



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

ÁREA DE QUÍMICA COMPUTACIONAL Y MODELADO MOLECULAR

**CARACTERIZACIÓN DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA Y
PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE MOLÉCULAS
ANTICHAGÁSICAS DE TIPO NIFURTIMOX**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:
CINTHYA NOEMI JUÁREZ ARÉVALO

DIRECTORA:
DRA. CATALINA SORIANO CORREA

ASESORA:
DRA. CAROLINA BARRIENTOS SALCEDO



México, D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la asignación de tiempo de cómputo para la realización de este trabajo de tesis en la supercomputadora KanBalam y en la supercomputadora Miztli.

Al Área de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por los recursos brindados durante el desarrollo de este trabajo.

Al Laboratorio de Química Médica y Quimiogenómica de la Facultad de Bioanálisis Campus Veracruz de la Universidad Veracruzana por los recursos brindados durante el desarrollo de esta investigación.

DEDICATORIA

A mis padres, Daisy y Venancio por su amor, por su apoyo a lo largo de mi vida, por ser mis cimientos y mis dos grandes fortalezas.

A la Dra. Catalina Soriano Correa y a la Dra. Carolina Barrientos Salcedo por su tolerancia, por la ayuda que me brindaron a lo largo de este proyecto y por compartir sus conocimientos conmigo.

Al Ingeniero Fortunato Pérez por el apoyo recibido durante la capacitación y el mantenimiento en el área computacional.

A los sinodales el Q. Francisco Silva, la Dra. Lourdes Castillo y el Q.A. Juan Carlos Ruíz, por sus valiosos comentarios y por formar parte en la culminación de este trabajo.

A mis amigos Nadia, Paty, Denis y Alejandro por su cariño, por su comprensión y por amenizar aquellos días de estrés escolar.

Finalmente, y no menos importante, a Linda Campos por su contribución al inicio de este proyecto y porque gracias a ella formé parte de este grupo de trabajo.

CONTENIDO

Resumen	10
1. Introducción	12
2. Marco teórico	16
2.1. Epidemiología	16
2.2. Mecanismos de transmisión	17
2.2.1. Silvestre	17
2.2.2. Humanos	20
2.3. Sintomatología	21
2.4. Profilaxis y tratamiento	22
2.4.1. Farmacología de Nifurtimox	23
2.5. Nitrofuranos	24
2.5.1. Características del grupo nitro	24
2.5.2. Características del heterociclo furano	26
2.5.3. Características de Nitrofuranos	27
2.5.4. Mecanismo de acción de 5-nitrofuranos	28
2.6. Química cuántica	29
2.7. Ecuación de Schrödinger	30
2.8. Aproximación de Born-Oppenheimer	32
2.9. Método <i>ab initio</i>	34
2.10. Método Hartree-Fock	34
2.11. Métodos semiempíricos	36
2.12. Teoría de Funcionales de la Densidad	37
2.12.1. Funcional B3LYP	38
2.13. Conjuntos base	39
2.14. Descriptores químico cuánticos	41
2.14.1. Energía de desprotonación (ΔE)	41
2.14.2. Potencial químico electrónico (μ)	41
2.14.3. Dureza (μ)	42
2.14.4. Índice de electrofilicidad (ω)	44

2.14.5. Índice de aromaticidad (Δ)	44
3. Planteamiento del problema	46
4. Objetivos	48
4.1. General	48
4.2. Particulares	48
5. Hipótesis	49
6. Metodología	50
6.1. Hardware	50
6.2. Software	51
6.3. Detalles Teóricos-Metodología	51
7. Resultados y Discusión	54
7.1. 5-Nitrofuranos análogos de nifurtimox que contienen un grupo azometino	54
7.1.1. Parámetros geométricos	56
7.1.2. Energías de desprotonación	61
7.1.3. Descriptores globales de la reactividad química	62
7.1.4. Cargas atómicas	68
7.1.5. Isosuperficies de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO-LUMO)	71
7.1.6. Isosuperficies del Potencial Electrostático	73
7.2. 5-Nitrofuranos análogos de nifurtimox que contienen un grupo vinilo	75
7.2.1. Parámetros geométricos	76
7.2.2. Energías de desprotonación	80
7.2.3. Descriptores globales de reactividad	81
7.2.4. Cargas atómicas	86
7.2.5. Isosuperficies de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO-LUMO)	88
7.2.6. Isosuperficies del Potencial Electrostático	90
8. Conclusiones	92
9. Perspectivas	94
10. Referencias	95
11. Apéndice	101

ÍNDICE DE TABLAS

Número de Tabla	Contenido	Pág.
2.1	Conjuntos base estándar más empleados en los cálculos teóricos	39
7.1	Estructura genérica, nombre sistemático y nombre común de Nifurtimox y análogos que contienen un grupo azometino	54
7.2	Parámetros geométricos de las moléculas del grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)	57
7.3	Energías de desprotonación, ΔE , de Nifurtimox y análogos	60
7.4	Descriptores globales de reactividad química evaluados para Nifurtimox y análogos	62
7.5	Cargas atómicas para Nifurtimox y análogos	68
7.6	Estructura genérica, nombre sistemático y nombre común de análogos de Nifurtimox que contienen un grupo vinilo	74
7.7	Parámetros geométricos obtenidos para las moléculas del grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)	77
7.8	Energías de desprotonación, ΔE , de moléculas del grupo vinilo	79
7.9	Descriptores globales de reactividad química evaluados para las moléculas del grupo vinilo	80
7.10	Cargas atómicas para moléculas del grupo vinilo	85

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Número de Gráfica	Contenido	Pág.
7.1	Potencial de ionización (PI) y dureza (η) vs moléculas que contienen un grupo azometino	63
7.2	Dureza (η) e índice de electrofilia (ω) vs moléculas que contienen un grupo azometino	65
7.3	Índice de aromaticidad (Δ) vs estructuras que contienen un grupo azometino	67
7.4	Cargas atómicas vs átomo o grupo de los 5-nitrofuranos que contienen un grupo azometino	69
7.5	PI vs η de las moléculas que contienen al grupo vinilo	81
7.6	η vs ω de las moléculas que contienen al grupo vinilo	83
7.7	Δ vs estructuras que contienen un grupo vinilo	84
7.8	Cargas atómicas vs átomo o grupo de los 5-nitrofuranos que contienen un grupo vinilo	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Número de Figura	Contenido	Pág.
2.1	Ciclo biológico de <i>Trypanosoma cruzi</i> en el humano	17
2.2	Chagoma de inoculación o signo de Romaña	18
2.3	Miocardopatía chagásica	21
2.4	Estructura molecular de nifurtimox y benznidazol	22
2.5	Híbridos de resonancia del grupo nitro	24
2.6	Estructura de los orbitales de furano	25
2.7	Estructura del heterociclo furano e híbridos de resonancia del furano	26
6.1	Estructura genérica de las moléculas que contienen al grupo azometino	52
7.1	Estructura genérica de nifurtimox y análogos	55
7.2	Estructuras optimizadas de nifurtimox y análogos que contienen un grupo azometino	56
7.3	Superposición de Nifurtimox y análogos que contienen un grupo azometino	59
7.4	Estructura genérica de las moléculas que contienen un grupo azometino	67
7.5	Isosuperficies de HOMO y LUMO de las moléculas que contienen un grupo azometino	71

Número de Figura	Contenido	Pág.
7.6	Isosuperficies de la densidad del potencial electrostático de las moléculas que contienen un grupo azometino	73
7.7	Estructura genérica de los nitrofuranos análogos de nifurtimox que contienen al grupo vinilo	75
7.8	Estructuras optimizadas de análogos de nifurtimox con un grupo vinilo	76
7.9	Superposición de NFPZ, CHNF y NFZD	78
7.10	Estructura genérica de 5-nitrofuranos que contienen un grupo vinilo	85
7.11	Isosuperficies de HOMO y LUMO de las moléculas que contienen un grupo vinilo	88
7.9	Isosuperficies del potencial electrostático de las moléculas que contienen un grupo vinilo	89

SIGLAS Y ABREVIATURAS

<i>ab initio</i>	Primeros principios
CHNF	Chinifur
Cyt 450	Citocromo P-450
DFT	Teoría de Funcionales de la Densidad
HOMO	Orbital Molecular más Alto Ocupado
LDOS	Estados de la Densidad Local
LUMO	Orbital Molecular más Bajo Desocupado
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato
NDXZ	Nidroxizona
NFFL	Nifurfolina
NFPZ	Nifurprazina
NFTN	Nifurtoinol
NFTX	Nifurtimox
NFXZ	Nifuroxazida
NFZD	Nifurzida
SOD	Superóxido dismutasa
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
ZPVE	Energía Vibracional al Punto Zero

RESUMEN

La enfermedad de Chagas es producida por el parásito sanguíneo *Trypanosoma cruzi* que se transmite al humano mediante insectos hematófagos de la familia *Reduviidae*. Actualmente la tripanosomiasis americana, se considera una de las enfermedades más olvidadas del mundo debido a que millones de personas se encuentran infectadas y más de 25 millones están en riesgo de contraer dicho padecimiento. En los últimos años, el nifurtimox y el benznidazol son los medicamentos utilizados en la terapia contra esta afección, los cuales poseen actividad tripanocida; no obstante, ninguno de los dos erradica al parásito. Además, ambos son tóxicos y producen diversos efectos colaterales en el paciente. Ante la problemática actual, es necesario realizar nuevas investigaciones a favor de la eliminación de la enfermedad de Chagas, por lo tanto, en este trabajo el objetivo principal es analizar la estructura electrónica, los parámetros geométricos, las propiedades fisicoquímicas y la reactividad química de moléculas antichagásicas de tipo nifurtimox, a través de la Teoría de Funcionales de la Densidad, con la finalidad de proponer nuevas estructuras con características químico-biológicas específicas. Dicho estudio se realizó a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p) // B3LYP/6-311+G(d,p) de nifurtimox y siete moléculas análogas que se dividieron en dos familias: la primera contiene a las moléculas con un grupo azometino y la segunda familia contiene estructuras con un grupo vinilo. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo nitro es coplanar al heterociclo furano en todas las moléculas. Las moléculas con un grupo azometino presentaron una acidez, un potencial de ionización, una dureza y un índice de aromaticidad más altos que las estructuras con un grupo vinilo; por otro lado, las isosuperficies de los orbitales moleculares HOMO-LUMO mostraron sitios reactivos importantes; asimismo, las isosuperficies del potencial

electrostático ilustraron la deslocalización de la densidad electrónica sobre el anillo furano. Los resultados anteriores permitirán diseñar nuevas moléculas con características químico-biológicas específicas.

1. INTRODUCCIÓN

En 1909, Carlos Ribeiro Justiniano Chagas descubrió al agente causal *Trypanosoma cruzi*. Este hecho tal vez fue un caso fortuito, debido a que él se encontraba en Lassance al frente de la campaña en contra de la epidemia de malaria que ocurrió en ese mismo año, cuando el ingeniero Cornélio Homem Cantarino Mota le informó al joven médico Carlos acerca de la existencia de unos insectos en la región que chupaban sangre nombrados “barbeiros”, dichos insectos eran chinches hematófagas. El interés y su perfil como investigador, fue lo que llevó a Carlos Chagas a la captura y estudio de estos especímenes de los que observó un peculiar comportamiento debido a que durante el día se escondían en las rendijas de las viviendas y por la noche atacaban a sus habitantes [1,2].

Chagas tenía el conocimiento de que algunos insectos transmitían enfermedades al humano, de tal manera que los examinó y en el intestino de estas chinches encontró un protozoo parecido a *Trypanosoma minasense*; sin embargo, la falta de equipo para analizar este hallazgo hizo que Carlos le enviara al médico Oswaldo Cruz algunos especímenes de la chinche hematófaga. Cuando observó que los animales del laboratorio enfermaban al estar en contacto con la chinche y al analizarlos se percató de que éstos presentaban al parásito en sangre. De acuerdo con sus estudios, Chagas concluyó que se trataba de un nuevo ejemplar al que denominó *Trypanosoma cruzi* en honor a su mentor Oswaldo Cruz [1,2].

Carlos Chagas continuó su investigación realizando diversos estudios en la sangre de los habitantes de Lassance y el 14 de abril de 1909 identificó al patógeno en una niña de dos años de edad llamada Berenice Soares de Moura [1,2].

De esta manera, Carlos Chagas realizó un triple hallazgo porque descubrió al vector, al parásito y a la enfermedad humana; razón por la cual este mal recibió su nombre y actualmente se le conoce como la enfermedad de Chagas [1].

Hoy día, la tripanosomiasis americana, como también se le conoce a esta enfermedad, es un mal que afecta entre 7 y 8 millones de personas alrededor del mundo y su endemia se encuentra en países de Latinoamérica. Pese a lo anterior, no existe un tratamiento efectivo para su control, debido a que los medicamentos que se emplean no son capaces de matar al parásito y además causan efectos adversos.

Solamente existen dos medicamentos que se utilizan en la terapia contra *T. cruzi*, uno de ellos es el benznidazol, que es un derivado nitroimidazólico comercializado por los laboratorios Roche; y el otro es el nifurtimox, el cual es un derivado nitrofuránico que se distribuye por Bayer [3, 4]. El hecho de que sólo haya dos medicamentos en el mercado, denota que no existe un gran interés por parte de la industria farmacéutica para invertir en el desarrollo de nuevos fármacos que puedan usarse para combatir este mal; sin embargo, no se puede sugerir lo mismo para la investigación científica, la cual, desde el descubrimiento de esta enfermedad ha continuado con sus esfuerzos para erradicarla.

Los trabajos más importantes realizados para combatir el mal de Chagas abarcan desde estudios epidemiológicos de la enfermedad y del vector [5-7], el seguimiento de casos clínicos, los ensayos farmacológicos, los estudios genómicos y proteómicos [8], así como la síntesis y la caracterización de nuevos fármacos. También se han llevado a cabo estudios teóricos de moléculas ya sintetizadas y de algunas otras estructuras propuestas. Se ha puesto mayor interés a la investigación para encontrar a las posibles dianas terapéuticas del

parásito y a la eliminación del contacto del insecto portador; todo ello encaminado a la supresión de la enfermedad.

En la actualidad es común el uso de la química computacional como una herramienta para el diseño de fármacos y medicamentos, así como para el estudio de los posibles sitios de interacción de estas moléculas. Dentro de los estudios teóricos que se han llevado a cabo para la caracterización de moléculas de tipo 5-nitrofurano que contienen un grupo azometino en su estructura, se encuentra el trabajo realizado en 2005 por Soriano-Correa y colaboradores [9], quienes hicieron un estudio *ab initio* a nivel de teoría Hartree-Fock (HF), Møller-Plesset de segundo orden (MP2) y Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) de algunos nitrofuranos; en dicho estudio los autores descubrieron que la acidez que presentó el grupo azometino pudiese estar relacionada con la actividad antibacterial de las moléculas, esta sugerencia estuvo en acuerdo con el orden de enlace del grupo azometino y las cargas atómicas del grupo nitro, así como también con las propiedades electroattractoras del grupo sustituyente de cada una de las estructuras; además, con base en el análisis de los ángulos diedros los investigadores determinaron que el grupo nitro es coplanar al anillo de furano.

Dentro de los trabajos de síntesis de nuevos 5-nitrofuranos y su respectiva prueba *in vitro*, se encuentra la investigación realizada por Pozas y colaboradores [10], quienes sintetizaron ocho moléculas análogas de nifurtimox de las cuales cuatro estructuras tuvieron una actividad antichagásica mayor que la de nifurtimox, mientras que dos de las moléculas no presentaron una actividad tripanocida favorable. Con base en sus resultados, los autores destacaron la necesidad que el heterociclo presentará al grupo nitro en la posición 5 del anillo para poder mantener la actividad tripanocida; asimismo, se concluyó que era

conveniente que el heterociclo fuera un nitrofurano debido a que si se trataba de un tiofeno su actividad decaía.

De la investigación antes descrita, se derivó el trabajo teórico realizado por Soriano-Correa y colaboradores [11], quienes hicieron un estudio *ab initio* de las ocho moléculas a nivel de teoría Hartree-Fock (HF) y de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), los autores observaron que la actividad tripanocida experimental de las moléculas más activas podría estar relacionada con la presencia del 5-nitrofurano y con el efecto electroattractor o electrodonador del grupo sustituyente debido a que estas estructuras presentaron una acidez intermedia, una dureza menor, fueron más polarizables y tenían valores de índice de electrofilicidad más altos con respecto a las moléculas que presentaron un efecto tripanocida mucho menor.

2. MARCO TEORÍCO

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

La tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como parte de las 13 enfermedades tropicales más olvidadas, en las que también se encuentran la enfermedad del sueño y varios tipos de leishmaniasis [12]. Inicialmente se creía que esta zoonosis se encontraba en los países de Latinoamérica, pero en la actualidad se ha propagado a varios continentes [13], en los que no solo representa un problema de salud sino que también es un problema económico para los países involucrados. A nivel mundial, se calcula que entre 7 y 8 millones de personas están infectadas y más de 25 millones están en riesgo de contraer la enfermedad [12-14].

La enfermedad de Chagas es causada por el protozooario sanguíneo *Trypanosoma cruzi*, el cual es transmitido al hombre y a una gran variedad de mamíferos salvajes y domésticos mediante vectores que son insectos hemípteros pertenecientes a la familia *Reduviidae*. A pesar de que se han identificado más de 130 especies capaces de transmitir el parásito al humano, las más importantes son: *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Triatoma dimidiata* [8,12].

Los lugares de riesgo para la transmisión por triatominos de la enfermedad de Chagas, se encuentran en las zonas rurales, donde existe una gran proporción de viviendas precarias y una convivencia con los ambientes silvestres del vector-reservorio. En México, la presencia de la infección se intensifica por el acelerado proceso de urbanización al poner en contacto grandes sectores de la población con el insecto. En la República Mexicana se reconocen 32 especies de transmisores de *Trypanosoma cruzi* [5], siendo los géneros: *Triatoma* y *Meccus*

de los más importantes debido a su índice de infección a humanos y por su distribución en el país [6]. Dentro del género *Triatoma*, los vectores con mayor relevancia son: *Triatoma barberi*, *T. dimidiata*, *T. phyllosoma* y *T. mexicana* presentes en algunos estados del Golfo de México, del Istmo de Tehuantepec y de la Costa del Pacífico mexicano [7,15].

2.2. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

2.2.1. Silvestre

Las condiciones ambientales y rurales donde habitan los vectores, permiten que las diferentes especies de triatomíneos puedan resguardarse en las esquinas de las construcciones, en las grietas de las casas, bajo las piedras, en los troncos secos y en los árboles, de tal manera que pueden hacer nidos en las viviendas para alimentarse con sangre y, así transmitir el parásito *Trypanosoma cruzi* tanto al hombre como a diferentes mamíferos salvajes y domésticos, conocidos como reservorios [8, 14,16].

Se puede observar el ciclo biológico en algún mamífero parasitado, en cuyos tejidos se encuentran amastigotes, éstos rompen la célula en la que se ubican para quedar libres en la circulación y cambiando a la forma móvil que es el tripomastigote, denominados tripomastigotes sanguíneos, los cuales se localizan en el torrente sanguíneo hasta que parasitan otra célula. Durante este tiempo, el parásito puede llegar hasta el triatomo, mientras éste succiona con su probóscide la sangre infestada con tripomastigotes del hospedero. Los tripomastigotes se transforman en epimastigotes dentro del intestino medio del vector y se reproducen por fisión binaria, este proceso tarda de 22.5 a 58.4 horas dependiendo de la cepa de *T. cruzi* [17] hasta llegar al intestino posterior de la chinche en

donde se transforma en tripomastigote, éste permanece ahí hasta que el contenido intestinal ha sido defecado. En las deyecciones se encuentra la fase infectiva del parásito conocido como tripomastigote metacíclico, el cual puede penetrar al organismo como se muestra en la Figura 2.1.

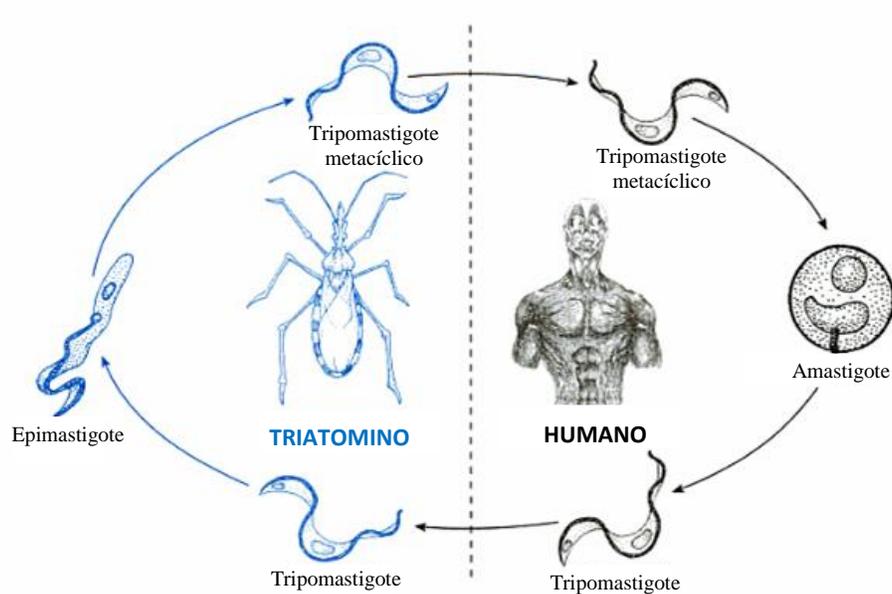


Figura 2.1. Ciclo biológico de *Trypanosoma cruzi* en el humano [16].

Otro sitio por donde puede penetrar el parásito, es el trauma producido por la probóscide del insecto, debido a que se encuentran cerca el sitio de la picadura y el de la deyección, de tal manera que el individuo presenta comezón y al rascarse introduce las heces en la herida [14-17]. El tripomastigote al encontrarse en los tejidos, y siendo un parásito que se puede reproducir en las células del sistema fagocítico mononuclear, puede ocurrir que sea fagocitado o invada a las células y macrófagos, esto tarda entre 5 y 10 minutos; dentro de

las células el tripomastigote se convierten en amastigote, éste permanece en una vacuola parasitófora en un estado de latencia y multiplicación con una duración de entre 18 y 34 horas, hasta que rompe a las células y se convierte en tripomastigote circulante, en un periodo de 9 a 22 horas, para que nuevamente pueda convertirse en amastigote e invadir células de tejido cardíaco, células de musculo liso, fibroblastos, neuronas, adipositos e incluso células dendríticas y epiteliales o ser succionado por el insecto, de ésta manera el ciclo se cierra como se muestra en la Figura 2.1 [14,16].

Es frecuente que el vector tome su alimento en el rostro del hospedero, cerca de algunas mucosas como la conjuntiva, en la nariz y boca, ya que es probable que sea más fácil de penetrar estas zonas del tejido [14,18]. Este hecho va acompañado de la inflamación, producida en el sitio de inoculación, si la picadura se encuentra en el ojo a este fenómeno se le conoce como signo de Romaña el cual se muestra en la Figura 2.2; sin embargo, si la inflamación ocurre en otra parte del cuerpo se le conoce como chagoma de inoculación [15, 17, 18].



Figura 2.2. La imagen muestra un chagoma de inoculación en la conjuntiva del ojo, conocido como signo de Romaña [19].

2.2.2. Humanos

Anteriormente se abordó el mecanismo de transmisión vectorial de *Trypanosoma cruzi*, es decir la relación entre el insecto y el mamífero hospedero; si bien es la manera más común de adquirir la enfermedad no es la única en los humanos, ya que esta zoonosis puede transferirse cuando el individuo se talla los ojos y arrastra las heces con la forma infectante, hacia la conjuntiva de los ojos donde puede penetrar [16-18].

La enfermedad de Chagas se puede transmitir sin tener contacto con el insecto a través de las transfusiones sanguíneas, en la que el donador presenta tripomastigotes circulantes y asimismo, mediante el trasplante de órganos, en el que el órgano donado presenta nidos de amastigotes en sus células [14, 15, 18].

Se le conoce como transmisión congénita al tipo de contagio en el que el parásito atraviesa la placenta y ha sido demostrada en estudios realizados en zonas endémicas [14, 20].

Por vía oral se puede contraer la enfermedad a través del consumo de carne cruda o de la sangre de animales parasitados, cabe mencionar que este tipo de transmisión solo se ha estudiado en animales de laboratorio [14]; además, se puede transmitir mediante el consumo de alimentos contaminados por las heces del insecto [12, 21, 22].

La enfermedad se puede adquirir por descuidos en el laboratorio, cuando se trabaja con sangre o animales infectados y no se aplican buenas prácticas [14, 15].

2.3. SINTOMATOLOGÍA

La tripanosomiasis americana es una enfermedad crónica, aunque la mayoría de las veces pasa desapercibida debido a que al inicio suele ser asintomática y con el transcurso de la parasitemia presenta algunos síntomas característicos, aunque en el momento que estos aparecen ya es demasiado tarde pues la enfermedad está avanzada. Clínicamente presenta tres fases la inicial, conocida como fase aguda, seguida del periodo latente o indeterminado y concluye con la fase crónica [15].

En el periodo agudo generalmente la enfermedad de Chagas es asintomática pero puede presentar algunos síntomas leves, como son: fiebre, edema, hepatomegalia y esplenomegalia; una lesión primaria, que es de tipo cutánea, que frecuentemente se encuentra en el rostro y extremidades llamado chagoma de inoculación que es un nódulo inflamatorio, blando, con piel seca y la zona central se vuelve necrótica o hemorrágica y no presenta dolor. También se puede presentar un edema bipolarpebral, unilateral, de color rojo violáceo claro, indoloro y duro que se conoce como signo de Romaña. Además hay una gran cantidad de parásitos en sangre [14, 16-18].

Durante el periodo indeterminado puede existir una baja parasitemia en la sangre y el individuo no presenta síntomas de la enfermedad. El periodo latente se inicia de 8 a 10 semanas después de la inoculación del parásito y puede durar de 10 a 30 años para desarrollar la fase crónica [14, 18].

En la fase crónica los parásitos permanecen ocultos en células de músculo cardíaco y digestivo principalmente esófago y colon. Ya que producen las formas crónicas de la enfermedad que son: cardiopatía, esofagopatía y colopatía. Además en esta etapa aparecen

síntomas como la miocarditis, denominada cardiopatía chagásica (ver Figura 2.3), esplenomegalia y megacolon [16,18].



Figura 2.3. Miocardiopatía chagásica [23].

2.4. PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

En las zonas endémicas se emplean algunas medidas preventivas para evitar la transmisión vectorial de *T. cruzi*, las cuales son el rociado con insecticidas, resanar paredes y pisos con el fin de evitar las grietas en los que los triatominos puedan ocultarse, incluso en algunos países de Latinoamérica se han colocado redes alrededor de las casas para evitar que el insecto ingrese a las habitaciones. Otra de las medidas de prevención es el tamizado a la sangre que se utiliza para donación [12, 13, 24]. Sin embargo, estas medidas no son lo suficientemente efectivas para evitar la transmisión del parásito ya que aún se requieren herramientas más eficaces para prevenir la presencia del vector en el hábitat doméstico, además de medir la transmisión del parásito al ser humano, el diagnóstico preciso y oportuno de la infección, tratamiento terapéutico, la prognosis de desarrollo del cuadro clínico, así como tratamientos de largo alcance [8].

Para quienes la profilaxis no fue conveniente, clínicamente solo existen dos medicamentos distribuidos comercialmente que son nifurtimox y benznidazol, manufacturados por los laboratorios Bayer y Roche respectivamente. El primero es un 5-nitrofurano mientras que el segundo es un 2-nitroimidazol como se muestra en la Figura 2.4.

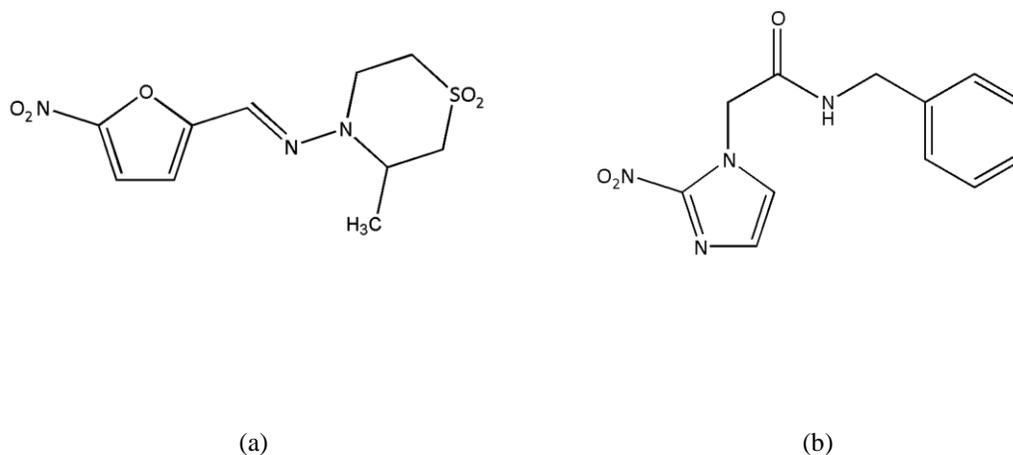


Figura 2.4. Estructura molecular de a) nifurtimox y b) benznidazol.

2.4.1. Farmacología de Nifurtimox

El nifurtimox se administra vía oral, en niños la dosis diaria es de una concentración de 15 a 20 mg/kg de peso en cuatro fracciones durante 90 días. En el recién nacido la concentración va de 10 a 20 mg/kg de peso al día. En adolescentes es de 12.5 a 15 mg/kg de peso. La duración del tratamiento es de 90 días en la forma aguda mientras que en la forma crónica es de 120 días [18].

Durante el tratamiento, el paciente puede presentar pérdida de apetito y peso, náuseas, vómitos, dolor gástrico, insomnio, dolor de cabeza, vértigo, mialgias y con menor frecuencia trastornos neuropsiquiátricos como convulsiones y daño cerebral; en algunas ocasiones se producen reacciones alérgicas cutáneas [4, 15].

Absorción, distribución y eliminación

El nifurtimox se administra por vía oral, el fármaco se absorbe en el tracto gastrointestinal y de 1 a 3.5 horas alcanza valores máximos en plasma; a pesar de esto, en el plasma aparecen concentraciones bajas (10-20 η g). El nifurtimox se metaboliza en el hígado, en donde se produce una nitrorreducción mediante citocromo P450 reductasa y sus metabolitos son eliminados por vía renal. La vida media de este fármaco es de tres horas [25, 26].

2.5. NITROFURANOS

2.5.1. Características del grupo nitro

El grupo nitro está presente en muchos productos sintéticos, algunos de ellos son antibacterianos, fungicidas, vasodilatadores, antihipertensores, antivíricos e insecticidas. También es considerado un grupo parasitóforo, ya que varios compuestos que en su estructura se encuentra este grupo poseen actividad antiparasitaria [27].

El grupo nitro es el grupo nitrogenado con mayor estado de oxidación (+IV); su estructura se puede representar por los híbridos de resonancia como se muestra en la Figura 2.5.

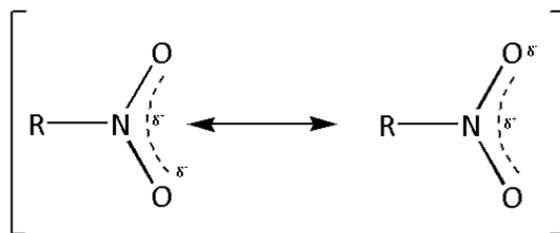


Figura 2.5. Híbridos de resonancia del grupo nitro.

Se puede considerar al grupo nitro como un sistema zwitteriónico en el que la carga negativa está distribuida entre los dos oxígenos, dejando al átomo de nitrógeno con carga parcialmente positiva, una consecuencia de esto, es que posee un momento dipolar alto, además de que los compuestos con grupos nitro tienen puntos de ebullición altos [28].

A continuación se enlistan los principales efectos que produce el grupo nitro:

1. El grupo nitro modifica las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y por lo tanto el metabolismo de los compuestos de los que forma parte, ya que aumenta el peso y el volumen molecular, cambia la solubilidad del fármaco en agua, también modifica el carácter hidrófilo de las moléculas, el pKa y además aumenta el momento dipolar de éstas [27].
2. Los compuestos que tienen al grupo nitro presentan un metabolismo que se manifiesta por: la reducción enzimática, el incremento del catabolismo y la inhibición específica de ciertos sistemas enzimáticos [27].

3. También puede modificar la acción farmacológica de los compuestos que forma parte debido a su efecto inductivo, mediante uno de los siguientes mecanismos: formación de un quelato, modificación de la quelación preexistente, variación de la polarización de la molécula [27].

2.5.2. Características del heterociclo furano

Dentro de los heterociclos de cinco miembros con un heteroátomo, se encuentra el furano. En su estructura presenta un oxígeno, el cual tiene dos pares libres de electrones, uno de ellos se relaciona con la planaridad en el sexteto aromático y se encuentra en el orbital p , y el otro no se involucra en el sistema y se localiza en el orbital híbrido sp^2 como se muestra en la Figura 2.6. Este sistema, presenta formas polarizadas, teniendo cargas positivas sobre el oxígeno, ya que no hay una contribución de la densidad electrónica sobre éste, lo que provoca un momento dipolar directamente sobre el heteroátomo [29].

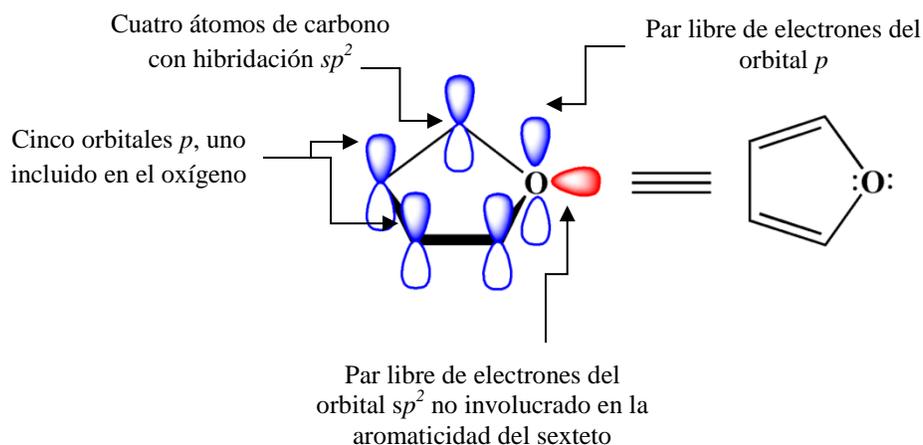


Figura 2.6. Estructura de los orbitales de furano [29].

En este tipo de estructuras, el efecto de resonancia contrarresta el efecto inductivo sobre los electrones orto debido a la electronegatividad del heteroátomo. Esto hace posible que las reacciones de adición se lleven a cabo en las posiciones 2 y 5 del anillo como se muestra en la Figura 2.7 [29].

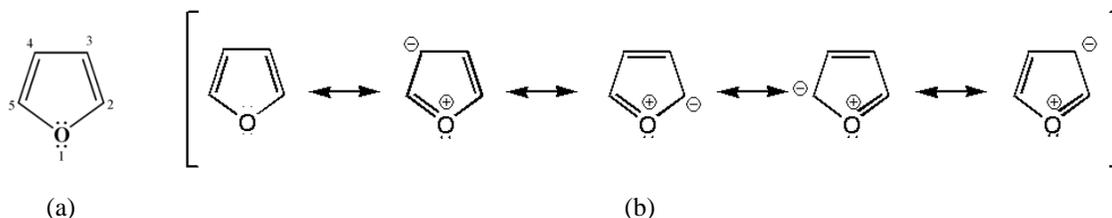


Figura 2.7. (a) Estructura del heterociclo furano; (b) híbridos de resonancia del furano [29].

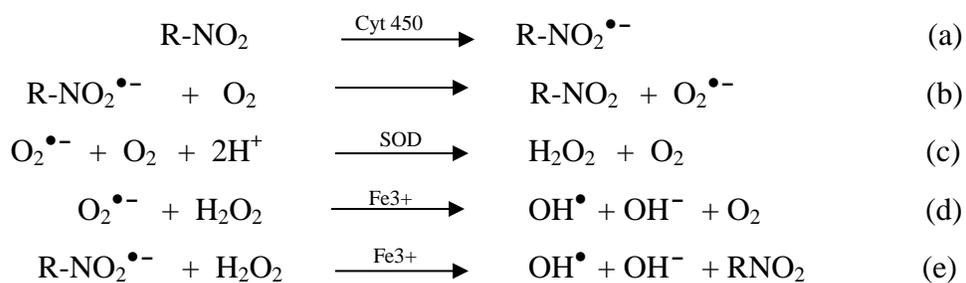
2.5.3. Características de Nitrofuranos

Los nitrofuranos son empleados como bactericidas desde 1944, después de los estudios realizados por Dodd y Stillman, quienes descubrieron que la adición del grupo nitro en la posición 5 del anillo furano, le confería propiedades antibacterianas a los derivados de este compuesto. Las variaciones en la posición dos del anillo han originado una gran variedad de compuestos antibacterianos, antiparasitarios y antimicóticos; éstos compuestos poseen actividad bacteriostática y bactericida dependiendo de la concentración utilizada [30]. Aunque el modo de acción de estos compuestos es complejo, una parte de la utilidad terapéutica se basa en la capacidad para interferir en la síntesis de la pared celular (microorganismo); además actúan sobre varios procesos enzimáticos implicados en la respiración celular y en el metabolismo de los azúcares. Los nitrofuranos han sido

indicados en infecciones urinarias, intestinales y locales como en la trichomoniasis vaginal [31].

2.5.4. Mecanismo de acción de 5-nitrofuranos

La reducción intracelular de los nitrocompuestos ocurre a nivel microsomal, mitocondrial y por acción de enzimas solubles. Mediante estudios realizados se cree que el grupo nitro, se reduce a un grupo amino por la acción de las nitrorreductasas, como se muestra en el inciso (a) del Esquema 2.1, con la formación de varios intermediarios como radicales libres y metabolitos electrofílicos. Este proceso es catalizado por el NADPH reductasa (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) o por el citocromo P-450, en donde la acción de las moléculas nitroheterocíclicas (R-NO₂) sobre el grupo nitro produce un intermediario radical nitro anión (R-NO₂^{•-})^b. Este radical inicia un ciclo redox con oxígeno molecular en el que se reduce y se regenera el compuesto. El anión superóxido (O₂^{•-}) se convierte en peróxido de hidrógeno (H₂O₂) por acción de la superóxido dismutasa (SOD)^c. La interacción de peróxido de hidrógeno con el superóxido o con el radical nitro en presencia de hierro (Fe³⁺), puede formar el radical hidróxilo (OH[•])^d. Todas estas reacciones pueden llevar a un daño a nivel de lípidos, proteínas y ácidos nucleicos [32-35].



Esquema 2.1. Mecanismo de acción de los 5-nitrofuranos.

2.6. QUÍMICA CUÁNTICA

A finales del siglo XVII Isaac Newton descubrió la mecánica clásica, y fue a principios del siglo XX, cuando los físicos encontraron que la mecánica clásica no describía adecuadamente el comportamiento de las partículas como los electrones y los núcleos de los átomos y de las moléculas; debido a que el comportamiento de estas partículas está regido por un conjunto de leyes denominado mecánica cuántica [36].

La aplicación de la mecánica cuántica a los problemas de la química constituye la química cuántica. La influencia de la química cuántica se manifiesta en todas las ramas de la química. Por ejemplo, los fisicoquímicos utilizan la química cuántica para calcular propiedades termodinámicas; los químicos orgánicos usan la química cuántica para investigar los mecanismos de reacción química y analizar los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN). Los químicos analíticos utilizan los métodos espectroscópicos; los químicos inorgánicos emplean la teoría del campo ligando para explicar las propiedades de los iones complejos de los metales de transición [36]. También los bioquímicos hacen uso de los estudios mecanocuánticos de los paisajes conformacionales de moléculas biológicas, de enlaces enzima-sustrato y de la solvatación de moléculas biológicas [36].

En los años sesenta la mecánica cuántica proporcionó a los químicos, modelos cuantitativos para el cálculo de las propiedades moleculares que se incorporaron a las computadoras, solo que éstos se limitaban al estudio de sistemas con enlaces π de moléculas aromáticas. El programa que incorporó los métodos CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap Approximation), INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap Approximation) y NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap

Approximation) fue John Pople quien inició el desarrollo de los métodos semiempíricos y junto con las reglas de Woodward y Hoffmann, demostraron la necesidad de considerar las propiedades de simetría de las funciones de onda y su relación con los efectos electrónicos. Cabe mencionar que Pople creó el programa Gaussian 70 con el que se podía efectuar cálculos *ab initio*, además de que introdujo el concepto de química modelo (basado en la combinación de un método teórico y un conjunto base), que consiste en un modelo teórico independiente y aplicable para predecir las propiedades de sistemas químicos [37].

2.7. ECUACIÓN DE SCHRÖDINGER

La teoría de la estructura electrónica a través de los métodos *ab initio*, se enfoca en el estudio de las propiedades de los sistemas atómicos y moleculares basándose en las leyes de la mecánica cuántica [38]. Cabe mencionar que la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo no es necesario utilizarla en muchas aplicaciones de la mecánica cuántica, sino que se emplea la más sencilla que es la ecuación independiente del tiempo [36].

Se considera entonces que la función de energía potencial V depende de x , pero no del tiempo; por lo tanto la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo queda como:

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

Donde \hbar se define como $\hbar \equiv \frac{h}{2\pi}$, y Ψ es la función de onda o función de estado y es la función que describe el estado de un sistema y las coordenadas de las partículas.

Para resolver esta ecuación se pueden buscar soluciones que se escriban como el producto de una función del tiempo por una función de x :

$$\Psi(x, t) = f(t)\psi(x) \quad (2.2)$$

La letra psi mayúscula denota la función de onda dependiente del tiempo y la letra psi minúscula es para el factor que depende únicamente de las coordenadas.

Después de derivar e integrar la ecuación 2.1 e igualando con E se obtiene la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para una partícula de masa m que se mueve en una dimensión [36]:

$$-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{d^2\psi(x)}{dx^2} + V(x)\psi(x) = E\psi(x) \quad (2.3)$$

Por otro lado, para que en una serie de mediciones de la energía se obtenga el mismo valor, el estado del sistema debe estar descrito por una función que sea función propia del operador de energía, es decir el hamiltoniano. El problema se resuelve con la siguiente ecuación [36]:

$$\hat{H}\Psi_n = \hat{E}_n\Psi_n \quad (2.4)$$

Resulta importante mencionar que un operador puede ser considerado como una operación matemática que transforma una función en otra. Para cada operador lineal existe un conjunto de funciones tales que al aplicar el operador a una de éstas, se obtiene como resultado una función que es proporcional a la función original [38, 39].

Si se asume que los núcleos y los electrones son partículas puntuales con masa y carga se puede escribir el hamiltoniano molecular de la siguiente manera [38]:

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha} \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2}_{\text{Energía cinética de los núcleos}} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2}_{\text{Energía cinética de los electrones}} + \underbrace{\sum_{\alpha} \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}}}_{\text{Energía potencial por la repulsión de núcleos}} - \underbrace{\sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}}}_{\text{Energía potencial de atracción entre electrones y núcleos}} + \underbrace{\sum_i \sum_{i > j} \frac{e^2}{r_{ij}}}_{\text{Energía cinética de los electrones}} \quad (2.5)$$

En la que los índices α y β se refieren a los núcleos mientras que i y j a los electrones [38].

2.8. APROXIMACIÓN DE BORN-OPPENHEIMER

El hamiltoniano de una molécula se puede resolver mediante simplificaciones matemáticas, la primera de ellas se le conoce como la aproximación de Born-Oppenheimer, está basada en el hecho de que los núcleos de una molécula son 1836 veces más pesados que los electrones [36]; por lo tanto los electrones se mueven más rápido que los núcleos y se puede considerar que éstos se encuentran fijos en el espacio. De esta manera se puede

omitir el término de energía cinética de los núcleos de la ecuación 2.5 [36]. Donde el hamiltoniano electrónico tiene la forma:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \sum_i \frac{Z_{\alpha} e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i \sum_{i>j} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad \text{y} \quad V_{NN} = \sum_{\alpha} \sum_{\beta>\alpha} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta} e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad (2.6)$$

Cada miembro de ese conjunto está relacionado con los diferentes estados electrónicos de la molécula para cada configuración nuclear, de modo que la función de onda y la energía dependen de la configuración nuclear. Quedando la expresión siguiente:

$$\hat{H}_{el} \Psi_{el} = \hat{E}_{el} \Psi_{el} \quad (2.7)$$

donde \hat{E}_{el} es la energía de los electrones y se relaciona con la energía electrónica denominada U cuando se le adiciona el término \hat{V}_{NN} , que se puede calcular fácilmente a partir de la posición de los núcleos [36]:

$$U = \hat{E}_{el} + \hat{V}_{NN} \quad (2.8)$$

2.9. MÉTODO *ab initio*

El término en latín *ab initio* es el nombre que se le da a los cálculos que se derivan directamente de los principios teóricos y que no incorporan datos experimentales. Estos cálculos, por lo general son aproximaciones matemáticas de la mecánica cuántica tales como el uso de una forma más simple para una función o encontrar una solución aproximada a una ecuación diferencial [39], por ejemplo: el método Hartree-Fock que es empleado para dar una solución a la ecuación de Schrödinger [40].

Dentro de los usos más importantes del método *ab initio* se encuentran los cálculos de las geometrías moleculares, las energías, las frecuencias vibracionales, los espectros, los potenciales de ionización y las afinidades electrónicas; las propiedades como el momento dipolar que se conecta con la distribución electrónica [40].

2.10. MÉTODO HARTREE-FOCK

El tipo más común de cálculo *ab initio* se llama Hartree-Fock; este método toma en cuenta la repulsión coulombica de un electrón con el promedio de los demás electrones del sistema [39]. Este método surge de los cálculos realizados por primera vez en átomos por Hartree en el año de 1928. El problema al que se enfrentaría Hartree fue que para un átomo o molécula con más de un electrón no es posible una solución exacta a la ecuación de Schrödinger debido al término repulsión electrón-electrón [40].

En el enfoque más simple, el método Hartree-Fock aproxima a la función de onda total molecular a un determinante de Slater compuesto por orbitales ocupados espín. Para utilizar

estos cálculos en la práctica, los orbitales espaciales son aproximados como una combinación lineal de funciones de base [40].

Al sustituir un determinante de Slater en la ecuación de Schrödinger se obtienen las ecuaciones de Hartree-Fock (HF). Estas ecuaciones pueden ser vistas como una alternativa a la de Schrödinger donde el hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de Fock:

$$\hat{F}\Psi = \hat{E}\Psi \quad (2.9)$$

La diferencia entre el operador de Fock y el hamiltoniano es que en lugar de considerar que los electrones interactúan uno a uno mediante un potencial coulombico como en el hamiltoniano, éstos mantienen una interacción promedio con todos los electrones del sistema.

La función de onda de Hartree-Fock se escribe como un determinante de Slater de espín-orbitales ϕ_i y el método HF consiste en buscar estos orbitales que minimizan la energía de acuerdo a la ecuación:

$$\hat{F}(1)\phi_i(1) = \epsilon_i\phi_i(1) \quad (2.10)$$

dónde ϵ_i es la energía del orbital y \hat{F} es el operador de Fock [36-38].

2.11. MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

En los métodos Hartree-Fock el costo computacional crece a medida que crece el número de funciones de base; sin embargo, en los métodos semiempíricos se reducen este costo ya que se introducen algunas simplificaciones tales como:

1. Considerar solo a los electrones de valencia y no a los de capas internas. Se logra debido a que se toma en cuenta una carga nuclear menor o utiliza funciones que tratan a los núcleos y a los electrones de *core* como una entidad que recibe el nombre de potencial interno [38].
2. Se utilizan sólo conjuntos de base mínima y el número de funciones mínimo necesarias para representar a los electrones. Los átomos de hidrógeno tienen una función de base, en tanto que los átomos de la segunda y tercera fila de la tabla periódica poseen cuatro (unas *s* y un conjunto de orbitales p , p_x , p_y , p_z) [38].
3. Se realizan aproximaciones para simplificar el número de integrales de traslape y de repulsión interelectrónica por resolver [38].

2.12. TEORÍA DE FUNCIONALES DE LA DENSIDAD

En la actualidad los métodos basados en la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) han ganado popularidad debido a que éstos han logrado mayor precisión que los métodos Hartree-Fock aunque con un incremento en costos computacionales; sin embargo, DFT incluye algunos de los efectos de correlación mucho más baratos que los métodos correlacionados tradicionales [38].

Los métodos DFT calculan la correlación electrónica a través de funcionales generales de la densidad; estos funcionales dividen a la energía electrónica en varios componentes que se calculan por separado como la energía cinética, la interacción núcleo-electrón, la repulsión coulombica, y los términos de intercambio y correlación tomados en cuenta para las interacciones electrón-electrón [38].

La densidad electrónica posee una propiedad matemática adecuada para cualquier método que puede ofrecer una mejora o al menos una alternativa de los métodos que emplean a la función de onda, esto se debe a que la densidad es una función de posición con sus tres variables (x , y , z); mientras que, la función de onda posee cuatro variables que son: tres coordenadas espaciales y una coordenada de espín para cada electrón; en contraste, con la densidad no importa que tan grande sea la molécula ya que sólo depende de las tres variables [39, 41, 42].

Esta teoría, tiene sus orígenes en el teorema de Hohenberg y Kohn el cual establece que para moléculas en estado basal, la energía, la función de onda y las demás propiedades electrónicas son determinadas por la densidad electrónica de ese estado, por lo que se puede decir que la energía del estado basal es función de una función de la densidad electrónica;

es decir, que la probabilidad de densidad electrónica determina el potencial externo así como el número de electrones. De tal manera que se puede decir que la densidad electrónica tiene la información necesaria para describir al sistema [36, 38].

2.12.1. Funcional B3LYP

Dentro de la Teoría de Funcionales de la Densidad, el funcional híbrido B3LYP es uno de los más utilizados para realizar cálculos. Dicho funcional combina al funcional de intercambio electrónico propuesto por Becke [43] con el funcional de correlación electrónica de gradiente corregido de tres parámetros de Lee-Yang-Parr (LYP) [44]. Y se define como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_i)E_x^{LSDA} + a_0E_x^{exact} + a_xE_x^{B88} + (1 - a_c)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (2.11)$$

dónde los parámetros $a_0 = 0.20$, $a_i = 0.72$ y $a_c = 0.81$, se eligieron de forma que se obtuviera un buen ajuste a las energías de atomización molecular experimental [36].

El funcional híbrido ha sido empleado para el cálculo de energías de ionización, afinidades electrónicas, energías de disociación entre otras [45].

2.13. CONJUNTOS BASE

El conjunto de funciones de base permite obtener una representación de los orbitales de átomos y moléculas, además es parte del modelo químico junto con el modelo teórico. Los conjuntos base son empleados por los métodos que resuelven la función de onda, los métodos semiempíricos, los *ab initio* y los métodos de teoría de funcionales de la densidad (DFT). Los tipos de funciones de base comúnmente utilizados son los orbitales de tipo Slater (STO) y los de tipo gaussiano (GTO) [38].

La elección del conjunto base para el cálculo se basa en el número de funciones y la exactitud que se desea alcanzar, ya que las bases pequeñas son rápidas y poco demandantes respecto a los recursos computacionales; la desventaja es que no son precisas. Sin embargo, las bases más grandes requieren de una capacidad de cómputo más elevado, a cambio se obtiene una mayor exactitud, es decir, una representación menos pobre de la realidad [37, 38]. En la Tabla 2.1 se muestran los conjuntos base y la descripción para cada uno de ellos.

TABLA 2.1. Algunos conjuntos base estándar más empleados en los cálculos teóricos de estructura electrónica [29, 30].

Conjunto base [átomos aplicables]	Descripción
Base Doble Zeta (DZ)	Contiene dos veces el número de funciones de la MBS (ej. para H contiene dos funciones 1s)
Base "Split-Valence" (DZV)	Es una MBS para los electrones de <i>core</i> de un átomo y una DZ para los electrones de la capa de valencia (ej. para C tendrá una única función contraída para representar el orbital 1s y dos contraídas para representar cada uno de los orbitales 2s y 2p).
Base extendida	Contiene cualquier número mayor que dos funciones para cada orbital atómico. Por ejemplo la Triple Zeta (TZ) y Cuádruple Zeta (QZ).
Base DZ con Polarización (DZP)	Incluyen una base DZ para los orbitales atómicos de <i>core</i> y de valencia e incluyen funciones de polarización. Estas funciones tienen momento angular superior en uno a la última función de la capa de valencia.
Bases con funciones difusas (+)	Estas bases están construidas como las bases normales, pero incluyen funciones con <i>el mismo número angular que las ocupadas</i> , sólo que con exponentes varias veces más pequeños que los necesarios para representar el átomo neutro. Estas funciones son llamadas difusas porque se extienden a zonas lejanas del núcleo. Se utilizan para representar la densidad electrónica en aniones, complejos débiles y estados excitados de moléculas.
3-21G* 6-31G(d), 6-31G* [H-Cl]	Este conjunto base añade las funciones de la polarización de átomos pesados: se usa en la mayoría de los sistemas de tamaño medio/grande. (Este conjunto base emplea funciones de 6 componentes tipo d)
6-31G(d,p) 6-31G** [H-Cl]	Añade funciones de polarización para los hidrógenos: se usa cuando los hidrógenos son un sitio de interés y para cálculos de energía más precisos.
6-31+G(d) [H-Cl]	Añade funciones difusas: importante para sistemas con pares libres, aniones y estados excitados.
6-31+G(d,p) [H-Cl]	Añade funciones p para hidrógenos: se utiliza cuando se ha empleado la base 6-31G(d,p) y cuando las funciones difusas son necesarias.
6-311+G(d,p) [H-Br]	Triple z: añade funciones extra de valencia a la base 6-31+G(d), también se puede añadir a los átomos de hidrógeno mediante el segundo tipo de función predeterminada.
6-311+G(2d,p) [H-Br]	Pone 2 funciones d sobre átomos pesados (más funciones difusas) y 1 función p sobre hidrógenos.
6-311+G(2df,2p) [H-Br]	Coloca 2 funciones d y 1 función f sobre átomos pesados (más funciones difusas) y 2 funciones p sobre átomos de hidrógeno.
6-311++G(3df,2pd) [H-Br]	Pone 3 funciones d sobre y 1 función f átomos pesados, 2 función p y 1 función d sobre hidrógenos, así como funciones difusas.

2.14. DESCRIPTORES QUÍMICO CUÁNTICOS

2.14.1. Energía de desprotonación (ΔE)

Es la diferencia de la energía total de una molécula neutra y del anión correspondiente a esa molécula, se obtiene a partir de la eliminación de un protón de acuerdo con la siguiente reacción [46]:



Este descriptor se relaciona con la acidez de la molécula, de tal manera que un valor pequeño implica mayor acidez [46, 47].

2.14.2. Potencial químico electrónico (μ)

Se define como la derivada parcial de la energía para el número de electrones de un potencial externo constante; es el negativo de la electronegatividad χ [48,49].

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.12)$$

Dónde E es energía electrónica, N es el número de electrones del sistema y $v(\vec{r})$ es el potencial externo debido a los núcleos. Dentro de la termodinámica clásica el potencial

químico electrónico básicamente tiene el mismo significado para la nube electrónica que el potencial químico [48,49].

Empleando la aproximación de diferencias finitas la ecuación (2.12) queda como [50]:

$$-\mu \approx \frac{(E_{N-1}-E_{N+1})}{2} = \frac{(PI+AE)}{2} \quad (2.13)$$

En la que E , E_{N-1} y E_{N+1} son las energías de N , $(N-1)$ y $(N+1)$ son el sistema electrónico. De tal manera que al aplicar el teorema de Koopman, $PI \approx -\varepsilon_{HOMO}$ y $AE \approx -\varepsilon_{LUMO}$ denotando al potencial de ionización (PI) y la afinidad electrónica (AE) respectivamente, por lo tanto la ecuación 2.13 puede escribirse como [49, 50]:

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_{HOMO}+\varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (2.14)$$

2.14.3. Dureza (μ)

El concepto de dureza dentro de la Teoría de funcionales de la densidad (DFT) fue propuesta por Parr y Pearson; básicamente es la resistencia al cambio del potencial químico (μ) de un electrón N del sistema con la presencia de un potencial externo $v(\vec{r})$ [48] y corresponde a la segunda derivada [49, 51]:

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} \quad (2.15)$$

Usando la aproximación de diferencias finitas la ecuación anterior queda como [49, 50, 51]:

$$\eta \approx \frac{(E_{N+1} - 2E_N + E_{N-1}))}{2} = \frac{(PI - AE)}{2} \quad (2.16)$$

En donde E , E_{N-1} y E_{N+1} son las energías de N , $(N-1)$ y $(N+1)$ es el sistema electrónico. De tal manera que al aplicar el teorema de Koopmans $PI \approx -\varepsilon_{HOMO}$ y $AE \approx -\varepsilon_{LUMO}$ son el potencial de ionización (PI) y la afinidad electrónica (EA) respectivamente, por lo tanto la ecuación 2.16 puede escribirse como [48, 49]:

$$\eta \approx \frac{\varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO}}{2} \quad (2.17)$$

Cabe mencionar que un valor bajo de dureza se refiere a que la estructura es más estable y, por lo tanto, menos reactiva.

2.14.4. Índice de electrofilicidad (ω)

Este descriptor fue definido por Parr y colaboradores [49,52] con la finalidad de cuantificar el poder electrofílico global de las moléculas, éste da una clasificación cuantitativa de la naturaleza electrofílica global de una molécula con una escala relativa. El índice de electrofilicidad en términos de potencial químico y dureza está dada por la siguiente ecuación:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2.18)$$

En la que ω es el índice de electrofilicidad, que es igual al cuadrado del potencial químico dividido entre dos veces la dureza (η) [49, 52].

2.14.5. Índice de aromaticidad (Δ)

Este descriptor se asocia con la actividad carcinogénica de las moléculas y se define como la diferencia de energía entre HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y HOMO-1 y puede escribirse como [53, 54]:

$$\Delta = [(HOMO) - (HOMO - 1)] \quad (2.19)$$

Se puede identificar a las moléculas de acuerdo con la actividad carcinogénica que presenta mediante las siguientes reglas [53, 54]:

La primera regla es para moléculas con un benzopireno en su estructura la cual menciona que si Δ es mayor que 0.25β (β la energía de resonancia en la teoría de Hückel, aproximadamente igual a 2.4 e.V.) será fuertemente cancerígeno; de lo contrario la molécula no posee actividad carcinogénica.

Para moléculas que no presentan un benzopireno en su estructura existe dos reglas:

- a) Si el HOMO es más alto que la contribución de LDOS (Local Density of States) sobre RHBO (Ring containing Highest Bond Order), la molécula es completamente inactiva.
- b) Si la contribución del HOMO a la LDOS sobre RHBO es mayor que la contribución del HOMO-1 y $\Delta > 0.15\beta$ la molécula puede presentar una actividad cancerígena de moderada a fuerte. Si la contribución de HOMO-1 es mayor que la del HOMO la molécula puede presentar actividad cancerígena de inactiva a débil.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tripanosomiasis americana, es una de las enfermedades farmacológicamente más desatendidas del mundo [12] debido a que esta parasitemia ataca a personas de bajos recursos y el control de la enfermedad es muy costoso, porque no solo requiere la compra de medicamentos, sino que también involucra una serie de estudios clínicos para el diagnóstico, el monitoreo de la enfermedad y el tratamiento de las complicaciones en el periodo crónico. En algunos países de Latinoamérica, como en México, el control de esta enfermedad se basa en el control vectorial que se realiza mediante insecticidas que no son efectivos contra el insecto [55], además existen otras medidas de control que son a través de programas gubernamentales en el que el objetivo es informar a las personas para prevenir el contagio de este padecimiento.

A través de los años, algunas disciplinas como la química orgánica se han dado a la tarea de llevar a cabo la síntesis y caracterización de nuevos compuestos con actividad antichagásica. Esta búsqueda que va desde la extracción de compuestos naturales hasta la síntesis de nuevas moléculas conlleva un gasto en tiempo y dinero. En la actualidad la contribución de la química cuántica y la química computacional, han sido de gran importancia en el estudio de moléculas con fines terapéuticos, porque generan información confiable respecto a la estructura y propiedades fisicoquímicas que permiten el desarrollo de nuevos fármacos de interés biológico con un gasto menor de recursos al requerido por los métodos experimentales.

El presente trabajo de tesis se enfocó a la caracterización de la estructura electrónica y las propiedades fisicoquímicas de moléculas antichagásicas de tipo nifurtimox, con la finalidad

de proporcionar un modelo que conduzca al diseño de nuevas moléculas con características químico-biológicas específicas y con menos efectos tóxicos.

4. OBJETIVOS

4.1. GENERAL

Analizar la estructura electrónica, los parámetros geométricos, las propiedades fisicoquímicas y la reactividad química de moléculas antichagásicas de tipo nifurtimox, a través de la teoría de funcionales de la densidad, con la finalidad de proponer nuevas estructuras con características químico-biológicas específicas para diseñar en un futuro nuevas moléculas que mantengan y/o mejoren su acción tripanocida y reduzcan los efectos tóxicos.

4.2. PARTICULARES

- Determinar la geometría de mínima energía de cada una de las moléculas derivadas de 5-nitrofuranos neutras y de sus aniones a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).
- Realizar el cálculo de las frecuencias vibracionales de cada molécula.
- Analizar los parámetros geométricos: longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros de cada una de las moléculas derivadas de 5-nitrofuranos.
- A partir de cálculos puntuales, determinar los descriptores químico-cuánticos: energía de desprotonación, dureza, índice de electrofilia, aromaticidad, las cargas atómicas, los orbitales moleculares HOMO y LUMO y las isosuperficies del potencial electrostático de cada una de las moléculas derivadas de 5-nitrofuranos.

5. HIPÓTESIS

El análisis de la estructura electrónica, los parámetros geométricos, las propiedades fisicoquímicas y la reactividad química de moléculas derivadas de 5-nitrofuranos, permitirá conocer los sitios reactivos y de interacción más importantes para diseñar nuevas moléculas que mantengan y/o mejoren su acción tripanocida y reduzcan los efectos tóxicos.

6. METODOLOGÍA

La presente investigación se llevó a cabo en el área de Química Computacional y Modelado Molecular que cuenta con el siguiente equipo:

6.1. HARDWARE

- Dos estaciones de trabajo con procesadores Intel Xeon de dos núcleos, con 2 GB en memoria RAM, con sistema operativo Linux, para realizar cálculos de estructura electrónica.
- Una estación de trabajo que cuenta con dos procesadores Xeon de 6-Core, 6 GB de memoria, modelo Mac Pro 12 Core y con sistema operativo Lion, que permite el cálculo y la visualización de la estructura electrónica de las moléculas bajo estudio.
- Acceso a la supercomputadora “KanBalam” que cuenta con 1368 procesadores AMD Opteron de 2.6GHz y 3016 GB de memoria RAM, distribuidos en 337 nodos de cálculo, cada uno con 8 GB RAM y dos procesadores duales y en 5 nodos especializados, con 64 GB RAM. Su sistema operativo GNU/Linux. Dispone de un sistema de almacenamiento de 768 discos duros de 200 GB cada uno que proporcionan un total de 160 TB de almacenamiento.
- Acceso a la nueva supercomputadora “Miztli”, la cual es un sistema HP Cluster Platform 300SL con una capacidad de procesamiento de 118TFlop/s o, dicho de otra manera, puede realizar 118 billones de operaciones aritméticas por segundo. Cuenta con 5312 núcleos de procesamiento Intel E5-2670, 16 targetas NVIDIA

m2090, una memoria RAM total de 15000 Gbytes y un sistema de almacenamiento masivo de 750 Terabytes.

6.2. SOFTWARE

- Paquetes computacionales para el cálculo de propiedades moleculares y de la estructura electrónica Gaussian 03 y 09.
- Paquetes computacionales para la visualización gráfica y cálculos de la estructura electrónica Spartan versión 08 y 10.
- Paquetes de visualización grafica GaussView 5.0, Moldraw y software libre.

6.3. DETALLES TEÓRICOS-METODOLOGÍA

- Se construyó la matriz z para cada molécula y se le realizó un barrido conformacional en el programa Moldraw con la finalidad de encontrar el conformero de mínima energía y de esta manera, llevarlo a la optimización en el programa Gaussian 03.
- Al obtener las estructuras iniciales de mínima energía (neutras), se realizaron los cálculos de optimización a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) con el funcional híbridos B3LYP y con el conjunto base 6-31G(d) en el programa Gaussian 03.

- A partir de estas estructuras, se hizo otro proceso de optimización aumentando el tamaño del conjunto base, esta vez se utilizó la base de tipo gaussiana 6-311+G(d,p), en el programa Gaussian 09. De estas moléculas, se analizaron sus parámetros geométricos y, por otro lado, se calcularon y analizaron las frecuencias de cada una de las estructuras para asegurar que fuera la de mínima energía y que no se tratara de un estado de transición para posteriormente realizar los cálculos puntuales.
- Como se mencionó antes, las estructuras optimizadas se utilizaron para obtener los cálculos puntuales a nivel 6-311+G(2d,2p). Se calcularon las cargas atómicas a partir del potencial electrostático mediante el esquema CHELPG, para determinar los sitios susceptibles a un ataque de tipo electrofílico o nucleofílico. La energía total de cada molécula fue corregida al incluir el punto cero de la energía vibracional (o en inglés zero-point vibrational energy, ZPVE). Estas mismas moléculas se utilizaron para obtener los descriptores químico-cuánticos.
- En el programa Spartan 08 se calcularon las isosuperficies de HOMO, LUMO y de la densidad del potencial electrostático.
- Finalmente, para determinar la acidez relativa de los grupos: azometino y vinilo, se calculó la energía de desprotonación, ΔE , del H₉ (Figura 6.1) de acuerdo a la siguiente reacción:



Donde AH representa la estructura neutra, A^- es la estructura aniónica y H^+ es el protón.

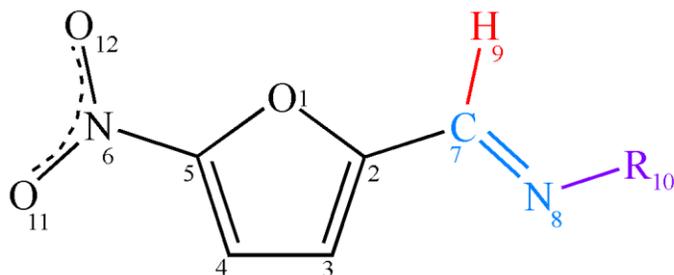


Figura 6.1. Estructura genérica de las moléculas que contienen al grupo azometino.

- Los aniones se obtuvieron a partir de la estructura neutra la cual se desprotonó en la posición C_7 y se llevó a la optimización y el cálculo de las frecuencias vibracionales con la base 6-311+G(d,p); posteriormente se realizó el cálculo puntual de cada estructura con el conjunto base 6-311+G(2d,2p).

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para organizar la información y facilitar la discusión de las propiedades geométricas, fisicoquímicas y de reactividad química de las moléculas estas se clasificaron en dos familias de acuerdo con el tipo de grupo funcional unido al átomo C₂ que contienen dichas estructuras. En primer lugar, las que poseen un grupo azometino (-C=N-): nifurtimox (NFTX), nidroxizona (NDXZ), nifuroxazida (NFXZ), nifurtoinol (NFTN) y nifurfolina (NFFL), Figura 7.1; y las que contienen un grupo vinilo (-C=C-): nifurprazina (NFPZ), chinifur (CHNF) y nifurzida (NFZD); como se observa en la Figura 7.7.

7.1. 5-NITROFURANOS ANÁLOGOS DE NIFURTIMOX QUE CONTIENEN UN GRUPO AZOMETINO

En la Tabla 7.1 se presenta la estructura genérica de 5-nitrofuranos que contienen al grupo azometino (-C=N-), el nombre sistémico, el nombre común, la abreviatura y el sustituyente R₁₀ que se manejará durante la discusión de los resultados.

TABLA 7.1. Estructura genérica, nombre sistmático y nombre común de Nifurtimox y análogos.

Estructura genérica			
Nombre Sistemático [56, 57]	Nombre común [57]	Abreviatura	R ₁₀
3-metil-N-[5-nitro-2-furanyl) metilen] -4-tiomorfolinamina-1,1-dioxido	<i>Nifurtimox</i>	NFTX	
(2E)-1-(2-hidroxietyl)-2-[(5-nitro-2-furil) metilen] hidrazincarboxamida	<i>Nidroxizona</i>	NDXZ	
4-hidroxi-N-[(E)-(5-nitro-2-furil) metilen] benzohidrazida	<i>Nifuroxazida</i>	NFXZ	
3-(hidroximetil)-1-[[5-nitro-2-furanil) metilen] amino]-2,4-imidazolidinadiona	<i>Nifurtoinol</i>	NFTN	
3-(4-morfolinilmetil)-1-[[5-nitro-2-furanil) metilen] amino]-2,4-imidazolidinadiona	<i>Nifurfolina</i>	NFFL	

7.1.1. Parámetros geométricos

Para la obtención de los parámetros geométricos se realizó la optimización de cada una de las moléculas con el funcional híbrido B3LYP y con el conjunto base 6-311+G(d,p). Para realizar la corrección a la energía y asegurarse de que las estructuras con las que se trabajó fueran las de mínima energía se realizaron los cálculos de las frecuencias.

En la Figura 7.1 se observa la estructura genérica de los 5-nitrofuranos análogos de nifurtimox en la que se puede ver el grupo farmacóforo 5-nitro-2-furil, del cual se tiene conocimiento de que posee actividad en contra de *T. cruzi* debido a la presencia del grupo nitro (NO₂) en la posición 5 del heterociclo furano [10,11]. Además, se muestra la numeración de los átomos del 5-nitrofurano (5-nitro-2-furil) en acuerdo con la nomenclatura empleada por la IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) [58] y que se manejará en la presente investigación.

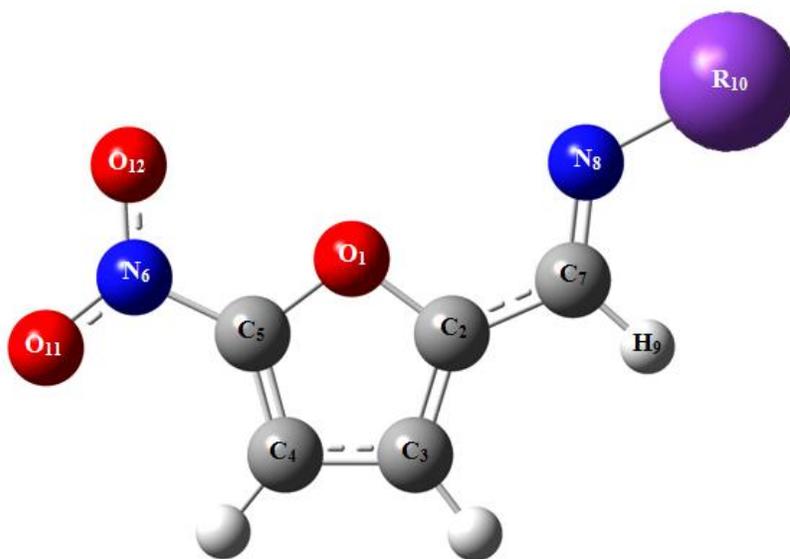
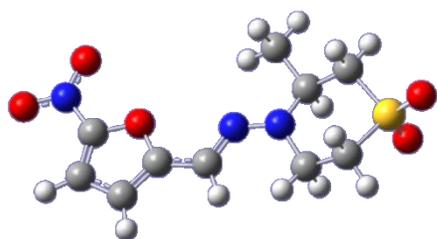
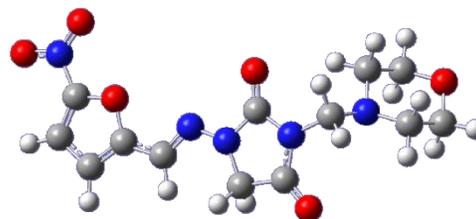


Figura 7.1. Estructuras optimizadas genérica de nifurtimox y análogos.

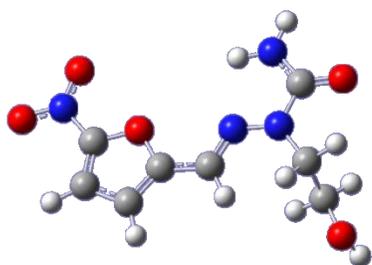
Las moléculas optimizadas de nifurtimox y análogos que contiene un grupo azometino se observan en la Figura 7.2.



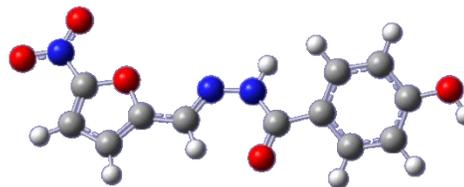
Nifurtimox
(NFTX)



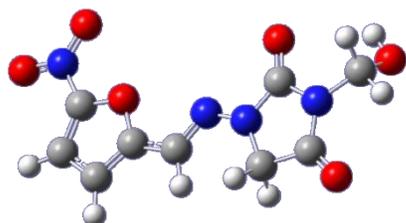
Nifurfolina
(NFLF)



Nidroxizona
(NDXZ)



Nifuroxazida
(NFXZ)



Nifurtoinol
(NFTN)

Figura 7.2. Estructuras optimizadas de nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

A continuación en la Tabla 7.2 se muestran los parámetros geométricos como las distancias de enlace, los ángulos de enlace y ángulos diedros de éstas estructuras; los resultados se comparan con algunos valores de la estructura cristalina de Rayos X de (4*E*)-1,5-Dimetil-4-[(5nitrofurano-2-il)-metilnamino]-2-fenil-1*H*-pirazol-3(2*H*)-ona [59].

TABLA 7.2. Parámetros geométricos obtenidos para las moléculas del grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(d,p) *

Parámetro	NFTX	NDXZ	NFTN	NFFL	NFXZ	Rayos X [59]
O ₁ -C ₅	1.352	1.351	1.349	1.349	1.348	1.352
C ₅ -C ₄	1.366	1.366	1.365	1.366	1.366	1.349
C ₂ -O ₁	1.359	1.360	1.359	1.359	1.361	1.378
C ₂ -C ₇	1.442	1.441	1.442	1.442	1.444	1.438
C ₇ -N ₈	1.288	1.288	1.285	1.285	1.287	1.285
C ₇ -H ₉	1.089	1.088	1.091	1.091	1.084	0.930
N ₈ -R ₁₀	1.340	1.340	1.342	1.340	1.356	1.387
C ₅ -C ₄ -C ₃	105.16	105.14	104.97	104.99	104.98	105.90
C ₂ -C ₇ -N ₈	120.06	120.06	121.23	121.17	119.28	118.60
C ₂ -O ₁ -C ₅	106.36	106.32	106.18	106.20	106.25	105.17
N ₆ -C ₅ -O ₁	117.57	117.48	117.63	117.65	117.59	116.30
C ₇ -N ₈ -R ₁₀	124.17	122.10	118.88	119.00	121.71	120.64
O ₁ -C ₂ -C ₇	119.59	119.30	119.83	119.81	120.17	116.10
C ₅ -C ₄ -C ₃ -C ₂	0.02	0.02	0.01	0.01	0.00	0.40
O ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.00	0.00	0.00	-0.01	0.01	-0.30
C ₇ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-179.61	179.96	-179.97	-179.91	-179.99	-178.50
N ₆ -C ₅ -O ₁ -C ₂	-179.91	-179.91	-179.97	-179.93	179.97	-178.63
N ₈ -C ₇ -C ₂ -O ₁	0.89	-0.13	0.34	0.42	-0.20	-178.96
R ₁₀ -N ₈ -C ₇ -C ₂	176.92	179.18	179.99	-179.81	179.23	178.65

*Los valores de la longitud de enlace están dados en Angstrom (Å) y los ángulos de enlace y diedros en grados (°).

De acuerdo con los resultados anteriores, las longitudes de enlace de C_7-N_8 de NFTN y NFFL son las más cortas de este grupo; por el contrario, NFTX y NDXZ poseen la distancia de enlace más larga. De manera inversa, la distancia de enlace C_7-H_9 de NFTN y NFFL tienen una longitud más grande; en tanto que la distancia para el mismo enlace de NFXZ es la más pequeña. La distancia de enlace N_8-R_{10} de la molécula de NFXZ es la más grande, mientras que para NFTX, NDXZ y NFFL poseen la distancia más corta.

De manera general, los valores para las distancias de enlace de las moléculas en estudio no varían significativamente entre sí; sin embargo, con respecto a la estructura cristalina la variación es menor a 0.02 \AA , excepto para las longitudes de enlace C_7-H_9 y N_8-R_{10} que son mayores a 0.04 \AA , lo cual podría estar relacionado con el efecto que puede presentar el grupo sustituyente R_{10} sobre la estructura geométrica de cada una de las moléculas.

En cuanto a los valores del ángulo de enlace $C_2-C_7-N_8$ es mayor en la molécula de NFTN mientras que en NFXZ presenta un valor menor. Por otro lado, NFTX tiene el ángulo de enlace $C_7-N_8-R_{10}$ más grande; mientras que la estructura de NFTN tiene el ángulo más cerrado. Las diferencias de los dos ángulos antes mencionados se puede deber al efecto que el sustituyente R_{10} tiene sobre los grupos azometino y 5-nitro-2-furil.

En comparación con la estructura de rayos X las variaciones más relevantes se encuentran en el ángulo de enlace $C_7-N_8-R_{10}$ debido a la influencia del grupo R_{10} y en el ángulo $O_1-C_2-C_7$ que posiblemente se ve afectado por el grupo nitro (NO_2).

Por otro lado, los valores de los ángulos diedros $C_5-C_4-C_3-C_2$, $O_1-C_2-C_3-C_4$ y $N_6-C_5-O_1-C_2$ del grupo nitro y del anillo furano no presentan una diferencia significativa entre sí; además, se observa que tanto el grupo nitro como el grupo azometino son coplanares al

anillo; así como se muestra en la Figura 7.3. Para los ángulos $C_7-C_2-C_3-C_4$ y $R_{10}-N_8-C_7-C_2$ de las moléculas de NDXZ, NFTN, NFFL y NFXZ los valores de los ángulos diedros son muy semejantes entre ellos, mientras que para NFTX el mismo ángulo diedro varía en mayor medida con respecto a los datos de las otras estructuras lo que posiblemente se debe al efecto del grupo sustituyente R_{10} . Asimismo, los valores del ángulo $N_8-C_7-C_2-O_1$ presentan una variación mayor lo cual podría estar relacionado al efecto del grupo sustituyente.

Los valores de los ángulos diedros de las moléculas en estudio no presentan una variación relevante con respecto a la estructura de rayos X [59].

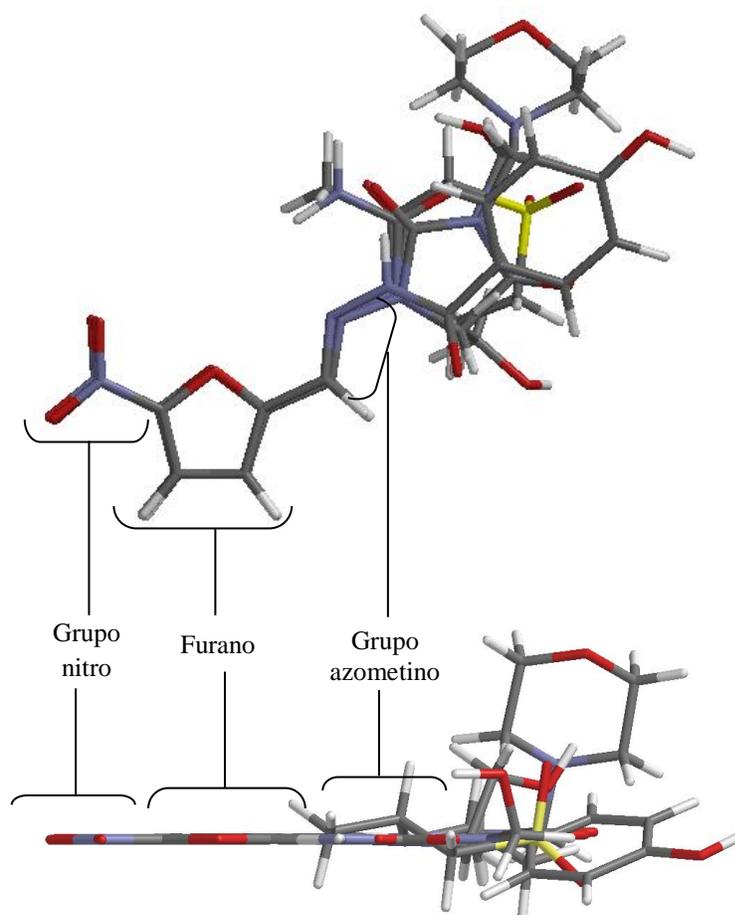


Figura 7.3. Superposición de Nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

7.1.2. Energías de desprotonación

Con la finalidad de conocer los sitios importantes de interacción; se determinó la acidez relativa del grupo azometino, la cual se obtiene a partir de la energía de desprotonación, ΔE , ésta fue calculada a través de la desprotonación del H₉ de acuerdo con la reacción:



Es necesario resaltar que un valor pequeño de ΔE hace referencia a una acidez mayor del grupo azometino.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 7.3.

TABLA 7.3. Energías de desprotonación, ΔE , de Nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	-E° (u.a.)	ZPVE	-E ⁻ (u.a.)	ZPVE	ΔE (kcal/mol)
NFTX	-1327.51658	0.2412	-1326.94844	0.2259	348.50
NFTN	-1018.27953	0.1874	-1017.72088	0.1730	342.78
NFFL	-1229.70797	0.2973	-1229.14667	0.2826	344.11
NDXZ	-906.12306	0.1985	-905.55557	0.1846	348.43
NFXZ	-1003.20306	0.2057	-1002.61608	0.1901	359.49

En la Tabla anterior, se agrupan las moléculas de nifurtimox y análogos de mayor a menor acidez $\text{NFTN} > \text{NFFL} > \text{NDXZ} > \text{NFTX} > \text{NFXZ}$; siendo NFTN y NFFL las estructuras que poseen mayor acidez de todas las moléculas que contienen un grupo azometino; la acidez que presenta se debe al posible efecto electroatractor que ejercen el sustituyente R_{10} y el grupo NO_2 sobre el grupo azometino, lo antes mencionado se corrobora con la longitud de enlace $\text{C}_7\text{-H}_9$ debido a que son las moléculas con la mayor distancia de enlace, lo que sugiere que este enlace es más débil en estas estructuras con respecto a las demás.

Por el contrario, la estructura que tiene menor acidez es NFXZ, posiblemente se debe a la influencia de tipo electrodonadora del grupo sustituyente R_{10} hacia el grupo azometino compensando el efecto electroatractor del nitroheterociclo; lo anterior está en acuerdo con la distancia de enlace del $\text{C}_7\text{-H}_9$ debido a que es el valor más pequeño, el más fuerte y por lo tanto requiere de más energía para romperse.

Cabe mencionar que los resultados anteriores están en acuerdo con lo publicado por Soriano-Correa y colaboradores [9] para los nitrofuranos similares a los 5-nitrofuranos que contienen un grupo azometino analizados en la presente investigación.

7.1.3. Descriptores globales de la reactividad química

En la Tabla 7.4 se agrupan los descriptores globales de la reactividad química como el potencial de ionización (PI), la dureza (η), el índice de electrofilia (ω) y la aromaticidad (Δ).

TABLA 7.4. Descriptores globales de reactividad química evaluados para Nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	HOMO	HOMO-1	LUMO	PI*	η^*	ω^*	Δ^{*a}
NFTX	-0.2381	-0.3040	-0.1114	6.48	3.45	3.28	1.79
NFTN	-0.2569	-0.3037	-0.1215	6.99	3.68	3.60	1.27
NFFL	-0.2444	-0.2531	-0.1187	6.65	3.42	3.57	0.24
NDXZ	-0.2433	-0.2912	-0.1165	6.62	3.45	3.47	1.30
NFXZ	-0.2445	-0.2616	-0.1126	6.65	3.59	3.29	0.47

^a Δ parámetro tomado como la diferencia de energía [HOMO-(HOMO-1)]
 *Los resultados están dados en electron volts (e.V.)

- **Potencial de ionización (PI)**

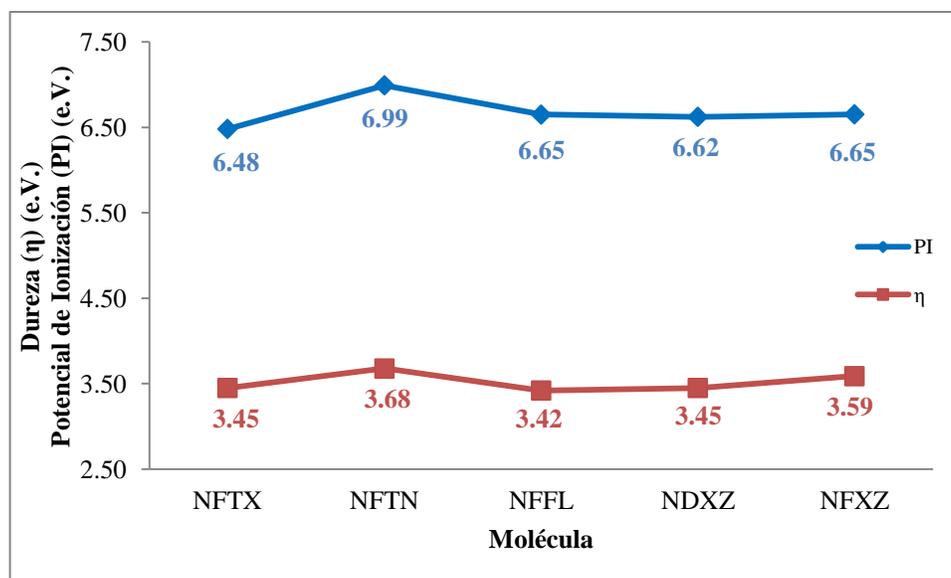
El potencial de ionización, PI, es la energía necesaria para desprender un electrón de un átomo o molécula y éste se relaciona con el efecto oxidante de la estructura en el cual un valor alto corresponde a un efecto oxidante menor de la molécula.

De acuerdo con los resultados obtenidos, en la tabla anterior la relación es NFTX>NDXZ>NFFL≈NFXZ>NFTN de acuerdo con el efecto oxidante que presenta cada molécula; por lo tanto, NFTX es la molécula que posee el efecto oxidante mayor ya que requiere de menor energía para extraer un electrón de su última capa, a su vez el hecho de necesitar menos energía hace a NFTX la estructura más reactiva y por lo tanto menos estable de este grupo. En contraste, NFTN es la estructura que tiene el valor más alto de PI por lo que es posible que sea la molécula menos oxidante.

- **Dureza (η)**

Otro descriptor analizado es la dureza que se define como la resistencia al cambio en función de la densidad electrónica y para las moléculas en estudio se ordena de la siguiente manera: NFTN>NFXZ>NFTX≈NDXZ>NFFL; en las que NFTN es la estructura más dura y por lo tanto la más estable, dichos resultados están en acuerdo con el potencial de ionización debido a que presenta el valor más alto; por el contrario NFFL es la menos dura y por lo tanto la más reactiva la cual a pesar de poseer un potencial de ionización intermedio resulta ser una molécula reactiva.

Asimismo, con base en la ecuación 2.17 la relación entre el potencial de ionización y la dureza es directamente proporcional y se puede observar en la Gráfica 7.1.



Gráfica 7.1. Comparación del PI y η vs moléculas que contienen al grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

De acuerdo con los resultados obtenidos, la tendencia que se observa en la gráfica anterior el PI y la η muestran un comportamiento semejante en ambos descriptores en donde un valor grande refleja mayor estabilidad de la molécula y por lo tanto menor reactividad de la misma.

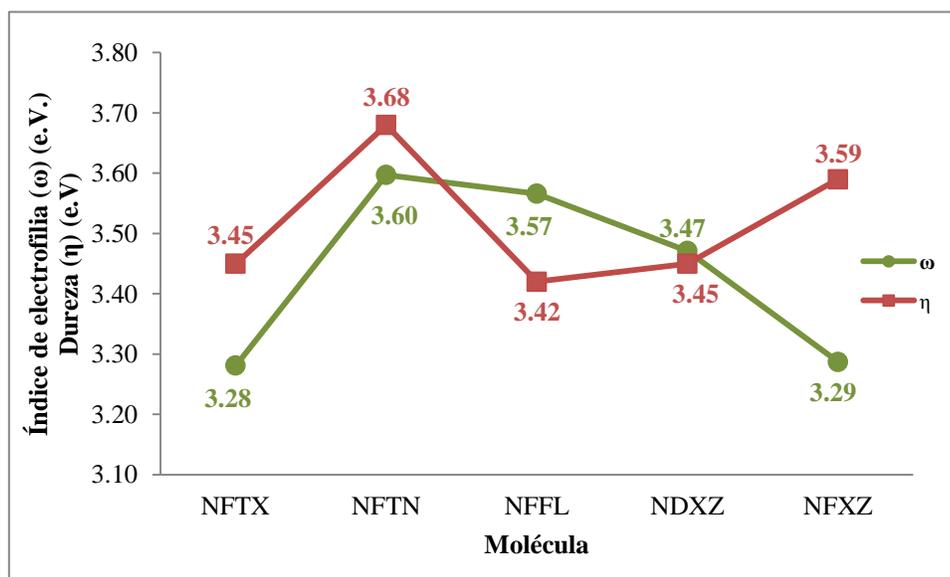
- **Índice de electrofilia (ω)**

En la Tabla 7.4 se presenta el índice de electrofilia, ω , que es una medida de la capacidad de las moléculas para aceptar densidad electrónica; mostrando la siguiente relación $\text{NFTN} > \text{NFFL} > \text{NDXZ} > \text{NFXZ} > \text{NFTX}$; obsérvese que NFTN y NFFL tienen el valor del índice de electrofilia más alto que sus análogos, por lo que se infiere que poseen una mayor tendencia a adquirir una carga electrónica adicional; dichos resultados se corroboran con el ΔE de las estructuras ya que son los dos valores más bajos siendo un indicativo de mayor acidez; y al mismo tiempo con las distancias de enlace $\text{C}_7\text{-H}_9$ ya que para ambos casos es la longitud más grande; nótese que NFTN es la molécula que tiene el PI más alto, es decir, que es la molécula que requiere una energía mayor para liberar carga electrónica por lo tanto es una estructura que soporta una carga negativa adicional.

Por el contrario, NFTX es la molécula que presenta el índice de electrofilia más bajo por lo que es la molécula que menos aceptaría una carga negativa adicional y que de acuerdo con su PI es la estructura que podría ceder electrones más fácilmente; cabe mencionar que tiene un valor de acidez y una distancia de enlace $\text{C}_7\text{-H}_9$ intermedias con respecto a sus análogas. Para la estructura de NFXZ se reporta el segundo valor más bajo de ω por lo que se infiere que no es una estructura que fácilmente acepte una carga electrónica y acorde con el ΔE es

la molécula que presenta menor acidez, lo antes mencionado se avala con la distancia de enlace más pequeña y por lo tanto es un enlace más fuerte de las moléculas en estudio.

Por otra parte, con base en la ecuación 2.18 se podría inferir que la relación que guardan la η y el ω es inversa; cabe mencionar que para las moléculas en estudio esta afirmación no resulta del todo cierta debido a que el índice de electrofilia también depende del potencial químico, para reafirmar lo antes mencionado se muestra la Gráfica 7.2 en la que se comparan los valores y tendencias de la dureza y la electrofilia.



Gráfica 7.2. Comparación de la η y ω vs moléculas que contienen al grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

En la gráfica anterior se observa que para las moléculas de NFTX, NFTN y NDXZ la tendencia que tiene la dureza y la electrofilia son proporcionales; mientras que para NFFL y NFXZ la relación es inversa, esto es posible al cambio del potencial químico de cada

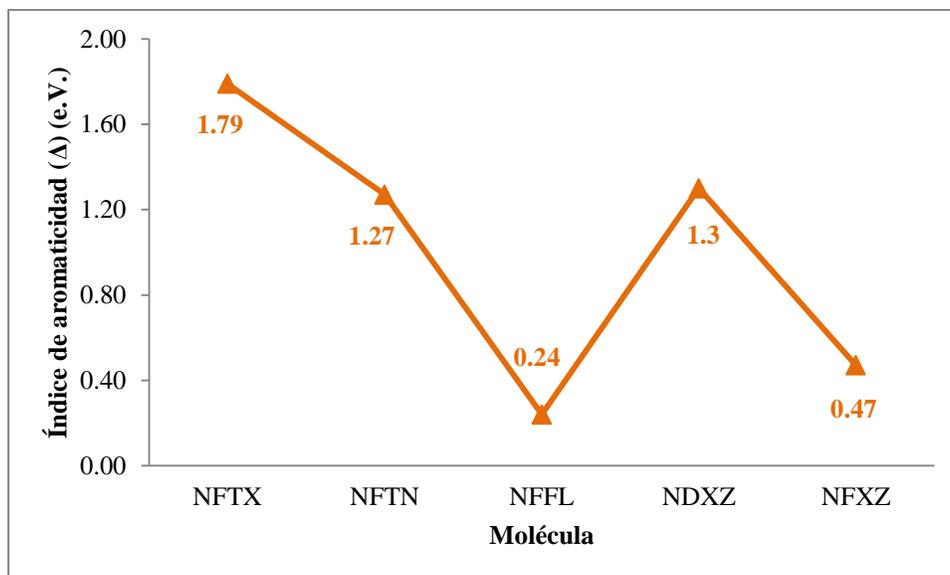
estructura debido a que de acuerdo a la ecuación 2.18 el índice de electrofilia no solo depende de la dureza sino que también depende del potencial químico, que a su vez depende de la naturaleza del funcional y de la molécula.

- **Aromaticidad (Δ)**

La aromaticidad es una medida que puede representar de manera indirecta la actividad cancerígena de las moléculas, cabe mencionar que para las estructuras no pirénicas el valor de la aromaticidad no debe ser mayor a 0.15β (dónde $\beta=2.4$ e.V.) debido a que se considera una molécula moderadamente o altamente cancerígena de acuerdo con las reglas de Barone [53, 54].

Las moléculas que se analizan en la Tabla 7.4 van de moderadamente a altamente cancerígenas tal es el caso de nifurtimox, el cual es una de las estructuras que se emplean como fármacos contra *T. cruzi*, NFTX posee el valor de aromaticidad más alto, también posee el índice de electrofilia e IP más pequeños, una dureza intermedia y ΔE intermedia.

La molécula con la aromaticidad más baja del grupo azometino es NFFL la cual es la segunda estructura con el índice de electrofilia más alto, la dureza más baja y la segunda con el ΔE más bajo, por lo que es una molécula con alta reactividad, así como se muestra en la Gráfica 7.3.



Gráfica 7.3. Índice de aromaticidad vs estructuras que contienen un grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

7.1.4. Cargas atómicas

Las cargas atómicas derivadas del potencial electrostático (ESP) de los átomos que conforman al grupo 5-nitro-2-furil así como también del grupo azometino de nifurtimox y análogos se muestran en la Tabla 7.5; mientras que en la Figura 7.4 se visualizan los átomos con numeración de la estructura genérica que se tomaron en cuenta para realizar la Tabla 7.5.

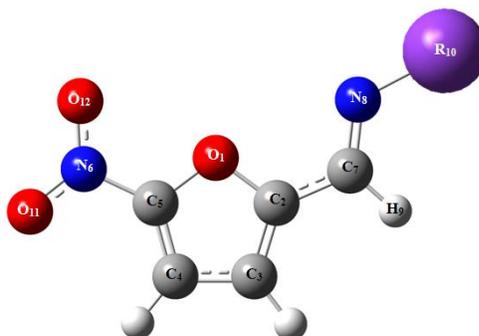


Figura 7.4. Estructura genérica de las moléculas que contienen un grupo azometino.

TABLA 7.5. Cargas atómicas para Nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).*

Molécula	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	N ₆	N ₈	C ₇	H ₉	R _{NO2}	R ₁₀
NFTX	-0.210	0.234	-0.223	-0.100	0.121	0.680	-0.228	0.029	0.040	-0.174	0.223
NFTN	-0.164	0.168	-0.218	-0.072	0.099	0.704	-0.402	0.217	0.026	-0.141	0.203
NFFL	-0.170	0.183	-0.228	-0.070	0.106	0.694	-0.400	0.201	0.028	-0.150	0.216
NDXZ	-0.205	0.203	-0.212	-0.090	0.123	0.677	-0.246	0.057	0.088	-0.170	0.168
NFXZ	-0.222	0.172	-0.204	-0.098	0.151	0.690	-0.355	0.245	0.043	-0.170	0.157

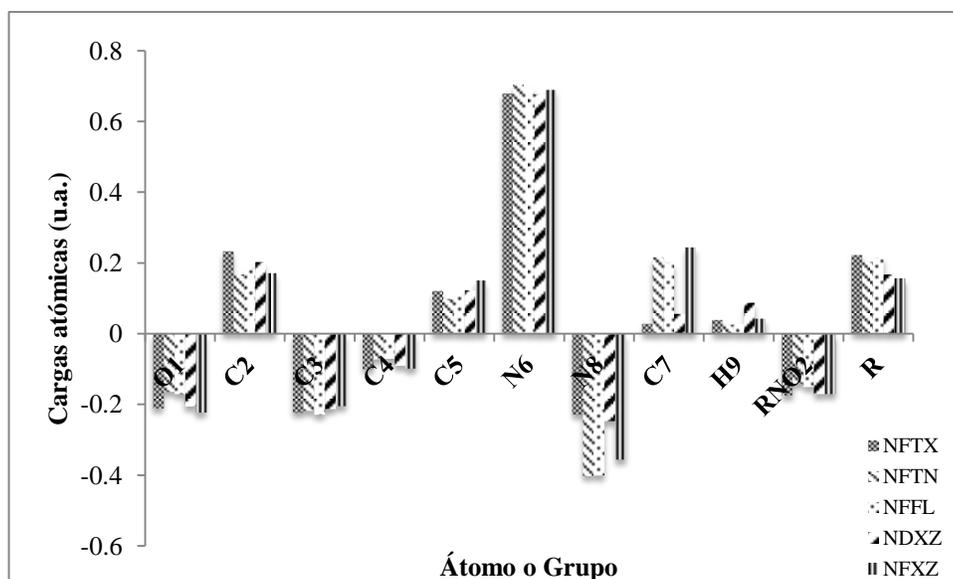
*Cargas atómicas de grupos y átomos en u.a.

Con respecto a los datos anteriores, el hidrógenos en la posición 9 en el NFTN y en la NFFL presentan un valor de carga menos positivo con respecto a sus análogos; sin embargo, el C₇ de éstas moléculas tiene una carga positiva grande lo que sugiere que es un sitio susceptible a un ataque nucleofílico; por otra parte, el N₈ posee la carga más negativa por lo que se infiere que es debido a la naturaleza electroattractora del grupo R₁₀ que atrae a la densidad electrónica al C₇, esto se confirma con la distancia de enlace C₇-N₈ ya que su longitud es la más pequeña en ambas moléculas en comparación con las demás estructuras. De manera general se observa el efecto electroattractor del grupo sustituyente R₁₀ hacia NFTN y NFFL puesto que para los átomos O₁, C₄, N₆ y el grupo NO₂, que forman al heterociclo 5-nitro2-furil, presentan las cargas más positivas en comparación con las otras moléculas en estudio. Lo anterior contribuye con la posibilidad de que el sustituyente R₁₀ para ambas moléculas ejerce un efecto electroattractor sobre el grupo azometino. Con el análisis de las cargas atómicas, de las longitudes de enlace y de las energías de

desprotonación (ΔE) se corrobora que NFTN y NFFL son las moléculas con mayor acidez y el ω más alto.

En contraste, NFXZ es la estructura que posee una carga para H_9 y N_8 intermedia y para C_7 es la más positiva; por lo tanto este átomo es de carácter electrofílico. La carga que presenta el grupo nitro de esta molécula es el una de las más negativas esto sugiere que el grupo sustituyente R le dona carga electrónica al grupo 5-nitro-2-furil.

La discusión anterior se puede visualizar de mejor manera en la Gráfica 7.4 en la que se observan las tendencias de las cargas atómicas para cada molécula.



Gráfica 7.4. Cargas atómicas vs átomo o grupo de los 5-nitrofuranos que contienen un grupo azometino a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

7.1.5. Isosuperficies de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO-LUMO)

En la Figura 7.5 se ilustran las isosuperficies de los orbitales moleculares ocupados de mayor energía (HOMO) y los orbitales moleculares de menor energía (LUMO) de las moléculas que contienen un grupo azometino determinadas a nivel B3LYP con el conjunto base 6-311+G(2d,2p) con el programa Spartan 06, en el que el color rojo representa la concentración de carga negativa y por lo tanto a las zonas susceptibles a ataques de tipo electrofílico; mientras que el color azul representa a la deficiencia de carga electrónica y son las zonas que pueden sufrir un ataque de tipo nucleofílico.

Referente a las isosuperficies de nifurtimox y análogos, se puede ver que en HOMO las moléculas de NFTN, NDXZ y NFXZ poseen sitios reactivos en toda la estructura; para NFTX estos sitios reactivos abarcan a los grupos 5-nitro-2-furil y azometino, excepto para el NFFL en este orbital su sitio reactivo se encuentra en el sustituyente R₁₀.

Respecto al LUMO se observa que los sitios reactivos deficientes de carga se encuentra en el grupo farmacóforo y el grupo azometino, en dichos sitios se puede llevar a cabo un ataque nucleofílico.

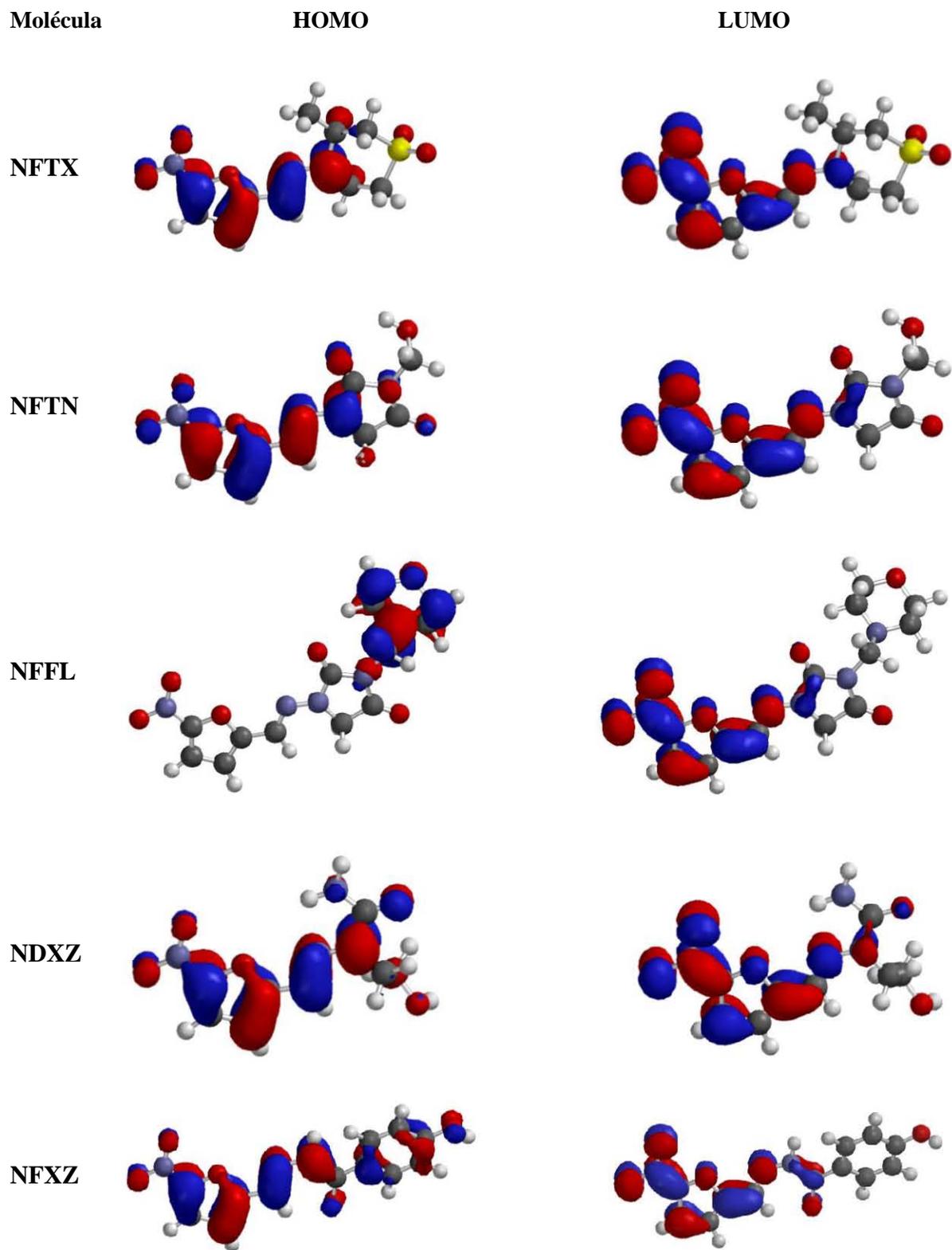


Figura 7.5. Isosuperficies de HOMO y LUMO a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p)

7.1.6. Isosuperficies del Potencial Electrostático

La Figura 7.6 ilustra las isosuperficies del potencial electrostático en donde se observa que densidad electrónica se encuentra deslocalizada sobre el anillo de furano; además, se visualiza el efecto electroatractor de la cadena lateral de NFTN y NFFL, esto refuerza el análisis que se ha llevado durante la discusión; además para estas dos moléculas que son las más ácidas, adicionalmente se puede ver que el átomo H₉ está completamente desprotegido y que el grupo R₁₀ concentra la densidad electrónica debido a que contiene átomos electronegativos como el nitrógeno y el oxígeno.

En esta misma Figura se observa que NFTX posee un grupo SO₂ el cual conserva una gran densidad electrónica; sin embargo, la densidad de éste no se distribuye a lo largo del grupo azometino debido a que el sustituyente R₁₀ no contiene insaturaciones.

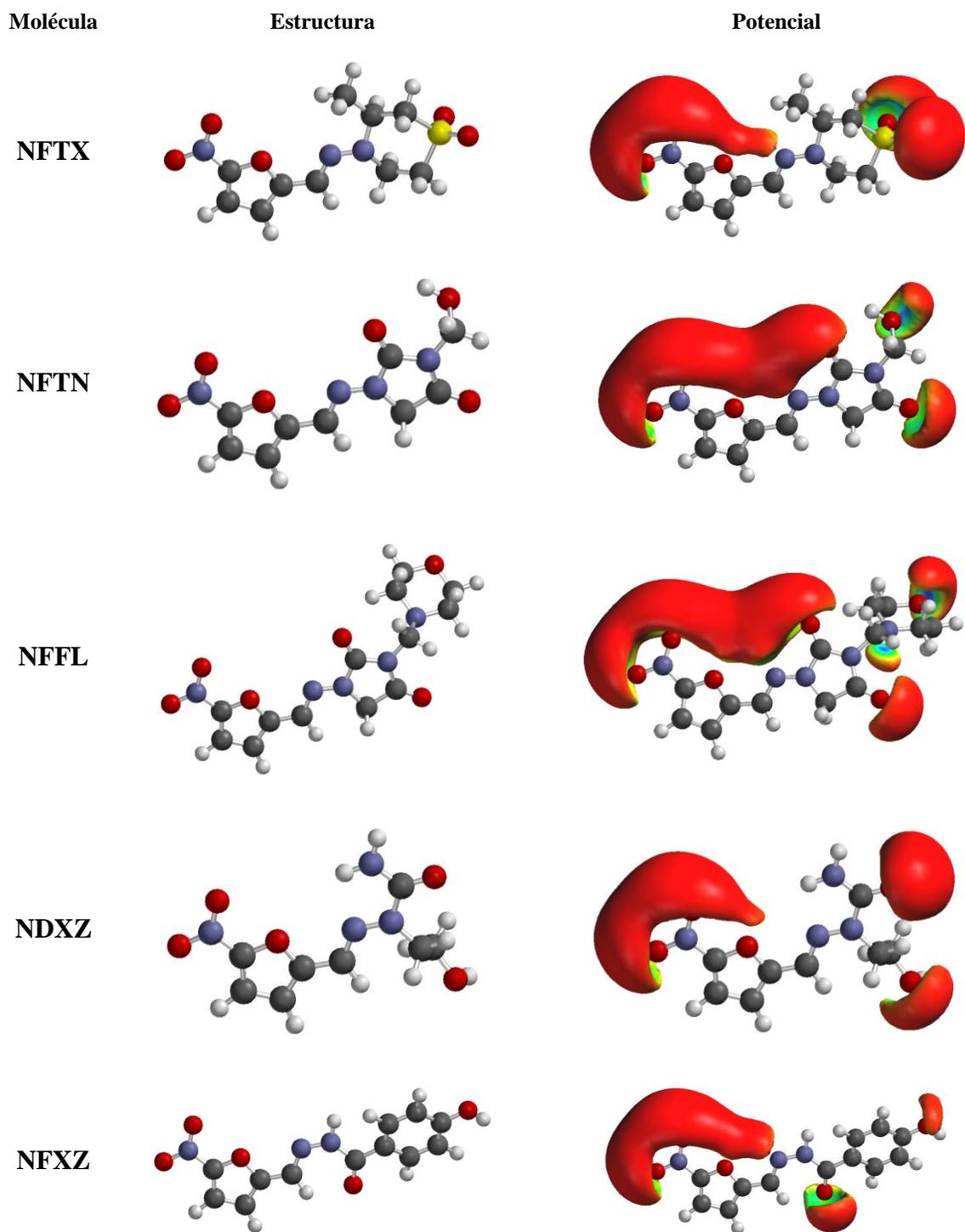
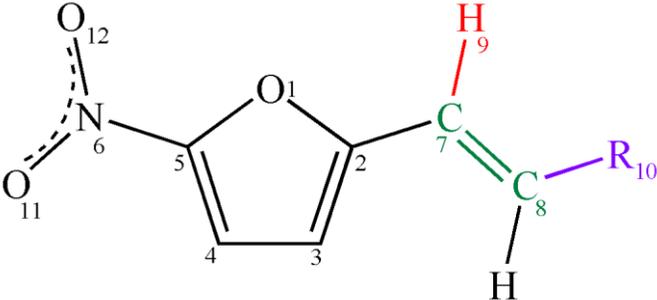
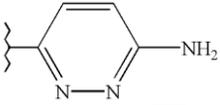
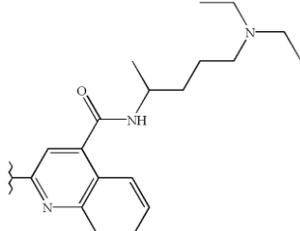
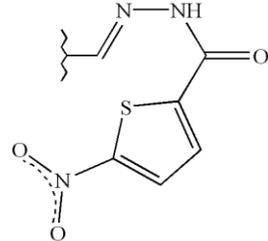


Figura 7.6. Isosuperficies de la densidad del potencial electrostático a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

7.2. 5-NITROFURANOS ANÁLOGOS DE NIFURTIMOX QUE CONTIENEN UN GRUPO VINILO

La Tabla 7.6 muestra la estructura genérica de las moléculas que contienen al grupo vinilo (-C=C-) compuesta por el grupo farmacóforo: 5-nitro-2-furil; el nombre sistémico, el nombre común, la abreviatura y el grupo sustituyente R₁₀ de cada uno de los 5-nitrofuranos.

TABLA 7.6. Estructura genérica, nombre sistemático y nombre común de análogos de Nifurtimox que contienen un grupo vinilo.

Estructura genérica			
			
Nombre Sistemático [56, 57]	Nombre común [57]	Abreviatura	R
6-[(E)-2-(5-nitro-2-furil) vinil] -3-piridazinamina	<i>Nifurprazina</i>	NFPZ	
N-[5-(dietilamino)-2-pentanilo]-2-[(E)-2-(5-nitro-2-furil)vinil]-4-quinolinacarboxamida	<i>Chinifur</i>	CHNF	
5-nitro-N-[(1E,2E)-3-(5-nitro-2-furil)-2-propen-1-iliden]-2-tiofen-carbohidrazida.	<i>Nifurzida</i>	NFZD	

7.2.1. Parámetros geométricos

En la Figura 7.7 se presenta a la estructura genérica de los 5-nitrofuranos que contienen un grupo vinilo

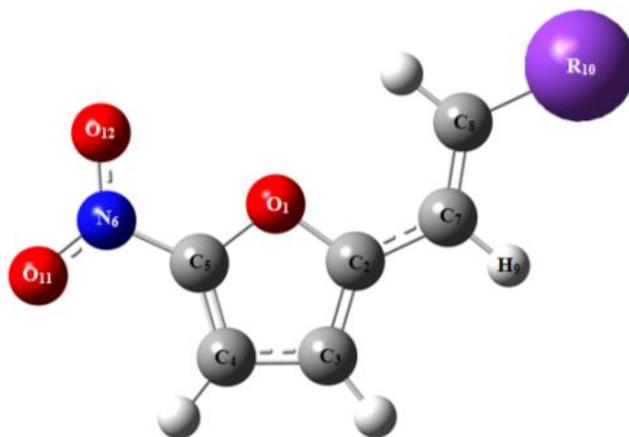


Figura 7.7. Estructura genérica de los nitrofuranos análogos de nifurtimox que contienen un grupo vinilo.

Las moléculas optimizadas de los 5-nitrofuranos análogos de nifurtimox que contiene un grupo azometino se observan en la Figura 7.8.

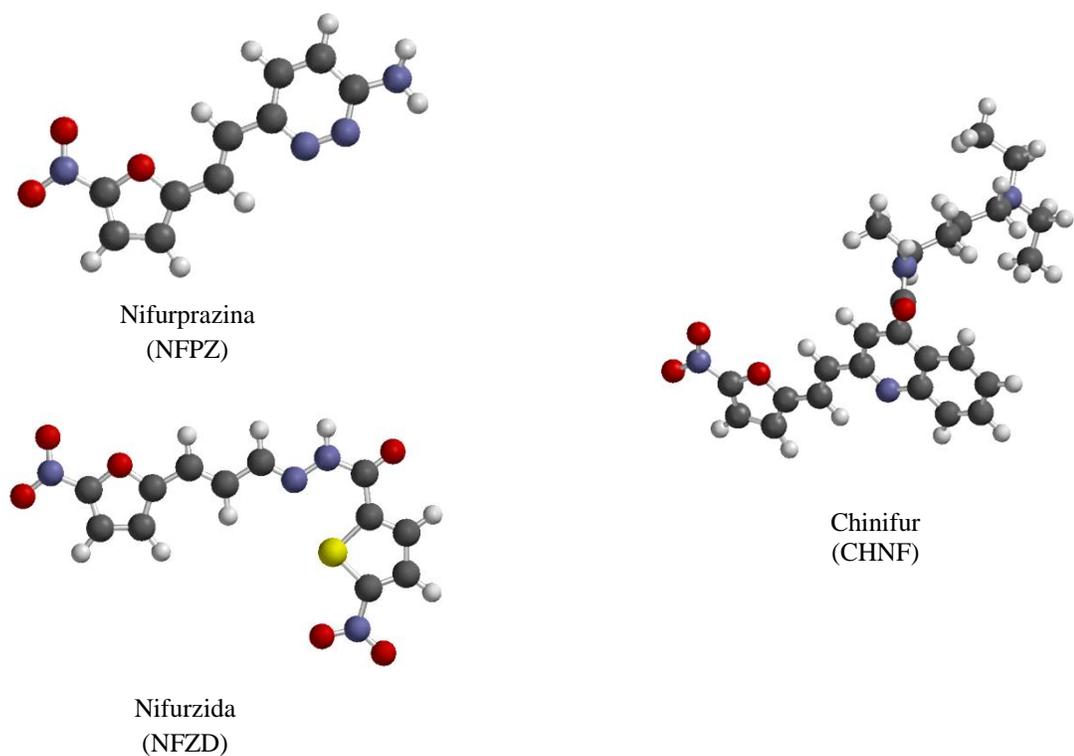


Figura 7.8. Estructuras optimizadas de análogos de nifurtimox con un grupo vinilo nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

De acuerdo a los resultados obtenidos de los parámetros geométricos de las distancias de enlace, los ángulos de enlace y ángulos diedros de las estructuras que contienen un grupo vinilo se muestran en la Tabla 7.7; dichos resultados se compararon con algunos valores de la estructura cristalina de rayos X del Ácido trans-5-nitro-2-furanacrilico [60], observándose una buena concordancia entre ellos.

TABLA 7.7. Parámetros geométricos obtenidos para las moléculas del grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)*

Parámetro	CHNF	NFPZ	NFZD	Rayos X[60]
O₁-C₅	1.350	1.351	1.347	1.355
C₅-C₄	1.367	1.367	1.368	1.345
C₂-O₁	1.367	1.367	1.368	1.372
C₂-C₇	1.433	1.433	1.435	1.434
C₇-C₈	1.348	1.349	1.351	1.330
C₇-H₉	1.084	1.084	1.086	
C₈-R₁₀	1.465	1.459	1.438	1.469
C₅-C₄-C₃	105.17	105.24	105.30	105.0
C₂-C₇-C₈	124.87	124.47	124.98	125.9
C₂-O₁-C₅	106.55	106.59	106.60	104.8
N₆-C₅-O₁	117.54	117.55	117.59	116.6
C₇-C₈-R₁₀	123.89	124.65	122.66	119.2
O₁-C₂-C₇	119.01	118.96	115.66	118.5
C₅-C₄-C₃-C₂	0.03	0.00	0.00	
O₁-C₂-C₃-C₄	-0.04	0.00	0.00	
C₇-C₂-C₃-C₄	-179.99	-179.99	180.00	
N₆-C₅-O₁-C₂	-179.81	179.99	-180.00	
C₈-C₇-C₂-O₁	0.85	-0.03	-179.95	
R₁₀-C₈-C₇-C₂	-179.81	-180.00	180.00	

*Las distancias de enlace están dados en Angstrom (Å), los ángulos de enlace y diedros en grados (°).

En los datos anteriores se observa que la longitud de enlace O₁-C₅ de NFZD es menor que en las moléculas de CHNF y NFPZ; por el contrario, los valores de las distancias de los enlaces C₇-C₈ y C₇-H₉ son mayores en la estructura de NFZD que en CHNF y NFPZ. Por otro lado, la distancia del enlace C₈-R₁₀ de CHNF es la más grande con respecto a la

longitud de enlace de NFZD que es la más pequeña, lo cual se puede deber al efecto que ejerce el grupo sustituyente R sobre el grupo vinilo de cada una de las moléculas.

Con respecto al ángulo de enlace C_7-C_8-R en la molécula de NFPZ se observa el valor más alto; mientras que para NFZD este ángulo es más pequeño, posiblemente sea debido a la posición de grupo sustituyente R_{10} porque podría tener alguna interacción con los átomos del grupo vinilo. Por otra parte el ángulo $O_1-C_2-C_7$ tiene el valor más grande en CHNF que en NFPZ y NFZD, lo cual podría estar relacionado con el efecto que puede presentar el grupo R_{10} sobre este ángulo.

Cabe mencionar que tanto para las distancias de enlace como para los ángulos de enlace los valores no varían significativamente con respecto a la estructura cristalina [60].

Al igual que en el grupo azometino, los resultados de los ángulos diedros en el anillo furano son indicativos de la planaridad de los grupos nitro y vinilo con el heterociclo furano, como se observa en la Figura 7.9.

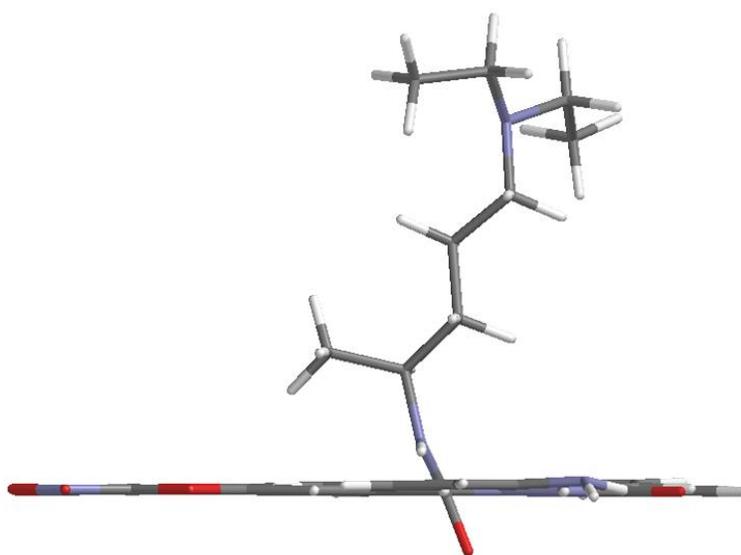


Figura 7.9. Superposición de NFP, CNF y NFD a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

7.2.2. Energías de desprotonación

En la Tabla 7.8 se muestran las energías de desprotonación, ΔE , para las moléculas de NFPZ, CHNF y NFZD. Al igual que para las estructuras que poseen al grupo azometino el ΔE es la energía necesaria para romper el enlace C₇-H₉, obsérvese la Figura 7.7.

TABLA 7.8. Energías de desprotonación, ΔE , de moléculas del grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	-E° (u.a.)	ZPVE	-E ⁻ (u.a.)	ZPVE	ΔE (kcal/mol)
NFZD	-1530.70599	0.2030	-1530.14049	0.1884	346.62
CHNF	-1490.92500	0.5183	-1490.34736	0.5035	354.03
NFPZ	-830.62753	0.1780	-830.44919	0.1632	363.31

Para las moléculas que contienen a un grupo vinilo se ordenaron de mayor a menor acidez de la siguiente manera NFZD > CHNF > NFPZ, de acuerdo con los valores obtenidos a partir de las energías de desprotonación de la Tabla anterior, observándose que NFZD es la molécula con mayor acidez debido a que requiere de menor energía para romper el enlace C₇-H₉; tomando en cuenta la longitud de este enlace, es el que posee una mayor distancia y por lo tanto es el más débil. La acidez de NFZD podría ligarse al posible efecto electroattractor del grupo sustituyente R₁₀ y del grupo farmacóforo, debido a que ambos grupos poseen al grupo nitro, el cual se sabe que es un grupo electroattractor fuerte.

De manera contraria la molécula con menor acidez es NFPZ, también posee una distancia de enlace C₇-H₉ menor que la de NFZD por lo tanto es un enlace más fuerte, lo que sugiere que el grupo sustituyente R podría ejercer un efecto electrodonador sobre el grupo vinilo de tal manera que compensaría el efecto electrotractor del grupo farmacóforo 5-nitro-2-furil.

7.2.3. Descriptores globales de reactividad

Los descriptores de la reactividad química global para las moléculas análogas de nifurtimox que contienen un grupo vinilo se muestran en la Tabla 7.9.

TABLA 7.9. Descriptores globales de reactividad química evaluados para las moléculas del grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	HOMO	HOMO-1	LUMO	PI*	η^*	ω^*	Δ^a
NFZD	-0.2508	-0.2881	-0.1343	6.83	3.17	4.33	1.01
CHNF	-0.2227	-0.2345	-0.1177	6.06	2.86	3.75	0.32
NFPZ	-0.2267	-0.2507	-0.1112	6.16	3.13	3.37	0.66

^a Δ parámetro tomado como la diferencia de energía [HOMO-(HOMO-1)]

*Los resultados están dados en electron volts (e.V.)

- **Potencial de ionización (PI)**

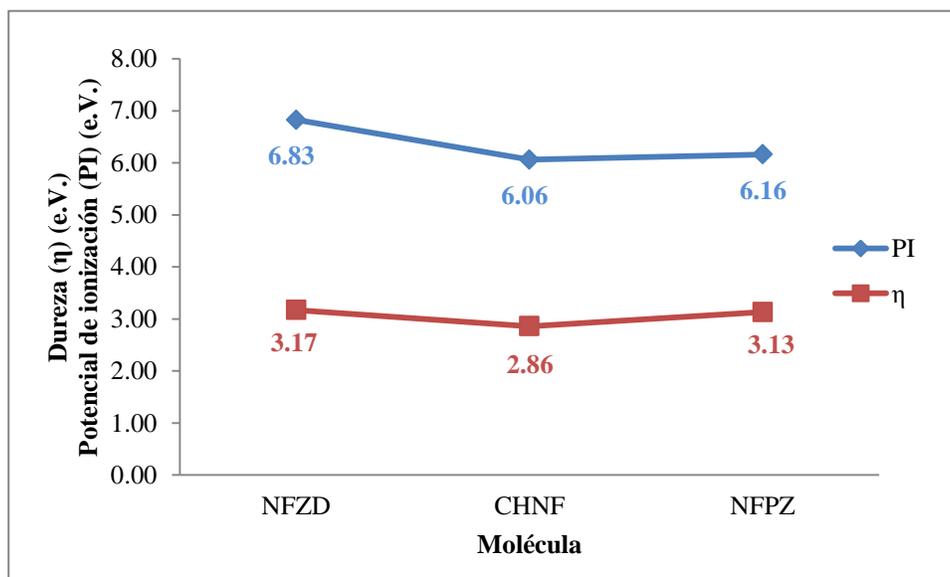
Dentro de las moléculas que contienen un grupo vinilo de la Tabla anterior, la que posee el PI menor es el CHNF por lo tanto se podría considerar una estructura más oxidable que sus

análogas, debido a que necesita de menos energía para extraer un electrón de la molécula. Por otro lado la NFZD tiene un PI mayor por lo que sugiriendo que sería la molécula menos oxidable de este grupo y por lo tanto la menos reactiva.

- **Dureza (η)**

En cuanto a su dureza las moléculas con un grupo vinilo se observó la siguiente tendencia NFZD>NFPZ>CHNF (Tabla 7.9); de tal manera que, NFZD es la molécula más dura y por lo tanto la más estable esto se corrobora con el PI debido a que es la estructura que necesita de mayor energía para liberar carga electrónica. Por el contrario, CHNF posee una dureza menor lo que hace a esta molécula ser la más reactiva de este grupo y se observa que posee un valor de PI menor debido a que es la estructura más oxidable.

En la Gráfica 7.5 se observa que el PI y la η presentan un comportamiento semejante en los dos descriptores al igual que para las moléculas que poseen al grupo azometino.



Gráfica 7.5. Comparación del PI y η vs moléculas que contienen al grupo vinilo a nivel

B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

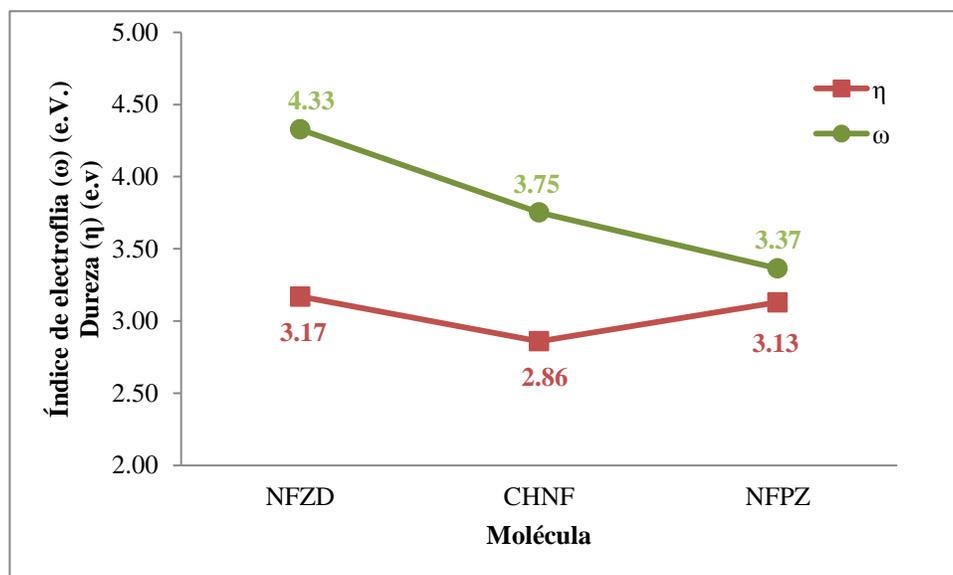
Como se mencionó anteriormente, para las moléculas que poseen al grupo azometino se observa un comportamiento semejante entre el PI y la η como se ilustra en la Gráfica 7.4.

- **Índice de electrofilia (ω)**

En la Tabla 7.9 también se muestra el índice de electrofilicidad (ω) en el que los valores se ordena de mayor a menor de la siguiente manera NFZD>CHNF>NFPZ, de tal manera que NFZD es la estructura que presenta un valor mayor en el ω y como consecuencia una mayor tendencia a adquirir una carga electrónica adicional y, por lo tanto sería la molécula más reactiva, dichos resultados están en acuerdo con su energía de desprotonación (ΔE) debido a que es la estructura más ácida y con la distancia de enlace C₇-H₉ mayor.

En contraste, NFPZ es la estructura que posee menor ω y menor acidez así como una longitud de enlace C₇-H₉ pequeño, lo anterior sugiere que es la molécula que no aceptaría densidad electrónica fácilmente en comparación con CHNF y NFZD; además posee un valor de PI y dureza intermedias.

Al igual que para las estructuras que tienen un grupo azometino la relación entre la dureza y el índice de electrofilia no es inversa en la mayoría de las moléculas, en la Gráfica 7.6 se observa la tendencia de ambos descriptores.



Gráfica 7.6. Comparación de la η y ω vs moléculas que contienen al grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Se puede ver que para las moléculas de NFZD y CHNF mantienen una tendencia semejante en el comportamiento de la dureza y la electrofilia; para NFPZ la relación es inversa, esto es posible al cambio del potencial químico de cada estructura debido a que de acuerdo a la ecuación 2.19 el índice de electrofilia no solo depende de la dureza sino que también depende del potencial químico y al mismo tiempo de la naturaleza del funcional; por lo tanto esta molécula de manera general no es muy reactiva, lo antes mencionado se apoya en que posee un valor de PI y un valor de η intermedias y la acidez más baja.

- **Índice de aromaticidad (Δ)**

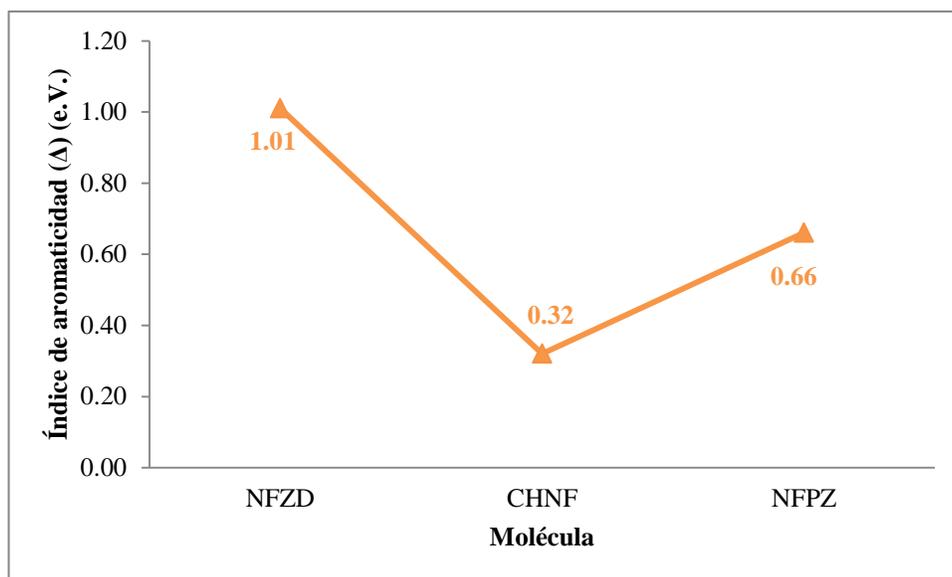
La aromaticidad es una medida que puede representar de manera indirecta la actividad cancerígena de las moléculas, cabe mencionar que para las estructuras no pirénicas el valor

de la aromaticidad no debe ser mayor a 0.15β (dónde $\beta=2.4$ e.V.) debido a que se considera una molécula moderadamente o altamente cancerígena de acuerdo con las reglas de Barone [53, 54].

Con respecto a los resultados de aromaticidad que se presentan en la Tabla 7.10, la estructura de CHNF entra en el límite permitido para la actividad carcinogénica; siendo una estructura con una dureza baja y una electrofilia y acidez intermedias, a pesar de lo antes mencionado su aromaticidad se considera baja.

Es importante destacar que el sustituyente del CHNF disminuye de manera considerable la aromaticidad de la molécula con respecto al NFZD.

La relación de aromaticidad para cada estructura se muestra en la Gráfica 7.7.



Gráfica 7.7. Índice de aromaticidad vs moléculas que contienen un grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

7.2.4. Cargas atómicas

La Tabla 7.11 muestra a los valores de las cargas atómicas, de átomos y grupos derivadas del potencial electrostático de las moléculas que tienen al grupo vinilo. Para facilitar la ubicación de los átomos y grupos de las estructuras, en la Figura 7.10 se visualizan los átomos con numeración de la estructura genérica que se tomaron en cuenta para realizar la Tabla.

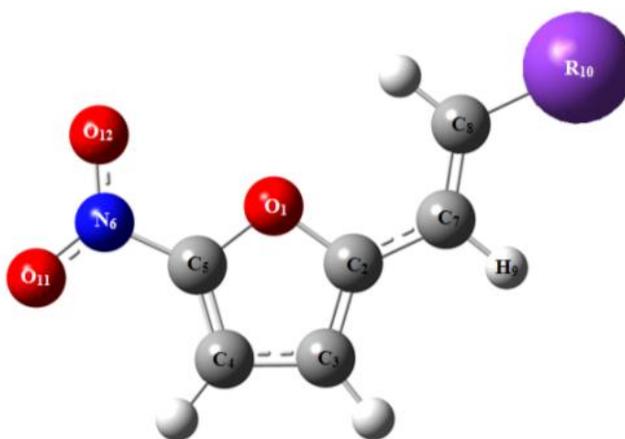


Figura 7.10. Estructura genérica de 5-nitrofuranos que contienen un grupo vinilo.

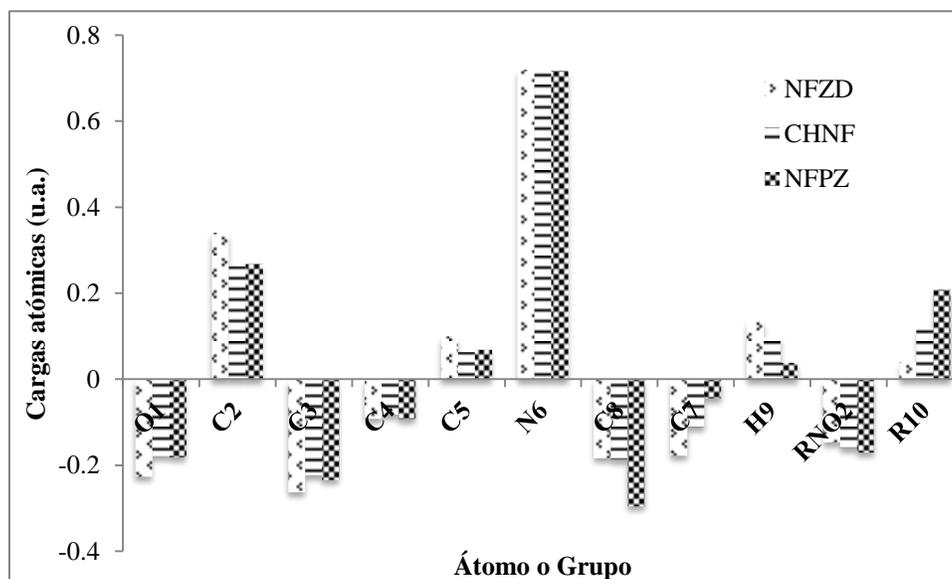
TABLA 7.11. Cargas atómicas para moléculas del grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).*

Molécula	O ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	N ₆	C ₈	C ₇	H ₉	R _{NO2}	R ₁₀
NFZD	-0.226	0.341	-0.262	-0.091	0.100	0.720	-0.183	-0.177	0.136	-0.146	0.040
CHNF	-0.178	0.264	-0.222	-0.082	0.064	0.717	-0.186	-0.110	0.098	-0.159	0.119
NFPZ	-0.181	0.269	-0.233	-0.092	0.069	0.718	-0.295	-0.044	0.039	-0.170	0.209

*Cargas atómicas de grupos y átomos en unidades atómicas (u.a.)

Los resultados anteriores muestran que NFZD posee la carga más positiva en el H₉, por lo que se infiere que este átomo es de carácter ácido y se puede corroborar con los datos de ΔE más pequeño, es decir más ácido y la distancia de enlace C₇-H₉ más larga. Por otro lado, el C₇ de esta molécula posee la carga más negativa por lo que se infiere que se le está donando densidad electrónica a este carbono por parte del 5-nitro-2-furil y el grupo R₁₀. También, el C₈ tiene la carga menos negativa, esto representa el posible efecto electroattractor del grupo sustituyente R₁₀; además, la distancia de enlace C₈-R₁₀ es la distancia más corta, con ello se refuerza la idea de que el grupo R₁₀ ejerce un efecto electroattractor en NFZD además de que el grupo NO₂ de esta molécula presenta la carga menos negativa lo que sugiere que R₁₀ atrae la densidad del 5-nitro-2-furil.

En contraste, el H₉ de NFPZ tiene la carga positiva más pequeña por lo tanto es el hidrógeno menos ácido de este grupo, lo anterior se corrobora con la distancia de enlace C₇-H₉ más corto y con el valor de ΔE que es el más grande, es decir, NFPZ es la estructura menos ácida. Asimismo, la carga menos negativa para el C₇ sugiere que el 5-nitro-2-furil atrae la densidad electrónica de este átomo. Por otro lado, la carga del C₈ que es la más negativa sugiere que el grupo R₁₀ actúa como un electrodonador para este átomo de tal manera que compensa la naturaleza electroattractora del grupo 5-nitro-2-furil. La discusión anterior se puede ver en la Gráfica 7.8 en la que se observan la tendencia de las cargas atómicas.



Gráfica 7.8. Cargas atómicas vs átomo o grupo de los 5-nitrofuranos que contienen un grupo vinilo a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

7.2.5. Isosuperficies de los Orbitales Moleculares Frontera (HOMO-LUMO)

En la Figura 7.11 se observan las isosuperficies de los orbitales moleculares de mayor energía (HOMO) y de los orbitales moleculares de menor energía (LUMO) de las moléculas que contienen al grupo vinilo determinadas con nivel a nivel B3LYP con el conjunto base 6-311+G(d,p) con el programa Spartan 06 y como se mencionó anteriormente en el que el color rojo representa las zonas susceptibles a ataques de tipo electrofílico y el color azul la deficiencia de electrones y por consecuencia serían susceptibles a un ataque nucleofílico.

En las siguientes isosuperficies se puede ver que para el HOMO la molécula de NFZD posee sitios reactivos que abarcan al grupo 5-nitro-2-furil y el grupo vinilo; mientras que

para CHNF los sitios reactivos se encuentran en el grupo R_{10} y finalmente para la molécula de NFPZ los sitios reactivos de HOMO se distribuyen a lo largo de toda la estructura.

En el LUMO se puede ver que la NFZD presenta sitios reactivos en toda la estructura; mientras que en el caso de CHNF y NFPZ los sitios reactivos se encuentran en el grupo farmacóforo y el grupo vinilo.

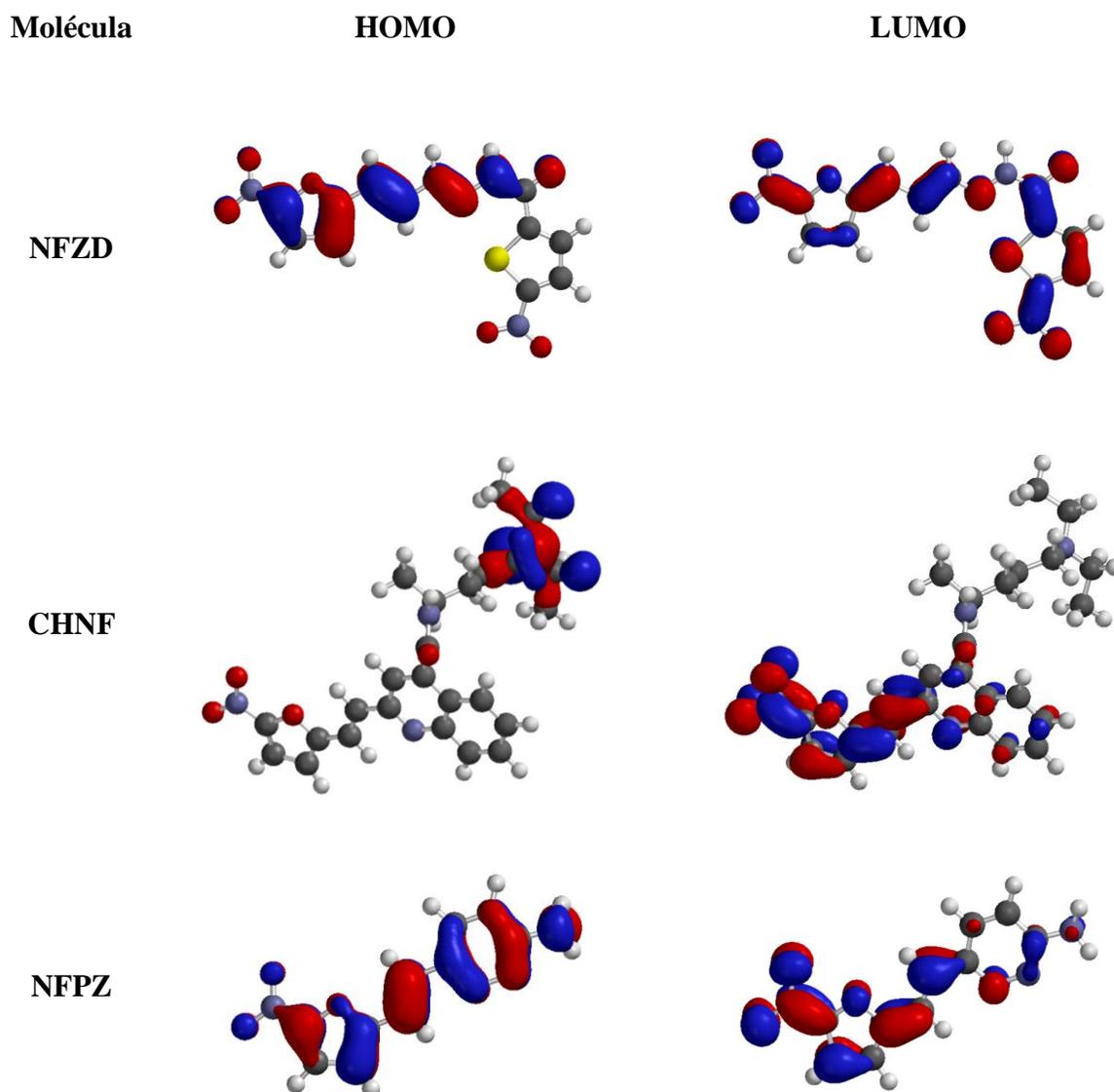


Figura 7.11. Isosuperficies de HOMO y LUMO a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p)

7.2.6. Isosuperficies del Potencial Electrostático

A continuación, en la Figura 7.12 se presentan las isosuperficies del potencial electrostático en las cuales se muestra la densidad electrónica.

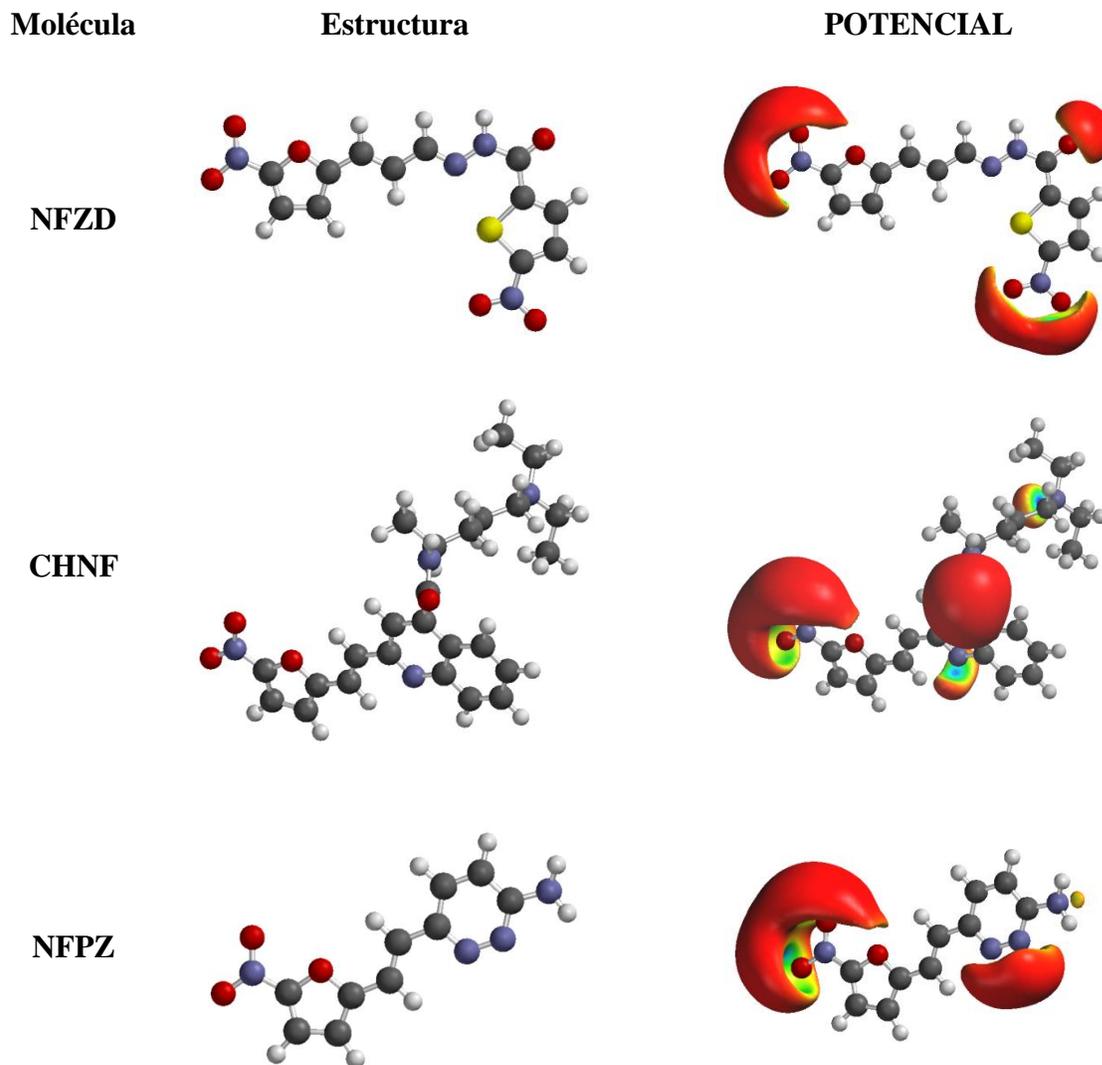


Figura 7.12. Isosuperficies del potencial electrostático a nivel B3LYP/6-311+G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

En la Figura 7.12 se muestran las isosuperficies del potencial electrostático, en las que de manera general se observa que existe densidad electrónica en el grupo nitro; sin embargo, no es igual la concentración de esta densidad para todas las moléculas debido a que como se puede ver para NFZD la deslocalización es de menor tamaño con respecto a NFPZ, además se corrobora con las cargas del grupo en la Tabla 7.11. También se puede observar que NFZD tiene densidad electrónica en los grupos carbonilo y 5-nitrotiofeno que forman parte del grupo sustituyente R_{10} y que al igual que el 5-nitro-2-furil funciona como un grupo electroatractor y esto posiblemente es responsable de la acidez de la molécula y de la distancia de enlace C_7-H_9 , así como de las cargas atómicas de los átomos que forman este enlace.

8. CONCLUSIONES

De acuerdo al análisis de resultados obtenidos de la caracterización de la estructura electrónica y de las propiedades fisicoquímicas de moléculas antichagásicas de tipo nifurtimox, se presentan los siguientes puntos:

- Todas las estructuras analizadas mantuvieron los valores de los parámetros geométricos sin cambios significativos en el grupo 5-nitro-2-furil, en el grupo azometino y el grupo vinilo con respecto a las estructuras de rayos X. Asimismo, el grupo nitro fue coplanar al anillo de furano en las moléculas analizadas.
- De las estructuras que poseen al grupo azometino, las moléculas: NFTN y NFFL presentaron una acidez mayor que sus análogas. Mientras que, de la familia vinilo: NFZD fue la de mayor acidez. Por lo que se sugiere que estas tres moléculas son las que podrían tener un efecto tripanocida.
- Las moléculas que contienen un grupo azometino NFTN, NFFL y NFXZ tuvieron un PI mayor que el de NFTX, mientras que, NFZD del grupo vinilo mostró un PI mayor que NFTX; lo anterior, sugiere que las moléculas que poseen el grupo vinilo son las estructuras menos oxidables y en consecuencia, menos reactivas.
- Las moléculas que poseen un grupo azometino tuvieron un valor de dureza mayor que las estructuras que tienen al grupo vinilo, siendo las más estables y por lo tanto las menos reactivas.

- Las moléculas del grupo vinilo poseen un índice de electrofilia mayor que las de la familia azometino, por lo que se infiere que son las moléculas más reactivas.
- El valor del índice de aromaticidad más bajo de las moléculas de la familia azometino correspondió a la NFFL. Para el grupo vinilo la estructura con un valor menor del índice de aromaticidad fue CHNF; las cuales podrían no presentar una actividad cancerígena.
- Mediante el análisis de las isosuperficies de HOMO, LUMO y del potencial electrostático, se observaron sitios reactivos a lo largo del 5-nitro-2-furil y del grupo azometino. Mientras que en el grupo vinilo las zonas reactivas se localizaron en el grupo nitro y algunos sitios del grupo sustituyente R₁₀.

9. PERSPECTIVAS

- Se sugiere ampliar el estudio teórico con otros funcionales, así como aumentar el número de moléculas con el grupo vinilo.
- Realizar el estudio de la estructura electrónica que incluya el efecto del solvente a diferentes niveles teóricos.
- A partir de las estructuras analizadas en el presente estudio, proponer moléculas nuevas para realizar el estudio teórico de éstas, la investigación se podría extender hasta la síntesis orgánica y los estudios *in vitro* e *in vivo* de las moléculas nuevas.

10. REFERENCIAS

1. Petraglia S, Massarani L. Carlos Chagas, la ciencia para combatir enfermedades tropicales. Museo da vida, Casa de Oswaldo Cruz: FIOCRUZ; 2009.
2. Velasco-Castrejón O, Rivas-Sánchez B. Apuntes para la historia de la enfermedad de Chagas en México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008; 65: 57-79.
3. Bayer HealthCare: Science For A Better Life. Chagas Disease. Berlin: Bayer Pharma AG; 2014. [Consultado: 14 mar 2014]. Disponible en: <http://www.bayerpharma.com/en/corporate-responsibility/neglected-diseases/chagas/index.php#>
4. Portal de información-Medicamentos esenciales y productos de salud de la OMS. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias. ONG Human info; 2014. [consultado: 14 mar 2014]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Jh2924s/>
5. Salazar- Schettino P, Rojas-Wastavino G, Cabrera-Bravo M, Bucio-Torres M, Martínez-Ibarra J, Monroy-Escobar M et. al. Revisión de 13 especies de la familia *Triatominae* (*Hemiptera-Reduviidae*) vectores de la enfermedad de Chagas, en México. J Selva Andina Res Soc. 2010; 1 (1): 57-80.
6. Rodríguez-Bataz E, Noguera-Torres B, Rosario-Cruz R, Martínez- Ibarra J, Rosas-Acevedo J. Triatominos (*Hemiptera-Reduviidae*) vectores de *Trypanosoma cruzi* Chagas 1909, en el estado de Guerrero, México. Rev Biomed. 2011; 22: 31-40.
7. Salazar- Schettino P, De Haro I, Cabrera M. Tres especies de triatominos y su importancia como vectores de *Trypanosoma cruzi* en México. Medicina (Buenos Aires). 2005; 65 (1): 63-69.

8. López-Ordóñez T, Panzera F, Tun-Ku E, Ferrandis I, Ramsey JM. Contribuciones de la genética y proteómica al estudio de la enfermedad de Chagas. *Salud Pública Méx.* 2009; 51(3): S410-S423.
9. Soriano-Correa C, Raya A, Sánchez-Ruiz J, Esquivel R. Electronic and physicochemical properties of selected nitrofurans: A theoretical study. *Int J Quantum Chem.* 2005; 104:491-496.
10. Pozas R, Carballo J, Castro C, Rubio J. Synthesis and in vitro antitrypanosomal activity of novel nifurtimox analogues. *Bioorg med chem lett* 2005; 15: 1417-1421.
11. Soriano-Correa C, Raya A, Esquivel R. Characterization of electronic structure and physicochemical properties of antiparasitic nifurtimox analogues: a theoretical study. *Int J Quantum Chem* 2008; 108: 1369-1376.
12. OMS (2013, Marzo). La enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana). Centro de Prensa de la OMS (Nota descriptiva No. 340). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>
13. García-Torres I, Perez Montfort R. Avances en la identificación de blancos terapéuticos y el diseño racional de fármacos contra la enfermedad de Chagas. *REB.* 2011 30(2): 68-81.
14. Weiss LM, Tanowitz HB, Kirchhoff LV. *Advances in parasitology Chagas Disease, Part A.* USA: Elsevier; 2011.
15. Ramsey JM, Tello LA, Phols JL. *Iniciativa para la vigilancia y el control de la enfermedad de Chagas en la República Mexicana.* 1ed. México: Instituto Nacional de Salud Pública: 2003.
16. Romero CR. *Microbiología y parasitología humana: bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias.* 3ª ed. México: Médica panamericana; 2007.

17. Biagi FF, Tay ZJ, Alvarez CR, Gutiérrez QM. Parasitología médica. México; 2003.
18. Werner AB, Heitmann GI, Jercic LM, Jofre ML, Muñoz P, San Martín A, et. al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas. Parte II. Enfermedad de Chagas en el adulto, la infancia y la adolescencia. Rev Chil Infectol. 2008; 25 (3): 194-199.
19. Vega S, Náquira C. Manual de procedimientos de laboratorio para el diagnóstico de la trypanosomiosis americana (enfermedad de Chagas). 2da ed. Serie de Normas Técnicas N.º 26. Lima: Instituto Nacional de Salud; 2006.
20. Jasso L. Infecciones congénitas de baja frecuencia en los neonatos. Algunos aspectos relevantes. Bol Med Hosp Infant Méx. 2011; 68 (1): 7-20.
21. Yoshida N, Tyler K, Llewellyn M. invasión mechanisms among emerging food-borne protozoan parasites. Trends in parasitology. 2011; 27 (10): 459-466.
22. Añez N, Crisante G, Romero M. supervivencia e infectividad de formas metacíclicas de *Trypanosoma cruzi* en alimentos experimentalmente infectados. Bol Mal Salud Amb. 2009; 49 (1): 91-96.
23. Vieira A, Vitola V, Ribeiro J, Gerson L, Smith O, Silva F, et. al. Insuficiencia Cardíaca asociada a Doença de Chagas. Sociedade Paranaense de Cardiología. Brasil 2011.
24. PAHO. Report on the Technical Consultation on Information, Education and Communication (IEC) on Congenital Chagas Disease. Montevideo, Uruguay. Montevideo: OPS; 2007.
25. Goodman SL, Gilman A, Brunton LL. Goodman and Gilman's las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª ed. USA: McGraw-Hill; 2006.
26. Bern C, Montgomery S, Herwaldt B, Rassi A, Marin-Neto J, Dantas R et. al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States. A systematic Review. JAMA. 2007; 298 (18): 2171-2181.

27. Korolkovas A, Burckhalter JH. Compendio esencial de química farmacéutica. 1ªed. España: John Wiley & sons; 1983.
28. Otero J. Síntesis y evaluación biológica de inhibidores peptídicos de la beta-secretasa y de nuevos derivados de nitroazucars (Tesis de doctorado). España: USC; 2007.
29. Joule J, Mills K. Heterocyclic chemistry at a glance. UK: Blackwell; 2012.
30. Monasterios M, Avendaño M. derivados del 5-nitrofurano: desde Dodd y Stillman hasta nuestros días. Rev Fac Farm. 2007; 70(1): 38-46.
31. Delgado CA, Minguillón LC, Joglar TJ. Introducción a la química terapéutica. 2ed. España: Díaz Santos; 2003.
32. Maya JD, Cassels BK, Iturriaga-Vasquez B, Ferreira J, Faundez M, Galanti N, et. al. Mode of action of natural and synthetic drugs against *Trypanosoma cruzi* and their interactions with the mammalian host. CBP. 2007; 146: 601-620.
33. Docampo R, Stoppani AOM. Sobre el mecanismo de la acción de tripanocida del nifurtimox y otros nitroderivados en *Trypanosoma cruzi*. Medicina (Buenos Aires). 1980; 40 (1): 10-16.
34. Docampo R, Moreno S, Stoppani AOM. Nitrofurán enhancement of microsomal electron transport, superoxide anion production and lipid peroxidation. Arch Biochem Biophys. 1981; 201(2): 316-324.
35. Docampo R. estructura y función de los acidocalcisomas. Mensaje Bioquímico. 2008; 35: 11-23.
36. Levine I. N. Química Cuántica. 5ª ed. España: Pearson; 2001.
37. Cuevas G, Cortés F. Introducción a la química computacional. México: Fondo de cultura económica; 2003.

38. Foresman J, M. Exploring chemistry with electronic structure methods. 2^a ed. USA; 1996.
39. Young DC. Computational chemistry: A practical guide for applying techniques to real-world problems. USA: John Wiley & Sons; 2001.
40. Lewars EG. Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of Molecular and Quantum Mechanics. 2^a ed. Ontario: Springer; 2011.
41. Ramachandran KI, Deepa G, Namboori K. Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications. India: Springer; 2008.
42. Jensen F. Introduction to computational chemistry. 2^a ed. Gran Bretaña; 2007.
43. Becke A. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J Chem Phys. 1993; 98 (7): 5648-5652.
44. Lee C, Yang W, Parr R. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Phys Rev B. 1988; 37 (2): 785-789.
45. Miehlich B, Savin A, Stoll H, Preuss H. Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. Chem Phys Lett. 1989; 157 (3): 200-206.
46. Mölder U, Burk P, Koppel I A. Quantum chemical calculations of geometries and gas-phase deprotonation energies of linear polyyne chains. Int J Quantum Chem. 2001; 82: 73-85.
47. Soriano-Correa C, Esquivel R, Sagar R. Physicochemical and structural properties of bacteriostatic sulfonamides: theoretical study. Int J Quantum Chem. 2003; 94: 165-172.
48. Pearson R. The principle of maximum hardness. Acc Chem Res 1993; 26: 250-255.
49. Chattarraj P, Roy D. Electrophilicity index. Chem Rev 2007; 107: 46-74.

50. Parr R, Yang W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. USA: Oxford University Press; 1989.
51. Parr R, Pearson R. Absolute Hardness: companion parameter to absolute Electronegativity. J Am Chem Soc. 1983; 105: 7512-7516.
52. Parr R, Szentpály L, Liu S. Electrophilicity Index. J Am Chem Soc 1999; 121: 1922-1924.
53. Barone P, Braga S, Camilo A, Galvão D. Electronic indices from semi-empirical calculations to identify carcinogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Teochem 2000; 505: 55-66.
54. Barone P, Braga S, Camilo A, Galvão D. Theoretical approach to identify carcinogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons. 1996; 77 (6): 1186-1189.
55. SSA. NOM-032-SSA2-2010, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las enfermedades transmitidas por vector. DOF. México 2010.
56. O'neil M, Heckelman P, Roman K. The Merck Index an encyclopedia of chemicals, drugs, a biological. USA: Merck and Co.; 2006.
57. ChemSpider search and share chemistry [base de datos en internet]. Royal Society of Chemistry; 2014 [Consultado: 14 Junio 2013]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/>
58. Nomenclature of organic chemistry [En línea] Oxford: IUPAC; 1979 [Consultado: 11 marzo 2014]. Disponible en: <http://www.acdlabs.com/iupac/nomenclature/>
59. Zuo-Liang J, Ming J, Chen S. (4E)-1,5-Dimethyl-4-[(5-nitrofurán-2-yl)-methyleneamino]-2-fenil-1H-pirazol-3(2H)-one. Acta Cryst 2007; E63: o3541.
60. Olszak T, Peeters O, Blaton N, De Ranter C. *trans*-5-Nitro-2-furalnacrilic Acid. Acta Cryst. 1994; C50: 1930-1931.

11. APÉNDICE

A continuación se muestra el archivo de salida (output file) de la optimización de la geometría de la molécula de NFTX:

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	8	2.884947	0.042898	-0.025622
2	6	4.217504	-0.188272	-0.018058
3	6	2.284587	-1.176597	-0.001563
4	6	4.502067	-1.524250	0.009682
5	6	3.242480	-2.170990	0.020712
6	7	5.084446	0.944657	-0.037835
7	6	0.845002	-1.261618	0.004977
8	1	5.486504	-1.960725	0.020206
9	1	3.054313	-3.232699	0.042165
10	8	6.292488	0.700988	-0.033265
11	8	4.580793	2.062339	-0.057186
12	1	0.452747	-2.277402	0.032165
13	7	0.135122	-0.187561	-0.029183
14	7	-1.203543	-0.171706	-0.085827
15	6	-1.984308	-1.380011	0.216363
16	6	-1.798398	1.124378	0.342843
17	1	-1.433069	-2.249655	-0.137716
18	1	-2.123287	-1.487637	1.300512
19	6	-3.337332	-1.397909	-0.492349
20	6	-3.141756	1.350136	-0.365399
21	1	-1.993137	1.068923	1.423061
22	6	-0.873642	2.309344	0.066090
23	1	-3.920138	-2.275098	-0.205279
24	1	-3.236368	-1.365540	-1.578253
25	16	-4.338741	0.035946	-0.015427
26	1	-3.615556	2.266277	-0.008713
27	1	-3.031473	1.398057	-1.450650
28	1	-1.385865	3.228667	0.360257
29	1	0.054424	2.231281	0.627575
30	1	-0.620458	2.372633	-0.994577
31	8	-4.541960	-0.023013	1.439097
32	8	-5.481041	0.154887	-0.924747

A continuación se muestra el archivo de salida de la optimización de la geometría de la molécula de NFTN:

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	8	2.599886	0.143632	-0.020154
2	6	3.932498	-0.053711	0.043530
3	6	4.252117	-1.376020	0.160850
4	1	5.246187	-1.784245	0.228891
5	6	3.007757	-2.054045	0.170586
6	7	4.779535	1.101508	-0.017976
7	1	2.844281	-3.117262	0.249342
8	6	2.030603	-1.087852	0.058089
9	8	5.988673	0.880077	0.044157
10	8	4.254109	2.200077	-0.125403
11	7	-1.494185	-0.364333	-0.131299
12	6	-2.343433	0.740889	-0.237748
13	8	-2.056206	1.905967	-0.314203
14	7	-3.651668	0.225695	-0.227743
15	6	-3.693338	-1.147486	-0.072799
16	8	-4.673102	-1.845421	-0.008248
17	6	-2.238781	-1.614823	-0.015762
18	1	-2.047727	-2.124649	0.933757
19	1	-2.031195	-2.302596	-0.841215
20	6	-4.809368	1.124246	-0.246136
21	1	-4.733391	1.745911	-1.141903
22	1	-5.692368	0.490823	-0.297939
23	8	-4.898775	1.898259	0.917636
24	1	-4.210036	2.573959	0.885491
25	7	-0.164569	-0.188325	-0.098254
26	6	0.595060	-1.218290	0.017579
27	1	0.225084	-2.241948	0.091067

A continuación se muestra el archivo de salida de la optimización de la geometría de la molécula de NFPZ:

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	6	3.508782	0.147326	0.000201
2	6	3.699276	1.501262	-0.001116
3	6	2.399432	2.059784	-0.001781
4	6	1.505452	1.005573	-0.000737
5	8	2.196074	-0.173997	0.000480
6	1	4.651688	2.003999	-0.001631
7	1	2.136903	3.105637	-0.002979
8	7	4.449377	-0.923080	0.001473
9	8	4.020844	-2.073300	0.002715
10	8	5.639308	-0.601308	0.001281
11	6	0.073120	0.970753	-0.000924
12	1	-0.426611	1.932798	-0.001357
13	6	-0.662965	-0.159233	-0.000632
14	1	-0.157325	-1.120091	-0.000914
15	6	-2.121109	-0.199164	-0.000884
16	6	-2.814302	-1.427287	-0.002133
17	7	-2.786122	0.966649	0.003172
18	6	-4.186113	-1.408388	-0.005715
19	1	-2.267261	-2.363375	-0.003224
20	7	-4.102090	0.998961	0.007670
21	6	-4.810879	-0.145806	-0.002555
22	1	-4.770436	-2.321529	-0.016651
23	7	-6.173036	0.001422	-0.053170
24	1	-6.759612	-0.758473	0.250452
25	1	-6.518225	0.933293	0.124154