



ESTUDIO TEÓRICO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, ELECTRÓNICAS Y REACTIVIDADES DE LA DhL

Zapata Martínez JE

Instituto de Biología "Dr. Francisco D. Barbieri", Fac. de Bioqca., Qca. y Fcia. UNT-INSIBIO. Chacabuco 461. Tucumán.

E-mail: jzapata@uolsinet.com.ar



INTRODUCCION

Las lactonas sesquiterpénicas constituyen uno de los grupos biogenéticamente homogéneos más grandes de metabolitos secundarios conocidos. Son una clase de terpenoides formados por una cadena de 15 átomos de carbono que presentan un anillo lactónico. Se clasifican, de acuerdo al tipo de esqueleto, en germacranólidos, eudesmanólidos, etc.

Dehidroleucodina (DhL) es una lactona sesquiterpénica perteneciente al grupo de los guaianólidos. La mayoría de las LST ejercen su actividad biológica a través de un mecanismo de acción común, basado en la interferencia de las funciones de las macromoléculas celulares mediante la formación de enlaces covalentes entre las estructuras parcialmente electrofílicas de las LST y los centros nucleofílicos de los blancos biológicos, por lo que presentan diversas estructuras potencialmente reactivas (EPR) como ser α -metilén- γ -lactona, carbonilo α,β -insaturado, epóxido, etc [1]. Desde el punto de vista farmacológico, para la DhL se han descrito diferentes actividades: citoprotectora, antitumoral, antiinflamatoria, antioxidantes, antiparasitaria, bloqueadores del ciclo celular en células meristemáticas e incluso de la meiosis en ovocitos de anfibios, etc [2] [3].

OBJETIVO

En el presente trabajo, solamente DhL y desacetoxi-Matricarina son de origen natural; el resto, son moléculas derivadas de la primera en la que se combinaron los diferentes EPR con el objetivo de realizar un estudio teórico de sus propiedades estructurales, electrónicas y reactividades.

MATERIALES Y METODOS

Se realizaron cálculos mecano-cuánticos utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad con el método B3LYP/6-31G(d) usando el programa Gaussian09W. Se optimizaron las estructuras geométricas tanto en fase gaseosa como líquida (modelo de campo de reacción autoconsistente, SCRF, solvente agua); los descriptores globales de la reactividad se obtuvieron a partir de las energías de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO); utilizando el software UCA-Fukui [4], se obtuvieron los descriptores locales los cuales dan cuenta de la reactividad y selectividad de sitio en una molécula.

RESULTADOS

Partiendo de la estructura de DhL y considerando los descriptores globales, la reactividad de los diferentes derivados va decreciendo a medida que "quitamos" EPR de la molécula. La presencia de un doble sistema conjugado carbonilo α,β insaturado aporta dos puntos de ataque nucleofílico; se observa que tiene prevalencia uno de ellos sobre el otro. Cuando se analizan los resultados de los NBO, se observa interacciones de estabilización entre C1-C10 y C2-O18.

Descriptores Globales de la Reactividad (fase líquida)

Molécula	Volumen molecular [Å ³]/100	Δ GAP [eV]	potencial electroqco μ [eV]	dureza η	suavidad S [eV]	electrofilicidad global ω [eV]	electronegatividad χ [eV]	Momento dipolar	Δ G _{solv} [kcal/mol]	logP coeficiente de partición octanol/agua
Dehidroleucodina	2,254	-4,383	-4,190	2,192	0,228	4,004	4,190	5,50	-2,45	2,23
d-Matricarina (Leucodina)	2,333	-4,393	-4,169	2,197	0,228	3,956	4,169	5,12	-2,67	2,18
α -metilén- γ -lactona ceto 1-10	2,343	-4,893	-4,025	2,447	0,204	3,311	4,025	4,13	-8,41	1,74
lactona ceto 1-10 insaturada	2,448	-5,013	-4,003	2,507	0,199	3,197	4,003	5,31	-8,46	2,29
α -metilén- γ -lactona ceto 3-4	2,326	-5,215	-3,995	2,607	0,192	3,060	3,995	4,98	-8,22	1,40
α -metilén- γ -lactona ceto	2,391	-5,306	-3,985	2,653	0,188	2,993	3,985	5,15	-8,02	1,47
lactona ceto 3-4 insaturada	2,326	-5,319	-3,928	2,660	0,188	2,901	3,928	4,45	-8,25	2,23
α -metilén- γ -lactona	2,366	-6,049	-4,304	3,025	0,165	3,062	4,304	6,33	-5,55	3,32
lactona ceto	2,448	-6,049	-3,604	3,025	0,165	2,147	3,604	4,59	-7,91	2,21
lactona saturada	2,425	-7,045	-3,758	3,523	0,142	2,004	3,758	6,03	-5,70	3,51

Un valor negativo para logP indica que el compuesto tiene una mayor afinidad por la fase acuosa (es más hidrófilo); un valor positivo denota una mayor concentración en la fase lipídica (es decir, el compuesto es más lipófilo).

Mayor reactividad
Menor reactividad

$$\Delta$$

Descriptores Locales de la Reactividad

Nº	Z	Función condensada de Fukui		Dureza local [au]	Filibidad local		NPA análisis de población natural			Índices de Fukui	
		HOMO (f ⁻)	LUMO (f ⁺)		ω^- [eV]	ω^+ [eV]	Neutro	Anión	Catión	f ⁻	f ⁺
1	C	0,119	0,028	0,026	0,238	0,055	-0,139	-0,141	-0,121	0,018	0,003
2	C	0,011	0,173	-0,010	0,023	0,347	0,466	0,308	0,455	-0,011	0,158
3	C	0,105	0,020	0,023	0,210	0,039	-0,299	-0,315	-0,285	0,015	0,016
4	C	0,023	0,225	-0,011	0,047	0,450	0,104	-0,060	0,197	0,093	0,164
5	C	0,015	0,005	0,003	0,030	0,010	-0,311	-0,300	-0,311	0,001	-0,012
6	C	0,002	0,002	0,000	0,003	0,005	0,110	0,115	0,108	-0,003	-0,005
7	C	0,000	0,003	0,000	0,000	0,006	-0,299	-0,297	-0,301	-0,002	-0,002
8	C	0,001	0,028	-0,002	0,003	0,057	-0,448	-0,445	-0,450	-0,002	-0,003
9	C	0,012	0,003	0,003	0,023	0,006	-0,492	-0,472	-0,500	-0,008	-0,020
10	C	0,010	0,213	-0,013	0,020	0,427	0,123	-0,060	0,206	0,083	0,183
11	C	0,000	0,002	0,000	0,000	0,004	-0,158	-0,155	-0,162	-0,004	-0,003
12	C	0,000	0,000	0,000	0,001	0,001	0,818	0,814	0,821	0,002	0,004
13	C	0,000	0,003	0,000	0,000	0,007	-0,334	-0,352	-0,322	0,012	0,018
14	C	0,061	0,001	0,014	0,121	0,002	-0,723	-0,703	-0,702	0,021	-0,020
15	C	0,007	0,001	0,002	0,013	0,002	-0,713	-0,690	-0,723	-0,011	-0,022
16	O	0,001	0,000	0,000	0,001	0,000	-0,608	-0,621	-0,598	0,011	0,013
17	O	0,002	0,002	0,000	0,004	0,004	-0,555	-0,555	-0,552	0,003	0,000
18	O	0,616	0,169	0,132	1,232	0,339	-0,643	-0,800	-0,150	0,493	0,158

*Funciones condensadas: f⁺ reactividad ataque nucleofílico; f⁻ reactividad ataque electrofílico.

* ω^+ denota electrofilicidad local (factible ataque nucleofílico) y ω^- es la nucleofilicidad local.

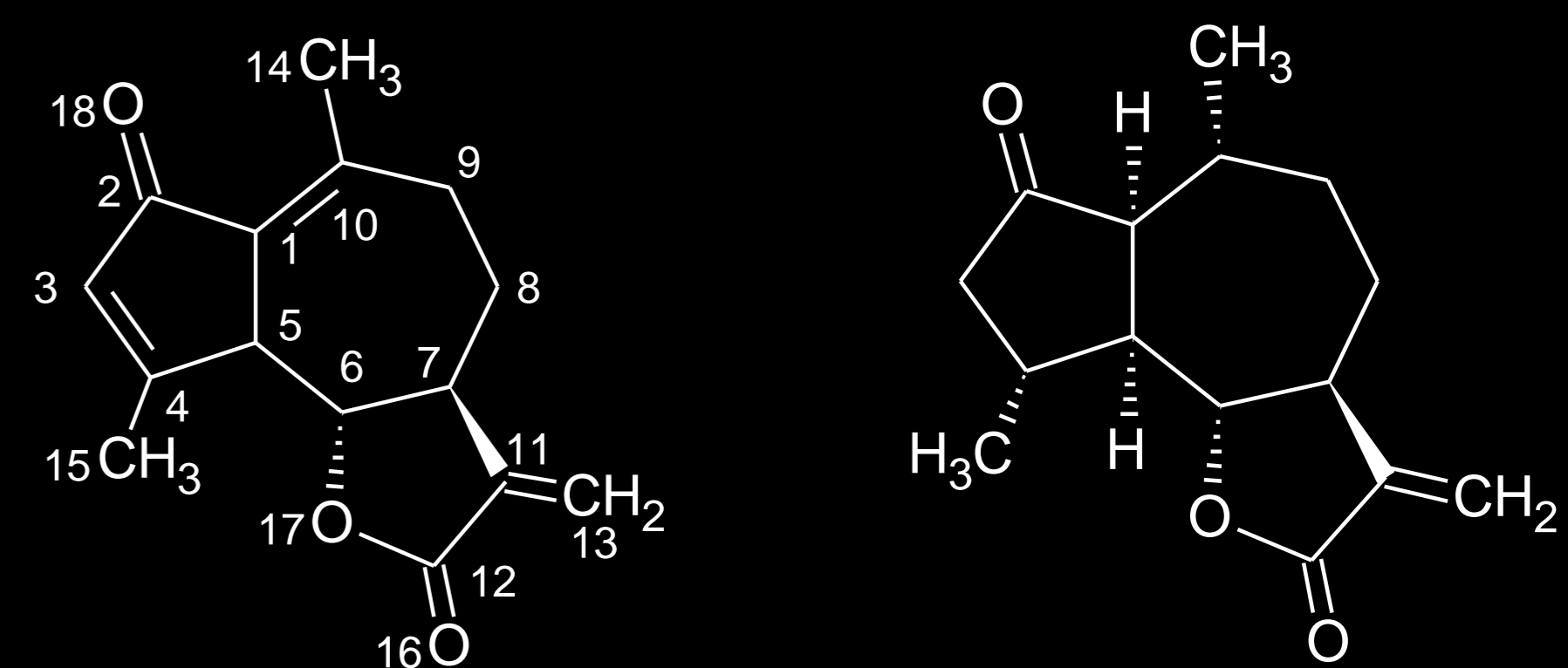
*Los carbonos 4 y 10 de la DhL son los dos centros más deficientes de electrones (y también los menos "duros"); son los puntos a través de los cuales va a interactuar con un blanco biológico mediante una adición nucleofílica.

*Cuando tenemos en cuenta los índices de Fukui, vemos que el valor más alto para un ataque nucleofílico (correspondiente a f⁺) se encuentra sobre el carbono 10.

CONCLUSIONES

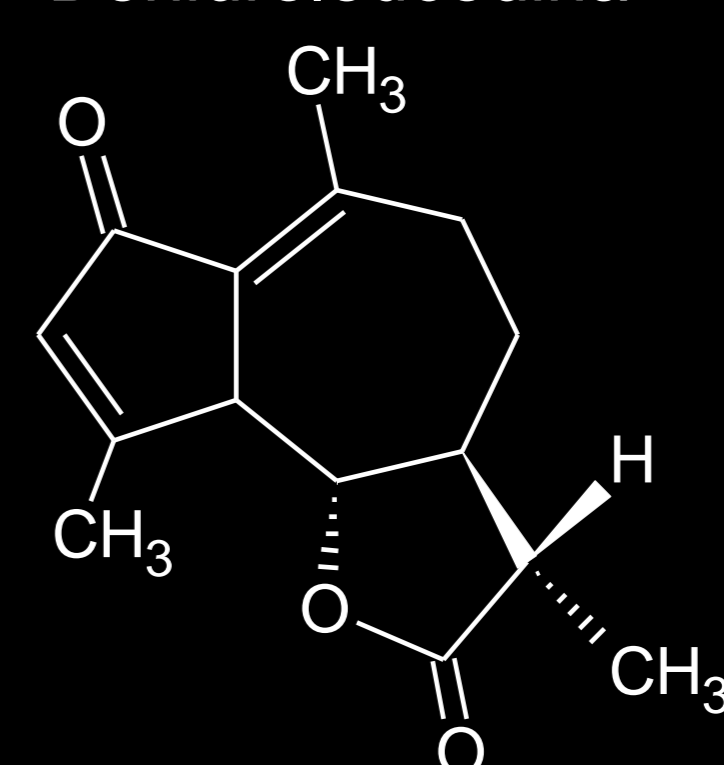
Según diversos autores, la reactividad de estas moléculas se debe al grupo α -metilén- γ -lactona.

De acuerdo con estos resultados, se deben considerar, además, los grupos carbonílicos presentes, sobre todo la posición relativa que presentan en el esqueleto guaiano, los cuales juegan un papel muy importante en el desarrollo de fármacos.

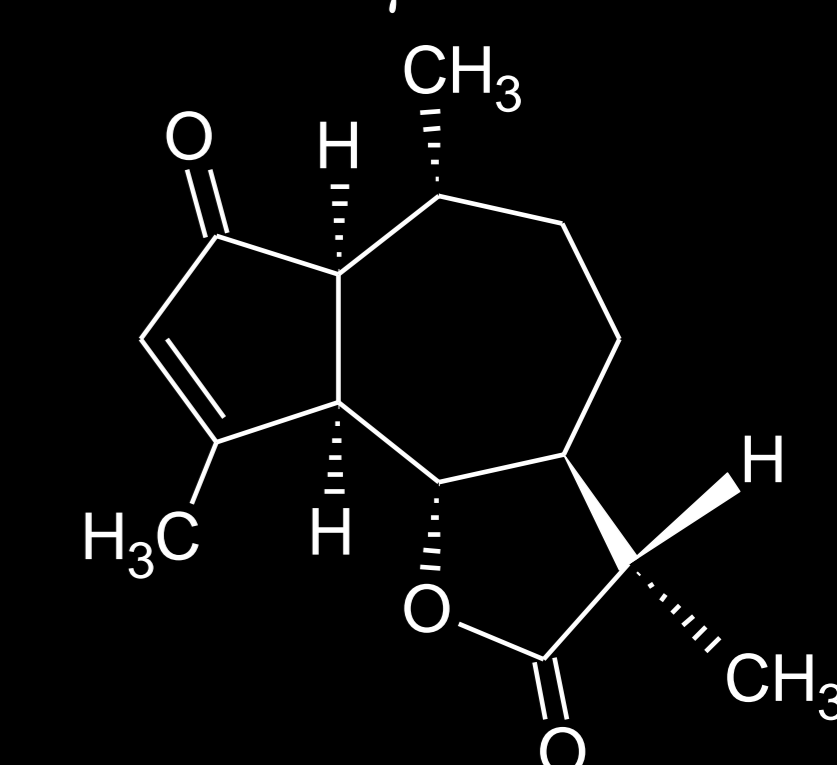


Dehidroleucodina

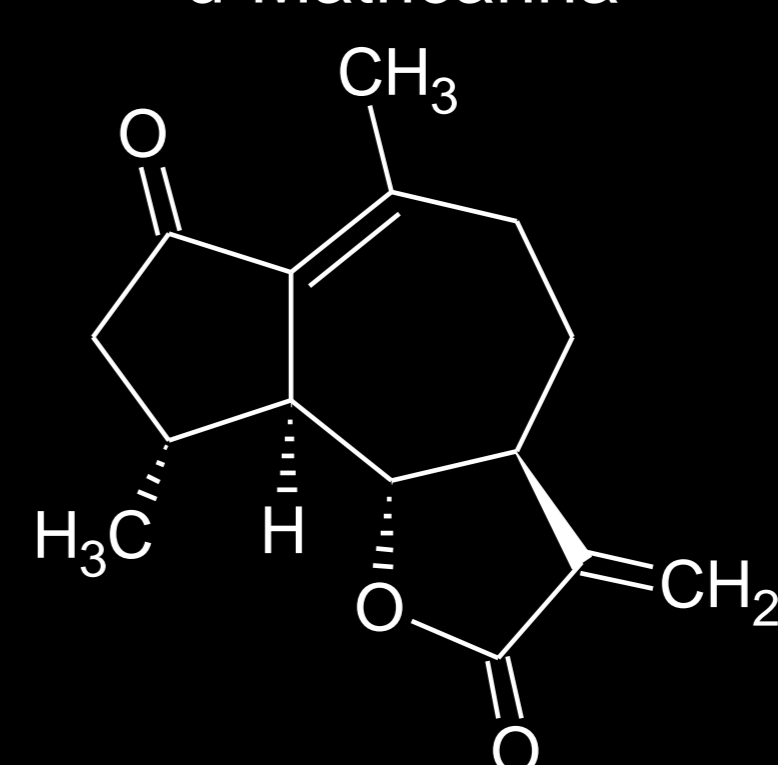
α -metilén- γ -lactona ceto



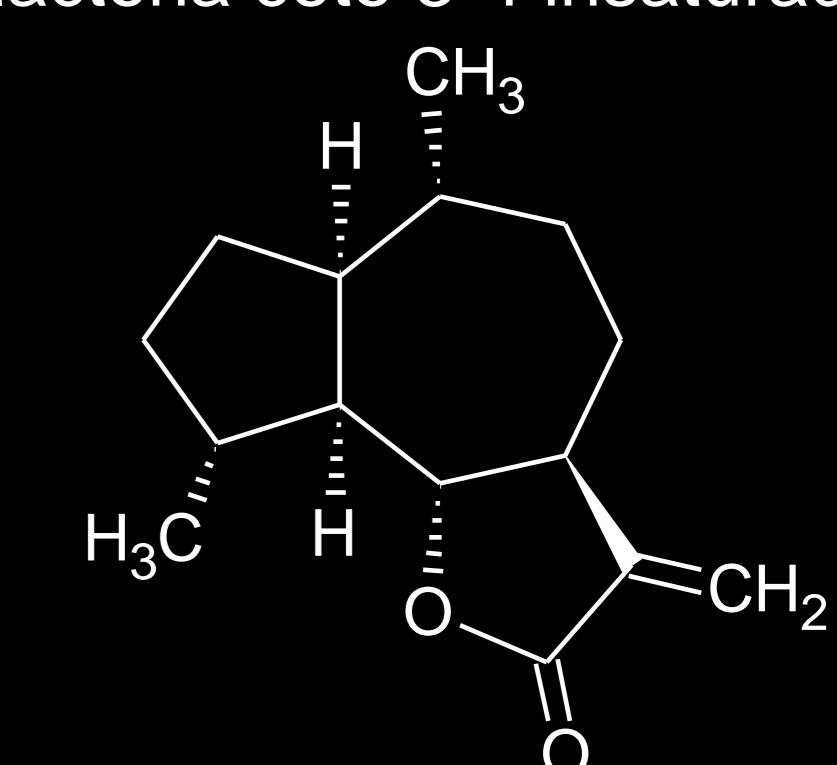
d-Matricarina



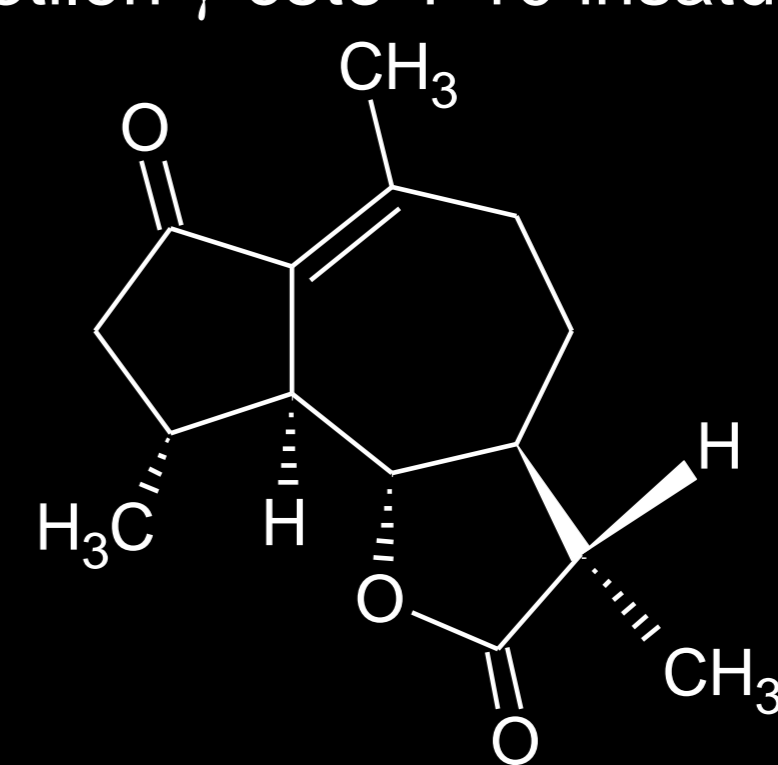
lactona ceto 3-4 insaturada



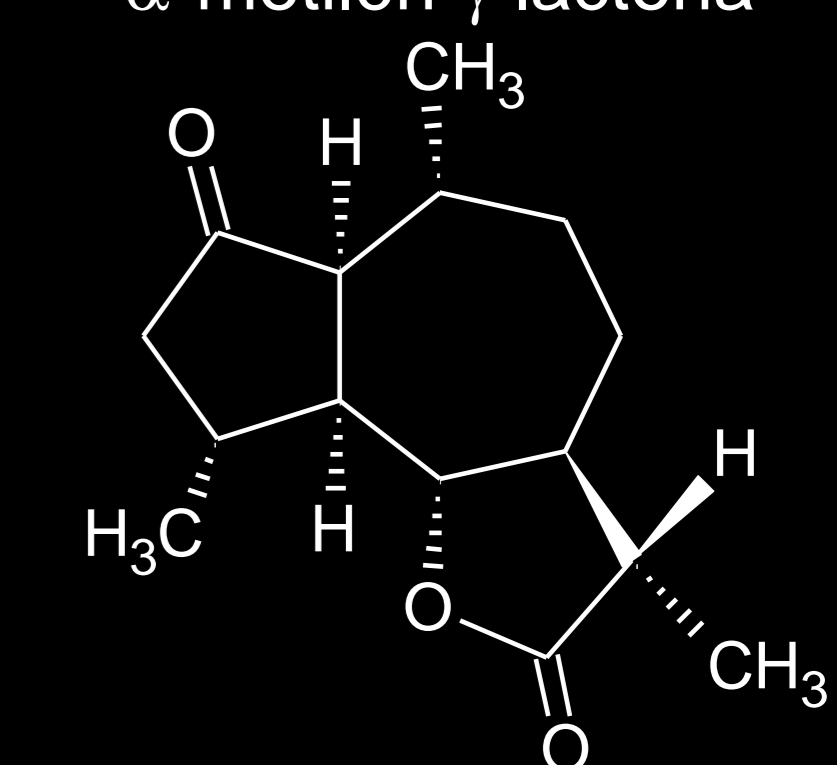
α -metilén- γ -ceto 1-10 insaturada



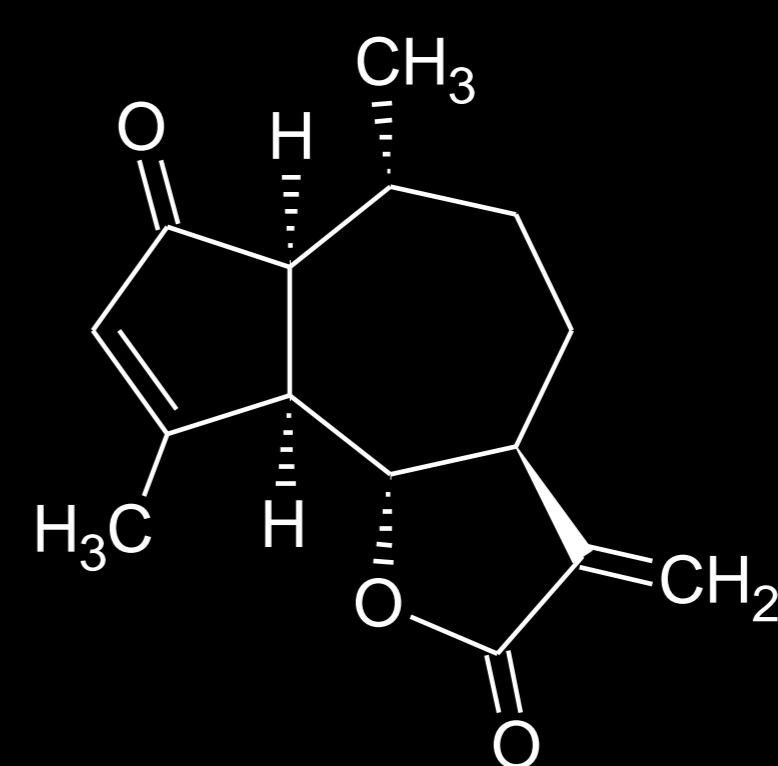
α -metilén- γ lactona



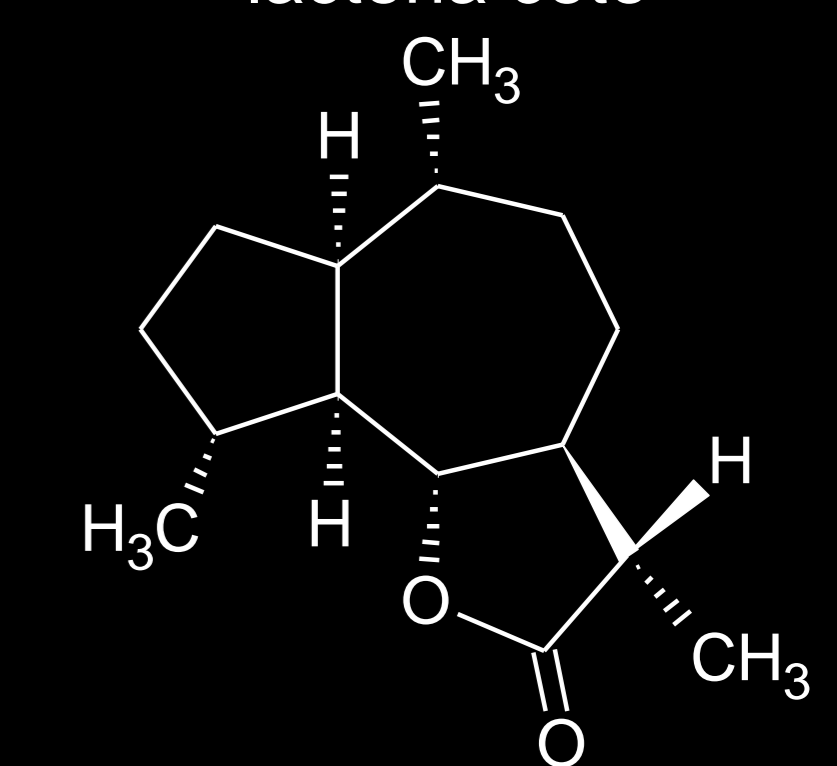
lactona ceto 1-10 insaturada



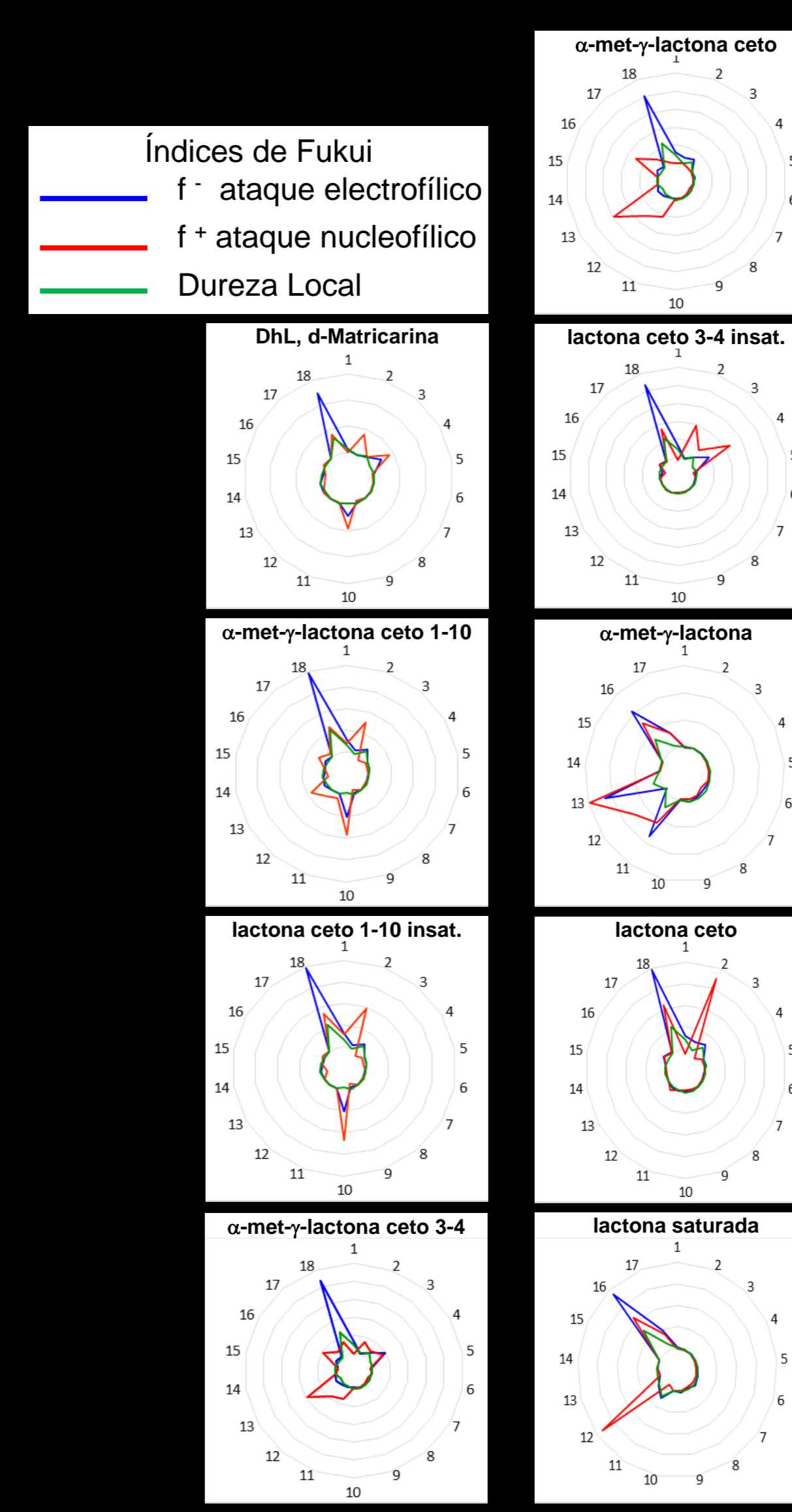
lactona ceto



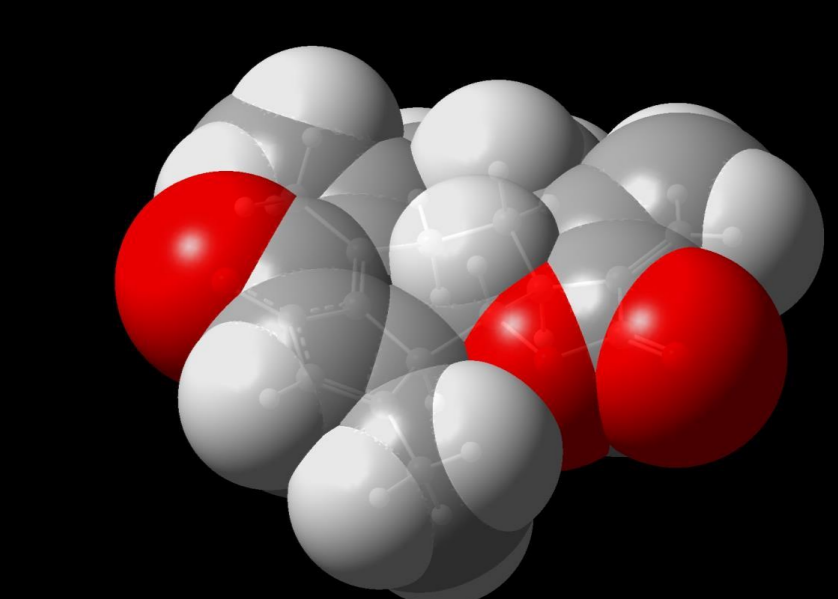
α -metilén- γ -lactona ceto 3-4



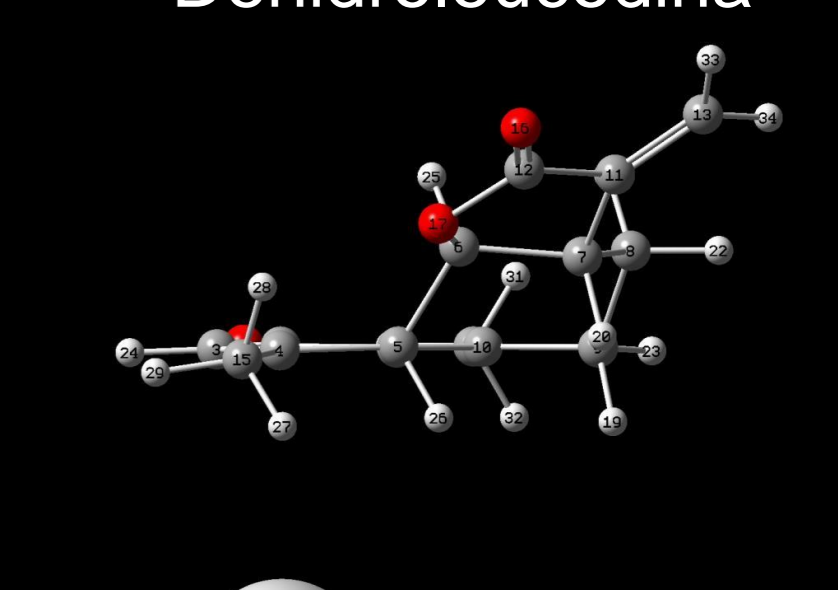
lactona saturada



Cavidad de solvatación



Dehidroleucodina



lactona saturada

REFERENCIAS

- Schmidt TJ. Studies in Natural Products Chemistry, 2006, 33, 309-392.
- Ghantous A, Gali-Muhtasib H, Vuorela H, Saliba NA, Darwiche N. Drug Discovery Today, 2010, 15, 668-678.
- Zapata-Martínez J, Sánchez-Toranzo G, Chain F, Catalán CAN, Bühler MI. 2016. Zygote doi: 10.1017/S0967199416000265.
- UCA-Fukui V 1.0. Sánchez Márquez J., Zorrilla Cuenca D., Sánchez Coronillas A. (2014). Dpto Química-Física, Facultad de Ciencias. Universidad de Cádiz. España.