

DETERMINACIÓN TEÓRICA DE SITIOS ACTIVOS EN VANADATOS CON POTENCIAL COMPORTAMIENTO INSULINO-MIMÉTICO

Alexia Hernández Jiménez^a, Luis Humberto Mendoza Huizar^a

^a Área Académica de Ciencias Químicas, UAEH, Mineral de la Reforma, Hidalgo
aleherjim23@hotmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo calculamos descriptores de reactividad para Bis(N, N-dimetil-biguanidato) oxovanadio IV, Bis (1-óxido-2-piridonato) oxovanadio IV, Bis (pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV, Bis (cisteínametiléster) oxovanadio IV, en el nivel de teoría B3LYP/6-311G, con la finalidad de analizar su reactividad. Se calcularon descriptores tales como energía de ionización, dureza, electrofilicidad y funciones Fukui para determinar la reactividad de cada molécula analizada. Los descriptores globales de reactividad calculados sugieren que la molécula más reactiva es la molécula Bis (pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV. Por otro lado, los valores de la función Fukui indican que en esta molécula los átomos más reactivos son oxígeno, hidrógeno y vanadio frente a un ataque nucleofílico, electrofílico y por radicales libres, respectivamente.

1. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad metabólica originada por un déficit absoluto o relativo de insulina que impide a las células la absorción de glucosa [1]. Sin embargo, bajo ciertas condiciones la insulina es incapaz de activar el receptor insulínico en la membrana celular, provocando un aumento en la concentración de glucosa en la sangre [2]. Se ha reportado en la literatura que el consumo de vanadatos puede reducir los niveles de glucosa en la sangre debido a su comportamiento insulino-mimético. Pero hasta donde sabemos un análisis de la reactividad exhibida por esta clase de compuestos no ha sido abordado aún. El conocimiento de la reactividad que exhiben estos vanadatos permitirá el diseño de nuevos fármacos a base de vanadio y con potencial actividad insulino-mimética.

2. TEORÍA

A partir de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD) es posible definir y justificar conceptos de reactividad química tales como potencial químico electrónico (μ), dureza absoluta (η) y la electrofilicidad global (ω) [3-4]. El potencial químico electrónico μ fue definido por Parr y Pearson como [5].

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) \quad (1)$$

El cuál es el negativo de la electronegatividad introducido por Mulliken. La dureza global puede calcularse a partir de [6-7]:

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A) \quad (2)$$

Donde I es la energía de ionización vertical y A la afinidad electrónica vertical, la electrofilicidad (ω), fue introducida por Parr [8] y está dada por:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

Acorde a estas definiciones, este índice mide la predisposición de las especies químicas a aceptar electrones. Así, un buen nucleófilo se caracteriza por valores bajos de μ y ω ; y por consiguiente, un buen electrófilo se caracteriza por valores grandes de μ y ω [9]. Por otro lado, el principio de ácidos y bases duros y blandas (HSAB) ha sido muy útil para predecir la reactividad de sistemas químicos [10-11]. El principio de ácidos y bases duros y blandas (HSAB) han sido útil para predecir la reactividad química de sistemas moleculares en términos de la función Fukui ($f(\vec{r})$) como [12]:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(\vec{r})}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu(\vec{r})}{\partial v(r)} \right) \quad (4)$$

Donde $\rho(\vec{r})$ es la densidad electrónica, N es el número de electrones y v es el potencial externo ejercido por los núcleos. Gázquez y Méndez encontraron que los sitios de las especies químicas con altos valores de $f(\vec{r})$ son los que tienen mayor reactividad [13-14] y la misma tendencia se puede deducir a través de la blandura local. Es posible evaluar las funciones Fukui desde puntos individuales calculados a través de las siguientes ecuaciones:

$$f_k^-(r) = \sum_{a \in k} \left[c_{a,HOMO}^2 + c_{a,HOMO} \sum_{b \neq a} c_{b,HOMO} S_{ab} \right] \quad (5)$$

$$f_k^+(r) = \sum_{a \in k} \left[c_{a,LUMO}^2 + c_{a,LUMO} \sum_{b \neq a} c_{b,LUMO} S_{ab} \right] \quad (6)$$

$$f_k^0(r) = \frac{1}{2} (f_k^+ + f_k^-) \quad (7)$$

Donde $c_{a,HOMO}$ y $c_{a,LUMO}$ son el LCAO coeficientes de HOMO y LUMO respectivamente y S_{ab} es la matriz de traslape. Aquí es importante mencionar que las funciones Fukui condensadas son normalizadas como $\sum_k f_k = 1$

3. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Todos los cálculos aquí presentados fueron realizados con el paquete Gaussian 03 y se visualizaron con los paquetes Gauss View V. 2.08 y Gabedit.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La figura 1 representa a la molécula Bis(N, N-dimetil-biguanidato) oxovanadio IV. A partir del mapeo del orbital HOMO (Figura 1a) es posible sugerir que un ataque electrofílico tendría lugar en el centro de la molécula, donde se encuentra el átomo de vanadio, lo que indica que en este sitio se presenta la mayor reactividad para este tipo de ataques. La distribución del LUMO para el Bis(N, N-dimetil-biguanidato) oxovanadio IV se reporta en la Figura 1b. Note que el orbital LUMO se encuentra distribuido en la mayor parte de la molécula. Sin embargo, es posible apreciar, una mayor concentración de la reactividad en el átomo de vanadio.

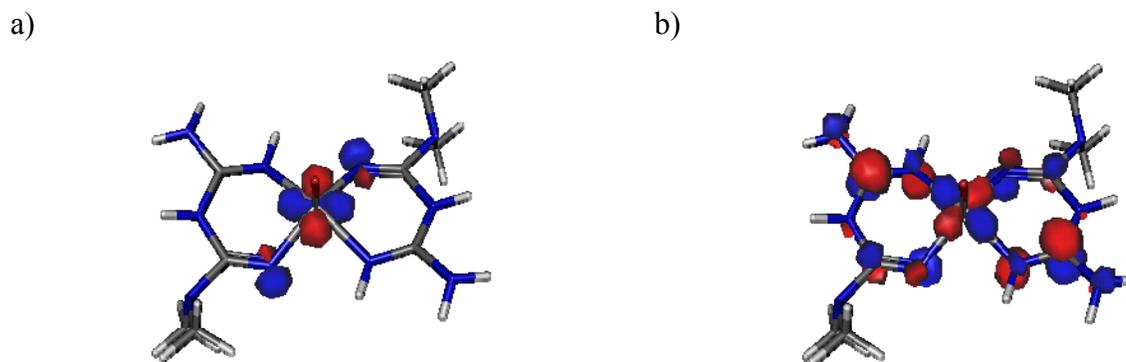


Figura 1. Orbitales frontera para el Bis(N, N-dimetil-biguandato) oxovanadio IV a) HOMO y b) LUMO obtenidos en el nivel de teoría B3LYP/6-311G

La molécula Bis (1-óxido-2-piridonato) oxovanadio IV se representa en la figura 2. En la figura 2a observamos que en esta molécula la reactividad frente a un ataque electrofílico se presenta en la mayor parte de la molécula, pero se puede observar una mayor probabilidad de reaccionar en los átomos de oxígeno. Sin embargo, en la figura 2b se puede observar una mayor probabilidad para reaccionar en el átomo de vanadio en caso de un ataque nucleofílico.

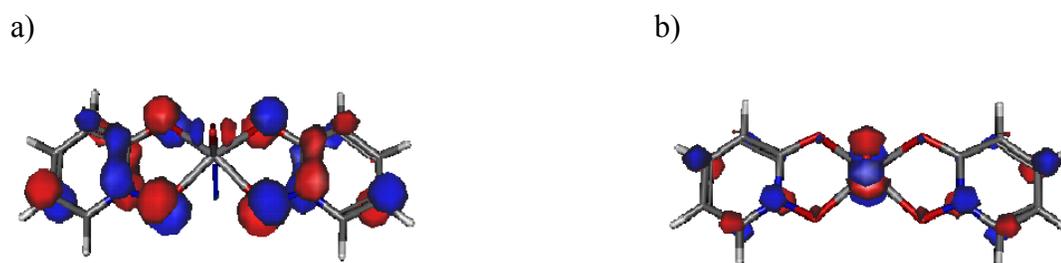


Figura 2. Orbitales frontera para el Bis (1-óxido-2-piridonato) oxovanadio IV a) HOMO y b) LUMO obtenidos en el nivel de teoría B3LYP/6-311G

En la figura 3 se representa a la molécula Bis (pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV. El mapeo del orbital HOMO (figura 3a) sugiere que los átomos de azufre presentan la mayor reactividad frente a un ataque electrofílico. Por otro lado, el mapeo del orbital LUMO (la figura 3b) sugiere que un ataque nucleofílico procederá principalmente en los átomos de carbono a los que se encuentran enlazados los átomos de azufre.



Figura 3. Orbitales frontera para el Bis (pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV a) HOMO y b) LUMO obtenidos en el nivel de teoría B3LYP/6-311G

Finalmente la molécula Bis (cisteínametiléster) oxovanadio IV se representa con la figura 4. En el mapeo del orbital HOMO (figura 4a) observamos que la reactividad frente a un ataque electrofílico se encuentra en mayor proporción sobre los átomos de azufre, y para un ataque nucleofílico (figura 4b) se prefiere al átomo de vanadio.



Figura 4. Orbitales frontera para el Bis (cisteínametiléster) oxovanadio IV a) HOMO y b) LUMO obtenidos en el nivel de teoría B3LYP/6-311G

En la Tabla 2 se reportan los valores de los descriptores globales de reactividad para las moléculas estudiadas en este trabajo. En base a los cálculos realizados con los descriptores globales como potencial químico, dureza absoluta y electrofiliidad, se obtuvo que la molécula más reactiva es Bis(pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV debido a que presenta el valor más bajo de dureza.

Tabla 2. Descriptores globales de reactividad

VANADIO	EHomo (Hartrees)	ELumo (Hartrees)	I (eV)	A (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	X (eV)
1.-Bis(N,N-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV	-0.17532	-0.01373	-4.768704	-0.373	-2.571	-4.395	-0.752	2.571
2.-Bis(1-oxido-2-piridonato) oxovanadio IV	-0.22727	-0.06431	-6.181744	-1.749	-3.965	-4.433	-1.774	3.965
3.- Bis(pirrolidino-N-carboditioato) oxovanadio IV	-0.22883	-0.04806	-6.224176	-1.307	-3.766	-4.917	-1.442	3.766
4.- Bis(cisteínametiléster) oxovanadio IV	-0.21337	-0.04496	-5.803664	-1.223	-3.513	-4.581	-1.347	3.513

La evaluación de parámetros locales de reactividad de los diferentes vanadatos aquí analizados indican que en la molécula Bis(N, N-dimetil-biguanidato) oxovanadio IV (figura 1.1) los átomos más reactivos frente a un ataque nucleofílico son los nitrógenos 10 y 26. Por lo que, en caso de una reacción vía radicales libres se prefiere al átomo de vanadio y un ataque electrofílico se llevaría a cabo principalmente en los átomos de carbono 8 y 25.

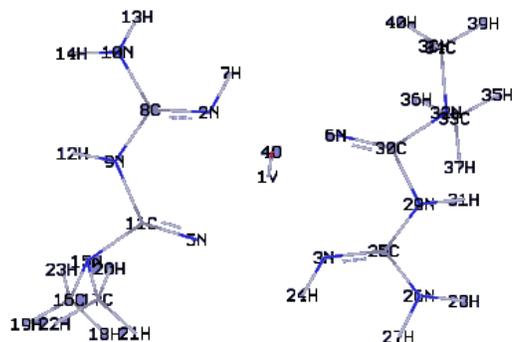


Figura 1.1: Bis(N, N-dimetil-biguanidato) oxovanadio IV

La figura 2.1 representa a la molécula Bis (1-óxido-2-piridonato) oxovanadio IV, para esta molécula el átomo 16 de oxígeno, será el más reactivo frente a un ataque nucleofílico pero no se descarta la posibilidad de que éste ataque se efectúe en los átomos de oxígeno 25 y 26, el átomo de vanadio reaccionará principalmente tanto para un ataque por radicales libres como para un ataque electrofílico.

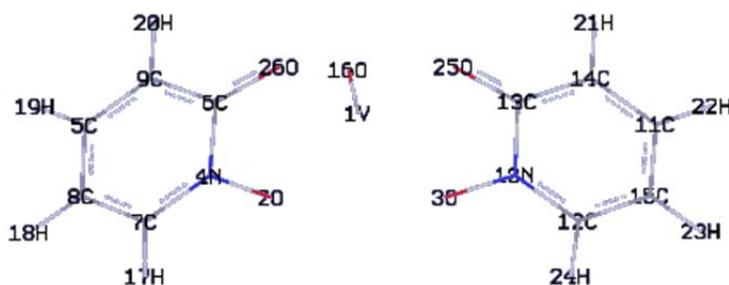


Figura 2.1: Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV

En la molécula Bis (pirrolidino-N-carbotionato) oxovanadio IV (figura 3.1), sugerida como la más reactiva, un ataque nucleofílico se llevara a cabo en el oxígeno 34, el átomo de vanadio presenta la mayor reactividad para efectuar un ataque vía radicales libres y en caso de un ataque electrofílico se prefieren a los átomos de hidrógeno 23 y 28 debido a que presentan la mayor reactividad.

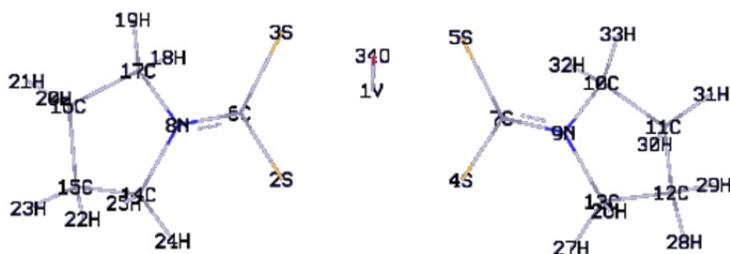


Figura 3.1: Bis(pirrolidino-N-carbotioato)oxovanadio IV

Finalmente, en la molécula Bis (cisteínametiléster) oxovanadio IV (figura 4.1) un ataque nucleofílico procederá en los átomos de nitrógeno 3 y 4, en caso de un ataque por radicales libres el átomo de vanadio será el más reactivo y para un ataque electrofílico se prefiere en los átomos de carbono 32 y 34.

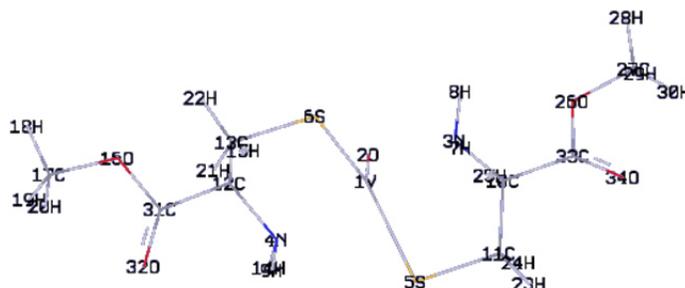


Figura 4.1: Bis(cisteínametiléster)oxovanadio IV

CONCLUSIONES

En este trabajo se estudió una serie de moléculas que contiene vanadio con el modelo de la Teoría de Funcionales de la Densidad. En estas moléculas se caracterizaron las propiedades locales y globales tales como potencial químico, dureza molecular, electrofilicidad y propiedades locales como la función de Fukui.

Los resultados obtenidos de dureza molecular pueden ser utilizados para establecer un orden de reactividad con las moléculas analizadas donde el sistema más duro presenta una reactividad más baja; por lo tanto la reactividad aumenta en el siguiente orden; Bis(pirrolidino-N-carbodioato)oxovanadio IV > Bis(cisteínametiléster)oxovanadio IV > Bis(1-óxido-2-piridonato)oxovanadio IV > Bis(N,N-dimetil-biguanidato)oxovanadio IV donde la molécula Bis(pirrolidino-N-carbodioato)oxovanadio IV presenta la reactividad más alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. H. Freeman & R.D. Cox, "Type-2 diabetes: A cocktail of genetic discovery", Hum Mol Genet 15 Spec., 2, 2006, R202-9.
2. J. M. Berg. L.Stryer, J.L.Tymoczko, Biochemistry, Seventh Edition, International Edition, 2002.
3. J. L. Gázquez, J. Mex. Chem. Soc., 2008, 52, 3-10.
4. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, Chem. Rev. 2003, 103, pp.1793-1874.
5. R. G. Parr, R. G. Pearson, J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, pp.7512-7516.
6. R. G. Parr, P. K. Chattaraj, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, pp.1854-1855.
7. R. G. Pearson, J. Chem. Ed. 1987, 64, pp. 561-562.
8. R. G. Parr, L. Szentpaly, S. Liu, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, pp.1922-1924.
9. J. L. Gázquez, J. Mex. Chem. Soc., 2008. 52, pp.3.
10. R. G. Parr, W. Yang, Functional theory of atoms and molecules, Oxford University Press, New York, 1989.
11. P.W. Ayers, R.G. Parr, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, pp.2010-2018.
12. R.G. Parr, P. K. Chattaraj, J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, pp.1854-1855.
13. R.G. Parr, W. Yang, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, pp. 4048-4049.
14. S. Creuzet, S. Langlet, J. Chem. Phys. Lett., 1993, 208, pp. 511-516.