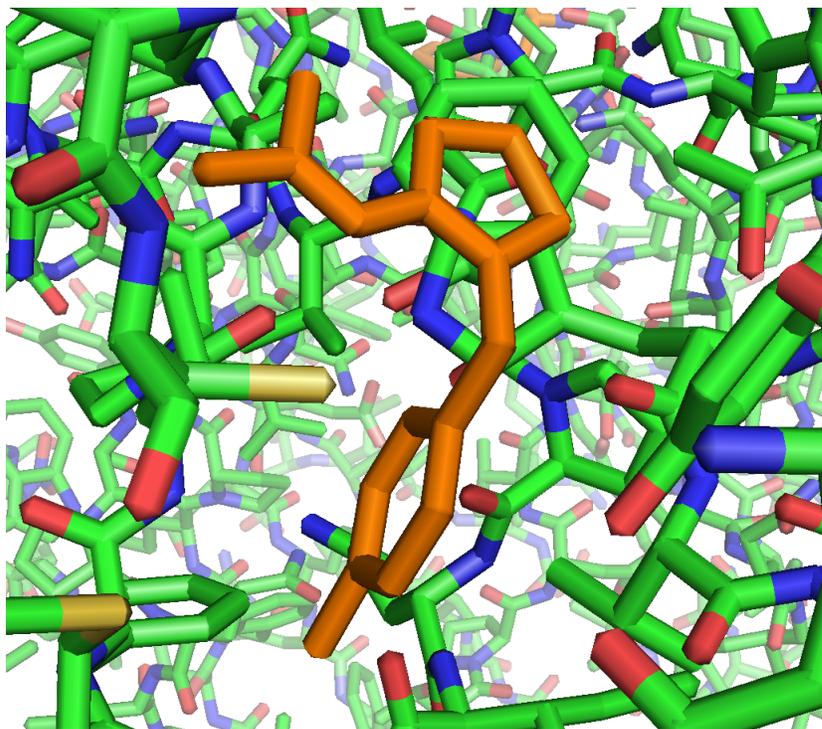


Figura 3.3: Acoplamiento AChBP (*Aplysia Californica*)-imidacloprid (naranja).

la estructura experimental.

Con esta referencia, identificamos algunas interacciones importantes asociadas a afinidad del imidacloprid hacia estos receptores reportados en dicho artículo. [25]. Poniéndole particular atención en la parte del farmacóforo y a las interacciones que se propusieron en esta tesis.

Se menciona una interacción de tipo puente de hidrógeno entre el nitrógeno del anillo de cloropiridina (marcado con un círculo azul en nuestro modelo propuesto con una distancia entre interacciones de 4.9 Å, Figura 3.2) y una molécula de agua. Además, mencionan que el cloro tiene un contacto de tipo van der Waals con isoleucina (I106, no mostrada en el modelo representado arriba, ni en la referencia [25]) lo cual no coincide con nuestras propuestas, en las que el Cloro esta unido al receptor mediante un puente de hidrógeno. Por otro lado, una interacción tipo $\pi - \pi$ es mencionada entre la tirosina 188 y probablemente también con el triptófano 147 y la guanidina del imidacloprid, el cual no se ve reflejado en los modelos de la Figura 3.2, dejando de lado, en primera instancia los modelos propuestos en este trabajo.

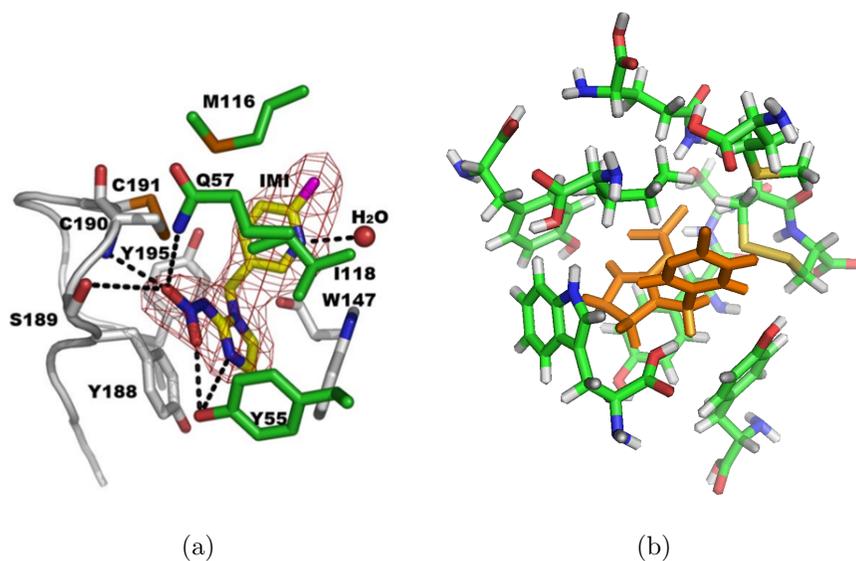


Figura 3.4: Interacciones más importantes entre imidacloprid y AChBP de *Aplysia Californica* (a) Modelo generado por [25] (b) Modelo generado en esta tesis.

Para corroborar que los índices de reactividad nos pueden ayudar como descriptores de interacción entre el imidacloprid y el receptor (es decir, que en el acoplamiento haya transferencia de carga), decidimos obtener las funciones de Fukui condensadas del receptor, de tal manera que pudieramos correlacionar los sitios electrodonadores del imidacloprid con los sitios electroaceptores del receptor y viceversa.

Para este estudio, decidimos tomar como punto de partida la estructura propuesta por Le Questel y col. [32] La estructura consta de 301 átomos (incluyendo hidrógenos), por lo que estudiarlo desde un punto de vista cuántico parece una tarea difícil en términos computacionales. Como ya se mostró en el fundamento teórico, una forma de obtener la función de Fukui, es mediante una diferencia de las densidades del sistema neutro y los sistemas cargados. Sin embargo, el utilizar esta aproximación en sistemas de gran tamaño puede resultar complicado. En este sentido, se recurrió a utilizar la aproximación de orbitales frontera para obtener estas cantidades, mediante la propuesta hecha por Contreras y col., [99].

Se obtuvieron las funciones de Fukui para el receptor y el imidacloprid (con la conformación en la que se encuentra en el receptor). En la Tabla 3.7, se muestran sólo los valores

Tabla 3.7: Funciones de Fukui condensadas f^\pm , en unidades atómicas, para imidacloprid y receptor obtenidas con PBE0/6-311G(d,p).

Receptor			Imidacloprid		
Átomo	$f^+(\mathbf{r})$	$f^-(\mathbf{r})$	Átomo	$f^+(\mathbf{r})$	$f^-(\mathbf{r})$
H105	0.25		C13	0.17	
H106	0.35		N15	0.28	
C192		0.23	O16	0.12	0.25
C195		0.12	O17	0.18	0.69
C197		0.18			
O198		0.17			

más grandes(importantes) de las funciones de Fukui asociadas a un ataque nucleofílico f^+ y un ataque electrofílico f^- , los cuales contrastamos con los valores de f^- y f^+ del imidacloprid respectivamente. Debido al tamaño del sistema, este estudio se hizo utilizando la metodología PBE0/6-311G(d,p).

Basándonos en el trabajo de Le Questel y col., [32], tenemos referencia de las interacciones importantes, así como los aminoácidos y sitios que contribuyen a que el imidacloprid tenga gran afinidad con los neonicotinoides.

En el caso de f^+ , esta metodología nos muestra que los sitios preferidos del imidacloprid son sobre N15, C13 y los oxígenos O16 y O17. De la misma forma para la f^- se obtienen los valores más grandes en O16 y O17 ², mostrando que los oxígenos fungen tanto como aceptores y donadores de carga. Para el caso del receptor la f^- se encuentra localizada en el anillo de la tirosina (Tyr188) del receptor, mientras que la f^+ está en los hidrógenos de la molécula de agua atrapada en el cristal (ver Figura 3.5).

Veamos la f^+ del receptor y la f^- del imidacloprid. Los sitios preferentes del imidacloprid a donar carga están en los oxígenos, mientras que los sitios para aceptar carga por parte del

²Tomando en cuenta los sitios con un valor de la Fukui mayor a 0.1 unidades atómicas.

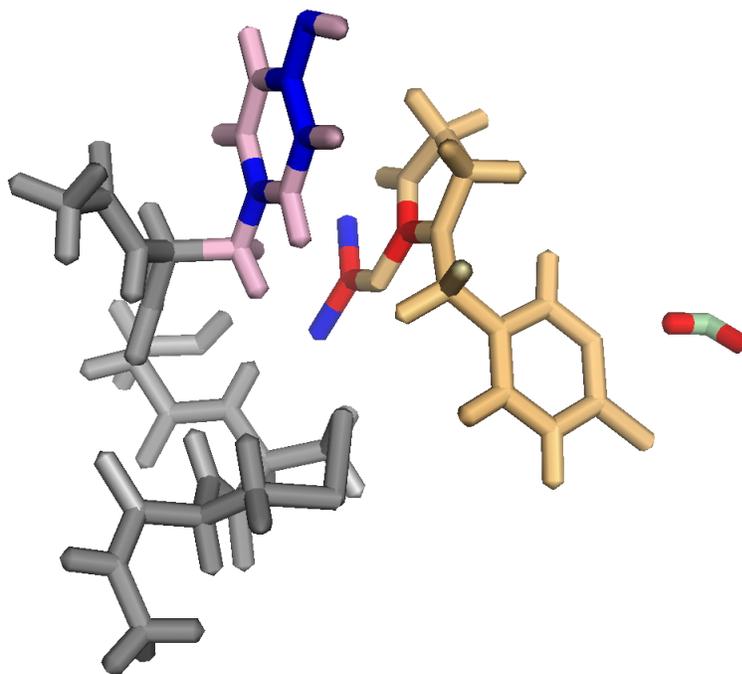


Figura 3.5: Interacciones con posible transferencia de carga. En color rojo y azul se muestran los átomos con f^+ y f^- grandes respectivamente.

receptor, están en los hidrógenos de la molécula de agua. A pesar de que se ha confirmado que la molécula de agua crea un puente de hidrógeno con el nitrógeno del anillo de cloropiridina, en este caso, nuestros descriptores no coinciden para observar que en esta interacción haya transferencia de carga, es decir, esperaríamos una f^- en el nitrógeno de cloropiridina, lo cual, no vemos reflejado con esta metodología.

Por otra parte, analizando la f^- del receptor y la f^+ del imidacloprid, vemos que los sitios donde se encuentran estas cantidades, corresponden a una de las interacciones propuestas en la literatura, en la que hay una interacción de tipo π - π . Nos referiríamos a una interacción π -donador-aceptor. Se ha sugerido que esta interacción origina una atracción fuerte debido a una interacción electrónica entre un electroceptor y un electrodonador. [100] En este caso, el imidacloprid fungiría como aceptor y el receptor como donador de carga.

En este sentido, podríamos decir que en al menos una de las interacciones mostradas en la literatura, hay transferencia de carga. Sin embargo, los sitios predichos usando PBE0/6-

311G(d,p) y la aproximación de orbitales frontera (para el imidacloprid) difieren de los obtenidos con PBE0/6-311++G(d,p) mediante la aproximación de diferencias finitas usando las cargas de Hirshfeld-I. Evidentemente, es necesario usar las cargas de Hirshfeld-I para el receptor.

3.2 Índices de reactividad de análogos neonicotinoides

Para imidacloprid se tomaron en cuenta ocho conformaciones en el análisis de reactividad química, llegando a la conclusión, de que estos índices no se ven afectados de manera dramática al pasar de una conformación a otra. En este sentido, en esta sección de la tesis, se presenta un análisis de predictores de reactividad química globales y locales solamente de la conformación más estable encontrada en el capítulo 2 para tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram (en este último caso, se usó la estructura obtenida de optimizar la geometría experimental).

3.2.1 Resultados

Predictores globales de reactividad

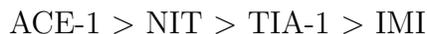
En la Tabla 3.8 se reportan η , μ^+ , μ^- , ω^+ y ω^- para la conformación más estable de tiacloprid (TIA-1), acetamiprid (ACE-1) y nitenpyram (NIT).

Al igual que en el imidacloprid, el ω^+ presenta valores muy pequeños asociados por supuesto a los valores de la afinidad electrónica. Llegando a la misma conclusión, ninguno de los neonicotinoides prefiere aceptar carga, por lo que en el caso de un proceso de transferencia de carga, estos van a optar por donar carga. Así, las potencias electrodonadoras y electroaceptores confirman que imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram prefieren donar carga.

Tabla 3.8: Predictores de reactividad química obtenidos con el método PBE0/6-311++G(d,p). Todas las cantidades están en unidades atómicas.

Molécula	η	$-\mu^-$	$-\mu^+$	ω^-	ω^+
TIA-1	4.28	6.64	2.36	5.15	0.65
ACE-1	4.26	6.50	2.24	4.96	0.59
NIT	3.92	6.33	2.41	5.11	0.74

En este sentido, ya que los valores más pequeños de ω^- se asocian a la preferencia para donar carga debido a un proceso de estabilización, el ordenamiento de preferencia en donar carga de estos cuatro neonicotinoides estudiados en esta tesis, quedaría de la siguiente forma:



Predictores locales de reactividad

Como ya se ha mostrado en párrafos anteriores, los neonicotinoides prefieren donar electrones en lugar de aceptarlos. Ya se elucidaron las regiones del imidacloprid en las que es más susceptible la transferencia de carga. Ahora mostraremos un análisis similar para tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram, obteniendo primero las funciones de Fukui condensadas mediante las relaciones ya descritas anteriormente.

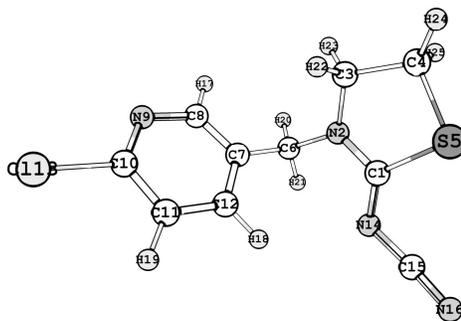


Figura 3.6: Estructura del tiacloprid.

Tabla 3.9: Potencias electrodonadora y electroaceptora, en unidades atómicas, para tiacloprid obtenidas con PBE0/6-311++G(d,p), utilizando HPA-I.

Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$	Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$
C1	0.01	-0.28	N14	0.02	1.02
N2	-0.01	0.99	C15	-0.01	0.12
C3	-0.07	-0.34	N16	0.05	1.10
C4	0.20	-0.09	H17	0.03	0.12
S5	0.00	0.32	H18	0.02	-0.02
C6	0.01	-0.32	H19	0.02	0.12
C7	0.01	0.12	H20	0.03	0.21
C8	-0.02	0.12	H21	0.02	0.06
N9	0.09	0.29	H22	0.01	0.23
C10	0.03	0.08	H23	0.06	0.22
C11	0.00	0.19	H24	0.01	0.19
C12	0.08	-0.05	H25	0.01	0.15
Cl13	0.05	0.58			

Haciendo énfasis en la $\omega^-(\mathbf{r})$ podemos ver de la Tabla 3.9, que los nitrógenos 2, 14 y 16 son los más reactivos al momento de donar carga en orden ascendente (ver Figura 3.6). La participación del farmacóforo parece ser clave para el proceso de donación de carga, ya que en esa fracción es donde recaen los sitios más susceptibles a este fenómeno. Por otra parte, el anillo de cloropiridina parece no figurar si se trata de donar carga a otra especie. Para la $\omega^+(\mathbf{r})$ el valor más grande está en el C4, siendo el átomo preferido en caso de haber aceptación de carga, mientras que el segundo más grande es el N9. En este predictor, vemos que el nitrógeno del anillo de cloropiridina puede participar como un grupo electroceptor, como lo observado para el imidacloprid.

Para el acetamiprid (Tabla 3.10), esperamos ver una similitud en los sitios donde puede

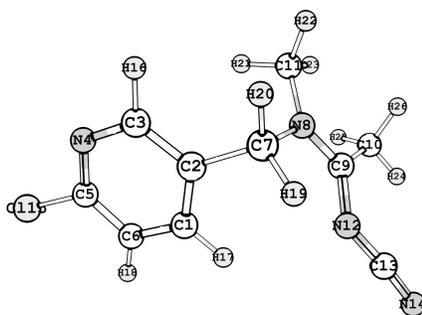


Figura 3.7: Estructura del acetamiprid.

Tabla 3.10: Potencias electrodonadora y electroaceptora, en unidades atómicas, para acetamiprid obtenidas con PBE0/6-311++G(d,p), utilizando HPA-I.

Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$	Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$
C1	0.07	-0.04	N14	0.04	1.10
C2	-0.01	0.06	Cl15	0.04	0.48
C3	0.00	0.11	H16	0.02	0.11
N4	0.08	0.32	H17	0.02	-0.05
C5	0.01	0.08	H18	0.02	0.12
C6	0.01	0.15	H19	0.01	0.08
C7	0.00	-0.37	H20	0.01	0.24
N8	-0.06	0.93	H21	-0.02	0.25
C9	-0.02	-0.19	H22	0.02	0.33
C10	0.10	-0.16	H23	-0.01	0.18
C11	0.24	-0.40	H24	0.00	0.06
N12	0.02	1.14	H25	0.00	0.16
C13	-0.01	0.07	H26	0.01	0.17

haber transferencia de carga. En este caso, volvemos a reportar los nitrógenos 8, 14 y 12 como los más susceptibles a la donación de carga, según su valor de $\omega^-(\mathbf{r})$. Así, encontramos la misma tendencia en los neonicotinoides estudiados hasta ahora, en los que los nitrógenos

del farmacóforo pueden ser los más reactivos ante un ataque electrofílico. Lo mismo pasa para la $\omega^+(\mathbf{r})$ en el acetamiprid, de nuevo se aprecia que el nitrógeno de cloropiridina N4, puede participar en un ataque nucleofílico, así como los átomos C11 y C10.

Por último, el nitenpyram. En esta molécula, vemos de la Tabla 3.11 que la tendencia sobre la $\omega^+(\mathbf{r})$ es similar a sus análogos neonicotinoides, siendo los oxígenos (O2, O3), el nitrógeno N4 y el carbono C12. En este caso se vuelve a observar que el nitrógeno de la cloropiridina puede participar en un proceso de aceptación de carga, así como los oxígenos del farmacóforo.

En cambio, con la $\omega^-(\mathbf{r})$ apreciamos de nuevo a los nitrógenos N5 y N6, como los átomos principales que pudieran participar en un ataque electrofílico. Curiosamente, vemos un comportamiento extraño en el oxígeno 3, ya que vemos que es susceptible tanto a la donación de carga como a aceptarla (de acuerdo a nuestros índices de reactividad) teniendo los valores más grandes en ambas cantidades.

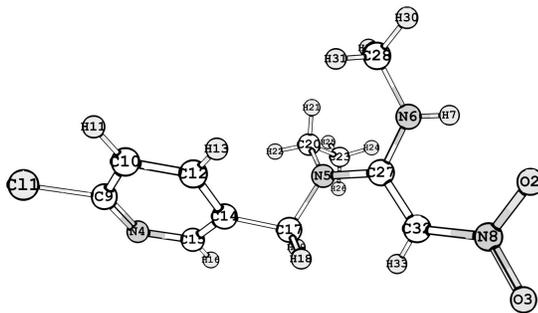


Figura 3.8: Estructura del nitenpyram.

Tabla 3.11: Potencias electrodonadora y electroaceptora, en unidades atómicas, para nitenpyram obtenidas con PBE0/6-311++G(d,p), utilizando HPA-I.

Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$	Atom	$\omega^+(\mathbf{r})$	$\omega^-(\mathbf{r})$
C11	0.06	0.33	H18	0.02	-0.03
O2	0.08	0.51	H19	0.02	0.10
O3	0.10	0.89	C20	-0.01	-0.20

N4	0.09	0.17	H21	0.01	0.04
N5	0.00	0.70	H22	0.01	0.15
N6	0.04	0.75	C23	0.00	-0.08
H7	0.01	0.07	H24	0.01	-0.03
N8	0.03	-0.56	H25	0.02	0.20
C9	0.00	0.06	H26	0.01	0.07
C10	0.02	0.10	C27	0.05	-0.36
H11	0.02	0.09	C28	-0.01	-0.26
C12	0.08	-0.02	H29	0.02	0.27
H13	0.02	-0.02	H30	0.02	0.21
C14	-0.01	-0.10	H31	0.00	0.13
C15	0.02	0.08	C32	-0.02	1.89
H16	0.02	0.05	H33	0.02	0.11
C17	-0.01	-0.18			

3.3 Conclusiones

Se estudiaron cuatro neonicotinoides desde el punto de vista de la estructura electrónica. Nuestro análisis de reactividad química basado en el marco de la teoría de funcionales de la densidad, dependen fuertemente del potencial de ionización y la afinidad electrónica. Sin embargo, la afinidad electrónica presenta desviaciones importantes cuando el funcional de intercambio y correlación y el conjunto de funciones de base varían. La $\omega^-(\mathbf{r})$ obtenida con el método PBE0/6-311++G(d,p), sugiere tres posibles sitios electrodonadores sobre los neonicotinoides estudiados aquí, los cuales pueden ser de relevancia (en la construcción de mecanismos de reacción) en las reacciones o procesos en los que pudiera haber transferencia de carga, como en la degradación de estos compuestos en el ambiente. Por otra parte, se deja de lado la posible transferencia de carga en el acoplamiento imidacloprid-AChBP.

Capítulo 4

Energía de interacción neonicotinoide-AChBP

Las proteínas como base funcional de la maquinaria celular, tienen la capacidad de catalizar reacciones, servir como transporte, etc. La principal cualidad de todas las proteínas, es su habilidad de interactuar con otras proteínas u otros tipos de moléculas de una manera específica, esto es, interactúan en una región determinada con una afinidad específica.

Una manera de evaluar la energía de interacción del sistema cuando se forma un complejo es mediante la aproximación de la supermolécula mediante la relación:

$$E_{inter} = E_{complejo} - E_{especies-libres} \quad (4.1)$$

donde $E_{complejo}$ corresponde a la energía total del complejo y $E_{especies-libres}$ es la energía total de los sistemas por separado. Es decir, en nuestro caso sería la energía del receptor y la energía del neonicotinoide.

4.1 Metodología

Para obtener la energía de interacción se utilizó la aproximación de la supermolécula. Como punto de inicio se tomó la estructura del receptor propuesta por Le Questel y col., [32],

denominada modelo ONIOM-1 (en esta propuesta, el complejo ya está optimizado). Posteriormente a partir de la estructura obtenida del *PDB* en el que se encuentra el complejo *imidacloprid-AChBP* de *Aplysia Californica* [25], se contruyó un modelo similar al planteado por Le Questel. De la misma forma, se obtuvo la estructura de tiacloprid acoplado a la AChBP de *Aplysia Californica*. [25] Como en este caso, el receptor es el mismo que el utilizado para el imidacloprid, el discernimiento de los aminoácidos fue exactamente igual que en el compuesto ya mencionado. Por último, para tener información de la energética en la interacción del imidacloprid con un receptor menos afín, se tomó la AChBP de *Lymnaea Stagnalis* la cual se ha evaluado y suele tener menos afinidad a los neonicotinoides. Para este último, se tomaron los aminoácidos que estuvieran interactuando con algún átomo del imidacloprid con una distancia interatómica de 5 Å. Los átomos de hidrógeno fueron agregados con el programa Avogadro. [101] Los sitios N- y C- terminales debido al truncamiento del receptor, fueron completados con los grupos acetil (CH₃CO-) y N-metil amino (-NHCH₃). En todos los casos (excepto en ONIOM-1) se optimizaron los hidrógenos y los grupos acetil y N-metil amino, lo demás se mantuvo fijo durante la optimización. Esto se llevó a cabo con PBE0/6-311G. Se realizó un cálculo de punto simple¹ incluyendo contribuciones de dispersión [102] con la metodología PBE0-d/6-311G(d,p). Se evaluaron las interacciones por puente de hidrógeno mediante un análisis geométrico utilizando los parámetros definidos en la referencia [103] para puentes de hidrógeno moderados. Todos los cálculos se llevaron a cabo en NWChem. [59] ²

4.2 Resultados

Una vez optimizados los complejos ONIOM-1, IMI-REC-1 TIA-REC e IMI-REC-2, este último correspondiente al AChBP de *Aplysia Californica*, usando PBE0-D/6-311G(d,p) incluyendo contribuciones de dispersión, obtuvimos la energía total de los elementos por separado y por supuesto, del complejo en la posición actual, y recurrimos a hacer la diferencia

¹Es decir, que la geometría permanece fija, y se evalúa la energía con ese $\nu(\mathbf{r})$ fijo.

²Se emplearon dos versiones de NWChem (versión 6.0 y 6.1) a lo largo de este capítulo.

como lo marca la ecuación 4.1.

Tabla 4.1: Energía de interacción obtenida mediante la ecuación 4.1. Todas las cantidades están en kcal/mol.

Modelo	E_{inter}	Modelo	E_{inter}
IMI-REC-1	-86.80	ONIOM-1	-66.66
TIA-REC	-79.83	IMI-REC-2	-59.95

En la Tabla 4.1 podemos observar que la energía más chica es la correspondiente al complejo de imidacloprid-AChBP de *Aplysia Californica*, posteriormente el complejo formado con el tiacloprid y el mismo modelo de receptor le sigue en energía. El modelo de ONIOM-1 propuesto en la literatura se encuentra por encima del modelo usado en esta tesis, con una energía mayor a 20 kcal/mol. Este es un resultado interesante, ya que estamos partiendo de una estructura que debería ser más estable debido a que ya está optimizada con la metodología descrita en la referencia [32]. De los valores obtenidos, podemos decir que el receptor forma un complejo más estable con imidacloprid que con el que pudiera darse con tiacloprid. Así mismo, encontramos que en el caso de IMI-REC-2, el cual se trata del receptor de *Lymnaea Stagnalis* la energía de interacción es menor con respecto al complejo IMI-REC-1, de aproximadamente 17 kcal/mol, dándonos una idea de porque se menciona en la literatura que la afinidad de este tipo de compuestos sobre la AChBP de *Lymnaea Stagnalis* es baja.

Analizando los puentes de hidrógeno formados entre los ligandos y modelos de receptor (ver Tabla 4.2), podemos destacar que para IMI-REC-1, este forma al menos 4 puentes de hidrógeno, los enlaces 1 y 3 se forman con el oxígeno 127 del farmacóforo y la tirosina 195 del AChBP, mientras que los 2 y 4, son los formados por la presencia de la molécula de agua atrapada en el receptor, que interactúa con el nitrógeno 115 del anillo de imizadolidina. De igual forma, el modelo ONIOM presenta 2 puentes de hidrógeno entre el oxígeno 288 del farmacóforo pero ahora interactuando con la cisteína 190-191 (enlaces 2 y 3). Sin embargo, en este modelo encontramos otro puente de hidrógeno entre el triptófano 147 y el metileno que

Tabla 4.2: Puentes de hidrógeno entre los neonicotinoides y el receptor. Los ángulos están en grados y las distancias en Å. D y A representan un donador y un aceptor de hidrógeno respectivamente.

IMI-REC-1						
No.	Átomos	Puente de H	Distancia H...A ¹	Distancia D...A ²	Ángulo D-H...A ³	
1	87 222 127	N-H...O	1.843	2.735	145.1	
2	28 163 128	N-H...O	2.003	2.996	163.4	
3	91 225 127	C-H...O	2.039	2.850	129.0	
4	128 249 115	O-H...N	2.043	3.017	167.7	
TIA-REC						
1	127 251 115	O-H...N	1.879	2.871	172.3	
2	28 162 127	N-H...O	1.908	2.891	159.8	
ONIOM						
1	279 292 143	C-H...O	2.113	3.028	138.7	
2	219 226 288	N-H...O	2.125	2.995	143.2	
3	223 225 288	C-H...O	2.127	3.013	133.6	
IMI-REC-2						
1	125 228 112	O-H...N	1.944	2.915	165.4	

¹Distancia H...A (1.5 - 2.2 Å).

²Distancia D...A (2.5 - 3.2 Å).

³Ángulo D-H...A (>130 grados).

une a los anillos de imidazolidina y cloropiridina, el cual no está reportado experimentalmente.

Evidentemente, la formación de más puentes de hidrógeno por parte del complejo IMI-REC-1 lo hace más estable con respecto a los demás modelos presentados, por supuesto, sin tomar en cuenta que hay más interacciones entre los ligandos y el AChBP.

4.3 Conclusiones

Se mostraron cuatro modelos diferentes de acoplamiento ligando receptor. Por el lado de los ligandos, imidacloprid y tiacloprid fueron usados, mientras que para el receptor, AChBP de *Aplysia Californica* y *Lymnaea Stagnalis* se sugirieron para modelar este receptor. Se evaluó la energía de interacción de cada modelo usando la aproximación de la supermolécula, encontrando que IMI-REC-1 es el complejo más estable de los cuatro mostrados, mientras que IMI-REC-2 es el menos estable. Mediante la evaluación de los puentes de hidrógeno formados en la interacción ligando-receptor, podemos ver que IMI-REC-1, es el que tiene más interacciones de este tipo, mientras que el modelo IMI-REC-2 solo tiene un puente de hidrógeno, confiriendo más estabilidad al complejo IMI-REC-1 a diferencia de IMI-REC-2.

Así, la interacción más estable es la presentada por el complejo IMI-REC-1, lo cual tiene sentido ya que el imidacloprid tiene mayor afinidad al AChBP de *Aplysia Californica* que con el AChBP de *Lymnaea Stagnalis*. Vale la pena resaltar que el modelo ONIOM-1, a pesar de tener más puentes de hidrógeno que el modelo TIA-REC, su energía de interacción sea más baja. Por lo que podríamos pensar, que en este caso, la principal contribución a la energía de interacción no está dada por la formación de puentes de hidrógeno.

PARTE II.

Implementación del propagador del
electrón para su aplicación en sistemas
moleculares y átomos confinados

Capítulo 5

Teoría del propagador del electrón

5.1 Segunda cuantización

El formalismo de segunda cuantización, es un formalismo sofisticado donde la manipulación de determinantes es remplazada por manipulaciones puramente algebraicas, las cuales vienen de la naturaleza de los operadores con los cuales la función de onda y otros operadores (por ejemplo, el operador Hamiltoniano) son expresados. Así, en segunda cuantización, los operadores y funciones de la Mecánica Cuántica son descritos por un conjunto de operadores de creación y aniquilación. [104]

5.1.1 El espacio de Fock

Consideremos un determinante de Slater normalizado para N electrones

$$\Psi(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_N) & \chi_j(\mathbf{x}_N) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_N) \end{vmatrix} \quad (5.1)$$

Ahora, introducimos un espacio vectorial lineal abstracto, *el espacio de Fock* [105], donde cada determinante es representado por un vector de números de ocupación (ON, por sus

siglas en inglés) $|\mathbf{k}\rangle$

$$|\mathbf{k}\rangle = |k_1, k_2, \dots, k_N\rangle, k_P = \begin{cases} 1 & \chi_P \rightarrow \text{ocupado} \\ 0 & \chi_P \rightarrow \text{desocupado} \end{cases} \quad (5.2)$$

Así, para un conjunto ortonormal de espín orbitales definimos el producto interno entre dos vectores ON $|k\rangle$ y $|m\rangle$ como:

$$\langle \mathbf{k} | \mathbf{m} \rangle = \delta_{\mathbf{k}, \mathbf{m}} = \prod_{P=1}^N \delta_{k_P m_P} \quad (5.3)$$

Esto es consistente con el traslape entre dos determinantes de Slater que contienen el mismo número de electrones, además con la definición de la ecuación 5.3, el traslape es cero entre estados con diferente número de electrones.

Cabe resaltar que los vectores ON no son determinantes de Slater, ya que a diferencia de estos, no tienen estructura espacial.

Los operadores ON que se aplican a los vectores del mismo nombre, se definen como

$$\hat{N}_P = a_P^\dagger a_P \quad (5.4)$$

si se aplican sobre $|\mathbf{k}\rangle$, cuentan los electrones en el espín orbital P

$$\hat{N}_P |\mathbf{k}\rangle = a_P^\dagger a_P |\mathbf{k}\rangle = \delta_{k_P 1} |\mathbf{k}\rangle = k_P |\mathbf{k}\rangle \quad (5.5)$$

y si aplicamos todos los vectores ON en el espacio de Fock, obtenemos el operador Hermitiano

$$\hat{N} = \sum_{P=1}^M a_P^\dagger a_P \quad (5.6)$$

el cual nos regresa el número de electrones en un vector ON

$$\hat{N} |\mathbf{k}\rangle = \sum_{P=1}^M a_P^\dagger a_P |\mathbf{k}\rangle = \sum_{P=1}^M k_P |\mathbf{k}\rangle = N |\mathbf{k}\rangle \quad (5.7)$$

5.1.2 Operadores de creación y aniquilación

Como ya se mencionó, en segunda cuantización todos los operadores y estados están definidos en términos de un conjunto de operadores elementales de creación y aniquilación. [105]

El operador de creación está definido mediante las relaciones:

$$a_P^\dagger |k_1, k_2, \dots, 0_P, \dots, k_M\rangle = \Gamma_P^k |k_1, k_2, \dots, 1_P, \dots, k_M\rangle \quad (5.8)$$

$$a_P^\dagger |k_1, k_2, \dots, 1_P, \dots, k_M\rangle = 0 \quad (5.9)$$

Por otra parte, para el operador de aniquilación:

$$a_P |k_1, k_2, \dots, 1_P, \dots, k_M\rangle = \Gamma_P^k |k_1, k_2, \dots, 0_P, \dots, k_M\rangle \quad (5.10)$$

$$a_P |k_1, k_2, \dots, 0_P, \dots, k_M\rangle = 0 \quad (5.11)$$

donde Γ es un factor de peso.

$$\Gamma_P^k = \prod_{Q=1}^{P-1} (-1)^{k_Q} \quad (5.12)$$

dichos operadores cumplen con las relaciones de anticonmutación:

$$[a_P^\dagger, a_Q^\dagger]_+ = a_P^\dagger a_Q^\dagger + a_Q^\dagger a_P^\dagger = 0 \quad (5.13)$$

$$[a_P, a_Q]_+ = a_P a_Q + a_Q a_P = 0 \quad (5.14)$$

$$[a_P^\dagger, a_Q]_+ = a_P^\dagger a_Q + a_Q a_P^\dagger = \delta_{PQ} \quad (5.15)$$

5.1.3 Operadores de uno y dos electrones

En primera cuantización el operador monoeléctrico es escrito como:

$$f^c = \sum_{i=1}^N f^c(\mathbf{x}_i) \quad (5.16)$$

donde la suma es sobre N electrones del sistema y el superíndice c denota que estamos trabajando en primera cuantización. Así, la expresión análoga en segunda cuantización del operador de un electrón es:

$$\hat{f} = \sum_{PQ} f_{PQ} a_P^\dagger a_Q \quad (5.17)$$

El orden de los operadores de creación y aniquilación es muy importante, ya que con esto se asegura que el operador de un electrón \hat{f} da cero cuando se aplica sobre un estado vacío.

Por otro lado, la expresión para el operador bielectrónico es:

$$g^c = \sum_{i \neq j} g^c(\mathbf{x}_i, \mathbf{x}_j) \quad (5.18)$$

Mientras que la representación en segunda cuantización de un operador bielectrónico tiene la forma:

$$\hat{g} = \frac{1}{2} \sum_{PQRS} \hat{g}_{PQRS} a_P^\dagger a_R^\dagger a_S a_Q \quad (5.19)$$

De la misma forma que el operador de un electrón, los operadores de aniquilación están a la derecha para garantizar que \hat{g} da zero cuando se aplica sobre un estado con menos de 2 electrones.

Así, podemos construir el *Hamiltoniano* electrónico en la aproximación de Born-Oppenheimer dentro del formalismo de segunda cuantización:

$$\hat{H} = \sum_{PQ} f_{PQ} a_P^\dagger a_Q + \frac{1}{2} \sum_{PQRS} \hat{g}_{PQRS} a_P^\dagger a_R^\dagger a_S a_Q + h_{nuc} \quad (5.20)$$

donde h_{nuc} es

$$h_{nuc} = \frac{1}{2} \sum_{I \neq J} \frac{Z_I Z_J}{R_{IJ}} \quad (5.21)$$

aquí, Z son las cargas nucleares y R_{IJ} es la distancia entre los núcleos I y J

5.2 Representación espectral de Lehmann

Las técnicas de función de Green son una herramienta poderosa para tratar teoría de muchos cuerpos. [38, 106–108]

La función de Green ($G_{sr}(t, t')$) puede ser interpretada como la probabilidad de encontrar al electrón dejando el sistema en un orbital s al tiempo t siempre que otro electrón entre en el orbital r al tiempo t' . Así, después de realizar una transformada de Fourier, se quita la dependencia del tiempo y queda dependiente de la frecuencia, para obtener la denominada *representación espectral de Lehmann* [38]

$$G_{sr}(\omega) = \sum_n \frac{\langle 0|a_s|n\rangle \langle n|a_r^\dagger|0\rangle}{\omega - E_n + E_0} + \sum_m \frac{\langle 0|a_r^\dagger|m\rangle \langle m|a_s|0\rangle}{\omega - E_0 + E_m} \quad (5.22)$$

donde E_0 es la energía del estado de referencia, $|0\rangle$ es la función de onda exacta del estado de referencia con N electrones, E_n y E_m son las energías del *enésimo* estado $|N + 1\rangle$ y $|N - 1\rangle$ respectivamente, mientras que a_r^\dagger y a_s representan operadores de creación y aniquilación respectivamente. Esta representación nos dice que en los polos de la ecuación 5.22 EPT genera I y A exactos, o al menos de alta precisión.

5.3 Superoperador resolvente

5.3.1 Superoperadores

Una formulación de la teoría del propagador emplea superoperadores en la obtención de aproximaciones de la ecuación 5.22. Los superoperadores actúan sobre el producto de operadores de campo, X , donde el número de operadores de aniquilación excede por uno los operadores de creación. Los superoperadores Identidad, \hat{I} , y Hamiltoniano, \hat{H} , son definidos por:

$$\hat{I}X = X \quad (5.23)$$

y

$$\hat{H}X = [X, \hat{H}]_- = XH - HX \quad (5.24)$$

Donde H , está definido en la ecuación 5.20. Por lo tanto, el espacio de superoperador lineal es definido en términos de las siguientes reglas del producto interno

$$(Y, Z) = \langle N|[Y^\dagger, Z]_+|N\rangle = \langle N|Y^\dagger Z + ZY^\dagger|N\rangle \quad (5.25)$$

5.3.2 Resolvente

Si multiplicamos la ecuación 5.22 por ω , utilizando $\omega(\omega - a)^{-1} = 1 + a(\omega - a)^{-1}$, además de las siguientes relaciones [106]

$$\langle 0|a_s|n\rangle (E_n - E_0) = \langle 0|[a_s, H]_-|n\rangle \quad (5.26)$$

$$\langle n|a_s|0\rangle (E_0 - E_n) = \langle n|[a_s, H]_-|0\rangle \quad (5.27)$$

obtenemos

$$\begin{aligned} \omega G_{sr}(\omega) &= \sum_n \left(1 + \frac{E_n - E_0}{\omega - E_n + E_0} \right) \langle 0|a_s|n\rangle \langle n|a_r^\dagger|0\rangle \\ &+ \sum_n \left(1 + \frac{E_0 - E_m}{E - (E_0 - E_m)} \right) \langle 0|a_r^\dagger|m\rangle \langle m|a_s|0\rangle \end{aligned} \quad (5.28)$$

Otra forma de reescribir la ecuación 5.28 es

$$\omega \langle\langle a_s; a_r^\dagger \rangle\rangle_E = \langle [a_s, a_r^\dagger]_\pm \rangle + \langle\langle [a_s, H]_\pm; a_r^\dagger \rangle\rangle_E \quad (5.29)$$

Si se obtienen las ecuaciones de movimiento 5.29 iterativamente, nos resulta

$$\begin{aligned} \langle\langle a_s; a_r^\dagger \rangle\rangle &= \omega^{-1} \langle [a_s, a_r^\dagger]_\pm \rangle + \omega^{-2} \langle\langle [a_s, H]_- a_r^\dagger \rangle\rangle_\pm \\ &+ \omega^{-3} \langle\langle [[a_s, H]_-, H]_-, a_r^\dagger \rangle\rangle_\pm + \dots \\ &= \omega^{-1} \langle [a_s, a_r^\dagger]_\pm \rangle + \omega^{-2} \langle [a_s, [H, a_r^\dagger]_-]_\pm \rangle \\ &+ \omega^{-3} \langle [a_s, [H, [H, a_r^\dagger]_-]_-]_\pm \rangle + \dots \end{aligned} \quad (5.30)$$

Usando una expansión de serie geométrica

$$\omega^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} (\hat{H}/E)^n = E^{-1} \left[\hat{I} - (\hat{H}/E) \right]^{-1} = (E\hat{I} - \hat{H})^{-1} \quad (5.31)$$

por lo tanto el propagador, ahora puede ser escrito como

$$G_{sr}(\omega) = \langle\langle a_s; a_r^\dagger \rangle\rangle_E = (a_s | \omega \hat{I} - \hat{H})^{-1} a_r^\dagger \quad (5.32)$$

donde $(\omega \hat{I} - \hat{H})^{-1}$ es el superoperador resolvente

En notación matricial

$$\mathbf{G}(\omega) = (\mathbf{a}|(E\hat{I} - \hat{H})^{-1}\tilde{\mathbf{a}}) \quad (5.33)$$

donde \mathbf{a} es un vector de operadores de campo, cuyos componentes son operadores de aniquilación.

$$\mathbf{a} = \begin{bmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{bmatrix} \quad (5.34)$$

y $\tilde{\mathbf{a}}$ es la transpuesta de \mathbf{a}

5.4 Aproximaciones del propagador del electrón

Si aplicamos la técnica del producto interno de *Löwdin* [107]

$$\mathbf{G}(\omega) = (\mathbf{a}|\tilde{\mathbf{h}})(\mathbf{h}|\omega\hat{I} - \hat{H}|\tilde{\mathbf{h}})^{-1}(\mathbf{h}|\tilde{\mathbf{a}}) \quad (5.35)$$

donde \mathbf{h} está compuesta de elementos expresados como combinación lineal de productos de operadores de creación y aniquilación.

De la ecuación 5.35, decimos que los valores propios del superoperador Hamiltoniano, corresponden a los polos¹ de la función de Green y por lo tanto a las energías de remoción y adición de un electrón. Lo que podemos escribir como un problema de valores propios

$$\hat{\mathbf{H}}\mathbf{C} = (\mathbf{h}|\hat{H}|\mathbf{h})\mathbf{C} = \omega\mathbf{C} \quad (5.36)$$

Dado que \mathbf{h} incluye operadores de creación y aniquilación y también operadores de ionizaciones acopladas a excitaciones, es conveniente descomponer la proyección en un espacio primario, \mathbf{a} (que incluye solo los operadores de creación y aniquilación) y un espacio complementario \mathbf{f} (que contiene operadores de ionizaciones acopladas a excitaciones). De tal modo, que con esta partición del espacio de proyección, el problema de valores propios puede ser escrito como

$$\begin{pmatrix} (\mathbf{a}|\hat{H}|\mathbf{a}) & (\mathbf{a}|\hat{H}|\mathbf{f}) \\ (\mathbf{f}|\hat{H}|\mathbf{a}) & (\mathbf{f}|\hat{H}|\mathbf{f}) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{C}_a \\ \mathbf{C}_f \end{pmatrix} = \omega \begin{pmatrix} \mathbf{C}_a \\ \mathbf{C}_f \end{pmatrix} \quad (5.37)$$

¹Singularidad asociada a los estados $N\pm 1$ electrones

donde \mathbf{C}_a son coeficientes de los orbitales de Dyson que contienen información de los orbitales de HF, y \mathbf{C}_f además de tener la conexión con HF, tienen información de excitaciones asociadas a la ionización. Ya que \hat{H} es muy grande, renunciamos a \mathbf{C}_f y solo se obtienen las soluciones descritas por el espacio principal. Por lo tanto, la ecuación resultante tiene la forma

$$\left\{ (\mathbf{a}|\hat{H}|\mathbf{a}) - (\mathbf{a}|\hat{H}|\mathbf{f}) \left[\omega \hat{\mathbf{I}} - (\mathbf{f}|\hat{H}|\mathbf{f}) \right]^{-1} (\mathbf{f}|\hat{H}|\mathbf{a}) \right\} \mathbf{C}_a = \omega \mathbf{C}_a \quad (5.38)$$

que de otro modo se puede representar como

$$\left[\epsilon - \sum(\omega) \right] \mathbf{C}_a = \omega \mathbf{C}_a \quad (5.39)$$

donde ϵ es una matriz diagonal que contiene las energías de los orbitales canónicos de Hartree-Fock. $\sum(\omega)$ es conocida como la matriz de autoenergía. La matriz de autoenergía es aproximada a cierto orden mediante una expansión de la matriz inversa (ver ecuación 5.38). El orden de la matriz de autoenergía define el orden del cálculo del propagador del electrón. Así para la primera contribución diferente de zero ($\sum^{(2)}(\omega)$, matriz de autoenergía a segundo orden) cada elemento requiere sumas que involucran dos orbitales ocupados y uno virtual o uno ocupado y dos virtuales:

$$\sum_{pq}^{(2)}(\omega) = \sum_{a,i<j} \frac{\langle pa||ij\rangle \langle ji||aq\rangle}{\omega + \epsilon_a - \epsilon_i - \epsilon_j} + \sum_{i,a<b} \frac{\langle pi||ab\rangle \langle ba||iq\rangle}{\omega + \epsilon_i - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (5.40)$$

donde los índices i, j pertenecen a orbitales ocupados, mientras que a, b a orbitales virtuales.

5.4.1 Propagador del electrón a segundo orden

La aproximación a segundo orden del propagador, es la primera aproximación de esta teoría, en la cual se incluyen efectos de relajación orbital y correlación electrónica. Computacionalmente, esta ecuación es progresiva con respecto a un cálculo Hartree-Fock, es decir, que necesitamos primero hacer un cálculo Hartree-Fock para la obtención de las integrales atómicas, las cuales son necesarias. Usando la aproximación diagonal, la ecuación a utilizar es:

$$\omega_k = \epsilon_k + \sum_{a,i<j} \frac{|\langle ka||ij\rangle|^2}{\omega_k + \epsilon_a - \epsilon_i - \epsilon_j} + \sum_{i,a<b} \frac{|\langle ki||ab\rangle|^2}{\omega_k + \epsilon_i - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (5.41)$$

donde, ω_k se refiere a la energía de inserción o remoción del electrón en el orbital k y ϵ_k es la energía del orbital k según el teorema de Koopmans.

Así, de forma general, una vez obtenidas las integrales bielectrónicas, el siguiente reto es la transformación de integrales de orbitales atómicos (AO) a moleculares (MO), mediante la relación:

$$(\psi_i\psi_j|\psi_k\psi_l) = \sum_{\mu} \sum_{\nu} \sum_{\lambda} \sum_{\sigma} C_{\mu i}^* C_{\nu j} C_{\lambda k}^* C_{\sigma l} (\mu\nu|\lambda\sigma) \quad (5.42)$$

Una vez que se ha completado el proceso de transformación de integrales, dichas integrales se utilizan para la evaluación de la matriz de autoenergía 5.40. De una manera autoconsistente usando Newton-Raphson, la ecuación 5.41 es minimizada.

5.5 Sistemas moleculares: una implementación dentro de NWChem

NWChem [59] es un paquete computacional que provee a sus usuarios herramientas de la Química Cuántica, que son escalables tanto en la capacidad para tratar eficientemente sistemas de gran tamaño, como en su habilidad de ser altamente paralelizable y ser compilado en estaciones de trabajo de cientos de procesadores. Éste código está diseñado para el estudio de estructura electrónica de moléculas, biomoléculas, nanoestructuras, etc.

Utilizando el paquete NWChem en su versión 6.1, se hizo la modificación del módulo de *ddscf*, añadiendo subrutinas pertenecientes a la transformación de AO a MO de las integrales bielectrónicas, así mismo se introdujo una subrutina para la ecuación correspondiente a la expresión de segundo orden del propagador del electrón ² [109]

$$\omega_k = \epsilon_k + \sum_{a,i < j} \frac{|\langle ka||ij\rangle|^2}{\omega_k + \epsilon_a - \epsilon_i - \epsilon_j} + \sum_{i,a < b} \frac{|\langle ki||ab\rangle|^2}{\omega_k + \epsilon_i - \epsilon_a - \epsilon_b} \quad (5.43)$$

NWChem está comandado por el archivo inicial *nwchem.F*, el cual hace la llamada a la subrutina *input* que a su vez lee la información del archivo de entrada *archivo.nw* y guarda la

²Los valores propios de la ecuación 5.39 pueden ser calculados iterativamente [$\omega_k = \epsilon_k + \sum_{kk}(\omega_k)$] mediante Newton-Raphson

información en un archivo con extensión *db*. Así, cada subrutina tiene acceso a este archivo para obtener la información necesaria para llevarse a cabo; como la geometría, funciones de base, tipo de cálculo, etc. Sin embargo, es posible modificar parámetros en la base de datos mediante la directiva *set{módulo}:{parámetro}*. Tomando en cuenta esto, agregamos nuevas directivas para el cálculo de *I*. A continuación se muestra un ejemplo del archivo de entrada para el cálculo de la energía de ionización del metano, indicando las nuevas banderas introducidas:

```
echo
title "Metano"
start ch4

memory total 1800 Mb
driver
  maxiter 100
end
basis "ao basis" cartesian
* library cc-pvtz
end

geometry
symmetry c1
C      0.000000    0.000000    0.000000
H      0.630466    0.630466    0.630466
H     -0.630466   -0.630466    0.630466
H     -0.630466    0.630466   -0.630466
H      0.630466   -0.630466   -0.630466
end
```

```
set scf:ep2 1      [Indica si usa el módulo de EP2, 1 --> SI, 0 --> NO]
set scf:typeorb 1  [Tipo de orbital, 1 --> alfa, 2 --> beta]
set scf:llorb 5    [Límite inferior del orbital de donde se remueve el electrón]
set scf:hlorb 5    [Límite superior del orbital de donde se remueve el electrón]

scf
  uhf
  singlet
  vectors input atomic output ch4.movecs
end

task scf
```

Debemos indicar si deseamos que haga el cálculo de EP2 (esta directiva está pensada, tomando en cuenta que como perspectiva se puedan implementar ordenes superiores del propagador del electrón) en su caso, si es así, le indicamos con un 1, además se le solicita el tipo de electrón a remover, para el alfa es 1 y para el beta es 2, así como los límites inferior y superior de los orbitales donde se removerán los electrones, es decir, con esto tenemos la posibilidad de calcular la energía de ionización de todos los orbitales.

5.5.1 Validación

Una vez implementada la metodología de EP2 en NWChem, proseguimos a validar el método con valores reportados en la literatura haciendo uso de la misma técnica. En la Tabla 5.1, se muestran los valores de I obtenidos para algunos átomos y se comparan con valores experimentales, así como con cantidades obtenidas con el programa GAUSSIAN 03 [60].

De la Tabla 5.1, podemos destacar que los valores obtenidos con la versión de desarrollo de NWChem 6.1, son iguales que los obtenidos con una implementación validada del propagador del electrón en GAUSSIAN 03. Para el caso del Azufre, se ve una pequeña variación tanto en el valor concerniente a Koopmans como el de EP2, sin embargo, encontramos que hay un

error en el valor reportado por la referencia [109], ya que estaban tomando en cuenta una ionización de $3P \rightarrow 2P$ en lugar de la $3P \rightarrow 4S$.

Tabla 5.1: Energía de ionización de átomos con cc-pVTZ (eV).

Átomos	Ref ^a		NWChem-6.1 _{vp}		EXP ^a
	KT	EP2	KT	EP2	
Li	5.34	5.35	5.34	5.35	5.39
Be	8.42	8.89	8.41	8.90	9.32
B	8.65	8.40	8.65	8.40	8.30
C	11.91	11.30	11.92	11.29	11.26
N	15.48	14.44	15.49	14.42	14.53
O	14.15	12.93	14.15	12.93	13.62
F	18.40	16.37	18.41	16.37	17.42
Ne	23.00	20.12	23.01	20.12	21.56
Na	4.96	4.98	4.96	4.98	5.14
Mg	6.89	7.34	6.89	7.35	7.65
Al	5.93	5.91	5.92	5.91	5.98
Si	8.18	8.10	8.18	8.11	8.05
P	10.65	10.49	10.65	10.48	10.49
S	11.00	10.83	10.29	10.00	10.36
Cl	13.05	12.58	13.05	12.58	12.97
Ar	16.06	15.39	16.06	15.39	15.76
Error Promedio	0.5	0.36	0.47	0.35	

^a Ref [109].

Para el caso de la comparación entre moléculas (ver Tabla 5.2), podemos llegar a la misma conclusión, ya que los valores para ambas implementaciones son los mismos, y a su vez, encontramos un error similar en la referencia [109] para el HNC, donde reportan valores erróneos para esta molécula.

Tabla 5.2: Energías de ionización de moléculas con cc-pVTZ (eV).

Molécula	Orbital	Ref ^a		NWChem-6.1 _{vp}		EXP ^a
		KT	EP2	KT	EP2	
B ₂ H ₆	1b _{3g}	12.85	12.21	12.85	12.21	11.90
CH ₄	1t ₂	14.80	14.07	14.80	14.07	14.40
C ₂ H ₄	1b _{3u}	10.24	10.33	10.25	10.33	10.51
	1b _{3g}	13.77	12.75	13.78	12.76	12.85
	3a _g	15.94	14.48	15.95	14.49	14.66
	1b _{2u}	17.48	15.89	17.48	15.89	15.87
	2b _{1u}	21.52	19.34	21.53	19.34	19.23
HCN	1π	13.49	13.68	13.49	13.68	13.61
HNC	1π	14.13	13.74	13.34	12.02	12.55
NH ₃	3a ₁	11.60	10.17	11.61	10.17	10.80
N ₂	1π _u	16.47	17.05	16.49	17.05	16.98
	3σ _g	17.17	15.02	17.18	15.03	15.60
	2σ _u	21.30	18.20	21.31	18.21	18.78
CO	5σ	15.09	14.06	15.09	14.06	14.01
	1π	17.28	16.37	17.28	16.37	16.91
H ₂ CO	2b ₂	11.99	9.94	11.99	9.95	10.90
H ₂ O	1b ₁	13.73	11.50	13.75	11.50	12.78
	1a ₁	15.76	13.86	15.78	13.86	14.74
	1b ₂	20.68	18.94	20.70	18.94	20.00
F ₂	1π _g	19.21	18.08	19.23	18.08	18.51
HF	1π	17.50	14.70	17.52	14.70	16.19
	3σ	18.05	14.20	18.06	14.20	15.83
	3σ _g	20.46	20.46	20.47	20.46	21.10
	1π _u	22.05	17.35	22.05	17.35	18.80
Error Promedio		1.17	0.62	1.15	0.58	

^a Ref [109].

La implementación hecha en NWChem 6.1, aún no está del todo paralelizada, ya que en la primera versión que programamos incluimos una rutina para la transformación de integrales y no ocupamos las rutinas implementadas en NWChem para hacer esa operación, por lo que el siguiente paso es aprovechar las rutinas de la transformación de integrales para acelerar nuestra implementación.

Cabe mencionar que, aprovechando las habilidades adquiridas en el manejo de programación, se implementó EP2 en el programa MEXICA diseñado para el estudio de estructura electrónica de átomos en confinamiento y el cual es acelerado por GPU's.

5.6 Conclusiones

Como ya se ha mostrado, la teoría de propagador del electrón provee energías de remoción precisas con respecto al experimento, por lo que incluir esta técnica en un programa libre puede ser de gran alcance para la comunidad científica. De nuestros resultados podemos concluir que, a pesar de que la implementación de EP2 sobre NWChem no está paralelizada, se pudo validar el método con implementaciones ya calibradas como la de Guassian, indicando que los valores obtenidos con NWChem son correctos. Los valores de I obtenidos con NWChem para azufre y HNC, difieren de los reportados en la referencia [109], ya que ellos reportan una ionización de $3P \rightarrow 2P$ para azufre y para el HNC toman la energía del HOMO-1.

Evidentemente, es necesario hacer uso de las rutinas para la transformación de integrales incluidas en NWChem para paralelizar la implementación de EP2.

Capítulo 6

EP2 sobre GPU's: aplicación en átomos confinados

6.1 Potencial de ionización en átomos confinados

El proceso de ionización para átomos confinados es un problema interesante debido a que el confinamiento promueve la eyección de un electrón. De hecho, existe un radio de confinamiento (radio de ionización), donde la energía necesaria para la remoción de un electrón es igual a cero. Naturalmente, para un modelo de paredes fijas, el electrón no escapa por las condiciones a la frontera impuestas, por lo tanto, la forma de obtener el potencial de ionización (I) para átomos confinados difiere del caso de un átomo libre, donde I es evaluado como la diferencia entre los átomos neutro y cargado. Sin embargo, para el caso en el que el sistema se encuentra confinado, esta evaluación se debe hacer sin remover el electrón, es decir, mantener el mismo Hamiltoniano a lo largo del proceso de ionización. [110] En la literatura se encuentran varias referencias para la evaluación de I en sistemas confinados, en las que ocupan el teorema de Koopmans (KT) [111,112] dentro de HF, o haciendo uso de la aproximación del estado de transición de Slater (STSA, por sus siglas en inglés) [113] y uno en donde particionan el Hamiltoniano ¹. [114]

¹Sin embargo, este procedimiento solo aplica para átomos con dos electrones

Además de las técnicas anteriormente mencionadas, el propagador del electrón provee potenciales de ionización precisos sin remover electrones. [115] Particularmente discutiremos, la aproximación a segundo orden de esta técnica. [109] En ésta, la energía para remover un electrón del orbital r se obtiene de la ecuación 5.41

Este trabajo está basado en el código MEXICA-C. [116] En este código los orbitales de espín de HF, $\chi_i(x)$, son producto de las funciones de espín $\sigma_i(\omega) = \alpha, \beta$ y las funciones espaciales $f_i(r)$. Las funciones f_i están representadas en términos de funciones de base ϕ_μ ,

$$f_i(r) = \sum_{\mu=1}^K c_\mu^i \phi_\mu(r) \quad (6.1)$$

donde K representa el número de funciones en el conjunto de base y los coeficientes c son obtenidos de la solución de las ecuaciones de HF. [47]

El caso de átomos confinados, ϕ_μ representa orbitales de Slater modificados (MSTOs)

$$\phi_\mu(\mathbf{r}) = Y_{l_\mu m_\mu}(\Omega) R_\mu(r) \quad (6.2)$$

donde Y son los armónicos esféricos, y la parte radial toma la forma

$$R_\mu(r) = N_\mu \left(1 - \frac{r}{R_c} \right) r^{n_\mu-1} \exp(-\xi_\mu r) \quad (6.3)$$

de aquí un problema que surge, es que los exponentes ξ_μ son desconocidos, por lo tanto deben ser optimizados para dar la menor energía de cada radio de confinamiento debido a que sus valores difieren de los obtenidos para el átomo libre [117] La ecuación 5.41, podemos escribirla explícitamente tomando en cuenta los componentes α y β . Así, cuando un electrón

α es considerado, tenemos que

$$\begin{aligned}
\kappa_k^\alpha &= \epsilon_k^\alpha + \sum_{i=1}^{N_\alpha} \sum_{a=N_\alpha+1}^{N_T} \sum_{b=a+1}^{N_T} \frac{|\langle k_\alpha i_\alpha | a_\alpha b_\alpha \rangle - \langle k_\alpha i_\alpha | b_\alpha a_\alpha \rangle|^2}{\kappa_k^\alpha + \epsilon_i^\alpha - \epsilon_a^\alpha - \epsilon_b^\alpha} \\
&+ \sum_{i=1}^{N_\beta} \sum_{a=N_\alpha+1}^{N_T} \sum_{b=N_\beta+1}^{N_T} \frac{|\langle k_\alpha i_\beta | a_\alpha b_\beta \rangle|^2}{\kappa_k^\alpha + \epsilon_i^\beta - \epsilon_a^\alpha - \epsilon_b^\beta} \\
&+ \sum_{a=N_\alpha+1}^{N_T} \sum_{i=1}^{N_\alpha} \sum_{j=i+1}^{N_\alpha} \frac{|\langle k_\alpha a_\alpha | i_\alpha j_\alpha \rangle - \langle k_\alpha a_\alpha | j_\alpha i_\alpha \rangle|^2}{\kappa_k^\alpha + \epsilon_a^\alpha - \epsilon_i^\alpha - \epsilon_j^\alpha} \\
&+ \sum_{a=N_\beta+1}^{N_T} \sum_{i=1}^{N_\alpha} \sum_{j=1}^{N_\beta} \frac{|\langle k_\alpha a_\beta | i_\alpha j_\beta \rangle|^2}{\kappa_k^\alpha + \epsilon_a^\beta - \epsilon_i^\alpha - \epsilon_j^\beta}
\end{aligned} \tag{6.4}$$

y si el electrón es β , entonces

$$\begin{aligned}
\kappa_k^\beta &= \epsilon_k^\beta + \sum_{i=1}^{N_\beta} \sum_{a=N_\beta+1}^{N_T} \sum_{b=a+1}^{N_T} \frac{|\langle k_\beta i_\beta | a_\beta b_\beta \rangle - \langle k_\beta i_\beta | b_\beta a_\beta \rangle|^2}{\kappa_k^\beta + \epsilon_i^\beta - \epsilon_a^\beta - \epsilon_b^\beta} \\
&+ \sum_{i=1}^{N_\alpha} \sum_{a=N_\beta+1}^{N_T} \sum_{b=N_\alpha+1}^{N_T} \frac{|\langle k_\beta i_\alpha | a_\beta b_\alpha \rangle|^2}{\kappa_k^\beta + \epsilon_i^\alpha - \epsilon_a^\beta - \epsilon_b^\alpha} \\
&+ \sum_{a=N_\beta+1}^{N_T} \sum_{i=1}^{N_\beta} \sum_{j=i+1}^{N_\beta} \frac{|\langle k_\beta a_\beta | i_\beta j_\beta \rangle - \langle k_\beta a_\beta | j_\beta i_\beta \rangle|^2}{\kappa_k^\beta + \epsilon_a^\beta - \epsilon_i^\beta - \epsilon_j^\beta} \\
&+ \sum_{a=N_\alpha+1}^{N_T} \sum_{i=1}^{N_\beta} \sum_{j=1}^{N_\alpha} \frac{|\langle k_\beta a_\alpha | i_\beta j_\alpha \rangle|^2}{\kappa_k^\beta + \epsilon_a^\alpha - \epsilon_i^\beta - \epsilon_j^\alpha}
\end{aligned} \tag{6.5}$$

Como ya se mencionó, es necesaria la transformación de integrales de cuatro índices, por lo tanto, aprovechando las ventajas de paralelización que ofrecen las unidades gráficas de procesamiento (GPU por sus siglas en inglés) se paralelizó esta sección de la implementación con GPUs usando lenguaje de programación CUDA-C.

6.2 Implementación en MEXICA

En la figura 6.1 se presenta un esquema simple del código MEXICA-C. En el se puede apreciar que tanto la matriz de traslape como las partes de las integrales monoeléctricas, son evaluadas en el CPU usando OpenMP [118]. Posteriormente, el primer *kernel* de CUDA es llamado del CPU para ser ejecutado en el GPU (en la evaluación de las integrales bielectricas).

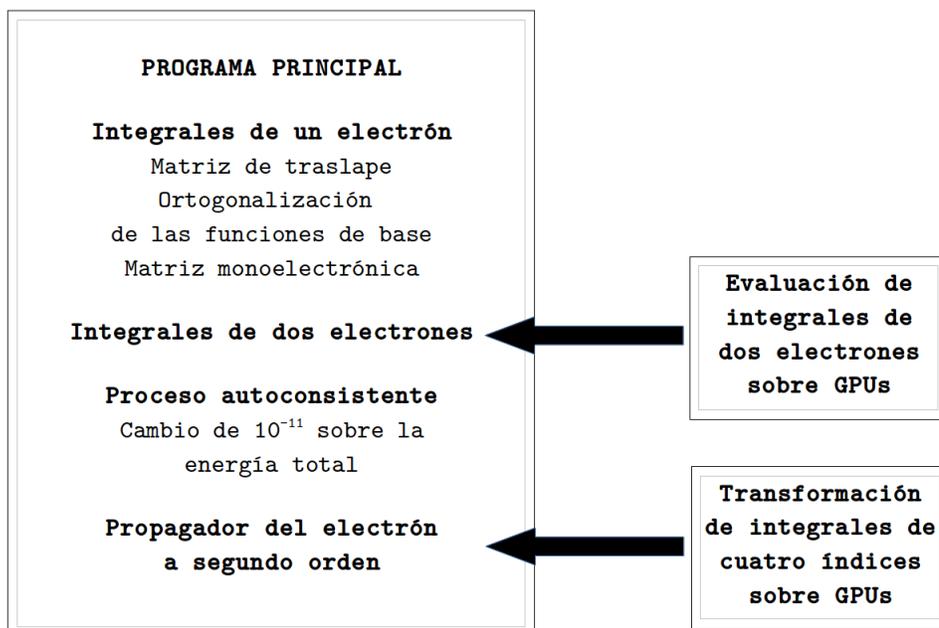


Figura 6.1: Estructura general del código MEXICA-C

Por conveniencia se usa una malla bidimensional de 65535×65535 hilos (la cual es lo impuesto por CUDA para un *grid* de dos dimensiones), que a su vez está compuesto por bloques de 256 hilos cada uno (16 sobre x y 16 sobre y). Así, cuando evaluamos las integrales bielectrónicas, una integral se lleva a cabo en un hilo, trasladando el problema de cuatro índices (i, j, k, l) a solo dos índices (x, y) .

El segundo *kernel* de CUDA, se lleva a cabo en la llamada para la transformación de orbitales atómicos a moleculares. En la figura 6.2 se muestra el *kernel* para llevar a cabo la transformación de integrales. En éste, nt representa el número de funciones totales en el conjunto de base y $blockIdx.x$, $blockDim.x$ y $blockIdx.y$, $blockDim.y$ son variables reservadas en CUDA para la manipulación de los arreglos en el eje x y y respectivamente.

De acuerdo con la figura 6.1, después de hacer la evaluación de integrales en el GPU el proceso de autoconsistencia se lleva a cabo en el CPU, hasta llegar a la convergencia. Posterior a esto, cuando haya convergido el proceso autoconsistente, la transformación de integrales de cuatro índices se realiza en el GPU. De tal manera que, para llevar a cabo un

```

..
cuad_nt = nt*nt;
thread_global_x = threadIdx.x + blockIdx.x*blockDim.x;
thread_global_y = threadIdx.y + blockIdx.y*blockDim.y;
index_k = thread_global_x/nt;
index_l = thread_global_x - index_k*nt;
index_i = thread_global_y/nt;
index_j = thread_global_y - index_i*nt;
if (index_i < nt && index_j < nt && index_k < nt && index_l < nt ) {
    call function to evaluate one two-electron integral
}
..

```

Figura 6.2: *kernel* de CUDA para la transformación de integrales

cálculo EP2 es necesaria una complementaridad entre CPU-GPU.

A continuación se muestra un archivo de entrada de MEXICA-C.

```

3
0 2
uhf nomp2 core
tom alpha 1
free 1.815
1.0e-9
.5
100
opt 0.1
extern 11
1S    4.306900  0
1S    2.457300  0
3S    6.785000  0
2S    7.452700  0

```

2S	1.850400	0
2S	0.766700	0
2S	0.636400	0
2P	1.000000	1
3S	2.000000	1
3P	1.000000	1
3D	2.000000	1

La primera y segunda línea, son para indicar el número atómico, la carga y multiplicidad respectivamente. La cuarta línea es la principal para realizar un cálculo de EP2. En ella *tom* indica si entra al módulo de EP2, en caso de no ser así debe indicarse con *notom*. Posteriormente debe indicarse el tipo de electrón que se quiere remover *alpha* o *beta*, al final se indica el orbital de donde se quiere remover ese electrón (tomando en cuenta que el conteo de los orbitales empieza en cero). Es importante mencionar que cuando usamos funciones determinadas por la ecuación 6.3 para representar las ecuaciones de HF, los exponentes ξ_μ son requeridos. Naturalmente, no podemos usar los exponentes correspondientes al átomo libre porque estos son alterados cuando el átomo se confina. De esta manera, los exponentes deben ser optimizados para cada radio de confinamiento. Iniciando con un conjunto de base de Bunge [119], que fueron optimizados usando el método de HF, se va incrementando el conjunto de base para obtener una buena representación del espacio virtual, usando técnicas similares a las empleadas por Dunning. [120] En este caso, κ es la base para la optimización. De una manera más amplia, a partir de los exponentes obtenidos para el átomo libre, se obtiene la energía del átomo con estos coeficientes y luego estos se mueven ± 0.1 . Ahora, se obtiene la energía con estos dos coeficientes (con +0.1 y -0.1), y se analiza cual energía es más baja. Se hace el mismo proceso, tomando como punto de partida los coeficientes que dan la energía más baja encontrada un paso antes. Esto se repite, hasta que la diferencia de energía encontrada sea menor a 10^{-6} .

6.3 Validación

En la Tabla 6.1, mostramos valores de I para algunos átomos libres. y los contrastamos con cantidades obtenidas con funciones gaussianas [109]. La base usada para cada átomo, también está listado en la Tabla 6.1. Analicemos, para los átomos del Li-Ne, usamos 9 funciones con momento angular 0, 7 con $l = 1$ y así sucesivamente. Por supuesto, para todos los casos los exponentes fueron optimizados. En la misma tabla, se ilustra el proceso de ionización para cada átomo. Por ejemplo, para Litio, removemos el electrón de un estado doblete S para obtener un estado singulete S .

Claramente, esta tabla indica que nuestra implementación da resultados similares que aquellos reportados por nuestra referencia. [109] De hecho, podemos decir que las funciones usadas en este trabajo (STOs) mejoran la descripción que las funciones Gaussianas, ya que con éstas se obtiene un error promedio ligeramente menor comparado con valores experimentales. [121]

Siguiendo con los átomos confinados, en la Tabla 6.2 varias estimaciones de I son reportadas para el átomo de helio en confinamiento. Para el átomo de helio libre, EP2 predice un I de 24.63 eV, el cual es un valor muy cercano al correspondiente valor experimental (24.59 eV). [122] Para el átomo confinado, claramente EP2 predice un decremento regular de I cuando el radio de confinamiento es decrementado, y esta cantidad es igual a cero cuando $R_c=1.387$ a.u.; este valor representa el radio de ionización del helio. El mismo comportamiento se presenta cuando se aplica KT, pero con una proporción diferente, ya que en una región, KT subestima I y en otras regiones, este método sobreestima la predicción de EP2. En la misma tabla, se incluye la diferencia $Dif = I_{EP2} - I_{KT}$, que cambia de signo dependiendo del radio de confinamiento. Esto significa que hay un radio de confinamiento donde $I_{EP2} = I_{KT}$, entre 3.0 y 4.0 Bohrs. Sin embargo, si EP2 es aplicado como referencia, entonces I decae a cero más rápido que EP2, resultando en un radio de ionización más grande. De igual manera, el método propuesto por Cruz y Díaz-García [114] obtiene resultados que no manifiestan un comportamiento homogéneo. Por ejemplo, para el átomo libre este método subestima I comparado con EP2; pero a $R_c = 5.0$ a.u., sobreestima esta cantidad, mientras

Tabla 6.1: Potencial de ionización I , utilizando Teorema de Koopmans (KT)[†] y EP2[‡]. Todas las cantidades están en eV.

Átomos	Ionización	Referencia* [109]		MEXICA		EXP
		KT	EP2	KT	EP2	
Li [9s7p2d1f]	$^2S \rightarrow ^1S$	5.34	5.35	5.34	5.37	5.39
Be [9s7p2d1f]	$^1S \rightarrow ^2S$	8.42	8.89	8.42	8.93	9.32
B [9s7p2d1f]	$^2P \rightarrow ^1S$	8.65	8.40	8.67	8.41	8.30
C [9s7p2d1f]	$^3P \rightarrow ^2P$	11.91	11.30	11.94	11.34	11.26
N [9s7p2d1f]	$^4S \rightarrow ^3P$	15.48	14.44	15.53	14.47	14.53
O [9s7p2d1f]	$^3P \rightarrow ^4S$	14.15	12.93	14.18	12.99	13.62
F [9s7p2d1f]	$^2P \rightarrow ^3P$	18.40	16.37	18.43	15.95	17.42
Ne [9s7p2d1f]	$^1S \rightarrow ^2P$	23.00	20.12	23.14	20.00	21.56
Na [12s7p2d1f]	$^2S \rightarrow ^1S$	4.96	4.98	4.96	5.08	5.14
Mg [12s7p2d1f]	$^1S \rightarrow ^2S$	6.89	7.34	6.89	7.43	7.65
Al [12s7p2d1f]	$^2P \rightarrow ^1S$	5.93	5.91	5.94	5.98	5.98
Si [12s10p3d2f1g]	$^3P \rightarrow ^2P$	8.18	8.10	8.20	8.16	8.05
P [12s10p3d2f1g]	$^4S \rightarrow ^3P$	10.65	10.49	10.67	10.56	10.49
S [12s10p3d2f1g]	$^3P \rightarrow ^4S$	11.00	10.83	10.32	10.15	10.36
Cl [12s10p3d2f1g]	$^2P \rightarrow ^3P$	13.05	12.58	13.08	12.73	12.97
Ar [12s10p3d2f1g]	$^1S \rightarrow ^2P$	16.06	15.39	16.08	15.50	15.76
Error Promedio		0.50	0.36	0.50	0.34	

[†]Corresponde a la energía orbital ϵ_k de las ecuaciones 6.4 y 6.5

[‡]Corresponde a κ_k de las ecuaciones 6.4 y 6.5

*Los valores reportados por Flores-Moreno y col., son obtenidos con la base cc-pVTZ.

En corchetes se muestran las funciones de Slater utilizadas para cada átomo.

que para $R_c = 2.0$ a.u. subestima de nuevo. Sin embargo, los valores están cercanos a los reportados por EP2. Con respecto a STSA, es evidente que esta aproximación sobrestima por mucho a I , resultando en un radio de ionización muy pequeño.

Tabla 6.2: Potencial de ionización (en eV) para el átomo de helio confinado por una esfera de paredes rígidas y radio R_c (en unidades atómicas).

R_c (a. u.)	KT	EP2	Dif.	Ref [114]	STSA [113]
∞	24.98	24.63	-0.35	24.41	
5.0	24.95	24.60	-0.35	25.61	26.07
4.0	24.82	24.57	-0.25	25.44	25.99
3.0	24.05	24.22	+0.17	24.46	25.28
2.0	18.12	18.58	+0.46	18.29	19.81
1.396	0.00				
1.392				0.00	
1.387		0.00			
1.352					0.00

En la Tabla 6.3 se reporta I para varios radios de confinamiento del berilio.

Tabla 6.3: Potencial de ionización (en eV) para el átomo de berilio confinado por una esfera de paredes rígidas y radio R_c (en unidades atómicas).

R_c (a. u.)	KT	EP2	Dif	Ref [113]
7.0	8.19	8.79	+0.60	
6.0	7.84	8.49	+0.65	
5.0	6.86	7.67	+0.81	7.59
4.0	4.24	5.22	+0.98	5.20
3.554	0.00			
3.537		0.00		
3.216				0.00

Para este átomo, se observa un comportamiento contrario para KT, ya que esta aproxi-

mación siempre subestima los valores predichos por EP2, resultando en un radio de ionización mas grande que el obtenido con EP2. De hecho, el radio de confinamiento más pequeño parece tener la diferencia más grande. Para este átomo, STSA predice el radio de ionización más pequeño, lo cual puede deberse al efecto del potencial de intercambio.

6.4 Conclusiones

De los valores obtenidos para Helio y Berilio en confinamiento, podemos concluir que aunque KT es una buena aproximación, en ocasiones sus predicciones están distantes con respecto a EP2. De la misma forma, el método STSA subestima el radio de confinamiento con respecto al obtenido con el propagador del electrón.

El uso de EP2 en átomos confinados es de bastante interés debido que con esta metodología aseguramos que mantenemos el mismo Hamiltoniano a lo largo del proceso de ionización. Además de que el uso de GPUs para acelerar la transformación de 4 índices es una herramienta valiosa para este proceso tan demandante computacionalmente.

Capítulo 7

Conclusiones y perspectivas

Se estudiaron cuatro neonicotinoides; imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram, desde el punto de vista de estructura electrónica.

El análisis conformacional pertinente para cada estructura, mostró que la superficie de energía potencial es muy plana en todos los casos. Para el imidacloprid 8 conformaciones de baja energía fueron encontradas, mientras que para tiacloprid, acetamiprid y nitenpyram cuatro conformeros son los mínimos de energía. Comparaciones geométricas con estructuras experimentales y de trabajos teóricos previos fueron realizadas con el fin de validar nuestra metodología. Las conformaciones del imidacloprid encontradas en este trabajo coinciden con las reportadas en trabajos citados a lo largo de esta tesis. Para acetamiprid, se encontraron dos conformaciones más estables que las reportadas en la literatura hasta el momento. Para tiacloprid y nitenpyram no se ha reportado un análisis conformacional, por lo que el mostrado en este trabajo es el primero.

Pasando a la sección de reactividad química de estos compuestos, mostramos que la afinidad electrónica presenta desviaciones importantes cuando el funcional de intercambio y correlación y el conjunto de funciones de base varían. Así como que estas cantidades globales no se ven afectadas por el cambio de conformación del imidacloprid. Además, se resalta que este tipo de compuestos prefieren donar carga que aceptarla. De acuerdo a ω^- el ordenamiento de que compuesto es más propenso a donar carga es el siguiente:

ACE-1 > NIT > TIA-1 > IMI.

También, pudimos contrastar los valores de I obtenidos con nuestra metodología y EP2, los cuales sugieren que el valor de I reportado en la literatura para el imidacloprid subestima al obtenido mediante EP2 y que el método PBE0/6-311++G(d,p), es ideal para obtener estas cantidades.

Gracias a las potencias electrodonadora ($\omega^-(\mathbf{r})$) y electroaceptora ($\omega^+(\mathbf{r})$) locales pudimos sugerir al menos tres sitios electroaceptores, pero lo más importante son los tres posibles sitios electrodonadores los cuales pueden ser de gran relevancia al momento de construir mecanismos de reacción, esto es: en procesos en los que pudiera haber transferencia de carga, y extender dichos mecanismos a más propuestas incluyendo estos sitios y no solo uno como se ha venido mostrando en la literatura. De los resultados obtenidos en esta sección, se deja en primera instancia el posible acoplamiento ligando-receptor mediante transferencia de carga, sin embargo, este tema queda aún abierto, debido a que encontramos incongruencias en los sitios reactivos al momento de obtener las funciones de Fukui usando la aproximación de orbitales frontera y mediante diferencias finitas usando las cargas de Hirshfeld-I, pudiendo decir de una forma ambigua que los índices de reactividad no predicen los sitios donde hay transferencia de carga en el acoplamiento ligando-receptor o que no existe tal transferencia en dicho acoplamiento. En este sentido, se podría uniformar la metodología al receptor, es decir, obtener las cargas del receptor a partir de un análisis de población de Hirshfeld-I.

En cuanto a las energías de interacción de los complejos, pudimos corroborar que el complejo imidacloprid-AChBP de *Aplysia Californica* es el más estable con respecto al complejo formado con la proteína de *Lymnaea Stagnalis*, la cuál está reportada que tiene menos afinidad a los neonicotinoides.

Se sabe que los compuestos nicotinoides difieren de los neonicotinoides en su carácter electrostático, ya que mientras que los neonicotinoides tienen una acumulación de carga negativa en su farmacóforo, los nicotinoides no, debido a que su farmacóforo está protonado. Por lo tanto, es deseable estudiar el acoplamiento de estos compuestos con el receptor para

analizar las diferentes interacciones que pudieran formar con el AChBP.

Referente a la implementación de EP2, encontramos incongruencias con los valores de I para azufre y HNC reportados por Flores-Moreno y colaboradores, debido a que ellos reportan una energía de ionización distinta a la del proceso de ionización reportado. Es importante mencionar, que a pesar de las posibilidades de paralelización que NWChem ofrece, no fue posible hacerlo por lo que como trabajo a futuro se planea contemplar esta problemática surgida al momento de la implementación y paralelizar el módulo de EP2, evidentemente haciendo uso de las rutinas para la evaluación y transformación de integrales incluidas en NWChem. Así también, se pretende introducir módulos con órdenes superiores de la teoría del propagador del electrón.

En la aplicación de EP2 a helio y berilio con restricciones de confinamiento, concluimos que los métodos reportados en la literatura como STSA o incluso el uso del teorema de Koopmans, en algunas ocasiones sus predicciones están distantes con respecto a EP2. Así mismo, también podemos concluir que el método del propagador es una buena herramienta para obtener I en átomos confinados, debido a que con esta metodología mantenemos el mismo Hamiltoniano durante todo el proceso de ionización. Por supuesto, vale la pena mencionar a los GPU's como herramienta poderosa para acelerar los cálculos, principalmente en la transformación de 4 índices.

Apéndices

Publicaciones

Publicaciones producto de ésta tesis:

- 1.- García-Hernández, E., Díaz-García, C., Vargas R. and Garza J., 2013 *AIP Conf. Proc.* **1558** 1528.
- 2.- García-Hernández, E., Díaz-García, C., Vargas R. and Garza J., 2014 *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.* **47**, 185007.

Bibliografía

- [1] P. Jeschke and R. Nauen, *Pest Manag. Sci.*, 2008, **64**(11), 1084–1098.
- [2] S. Kagabu, *J. Agric. Food Chem.*, 2011, **59**(7), 2887–2896.
- [3] J. Li, X. L. Ju, and F. C. Jiang, *Chinese Chem. Lett.*, 2008, **19**(5), 619–622.
- [4] S. Kagabu, *J. Pestic. Sci.*, 2008, **33**(1), 9–13.
- [5] P. Jeschke, *Pest Manag. Sci.*, 2010, **66**(1), 10–27.
- [6] M. Tomizawa, N. Zhang, K. A. Durkin, M. M. Olmstead, and J. E. Casida, *Biochemistry*, 2003, **42**(25), 7819–7827.
- [7] Y. Wang, J. Cheng, X. Qian, and Z. Li, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, **15**(7), 2624–2630.
- [8] M. Tomizawa and J. E. Casida, *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**(2), 260–269.
- [9] T. Iwasa, N. Motoyama, J. T. Ambrose, and R. Roe, *Crop Protection*, 2004, **23**(5), 371–378.
- [10] M. Tomizawa and J. E. Casida, *Ann. Rev. Pharm. Tox.*, 2005, **45**(1), 247–268.
- [11] M. Tomizawa and J. E. Casida, *Ann. Rev. Entom.*, 2003, **48**(1), 339–364.
- [12] I. Ohno, M. Tomizawa, A. Aoshima, S. Kumazawa, and S. Kagabu, *J. Agric. Food Chem.*, 2010, **58**(8), 4999–5003.

- [13] M. Tomizawa, S. Kagabu, and J. E. Casida, *J. Agric. Food Chem.*, 2011, **59**(7), 2918–2922.
- [14] S. Kagabu, K. Nishimura, Y. Naruse, and I. Ohno, *J. Pestic. Sci.*, 2008, **33**(1), 58–66.
- [15] K. Kiriya, Y. Itazu, S. Kagabu, and K. Nishimura, *J. Pestic. Sci.*, 2003, **28**(1), 8–17.
- [16] G.-Y. Liu, X.-L. Ju, and J. Cheng, *J. Mol. Model.*, 2010, **16**(5), 993–1002.
- [17] I. Ohno, M. Tomizawa, K. A. Durkin, J. E. Casida, and S. Kagabu, *J. Agric. Food Chem.*, 2009, **57**(6), 2436–2440.
- [18] C. Sun, D. Yang, J. Xing, H. Wang, J. Jin, and J. Zhu, *J. Agric. Food Chem.*, 2010, **58**(6), 3415–3421.
- [19] K. Matsuda, S. Kanaoka, M. Akamatsu, and D. B. Sattelle, *Mol. Pharm.*, 2009, **76**(1), 1–10.
- [20] M. Tomizawa, T. T. Talley, D. Maltby, K. A. Durkins, K. F. Medzihradzsky, A. L. Burlingame, P. Taylor, and J. E. Casida, *PNAS*, 2007, **104**(21), 9075–9080.
- [21] S. Kagabu, *J. Pestic. Sci.*, 1996, **21**(2), 231–237.
- [22] I. Yamamoto, *J. Pestic. Sci.*, 1995, **20**(1), 33–40.
- [23] I. Ohno, M. Tomizawaa, K. A. Durkin, J. E. Casida, and S. Kagabu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**(13), 3449–3452.
- [24] A. Okazawa, M. Akamatsu, A. Ohoka, H. Nishiwaki, W.-J. Cho, Y. Nakagawa, K. Nishimura, and T. Ueno, *Pesticide Science*, 1998, **54**(2), 134–144.
- [25] T. T. Talley, M. Harel, R. E. Hibbs, Z. Radić, M. Tomizawa, J. E. Casida, and P. Taylor, *PNAS*, 2008, **105**(21), 7606–7611.
- [26] B. Bordás, T. Kórmíves, and A. Lopata, *Pest Manag. Sci.*, 2003, **59**(4), 393–400.

- [27] K. Nishimura, K. Kiriya, and S. Kagabu, *J. Pestic. Sci.*, 2006, **31**(2), 110–115.
- [28] M. Sukekawa and A. Nakayama, *J. Pestic. Sci.*, 1999, **24**(1), 38–43.
- [29] A. Nakayama, M. Sukekawa, and Y. Eguchi, *Pestic. Sci.*, 1997, **51**(2), 157–164.
- [30] I. Ohno, M. Tomizawa, K. A. Durkin, Y. Naruse, J. E. Casida, and S. Kagabu, *Chem. Res. Tox.*, 2009, **22**(3), 476–482.
- [31] J.-Y. L. Questel, J. Graton, J. P. Cerón-Carrasco, D. Jacquemin, A. Planchat, and S. H. Thany, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**(24), 7623–7634.
- [32] J. P. Cerón-Carrasco, D. Jacquemin, J. Graton, S. Thany, and J.-Y. Le Questel, *J. Phys. Chem. B*, 2013, **117**(15), 3944–3953.
- [33] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sánchez, J. Contreras-García, A. J. Cohen, and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(18), 6498–6506.
- [34] M. L. Dell’Arciprete, C. J. Cobos, D. O. Martire, J. P. Furlong, and M. C. Gonzalez, *New J. Chem.*, 2011, **35**, 672–680.
- [35] M. L. Dell’Arciprete, J. M. Soler, L. Santos-Juanes, A. Arques, D. O. Mártire, J. P. Furlong, and M. C. Gonzalez, *Water Research*, 2012, **46**(11), 3479–3489.
- [36] M. Dell’Arciprete, L. Santos-Juanes, A. Arques, R. Vercher, A. Amat, J. Furlong, D. Mártire, and M. Gonzalez, *Catalysis Today*, 2010, **151**(1–2), 137–142.
- [37] M. E. Beck, *J. Chem. Inf. Model.*, 2005, **45**(2), 273–282.
- [38] J. Linderberg and Y. Öhrn, *Propagators in quantum chemistry*, John Wiley & Sons, Inc, 2 ed., 2004.
- [39] O. Dolgounitcheva, V. G. Zakrzewski, and J. V. Ortiz, *J. Chem. Phys.*, 2001, **114**(1), 130–135.

- [40] O. Dolgounitcheva, V. G. Zakrzewski, and J. V. Ortiz, *J. Phys. Chem. A*, 2009, **113**(52), 14630–14635.
- [41] A. Pérez-González, A. Galano, and J. V. Ortiz, *The Journal of Physical Chemistry A*, 2014, **118**(31), 6125–6131.
- [42] R. Flores-Moreno and J. V. Ortiz, *The Journal of Chemical Physics*, 2008, **128**(16), –.
- [43] R. Flores-Moreno, J. Melin, O. Dolgounitcheva, V. G. Zakrzewski, and J. V. Ortiz, *International Journal of Quantum Chemistry*, 2010, **110**(3), 706–715.
- [44] W. Kohn and L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, A1133–A1138.
- [45] F. Hirshfeld, *Theor. Chim. Acta*, 1977, **44**(2), 129–138.
- [46] P. Bultinck, C. Van Alsenoy, P. W. Ayers, and R. Carbó-Dorca, *J. Chem. Phys.*, 2007, **126**(14), 144111(1–9).
- [47] A. Szabo and N. S. Ostlund, *Modern Quantum Chemistry*, Dover publications, INC, 1996.
- [48] J. L. Gázquez, A. Cedillo, and A. Vela, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**(10), 1966–1970.
- [49] W. Jaskólski, *Physics Reports*, 1996, **271**(1), 1–66.
- [50] G. M. Harris, J. E. Roberts, and J. G. Trulio, *Phys. Rev.*, 1960, **119**, 1832–1841.
- [51] S. Patil and Y. Varshni in , ed. Sabin and Brandas, Vol. 57 of *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 2009; pp. 1–24.
- [52] E. V. Ludeña, *The Journal of Chemical Physics*, 1978, **69**(4), 1770–1775.
- [53] J. P. Connerade, V. K. Dolmatov, and P. A. Lakshmi, *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, 2000, **33**(2), 251.
- [54] J. Garza, R. Vargas, and A. Vela, *Phys. Rev. E*, 1998, **58**, 3949–3954.

- [55] A. Sarsa, E. Buendía, and F. J. Gálvez, *Journal of Physics B: Atomic, Molecular and Optical Physics*, 2014, **47**(18), 185002.
- [56] D. Guerra, R. Vargas, P. Fuentealba, and J. Garza in , ed. J. Sabin and E. Brandas, Vol. 58 of *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 2009; pp. 1–12.
- [57] K. D. Sen, J. Garza, R. Vargas, and A. Vela, *Proc. Indian Natn. Sci. Acad.*, 2004, **70A**, 675–681.
- [58] L. J. Parker, T. Atou, and J. V. Badding, *Science*, 1996, **273**(5271), 95–97.
- [59] M. Valiev, E. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. Straatsma, H. V. Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. Windus, and W. de Jong, *Computer Physics Communications*, 2010, **181**(9), 1477–1489.
- [60] G. M. J. Frisch, Gaussian 09, 2009.
- [61] E. Schrödinger, *Annalen der Physik*, 1926, **384**(4), 361–376.
- [62] C. Møller and M. S. Plesset, *Phys. Rev.*, 1934, **46**(7), 618–622.
- [63] R. G. Parr and W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University, 1989.
- [64] L. H. Thomas, *Math. Proc. Cam. Phil. Soc.*, 1927, **23**, 542–548.
- [65] E. Fermi, *Rendiconti della Accademia Nazionale deo Lincei*, 1927, **64**, 602.
- [66] P. Hohenberg and W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, **136**, B864–B871.
- [67] P. A. M. Dirac, *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, 1930, **26**, 376–385.
- [68] D. M. Ceperley and B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.*, 1980, **45**, 566–569.
- [69] S. H. Vosko, L. Wilk, and M. Nusair, *Can. J. Phys.*, 1980, **58**(8), 1200–1211.
- [70] W. Kohn, *Rev. Mod. Phys.*, 1999, **71**, 1253–1266.

- [71] J. P. Perdew, K. Burke, and M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **77**, 3865–3868.
- [72] J. P. Perdew and Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 1992, **45**, 13244–13249.
- [73] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1996, **104**(3), 1040–1046.
- [74] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**(7), 5648–5652.
- [75] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**(2), 1372–1377.
- [76] C. Lee, W. Yang, and R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785–789.
- [77] C. Adamo and V. Barone, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**(13), 6158–6170.
- [78] M. Ernzerhof and G. E. Scuseria, *The Journal of Chemical Physics*, 1999, **110**(11), 5029–5036.
- [79] J. L. Gázquez, *J. Mex. Chem. Soc.*, 2008, **52**(1), 3–10.
- [80] P. Geerlings, F. De Proft, and W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**(5), 1793–1874.
- [81] R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, and W. E. Palke, *J. Chem. Phys.*, 1978, **68**(8), 3801–3807.
- [82] R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1934, **2**(11), 782–793.
- [83] R. G. Parr and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**(26), 7512–7516.
- [84] R. G. Parr, L. v. Szentpály, and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**(9), 1922–1924.
- [85] R. G. Parr and W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**(14), 4049–4050.
- [86] K. Fukui, *Science*, 1982, **218**(4574), 747–754.
- [87] W. Yang and W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**(19), 5708–5711.
- [88] I. N. Levine, *Química Cuántica*, PEARSON Prentice Hall, 5 ed., 2005.
- [89] E. Davidson and S. Chakravorty, *Theor. Chim. Acta*, 1992, **83**(5-6), 319–330.

- [90] P. W. Ayers, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**(24), 10886–10898.
- [91] R. Ditchfield, W. J. Hehre, and J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 1971, **54**(2), 724–728.
- [92] D. Chopra, T. P. Mohan, K. S. Rao, and T. N. Guru Row, *Acta Cryst. Section E*, 2004, **60**(12), o2415–o2417.
- [93] J.-S. Gao, J. Qiao, Y.-H. Yu, and G.-F. Hou, *Acta Cryst. Section E*, 2011, **67**(5), o1140.
- [94] H. Takahashi, N. Takakusa, J. Suzuki, and T. Kishimoto, *J. Pestic. Sci.*, 1998, **23**(2), 193–198.
- [95] D. Chopra, T. P. Mohan, K. S. Rao, and T. N. Guru Row, *Acta Cryst. Section E*, 2004, **60**(12), o2374–o2375.
- [96] A. Nakayama, M. Sukekawa, and Y. Eguchi, *Pestic. Sci.*, 1997, **51**(2), 157–164.
- [97] L.-Z. Xu, Z. Yang, X. Yi, and G.-W. An, *Acta Cryst. Section E*, 2008, **64**(6), o1074.
- [98] M. L. Dell’Arciprete, C. J. Cobos, J. P. Furlong, D. O. Mártire, and M. C. Gonzalez, *ChemPhysChem*, 2007, **8**(17), 2498–2505.
- [99] R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, and P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **304**(5–6), 405–413.
- [100] C. A. Hunter and J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**(14), 5525–5534.
- [101] M. Hanwell, D. Curtis, D. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. Hutchison, *J. Cheminfo.*, 2012, **4**(1), 17.
- [102] S. Grimme, *J. Comp. Chem.*, 2006, **27**(15), 1787–1799.
- [103] T. Steiner, *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, **41**(1), 48–76.
- [104] R. McWeeny, *Methods of molecular quantum mechanics*, Academic Press: London, second ed., 1992.

- [105] T. Helgaker, P. Jorgensen, and J. Olsen, *Molecular electronic-structure theory*, John Wiley & Sons, LTD, 2000.
- [106] J. V. Ortiz, in *The Electron Propagator Picture of Molecular Electronic Structure*, World Scientific, 1997; Vol. 2, pp. 1–61.
- [107] R. Flores-Moreno and J. V. Ortiz, in *Efficient and Accurate Electron Propagator Methods and Algorithms*, Springer, 2009; pp. 1–18.
- [108] G. d. M. Seabra *Electron propagator theory calculations of photoionization intensities* PhD thesis, Kansas State University, 2005.
- [109] R. Flores-Moreno, V. G. Zakrzewski, and J. V. Ortiz, *J. Chem. Phys.*, 2007, **127**(13), 34106.
- [110] S. A. Cruz, E. Ley-Koo, and R. Cabrera-Trujillo, *Phys. Rev. A*, 2008, **78**(3), 03295.
- [111] E. V. Ludeña and V. Amzel, *J. Chem. Phys.*, 1970, **52**(11), 5923–5927.
- [112] T. Koopmans, *Physica*, 1934, **1**(1–6), 104–113.
- [113] K. Sen, J. Garza, R. Vargas, and A. Vela, *Chem. Phys. Lett.*, 2000, **325**(1–3), 29–32.
- [114] C. Díaz-García and S. Cruz, *Phys. Lett. A*, 2006, **353**(4), 332–336.
- [115] Y. Öhrn and G. Born in , ed. P.-O. Löwdin, Vol. 13 of *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 1981; pp. 1–88.
- [116] J. Garza, J. M. Hernández-Pérez, J.-Z. Ramírez, and R. Vargas, *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.*, 2012, **45**(1), 015002.
- [117] J. Garza and R. Vargas in , ed. Sabin and Brandas, Vol. 57 of *Advances in Quantum Chemistry*; Academic Press, 2009; pp. 241–254.
- [118] B. Chapman, G. Jost, and R. van der Pas, *Using OpenMP: Portable Shared Memory Parallel Programming*, Cambridge MA: MIT Press, 2007.

- [119] C. F. Bunge, J. A. Barrientos, A. V. Bunge, and J. A. Cogordan, *Phys. Rev. A*, 1992, **46**(7), 3691–3696.
- [120] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.*, 1989, **90**(2), 1007–1023.
- [121] J. E. Sansonetti and W. C. Martin, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 2005, **34**(4), 1559–2259.
- [122] D. Z. Kandula, C. Gohle, T. J. Pinkert, W. Ubachs, and K. S. E. Eikema, *Phys. Rev. Lett.*, 2010, **105**(6), 063001.