



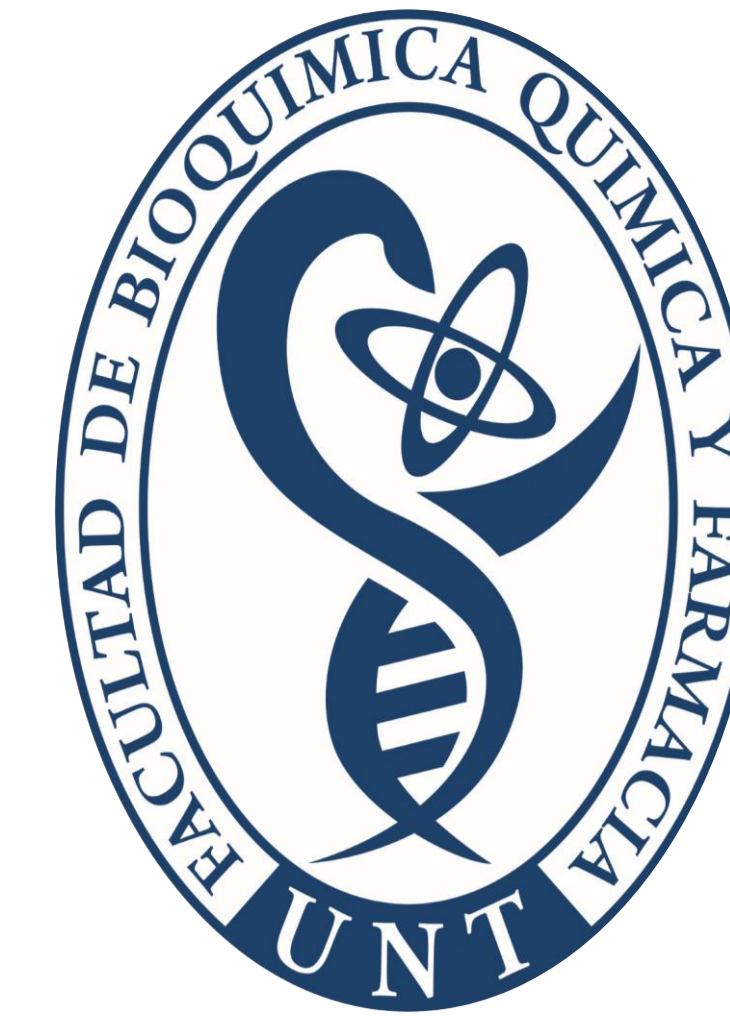
ANÁLISIS ESTRUCTURAL Y VIBRACIONAL DE HIDROXICLOROQUINA

Romano Elida¹, Castillo María Victoria¹, Ledesma Ana² y Brandán Silvia Antonia¹

¹Cátedra de Química General. Instituto de Química Inorgánica. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán.

²Departamento Académico de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías, Universidad Nacional de Santiago del Estero, CIBAAL-UNSE- CONICET.

elida@fbqf.unt.edu.ar



INTRODUCCIÓN

Desde el brote del COVID-19, se usaron diversos antivirales en el ensayo clínico de primera línea. La hidroxiclороquina (HCQ) demostró que reduce la replicación viral [1], por ello se emplea en el tratamiento de esta enfermedad. En este trabajo se presenta un estudio estructural, topológico y vibracional de HCQ, combinando cálculos teóricos DFT con la metodología SQMFF [2] y el programa Molvib [3]. Se optimizaron y analizaron, a un nivel de teoría B3LYP/6-311++G**, con el programa Gaussian 09, los enantiómeros de HCQ (Fig.1) en fase gas y en solución acuosa (PCM), usando el modelo PCM para predecir la energía de solvatación. Se realizó además, la completa asignación de todos los modos normales de vibración esperados para este compuesto, hasta el momento no reportado.

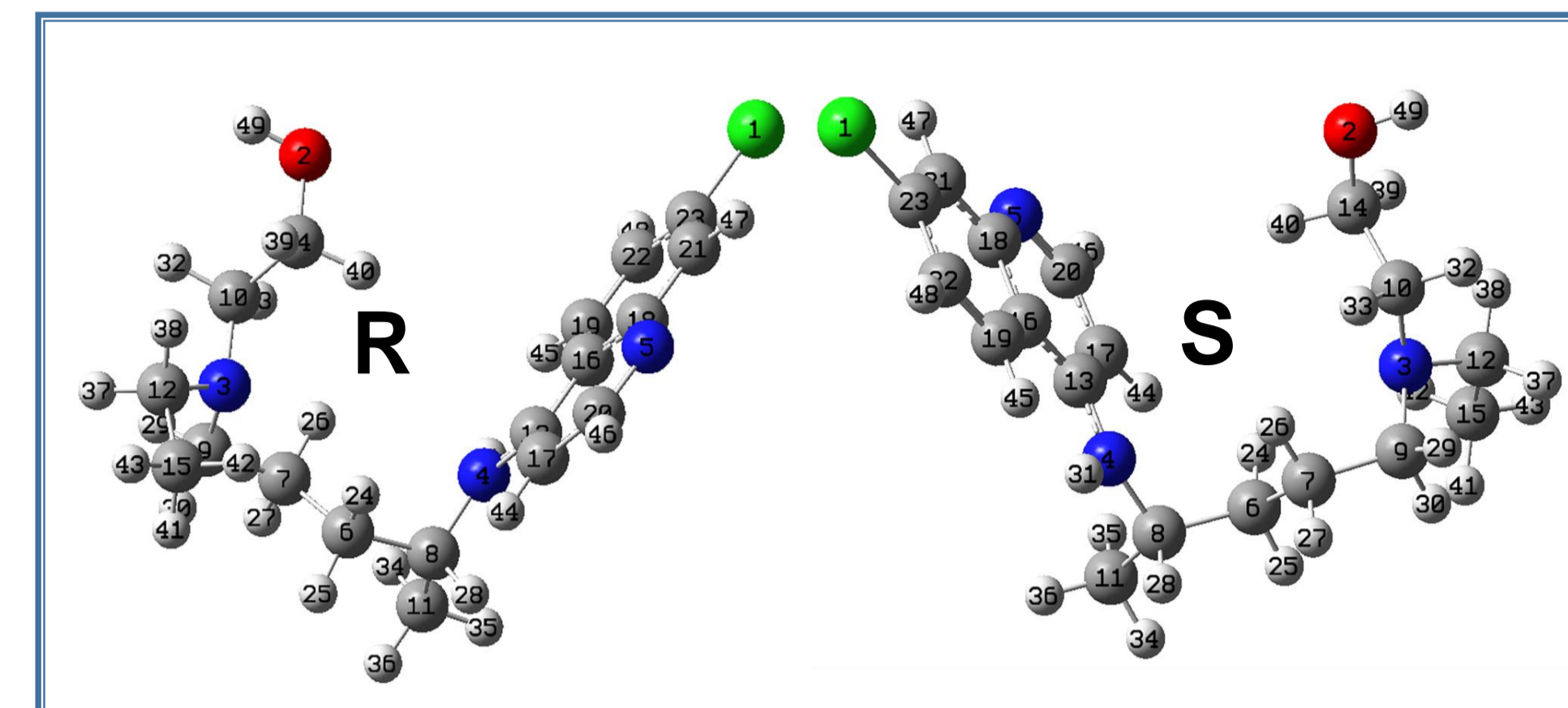


Figura 1

RESULTADOS

Los valores de los momentos dipolares calculados en solución acuosa y en fase gas, se presentan en la **Tabla 1** para ambas formas. Se observó una expansión de volumen en ambos casos, siendo mayor para la forma R. Por otro lado, la forma S presenta el mayor valor de energía de solvatación (Tabla 1).

Tabla 1. Energía Total, momento dipolar y energía de solvatación para las dos formas de HCQ en ambas fases

Propiedad	B3LYP/6-311++G**							
	Forma S		Forma R					
	Fase gas	Solución acuosa	ΔE (kJ/mol)	$\Delta V(\text{Å}^3)$	Fase gas	Solución acuosa	ΔE (kJ/mol)	$\Delta V(\text{Å}^3)$
E (Hartrees) (ZPVE)	-1401,1079	-1401,1352	-71,61		-1401,1123	-1401,1396	-71,61	
μ (D)	7,66	12,29			7,70	12,08		
V(Å ³)	375,4	376,2		0,8	378,0	380,4		2,4
Energía de Solvatación(kJ/mol)								
	ΔG_{ne}	ΔG_c	ΔG_s		ΔG_{ne}	ΔG_c	ΔG_s	
	-71,61	17,26	-88,87		-71,61	16,51	-88,12	

Si observamos las gráficas moleculares AIM para ambas formas, puede apreciarse que la forma S, en ambas fases, presenta un nuevo punto crítico más que la forma R. En **Figura 2** se presenta las gráficas moleculares en solución acuosa. Sin embargo el análisis NBO revela contribuciones muy diferentes para ambas formas, que favorece a la forma R.

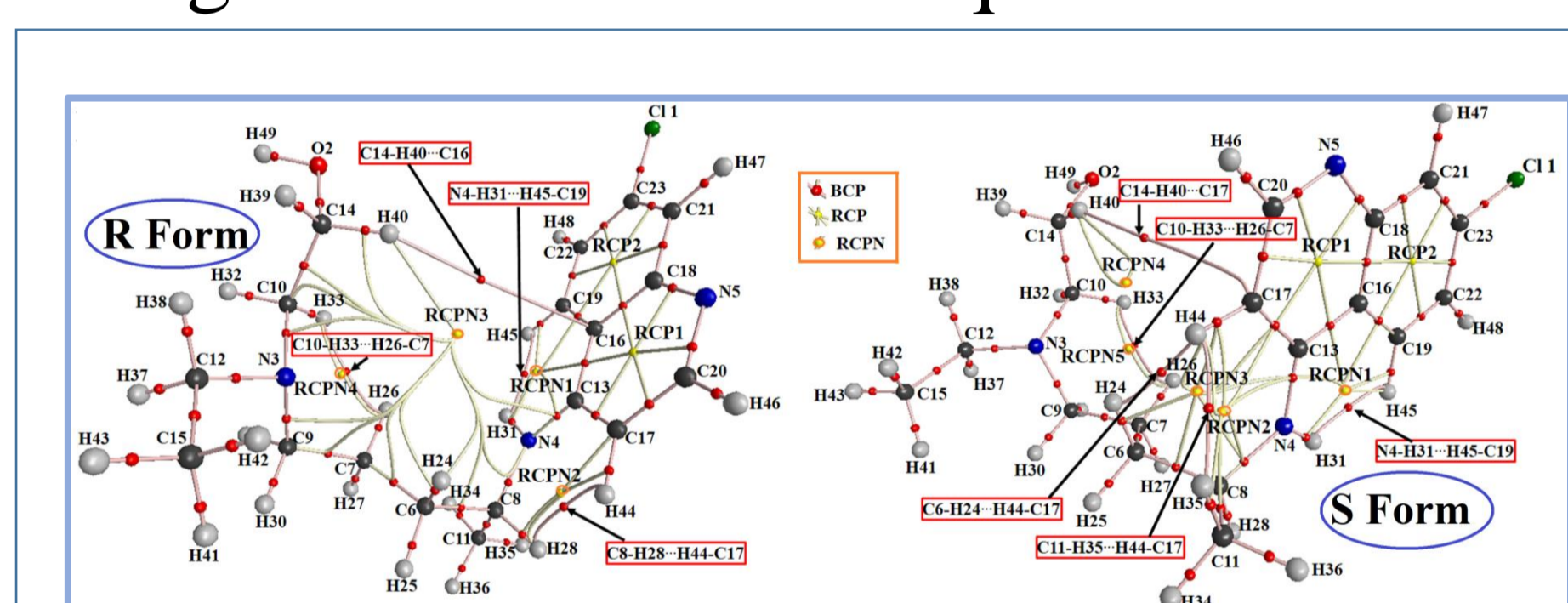


Figura 2. Gráficas Moleculares AIM en PCM

Por otro lado, teniendo en cuenta los valores de energía GAP, la forma R es la menos reactiva (**Tabla 3**). Además, los valores de energía GAP en las dos fases son mayores para este conformero.

El análisis energético junto a los estudios topológicos y de transferencias electrónicas, favorece a la forma R en ambas fases.

Ambas estructuras presentan simetría C1 y 141 modos normales de vibración, todos activos en infrarrojo y Raman. Se logró las asignaciones completas de todos los modos normales de vibración esperados. La **Figura 3** presenta la comparación entre el espectro IR experimental y los predichos mediante cálculos.

CONCLUSIONES

- Los resultados predicen que la **forma R** es la más estable, en general, en ambas fases:
 - ✓ Presenta mayor energía total y momentos dipolares que la forma S.
 - ✓ Si bien se observa un marcado aumento en la estabilización por las contribuciones electrónicas por deslocalización para ambas formas en solución acuosa, se puede observar claramente que esta forma es la más favorecida.
 - ✓ Teniendo en cuenta los valores de energía GAP, es la especie menos reactiva, aunque para ambos casos la reactividad aumenta en solución acuosa.
 - ✓ Los resultados en general, justifican su mayor estabilidad en ambas fases.
- Se logró las asignaciones completas de todos los modos normales de vibración esperados para esta molécula y se observa una buena correlación entre los espectros predichos de infrarrojo (**Fig.3**) y Raman con aquellos experimentales, reportados en literatura para el Sulfato de Hidroxiclороquina.

Tabla 2. Principales energías de deslocalización para las tres especies de Clindamicin en fase gas y en solución acuosa.

Deslocalización	Gas		PCM	
	forma S	forma R	forma S	forma R
σ O2-C14 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	2695,72
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C19-H45	-	-	-	8425,96
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C20-H46	-	158,84	523,46	-
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C21-C23	-	259,03	134,76	-
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C21-H47	-	544,57	449,68	-
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C22-C23	-	723,10	511,97	-
σ O2-H49 $\rightarrow\sigma^*$ C22-H48	-	98,10	464,65	826,85
σ N3-C10 $\rightarrow\sigma^*$ C21-C23	-	-	-	83,81
σ C6-H25 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	91,63
σ C10-C14 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	224,97
σ C10-H32 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	212,85
σ C12-H37 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	1782,94
σ C12-H38 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	3921,17
σ C13-C16 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	2816,94
σ C14-H39 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	4213,65
σ C14-H40 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	2628,76
σ C15-H41 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	3751,47
σ C15-H42 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	1213,33
σ C15-H43 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	3901,90
σ C16-C18 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	1418,40
σ C16-C19 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	64,33
σ C17-C20 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	2465,24
σ C17-H44 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	1180,18
σ C19-H45 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	3101,85
σ C20-H46 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	1332,46
σ C21-C23 $\rightarrow\sigma^*$ O2-H49	-	-	-	64,92
$\pi\sigma\rightarrow\sigma^*$	1624,8	2084,52	46419,33	

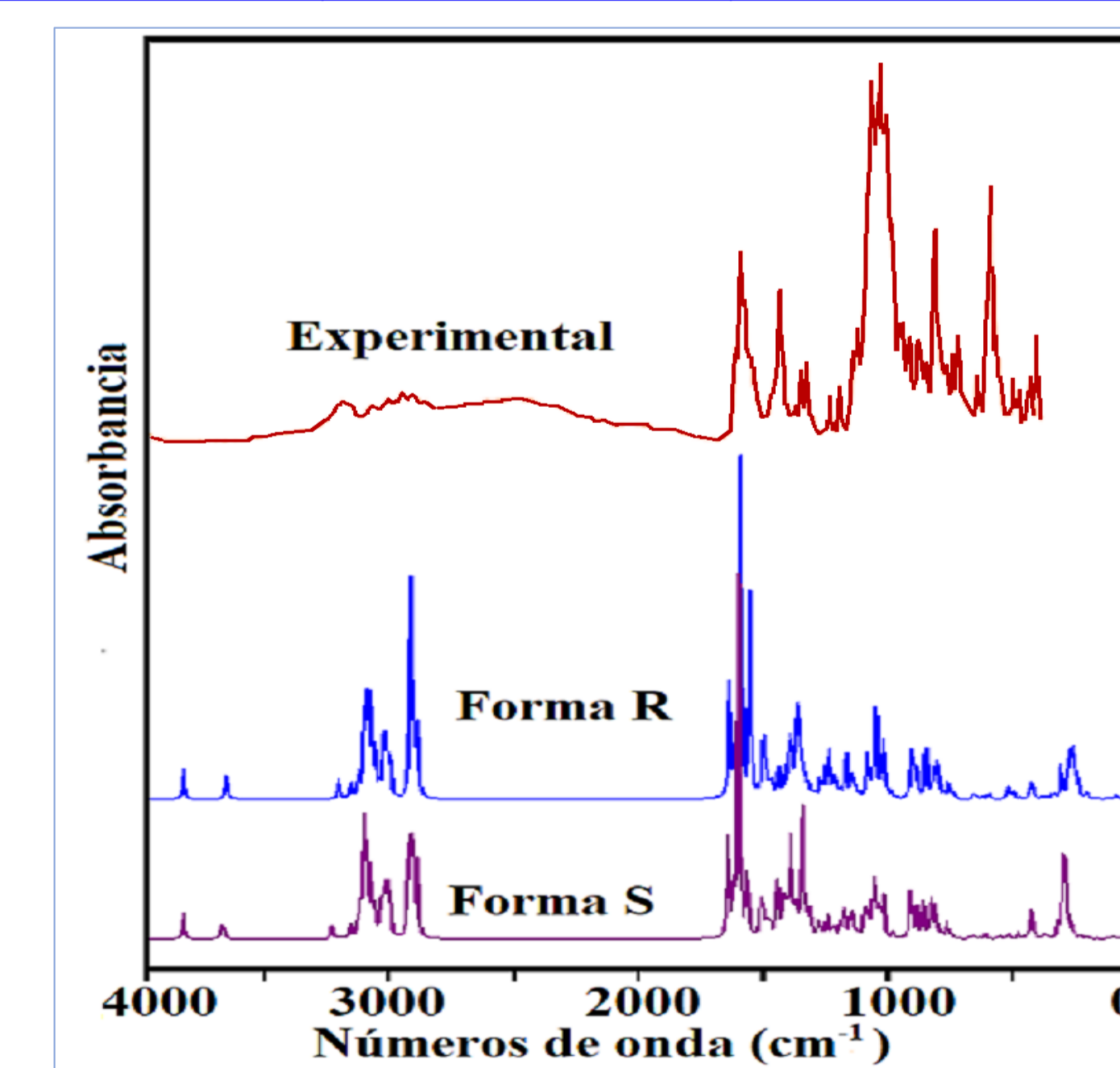


Figura 3. Comparación de los espectros de infrarrojo

REFERENCIAS

- 1)Yao, X., Ye, F., Zhang, M., *Clin. Infect. Dis.*, **2020**; doi: 10.1093/cid/ciaa237.
- 2)Rauhut, G., Pulay, P., *J. Phys. Chem.*, **1995**, 99, 3093-3099.
- 3)Sundius, T., *Vib. Spectrosc.*, **2002**, 29, 89-95.