



LA GRANJA. Revista de Ciencias de la
Vida
ISSN: 1390-3799
sserranov@ups.edu.ec
Universidad Politécnica Salesiana
Ecuador

Cuesta, Sebastián; Meneses, Lorena
ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO EXPERIMENTAL Y COMPUTACIONAL DE
IBUPROFENO Y SUS PRECURSORES DE SÍNTESIS
LA GRANJA. Revista de Ciencias de la Vida, vol. 21, núm. 1, 2015, pp. 5-16
Universidad Politécnica Salesiana
Cuenca, Ecuador

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=476047266002>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

ESTUDIO ESPECTROSCÓPICO EXPERIMENTAL Y COMPUTACIONAL DE IBUPROFENO Y SUS PRECURSORES DE SÍNTESIS

EXPERIMENTAL AND COMPUTATIONAL SPECTROSCOPIC STUDY OF IBUPROFEN
AND THEIR SYNTHESIS PRECURSORS

Sebastián Cuesta y Lorena Meneses

Laboratorio de Química Computacional, Escuela de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, Quito, Ecuador.

Autor para correspondencia: lmmeneses@puce.edu.ec

Manuscrito recibido el 21 de enero de 2015. Aceptado, tras revisión, el 5 de mayo de 2015.

Resumen

Se presenta un estudio comparativo de los espectros infrarrojo (IR) y ultravioleta/visible (UV/VIS) de ibuprofeno, isobutilbenceno y 4-isobutilacetofenona obtenidos experimentalmente, con los calculados computacionalmente. La investigación constó de dos etapas. En la primera se realizó la síntesis experimental de ibuprofeno, donde se aislaron los precursores para el análisis. En la segunda fase, se utilizó el programa de modelamiento electrónico estructural GAUSSIAN 03, donde se obtuvo una optimización molecular de todas las estructuras de interés y sus propiedades espectroscópicas. Los espectros experimentales fueron comparados con los computacionales, obteniéndose ligeras diferencias, con porcentajes de error en bandas específicas, entre 2 y 28 % en los dos tipos de espectroscopía. La principal causa, puede ser el distinto estado de agregación en la que se encuentran las moléculas: estado líquido y sólido en el caso de los espectros experimentales, y estado gaseoso en el caso de los espectros computacionales. Los espectros computacionales son comparables con los obtenidos experimentalmente, demostrando ser bastante exactos. Esto comprueba la aplicabilidad de los métodos computacionales, en el proceso de síntesis y diseño de nuevos fármacos.

Palabras claves: Ibuprofeno, síntesis, espectroscopia, métodos computacionales.

Abstract

In this research, infrared (IR) and ultraviolet/visible spectra (UV/VIS) of ibuprofen, 4-isobutylacetophenone and isobutylbenzene obtained experimentally were compared with the spectra obtained computationally. The research comprises of two stages. In the first one, ibuprofen was experimentally synthetized and its precursors isolated. In the second phase, the electronic structural modeling program GAUSSIAN 03 was used in order to obtain molecular optimization of all structures of interest and their spectroscopic properties. The experimental spectra were compared with the computational ones, obtaining error rates between 2 and 28 % in both spectroscopy methods. The main difference was due to the aggregation state in which the spectra were obtained, liquid and solid in the case of the experimental spectra, and gaseous for computational spectra. Computational spectra are fully comparable with those obtained experimentally proving to be quite accurate. This proves the applicability of the computational methods in the synthesis and design of new drugs.

Keywords: Ibuprofen, synthesis, spectroscopy, computational methods.

Forma sugerida de citar: Cuesta, S. y L. Meneses. 2015. **Estudio espectroscópico experimental y computacional de Ibuprofeno y sus precursores de síntesis.** La Granja: Revista de Ciencias de la Vida. Vol. 21(1): 5-16. ISSN: 1390-3799.

1. Introducción

El conocimiento de propiedades físicas, químicas y farmacológicas de principios activos, es de mucha utilidad industrial, ya que permiten conocer el comportamiento químico en el cuerpo y su mecanismo de acción. Con un estudio computacional completo de estas sustancias, se pueden crear procesos de síntesis más eficientes, menos costosos o más sencillos; además se pueden sintetizar nuevos fármacos de acción rápida y que produzcan menos efectos secundarios. Esto repercute en el costo de los medicamentos, que disminuye notablemente, pudiendo llegar a personas de escasos recursos. Los productos farmacéuticos representan entre el 15 y el 30% de los gastos sanitarios en los países con economías en transición, y entre el 25 y el 66 % en los países en desarrollo. Para las familias pobres de algunos países en desarrollo, los medicamentos suponen el principal gasto sanitario (WHO Media centre, 2010).

El ibuprofeno (Figura 1), es uno de los antiinflamatorios no esteroideos más usados en la actualidad. Fue creado por el grupo de científicos de la compañía Boots en 1960, demostrando ser más efectivo que sus predecesores y, que a su vez, causa menos efectos secundarios (Lednicer, 2008). El ibuprofeno pertenece a la familia de los derivados del ácido propiónico. Esta familia de AINES se caracteriza por tener una eficacia moderada. Posee acción analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Su principal diferencia con respecto a otros derivados del ácido propiónico radica en sus características farmacocinéticas.

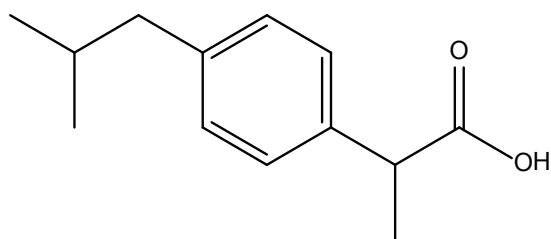


Figura 1. Estructura del ibuprofeno

El ibuprofeno se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis gotosa, tendinitis, dismenorrea primaria, alivio sintomático de cefaleas, dolor dental,

mialgia, dolor neurológico de carácter leve y dolor postquirúrgico (Brunton y K, 2008). Es un fármaco de primera elección, porque es menos probable que cause irritación gástrica y ulceración, un efecto secundario común en los AINES (WHO Media centre, 2010). Por eso, desde la aprobación del ibuprofeno por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés), el ibuprofeno es considerado la primera opción al adquirir un medicamento antiinflamatorio para tratar dolor leve y moderado, siendo el más usado en los Estados Unidos (Nelson y Cox, 2008). Además, es uno de los medicamentos antiinflamatorios catalogados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como esenciales. Se consideran esenciales los medicamentos que sirven para tratar afecciones prioritarias de la población. Los medicamentos esenciales son vitales para prevenir y tratar enfermedades que afectan a millones de personas en el mundo entero (WHO Media centre, 2010).

Las propiedades físicas y químicas de los fármacos condicionan muchos de los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción, por lo que son de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco. Así, por ejemplo, de la solubilidad del medicamento en agua y lípidos dependerá el grado de absorción a través de las membranas, la acumulación en depósitos grasos (distribución) o la velocidad de eliminación. Propiedades espectroscópicas son más utilizadas en caracterización, identificación y cuantificación del fármaco (Agulló, 2004).

Casi todos los compuestos que tengan enlaces covalentes absorben varias frecuencias de radiación electromagnética en la región del infrarrojo. Para propósitos químicos, es de interés la porción vibracional de la región infrarroja llamada infrarrojo medio o fundamental. Esto incluye longitudes de onda entre $2,5 \mu\text{m}$ hasta $25 \mu\text{m}$. La radiación de esta energía corresponde al rango de frecuencias que causan estiramientos y doblamientos vibracionales de los enlaces covalentes de las moléculas. La energía absorbida aumenta la amplitud del movimiento vibracional de los enlaces de la molécula (Pavia *et al.*, 2001). La energía de vibración depende de los átomos que intervienen en el enlace, tipo de enlace y la molécula en sí.

Una de las técnicas más usadas en el análisis de un medicamento es la espectroscopía UV/VIS. La absorción de radiación por moléculas orgánicas en la región de longitud de onda entre 180 y 780 nm resulta de la interacción de los fotones y electrones que participan de manera directa en la formación de enlaces. Así, en el caso de la espectroscopía UV/VIS, la transición se produce entre niveles electrónicos. La longitud de onda que absorbe una molécula orgánica depende de la fuerza de los enlaces. Los enlaces compartidos en los enlaces simples carbono-carbono o carbono-hidrógeno están sujetos con tal firmeza, que su excitación requiere energías que corresponden a la longitud de onda de la región ultravioleta de vacío (inferior a 180 nm). Los electrones de enlace doble y triple de moléculas orgánicas se sujetan con menor fuerza y por tanto, se excitan mediante radiación con más facilidad (Skoog, 2005).

En la actualidad, estas propiedades espectroscópicas pueden ser predecidas utilizando programas computacionales. Gausian 03 es la versión 2004 de la serie de programas de estructuras electrónicas Gaussian. Es un software usado por químicos, bioquímicos, físicos, y otros científicos en el mundo. Basándose en las leyes fundamentales de la mecánica cuántica y utilizando métodos AB Initio y DFT, Gaussian 03 puede predecir energías, estructuras moleculares, frecuencias vibracionales y propiedades moleculares de moléculas y reacciones en una variedad de ambientes químicos. Sus modelos se aplican a especies estables y compuestos difíciles de observar experimentalmente (estados de transición, intermedios y de vidas cortas) (Gaussian Inc., 2013).

La teoría del funcional de la densidad (DFT por sus siglas en inglés) divide la energía electrónica en diferentes componentes que son calculados por separado: energía cinética, interacción electrón-núcleo, repulsión de coulomb, e interacción electrón-electrón. La premisa detrás de este método es que la energía de una molécula puede ser determinada por la densidad de un electrón en vez de por una función de onda (Parr y Yang, 1989). La DFT se ha convertido, en los últimos años, en un método muy popular. Esta teoría es más reciente que los métodos *ab initio* (Young, 2001). La precisión de los resultados de los cálculos con DFT pueden ir de pobres a bastante buenos dependiendo de la base que se escoja y el funcional de la densidad. El funcional híbrido B3LYP es el más usado en cálculos molecu-

lares. Esto se debe a la precisión de los resultados obtenidos en gran variedad de compuestos, particularmente moléculas orgánicas (Young, 2001). Este método puede predecir geometría de moléculas, momentos dipolares, energía de reacción, altura de la barrera de reacción, frecuencias vibracionales, espectro IR, UV/VIS, RMN, etc.

El propósito de la química computacional es la determinación de propiedades químicas de interés, así como el desarrollo de compuestos novedosos y el mejoramiento de procesos de síntesis. La química computacional elimina en gran medida costos de experimentación y tiempo (Ramachandran, 2008). Con modelos computacionales, se puede modelar un sistema molecular antes de sintetizar una molécula en el laboratorio; y, aunque no son perfectos, son bastante buenos para descartar 90 % de posibles compuestos que son inadecuados para su uso. En ningún caso, la aplicación de la química computacional sustituye la experimentación en el laboratorio, sino que sirven como una herramienta versátil para estudiar el funcionamiento de la materia.

En esta investigación, se pretende corroborar la aplicabilidad de los métodos computacionales en la síntesis de fármacos, mediante la aplicación de conceptos espectroscópicos dentro del marco de la Teoría del Funcional de la Densidad, y su comparación con datos experimentales obtenidos en el laboratorio.

2. Materiales y métodos

2.1 Análisis computacional

Todos los cálculos se realizaron en el estado fundamental optimizado de las moléculas al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p) implementado en el paquete GAUSSIAN 03 Frisch, M. J. *et. al.* (2004) Se utilizó el programa Gauss View 4.1 como software visualizador. Para obtener los espectros IR se realizó un análisis de frecuencia en la geometría optimizada de las moléculas, para lo que se agregó la palabra FREQ en el archivo de entrada. Para la obtención del espectro UV/VIS, se utilizó la palabra TD en el archivo de entrada. Para este último estudio espectroscópico, se utilizó además los siguientes niveles de teoría: B3LYP/6-311G(d,p) TD=(nstates=6), y PBE1PBE/6-31+G(d,p).

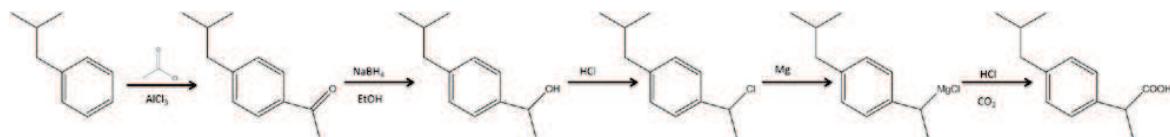


Figura 2. Síntesis experimental de ibuprofeno

2.2 Síntesis de ibuprofeno

Para la síntesis experimental del ibuprofeno, se realizó una acilación de Friedel-Crafts de 10 mL de isobutilbenceno utilizando 7 mL de anhídrido acético como agente acilante, 30 mL de diclorometano como solvente y 9,35 g de cloruro de aluminio anhídrico como catalizador. Un mililitro del producto de la reacción fue reducido con 0,25 g de borohidruro de sodio, y posteriormente halogenado con 10 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se tomó 1 mL del 1-(1-cloroethyl)-4-isobutilbenceno obtenido y se lo hizo reaccionar con 2 g de magnesio metálico para formar el reactivo de Grignard. Terminada la reacción, se burbujeó 1 litro de C_2 y se agregó 30 mL de ácido clorhídrico 10 % para formar el ibuprofeno. En la Figura 2 se muestra el esquema de la reacción.

Antes de obtener los espectros IR, se realizó la purificación de los productos. En el caso de la 4-isobutilacetofenona, se agregó ácido clorhídrico para regenerar el catalizador. Luego se filtró y se hicieron lavados con agua para eliminar impurezas. Se separó la fase orgánica y se rotaevaporó para eliminar el solvente y cualquier residuo de isobutilbenceno que no haya reaccionado. En el caso del ibuprofeno, se realizaron varios lavados con agua para eliminar impurezas. Luego se hizo un lavado con hidróxido de sodio, el cual reaccionó con el ibuprofeno formando su sal y haciéndolo soluble en agua. Con esto se eliminaron todas las impurezas orgánicas. Finalmente, se acidificó la fase acuosa regenerando el ibuprofeno y se lo extrajo con éter etílico.

2.3 Espectros experimentales

Para la obtención de los espectros experimentales se utilizó un espectrofotómetro UV/VIS Agilent Technologies Cary 60 y un espectrofotómetro infrarrojo

de transformadas de fourier Perkin Elmer BX.

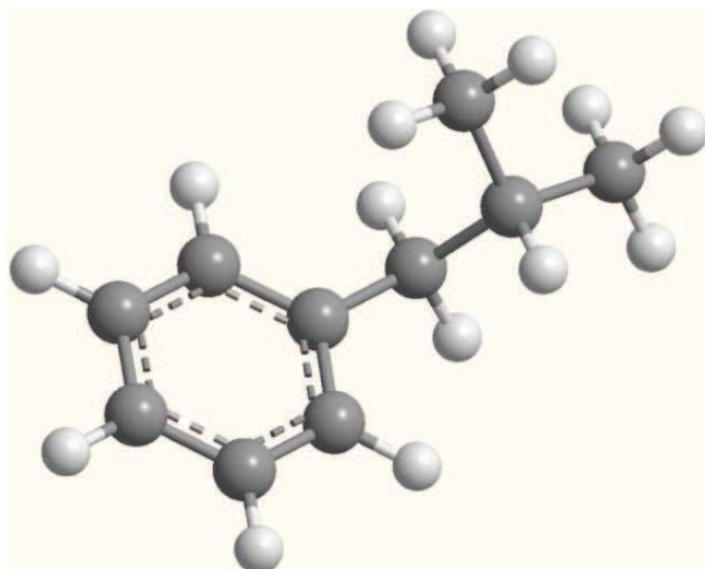
En el caso de las espectros UV/VIS, se realizó una solución de aproximadamente 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ibuprofeno en hidróxido de sodio 0,1 N. Para los precursores se procedió de la siguiente manera: 1 mL de isobutilbenceno en 50 mL de etanol, 1 mL del p-isobutilacetofenona (obtenido de la parte 1) en 50 mL de etanol. Las soluciones se colocaron en celdas de cuarzo y se determinó el espectro de absorción de cada muestra en el equipo utilizando el modo scan (de 200 a 700 nm).

Para los espectros IR, se contó con un equipo de reflectancia total atenuada (ATR por sus siglas en inglés) el cual permite obtener el espectro analizando directamente la muestra sin tener que empastillarla con bromuro de potasio. Con este aditamento, se colocó una mínima cantidad de muestra, sea sólida o líquida, con una espátula, se cerró el ATR y se obtuvo el espectro.

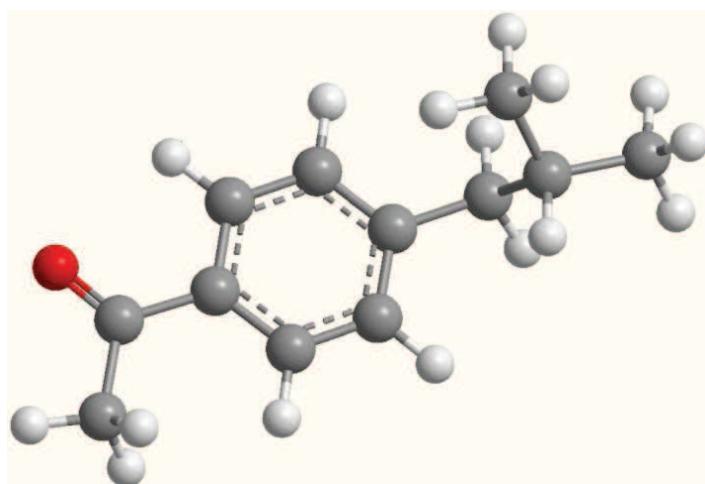
3. Resultados y Discusión

Para obtener el espectro computacional, se optimizaron las estructuras de interés, y las geometrías resultantes se muestran en la Figura 3. Los átomos de carbono se presentan de color gris, los de hidrógeno en color blanco y los de oxígeno en color rojo.

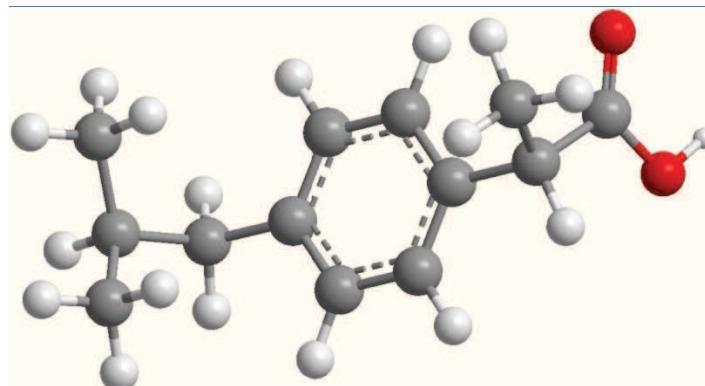
En las Tablas 1 a 3 se muestra la comparación de frecuencias entre las frecuencias de absorción infrarroja tomadas de literatura (teórica), el espectro computacional y el espectro experimental. En éstas, el espectro computacional se muestra en la parte superior y el espectro producido por el espectrofotómetro IR en la parte inferior. También se muestra la intensidad de cada frecuencia (a = alta, m = media) y el error relativo para determinar la exactitud de los resultados.



(a) Estructura de isobutilbenceno



(b) Estructura de 4-isobutilacetofenona



(c) Estructura de S-ibuprofeno

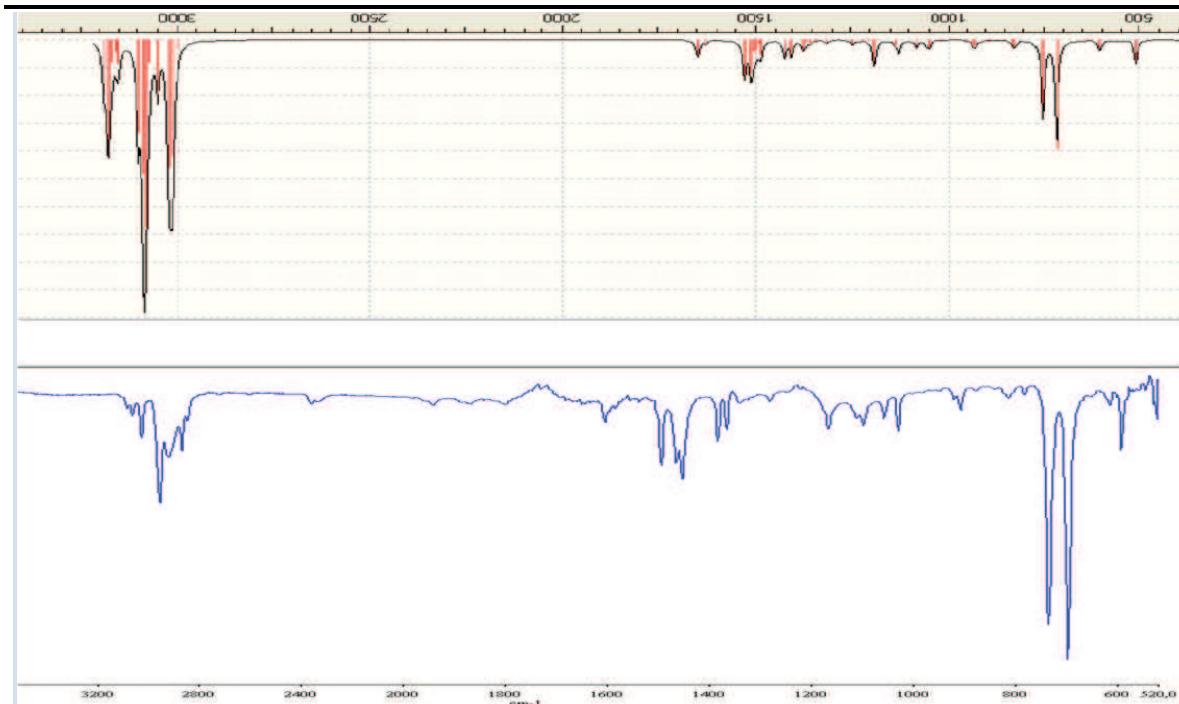
Figura 3. Estructuras en modelo de bolas de las moléculas en estudio

En la Tabla 1 se observan cuatro bandas principales del espectro del isobutilbenceno. Estas corresponden al enlace CH_3 , el enlace $\text{C}=\text{C}$ del anillo aromático, y al estiramiento y flexión del enlace $\text{C}-\text{H}$ del anillo aromático. Las intensidades y posiciones de las frecuencias coinciden entre el espectro compu-

tacional y el experimental produciendo espectros similares. El error relativo es menor del 8 % en todos los casos obteniéndose una correlación entre espectros del 0,9995. Esto demuestra una buena correlación de los espectros.

Tabla 1. Comparación de espectros del Isobutilbenceno y principales modos de vibración con la frecuencia en cm^{-1}

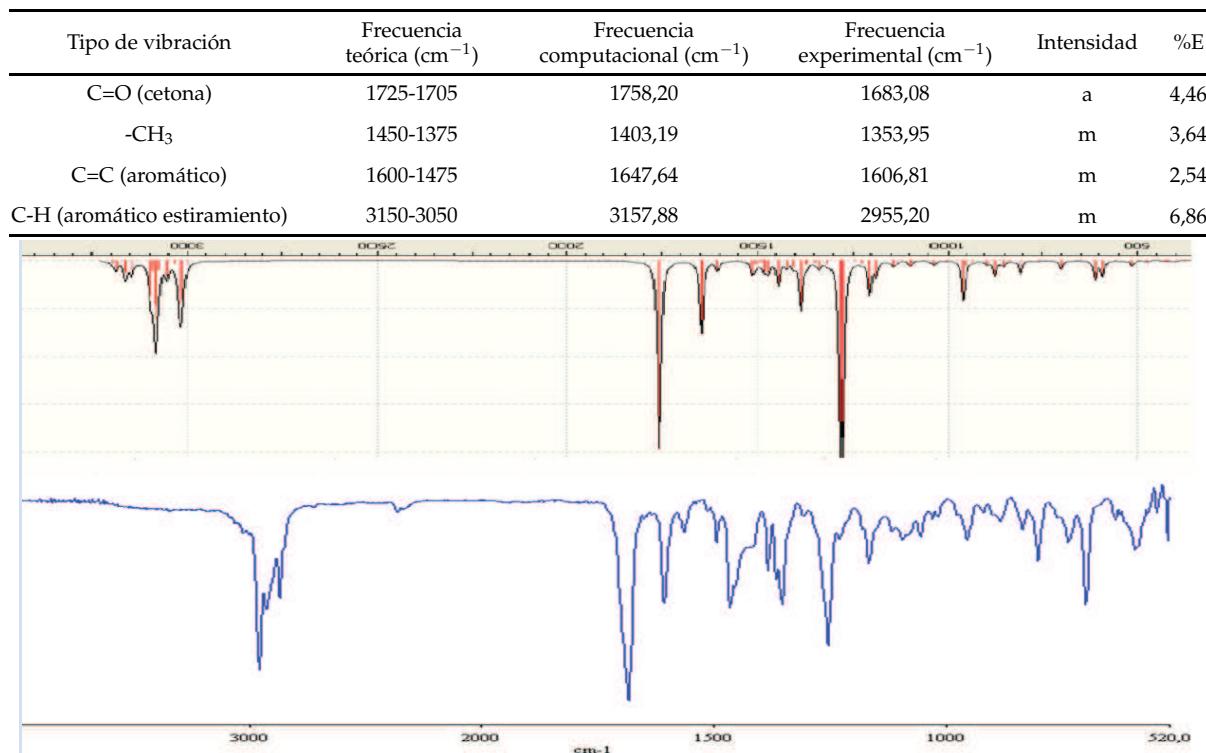
| Tipo de vibración | Frecuencia teórica (cm^{-1}) | Frecuencia computacional (cm^{-1}) | Frecuencia experimental (cm^{-1}) | Intensidad | %E |
|------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|------|
| C-H (aromático estiramiento) | 3150-3050 | 3187,17 | 2954,71 | a | 7,87 |
| C-H (aromático flexión) | 900-690 | 717,28 | 697,72 | a | 2,80 |
| C=C (aromático) | 1600-1475 | 1646,80 | 1604,95 | m | 2,61 |
| $-\text{CH}_3$ | 1450-1375 | 1402,69 | 1366,26 | m | 2,67 |



En la Tabla 2 se observan cuatro bandas principales del espectro de la 4-isobutilacetofenona. Estas corresponden al enlace CH_3 , el enlace $\text{C}=\text{C}$ del anillo, el enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo carbonilo y al estiramiento del enlace carbono-hidrógeno del anillo aromático. Las intensidades y posiciones de las frecuencias coinciden entre el espectro computacional y el experimental siendo comparables. El porcentaje de error en ninguno de los casos supera el 7 % con una correlación entre espectros de 0,9998 demostrando la exactitud del resultado computacional.

En la Tabla 3 se observan cuatro bandas principales del espectro del ibuprofeno. Estas corresponden al enlace CH_3 , el enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo ácido y al estiramiento y flexión del enlace carbono-hidrógeno del anillo aromático. Las intensidades y posiciones de las frecuencias entre el espectro computacional y el experimental son similares aunque el error en este caso llegó en el caso de la frecuencia de flexión del enlace carbono-hidrógeno al 24,27 %. Este error no afecta tanto al porcentaje de correlación del espectro el cual es de 0,9954.

Tabla 2. Comparación de espectros de la 4-isobutilacetofenona y principales modos de vibración con la frecuencia en cm^{-1}



La comparación se llevó a cabo tomando en cuenta los picos de las frecuencias vibracionales más representativas de cada compuesto. Visualmente, se puede determinar que ambos espectros son bastante similares, lo que comprueba que los compuestos intermedios obtenidos de la reacción experimental son los que se buscaban, denotando el éxito en cada paso de la reacción.

Al comparar picos específicos, se puede observar que las intensidades de los picos estudiados que se muestran tanto en las frecuencias de absorción infrarroja teóricas, el espectro computacional y el espectro experimental, son las mismas. Con relación al número de onda en el que aparecen, se puede observar que para todos los casos, el pico experimental aparece a menor número de onda que el computacional. En la mayoría de los casos, esta diferencia es de aproximadamente 50 cm^{-1} , llegando en casos hasta 100 cm^{-1} , dando errores de relativos menores al 10 %, con excepción del pico C-H de flexión del ibuprofeno que posee un error del 24,27 %. Esto se debe al pico tomado para la comparación, ya que

esta frecuencia vibracional se encuentra en la zona de la huella digital del espectro, la cual es muy difícil de interpretar por la cantidad de picos que existen. Se escogió el pico, tomando en cuenta la intensidad, y que la posición esté dentro de los rangos dados en el cuadro de correlación teórica. En el espectro experimental existe un pico similar a los $1184,06 \text{ cm}^{-1}$, el cual sale del rango teórico de frecuencias para ese tipo de vibración, pero que al compararlo con el computacional reduce el error relativo a un 1,77 %.

Al comparar las vibraciones con la tabla de bandas teóricas, en la mayoría de los casos se encuentran dentro de los rangos mencionados en la tabla para el tipo de vibración específica. Las diferencias radican en que el cálculo del espectro computacional es realizado en fase gaseosa mientras que los experimentales son realizados en estado sólido y líquido.

En la Figura 4 se muestran los espectros UV/VIS obtenidos computacionalmente. Los espectros fueron comparados con los espectros obtenidos en el laboratorio que se muestran en la Figura 5.

Tabla 3. Comparación de espectros del ibuprofeno y principales modos de vibración con la frecuencia en cm^{-1}

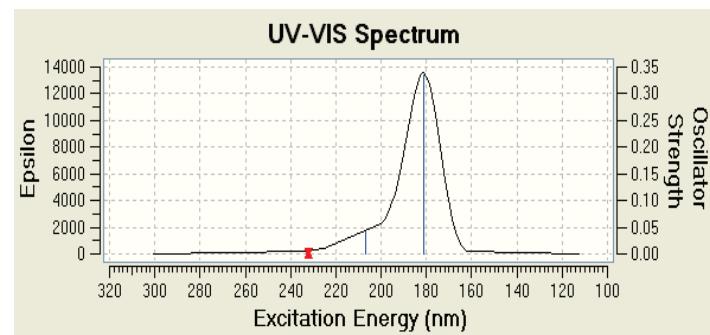
| Tipo de vibración | Frecuencia teórica (cm^{-1}) | Frecuencia computacional (cm^{-1}) | Frecuencia experimental (cm^{-1}) | Intensidad | %E |
|-----------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------------|-------|
| C=O (Ac. Carboxílico) | 1725-1700 | 1815,89 | 1709,74 | a | 6,21 |
| -CH ₃ | 1450-1375 | 1423,90 | 1384,12 | m | 2,87 |
| C-H (flexion) | 650-1000 | 1163,06 | 935,93 | a | 24,27 |
| C-H (aromático) | 3150-3050 | 3154,90 | 2955,42 | m | 6,75 |

Como se puede observar en la Figura 5, la longitud de onda de mayor absorbancia para el isobutilbenceno, se encuentra en los 255,0 nm mientras que computacionalmente la mayor absorbancia se encuentra a los 181,26 nm (Figura 4), obteniéndose un error relativo del 28,9 %. En el caso de la 4-isobutilacetofenona, el pico en el espectro experimental se encuentra a los 240,0 nm, mientras que en el computacional a los 246,43 nm, dando un error del 2,7 %. Con el ibuprofeno también existe diferencia entre el pico experimental, el cual aparece a los 230,0 nm, mientras el computacional aparece a los 225,6 nm obteniéndose un error del 1,9 %.

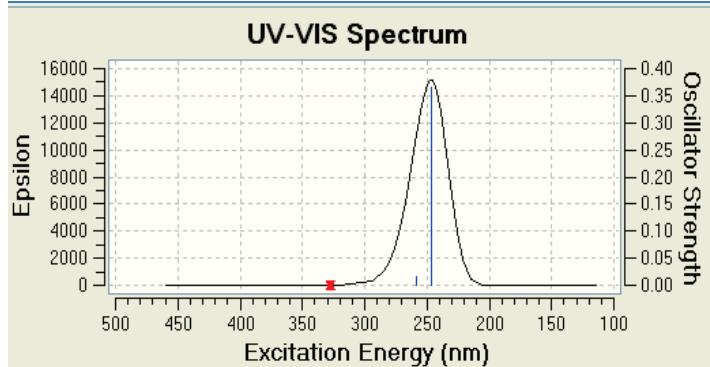
A excepción del isobutilbenceno, los resultados obtenidos experimentalmente, no difieren en gran medida a los obtenidos computacionalmente. Se probó cambiar el método y las funciones de base para determinar si con un método diferente se obtienen mejores resultados. La teoría muestra que los mejores resultados han sido obtenidos con funcio-

nales que usan la aproximación de gradiente generalizado como BLYP y PBE. B3LYP es el funcional más usado no solo para estados basales, sino también para cálculos de estado excitado (TD-DFT) (Barone, 2012).

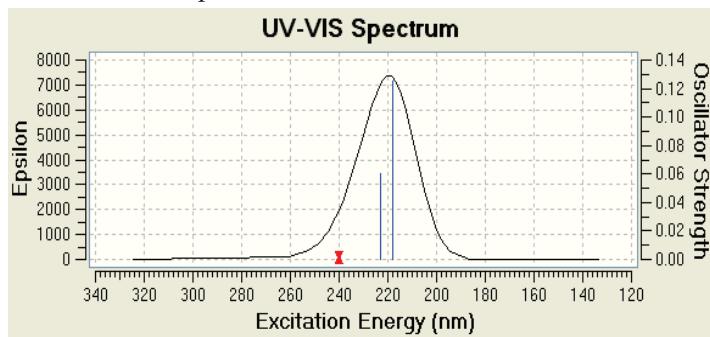
Estudios sugieren que el funcional híbrido PBE0 provee resultados muy precisos. Las energías de excitación, son en promedio, más exactas que las que se obtienen con B3LYP. Resultados usando TD-PBE0 resultaron estar en concordancia con resultados experimentales obtenidos para varias clases de compuestos orgánicos (Barone, 2012). Siendo así, se realizó el cálculo usando el método PBE0. La base, aunque fue cambiada, no afecta en el cálculo ya que una de las ventajas de usar el método TD-DFT es que no existe una dependencia dramática en el tamaño de la función de base usada (Barone, 2012). En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos con los diferentes métodos de cálculo.



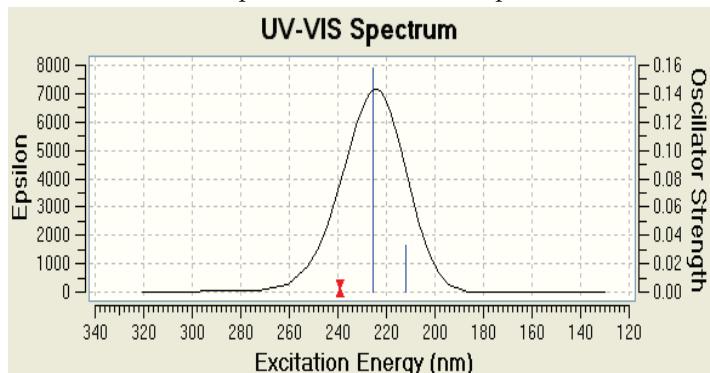
(a) Espectro UV/VIS de isobutilbenceno



(b) Espectro UV/VIS de 4-isobutilacetofenona



(c) Espectro UV/VIS de R-ibuprofeno



(d) Espectro UV/VIS de S-ibuprofeno

Figura 4. Espectros Ultravioleta/Visible computacionales de las moléculas en estudio

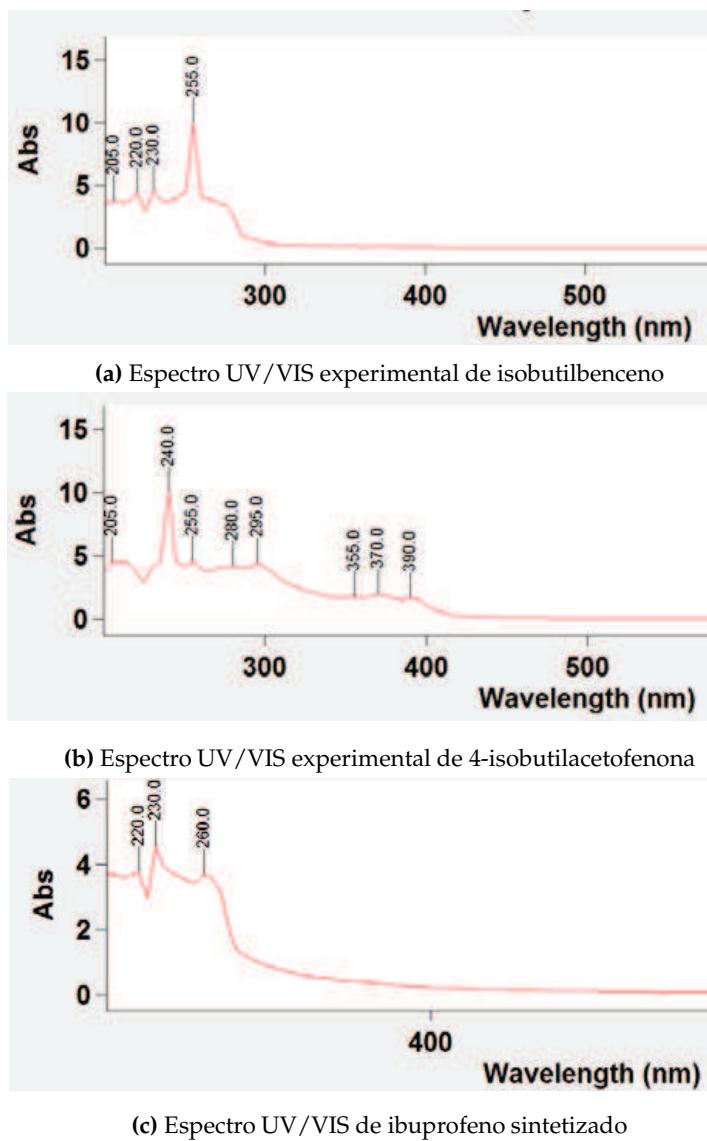


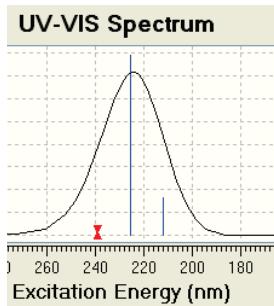
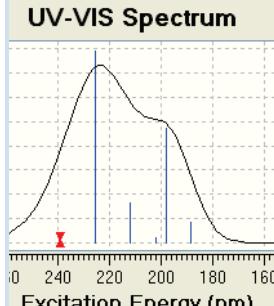
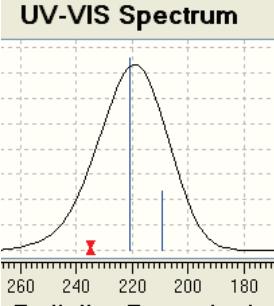
Figura 5. Espectros Ultravioleta/Visible experimentales de las moléculas en estudio

Como se puede observar, con tres métodos diferentes, no se logra obtener diferencias significativas en el pico de absorbancia máxima, por lo que el problema no se encuentra en el método, sino en la diferencia de los estados de agregación de los análisis. Mientras el análisis experimental se lo realiza en solución, el análisis computacional es calculado en fase gaseosa, lo que causa que las energías de excitación disminuyan, fenómeno que ocurre en todos los espectros comparados.

4. Conclusiones

Los espectros IR obtenidos computacionalmente, son perfectamente comparables con los obtenidos experimentalmente a partir de la síntesis de ibuprofeno, lo que indica que en cada paso de la síntesis, se obtuvo el producto esperado.

Tabla 4. Análisis computacional Ultravioleta/Visible de ibuprofeno con diferentes métodos de cálculo

| Método | TD B3LYP/6-311G(d,p) | TD=(nstates=6) B3LYP/6-311G(d,p) | # TD PBE1PBE/631+G(d,p) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Absorbancia máxima | 225,60mn | 225,60nm | 224,53nm |
| Espectro |  |  |  |

Los espectros experimentales (UV/VIS, IR), comparados con los computacionales, poseen pequeñas diferencias, causadas por el estado de agregación del cálculo computacional (fase gaseosa).

Los errores relativos calculados son en la mayoría de casos menores al 10% lo que demuestra la exactitud de los métodos computacionales.

Los métodos computacionales son totalmente comparables con resultados obtenidos experimentalmente, demostrando ser bastante precisos. Esto comprueba la aplicabilidad de estos métodos en el proceso de síntesis y diseño de nuevos fármacos.

5. Agradecimientos

A la DGA-PUCE, a través del proyecto J13075.

Referencias

- Agulló, C. 2004. **Química farmacéutica tema 2: Propiedades físico-químicas y actividad farmacológica.** URL (<http://www.uv.es/agulloc/tema2.pdf>).
- Barone, V. 2012. **Computational Strategies for Spectroscopy From Small Molecules to Nano Systems.** John Wiley & Sons Ltd, New Jersey, págs. 53–55.
- Brunton, L. y P. K. 2008. **Goodman & Gilman's**
- Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw-Hill, USA, págs. 421, 428, 429, 436, 451.
- Frisch, M. J. et. al. 2004. **Gaussian 03, Revision C.02.** Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- Gaussian Inc. 2013. **Gaussian 09: Expanding the limits of computational chemistry.** URL (http://www.gaussian.com/g_prod/g09b.htm).
- Lednicer, D. 2008. **The organic Chemistry of Drug Synthesis.** Wiley-Interscience, New Jersey, págs. 85–86.
- Nelson, D. y M. Cox. 2008. **Lehninger Principles of Biochemistry.** W.H Freeman and Company, New York, págs. 184, 358, 817, 1184.
- Parr, R. y W. Yang. 1989. **Density Functional Theory of Atoms and Molecules.** Oxford University Press, Oxford, págs. 47–66.
- Pavia, D., G. Lampman y G. Kris. 2001. **Introduction to Spectroscopy.** Thomson Learning Inc., USA, tercera edición, págs. 14, 15, 23, 102, 103, 110, 353.
- Ramachandran, K. 2008. **Computational Chemistry and Molecular Modeling Principles and Applications.** Springer-Verlag, UK, págs. 2, 115.
- Skoog, D. 2005. **Fundamentos en Química Analítica.** Thomson, México, octava edición, págs. 796, 800, 821, 824, 922.
- WHO Media centre. 2010. **Medicamentos: Medicamentos esenciales.** URL (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs325/es/index.html>).

- Young, D. 2001. **Computational Chemistry A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems**. John Wiley & Sons Inc., USA, págs. 1, 3, 19, 86, 113.