

ESTUDIO TEÓRICO DEL SOLVATOCROMISMO DE MICONAZOL



Olivares Fernando¹, Castillo Marcelo², Barúa María Gloria¹, Escalada Juan Pablo¹, Pinto Vitorino Graciela³
¹ITA, UARG, UNPA, Av. Piloto "Lero" Rivera y Av. Gdor. Gregores S/N, Río Gallegos, 9400, Santa Cruz, ²Dto. de Química, ³Dto. de Farmacia, FCNyCS, UNPSJB, Km 4, 9000, Comodoro Rivadavia, Chubut.
 folivares@uarg.unpa.edu.ar



Introducción

El miconazol (MNZ) presenta un grupo imidazol, con potencial uso frente al SARS-CoV-19. Los estudios de solvatocromismo aportan información de las interacciones soluto-solvente aplicables a las etapas farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica del principio activo.

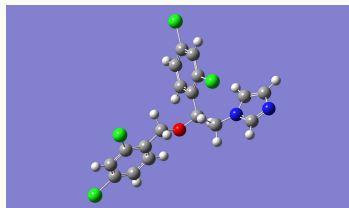


Fig. 1. Estructura del MNZ.

Objetivo

Realizar el estudio teórico-experimental del solvatocromismo de MNZ a fin de analizar las interacciones soluto-solvente y las energías de solvatación.

Experimental

Se realizó el estudio solvatocrómico de MNZ en siete solventes polares puros, tres próticos y cuatro apróticos, a una concentración de 2×10^{-4} M. Se optimizó la geometría molecular de MNZ mediante B3LYP 6-31G+(d) y los espectros de absorción al UV-Vis y el efecto disolvente se simuló utilizando IEF PCM con el mismo nivel de cálculo, empleando la teoría del funcional autoconsistente dependiente del tiempo TDSCF.

Los resultados se analizaron mediante la ecuación de relaciones lineales de energía libre de Kamlet y Taft y la ecuación de Catalán.

Resultados y Discusión

El estudio experimental solvatocrómico de MNZ evidenció un corrimiento hipsocrómico a medida que la polaridad de los solventes decrece. Existe correlación en las $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción al UV-Vis entre los datos experimentales y los teóricos a partir de solventes con momento dipolar mayor a 1,36 D. Las energías de solvatación calculadas fueron menores para solventes de mayor polaridad.

Solvente	Kamlet y Taft			Catalán			
	π	α	β	SP	SdP	SA	SB
cloroformo	0,58	0,44	0,00	0,783	0,614	0,047	0,071
diclorometano	0,79	0,04	-0,01	0,761	0,769	0,040	0,178
acetato de etilo	0,45	0,00	0,45	0,656	0,603	0,000	0,542
acetoniitrilo	0,75	0,19	0,31	0,645	0,974	0,044	0,286
isopropanol	0,48	0,76	0,84	0,633	0,808	0,283	0,830
etanol	0,54	0,83	0,77	0,633	0,783	0,400	0,658
metanol	0,60	0,93	0,62	0,608	0,904	0,605	0,545

Tabla 1. Parámetros de los coeficientes de las ecuaciones de correlación lineal resultantes del análisis de MNZ en siete solventes.

Regresión múltiple de la ecuación de Kamlet y Taft de MNZ a 272 nm,
 $\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
 $= (36638,53 \pm 44,52) + (150,51 \pm 62,63)\pi^* - (53,84 \pm 22,38)\alpha$
 $+ (121,21 \pm 30,08)\beta$

Contribución relativa: $\pi^* = 46,23 \%$, $\alpha = 16,54 \%$, $\beta = 37,23 \%$, $R^2 = 0,8446$

Análisis de la ecuación de Catalán de MNZ a 280 nm,

$$\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = (36830,85 \pm 410,52) - (1358,72 \pm 441,32)SP - (256,63 \pm 134,37)SdP + (9,81 \pm 72,18)SA - (147,28 \pm 97,50)SB$$

Contribución relativa: $SP = 76,65 \%$, $SdP = 14,48 \%$, $SA = 0,56 \%$, $SB = 8,31 \%$, $R^2 = 0,8888$

Regresión múltiple de la ecuación de Kamlet y Taft de MNZ teórica,
 $\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$
 $= (54630 \pm 10712) - (11064 \pm 15071)\pi^* + (4958 \pm 5386)\alpha$
 $+ (20205 \pm 7237)\beta$

Contribución relativa: $\pi^* = 30,54 \%$, $\alpha = 13,69 \%$, $\beta = 55,77 \%$, $R^2 = 0,788$

Análisis de la ecuación de Catalán de MNZ teórica,

$$\tilde{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)} = -(34154 \pm 17597) + (104593 \pm 18917)SP - (3788 \pm 5760)SdP + (3623 \pm 3094)SA + (3653 \pm 4180)SB$$

Contribución relativa: $SP = 90,43 \%$, $SdP = 3,28 \%$, $SA = 3,13 \%$, $SB = 3,16 \%$, $R^2 = 0,9826$

	Momento dipolar (D)	Solubilidad	B3LYP 6-31G+(d) IEF PCM			Experimental
			Energía (a.u.)	ΔE (a.u.)	ν (cm ⁻¹)	ν (cm ⁻¹)
vacio			-2711,0354			
cloroformo	1,02	-	-2711,0276	0,0078	49,9027	36,6933
diclorometano	1,36	-	-2711,0309	0,0045	49,9326	36,7673
acetato de etilo	1,88	-	-2719,8826	-8,8472	39,2804	36,7665
acetoniitrilo	3,92	-	-2719,8947	-8,8593	37,7729	36,7627
isopropanol	1,56	1 en 1408	-2719,8824	-8,8470	39,2650	36,7681
etanol	1,69	1 en 312	-2719,8943	-8,8589	37,7145	36,7660
metanol	1,70	1 en 75	-2719,8947	-8,8593	37,7929	36,7660

Tabla 2. Efecto solvatocrómico teórico-experimental y energías de solvatación.

Los resultados de Kamlet-Taft coinciden en la importancia del parámetro β , con una contribución relativa del 37,23 % y 55,77 %, mientras que la ecuación de Catalán destacó el parámetro SP, con una contribución relativa del 76,6 % y 90,43 %, respectivamente.

Conclusiones

El valor de $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción al UV-Vis calculado y el experimental coinciden aceptablemente para los solventes estudiados. Las ΔE_{sol} se correlacionan con los datos experimentales de solubilidad del MNZ en los solventes próticos.

La ecuación de Kamlet y Taft obtenida del análisis computacional arroja significativo el parámetro experimental β . Este resultado evidencia interacción específica aceptora de enlaces puente de hidrógeno del MNZ y se puede atribuir a los grupos funcionales éter e imidazol. Mientras que el análisis teórico de la ecuación de Catalán permite apreciar la preponderancia del parámetro experimental SP, lo que da cuenta de la polarizabilidad de la molécula.

Se concluye que en el solvatocromismo del MNZ existen interacciones soluto-solvente específicas y no específicas, siendo estas últimas las que prevalecen.

Financiamiento

Instituto de Tecnología Aplicada UNPA-UARG y CyT-UNPSJB.

Bibliografía

- Vicente da Silva, W. et al., *Interfaces*, 2020, 8(3), 636-648.
- Miotke, M. y Józefowicz, M, *J. Mol. Liq.*, 2017, 230, 129-136.