

CÁLCULO TEÓRICO DE LAS CONSTANTES DE ACIDEZ DE NARINGENINA Y PRUNINA

Marcelo Palacios¹, Mariela Finetti^{1,2} y Gustavo Céliz^{1,2}

¹ Departamento de Química. Universidad Nacional de Salta. Av. Bolivia 5150. Salta, Argentina. ² Instituto de Investigaciones para la Industria Química (UNSa-CONICET). Salta, Argentina. Av. Bolivia 5150. Salta, Argentina.
e-mail: marielaфинetti@exa.unsa.edu.ar

Introducción

Los flavonoides son compuestos del reino vegetal que poseen un esqueleto formado por dos anillos bencílicos (A y B) unidos a través de un anillo heterocíclico (C), de tres carbonos [1]. En sus estructuras contienen un número variable de grupos fenólicos por lo cual poseen la capacidad de quelar metales y una reconocida capacidad antioxidante [2, 3]. Gracias a esto, protegen a los organismos del daño causado por agentes ambientales nocivos como los rayos UV, la polución ambiental y químicos exógenos. La intensidad y el modo de acción por el cual ejercen estas capacidades dependen a su vez de la acidez de sus grupos fenólicos. Por lo tanto, la determinación de las constantes de acidez de los grupos hidroxilos es un parámetro importante [4].

En este trabajo, se calcularon las constantes de desprotonación de una aglicona cítrica, naringenina y de su respectivo glucósido, prunina, cuyas estructuras se muestran en la figura 1.

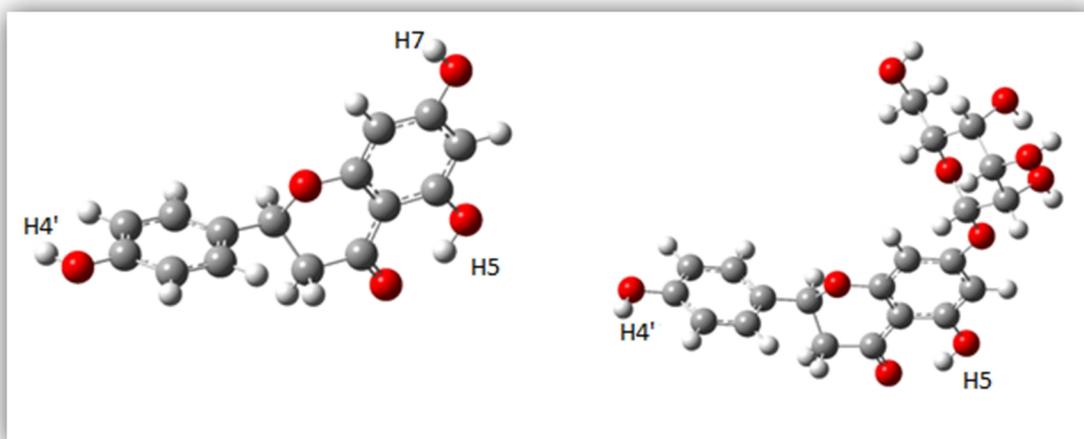


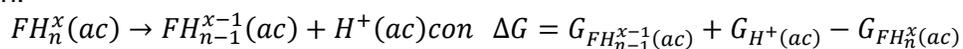
Figura 1-Estructuras de naringenina (izquierda) y prunina (derecha).

Metodología

Se realizó el estudio del espacio conformacional de naringenina y prunina mediante una simulación de dinámica molecular a 600 K, tomando 50 muestras que fueron optimizadas a nivel siemiempírico (PM6) empleando MOPAC2012[5]. Se seleccionaron las estructuras de menor energía, las cuales se optimizaron a nivel DFT empleando el funcional B3LYP y

un conjunto base 6-31G. Las geometrías así obtenidas se emplearon como iniciales para la optimización en fase gaseosa y simulando el solvente agua utilizando dos modelos de solvatación continuos implementados en Gaussian 09 [6]:PCM[7] y SMD[8]. Se emplearon bases 6-31++G y 6-31++G(d,p). Todas las especies aniónicas factibles de estar involucradas en los equilibrios ácido-base se modelaron extrayendo uno o más protones de las especies neutras de mínima energía y optimizando los aniones con la misma metodología empleada para las moléculas neutras. En todos los casos se calcularon las frecuencias vibracionales de las especies estudiadas a fin de comprobar la existencia de un mínimo en la superficie de energía potencial y obtener los valores de energía libre de Gibbs.

El orden de desprotonación para cada molécula se estableció comparando las energías libres de Gibbs que se obtuvieron para el proceso de sustracción de los diferentes hidrógenos ionizables (H7, H5 y H4' para naringenina y H7 y H5 para prunina) mediante la ecuación:



donde F representa al flavonoide bajo estudio y (ac) indica el medio acuoso.:

Luego, las configuraciones que resultaron de menor energía libre se emplearon para plantear las posibles ionizaciones posteriores.

Las constantes de disociación ácida, expresadas como valores de pKa, se calcularon a partir de los cambios de energía libre de Gibbs obtenidos, mediante la ecuación:

$$pK_{a,i} = \Delta G_i / 2.303RT$$

El valor de $G_{H^+(ac)}$ se obtuvo por diferencia entre $G_{H^+(gas)} = -6.28$ kcal/mol y el ΔG_{H^+} de solvatación experimental, -264.0 kcal/mol, correspondiente al estado de referencia a 1atm [9].

Las energías de solvatación se calcularon como la diferencia entre la energía libre obtenida del cálculo en fase acuosa y la obtenida en fase gaseosa.

Resultados y discusión

El orden de desprotonación pudo establecerse en forma inequívoca para ambos flavonoides, siendo H7 el hidrogeno más ácido (no presente en prunina), seguido por el H4' y por último, menos ácido, el H5 (Tabla 1). El orden observado confirma la presencia de un enlace puente hidrógeno entre H5 y el oxígeno del grupo ceto vecino.

Tabla 1-Valores obtenidos para pKa's de naringenina y prunina empleando el modelo PCM y conjunto base 6-31++G.

Compuesto	pK ₁ (H7)	pK ₂ (H4')	pK ₃ (H5)
Naringenina			
PCM	5,56	11,50	13,81
SMD	5,15	9,34	10,25
Experimental [10]	7,03	9,69	11,86
Prunina			
PCM	-	11,70	13,57
SMD	-	9,62	9,31
Experimental [10]	-	9,62	11,82

En cuanto a los valores absolutos de los pK_a obtenidos para naringenina y prunina, se observó que estos difieren de los resultados experimentales [10] en distinto grado dependiendo del método de cálculo empleado. Los resultados presentados (Tabla 1) se obtuvieron empleando los métodos de solvatación PCM y SMD con un conjunto base 6-31++G. El empleo de una base mayor, incluyendo funciones de polarización, no mejoró los resultados. En el caso de naringenina se observa una gran sobrestimación de la acidez del H7, con todos los métodos, resultado que podría atribuirse a un tratamiento incorrecto del aumento de la deslocalización electrónica en el anión [11]. En líneas generales se observan mejores resultados con SMD, aunque la constante obtenida para el trianión se aleja bastante del valor experimental.

Conclusiones

Si bien los resultados obtenidos hasta ahora son de utilidad para establecer el orden de desprotonación en los compuestos estudiados, es necesario revisar la estrategia de cálculo a fin de obtener valores absolutos más cercanos a los experimentales a fin de poder predecir con exactitud la distribución de especies a pH fisiológico.

Agradecimientos

A la ANPCyT por el apoyo financiero (Préstamo BID - PICT 0696). A la UNSa- Facultad de Cs. Exactas- Dpto. de Química.

Referencias

1. Kühnau, J., *World Rev Nutr Diet*, **24**,117(1976).
2. Havsteen, B., *Biochem. Pharmacol.*,**32**(7), 1141(1983).
3. Havsteen, B.H., **96**, 67(2002)
4. Galleano, M., et al., *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **501**, 23(2010).
5. MOPAC2012, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA, [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net) (2012).
6. http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_citation.htm
7. J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi *Chem. Rev.*, **105** (2005) 2999
8. A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **113**,6378((2009).
9. K. S. Alongi, G.C. Shields, *Annual Reports in Computational Chemistry*, Vol. 6, Elsevier (2010).
10. A.N. Arias, G. Céliz, "Spectroscopic determination of deprotonation constants of flavonoids", VI International Conference on Polyphenols and Health.
11. A. Amat, F. de Angelis, A. Sgamellotti, S. Fantacci, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, **868**, 12 (2008).