



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

“ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES Y REACTIVIDAD QUÍMICA DE MOLÉCULAS ANTI-TUBERCULOSIS”

TESIS

Que para obtener el Título de:
Licenciatura en Ingeniería Química

Presenta:

Harumi Arrieta Martínez

Directores de Tesis:

Dra. María Eugenia Castro Sánchez

Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante

Puebla, Pue. Junio 2023

CTAI01



**Benemérita Universidad
Autónoma de Puebla**
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA



CIUDAD UNIVERSITARIA

Mtro. Ricardo Valderrama Valdez
Director de la Administración Escolar
De la BUAP.
Presente

ASUNTO:
AUTORIZACIÓN
IMPRESIÓN DE TESIS

Por este conducto me permito presentar a Ud. al C. pasante de la carrera de Ingeniería Química

Harumi Arrieta Martínez

Quién presenta como tema de tesis:

Estudio computacional de las propiedades estructurales y reactividad química de moléculas anti-tuberculosis

La cual ha sido debidamente revisada y se autoriza para su impresión correspondiente.

Sin otro particular y para los fines que se estimen conducentes reitero mi distinción.

ATENTAMENTE

“Pensar Bien, para Vivir Mejor”

H. Puebla de Z., a 31 de mayo de 2023

Dra. María Eugenia Castro Sánchez
Instituto de Ciencias, BUAP
Director de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas, al Laboratorio Nacional de Supercómputo del Sureste de México (LNS-BUAP) por las facilidades otorgadas para realizar este trabajo.



También agradezco a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado (VIEP) por el apoyo brindado mediante el proyecto 100517029-VIEP 2023 con título: “Estudio computacional DFT y de acoplamiento molecular de fármacos anti-tuberculosis”.



Agradezco al Cuerpo Académico BUAP-CA-263 “Investigación experimental y computacional de nuevos materiales y sistemas biomoleculares” (PRODEP-SEP).



El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio de Bioinorgánica Aplicada del Centro de Química del Instituto de Ciencias y el Laboratorio de Química Teórica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, donde se desarrollan las líneas de generación y aplicación de conocimiento (LGAC): Estudio computacional de nuevos materiales y sistemas moleculares; y Estudio experimental y computacional de mecanismos moleculares de sistemas biológicos.

Agradezco a mis directores de tesis, la Dra. María Eugenia Castro Sánchez y el Dr. Francisco Javier Meléndez Bustamante, por su apoyo, supervisión y consejos durante la elaboración de este trabajo.

Extiendo mi gratitud a la Dra. Dolores García Toral y la Dra. Verónica Santacruz Vázquez, por su atención y contribución como sinodales de esta tesis.

Al Dr. José Luis Sosa Sánchez y la Dra. Norma Yadira Mendoza González por sus consejos que me guiaron durante mis estudios universitarios.

Por último, agradezco a mi familia por todo su apoyo a lo largo de mi vida y a mis amigos y sobrinos por su amena compañía.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad con una alta morbimortalidad en el mundo producida por *Mycobacterium tuberculosis*, además debido a la resistencia a alguno de los fármacos anti-tuberculosis de primera línea, como pirazinamida, isoniazida, etambutol y rifampicina, ha surgido la TB resistente [1]. Este proyecto de tesis tiene como objetivo realizar un estudio computacional de las propiedades estructurales y de reactividad química de los fármacos anti-TB de primera línea utilizando métodos *ab initio* y DFT. Para tal fin se calcularon las estructuras moleculares optimizadas de las cuatro moléculas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la función de base 6-31G(d) en el programa Gaussian. Se desarrolló un código con el lenguaje de programación Python, que se encarga de procesar la información contenida en los archivos de salida de Gaussian con el objetivo de calcular el RMSD de los parámetros geométricos de las estructuras optimizadas y compararlas con los datos cristalográficos reportados, además de calcular los índices de reactividad global de las moléculas a partir de las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO.

Los resultados muestran que las estructuras más estables energéticamente de las cuatro moléculas se obtuvieron con el método B3LYP/6-31G(d) en comparación con HF/6-31G(d) y M06-2X/6-31G(d). Sin embargo, los mejores resultados de RMSD de los parámetros geométricos que mejor se correlacionan con los datos de rayos X reportados varían entre cada molécula. En el caso de los resultados de los índices de reactividad global sí se observa una tendencia para las cuatro moléculas. Se obtuvieron los valores más altos de potencial químico y dureza con el método HF, mientras que los valores más altos de blandura e índice de electrofilidad se obtuvieron con el método B3LYP. La molécula más reactiva es la rifampicina con el valor más alto de blandura (0.3565 eV) y la menos reactiva es el etambutol con un valor mayor de dureza (15.3426 eV). Por último, se concluye que el código desarrollado para el cálculo del RMSD e índices de reactividad global es capaz de realizar los cálculos de manera sencilla y sistemática para sistemas moleculares de tamaño variable, además los resultados obtenidos del código se pueden interpretar fácilmente a través de las tablas de resultados o gráficamente.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I. ANTECEDENTES	5
1.1 Enfermedad de la tuberculosis	5
1.2 Fármacos anti-tuberculosis.....	10
CAPÍTULO II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	17
2.1 Planteamiento del problema.....	17
2.2 Justificación.....	17
2.3 Objetivos	17
2.3.1 Objetivo general	17
2.3.2 Objetivos específicos.....	18
2.4 Hipótesis.....	18
CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO.....	19
3.1 Química computacional.....	19
3.2 Cálculos de estructura electrónica.....	20
3.3 Parámetros geométricos	23
3.4 Desviación cuadrática media (RMSD).....	25
3.5 Reactividad química global.....	26
3.6 Programación del código para el cálculo del RMSD y la reactividad química global.....	28
CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA	33
4.1 Cálculo de las estructuras moleculares de las moléculas anti-tuberculosis	33
4.2 Programación del código para el cálculo de RMSD de las moléculas anti-tuberculosis	34
4.3 Programación del código para el cálculo de los índices de reactividad global de las moléculas anti-tuberculosis	42
CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	45
5.1 Estructuras moleculares de las moléculas anti-tuberculosis	45
5.2 Valores de RMSD de las moléculas anti-tuberculosis	46
5.3 Índices de reactividad global de las moléculas anti-tuberculosis.....	77
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	85
BIBLIOGRAFÍA	86
ANEXOS.	96
ANEXO 1. Manual del código del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.....	96
ANEXO 2. Código de las tablas y gráficas del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.....	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis a nivel mundial en 2021 [13].	9
Figura 2. Incidencia, casos nuevos y recaídas de TB notificados, e incidencia de TB en VIH-positivos en México [16].	10
Figura 3. Mortalidad por TB en VIH-negativos en México [16].	10
Figura 4. Estructuras moleculares de los fármacos anti-TB de primera línea: a) pirazinamida [20], b) isoniazida [22], c) etambutol [23] y d) rifampicina [25].	12
Figura 5. Diferentes modelos de simulación de la química computacional [45].	19
Figura 6. Representación en coordenadas cartesianas del etano [44].	23
Figura 7. Matriz-Z para el etano [44].	24
Figura 8. Estructura del H ₂ indicando la longitud de enlace r [53].	24
Figura 9. Estructura del H ₂ O indicando su ángulo de valencia HOH [53].	25
Figura 10. Estructura del H ₂ O ₂ [53] indicando el ángulo diedro d_4 .	25
Figura 11. Reorganización de un <i>DataFrame</i> con la función <i>melt</i> [72].	30
Figura 12. Preguntas de convergencia en el cálculo de optimización de geometría de Gaussian y el inicio de los parámetros optimizados de la pirazinamida calculados con el método HF.	36
Figura 13. <i>DataFrame</i> que representa las preguntas de convergencia en el cálculo de optimización de geometría de Gaussian y el inicio de los parámetros optimizados de la pirazinamida calculados con el método HF.	36
Figura 14. Esquema del procedimiento para el cálculo de los RMSD e índices de reactividad global.	38
Figura 15. Matriz de distancias de los datos iniciales de la pirazinamida.	39
Figura 16. Matriz de distancias redistribuida de los datos iniciales de la pirazinamida.	39
Figura 17. <i>DataFrame</i> de la matriz de distancias de los datos iniciales de la pirazinamida.	40
Figura 18. Valores de las energías de los orbitales moleculares ocupados “Alpha occ. eigenvalues” y virtuales “Alpha virt. eigenvalues” de la pirazinamida calculados con el método HF.	43
Figura 19. <i>DataFrame</i> de la localización de los valores de las energías de los orbitales HOMO y LUMO de la pirazinamida calculados con el método HF.	44
Figura 20. <i>DataFrame</i> de los valores de las energías de los orbitales HOMO y LUMO de la pirazinamida calculados con el método HF.	44
Figura 21. Estructuras moleculares optimizadas en el nivel de teoría M06-2X/6-31G(d) de las moléculas anti-tuberculosis: a) Pirazinamida, b) Isoniazida, c) Etambutol y d) Rifampicina.	46
Figura 22. Resultados de RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	49

Figura 23. Resultados de RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	52
Figura 24. Resultados de RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	58
Figura 25. Resultados de RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	75
Figura 26. Gráfica de los índices de reactividad global de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	79
Figura 27. Gráfica de los índices de reactividad global de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	80
Figura 28. Gráfica de los índices de reactividad global del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	82
Figura 29. Gráfica de los índices de reactividad global de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	83
Figura A1.1. Nuevo cuaderno en <i>Google Colab</i> .	96
Figura A1.2. Código para el cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.	107
Figura A1.3. Ejecución de la celda de código.	107
Figura A1.4. Revisión del estado de la celda de código.	108
Figura A1.5. Revisión de los mensajes de la ejecución de la celda.	108
Figura A1.6. Reinicio del entorno de ejecución.	109
Figura A1.7. Carga del archivo de salida de Gaussian en <i>Google Colab</i> .	110
Figura A1.8. Introducción del nombre del archivo de salida de Gaussian.	110
Figura A1.9. Introducción del método utilizado en el archivo de salida de Gaussian.	111
Figura A1.10. Resultados del código del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.	111
Figura A1.11. Selección de los valores de los parámetros geométricos.	112
Figura A2.1. Código para agrupar varios resultados de RMSD y de los índices de reactividad.	115

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Energías electrónicas absolutas (en u.a.) y relativas (en kcal/mol) de las estructuras moleculares optimizadas de las moléculas anti-tuberculosis.....	45
Tabla 2. Distancias de enlace y RMSD de la pirazinamida calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].....	47
Tabla 3. Ángulos de valencia y RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].....	47
Tabla 4. Ángulos diedros y RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].....	48
Tabla 5. Distancias de enlace y RMSD de la isoniazida calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].....	50
Tabla 6. Ángulos de valencia y RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].....	50
Tabla 7. Ángulos diedros y RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].....	51
Tabla 8. Distancias de enlace y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].....	53
Tabla 9. Ángulos de valencia y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].....	54
Tabla 10. Ángulos diedros y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].....	56
Tabla 11. Distancias de enlace y RMSD de la rifampicina calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].....	59
Tabla 12. Ángulos de valencia y RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].....	62
Tabla 13. Ángulos diedros y RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].....	67
Tabla 14. Valores de RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).....	76
Tabla 15. Valores de RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).....	77
Tabla 16. Valores de RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).....	77
Tabla 17. Valores de RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).....	77

Tabla 18. Índices de reactividad global de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	78
Tabla 19. Índices de reactividad global de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	80
Tabla 20. Índices de reactividad global del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	81
Tabla 21. Índices de reactividad global de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).	83

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad producida por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que puede causar la muerte si no se tiene un tratamiento adecuado. La enfermedad se transmite cuando una persona enferma expone sus bacterias al toser, reír, etc. No todas las personas infectadas de TB pueden transmitir la enfermedad. Esto se debe a que una persona necesita tener las bacterias de TB activas para ser contagioso, lo cual es el caso más característico de una persona enferma de TB. En contraste, una persona con infección de TB latente no presenta síntomas y no tiene las bacterias activas, por lo cual no es capaz de contagiar a otras personas.

La TB puede afectar varias partes del cuerpo, pero normalmente afecta a los pulmones, por lo que se le conoce como TB pulmonar. Por otra parte, la TB extrapulmonar es cuando la infección avanza y daña otras partes del cuerpo, por ejemplo, el sistema nervioso central y el sistema linfático.

Los síntomas más comunes de la TB son tos, que puede contener sangre en el esputo, fiebre, debilidad, pérdida de peso, dolores torácicos y sudoraciones nocturnas. La rifampicina y la isoniazida son algunos de los medicamentos de primera línea más eficaces contra la TB, sin embargo, no siempre se pueden administrar contra la TB multirresistente y la TB extremadamente resistente, porque estos dos tipos de TB han demostrado resistencia a la isoniazida y rifampicina.

El control y fin de la epidemia de TB es de interés mundial, por ese motivo, la tuberculosis está incluida en una de las metas de Salud y Bienestar de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), además de la Estrategia Fin a la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS). A pesar de que la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) puede infectar a cualquier persona sin importar su edad, los reportes de la OMS demuestran que esta enfermedad afecta mayoritariamente a los adultos y a las personas de los países en desarrollo.

No todas las personas que enferman de TB tienen las mismas posibilidades de superar la enfermedad, esto se debe a cinco principales factores de riesgos, que son la diabetes, la infección por VIH, los trastornos por consumo de alcohol, el tabaquismo y la desnutrición. Durante la pandemia de COVID-19 se registraron cambios significativos relacionados con uno de los factores de riesgo y con la tuberculosis multirresistente, por ejemplo, en 2021 se detectaron 450,000 nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina a nivel mundial.

En México, la tasa estimada de incidencia de TB en 2021 es baja en comparación con otros países que no pertenecen al continente americano, como países asiáticos y africanos. Sin embargo, esto no significa que fuera precisamente un buen año para México en las cifras de TB, ya que se registraron notables aumentos en las tasas de mortalidad por TB en pacientes VIH-negativos, casos de incidencia, además de casos nuevos y recaídas de TB notificados, en relación con los años previos a 2021.

Comprender la importancia de los medicamentos de primera línea utilizados en el tratamiento de la TB, además de conocer el contexto en el que la humanidad se encuentra en relación con la enfermedad de TB, es muy útil para entender y orientar los propósitos de este proyecto. Por lo que en este proyecto de tesis se realizó un estudio de las propiedades estructurales y reactividad química de las moléculas anti-TB: pirazinamida, isoniazida, etambutol y rifampicina, utilizando herramientas computacionales.

La tesis se divide en los siguientes capítulos: antecedentes, planteamiento del problema, justificación, objetivos e hipótesis, marco teórico, metodología, además de resultados y discusión, y conclusiones.

En el capítulo de antecedentes se describen las características de la enfermedad de tuberculosis (TB), así como la TB multirresistente y la TB extremadamente resistente, además de algunos datos interesantes sobre la TB. En ese mismo capítulo se mencionan a los fármacos anti-tuberculosis de primera línea y segunda línea. Dentro de los fármacos anti-TB de primera línea se introduce a la pirazinamida, la isoniazida, el etambutol y la rifampicina.

En la justificación se aborda la importancia del tema, y en los objetivos generales y específicos, se expresan los propósitos que orientaron a este trabajo, por lo que contiene objetivos relacionados al estudio de los fármacos anti-TB y al desarrollo de un código para el cálculo de la desviación cuadrática media (RMSD) de sus parámetros geométricos y para los cálculos de los índices de reactividad global, aunque su uso es general para diversos sistemas moleculares.

El marco teórico se inicia con la explicación de la química computacional y el grado de estudio que este trabajo abarca, por lo que se involucran los cálculos de estructura electrónica, propiedades electrónicas, parámetros geométricos e índices de reactividad global. Los parámetros geométricos tomaron especial relevancia en la comparación de las estructuras reportadas experimentalmente y las calculadas teóricamente. Dicha comparación se realizó con el cálculo del

RMSD en un código desarrollado en el lenguaje de programación Python y también se programaron los cálculos de los índices de reactividad global. Por ende, se describen las bibliotecas y las funciones más importantes con las que se programó el código.

El capítulo de la metodología está dividido básicamente en tres partes. La primera corresponde a toda la metodología de los cálculos de las propiedades estructurales y electrónicas de los fármacos anti-TB y los programas utilizados para ello. Después, en la segunda parte del capítulo se explica brevemente, la manera en la que se desarrolló el código para el cálculo de RMSD y los programas utilizados. En la tercera parte del capítulo se describen los procedimientos más importantes para el cálculo de los índices de reactividad global dentro del mismo código del cálculo de RMSD.

En el capítulo de resultados y discusión se muestran, analizan y discuten los resultados obtenidos de los cálculos de las propiedades estructurales y electrónicas de los fármacos anti-TB, además de los resultados que se generaron a partir del código para el cálculo del RMSD, así como los resultados de los índices de reactividad global de los compuestos anti-TB. Los resultados del código se integran al estudio de las propiedades estructurales de las moléculas anti-TB para realizar las últimas deducciones y discusión de resultados.

Por último, en las conclusiones se colocan las deducciones y resultados más importantes para analizarlos y determinar si se lograron los propósitos de este trabajo.

Posteriormente, se presenta la bibliografía utilizada y finalmente, en el Anexo 1, se encuentra el manual del código que se utilizó para el cálculo de RMSD. En este manual se especifican las características de los archivos de Gaussian necesarias para garantizar el funcionamiento del código.

CAPÍTULO I. ANTECEDENTES

1.1 Enfermedad de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una enfermedad generada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), bacilo del género *Mycobacterium*, el cual acompañado por el *M. bovis*, el *M. africanum* y el *M. microti* conforman el complejo *M. Tuberculosis*. A pesar de que cualquiera de ellos puede causar TB, la enfermedad más frecuente es la producida por *Mtb* [1].

Las bacterias de *Mtb* generalmente atacan a los pulmones, pero también pueden afectar a los riñones, la columna vertebral y el cerebro. La TB es una enfermedad con una alta morbimortalidad en el mundo [1], ya que llega a ser mortal cuando no se trata apropiadamente [2]. Además, el *Mtb* es el segundo patógeno más mortífero después del virus que causa la COVID-19 y su transmisión ocurre cuando las personas enfermas de TB expulsan al aire estas bacterias, por ejemplo, al toser [3], reír y hablar [1].

En Alemania, el 24 de marzo de 1882, el científico Robert Koch describió al agente patógeno de la enfermedad de TB infecciosa. El descubrimiento se hizo público en un discurso pronunciado en el Instituto de Higiene (en Berlín). Este fue un impacto científico importante, por lo que el científico recibió el Premio Nobel en 1905 [4].

La TB está incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas, específicamente en la meta 3.3 que consiste en finalizar para el 2030 las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas. También existe la Estrategia Fin a la Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud, que pretende reducir el número de defunciones por TB en un 90% y la tasa de incidencia de esa enfermedad en un 80% para el 2030, respecto a los valores de referencia del 2015 [5].

Síntomas

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) [6], la TB pulmonar activa tiene como síntomas comunes: tos productiva (a veces con sangre en el esputo), dolores torácicos, debilidad, pérdida de peso, fiebre y sudoraciones nocturnas. La TB afecta a todos los grupos de edad, pero principalmente a los adultos en sus años más productivos, además, en los países en desarrollo se concentran más del 95% de los casos y muertes.

Los síntomas en los niños dependen de sus edades. Los síntomas más comunes de la TB activa en los niños son fiebre, pérdida de peso no intencionada, pobre crecimiento, sudoración durante la noche, tos, glándulas inflamadas y escalofríos. En los adolescentes son tos que dura más de tres semanas, tos productiva, dolor en el pecho, sangre en el esputo, debilidad y fatiga, glándulas inflamadas, pérdida de peso no intencionada, disminución del apetito, fiebre y escalofríos o sudoración nocturna. Sin embargo, cada niño puede experimentar los síntomas de manera diferente [7].

Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar

La TB pulmonar es una enfermedad que normalmente afecta a los pulmones, y que puede pasar inadvertida al inicio, porque los primeros síntomas aparecen después de algunas semanas. En particular, la TB extrapulmonar es cuando la infección progresa y se propaga a otros órganos como al sistema nervioso central, al sistema linfático, al sistema circulatorio, al sistema genitourinario, al sistema gastrointestinal, a los huesos, a las articulaciones y a la piel [8].

Tuberculosis multirresistente y tuberculosis extremadamente resistente

La TB multirresistente (Multidrug-Resistant Tuberculosis, MDR TB) es causada por los microbios de TB que son resistentes a dos o más medicamentos importantes para el tratamiento de la TB, como la rifampicina y la isoniacida. La TB extremadamente resistente (Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, XDR TB) es la forma más grave de la TB multirresistente, además, es un tipo de TB rara y es resistente a casi todos los medicamentos que se utilizan para tratarla. Por lo tanto, la TB multirresistente es más común en las personas que: no toman todos los medicamentos indicados por el médico; se enferman nuevamente de TB después de haber tomado medicamentos para tratarla en el pasado; pasan tiempo con alguien enfermo de TB multirresistente; provienen de áreas donde la TB resistente a los medicamentos es común [9].

Etapas de la tuberculosis

Existe una diferencia entre estar infectado por la bacteria de la TB y tener activa la enfermedad de la TB, en este sentido, no todas las personas infectadas se enferman. Por lo tanto, las tres formas importantes de describir las etapas de la TB son exposición, infección de TB latente y enfermedad de TB [7].

Exposición. Es cuando se tiene contacto reciente y estrecho (durante los últimos 3 meses) con un paciente confirmado o sospechoso de TB. La prueba de tuberculina debe ser negativa, además de tener ausencia de síntomas y signos clínicos compatibles con TB. En pacientes inmunodeprimidos o niños pequeños puede ser requerida una radiografía de tórax (frontal y lateral), la cual debe ser normal [10].

Infección de tuberculosis latente (Latent Tuberculosis Infection, LTBI). Sucede cuando las bacterias de la TB viven en el cuerpo de la persona, pero no presenta síntomas de la enfermedad. En la mayoría de las personas que inhalan las bacterias de la TB y se infectan, su cuerpo puede combatir las bacterias para impedir que se multipliquen. Incluso, muchas personas que tiene infección de TB latente nunca presentan la enfermedad de TB, porque las bacterias de la TB permanecen inactivas. Sin embargo, en otras personas como las que tienen el sistema inmunitario débil, las bacterias se convierten en activas, se multiplican y causan la enfermedad de TB. Las características de las personas con infección de TB latente son: asintomáticos, no se sienten mal, no pueden transmitir las bacterias de la TB a otras personas, normalmente tienen prueba de tuberculina positiva o un resultado positivo en el examen de sangre para detectar TB, pueden presentar enfermedad de TB si no reciben tratamiento para la infección de TB latente [11].

Enfermedad de tuberculosis. Las personas tienen las bacterias de TB activas y presentan los síntomas de la enfermedad de TB, por lo que necesitan tratamiento. Además, estas personas son consideradas como contagiosas porque pueden propagar las bacterias a la gente. Algunas personas se enferman de TB poco tiempo después de adquirir la infección, pero otras se pueden enfermar más adelante, cuando se debilita su sistema inmunitario. Por lo general, las personas con la enfermedad TB obtienen pruebas positivas cutáneas o de sangre referentes a la infección de TB y también pueden tener radiografía de tórax anormal o un cultivo de esputo positivo [12].

Personas con mayor riesgo

Los adultos son la mayoría de las personas que contraen la enfermedad TB. En 2021, el 11% de los casos eran niños, mientras que el 32.5% eran mujeres adultas y el 56.5% hombres. Aunado a esto, varios de los nuevos casos de TB se atribuyen a los factores de riesgo como la diabetes, la desnutrición, los trastornos por consumo de alcohol, el tabaquismo y la infección por VIH [3].

La OMS [6] menciona que las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar TB activa que las VIH-negativas.

Este riesgo también es más alto en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario. En el caso de las personas con desnutrición se presenta un riesgo tres veces mayor. Mientras que el trastorno por consumo de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo de contraer TB en un factor de 3.3 y 1.6, respectivamente. Por ejemplo, en el 2020, a nivel mundial se reportaron 1.9 millones de nuevos casos de TB atribuibles a la desnutrición, 0.74 millones de nuevos casos atribuibles al trastorno por consumo de alcohol y 0.73 millones al tabaquismo.

Tuberculosis durante la pandemia de COVID-19

Con base en el informe mundial sobre la TB de 2022 (Global tuberculosis report 2022) de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO) [13], se muestra que en 2021 aproximadamente 10.6 millones de personas enfermaron de TB en todo el mundo (un aumento del 4.5% con el correspondiente a 2020), lo cual revierte varios años de lenta disminución. En ese mismo año, 1.6 millones de personas fallecieron por TB, de las cuales, 187,000 eran seropositivas para el VIH. Asimismo, entre 2020 y 2021, se estima que la carga de TB resistente a los medicamentos aumentó, por ejemplo, se detectaron 450,000 nuevos casos de TB resistente a la rifampicina en 2021. Además, el informe menciona que la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto perjudicial en el acceso al diagnóstico y tratamiento de la TB y la carga de la enfermedad de TB.

Un avance positivo se logró en el tratamiento preventivo de la TB para las personas con VIH, debido a que la meta mundial de la OMS era 6 millones para el periodo 2018-2022 y se alcanzaron más de 10 millones en solo cuatro años. Al respecto, India, Nigeria, República Unida de Tanzania, Sudáfrica, Uganda, Zambia y Zimbabue agruparon al 82% de las personas en quienes se inició este tratamiento [3].

La Figura 1 fue recuperada del informe mundial sobre la TB de 2022. En la imagen se muestra la tasa de incidencia de la TB, la cual representa el número de nuevos casos de la enfermedad que se estima se producen en un año, por cada 100,000 habitantes [14].

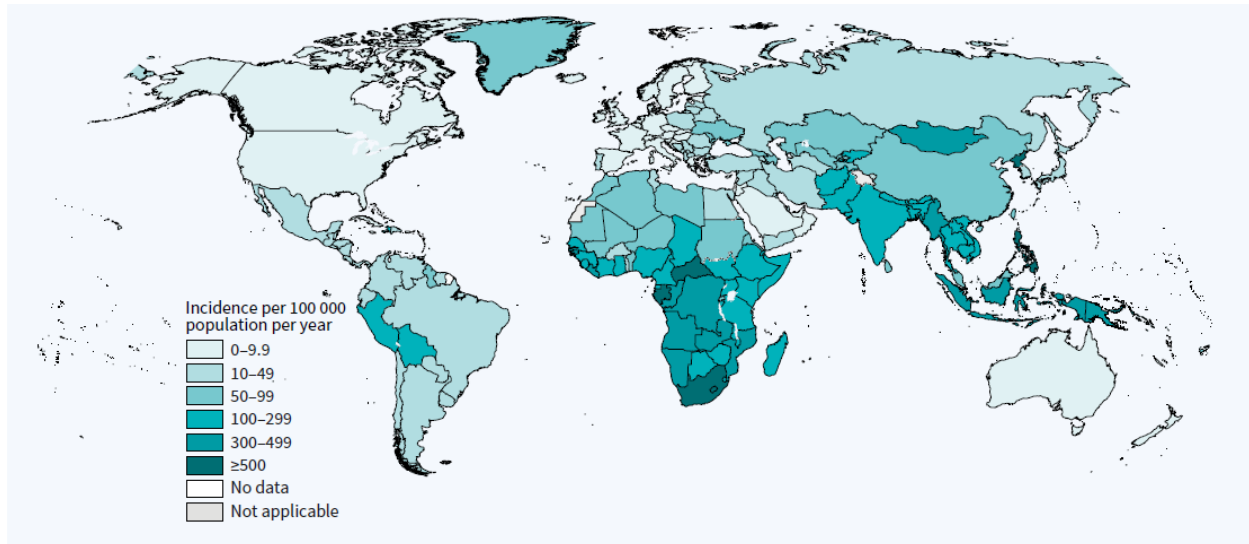


Figura 1. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis a nivel mundial en 2021 [13].

Tuberculosis en México

En México, la TB es un problema de salud pública que se agravó por la emergencia de la diabetes mellitus (DM) y por la pandemia de COVID-19. Se estima que en 2019 la tasa de TB fue de 23 casos por 100,000 habitantes, esto significa que 23,000 personas se enfermaron. También, durante 2019 se tuvieron 2,600 defunciones. Los hombres con al menos 15 años representaron el 62% de todos los casos, pero los adultos de entre 20 y 49 años correspondieron al 55% del total, además, dentro de todos los casos, el 27% de las personas tenían diabetes y el 12% VIH [15].

Las siguientes gráficas (Figuras 2 y 3) con información sobre la TB en México, provienen de los perfiles de TB que se generan automáticamente en función de los datos notificados por los países y que se encuentran en la base de datos mundial de TB de la OMS. Debido a que los países pueden actualizar la información en cualquier momento a través del sistema de recopilación de datos de TB de la OMS, los datos de los perfiles pueden diferir con los datos redactados en el informe mundial sobre la TB [16].

Incidencia, Casos nuevos y recaídas de TB notificados, Incidencia de TB en VIH-positivos

(Tasa por 100 000 habitantes por año)

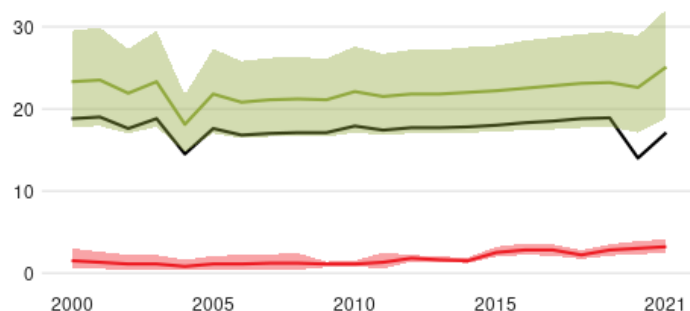


Figura 2. Incidencia, casos nuevos y recaídas de TB notificados, e incidencia de TB en VIH-positivos en México [16].

Mortalidad por TB en VIH-negativos

(Tasa por 100 000 habitantes por año)

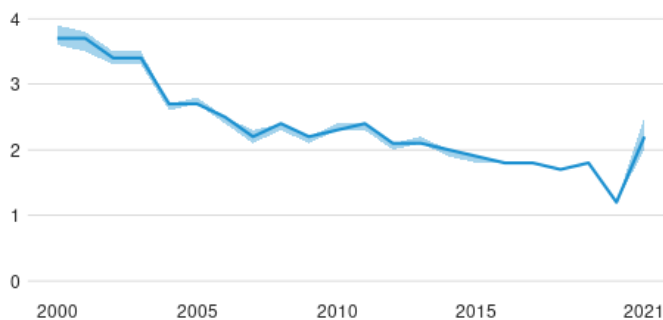


Figura 3. Mortalidad por TB en VIH-negativos en México [16].

En ambas Figuras (2 y 3) se puede observar que las tasas de mortalidad por TB en VIH-negativos, de incidencia, además de casos nuevos y recaídas de TB notificados, aumentaron notablemente en 2021 en comparación con los descensos que se habían tenido en años anteriores.

1.2 Fármacos anti-tuberculosis

Con base en la Organización Panamericana de la Salud [17], los medicamentos o fármacos de segunda línea contra la TB son los medicamentos que se reservan para el tratamiento de la TB farmacorresistente. La estreptomycinina es un ejemplo de medicamento de segunda línea, que solo

se emplea como sustituto de la amikacina cuando se confirma la resistencia a la misma o cuando no se dispone de ella. Además, la OMS [6] menciona que la isoniazida y la rifampicina son los dos medicamentos anti-TB más eficaces de la primera línea. Entonces, la TB multirresistente se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, pero sus opciones de tratamiento son limitadas y requieren quimioterapia que podría durar hasta dos años de tratamiento con fármacos tóxicos y caros.

La isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) son medicamentos de primera línea, en contraste, los aminoglicósidos (AMGS), fluoroquinolonas (FQS), etionamida (ETH), *D*-cicloserina (DCS) y ácido *p*-amino salicílico (PAS) son medicamentos de segunda línea [18]. A continuación, se describen brevemente los medicamentos de primera línea:

- **Pirazinamida.** Tiene efecto esterilizante potente sobre los bacilos tuberculosos latentes en el interior de los macrófagos y es un derivado sintético de la nicotinamida [19]. La fórmula molecular de la pirazinamida es $C_5H_5N_3O$, su peso molecular es 123.11, punto de fusión de $192^{\circ}C$ y solubilidad de 15000 mg/L a $25^{\circ}C$ [20]. Es utilizado en el tratamiento antituberculoso de corta duración. La pirazinamida se absorbe satisfactoriamente por vía oral, y se distribuye por todo el cuerpo, unido a proteínas plasmáticas. La hepatitis, hiperuricemia y artralgias son los efectos adversos más frecuentes de la pirazinamida [21].
- **Isoniazida.** Es conocida como hidrazida de ácido isonicotínico o INH [21]. Los miembros del complejo tuberculoso generalmente son muy sensibles a la isoniazida, sin embargo, su desempeño en el tratamiento de otras micobacterias es limitado [19]. Su fórmula molecular es $C_6H_7N_3O$, peso molecular de 137.14, punto de fusión de $171.4^{\circ}C$ y solubilidad de 140000 mg/L a $25^{\circ}C$ [22]. Es un medicamento con alta actividad bactericida y que se absorbe con facilidad si se administra por vía oral. Sus efectos adversos son neurológicos, hepatitis, cutáneos y otras manifestaciones como las reacciones hematológicas [21].
- **Etambutol.** Es un producto derivado de la etilendiamina y tiene actividad frente a *Mtb*. [19]. Su fórmula molecular es $C_{10}H_{24}N_2O_2$, peso molecular de 204.31, punto de fusión de $88^{\circ}C$ y solubilidad de 7.58 g/L [23]. Se absorbe por vía oral y se distribuye por todos los tejidos y líquidos orgánicos. La neuritis óptica es su efecto adverso más frecuente, pero

otros efectos poco frecuentes son erupción cutánea, fiebre, artralgias, hiperuricemia y prurito [21].

- **Rifampicina.** En el tratamiento de la TB y la lepra, la rifampicina es un antibiótico de primera línea, también se utiliza en menor grado en la brucelosis, las legionelosis, las infecciones por estafilococos y la profilaxis antibiótica de las infecciones por meningococo [24]. La rifampicina también se conoce como rifampin, rifadin, rimactan, rimactane, entre otros nombres. Su fórmula molecular es $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ y su peso molecular es 822.9, punto de fusión de 183°C y solubilidad de 1400 mg/L a 25°C [25]. Algunos efectos adversos de la rifampicina son náuseas, vómitos, diarrea, eritema, prurito, hepatitis tóxica y leucopenia transitoria [21].

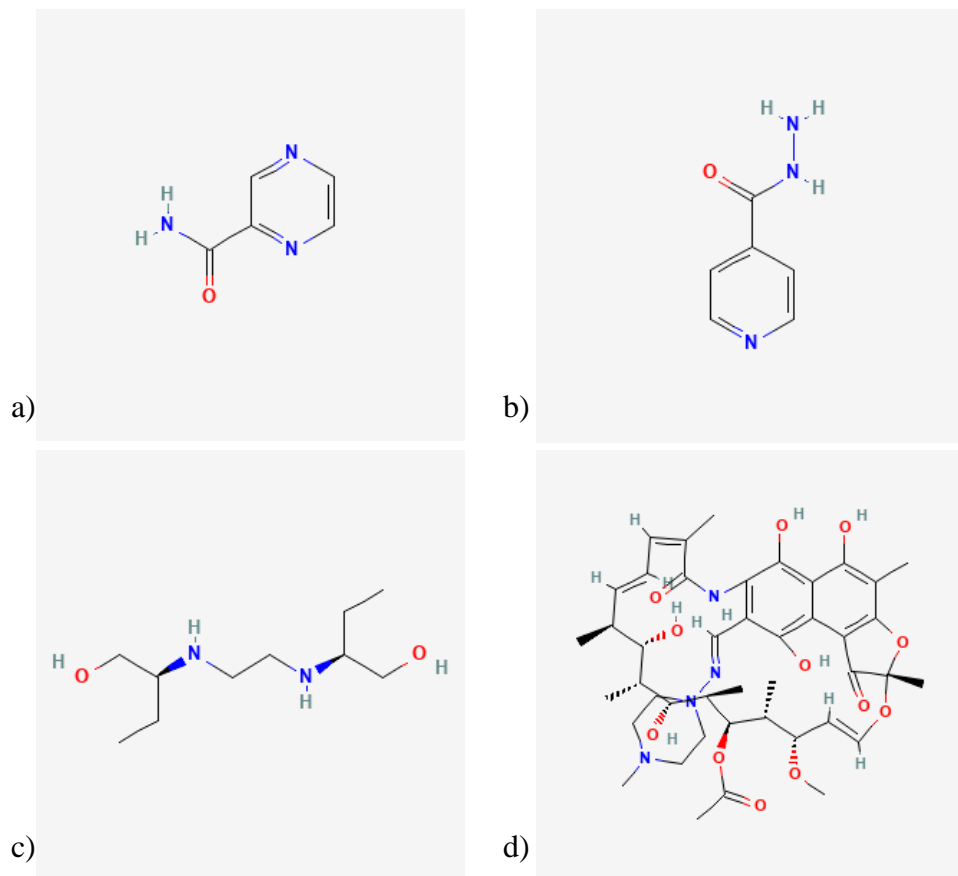


Figura 4. Estructuras moleculares de los fármacos anti-TB de primera línea: a) pirazinamida [20], b) isoniazida [22], c) etambutol [23] y d) rifampicina [25].

Propiedades farmacológicas

La rifampicina es un agente bactericida de amplio espectro y la isoniazida es altamente eficaz contra las cepas humana y bovina de *Mtb*. Ambos fármacos se metabolizan en el hígado, la rifampicina se elimina en la bilis, también en la orina y en la leche, pero en menor proporción. La isoniazida se elimina en la orina al cabo de 24 horas [26]. La pirazinamida es metabolizada en el hígado y en 24 horas se excreta por vía renal en un 70%, mientras que el etambutol se elimina por la orina y en pequeña cantidad se excreta por las heces [21].

De acuerdo con Rodríguez [26], cuando se administra únicamente la rifampicina, pronto se puede desarrollar resistencia a su efecto bactericida. Por otro lado, existe la asociación de rifampicina, isoniazida y pirazinamida. La rifampicina impide la síntesis de ácidos nucleicos al unirse a la polimerasa de RNA dependiente del DNA, la isoniazida actúa sobre las micobacterias que están en fase de división celular al inhibir la síntesis de ácido micólico y alterar la pared celular, y la pirazinamida tiene acción bacteriostática o bactericida basada en la susceptibilidad y concentración del microorganismo. El objetivo de su administración simultánea es impedir o retrasar la aparición de resistencia bacteriana y alcanzar un efecto bactericida inicial máximo. Además, los tres medicamentos se absorben rápidamente a través de la mucosa gastrointestinal.

También existe la asociación de isoniazida y etambutol. La isoniazida actúa sobre las micobacterias que están en fase de división celular y el etambutol se difunde al interior de los bacilos y suprime su multiplicación debido a que interfiere con la síntesis de RNA. Su administración simultánea es para alcanzar un máximo efecto bactericida inicial, además de impedir o retrasar la aparición de resistencia bacteriana. Los dos fármacos se absorben rápidamente a través de la mucosa gastrointestinal [26].

Estudios computacionales previos

Se han realizado diferentes estudios computacionales sobre las moléculas en estudio. Favila et al. [27] utilizaron el método CHIH-DFT (Chihuahua-Heterocycles-Density Functional Theory) para calcular las estructuras moleculares, los espectros infrarrojos, los espectros ultravioleta, las reactividades químicas y las propiedades electrónicas de la rifampicina, isoniazida y pirazinamida, donde se obtuvo que el momento dipolar de la rifampicina fue de 4.5265 Debye, 5.2578 Debye para la isoniazida y 3.9211 Debye para la pirazinamida. El método CHIH-DFT contiene la mezcla del intercambio Hartree Fock y el intercambio DFT, basado en reglas empíricas para sistemas

heterocíclicos. La estructura molecular calculada y los valores de los espectros UV e IR de CHIH-DFT se compararon exitosamente con valores obtenidos experimentalmente y estudios teóricos.

Kabanda et al. [28] investigaron las preferencias conformacionales de la pirazinamida, la estabilidad de sus tautómeros, las propiedades ácido-base, la interacción con moléculas de agua explícitas, además de su hidrólisis en medio ácido, utilizando los métodos DFT/M06-2X, DFT/MPWB1K y MP2 con varios conjuntos de base. Con los resultados del estudio concluyeron que únicamente la forma *ceto* es estable y que su estabilidad está fuertemente determinada por la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares.

Jagadeb et al. [29] analizaron las mutaciones en *Mtb PncA* (pirazinamidasa) que es responsable de la resistencia contra el fármaco de pirazinamida. Para ello, primero analizaron la afinidad de unión de pirazinamida y sus dos isoformas hacia la cavidad de unión del ligando de las proteínas *PncA* mutantes y de tipo nativo de *Mtb*. De sus observaciones concluyeron que algunas mutaciones resistentes a los medicamentos provocan una fuerte unión de *PncA* con la forma activa de pirazinamida y perjudican su liberación, la cual es necesaria para inhibir el crecimiento de *Mtb*. Así que para mejorar el tratamiento de *Mtb* resistente a la pirazinamida, los autores realizaron una detección *in silico* de fármacos de alto rendimiento contra la TB.

Por otro lado, Al-Otaibi et al. [30] investigaron mediante simulaciones moleculares tres co-cristales de pirazinamida con ácido 2,4-dihidroxibenzoico (2,4HBA-PYZ), ácido 2,6-dihidroxibenzoico (2,6HBA-PYZ) y ácido 3,5-dihidroxibenzoico (3,5HBA-PYZ). Realizaron cálculos DFT para comprender las propiedades reactivas de las moléculas que constituyen los co-cristales, también realizaron simulaciones de la teoría de perturbación de simetría adaptada (SAPT) para comprender las interacciones entre las moléculas de los co-cristales, y simulaciones de dinámica molecular (MD) para identificar posibles sustancias excipientes. Con los análisis DFT, encontraron que el hidrógeno intramolecular N-H...N entre el átomo de N de la pirazina y el H-N de la amida produce rigidez conformacional en el anillo de pirazina en el empaquetamiento co-cristalino de 2,4HBA-PYZ y 2,6HBA-PYZ, pero no para 3,5HBA-PYZ.

Por otra parte, Jena et al. [31] estudiaron mediante un enfoque computacional la interacción entre isoniazida con KatG y sus modelos mutantes, debido a que la mutación en KatG (una catalasa-peroxidasa) de *Mtb* es una causa importante de la resistencia a la isoniazida. Así que modelaron dos mutantes resistentes de KatG (S315T y S315N), utilizando el programa

Modeller9v10 y realizaron un análisis de acoplamiento molecular (docking) con isoniazida, usando el programa AutoDock4.2 y los resultados de acoplamiento de estos mutantes los compararon con el KatG de tipo nativo.

En otro estudio sobre la isoniazida, Vatanparast y Shariatinia [32] utilizaron cálculos DFT para investigar la aplicación de puntos cuánticos de grafeno (GQD) y GQD dopados como posibles portadores para la administración del fármaco isoniazida. Por ello seleccionaron como modelo GQD a hexa-peri-hexabenzocoronene y sus formas dopadas con BN-, BP-, AlN- y AlP-dopado. Sus resultados mostraron que las energías de adsorción de la isoniazida en las GQD dopadas fueron más negativas que las de las GQD puras, además, los cálculos indicaron que la adsorción de isoniazida fue termodinámicamente favorable en GQD dopados con AlN y AlP.

Salgado-Morán et al. [33] calcularon la estructura molecular y las propiedades de la molécula de etambutol con funcionales de la densidad de la familia M06 de Truhlar (M06, M06L, M06-2X y M06HF). También calcularon los espectros de UV-Vis con la metodología TD-DFT en presencia de un disolvente y los resultados los compararon con datos experimentales. Además determinaron los descriptores de reactividad química mediante DFT conceptual y seleccionaron los sitios activos para los ataques nucleofílicos y electrofílicos relacionándolos con los índices de la función de Fukui. Por último, concluyeron que se pueden predecir los sitios de interacción de la molécula de etambutol utilizando descriptores de reactividad basados en DFT, como la dureza, la blandura y la electrofilicidad.

Salgado-Morán et al. [34] estudiaron la unión de etambutol al dominio C-terminal de la arabinosiltransferasa de *Mtb*, utilizando un enfoque *in silico* para determinar el conformero de etambutol que forma el complejo más estable con el dominio C-terminal de la arabinosiltransferasa, mediante cálculos de acoplamiento molecular (docking) y descriptores de energía. Del estudio concluyeron que el complejo mostró que la ubicación del etambutol coincide con la posición del ligando de co-cristalización y que los residuos de aminoácidos ASH1051, ASN740, ASP1052 y ARG1055 deben ser críticos en la unión de etambutol al dominio C terminal *EmbC*.

Por otra parte, Bellini et al. [35] investigaron la asociación del fármaco anti-TB rifampicina con un dendrímero poli(amidoamina) de cuarta generación, mediante un complejo formado por 20 moléculas de rifampicina y el dendrímero que se sometió a simulaciones de dinámica molecular

de 100ns en dos condiciones diferentes de pH: neutro y ácido. Uno de los resultados fue que el complejo era significativamente más estable en la simulación de pH neutro en comparación con la simulación de pH ácido.

Kumar y Jena [36] estudiaron computacionalmente la resistencia a la rifampicina en la TB, por lo que modelaron dos mutantes resistentes de rpoB (S450L y H445Y) y realizaron un análisis de acoplamiento molecular (docking) con rifampicina. Los resultados de acoplamiento de estos mutantes los compararon con el rpoB de tipo nativo y concluyeron que la rifampicina inhibía más eficazmente el rpoB de tipo nativo con baja energía de unión que los mutantes de rpoB.

También Nisha y Shanthi [37] investigaron la resistencia a rifampicina de la mutación rpoB (S425L) en *M. leprae*, a través del estudio computacional del mecanismo molecular y estructural de la unión de la rifampicina a la rpoB tanto nativa como mutante. A partir de los resultados, los autores concluyeron que la diferencia en las energías de unión que observaron en el estudio de acoplamiento molecular significaba que la rifampicina es menos eficaz en el tratamiento de pacientes con la variante S425L.

Con el objetivo de analizar el mecanismo de resistencia de *Mtb* a la rifampicina debido a las mutaciones H451D/Y/R, Zhang et al. [38] combinaron la simulación de dinámica molecular, el cálculo de mecánica molecular generalizada-Born/área de superficie (MM/GBSA), el análisis de redes dinámicas y el análisis de redes de interacciones de residuos para comparar el cambio de interacción de rifampicina con ARN polimerasa de tipo nativo y tres mutantes. Posteriormente, con los resultados de MM/GBSA, los autores identificaron que la energía libre de unión de la rifampicina con tres mutantes disminuye.

CAPÍTULO II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Planteamiento del problema

En la actualidad, la enfermedad de TB sigue afectando a las personas a nivel mundial, un claro ejemplo de ello es que en 2021, aproximadamente 10.6 millones de personas enfermaron de TB en todo el mundo y 1.6 millones de personas fallecieron por TB, además se detectaron 450,000 nuevos casos de TB resistente a los fármacos de primera línea [13]. Por lo que es necesario diseñar nuevos medicamentos o mejorar el desempeño de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de la TB y realizar más estudios sobre estos fármacos para tratar de entender mejor la resistencia a ellos de la TB.

2.2 Justificación

Las propiedades electrónicas de un sistema molecular se pueden determinar con los métodos de la química computacional [39], así que el presente trabajo se enfoca en el estudio de propiedades estructurales y electrónicas de los fármacos anti-TB con métodos *ab initio* y métodos basados en DFT, debido a que estos métodos podrían explicar el comportamiento a nivel molecular de dichos fármacos y predecir propiedades, por lo tanto, la relevancia de este estudio radica en la contribución de información sobre el desempeño de estos métodos en los fármacos anti-TB de primera línea y en la importancia que tienen dichos fármacos en el tratamiento de la enfermedad. Por otro lado, desarrollar un código que realice los cálculos de algunas de las propiedades de los fármacos, como el RMSD y los índices de reactividad global, es conveniente para optimizar el manejo de los datos y obtener los resultados de forma automática, sobre todo en un estudio comparativo.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo general

Realizar un estudio computacional de las propiedades estructurales a partir del cálculo del RMSD y de reactividad química global de fármacos anti-tuberculosis de primera línea utilizando métodos *ab initio* y DFT.

2.3.2 Objetivos específicos

- Calcular la estructura molecular más estable de los fármacos anti-tuberculosis usando métodos *ab initio* y DFT.
- Realizar un código en Python que calcule el RMSD de las longitudes de enlace, los ángulos de valencia y ángulos diedros de las estructuras moleculares optimizadas de los fármacos anti-TB respecto a las estructuras reportadas por rayos-X.
- Realizar un código en Python que calcule los índices de reactividad química global de los fármacos anti-TB a partir de las energías de los orbitales frontera HOMO y LUMO.

2.4 Hipótesis

El utilizar herramientas computacionales permitirá calcular datos confiables de las propiedades estructurales y de reactividad química global de los fármacos anti-TB de una manera eficiente tanto numéricamente como gráficamente.

CAPÍTULO III. MARCO TEÓRICO

3.1 Química computacional

La química computacional involucra la predicción de propiedades químicas y físicas de compuestos mediante el uso de modelos matemáticos y computadoras [40]. Los métodos basados en mecánica cuántica pueden predecir propiedades electrónicas, ópticas, estructurales y la actividad catalítica, además, estos son los métodos más precisos [41]. Por otro lado, el método de dinámica molecular considera que el movimiento de las partículas obedece las leyes de la mecánica clásica y con este método se pueden calcular las propiedades de transporte y equilibrio de sistemas clásicos de varias partículas [42]. Los modelos de grano grueso se enfocan en construir representaciones simplificadas de sistemas complejos que mantienen las principales características químicas/físicas mediante simulaciones asequibles, además, el procedimiento de granulación puede abarcar una amplia gama de escalas de longitud [43]. Por otra parte, las simulaciones de mesoescala se utilizan para modelar los materiales que tienen una estructura con una escala de longitud del orden de cientos de nanómetros, [44].

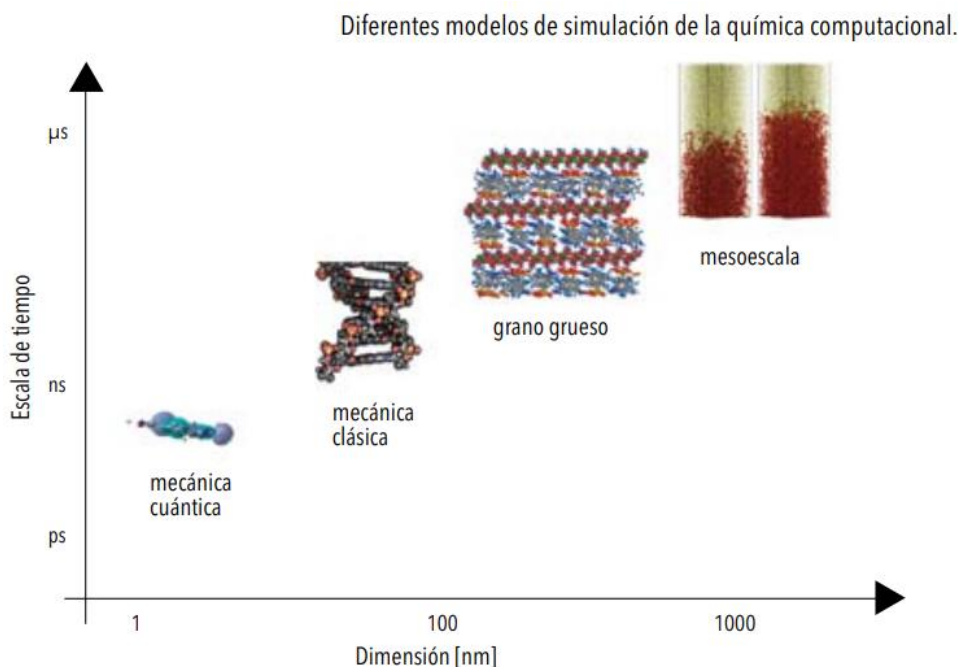


Figura 5. Diferentes modelos de simulación de la química computacional [45].

Con los métodos de la química computacional como la mecánica molecular, la dinámica molecular, los métodos *ab initio*, los métodos semiempíricos y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), se pueden investigar varios problemas químicos, por ejemplo: la geometría molecular, la reactividad química, los espectros IR, UV y NMR, mecanismos de reacción, la interacción de un sustrato con una enzima y las propiedades físicas de las sustancias, entre otros [46].

3.2 Cálculos de estructura electrónica

La teoría de la estructura electrónica se basa en las leyes de la mecánica cuántica y se enfoca a la predicción de las propiedades de los sistemas atómicos y moleculares cuando se aborda mediante métodos *ab initio* [40] y de la teoría DFT. Por lo que se describen a continuación:

Cálculos ab initio

El cálculo *ab initio* es un cálculo aproximado de mecánica cuántica, que suele realizar aproximaciones matemáticas como utilizar una forma funcional más simple para una función o encontrar una solución aproximada para una ecuación diferencial. El término *ab initio*, que en latín significa “desde el principio”, se utiliza para referirse a los cálculos que se derivan directamente de principios teóricos sin la inclusión de datos experimentales [44]. En los cálculos *ab initio* no se utilizan datos experimentales, solamente se usan los valores de las constantes físicas fundamentales [47].

Método Hartree-Fock

Los cálculos Hartree-Fock (HF) son el tipo de cálculo *ab initio* más simple [46]. En el cálculo HF, la aproximación principal es la aproximación del campo central, por lo tanto, la repulsión electrón-electrón de Coulomb se tiene en cuenta integrando el término de repulsión, por lo cual se produce un efecto promedio de la repulsión, pero no la interacción de repulsión explícita. Las energías se miden en Hartrees. Debido a la aproximación del campo central, las energías de los cálculos HF siempre son mayores que la energía exacta y tienden a un valor límite conocido como límite de Hartree-Fock a medida que se mejora el conjunto de base (basis set) [44].

Las ecuaciones de HF son una alternativa para resolver la ecuación de Schrödinger, donde el Hamiltoniano exacto es sustituido por el operador de Fock: $F\Psi = E\Psi$. Ambos términos son

diferentes porque el Hamiltoniano exacto considera que los electrones interactúan mediante un potencial Coulómbico, mientras que en el operador de Fock, éstos mantienen una interacción promedio con todos los electrones del sistema [40].

El método Hartree-Fock restringido (RHF) es cuando se tiene un sistema de capa cerrada, lo cual significa que existe una restricción para que los electrones α -spin y β -spin estén apareados en el mismo orbital espacial. Lo contrario ocurre en el método Hartree-Fock no restringido (UHF) porque el sistema de capa abierta tiene al orbital espacial del electrón α de forma independiente del electrón β [48].

Teoría del Funcional de la Densidad (DFT)

La Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) permite calcular la energía electrónica molecular a partir del cálculo de la densidad de probabilidad electrónica molecular (ρ), sin calcular la función de onda molecular [47]. Hohenberg y Kohn probaron un teorema que permitía calcular la energía del estado fundamental no degenerado de moléculas, mediante la densidad electrónica de ese estado, por lo tanto, la energía del estado fundamental es funcional de la densidad electrónica [49].

B3LYP

Uno de los funcionales más utilizados por su eficiencia y bajo costo computacional es el funcional híbrido B3LYP. El nombre del funcional B3LYP se basa en el funcional de intercambio de 3 parámetros funcionales de Becke de intercambio que forman la parte de B3, por otra parte, LYP que es el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr. Probablemente el método DFT actual más popular sigue siendo el método híbrido con corrección de gradiente LSDA que utiliza el funcional B3LYP, sin embargo, DFT proporciona frecuencias e intensidades de IR razonables, comparables a las de los cálculos de MP2, además los momentos dipolares de DFT parecen ser más precisos que los de MP2, y las geometrías obtenidas con el funcional B3LYP son precisas en el estado fundamental [46].

M06-2X

Otros funcionales que dan buenos resultados son los de la familia de Thrular. Uno de ellos es el funcional M06-2X, donde el término de 2X significa un parámetro doble de intercambio de HF, que para M06 representa con un 54%. También son muy precisos para estudios de termoquímica y cinética, además es muy eficiente para el estudio de interacciones no covalentes. A partir de 2015, M06-2X es probablemente el funcional más competitivo con B3LYP, ya que es muy eficiente cuando se incluyen metales de transición y las interacciones débiles [46].

Funciones de base

Los conjuntos de funciones de base son utilizados en los métodos basados en la función de onda, los métodos semiempíricos y los métodos DFT para representar a los orbitales de un sistema químico, formando parte del modelo químico o nivel de teoría junto con el método teórico. La selección de la base de cálculo es importante porque el tipo de funciones utilizadas influye directamente en la precisión del cálculo [40].

Bases polarizadas. La división de valencia permite cambiar el tamaño de los orbitales, pero no su forma., así que las bases de funciones con polarización evitan esta limitación adicionando orbitales con mayor momento angular respecto al requerido para la descripción del estado basal de cada átomo [40].

Base 6-31G

Esta base es reconocida por reproducir bien la estructura electrónica, en combinación con los métodos HF y DFT. Pertenece a las funciones base de valencia dividida doble zeta (ξ). En la capa interna se representa con una función de base gaussiana contraída, que contiene seis funciones de base gaussianas primitivas. La capa externa se divide en dos funciones gaussianas: una contraída con tres funciones de base gaussianas primitivas y la otra solamente es una función de base gaussiana contraída [48]. Además, se puede agregar la función de base de polarización para los átomos de la primera fila (excepto para el hidrógeno) con la denotación *6-31G** o *6-31G(d)*, por otra parte, *6-31(*)* indica que se utilizan funciones de polarización desde Na hacia arriba en los elementos de la tabla periódica [40].

3.3 Parámetros geométricos

De acuerdo con Brown et al. [50], la geometría molecular es la disposición de los átomos de una molécula en el espacio, además, las longitudes de los enlaces y los ángulos de enlace son importantes porque definen con exactitud el tamaño y la forma de una molécula en el espacio tridimensional.

Coordenadas cartesianas

Son una forma de definir la geometría de una molécula, lo cual se realiza colocando un conjunto de coordenadas cartesianas para cada átomo. En la Figura 6 se representa al etano en coordenadas cartesianas, donde, la primera columna es el elemento químico, y las otras columnas son las coordenadas x , y y z , respectivamente [44].

C	0.000000	0.000000	0.750000
C	0.000000	0.000000	-0.750000
H	0.000000	0.942641	1.083807
H	-0.816351	-0.471321	1.083807
H	0.816351	-0.471321	1.083807
H	0.816351	0.471321	-1.083807
H	-0.816351	0.471321	-1.083807
H	0.000000	-0.942641	-1.083807

Figura 6. Representación en coordenadas cartesianas del etano [44].

Coordenadas internas

Las coordenadas internas consisten en distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros [51]. La matriz-Z es la definición de la geometría de una molécula en coordenadas internas mediante el uso de una lista de distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros o conformacionales. En la Figura 7, la primera columna es el elemento químico, la segunda columna es el átomo al que se une el elemento de la primera columna para definir la longitud de enlace, la tercera columna es el valor de la longitud, la cuarta columna es el tercer átomo para formar el ángulo de valencia, la quinta columna es el valor del ángulo de valencia, la sexta columna es el cuarto átomo para formar el ángulo diedro y la séptima columna es su valor [44].

```

C
C 1 CClength
H 1 CHlength 2 CCHangle
H 1 CHlength 2 CCHangle 3 120.0
H 1 CHlength 2 CCHangle 4 120.0
H 2 CHlength 1 CCHangle 3 60.0
H 2 CHlength 1 CCHangle 4 60.0
H 2 CHlength 1 CCHangle 5 60.0

CClength 1.5
CHlength 1.0
CCHangle 109.5

```

Figura 7. Matriz-Z para el etano [44].

Los tipos de coordenadas internas son:

Longitud de enlace. Es la distancia entre los núcleos de dos átomos enlazados (r). La longitud de los enlaces simples se determina mayoritariamente por el tamaño de los átomos, ver Figura 8 [52].

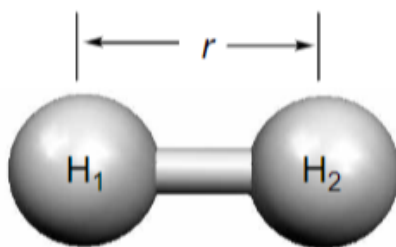


Figura 8. Estructura del H_2 indicando la longitud de enlace r [53].

Ángulo de valencia (o ángulo de enlace). Es el ángulo formado entre dos enlaces adyacentes [54]. Un ejemplo es el ángulo HOH formado entre los átomos de hidrógeno y oxígeno, ver Figura 9.

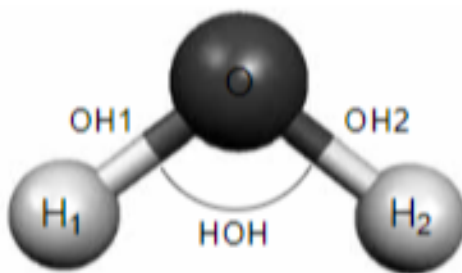


Figura 9. Estructura del H₂O indicando su ángulo de valencia HOH [53].

Ángulo diedro (o ángulo de torsión). Se define como el ángulo entre dos planos, los cuales pasan por el mismo enlace. Uno de los planos también contiene uno de los enlaces adicionales formados por uno de los extremos de enlace y el otro plano contiene uno de los enlaces adicionales formados por el otro extremo [55]. En la Figura 10 se representa al ángulo diedro como con “d”, a los ángulos de valencia con “a” y la distancia de enlace es “r”.

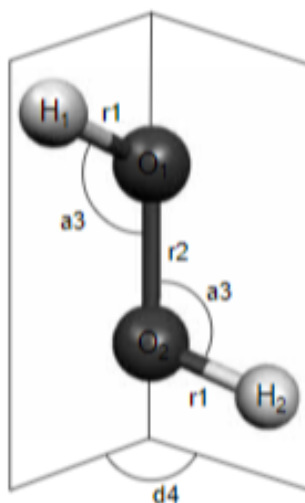


Figura 10. Estructura del H₂O₂ [53] indicando el ángulo diedro d4.

3.4 Desviación cuadrática media (RMSD)

La desviación cuadrática media (Root Mean Square Deviation, RMSD) o error cuadrático medio (Root Mean Square Error, RMSE) [56] es una métrica estándar utilizada para evaluar un modelo considerando una muestra de n observaciones y n predicciones del modelo correspondiente, y es la raíz cuadrada del error cuadrático medio (MSE) [57].

En la expresión del RMSD (ecuación 1), n es el número de parámetros considerados como distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros, $valor_{exp}$ es el dato experimental del parámetro y $valor_{teo}$ es el valor calculado del parámetro [58].

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum \Delta(valor_{exp} - valor_{teo})^2}{n}} \quad (1)$$

3.5 Reactividad química global

Orbitales moleculares frontera

El orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) es el orbital de más alta energía ocupado y LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) es el orbital de más baja energía desocupado. La Teoría de los Orbitales Moleculares Frontera (FOM) considera a los electrones del orbital HOMO como los electrones de valencia y son los que más fácilmente puede donar la molécula, mientras que el orbital LUMO contiene lugares libres para aceptar electrones. Por lo tanto, la teoría considera que la interacción entre un donador y un aceptor sucede mediante solapamiento de orbitales vacíos del aceptor y orbitales llenos del donador [59]. Estos dos orbitales y sus energías son importantes descriptores de la reactividad de una molécula. La energía gap entre los orbitales HOMO y LUMO es un índice de estabilidad importante, además es adecuada para estudiar la reactividad química de varios sistemas moleculares [60]. La energía gap se define como la diferencia entre la energía del orbital LUMO (E_{LUMO}) y la energía del orbital HOMO (E_{HOMO}) como [61]:

$$E_{gap} = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (2)$$

donde, una energía gap alta indica una alta estabilidad y a su vez baja reactividad química, por el contrario, un valor de energía gap pequeño implica baja estabilidad, por ende, indica una alta reactividad química [60].

Potencial químico y electronegatividad

El potencial químico (μ) fue definido por Parr en 1983 como el cambio de energía del sistema con respecto al número de electrones N en un potencial externo fijo $V(r)$, es decir, el potencial creado por los núcleos [62]:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (3)$$

El potencial químico está asociado con la viabilidad de un sistema para intercambiar densidad de electrones con el entorno en el estado fundamental. Se puede obtener una expresión simple de la ecuación (3) aplicando la aproximación de diferencias finitas [62]:

$$\mu \approx -\frac{(I + A)}{2} \quad (4)$$

donde I es el potencial de ionización y A es la afinidad electrónica de un átomo o molécula. En el caso de I se puede obtener una gran cantidad de valores experimentales para moléculas orgánicas, aunque para A se encuentran pocos valores experimentales [62]. Según el teorema de Koopmans, el potencial de ionización (I) se puede aproximar a la energía del orbital HOMO con signo negativo ($-E_{HOMO}$). Mientras que la afinidad electrónica (A) es el negativo de la energía del orbital LUMO ($-E_{LUMO}$), por lo tanto, en función de las energías de los orbitales moleculares frontera, el potencial químico se define como [63]:

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (5)$$

En una reacción polar, el potencial químico permite establecer la dirección de flujo de la transferencia de densidad electrónica global (Global Electron Density Transfer, GEDT), además, si es mayor la diferencia del potencial ($\Delta\mu$), mayor será la GEDT. Asimismo, en una reacción polar en la que intervienen dos moléculas, A y B, donde $\mu_A < \mu_B$, el flujo de densidad de electrones será desde la molécula B, que tiene el valor de μ más alto, hacia la molécula A, que tiene el valor de μ más bajo. Por consiguiente, B actuará como nucleófilo (donante de electrones) y A como electrófilo (aceptor de electrones) [62].

De acuerdo con [63], la electronegatividad absoluta (χ) es el negativo del potencial químico μ , y se expresa como:

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

En términos de las energías de los orbitales frontera, la electronegatividad se define como:

$$\chi = \frac{-(E_{HOMO} + E_{LUMO})}{2} \quad (7)$$

La electronegatividad es una medida de resistencia a la pérdida de densidad electrónica.

Dureza y blandura

La dureza (η) es la resistencia del potencial químico a cambiar con el número de electrones y la blandura (S) es lo contrario a la dureza, ya que un valor bajo de dureza representa una blandura alta [64]. Con base en Pearson [63], la dureza se aproxima como:

$$\eta = \frac{(I - A)}{2} \quad (8)$$

También es posible expresarla en términos de las energías de los orbitales HOMO y LUMO como [62]:

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (9)$$

Por otra parte, la blandura (s) química es el inverso de la dureza [62]:

$$s = \frac{1}{\eta} \quad (10)$$

Índice de electrofilicidad

El índice de electrofilicidad (ω) representa la energía de estabilización de los sistemas cuando se saturan con electrones que provienen del entorno. En tal sentido, los índices globales de electrofilicidad, electronegatividad y dureza, describen la reactividad de una molécula en términos de la distribución electrónica inicial en la molécula [65]. El índice de electrofilicidad se calcula como:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (11)$$

Los índices de reactividad global permiten medir la respuesta global de un sistema frente a perturbaciones externas [66].

3.6 Programación del código para el cálculo del RMSD y la reactividad química global

En este apartado se describen brevemente los conceptos que fueron más relevantes para el desarrollo del código, entre ellos se abordan términos relacionados con la programación en Python.

Google Colab

Colaboratory también se conoce como *Colab* y es un producto de *Google Research* aplicado en proyectos de aprendizaje automático, análisis de datos y educación. *Colab* permite escribir y ejecutar código arbitrario de Python en el navegador y es un servicio de cuadernos (notebooks) de *Jupyter* alojados que no necesita instalación para utilizarlo, además ofrece acceso a recursos computacionales como GPUs sin costo [67].

Lenguaje de programación Python

Python es un lenguaje de programación potente que tiene estructuras de datos eficientes de alto nivel, tipado dinámico y un sistema de programación orientado a objetos. También, es un lenguaje que se puede aprender fácilmente [68].

En el código se manipularon *DataFrames* con la ayuda de las bibliotecas de *pandas* y *NumPy*, las cuales se describen a continuación:

DataFrame

Un *DataFrame* representa una tabla rectangular de datos y contiene una colección ordenada de columnas. Cada columna puede tener un tipo de valor diferente, por ejemplo: numérico, cadena, booleano, etc. El *DataFrame* tiene un índice de fila y columna, y también se puede considerar como un *dict* (diccionario) de Series que comparten el mismo índice [69].

Pandas

Es una biblioteca de código abierto desde 2009. Python con *pandas* se utiliza en entornos académicos y comerciales, por ejemplo, economía, neurociencia, estadística, análisis web, entre otros. Algunos aspectos destacados de la biblioteca Pandas son [70]:

- Creación de un objeto *DataFrame* rápido y eficiente para la manipulación de datos con indexación integrada;
- Herramientas para leer y escribir datos entre estructuras de datos en memoria y diferentes formatos como CSV, Microsoft Excel, bases de datos SQL, archivos de texto y el formato rápido HDF5;
- Transformación y rotación flexible de conjuntos de datos;
- Fusión (*merging*) y unión (*joining*) de alto rendimiento de conjuntos de datos;

- Agregar o transformar datos con un potente grupo por (*group by*) motor que permite realizar operaciones de división, aplicación y combinación en conjuntos de datos.

Las funciones *merge* y *melt* de Pandas fueron fundamentales para el desarrollo del código para el cálculo del RMSD, por lo que se describen brevemente a continuación:

Merge. Puede unir *DataFrames* u objetos de *Series* con nombre, con una unión de estilo de base de datos y el resultado que genera *merge* es un *DataFrame* de los dos objetos fusionados. Un objeto de *Series* con nombre se considera como un *DataFrame* que contiene una sola columna y que esa columna tiene nombre [71].

Melt. La función *melt* es útil para manipular un *DataFrame* dentro de un formato en el que una o más columnas son variables de identificador (*id_vars*). Las columnas restantes se consideran como variables de medida (*value_vars*) y están sin “pivotar” en el eje de las filas, así que solo se dejan dos columnas sin identificador, la variable y el valor [72]. En la Figura 11 se muestra la manera en que se puede cambiar la organización de un *DataFrame* reducido o conciso a un *DataFrame* que contiene la misma información, pero con una distribución más larga, debido a que tiene más filas.

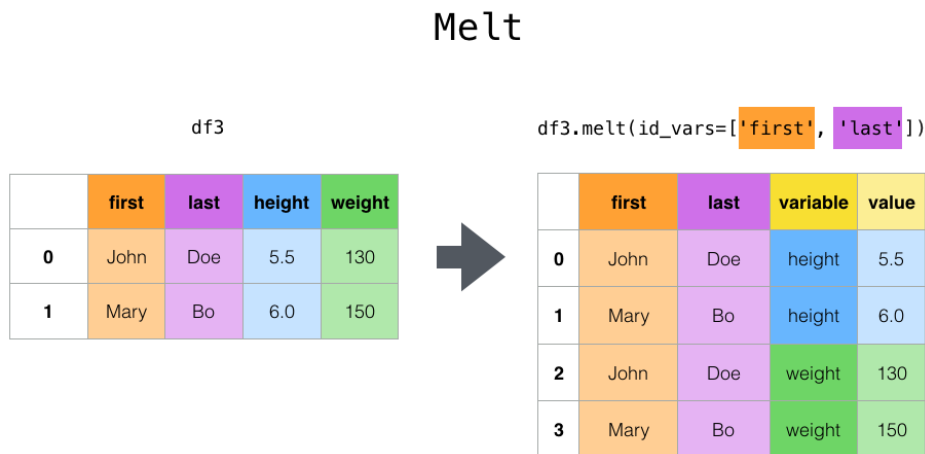


Figura 11. Reorganización de un *DataFrame* con la función *melt* [72].

NumPy

NumPy es un proyecto de código abierto con el objetivo de habilitar la computación numérica con Python y fue creado en 2005, basándose en el trabajo inicial de las bibliotecas *Numeric* y *Numarray* [73]. En general, *NumPy* es una biblioteca de Python que proporciona un

objeto de arreglo (array) multidimensional, diversos objetos derivados (como matrices) y una variedad de rutinas para operaciones rápidas en arreglos (*arrays*), que incluyen: manipulación matemática, lógica y de formas; clasificación y selección; operaciones de estadística básica y álgebra lineal básica, etc. [74].

CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA

La metodología se divide en tres secciones, la primera corresponde a los cálculos de las estructuras moleculares de las moléculas anti-TB, la segunda y tercera sección abordan el desarrollo del código para el cálculo del RMSD y de los índices de reactividad global.

4.1 Cálculo de las estructuras moleculares de las moléculas anti-tuberculosis

Las estructuras iniciales se obtuvieron del repositorio de Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) [75], el ID de CCDC de la estructura de la pirazinamida es 1240828 [76], de la isoniazida es 1180400 [77], del etambutol es 929561 [78] y de la rifampicina es 1249635 [79].

Las coordenadas cartesianas de las moléculas en las respectivas estructuras cristalográficas se obtuvieron con el programa Mercury 2022.3.0 [80] y se generaron los archivos de entrada en el programa GaussView 5.0 [81]. Posteriormente, en el programa Gaussian 09 [82] se realizaron los cálculos de optimización para cada una de las estructuras con los métodos HF [83], B3LYP [84, 85] y M06-2X [86] con la base 6-31G(d) [87, 88].

Las palabras clave (*keywords*) de la ruta de trabajo (#) y *Geom* para los cálculos de optimización son primordiales para el correcto funcionamiento del código del cálculo del RMSD y de los índices de reactividad global, por lo tanto, se describe brevemente el significado de estas palabras clave de Gaussian:

Ruta de trabajo (#)

El programa Gaussian [89] define que la sección de ruta de un trabajo del programa Gaussian inicia con el signo “#” y el resto de la sección está en formato libre. Las formas alternativas de “#” se utilizan: para generar el nivel de impresión normal con *#N* (valor predeterminado); *#P* para imprimir información adicional sobre la máquina (tiempo de ejecución) y de la convergencia en el *SCF*; y *#T* para generar una salida concisa con la información y los resultados esenciales.

Geom

Con esta palabra clave se establece el origen de la entrada de especificación de moléculas, las opciones relacionadas con las definiciones de coordenadas y la salida relacionada con la geometría. Además, *Geom* controla la información que se imprime relacionada con la geometría, por lo que esta palabra clave no es significativa cuando no se elige por lo menos una opción de selección de elementos [90].

Las distancias de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros son opciones relacionadas con la salida y se describen a continuación:

- **Distancia (*Distance*)**. Se solicita la impresión de la matriz de distancias atómicas, la cual se imprime de forma predeterminada para moléculas con menos de 50 átomos. Por otro lado, *NoDistance* elimina esta salida.
- **CÁngulo (*CAngle*)**. Se imprimen los ángulos interatómicos usando cortes de distancia para determinar átomos enlazados, mientras que *Angle* imprime los ángulos interatómicos para *Opt=Z-matrix*, utilizando la matriz-Z para determinar los átomos que están enlazados. Por otra parte, *NoAngle* (valor predeterminado) significa que no se imprimirán los ángulos.
- **CDiedro (*CDihedral*)**. Se requiere para imprimir los ángulos diedros utilizando cortes de distancia para determinar la "conectividad". *Dihedral* imprime los ángulos diedros para *Opt=Z-matrix* y se emplea información de conectividad de la matriz-Z para determinar los átomos enlazados. Por el contrario, *NoDihedral* (valor predeterminado) no imprime los ángulos [90].

En la ruta de trabajo (#) de los cálculos de optimización realizados, se utilizaron las palabras clave del nivel de impresión *p* y las especificaciones (*distance,angle,dihedral*) de "geom". En el Anexo 1 se mencionan más detalles de la sintaxis de la sección de la ruta de trabajo de los cálculos.

4.2 Programación del código para el cálculo de RMSD de las moléculas anti-tuberculosis

El código presentado en este trabajo (código del Anexo 1) se desarrolló con la versión 3.9.16 de Python [91], utilizando las bibliotecas *Pandas* versión 1.3.5 [92, 93] y *NumPy* [94] versión 1.21.6. El procedimiento general de este código consistió en primer lugar en importar las bibliotecas de *Pandas* y *NumPy*, además de cargar al entorno de *Colab* el archivo de salida (output) de Gaussian. Después se copió toda su información dentro de un *DataFrame*, se localizaron los datos de los parámetros iniciales y se realizó la limpieza de los datos con algunas funciones de las bibliotecas. Posteriormente se filtró la información de las longitudes de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros mediante la comparación de los datos contenidos en la tabla de los parámetros iniciales (*Initial Parameters*) y los datos de la matriz de distancias en Ångstroms (*Distance matrix (Angstroms)*), ángulos interatómicos (*Interatomic angles*) y los ángulos diedros (*Dihedral angles*)

que se imprimen con la palabra clave *Geom*. Para los parámetros optimizados (*Optimized Parameters*) se repitió el mismo procedimiento desde la limpieza de datos.

Finalmente, se unieron los valores de los parámetros iniciales con los parámetros optimizados dentro de un *DataFrame* para las distancias de enlace, otro para los ángulos de valencia y uno para los ángulos diedros, y se calcularon los RMSD utilizando la (ecuación (1)) para cada uno de ellos. En la Figura 14 se representa este procedimiento y el cálculo de los índices de reactividad global, sin embargo, el método de cálculo de los índices de reactividad global se aborda en la sección 4.3. A continuación se describen los procedimientos más importantes efectuados durante el desarrollo del código.

Lectura de los archivos de salida de Gaussian en formato *output* (.out)

En el código, se usó una función de Python llamada *open*, que es útil para leer archivos de texto, con la cual se logró leer los archivos de salida de Gaussian del tipo *output* con extensión “out” y después se manipularon todos los datos para copiarlos dentro de un *DataFrame*.

En el primer paso de inicialización de los archivos de salida de los cálculos de optimización de Gaussian, el programa imprime una tabla con los valores iniciales (Initial Parameters) de las variables a optimizar. Cuando se realizan optimizaciones en coordenadas internas redundantes, esta tabla no solo tiene las coordenadas presentes en la sección de especificación de la molécula, sino que también muestra todas las coordenadas en uso [95].

Localización de los parámetros optimizados

El primer *DataFrame* contiene todos los datos del archivo de salida (*output*), por lo cual fue necesario implementar unas líneas de código para localizar únicamente los datos de los parámetros optimizados que cumplen con los criterios de convergencia del programa Gaussian. Por lo tanto, el código busca los cuatro “YES” que responden a las preguntas de convergencia en el cálculo de optimización de geometría de Gaussian: fuerza máxima (*Maximum force*), fuerza RMS (*RMS force*), desplazamiento máximo (*maximum displacement*) y desplazamiento RMS (*RMS displacement*). A continuación se encuentran los datos de los parámetros optimizados, como se muestra en la Figura 12. La Figura 13 representa el *DataFrame* de esta información localizada dentro del archivo de optimización de Gaussian.

```

Item              Value      Threshold  Converged?
Maximum Force    0.000105   0.000450   YES
RMS Force        0.000029   0.000300   YES
Maximum Displacement 0.000884   0.001800   YES
RMS Displacement 0.000232   0.001200   YES
Predicted change in Energy=-1.237806D-07
Optimization completed.
  -- Stationary point found.

-----
!   Optimized Parameters   !
! (Angstroms and Degrees) !
-----
! Name Definition          Value      Derivative Info.      !
-----
! R1 R(1,5)                1.3201   -DE/DX = -0.0001     !
! R2 R(1,9)                1.3161   -DE/DX = 0.0001      !
! R3 R(2,9)                1.0743   -DE/DX = 0.0         !
! R4 R(3,11)              0.9932   -DE/DX = 0.0001     !
! R5 R(4,11)              0.9942   -DE/DX = 0.0         !
! R6 R(5,6)                1.388    -DE/DX = 0.0001     !

```

Figura 12. Preguntas de convergencia en el cálculo de optimización de geometría de Gaussian y el inicio de los parámetros optimizados de la pirazinamida calculados con el método HF.

index	Todo el texto
7781	Item Value Threshold Converged?
7782	Maximum Force 0.000105 0.000450 YES
7783	RMS Force 0.000029 0.000300 YES
7784	Maximum Displacement 0.000884 0.001800 YES
7785	RMS Displacement 0.000232 0.001200 YES
7786	Predicted change in Energy=-1.237806D-07
7787	Optimization completed.
7788	-- Stationary point found.
7789	-----
7790	! Optimized Parameters !
7791	! (Angstroms and Degrees) !
7792	-----
7793	! Name Definition Value Derivative Info. !
7794	-----
7795	! R1 R(1,5) 1.3201 -DE/DX = -0.0001 !
7796	! R2 R(1,9) 1.3161 -DE/DX = 0.0001 !
7797	! R3 R(2,9) 1.0743 -DE/DX = 0.0 !
7798	! R4 R(3,11) 0.9932 -DE/DX = 0.0001 !
7799	! R5 R(4,11) 0.9942 -DE/DX = 0.0 !
7800	! R6 R(5,6) 1.388 -DE/DX = 0.0001 !

Figura 13. DataFrame que representa las preguntas de convergencia en el cálculo de optimización de geometría de Gaussian y el inicio de los parámetros optimizados de la pirazinamida calculados con el método HF.

Obtención del *DataFrame* de la tabla de los parámetros iniciales y optimizados

La tabla de parámetros iniciales (*Initial Parameters*) contiene las distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros del sistema molecular obtenidos de las estructuras cristalográficas que se optimizarán. La tabla de parámetros optimizados (*Optimized Parameters*) tiene los parámetros geométricos optimizados. Para obtener ambas tablas se aplican las mismas instrucciones para la eliminación de los espacios en blanco y extracción de los datos referentes a los parámetros geométricos. Esto se debe a que las instrucciones se encuentran dentro de una declaración *for* que itera para los parámetros iniciales y parámetros optimizados. De hecho, la obtención de los *DataFrames* de la matriz de distancias, ángulos interatómicos y ángulos diedros son similares, porque sus comandos correspondientes también se encuentran dentro de la misma declaración *for*. La creación de estos *DataFrames* se aborda a continuación.

Creación del *DataFrame* de la matriz de distancias de los parámetros iniciales y optimizados

La matriz de distancias [*Distance matrix (angstroms)*] contiene los valores de las longitudes de enlace presentes entre todos los átomos del sistema molecular, sin embargo, dentro del archivo de salida de Gaussian, se puede observar que la matriz de distancias se muestra con máximo 5 columnas, por lo que en la parte inferior se imprimen las siguientes 5 columnas, y así sucesivamente hasta imprimir la misma cantidad de columnas que el número de átomos del sistema molecular. En la Figura 15 se encuentra un ejemplo de la matriz de distancias de los datos iniciales de la pirazinamida calculados con el método HF y con las palabras clave de *#P* y *Geom*.

Para obtener todos los valores de las longitudes de enlace es necesario cambiar la distribución de la matriz de distancias, programando líneas de código para tomar todos los valores de las columnas y unirlos en una misma tabla hasta que el número de columnas sea igual al número de átomos (n) del sistema molecular y que el número de filas sea igual a n . En la Figura 16 se muestra la matriz de distancias de la pirazinamida distribuida en un *DataFrame* de 14 columnas y 14 filas, porque la molécula de la pirazinamida contiene 14 átomos.

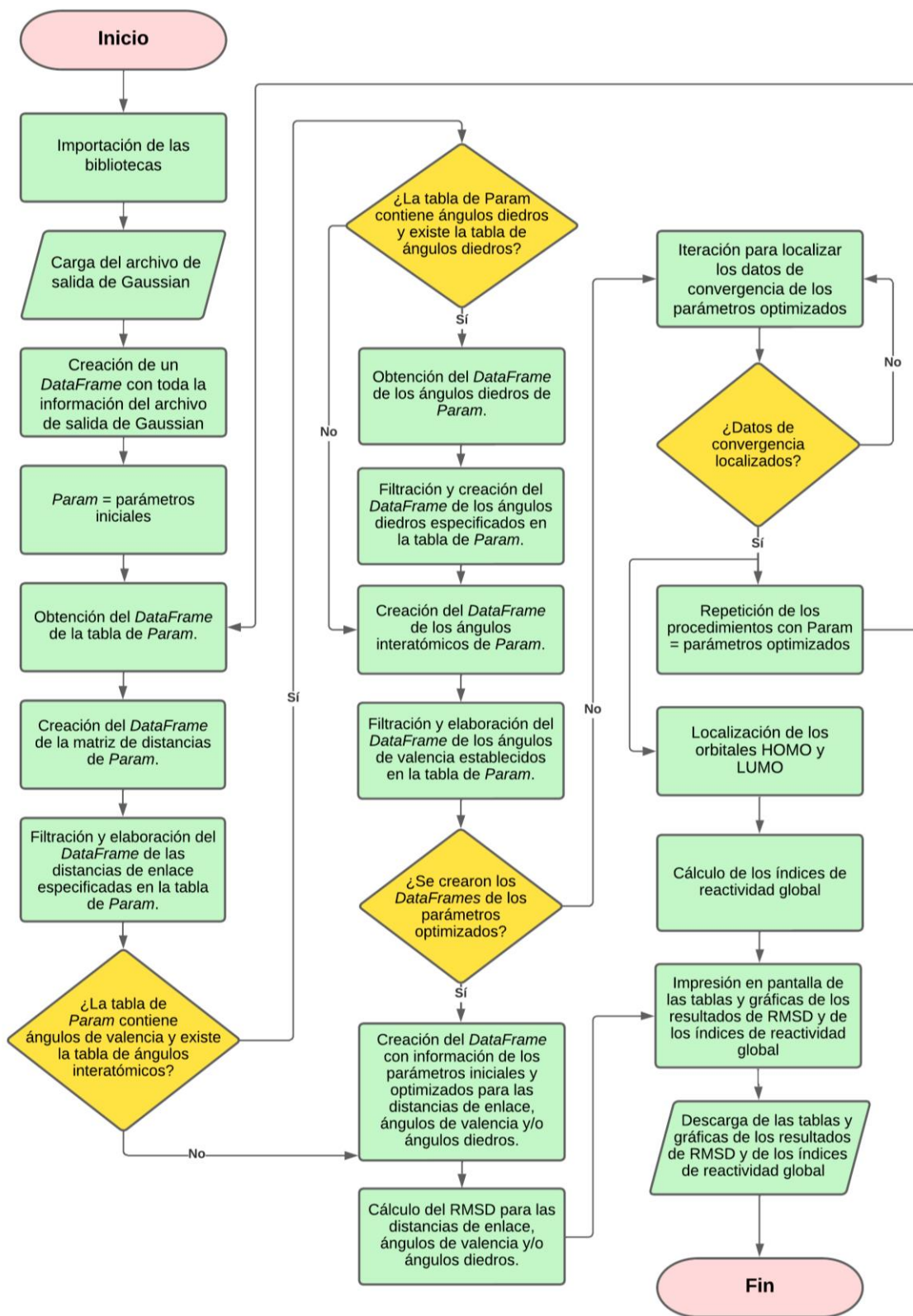


Figura 14. Esquema del procedimiento para el cálculo de los RMSD e índices de reactividad global.

Distance matrix (angstroms):

		1	2	3	4	5
1	N	0.000000				
2	H	1.920732	0.000000			
3	H	2.374194	4.028932	0.000000		
4	H	3.587252	5.393712	1.495622	0.000000	
5	C	1.343728	3.085673	2.488433	3.214680	0.000000
6	C	2.383874	3.573417	3.847223	4.401196	1.382918
7	N	2.808883	3.222097	4.804116	5.577477	2.378474
8	C	2.390905	2.030700	4.714145	5.778151	2.668122
9	C	1.353654	0.918255	3.694960	4.940609	2.280599
10	C	2.428769	4.344520	1.870818	1.914974	1.499854
11	N	2.719796	4.546899	0.865886	0.870880	2.403769
12	O	3.545214	5.418328	2.982352	2.463581	2.366503
13	H	3.242531	4.562822	4.279802	4.509137	2.024719
14	H	3.299948	2.399984	5.643536	6.766147	3.677276
		6	7	8	9	10
6	C	0.000000				
7	N	1.328840	0.000000			
8	C	2.274801	1.352695	0.000000		
9	C	2.656934	2.380906	1.374762	0.000000	
10	C	2.508020	3.744173	4.167895	3.654157	0.000000
11	N	3.665032	4.781344	4.919134	4.072586	1.309311
12	O	2.817320	4.144857	4.886191	4.643570	1.240897
13	H	1.000831	2.036514	3.197098	3.646265	2.615111
14	H	3.184900	2.032344	1.018873	2.084140	5.176310
		11	12	13	14	
11	N	0.000000				
12	O	2.243962	0.000000			
13	H	3.904865	2.452111	0.000000		
14	H	5.901941	5.877281	4.041256	0.000000	

Figura 15. Matriz de distancias de los datos iniciales de la pirazinamida.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
numer_atom														
N1	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H2	1.920732	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H3	2.374194	4.028932	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H4	3.587252	5.393712	1.495622	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C5	1.343728	3.085673	2.488433	3.214680	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C6	2.383874	3.573417	3.847223	4.401196	1.382918	0.000000	-	-	-	-	-	-	-	-
N7	2.808883	3.222097	4.804116	5.577477	2.378474	1.328840	0.000000	-	-	-	-	-	-	-
C8	2.390905	2.030700	4.714145	5.778151	2.668122	2.274801	1.352695	0.000000	-	-	-	-	-	-
C9	1.353654	0.918255	3.694960	4.940609	2.280599	2.656934	2.380906	1.374762	0.000000	-	-	-	-	-
C10	2.428769	4.344520	1.870818	1.914974	1.499854	2.508020	3.744173	4.167895	3.654157	0.000000	-	-	-	-
N11	2.719796	4.546899	0.865886	0.870880	2.403769	3.665032	4.781344	4.919134	4.072586	1.309311	0.000000	-	-	-
O12	3.545214	5.418328	2.982352	2.463581	2.366503	2.817320	4.144857	4.886191	4.643570	1.240897	2.243962	0.000000	-	-
H13	3.242531	4.562822	4.279802	4.509137	2.024719	1.000831	2.036514	3.197098	3.646265	2.615111	3.904865	2.452111	0.000000	-
H14	3.299948	2.399984	5.643536	6.766147	3.677276	3.184900	2.032344	1.018873	2.084140	5.176310	5.901941	5.877281	4.041256	0.000000

Figura 16. Matriz de distancias redistribuida de los datos iniciales de la pirazinamida.

En la Figura 16, las columnas del *DataFrame* son 1, 2, 3...14, y representan la etiqueta del número de átomo del sistema molecular realizada por Gaussian. El índice del *DataFrame* contiene los valores N1, H2, H3...H14, donde las letras antes de los números corresponden al símbolo del elemento químico y los números a su etiqueta de número de átomo establecidas por el programa Gaussian.

La información contenida dentro del *DataFrame* de la matriz de distancias redistribuida (n número de columnas por n número de filas) se reorganiza con la función *melt* de *Pandas*, realizando un procedimiento similar al de la Figura 11. Con esta función se obtiene un *DataFrame* que solo tiene dos columnas: el enlace y su valor. Además, este *DataFrame* omite a los enlaces que no contenían ningún valor dentro de la matriz de distancias, y este es el *DataFrame* definitivo de esta etapa. La Figura 17 es un ejemplo con los datos iniciales de la estructura de la pirazinamida con el método HF y las palabras clave *#P* y *Geom* de Gaussian. El *DataFrame* tiene 2 columnas y 91 filas. El mismo procedimiento se aplica a los datos de los parámetros optimizados para obtener el *DataFrame* correspondiente.

	Enlace	Ángstroms
0	N1-H2	1.920732
1	N1-H3	2.374194
2	N1-H4	3.587252
3	N1-C5	1.343728
4	N1-C6	2.383874
...
86	N11-H13	3.904865
87	N11-H14	5.901941
88	O12-H13	2.452111
89	O12-H14	5.877281
90	H13-H14	4.041256
91 rows × 2 columns		

Figura 17. *DataFrame* de la matriz de distancias de los datos iniciales de la pirazinamida.

Creación del *DataFrame* de los ángulos de valencia de los parámetros iniciales y optimizados

Para crear un *DataFrame* con los datos de los ángulos interatómicos o de valencia contenidos en la sección de *Interatomic angles* del archivo de salida de Gaussian, se definió una función en Python llamada *angles_all*, que se encarga de borrar los espacios en blanco, separar la información de los ángulos utilizando expresiones regulares y organizar los datos dentro de un *DataFrame* de dos columnas: los átomos que conforman el ángulo y su valor. Este procedimiento se aplica para la creación de los *DataFrames* de los ángulos interatómicos de los datos iniciales y optimizados.

Creación del *DataFrame* de los ángulos diedros de los parámetros iniciales y optimizados

Con la función *angles_all*, también es posible obtener los datos de los ángulos diedros (*Dihedral angles*) del archivo de salida de Gaussian, cambiando las expresiones regulares y adecuándolas a los ángulos diedros. Por lo tanto, también se aplica esta función para la creación de los *DataFrames* de los ángulos diedros de los datos iniciales y optimizados.

Filtración y creación de los *DataFrames* de las longitudes de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros de los parámetros iniciales y optimizados

Se definió la función *enlazar* que se encarga de localizar, procesar y unir los valores de las distancias de enlace de la tabla de parámetros iniciales con sus correspondientes distancias del *DataFrame* definitivo de la matriz de distancias de los datos iniciales, donde la unión dentro de esta función se logró con la función *merge* de *Pandas*. El resultado de la función *enlazar* es un *DataFrame* que solamente tiene las longitudes en común de las distancias de enlace de la tabla de los parámetros iniciales y las distancias provenientes de la matriz de distancias, además de sus valores de ambos *DataFrames*. Por este motivo, se considera a esta parte del procedimiento como un filtro.

La misma función se aplica para los ángulos de valencia y ángulos diedros contenidos en la tabla de parámetros iniciales con los de *Interatomic angles* y los de *Dihedral angles*, por lo que se crean dos *DataFrames*, uno con la información de los ángulos de valencia y otro con la información de los ángulos diedros. Por último, las mismas operaciones se aplican para los parámetros optimizados.

Creación del *DataFrame* con información de los parámetros iniciales y optimizados de las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros.

Se definió la función *fin_cal* para crear un *DataFrame* que tiene la unión de los valores de los parámetros iniciales con sus correspondientes parámetros optimizados. Por ejemplo, esta función genera un *DataFrame* con la unión de los valores de los parámetros iniciales de las distancias de enlace con los valores de sus parámetros optimizados correspondientes. La misma función se emplea para crear los *DataFrames* de los ángulos de valencia y ángulos diedros, por ende, los resultados de este proceso son tres *DataFrames* que se pueden considerar como los *DataFrames* finales.

Cálculo de RMSD para las distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros.

Con los datos del *DataFrame* final de las longitudes de enlace, que contienen los parámetros iniciales y optimizados para las distancias de enlace, se realiza el cálculo de RMSD con la ecuación (1). El mismo procedimiento se realizó para los ángulos de valencia y ángulos diedros con sus propios *DataFrames*.

Impresión en pantalla de los resultados de RMSD y *DataFrames*

En esta etapa se realiza la impresión en pantalla de los resultados de los cálculos de RMSD y los *DataFrames* finales de las distancias de enlace, de los ángulos de valencia y de los ángulos diedros.

También se imprimen los resultados de los cálculos de los índices de reactividad global, cuyo procedimiento se describe en la siguiente sección, al igual que la explicación de la descarga de todos los resultados.

4.3 Programación del código para el cálculo de los índices de reactividad global de las moléculas anti-tuberculosis

A continuación, se describen los procedimientos más importantes efectuados para el desarrollo del código (presentado en el Anexo 1) para la obtención de los índices de reactividad global.

Localización de los orbitales HOMO y LUMO

Para realizar el cálculo de los índices de reactividad global se programó una sección del código para encontrar los valores de los orbitales HOMO y LUMO dentro del archivo de salida de

Gaussian. Una vez que se han ubicado los criterios de convergencia en el cálculo de optimización de Gaussian, se localiza en los datos las energías de los orbitales moleculares en las filas de los valores de energía de los orbitales ocupados “Alpha occ. eigenvalues” y en las filas de los valores de energía de los orbitales virtuales “Alpha virt. eigenvalues”. El valor del orbital molecular HOMO es el último valor correspondiente a los valores “Alpha occ. eigenvalues” y el orbital molecular LUMO es el primer valor correspondiente a los valores “Alpha virt. eigenvalues”, como se muestra en la Figura 18.

```

The electronic state is 1-A.
Alpha occ. eigenvalues -- -20.53092 -15.61156 -15.60051 -15.58507 -11.36015
Alpha occ. eigenvalues -- -11.29545 -11.29527 -11.29385 -11.29019 -1.40020
Alpha occ. eigenvalues -- -1.33289 -1.24633 -1.21573 -1.07652 -0.93325
Alpha occ. eigenvalues -- -0.91304 -0.82338 -0.76159 -0.73180 -0.71628
Alpha occ. eigenvalues -- -0.67662 -0.64573 -0.61318 -0.61250 -0.57053
Alpha occ. eigenvalues -- -0.56444 -0.50959 -0.45108 -0.44907 -0.41376
Alpha occ. eigenvalues -- -0.40738 -0.36738
Alpha virt. eigenvalues -- 0.07496 0.10452 0.23934 0.24184 0.25983
Alpha virt. eigenvalues -- 0.29635 0.30086 0.31057 0.35791 0.37108
Alpha virt. eigenvalues -- 0.44103 0.47044 0.48695 0.50587 0.55925
Alpha virt. eigenvalues -- 0.58216 0.62401 0.66753 0.71087 0.71742
Alpha virt. eigenvalues -- 0.75322 0.75458 0.79245 0.81747 0.83313
Alpha virt. eigenvalues -- 0.84928 0.85882 0.88150 0.92344 0.92756
Alpha virt. eigenvalues -- 0.94093 0.97522 1.00390 1.01468 1.05623
Alpha virt. eigenvalues -- 1.07080 1.07737 1.08146 1.09817 1.11594
Alpha virt. eigenvalues -- 1.14685 1.16634 1.17334 1.21737 1.24572
Alpha virt. eigenvalues -- 1.26357 1.28831 1.33571 1.34337 1.36361
Alpha virt. eigenvalues -- 1.38811 1.47883 1.50361 1.52611 1.55760
Alpha virt. eigenvalues -- 1.58647 1.66336 1.68821 1.68862 1.74519
Alpha virt. eigenvalues -- 1.75617 1.76732 1.77417 1.77852 1.90289
Alpha virt. eigenvalues -- 1.91398 1.96768 2.06212 2.06329 2.09147
Alpha virt. eigenvalues -- 2.12875 2.17727 2.20316 2.21443 2.22910
Alpha virt. eigenvalues -- 2.33794 2.39100 2.42996 2.46444 2.49976
Alpha virt. eigenvalues -- 2.53056 2.53472 2.56523 2.58597 2.62122
Alpha virt. eigenvalues -- 2.65759 2.68870 2.70985 2.82694 2.83659
Alpha virt. eigenvalues -- 2.86521 2.93293 2.98239 2.98651 3.07038
Alpha virt. eigenvalues -- 3.09865 3.10537 3.12254 3.22614 3.30101
Alpha virt. eigenvalues -- 3.38341 3.47236 3.59836 3.84827 4.26230
Alpha virt. eigenvalues -- 4.38767 4.43848 4.50316 4.60548 4.69778
Alpha virt. eigenvalues -- 4.84279 4.91685 5.02462

```

Figura 18. Valores de las energías de los orbitales moleculares ocupados “Alpha occ. eigenvalues” y virtuales “Alpha virt. eigenvalues” de la pirazinamida calculados con el método HF.

Posteriormente se crea un *DataFrame* con las filas que contienen a estos valores, como se muestra en la Figura 19.

index	Alpha MOs
0	Alpha occ. eigenvalues -- -0.40738 -0.36738
1	Alpha virt. eigenvalues -- 0.07496 0.10452 0.23934 0.24184 0.25983

Figura 19. *DataFrame* de la localización de los valores de las energías de los orbitales HOMO y LUMO de la pirazinamida calculados con el método HF.

Posteriormente, se elige el valor más alto de la fila que contiene “Alpha occ. eigenvalues” como el orbital HOMO, mientras que el orbital LUMO es el valor más bajo de la fila de “Alpha virt. eigenvalues”. Ambos valores se representan en un *DataFrame* como el de la Figura 20.

	Orbitales	Valor
0	HOMO	-0.36738
1	LUMO	0.07496

Figura 20. *DataFrame* de los valores de las energías de los orbitales HOMO y LUMO de la pirazinamida calculados con el método HF.

Cálculos de los índices de reactividad global

Se usaron los valores de las energías de los orbitales HOMO y LUMO para calcular la energía gap (E_{gap}) (ecuación (2)) y los índices de reactividad global como son: el potencial químico (μ) (ecuación (5)), la electronegatividad (χ) (ecuación (7)), la dureza (η) (ecuación (9)), la blandura (s) (ecuación (10)) y el índice de electrofilicidad (ω) (ecuación (11)). Los resultados se colocan dentro de un *DataFrame* y se imprimen en pantalla.

Descarga de los resultados de RMSD, de los índices de reactividad global y de los *DataFrames*

Se descargan todos los resultados de los índices de reactividad global, de RMSD y las tablas de los parámetros geométricos en un archivo de Excel. Además, en la interfase de *Colab* se pueden descargar las gráficas en archivos con formato de imagen (ver Anexo 1), las cuales fueron creadas con las bibliotecas de *pandas* [92, 93] y *Matplotlib* [96].

CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Estructuras moleculares de las moléculas anti-tuberculosis

Se calcularon las estructuras moleculares optimizadas de las moléculas de pirazinamida, isoniazida, etambutol y rifampicina con los métodos HF, B3LYP y M06-2X, con la base 6-31G(d). Las energías electrónicas absolutas en unidades atómicas (u.a.) y relativas en kcal/mol en los diferentes métodos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Energías electrónicas absolutas (en u.a.) y relativas (en kcal/mol) de las estructuras moleculares optimizadas de las moléculas anti-tuberculosis.

Moléculas	Energías	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Pirazinamida	Absolutas (u.a.)	-430.4745	-433.0254	-432.8502
	Relativas (kcal/mol)	1600.7139	0.0000	109.9396
Isoniazida	Absolutas (u.a.)	-469.4707	-472.3028	-472.1073
	Relativas (kcal/mol)	1777.1696	0.0000	122.6781
Etambutol	Absolutas (u.a.)	-651.2310	-655.4249	-655.1185
	Relativas (kcal/mol)	2631.7120	0.0000	192.2689
Rifampicina	Absolutas (u.a.)	-2778.1444	-2795.1176	-2794.0112
	Relativas (kcal/mol)	10650.8442	0.0000	694.2765

En la Tabla 1 se observa que en general los valores de energía calculados en el método B3LYP con la base 6-31G(d) son menores que en HF/6-31G(d) y M06-2X/6-31G(d), por lo tanto, las estructuras más estables energéticamente son las calculadas en el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d).

En la Figura 21 se muestran las estructuras moleculares optimizadas con el método M06-2X/6-31G(d) de las moléculas anti-tuberculosis.

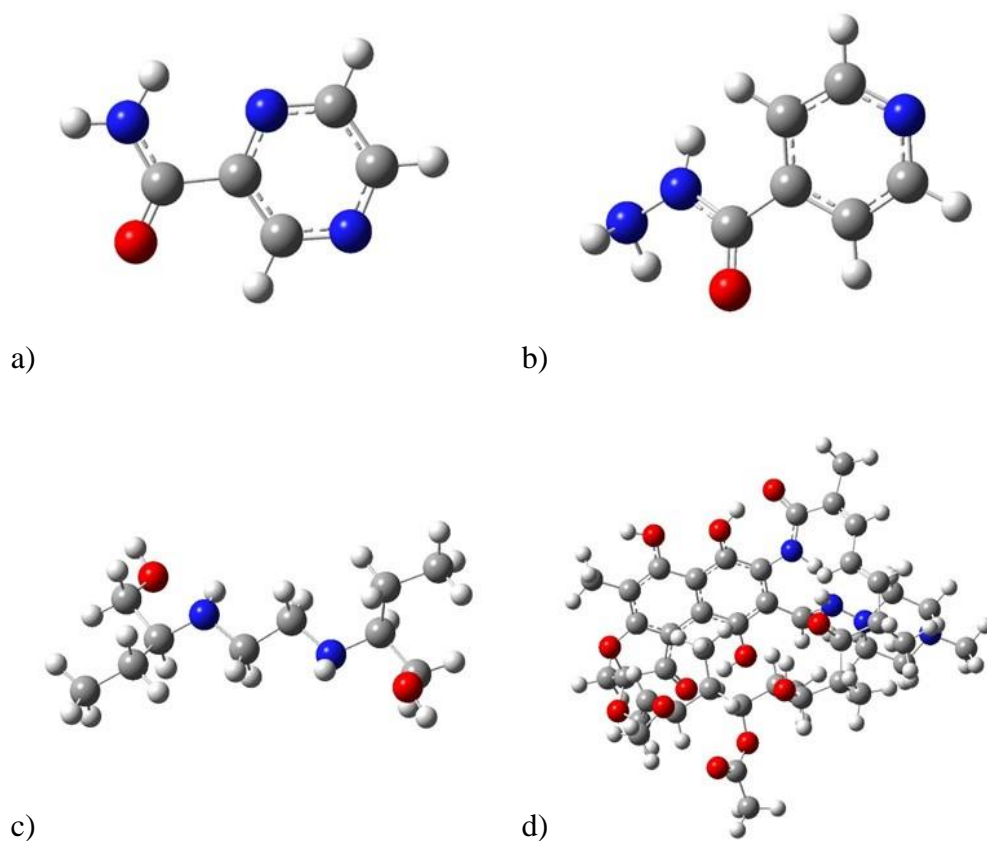


Figura 21. Estructuras moleculares optimizadas en el nivel de teoría M06-2X/6-31G(d) de las moléculas anti-tuberculosis: a) Pirazinamida, b) Isoniazida, c) Etambutol y d) Rifampicina.

5.2 Valores de RMSD de las moléculas anti-tuberculosis

Todos los resultados se obtienen de la ejecución del código programado (ver manual en el anexo 1). El código del Anexo 1 se ejecuta para cada sistema molecular en cada uno de los métodos (HF, B3LYP y M06-2X). Por otra parte, el código del Anexo 2 funciona con los resultados provenientes de las ejecuciones del código del Anexo 1. El código del Anexo 2 se utiliza para agrupar los resultados de todos los métodos usados para un solo sistema molecular, es decir, reúne los resultados de un estudio comparativo. De este modo, el código del Anexo 2 genera una tabla de las distancias de enlaces, otra para los ángulos de valencia y una para los ángulos diedros de un sistema molecular para todos los métodos empleados, además realiza gráficas de los resultados de RMSD con las bibliotecas de *Pandas* [92, 93] y *Matplotlib* [96].

Resultados de la pirazinamida

La Tablas 2, 3 y 4 muestran las distancias de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros, respectivamente, con el valor calculado de RMSD para la pirazinamida, los cuales se imprimen en pantalla cuando el código del Anexo 2 se ejecuta o se pueden descargar en un archivo de Excel, dependiendo de la elección del usuario.

Tabla 2. Distancias de enlace y RMSD de la pirazinamida calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
N1-C5	1.343728	1.320149	1.341127	1.334136
N1-C9	1.353654	1.316113	1.335285	1.330977
H2-C9	0.918255	1.074337	1.087850	1.086437
H3-N11	0.865886	0.993171	1.010178	1.009375
H4-N11	0.870880	0.994187	1.008738	1.008191
C5-C6	1.382918	1.387980	1.399471	1.395129
C5-C10	1.499854	1.505342	1.510102	1.509056
C6-N7	1.328840	1.319336	1.337439	1.332825
C6-H13	1.000831	1.071833	1.085694	1.085519
N7-C8	1.352695	1.317800	1.337605	1.332816
C8-C9	1.374762	1.386849	1.397709	1.395044
C8-H14	1.018873	1.074683	1.088160	1.086814
C10-N11	1.309311	1.342151	1.356447	1.351141
C10-O12	1.240897	1.200603	1.225540	1.217917
RMSD		0.070762	0.077735	0.077209

Tabla 3. Ángulos de valencia y RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C5-N1-C9	115.447600	117.254800	116.477500	116.266800
N1-C5-C6	121.915000	121.450700	121.666900	122.068500
N1-C5-C10	117.220500	118.902900	118.718900	118.680500
C6-C5-C10	120.864400	119.646400	119.614200	119.251000
C5-C6-N7	122.575700	121.352900	121.914900	121.710200
C5-C6-H13	115.354500	120.392000	119.939200	119.859300
N7-C6-H13	121.250800	118.255000	118.145900	118.430500
C6-N7-C8	116.056000	116.931700	116.119100	116.086500
N7-C8-C9	121.602200	121.844900	122.194700	122.276000

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
N7-C8-H14	117.260100	117.353900	117.043000	117.051600
C9-C8-H14	120.351600	120.801200	120.762300	120.672500
N1-C9-H2	114.062900	117.629900	117.248100	117.310200
N1-C9-C8	122.396100	121.164800	121.626900	121.592100
H2-C9-C8	123.420400	121.205300	121.125000	121.097700
C5-C10-N11	117.511600	115.061400	114.008400	113.924500
C5-C10-O12	119.111400	120.744000	121.286200	121.042200
N11-C10-O12	123.241600	124.194600	124.705400	125.033200
H3-N11-H4	118.892400	120.250400	120.965300	121.039700
H3-N11-C10	117.184900	121.232600	119.984000	120.094500
H4-N11-C10	121.583700	118.516800	119.050700	118.865800
RMSD		2.247620	2.124814	2.143387

Tabla 4. Ángulos diedros y RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [76].

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C9-N1-C5-C6	0.542100	-0.013600	0.004800	-0.006600
C5-N1-C9-H2	-176.576000	180.026300	180.010500	179.998600
C10-C5-C6-N7	179.088700	179.999100	-180.004500	-179.986800
H13-C6-N7-C8	170.035400	180.014400	180.014700	180.003300
N7-C8-C9-N1	0.589900	0.031100	0.002900	0.018600
N7-C8-C9-H2	176.358200	-180.008200	-180.014700	-179.991600
H14-C8-C9-N1	-168.976200	180.014100	-180.006000	-179.986600
H14-C8-C9-H2	6.792100	-0.025300	-0.023600	0.003200
C5-C10-N11-H3	-20.485300	0.064900	-0.020900	0.028900
C5-C10-N11-H4	177.079400	179.899800	180.002700	179.960000
O12-C10-N11-H3	163.789600	-179.936600	-180.017700	-179.970400
O12-C10-N11-H4	1.354300	-0.101800	0.005900	-0.039300
C9-N1-C5-C10	-179.364400	-179.990800	180.009900	179.999200
C5-N1-C9-C8	-0.443500	-0.011700	-0.006400	-0.011300
N1-C5-C6-N7	-0.814400	0.022000	0.000600	0.019000
N1-C5-C6-H13	-170.558000	-179.995800	-180.018700	-179.996200
C10-C5-C6-H13	9.345100	-0.018800	-0.023900	-0.002000
N1-C5-C10-N11	-1.907700	-0.031200	-0.002400	-0.015500
N1-C5-C10-O12	174.000400	179.970300	179.994500	179.983800
C6-C5-C10-N11	178.184800	179.991200	180.002600	179.990000
C6-C5-C10-O12	-5.907200	-0.007400	-0.000500	-0.010700
C5-C6-N7-C8	0.883800	-0.003100	-0.004300	-0.011600
C6-N7-C8-C9	-0.773600	-0.022400	0.002600	-0.006200
C6-N7-C8-H14	169.100900	-180.005900	180.011200	179.998800
RMSD		7.544225	7.533336	7.536922

Adicionalmente, el código de Anexo 2 genera las gráficas de los resultados de RMSD, como se muestran en la Figura 22. Estas gráficas se imprimen en pantalla y se pueden copiar o descargar como imagen.

En la Figura 22 se puede observar que los valores de RMSD obtenidos con los métodos B3LYP y M06-2X son muy similares entre ellos, sin embargo, HF es el método que se aproxima mejor a los datos cristalográficos de las distancias de enlace de la pirazinamida. Para los ángulos de valencia ocurre lo contrario, ya que los resultados de RMSD obtenidos en los métodos B3LYP y M06-2X son menores a los de HF. Por último, se observa que los resultados de RMSD de los ángulos diedros son parecidos entre los tres métodos. En resumen, los resultados obtenidos en los tres métodos utilizados no presentan cambios estructurales significativos respecto a los reportados en rayos X.

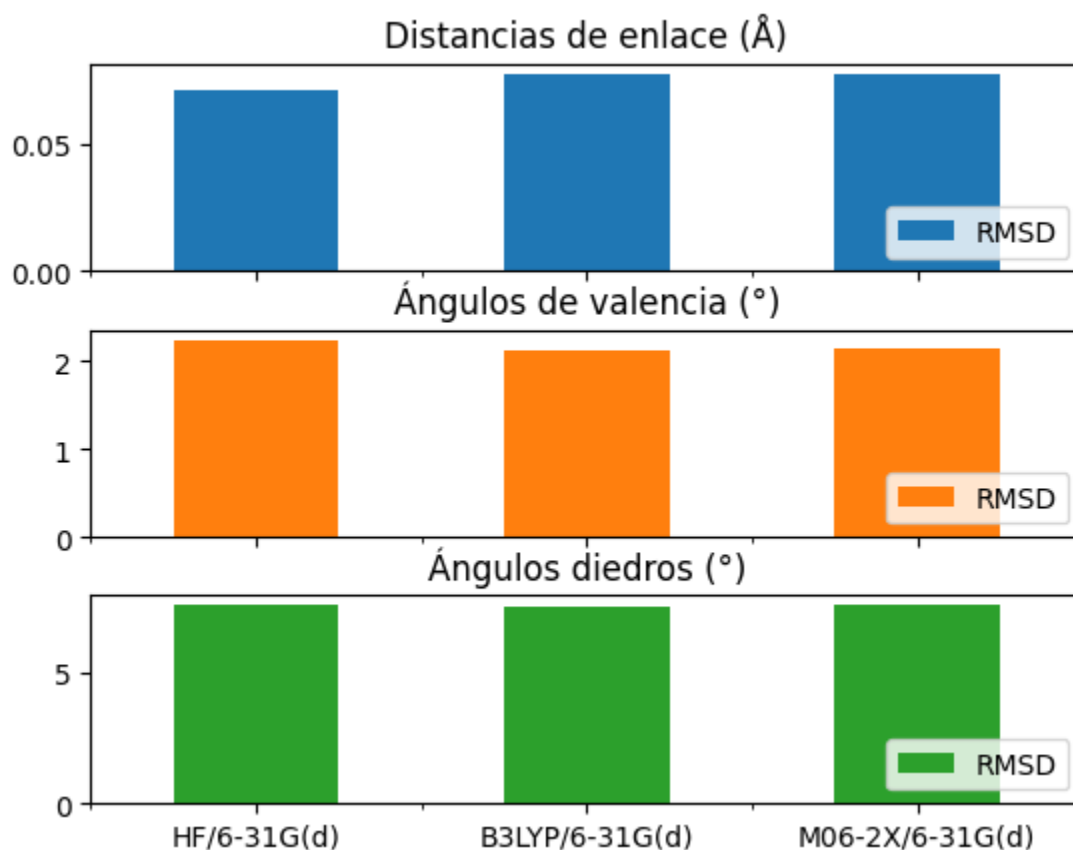


Figura 22. Resultados de RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Resultados de la isoniazida

Las Tablas 5, 6 y 7 muestran las distancias de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros, con el valor calculado de RMSD para la isoniazida. La gráfica de la Figura 23 muestra los valores de RMSD para los 3 métodos de cálculo utilizados HF, B3LYP y M06-2X.

Tabla 5. Distancias de enlace y RMSD de la isoniazida calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C1-C7	1.485141	1.503704	1.503218	1.501977
C1-O13	1.232103	1.199263	1.226431	1.218261
C1-N17	1.332533	1.355325	1.373493	1.366969
N2-H6	1.070650	1.002686	1.022947	1.021625
N2-H16	1.017054	1.001289	1.020904	1.019068
N2-N17	1.412653	1.391858	1.413450	1.403179
C3-C5	1.394208	1.385749	1.395768	1.393014
C3-H14	1.074722	1.075579	1.088704	1.087491
C3-N15	1.335351	1.318812	1.337922	1.333182
H4-N17	1.095649	0.993224	1.011186	1.010365
C5-C7	1.387691	1.386692	1.399321	1.393505
C5-H12	1.026837	1.073871	1.085976	1.085558
C7-C9	1.402364	1.385695	1.397705	1.391966
H8-C9	1.088776	1.072431	1.084588	1.084422
C9-C11	1.385867	1.383499	1.393569	1.390938
H10-C11	1.056347	1.075370	1.088494	1.087317
C11-N15	1.333659	1.321617	1.340232	1.335472
RMSD		0.035438	0.031130	0.030868

Tabla 6. Ángulos de valencia y RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C7-C1-O13	122.290400	121.794800	122.338700	122.315900
C7-C1-N17	115.558900	115.803100	115.843800	115.604700
O13-C1-N17	122.047000	122.402100	121.817400	122.079300
H6-N2-H16	103.159000	106.870400	105.095300	105.354600
H6-N2-N17	108.777200	108.755600	106.314100	106.775700
H16-N2-N17	100.609800	108.245400	107.017300	107.052200
C5-C3-H14	122.235100	120.109300	120.067100	120.128500
C5-C3-N15	123.566400	123.556500	123.839400	123.790800

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H14-C3-N15	114.041100	116.333900	116.092800	116.080000
C3-C5-C7	119.778500	118.363000	118.603900	118.320800
C3-C5-H12	124.418700	119.758000	119.791700	119.976100
C7-C5-H12	115.709200	121.853000	121.573300	121.670600
C1-C7-C5	125.169600	123.364600	123.839200	123.564100
C1-C7-C9	118.282000	118.342900	118.152400	117.954000
C5-C7-C9	116.547900	118.284800	117.997900	118.474100
C7-C9-H8	114.092900	120.365500	119.664800	119.694100
C7-C9-C11	119.400000	118.420600	118.715400	118.439400
H8-C9-C11	126.501100	121.213500	121.619500	121.866200
C9-C11-H10	118.704300	120.224400	120.211500	120.284100
C9-C11-N15	124.083300	123.560800	123.812500	123.748800
H10-C11-N15	117.211700	116.214600	115.975900	115.967100
C3-N15-C11	116.531000	117.804300	117.020000	117.214300
C1-N17-N2	120.714100	121.128100	120.047500	119.904500
C1-N17-H4	128.065000	120.084800	119.163400	119.639700
N2-N17-H4	110.980700	114.201900	113.439600	114.109700
RMSD		3.450966	3.263394	3.241045

Tabla 7. Ángulos diedros y RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [77].

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
O13-C1-C7-C5	-160.481900	-152.601500	-157.667700	-157.423700
O13-C1-C7-C9	19.243100	26.367800	21.129400	21.543000
N17-C1-C7-C5	15.882600	27.390800	22.460000	22.686700
N17-C1-C7-C9	-164.392400	-153.639800	-158.742900	-158.346600
C7-C1-N17-N2	-173.685000	174.703600	172.026200	173.155000
C7-C1-N17-H4	0.152500	20.104400	23.917400	22.764500
O13-C1-N17-N2	2.689200	-5.304100	-7.846800	-6.734900
O13-C1-N17-H4	176.526800	-159.903300	-155.955600	-157.125400
H6-N2-N17-C1	-84.215200	-41.211500	-26.473000	-32.394500
H6-N2-N17-H4	100.978200	114.776500	123.339600	119.540100
H16-N2-N17-C1	23.742900	74.551400	85.449700	80.047200
H16-N2-N17-H4	-151.063700	-129.460600	-124.737700	-128.018100
H14-C3-C5-C7	-178.690000	-179.487500	-179.640700	-179.627100
H14-C3-C5-H12	-2.364100	-1.309400	-1.634100	-1.665800
N15-C3-C5-C7	-3.524500	0.337800	0.038500	0.049700
N15-C3-C5-H12	172.801400	178.515900	178.045200	178.011100
H14-C3-N15-C11	179.118700	179.103600	179.060000	179.006400
C3-C5-C7-C1	-178.678900	179.556500	179.663400	179.869100
H12-C5-C7-C1	4.684500	1.418600	1.693900	1.944100
H12-C5-C7-C9	-175.044800	-177.551400	-177.105000	-177.017600
C9-C11-N15-C3	-1.978700	0.187000	0.312500	0.355600
H10-C11-N15-C3	177.696400	-179.670600	-179.587200	-179.557900

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C5-C3-N15-C11	3.595700	-0.727800	-0.630900	-0.682500
C3-C5-C7-C9	1.591800	0.586600	0.864500	0.907400
C1-C7-C9-H8	0.991000	-0.314000	-0.201200	-0.425200
C1-C7-C9-C11	-179.845600	179.903700	179.978900	179.777200
C5-C7-C9-H8	-179.260300	178.708600	178.667300	178.595300
C5-C7-C9-C11	-0.096900	-1.073700	-1.152600	-1.202300
C7-C9-C11-H10	-179.375100	-179.430400	-179.519100	-179.501400
C7-C9-C11-N15	0.295500	0.717500	0.585300	0.588600
H8-C9-C11-H10	-0.325100	0.789300	0.664700	0.705600
H8-C9-C11-N15	179.345500	-179.062900	-179.231000	-179.204300
RMSD		14.483478	17.816220	16.196064

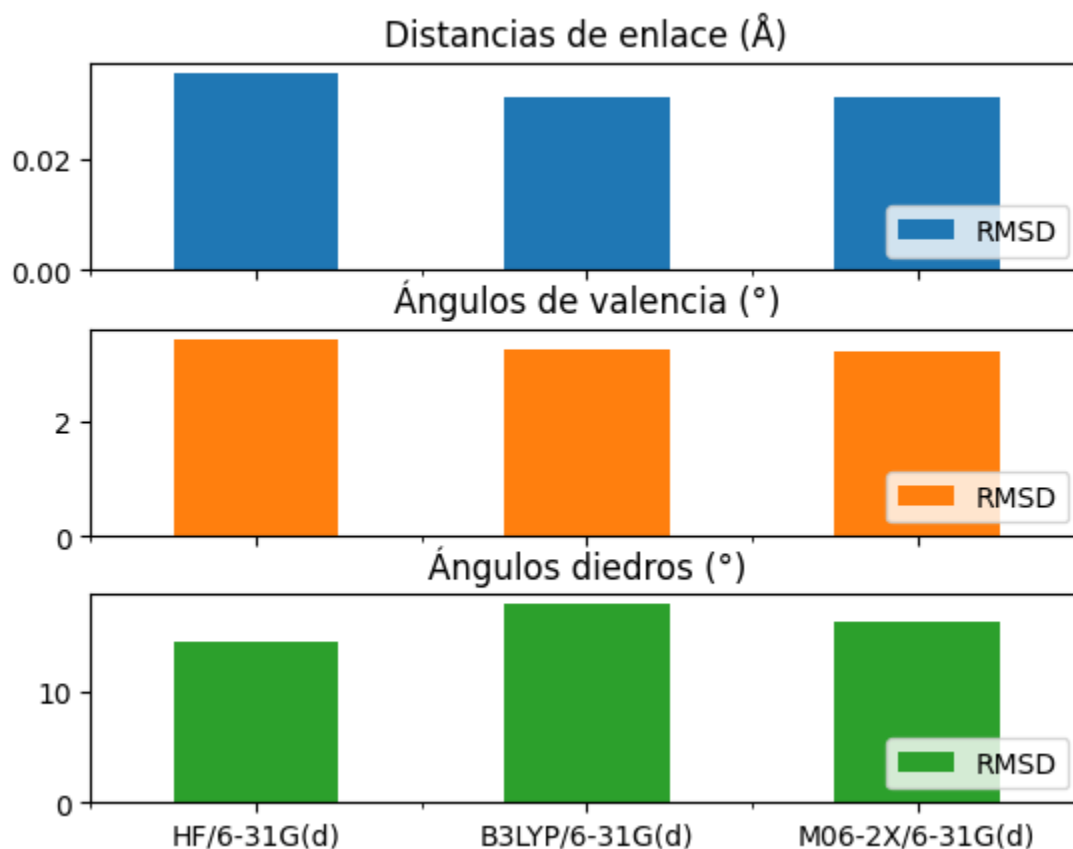


Figura 23. Resultados de RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

En la Figura 23 se muestra que las distancias de enlace y los ángulos de valencia optimizados con los métodos B3LYP y M06-2X tienen mayor concordancia con los datos

reportados en rayos X, en comparación con el método HF. Además, los resultados de RMSD de las distancias se aproximan a 0 y los valores de RMSD de los ángulos de valencia son pequeños, del orden de 3.2 a 3.4 °, pero los RMSD de los ángulos diedros son diferentes en los tres métodos, donde el método HF tiene el menor valor de RMSD. Por lo cual se puede observar que el método HF es el que mejor se correlaciona con los datos de rayos X para esta molécula.

Resultados del etambutol

Las Tablas 8, 9 y 10 muestran las distancias de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros, con el valor calculado de RMSD para el etambutol. La Figura 24 muestra las gráficas con los valores calculados de RMSD en los 3 métodos de cálculo utilizados HF, B3LYP y M06-2X.

Tabla 8. Distancias de enlace y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C1-H2	0.960098	1.085127	1.095925	1.094055
C1-H3	0.960136	1.085457	1.095781	1.093430
C1-H4	0.959254	1.086440	1.097005	1.095751
C1-C5	1.514009	1.530714	1.533847	1.528693
C5-H6	0.969764	1.084073	1.096219	1.095253
C5-H7	0.969450	1.087009	1.098212	1.096876
C5-C8	1.529646	1.535237	1.540557	1.531174
C8-H9	0.979829	1.093738	1.108754	1.108601
C8-C13	1.512057	1.522969	1.528124	1.521714
C8-N35	1.471842	1.456301	1.467469	1.458778
C10-H11	0.970071	1.091159	1.105382	1.104012
C10-H12	0.969939	1.085169	1.098188	1.097491
C10-C16	1.513270	1.524118	1.530851	1.523319
C10-N35	1.468573	1.451931	1.462131	1.455946
C13-H14	0.970257	1.085227	1.098953	1.097778
C13-H15	0.970248	1.087717	1.101184	1.100512
C13-O37	1.415073	1.407950	1.429526	1.419118
C16-H17	0.970071	1.087603	1.100136	1.099665
C16-H18	0.970529	1.089229	1.103446	1.101837
C16-N36	1.469737	1.449532	1.459105	1.455070
C19-H20	0.980377	1.088884	1.101483	1.100855
C19-C21	1.532768	1.539512	1.547097	1.538178
C19-C28	1.521423	1.523095	1.529303	1.521708
C19-N36	1.473117	1.454764	1.466665	1.460730
C21-H22	0.970149	1.085760	1.096871	1.095987
C21-H23	0.970081	1.085497	1.096897	1.096452

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C21-C24	1.512384	1.530064	1.533667	1.527356
C24-H25	0.960276	1.087414	1.097878	1.096467
C24-H26	0.959770	1.084487	1.095504	1.093994
C24-H27	0.959922	1.085515	1.096048	1.093603
C28-H29	0.969675	1.085277	1.098752	1.097489
C28-H30	0.969954	1.086526	1.100431	1.098817
C28-O38	1.412387	1.408413	1.430002	1.420334
H31-N35	0.823729	1.001366	1.019866	1.019668
H32-N36	0.824884	1.001621	1.018837	1.020008
H33-O37	0.991175	0.946449	0.968450	0.965662
H34-O38	0.896515	0.946264	0.968204	0.965734
RMSD		0.097627	0.107643	0.106725

Tabla 9. Ángulos de valencia y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H2-C1-H3	109.406900	107.192000	107.217300	107.291200
H2-C1-H4	109.481300	107.665100	107.517900	107.744100
H2-C1-C5	109.476200	112.574300	112.421500	112.126900
H3-C1-H4	109.480600	107.573300	107.569100	107.713300
H3-C1-C5	109.474400	110.452800	110.711500	110.798900
H4-C1-C5	109.507900	111.160800	111.177300	110.969700
C1-C5-H6	108.641600	108.264400	108.526500	108.734900
C1-C5-H7	108.695600	110.300400	110.497900	110.783900
C1-C5-C8	114.184400	114.798400	114.723800	114.147100
H6-C5-H7	107.664900	105.887100	105.836500	106.389700
H6-C5-C8	108.735000	108.548000	108.286800	108.378600
H7-C5-C8	108.729700	108.656100	108.576400	108.099000
C5-C8-H9	109.114500	108.855500	108.442600	108.459300
C5-C8-C13	110.099300	111.020200	111.223400	111.273300
C5-C8-N35	111.420900	110.672400	111.005600	110.762500
H9-C8-C13	109.069400	107.111600	107.115900	107.286500
H9-C8-N35	109.058900	111.085000	111.319100	111.485500
C13-C8-N35	108.037700	108.045100	107.681500	107.537500
H11-C10-H12	108.023600	106.692800	106.438600	106.772000
H11-C10-C16	109.426100	109.000100	108.944500	108.913800
H11-C10-N35	109.439700	112.787300	113.317000	113.273200
H12-C10-C16	109.443300	108.603400	108.533000	108.310500
H12-C10-N35	109.465700	109.241600	108.922900	109.179300
C16-C10-N35	110.988300	110.374200	110.509200	110.227400
C8-C13-H14	109.532100	110.330700	110.234900	110.145900
C8-C13-H15	109.515000	109.032100	108.721000	108.514000
C8-C13-O37	110.653500	108.374100	107.929800	107.555200
H14-C13-H15	108.073900	108.413300	108.429800	108.801900
H14-C13-O37	109.529000	110.134400	110.632300	110.616900
H15-C13-O37	109.493100	110.549800	110.877100	111.179200
C10-C16-H17	109.763500	109.114300	109.100600	109.178700

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C10-C16-H18	109.739300	108.491000	108.280200	108.431600
C10-C16-N36	109.502600	110.174200	110.306600	110.067600
H17-C16-H18	108.244700	106.782200	106.494200	106.787600
H17-C16-N36	109.793100	108.002700	107.665700	107.673400
H18-C16-N36	109.780000	114.134300	114.816100	114.554200
H20-C19-C21	107.175800	108.294900	108.194100	108.627400
H20-C19-C28	107.173100	106.406800	106.534000	107.064200
H20-C19-N36	107.157900	107.011300	106.901200	107.301600
C21-C19-C28	112.044800	112.832000	112.533700	111.849700
C21-C19-N36	115.157300	114.320200	114.893600	114.374000
C28-C19-N36	107.746500	107.538700	107.331000	107.291300
C19-C21-H22	109.042500	108.191400	108.221200	108.478500
C19-C21-H23	109.038100	108.835500	108.519500	108.198900
C19-C21-C24	112.779100	114.732100	114.644500	113.822100
H22-C21-H23	107.755800	106.693500	106.692600	106.946300
H22-C21-C24	109.063300	108.539700	108.775400	109.539600
H23-C21-C24	109.038000	109.542100	109.686700	109.619600
C21-C24-H25	109.484100	111.466400	111.434500	111.302500
C21-C24-H26	109.465700	111.827700	111.841600	110.847800
C21-C24-H27	109.470300	110.541100	110.839600	111.065200
H25-C24-H26	109.449200	107.980100	107.789500	108.125700
H25-C24-H27	109.461500	107.456200	107.423900	107.649700
H26-C24-H27	109.496600	107.369500	107.297900	107.696600
C19-C28-H29	109.512900	108.266300	108.199900	108.260800
C19-C28-H30	109.465200	110.630800	110.480800	110.456100
C19-C28-O38	110.594700	108.550300	107.915700	107.159400
H29-C28-H30	108.132300	108.315800	108.439400	108.719900
H29-C28-O38	109.534300	110.645600	110.947900	111.195800
H30-C28-O38	109.560000	110.412300	110.829000	111.011600
C8-N35-C10	113.649600	115.426300	114.844300	114.302400
C8-N35-H31	106.649200	107.588200	106.320600	106.480800
C10-N35-H31	108.559500	108.208000	107.977700	108.403500
C16-N36-C19	114.888700	117.194100	116.670400	115.261100
C16-N36-H32	104.880200	110.678700	110.343800	109.715200
C19-N36-H32	108.964100	109.125900	108.213300	107.423500
C13-O37-H33	109.445700	109.696300	108.034400	108.524100
C28-O38-H34	106.551800	109.713500	108.017000	108.524700
RMSD		1.638790	1.692568	1.619899

Tabla 10. Ángulos diedros y RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [78].

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
N35-C8-C13-H14	178.425700	-178.228700	-178.848500	178.467600
N35-C8-C13-H15	-63.216400	-59.272200	-60.118500	-62.527400
C13-C8-N35-C10	-170.856800	-157.657200	-158.804000	-164.102100
N35-C10-C16-H17	-66.328400	-62.241000	-62.900300	-64.272500
N35-C10-C16-H18	52.511800	53.742600	52.619500	51.719800
H11-C10-N35-C8	46.838600	59.229800	55.942000	50.105800
H12-C10-N35-C8	-71.374300	-59.235600	-62.321300	-68.722800
C16-C10-N35-C8	167.712900	-178.581000	178.535800	172.418100
C28-C19-C21-H22	-164.275500	179.647300	-176.914500	174.366600
C28-C19-C21-H23	-46.863500	-64.785400	-61.498600	-69.952000
C28-C19-C21-C24	74.413000	58.324400	61.495700	52.156600
N36-C19-C21-H22	-40.668700	-57.048300	-53.679000	-63.408600
N36-C19-C21-H23	76.743300	58.519000	61.736900	52.272800
N36-C19-C21-C24	-161.980200	-178.371200	-175.268800	174.381300
N36-C19-C28-H29	59.453600	52.198200	52.827100	50.303000
N36-C19-C28-H30	177.841500	170.744700	171.396700	169.236000
H20-C19-N36-C16	-60.811900	-57.830300	-60.183200	-64.697600
C21-C19-N36-C16	58.295800	62.071100	59.866900	55.860800
C28-C19-N36-C16	-175.852600	-171.813700	-174.161700	-179.460700
H2-C1-C5-H6	177.523700	173.816700	174.650200	169.352000
H2-C1-C5-H7	60.635700	58.384700	59.021300	52.773600
H2-C1-C5-C8	-60.936800	-64.751500	-64.110000	-69.522700
H3-C1-C5-H6	57.597500	54.035900	54.760500	49.505900
H3-C1-C5-H7	-59.290500	-61.396100	-60.868400	-67.072400
H3-C1-C5-C8	179.137000	175.467700	176.000200	170.631200
H4-C1-C5-H6	-62.438400	-65.298200	-64.748900	-70.106300
H4-C1-C5-H7	-179.326400	179.269800	179.622100	173.315400
H4-C1-C5-C8	59.101100	56.133600	56.490800	51.019000
C1-C5-C8-H9	-47.157600	-46.473600	-47.303400	-57.502200
C1-C5-C8-C13	72.513500	71.192300	70.233400	60.281800
C1-C5-C8-N35	-167.635200	-168.829100	-169.890100	179.848100
H6-C5-C8-H9	74.330400	74.803400	74.067600	63.820400
H6-C5-C8-C13	-165.998500	-167.530700	-168.395600	-178.395600
H6-C5-C8-N35	-46.147200	-47.552100	-48.519100	-58.829300
H7-C5-C8-H9	-168.711300	-170.486000	-171.459400	178.743300
H7-C5-C8-C13	-49.040200	-52.820100	-53.922600	-63.472700
H7-C5-C8-N35	70.811100	67.158500	65.954000	56.093600
C5-C8-C13-H14	-59.692500	-56.698600	-57.018300	-60.065800
C5-C8-C13-H15	58.665400	62.257900	61.711700	58.939200
C5-C8-C13-O37	179.458500	-177.354700	-177.948100	179.307400
H9-C8-C13-H14	60.005900	62.023300	61.320700	58.425400
H9-C8-C13-H15	178.363800	-179.020200	-179.949300	177.430400
H9-C8-C13-O37	-60.843000	-58.632800	-59.609200	-62.201400
N35-C8-C13-O37	57.576800	61.115200	60.221600	57.840800
C5-C8-N35-C10	68.079900	80.597800	79.230600	74.112600
C5-C8-N35-H31	-172.340300	-158.495400	-161.430200	-166.228100
H9-C8-N35-C10	-52.430300	-40.445800	-41.674600	-46.760300
H9-C8-N35-H31	67.149500	80.461000	77.664500	72.898900
C13-C8-N35-H31	-51.277000	-36.750300	-39.464800	-44.442900
H11-C10-C16-H17	54.554000	62.150400	62.213600	60.573700

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H11-C10-C16-H18	173.394100	178.134000	177.733400	176.565900
H11-C10-C16-N36	-66.041600	-56.261600	-55.857700	-57.413100
H12-C10-C16-H17	172.745600	178.027500	177.720900	176.339300
H12-C10-C16-H18	-68.414200	-65.988900	-66.759300	-67.668500
H12-C10-C16-N36	52.150000	59.615500	59.649700	58.352500
N35-C10-C16-N36	173.076100	179.347000	179.028500	177.740700
H11-C10-N35-H31	-71.649200	-61.340400	-62.469900	-68.468800
H12-C10-N35-H31	170.137900	-179.805800	179.266800	172.702600
C16-C10-N35-H31	49.225100	60.848800	60.123900	53.843500
C8-C13-O37-H33	-136.865100	-174.180300	-169.586900	-170.911900
H14-C13-O37-H33	102.284200	65.041900	69.731500	68.758600
H15-C13-O37-H33	-16.058900	-54.742100	-50.610000	-52.242900
C10-C16-N36-C19	168.964200	166.216800	168.646100	168.640400
C10-C16-N36-H32	-71.435100	-67.792100	-67.347900	-69.973300
H17-C16-N36-C19	48.386600	47.124700	49.696900	49.728000
H17-C16-N36-H32	167.987300	173.115700	173.702900	171.114200
H18-C16-N36-C19	-70.496300	-71.448300	-68.698400	-68.881800
H18-C16-N36-H32	49.104400	54.542700	55.307600	52.504500
H20-C19-C21-H22	78.429000	62.132300	65.654100	56.410900
H20-C19-C21-H23	-164.158900	177.699600	-178.930100	172.092300
H20-C19-C21-C24	-42.882500	-59.190600	-55.935800	-65.799200
H20-C19-C28-H29	-55.577000	-62.189200	-61.398000	-64.618700
H20-C19-C28-H30	62.810900	56.357300	57.171600	54.314300
H20-C19-C28-O38	-176.382600	177.651600	178.481600	175.358200
C21-C19-C28-H29	-172.874100	179.189400	-179.809100	176.495600
C21-C19-C28-H30	-54.486200	-62.264100	-61.239400	-64.571400
C21-C19-C28-O38	66.320300	59.030200	60.070600	56.472500
N36-C19-C28-O38	-61.352000	-67.961000	-67.293300	-69.720100
H20-C19-N36-H32	-178.119100	175.415300	174.728300	172.684000
C21-C19-N36-H32	-59.011500	-64.683300	-65.221600	-66.757500
C28-C19-N36-H32	66.840200	61.431900	60.749800	57.921000
C19-C21-C24-H25	48.843500	52.776200	53.932100	51.320800
C19-C21-C24-H26	-71.133900	-68.208900	-66.795900	-69.064100
C19-C21-C24-H27	168.838900	172.219900	173.512700	171.249900
H22-C21-C24-H25	-72.456200	-68.355900	-67.354400	-70.302400
H22-C21-C24-H26	167.566300	170.658900	171.917700	169.312800
H22-C21-C24-H27	47.539200	51.087800	52.226200	49.626800
H23-C21-C24-H25	170.120000	175.506300	176.296200	172.641700
H23-C21-C24-H26	50.142600	54.521100	55.568200	52.256900
H23-C21-C24-H27	-69.884500	-65.050000	-64.123200	-67.429100
C19-C28-O38-H34	143.837100	171.025300	169.455400	170.895500
H29-C28-O38-H34	23.044200	52.357100	51.080100	52.765500
H30-C28-O38-H34	-95.412700	-67.546200	-69.451300	-68.412400
RMSD		11.569663	10.227957	12.390229

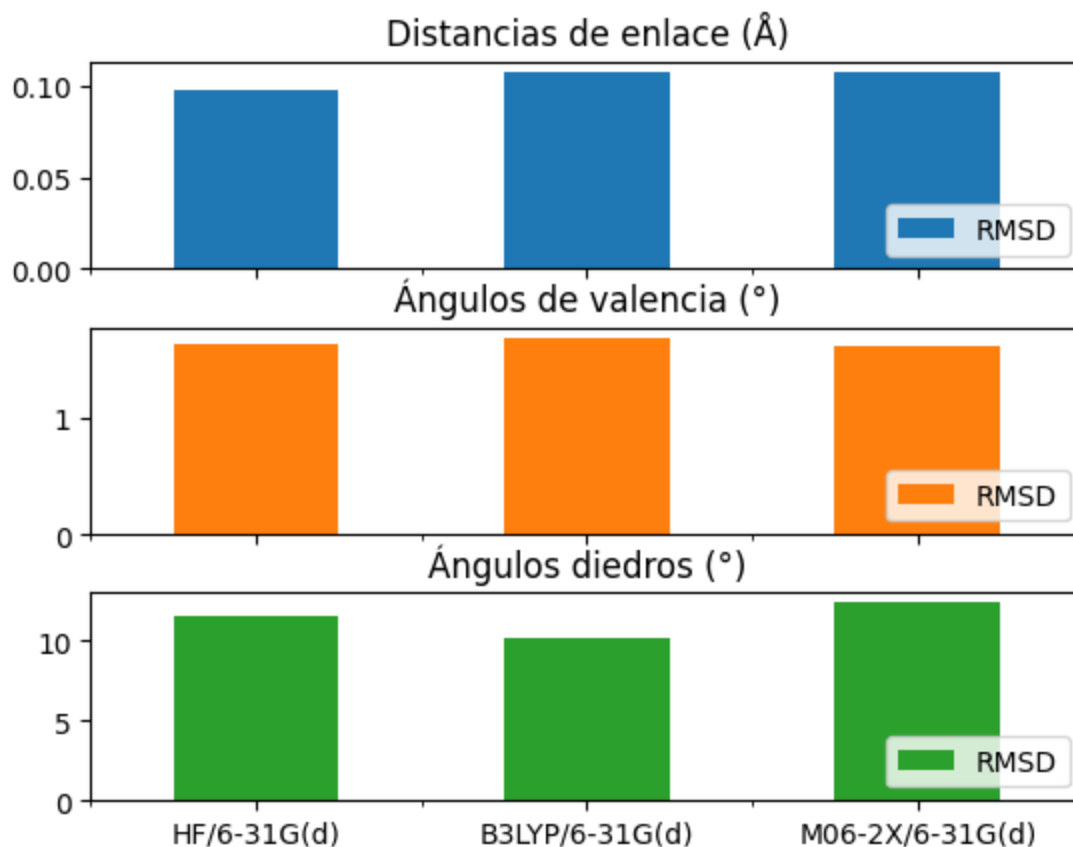


Figura 24. Resultados de RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

En la Figura 24 se muestra que el valor más bajo de RMSD de las distancias de enlace corresponde al método HF. Por otra parte, el valor más bajo de RMSD de los ángulos de valencia se obtiene con el método M06-2X y de los ángulos diedros con B3LYP. Además, se observa que el cambio más significativo de cifras se encuentra en los ángulos diedros, así que se considera a B3LYP como el método que mejor se correlaciona con los datos de rayos X.

Resultados de la rifampicina

Las Tablas 11, 12 y 13 muestran los valores calculados de RMSD para las distancias de enlace, los ángulos de valencia y los ángulos diedros de la rifampicina, además la Figura 25 muestra los valores de RMSD para los 3 métodos de cálculo utilizados HF, B3LYP y M06-2X.

Tabla 11. Distancias de enlace y RMSD de la rifampicina calculadas con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C1-C12	1.396531	1.373970	1.403025	1.395735
C1-C43	1.419105	1.418478	1.430500	1.426948
C1-O106	1.338787	1.344935	1.345021	1.341457
C2-C38	1.378337	1.414606	1.418135	1.415141
C2-C39	1.456826	1.443486	1.444716	1.438347
C2-C43	1.416539	1.412114	1.437981	1.426511
C3-C4	1.513124	1.539312	1.548182	1.544444
C3-C39	1.392691	1.439544	1.432383	1.436985
C3-O109	1.259425	1.205450	1.239497	1.227850
C4-C5	1.499828	1.512500	1.517628	1.511746
C4-O108	1.455201	1.420932	1.457719	1.441227
C4-O110	1.413059	1.377354	1.399879	1.390128
C5-H44	0.914463	1.081402	1.092875	1.091709
C5-H45	0.927539	1.082525	1.093465	1.092034
C5-H46	0.963927	1.083276	1.093460	1.092387
C6-C41	1.497421	1.511655	1.509700	1.505152
C6-H47	0.894129	1.087984	1.099867	1.097727
C6-H48	0.978968	1.079908	1.091451	1.090533
C6-H49	0.975778	1.087346	1.099111	1.096886
C7-C8	1.512944	1.501511	1.497871	1.498706
C7-N105	1.352680	1.348046	1.361770	1.355719
C7-O116	1.213430	1.211340	1.245945	1.236635
C8-C9	1.352013	1.332184	1.356321	1.348295
C8-C24	1.505471	1.508800	1.508662	1.504342
C9-C10	1.459066	1.471562	1.456946	1.461760
C9-H50	0.920144	1.078165	1.091173	1.090984
C10-C11	1.316843	1.327809	1.348416	1.342519
C10-H51	1.070666	1.073223	1.085854	1.086294
C11-C13	1.512218	1.516817	1.514881	1.509618
C11-H52	0.930846	1.080015	1.092246	1.092382
C12-C23	1.400724	1.416183	1.427759	1.423423
C12-N105	1.420940	1.410467	1.416532	1.411464
C13-C14	1.521759	1.540387	1.545477	1.532287
C13-C31	1.543225	1.540069	1.546243	1.537088
C13-H53	0.878538	1.086093	1.098448	1.099276
C14-C15	1.516720	1.541760	1.546251	1.534736
C14-H54	1.131502	1.085669	1.100955	1.102167
C14-O115	1.437567	1.415239	1.439456	1.428509

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C15-C16	1.525436	1.548414	1.556106	1.545734
C15-C32	1.535673	1.535943	1.538579	1.530745
C15-H55	0.886105	1.084283	1.096589	1.097099
C16-C17	1.535386	1.545005	1.553552	1.541188
C16-H56	1.007741	1.083008	1.097370	1.100282
C16-O114	1.456112	1.404442	1.423915	1.414082
C17-C18	1.535164	1.552500	1.553933	1.538668
C17-C33	1.533217	1.535427	1.539113	1.533104
C17-H57	0.988821	1.085759	1.098020	1.097991
C18-C19	1.547000	1.544367	1.549743	1.535440
C18-H58	0.919119	1.075113	1.090091	1.093097
C18-O112	1.458542	1.437365	1.460404	1.448403
C19-C20	1.522230	1.539999	1.548933	1.542820
C19-C34	1.510357	1.534942	1.539265	1.532709
C19-H59	1.097180	1.087466	1.098646	1.100168
C20-C21	1.499764	1.513144	1.510827	1.507169
C20-H60	1.026321	1.084886	1.099847	1.102902
C20-O111	1.456921	1.401974	1.426862	1.408339
C21-C22	1.317741	1.315210	1.333054	1.328582
C21-H61	1.008963	1.075411	1.085930	1.086638
C22-H62	1.098172	1.074914	1.088117	1.087504
C22-O110	1.399103	1.376279	1.388967	1.383156
C23-C25	1.451674	1.485448	1.466552	1.471267
C23-C38	1.397080	1.380223	1.409749	1.396959
C24-H81	0.948254	1.086333	1.097418	1.094876
C24-H82	0.974800	1.083360	1.095038	1.093544
C24-H83	0.978713	1.083162	1.093807	1.092008
C25-H90	1.015112	1.071227	1.084373	1.085060
C25-N102	1.289211	1.259011	1.294498	1.284613
C26-C27	1.495052	1.518232	1.524616	1.519297
C26-H91	0.932047	1.090588	1.102472	1.101246
C26-H96	0.876244	1.081962	1.093105	1.094264
C26-N103	1.460868	1.453897	1.466300	1.465139
C27-H92	0.807045	1.084636	1.096208	1.095226
C27-H97	0.895243	1.094416	1.108983	1.106788
C27-N104	1.472506	1.448489	1.459765	1.454677
C28-C29	1.496386	1.522578	1.529283	1.521647
C28-H93	1.115209	1.084392	1.096016	1.094806
C28-H98	0.868248	1.094129	1.108903	1.108174
C28-N104	1.485088	1.447498	1.458361	1.453119

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C29-H94	0.843845	1.091571	1.103645	1.103411
C29-H99	1.116545	1.082047	1.094154	1.094556
C29-N103	1.424796	1.451249	1.463331	1.458088
C30-H95	0.837200	1.093845	1.107656	1.105731
C30-H100	0.725975	1.084002	1.095334	1.093769
C30-H101	1.012001	1.083999	1.095361	1.093734
C30-N104	1.474033	1.445292	1.455520	1.451097
C31-H63	1.060737	1.082667	1.094272	1.093240
C31-H64	1.032654	1.085862	1.096445	1.097167
C31-H65	0.889789	1.085165	1.096070	1.095204
C32-H66	1.029958	1.084627	1.095428	1.094018
C32-H67	1.017375	1.084790	1.095632	1.094611
C32-H68	0.953758	1.081294	1.092197	1.092120
C33-H69	0.899059	1.084248	1.094963	1.094763
C33-H70	0.980055	1.083999	1.095366	1.095892
C33-H71	0.978350	1.083227	1.094438	1.095517
C34-H72	0.978621	1.083132	1.093893	1.093681
C34-H73	0.981697	1.083110	1.094299	1.094578
C34-H74	0.981150	1.083077	1.093648	1.094007
C35-C36	1.453522	1.507453	1.514538	1.509337
C35-O112	1.357333	1.325413	1.355142	1.345089
C35-O113	1.186638	1.187088	1.209557	1.204716
C36-H75	0.904589	1.084214	1.094352	1.093235
C36-H76	0.955950	1.079881	1.090687	1.088813
C36-H77	0.952986	1.083727	1.095857	1.092999
C37-H78	0.900076	1.080860	1.092895	1.091230
C37-H79	0.942242	1.085884	1.099469	1.099154
C37-H80	1.001219	1.088133	1.102314	1.097125
C37-O111	1.453453	1.395087	1.413594	1.408489
C38-O117	1.373335	1.344754	1.352430	1.350632
C39-C40	1.406934	1.374554	1.399348	1.390455
C40-C41	1.347271	1.399175	1.394689	1.395321
C40-O108	1.374587	1.334454	1.356888	1.351715
C41-C42	1.431958	1.372559	1.399503	1.391251
C42-C43	1.473897	1.454203	1.447977	1.447951
C42-O107	1.271576	1.326836	1.345853	1.338101
H84-N105	0.963013	0.997315	1.027227	1.024376
H85-O106	0.832829	0.957706	0.999390	0.993505
H86-O107	0.857482	0.946941	0.971205	0.969140
H87-O114	0.938225	0.949700	0.975059	0.972196

Distancias de enlace (Å)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H88-O115	0.822500	0.947487	0.970483	0.968541
H89-O117	0.785904	0.958796	0.997405	0.991973
N102-N103	1.386188	1.367555	1.368030	1.369485
RMSD		0.101548	0.109001	0.108351

Tabla 12. Ángulos de valencia y RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C12-C1-C43	118.948100	119.922000	119.574600	119.229100
C12-C1-O106	119.515600	120.334500	121.564700	121.628900
C43-C1-O106	121.484400	119.494700	118.641900	118.908300
C38-C2-C39	124.243800	123.848700	123.195800	122.673800
C38-C2-C43	119.960600	118.578100	118.952200	119.018100
C39-C2-C43	115.779500	117.555500	117.815600	118.186900
C4-C3-C39	108.400000	106.532200	107.361000	107.098600
C4-C3-O109	120.097300	121.417600	120.616100	120.586900
C39-C3-O109	131.483200	132.048400	132.020500	132.305200
C3-C4-C5	113.829600	112.592000	113.064400	112.169000
C3-C4-O108	103.920800	103.632100	103.821000	104.048200
C3-C4-O110	111.823300	113.264000	113.212600	112.534300
C5-C4-O108	109.439800	109.399800	108.823600	109.087500
C5-C4-O110	108.108100	107.796400	107.196900	107.780300
O108-C4-O110	109.616200	110.080300	110.674300	111.197200
C4-C5-H44	105.716400	109.264600	108.923800	108.622500
C4-C5-H45	110.078500	108.902500	109.358600	109.042100
C4-C5-H46	114.316200	110.453900	110.398200	110.063400
H44-C5-H45	110.358800	109.514400	109.562900	109.888400
H44-C5-H46	108.643500	109.451700	109.255100	109.604200
H45-C5-H46	107.708800	109.237200	109.327200	109.603200
C41-C6-H47	105.060900	111.849400	112.211200	111.967400
C41-C6-H48	111.486300	110.279000	110.099800	109.937300
C41-C6-H49	112.426100	111.843800	112.149800	111.727400
H47-C6-H48	108.446200	107.207700	107.014600	107.289400
H47-C6-H49	111.072400	108.170500	107.933400	108.290800
H48-C6-H49	108.284500	107.269600	107.170400	107.423900
C8-C7-N105	113.978400	115.964500	116.336700	116.279000
C8-C7-O116	120.411400	119.951800	119.221800	119.212300
N105-C7-O116	125.582000	124.083500	124.432200	124.484000
C7-C8-C9	124.399800	123.760600	124.867900	125.452800

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C7-C8-C24	113.136500	113.813700	113.707200	112.959000
C9-C8-C24	122.456800	122.202400	121.208200	121.489800
C8-C9-C10	129.166300	129.427100	129.855500	130.104500
C8-C9-H50	112.637700	116.485700	115.985900	115.930200
C10-C9-H50	118.181700	114.073700	114.145700	113.964300
C9-C10-C11	122.307100	121.507100	122.223100	121.494000
C9-C10-H51	120.024100	117.720700	117.758200	118.376200
C11-C10-H51	117.529600	120.766600	120.008800	120.099300
C10-C11-C13	127.703700	129.142300	128.138400	127.325100
C10-C11-H52	120.519700	117.547100	117.616300	117.827900
C13-C11-H52	111.463500	113.215000	114.101700	114.632100
C1-C12-C23	121.510400	120.622900	120.757200	120.730600
C1-C12-N105	118.606500	120.437000	122.264000	122.257400
C23-C12-N105	119.604000	118.759900	116.703900	116.786200
C11-C13-C14	113.598700	114.202200	113.662900	112.577600
C11-C13-C31	106.878900	107.374600	107.942300	107.550400
C11-C13-H53	111.531100	106.457000	106.920800	108.167800
C14-C13-C31	112.771300	113.088700	112.909000	111.582300
C14-C13-H53	105.464100	107.262900	107.206700	107.927500
C31-C13-H53	106.438200	108.109400	107.888800	108.936100
C13-C14-C15	115.501000	114.472100	115.033900	114.401300
C13-C14-H54	109.948800	107.939300	107.761900	107.187000
C13-C14-O115	106.379300	110.310600	110.022200	110.536500
C15-C14-H54	108.732500	108.012000	107.895600	108.158300
C15-C14-O115	111.283500	107.104600	106.908200	107.037900
H54-C14-O115	104.418800	108.872400	109.092100	109.437800
C14-C15-C16	114.069400	114.218700	113.169700	112.243000
C14-C15-C32	112.766900	112.618800	112.834800	112.245000
C14-C15-H55	107.572600	106.731700	106.478600	106.765700
C16-C15-C32	110.364000	108.990400	109.437300	109.372000
C16-C15-H55	108.891800	105.939400	106.333400	106.834200
C32-C15-H55	102.417600	107.921700	108.223300	109.167500
C15-C16-C17	117.932900	116.779900	116.110000	114.941300
C15-C16-H56	103.016300	105.657100	106.100200	106.594800
C15-C16-O114	111.103000	111.851900	111.626000	111.279900
C17-C16-H56	108.442700	107.400300	107.410600	107.605100
C17-C16-O114	105.493400	109.218200	109.867600	110.582000
H56-C16-O114	110.849200	105.131100	104.963800	105.220900
C16-C17-C18	109.760800	109.510400	109.485200	108.470700
C16-C17-C33	113.974000	114.145000	114.040400	112.947100

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C16-C17-H57	106.387900	106.875500	106.727000	106.653500
C18-C17-C33	111.396100	111.175200	111.629000	111.565700
C18-C17-H57	108.012600	106.968000	106.576200	107.365500
C33-C17-H57	106.982800	107.815100	107.983500	109.574200
C17-C18-C19	113.376600	112.402600	112.837500	115.159200
C17-C18-H58	107.833500	109.999700	109.637300	109.569900
C17-C18-O112	106.959000	108.848600	108.308100	105.747300
C19-C18-H58	107.330600	109.116800	109.737500	108.612500
C19-C18-O112	110.199600	108.694200	108.581000	109.389000
H58-C18-O112	111.163200	107.656100	107.587200	108.143700
C18-C19-C20	112.837300	112.685000	112.574800	110.118900
C18-C19-C34	109.016400	108.803200	109.394300	109.898800
C18-C19-H59	111.869200	108.779800	108.587800	109.414200
C20-C19-C34	113.302700	111.785200	111.553900	110.595900
C20-C19-H59	106.384300	105.820900	105.639200	106.866600
C34-C19-H59	103.015900	108.835700	108.935500	109.894000
C19-C20-C21	112.650700	112.812800	112.466600	111.430700
C19-C20-H60	106.168900	107.859100	107.800400	108.664300
C19-C20-O111	108.663700	107.589500	107.111300	107.141100
C21-C20-H60	109.416400	108.095800	108.267500	107.976000
C21-C20-O111	110.107900	111.035700	111.845800	111.539400
H60-C20-O111	109.738500	109.365200	109.240600	110.061000
C20-C21-C22	120.306300	122.261600	121.673800	121.808700
C20-C21-H61	120.371400	117.839100	117.932500	117.307600
C22-C21-H61	119.317300	119.899300	120.376900	120.763200
C21-C22-H62	119.742100	122.986300	122.527300	122.782700
C21-C22-O110	123.929100	124.240800	125.937500	125.624800
H62-C22-O110	116.323900	112.739500	111.516500	111.577400
C12-C23-C25	124.721600	124.187800	124.913400	124.739000
C12-C23-C38	118.462400	119.614200	119.612000	119.861000
C25-C23-C38	116.744000	116.182100	115.409800	115.383400
C8-C24-H81	104.935200	111.091700	111.301800	110.994700
C8-C24-H82	109.673500	110.260800	110.198000	109.911600
C8-C24-H83	112.327500	110.927200	111.212500	111.017600
H81-C24-H82	107.938900	107.195300	106.458200	106.590700
H81-C24-H83	108.861400	108.318500	108.497600	108.948600
H82-C24-H83	112.716000	108.936800	109.026800	109.262200
C23-C25-H90	125.283000	114.446400	114.207100	114.164800
C23-C25-N102	121.081600	122.551500	123.498600	123.275900
H90-C25-N102	113.618500	122.943300	122.239700	122.529300

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C27-C26-H91	115.333700	109.236500	109.249400	109.107600
C27-C26-H96	116.136100	110.189500	110.739900	110.882500
C27-C26-N103	109.200200	110.488500	110.466100	110.893800
H91-C26-H96	112.289900	108.220000	108.331600	108.697800
H91-C26-N103	103.879900	110.850900	110.428700	109.974700
H96-C26-N103	97.627000	107.818700	107.592100	107.246200
C26-C27-H92	100.861400	108.891000	108.908800	108.767600
C26-C27-H97	112.051800	109.436300	109.452900	109.911100
C26-C27-N104	111.308500	110.156200	110.193700	110.270100
H92-C27-H97	119.734600	107.670000	107.597100	107.806500
H92-C27-N104	107.757700	108.999100	108.885000	108.931300
H97-C27-N104	105.127500	111.616300	111.726400	111.084400
C29-C28-H93	113.992600	108.470300	108.550600	108.712200
C29-C28-H98	104.380700	108.885800	108.827700	109.039300
C29-C28-N104	110.833600	111.362600	111.430400	110.962500
H93-C28-H98	98.299700	107.522500	107.397800	107.756600
H93-C28-N104	116.347400	108.996100	108.920100	109.004800
H98-C28-N104	111.655300	111.483200	111.587200	111.276900
C28-C29-H94	108.123200	110.182100	110.456700	110.202200
C28-C29-H99	111.648600	107.794100	108.275100	108.634700
C28-C29-N103	111.191000	109.970300	110.053500	109.940300
H94-C29-H99	95.624800	108.240400	108.093800	108.535500
H94-C29-N103	111.089400	111.134600	110.773800	110.646800
H99-C29-N103	117.845600	109.438300	109.119500	108.830900
H95-C30-H100	131.023000	108.145500	108.078000	108.332000
H95-C30-H101	104.103500	108.136800	108.056300	108.341600
H95-C30-N104	94.082900	112.976200	113.233100	112.557200
H100-C30-H101	104.358300	107.934200	108.089200	108.286000
H100-C30-N104	107.127400	109.724900	109.587800	109.573600
H101-C30-N104	116.994200	109.780300	109.654500	109.647700
C13-C31-H63	110.799200	112.019000	111.671500	111.636300
C13-C31-H64	115.782300	110.897500	110.774200	109.664200
C13-C31-H65	109.387200	110.400400	110.429800	110.627900
H63-C31-H64	97.135300	108.480100	108.816800	108.936500
H63-C31-H65	115.099700	107.374500	107.516800	107.790200
H64-C31-H65	108.358000	107.494200	107.481400	108.092000
C15-C32-H66	111.659400	110.059000	110.012800	110.211700
C15-C32-H67	106.025500	111.855900	112.018200	111.940100
C15-C32-H68	111.451800	111.357100	110.924600	110.390600
H66-C32-H67	99.491200	107.379700	107.527300	107.969900

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H66-C32-H68	107.819000	107.686500	107.616700	107.528700
H67-C32-H68	119.820300	108.328800	108.580900	108.662500
C17-C33-H69	107.525800	111.703000	111.435500	110.276800
C17-C33-H70	111.951800	111.122000	111.275800	111.444700
C17-C33-H71	112.353700	111.531500	111.454800	111.817000
H69-C33-H70	105.925400	107.238700	107.296100	107.654300
H69-C33-H71	105.505800	107.830500	108.073700	108.126700
H70-C33-H71	112.992600	107.185400	107.089500	107.349400
C19-C34-H72	99.542500	111.465700	111.586500	111.549500
C19-C34-H73	112.036500	111.248600	111.244300	111.207000
C19-C34-H74	110.533800	110.394700	110.260000	110.229600
H72-C34-H73	111.078900	107.265800	107.123300	107.093500
H72-C34-H74	112.924100	107.779900	107.977500	108.860800
H73-C34-H74	110.351500	108.543300	108.509600	107.761700
C36-C35-O112	112.549500	110.789900	110.078900	110.149400
C36-C35-O113	125.469500	124.203000	124.784700	124.989100
O112-C35-O113	121.976300	124.999300	125.136400	124.858600
C35-C36-H75	104.075700	109.707300	110.625900	109.590300
C35-C36-H76	114.733400	109.582500	109.414800	109.456500
C35-C36-H77	114.671400	110.069600	109.886900	109.801100
H75-C36-H76	107.437900	109.948600	110.216900	110.075000
H75-C36-H77	110.081900	107.513800	107.312800	107.535700
H76-C36-H77	105.651700	109.993000	109.352500	110.357400
H78-C37-H79	113.985300	109.130200	109.267900	109.291400
H78-C37-H80	109.748900	108.881300	108.806700	109.027700
H78-C37-O111	80.121300	107.125800	106.745900	106.926600
H79-C37-H80	107.178900	108.370000	108.216800	109.482400
H79-C37-O111	164.459100	111.940800	112.198300	111.411300
H80-C37-O111	71.948000	111.331200	111.537600	110.635800
C2-C38-C23	121.558000	121.039900	120.941300	120.736700
C2-C38-O117	123.172200	122.694300	123.186100	122.889800
C23-C38-O117	115.269100	116.256200	115.854000	116.314800
C2-C39-C3	133.090000	134.346800	134.286200	134.825300
C2-C39-C40	119.223800	119.734400	119.860900	119.755400
C3-C39-C40	107.378300	105.469400	105.768700	105.312000
C39-C40-C41	126.973500	124.423600	124.070200	123.970300
C39-C40-O108	111.950000	114.929000	114.974400	115.326600
C41-C40-O108	121.041800	120.647000	120.953700	120.703000
C6-C41-C40	124.176600	121.654000	121.749700	121.628300
C6-C41-C42	119.442000	122.446600	121.982800	121.991000

Ángulos de valencia (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C40-C41-C42	116.264600	115.899000	116.266300	116.373400
C41-C42-C43	119.720200	123.151100	123.333300	123.112700
C41-C42-O107	120.711500	119.494000	118.392800	118.652800
C43-C42-O107	119.550100	117.338900	118.273800	118.234400
C1-C43-C2	119.304000	119.791500	120.057200	120.260700
C1-C43-C42	118.651700	121.692700	121.597200	121.350100
C2-C43-C42	121.991200	118.508800	118.320700	118.271100
C25-N102-N103	120.577400	122.505600	121.915200	121.341500
C26-N103-C29	112.166300	113.192700	113.738500	113.441700
C26-N103-N102	109.312500	109.540100	111.081700	109.203900
C29-N103-N102	120.870900	118.854200	119.980600	118.054800
C27-N104-C28	109.421200	110.178200	109.780300	108.976700
C27-N104-C30	112.246300	112.460900	112.148500	111.092300
C28-N104-C30	111.052600	112.252600	111.904900	111.049400
C7-N105-C12	124.506400	127.556700	130.946600	130.161600
C7-N105-H84	122.524700	116.519500	115.195300	115.209000
C12-N105-H84	112.366500	114.406100	111.999800	112.565800
C1-O106-H85	92.634900	109.649600	108.967700	108.851600
C42-O107-H86	97.371100	110.970900	108.751900	109.089000
C4-O108-C40	108.261800	109.414600	108.041300	108.153700
C4-O110-C22	116.292100	119.663500	119.473400	117.514900
C20-O111-C37	111.080200	116.045400	114.330600	113.135700
C18-O112-C35	119.364900	120.819200	119.042100	118.812200
C16-O114-H87	94.315000	108.534300	106.086100	106.131400
C14-O115-H88	84.862000	110.541100	108.375900	108.957100
C38-O117-H89	98.348300	114.578100	113.976100	114.219800
RMSD		6.899009	6.829859	6.849070

Tabla 13. Ángulos diedros y RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Datos de rayos-X reportados en la referencia [79].

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C43-C1-C12-C23	-4.348500	-2.353800	-2.427400	-4.386600
O106-C1-C12-C23	173.072700	171.886600	172.124400	169.997600
O106-C1-C12-N105	-0.833800	-3.175000	-1.652900	-4.366900
C12-C1-C43-C2	1.030700	7.083000	3.837600	4.628400
O106-C1-C43-C2	-176.337600	-167.206000	-170.873400	-169.909800
O106-C1-C43-C42	1.065600	11.821300	7.282100	6.069500
C39-C2-C38-C23	-176.749900	-174.867200	-175.988900	-176.862300
C43-C2-C38-C23	1.726800	3.559900	1.768700	-0.940300

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C38-C2-C39-C3	5.088000	9.283600	0.439900	-2.769500
C43-C2-C39-C3	-173.446500	-169.158500	-177.341700	-178.723700
C43-C2-C39-C40	-0.716700	1.897000	-1.209300	-3.113100
C38-C2-C43-C1	0.255100	-7.607500	-3.497000	-1.983600
C39-C2-C43-C1	178.856700	170.919100	174.381500	174.122100
C39-C3-C4-C5	116.479900	117.138300	117.219600	116.917800
O109-C3-C4-C5	-64.948000	-63.299700	-62.277900	-62.104300
O109-C3-C4-O108	176.084500	178.594200	179.953900	-179.876500
C4-C3-C39-C2	176.426000	173.394900	175.974400	175.439500
O109-C3-C39-C2	-1.925000	-6.101600	-4.607700	-5.698900
O109-C3-C39-C40	-175.279600	-178.049000	178.877100	178.251300
O108-C4-C5-H44	166.090700	176.778300	174.247600	174.363000
O108-C4-C5-H45	-74.722900	-63.637200	-66.040300	-65.896500
O108-C4-C5-H46	46.646600	56.323700	54.285400	54.362800
O110-C4-C5-H44	-74.570200	-63.529800	-66.019000	-64.788000
O110-C4-C5-H45	44.616200	56.054700	53.693000	54.952500
O110-C4-C5-H46	165.985700	176.015600	174.018700	175.211800
O110-C4-O108-C40	120.594000	121.522300	123.251700	123.430300
O108-C4-O110-C22	-78.306200	-77.523900	-79.462000	-80.656200
H47-C6-C41-C40	-76.520200	-116.284100	-116.178800	-114.922100
H47-C6-C41-C42	107.560600	63.948300	63.415900	64.060800
H48-C6-C41-C40	40.742100	2.921800	2.898600	4.235200
H48-C6-C41-C42	-135.177200	-176.845700	-177.506700	-176.781900
H49-C6-C41-C40	162.559000	122.202100	122.132400	123.407500
H49-C6-C41-C42	-13.360300	-57.565400	-58.273000	-57.609500
N105-C7-C8-C9	-30.554100	-46.757800	-38.452100	-30.526600
N105-C7-C8-C24	150.379700	138.575300	146.863400	153.052700
O116-C7-C8-C9	151.273000	133.400100	142.609300	151.198100
O116-C7-C8-C24	-27.793200	-41.266900	-32.075200	-25.222600
O116-C7-N105-C12	-2.691100	-2.919900	-2.752400	-1.003300
O116-C7-N105-H84	167.723000	162.141900	160.245800	161.223100
C24-C8-C9-C10	-177.397500	176.459100	175.503900	176.994700
H50-C9-C10-C11	-23.998800	-4.020000	-5.924000	-11.208200
H51-C10-C11-C13	19.162900	3.879100	4.022000	6.037000
H52-C11-C13-C14	167.024400	166.502200	163.897800	174.684600
H52-C11-C13-C31	-67.949900	-67.260200	-70.043200	-61.995100
N105-C12-C23-C25	3.279700	-5.091400	-2.129200	-2.275500
N105-C12-C23-C38	-179.912800	173.398200	174.803400	176.169900
C23-C12-N105-C7	130.551000	140.531900	153.561300	152.096600
C31-C13-C14-C15	47.337800	52.865100	55.677000	51.754200

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H53-C13-C14-C15	-68.419500	-66.233500	-63.006400	-67.900000
H54-C14-C15-C16	-52.148800	-57.259200	-57.619200	-62.921900
H54-C14-C15-C32	-179.075200	177.714200	177.423800	173.404900
O115-C14-C15-C16	62.325400	59.865600	59.600500	54.905600
O115-C14-C15-C32	-64.600900	-65.161100	-65.356500	-68.767600
O115-C14-C15-H55	-176.781800	176.587200	176.062200	171.648300
C32-C15-C16-C17	-169.877500	-176.537300	-175.601500	175.349600
H55-C15-C16-C17	-58.195500	-60.642000	-58.923100	-66.615900
H56-C16-C17-C18	48.794400	52.210700	53.922900	57.078800
H56-C16-C17-C33	-76.937400	-73.155300	-71.947700	-67.133200
O114-C16-C17-C18	-70.006500	-61.300900	-59.720700	-57.338500
O114-C16-C17-C33	164.261700	173.333100	174.408700	178.449500
O114-C16-C17-H57	46.617800	54.232300	55.261000	58.025600
C33-C17-C18-C19	-73.499700	-88.088500	-81.982900	-71.906100
H57-C17-C18-C19	43.711800	29.377900	35.698600	48.163300
H58-C18-C19-C20	-87.869600	-82.795300	-79.957500	-58.446900
H58-C18-C19-C34	38.939700	41.763300	44.664200	63.627700
O112-C18-C19-C20	33.314500	34.344600	37.383500	59.384400
O112-C18-C19-C34	160.123900	158.903300	162.005200	-178.541000
O112-C18-C19-H59	-86.608500	-82.671400	-79.221100	-57.792100
H58-C18-O112-C35	2.383000	-14.331500	-10.718000	13.922400
C34-C19-C20-C21	64.315100	60.092100	64.593400	69.657800
H59-C19-C20-C21	-48.157700	-58.243100	-53.628800	-49.932400
H60-C20-C21-C22	0.139300	-14.384100	-6.525200	-15.135200
O111-C20-C21-C22	-120.549900	-134.345700	-126.936700	-136.183700
O111-C20-C21-H61	60.274700	45.672800	54.551900	47.781400
H60-C20-O111-C37	-42.010400	-50.069200	-49.784700	-44.645100
C21-C22-O110-C4	65.287100	81.860800	63.330000	52.117700
H62-C22-O110-C4	-115.524800	-100.189100	-118.218700	-126.493500
C12-C23-C38-C2	-4.900400	1.110800	-0.366300	1.208900
C25-C23-C38-C2	172.161600	179.718500	176.849200	179.795000
H96-C26-C27-H92	-79.012400	-64.850100	-64.984900	-65.725700
N103-C26-C27-H92	171.875300	176.107500	175.918900	175.242600
N103-C26-C27-H97	-59.617400	-66.443900	-66.700400	-66.944200
H91-C26-N103-C29	65.663800	66.814700	67.695500	68.742700
H96-C26-N103-C29	-179.041300	-174.900100	-174.258000	-173.223800
H92-C27-N104-C28	-166.817800	-178.782400	-179.623800	179.847200
H92-C27-N104-C30	69.420100	55.167000	55.316300	57.182200
H97-C27-N104-C28	64.421700	62.418300	61.673100	61.244800
H97-C27-N104-C30	-59.340400	-63.632200	-63.386700	-61.420100

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H98-C28-C29-H94	-173.295400	-168.837500	-168.560600	-171.508900
N104-C28-C29-H94	66.361400	67.834500	67.975000	65.583000
N104-C28-C29-H99	170.298900	-174.247500	-173.843300	-175.629900
N104-C28-C29-N103	-55.844000	-55.005400	-54.650800	-56.637500
C29-C28-N104-C27	55.247400	59.004600	59.704400	61.678000
H93-C28-N104-C27	-172.378800	178.636800	179.429000	-178.631800
H93-C28-N104-C30	-47.917300	-55.195200	-55.371100	-55.941000
H98-C28-N104-C27	-60.665700	-62.829000	-62.176000	-59.928400
H98-C28-N104-C30	63.795800	63.338900	63.023900	62.762300
C28-C29-N103-C26	57.456200	53.120000	51.852300	51.881900
H94-C29-N103-C26	-63.013700	-69.157500	-70.586300	-70.074500
H99-C29-N103-C26	-171.829800	171.351900	170.527900	170.754000
H95-C30-N104-C27	84.442300	62.576900	62.107100	60.791600
H95-C30-N104-C28	-38.404200	-62.344000	-61.774400	-60.668100
H100-C30-N104-C27	-50.838600	-58.178100	-58.636500	-59.816400
H100-C30-N104-C28	-173.685100	176.901000	177.482000	178.723900
H101-C30-N104-C27	-167.466800	-176.640000	-177.129500	-178.536800
H101-C30-N104-C28	69.686700	58.439100	58.989000	60.003500
O112-C35-C36-H75	62.409700	59.281900	50.392400	61.705400
O112-C35-C36-H76	179.516700	-179.915800	172.004300	-177.488800
O112-C35-C36-H77	-57.903400	-58.829700	-67.920700	-56.202300
O113-C35-C36-H75	-116.810900	-119.745900	-129.543700	-118.889700
O113-C35-C36-H76	0.296100	1.056400	-7.931800	1.916200
O113-C35-C36-H77	122.876100	122.142500	112.143200	123.202700
C36-C35-O112-C18	176.733900	176.758000	175.527300	-174.961900
O113-C35-O112-C18	-4.014400	-4.223600	-4.536900	5.632100
H78-C37-O111-C20	-137.978800	175.166800	177.595000	-179.668500
H79-C37-O111-C20	18.062800	-65.241100	-62.737600	-60.310200
H80-C37-O111-C20	107.344400	56.229300	58.865500	61.727100
C39-C40-C41-C6	-177.656600	174.706200	176.514600	177.267200
O108-C40-C41-C6	0.019500	-5.060600	-2.984500	-2.809500
O108-C40-C41-C42	176.056800	174.721300	177.398900	178.153300
C39-C40-O108-C4	0.943000	0.897400	-2.012600	-2.717800
C41-C40-O108-C4	-177.055500	-179.314800	177.529700	177.352500
C41-C42-C43-C1	-179.748700	-170.808100	-172.308500	-170.441600
C41-C42-C43-C2	-2.418800	8.231200	5.878000	5.615300
O107-C42-C43-C1	-1.290500	10.658300	7.800100	9.414500
O107-C42-C43-C2	176.039500	-170.302400	-174.013400	-174.528500
C43-C1-C12-N105	-178.255000	-177.415500	-176.204600	-178.751100
C12-C1-C43-C42	178.433900	-173.889800	-178.006900	-179.392300

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C12-C1-O106-H85	94.301700	58.133200	38.254300	42.011400
C43-C1-O106-H85	-88.344600	-127.601800	-147.144700	-143.586900
C39-C2-C38-O117	3.557400	6.304500	2.373000	0.248700
C43-C2-C38-O117	-177.965900	-175.268400	-179.869400	176.170700
C38-C2-C39-C40	177.817800	-179.661000	176.572300	172.841000
C38-C2-C43-C42	-177.058000	173.334400	178.287600	-178.085100
C39-C2-C43-C42	1.543700	-8.139000	-3.833900	-1.979400
C39-C3-C4-O108	-2.487700	-0.967700	-0.548600	-0.854400
C39-C3-C4-O110	-120.640900	-120.230700	-120.622200	-121.342400
O109-C3-C4-O110	57.931300	59.331200	59.880300	59.635500
C4-C3-C39-C40	3.071400	1.447600	-0.540800	-0.610400
C3-C4-C5-H44	50.319300	62.122100	59.446800	59.631900
C3-C4-C5-H45	169.505700	-178.293300	179.158900	179.372400
C3-C4-C5-H46	-69.124800	-58.332400	-60.515400	-60.368300
C3-C4-O108-C40	0.928900	0.097700	1.471100	2.047000
C5-C4-O108-C40	-121.001400	-120.200500	-119.199700	-117.833200
C3-C4-O110-C22	36.391900	37.963400	36.619900	35.625500
C5-C4-O110-C22	162.466200	163.216200	161.996600	159.825300
C8-C7-N105-C12	179.246400	177.245200	178.370700	-179.177000
C8-C7-N105-H84	-10.339500	-17.693000	-18.631100	-16.950600
C7-C8-C9-C10	3.620200	2.226500	1.195400	0.860000
C7-C8-C9-H50	-177.804400	-176.345300	-177.409000	-179.535000
C24-C8-C9-H50	1.177900	-2.112700	-3.100500	-3.400300
C7-C8-C24-H81	-67.476600	-60.991900	-61.345100	-58.986600
C7-C8-C24-H82	48.238600	57.702100	56.524600	58.677600
C7-C8-C24-H83	174.408100	178.467100	177.549200	179.678200
C9-C8-C24-H81	113.436600	124.247500	123.753300	124.432500
C9-C8-C24-H82	-130.848200	-117.058500	-118.376900	-117.903400
C9-C8-C24-H83	-4.678800	3.706600	2.647700	3.097200
C8-C9-C10-C11	154.509500	177.380100	175.450900	168.403000
C8-C9-C10-H51	-29.886500	-1.766500	-3.399300	-9.588300
H50-C9-C10-H51	151.605200	176.833400	175.225900	170.800500
C9-C10-C11-C13	-165.129000	-175.241600	-174.803000	-171.920100
C9-C10-C11-H52	7.870200	0.931500	0.554200	2.438100
H51-C10-C11-H52	-167.837800	-179.947700	179.379100	-179.604700
C10-C11-C13-C14	-19.453500	-17.189500	-20.608700	-10.803700
C10-C11-C13-C31	105.572200	109.048100	105.450300	112.516700
C10-C11-C13-H53	-138.476000	-135.355100	-138.701300	-129.967100
H52-C11-C13-H53	48.001900	48.336600	45.805200	55.521200
C1-C12-C23-C25	-170.567300	179.765300	-176.240300	-176.937800

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C1-C12-C23-C38	6.240300	-1.745100	0.692400	1.507600
C1-C12-N105-C7	-55.423500	-44.315500	-32.423700	-33.329200
C1-C12-N105-H84	133.309500	150.356700	164.156700	164.073200
C23-C12-N105-H84	-40.716000	-24.795900	-9.858200	-10.501000
C11-C13-C14-C15	169.141600	176.061400	179.066000	172.796600
C11-C13-C14-H54	45.660800	55.766700	58.686700	52.894300
C11-C13-C14-O115	-66.845800	-63.072800	-60.148100	-66.304700
C31-C13-C14-H54	-76.143100	-67.429600	-64.702300	-68.148100
C31-C13-C14-O115	171.350300	173.730800	176.462900	172.652800
H53-C13-C14-H54	168.099700	173.471800	176.614300	172.197700
H53-C13-C14-O115	55.593100	54.632200	57.779500	52.998600
C11-C13-C31-H63	-163.341900	167.276200	169.847600	168.258000
C11-C13-C31-H64	-54.009800	-71.364700	-68.689100	-70.912500
C11-C13-C31-H65	68.727000	47.667900	50.267800	48.223400
C14-C13-C31-H63	-37.815300	-65.828900	-63.651400	-67.814500
C14-C13-C31-H64	71.516800	55.530200	57.812000	53.014900
C14-C13-C31-H65	-165.746400	174.562800	176.768900	172.150900
H53-C13-C31-H63	77.357300	52.779700	54.634500	51.242000
H53-C13-C31-H64	-173.310600	174.138800	176.097900	172.071500
H53-C13-C31-H65	-50.573800	-66.828600	-64.945200	-68.792500
C13-C14-C15-C16	-176.267300	-177.513400	-177.925100	177.719900
C13-C14-C15-C32	56.806300	57.459900	57.117900	54.046700
C13-C14-C15-H55	-55.374500	-60.791800	-61.463400	-65.537400
H54-C14-C15-H55	68.744000	59.462400	58.842500	53.820800
C13-C14-O115-H88	101.490300	53.427100	50.594600	45.257000
C15-C14-O115-H88	-131.919700	178.600400	176.150400	170.441600
H54-C14-O115-H88	-14.789000	-64.841800	-67.421400	-72.570800
C14-C15-C16-C17	61.960300	56.536300	57.624400	50.085700
C14-C15-C16-H56	-178.693600	175.833400	176.852600	169.206700
C14-C15-C16-O114	-59.957900	-70.308600	-69.348300	-76.584300
C32-C15-C16-H56	-50.531400	-57.240300	-56.373200	-65.529400
C32-C15-C16-O114	68.204300	56.617700	57.425800	48.679600
H55-C15-C16-H56	61.150600	58.655100	60.305200	52.505100
H55-C15-C16-O114	179.886300	172.513100	174.104300	166.714100
C14-C15-C32-H66	-179.932200	176.711500	178.353800	173.039100
C14-C15-C32-H67	-72.554900	-64.008600	-62.106900	-66.780100
C14-C15-C32-H68	59.416500	57.367300	59.400200	54.402600
C16-C15-C32-H66	51.196800	48.878100	51.390100	47.776300
C16-C15-C32-H67	158.574100	168.158000	170.929400	167.957100
C16-C15-C32-H68	-69.454500	-70.466100	-67.563600	-70.860200

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H55-C15-C32-H66	-64.612000	-65.738000	-64.087200	-68.789100
H55-C15-C32-H67	42.765300	53.541900	55.452100	51.391700
H55-C15-C32-H68	174.736700	174.917800	176.959200	172.574400
C15-C16-C17-C18	165.252800	170.567700	172.435700	175.635300
C15-C16-C17-C33	39.521000	45.201800	46.565000	51.423300
C15-C16-C17-H57	-78.122900	-73.899100	-72.582700	-69.000600
H56-C16-C17-H57	165.418800	167.743900	168.904600	172.442900
C15-C16-O114-H87	66.167800	45.872500	46.947800	54.262800
C17-C16-O114-H87	-62.736700	-84.962800	-83.341000	-74.761900
H56-C16-O114-H87	-179.921300	160.055500	161.451300	169.325700
C16-C17-C18-C19	159.310000	144.852100	150.776900	163.063100
C16-C17-C18-H58	40.627000	23.049400	28.138600	40.297100
C16-C17-C18-O112	-79.015900	-94.680500	-88.989700	-76.038100
C33-C17-C18-H58	167.817300	150.108900	155.378800	165.327900
C33-C17-C18-O112	48.174300	32.379000	38.250500	48.992700
H57-C17-C18-H58	-74.971200	-92.424800	-86.939700	-74.602700
H57-C17-C18-O112	165.385800	149.845300	155.932000	169.062100
C16-C17-C33-H69	46.107500	50.504600	52.496200	54.860400
C16-C17-C33-H70	162.052900	170.220000	172.208500	174.363800
C16-C17-C33-H71	-69.550000	-70.247200	-68.327900	-65.481500
C18-C17-C33-H69	-78.757100	-73.977300	-72.239000	-67.638300
C18-C17-C33-H70	37.188300	45.738000	47.473300	51.865100
C18-C17-C33-H71	165.585400	165.270900	166.936900	172.019900
H57-C17-C33-H69	163.408400	169.072400	170.929300	173.601000
H57-C17-C33-H70	-80.646200	-71.212200	-69.358400	-66.895700
H57-C17-C33-H71	47.750900	48.320600	50.105200	53.259100
C17-C18-C19-C20	153.157900	154.901100	157.460300	178.277200
C17-C18-C19-C34	-80.032800	-80.540300	-77.918000	-59.648200
C17-C18-C19-H59	33.234900	37.885000	40.855700	61.100700
H58-C18-C19-H59	152.207400	160.188700	163.437900	-175.623400
C17-C18-O112-C35	119.859500	104.872400	107.720800	131.221200
C19-C18-O112-C35	-116.485300	-132.400000	-129.423600	-104.202100
C18-C19-C20-C21	-171.189100	-177.001000	-171.979300	-168.681300
C18-C19-C20-H60	-51.450800	-57.690000	-52.702700	-49.830500
C18-C19-C20-O111	66.524400	60.189000	64.747700	69.055800
C34-C19-C20-H60	-175.946600	179.403100	-176.129900	-171.491400
C34-C19-C20-O111	-57.971300	-62.717900	-58.679600	-52.605100
H59-C19-C20-H60	71.580600	61.067900	65.647900	68.918500
H59-C19-C20-O111	-170.444200	178.946900	-176.901800	-172.195300
C18-C19-C34-H72	86.619100	50.987500	50.994800	72.143400

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
C18-C19-C34-H73	-155.897900	170.663300	170.568400	-168.370800
C18-C19-C34-H74	-32.376300	-68.765400	-68.995800	-48.917100
C20-C19-C34-H72	-146.837600	176.074900	176.209300	-166.066000
C20-C19-C34-H73	-29.354700	-64.249300	-64.217100	-46.580300
C20-C19-C34-H74	94.166900	56.322000	56.218700	72.873400
H59-C19-C34-H72	-32.331100	-67.402700	-67.562900	-48.315800
H59-C19-C34-H73	85.151900	52.273200	52.010700	71.170000
H59-C19-C34-H74	-151.326500	172.844500	172.446500	-169.376400
C19-C20-C21-C22	117.980800	104.789700	112.478600	104.125900
C19-C20-C21-H61	-61.194600	-75.191800	-66.032800	-71.909100
H60-C20-C21-H61	-179.036100	165.634400	174.963300	168.829900
C19-C20-O111-C37	-157.698600	-166.969200	-166.287100	-162.624800
C21-C20-O111-C37	78.485000	69.134100	70.057400	75.180100
C20-C21-C22-H62	5.960300	1.695400	4.390000	7.778200
C20-C21-C22-O110	-174.877700	179.441400	-177.318900	-170.685600
H61-C21-C22-H62	-174.855600	-178.323400	-177.134400	-176.322100
H61-C21-C22-O110	4.306300	-0.577500	1.156700	5.214100
C12-C23-C25-H90	-164.240000	-158.578200	-175.399900	-171.232300
C12-C23-C25-N102	17.353000	24.136100	7.237000	10.713500
C38-C23-C25-H90	18.902700	22.885000	7.552400	10.259900
C38-C23-C25-N102	-159.504300	-154.400600	-169.810800	-167.794300
C12-C23-C38-O117	174.815200	-179.988700	-178.843000	-176.084800
C25-C23-C38-O117	-8.122800	-1.381000	-1.627500	2.501300
C23-C25-N102-N103	172.644800	175.874400	174.055200	176.494300
H90-C25-N102-N103	-5.935900	-1.180900	-3.101300	-1.399900
H91-C26-C27-H92	55.393900	53.910500	54.254300	53.963000
H91-C26-C27-H97	-176.098800	171.359100	171.634900	171.776200
H91-C26-C27-N104	-58.696900	-65.571000	-65.121200	-65.427900
H96-C26-C27-H97	49.494900	52.598500	52.395700	52.087500
H96-C26-C27-N104	166.896800	175.668300	175.639600	174.883400
N103-C26-C27-N104	57.784500	56.625900	56.543400	55.851600
C27-C26-N103-C29	-57.893500	-54.429400	-53.269700	-52.025100
C27-C26-N103-N102	165.231700	170.404500	167.741300	174.038400
H91-C26-N103-N102	-71.211000	-68.351400	-71.293500	-65.193800
H96-C26-N103-N102	44.083900	49.933700	46.753000	52.839600
C26-C27-N104-C28	-57.105700	-59.366700	-60.233900	-60.861200
C26-C27-N104-C30	179.132300	174.582800	174.706300	176.473800
H93-C28-C29-H94	-67.200400	-52.109200	-51.968100	-54.281900
H93-C28-C29-H99	36.737100	65.808800	66.213700	64.505200
H93-C28-C29-N103	170.594100	-174.949100	-174.593800	-176.502400

Ángulos diedros (°)	Datos de rayos X	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
H98-C28-C29-H99	-69.357900	-50.919500	-50.378800	-52.721800
H98-C28-C29-N103	64.499200	68.322600	68.813700	66.270600
C29-C28-N104-C30	179.709000	-174.827400	-175.095600	-175.631300
C28-C29-N103-N102	-171.274100	-176.223700	-173.128100	-178.524300
H94-C29-N103-N102	68.256000	61.498800	64.433200	59.519300
H99-C29-N103-N102	-40.560100	-57.991800	-54.452500	-59.652200
C2-C38-O117-H89	-73.684800	-15.363300	0.230600	8.435100
C23-C38-O117-H89	106.604700	165.756200	178.669400	-174.335100
C2-C39-C40-C41	0.831200	5.330700	4.962800	5.241300
C2-C39-C40-O108	-177.022200	-174.890500	-175.511100	-174.685700
C3-C39-C40-C41	175.274200	178.706000	-177.913200	-177.985000
C3-C39-C40-O108	-2.579200	-1.515200	1.613000	2.087900
C39-C40-C41-C42	-1.619300	-5.511900	-3.102000	-1.770000
C6-C41-C42-C43	178.541400	178.376000	177.951000	177.209300
C6-C41-C42-O107	0.101300	-3.120600	-2.157700	-2.646300
C40-C41-C42-C43	2.305600	-1.404000	-2.433400	-3.757300
C40-C41-C42-O107	-176.134400	177.099400	177.457900	176.387200
C41-C42-O107-H86	-73.508100	-0.322700	-1.092200	-1.371400
C43-C42-O107-H86	108.049300	178.266800	178.804700	178.765900
C25-N102-N103-C26	145.528500	148.988900	149.797500	143.768000
C25-N102-N103-C29	13.053000	16.715000	13.703300	12.240800
RMSD		16.811627	17.262214	17.315053

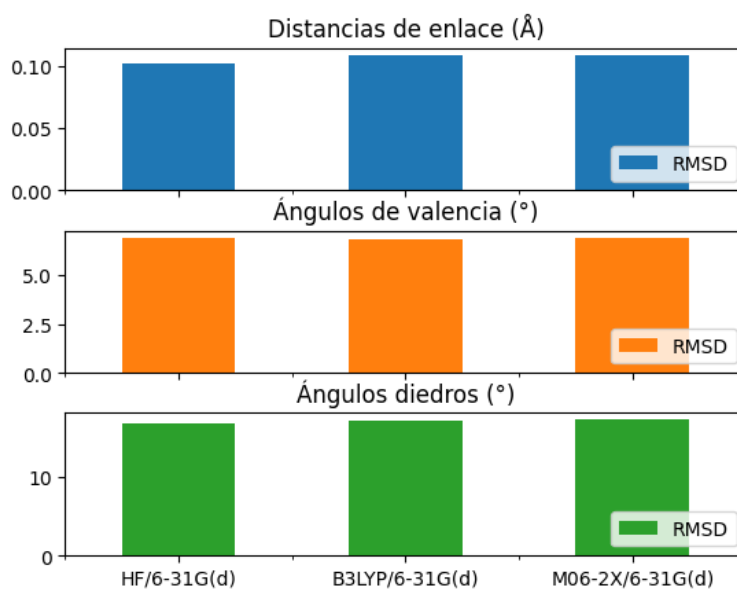


Figura 25. Resultados de RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

En la Figura 25 se muestra que las distancias de enlace y los ángulos diedros optimizados con el método HF tienen mayor concordancia con los datos reportados en rayos X, mientras que los valores de RMSD de los ángulos de valencia son similares entre los 3 métodos. Por lo tanto, se observa que el método HF es el que mejor se correlaciona con los datos de rayos X de la rifampicina.

En general se observa que para las cuatro moléculas las diferencias de las cifras de RMSD más significativas se encuentran en los ángulos, especialmente en los ángulos diedros de la isoniazida, del etambutol y de la rifampicina. Los métodos que mejor se correlacionan a los datos reportados en rayos X varían entre cada molécula y no existe una tendencia similar para cada caso, por ejemplo, en HF/6-31G(d) se obtuvieron mejores resultados para las distancias de enlace en pirazinamida, etambutol y rifampicina, mientras que para isoniazida el menor valor de RMSD se obtuvo con el método M06-2X. Para los ángulos de valencia, el método B3LYP/6-31G(d) obtuvo los mejores resultados para pirazinamida y rifampicina, mientras que para isoniazida y etambutol los mejores resultados se obtuvieron con M06-2X. Finalmente, para los ángulos diedros, se obtuvieron mejores resultados con el método B3LYP/6-31G(d) para pirazinamida y el etambutol, mientras que HF dio el mejor resultado para isoniazida y rifampicina, como se puede observar en las Tablas 14-17.

Tabla 14. Valores de RMSD de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

RMSD	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Distancias de enlace (Å)	0.070762	0.077735	0.077209
Ángulos de valencia (°)	2.247620	2.124814	2.143387
Ángulos diedros (°)	7.544225	7.533336	7.536922

Tabla 15. Valores de RMSD de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

RMSD	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Distancias de enlace (Å)	0.035438	0.031130	0.030868
Ángulos de valencia (°)	3.450966	3.263394	3.241045
Ángulos diedros (°)	14.483478	17.816220	16.196064

Tabla 16. Valores de RMSD del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

RMSD	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Distancias de enlace (Å)	0.097627	0.107643	0.106725
Ángulos de valencia (°)	1.638790	1.692568	1.619899
Ángulos diedros (°)	11.569663	10.227957	12.390229

Tabla 17. Valores de RMSD de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

RMSD	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Distancias de enlace (Å)	0.101548	0.109001	0.108351
Ángulos de valencia (°)	6.899009	6.829859	6.849070
Ángulos diedros (°)	16.811627	17.262214	17.315053

5.3 Índices de reactividad global de las moléculas anti-tuberculosis

Los resultados individuales de los cálculos de los índices de reactividad global de cada método se obtienen de la ejecución del código programado (ver manual en el Anexo 1) y también se descargan todos los resultados (en archivos de Excel) para posteriormente graficarlos con el código mostrado en el Anexo 2, agrupando todos los métodos empleados para un sistema molecular, facilitando el análisis de resultados en un estudio comparativo.

Resultados de la pirazinamida

La Tabla 18 muestra los resultados de los índices de reactividad global de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Además, los datos se grafican como se muestra en la Figura 26.

Tabla 18. Índices de reactividad global de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Índices de reactividad (eV)	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Energía HOMO	-9.996924	-6.786251	-8.587646
Energía LUMO	2.039767	-1.932554	-0.855254
Energía gap	12.036691	4.853697	7.732391
Potencial químico	-3.978579	-4.359402	-4.721450
Electronegatividad	3.978579	4.359402	4.721450
Dureza	12.036691	4.853697	7.732391
Blandura	0.083079	0.206029	0.129326
Índice de electrofilicidad	0.657535	1.957723	1.441475

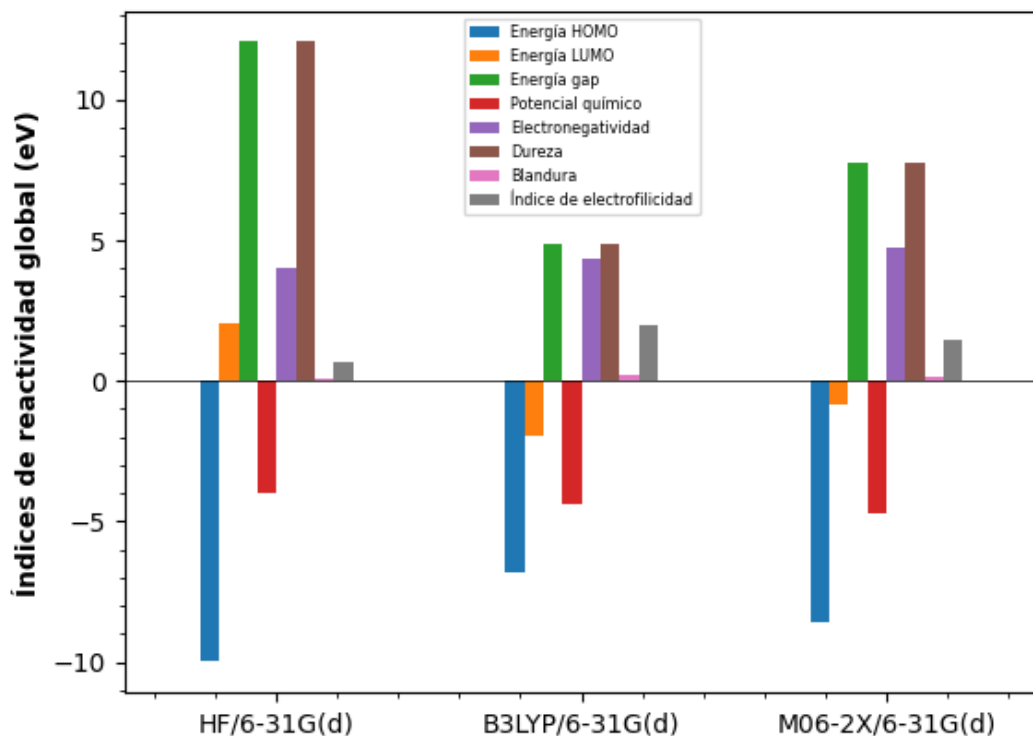


Figura 26. Gráfica de los índices de reactividad global de la pirazinamida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

De la Tabla 18 y la Figura 26 se puede observar que los valores de la energía del orbital HOMO, blandura e índice de electrofilicidad son mayores usando el método B3LYP, mientras que los valores más altos de la energía del orbital LUMO, energía gap, potencial químico y dureza son mayores en el método HF.

Resultados de la isoniazida

En la Tabla 19 se reportan los resultados de los índices de reactividad global de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d) y la gráfica correspondiente se muestra en la Figura 27.

Tabla 19. Índices de reactividad global de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Índices de reactividad (eV)	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Energía HOMO	-9.715558	-7.128570	-8.838535
Energía LUMO	2.313241	-1.634317	-0.604365
Energía gap	12.028799	5.494254	8.234170
Potencial químico	-3.701159	-4.381444	-4.721450
Electronegatividad	3.701159	4.381444	4.721450
Dureza	12.028799	5.494254	8.234170
Blandura	0.083134	0.182008	0.121445
Índice de electrofilicidad	0.569407	1.747011	1.353633

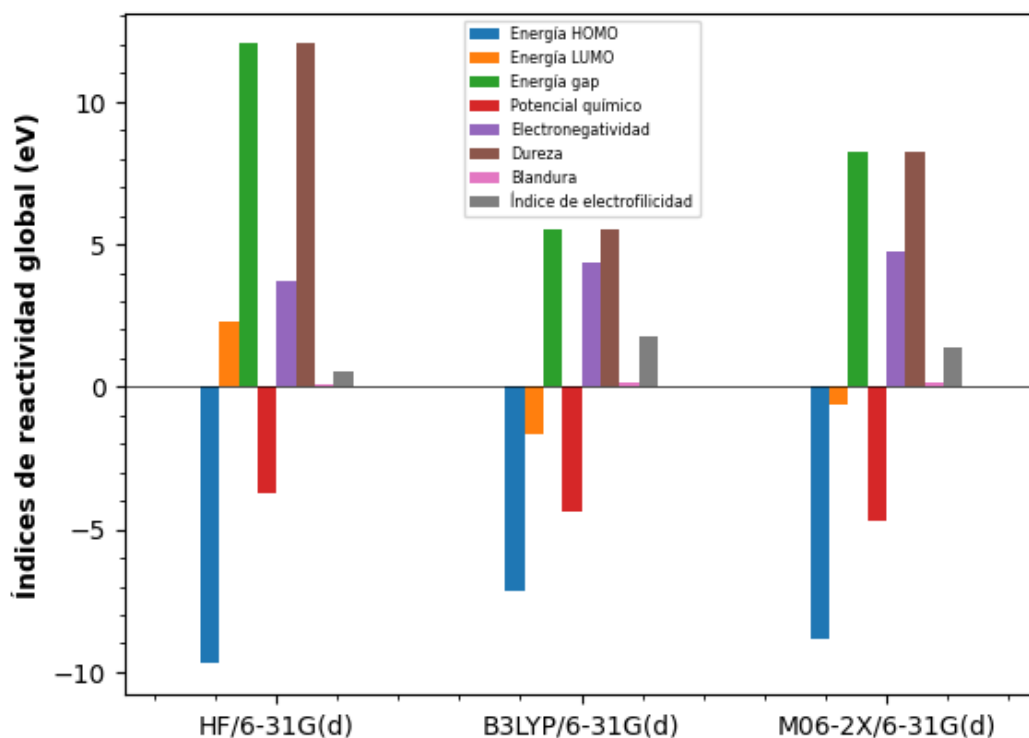


Figura 27. Gráfica de los índices de reactividad global de la isoniazida calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

De la Tabla 19 y la Figura 27 se observa que los resultados para isoniazida siguen la misma tendencia que para pirazinamida, es decir, se obtuvieron los mayores valores de energía HOMO, blandura e índice de electrofilicidad utilizando el método B3LYP; y los valores de energía LUMO, energía gap, potencial químico y dureza son mayores con el método HF.

Resultados del etambutol

La Tabla 20 y la Figura 28 muestran los resultados de los índices de reactividad global del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Tabla 20. Índices de reactividad global del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Índices de reactividad (eV)	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Energía HOMO	-9.387933	-5.500240	-7.250478
Energía LUMO	5.954671	1.873233	3.075705
Energía gap	15.342604	7.373473	10.326182
Potencial químico	-1.716631	-1.813504	-2.087386
Electronegatividad	1.716631	1.813504	2.087386
Dureza	15.342604	7.373473	10.326182
Blandura	0.065178	0.135621	0.096841
Índice de electrofilicidad	0.096034	0.223015	0.210977

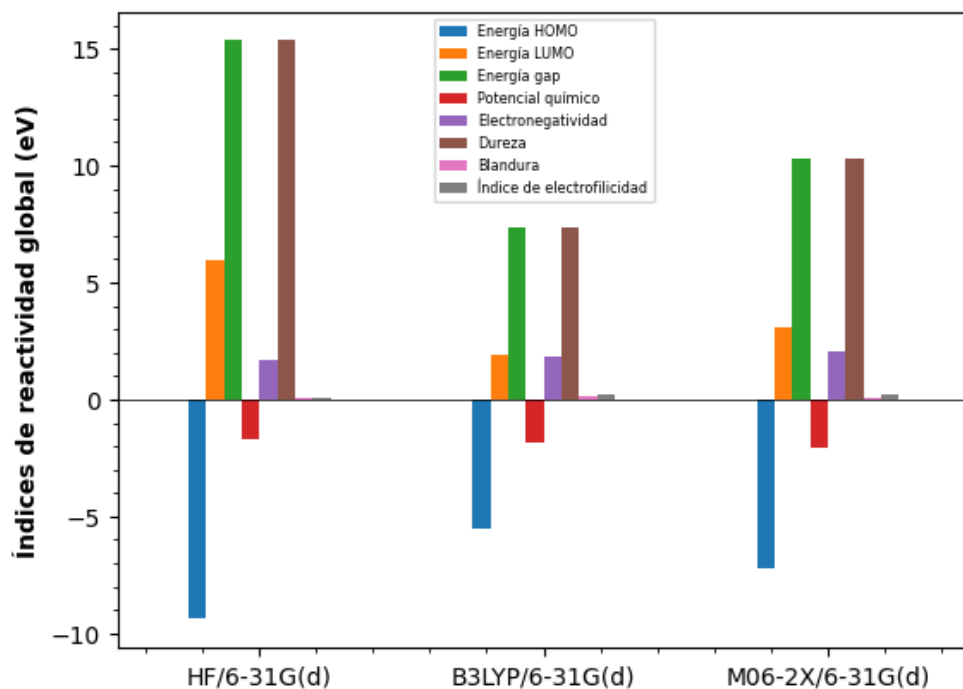


Figura 28. Gráfica de los índices de reactividad global del etambutol calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

En los resultados de la Tabla 20 y la Figura 28 se observa que los resultados siguen la tendencia de los casos anteriores de pirazinamida e isoniazida. Los valores más altos de energía HOMO, blandura e índice de electrofilicidad se obtienen con el método B3LYP, y los valores más altos de energía LUMO, energía gap, potencial químico y dureza se obtienen con el método HF.

Resultados de la rifampicina

La Tabla 21 y la Figura 29 muestran los resultados de los índices de reactividad global de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Tabla 21. Índices de reactividad global de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

Índices de reactividad (eV)	HF/6-31G(d)	B3LYP/6-31G(d)	M06-2X/6-31G(d)
Energía HOMO	-7.347078	-4.930978	-6.254268
Energía LUMO	1.438667	-2.126299	-1.359209
Energía gap	8.785745	2.804679	4.895059
Potencial químico	-2.954206	-3.528638	-3.806739
Electronegatividad	2.954206	3.528638	3.806739
Dureza	8.785745	2.804679	4.895059
Blandura	0.113821	0.356547	0.204288
Índice de electrofilicidad	0.496676	2.219735	1.480193

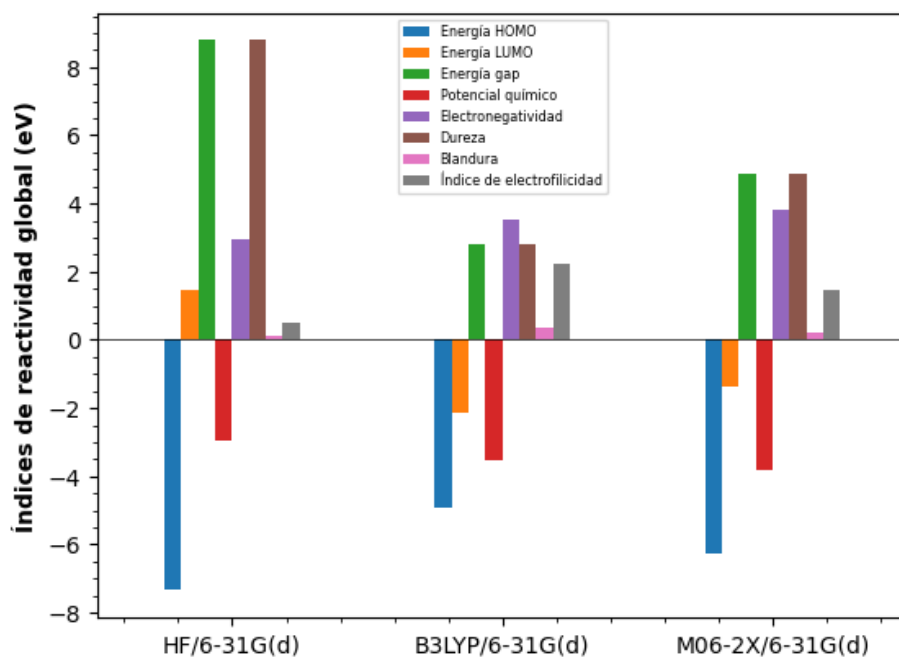


Figura 29. Gráfica de los índices de reactividad global de la rifampicina calculados con los métodos HF, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d).

En la Tabla 21 y la Figura 29 se observa que los resultados de la rifampicina siguen la misma tendencia que en los casos anteriores, donde se obtienen los valores mayores de energía

HOMO, blandura e índice de electrofilicidad con el método B3LYP, y los valores mayores de energía LUMO, energía gap, potencial químico y dureza con el método HF.

En general, para las cuatro moléculas se observa que el mayor valor de energía HOMO, blandura e índice de electrofilicidad se obtienen con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d), mientras que los valores mayores de energía LUMO, energía gap, potencial químico y dureza se obtienen con el nivel de teoría HF/6-31G(d).

Finalmente, desde el punto de vista químico, se observa que la molécula de rifampicina es el mejor donador de electrones porque tiene la energía HOMO más grande (-4.9309 eV) de las cuatro moléculas. A nivel global también se puede comportar como un buen aceptor de electrones porque tiene la energía LUMO más baja (-2.1262 eV) obtenida con el método B3LYP. En general, las energías gap más altas se obtuvieron con el método HF, donde el etambutol es el que tiene una energía gap mayor (15.3426 eV).

La molécula de etambutol tiene el valor del potencial químico más alto (-1.7166 eV), lo cual significa que esta molécula tiene mayor capacidad para donar electrones [97] en comparación con las otras moléculas. Respecto a la electronegatividad, la pirazinamida y la isoniazida tienen el valor más alto (4.7214 eV para ambos), lo que significa que son más electronegativas que el etambutol y la rifampicina, y tienen más habilidad para atraer electrones.

Por otra parte, el valor más alto de dureza de las cuatro moléculas es del etambutol (15.3426 eV), lo cual indica que esta molécula es la menos reactiva y la más estable de las cuatro [63], seguida de pirazinamida e isoniazida con valores de dureza similares entre ellas (12.0366 y 12.0287 eV). Por el contrario, la molécula de rifampicina tiene el valor de blandura más alto (0.3565 eV), lo cual indica que puede sufrir cambios en su densidad electrónica fácilmente, por lo que se considera como la molécula más reactiva de las cuatro [63], seguida de pirazinamida (0.2060 eV). De acuerdo con sus valores de blandura, la isoniazida y el etambutol son las moléculas menos reactivas.

Por último, el mayor índice de electrofilicidad también se obtuvo para la rifampicina (2.2197 eV), lo cual indica que es la molécula más propensa a recibir electrones de las cuatro [65], seguida de pirazinamida e isoniazida con valores similares, y la menos propensa a ser un buen electrófilo es el etambutol.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

En este proyecto de tesis se estudiaron las propiedades estructurales y de reactividad química global de cuatro moléculas anti-tuberculosis: pirazinamida, isoniazida, etambutol y rifampicina. Sus estructuras moleculares se obtuvieron de cálculos de optimización en tres diferentes métodos: Hartree-Fock, B3LYP y M06-2X con la base 6-31G(d). Las estructuras más estables energéticamente de las cuatro moléculas se obtuvieron con el método B3LYP/6-31G(d) en comparación con HF/6-31G(d) y M06-2X/6-31G(d), además B3LYP dio los mejores resultados de RMSD de los parámetros geométricos de la pirazinamida. Para isoniazida se obtuvieron los mejores resultados de RMSD con el método M06-2X, mientras que para rifampicina los mejores resultados se obtuvieron con el método HF. Para el caso de etambutol, se obtuvieron mejores resultados de RMSD en los tres métodos para cada uno de los parámetros geométricos (distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros).

En el caso de los índices de reactividad global, se observó la misma tendencia para las cuatro moléculas: se obtuvieron los valores más altos de potencial químico y dureza usando el método HF, mientras que los valores mayores de blandura e índice de electrofilicidad se obtuvieron con el método B3LYP. Desde el punto de vista químico, el etambutol tiene el valor más alto del potencial químico, lo cual indica una mayor capacidad para donar electrones. Por el contrario, la pirazinamida y la isoniazida son las moléculas más electronegativas. El etambutol presentó una mayor dureza siendo la molécula menos reactiva, mientras que la rifampicina tiene el valor de blandura más alto, por lo que puede sufrir cambios en su densidad electrónica con facilidad siendo la molécula más reactiva. El valor más alto del índice de electrofilicidad lo tiene la rifampicina, seguida de la pirazinamida e isoniazida, lo cual indica que son moléculas propensas a recibir electrones.

Por último, se concluye que el código programado para el cálculo del RMSD e índices de reactividad global puede localizar y procesar fácilmente la información contenida en los archivos de salida de Gaussian y utilizarla para realizar los cálculos de manera sencilla y sistemática. El uso de esta herramienta disminuye el tiempo empleado para el análisis de los resultados de los parámetros geométricos e índices de reactividad global de sistemas moleculares de tamaño variable, además de que sus resultados pueden ser interpretados fácilmente tanto numéricamente mediante las tablas de valores como gráficamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo, M. C., Clavera, I., Michel de la Rosa, F. J. y Marín, B. (2007). Epidemiología de la tuberculosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 30(Supl. 2), 07-19. https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272007000400002&script=sci_arttext&tlng=pt Último acceso: 10 de febrero de 2023.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (13 de mayo de 2016). *Tuberculosis (TB)–Español*. <https://www.cdc.gov/tb/esp/default.htm#:~:text=La%20tuberculosis%20o%20TB%2C%20como,columna%20vertebral%20y%20el%20cerebro> Último acceso: 10 de febrero de 2023.
3. Lindmeier, C. (27 de octubre de 2022). *Aumenta la morbimortalidad por tuberculosis durante la pandemia de COVID-19*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news/item/27-10-2022-tuberculosis-deaths-and-disease-increase-during-the-covid-19-pandemic> Último acceso: 11 de febrero de 2023.
4. Paneque, E., Rojas, L. Y. y Pérez, M. (2018). La Tuberculosis a través de la Historia: un enemigo de la humanidad. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(3), 353-363. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2018000300353 Último acceso: 12 de febrero de 2023.
5. Jasarevic, T. (14 de octubre de 2020). *OMS: En riesgo los progresos mundiales contra la tuberculosis*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news/item/14-10-2020-who-global-tb-progress-at-risk> Último acceso: 11 de febrero de 2023.
6. Organización Mundial de la Salud. (14 de octubre de 2021). *Tuberculosis*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis> Último acceso: 10 de febrero de 2023.
7. Stanford Medicine Children’s Health. (2022). Tuberculosis (TB) en niños. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=tuberculosis-tb-in-children-90-P05658> Último acceso: 10 de febrero de 2023.
8. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. (10 de noviembre de 2021). *Mycobacterium tuberculosis*. <https://www.insst.es/agentes-biologicos-basebio/bacterias/mycobacterium-tuberculosis> Último acceso: 11 de febrero de 2023.

9. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (4 de agosto de 2021). Preguntas y respuestas sobre la tuberculosis. <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/faqs/tb-qa.htm> Último acceso: 12 de febrero de 2023, de
10. Mellado, M.J., Santiago, B., Baquero-Artigao, F., Moreno, D., Piñeiro, R., Méndez, A., Ramos, J. T., Gómez-Pastrana, D., Noguera, A. y Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Microbacterias de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. (2018). Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *Anales de Pediatría*, 88(1), 52.e1-52.e12. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>
11. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (1 de junio de 2016). *Infección de tuberculosis latente y enfermedad de tuberculosis*. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tbinfectiondisease.htm> Último acceso: 11 de febrero de 2023.
12. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (24 de abril de 2012). *Diferencia entre la infección de tuberculosis latente y la enfermedad de tuberculosis activa*. https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/general/ltbiandactivetb_es.htm#:~:text=Por%20lo%20tanto%2C%20existen%20dos,y%20la%20enfermedad%20de%20tuberculosis Último acceso: 11 de febrero de 2023.
13. World Health Organization. (2022). *Global tuberculosis report 2022* [PDF] (pp. 1-33, 15). World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
14. OECD/The World Bank. (2020). *Panorama de la Salud: Latinoamérica y el Caribe 2020*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/740f9640-es>
15. Rivera, J., Barrientos, T. y Oropeza, C. (2021). *Síntesis sobre políticas de salud. Propuestas basadas en evidencia*. (p. 26). Instituto Nacional de Salud Pública. <https://www.insp.mx/novedades-editoriales/sintesis-sobre-politicas-de-salud-propuestas-basadas-en-evidencia>
16. World Health Organization. (12 de febrero de 2023). Perfil de tuberculosis: México [Conjunto de datos interactivos]. En *Tuberculosis data. Country, regional and global profiles. TB country, regional and global profiles (English, Español, Français, Русский)*. World Health Organization. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> Última acceso: 12 de febrero de 2023.

17. Organización Panamericana de la Salud. (2020). *Directrices unificadas de la OMS sobre el tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente*. Organización Panamericana de la Salud. <https://doi.org/10.37774/9789275321867>
18. Gómez-Tangarife, V. J., Gómez-Restrepo, A. J., Robledo-Restrepo, J. y Hernández-Sarmiento, J. M. (2018). Resistencia a Medicamentos en Mycobacterium tuberculosis: contribución de mecanismos constitutivos y adquiridos. *Revista de Salud Pública*, 20(4), 491-497. <https://doi.org/10.15446/rsap.V20n4.50575>
19. Coll, P. (2009). Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(8), 474-480. DOI: 10.1016/j.eimc.2009.06.010
20. National Center for Biotechnology Information. (18 de marzo de 2023). *PubChem Compound Summary for CID 1046, Pyrazinamide*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1046> Último acceso: 20 de marzo de 2023.
21. Silva, C., Bermúdez, V., Arraiz, N., Bermúdez, F., Rodríguez, M., Valdelamar, L. y Leal, E. (2007). Fármacos de primera línea utilizados en el tratamiento de la tuberculosis. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 26(1), 21-26. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642007000100004 Último acceso: 20 de marzo de 2023.
22. National Center for Biotechnology Information. (18 de marzo de 2023). *PubChem Compound Summary for CID 3767, Isoniazid*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3767> Último acceso: 20 de marzo de 2023.
23. National Center for Biotechnology Information. (18 de marzo de 2023). *PubChem Compound Summary for CID 14052, Ethambutol*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14052> Último acceso: 20 de marzo de 2023.
24. Godel, A. y Marchou, B. (2007). Rifampicina. EMC – Tratado de Medicina, 11(2), 1-4. [https://doi.org/10.1016/S1636-5410\(07\)70644-X](https://doi.org/10.1016/S1636-5410(07)70644-X)
25. National Center for Biotechnology Information. (18 de marzo de 2023). *PubChem Compound Summary for CID 135398735, Rifampicin*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rifampicin> Último acceso: 20 de marzo de 2023.
26. Rodríguez, R. (2013). *VADEMÉCUM ACADÉMICO DE MEDICAMENTOS*. (6ª ed., pp. 346, 347, 557, 558). McGraw Hill.

27. Favila, A., Gallo, M. y Glossman-Mitnik, D. (2007). CHIH-DFT determination of the molecular structure infrared spectra, UV spectra and chemical reactivity of three antitubercular compounds: Rifampicin, Isoniazid and Pyrazinamide. *Journal of Molecular Modeling*, 13, 505-518. <https://doi.org/10.1007/s00894-007-0170-2>
28. Kabanda, M. M., Tran, V. T., Tran, Q. T. y Ebenso, E. E. (2014). A computational study of pyrazinamide: Tautomerism, acid–base properties, micro-solvation effects and acid hydrolysis mechanism. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1046, 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2014.07.013>
29. Jagadeb, M., Rath, S. N. y Sonawane, A. (2018). Computational discovery of potent drugs to improve the treatment of pyrazinamide resistant Mycobacterium tuberculosis mutants. *Journal of cellular biochemistry*, 119(9), 7328-7338. <https://doi.org/10.1002/jcb.27033>
30. Al-Otaibi, J. S., Mary, Y. S., Armaković, S. y Thomas, R. (2020). Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: Detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT. *Journal of Molecular Structure*, 1202, 127316. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127316>
31. Jena, L., Waghmare, P., Kashikar, S., Kumar, S. y Harinath, B. C. (2014). Computational approach to understanding the mechanism of action of isoniazid, an anti-TB drug. *International Journal of Mycobacteriology*, 3(4), 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.08.003>
32. Vatanparast, M. y Shariatinia, Z. (2018). Computational studies on the doped graphene quantum dots as potential carriers in drug delivery systems for isoniazid drug. *Structural Chemistry*, 29, 1427-1448. <https://doi.org/10.1007/s11224-018-1129-x>
33. Salgado-Morán, G. Ruiz-Nieto, S., Gerli-Candia, L., Flores-Holguín, N., Favila-Pérez, A. y Glossman-Mitnik, D. (2013). Computational nanochemistry study of the molecular structure and properties of ethambutol. *Journal of Molecular Modeling*, 19, 3507-3515. <https://doi.org/10.1007/s00894-013-1884-y>
34. Salgado-Moran, G., Ramirez-Tagle, R., Glossman-Mitnik, D., Ruiz-Nieto, S., Kishore-Deb, P., Bunster, M. y Lobos-Gonzalez, F. (2013). Docking Studies of Binding of Ethambutol to the C-Terminal Domain of the Arabinosyltransferase from Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Chemistry*, 2013, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2013/601270>

35. Bellini, R.G., Guimarães, A.P., Pacheco, M.A.C., Dias, D.M., Furtado, V.R., De Alencastro, R.B. y Horta, B.A.C. (2015). Association of the anti-tuberculosis drug rifampicin with a PAMAM dendrimer. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 60, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2015.05.012>
36. Kumar, S., y Jena, L. (2014). Understanding Rifampicin Resistance in Tuberculosis through a Computational Approach. *Genomics & Informatics*, 12(4), 276–282. <https://doi.org/10.5808/GI.2014.12.4.276>
37. Nisha, J. y Shanthi, V. (2015). Computational Simulation Techniques to Understand Rifampicin Resistance Mutation (S425L) of rpoB in *M. leprae*. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(7), 1278-1285. <https://doi.org/10.1002/jcb.25083>
38. Zhang, Q., An, X., Liu, H., Wang, S., Xiao, T, y Liu, H. (2019). Uncovering the resistance mechanism of Mycobacterium tuberculosis to rifampicin due to RNA Polymerase H451D/Y/R mutations from computational perspective. *Frontiers in Chemistry*, 7, 819. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00819>
39. Fernández, L., Ruidiaz, M.A., Pérez, L. y Pérez-Gamboa, A. (2018). Propiedades estructurales, espectroscópicas y ópticas de 4-(6-(dimetilamino)benzo(d)tiazol-2 il)benzoniitrilo como modelo de sistema D-E-A por métodos computacionales. *Prospectiva*, 16(1), 114-123. <https://doi.org/10.15665/rp.v16i1.1548>
40. Cuevas, G. y Cortés, F. (2003). *Introducción a la química computacional*. (pp. 15, 42, 51, 60, 71, 72). Fondo de Cultura Económica.
41. Fitzgerald, G., Goldbeck-Wood, G., Kung, P., Petersen, M., Subramanian, L. y Wescott, J. (2008). Materials Modeling from Quantum Mechanics to The Mesoscale. *Computer Modeling in Engineering & Sciences*, 24(2&3), 169-184. <https://doi.org/10.3970/cmcs.2008.024.169>
42. Pérez, J. D. A. (2014). MÉTODOS DE SIMULACIÓN MOLECULAR: UNA REVISIÓN DE LAS HERRAMIENTAS MÁS ACTUALES. *Ingeniería. Revista de la Universidad de Costa Rica*, 24(2), 117-127. <https://doi.org/10.15517/ring.v24i2.8720>
43. Casalini, T. (2020). Fundamentals and application of modeling in support of spinal cord injury repair strategies. En Perale, G. y Rossi, F. (Eds.), *Spinal Cord Injury (SCI) Repair Strategies* (pp. 279-306). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102807-0.00014-4>
44. Young, D. C. (2001). *COMPUTATIONAL CHEMISTRY: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems*. (pp. 1, 19, 67, 68, 273). John Wiley & Sons.

45. Leiva, E. y Estrin, D. A. (agosto–septiembre 2011). Química computacional: Simulaciones matemáticas del comportamiento de átomos y moléculas. *Revista Ciencia Hoy*, 21(124), 50-54. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/62849> Último acceso: 3 de marzo de 2023.
46. Lewars, E. G. (2016). *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. (3ª ed. pp. 1-3, 195, 498-499, 555). Springer. DOI: 10.1007/978-3-319-30916-3
47. Levine, I. N. (2001). *Química Cuántica*. (5ª ed, pp. 467-468.). Pearson Educación.
48. Onishi, T. (2018). *Quantum Computational Chemistry. Modelling and Calculation for Functional Materials*. (pp. 27, 51). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5933-9>
49. Hohenberg, P. y Kohn, W. (1964). Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.B864>
50. Brown, T. L., LeMay, H. E., Bursten, B. E. y Burdge, J.R. (2004). *QUÍMICA: LA CIENCIA CENTRAL*. (9ª ed., pp. 316, 320). Pearson Educación.
51. Von Arnim, M. y Ahlrichs, R. (1999). Geometry optimization in generalized natural internal coordinates. *The Journal of Chemical Physics*, 111(20), 9183-9190. <https://doi.org/10.1063/1.479510>
52. Kotz, J. C. y Treichel, P. M. (2003). *Química y reactividad química*. (5ª ed., p. 353). Thomson Learning.
53. Escalante, S., Méndez-Rojas, M. A., Reveles, J. U. y Merino, G. (2005). Matriz zeta. Qué es, para qué sirve y cómo construirla. *Revista Educación Química*, 16(1), 88-92. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2005.1.66142>
54. Bailey, P. S. y Bailey, C. A. (1998). *Química orgánica: conceptos y aplicaciones*. (5ª ed., p. 24). Prentice Hall.
55. Michl, J. (2003). Organic Chemical Systems, Theory. En *Encyclopedia of Physical Science and Technology*. (3a ed). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227410-5/00539-1>
56. Kambezidis, H. D. (2012). The Solar Resource en Sayigh, A. (Ed.). *Comprehensive Renewable Energy* (Vol. 3, p. 50). Elsevier <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-087872-0.00302-4>
57. Hodson, T. O. (2022). Root-mean-square error (RMSE) or mean absolute error (MAE): when to use them or not. *Geoscientific Model Development*, 15(14), 5481-5487. DOI: 10.5194/gmd-15-5481-2022

58. Noriega, L., Díaz, A., Limón, D., Castro, M. E., Caballero, N. A., Ramírez, R. E., Perez-Aguilar, J. M. y Meléndez, F. J. (2019). Inhibitory mechanism of 17 β -aminoestrogens in the formation of A β aggregates. *Journal of Molecular Modeling*, 25, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00894-019-4128-y>
59. Vivas-Reyes, R., Cardozo, K. M. y Oviedo, J. F. (2014). Estudio teórico de las reacciones Diels-Alder utilizando plantillas de antraceno a través del uso de orbitales de frontera. *Ciencia en Desarrollo*, 5(2), 107-116. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-74882014000200005
Último acceso: 2 de abril de 2023.
60. Vivas-Reyes, R., Núñez-Zarur, F. y Martínez, E. (2008). Electronic structure and reactivity analysis for a set of Zn-chelates with substituted 8-hydroxyquinoline ligands and their application in OLED. *Organic Electronics*, 9(5), 625-634. <https://doi.org/10.1016/j.orgel.2008.04.004>
61. Bouzzine, S. M., Salgado-Morán, G., Hamidi, M., Bouachrine, M., Pacheco, A. G. y Glossman-Mitnik, D. (2015). DFT Study of Polythiophene Energy Band Gap and Substitution Effects. *Journal of Chemistry*, 2015, 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/296386>
62. Domingo, L. R., Ríos-Gutiérrez, M. y Pérez, P. (2016). Applications of the Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity. *Molecules*, 21(6), 748. DOI: 10.3390/molecules21060748
63. Pearson, R. G. (1993). The Principle of Maximum Hardness. *Accounts of Chemical Research*, 26(5), 250-255. <https://doi.org/10.1021/ar00029a004>
64. Parr, R. G. y Pearson, R. G. (1983). Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity. *Journal of the American Chemical Society*, 105(26), 7512-7516. <https://doi.org/10.1021/ja00364a005>
65. Glossman-Mitnik, D. (2013). Computational Study of the Chemical Reactivity Properties of the Rhodamine B Molecule. *Procedia Computer Science*, 18, 816-825. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2013.05.246>
66. Rangel-Galván, M., Castro, M. E., Perez-Aguilar, J. M., Caballero, N. A. y Melendez, F. J. (2022). Conceptual DFT, QTAIM, and Molecular Docking Approaches to Characterize the T-Type Calcium Channel Blocker Anandamide. *Frontiers in chemistry*, 10, 920661, 1-13. DOI: 10.3389/fchem.2022.920661

67. Google. (s.f.). *Colaboratory*. Google. <https://research.google.com/colaboratory/faq.html>
Último acceso: 11 de abril de 2023.
68. Python. (3 de mayo de 2021). The Python Tutorial. Python. <https://docs.python.org/release/3.8.10/tutorial/index.html> Último acceso: 24 de enero de 2023.
69. McKinney, W. (2017). *Python for Data Analysis: DATA WRANGLING WITH PANDAS, NUMPY, AND IPYTHON*. (2ª ed., p. 128). O'Reilly.
70. Pandas. (2023). About pandas. Pandas. <https://pandas.pydata.org/about/> Último acceso: 18 de enero de 2023.
71. Pandas. (2021). Pandas.DataFrame.merge. Pandas. <https://pandas.pydata.org/pandas-docs/version/1.3/reference/api/pandas.DataFrame.merge.html> Último acceso: 24 de enero de 2023.
72. Pandas. (2021). Reshaping by melt. Pandas. https://pandas.pydata.org/pandas-docs/version/1.3/user_guide/reshaping.html Último acceso: 3 de enero de 2023.
73. NumPy. (2023). About us. NumPy. <https://numpy.org/about/> Último acceso: 19 de enero de 2023.
74. NumPy. (2022). NumPy documentation. NumPy. <https://numpy.org/doc/stable/> Último acceso: 19 de enero de 2023.
75. Cambridge Crystallographic Data Centre. (CCDC, 2022). *Access Structures Terms of Use*. CCDC. <https://www.ccdc.cam.ac.uk/access-structures-terms/> Último acceso: 17 de abril de 2023.
76. Takaki, Y., Sasada, Y. y Watanabé, T. (1960). The crystal structure of α -pyrazinamide. *Acta Crystallographica*, 13, 693-702. <https://doi.org/10.1107/S0365110X60001680>
77. Jensen, L. H. (1954). The Crystal Structure of Isonicotinic Acid Hydrazide¹. *Journal of the American Chemical Society*, 76(18), 4663-4667. <https://doi.org/10.1021/ja01647a053>
78. Cherukuvada, S. y Nangia, A. (2013). Salts and Ionic Liquid of The Antituberculosis Drug S,S-Ethambutol. *Crystal Growth & Design*, 13(4), 1752-1760. <https://doi.org/10.1021/cg400071d>
79. Gadret, M, Goursolle, M., Leger, J. M. y Colleter, J. C. (1975). Structure cristalline de la rifampicine C₄₃N₄O₁₂H₅₈.5H₂O. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science*,

80. Macrae, C. F., Sovago, I., Cottrell, S. J., Galek, P. T. A., McCabe, P., Pidcock, E., Platings, M., Shields, G. P., Stevens, J. S., Towler, M. y Wood, P. A. (2020). Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. *Journal of Applied Crystallography*, 53, 226-235. <https://doi.org/10.1107/S1600576719014092>
81. Dennington, R., Keith, T. A., Millam, J. M. (2016). *GaussView, Version 5.0*. Semichem Inc., Shawnee Mission, KS, 2016.
82. Frisch, M. J., Trucks, G. W., Schlegel, H. B., Scuseria, G. E., Robb, M. A., Cheeseman, J. R., Scalmani, G., Barone, V., Mennucci, B., Petersson, G. A., Nakatsuji, H., Caricato, M., Li, X., Hratchian, H. P., Izmaylov, A. F., Bloino, J., Zheng, G., Sonnenberg, J. L., Hada, M., Ehara, M., Toyota, K., Fukuda, R., Hasegawa, J., Ishida, M., Nakajima, T., Honda, Y., Kitao, O., Nakai, H., Vreven, T., Montgomery Jr., J. A., Peralta, J. E., Ogliaro, F., Bearpark, M., Heyd, J. J., Brothers, E., Kudin, K. N., Staroverov, V. N., Keith, T., Kobayashi, R., Normand, J., Raghavachari, K., Rendell, A., Burant, J. C., Iyengar, S. S., Tomasi, J., Cossi, M., Rega, N., Millam, J. M., Klene, M., Knox, J. E., Cross, J. B., Bakken, V., Adamo, C., Jaramillo, J., Gomperts, R., Stratmann, R. E., Yazyev, O., Austin, A. J., Cammi, R., Pomelli, C., Ochterski, J. W., Martin, R. L., Morokuma, K., Zakrzewski, V. G., Voth, G. A., Salvador, P., Dannenberg, J. J., Dapprich, S., Daniels, A. D., Farkas, O., Foresman, J. B., Ortiz, J. V., Cioslowski, J. y Fox, D. J. (2013). Gaussian 09, Revision D.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT.
83. Roothaan, C. C. J. (1951). New Developments in Molecular Orbital Theory. *Reviews of Modern Physics*, 23(2), 69-89. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.23.69>
84. Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
85. Lee, C., Yang, W., y Parr, R. G. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *PHYSICAL REVIEW B*, 37(2), 785-789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
86. Zhao, Y. y Truhlar, D. G. (2008). The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals

- and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 120, 215-241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>
87. Rassolov, V. A., Pople, J. A., Ratner, M. A. y Windus, T. L. (1998). 6-31G* basis set for atoms K through Zn. *The Journal of Chemical Physics*, 109(4), 1223-1229. <https://doi.org/10.1063/1.476673>
88. Rassolov, V. A., Ratner, M. A., Pople, J. A. Redfern, P. C. y Curtiss, L. A. (2001). 6-31G* basis set for third-row atoms. *Journal of Computational Chemistry*, 22(9), 976-984. <https://doi.org/10.1002/jcc.1058>
89. Gaussian. (23 de abril de 2013). #, *G09 Keyword pages (gzipped tar archive)*. Gaussain. <https://gaussian.com/techsupport/> Último acceso: 12 de enero de 2023.
90. Gaussian. (6 de mayo de 2013). *Geom, G09 Keyword pages (gzipped tar archive)*. Gaussain. <https://gaussian.com/techsupport/> Último acceso: 12 de enero de 2023.
91. Van Rossum, G. y Drake F. L. (2009). Python 3 Reference Manual. CreateSpace.
92. The pandas development team. (2023). Pandas-dev/pandas: Pandas. version 1.3.5. *Zenodo*. DOI: 10.5281/zenodo.7549438
93. McKinney, W. (2010). Data Structures for Statistical Computing in Python. *Nature*, 56-61. DOI: 10.25080/Majora-92bf1922-00a
94. Harris, C. R., Millman, K. J., van der Walt, S. J. et al. (2020). Array programming with NumPy. *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, 585, 357-362. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>
95. Gaussian. (22 de mayo de 2014). *Opt, G09 Keyword pages (gzipped tar archive)*. Gaussain. <https://gaussian.com/techsupport/> Último acceso: 12 de enero de 2023.
96. Hunter, J. D. (2007). Matplotlib: A 2D Graphics Environment. *Computing in Science & Engineering*, 9(3), 90-95. DOI: 10.1109/MCSE.2007.55
97. López, J. M., Ensuncho, A. E. y Robles, J. R. (2013). Descriptores globales y locales de la reactividad para el diseño de nuevos fármacos anticancerosos basados en cis-platino(II). *Química Nova*, 36(9), 1308-1317. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000900006>

ANEXOS.

ANEXO 1. Manual del código del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global

Este código funciona con los archivos de salida de Gaussian (.out) y permite descargar los resultados: las tablas se descargan dentro de un archivo de Excel y las gráficas se pueden descargar en un archivo con formato de imagen. Este código se debe ejecutar una vez por cada método, por lo cual los resultados solo corresponderán a un método (el método utilizado en el archivo “.out”). Además, se necesita reiniciar el entorno de ejecución del cuaderno de *Google Colab*, para poder subir un nuevo archivo “.out” y obtener sus resultados.

Este código fue probado con los archivos de salida provenientes de cálculos de Gaussian que utilizaban las siguientes palabras clave en la sección de ruta de trabajo: `#p opt freq hf/6-31g(d) geom=(distance,angle,dihedral) scf=(xqc, novaracc,tight) int=ultrafine test`. El método y la base se pueden cambiar por otros niveles de teoría y la “p” del nivel de impresión puede ser eliminada o sustituida por “t”, pero se recomienda no cambiar las especificaciones de las otras palabras clave para evitar errores en la ejecución del código. También se puede agregar `guess=read` y `geom=check test` cuando no se alcanzó la convergencia en un solo archivo de salida. A continuación, se explica cómo se puede ejecutar este código en un cuaderno de *Colab*:

Para poder emplear este código es necesario ejecutarlo en la plataforma de *Google Colab*, así que se debe entrar a la plataforma y seguir las instrucciones que *Colab* ofrece para poder utilizarlo con una cuenta de Gmail. Una vez que se ha logrado acceder a *Google Colab*, se debe crear un nuevo cuaderno haciendo click en “Nuevo cuaderno” de la sección de “Archivo” (1).

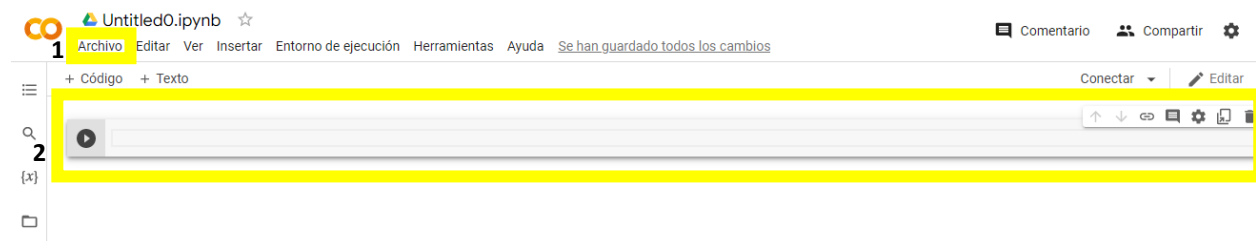


Figura A1.1. Nuevo cuaderno en *Google Colab*.

Dentro de la primera celda de código (2) se pega el siguiente código tecleando “ctrl” + “v”:

```
import pandas as pd
bib_a = 2
if pd.__version__ == '1.3.5':
    pass
else:
    !pip install pandas==1.3.5
    import pandas as pd
    bib_a = 1
import numpy as np
if np.__version__ == '1.21.6':
    pass
else:
    !pip install numpy==1.21.6
    import numpy as np
    bib_a = 1
print('*'*120)
if bib_a == 1:
    print("                                Por favor reinicia el entorno de
ejecución                                ")
    print('*'*120)
else:
    print('pandas versión:', pd.__version__)
    print('numpy versión:', np.__version__)
    print("_"*120)
    import matplotlib.pyplot as plt
    from google.colab import files
    print("                                ¡Bienvenido!")
    print("Por favor, carga un solo archivo de salida de Gaussian:")
    files.upload()
    print("_"*120)
    print("Introduce el nombre del archivo que cargaste con su extensión, por favor
respetar")
    print('las mayúsculas y acentos, por ejemplo: Molécula.out. Después presiona
"enter"')
    arch_out = str(input())
    print('Introduce el nombre del método que utilizaste:')
    met_n = str(input())
    im_e=['Enlace', 'Ángstroms', 'Ángstroms_opt', 'Ángstroms_ini']
    im_a=['Ángulo de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de
tabla_ini']
    im_d=['Ángulo diedro de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de
tabla_ini']
    with open(arch_out, encoding="latin_1") as file_object:
        leer = file_object.readlines()
    df = pd.DataFrame({'Todo el texto':leer})
    df['Todo el texto'] = df['Todo el texto'].str.rstrip("\n")
    df['Todo el texto'] = df['Todo el texto'].str.rstrip("\")
    df['Todo el texto'] = df['Todo el texto'].str.lstrip("\")
    df = df.applymap(lambda x: np.nan if x == " " or x == "" or x == "" else x)
    df = df.dropna(axis=0, how='all').reset_index(drop=True)
    para_opt = "                                !   Optimized Parameters   !"
    para_ini = "                                !   Initial Parameters   !"
    bus_t1 = "                Item                Value        Threshold Converged?"
    bus_t3 = " -----"
    -----"
    b_R = 'R1'
    b_A = 'A1'
```

```

b_D = 'D1'
dm = "                               Distance matrix (angstroms):"
ita = "                               Interatomic angles:"
dia = "                               Dihedral angles:"
bus_l = "Alpha virt. eigenvalues --"
bus_h = "Alpha occ. eigenvalues --"
#####
#####
def tr_arc(arch_iout,met_in):
    print("_"*120)
    print("_";No se encontraron los parámetros optimizados!")
    print('Por favor selecciona el archivo que contenga los parámetros optimizados del
sistema')
    print('molecular que cargaste al inicio (del',arch_iout,'en el método',met_in,")")
    files.upload()
    print("Introduce el nombre del archivo recién añadido (ejemplo: Molécula.out)")
    arch2_out = str(input())
    with open(arch2_out, encoding="latin_1") as file_object:
        d_leer = file_object.readlines()
        d_df = pd.DataFrame({'Todo el texto':d_leer})
        d_df['Todo el texto'] = d_df['Todo el texto'].str.rstrip("\n")
        d_df['Todo el texto'] = d_df['Todo el texto'].str.rstrip("\'")
        d_df['Todo el texto'] = d_df['Todo el texto'].str.lstrip("\'")
        d_df = d_df.applymap(lambda x: np.nan if x == " " or x == "' else x)
        d_df = d_df.dropna(axis=0, how='all').reset_index(drop=True)
        return d_df
def angles_all(reg_ang,df_angl):
    df_angl = df_angl.replace(' ', '', regex=True)
    df_angl = df_angl['Todo el texto'].str.split("=", expand=True)
    df_angl = df_angl.dropna(axis=1, how='all')
    df4_an_co = pd.Series(df_angl.columns).tolist()
    if len(df4_an_co) == 2:
        df_angl = df_angl.rename(columns={df4_an_co[0]:'Ángulo',
df4_an_co[1]:'Grados'}).astype({'Grados':'float64'})
    else:
        if len(df4_an_co) == 3:
            col_separ = {df4_an_co[0]:'Ángulo', df4_an_co[1]:'colu1',
df4_an_co[2]:'Grados'}
            colu_list = ["colu1"]
        elif len(df4_an_co) == 4:
            col_separ = {df4_an_co[0]:'Ángulo', df4_an_co[1]:'colu1',
df4_an_co[2]:'colu2', df4_an_co[3]:'Grados'}
            colu_list = ["colu1", "colu2"]
        else:
            print("No se pueden realizar los cálculos de los angulos (existen más de 4
columnas)")
            df_angl = df_angl.rename(columns=col_separ).astype({'Grados':'float64'})
            for colum in colu_list:
                ang_sep = df_angl[colum].str.split(reg_ang, n=1, expand=True)
                ang_sep = ang_sep.applymap(lambda x: np.nan if x == '' else x).dropna(axis=1,
how='all')
                an2_cs = pd.Series(ang_sep.columns).to_list()
                ang_sep = ang_sep.rename(columns={an2_cs[0]:'Grados',
an2_cs[1]:'Ángulo'}).astype({'Grados':'float64'})
                if colum == "colu1":
                    an2 = ang_sep
                    data_sep = [df_angl["Ángulo"],an2,df_angl["Grados"]]
                else:
                    an3 = ang_sep
                    data_sep = [df_angl["Ángulo"],an2,an3,df_angl["Grados"]]
            df_angl.drop(colu_list, axis=1, inplace=True)
            df_angl = pd.concat(data_sep, axis=1, join='outer', ignore_index=True)
            if len(colu_list) == 1:

```

```

        df_angl_p = [df_angl[[0,1]].rename(columns={0:"Ángulo", 1:"Grados"}),
df_angl[[2,3]].rename(columns={2:"Ángulo", 3:"Grados"})]
    else:
        df_angl_p = [df_angl[[0,1]].rename(columns={0:"Ángulo", 1:"Grados"}),
df_angl[[2,3]].rename(columns={2:"Ángulo", 3:"Grados"}),
                df_angl[[4,5]].rename(columns={4:"Ángulo", 5:"Grados"})]
        df_angl = pd.concat(df_angl_p)
        df_angl = df_angl.applymap(lambda x: np.nan if x == " " or x == "" or x == ""
else x)
        df_angl = df_angl.dropna(axis=0, how="all")
    return df_angl
def enlazar(df4_para,categ,nom_col2,un_med,dat_tab):
    if categ == 'die':
        afr2 = ['a_at','b_at','c_at','d_at']
        die_f = pd.Series(df2[df2['Tipo'] == b_D].index).tolist()
        df2_para = df2.iloc[die_f[0],:]
        p = df2_para['atomp'].values
        s = df2_para['atoms'].values
        t = df2_para['atomt'].values
        c = df2_para['atomc'].values
        ato_lil = [p+'-'+s+'-'+t+'-'+c,c+'-'+t+'-'+s+'-'+p]
    elif categ == 'val':
        afr2 = ['a_at','b_at','c_at']
        bon_f = pd.Series(df2[df2['Tipo'] == b_A].index).tolist()
        if any(df2['Tipo'] == b_D) == True:
            ang_f = pd.Series(df2[df2['Tipo'] == b_D].index).tolist()
            df2_para = df2.iloc[bon_f[0]:ang_f[0],:]
        else:
            df2_para = df2.iloc[bon_f[0],:]
        p = df2_para['atomp'].values
        s = df2_para['atoms'].values
        t = df2_para['atomt'].values
        ato_lil = [p+'-'+s+'-'+t,t+'-'+s+'-'+p]
    else:
        afr2 = ['a_at','b_at']
        categ_e = categ
        if any(df2['Tipo'] == b_A) == True:
            bon_f = pd.Series(df2[df2['Tipo'] == b_A].index).tolist()
            df2_para = df2.iloc[:bon_f[0],:]
        else:
            df2_para = df2
        p = df2_para['atomp'].values
        s = df2_para['atoms'].values
        ato_lil = [p+'-'+s,s+'-'+p]
    inmi = 1
    nom_col_or = nom_col2+' de tabla'
    die_emp = pd.DataFrame({'Tipo':[], 'Ato_par':[], nom_col2:[],un_med:[]})
    for lis_atol in ato_lil:
        inmi =inmi+1
        df2_frac = df2_para.assign(param_inf=lambda x: lis_atol)
        df2_frac = df2_frac[['Tipo', 'Ato_par', 'param_inf',
'Valor']].rename(columns={'param_inf':nom_col2, 'Valor':dat_tab})
        dib_fracl = df2_frac.merge(df4_para, how='inner', on=nom_col2)
        para_dib = die_emp.append(dib_fracl)
        die_emp = para_dib
        para_dib[afr2] = para_dib['Ato_par'].str.split(",", expand=True)
        para_dib[afr2] = para_dib[afr2].astype(int)
        sod_1 =
nom_ato_t.rename(columns={'atomp':'a_at','atoms':'b_at','atomt':'c_at','atomc':'d_at',
}).to_dict()
        para_dib = para_dib.replace(to_replace=sod_1, value=None)
    if categ == 'die':

```

```

sul_1 = para_dib['a_at'].values + '-' + para_dib['b_at'].values + '-' +
para_dib['c_at'].values + '-' + para_dib['d_at'].values
elif categ == 'val':
sul_1 = para_dib['a_at'].values + '-' + para_dib['b_at'].values + '-' +
para_dib['c_at'].values
else:
sul_1 = para_dib['a_at'].values + '-' + para_dib['b_at'].values
para_dib = para_dib.assign(Nuevo_ang=lambda x:
sul_1).rename(columns={'Nuevo_ang':nom_col_or})
para_dib = para_dib[['Tipo', nom_col_or, dat_tab, nom_col2,
un_med]].reset_index(drop=True)
df2_para = df2_para.assign(param_inf=lambda x: ato_li1[0])
df2_para = df2_para[['Tipo', 'param_inf',
'Valor']].rename(columns={'param_inf':nom_col2, 'Valor':dat_tab})
if len(df2_para[[nom_col2]]) == len(para_dib[[nom_col2]]):
para_dib = para_dib
else:
para_dib = df2_para.merge(df4_para, how='inner', on=nom_col2)
return para_dib
def tab_fi(fi_tab1,fi_tab2,tab_par,fi_colu1,fi_colu2,noc):
df_final = fi_tab2.merge(fi_tab1, how='outer', on=tab_par, suffixes=('_ini',
'_opt'))
df_final = df_final.dropna(axis=0)
if noc == 'die':
df_final = df_final.assign(p_dif=lambda x: df_final[fi_colu1].values-
df_final[fi_colu2].values)
df_final = df_final.assign(Diferencia=lambda x: np.nan)
for i in range(0, len(df_final),1):
if abs(df_final.loc[i,"p_dif"])>180:
df_final.loc[i,"Diferencia"] = 360-abs(df_final.loc[i,"p_dif"])
else:
df_final.loc[i,"Diferencia"] = df_final.loc[i,"p_dif"]
df_final.drop("p_dif", axis=1, inplace=True)
else:
df_final = df_final.assign(Diferencia=lambda x: df_final[fi_colu1].values-
df_final[fi_colu2].values)
df_final = df_final.assign(Diferencia_al_cuadrado=lambda x:
df_final['Diferencia'].values**2).reset_index(drop=True)
return df_final
def calc_rmse(fi_df):
rmse_clc =
np.sqrt(sum(fi_df['Diferencia_al_cuadrado'])/len(fi_df['Diferencia_al_cuadrado']))
return rmse_clc
def fin_cal(fi_tab1,fi_tab2,noc,tab_par,med_par,fi_colu1,fi_colu2):
if noc == 'enl': noc_p = 'enlaces'
elif noc == 'val': noc_p = 'ángulos de valencia'
else: noc_p = 'ángulos diedros'
if len(fi_tab2[tab_par]) == len(fi_tab1[tab_par]):
long_a = len(fi_tab2[tab_par])
df_bo_final =
tab_fi(fi_tab1[[tab_par,med_par]],fi_tab2[[tab_par,med_par]],tab_par,fi_colu1,fi_colu2
,noc)
if long_a == len(df_bo_final[tab_par]):
print(';Los cálculos de los',noc_p,'se realizaron exitosamente!')
df_ext = 'está vacío porque la cantidad de '+noc_p+' iniciales es la misma que
los '+noc_p+' optimizados.'
return df_bo_final, df_ext
else:
print('
; Advertencia !')
print('Los cálculos no se pueden realizar correctamente porque la cantidad
de',noc_p,
'iniciales no es la misma que los',noc_p,'optimizados.')

```

```

        print(noc+'_ext','contiene los',noc_p,'iniciales diferentes a
los',noc_p,'optimizados.')
        df_ext = fi_tab2[[tab_par,med_par]].merge(fi_tab1[[tab_par,med_par]],
how='outer', on=tab_par, suffixes=('_ini', '_opt')).reset_index(drop=True)
        df_bo_final =
tab_fi(fi_tab1[[tab_par,med_par]],fi_tab2[[tab_par,med_par]],tab_par,fi_colu1,fi_colu2
,noc)
        df_ext =
pd.concat([df_bo_final[[tab_par,fi_colu1,fi_colu2]],df_ext]).drop_duplicates(keep=False)
).reset_index(drop=True).fillna('-')
        print(df_ext)
        print('Los siguientes cálculos son de los',noc_p,'iniciales con sus
correspondientes',noc_p,
'optimizados,por lo cual se excluyen a los',noc_p,'contenidos
en',noc+'_ext')
        return df_bo_final, df_ext
    else:
        print('                ; Advertencia !')
        print('Los cálculos no se pueden realizar correctamente porque la cantidad
de',noc_p,
'iniciales no es la misma que los',noc_p,'optimizados.')
        print(noc+'_ext','contiene los',noc_p,'iniciales diferentes a
los',noc_p,'optimizados.')
        df_ext = fi_tab2[[tab_par,med_par]].merge(fi_tab1[[tab_par,med_par]],
how='outer', on=tab_par, suffixes=('_ini', '_opt')).reset_index(drop=True)
        df_bo_final =
tab_fi(fi_tab1[[tab_par,med_par]],fi_tab2[[tab_par,med_par]],tab_par,fi_colu1,fi_colu2
,noc)
        df_ext =
pd.concat([df_bo_final[[tab_par,fi_colu1,fi_colu2]],df_ext]).drop_duplicates(keep=False)
).reset_index(drop=True).fillna('-')
        print(df_ext)
        print('Los siguientes cálculos son de los',noc_p,'iniciales con sus
correspondientes',noc_p,
'optimizados,por lo cual se excluyen a los',noc_p,'contenidos
en',noc+'_ext')
        return df_bo_final, df_ext
def orbital(df_orb):
    df_orbt = df_orb['Todo el texto'].str.split(" ", expand=True)
    df_orbt = df_orbt.applymap(lambda x: np.nan if x == " " or x == " " or x == ""
else x)
    df_orbt = df_orbt.dropna(axis=1, how='all').reset_index(drop=True).astype(float)
    return df_orbt
def form_tab(dft_form):
    dft = dft_form.style.set_table_styles([{'selector': 'th',
'props': 'background-color: #FFFFFF; color: black;
text-align: left; border-top: 2px solid #000066'},
{'selector': 'td',
'props': 'background-color: #FFFFFF; color: black;
text-align: left;'},
{'selector': 'tr:last-of-type',
'props': 'border-bottom: 2px solid
#000066'}]).hide_index()
    return dft
#####
#####
list_param = [para_ini,para_opt]
for param in list_param:
    if param == para_opt:
        vop_n = 100
        while vop_n == 100:
            df1 = df[df['Todo el texto'] == bus_t1]
            df1_conv_li = pd.Series(df1.index).tolist()

```

```

for co in range(0, len(df1_conv_li), 1):
    co_ini = df1_conv_li[co]
    df2 = df.iloc[co_ini:co_ini+8,:]
    df_cy = df2[df2['Todo el texto'].str.contains('YES')]
    if len(df_cy) == 4:
        df2_opt = df.iloc[co_ini:co_ini+20,:]
        vop_n = 200
        break
    else:
        continue
if vop_n == 200:
    break
else:
    df = tr_arc(arch_out,met_n)
df2 = df.iloc[co_ini:,:]
df3 = df2.copy()
df3_r = df2.copy()
df3_r = df3_r[df3_r['Todo el texto'].str.contains(bus_l)]
df3_rconv_li = pd.Series(df3_r.index).tolist()
for co_nr in range(0, len(df3_rconv_li), 1):
    co_rini = df3_rconv_li[co_nr]
    df2_r = df.iloc[co_rini-1:co_rini+1,:]
    df_rcy = df2_r[df2_r['Todo el texto'].str.contains(bus_h)]
    df_rcy_li = pd.Series(df_rcy.index).tolist()
    if df_rcy_li == [co_rini-1]:
        break
    else:
        continue
df2_r = df2_r.reset_index(drop=True)
HOMO = df2_r.iloc[:,1].replace(bus_h, " ", regex=True)
HOMO = orbital(HOMO)
HOMO = np.max(HOMO.to_numpy())
LUMO = df2_r.iloc[:,2].replace(bus_l, " ", regex=True)
LUMO = orbital(LUMO)
LUMO = np.min(LUMO.to_numpy())
fl_r = max(len((str(HOMO).split("."))[1]),len((str(LUMO).split("."))[1]))
df2_r = df2_r.rename(columns={"Todo el texto":"Alpha MOs"})
df2_orb = pd.DataFrame(data={"Orbitales":["HOMO","LUMO"],"Valor":[HOMO,LUMO]})
HOMO = HOMO*27.2114
LUMO = LUMO*27.2114
gap = LUMO-HOMO
potencial_q = (HOMO+LUMO)/2
electroneg = -(HOMO+LUMO)/2
dureza = LUMO-HOMO
blandura = 1/dureza
electrofil = (potencial_q**2)/(2*dureza)
df_reac = pd.DataFrame(data={'Índices de reactividad (eV)':["Energía
HOMO","Energía LUMO","Energía gap","Potencial químico","Electronegatividad",
"dureza","Blandura","Índice de electrofilicidad"],
met_n:[HOMO,LUMO,gap,potencial_q,electroneg,dureza,blandura,electrofil]})
else:
    df2 = df
    df3 = df2.copy()
df2 = df2[df2['Todo el texto'] == param]
df2_op_li = pd.Series(df2.index).tolist()
df2 = df.iloc[df2_op_li[0]:,:]
df2 = df2[df2['Todo el texto'] == bus_t3]
df2_in_li = pd.Series(df2.index).tolist()
df2 = df.iloc[df2_in_li[0]+1:df2_in_li[1],:]
df2 = df2.replace([' ', '!'], '|', regex=True)
df2 = pd.DataFrame(df2['Todo el texto'].str.replace(r'(', '@', regex=True))
df2 = pd.DataFrame(df2['Todo el texto'].str.replace(r')', '@', regex=True))
if param == para_opt:

```

```

df2 = df2.replace(['R@', 'A@', 'D@', '-DE/DX='], '@', regex=True)
else:
df2 = df2.replace(['R@', 'A@', 'D@', 'estimate'], '@', regex=True)
df2[['Tipo', 'Ato_par', 'Valor', 'DE']] = df2['Todo el texto'].str.split("@",
expand=True)
df2 = df2[['Tipo', 'Ato_par', 'Valor']].astype({'Valor':'float64'})
if any(df2['Tipo'] == b_D) == True:
lis_num_a = ['atomp', 'atoms', 'atomt', 'atomc']
dic_num_a = {'atomp':'int64', 'atoms':'int64', 'atomt':'int64', 'atomc':'int64'}
elif any(df2['Tipo'] == b_A) == True:
lis_num_a = ['atomp', 'atoms', 'atomt']
dic_num_a = {'atomp':'int64', 'atoms':'int64', 'atomt':'int64'}
else:
lis_num_a = ['atomp', 'atoms']
dic_num_a = {'atomp':'int64', 'atoms':'int64'}
df2[lis_num_a] = df2['Ato_par'].str.split(",", expand=True)
df2[lis_num_a] = df2[lis_num_a].applymap(lambda x: 0 if x == None else x)
df2 = df2.astype(dic_num_a)
tot_ato = df2[lis_num_a].to_numpy().max()
df_m4 = df2.copy()
df3 = df3[df3['Todo el texto'] == dm]
df3_op_li = pd.Series(df3.index).tolist()
df3 = df.iloc[df3_op_li[0],:]
if any(df3['Todo el texto'] == ita) == True:
df3 = df3[df3['Todo el texto'] == ita]
df3_in_li = pd.Series(df3.index).tolist()
sig_pas = 'SI ÁNGULOS'
df3 = df.iloc[df3_op_li[0]+1:df3_in_li[0],:]
else:
sig_pas = 'NO ÁNGULOS'
b_fram = df3[df3['Todo el texto'].str.contains('Framework group')]
df3_op_li2 = pd.Series(b_fram.index).tolist()
if any(df3['Todo el texto'].str.contains('Stoichiometry')) == True:
df3 = df.iloc[df3_op_li[0]+1:df3_op_li2[0]-1,:]
else:
df3 = df.iloc[df3_op_li[0]+1:df3_op_li2[0],:]
df3_div = df.iloc[df3_op_li[0]+2:df3_op_li[0]+2+tot_ato,:]
numm = pd.DataFrame(df3_div['Todo el texto'].str.extract('(\\d+)')).rename(columns
= {0:'nuum'})
atom = pd.DataFrame(df3_div['Todo el texto'].str.extract('([a-zA-
Z]+)')).rename(columns = {0:'Átomo'})
num_atom = pd.concat([atom,numm], axis=1, join='inner')
df_ali = num_atom.astype({'nuum':'int64'}).set_index('nuum')
acdf = df_ali['Átomo'].values + df_ali.index.values.astype(str)
df_al2 = df_ali.assign(atomp=lambda x: acdf, atoms=lambda x: acdf, atomt=lambda x:
acdf, atomc=lambda x: acdf)
nom_ato_t = df_al2.copy()
b = df_al2[['atomp']].rename(columns={'atomp':'numer_atom'}).to_dict()
elem_y_num = df_al2[['atomp']].rename(columns={'atomp':'Elemento y número de
átomo'})
df3 = df3['Todo el texto'].str.split('([a-zA-Z]+)', expand=True)
df3 = df3.applymap(lambda x: np.nan if x == '' else x)
df3 = df3.dropna(axis=1, how='all')
df3['numer_atom'] = df3[0].str.replace(" ", "")
df3 = df3[['numer_atom', 1, 2]].rename(columns = {1:'Átomo',
2:'Resul'}).astype({'numer_atom':'int64'})
df3['numer_atom'] = df3['numer_atom'].apply(lambda x: np.nan if x > tot_ato else
x)
df3 = df3.set_index('numer_atom')
df3 = df3.dropna(axis=0, how='all')
df3 = df3.reset_index()
df3 = df3.replace(to_replace=b, value=None)
df3.drop('Átomo',axis=1,inplace=True)

```

```

lf = []
for i in range(1,tot_ato+1,5):
    lf.append(i)
d = 0
for r_lf in lf:
    ab = tot_ato-r_lf+1+d
    df_df3 = df3.iloc[d:ab,:]
    df_df3 = df_df3.set_index('numer_atom')
    df_df3 = df_df3.rename(columns={'Resul':r_lf})
    d = ab
    if len(lf) != 1:
        if r_lf != lf[0]:
            a_df_d3 = pd.concat([df_df4,df_df3], axis=1)
            df_df4 = a_df_d3
        else:
            df_df4 = df_df3
    else:
        a_df_d3 = df_df3
a_df_d6_c = pd.Series(a_df_d3.columns).to_list()
a_df_d6_c.sort()
df_t_dis = a_df_d3[[1]].rename(columns={1:'Colu1'})
for sCs in a_df_d6_c:
    a_df_d6 = a_df_d3[sCs].str.split('([\d.]+)', expand=True)
    a_df_d6 = a_df_d6.applymap(lambda x: x.strip() if isinstance(x, str) else x)
    a_df_d6 = a_df_d6.applymap(lambda x: np.nan if x == "" else x)
    a_df_d6 = a_df_d6.dropna(axis=1, how="all")
    a_df_d6_cs = pd.Series(a_df_d6.columns).to_list()
    if len(a_df_d6_cs) == 5:
        a_df_d6 = a_df_d6.rename(columns={a_df_d6_cs[0]:sCs, a_df_d6_cs[1]:sCs+1,
a_df_d6_cs[2]:sCs+2,
                                a_df_d6_cs[2]:sCs+2, a_df_d6_cs[3]:sCs+3,
a_df_d6_cs[4]:sCs+4,})
        a6x = pd.concat([df_t_dis,a_df_d6], axis=1)
        df_t_dis = a6x
        df_bo_mt = df_t_dis
        continue
    else:
        col_m = []
        ind_t = []
        for i in range(0,len(a_df_d6_cs),1):
            com = a_df_d6_cs[i]
            cot = sCs + i
            col_m.append(com)
            ind_t.append(cot)
        df_dis_f = pd.DataFrame({'AB':ind_t}, index=col_m)
        df_dis_f = df_dis_f.to_dict(orient='dict')
        df_dis_f = pd.Series(df_dis_f).to_list()
        a_df_d6 = a_df_d6.rename(columns=df_dis_f[0])
        df_bo_mt = pd.concat([df_t_dis,a_df_d6], axis=1)
        break
df_bo_mt.drop('Colu1', axis=1, inplace=True)
distance_matrix = df_bo_mt
distance_matrix = distance_matrix.applymap(lambda x: np.nan if x == " " or x == ""
or x == None else x).fillna('-1')
df_bo_mt = df_bo_mt.reset_index()
acd22 = df_bo_mt.melt(id_vars='numer_atom', var_name='num átomo de columna',
value_name='Distancia de enlace')
acd22 = acd22.astype({'num átomo de columna':int, 'Distancia de enlace':float})
acd22 = acd22.applymap(lambda x: np.nan if x == 0 else x)
acd22 = acd22.dropna()
acd22 = acd22.rename(columns= {'numer_atom':'numer_atom_de', 'num átomo de
columna':'numer_atom', 'Distancia de enlace':'Ångstroms'})
acd22 = acd22.replace(to_replace=b, value=None)

```

```

at_f1 = acd22['numer_atom'].values + '-' + acd22['numer_atom_de'].values
acd22 = acd22.assign(Enlace=lambda x: at_f1).astype({'Ángstroms':float})
acd22_f = acd22[['Enlace', 'Ángstroms']]
nom_ato_t.drop('Átomo', axis=1, inplace=True)
df2 = df2.replace(to_replace=nom_ato_t, value=None).reset_index()
if any(df2['Tipo'] == b_R) == True:
    enl_dib = enlazar(acd22_f, 'enl', 'Enlace', 'Ángstroms', 'Distancia (ángstroms) de
tabla')
    enl_dib_com = enl_dib[['Enlace', 'Ángstroms']]
    enl_nodib = pd.concat([acd22_f, enl_dib_com]).drop_duplicates(keep=False)
else:
    print('Este sistema molecular no contiene enlaces químicos, por lo que no se
pueden realizar los cálculos')
if sig_pas == 'SI ÁNGULOS':
    df4_an = df.iloc[df3_in_li[0]+1,: ]
    b_an_fram = df4_an[df4_an['Todo el texto'].str.contains('Framework group')]
    df4_an_li2 = pd.Series(b_an_fram.index).tolist()
    if any(df4_an['Todo el texto'].str.contains('Stoichiometry')) == True:
        df4_fr_st = df4_an_li2[0]-1
    else:
        df4_fr_st = df4_an_li2[0]
    if any(df4_an['Todo el texto'] == dia) == True:
        df4_an = df4_an[df4_an['Todo el texto'] == dia]
        df4_an_li = pd.Series(df4_an.index).tolist()
        df4_an = df.iloc[df3_in_li[0]+1:df4_an_li[0],:]
        df4_di = df.iloc[df4_an_li[0]+1:df4_fr_st,: ]
        reg_ang_die = '([a-zA-Z]+[0-9]+[-][a-zA-Z]+[0-9]+[-][a-zA-Z]+[0-9]+[-][a-zA-
Z]+[0-9]+)'
        df4_di = angles_all(reg_ang_die, df4_di)
        df4_di = df4_di.rename(columns={"Ángulo": "Ángulo
diedro"}).astype({'Grados': 'float64'})
        if any(df2['Tipo'] == b_D) == True:
            die_dib = enlazar(df4_di, 'die', 'Ángulo diedro', 'Grados', 'Grados de tabla')
            die_dib_com = die_dib[['Ángulo diedro', 'Grados']]
            die_nodib = pd.concat([df4_di, die_dib_com]).drop_duplicates(keep=False)
            if param == para_opt:
                die_dib_opt = die_dib
            else:
                die_dib_ini = die_dib
        else:
            die_f = 'No hay ángulos diedros en la tabla de parámetros'
            df2_die = 'No hay ángulos diedros en la tabla de parámetros'
    else:
        df4_an = df.iloc[df3_in_li[0]+1:df4_fr_st,: ]
else:
    print('-'*15, 'Este archivo no contiene ángulos de valencia ni diedros', '-'*25)
    reg_ang_val = '([a-zA-Z]+[0-9]+[-][a-zA-Z]+[0-9]+[-][a-zA-Z]+[0-9]+)'
    df4_an = angles_all(reg_ang_val, df4_an)
    if param == para_opt:
        enl_dib_opt = enl_dib
    else:
        enl_dib_ini = enl_dib
    if any(df2['Tipo'] == b_A) == True:
        ang_dib = enlazar(df4_an, 'val', 'Ángulo', 'Grados', 'Grados de tabla')
        ang_dib_com = ang_dib[['Ángulo', 'Grados']]
        ang_nodib = pd.concat([df4_an, ang_dib_com]).drop_duplicates(keep=False)
        if param == para_opt:
            ang_dib_opt = ang_dib
        else:
            ang_dib_ini = ang_dib
    else:
        print('Este sistema molecular contiene más de una molécula, por lo que no se
pueden realizar los cálculos.')

```

```

if any(df2['Tipo'] == b_R) == True:
    if any(df['Todo el texto'] == dm) == True:
        df_bo_final, enl_ext = fin_cal(enl_dib_opt, enl_dib_ini, 'enl', im_e[0], im_e[1],
im_e[2], im_e[3])
        rmse_calc = calc_rmse(df_bo_final)
        dfbofi = df_bo_final[[im_e[0], im_e[3],
im_e[2]]].rename(columns={im_e[0]: "Distancias de enlace (Å)", im_e[3]: "Datos de rayos
X", im_e[2]: met_n})
        dfbofi = dfbofi.append(pd.DataFrame(data={"Distancias de enlace (Å)": ["RMSD"],
"Datos de rayos X": [""], met_n: [rmse_calc]}), ignore_index=True)
        display(form_tab(dfbofi))
        rm_tt = pd.DataFrame(data={"RMSD": ["Distancias de enlace (Å)"],
met_n: [rmse_calc]})
        if any(df2['Tipo'] == b_A) == True:
            if sig_pas == 'SI ÁNGULOS':
                print(" ")
                df_ang_final, ang_ext = fin_cal(ang_dib_opt, ang_dib_ini, 'val', im_a[0],
im_a[1], im_a[2], im_a[3])
                rmse_ang_calc = calc_rmse(df_ang_final)
                dfangfi = df_ang_final[[im_a[0], im_a[3],
im_a[2]]].rename(columns={im_a[0]: "Ángulos de valencia (°)", im_a[3]: "Datos de rayos
X", im_a[2]: met_n})
                dfangfi = dfangfi.append(pd.DataFrame(data={"Ángulos de valencia
(°)": ["RMSD"], "Datos de rayos X": [""], met_n: [rmse_ang_calc]}), ignore_index=True)
                display(form_tab(dfangfi))
                rm_tt = rm_tt.append(pd.DataFrame(data={"RMSD": ["Ángulos de valencia (°)"],
met_n: [rmse_ang_calc]}))
                if any(df2['Tipo'] == b_D) == True:
                    if any(df['Todo el texto'] == dia) == True:
                        print(" ")
                        df_die_final, die_ext = fin_cal(die_dib_opt, die_dib_ini, 'die', im_d[0],
im_d[1], im_d[2], im_d[3])
                        rmse_die_calc = calc_rmse(df_die_final)
                        dfdiefi = df_die_final[[im_d[0], im_d[3],
im_d[2]]].rename(columns={im_d[0]: "Ángulos diedros (°)", im_d[3]: "Datos de rayos X",
im_d[2]: met_n})
                        dfdiefi = dfdiefi.append(pd.DataFrame(data={"Ángulos diedros
(°)": ["RMSD"], "Datos de rayos X": [""], met_n: [rmse_die_calc]}), ignore_index=True)
                        display(form_tab(dfdiefi))
                        rm_tt = rm_tt.append(pd.DataFrame(data={"RMSD": ["Ángulos diedros (°)"],
met_n: [rmse_die_calc]}))
                    else: pass
                else: print('No hay ángulos diedros en la tabla de parámetros')
                else: pass
            else: print('No hay ángulos de valencia ni diedros')
            else: pass
        else: print('No hay enlaces químicos, así que tampoco hay ángulos de valencia ni
diedros.')
        print(" ")
        rm_ttg = rm_tt.set_index("RMSD").transpose()
        axes = rm_ttg.plot.bar(rot=0, subplots=True)
        for inx in range(0, len(rm_tt), 1):
            axes[inx].legend(loc=4, labels=["RMSD"])
        plt.subplots_adjust(hspace=0.28)
        plt.show()
        print(" ")
        tab_react_q = form_tab(df_reac).format(precision=fl_r)
        print('; Los cálculos de los índices de reactividad global se realizaron
exitosamente!')
        display(tab_react_q)
        print(" ")
        rea_g = df_reac.set_index('Índices de reactividad (eV)').transpose()
        axes = rea_g.plot.bar(rot=0).legend(fontsize='small')

```

```

plt.axhline(0, linewidth=0.5, color="k")
plt.ylabel("Índices de reactividad global (eV)", weight='demi')
plt.minorticks_on()
plt.show()
print("***120")
print("¿Quieres descargar las tablas de los resultados en un archivo de Excel?")
print("Presiona 1 para descargarlas o 2 para terminar el código")
des_re = int(input())
if des_re == 1:
    ele_d = [dfbofi,dfangfi,dfdiefi,tab_react_q]
    sh_n = ['Distancias de enlace', 'Ángulos de valencia', 'Ángulos diedros', 'Índices
de reactividad global']
    nom_ec = 'Resultados_'+arch_out.replace(r'/content/',
''.rstrip("out").rstrip(".")+'.xlsx'
    with pd.ExcelWriter(nom_ec) as writer:
        for i_n in range(0,len(ele_d),1):
            ele_d[i_n].to_excel(writer, sheet_name=sh_n[i_n], index=False)
    files.download(nom_ec)
else: pass

```

Figura A1.2. Código para el cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.

Posteriormente se ejecuta la celda de código haciendo click en el botón 3.

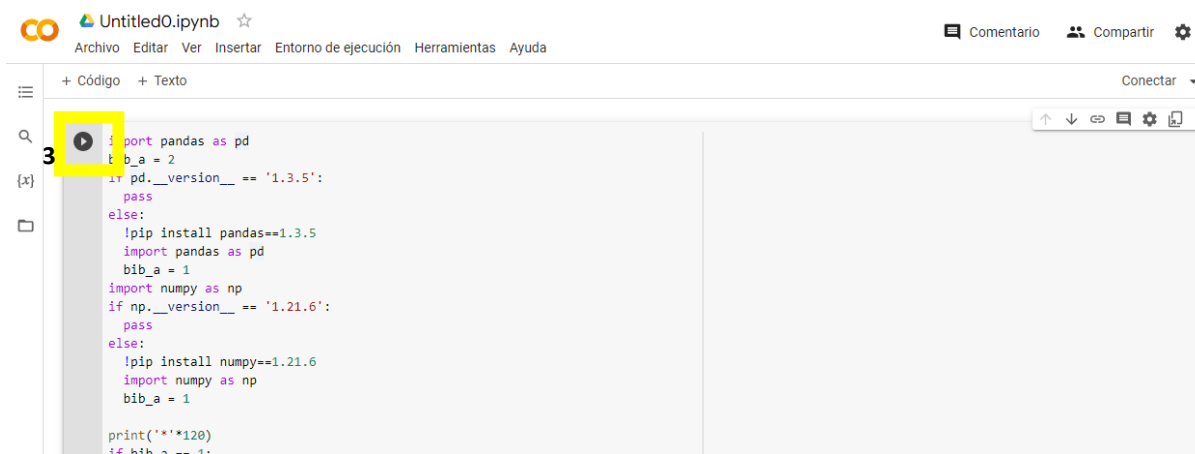


Figura A1.3. Ejecución de la celda de código.

Si no están instaladas la versión 1.3.5 de la biblioteca *Pandas* y la versión 1.21.6 de *NumPy* se deberá de esperar unos minutos mientras se instalan estas versiones de *Pandas* y *NumPy*. Cuando la celda de código se encuentra en ejecución, se puede observar un objeto girando en la circunferencia del botón 3. Si el botón 3 se pone de color rojo significa que la celda no se pudo

ejecutar correctamente debido a un error. Por otro lado, si una paloma verde aparece del lado izquierdo del botón 3, significa que la celda se ejecutó exitosamente.

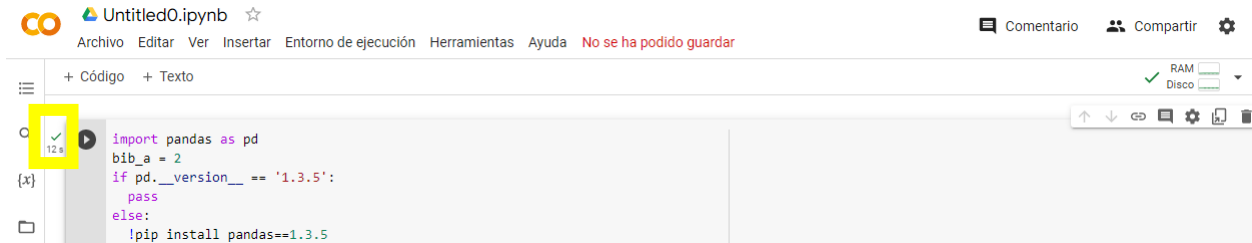


Figura A1.4. Revisión del estado de la celda de código.

Se debe deslizar la página hasta la parte final de la celda de código y se observará un resultado similar al de la siguiente figura:

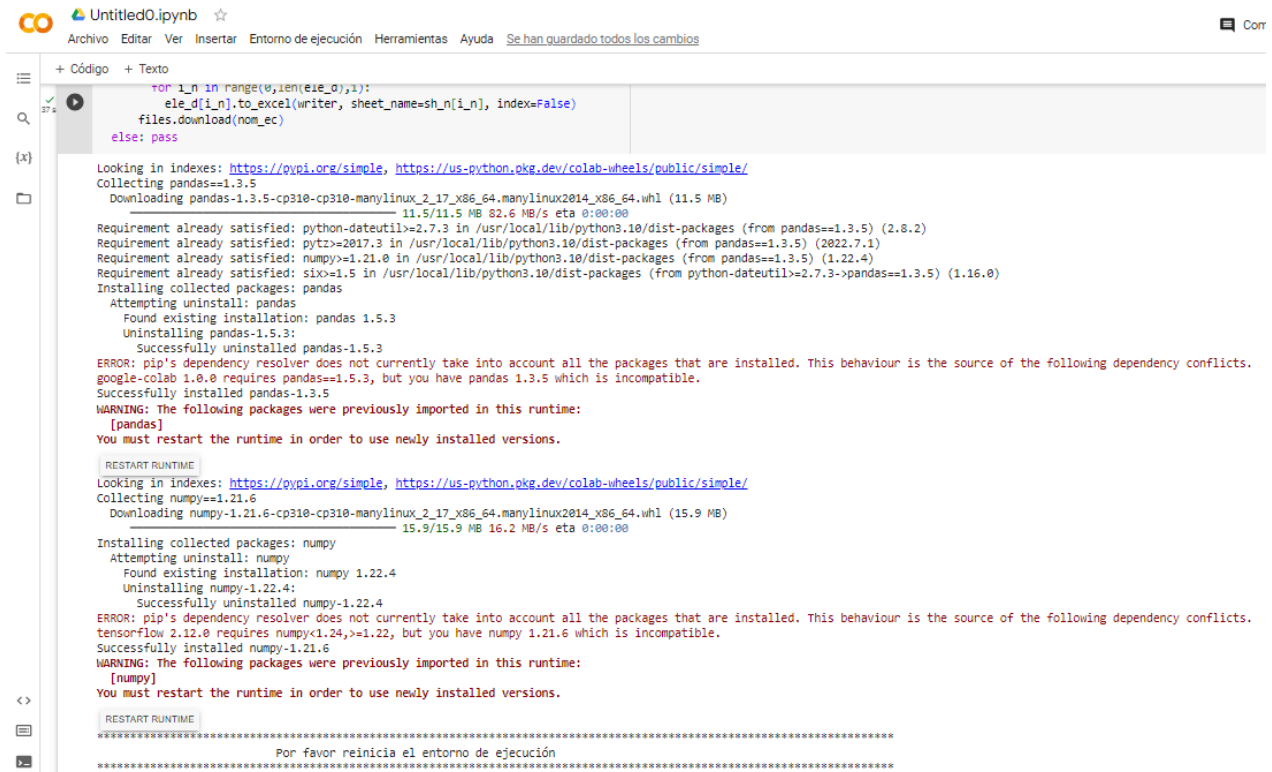


Figura A1.5. Revisión de los mensajes de la ejecución de la celda.

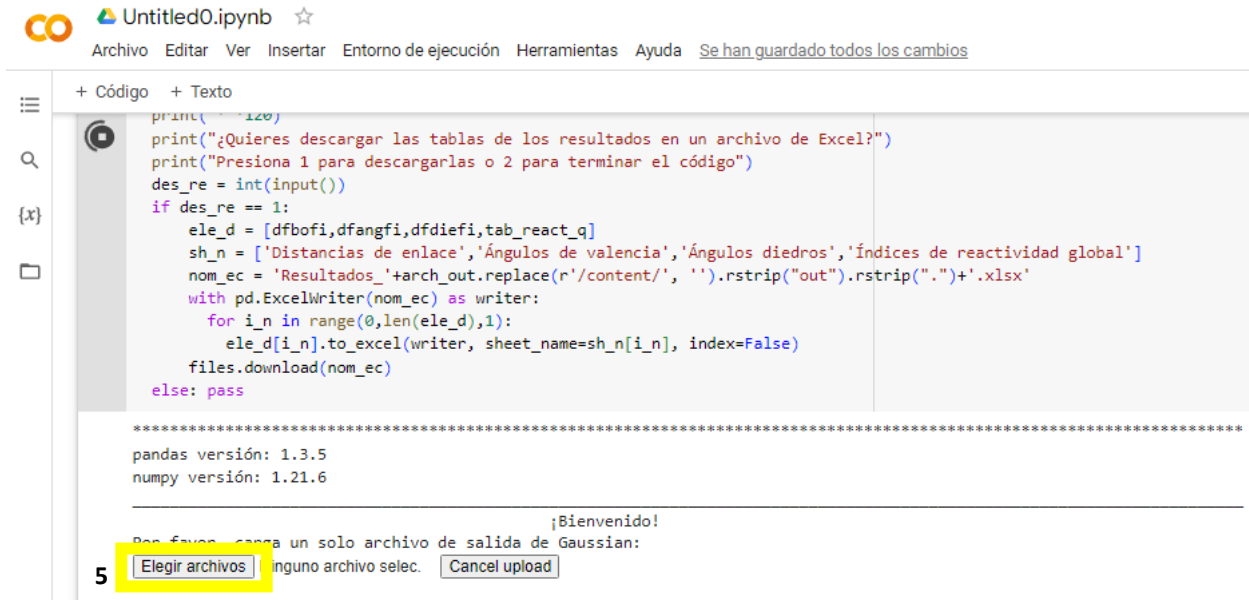


Figura A1.7. Carga del archivo de salida de Gaussian en *Google Colab*.

Se debe desplazar hacia la parte inferior de la celda de código y hacer click en el botón 5 para seleccionar y cargar el archivo de salida de Gaussian (.out) del sistema que se quiere estudiar. Posteriormente se introduce el nombre del archivo que se cargó a *Colab* en el recuadro (7) respetando las letras mayúsculas y minúsculas y los acentos del nombre del archivo, además de colocar la extensión del archivo y se presiona “enter”. También se puede copiar el nombre del archivo recién cargado de la parte (6) y pegarlo en el recuadro (7).

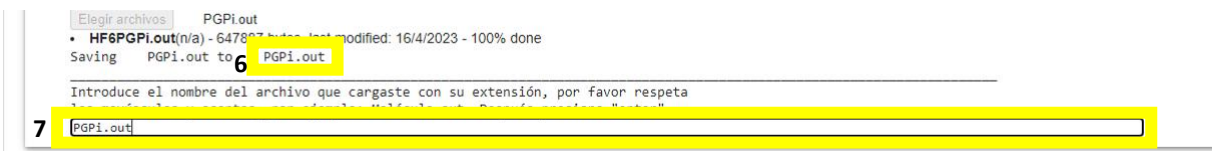


Figura A1.8. Introducción del nombre del archivo de salida de Gaussian.

Posteriormente se debe de introducir el nombre del método que se utilizó en el archivo de salida de Gaussian que se cargó y se presiona “enter”.

{x} Introduce el nombre del método que utilizaste:
HF/6-31G(d)

Figura A1.9. Introducción del método utilizado en el archivo de salida de Gaussian.

Finalmente, se podrán observar las tablas de los resultados de los cálculos de RMSD y de los índices de reactividad global, además de las gráficas de RMSD y de los índices de reactividad. Las tablas se pueden descargar en un archivo de Excel introduciendo 1 en el recuadro (8) y después presionar “enter”. Cuando no se requieren descargar los resultados se debe de presionar 2 y “enter” para que la celda de código se termine de ejecutar. Las gráficas se pueden copiar o descargar como imágenes haciendo click derecho sobre ellas y seleccionando la opción de “Copiar” o “Guardar imagen como...”.

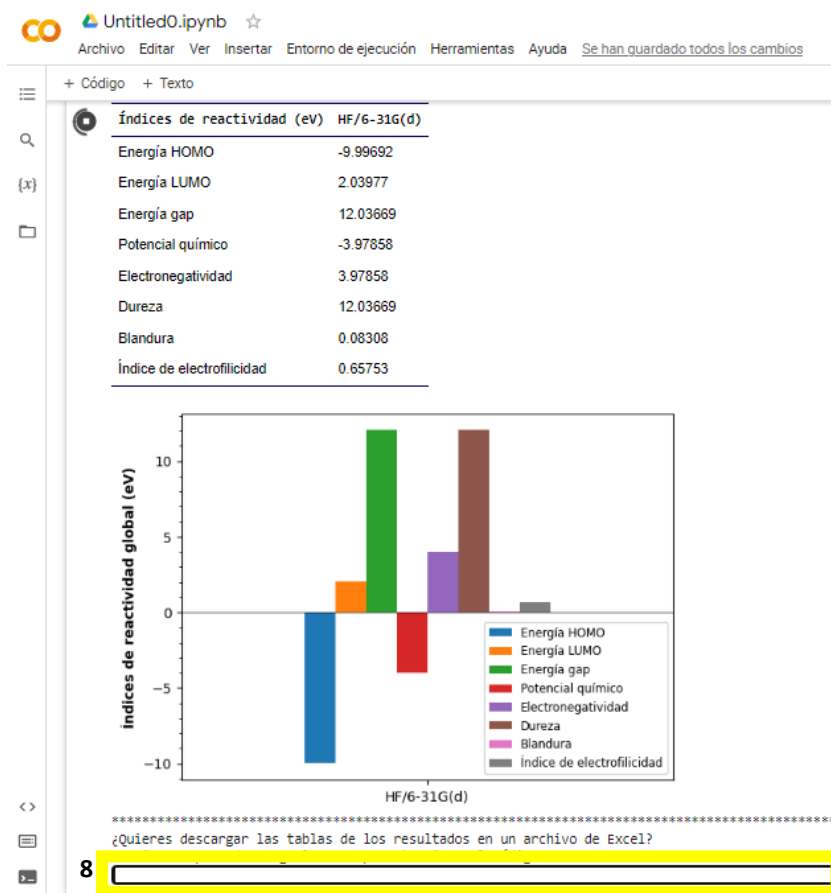


Figura A1.10. Resultados del código del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global.

Nota: el código está programado para utilizar de forma predeterminada los valores en Ångstroms de las distancias de enlace provenientes de la matriz de distancias y los valores en grados de los ángulos de valencia y diedros que se encuentran dentro de la tabla de parámetros iniciales y optimizados. Si se requieren utilizar los valores de las distancias de enlace provenientes de las tablas de parámetros iniciales y optimizados en lugar de los valores iniciales y optimizados provenientes de la matriz de distancia [*Distance matrix (angstroms)*], se debe ubicar en el inicio del código, una sección similar a la representada en la Figura A1.11.

```
im_e=['Enlace', 'Ångstroms', 'Ångstroms_opt', 'Ångstroms_ini']
im_a=['Ángulo de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de
tabla_ini']
im_d=['Ángulo diedro de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de
tabla_ini']
```

Figura A1.11. Selección de los valores de los parámetros geométricos.

Posteriormente, se debe sustituir la siguiente línea de código (representada en la Figura A1.11):

```
im_e=['Enlace', 'Ångstroms', 'Ångstroms_opt', 'Ångstroms_ini']
```

por

```
im_e=['Enlace de tabla', 'Distancia (ångstroms) de tabla', 'Distancia (ångstroms) de
tabla_opt', 'Distancia (ångstroms) de tabla_ini']
```

Para utilizar los valores iniciales y optimizados de los ángulos de valencia de la tabla de ángulos interatómicos (*Interatomic angles*) se debe sustituir:

```
im_a=['Ángulo de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de tabla_ini']
```

por

```
im_a=['Ángulo', 'Grados', 'Grados_opt', 'Grados_ini']
```

Finalmente, para usar los ángulos diedros iniciales y optimizados de la tabla de ángulos diedros (*Dihedral angles*) se debe sustituir:

```
im_d=['Ángulo diedro de tabla', 'Grados de tabla', 'Grados de tabla_opt', 'Grados de tabla_ini']
```

por

```
im_d=['Ángulo diedro', 'Grados', 'Grados_opt', 'Grados_ini']
```

ANEXO 2. Código de las tablas y gráficas del cálculo de RMSD y los índices de reactividad global

Este código se encarga de procesar los resultados de los archivos de Excel que se descargan del código del Anexo 1. Con este código se pueden agrupar en tablas y gráficas los resultados de todos los métodos utilizados para un sistema molecular y presentar todos los resultados en tablas y gráficas similares a las del Anexo 1. Como este código también fue desarrollado en *Google Colab*, el procedimiento para ejecutarlo es similar al del código del Anexo 1. Por lo tanto, en un nuevo cuaderno de *Colab* se debe de colocar y ejecutar el siguiente código:

```
import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
from google.colab import files
print("                                ¡Bienvenido!")
print("Por favor, carga un solo archivo de Excel que contenga los resultados de RMSD y
de los índices de reactividad global:")
files.upload()
print("-"*120)
arch_exc = []
print("Introduce el nombre del archivo que cargaste con su extensión, por favor
respetar las")
print('mayúsculas y acentos, por ejemplo: Resultados_Molécula.xlsx. Después presiona
"enter"')
n_ex = str(input())
arch_exc.append(n_ex)
print("-"*120)
print("¿Quieres cargar otro archivo de Excel del mismo sistema molecular con otro
método?")
print('          Presiona 1 para cargar un nuevo archivo o 2 para continuar')
num_ex = int(input())
while num_ex == 1:
    files.upload()
    print("-"*120)
    print('Nombre del archivo añadido:')
    n_ex = str(input())
    arch_exc.append(n_ex)
    print("-"*120)
    print("¿Quieres cargar otro archivo de Excel del mismo sistema molecular con otro
método?")
    print('          Presiona 1 para cargar un nuevo archivo o 2 para continuar')
    num_ex = int(input())
def form_tab(dft_form):
    dft = dft_form.style.set_table_styles([{'selector': 'th',
'props': 'background-color: #FFFFFF; color: black;
text-align: left; border-top: 2px solid #000000'},
{'selector': 'td',
'props': 'background-color: #FFFFFF; color: black;
text-align: left;'},
{'selector': 'tr:last-of-type',
'props': 'border-bottom: 2px solid #000000'}])
    if pd.__version__ == '1.3.5':
        dft = dft.hide_index()
    else:
        dft = dft.hide(axis="index")
```

```

    return dft
da_it = "Datos de rayos X"
p_r = 0
for in_c in range(0, len(arch_exc), 1):
    ru_archi = arch_exc[in_c]
    tab_react_q = pd.read_excel(arch_exc[in_c], sheet_name='Índices de reactividad
global')
    dfbofi = pd.read_excel(arch_exc[in_c], sheet_name='Distancias de enlace')
    dfangfi = pd.read_excel(arch_exc[in_c], sheet_name='Ángulos de valencia')
    dfdiefi = pd.read_excel(arch_exc[in_c], sheet_name='Ángulos diedros')
    c_b = len(dfbofi.iloc[:,1])
    c_v = len(dfangfi.iloc[:,1])
    c_d = len(dfdiefi.iloc[:,1])
    c_r = len(tab_react_q.iloc[:,1])
    in_pb = pd.Series((dfbofi.loc[dfbofi['Distancias de enlace (Å)'] ==
'RMSD']).index).to_list()
    rm_res = dfbofi.iloc[in_pb[0]:in_pb[0]+1,].replace('RMSD','Distancias de enlace
(Å)')
    rm_res = rm_res.rename(columns={"Distancias de enlace (Å)": "RMSD"})
    in_pv = pd.Series((dfangfi.loc[dfangfi['Ángulos de valencia (°)'] ==
'RMSD']).index).to_list()
    rm_ang = dfangfi.iloc[in_pv[0]:in_pv[0]+1,].replace('RMSD','Ángulos de valencia
(°)')
    rm_ang = rm_ang.rename(columns={"Ángulos de valencia (°)": "RMSD"})
    in_pd = pd.Series((dfdiefi.loc[dfdiefi['Ángulos diedros (°)'] ==
'RMSD']).index).to_list()
    rm_die = dfdiefi.iloc[in_pd[0]:in_pd[0]+1,].replace('RMSD','Ángulos diedros (°)')
    rm_die = rm_die.rename(columns={"Ángulos diedros (°)": "RMSD"})
    rm_res = pd.concat([rm_res, rm_ang, rm_die])
    rm_res.drop(da_it, axis=1, inplace=True)
    if in_c == 0:
        ic_b = c_b
        ic_v = c_v
        ic_d = c_d
        ic_r = c_r
        prm_res = rm_res
        ptab_react_q = tab_react_q
        bo_ts = dfbofi
        ang_ts = dfangfi
        die_ts = dfdiefi
    else:
        if ic_b != c_b or ic_v != c_v or ic_d != c_d or ic_r != c_r:
            p_r = 1
            print(";          Error          ! El número de filas de las tablas para comparar
no son iguales, un archivo de excel no tiene todos los")
            print("                                RMSD o resultados de reactividad global")
        else:
            prm_res = prm_res.merge(rm_res, how='inner', on=["RMSD"])
            prm_res = prm_res.dropna(axis='rows')
            ptab_react_q = ptab_react_q.merge(tab_react_q, how="inner", on=["Índices de
reactividad (eV)"])
            ptab_react_q = ptab_react_q.dropna(axis='rows')
            bo_ts = bo_ts.merge(dfbofi, how="inner", on=["Distancias de enlace (Å)",da_it])
            ang_ts = ang_ts.merge(dfangfi, how="inner", on=["Ángulos de valencia
(°)",da_it])
            die_ts = die_ts.merge(dfdiefi, how="inner", on=["Ángulos diedros (°)",da_it])
if len(bo_ts.iloc[:,1]) != ic_b or len(ang_ts.iloc[:,1]) != ic_v or
len(die_ts.iloc[:,1]) != ic_d or len(ptab_react_q.iloc[:,1]) != ic_r :
    f_r = 3
    print(";          Error          !")
    print("Alguno de los archivos de excel contiene parámetros o índices de reactividad
global que no coinciden con los otros archivos.")
else:

```

```

f_r = 2
if p_r == 0 and f_r == 2:
    display(form_tab(bo_ts.fillna("")))
    print(" ")
    display(form_tab(ang_ts.fillna("")))
    print(" ")
    display(form_tab(die_ts.fillna("")))
    print(" ")
    display(form_tab(prm_res))
    print(" ")
    r_tsg = prm_res.set_index("RMSD").transpose()
    axes = r_tsg.plot.bar(rot=0, subplots=True)
    axes[0].legend(loc=4, labels=["RMSD"])
    axes[1].legend(loc=4, labels=["RMSD"])
    axes[2].legend(loc=4, labels=["RMSD"])
    plt.subplots_adjust(hspace=0.28)
    plt.show()
    print(" ")
    display(form_tab(ptab_react_q))
    print(" ")
    rea_tsg = ptab_react_q.set_index('Índices de reactividad (eV)').transpose()
    axes = rea_tsg.plot.bar(rot=0).legend(fontsize='xx-small')
    plt.axhline(0, linewidth=0.5, color="k")
    plt.ylabel("Índices de reactividad global (eV)", weight='demi')
    plt.minorticks_on()
    plt.show()
    print(" "*120)
    print("¿Quieres descargar las tablas de los resultados en un archivo de Excel?")
    print("Presiona 1 para descargarlas o 2 para terminar el código")
    des_re = int(input())
    if des_re == 1:
        ele_d = [bo_ts,ang_ts,die_ts,prm_res,ptab_react_q]
        sh_n = ['Distancias de enlace', 'Ángulos de valencia', 'Ángulos
diedros', 'RMSD', 'Índices de reactividad global']
        nom_ec = 'Métodos_resultados.xlsx'
        with pd.ExcelWriter(nom_ec) as writer:
            for i_n in range(0, len(ele_d), 1):
                ele_d[i_n].to_excel(writer, sheet_name=sh_n[i_n], index=False)
        files.download(nom_ec)
    else: pass

```

Figura A2.1. Código para agrupar varios resultados de RMSD y de los índices de reactividad.

Las tablas de resultados se pueden descargar dentro de un archivo de Excel y las gráficas se pueden descargar como imágenes haciendo click derecho sobre las gráficas y seleccionando la opción de “Guardar imagen como...”.