

Sección: Química Teórica y Computacional

ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES ESTRUCTURALES, ELECTRÓNICAS Y VIBRACIONALES DEL PODEROSO AGENTE ANTIEPILÉPTICO SAFINAMIDA

Ana E. Ledesma^a, Davide Romani^b, Silvia A. Brandán^c

^a Centro de Investigación y transferencia de Santiago del Estero, CITSE-UNSE-CONICET. Facultad de Ciencias Exactas y Tecnologías, Av. Belgrano Sur 1912 (4200), Santiago del Estero, Argentina.

^bSST, Servizio sanitario della Toscana, Azienda USL 9 di Grosseto, Via Cimabue, 109, 58100 Grosseto, Italia.

^c Cátedra de Química General, Instituto de Química Inorgánica, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán, Ayacucho 471,(4000), San Miguel de Tucumán, Tucumán, R, Argentina.

Introducción:

La sal de Sodio (S)-(1)-2-(4-(3-fluorobenziloxi)-benzilamino)–propanamida mesilato, conocida como Safinamida, es un compuesto quiral que fue reportado como un poderoso agente antiepiléptico que actúa bloqueando los canales de sodio y calcio así como también inhibe las vías de liberación de glutamato [1]. Se conocen dos formas enantioméricas para su estructura (S) y (R), siendo la forma (S) la que presenta la actividad, mientras que la forma (R) aparece como una impureza que no presenta actividad [2], de allí la importancia del análisis de las propiedades que permitan explicar este comportamiento.

Objetivo: Estudiar las propiedades electrónicas y estructurales de safinamida y predecir su reactividad y comportamiento en fase gas y en solución acuosa debido a su importante actividad biológica. Aquí se presenta un estudio detallado sobre las propiedades estructurales y vibracionales de los enantiómeros (S y (R) de safinamida (Figura 1) y su sal de sodio mesilitada, combinando cálculos DFT con medidas experimentales.

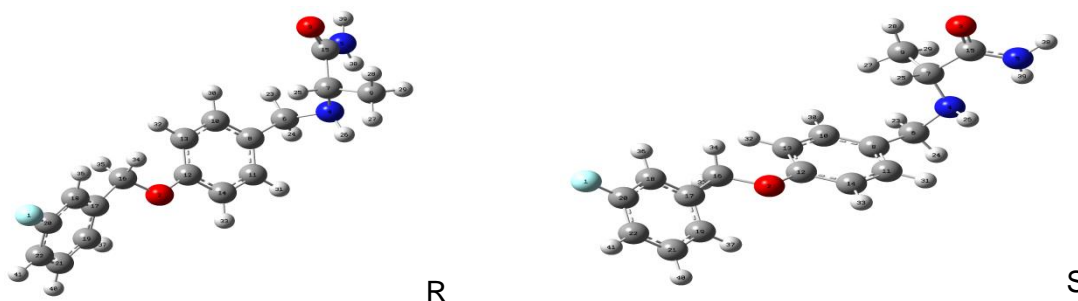


Figura1. Estructuras R y S de Safinamida.

Metodología: Los cálculos fueron llevados a cabo usando el programa Gaussian 09 [3]. Se usó el método híbrido B3LYP para estudiar su estructura y propiedades vibracionales. Las geometrías y las frecuencias armónicas vibracionales se optimizaron usando el conjunto

de funciones base 6-31G*. Se investigaron la naturaleza de los enlaces por medio de un análisis de los orbitales naturales enlazantes (NBO) [4]. Además, se analizaron las propiedades topológicas de las densidades de carga electrónicas usando la teoría de Átomos en Moléculas de Bader mediante el programa AIM200 [5]. El campo de fuerzas armónico en coordenadas cartesianas para el compuesto se transformó a coordenadas internas naturales mediante el programa Molvib [6]. Se realizaron las asignaciones de las bandas observadas en el espectro de infrarrojo para ambas formas de safinamida.

Resultados: El análisis de las energías de estabilización calculadas con el método DFT/B3LYP-6-31G* tanto en fase gaseosa como en solución acuosa, muestra que el enantiomero (S) es más estable que el (R) con una diferencia de energía de 9.44 kJ/mol y con una población del 98 % y un 2 % del enantiomero (R). La formación de la sal le otorga mucha mayor estabilidad a la molécula, tal como lo muestran los valores de la energía y energías de solvatación calculados. El análisis de cargas de Mullikan y cargas atómicas naturales evidencia sitios nucleofílicos y electrofílicos centrados en los grupos C=O y NH₂ localizado en el grupo alaninamida, mientras que en la sal de sodio se observó una menor energía de deslocalización electrónica, como consecuencia de una redistribución de cargas. Estos efectos electrónicos probablemente sean los responsables de la conformación que adquiere la safinamida para interactuar de manera efectiva en la cavidad de la oxidasa monoaminada del tipo B (MAO B) inhibiendo su actividad. Esa interacción es posible por la presencia de interacciones de enlaces hidrogeno entre la molécula y los residuos iónicos presentes en la cavidad de la proteína.

Los espectros UV-visible de la safinamida en agua evidenciaron las transiciones electrónicas $n \rightarrow \pi^*$ calculadas teóricamente y permitieron explicar las transiciones que intervienen en la estabilización de las moléculas estudiadas en solución. Los espectros FTIR medidos en solución acuosa presentaron buena concordancia con las frecuencias teóricas calculadas al nivel de teoría B3LYP/6-31G*. Se reporta una asignación completa de los modos vibracionales para la safinamida y las correspondientes constantes de fuerza.

Conclusiones:

Con ayuda de los cálculos teóricos de estructura, espectros UV-visible e infrarrojos, fue posible explicar la estabilidad en solución acuosa del enantiomero (S) de la safinamida y los efectos electrónicos responsables de su elevada actividad inhibitoria de la MAO B. Asimismo fue posible realizar una asignación completa de los modos vibracionales para esta molécula que actúa como bloqueadora del sitio activo de la enzima.

Referencias:

- [1]- E.D. Deeks, Safinamide: first global approval., *Drugs*. 75 (2015) 705–11. doi:10.1007/s40265-015-0389-7.
- [2]- K. Zhang, N. Xue, X. Shi, W. Liu, J. Meng, Y. Du, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 55 (2011) 220–224. doi:10.1016/j.jpba.2010.12.030.
- [3] Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [4] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.D. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold, NBO 3.1; Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin; Madison, WI, 1996.
- [5] F. Biegler-König, J. Schönbohm, D. Bayles, AIM2000; A Program to Analyze and Visualize Atoms in Molecules, *J. Comput. Chem.* 22 (2001) 545.
- [6] T. Sundius, Scaling of Ab-initio force fields by MOLVIB. *Vib. Spectrosc.* 29 (2002) 89-95.