



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“Estudio computacional de descriptores de reactividad y mecanismo de adsorción en cobre, de contaminantes emergentes (amicarbazona, cafenstrol, ciprazol, difenamida, dimetenamida y antipirina)”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA

P R E S E N T A

Mitzi Daniela Moreno Islas

DIRECTOR:

DR. LUIS HUMBERTO MENDOZA HUIZAR

MINERAL DE LA REFORMA, HGO., OCTUBRE 2021



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 28 de septiembre de 2021

Número de control: ICBI-D/893/2021
Asunto: Autorización de impresión.

MTRO. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado a la Pasante de la Licenciatura en Química Mitzi Daniela Moreno Islas, quien presenta el trabajo de titulación **"Estudio computacional de descriptores de reactividad y mecanismo de adsorción en cobre, de contaminantes emergentes (amicarbazona, cafenstrol, ciprazol, difenamida, dimetenamida y antipirina)"**, después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dra. Gabriela Alejandra Vázquez Rodríguez

Secretario: Dr. Marco Antonio García Revilla

Vocal: Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar

Suplente: Dr. Giaan Arturo Álvarez Romero

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
"Amor, Orden y Progreso"

Dr. Otilio Arturo Acevedo Sandoval
Director del ICBI



OAAS/YCC



Ciudad del Conocimiento
Carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5 Colonia
Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo,
México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 ext. 2231 Fax 2109
direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx



QUÍMICA

UAEH

Dedicatorias

A mi abuelo Crescencio por apoyarme a lo largo de mi vida escolar.

A mis padres Jesús y Esther que me han ayudado a mi formación personal.

Al Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar por su apoyo incondicional para la realización de este proyecto, por la tolerancia y paciencia hacia mi persona.

A la Dra. Verónica Salazar Pereda por su apoyo y amistad, y comprensión.

Esta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio 3 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar

En algún lugar, algo increíble está esperando por ser descubierto.

-Carl Sagan

Agradecimientos

Proyecto CB-2015-257823-Q: Síntesis de nano y mesoestructuras magnéticas, puras y mixtas, a base Co, Pd y Fe por medio de deposición Electroquímica Localizada y su caracterización, utilizando Microscopia Electroquímica de Barrido y de Fuerza Atómica y Magnética.

Agradezco a la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo por permitirme realizar mis estudios de licenciatura en Química.

Al Dr. Luis Humberto Mendoza Huizar por su apoyo y paciencia en la realización de este trabajo.

A la Dra. María Elena Páez Hernández por ser una tutora comprometida conmigo, apoyarme, escucharme, darme alternativas a diversas dificultades.

A el futuro Dr. Manuel Alejandro Gómez Bonilla por el tiempo compartido, las enseñanzas, la paciencia, tolerancia y la aceptación hacia mi persona.

A la futura Dra. Wendolyne López Orozco por las compartir esta rama de la química conmigo y ayudarme en este proceso, a tener más conocimiento y por su comprensión y apoyo.

Contenido	
Lista de siglas	1
Lista de Símbolos	2
Índice de Figuras	5
Índice de Tablas	14
Introducción	15
Capítulo 1. Antecedentes	12
1.1 Retardantes de llama bromados	19
1.2 Pesticidas.....	19
1.3 Parafinas	20
1.4 Compuestos Perfluorados.....	20
1.5 Drogas ilícitas.....	20
1.6 Fármacos	21
1.7 <i>Herbicidas/Pesticidas, nuevos contaminantes emergentes:</i>	22
1.7.1 Amicarbazona	24
1.7.2 Cafenstrol	25
1.7.3 Ciprazol.....	28
1.7.4 Difenamida	28
1.7.5 Dimetenamida.....	30
1.8 Fármacos:.....	33
1.8.1 Antipirina.....	33
1.9 Métodos de degradación reportados.....	36
1.9.1 Amicarbazona	36
1.9.2 Cafenstrol	37
1.9.3 Difenamida	37
1.9.5 Dimetenamida.....	38
1.9.6 Antipirina.....	38
1.10 El cobre como potencial catalizador para eliminar contaminantes emergentes en agua	40
1.11 Planteamiento del problema	40
1.12 Justificación.....	41
1.13 Hipótesis	42
1.14 Objetivos	42
1.14.1 Objetivo general.	42
1.14.2 Objetivos específicos.....	42

1.15 Referencias	44
Capítulo 2. Teoría	53
2.1 La función de onda.....	53
2.1.1 Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo	54
2.3 Determinante de Slater.....	57
2.4 Método de Hartree -Fock.....	60
2.4.1 El método del campo autoconsistente de Hartree-Fock	60
2.5 Teorema de Hohenberg-Kohn.....	64
2.5.1 Funcional universal	65
2.5.2 Aproximaciones de la Teoría de los Funcionales de la Densidad.....	66
2.5.3 Funcionales híbridos.....	68
2.5.4 Funcionales variacionales lineales	69
2.5.4 Descriptores de reactividad	72
2.5.5 Función Fukui.....	73
2.6 Métodos de calculo.....	75
2.6.1 Mecánica molecular	75
2.6.2 Métodos semiempíricos.....	76
2.7 Referencias.....	78
Capítulo 3. Metodología	80
3.1 Metodología para evaluar la reactividad de los contaminantes emergentes seleccionados.	80
3.2 Simulaciones de dinámica molecular	80
3.3 Referencias.....	82
Capítulo 4. Herbicidas	83
4.1 Resumen.....	83
4.2 Análisis de la reactividad química de la amicarbazona	84
4.2.1 Resultados.....	84
4.2.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.....	86
4.2.3 Función Fukui evaluada mediante diferencias finitas.....	87
4.2.4 Función Fukui condensada.....	89
4.3 Análisis de la reactividad química del cafenstrol	91
4.3.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.....	93
4.3.3 Función Fukui condensada.....	94
4.4 Estudio teórico de la reactividad química del ciprazol	97
4.4.1 Resultados.....	97

4.4.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.	98
4.4.3 Función Fukui condensada.....	99
4.5 Estudio teórico de la reactividad química de la difenamida.....	101
4.5.1 Resultados.....	101
4.5.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.	102
4.5.3 Función Fukui condensada.....	103
4.6 Análisis de la reactividad química de la dimetenamida	106
4.6.1 Resultados.....	106
4.6.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.	107
4.6.3 Función Fukui condensada.....	108
4.7 Referencias.....	111
Capítulo 5. Fármaco	112
5.2 Estudio teórico de la reactividad química de la antipirina.....	112
5.2.1 Resultados.....	112
5.2.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.	117
5.2.3 Función Fukui condensada.....	118
5.3 Referencias.....	124
Capítulo 6. Adsorciones	125
6.1 Resumen.....	125
6.2 Metodología.....	125
6.3 Determinación de la conformación de equilibrio de las moléculas estudiadas sobre una superficie de cobre mediante dinámica molecular.....	126
Capítulo 7. Conclusiones generales	138
Perspectivas	140

Lista de siglas

Sigla	Significado
AM1	<i>Austin Model 1</i>
B3LYP	<i>Becke, 3-parameter Le Yang Parr</i>
CLOA	Combinación Lineal de Orbitales Atómicos
CNDO	<i>Complete Neglect Differential Overlap</i>
DZ	Base Doble Zeta
DZV	Base de Valencia Doble Zeta
GTF	Funciones Tipo Gaussianas
HF	Hartree-Fock
INDO	<i>Intermediate Neglect Differential Overlap</i>
MC	Mecánica Cuántica
MEE	Métodos de Estructura Electrónica
MM	Modelado Molecular
MNDO	Modified Neglect of Diatomic Overlap
OA	Orbital Atomic
OM	Orbital Molecular
QZ	Base Quadruple Zeta
PM3	<i>Parametrized Model Three</i>
PM6	<i>Parametrized Model Six</i>
PM7	<i>Parametrized Model Seven</i>
PMC	<i>Polarized Continuum Model</i>
STO	Orbitales Tipo Slater

Lista de Símbolos

Símbolo	Significado
A	Afinidad Electrónica
$f_j^- r$	Ataque Electrofílico
$f_j^+ r$	Ataque Nucleofílico
$f_j^0 r$	Ataque por Radicales libres
q_i, q_j	Carga Atómica
k	Constante de Boltzmann
ħ	Constante de Planck entre 2π
$(\vec{r})$	Coordenadas Nucleares
$\rho(r)$	Densidad Electrónica
$\rho_{N+1}(r)$	Densidad Electrónica del anión
$\rho_{N-1}(r)$	Densidad Electrónica del catión
$\rho_N(r)$	Densidad Electrónica del neutro
$R_{i,a}$	Distancia Núcleo-Electrón
$r_{1,2}$	Distancia Electrón-Electrón
η	Dureza Absoluta
χ	Electronegatividad
ϵ_i	Energía de la Molécula en la configuración i
I	Energía de Ionización
E_{HF}	Energía Optima de Hartree-Fock
ϵ_i	Energía Orbital

E_v	Energía que Depende del potencial externo
E	Energía Total del sistema
$E_0[\rho_0]$	Energía Total del sistema 0 o en función de la densidad
ϵ_i	Energías Orbitales
ϕ_i	Espín-Orbitales Moleculares
A	Exponente del Orbital de Gaussianas
Z	Exponente Orbital de Slater
x_s	Funciones Base
Ψ	Función de Onda del Sistema
ψ^{ele}	Función de Onda Electrónica
ϕ_{1s}^{FS}	Función Normalizada tipo Slater
ϕ_{1s}^{GS}	Función Normalizada tipo Gaussiana
$f(r)$	Función Fukui
P_i	Función de Distribución de Maxwell-Boltzmann
$T[\rho]$	Funcional de la Energía Cinética
$T_s[\rho]$	Funcional de la Energía Cinética de Kohn-Sham
$V_{ee}[\rho]$	Funcional de la Energía de Interacción Electrón-Electrón
$Exc[\rho]$	Funcional de Intercambio y Correlación
m_{nuc}, M	Masa del Núcleo
m_{el}	Masa de los Electrones
N	Número de Electrones
Z	Número Atómico de los Núcleos

$\hat{T}$	Operador de Energía Cinética
$\hat{V}$	Operador de Energía Potencial
$\bar{F}$	Operador de Fock
$\bar{K}_l$	Operador de Intercambio
$\bar{V}_{ne}$	Operador de las Interacciones entre Electrones y Núcleos
$\bar{V}_{ee}$	Operador de las Interacciones Electrón-Electrón
$h^{ks}(1)$	Operador de Kohn-Sham
∇_i^2	Operador Laplaciano
∇	Operador Nabla
Φ	Orbitales Atómicos
θ_i^{ks}	Orbitales Atómicos de Kohn-Sham
ω^-	Poder de Electrodonación
ω^+	Poder de Electroaceptación
$u(r_i)$	Potencial Externo
V_{xc}	Potencial de Intercambio y Correlación
μ	Potencial Químico Electrónico
$(N+1)$	Sitio Atómico Aniónico
$(N-1)$	Sitio Atómico Catiónico
T	Temperatura Absoluta

Índice de Figuras

Figura	Pagina
Figura 1: 4-amino- <i>N</i> -tert-butil-4,5-dihidro-3-isopropil-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida.	25
Figura 2: <i>N,N</i> -dietil-6- (7, 8,9-trimetilfenil) sulfonil-14, 16,17-triazol-16-carboxamida.	2
Figura 3: <i>N</i> -[5-(2-cloro-1,1-dimetiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida.	28
Figura 4: <i>N,N</i> -dimetil-fenilbenceneacetamida.	30
Figura 5: 2-cloro- <i>N</i> - (2,4-dimetil-3-tienil) - <i>N</i> - (2-metoxi-1-metiletil) acetamida).	33
Figura 6: 1,5-dimetil-2-fenilpirazol-3-ona.	35
Figura 4.1: Estructura optimizada de la amicarbazona en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	85
Figura 4.2: Espectro teórico de IR de la molécula amicarbazona en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP / DGDZVP.	85
Figura 4.3: Espectro experimental de IR de la molécula amicarbazona (Bristow, 2017).	86
Figura 4.4: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de amicarbazona en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	87

Figura 4.5: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	88
Figura 4.6: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	88
Figura 4.7: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	89
Figura 4.8: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la amicarbazona.	90
Figura 4.9: Estructura optimizada del cafenstrol en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	92
Figura 4.10: Espectro teórico de IR para la molécula cafenstrol en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	92
Figura 4.11: Espectro experimental de IR para la molécula cafenstrol (Gihaeng Kang, 2015).	93
Figura 4.12: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de cafenstrol en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP	93

Figura 4.13: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para cafenstrol.	94
Figura 4.14: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	95
Figura 4.15: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	95
Figura 4.16: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	96
Figura 4.17: Estructura optimizada del ciprazol en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	97
Figura 4.18: Espectro teórico de Infrarrojo del ciprazol en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	98
Figura 4.19: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de ciprazol en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP	98
Figura 4.20: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para el ciprazol.	99

Figura 4.21: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	100
Figura 4.22: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	100
Figura 4.23: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	100
Figura 4.24: Estructura optimizada de la difenamida en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	101
Figura 4.25: Espectro teórico de Infrarrojo de la difenamida en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP / DGDZVP.	102
Figura 4.26: Espectro experimental de Infrarrojo de la difenamida (NIST, 2018).	102
Figura 4.27: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de difenamida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP	103
Figura 4.28: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la difenamida.	104

Figura 4.29: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para difenamida de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	104
Figura 4.30: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para difenamida de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	105
Figura 4.31: Isosuperficies densidad de la función Fukui para difenamida de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP..	105
Figura 4.32: Estructura optimizada de la dimetenamida en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	107
Figura 4.33: Espectro teórico de Infrarrojo de la dimetenamida en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP / DGDZVP.	107
Figura 4.34: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de dimetenamida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	108
Figura 4.35: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la dimetenamida..	109
Figura 4.36: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	109

Figura 4.37: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	110
Figura 4.38: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	110
Figura 5.1: Estructura optimizada de la antipirina en fase gaseosa (a) y acuosa (b) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p).	114
Figura 5.2: Estructura optimizada de la antipirina en fase acuosa con B3LYP/DGDZVP.	115
Figura 5.3: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase gas obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p).	115
Figura 5.4: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p).	116
Figura 5.5: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	116
Figura 5.6: Espectro experimental de IR de antipirina (Basechem, 2009).	117
Figura 5.7: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de antipirina en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.	118
Figura 5.8: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la antipirina.	119

Figura 5.9: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase gaseosa.	119
Figura 5.10: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa.	120
Figura 5.11: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa.	120
Figura 5.12: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa.	121
Figura 5.13: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa.	121
Figura 5.14: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa.	122
Figura 5.15: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa.	122

Figura 5.16: Isosuperficies de densidad de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa.	123
---	-----

Figura 6.1: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula amicarbazona; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula.	127
---	-----

Figura 6.2: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula cafenstrol; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula.	129
---	-----

Figura 6.3: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula ciprazol; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula.	131
---	-----

Figura 6.4: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula dimetenamida; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula	133
--	-----

Figura 6.5: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula difenamida; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) no adsorbe de la molécula.	135
--	-----

Figura 6.6: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula antipirina; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula. 137

Índice de Tablas

Tabla 1: Descriptores de reactividad para antipirina en el nivel de Teoría B3LYP/ 6-311++G (2p, 2d) y B3LYP/DGDZVP.	117
---	-----

Introducción

La presente tesis se orienta en el tema de la contaminación acuosa generada por contaminantes emergentes (aquellos en los que se desconoce su efecto contaminante o no se ha reconocido aún como tal). De la gama de contaminantes emergentes reportados en la literatura, hemos seleccionado los siguientes compuestos: amicarbazona, cafenstrol, ciprazol, difenamida y dimetenamida, pertenecientes al grupo herbicidas/pesticidas y antipirina (fármaco). El efecto contaminante de estos compuestos en el agua apenas se ha reportado; aunque de algunos como la difenamida, ya se tenía conocimiento. Pero a pesar de ello no se ha estudiado a profundidad la metodología para degradarlos en un medio acuoso. Por lo tanto, en la presente tesis se ha hecho uso de la química computacional para realizar estudios de reactividad para cada una de las moléculas mencionadas; con la finalidad de proporcionar conocimiento a nivel molecular que permita proponer nuevos métodos experimentales o teóricos orientados a la degradación de estos contaminantes. En el capítulo 1, se realiza una revisión del estado del arte sobre los contaminantes emergentes seleccionados en este estudio, relacionado con sus aspectos generales, su reactividad y mecanismos de degradación reportados. En el capítulo 2, se reportan los fundamentos teóricos que avalan la metodología y procedimientos utilizados. En el capítulo 3, se detalla los tipos de análisis utilizados, el software, los niveles de teoría y bases numéricas empleadas. En el capítulo 4, se reporta el análisis de reactividad global de las moléculas: amicarbazona, cafenstrol, ciprazol, difenamida y dimetenamida; a través de descriptores como potencial químico electrónico, dureza, electronegatividad y electrofilicidad. Se presenta también el análisis de la reactividad

local hecho mediante la aproximación FMO y la Función Fukui condensada. En el capítulo 5, analizamos la reactividad del fármaco antipirina, utilizando los descriptores globales y locales de reactividad empleados en el capítulo 4. En el capítulo 6, se realiza un estudio de adsorción de las moléculas analizadas sobre cúmulos de cobre, a través de dinámica molecular, para identificar si la interacción de estas moléculas con un posible catalizador que cause su degradación, coincide con la reactividad determinada en el presente estudio. Con el propósito de que en trabajos posteriores se puedan proponer mecanismos de degradación por vía catalítica o electroquímica. En el capítulo 7, se reportan las conclusiones de este trabajo y en el capítulo 8 se mencionan las perspectivas del mismo.

Capítulo 1. Antecedentes

La contaminación ambiental se refiere a la presencia de sustancias nocivas (físicas, químicas o biológicas) en un medio, lo que provoca que este no sea seguro o apto para los seres vivos que ahí se encuentran (Solis-Segura & López-Arriaga, 2003). De manera general, la contaminación se puede clasificar en función del medio o destino del contaminante, de tal forma que se puede hablar de contaminación del aire, del agua o del suelo (Encinas-Malagón, 2011). También se puede clasificar en función del tipo de contaminante, por ejemplo, contaminación del agua por plaguicidas, fármacos, etc. (Encinas-Malagón, 2011). La contaminación se puede clasificar como:

- I) Contaminación química. Cuando el contaminante es una sustancia química que procede de los usos industriales.
- II) Contaminación radiactiva. Se deriva de la emisión de materiales radiactivos producto de accidentes en centrales nucleares o abandono deliberado de residuos radiactivos. El uranio es el principal contaminante.
- III) Contaminación térmica. Surge con la emisión de fluidos a elevadas temperaturas, y es una de las causas del cambio climático.
- IV) Contaminación acústica. La actividad humana produce mucho ruido, y los altos decibelios en un determinado lugar por encima de sus niveles naturales marcan la contaminación.
- V) Contaminación visual. Aquella que destruye de forma visual un paisaje natural, como las torres de energía eléctrica, vallas publicitarias y/o vertederos.

- VI) Contaminación lumínica. Se produce sobre todo por la noche en las ciudades y se debe a un exceso de iluminación artificial.
- VII) Contaminación electromagnética. Las radiaciones generadas por equipos electrónicos son las causantes de este tipo de contaminación.
- VIII) Contaminación microbiológica. Se da sobre todo en aguas previamente utilizadas, siendo subterráneas y terrestres. Muy perjudiciales para los animales y el ser humano.
- IX) Contaminación genética. Afecta ante todo a las plantas cuando se produce una transferencia incontrolada de material genético en ellas. Perjudica de manera muy grave a la biodiversidad.

Dentro de estos contaminantes (CE), los llamados emergentes corresponden a aquellas sustancias de las que se desconoce su efecto contaminante o no se ha reconocido aún como tal (Vargas-Berrones, Bernal-Jácome, Díaz de León-Martínez, & Flores-Ramírez, 2020). Estos contaminantes emergentes, se consideran así debido a que no se encuentran aún regulados, o están siendo sometidos a un proceso de regulación (Barceló & López-Alda, 2008) y comprenden los productos farmacéuticos, del cuidado personal, surfactantes, aditivos industriales, plastificantes, plaguicidas y una gran variedad de compuestos químicos que, aunque se encuentran en bajas concentraciones son capaces de alterar las funciones endocrinas (García-Gómez, Gortáres-Moyoroqui, & Droguí, 2011). Estos compuestos se pueden clasificar en seis grupos: retardantes de llama bromados, parafinas cloradas, pesticidas polares, compuestos perfluorados, fármacos y productos de higiene personal y drogas. Están

presentes en agua a bajas concentraciones “de ngL^{-1} a μgL^{-1} ” y son considerados muy perjudiciales para la salud humana y el medio ambiente, ya que pueden causar diversos efectos en los organismos, tales como toxicidad crónica, disrupción endocrina y bioacumulación (Virikutyte, S.-Varma, & Jegatheesan, 2010).

1.1 Retardantes de llama bromados

Su origen es la prevención de incendios, salvar vidas, prevenir daños, reducir costos económicos por incendios en la industria con la aplicación de retardantes de llama químicos en muchos productos industriales, utilizados en los últimos años (S-Birnbaum & F.-Staskal, 2004). Los retardantes de llama, así como muchos otros productos químicos, no son eliminados totalmente en las plantas de tratamiento, por lo tanto, aportan a la contaminación emergente en el agua. Dentro de estos se encuentran: tetrabromobisfenol-A (TBBPA), un retardante de llamas que se usa en productos electrónicos.

1.2 Pesticidas

Los pesticidas son sustancias o mezclas de sustancias destinadas a prevenir, destruir, repeler o mitigar las plagas, sobre todo en el ámbito agrícola. Se han estudiado durante décadas y, en consecuencia, se tiene un razonable conocimiento sobre su presencia y destino en el medio acuático (Gil, Soto, Usma, & Gutiérrez, 2012).

1.3 Parafinas

Las parafinas cloradas son mezclas técnicas de alcanos de cadena lineal policlorados, con cadenas hidrocarbonadas que varían entre 10 y 30 átomos de carbono y porcentajes de cloro comprendidos entre 30 y 70%. Se utilizan como retardantes de llama y estabilizantes químicos, fundamentalmente en su empleo como aditivos en fluidos de corte y lubricantes y como agentes plastificantes en materiales de PVC, pinturas, adhesivos, etc. (Álvarez-Torrellas, 2014). Su persistencia, bioacumulación y toxicidad pueden producir efectos nocivos en el medio ambiente (Chaidés-Zúñiga, 2014) como los cloroalcanos C10 y C13.

1.4 Compuestos Perfluorados

El perfluorooctano sulfonato se utiliza como refrigerante, detergente y polímero en lubricantes, cosméticos adhesivos, insecticidas, etc; el ácido perfluorooctanoico se utiliza en la fabricación de perfluoropolímeros y fluoroelastómeros para emplearse en tejidos, alfombras, recipientes alimentarios y automóviles. Ambos compuestos son tóxicos y persistentes, además el ácido perfluorooctanoico es cancerígeno y el perfluorooctano sulfonato presenta una tendencia a la bioacumulación (Barceló & López-Alda, 2008).

1.5 Drogas ilícitas

Las drogas ilícitas y sus metabolitos son un gran grupo de contaminantes emergentes, esto se debe a que se encuentran presentes en redes de aguas residuales. Existen dos fuentes principales de dichos compuestos en el agua, una es por excreción humana después del consumo, la segunda se da por la eliminación accidental o deliberada de estos contaminantes por laboratorios clandestinos (González-Mariño, Quintana, Rodríguez, González-Díez, & Cela, 2011). Tanto las drogas ilícitas como sus metabolitos, son muy recalcitrantes a la eliminación de tratamientos convencionales fisicoquímicos y biológicos; por lo tanto, es necesario utilizar procesos de oxidación avanzada, como la ozonización y osmosis. Sin embargo, la mayoría de los tratamientos no los incluyen debido a sus altos costos, lo que significa que tanto las drogas como los metabolitos son liberados a las aguas superficiales e incluso en agua potable (Pedrouzo, Borrull, Pocurull, & Marcé, 2011).

1.6 Fármacos

Entre los mecanismos de incorporación de los productos farmacéuticos en los cuerpos de agua están los procesos de excreta de animales y humanos, vertidos de la industria farmacéutica, residuos hospitalarios, la disposición inadecuada de fármacos vencidos o no utilizados, y los vertidos de instituciones de investigación y desarrollo de fármacos, entre otros (Jiménez-Cartagena, 2011). Entre los fármacos más prescritos en medicina humana destacan los analgésicos/antiinflamatorios como el ibuprofeno y el diclofenaco, los antiepilépticos como la carbamacepina, antibióticos como la

amoxicilina y el sulfametoxazol, y los β -bloqueantes como el metoprolol (Barceló & López-Alda, 2008).

Retomando el tema de los antibióticos, cada vez más, utilizados en veterinaria, en actividades como la acuicultura, la ganadería, y la avicultura. Según las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y sus metabolitos y productos de degradación, y las características de los suelos, estas sustancias pueden llegar a alcanzar las aguas subterráneas y contaminar los acuíferos o bien quedar retenidas en el suelo y acumularse pudiendo afectar al ecosistema y a los humanos a través de la cadena trófica (Barceló & López-Alda, 2008).

Las listas de contaminantes emergentes en agua incluyen productos de uso diario con aplicaciones tanto industriales como domésticas. Éste es el caso de los retardantes de llama difenil éteres polibromados, los detergentes de tipo alquilfenol etoxilado y sus derivados y las parafinas cloradas. Otros compuestos, como los pesticidas, ya estaban sujetos a legislación en el agua, pero el descubrimiento de productos de degradación tóxicos, ha renovado el interés por los mismos (Barceló & López-Alda, 2008). Por consiguiente, se puede concluir que no solo se deben revisar los contaminantes, sino también los productos obtenidos de su degradación.

1.7 Herbicidas/Pesticidas, nuevos contaminantes emergentes:

Recientemente el uso indiscriminado de herbicidas y pesticidas ha hecho que su concentración aumente de forma alarmante en el medio ambiente sobre todo en agua,

razón por la cual se les ha considerado como contaminantes emergentes. Las técnicas convencionales empleadas para su tratamiento involucran la cloración, la coagulación y el filtrado, mismas que han resultado poco útiles para eliminar del agua. Otras técnicas, como la absorción de carbono y el uso de ozono, son más eficaces, pero son costosas en aplicaciones a gran escala.

Por otro lado, el tratamiento con ozono genera subproductos nocivos. Otras técnicas como la oxidación con luz UV y peróxido de hidrógeno representan una alternativa económica para el tratamiento de pesticidas. La reacción a base de fotólisis UV pueden descomponer las moléculas de pesticidas expuestas a luz UV, mientras que la oxidación UV causa la fotólisis UV del peróxido de hidrógeno para generar radicales hidroxilo. A pesar de que existen una amplia variedad de técnicas para tratar de eliminar los pesticidas en agua, existen algunos de ellos que no se han podido degradar con las técnicas mencionadas, lo que motiva al desarrollo de nueva investigación que permita encontrar mecanismos de degradación útiles e implementables a gran escala.

Algunos de los pesticidas que se han catalogado como contaminantes emergentes y de acuerdo a la literatura no son fáciles de degradar, son:

- I) Amicarbazona
- II) Cafenstrol
- III) Ciprazol
- IV) Difenamida

V) Dimetenamida

1.7.1 Amicarbazona

La amicarbazona (AMZ, $C_{10}H_{19}N_5O_2$) (ver Figura 1) es un herbicida que pertenece al grupo químico de triazolinonas, requiere poca agua para su activación, y es ampliamente utilizado para controlar un amplio espectro de malezas que compiten con la caña de azúcar y cultivos de maíz (Philbrook, Kremer, Mueller, & Deege, 1999). Su solubilidad es alta, del orden de 4600 ppm en agua a 20°C; es considerada no volátil, ya que su presión de vapor es de 0.975×10^{-8} mm Hg a 20°C y su capacidad de adsorción varía entre 32.4 y 42.6 mg g⁻¹ de suelo.

Cuando se usa como herbicida en el cultivo del maíz se puede aplicar antes o después de la emergencia (cuando recién aparecen las plantas en la superficie del suelo), inhibe la acetolactato sintasa (ALS) y algunas enzimas que intervienen en el fotosistema II de las plantas (Zand, y otros, 2006). Además, interviene 10 veces más que la atrazina en la evolución de oxígeno fotosintético en la hoja del maíz, esto indica que es absorbido por las hojas más rápido que la atrazina y realiza su degradación metabólica más lenta (Dayan, Trindade, & Velini, 2009). En la maleza nociva, *Ipomoea Triloba*, inhibe la transferencia de electrones, es decir, evita la reducción de quinona A, al competir con la quinona B por el sitio de unión a la proteína D1, y en consecuencia no se reduce a NADPH, que es esencial para la fijación del CO₂ (Araldi, y otros, 2012), en comparación a los herbicidas diurón, glifosato y haloxifop-metilo inhibe más rápidamente el transporte de electrones, con apenas una hora después de la

aplicación. También se ha demostrado que esta reducción de transporte de electrones causada por la amicarbazona es una excelente herramienta para el control de malezas cercanas a los cultivos. Además, con este herbicida la maleza tiene un menor consumo de agua con respecto al tiempo y se alcanza un control del 90% a los 7 días de aplicación.

La neurotoxicidad y toxicidades crónicas de la amicarbazona en ratas y perros se ha reportado cuando se tienen ingestas agudas y crónicas, por lo tanto, para los humanos también es peligroso (Dong, y otros, 2015).

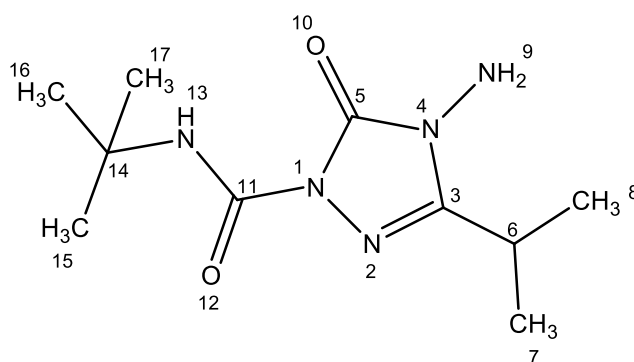


Figura 1: 4-amino-*N*-*tert*-butil-4,5-dihidro-3-isopropil-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-carboxamida.

1.7.2 Cafenstrol

El cafenstrol (ver Figura 2) es un herbicida de triazol, con solubilidad en el agua de 2.5 mg/L a 20°C, coeficiente de sorción del suelo de 738 mL/g y una vida media en suelo de siete días (Matsui, Narita, Inoue, & Matsushita, Screening level analysis for monitoring pesticide in river water using a hydrological diffuse pollution model with limited input data, 2006). Reduce la producción de balistosporas (Ianiri, Abhyankar,

Kihara, & Idnurm, 2014) y se ha utilizado para el cultivo de arroz pues este inhibe la elongación de ácidos grasos (Lim, Sunohara, & Matsumoto, 2007) y el crecimiento de hipocótilo (Narukawa, Yokoyama, & Nishitani, 2015) especialmente en la germinación de las malas hierbas (Gihaeng Kang, 2015), estas son *Digitaria ciliaris*, *Digitaria violascens*, *Setaria viridis* y *Poa annua* en aplicación de preemergencia (Kanzaki, y otros, 2010) *Echinochloa oryzicola* o *Cyperus difformis* y algunas malezas dicotiledóneas como *Elatine triandra* o *Lindernia pyxidaria* (Kanzaki, Takeuchi, & Shirakawa, 1999).

También a concentraciones bajas (10 μ M) inhibe tres ácidos grasos (asparagina, glutamina e histidina), en pasto acuático con porcentajes más elevados que en cultivo de arroz a 24 hrs de su tratamiento (Lim, Sunohara, & Matsumoto, 2007). Pero la profundidad de trasplante de las plantas de arroz parece ser un factor importante que influye en la fitotoxicidad del cafenstrol, debido a que también puede verse afectada (Kanzaki, Toriu, Oishi, & Shirakawa, 2001). Se ha informado de una reducción inducida por cafenstrol en el contenido de VLCFA en cebada, pepino (Yang, y otros, 2010) y *Semen Euphorbiae* (Ma, y otros, 2006). La citoquinina está asociada con la activación de la división celular inducida por cafenstrol (Nobusawa, y otros, 2013). La medición del número de anillos mostró que el tratamiento con cafenstrol redujo el porcentaje de cloroplastos con un solo anillo en *Arabidopsis* (Nobusawa & Umeda, 2012). La movilidad del cafenstrol en el suelo se determinó mediante un bioensayo utilizando una columna de suelo. El movimiento del cafenstrol en el suelo es muy limitado. Mitsuru y sus colaboradores comentaron que la mayor parte del cafenstrol aplicado permaneció

en la capa de 1-2 cm debajo de la superficie del suelo (Kanzaki, y otros, 2010). También es utilizado en la química de coordinación, como ligando, en la cual se hace reaccionar el nitrato de plata y cafenstrol, que conduce al polímero de coordinación: $[Ag(NO_3)(C_{16}H_{22}N_4O_3S)]_n$ (Park, Kwon, Yoon, & Kim, 2016).

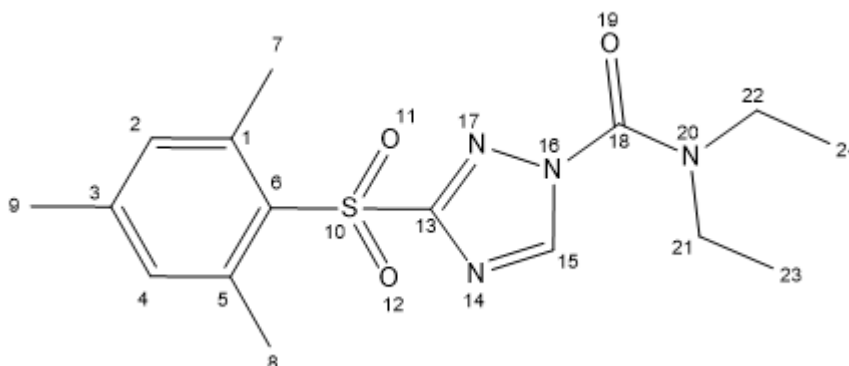


Figura 2: N, N-diethyl-6- (7, 8,9-trimetilfenil) sulfonil-14, 16,17-triazol-16-carboxamida.

Se reconoce como mutagénico, cancerígeno y tóxico (Bolčič-Tavčar & Vračko, 2012). Además, da positivo en los ensayos de transactivación de PXR (receptor nuclear, utilizado para detectar la presencia de sustancias tóxicas extrañas, (Kliwer, Goodwin, & Willson, 2002) en humanos y/o ratones (Kojima, Sata, Takeuchi, Sueyoshi, & Nagai, 2010).

Para los ratones y las ratas Mitsuru Kanzaki y colaboradores reportaron que la toxicidad aguda es mayor vía oral (5000 mg/Kg) y menor a través de la vía respiratoria (1970 mg/Kg) (Kanzaki, Kojima, Takeuchi, & Shirakawa, 2000). También se ha detectado en agua de río (Iwafune, y otros, 2012).

1.7.3 Ciprazol

El ciprazol ($C_{10}H_{14}ClN_3OS$) (ver Figura 3) pertenece al grupo de herbicidas amida (Liu, y otros, 2009) (Wood, Pesticides, 2005).

De acuerdo con la EPA (Id., 2006) se encuentra en la categoría pesticidas utilizado para prevenir, destruir o mitigar plagas. Además, es un agente antiparasitario (Croxford, Elkins, & Kapusta, 1975), es decir, se utiliza para tratar infestaciones de organismos que abarcan los protozoos unicelulares, que tienen ciclos de vida que involucran a más de un huésped (Kuhlmann & Fleckenstein, 2017).

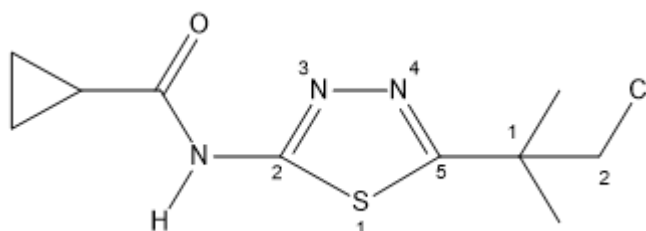


Figura 3: N-[5-(2-cloro-1,1-dimetiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida.

Es utilizado como fungicida de trigo duro (Flehetna, 2018) en la etapa de presembrado y postemergencia para mitigar la *Septoria*, esta enfermedad está causada por los hongos ascomicetos *Mycosphaerella graminicola* (España, 2006). También se ha comprobado que en mezclado con butam controla malezas de hoja ancha (Croxford, Elkins, & Kapusta, 2017).

1.7.4 Difenamida

La difenamida (ver Figura 4) pertenece al grupo de los herbicidas amida sustituidos, que inhiben la división celular (Garijo, 2012), su modo de acción es sistémico (Iret,

2006); se absorbe por raíces con translocación de movilidad fácil en el apoplasto (Filho, 1987).

Inhibe la división celular evitando la elongación de las raíces (Iret, 2006), al igual que inhibe la actividad deshidrogenasa del suelo (Pozo, 1976); se utilizan para controlar las malas hierbas de las plantas antes o inmediatamente después de la emergencia en la cosecha de paprika (Vladan, 2001), como un herbicida de superficie de preemergencia selectivo para el control de pastos anuales y malezas de hoja ancha en maní, semilleros de tabaco, tabaco de campo, tomates y pimientos, papas irlandesas, algodón, soja (Arão, 2009), las suspensiones de células de soja, también son altamente tolerantes al herbicida (Davis, Hodgson, Dusbabek, & B. L. Hoffer, 1978), fresas, moras, frambuesas, manzana, naranjos, tilos, cerezos, césped de bermuda, chile (Ramírez, Valle, & Díaz, 2010) y otras plantas ornamentales. La persistencia de este herbicida es generalmente bastante corta, sin embargo, muchos de ellos son susceptibles de lixiviación, por lo que podría estar más disponible para las raíces y dañar las plantas de cultivo (Eshel, Katan, & Palevitch, 1973) y se han encontrado como contaminantes en el agua subterránea. En la normatividad mexicana (NORMA Oficial Mexicana NOM-054-ECOL-1993) se encuentra este pesticida dentro del anexo 1. Se predice que es quimioluminiscente (Czescik, y otros, 2007). No está autorizado en Brasil (Silva, 2013). No presenta propiedades tóxicas comprometedoras $LD_{50}=970$ mg/Kg en roedores (Králové, Toxické látky v potravinách, 2006) o mamíferos (Garzón, 1996) ni afecta la fertilidad de estos animales (Reynolds, Wonp, Simlota,

Chang, & Hall, 1993). Toxicidad aguda en peces: mediana, CL₅₀ (96h) trucha arco iris: 97 mg/L; crustáceos es extrema, CE₅₀ (48h) dáfidos: 0.058 mg/L (Iret, 2006).

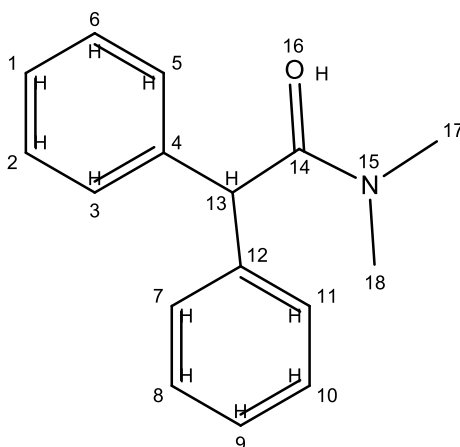


Figura 4: N, N-dimetil-fenilbenceneacetamida.

1.7.5 Dimetenamida

El herbicida dimetenamida (ver Figura 5) (nombre comercial Frontier), perteneciente al grupo de las cloroacetamidas, similar a alachlor y metolachlor, pertenece al mecanismo de acción herbicida Grupo 15. Se piensa que este mecanismo de acción apunta a puntos de crecimiento activo tales como sitios meristemáticos mediante la inhibición de la capacidad de una célula para producir ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Una función principal de estos ácidos grasos de cadena larga es la producción de cutina, la sustancia cerosa que recubre las superficies de las hojas para la retención de agua (Bartley, Wehtje, Murphy, Foshee, & Gilliam, 2016). Sus características son: peso (con una presión de vapor de 1.76×10^{-4} mmHg a 25 °C (medianamente volátil) y Kow a 25°C de 141 ± 6 (Archangelo, D. Karam, Prates, Ferreira, & Cardoso, 2004). Su característica específica es la migración del suelo al agua subterránea (Glavaski, y otros, 2014). Se usa en maíz, soja (*Glycine max* L.),

sorgo en grano [*Sorghum bicolor* (L.) Moench], y maní (Doss, 1990) y controla varias malezas de hoja ancha, y algunas malezas de hoja ancha de semillas pequeñas, incluida la cola de zorro gigante (*Setaria faberi* R.A.W. Herrm.), la cola de zorro verde, la cola de zorro amarilla [*S. glauca* auct., no (L.) P. Beauv.], hierba de cangrejo grande [*Digitaria sanguinalis* (L.) Scop.], pasto cangrejo liso [*D. ischaemum* (Schreb.) ex Muhl.], pasto de corral [*Echinochloa crus-galli* (L.) Beauv.], panicum de otoño (*Panicum dichotomiflorum* Michx.), hierba de bruja (*P. capillare* L.) (Arnold, Murray, Gregory, & Smeal, 1993), incluidas las especies de solanáceas (*Solanum* spp.), especies que se pueden usar como forraje para cerdos y en cuartos para corderos (*Chenopodium album* L.) (Gaeddert, Peterson, & Horak, 1997) el pesticida ha sido identificado teniendo buena actividad en el cáñamo (Steckel, Sprague, & Hager, 2002). Cuando se aplica como tratamiento pre-emergente o post-emergente temprano, este herbicida es activo contra gramíneas en germinación, siendo absorbido a través de los coleóptilos (plántulas de pasto) o raíces y brotes emergentes (plántulas dicotiledóneas), reduciendo la división y el crecimiento celular (Malenčić, Miladinović, & Popović, 2008). En estudios sobre papa de campo (*Solanum tuberosum* L.), controla eficazmente los pastos anuales, pero proporciona un control anual de malezas de hoja menos ancha (Grichar, 2008). Se encuentra clasificado en herbicidas post que no proporcionaron un diferencial adecuado entre la seguridad de los cultivos y la eficacia del control de malezas junto con s-metolaclor, tifensulfuron y triflusaluron (Nobusawa & Umeda, 2012). Otros estudios en el cultivo de papa han demostrado que controló el forraje de cerdo de raíz roja (*Amaranthus retroflexus* L.) y la belladona (*Solanum sarrachoides*

Sendter) mejor que el metolaclor o pendimetalina (Tonks, Eberlein, Guttieri, & Brinkman, 1999).

Se usa para controlar pastos anuales y ciertas malezas de hoja ancha, principalmente en maíz y soja, pero también en frijoles secos (Lyon, Baltensperger, Blumenthal, Burgener, & Harveson, 2004), cebolla de bulbo seco (Malenčić, Miladinović, & Popović, 2008). La mezcla de dimetenamida + pretilacloro (83% eficaz) es capaz de prevenir la germinación del arroz rojo cuando se aplicó sobre un suelo que se mantiene inundado durante aproximadamente un mes, desde antes de la aplicación del herbicida a la plantación del cultivo (Ferrero, 2001). Se ha reportado que este herbicida en el cultivo de papas, independientemente de la dosis utilizada, causa síntomas de daño en todos los cultivos, excepto en el cultivo nombrado “Atlántico” cuando se trató con una dosis más baja de este herbicida se observó que proporcionó una reducción en la masa de tubérculos en aproximadamente un 42.6% (Picos-Muñoz, García-Estrada, León-Félix, Sañudo-Barajas, & Allende-Molar, 2015). El comportamiento de la dimetenamida es similar a la de S-metolaclor, demostrando que, cerca del 50% del producto deja de llegar al suelo. De acuerdo con los resultados obtenidos por Cobucci, existe la posibilidad de que S-metolaclor y dimetenamida se puedan utilizar en aplicaciones sobre paja, en el Sistema de Siembra Directa (Cobucci, Portela, Silva, & Monteiro, 2004). El tomate es el menos susceptible a la dimetenamida (Peneva, 2004). La cromatografía en capa fina revela que están presentes metabolitos de dimetenamida similares en extractos de brotes de trigo protegidos y no protegidos. Además de la presencia del conjugado de glutatión de dimetenamida, se detectaron conjugados de

dipéptido de γ -glutamilcisteína y cisteinilglicina, así como un conjugado de cisteína y un conjugado de glutatión oxigenado de dimetenamida (Riechers, Fuerst, & Miller, 1996). En comparación de la toxicidad de dimetenamida-P y dimetenamida para algas y Lemna, los valores de EC_{50} agudos son mayores para dimetenamida (52.5%, 30.9%) que para dimetenamida-P (38.2%, 17.5%) (Scheepmaker, 2008).

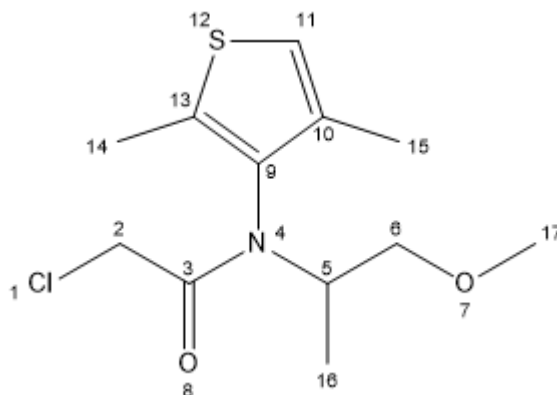


Figura 5: 2-cloro-*N*- (2,4-dimetil-3-tienil) -*N*- (2-metoxi-1-metiletil) acetamida.

1.8 Fármacos:

1.8.1 Antipirina

Antipirina o fenazona (ver Figura 6) es un fármaco que se ha utilizado ampliamente en estudios sobre la variación en la actividad del metabolismo de fármacos y en varios estudios en pacientes con enfermedad hepática (Homeida, Roberts, Halliwell, Read, & Branch, 1979), es un analgésico, utilizado para aliviar el dolor. También funciona como un medicamento antiinflamatorio y antipirético, lo que significa que puede aliviar las fiebres. Este medicamento es parte de una clase de medicamentos llamados antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que incluyen compuestos más conocidos como ibuprofeno y acetaminofén. A menudo disponible como una tableta para el

consumo oral en muchos países, también se encuentra en Europa en forma de gotas de oído, por lo general combinado con un anestésico local como la lidocaína para el tratamiento de los dolores de oído (Kong, 2016). Bernand (Brodie, Axelrod, Soberman, & Levy, 1948) describe dos métodos para la estimación de antipirina en tejidos y fluidos biológicos. En el primero, se extrae antipirina del material biológico con cloroformo y el resultado 4-nitrosoantipirina medido espectrofotométricamente. El segundo método, adecuado para plasma, permite la estimación de la antipirina directamente en el filtrado de plasma después de la desproteinización con hidróxido de zinc. De igual modo se ha utilizado como trazador en la técnica de flujo sanguíneo en roedores (Sakurada, y otros, 1978). Los métodos son específicos para la antipirina en el sentido de que no incluyen ningún producto de transformación del compuesto. Uno de los derivados de antipirina más conocidos es 4-aminoantipirina, que se utiliza para la protección contra el estrés oxidativo y como profiláctica de algunas enfermedades, incluido el cáncer, y estas son direcciones importantes en medicina y bioquímica (Metwally, Gouda, Harmal, & Khalil, 2012).

Fue sintetizada por primera vez por Ludwig Knorr en 1883. Es ampliamente metabolizada por el sistema enzimático microsómico del hígado antes de la excreción en la orina. El fármaco se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y luego se distribuye uniformemente por toda el agua corporal. Solo alrededor del 5 por ciento de la droga se excreta en la orina y el resto se transforma en el cuerpo. La transformación de la antipirina es lenta, de modo que los niveles plasmáticos después de una sola dosis terapéutica disminuyen sólo del 1 al 12 por

ciento por hora, lo que da como resultado niveles plasmáticos sostenidos durante quince horas o más (se indica que el tiempo medio es de 13-20 h). Una vía de metabolismo de la antipirina en el hombre es la siguiente: del 30-40% del fármaco se oxida a 4-hidroxiantipirina, que se conjuga rápidamente con ácido glucurónico y posiblemente sulfúrico y se excreta como tal; el resto de la antipirina se metaboliza por una ruta desconocida (Brodie & Axelrod, 1950). El rango de concentración terapéutica en el suero/plasma es 1-25 mg/L y las concentraciones tóxicas / letales se reportan por encima de 50-100 mg/L. Ritva ha resumido 24 casos fatales de intoxicación con fenazona en combinación con otros fármacos y/o alcohol (Karinen, Høiseth, Svendsen, Rogde, & Vindenes, 2015). Yury (Chernyaka, Merinova, Shelepchikov, Kolesnikova, & Grassman, 2016) utilizó el metabolismo de la antipirina (AP) para evaluar los factores asociados con la actividad de las enzimas oxidativas hepáticas en los bomberos. Se hizo hincapié en la 3-hidroximetilantipirina (3HMAP), el metabolito con la mayor dependencia de la actividad del citocromo P4501A2 (CYP1A2) inducible por dioxinas. La antipirina es uno de los productos farmacéuticos de mayor persistencia ambiental (Sadezky, Loffler, & Ternes, 2008), mientras que la ecotoxicidad de la antipirina es aún desconocida.

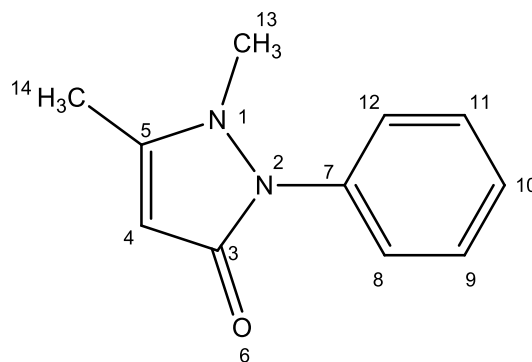


Figura 6: 1,5-dimetil-2-fenilpirazol-3-ona.

1.9 Métodos de degradación reportados

1.9.1 Amicarbazona

La fotodegradación de la amicarbazona es probable que ocurra en varias vías simultáneas, como la homólisis-UV, con el ataque de radicales hidroxilo ($\text{HO}\cdot$) formado por irradiación de nitrito/nitrato UV, y transferencia de energía de compuestos orgánicos a oxígeno disuelto. Entre estos, la fotólisis directa UV se propone como la vía más importante (Peixoto & Teixeira, 2013). El sistema UVA/PS puede degradar eficientemente el AMZ en agua contaminada, con constantes de velocidad de degradación siguiendo una cinética de pseudo primer orden. La adición de Fe (III) al sistema UVA/PS aumentó enormemente la tasa de degradación de AMZ en pruebas complejos de hierro (Graça, Fugita, Velosa, & Teixeira, 2017).

Existe una fuente alternativa de hierro: hierro cero valente (ZVI). Aplicando un proceso similar a Fenton basado en la activación de un persulfato oxidante (PS) recientemente explorado, con ZVI para degradar amicarbazona (AMZ). La influencia del tamaño y fuente de ZVI, relación PS / ZVI, pH, radiación UVA, O_2 disuelto e iones inorgánicos se evaluaron en términos de eficiencia de eliminación de AMZ. La presencia de iones inorgánicos mejora ligeramente la degradación de AMZ y puede atribuirse a la producción de radicales sulfato catalizados por especies reactivas de carbonato. Las pruebas con carroñeros radicales confirmaron que la principal especie activa que participa en el proceso estudiado es el radical sulfato (Graça, Fugita, Velosa, & Teixeira, 2017).

1.9.2 Cafenstrol

El cafenstrol con una irradiación UV durante 3 min se descompone en un 94%; el plaguicida tiene una estructura molecular cambiante químicamente, un enlace N-CO-N se hidroliza fácilmente (Li, 2014).

1.9.3 Difenamida

Aparentemente diferentes grupos de microorganismos juegan un papel importante en la degradación de difenamida en el suelo. Aunque la evidencia reportada en la literatura muestra que la degradación acelerada se debe a mecanismos microbianos, no debe descartarse otros mecanismos abióticos. Una mayor capacidad de desorción de difenamida puede causar un aumento en su disponibilidad para la degradación de los microorganismos del suelo (Avidov, Aharonson, & Katan, 1998). La degradación microbiana en los suelos adquirió una mayor capacidad de degradación hacia difenamida, está asociado con degradadores bacterianos, en lugar de hongos. Además, han demostrado que la degradación mejorada está aparentemente relacionada con la inducción de una reacción oxidativa en bacterias del suelo, que podrían ser análogas al desarrollo de resistencias a las plagas. La especie de planta *Parrot feather* elimina [14C] difenamida del agua a una velocidad constante que absorbe aproximadamente 50% durante 20 días período. El jacinto de agua elimina grandes cantidades de difenamida [14C] del agua sin ningún efecto visual en brotes (Bingham & Shaver, 1976).

1.9.5 Dimetenamida

Estudios revelan que BrCl, Br₂, BrOCl y Br₂O pueden servir como agentes bromantes del herbicida dimetenamida en soluciones de bromuro (Sivey, Arey, Tentscher, & Roberts, 2013).

Degradación electroquímica directa, utilizando potenciales en un electrodo de oro, por voltamperometría cíclica y el análisis por HPLC del electrolito después de 72 h mostró 56.8% de degradación. La técnica de HPLC-MS indica la formación de productos de degradación a través de la eliminación del átomo de cloro y la escisión del enlace CN (Glavaski, y otros, 2014).

Fotodegradación en agua desionizada y subterránea usando TiO₂ como catalizador bajo luz UV. Su fotodegradación fue seguida por HPLC, usando cromatografía líquida de alto rendimiento-espectrometría de masas con electrospray. La cromatografía iónica y las mediciones de carbono orgánico total se usaron para la determinación del nivel de mineralización. Los resultados de la cromatografía iónica mostraron que el proceso de mineralización conduce a la formación de aniones cloruro, sulfato y nitrato durante el proceso (Glavaški, y otros, 2016).

1.9.6 Antipirina

Degradación en agua por tres procesos basados en UV (es decir, UV directo, UV/H₂O₂, UV/persulfato (UV/PS)). Para todos los procesos de oxidación, la descomposición exhibe un patrón de cinética de pseudo primer orden. Las constantes de tasa de degradación de pseudo primer orden (k_{obs}) son afectados por la concentración inicial

de AP, dosis de oxidante, pH, intensidad de irradiación UV y productos químicos coexistentes como ácido húmico, cloruro, bicarbonato, carbonato y nitrato (Tan, y otros, 2013). Un proceso ambiental amigable (solar/H₂O₂/ferrioxalato con paneles fotovoltaicos adicionales) es un método eficiente para la mineralización continua de antipirina contenida en un efluente sintético de aguas residuales municipales. El uso de lámparas artificiales UV junto con la radiación solar aumenta la mineralización hasta en un 88% (Durán, Monteagudo, Sanmartín, & Valverde, 2014). A partir de una degradación ineficaz previa de aguas residuales urbanas que contienen antipirina por la reacción de sonofoto-Fenton mediada por HO•, con aniones de persulfato activados simultáneamente por energía térmica (térmica, ultrasonido) y UV. Con un proceso de mineralización basado en SO₄•⁻ permite generar derivados degradables más fáciles (Monteagudo, Durán, Latorre, & Expósito, 2015).

1.10 El cobre como potencial catalizador para eliminar contaminantes emergentes en agua

Recientemente se ha reportado que los contaminantes emergentes encontrados de manera regular en los efluentes acuosos de industrias químicas, farmacéuticas y petroquímicas, pueden ser degradados empleando procesos de oxidación avanzada, tales como oxidación catalítica húmeda con H_2O_2 (Nudel, Olmos, Devard, Marchesini, & Taleb, 2020). En este sentido, el diseño de formulaciones catalíticas para estos tratamientos, que sean activas, selectivas, estables y de bajo costo siguen constituyendo un reto (Chiron, Alba, Rodriguez, & Calvo, 2000). Varios trabajos reportados en la literatura indican que los catalizadores a base de cobre son capaces de degradar contaminantes orgánicos, teniendo la ventaja de un bajo costo. Adicionalmente, estos catalizadores se pueden sintetizar fácilmente por vía electroquímica a partir de baños electrolíticos ecológicos (Hernández, y otros, 2021). Resulta interesante mencionar, que el desarrollo de electrodos modificados a base de cobre podrían constituir una buena opción para degradar contaminantes orgánicos emergentes; en donde un primer paso para llevarlo a cabo es identificar los sitios activos de interacción entre el contaminante emergente y el catalizador a través del proceso de adsorción.

1.11 Planteamiento del problema

La contaminación del agua es el resultado del vertido de desechos líquidos y sólidos directa o indirectamente al agua, se inicia desde los primeros intentos de

industrialización, a partir de la revolución industrial. Este problema afecta a humanos y todo tipo de seres vivos. En México existe la “Integración del Dossier” para prevenir los riesgos a la salud pública, este apartado se encuentra dentro de la NORMA Oficial Mexicana NOM-082-SAG-FITO/SSA1-2017, 2018. Límites máximos de residuos. Lineamientos técnicos y procedimiento de autorización y revisión. Esta Norma es compartida entre Salud y SADER, donde a COFEPRIS le compete la evaluación del riesgo aceptable. Sin embargo, tanto la evaluación de riesgo como el desarrollo de mecanismos de degradación para estos contaminantes emergentes (herbicidas y fármacos) no se encuentra normado. Más aún, no existe un proceso metodológico establecido por las autoridades medio ambientales en México, que permita establecer los pasos a seguir para desarrollar procesos de degradación de contaminantes catalogados como emergentes. Adicionalmente, estudios de reactividad basados en las teorías aceptadas de la mecánica cuántica se han abordado poco en nuestro país, como punto de inicio para el desarrollo de métodos orientados a la degradación de moléculas contaminantes.

1.12 Justificación

Dado lo anterior, con la intención de proponer posibles procesos de degradación de algunas moléculas (herbicidas y fármacos), catalogados como contaminantes emergentes; en el presente trabajo analizaremos su reactividad a nivel molecular mediante el uso de descriptores de reactividad global y local derivados dentro de la Teoría de los Funcionales de la Densidad. Consideramos que este tipo de estudio

contribuirá a una mejor comprensión del comportamiento químico de estos compuestos.

1.13 Hipótesis

La evaluación de la reactividad, de los contaminantes emergentes seleccionados, a nivel molecular, y empleando descriptores globales y locales de reactividad derivados de la Teoría de los Funcionales de la densidad, permitirán identificar sus sitios más reactivos. Con la intención de identificar los posibles sitios de ruptura en la estructura molecular.

1.14 Objetivos

1.14.1 Objetivo general.

Analizar la reactividad química de contaminantes emergentes utilizando descriptores globales y locales derivados de la Teoría de los Funcionales de la Densidad que sirvan de base para proponer mecanismos de degradación de dichos contaminantes.

1.14.2 Objetivos específicos

1. Realizar una búsqueda conformacional de los contaminantes emergentes seleccionados, empleando métodos de mecánica molecular, para determinar las estructuras de mínima energía en la superficie de energía potencial.
2. Optimizar la geometría de las moléculas de los contaminantes emergentes (herbicidas y fármacos), mediante el empleo de la teoría de los funcionales de

la densidad (DFT), utilizando el funcional B3LYP y las bases numéricas DGZVDP y/o 6-311G++(2d,2p).

3. Determinar parámetros de reactividad global: potencial químico electrónico, dureza, electronegatividad, y electrofilicidad mediante cálculos DFT y métodos post Hartree-Fock, para evaluar el comportamiento global de las moléculas.
4. Analizar los sitios reactivos condensados en cada molécula, mediante el empleo de la función Fukui, para encontrar los sitios más susceptibles a ataques electrofílicos, nucleofílicos y por radicales libres.
5. Analizar la geometría de adsorción de las moléculas estudiadas mediante dinámica molecular, para correlacionar su sitio de adsorción con la reactividad evaluada a través de descriptores de reactividad.

1.15 Referencias

- Álvarez-Torrellas, S. (2014). Eliminación de contaminantes emergentes presentes en aguas mediante adsorción en lecho fijo. Madrid, España.
- Araldi, R., Giroto, M., Velini, E. D., Gomes, G. G., Jasper, S. P., Carbonari, C. A., & Trindade, M. B. (2012). Eficiência fotossintética e consumo de água de Ipomoea triloba após aplicação de herbicidas. *SciELO*, 30(3).
- Arão, I. R. (2009). Percepção por trabalhadores rurais dos municípios de rio verde e catalão de riscos ambientais e à saúde em relação a defensivos agrícolas. *Percepção por trabalhadores rurais dos municípios de rio verde e catalão de riscos ambientais e à saúde em relação a defensivos agrícolas*, 162. GoiásUCG.
- Archangelo, E. R., D. Karam, F. A., Prates, H. T., Ferreira, L. R., & Cardoso, A. A. (2004). Sorção, dessorção e potencial de lixiviação de dimethenamid em solos brasileiros. *SciELO*, 22(3), 467-477.
- Arnold, R. N., Murray, M. W., Gregory, E. J., & Smeal, D. (1993). Weed Control in Pinto Beans (*Phaseolus vulgaris*) with Imazethapyr Combinations. *Weed Technology*, 7(2), 361-364.
- Avidov, E., Aharonson, N., & Katan, J. (1998). Accelerated Degradation of Diphenamid in Soils and Means for Its Control. *Weed Science Society of America and Allen Press*, 36(4), 519-523.
- Barceló, L. D., & López-Alda, M. J. (2008). Contaminación y calidad química del agua: el problema de los contaminantes emergentes. *Panel científico-técnico de seguimiento de la política de aguas*, 1-27.
- Bartley, P. C., Wehtje, G. R., Murphy, A.-M., Foshee, W. G., & Gilliam, C. H. (2016). Effects of Woody Mulches and Dimethenamid-P on Container Grown *Ligustrum japonicum* and *Viburnum macrocephalum*. *Journal of Environmental Horticulture*, 34(2), 63-66.
- Bingham, S. W., & Shaver, R. L. (1976). Diphenamid Removal from Water and Metabolism by Aquatic Plants. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 7(1), 8-15.
- Bolčič-Tavčar, M., & Vračko, M. (2012). Prediction of mutagenicity, carcinogenicity, developmental toxicity, and skin sensitisation with Caesar program for a set of conazoles. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 63(3), 283-292.
- Brodie, B. B., & Axelrod, J. (1950). The fate of antipyrine in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 98(1), 97-104.

- Brodie, B. B., Axelrod, J., Soberman, R., & Levy, B. B. (1948). The estimation of antipyrine in biological materials. *Research Service, Third (New York University) Medical Division*.
- Chaides-Zúñiga, I. (2014). Obtención y purificación de anticuerpos policlonales específicos contra el contaminante emergente estreptomycin. Aguascalientes, Aguascalientes, México.
- Chernyaka, Y. I., Merinova, A. P., Shelepchikov, A. A., Kolesnikova, S. I., & Grassman, J. A. (2016). Impact of dioxins on antipyrine metabolism in firefighters. *Toxicology letters*, 250-251, 35-41.
- Chiron, S., Alba, A. F., Rodriguez, A., & Calvo, E. G. (2000). Pesticide chemical oxidation: state-of-the-art. *Water Research*, 34(2), 366-377.
- Cobucci, T., Portela, C. M., Silva, W., & Monteiro, A. N. (2004). Comportamento de herbicidas com efeito residual em diferentes coberturas na cultura do feijoeiro. *Planta Daninha*, 22(4), 591-596.
- Croxford, D. E., Elkins, D. M., & Kapusta, G. (1975). Crop Protectants and Herbicides for Orchardgrass-Alfalfa Establishment. *Weed Science Society of America and Allen Press*, 23(5), 414-418.
- Croxford, D. E., Elkins, D. M., & Kapusta, G. (2017). Crop Protectants and Herbicides for Orchardgrass-Alfalfa Establishment. *Cambridge University Press*, 23(5), 414-418.
- Czescik, A., Malo, D. L., Duarte, M. J., Zamora, L. L., Fos, G. M., & Calatayud, J. M. (10 de Mayo de 2007). Photo-induced chemiluminescence-based determination of diphenamid by using a multicommutated flow system. *ELSERVIER*, 73(4), 718-725.
- Davis, D. G., Hodgson, R. H., Dusbabek, K. E., & B. L. Hoffer. (17 de Mayo de 1978). The Metabolism of the Herbicide Diphenamid (A[^]-A[^]-dimethyl-2,2-diphenylacetainide) in Cell Suspensions of Soybean (Glycine max). *Physiologia Plantarum*, 44(2), 87-91.
- Dayan, F. E., Trindade, M. L., & Velini, E. D. (2009). Amicarbazone, a New Photosystem II Inhibitor. *Weed Science. Cambridge University Press*, 57(6), 579-583.
- Dong, M., Han, W., Ediage, E. N., Fan, L., Tang, H., Wang, W., . . . Han, Z. (2015). Dissipation kinetics and degradation mechanism of amicarbazone in soil revealed by a reliable LC-MS/MS method. *Journal of Photochemistry and Photobiology A Chemistry*, 17518-17526.

- Doss, R. P. (1990). Crop Protection Chemicals Reference. *Chemical and Pharmaceutical Press*, 14, 2266.
- Durán, A., Monteagudo, J. M., Sanmartín, I., & Valverde, A. (2014). Solar photodegradation of antipyrine in a synthetic WWTP effluent in a semi-industrial installation. *Solar Energy Materials & Solar Cells*, 125, 215-222.
- Encinas-Malagón, M. D. (2011). *Medio ambiente y contaminación. Principios básicos*.
- Eshel, Y., Katan, J., & Palevitch, D. (1973). Selective action of diphenamid and napropamide in pepper (*capsicum annuum* L.) and weeds. *Weed Research*, 13(4), 379-384.
- España, B. A. (2006). *Agricultura*. Obtenido de Septoria: <https://www.agro.basf.es/es/Servicios/Gu%C3%ADa-de-plagas/Septoria.html>
- Ferrero, A. (2001). Red rice control in rice. *Cahiers Options méditerranéennes*(58), 1-9.
- Filho, R. V. (1987). Tipos de herbicidas para uso em florestas. *Silo.Tips*, 4(12), 36-44.
- Flehetna. (23 de Octubre de 2018). *Flehetna*. Obtenido de Ciprazol: <http://www.flehetna.com/en/node/3992>
- Gaeddert, J. W., Peterson, D. E., & Horak, M. J. (1997). Control and Cross-Resistance of an Acetolactate Synthase Inhibitor-Resistant Palmer Amaranth (*Amaranthus palmeri*) Biotype. *Weed Technology*, 11(1), 132-137.
- García-Gómez, C., Gortáres-Moyoroqui, P., & Drogui, P. (2011). Contaminantes emergentes: efectos y tratamientos de remoción. *Química Viva*(2), 96-105.
- Garijo, A. G. (2012). Estudio de las alteraciones inducidas por imazamox en judía y veza para la selección de simbiosis *Rhizobium* -leguminosa tolerantes. *Estudio de las alteraciones inducidas por imazamox en judía y veza para la selección de simbiosis Rhizobium -leguminosa tolerantes*, 1-213. Granada.
- Garzón, I. I. (7 de Noviembre de 1996). Herbicidas: Clasificación. Modo y mecanismo de acción. Degradación. Residualidad. Resistencia. *Uso y manejo de pesticidas agrícolas*, 9.
- Gihaeng Kang, J. K. (22 de Julio de 2015). Crystal structure of cafenstrole. (G. U. P. C. Healy, Ed.) *Crystallographic Communications*, 614-622.
- Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., & Gutiérrez, O. D. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción + Limpia*, 7(2), 52-73.

- Glavaski, O. S., Petrovic, S. D., Mijin, D. Z., Jovanovic, M. B., Dugandz, A. M., Zeremski, T. M., & Ivic, M. L. (2014). Electrochemical Degradation of the Pesticide Dimethenamid-P at Gold, DSA Platinum and Ruthenium Oxide Electrodes in Different Electrolytes. *Electroanalysis*, 26(9), 1877-1880.
- Glavaški, O. S., Petrović, S. D., Rajaković-Ognjanović, V. N., Zeremski, T. M., Dugandžić, A. M., & Mijin, D. Ž. (2016). Photodegradation of dimethenamid-P in deionised and ground water. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 22(1), 101-110.
- González-Mariño, I., Quintana, J. B., Rodríguez, I., González-Díez, M., & Cela, R. (2011). Screening and Selective Quantification of Illicit Drugs in Wastewater by Mixed-Mode Solid-Phase Extraction and Quadrupole-Time-of-Flight Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry*, 84(3), 1708–1717.
- Graça, C. A., Fugita, L. T., Velosa, A. C., & Teixeira, A. C. (2017). Amicarbazone degradation promoted by ZVI-activated persulfate: study of relevant variables for practical application. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 5474-5483.
- Grichar, W. J. (2008). Herbicide Systems for Control of Horse Purslane (*Trianthema portulacastrum* L.), Smellmelon (*Cucumis melo* L.), and Palmer Amaranth (*Amaranthus palmeri* S. Wats) in Peanut. *Peanut Science*, 35, 38-42.
- Hernández, M., Álvarez-Romero, G. A., Rivera, M., González-Montiel, S., Rios-Reyes, C. H., & Mendoza-Huizar, L. H. (2021). Influence of Bitartrate Ion Concentration in the Copper Electrodeposition Onto a Polycrystalline Gold Electrode. *Croatica Chemica Acta*, 94(1), 1-6.
- Homeida, M., Roberts, C. J., Halliwell, M., Read, A. E., & Branch, R. A. (1979). Antipyrine clearance per unit volume liver: an assessment of hepatic function in chronic liver disease. *The National Center for Biotechnology Information*, págs. 1-5.
- Ianiri, G., Abhyankar, R., Kihara, A., & Idnurm, A. (2014). Phs1 and the Synthesis of Very Long Chain Fatty Acids Are Required for Ballistospore Formation. *Plos One*, 9(8), 1-10.
- Id., D. S. (4 de Enero de 2006). *Base de datos de productos químicos y productos de la EPA*. Recuperado el 21 de Octubre de 2020, de Cyprazole: <https://comptox.epa.gov/dashboard/DTXSID2058097#exposure>
- Iret. (2006). *Universidad Nacional de Costa Rica*. Obtenido de Manual de Plaguicidas de Centroamérica:

<http://www.plaguicidasdecentroamerica.una.ac.cr/index.php/base-de-datos-menu/192-difenamida>

- Iwafune, T., Ara, T., Ishihara, S., Yokoyama, A., Nagai, T., & Horio, T. (2012). Investigation of Concentrations of Paddy Herbicides and Their Transformation Products in the Sakura River, Japan, and Toxicity of the Compounds to a Diatom and a Green Alga. *Bull Environ Contam Toxicol*, 88(1), 38-42.
- Jiménez-Cartagena, C. (2011). Contaminantes orgánicos emergentes en el ambiente: productos farmaceuticos. *Lasallista de Investigación*, 8(2), 142-153.
- Kanzaki, M., Kojima, S., Takeuchi, M., & Shirakawa, N. (2000). Desarrollo de cafenstrol, un herbicida para arroz con cáscara, y establecimiento de tecnología de utilización. *Investigación de malezas*, 45(2), 118-123.
- Kanzaki, M., Oishi, H., Shirakawa, N., Kuramochi, H., Takeuchi, Y., & Konnai, M. (2010). Herbicidal properties of cafenstrole in turfgrasses. *J-Stage*, 29(2), 115-120.
- Kanzaki, M., Takeuchi, M., & Shirakawa, N. (1999). Chemical Structure and Herbicidal Activity of 1, 2, 4-Triazole-carboxamide Derivatives. *Journal of Weed Science and Technology*, 44(2), 139-143.
- Kanzaki, M., Toriu, K., Oishi, H., & Shirakawa, N. (2001). Factors influencing the phytotoxicity of cafenstroile to transplanted rice plants in paddy field. *Journal of Weed Science and Technology*, 46(3), 169-174.
- Karinen, R., Høiseth, G., Svendsen, K. O., Rogde, S., & Vindenes, V. (2015). A fatal intoxication with phenazone (antipyrine). *Forensic Science International*, 3.
- Kliwer, S. A., Goodwin, B., & Willson, T. M. (2002). The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism. *Endocrine Society*, 23(5), 687-702.
- Kojima, H., Sata, F., Takeuchi, S., Sueyoshi, T., & Nagai, T. (2010). Comparative study of human and mouse pregnane X receptor agonistic activity in 200 pesticides using in vitro reporter gene assays. *Toxicology*, 280(3), 77-87.
- Kong, L. (2016). Aparición y evaluación de riesgos contaminantes orgánicos persistentes en productos alimenticios y orgánicos micro-poluentes en aguas, china del norte. Kitakyushu.
- Králové, H. (2006). Toxické látky v potravinách. *Toxické látky v potravinách*, 64.
- Kuhlmann, F. M., & Fleckenstein, J. M. (2017). Agentes antiparasitarios. En F. M. Kuhlmann, & J. M. Fleckenstein, *Infectious Diseases* (Vol. 2, págs. 1345-1372.e2). Estados Unidos: Elsevier.

- Li, S. (2014). Photodecomposition behaviors of pesticides in the source for water supply using an alumina carrier-titanium dioxide photocatalyst. En S. Li, *Verification of High-density Hydroxyl Radical Generating Technology and Relevant Application Technology of Free Radical* (págs. 12-24). Kitakyushu: Ruksor.
- Lim, S. J., Sunohara, Y., & Matsumoto, H. (2007). Action of fentrazamide on protein metabolism and cell division in plants. *Pesticide Science Society of Japan*, 3(32), 249-254.
- Liu, B., Zhu, F., Huang, Y., Wang, Y., Yu, F., Fan, B., & Yao, J. (2009). Screening Rules for Leads of Fungicides, Herbicides, and Insecticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58, 2673–2684.
- Lyon, D. J., Baltensperger, D. D., Blumenthal, J. M., Burgener, P. A., & Harveson, R. M. (2004). Eliminating Summer Fallow Reduces Winter Wheat Yields, but Not Necessarily System Profitability. *Crop Science*, 44(3), 855-860.
- Ma, Y., Liu, R., Gong, X., Li, Z., Huang, Q., Wang, H., & Song, G. (2006). Synthesis and Herbicidal Activity of N,N-Diethyl-3-(arylselenonyl)-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 54(20), 7724–7728.
- Malenčić, D. R., Miladinović, J. A., & Popović, M. T. (2008). Effects of linuron and dimethenamid on antioxidant systems in weeds associated with soybean. *Central European Journal of Biology*, 3(2), 155-160.
- Matsui, Y., Narita, K., Inoue, T., & Matsushita, T. (2006). Screening level analysis for monitoring pesticide in river water using a hydrological diffuse pollution model with limited input data. *Water Science & Technology*, 53(10), 173-181.
- Metwally, M. A., Gouda, M. A., Harmal, A. N., & Khalil, A. M. (2012). Synthesis, antitumor, cytotoxic and antioxidant evaluation of some new pyrazolotriazines attached to antipyrine moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 254-262.
- Monteagudo, J. M., Durán, A., Latorre, J., & Expósito, A. J. (2015). Application of activated persulfate for removal of intermediates from antipyrine wastewater degradation refractory towards hydroxyl radical. *Journal of Hazardous Materials*, 306(5), 77-86.
- Narukawa, H., Yokoyama, R., & Nishitani, K. (2015). Possible pathways linking ploidy level to cell elongation and cuticular function in hypocotyls of dark-grown Arabidopsis seedlings. *Plant Signaling & Behavior*, 9(8), 1118597.

- Nobusawa, T., & Umeda, M. (2012). Very-long-chain fatty acids have an essential role in plastid division by controlling Z-ring formation in *Arabidopsis thaliana*. *Genes to Cells*, 17, 709-719.
- Nobusawa, T., Okushima, Y., Nagata, N., Kojima, M., Sakakibara, H., & Umeda, M. (2013). Synthesis of Very-Long-Chain Fatty Acids in the Epidermis Controls Plant Organ Growth by Restricting Cell Proliferation. *Plos Biology*, 11(4), 1-14.
- Nudel, E. N., Olmos, G. V., Devard, A., Marchesini, A., & Taleb, M. C. (2020). Desarrollo de catalizadores de cobre soportado sobre esferas de celulosa para eliminar contaminantes emergentes en agua. *Rumbos Tecnológicos*, 12, 63-72.
- Park, H., Kwon, E., Yoon, I., & Kim, J. (2016). Crystal structure of catena-poly[[[N,N-diethyl-3-mesitylsulfonyl-1H-1,2,4-triazole-1-carboxamide jN1)silver(I)]-l-nitrato-j3O,O00:O]. *Crystallographic Communications*, 72, 1610-1613.
- Pedrouzo, M., Borrull, F., Pocurull, E., & Marcé, R. M. (2011). Drugs of abuse and their metabolites in waste and surface waters by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Separation Science*, 34(10), 1091-1101.
- Peixoto, A. L., & Teixeira, A. C. (2013). Degradation of amicarbazone herbicide by photochemical processes. *ELSERVIER*, 275, 54-64.
- Peneva, A. (2004). Differences in vegetable crops susceptibility to acetochlor, dimethenamid and imazethapyr. *Acta herbologica*, 13(2), 469-474.
- Philbrook, B., Kremer, M., Mueller, K., & Deege, R. (1999). A new herbicide for broad spectrum weed control in corn (maize) and sugar cane. *Brighton crop protection conference: weeds Proceedings of an international conference*, 1, 29-34.
- Picos-Muñoz, P. A., García-Estrada, R. S., León-Félix, J., Sañudo-Barajas, A., & Allende-Molar, R. (2015). Lasiodiplodia theobromae en Cultivos Agrícolas de México: Taxonomía, Hospedantes, Diversidad y Control. *Scielo*, 33(1), 54-74.
- Pozo, J. S. (1976). Efectos de la difenamida en la actividad deshidrogenasa del suelo. *Agricultura. Revista agropecuaria*(530), 513-515.
- Ramírez, M. D., Valle, R. V., & Díaz, E. A. (2010). Control de las principales malezas en Chile. *Memorias 1er Foro de Chile 2010*, 91-104.
- Reynolds, D. J., Wonp, O. T., Simlota, R., Chang, J.-J., & Hall, I. H. (1993). Acute Toxic and Teratogenic Effects of Cyclic Imides in Rodents. *ArchPharm*, 327, 273-245.
- Riechers, D. E., Fuerst, E. P., & Miller, K. D. (1996). Initial Metabolism of Dimethenamid in Safened and Unsafened Wheat Shoots. *J. Agric. Food Chem.*, 44(6), 1558-1564.

- Sadezky, A., Loffler, D., & Ternes, T. (2008). Proposal of an Environmental Indicator and the Classification System of Pharmaceutical Product Residues for Environmental Management. *Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*.
- Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J., Brown, J. D., Carbin, G. L., & Sokoloff, L. (1978). Measurement of local cerebral blood flow with iodo [¹⁴C] antipyrine. *Heart and circulatory physiology*, 234(1).
- S-Birnbaum, L., & F.-Staskal, D. (1 de enero de 2004). Brominated flame retardants: cause for concern? *Environ Health Perspect*, 112(1), 9-17.
- Scheepmaker, J. (2008). Environmental risk limits for dimethenamid-P. *National Institute for Public Health and the Enviroment*, 1-24.
- Silva, T. T. (2013). Qualidade de hortaliças orgânicas da agricultura familiar no contexto da alimentação escolar no município de Petrópolis. *Qualidade de hortaliças orgânicas da agricultura familiar no contexto da alimentação escolar no município de Petrópolis*, 21-22. Rio de Janeiro, Brasil.
- Sivey, J. D., Arey, J. S., Tentscher, P. R., & Roberts, A. L. (2013). Reactivity of BrCl, Br₂, BrOCl, Br₂O, and HOBr Toward Dimethenamid in Solutions of Bromide + Aqueous Free Chlorine. *Enviromental Science and Technology*, 47, 1330–1338.
- Solis-Segura, L. M., & López-Arriaga, J. A. (2003). *Principios básicos de contaminación ambiental*. Estado de México.
- Steckel, L. E., Sprague, C. I., & Hager, A. G. (2002). Common Waterhemp (Amaranthus rudis) Control in Corn (Zea mays) with Single Preemergence and Sequential Applications of Residual Herbicides. *Weed Technology*, 16(4), 755-761.
- Tan, C., Gao, N., Deng, Y., Zhang, Y., Sui, M., Deng, J., & Zhou, S. (2013). Degradation of antipyrine by UV, UV/H₂O₂ and UV/PS. *Journal of Hazardous Materials*, 100(9), 1008-1016.
- Tonks, D. J., Eberlein, C. V., Guttieri, M. J., & Brinkman, B. A. (1999). SAN 582 Efficacy and Tolerance in Potato (Solanum tuberosum). *Weed Technology*, 13(1), 71-76.
- Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., Díaz de León-Martínez, L., & Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study-Nonylphenol. *Science of the Total Environment*, 726, 138493.
- Virkutyte, J., S.-Varma, R., & Jegatheesan, V. (2010). Treatment of Micropollutants in Water and Wastewater. *IWA Publishing*.

- Vladan, M. (2001). Savremena tehnologija proizvodnje paprike. *Zbornik radova Instituta za ratarstvo i povrtarstvo*, 35, 341-348.
- Wood, A. (2005). *Pesticides*. Obtenido de Cyprazole: <http://www.alanwood.net/pesticides/cyprazole.html>
- Yang, X., Guschina, I. A., Hurst, S., Wood, S., Langford, M., Hawkes, T., & Harwood, J. L. (2010). The action of herbicides on fatty acid biosynthesis and elongation in barley and cucumber. *Society of Chemical Industry*, 66, 794-800.
- Zand, E., Baghestani, M. A., Soufizadeh, S., Eskandari, A., Deihimfard, R., Pourazar, R., . . . Etemadi, F. (2006). Comparing the Efficacy of Amicarbazone, a Triazolinone, with Sulfonylureas for Weed Control in Maize (*Zea mays*). *IRANIAN JOURNAL OF WEED SCIENCE*, 2(2), 59-83

Capítulo 2. Teoría

2.1 La función de onda

Para explicar el estado de un sistema en mecánica cuántica, es posible postular una función de las coordenadas de las partículas, llamada función de onda o función de estado ψ (Griffiths, 2004). Ya que el estado cambia con el tiempo, ψ es también función del tiempo. Para un sistema unidimensional de una sola partícula tenemos $\psi = \psi(x, t)$. La función de onda contiene toda la información que es posible comprender acerca de un sistema, de manera que en lugar de hablar de “estado descrito por la función de onda ψ ” se habla simplemente de “estado ψ ”. En este sentido, para conocer el estado futuro de un sistema mecanocuántico conociendo el estado presente se necesita una ecuación que prediga cómo cambia la función de onda con el tiempo, por ejemplo, para un sistema unidimensional de una sola partícula se postula que esta ecuación es (Shankar, 1994):

$$-\frac{\hbar}{i} \frac{\partial \psi}{\partial t} = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi(x,t)}{\partial x^2} + V(x,t)\psi(x,t) \quad (2.1)$$

donde la constante $\hbar$ se define como

$$\hbar = \frac{h}{2\pi} \quad (2.2)$$

En esta ecuación (2.1), conocida como ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (o ecuación de onda de Schrödinger), las variables se definen como $i = \sqrt{-1}$, m es la masa de la partícula, y $V(x, t)$ es la función de energía potencial del sistema. El concepto de función de onda y la ecuación que proporciona la forma en la que dicha función cambia con el tiempo fueron derivadas en 1926 por el físico austriaco Erwin

Schrödinger (1887-1961) (Shankar, 1994). La ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo contiene la primera derivada de la función de onda respecto al tiempo y permite calcular la función de onda futura (estado) en cualquier tiempo, si se conoce la función de onda en el instante de tiempo t_0 (Shankar, 1994). Empleando esta función Marx Born poco después de que Schrödinger descubriese su ecuación, postuló que la función 2.3 corresponde a la probabilidad de encontrar la partícula en el tiempo t en la región del eje x comprendida entre x y $x + dx$ (Born, 1954).

$$|\Psi(x, t)|^2 dx \quad (2.3)$$

En la ecuación (2.3), las barras indican valor absoluto y dx es la longitud infinitesimal del eje x . La función $|\Psi(x, t)|^2$ es la densidad de probabilidad de encontrar a la partícula en cualquier lugar infinitesimal del eje x .

2.1.1 Ecuación de Schrödinger independiente del tiempo

En muchas de las aplicaciones de la mecánica cuántica a la química no es necesario utilizar la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (2.1), sino la más sencilla esto es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo.

Para resolver esta ecuación es posible buscar soluciones que puedan escribirse como el producto de una función del tiempo por una función de x (Levine, 2001):

$$\Psi(x, t) = f(t)\psi(x) \quad (2.4)$$

Los estados correspondientes a la función de onda que pueden escribirse de la forma (2.4). Tomando derivadas parciales en la ecuación (2.4) tenemos

$$\frac{\partial \Psi(x, t)}{\partial t} = \frac{df(t)}{dt} \psi(x), \quad \frac{\partial^2 \Psi(x, t)}{\partial x^2} = f(t) \frac{d^2 \psi(x)}{dx^2}$$

y sustituyendo en la ecuación (2.1) nos queda

$$\begin{aligned} -\frac{\hbar}{i} \frac{df(t)}{dt} \psi(x) &= -\frac{\hbar^2}{2m} f(t) \frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} + V(x) f(t) \psi(x) \\ -\frac{\hbar}{i} \frac{1}{f(t)} \frac{df(t)}{dt} &= -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{1}{\psi(x)} \frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} + V(x) \end{aligned} \quad (2.5)$$

Donde se ha dividido por $f \psi$. Note que la parte derecha de esta ecuación no depende de t , de manera que ambos miembros deben ser independientes de t . Del mismo modo, el lado izquierdo de la ecuación (2.5) es independiente de x , por lo que ambos miembros deben ser también independientes de x . Puesto que ambas funciones son independientes de las variables x y t , deben ser iguales entre sí a una constante que se denominara como E .

Igualando el miembro a la izquierda del signo igual en la Ecuación (2.5) a E , tenemos

$$\frac{df(t)}{f(t)} = -\frac{iE}{\hbar} dt \quad (2.6)$$

e integrando ambos lados de esta ecuación con respecto a t nos queda

$$\ln f(t) = -iEt/\hbar + C \quad (2.7)$$

donde C es una constante de integración arbitraria. De aquí

$$f(t) = e^C e^{-iEt/\hbar} = A e^{-iEt/\hbar} \quad (2.8)$$

donde la constante arbitraria A ha reemplazado a e^C . Puesto que podemos incluir a A como factor de la función $\psi(x)$ que multiplica a $f(t)$ en la Ecuación (2.1) A puede omitirse de $f(t)$. Así pues

$$f(t) = e^{-iEt/\hbar} \quad (2.9)$$

Igualando el lado derecho de la Ecuación (2.5) a E obtenemos

$$E\psi(x) = -\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) \quad (2.10)$$

es la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para una partícula de masa m que se mueve en una dimensión (Rodríguez-Téllez, 2009).

Ya que E aparece en el término $[E-V(x)]$ en la Ecuación (2.10), sus dimensiones son las mismas que las de V , es decir, E tiene dimensiones de energía. En donde, E es la energía total del sistema. Así, para los casos en los que la energía potencial sea una función solamente de x , existen funciones de onda de la forma

$$\Psi(x, t) = e^{-iEt/\hbar}\psi(x) \quad (2.11)$$

y estas funciones de onda corresponden a estados de energía constante E .

La función de onda de la Ecuación (2.11) es compleja, pero la cantidad observable experimentalmente es la densidad de probabilidad $|\Psi(x, t)|^2$. El cuadrado del valor absoluto de una cantidad compleja viene dado por el producto de dicha cantidad por su conjugada compleja. Así

$$|\Psi|^2 = \Psi^*\Psi \quad (2.12)$$

donde el asterisco denota la conjugada compleja. Para la función de onda (2.11), tenemos

$$\begin{aligned}
 |\Psi(x, t)|^2 &= \left[e^{-iEt/\hbar} \psi(x) \right]^* e^{-iEt/\hbar} \psi(x) \\
 &= e^{-iEt/\hbar} \psi^*(x) e^{-iEt/\hbar} \psi(x) \\
 &= e^0 \psi^*(x) \psi(x) = \psi^*(x) \psi(x) \\
 |\Psi(x, t)|^2 &= |\psi(x)|^2 \tag{2.13}
 \end{aligned}$$

En la deducción de la Ecuación (2.13) se supone que E es un número real, de modo que $E=E^*$. El Hamiltoniano es hermitico y lineal, es decir, el resultado es un número real que garantiza el autovalor de la energía total es un valor real.

Así pues, para los estados de la forma (2.11), la densidad de probabilidad viene dada por $|\psi(x)|^2$ y no cambia con el tiempo.

2.3 Determinante de Slater

Heisenberg y Dirac propusieron que la función de onda de los movimientos electrónicos debe ser antisimétrica (el signo de la función de onda se vuelve opuesto para el intercambio de electrones) para satisfacer el principio de exclusión de Pauli de forma natural y, debe representarse como un determinante (Heisenberg, 1926) (Dirac, 1928). La nueva interacción electrón-electrón resultante de la antisimetrización se denomina interacción de intercambio. Slater construyó un método general para resolver la ecuación de Schrödinger basado en el determinante normalizado que

representa la función de onda antisimetrizada (Slater, 1929). En este estudio también se sugirió por primera vez la integral de intercambio.

El operador Hamiltoniano en la Ecuación (2.14) no cambia al intercambiar las coordenadas de dos electrones:

$$\hat{H}(r_1, r_2) = \hat{H}(r_2, r_1) \quad (2.14)$$

dado que esto conduce a

$$\hat{H}(r_1, r_2)\psi(r_2, r_1) = E\psi(r_2, r_1) \quad (2.15)$$

se prueba fácilmente que el operador Hamiltoniano es conmutativo con el operador de intercambio reemplazando las posiciones de dos electrones $\hat{P}_{12}$, de la siguiente manera:

$$\hat{H}(r_1, r_2)\hat{P}_{12}\psi(r_1, r_2) = \hat{P}_{12}\hat{H}(r_1, r_2)\psi(r_1, r_2) \quad (2.16)$$

esto es,

$$[\hat{H}, \hat{P}_{12}]\psi = (\hat{H} \hat{P}_{12} - \hat{P}_{12} \hat{H})\psi = 0 \quad (2.17)$$

Esto indica que los operadores Hamiltonianos y de intercambio tienen autoestados simultáneos. Además, $\hat{P}_{12}^2 = 1$ se encuentra considerando que las posiciones de dos electrones se invierten mediante dos intercambios. Esto lleva a que los valores propios de $\hat{P}_{12}$ sean ± 1 . Por lo tanto, existen dos funciones de onda diferentes para el operador de intercambio $\hat{P}_{12}$: la función de onda simétrica correspondiente al valor propio +1,

$$\psi^{(S)}(r_1, r_2) = \frac{1}{\sqrt{2}}\{\psi(r_1, r_2) + \psi(r_2, r_1)\} \quad (2.18)$$

y la función de onda antisimétrica correspondiente al valor propio -1,

$$\psi^{(A)}(r_1, r_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \{\psi(r_1, r_2) + \psi(r_2, r_1)\} = -\psi^{(A)}(r_1, r_2) \quad (2.19)$$

donde $1/\sqrt{2}$ es la constante de normalización.

La función de onda se representa como el producto de diferentes funciones de onda de movimiento electrónico,

$$\psi(r_1, r_2) = \phi_1(r_1)\phi_2(r_2) \quad (2.20)$$

A continuación, consideremos la función de onda de Hartree en la ecuación. (2.20).

Las funciones de onda simétricas y antisimétricas están dadas por

$$\psi^{(S)}(r_1, r_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \{\phi_1(r_1)\phi_2(r_2) + \phi_1(r_2)\phi_2(r_1)\} \quad (2.21)$$

y

$$\psi^{(A)}(r_1, r_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \{\phi_1(r_1)\phi_2(r_2) - \phi_1(r_2)\phi_2(r_1)\} \quad (2.21)$$

respectivamente. En estas funciones de onda, solo la función de onda antisimétrica satisface el principio de exclusión de Pauli. Esto se debe a que las funciones de onda deben ser cero para el caso en el que el mismo electrón ocupa el mismo orbital, es decir, $r_1 = r_2$. Como resultado, los movimientos electrónicos siempre tienen funciones de onda antisimétricas. La función de onda antisimétrica en la Ecuación (2.21) se puede escribir como un determinante,

$$\psi(r_1, r_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_1(r_2) \\ \phi_2(r_1) & \phi_2(r_2) \end{vmatrix} \quad (2.22)$$

Para el caso de tres o más electrones, la función de onda antisimétrica se puede describir en una forma determinante,

$$\psi(r_1, r_2, \dots, r_N) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{bmatrix} \phi_1(r_1) & \phi_1(r_2) & \cdots & \phi_1(r_N) \\ \phi_2(r_1) & \phi_2(r_2) & \cdots & \phi_2(r_N) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_N(r_1) & \phi_N(r_2) & \cdots & \phi_N(r_N) \end{bmatrix} \quad (2.23)$$

$$= \frac{1}{\sqrt{N!}} \det |\phi_1(r_1) \phi_2(r_2) \cdots \phi_N(r_N)| \quad (2.24)$$

Este determinante se denomina determinante de Slater (Slater, 1929).

2.4 Método de Hartree -Fock

2.4.1 El método del campo autoconsistente de Hartree-Fock

Para el átomo de hidrógeno, se conoce la función de onda exacta. Para los átomos de helio y litio, se han calculado funciones de onda muy precisas, incluyendo distancias interelectrónicas en las funciones variacionales. Para átomos con números atómicos más elevados, el mejor procedimiento para obtener una mejor función de onda consiste en determinar, en primer lugar, una función de onda aproximada empleando el método de Hartree-Fock, mismo que es el punto de partida para emplear orbitales atómicos y moleculares en sistemas polielectrónicos (Szabo & Ostlund, 1996).

El operador Hamiltoniano para un átomo con n electrones es

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \frac{Ze^{r_2}}{r_i} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{e^{r_2}}{r_{ij}} \quad (2.25)$$

donde se considera que el núcleo es una masa puntual infinitamente pesada. La primera suma en la Ecuación (2.25) abarca los operados de energía cinética para los n electrones. La segunda suma es la energía potencial para las atracciones entre los electrones y el núcleo de la carga Ze' (para un átomo neutro $Z=n$). La última suma es

la energía potencial para las repulsiones interelectrónicas; la restricción $j > i$ evita contar dos veces la misma repulsión interelectrónica y excluye los términos de tipo $e^{r_{ij}^2}/r_{ij}$. Note que el término de repulsión interelectrónica $e^{r_{ij}^2}/r_{ij}$ no es separable. Para resolver esta situación, la ecuación de Schrödinger se separa en n ecuaciones hidrogenoides monoelectrónicas y la función de onda de orden cero es el producto de n hidrogenoides (monoelectrónicos) (Szabo & Ostlund, 1996).

$$\psi^{(0)} = f_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) f_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots f_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.26)$$

donde los orbitales hidrogenoides son:

$$f = R_{nl}(r) Y_l^m(\theta, \Phi) \quad (2.27)$$

Para el estado fundamental de un átomo, rellenamos cada uno de los orbitales más bajos con dos electrones de espín opuesto, de acuerdo con el principio de exclusión de Pauli, obteniendo así la configuración del estado fundamental. Pese a que la función de onda aproximada (2.26) es útil cualitativamente, no tiene precisión cuantitativa. Una razón de ello es que todos los orbitales emplean la carga total Z , para resolver lo anterior se emplea una función de onda variacional que tenga la misma forma que (2.26) pero sin que este restringida al orbital hidrogenoide o cualquier otra forma particular, de tal forma que:

$$\Phi = g_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) g_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots g_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.28)$$

y se busca las funciones $g_1, g_2, \dots, g_n$ que minimizan la integral variacional

$$\frac{\int \Phi^* \hat{H} \Phi dv}{\int \Phi^* \Phi dv}.$$

Como simplificación, se aproximan los mejores orbitales atómicos posibles por orbitales dados, por el producto de un factor radial por un armónico esférico:

$$g_i = h_i(r_i)Y_{m_i}^{l_i}(\theta_i, \Phi_i) \quad (2.29)$$

Esta aproximación se emplea generalmente en cálculos atómicos.

El procedimiento para calcular las funciones g_i , fue introducido por Hartree en 1928, y se denomina método del campo autoconsistente (SCF) de Hartree. El método de Hartree considera seleccionar una función de onda en la forma de:

$$\Phi_0 = s_1(r_1, \theta_1, \Phi_1)s_2(r_2, \theta_2, \Phi_2) \cdots s_n(r_n, \theta_n, \Phi_n) \quad (2.30)$$

donde cada función s_i es una función normalizada multiplicada por un esférico armónico. La energía potencial de interacción entre las cargas puntuales Q_1 y Q_2 es $V_{12} = Q_1'Q_2'/r_{12} = Q_1'Q_2'/4\pi\epsilon_0 r_{12}$. Tomamos ahora Q_2 y la esparcimos hasta tener una distribución continua de carga, de tal forma que p_2 sea la correspondiente densidad de carga, o carga por unidad de volumen. La carga infinitesimal que hay en el volumen infinitesimal dv_2 es $p_2 dv_2$, y, sumando las interacciones entre Q_1 y los elementos infinitesimales de carga, se tiene

$$V_{12} = \frac{Q_1}{4\pi\epsilon_0} \int \frac{p_2}{r_{12}} dv_2 \quad (2.31)$$

Para el electrón 2 (con carga $-e$), la densidad de carga de la hipotética nube de carga viene dada por $p_2 = -e|s_2|^2$, y para el electrón 1 $Q_1 = -e$. Por tanto,

$$V_{12} = e'^2 \int \frac{p_2}{r_{12}} dv_2 \quad (2.32)$$

donde $e'^2 = e^2 / 4\pi\epsilon_0$. Sumando las interacciones con los otros electrones, se tiene

$$V_{12} + V_{13} + \dots + V_{1n} = \sum_{j=2}^n e'^2 \int \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} dv_j \quad (2.33)$$

La energía potencial entre el electrón 1 y los restantes electrones y el núcleo es entonces

$$V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) = \sum_{j=2}^n e'^2 \int \frac{|s_j|^2}{r_{1j}} dv_j - \frac{Ze'^2}{r_1} \quad (2.34)$$

Es posible también hacer una aproximación adicional, aparte de suponer que la función de onda es un producto de orbitales monoeléctricos. Si se supone que el potencial efectivo actúa sobre un electrón en un átomo puede aproximarse adecuadamente mediante una función que depende solamente de r . Puede demostrarse que esta *aproximación del campo central* es, en general, válida. Si se promedia, $V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1)$ sobre los ángulos, para obtener una energía potencial que solo depende de r_1 , se tiene que:

$$V_1(r_1) = \frac{\int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} V_1(r_1, \theta_1, \Phi_1) \sin \theta_1 d\theta_1 d\Phi_1}{\int_0^{2\pi} \int_0^{2\pi} \sin \theta d\theta d\Phi} \quad (2.35)$$

Si ahora se usa $V_1(r_1)$ como energía potencial de la ecuación de Schrödinger monoeléctrica:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 V_1(r_1) \right] t_1(1) = \epsilon_1 t_1(1) \quad (2.36)$$

si se resuelve la ecuación (2.36) es posible obtener la función propia $t_1(1)$ y el valor propio ϵ_1 , que será el orbital mejorado para el electrón 1. En la Ecuación (2.36), ϵ_1 , es la energía orbital del electrón 1 en esta etapa de la aproximación. Puesto que la

energía potencial en la Ecuación (2.36) es esféricamente simétrica, el factor angular de t_1 (1) es un esférico armónico caracterizado por los números cuánticos l_1 y m_1 .

En 1951, Roothaan propuso representar los orbitales de Hartree-Fock como combinaciones lineales de un conjunto completo de funciones conocidas, llamadas funciones base (Tsuneda, 2014). El método de Roothaan accede a la función de onda de Hartree-Fock empleando algebra matricial y puede implementarse fácilmente en una computadora. Este método se usa con frecuencia para calcular funciones de onda de Hartree-Fock atómicas, y casi siempre para calcular funciones de onda de Hartree-Fock moleculares.

2.5 Teorema de Hohenberg-Kohn

En 1964, Pierre Hohenberg y Walter Kohn argumentaron que para moléculas con un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y las demás propiedades electrónicas, están determinadas por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental $\rho_0(x, y, z)$ una función de solamente tres variables. La energía electrónica del estado fundamental E_0 es un función de ρ_0 y se escribe $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde los corchetes denotan la relación funcional (Fiolhais, Nogueira, & Marques, 2003).

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) trata de calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental desde la densidad electrónica del estado fundamental, ρ_0 .

La función de onda electrónica del estado fundamental, ψ_0 , de una molécula de n -*electrones* es una función propia del Hamiltoniano puramente electrónico de la siguiente ecuación (2.37) que está en unidades atómicas

$$\hat{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) + \sum_j \sum_{i>j} \frac{1}{r_{ij}} \quad (2.37)$$

$$v(r_i) = - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (2.38)$$

La cantidad $v(r_i)$, energía potencial de la interacción entre el *electrón* i y los núcleos, depende de las coordenadas x_i, y_i, z_i del *electrón* i y de las coordenadas nucleares. Ya que en la ecuación de Schrödinger electrónica se resuelve para posiciones fijas de los núcleos, las coordenadas no son variables para la ecuación de Schrödinger electrónica. En DFT, $v(r_i)$ se denomina potencial externo que actúa sobre el electrón i , ya que está producido por las cargas externas al sistema de electrones.

Se determinan las funciones de onda electrónicas y las energías emitidas de la molécula como soluciones de la ecuación de Schrödinger electrónica. El Hamiltoniano puramente electrónico es la suma de los términos de la energía cinética electrónica, atracciones electrón-núcleo y repulsiones electrón-electrón (Fiolhais, Nogueira, & Marques, 2003).

2.5.1 Funcional universal

Hohenberg y Kohn mostraron que la energía es un funcional de la densidad a través de la relación

$$E[\rho] = F[\rho] + \int d\mathbf{r} \rho(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) \quad (2.39)$$

donde $F[\rho]$ representa al funcional universal que contiene a la energía cinética, $T[\rho]$, y la interacción electrón-electrón $V_{ee}[\rho]$. Desde el punto de vista numérico, la función de onda es una ecuación muy compleja de manipular, pues para N partículas es una función de $3N$ variables, independientemente del número de partículas. El problema, es que no se conoce la forma exacta del funcional $F[\rho]$ (Fiolhais, Nogueira, & Marques, 2003).

2.5.2 Aproximaciones de la Teoría de los Funcionales de la Densidad

2.5.2.1 Aproximación de la densidad local (LDA)

La aproximación LDA ha sido la base de casi todos los funcionales de intercambio-correlación. La LDA se basa en un sistema hipotético eléctricamente neutro de volumen infinito caracterizado por un número infinito de electrones interactuantes moviéndose por un espacio con carga positiva y uniformemente distribuida, de tal forma que la densidad electrónica $\rho(r)$ se puede considerar constante. El modelo asume la siguiente expresión para la energía E_{xc} :

$$E_{xc}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{xc}[\rho(r)] dr \quad (2.40)$$

donde $\rho(r)$ es la energía de correlación y de intercambio por partícula para el gas uniforme de electrones de densidad $\rho(r)$.

2.5.2.2 Aproximación de gradiente generalizado (GGA)

Dado que la densidad electrónica en átomos y moléculas está lejos de ser homogénea, entonces se añade información acerca del gradiente de la densidad electrónica: $\nabla\rho(r)$ (para la realización de esta tesis utilizamos esta aproximación).

La energía de intercambio-correlación se expresa entonces como:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) dr \quad (2.41)$$

siendo posible separar las contribuciones de intercambio y correlación como:

$$E_{XC}^{GGA} = E_X^{GGA} + E_C^{GGA} \quad (2.42)$$

Lo que hace posible expresar a diferentes funcionales de intercambio de la siguiente manera (Becke A. D., 1988):

$$E_X^{GGA} = E_X^{LDA} + E_X^{NDLA} = E_X^{LDA} + \int f(s)\rho^{3/4}(r)dr \quad (2.43)$$

$$E_{XC}^{NDLA} = a \int dr \frac{|\nabla\rho(r)|^2}{(n(r))^{3/4}} [2 \exp(-F) - 7/9] \quad (2.44)$$

$$S = \frac{|\nabla\rho|}{\rho^{3/4}} \quad (2.45)$$

Definido de esta manera se tienen en cuenta los posibles efectos de una densidad no homogénea. La función f de Becke es:

$$f^{B88}(s) = \frac{\beta s^2}{1+6\beta s \sinh^{-1}(s)} \quad (2.46)$$

donde β es un parámetro empírico ajustado a las energías de intercambio de los gases nobles He-Rn y tiene un valor de 0.0042.

2.5.2.3 Meta-GGA

Los meta-GGAs incorporan la densidad de la energía cinética y/o el Laplaciano de la densidad:

$$\tau(r) = \frac{1}{2} \sum_{i=l}^{N_{occ}} |\nabla \chi_i(r)|^2 \quad (2.47)$$

$$E_{XC}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla \rho, \nabla^2 \rho) dr \quad (2.48)$$

Las expresiones analíticas de estos funcionales se vuelven cada vez más complejas.

Uno de los funcionales más conocidos es el M05.

2.5.2.4 Hiper-GGA

Adicionalmente, los funcionales hiper-GGA añaden la energía de la densidad exacta de intercambio, una contribución totalmente no local de los orbitales ocupados de K-S. La familia de los funcionales M06 son representantes de este tipo de funcionales, entre los que se encuentran:

M06-L: funcional local con 0% de energía de intercambio de HF.

M06: funcional híbrido con 27% de energía de intercambio de HF.

M06-2x: funcional híbrido con 54% de energía de intercambio de HF.

2.5.3 Funcionales híbridos

Los funcionales híbridos son una clase de aproximaciones a la energía de intercambio y de correlación, que incorporan una parte de intercambio exacto de la teoría de Hartree-Fock con intercambio y correlación de otras fuentes (ab initio o empíricos).

La construcción de funcionales híbridos fue presentado por Axel Becke en 1993. La hibridación con la energía de intercambio y de correlación de Hartree-Fock (exacta) provee de un esquema para mejorar muchas propiedades moleculares, como las energías de atomización, longitudes de enlace y frecuencias de vibración.

2.5.3.1 B3LYP

El funcional BLYP combina el funcional de intercambio de tres parámetros de Becke B3 (Becke A. D., 1988), con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr, LYP (Lee, Yang, & Parr, 1988) (Miehlich, Savin, Stoll, & Preuss, 1989). El funcional híbrido B3LYP utilizado principalmente en este trabajo, se define como:

$$E_{XC}^{B3LYP} = E_X^{LDA} + c_0(E_X^{HF} - E_X^{LDA}) + c_x \Delta E_X^{B88} + E_C^{VWN3} + c_c(E_C^{LYP} - E_C^{VWN3}) \quad (2.49)$$

Donde c_0 permite una mezcla entre los funcionales de intercambio de Hartree-Fock y LDA, Además, la corrección del gradiente al intercambio de LDA se incluye en el parámetro de escala c_x . En forma similar, se usa el funcional de correlación local VWN3. Los parámetros tres fueron determinados por ajustes de las energías de atomización, potenciales de ionización, afinidades protónicas y energías atómicas del grupo de moléculas G1 (Curtiss, Jones, Trucks, Raghavachari, & Pople, 1990). Estos valores son $c_0=0.80$, $c_x=0.72$ y $c_c=0.81$.

2.5.4 Funcionales variacionales lineales

Una función variacional lineal es una combinación lineal de n funciones linealmente independientes $f_1, f_2, \dots, f_n$:

$$\phi = c_1 f_1 + c_2 f_2 + \dots + c_n f_n = \sum_{j=1}^n c_j f_j \quad (2.50)$$

Donde ϕ es una función variacional de prueba, y los coeficientes c_j son los parámetros que hemos de determinar minimizando la integral variacional. Las funciones f_j (que se llaman funciones de base) deben satisfacer las condiciones límite del problema (San-Fabián, 2011).

2.5.3.2 Funciones base

Las funciones de base posibilitan expresar los orbitales moleculares (OMs) Φ_i , con energías orbitales ϵ_i , que constituyen un determinante de Slater a través de la función de onda electrónica del sistema, en base a la cual se pueden definir todas las propiedades del mismo, por lo que el uso de un conjunto de bases adecuado es esencial para el éxito del cálculo.

Actualmente se utilizan dos tipos de funciones base, las funciones de Slater exponenciales y las funciones gaussianas. Las primeras se aplican principalmente en los métodos semiempíricos, mientras que las segundas se utilizan en los métodos ab initio.

Para moléculas poliatómicas, el método CL-STO usa los STO centrados en cada uno de los átomos (San-Fabián, 2011). La presencia de más de dos átomos causa dificultades en la evaluación de las integrales necesarias. Para una molécula triatómica, se debe tratar con integrales de tres centros, dos centros y un centro. Para una molécula con cuatro o más átomos, se tienen también integrales de cuatro centros,

pero el número de centros en cualquiera de las ecuaciones no excede de cuatro (Levine, 2001).

Tipos de Funciones Base

2.5.3.2.1 Base Doble-Zeta (DZ)

Debido a que utilizar únicamente un orbital de tipo Slater no es suficiente para lograr una representación precisa de los OA, el usar dos STOs brinda una sustancial mejora (Levine, 2001) (Por ejemplo, para C_2H_2 un conjunto doble-zeta contiene 2 funciones STOs 1s en cada H y dos STOs 1s, dos STOs 2s, dos STOs $2p_x$, dos STOs $2p_y$ y dos STOs $2p_z$, en total 24 funciones de base).

2.5.3.2.2 Base "Split-Valence" (DZV)

Para enriquecer la descripción interna en relación con DZ, se creó la base de valencia dividida. Este tipo de conjunto de bases es mínimo por capas de Orbitales Atómicos (OA) internos y doble o triple Zeta para los OAs de valencia (VDZ) y (VTZ) (Levine, 2001).

2.5.3.2.3 Base DZ con Polarización (DZP)

Los OAs están distorsionados y sus centros de carga se encuentran desplazados, para permitir esta polarización se agregan funciones de base STOs cuyo número cuántico (l) sea superior que el máximo de la capa de valencia del átomo en su estado fundamental (Levine, 2001).

2.5.4 Descriptores de reactividad

Dentro del marco de DFT, es viable definir los parámetros de la reactividad global los cuales otorgan información acerca del comportamiento general de una molécula.

Estos parámetros son el potencial químico electrónico (μ), la electronegatividad (χ) y la dureza (η), las cuales están definidas por:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (2.51)$$

$$\chi = -\mu \quad (2.52)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = (I - A) \quad (2.53)$$

El potencial químico electrónico (μ) está asociado a la tendencia de escape de un electrón; la electronegatividad (χ) indica la capacidad de un átomo para atraer electrones hacia sí mismo cuando se combina con otro átomo en un enlace químico y la dureza (η) está relacionada con la estabilidad del sistema molecular (López-Orozco, Ríos-Reyes, & Mendoza-Huizar, 2020).

En estas ecuaciones, E , N , $v(r)$ son energía, número de electrones y el potencial externo del sistema, respectivamente, mientras que I y A corresponden al potencial de ionización que puede ser calculado como $I = E_{(N-1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N-1)}$ y $E_{(N)}$ son las energías totales de estado-fundamental en neutra N y con carga catiónica ($N-1$) y afinidad electrónica puede ser calculado como $A = E_{(N)} - E_{(N+1)}$, donde $E_{(N)}$ y $E_{(N+1)}$ son las energías totales de estado-fundamental en neutra N y con carga aniónica ($N+1$) (Mendoza-Huizar, 2015), respectivamente. Otro descriptor de reactividad global es el

índice de electrofilicidad global (ω) definido como una medida de la susceptibilidad de una especie química para aceptar electrones, que se puede calcular como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.54)$$

De acuerdo a esta definición, valores bajos de ω sugieren un buen nucleófilo mientras valores altos indican la presencia de un buen electrófilo (Mendoza-Huizar, 2015).

2.5.5 Función Fukui

Adicional a los parámetros de reactividad global, la reactividad local de un sistema molecular puede evaluarse a través de la función de Fukui ($f(r)$), definida como:

$$f(\vec{r}) = \left(\frac{\partial p(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(\vec{r})} \right)_N \quad (2.55)$$

donde $\rho(r)$ es la densidad electrónica.

La Función Fukui puede evaluarse utilizando diferentes aproximaciones como: a) aproximación del núcleo congelado, b) diferencias finitas, c) cargas atómicas, d) condensación de FMO a FF (Contreras, Fuentealba, Galván, & Pérez, 1999).

a) La aproximación del núcleo congelado lleva a que:

$$f^-(r) = \varphi_H^*(r)\varphi_H(r) = \rho_H(r) \quad (2.56)$$

$$f^+(r) = \varphi_L^*(r)\varphi_L(r) = \rho_L(r) \quad (2.57)$$

dónde: $\rho_H(r)$ es la densidad electrónica del HOMO y $\rho_L(r)$ es la densidad electrónica del LUMO.

- b) La función Fukui (FF) evaluada por diferencias finitas implica discontinuidad de la densidad electrónica con respecto a N, esta aproximación conduce a tres tipos de FF para un sistema, a saber, $f^+_{(r)}$, $f_{(r)}$ y $f^0_{(r)}$ para nucleófilos, electrófilos y ataques de radicales libres respectivamente (Mendoza-Huizar, Ríos-Reyes, Álvarez-Romero, Palomar-Pardavé, & Ramírez-Silva, 2017).

$$f_k^+(\vec{r}) = \rho_{N+1}^k(\vec{r}) - \rho_N^k(\vec{r}) \quad (2.58)$$

$$f_k^-(\vec{r}) = \rho_N^k(\vec{r}) - \rho_{N-1}^k(\vec{r}) \quad (2.59)$$

$$f_k^0(\vec{r}) = \rho_{N+1}^k(\vec{r}) - \rho_{N-1}^k(\vec{r}) \quad (2.60)$$

donde, $\rho_{N+1}(r)$, $\rho_N(r)$, and $\rho_{N-1}(r)$ corresponden a la densidad electrónica del anión, neutro y catión, respectivamente.

Las isosuperficies que se muestran en los resultados son dadas por las ecuaciones (2.57-2.59), llevadas a cabo mediante el uso del software Cubegen utilizando la propiedad de la densidad (catión, anión y el neutro) de cada molécula, una vez teniendo los archivos de salida, estos se utilizan en otro software llamado Cubeman, el cual nos arroja los tres tipos de resultados de función Fukui para cada molécula.

- c) La tercera aproximación es la evaluación de la Función Fukui empleando cargas atómicas, de acuerdo con las siguientes ecuaciones (Mendoza-Huizar, Palomar-Pardavé, & Robles, 2004):

$$f_j^-(r) = q_{j(N-1)} - q_{j(N)} \quad (2.61)$$

$$f_j^+(r) = q_{j(N)} - q_{j(N+1)} \quad (2.62)$$

$$f_j^0(r) = 1/2 (q_{j(N-1)} - q_{j(N+1)}) \quad (2.63)$$

En estas ecuaciones, q_j es la carga atómica en el j_{th} sitio atómico in las especies químicas neutra(N), aniónica (N+1) y catiónica (N-1).

2.6 Métodos de calculo

2.6.1 Mecánica molecular

La Mecánica molecular es una parte del modelado molecular, ya que involucra el utilizar mecánica clásica/mecánica newtoniana para describir las bases físicas tras los modelos. Las interacciones entre los átomos vecinos son descritas por interacciones tipo oscilador armónico, "resortes", (representando enlaces químicos) y fuerzas de Van der Waals. El Potencial de Lennard-Jones es mayormente usado para describir las fuerzas de Van der Waals. A los átomos se les destinan coordenadas en el área cartesiana o en coordenadas internas, y también se les pueden fijar velocidades al realizar simulaciones dinámicas. Las velocidades atómicas están relacionadas con la temperatura del sistema, una cantidad macroscópica. La expresión matemática completa se comprende como una función potencial y está relacionada con la energía interna del sistema (U - entropía), una cantidad termodinámica igual a la suma de las energías potencial y cinética. Los métodos que encuentran un valor mínimo de la energía potencial, son conocidos como técnicas de disminución energética (como gradiente conjugado), mientras que los métodos que recrean el comportamiento del sistema con el correr del tiempo son conocidos como dinámica molecular y considera los términos de energía representados en la siguiente ecuación:

$$E = E_{enlace} + E_{angular} + E_{diedral} + E_{no\ enlace} \quad (2.64)$$

$$E_{no\ enlace} = E_{electrostatica} + E_{Vander\ Waals} \quad (2.65)$$

Esta función, llamada función potencial, calcula la energía potencial molecular como una suma de cantidades de energía que explican la desviación del largo de los enlaces, los ángulos de enlace y los ángulos de torsión fuera de los valores de equilibrio, más cantidades de energía para los pares de átomos no enlazados, ayudando a especificar las interacciones de van der Waals y las electrostáticas, además son conocidos de manera total como un campo de fuerza (Frenkel & Smit, 1996).

Los campos de fuerza de uso corriente en la actualidad han sido desarrollados usando cálculos cuánticos de alto nivel y/o ajustándose a los valores experimentales. La técnica conocida como disminución energética es usada para encontrar posiciones de "gradiente cero" para todos los átomos; en otras palabras, un mínimo local de energía. Estados de menor energía son más estables y son comúnmente investigados por su función en los procesos químicos y biológicos.

2.6.2 Métodos semiempíricos

Los cálculos semiempíricos disponen una estructura similar que un cálculo de HF, ya que se basan en un Hamiltoniano y la función de onda (Foresman, 2001), pero en este caso se usa el Hamiltoniano molecular adecuado (Levine, 2001) por ello cierta información es aproximada y se omiten algunas integrales cuyos valores se producen por medio de la parametrización del método y la vinculación a los datos experimentales

o a los cálculos ab initio. Los métodos semiempíricos se parametrizan para representar diversos resultados, generalmente se utiliza la geometría y la energía del calor de formación e incluso momentos de dipolo, calores de reacción y potenciales de ionización. Para una mayor seguridad en los resultados es importante que las moléculas de trabajo sean similares a las de las bases de datos utilizadas (Davidson & Feller, 1986). Algunas de las aproximaciones ejecutadas en los métodos semiempíricos son: El método CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap), en el que se desprecia completamente el traslape diferencial. También el método INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap), en el que se ignora de forma fragmentaria el traslape diferencial y el MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap), la aproximación con el parámetro de Cutoff en la que se realizan cortes finitos para las interacciones diatómicas (Dixon & Jr., 1996). En 1987 se publicó una mejora del método MNDO, el modelo de Austin AM1, que por lo general predice calores de formación y es popular para compuestos orgánicos. Posteriormente Stewart lo reparametrizó para dar origen al método PM3. Finalmente, los métodos PM6 y PM7, son versiones corregidas de los métodos semiempíricos AM1 y PM3 (Stewart, 2016).

2.7 Referencias

- Becke, A. D. (1988). Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, 38(6), 3098-3100.
- Born, M. (1954). Max Born Facts. *The Nobel Prize in Physics 1954*. Obtenido de <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1954/born/facts/>
- Contreras, R. R., Fuentealba, P., Galván, M., & Pérez, P. (1999). A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules. *Chemical Physics Letters*, 304(5-6), 405-413.
- Curtiss, L. A., Jones, C., Trucks, G. W., Raghavachari, K., & Pople, J. A. (1990). Gaussian-1 theory of molecular energies for second-row compounds. *The Journal of Chemical Physics*, 93(4), 2537-2545.
- Davidson, E. R., & Feller, D. (1986). Basis set selection for molecular calculations. *Chemical Reviews*, 86(4), 681-696.
- Dirac, P. A. (1928). The quantum theory of the electron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 117(778), 610-624.
- Dixon, S. L., & Jr., K. M. (1996). Semiempirical molecular orbital calculations with linear system size scaling. *The Journal of Chemical Physics*, 104(17), 6643-6649.
- Fiolhais, C., Nogueira, F., & Marques, M. A. (2003). *A Primer In Density Funcional*. Berlin: Springer.
- Foresman, J. B. (2001). Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems By David Young (Cytoclonal Pharmaceuticals Inc.). *Journal American Chemical Society*, 123(41), 10142-10143.
- Frenkel, D., & Smit, B. (enero de 1996). *Understanding molecular simulation: from algorithms to applications* (Vol. 2). San Diego: Academic press.
- Griffiths, D. J. (2004). *Introduction to Quantum Mechanics*. Pearson - Prentice Hall.
- Heisenberg, W. (1926). Mehrkörperproblem und Resonanz in der Quantenmechanik. *Zeitschrift für Physik*, 38(6), 411-426.
- Lee, C., Yang, W., & Parr, a. R. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. (789, Ed.) *Physical Review B* 37(2), 785.
- Levine, I. N. (2001). *Química Cuántica* (5ta ed.). Brooklyn, New York: Prentice Hall.

- López-Orozco, W., Ríos-Reyes, C. H., & Mendoza-Huizar, L. H. (2020). Theoretical investigation of the molecular structure and molecular docking of naratriptan. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 85(10), 1291–1301.
- Mendoza-Huizar, L. H. (2015). Analysis of chemical reactivity of aminocyclopyrachlor herbicide through the Fukui function. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 1(13), 767-776.
- Mendoza-Huizar, L. H., Palomar-Pardavé, M., & Robles, J. (2004). A theoretical quantum study on the distribution of electrophilic and nucleophilic active sites on the Au(100) surface modeled as finite clusters. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 679(3), 187-194.
- Mendoza-Huizar, L. H., Ríos-Reyes, C. H., Álvarez-Romero, G. A., Palomar-Pardavé, M. E., & Ramírez-Silva, M. T. (2017). Electrophilic and nucleophilic chemical reactivity of neutral and anionic forms of 4-cpa, 24d-cpa, 34-cpa and 245t-cpa through conceptual dft reactivity descriptors. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 62(1), 1-6.
- Miehlich, B., Savin, A., Stoll, H., & Preuss, H. (1989). Results obtained with the correlation energy density functionals of becke and Lee, Yang and Parr. *Chemical Physics Letters*, 157(3), 200-206.
- Rodríguez-Téllez, A. (2009). *La mecánica cuántica*. Obtenido de La ecuación de Schrödinger: <https://la-mecanica-cuantica.blogspot.com/2009/08/la-ecuacion-de-schrodinger.html>
- San-Fabián, E. (2011). Ampliación de Química Cuántica. Capítulo 2: Estructura de átomos polieletrónicos.
- Shankar, R. (1994). *Principles of Quantum Mechanics*. Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- Slater, J. C. (1929). The Theory of Complex Spectra. *American Physical Society*, 34(10), 1293-1322.
- Stewart, J. P. (2016). MOPAC2016. *Stewart computational Chemistry*.
- Szabo, A., & Ostlund, N. S. (1996). *Modern Quantum Chemistry: Introduction to*. Dover Publications, Inc.
- Tsuneda, T. (2014). *Density Functional Theory in Quantum Chemistry*. Japan: Springer.

Capítulo 3. Metodología

3.1 Metodología para evaluar la reactividad de los contaminantes emergentes seleccionados.

Para poder realizar el cálculo de las propiedades electrónicas de las moléculas seleccionadas, se generó una geometría inicial, mediante una búsqueda conformacional. Esta conformación se sometió a una optimización de geometría completa en la fase acuosa empleando el funcional híbrido B3LYP (Becke A. D., 1993) (Lee, Yang, & Parr, 1988) y el conjunto de bases DGDZVP (McLean & Chandler, 1980) únicamente para el fármaco se utilizó la base 6-311++G (McLean & Chandler, 1980), empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). En todos los casos se calcularon las frecuencias vibracionales para confirmar que los puntos estacionarios son mínimos en la superficie de energía potencial. Los valores de energía y las cargas atómicas de las moléculas en su estado neutro, catión y anión, se calcularon en los niveles B3LYP/DGDZVP, en fase acuosa, utilizando la geometría del sistema neutro. Las cargas atómicas finales para las moléculas en fase acuosa se obtienen empleando la geometría del sistema optimizado. Todos los cálculos aquí reportados se realizaron con el paquete Gaussian 09 (Frisch, y otros, Gaussian 03, 2004) y se visualizaron con los paquetes GaussView V. 2.08 (Inc., 2003) y Gabedit (Allouche, 2010).

3.2 Simulaciones de dinámica molecular

Las conformaciones de equilibrio de las moléculas orgánicas en la superficie del cobre se llevaron a cabo mediante simulaciones de dinámica molecular ejecutadas en el

software Hyperchem (Hypercube, 2007). Las simulaciones que se realizaron en una celda de rectangular, con condiciones periódicas. Posteriormente, se optimizó la geometría de las moléculas orgánicas en una superficie de cobre en el nivel semiempírico PM6 (Stewart, 2012) a través del software MOPAC16 (Stewart J. P., 2016).

3.3 Referencias

- Allouche, A. R. (2010). *Gabedit—A graphical user interface for computational chemistry softwares*. Obtenido de Gabedit—A graphical user interface for computational chemistry softwares.
- Becke, A. D. (1993). A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *The Journal of Chemical Physics*, 93, 1372-1377.
- Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., . . . al., e. (2004). *Gaussian 03*. Obtenido de Gaussian 03.
- Hypercube. (2007). HyperChem Professional 8.0. Obtenido de <http://www.hyper.com/>
- Inc., G. (2003). *Gaussian Rev. 3.09*. Obtenido de Gaussian Rev. 3.09.
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Desarrollo de la fórmula de correlación-energía de Colle-Salvetti en un funcional de la densidad electrónica. *APS Physics*, 37(2), 785-789.
- McLean, A. D., & Chandler, G. S. (1980). Contracted Gaussian basis sets for molecular calculations. I. Second row atoms, Z=11-18. *AIP. The Journal of Chemical Physics*, 72(10), 5639-5648.
- Miertuš, S., & Tomasi, J. (1982). Approximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solutions processes. *Chemical Physics*, 65, 239-245.
- Miertuš, S., Scrocco, E., & Tomasi, J. (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics*, 55(1), 117-129.
- Stewart, J. J. (28 de noviembre de 2012). Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of Molecular Modeling*, 19(1), 1-32.
- Stewart, J. P. (2016). MOPAC2016. *Stewart computational Chemistry*.

Capítulo 4. Herbicidas

4.1 Resumen

En este capítulo se determinaron los sitios susceptibles a ataques electrofílicos, nucleofílicos y radicales libres mediante los descriptores de reactividad local y global de las moléculas de interés.

Así mismo se utilizaron las teorías de orbitales moleculares para calcular el orbital molecular más alto ocupado y el orbital molecular más alto desocupado de cada una de las moléculas.

Y se determinaron los valores de Función Fukui para cada átomo en cada una de las moléculas de interés.

4.2 Análisis de la reactividad química de la amicarbazona

4.2.1 Resultados

La molécula de amicarbazona, ver figura (4.1), se optimizó inicialmente en el nivel B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa. Para examinar el efecto de la solvatación en las propiedades electrónicas de amicarbazona, las estructuras optimizadas en la fase gaseosa se usaron como punto de partida para reoptimizar en el nivel B3LYP/DGDZVP sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). En este modelo, el disolvente se trata como un continuo polarizable no estructurado, caracterizado solo por su constante dieléctrica que es 78.5 para agua a 25°C. La estructura así optimizada tiene una energía total es -816.836 hartrees. Es importante mencionar que los valores, distancias y ángulos medidos en la geometría optimizada son similares a aquellos observados en la estructura experimental de enlace (Hong Kong Patente nº PCT/CN2017/070459, 2017). Adicionalmente, los valores de frecuencia calculados en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa son positivos, figura (4.2) y sus valores están de acuerdo con los experimentales ver figura (4.3). También, se reportan los valores de las energías electrónicas calculadas para amicarbazona con cargas +1 (-816.586 hartrees), 0 (-816.836 hartrees) y -1 (-816.867 hartrees) en fase acuosa, en el nivel de teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para amicarbazona se calcularon a partir de los valores de estas energías electrónicas. El valor de la Afinidad Electrónica Vertical es 0.84 eV se calculó como $A = E_{(N+1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N)}$ y $E_{(N+1)}$ son las energías totales del estado fundamental en el estado neutro $E_{(N)}$, y en el estado aniónico $E_{(N+1)}$. De manera similar, el Potencial de Ionización (6.80

eV) se calculó como $I = E_{(N-1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N-1)}$ y $E_{(N)}$ son las energías totales del catión $E_{(N-1)}$ y el neutro $E_{(N)}$. Los valores de μ (-3.82 eV), η (5.97 eV) y ω (1.22 eV) se calcularon empleando las ecuaciones 2.51, 2.53 y 2.54 respectivamente.

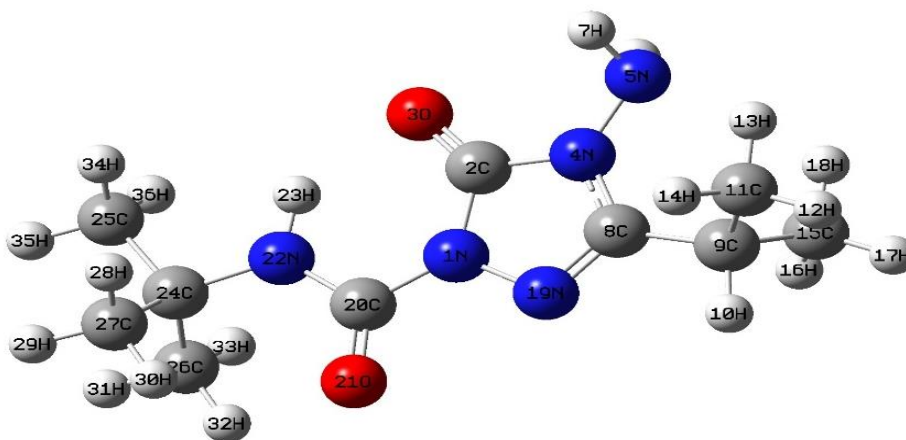


Figura 4.1: Estructura optimizada de la amicarbazona en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace 1C-2C=1.41, 2C-3O=1.22, 4N-5N=1.40, 5N-6H=1.02, 5N-7H=1.02, 8C-9C=1.51, 9C-10H=1.10, 9C-11C=1.52, 11C-12H=1.10, 11C-13H=1.09, 11C-14H=1.10, 9C-15C=1.52, 15-17H=1.10, 15C-18H=1.09, 19N-8C=1.30, 19N-1N=1.40, 20C-1N=1.40, 20C-22N=1.38, 22N-23H=1.02, 22N-24C=1.47, 24C-25C=1.54, 25C-36H=1.10, 25C-34H=1.10, 25C-23H=1.10, 26C-33H=1.10, 27C-28H=1.10, 27C-29H=1.10, 27C-30H=1.09 Angstroms.

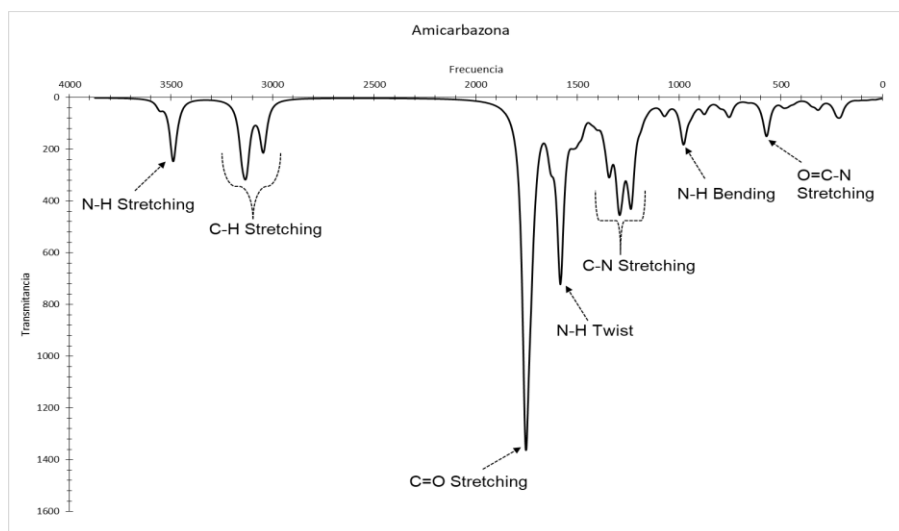


Figura 4.2: Espectro teórico de IR de la molécula amicarbazona en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP / DGDZVP.

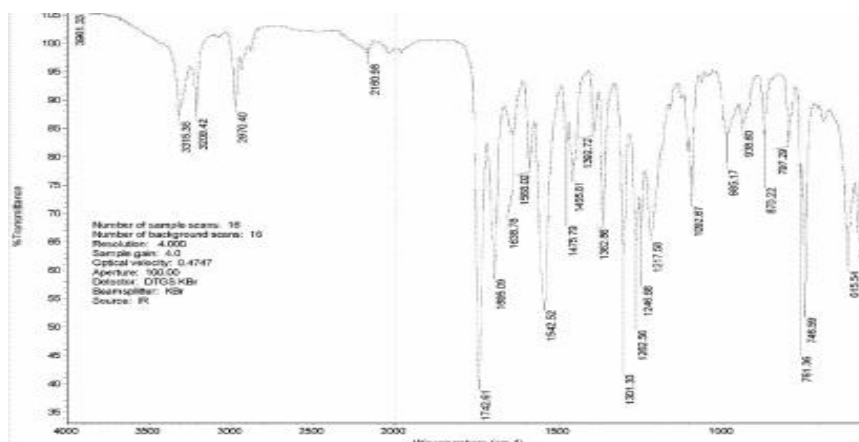


Figura 4.3: Espectro experimental de IR de la molécula amicarbazona (Hong Kong Patente nº PCT/CN2017/070459, 2017).

4.2.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera

La disposición de los sitios electrofílicos en un sistema puede derivarse de la teoría de los Orbitales Moleculares Frontera (Fukui, Yonezawa, & Shingu, 1952) dentro de la aproximación del núcleo congelado (Parr & Yang, 1984), ecuación (2.56). Para encontrar la distribución de los sitios electrofílicos, analizamos los sitios donde el orbital frontera HOMO alcanza su mayor valor absoluto. En la figura (4.4a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel B3LYP/DGDZVP, está en los átomos 22N, 1N, 19N, 4N, 8C, 2C, 24C y 15C. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico. En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 4.4b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 22N, 1N 19N, 8C, 20C, 3O, y 21O. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en amicarbazona de acuerdo con la ecuación (2.57).

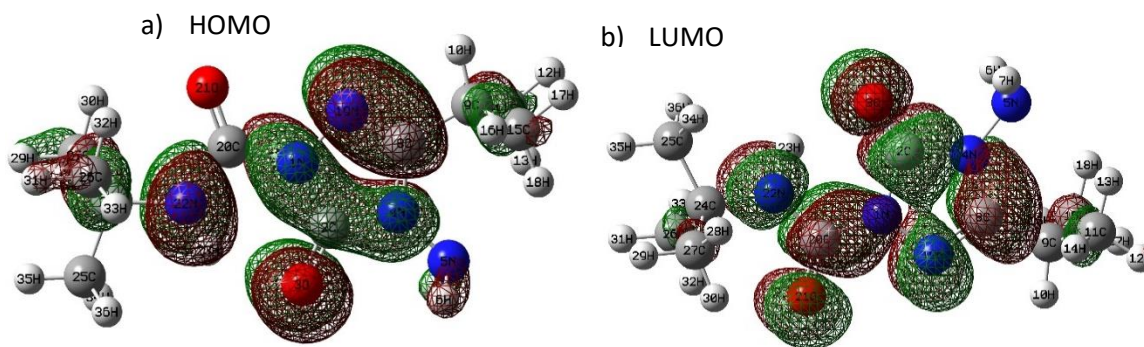


Figura 4.4: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de amicarbazona en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

4.2.3 Función Fukui evaluada mediante diferencias finitas

De la figura (4.4) se puede observar que los orbitales HOMO y LUMO no permiten un análisis cuantitativo de la reactividad átomo por átomo. Además, de la figura (4.4a), también es posible observar que uno de los átomos de oxígeno (21O) aparentemente no es un sitio activo electrofílico. Aunque la teoría FMO es más familiar y más fácil de usar para la mayoría de los químicos, se ha reportado que a veces FMO falla. Por lo tanto, hay algunos fenómenos químicos que la teoría FMO es intrínsecamente incapaz de explicar (Sanz, Giménez, Bofill, & Miret-Artés, 2009). Dado lo anterior se realizó la siguiente determinación de los sitios más reactivos de la molécula empleando la aproximación por diferencias finitas y estos se reportan en las figuras (4.5, 4.6 y 4.7). Note que los sitios para un ataque nucleofílico se ubican en los átomos 20C, 2C y 8C (ver figura 4.5), mientras que para un ataque electrofílico los sitios más reactivos son 19N, 3O y 1N, (ver figura 4.6) y para el caso de radicales libres las posiciones más reactivas se encuentran en 19N, 8C y 3O, (ver figura 4.7).

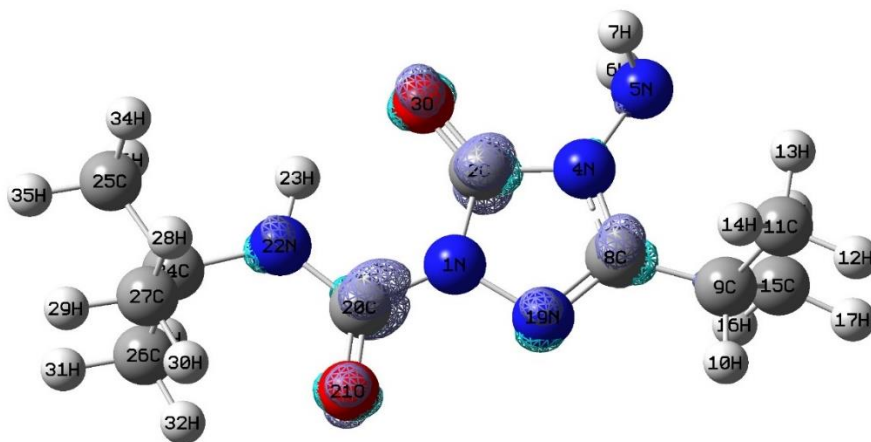


Figura 4.5: Isosuperficies de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

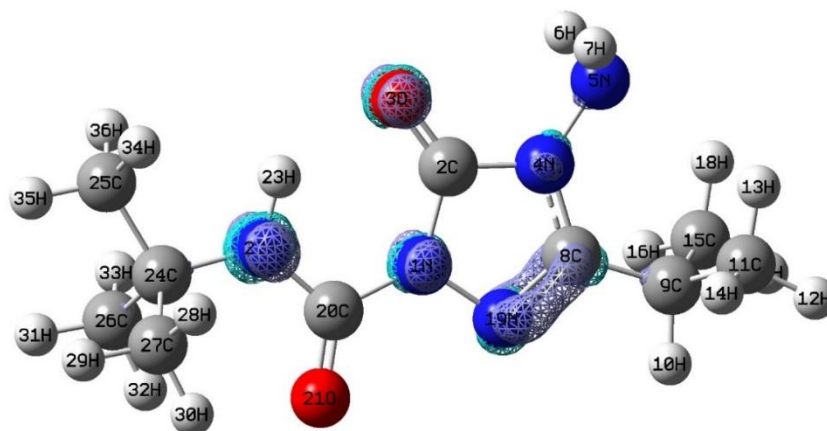


Figura 4.6: Isosuperficies de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

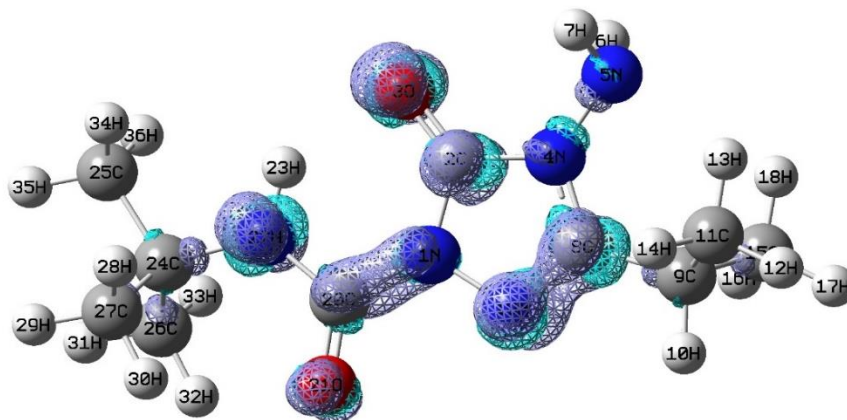


Figura 4.7: Isosuperficies de la función Fukui para la amicarbazona de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

4.2.4 Función Fukui condensada

Adicionalmente se evaluó de la función Fukui condensada átomo por átomo para ataques electrofílicos, nucleofílicos y radicales libres a través de las ecuaciones (2.61–2.63). Aquí es importante tener en cuenta que la función Fukui condensada permite determinar la distribución puntual de los sitios activos en una molécula. Sin embargo, el valor de esta función es completamente dependiente del esquema de cargas utilizadas. Si se considera que la condensación de la densidad electrónica en los átomos conduce a la asignación de cargas atómicas a través del análisis de la división de la densidad, parece que el método utilizado para evaluar la distribución de electrones en una molécula es un factor clave para determinar los valores adecuados de la función Fukui (FF). Por lo tanto, la precisión de los valores de FF dependerá de la precisión del método. Se han reportado diversos esquemas para evaluar las cargas atómicas (Sanz, Giménez, Bofill, & Miret-Artés, 2009), sin embargo, para evaluar el valor de la Función condensada se ha preferido el uso del análisis poblacional de

Hirshfeld, debido a que los valores de FF resultan positivos. Empleando este esquema poblacional y el nivel B3LYP/DGZVP se determinó que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 19N. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 20C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 19N.

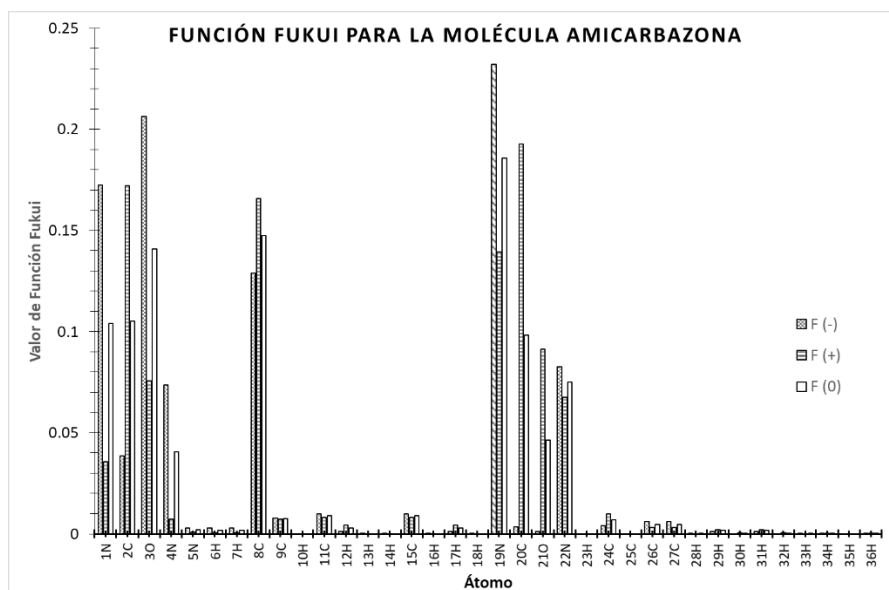


Figura 4.8: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la amicarbazona.

4.3 Análisis de la reactividad química del cafenstrol

La molécula de cafenstrol se optimizó inicialmente en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa (ver Figura 4.9). Para analizar el efecto de la solvatación en las propiedades electrónicas del cafenstrol, las estructuras optimizadas en la fase gaseosa se usaron como punto de partida para reoptimizar en el nivel B3LYP/DGDZVP sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). En este modelo, el disolvente se trata como un continuo polarizable no estructurado, caracterizado solo por su constante dieléctrica que es 78.5 para agua a 25 ° C. La estructura así optimizada tiene una energía total es -1465.866 hartrees. Es importante mencionar que la geometría optimizada coincide con la reportada experimentalmente (Kang, Kim, Park, & Kim, 2015). Adicionalmente se encontró que todos los valores de frecuencia calculados al nivel B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa son positivos figura (4.10). Se reportan también los valores de las energías electrónicas calculadas para cafenstrol con cargas +1 (-1465.556 hartrees), 0 (-1465.866 hartrees) y -1 (-1465.894 hartrees) en fase acuosa, en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para cafenstrol se calcularon a partir de los valores de las energías electrónicas. El valor de la afinidad electrónica vertical es 0.765 eV mientras que el potencial de ionización es 8.44 eV. A partir de estos valores se calcularon los parámetros de reactividad global como μ (-0.765 eV), η (7.678 eV) y ω (1.380 eV) se calcularon empleando las ecuaciones 2.51, 2.53 y 2.54 respectivamente.

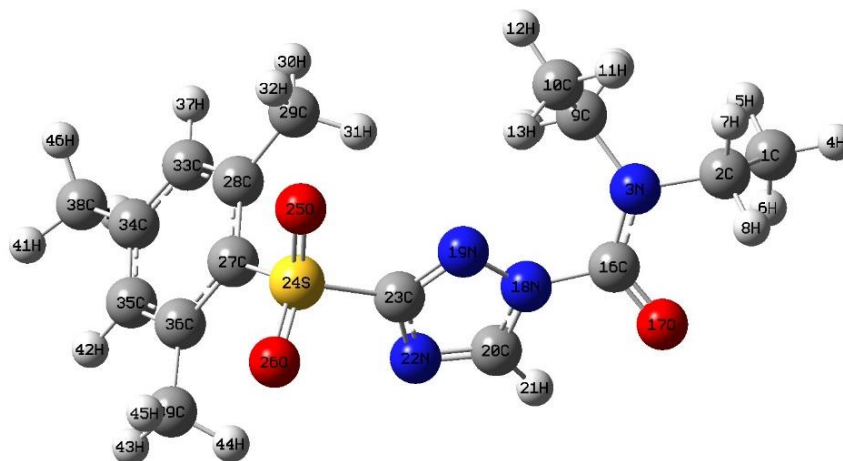


Figura 4.9: Estructura optimizada del cafenstrol en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace: 1C-2C=1.532, 2C-3N=1.481, 3N-9C=1.48, 9C-10C=1.530, 3N-16C=1.344, 16C-17O=1.231, 16C-18N=1.458, 18N-19N=1.365, 18N-20C=1.363, 19N-23C=1.32, 20C-22N=1.322, 22N-23C=1.363, 23C-24S=1.812, 24S-25O=1.472, 24S-26O=1.472, 24S-27C=1.812, 27C-28C=1.421, 28C-29C=1.517, 28C-33C=1.40, 33C-34C=1.40, 34C-35C=1.40, 34C-38C=1.510, 35C-36C=1.403, 36C-39C=1.518 Ångströms.

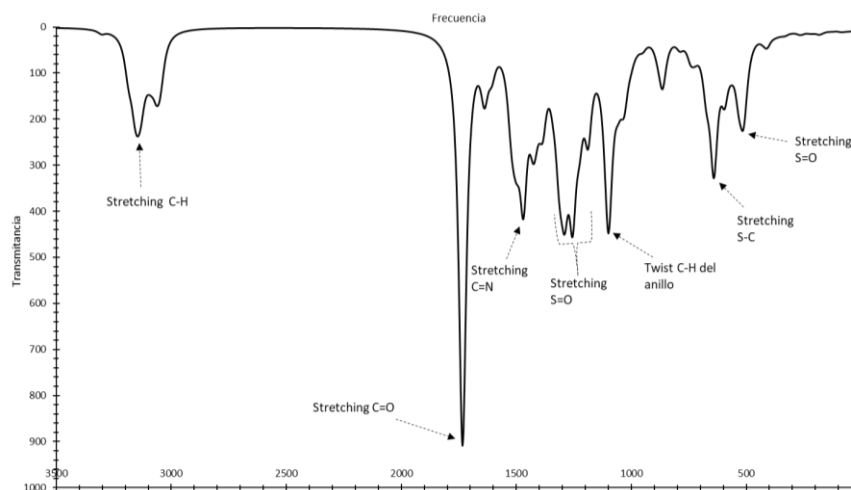


Figura 4.10: Espectro teórico de IR para la molécula cafenstrol en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

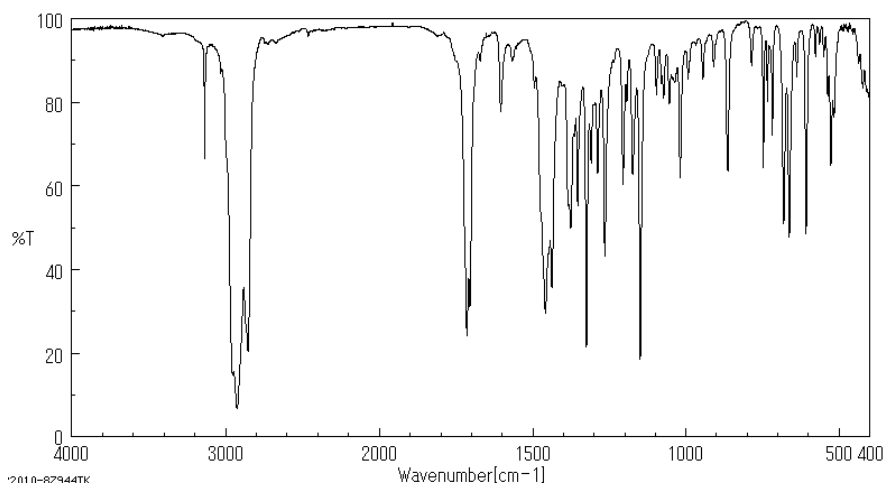


Figura 4.11: Espectro experimental de IR par la molécula cafenstrol (Kang, Kim, Park, & Kim, 2015).

4.3.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera

Para encontrar la distribución de los sitios electrofílicos, analizamos los sitios donde el orbital fronterizo HOMO alcanza su mayor valor absoluto. En la figura (4.12a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel B3LYP/DGDZVP, está en los átomos 33C, 28C, 29C, 36C, 35C, 39C. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico. En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 4.12b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 18N, 19N, 20C, 23C y 16C. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en el cafenstrol de acuerdo con la ecuación 2.57.

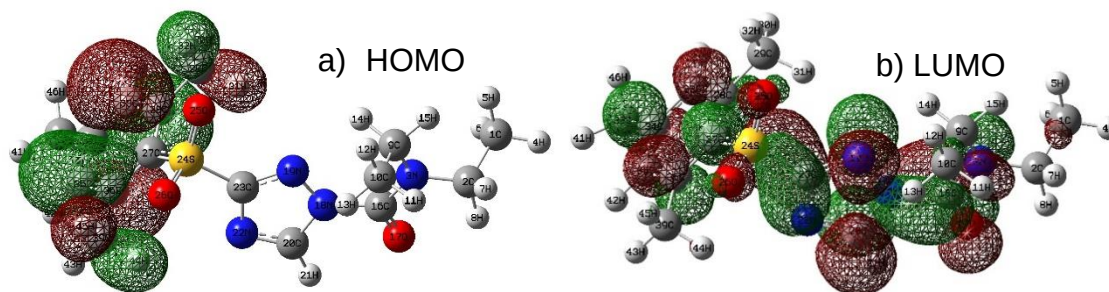


Figura 4.12: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO del cafenstrol en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

4.3.3 Función Fukui condensada

Empleamos las ecuaciones. (2.61), (2.62) y (2.63) para calcular el valor de la Función Fukui condensada átomo por átomo para ataques electrofílicos, nucleofílicos y radicales libres. Para evaluar el valor de la Función condensada se utilizó el análisis poblacional de Hirshfeld, debido a que los valores de FF resultan positivos. Empleando este esquema poblacional y el nivel de Teoría B3LYP/DGZVP se determinó que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 33C. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 19N, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 33C.

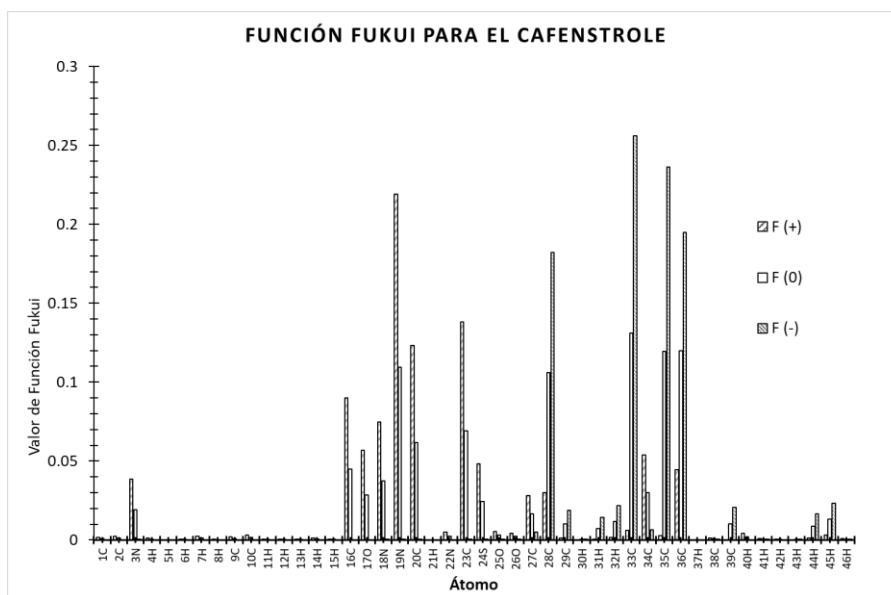


Figura 4.13: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para cafenstrol.

Por otro lado, la evaluación de la FF utilizando diferencias finitas y las ecuaciones (2.58) a la (2.60), ver figuras (4.14-4.16), indican que los sitios más reactivos son 33C,

28C, 36C y 35C para un ataque electrofílico. Ante un ataque de tipo nucleofílico la mayor reactividad se localiza en 19N, 23C y 16C; mientras que un ataque por radicales libres se concentró en 19N, 33C, 28C, 36C y 35C. Lo que coincide con los determinados mediante las ecuaciones (2.61-2.63).

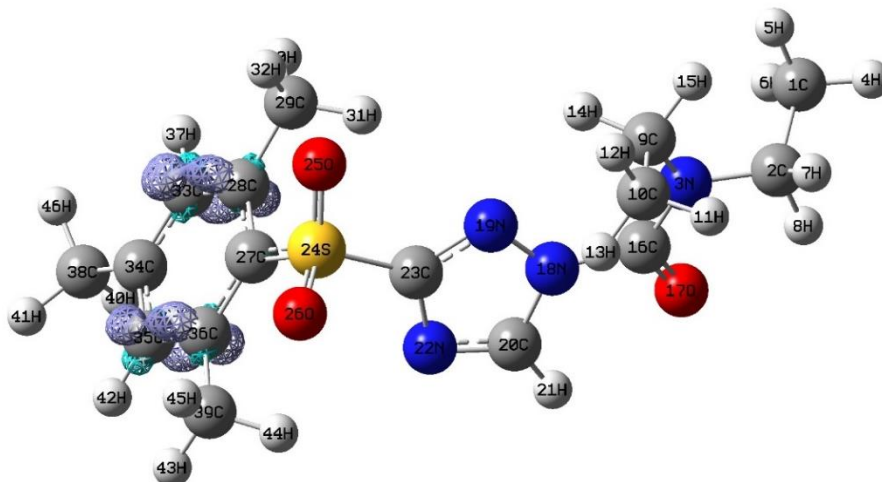


Figura 4.14: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

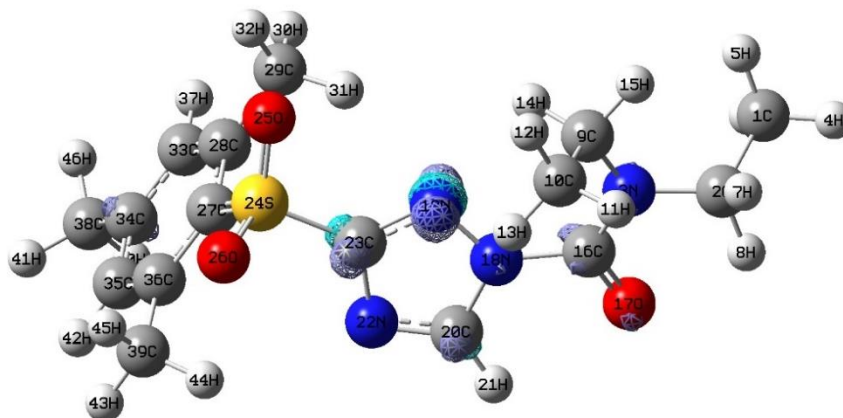


Figura 4.15: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

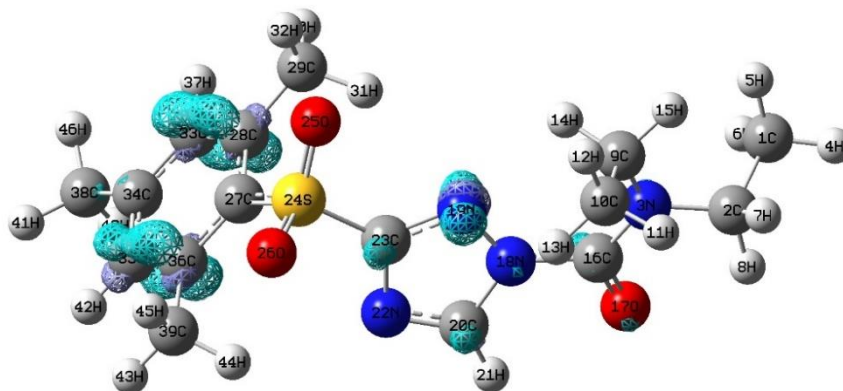


Figura 4.16: Isosuperficies de la función Fukui para el cafenstrol de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

4.4 Estudio teórico de la reactividad química del ciprazol

4.4.1 Resultados

La molécula de ciprazol se optimizó inicialmente en el nivel B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa (ver figura 4.17). Para analizar el efecto de la solvatación en las propiedades electrónicas del ciprazol, las estructuras se usaron como punto de partida para reoptimizar en el nivel B3LYP/DGDZVP sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). La estructura así optimizada tiene una energía total es -1487.349 hartrees. En la figura (4.18) se muestra un resumen de las bandas principales. Además, se reportan los valores de las energías electrónicas calculadas para ciprazol con cargas +1 (-1487.085 hartrees), 0 (-1487.349 hartrees) y -1 (-1487.393 hartrees) en fase acuosa, en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para ciprazol se calcularon a partir de los valores de las energías electrónicas. El valor de la Afinidad Electrónica Vertical es 1.19 eV, el Potencial de Ionización es 7.19 eV. A través de estos valores se evaluaron los descriptores de reactividad globales μ (-7.19 eV), η (5.99 eV) y ω (1.46 eV).

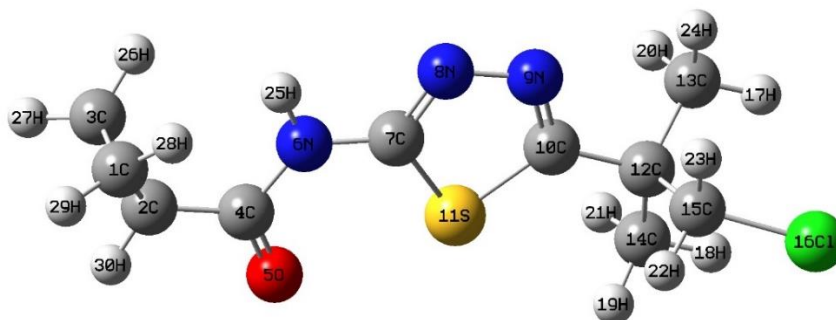


Figura 1.23: Estructura optimizada del ciprazol en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace: 1C-2C=1.528, 2C-3C=1.529, 1C-3C=1.499, 2C-4C=1.487, 4C-5O=1.236, 4C-6N=1.385, 6N-7C=1.384, 7C-8N=1.312, 8N-9N=1.374, 9N-10C=1.305, 10C-11S=1.764, 7C-11S=1.743, 10C-12C=1.527, 12C-13C=1.544, 12C-14C=1.541, 12C-15C=1.549, 15C-16Cl=1.832 Ångströms.

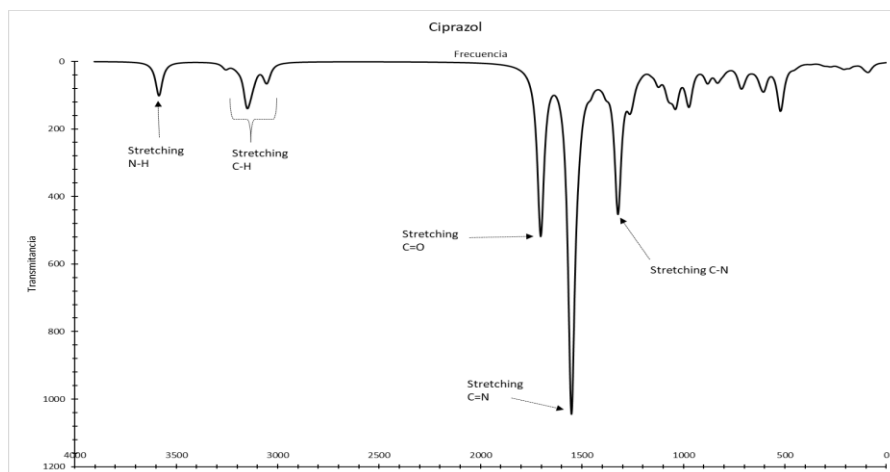


Figura 4.18: Espectro teórico de Infrarrojo del ciprazol en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP / DGDZVP.

4.4.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.

En la figura (4.19a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP, está en los átomos 9N, 10C 8N, 7C, 11S, 6N, 4C y 5O. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico. En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 4.19b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 8N, 9N 10C, 11S, 10C, 5O, y 4C. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en el ciprazol de acuerdo con la ecuación 2.57.

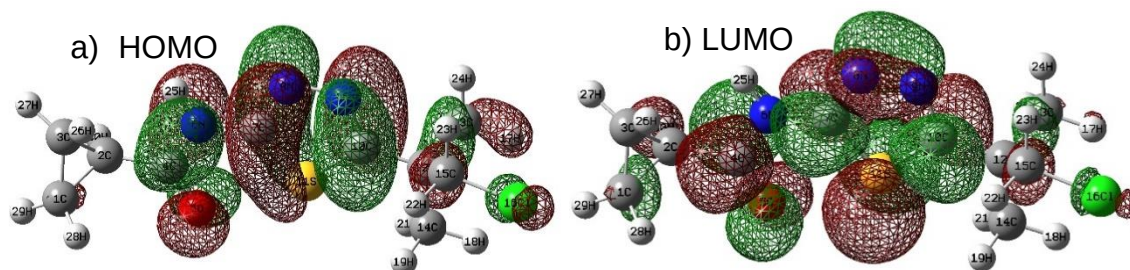


Figura 4.19: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO del ciprazol en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

4.4.3 Función Fukui condensada

Se calculó el valor de la función Fukui condensada átomo por átomo para ataques electrofílicos, nucleofílicos y radicales libres. Mediante el uso del análisis poblacional de Hirshfeld. Empleando este esquema poblacional y el nivel de Teoría B3LYP/DGZVP se determinó que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 10C. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 7C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 10C.

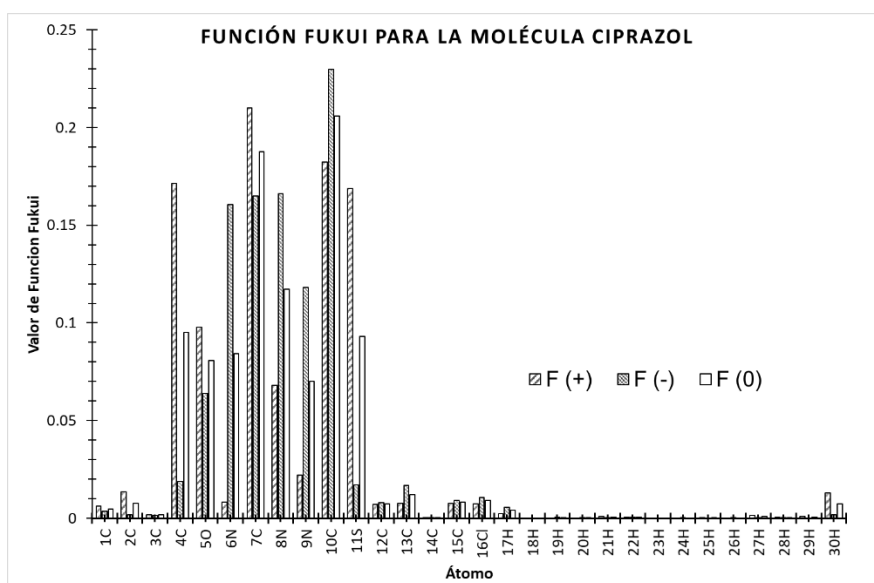


Figura 4.20: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para ciprozol.

Adicionalmente se evaluaron, los sitios más reactivos mediante la Función Fukui condensada evaluada entre diferencias finitas y los resultados se muestran en las figuras (4.21-4.23). Note que los sitios más reactivos se ubican en las posiciones 10C, 8N y 6N; 10C, 8N y 7C; 10C, 7C y 8N, para un ataque de tipo electrofílico, nucleofílico y por radicales libres respectivamente.

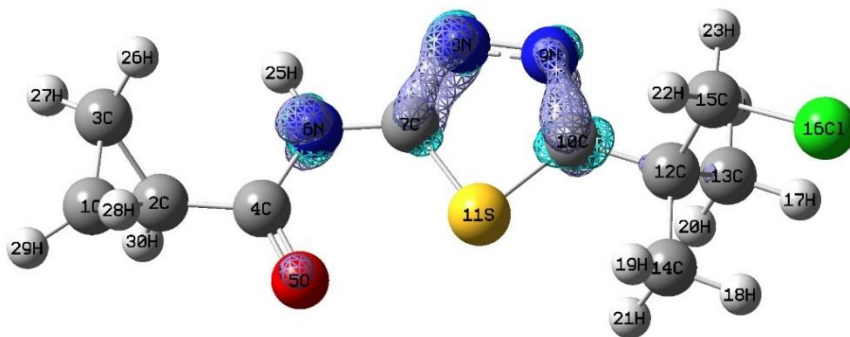


Figura 4.21: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

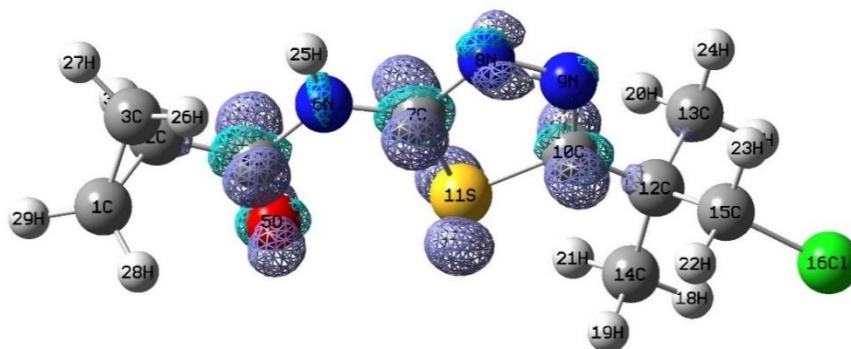


Figura 4.22: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

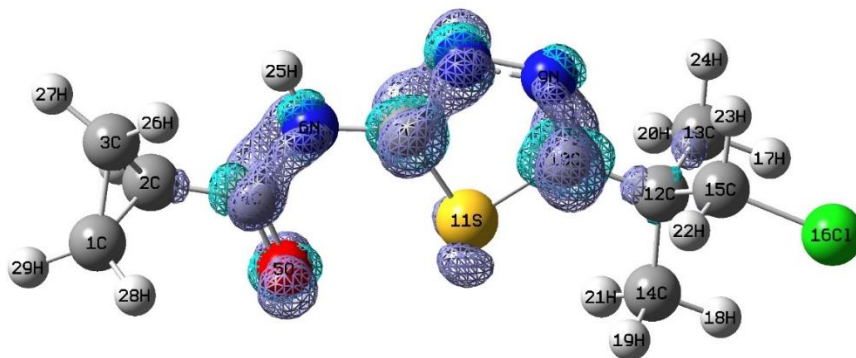


Figura 4.23: Isosuperficies de la función Fukui para el ciprazol de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

4.5 Estudio teórico de la reactividad química de la difenamida

4.5.1 Resultados

La molécula de difenamida se optimizó inicialmente en el nivel B3LYP/DGDZVP en la fase gas (ver figura 4.24), se usó como punto de partida para reoptimizar en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). La geometría optimizada coincide con la reportada experimentalmente (NIST, 2018) y todos los valores de frecuencia calculados al nivel B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa son positivos ver figura (4.25) y sus valores están de acuerdo con los reportados (figura 4.26). Además, se reportan los valores de las energías electrónicas calculadas para difenamida con cargas +1 (-749.751 hartrees), 0 (-750.003 hartrees) y -1 (-750.027 hartrees) en fase acuosa, en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para difenamida son μ (-0.63 eV), η (6.24 eV) y ω (1.20 eV) se calcularon empleando las ecuaciones 2.51, 2.53 y 2.54 respectivamente.

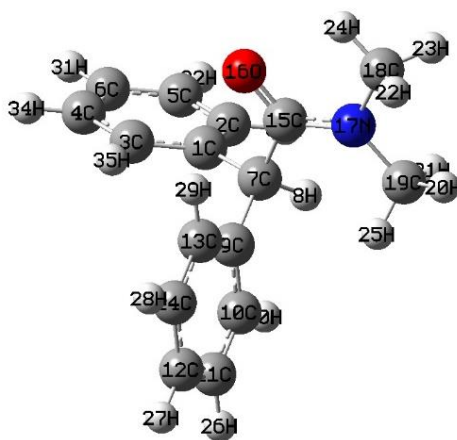


Figura 4.24: Estructura optimizada de la difenamida en fase gas en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace: 1C-2C=1.404, 1C-3C=1.404, 3C-4C=1.399, 2C-5C=1.400, 5C-6C=1.399, 1C-7C=1.529, 7C-9C=1.531, 9C-10C=1.406, 10C-

11C=1.398, 11C-12C=1.401, 9C-13C=1.404, 13C-14C=1.400, 7C-15C=1.548, 15C-16O=1.243, 15C-17N=1.362, 17N-18C=1.465, 17N-19C=1.466, Ångströms.

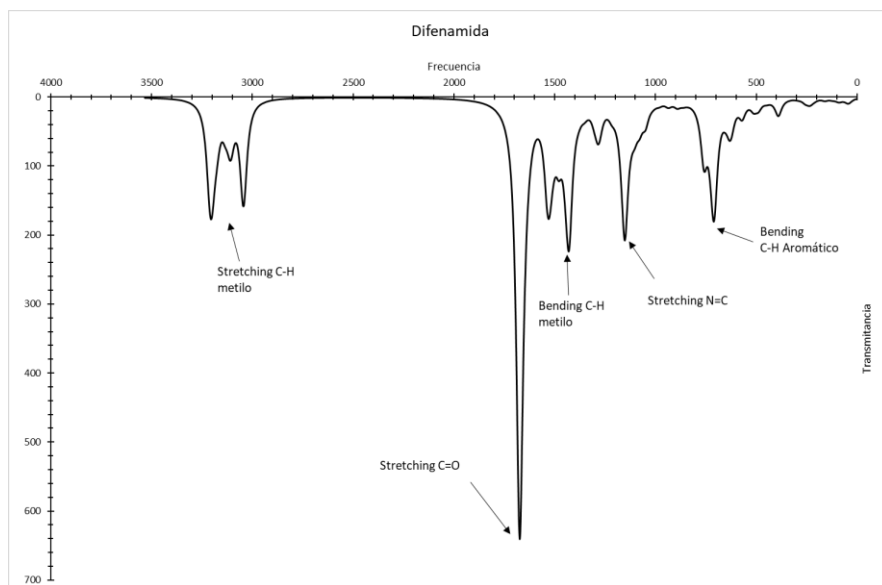


Figura 4.25: Espectro teórico de Infrarrojo de la difenamida en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

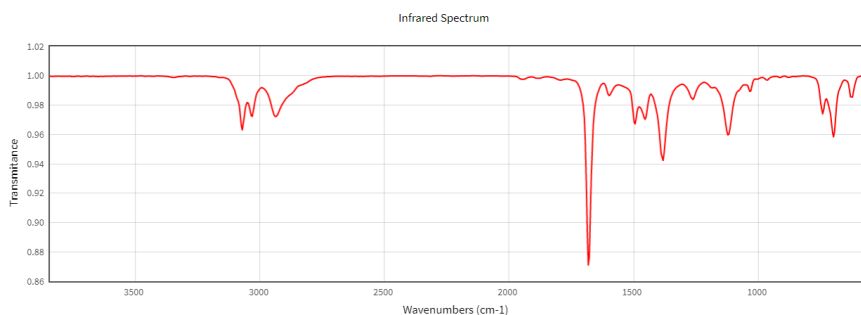


Figura 4.26: Espectro experimental de Infrarrojo de la difenamida (NIST, 2018).

4.5.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.

En la figura (4.27a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP, está en los átomos 17N, 16O, 1C, 6C, 3C y 5C. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico.

En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 4.27b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 12C, 9C, 13C, 6C, 1C y 11C. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en la difenamida de acuerdo con la ecuación 2.57.

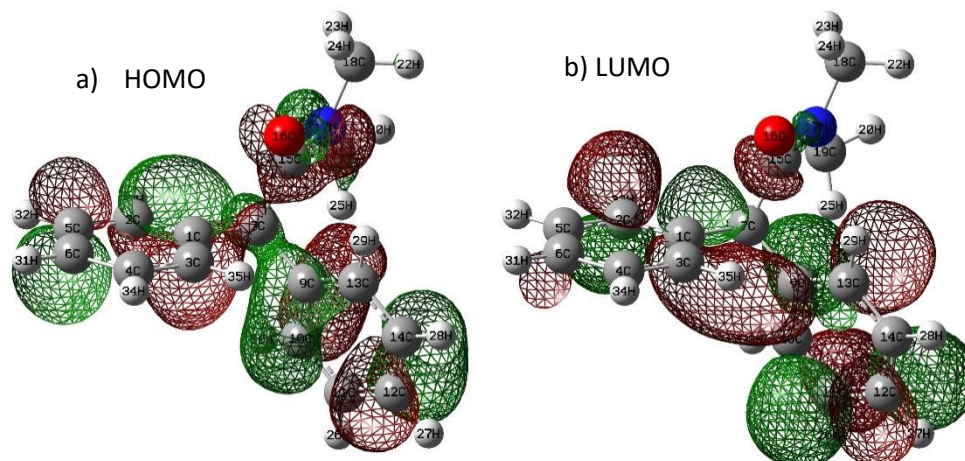


Figura 4.27: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de la difenamida en el nivel B3LYP/DGDZVP.

4.5.3 Función Fukui condensada

La Función condensada para difenamida usando el análisis poblacional de Hirshfeld, de acuerdo a las ecuaciones 2.58, 2.59 y 2.60, indican que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 12C. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 17N, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 17N.

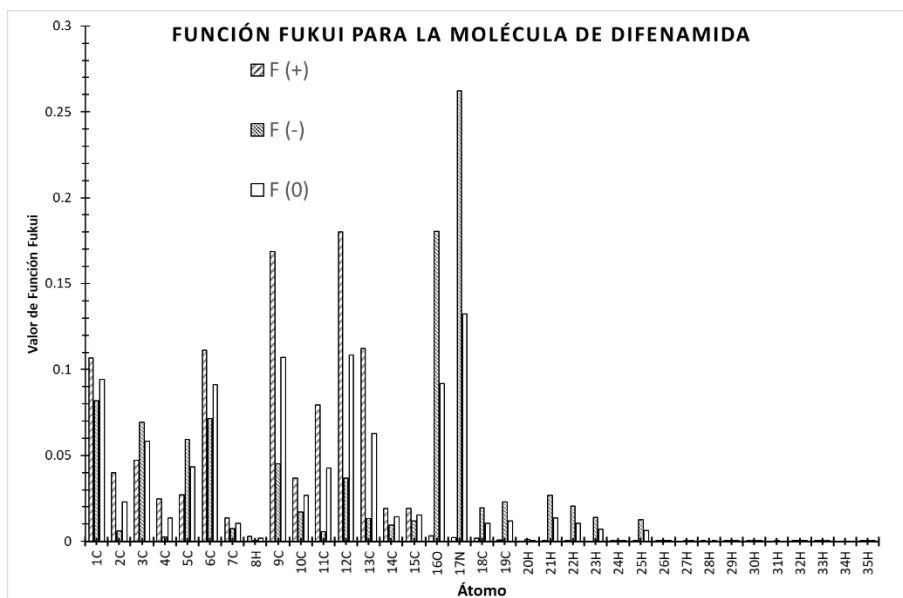


Figura 4.28: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para difenamida.

La evaluación de FF empleando las ecuaciones, 2.37, 2.38 y 2.39 indican que los sitios más reactivos se ubican en las posiciones 12C, 17N y 17N, (ver figuras 4.29, 4.30 y 4.31).

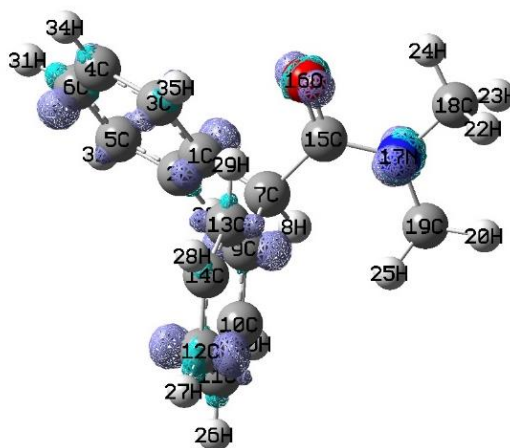


Figura 4.29: Isosuperficies de la función Fukui para la difenamida de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

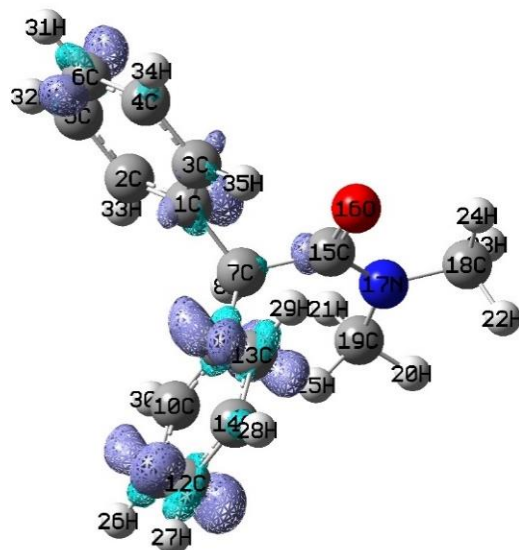


Figura 4.30: Isosuperficies de la función Fukui para la difenamida de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

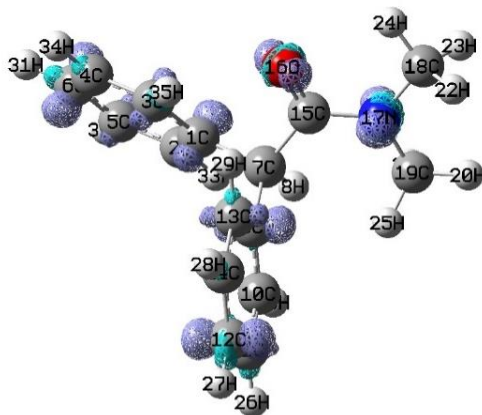


Figura 4.31: Isosuperficies de la función Fukui para la difenamida de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

4.6 Análisis de la reactividad química de la dimetenamida

4.6.1 Resultados

La molécula de dimetenamida se optimizó inicialmente en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en la fase gaseosa (ver figura 4.32) y se usó como punto de partida para reoptimizarla en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). La estructura así optimizada tiene una energía total es -1531.717 hartrees. En la figura (4.33) se muestra un resumen de las bandas principales, en donde se observa que todos los valores resultaron positivos. Además, se reportan los valores de las energías electrónicas calculadas para dimetenamida con cargas +1 (-1531.408 hartrees), 0 (-1531.717 hartrees) y -1 (-1531.681 hartrees) en fase acuosa, en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para dimetenamida se calcularon a partir de los valores de las energías electrónicas. El valor de la Afinidad Electrónica Vertical (0.97 eV), el Potencial de Ionización (8.40 eV) se emplearon para el cálculo de los descriptores globales de reactividad donde se obtuvo: μ (-0.97 eV), η (9.37 eV) y ω (0.74 eV) se calcularon empleando las ecuaciones 2.51, 2.53 y 2.54 respectivamente.

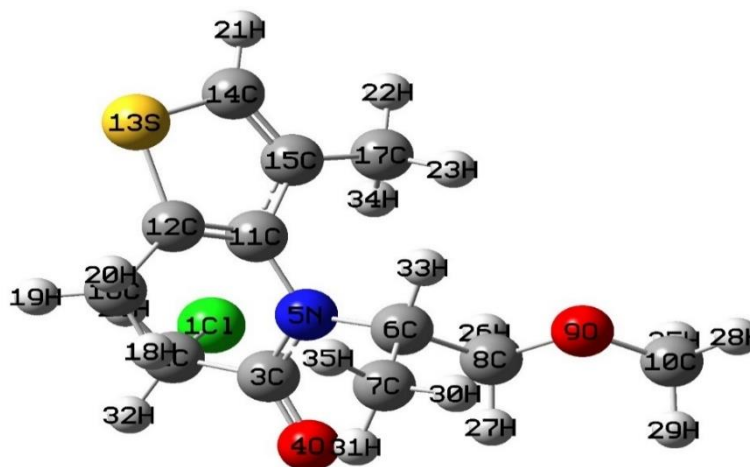


Figura 4.32: Estructura optimizada de la dimetenamida en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace: 1Cl-2C=1.824, 2C-3C=1.530, 3C-4O=1.238, 3C-5N=1.367, 5N-6C=1.495, 6C-7C=1.534, 6C-8C=1.539, 8C-9O=1.429, 9O-10C=1.426, 5N-11C=1.437, 11C-12C=1.379, 12C-13S=1.740, 13S-14C=1.738, 14C-15C=1.368, 15C-17C=1.507, 12C-16C=1.502, Ångströms.

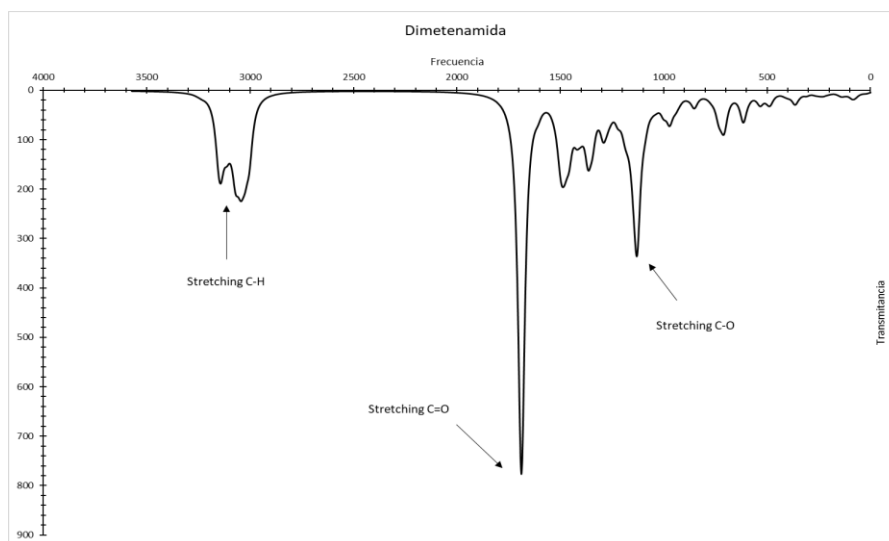


Figura 4.33: Espectro teórico de IR de la dimetenamida en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

4.6.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.

En la figura (4.34a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP, está en los átomos 12C, 14C, 11C,

5N, 4O y 15C. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico. En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 4.34b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 3C, 4O, 2C, 12C, 1Cl y 5N. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en la dimetenamida de acuerdo con la ecuación 2.57.

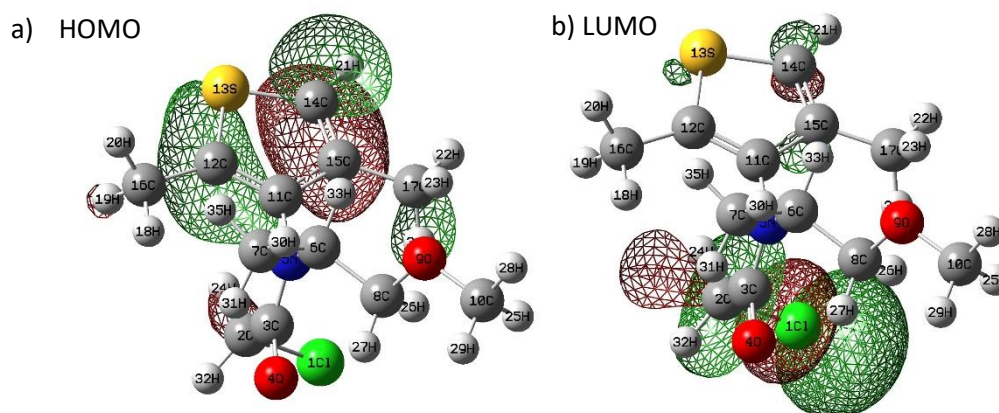


Figura 4.34: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de la dimetenamida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

4.6.3 Función Fukui condensada

La función Fukui condensada permite determinar la distribución puntual de los sitios activos en una molécula. Empleando el esquema poblacional de Hirshfeld y el nivel de Teoría B3LYP/DGZVP se determinó que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 12C. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 3C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 12C (ver figura 4.35).

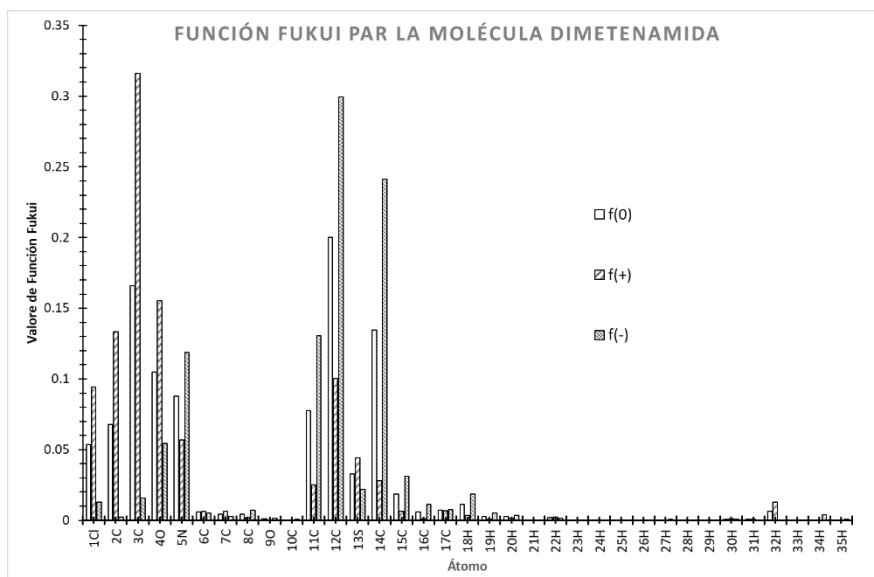


Figura 4.35: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para dimetenamida.

La evaluación de FF empleando diferencias finitas se reporta en las figuras (4.36, 4.37 y 4.38). Note que los sitios más reactivos se ubican en 12C, para un ataque electrofílico, en 3C para uno nucleofílico y en 12C para el caso de radicales libres.

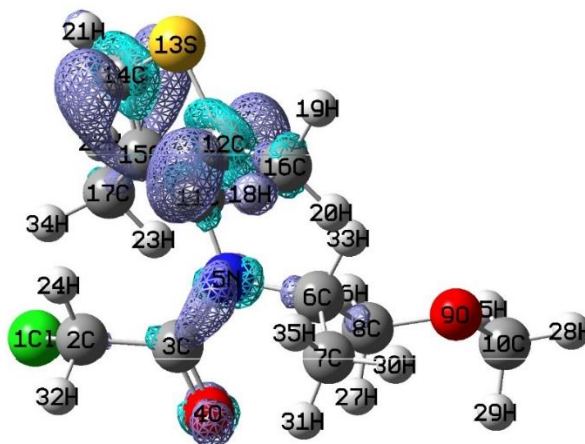


Figura 4.36: Isosuperficies de la función Fukui para la dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

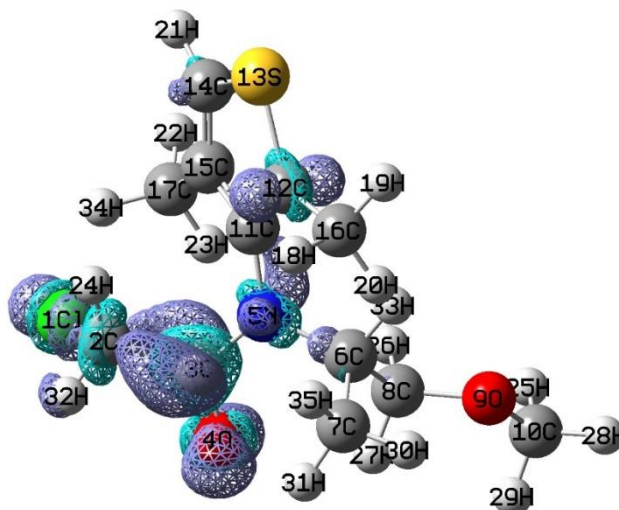


Figura 4.37: Isosuperficies de la función Fukui para la dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

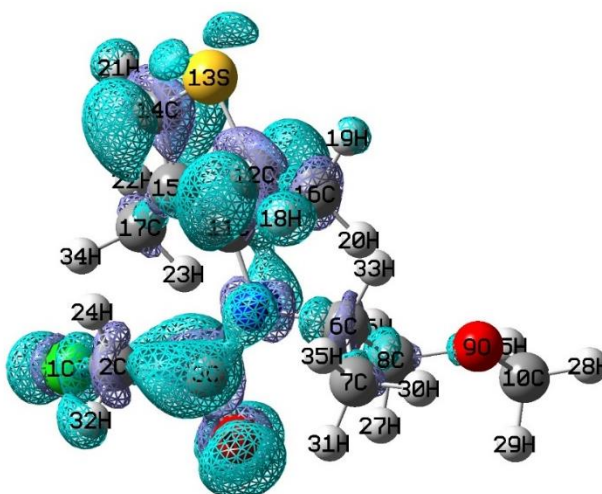


Figura 4.38: Isosuperficies de la función Fukui para la dimetenamida de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

4.7 Referencias

- Bristow, J. T. (6 de Enero de 2017). *Hong Kong Patente nº PCT/CN2017/070459*.
Obtenido de <https://patents.google.com/patent/WO2017152712A1/en>
- Fukui, K., Yonezawa, T., & Shingu, H. (1952). A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *The Journal of Chemical Physics*, 20(4), 722-725.
- Kang, G., Kim, J., Park, H., & Kim, T. H. (2015). Crystal structure of cafenstrole. *Crystallographic Communications*, 614-621.
- Miertuš, S., & Tomasi, J. (1982). Aproximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solutions processes. *Chemical Physics*, 65, 239-245.
- Miertuš, S., Scrocco, E., & Tomasi, J. (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilizaion of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics*, 55(1), 117-129.
- NIST, C. d. (2018). *NIST Standard Reference Data Program*. Obtenido de Difenamida:
<https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C957517&Mask=80#IR-Spec>
- Parr, R. G., & Yang, W. (1984). Density Functional Approach to the Frontier-Electron Theory of Chemical Reactivity. *Journal of American Chemical Society*, 106, 4049-4050.
- Sanz, Á. S., Giménez, X., Bofill, J. M., & Miret-Artés, S. (2009). Time-Dependent Density Functional Theory from a Bohmian Perspective. En P. K. Chattaraj, *Chemical Reactivity Theory A Density Functional View* (págs. 105-119). United States of America: CRC Press Taylor & Francis Group.

Capítulo 5. Fármaco

Antipirina es un analgésico, utilizado para aliviar el dolor. También funciona como un medicamento antiinflamatorio y antipirético, lo que significa que puede aliviar las fiebres. De igual modo se ha utilizado como trazador en la técnica de flujo sanguíneo en roedores (Sakurada, y otros, 1978). Fue sintetizada por primera vez por Ludwig Knorr en 1883. Han resumido 24 casos fatales de intoxicación con fenazona en combinación con otros fármacos y/o alcohol (Karinen, Høiseth, Svendsen, Rogde, & Vindenes, 2015). La antipirina es uno de los productos farmacéuticos de mayor persistencia ambiental (Sadezky, Loffler, & Ternes, 2008), mientras que la ecotoxicidad de la antipirina es aún desconocida.

5.2 Estudio teórico de la reactividad química de la antipirina

5.2.1 Resultados

La molécula de antipirina se optimizó inicialmente en el nivel B3LYP/ 6-311++G (2d, 2p) en la fase gaseosa (ver figura 5.1a) y en fase acuosa (ver figura 5.1b). La energía total calculada para la estructura en fase gas es -611.285 hartrees y mientras que para la acuosa es de -611.299 hartrees. Para analizar el efecto de la solvatación en las propiedades electrónicas de antipirina, las estructuras optimizadas en la fase gas se usaron como punto de partida para reoptimizar en el nivel B3LYP/DGDZVP (ver figura 5.2) sin restricciones de geometría y empleando el modelo de solvatación PCM (Miertuš & Tomasi, 1982) (Miertuš, Scrocco, & Tomasi, 1981). En este modelo, el disolvente se trata como un continuo polarizable no estructurado, caracterizado solo por su constante dieléctrica que es 78.5 para agua a 25 ° C. La estructura así

optimizada tiene una energía total es -611.175 hartrees. Es importante mencionar que la geometría optimizada coincide con la reportada experimentalmente (Basechem, 2009). Adicionalmente, todos los valores de frecuencia calculados al nivel B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en la fase gaseosa (figura 5.1a), en la fase acuosa (ver figura 5.1b) y al nivel B3LYP/DGDZVP en la fase acuosa figura (5.2) son positivos y sus valores están de acuerdo con los reportados en la literatura figura (5.6) (Basechem, 2009). En las tres figuras (5.3, 5.4 y 5.5) se muestra un resumen de las bandas principales. Se reportan también los valores de las energías electrónicas calculadas para antipirina con cargas +1 (-610.976 hartrees), 0 (-611.261 hartrees) y -1 (-611.261 hartrees) en fase gaseosa; para la fase acuosa con cargas +1 (-611.046 hartrees), 0 (-611.274 hartrees) y -1 (-611.337 hartrees) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p); los valores de las energías electrónicas calculadas para antipirina con cargas +1 (-610.927 hartrees), 0 (-611.155 hartrees) y -1 (-611.213 hartrees) en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP y los valores de los descriptores de reactividad para antipirina se calcularon a partir de los valores de las energías electrónicas. Es posible calcular el valor de la energía de afinidad del electrón vertical como $A = E_{(N+1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N)}$ y $E_{(N+1)}$ son las energías totales del estado fundamental en neutro $E_{(N)}$ y configuraciones cargadas individualmente $E_{(N+1)}$ anión. De manera similar, el potencial de ionización se calculó como $I = E_{(N-1)} - E_{(N)}$ donde $E_{(N-1)}$ y $E_{(N)}$ son las energías totales del estado fundamental en el catión $E_{(N-1)}$ y neutro $E_{(N)}$. Los valores de μ , η , ω se calcularon empleando las ecuaciones 2.51, 2.53 y 2.54 respectivamente (ver tabla 1). De los resultados reportados en la tabla (1), se puede observar que la dureza global disminuye cuando se toma en cuenta el solvente. Además, tenga en cuenta que el

valor de ω es mayor en el gas que en la solución, lo que sugiere que el comportamiento electrofílico de antipirina disminuye en la fase acuosa. Sin embargo, es importante mencionar que la solvatación puede cambiar el valor de ω en relación con la fase gaseosa. Una de las razones de esto es que un solvente polar como el agua podría estabilizar las especies cargadas en relación con la fase gaseosa, y esto causaría un aumento en el valor de ω sin tener una implicación directa en la reactividad de antipirina.

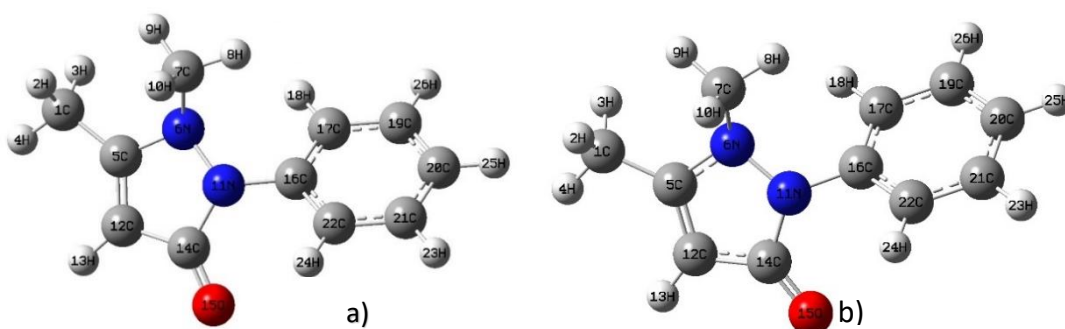


Figura 5.1: Estructura optimizada de la antipirina en fase gaseosa (a) y acuosa (b) en el nivel de Teoría B3LYP/ 6-311++G (2d, 2p). Distancias de enlace 1C-5C=1.49 (1.49), 5C-6N=1.39 (1.38), 6N-7C=1.47 (1.47), 6N-11N=1.41 (1.41), 11N-14C=1.42 (1.41), 14C-15O=1.22 (1.23), 14C-12C=1.45 (1.44), 11N-16C=1.42 (1.42), 16C,17C,19C,20C,21C, 22C=1.40, 17C-18H=1.08, 17C-19C=1.39, 19C-26H=1.08, 19C-20C=1.39, 20C-25C=1.08, 20C-21C=1.39, 21C-23H=1.08, 21C-22C=1.39, 22C-24H=1.08, 16C-22C=1.40 Ångströms.

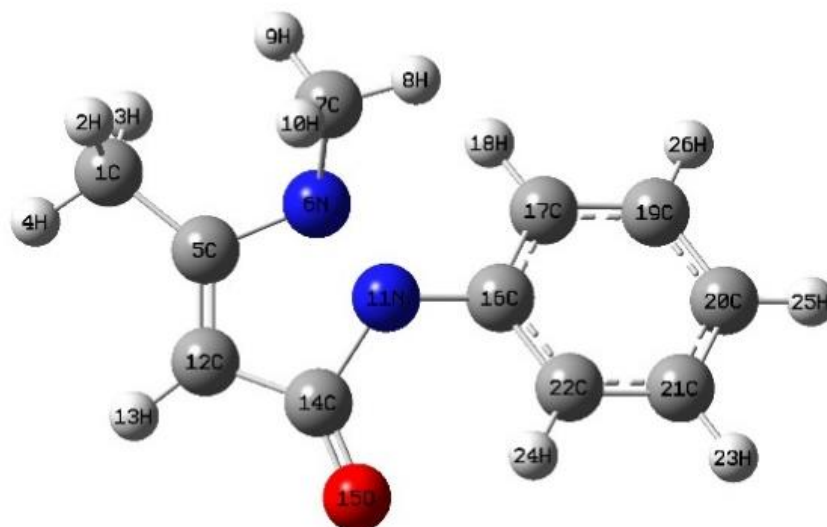


Figura 5.2: Estructura optimizada de la antipirina en fase acuosa en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP. Distancias de enlace 1C-5C=1.53, 5C-6N=1.46, 6N-7C=1.53, 5C-12C=1.36, 14C-11N=1.51, 11N-16C=1.47, 16C-17C=1.42, 17C-19C=1.41, 19C-20C=1.41, 20C-21C=1.41, 21C-22C=1.41, 22C-16C=1.42 Ångströms.

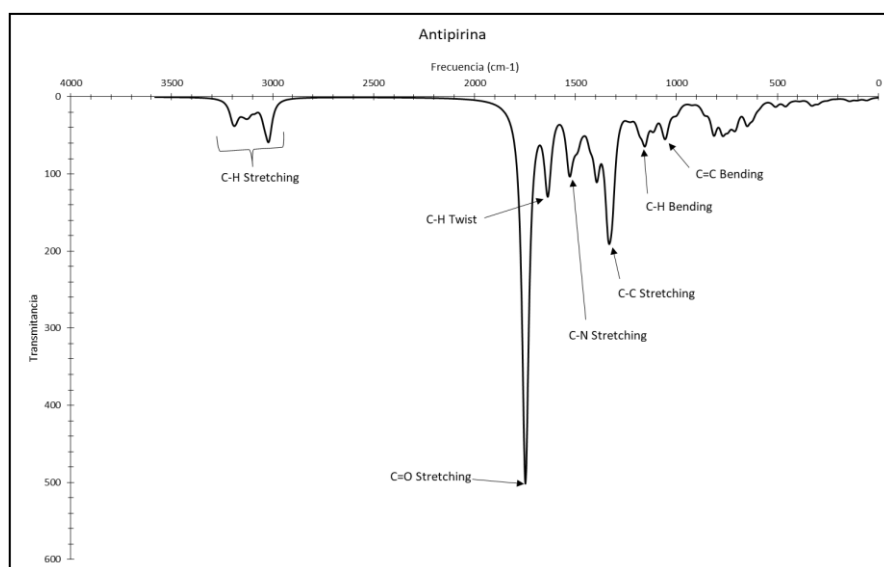


Figura 5.3: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase gas obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p).

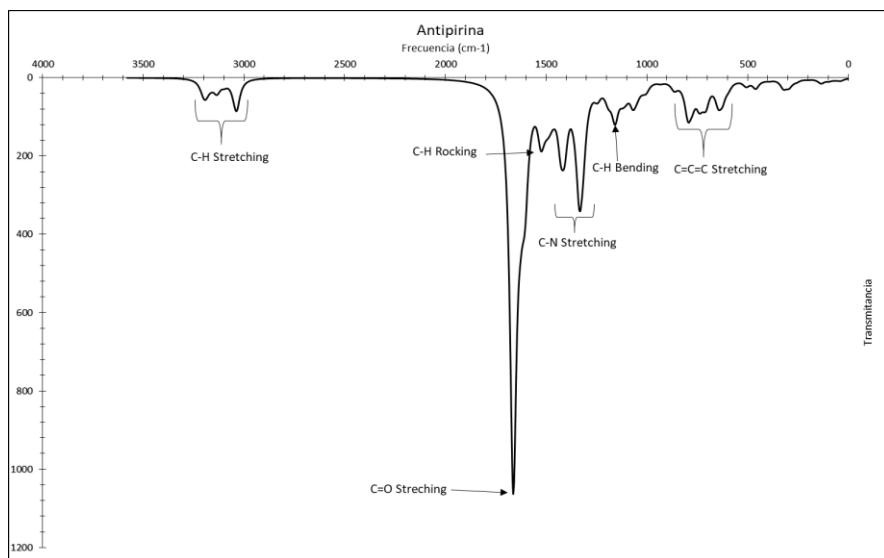


Figura 5.4: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p).

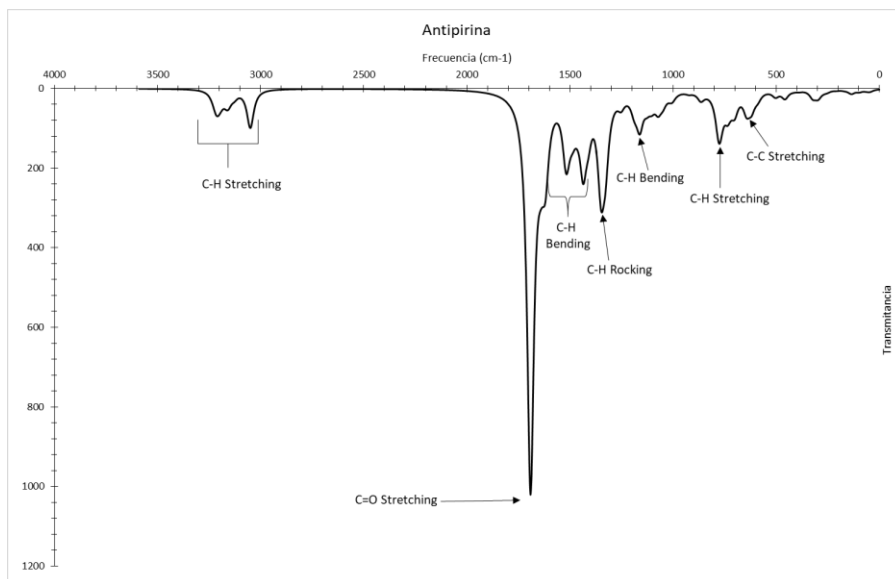


Figura 5.5: Espectro teórico de IR de antipirina en la fase acuosa obtenida en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP.

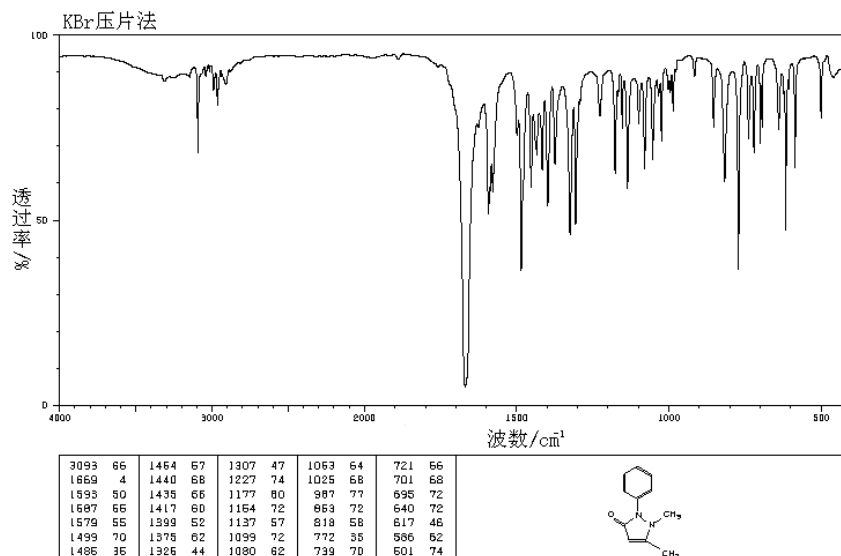


Figura 5.6: Espectro experimental de IR de antipirina (Basechem, 2009).

Tabla 1: Descriptores de reactividad para antipirina en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2p, 2d) y B3LYP/DGDZVP.

Base	Fase	I (eV)	A (eV)	η (eV)	μ (eV)	Ω (eV)
6-311++G	Gas	7.763218947	-0.026822549	7.790041496	-3.8681982	58.28102916
	Agua	6.208083899	1.584337778	4.623746122	-3.89621084	35.09529398
DGDZVP	Agua	6.204906424	1.714133162	4.490773262	-3.95951979	35.20271577

5.2.2 Análisis de Orbitales Moleculares Frontera.

En la figura (5.7a), se puede observar que el mayor valor de extensión de HOMO, calculado en el nivel B3LYP/6-311++G (2d, 2p), está en los átomos 11N, 6N, 12C, 15O, 16C, 17C, 22C Y 20C. Estos átomos son los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico. En el caso de las distribuciones de LUMO (ver figura 5.7b), los sitios donde el LUMO alcanza sus valores más grandes son los átomos 11N, 6N, 16C, 12C, 15O, 14C, 22C, 21C, 20C, 19C, 5C y 7C. Estos sitios corresponden a los sitios activos más nucleofílicos en antipirina de acuerdo con la ecuación (2.57).

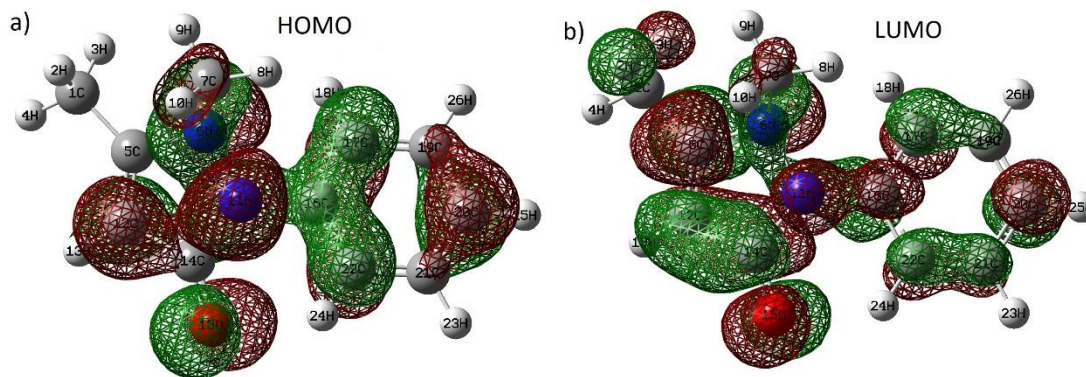


Figura 5.7: Mapas de distribución espacial de los orbitales a) HOMO y b) LUMO de la antipirina a nivel B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa.

5.2.3 Función Fukui condensada

Empleando el esquema poblacional de Hirshfeld y el nivel B3LYP/DGZVP se evaluó la función de Fukui condensada determinó que el sitio más susceptible a un ataque electrofílico se encuentra en el 11N. En el caso de un ataque nucleofílico, el sitio más reactivo se predice en 5C, y para un ataque de radicales libres el sitio más reactivo es 5C.

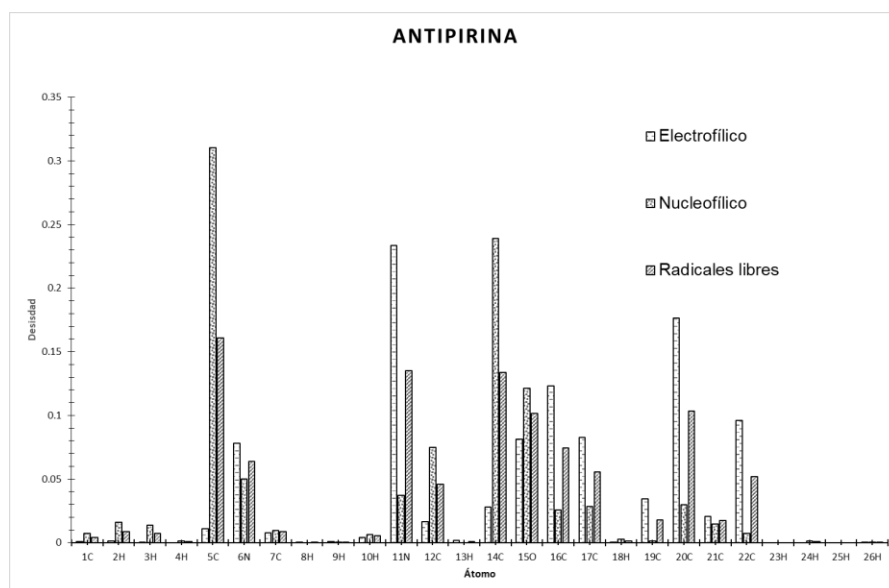


Figura 5.8: Valores de la Función Fukui condensada para ataques de tipo electrofílico, nucleofílico y radicales libres para la antipirina.

La evaluación de FF empleando diferencias finitas se reporta en las figuras (5.9-5.17). Note que los sitios más reactivos se ubican en 11N, para un ataque electrofílico, en 5C para uno nucleofílico y en 5C para el caso de radicales libres.

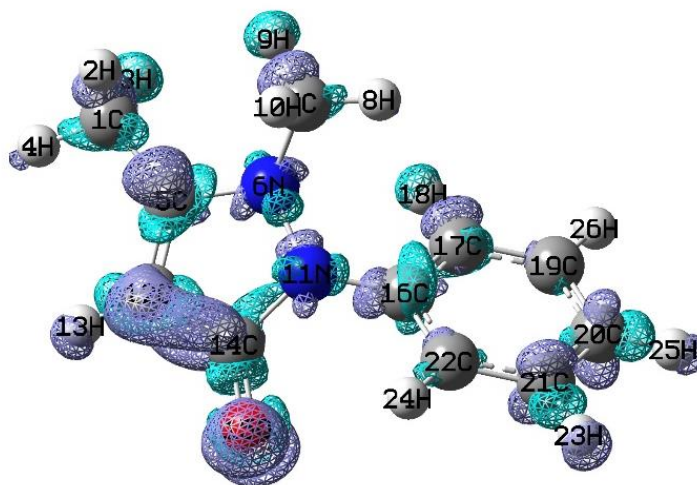


Figura 5.8: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

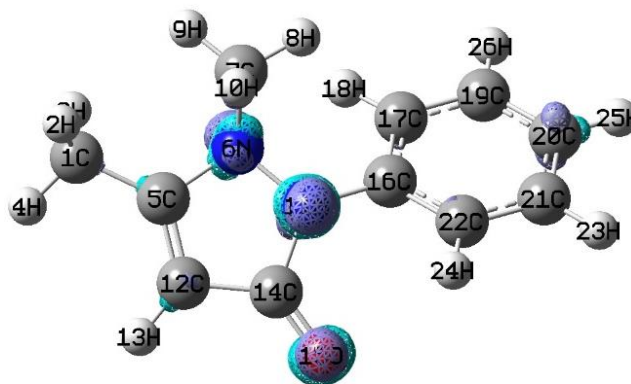


Figura 5.9: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

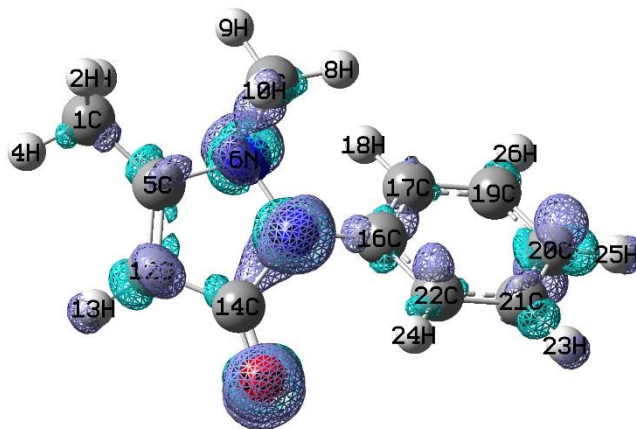


Figura 5.10: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase gaseosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

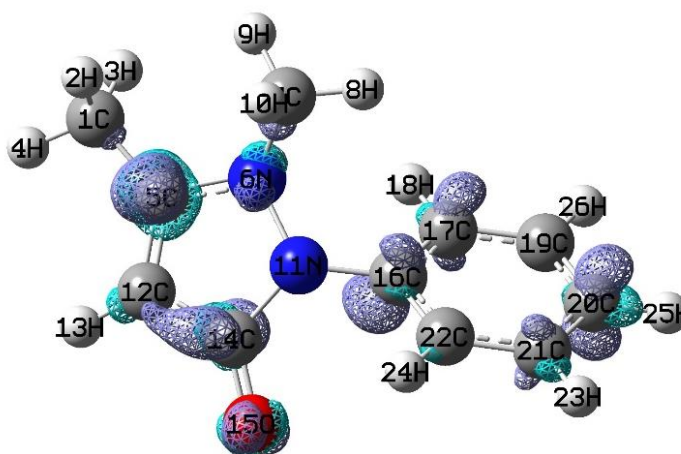


Figura 5.11: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

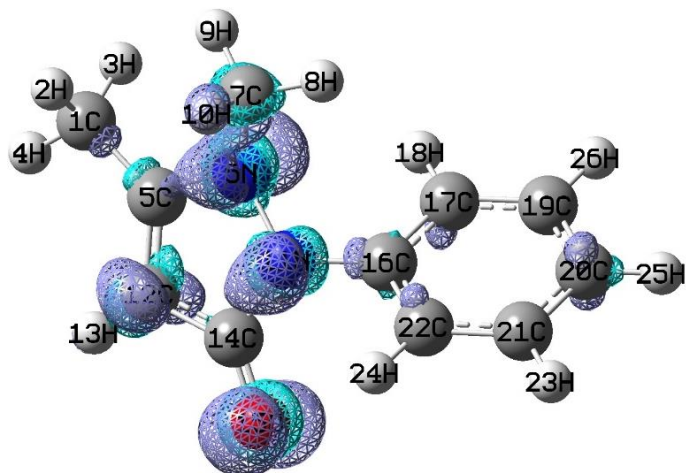


Figura 5.12: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

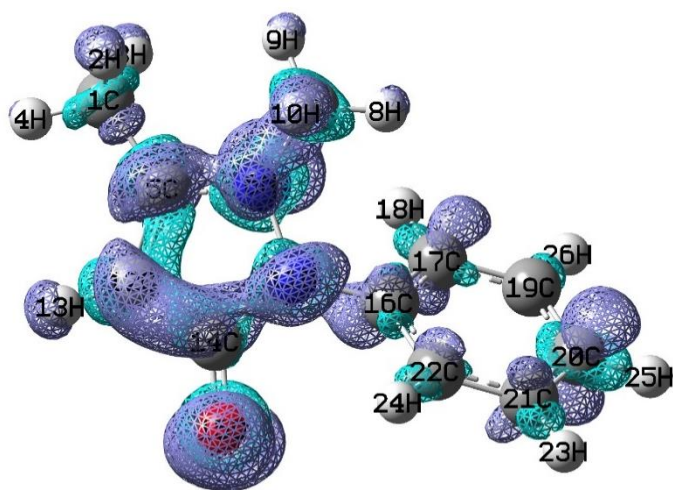


Figura 5.13: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/6-311++G (2d, 2p) en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

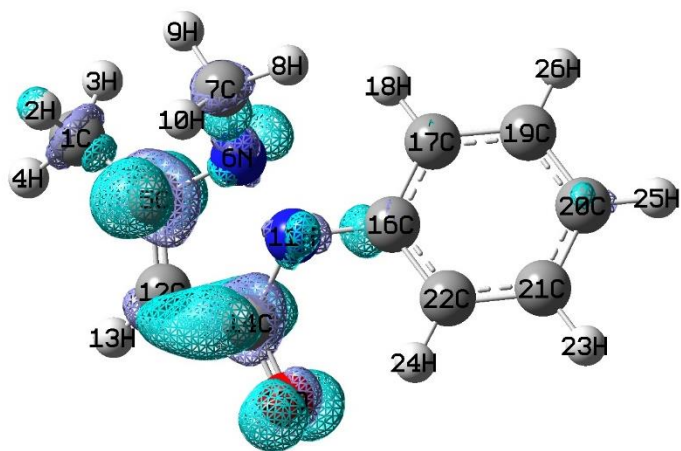


Figura 5.14: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.58) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

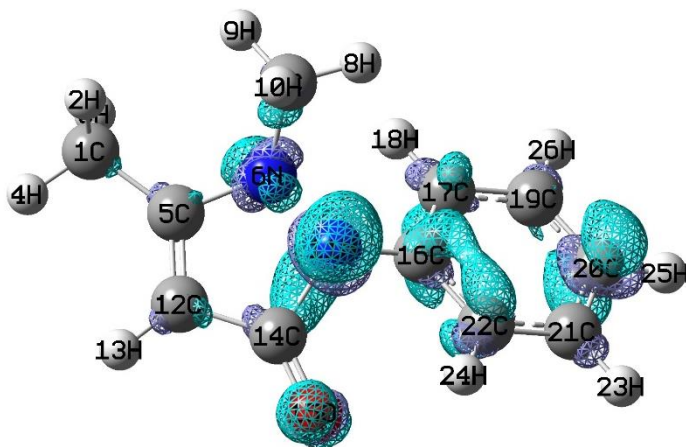


Figura 5.15: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.59) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

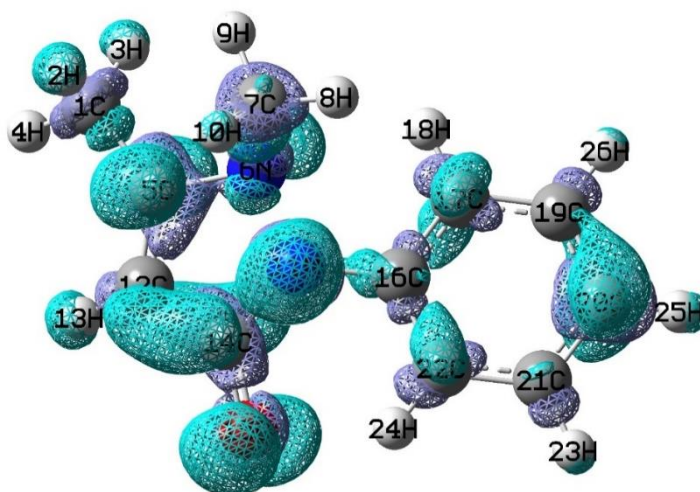


Figura 5.16: Isosuperficies de la función Fukui para la antipirina de acuerdo a la ecuación (2.60) en el nivel de Teoría B3LYP/DGDZVP en fase acuosa. En todos los casos las isosuperficies se obtuvieron a 0.008 e/u.a.³.

5.3 Referencias

- Basechem. (2009). *Chemical Book*. Obtenido de Antipyrine(60-80-0) IR2: https://www.chemicalbook.com/SpectrumEN_60-80-0_IR2.htm
- Karinen, R., Høiseth, G., Svendsen, K. O., Rogde, S., & Vindenes, V. (2015). A fatal intoxication with phenazone (antipyrine). *Forensic Science International*, 3.
- Miertuš, S., & Tomasi, J. (1982). Aproximate evaluations of the electrostatic free energy and internal energy changes in solutions processes. *Chemical Physics*, 65, 239-245.
- Miertuš, S., Scrocco, E., & Tomasi, J. (1981). Electrostatic interaction of a solute with a continuum. A direct utilization of AB initio molecular potentials for the prevision of solvent effects. *Chemical Physics*, 55(1), 117-129.
- Sadezky, A., Löffler, D., & Ternes, T. (2008). Proposal of an Environmental Indicator and the Classification System of Pharmaceutical Product Residues for Environmental Management. *Knowledge and Need Assessment on Pharmaceutical Products in Environmental Waters*.
- Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J., Brown, J. D., Carbin, G. L., & Sokoloff, L. (1978). Measurement of local cerebral blood flow with iodo[¹⁴C]antipyrine. *Heart and circulatory physiology*, 234(1).

Capítulo 6. Adsorciones

6.1 Resumen

Algunos procesos de degradación en medio acuosos por lo general involucran catalizadores sólidos. Específicamente en los casos de degradación electroquímica, es de vital importancia identificar el tipo de interacción que establecen las moléculas con la superficie del electrodo. Por lo que en este capítulo se analizó la posibilidad de que las moléculas estudiadas, se pueden adsorber sobre una superficie de cobre, a través de los sitios más reactivos encontrados a través de la Función Fukui.

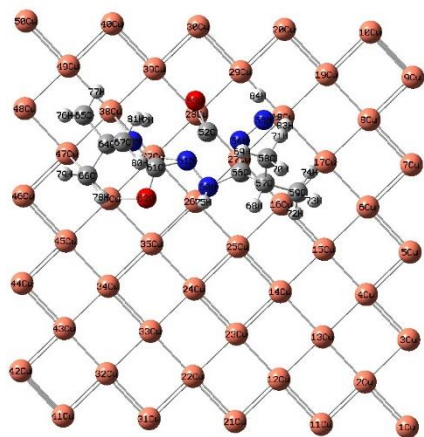
6.2 Metodología

La conformación de equilibrio de cada una de las moléculas analizadas en el presente trabajo, sobre una superficie de cobre, se obtuvo mediante simulaciones de dinámica molecular modeladas en el software Hyperchem. En todos los casos se empleó una celda de simulación rectangular, con condiciones periódicas. Una vez determinada esta geometría inicial, la geometría de la molécula se optimizó empleando el método semiempírico PM7. Una vez con esta geometría se identificaron los sitios a través de los cuales se adsorbe la molécula y se compararon con aquellos más reactivos evaluados en fase acuosa a través de la Función Fukui. Estos datos permitirán determinar el tipo de ataque que debe llevarse cabo para analizar la posibilidad de que se pueda llevar a cabo la degradación desde un punto de vista electroquímico.

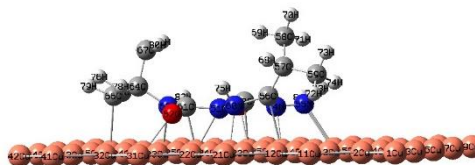
6.3 Determinación de la conformación de equilibrio de las moléculas estudiadas sobre una superficie de cobre mediante dinámica molecular

La conformación de equilibrio la molécula amicarbazona sobre la superficie del cobre sugieren una adsorción plana con una distancia de interacción (O-Cu = 2.18 Å), véanse las Figs. 6.1 a-f. Note que la adsorción se lleva a través del sitio 21O, lo que es coincidente con el sitio más reactivo para un ataque de tipo nucleofílico, encontrados a través de la FF.

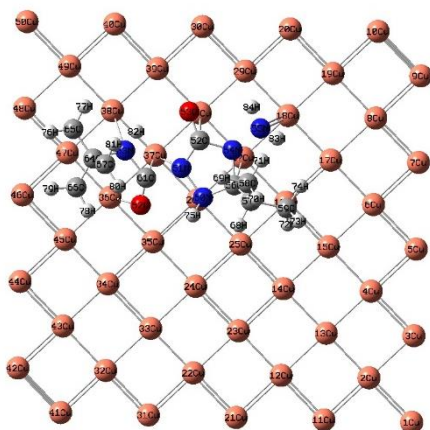
a) Vista superior



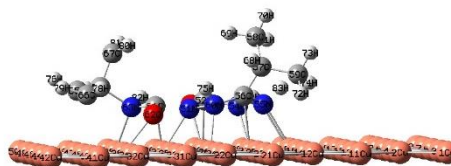
b) Vista lateral



c) Vista superior



d) Vista lateral



e) Vista superior

f) Vista lateral

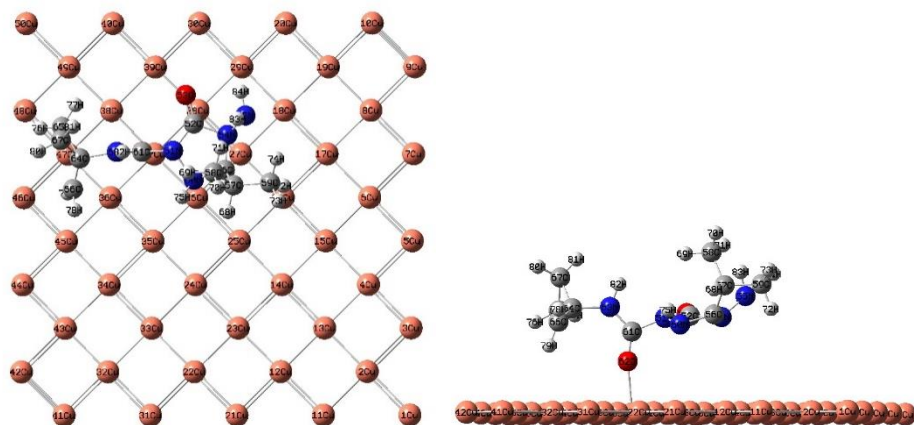
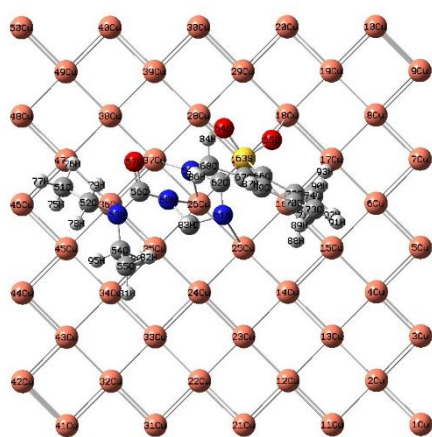


Figura 6.1: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula amicarbazona; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula por medio de un solo átomo, en este caso el oxígeno.

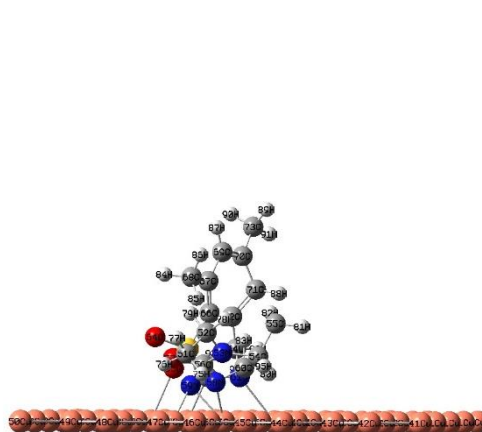
Para la molécula de amicarbazona se detecta una quimisorción las distancias de enlace cambiaron y la naturaleza de estos también, debido a que el oxígeno se une al cobre como se predecía, es uno de los sitios reactivos, generando que el oxígeno realice un enlace de coordinación con el cobre.

En el caso del cafenstrol los resultados sugieren una adsorción plana con una distancia de interacción (C-Cu = 2.53 Å) y (O-Cu = 2.15 Å), véanse las Figs. 6.2 a-f. Note que en este caso la adsorción se lleva a través de los sitios 16C y 17C, lo que es coincidente con los sitios más reactivos para un ataque de tipo nucleofílico.

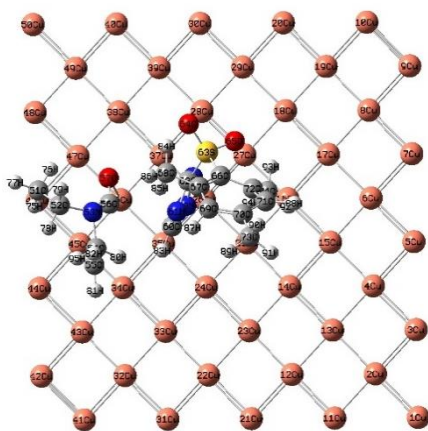
a) Vista superior



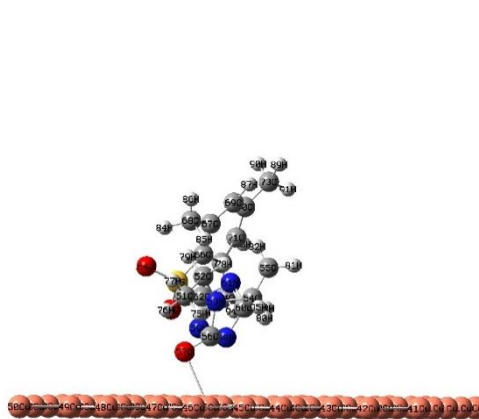
b) Vista lateral



c) Vista superior



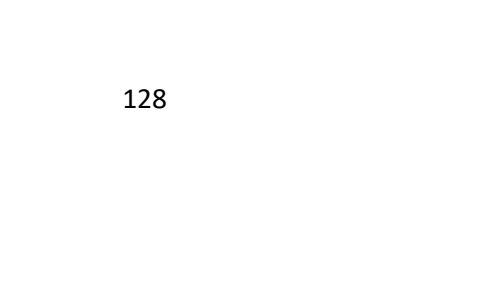
d) Vista lateral



e) Vista superior



f) Vista lateral



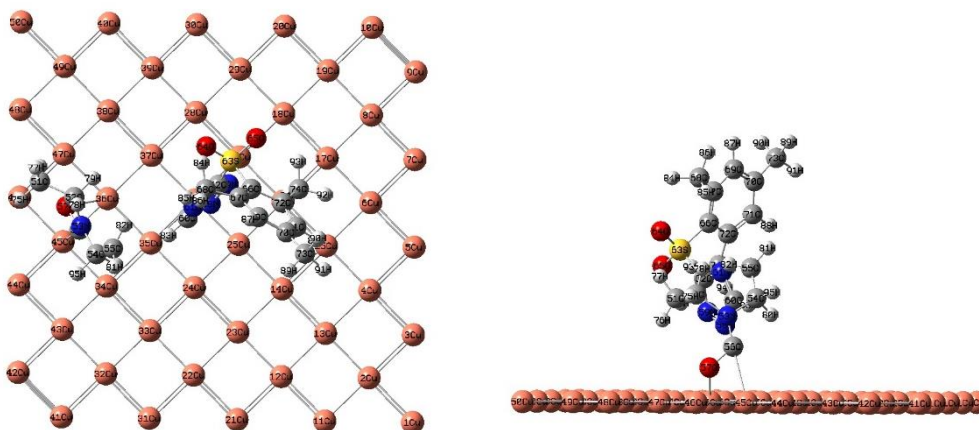
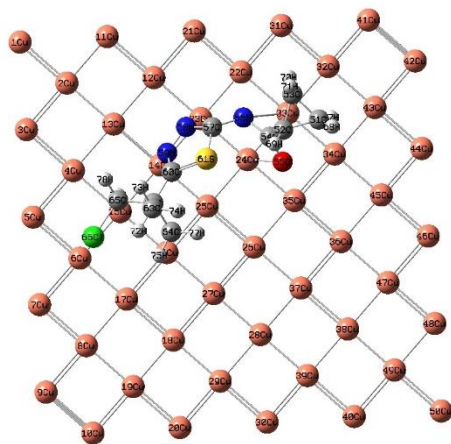


Figura 6.2: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula cafenstrol; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula por medio de el mismo cobre para los dos átomos que se adsorben, se rompe el enlace doble que tenían el oxígeno y el carbono para así el carbono unir a la superficie de cobre.

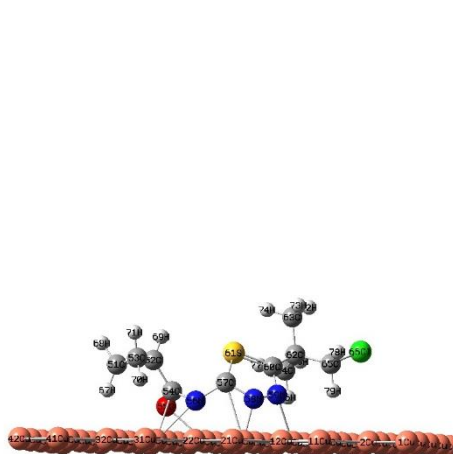
En cafenstrol, también se lleva a cabo una quimisorción, la molécula se rompe entre los sitios N53 y C60 además de que una de las partes de la molécula se queda en la superficie metálica, analizando el carbono que quedó unido a esta, está localizado como sitio reactivo y el oxígeno no estaba localizado como tal, pero al romper el doble enlace del carbonilo el oxígeno recupera parte de su reactividad, esto podría ser una posible explicación del porque también se une a la superficie.

Los resultados para la molécula de ciprazol sugieren una adsorción plana con una distancia de interacción (N-Cu = 2.35 Å) y (O-Cu = 2.15 Å), que concuerda con los resultados de reactividad obtenidos de los cálculos de DFT, véanse las Figs. 6.3 a-f.

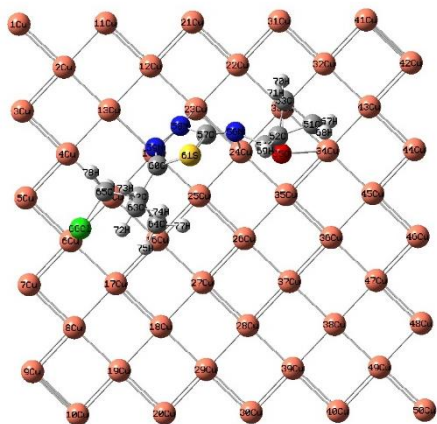
a) Vista superior



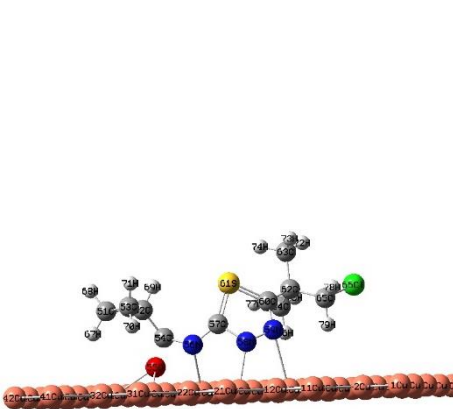
b) Vista lateral



c) Vista superior



d) Vista lateral



e) Vista superior

f) Vista lateral

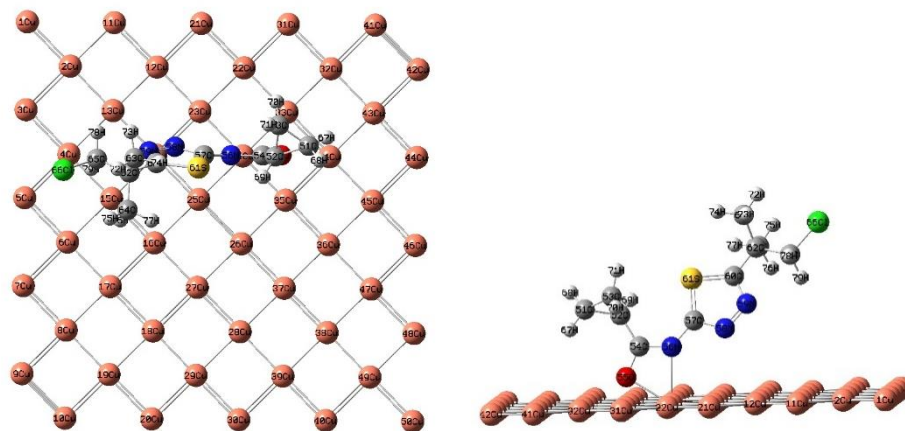
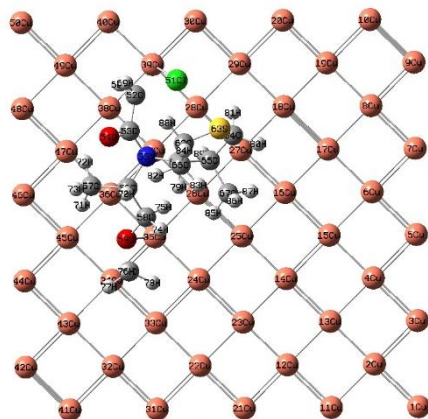


Figura 6.3: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula ciprazol; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción de la molécula llevada a cabo por el oxígeno y el nitrógeno.

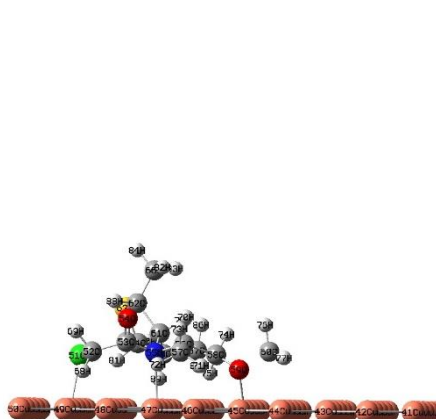
Para ciprazol, se enlazaron los sitios reactivos y además los enlaces del anillo cambiaron para estabilizar a la molécula, este cambio en el anillo denota una quimisorción.

Para la molécula de dimetenamida se encontró una adsorción plana con una distancia de interacción (Cl-Cu = 2.50 Å), que concuerda con los resultados de DFT, véanse las Figs. 6.4 a-f.

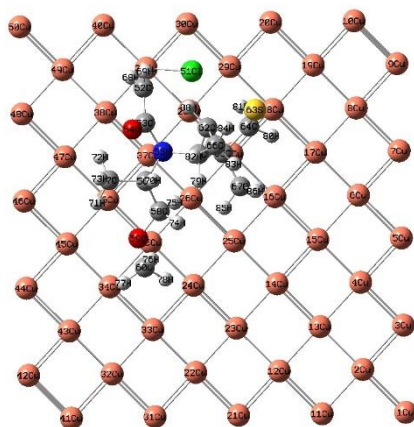
a) Vista superior



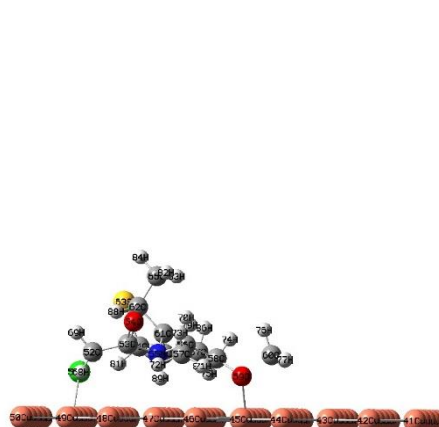
b) Vista lateral



c) Vista superior



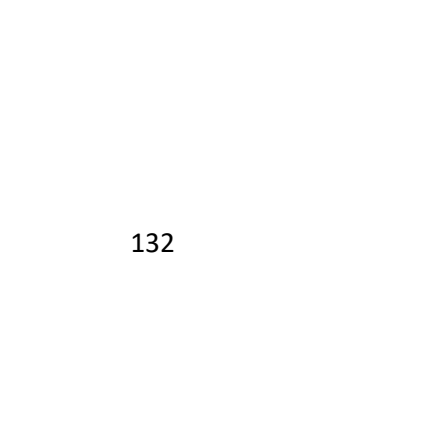
d) Vista lateral



e) Vista superior



f) Vista lateral



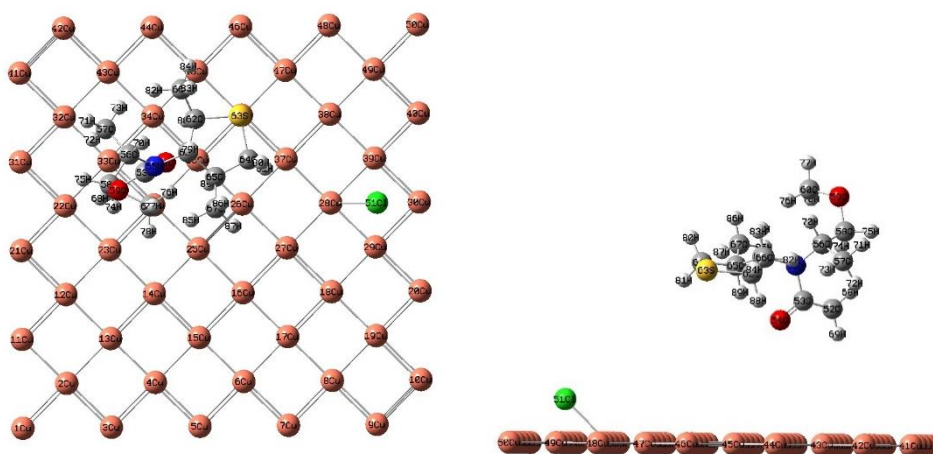
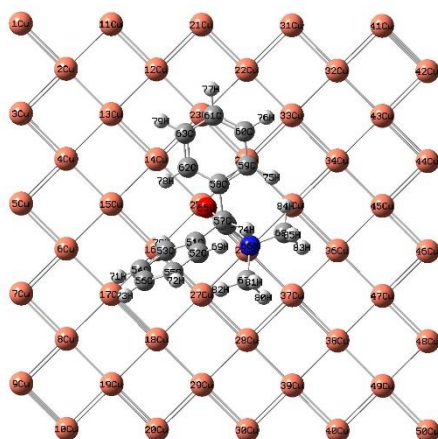


Figura 6.4: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula dimetenamida; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción del halógeno y como se separa de la molécula.

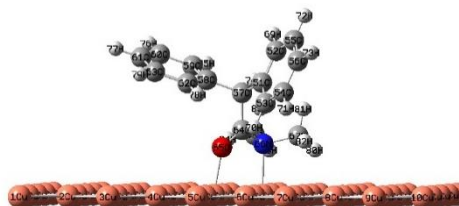
Dimetenamida es un caso en el cual, la molécula se adsorbe mediante los sitios reactivos, pero al final del experimento hay un desacoplamiento del halógeno.

Para la molécula de difenamida, el estudio por dinámica molecular sugiere que no se adsorbe sobre la superficie véanse las Figs. 6.5 a-f.

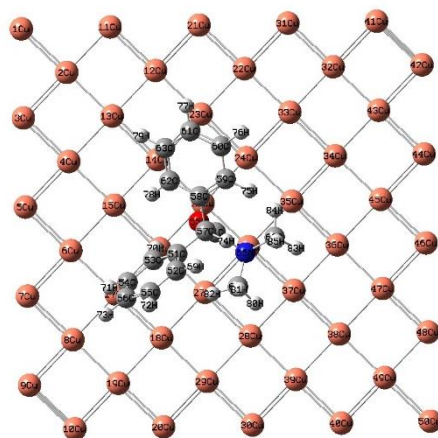
a) Vista superior



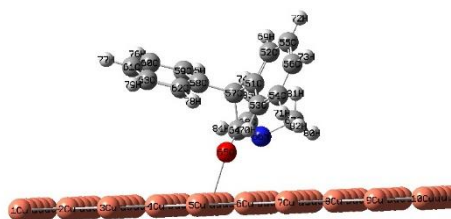
b) Vista lateral



c) Vista superior



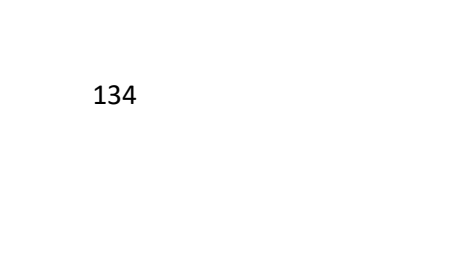
d) Vista lateral



e) Vista superior



f) Vista lateral



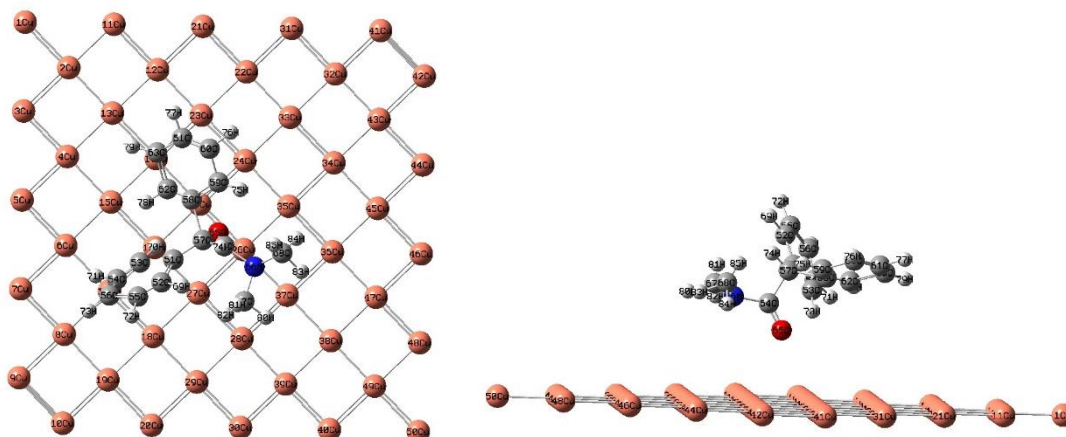
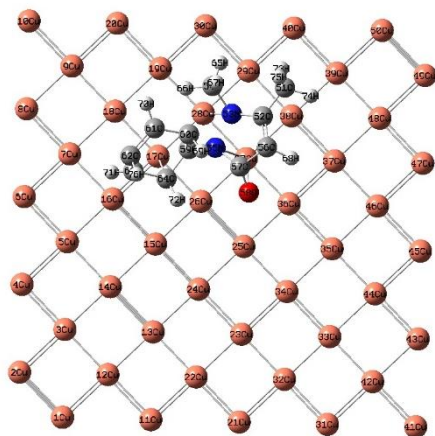


Figura 6.5: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula difenamida; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es como sale la molécula de la superficie de Cobre.

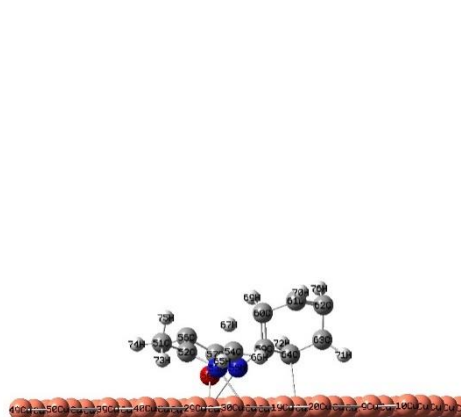
En el caso de la difenamida se adsorbe, pero sale de la placa y queda tal cual como estaba inicialmente.

En el caso de la antipirina se predice un proceso de adsorción plana con una distancia de interacción ($\text{O}-\text{Cu} = 2.09 \text{ \AA}$), lo que coincide con los sitios más reactivos encontrados para el ataque nucleofílico, véanse las Figs. 6.6 a-f.

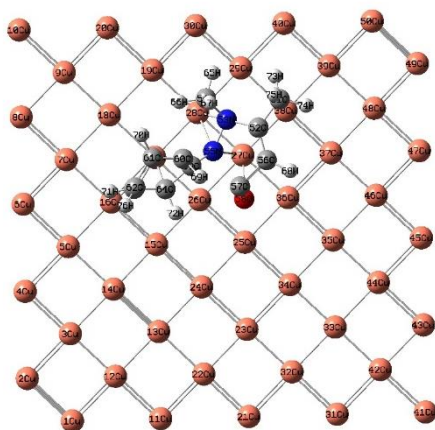
a) Vista superior



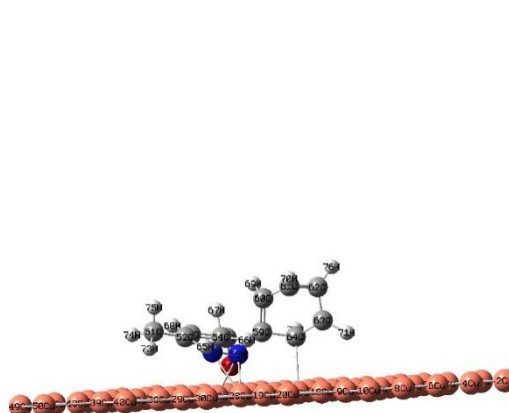
b) Vista lateral



c) Vista superior



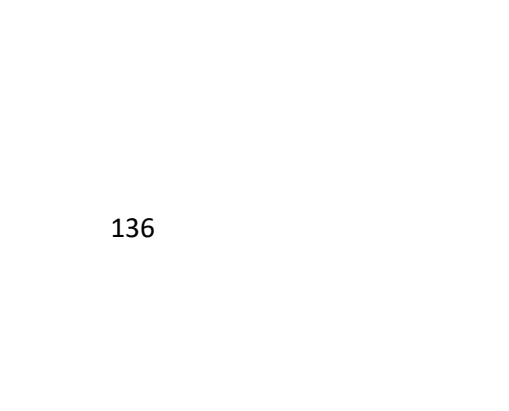
d) Vista lateral



e) Vista superior



f) Vista lateral



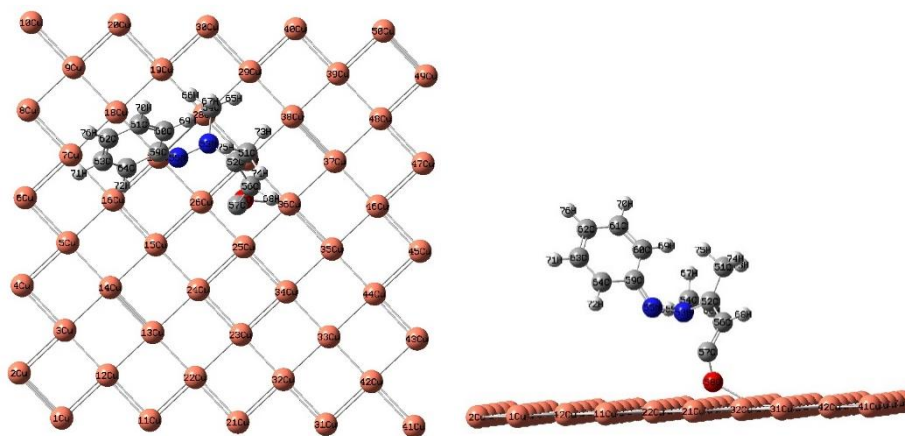


Figura 6.6: a) y b) denotan la configuración de inicial de la molécula antipirina; c) y d) remarcan el lugar donde se ancla la molécula a la superficie de Cobre; e) y f) es la adsorción por medio del átomo de oxígeno.

En la antipirina el cambio es muy notable debido a que uno de los anillos se abre y la densidad electrónica del oxígeno es la que se une a la placa de cobre.

Capítulo 7. Conclusiones generales

Se analizó la reactividad química de los contaminantes emergentes mencionados en este trabajo utilizando descriptores globales y locales derivados de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT).

A cada uno de los contaminantes se les determinó la conformación más estable, es decir, la conformación de mínima energía mediante el empleo de herramientas computacionales.

En la molécula amicarbazona un ataque electrofílico actuaría sobre los átomos, 19N y 1N desestabilizando el anillo, con una posible ruptura del enlace 19N-1N. Ante un ataque de tipo nucleofílico en 20C y 2C solo se realiza una sustitución y en 8C si podríamos desestabilizar el anillo al abrirlo; mientras que un ataque por radicales libres se concentró en 19N y 8C que también desestabiliza al anillo.

Para cafenstrol en el caso de un ataque electrofílico, los sitios más reactivos se localizan en las posiciones 33C, 28C, 36C las cuales se encuentran en un anillo aromático, así que lo más probable es que exista un proceso de sustitución. Ante un ataque de tipo nucleofílico en 19N y 23C se podría causar la ruptura del anillo y en 16C solo sufriría una sustitución.

El análisis para ciprazol muestra que para el caso de un ataque electrofílico, en las posiciones 8N y 7C se rompería el anillo. Ante un ataque de tipo nucleofílico solo se

llevarían a cabo sustituciones; mientras que un ataque por radicales libres en 7C y 8N también se esperaría la ruptura del anillo.

Para la difenamida, en el caso de un ataque electrofílico, el sitio que generaría ruptura de la molécula es 17N, un ataque de tipo nucleofílico no se llevaría a cabo debido a que los sitios reactivos están en anillos aromáticos; mientras que un ataque por radicales libres en 17N puede causar la ruptura del anillo.

Dimetenamida en el caso de un ataque electrofílico en el sitio 5N llevaría a la ruptura de la molécula. Ante un ataque de tipo nucleofílico sólo tendrían lugar sustituciones; mientras que un ataque por radicales libres provocaría sustituciones en el anillo.

La antipirina muestra que en el caso de un ataque electrofílico, los sitios 11N y 16C provocarían la ruptura molecular, un ataque de tipo nucleofílico solo causaría sustituciones; mientras que un ataque por radicales libres en 11N también rompería la molécula.

Perspectivas

A partir de los estudios presentados en esta Tesis de Licenciatura, las perspectivas de trabajos futuros se orientan en diferentes direcciones.

Como primer enfoque, estarían los trabajos en los cuales se pueda comprobar de manera experimental que los sitios reactivos son los mencionados, si se comprueba, hacer uso de los resultados de las reactividades moleculares en reacciones orgánicas, ya sean de sustitución, de eliminación entre otras, de manera experimental y teórica.

Así, se podría proponer métodos de degradación no solo de estas moléculas, sino de algunas otras que tengan grupos funcionales similares. Segundo, sería interesante llevar a cabo de manera práctica, el desarrollo de una adsorción como tal, y la información presentada se podría complementar.