

ESTUDIO DFT DE LAS CONSTANTES DE FORMACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE FLAVONAS HIDROXILADAS CON Ni(II)

Yamina A. Dávila, Matías I. Sancho, Sonia E. Blanco

Proyecto 2-9300. Área de Química-Física. IMIBIO-SL (CONICET). Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional de San Luis. Chacabuco y Pedernera, 5700 San Luis. e-mail: yadavila@unsl.edu.ar.

Introducción

Debido a las propiedades antioxidantes y a la capacidad de interaccionar con iones metálicos que poseen los flavonoides, éstos son considerados de gran interés como agentes terapéuticos en el campo farmacéutico y en la nutrición del hombre. Estudios realizados sobre las propiedades anticancerígenas de isoflavonas mostraron una mayor actividad y selectividad cuando estos compuestos se encontraban formando complejos, en particular con Ni²⁺ y Mn²⁺ [1]. Debido a esto, el conocimiento detallado de la estructura molecular, propiedades e índices de reactividad de ligandos y complejos son importantes y pueden contribuir a una mejor interpretación del modo de acción y sus principales aplicaciones. En este trabajo se realizó un estudio teórico sobre las estructuras de 3-hidroxi-flavona (3HF), 5-hidroxi-flavona (5HF), 5,7-dihidroxi-flavona (5,7diHF) y 3,5,7-trihidroxi-flavona (3,5,7triHF) y sus complejos con Ni²⁺. Se determinaron mediante métodos de cálculo las constantes de estabilidad de los complejos, utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT), empleando un ciclo termodinámico a 298K en fase gas y en metanol (MeOH).

Métodos de cálculo

Los cálculos DFT fueron realizados con Gaussian 03W [2]. Las estructuras de los ligandos fueron optimizadas en fase gas utilizando el funcional B3LYP/6-31+G(d,p). La estructura inicial de los complejos se construyó a partir de la estequiometría de los mismos determinada experimentalmente (metal:ligando=1:2). Estas estructuras fueron optimizadas en fase gas mediante el conjunto de bases de pseudo-potenciales LANL2DZ [3] para el átomo de Niquel y 6-31+G(d,p) para los demás átomos, realizando el cálculo de frecuencia correspondiente. Para el complejo entre 3,5,7triHF y Ni²⁺, se propusieron dos estructuras, considerando los posibles sitios de coordinación que exhibe este compuesto. Adicionalmente, para este complejo, se simuló los espectros de ambas estructuras haciendo un cálculo DFT dependiente del tiempo (TD-DFT). Para analizar el efecto solvente (MeOH), se utilizó el Modelo del Continuo Polarizable (IEF-PCM). El estudio de los mapas de potencial electrostático se realizó sobre las estructuras de los ligandos optimizados (B3LYP/6-31+G(d,p)) en MeOH.

El cálculo de las constantes de estabilidad de los complejos se llevó a cabo teniendo en cuenta el ciclo termodinámico presentado en la **Fig. 1**. Las energías libres de Gibbs en fase gas (G_{298}^0) se calcularon para cada especie considerando la energía vibracional del punto cero (ZPVE) y las correcciones térmicas de la entalpía y entropía (Ec. 1) [4].

$$G_{298}^0 = E + ZPVE + H_{0 \rightarrow 298} - TS_{298}^0 \quad (1)$$

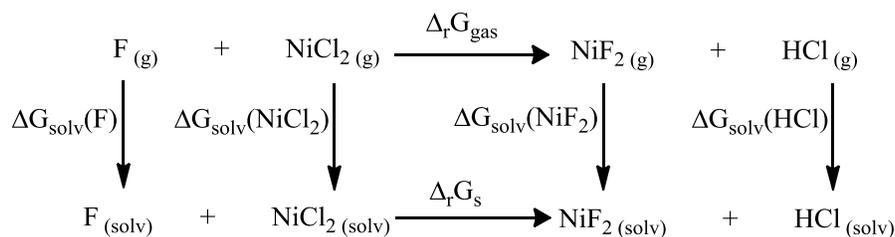


Fig.1. Ciclo termodinámico para la formación de los complejos

La variación de la energía libre de Gibbs de solvatación ($\Delta_{\text{solv}}G$) y las energías de Gibbs en solución (G_s) se calcularon a partir de las ecuaciones (2) y (3):

$$\Delta_{\text{solv}}G = E_{\text{PCM}} - E_{\text{gas}} \quad (2)$$

$$G_s = G_{298,15}^0 + \Delta_{\text{solv}}G \quad (3)$$

siendo, E_{gas} y E_{PCM} las energías de las especies presentadas en el ciclo termodinámico, en fase gas y en MeOH respectivamente. Teniendo en cuenta la **Fig. 1**, el cambio de energía libre en las reacciones ($\Delta_r G_s$) se obtuvo de la manera habitual:

$$\Delta_r G_s = \sum_{\text{productos}} G_s - \sum_{\text{reactivos}} G_s \quad (4)$$

y finalmente el valor de las constantes de estabilidad como,

$$K = e^{-\frac{\Delta_r G_s}{RT}} \quad (5)$$

Resultados y Discusión

Los resultados obtenidos en fase gas mostraron que los complejos que poseían los ligandos unidos en forma trans, uno respecto del otro, eran los más estables con diferencias de 0,03 kcal/mol a 1 kcal/mol para 3HF:Ni²⁺ y 3,5,7triHF:Ni²⁺ respectivamente. Para el flavonol trihidroxilado, el complejo con Ni²⁺ interaccionando por el sitio **a** (OH de C₃ y carbonilo adyacente) presentó menor energía que el formado por el sitio **b** (OH de C₅ y carbonilo) (**Fig. 2**).

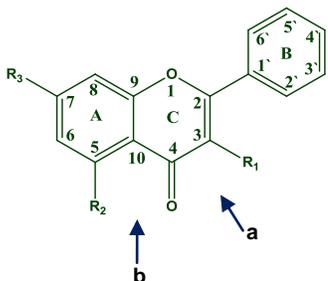
Estructura	R1	R2	R3	Flavona	log K _{DFT}	log K _{exp}
	OH	H	H	3HF	10,7	9,76
	H	OH	H	5HF	10,2	9,03
	H	OH	OH	5,7diHF	10,3	9,31
	OH	OH	OH	3,5,7triHF	6,95	9,57

Fig. 2. Valores de las constantes de estabilidad determinadas por cálculos DFT y experimentales, para los complejos entre Ni y las correspondientes flavonas en MeOH a 25°C.

Esto permitiría inferir que este ligando se uniría a Ni^{2+} por la región molecular $\text{C}_3\text{-OH}$ y $\text{C}=\text{O}$. Esta hipótesis se corroboró a partir de cálculos TD-DFT en donde el espectro experimental UV-Visible fue reproducido con mayor exactitud por esta estructura ($\lambda_{\text{máxexp}}=428\text{nm}$ y $\lambda_{\text{max TD-DFT}}= 413\text{nm}$).

Los valores de constantes de estabilidad (expresadas como $\log K$) de los complejos, se muestran en la **Fig. 2**. Para las flavonas monohidroxiladas puede observarse que el valor teórico calculado para $3\text{HF}:\text{Ni}^{2+}$ ($\log K=9,76$) es mayor que para $5\text{HF}:\text{Ni}^{2+}$ ($\log K=9,03$). Esto también muestra que en compuestos monohidroxilados el sitio de reacción $\text{C}_3\text{-OH-C}=\text{O}$ es preferido frente a $\text{C}_5\text{-OH-C}=\text{O}$, en MeOH a 25°C . Si se comparan los valores de $\log K$ de los complejos $5\text{HF}:\text{Ni}^{2+}$ ($\log K=9,03$) y $5,7\text{diHF}:\text{Ni}^{2+}$ ($\log K=9,31$), se observa que la presencia de un grupo hidroxilo adicional en C_7 favorece la reacción de complejación. Estos resultados se corresponden con los encontrados experimentalmente [5]. Es importante remarcar, que los valores de $\log K$ calculados difieren en menos de 1,2 unidades respecto de los experimentales, excepto para el compuesto trihidroxilado donde esta diferencia es mayor.

Si se analizan los valores de las constantes de estabilidad de los complejos formados al interaccionar Ni^{2+} con los ligandos (3HF y $3,5,7\text{triHF}$) por el sitio **a**, se observa que tanto los datos teóricos como experimentales muestran una mayor estabilidad del complejo con 3HF que con $3,5,7\text{triHF}$. El estudio de los mapas de potencial electrostático para los ligandos de estos complejos (**Fig. 3**) muestra que 3HF posee un mayor potencial negativo en el sitio de quelación frente a $3,5,7\text{triHF}$. Esto podría indicar que la presencia de OH adicionales (C_5 y C_7) desfavorecería el ataque electrofílico del Ni^{2+} , lo cual se ve reflejado en el menor valor de K obtenido para el complejo con $3,5,7\text{triHF}$.

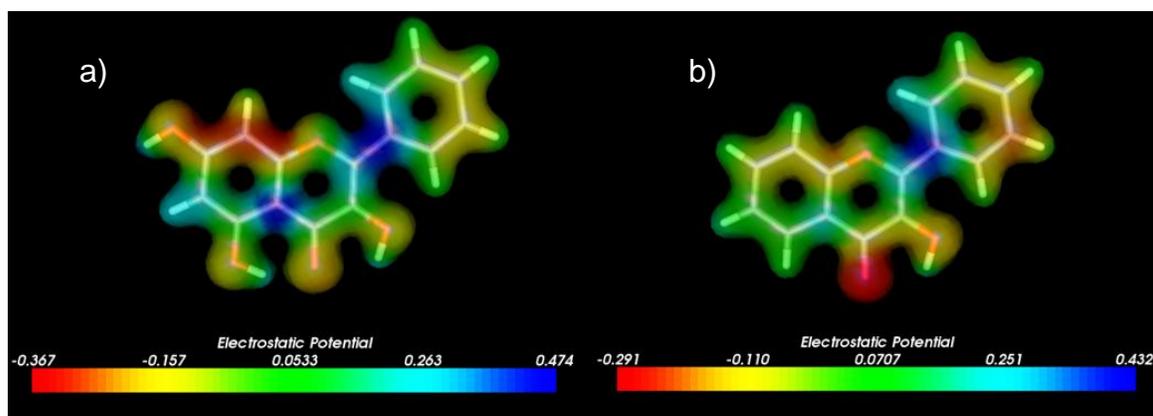


Fig.3. Mapas de potencial electrostático calculado en B3LYP/6-31+G(d,p), IEF-PCM en MeOH para **a)** 3,5,7-tri(OH)flavona y **b)** 3(OH)flavona.

Referencias

- [1] X. Chen, L-J Tang, Y-N Sun, P-H Qiu, G. Liang. *J. Inorg. Biochem.* (2010), 379–384.
- [2] Gaussian 03, Revision B. 01, M.J. Frisch. Gaussian Inc. Pittsburgh 2003.
- [3] C. Lapouge, L. Dangleterre, J.P. Cornard. *J. Phys. Chem. A* (2006), 12494-12500.
- [4] A.M. Rebollar-Zepeda, T. Campos-Hernández, M.T. Ramírez-Silva, A. Rojas-Hernández, A. Galano. *J. Chem. Theory Comput.* (2011), 2528–2538.
- [5] Y.A. Dávila, M.I. Sancho, M.C. Almandoz, S.E. Blanco. *XXVIII Congreso Argentino de Química*(2010).