

Facundo Tarasi¹, Axel Toledo², María Soledad Islas³

¹Departamento de Química Inorgánica, Analítica y Química Física/INQUIMAE, FCEyN, UBA, Intendente Güiraldes 2160, CABA, Argentina.

²CEQUINOR-CONICET-CICPBA-UNLP, FCE, UNLP, Bv. 120 N° 1465, 1900, La Plata, Argentina. ³Departamento de Química y

Bioquímica, FCEyN, UNMDP, Funes 3350, Mar del Plata, Argentina. Correo electrónico de contacto: msislas@mdp.edu.ar

Introducción y objetivos:

- La lamivudina (Fig. 1) es un inhibidor de la transcriptasa inversa utilizado principalmente en el tratamiento del VIH y la hepatitis B.
- Con el objetivo de potenciar su efecto biológico, se ha sintetizado y estudiado previamente un complejo cristalino con cobre(II), CuLami[1,2].
- En este trabajo, se realizaron cálculos computacionales para respaldar y proponer nuevas asignaciones a los datos experimentales obtenidos mediante espectroscopías UV-vis y FTIR.

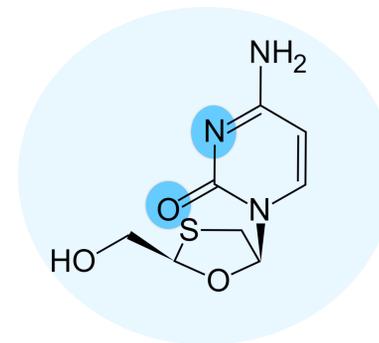


Fig. 1: Molécula de lamivudina, se marcan los átomos de N y O involucrados en la complejación con Cu(II)

Metodología utilizada:

Las frecuencias vibracionales se calcularon usando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) al nivel ω B97X-D4/def2-TZVP. Para el complejo CuLami, se partió de la estructura cristalina obtenida por difracción de rayos X [2]. Las energías de las primeras transiciones electrónicas se calcularon mediante DFT dependiente del tiempo (TDDFT), con acetonitrilo (ACN) como solvente implícito.

Resultados:

FTIR Lami y CuLami (en fase sólida)

La lamivudina en estado sólido forma una red de puentes de hidrógeno intermoleculares a través de sus grupos $-OH$ o $-NH_2$. Para tenerlos en cuenta, se realizaron los cálculos para una lamivudina central, rodeada de otras cuatro, formando un clúster de 5 moléculas. (Fig. 2).

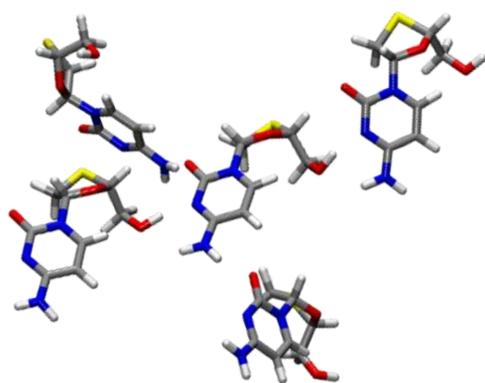


Fig. 2: Clúster de 5 lamivudinas utilizado para el cálculo

Las frecuencias obtenidas para Lami, junto con los cálculos obtenidos para el complejo CuLami, mostraron buena concordancia con las observadas mediante FTIR (Tabla 1).

Para el $\nu_{C=O}$, (Lami) contrario a lo esperado, se observa un corrimiento hipsocrómico por complejación. Esto se pudo asignar a la participación de este enlace en puentes de hidrógeno en el ligando libre, que luego se pierden cuando se forma el complejo.

Asignaciones tentativas	Lami		CuLami	
	FTIR	DFT	FTIR	DFT
$\nu(C=O)$	1653	1660	1660	1671
$\nu(C=N) + \nu(C=C) + \delta(-NH_2)$	1636	1642	1621	1635
	1613	1628	1612	1614
$\delta(-NH_2) + \nu(C=N) + \nu(C=C-N)$	1526	1522	1533	1524

Tabla 1: Asignaciones y frecuencias experimentales (FTIR) y calculadas (DFT) en cm^{-1} para la lamivudina y el complejo CuLami

UV-vis del complejo CuLami (en solución de ACN)

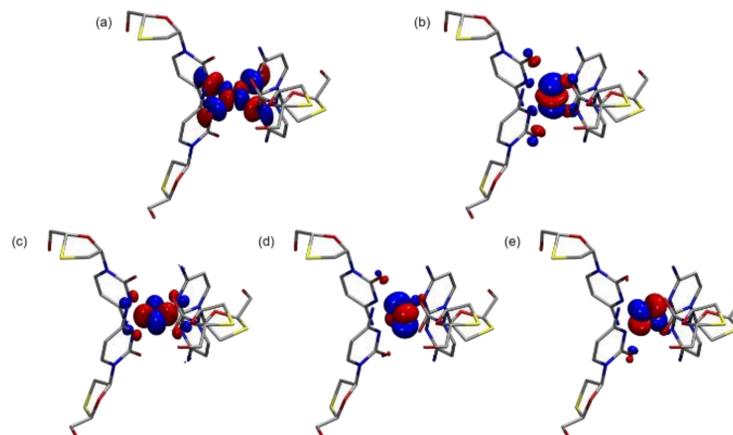


Fig. 3: Principales orbitales naturales involucrados en las transiciones UV-vis. a) $d_{x^2-y^2}$, b) d_{z^2} , c) d_{xy} , d) d_{xz} , e) d_{yz}

El análisis de orbitales naturales de transición (NTOs, Fig. 3) indicó un estado fundamental $d_{x^2-y^2}$ para el complejo. Las longitudes de onda calculadas (Tabla 2) se correspondieron de forma excelente con las bandas anchas observadas mediante espectroscopía UV-vis centradas en 570 y 680 nm (Fig. 4).

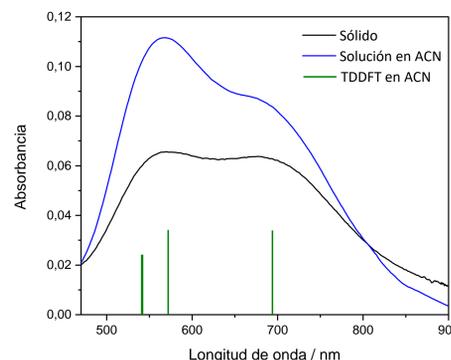


Fig. 4: Bandas UV-vis experimentales en sólido y en solución.

Tabla 2: Asignación de las transiciones electrónicas calculadas para cada longitud de onda (nm).

Asignación	λ calc. (nm)
$d_{x^2-y^2} \rightarrow d_{z^2}$	693
$d_{x^2-y^2} \rightarrow d_{xy}$	572
$d_{x^2-y^2} \rightarrow d_{xz}$	542
$d_{x^2-y^2} \rightarrow d_{yz}$	541

Conclusiones:

Los cálculos computacionales proporcionaron una asignación confiable con buena correlación con los datos experimentales obtenidos para:

- Las frecuencias FTIR para la lamivudina utilizando un clúster de 5 moléculas
 - Las frecuencias FTIR para el complejo a partir de los datos de la estructura cristalina
 - Las transiciones UV-vis para el complejo en solución de acetonitrilo
- Estos resultados sirven como complemento y permiten enriquecer el trabajo experimental

Referencias, agradecimientos y financiamiento:

Referencias: [1] Villa, C.; Cadavid, J.F., Toledo, A., Soria, D.B., Islas, M.S. *XXI Congreso Argentino de Físicoquímica y Química Inorgánica*, 2019, ISBN 978-987-754-185-4, 63. [2] Echeverría, G.A., Piro, O.E., CCDC 2362923, 2024

Agradecimientos: A D.B. Soria, C. Villa-Perez, J.F. Cadavid-Vargas, O.E. Piro y G.A. Echeverría por su contribución con el trabajo experimental.

Financiamiento: Proyecto EXA Universidad de Mar del Plata, (EXA 1022/21, EXA 1192/24).