

ACIDO VALPROICO Y DERIVADOS COMO ANTICONVULSIVOS: IMPORTANCIA DE LA REACTIVIDAD DE LA FUNCIÓN CARBOXILATO Y CARBOXAMIDA

Nieves C. Comelli^{(1)*}, Alicia H. Jubert⁽²⁾, Eduardo A. Castro⁽¹⁾

⁽¹⁾INIFTA, Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, CCT La Plata-CONICET), Diag. 113 y 64, Sucursal 4, C.C. 16, 1900 La Plata, Argentina,

⁽²⁾CEQUINOR, Centro de Química Inorgánica, Universidad Nacional de la Plata, CC 962, 1900 La Plata, Argentina.

* E-mail: ncomelli75@gmail.com

1. Introducción:

En base al conocimiento adquirido sobre las propiedades estructurales y electrónicas en vacío y solución de mínimos globales en la hipersuperficie de energía potencial del ácido Valproico (Vpa) y los derivados: propilvalproato (Prvpa), isopentilvalproato (Ispvpa), bencilvalproato (Benvpa), 1-isobutanol valproato (Isbvpa), 1-secbutanol valproato (Secvpa) y valpromida (Vpd), N-etilvalpromida (Etvpd), N-etilaminovalpromida (Etavpd), N-isopropilvalpromida (Ipvdp), N-alfafenetilvalpromida (Aphvdp), N-benzidrilvalpromida (Bzvdp), N-ciclohexilvalpromida (Chvdp), 4-valproilamidobencenosulfonamida (Suvdp) y N,N-dimetilvalpromida (Dmvdp) a nivel de teoría B3LYP/6-311++G**(6d,10f) [1]; en este trabajo describimos las propiedades estructurales y electrónicas de la conformación activa de Vpa y derivados según las especificaciones estereoquímicas del patrón farmacofórico antiMES [2] y discutimos los cambios respecto de las propiedades de los mínimos en solución modelado usando el modelo del continuo polarizable (PCM).

Particularmente, analizamos las diferencias energéticas de las conformaciones bioactivas respecto del mínimo en solución $\Delta E(\text{Kj.mol}^{-1})$, el arreglo espacial final de la región hidrofóbica y polar y las propiedades de la función $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{X}_{10}$: descriptores de la planaridad de Winkler-Dunitz (τ , χ_C y χ_X), valores de $r_{\text{C}_8=\text{O}_9}$, $r_{\text{C}_8-\text{X}_{10}}$, cargas naturales en la región polar y átomos vicinales (Q_{O_9} , Q_{C_8} , $Q_{\text{X}_{10}}$, Q_{CR1} y Q_{CR2}) y la carga que describe la interacción del par de electrones de X_{10} con el sistema π ($n_{\text{X}_{10}} \rightarrow \pi^*_{\text{C}=\text{O}}$). También reportamos valores del potencial Electroestático Molecular $[V(r)]$ y los índices de reactividad de la DFT: potencial químico (μ), dureza (η), electrofilia (ω) y las funciones de Fukui f^- y f^+ que indican reactividad hacia el ataque electrofílico y nucleofílico en la región $\text{O}_9=\text{C}_8-\text{X}_{10}$ de Vpa y derivados. En particular la correlación de la información de $V(r)$ y los valores de función de Fukui se usó para describir la acción del Vpa y derivados en procesos actuando como electrófilo/nucleófilos con algún grado de transferencia de carga electrónica [3].

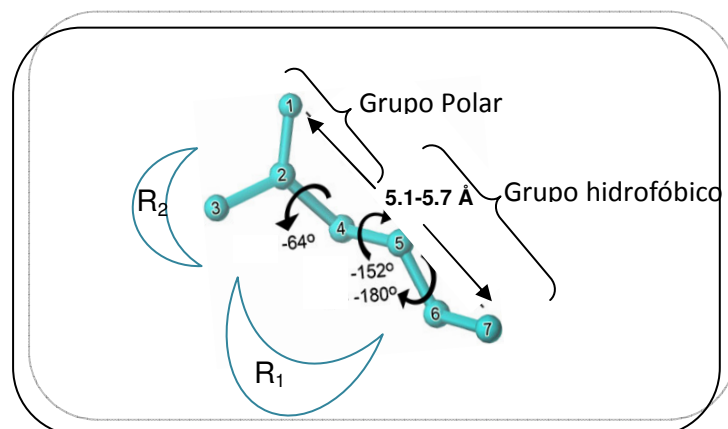
Con los resultados disponibles inferimos razones a la mejora de la actividad biológica en derivados del Vpa con la funcionalización a amida, explicamos el diferenciado perfil farmacológico en la serie y modelamos un sitio activo de un receptor hipotético del Vpa y derivados como drogas antiMES

2. Metodología:

Las características estereo-electrónicas del farmacóforo antiMES, el arreglo conformacional referido como el más eficiente para un apropiado acoplamiento droga-

receptor y la distancia interatómica entre la región polar y el grupo hidrofóbico definidas en [2] se resumen en la Figura 1.

Figura 1: Modelo Farmacofórico: subestructura con un grupo polar formado por dos grupos donador-aceptor de H próximo y un grupo hidrofóbico el cual debería estar compuesto por al menos 3 átomos de carbono.



La geometría activa inicial para el Vpa y derivados se obtuvo ajustando la conformación de los diedros $\delta_{1-2-4-5}$, $\delta_{2-4-5-6}$ y $\delta_{4-5-6-7}$ en las estructuras de mínima energía en solución a una donde la conformación de partida presente los valores correspondientes a -64° , -152° y -180° , respectivamente. Esta geometría fue optimizada sin restricción en presencia del potencial electrostático del agua (solución) usando el modelo del continuo polarizado (PCM) a nivel B3LYP/ 6-31+G** con el software Gaussian 03. Las estructuras resultantes se usaron para calcular las funciones de onda a nivel de teoría B3LYP/PCM/6-311++G** (6d, 10f) y B3LYP/PCM/6-31G**. Las propiedades estereo-electrónicas de estas funciones de onda fueron correlacionadas con la actividad farmacológica reportada en la literatura.

3. Resultados y Conclusiones:

Nuestros cálculos indican a las conformaciones activas menos estables que los mínimos en solución ($\Delta E > 0 \text{ KJ.mol}^{-1}$) siendo $0.41 \text{ KJ.mol}^{-1} \leq \Delta E \leq 7.04 \text{ KJ.mol}^{-1}$. Por su parte, los valores de los diedros $\delta_{1-2-4-5}$, $\delta_{2-4-5-6}$ y $\delta_{4-5-6-7}$ en las estructuras optimizadas a nivel B3LYP/PCM/6-31+G** no distan mucho de los valores teóricos ($0.6^\circ \leq |\Delta(-64^\circ)$, $\Delta(-152^\circ)$ y $\Delta(-180^\circ)| \leq 23.3^\circ$). De esta información se infiere que a temperatura ambiente todos los derivados del Vpa pueden adoptar la conformación activa según el modelo farmacofórico.

Analizando la evolución de las variables τ , χ_C , χ_X , $r_{C8=O9}$, r_{C8-X10} , en las conformaciones activas, reconocemos que el orden de distorsión de la planaridad es diferente al indicado para el mínimo conformacional y estas no se relacionan según el modelo de resonancia de Pauling. Tampoco los valores de cargas naturales en la región polar y átomos vicinales junto a la carga del efecto $n_{X10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ cambian según dicho modelo.

Respecto del patrón de distribución de carga natural en la región $O_9=C_9-X_{10}$, las diferencias observadas nos permitió interpretar que del Vpa se puede obtener dos tipos de ligandos anticonvulsivos. De correlaciones de las cantidades Q_{O9} , Q_{C8} y Q_{X10} con datos de actividad anticonvulsiva se concluyó que los derivados con destacada actividad antiMES son aquellos que tienen:

- Una función $O_9=C_8-X_{10}$ casi coplanar ($1<\tau<2.5$) con sus dos centros donores de electrones ($C_8=O_9$ y $>X_{10}$) moderadamente reactivos hacia el ataque electrofílico ó,
- Una función $O_9=C_8-X_{10}$ casi coplanar con moderada reactividad hacia el ataque nucleofílico y baja reactividad hacia el ataque electrofílico.

A partir de tales formulaciones y tomando como valores de referencias las cantidades Q_{C_8} , Q_{O_9} y $Q_{X_{10}}$ de Vpa, fue posible interpretar la variabilidad de los índices de protección (P.I) de Suvpd [P.I=19]> Chvpd [P.I=17]>Etvpd [P.I=5]> Dmvpd [P.I=2.9]≅ Vpd [P.I=2.9]> lvpvd [P.I=2.6]> Vpa [P.I=1]>Prvpa[P.I<1].

Los argumentos precedentes fueron corroboradas a partir del análisis de valores de potencial electrostático $V(r)$ y de descriptores de reactividad de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT).

Respecto de la estero-especificidad del sitio activo de un ligando electrofílico y nucleofílico en el receptor, del patrón electrostático de las moléculas de mayor actividad antiMES (Chvpd y Suvpd) derivamos una representación gráfica de zonas complementarias asumiendo que la especificidad y selectividad de la acción anticonvulsiva depende de cómo se ocupen las zonas complementarias del patrón electrostático de las moléculas más activas en el ensayo MES (Chvpd y Suvpd)

4. Referencias

- [1] N.C.Comelli, Tesis Doctoral, Estudio espectroscópico y teórico del ácido valproico y algunos compuestos derivados con actividad antiepiléptica, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de la Plata, 2011.
- [2] L. Gavernet, M. J. Dominguez Cabrera, L. Bruno-Blanch, G. Estiu, *Bioorg. Med. Chem.* 15 (2007) 1556.
- [3] A. Toro-Labbé, P. Jaque, J. S. Murray, P. Politzer, *Chemical Physics Letters*, **407** (2005) 143