



UNIVERSIDAD DEL VALLE DE MÉXICO
CAMPUS CHAPULTEPEC

ESCUELA DE QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
INCORPORADA A LA UNAM

***“ESTUDIO DE LA ESTRUCTURA ELECTRÓNICA Y
PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE COMPUESTOS
ANTICHAGÁSICOS”***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

LAURA GABRIELA MORONES MENDOZA

DIR. DE TESIS: M. en C. JAVIER CARBALLO PEREA
Dra. CATALINA SORIANO CORREA

MÉXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

	Página
Índice de Tablas	iii
Índice de Esquemas	iii
Índice de Figuras	iv
Abreviaturas	v
<i>RESUMEN</i>	vi
<i>ABSTRACT</i>	viii
CAPÍTULO 1	
Introducción	1
CAPÍTULO 2	
Antecedentes	4
2.1 Enfermedad de Chagas	4
2.1.1 Parásito y Vector	5
2.1.2 Ciclo biológico	8
2.1.3 Mecanismo de transmisión	9
2.1.4 Manifestaciones clínicas	9
2.1.5 Tratamiento	12
2.1.5.1 Furanos	14
2.1.5.2 Nitrofuranos	15
2.2 Justificación	21
2.3 Objetivo General	23
2.3.1 Objetivos Particulares	23
CAPÍTULO 3	
Marco Teórico	25
3.1 Métodos de estructura electrónica	25
3.2 Descriptores químicos cuánticos	26
3.2.1 Momento dipolar	26
3.2.2 Dureza	27
3.2.3 Cargas atómicas	30

3.2.4 Índice de electrofilicidad	30
3.2.5 Orden de enlace	31
3.3 Química cuántica computacional	32

CAPÍTULO 4

Metodología	34
4.1 Metodología y equipo	34

CAPÍTULO 5

Resultados y Discusión	38
5.1 Propiedades estructurales de nifurtimox y compuestos análogos	39
5.1.1 Ángulos diedros	45
5.2 Energías de desprotonación	50
5.3 Ordenes de enlace	53
5.4 Cargas atómicas	55
5.5 Orbitales Moleculares HOMO-LUMO	57
5.6 Descriptores químico-cuánticos globales	62

CAPÍTULO 6

Conclusiones	64
6.1 Conclusiones	64
6.2 Perspectivas	66
Referencias	67
Apéndice A	72
Apéndice B	80

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla I. Estructura química de compuestos bajo estudio.	22
Tabla II. Estructura química de los sustituyentes.	35
Tabla III. Parámetros estructurales optimizados para nifurtimox	40
Tabla IV. Parámetros electrónicos para nifurtimox	40
Tabla V. Enlaces optimizados para nifurtimox y análogos	42
Tabla VI. Ángulos de enlace optimizados para nifurtimox y análogos	43
Tabla VII. Ángulos diedros optimizados para nifurtimox y análogos	46
Tabla VIII. Energías de desprotonación ΔE para nifurtimox y análogos	50
Tabla IX. Orden de enlace para nifurtimox y análogos	53
Tabla X. Cargas atómicas para nifurtimox y análogos	56
Tabla XI. Descriptores químico cuánticos para nifurtimox y análogos	63
Tabla XII. Conjuntos base	79

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Síntesis de furano	15
Esquema 2. Mecanismo de acción de nifurtimox	17
Esquema 3. Reducción de nitrofuranos en condiciones anaerobias.	18
Esquema 4. Ruta reductiva de nitrocompuestos.	20

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estadios morfológicos de <i>Trypanosoma cruzi</i>	6
Figura 2. Vector <i>Triatoma</i> en su hábitat natural	7
Figura 3. Ciclo biológico de <i>T.cruzi</i> en el hospedero vertebrado y en el insecto	8
Figura 4. Fase aguda de la enfermedad (Signo de Romana)	10
Figura 5. Examen directo de sangre teñido con giemsa	12
Figura 6. Estructura química de nifurtimox	13
Figura 7. Estructura química de benznidazol	13
Figura 8. Estructura química de furanos	14
Figura 9. Estructura química a) nitrofurazona b) furazolidona c) nitrofurantoina	16
Figura 10. Estructura genérica y numeración de átomos de moléculas bajo estudio	35
Figura 11. Estructura molecular de nifurtimox y numeración de átomos	39
Figura 12. Numeración de la estructura genérica y grupo farmacóforo de análogos de nifurtimox	41
Figura 13. Superposición de nifurtimox y moléculas NFP, NFN, NFI y NFC	46
Figura 14. Estructuras optimizadas a nivel HF/6-31+G(d,p) de las moléculas bajo estudio	47
Figura 15. Iso-superficie de la densidad del potencial electrostático	52
Figura 16. Iso-superficie de los Orbitales Moleculares Ocupados de Mayor Energía (HOMO)	59
Figura 17. Iso-superficie de los Orbitales Moleculares Desocupados de Menor Energía (LUMO)	61

ABREVIATURAS

<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i> (agente etiológico de la Enfermedad de Chagas)
HF	Hartree-Fock
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
NADPH	Nicotin Adenin Dinucleótido Fosfato
ArNO ₂ [·]	Anión radical nitrofurano
O ₂ [·]	Anión radical superóxido
OH [·]	Radical hidroxilo
SOD	Superóxido dismutasa
TR	Tripanotiona reductasa
e ⁻	Electrón
ZEP	Corrección de energía al punto cero
ΔE	Energía de desprotonación
NFX	Nifurtimox
PI	Potencial de ionización
η	Dureza
ω	Índice de electrofilia
μ	Momento dipolar
u.a.	Unidades atómicas
TFD	Teoría funcionales de la densidad
AM1	Austin Model 1
PM3	Parametric Method 3

RESUMEN

En los últimos años la contribución de la química cuántica y de la química computacional ha sido de gran importancia en el estudio y diseño de nuevas moléculas con presunta actividad biológica; por ello, el objetivo primordial de la farmacología teórica, de la química cuántica computacional y del modelado molecular es constituirse en una fuente que proporcione información confiable de la estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas y moleculares de los fármacos, que sea de gran utilidad en la investigación farmacológica.

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis Americana, es una zoonosis producida por el protozooario hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), y es transmitido a los mamíferos (hombre, animales domésticos u salvajes) por medio de insectos vectores (chinchas) del género *Triatoma*, a través de las heces contaminadas, afectando así la salud, el bienestar y la productividad de un gran número de seres humanos.^{1,2} Esta enfermedad endémica se localiza desde el Sur de Estados Unidos hasta Argentina, con mayor incidencia en áreas rurales y entre la población de escasos recursos. Provoca el índice de mortalidad más alto en América Latina con respecto a otras enfermedades parasitarias. Cabe mencionar que esta enfermedad se caracteriza por partir de una fase aguda hasta una fase crónica con un periodo asintomático que puede durar varios años.¹

Los intentos por lograr una cura en pacientes infectados con *T. cruzi* no han tenido éxito y aún no se dispone de vacunas o fármacos que erradiquen o prevengan la enfermedad. Los tratamientos para esta enfermedad se han basado particularmente en el uso de diversos nitrofuranos. La intensa búsqueda de compuestos análogos a los nitrofuranos llevó al hallazgo del nifurtimox, fármaco con efectiva acción tripanocida, cabe destacar que el nifurtimox ejerce importantes efectos colaterales,^{4,5,6} por lo que, se han realizado investigaciones de numerosos análogos, ensayando diferentes sustituyentes y su impacto en la actividad biológica. Por ello, el objetivo principal de este trabajo de tesis es el estudio de la estructura electrónica, parámetros estructurales y de algunas propiedades fisicoquímicas del nifurtimox y ocho análogos, a través de un estudio teórico a nivel Hartree-Fock y Teoría de Funcionales de la Densidad, con la finalidad de encontrar los requerimientos electrónicos, estructurales y geométricos que necesita una molécula derivada del 5-nitrofurano, y tener la

posibilidad de presentar actividad antiparasitaria, utilizando herramientas de la química cuántica computacional y del modelado molecular.

ABSTRACT

In the last years the contribution of the quantum chemistry and computational chemistry has been very important in the study and design of new molecules with supposed biological activity; therefore, the primordial goal of theoretical pharmacology, of computational quantum chemistry and molecular modeling is to constitute a source providing reliable information about the electronic structure and physicochemical and molecular properties of drugs, being this of great usefulness in the pharmacologic research.

The Chagas' disease or American Trypanosomiasis is a zoonosis produced by the hemoflagellate protozoan *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), and is transmitted to mammals (man, domestic or savage animals) through vector insects (blood-sucking bugs) of *Triatoma* genus, through contaminated feces, affecting health, wellbeing and productivity of a great number of human beings.^{1,2} This endemic disease is located from the South of the United States to Argentina, mostly in rural areas and among poor population. It provokes the highest mortality rate in Latin America in comparison other parasite diseases. It is important to mention that this disease characterizes for starting from an acute stage to a chronic stage with an asymptomatic period that can last several years.¹

Attempts to find a cure in patients infected with *T. cruzi* have failed and there are no vaccines or drugs yet for eradicating and preventing the disease. The treatments for this disease have been particularly based on the use of several nitrofurans. The intense search of compounds similar to nitrofurans led to find of nifurtimox, drug with a effective tripanocide action, but it is important to mention that nifurtimox produces collateral effects,^{4,5,6} and because of this research on a number of analogous have been performed, which contain other substitutes that may have an influence in its biological activity. Such that, the main objective in this work of thesis is on the study of the electronic structure, geometrical parameters and some physicochemical properties of nifurtimox and eight analogous, through a theoretical study at the Hartree-Fock and Density Functional Theory levels in order to find the electronic, structural and geometrical requirements that a molecule derived from 5-nitrofurane needs, presenting anti-parasite activity, using tools of computational quantum chemistry and molecular modeling.

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

La Tripanosomiasis Americana mejor conocida como enfermedad de Chagas, afecta a millones de personas en América Latina y, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una de las principales causas de mortalidad en lo referente a enfermedades infecciosas, ocupando el tercer lugar a nivel mundial en enfermedades parasitarias después de la malaria y esquistosomiasis.⁷

La situación actual de los tratamientos de la enfermedad de Chagas no es muy prometedora. Debido a lo anterior se han desarrollado numerosos fármacos, con una importante actividad antiparasitaria en la fase aguda, pero hasta ahora ninguno ha resultado eficaz. El tratamiento depende principalmente de fármacos que contienen moléculas del tipo nitroheterociclicos, tales como; nifurtimox y benznidazol.⁸ Estas moléculas presentan varios efectos colaterales, debido a que dependen de la reducción *in vivo* del grupo nitro, ya que se produce un anión radical nitro, el cual subsecuentemente puede producir más especies reactivas o generar daño en el DNA.⁶

La limitada disponibilidad de tratamiento motiva la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. En la actualidad, los métodos teóricos asistidos por computadora pueden ser una alternativa para mejorar y diseñar nuevos fármacos, ya que los métodos experimentales usados comúnmente requieren de numerosos ensayos de prueba y error, implicando así un proceso largo y muy caro desde el punto de vista económico, además al utilizar métodos computacionales se reduce el tiempo y costo en gran medida y puede ser una opción más viable.⁹ A lo largo de las últimas dos décadas la química computacional se ha convertido en una potente herramienta que no solo permite a los investigadores racionalizar los resultados extraídos del experimento, sino también para obtener información fidedigna en los casos en los que el experimento sea inasequible.¹⁰

Existen varios métodos computacionales los cuales son empleados según el objetivo que se persiga. La energía y otras propiedades de un átomo o molécula pueden ser obtenidas mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger. El tratamiento práctico de la ecuación se hace a través de los llamados métodos de estructura electrónica, los cuales se caracterizan por las diferentes aproximaciones matemáticas involucradas en su solución. Existen dos clases principales de métodos de estructura electrónica: a) métodos semiempíricos que usan parámetros derivados de datos experimentales permitiendo simplificar los cálculos y b) los métodos *ab initio* y TFD que a diferencia de los métodos antes mencionados no utilizan parámetros experimentales en sus cálculos, sino que se basan solamente en los postulados de la mecánica cuántica y en valores de constantes físicas.¹¹

Se han reportado en la literatura algunos estudios teóricos sobre moléculas derivadas del 5-nitrofurano utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, es decir compuestos antiparasitarios y antibacterianos, empleando métodos de estructura electrónica y modelado molecular. Entre ellas se encuentran los estudios realizados por Capobianco Pérez y colaboradores¹² en donde proponen un farmacóforo para los derivados del 5-nitrofurano con potente actividad antibacteriana, en dicho estudio utilizaron métodos semiempíricos de tipo paquete computacional AM1. Por otro lado se realizaron diseños moleculares asistidos por computadora de compuestos potencialmente activos antitrypanosoma llevados a cabo por Paulino y colaboradores¹³ usando también el método semiempírico AM1. Monasterios y colaboradores¹⁴ realizaron un estudio en derivados de 5-nitrofuranos con la finalidad de encontrar los requerimientos básicos teóricos de la estructura electrónica que se necesitan para producir nuevas moléculas que presenten actividad antibacteriana, para lo cual emplearon los métodos MNDO-PM3. Soriano-Correa y colaboradores¹⁵ llevaron a cabo un estudio *ab initio* a nivel Hartree-Fock, Møller-Plesset a segundo-orden y Teoría de funcionales de la densidad (TFD) de un conjunto seleccionado de nitrofuranos, con el propósito de obtener descriptores químicos cuánticos y algunas propiedades fisicoquímicas que pudieran relacionarse con la actividad antibacteriana de dichos compuestos.

De acuerdo a lo mencionado previamente, y tomando en cuenta la importancia de esta enfermedad, este trabajo se enfoca, al estudio teórico de la estructura electrónica, de los parámetros geométricos y de algunas propiedades fisicoquímicas de nifurtimox y ocho moléculas análogas,¹⁶ con la finalidad de generar información que nos permita proponer una molécula modelo derivada del 5-nitrofurano con características estructurales, electrónicas y fisicoquímicas y así poder diseñar nuevas moléculas con características específicas que ayuden al tratamiento de la enfermedad de Chagas.

En el capítulo dos se da un bosquejo de la importancia que tiene la enfermedad de Chagas y el empleo de los nitrofuranos. En el capítulo tres se definen los métodos de la estructura electrónica, la importancia de la química cuántica computacional y se detallan los descriptores químico-cuánticos utilizados. En referencia al capítulo cuatro ahí se describe la metodología teórica que se llevará a cabo para el desarrollo de este trabajo de tesis. En el capítulo cinco se presentan, el análisis y discusión de los resultados obtenidos de los parámetros geométricos, de la estructura electrónica y de las propiedades fisicoquímicas de nifurtimox y análogos. Finalmente en el capítulo seis se presentan las conclusiones y perspectivas obtenidas a partir del análisis y discusión de resultados.

CAPITULO 2

ANTECEDENTES

2.1 ENFERMEDAD DE CHAGAS

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis Americana, es una zoonosis producida por el protozoario hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), que afecta al hombre al igual que a otros mamíferos, causando lesiones cardiacas y de otros órganos, provocando invalidez e incluso la muerte. Carlos Justiniano Riveiro Chagas descubrió al protozoario, el cual fue aislado de las heces de los artrópodos triatóminos (vectores) en 1909 y un año después descubrió la enfermedad, resultando así un hallazgo único ya que primero se descubrió al parásito y luego la enfermedad.^{4,17}

La enfermedad de Chagas es endémica en el Continente Americano, ocupa extensas zonas de países como Brasil, Argentina, Venezuela, Chile, Perú, Bolivia, Uruguay, Paraguay, Colombia, Ecuador, América Central, Guyana, Guyana Francesa, México; en Estados Unidos Americanos se ha encontrado en los estados del sureste y suroeste,¹ esto es desde el paralelo 43° Norte en el Sur de EUA, hasta el paralelo 49° de latitud Sur esto es hasta Argentina.⁵ La Organización Mundial de la Salud reporta que unos 100 millones de personas están en riesgo de contraer la infección y el número de personas infectadas oscila alrededor de 18 millones.³

La enfermedad presenta tres fases clínicas: aguda, latencia o indeterminada y crónica.^{1,5,18} Los órganos principalmente afectados son el miocardio, esófago y colon, los cuales se detallan más adelante. La enfermedad se transmite principalmente en las materias fecales de artrópodos hematófagos, otros mecanismos de transmisión son la transfusión sanguínea, la vía placentaria y accidentes en el laboratorio.⁵

En México la enfermedad de Chagas es un problema de salud pública no reconocido plenamente por las autoridades correspondientes y en términos económicos y humanos no es posible definir sus alcances debido a que no existe un seguimiento de un programa epidemiológico.⁴

En Latinoamérica la enfermedad de Chagas es, económicamente hablando, más importante que todas las enfermedades parasitarias juntas, incluyendo paludismo, leishmaniasis y oncocercosis.⁴

La enfermedad de Chagas era una enfermedad rural de América Latina, pero actualmente ha cambiado su perfil epidemiológico debido a transfusiones sanguíneas y al aumento de los niveles de urbanización y migración. Actualmente en México se estima una incidencia anual de 44,000 nuevos casos, con una prevalencia de 1,610,000 personas infectadas.⁴ Sin embargo, no se ha diagnosticado la magnitud del problema con mayor certeza y por tanto no se pueden planear estrategias para intervenir en la transmisión.^{1,4}

2.1.1 Parásito y Vector

T. cruzi (agente etiológico de la enfermedad) pasa por cuatro diferentes estadios en su ciclo biológico, identificados por su forma y la posición relativa del cinetoplasto (condensación de DNA) con relación al núcleo. Los estadios son: tripomastigote metacíclico, promastigote o tripomastigote sanguíneo, epimastigote y amastigote (Figura 1).^{5,18}

El tripomastigote metacíclico, con un tamaño de 20 a 25 μm , consta de un cinetoplasto localizado en la parte posterior al núcleo, del cinetoplasto surge una membrana ondulante que recorre al parásito a todo lo largo de su cuerpo el cual se convierte en flagelo, en los vertebrados es la forma en la que penetra e infecta al hospedero, en los invertebrados se encuentra extracelularmente en el intestino posterior de los triatóminos.^{5,17}

El promastigote o tripomastigote sanguíneo es flagelado, alargado, de 20 a 25 μm , con el cinetoplasto grande alejado de la parte anterior del núcleo, también presenta flagelo. En los vertebrados este estadio se encuentra en la sangre y no tiene capacidad para dividirse, pero si para invadir otras células.^{5,17}

El epimastigote es de aspecto fusiforme, con 20 a 25 μm de longitud, el cinetoplasto está localizado en la parte anterior al núcleo, posee un flagelo que forma una pequeña membrana ondulante. Los epimastigotes se observan en el aparato digestivo del vector y en medios de cultivos específicos.^{5,17}

El amastigote es de forma circular, y mide de 2 a 4 μm , carece de flagelo y por lo tanto de movimiento, tiene un gran núcleo cerca del cual se encuentra el cinetoplasto a manera de disco. Este estadio se encuentra en el interior de las células del huésped mamífero donde se divide por fisión binaria.^{5,7,17}

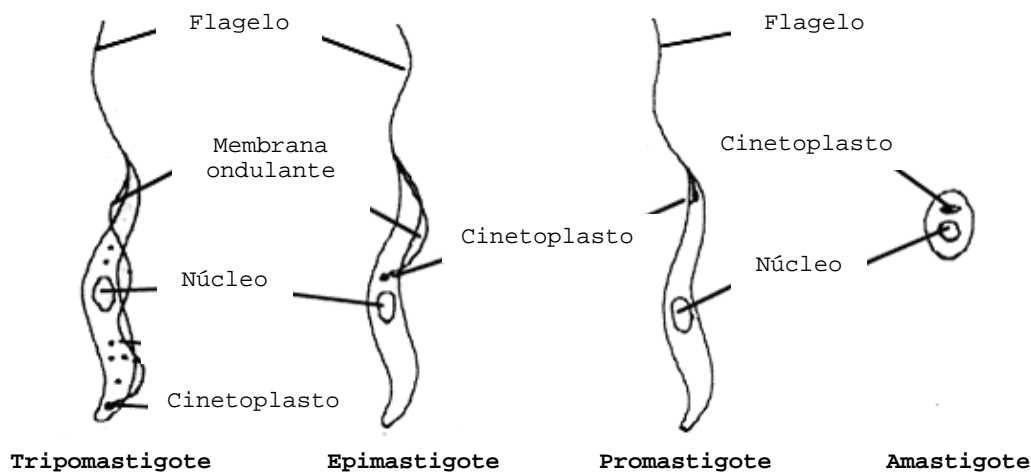


Figura 1. Estadios morfológicos de *T. cruzi*, formas basadas en la posición del cinetoplasto.¹⁸

El parásito *T. cruzi*, se desarrolla en una gran variedad de artrópodos, pero los vectores de importancia epidemiológica son los triatóminos. Estos insectos pertenecen al orden *Hemiptera*, familia *Reduviidae*, subfamilia *Triatominae* (Figura 2).¹



Figura 2. Vector *Triatoma* en su hábitat natural.¹⁹

Actualmente hay aproximadamente 130 especies de triatóminos, caracterizados por ser hematófagos (hábito obligado de chupar sangre).⁴ Estos vectores se encuentran en grandes cantidades en la vida salvaje, donde el parásito es transmitido entre muchas especies de mamíferos (zorro, ratas, armadillos, etc.) que constituyen el reservorio natural, en las regiones endémicas viven en los rincones y en las grietas de las viviendas muy precarias.^{20,21}

En la República Mexicana se han distribuido un mínimo de 32 especies de triatóminos en todos los estados. Las especies de mayor relevancia de transmisión a los humanos son; *Rhodnius prolixus*, *Triatoma barberi*, *Triatoma dimidiata*, *Triatoma gerstaeckeri*, *Triatoma longipennis*, *Triatoma mazzotti*, *Triatoma mexicana*, *Triatoma pallidipennis*, *Triatoma phyllosoma* y *Triatoma picturata*.⁷ Algunos autores mencionan que México es el país latinoamericano con mayor población de triatóminos, incluyendo dos especies que vuelan.⁴

2.1.2 Ciclo biológico

El ciclo biológico (Figura 3) del parásito se inicia cuando el triatómino se alimenta de sangre con tripomastigotes sanguíneos, los cuales posteriormente buscan un ambiente adecuado para transformarse en epimastigotes, estos migran hacia el intestino posterior en donde se transforman en tripomastigotes metacíclicos, forma que infecta al hospedero mamífero. Un triatómino infectado en subsecuentes alimentaciones puede depositar junto con su excremento a los tripomastigotes metacíclicos infectantes, los cuales, entran por el agujero dejado por la probóscide al momento de la picadura, esto es, por que la persona se rasca, o bien si el triatómino arrastra con las patas la materia fecal hacia dicho agujero. ^{1,5,20}

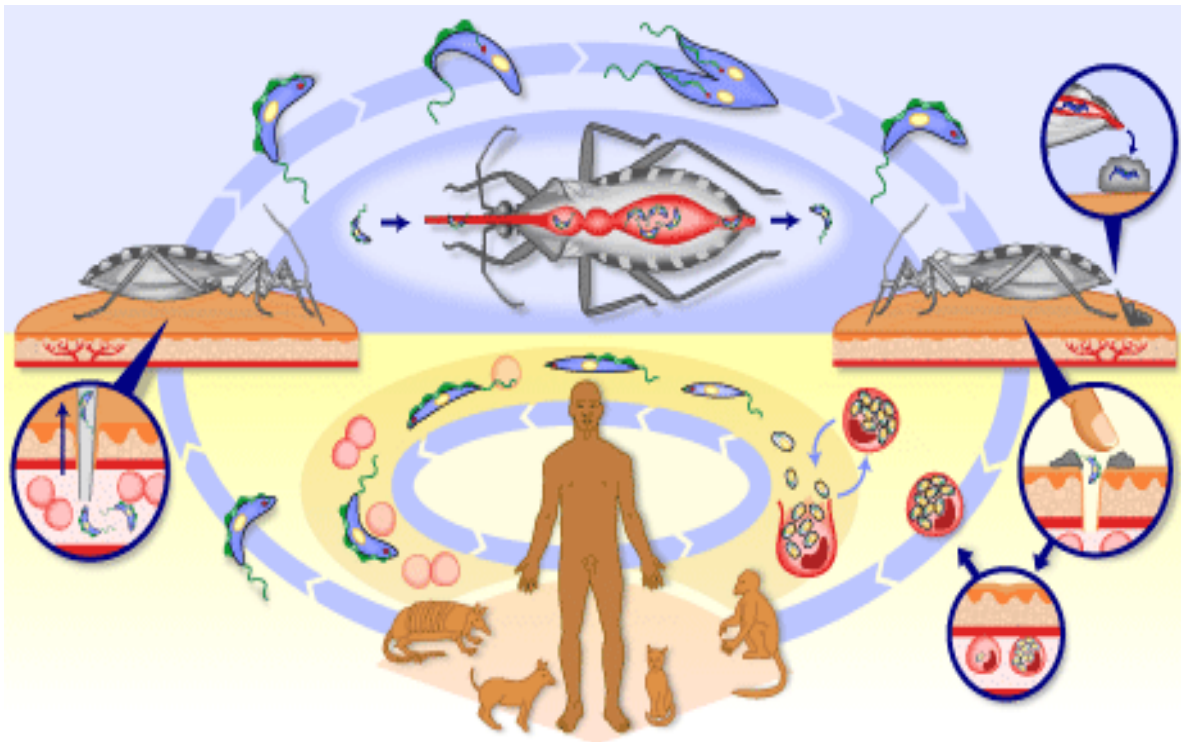


Figura 3. Ciclo biológico de *T. cruzi* en el hospedero vertebrado y en el insecto.³

Una vez que los tripomastigotes metacíclicos hayan penetrado en el mamífero, se introducen en las células del tejido cercano al sitio de penetración, en donde se transforman en amastigotes, por fisión binaria, llenan la célula, la cual revientan, y salen a la circulación, transformándose rápidamente en tripomastigotes sanguíneos

diseminándose por todo el organismo. Penetran nuevamente a las células, se transforman nuevamente en amastigotes, se multiplican, rompen las células y repiten este mecanismo varias veces. El ciclo biológico se completa cuando un triatómino libre de infección, se alimenta de sangre con tripomastigotes sanguíneos y se infecta.^{5,20}

2.1.3 Mecanismos de transmisión

El hombre puede infectarse con *T. cruzi* de diversas maneras:

- La principal vía de transmisión de *T. cruzi* es la transmisión vectorial, esto es cuando el vector defeca, deja la deyección con parásitos y al frotarse el huésped permite la entrada de estos al torrente sanguíneo por medio de la herida hecha por la probóscide del insecto.⁵

- Por transfusión sanguínea; la transmisión sucede con relativa frecuencia en países en donde no se tiene un control adecuado de donadores de sangre, ya que se utiliza sangre infectada con *T. cruzi*, entre otras.^{2,5}

- A través de la placenta; una madre infectada puede transmitir los *T. cruzi* circulantes en su sangre durante la segunda mitad de gestación.⁵

- Infecciones en el laboratorio; accidentes que ocurren al manipular sangre infectada y además durante la manipulación de insectos para la realización del xenodiagnóstico.^{5,20}

2.1.4 Manifestaciones clínicas

Se conocen tres fases de la enfermedad de Chagas; una fase aguda de corta duración y una fase crónica de larga duración, separados por una fase clínicamente asintomática llamada fase indeterminada o latente. En la fase aguda y en la fase crónica pueden verse afectados diversos órganos y la enfermedad puede ser mortal en cualquiera de ellas.

La infección por *T. cruzi* tiene un periodo de incubación de cuatro a diez días, casi siempre sin síntomas; después de este periodo de incubación se presentan las tres fases:

Fase aguda: puede presentarse con o sin sintomatología, se caracteriza por una elevada parasitemia, cuando la sintomatología se hace evidente, puede ser muy variada. En algunas ocasiones cuando la transmisión se ha efectuado por triatóminos, aparece en el lugar de la inoculación una reacción local denominada “chagoma”. Cuando se localiza en el ojo se le conoce como signo de Romaña observándose edema y conjuntivitis (Figura 4). Otras manifestaciones pueden incluir fiebre, hepatoesplenomegalia y elevación de la temperatura alrededor de 38 °C, la cual se acompaña de anorexia, cefalea, mialgias e irritabilidad.^{22,23}

Sin embargo, la mayoría de los pacientes en la fase aguda pasan desapercibidos debido a la escasez o ausencia de manifestaciones clínicas (por la baja respuesta inmune promovida por los parásitos y su facilidad de invasión y reproducción). Puede presentarse a cualquier edad pero en regiones endémicas, los casos reconocidos generalmente se detectan en personas menores de 15 años. Esta etapa tiene un periodo de duración de cuatro a ocho semanas posteriormente los pacientes pasan a la fase indeterminada o latente.



Figura 4. Fase aguda de la enfermedad (Signo de Romaña).²²

Fase indeterminada o latente: una vez superada la fase aguda los individuos infectados pasan por un período sin sintomatología clínica, llamada fase indeterminada o latente. Esta fase puede durar de entre 10 a 30 años, aunque se estima que aproximadamente el 70% de los pacientes infectados permanecen así durante toda su vida. También se caracteriza por la ausencia de evidencia clínica, incluyendo electrocardiograma normal y bajos índices de parasitemia.²²

Fase crónica: se estima que el 30% de las personas que sufren la forma indeterminada sufrirán daño cardíaco, digestivo o neurológico. El corazón es el órgano más afectado presentando trastornos del ritmo e insuficiencia cardíaca. Los síntomas más frecuentes son palpitaciones, mareos, disnea, edema y dolor pectoral.²⁰ La autopsia en pacientes que murieron por cardiopatía crónica de Chagas muestran marcada alteración en la forma y tamaño del miocardio.

Alrededor del 15-20% de los pacientes con enfermedad de Chagas desarrollan alteraciones de motilidad, secreción y absorción en el tracto digestivo, especialmente en el esófago y en el colon,²² presentando megasíndromes, los cuales se observan con más frecuencia en la región central de Brazil y en América del Sur, en pacientes con megaesofago los síntomas son disfagia, dolor torácico, tos y regurgitación, los que ocasionan aspiración o infección pulmonar. Otros hallazgos son hipo, pirosis, e hipertrofia parotídea. El megacolon se presenta con estreñimiento, constipación y dolor abdominal crónicos.^{1,20}

El diagnóstico para la detección de *T. cruzi*, puede realizarse a través de los siguientes métodos.^{5,21,22}

Métodos parasitológicos directos:

- Examen directo de sangre (Figura 5)
- Gota gruesa
- Centrifugación

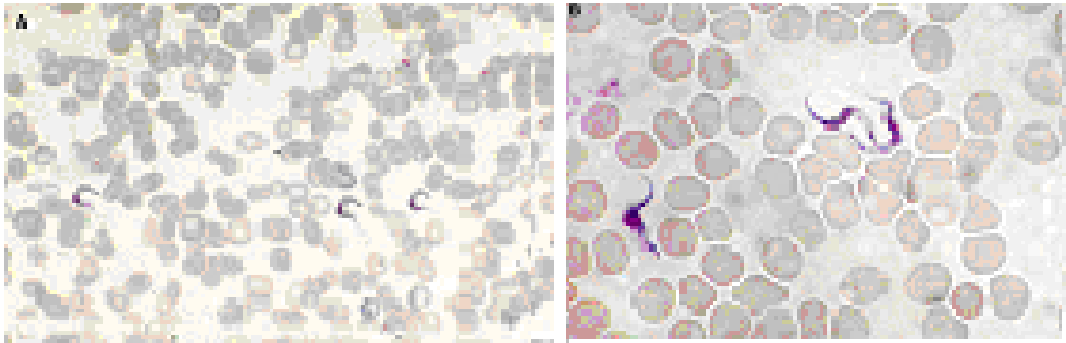


Figura 5. Examen directo de sangre teñido con Giemsa ²²

Métodos parasitológicos indirectos:

- Xenodiagnóstico
- Hemocultivo
- Diagnóstico parasitológico molecular.

Métodos serológicos:

- Hemoaglutinación indirecta
- Inmunofluorescencia indirecta^{5,21}

2.1.5 Tratamiento

El tratamiento depende principalmente del uso de compuestos nitroheterocíclicos, que contengan al anillo nitrofurano, tales como: el nifurtimox y benznidazol un derivado del nitroimidazol.²⁴ Ambos fármacos tienen la ventaja de que su vía de administración es oral, inclusive los dos tienen una importante actividad contra la fase aguda.

Nifurtimox: actúa vía reducción del grupo nitro por el inestable anión radical nitro el cual reacciona para producir metabolitos reducidos altamente tóxicos como los aniones superóxido y peróxido de hidrógeno.²⁵ Se administra a dosis diaria oral de 8 a 16 mg/kg durante 50 a 120 días, en la etapa aguda la dosis puede elevarse a 25

mg/kg durante los primeros días de tratamiento, nifurtimox (Figura 6) ocasiona anorexia, pérdida de peso, nerviosismo, insomnio y temblor.^{1,26}

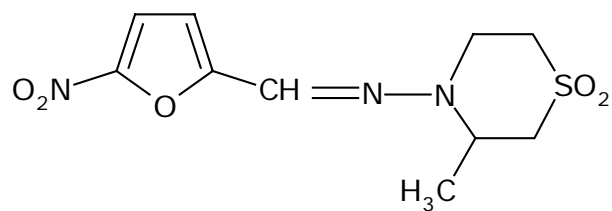


Figura 6. Estructura química de nifurtimox

El benznidazol (Figura 7) actúa por diferentes mecanismos (estrés reductivo) el cual envuelve modificaciones covalentes de macromoléculas por intermediarios de nitroreducción.^{24,25} La dosis recomendada oral es de 5 a 7 mg/kg por 60 días. Los efectos secundarios son náuseas, cefalea, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, mareos y vómito.¹

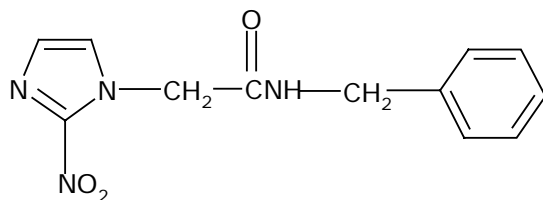


Figura 7. Estructura química de benznidazol

Sin embargo, su eficacia varía de acuerdo al área geográfica probablemente debido a la susceptibilidad del fármaco entre diferentes cepas de *T. cruzi*. Ambos fármacos tienen significantes efectos colaterales, probablemente como una consecuencia del daño oxidativo o reductivo en los tejidos del huésped. La mayor limitación de estos compuestos, es sin embargo, su poca actividad antiparasitaria en la fase crónica de la enfermedad.²⁵ De ahí la importancia de conocer la estructura

electrónica y propiedades fisicoquímicas de las moléculas bajo estudio con la finalidad de explicar con mayor claridad este tipo de compuestos.

2.1.5.1 Furanos

El primer compuesto furano descrito fue el ácido piromucico (Figura 8a) usualmente conocido como ácido furoico o ácido 2-carboxílico furano, el cual fue obtenido en 1780 por medio de destilación. Posteriormente los furanos fueron obtenidos por tratamiento de furoato de bario. En 1920 el compuesto furfural (Figura 8b) comenzó a estar disponible comercialmente, además de ser barato y de encontrarse en grandes cantidades.²⁷

La posición del heteroátomo de oxígeno en el anillo furano es usualmente numerada como se muestra en la Figura 8c.²⁷

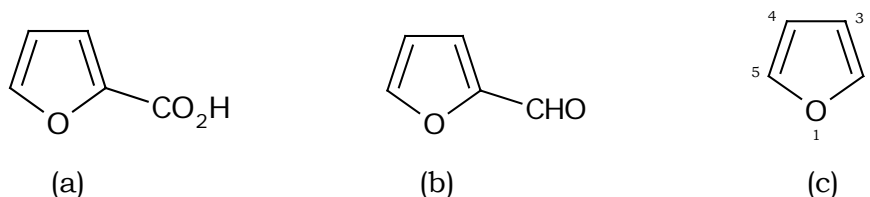
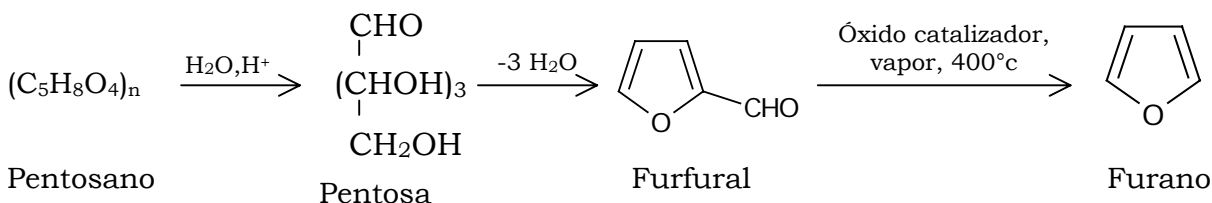


Figura 8. Estructura química de furanos

En la actualidad la forma más fácil de preparar furanos es por descarboxilación (eliminación del monóxido de carbono) de furfural, que a su vez se obtiene por tratamiento de cáscaras de avena o arroz, o mazorcas de maíz, con ácido clorhídrico hirviendo. En esta reacción se hidrolizan pentosanos a pentosas, que se deshidratan y ciclan para formar furfural, como se muestra en el Esquema 1.²⁸

Esquema 1. Síntesis de furano.²⁸

2.1.5.2 Nitrofuranos

Los primeros compuestos nitroheterocíclicos utilizados en la quimioterapia fueron los nitrofuranos. Su uso como agentes antibacterianos fue reconocido por primera vez por Dodd y Stilman y colaboradores en 1944; quienes descubrieron que los derivados del 5-nitrofurano poseen actividad biológica debido a la presencia del grupo nitro en el C5 del anillo furano, también se observó que los sustituyentes en la posición 2 del anillo influyen en los cambios del grado de actividad, como consecuencia de ello se han sintetizado un gran número de nitrofuranos antimicrobianos.²⁹

De los nitrofuranos, tres son los que muestran mayor actividad antibacterial; la nitrofurazona (semicarbazona del 5-nitro-2-furaldehído) (Figura 9a), el cual fue el primer nitroheterociclo empleado con fines terapéuticos, fue introducido en la segunda guerra mundial, debido a su gran eficacia como antibacteriano en la piel y en las mucosas, así como su uso en quemaduras, infecciones superficiales o úlceras cutáneas crónicas³⁰, después de su uso como antimicrobiano, la nitrofurazona fue probada contra infecciones tripanosomiales en animales de laboratorio, y se encontró que fue activa contra *Trypanosoma equiperdum* en ratones. Estudios clínicos en humanos establecieron a la nitrofurazona como un fármaco útil en el tratamiento de la enfermedad del sueño africana.^{31,32}

La furazolidona es una hidrazona formada a partir del 5-nitro-2-furaldehído y 3-amino-2-oxazolidinona (Figura 9b), tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana contra patógenos intestinales, incluyendo varias especies de *Salmonella*, *Shigella*, y *Enterobacter* así como *Vibrio cholerae*, posee una baja absorción a través del intestino, es útil en el tratamiento invasivo de diarrea bacteriana y condiciones parasitarias tales como la giardiasis. La nitrofurantoína, (Figura 9c) la cual es preparada a partir del 5-nitro-2-furaldehído y del 1-aminohidantoína que es activa contra bacterias gram-positivas y gram-negativas, es rápidamente absorbida sin embargo, se acumula en la orina en concentraciones suficientes por lo que es utilizada para el tratamiento de infecciones en el tracto urinario.³³

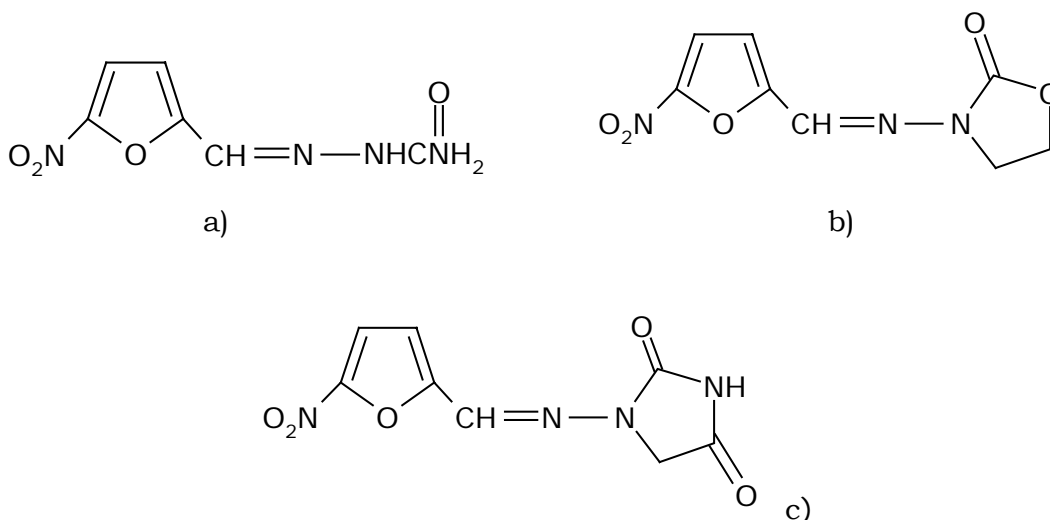


Figura 9. Estructura química a) nitrofurazona b) furazolidona c) nitrofurantoína

De acuerdo a lo anterior los nitroheterociclos se han utilizado durante años por presentar al igual que otros nitrocompuestos actividades antibacterianas y antiprotozoarias, por ello es de nuestro interés estudiar este tipo de moléculas.

Desde el descubrimiento de la enfermedad de Chagas en 1909 y hasta 1937 no se había probado ningún compuesto en humanos contra esta enfermedad y fue entonces cuando se utilizó por primera vez un derivado de quinolina en humanos para el tratamiento en la fase aguda.²⁶

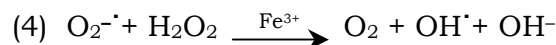
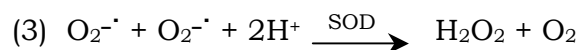
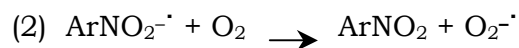
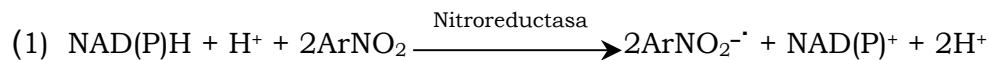
Por lo que un gran número de compuestos han sido utilizados con éxito relativo debido a la baja eficacia o alta toxicidad. Fue hasta 1957 cuando se reportó el efecto “*in vivo*” de compuestos 5-nitrofuranos contra *T. cruzi*. En 1961 Brenner demostró que el tratamiento en esquemas prolongados con un nitrofurano (nitrofurazona) tenía un efecto curativo en las infecciones experimentales contra *T. cruzi*. A finales de los 60 y a principios de los 70 apareció un derivado del 5-nitrofurano, el nifurtimox, uno de los más efectivos fármacos usado en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.²⁶

Nifurtimox, 4-[(5-nitrofurfurilideno)amino]-3-metiltiomorfolina-1,1-dioxido, (Fig. 6) es sintetizado a partir del 5-nitrofurfural y 4-amino-metiltetrahidro-1,4-tiazina-1,1-dióxido, comercialmente al nifurtimox se le conocía con el nombre de Lampit, que era el fármaco que había mostrado mayor actividad antiprotozoaria en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. Sin embargo, este fármaco se encuentra actualmente fuera del mercado.^{16,26,34}

Se ha observado que los nitrocompuestos presentan efectos colaterales, estos se deben a la reducción del grupo nitro, ya que se genera el anión radical nitro, el cual es metabolizado por dos mecanismos:

a) bajo condiciones aerobias;

Docampo y Stoppani proponen que el nifurtimox induce en *T. cruzi* un incremento en el consumo de oxígeno y la generación de H₂O₂ intracelular, como se observa en el siguiente esquema:



Esquema 2. Mecanismo de acción de nifurtimox.³⁵

En la primera reacción se observa la reducción del grupo nitro de los nitrofuranos por el NADPH el cual participa como donador de electrones, generándose así el anión radical nitrofurano $\text{ArNO}_2^{\cdot-}$, la reacción se lleva a cabo por medio de una nitroreductasa, la cual es responsable del primer paso de reducción de los nitrofuranos, en la membrana de la mitocondria y del retículo endoplásmico. La actividad de esta nitroreductasa es en su mayor parte NADPH-dependiente.

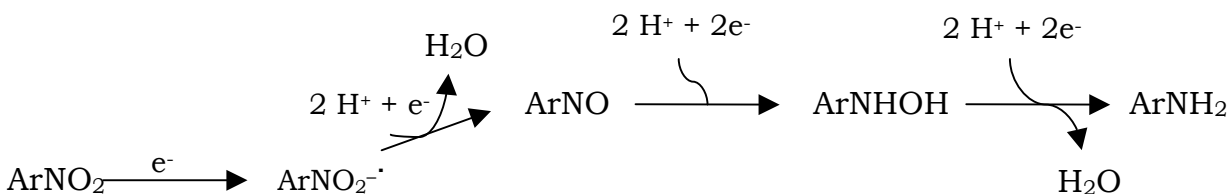
El anión radical nitrofurano es oxidado por medio de oxígeno molecular O_2 regenerando el grupo nitro y formando el anión radical superóxido.

En la tercera reacción se observa que a partir de dos aniones radicales superóxido se genera peróxido de hidrógeno por medio de superóxido dismutasa (SOD). Esta enzima entra dentro de un grupo de metaloproteínas que catalizan la destrucción del anión radical superóxido.

Y por último se observa la reacción de un anión radical superóxido con peróxido de hidrógeno que es catalizada por hierro produciendo el radical libre hidroxilo especie reactiva sumamente tóxica.³⁵

b) bajo condiciones anaerobias;

El anión radical nitro formado en el primer paso es transformado en un derivado nitroso, el cual ha sido propuesto como un eficiente barrendero de tioles en la célula, estos compuestos retienen el radical libre y le impide ejercer sus efectos tóxicos sobre otras moléculas y posteriormente sufre una nueva reducción para dar una amina como se ilustra en el Esquema 3.^{36,37}



Esquema 3. Reducción de nitrofuranos en condiciones anaerobias.³⁶

Los nitrofuranos son conocidos por ser reducidos *in vitro* por enzimas del citosol tales como aldehído oxidasa y xantina oxidasa o por enzimas microsomales como el citocromo c reductasa.^{37,38}

Como podemos observar el mecanismo de acción de los nitrofuranos envuelve la generación del anión radical nitro, interfiriendo así con el metabolismo del oxígeno, y dando como resultado la producción de reactivos intermediarios.

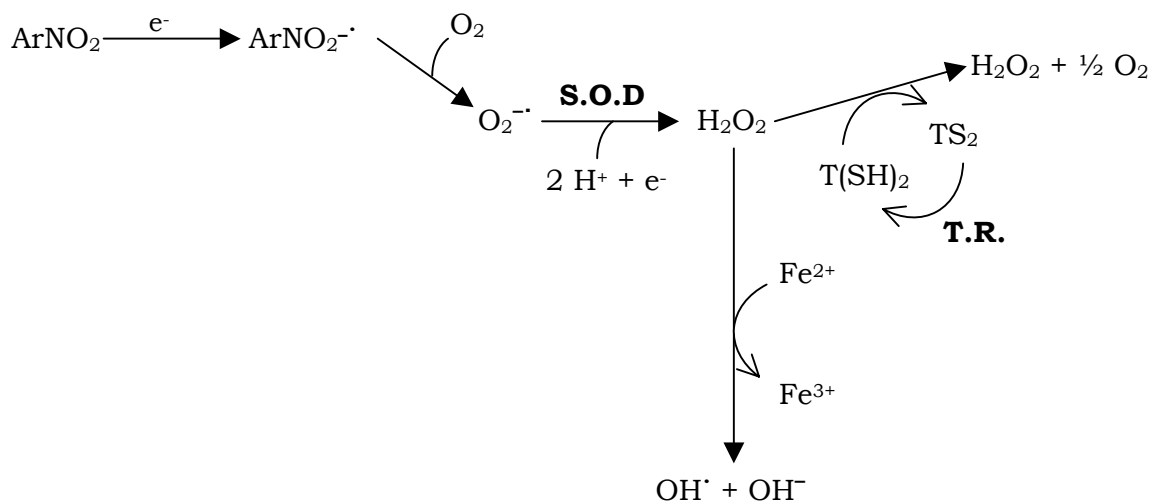
En años recientes se ha comenzado a dilucidar que varias especies intermediarias de agentes farmacológicos son radicales libres. La formación de radicales libres, incluyendo los radicales derivados del oxígeno, pueden llevar a un extenso daño celular, debido a la variedad de reacciones en las que se ven involucrados. Además, también pueden llevar a la producción de radicales libres secundarios o terciarios derivados de lípidos, aminoácidos, ácido ascórbico y componentes de ácidos nucleicos. La consecuencia de tal cascada puede producir inmediata muerte celular o serios efectos crónicos.³⁹

Existen mecanismos de defensa contra la formación de radicales libres, los cuales están constituidos por enzimas capaces de transformarlos. La enzima superóxido-dismutasa (SOD), acelera varios miles de veces la velocidad de la reacción, haciendo así muy rápida la desaparición del anión superóxido, en los organismos aerobios se encuentra en las mitocondrias y en el citosol. El H₂O₂ también es destruido por la enzima glutatión-peroxidasa. Otras enzimas que también participan en la destrucción de estos compuestos son las catalasas y las peroxidases. La catalasa se encuentra en la sangre, médula ósea, membranas, mucosas, riñón y principalmente en el hígado y su función es destruir el peróxido de hidrógeno que se forma por la acción de las oxidases.^{35,40,41}

T. cruzi (agente etiológico) carece de catalasa y glutatión peroxidasa, por lo que es parcialmente deficiente a los mecanismos de destoxificación por tanto es susceptible a los productos de reducción parcial del oxígeno. Concentraciones farmacológicas de nifurtimox son capaces de producir una estimulación máxima de

anión superóxido en *T. cruzi* por la fracción mitocondrial y de esa forma se inicia la difusión de H_2O_2 afuera de las células.³⁵

Sin embargo, *T. cruzi* contiene una flavoenzima llamada Tripanotona reductasa (TR) que sustituye a las antes mencionadas (Esquema 4), por tanto participa en la defensa contra el ataque de radicales libres, por lo que es el blanco más atractivo para el desarrollo de fármacos basados en la estructura contra la enfermedad de Chagas. Esta flavoenzima es esencial para el crecimiento y sobrevivencia de *T. cruzi*, y es encontrada solo en el parásito y no en los humanos.³⁶



Esquema 4. Ruta reductiva de nitrocompuestos.³⁶

Varios derivados de los nitrofuranos han sido estudiados por ser potentes inhibidores de TR.

Uno de los fundamentos para entender el modo de acción de nitrofuranos es que su citotoxicidad depende de la reducción del grupo nitro del anillo furano, por la transferencia de un electrón $\text{ArNO}_2 / \text{ArNO}_2^{\cdot-}$.³⁶

A pesar de su uso clínico, estos compuestos presentan efectos secundarios indeseables, de ahí la necesidad de diseñar y sintetizar análogos menos tóxicos que podrían tener la misma actividad biológica.

2.2 JUSTIFICACIÓN

En los últimos años la Química Cuántica Computacional ha incursionado en los campos de la Farmacología Teórica y la Química Medicinal, aportando información para el conocimiento de las características electrónicas, estructurales y fisicoquímicas de fármacos con presunta actividad biológica, el análisis de estas propiedades pueden llevar a establecer relaciones entre la estructura química y la actividad farmacológica, así como en la elucidación de mecanismos de acción de los mismos. Por lo que la Química Cuántica Computacional permite percatarse de las ventajas funcionales de nuevas moléculas, por consiguiente esta información es fundamental para el proceso de investigación y desarrollo de nuevos fármacos.

Los nitrofuranos han sido utilizados ampliamente en el tratamiento de varias enfermedades parasitarias, el nifurtimox que es el fármaco que ha mostrado mayor actividad antiprotozoaria en la fase aguda de la enfermedad de Chagas, no obstante presenta significantes efectos colaterales, debido al daño oxidativo y reductivo en los tejidos del huésped. La mayor limitación de estos compuestos es sin embargo su poca o nula actividad antiparasitaria en la fase crónica.^{8,13}

Por ello el principal desafío consiste en lograr mejores agentes tripanocidas que sean selectivos y potentes contra los amastigotes intracelulares como contra los tripomastigotes extracelulares, efectivos para impedir la evolución de las fases aguda e indeterminada de la infección, inocuo para la persona tratada y no debe producir efectos secundarios.

Como una aportación al estudio de los compuestos antiparasitarios empleados en el tratamiento de la enfermedad de Chagas, en este trabajo de tesis se estudiará la estructura electrónica y propiedades fisicoquímicas de nifurtimox y ocho compuestos análogos tomados de la literatura mediante un estudio de la estructura electrónica a nivel Hartree-Forck (HF) y de la Teoría de funcionales de la densidad (TFD) aportando así información teórica confiable a través del análisis de diversos descriptores de la densidad de carga, para obtener características específicas que permitan a las moléculas a mostrar actividad y al mismo tiempo conocer cual de los descriptores analizados nos describen de manera aceptable los sistemas bajo estudio.

ESTRUCTURAS ANALIZADAS

En la Tabla 1 se muestran los 8 análogos de nifurtimox, con actividad “*in vitro*” contra epimastigotes de *T. cruzi*.¹⁶

Tabla I. Estructura química de compuestos bajo estudio

Compuesto	Estructura química	Nombre	Actividad % inhibición
Nifurtimox		4-[(5-nitrofurfurilideno)amino]-3-metiltiomorfolina-1,1-dioxido	19.64
NFP		N-Piperonil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida	71.43
NFN		N-Bencil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida	71.43
NFI		N-Isobutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida	69.64
NFC		N-(4-Clorobencil)-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida	67.83
NTN		N-Bencil-3-(5-nitrotiofeno-2-il)-2E-propenamida	25.00
NBT		N-(4-Cloro-2-benzotiazol)-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida	23.22
NTH		N-Bencil-3-(tiofeno-2-il)-2E-propenamida	10.72
NFH		N-Bencil-3-(2-furil)-2E-propenamida	5.36

De acuerdo a lo previamente mencionado y a diferencia de otros trabajos teóricos realizados hasta ahora por otros grupos que han sido a nivel mecánica molecular y semiempíricos, y como una contribución original de esta tesis de licenciatura se plantean los siguientes objetivos.

2.3 OBJETIVO GENERAL

Mediante un estudio teórico a nivel Hartree-Fock y de la Teoría de Funcionales de la Densidad, determinar las principales características de estructura electrónica, parámetros geométricos y propiedades fisicoquímicas de moléculas derivadas del 5-nitrofurano y proponer un modelo teórico basado en diversos descriptores químicos-cuánticos que nos aporte información confiable y que nos permita diseñar nuevas moléculas con características específicas que contribuyan a entender la actividad antiparasitaria.

2.3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

- Optimizar la geometría de nifurtimox y ocho análogos en fase gas.
- Analizar sus parámetros geométricos: ángulos diedros, ángulos de enlace y distancias de enlace.
- Analizar sus propiedades fisicoquímicas (características ácidas) mediante el análisis de las energías de desprotonación, orden de enlace e iso-superficies del potencial electrostático.

- Analizar diversos descriptores de la densidad electrónica locales y globales, tales como: orbitales moleculares (HOMO y LUMO), cargas atómicas, dureza, momento dipolar y potencial de ionización e índice de electrofilia.

CAPITULO 3

MARCO TEÓRICO

3.1 Métodos de estructura electrónica

Los métodos de estructura electrónica son caracterizados por sus aproximaciones matemáticas a las soluciones de la ecuación de Schrödinger. Hay dos clases de métodos de estructura electrónica: los *ab initio* y los semiempíricos

- a) **Métodos *ab initio*:** un cálculo *ab initio* usa un Hamiltoniano correcto, resolviendo la ecuación de Schrödinger sin emplear datos experimentales. Estos cálculos se basan solamente en los postulados de la Mecánica Cuántica y en los valores de las constantes físicas. Los métodos *ab initio* permiten encontrar soluciones a la ecuación de Schrödinger usando para ello una serie de rigurosas aproximaciones matemáticas. (ver apéndice A)
- b) **Métodos semiempíricos:** usan un Hamiltoniano más simple que el Hamiltoniano molecular correcto, y emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales o con los resultados de cálculos *ab initio*. Métodos tales como AM1, MINDO/3 y PM3 están implementados en programas tales como MOPAC, AMPAC, Gaussian etc. usan parámetros de computo de datos experimentales para simplificar el cálculo. Estos métodos resuelven de una manera aproximada la ecuación de Schrödinger, la cual depende de parámetros apropiados disponibles para el tipo de sistema químico bajo investigación.¹¹

Los cálculos de estructura electrónica de átomos y moléculas de cualquier tipo, ya sea de tipo *ab initio* o semiempíricos tienen gran aplicación ya que sirven para proporcionar información acerca de estructuras, parámetros geométricos, reactividad química, etc. Asimismo, estos cálculos están siendo utilizados por compañías

farmacéuticas en el diseño y caracterización de biomoléculas con presunta actividad biológica.¹¹

3.2 DESCRIPTORES QUÍMICOS CUÁNTICOS

Los métodos químicos cuánticos y las técnicas de modelado molecular permiten la obtención de diversos descriptores de la densidad de carga para relacionar sus propiedades tales como: reactividad química y propiedades físicas y químicas de una molécula completa así como el efecto de sus respectivos sustituyentes. A continuación se describen los descriptores utilizados en el presente trabajo.

3.2.1 Momento dipolar

La expresión clásica para el momento eléctrico dipolar μ_{cl} de un conjunto de cargas discretas Q_i es

$$\mu_{cl} = \sum_i Q_i r_i \quad (3.1)$$

donde r_i es el vector posición. El momento eléctrico dipolar es un vector y su componente x es

$$\mu_{x,cl} = \sum_i Q_i x_i \quad (3.2)$$

Para una distribución continua de carga con densidad de carga $\rho Q(x,y,z)$, μ_{cl} se obtiene sumando los elementos infinitesimales de carga $dQ_i = \rho Q(x,y,z) dx dy dz$:

$$\mu_{cl} = \int \rho Q(x,y,z) r dx dy dz \quad \text{donde } r = xi + yj + zk \quad (3.3)$$

Para calcular la expresión mecanocuántica, empleamos la teoría de perturbaciones. El operador perturbación \hat{H}' es $\hat{H}' = -E \cdot \hat{\mu}$, donde el operador momento dipolar eléctrico, $\hat{\mu}$, es

$$\hat{\mu} = \sum_i Q_i \hat{r}_i = i \hat{\mu}_x + j \hat{\mu}_y + k \hat{\mu}_z \quad (3.4)$$

La corrección de primer orden de la energía es

$$E^{(1)} = -E \cdot \int \psi^{(0)*} \hat{\mu} \psi^{(0)} d\tau \quad (3.5)$$

donde $\psi^{(0)}$ es la función de onda sin perturbar. La cantidad mecano-cuántica que corresponde a μ_{cl} es la integral

$$\mu = \int \psi^{(0)*} \hat{\mu} \psi^{(0)} d\tau \quad (3.6)$$

donde μ es el momento dipolar eléctrico mecano-cuántico del sistema.¹¹

3.2.2 Dureza

La dureza y la blandura son conceptos que han estado en la literatura química por varias décadas.⁴³ Sus nombres fueron propuestos a partir de una correlación empírica, y ello permitió una clasificación de ácidos y bases de Lewis en especies duras y blandas.^{44,45} La gran utilidad de estos conceptos en química esta relacionada con el principio de ácidos duros y blandos (HSAB), el cual establece *que los ácidos duros de Lewis prefieren interaccionar con las bases duras de Lewis, de manera semejante los ácidos blandos interactúan con bases blandas*.⁴⁴ El principio de ácidos duros y blandos, HSAB y el principio de igualación de electronegatividades, junto con la teoría de orbitales frontera, han sido útiles para explicar la estabilidad y el comportamiento de moléculas, sitios reactivos y posibles mecanismos de reacción.^{46,47}

Los conceptos de ácidos y bases duras y blandas, se han utilizado para clasificar a los elementos y a las moléculas y, basándose en evidencias experimentales, explicar cómo y por qué reaccionan. Sin embargo, este principio ha sido fuertemente criticado debido a que la dureza y la blandura eran cantidades que no podían ser medidas y a las cuales no se les podía asignar un valor numérico. Por tanto al no haber una definición basada en la teoría existente, la dureza y la blandura, parecían no encajar con las teorías de química. El problema fue resuelto por Parr y Pearson en 1983.⁴⁸ Dentro de la teoría de funcionales de la densidad, Parr y sus colaboradores establecieron la importancia del potencial químico electrónico definiéndolo formalmente como:

$$\mu = \left[\frac{\partial E}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[\frac{-\delta E}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (3.7)$$

donde E es la energía electrónica, N es el número de electrones del sistema, $v(r)$ es el potencial externo debido a los núcleos y $\rho(r)$ es la densidad electrónica. Este potencial químico electrónico tiene prácticamente el mismo significado para la nube electrónica que el potencial químico dentro de la termodinámica clásica.

Parr y colaboradores⁴⁹ mostraron que para cada sistema químico, ya sea átomo, molécula, ión, radical, o varias de estas partículas interaccionando, existe un potencial químico electrónico, y éste debe ser constante en cualquier punto del sistema. Esto conlleva necesariamente al principio de igualdad de electronegatividades dada la ecuación (3.7). Cuando dos sistemas químicos interactúan, para alcanzar esta igualdad, ocurre una transferencia de carga. Parr y Pearson^{47,49} propusieron que la dureza puede definirse como:

$$\eta = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial \mu}{\partial N} \right]_{v(r)} = \frac{1}{2} \left[\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right]_{v(r)} \quad (3.8)$$

Si analizamos esta ecuación observamos que la dureza se interpreta como la resistencia al cambio del potencial químico, μ , cuando se varía el número de electrones N del sistema. Por otra parte, si definimos a la dureza en función de la densidad de carga:

$$\eta = \left[\frac{\delta \mu}{\delta \rho(r)} \right]_{v(r)} \quad (3.9)$$

Se obtiene la dependencia funcional del potencial químico, μ , con la densidad de carga $\rho(r)$, lo cual es equivalente a medir la resistencia al cambio o a la deformación

de la nube electrónica. Aunado a esto, y bajo la aproximación por diferencias finitas, la dureza se aproximan como:

$$\eta \approx \frac{1}{2}(I - A) \quad (3.10)$$

donde I es el potencial de ionización y A es la afinidad electrónica. Considerando el Teorema de Koopmans^{47,49} el cual establece que:

$$I \approx -\varepsilon_H \quad (3.11)$$

$$A \approx -\varepsilon_L \quad (3.12)$$

donde ε_H y ε_L corresponden al valor de la energía del último orbital molecular ocupado (HOMO) y del último orbital molecular desocupado (LUMO) respectivamente, se obtiene que la definición de la dureza está directamente relacionada con la diferencia de la energía entre el HOMO y LUMO, importante propiedad de cualquier molécula con la cual se determina la reactividad química debido a cambios en la densidad electrónica y se predice la estructura molecular⁴⁷ ya que la geometría más favorable será la que maximice la diferencia entre el HOMO y LUMO con base al principio variacional dentro del contexto de la aproximación Hartree-Fock.⁵⁰

En el estudio de problemas específicos, la dureza puede usarse en lugar de la energía total como una medida de la estabilidad de los sistemas. En el caso de los métodos semiempíricos este procedimiento puede ser particularmente eficaz, ya que el cálculo de las energías de los orbitales frontera es en general más simple y exacto que el cálculo de las energías totales; esto debido a que se utilizan valores experimentales, dentro del esquema computacional.⁴³

3.2.3 Cargas atómicas

Una forma de obtener cargas atómicas razonables Q_α es ajustando el MEP ϕ . Primeramente, se emplea una función de onda molecular para calcular los valores de ϕ en una malla de muchos puntos en la región fuera de la superficie de van der Waals de la molécula. A continuación se sitúa la carga Q_α en cada núcleo α , y se calcula en cada punto de la malla la cantidad $\phi^{approx} \equiv \sum_\alpha Q_\alpha e / 4\pi\epsilon_0 r_{i\alpha}$. Entonces se varían los valores de Q_α de forma que se minimice la suma de los cuadrados de las desviaciones $\phi_i^{approx} - \phi_i$ en los puntos de la malla. Diferentes formas de elegir los puntos y de incluir otros refinamientos dan lugar a diferentes esquemas para obtener las cargas atómicas Q_α que se llaman cargas ESP (potencial electrostático). Dos esquemas habituales son el método de Singh-Kollman y el CHELPG (cargas a partir de potenciales electrostáticos por el método de la malla).¹¹

Las cargas atómicas calculadas se usan como parámetros en cálculos de mecánica cuántica molecular para modelar las interacciones electrostáticas entre átomos no enlazados.¹¹ En esta tesis utilizaremos el modelo de cargas CHELPG.

3.2.4 Índice de electrofilicidad

El índice de electrofilicidad es definido por Parr y colaboradores,^{51,52} como una medida de la minimización de energía debido al flujo máximo del electrón entre el donador y aceptor. Ellos definen el índice de electrofilicidad como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3.13)$$

donde ω es el índice de electrofilicidad, que es igual al potencial químico al cuadrado dividido entre dos veces la dureza.

Esta nueva medida de índice de reactividad estabiliza la energía, cuando el sistema adquiere una carga electrónica adicional. La electrofilicidad es un descriptor de la reactividad química que permite una clasificación cuantitativa del carácter electrofílico global de una molécula dentro de una escala relativa.⁴⁴

3.2.5 Orden de enlace

El orden de enlace nos da una idea de la fuerza de unión entre dos átomos, es decir un valor grande del orden de enlace indica un enlace fuerte y una distancia de unión relativamente menor. Un valor pequeño del orden de enlace, indica un enlace más débil y por tanto una distancia mayor entre los átomos que forman el enlace.

El orden de enlace puede calcularse a partir de las funciones de onda obtenidas de cálculos *ab initio*.⁵³ Para una molécula en su estado singulete, el orden de enlace entre dos átomos A y B se define como:⁵³

$$B_{AB} = \sum_{\mu \in A} \sum_{\nu \in B} \left[(PS)_{\mu\nu} (PS)_{\nu\mu} + (P^S S)_{\mu\nu} (P^S S)_{\nu\mu} \right] \quad (3.14)$$

donde P es la matriz de la densidad y S es la matriz de traslape. $P_{\mu\nu} = \sum c_{i\mu} c_{i\nu}$ es un elemento de la matriz, donde $c_{i\mu}$ es el coeficiente del orbital atómico del desarrollo CLOA del i-ésimo orbital molecular ocupado.

3.3 QUÍMICA CUÁNTICA COMPUTACIONAL

Muchos medicamentos actualmente en uso deben su descubrimiento, tanto al estudio de remedios tradicionales, como al aislamiento de principios activos de productos naturales, de esta manera se ha logrado identificar a los compuestos responsables de la actividad farmacológica, seguida de una serie de pasos para mejorar sus propiedades, el tiempo estimado entre su descubrimiento y disposición en el mercado puede durar hasta 10 años, lo que conlleva un costo elevado en la investigación y durante el desarrollo del medicamento. Por ello se ha buscado una alternativa que ayude a disminuir tiempos y minimizar costos.^{54, 55}

A finales de los años setenta apareció un nuevo campo del conocimiento orientado al diseño de moléculas asistido por computadoras, la química cuántica, esta nueva disciplina fue impulsada por las principales compañías farmacéuticas interesadas en la química medicinal aunado a los extraordinarios avances logrados en materia de cómputo, gracias a este avance fue posible introducir los postulados de la mecánica cuántica a las computadoras, permitiendo de esa forma un nuevo campo de acción.¹⁰

En las últimas décadas se ha incrementado cada vez más el interés por utilizar los métodos de la Química Cuántica Computacional para mejorar y diseñar fármacos, para ello requerimos de la aplicación de métodos de química teórica y de la mecánica molecular, los cuales nos proporcionan información de propiedades asociadas con aspectos electrónicos y estructurales de la molécula, siendo más satisfactorio por métodos computacionales antes de que hayan pasado por los más caros métodos experimentales.^{10, 56}

Desde luego debemos entender que la Química Cuántica Computacional no tiene como objetivo sustituir a las técnicas experimentales, sino es una herramienta más para el estudio de las moléculas, ya que en conjunto la teoría con el experimento pueden aportar más información al estudio de las moléculas.¹⁰

Los diversos métodos que conforman a la Química Cuántica Computacional aplicada al diseño de fármacos y al estudio de sistemas biológicos conforman lo que se conoce como Química Médica Computacional, que busca trascender los límites que separan a la química, biología, física, farmacología y medicina. Todo esto nos acerca cada vez más a realizar el sueño farmacéutico de poder ser capaces de diseñar o proponer nuevos fármacos.^{54,55}

El avance de la Química Cuántica Computacional permite proponer una nueva generación de fármacos a futuro, fármacos que atenúen las enfermedades que padezca la humanidad, acelerando y simplificando tiempos de investigación y desarrollo que normalmente se requieren.

Así, esta nueva disciplina nos permite elucidar e interpretar diversos fenómenos de interés químico desde el punto de vista teórico, y actualmente es factible aplicar su metodología no solo al diseño de fármacos, la cual es una de las situaciones más complejas de analizar, sino al estudio de sistemas de considerable magnitud, tal como es el caso de polímeros, biomoléculas y materiales de interés tecnológico.⁵⁷

CAPITULO 4

METODOLOGIA

En este capítulo se describe la metodología que se aplica a nuestras moléculas bajo estudio realizado a nivel Hartree-Fock (HF) y Teoría de Funcionales de la densidad (TFD) utilizando el funcional híbrido B3LYP,¹¹ describiendo paso a paso la realización de este trabajo; con la finalidad de obtener diversos descriptores químicos cuánticos de la densidad de carga, parámetros geométricos y propiedades fisicoquímicas, para determinar si existe alguna relación de estos descriptores de la densidad de carga con la actividad antiparasitaria del nifurtimox y ocho análogos bajo estudio.¹⁶

4.1. Metodología y equipo

- Los cálculos de la estructura electrónica y optimización de las geometrías de todas las moléculas en estudio se realizaron con el programa Gaussian 98.⁵⁸
- Partiendo de ocho moléculas análogas de nifurtimox,¹⁶ se construyó la matriz de coordenadas internas (Matriz Z) para cada uno de los nitrofuranos y nitrotiofenos. (ver Apéndice B):

1. 4-[(5-nitrofurfurilideno)amino]-3-metiltiomorfolina-1,1dioxido (NFX)
2. *N*-Piperonil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida (NFP)
3. *N*-Bencil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida (NFN)
4. *N*-Isobutil-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida (NFI)
5. *N*-(4-Clorobencil)-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida (NFC)
6. *N*-Bencil-3-(5-nitrotiofeno-2-il)-2E-propenamida (NTN)
7. *N*-(4-Cloro-2-benzotiazol)-3-(5-nitro-2-furil)-2E-propenamida (NBT)
8. *N*-Bencil-3-(tiofeno-2-il)-2E-propenamida (NTH)
9. *N*-Bencil-3-(2-furil)-2E-propenamida (NFH)

Para cada molécula se realizó la búsqueda de la estructura geométrica de mínima energía. Es importante mencionar que los nitrofuranos considerados en este trabajo, tienen la misma estructura genérica y varían solo en **R1** y **X**, y dependiendo del sustituyente será **R2**, como se observa en la Figura 10 y Tabla II. En el siguiente esquema se presenta la numeración de los átomos con la finalidad de ubicarlos en la molécula y facilitar la discusión de los resultados.

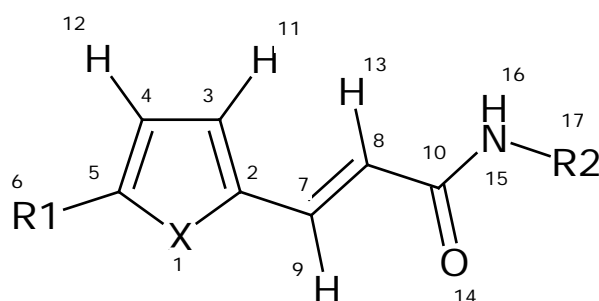
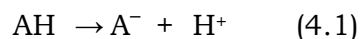


Figura 10. Estructura genérica y numeración de átomos de moléculas bajo estudio

Tabla II. Estructura química de los sustituyentes.

Molécula	X	R1	R2	Molécula	X	R1	R2
NFP	O	NO ₂		NTN	S	NO ₂	
NFN	O	NO ₂		NBT	O	NO ₂	
NFI	O	NO ₂		NTH	S	H	
NFC	O	NO ₂		NFH	O	H	

- Las geometrías de las moléculas neutras y desprotonadas (aniónicas) se optimizaron a nivel Hartree-Fock con el conjunto base 6-31+G(d,p).^{59,60}
- A partir de las geometrías optimizadas se realizaron los cálculos puntuales a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p).^{59,60}
- Para obtener los siguientes descriptores de la densidad de carga
 - Momento dipolar (μ)
 - Dureza (η)
 - Cargas atómicas
 - Potencial de Ionización (I)
 - Índice de electrofilicidad (ω)
- Las energías de desprotonación, ΔE , para todas las estructuras se calcularon desprotonando el átomo H16 del grupo amida, según la reacción;



y la corrección de energía al punto cero (ZEP) se realizó a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

- Los parámetros estructurales que se analizan en este estudio son los siguientes:
 - Ángulos diedros
 - Ángulos de enlace
 - Distancias de enlace
- La planaridad del sustituyente (R1) con respecto al grupo farmacóforo se estudió a través del análisis de los ángulos diedros.
- La visualización de las geometrías se realizó con los paquetes computacionales Spartan 5.1⁶¹ y Gauss View⁶².

- Cluster: Silicon Grafics Origen 2000, 18 procesadores
- Estación de trabajo, 2 procesadores
- PC Pentium 4.0

Software

Gaussian 98.⁵⁸ Es un paquete computacional para realizar cálculos de estructura electrónica con diferentes módulos. Este software fue proporcionado por el laboratorio de Química Cuántica Computacional y Modelado Molecular de la FES Zaragoza-UNAM.

Spartan 5.1.⁶¹ Es un paquete computacional de visualización gráfica y de cálculos de estructura electrónica.

Gauss View.⁶² Es un paquete computacional de visualización gráfica.

CAPITULO 5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presenta el análisis y discusión de los resultados obtenidos: de parámetros geométricos, electrónicos y propiedades fisicoquímicas de nifurtimox y ocho análogos, con la finalidad de encontrar los requerimientos mínimos necesarios de estas moléculas, para poder proponer un modelo teórico que nos permita diseñar nuevos derivados del 5-nitrofurano y 5-nitrotiofenos con características estructurales, electrónicas y fisicoquímicas específicas, para que puedan ser buenos candidatos a poseer actividad antiparasitaria.

Los análogos del nifurtimox presentan una estructura genérica común, y solo difieren en los grupos sustituyentes R1, R2 y X con sus respectivas características estructurales, como se observa en la Figura 10. La discusión de este trabajo se centrará en el análisis de la semejanza estructural, propiedades electrónicas y fisicoquímicas entre ellas y con respecto a la estructura base que es el NFX, tal que nos permita asociar las semejanzas y diferencias con la actividad antiparasitaria de las moléculas analizadas en este trabajo.

Es importante mencionar que para los análogos de nifurtimox aquí estudiados, se ha reportado en la literatura que presentan actividad antiparasitaria *in vitro*,¹⁶ definida como el porcentaje inhibitorio, que representa a la concentración mínima necesaria del fármaco para causar un efecto cuantificable contra el parásito *T. cruzi* cuando el organismo crece en un medio sintético. Durante la discusión de este trabajo, nos referiremos con el término actividad antiparasitaria para hacer referencia al porcentaje de actividad inhibitoria que presentan las moléculas bajo estudio.

5.1 PROPIEDADES ESTRUCTURALES DE NIFURTIMOX Y COMPUESTOS ANÁLOGOS

En la Figura 11 se presenta la molécula de nifurtimox con su numeración correspondiente con la finalidad de ubicar los átomos en la molécula, cabe aclarar que solo tiene numeración el anillo nitrofurano ya que es la parte semejante a las moléculas que conforman nuestro grupo farmacóforo.

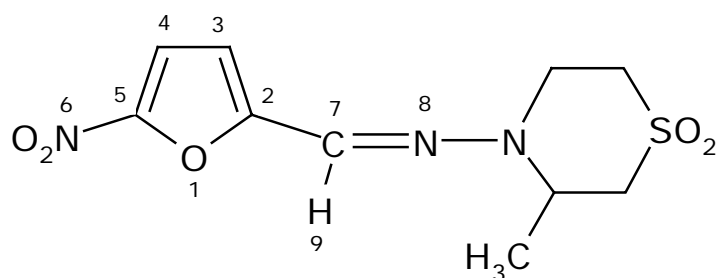


Figura 11. Estructura molecular de nifurtimox y numeración de átomos

En la Tabla III se presentan los parámetros estructurales optimizados: enlaces, ángulos de enlace y ángulos diedros obtenidos a nivel Hartree-Fock con el conjunto base 6-31+G(d,p), se observa que el enlace N_6-C_5 posee un valor de 1.42 Å y es mayor al enlace N_8-C_7 en el grupo azometino, el cual tiene un valor de 1.26. Por lo que se refiere a los ángulos de enlace, se observa que los ángulos internos del anillo nitrofurano $C_3-C_2-O_1$, $C_4-C_3-C_2$ y $C_5-O_1-C_2$ poseen valores de 109.7, 106.31 y 106.81 respectivamente. Por último la estructura de nifurtimox presenta valores de ángulos diedros muy cercanos a 180°, por lo que estos resultados son indicativos de la planaridad existente en el grupo farmacóforo o bien en el anillo nitrofurano y nitrotiofeno.

Tabla III. Parámetros estructurales optimizados para nifurtimox a nivel HF/6-31+G(d,p)

Enlaces*						
C ₂ -O ₁	C ₃ -C ₂	C ₄ -C ₃	C ₅ -O ₁	N ₆ -C ₅	C ₇ -C ₂	N ₈ -C ₇
1.35	1.35	1.43	1.32	1.42	1.47	1.26
Ángulos de enlace**						
C ₃ -C ₂ -O ₁	C ₄ -C ₃ -C ₂	C ₅ -O ₁ -C ₂	N ₆ -C ₅ -O ₁	C ₇ -C ₂ -C ₃	N ₈ -C ₇ -C ₂	H ₉ -C ₇ -C ₂
109.71	106.31	106.81	117.46	137.44	130.05	113.73
Ángulos diedros**						
C ₄ -C ₃ -C ₂ -O ₁	C ₅ -O ₁ -C ₂ -C ₃	N ₆ -C ₅ -O ₁ -C ₂	C ₇ -C ₂ -C ₃ -C ₄	N ₈ -C ₇ -C ₂ -C ₃	H ₉ -C ₇ -C ₂ -C ₃	
-0.04	-0.02	-179.83	178.10	5.54	-174.16	

*valores expresados en amstrongs (Å)

**valores expresados en grados (°)

En la Tabla IV se presentan los descriptores químico-cuánticos globales obtenidos para la estructura del NFX tales como; potencial de ionización (I) de 10.11, una dureza (η) de 5.29, un índice de electrofilicidad (w) de 2.19 y un momento dipolar (μ) de 1.50, estos valores serán tomados como referencia cuando se discutan las diferencias y semejanzas de todas las moléculas.

Tabla IV. Parámetros electrónicos para nifurtimox a nivel HF/6-31+G(d,p)

Molécula	I (eV)	η (eV)	w (eV)	μ (Debye)
NFX	10.11	5.29	2.19	1.50

Un punto importante que debemos destacar es que debido a las sustituciones en el C₂ del anillo en particular nitrofurano y del nitrotiofeno se han derivado una gran cantidad de moléculas, por tanto han sido clasificados en azometino (-CH=N-), vinilo (-CH=CH-) y grupos heterociclos.^{15,28} Es importante mencionar que se ha demostrado que las sustituciones de este tipo en el C₂ han generado moléculas que presentan actividad biológica y las moléculas que carecen de esta característica son menos activas.^{14,31,33} Lo señalado anteriormente es de gran importancia ya que las moléculas estudiadas en este trabajo presentan ambas sustituciones (azometino y vinilo), la primera de ellas la presenta la molécula de nifurtimox la cual contiene al grupo azometino y nuestras moléculas bajo estudio son las que presentan al grupo vinilo, como se observa en la Figura 12.

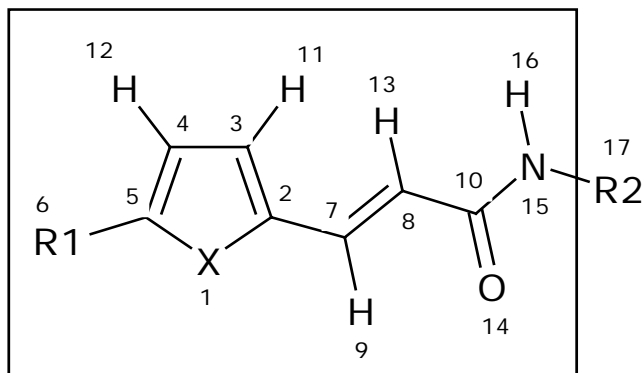


Figura 12. Numeración de la estructura genérica y grupo farmacóforo de análogos de nifurtimox.

En la Tabla V, se presentan las distancias de enlace de las moléculas bajo estudio. Se observa que las distancias de enlace C₂-O₁, C₅-O₁ no presentan diferencias significativas entre ellas para las moléculas activas. Sin embargo, podemos observar que la molécula NFH que presenta poca actividad posee un valor mayor que las activas y que NFX. Por otra parte en las moléculas NTN y NTH que son las moléculas en donde se ha sustituido el átomo de oxígeno por el átomo de azufre del anillo furánico en ambos casos las distancias de enlace C₂-S₁ presentan valores semejantes, lo mismo para el C₅-S₁. Para todo el conjunto de moléculas los enlaces C₄-C₃, C₇-C₂ presentan valores similares, excepto la molécula de NFX en donde se observa que posee distancias mayores. En el caso del enlace N₆-C₅ presente en las moléculas activas NFX, NFP, NFN, NFI, NFC, NTN, y NBT es semejante en la mayoría de los casos (1.420 Å), excepto para la molécula NTN en donde se observa una ligera variación de 0.01Å. Y para el enlace C₈-C₇ se observa una distancia semejante del grupo vinilo en todas las moléculas.

Tabla V. Enlaces optimizados para nifurtimox y análogos a nivel HF/6-31+G(d,p)

Molécula	C ₂ -O ₁	C ₂ -S ₁	C ₄ -C ₃	C ₅ -O ₁	C ₅ -S ₁	N ₆ -C ₅	H ₆ -C ₅	C ₇ -C ₂	C ₈ -C ₇
NFX	1.349	-	1.430	1.320	-	1.420	-	1.470	-
NFP	1.355	-	1.420	1.320	-	1.420	-	1.450	1.330
NFN	1.355	-	1.420	1.320	-	1.420	-	1.450	1.330
NFI	1.355	-	1.420	1.320	-	1.420	-	1.450	1.330
NFC	1.355	-	1.420	1.320	-	1.420	-	1.450	1.330
NTN	-	1.740	1.420	-	1.710	1.430	-	1.460	1.330
NBT	1.356	-	1.420	1.320	-	1.420	-	1.450	1.330
NTH	-	1.740	1.420	-	1.710	-	1.070	1.460	1.330
NFH	1.363	-	1.430	1.330	-	-	1.060	1.450	1.330

*Valores expresados en amstrongs (Å)

Los valores de los ángulos de enlace presentados en la Tabla VI nos muestran que el ángulo $C_3-C_2-O_1$ que corresponde al anillo nitrofurano presenta valores muy semejantes entre ellos lo que nos indica que hay una ligera planaridad en el anillo nitrofurano, en lo que respecta al ángulo $C_3-C_2-S_1$, se observa que la planaridad se conserva en el anillo nitrotiofeno a pesar de que se ha sustituido el átomo de oxígeno por el átomo azufre. En las moléculas activas se observa que el ángulo $N_6-C_5-O_1$ no presenta diferencias significativas, no obstante podemos ver que en los ángulos $H_6-C_5-S_1$ y $N_6-C_5-S_1$ correspondientes a las moléculas NTH y NTN no presentan variaciones significativas a pesar de las sustituciones realizadas de N_6 por H_6 . Sin embargo, el ángulo $H_6-C_5-O_1$ para la molécula NFH presentó un valor menor, de tal forma que el cambiar el átomo de oxígeno por el átomo de azufre nos indica una ligera pérdida de planaridad. En el ángulo $H_9-C_7-C_2$ se observa una ligera variación entre ellos por lo cual se observa una ligera coplanaridad con respecto al anillo y al grupo vinilo. Finalmente se observa que la planaridad se ve afectada de manera considerable a partir del ángulo $R_{17}-N_{15}-C_{10}$, debido a la influencia del sustituyente que contiene cada molécula.

Tabla VI. Ángulos de enlace optimizados para nifurtimox y análogos a nivel HF/6-31+G(d,p)

Molécula	$C_3-C_2-O_1$	$C_3-C_2-S_1$	$N_6-C_5-O_1$	$H_6-C_5-O_1$	$H_6-C_5-S_1$	$N_6-C_5-S_1$	$H_9-C_7-C_2$	$R_{17}-N_{15}-C_{10}$
NFX	109.710	-	117.460	-	-	-	113.730	-
NFP	109.470	-	117.570	-	-	-	111.050	122.940
NFN	109.480	-	117.580	-	-	-	111.090	121.530
NFI	109.410	-	117.580	-	-	-	111.030	124.900
NFC	109.480	-	117.560	-	-	-	111.070	121.660
NTN	-	111.570	-	-	-	120.930	112.320	121.560
NBT	109.480	-	117.510	-	-	-	111.130	126.790
NTH	-	110.240	-	-	120.700	-	112.130	123.300
NFH	109.210	-	-	116.590	-	-	110.990	123.310

*valores expresados en grados (°)

Como podemos observar de manera general los valores de las distancias de enlaces y de ángulos de enlace que presenta el nifurtimox y las moléculas análogas, nos dan indicio de que todas las moléculas aquí estudiadas presentan una ligera planaridad en los anillos nitrofurano y nitrotiofeno, así como en el grupo azometino del nifurtimox y vinilo de las moléculas análogas. A continuación se realizará el análisis de ángulos diedros para corroborar la planaridad existente en estas moléculas.

5.1.1 ÁNGULOS DIEDROS

En la Tabla VII se presentan los valores de los ángulos diedros: $C_4-C_3-C_2-O_1$, $C_4-C_3-C_2-S_1$, $N_6-C_5-O_1-C_2$, $C_3-C_2-C_7-C_8$, $C_2-C_7-C_8-C_{10}$, $H_{13}-C_8-C_7-H_9$, $H_{16}-N_{15}-C_{10}-O_{14}$ y $R_{17}-N_{15}-C_{10}-C_8$. Los ángulos diedros $C_4-C_3-C_2-O_1$ y $C_4-C_3-C_2-S_1$ que corresponden al anillo nitrofurano y nitrotiofeno indican la existencia de planaridad en todas las moléculas analizadas, es decir los valores son cercanos a cero con respecto al plano del anillo nitrofurano y nitrotiofeno, es importante notar que la planaridad se conserva independientemente de que se encuentre el anillo nitrofurano o nitrotiofeno, como se observa en la Figura 13, 14 y Tabla VII. También se observa que el efecto del grupo sustituyente R_{17} no afecta de manera considerable la planaridad del anillo nitrofurano o nitrotiofeno

En los ángulos diedros $N_6-C_5-O_1-C_2$, $N_6-C_5-S_1-C_2$, $H_6-C_5-S_1-C_2$ y $H_6-C_5-O_1-C_2$, se observó una gran coplanaridad para todas las moléculas en los átomos de nitrógeno (N_6) e hidrógeno (H_6), lo cual nos muestra que independientemente de que se encuentre el átomo de oxígeno o el átomo de azufre con respecto al anillo nitrofurano y nitrotiofeno no afectan la coplanaridad del grupo NO_2 e hidrógeno.

En el ángulo diedro $C_3-C_2-C_7-C_8$ de las moléculas NTN y NTH se observó que el grupo vinilo pierde coplanaridad con respecto al anillo nitrofurano y nitrotiofeno cuando el átomo de oxígeno se sustituye por un átomo de azufre en el anillo, como se observa en la Tabla VII. Cabe mencionar que en la región en donde se encuentran los ángulos diedros $C_2-C_7-C_8-C_{10}$ y $H_{13}-C_8-C_7-H_9$, que corresponden a la región del grupo vinilo se observa que se preserva una gran coplanaridad con respecto al anillo nitrofurano y nitrotiofeno en todas las moléculas.

Finalmente, nuestros resultados muestran que los ángulos $H_{16}-N_{15}-C_{10}-O_{14}$ y $R_{17}-N_{15}-C_{10}-C_8$ que corresponden a la región del grupo amida y del sustituyente, se observa una ligera pérdida de planaridad del grupo vinilo con respecto al sustituyente, como se observa en la Figura 13.

TABLA VII. Ángulos diedros optimizados de nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p)//HF/6-31+G(d,p)

Mol	C ₄ -C ₃ -C ₂ -O ₁	C ₄ -C ₃ -C ₂ -S ₁	N ₆ -C ₅ -O ₁ -C ₂	C ₃ -C ₂ -C ₇ -C ₈	C ₂ -C ₇ -C ₈ -C ₁₀	H ₁₃ -C ₈ -C ₇ -H ₉	H ₁₆ -N ₁₅ -C ₁₀ -O ₁₄	R ₁₇ -N ₁₅ -C ₁₀ -C ₈
NFX	-0.04	-	-179.83	-	-	-	-	-
NFP	0.03	-	-179.95	1.07	0.21	0.18	173.31	-176.92
NFN	0.01	-	180.00	0.56	0.02	0.05	178.14	-179.25
NFI	0.00	-	180.00	-0.01	0.04	-0.02	-179.29	178.84
NFC	0.06	-	-179.96	1.80	0.07	0.16	174.07	-177.43
NTN	-	0.20	-179.82	7.24	-0.01	0.16	175.37	-178.53
NBT	0.00	-	180.00	0.01	0.00	0.00	179.99	-179.99
NTH	-	0.06	-	2.56	0.27	0.20	173.54	-178.05
NFH	0.02	-	-	0.98	0.22	0.17	173.71	-179.99

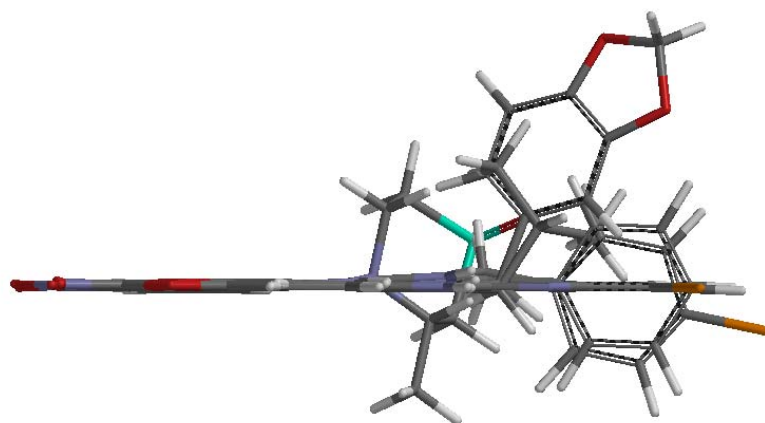


Figura 13. Superposición de nifurtimox y moléculas NFP, NFN, NFI y NFC.

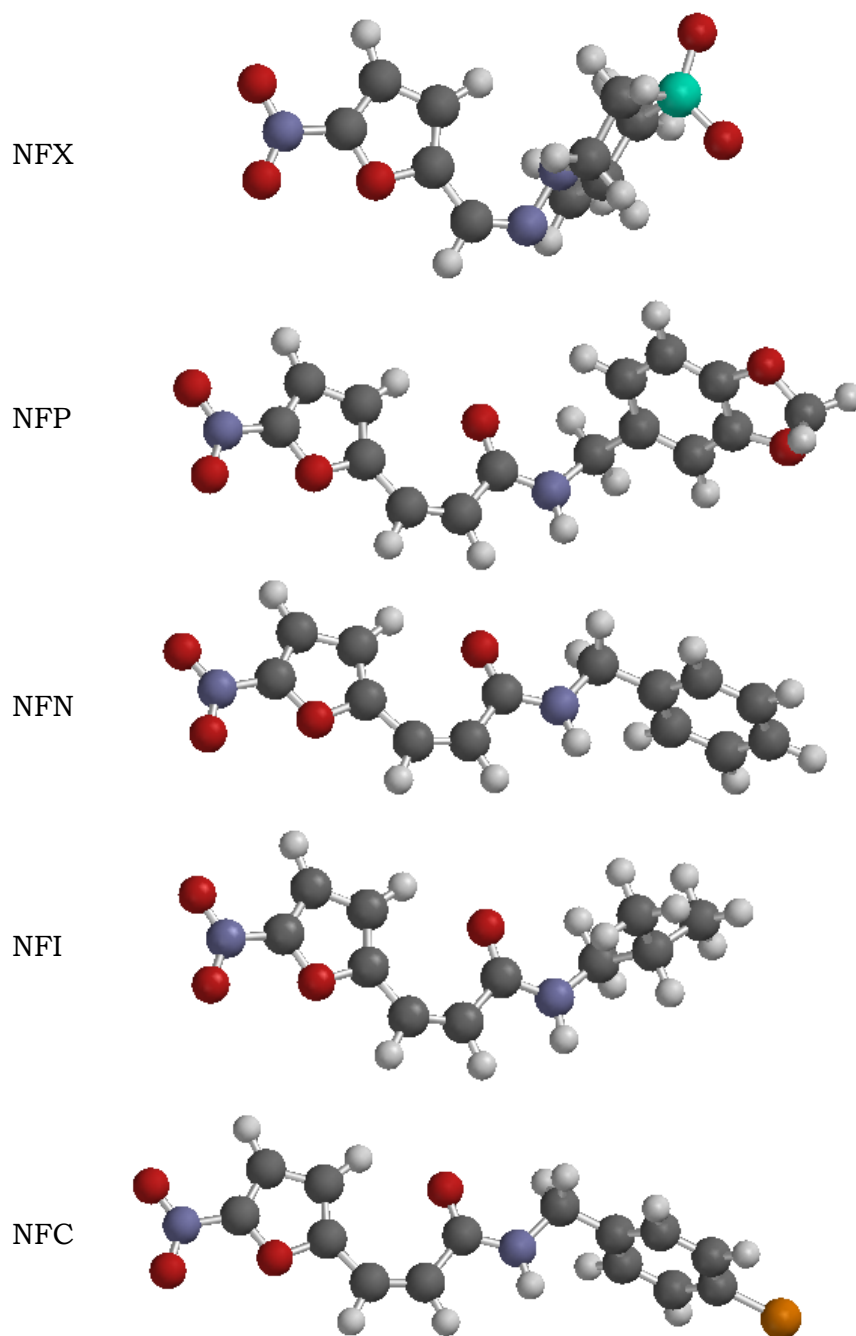


Figura 14. Estructuras optimizadas a nivel HF/6-31+G(d,p) de las moléculas bajo estudio.

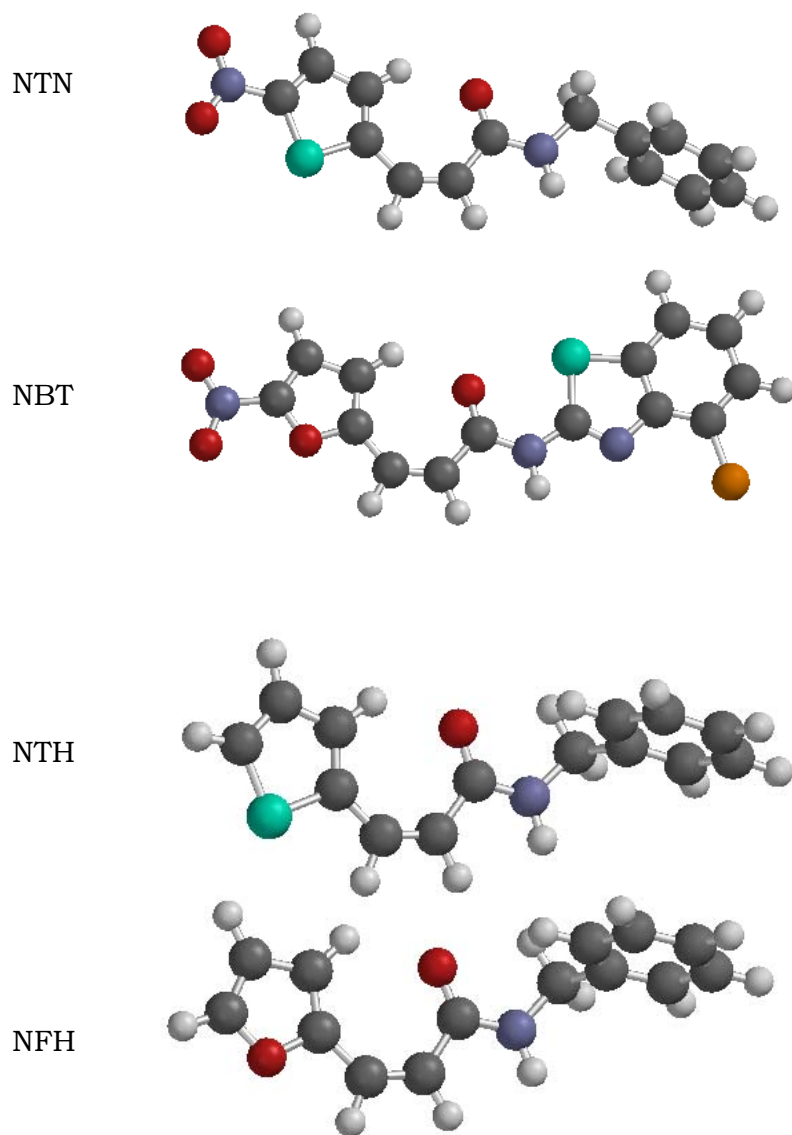


Figura 14. Continuación de las estructuras optimizadas a nivel HF/6-31+G(d,p) de las moléculas bajo estudio.

De manera general podemos observar que uno de los requerimientos estructurales de estas moléculas es que contengan una región plana formada por un anillo 5-nitrofurano o furano y una sustitución de tipo vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}-$) unido al C_2 del anillo, además de una región formada ya sea por una cadena alifática, por un anillo aromático o por un sistema de anillos heterocíclicos, como se observa en la Figura 14.

PROPIEDADES ELECTRÓNICAS

5.2 ENERGÍAS DE DESPROTONACIÓN

La energía de desprotonación, ΔE , se define como la diferencia entre la energía total de la forma neutra y de la forma aniónica originada por la remoción de un protón de acuerdo a la ecuación (4.1). La energía de desprotonación describe la acidez relativa en fase gas de una molécula, por lo que un valor pequeño de ΔE es indicativo de una mayor acidez.⁶³

En la Tabla VIII se presentan valores de las energías de desprotonación,⁶³ ΔE , y valores experimentales de la actividad antiparasitaria (% inhibición) para las moléculas bajo estudio.

TABLA VIII. Energías de desprotonación ΔE para nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p)//HF/6-31+G(d,p).

Molécula	$-E^{\circ}$ (u.a.)	$-E^{-}$ (u.a.)	ΔE kcal/mol	Actividad ^a (% inhibición) Experimental
NFX	1327.59668	-	-	19.64
NFP	1139.90424	1139.35224	337.54	71.43
NFN	951.31206	950.76223	335.79	71.43
NFI	838.17236	837.61766	338.67	69.64
NFC	1410.93821	1410.39381	332.52	67.83
NTN	1274.29518	1273.74544	335.81	25.00
NBT	1862.12831	1861.60948	316.72	23.22
NTH	1069.72761	1069.15676	349.17	10.72
NFH	746.74501	746.17270	350.10	5.36

^aReferencia [16]

Es importante mencionar que la acidez que discutimos en esta sección, corresponde a la acidez relativa del grupo amida unido al grupo vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}-$) de cada uno de los análogos mediante la energía de desprotonación del H_{16} que se encuentra unido al N_{15} , de acuerdo a la reacción planteada en la metodología (4.1). En los valores obtenidos se muestra que la molécula NFH presenta el mayor valor de energía de desprotonación, ΔE , seguida de la molécula NTH y que aunado a ello estas moléculas presentan la mínima actividad antiparasitaria en comparación con las moléculas análogas activas,¹⁶ lo que indica que estas moléculas son las menos ácidas.

Como podemos observar en la Tabla VIII, las moléculas NFI, NFN, NFC, NFP, NTN y NBT, poseen los valores menores de energías de desprotonación en comparación con las moléculas NFH y NTH, lo cual es indicativo de que todas ellas presentan una mayor acidez relativa, este resultado se complementó con un estudio de la iso-superficie de la densidad del potencial electrostático como se observa en la Figura 15. Encontrando así una relación de: a mayor energía de desprotonación, ΔE , menor actividad y por tanto menor acidez, y a menor energía de desprotonación, ΔE , mayor actividad y por tanto mayor acidez.⁶⁴ Lo anterior nos permite conjeturar que las moléculas con un porcentaje de inhibición mayor deben poseer características ácidas, con respecto a las que presentan un porcentaje de inhibición menor.

Es importante notar que la molécula de nifurtimox no contiene al grupo amida, por tanto no presenta propiedades ácidas, lo cual justifica a la acidez como un factor importante en la actividad de estas moléculas, de acuerdo con lo observado en la Tabla VIII y Figura 15. Con estas observaciones podemos decir también que existe una relación entre la actividad antiparasitaria y la acidez relativa de estas moléculas derivadas del nifurtimox, concordando con lo observado en trabajos previamente realizados.^{15,64,65}

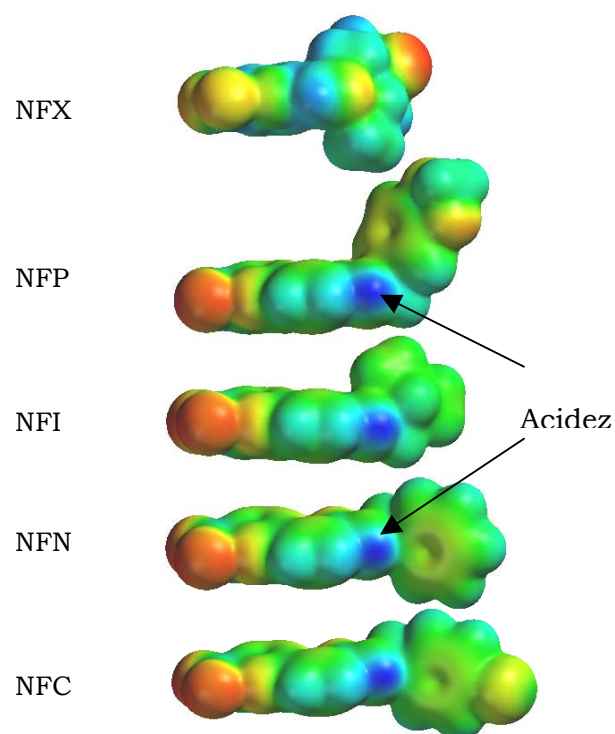


Figura 15. Iso-superficie de la densidad del potencial electrostático.

5.3 ORDENES DE ENLACE

En la Tabla IX se tabulan los valores de los ordenes de enlace: C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₁₀-O₁₄, C₁₀-N₁₅, N₁₅-H₁₆ y N₁₅-R₁₇.

TABLA IX. Ordenes de Enlace para nifurtimox y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(d,p)//HF/6-31+G(d,p).

Mol.	C ₇ -C ₈	C ₈ -C ₁₀	C ₁₀ -O ₁₄	C ₁₀ -N ₁₅	N ₁₅ -H ₁₆	N ₁₅ -R ₁₇
NFX	-	-	-	-	-	-
NFP	1.904	1.067	2.172	1.408	0.863	1.094
NFN-	1.858	1.029	2.155	1.385	0.950	1.085
NFI	1.858	1.027	2.153	1.386	0.955	1.099
NFC	1.857	1.030	2.159	1.378	0.950	1.088
NTN	1.862	1.027	2.160	1.383	0.950	1.086
NBT	1.838	1.044	2.189	1.287	0.926	1.219
NTH	1.839	1.040	2.149	1.367	0.955	1.104
NFH	1.835	1.042	2.147	1.104	0.954	1.104

En la Tabla IX los resultados ilustran de manera general que los valores mayores de orden de enlace: C₇-C₈, C₁₀-O₁₄ y C₁₀-N₁₅ se presentan en las moléculas que poseen mayor actividad; el caso contrario se observó para el orden de enlace C₈-C₁₀, en donde las moléculas más activas presentan valores menores de orden de enlace, excepto para la molécula NFP que posee un valor mayor. En el caso del grupo amida el orden de enlace N₁₅-H₁₆ resulto menor para las moléculas más activas que para las menos activas, lo cual nos indica que la acidez esta asociada con la actividad de estas moléculas, estos resultados del orden de enlace están de acuerdo con sus valores de acidez relativa de la energía de desprotonación.

De los resultados obtenidos para el orden de enlace $N_{15}-R_{17}$, se observa de manera general que las moléculas más activas poseen valores menores de orden de enlace, lo cual nos indica que sustituyentes menos electro-atractores favorecen a la actividad antiparasitaria, así como la sustitución del grupo NO_2 por el átomo de hidrógeno y la sustitución del átomo de oxígeno por azufre son importantes en la acidez de las moléculas bajo estudio.

Finalmente es importante notar que el nifurtimox no posee al grupo amida como en el caso de los análogos, de acuerdo a la Tabla IX, lo cual nos hace suponer o plantear nuevas hipótesis sobre la importancia de las propiedades fisicoquímicas (acidez) como un factor importante de considerar en la actividad antiparasitaria de este tipo de moléculas.

5.4 CARGAS ATÓMICAS

En la Tabla X se tabulan los valores de las cargas atómicas de los átomos y grupos. Se observa que la carga en el átomo de O₁ es mayor en las moléculas NFP, NFN, NFI y NFC que en NFH y en nifurtimox. Para el átomo de C₂ se observa la misma tendencia para las moléculas NFP, NFN, NFI, NFC y NBT ya que poseen cargas positivas mayores. Esto mismo se observa para el átomo de N₆ ya que las cargas más positivas corresponden a las mismas moléculas, o sea a las moléculas activas. También podemos observar que en las moléculas NTN y NTH la carga que posee el átomo de azufre es muy pequeña.

Cabe destacar que en las moléculas que presentan mayor actividad el grupo nitro esta presente, el cual en principio es fundamental en la constitución de este tipo de moléculas antiparasitarias, el cual juega en principio un papel crítico en la actividad de estas moléculas, lo cual esta de acuerdo con los resultados experimentales.¹⁶

Es importante observar que el H₁₃ presenta valores de cargas positivas mayores en las moléculas con actividad mayor como se observa en la Tabla X, lo cual nos sugiere que estos hidrógenos también podrían influir en la actividad de las moléculas, debido a que esta carga positiva esta asociada con su acidez relativa.

Cabe destacar que de acuerdo a los resultados observados en la Tabla X, la carga del sustituyente R₁₇ nos está indicando que sustituyentes moderados favorecen a la actividad antiparasitaria, es decir, los sustituyentes poco electro-atractores o electro-donadores fuertes podrían afectar a la actividad antiparasitaria de estas moléculas, este resultado esta de acuerdo con lo discutido previamente en el orden de enlace N₁₅-R₁₇.

**TABLA X. Cargas atómicas para nifurtimox y
análogos a nivel B3LYP/6-311+G(2df,2p)//HF/6-31+G(d,p)**

Mol	O₁	S₁	C₂	N₆	H₁₃	C₁₀	O₁₄	H₁₆	R₁₇
NFX	-0.241	-	0.134	0.750	-	-	-	-	-
NFP	-0.243	-	0.271	0.800	0.129	0.703	-0.544	0.297	0.278
NFN	-0.247	-	0.272	0.797	0.137	0.696	-0.568	0.215	0.174
NFI	-0.247	-	0.260	0.768	0.135	0.815	-0.597	0.321	0.309
NFC	-0.251	-	0.295	0.789	0.137	0.726	-0.576	0.241	0.210
NTN	-	-0.028	0.057	0.797	0.117	0.762	-0.567	0.249	0.210
NBT	-0.248	-	0.313	0.803	0.144	0.718	-0.539	0.323	0.101
NTH	-	-0.068	0.002	-	0.108	0.739	-0.516	0.306	0.226
NFH	-0.222	-	0.185	-	0.118	0.693	-0.523	0.290	0.207

Cargas atómicas de átomos y grupo sustituyente expresados en unidades atómicas (u.a.).

5.5 ORBITALES MOLECULARES HOMO y LUMO

Debido a la reactividad que presentan algunas moléculas, en química se utilizan los orbitales moleculares ocupados de mayor energía (HOMO) y orbitales moleculares desocupados de menor energía (LUMO) para representar posibles sitios de interacción factibles en la molécula, por ello presentamos un análisis de los orbitales moleculares que se observan en las moléculas bajo estudio.

Orbitales moleculares ocupados de mayor energía (HOMO)

La molécula NFP, molécula que presenta mayor actividad,¹⁶ y la molécula NBT con actividad intermedia,¹⁶ presentan un orbital molecular HOMO relativamente semejante, debido a que la localización de la iso-superficie de los orbitales moleculares HOMO se encuentra en el sustituyente, lo cual nos indica que en el sustituyente se encuentran los posibles sitios de interacción, como se observa en la Figura 16, lo que quizá se deba a que ambos poseen un sustituyente que contiene dos anillos, lo que nos hace suponer que estos anillos podrían ser factibles a un ataque electrofílico.

Las moléculas NFN y NFC, poseen un anillo bencénico como sustituyente, solo que la molécula NFC tiene un átomo de cloro unido al benceno, sin embargo, la incorporación de este átomo no modifica de manera considerable la iso-superficie de los orbitales moleculares HOMO. La molécula NFX presenta sus orbitales moleculares también en el anillo nitrofurano y en el grupo azometino.

Por otra parte se observó que la iso-superficie de los orbitales moleculares (HOMO) de las moléculas NFI y NTN se localizan tanto en el anillo nitrofurano como en el anillo nitrotiofeno y en el grupo vinilo y ambos presentan una similitud entre ellos, no obstante, cabe destacar que la molécula NTN que posee un anillo nitrotiofeno no modifica de manera considerable a los orbitales moleculares (HOMO) de ambas moléculas

De acuerdo a la Figura 16, las moléculas NTH y la NFH, presentan cambios en la conformación de su estructura, ya que a diferencia del resto de las moléculas, no contienen el grupo nitro en el anillo furano y tiofeno, estas moléculas presentan una iso-superficie de los orbitales moleculares muy parecida, cabe enfatizar que la molécula NTH presentan en su anillo un átomo de azufre, pero este cambio no altera considerablemente la iso-superficie de los orbitales moleculares.

De manera general, se observa que el grupo nitro no afecta significativamente la iso-superficie de los orbitales moleculares que se localizan en el anillo furano o tiofeno, así como los orbitales moleculares del grupo vinilo.

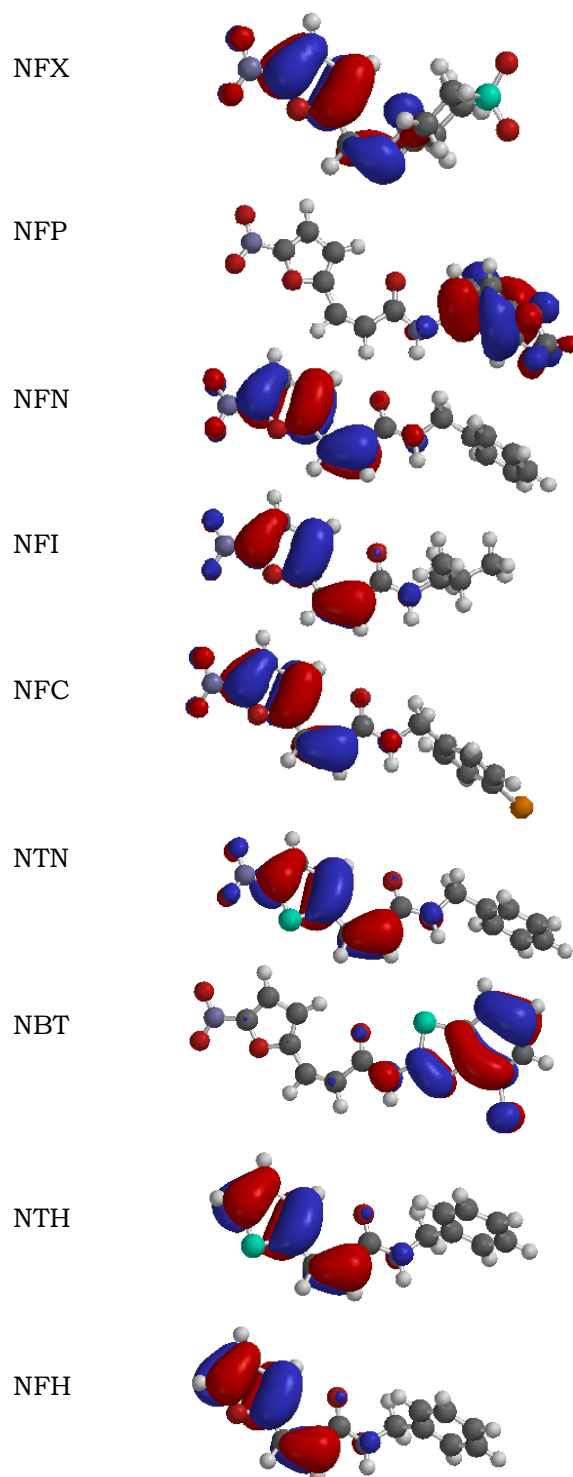
Orbitales Moleculares Ocupados de Mayor Energía (HOMO)

Figura 16. Iso-superficie de los Orbitales Moleculares Ocupados de Mayor Energía (HOMO) a nivel B3LYP/6-31+G(d)//HF/6-31+G(d,p).

Orbitales Moleculares Desocupados de menor energía (LUMO)

De acuerdo a los resultados obtenidos se observa que la iso-superficie de los orbitales moleculares LUMO en las moléculas NFX, NFP, NFN, NFI y NFC son muy semejante entre ellas, a pesar de que todas ellas contienen sustituyentes diferentes. También podemos observar que estos orbitales moleculares, se localizan en el anillo furano, en el anillo tiofeno y en el grupo vinilo, lo que nos indica posibles sitios de interacción importantes en esta zona y en donde se podría presentar un ataque nucleofílico como se observa en la Figura 17.

Finalmente podemos observar que las moléculas NTH y NFH presentan una iso-superficie de los orbitales moleculares LUMO semejante entre ellas,

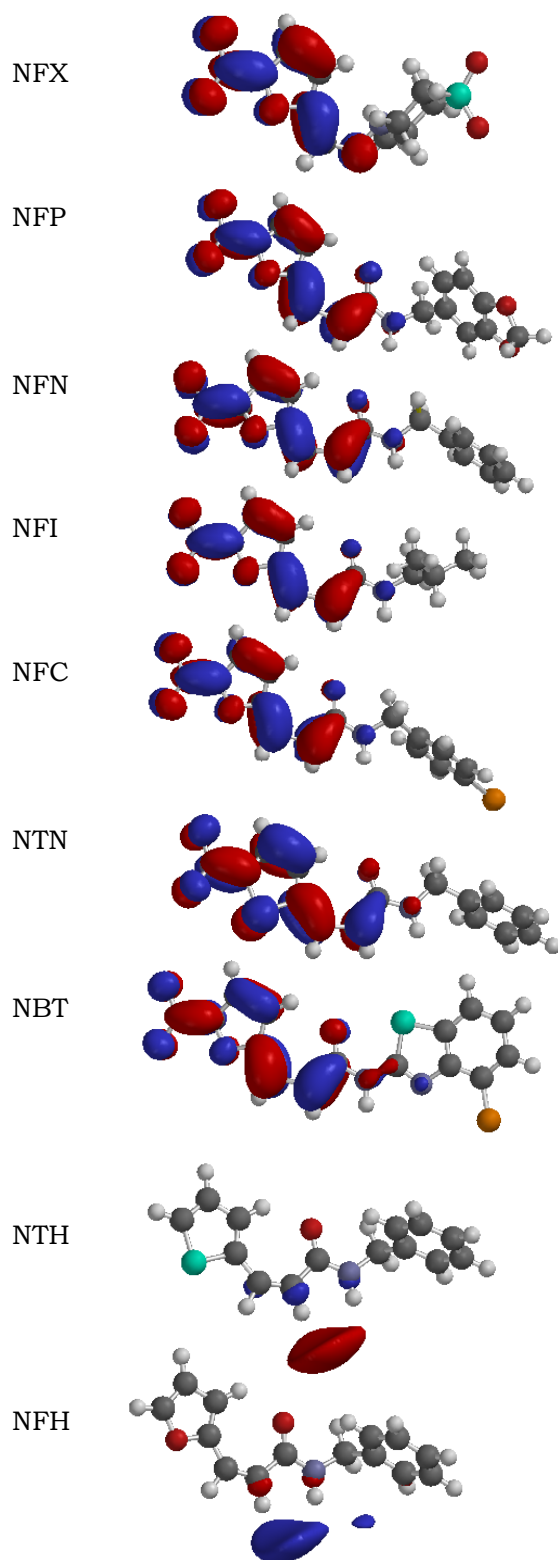
Orbitales Moleculares Desocupados de Menor Energía (LUMO)

Figura 17. Iso-superficie de los Orbitales Moleculares Desocupados de Menor Energía (LUMO) a nivel B3LYP/6-31+G(d)//HF/6-31+G(d,p).

5.6 DESCRIPTORES QUÍMICO-CUÁNTICOS GLOBALES

A partir del cálculo de las energías de los orbitales moleculares (HOMO y LUMO), y de acuerdo al Teorema de Koopmans^{47,50} como se describió en la sección teórica se determinaron los valores de los siguientes descriptores químicos cuánticos de la densidad de carga: Potencial de Ionización (I), Dureza (η) e Índice de Electrofilicidad (ω). Estos descriptores químico cuánticos se presentan en la Tabla XI, así como también se presenta el valor del Momento Dipolar (μ).

Como podemos observar la molécula de nifurtimox posee el mayor valor de potencial de ionización, lo que nos indica que es una molécula con poca capacidad de oxidación, es decir, desde el punto de reactividad química es una molécula más estable que sus análogos. Por otra parte, podemos observar que los análogos más activos, presentan valores menores de potencial de ionización que el nifurtimox, pero mayores que las moléculas menos activas, tal que las moléculas activas deben poseer potenciales de ionización intermedios, de acuerdo a nuestras moléculas bajo estudio.

En la Tabla XI se presentan valores de dureza, de acuerdo a nuestros resultados, se observa que el valor mayor lo presenta el nifurtimox, lo cual indica que es una molécula menos reactiva con respecto a los análogos lo cual es consistente con lo mencionado previamente con el potencial de ionización, sin embargo, los análogos NFP, NFN, NFI, NFC, NTN, NBT, NTH y NFH presentan valores de dureza menores al de nifurtimox, lo cual nos indica que son moléculas más reactivas, es decir moléculas mas blandas.

Los valores del índice de electrofilia se muestran en la Tabla XI, estos valores indican nuevamente que el valor mayor se observa en la molécula de nifurtimox, es decir sería una molécula con características electrofílicas y los menores valores se presentan en las moléculas menos activas NFH y NTH, lo cual nos sugiere que el nifurtimox es más susceptible a presentar un ataque nucleofílico y por consiguiente las moléculas menos activas son menos susceptibles a presentar un ataque nucleofílico.

En la Tabla XI también se presentan los valores del momento dipolar. De acuerdo a nuestros resultados, podemos observar que el nifurtimox y las moléculas menos activas, o sea las moléculas que no contienen al grupo nitro, presentan menores valores de momento dipolar que las moléculas activas. Este resultado está en acuerdo a lo observado en la acidez, es decir las moléculas más ácidas presentan valores mayores de actividad.

TABLA XI. Descriptores químico-cuánticos para nifurtimox y análogos a nivel HF/6-31+G(d,p)

Molécula	I (eV)	η (eV)	w (eV)	μ (Debye)
NFX	10.11	5.29	2.19	1.50
NFP	8.50	4.63	1.62	7.51
NFN	9.13	4.97	1.74	7.10
NFI	9.13	4.97	1.75	7.60
NFC	9.22	4.97	1.82	5.94
NTN	9.24	4.86	1.97	8.29
NBT	8.79	4.56	1.96	3.69
NTH	8.39	5.00	1.15	2.16
NFH	8.18	4.94	1.06	2.01

CAPITULO 6

CONCLUSIONES

En este trabajo se llevó a cabo un estudio teórico a nivel Hartree-Fock y teoría de funcionales de la densidad de nifurtimox, molécula de gran efectividad en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad de Chagas y de ocho análogos que exhiben actividad antiparasitaria “*in vitro*”. Se calcularon energías de desprotonación, ordenes de enlace, descriptores de la densidad de carga, cargas atómicas y parámetros geométricos.

- Se determinaron las geometrías del nifurtimox y de las moléculas análogas bajo estudio.
- Con base en sus parámetros geométricos se encontró que todas las moléculas presentan planaridad, en el anillo nitrofurano, en el anillo nitrotiofeno así como en el grupo vinilo, región que conforma nuestro grupo farmacóforo.
- El resultado de los ángulos diedros muestran que uno de los requerimientos estructurales de estas moléculas, para que se favorezca su actividad antiparasitaria es que contengan un grupo nitro coplanar al anillo 5-nitrofurano y 5-nitrotiofeno; y una sustitución de tipo vinilo en el C₂ del anillo furano o tiofeno.
- Se encontró que la acidez influye de manera importante en la actividad de estas moléculas, los valores mayores de acidez se encontraron en las moléculas menos activas, encontrando así una relación: a mayor energía de desprotonación, ΔE , menor actividad y menor acidez, y a menor energía de desprotonación, ΔE , mayor actividad y mayor acidez.

- De los resultados obtenidos para los descriptores químico-cuánticos se encontró que, para que las moléculas muestren actividad deben presentar valores menores de potencial de ionización, de dureza e índice de electrofilicidad, con respecto al nifurtimox, y un valor mayor de momento dipolar que el nifurtimox; estos últimos valores podrían ser asociados a una solubilidad en disolventes polares.
- El orden de enlace del grupo amida $N_{15}-H_{16}$, resulto menor para las moléculas con mayor actividad que para las menos activas, lo cual esta en acuerdo con los resultados de las energías de desprotonación, indicando que la acidez esta asociada con la actividad de estas moléculas.
- El orden de enlace $N_{15}-R_{17}$, ilustra que el sustituyente influye en la actividad de estas moléculas; es decir, las moléculas mas activas poseen valores menores de orden de enlace, lo que nos indica que sustituyentes menos electro-atradores favorecen a la actividad antiparasitaria.
- Los valores de las cargas atómicas sugieren que los sustituyentes electro-atradores pueden influir en su actividad antiparasitaria, este resultado esta en acuerdo con los resultados del orden de enlace.

A través de metodologías químico-computacionales y de modelado molecular pudimos conocer las propiedades fisicoquímicas, estructurales y electrónicas de un grupo de moléculas derivadas de nitrofuranos y nitrotiofenos, lo que nos permitió hacer algunas consideraciones de orden funcional, así como proponer nuevas moléculas con características electrónicas y estructurales específicas que podrían favorecer o potenciar la actividad biológica en sistemas semejantes a los aquí estudiados.

PERSPECTIVAS

- Se pretende ampliar los resultados de esta tesis, con el estudio de otras sustituciones no considerados aún, así como de sustituyentes que incluyan grupos azometino y heterociclos en el carbono C₂. Con la finalidad de presentar un modelo confiable, lo cual sería de gran utilidad para establecer una relación entre las propiedades fisicoquímicas, electrónicas y estructuras con la actividad biológica de moléculas derivadas de nitrofuranos y nitrotiofenos.
- Los cálculos de estructura electrónica que se realizaron en fase gas, se realizaran también incluyendo la influencia del solvente.

REFERENCIAS

1. Heyneman D., Goldsmith R. Parasitología y Medicina Tropical. El Manual Moderno. México 1995.
2. Nature Reviews. Microbiology. 2003;1:14-15.
3. TDR Strategic Direction for Research: Chagas disease February 2002 (http://www.who.int/health_topics/chagas.htm)
4. Imbert Palafox, J. L.; Figueroa Gutiérrez, A. H.; Gómez Gómez, J. V. Tripanosomiasis americana o “mal de chagas” otra enfermedad de la pobreza. Elementos. 2003; 49: 13-21.
5. Tay J., Lara A. R., Velasco C. O., Gutiérrez Q. M. Parasitología Médica. Séptima edición, Méndez editores. México, 2002.
6. Hardman Joel G., Limbird Lee E., Molinoff Perry B., Alfred Goodman Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena edición, McGraw-Hill Interamericana. México, 1996.
7. Guzman-Bracho, C. Epidemiology of Chagas disease in México: an update. Trends in Parasitology. 2001;17 (8):372-376.
8. Maya, J.D.; Bollo, S.; Nuñez-Vergara, L. J.; Squella, J. A.; Repetto, Y.; Morillo, A.; Chauvierè, G. *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofuran derivatives. Biochemical Pharmacology. 2003;65: 999-1006.
9. Cuevas Gabriel, Cortés Fernando. Introducción a la Química Computacional. Fondo de cultura económica. México 2003.
10. Fraga Serafin. Química Teórica Estructura, Interacciones y Reactividad. Consejo superior de investigaciones científicas. Madrid 1987.
11. Levine Ira N. Química Cuántica. 5ª edición, Prentice Hall. Madrid 2001.
12. Capobianco Pérez, M.; Cordero de Troconis, M. I. Diseño racional de compuestos antibacterianos derivados del 5-nitrofurano usando modelado molecular. Bol. Soc. Chil. Quím. 2001;46 (2).
13. Paulino, M.; Iribarne, F.; Hansz, M.; Vega, M.; Seoane, G.; Cerecetto, H.; Di Maio, R.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Stoppani, A. O.M.;Fairlamb, A. H.; Tapia, O. Computer assisted design of potentially active anti-trypanosomal compounds. Journal of Molecular Structure. 2002;584:95-105.

14. Monasterios, M.; Escorche, M.; Avendaño, M. Conformational analysis, electronic properties and molecular electrostatic potential of nitrofurans derivatives with antibacterial activity. *Journal of Molecular Structure*. 2005;748:49-55.
15. Soriano-Correa, C.; Raya, A.; Sanchez-Ruiz, J.; Esquivel, R. Electronic and physicochemical properties of selected nitrofurans: A theoretical study. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2005; 104:491-496.
16. Pozas, R.; Carballo, J.; Castro, Cl.; Rubio, J. Síntesis and in vitro antitrypanosomal activity of novel nifurtimox analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2005;15:1417-1421.
17. Guzman-Marín E. del S.; Zavala-Castro, J. E.; Acosta-Viana, K.; Rosado-Barrera, M.E. Importancia de la caracterización de cepas de *Tripanosoma cruzi*. *Rev. Biomed*. 1999;10:177-184.
18. Viqar Zaman. *Atlas Color de Parasitología Clínica*. Segunda edición. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1998.
19. <http://www.unibio.unam.mx/Chagmex>
20. Gerald L., Mandell, M. D. *Enfermedades Infecciosas. Principios y práctica*. Vol. II Quinta edición, Médica-Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2002. 3436-3346.
21. Rodríguez, E. M.; Briceño, I.; Chiurillo, M. A.; Mosca, W.; Campos, Y. *Tripanosomiasis Americana: Aspectos teóricos*. Curso Latinoamericano sobre enfermedades infecciosas. Octubre-noviembre 2004. Instituto de Biomedicina. Caracas Venezuela.
22. Prata, A. Clinical and epidemiological aspects of chagas disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2001;1:92.
23. Umezawa, E. S.; Simonsen Stolf, A. M.; Corbett, C. Chagas' disease. *The Lancet*. 2001; 357(10).
24. Pires, J. R.; Saito, C.; Gomes, S. L.; Investigation of 5-nitrofurans derivatives: Synthesis, antibacterial activity, and quantitative structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001;44(22): 3673-3681.
25. Urbina, Julio A.; Docampo, R.; Specific chemotherapy of chagas disease: controversies and advances. *Trends in Parasitology*. 2003;19(11):495.
26. Rodriguez-Coura, J.; De Castro Solage. A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. 2002;97(1):3-24.

27. Acheson R. M. An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds. Third Edition. A Wiley-Interscience Publication. 1976. USA.
28. Morrison Thornton Robert, Boyd Neilson Robert. Química Orgánica. Quinta edición, Addison-Wesley Iberoamericana. USA 1996.
29. Dodd, M. C.; Stillman W. B. The in vitro bacteriostatic action of some simple furan derivatives. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944;82:11.
30. Cabrerizo Ballesteros, S. Hipersensibilidad a los nitrofuranos. Alergol. Inmunol Cien. 2005;20:81-83.
31. Manfred E. Wolf. Burger's. Medicinal Chemistry. Part II. Fourth edition. Wiley- Interscience Publication. USA
32. McCalla, D. R.; Reuvers, A.; Mode of action of nitrofurazone. Journal of Bacteriology. 1970; 1126-1134.
33. Manfred E. Wolf. Burger's Medicinal chemistry and drug discovery. Volume 4: Therapeutic agents Fifth edition. Wiley-Interscience Publication. 1997.
34. Salud Pública de México. Quimioterapia de las Infecciones por *T. cruzi*. 1997;39(5).
35. Docampo, R.; Stoppani, A. Generation of superoxide anion and hydrogen peroxide induced by nifurtimox in *T. cruzi*. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1979;197(1):317-321.
36. Viodé, C.; Bettache, N.; Cenas, N. Enzymatic reduction studies of nitroheterocycles. Biochemical Pharmacology. 1999; 57: 549-557.
37. Nuñez-Vergara, L.; Squella, J. A.; Aldunate, J. Nitro radical anion formation from nifurtimox Part 1: Biological evidences in *Trypanosoma cruzi*. Bioelectrochemistry and Bioenergetics. 1997; 43: 151-155.
38. Docampo, R.; Manson, R. Generation of free radicals induced by nifurtimox in Mammalian Tissues. The Journal of Biological Chemistry. 1981;256(21):10930-10933.
39. Docampo, R.; Moreno, S. Free Radical Metabolites in the Mode of Action of Chemotherapeutic Agentes and Phagocytic Cells on *T. cruzi*. Reviews of Infections Diseases. 1984;6(2):223.
40. Lenninger Albert L. Bioquímica. Segunda edición. Ediciones Omega. Barcelona 1984.

41. Borel Jacques-Paul, Randoux Alain, Maquat Francois-Xavier. Bioquímica Dinámica. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1987.
42. N. A. Caballero Concha. Tesis de Maestría BUAP
43. Galván, M.; Pino, A. D.; Joannopoulos, Jr. J. D. *Phy. Rev. Lett*, 70 (1993) 21-24.
44. Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* 1963;85:3533.
45. Pearson, R. G.; *J. Chem. Educ.* 1987;64:561.
46. Parr, R. G.; Chattaraj, P. K.; *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113:1854.; Chattaraj, P. K., Lee, H.; Parr, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* 1991;113:1855-1856.
47. Sen, K. D. and Jorgensen, C. K. *Collection: Structure and Bonding* 66. Electronegativity, (Springer-Verlag. New York, 1987).
48. Parr, R. G.; Pearson, R. G., *J. Am. Chem. Soc.* 1983;105:7512-7516.
49. Parr, R. G. and Yang, W., *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, (Oxford University, 1994)
50. Pearson, R. G. and Palke, W. E., *J. Phys. Chem.* 1992;96:3283
51. Parr, R. G.; Szentpály, L.; Liu, S., *Electrophilicity Index*. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999;121:1922-1924.
52. Parthasarathi, R.; Subramanain, V.; Roy, D. R.; Chattaraj, P. K. *Electrophilicity index as a posible descriptor of biological activity*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2004;12:5533-5543.
53. Mayer, I. *Int. J. Quantum Chem.* 1986 ; 29 : 477.
54. Enriz, R. D. *The legacy of the past, the reality of the present and the hopes of the future*. *Journal of Molecular Structure Theochem.* 2005;731:163-172.
55. *The role of the computational medicinal chemistry in the drug discovery process*. *Journal of Molecular Structure*. 504 (2000) ix-x.
56. Cjuno, J. A; Arroyo, J. *La química teórica y la química cuántica computacional*. *CSI Boletín* 48.

57. Alemán, C.; Muñoz-Guerra, S. Aplicación de los métodos computacionales al estudio de la estructura y propiedades de los polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*. 2003;13(4):250-264.
58. Frisch, M. J.; et al. *Gaussian 98 (Revision A. 6)*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1998.
59. Foresman James B. and Aileen Frisch. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Second edition. Gaussian, Inc Pittsburgh, PA. USA 1996.
60. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyr, R. V. R. And Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory* (John Wiley & Sons, Inc, 1986)
61. Hehre, Warren J., Deppmeier Bernard J., Klunzinger Philip E. *A PC Spartan Pro Tutorial*. Wavefunction, Inc. USA 1999.
62. *Gauss View 2.1*, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, USA, 2000.
63. Mölder, U.; Burk, P.; Koppel, I. A. Quantum Chemical Calculations of Geometries and Gas-Phase Deprotonation Energies of Linear Polyynes Chains. *Int. J. Quantum Chem*. 2001;82:73-85.
64. Soriano-Correa, C; Esquivel, R. O.; Sagar R. P. Physicochemical and Structural Properties of Bacteriostatic Sulfonamides: Theoretical Study. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2003;94:165-172.
65. Soriano-Correa, C; Sánchez Ruiz Juan, Esquivel R.; Raya, A.; Esquivel, Rodolfo O.; Electronic Structure and Physicochemical Properties of Selected Penicillins. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2007;107:628-636.

APÉNDICE A

MÉTODOS TEÓRICOS

7.1. La ecuación de Schrödinger

La mecánica clásica es solo aplicable a partículas macroscópicas, mientras que la mecánica cuántica es aplicable a entidades microscópicas como los electrones, explicando que tienen un comportamiento dual, esto es tanto de onda como de partícula. La ecuación que permite describir el comportamiento ondulatorio de este tipo de partículas se conoce como la ecuación de Schrödinger.⁵⁹

$$\left\{ \frac{-h^2}{8\pi^2m} \nabla^2 + V \right\} \Psi(\vec{r}, t) = \frac{ih}{2\pi} \frac{\partial \Psi(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (7.1)$$

donde Ψ es la función de onda, m es la masa de la partícula, h es la constante de Planck, V es el campo del potencial donde se mueve la partícula y ∇^2 es el operador Laplaciano. Este último es el operador diferencial que es el equivalente a las derivadas parciales con respecto a las coordenadas x , y , z :

$$\nabla^2 \equiv \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (7.2)$$

La energía y muchas otras propiedades de la partícula o conjunto de partículas, pueden ser obtenidas resolviendo la ecuación de Schrödinger por la función de onda Ψ , sujeta a las condiciones de frontera del sistema. Muchas funciones de onda diferentes son solución para esta ecuación, correspondientes a los sistemas estacionarios diferentes. Cabe hacer la aclaración de que el estado estacionario no significa que la partícula este en reposo, sino que la ecuación no depende del tiempo.⁵⁹

Entonces, si V no es función del tiempo la ecuación de Schrödinger puede ser simplificada mediante técnicas matemáticas y la función de onda del sistema puede escribirse como el producto de dos funciones independientes:

$$\Psi(\vec{r}, t) = \psi(\vec{r}) \tau(t) \quad (7.3)$$

De la sustitución de las ecuaciones (7.2) y (7.3), se pueden obtener 2 ecuaciones, una de ellas dependiente de la posición de partícula y la otra es función del tiempo exclusivamente.

En este trabajo nos enfocaremos al estudio de la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo de la forma:

$$\hat{H} \psi(\vec{r}) = E \psi(\vec{r}) \quad (7.4)$$

donde E es la energía de la partícula, \hat{H} es el operador Hamiltoniano y Ψ es la función de onda. Sustituyendo este último es igual a ⁵⁹

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{8\pi^2 m} \nabla^2 + V \quad (7.5)$$

7.2. Principio variacional

El método variacional es un método aproximado, necesario para tratar la ecuación de Schrödinger independiente del tiempo para sistemas de varias partículas que interaccionan entre sí. Este método hace una aproximación a la energía del estado fundamental de un sistema, sin resolver la ecuación de Schrödinger.⁴²

Este método se basa en el siguiente teorema: dado un sistema con un operador Hamiltoniano \hat{H} , entonces si ϕ es cualquier función normalizada que se comporta bien y que satisface las condiciones a la frontera del problema, entonces

$$\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau \geq E_0 \quad (7.6)$$

donde E_0 es la cantidad verdadera del valor propio de la energía más baja de \hat{H} . El significado de este teorema es que permite calcular un límite superior para la energía del estado fundamental.

Para una función no normalizada al aplicar el teorema variacional se obtiene

$$\frac{\int \phi^* \hat{H} \phi d\tau}{\int \phi^* \phi d\tau} \geq E_0 \quad (7.7)$$

donde ϕ es cualquier función que se comporte bien (no necesariamente normalizada) que satisfaga las condiciones límite del problema.

La función ϕ se llama función variacional de prueba y la integral de la ecuación (7.6) se le conoce como integral variacional. Para obtener una aproximación de la energía del estado fundamental E_0 , se ensayan varias funciones variacionales de prueba, buscando la que de el valor más bajo de la integral variacional.

El método variacional tiene dos grandes limitaciones: 1) solamente proporciona información acerca de la energía del estado fundamental y la función de onda correspondiente al mismo estado; y 2) sólo da el límite superior para la energía del estado fundamental.⁴²

7.3. Aproximación de Born-Oppenheimer

La aproximación de Born-Oppenheimer es la primera de varias aproximaciones usadas para simplificar las soluciones de la ecuación de Schrödinger. Simplifica el problema general de cómo separar el movimiento nuclear y electrónico. La justificación de esta aproximación es debida a que la masa de un núcleo es mucho mayor que la de un electrón. Por lo tanto el movimiento del núcleo es muy lento con respecto al de los electrones, de manera que los electrones reaccionan instantáneamente al cambio de posición de los núcleos.⁵⁹

El Hamiltoniano total para el sistema molecular puede escribirse como:

$$H = T^{elec}(\bar{r}) + T^{nucl}(\bar{R}) + V^{nucl-elec}(\bar{R}, \bar{r}) + V^{elec}(\bar{r}) + V^{nucl}(\bar{R}) \quad (7.8)$$

donde T^{elec} es la energía cinética correspondiente al término electrónico, T^{nucl} es la energía cinética del término nuclear, $V^{nucl-elec}$ es la energía potencial núcleo electrón, V^{elec} es la energía potencial electrónica, V^{nucl} es la energía potencial de los núcleos.

La aproximación de Born-Oppenheimer permite que el problema pueda ser resuelto en dos partes independientes, así que podemos construir un Hamiltoniano electrónico, despreciando el término que corresponde a la energía cinética nuclear.

$$H^{elec} = -\frac{1}{2} \sum_i^{elec} \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right) - \sum_i^{elec} \sum_I^{nucl} \left(\frac{Z_I}{|\bar{R}_I - \bar{r}_i|} \right) + \sum_i^{elec} \sum_{j<i}^{elec} \left(\frac{1}{|\bar{r}_i - \bar{r}_j|} \right) + \sum_I^{nucl} \sum_{J<I}^{nucl} \left(\frac{Z_I Z_J}{|\bar{R}_I - \bar{R}_J|} \right) \quad (7.9)$$

Este Hamiltoniano es usado entonces en la ecuación de Schrödinger describiendo el movimiento de los electrones en el cuerpo de un núcleo fijo.

$$H^{elec} \psi^{elec}(\bar{r}, \bar{R}) = E^{eff}(\bar{R}) \psi^{elec}(\bar{r}, \bar{R}) \quad (7.10)$$

Resolviendo esta ecuación para la función de onda electrónica, se obtiene el potencial nuclear efectivo E^{eff} . Este depende de las coordenadas nucleares y describe la superficie de energía potencial para el sistema.⁵⁹

7.4. Conjunto base

Un conjunto base es la descripción matemática de los orbitales moleculares dentro de un sistema (los cuales en determinado momento se combinan para aproximar la función de onda electrónica total) usado para realizar el cálculo teórico. Los grupos de bases grandes se aproximan con mayor exactitud a los orbitales moleculares debido a menores restricciones en la localización de los electrones en el espacio. Los conjunto base estándar para cálculos de estructura electrónica, usan combinaciones lineales de funciones gaussianas para formar los orbitales moleculares.⁹

Los dos tipos de funciones de base más utilizados son los orbitales de tipo Slater y los de tipo gaussiano.

La función $1s$ normalizada de tipo Slater, centrada en R_A se representa:

$$\phi_{1s}^{SF}(\xi, r - R_A) = \left(\frac{\xi^3}{\pi} \right)^{1/2} e^{-\xi|r-R_A|} \quad (7.11)$$

Las funciones $1s$ normalizadas de tipo Gaussianas, centrada en R_A se representa:

$$\phi_{1s}^{GF}(\alpha, r - R_A) = (2\alpha/\pi)^{3/4} e^{-\alpha|r-R_A|^2} \quad (7.12)$$

La mayor diferencia entre las dos funciones $e^{-\xi r}$ y $e^{-\alpha r^2}$ se encuentra en $r=0$ y a valores de r mayores, para el caso cuando $r=0$ la función de tipo Slater tiene una pendiente finita, y la función gaussiana tiene pendiente igual a cero:

$$\left[d/dre^{-\xi r} \right]_{r=0} \neq 0$$

$$\left[d/dre^{-\alpha r^2} \right]_{r=0} = 0 \quad (7.13)$$

Otra diferencia de estas funciones es que las funciones gaussianas decaen más rápidamente al alejarse del núcleo que una función tipo Slater.

Para el desarrollo de cálculos que emplean la función de onda se prefieren las funciones de Slater, ya que describen mejor las propiedades de los orbitales moleculares ψ_i que las funciones gaussianas. La razón del por que se emplean funciones gaussianas en la mayoría de los cálculos es consecuencia de que las integrales siempre se pueden calcular en forma analítica.

Estas integrales tienen la forma:

$$\langle \mu_A \nu_B | \lambda_C \sigma_D \rangle = \int dr_1 dr_2 \phi_{\mu}^{A*}(r_1) \phi_{\nu}^B(r_1) r_{12}^{-1} t_{\lambda}^{C*}(r_1) \phi_{\sigma}^D(r_1) \quad (7.14)$$

donde ϕ_{μ}^A es la función de base centrada en el núcleo A, es decir, centrada en R_A . la integral implica cuatro centros diferentes R_A , R_B , R_C y R_D . La evaluación de estas integrales es muy difícil cuando emplean funciones de tipo Slater, por lo que su solución consume bastante tiempo y recursos de cómputo.

Para obtener mejores funciones de base se utilizan combinaciones lineales de funciones gaussianas preestablecidas, conocidas como funciones *primitivas* ϕ_p^{GF} . Esta combinación lineal permite obtener funciones denominadas gaussianas *contraídas* y tienen la forma:

$$\phi_{\mu}^{CGD}(r - R_A) = \sum_{p=1}^L d_{p\mu} \phi_p^{GF}(\alpha_{p\mu} r - R_A) \quad (7.15)$$

donde L es el tamaño de la contracción (que es el número de funciones gaussianas primitivas que se incorporan en la función gaussiana contraída) y las constantes $d_{p\mu}$ son el coeficiente de la contracción.⁹

Bases Polarizadas

La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales pero no su forma. Las bases con polarización evitan esta limitación al adicionar orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo.⁹ Por ejemplo, las bases polarizadas adicionan funciones d a átomos de carbono y funciones f a metales de transición y algunos de ellas adicionan funciones p a átomos de hidrógeno.⁵⁹ La función de onda para el átomo de hidrógeno es un orbital de tipo $1s$. Si dicho átomo de hidrógeno es expuesto a la acción de un campo eléctrico externo, la densidad de carga se polarizará y la distribución de carga alrededor del núcleo se hará asimétrica. Si el campo eléctrico aplicado es uniforme, la función de onda, en primer orden de aproximación, se convierte en una mezcla del orbital original $1s$ con una función de tipo p . Cuando el átomo de hidrógeno forma parte de una molécula, el resto de los átomos producen sobre él un campo eléctrico (no uniforme) y por tanto la adición de funciones del tipo p a la base utilizada para describir al hidrógeno ayudará a reflejar los cambios experimentados por dicho átomo en el entorno molecular.¹⁰

Bases Difusas

La incorporación de funciones difusas permite a los orbitales ocupar un espacio mayor. Son importantes por que al describir mejor la parte final de la función de onda también describen mejor a los electrones que se encuentran distantes del núcleo. Por ejemplo, estas funciones son básicas para representar apropiadamente aniones, moléculas con pares electrónicos no compartidos, estados excitados, moléculas con elevada carga negativa, sistemas con potenciales de ionización bajos, etc. La base 6-31+G(d,p) adiciona funciones p a los hidrógenos y funciones difusas cuando sean necesarias. La base 6-311+G(2df,2p) coloca dos funciones d y una f para describir a los átomos pesados y dos funciones p en los átomos de hidrógeno .⁹

Tabla XII. Conjuntos Base. ^{9,59}

Conjuntos base	Características
Base mínima (MBS)	Contiene exactamente el número necesario de funciones para representar los orbitales atómicos de los átomos en las moléculas (p. ej., 1 para el H, 5 para C, O, etc.).
Base doble zeta (DZ)	Contiene exactamente dos veces el número de funciones de la MBS (para el H, por ej., contiene dos funciones <i>1s</i>).
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 (por ej., para el carbono tendrá una única función contraída para representar el orbital <i>1s</i> y dos contraídas para representar cada uno de los orbitales <i>2s</i> y <i>2p</i>).
STO-3G [H-Xe]	Conjunto de base mínima: es más usada para resultados cualitativos, para sistemas muy grandes cuando no se puede utilizar la Base 3-21G.
3-21G [H-Xe]	Valencia separada: dos conjuntos de funciones en la región de valencia, proveen una representación más exacta de los orbitales. Es utilizada para moléculas muy grandes, para las cuales 6-31G(d), es de alto costo.
6-31G(d) 6-31G* [H-Cl]	Adiciona polarización a los átomos pesados: usa para sistemas medios/pesados. (este conjunto base utiliza 6-componentes de funciones de tipo d).
6-31G(d,p) 6-31G** [H-Cl]	Adiciona polarización a los hidrógenos: se utiliza cuando los sitios de interés son hidrógenos (energías de enlace) y para cálculos exactos de energía.
6-31+G(d) [H-Cl]	Adiciona funciones difusas: importante para sistemas con pares libres, aniones y estados excitados.
6-31+G(d,p) [H-Cl]	Adiciona funciones p a los hidrógenos: cuando se quiera utilizar 6-31(d,p) y las funciones difusas sean necesarias.
6-311+G(d,p) [H-Br]	Triple zeta: adiciona funciones de valencia extra (3 tamaños de funciones s y p) a 6-31+G(d). Funciones difusas pueden ser adicionadas a átomos de hidrógeno vía un segundo +.
6-311+G(2d,p) [H-Br]	Coloca 2 funciones p para los átomos pesados (más funciones difusas) y 1 función p sobre los hidrógenos.
6-311+G(2df,2p) [H-Br]	Coloca funciones 2d y 1f sobre átomos pesados (más funciones difusas) y funciones 2p para átomos de hidrógeno.
6-311++G(3df,2pd) [H-Br]	Coloca funciones 3d y 1f para átomos pesados, y funciones 2p y 1d para átomos de hidrógeno, así como funciones difusas para ambos

APÉNDICE B

El archivo de entrada (Input) para la optimización de la geometría tiene el siguiente formato;

Ejemplo 1: para la molécula FNI

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	8	0.131731	-0.320726	-2.943706	
2	6	0.131654	-0.320914	-1.588257	
3	6	1.398324	-0.320755	-3.324859	
4	6	1.409093	-0.321045	-1.131052	
5	6	2.247979	-0.320887	-2.286005	
6	6	-1.222716	-0.321215	-1.044779	
7	7	1.666282	-0.320469	-4.725864	
8	1	1.702710	-0.321267	-0.106910	
9	1	3.315479	-0.320941	-2.334692	
10	1	-1.955473	-0.321414	-1.833330	
11	6	-1.703245	-0.322011	0.196698	
12	8	2.822277	-0.320311	-5.039632	
13	8	0.738435	-0.319832	-5.472785	
14	6	-0.943853	-0.322051	1.478672	
15	1	-2.776109	-0.322408	0.283558	
16	8	0.262055	-0.319088	1.531808	
17	7	-1.726742	-0.324489	2.577543	
18	1	-2.712488	-0.337357	2.454272	
19	6	-1.215165	-0.348977	3.936725	
20	6	-1.494587	0.940146	4.719487	
21	1	-0.151253	-0.529279	3.874154	
22	1	-1.663801	-1.192573	4.453593	
23	6	-1.083290	0.751679	6.182265	
24	6	-0.795161	2.151968	4.100769	
25	1	-2.570674	1.117939	4.694646	
26	1	-1.096477	2.306063	3.070487	
27	1	0.283917	2.025624	4.114623	
28	1	-1.034337	3.055024	4.654754	
29	1	-0.016455	0.558619	6.265248	
30	1	-1.609140	-0.081090	6.641110	
31	1	-1.302870	1.641791	6.763272	

Ejemplo 2: para la molécula NFN

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	8	0.849614	-0.476433	-3.764557	
2	6	0.788958	-0.208363	-2.440825	
3	6	2.072316	-0.144094	-4.175808	
4	6	1.985122	0.296652	-2.019753	
5	6	2.823045	0.336072	-3.162336	
6	6	-0.509735	-0.528359	-1.857629	
7	7	2.392192	-0.329672	-5.532932	
8	1	2.189853	0.587888	-1.013606	
9	1	3.836171	0.670350	-3.233020	
10	1	-1.187054	-0.919203	-2.598465	
11	6	-0.969752	-0.420988	-0.608856	
12	8	3.506759	-0.019992	-5.875390	
13	8	1.557243	-0.777188	-6.265044	
14	6	-0.309488	0.072018	0.654310	
15	1	-1.986051	-0.738402	-0.454454	
16	8	0.864092	0.491174	0.615391	
17	7	-1.109891	-0.015923	1.673340	
18	6	-0.537663	0.436361	2.909201	
19	6	-1.498962	0.315220	4.080082	
20	1	-0.215544	1.478086	2.843499	
21	1	0.368154	-0.121488	3.157996	
22	6	-1.099568	0.746105	5.346550	
23	6	-2.777089	-0.216690	3.946344	
24	6	-1.942222	0.649674	6.442230	
25	6	-3.625836	-0.314854	5.043452	
26	1	-3.088617	-0.547064	2.974530	
27	1	-0.113042	1.162701	5.472117	
28	6	-3.216845	0.115781	6.296040	
29	1	-4.611704	-0.730373	4.915558	
30	1	-1.607265	0.990228	7.407907	
31	1	-3.876373	0.038750	7.143858	

