



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

ÁREA DE QUÍMICA COMPUTACIONAL Y MODELADO MOLECULAR

**“Influencia del sustituyente en las propiedades fisicoquímicas y aromáticas
de benznidazol, megazol y análogos: Estudio Computacional”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

LINDA VERÓNICA CAMPOS FERNÁNDEZ

**Directora de Tesis:
DRA. CATALINA SORIANO CORREA**

MÉXICO, D. F. 2013

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por la asignación de tiempo de cómputo para el desarrollo de este trabajo de tesis en la Supercomputadora KanBalam y en el Nuevo Equipo de Supercómputo.

Al Área de Química Computacional y Modelado Molecular de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por los recursos otorgados para llevar a cabo el presente trabajo.

Al Ingeniero Fortunato Pérez Bojorges por el apoyo brindado en la capacitación y el mantenimiento en el área informática.

A mis sinodales por sus comentarios, disponibilidad y apoyo que han sido fundamentales para la conclusión de este proyecto:

PRESIDENTE	M. en C. María Patricia S. Demare Negrete
VOCAL	Dra María Luisa R. Liconá Ibarra
SECRETARIO	Dra. Catalina Soriano Correa
SUPLENTE	Q. Francisco Silva Flores
SUPLENTE	M. en C. Manuel López Ortíz.

ÍNDICE

1. Siglas y Abreviaturas	12
2. Resumen	13
3. Introducción	15
4. Marco Teórico	16
4.1 Enfermedad De Chagas	16
4.1.1 Reseña Histórica	16
4.1.2 Mecanismos De Transmisión	18
4.1.3 Vectores	20
4.1.4 Reservorio Vertebrado	22
4.1.5 Características Del <i>Trypanosoma Cruzi</i> (<i>T. Cruzi</i>)	23
4.1.6 Ciclo Biológico Del <i>T. Cruzi</i>	25
4.1.7 Síntomas	26
4.1.8 Tratamiento	27
4.1.9 Nifurtimox	29
4.1.10 Benznidazol	30
4.2 Azoles	32
4.2.1 Imidazoles	35
4.3 Diseño De Fármacos	37
4.3.1 Desarrollo De Nuevos Fármacos	37
4.4 Química Computacional	41
4.4.1 Reseña Histórica	41
4.4.2 Métodos De La Estructura Electrónica	44
4.4.3 Conjuntos Base	49
4.4.4 Descriptores De Reactividad Químico-Cuánticos	50
5. Planteamiento Del Problema	54
6. Objetivos	55
6.1 General	55

6.2	Particulares	55
7.	Hipótesis	56
8.	Metodología	57
8.1	Hardware	58
8.2	Software	58
9.	Resultados Y Discusión	59
9.1	Familia De Los 5-Nitroimidazoles	63
9.1.1	Parámetros Geométricos	66
9.1.2	Afinidades Protónicas	69
9.1.3	Descriptores De Reactividad Químico-Cuánticos	72
9.1.4	Cargas Atómicas	79
9.1.5	Orbitales Moleculares Frontera: Homo-Lumo	81
9.1.6	Isosuperficies Del Potencial Electrostático	84
9.2	Familia De Los 2-Nitroimidazoles	86
9.2.1	Parámetros Geométricos	87
9.2.2	Afinidades Protónicas	89
9.2.3	Descriptores De Reactividad Químico-Cuánticos	91
9.2.4	Cargas Atómicas	96
9.2.5	Orbitales Moleculares Frontera: Homo-Lumo	98
9.2.6	Isosuperficies Del Potencial Electrostático	100
10.	Conclusiones	101
11.	Perpectivas	103
12.	Glosario	104
13.	Referencias	105
14.	Apéndice	112

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Carlos Chagas	17
Figura 2. Ciclo de vida del triatomino	21
Figura 3. Anatomía del Triatomino	21
Figura 4. Tlacuache o zarigüeya	22
Figura 5. Inmunofluorescencia de la estructura mitocondrial de <i>T. cruzi</i>	23
Figura 6. Ciclo Biológico de <i>Trypanosoma cruzi</i>	25
Figura 7. Estructura del Nifurtimox	29
Figura 8. Estructura del Benznidazol	30
Figura 9. Estructuras de heterociclos de 5 y 6 miembros con 1 y 2 heteroátomos	32
Figura 10. Numeración de azoles	33
Figura 11. Reactividad de azoles	34
Figura 12. Orbitales del imidazol	35
Figura 13. Estructuras Genéricas	59
Figura 14. Megazol y moléculas análogas optimizadas	64

Figura 15. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO para MGZL y moléculas análogas	82
Figura 16. Isosuperficies del potencial electrostático para MGZL y moléculas análogas	85
Figura 17. Benznidazol y moléculas análogas optimizadas	86
Figura 18. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO para BNZ y moléculas análogas	99
Figura 19. Isosuperficies del potencial electrostático para BNZ y moléculas análogas	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Géneros de triatominos en México	20
Tabla. 2. Resumen de los conjuntos bases más utilizados	49
Tabla 3a. Moléculas de la familia 5-nitroimidazol	60
Tabla 3b. Moléculas de la familia 2-nitroimidazol	62
Tabla 4. Parámetros geométricos de Megazol y análogas	66
Tabla 5. Afinidades protónicas de Megazol y análogas	70
Tabla 6. Descriptores de reactividad químico-cuánticos de Megazol y análogas	72
Tabla 7. Cargas atómicas del Megazol y análogas	79
Tabla 8. Parámetros geométricos de Benznidazol y análogas	87
Tabla 9. Afinidades protónicas de Benznidazol y análogas	89
Tabla 10. Descriptores de reactividad químico-cuánticos de Benznidazol y análogas	91
Tabla 11. Cargas atómicas de Benznidazol y análogas	96

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Afinidades protónicas (ΔE_{AP}) vs Megazol y análogas	71
Gráfica 2. Dureza (η) vs Megazol y análogas	73
Gráfica 3. Índice de electrofilia (ω) vs moléculas 5-nitroimidazol y análogas	75
Gráfica 4. Índice de aromaticidad (Δ) vs moléculas 5-nitroimidazol y análogas	77
Gráfica 5. Afinidades protónicas (ΔE_{AP}) vs Benznidazol y análogas	90
Gráfica 6. Dureza (η) vs Benznidazol y análogas	92
Gráfica 7. Índice de electrofilia (ω) vs Benznidazol y análogas	93
Gráfica 8. Índice de aromaticidad (Δ) vs Benznidazol y análogas	95

1. SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **AZCN:** Azomycin
- **BNZL:** Benznidazol
- **DFT:** Teoría de Funcionales de la Densidad
- **DNA:** Ácido desoxirribonucleico
- **ETZL:** Etanidazol
- **HOMO:** Orbital molecular de mayor energía ocupado.
- **HOMO – 1:** Orbital molecular de mayor energía ocupado del siguiente nivel.
- **IMZL:** Imidazol
- **LUMO:** Energía del orbital molecular más bajo desocupado.
- **MGZL:** Megazol
- **MSZL:** Misonidazol
- **MTZL:** Metronidazol
- **NMZL:** Nimorazol
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **ORZL:** Ornidazol
- **pKa:** Logaritmo negativo de la constante de acidez.
- **QSAR:** Relación Cuantitativa Estructura-Actividad
- **SCZL:** Secnidazol
- ***T. cruzi:*** *Trypanosoma cruzi*
- **TNZL:** Tinidazol
- **5NZL:** 5-nitroimidazol

2. RESUMEN

Los imidazoles son compuestos aromáticos, intermediarios de la biosíntesis de la histidina. En las últimas décadas han sido utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades e infecciones bacterianas, fúngicas y/o parasitarias. Hoy en día, una de las enfermedades parasitarias más importante en América Latina es la Tripanosomiasis Americana, para la cual no existe una cura eficaz, además de que los medicamentos autorizados mundialmente muestran eficacia limitada, alta toxicidad y daños colaterales. Entre los fármacos que se han empleado para su tratamiento se encuentran el nifurtimox, benznidazol y megalol, siendo los dos últimos, derivados del imidazol. De acuerdo a lo anterior, el objetivo en la investigación realizada para esta tesis fue analizar la influencia del sustituyente sobre la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas y aromáticas del benznidazol, megalol y análogos, a través de la teoría de funcionales de la densidad con B3LYP, mediante la determinación de algunos descriptores químico-cuánticos, con la finalidad de proponer nuevas moléculas antichagásicas más eficaces y menos tóxicas.

Los resultados obtenidos de la determinación de los parámetros geométricos y de los descriptores químico-cuánticos: cargas atómicas, dureza, índice de electrofilia, índice de aromaticidad, afinidad protónica, isosuperficies del potencial electrostático y orbitales frontera HOMO-LUMO, se observó que los imidazoles son moléculas con características básicas; sin embargo, el grupo nitro y la naturaleza del sustituyente modifican sus propiedades. Del mismo modo, se pudo observar que la posición de los sustituyentes tiene una influencia significativa en la reactividad y aromaticidad de dichas moléculas. Por lo tanto, este estudio nos permite concluir que a través de métodos computacionales es posible conocer cómo el efecto electrodonador y/o electroceptor del sustituyente influye de manera importante en la reactividad química, propiedades

fisicoquímicas y aromáticas de las moléculas analizadas. Asimismo, dichos resultados nos permitirán proponer nuevas moléculas con características químico-biológicas específicas.

3. INTRODUCCIÓN

La “Enfermedad de Chagas” o Tripanosomiasis Americana, es una enfermedad transmitida al hombre por medio de heces contaminadas de vectores triatominos de la familia *Reduviidae*. Hasta el momento, se han descrito 130 especies de triatominos en el mundo, de las cuales 32 están presentes en México, teniendo como reservorio a más de 150 especies de mamíferos [1].

En la actualidad se calculan cerca de 10 millones de personas infectadas en América Latina, propagándose incluso a otros continentes, y a su vez, provocando cerca de 12 000 muertes anuales [2]. Se ha observado que tiene una numerosa incidencia con respecto a otras enfermedades parasitarias, por lo que, debido a su impacto económico es considerada a partir de 1993 por el Banco Mundial como la enfermedad parasitaria más grave de América Latina [3]; sin embargo, a la fecha no existe un medicamento que la cure completamente. Para su tratamiento se han probado diversos fármacos, entre las cuales se encuentran benznidazol, megazol y nifurtimox; no obstante, estas moléculas han mostrado eficacia limitada, alta toxicidad y daños colaterales, debido a que dentro del organismo se llevan a cabo reacciones de tipo oxido-reducción en el grupo nitro, así como también mutaciones genéticas que afectan al parásito y al humano [4, 5].

De acuerdo a lo anterior y a la problemática actual en el tratamiento de dicha enfermedad, en este trabajo de tesis, se plantea el análisis de la influencia del sustituyente en la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas y aromáticas del benznidazol, megazol y moléculas análogas mediante métodos *ab initio* y de la teoría de funcionales de la densidad, a través de la determinación y exploración de algunos descriptores químico-cuánticos, con la finalidad de proponer nuevas moléculas más eficaces y menos tóxicas.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Enfermedad de Chagas

4.1.1 Reseña Histórica

La Tripanosomiasis Americana es un padecimiento originado hace miles de años en animales que habitaban campos, bosques y selvas; sin embargo, con el paso del tiempo, comenzó a transmitirse al hombre cuando este invadió las zonas silvestres del continente americano [6].

En el norte de Perú, se realizaron estudios a restos de seres humanos momificados que presuntamente vivieron en un intervalo de tiempo que va desde 7050 a. C., hasta el 1500 d. C. Los resultados de dichas investigaciones sugirieron la presencia de DNA de *Trypanosoma cruzi*, tanto en los primeros seres humanos que poblaron estas zonas, como en los pobladores de la época de la conquista española; lo que puede revelar una prevalencia de la “enfermedad de Chagas” de cerca de 9000 años [7].

El descubrimiento de la Tripanosomiasis Americana vio sus inicios cuando en 1907, el gobierno de Brasil requirió de manera urgente el apoyo del Dr. Oswaldo Cruz para combatir el paludismo o malaria, ya que se había convertido en un grave problema de salud pública. Esta enfermedad parecía afectar de manera significativa los planes del gobierno, pues estaba dejando un gran número de enfermos y esto repercutía en las construcciones de un ferrocarril que uniría Río de Janeiro con Belén de Pará. El Doctor Cruz, en su representación envió a un joven y habilidoso alumno que trabajaba con él en su tesis de doctorado, Carlos Justiniano Ribeiro Chagas (En la Figura 1 se puede observar a Carlos Chagas trabajando en su laboratorio del instituto Oswaldo Cruz). Chagas, a su llegada encontró una alta población de enfermos con insuficiencia cardíaca,

arritmias, muerte súbita, enfermedades de la tiroides, cuadros febriles prolongados y convulsiones, entre otros síntomas que no eran frecuentes en malaria, además de la reciente aparición de un insecto conocido como *barbeiro* que picaba los rostros de los trabajadores en horarios nocturnos. Posteriormente, relacionó dicho insecto con la enfermedad que tanto afectaba a la población y como estrategia de búsqueda, comenzó a recolectarlos en diferentes lugares de la ciudad y los enviaba a Cruz para que lo apoyara con los estudios de laboratorio. Un mes después, Cruz le informó a Chagas que había logrado observar en los intestinos de varios de ellos, un *Trypanosoma*. Chagas al regresar constató que era una especie desconocida, nombrándola tiempo después “*Trypanosoma cruzi*” (*T. cruzi*) como homenaje a su profesor. En 1909, Chagas identificó al insecto como *Pantronylus megistus* y publicó un trabajo llamado “Nova tripanozomiazé humana” [8], esta publicación contiene diversas imágenes y textos que muestran la morfología del parásito, el ciclo en el humano e insecto, los síntomas, medio de cultivo, entre otras características. En el mismo año, Carlos Chagas logró observar finalmente un *T. cruzi* en la sangre humana, siendo una niña de dos años llamada Berenice, la portadora de éste. En 1913 y 1921 fue nominado para el Premio Nobel de Medicina; sin embargo, una serie de polémicas se desataron en torno a sus investigaciones, las cuales jugaron factores importantes para que no ganara en ninguna de estas ocasiones. Años después se reiteraron sus méritos y autoría, superando cualquier duda que hubiese surgido tiempo atrás y dejando su descubrimiento como un importante hallazgo en la historia [9, 10].

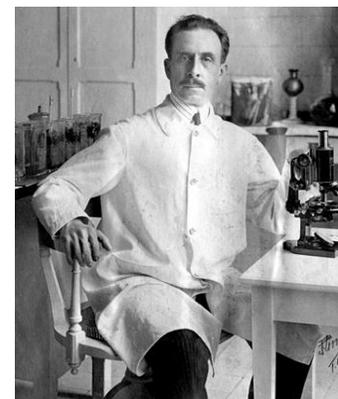


Figura 1. Carlos Chagas en el Instituto Oswaldo Cruz [10].

4.1.2 Mecanismos de Transmisión

Aunque la Tripanosomiasis Americana es atribuida la mayoría de veces a una transmisión vectorial, existen otros mecanismos de transmisión igual de importantes.

➤ Transmisión vectorial

Es el medio responsable del 70% de la transmisión en los países en los que no hay control sistemático de vectores [6]. Este mecanismo se da principalmente por las heces infectadas de insectos triatomínicos hematófagos, que viven en grietas de casas, tierra, rocas y zonas rurales. Los triatomínicos salen por las noches a morder o picar áreas expuestas de piel humana, para después defecar a escasos centímetros de la herida. Las personas suelen frotar estas zonas introduciendo accidentalmente las heces de los triatomínicos a la lesión, iniciando así con la infección [2].

➤ Transmisión por transfusión sanguínea

Esta transmisión puede darse en un 20 % de la población en países que no llevan a cabo un control riguroso en su banco de sangre [6]. Hace dos décadas, éste era uno de los mecanismos con más alta frecuencia de transmisión; sin embargo, la prevención y control en muchas de las ciudades de Latinoamérica han servido de gran ayuda para la erradicación de su prevalencia [11].

➤ Transmisión congénita

La infección de *T. cruzi* en mujeres es muy diversa en diferentes ciudades endémicas y puede variar dependiendo de la región. Esta transmisión es dada cuando la mujer infectada pasa a su hijo el parásito durante el embarazo (a través de la placenta) o parto. Existen casos reportados de infantes infectados por este medio en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Guatemala, Honduras, Paraguay, Uruguay y Venezuela [11].

➤ Transmisión por trasplante de órganos

La mayoría de los casos reportados por trasplante de órganos se han dado en el riñón, corazón, médula ósea y páncreas. Los países con mayor frecuencia en la prevalencia de esta transmisión son Argentina, Brasil, Chile y Venezuela [11].

➤ Transmisión oral

Éste es un mecanismo de transmisión del cuál antes no se tenía certero conocimiento o se desconocía su veracidad. Hoy en día ha quedado evidenciado por diversos estudios la sobrevivencia del parásito sobre los alimentos durante las primeras 6 horas, conservando su infectividad en alimentos sólidos y líquidos, siendo un gran peligro para la población que pueda ingerirlos [12, 13]. Entre los alimentos asociados a la transmisión oral de la enfermedad de Chagas, se encuentran el jugo de caña, acai, guayaba, vino de palma, tomate, melón, papa, agua de coco, leche, carne mal cocida de animales de caza (como conejos o venados) y leche materna [13].

4.1.3 Vectores

Los triatominos son artrópodos que actúan como vectores, reservorio y medio de reproducción del *Trypanosoma cruzi*. Dichos vectores pertenecen al orden *Hemíptera*, suborden *Heteróptera*, familia *Reduviidae* y subfamilia *Triatominae*; siendo esta última, la única subfamilia hematófaga de su grupo [14].

Hoy en día se han encontrado más de 130 especies diferentes de triatominos en el mundo, que con el paso del tiempo, crecimiento poblacional e intercambio cultural, han abandonado los bosques y regiones silvestres migrando a zonas rurales y urbanas, donde se ha convertido en un potencial peligro para el ser humano [6].

De las 130 especies existentes, se han localizado 32 en México, distribuidas en los géneros mostrados en la Tabla 1:

Número de especies	Géneros
19	<i>Triatoma</i>
6	<i>Meccus</i>
2	<i>Pastrongylus</i>
1	<i>Belminus</i>
1	<i>Dipetalogaster</i>
1	<i>Eratyrus</i>
1	<i>Paratriatoma</i>
1	<i>Rhodnius</i>

Tabla 1. Géneros de triatominos en México [1].

Los géneros *Dipetalogaster*, *Meccus* y 8 especies de *Triatoma* son exclusivos de la República Mexicana. Los datos más recientes han reportado casos en los estados de Durango, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Colima, Aguascalientes, Chihuahua, Baja California Sur y Oaxaca, entre otros [1].

El ciclo biológico de los triatominos inicia con la ovipostura, que se da posteriormente al apareamiento y alimentación, donde la hembra deposita la cantidad de huevos dependiendo de la sangre ingerida. Su crecimiento o metamorfosis se da en cinco etapas ninfales y un estadio adulto, como puede observarse en la Figura 2 y Figura 3, respectivamente. En todas las etapas, el triatomino se alimenta de sangre [8, 15].



Figura 2. Ciclo de vida del triatomino [15]

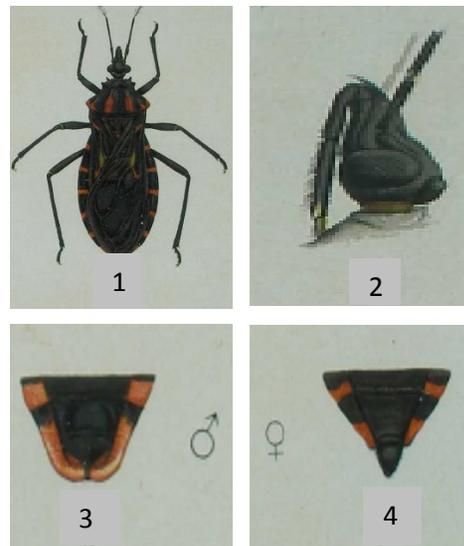


Figura 3. Anatomía del Triatomino [8]

- 1.-Conorhinus megistus
- 2.-Cabeza vista de perfil
- 3.-Segmento abdominal del macho
- 4.-Segmento abdominal de la hembra

4.1.4 Reservorio Vertebrado

En la Tripanosomiasis Americana, un elemento igual de importante que el triatomo, es el reservorio vertebrado. En él se llevan a cabo muchos de los pasos más importantes de la evolución de esta enfermedad, ya que sirven como alimento de los triatomos y posteriormente, como parte de la reproducción del *Trypanosoma cruzi*, siendo un excelente hospedero definitivo.

En la actualidad, se han descrito más de 180 especies de reservorios silvestres pertenecientes a siete órdenes y 25 familias, entre los que se encuentran los marsupiales, murciélagos, roedores, primates, armadillos y zarigüeyas [11]. En la Figura 4 se muestra una especie de zarigüeyas, éstas han sido halladas como el reservorio más importante, ya que poseen altos niveles de *Trypanosoma cruzi* en la sangre; sin embargo, no existe evidencia de que en ellas se desarrolle la enfermedad [11].

De los reservorios domésticos, se pueden nombrar como los más importantes a los perros, gatos, ratones, ratas, cobayos, cerdos, caprinos, etc. Los reptiles, aves y anfibios no son capaces de infectarse, ya que poseen en su sangre un complemento lítico que ejerce su efecto en el parásito, pero si pueden actuar como alimento de éste [11].



Figura 4. Tlacuache o zarigüeya, único marsupial mexicano [16].

4.1.5 Características del *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*)

El *Trypanosoma cruzi* es un parásito perteneciente al phylum *Sarcomastigophora*, subphylum *Mastigophora* y orden *Kinetoplastida*. Esta clasificación le es otorgada por ser un organismo que posee cinetoplasto dentro de la celda mitocondrial y su mecanismo de locomoción es dado por la presencia de un flagelo [11].

El *T. cruzi* posee tres formas principales que son desarrolladas en diferentes etapas de su ciclo de vida como se muestra en la Figura 5. Dichas formas son una secuencia de transiciones morfológicas que sufre el parásito y le otorgan características infecciosas o patógenas para el ser humano.

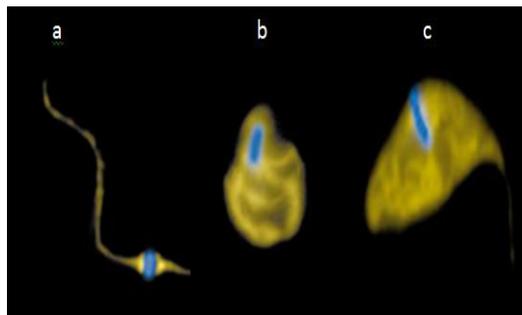


Figura 5. Inmunofluorescencia de la estructura mitocondrial de *T. cruzi*: a) Tripomastigote, b) Amastigote, c) Epimastigote [17].

Forma tripomastigota (Figura 5a): mide cerca de 17 micras, su morfología es alargada, teniendo en su parte central al núcleo y cinetoplasto; tiene un flagelo y una membrana ondulante que le da la locomoción que requiere para infectar. Esta forma no tiene capacidad replicativa, pero si posee la infectiva [18].

Forma amastigota (Figura 5b): es intracelular obligada, tiene una estructura redondeada con un diámetro aproximado de 2 a 6.5 micras. Tiene el cinetoplasto localizado en uno de los extremos del parásito y carece de flagelo, así como de membrana ondulante. Esta forma tiene capacidad replicativa, infectiva y patogénica [18].

Forma epimastigota (Figura 5c): es encontrada en el tracto digestivo del triatomino. Presenta flagelo, cinetoplasto posterior al núcleo y estructura alargada [18]. Esta forma tiene capacidad replicativa y estudios recientes han confirmado una probable capacidad infectiva [19].

4.1.6 Ciclo Biológico del *T. cruzi*

En la Figura 6 se puede observar el ciclo biológico del *T. cruzi*. Este ciclo tiene como característica principal las transformaciones que sufre el parásito dentro del humano o mamífero a lo largo de su vida, así como en el interior del triatomino, desarrollándose en diferentes etapas como se muestra a continuación [18]:

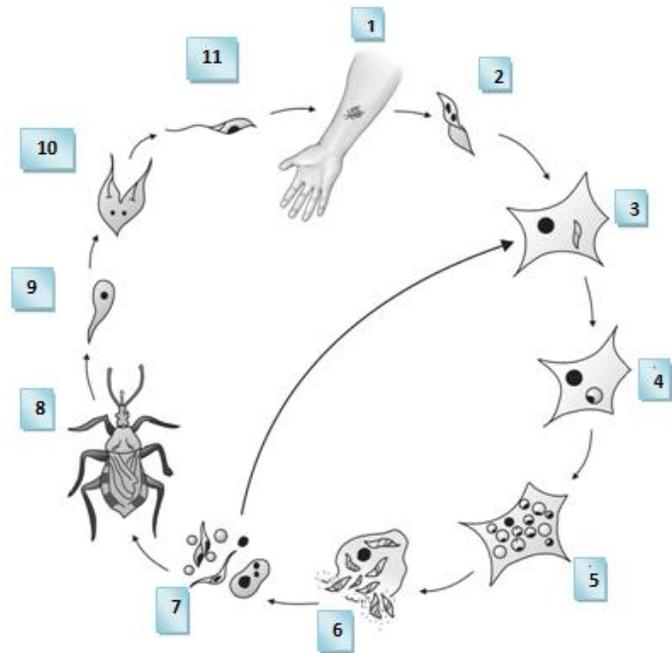


Figura 6. Ciclo Biológico de *Trypanosoma cruzi* [18].

1. Los triatominos pican al mamífero produciendo una herida y defecando tripomastigotes metacíclicos sobre la superficie de la piel.
2. El mamífero se frota estas zonas introduciendo las heces de los triatominos en la lesión.
3. Los tripomastigotes metacíclicos alcanzan el tejido y son inducidos a la fagocitosis celular, formando una vacuola parasitófora que liberará factores proteícos.
4. Estos factores proteícos ayudan al transporte de los tripomastigotes al citoplasma donde cambian a la forma amastigota.
5. Los amastigotes se reproducen asexualmente por multiplicación binaria.
6. Tiempo después regresan a su forma tripomastigota lisando la célula infectada.
7. Los tripomastigotes pueden infectar más tejidos y células (especialmente las cardíacas), o pueden permanecer en el torrente sanguíneo.
8. El triatómico sano se infecta al picar al mamífero, bebiendo sangre con tripomastigotes sanguíneos.
9. En el estómago del triatómico, los tripomastigotes cambian a la forma epimastigota.
10. Los epimastigotes se reproducen asexualmente por medio de multiplicación binaria.
11. Dentro de los intestinos del triatómico, los epimastigotes cambian su forma a tripomastigota metacíclica nuevamente. Éstos serán arrojados en el excremento cuando el triatómico vuelva a picar, repitiendo el ciclo.

4.1.7 Síntomas

Para la enfermedad de Chagas, se han determinado 2 fases clínicas principales y una etapa de latencia intermedia. Dichas fases están definidas por síntomas completamente diferentes como se muestra a continuación [2, 11, 15]:

➤ Fase aguda

Regularmente se da en los dos meses iniciales de la infección y tiene como particularidad en algunos de los casos el desarrollo de un chagoma (edema en la conjuntiva) llamado “Signo de Romaña”. Entre los síntomas más frecuentes que puede presentar se encuentra la fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular, inflamación de ganglios, palidez, edemas, dificultad para respirar y malestar general. Los síntomas anteriores pueden ser mínimos, por muy corto tiempo o incluso no manifestarse, por lo que puede ser confundidos con enfermedades simples [2, 11, 15].

➤ Fase crónica

Esta fase tiene una etapa intermedia que inicia después de la fase aguda llamada “etapa de latencia” y puede durar hasta 30 años sin síntomas manifiestos [11]. En la fase crónica, el 30% de los pacientes sufren trastornos cardíacos y el 10% trastornos digestivos (esófago y colon) y neurológicos, causando la muerte en ambos casos por la destrucción progresiva de órganos [11, 15].

4.1.8 Tratamiento

Desde 1909, año en el que se dio el descubrimiento de la enfermedad de Chagas, hasta la década de los 70's, no existía ningún tratamiento legalmente aprobado para la Tripanosomiasis Americana. Esto fue debido a que las investigaciones realizadas no llevaban a los resultados deseados, a pesar de ser una enfermedad muy antigua, altamente infecciosa y de que su propagación fue muy rápida [20-22].

De la gran variedad de medicamentos que fueron probados en esos años, los Laboratorios Bayer localizaron las primeras moléculas con actividad real, llamándolos: Bayer 7602 (Reino Unido), sulfato de fenantridina de carbono (74C48), aminoquinolinas (pentaquina y primaquina), arsénicos trivalentes (Bayer 9736 y 10557-spirotrypan), aminoglucósidos de estilomicin, antibióticos y nitrofuranos [21, 23]

De 1952 a 1957, Packchanian descubrió que los fármacos que contenían en su estructura nitrofurazona (5-nitro-2-furaldehído-semicarbazona) podían tener actividad tripanocida. Entre 1961 y 1963, Ferreira y colaboradores, iniciaron el tratamiento con dichos nitrofuranos en personas infectadas, logrando resultados aceptables; sin embargo, tiempo después las personas volvieron a dar positivo para la enfermedad de Chagas [21].

En los siguientes años, la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó los requisitos que debía cumplir el fármaco ideal para el tratamiento de la Tripanosomiasis Americana. Entre los requisitos más importantes, destacaba que el fármaco debía curar casos agudos y crónicos en dosis pequeñas o únicas, ser económicos, accesibles, sin efectos colaterales, sin muestras de resistencia por parte del parásito y sin necesidad de hospitalización para recibir el tratamiento;

siendo puntos muy determinantes y difíciles de cubrir en los medicamentos que muestran actividad [23].

Hoy en día, la única terapia existente y regularmente eficaz contra las tres formas del *Trypanosoma*, es el Nifurtimox (Lampit de Bayer) y Benznidazol (Rochagan o Radanil de Roche), suministrándose a partir de 1960 y 1970, respectivamente, teniendo como principal problema sus daños colaterales, alta toxicidad y una actividad parcial, ya que actúan únicamente en la fase aguda de la enfermedad, así como sus altos costos y que su administración ha sido restringida únicamente al Sector Salud [20-23].

4.1.9 Nifurtimox

El Nifurtimox es un fármaco derivado de la familia de los 5-nitrofuranos, siendo aprobado y lanzado al mercado en 1965 como “Bayer 2502, Lampit”. Es uno de los dos únicos fármacos permitidos internacionalmente para el tratamiento de la enfermedad de Chagas causada por *Trypanosoma cruzi* [21]. En la Figura 7 se puede observar su estructura.

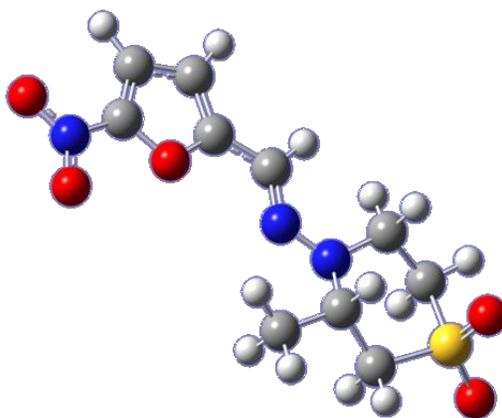


Figura 7. Estructura del Nifurtimox

Según reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Nifurtimox es prescrito para la fase aguda de la enfermedad, donde actúa eficazmente en las primeras semanas de la infección con un 80 a 90% de índice de mejora; sin embargo, para las fases avanzadas, pierde cierta eficacia como antichagásico [11, 15, 24].

Una de las desventajas de dicho fármaco y motivo por el cuál es de administración controlada, es que produce efectos colaterales y secundarios, entre ellos los más recurrentes son temblores, náuseas, vómitos, pérdida de peso, polineuropatías, eritema, leucopenia y dermatitis, además de alteraciones neurológicas [20, 22].

4.1.10 Benznidazol

El Benznidazol es un fármaco derivado de la familia de los 2-nitroimidazol utilizado en el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. Dicho fármaco, fue lanzado al mercado por laboratorios La Roche en 1971 con los nombres de RO7-1051, Rochagan y Radanil [21]. La Figura 8 muestra la estructura del Benznidazol.

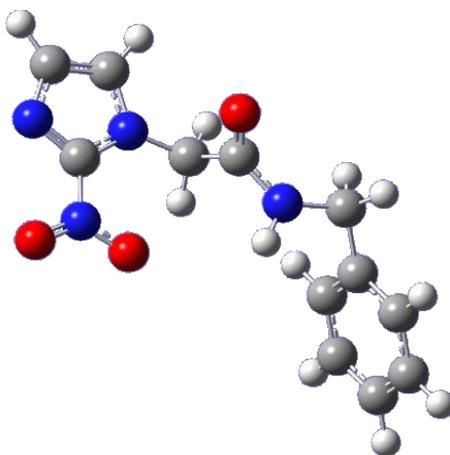


Figura 8. Estructura del Benznidazol

La OMS recomienda su prescripción en la fase aguda de la enfermedad, semejante a lo recomendado para el Nifurtimox, dado que sólo tiene eficacia como antichagásico en las primeras semanas de la infección, con un índice de curación del 80 al 90%; sin embargo, para las fases avanzadas, dicha eficacia es casi nula [11, 15, 24].

El Benznidazol, a diferencia del Nifurtimox, no tiene como modo de acción principal el daño oxidativo. Contrariamente de lo que se ha pensado, su mecanismo de acción tiene como principal implicación, la formación de enlaces covalentes de productos de la reducción del grupo nitro, que lleva a una inhibición de la síntesis proteica de DNA [4, 21, 23]. No obstante, sus efectos

adversos son los mismos que los reportados para el Nifurtimox (temblores, náuseas, vómitos, pérdida de peso, polineuropatías, eritema, leucopenia, dermatitis y alteraciones neurológicas), además de producir mutación en el DNA [20, 22].

4.2 Azoles

Los heterociclos son moléculas cíclicas que tienen uno o más átomos diferentes del carbono dentro del anillo, llamados heteroátomos. Dichas moléculas pueden tener de 3 a 6 miembros y pueden ser aromáticos (insaturados) o no aromáticos (saturados).

Los heterociclos más comunes son los aromáticos de 5 y 6 miembros, estos ciclos pueden poseer dentro de su estructura uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, lo que le da características y actividades completamente diferentes [25-28]. En la Figura 9 se puede observar la estructura de los principales compuestos heterociclos.

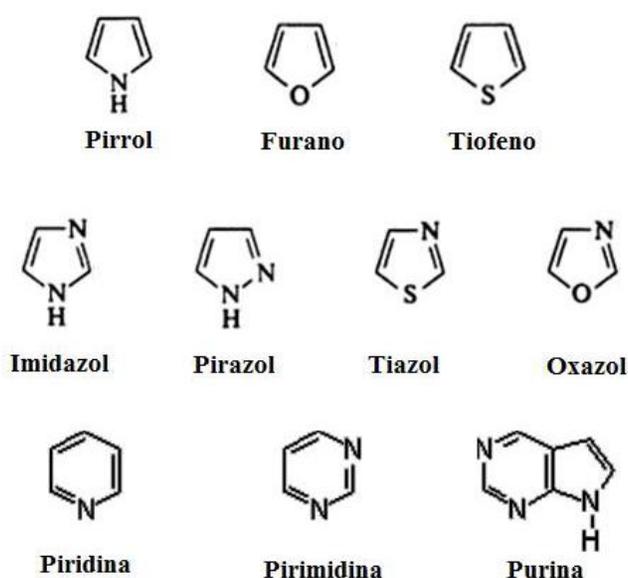


Figura 9. Estructuras de heterociclos de 5 y 6 miembros con 1 y 2 heteroátomos.

De este modo, las estructuras de 5 miembros con 2 heteroátomos reciben el nombre de azoles y son identificados dependiendo de los heteroátomos y la posición que tengan estos dentro de las moléculas.

Las dos moléculas que contienen dos átomos de nitrógeno en el anillo reciben los nombres de pirazol e imidazol, el tiazol tiene un átomo de azufre y uno de nitrógeno en el anillo, y por último, el oxazol que posee un átomo de oxígeno y un átomo de nitrógeno [25-28].

Para nombrar a dichas moléculas de manera sistemática, primero debe de asignarse el número uno al átomo con mayor número atómico y los demás átomos recibirán los números consecutivos, de modo que los otros heteroátomos tendrán asignados los numerales más bajos posibles. La Figura 10 ilustra cómo debe numerarse cada molécula; por tanto, el imidazol tiene como nombre sistemático el de 1H-imidazol y el pirazol el de 1H-pirazol [25-28].

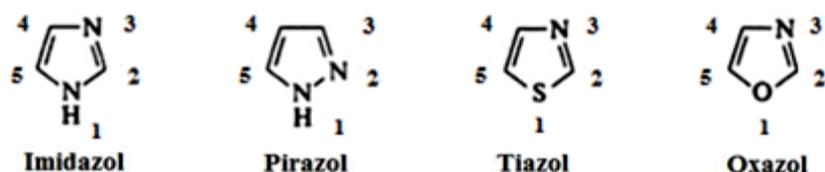


Figura 10. Numeración de azoles.

Con respecto a su reactividad, el nitrógeno del azol posee un par de electrones libres orientados a la nube π molecular que puede participar en enlaces con otras moléculas, ya que les confiere basicidad y carácter nucleofílico; sin embargo, dicho par de electrones no participa en la deslocalización que le da estabilidad a la estructura [25].

Como consecuencia, la reactividad de los azoles 1, 3 tiene un orden descendente de la siguiente manera: imidazol > tiazol > oxazol. Del mismo modo, la basicidad de los azoles puede ir desde el imidazol con un $pK_a=7$ (base fuerte), pirazol y tiazol en segundo lugar con un $pK_a=2.5$

(débilmente básicos) y por último el oxazol con un $pK_a=0.8$ [25]. La Figura 11 muestra el papel que juegan los pares de electrones sobre la reactividad de los azoles.

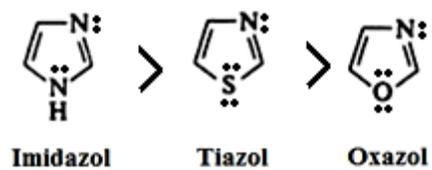


Figura 11. Reactividad de azoles.

4.2.1 Imidazoles

El imidazol es un heterociclo insaturado de cinco miembros, con dos heteroátomos de nitrógeno (posición 1, 3) y tres átomos de carbono, por lo que también pueden ser llamados diazoles. Su reactividad se debe a que los tres átomos de carbono aportan un electrón 1 p_z al orbital molecular, mientras que los dos átomos de nitrógeno N1 y N3, aportan 2 y 1 electrones respectivamente, para completar la regla del sexteto aromático [25]. Esto se puede observar en la Figura 12.

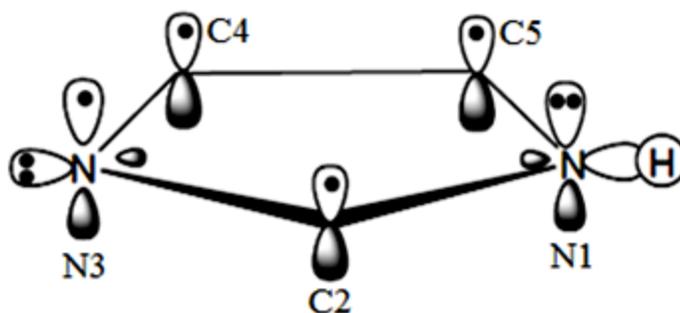


Figura 12. Orbitales del imidazol.

Dicho lo anterior, se tiene como consecuencia una capa estable de 6 electrones π deslocalizados dentro del anillo imidazol y 2 electrones del átomo N3 orientados a la nube molecular. Este comportamiento da la posibilidad de que los imidazoles sean clasificados como moléculas anfóteras, debido a que poseen un hidrógeno muy ácido enlazado al N1 y a su vez, puedan actuar como base por el carácter nucleofílico del nitrógeno N3. Dicho nitrógeno, contribuye en la formación del catión imidazolio al enlazarse con un hidrógeno, así como también, en la formación de sales cristalinas muy estables [25].

En estudios recientes [29, 30], también se ha sugerido que los nitrógenos 1 y 3 del anillo imidazol pueden actuar de la misma manera que los nitrógenos del pirrol y piridina, respectivamente. La conclusión anterior, es dada por la naturaleza nucleofílica del nitrógeno de la piridina, análoga a la naturaleza del átomo N3 del anillo imidazol; así como la naturaleza electrofílica del nitrógeno del pirrol que es muy semejante a la naturaleza del átomo N1 del anillo imidazol. Sin embargo, en este caso el N1 del imidazol cuenta con una mayor acidez que el pirrol, como una consecuencia del efecto atractor del N3 [25].

Al relacionar dichas propiedades, se pueden llevar a cabo reacciones en las cuales surge un intercambio de posición del hidrógeno entre los dos nitrógenos del anillo imidazol. Esto, si se toma en cuenta que el imidazol, en sistemas biológicos, es un residuo de la histidina que actúa transportando protones de un lugar a otro en sistemas biológicos [31].

4.3 Diseño de Fármacos

4.3.1 Desarrollo de Nuevos Fármacos

Para lograr el desarrollo de un nuevo medicamento, se llevan a cabo una serie de investigaciones que inician desde el descubrimiento de una molécula de origen natural o sintético con cierta actividad farmacológica, y finalizan años después con su comercialización.

Dichas investigaciones llevan consigo un tiempo prolongado de trabajo que puede ser o no productivo para la persona o industria que las realiza, debido a que el tiempo que es dedicado a todas las fases de investigación incrementan los costos.

Las etapas o fases de investigación y desarrollo de un sólo medicamento son largas y costosas, siendo un aproximado de 11.8 años de investigación y un promedio de 231 millones de dólares por cada medicamento nuevo que sale al mercado [32].

En la fase de descubrimiento, se tiene que llegar a un compuesto final en el que se pueda asegurar y demostrar un perfil de actividad. Desde su obtención, hasta las primeras aplicaciones en humanos, existe un período de tiempo de aproximadamente 5 a 6 años [32]. Los métodos de obtención de moléculas que han sido más utilizados en dicha fase son los siguientes:

- Cernimiento Biológico
- Extracción o Aislamiento de Fuentes Naturales
- Síntesis Orgánica o Biotecnología
- Modificación Estructural Selectiva
- Investigación Básica

4.3.1.1 Cernimiento Biológico

El cernimiento biológico es un método utilizado por medio de bioensayos, teniendo muchos compuestos interaccionando con tejidos biológicos; sin embargo, ésta no es una forma adecuada en el descubrimiento de fármacos, ya que se basa en la prueba-error y resulta muy costoso para la investigación [32, 33].

4.3.1.2 Extracción o Aislamiento de Fuentes Naturales

Éste es un método basado en procedimientos muy antiguos, en los cuales se buscan los principios activos contenidos en remedios naturales, plantas, microorganismos, animales, minerales, entre otros. Algunos ejemplos son la Penicilina que es proveniente de un hongo, la Nicotina que proviene de una planta, y las hormonas esteroidales que son provenientes de animales [32, 33].

4.3.1.3 Síntesis Orgánica o Biotecnología

La síntesis orgánica es un método que utiliza la química para la obtención de nuevos principios activos por medio de reacciones que están precedidas de una secuencia de pasos lógicos. Dicho método es complejo y costoso debido a que requiere una amplia lista de solventes y ensayos [32, 33].

4.3.1.4 Modificación Estructural Selectiva

Se realiza una modificación estructural en compuestos ya conocidos con la intención de disminuir su efecto toxicológico, efectos secundarios o incrementar su actividad farmacológica, la cual incluye cambios menores en la molécula original. Un ejemplo de lo anterior son los llamados profármacos y los métodos QSAR (Relación Cuantitativa Estructura-Actividad) [33].

4.3.1.5 Investigación Básica

Está basada en áreas de investigación como la biología molecular, el modelado molecular, la informática y la química computacional, entre otras, las cuales han permitido el desarrollo y/o descubrimiento de fármacos y medicamentos más seguros, efectivos y adecuados para el tratamiento de la enfermedad que se desea combatir. Esto ha sido posible gracias a las contribuciones multidisciplinarias que han permitido un diseño inteligente y racional de moléculas con actividad terapéutica específica [33].

Es importante mencionar que la serendipia o casualidad, ha sido también una de las formas en las cuales se han logrado descubrir fármacos. Ha sucedido que ciertas moléculas que actualmente son utilizadas, antes ni siquiera eran consideradas con alguna actividad farmacéutica y por algún acontecimiento, “accidente” o casualidad, se descubre que pueden ser utilizadas para tratar diversas enfermedades. Del mismo modo, fármacos que con anterioridad ya han sido investigados, tienen principios activos obtenidos con un propósito específico e inclusive ya son

comercializados para el tratamiento de algún padecimiento, tiempo después de analizarse en diferentes pruebas, se encuentra “por accidente” que posee una mejor actividad para tratar alguna enfermedad muy diferente a la inicial [33].

4.4 Química Computacional

4.4.1 Reseña Histórica

La influencia de la Química en la era de los medicamentos es uno de los hechos más importantes de los siglos XIX y XX. En dicho período de tiempo, se dieron las primeras contribuciones de la Química en la mejora de la extracción y purificación de principios activos con el desarrollo de fármacos, dado que, las plantas localizadas poseían múltiples sustancias con diferentes actividades biológicas y la química orgánica, así como la química farmacéutica, fueron el principal apoyo para la disminución de errores en su separación [34, 35].

A finales del siglo XIX, Paul Ehrlich se convirtió en una de las grandes figuras de la química farmacéutica al realizar estudios significativos sobre la quimioterapia. Entre sus investigaciones más importantes, determinó una relación entre las estructuras y sus reacciones químicas con el receptor, siendo un factor definitivo en la actividad biológica de las moléculas analizadas [34].

Ante este panorama, la Química fue desarrollando métodos más lógicos para la búsqueda de fármacos más específicos, como por ejemplo, las variaciones estructurales de moléculas y el diseño racional, con la intención de encontrar estructuras prototipo que cumplieran con la acción terapéutica requerida, así como también con la disminución de la toxicidad y efectos secundarios de éstas [35].

De esta manera, se dio la incorporación de las computadoras en la química farmacéutica y, en particular, en la química médica o medicinal, contando con la asistencia de una disciplina predictiva, precisa y lógica: la Química Computacional. Ésta relaciona primordialmente la

estructura química de los compuestos con la actividad de estos, teniendo como finalidad el descubrimiento de nuevas moléculas o la optimización de moléculas conocidas, para así, seleccionar la molécula que posea las características químicas, fisicoquímicas y de reactividad más adecuadas de un medicamento eficaz [36].

La Química Teórica y Computacional tuvo sus inicios en 1926 con el físico austriaco Erwin Schrödinger, al desarrollar una ecuación que llevaría su apellido “ecuación de Schrödinger”. Dicha ecuación explica el espectro de los sistemas hidrogenoides, así como la cuantización de la materia; sin embargo, es efectiva únicamente en sistemas monoelectrónicos [37, 38].

En 1930, Douglas Hartree logró resolver la ecuación de Schrödinger para el átomo de helio, refiriendo un método que también tenía serias limitantes, pues no cumplía con el principio de exclusión de Pauli. Tiempo después, Vladimir A Fock retomó el método de Hartree, pero concentrándolo con la anti-simetría de la función de onda, logró describir la estructura electrónica de átomos polielectrónicos de manera cuantitativa, desarrollando así, el método Hartree-Fock. Este método, igual que la ecuación de Schrödinger, tendría muchos problemas para su aplicación en sistemas complejos, por lo que, tiempo después, Roothaan y Hall integran al método Hartree-Fock un conjunto de funciones matemáticas llamadas “funciones de base”, lo que dio origen a los métodos *ab initio*, capaces de resolver ecuaciones con conjuntos base muy grandes o muy pequeños y explicar fenómenos como el efecto inductivo, de resonancia o hiperconjugativo, entre otros [37].

No obstante, la Química Computacional tomó relevancia en 1998, cuando el Premio Nobel de Química se dividió en partes iguales entre Walter Kohn por desarrollar la Teoría del Funcional de la Densidad, logrando calcular sistemas químicos con una gran variedad de átomos y electrones

por medio de la metodología *ab initio*, y John A. Pople por su desarrollo de métodos computacionales en química cuántica al adaptar la teoría de perturbaciones Møller y Plesset con una correlación electrónica de más del 90% a partir de las funciones de onda Hartree-Fock, dando inicio a los métodos MP_n ($n= 2, 3 \dots 6$) [37].

Gracias a todos estos avances, en la actualidad es posible calcular en las estructuras químicas las magnitudes termodinámicas y ajustar las afinidades protónicas [37]; así como caracterizar las diferentes propiedades de las moléculas y predecir las posibles reacciones que pueden resultar, sin la necesidad de realizar experimentos a prueba y error, logrando un diseño racional guiado por computadora para minimizar los costos a los investigadores y empresas farmacéuticas [39].

Una prueba de lo anterior, es el reciente Premio Nobel de Química 2013, importante galardón que la química computacional ha ganado nuevamente, y esta vez, ha sido otorgado conjuntamente al austriaco Martin Karplus, sudafricano Michael Levitt y al israelí Arieh Warshel, por el desarrollo de modelos informáticos multiescala, que por medio de programas computacionales, permiten comprender y predecir sistemas químicos-biológicos complejos, así como interacciones químicas para crear nuevos fármacos [40].

4.4.2 Métodos de la Estructura Electrónica

La mecánica clásica o newtoniana, es una ciencia descubierta a finales del siglo XVII por el físico inglés Isaac Newton. Ésta, estudia las leyes del movimiento de los objetos macroscópicos; sin embargo, su mayor defecto es que no describe correctamente el comportamiento de partículas pequeñas, como los electrones. De la mecánica clásica nacen dos ramas: la mecánica cuántica y la mecánica molecular [41].

La mecánica molecular está basada en las leyes de Newton, la física clásica y la mecánica clásica, donde se estudia el movimiento de cuerpos macroscópicos a una velocidad menor a la de la luz.

La mecánica cuántica es una rama de la física moderna que describe la estructura electrónica de moléculas, así como sus propiedades termodinámicas, estados de transición, entre otras [41].

Los cálculos de la estructura electrónica son utilizados en la mayoría de los sistemas basados en las leyes de la mecánica cuántica. Dichos cálculos pueden facilitar la obtención de la energía y otras propiedades, por medio de las soluciones de la ecuación de Schrödinger (ec. 1) para moléculas poliatómicas y derivando en tres tipos de Métodos de la Estructura Electrónica: *ab initio*, semiempíricos y la Teoría de Funcionales de la Densidad [38, 39, 41].

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

dónde, Ψ es la función de onda, \hat{H} el operador Hamiltoniano y \hat{E} es la energía de la partícula.

4.4.2.1 Métodos *ab initio*

El término latino *ab initio*, que significa “primeros principios”, indica cálculos apoyados en los principios fundamentales. En general, son métodos que resuelven la ecuación de Schrödinger sin emplear datos experimentales. Estos métodos están basados en las leyes de la Mecánica Cuántica y valores de las principales constantes físicas, como la constante de Planck [39, 41].

4.4.2.2 Métodos Semiempíricos

Son métodos que incorporan ecuaciones cuyos valores se ajustan con datos experimentales o de *ab initio*. Tienen como objetivo principal, resolver por medio de aproximaciones la ecuación de Schrödinger y son ampliamente caracterizados por sus diferentes parámetros, algunos de ellos como AM1 (Austin Model 1), MINDO (Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap), MNDO (Modified Neglect of Diatomic Overlap) y PM3 (Parameterized Model 3) han sido implementados en programas como MOPAC (Molecular Orbital Package), AMPAC, HyperChem y Gaussian, entre otros [39, 41].

4.4.2.3 Teoría de Funcionales de la Densidad

La Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), ha sido introducida en las últimas décadas como un tercer tipo de Método de la Estructura Electrónica representando una forma alternativa de los métodos *ab initio* que utiliza la teoría Hartree-Fock [38, 41].

La DFT, pretende calcular la energía electrónica del estado fundamental (E_0) y otras propiedades moleculares, como un funcional de la densidad electrónica de dicho estado fundamental ρ_0 , reescribiéndose la ecuación de la siguiente manera [41]:

$$E_0 = E_0[\rho_0] \quad (\text{ec. 2})$$

Una de las ventajas que poseen, es que dicha teoría incluye los efectos de correlación de electrones, considerando que cada electrón se mueve en un potencial promedio, inducido por los demás electrones del sistema. Esta consideración da muy buenos resultados, además de proporcionar un menor requerimiento de cálculo en comparación a los métodos *ab initio* [38, 39, 41].

4.4.2.4 Funcionales

Un funcional, es una función de otra función. Dentro del contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad, se han desarrollado una gran variedad de funcionales locales y no locales; así como, híbridos, entre otros. Como por ejemplo [41, 42]:

➤ BHandH

Es un funcional considerado “mitad y mitad” donde se tiene 50% de correlación y 50% de intercambio

➤ Funcional Híbrido B3LYP

Entre los hallazgos más importantes en el desarrollo de aproximaciones, Becke formuló funcionales híbridos que incluyeran una mezcla de funcionales de intercambio Hartree-Fock y correlaciones con DFT. El funcional híbrido B3LYP, utiliza el funcional de intercambio de Becke y tres parámetros de Lee-Yang-Parr. Los parámetros a valorar en B3LYP son: la energía de atomización, potencial de ionización, afinidades protónicas, entre otras. Está definido de la siguiente manera: [39, 41]

$$E_{ci}^{B3LYP} = (1 - a_0 - a_i)E_i^{LSDA} + a_0E_i^{HF} + a_0E_i^{B88} + (a_i)E_c^{VWN} + a_cE_c^{LYP} \quad (ec.3)$$

donde E_i^{HF} es la energía de intercambio Hartree-Fock y está parametrizado con los valores $a_0 = 0.20$, $a_i = 0.72$ y $a_c = 0.81$. Dicho funcional, es el que se utilizó en este trabajo de tesis.

4.4.3 Conjuntos Base

Un conjunto base es una representación matemática de los orbitales de moléculas y átomos que forman un sistema. Pueden ser interpretados como una restricción en la cual un electrón ocupa una región en el espacio. Los conjuntos base de gran tamaño, tienen mayor precisión en la aproximación a los orbitales moleculares por imponer la mínima restricción en la localización de los electrones en el espacio; sin embargo, tienen mayor requerimiento de cálculo [39].

La Tabla 2 ilustra algunos conjuntos base y sus respectivas recomendaciones para su uso adecuado en los cálculos de la estructura electrónica.

Tabla. 2. Resumen de los conjuntos bases más utilizados [39]

Conjunto Base	Descripción	# de Funciones de Base		Tipo de Función
		1ª Fila de átomos	Átomos de hidrógeno	
STO-3G [H-Xe]	Conjunto base mínima: es más usada para resultados cualitativos en sistemas grandes.	5	1	6D
3-21G [H-Xe]	Valencia Separada: 2 conjuntos en la región de valencia dan una representación más exacta en la representación de orbitales.	9	2	6D
6-31G(d) [H-Cl]	Función que adiciona polarización a átomos pesados: utilizada en sistemas medios/grandes.	15	2	6D7F
6-31G(d,p) [H-Cl]	Función que adiciona polarización a los hidrógenos: usadas cuando los sitios de interés son hidrógenos (Energías de Enlace).	15	5	6D7F
6-31+G(d) [H-Cl]	Adición de funciones difusas: para sistemas con pares libres, aniones y estados excitados.	19	2	6D7F
6-31+G(d,p) [H-Cl]	Adiciona funciones p a los hidrógenos.	19	5	6D7F
6-311+G(d,p) [H-Br]	Triple zeta: adiciona funciones de valencia extra (3 tamaños de funciones s y p). Pueden ser adicionadas a átomos de hidrógeno vía un segundo +.	22	6	5D7F
6-311+G(2df,p) [H-Br]	Coloca funciones 2d y 1f para átomos pesados y una función 2p para átomos de hidrógeno.	34	9	5D7F
6-311++G(3df,2pd) [H-Br]	Coloca funciones 3d y 1 f para átomos pesados. Funciones 2p y 1d para hidrógenos, al igual, funciones difusas para ambos.	39	15	5D7F

4.4.4 Descriptores de Reactividad Químico-Cuánticos

➤ Dureza (η)

La dureza (así como la blandura) fue un concepto introducido décadas atrás para poder ofrecer una clasificación a los ácidos y las bases de Lewis [43, 44]. A este hecho, se le unió un principio de ácidos y bases duras y/o blandas HSAB (Hard Soft - Acid Base), que proponía que los ácidos duros de Lewis tenían una afinidad por las interacciones con bases duras de Lewis, así como también, los ácidos blandos presentarían una afinidad por interactuar con las bases blandas de Lewis [45]. En las últimas décadas, la dureza se ha utilizado como un índice de reactividad de una molécula en una escala relativa [46].

La dureza puede interpretarse de manera que las moléculas que poseen los valores más altos son moléculas más estables, es decir, menos blandas ($\eta = \frac{1}{S}$) o menos reactivas y por lo tanto, moléculas con valores menores de dureza poseen características más reactivas o bien son más blandas. Es decir, la dureza es un descriptor de reactividad global utilizado para representar una caracterización de la estructura electrónica más confiable.

Su definición cuantitativa fue propuesta por Parr y Pearson dentro de la Teoría de Funcionales de la Densidad, a través de la siguiente ecuación [46-49]:

$$\eta = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(\vec{r})} \quad (\text{ec. 4})$$

donde μ es el potencial químico electrónico de un sistema N, en presencia de un potencial externo $v(\vec{r})$.

La expresión para μ viene dada por la derivada parcial de la energía para el número de electrones en un potencial externo, como se muestra en la ec. 5 [46-49]:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\vec{r})} \quad (\text{ec. 5})$$

donde E es la energía electrónica, N es el número de electrones del sistema y $v(\vec{r})$ es el potencial externo. Es decir, μ es la tendencia de los electrones para escapar del sistema en equilibrio.

Usando el método de diferencias finitas, donde el potencial de ionización y la afinidad electrónica están dados como: $I \approx [E(N - 1) - E(N)]$ y $A \approx [E(N + 1) - E(N)]$, respectivamente, y considerando al potencial químico como el negativo de la electronegatividad, se obtiene las siguientes ecuaciones [46-49]:

$$\mu = -\chi \approx -\frac{I+A}{2} \quad (\text{ec. 6})$$

$$\eta \approx I - A \quad (\text{ec. 7})$$

De acuerdo al teorema de Koopmans, si $I = -\varepsilon_{HOMO}$ y $A = -\varepsilon_{LUMO}$ que son los orbitales moleculares de mayor energía ocupados y menor energía desocupados, respectivamente, las ecuaciones se reescriben de la siguiente manera [46]:

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (\text{ec. 8})$$

$$\eta \approx -\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO} = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (\text{ec. 9})$$

La dureza se ha utilizado como una medida de la reactividad de una molécula por la definición de la ecuación anterior, dado que muestra la resistencia a los cambios de la nube electrónica en la distribución de los electrones del sistema [46-49].

➤ **Índice de electrofilia ω**

El índice de electrofilia, dentro del contexto de la DFT, es una medida de la estabilización energética del sistema cuando se satura de electrones que provienen del medio externo; es decir, la capacidad que tiene una molécula de aceptar carga electrónica, lo que permite minimizar su energía. También puede definirse como otro descriptor global utilizado para cuantificar la potencia electrofílica de las moléculas a una escala relativa. Su definición cuantitativa en términos de su potencial químico y la dureza puede darse a través de la siguiente ecuación [46-49]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{ec. 10})$$

➤ **Aromaticidad Δ**

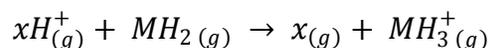
La aromaticidad es la diferencia de la energía de los orbitales frontera HOMO y el HOMO-1. Este parámetro es utilizado para predecir, de manera indirecta, la carcinogenicidad de algunos compuestos, donde una molécula puede considerarse fuertemente carcinogénica si posee un valor mayor 0.25β ($\beta \approx 2.4$ e.V.) [49, 50, 51]. La forma de cuantificar la aromaticidad puede darse en la siguiente ecuación [49]:

$$\Delta = [(\epsilon_{HOMO}) - (\epsilon_{HOMO-1})] \quad (\text{ec. 11})$$

➤ **Afinidad Protónica**

La afinidad protónica es definida como la energía requerida para adicionar un protón a un sistema. Esta energía es resultado de la diferencia entre la energía del sistema de interés y la energía de la misma molécula cuando tiene un protón adicionado (H^+) [39].

El cálculo de la afinidad protónica es uno de los métodos existentes para el análisis de la basicidad de una molécula. La forma de calcularse es a través de los estudios de las reacciones isodésmicas. Esto implica una cancelación de los errores en ambos lados de la reacción para que el número total y tipos de enlace sean idénticos para los reactivos, como para los productos. La afinidad protónica se puede obtener siguiendo la siguiente reacción en fase gaseosa [48]:



donde $xH_{(g)}^+$ y $MH_{3(g)}^+$ corresponden a las formas protonadas y $MH_{2(g)}$, así como $x_{(g)}$ a las formas neutras.

➤ **Cargas Atómicas**

Las cargas atómicas son valores obtenidos a través del ajuste del potencial electrostático por el método ChelpG [52]. Dichos valores, permiten analizar de manera relativa la naturaleza de sitios importantes de interacciones intermoleculares o intramoleculares susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula, o bien, el efecto que tiene un átomo sobre la carga de otro átomo al unirse en un enlace.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad, la Tripanosomiasis Americana es una de las enfermedades con mayor incidencia en América Latina con respecto a otras enfermedades parasitarias, llevando a muchos de los infectados a la muerte antes de llegar a su etapa crónica.

Hoy en día, cerca de 10 millones de personas han sido infectadas por *T. cruzi*; sin embargo, sólo existen dos medicamentos (nifurtimox y benznidazol) autorizados internacionalmente para combatir o contrarrestar de manera parcial el avance de esta parasitosis; no obstante, tienen una potencial toxicidad y poseen una eficacia limitada, debido a que solo son efectivos contra la forma tripomastigota durante los primeros 30 a 60 días de iniciada la enfermedad, pero no tienen eficacia después de dicho tiempo [4, 24].

Frente a estos hechos, el gran número de infectados y la actual problemática en la búsqueda de medicamentos eficaces contra dicha enfermedad, nos lleva a explorar y desarrollar nuevos fármacos con moléculas más confiables, menos tóxicas y de bajo costo.

Ante este panorama, en el presente trabajo de tesis se plantea analizar la influencia de los sustituyentes R9, R10, así como el análisis del grupo nitro del benznidazol, megazol y moléculas análogas sobre la estructura electrónica, los parámetros geométricos, las propiedades fisicoquímicas y aromáticas, mediante métodos *ab initio* y de la Teoría de Funcionales de la Densidad, con la finalidad de obtener un modelo teórico y proponer nuevas moléculas antichagásicas. Todo esto, apoyándonos en la química computacional como una herramienta fundamental para el diseño racional de fármacos.

6. OBJETIVOS

6.1 General

Analizar la influencia del sustituyente en la estructura electrónica, las propiedades fisicoquímicas y aromáticas del benznidazol, megazol y moléculas análogas, a través de métodos *ab initio* y de la Teoría de Funcionales de la Densidad, mediante la determinación de algunos descriptores químico-cuánticos de reactividad química, con la finalidad de obtener un modelo teórico y proponer nuevas moléculas antichagásicas más eficaces y menos tóxicas.

6.2 Particulares

- ▶ Determinar los parámetros geométricos de mínima energía de los 2- y 5-nitroimidazoles.
- ▶ A partir de las estructuras optimizadas, realizar los respectivos cálculos puntuales para determinar los índices de reactividad.
- ▶ Caracterizar las propiedades fisicoquímicas, aromáticas y la reactividad química de benznidazol, megazol y moléculas análogas, mediante la determinación de algunos descriptores químico-cuánticos.
- ▶ Analizar el efecto del sustituyente sobre la estructura electrónica, la aromaticidad y las propiedades fisicoquímicas de los 2- y 5- nitroimidazoles.

7. HIPÓTESIS

Al finalizar el trabajo de investigación de esta tesis, se espera que la caracterización de las propiedades fisicoquímicas y de reactividad química de benzimidazol, megalol y moléculas análogas, permitirá analizar y comparar el efecto de los sustituyentes R9, R10, así como la influencia del grupo nitro sobre la estructura electrónica de los 2- y 5-nitroimidazoles y así poder proponer nuevas moléculas más eficaces y menos tóxicas.

8. METODOLOGÍA

- Construir las moléculas a partir de la matriz Z y realizar una pre-optimización a nivel *ab initio* con el método Hartree-Fock con el conjunto base 6-31+G(d,p).
- Realizar los cálculos de la optimización de las geometrías de las moléculas bajo estudio a nivel DFT-B3LYP con el conjunto base 6-311+G(d,p), para encontrar la estructura de mínima energía.
- Determinar y analizar las frecuencias vibracionales de benznidazol, megazol y moléculas análogas con el conjunto base 6-311+G(d,p) para la corrección de la energía.
- A partir de los cálculos puntuales, determinar los descriptores químico-cuánticos como las afinidades protónicas, la dureza, índice de electrofilia, índice de aromaticidad y cargas atómicas a nivel DFT-B3LYP con el conjunto base 6-311++G(2d,2p).
- Determinar las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO y del potencial electrostático, para la estimación de sitios reactivos de cada estructura a nivel DFT-B3LYP con el conjunto base 6-311+G(d,p).

8.1 Hardware

- Una estación de trabajo Mac Pro 12 Core, con dos procesadores Xeon de 6-Core, 6 gigas en RAM, sistema operativo Lion que permiten la realización y visualización de los cálculos de la estructura electrónica.
- Una estación de trabajo, con dos procesadores Intel xeon de doble núcleo, 2 gigas en RAM, sistema operativo linux que permiten la realización inicial de los cálculos de la estructura electrónica.
- Acceso remoto a la súper computadora KanBalam y al nuevo equipo de supercómputo, proporcionado por la DGTIC-UNAM.
- Dos computadoras personales, una con plataforma Windows XP y otra con linux para la visualización de estructuras moleculares, así como el tratamiento matemático de datos y la realización de los cálculos de la estructura electrónica.

8.2 Software

- Paquetes computacionales para el cálculo de la estructura electrónica y propiedades moleculares Gaussian versiones 03 y 09 implementados la súper computadora KanBalam y el nuevo equipo de supercómputo.
- Programas de estructura electrónica con interface para visualización de estructuras moleculares y cálculo de propiedades: Spartan para Windows'08, Hyperchem V.7.5, GaussView, Moleken, Moldraw, Molden, RasMol, IsisDraw y MDL.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección, se analizarán las moléculas del benzimidazol y megazol, las cuales han sido reportadas en la literatura para el tratamiento de la enfermedad de Chagas; así como sus respectivas estructuras análogas 2- y 5-nitroimidazol, que han derivado nuestro estudio de la caracterización y análisis de la estructura electrónica, que es el presente trabajo de tesis.

Es importante mencionar que en nuestro grupo de investigación se han realizado previamente y de manera paralela a este proyecto, estudios de nitrofuranos de tipo nifurtimox, por lo que este grupo de nitroimidazoles representa una parte de un estudio general de moléculas antichágasicas. Con la finalidad de mantener una numeración homogénea, se establecieron 2 estructuras genéricas, como se muestra en la Figura 13:

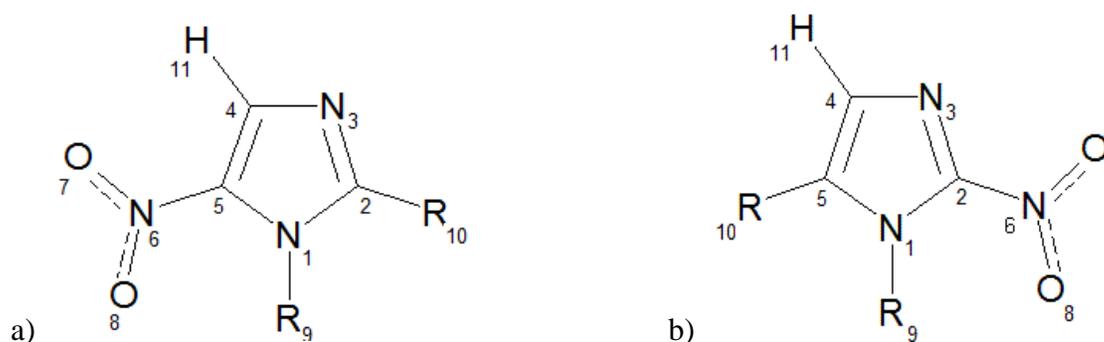
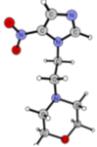
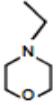
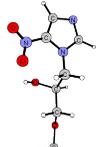
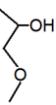
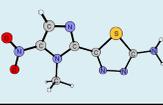
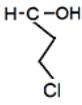
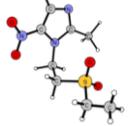
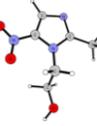
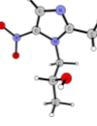


Figura 13. Estructuras Genéricas: a) 5-nitroimidazoles y b) 2-nitroimidazoles.

En la Figura anterior, se puede observar que se ha mantenido en la numeración una secuencia similar a trabajos que han sido reportados anteriormente [53, 54] y además, se ha seguido la nomenclatura IUPAC para numerar al anillo heterociclo imidazol.

Con el propósito de facilitar el análisis y discusión de resultados, a partir de las estructuras genéricas ya definidas, se ordenaron las moléculas por familia y características químicas de los sustituyentes como se muestra en las Tablas 3a y 3b.

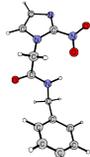
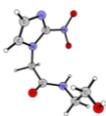
Tabla 3a. Moléculas de la familia 5-nitroimidazol.

		Nombre	Abreviatura	Molécula	R ₉	R ₁₀
Molécula sin sustituir		Imidazol	IMZL		-H	-H
	Molécula base	5-nitroimidazol	5NZL		-H	-H
5-nitroimidazoles		Nimorazol	NMZL			-H
		Misonidazol	MSZL			-H
		Megazol	MGZL		-CH ₃	
		Ornidazol	ORZL			-CH ₃
		Tinidazol	TNZL			-CH ₃
		Metronidazol	MTZL			-CH ₃
		Secnidazol	SCZL			-CH ₃

En la Tabla 3a se puede observar al 5-nitroimidazol como la molécula base, por lo que ha sido sombreada en color naranja para su fácil ubicación. Asimismo, se agregó al imidazol en color verde como referencia, puesto que es fundamental para el análisis de resultados mostrar la estructura genérica sin sustituyentes; esto último, con la intención de que el cambio en la estructura electrónica, su reactividad química y las propiedades fisicoquímicas de cada molécula al ser sustituida por el grupo nitro en posición 5, así como por los sustituyentes R9 y R10, puedan ser analizadas, discutidas y visualizadas de manera adecuada. Del mismo modo, las moléculas fueron agrupadas de acuerdo al sustituyente de la siguiente manera: el primer grupo muestra las moléculas que poseen un hidrógeno en R10 y diferentes sustituyentes en R9; el segundo grupo sólo pertenece a una molécula que es el megazol, ya que cuenta con un metilo en R9 y un heterociclo en R10, por lo que ha sido sombreada en color azul para lograr el contraste con los otros dos grupos de moléculas; el tercer grupo muestra moléculas que tienen grupos metilos en R10 y diferentes sustituyentes en R9.

De manera semejante se organizaron las moléculas de 2-nitroimidazol, las cuales se muestran en la Tabla 3b. En este caso el 2-nitroimidazol se toma como molécula base, sombreada en color naranja para su fácil ubicación. Asimismo, se agregó al imidazol en color verde como referencia, puesto que es fundamental mostrar la estructura genérica sin el nitro en posición 2, ya que, semejante a lo planteado en la Tabla 3a, es de suma importancia poder visualizar de manera adecuada el cambio estructural y de reactividad de cada molécula al ser sustituida.

Tabla 3b. Moléculas de la familia 2-nitroimidazol.

		Nombre	Abreviatura	Molécula	R ₉	R ₁₀
Molécula sin sustituir		Imidazol	IMZL		-H	-H
2-nitroimidazoles	Molécula base	Azomycin (2-nitroimidazol)	AZCN		-H	-H
		Benznidazol	BNZL			-H
		Etanidazol	ETZL			-H

9.1 Familia de los 5-nitroimidazoles

A partir de las moléculas organizadas en la sección anterior, procedimos a realizar la determinación de las geometrías de mínima energía de cada una de las moléculas de la familia 5-nitroimidazol, las cuales se optimizaron con el conjunto bases 6-311+G(d,p) y con el funcional híbrido B3LYP, el cual utiliza la combinación del funcional de intercambio Becke (intercambio de Slater y correcciones de gradiente de densidad) y de tres parámetros de Lee-Yang-Parr que proporcionan la expresión 3LYP [41].

Es importante mencionar que el cálculo de la optimización de la geometría fue seguido de un cálculo de frecuencia, con la finalidad de corregir la energía ZPVE (Zero Point Vibrational Energy), que en el contexto de cálculos teóricos, es fundamental para la determinación de la función de onda adecuada. Cabe destacar que el nivel de teoría elegido en este trabajo de tesis para la caracterización de la estructura electrónica, nos ha brindado resultados confiables, los cuales han sido publicados con buena aceptación en trabajos anteriores [53, 54]. Las estructuras optimizadas de mínima energía de la familia de 5-nitroimidazoles se muestran la Figura 14.

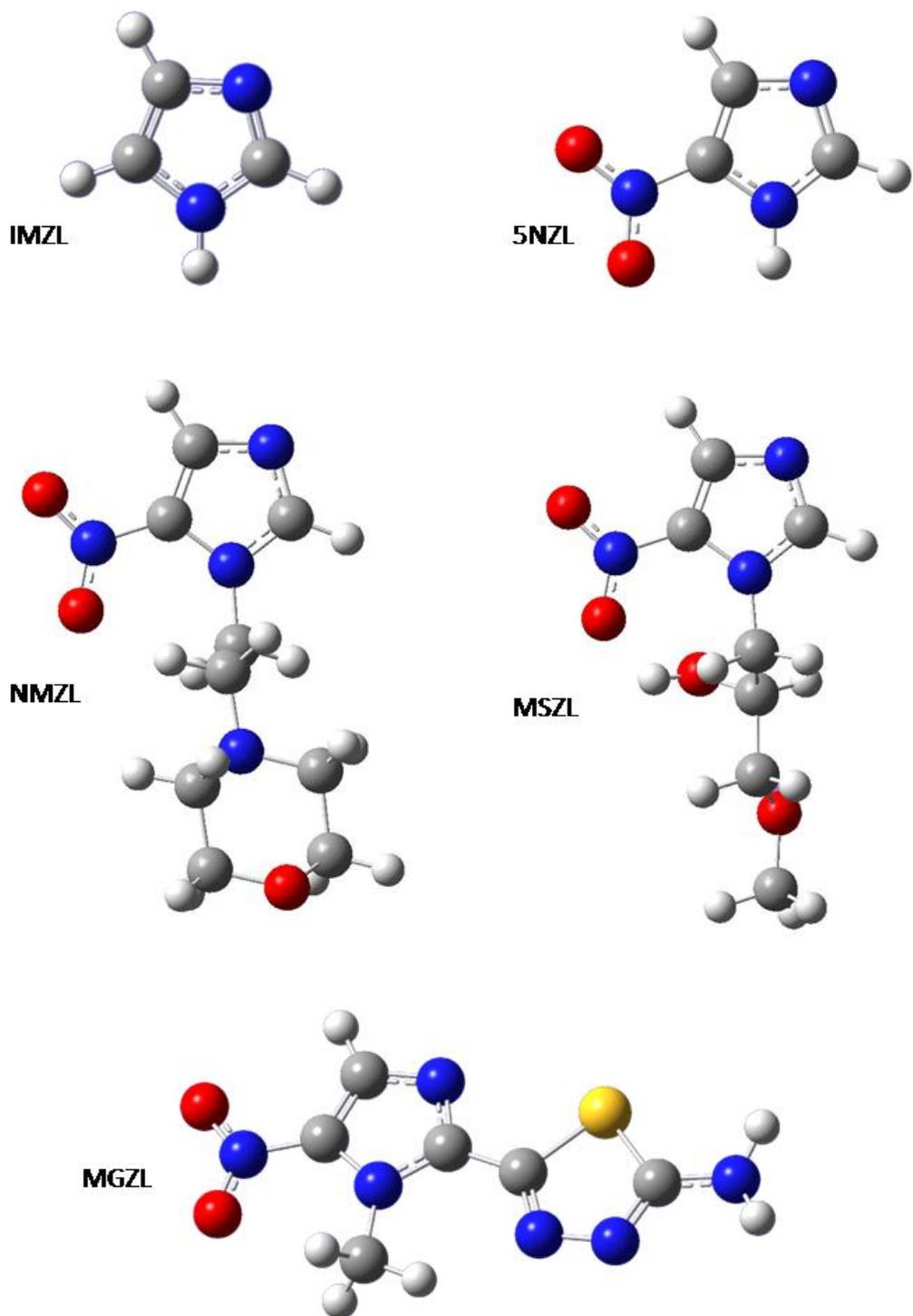
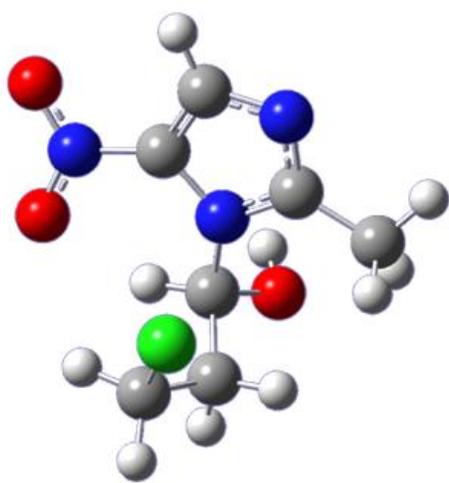
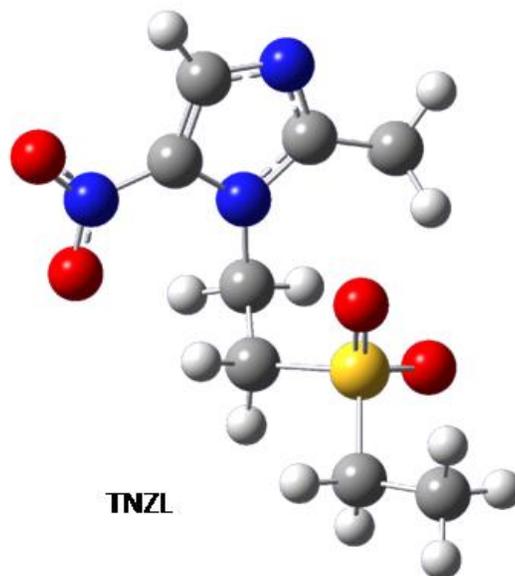


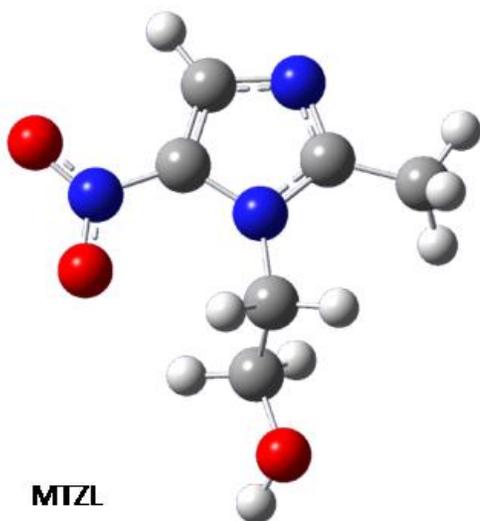
Figura 14. Megazol y moléculas análogas optimizadas a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p).



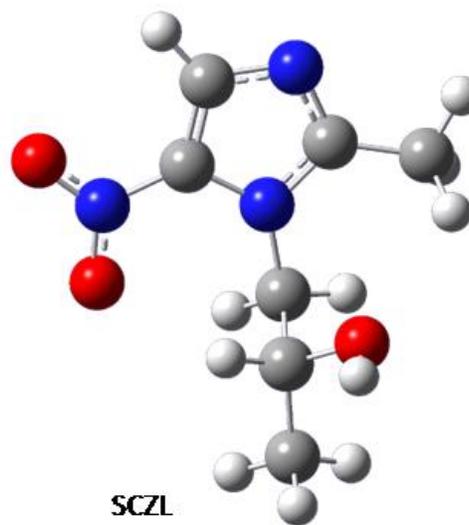
ORZL



TNZL



MTZL



SCZL

Continuación Figura 14. Megazol y moléculas análogas optimizadas a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p).

9.1.1 Parámetros geométricos

En la Tabla 4 se muestran los parámetros geométricos obtenidos de las estructuras optimizadas de mínima energía de la familia 5-nitroimidazol. Es importante mencionar que la función de onda de las estructuras optimizadas es estable, así como también se realizó un cálculo de frecuencias de cada una de las moléculas optimizadas, con la finalidad de realizar la corrección a la energía y asegurarse que no tenemos frecuencias imaginarias y que estamos en el mínimo global.

Como se puede observar, los resultados obtenidos de los parámetros geométricos optimizados en fase gas para los 5-nitroimidazoles, están muy cercanos a los valores de los parámetros geométricos reportados en la literatura de rayos-X para el MGZL, IMZL y MTZL [55, 56].

Tabla 4. Parámetros geométricos de Megazol y análogos a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p)

Parámetro	IMZL	5NZL	NMZL	MSZL	MGZL	ORZL	TNZL	MTZL	SCZL	RAYOS-X IMZL[56]	RAYOS-X MTZL[56]	RAYOS-X MGZL[55]
N ₁ -C ₂	1.367	1.356	1.357	1.357	1.366	1.372	1.369	1.366	1.365	1.342	1.351	1.346
C ₂ -N ₃	1.312	1.323	1.324	1.324	1.337	1.329	1.331	1.330	1.332	1.332	1.334	1.329
N ₃ -C ₄	1.378	1.363	1.356	1.355	1.347	1.353	1.352	1.354	1.353	1.367	1.359	1.348
C ₅ -N ₁	1.380	1.374	1.388	1.388	1.387	1.398	1.395	1.393	1.394	1.388	1.383	1.390
N ₆ -O ₈		1.235	1.234	1.241	1.232	1.240	1.241	1.236	1.238			1.227
N ₁ -R ₉	1.008	1.011	1.472	1.468	1.474	1.489	1.466	1.469	1.468		1.475	1.469
C ₂ -R ₁₀	1.079	1.079	1.080	1.080	1.452	1.490	1.490	1.491	1.490		1.479	1.465
N ₁ -C ₂ -N ₃	111.54	112.03	113.52	113.47	112.37	111.88	111.85	112.14	112.03	112.00	111.50	113.21
R ₉ -N ₁ -C ₅	126.28	124.55	130.88	130.80	127.93	127.76	128.92	129.59	125.76			129.18
N ₁ -C ₂ -R ₁₀	122.43	122.49	121.35	121.41	127.19	125.25	124.50	124.02	124.13			127.08
C ₄ -C ₅ -N ₆	132.57*	132.29	127.84	127.45	127.28	126.46	127.66	127.63	127.59			127.33
N ₁ -C ₂ -N ₃ -C ₄	-0.01	0.00	0.13	-0.15	-0.01	0.12	0.08	0.03	0.21			-0.44
N ₃ -C ₄ -C ₅ -N ₁	0.01	0.00	-0.27	0.29	0.02	0.32	0.28	0.15	-0.18			-0.66
R ₉ -N ₁ -C ₂ -N ₃	-180.00	180.00	-177.82	178.24	-179.97	173.09	179.63	179.66	-178.86			179.50
R ₉ -N ₁ -C ₅ -C ₄	180.00	-180.00	177.63	-178.09	179.97	-173.16	-179.74	-179.70	178.77			-179.07
R ₉ -N ₁ -C ₅ -N ₆	0.00*	0.00	-3.58	3.01	-0.03	12.02	-1.96	-0.01	-1.64			2.32
C ₂ -N ₃ -C ₄ -H ₁₁	-180.00	180.00	-179.66	179.90	-179.98	178.52	-179.85	-179.94	-179.98			
N ₆ -C ₅ -C ₄ -N ₃	-180.00*	180.00	-179.02	179.17	-179.98	175.15	-177.44	-179.53	-179.76			177.91
C ₄ -C ₅ -N ₆ -O ₇		0.00	-0.65	-1.51	0.00	12.40	-2.75	-2.43	0.44			-0.91

Valores de longitud de enlace en Ångström (Å)

Valores de ángulo de enlace y ángulos diedros en grados (°)

Nota: En el caso del Imidazol, el átomo N₆ es hidrógeno*

En la Tabla 4, los resultados ilustran que la molécula de 5-nitromidazol (5NZL) posee los valores de enlace menores, seguida del misonidazol (MSZL), lo cual podría deberse a que el 5NZL es la molécula que no posee sustituyentes R9 y R10, por lo que no hay efecto electroatractor o electrodonador; por otro lado, el MSZL también presenta valores menores en las distancias de enlace, esto se debe posiblemente porque el sustituyente R9 posee características electrodonadoras. Contrariamente, podemos observar cómo el ornidazol (ORZL) posee los mayores valores de las distancias de enlace, seguida del megazol (MGZL), dicho comportamiento podría deberse a que el ORZL es la molécula con el sustituyente R9 más electroatractor, lo que hace que disminuya la distribución de la densidad de carga en la molécula y por consecuencia la longitud de enlace. Cabe mencionar que nuestros resultados concuerdan con trabajos previamente reportados [48]. Es importante señalar que las distancias de enlace del grupo nitro no sufren grandes modificaciones ni dependen de los sustituyentes R9 y R10.

Con respecto a los ángulos de enlace N1-C2-N3, R9-N1-C5, N1-C2-R10 y C4-C5-N6 que se localizan en el anillo imidazol. De manera general, se observan cambios en un intervalo de 5° a 6° entre cada molécula, independientemente del sustituyente que tenga, inclusive en la molécula de imidazol, de modo que el sustituyente no modifica de manera considerable los ángulos de enlace previamente mencionados.

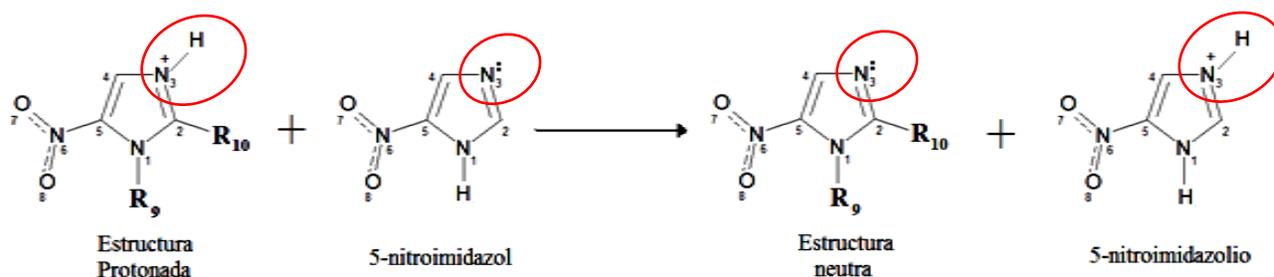
En relación a los valores de los ángulos diedros que se analizaron, se puede observar claramente que el ornidazol tiene los ángulos más alejados de 0° o 180°; es decir, los valores de los ángulos diedros: R9-N1-C5-C4, C2-N3-C4-H11, N6-C5-C4-N3, reflejan una ligera pérdida de planaridad en el anillo de imidazol, seguido de los ángulos diedros: R9-N1-C5-C6, C4-C5-N6-O7, N3-C4-C5-N1, N1-C2-N3-C4, y R9-N1-C5-N6, del MGZL, 5NZL e IMZL, como se observa en la

Figura 13 y Tabla 4; esto puede deberse al efecto electroattractor del sustituyente R9 y a la torsión que forma en la geometría de su estructura por su alta reactividad y electronegatividad, ya que posee un átomo de Cloro en dicho sustituyente. Contrariamente los valores de los ángulos diedros más cercanos a una planaridad se observan en el IMZL, 5-NZL lo que es de esperarse en estas moléculas, debido a que no presentan sustituyentes R9 y R10; no obstante el MGZL posee un anillo imidazol prácticamente plano, debido también, a la alta planaridad que se observa en el sustituyente en R10.

9.1.2 Afinidades protónicas

Los valores de energía de las afinidades protónicas (ΔE_{AP}) se determinaron a través de las reacciones isodésmicas, con el propósito de conocer las características básicas del N3 del anillo imidazol, de acuerdo a lo reportado en la literatura [25, 48].

La reacción utilizada para cada una de las moléculas neutras y catiónicas de la familia 5-nitroimidazol se muestra a continuación en el Esquema 1:



Esquema 1. Reacción isodésmica utilizada para el cálculo de afinidades protónicas en moléculas 5-nitroimidazol.

Es importante mencionar que las reacciones isodésmicas incluyen cálculos de frecuencia para la corrección de la energía vibracional del punto cero (ZPVE, Zero Point Vibrational Energy), por lo tanto, a través de dichas reacciones se obtienen resultados confiables de las afinidades protónicas a costos computacionales bajos, debido a la cancelación de errores en ambos lados de la reacción cuando el número total de enlaces es semejante en los reactivos como en los productos. De tal manera que, un valor mayor sugiere una molécula más básica [48, 57].

Los valores obtenidos en las reacciones isodérmicas se muestran en la Tabla 5 y en la Gráfica 1, esto, con la finalidad de hacer un análisis de resultados más sencillo y lograr visualizar si las afinidades protónicas presentan tendencias en su comportamiento con respecto al efecto electroattractor o electrodonador del sustituyente y si es que dicho sustituyente logra modificar la basicidad que pudiera exhibir el átomo de N3.

Tabla 5. Afinidades protónicas del Megazol y análogos a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

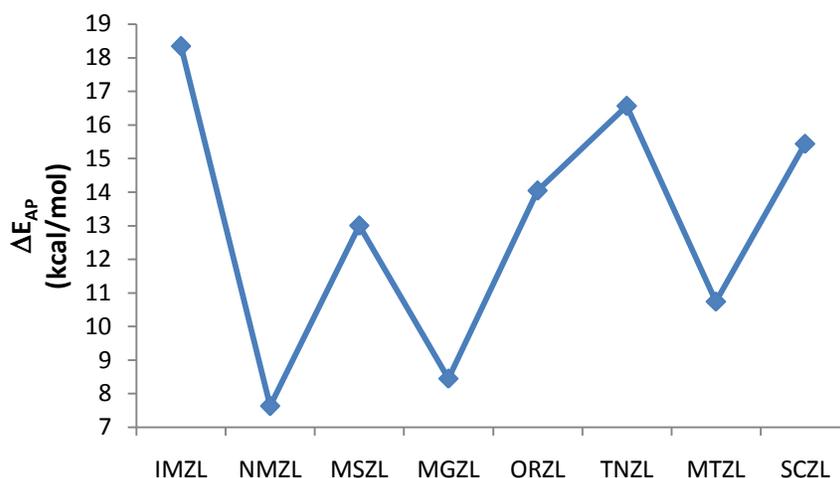
Molécula	ZPVE	$-E^0$ (u.a.)	$-E^0_{Total}$	ZPVE	$-E^+$ (u.a.)	$-E^0_{Total}$	ΔE_{AP} (kcal/mol)
IMZL	0.0709	-226.29022	-226.21934	0.0850	-226.66261	-226.57762	18.34
NMZL	0.2454	-796.18317	-795.93773	0.2583	-796.53728	-796.27895	7.63
MSZL	0.1959	-738.62566	-738.42978	0.2094	-738.98895	-738.77956	13.00
MGZL	0.1415	-1109.52131	-1109.37984	0.1539	-1109.87624	-1109.72235	8.45
ORZL	0.1818	-1123.03050	-1122.84872	0.1950	-1123.39520	-1123.20015	14.04
TNZL	0.2243	-1176.16973	-1175.94546	0.2377	-1176.53862	-1176.30091	16.56
MTZL	0.1624	-624.07901	-623.91664	0.1754	-624.43822	-624.26280	10.74
SCZL	0.1901	-663.41307	-663.22300	0.2036	-663.78030	-663.57667	15.44

ZPVE: Energía vibracional del punto cero, $-E^0$: Energía de la molécula neutra, $-E^0_{Total}$: Energía total de la molécula neutra, $-E^+$: Energía de la molécula protonada, $-E^0_{Total}$: Energía total de la molécula protonada

Los resultados ilustran que el Megazol y análogos, son moléculas con características básicas, es decir, el imidazol es la molécula con el valor más alto de (ΔE_{AP}), por lo tanto, es la más básica (cabe destacar que es la molécula no sustituida). De manera general, se observa que las moléculas sustituidas presentan el siguiente orden de basicidad de mayor a menor: TNZL> SCZL> ORZL> MSZL> MTZL>MGZL>NMZL.

Si se toma como referencia el orden asignado a las moléculas en la Tabla 3 de acuerdo a sus sustituyentes, se puede observar que la basicidad del N3 es mayor en TNZL, SCZL y ORZL; es decir, cuando el N1 se encuentra sustituido por grupos electroattractores aumenta la basicidad del N3, contrariamente, si se encuentra sustituido por grupos electro-donadores, disminuyen la basicidad del N3 (NMZL y MGZL).

Resulta interesante resaltar el hecho anterior, ya que, de acuerdo a los resultados, se observa por un lado, el efecto electrotractor del grupo nitro y por el otro, la compensación de un efecto electrodonador que se da en el sustituyente R10 del TNZL, SCZL y ORZL, el cual, intensifica el carácter básico del N3 con respecto a las moléculas imidazol y 5-nitroimidazol. Un hecho muy evidente es que el efecto del sustituyente (electrotractor y/o electrodonador) modifica de manera importante la basicidad del N3 en la molécula del imidazol, como se observa en el siguiente Gráfico 1.



Gráfica 1. Afinidades protónicas (ΔE_{AP}) vs Megazol y análogas a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

9.1.3 Descriptores de Reactividad Químico-Cuánticos

Los descriptores químico-cuánticos nos permiten conocer la naturaleza nucleofílica o electrofílica de una molécula de manera global o local en una escala relativa [46-49]. En la Tabla 6 se muestran los valores de los descriptores de dureza, índice de electrofilia e índice de aromaticidad, los cuales se grafican en sus secciones respectivas para facilitar la visualización de sus tendencias, si es que se presentan.

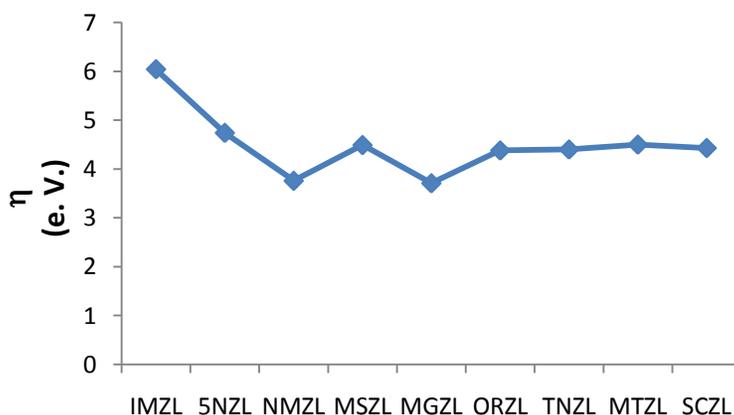
Tabla 6. Descriptores de reactividad químico-cuánticos de Megazol y análogos a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	HOMO	HOMO-1	LUMO	η (e. V.)	ω (e. V.)	Δ (e. V.)
IMZL	-0.2405	-0.2793	-0.019	6.04	1.03	1.06
5NZL	-0.2867	-0.3093	-0.113	4.74	3.11	0.62
NMZL	-0.2449	-0.2749	-0.107	3.76	3.04	0.82
MSZL	-0.2773	-0.2809	-0.112	4.49	3.13	0.10
MGZL	-0.2455	-0.2885	-0.109	3.71	3.14	1.17
ORZL	-0.2659	-0.2992	-0.105	4.38	2.91	0.91
TNZL	-0.2634	-0.2959	-0.102	4.40	2.80	0.89
MTZL	-0.2676	-0.2997	-0.102	4.50	2.81	0.87
SCZL	-0.2607	-0.2941	-0.098	4.43	2.69	0.91

➤ Dureza

De acuerdo a la interpretación de la dureza (η), dentro del contexto de la DFT, los valores altos de (η) indican moléculas más duras, por lo tanto, menos reactivas; por otro lado, los valores pequeños de (η) sugiere moléculas muy reactivas.

De los valores obtenidos para la familia 5-nitroimidazol, podemos observar al imidazol como la molécula con el valor más alto en dureza, lo que significa que es una molécula poco reactiva con respecto a sus análogas, es decir, posee mayor estabilidad. Contrariamente, el megazol se muestra como la molécula menos dura, por lo tanto, la más reactiva, como se observa en la Gráfica 2 y Tabla 6.



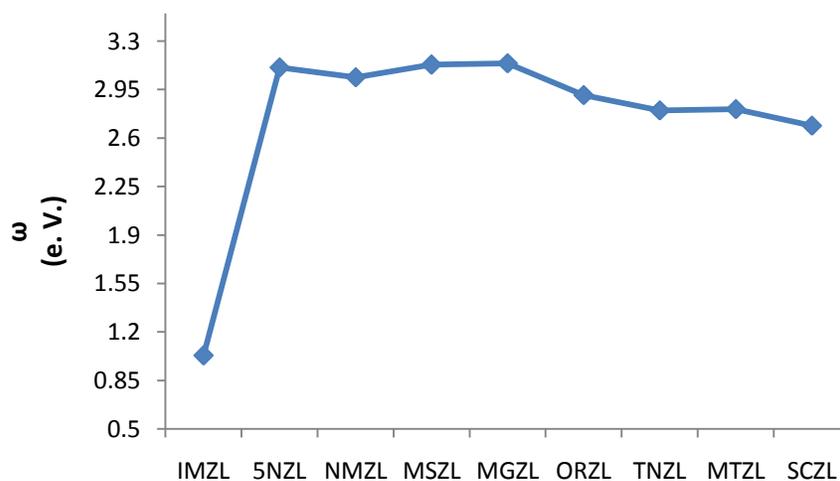
Gráfica 2. Dureza (η) vs Megazol y análogas a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

De manera general, se observa cómo la naturaleza del sustituyente (electrodonadora o electroaceptora), así como la sustitución del grupo nitro en posición 5, modifican la reactividad química del imidazol. Otro punto importante a destacar es que la posición del sustituyente

impacta de manera significativa la reactividad química de una molécula, como es el caso de los sustituyentes en R10, que disminuyen la dureza favoreciendo la reactividad química; en particular, para el caso del Megazol, que de acuerdo a nuestros resultados es la molécula más reactiva, lo que podría deberse a que el sustituyente favorece la planaridad y quizá también, de manera adicional, el efecto electrodonador posibilita una mayor deslocalización de la densidad de carga.

➤ Índice de electrofilia

Dentro del contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad, el índice de electrofilia es un índice de reactividad química que es utilizado para cuantificar la potencia electrofílica de las moléculas a una escala relativa; es decir, la capacidad que tiene una molécula de aceptar carga, lo que permite minimizar su energía. También puede interpretarse de manera que las moléculas con valores más altos son consideradas más ácidas y viceversa [48]. Los valores obtenidos para la familia 5-nitroimidazol son mostrados en la Tabla 6 y Gráfica 3:



Gráfica 3. Índice de electrofilia (ω) vs Megazol y análogos a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

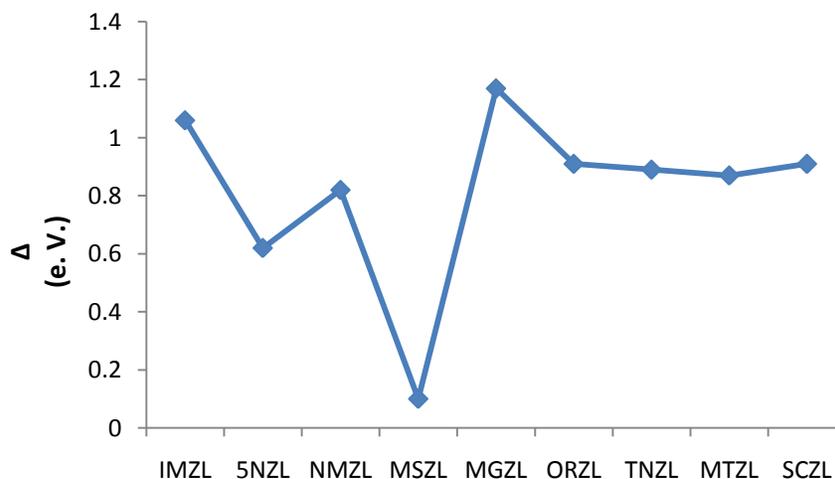
De los resultados obtenidos, se observa al imidazol como la molécula con el valor más bajo de índice de electrofilia y al megazol como el valor más alto. Si los valores de índice de electrofilia tienen una relación directa con la acidez global de una molécula [48], entonces, los resultados sugieren que el imidazol es la molécula con características menos ácidas con respecto a sus análogos, lo cual está de acuerdo con las características de los imidazoles, en relación al

comportamiento anfotérico que posee esta molécula [25, 29-31]. Contrariamente, el megazol posee el valor más alto seguido del MSZL y 5NZL, lo cual sugiere que éstas serían las moléculas con características más ácidas. Cabe destacar nuevamente, que el sustituyente y su posición influyen de manera importante en la reactividad química de estas moléculas, en particular, el sustituyente R10.

➤ Aromaticidad

La aromaticidad es una estimación indirecta de medir la carcinogenicidad de moléculas de interés farmacéutico. Con el propósito de identificar una posible relación entre ésta y la carcinogenicidad en moléculas de interés biológico, se determinó el índice de aromaticidad (Δ) de acuerdo a las Reglas de Barone [49, 50, 51]. Esto puede interpretarse de manera que las moléculas con valores mayores a $\beta \approx 2.4 \text{ eV}$, serían consideradas como fuertemente carcinogénicas.

Los valores obtenidos del índice de aromaticidad para la familia de moléculas 5-nitroimidazol se muestran en la Tabla 6 y en la Gráfica 4:



Gráfica 4. Índice de aromaticidad (Δ) vs Megazol y análogas a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que el megazol es la que posee el mayor valor del índice aromaticidad, seguida de la molécula de imidazol, indicando que podrían ser moléculas carcinogénicas.

Se puede destacar que en el caso del megazol, nuestro descriptor ilustra de manera significativa las características aromáticas del sustituyente R10 y la planaridad que dicho sustituyente ejerce sobre el anillo imidazol, lo cual puede contribuir a una mayor deslocalización de la distribución de la densidad de carga que existe entre los heterociclos y por consecuencia aumenta la aromaticidad. Contrariamente, se observa que el misonidazol posee el valor más bajo del índice de aromaticidad, lo cual podría deberse a que el sustituyente influye de manera importante disminuyendo la densidad de carga del sistema, dicho resultado también concuerda con la ligera distorsión del anillo imidazol, lo que contribuye a una pérdida de planaridad y por consecuencia rompe la aromaticidad del anillo imidazol.

De manera general, se observa la influencia electroattractora del grupo nitro en posición 5, lo que modifica el índice de aromaticidad; sin embargo, el efecto se amplifica cuando R10 es un átomo de hidrógeno, y en el N1 se tienen como sustituyentes grupos que no sean altamente electroattractores o electrodonadores, dicha consideración, disminuye en casi al 50% la aromaticidad con respecto al imidazol y por consecuencia su carcinogenicidad en este tipo de moléculas.

9.1.4 Cargas atómicas

Las cargas atómicas obtenidas a través del potencial electrostático [52], permiten analizar la naturaleza de sitios importantes de interacciones susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula, así como evaluar de manera relativa el efecto que provoca el sustituyente. Los valores de las cargas atómicas obtenidas para algunos átomos y grupos seleccionados para la familia 5-nitroimidazol se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7. Cargas atómicas del Megazol y análogos
a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	N1	C2	N3	C5	N6	O7	R9	R10	NO ₂
IMZL	-0.202	0.243	-0.529	-0.250	0.153		0.275	0.059	
5NZL	-0.270	0.315	-0.534	-0.077	0.704	-0.430	0.303	0.081	-0.144
NMZL	0.110	0.234	-0.550	-0.165	0.685	-0.438	0.094	0.095	-0.145
MSZL	0.283	0.202	-0.542	-0.253	0.776	-0.432	0.001	0.105	-0.137
MGZL	-0.131	0.406	-0.448	-0.033	0.710	-0.448	0.171	0.003	-0.168
ORZL	0.124	0.421	-0.573	-0.295	0.778	-0.447	0.108	0.027	-0.147
TNZL	-0.117	0.534	-0.585	-0.134	0.707	-0.443	0.158	0.013	-0.178
MTZL	-0.148	0.530	-0.592	-0.130	0.716	-0.454	0.200	-0.001	-0.155
SCZL	-0.014	0.508	-0.596	-0.174	0.743	-0.459	0.118	0.015	-0.160

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

Nota: En el caso del Imidazol el átomo N₆, es hidrógeno.

La Tabla 7 muestra las cargas atómicas para los átomos: N1, C2, N3, C5, N6, O7 y los grupos: NO₂, R9 y R10, con la finalidad de explorar la influencia de los sustituyente sobre las propiedades electrónicas, fisicoquímicas y de reactividad química de las moléculas en estudio,

para conocer con más detalle su estructura química y la relación de ésta con su efecto terapéuticos antichagásico.

A partir de los datos obtenidos se observa que los átomos de N1, N3, C5, O8 y -NO₂, poseen cargas atómicas más negativas; estos resultados sugieren sitios importantes de interacción con características nucleofílicas, que son susceptibles a ataques electrofílicos. Es importante notar que el átomo de N3 posee valores más negativos con respecto a los valores del N1, lo cual está en acuerdo con lo reportado en la literatura; es decir, el átomo de N3 es más negativo porque su par libre no está participando en el anillo imidazol; no obstante, cuando analizamos la molécula del megazol es en donde se localiza la menor carga, lo que sugiere una ligera influencia del sustituyente (coplanaridad) sobre el par libre del N3.

Contrariamente, los átomos de C2, N6, R9 y R10 poseen cargas positivas mostrando sitios importantes de naturaleza electrofílica, sugiriendo posibles sitios de interacción susceptibles a sufrir ataques nucleofílicos. Es interesante observar al grupo sustituyente R10 del megazol, el cual modifica la carga del átomo de C2, ejerciendo un efecto electro-donador sobre éste. Con base a la naturaleza de los sustituyentes de acuerdo a la Tabla 3, se puede observar que la carga del átomo de N1 disminuye cuando el sustituyente R9 es diferente al átomo de hidrógeno, que es el caso del 5NZL, dicho resultados ilustran un efecto electroattractor del sustituyente. Un comportamiento opuesto se observa para el NMZL y ORZL, en donde el sustituyente ejerce un efecto electroattractor. Finalmente, podemos decir que los resultados de las cargas atómicas están en acuerdo con los descriptores previamente mencionados.

9.1.5 Orbitales Moleculares Frontera: HOMO-LUMO

En la Figura 15 se muestran las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera ocupados de mayor energía (HOMO) y los orbitales moleculares frontera desocupados de menor energía (LUMO). Dichas isosuperficies, permiten observar sitios importantes de interacciones susceptibles a ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula.

Los resultados de las isosuperficies ilustran que los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en el anillo imidazol para la mayoría de las moléculas, excepto para el NMZL, en donde estos orbitales se encuentran en el sustituyente R9. Es interesante notar la deslocalización en la distribución de carga en el MGZL, debido a la presencia de un heterociclo como sustituyente R10, lo que sugiere sitios de interacción y susceptibles a ataques electrofílicos (dicho resultado está en acuerdo con lo observado en los índices de reactividad y cargas atómicas). Por otra parte, podemos ver como los orbitales moleculares desocupados de menor energía LUMO se encuentran localizados en el anillo imidazol y en el grupo nitro de la molécula de 5NZL así como en sus derivados; no obstante, en la molécula imidazol podemos observar como el LUMO se sitúa específicamente en el R9, que corresponde al átomo de hidrógeno. Este resultado sugiere una deficiencia de carga en dicho hidrógeno, lo que indica que posee características ácidas, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura ya que el N3 posee propiedades más básicas que el N1 y de ahí su comportamiento anfótero.

Cabe destacar que el grupo nitro influye de forma importante en las características fisicoquímicas y aromáticas de los 5-nitroimidazoles, asimismo se observa cómo el efecto del sustituyente compensa ese efecto electroattractor en la distribución de carga.

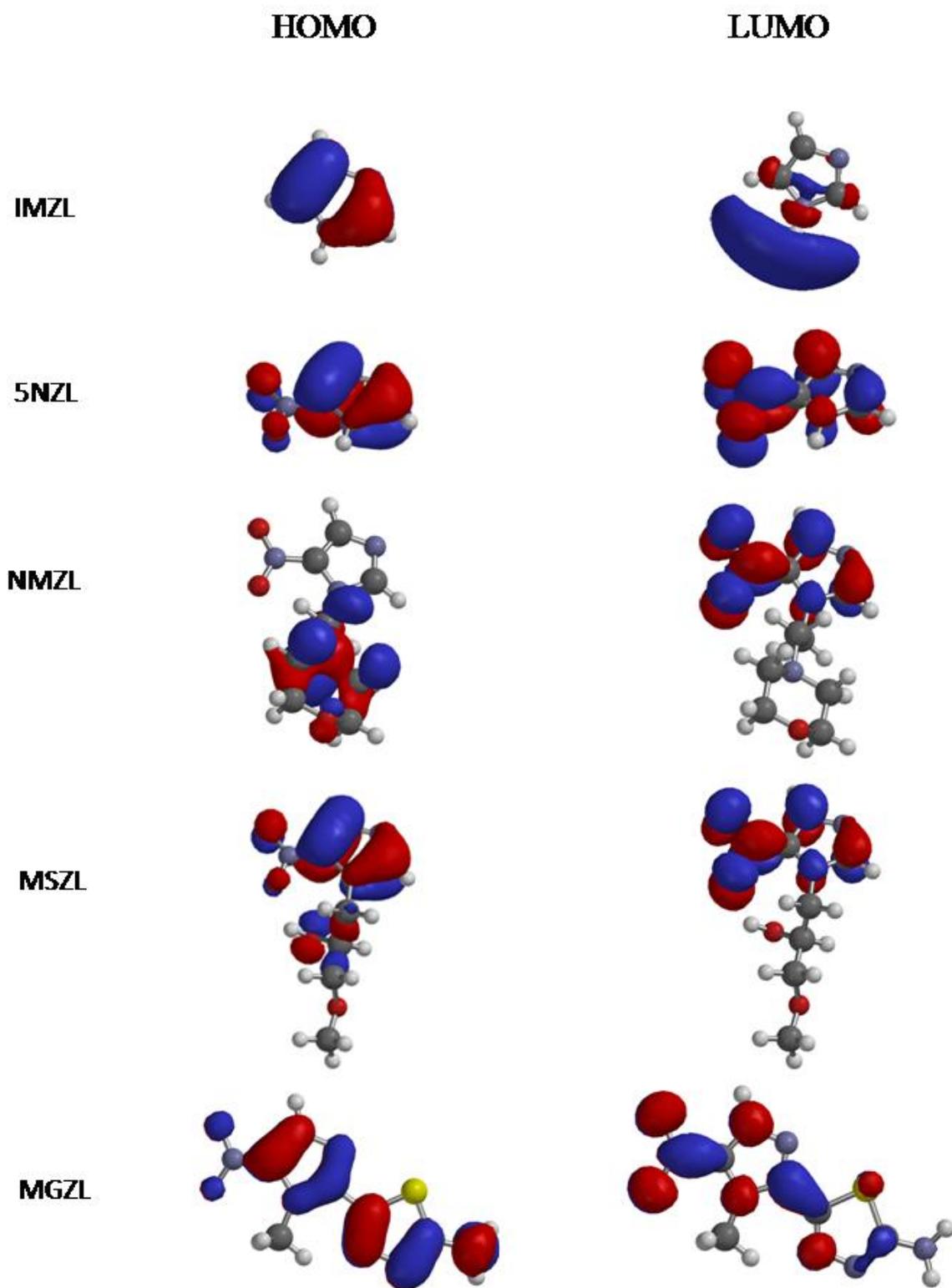
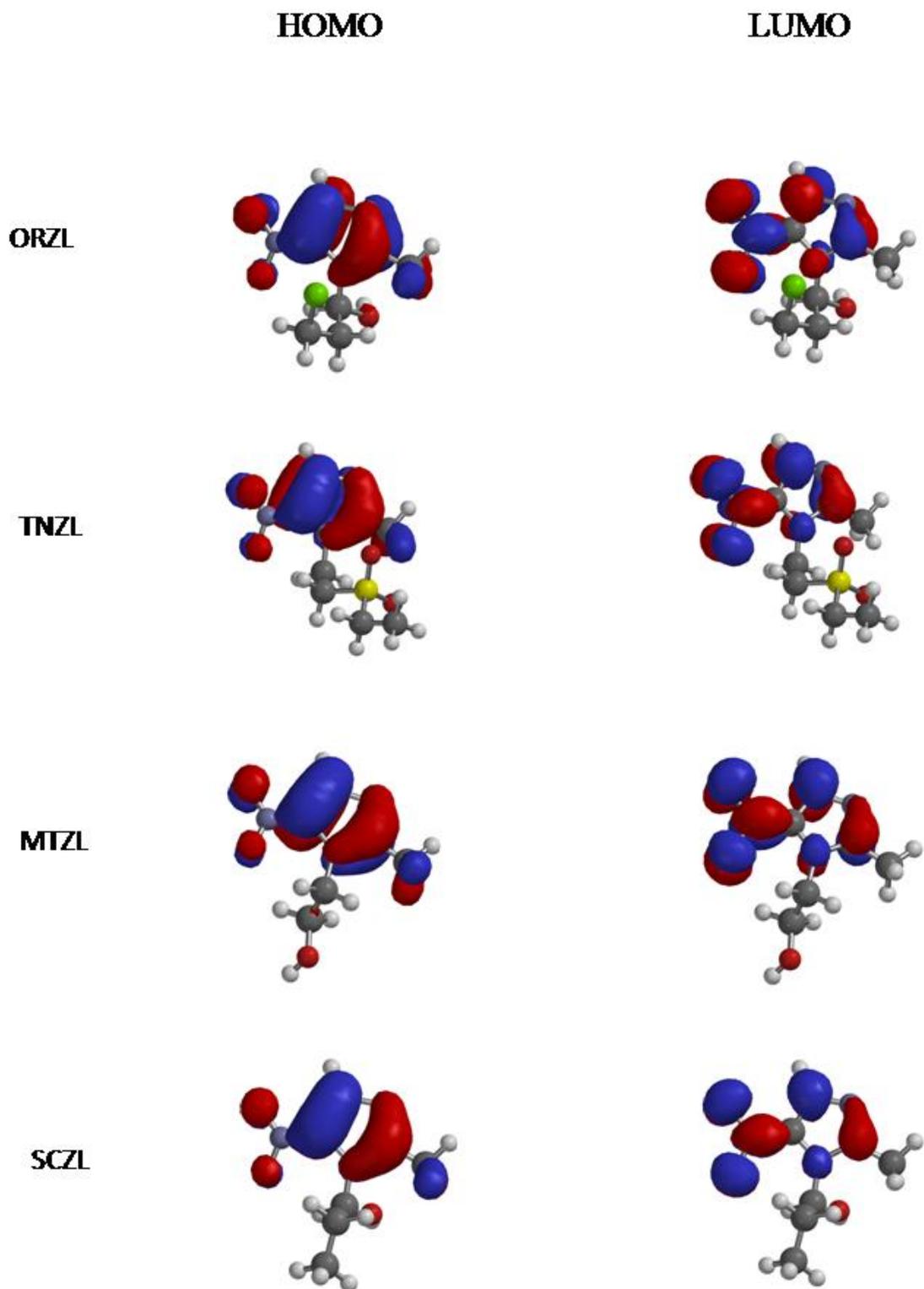


Figura 15. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO para MGZL y moléculas análogas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).



Continuación de la Figura 15. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO para MGZL y moléculas análogas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

9.1.6 Isosuperficies del potencial electrostático

En la Figura 16 se observan las isosuperficies del potencial electrostático, mostrando la distribución de la densidad de cargas de la familia de 5-nitroimidazoles.

Los resultados ilustran cómo la distribución de la carga negativa se localiza en los átomos de oxígeno y nitrógeno, así como en las moléculas que contienen grupos hidroxilo, excepto en el caso del Ornidazol, en el cual el grupo hidroxilo no muestra tanta densidad como en sus análogas, esto puede deberse al Cloro presente al final de la cadena que posiblemente modifica dicha distribución.

Es importante mencionar que la distribución de la carga negativa se localiza principalmente en el átomo de N3 del anillo imidazol y además se observa que dicha densidad no participa en la aromaticidad de este heterociclo, lo cual está nuevamente en acuerdo con los resultados previamente discutidos de las propiedades anfóteras del imidazol.

DENSIDAD

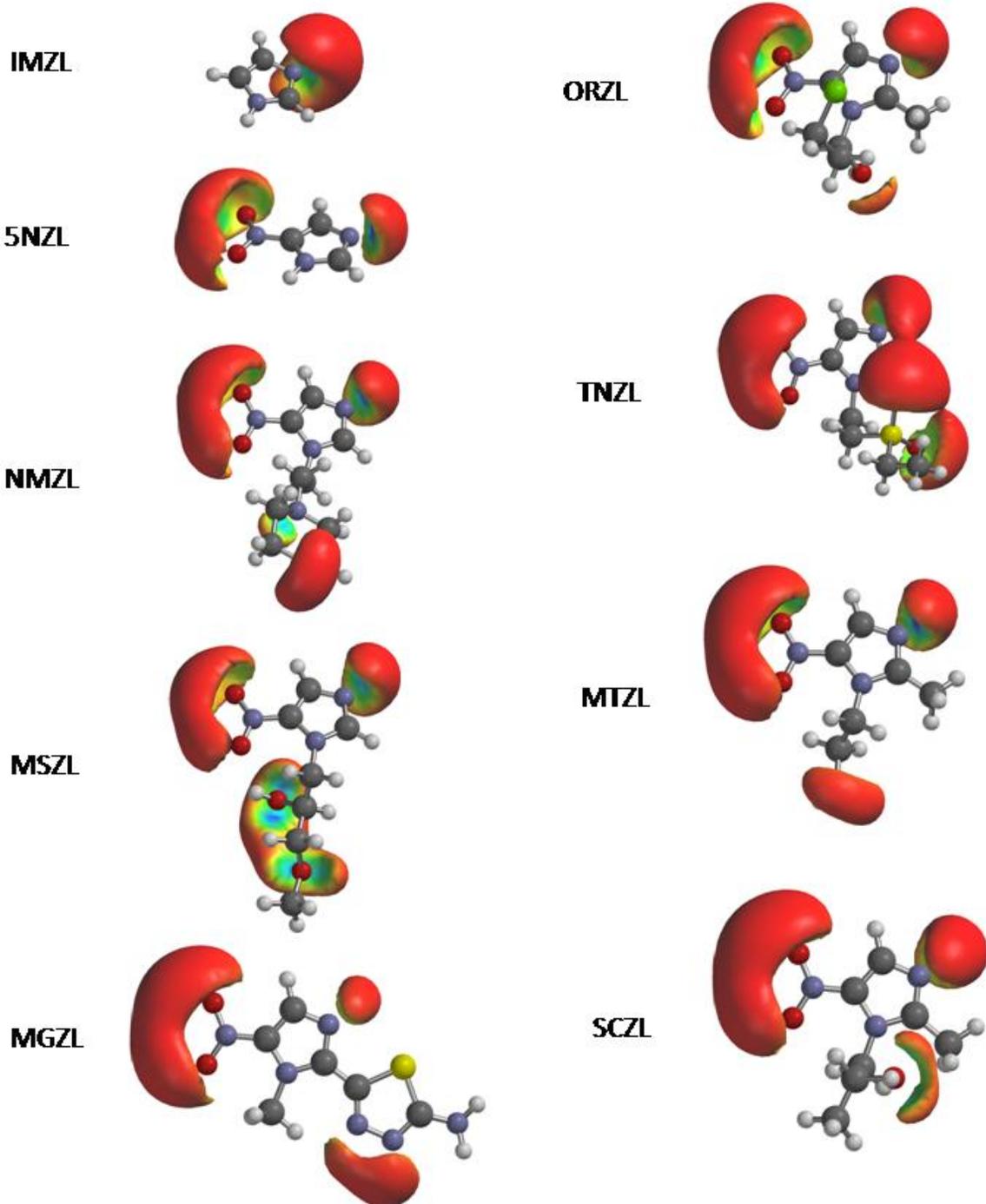


Figura 16. Isosuperficies del potencial electrostático para MGZL y moléculas análogas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

9.2 Familia de los 2-nitroimidazoles

De acuerdo a lo mencionado previamente (sección 7.1, 5-nitroimidazoles), en esta sección analizaremos la familia de moléculas de 2-nitroimidazoles como se observa en la Figura 17. Dichas moléculas fueron seleccionadas como análogas del benznidazol, el cual ha sido reportado previamente en la literatura para el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

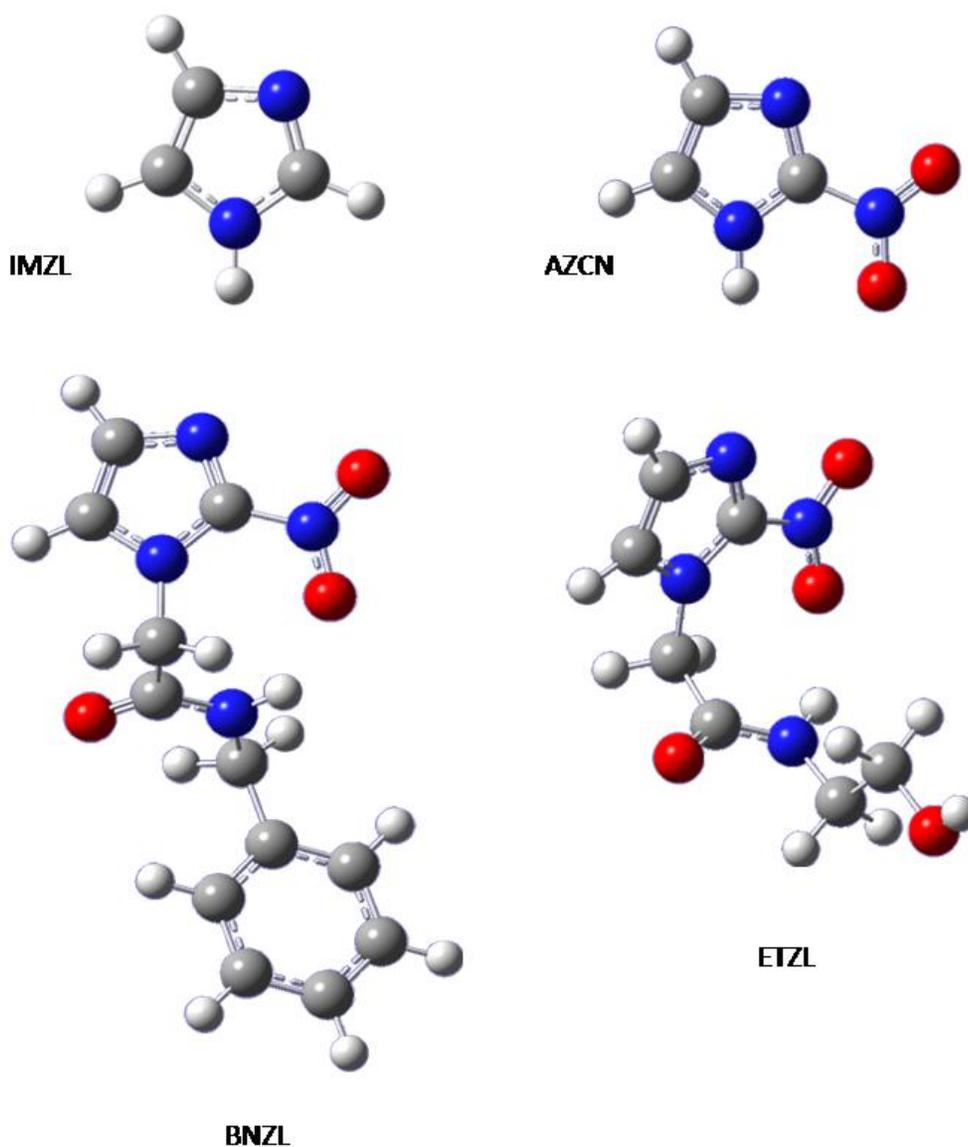


Figura 17. Benznidazol y moléculas análogas optimizadas a nivel de teoría B3LYP/6-311+G(d,p).

9.2.1 Parámetros Geométricos

En la Tabla 8 se muestran los parámetros geométricos obtenidos en fase gas de las estructuras optimizadas de los 2-nitroimidazol, los cuales han sido corregidos y seleccionados de manera semejante a la familia de 5-nitroimidazoles.

Es importante mencionar que nuestros resultados concuerdan con los parámetros geométricos reportados en la literatura de rayos-X [58, 59].

Tabla 8. Parámetros geométricos de Benzimidazol y análogos a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

Parámetro	IMZL	AZCN	BNZL	ETZL	RAYOS-X IMZL [58]	RAYOS-X AZCN [58]	RAYOS-X BNZL [59]
N ₁ -C ₂	1.367	1.361	1.378	1.378	1.340	1.343	1.362
C ₂ -N ₃	1.312	1.307	1.312	1.312	1.320	1.318	1.314
N ₃ -C ₄	1.378	1.366	1.357	1.357	1.368	1.370	1.362
C ₅ -N ₁	1.380	1.368	1.369	1.369	1.364	1.369	1.358
C ₅ -R ₁₀	1.077	1.077	1.077	1.077			0.950
C ₂ -N ₆	1.079	1.446	1.442	1.442			1.435
N ₆ -O ₇		1.216	1.214	1.214			1.232
N ₆ -O ₈		1.236	1.243	1.243			1.226
N ₁ -R ₉	1.008*	1.010	1.471	1.470			1.463
N ₁ -C ₂ -N ₃	111.54	113.28	113.07	113.05	112.35	114.32	113.81
N ₃ -C ₄ -C ₅	110.61	110.63	110.29	110.30	109.92	109.99	110.69
C ₄ -C ₅ -N ₁	105.12	105.48	106.68	106.67	106.54	106.59	106.76
R ₉ -N ₁ -C ₅	126.28	129.07	123.31	123.45			124.17
N ₁ -C ₂ -N ₆	122.43	119.86	124.30	124.29			113.81
C ₄ -C ₅ -R ₁₀	132.57	132.22	132.27	132.30			126.60
N ₁ -C ₂ -N ₃ -C ₄	-0.01	0.00	-0.44	0.49			0.48
N ₃ -C ₄ -C ₅ -N ₁	0.01	0.00	-0.11	0.05			-0.46
C ₄ -C ₅ -N ₁ -C ₂	-0.01	0.00	-0.14	0.24			0.70
R ₉ -N ₁ -C ₂ -N ₃	-180.00*	180.00	-179.92	-179.63			-176.13
R ₉ -N ₁ -C ₂ -N ₆	-0.00	0.00	0.49	0.11			5.8
R ₉ -N ₁ -C ₅ -C ₄	180.00*	-180.00	-179.88	179.48			176.45
R ₉ -N ₁ -C ₅ -R ₁₀	0.00	0.00	-0.28	-0.04			
C ₂ -N ₃ -C ₄ -H ₁₁	-180.00	180.00	-179.63	179.66			
N ₆ -C ₂ -N ₃ -C ₄	-180.00	-180.00	179.17	-179.25			178.56
N ₁ -C ₂ -N ₆ -O ₇		-180.00	-171.35	171.75			174.08

Valores de longitud de enlace en Ångström (Å)

Valores de ángulo de enlace y ángulos diedros en grados (°)

Nota: En el caso del Imidazol, el átomo N₆ es hidrógeno*

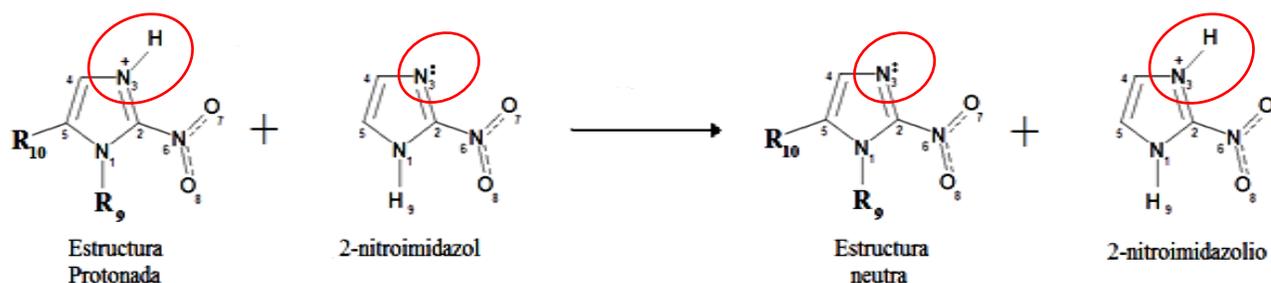
Los parámetros geométricos de la Tabla 8 ilustran que la molécula Azomycin (AZCN) posee los valores de distancia de enlace menores en N1-C2, C2-N3, N3-C4, C5-N1, C5-N1, C2-N6, N6-O8, N1-R9 y C2-R10, con respecto a sus análogas, lo cual podría deberse a que AZCN no posee sustituyentes en R9, por lo que no hay un efecto electroatractor o electrodonador del sustituyente que modifique dichos parámetros. Contrariamente podemos observar al BNZL y ETNZ con los valores mayores en las distancias de enlace, lo cual se debe al efecto electroatractor y electrodonador, respectivamente, del sustituyente. Es importante mencionar, que las distancias de enlace C2-N6, que corresponden al enlace del grupo nitro, no sufren grandes modificaciones ni influencia de los sustituyentes R9, como se puede ver en la Tabla 8.

Con respecto a los ángulos de enlace N1-C2-N3, R9-N1-C5, y C4-C2-N6 que se localizan en el anillo imidazol. De manera general, se observan cambios menores a 5° entre una y otra molécula, independientemente del sustituyente que tenga, e incluso cuándo se comparan con el imidazol que no posee sustituyente en R9.

Para los ángulos diedros, se observa claramente que todas las moléculas poseen una alta planaridad en el anillo imidazol; es decir, los valores de los ángulos diedros son semejantes entre ellos y muy cercanos a 180.0°, excepto en el ángulo diedro N1-C2-N6-O7, en donde se ilustra de manera clara el efecto del sustituyente sobre la geometría, en particular del grupo nitro, debido a la formación de puentes de hidrógeno entre el oxígeno del grupo nitro y el hidrógeno del grupo amida, como se observa en la Figura 17.

9.2.2 Afinidades Protónicas

Los valores de energía de las afinidades protónicas fueron obtenidos a través de las reacciones isodésmicas, de manera semejante a los 5-nitroimidazoles, en donde se protonó el N3 del anillo imidazol. La reacción utilizada para cada una de las moléculas neutras y catiónicas de la familia 2-nitroimidazol se muestra en el Esquema 2:



Esquema 2. Reacción isodésmica utilizada para el cálculo de afinidades protónicas en moléculas 2-nitroimidazol.

Los valores obtenidos de energía de las afinidades protónicas (ΔE_{AP}) se muestran en la Tabla 9.

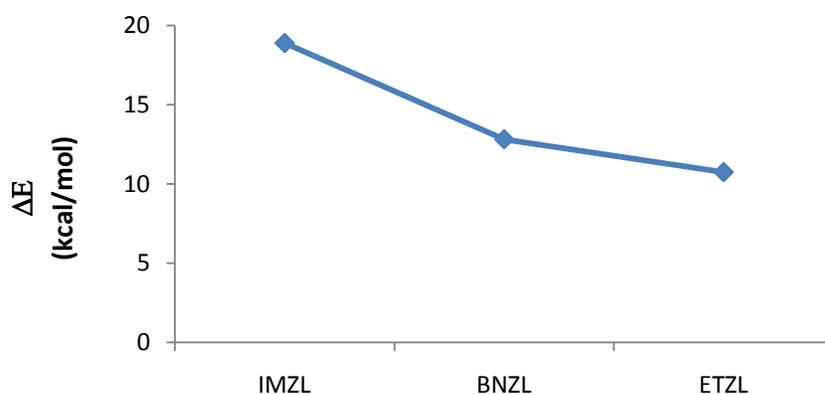
Tabla 9. Afinidades protónicas de Benzimidazol y análogas a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)// B3LYP/6-311+G(d,p).

Molécula	ZPVE	$-E^0$ (u.a.)	$-E^0_{\text{Total}}$	ZPVE	$-E^+$ (u.a.)	$-E^0_{\text{Total}}$	ΔE_{AP} (kcal/mol)
IMZL	0.0709	-226.29022	-226.21934	0.0850	-226.66261	-226.57762	18.90
BNZL	0.2385	-909.36790	-909.12938	0.2511	-909.72908	-909.47796	12.82
ETZL	0.1906	-792.82013	-792.62949	0.2034	-793.17814	-792.97476	10.74

ZPVE: Energía vibracional del punto cero, $-E^0$: Energía de la molécula neutra, $-E^0_{\text{Total}}$: Energía total de la molécula neutra, $-E^+$: Energía de la molécula protonada, $-E^0_{\text{Total}}$: Energía total de la molécula protonada

De acuerdo a los resultados obtenidos de las afinidades protónicas, se observa que los 2-nitroimidazoles poseen características básicas, lo que concuerda a lo previamente mencionado en la sección 7.1.2 (Afinidades protónicas de 5-nitroimidazoles). Es decir, el imidazol es la molécula con el valor más alto de ΔE_{AP} , seguida del BNZL; contrariamente, la que posee el menor valor de afinidad protónica en el N3 es el ETZL, observándose con esto que sustituyentes electroattractores aumentan la basicidad del N3, como podemos ver en la Gráfica 5.

Dichos resultados concuerdan con lo reportado en la literatura; es decir, el átomo de N3 del anillo imidazol tiende a comportarse como una base de Lewis, capaz de donar su par de electrones para la formación de enlaces [25].



Gráfica 5. Afinidades protónicas (ΔE_{AP}) vs Benzimidazol y análogas a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)// B3LYP/6-311+G(d,p).

Si recordamos los resultados de la Gráfica 1, resulta interesante constatar que los 2-nitroimidazoles, tienen comportamiento semejante a la familia de los 5-nitroimidazoles, debido a que la basicidad del N3 aumenta con la presencia de grupos electroattractores, por lo tanto, el efecto del sustituyente en R9 influye de manera significativa en la basicidad del N3.

9.2.3 Descriptores de Reactividad Químico-Cuánticos

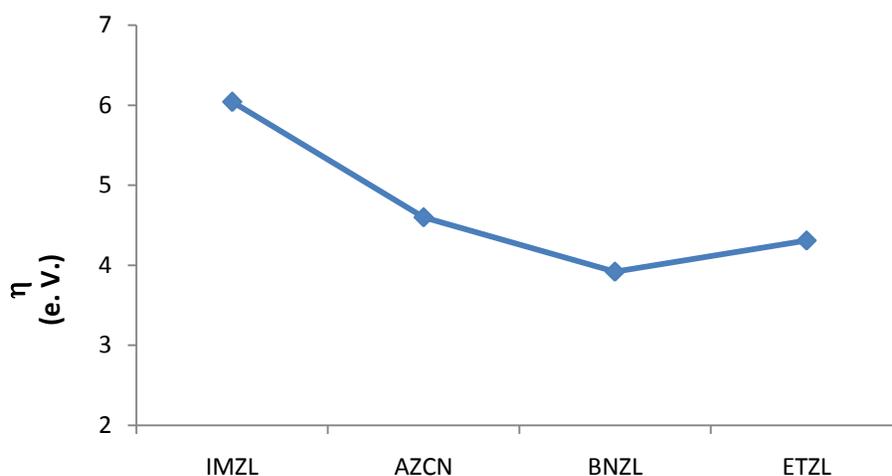
En la Tabla 10 se presentan los valores de los descriptores químico-cuánticos globales: dureza, índice de electrofilia e índice de aromaticidad de la familia de moléculas 2-nitroimidazol, los cuales se grafican en sus secciones respectivas para facilitar la visualización de sus tendencias.

Tabla 10. Descriptores de reactividad químico-cuánticos de Benzimidazol y análogos a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

MOLÉCULA	HOMO	HOMO-1	LUMO	η (e. V.)	ω (e. V.)	Δ (e. V.)
IMZL	-0.2405	-0.2793	-0.0190	6.04	1.03	1.06
AZCN	-0.2808	-0.3167	-0.1120	4.60	3.11	0.98
BNZL	-0.2608	-0.2675	-0.1167	3.92	3.36	0.18
ETZL	-0.2769	-0.2818	-0.1185	4.31	3.36	0.14

➤ Dureza

De los valores mostrados en la Tabla 10 para la familia 2-nitroimidazol, se observa al imidazol como la molécula con el valor más alto en dureza, lo que significa que es una molécula poco reactiva con respecto a sus análogas; contrariamente, el BNZL es la molécula menos dura, es decir, la más reactiva, seguida del ETZL como se observa en la Gráfica 6:



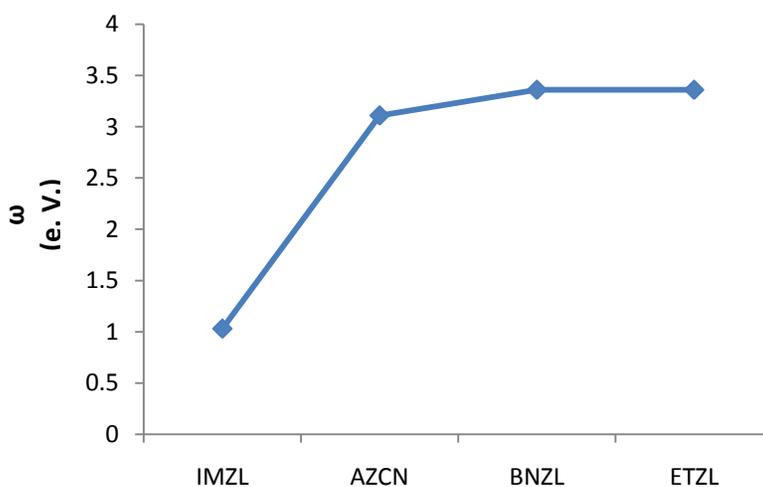
Gráfica 6. Dureza (η) vs Benzimidazol y análogas
a nivel B3LYP/ 6-311++G(2d,2p)// B3LYP/6-311+G(d,p).

En los valores graficados se observa que el efecto del sustituyente (electrodonador o electroaceptor) y la presencia del grupo nitro, modifican la reactividad química del imidazol. Cuando se intercambia la posición del sustituyente, impacta de manera significativa en la reactividad química de una molécula, como es el caso del sustituyente R9, que disminuye la dureza favoreciendo la reactividad química, lo cual podría deberse a que el sustituyente otorga planaridad y quizá también, de manera adicional, un efecto electrodonador posibilitando una mayor deslocalización de la densidad de carga.

➤ Índice de electrofilia

Los valores obtenidos en los cálculos de índice de electrofilia para la familia 2-nitroimidazol son mostrados en la Gráfica 7. De acuerdo a los resultados, se observa al imidazol como la molécula con el valor más bajo de índice de electrofilia y al BNZL y ETZL con los valores mayores.

Si consideramos al índice de electrofilia como una media relativa de acidez que presenta una molécula, entonces los resultados sugieren que el imidazol es la molécula con características menos ácidas con respecto a sus análogas, lo cual concuerda con las características de los imidazoles, en relación a su comportamiento anfotérico que posee esta molécula [25].



Gráfica 7. Índice de electrofilia (ω) vs Benzimidazol y análogas a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

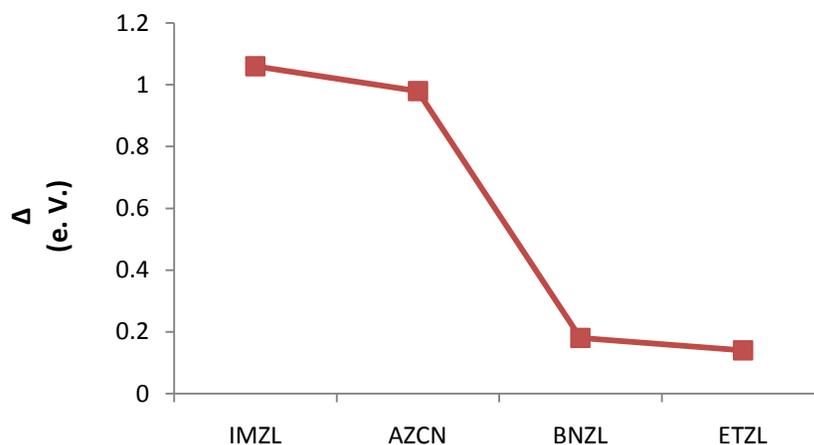
En la Gráfica 7, se observa nuevamente que el sustituyente y su posición influyen de manera significativa en la reactividad química de estas moléculas, en particular con respecto al

sustituyente en R9, es importante recordar que aquí, el sustituyente R10 es un átomo de hidrógeno en toda la familia.

Es interesante observar que en la familia 2-nitroimidazol, el índice de electrofilia presenta un comportamiento inverso a la dureza, como se observa en los Gráficos 6 y 7 previamente analizados.

➤ Aromaticidad

Los valores obtenidos del índice de aromaticidad para la familia de 2-nitroimidazol se muestran en la Tabla 10 y en la Gráfica 8:



Gráfica 8. Índice de aromaticidad (Δ) vs Benzimidazol y análogos a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

Los resultados, indican que el ETZL es la molécula con el menor valor de aromaticidad, aunque con un valor muy semejante se encuentra el BNZL. Por otro lado, el mayor índice de aromaticidad se observa en el AZCN, indicando que podría ser una molécula altamente carcinogénica.

De manera general, se observa la influencia electroattractora del grupo nitro en posición 2, modificando los valores de índice de aromaticidad; asimismo, el efecto se amplifica cuando R9 es un sustituyente electroattractor o electrodonador en el N1.

9.2.4 Cargas Atómicas

Las cargas atómicas obtenidas a través del potencial electrostático [52], nos permite analizar la naturaleza de sitios importantes de interacciones susceptibles a sufrir ataques electrofílicos o nucleofílicos en una molécula. Los valores de las cargas atómicas obtenidas para algunos átomos y grupos seleccionados para la familia 2-nitroimidazol se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Cargas atómicas de Benzimidazol y análogas a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p)//B3LYP/6-311+G(d,p).

MOLÉCULA	N1	C2	N3	C4	C5	N6	O7	R9	NO ₂
IMZL	-0.202	0.243	-0.529	0.202	-0.250	0.059		0.275	
AZCN	-0.177	0.324	-0.494	0.212	-0.231	0.642	-0.371	0.297	-0.182
BNZL	0.208	0.194	-0.485	0.201	-0.272	0.712	-0.383	0.072	-0.171
ETZL	0.183	0.194	-0.483	0.193	-0.266	0.704	-0.375	0.090	-0.177

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

Nota: En el caso del Imidazol el átomo N₆, es hidrógeno

La Tabla 11 muestra las cargas atómicas para los átomos: N1, C2, N3, C5, N6, O7 y los grupos: NO₂ y R9, con la finalidad de explorar la influencia del sustituyente; es decir, conocer la naturaleza nucleofílica o electrofílica de los sitios más importantes de interacción.

A partir de los datos obtenidos se observa que los átomos de N1, N3, C5, O7 y -NO₂ poseen las cargas atómicas más negativas; éstos resultados sugieren sitios importantes de interacción con características nucleofílicas, las cuales podrían ser susceptibles a ataques electrofílicos.

Es importante apreciar que el átomo de N3 posee valores más negativos en sus cargas atómicas con respecto a los valores del N1, lo cual está en acuerdo con lo reportado en la literatura; es

decir, el átomo de N3 es más negativo porque su par libre no está participando en el anillo imidazol. Es interesante notar que el N1 en las moléculas de BNZL y ETZL, tiene carga positiva, dichos resultados sugieren que el sustituyente R9 posee características electroattractoras, las cuales no son compensadas por el sustituyente R10, debido a que este sustituyente es hidrógeno. Contrariamente, los átomos de C2, N6 y R9 poseen cargas positivas, mostrando sitios importantes de naturaleza electrofílica, sugiriendo posibles sitios susceptibles a ataques nucleofílicos. Finalmente, podemos decir que los resultados de las cargas atómicas están en acuerdo con los descriptores previamente mencionados.

9.2.5 Orbitales Moleculares Frontera: HOMO-LUMO

En la Figura 18 se muestran las isosuperficies de los orbitales moleculares frontera ocupados de mayor energía (HOMO) y los orbitales moleculares frontera desocupados de menor energía (LUMO).

En la Figura 18 se observa que los orbitales moleculares frontera HOMO se localizan en el anillo imidazol para moléculas IMZL, AZCN y el ETZL; sin embargo, en el BNZL, los orbitales se encuentran en el sustituyente R9. Por otra parte, los orbitales moleculares desocupados de menor energía (LUMO) se encuentran localizados en el anillo imidazol y en el grupo NO₂; sin embargo, en el imidazol el LUMO se sitúa específicamente en el R9, que corresponde al átomo de hidrógeno, este resultado sugiere que dicho hidrógeno posee características ácidas. Asimismo, es importante enfatizar nuevamente que el grupo nitro influye de forma significativa en las características básicas y aromáticas en este tipo de moléculas, así como la influencia del sustituyente, que compensa ese efecto electroattractor en la distribución de carga.

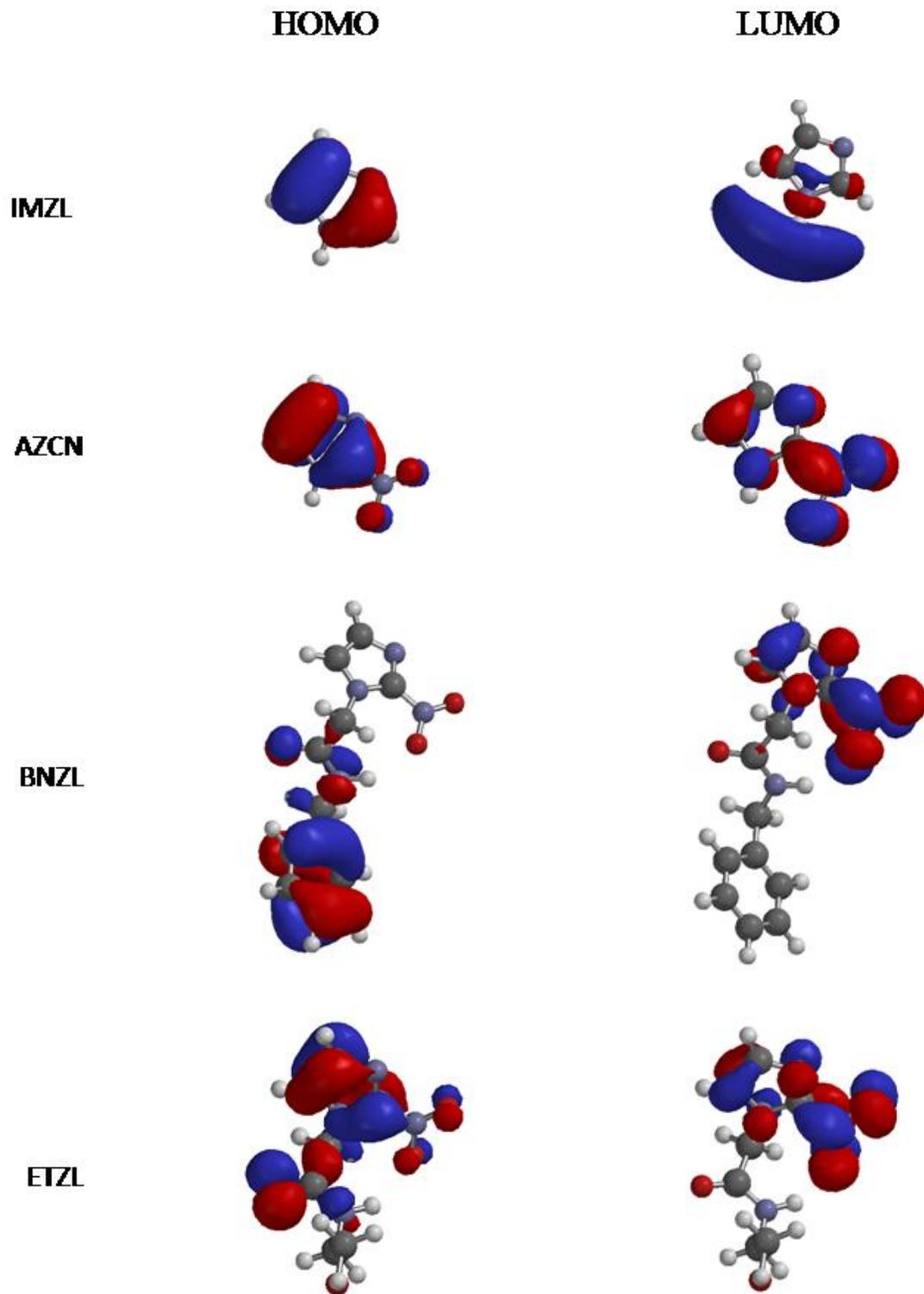


Figura 18. Isosuperficies de los orbitales moleculares frontera HOMO-LUMO para BNZL y moléculas análogas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

9.2.6 Isosuperficies del potencial electrostático

En la Figura 19 se observan las isosuperficies del potencial electrostático, mostrando la distribución de la densidad de cargas de la familia de 5-nitroimidazoles, lo que nos permite visualizar que la distribución de la densidad de carga se localiza en los átomos de oxígeno y nitrógeno, localizándose mayormente en el átomo de N3 del anillo imidazol y como se puede observar, dicha densidad no participa en el anillo de imidazol, lo cual está nuevamente en acuerdo con los resultados previamente discutidos de las propiedades anfóteras del imidazol.

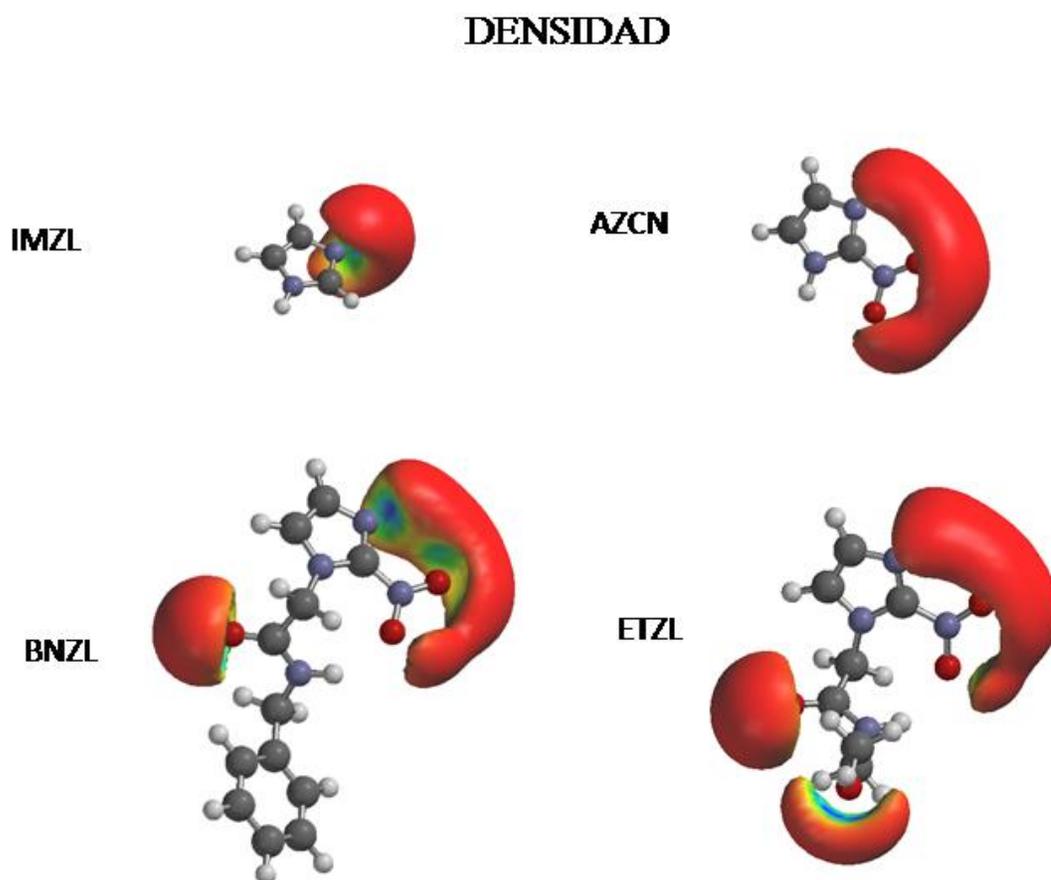


Figura 19. Isosuperficies del potencial electrostático para BNZ y moléculas análogas a nivel B3LYP/6-311+G(d,p).

10. CONCLUSIONES

A través de métodos computacionales, se analizó el efecto de los sustituyentes y su influencia en la reactividad química, propiedades fisicoquímicas y aromáticas de los 5 y 2 nitroimidazoles, concluyendo satisfactoriamente los objetivos, por lo que se puntualiza lo siguiente:

- Los parámetros geométricos, se modifican ligeramente por la presencia del sustituyente R9, tomando como referencia a las estructuras genéricas de cada familia que son el 5NZZL y AZCN, respectivamente. Las distancias de enlace del grupo nitro no dependen de los sustituyentes R9 y R10; sin embargo, la distancia de los enlaces y ángulos dentro del anillo imidazol se ven ligeramente alterados por la presencia de dichos sustituyentes.
- Las afinidades protónicas mostraron que las estructuras de 5 y 2 nitroimidazoles poseen características básicas en el átomo de N3 del anillo imidazol, lo que concuerda con la literatura; sin embargo, la basicidad depende principalmente de la naturaleza del sustituyente R9; es decir, grupos electroattractores aumentan la basicidad y grupos electrodonadores, la disminuyen.
- La dureza, muestran que el sustituyente R10 favorece la reactividad en los 5-nitroimidazoles y se puede observar al MGZZL como la molécula más reactiva. En los 2-nitroimidazoles, el BNZZL es la molécula más reactiva debido a que el sustituyente R9 también favorece la reactividad.

- El índice de electrofilia, en las moléculas de la familia 5-nitroimidazol, aumenta cuando se tiene un sustituyente R10 diferente al hidrógeno.
- El índice de aromaticidad reveló que la aromaticidad se ve modificada de manera significativa por la presencia del sustituyente y la posición del grupo nitro; hallándose que el IMZL, el MGZL, el 5NZL y el AZCN son las moléculas con el mayor valor del índice aromaticidad, indicando que podrían ser moléculas carcinogénicas.
- Las cargas atómicas para moléculas 5- y 2-nitroimidazoles, ilustran el comportamiento anfótero de este tipo de moléculas, debido a que el átomo N3 tiene una importante carga negativa en comparación al N1, es decir, las cargas atómicas del N1 se ven afectadas de manera directa por la naturaleza del sustituyente R9.
- Las isosuperficies de los orbitales frontera HOMO-LUMO para los 5 y 2 nitroimidazoles, muestran que el grupo nitro modifica de forma importante las características básicas y aromáticas de dichas moléculas; del mismo modo, se observa que el sustituyente compensa ese efecto electroattractor en la densidad de carga.
- Las isosuperficies del potencial electrostático ilustran la distribución de la densidad de carga, la cual se localiza en los átomos de oxígeno, nitrógeno y en el grupo nitro, así como en las moléculas que contienen en su sustituyente grupos hidroxilo, excepto en el caso del Ornidazol, en el cuál el grupo hidroxilo no muestra tanta densidad como en sus moléculas análogas.

11. PERSPECTIVAS

El presente estudio, nos ha permitido realizar el análisis de la influencia del sustituyente en la estructura electrónica, propiedades fisicoquímicas y aromáticas de moléculas derivadas de nitroimidazoles, a través de la Teoría de Funcionales de la Densidad, para su caracterización estructural; sin embargo, es necesario realizar estudios posteriores, para así, obtener y profundizar la información de este estudio inicial de imidazoles, que es de gran importancia en la búsqueda de un compuesto eficaz y menos tóxico para el tratamiento de la Enfermedad de Chagas. A continuación se puntualizan los estudios propuestos:

- Ampliar el estudio con otra familia de moléculas imidazol; así como, el análisis de las moléculas estudiadas en este trabajo de tesis, en fase líquida y utilizando otros funcionales y métodos *ab initio* a nivel MP2.
- Realizar la modificación y caracterización estructural de nuevas moléculas derivadas de las familias 5- y 2- nitroimidazol, de modo que, se puedan conservar las características básicas y funcionales de cada estructura, suprimiendo ciertos átomos o grupos funcionales que otorgan la toxicidad o carcinogenicidad de dichas moléculas.
- Sintetizar las nuevas moléculas y realizar el estudio *in vitro e in vivo* (en un modelo en ratón) de las nuevas moléculas que hayan sido generadas a partir de este proyecto de tesis, así como otras moléculas que se están analizando de manera simultánea por nuestro grupo de investigación.

12. GLOSARIO

- ***ab initio***: En español significa “primeros principios”
- **Enfermedad de Chagas**: Es un padecimiento parasitario descubierto en Brasil.
- **Etapas ninfales**: Etapas dadas en insectos o artrópodos, donde su metamorfosis aún no alcanza la madurez.
- **Hematófago**: Especie que se alimenta de sangre.
- **Multiplicación Binaria**: Forma de reproducción asexual que se da en múltiplos de 2.
- **Ninfas**: Estadío inmaduro en un artrópodo o insecto
- **Omnívoros**: Especies que pueden alimentarse de carne y vegetales.
- **Ovipostura**: Depósito de huevos de una especie hembra.
- ***Reduviidae***: Familia perteneciente a las chinches, vinchucas y boticarios.
- **Reservorio**: Hospedero a largo plazo de un virus, bacteria o parásito que causa una enfermedad.
- **Triatomino**: Hospedero a largo plazo del parásito que causa la enfermedad de Chagas.
- **Vector**: Especie que sirve como medio de transporte de otras especies o microorganismos.

13. REFERENCIAS

[1] Salazar Schettino PM, Rojas Wastavino GE, Cabrera Bravo M, Bucio Torres MI, Martínez Ibarra JA, Monroy Escobar MC et al. Revisión de 13 especies de la familia Triatominae (Hemiptera: Reduviidae) vectores de la enfermedad de Chagas, en México. *J. Selva Andina Res Soc* 2010; 1(1): 57-81.

[2] Organización Mundial de la Salud. La Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis Americana). Centro de Prensa de la OMS. Ginebra: OMS; 2012. Nota descriptiva N° 340. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/es/>.

[3] Vidal Acosta V, Ibáñez Bernal S, Martínez Campos C. Infección natural de chinches Triatominae con *Trypanosoma cruzi* asociadas a la vivienda humana en México. *Salud Pública de México* 2000; 42(6): 496-503.

[4] Maya JD, Bollo S, Nuñez-Vergara LJ, Squella JA, Repetto Y, Morello A et al. *Trypanosoma cruzi*: effect and mode of action of nitroimidazole and nitrofurán derivatives. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 999-1006.

[5] López Nigro MM, Carballo MA. Los Nitroimidazoles como Modelo de Mutagénesis Química y Muerte Celular. *Theoria* 2008; 17(2): 47-62.

[6] Rodrigues Coura J, Pinto Dias JC. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009; 104(1): 31-40.

[7] Aufderheide AC, Salo W, Madden M, Streit J, Bulkestra J, Guhl F et al. A 9,000-years record of Chagas disease. *Proc Nat AcadSci* 2004; 101(7): 2034-2039.

[8] Chagas C. Nova tripanozomíaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem. Inst Oswaldo Cruz* 1909; 1: 159-228.

[9] Manigot DA. Carlos Chagas: a cien años de un trabajo genial. *Medicina* 2009; 69(5): 585-588.

[10] Petraglia Kropf S. Carlos Chagas y la ciencia en Brasil: entre el laboratorio y el debate público. *Rev Biomed* 2009; 20(3): 246-263.

[11] World Health Organization. Control of Chagas Disease. Geneva: WHO; 2002. Technical Report 905.

[12] Añez N, Crisante G, Romero M. Supervivencia e infectividad de formas metacíclicas de *Trypanosoma cruzi* en alimentos experimentalmente contaminados. *Bol Mal Salud Amb* 2009; 49(1): 91-96.

[13] Toso MA, Vial UF, Galanti N. Transmisión de la enfermedad de Chagas por vía oral. *Rev Méd Chile* 2011; 139(2): 258-266.

[14] Castillo D, Wolff M. Aspectos Del Comportamiento de los Triatominos (Hemiptera: Reduviidae), Vectores de la enfermedad de Chagas. *Biomédica* 2000; 20(1): 59-64.

[15] Elina M, Rojas M. La Enfermedad De Chagas. Publicación Especial Centro “José Witremundo Torrealba”. Cartillas Técnicas 2000 N° 14. Venezuela: Editorial La Prensa; 2000.

- [16] Flores VRI. El tlacuache, único marsupial mexicano. [Internet]. Blog de México Desconocido 2013. [Citado 18 de octubre 2013]. Disponible en <http://www.mexicodesconocido.com.mx/el-tlacuache.-unico-marsupial-mexicano.html>
- [17] Tyler KM, Engman DM. The Life cycle of *Trypanosoma cruzi* revisited. *Int J Parasitol* 2001; 31: 472-481.
- [18] Martins AV, Gomes AP, Gomes de Mendonça E, Lopes Rangel FJ, Santana LA, De Almeida Oliveira MG et al. Biology of *Trypanosoma cruzi*: An update. *Infectio* 2012; 16(1): 45-58.
- [19] Florencio-Martínez L, Márquez-Dueñas C, Ballesteros-Rodea G, Martínez-Calvillo S, Manning-Cela R. Cellular analysis of host cell infection by different developmental stages of *Trypanosoma cruzi*. *Exp Parasitol* 2010; 126: 332-336..
- [20] Wener AB, Zulantay AI. Estado actual en el tratamiento de la enfermedad de Chagas. *Rev Méd Chile* 2011; 139(2): 247-257.
- [21] Rodríguez-Morales A J. Nuevas perspectivas en el manejo terapéutico de la enfermedad de Chagas. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2005; 22(2): 123-133.
- [22] Stoppani AOM. Quimioterapia de la enfermedad de Chagas. *Medicina (Buenos Aires)* 1999; 59(2): 147-65.
- [23] Rodrigues Coura J, de Castro SL. A Critical Review on Chagas Disease Chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(1): 3-24.

- [24] Organización mundial de la Salud. Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos: Medicamentos utilizados en las enfermedades parasitarias. Ginebra: OMS; 1996 Segunda edición.
- [25] Paquette LA. Fundamentos de química heterocíclica. México: Limusa; 1999.
- [26] Weininger SJ, Stermitz FR. Química orgánica. España: Reverté SA; 1988.
- [27] Ege Seyhan. Química orgánica: estructura y reactividad. 3ª ed. Vol 2. España: Reverté SA; 1997.
- [28] Norman LA. Química orgánica. 2ª ed. Vol 1. España: Reverté SA; 1984.
- [29] Richaud A, Barba-Behrens N, Méndez F. Chemical reactivity of the imidazole: A semblance of pyridine and pyrrole. *Organic Letters* 2011; 13(5): 972-975.
- [30] Richaud A. Estudios de la reactividad del imidazol en compuestos modelo de superóxido dismutasa cobre-zinc. [Tesis Doctoral]. México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2010.
- [31] Scheiner S, Yi M. Proton Transfer Properties of Imidazole. *J Phys Chem* 1996; 100(22): 9235-9241.
- [32] Escalona JC, Carrasco R, Padrón JA. Introducción al diseño de fármacos. Folleto para la docencia de la asignatura de Farmacia, Universidad de Oriente [folleto]. La Habana, Cuba: Universidad de la Habana.
- [33] Román FD. Innovación y desarrollo farmacéutico. México: Asociación Farmacéutica Mexicana AC; 1990.

- [34] Avedaño López MC. Introducción a la Química Farmacéutica. 2ª ed. España: McGraw-Hill; 2001.
- [35] Madroleño Pelaez R. Química Médica: Métodos fundamentales en la búsqueda de nuevos fármacos. España: Alhambra; 1980.
- [36] Medina-Franco JL, López-Vallejo F, Castillo R. Diseño de fármacos asistido por computadora. Educación Química 2006; 17(4): 452-457.
- [37] Mó O, Yáñez M. La química computacional en la nueva frontera. ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura 2011; 143-155.
- [38] Andrés J, Beltrán J. Editores. Química teórica y computacional. Castelló de la Plana: Publicacions de la Universitat Jaume I; 2000.
- [39] Foresman JB, Frisch A. Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Second Edition. USA: Gaussian Inc.; 1993.
- [40] The Nobel Prize in Chemistry 2013. [Internet]. Suecia: The Official Web Site of the Nobel Prize-Nobel Media AB; 2013 [citado 18 de octubre 2013]. Disponible en: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2013/
- [41] Levine IN. Química Cuántica. 5ª ed. España: Prentice Hall; 2001.
- [42] Density Functional (DFT) Methods. [Internet]. Gaussian09; 2013 [citado 18 de octubre 2013]. Disponible en: http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_dft.htm
- [43] Pearson RG. Chemical Hardness. Toronto: John Wiley & Sons, Inc; 1997.

- [44] Parr RG, Pearson RG. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J Am Chem Soc* 1983; 105(26): 7512-7516.
- [45] Pearson RG, Palke WE. Support for a principle of maximum hardness. *J Phys Chem* 1992; 96(8): 3283-3285.
- [46] Chattaraj PK, Giri S, Duley S. Update: Electrophilicity Index. *Chem Rev* 2011; 111: PR43-PR75.
- [47] Parr RG, Szentpály LV, Liu S. Electrophilicity Index. *J Am Chem Soc* 1999; 121: 1922-1924.
- [48] Soriano-Correa C, Barrientos-Salcedo C, Raya A, Rubio-Póo C, Esquivel RO. The influence of electron donor and electron acceptor groups on the electronic structure of the anti-inflammatory tripeptide Cys-Asn-Ser. *Int J Quantum Chem* 2010; 110(13): 2398-2410.
- [49] Raya A, Barrientos-Salcedo C, Rubio-Póo C, Soriano-Correa C. Electronic structure evaluation through quantum chemical descriptors of 17 β -aminoestrogens with an anticoagulant effect. *Eur J Med Chem* 2011; 46: 2463-2468.
- [50] Barone PMVB, Camilo A, Galvao DS. Theoretical approach to identify carcinogenic activity of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Phys Rev Lett* 1996; 77(6): 1186-1189.
- [51] Braga RS, Barone PMVB, Galvao DS. Identifying carcinogenic activity of methylated polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Theo Chem* 1999; 464(1-3): 257-266.
- [52] Politzer P, Truhlar DG. Editors. Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials. New York, US: Plenum Press; 1981.

- [53] Soriano-Correa C, Raya A, Esquivel RO. Characterization of electronic structure and physicochemical properties of antiparasitic nifurtimox analogues: A theoretical study. *Int J Quantum Chem* 2008; 108(8): 1369–1379.
- [54] Soriano-Correa C, Raya A, Sánchez-Ruiz JF, Esquivel RO. Electronic and physicochemical properties of selected nitrofurans: A theoretical study. *Int J Quantum Chem* 2005; 104(4): 491–496.
- [55] Rameau J-P, Devillers J, Declereq J-P, Chauviere G, Perie J. Molecular structure of 2-amino-5(1-methyl-5-nitro-2-imidazolyl)-1,3,4-thiadiazol (Megazol) and related compounds: A concerted study using x-ray crystallography, molecular mechanics and semiempirical methods. *Structural Chemistry* 1996; 7(3): 187-204.
- [56] Shin H-S, Song H, Kim E, Chung K-B. The crystal and molecular structure of 1-(3-Chloro-2-hydroxypropyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (Ornidazole), $C_7H_{10}ClN_3O_3$. *Bull Korean Chem Soc* 1995; 16(10): 912-915.
- [57] Soriano-Correa C, Esquivel RO, Sagar RP. Physicochemical and structural properties sulfonamides: Theoretical study. *Int J Quantum Chem* 2003; 94(3): 165-172.
- [58] Larina L, Lopyrev V. Nitroazoles: Synthesis, structure and applications, topics in applied chemistry. Springer Science Business Media, LLC 2009; 157-405.2013]. Disponible en: http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_dft.htm
- [59] Soares-Sobrinho JL, Cunha-Filho MSS, Rolim Neto PJ, Torres-Labandeira JJ, Dacunha-Marinho B. Benzimidazole. *Acta Cryst* 2008; E64 (o634).

14. APÉNDICE

La Aproximación de la Densidad Local (LDA)

Hohenberg y Kohn demostraron que si ρ cambia extremadamente lento con la posición, entonces

$E_{ci}[\rho]$ está dada por:

$$E_{ci}^{LDA}[\rho] = \int \rho(r) \varepsilon_{ci}(\rho) dr \quad (\text{ec. 12})$$

donde dr representa $dx dy dz$, $E_{ci}[\rho]$ es la energía de intercambio más la correlación por electrón en un gas de electrones homogéneo con densidad electrónica ρ denominado “Jellium” y la integral se extiende a todo el espacio. Jellium es un sistema hipotético eléctricamente neutro de volumen infinito, consistente en un número infinito de electrones interactuantes moviéndose en un espacio a través del cual la carga positiva está distribuída de forma continua y uniforme; el número de electrones por unidad de volumen tiene un valor constante no nulo, ρ [31].

La Aproximación de la Densidad de Espín Local (LSDA)

La LSDA permite que los electrones con espín opuesto apareados entre sí, tengan diferentes orbitales espaciales, siendo ocupada para moléculas de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación [31].

Funcionales del gradiente corregido e híbridos

Son funcionales que corrigen el LSDA para la variación de la densidad electrónica con la posición. El funcional del gradiente corregido E_{ci}^{GGA} , incluye los gradientes de ρ^α y ρ^β en la integración:

$$E_{ci}^{GGA} [\rho^\alpha, \rho^\beta] = \int f(\rho^\alpha r, \rho^\beta r, \nabla \rho^\alpha r, \nabla \rho^\beta r) dr \quad (\text{ec. 13})$$

donde f es una función de las densidades de espín y sus gradientes. Las letras GGA son las aproximaciones del gradiente generalizado [31].

E_{ci}^{GGA} se desdobra en partes de intercambio y correlación de la siguiente manera:

$$E_{ci}^{GGA} = E_i^{GGA} + E_c^{GGA} \quad (\text{ec. 14})$$