



AMPLIACIÓN DEL ESPACIO CONFORMACIONAL DE LA SILIBININA A EN FASE GASEOSA Y ESTUDIOS EN SOLUCIÓN ACUOSA

Jellussich María de los Angeles, Martínez Medina Juan José y Okulik Nora Beatriz.

Universidad Nacional del Chaco Austral, Presidencia Roque Sáenz Peña, Chaco, Argentina.
E-mail: juanjoc_mm09@yahoo.com.ar

Introducción

La silibinina A (SiLA, Figura 1) y su diastereoisómero B son los componentes principales de la silimarina, que se encuentra presente en los extractos del *Silybum marianum* (cardo mariano) y es empleada para tratar trastornos del hígado y de la vesícula biliar. Nuestro grupo ha reportado la existencia de al menos siete conformeros de la SiLA en fase gaseosa a nivel B3LYP/6-311++G** [1] mediante una metodología previamente validada [2] que incluye procedimientos de rotación rígida seguidos de optimizaciones con métodos basados en la teoría del funcional de la densidad. El objetivo del presente trabajo es ampliar el espacio conformacional de la SiLA en fase gaseosa y caracterizarlo en solución acuosa (principal fluido biológico).

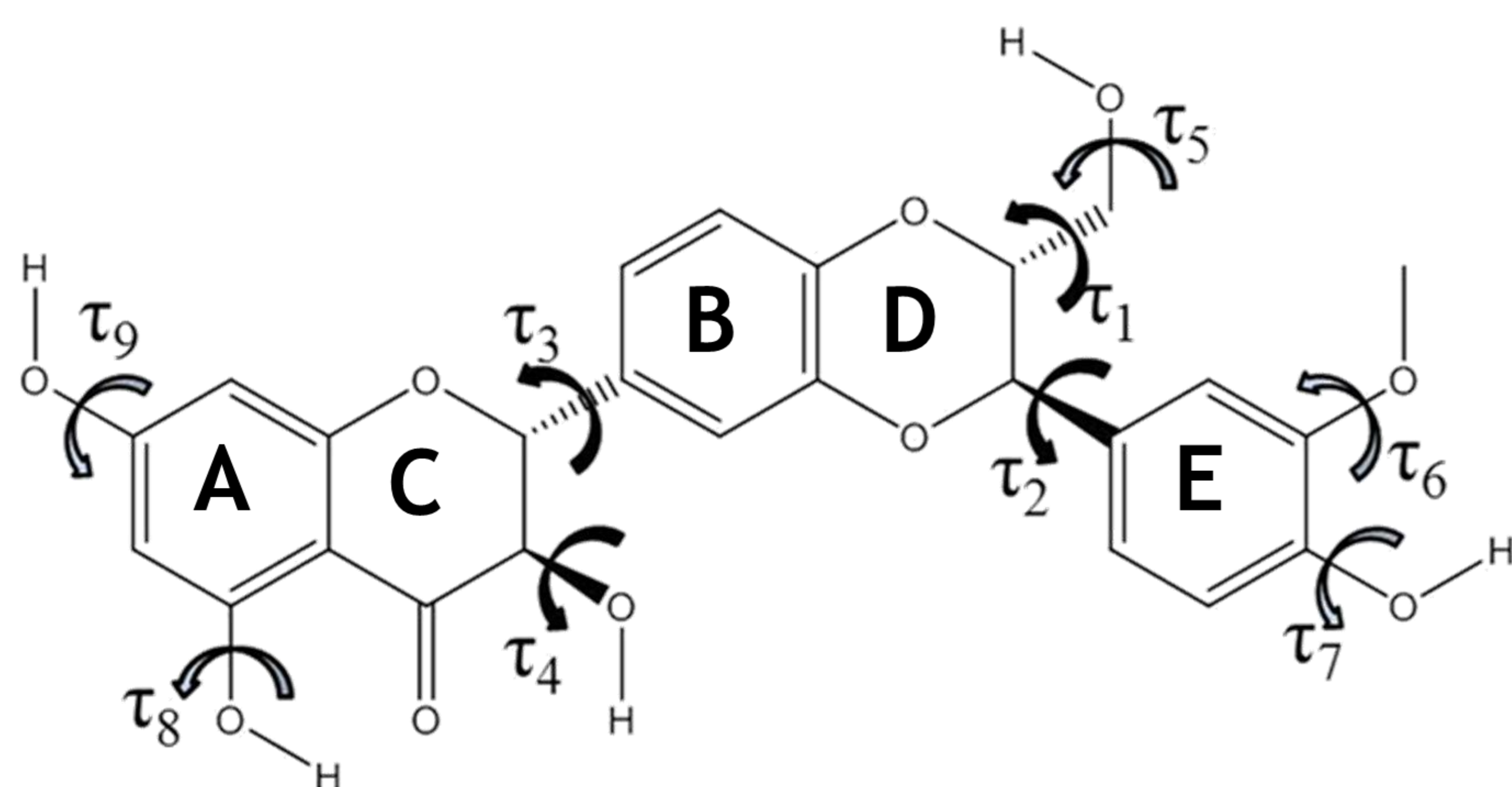


Figura 1: esquema de la silibinina A y ángulos diedros.

Resultados y Discusión

El estudio minucioso del espacio conformacional de la SiLA, combinando los resultados de la metodología basada en escaneos [2] con el diseño manual de conformeros perdidos (no detectados en el escaneo), permitió ampliar el mismo. Los resultados indican que el espacio conformacional de SiLA estaría constituido por 10 conformeros en fase gas y 12 en solución acuosa ($\Delta E < 2$ Kcal/mol). Además, cada uno de estos conformeros existe con el OH del τ_9 en posición cis o trans. Los demás OH sólo existen en una orientación y su disposición contraria genera pérdidas energéticas importantes. El OH más importante resultó ser el OH enólico del grupo hidroximetilo caracterizado por los ángulos τ_1 y τ_5 que brindan diferente orientación de este grupo OH respecto del oxígeno del heterociclo o del fenilo sustituido. La configuración de estos dos ángulos permite agrupar a los conformeros en tres familias bien delimitadas en fase gaseosa. La configuración del OH del hidroximetilo con $\tau_1 = -64$ y $\tau_5 = 56$ confiere gran estabilidad a la molécula y da origen a la Familia 1. La Familia 2 se caracteriza por un $\tau_1 = 56$ y un $\tau_5 = -52$ y la Familia 3 por un $\tau_1 = 159$ y un $\tau_5 = 70$.

Referencias

- [1] Candia, Yazmin *et al.*, XXI CAFQI, 2019, 305, ISBN 978-987-754-185-4.
[2] Martínez Medina, Juan José *et al.*, *J. Mol. Graph. Mod.*, 2017, 76, 181-191.

Metodología

Se realizó en primera instancia un escaneo rígido de todos los enlaces simples empleando un método semiempírico. Las estructuras que pasan a la siguiente etapa se seleccionaron atendiendo a cuestiones energéticas y estructurales. Posteriormente se realizaron reoptimizaciones utilizando herramientas de la teoría funcional de la densidad (DFT). Sin embargo, luego de ejecutar este esquema metodológico ya reportado para un flavonoide similar [2] fue necesario el diseño manual de conformeros perdidos. Luego de optimizar los conformeros seleccionados con métodos DFT y analizar la formación de las familias según rasgos estructurales y energéticos, se dibujaron los conformeros que no fueron detectados en el escaneo. Finalmente, las geometrías optimizadas en la etapa anterior fueron reoptimizadas en solución acuosa.

Tabla: conformeros de la silibinina A en fase gaseosa y en solución acuosa optimizados al nivel B3LYP/6-311++G**

Conformeros	Fase Gaseosa		Solución acuosa	
	ΔE^a	Boltzmann ^b	ΔE^a	Boltzmann ^b
SilAFlia1_menos_mas	0,00	13,27	0,13	10,85
SilAFlia1_mas_menos	0,02	13,06	0,19	9,53
SilAFlia1_mas_mas	0,09	12,21	0,00	11,86
SilAFlia1_menos_menos	0,14	11,18	0,24	11,40
SilAFlia2_menos_mas	1,06	8,79	0,57	10,17
SilAFlia2_mas_mas	1,09	7,88	0,67	8,28
SilAFlia2_menos_menos	1,61	7,38	0,89	8,67
SilAFlia2_mas_menos	1,63	6,95	0,78	8,51
SilAFlia3_mas_mas	1,84	5,51	1,52	5,43
SilAFlia3_menos_mas	1,92	5,30	1,59	5,22
SilAFlia3_menos_menos	2,72	4,62	1,84	5,40
SilAFlia3_mas_menos	2,75	3,86	1,83	4,70

^a Diferencia energética en relación al conformero más estable, Kcal/mol.

^b Distribución de Maxwell-Boltzmann, %.

Conclusiones

Los estudios teóricos permitieron una completa caracterización del espacio conformacional de SiLA tanto en fase gaseosa como en solución acuosa.

Se agradece a CONICET y UNCAUS.