



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y CÁLCULO DE
PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE 3-(5-NITRO-2-
FURIL)-2-(E)-PROPENAMIDAS N-SUSTITUIDAS CON
PROBABLE ACTIVIDAD LEISHMANICIDA.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A
A L F R E D O F R A N C O C E A



MEXICO, D. F.



2002

**EXÁMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente	Profra. Rocío Pozas Horcasitas
Vocal	Prof. José Manuel Méndez Stivalet
Secretario	Profra. María del Consuelo S. Sandoval García
1er Suplente	Prof. Daniel Méndez Iturbide
2do Suplente	Prof. Lino Joel Reyes Trejo

Sitio donde se desarrolló el tema:

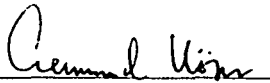
Laboratorio 208.
Departamento de Química Orgánica.
División de Estudios de Postgrado, Facultad de Química, UNAM.

Asesor del tema.



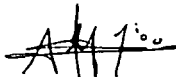
Dra. Rocío Pozas Horcasitas

Supervisor técnico.



Dr. Germund Torvald Höjer

Sustentante.



Alfredo Franco Cea

Agradecimientos

A Dios.

No sé cómo eres, pero sé que existes y que sin tí nuestro mundo no sería igual. Gracias por permitirme llegar hasta aquí con tantas y tantas facilidades.

A mis padres.

No me alcanzan las palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí. No sé lo que sería de mí sin ustedes. Muchísimas gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

Por haberme permitido acceder a ella y llevar a cabo mis estudios de bachillerato y licenciatura. ¡Goya, goya,.....!

A la Dra. Rocío Pozas Herculitas.

Agradecido, apenado y arrepentido.

Agradecido por tantos favores.....

Apenado por los malos entendidos.....

Arrepentido por haberla herido tanto.....

Si todos fuéramos como usted...¡Otro gallo nos cantaría!

A todos aquellos que han contribuido y contribuirán a mi educación.

A todos los sinodales.

Por sus sugerencias para mejorar éste trabajo.

En especial, al M. en C. Lino Joel Reyes Trejo.

Gracias por no "mandarme por un tubo" cada vez que lo busqué en busca de consejo.

Al M. en C. José Manuel Méndez Stivalot.

Gracias por los favores hechos. Disculpe que únicamente lo visité cuando necesité de su ayuda.

Al Dr. Germund Héjer y a su Dra. Sara Meza.

Por su ayuda para hacer los cálculos teóricos.

A Olga Taran y a Hébert Estévez.

Les agradezco su ayuda para sintetizar las amidas. Es un verdadero placer trabajar con gente como ustedes.

A Marisela, Oscar, Gina Duarte, su Dra. Ernestina Cervera, y a Alex Acosta.

Por su ayuda para la obtención e interpretación de los espectros de IR, RMN y de masas.

A Joseph Doshner Maute.

Gracias por su ayuda para traducir el resumen de ésta tesis.

Dedicatorias

Dedico esta tesis a mis padres, Sonia Cea y Mario Franco.

Dedico esta tesis a mis hermanos, Luz Arli y Omar Ari.

Dedico esta tesis a todos los cuales y compañeros.

No quiero mencionar a ninguno para evitar omisiones, pero ustedes saben que realmente los estimo a todos y cada uno.

To Pallavi Bhattacharya.

Although we haven't met in person as yet, we've become as close as the sun and the moon during an eclipse!! Thanks and Cheers!!



Dedico esta tesis al público del museo Universum.

Ustedes me enseñaron que una gran virtud que no debemos perder es la capacidad de asombro. Por cierto, échense un ojito a la pág. 112

Y finalmente, te dedico esta tesis a ti. Si, a ti. Si estás leyendo estas palabras es porque tienes interés, lo cual me da gusto, y por eso quiero dedicarte también a ti este trabajo.

Para los practicantes del arte de la alquimia, era muy importante hacer una oración al "máximo alquimista" -Dios- antes de hacer sus experimentos. Una de tales oraciones, traducida del alemán antiguo por T. Barrett (1814), decía así:

Oh! Santa Trinidad Espiritual,

Permíteme hundirme en el abismo de tu fuego eterno sin límites, ya que sólo en ese fuego la naturaleza mortal del hombre puede transformarse en polvo humilde, mientras el cuerpo nuevo de la unión salina se encuentra en la luz. Oh!, fúndeme y transmítame en ese fuego santo tuyo, de manera que el día de tu orden, las aguas de fuego del Espíritu Santo me saquen del polvo oscuro dándome nacimiento y vida nueva con su aliento. Que pueda yo también ser exaltado a través de la humanidad humilde de tu hijo, elevándome a través de su ayuda fuera del polvo y cenizas transformándome en un cuerpo espiritual puro de arco iris de colores como el oro paradisiaco transparente parecido al cristal. Que mi propia naturaleza sea rescatada y purificada como los elementos antes de mí en estos recipientes y botellas. Difúndeme en las aguas de vida como si estuviera en la bodega de vinos del eterno Salomón. Aquí, el fuego de tu amor recibirá nuevo combustible y brillará tanto que ningún río podrá extinguirlo. Que con la ayuda de este fuego divino pueda, al final, ser encontrado digno de ser llamado a la iluminación y al camino correcto. Que entonces pueda yo ser sellado con la luz del nuevo mundo y que me pueda elevar a la inmortalidad y gloria adonde no debería haber alternancia entre luz y oscuridad.

Amén

CONTENIDO

CAPITULO	Página
I. Resumen	1
II. Introducción	4
III. Antecedentes	5
Las Leishmaniasis	6
<i>Generalidades</i>	6
<i>Agente Etiológico</i>	6
<i>Leishmaniasis en México</i>	8
El tratamiento de las leishmaniasis	9
<i>A) Tratamiento clásico con antimoniales</i>	9
<i>B) Vacunas</i>	11
<i>C) Otros tratamientos quimioterapéuticos</i>	11
Actividad biológica de los nitrofuranos	13
<i>Nifurtimox</i>	15
<i>El mecanismo de acción del nifurtimox</i>	16
Actividad biológica de las amidas	18
Las reacciones de nitración	23
Síntesis de amidas	25
<i>Los cloruros de acilo</i>	26
Relación cuantitativa entre las propiedades físicoquímicas de fármacos y su actividad biológica.	
Ecuación de Hansch y Fujita	35
IV. Objetivos	42
V. Parte Experimental	43
A) Síntesis Orgánica	44
<i>Síntesis de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenóico</i>	
<i>(Acido 5-nitro-2-furilacrílico)</i>	44
<i>Síntesis de furilacrilamidas N-sustituídas</i>	45
<i>Caracterización física y espectroscópica</i>	46
B) Cálculos Teóricos	47

I. RESUMEN



Resumen.

Entre las enfermedades infecciosas más importantes en el mundo se encuentran las leishmaniasis, que son una serie de infecciones consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como enfermedades de la pobreza y que ocurren en más de 80 países incluyendo la totalidad de América Latina.

Aunque se conocen más de cien tipos de compuestos diferentes con cierta actividad leishmanicida entre los que destacan los derivados antimoniales, hasta el momento se carece de un tratamiento quimioterapéutico adecuado, por lo que se ha estimulado el desarrollo de nuevos fármacos potencialmente útiles para tratar estas infecciones. Uno de los fármacos que se ha utilizado con un modesto éxito es el Nifurtimox, un derivado del nitrofurano.

En este trabajo se sintetizan y caracterizan por espectroscopia IR, RMN (^1H), RMN (^{13}C) y EM seis nuevas amidas α,β -insaturadas derivadas del nitrofurano, y una derivada del furano sin nitrar, que posteriormente serán evaluadas como leishmanicidas.

También se calcularon algunos descriptores fisicoquímicos de los compuestos sintetizados con intenciones de hacer un análisis QSAR en el futuro.

Abstract.

Among the gravest infectious diseases in the world is the leishmaniasis group of infections, which is considered by the World Health Organization (WHO) as poverty-related and which occurs in more than 80 countries, including the whole of Latin America.

Although there are known more than a hundred compounds with certain activity against *Leishmania*, including compounds with antimony, at the moment an adequate chemotherapeutic treatment is lacking. Therefore, the development of potentially useful new drugs to treat these infections has been encouraged. One of the drugs that has been used with modest success is Nifurtimox, a compound derived from nitrofurane.

In this research six new α,β -unsaturated amides derived from nitrofurane and one derived from non-nitrated furane, which will be tested as leishmanicides, are synthesized and characterized by IR, NMR (^1H), NMR (^{13}C) and MS.

In addition, some physicochemical properties of the synthesized compounds were calculated to perform a QSAR analysis in the future.

II. INTRODUCCIÓN

Aunque algunos casos de leishmaniasis no necesitan tratamiento alguno ya que remiten espontáneamente, la alta incidencia de estas infecciones y el hecho de que algunas variedades sean potencialmente mortales hace imperiosa la necesidad de buscar nuevos tratamientos. En la actualidad se está trabajando en diversas partes del mundo para desarrollar vacunas, nuevos agentes quimioterapéuticos y, probablemente más importante, para informar a la población más susceptible -que también es la de menores recursos económicos- de las técnicas de prevención. Actualmente, los fármacos que se utilizan, como los compuestos antimoniales, son muy tóxicos y en algunos casos el tratamiento fracasa.

Dado que una gran variedad de nitrofuranos son compuestos con actividad parasiticida importante, se conocen amidas α,β -insaturadas derivadas del furano con actividad amebicida, bactericida y esquistosomicida^[3,4,13], y también se conocen otras amidas insaturadas utilizadas como amebicidas, antihelmínticos e incluso como insecticidas^[16,17,18], es probable que la presencia simultánea de todos éstos grupos funcionales pueda potenciar la actividad biológica, por lo que en este trabajo se lleva a cabo la síntesis de seis amidas α,β -insaturadas derivadas del nitrofurano y una derivada del furano sin nitrar.

III. ANTECEDENTES



Las leishmaniasis.

✓ Generalidades.

Las leishmaniasis son una serie de infecciones que afectan a mamíferos y que son causadas por *Leishmania spp.*, protozoarios flagelados de carácter intracelular obligado pertenecientes a la familia *Trypanosomatidae*, que varían desde infecciones localizadas de importancia relativamente pequeña hasta enfermedades sistémicas generalizadas con una alta probabilidad de muerte^[1,2]. Estas infecciones, que en ocasiones presentan picos epidémicos, son transmitidas por la picadura de la hembra de un mosquito flebotomo y se encuentran distribuidas principalmente como endémicas en regiones tropicales y subtropicales, aunque desde 1940 también se han identificado casos en la región semidesértica de Texas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a las leishmaniasis entre las seis enfermedades infecciosas, en humanos, más importantes en todo el mundo, clasificándola como enfermedad de la pobreza. Se estima que afectan entre 12 y 50 millones de seres humanos en más de 80 países, y cada año se registran más de 400,000 enfermos nuevos. No obstante, a pesar de su importancia, el número de casos registrados en la mayoría de las estadísticas disponibles es muy inferior al real.

✓ Agente Etiológico.

Hasta la fecha, se han descrito aproximadamente 22 especies o subespecies de *Leishmania*, de las cuales más de la mitad parasitan a los seres humanos. No obstante, es interesante considerar que a principios del S. XX únicamente se describieron *L. donovani* como agente causal de la leishmaniasis visceral, y *L. tropica* como causa de las infecciones cutáneas. A medida que el conocimiento progresó, se hizo evidente que existían muy diversas formas de infección, llegando a describirse hasta once ó más formas diferentes de lesiones cutáneas ó mucocutáneas, y por lo menos tres formas diferentes de leishmaniasis viscerales. Para cada una de las distintas formas de infección, se identificó al agente causal y se le asignó un nombre diferente, por lo que en la actualidad se considera que existen, al menos, 16 especies ó subespecies de *Leishmania* que parasitan a los seres humanos^[2]. La distribución geográfica de algunas especies representativas y el tipo de forma clínica de la infección que causan respectivamente se muestran en la tabla de la página siguiente.

Tipo de Enfermedad	Especie	Localización Geográfica
Visceral		
Kala-azar.	<i>L. donovani</i>	China, Grecia, India, Irak, Kenya, Rusia, Sudán, Uganda.
Leishmaniasis Visceral Infantil.	<i>L. chagasi</i>	Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, El Salvador, Estados Unidos, Guadalupe, Guatemala, Honduras, Martinica, México, Nicaragua, Paraguay, Suriname.
Kala-azar Infantil.	<i>L. infantum</i>	Francia, Cuenca del Mediterráneo.

Cutánea ó mucocutánea en América

A) Cutánea

Úlcera del Chichlero.	<i>L. mexicana</i>	Belice, Colombia, Costa Rica, Rep. Dominicana, Ecuador, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Venezuela.
Leishmaniasis Cutánea Diseminada.	<i>L. mexicana</i>	Belice, Colombia, Costa Rica, Rep. Dominicana, Ecuador, Estados Unidos, Guatemala, Honduras, México, Panamá, Venezuela.
Lesiones Cutáneas Localizadas ó Difusas.	<i>L. amazonensis</i>	Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guayana Francesa, Panamá, Perú, Venezuela.

B) Mucocutánea

Espundia.	<i>L. braziliensis</i>	Belice, Brasil, Bolivia, Colombia, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Venezuela.
Pian bois.	<i>L. guyanensis</i>	Brasil, Guyana.
Úlcera sencilla con ataque al sistema linfático.	<i>L. panamensis</i>	América Central, Colombia.
Uta.	<i>L. peruviana</i>	Perú (al occidente de los Andes).

Leishmaniasis Cutánea en Europa, África y Asia.

Úlcera Sencilla ó Leishmaniasis Cutánea Diseminada.	<i>L. aethiopica</i>	Etiopía, Kenya.
Úlcera oriental	<i>L. tropica tropica</i>	Mediterráneo, Medio Oriente, India, Irán, Rusia
	<i>L. major</i>	Irán, Rusia
	<i>L. tropica</i>	Tanzania, Namibia, Senegal.



✓ *Leishmaniasis en México.*

En México, las especies de *Leishmania* que se han encontrado son *L. mexicana*, con sus diferentes subespecies, *L. chagasi*, y desde 1990 se han reportado casos aislados que pueden corresponder a infección por *L. brasiliensis* en el Istmo de Tehuantepec.

Las formas clínicas causadas por las diferentes subespecies de *Leishmania mexicana* son la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) ó úlcera de los chicleros, la leishmaniasis cutánea diseminada (LCD) ó leishmaniasis leproide y la leishmaniasis mucocutánea (LMC) ó espundia.

La úlcera del chiclero se caracteriza por una ulceración indolora, pequeña, y generalmente única, de forma redondeada. Inicia como un pequeño nódulo que aparece entre 15 y 20 días después de que el paciente tuvo contacto con el agente etiológico. El nódulo inicial provoca comezón y, generalmente, evoluciona hacia la ulceración. En general, la úlcera del chiclero tiende hacia la curación espontánea excepto cuando se localiza en las orejas, donde es crónica y mutilante. En México se encuentra, por el Golfo de México, desde la frontera con EU hasta la península de Yucatán, y por el Pacífico, desde Chiapas hasta Nayarit.

La leishmaniasis cutánea diseminada, al igual que el caso anterior, se inicia por la aparición de un nódulo, pero éste no se ulcera, sino que se disemina lentamente por vía linfática, de manera que las lesiones llegan a aparecer prácticamente en toda la piel. Esta forma clínica se encuentra distribuida desde el sur de Texas y Coahuila hasta Chiapas.

La espundia, una de las formas clínicas más graves, presenta lesiones muy destructivas y dolorosas de las mucosas nasales y orofaríngeas que pueden entorpecer la producción de voz y la deglución de alimentos, de manera que en ocasiones ha derivado incluso en inanición asociada. No remite espontáneamente, y en muchos casos es resistente al tratamiento clásico con antimoniales. En nuestro país, se han reportado casos de espundia en Veracruz, Tabasco, Chiapas y Oaxaca.

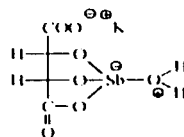
El kala-azar ó leishmaniasis visceral es la forma clínica con índice de mortalidad más alto, pero afortunadamente es rara en América Latina, donde es producida por *L. chagasi*. La variedad latinoamericana de esta enfermedad afecta principalmente a niños entre 1 y 4 años de edad, aunque en México también se ha encontrado en adultos.

El tratamiento de las leishmaniasis.

Ciertas formas de leishmaniasis cutánea no necesitan tratamiento ya que remiten espontáneamente. Sin embargo, las formas mucocutánea y visceral requieren tratamiento medicamentoso en todos los casos. Los tratamientos que se han empleado se pueden dividir en los siguientes:

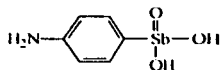
A) Tratamiento clásico con antimoniales.

Desde 1908 se descubrió que el tartrato de antimonio y potasio, también conocido como tártaro emético, era efectivo como tripanocida en ratas. Más tarde se descubrió su utilidad en las leishmaniasis, esquistosomiasis y helmintiasis llegando a ser un tratamiento muy común^[3]. Sin embargo, pronto se hizo evidente su alta toxicidad y poco a poco se reemplazó por antimoniales diferentes. En la actualidad sólo se utiliza en casos de infestación por *Schistosoma japonicum*, y los pacientes deben ser hospitalizados para el tratamiento^[4].

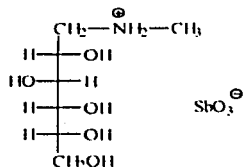


TARTARO EMÉTICO

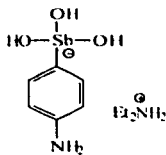
En general, los compuestos de antimonio trivalente como el tártaro emético, poseen actividad antibiótica y parasiticida importante, pero son muy tóxicos como para ser de uso común en el tratamiento de infecciones por protozoarios, por lo



ÁCIDO ESTIBANILICO



GLUCANTIME



NEOSTIBOSÁN

que normalmente se prefiere el uso de derivados orgánicos de Sb (V), como el ácido estibanílico, que se reducen *in vivo* al derivado trivalente, que es la especie realmente activa^[5,6,7]. Como ejemplos de antimoniales que han sido de utilidad en el tratamiento de las leishmaniasis se encuentran el Glucantime, compuesto de antimonio pentavalente que se utiliza para tratar las úlceras mucocutáneas, y el Neostibosán, que a pesar de ser un compuesto tóxico de Sb (III), ha sido el fármaco de elección para el tratamiento del kala-azar.



El Antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime ®) es un medicamento actualmente fabricado en Francia por Rhone-Poulenc, y es eficaz en aproximadamente el 80 % de los casos de leishmaniasis cutánea localizada, especialmente en pacientes jóvenes, siempre y cuando el diagnóstico no sea tardío y la infección no haya alcanzado el oído. Sin embargo, el tratamiento es muy costoso para una familia típica rural mexicana, ya que se necesitan entre 20 y 30 inyecciones intravenosas, que en Julio de 1991 tenían un costo aproximado de 2 USD cada una¹⁸¹.

Se sabe que los antimoniales inhiben la glucólisis y la oxidación de ácidos grasos en el parásito. Aunque el mecanismo antiparasitario no se conoce a profundidad, se cree que inicia con la formación de un enlace entre el átomo de antimonio y los grupos *mercapto* de la enzima fosfofructoquinasa del microorganismo¹¹¹. Así, al quedar bloqueadas unas fuentes energéticas tan importantes, el organismo infectante muere. La fosfofructoquinasa de los mamíferos es tan diferente que los antimoniales no reaccionan con ella en la misma proporción.

Si bien los compuestos de antimonio tienen un alto índice de curación, no tienen el 100 % de efectividad, ya que las recaídas son comunes e incluso se han reportado casos de fracaso terapéutico. Estos casos pueden deberse a resistencia del parásito, ya que se sabe que *Leishmania* desarrolla resistencia tanto *in vitro* como *in vivo* a la presencia del fármaco, y la resistencia adquirida *in vitro* es estable.

Los efectos adversos debidos al uso de antimoniales, como dolor abdominal, náuseas, vómito, malestar general, dolor de cabeza, debilidad generalizada, dolor muscular y en las articulaciones, fiebre y aparición de exantema no son despreciables. Además, las dosis elevadas acumuladas frecuentemente generan alteraciones cardíacas.

B) Vacunas.

Hasta el momento no existen en el mercado vacunas efectivas que eviten el desarrollo de leishmaniasis¹²⁾, sin embargo, a últimas fechas se han publicado reportes sobre investigación a este respecto. Por ejemplo, en Noviembre de 2000, Khalil et al. reportaron un trabajo en que una vacuna fabricada a partir de promastigotes de *Leishmania major* sometidos al autoclave y una dosis baja de BCG (bacilo de Calmett-Guérin) promovió una baja en la incidencia de leishmaniasis visceral en Sudán¹⁰⁾. El BCG es un coadyuvante que se utiliza para estimular la respuesta inmunológica, y es ampliamente utilizado como agente inmunizante contra la tuberculosis.

En México, Eric Dumonteil, del Centro de Investigaciones Regionales de la Universidad Autónoma de Yucatán, está trabajando actualmente en el desarrollo de una vacuna de DNA contra la úlcera del chiclero¹¹⁰⁾, basado en el hecho de que "un gran número de antígenos de *Leishmania* han sido identificados, y algunos de ellos han sido capaces de inducir grados variables de protección contra infecciones experimentales subsecuentes."

C) Otros tratamientos quimioterapéuticos.

En la actualidad, el tratamiento medicamentoso específico de un paciente infectado con *Leishmania spp.* depende, entre otros factores, de la localización geográfica en que la enfermedad fue hallada y del tipo de lesiones que presente el paciente.

Se conoce una gran variedad de compuestos con cierta utilidad en el tratamiento de las leishmaniasis, entre los que se encuentran antibióticos, fungicidas, antipalúdicos, y muchos otros. En total, se conocen más de cien tipos de estructuras químicas diferentes además de los antimoniales, incluyendo compuestos de arsénico (V), diamidinas aromáticas, ácidos grasos, etc. Sin embargo, se cuenta con muy pocos medicamentos clínicamente efectivos^{11,11)}. De hecho, aún con un tratamiento completo, aproximadamente el 15% de los pacientes infectados con *Leishmania spp.*, retienen la infección.

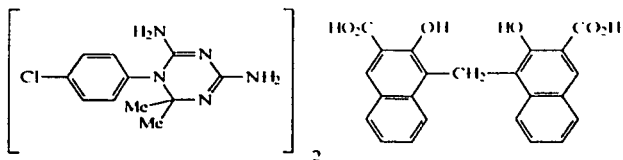


En fechas recientes, la OMS ha reportado un número creciente de casos de infecciones resistentes a los antimoniales alcanzando "proporciones alarmantes" [2]. Esto parece indicar que después de casi un siglo de utilizarlos, algunas *Leishmanias* se están volviendo resistentes al tratamiento clásico. Dado que hasta la fecha no se han desarrollado buenos reemplazos para este tipo de drogas, éste problema representa una complicación potencial muy seria.

Por otro lado, la mayor frecuencia de leishmaniasis en pacientes inmunodeprimidos, ya sea por desnutrición crónica ó por infección con VIH, generalmente con pobre respuesta al tratamiento convencional y con recaídas frecuentes, también ha estimulado la búsqueda de nuevas alternativas al tratamiento convencional.

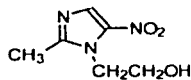
Como ejemplos específicos de compuestos que han sido utilizados en el tratamiento de las infecciones por *Leishmania*, se tienen los siguientes^[4]:

- *Anfotericina B (Fungizone ®)*. Es un compuesto poliénico complejo de fórmula molecular $C_{46}H_{73}O_{26}N$ que administrado en solución salina glucosada al 5% ha producido la curación completa de las lesiones de leishmaniasis mucocutánea resistentes al tratamiento con antimoniales.
- *Embonato de cicloguanilo (Pamoato de cicloguanilo - Calmolar ®)*. Es un medicamento antipalúdico que ha dado tasas de curación de leishmaniasis de hasta 85%.



PAMOATO DE CICLOGUANILO

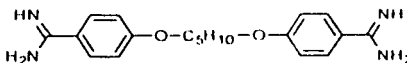
- *Resinato de dehidroemetina (Mebadin ®)*. Un estudio llevado a cabo en Irak indicó que este compuesto arrojaba una tasa de curación del 70% de las infecciones causadas por *L. tropica*.



METRONIDAZOL

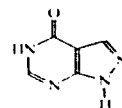
- *Metronidazol (Flagyl®)*. La administración oral de este compuesto ha sido útil para la curación de leishmaniasis cutánea provocada por *L. mexicana*.

- *Pentamidina*. Es una diamidina aromática utilizada inicialmente para tratar la enfermedad del sueño. Se cree que este compuesto interfiere con la biosíntesis de macromoléculas en los protozoarios. Su uso para tratar las leishmaniasis es limitado.



PENTAMIDINA

- *Alopurinol*. Junto con la Anfotericina B y la Pentamidina, ha sido recomendado por el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas y Alergias (NIAID) de Bethesda como alternativa a los antimoniales^[12].

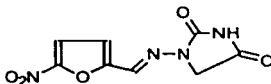


ALOPURINOL

- *Nifurtimox (Lampit®)*. Es un derivado del 5-nitrofurano. Fue desarrollado para el tratamiento de la Tripanosomiasis americana (Enfermedad de Chagas), pero también ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea. (ver estructura en pág. 15)

Actividad biológica de los nitrofuranos.

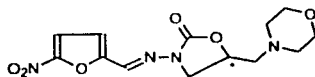
Muchos derivados del furano poseen propiedades antimicrobianas, especialmente si un grupo nitro (-NO₂) se encuentra en la posición 5 del anillo. Estos compuestos son marcadamente bactericidas para muchas especies, a concentraciones de 1:20,000 e incluso menores. Debido a estas características, la mayor parte de estas sustancias se utilizan como desinfectantes tópicos. La nitrofurantoina (Furadantina®) es el principal antiséptico entre los nitrofuranos^[4,13], y se ha utilizado principalmente en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias.



NITROFURANTOINA

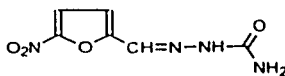


La (+/-)furaltadona, un derivado de la nitrofurantoina, se recomendó durante algún tiempo como agente quimioterapéutico general, sin embargo, fue eliminado del mercado por causar efectos secundarios graves, incluyendo complicaciones neurológicas.



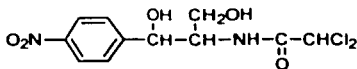
(+/-) FURALTADONA

Otro derivado de la nitrofurantoina, la nitrofurazona (Furacina ®), ha sido utilizado, como agente antimicrobiano tópico, en pomadas y soluciones a concentración de 0.2%, sobre las heridas superficiales ó lesiones cutáneas y en heridas quirúrgicas. Es muy eficaz contra gérmenes grampositivos y gramnegativos, sin embargo, puede causar sensibilización de la piel en una proporción elevada de pacientes (aproximadamente 5 %).



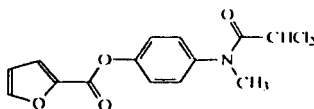
NITROFURAZONA

Aunque los nitrofuranos son una familia de compuestos con propiedades bactericidas y/o bacteriostáticas reconocidas, existe también otro derivado nitroaromático bacteriostático, pero derivado del nitrobenenceno. Este compuesto es el cloranfenicol (Cloromicetina ®), un antibiótico natural de amplio espectro que fue aislado de una cepa de *Sacaromyces venezuelae* en 1947, y se comenzó a sintetizar industrialmente en 1949. Es el único compuesto bacteriostático de su tipo químico y se ha revelado como especialmente activo contra enfermedades como la fiebre tifoidea, brucelosis, peste neumónica, psitacosis y otras¹¹.



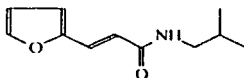
CLORANFENICOL

Entre los furanos no nitrados con actividad parasiticida reconocida, se encuentra la furamida (Furoato de diloxamida), que se ha utilizado en el tratamiento de las formas asintomáticas de la amibiasis, otra enfermedad tropical de importancia causada por protozoarios¹³¹.



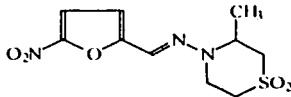
FURAMIDA

Un caso de interés especial para el caso de este trabajo es la N-isobutil-3-(2-furil)-2-(E)-propenamida, que es una amida α,β -insaturada conjugada con un anillo de furano sin nitrar. Este compuesto presenta actividad bactericida y esquistosomicida.



● Nifurtimox.

Como se indicó anteriormente, el Nifurtimox [1,1-dióxido de 3-metil-4-(5-nitro-2-furfurilidenamino)-tetrahidro-1,4-tiazina] es un nitrofurano que se desarrolló inicialmente como tratamiento para la Enfermedad de Chagas, pero que también ha mostrado efectividad para provocar la muerte de protozoarios diferentes a *T. cruzi*, entre ellos a *Leishmania spp.* Este compuesto, sin embargo, tiene el inconveniente de ser caro y de generar habitualmente distintos efectos secundarios, entre los que se



NIFURTIMOX

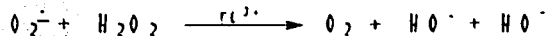
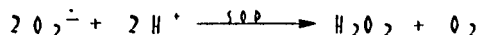
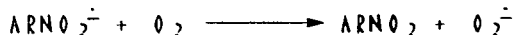
encuentran dolor estomacal, mareos, dolor de cabeza, pérdida de apetito que puede derivar en una pérdida de peso importante, náuseas y vómito.

Con menor frecuencia se pueden presentar también alteraciones del sistema nervioso central como pérdida de la memoria, irritabilidad, cambios en el carácter, insomnio, nerviosismo, e incluso convulsiones. La alta incidencia de estos efectos secundarios ha favorecido el veto a la venta de éste fármaco en países como Estados Unidos y Canadá.



□ *El mecanismo de acción del Nifurtimox.*

Debido a que los nitrofuranos en general presentan actividad bactericida, y el nifurtimox en particular ha sido útil en el tratamiento de la enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis americana) provocada por *T. cruzi*, y de las infecciones por *Leishmania spp.*, se ha despertado el interés por estudiar su mecanismo de acción. Antes de 1975 se reportaba que el mecanismo de acción de los nitrofuranos era desconocido^[4], pero en 1979 Docampo y Stoppani^[11] plantearon que el grupo nitro de Nifurtimox reacciona con reductores biológicos como NAD(P)H, induciendo en el protozoario un incremento en la velocidad respiratoria y una liberación de H₂O₂ y otras especies de oxígeno reactivas según el siguiente mecanismo:

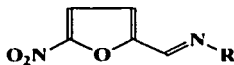
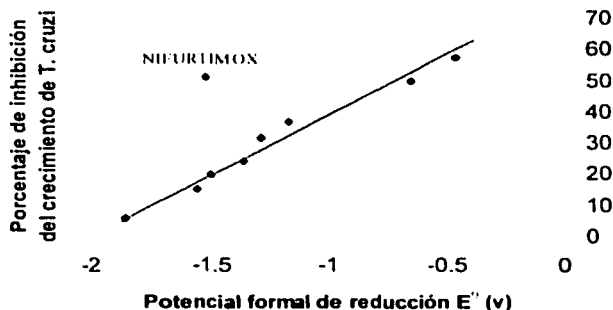


* SOD = Superóxido dismutasa

Como los protozoarios son deficientes en enzimas consumidoras de estas especies de oxígeno reactivas, son sensibles a ellas, de manera que la presencia de Nifurtimox en el medio de crecimiento del parásito provoca su muerte y la curación de la enfermedad.

El mecanismo propuesto fue apoyado en 1992 por Hugo Cerecetto y colaboradores¹¹⁵¹, quienes sintetizaron ocho nitrofuranos análogos de Nifurtimox y midieron los potenciales formales de reducción del grupo nitro en medio aprótico anhidro (DMF), encontrando una buena correlación entre la facilidad para reducir el grupo nitro para formar el radical anión, y el porcentaje de inhibición del crecimiento *in vitro* de *T. cruzi*. En el estudio realizado, se encontró que la relación lineal entre la actividad biológica y las propiedades electroquímicas de las iminas sintetizadas no era válida para Nifurtimox, presumiblemente debido a que aquellos tenían la presencia de un heterociclo aromático unido al nitrógeno de la imina, mientras que Nifurtimox tiene como sustituyente un anillo saturado.

Estudio de Cerecetto y Mester (1992)



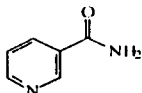
Análogos estudiados

R = heterociclo aromático

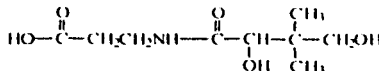


Actividad biológica de las amidas.

Además de las proteínas y los polipéptidos, que son las amidas (poliamidas) con mayor importancia biológica, existe una gran variedad de amidas -tanto de ácidos carboxílicos como de ácidos fosfónicos y sulfónicos-, imidas, lactamas y uréidos sencillos con una actividad farmacológica importante. Entre ellos se pueden mencionar, a manera de ejemplos, a la nicotinamida y al ácido pantoténico, que son vitaminas.

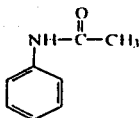


NICOTINAMIDA

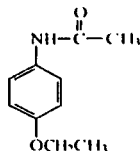
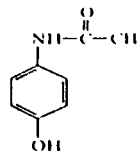


ACIDO PANTOTENICO

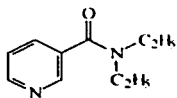
La acetanilida, acetofenetidina y N-acetil-p-aminofenol (Acetaminofén $\text{\textcircled{R}}$) son amidas derivadas de la anilina que se han utilizado como analgésicos y antipiréticos.



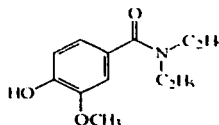
ACETANILIDA

FENACETINA
(ACETOFENETIDINA)N-ACETIL-p-AMINOFENOL
ACETAMINOFÉN

La niquetamida y el etamivan son N,N-dietilamidas aromáticas que estimulan el sistema respiratorio y se utilizan en casos de hipoventilación. Además, la niquetamida es un analéptico de poca potencia.

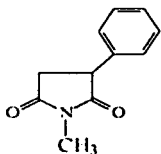


NIQUETAMIDA

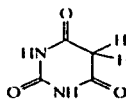


ETAMIVAN

Entre las imidas, son importantes la fensuximida (3-fenil-N-metilsuccinimida), que es un compuesto útil en el tratamiento del "pequeño mal", una enfermedad del sistema nervioso relacionada con la epilepsia, y los derivados del ácido barbitúrico, que generalmente se utilizan como soporíferos y/o tranquilizantes.

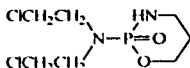


FENSUXIMIDA



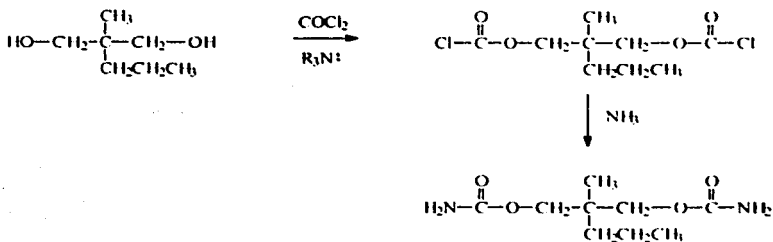
ÁC. BARBITÚRICO

Algunas amidas derivadas de ácidos fosfónicos, como la ciclofosfamida, han sido utilizadas en el tratamiento de distintos tipos de cánceres.



CICLOFOSFAMIDA

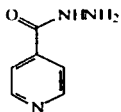
Para el tratamiento de la ansiedad y la tensión nerviosa, se ha utilizado el meprobamato, un uretano cuya síntesis industrial utiliza un exceso del gas fosgeno (COCl_2) y que se vende bajo los nombres comerciales de Miltown ® y Equanil ®.



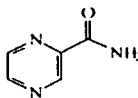
MEPROBAMATO 97.



Para el tratamiento de infecciones como la tuberculosis se ha reportado el uso de isoniácida y piracinamida. Estos compuestos tienen enlaces amida en su estructura. Asimismo, las amidas de ácido sulfanílico (sulfas ó sulfanilamidas) y las β -lactamas como las penicilinas y las cefalosporinas se han utilizado para el tratamiento general de infecciones bacterianas.

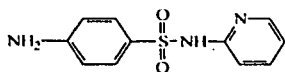


ISONIACIDA

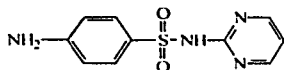


PIRACINAMIDA

Las sulfanilamidas y los antibióticos β -lactámicos sintéticos se han desarrollado mediante la modificación estructural de un compuesto base conservando el grupo responsable de la actividad farmacológica –grupo farmacóforo– con la intención de aumentar el índice terapéutico y disminuir la toxicidad. Dado que muchas de tales modificaciones han resultado exitosas, la modificación estructural de “cabezas de serie” ha llegado a ser una técnica común para el desarrollo de nuevos fármacos.



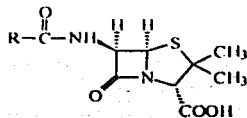
SULFAPIRIDINA



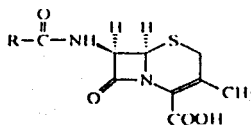
SULFADIAZNA

Para las sulfanilamidas se ha encontrado una relación lineal^[34] entre la distribución electrónica en la molécula y la actividad biológica (ver pág 38). De hecho, ésta relación ha favorecido que la búsqueda de nuevas sulfanilamidas sea dirigida por estudios teóricos previos.

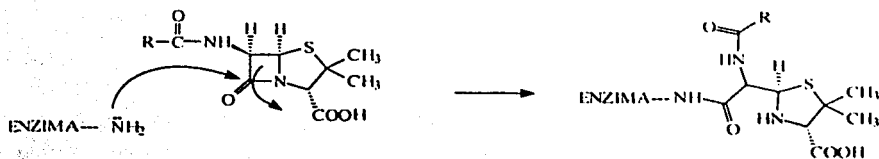
Aunque por lo general se considera que las amidas son los derivados de ácido menos reactivos hacia la solvólisis, y por lo tanto son agentes acilantes muy pobres, en las penicilinas y cefalosporinas, el anillo β -lactámico, al estar sometido a una fuerte tensión, es inusualmente reactivo y es capaz de acilar a la enzima transpeptidasa, indispensable para sintetizar y reparar la pared celular bacteriana. La enzima acilada es inactiva en la síntesis de las proteínas correspondientes, por lo que la célula bacteriana muere. La presencia de distintos radicales en la posición R, al modificar tanto la nucleofilia del carbonilo del anillo de β -lactama como otras propiedades de la molécula, alteran su actividad biológica.



PENICILINA

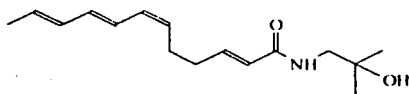
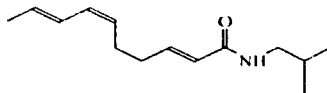


CEFALOSPORINA





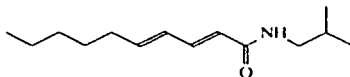
Entre las amidas α,β -insaturadas con actividad biológica, destacan las obtenidas de fuentes naturales, como α -Sanshoöl, aislada de los aceites esenciales de plantas del género *Zanthoxylum*, y Espilantol, aislado de *Sphilanthes acmella*. Ambos compuestos son amidas lipídicas poliinsaturadas^[16,17].

 α -SANSHOÖL

ESPIANTOL

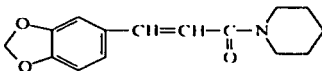
En China, *Zanthoxylum bungeanum* ha sido utilizada para el tratamiento de vómito, dolor dental, y dolor abdominal debido a parásitos, mientras que en México, *Zanthoxylum liebmannianum* -Colophatle-, ha mostrado utilidad en el tratamiento de amibiasis y como antihelmintico^[18]. Es muy probable que la actividad antiparasitaria de estas plantas se relacione con la presencia de amidas lipídicas insaturadas.

Además de los ejemplos anteriores, se ha reportado la actividad biológica de muchas otras amidas poliinsaturadas naturales. La mayoría de ellas han mostrado actividad insecticida^[19], pero también se han detectado amidas antibacterianas, antituberculosas, antiinflamatorias, anestésicas, etc. Como ejemplo de estos compuestos se muestra la pellitorina, un compuesto con actividad insecticida.



PELLITORINA

Otras amidas α,β -insaturadas con actividad biológica de interés son las derivadas del ácido cinámico, que generalmente presentan actividad como anticonvulsivos^[20].



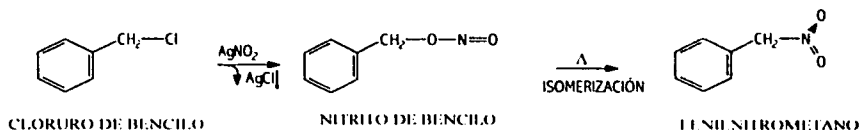
Las reacciones de nitración.

Una reacción de nitración es aquella en la cual se introduce un grupo nitro ($-\text{NO}_2$) en una molécula determinada. Son reacciones exotérmicas e irreversibles en las que generalmente el grupo nitro sustituye a un hidrógeno, aunque se han reportado casos en que sustituye a otros grupos como $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{COCH}_3$, y otros^[21].

Existen diversos tipos de agentes nitrantes conocidos. En la mayoría de los casos se utiliza ácido nítrico concentrado ó fumante mezclado con un agente deshidratante, que según el caso puede ser ácido sulfúrico concentrado, oleum, anhídrido acético, pentóxido de fósforo, o algún otro. También se han utilizado nitratos alcalinos con ácido sulfúrico; nitratos orgánicos; nitratos metálicos con ácido acético; ácido nitrosulfónico (HOSO_2NO_2); pentóxido de nitrógeno, y sales inorgánicas de nitronio, como tetrafluoroborato de nitronio ($[\text{NO}_2]^+ [\text{BF}_4]^-$) ó hexafluorofosfato de nitronio ($[\text{NO}_2]^+ [\text{PF}_6]^-$). La selección del agente nitrante a utilizar en una síntesis en particular debe fundamentarse cuidadosamente en las características propias de la materia prima.

Desde 1930, H.B. Hass de la Universidad de Purdue desarrolló una técnica para nitrar hidrocarburos alifáticos mediante una reacción por radicales libres, en fase vapor, entre el HNO_3 y el hidrocarburo a 420°C ^[22]. Esta reacción, análoga a la halogenación de alcanos por radicales libres, carece de utilidad sintética general, aunque se utiliza para la obtención industrial de nitrometano, CH_3NO_2 , que es utilizado como disolvente.

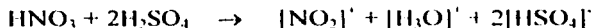
También se ha descrito una técnica para obtener fenilnitrometano mediante la acción del nitrito de plata sobre el cloruro de bencilo, y posterior isomerización del producto obtenido:



Sin embargo, debido a la dificultad para sintetizar compuestos nitrados alifáticos, la gran mayoría de los nitrocompuestos de importancia son derivados aromáticos, que se pueden obtener con facilidad a temperaturas moderadas^[22,23].

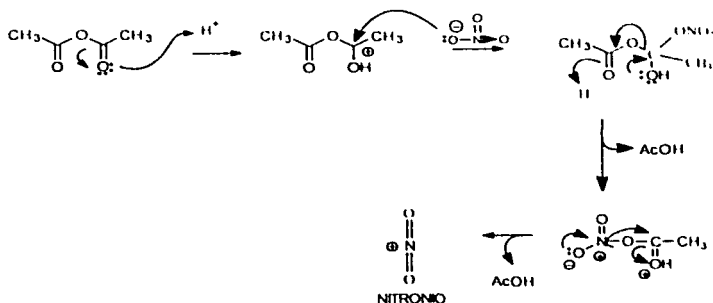


La nitración de derivados del benceno en el anillo aromático se lleva a cabo utilizando una mezcla de ácido nítrico fumante y ácido sulfúrico concentrado, llamada mezcla sulfonítrica, que genera las siguientes especies químicas:



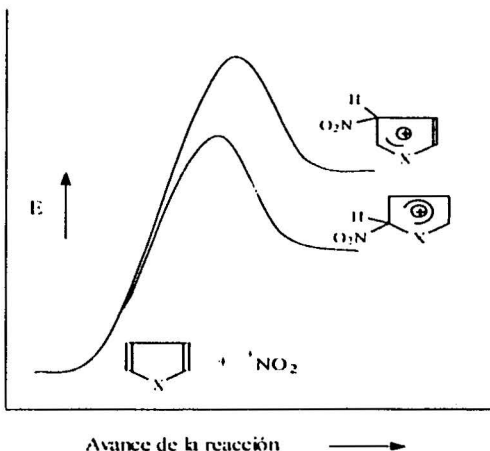
En este caso, la especie nitrante es el catión nitronio $[\text{NO}_2]^+$, que es un electrófilo poderoso. Durante la reacción este ion es atacado por el sistema π del anillo aromático, generando un complejo sigma que, después de una desprotonación, genera el producto nitrado.

Debido a que las condiciones fuertemente ácidas catalizan la ruptura y polimerización de los anillos de furano, tiofeno y pirrol, la nitración de estos anillos se lleva a cabo, generalmente, utilizando un agente nitrante moderado como el acetato de nitronio ($[\text{NO}_2]^+ [\text{CH}_3\text{COO}]^-$), a temperaturas bajas. El mecanismo de formación de este agente nitrante a partir de ácido nítrico fumante y anhídrido acético es el siguiente:



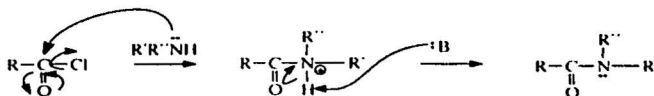
En este caso, nuevamente se forma el ion nitronio, que después del ataque del anillo aromático fuertemente activado, y posterior desprotonación, produce el derivado nitrado. En general, ésta reacción la sufren los derivados de tiofeno, de pirrol, y algunos derivados de furano sustituidos en la posición 5.

Habitualmente, las reacciones de nitración de heterociclos aromáticos de 5 miembros suceden en la posición 2 ó, en el caso de que ésta posición se encuentre ocupada por un sustituyente electrodonador ó ligeramente electroatractor, sucede en la posición 5. La reacción en esta posición es consecuencia de una menor energía del intermediario nitrado en 2 respecto a la energía de un intermediario nitrado en la posición 3, que a su vez se debe a la extensión de la deslocalización de la carga positiva para cada intermediario^[24]. (ver figura)



Síntesis de amidas

Hasta la fecha se han descrito muy diversas rutas de síntesis de amidas, sustituidas y sin sustituir, a partir de distintas materias primas como ácidos carboxílicos, halogenuros de acilo, anhídridos de ácido, ésteres, otras amidas, cetonas simples, isocianatos, iminas, aldehídos, aminas, alquenos y otros grupos funcionales. También se han reportado diversas transposiciones moleculares que dan lugar a la formación de amidas. Sin embargo, debido a la facilidad y accesibilidad de los reactivos necesarios, la ruta de preparación más comúnmente utilizada para una síntesis de laboratorio es a partir de la reacción de un cloruro de acilo con NH_3 ó una amina primaria ó secundaria, para dar, respectivamente, amidas sin sustituir, amidas N-sustituidas ó N,N-disustituidas. La reacción general es la siguiente:



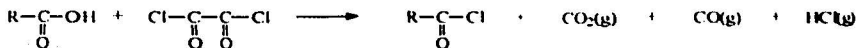


La base que extrae el protón en el último paso de la reacción puede ser otra molécula de amina, una amina terciaria como la piridina, ó alguna base diferente. En el caso del procedimiento de Schotten-Baumann, se utiliza OH^- en medio acuoso, de manera que la reacción se lleva a cabo en dos fases.

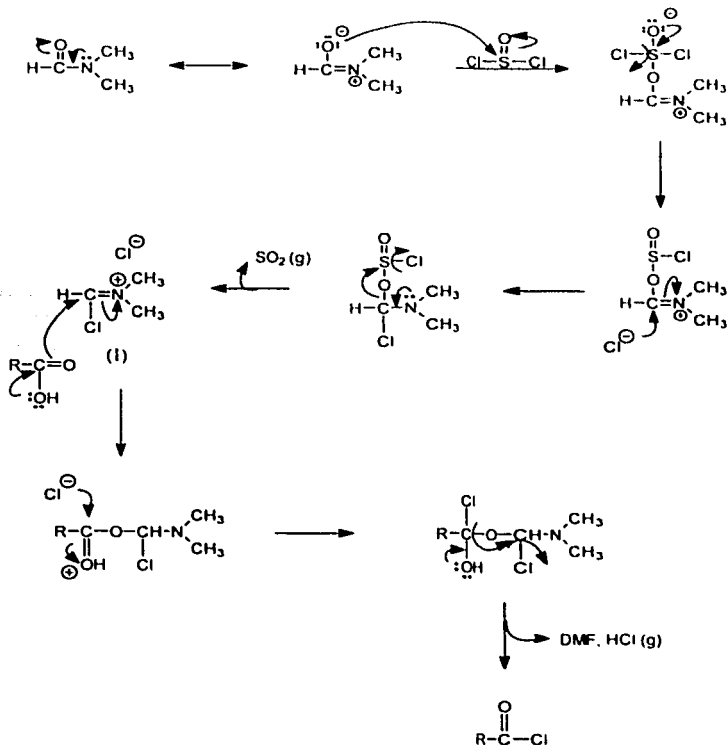
En 1998, H.M Meshram reportó una nueva técnica para catalizar drásticamente la formación de amidas a partir de un cloruro de acilo. Esta técnica implica el uso de una cantidad equimolar de polvo de Zn con respecto al cloruro de acilo y posterior adición de la amina en cantidad también equimolar¹²⁵¹. Las síntesis que reportó requerían un tiempo de reacción menor a 60 minutos aún cuando la amina utilizada estuviera impedida estéricamente ó fuera aromática y los rendimientos eran superiores al 85 % en todos los casos.

✓ *Los cloruros de acilo.*

El cloruro de acilo utilizado como materia prima para la síntesis de la amida puede obtenerse por distintas rutas a partir del ácido carboxílico del cual deriva. Aunque las síntesis más comunes utilizan un cloruro de ácido inorgánico como SOCl_2 , PCl_3 , POCl_3 , ó P_2O_5 , también se ha reportado el uso de un cloruro de ácido orgánico -el cloruro de oxalilo-, que mediante una reacción de transhalogenación en equilibrio, transforma al ácido carboxílico en un cloruro de acilo, mientras que él mismo se transforma en ácido 2-clorooxálico. Como en las condiciones de reacción éste ácido es inestable y descompone en CO (g), CO_2 (g) y HCl (g), el equilibrio se desplaza hacia la terminación de la reacción.



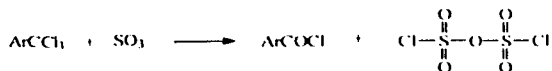
La obtención de cloruros de acilo mediante la reacción de un ácido carboxílico con cloruro de tionilo (SOCl_2 - p.eb. 77°C) ó con cloruro de oxalilo (ClCOCOCl - p.eb. 62°C) son, con mucho, las más usadas y convenientes porque generalmente dan rendimientos superiores al 90 % y, como los subproductos son gases que escapan del seno de la reacción, no contaminan el producto. Además, al ser líquidos de bajo punto de ebullición, cualquier exceso de reactivo se puede eliminar fácilmente por destilación. La reacción con SOCl_2 puede catalizarse con la presencia de DMF, ya sea como disolvente ó en cantidades catalíticas en un disolvente inerte, según el siguiente mecanismo:



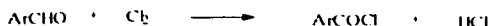


El cloruro de dimetileloroforminio intermediario (I) se ha aislado como un compuesto reactivo e higroscópico (p.f. 140°C) a partir de la reacción de DMF con un equivalente de cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno ó PCl_4 ^[26]. La reacción de este intermediario con el ácido carboxílico, genera el cloruro de acilo y regenera la dimetilformamida.

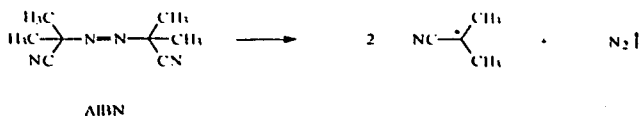
También se han descrito otras rutas de síntesis de halogenuros de acilo. Por ejemplo, los compuestos 1,1,1-trihaloarilmetanos se pueden convertir en los halogenuros de acilo mediante una reacción con SO_3 (g)^[27].



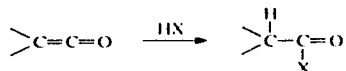
Los aldehídos que no tienen hidrógenos en posición α pueden transformarse en cloruros de acilo mediante una reacción de oxidación con cloro molecular, u otras especies similares como el cloruro de sulfurilo (SO_2Cl_2).



El mecanismo de esta reacción involucra la participación de radicales libres, por lo que se ha utilizado para preparar bromuros de acilo mediante la reacción del aldehído adecuado con N-bromosuccinimida y cantidades catalíticas de un iniciador de radicales libres como el peróxido de benzoilo ó el AIBN^[28]. Esta reacción no es de mucha utilidad sintética.

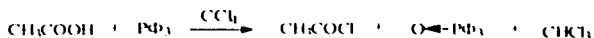


Otra síntesis de halogenuros de acilo que ha sido reportada implica la reacción de una cetena con HX en fase vapor bajo condiciones completamente anhidras.



Es importante hacer notar que esta es una reacción que, si bien puede tener importancia industrial, no es útil para una síntesis de laboratorio, ya que, como la cetena se obtiene por deshidratación catalítica del ácido carboxílico a muy altas temperaturas, se prefiere la reacción de éste con cloruro de tionilo, halogenuros de fósforo, ó con cloruro de oxalilo. Además, la cetena es tan reactiva que puede generar amidas mediante una reacción directa con amoniaco gaseoso, aminas primarias ó aminas secundarias. (*ver síntesis de Arndt-Eistert págs. 34 y 35*)

Las síntesis de halogenuros de acilo realizadas mediante todas las reacciones anteriores, implican el uso ó el desprendimiento de ácidos minerales como HCl, H₃PO₃ y H₃PO₄, ó de anhídridos de ácido que a su vez pueden generar medios fuertemente ácidos. Sin embargo, en 1965 John B. Lee y colaboradores reportaron la síntesis de algunos cloruros de acilo bajo condiciones muy suaves de reacción^[29], evitando el desprendimiento de sustancias ácidas. La reacción de obtención de cloruro de acetilo a partir de ácido acético es la siguiente:



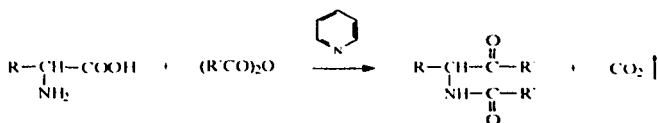
Aparentemente, la reacción inicia con un ataque de la trifenilfosfina sobre el CCl₄ para generar un cloruro de triclorometiltrifenilfosfonio. Este intermediario, al reaccionar con el ácido carboxílico formaría CHCl₃ y generaría [RCOOPPh₃]⁺, que después de sufrir un ataque del ion cloruro, formaría el cloruro de acetilo y óxido de trifenilfosfina.

Aunque habitualmente se utilizan los cloruros de acilo como materia prima para sintetizar amidas carboxílicas, también se han descrito reacciones análogas utilizando tanto anhídridos de ácido como ésteres. Los anhídridos, al ser también derivados de ácido muy reactivos, son buenos agentes acilantes que normalmente generan amidas con buenos rendimientos. Sin embargo, los ésteres simples son muy poco reactivos y generalmente necesitan de catálisis fuertemente básica ó de catálisis con KCN y altas presiones, a menos de que el grupo saliente sea especialmente bueno, como en el caso de los ésteres de p-nitrofenilo^[27].



Otro procedimiento para transformar ésteres en amidas utilizando condiciones suaves de reacción, implica el uso de agentes como las amidas de dimetilaluminio ($\text{Me}_2\text{AlNRR}'$). También se ha reportado el uso de reactivos de estaño, como $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]$, que son catalizadores especialmente útiles para sintetizar β -lactamas a partir de β -aminoésteres.

El uso de anhídridos de ácido como agentes acilantes se ejemplifica con la reacción de Dakin-West, que bajo catálisis básica (piridina como disolvente), acila α -aminoácidos en el grupo amino generando una amida, y reemplaza el grupo carboxilo por un grupo acilo. Durante el curso de la reacción se presenta desprendimiento de CO_2 (g).



Las reacciones de transaminación también han sido de utilidad para llevar a cabo la síntesis de amidas carboxílicas. El grupo amino que se introduce en una molécula de ácido carboxílico puede provenir de una molécula de amida carboxílica diferente (reacción de intercambio), ó de amidas de ácidos sulfónicos o fosfónicos, como en el siguiente ejemplo.



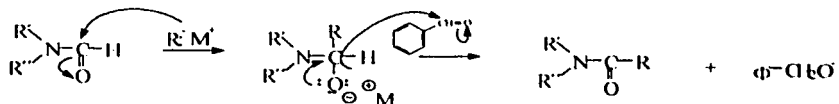
Las amidas de ácidos fosfónicos son especialmente útiles en estas síntesis debido a que la formación de un enlace P-O es muy exotérmica y dirige la reacción.

Otra reacción de transaminación que se ha descrito en la literatura especializada utiliza tris-alkilaminoboranos, $\text{B}(\text{NHR}')_3$, tris-dialquilaminoboranos, $\text{B}(\text{NR}'_2)_3$, ó reactivos bis-diorganoaminomagnesio, $\text{Mg}(\text{R}'_2\text{N})_2$. Estos compuestos reaccionan con ácidos carboxílicos para generar las amidas derivadas.



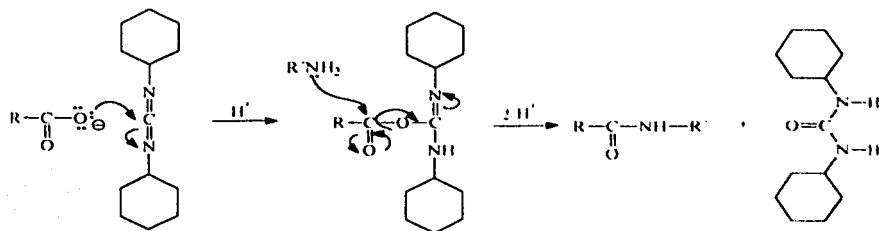
Se han descrito también muchas reacciones de inserción catalítica de monóxido de carbono a distintos reactivos en presencia de aminas, generando así amidas sencillas, ureas, carbamatos, amidas insaturadas y amidas aromáticas.

Los reactivos de Grignard y los organolitios (RM) reaccionan con las diferentes formamidas ($\text{H-CO-NR}'\text{R}''$) mediante una adición nucleofílica al grupo carbonilo, para formar la especie $\text{R-CH(OM)-NR}'\text{R}''$. Esta especie no se aísla, sino que inmediatamente se trata con un agente oxidante suave como el benzaldehído para generar el producto, $\text{R-CO-NR}'\text{R}''$, una amida carboxilica. El mecanismo de la reacción de oxidación implica una transferencia de hidruro semejante a la que se presenta en la Reacción de Canizzaro.



Para la formación de polipéptidos sencillos a escala de laboratorio, se han desarrollado diversas síntesis de amidas mediante reacciones de acoplamiento.

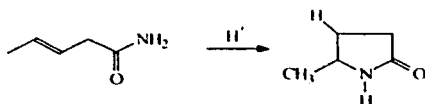
Un ejemplo de este tipo de síntesis es el empleo de DCC ($\text{N,N}'$ -diciclohexilcarbodiimida), que al agregarse a una mezcla de ácido carboxílico y amina (carboxilato de amonio), favorece la formación del enlace amida -ó enlace peptídico-, formándose $\text{N,N}'$ -diciclohexilurea (DCU) como subproducto. El mecanismo es el siguiente^{130,311}:



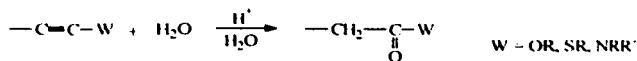
La reacción anterior es especialmente útil porque, además de producir amidas con rendimientos muy altos, se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

Además del uso de DCC como agente acoplante, se ha descrito el uso de muchos otros reactivos, como N,N'-carbodiimidazol, $\text{ArB}(\text{OH})_2$, $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$, TiCl_4 , 1-acilimidazoles, POCl_3 , $(\text{MeO})_2\text{POCl}$ y algunos otros.

Bajo ciertas circunstancias los alquenos pueden sufrir reacciones de adición de amidas, generando amidas N-sustituídas. Cuando la amida es β,γ - o γ,δ -insaturada, el tratamiento con ácidos fuertes genera lactamas. Como ejemplo de esta síntesis, se ha reportado la ciclización de la 3-pentenamida para generar la γ -lactama correspondiente^[27].

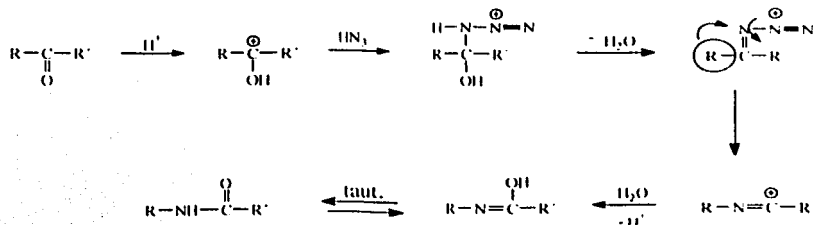


También se ha reportado una hidratación de triples ligaduras sustituidas, análoga a la hidratación de alquinos para generar compuestos carbonílicos. Esta reacción no necesita de catálisis con iones Hg^{2+} , y es útil para obtener, además de amidas, ésteres y tioésteres.



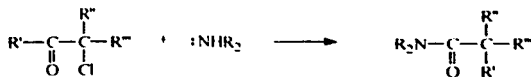
Se conocen, además de todas las reacciones enumeradas anteriormente, una serie de transposiciones moleculares que dan lugar a la formación de amidas. Entre estas transposiciones destacan la de Schmidt, la de Favorskii y la de Beckman.

La reacción de Schmidt implica la reacción de una cetona con HN_3 en medios fuertemente ácidos para generar amidas ó lactamas en el caso de haber utilizado una cetona cíclica como materia prima. El mecanismo de la reacción es el siguiente:



Debido a que los grupos arilo migran más fácilmente que los grupos alquilo, la reacción procede más rápidamente con diarilcetonas que con alquilarilcetonas, y éstas a su vez reaccionan más rápidamente que las cetonas alifáticas ó alicíclicas.

A diferencia de la reacción anterior, la transposición de Favorskii utiliza reactivos básicos actuando sobre α -halocetonas. Originalmente, la reacción se llevaba a cabo con iones alcóxido generando ésteres, sin embargo, pronto se descubrió que el uso de ión hidróxido liberaba sales de ácido carboxílico, mientras que las aminas formaban amidas.

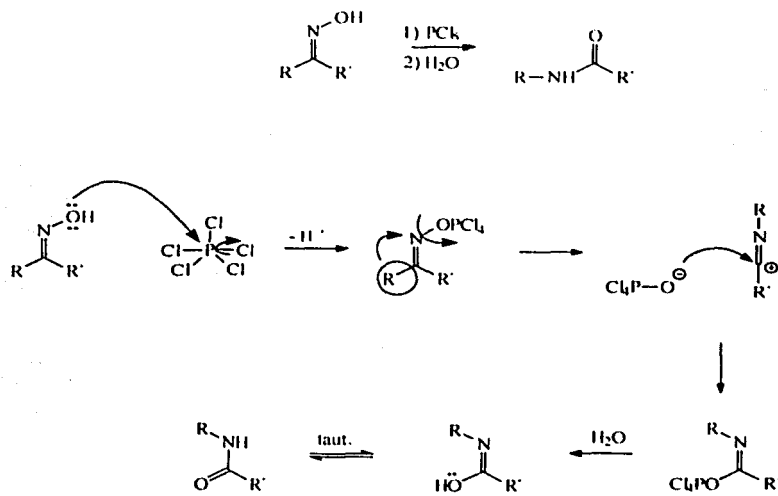




La transposición de Beckman de oximas es una reacción muy útil para generar amidas. Industrialmente es de gran importancia ya que gracias a ella, cada año se sintetizan aproximadamente 7×10^8 Kg de caprolactama, que se utiliza en la síntesis de Nylon 6, a partir de ciclohexanona^[30].

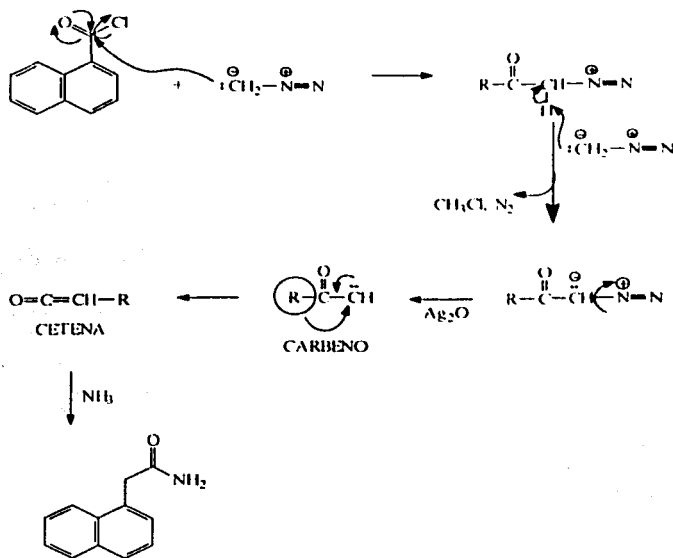
Generalmente esta reacción se lleva a cabo con ácidos fuertes como H_2SO_4 conc., sin embargo, también se han utilizado otros reactivos, como HCOOH , SO_2 (l), SOCl_2 , SiO_2 , $\text{HCl}/\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$, POCl_3 , ácido polifosfórico y otros.

El mecanismo de la transposición de Beckman es el siguiente^[31]:



Generalmente, el grupo que migra es el que se encuentra en posición *trans*- al oxhidrilo en la oxima inicial, aunque se han reportado excepciones.

A partir de cloruros de acilo, también es posible obtener amidas con un átomo de carbono más, mediante la síntesis de Arndt-Eistert. Esta reacción también es una transposición, y el mecanismo involucra la formación de un intermediario carbeno y de una cetena.



La reacción de la diazometilcetona intermediaria con amoníaco en presencia de Ag_2O produce una amida.

Relación cuantitativa entre las propiedades fisicoquímicas de fármacos y su actividad biológica. Ecuación de Hansch y Fujita.

Desde mediados del S. XIX, se ha buscado una relación cuantitativa entre las propiedades fácilmente medibles de una molécula determinada y su actividad biológica (toxicidad y especificidad fisiológica)^[32] con el objetivo de predecir su actividad farmacológica aún antes de sintetizarla. Este no ha sido un problema sencillo y se han reportado innumerables trabajos al respecto.



En 1868, Crum-Brown y Fraser predijeron que algún día se desarrollaría una expresión matemática que relacionara la estructura química con la actividad¹³³¹, y desde entonces se han hecho muchos intentos, varios de los cuales han sido infructuosos.

El primer intento de correlacionar un parámetro fisicoquímico con un efecto farmacológico se debe a Richey, quien en 1893 reportó que la acción narcótica de ciertos compuestos orgánicos estaba inversamente relacionada con su solubilidad en agua. En la actualidad éste fenómeno se conoce como Regla de Richey.

Las ideas iniciales han sufrido modificaciones a medida que ha avanzado el conocimiento de las propiedades físicas y químicas de la materia, llegando a establecerse, antes de 1951, una serie de regularidades en la actividad biológica de distintos compuestos estrechamente relacionados. Por ejemplo, se conocía una forma de predecir, con un pequeño margen de error, el miembro de una serie homóloga que presentaría la mayor actividad biológica, mediante el uso de actividades termodinámicas. Este método fue utilizado con éxito en la narcosis de ratones por parafinas, la narcosis de renacuajos por alcoholes, la acción bactericida sobre *Staphylococcus aureus* de alcoholes y otros casos¹³³².

También se intentó correlacionar la actividad biológica con otras propiedades fisicoquímicas, como la disociación ácida ó básica, constantes eléctricas, fenómenos superficiales, pesos y conformaciones moleculares, propiedades ópticas, distancias interatómicas, calores específicos y otros datos termodinámicos, aunque no siempre exitosamente.

El primer método cuantitativo exitoso para correlacionar la actividad biológica con la estructura química fue desarrollado en 1963 por Corwin Hansch y Toshio Fujita, quienes basándose en una relación inversa que encontraron entre el crecimiento de plantas inducido por ácidos fenoxiacéticos y la densidad electrónica en la posición *orto*-, intentaron cuantificar los efectos de cada sustituyente, y a partir de éstos cálculos desarrollaron estudios de **relación estructura-actividad cuantitativa (QSAR)**, iniciando una nueva era en el diseño de fármacos¹³³³.

El modelo que emplearon Hansch y Fujita se basa en un modelo anterior propuesto por McFarland^[3], quien consideró que para que una molécula pudiera desencadenar una respuesta biológica eran necesarios los siguientes tres pasos:

- a) Traslado desde el lugar de aplicación del fármaco hasta el sitio de acción mediante un "proceso azaroso".
- b) Formación de un complejo fármaco-receptor
- c) Reacción química ó cambio físico del fármaco en el receptor.

De esta manera, la actividad biológica de un fármaco determinado dependería de la probabilidad de que pudiera sufrir los tres pasos anteriores con facilidad, y ésta probabilidad dependería de los factores hidrofóbicos, electrónicos y estéricos (descriptores fisicoquímicos) de la molécula analizada. Así, todos los factores involucrados en la variación de la respuesta biológica provenientes de modificaciones a la estructura molecular de una serie relacionada de compuestos podría correlacionarse con cambios en los parámetros fisicoquímicos. Estos cambios podrían cuantificarse mediante el uso de constantes de sustituyente, que representarían la diferencia entre las propiedades de un compuesto base y las de un compuesto a analizar.

Se puede demostrar, con base en la idea de que la actividad de un fármaco potencial depende de la probabilidad de cumplir con los pasos propuestos por McFarland, que la potencia es una función lineal de su transporte hasta el sitio de acción y de su "actividad intrínseca", que a su vez depende de la facilidad con que se forma el complejo fármaco-receptor y, una vez formado, de la facilidad con que el fármaco pueda sufrir la transformación física ó química.

El transporte hasta el sitio de acción se puede relacionar con el coeficiente de partición del fármaco potencial entre un disolvente orgánico y agua, ya que es un sistema similar al que el fármaco encuentra *in vivo*, donde tiene que traspasar varias membranas celulares lipídicas, dentro de un sistema acuoso. De manera similar, la "actividad intrínseca" se puede relacionar con factores electrónicos y estéricos que favorecen ó dificultan la formación del complejo fármaco-receptor.



La actividad de un compuesto dado puede expresarse cuantitativamente en términos de la dosis requerida para obtener una determinada respuesta. Este tipo de análisis se conoce como "dosis para una respuesta fija (DRF)", y entre ellos se encuentran parámetros como la dosis letal al 50% (DL₅₀), que se define como la dosis de fármaco que es letal para el 50% de la población sobre la que se estudia; la concentración mínima inhibitoria (CMI) -concentración mínima de antibiótico capaz de impedir el crecimiento bacteriano expresada en µg/ml de medio de cultivo-; la concentración mínima bactericida (CMB) -menor concentración de antibiótico capaz de provocar no solo la suspensión del crecimiento, sino la destrucción de la bacteria- y algunos otros. Debido a que la actividad de un compuesto y los valores de los parámetros anteriores son inversamente proporcionales, normalmente la actividad se reporta como el inverso de el parámetro determinado.

El análisis de Hansch relaciona el logaritmo del inverso de una dosis para una respuesta fija [$\log I/C$] valorado para una serie de compuestos estrechamente relacionados, con sus descriptores electrónico (σ), hidrofóbico (π) y estérico (E), según la siguiente expresión:

$$\log I/C = a\sigma + b\pi + c\pi^2 + dE_e + e$$

donde las constantes obtenidas (a, b, c, etc) son los coeficientes de regresión determinados mediante un análisis numérico de los datos de actividad biológica obtenidos experimentalmente, y no necesariamente son distintos de cero en todos los casos.

Así, por ejemplo, la actividad bacteriostática frente a *E. coli* de sulfonamidas carentes de sustituyentes electroattractores por efecto resonante, puede ser expresada según^[34]:

$$\log I/C = 0.48\sigma - 0.15\pi + 4.80$$

En realidad, Hansch y Fujita no incluyeron al efecto estérico en su artículo original. Sin embargo, Taft hizo evidente que es un factor que tiene efectos importantes en la actividad biológica de casi cualquier fármaco, facilitando ó dificultando su unión con el receptor. Además de éstos tres descriptores, en algunos casos se puede necesitar la adición de algún otro, como el momento dipolar, las distancias de enlace, la presencia ó ausencia de ciertos grupos funcionales, la refractividad molar, y/ó la geometría molecular tridimensional.

El descriptor del comportamiento electrónico (σ) fue desarrollado en 1937 por L.P. Hammett, quien postuló que los efectos electrónicos – tanto los inductivos como los resonantes – del mismo sustituyente en diferentes reacciones debería ser similar. Así, escogió como reacción patrón la ionización en agua a 25°C de ácidos benzoicos sustituidos en *m*- y *p*-, relacionando la constante de ionización (K_a) de cada compuesto derivado con la K_a del ácido benzoico sin sustituir (K_a^0) según la siguiente ecuación:

$$\log K_a - \log K_a^0 = \rho\sigma$$

donde ρ es una constante dependiente de la reacción estudiada.

En el caso de la ionización de ácidos benzoicos, $\rho = 1$, de manera que el valor de σ es el parámetro electrónico del sustituyente estudiado con respecto al valor de referencia: $\sigma(H) = 0.0$. En el caso de sustituyentes electroattractores, el valor de σ es positivo, mientras que en el caso de sustituyentes electrodonadores, su valor es negativo.

De manera análoga a Hammett, Hansch definió el descriptor hidrofóbico de un sustituyente, π , según $\pi = \log P_X - \log P_H$, donde P_X es el coeficiente de partición de un compuesto sustituido no ionizado en 1-octanol/agua, que se considera un sistema similar a los sistemas biológicos, y P_H es el mismo coeficiente, pero del compuesto sin sustituir. Experimentalmente se ha determinado que la relación entre π y la actividad biológica no es directa, sino que para los miembros más pequeños de una serie homóloga, la actividad aumenta al incrementarse la hidrofobicidad, pero después de un valor óptimo (π^0), la actividad descende. Hansch sugirió como modelo que la relación era parabólica, por lo que en su ecuación aparecen dos términos de π , uno lineal y el otro cuadrático (*ver página anterior*).



El descriptor estérico de una molécula determinada (E_s) fue definido por Taft, también de manera análoga a Hammett. En este caso, la reacción tipo escogida fue la hidrólisis ácida de acetatos de metilo α -sustituídos, para los cuales se mide la constante de velocidad de reacción, y se relaciona con la constante de velocidad del acetato de metilo sin sustituir. El valor de E_s está definido por la siguiente relación:

$$\delta E_s = \log k_{XCOOMe} - \log k_{CH_3COOMe}$$

donde δ es la constante de la reacción en estudio. Normalmente, éste parámetro está estandarizado al grupo metilo, de manera que $E_s(CH_3) = 0.0$, aunque existen métodos para obtener valores estandarizados al hidrógeno.

Además de la ecuación de Taft, también se han desarrollado muchos otros descriptores del tamaño de los sustituyentes, y muchos de ellos se han utilizado en análisis QSAR^[34,35].

Los tres factores descritos en las páginas anteriores tienen la propiedad de ser aditivos, es decir, que la influencia que ejercen múltiples sustituyentes sobre una molécula determinada, es aproximadamente igual a la suma de la influencia de cada uno por separado. Sin embargo, también son constitutivos, lo que indica que el efecto de un sustituyente varía según el tipo de molécula a la cual esté unido ó del ambiente en que se encuentre.

El análisis de Hansch fue utilizado con un modesto éxito por él y su equipo para justificar el efecto de diferentes sustituyentes en la actividad biológica de ácidos benzóicos en larvas de mosquito; de fenoles en bacterias; de insecticidas de feniltilfosfato en moscas domésticas; de derivados de tiroxina en roedores, y de compuestos carcinogénicos en ratones, por lo que es innegable que es un modelo útil, aunque no definitivo, ya que considera que los cambios conformacionales del receptor pueden ser ignorados, que las transformaciones metabólicas del fármaco *in vivo* no interfieren con su actividad, que la relación entre la hidrofobicidad y la potencia es parabólica, etc. No obstante, de acuerdo con Martín y Tute, existe un balance entre "fortalezas y debilidades" de éste método. Éstas son las siguientes:

Fortalezas

- El uso de descriptores (π , σ , Es, y otros) permite que los datos obtenidos de sistemas modelo simples de química orgánica puedan ser utilizados para la predicción de actividad biológica de sistemas complejos.
- Las predicciones son cuantitativas, dentro de los límites estadísticos de confianza.
- El método es barato y fácil de usar.
- Las conclusiones pueden tener aplicación más allá de los sustituyentes incluidos en un análisis en particular.

Debilidades

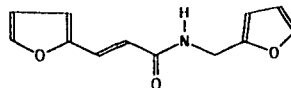
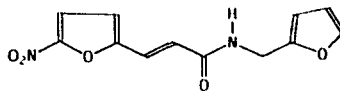
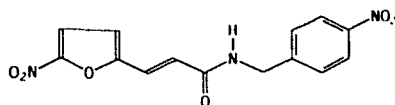
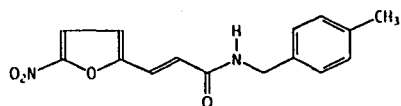
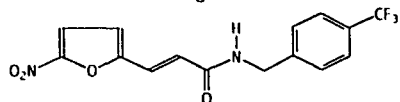
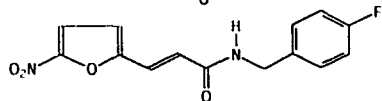
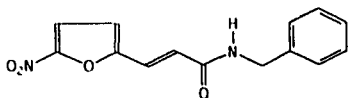
- Deben conocerse los valores de los parámetros para los sustituyentes presentes en los compuestos para los cuales se dispone de los valores de actividad biológica.
- Deben sintetizarse y probarse una gran cantidad de compuestos antes de someterlos al análisis, de manera que las ecuaciones derivadas sean confiables.
- Las interacciones de moléculas pequeñas no son buenos modelos para los sistemas biológicos.
- Existe ambigüedad tanto en la estructura como en la estereoquímica del complejo fármaco-receptor.
- Los descriptores no se determinan en condiciones fisiológicas
- Ocasionalmente proporciona predicciones falsas.

A pesar de las debilidades del análisis de Hansch, es ampliamente utilizado y, aunque a la fecha se han desarrollado otros métodos alternativos, se han reportado muchos éxitos en diseño de fármacos atribuibles a él.

Si bien el análisis de Hansh original implica el uso de los descriptores σ , π y Es, desarrollados a partir de ciertas moléculas patrón, para la descripción de moléculas distintas generalmente se utilizan descriptores más generales. Así, se prefiere el uso de energías de los orbitales HOMO y LUMO y la carga sobre distintos átomos como descriptores electrónicos; la relación de áreas polar / no polar como descriptor hidrofóbico y el volumen molecular como descriptor estérico. Aunque en principio cualquier propiedad fisicoquímica de una molécula puede ser utilizada como descriptor para buscar una relación empírica con la actividad biológica, es importante que los descriptores escogidos sean linealmente independientes y así evitar redundancia en la información.

IV. OBJETIVOS

- ✓ Sintetizar y caracterizar los siguientes compuestos con el propósito de evaluar posteriormente su actividad leishmanicida:



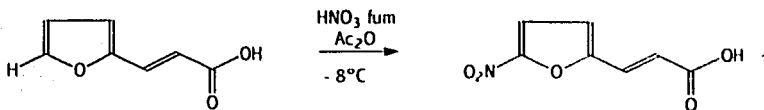
- ✓ Calcular los descriptores electrónico, hidrofóbico y estérico tanto de los compuestos sintetizados como de otros compuestos similares para hacer un análisis QSAR en el futuro.

V. PARTE EXPERIMENTAL



A) Síntesis Orgánica.

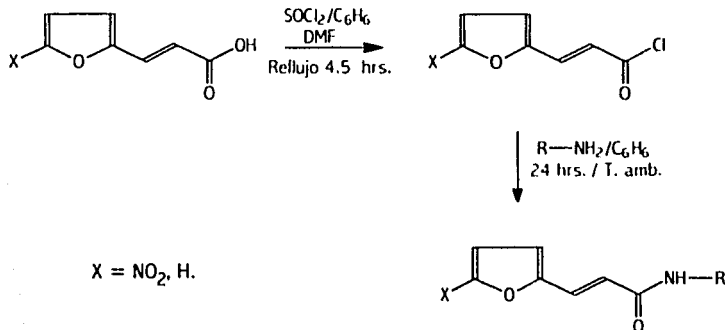
- ✓ *Síntesis de ácido 3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenóico.
(ácido 5-nitro-2-furilacrílico)*



En un matraz bola de tres bocas de 100 ml de capacidad, equipado con termómetro, refrigerante en posición de reflujo con trampa de humedad (CaCl_2) y agitación magnética, se colocan 11.6 ml (122 mmol) de anhídrido acético. El sistema se sumerge en un baño de hielo seco/metanol, manteniendo una temperatura por debajo de -10°C . Una vez alcanzada esta temperatura, se agregan lentamente 5.7 ml (122 mmol) de ácido nítrico fumante en 3 porciones de aproximadamente 2 ml cada una, permitiendo que los componentes de la mezcla reaccionen durante 10 minutos aprox. Transcurrido este tiempo se adicionan, por la tercera boca del matraz, 3.0 g (22 mmol) de ácido furilacrílico sólido en pequeñas porciones, cuidando que el tiempo de adición sea aproximadamente de 20 minutos. Es importante cuidar que durante la adición del ácido furilacrílico la temperatura se mantenga siempre en -8°C aproximadamente.

Una vez terminada la adición, la mezcla se mantiene otros 10 minutos en agitación. Al término de éste tiempo, el precipitado formado se filtra al vacío sobre hielo y se lava con agua helada hasta $\text{pH} = 5$. El sólido se recrystaliza de metanol y se caracteriza por espectroscopía. Los residuos se neutralizan con NaOH y se desechan.

✓ *Síntesis de furilacrilamidas N-sustituidas.*



En un matraz bola de una boca, equipado con condensador en posición de reflujo con trampa de humedad y agitación magnética, todo en condiciones anhidras, se colocan 0.5 g (2.7 mmol) de ácido 5-nitro-2-furilacrilico (ó el equivalente en moles de ácido furilacrilico sin nitrar), 15 ml de benceno seco, 0.4 ml (5.4 mmol) de SOCl_2 y dos gotas de N,N-dimetilformamida (DMF).

La mezcla de reacción se mantiene a reflujo durante 270 minutos aproximadamente. Transcurrido este tiempo se modifica el equipo de reflujo para hacer una destilación del disolvente a presión reducida casi hasta sequedad. Esta operación se repite tres veces, adicionando previamente 7 ml de benceno seco. Los residuos de las destilaciones se mezclan y se tratan con NaOH (ac).

El cloruro de ácido obtenido no se aísla, procediéndose inmediatamente a la obtención de la amida, para lo cual el matraz se sumerge en un baño de hielo/agua y se adicionan, a través de un embudo de adición, 8.1 mmol de la amina respectiva previamente disuelta en 10 ml de benceno seco. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas.



En caso de que el reactivo accesible no sea la amina libre, sino el clorhidrato correspondiente, éste se disuelve en la mínima cantidad de agua. A la solución formada se le agrega gota a gota una solución acuosa concentrada de NaOH hasta un exceso estequiométrico del 10% para formar una emulsión a la que se le hacen extracciones con benceno (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se mezclan y se secan primero con Na_2SO_4 y posteriormente con MgSO_4 . La solución resultante de amina libre en benceno se agrega al cloruro de ácido y se continúa con la técnica.

Una vez terminada la reacción de formación de amida, la suspensión formada se trasvasa a un embudo de separación, donde se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (5 x 20 ml). Posteriormente se lava también con una solución de NaOH 5% y con HCl 10%, finalizando nuevamente con lavados con agua hasta pH neutro. Los residuos acuosos se neutralizan y se desechan, mientras que la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 para evaporar el disolvente. El sólido obtenido se purifica por recristalización repetida de metanol/agua ó acetona/agua, colectando los cristales por filtración al vacío en frío. Se determina punto de fusión y rendimiento. La caracterización se lleva a cabo por espectroscopia.

✓ *Caracterización física y espectroscópica.*

- Los puntos de fusión de todos los compuestos sintetizados se determinaron en un aparato de Fisher-Johns y no están corregidos.
- Los espectros de IR se registraron a partir de muestras en estado sólido utilizando una pastilla de KBr.
- Los espectros de RMN (^1H) se determinaron en solución de DMSO utilizando TMS como patrón de referencia.
- Los espectros de RMN (^{13}C) se obtuvieron en solución de DMSO- d_6 , también respecto al TMS.
- Los espectros de masas se registraron inyectando la muestra a través de un cromatógrafo de gases, salvo que la volatilidad del compuesto lo impidiera. La técnica de ionización fue impacto electrónico.

B) Cálculos Teóricos.

Para hacer los cálculos teóricos, las moléculas se dibujaron en PC Model 4.0, optimizando la geometría mediante el método de Mecánica Molecular (MM), que es un método empírico ampliamente utilizado que considera a las moléculas como un conjunto de esferas unidas mediante resortes^{1,261} y calcula la energía de la molécula sumando las interacciones estéricas y de enlace al tomar en cuenta factores como la hibridación esperada de cada átomo y la planaridad de enlaces entre átomos con electrones π deslocalizados.

Una vez que se tuvo optimizada la geometría por el método anterior, se crearon "archivos de entrada" de cada una de las moléculas para correr en MOPAC 93.00 y minimizar la energía mediante un cálculo semiempírico PM3 (cálculo iterativo), aplicando una corrección de MM al enlace -CO-NH-, ya que el cálculo PM3 sin corregir tiende a arrojar resultados que indican un nitrógeno piramidal, en contraste con la geometría casi plana que tiene en las amidas. Es importante aclarar que los valores arrojados por éstos cálculos semiempíricos se refieren a una molécula aislada y en estado gaseoso.

Los "archivos de entrada" se corrieron en un equipo Pentium 4 a 1.4 GHz, con 256 MB en memoria RAM. Las geometrías obtenidas en los "archivos de salida" se revisaron nuevamente en PC Model para identificar la eventual presencia de errores, y en caso de ser resultados razonables, se registraron los valores de área superficial efectiva, calculados a partir de los radios de van der Waals, y las propiedades electrónicas -obtenidas del "archivo de salida"- de la molécula neutra.

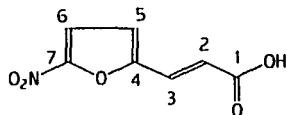
Los "archivos de salida" se tradujeron a formato compatible con ChemPropStd, versión 6.0 (2000), para calcular el volumen molecular efectivo -en medio acuoso- de cada diferente compuesto, utilizando nuevamente los valores de radio de vdW.

La geometría final obtenida para la molécula neutra se utilizó como base para hacer el cálculo de las propiedades electrónicas de los aniones radicales, nuevamente en MOPAC 93.00.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN



A) Síntesis Orgánica.



✓ Ácido 5-nitro-2-furilacrílico.

<i>Rendimiento:</i>	47%
<i>Punto de fusión:</i>	Funde con descomposición a partir de 229°C
<i>Aspecto Físico:</i>	Polvo marrón

Espectroscopía:

IR.

ν O-H de ácido carboxílico.	Banda ancha entre 2,400 cm^{-1} y 3,200 cm^{-1}
ν C _{sp²} -H.	Bandas finas sobrepuestas con ν O-H.
ν C=C.	Banda intensa en 1,626 cm^{-1}
ν C=O.	Banda intensa en 1,676 cm^{-1}
Tensiones del grupo nitro.	Simétrica en 1,350 cm^{-1} Asimétrica en 1,482 cm^{-1}

RMN (¹H).

Aparecen 5 señales (Todas con área relativa = 1 H)

Doblete centrado en 6.5 ppm ($J_{trans} = 15.9$ Hz)	H en carbono 2
Doblete centrado en 7.2 ppm ($J = 3.9$ Hz)	H en carbono 5
Doblete centrado en 7.4 ppm ($J_{trans} = 15.9$ Hz)	H en carbono 3
Doblete centrado en 7.7 ppm ($J = 3.9$ Hz)	H en carbono 6
Singulete ancho centrado en 12.8 ppm	H del carboxilo.

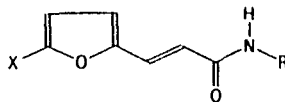
RMN (¹³C).

Aparecen 7 señales

Señal en 114.5 ppm	Carbono 5
Señal en 116.8 ppm	Carbono 6
Señal en 122.9 ppm	Carbono 2
Señal en 129.1 ppm	Carbono 3
Señal muy pequeña en 151.9 ppm	Carbono 7
Señal en 152.5 ppm	Carbono 4
Señal en 166.4 ppm	Carbono 1

Íon Molecular: $m/z = 183$.

✓ Furilacrilamidas.



Comp	X	R	Rend.	p. fus.*	Aspecto Físico
I.	- NO ₂		≈ 55 %	174 - 175 °C	Agujas amarillas
II.	- NO ₂		≈ 50 %	141 - 144 °C	Polvo amarillo oscuro
III.	- NO ₂		≈ 60 %	181 - 182 °C	Polvo amarillo claro
IV.	- NO ₂		≈ 55 %	146 - 147 °C	Hojuelas amarillas brillantes
V.	- NO ₂		≈ 50 %	200 - 201 °C	Agujas amarillas muy delgadas
VI.	- NO ₂		≈ 55 %	146 - 149 °C	Polvo amarillo
VII.	- H		≈ 60 %	133 - 136 °C	Hojuelas oscuras brillantes

* Sin corregir.



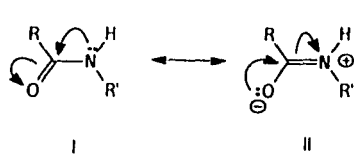
B) Análisis de la Espectroscopía:

Infrarrojo.

Los espectros de IR de las amidas sintetizadas muestran, todos ellos, la presencia de varias bandas finas arriba de $3,000\text{ cm}^{-1}$ debidas al estiramiento del enlace $C_{sp^2}\text{-H}$, como es lo esperado. Además, aparecen bandas debidas a estiramiento $C_{sp^3}\text{-H}$ a frecuencias entre $2,900$ y $3,000\text{ cm}^{-1}$.

El hecho de que la banda de estiramiento $C=C$ interno aparezca entre $1,630$ y $1,650\text{ cm}^{-1}$, y no en su valor usual que es superior a $1,660\text{ cm}^{-1}$ se debe a la conjugación electrónica del doble enlace con el carbonilo y con el anillo de furano, que debilita un poco el doble enlace $C=C$, corriendo la absorción hacia menores frecuencias.

Un fenómeno similar al anterior se aprecia en la absorción del estiramiento del enlace $C=O$ de amida ("banda I de amida") cuya posición ocurre a frecuencias diferentes dependiendo del sustituyente presente en el anillo de benceno (*para los compuestos I a V*). Así, mientras que para la molécula con un benceno sin sustituir la absorción ocurre a $1,666\text{ cm}^{-1}$, para el compuesto sustituido con un p-metilo (grupo electrodonador), la banda aparece a menor frecuencia ($1,658\text{ cm}^{-1}$), y para los compuestos sustituidos con grupos electroattractores como p- NO_2 ó p- CF_3 , la absorción ocurre a mayores energías. La posición exacta es de $1,674\text{ cm}^{-1}$ y $1,671\text{ cm}^{-1}$ respectivamente. Esta tendencia indica que la presencia de grupos electrodonadores disminuye la energía del enlace $C=O$, pero ésta aumenta con la presencia de grupos electroattractores. Probablemente la explicación de éste fenómeno sea la diferente contribución de las dos estructuras de resonancia del enlace amida en compuestos con sustituyentes diferentes:



Como la presencia de grupos con sustituyentes electrodonadores sobre el átomo de nitrógeno favorece una mayor contribución de la estructura resonante II al híbrido de resonancia, el enlace C=O se debilita (adquiere mayor carácter de enlace sencillo),

y por lo tanto la banda de absorción se desplaza hacia menores energías. Por el contrario, la presencia de sustituyentes electroattractores favorece la absorción a mayores frecuencias.

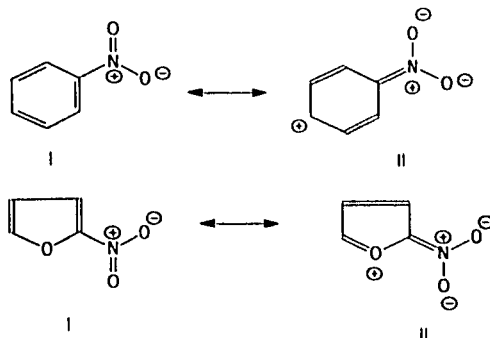
La comparación de las frecuencias de absorción de los compuestos II, III y V con los valores de σ_p de cada sustituyente corrobora la explicación anterior, ya que al aumentar el efecto electrónico del sustituyente, también aumenta el desplazamiento de la banda respecto a la posición en el compuesto I.

Sustituyente	σ_p	Posición de la banda	Diferencia respecto al compuesto I ($\sigma_p=0.0$)
- H	0.0	1,666 cm^{-1}	0
- CH ₃	- 0.17	1,658 cm^{-1}	- 8 cm^{-1}
- CF ₃	+0.54	1,671 cm^{-1}	+ 5 cm^{-1}
- NO ₂	+0.78	1,674 cm^{-1}	+ 8 cm^{-1}

El compuesto monofluorado (IV) no sigue la tendencia anterior, aparentemente debido a que -F es un sustituyente electrotractor por efecto inductivo pero electrodonador por efecto resonante. Este efecto ambivalente también se hace evidente en los espectros de RMN (¹H).



Otro aspecto interesante se encuentra en relación con las tensiones del grupo nitro sobre un anillo de furano ó uno de benceno. Las bandas debidas a cada distinto grupo $-\text{NO}_2$ en el compuesto V se asignaron empíricamente bajo la hipótesis de que las bandas cuya posición fueran más cercanas a las de las mismas bandas en los demás espectros serían la debidas a las tensiones del nitro sobre el furano, por lo que las bandas a menores frecuencias se consideraron como debidas a las tensiones del grupo nitro sobre el benceno. Sin embargo, la posición puede justificarse según las siguientes estructuras de resonancia:



Dado que la electronegatividad del oxígeno es mayor que la del carbono, es de esperarse que la estructura de resonancia II sea más importante para el nitrobenzeno que para el nitrofurano. De ésta manera, los enlaces N-O serían un poco más débiles para el nitrobenzeno y por lo tanto se justifica que las tensiones del grupo nitro sobre el benceno ocurran a menores energías.

Resonancia Magnética Nuclear (^1H).

En general en los espectros de RMN (^1H) se observan 5 distintos tipos de señales, a saber:

- 1) Dos señales acopladas (dobletes con $J \approx 4.0$ Hz) debidas a los dos protones sobre el anillo de furano, salvo en el caso del compuesto VII que tiene seis protones sobre furanos, entre 7.1 y 7.8 ppm dependiendo del compuesto.
- 2) Dos señales acopladas (dobletes con $J_{trans} \approx 15.6$ Hz) debidas a los protones sobre la doble ligadura *trans*-, entre 6.4 y 7.4 ppm.
- 3) Una señal con un desplazamiento químico superior a $\delta = 8.5$ ppm debida al protón sobre el nitrógeno de la amida.
- 4) La señal en 4.4 ppm aproximadamente se debe a los protones sobre el metileno vecino al grupo -NH-.
- 5) Señales de protones sobre los fenilos sustituidos, que varían según el grupo presente en cada molécula.

Para todos los compuestos, el protón unido al átomo de nitrógeno de la amida presenta una señal aguda, en contraste con lo esperado para un protón unido a un heteroátomo, que además está desdoblada en triplete por los protones del -CH₂ vecino ($J \approx 5.7$ Hz). Estos dos hechos indican que, por alguna razón, el intercambio de protones en éstos compuestos es lento.

Otro aspecto interesante es en relación al efecto del sustituyente presente en el fenilo, ya que en el caso del compuesto I, las señales debidas a los protones sobre el anillo aromático aparecen entre 7.2 y 7.4 ppm, mientras que en el sustituido con *p*-metil, que es un grupo protector, -compuesto II-, la señal se desplaza ligeramente hacia campo más alto (7.0 - 7.2 ppm). En el caso de grupos desprotectores, la señal se corre hacia campo más bajo, de manera que en los compuestos con sustituyentes desprotectores, como *p*-CF₃ y *p*-NO₂ -compuestos III y V -, las señales aparecen entre 7.4 y 7.8 ppm y entre 7.5 y 8.3 ppm respectivamente. En el caso del compuesto IV, la presencia de un átomo de flúor prácticamente no tiene influencia en la posición de la señal de los protones aromáticos con respecto a la que tienen en el compuesto I.



Otro fenómeno que vale la pena hacer notar es que los sustituyentes que favorecen una diferencia moderada en la densidad electrónica de los carbonos en *orto*- con respecto a dicha densidad en los carbonos en *meta*-, como es el caso de $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{F}$ (que es electroattractor en posición *meta*- por efecto inductivo, pero electrodonador débil a *orto*- y *para*- por efecto resonante) favorecen, de igual manera, que los desplazamientos químicos de los protones en *orto*- y *meta*- se separen y den lugar a señales diferentes y bien definidas. Así, mientras que las señales de los protones *orto*- y *meta*- al grupo metilo del compuesto II aparecen sobrepuestas unas con otras y no se pueden diferenciar bien, las mismas señales aparecen separadas y fácilmente identificables para los compuestos III, IV y V. El cálculo teórico de éstas moléculas corrobora la hipótesis anterior según los datos que se muestran en la siguiente tabla.

Sustituyente (X)	D.E. en los Carbonos <i>orto</i> - a X	D.E. en los Carbonos <i>meta</i> - a X	Diferencia absoluta de D.E. <i>orto/meta</i> .	Separación de las señales en el espectro de RMN (ppm).
-H	≈ 4.095	≈ 4.080	≈ 0.015	sobrepuestas
$-\text{CH}_3$	≈ 4.105	≈ 4.080	≈ 0.025	sobrepuestas
$-\text{CF}_3$	≈ 4.045	≈ 4.095	≈ 0.050	≈ 0.2
-F	≈ 4.135	≈ 4.060	≈ 0.075	≈ 0.2
$-\text{NO}_2$	≈ 4.010	≈ 4.110	≈ 0.100	≈ 0.7

NOTA. D.E. indica densidad electrónica

También es interesante notar que, mientras que las señales de los protones *meta*- prácticamente no cambian de posición, apareciendo, en todos los casos anteriores, entre 7.1 y 7.5 ppm aproximadamente, las señales que se desplazan más son las debidas a los protones sobre los carbonos *orto*- al sustituyente, que en el caso del compuesto nitrado aparecen en 8.2 ppm.

El fenómeno descrito en los párrafos anteriores no es sorprendente ya que se sabe que el desplazamiento químico de un núcleo cualquiera depende del ambiente electrónico en el cual se encuentre inmerso, absorbiendo a menor campo mientras menor sea la densidad electrónica sobre él (es decir, mientras más desprotegido se encuentre). Además, la presencia de un sustituyente sobre un anillo aromático afecta más a las posiciones *orto-* y *para-* que a las *meta-*.

De los datos tabulados en la página anterior se ve claramente que el compuesto monofluorado aumenta la densidad electrónica en los carbonos *orto-*, respecto al compuesto sin sustituir, pero la disminuye en los carbonos *meta-*. Aquí nuevamente se hace evidente el carácter ambivalente de éste sustituyente.

En el caso del compuesto monofluorado *-compuesto IV-*, el espectro de RMN (^1H) presenta acoplamiento $^1\text{H}-^{19}\text{F}$. Aunque los acoplamiento son complejos, se pueden calcular valores de J que concuerdan con los reportados en la literatura^[10]. ($J_{\text{H-F}}^{\text{orto}} \approx 9 \text{ Hz}$; $J_{\text{H-F}}^{\text{meta}} \approx 5.7 \text{ Hz}$). Los mismos valores se obtienen del espectro de RMN (^{19}F).

El espectro del compuesto VII muestra con mucha claridad los acoplamiento de todos y cada uno de los protones sobre los anillos de furano. En especial, es interesante notar dos señales debidas a los protones en las posiciones 4 de ambos anillos, que se desdoblan en dobletes de dobletes al acoplarse con un protón en la posición 3 ($J \approx 3.6 \text{ Hz}$) y con otro en la posición 5 ($J \approx 1.8 \text{ Hz}$).

Resonancia Magnética Nuclear (^{13}C).

La información obtenida de los espectros de RMN (^{13}C) desacoplados de ^1H no es tan vasta como la obtenida de los espectros de hidrógeno, aunque se pueden hacer algunas generalizaciones:

La señal a campo más bajo, que en todos los casos aparece a más de 160 ppm, se debe al carbono del carbonilo de la amida, mientras que la señal pequeña, que aparece aproximadamente en 151 ppm, es debida al carbono cuaternario que soporta al grupo nitro en el anillo de furano (con excepción del compuesto VII).

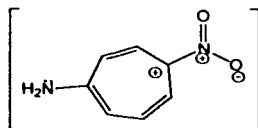


Los espectros de los compuestos fluorados (III y IV), muestran que las señales de los carbonos vecinos a los átomos de flúor aparecen desdobladas en multipletes debidos al acoplamiento ^{13}C - ^{19}F . En el caso del compuesto IV, las señales se desdoblan en dobletes con las siguientes constantes de acoplamiento: $J_1 \approx 3.0 \text{ Hz}$; $J_2 \approx 8.1 \text{ Hz}$; $J_3 \approx 21.1 \text{ Hz}$; $J_4 \approx 242.3 \text{ Hz}$, donde el subíndice de la J indica el número de enlaces de distancia a que se encuentran los núcleos acoplados. Estos valores concuerdan con los reportados en la literatura^[40].

En el caso del compuesto III, las señales debidas a los carbonos ubicados a 1, 2 y 3 enlaces de distancia de los tres átomos de flúor, que en teoría deberían ser cuartetos, y por lo tanto ser señales pequeñas, con constantes de acoplamiento muy grandes, aparecen tan pequeñas que se confunden con la línea base.

Espectrometría de Masas^[40]

La fragmentación principal que sufren las amidas sintetizadas es la ruptura en el enlace amida $-\text{CO}-\{\text{NH}-$, para generar un fragmento aminico catiónico, que aparece en los espectros de todos los compuestos. En el caso de los compuestos I a V, el fragmento aminico se transpone para generar un catión tropilio con un sustituyente $-\text{NH}_2$ donador de electrones ($\text{H}_2\text{NC}_7\text{H}_4\text{X}^+$, donde el grupo X es el sustituyente que estaba en la posición *para*- de la molécula inicial) de manera que la carga positiva se encuentra deslocalizada sobre 8 átomos (*ver espectros*). Es interesante notar que, aunque este catión es muy abundante y en la mayoría de los espectros representa el pico base ($I = 100\%$), en el caso del compuesto V en que el sustituyente sobre el fenilo es un grupo nitro, la intensidad del ión ($\text{H}_2\text{NC}_7\text{H}_4\text{NO}_2^+$; $m/z = 151$) es de aproximadamente el 50 %. La razón por la que este ión es menos abundante que en los otros casos se debe a la siguiente estructura de resonancia:



que, al tener dos cargas formales positivas juntas es poco estable y por lo tanto menos abundante que en los casos en que el sustituyente es diferente.

Además de la ruptura anterior, los espectros de masas de los compuestos I a V también indican una ruptura $-\text{CO}-\text{NH}-\{\text{CH}_2-\text{Ar}$ para generar un catión tropilio sin sustituyente $-\text{NH}_2$ que aparece a 15 unidades de m/z menor que los cationes descritos en la página anterior (*ver espectros*). Debido a que en estos iones la deslocalización de la carga no es tan extensa como en los tropilios aminados, la abundancia de estos iones es menor que la de aquellos cationes.

En el caso de los compuestos VI y VII, en vez del catión tropilio, aparecen picos debidos al catión pirilio ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}^+$; $m/z = 81$), y, un poco más intenso, un pico debido a un pirilio sustituido con $-\text{NH}_2$. Estos iones no aparecen en ninguno de los otros espectros.

Por otro lado, los espectros de todos los compuestos, salvo el VII, muestran dos picos muy intensos en $m/z = 150$ y $m/z = 167$. La justificación de estos iones es una transposición análoga a la de Mc Lafferty para cetonas y aldehidos, que genera un catión con una masa superior en una unidad al fragmento que se hubiera generado mediante una fragmentación sin transposición que, aunque en todos los casos se ve, su abundancia es menor que el catión transpuesto. El radical catión formado en estos casos tiene una relación m/z de 167, que después de perder un radical HO^* genera el catión de $m/z = 150$.

Es interesante notar que en el caso del compuesto VII, aunque se ve la presencia del catión análogo al ión de $m/z = 167$, que en este caso tiene una relación $m/z=122$, este ión no pierde HO^* . Además, en contraste con los espectros de los compuestos nitrados en el furano, la abundancia del fragmento "normal" es mucho mayor que la abundancia del catión formado por la transposición. Este hecho hace pensar que, por alguna razón, el grupo nitro sobre el furano tiene una influencia crucial en la fragmentación del enlace amida.



B) Cálculos Teóricos.

Antes de analizar los resultados de éstos cálculos, se debe aclarar que tanto las geometrías como las propiedades electrónicas calculadas por métodos semiempíricos tienen ciertos márgenes de error. Para el caso específico de cálculos por el método PM3^[41,42] se ha reportado que ni la geometría ni las propiedades termodinámicas, aunque si las cargas eléctricas sobre heteroátomos, generan errores de importancia siempre y cuando las moléculas calculadas estén formadas exclusivamente por átomos de los primeros dos periodos de la tabla periódica. De hecho el error en las distancias C-N_{sp2}, que son para las que el cálculo falla más, no excede ni siquiera en 1% a la medición experimental, por lo que el cálculo se considera suficientemente exacto para hacer un análisis QSAR.

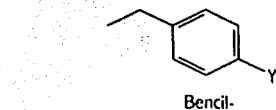
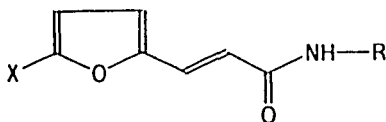
Aunque a la fecha no se cuenta con los valores de actividad biológica de suficientes compuestos para hacer un análisis QSAR estadísticamente válido, los trabajos previos como el reportado por Cerecetto y colaboradores en 1992 (*ver págs 16 y 17*), indican que muy probablemente factores como la energía del orbital LUMO (Lowest energy Unoccupied Molecular Orbital- Orbital Molecular Desocupado de energía más Baja) de la molécula neutra, que es el orbital al que entraría un electrón extra para formar un radical anión; el potencial de ionización del radical anión, PI, que es la energía necesaria para extraer un electrón de ésta especie, y las cargas eléctricas sobre el átomo de nitrógeno y los oxígenos del grupo -NO₂ del nitrofurano, además de los factores estérico e hidrofóbico, puedan tener influencia en la actividad biológica de éstas moléculas. A continuación se muestran los resultados de las propiedades que se espera que tengan relación con la actividad leishmanicida de los siete compuestos presentados en la tabla de la página 49 y tres más.

	LUMO (eV)	PI. (eV)	$\frac{S_{np}^*}{S_p}$	Vol.** (Å ³)
1.	-1.670	2.360	2.5	205
2.	-1.722	2.422	2.9	225
3.	-1.727	2.420	2.7	209
4.	-1.662	2.357	2.9	222
5.	-1.790	2.404	3.0	233
6.	-1.852	2.159	1.4	225
7.	-1.665	2.364	2.6	229
8.	-0.704	1.316	4.0	168
9.	-1.680	2.369	2.0	187
10.	-1.881	2.230	1.2	207

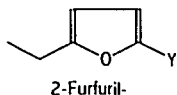
* S_{np}/S_p es la relación de superficie no polar a superficie polar de cada diferente compuesto y es adimensional. Su valor es indicativo de la hidrofobicidad de la molécula.

** El volumen calculado es indicativo del factor estérico.

Fórmula General:



R =



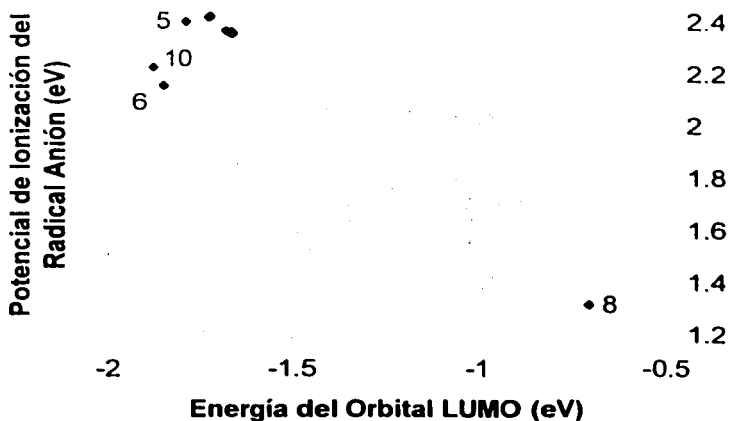
Compuesto	Y	R
1	-NO ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅ (bencil)
2	-NO ₂	p-bromobencil
3	-NO ₂	p-fluorobencil
4	-NO ₂	p-metilbencil
5	-NO ₂	p-CF ₃ -bencil
6	-NO ₂	p-NO ₂ -bencil
7	-NO ₂	p-CH ₃ O-bencil
8	-H	2-furfuril
9	-NO ₂	2-furfuril
10	-NO ₂	5-nitro-2-furfuril



Descriptor Electrónico.

Es importante aclarar que aunque la energía necesaria para extraer un electrón de una especie química determinada es igual a la energía liberada en el proceso inverso, ésta no necesariamente es igual a la energía del orbital en el cual se encuentre el electrón a extraer, ya que los orbitales se arreglan de diferente manera en una especie neutra y en una cargada^[37]. Es por ésta causa que la energía calculada para el LUMO de la molécula neutra no equivale al potencial de ionización de el radical anión correspondiente.

Si la energía del orbital LUMO está relacionada con la facilidad que tiene una molécula neutra para aceptar un electrón extra –facilidad para reducirse-, y el potencial de ionización del anión indica la energía necesaria para extraer el electrón extra regenerando la especie neutra, es posible que ambas propiedades sean mutuamente dependientes. Por ésta razón, y dado que es importante que las variables a manejar en un análisis QSAR sean linealmente independientes, se intentó correlacionar ambas propiedades para identificar un posible vínculo lineal, obteniéndose la siguiente relación.



Es evidente que los parámetros calculados proporcionan básicamente la misma información, ya que los compuestos que tienen una baja energía LUMO generan aniones que tienen altos potenciales de ionización, mientras que el compuesto 8 (único compuesto sin nitrar), cuya energía LUMO es relativamente alta, genera un anión con un potencial de ionización bajo, lo cual se puede correlacionar con una estabilidad termodinámica menor a la de los aniones generados por los compuestos nitrados.

Dado que según el mecanismo de acción propuesto para éstos compuestos, la actividad depende de la facilidad de reducción de la molécula, es interesante notar que el compuesto no nitrado es el que genera el anión menos estable, lo que concuerda con los resultados de actividad biológica de algunos de éstos compuestos, que indican que los compuestos derivados del nitrofurano son más activos que los compuestos sin nitrar.

También se observa que para los compuestos 6 y 10, que son compuestos dinitrados, aunque la energía del orbital LUMO es baja, los aniones respectivos tienen un potencial de ionización relativamente bajo, por lo que probablemente el anión radical se forme y se descomponga fácilmente. Este hecho sería importante, ya que el mecanismo de acción de los nitrofuranos propuesto implica la reducción de la molécula neutra y la posterior oxidación del anión radical formado para regenerar al compuesto neutro. Hasta el momento, no se cuenta con los valores de actividad biológica de éstos compuestos dinitrados, pero bajo el único fundamento de las propiedades electrónicas, probablemente sean más activos que los compuestos que cuentan únicamente con un grupo $-\text{NO}_2$.

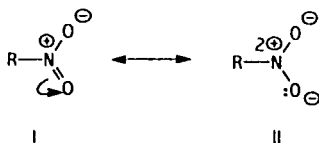
Un resultado que llama la atención es el que indica que, para los compuestos calculados, ni la geometría ni la distribución electrónica sobre los átomos en el grupo $-\text{NO}_2$ se ven afectadas por la presencia de distintos sustituyentes sobre el nitrógeno del enlace amida, ya que en todos los casos el resultado indica un orden de enlace N-O de 1.50, una carga sobre el átomo de nitrógeno de +1.35, una carga sobre los dos átomos de oxígeno de -0.59, y una longitud de enlace N-O de 1.21 Å, independientemente del sustituyente.



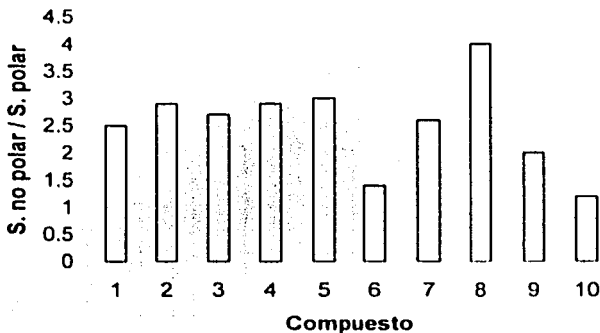
De éstos resultados es interesante observar que el orden de enlace entre el átomo de nitrógeno y ambos oxígenos es de 1.5, lo cual se explica fácilmente por la teoría de la resonancia aplicada al grupo $-\text{NO}_2$. No obstante, ésta teoría no explica por sí sola la distancia de enlace, que concuerda con el valor obtenido por la medición experimental en el nitrobenzenceno¹³⁸¹, ya que se esperaría que fuera intermedia entre la de un enlace sencillo N-O y uno doble N=O. Sin embargo, al comparar las longitudes de enlace N-O en éstos compuestos con las longitudes de enlace N-N (1.45 Å), O-O (1.48 Å), N=N (1.25 Å) y O=O (1.21 Å) recopiladas para diversos compuestos¹³⁹¹, se hace evidente que la distancia de enlace N-O en el grupo nitro es más parecida a un enlace doble que a uno intermedio. La razón por la cual el enlace se acorta puede ser la atracción electrostática entre los átomos de oxígeno que soportan, cada uno una carga negativa parcial, y el átomo de nitrógeno cargado positivamente.

Se debe tener cuidado al interpretar las cargas calculadas ya que se ha reportado que el método PM3 no maneja adecuadamente las densidades electrónicas sobre heteroátomos. En el caso particular de los compuestos calculados, es interesante observar que la carga del grupo nitro es *positiva* [$1.35 - 2(0.59) = +0.17$], lo cual evidentemente es un resultado erróneo. Sin embargo es válido hacer un análisis puramente cualitativo de éstos resultados.

Según el cálculo efectuado, la carga sobre el átomo de nitrógeno del grupo nitro, sería superior a +1.3. Éste valor tan positivo puede justificarse mediante las siguientes estructuras de resonancia:



Es evidente que la contribución de la estructura de resonancia II al híbrido de resonancia debe ser muy pequeña, sin embargo existe, y sería la causa de que la carga eléctrica que soporta el átomo de nitrógeno fuera superior a +1.0. En casos como los calculados, en que el grupo nitro se encuentra sobre un anillo aromático, la estructura II se estabiliza un poco por la deslocalización de los electrones π del anillo hacia el grupo $-\text{NO}_2$.

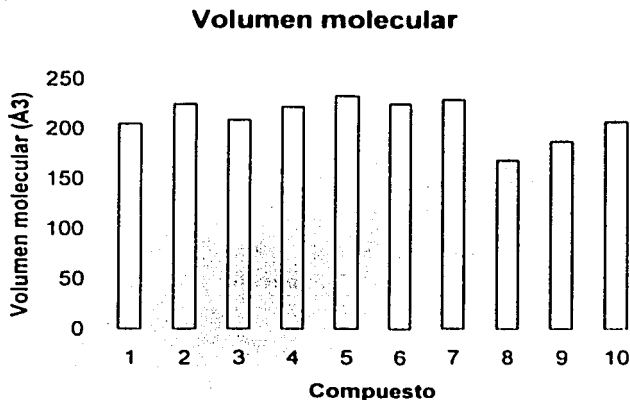
Descriptor Hidrofóbico.**Hidrofobicidad de los compuestos.**

Al respecto de los valores de relación de superficie no polar a superficie polar, que en lo sucesivo se nombrará A , es destacable que el valor más alto corresponda al compuesto no nitrado (8), lo cual concuerda con el hecho de que el grupo $-\text{NO}_2$, al ser fuertemente electroattractor, favorece una polarización de la carga eléctrica generando compuestos muy polares y menos hidrofóbicos. De hecho, la polaridad del grupo nitro es la razón por la cual el nitrometano (CH_3NO_2), cuyo peso molecular es comparable al del butano, es líquido a presión atmosférica (ver pág. 23). Bajo ésta misma perspectiva, es interesante también observar que los compuestos dinitrados, 6 y 10, tienen los menores valores de A entre todos los compuestos calculados. Adicionalmente, es notable que para los compuestos 1 a 5, la hidrofobicidad prácticamente no se modifica por la presencia de los distintos sustituyentes.



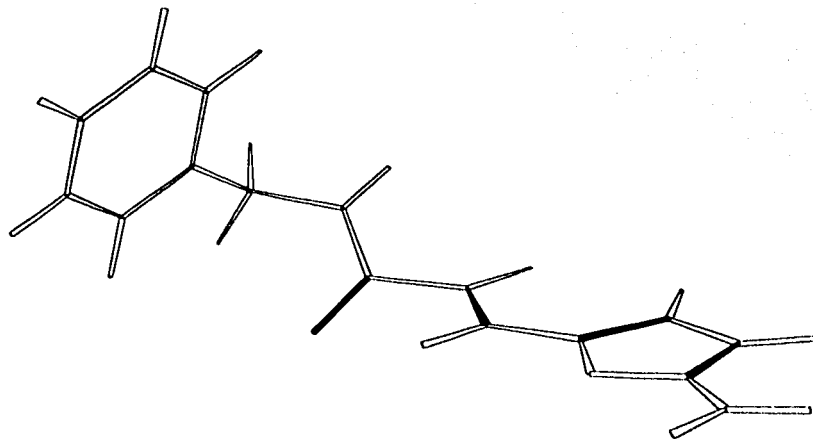
Descriptor Estérico.

Los volúmenes moleculares calculados se muestran en la siguiente gráfica:

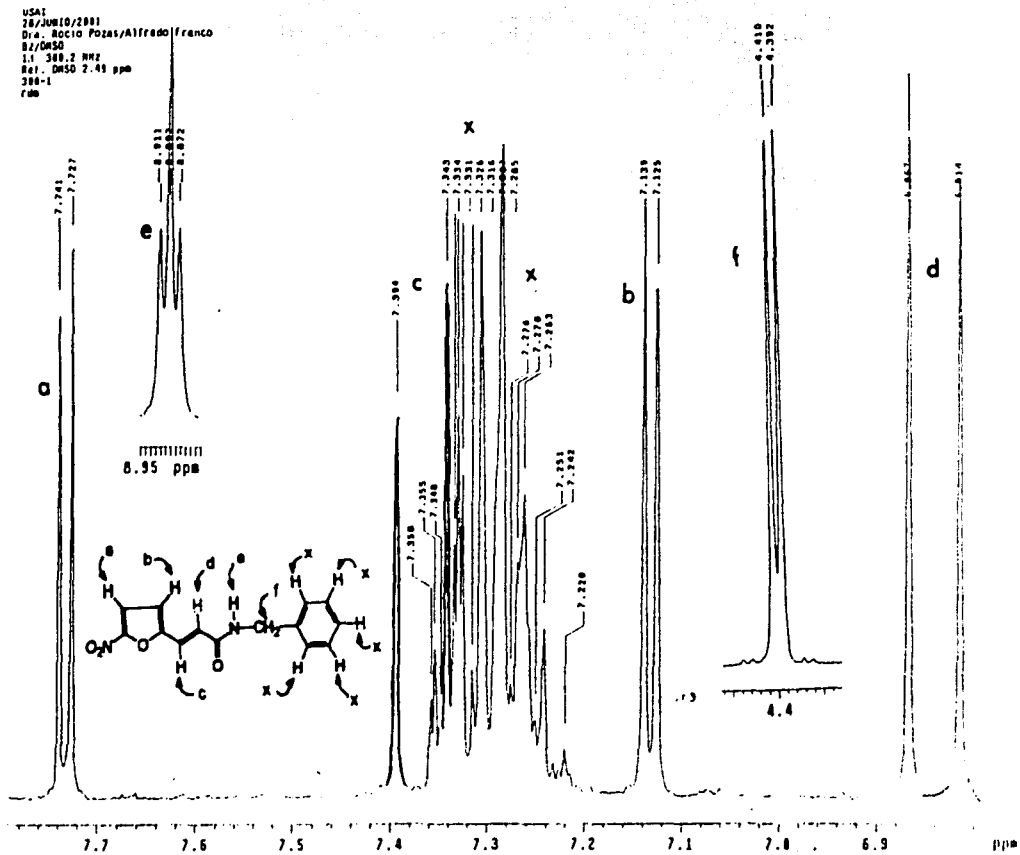


Nuevamente es necesario separar al compuesto 8, ya que su volumen es menor al de los compuestos nitrados por razones obvias. Además, se observa que el volumen de los compuestos 8, 9 y 10 es menor, en general, que el de los demás compuestos, lo que se puede relacionar con la presencia de un anillo de furano que es más "compacto" que el fenilo presente en los compuestos 1 a 7. También es interesante notar que, para el caso de los compuestos halogenados, 2 y 3, el volumen del compuesto bromado es mayor que en el caso del monofluorado.

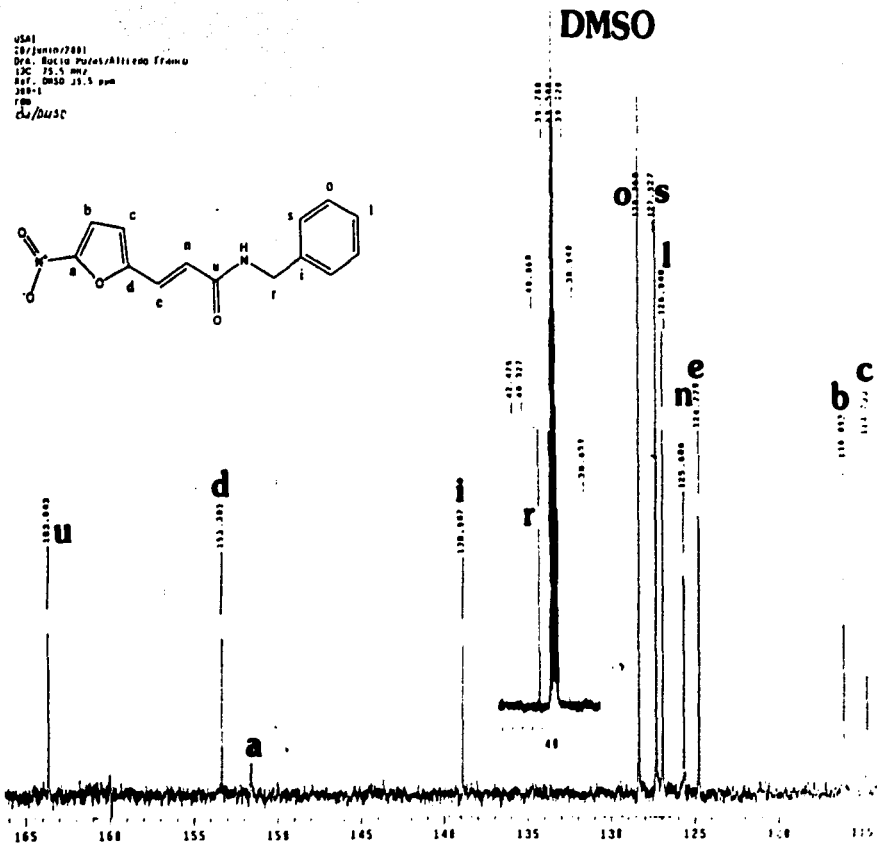
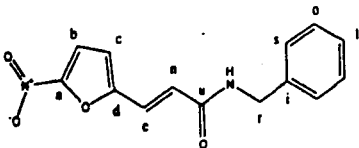
VII. ESPECTROS

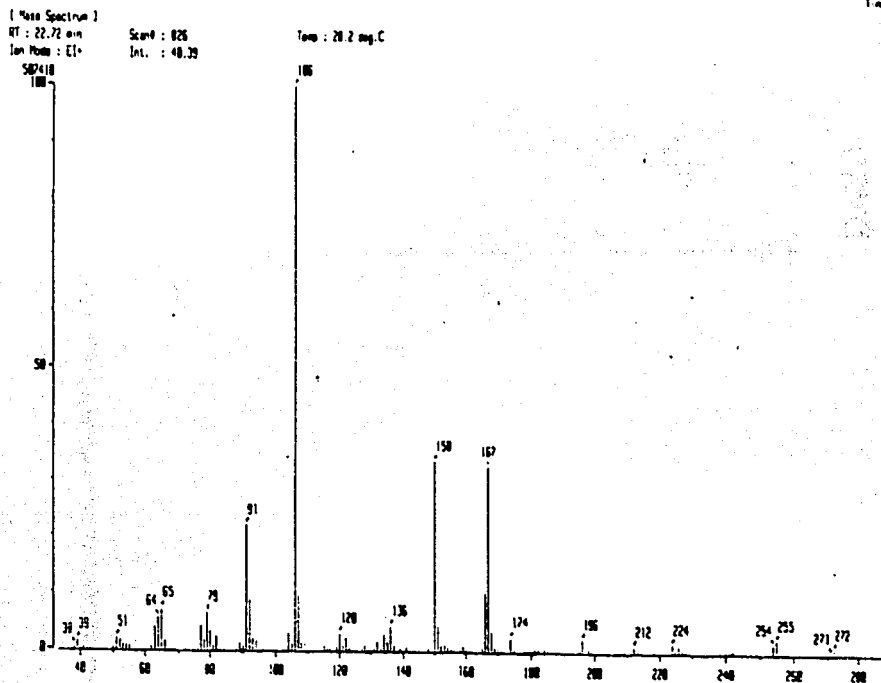


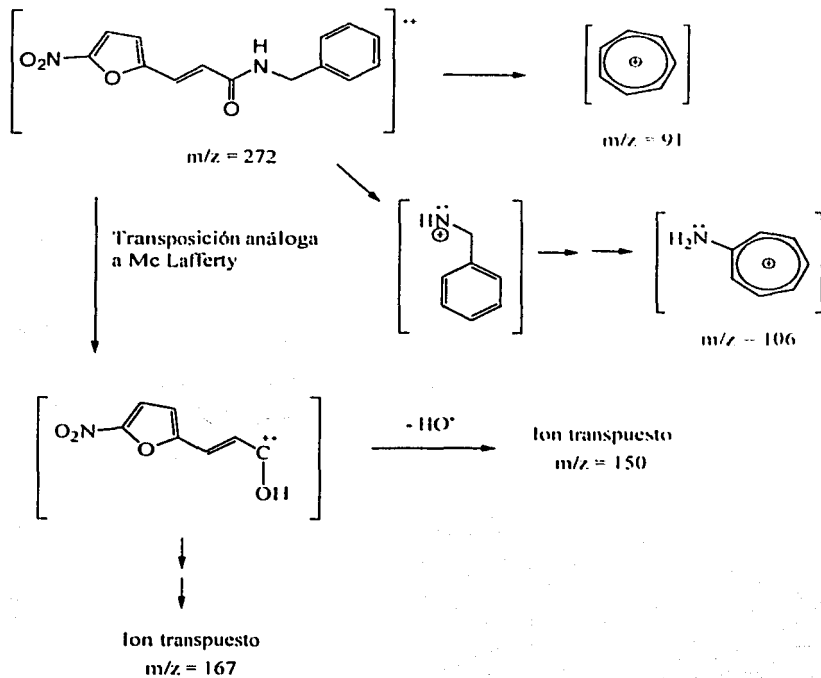
Conformación de energía mínima para
N-bencil-3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenamida

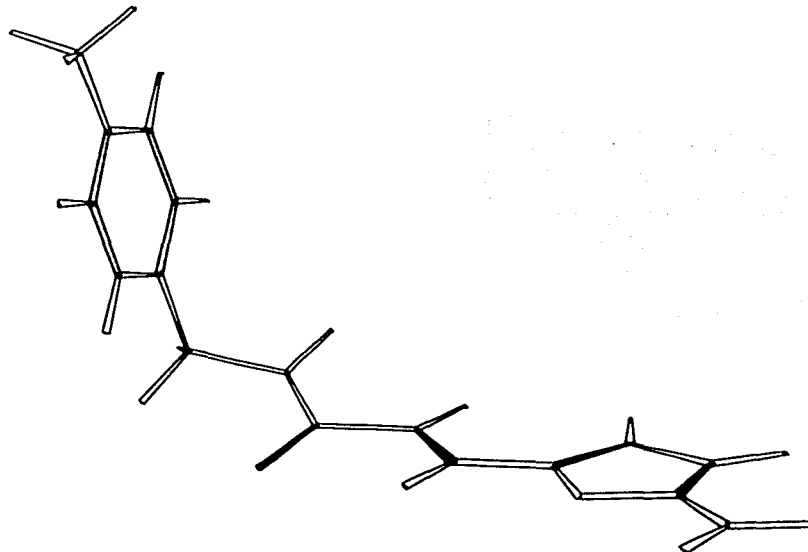


0561
 20/Janio/2001
 Dra. Boticia Paredes/Alfredo Franco
 1SC - 75.5 mm
 Sol. - DMSO 25.5 ppm
 200-4
 TMO
 cu/DMSO

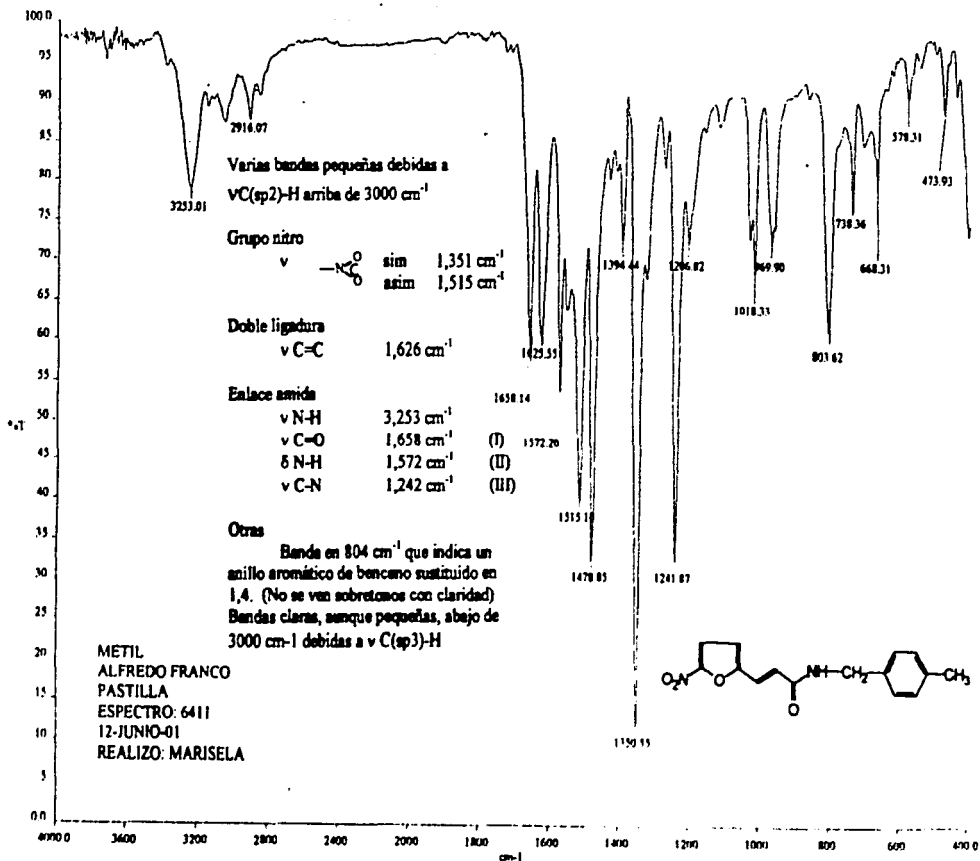




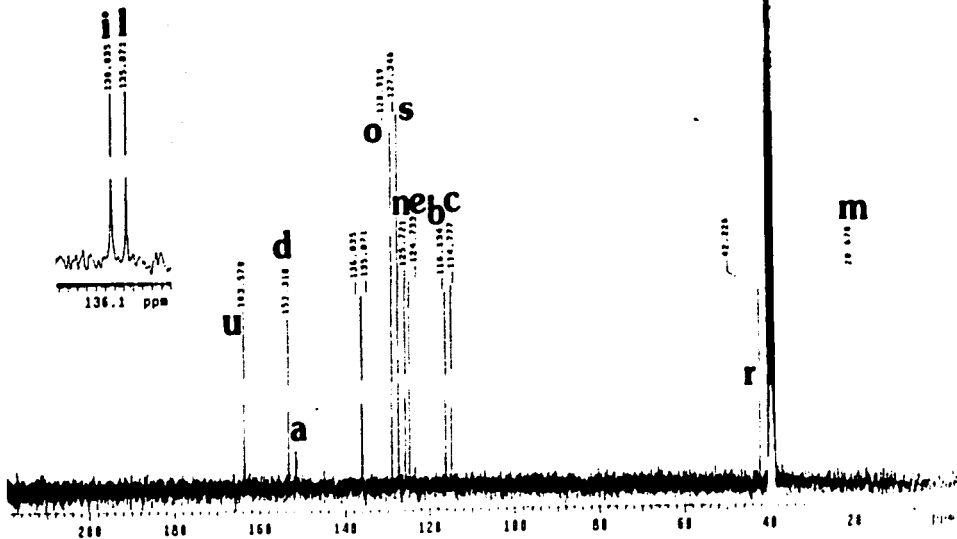
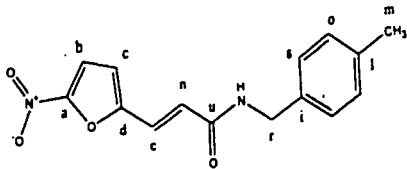


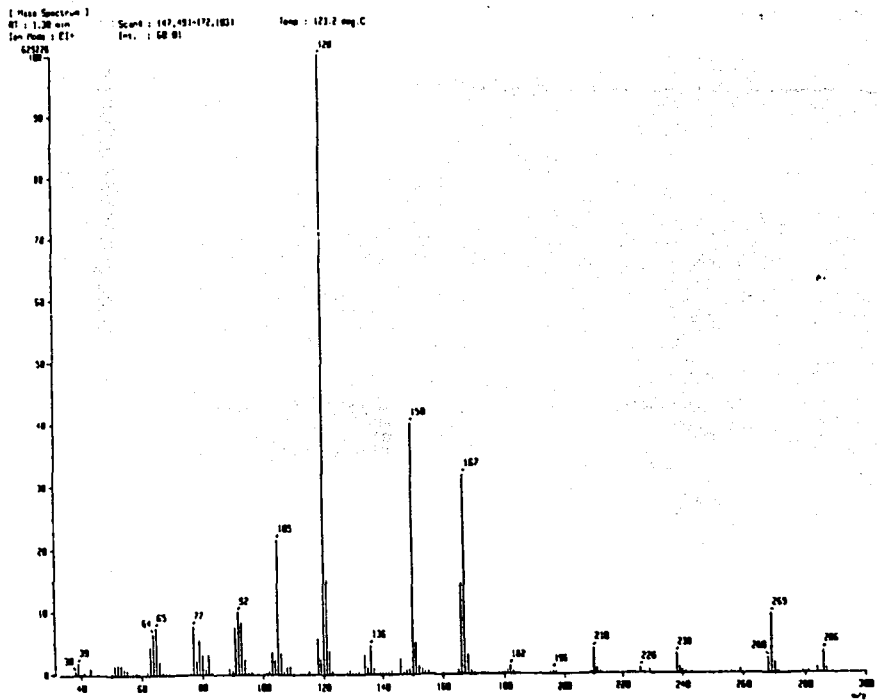


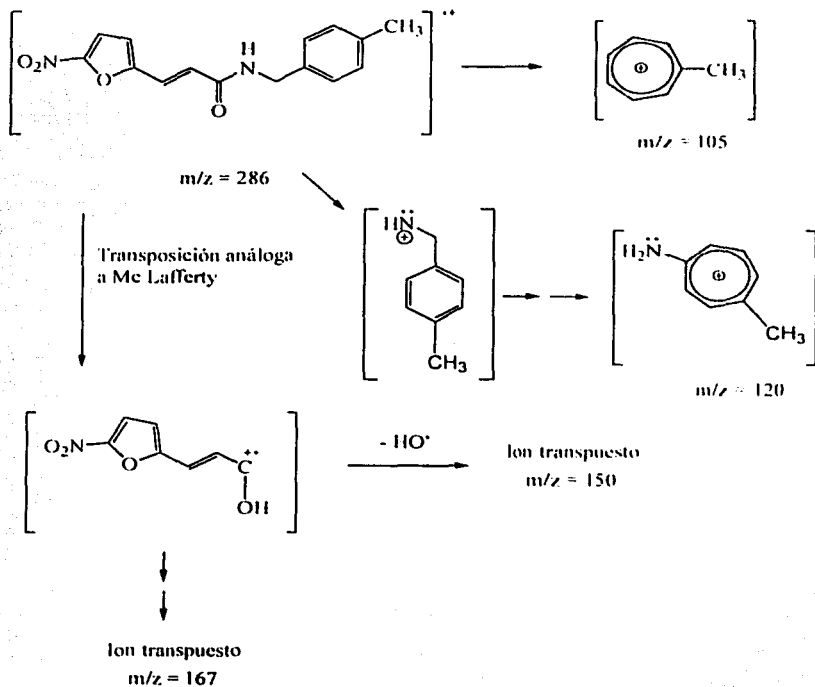
Conformación de energía mínima para
N-(4-metilbencil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenamida

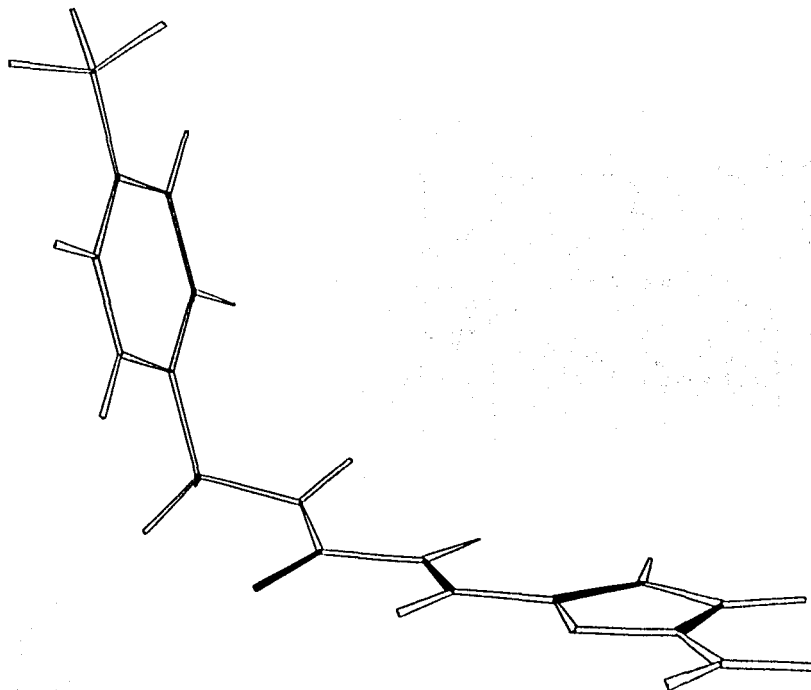


USA1
 29 Junio 2001
 Dra. Rocío Pozas / Alvaro Franco
 Matil / DMSO
 130 75.5 mmr
 ref. DMSO 39.5 ppm
 300-2
 oym

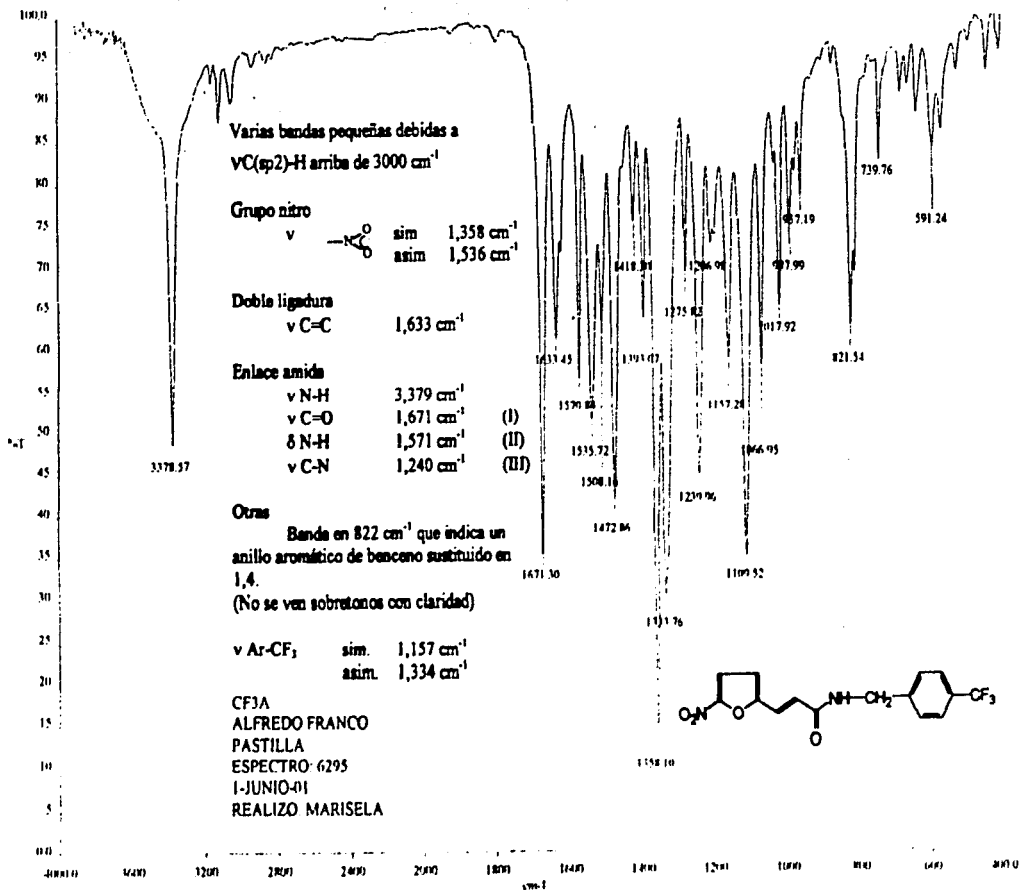




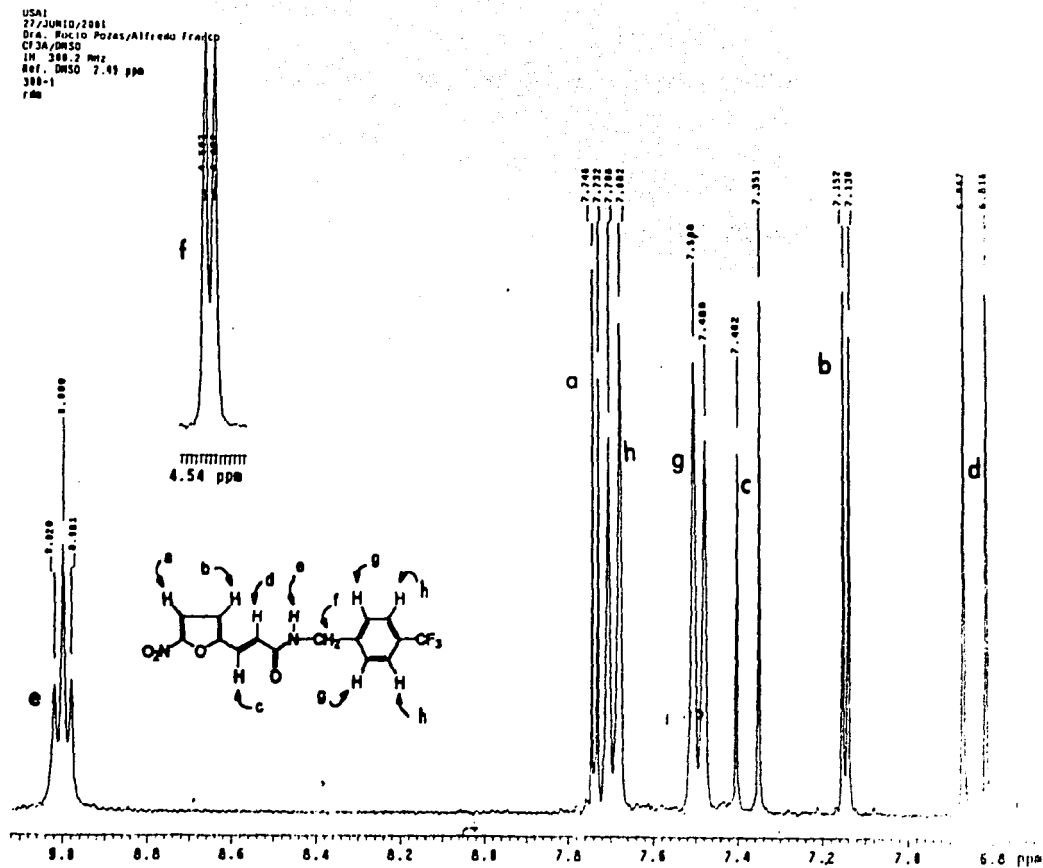




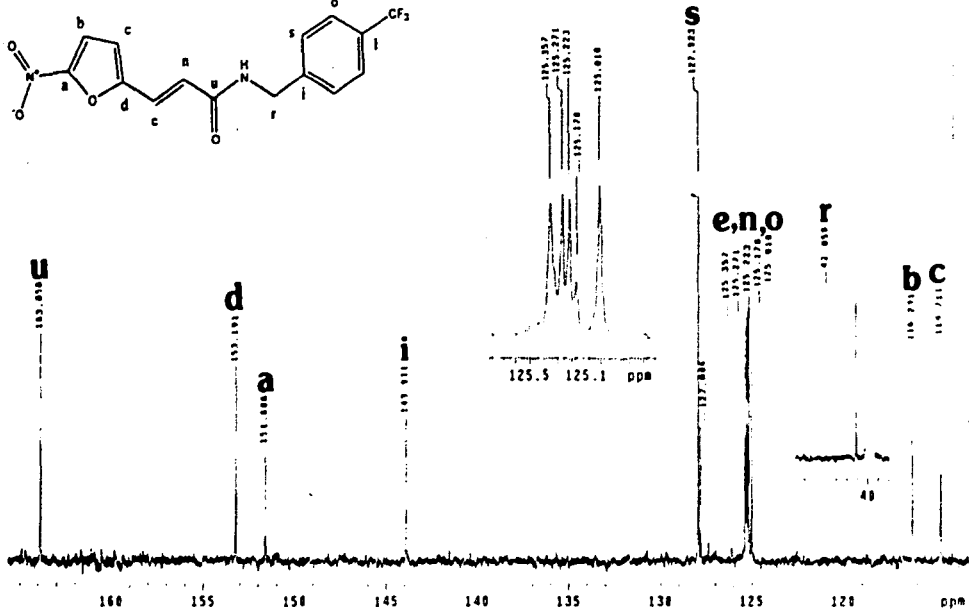
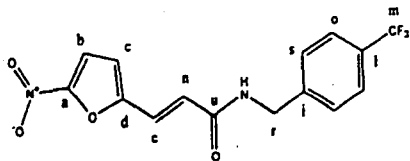
Conformación de energía mínima para
N-(4-trifluorometilbencil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenamida

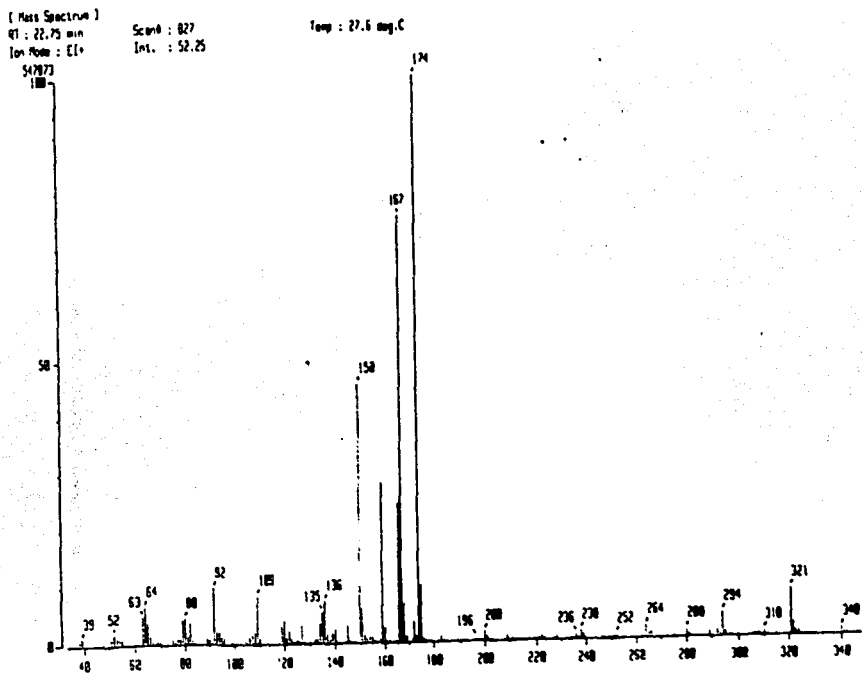


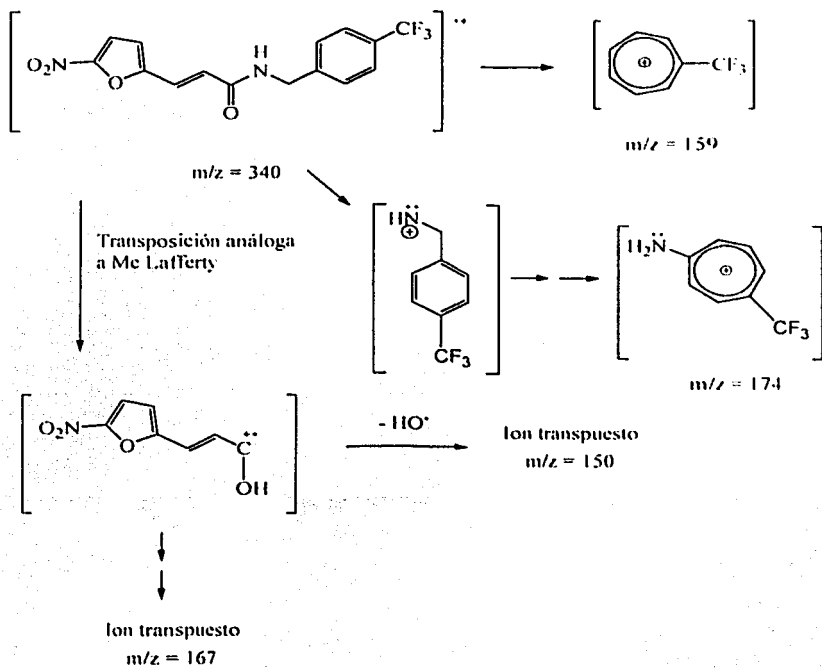
ESTAS TESIS NO SON DE LA BIBLIOTECA

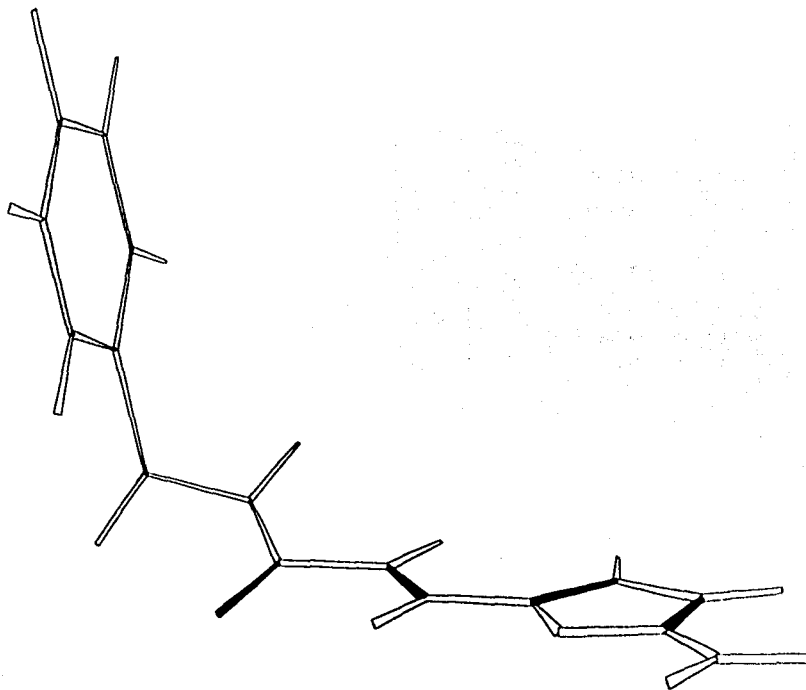


USA1
 5 Julio 2001
 Dra. Hocio Pozas / Alfredo Franco
 CF3A / DMSO
 EJC 75.5 MHz
 Ref., DMSO 39.5 ppm
 300-1
 0ye

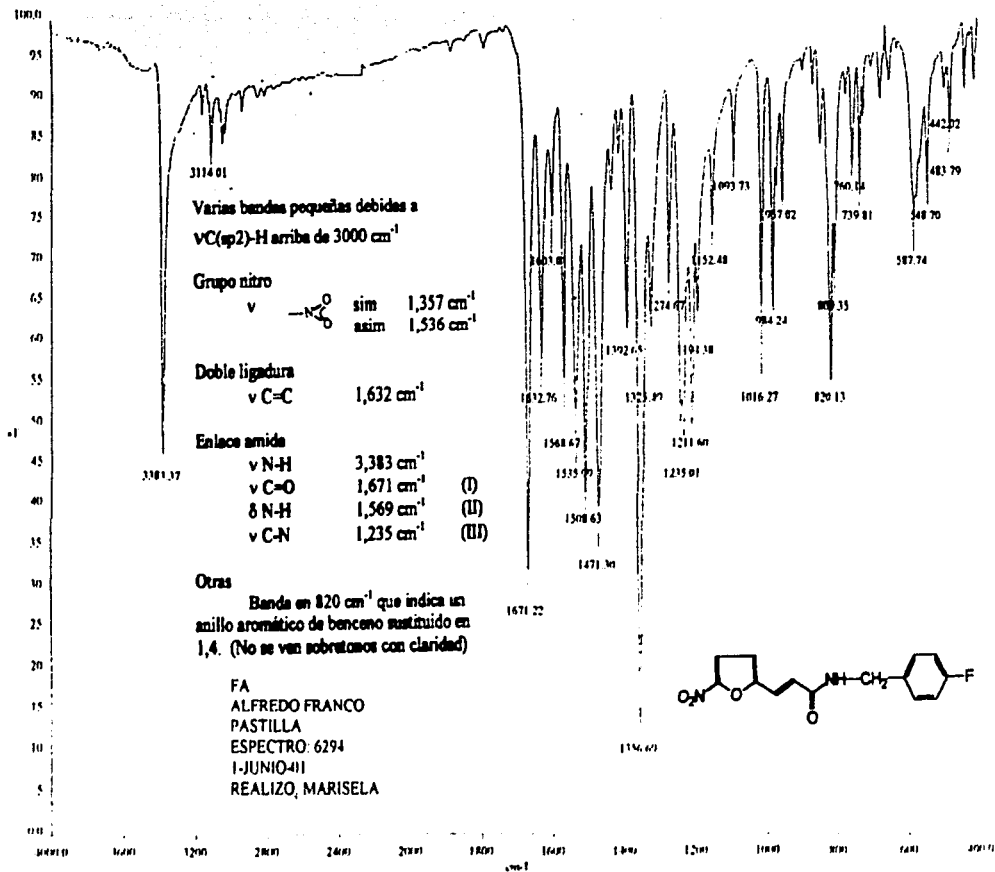






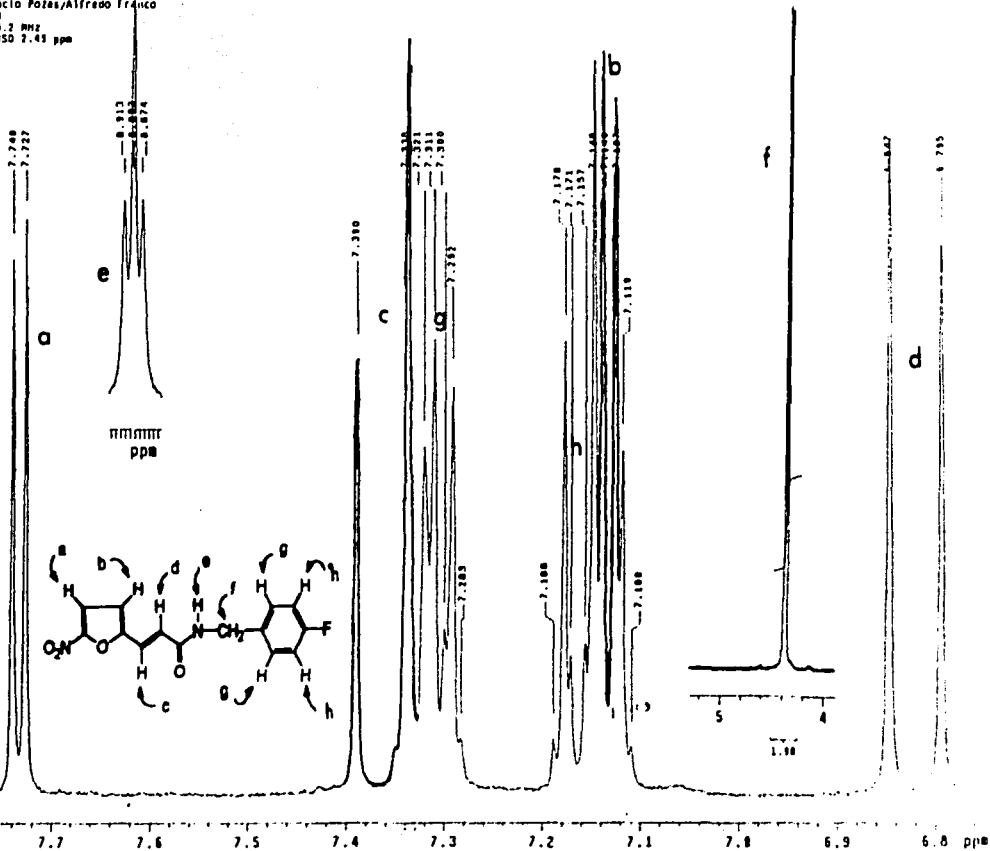


Conformación de energía mínima para
N-(4-fluorobencil)-3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenamida

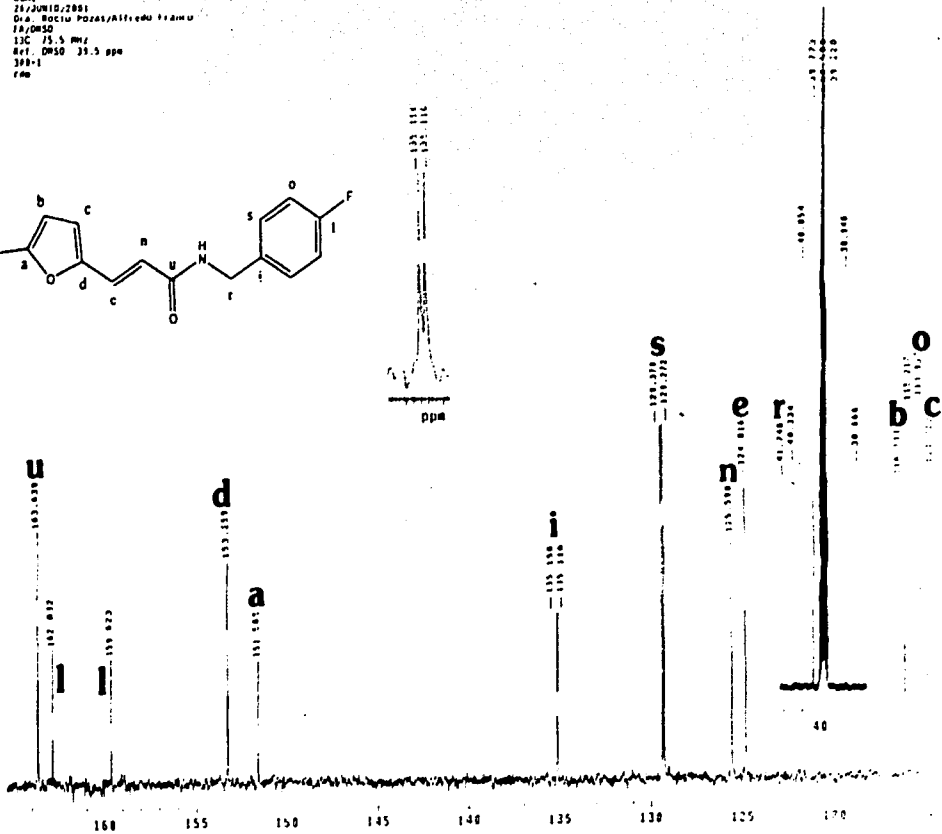
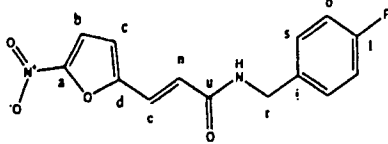




USA1
26/JUN10/2001
Dra. Socio Pozos/Alfredo Franco
FA/DMSO
IM 300.2 MHz
Ref. DMSO 7.43 ppm
S01-1
f06



0681
 25/JUN/02/2001
 Dra. Rocío Pozas/Alfredo Tramu
 78,0650
 13C 75.5 MHz
 Ref. DMSO 33.3 ppm
 300-1
 cm



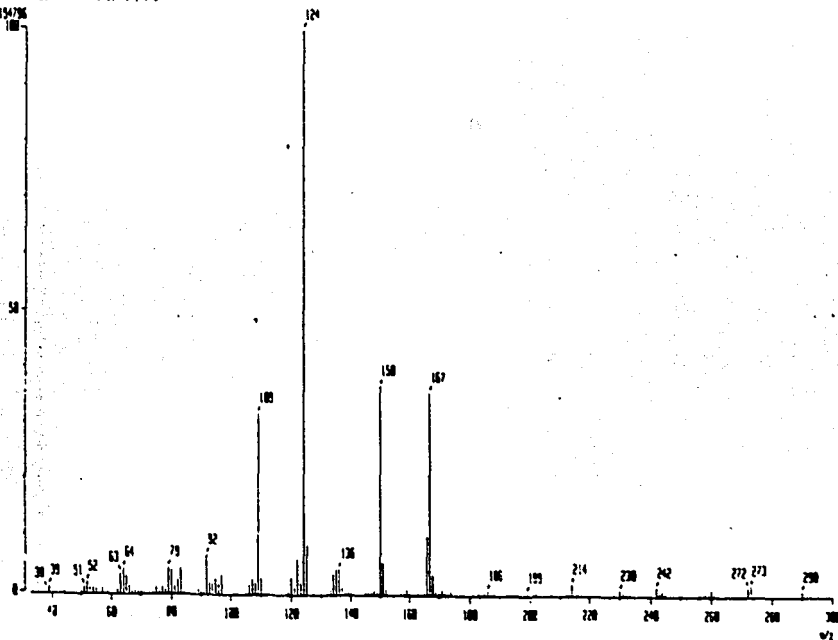


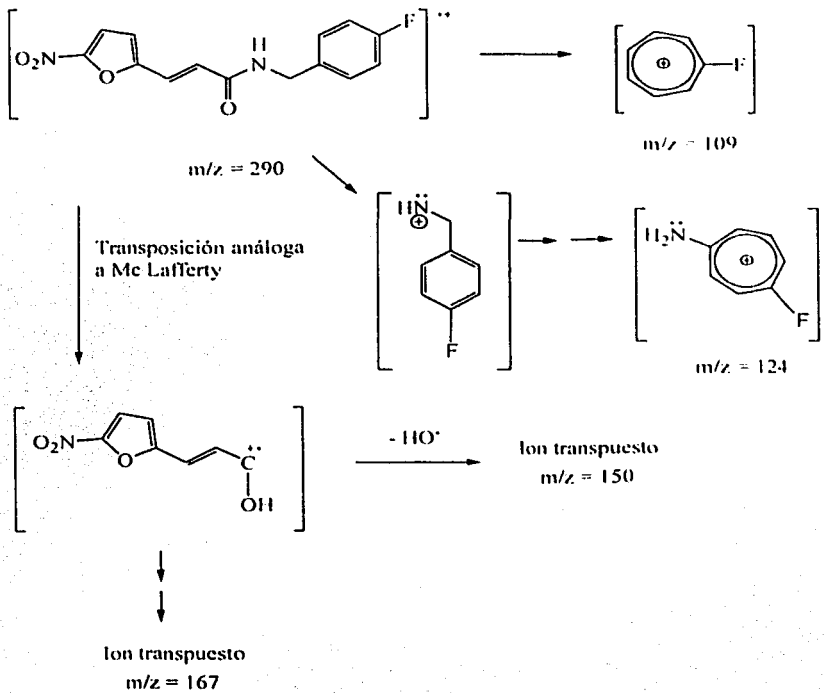
1. Mass Spectrum 1
RT: 22.56 min
Ion Mode: EI+

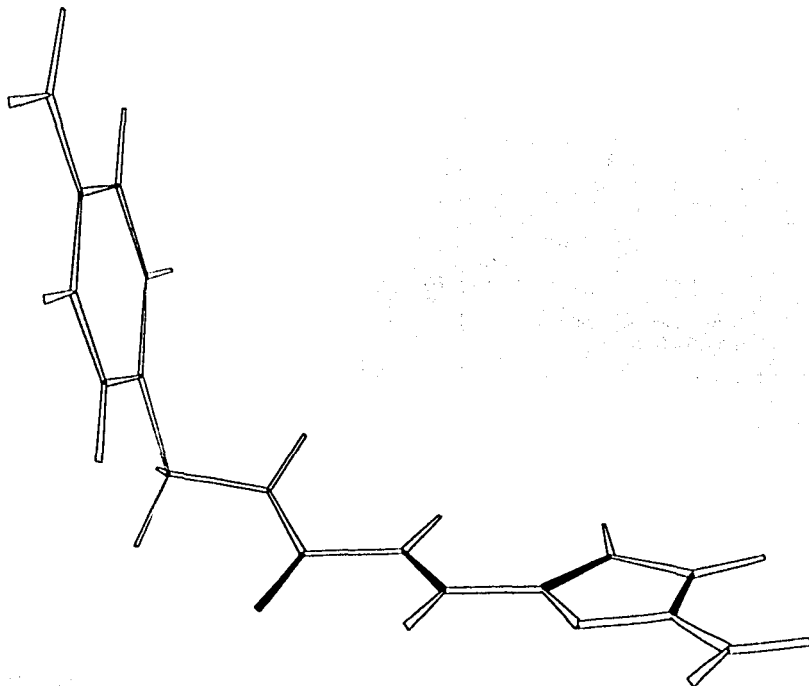
Scan: 824
Int.: 10.76

Temp: 20.7 deg.C

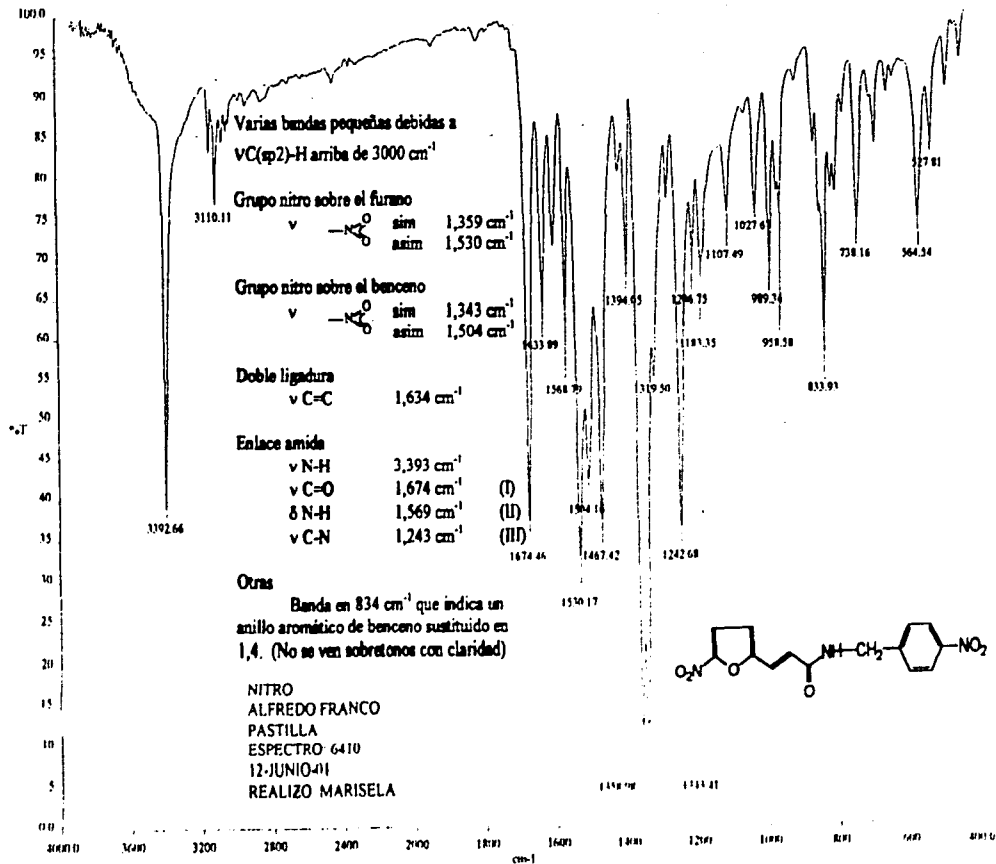
Fig. (104.1)



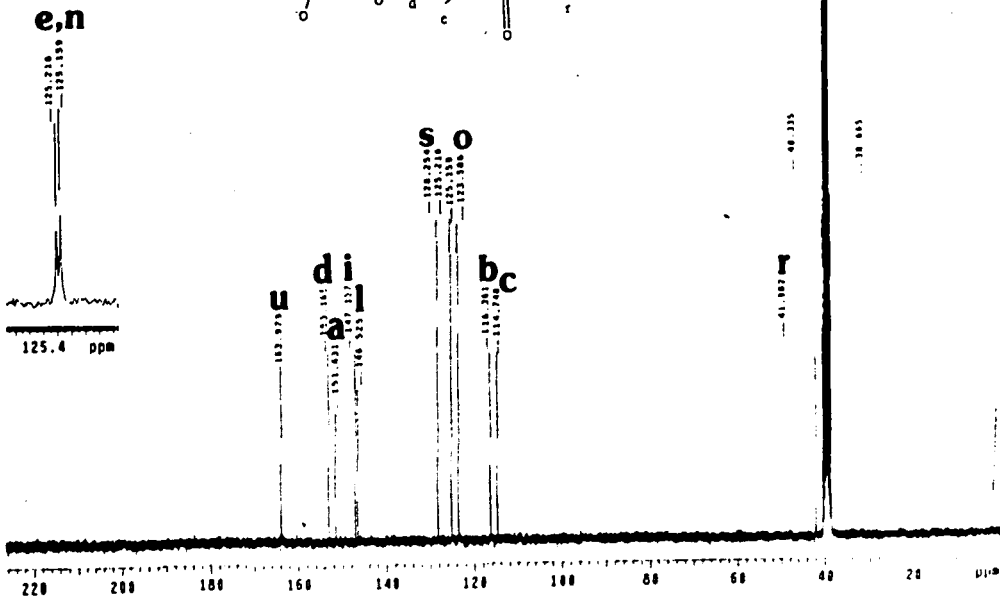
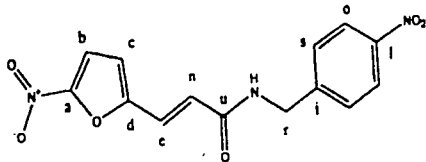


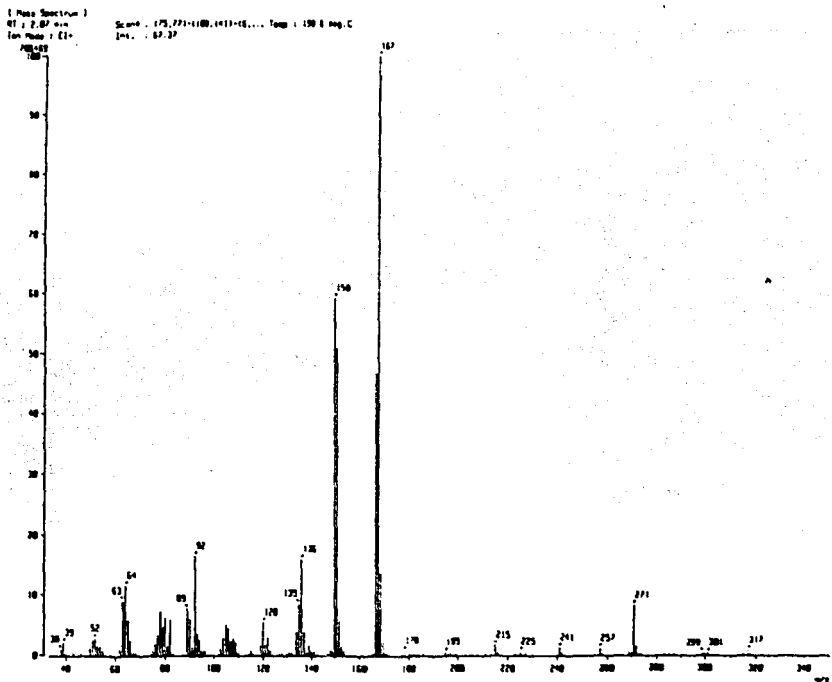


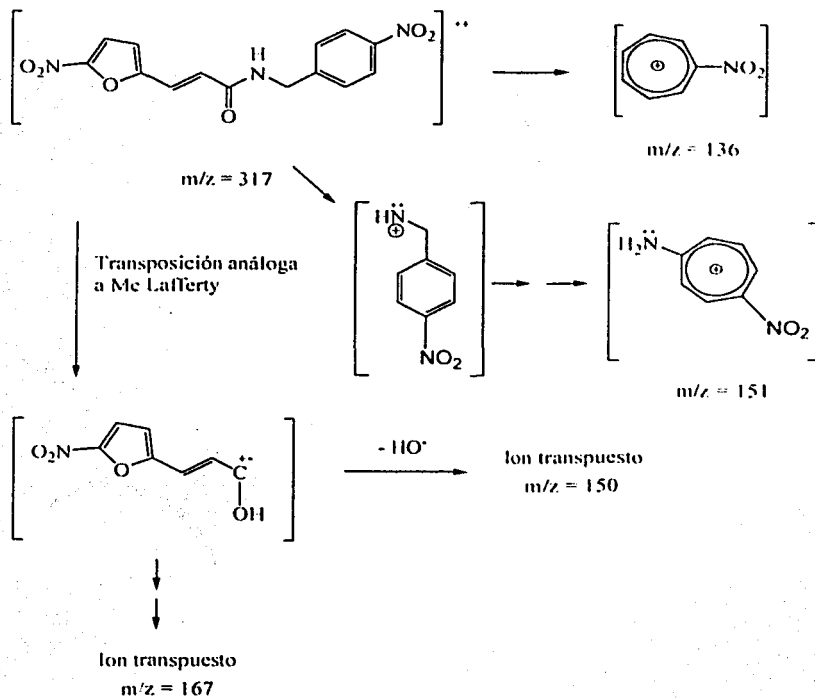
Conformación de energía mínima para
N-(4-nitrobenzyl)-3-(5-nitro-2-furyl)-2-(E)-propenamida

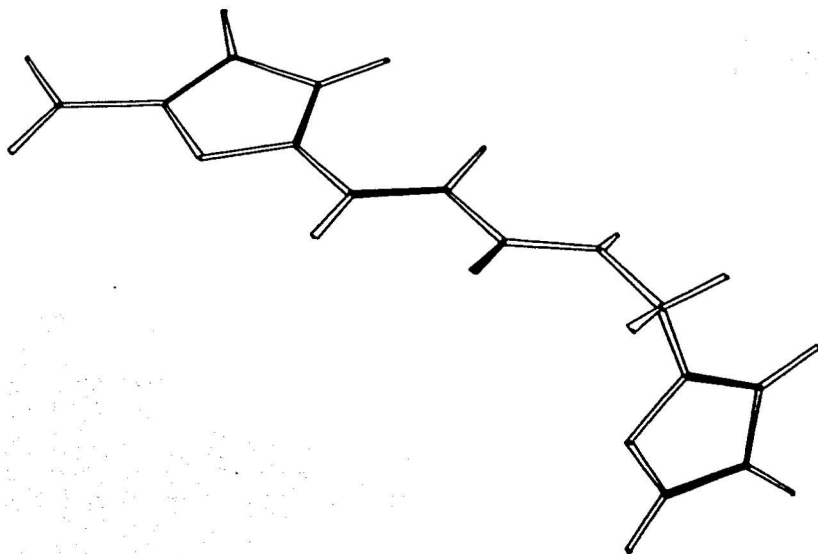


USA1
 29 Junio 2001
 Dra. Rocío Pozos / Alfredo Franco
 Nitro / DMSO
 13C 75.5 MHz
 ref. DMSO 39.5 ppm
 100-2
 oyo

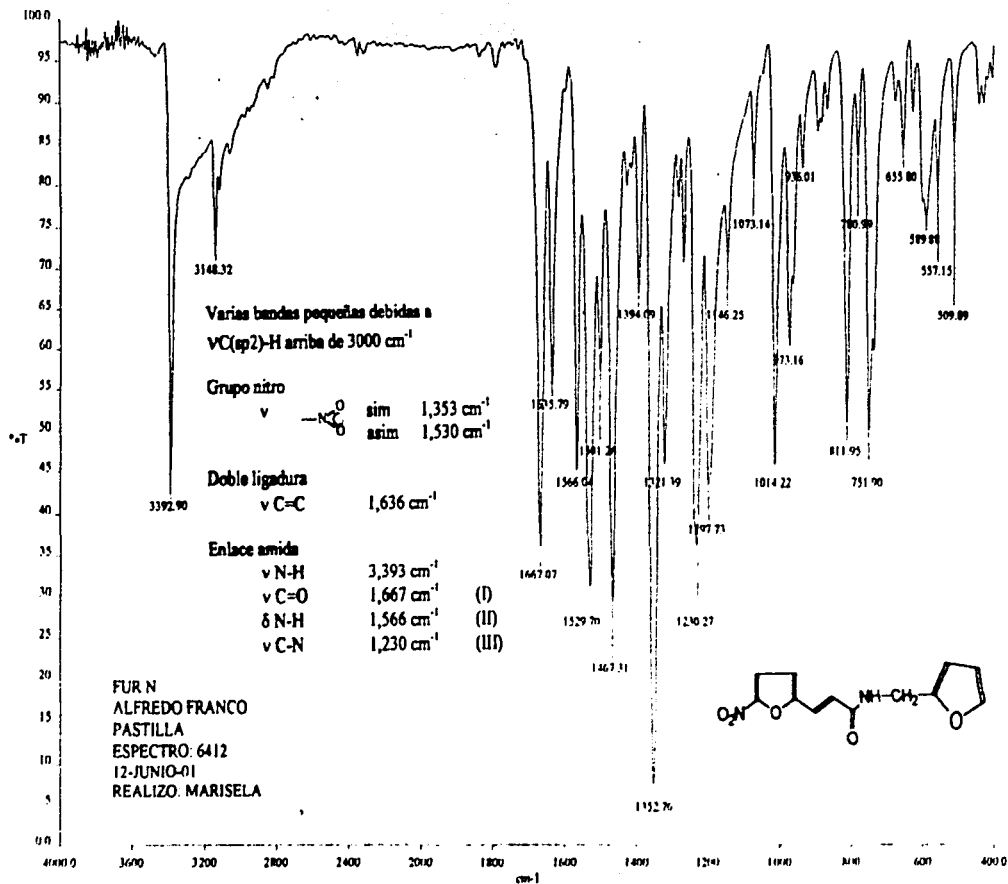






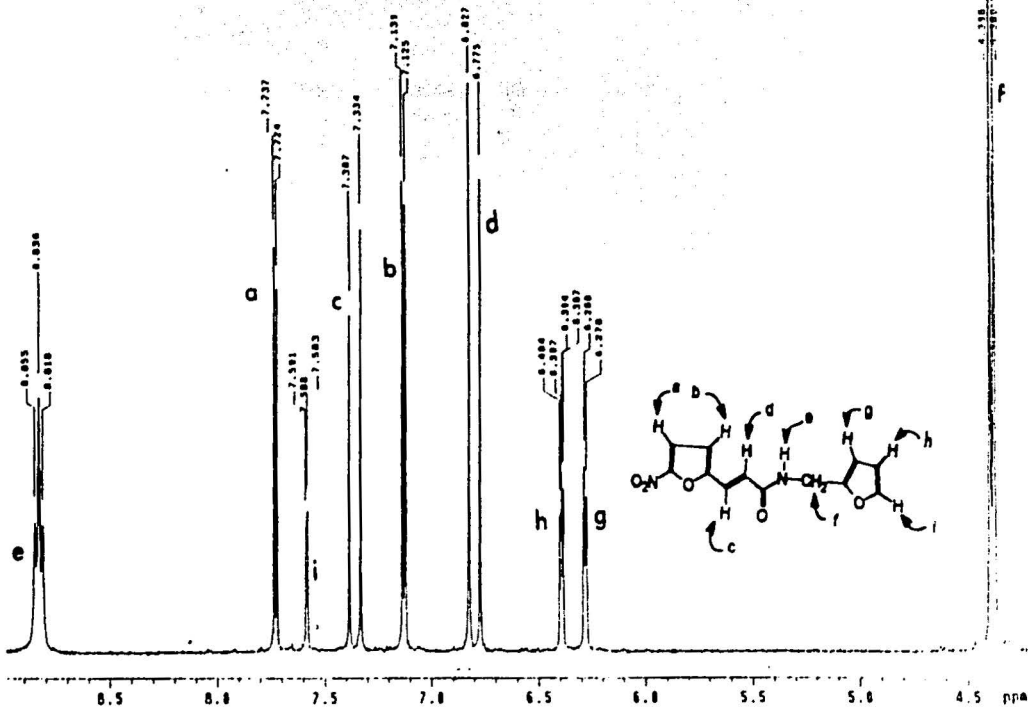


Conformación de energía mínima para
N-furfuril-3-(5-nitro-2-furil)-2-(E)-propenamida

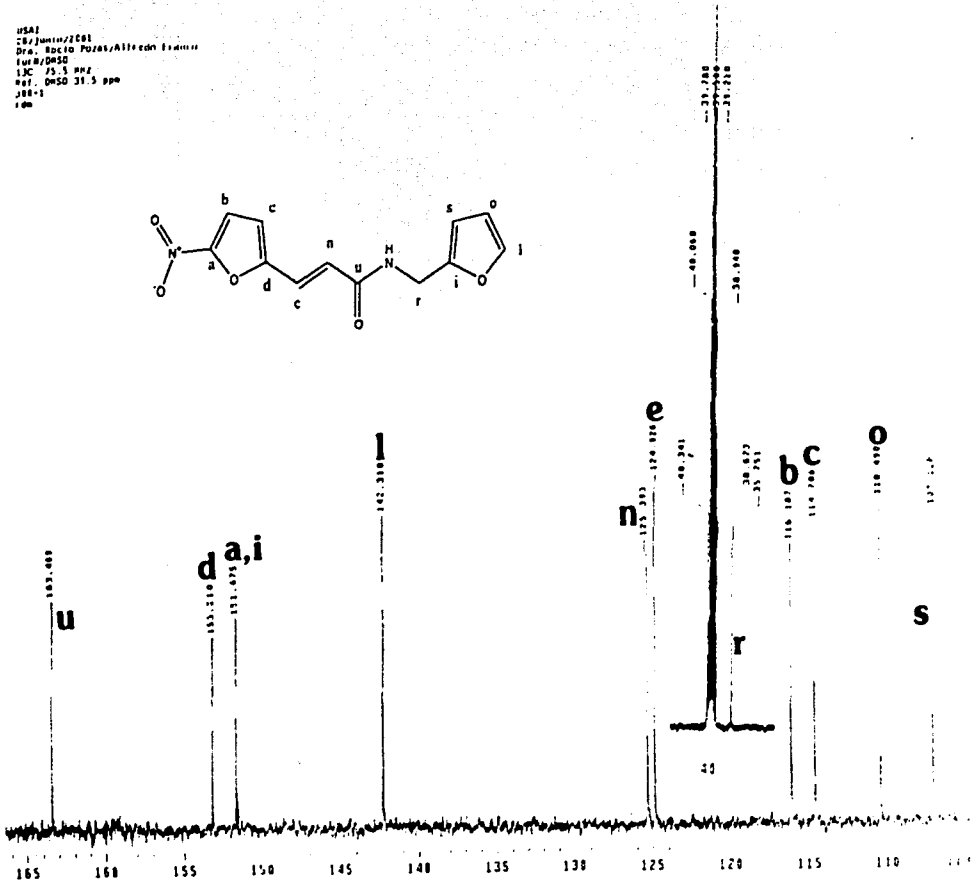
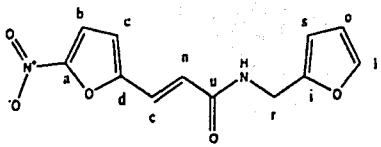


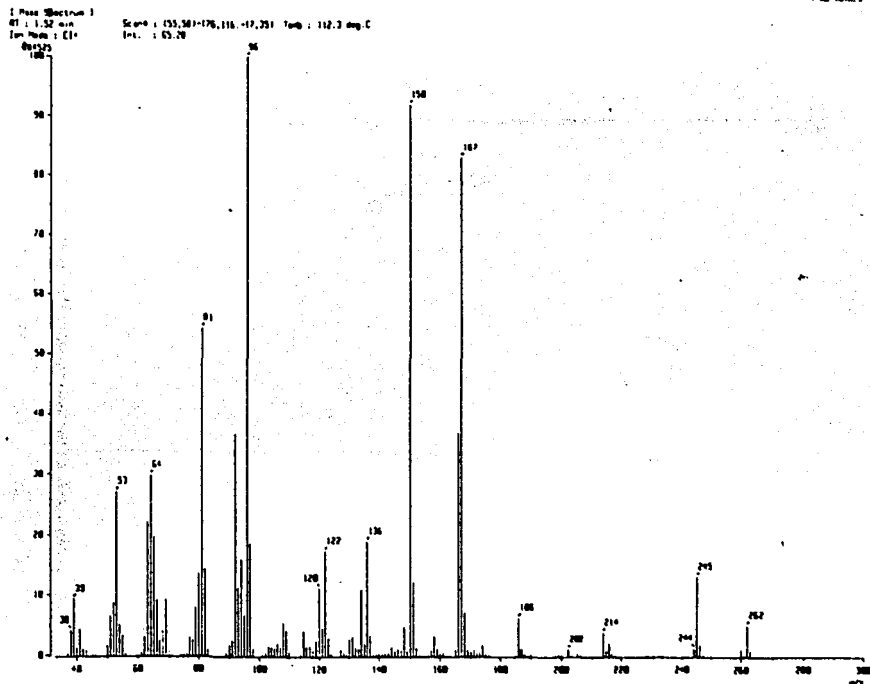


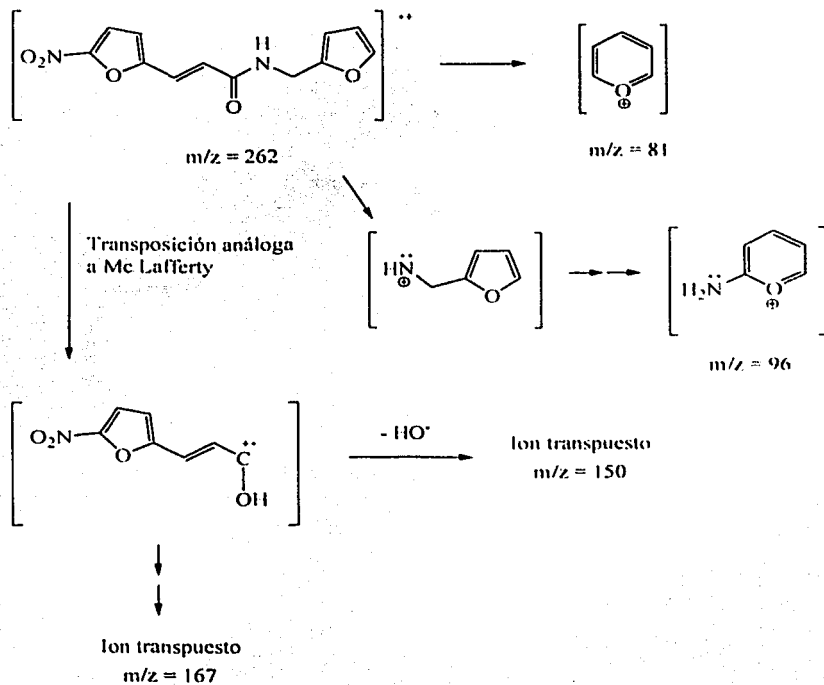
USA1
28/JUN10/2001
Dra. Rocío Pozas/Alfredo Franco
Furn/DMSO
IN 300.2 MHz
Ref. DMSO 2.49 ppm
300-1
cm

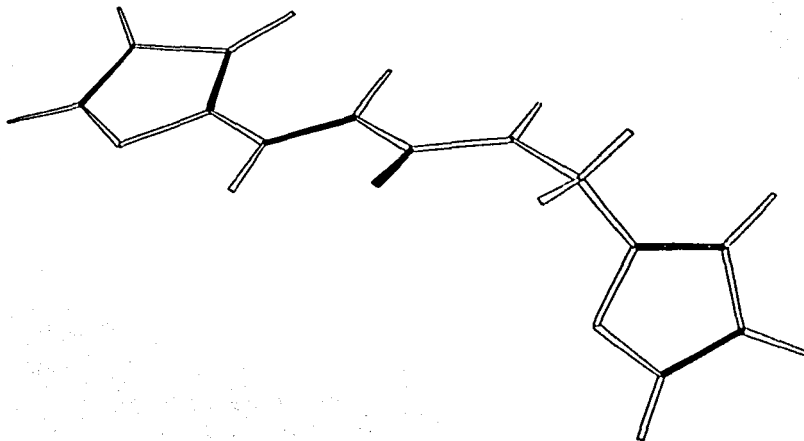


USAI
 02/Jan/2001
 Dra. Rocio Pérez/Alfredo Estroff
 Exp# 0630
 SAC 75.5 MHz
 Ref. DMSO 31.5 ppm
 J00-1
 cm

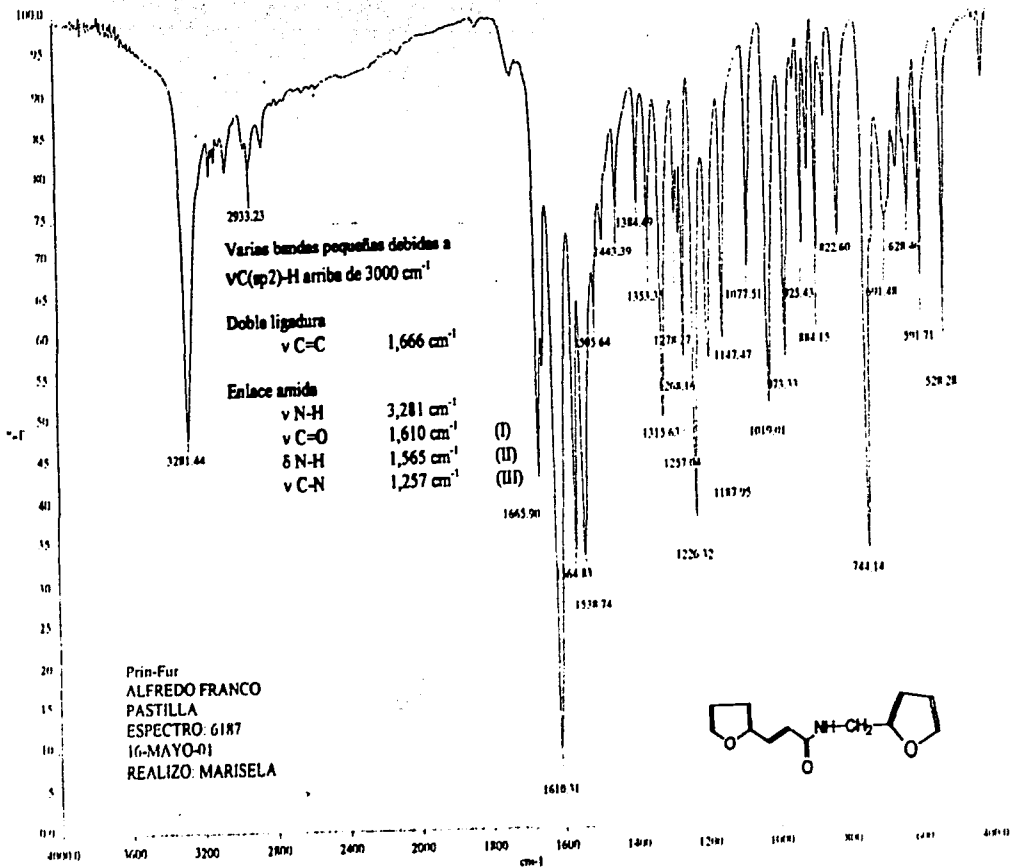




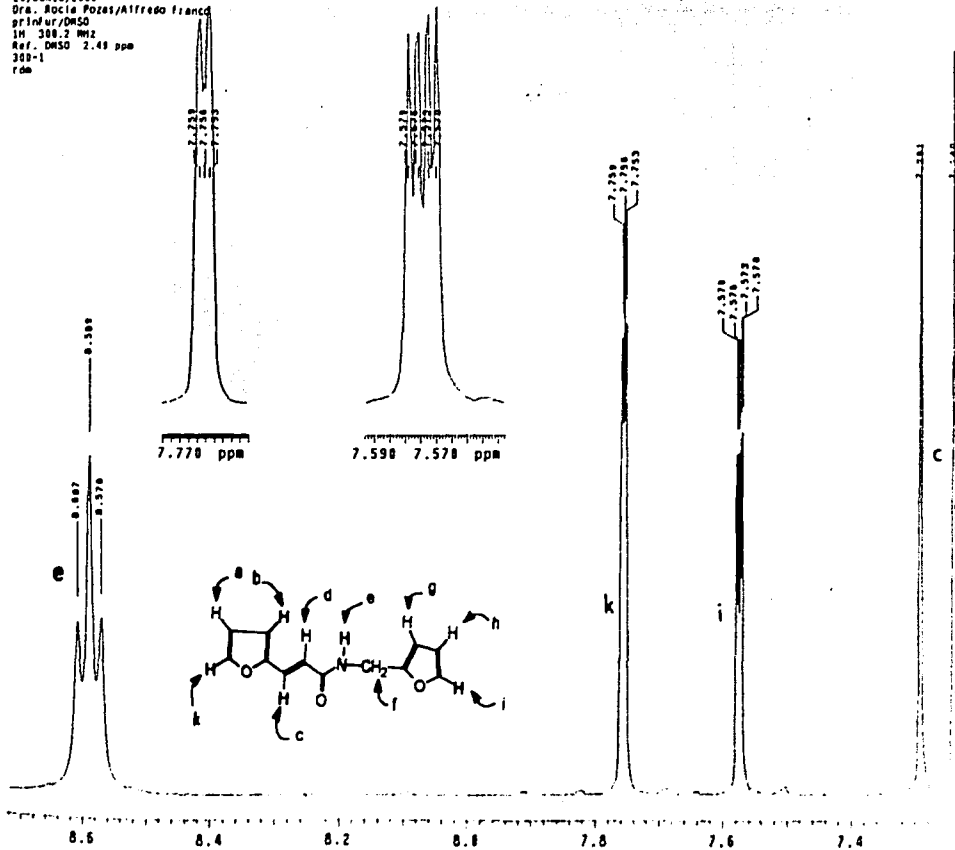




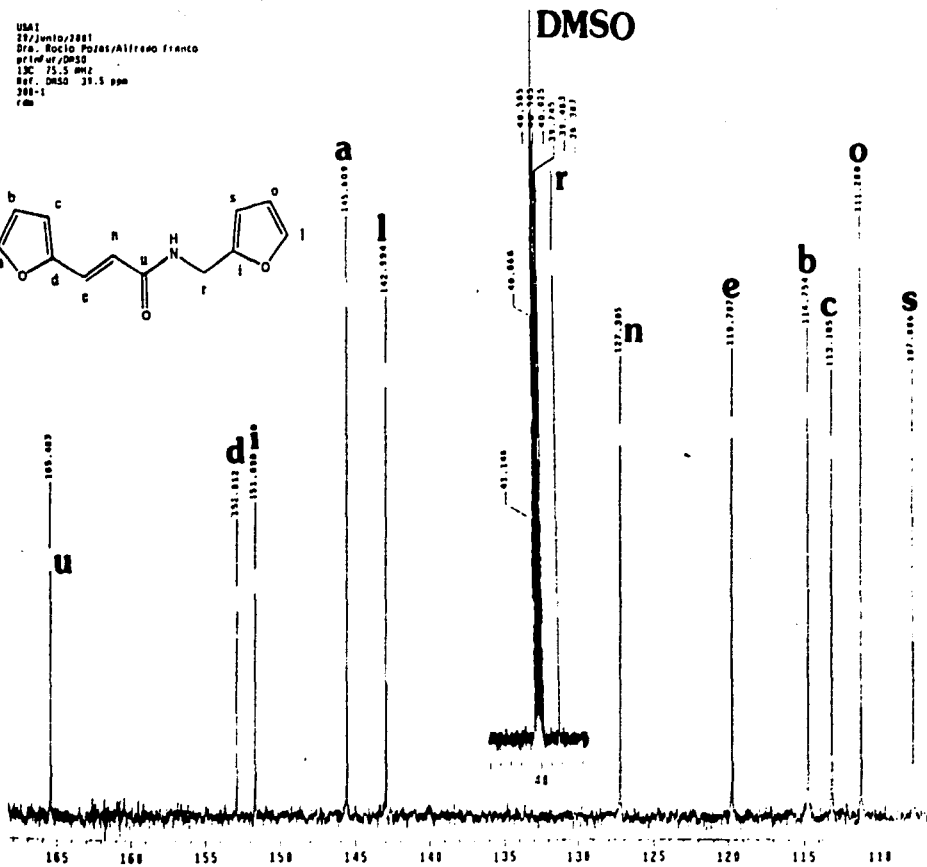
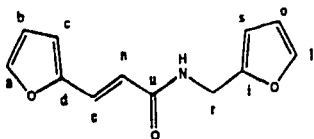
Conformación de energía mínima para
N-(furfuril)-3-(2-furil)-2-(E)-propenamida

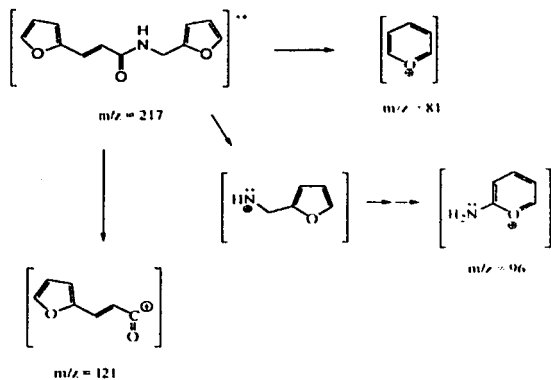
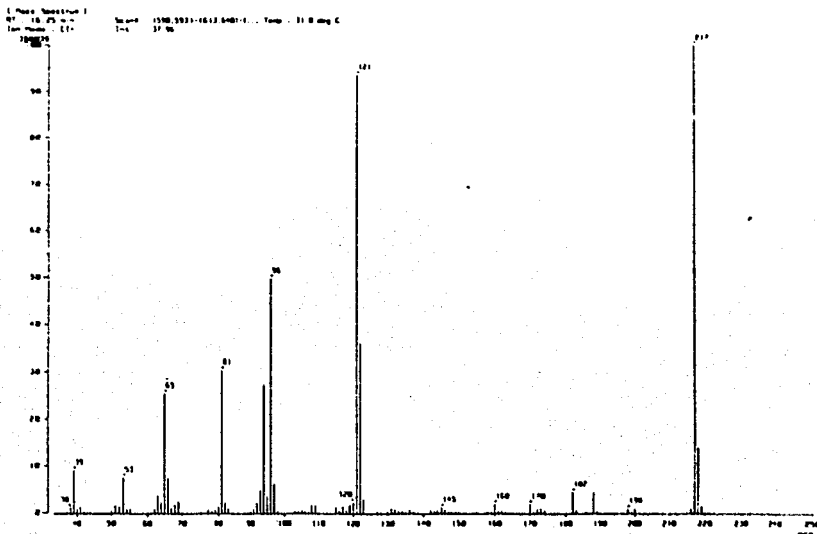


USA1
 23/JUNIO/2001
 Dra. Rocla Pozos/Alfredo Franco
 prInfor/DMSO
 IN 300.2 MHz
 Ref. DMSO 2.49 ppm
 300-1
 rdm



USA1
 12/Julio/2001
 Dra. Rocío Pójar/Alfredo Franco
 primer/DP30
 13C: 75.5 MHz
 ref: DMSO 39.5 ppm
 300-1
 rfm





VIII. CONCLUSIONES



Conclusiones.

- ✓ Se sintetizaron seis amidas α,β -insaturadas derivadas del nitrofurano y una derivada del furano sin nitrar.
- ✓ Ninguno de los compuestos sintetizados ha sido descrito previamente con relación a su actividad leishmanicida.
- ✓ Únicamente uno de los compuestos sintetizados (compuesto sustituido con N-bencil) ha sido previamente descrito en la literatura con relación a su síntesis química, los demás pueden considerarse nuevos compuestos.
- ✓ Los espectros de IR, RMN (^1H), RMN (^{13}C) y EM, obtenidos para cada compuesto sintetizado, concuerdan con la estructura propuesta.
- ✓ La posición de la banda de absorción ν C=O en los espectros IR se modifica por la presencia de diferentes sustituyentes sobre el nitrógeno de la amida.
- ✓ Los espectros RMN (^1H) indican que el intercambio de los protones sobre los nitrógenos de amida en estos compuestos es lento.
- ✓ La presencia de grupos con fuertes efectos electrónicos sobre un fenilo modifica más la posición de las señales de los protones en *orto*- que las de los protones en *meta*-.

-
- ✓ La fragmentación principal que sufren las amidas sintetizadas en Espectrometría de Masas es la ruptura en el enlace amida $-CO-NH-$.
 - ✓ La intensidad de los fragmentos formados en EM depende fuertemente del sustituyente presente en cada compuesto.
 - ✓ Se calcularon los descriptores electrónico, hidrofóbico y estérico de los compuestos sintetizados y los aniones radicales respectivos para hacer un análisis QSAR en el futuro.
 - ✓ No existe diferencia en las tendencias de los valores calculados de los descriptores electrónicos entre las moléculas neutras y los aniones radicales.
 - ✓ Ni la geometría ni la distribución electrónica sobre los átomos de los grupos $-NO_2$ se ven afectadas por la presencia de distintos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno de la amida.
 - ✓ Los compuestos nitrados son más fácilmente reducibles que el compuesto sin nitrar.
 - ✓ Los compuestos nitrados son menos hidrofóbicos que el no nitrado.
-

IX. PARA TODO PUBLICO

En la **Universidad Nacional Autónoma de México**, que es una institución de la que debemos sentirnos orgullosos, se lleva a cabo más de la mitad de la investigación básica que produce nuestro país. En algunas áreas, como las neurociencias, produce el 100%. Sin embargo, los objetivos y resultados de tantas investigaciones rara vez se hacen llegar a la gente que no está directamente relacionada con las actividades de investigación o docencia. Para subsanar un poco esta carencia, hemos decidido incluir este anexo en el que queremos compartir con ustedes los objetivos que



pretendemos alcanzar con este trabajo, y los resultados que hemos logrado y que reportamos en esta tesis.



Paciente infectado con Leishmaniasis cutánea.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un reporte periódico en el que analiza las enfermedades más extendidas, la población susceptible, los tratamientos existentes y las formas de prevención. Entre estas enfermedades, con frecuencia se encuentran las infecciones en el aparato digestivo, que año con año siguen cobrando muchas vidas de niños en países pobres, la amibiasis, el paludismo y la leishmaniasis. Es de ésta última enfermedad, que afecta a más de 10 millones de personas en más de ochenta países, incluyendo la totalidad de América Latina, de la que nos ocupamos en esta investigación.



La leishmaniasis es una enfermedad que ha afectado a nuestro país desde tiempos inmemoriales. De hecho, se han encontrado figurillas olmecas con la nariz y las orejas mutiladas a propósito, que indican que ellos ya conocían la enfermedad. ¡¡Cuántos años han pasado desde entonces y siguen existiendo pacientes infectados!! Estas enfermedades son provocadas por varios microorganismos del género *Leishmania* (de ahí el nombre) que no son bacterias, por lo que son resistentes a muchos antibióticos, sino protozoarios, lo que hace que el tratamiento de estas enfermedades sea difícil. De hecho, el paludismo, la enfermedad del sueño y la amibiasis, que son otras enfermedades también causadas por protozoarios tampoco son fáciles de curar y cada año siguen cobrando más y más vidas.

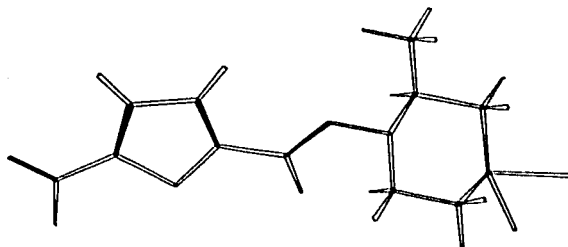


Leishmanias destruyendo un glóbulo blanco.

¿Qué hacemos entonces? Bueno, pues desde que el hombre es hombre siempre ha tratado de curar las enfermedades. A veces mediante ritos mágicos, exorcismos (¿se acuerdan que antes se pensaba que los pacientes que convulsionaban estaban poseídos por el demonio?) ó mediante el uso de distintas sustancias. En el caso de la leishmaniasis, en los años de los siglos XVIII y XIX, se llegó a utilizar arsénico para matar a las *Leishmanias*. El tratamiento era muy bueno porque el arsénico mataba a los parásitos. ¡¡El único problema era que también mataba al paciente!! Tiempo después se comenzó a utilizar un elemento similar al arsénico, pero un poco menos tóxico: *el antimonio*. Los compuestos de antimonio han sido, desde su primer uso en 1907 y hasta la fecha, las sustancias que normalmente se utilizan para curar esta enfermedad no obstante su alta toxicidad, su alto costo y, que en muchos casos, el tratamiento fracasa.

Afortunadamente, el conocimiento tanto de las enfermedades como de las *Leishmanias* ha avanzado, y actualmente se sabe que éstos parásitos son susceptibles a ciertas sustancias (nitrofuranos) que generan agua oxigenada.

Así, si los nitrofuranos generan pequeñas cantidades de agua oxigenada suficientes para matar a algunas *Leishmanias*, tal vez algunos nitrofuranos puedan funcionar como medicamentos para tratar estas enfermedades. De hecho, un nitrofurano, el Nifurtimox, ya ha sido utilizado para tratar una enfermedad similar: la enfermedad de Chagas. El problema con el Nifurtimox es que además de ser tóxico es caro, y como la población a que va dirigida es de bajos recursos económicos no alcanzó las ventas esperadas y fue retirado del mercado hace varios años.



Molécula de Nifurtimox



En fin, para no hacer más larga la historia, lo que estamos haciendo quienes trabajamos en este proyecto es fabricar nuevos nitrofuranos que probablemente sean activos para matar a *Leishmania* y hacer los ensayos biológicos correspondientes. La cantidad de los nitrofuranos que fabricamos, y que reportamos en este trabajo, es muy pequeña. Insuficiente para hacer estudios profundos sobre cada sustancia en particular, pero probablemente sea suficiente para hacer estudios preliminares.

Además, como se sabe que la potencia de algunas sustancias como medicamento depende de propiedades como su solubilidad en agua y en aceites, del tamaño de las moléculas y de "propiedades electrónicas", en el trabajo que se reporta en esta tesis se hicieron los cálculos computacionales necesarios para obtener estos datos y probablemente en un futuro podamos predecir cuáles nitrofuranos serán más activos y vale la pena fabricar para probarlos como leishmanicidas.

Falta mucho por hacer, el problema no está resuelto, pero lo que aquí reportamos es un granito de arena que esperamos que, junto con los otros muchos trabajos que se están haciendo al respecto, ayude a solucionar un grave problema actual.

X. BIBLIOGRAFIA



- 1.- Velasco C.O: *Colección de Cuadernos Técnicos del INDRE*. 2^a Ed. No. 4, Secretaría de Salud. México, 1994. p.p. 1-50
- 2.- Marquardt, William C, et al: *Parasitology & Vector Biology Second Edition*. Harcourt Academic Press. USA 2000.
- 3.- Foye, O. William: *Principles of medicinal chemistry 3rd Edition*. Lea & Febiger. Philadelphia. 1989. p.p. 630, 39-46
- 4.- Meyers, F.H, et al: *Review of Medical Pharmacology*. Large Medical Pubs., 1975. p.p. 630-639
- 5.- Peters W., et al: *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **74** (3), 289-298 (1980)
- 6.- Burger, Alfred: *Química Médica Tomo II*. Traducción de Vicente Villar. Aguilar S.A. de Ediciones. Madrid, 1995. p.p. 1064-1071
- 7.- Discher, Clarence A: *Química Inorgánica Farmacéutica*. Trad. Doario López. Alambra, España, 1967. p.p. 480-481
- 8.- El CIID Informa, Julio de 1991. *Leishmaniasis. A la búsqueda de una cura evasiva*. p.p. 26.
- 9.- <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news64/leish.htm>
- 10.- <http://www.uady.mx/~biomedic/eod.html>
- 11.- Tay Z.J., et al: *Microbiología y Parasitología Médica*, 2^a Ed. Editorial Méndez Cervantes. p.p. 3108-3118 (1994)
- 12.- Zimmerman's, David: *Newsletter on science, media, policy & health. Infectious Disease 101: Leishmaniasis*. Octubre, 1997, New York, NY.
- 13.- Goth, A: *Farmacología Médica Quinta Edición*. Editorial Interamericana, México, 1971. p.p. 559,600
- 14.- Docampo, R et al: *Arch. Biochem. Biophys.* **197** (1), 317-321 (1979)
- 15.- Cerecetto, H et al: *Il farmaco*. **47** (9), 1207-1213. (1992)
- 16.- Mizuntani, K et al: *Chem. Pharm. Bull.* **36** (7), 2362-2365 (1988)
- 17.- Kadir, H.A. et al: *Pestic. Sci.* **25** (4), 329-335 (1989)
- 18.- Reyes, T.B. et al: *Rev. Mex. de Ciencias Farmacéuticas*. **21** (5), 30. (1989)
- 19.- Elliot, M. et al: *Pestic. Sci.* **18**, 1987 p.p. 191-244 (Partes I a VI)
- 20.- Xiao-Hui, Z. Et al. (1980) *Chemical Abstracts*, **93**, 142676 u
- 21.- Devore, G: *Química Orgánica. Segunda Reimpresión en Español*. Trad. Muñoz Mena. Publicaciones Cultural, México, DF, 1974. p.p. 429.
- 22.- Rakoff, H. et al: *Química Orgánica Fundamental*. Limusa, México, 1977. p.p. 590-592
- 23.- Macy, Rudolph: *Química Orgánica Simplificada*. Reverté, Madrid, 1990. p.p. 201.
- 24.- Paquetc, Leo A: *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Limusa/Noriega Editores, México, 1999. p.p. 126-136
- 25.- Tetrahedron Lett, 1998, **39**, 4103

-
- 26.- Fieser & Fieser: *Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc. USA, 1976. p.p. 286.
 - 27.- March, Jerry & Smith: *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms & Structure*. Wiley Interscience, USA, 2001.
 - 28.- Miller, Audrey: *Writing Reaction Mechanisms in Organic Chemistry*. Second Edition. Harcourt Academic Press. USA, 2000. p.p. 285, 234
 - 29.- Lee, John B et al. *JACS*. 1996, 88, 3440.
 - 30.- Wade, L: *Química Orgánica Segunda Edición*. Prentice May. Trad. Virgilio González Pozo. México, 1993. p.p. 1205, 1253.
 - 31.- Solomons, T: *Química Orgánica*. Trad. Ma. Cristina Sangines. Limusa. México, 1981. p.p. 807
 - 32.- Burger, Alfred: *Química Médica Tomo I*. Traducción de Vicente Villar. Aguilar S.A. de Ediciones, Madrid, 1995. p.p. 32-42
 - 33.- Silverman, R.B.: *The Organic Chemistry of Drug Design & Drug Action*. Academic Press, Inc. Harcourt Brace Jovanovich, Pubs, 1992. p.p. 1-50
 - 34.- Avendaño, C: *Introducción a la Química Farmacéutica*. Interamericana-McGraw-Hill, 1ª Edición, Tercera Reimpresión. Madrid, 1996. p.p. 93, 86-91
 - 35.- Leach, Andrew: *Molecular Modelling Principles and Applications* Second Ed. Edinborough, England, 2001.
 - 36.- Gil, Victor: *Orbitals in Chemistry. A modern Guide for Students*. Cambridge University Press, USA, 2000. p.p. 186.
 - 37.- Grant, Guy et al: *Computational Chemistry*. First Edition. Oxford University Press. Great Britain, 1998. p.p. 25 y 26
 - 38.- Ketelaar: *Chemical Constitution. An introduction to the theory of the Chemical Bond*. Second Ed. Elsevier Publishing Company, 1958, p.p. 164, 238.
 - 39.- Garritz, Andoni, et al: *Estructura Atómica. Un Enfoque Químico*. Reimpresión con correcciones. Addison-Wesley Iberoamericana, S.A. Delaware, EUA, 1991. p.p. 728
 - 40.- Pretsch, E. et al: *Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*. Versión española de J. Castells. Alambra, 1985.
 - 41.- Stewart, JJP: *Spectrochimica Acta*, 45 A, 1989, 585-585
 - 42.- Dewar, MJS et al: *J. Comp. Chem.* 11, 541-542, (1990)
-