

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA



OBTENCIÓN DE UN INTERMEDIARIO CLAVE PARA LA SÍNTESIS DE 4-AMINOQUINOLINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 8 Y CÁLCULO DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE 4-AMINOQUINOLINAS MEDIANTE MODELAJE MOLECULAR

Trabajo especial de Grado
presentado ante la ilustre
Universidad Central de Venezuela
por la Br. Fiona Zullo para optar
al título de licenciada en Química

Caracas; Marzo de 2009

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del trabajo Especial de Grado titulado: "OBTENCIÓN DE UN INTERMEDIARIO CLAVE PARA LA SÍNTESIS DE 4-AMINOQUINOLINAS SUSTITUIDAS EN LA POSICIÓN 8 Y CÁLCULO DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE 4-AMINOQUINOLINAS MEDIANTE MODELAJE MOLECULAR" Presentado por la Br. Fiona Zullo, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por nuestra Magna Casa de Estudios para optar por el título de Licenciado en Química.

Dra. Tania Córdova
Directora

Dr. Gustavo Cabrera
Director

Dra. Beth Díaz
Jurado

Dr. Masahisa Hasegawa
Jurado

Lo más maravilloso que nos ha sido dado sentir es el lado misterioso de la vida.

De ahí provienen el arte y la ciencia verdaderos.

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por ayudarme a sacar la fuerza necesaria para culminar exitosamente mis estudios cuando más lo necesitaba.

A mi familia, en especial a mis padres y a mi abuela que siempre estuvieron conmigo durante mis estudios, apoyándome y dando ánimo, además de todas las enseñanzas brindadas. Muchas gracias! No estaría aquí de no ser por ustedes.

A mis tutores la Dra. Tania Córdova y el Dr. Gustavo Cabrera no sólo por guiarme en la realización de este trabajo, sino también por la paciencia y enseñanzas durante el trabajo. Además les agradezco porque se convirtieron en un gran apoyo para mí durante este tiempo.

A mis amiguis, Mariale, Marilú y Valeria que siempre han estado conmigo. Además de demostrarme que amigo no es el que siempre está contigo para salir, sino aquel que está en los momentos más difíciles. Ustedes son como mis hermanas!

A los compañeros del laboratorio Manuel, Jairo, Pablo, Eliecer, Rafa y Neydher que siempre estuvieron conmigo y me ayudaron en su momento con su sabiduría para poder culminar este trabajo. De verdad les agradezco en el alma.

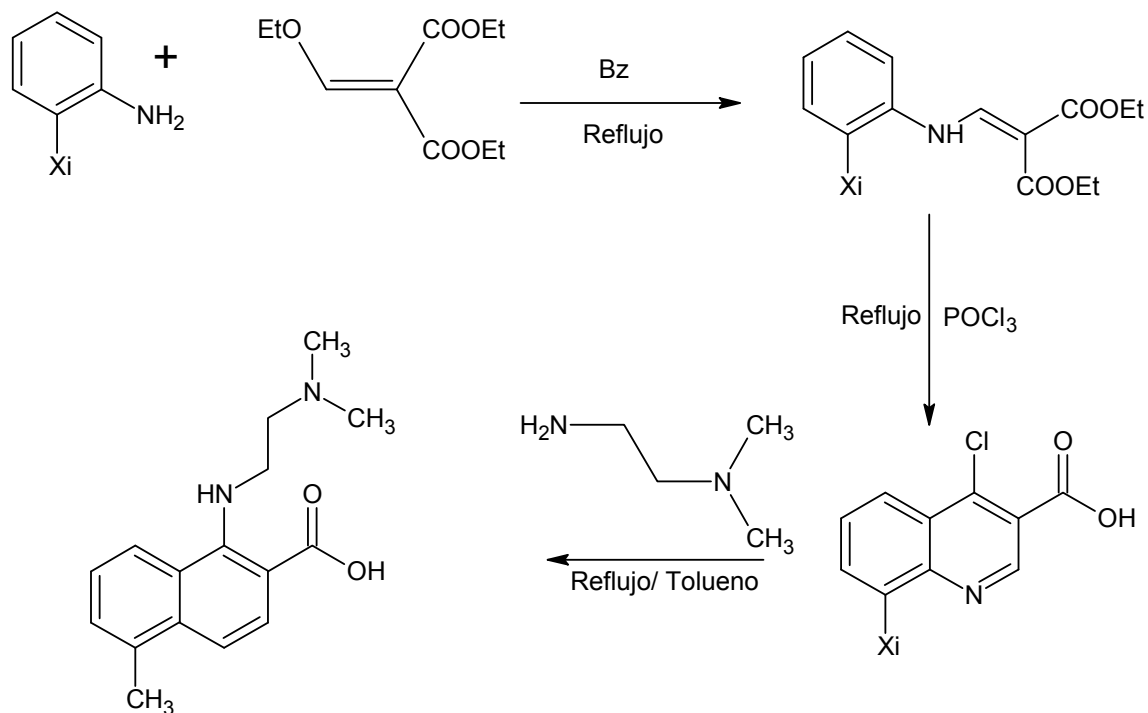
A la Universidad Central de Venezuela, por ser la casa de estudios que me brindo la oportunidad de cursar mis estudios de pregrado de manera exitosa.

En fin agradezco a todas aquellas personas que en algún momento de mi vida a lo largo de la carrera intervinieron para ayudarme de una u otra forma.

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de 6 compuestos, con la forma general 3-carboxi -4-cloroquinolinas sustituidas en la posición 8, y se determinó las propiedades moleculares de las 4-aminoquinolinas como Log P, Energía HOMO-LUMO, Energía de solvatación, Polaridad, Cargas y Potencial Electrostático.

La ruta sintética empleada se indica a continuación:



Los compuestos se purificaron mediante cromatografía de columna y cuyas estructuras se verificaron por IR, RMN¹H y RMN¹³C.

Posteriormente se modelaron las 4-aminoquinolinas y se realizó la dinámica molecular utilizando el campo de fuerza MM2 implementado en el programa CAChe, para obtener la estructura de menor energía y se determinaron las propiedades

termodinámicas mediante el método semiempírico PM3 implementado en el programa Hyperchem 7.5 y Spartan v 2.0.

Realizando el modelaje molecular se obtuvieron estructuras con geometrías similares, sólo con pequeñas variaciones en la orientación de la cadena aminoalquílica. En cuanto a la densidad de carga, se observó que la mayor densidad estaba centrada en el grupo carboetoxi y se logra una mayor separación de cargas en el caso de sustituyentes atractores de electrones. Por su parte el nitrógeno N₁ presentó valores de potencial cercanos a los valores reportados para compuestos activos, lo que resulta importante debido a que este grupo influye fuertemente en la interacción con la hematina. Los orbitales HOMO están centrados en el anillo quinolínico y se observan pequeñas variaciones cuando se introducen sustituyentes dadores de electrones, donde el orbital se desplaza hacia el grupo ester. Al comparar algunos parámetros tales como: volumen molecular, polaridad, afinidad con el agua y deslocalización de carga, de los compuestos sintetizados y los reportados en la literatura que resultan ser activos, encontramos cierta similitud por lo que podría esperarse que las quinolinas sintetizadas pudiesen ser activas.

Los resultados obtenidos complementan un estudio más amplio donde se sintetizan 3-Carboetoxi-4-aminoquinolinas sustituidas en la posición 6, 7 y 8, para realizar pruebas de citotoxicidad y de actividad contra parásitos. Adicionalmente, las propiedades y los descriptores calculados permiten ampliar una base de datos creada con el fin de realizar tanto correlaciones sencillas como múltiples con la actividad.

ÍNDICE

ÍNDICE	7
TABLA DE ILUSTRACIONES	10
CAPÍTULO I	11
INTRODUCCIÓN	12
Malaria	15
Leishmaniasis.....	19
Leishmaniasis visceral	20
Leishmaniasis cutánea.....	20
Leishmaniasis mucosa.....	21
Tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas.....	22
Manifestaciones clínicas	22
Química computacional.....	25
Superficie de energía potencial. Puntos críticos	26
Aproximación de Born-Oppenheimer	27
Métodos ab initio	31
Métodos del funcional de densidad.....	33
Métodos semi-empíricos y empíricos.....	34
Mecánica molecular	34
Métodos para cuerpos sólidos	35
Dinámica química.....	35
Interpretación de funciones de ondas moleculares	36
Métodos Hartree-Fock	36
Hartree-Fock no restringido UHF (Unrestricted Hartree - Fock).....	36
Hartree-Fock restringido RHF (Restricted Hartree-Fock).....	37

Hartree-Fock restringido abierto ROHF (Restricted Open-shell Hartree - Fock).....	37
Aplicaciones de Hartree-Fock	37
QSAR (relación cuantitativa actividad-estructura) ⁽²⁰⁾	38
CAPÍTULO II	41
ANTECEDENTES	42
CAPÍTULO III	62
Objetivo general	63
Objetivos específicos	63
CAPÍTULO IV	64
PARTE EXPERIMENTAL.....	65
Síntesis.	67
Modelaje molecular	74
CAPÍTULO V	75
Resultados y Discusiones	76
Síntesis de acrilatos:	76
Ciclación de los acrilatos y obtención de las 4-cloro-quinolinas:.....	79
Síntesis de 4-aminoquinolinas:	82
Modelaje Molecular	85
Dinámica Molecular.....	86
Mapas de densidad de carga.....	92
Cargas Atómicas.....	94
Potencial electroestático:	97
Orbitales frontera (HOMO-LUMO)	101
Propiedades Termodinámicas:	109
Parámetros geométricos:	112
CAPÍTULO VI	129

CONCLUSIONES.....	130
RECOMENDACIONES	132
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	133
ESPECTROS	136

TABLA DE ILUSTRACIONES

Figura 1- Distribución de las enfermedades parasitarias ⁽³⁾	13
Figura 2- Intercalación de la Cloroquina a la secuencia de ADN	14
Figura 3- Esquema de la distribución de la malaria ⁽¹¹⁾	15
Figura 4- Ciclo biológico del Plasmodium. ⁽¹²⁾	18
Figura 5- Métodos Hartree- Fock ⁽¹⁹⁾	38
Figura 6-Síntesis de compuestos 2-piridil(fenil)-4-metilquinolinicos	52
Figura 7-Patrón estructural.....	58
Figura 8 - compuesto 1, (8-metoxi).	87
Figura 9.- compuesto 2, (8-cloro)	88
Figura 10.- compuesto 3, (8-carboxi).	88
Figura 11.- compuesto 4, (8-hidroxi).	89
Figura 12.- compuesto 5, (8-metil).	90
Figura 13.- compuesto 6, (8-nitro).	91
Figura 14.- mapas de densidad.....	94
Figura 15.- Mapas de potencial electroestático.....	98
Figura 16.- isosuperficies de orbitales HOMO.....	104
Figura 17.- Isosuperficies de los orbitales LUMO.....	108
Figura 18.- Conformaciones de menor energía.....	115
Figura 19.- Mapas de densidad.....	116
Figura 20.- Mapas de potencial electroestático.....	119
Figura 21.- isosuperficies de orbitales HOMO.....	122
Figura 22.- isosuperficies de orbitales LUMO.....	124

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades parasitarias siguen siendo uno de los principales problemas de salud de la humanidad, con una marcada incidencia en los países tropicales, en los que una serie de factores socioeconómicos facilitan su diseminación. Debido a la cercanía geográfica, en el desplazamiento de las masas humanas favorece la extensión de la patología parasitaria, dando como resultado una nueva patología, de importación, que se suma a la autóctona, lo cual ha generado un problema que requiere de un nuevo enfoque en lo que se refiere al combate de dichas enfermedades. Entre las enfermedades parasitarias de las zonas tropicales se encuentran: la tripanosomiasis o mal de chagas, la leishmaniosis y la malaria ⁽¹⁾

Las enfermedades parasitarias afectan a millones de personas a nivel mundial (figura 1). Desde los años 1800 se han llevado a cabo investigaciones en miras de combatir dichas enfermedades, causantes, para la fecha, de 300 millones de casos. A pesar de los avances científicos y tecnológicos, extensos sectores de la población viven al margen de ellos. En las grandes ciudades existe un deterioro gradual de las condiciones de vida de una gran parte de la población debido al rápido aumento demográfico que trae como consecuencia la formación de grupos marginales, caracterizados por viviendas insalubres en las que se consta la carencia de agua potable y sistemas de alcantarillado entre otras condiciones básicas. Aunado a esto, es necesario señalar la falta de información e interés asociadas a la higiene personal por parte de los individuos. Estas circunstancias propician las condiciones ecológicas para la prevalencia de infecciones producidas por agentes biológicos ⁽²⁾.

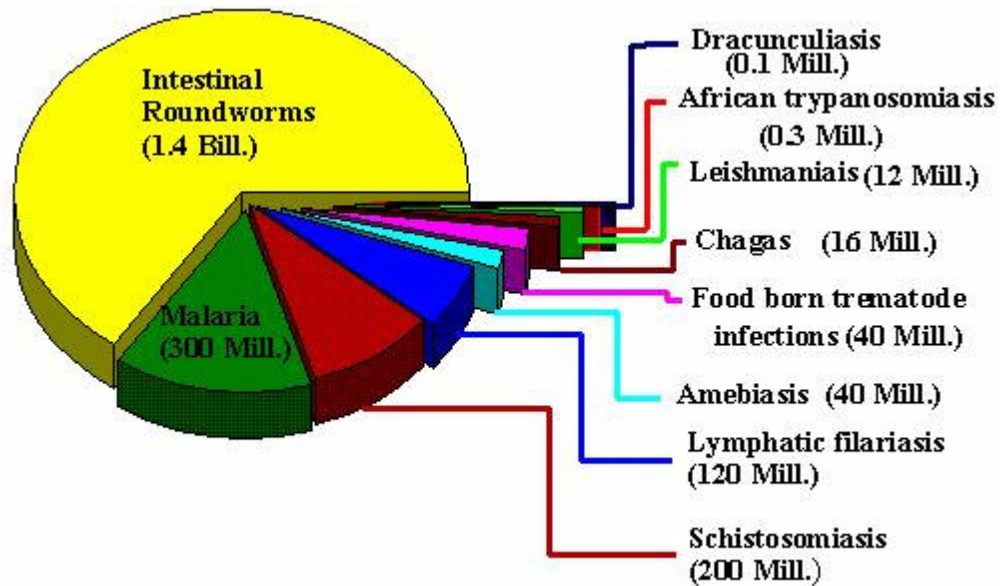


Figura 1- Distribución de las enfermedades parasitarias⁽³⁾.

Se ha encontrado que las quinolinas constituyen uno de los sistemas heterocíclicos más ampliamente investigados tanto química como biológicamente ya que estas estructuras han mostrado tener efectividad contra las enfermedades parasitarias nombradas anteriormente. Se han propuesto varios mecanismos de acción:

Se ha propuesto que el fármaco (la cloroquina) se une a la ferriprotoporfirina IX un producto de degradación de digestión de la hemoglobina por parte del parásito. La ferriprotoporfirina IX libre es tóxica para las células, pues causa la lisis (rompimiento de la membrana celular) de los eritrocitos y de los parásitos intracelulares. El parásito es capaz de formar complejos entre este producto del hemo (grupo prostético que forma parte de la hemoglobina que se encuentra en los eritrocitos de la sangre) y los sitios endógenos para prevenir la lisis⁽⁴⁾

Otro mecanismo se relaciona con el hecho de que las quinolinas son bases débiles y se acumulan en los compartimientos lisosómicos del parásito, en donde

inhibirá las proteasas que intervienen en la degradación de la hemoglobina. La digestión de la hemoglobina por parte del parásito es esencial para su viabilidad⁽⁵⁾.

También se ha propuesto la intercalación con fragmentos de ADN de secuencia específica. La intercalación de drogas en el ADN produce cambios importantes en las propiedades físicas del mismo. Entre estos cambios se puede mencionar: incremento de viscosidad, pérdida del ordenamiento y aumento en la longitud de la molécula. Esto hace que se proponga un modelo de intercalación como se muestra a continuación⁽⁶⁾:

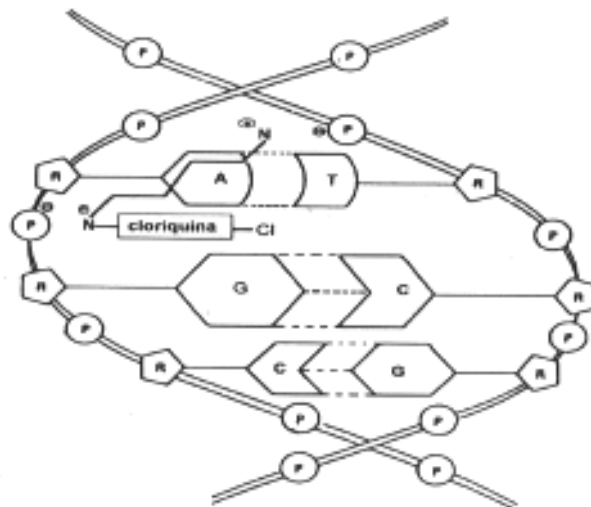


Figura 2- Intercalación de la Cloroquina a la secuencia de ADN

La intercalación produce mutaciones conocidas como eliminación y adición, las cuales impiden la replicación efectiva del ADN⁽⁷⁾.

Malaria

Del italiano malaria, mala aria (mal aire), también denominada **fiebre palúdica** o **paludismo**, es una enfermedad producida por parásitos del género Plasmodium. Es la primera en importancia de entre las enfermedades debilitantes, con más de 200 millones de casos cada año en todo el mundo.

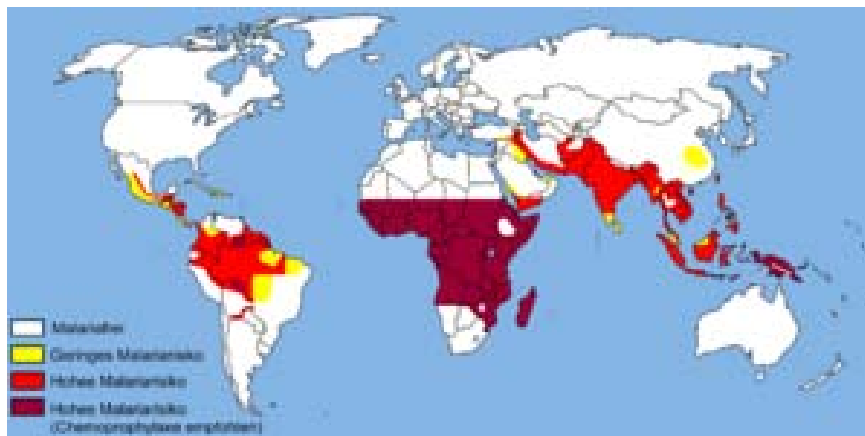


Figura 3- Esquema de la distribución de la malaria⁽¹⁾.

Las especies reconocidas como causantes de la enfermedad son *P. falciparum*, la especie más patógena y responsable de los casos mortales — provoca alrededor del 80 % de los casos y aprox el 90% de las muertes —, y *P. vivax* — una forma algo benigna que causa fiebres intermitentes con intervalos de tres días, razón por la que antiguamente se conocía al mal como tercianas, es decir, fiebres tercianas. Otras especies son *P. ovale*, que no mata pero puede provocar recaídas a los 4 o 5 años después de la primera infección, *P. malariae*, que puede provocar recaídas en los 20 años siguientes, y *P. knowlesi* y *P. semiovale*, que pueden causar también malaria. El vector de la malaria humana son las hembras de mosquitos del género *Anopheles*. Los machos no pican al ser humano, ya que únicamente se alimentan de jugos vegetales.

La única forma posible de contagio directo entre humanos es que una mujer embarazada lo transmita por vía tras placentaria al feto.

Los síntomas son muy variados, empezando con fiebre 8 a 30 días después de la infección, acompañada, o no, de dolor de cabeza, dolores musculares, diarrea, decaimiento y tos.

En regiones donde la malaria es altamente endémica, las personas son tan a menudo infectadas que desarrollan la "inmunidad adquirida", es decir que son portadores más o menos asintomáticos del parásito.

Mecanismo de transmisión y ciclo biológico de Plasmodium:

La hembra del Anopheles infectada es portadora de los esporozoítos del Plasmodium en sus glándulas salivares. Si pica a una persona los esporozoítos entran en la persona a través de la saliva del mosquito, migrando al hígado donde se multiplican rápidamente dentro de las células hepáticas (los hepatocitos) mediante una división asexual múltiple, transformándose en merozoítos que entran en el torrente sanguíneo infectando los eritrocitos y siguen multiplicándose, dando lugar a unas formas iniciales típicamente anulares (trofozoítos), formas en división asexual múltiple (merotes) y finalmente un número variable de merozoítos según la especie de Plasmodium, que provoca la ruptura del eritrocito. Algunos merozoítos se transforman en unas células circulares relativamente grandes que son gametocitos femeninos y masculinos y dejan de multiplicarse, aunque en *P. falciparum* son más grandes que el propio eritrocito y tienen forma de boomerang, lo que también ocasiona su ruptura. Una hembra de Anopheles no infectada, pica a un enfermo y adquiere los gametocitos y se inicia el ciclo sexual de Plasmodium. Con la unión de los gametos en su intestino, la formación de un huevo, que es móvil, y que dará origen a un quiste que volverá a dividirse y dar esporozoítos listos para infectar nuevamente, al llegar a las glándulas salivales del mosquito.

Aparte de Anopheles, en algunos países latinoamericanos se encuentran otros vectores como Lutzomyia (manta blanca o titira), también vector de otras enfermedades producida por protozoos.

En los humanos, las manifestaciones clínicas se deben a:

La ruptura de glóbulos rojos, que liberan merozoitos, que liberan sustancias que estimulan el hipotálamo, ocasionando repentinas crisis febriles, muy intensas, cada dos o tres días (al completarse el ciclo eritrocítico o asexual de Plasmodium), seguidas al cabo de unas horas de una brusca vuelta a una aparente normalidad. Este proceso va dejando al organismo exhausto, y en el caso de los niños pequeños hay una gran probabilidad de un desenlace fatal en ausencia de tratamiento.

El parásito evade el sistema inmunológico al permanecer intracelularmente en los hepatocitos y eritrocitos, aunque muchos eritrocitos parasitados son eliminados en el bazo. Para evitar esto, el parásito produce ciertas proteínas que se expresan en la superficie del eritrocito y causan su adherencia al endotelio vascular, especialmente en Plasmodium falciparum, y este es el factor principal de las complicaciones hemorrágicas de la malaria. Dichas proteínas son además altamente variables, y por lo tanto el sistema inmunológico no puede reconocerlos de forma efectiva, ya que cuando elabora un número de anticuerpos suficiente (al cabo de dos semanas o más) estos serán inútiles porque el antígeno ha cambiado.

El ciclo continúa cuando un mosquito ingiere sangre de un enfermo o portador, y con ello algunos gametocitos. En el intestino del mosquito estos se transforman en macrogametos (femenino) y microgametos (masculinos), que se fusionan dando un cigoto móvil u oocineto. Este finalmente formará los esporozoítos que migran a las glándulas salivares del mosquito, completando el ciclo vital.

Las mujeres gestantes son especialmente atractivas para los mosquitos y la malaria en ellas es especialmente nefasta dada la sensibilidad del feto que no tiene un sistema inmunológico desarrollado a la infección.⁽¹¹⁾

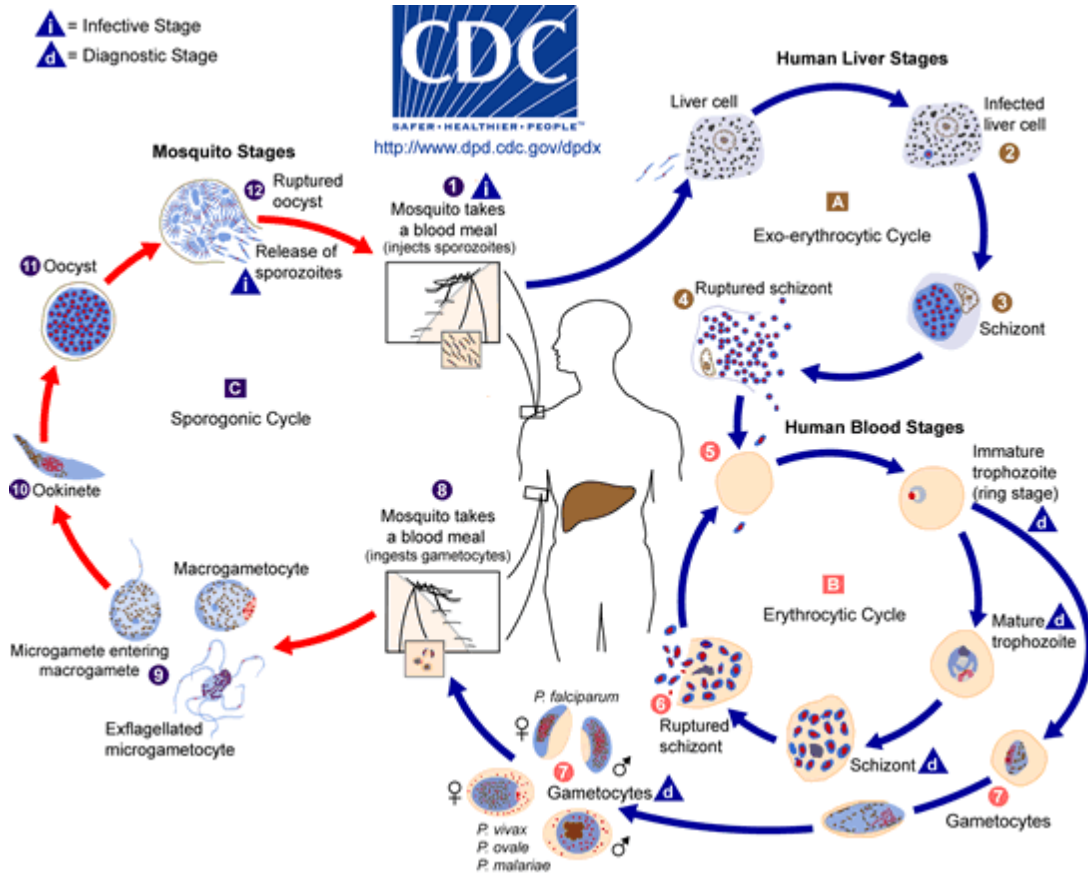


Figura 4- Ciclo biológico del Plasmodium.⁽¹²⁾

Leishmaniasis

La **leishmaniasis** es una enfermedad zoonótica causada por diferentes especies de protozoos del género *Leishmania*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, van desde úlceras cutáneas que cicatrizan espontáneamente hasta formas fatales en las cuales se presenta inflamación severa del hígado y del bazo. La enfermedad por su naturaleza zoonótica, afecta tanto a perros como humanos. Sin embargo, animales silvestres como zarigüeyas, coatíes y osos hormigueros entre otros, son portadores asintomáticos del parásito, por lo que son considerados como animales reservorios.

El agente se transmite al humano y a los animales a través de la picadura de hembras de los mosquitos chupadores de sangre pertenecientes a los géneros *Phlebotomus* del viejo mundo y *Lutzomyia* del nuevo mundo, de la familia *Psychodidae*. En Colombia este tipo de mosquito es mejor conocido como **palomilla**.

La forma cutánea de la enfermedad (**Leishmaniasis Cutánea**) en humanos, también conocida en Perú como **uta** se caracteriza por la aparición de úlceras cutáneas indoloras en el sitio de la picadura las cuales se pueden curar espontáneamente o permanecer de manera crónica por años. La resolución de la enfermedad puede presentarse después de un tratamiento sistémico consistente en la aplicación intramuscular de fármacos basados en antimonio (antimoniato de meglumina - Glucantime - y estibogluconato de sodio - Pentostam -) durante 20 a 30 días.

La **Leishmaniasis Visceral** es la forma clínica que cobra más vidas mundialmente; tal es el caso de India, Sudán y Brasil. Esta presentación puede ser fatal si no se trata a tiempo. Esta presentación clínica se caracteriza por la inflamación del hígado y del bazo acompañada por distensión abdominal severa, pérdida de condición corporal, desnutrición y anemia.

En perros se presenta principalmente la leishmaniasis visceral.

Se ha intentado prevenir la enfermedad con repelentes de insectos aplicados a toldillos en la época de mayor riesgo de contagio con resultados dispares.

Leishmaniasis visceral

Esta enfermedad se encuentra localizada en un 90% en la parte nordeste de la India, Sudán y Brasil. No solamente es transmitida por el mosquito, sino que también puede ser contagiada congénitamente o parenteralmente (transfusiones, agujas compartidas, etc.). La infección se inicia en los macrófagos en el punto de la inoculación y se disemina a través del sistema mononuclear-fagocítico. El período de incubación suele ser varias semanas o meses y las manifestaciones son fiebre, caquexia, color gris de la piel (de ahí el término hindú de kala-azar -fiebre negra-), esplenomegalia y hepatomegalias progresivas. También es común una linfadenopatía periférica. Los hallazgos de laboratorio asociados a una Leishmaniasis visceral avanzada incluyen pancitopenia y trombocitopenia, con hypergammaglobulinemia e hipoalbuminemia.

Las personas con Leishmaniasis visceral pueden morir si no se tratan adecuadamente. El tratamiento incluye antimonio pentavalente y la formulación liposómica de amfotericina B. La miltefosina en dosis de 100 a 150 mg/día ha estado asociada a un elevado índice de curaciones. Este fármaco está aprobado en la India para el tratamiento de la Leishmaniasis visceral.

Leishmaniasis cutánea

El período de incubación oscila entre semanas y meses. La primera manifestación es una pápula en la picadura del mosquito. La lesión evoluciona a nodular y ulcerativa con una depresión central rodeada de un borde endurecido. Algunas lesiones pueden perdurar como nódulos o placas. Otros signos o síntomas son otras lesiones múltiples primarias o satélites, adenopatías regionales, dolor, prurito e infecciones bacterianas secundarias. El diagnóstico se realiza mediante raspado de la lesión para el examen histológico o aspirado de los nódulos linfáticos para el cultivo del protozoo.

El tratamiento dependerá de si la diseminación a las mucosas es posible, así como de la localización, el número, el tamaño, la evolución y cronicidad de la lesión. Cuando se desea rapidez en la resolución de la lesión, el antimonio pentavalente es el recomendado

Leishmaniasis mucosa

La Leishmaniosis de la mucosa naso-orofaríngea es relativamente poco frecuente. Los primeros síntomas son epistaxis, eritema y edema de la mucosa basal y luego una progresiva destrucción ulcerativa de la zona naso-orofaríngea.⁽¹³⁾

Tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas

La **enfermedad de Chagas** o americana, es una infección tropical ocasionada por un parásito protozoo, el *Trypanosoma cruzi*. Se transmite por medio de un insecto hematófago, *Triatoma infestans*, el cual transmite el parásito cuando defeca sobre la picadura que él mismo ha realizado para alimentarse. Estos insectos llevan varios nombres de acuerdo al país, entre ellos, benchuca, vinchuca, kissing bug, chipo, chupança, barbeiro y chinches. Otras formas de transmisión menos frecuentes incluyen el ingerir comida contaminada con el parásito, transfusiones de sangre y transmisión fetal. Se estima que son infectadas por la enfermedad de Chagas entre 15 y 17 millones de personas cada año, de las cuales mueren unas 50.000.

El *Trypanosoma cruzi* es miembro del mismo género que el agente infeccioso causante de la enfermedad del sueño africano, y el mismo orden que el agente que causa la leishmaniosis, pero sus manifestaciones clínicas, distribución geográfica, el ciclo de vida y su vector son considerablemente diferentes.

Manifestaciones clínicas

En el hombre, la enfermedad presenta tres estadios: la fase aguda, poco después de la infección, la fase indeterminada y la fase crónica que puede desarrollarse incluso pasados diez años.

En la fase aguda, un nódulo cutáneo local llamado chagoma puede aparecer en el sitio de inoculación. Cuando el sitio de inoculación es la membrana mucosa conjuntival, el paciente puede desarrollar edema periorbital unilateral, conjuntivitis y linfadenitis pre auricular. Esta constelación de manifestaciones se refiere como **signo de Romaña** el cual está presente en muy pocos casos. La fase aguda suele ser asintomática, pero pueden presentarse fiebre, anorexia, linfadenopatía, hepatosplenomegalia leve y miocarditis. Algunos casos agudos (10 a 20%) se resuelven en un periodo de dos a tres meses dando lugar a una fase crónica

asintomática ahora llamada fase indeterminada, la cual se caracteriza por la persistencia de la infección sin presentar problemas clínicos para reaparecer sólo varios años más tarde.

La fase crónica es sintomática y puede aparecer años o décadas después de la infección inicial. La enfermedad afecta al sistema nervioso, al sistema digestivo y al corazón. Infecciones crónicas dan como resultado desórdenes neurológicos como por ejemplo la demencia, daño en el músculo cardíaco (miocardiopatía) y algunas veces la dilatación del tracto digestivo (megacolon y megaesófago) así como también puede haber pérdida de peso. Problemas de deglución pueden desembocar en la desnutrición del paciente. Después de pasar varios años en un estado asintomático, 27% de aquellos infectados desarrollarán daños cardíacos, 6% tendrán daños digestivos y un 3% presentarán con trastornos del sistema nervioso periférico. Sin tratamiento, la enfermedad de Chagas puede ser mortal, por lo general debido al componente de miocardiopatía.

Infección

Los triatominos reducidos, conocidos como chinche (en El Salvador), vinchuca (en Ecuador, Bolivia, Chile y Argentina), chipo (en Venezuela), pito (en Colombia), chiri macha (en Perú) y barbeiro (en Brasil), son insectos hematófagos, es decir chupadores de sangre, que viven en las rendijas, agujeros y espacios desaseados de viviendas o bodegas en las regiones de América del Sur y América Central. Éstos se infectan después de picar a un animal o persona que ya padece la enfermedad. En general, la infección se propaga a los seres humanos cuando un insecto infectado deposita heces en la piel mientras que la persona está durmiendo en la noche.

La persona a menudo se frota las picaduras, introduciendo accidentalmente las heces en la herida, un corte abierto, los ojos o la boca. Los animales pueden infectarse de la misma forma y también contraen la enfermedad comiendo un insecto infectado.

Las personas infectadas pueden no presentar síntomas de la enfermedad hasta 10 o 15 años luego de haberse infectado, por lo que su detección se hace más difícil.⁽¹⁴⁾

La capacidad de un compuesto químico para ejercer una acción farmacológica está determinada en parte por su habilidad para enlazarse de una manera complementaria e interactuar con el receptor. Esta interacción involucra sólo una parte de la molécula o farmacóforo. El proceso está acompañado por la formación de uniones químicas débiles como: puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, Van der Waals, hidrofóbicas, iónicas. Podría por lo tanto proponerse que compuestos que contengan farmacóforos idénticos o similares son capaces de ejercer los mismos efectos específicos⁽⁸⁾. La búsqueda de patrones estructurales comunes o farmacóforos, que puedan estar asociadas con actividad biológica en serie de compuestos activos es una de las maneras de abordar el problema del diseño racional de drogas^(9,10). Para lograr esto se usa como herramienta la química computacional.

Química computacional

La química computacional es una rama de la química teórica cuyos principales objetivos son crear aproximaciones matemáticas eficientes y programas computacionales que calculen las propiedades de las moléculas (tales como la energía total, el momento dipolar y cuadripolar, frecuencias vibracionales, reactividad y otras diversas cantidades espectroscópicas) y aplicar estos programas a objetos químicos concretos. El término es también usado para cubrir las áreas de solapamiento entre la ciencia computacional y la química.

Los programas usados en química computacional están basados en muchos métodos químico-cuánticos diferentes que resuelven la ecuación de Schrödinger asociada con el Hamiltoniano molecular. Los métodos que no incluyen parámetros empíricos o semi-empíricos en sus ecuaciones son derivados directamente de principios teóricos, sin la inclusión de datos experimentales son llamados métodos *ab initio*. En los métodos *ab initio* las aproximaciones hechas en estos casos, como sea, son matemáticas por naturaleza, como usar una forma funcional más simple u obtener una solución aproximada para una ecuación diferencial complicada.

Dentro del marco de trabajo de los cálculos Hartree-Fock, algunas piezas de información (como los integrales de dos electrones) están por lo general aproximadas o completamente omitidas. Para corregir estas pérdidas, los métodos semi-empíricos son parametrizados, de tal manera que sus resultados estén ajustados para producir el mejor acuerdo con los datos experimentales.

Los cálculos semi-empíricos son mucho más rápidos que sus contrapartes *ab initio*. Sus resultados, aun así, pueden estar muy errados si la molécula a ser computada no es suficientemente similar a las moléculas que están en la base de datos usada para parametrizar el método.

Los cálculos semi-empíricos han sido muy exitosos en la descripción de la química orgánica, donde sólo pocos elementos son usados extensivamente y las moléculas son de tamaño moderado. ⁽¹⁵⁾

Superficie de energía potencial. Puntos críticos

Una fórmula molecular dada puede representar un número de moléculas isómeras. Cada isómero es un mínimo local de energía sobre la superficie (llamado energía potencial de superficie) creada de la energía total (energía de los electrones más la energía de repulsión de los núcleos) como una función de coordenadas de todos los núcleos. Un punto estacionario es una geometría tal que la derivada de la energía con respecto a todos los desplazamientos de los núcleos es cero. Un mínimo local (de energía) es un punto estacionario donde todos esos desplazamientos conducen a un aumento de energía. El más bajo mínimo local es llamado mínimo global y corresponde al isómero más estable. Si hay un cambio en una coordenada en particular que lleve a una disminución de la energía total en ambas direcciones el punto estacionario es un estado de transición y la coordenada es la coordenada de reacción. Este proceso de determinar los puntos estacionarios es llamado optimización geométrica.

La determinación de la estructura molecular vía optimización geométrica se convirtió en una rutina sólo cuando métodos eficientes para el cálculo de la primera derivada de la energía con respecto a todas las coordenadas atómicas estuviesen disponibles. La evaluación de las segundas derivadas permite la predicción de las frecuencias vibracionales suponiendo movimientos armónicos. Las frecuencias están relacionadas con los valores propios de la matriz de segundas derivadas (la matriz Hessiana). Si los valores propios son todos positivos, entonces las frecuencias son todas reales y el punto estacionario es un mínimo local. Si un valor propio es negativo (una frecuencia imaginaria), el punto estacionario es un estado de transición. Si más de un valor propio es negativo el punto estacionario es más complejo aún, y usualmente de

poco interés. Cuando se encuentra, es necesario mover la búsqueda fuera de él, si se está buscando un mínimo local y una estado de transición.

La energía total está determinada por una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo, usualmente incluyendo términos no relativistas, y haciendo uso de la aproximación de Born-Oppenheimer, la cual, basada en las más altas velocidades de los electrones en comparación con los núcleos, permite la separación de movimientos electrónicos y nucleares, simplificando la ecuación de Schrödinger.

Aproximación de Born-Oppenheimer

Al ser la masa del núcleo mucho mayor que la de los electrones, su velocidad es correspondientemente pequeña. De esta forma, el núcleo experimenta a los electrones como si estos fueran una nube de carga, mientras que los electrones sienten a los núcleos como si estos estuvieran estáticos. De esta forma, los electrones se adaptan “instantáneamente” a cualquier posición de los núcleos.

Sin este desacoplamiento, resulta prácticamente imposible el trabajo en química computacional, por la complejidad del problema matemático de más de dos cuerpos.

La consideración explícita del acoplamiento de los movimientos electrónico y nuclear (generalmente, a través de otro tipo de simplificaciones), se conoce como acoplamiento electrón-fonón en sistemas extendidos o acoplamiento vibrónico en sistemas cero-dimensionales.⁽¹⁷⁾

- Función de onda molecular:

Para una molécula, con N núcleos y n electrones, su hamiltoniano sería:

$$H = T + V = T^n + T^c + V^{en} + V^{ee} + V^{nn} \quad (1.5)$$

$$T^n = \sum_A^N \left(-\frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 \right) \quad (1.6)$$

$$T^c = \sum_\mu^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_\mu^2 \right) \quad (1.7)$$

$$V^{en} = \sum_\mu^n \sum_A^N \frac{Z_A}{r_{\mu A}} \quad (1.8)$$

$$V^{ee} = \sum_{\mu < \nu}' \frac{1}{r_{\mu\nu}} = \sum_\mu^n h_\mu + \sum_{\mu < \nu}' \frac{1}{r_{\mu\nu}} \quad (1.9)$$

$$V^{nn} = \sum_{A < B}^N \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}} \quad (1.10)$$

Y la función de onda dependería de las coordenadas de los núcleos y de las de los electrones:

$$\Psi(R_Q, r_q) \quad (1.11)$$

Donde en r_q se han incluido las coordenadas cartesianas y de espín del electrón q .

La resolución de $H\Psi = E\Psi$ es inviable, y hemos de hacer algunas aproximaciones, basadas en modelos físicos que tengan sentido.

Con la aproximación de Born-Oppenheimer, el V^{nn} es constante, la T^n será nula y se puede escribir la función de onda como:

$$\Psi(R_Q, x_q) = \Phi(R_Q)\Psi_R^e(x_q) \quad (1.12)$$

De forma que ahora se puede resolver:

$$H^e \Psi_R^e(x_q) = E^e \Psi^e(x_q) \quad (1.13)$$

Donde;

$$H^e = T^e + V^{ee} + V^{en} \quad (1.14)$$

Lógicamente la energía total será:

$$E^{BO} = E^e + V^{nn} \quad (1.15)$$

Esto conduce a la evaluación de la energía total como una suma de energía electrónica en las posiciones fijas del núcleo más la energía de repulsión del mismo. Una notable excepción la constituyen los enfoques llamados química cuántica directa, los cuales tratan a los electrones y los núcleos por igual. Métodos del funcional de densidad y métodos semi-empíricos son variantes del tema principal. Para cada sistema grande, la energía total relativa puede ser comparada utilizando mecánica molecular. Las formas de determinar la energía total para predecir la estructura molecular son:

Métodos ab initio

Los programas utilizados en química computacional están basados en diferentes métodos de la química cuántica que resuelven la ecuación de Schrödinger asociada al Hamiltoniano molecular. Métodos que no incluyen ningún parámetro empírico o semi-empírico en sus ecuaciones (siendo derivadas directamente de principios teóricos, sin la inclusión de datos experimentales), son llamados métodos ab initio. Esto no implica que la solución sea exactamente una; son todos cálculos aproximados de mecánica cuántica. Esto significa que una aproximación está rigurosamente definida en base a los primeros principios (teoría cuántica). Se han empleado métodos numéricos iterativos, la meta es iterar hasta obtener la máxima precisión que la máquina pueda dar (convergir con un valor de tolerancia permitida).

El tipo más simple de cálculo de estructura electrónica ab initio es el método de Hartree-Fock (HF), una extensión de la teoría de órbita molecular, en la cual la energía de correlación repulsión electrón-electrón no es específicamente tomada en cuenta; sólo su efecto promedio es incluido en los cálculos. Cuando el tamaño de las bases de conjunto se incrementa, la energía y la función de onda tienden a un límite llamado el límite Hartree-Fock. Muchos tipos de cálculos, conocidos como métodos post Hartree-Fock, comienzan con un cálculo Hartree-Fock para corregir posteriormente la repulsión electrón-electrón, conocida también como energía de correlación electrónica. En el

límite, con un conjunto base infinito la solución entregada se aproxima a la solución exacta de la ecuación no relativista de Schrödinger. Con el fin de obtener un mejor acuerdo con los experimentos, se hace necesario incluir términos relativistas y la interacción órbita-espín, ambos solamente importantes para átomos pesados. En todos estos enfoques, además de la elección del método, es necesario elegir un conjunto base. Éste es un conjunto de bases, usualmente centrado en alrededor de los diferentes átomos de la molécula, los cuales son usados para expandir los orbitales moleculares con el ansatz CLOA. Los métodos ab initio necesitan definir un nivel de teoría (el método) y un conjunto base.

Dentro del modelo mono electrónico, la función de onda Hartree-Fock viene descrita por una única configuración electrónica o determinante de Slater. Dicha descripción es adecuada para representar la naturaleza del estado fundamental de las moléculas, en general cerca de las estructuras de equilibrio de los sistemas. A partir de dicha referencia única, los métodos químico-cuánticos ab initio añaden los efectos de correlación electrónica a través de procedimientos de interacción de configuraciones, perturbativos u otros. Existen muchos casos en los que la descripción uniconfiguracional HF es inadecuada para representar la estructura electrónica del sistema, o para estudiar la evolución del sistema químico en diferentes regiones de las superficies de energía potencial. Situaciones típicas son el estudio de la disociación del enlace químico, el cálculo del estado electrónico excitado, la descripción de situaciones degeneradas entre estados, casos birradicalarios, estados de transición complejos, estructura electrónica en metales de transición, lantánidos o actínidos, con muchas capas electrónicas cercanas en energía, etc. En esas situaciones es necesario describir los estados electrónicos con más de una sola configuración electrónica a través de los métodos multiconfiguracionales, el más conocido de los cuales es el método CASSCF. En ellos tanto los coeficientes de las configuraciones como los coeficientes de los orbitales moleculares se optimizan simultáneamente. Una vez más, será necesario incluir el resto de la correlación electrónica a partir de dicha función de onda

multiconfiguracional. El empleo de métodos uniconfiguracionales en situaciones que requieren descripciones multiconfiguracionales da lugar, en general, a graves defectos en los resultados.

La energía molecular total puede ser evaluada como una función de la geometría molecular, en otras palabras, la energía potencial de superficie. Esta superficie puede ser usada para una reacción dinámica. Los puntos estacionarios de la superficie nos llevan a la predicción de diferentes isómeros y las estructuras de transición para la conversión entre isómeros, pero estos pueden ser determinados sin un conocimiento acabado de la superficie completa.

Un objetivo especialmente importante, llamada termoquímica computacional, es para calcular cantidades termoquímicas tales como la entalpía de formación para la precisión de químicos. La precisión de químicos es la precisión requerida para hacer predicciones químicas realistas y se considera generalmente que es 1 Kcal/mol ó 4 KJ/mol. Para alcanzar tal precisión de manera económica es necesario utilizar una serie de métodos pos Hartree-Fock y combinar los resultados. Estos métodos son llamados métodos compuestos de química cuántica.

Métodos del funcional de densidad

Los métodos de la teoría del funcional de la densidad (DFT, del inglés Density Functional Theory) son a menudo considerados por los métodos ab initio para determinar la estructura electrónica molecular, incluso aunque muchos de los más comunes funcionales usen parámetros derivados de data empírica, o de los cálculos más complejos. Esto significa que deberían también ser llamados métodos semi-empíricos. Es mejor tratarlos como una clase por sí solos. En DFT, la energía total es expresada en términos de la densidad total en lugar de la función de onda. En este tipo de cálculos, hay un Hamiltoniano aproximado y una expresión aproximada para la densidad electrónica total. Los métodos DFT pueden ser muy precisos bajo un pequeño costo computacional. El inconveniente es que a diferencia de los métodos ab initio, no

hay una manera sistemática de mejorar los métodos mejorando la forma del funcional. Algunos métodos combinan el intercambio de densidad del funcional con el intercambio de términos Hartree-Fock y son conocidos como métodos de funcional híbrido.

Métodos semi-empíricos y empíricos

Los métodos semi-empíricos de química cuántica están basados en el formalismo de Hartree-Fock, pero hacen muchas aproximaciones y obtienen algunos parámetros de datos empíricos. Son muy importantes en química computacional por tratar grandes moléculas donde el método completo de Hartree-Fock sin aproximaciones es muy costoso. El uso de parámetros empíricos aparece para permitir la inclusión de algunos efectos de correlación en los métodos.

Los métodos semi-empíricos se basan a menudo en los métodos llamados empíricos donde la parte de dos electrones del Hamiltoniano no es explícitamente incluida. Para sistemas π -electrón, el método utilizado es el de Hückel, propuesto por Erich Hückel, y para todos los sistemas de electrones de valencia, el método extendido Hückel, propuesto por Roald Hoffmann.

Mecánica molecular

En muchos casos, grandes sistemas moleculares pueden ser modelados satisfactoriamente evitando por completo los cálculos requeridos por la mecánica cuántica. Simulaciones de mecánica molecular, por ejemplo, usan una expresión para la energía de un compuesto, empleando como modelo de enlace un oscilador armónico unida a un campo de fuerza. Todas las constantes que aparecen en las ecuaciones deben ser obtenidas de antemano mediante datos experimentales o cálculos ab initio.

La base de datos de compuestos utilizada para la parametrización (el conjunto resultante de parámetros constituye el fundamento de expresión de energía ó campo de fuerza) es crucial para el éxito de los cálculos de la mecánica molecular. Un campo de fuerza parametrizado para una clase específica de moléculas, por ejemplo proteínas, se

espera que tenga alguna relevancia cuando describa a otras moléculas de la misma clase.

Estos métodos pueden ser aplicados a proteínas y otras grandes moléculas biológicas, y permite el estudio de los enfoques e interacciones (acoplamiento) de potenciales moléculas de drogas.

Métodos para cuerpos sólidos

Método de química computacional pueden ser aplicados a problemas de física de estado sólido. La estructura electrónica de un cristal es en general descrita por una estructura de banda, la cual define la energía de los orbitales electrónicos por cada punto en la zona Brillouin. Cálculos ab initio y semi-empíricos proporcionan energía orbital, por lo tanto pueden ser aplicados a cálculos de estructuras de banda. Dado que se trata del consumo de tiempo para calcular la energía en una molécula, es aún más el tiempo de consumo para calcularlo para la lista completa de puntos en la zona de Brillouin.

Dinámica química

Una vez que las variables electrónicas y nucleares son separadas (bajo la representación de Born-Oppenheimer) en el enfoque dependiente del tiempo, el paquete de ondas correspondientes a los grados de libertad nucleares es propagado mediante un operador de evolución de tiempo asociado a la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo (para el Hamiltoniano molecular completo). En la parte complementaria del enfoque energía-dependiente, la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo es resuelta usando la teoría de dispersión. El potencial representando las interacciones interatómicas es dado por la energía potencial de superficie. En general, la energía potencial de superficie están unidas mediante términos de acoplamiento vibrónico.

Los métodos más populares para la propagación de paquetes de onda asociados a la geometría molecular son: la técnica del operador de división, el método de multiconfiguración Hartree dependiente del tiempo y los métodos semiclásicos.

La dinámica molecular (DM) examina (usando las leyes de Newton) el comportamiento de los sistemas dependientes del tiempo, incluyendo vibraciones o movimiento Browniano, usando una descripción de mecánica clásica. DM combinada con la teoría del funcional de la densidad conduce al método Car-Parrinello.

Interpretación de funciones de ondas moleculares

El modelo átomos en moléculas desarrollado por Richard Bader, fue desarrollado con el fin de unir efectivamente la imagen de la mecánica cuántica de una molécula, como una función de onda electrónica a los modelos más viejos químicamente más utilizados, tales como la teoría del par de electrones de Lewis y la teoría de la unión de valencia. Bader ha demostrado que estos empíricamente modelos útiles están conectados con la topología de la densidad de carga cuántica.

Métodos Hartree-Fock

En estos métodos todas las integrales necesarias son calculadas a partir de un conjunto base dado, son unidimensionales. Cuando el tamaño del conjunto base es incrementado, el principio variacional asegura que los resultados son mejores, por lo que la calidad de los resultados pueden entonces ser evaluadas realizando cálculos con un conjunto base más grande. Estos métodos no incluyen correlación electrónica. Entre los métodos Ab-initio HF (Hartree Fock), se encuentran los siguientes:

Hartree-Fock no restringido UHF (Unrestricted Hartree - Fock)

El determinante de Slater ha sido escrito en términos de orbitales spin, siendo productos de orbitales espaciales y funciones de spin (α ó β). Si no hay restricciones en la forma de los orbitales espaciales, la función de prueba es una función de onda de Hartree-Fock no restringida (Figura 5-a). Estos métodos tratan a los electrones por

separado, lo que significa que a cada electrón le es asignada una función de onda que lo describe.

Hartree-Fock restringido RHF (Restricted Hartree-Fock)

En ocasiones el sistema de interés es de capa cerrada (función de onda tipo singlete), cada orbital espacial se restringirá a dos electrones, uno con spin α y uno con spin β . Estas funciones de onda son conocidas como Hartree-Fock restringidas (figura 5-b). En este método se trata a los electrones en pares, es decir, se halla una función de onda por cada par de electrones.

Hartree-Fock restringido abierto ROHF (Restricted Open-shell Hartree - Fock)

Los sistemas de capa abierta también pueden ser descritos por funciones de onda del tipo restringido, donde la parte espacial del orbital doblemente ocupado es forzado a ser el mismo. Este método es llamado como Hartree-Fock restringido de capa abierta (Figura 5-c). Este método trata a los electrones apareados como un sistema restringido (RHF) y a los desapareados como un sistema no restringido (UHF).⁽¹⁹⁾

Aplicaciones de Hartree-Fock

Se usa a menudo en el área de cálculos que la Teoría del Funcional de la Densidad, que puede dar soluciones aproximadas para las energías de correlación. De hecho, es común el uso de cálculos que son híbridos de los dos métodos. Adicionalmente, los cálculos a nivel Hartree-Fock se usan como punto de partida para métodos más sofisticados, como la teoría perturbacional de muchos cuerpos.

La inestabilidad numérica es un problema de este método, y hay varias vías para combatirla. Una de las más básicas y más aplicadas es la mezcla-F. Con la mezcla-F, no se usa directamente la función de ondas de un electrón conforme se ha obtenido. En lugar de esto, se usa una combinación lineal de la función obtenida con las previamente. Otra aproximación, empleada por Hartree, es aumentar la carga nuclear

para comprimir a los electrones; tras la estabilización del sistema, se reduce gradualmente la carga hasta llegar a la carga correcta.

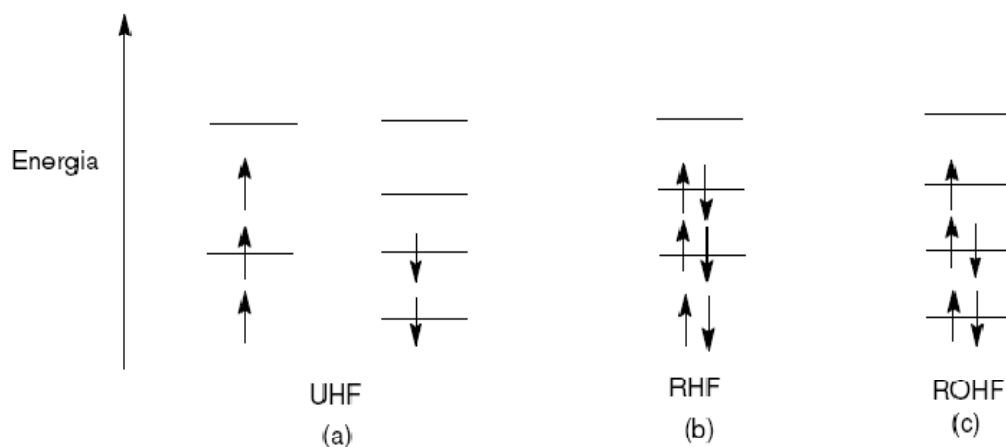


Figura 5- Métodos Hartree- Fock ⁽¹⁹⁾

QSAR (relación cuantitativa actividad-estructura)⁽²⁰⁾

Desde hace muchos años se ha tratado de establecer una relación entre la actividad de los compuestos químicos con su estructura, de manera que se pueda deducir la actividad de los compuestos por su estructura basados en un modelo general.

En 1960, Corwin Hanch introdujo un método analítico basado en la relación lineal de energía libre (RLE) el cual permitía el diseño de fármacos a partir de un modelo teórico (farmacóforo) y a partir de este se podría predecir si una droga iba a ser activa en base a determinados parámetros moleculares.

Las propiedades dependen de los sustituyentes en la molécula y el efecto puede ser aditivo, entonces se pueden adicionar sustituyentes de manera que se aumente la actividad, si se conoce dicha función. De modo que las características, tanto locales como globales, pueden ser útiles para describir la estructura química.

En este modelo se asume que las variaciones en las posiciones de los sustituyentes producen cambios en la actividad biológica de dichos compuestos, de manera que los cambios en las propiedades fisicoquímicas pueden afectar la actividad biológica de un conjunto compuestos con características similares son mayormente de 3 tipos: electrónicos, estéricos e hidrofóbicos.

El diseño de la droga es un proceso iterativo que empieza con un compuesto que proporciona un interés biológico y termina optimizando ambos, la actividad de la molécula y su síntesis química. El proceso se inicia cuando el químico concibe una hipótesis que relaciona las características químicas de la molécula (o la serie de moléculas) a la actividad biológica.

Sin una comprensión detallada del proceso bioquímico responsable de la actividad, la hipótesis es refinada generalmente examinando las similitudes y las diferencias estructurales para moléculas activas e inactivas. Los compuestos son seleccionados para la síntesis que maximiza la presencia de grupos o características funcionales creyó ser responsable de la actividad.

Las relaciones cuantitativas entre parámetros estructurales y la actividad biológica se pueden obtener a partir de un análisis de regresión lineal múltiple, la cual tiene la forma de la ecuación (3)

$$\log \frac{1}{c} = b_0 + \sum_i b_i D_i \quad (3)$$

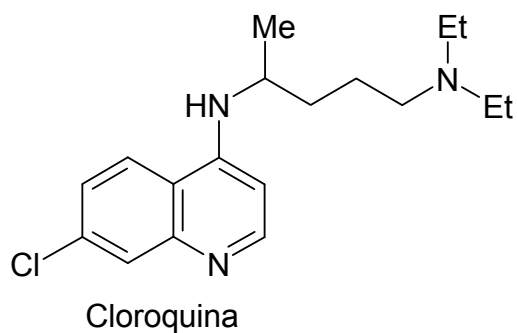
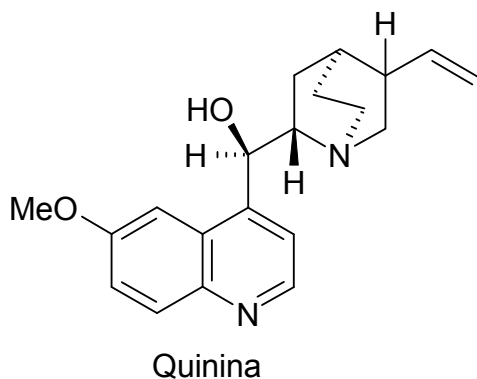
Donde C es la concentración de la droga, b_0 es una constante, b_i es un coeficiente de regresión y D_i es un descriptor molecular.

Este se convirtió en un estudio muy importante en la química moderna, ya que reduce costos y además permite manipular las posiciones de los sustituyentes para así cambiar favorablemente las propiedades responsables de la actividad.

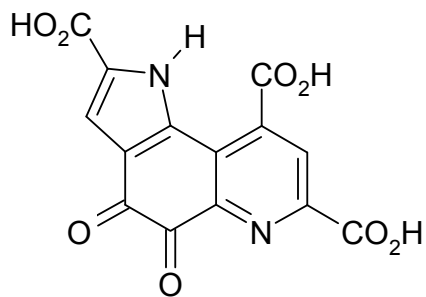
CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

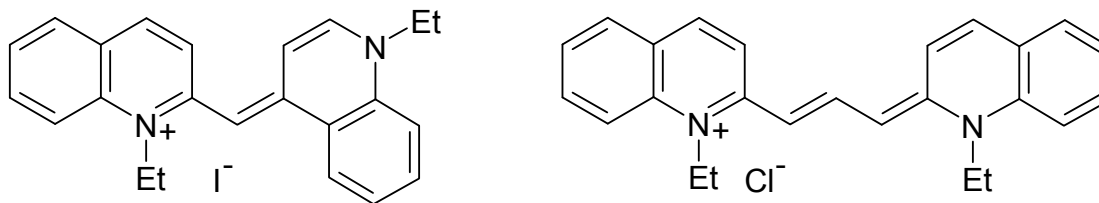
La quinolina fue aislada por primera vez en 1834. Poco tiempo después de aislar la quinolina del alquitrán, se reconoció como producto de degradación pirolítica de la Cinchonamina, un alcaloide relacionado con la quinina del que ha derivado el nombre de quinolina. (Quina es la versión española del nombre sudamericano para la corteza de las especies Cinchona que contienen quinina). Varias drogas antimaláricas contienen el núcleo de la quinolina, la cloroquina es una de ellas:



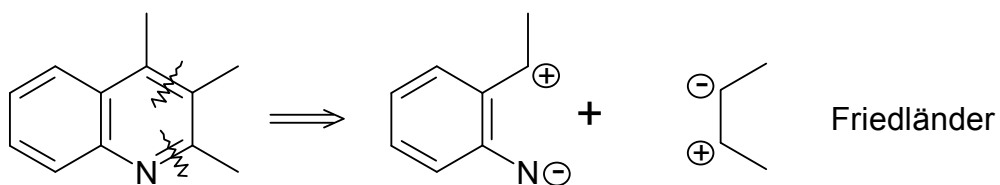
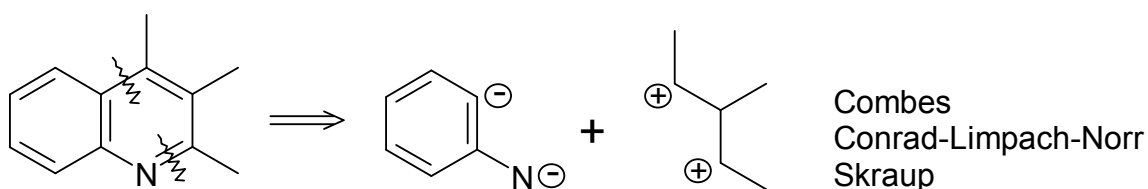
El anillo de quinolina no se encuentra muy habitualmente en compuestos que jueguen un papel importante en el metabolismo. Un ejemplo es la metoxatina (cofactor enzimático de un tipo de bacteria):



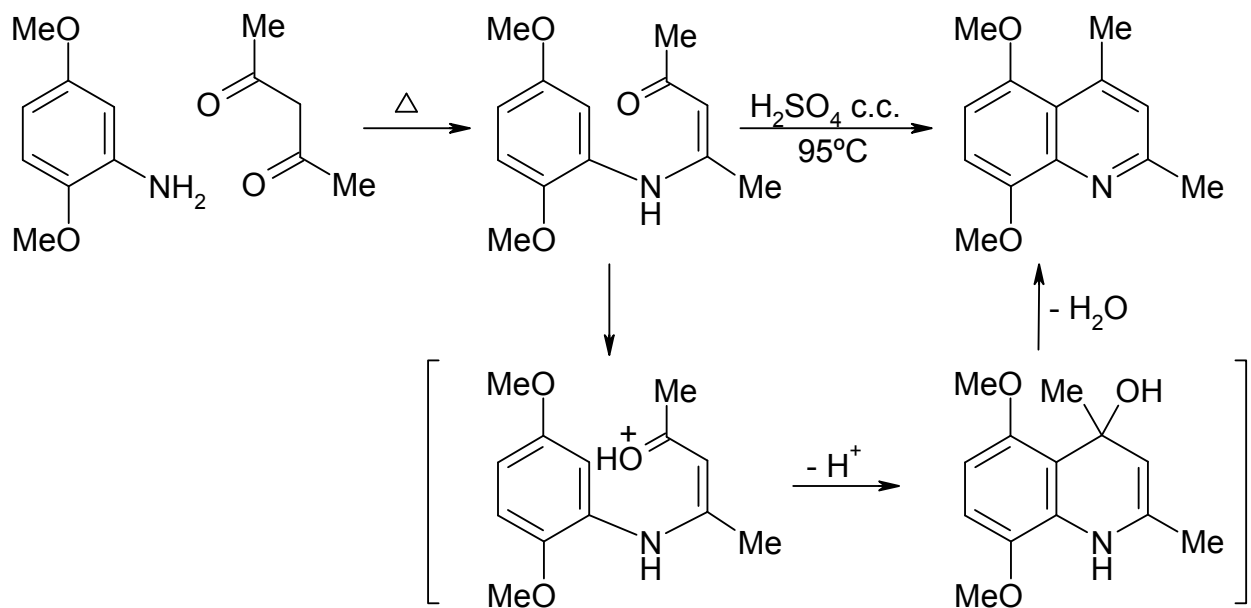
Derivados de quinolina se utilizaron como tintes en fotografía a principios del siglo XX, actualmente se han reemplazado por otros más eficientes.⁽²¹⁾



Existen varias rutas sintéticas para la obtención de quinolinas entre las cuales tenemos:

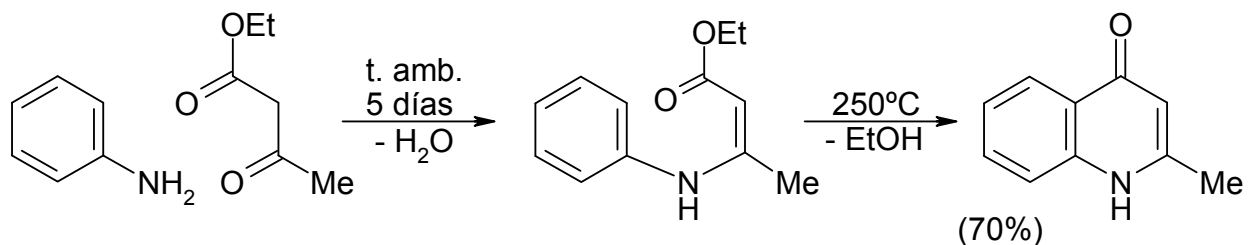


1.- Síntesis de Combes:⁽²²⁾ La condensación de un 1,3-dicarbonilo con una arilamina conduce a una β -amino-enona que posteriormente cicla en medio ácido concentrado a la correspondiente quinolina. El paso de ciclación es un S_E aromática seguido de una pérdida de agua:



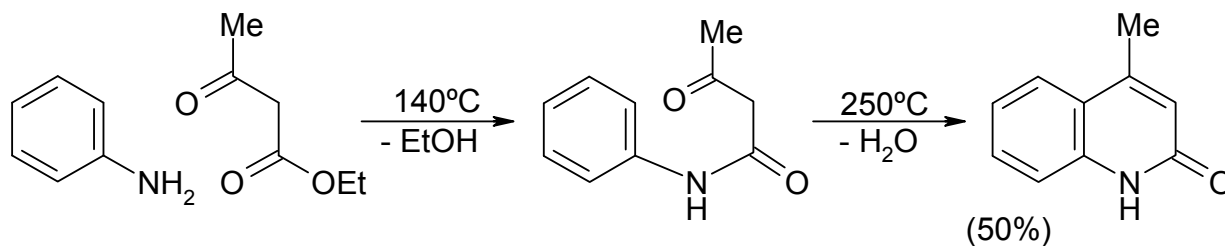
2.- Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr:⁽²²⁾ Utiliza como 1,3-dicarbonilo un β-cetoéster y conduce a quinolonas.

Si la reacción de la anilina con el β-cetoéster se lleva a cabo a bajas temperaturas, se obtiene el producto de control cinético, el β-aminoacrilato, por reacción entre el -NH₂ y el carbonilo cetónico más reactivo; la ciclación del β-aminoacrilato a alta temperatura conduce a la correspondiente 4-quinolona:



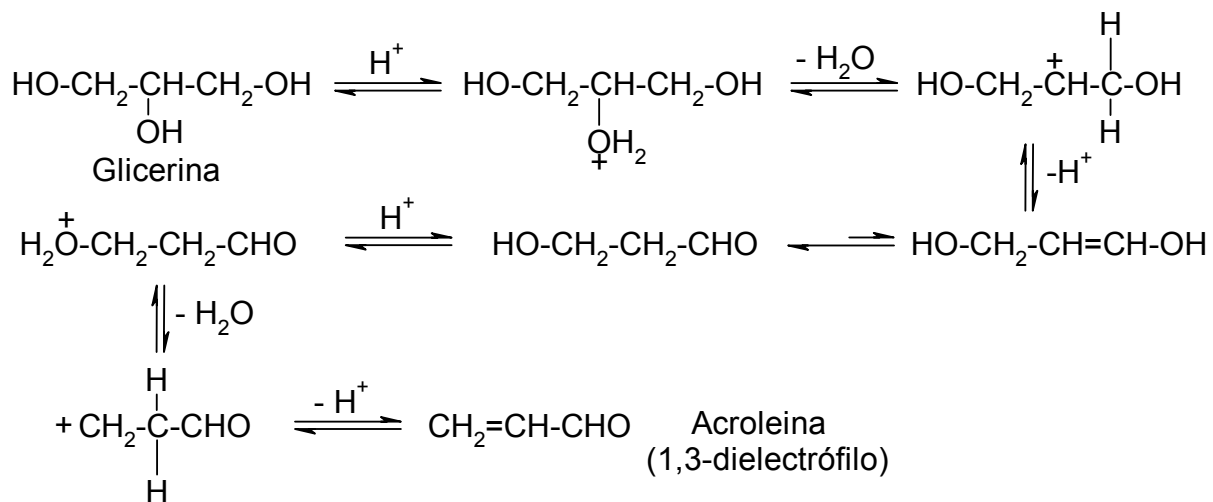
temperatura conduce a la correspondiente 4-quinolona:

Si la reacción de la anilina con el β -cetoéster se lleva a cabo a altas temperaturas, se forma la amida, producto de control termodinámico (más estable) que



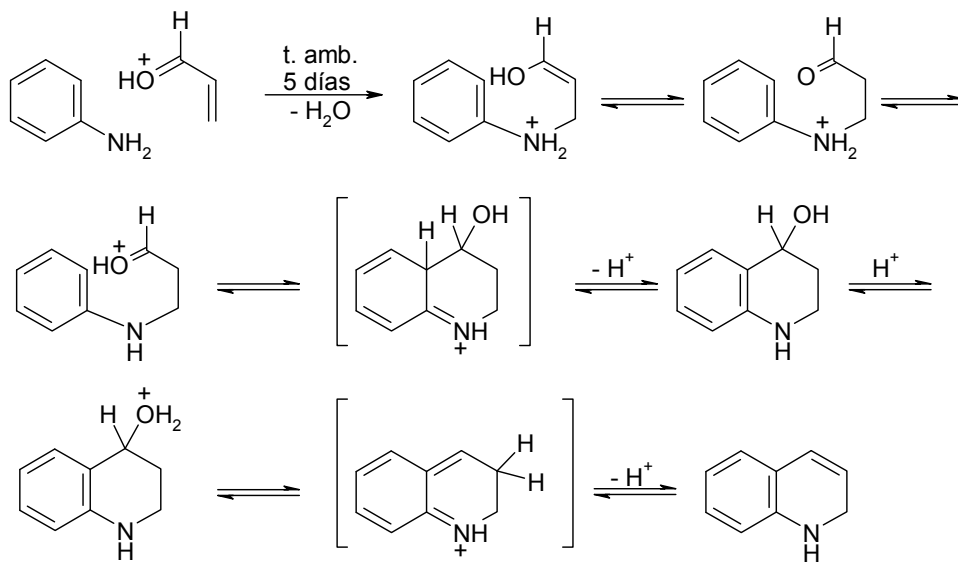
por calentamiento conduce a la correspondiente 2-quinolona.

3.- Síntesis de Skraup:⁽²²⁾ La quinolina se obtiene por calentamiento de anilina, glicerina, ácido sulfúrico concentrado y un oxidante suave como el nitrobenceno. La

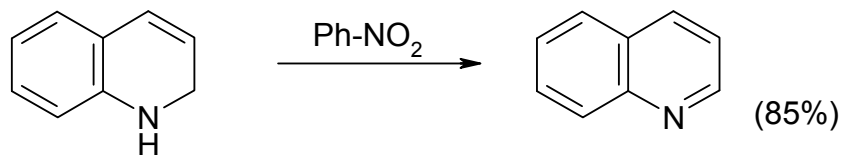


glicerina se deshidrata y genera "in situ" acroleína (1,3-dielectrófilo):

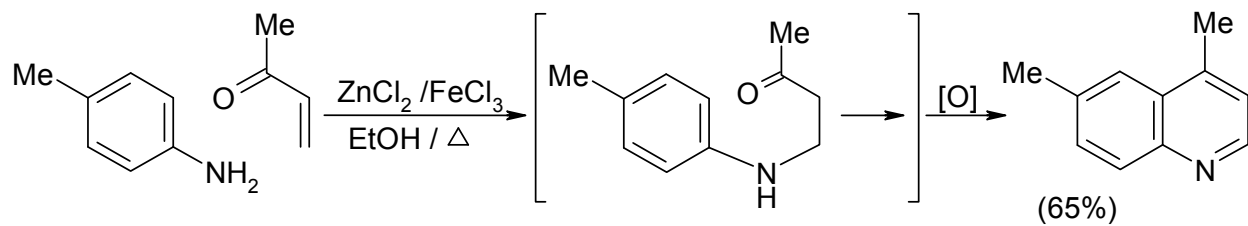
Entre la anilina y la acroleína se produce una adición de Michael, catalizada por el ácido, que conduce la 1,2-dihidroquinolina:



Finalmente, la 1,2-dihidroquinolina se oxida con el nitrobenceno a quinolina:

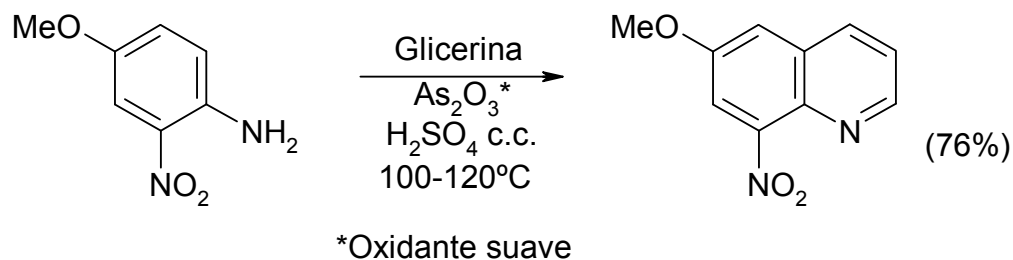


El uso de compuestos carbonílicos sustituidos pone de manifiesto que la reacción transcurre por el mecanismo anterior (adición de la anilina al C β de la acroleína) y no por adición al carbonilo:

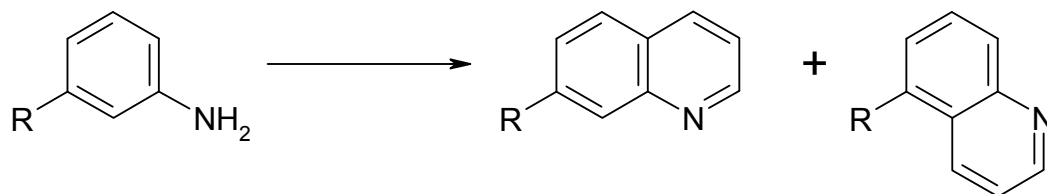


La reacción de Skraup a veces es muy vigorosa y hay que controlar cuidadosamente la temperatura. Se logran mejores rendimientos y un mayor control de la reacción preparando en primer lugar el aducto de Michael y utilizando otros oxidantes.

Este procedimiento no se puede utilizar cuando existan sustituyentes sensibles a los medios ácidos, pero dejando aparte esta limitación, es el mejor método para preparar quinolinas no sustituidas en el anillo aromático.

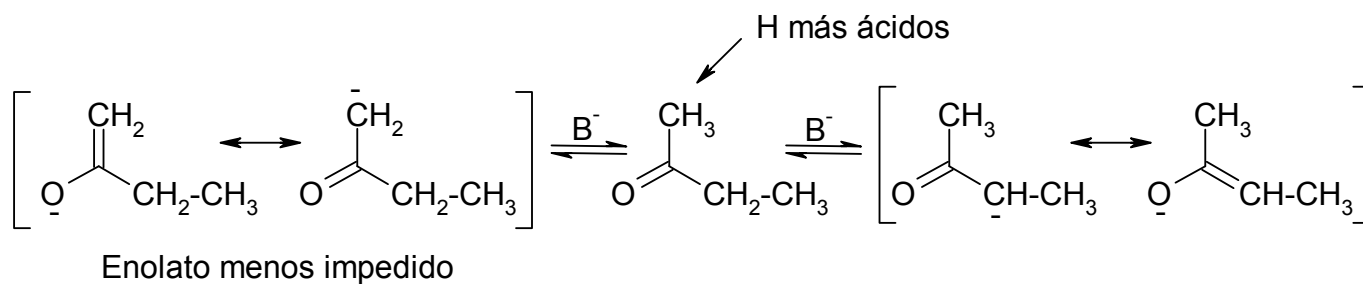
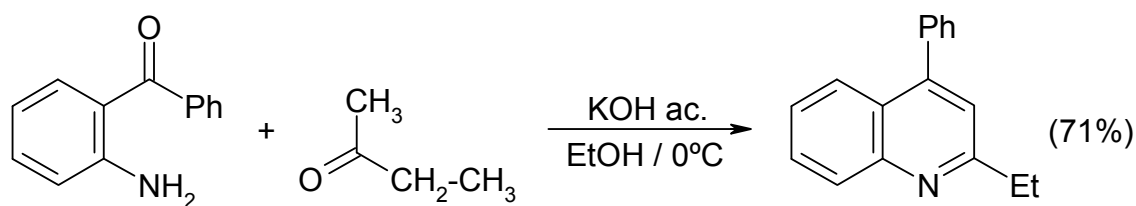


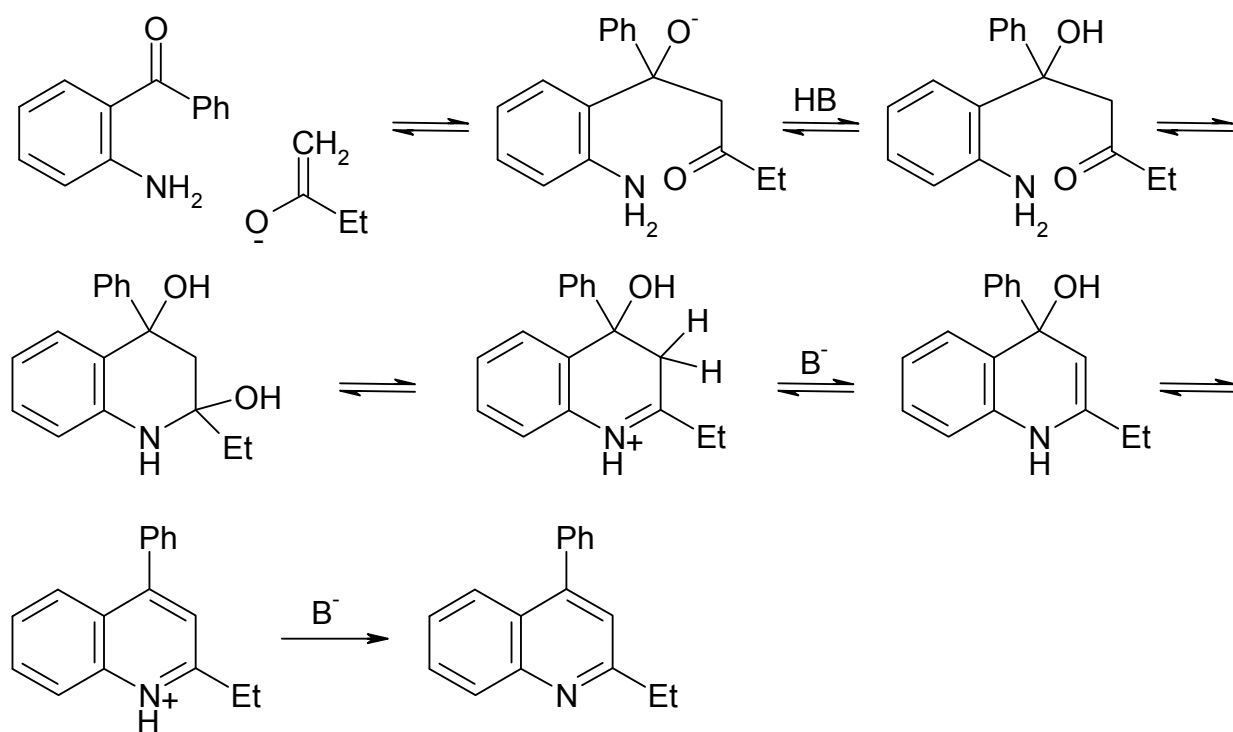
Las anilinas meta- sustituidas pueden dar lugar a quinolinas sustituidas en 5- y en 7-. En la práctica, los sustituyentes electro donadores dirigen la ciclación mayoritariamente a la posición para- dando lugar al isómero sustituido en la posición 7- y los electroattractores conducen mayoritariamente a la quinolina 5-sustituida:



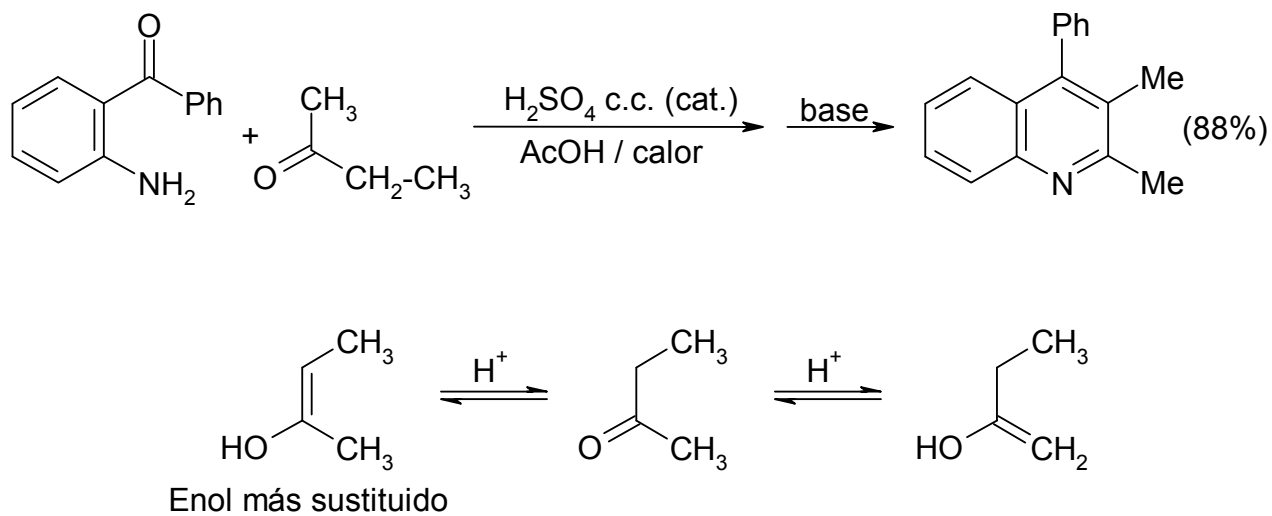
4.- Síntesis de Friedländer:⁽²³⁾ Se utiliza un orto-acilanilina como 1,4-electrófilo-nucleófilo y un carbonilo enolizable como 1,2-electrófilo-nucleófilo. La orientación en la condensación y por tanto en el cierre del anillo depende de las condiciones utilizadas.

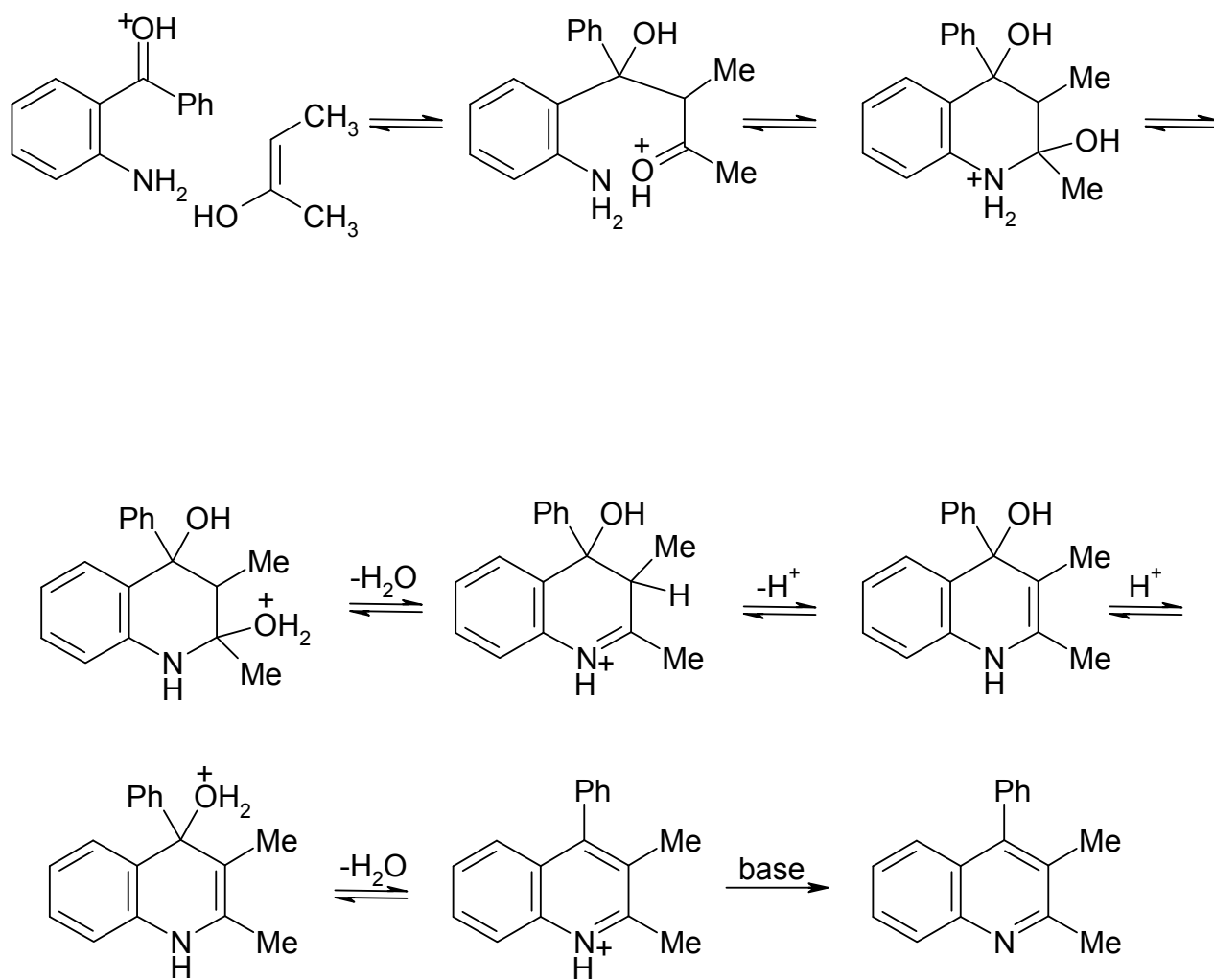
a) En medio básico a bajas temperaturas (control cinético) la reacción transcurre más rápidamente por el enolato menos impedido estéricamente:



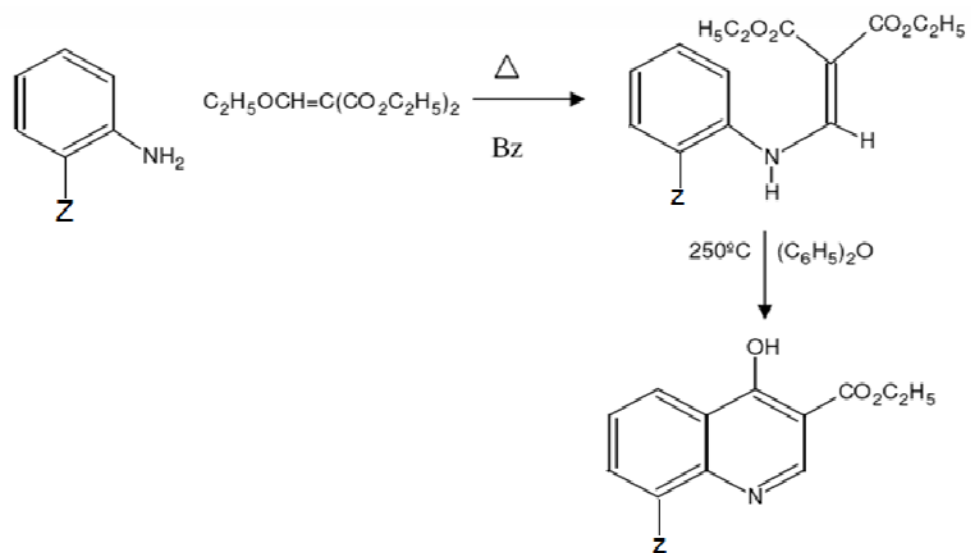


b) En medio ácido a altas temperaturas (control termodinámico) el proceso transcurre a través de enol más estable:





5.- Partiendo de anilinas sustituidas, con la posterior formación del acrilato, ciclación para formar el anillo quinolínico y por último la introducción del grupo amino alquílico.⁽¹⁾



En el año 2005 Gómez, Meléndez y col ⁽³⁰⁾, se dedicaron a buscar una nueva ruta de síntesis de 2-piridil(fenil)-4-metilquinolinas vía homoalaminas (45) y posterior ciclación que conlleva a la formación de las tetrahydroquinolinas (46), que son transformadas a las respectivas 2-piridil(fenil)-4-metilquinolinas. (figura 5)

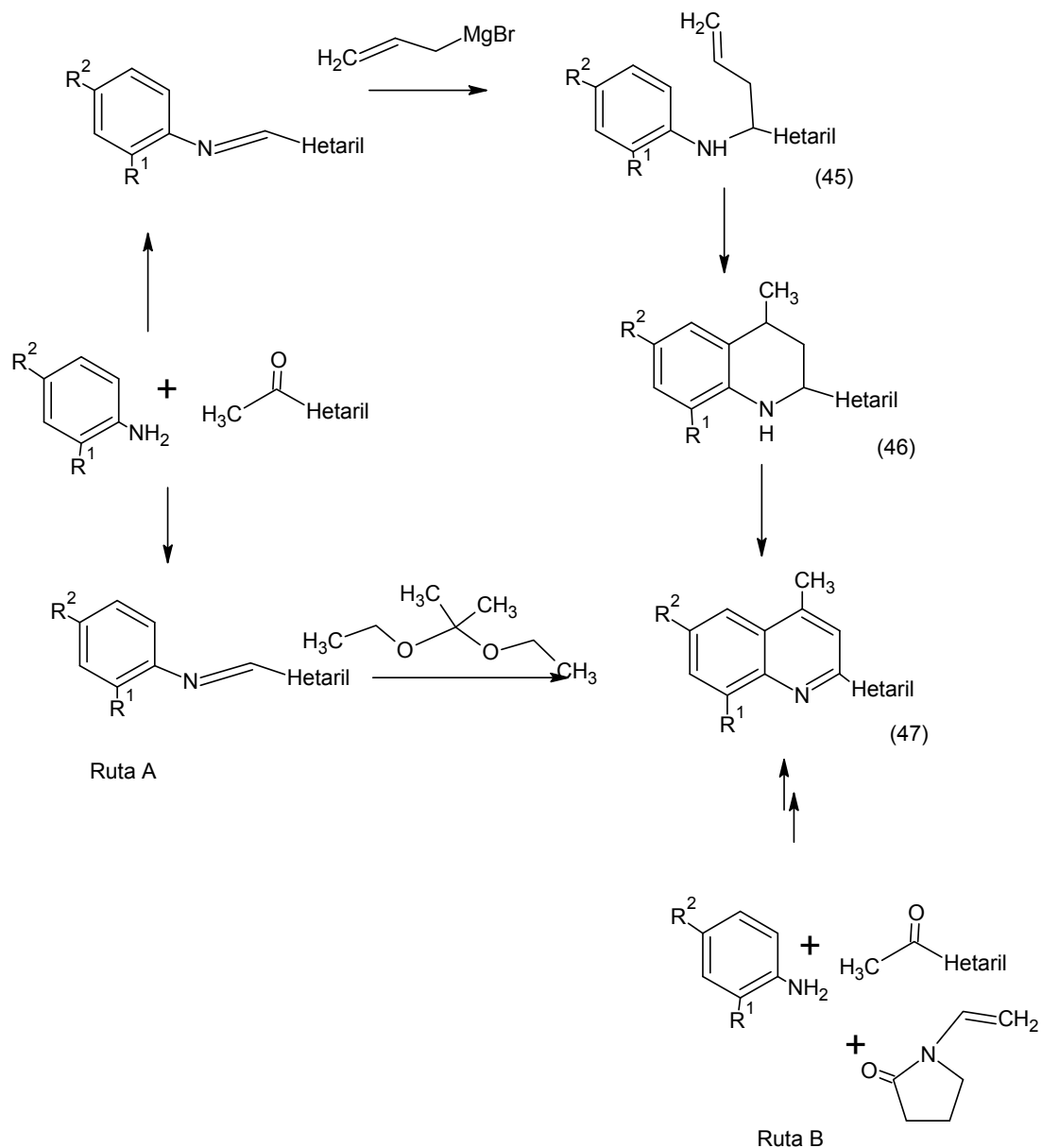
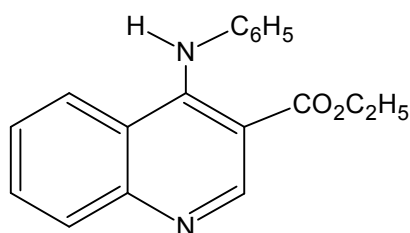


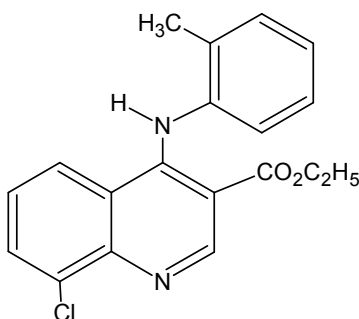
Figura 6-Síntesis de compuestos 2-piridil(fenil)-4-metilquinolinicos

Los compuestos sintetizados por esta ruta mostraron actividades potentes como anti fúngica y antiparasitaria.

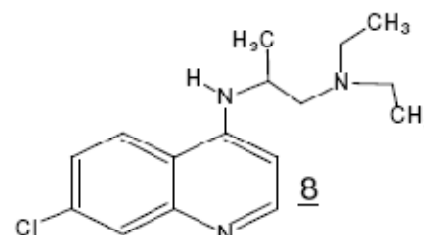
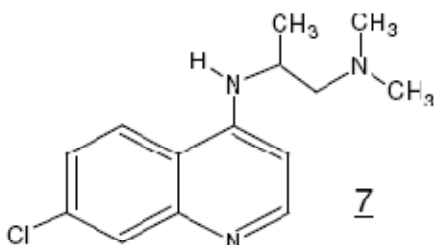
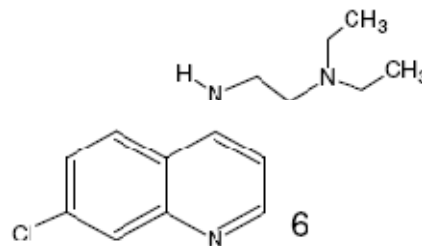
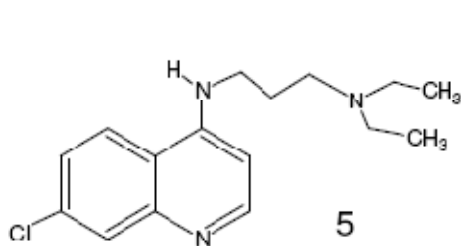
En 1980 Maracki y col⁽²⁴⁾; evaluaron la actividad antibacterial de una serie de derivados de 4-aminoquinolinas, mediante ensayos in vitro con una serie de microorganismos, tales como Escherichia coli, Salmonella choleraesuis, Staphylococcus aureus, encontrando que solamente esta estructura presentó actividad antibacterial.



El mismo año, Bronw y col⁽²⁵⁾ sintetizaron compuestos análogos a este que presentaba actividad antiulceral y se encontró que dichos compuestos actuaban como inhibidores de la secreción de la enzima ATPasa gástrica. (H⁺/K⁺)



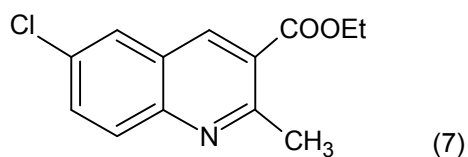
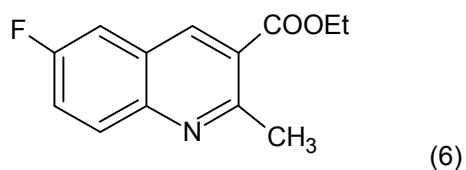
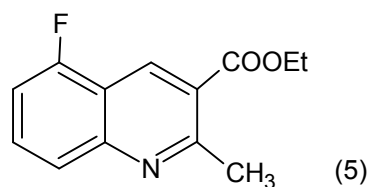
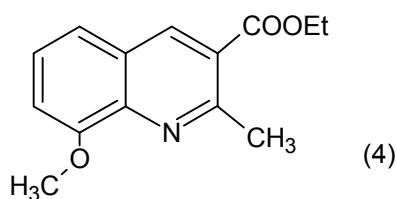
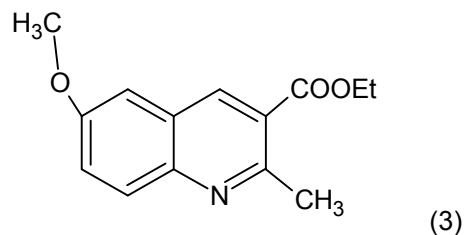
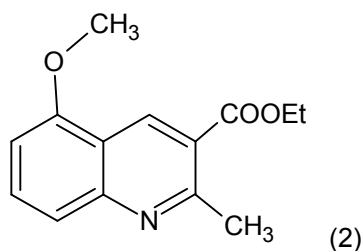
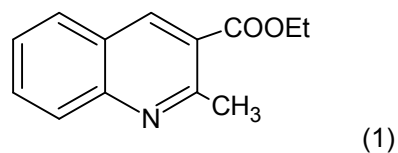
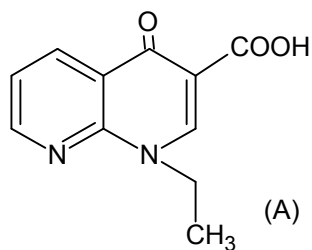
En 1996, Robert Ridley y col.⁽²⁶⁾; utilizaron una serie de 4- aminoquinolinas análogas a la cloroquina, utilizando diversas cadena amino alquílicas en la posición 4, sintetizadas en trabajos anteriores. Se reporto una evaluación de las actividades de los cuatro compuestos siguientes:



Se observó actividad sobre la cepa de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina por parte de los 4 compuestos. Además, un estudio con ratones, sugiere un modelo en el que hay un grado de resistencia cruzada con la cloroquina. Posteriormente, un análisis farmacocinético demostró la formación de metabolitos N-dialquilados de estos compuestos, y estos resultaron activos contra la cepa susceptible a la cloroquina pero mucho menos resistente contra la cepa resistente a la cloroquina.

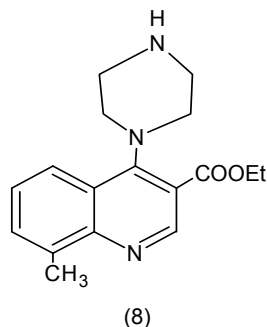
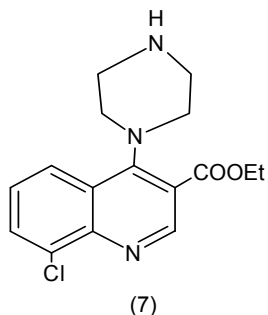
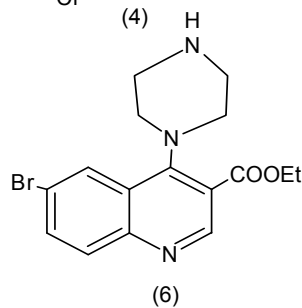
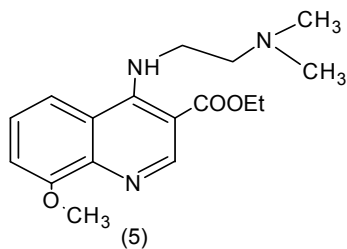
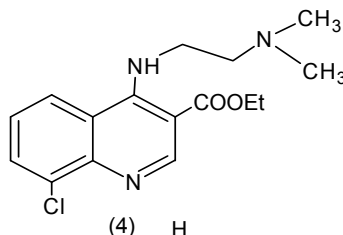
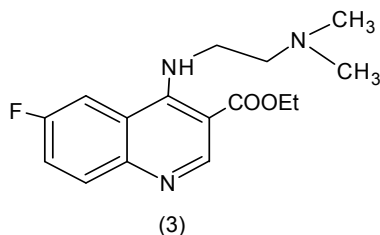
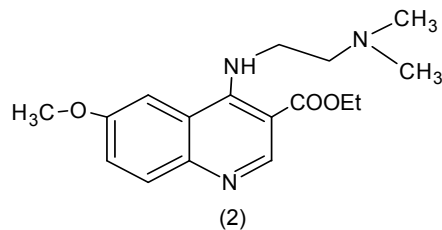
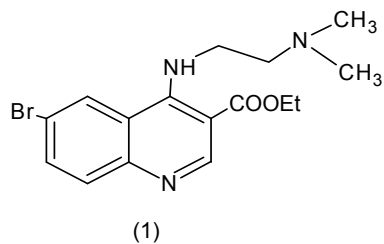
En 1999, Timothy Egan y col.⁽²⁷⁾, estudiaron los mecanismos de acción de agentes antimaláricos, como la cloroquina y determinaron que esta interacción incluye la formación de complejos p-p entre la droga y el ferriprotoporfirin IX. Esta interacción bloquea la desintoxicación de la droga por parte del parásito e inhibe la formación de la b-Hematina.

En el 2000, M. I. Cordero y col.⁽²⁸⁾, Realizaron Modelaje molecular a una serie de quinolinas análogas al ácido Nalidixico (A), cuya actividad antibacteriana in vitro, es conocida. Estos compuestos son:



Los compuestos presentaron densidades electrónicas mayores alrededor del grupo ester. Se determinaron la conformación de mínima energía, la energía del HOMO y LUMO y el momento dipolar. Entre los resultados encontrados se tiene que la actividad antibacteriana puede ser relacionada con efectos electrostáticos y estéricos.

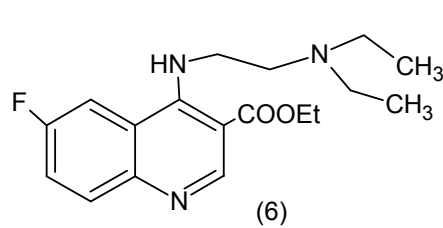
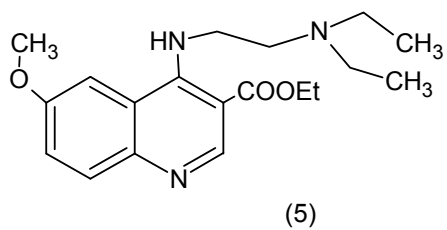
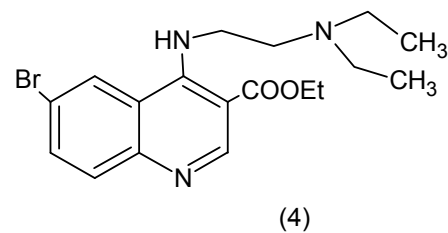
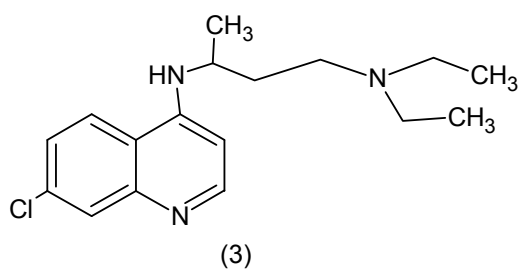
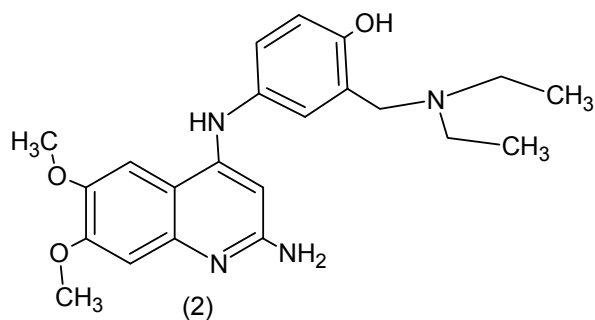
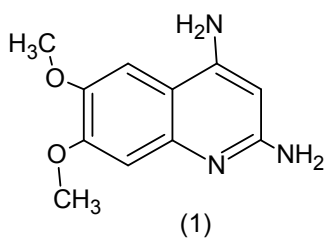
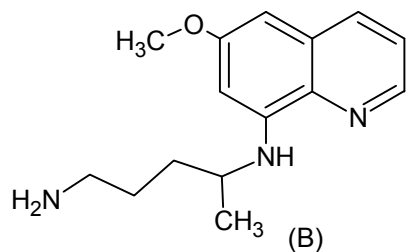
En el 2002, Cabrera G. y col.⁽¹⁾; sintetizaron una serie de 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas utilizando la secuencia sintética planteada en el esquema 5. Dichos compuestos son los siguientes:

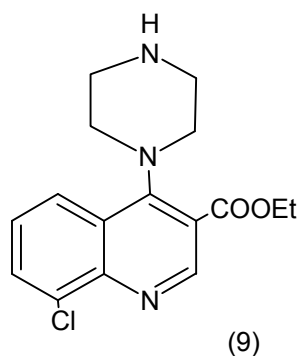
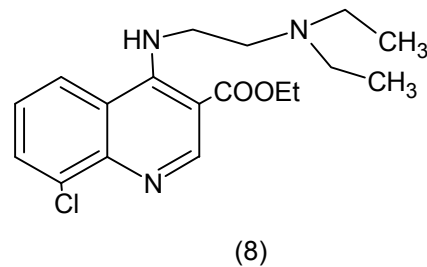
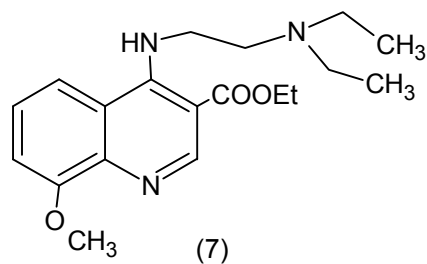


Se caracterizaron los compuestos por H-1 RMN, C-13 RMN y espectrometría de masas. Se determinó la actividad citotóxica sobre la *Leishmania mexicana* y se encontró que los compuestos (5) y (8), inhibieron la proliferación del parásito.

En el año 2004, Córdova, T. y col⁽²⁹⁾; estudiaron las propiedades de diversos compuestos a fin de relacionar la interacción de los compuestos 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas con interacción intercalativa o no con segmentos de ADN mediante métodos computacionales, técnicas de RMN, entre otros. También se realizó un estudio

computacional para elucidar elementos estructurales esenciales para actividad farmacológica. Los compuestos estudiados fueron:





Se obtuvo un patrón de sustitución (compuesto B) o farmacóforo (figura 7) para algunos agentes antimaláricos y para una serie de quinolinas activas sobre la Leishmaniasis mexicana. En los mapas de densidad electrónica se encontró que hay dos centros de alta densidad, los cuales son: el grupo 3-carboetoxi y la cadena 4-N-alquilamino. Otro factor encontrado fue los efectos stereo-electrónicos de la sustitución en los C6 y C8, ya que estos modifican la actividad biológica determinada hacia la Leishmaniasis. Los átomos muy electronegativos en el C6 disminuyen la actividad.

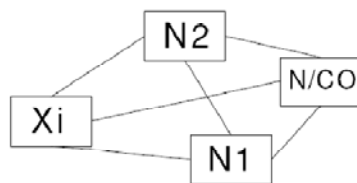
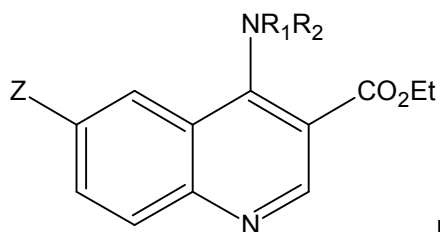


Figura 7-Patrón estructural

En 2006 Posada y col.,⁽³¹⁾ sintetizaron una serie de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas en posición 6, a las cuales se les determinó sus propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular. Las quinolinas sintetizadas fueron las siguientes:

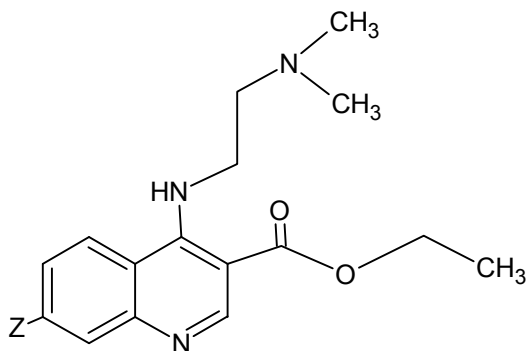


Donde z= F, Cl, Br, NO₂, COOH, CH₃ y H

El estudio computacional de los compuestos arrojó que la conformación de menor energía, para todos los casos, posee en un mismo plano el sustituyente de la posición 6, los dos anillos aromáticos y el grupo carboetoxi. Mientras la cadena aminoalquílica quedaba fuera de este. Las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático, energías HOMO-LUMO, momentos dipolares, calores de formación, densidad de carga (Mülliken), energía de hidratación, coeficiente de partición octanol/agua (log P), polarizabilidad, dureza, área superficial, volumen y parámetros termodinámicos.

Más tarde ese año, Escalante Ly col. ⁽³²⁾ realizaron la síntesis de 4-amino-3-carboetoxiquinolinas sustituidas en posición 7 y determinó las propiedades moleculares como Log P, Energía HOMO-LUMO, Energía de solvatación, Polaridad, Cargas y Potencial Electrostático.

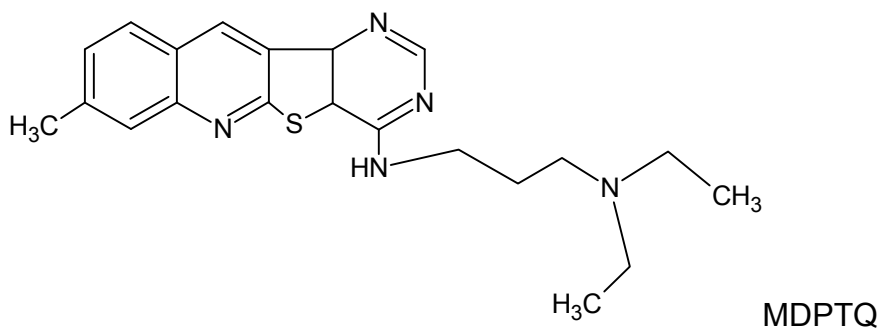
Los compuestos sintetizados fueron los siguientes:



Donde Z= NO₂, Cl, H, CH₃, CO₂Et

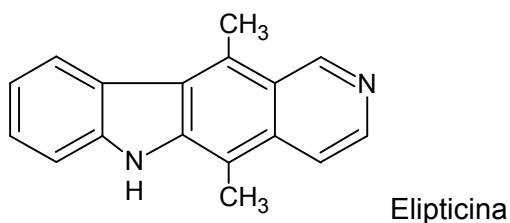
Se encontró que los orbitales HOMO, están centrados en el anillo quinolínico y se observó que para el caso de grupos atractores se tuvo una distribución más homogénea en la densidad de carga y el potencial electrostático.

En noviembre del 2006 Sudhneer Shenay y col⁽³³⁾ estudiaron la actividad de la 7-metil-4-(3-dietilaminopropilamino)pirimida [4', 5'; 4,5] dieno(2,3-b) quinolina (MDPTQ) sobre líneas celulares de la leucemia.



MDPTQ

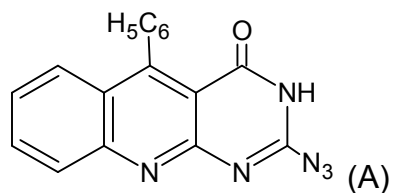
El cual es un derivado de una quinolina, cuya estructura es similar a la elipticina.



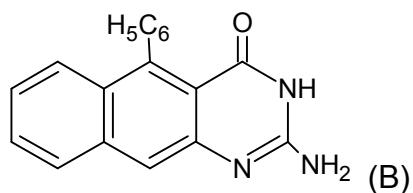
Elipticina

Se encontró que el MDPTQ es mas toxica para líneas celulares de la leucemia que para otros carcinomas, por lo cual causa la apoptosis de dichas células.

En octubre del 2007 Abdel Rahman y col⁽³⁴⁾ sintetizaron una serie de derivados quinolínicos como por ejemplo:



El cual fue reducido en polvo de Zn y acido acético a:



(A) Presentó actividad anti-microbial y (B) anti-inflamatoria y analgésicas.

CAPÍTULO III

Objetivo general

- Sintetizar una serie de intermediarios claves para la obtención de 4-amino-3-carboxiquinolinas y estudio de las propiedades de las 4 aminoquinolinas mediante modelaje molecular.

Objetivos específicos

- Sintetizar 4-cloro-3-carboxiquinolinas sustituidas en la posición 8 utilizando un método sintético adecuado
- Purificar los compuestos sintetizados mediante técnicas cromatográficas de columna.
- Caracterizar los productos mediante técnicas de espectroscopia, H^1 RMN y C^{13} RMN.
- Obtener las estructuras de las conformaciones más estables de los compuestos en estudio mediante Dinámica Molecular.
- Calcular los parámetros moleculares correspondientes.

CAPÍTULO IV

PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos

- o-toluidina (Aldrich)
- o-cloroanilina (Aldrich)
- o-hidroxianilina (Aldrich)
- o-nitroanilina (Merck)
- Ácido o-aminobenzoico (Merck)
- o-metoxianilina (Merck)
- HCl (Riedel-de Haen)
- NaHCO₃ (Merck)
- POCl₃ (Merck)
- N,N – dimetiletilendiamina (Aldrich)

Solventes

- Benceno*
- Tolueno*
- Cloroformo (Aldrich)
- Diclorometano (Aldrich)
- Hexano*
- Metanol*
- Etanol*
- Acetato de etilo*

(*) Destilado

Cromatografía Capa Fina (ccf)

Se utilizó como adsorbente sílica gel Merck DC-60F54, capas de 0,2 mm de espesor en placas de aluminio.

Cromatografía de Columna (cc)

Se utilizó como soporte sílica-gel de Aldrich, 60 Å, con un área de superficie de 500 m²/g y un volumen de 0,75 cm³/g / 70-230 mesh.

Puntos de Fusión

Se determinaron en un fusiómetro Electrothermal 9100, 15 v, 45 w, 50/60 Hz.

Espectros de Infrarrojo

Tomados en un IR Thermo Nicolet Nexus. 470 FT E.F.P

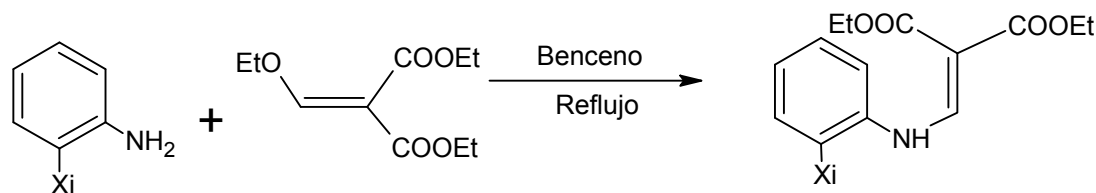
Espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protones y Carbono (RMN-¹H y RMN-¹³C)

Se tomaron en un instrumento JEOL (270 MHz).

Síntesis.

Síntesis de acrilatos:

Se mezclaron cantidades equimolares de la anilina sustituida en posición orto y de etoximetilenmalonato de dietilo en benceno, se colocó en reflujo por 45 minutos con agitación constante. Se dejó enfriar y se extrajo la amina que no reaccionó con HCl diluido al 10%. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y evaporó el solvente a presión reducida. Luego se recristalizó el acrilato con una mezcla MeOH/H₂O.



Donde Xi= Cl, CH₃, NO₂, OCH₃, OH, COOH

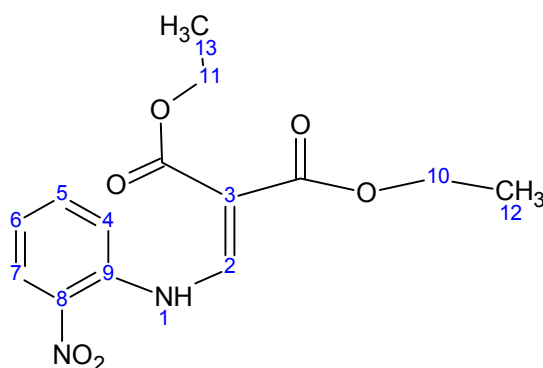
Compuesto	Xi	% Rendimiento	Pto. de fusión±1°C
1.1	OCH ₃	78,7	50-52
2.1	Cl	89,6	95-97
3.1	COOH	63,8	125-127
4.1	OH	91,2	143-145
5.1	CH ₃	85,3	60-62
6.1	NO ₂	52,5	100-102

Tabla 1: Rendimientos y puntos de fusión (no corregidos) de los acrilatos sintetizados

Datos espectroscópicos:

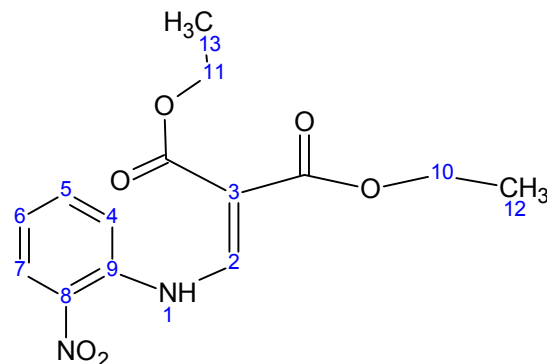
Compuesto	N-H (cm ⁻¹)	C=O(cm ⁻¹)	C-O(cm ⁻¹)
6.1	3185,07	1690,57	1228,42

Tabla 2: Espectros de infrarrojo



δ (ppm)	Tipo de señal	Asignación
1,27	2 tripletes	2x(-O-CH ₂ CH ₃)
4,24	2 cuartetos	2x(-O-CH ₂ CH ₃)
7,84	Doblete de doblete	2H (6 y 4) aromáticos
7,32	Triplete de doblete	1H (5) aromático
8,21	Doblete	1H (2) aromático
8,54	Doblete	NH-CH=C-
12,30	Doblete	NH-CH=C-

Tabla 3: Desplazamientos químicos obtenidos a partir
del RMN de protones para el compuesto 6.1



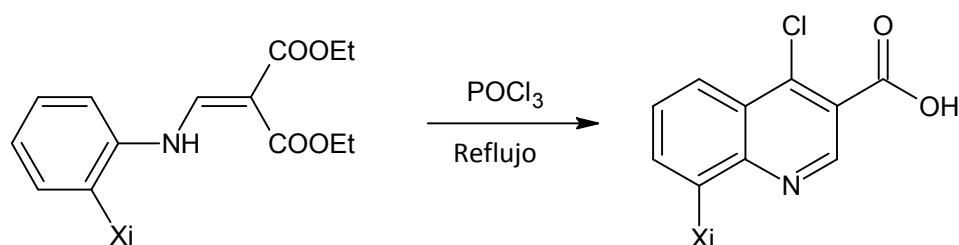
δ (ppm)	Asignación
14,74	2x(-O-CH ₂ CH ₃)
60,78	2x(-O-CH ₂ CH ₃)
98,55	NH-CH=C-
118,48	NH-CH=C-
124,42	1C (9) aromático
126,84	1C (7) aromático
135,88	1C (5) aromático
137,33	2C (6 y 4) aromáticos
149,63	1C (8) aromático
165,18	C=O
166,96	C=O

Tabla 4: desplazamientos químicos obtenidos a partir del

RMN de ¹³C para el compuesto 6.1.

Ciclación de los acrilatos y obtención de 4-cloroquinolinas:

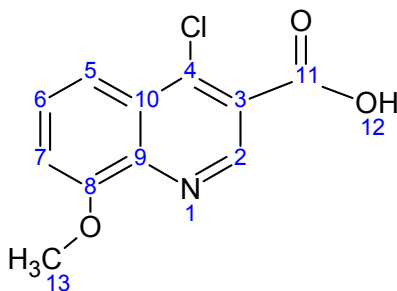
Se mezcló el acrilato con POCl_3 (exceso) fué calentado bajo reflujo durante 6 horas y media se dejó enfriar. Luego se vertió el crudo sobre una mezcla de agua/hielo. Se neutralizó la solución con NaHCO_3 sólido posteriormente se extrajo con CH_2Cl_2 . Se evaporó el solvente a presión reducida para obtener la 4-cloroquinolina. Se purificó por cromatografía de columna empleando una mezcla cloroformo/tolueno con una relación 6:4.



Compuesto	Xi	% Rendimiento	Pto. de fusión $\pm 1^\circ\text{C}$
1.2	OCH_3	56,15	155-158
2.2	Cl	NA	NA
3.2	COOH	42,38	137-139
4.2	OH	12,06	133-135
5.2	CH_3	24,13	90-92
6.2	NO_2	65,47	118-121

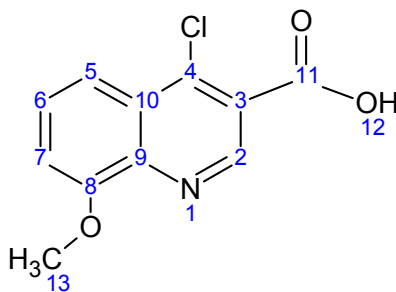
Tabla 5: puntos de fusión (no corregidos) y rendimientos de las 4-quinolinas sintetizadas.

Datos espectroscópicos:



δ (ppm)	Tipo de señal	Asignación
12,617	Banda ancha	1 OH
8,93	Singlete	1H (2) aromático
7,97	Doblete	1H (7) aromático
7,39	Triplete	1H (6) aromático
7,29	Doblete	1H (5) aromático
4,00	Singlete	OCH ₃

Tabla 6: señales observadas en el espectro de protones del compuesto 1.2



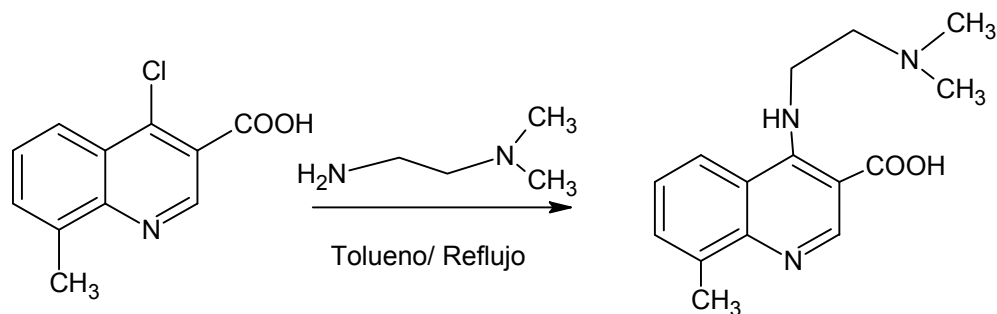
δ (ppm)	Asignación
55,74	OCH ₃
111,95	1C (7) aromático
113,21	1C (6) aromático
116,82	1C (5) aromático

125,45	1C (10) aromático
127,25	1C (9) aromático
130,39	1C (2) aromático
145,71	1C (3) aromático
149,26	1C (4) aromático
170,66	1C (8) aromático
177,78	C=O

Tabla 7: desplazamientos obtenidos a partir del RMN de ^{13}C para el compuesto 1.2

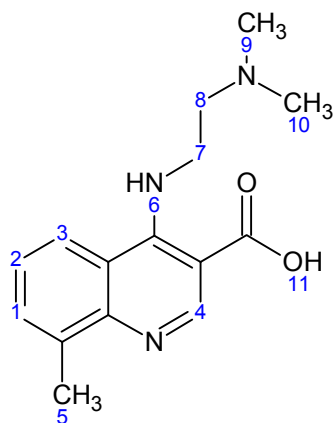
Síntesis de 4-aminoquinolinas:

Una mezcla de la 4-cloroquinolina sustituida con N, N-dimetiletildiamina en tolueno fue calentada bajo reflujo durante 17 horas, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente, se realizaron lavados con agua, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, fue evaporado el solvente a presión reducida, el producto obtenido fue purificado por cromatografía de columna con diclometano.



Producto obtenido: 9,2 mg

Datos espectroscópicos:



δ (ppm)	Tipo de señal	Asignación
10,65	Banda ancha	N-H y OH
9,34	Singlete	1H (4) aromático
7,36-7,23	Multiplete	3H (1,2 y 3) aromáticos
2,36	Singlete	-CH ₃ (5)

Tabla 8: señales observadas en el espectro de protones del compuesto 5.3

Modelaje molecular

Dinámica Molecular

Se construyó el modelo molecular de las 3-carboetoxi-4-aminoquinolinas sustituidas en la posición 8 y se optimizó previamente utilizando métodos de mecánica molecular empleando el campo de fuerzas MM2. Se determinó la estructura de menor energía realizando una simulación de dinámica molecular a 300 K por 10 ps, aplicando el campo de fuerza MM2 implementado en el programa CAChe 7.1⁽³⁶⁾ para Windows.

Propiedades Termodinámicas y QSAR

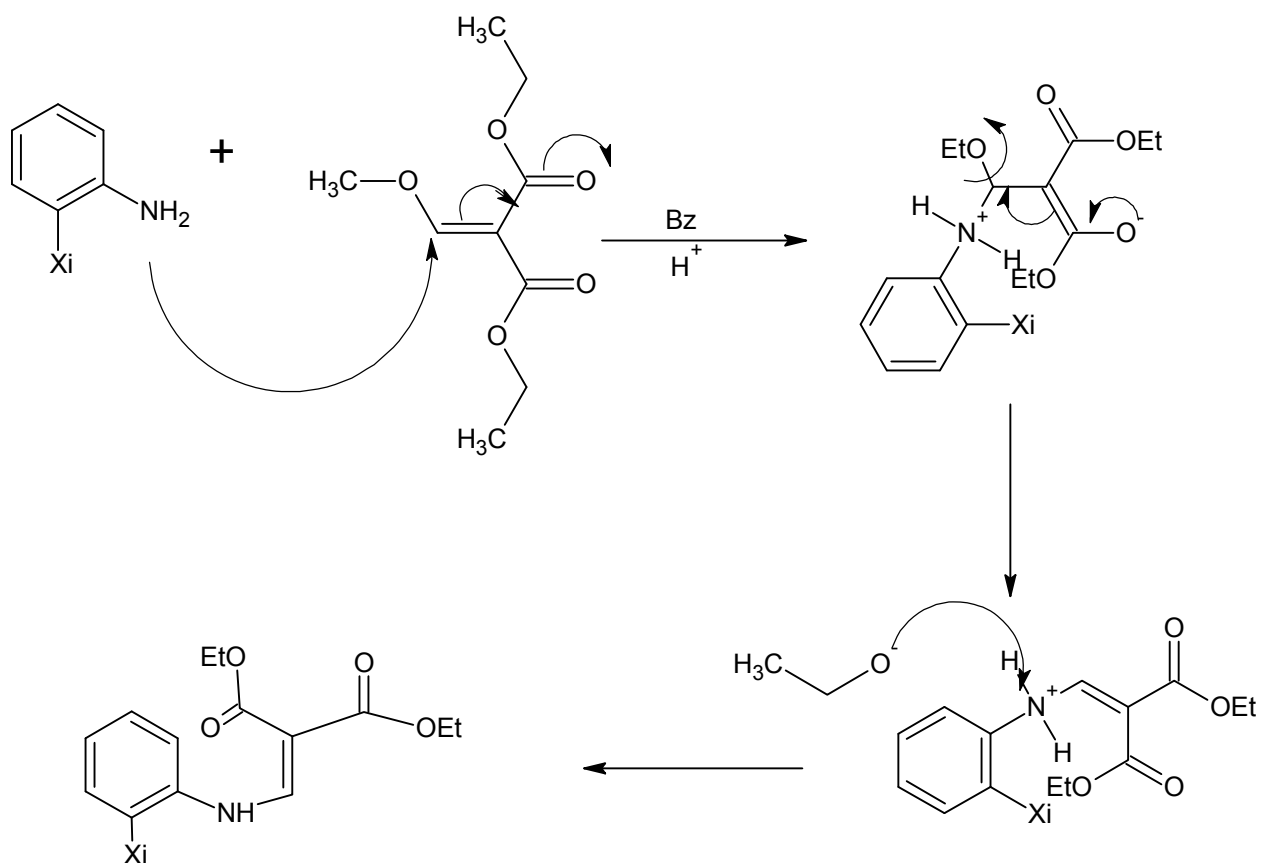
Las conformaciones de baja energía fueron empleadas para realizar cálculos semiempíricos, empleando el modelo PM3 en vacío, utilizando el algoritmo gradiente conjugado Polar-Ribiere y con RMS de 0,01 Kcal/Åmol implementado en HYPERCHEM 7.5⁽³⁷⁾, SPARTAN 0.2⁽³⁸⁾ y GAUSSIAN 98⁽³⁹⁾, las propiedades moleculares calculadas incluyen mapas de potencial electrostático, mapas de densidad de carga, energías HOMO-LUMO, $E_{\text{HOMO}}-E_{\text{LUMO}}$, momento dipolares, calores de formación, densidad de carga (Mülliken), energía de solvatación, coeficiente de partición octanol/agua (log P), polarizabilidad, dureza, área superficial, volumen y parámetros termodinámicos entalpía, entropía y energía libre de Gibbs (H, S, G).

CAPÍTULO V

Resultados y Discusiones

Síntesis de acrilatos:

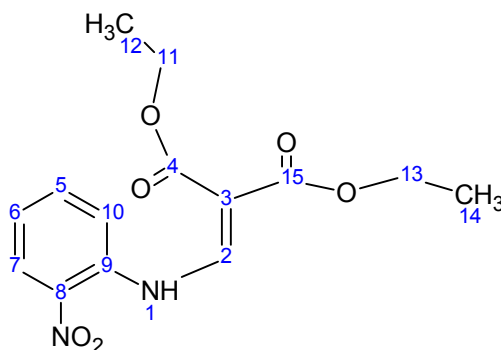
Esta síntesis se inició con la formación del acrilato deseado a partir de las anilinas sustituidas en la posición orto y etoximetilenmalonato de dietilo. El mecanismo propuesto es el siguiente:



Donde el primer paso el par de electrones de la amina ataca al doble enlace del carbono α en el malonato, provocando así un movimiento del par de electrones hacia el ester, asistiendo así la posterior salida del grupo EtO^- . Este extrae el protón de la amina cargada.

Debido a que se sintetizó una serie de acrilatos con distintos sustituyentes en la misma posición orto, se discutirá el espectro para uno de ellos.

Para el caso del sustituyente nitro, se obtuvo un sólido amarillo en forma de agujas con un rendimiento de 52,5%.



En el espectro de RMN¹H (espectro 5, tomado en DMSO deuterado) se observan 2 tripletes con una integración relativa de 5,17 centrado en 1,28 ppm correspondiente a los protones de los metilos 12 y 14.

Entre 4,29ppm y 4,12ppm se encuentra dos cuartetos correspondientes a protones de C₁₁ y C₁₃, cada uno de los cuartetos integra para 1,37 y 1,42.

En la zona aromática se observaron una serie de señales correspondientes a cada uno de los protones aromáticos. Entre 7,36ppm y 7,30ppm se encuentra un triplete de doblete, el cual al protón de C₅ (1H, J=1,99 Hz; J=3,62 Hz). Luego entre 7,87ppm y 7,78ppm se observa un doblete de doblete el cual integra para 1,92, se asigna a los protones de C₆ y C₁₀ (2H, J=6,94 Hz; J=8,56 Hz) el protón C₁₀ está acoplado orto con C₅ al igual que el protón de C₆. Además, se observa entre 8,24ppm y 8,21ppm un doblete cuya integral relativa es de 0,97 el cual corresponde al protón de C₇. (1H, J=8,26 Hz) el cual esta acoplado orto con C₆.

Por otro parte, entre 8,54ppm y 8,49ppm se observa un doblete correspondiente a un protón olefínico (C_2) el cual se acopla con el protón de la amina y presenta una constante de acoplamiento igual a 12,85 Hz.

Finalmente entre 12,30ppm y 12,26ppm se observa un doblete correspondiente al protón que está enlazado directamente con el nitrógeno con un $J = 12,85$ Hz.

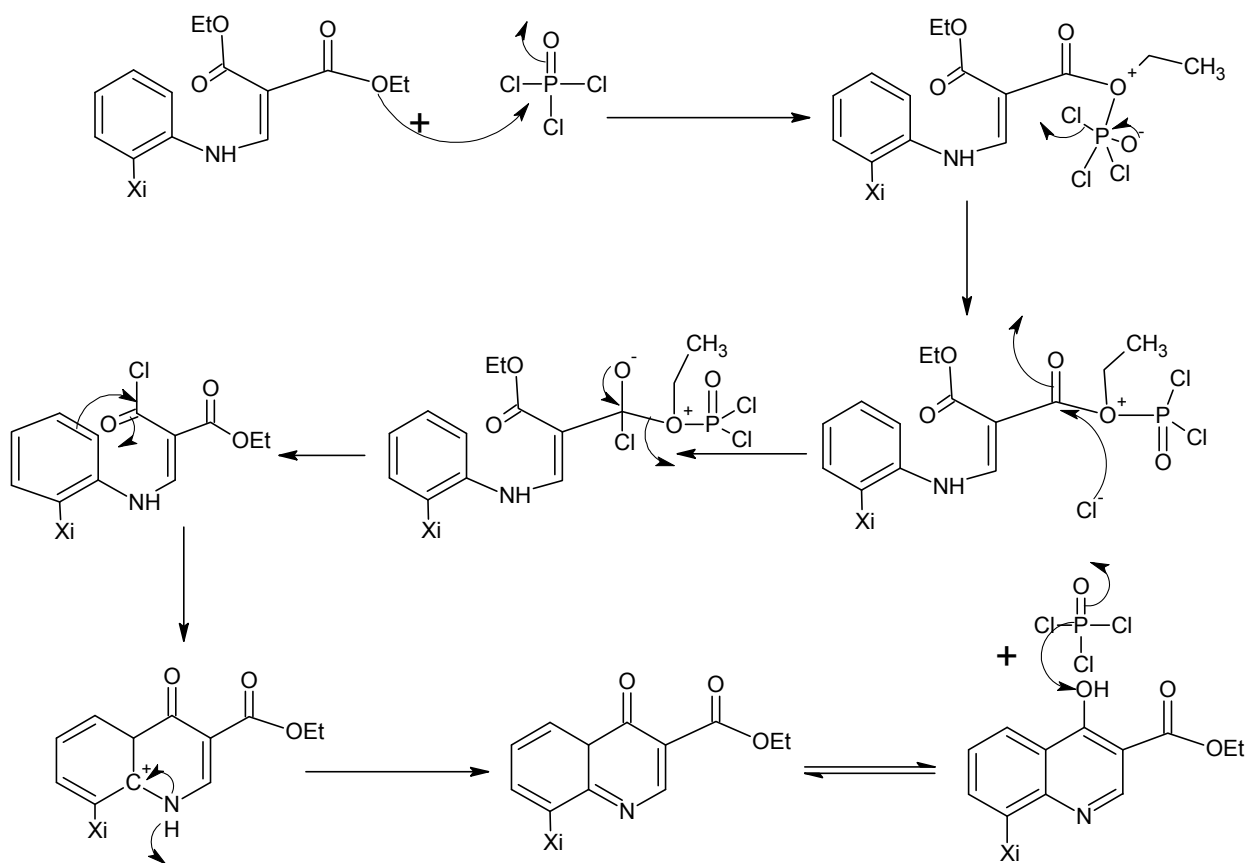
Analizando en detalle el espectro de RMN¹³C (espectro 6, tomado en DMSO deuterado) de este mismo compuesto observamos 13 señales correspondientes a cada uno de los carbonos presentes en la molécula.

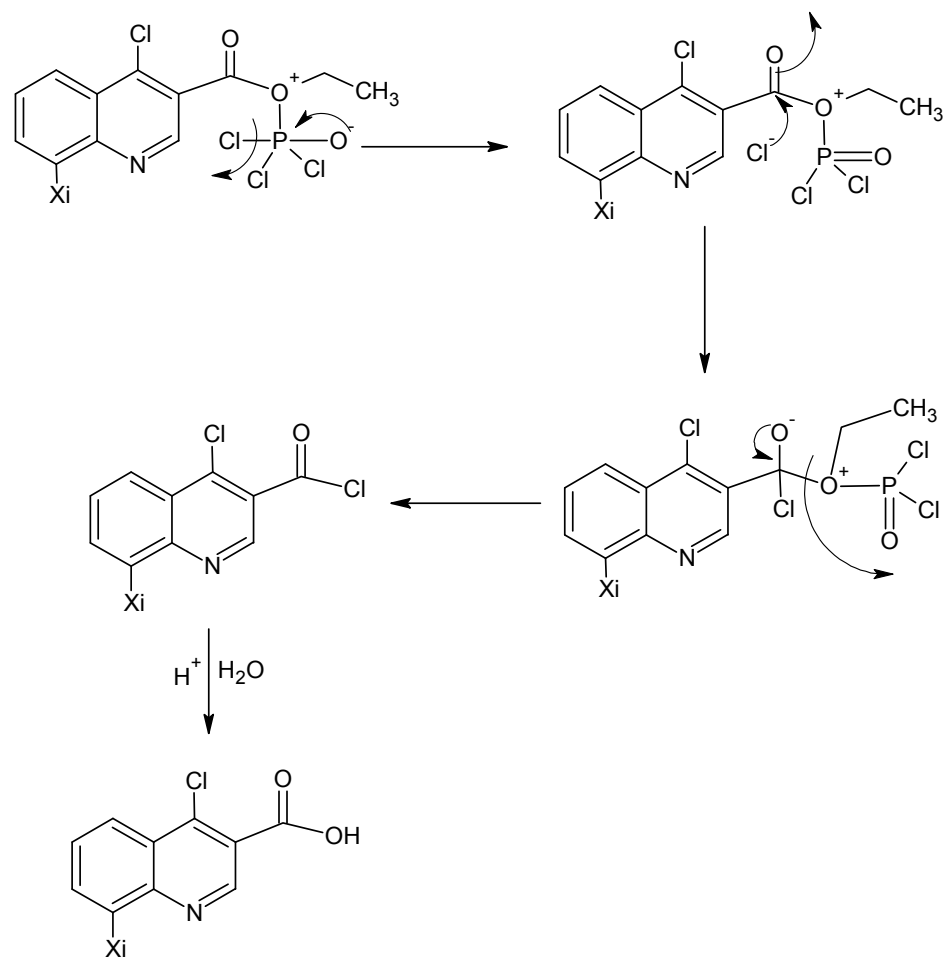
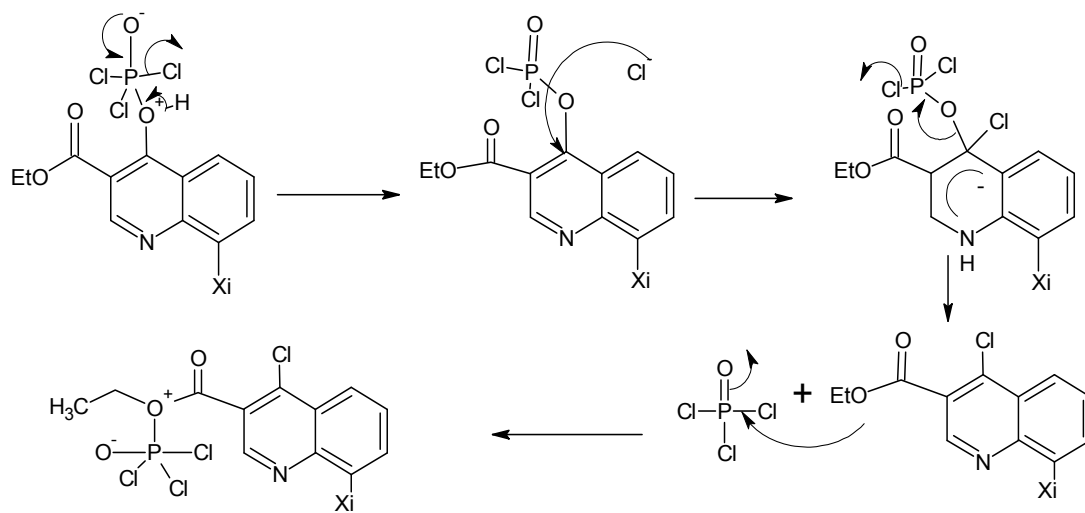
Las señales de 166,95ppm y 165,17ppm corresponden a los dos carbonos carbonílicos. Los carbonos aromáticos se encuentran en el rango de 149,65 ppm a 124,42ppm. En 98,56ppm se observa una señal característica de los carbonos olefínicos, esta señal corresponde a C_2 al igual que en 118,49ppm corresponde a C_3 . Una señal en 60,78ppm corresponde a C_{12} y a C_{14} . Por último una señal en 14,74ppm corresponde a C_{11} y C_{13} .

En el espectro de IR (espectro 7, tomado en película líquida) mostró una banda ancha y débil centrada en $3185,07\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H. En $1690,57\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda intensa correspondiente a la vibración de tensión del enlace C=O de los grupos éster y en $1228,42\text{ cm}^{-1}$ aparece una banda de intensidad media correspondiente a la vibración de tensión C-(C=O)-O de los grupos éster. Entre $3086,78\text{ cm}^{-1}$ y $2906,94\text{ cm}^{-1}$ aparecen las bandas de vibración de los enlaces HC_{sp^3} .

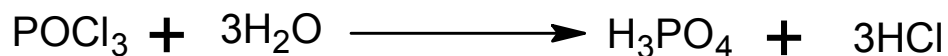
Ciclación de los acrilatos y obtención de las 4-cloro-quinolinas:

Una vez obtenidos todos los acrilatos, estos fueron ciclados por calentamiento en presencia de POCl_3 para la obtención de las 4-cloro-quinolinas. Debido a que esta ruta es planteada por primera vez en este trabajo el mecanismo propuesto es el siguiente:

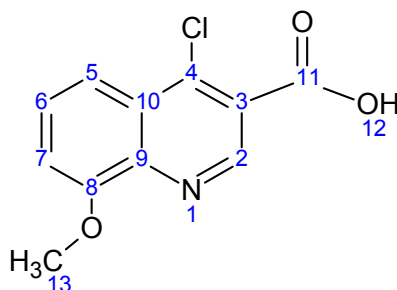




Se obtiene el cloruro de acilo y este cicla por medio de una sustitución electrofílica aromática, luego de obtener la quinona esta pasa por medio de un equilibrio ceto-enólico a su forma más estable en este caso su forma enólica ya que así se gana en aromaticidad. Posteriormente otra molécula de POCl_3 asiste la formación de la 3-carboetoxi-4-cloro-quinolina por medio de una sustitución nucleofílica aromática. Al haber un exceso de POCl_3 en el medio este sigue reaccionando para formar de nuevo un cloruro de acilo con el éster, el cual al ser tratado posteriormente con agua con hielo hidroliza el cloruro de acilo para obtener así finalmente la 3-carboxi-4-cloro-quinolina. Recordando que el POCl_3 que no reaccionó al entrar en contacto con el agua produce ácido fosfórico teniendo así las condiciones óptimas para una hidrólisis.



En el caso del grupo metoxi se obtuvo un sólido de color blanco con un punto de fusión de (155-158) °C y un rendimiento de 56,15%.



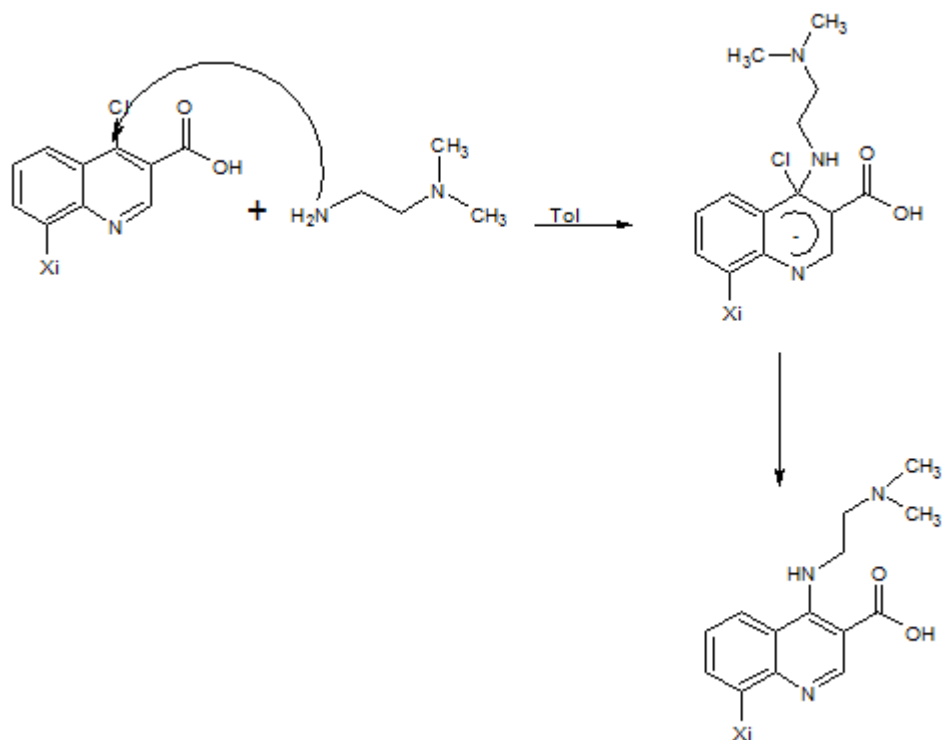
En el espectro de RMN^1H (espectro 9, tomado en MeOH deuterado) se observa un singlete en 3,09ppm correspondiente a los tres hidrógenos de grupo metoxi. Luego en la zona aromática observamos un doblete el cual corresponde a un hidrogeno (C_5)

con un $J = 7,56$ Hz. Un triplete en 7,38ppm correspondiente al hidrogeno de C_6 (1H, $J = 7,82$ Hz; $J = 8,1$ Hz) el cual está acoplada orto con C_5 y C_7 . Un doblete en 7,96ppm correspondiente al protón de C_7 (1H, $J = 8,37$ Hz). También se observa un singlete centrado en 8,93ppm correspondiente a C_2 es muy importante destacar que este desplazamiento concuerda con lo reportado en la literatura ⁽¹⁾. Por último en 12,61ppm se encuentra una banda ancha correspondiente al protón del ácido.

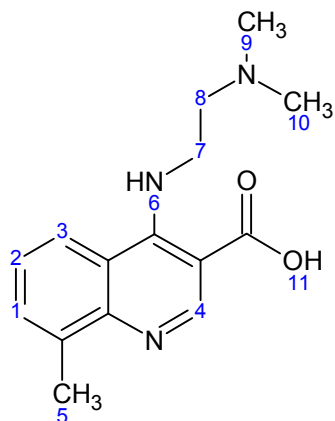
Analizando el espectro de RMN¹³C de este compuesto observamos que presenta un total de 11 señales correspondientes a los 11 carbonos que presenta la molécula, donde se observa una señal en 55,74ppm correspondiente al carbono del grupo metoxi. Las señales de los carbonos aromáticos van de 111,95ppm hasta 170,66ppm siendo esta última de gran interés por el alto valor de la misma, esto se debe a que por alguna razón al tener Cl en la posición 4 y el carboxi en la posición 3 afecta de alguna manera el desplazamiento del carbono 8. Por último la señal observada en 177,78ppm corresponde al carbono carbonílico del ácido.

Síntesis de 4-aminoquinolinas:

Una vez obtenida la quinolina sustituida con cloro en la posición 4, se procedió a sustituir el halógeno con una cadena aminoalquílica (N,N-dimetilendiamina). Esta reacción va vía sustitución nucleofílica aromática cuyo mecanismo es el siguiente:



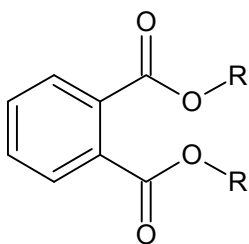
El nucleófilo ataca al átomo de carbono donde se encuentra el grupo saliente (Cl), provocando que se deslocalice una carga negativa en el anillo y para luego generar la aromaticidad sale el cloro que se encuentra en posición 4. En el caso del grupo metil se obtuvo un aceite de color amarillo. Una cantidad de 9,2mg.



En el espectro de RMN¹H (espectro 11 tomado en CH₃Cl deuterado) se observaron ciertas señales que sugieran la presencia de este compuesto en la muestra como por ejemplo una banda ancha en 10,65ppm correspondiente a los protones del ácido y de la amina que al ser intercambiables las señales se solapan y se observa una sola. Un singlete en 9,34ppm correspondiente a H4, un multiplete entre 7,36ppm y 7,23ppm correspondiente a H5, H6 y H7. Por último un singlete en 2,36ppm correspondiente al grupo metil.

Como se puede observar en el espectro la muestra no se encuentra pura, dificultando así la identificación de ciertos protones como lo son los grupos CH₂ y CH₃ de la cadena aminoalquílica.

Una de las impurezas en la muestra se debe a la presencia de ftalatos por las señales observadas en la zona aromática entre 7,78ppm y 7,48ppm. Además del cuarteto entra 4,47ppm y 4,39ppm. Los ftalatos ó ésteres de ftalato son compuestos principalmente empleados como plastificadores (sustancias añadidas a los plásticos para incrementar su flexibilidad). Los ftalatos se encuentran principalmente en los solventes orgánicos que se utilizan para la purificación de los compuestos (CH₂Cl₂).

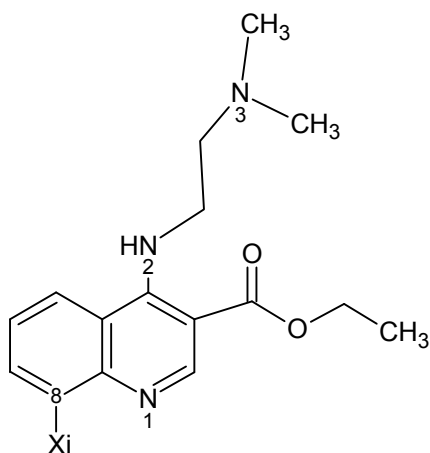


Estructura química general de los ftalatos.

Otra observación importante acerca de este RMN¹H es que el producto de interés se encuentra en menor proporción y se ve rastros del producto de partida, esto se debe a que el Cl en posición 4 puede formar puentes de hidrógeno con el carboxi en posición 3, lo que dificulta el ataque nucleofílico de la amina, resultando 17 horas insuficientes para una total sustitución.

Modelaje Molecular

Para facilitar el análisis cada compuesto fué enumerado de siguiente manera:



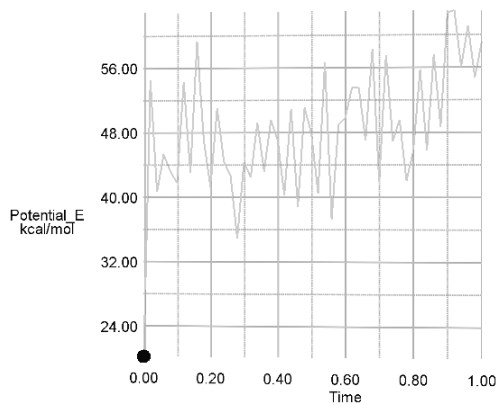
Numero	Xi	Compuesto
1	OCH ₃	3-carboetoxi- 8- metoxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino) quinolina
2	Cl	3-carboetoxi- 8-cloro-4-(N,N-dimetilaminoetilamino) quinolina
3	COOH	3-carboetoxi- 8- carboxi-4-(N,N-dimetilaminoetilamino) quinolina
4	OH	3-carboetoxi- 8- hidoxi-4-(N,N-

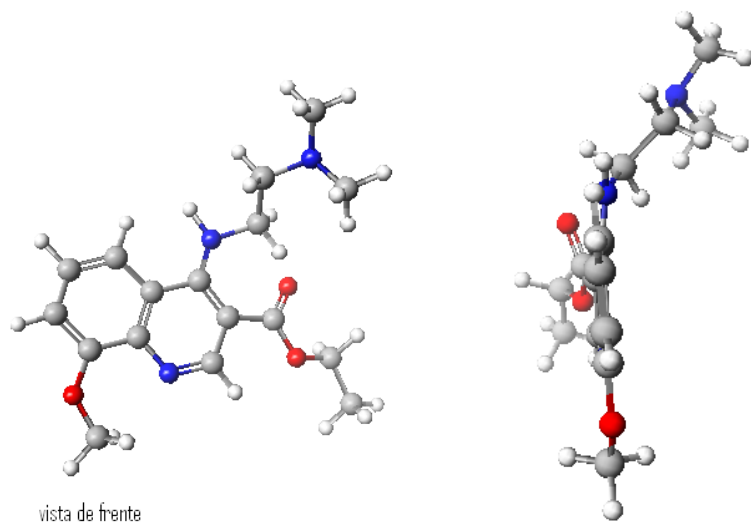
		dimetilaminoetilamino) quinolina
5	CH ₃	3-carboetoxi- 8- metil-4- (N,N- dimetilaminoetilamino) quinolina
6	NO ₂	3-carboetoxi- 8- nitro-4- (N,N- dimetilaminoetilamino) quinolina

Tabla 9.- Numeración de compuestos según el sustituyente

Dinámica Molecular

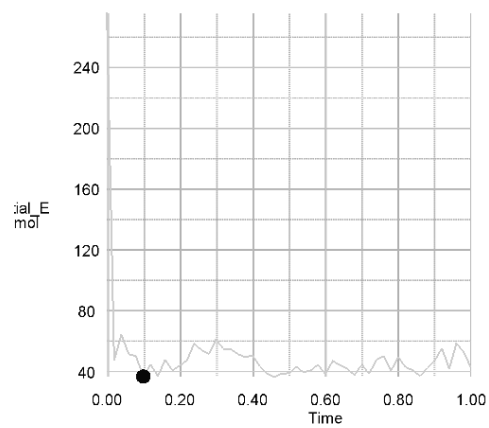
Las conformaciones de menor energía obtenidas para toda la serie se presentan a continuación:





vista de frente

Figura 8 - compuesto 1, (8-metoxi).



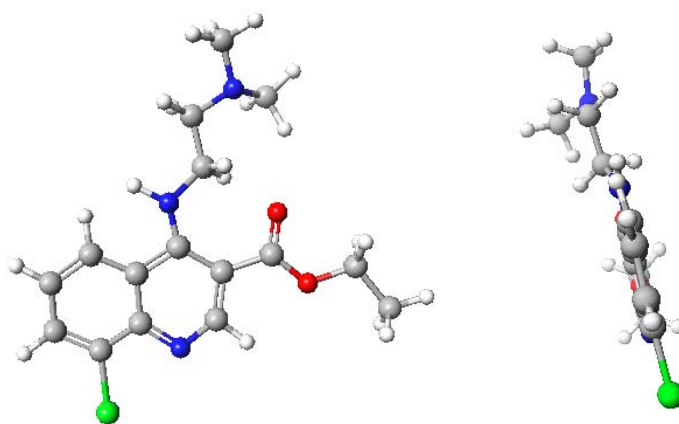


Figura 9.- compuesto 2, (8-cloro)

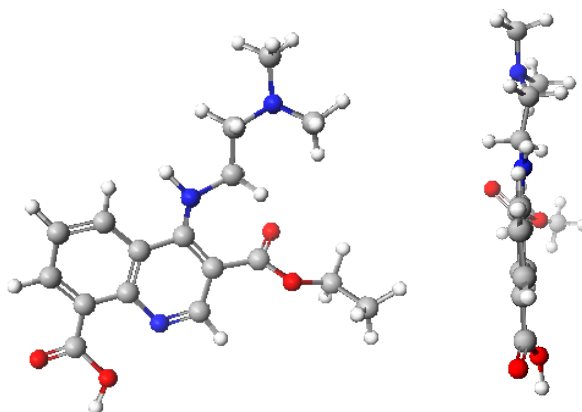
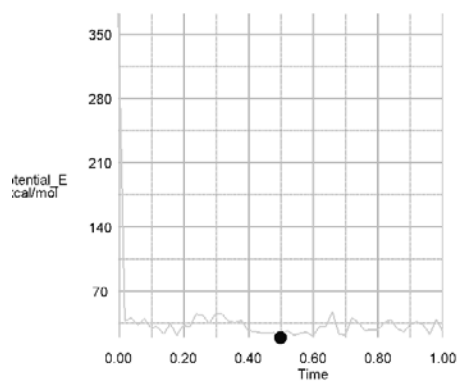


Figura 10.- compuesto 3, (8-carboxi).

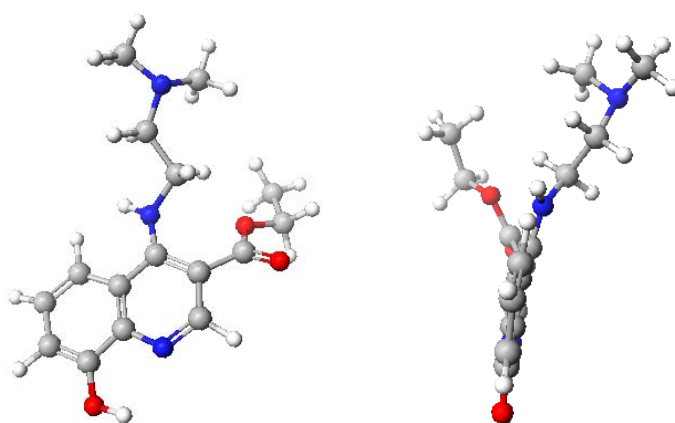
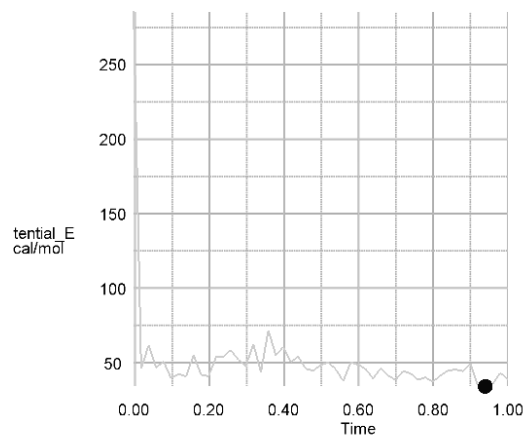


Figura 11.- compuesto 4, (8-hidroxi).

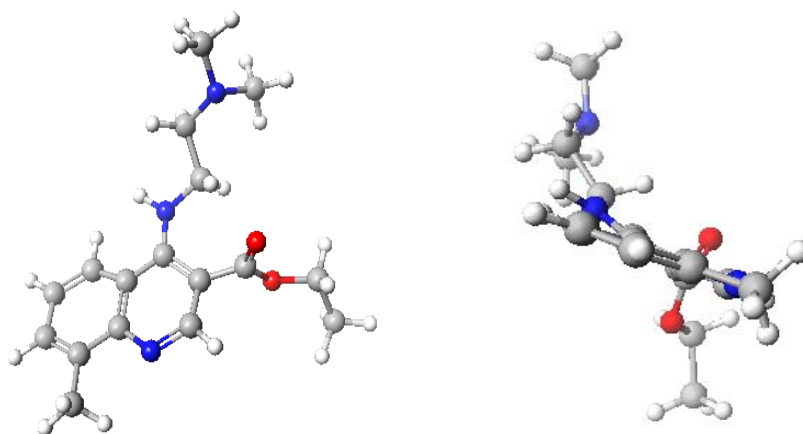
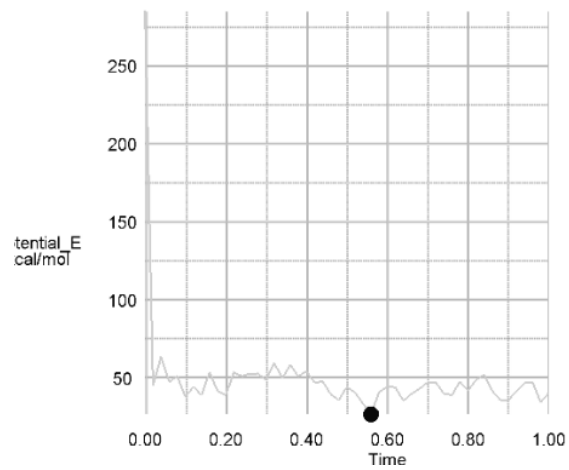


Figura 12.- compuesto 5, (8-metil).

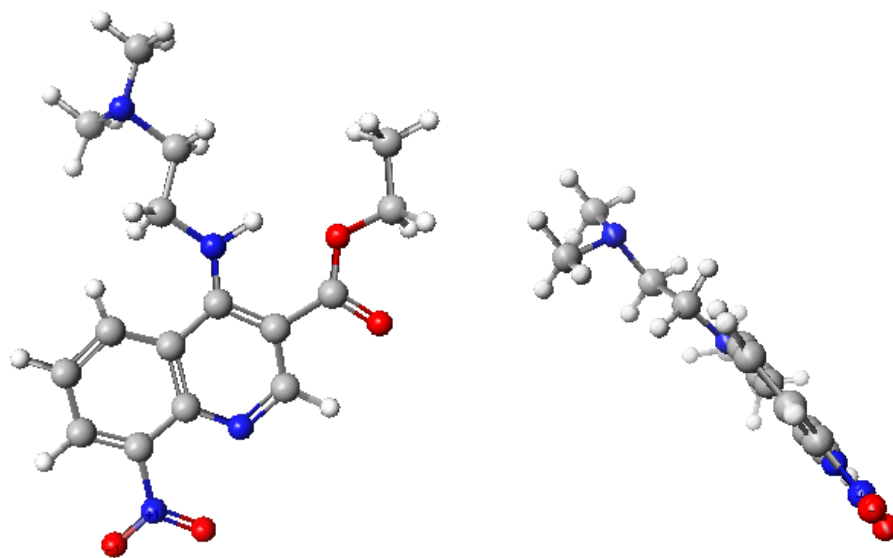
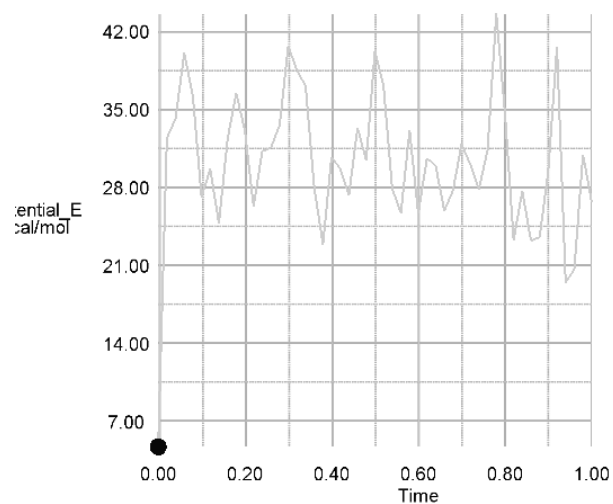


Figura 13.- compuesto 6, (8-nitro).

El análisis de la conformación de menor energía muestra que se tienen posiciones diferentes para la cadena aminoalquílica y para el grupo éster dependiendo de los sustituyentes, con respecto al anillo quinolínico. Para el caso de los atractores de electrones (Cl, NO₂ y COOH), la cadena correspondiente al grupo éster se encuentra en el plano del anillo quinolínico mientras que la cadena aminoalquílica sale del plano a

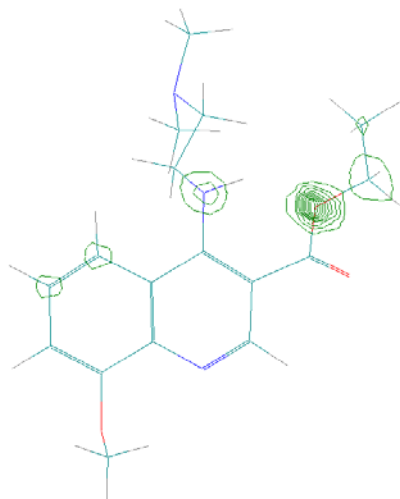
diferencia de los casos donde los sustituyentes son dadores de electrones (OCH₃, OH y CH₃) en donde ambas cadenas salen del plano de la molécula.

Estas estructuras fueron refinadas posteriormente aplicando el método de estructura electrónica semiempírico PM3 en Hyperchem 7.5⁽³⁷⁾ y hasta un gradiente de 0,01 Kcal/Åmol.

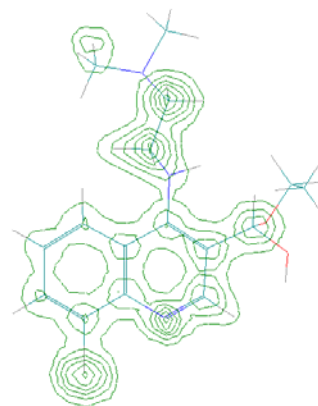
Mapas de densidad de carga

Esta propiedad da una idea de cómo se encuentran distribuidas las cargas espacialmente en una molécula. La densidad de carga es importante al momento de predecir el tipo de interacción que puede existir entre la molécula y el receptor.

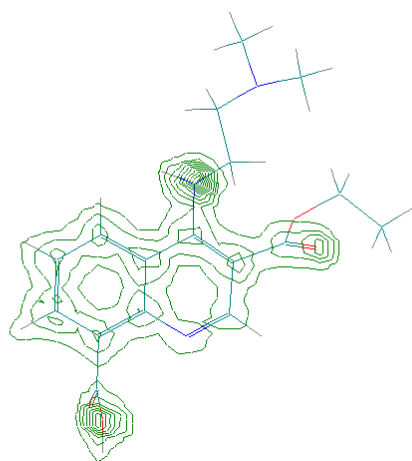
Uno de los mecanismos de acción propuestos para este tipo de estructuras es la interacción intercalativa o no, con fragmentos de ADN de secuencia específica. Este tipo de complejos que se forman entre la droga y el receptor pueden ser estabilizados por la distribución de carga de una determinada molécula (complementaridad de forma y distribución de cargas droga - receptor). A continuación se presentan los mapas de densidad de carga obtenidos con el modelo semiempírico PM3 implementado en Hyperchem 7.5⁽³⁷⁾:



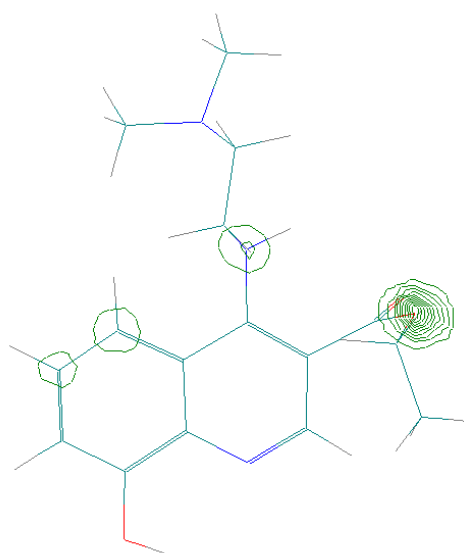
(1) [8-metoxi]



(2) [8-cloro]



(3) [8-carboxi]



(4) [8-hidroxi]

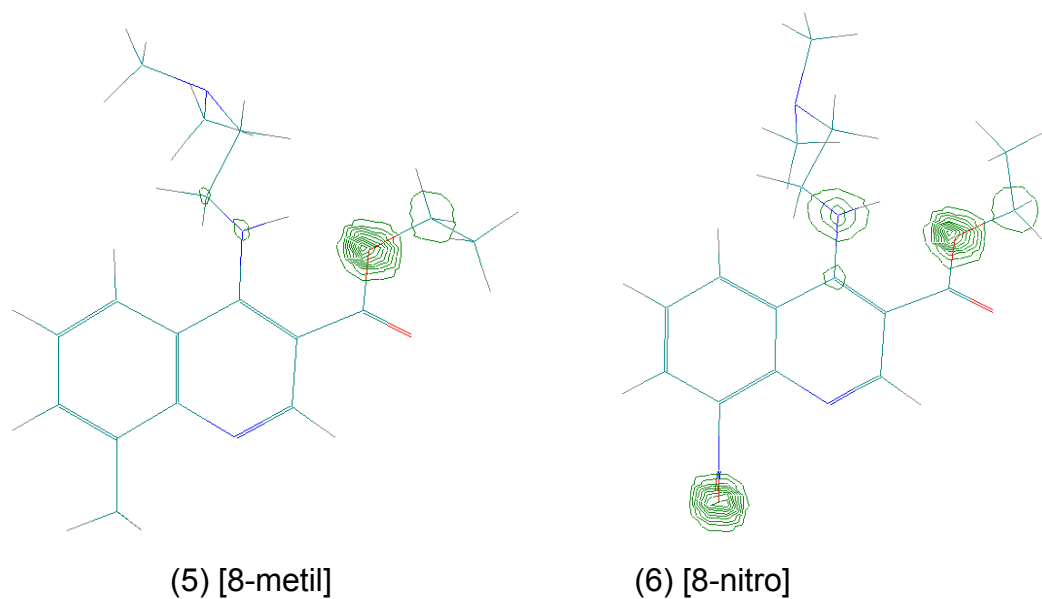


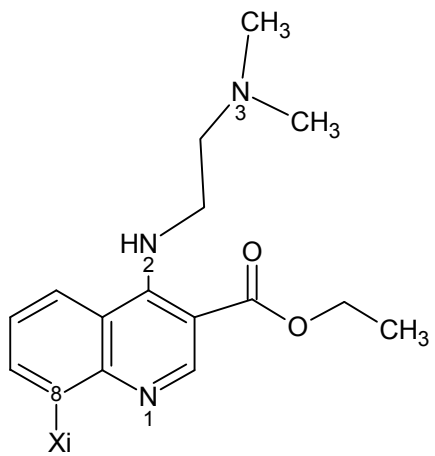
Figura 14.- mapas de densidad.

La densidad de carga se encuentra localizada en distintas zonas de la molécula según el sustituyente que se encuentre en la posición 8. Dichas zonas son principalmente los nitrógenos N_1 , N_2 , y el grupo 3-carboetoxi. Se observa que en el caso de los grupos 8-cloro y 8-carboxi la distribución es más uniforme en relación con la obtenida con los otros sustituyentes en la posición 8, para los cuales la densidad de carga es más localizada. Una descripción más específica y detallada se logra mediante la determinación de las cargas atómicas de las moléculas estudiadas.

Cargas Atómicas

De acuerdo a la química teórica clásica todas las interacciones químicas son de naturaleza electrostática (polar) u orbital (covalente). Las cargas eléctricas en una molécula son manejadas por la fuerza de las interacciones electrostáticas, este hecho ha probado que la densidad electrónica local o cargas, son importantes en muchas reacciones químicas y propiedades fisicoquímicas de los compuestos. Por esto muchos descriptores basados en la carga han sido ampliamente usados como índice de

reactividad química o como medida de interacciones intermoleculares débiles. En la tabla 10 se presenta la distancia de cargas atómicas para los átomos más significativos de los compuestos de interés.



Compuesto	N ₁	N ₂	N ₃	<u>C=O</u>	<u>C=O</u>	O	C ₈	X _i
1(8-metoxi)	-0,095	0,075	-0,063	0,445	-0,381	-0,264	0,081	-0,196
2(8-cloro)	-0,343	-0,439	-0,467	0,338	-0,302	-0,523	0,124	-0,188
3(8-carboxi)	-0,092	0,036	-0,068	0,439	-0,374	-0,254	-0,079	0,449
4(8-hidroxi)	-0,085	-0,115	-0,073	0,408	-0,321	-0,239	0,130	-0,233
5(8-metil)	-0,093	0,004	-0,071	0,443	-0,371	-0,293	-0,048	-0,062
6(8-nitro)	-0,120	0,009	-0,071	0,444	-0,366	-0,295	-0,365	1,329

Tabla 10.- Cargas Mülliken para las 4-Aminoquinolinas sustituidas en la posición 8
(Hyperchem 7.5)

Se tomaron estos átomos principalmente ya que existe un modelo de farmacóforo planteado (figura 7) en donde se cree que estos átomos son los que intervienen en las interacciones compuesto – receptor.

De acuerdo con la tabla anterior se observa que las cargas para los diferentes átomos de las moléculas estudiadas son similares, con algunas excepciones en el carbono 8, el cual se observa un cambio en la carga de negativo a positivo según el sustituyente presente.

Otro cambio importante es el que se presenta en la quinolina sustituida con cloro en donde casi todos los valores de la carga se salen del rango de las demás moléculas, produciendo una distribución de carga más uniforme entre los átomos del farmacóforo, esto se le puede atribuir a que el efecto de resonancia se ve compensado con el efecto atractivo debido al tamaño de los orbitales del cloro que al ser mayor que los orbitales de carbono dificulta la superposición de estos. Obteniéndose como consecuencia que el átomo de cloro sea un sustituyente débilmente desactivante y a su vez es dador de electrones por resonancia.

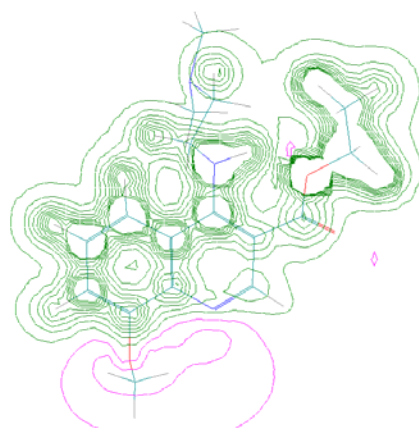
Se puede observar también que las magnitudes entre los átomos de nitrógeno no varían apreciablemente con excepción del nitrógeno 2 que cambia el signo de la carga. La diferencia entre el nitrógeno 2 y el nitrógeno 3 se fundamenta principalmente en que

N_2 está directamente unido al anillo y es una amina secundaria mientras que N_3 es un nitrógeno correspondiente a una amina terciaria.

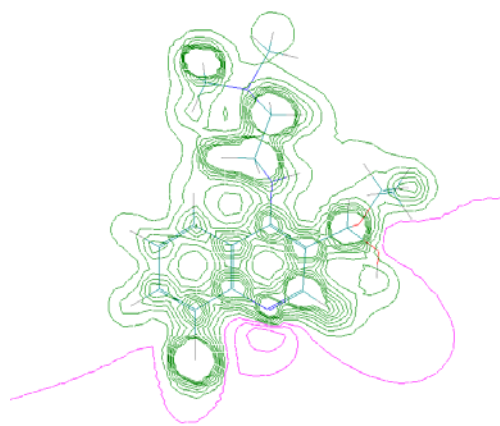
Potencial electrostático:

El potencial electrostático es efectivo para entender la interacción droga-receptor al igual que la densidad electrónica. Este puede hacer comparaciones predictivas acerca de las orientaciones de dichas interacciones, por lo que se asocia a la actividad biológica. Los mapas de potencial electrostático representa la interacción de una carga puntual positiva con los diferentes átomos en la molécula.

A continuación se presentan los mapas de potencial para cada uno de los compuestos estudiados obtenidos en Hyperchem 7.5⁽³⁷⁾:



(1) [8-metoxi]



(2) [8-cloro]

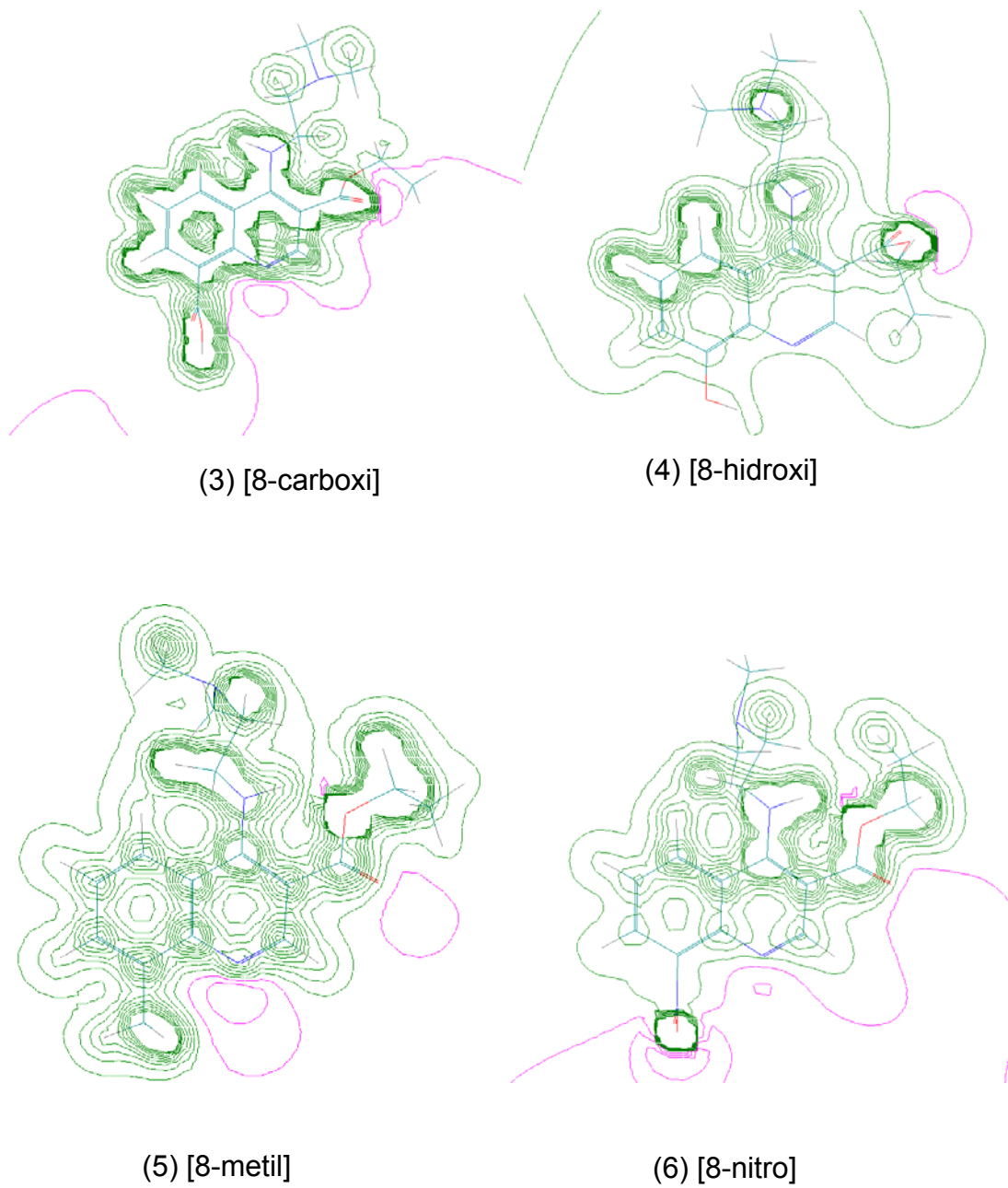


Figura 15.- Mapas de potencial electroestático.

El potencial electroestático es negativo en los átomos mas electronegativos como lo son el oxígeno y los nitrógenos. En los compuestos que poseen sustituyentes dadores por resonancia (OCH_3 y Cl) el máximo potencial lo poseen los átomos de oxígeno del ester en posición 3, N_1 y el grupo en posición 8, mientras que para el caso del OH está concentrado principalmente en el grupo ester. También hay que destacar que aunque el nitrógeno del anillo quinolínico N_1 posee un mayor potencial que el nitrógeno 2.

Debido a la similitud que presentaron los mapas del potencial electroestático se hizo necesario determinar el potencial sobre algunos átomos los cuales pueden ser importantes para la actividad biológica que presenten dichos compuestos, con el objeto de lograr una descripción más precisa.

Compuesto	N ₁	N ₂	N ₃	<u>C=O</u>	<u>C=O</u>	O	C ₈	X _i
1(8-metoxi)	-0,637	-0,822	-0,663	1,066	-0,607	-0,495	-0,061	-0,323
2(8-cloro)	-0,777	-0,823	-0,073	1,020	-0,585	-0,434	-0,314	0,025
3(8-carboxi)	-0,619	-0,791	-0,716	1,110	-0,639	-0,511	-0,580	0,920
4(8-hidroxi)	-0,665	-0,806	-0,736	0,996	-0,586	-0,480	0,102	-0,464
5(8-metil)	-0,730	-0,877	-0,619	0,995	-0,585	-0,513	-0,340	0,132
6(8-nitro)	-0,719	-0,817	-0,683	1,039	-0,592	-0,503	-0,716	1,677

Tabla 11. Potencial electrostático Spartan 2.0

De manera análoga al estudio de la distribución de carga de Mülliken cuando se compara el compuesto 2 (8-cloro) con respecto a los demás sustituyentes se observa un cambio brusco en el potencial electrostático del átomo de nitrógeno N₃ con respecto a los demás potenciales de la serie.

El carbono del carbonilo es el átomo que presenta un mayor potencial positivo, ilustrándose la polarización hacia sobre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, como se observa en los valores.

Los nitrógenos tienen magnitudes similares, presentando potenciales negativos de la misma manera, concordando con lo observado en trabajos anteriores (referencia 29) donde los compuestos más activos hacia la *Leishmania mexicana* mostraron valores de potencial en el N₁ de -0,776 y los menos activos mostraron valores de -0,554. Los potenciales calculados en este trabajo para N₁ están en el rango de -0,619 a -0,777, para los compuestos activos hacia la leishmania mexicana. Esto se ha observado en la serie estudiada en este trabajo. En relación a los nitrógenos de la cadena amino alquílica, N₂ posee un potencial más negativo que N₃ debido a que este último es una amina terciaria mientras que N₂ es una amina secundaria lo cual hace posible que ésta pueda soportar de mejor forma un potencial negativo.

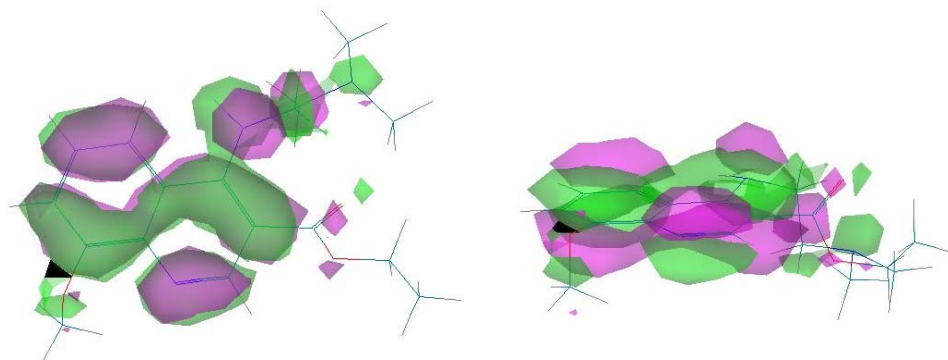
Al observar los valores del potencial existentes sobre el carbono 8 estos poseen un valor negativo a excepción cuando el sustituyente en el carbono 8 es hidroxi, en

donde éste valor es positivo. Este resultado sugiere a que el hidroxilo tiene mayor carácter atractivo que el metoxi donde la presencia del sustituyente CH_3 hace que el efecto de resonancia es mayor lo cual hace que este átomo de oxígeno atraiga menos el potencial. Hay que destacar que ambos grupos son atractores por inducción y dadores por resonancia solo que estos efectos varían ligeramente en función del grupo.

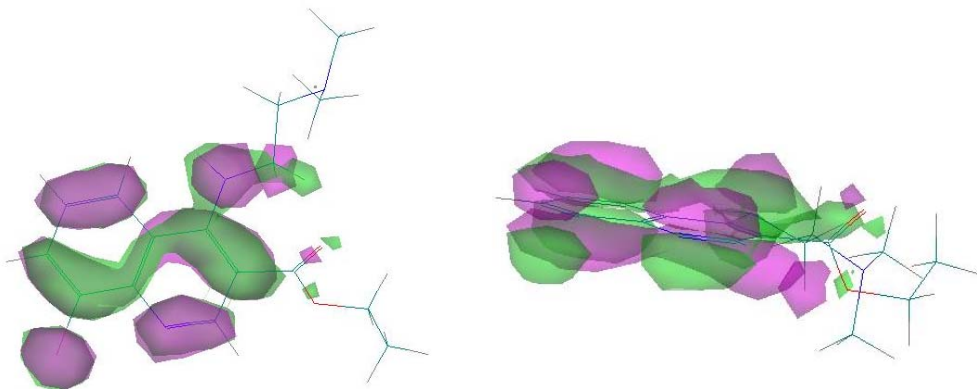
Orbitales frontera (HOMO-LUMO)

Las energías HOMO (orbital molecular de mayor energía ocupado) y LUMO (orbital molecular de menor energía desocupado) son descriptores químico-cuánticos muy populares. Estos orbitales juegan un rol importante en muchas reacciones químicas, siendo responsables de la formación de complejos de transferencia de carga. De acuerdo con la teoría de los orbitales frontera, en la formación de estados de transición la interacción más importante es la existente entre un par de orbitales frontera (HOMO y LUMO).

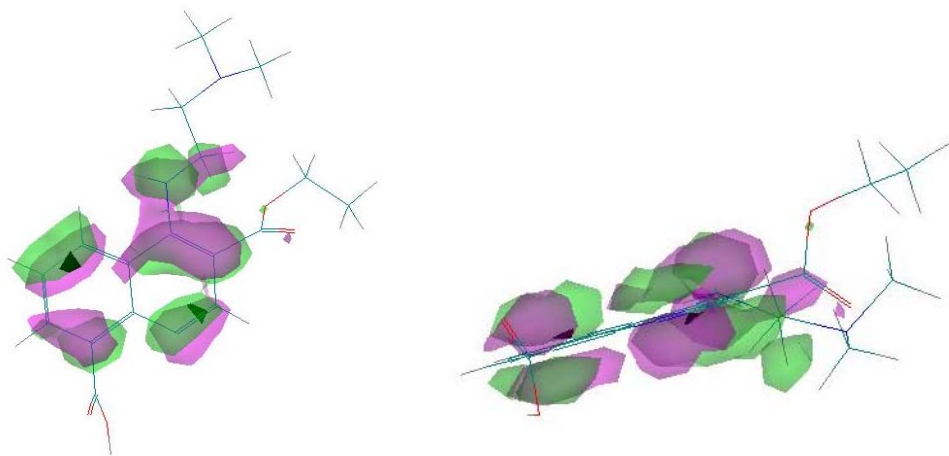
A continuación se presenta las isosuperficies de los orbitales HOMO (figura 13) y LUMO (figura 16) de los compuestos estudiados obtenidos por Hyperchem 7.5⁽³⁷⁾:



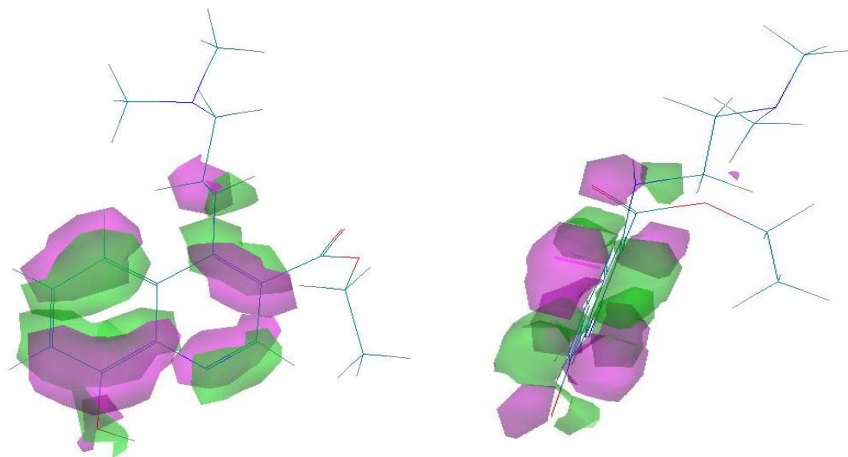
(1) [8-metoxi]



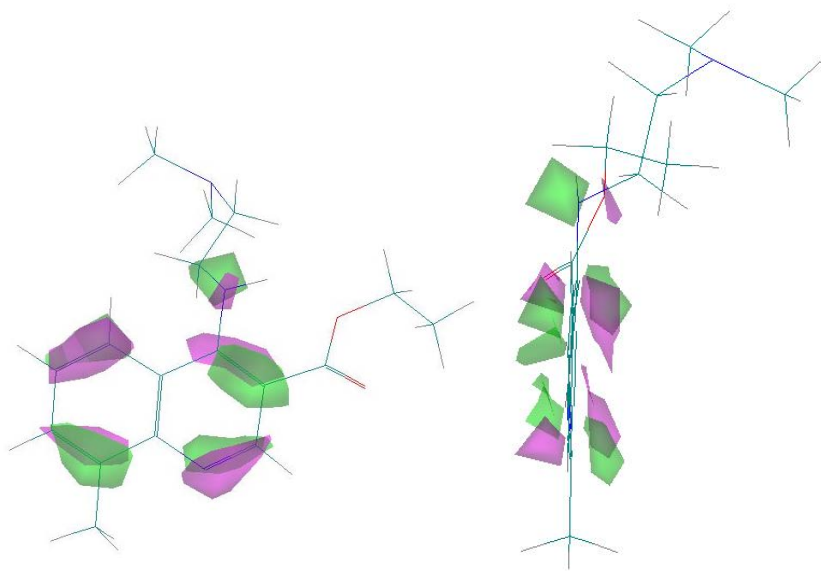
(2) [8-cloro]



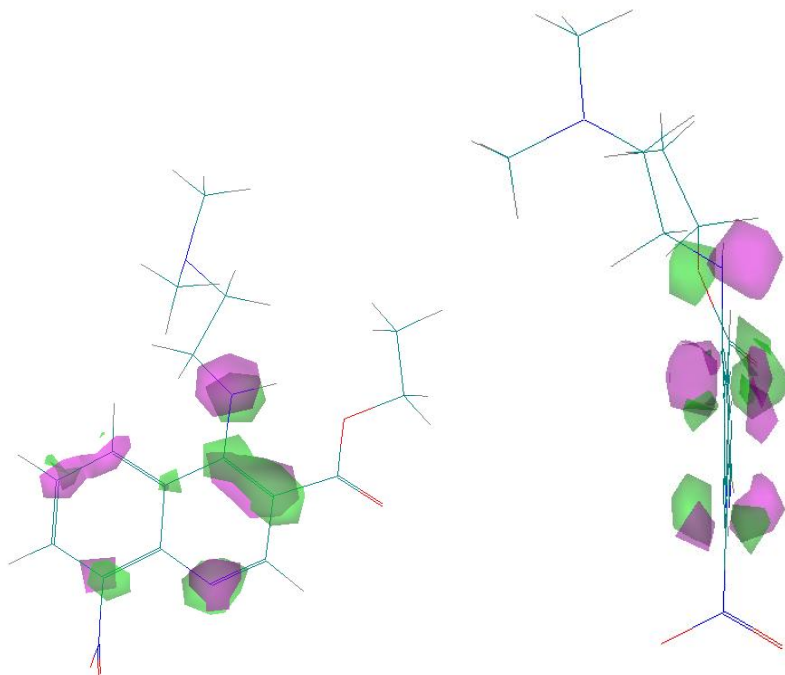
(3) [8-carboxi]



(4) [8-hidroxi]



(5) [8-metil]

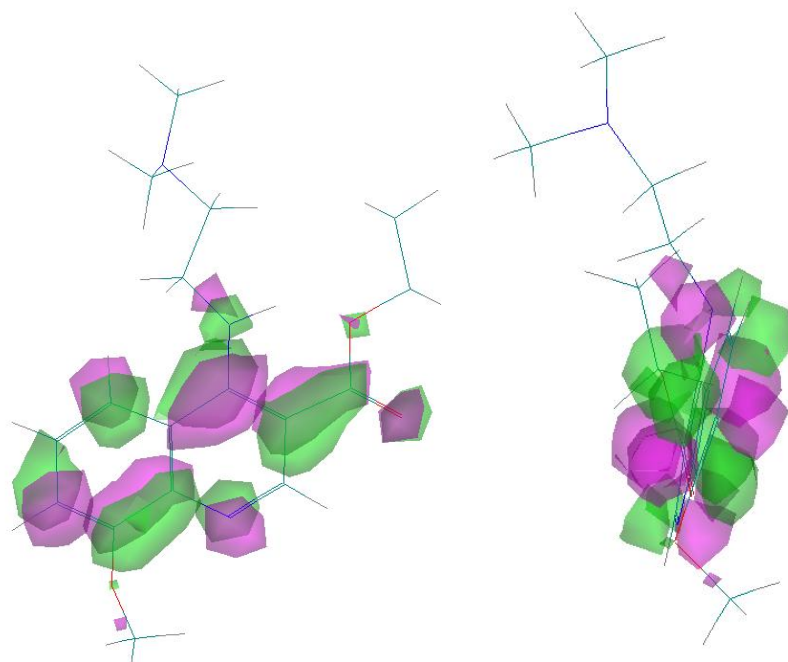


(6) [8-nitro]

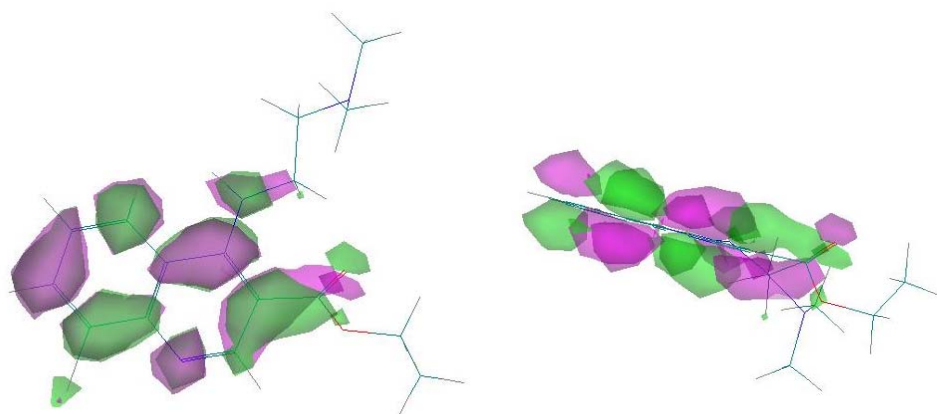
Figura 16.- isosuperficies de orbitales HOMO.

En todos los casos se observa que el orbital HOMO está centrado principalmente en el anillo quinolínico y en N₂ con ciertas variaciones dependiendo de los sustituyentes. Cuando el sustituyente es OCH₃, Cl u OH, éste interviene en el orbital al igual que el grupo éster. En los compuestos 5 (8-metil) y 6 (8-nitro), el orbital HOMO se encuentra más localizado encontrándose en los átomos C₈, N₁ y N₂.

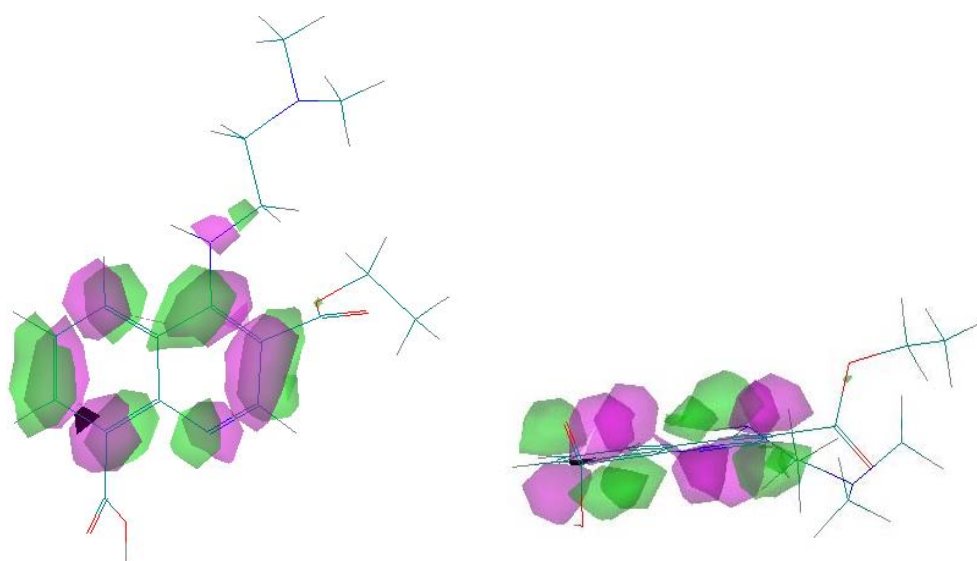
En el caso de los orbitales LUMO (figura 17) se observa la siguiente representación:



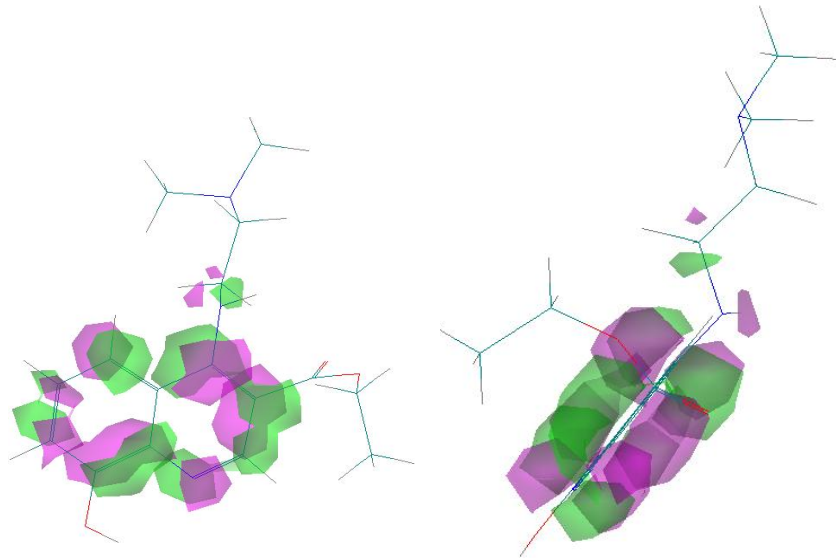
(1) [8-metoxi]



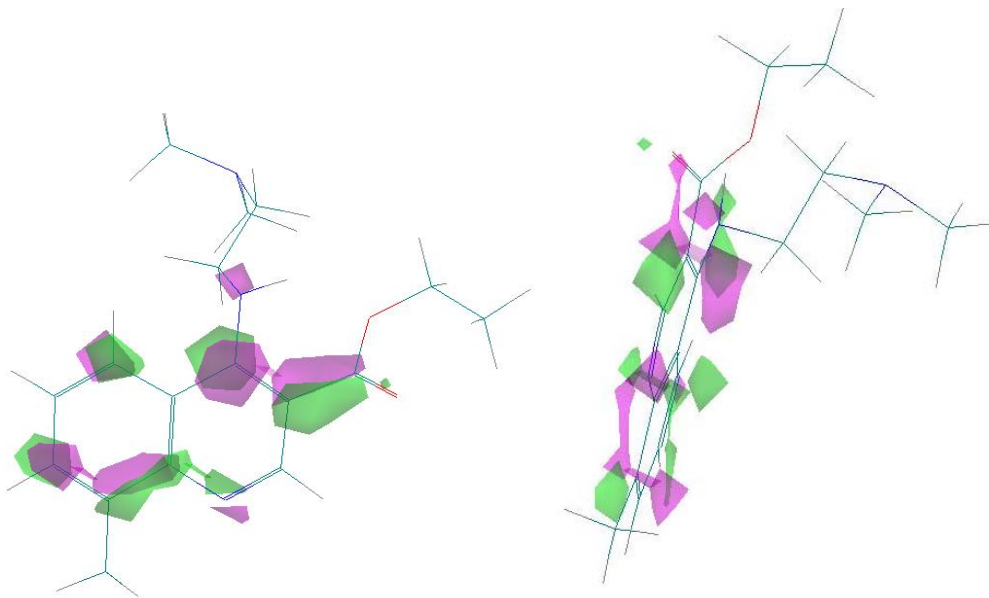
(2) [8-chloro]



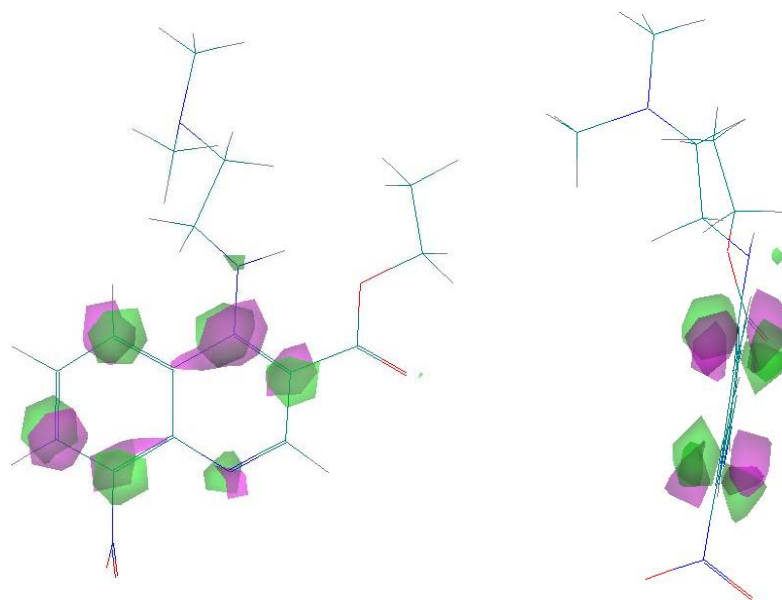
(3) [8-carboxi]



(4) [8-hidroxi]



(5) [8-metil]



(6) [8-nitro]

Figura 17.- Isosuperficies de los orbitales LUMO

Se observa que para todos los casos el orbital LUMO se encuentra ubicado en el anillo quinolínico y en N₂ a diferencia de cuando tenemos como sustituyente OCH₃, Cl y CH₃ donde el grupo éster también interviene en el orbital. En el caso de los compuestos 5 (8-metil) y 6 (8-nitro) el orbital se encuentra más localizado en los átomos del anillo quinolínico. Esta distribución es similar para a la observada en las orbitales HOMO. En ninguno de los casos los orbitales frontera se encuentran ubicados en la cadena sustituida en 4-amino.

También se calcularon las energías de estos orbitales (tabla 12-a), donde la energía del orbital HOMO varía desde -9.380893eV hasta -8.34109eV y la del LUMO va desde -1.617454eV hasta -0.967346 eV. Los valores de $\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ resultaron ser muy similares para toda la serie.

Los orbitales frontera son muy importantes en las interacciones por transferencia de carga con el sitio receptor y la introducción de sustituyentes tanto dadores como aceptores de electrones pueden ser responsables de aumentos o disminuciones en la actividad. En la localización de estos orbitales se puede ver la importancia del anillo quinolínico en la interacción con el receptor, como se ha estudiado en trabajos anteriores.

Propiedades Termodinámicas:

Es conocido que el volumen molecular, área, energía de solvatación, hidrofobicidad (expresada como coeficiente de partición octanol/agua logP), así como las propiedades refractividad, dureza, momento dipolar y energía HOMO-LUMO, pueden ser importantes en la descripción de los factores que puedan influenciar la actividad biológica.

Compuesto	Área (Å ²)	Vol. (Å ³)	E _{Solv.} (Kcal/mol)	Log P	Refractiv. (Å ³)	Polariz. (Å ³)
1(8-metoxi)	518,14	947,11	-4,71	-2,15	95,17	34,61
2(8-cloro)	530,71	932,91	-3,01	-1,38	93,51	34,11
3(8-carboxi)	542,83	971,46	-8,38	-1,77	94,79	34,74
4(8-hidroxi)	501,14	903,05	-10,3	-2,18	90,40	32,81
5(8-metil)	520,68	937,42	-1,38	-1,00	93,07	34,01
6(8-nitro)	530,01	945,08	-6,40	-3,90	94,51	34,02

Dureza	μ (D)	E _{Homo} (eV)	E _{Lumo} (eV)	ΔE _{Homo-Lumo} (eV)
3,65149	4,454	-8,341090	-1,038102	-7,302988
3,85351	4,047	-8,674366	-0,967346	-7,707020
3,96968	5,284	-9,096222	-1,156870	-7,939352
3,89927	3,876	-8,904079	-1,105530	-7,798549
3,92282	3,506	-8,856218	-1,010571	-7,845647
3,88172	9,416	-9,380893	-1,617454	-7,763439

Tabla 12.a.- Parámetros Moleculares y Propiedades QSAR de 3 – carboetoxi – 4 - Aminoquinolinas Sustituidas en la Posición 8 (Hyperchem 7.5)

En los estudios anteriores se ha demostrado que puede generarse una expresión QSAR para 3-carboetoxi-4-amino-quinolinas sustituidas con actividad hacia la *Leishmania mexicana*, que incluyen algunas de estas propiedades.

Compuesto	ΔH_f (Kcal/mol)	H (Kcal/mol)	S (Kcal/mol)	G (Kcal/mol)
1(8-metoxi)	-75,1323308	150188,4394	502,4161087	468,4389793
2(8-cloro)	-47,192522	65716,72242	219,9119593	182,9585523
3(8-carboxi)	-128,890861	131501,8246	439,9444004	398,3932314
4(8-hidroxi)	-87,9829754	138245,8279	462,4945818	422,4425329
5(8-metil)	-49,8542025	59642,39344	199,6295972	152,7734629
6(8-nitro)	-48,2459206	62674,87577	209,7456779	170,6637587

Tabla 12.b.- Parámetros Termodinámicos de 3 – carboetoxi – 4 - Aminoquinolinas Sustituidas en la Posición 8 (Gaussian 98)

Se puede notar un aumento en el área superficial (tabla 12.a) y en el volumen de las moléculas estudiadas a medida que se incluyen grupos voluminosos en la estructura. Las áreas superficiales aumentan de la siguiente manera $\text{OH} < \text{OCH}_3 < \text{CH}_3 < \text{NO}_2 < \text{Cl} < \text{COOH}$. Estas propiedades varían muy poco en la serie estudiada, pero tienen un gran peso a la hora de evaluar su influencia sobre la actividad biológica, ya que si la molécula posee un gran volumen comienza a ser de gran importancia los efectos estéricos compitiendo así con los efectos electrónicos lo cual podría ocasionar una disminución en la actividad.

Para el caso de la energía de solvatación se encontró que la aminoquinolina con un valor de energía de solvatación más negativo es aquella que posee como sustituyente al grupo 8-hidroxi, esto se debe a que se puede formar mayor cantidad de puentes de hidrogeno con las moléculas de agua. Seguido está el grupo carboxilo y

luego el grupo nitro el cual es muy polar y permite a las moléculas de agua acomodarse alrededor de la molécula por fuerzas de naturaleza electroestáticas. La energía de solvatación disminuye de la siguiente manera: OH> COOH> NO₂> OCH₃> Cl> CH₃.

También se calculó el momento dipolar el cual es importante si las interacciones son de naturaleza electrostáticas. Se obtuvo que los valores oscilan desde 9,416D para el caso de la 3carboetoxi-4amino-8-nitroquinolina hasta 3,506D para la 3carboetoxi-4amino-8-metilquinolina.

Otra propiedad calculada fue log P, el cual es el coeficiente de partición octanol/agua, es una cantidad estándar para caracterizar la hidrofobicidad/ hidrofiliidad de una molécula. Esta propiedad tiene gran importancia en aplicaciones biomédicas, ya que las drogas son diseñadas para el uso del organismo humano el cual está formado en su mayoría por agua. Sin embargo algunas drogas deben pasar la barrera hematoencefálica en donde la hidrofobicidad del fármaco juega un papel sumamente importante, por lo tanto se debe pensar en el transporte de dicho medicamento hasta el sitio de acción y posteriormente la expulsión del cuerpo. El valor más alto obtenido fue de -1,00 para el metilo como sustituyente, lo que indica que esta molécula es la más hidrofóbica seguida del cloro> carboxilo> metoxi> hidroxil y por último el nitro.

En cuanto a la refractividad molar, los valores más altos corresponden a los sustituyentes metoxi, carboxilo y nitro seguido del cloro y el metilo por ultimo esta el hidroxil. Esta propiedad juega un papel fundamental en la actividad cuando la interacción entre el fármaco y el receptor son de dispersión de London.

La polarizabilidad también es un parámetro importante al estudiar las posibles interacciones entre el compuesto y el receptor. Todas las estructuras poseen polarizabilidades similares ya que la estructura base es la misma en todos los

compuestos. El menor valor lo tiene el OH, ya que es el sustituyente que polariza menos el enlace.

La dureza es otro parámetro estudiado, este refleja la habilidad de las moléculas para deslocalizar la densidad electrónica. La teoría HSAB explica la interacción ácido-base Lewis en términos de dureza. El mayor valor lo posee el grupo carboxilo luego están los grupos metoxi, cloro, nitro, metilo e hidroxilo. Al deslocalizar más la carga puede interactuar mejor con el receptor.

Entre otras propiedades calculadas se encuentran la entropía, entalpía y energía libre de Gibbs (tabla 12.b). No existen diferencias muy notables ya que la serie estudiada corresponde a moléculas termodinámicamente similares. Por otra parte el calor de formación en donde la 8-carboxi-aminoquinolina fue la que arrojó un calor de formación menor lo cual indica que es la estructura más estable termodinámicamente.

Parámetros geométricos:

Estos parámetros son importantes para evaluar la relación espacial entre los descriptores que constituyen el farmacóforo.

Compuesto	N ₁ -N ₂ (Å)	N ₁ -N ₃ (Å)	N ₁ -X _i (Å)	N ₂ -X _i (Å)	N ₁ -CO (Å)	N ₁ -CO (Å)
1(8-metoxi)	4,252	7,456	2,847	6,204	3,701	4,192
2(8-cloro)	4,255	7,556	2,926	6,450	3,701	4,767
3(8-carboxi)	4,254	7,640	2,847	6,260	3,705	4,420
4(8-hidroxi)	4,254	7,589	2,847	6,195	3,715	4,484
5(8-metil)	4,252	7,590	2,853	6,293	3,704	4,198
6(8-nitro)	4,252	7,503	2,832	6,294	3,700	4,189

N₂-CO (Å)	N₂-CO (Å)	N₃-CO (Å)	N₃-CO (Å)
2,976	4,138	6,085	7,227
2,971	2,680	6,153	5,170
3,016	3,800	5,045	5,004
2,936	3,516	6,084	6,666
2,974	4,127	6,097	7,221
2,971	4,132	6,119	7,260

Tabla 13.- Parámetros Geométricos para la serie de 3 - carboetoxi – 4 –aminoquinolinas (Spartan 2.0).

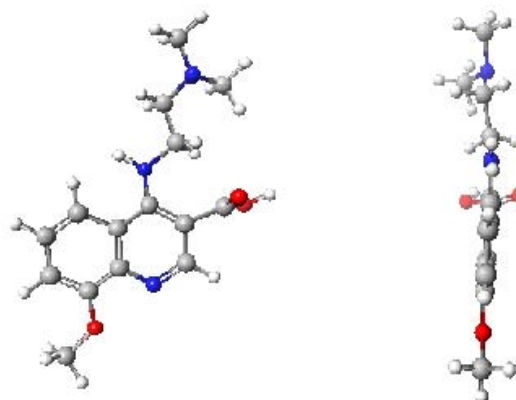
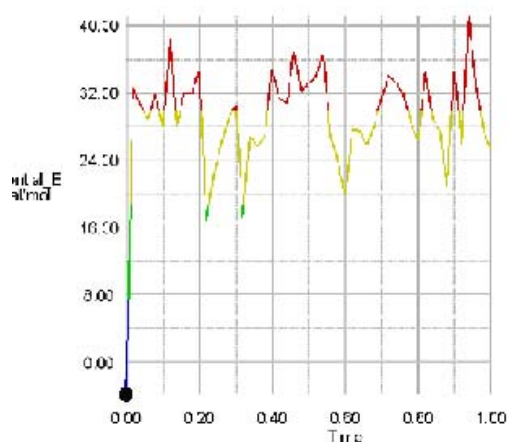
En la tabla 13 se muestran las distancias entre los grupos en las estructuras estudiadas. Se puede observar que estas son similares dentro de la serie, es decir, conservan distancias similares de una molécula a otra. Esto es de esperarse para los átomos que son parte del sustituyente quinolínicó ó que están directamente unidos a este sistema rígido. Sin embargo para los otros sustituyentes como lo son en el caso del sustituyente nitro y metoxi se observa que la distancia entre el N3 y el C=O del ester es mayor que en el resto de los casos, esto por el arreglo espacial que posee la cadena aminoalquílica, causando este efecto que es igual para la distancia entre N2 y C=O.

Básicamente todos los compuestos poseen distancias tales que los grupos quedan arreglados adecuadamente en el espacio para interaccionar con el receptor, ya que por el mecanismo que sea se requiere que la molécula sea lo más plana posible, para tener la geometría correcta.

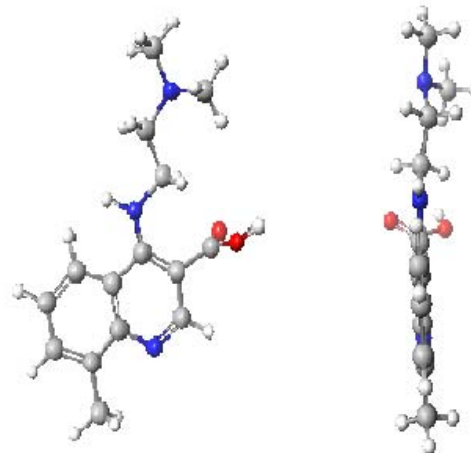
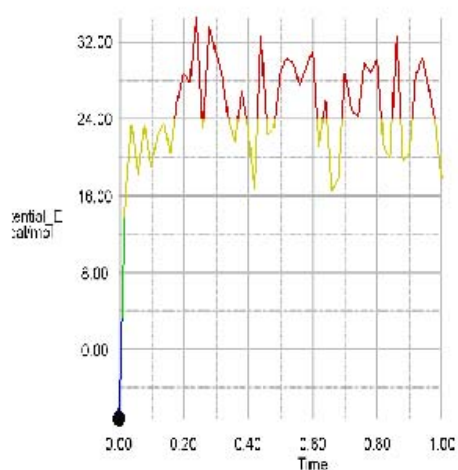
Hay que destacar que tanto el compuesto 1 (8.metoxi) como el compuesto 2 (8.cloro) fueron estudiados anteriormente (referencia nº 29) en donde el compuesto 1 resultó ser poco activo hacia la *Leishmania mexicana* mientras que el compuesto 2 reportó alta actividad. Los parámetros calculados están dentro de los cálculos reportados anteriormente.

Debido a que en la síntesis se obtuvieron los compuestos 3-carboxi-4-amino-quinolinas (grupo ácido carboxílico en lugar del éster etílico) se procedió a realizar el modelaje molecular de estos compuestos, con el objeto de hacer referencia sobre la posible actividad biológica de esta serie de compuestos, y determinar la interferencia del grupo éster en posición 3, por comparación de sus propiedades con las de la otra serie:

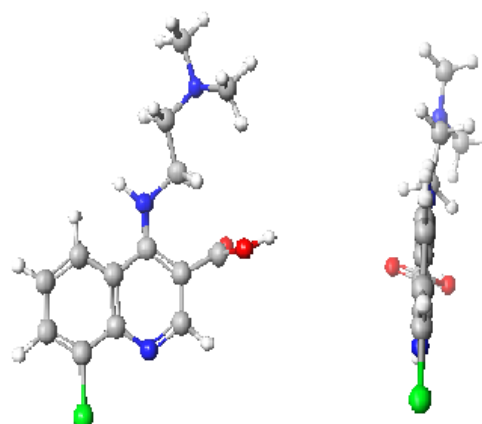
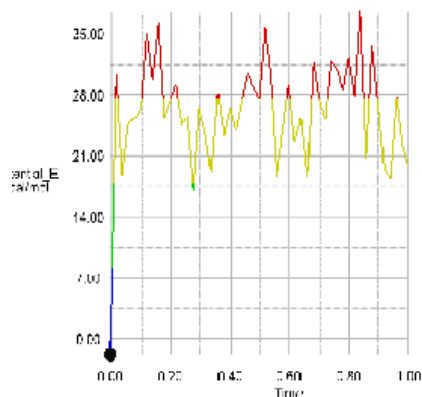
Dinámica Molecular:



3-carboxi-4-amino-8-metoxi-quinolina



3-carboxi-4-amino-8-metil-quinolina

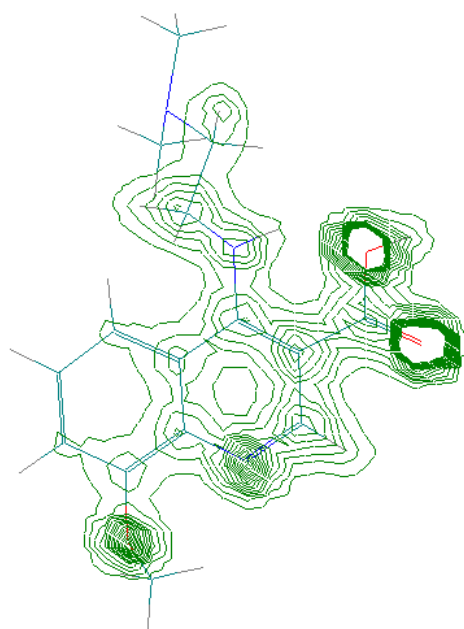


3-carboxi-4-amino-8-cloro-quinolina

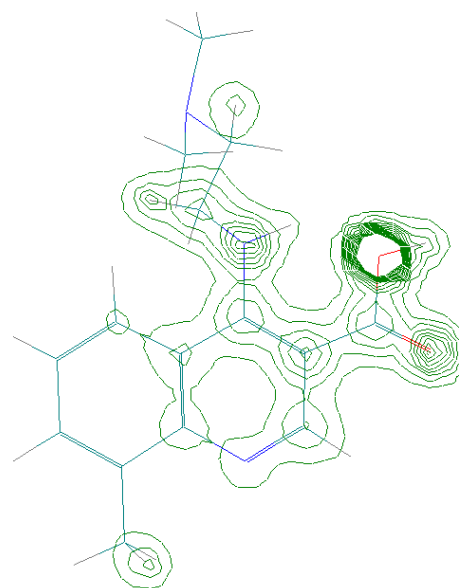
Figura 18.- Conformaciones de menor energía

En donde las conformaciones de menor energía mostraron que la estructura más estable es aquella donde tanto el sustituyente en posición 8 como la cadena aminoalquílica se encuentran en el plano del anillo quinolínico.

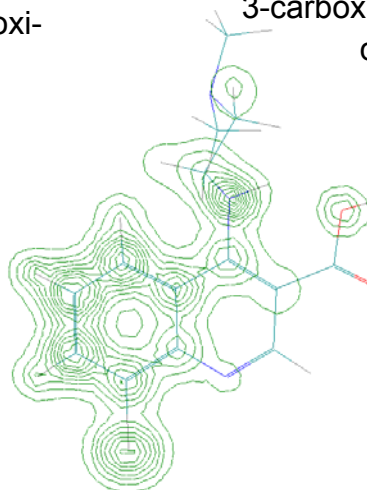
Mapas de densidad de carga:



3-carboxi-4amino-8-metoxi-quinolina



3-carboxi-4amino-8-metil-quinolina



3-carboxi-4amino-8-cloro-quinolina

Figura 19.- Mapas de densidad

Observando los mapas de densidad se puede notar que cuando tenemos metoxi en la posición 8 la densidad es más uniforme a diferencia del 8-metil donde se encuentra más localizada lo cual no se observa para el caso de las 3-carboetoxi-4-amino-quinolinas en donde los compuestos análogos a estos presentan una distribución de carga localizada, lo que indica que la presencia del grupo en posición 3 afecta significativamente la densidad de carga de la molécula. Mientras que para el caso de 3-carboxi-4-amino-8-cloro-quinolina no existe diferencia significativa con su análoga la 3-carboxi-4-amino-8-cloro-quinolina. Hay que destacar que en el caso de los ácidos la densidad electrónica se encuentra más desplazada hacia el grupo funcional, perturbando así la distribución electrónica.

Cargas Atómicas:

Compuesto	N ₁	N ₂	N ₃	<u>C=O</u>	<u>C=O</u>	C ₈	X _i
8-metoxi	-0,082	0,005	-0,071	0,449	-0,393	0,074	-0,196
8-metil	-0,095	0,004	-0,071	0,450	-0,395	-0,050	-0,062
8-cloro	-0,089	0,009	-0,071	0,449	-0,392	-0,123	0,114

Tabla 14.- Cargas Mülliken para las 3-carboxi-4-Aminoquinolinas sustituidas en la posición 8 (Hyperchem 7.5)

Al observar las cargas de Mülliken de estos compuestos y compararlos con las cargas de la serie 3-carboetoxi-4-amino-quinolinas vemos que no hay diferencias significativas entre ellas, esto se debe principalmente a que como la estructura base es la misma (el anillo quinolínico, la cadena amino alquílica y el sustituyente en posición 8) las cargas atómicas se mantienen o varían muy poco, debido a que la diferencia entre el grupo carboxi y el grupo carboetoxi no es representativa a nivel electrónico como para afectar las cargas de los átomos. A diferencia de cuando el sustituyente es 8-cloro donde las cargas si varían apreciablemente valiéndose más similares a las del resto de la serie.

Potencial electrostático:

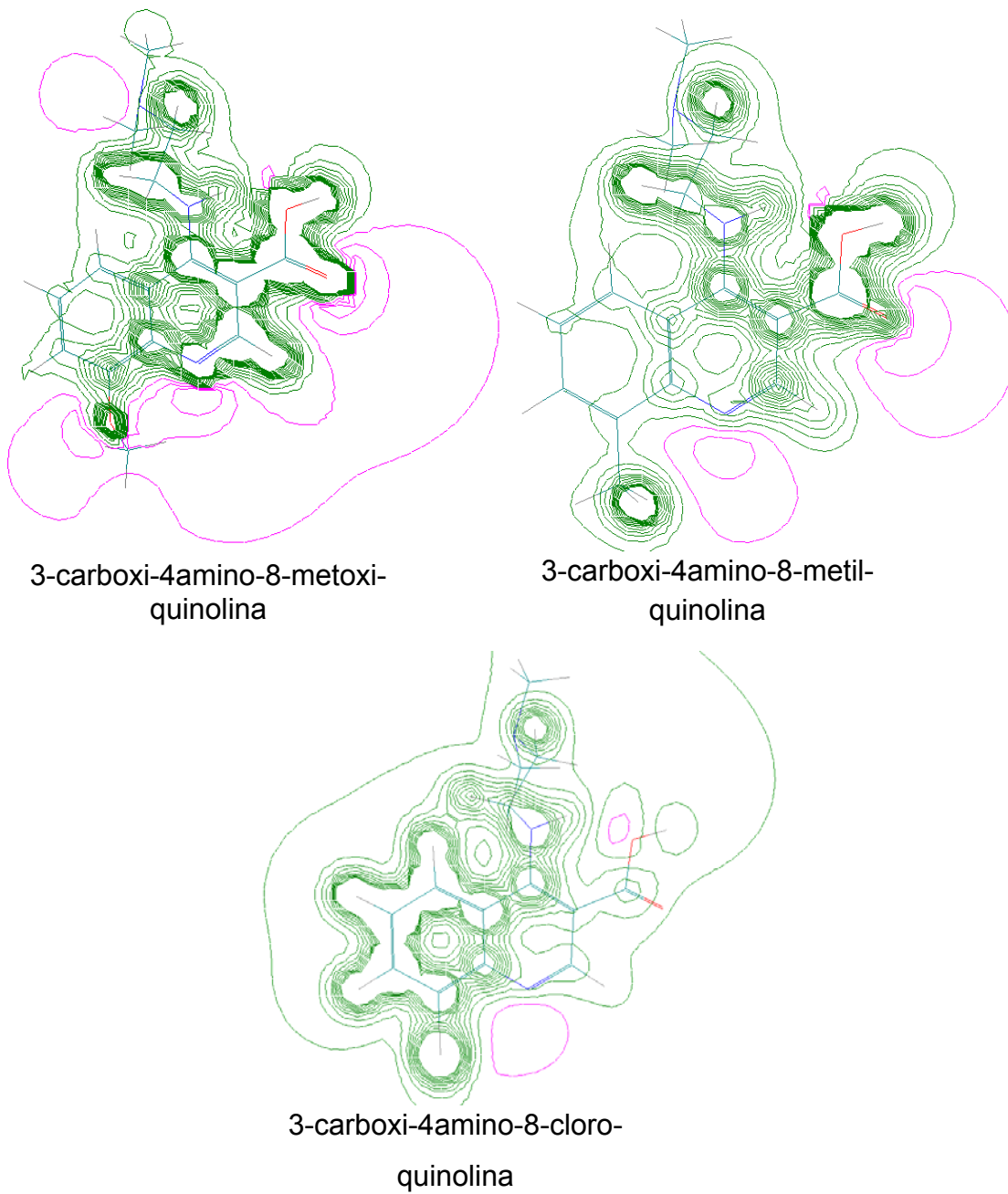


Figura 20.- Mapas de potencial electrostático.

Se puede observar que en el caso de la 3-carboxi-4-amino-8-metil-quinolina el mapa de potencial es muy parecido a su análogo de la serie anterior (3-carboetoxi-4-amino-8-metil-quinolina), al igual que para el caso de la 3-carboxi-4-amino-8-cloro-quinolina, mientras que para la 3-carboxi-4-amino-8-metoxi-quinolina se obtiene un mapa de potencial completamente diferente, aquí se observa que el valor de potencial negativo lo poseen todos los átomos electronegativos de la molécula mientras que para su análogo en la serie anterior este está más localizado hacia el oxígeno del grupo en posición 8 y los oxígenos del ester.

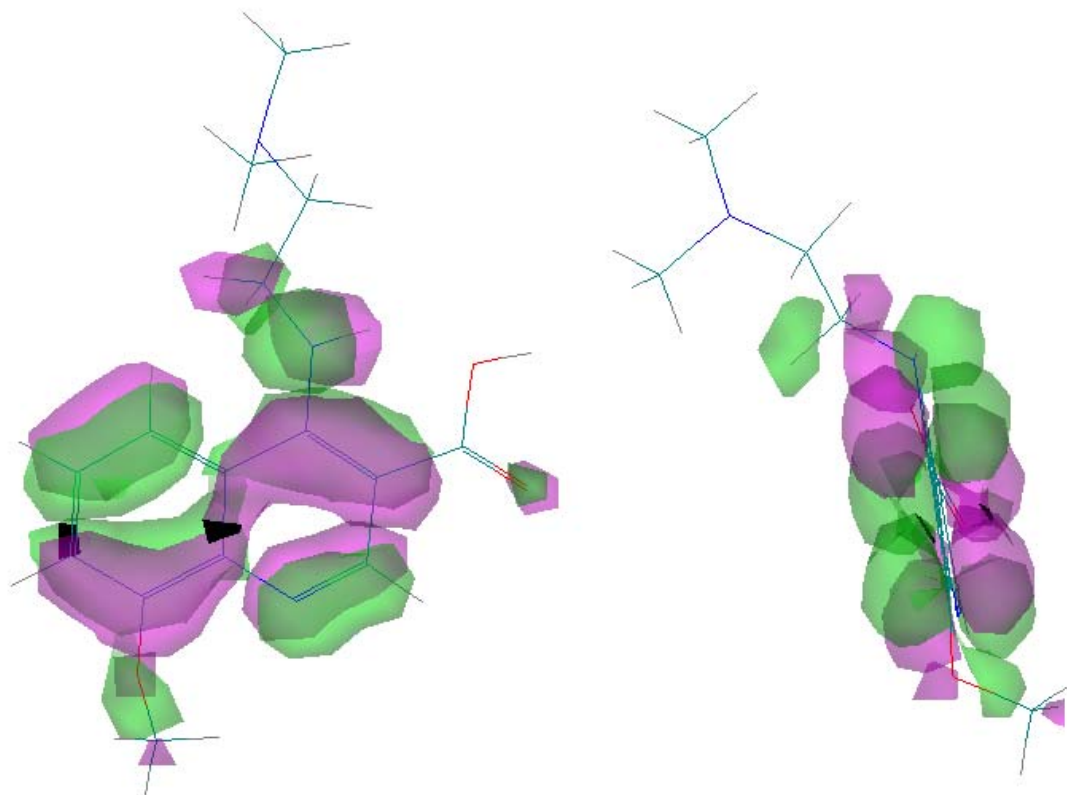
Con el objeto de lograr una descripción más precisa se determinó el potencial sobre los átomos que pueden presentar cierto interés para la actividad biológica:

Compuesto	N ₁	N ₂	N ₃	C=O	C=O	C ₈	X _i
8-metoxi	-0,801	-0,230	-0,631	1,168	-0,667	0,067	-0,339
8-metil	-0,776	-0,222	-0,608	1,177	-0,670	-0,233	0,074
8-cloro	-0,845	-0,231	-0,620	1,160	-0,659	-0,329	0,017

Tabla 15. Potencial electroestático Spartan 2.0

Nuevamente si comparamos estos valores de potencial de estos compuestos con los valores de potencial de los compuestos análogos observamos que el valor de potencial para los átomos electronegativos de estos compuestos es mayor para sus análogos, mientras que para los átomos poco electronegativos presentan un potencial menor, esto sugiere que el grupo en posición 3 si afecta el comportamiento electrónico de la molécula. Al igual que para el caso anterior (cargas atómicas) todos los valores de potencial de los átomos de la molécula cambiaron volviéndose más similares al resto de la serie.

Orbitales frontera (HOMO y LUMO)



3-carboxy-4-amino-8-methoxy-
quinolina

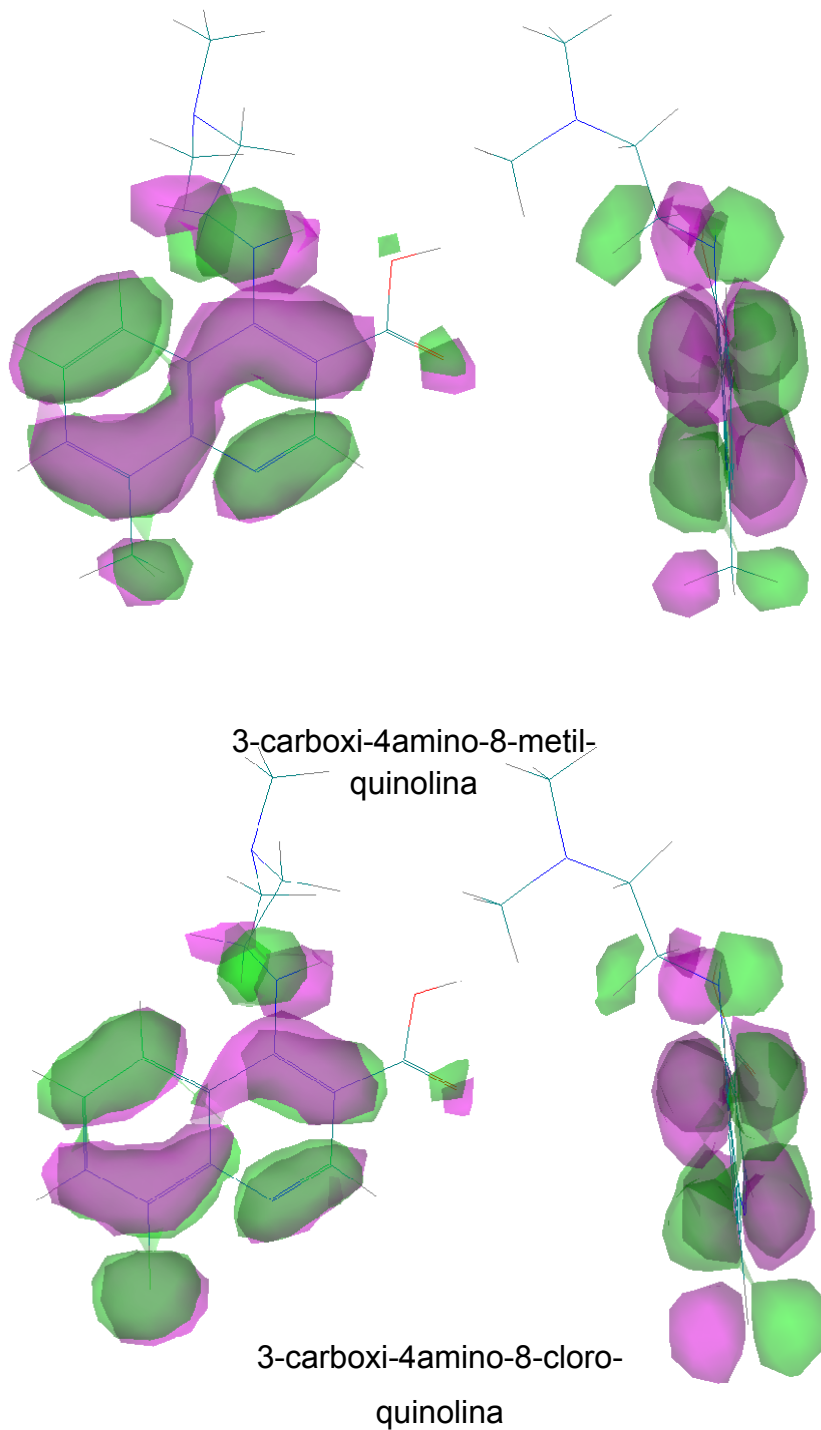
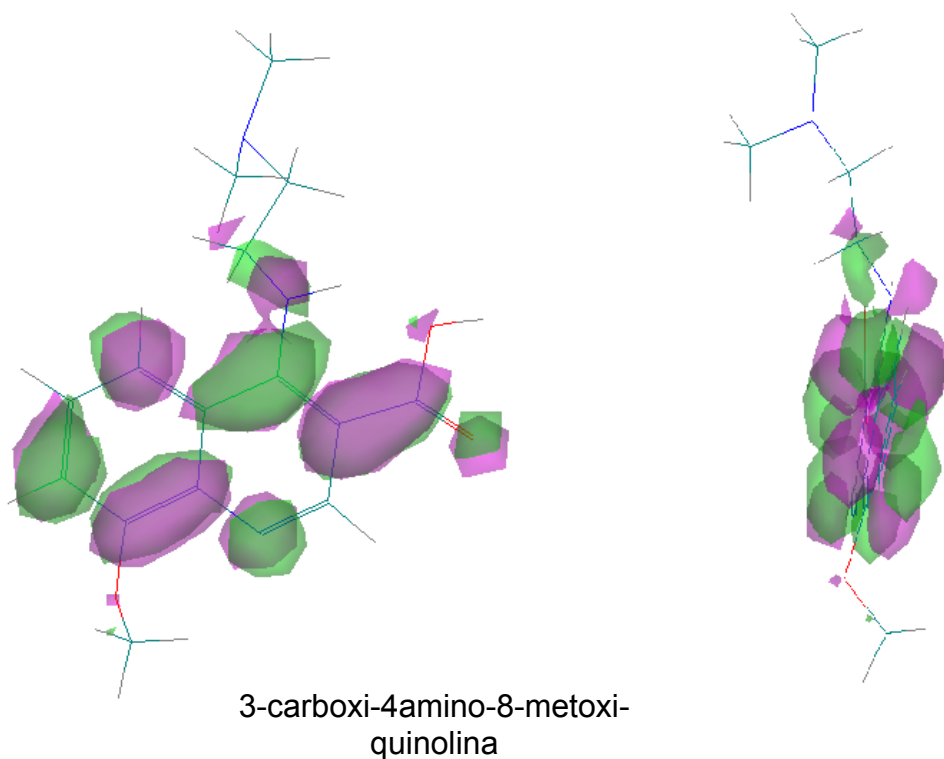


Figura 21.- isosuperficies de orbitales HOMO.

El orbital HOMO se encuentra localizado en el anillo quinolínico en el N₁, N₂, X_i y el grupo carboxi al igual que para las 3-carboetoxi-4-amino-quinolinas análogas. Sin embargo para el caso de la 3-carboetoxi-4-amino-8-metil-quinolina este orbital se encuentra más localizado que para la 3-carboxi-4-amino-8-metil-quinolina.



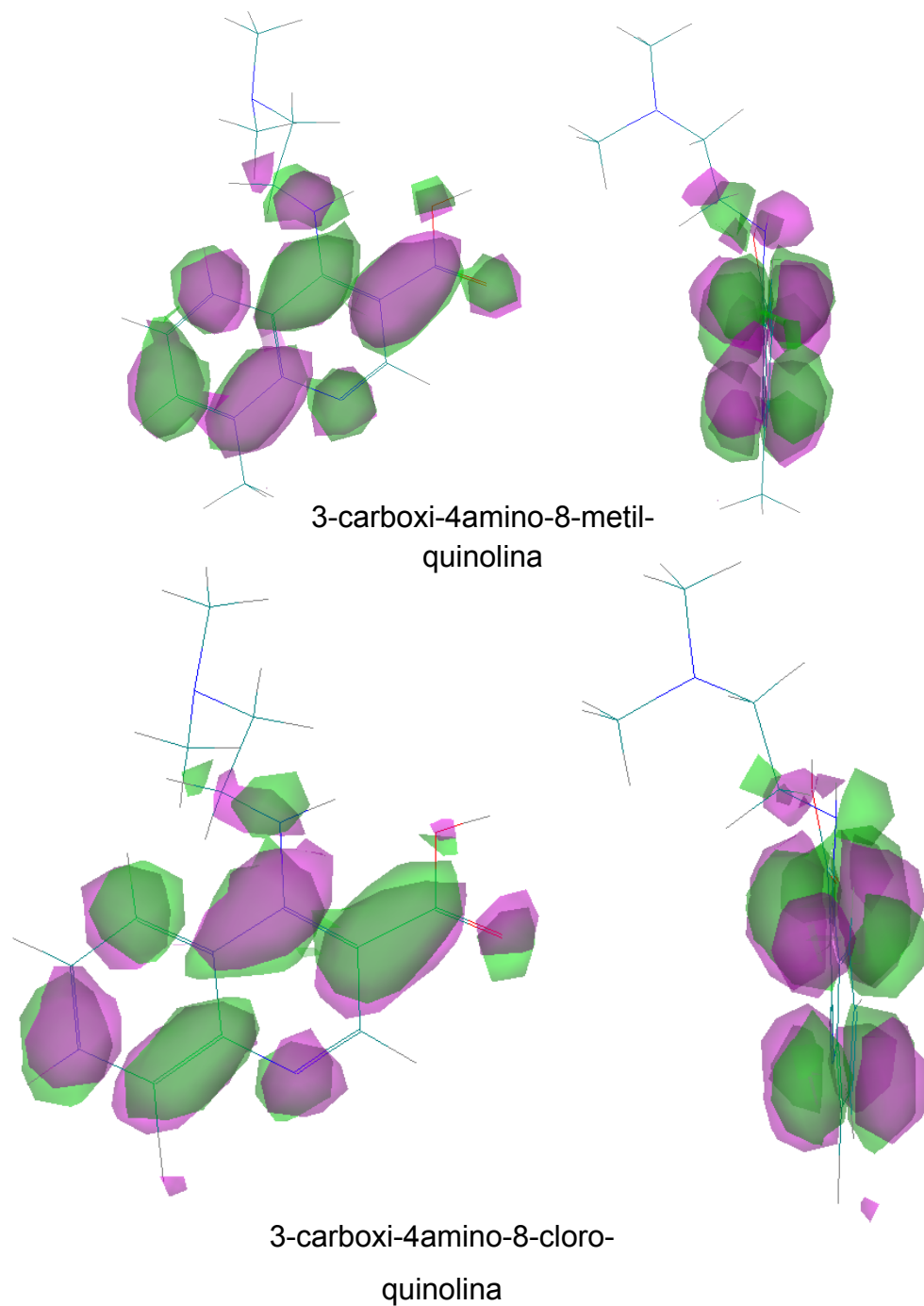


Figura 22.- isosuperficies de orbitales LUMO.

Igualmente que para el caso de los orbitales HOMO los orbitales LUMO de estos compuestos son bastante parecidos que los orbitales LUMO de la serie anterior, solo que para el 8-metil de estos compuestos el orbital LUMO está menos localizado.

Propiedades termodinámicas:

Compuesto	Área (Å²)	Vol. (Å³)	E_{Solv.} (Kcal/mol)	Log P	Refractiv. (Å³)	Polariz. (Å³)
8-metoxi	478,23	861,37	-6,71	-2,52	85,65	80,98
8-metil	463,58	833,33	-4,50	-1,38	83,56	30,34
8-cloro	460,99	823,91	-5,26	-1,75	83,99	30,43

Dureza	μ (D)	E_{Homo} (eV)	E_{Lumo} (eV)	ΔE_{Homo-Lumo}(eV)
3,880763	3,793	-8,89891	-1,13738	-7,761526
3,889306	3,701	-8,84435	-1,06574	-7,778612
3,815860	4,631	-8,8386	-1,20144	-7,631720

Tabla 19.a.- Parámetros Moleculares y Propiedades QSAR de 3 – carboxi – 4 - Aminoquinolinas Sustituidas en la Posición 8 (Hyperchem 7.5)

Compuesto	ΔH_f (Kcal/mol)	H (Kcal/mol)	S (Kcal/mol)	G (Kcal/mol)
8-metoxi	-79275,98	212,382304	0,12434415	176,322499
8-metil	-72517,51	210,268853	0,12185143	174,931939
8-cloro	-76016,02	141,141834	0,15237217	96,9539056

Tabla 19.b.- Parámetros Termodinámicos de 3 – carboxi– 4 - Aminoquinolinas Sustituidas en la Posición 8 (Gaussian 98)

Analizando las propiedades presentadas en la tabla 19.a y al compararlas con las presentadas en la tabla 12.a de los compuestos 1,2 y 5, tenemos que tanto el área como el volumen molecular disminuyeron lo cual es de esperarse ya que se está cambiando el sustituyente en posición 3 por uno más pequeño.

La energía de solvatación también disminuye se hace más negativa lo que nos indica que el grupo carboxi en posición 3 favorece la formación de puentes de hidrógeno con las moléculas de agua provocando así una disminución del valor de la energía de solvatación.

El coeficiente de partición octanol/agua varía muy poco lo que indica que ambas moléculas tienen una hidrofobicidad similar a la de los compuestos 1,2 y 5 de la tabla 12.a.

El cambio de sustituyente en posición 3 también afecta la refractividad molar y la polarizabilidad. Sin embargo la dureza, el momento dipolar, la energía de los orbitales HOMO y LUMO así como el delta de energía de estos orbitales permanecen en el mismo rango de los compuestos 1,2 y 5.

Por último al comparar los valores obtenidos en la tabla 12.b con los valores de los compuestos 1,2 y 5 de la tabla 12.b, vemos que tanto el calor de formación, como la entalpía, entropía y energía libre de Gibbs disminuyen significativamente lo que indica que estos compuestos son más estables termodinámicamente que sus análogos en la serie anterior.

Parámetros geométricos:

Compuesto	N ₁ -N ₂ (Å)	N ₁ -N ₃ (Å)	N ₁ -X _i (Å)	N ₂ -X _i (Å)	N ₁ -CO (Å)	N ₁ -CO (Å)
8-metoxi	4,130	7,634	2,658	5,984	3,661	4,385
8-metil	4,130	7,633	2,781	6,128	3,660	4,389
8-cloro	4,127	7,631	2,936	6,329	3,659	4,378

N₂-CO (Å)	N₂-CO (Å)	N₃-CO (Å)	N₃-CO (Å)
3,029	3,457	4,861	4,799
3,029	3,456	4,847	4,389
3,027	3,458	4,850	4,805

Tabla 20.- Parámetros Geométricos para la serie de 3 - carboxi – 4 –aminoquinolinas (Spartan 2.0).

Una vez más al comparar estos valores con los valores de la tabla 5 observamos que los parámetros geométricos se mantienen dentro del rango, lo que es explicable para los átomos que forman parte del sistema quinolínico rígido y los que están unidos directamente a él. La excepción la constituyen N₃-CO y N₃-CO donde los valores para ambos compuestos disminuyen en relación a los de la tabla 5, esto se debe a la posición espacial que adquiere la cadena aminoalquílica y el grupo carboxi.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- ✓ Se sintetizó una serie de 4-cloroquinolinas, las cuales son intermediarios claves para la obtención de 4-aminoquinolinas.
- ✓ El método sintético utilizado proporcionó buenos rendimientos. Estos fueron: el mayor de 91,20% para la formación del acrilato y 65,47% para la formación de la 4-cloroquinolina.
- ✓ El paso determinante es la ciclación del acrilato, como se ha demostrado en trabajos anteriores.
- ✓ Los compuestos poseen una geometría adecuada, concordando con el modelo de farmacóforo planteado anteriormente, lo que indicaría que su geometría puede ser favorable para interacciones con los sitios activos, ya sea con la hematina donde forma complejos con ésta para evitar que sea des-toxificada de la vacuola del parásito, o por intercalación con ciertas secuencias de ADN, donde se necesita que sea planar para que pueda entrar en los surcos de la hélice.
- ✓ Los mapas de densidad de carga resultaron ser muy similares, sin embargo se encontró una distribución más homogénea para el 8-cloro. Se determinaron las cargas sobre cada átomo encontrándose que hay un cambio de signo en la carga del carbono 8 cuando el sustituyente es cloro, metoxi e hidroxilo, una característica que podría ser importante para la actividad biológica.
- ✓ Los orbitales HOMO, se encuentran centrados en el anillo quinolínico. Este hecho resalta que el anillo es un factor importante en el diseño del farmacóforo porque el participa en las interacciones, y si en el receptor hay especies del tipo aceptores de electrones, entonces podrían interaccionar.

- ✓ Entre las propiedades termodinámicas estimadas se encuentra el área superficial, en donde la menor se obtuvo para el compuesto con OH y la mayor para el compuesto con el grupo carboxilo. Este resultado fue igual para el volumen molecular. Esta propiedad variaba a medida que aumentaba el tamaño del sustituyente.

- ✓ Otra de las propiedades importantes es el coeficiente de partición octanol/agua (log P), el valor más alto se obtuvo para la aminoquinolina con el sustituyente metilo y el más bajo para el compuesto con el grupo nitro.

- ✓ No se realizó la correlación QSAR debido a que no se disponían de los datos sobre la actividad biológica, sin embargo se espera que estos compuestos puedan tener cierta actividad debido a las similitudes en las propiedades QSAR y parámetros termodinámicos con los trabajos anteriores.

- ✓ Se realizó el modelaje molecular de los compuestos cambiando el sustituyente en posición 3 por un carboxi, obteniéndose que para muchas propiedades estas permanecieron igual, sin embargo otras cambiaron completamente, por lo cual no se puede hacer una afirmación de que si es necesario o no el grupo éster en la posición 3 para la actividad biológica.

RECOMENDACIONES

1. En la síntesis de 4-cloroquinolinas en vez de verter el crudo en agua fría, verterlo en etanol frío seco para ver si se mantiene el éster.
2. Determinar la actividad de dichos compuestos, tanto antiparasitaria como antitumoral.
3. Realizar la correlación simple y múltiple para la serie sintetizada, entre la actividad biológica determinada y los parámetros moleculares calculados.
4. Simular los dos mecanismos posibles, tanto con la hematina como la intercalación con un fragmento de hélice de ADN, empleando métodos computacionales y correlacionarlo con la actividad biológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) G. Cabrera, C. Márquez, K. Moreno, D. Fracehulli. **Ciencia**, vol. 10, N°1 (2002)
- (2) Andrés G. **Farmacología Médica. Principios y Conceptos**. 6ª Edición, Editorial Interamericana, (1980), pp.-614-624
- (3) <http://nsm1.utdallas.edu/bio/Gonzalez/Lecture/Parasite/world.htm> (consultada en abril de 2008)
- (4) <http://www.geocities.com/CollegePark/Residence/8781/antipaludico.htm>(consulta da en abril de 2008)
- (5) http://www.med.ucv.ve/ftproot/Parasit_raz/Mecanismos%20de%20Accion (consultada en abril de 2008)
- (6) Korolcovas A. y Burckalter J. H., **Compendio Esencial de Química Farmacéutica**. Editorial Reverté, S.A., p 514 (1978)
- (7) Goodenough U., **Genética**, Ed. J. Welley and Sons, N.Y. cap. VI y XIII (1970)
- (8) Hyperchem “Computational Chemistry”. Hypercube Inc. 167-182 (1996)
- (9) Golender V. And Rozenblit A. B. **Logical and Combinational Algorithm for Drug Desing**. Research Studies Press, Willey and Sons, 45-43, 841 (1983)
- (10) Golender V. and Vorpapel E., “Computer Assited Pharmacophore Identificación in 3D-QSRA in Drug Design”. 100-125 (1993)
- (11) <http://es.wikipedia.org/wiki/Ague> (consultada en abril de 2008)
- (12) http://www.cdc.gov/malaria/images/graphs/malaria_LifeCycle.gif (consultada en abril de 2008)
- (13) <http://es.wikipedia.org/wiki/Leishmaniasis>(consultada en abril de 2008)
- (14) http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Chagas-Mazza (consultada en mayo de 2008)
- (15) <http://quantum.cecalc.ula.ve/espanol/index.html> (consultada en mayo de 2008)

- (16) http://es.wikipedia.org/wiki/Qu%C3%ADmica_computacional(consultada en mayo de 2008)
- (17) http://www.quimfis.us.es/Aplicaciones%20Quimica%20Computacional_archivos/frame.htm#slide0001.htm(consultada en mayo de 2008)
- (18) http://karin.fq.uh.cu/qct/3-Representacion_de_moleculas.pdf(consultada en abril de 2008)
- (19) Jensen, F. **Introduction to Computational Chemistry**. Editorial Wiley & Sons, Inglaterra, 1999. Cáp. 2-7.
- (20) Oren Becker, **Computational Biochemistry and Biophysics**, 2001, pp. 351 – 366.
- (21) http://www2.uah.es/quimica_organica/docencia/profesores/mluisaizquierdo/quimica%20organica%20avanzada/quinolinas%20e%20isoquinolinas.doc(consultada en abril de 2008)
- (22) Camps Pelayo, Vazquez Santiago, Escolano Carmen. **Fundamentos de síntesis de fármacos**. Editorial Univesitat. Barcelona 2005. Pág. 228-231.
- (23) www.quimicaorganica.net/reacciones/reacciones-F.htm
- (24) P. Maracki y R. Bamburg **J. Pharm. Sciences**, 73, (8), 1141-1143 (1980).
- (25) T. Brown, R.J. Iffe, D. Keeling, S. Laig, C. Leach, M. Parsma. **J. Med. Chem.**, 33, 527-533 (1990)
- (26) Robert Ridley, Werner Hofheinz, Hugues Matile, Catherine Jaquet, Arnulf Dorn, Raffaello Masciadri, Synèse Jolidon, Wolfgang Richter, Alberto Guenzi, Maria Girometta, Heinrich Urwyler, Werner Huber, Sodsri Thaithong y Wallace Peters; **Antimicrobial Agent. Chemot.**, 40:8, 1996, 1846 – 1854
- (27) Timothy Egan, Helder Marquez; **Coord. Chem. Rev.**, 190 – 192, 1999, 493 –517.
- (28) M.I. Cordero, M. Pedrique y Trina Colman; **Bol. Soc. Chil. Quím.** 45:1, 2000, 5 –13.
- (29) T. Córdova, G. Cabrera, K. Moreno. **Ciencia**, vol. 12, N°4 (2004)

- (30) C. Meléndez Gómez, V. Kouznetsov. **Univesitas Scientiarum**, vol.10, N° 2, 5-18 (2005)
- (31) J. Posada, **síntesis de 4-aminoquinolinas sustituidas y su estudio de propiedades fisicoquímicas mediante modelaje molecular**, trabajo especial de grado, pág. 62-63 (2006)
- (32) L. Escalante, **Síntesis de 4-Amino-3-Carboetoxiquinolinas Sustituidas en la Posición 7 y Estudio de sus Propiedades Fisicoquímicas Mediante Modelaje Molecular**, trabajo especial de grado, pág. 82,83,132 (2006)
- (33) Sudheer Shenoy, Viraf S. Vasania, M. Gopal, Ashish Mehta. **J. Toxicology and Applied Pharmacology**, 222, pág. 80–88 (2007)
- (34) Abdel-Rahman B. A. El-Gazzar, Mervat M. El-Enany and Mahmoud N. Mahmouda, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, (2007)
- (35) M.I. Cordero, M. Pedrique y Trina Colman; **Bol. Soc. Chil. Quim.** 45:1, 2000, 5 –13.
- (36) Fujitsu limited, **CAChe 7.1 windows and macintosh**, Oxford Molecular Limited, April 2005.
- (37) Hypercube Trademarks, **Hyperchem Release 7 for windows**, Hypercube Inc. January 2002.
- (38) **Spartan 2.0**, wavefunction Inc., 2002
- (39) J.A. People, **Gaussian 98**, Revisión A.3, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

ESPECTROS