REPORTE DE ACTIVIDADES

Complejación de Fármacos Antiinflamatorios no esteroidales con iones Cu(II) y Zn(II)

Resumen

Es bien sabido que el cálculo de las superficies de energía potencial de reacciones que involucran especies en solución requiere de métodos químico-cuántico sofisticados. En este sentido, hemos venido trabajando en la predicción de valores de constantes de complejación de especies en solución, utilizando metodologías teóricas de modelado molecular con la aplicación de efectos de solvente. Estamos trabajando con fármacos antiinflamatorios no esteroidales de la familia de los oxicams y derivados de ácidos carboxílicos como ligantes y con iones metálicos del grupo *3d*, principalmente Cu(II) y Zn(II). Los resultados se contrastan con determinaciones experimentales que realizamos a través de espectrocopía UV-Vis y calorimetría por titulación isotémica.

Breve descripción de avances

Se ha logrado establecer una metodología efectiva para el calculo de las constantes de equilibrio de Cu(II) con Piroxicam, Cu(II) con Indometacina y Cu(II) con Diclofenaco. A través del cálculo de energías en fase gas y las contribuciones por solvatación de las especies que participan de la reacción, se calculan las energías de la reacción en solución. Además, adicionando las contribuciones térmicas dentro de la aproximación de rotor-rígido y oscilador armónico es posible llevar la estimación de la energía de Gibbs a temperatura ambiente para poder comparar con los resultados experimentales. Por otro lado, el cálculo de las estructuras en solución brinda una oportunidad única para conocer los modos de complejación de las moléculas formadas, puesto que la determinación experimental de las especies que se forman en solución es un tarea experimental muy costosa. Así, a partir de las metodologías teóricas se complementa la información experimental sobre la estequiometría de las especies en solución y se caracterizan los complejos formados entre los metales de transición y los fármacos antiinflamatorios.

Cálculos realizados

Se han realizados cálculos de optimización de geometría de complejos de Cu(H2O)n con n=1-6, esto nos permite modelar la forma solvatada del cobre en solución acuosa. También se han modelado las estructuras de las moléculas indometacina, diclofenaco y piroxicam en sus formas neutras, aniónicas y tautoméricas (piroxicam). Estos cálculos se ha realizado en fase gas y en solución. Posteriormente se procede a calcular las contribuciones térmicas en fase gas mediante el cálculo de las frecuencias de todas las especies involucradas en la reacción. Gran parte de estos cálculos se han realizado dentro del esquema de la teoría de los funcionales de la densidad. Para evaluar el desempeño de los funcionales se examinó la contribución del porcentaje exacto en los complejos de Cu(II) con agua. Se encontró que es muy importante considerar funcionales hibridos tipo BHLYP, además se ha evaluado el efecto de la base para una buena descripción de la geometría, encontrando que la base def-SVP aunque es pequeña permite cálculos rápidos precisos de las estructuras. Para la energética sin

embargo hay que aumentar el nivel de teoría, con el fin de obtener resultados comparables con los experimentos.

Software utilizado

- G09
- ADF
- NWChem

Recursos utilizados.

- Recursos aprobados: 160000
- Recursos consumidos: 114104.68

Lista de colaboradores.

- Dra. Esther Agacino Valdés
- Rosario Moya Hernández

Lista de artículos publicados.

1. Chemical speciation of the system Cu(II)-Indomethacin in ethanol and wáter by UV-Vis Spectrophotometry. Norma Rodríguez Laguna, Luis I. Reyes-García, Rosario Moya-Hernández, Rodolfo Gómez-Balderas. Journal of Chemistry, 2016 DOI. 10.1155/2016/9804162

2. Stability constants of Cu(II)-piroxicam complexes in solution: a DFT study. Lydia G. Ledesma-Olvera, Esther Agacino-Valdés, Rodolfo Gómez Balderas. Theoretical Chemistry Accounts, 2016, 135, 241. DOI. 10.1007/s00214-016-1996-4.

3. $[Cu(H_2O)_n]^{2+}$ (n = 1−6) complexes in solution phase, a DFT hierarchical study. Emir A. Glaván-García, Esther Agacino-Valdés, Marco Franco-Pérez, Rodolfo Gómez-Balderas. 2017, DOI 10.1007/s00214-017-2056-4.

Lista de alumnos graduados.

- Lydia G. Ledesma-Olvera

Lista de congresos nacionales e internacionales y participantes.

- XV Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica. Rodolfo Gómez-Balderas, Luis Ignacio Reyes García.