

10561



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**"ANALISIS CONFORMACIONAL TEORICO Y SINTESIS
DE DERIVADOS 4-SUSTITUIDOS-2,6-BIS(4-
MORFOLINMETIL)FENOLES
CON POTENCIAL ACTIVIDAD ANTIARRITMICA"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN FISICQUIMICA
(METODOS Y METROLOGIA)**

P R E S E N T A

Q.F.B. IGNACIO MARTINEZ TREJO

**ASESORES: Dr. ENRIQUE ANGELES ANGUIANO
Dr. ROBERTO MARTINEZ**

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

***SE AGRADECE AL CONSEJO
NACIONAL DE CIENCIA Y
TECNOLOGIA (CONACYT) POR EL
APOYO BRINDADO PARA LA
REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO***

A la memoria de mi padre:

Ignacio Martínez Urbano

*porque el día de hoy te entiendo un poco más y sé
que hiciste tu mejor esfuerzo para darme lo mejor de
la vida y por eso te pido perdón donde quiera que te encuentres.*

A mi madre:

María Trejo Flores

*porque con la evidencia de los hechos me mostraste que la
honradez, el esfuerzo y la dedicación son requisitos indispensables
para ir por la vida con la frente en alto y porque con todos esos
errores que he cometido, siempre me has brindado tu cariño y
apoyo incondicional.*

A mi esposa:

Leonor Flores Irena

*Porque de todos esos momentos de angustia que te he provocado y de
aquellos donde mi intolerancia te ha provocado tristeza, yo solo he
recibido apoyo y comprensión de tu parte, hoy te digo que te amo.*

A mis hermanos: Gaby, Paty, Rosa y Luis por su apoyo incondicional.

*A mis amigos con los que me reúno casi a diario, quienes procuran enseñarme
a vivir y disfrutar las cosas que me pasan el día de hoy, para que pueda
trascender la tristeza y el dolor del pasado y que la premura del
futuro no me agobie y a quienes adeudo la factura de mi
intolerancia y de quienes solo he recibido comprensión y
afecto.*

A TODOS ¡MUCHAS GRACIAS!

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	5
I-ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES	6
I.1.- FARMACOS ANTIARRITMICOS	7
I.2.- CLASIFICACION DE LOS FÁRMACOS	7
I.3.- MODO DE ACCION DE LOS FARMACOS	11
II- FUENTES DE OBTENCION DE LOS FARMACOS	14
II.1.- EXTRACCION DE FUENTES NATURALES	15
II.2.- SERENDIPITIA	15
II.3.- ENSAYO PRUEBA Y ERROR	16
II.4.- MODIFICACION ESTRUCTURAL	16
II.5.- DISEÑO RACIONAL DE FARMACOS	20
II.5.1.- METODOS DE MECANICA MOLECULAR	23
II.5.2.- METODOS MECANICO CUANTICOS	27
RESULTADOS Y DISCUSION	31
CONCLUSIONES	81
BIBLIOGRAFIA	83
ANEXOS	86

INTRODUCCION

Actualmente los métodos teóricos y la simulación computacional son de uso común para el estudio de compuestos biológicos, así como en el desarrollo de nuevos fármacos. Unos de los métodos mas utilizados es el análisis conformacional, cuyo propósito es determinar las propiedades conformacionales de una molécula en función de la disposición que adquieren sus átomos en el espacio por medio de la rotación alrededor de enlaces sencillos o por un cambio en la conformación de anillos que tengan flexibilidad. Los métodos tradicionales para elucidar la conformación de las moléculas son; difracción de rayos-X, resonancia magnética (^1H , ^{13}C y ^{15}N).

Con el análisis conformacional conocemos el conformero más estable de una molécula, cuya importancia radica en que la mayoría de las reacciones químicas y la actividad biológica de muchos compuestos dependen de la misma. El desarrollo de técnicas para relacionar la estructura química con la actividad biológica, convierten al diseño molecular asistido por computadora es un campo atractivo desde un punto de vista científico así como comercial, ya que por medio de este se pueden obtener nuevos compuestos con propiedades biológicas y fisicoquímicas específicas, haciendo que se disminuya significativamente el número de compuestos a ser probados dentro de un procedimiento prueba y error.

Por otro lado, en estudios realizados con derivados 2,6-bis(1-pirrolidinmetil)fenol^{5,6,7} (1), antiarrítmicos de la clase I, se encontró que la presencia de sustituyentes en la posición 4 les confería una mayor potencia. Posteriores estudios de rayos-X y de simulación computacional¹¹, establecieron la presencia de un puente de hidrógeno entre el átomo de H del grupo hidroxilo y el átomo de N de uno de los anillos pirrolidínicos, mientras que el otro anillo pirrolidínico se puede encontrar tanto en un lado como en

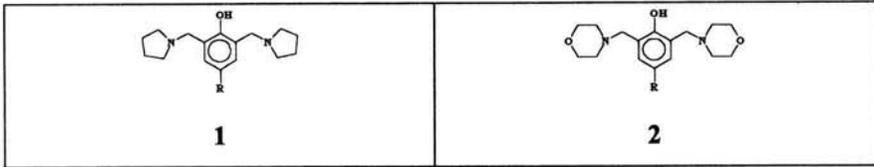
otro, tomando como enplano de referencia el que forma el anillo del fenol, características presentes en la conformación, entre otras.

Por lo anterior, y considerando a los derivados 2,6-bis(4-morfolinmetil)fenoles (2), como compuestos con posible actividad antiarrítmica, los objetivos del presente trabajo son:

-Objetivo General: Realizar el estudio teórico conformacional de los derivados de 1 y 2 y la síntesis de los derivados de 2.

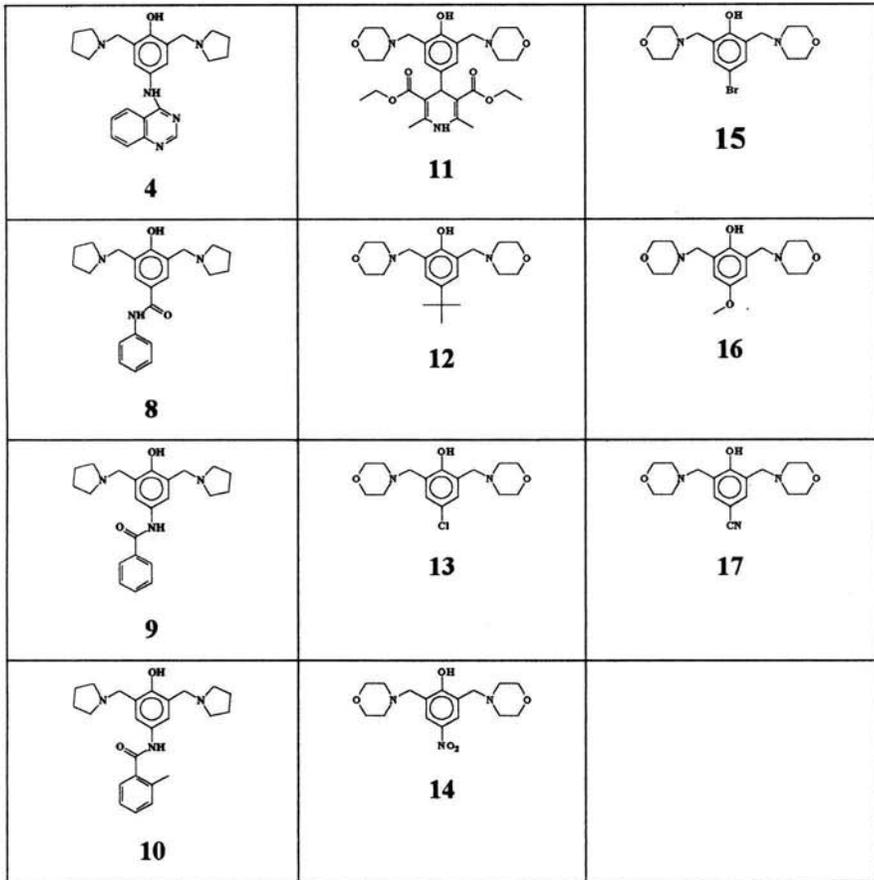
-Objetivos Particulares:

- a) Construir las diferentes estructuras químicas con la finalidad de optimizarlas mediante el uso del método semiempírico AM1.
- b) Llevar a cabo un estudio comparativo conformacional de los derivados de 1 y 2, así como la influencia que tienen los efectos estereo electrónicos de los anillos morfolínicos sobre el comportamiento de los orbitales HOMO y LUMO, en comparación con lo que se pueda observar en los derivados de 1.
- c) Sintetizar los derivados de 2, de acuerdo a la metodología descrita en la literatura.
- d) Aislar y caracterizar la estructura química de los derivados morfolínicos mediante el uso de técnicas espectroscópicas como IR, RMN y EM.



DERIVADOS DE 1

DERIVADOS DE 2



GENERALIDADES

I-ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Informes de la Organización Mundial de la Salud indican que las enfermedades cardiovasculares están entre las principales causas de muerte, las cuales comprenden las perturbaciones del corazón como la hipertensión arterial y las arritmias cardíacas¹. El aumento de estos padecimientos es generado por el ritmo de vida, que ha fomentado ciertos hábitos de conducta, en forma muy particular en zonas urbanas, entre los que podemos mencionar, el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos, sodio, potasio, entre otros, así como el querer realizar un mayor número de actividades en un periodo breve de tiempo lo que conduce a un constante estrés.

El ritmo cardíaco normal es el resultado de los impulsos eléctricos que inician en el nodo sinusal y son dirigidos hacia el nodo atrioventricular (A.V). Al cambio de la secuencia normal de inicio y conducción de estos impulsos que provocan la alteración de los patrones de contracción, disminución y/o aumento importantes en la frecuencia cardíaca, que disminuyen la capacidad del corazón para bombear la sangre, se le conoce como **arritmia cardíaca**.

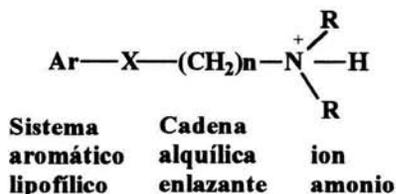
Existen diversos tipos de arritmias según el sitio del corazón donde se presente la deficiencia eléctrica; algunos ejemplos de trastornos que ocasionan arritmias cardíacas son:

- a) Latidos ventriculares prematuros (los latidos no se originan en el nodo sinusal de la aurícula)
- b) Taquicardia ventricular
- c) Aleteo auricular
- d) Fibrilación auricular o ventricular (Esta condición ocasiona la muerte si no se corrige de inmediato)
- e) Bloqueo aurículo-ventricular.

I.1.-FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Los agentes antiarrítmicos son fármacos que se emplean para corregir las alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardiaco. La acción de estos fármacos es la modificación directa o indirecta de las moléculas que controlan el flujo transmembranal de iones, por lo que estos cambian la frecuencia cardiaca a valores que tienden a lo normal o restablecen el origen del latido cardiaco al nodo sinusal (también conocido como marcapaso). La regulación del latido cardiaco la llevan a cabo al deprimir la formación de los impulsos eléctricos anormales.

Los agentes antiarrítmicos presentan en general la estructura química mostrada en (3); ésta es muy similar a la de los anestésicos locales y los β -bloqueadores¹.



3

I.2.-CLASIFICACIÓN

POR TIPO DE ACCIÓN

De acuerdo al tipo de acción, los fármacos antiarrítmicos pueden ser divididos en dos grupos:

a) Fármacos estructuralmente específicos, éstos actúan formando un complejo con los receptores.

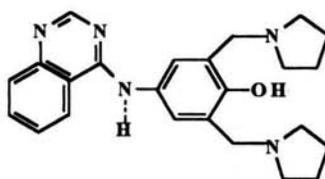
b) Fármacos estructuralmente inespecíficos, los cuales deben su acción a la acumulación de éstos en ciertas regiones de la membrana celular miocárdial causando un incremento en la presión de la superficie de membrana, inhibiendo así la función biológica normal de los componentes de la misma.

POR INFLUENCIA AL POTENCIAL DE ACCIÓN CARDIACA

Los fármacos antiarrítmicos también son clasificados de acuerdo a su influencia sobre el potencial de acción cardíaca². En este sistema, cuatro clases de fármacos son reconocidas:

Clase I. Fármacos estabilizadores de membrana.

Es sabido que estos fármacos actúan disminuyendo la etapa rápida de despolarización y previniendo oscilaciones del potencial de acción durante la repolarización. En esta clase podemos incluir los siguientes: acecainida (Napa), ajmalina, aprindina, azocainol, clorhidrato de bepridil (Bepadin, Vascor), bucaimida, bumecaina, carocaimida, changrolina (4), cloroprocainamida³ entre otros.

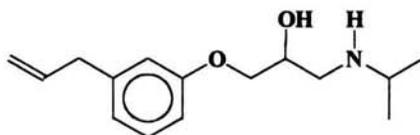


4

Clase II. Agentes bloqueadores β -adrenérgicos.

Los fármacos de esta clase actúan principalmente sobre los β_1 -adrenoreceptores cardíacos, pero quizás éstos también afectan ciertos puntos presinápticos. Su acción es considerada altamente específica. Sin embargo, a altas concentraciones, los β -bloqueadores pueden reducir el grado de repolarización esto se considera un efecto no específico.

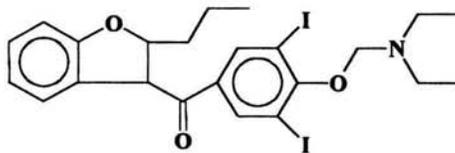
A esta clase pertenecen entre otros los siguientes fármacos: clorhidrato de acetobutolol (Sectral), alprenolol (5), atenolol (Tenornin), befunolol, clorhidrato de bevantolol (Vantol).



5

Clase III. Fármacos que prolongan el potencial de acción.

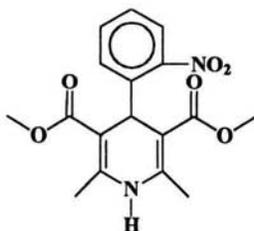
Estos fármacos ejercen un efecto benéfico porque alargan el período refractario. Los fármacos que se encuentran en esta clase son: amiodarona (6) (Cordarone), bepridil, bretilium, tosilato (Bretylol), butoprosina, cibenzolina, clofilium, emilium, melperona y prifurolina.



6

Clase IV. Antagonistas selectivos de calcio.

Los fármacos de esta clase interfieren con el transporte de calcio, por bloquear selectivamente el movimiento de los iones de calcio, principalmente en el nodo A.V. Estos también prolongan el período de repolarización y ejercen una acción estabilizadora de membrana similar a la ejercida por los fármacos de la clase I. Los fármacos más frecuentemente prescritos de este grupo son: la nifedipina, diltiazem y verapamil. Todos ellos son efectivos en el tratamiento de la angina de pecho e hipertensión. Además, el verapamil es usado para corregir las arritmias supraventriculares. Los bloqueadores de los canales de calcio son un grupo de compuestos químicamente heterogéneos. Sin embargo, algunos bloqueadores de los canales de calcio pueden ser ubicados dentro de las tres principales clases estructurales, como son: las 1,4-dihidropiridinas -nifedipina⁴- (7), las benzodiazepinas (diltiazem) y las fenilalquilaminas (verapamil).



7

Otros agentes antiarrítmicos.

Se incluyen algunos fármacos antiguamente usados, así como también nuevos fármacos en desarrollo. Como ejemplos de estos tienen los siguientes: alinidina, amafolona, atropina, benderizan, berbamina, betanidina, bucromarona, bumepidil, nicorandil, oxiramida, fenilefrina, pinacidil (Pindac), entre otros.

I.3.- MODO DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Los fármacos estabilizadores de membrana presentan la estructura general mostrada en 3 y tienen un modo general de acción similar.

La interacción de la membrana con estos fármacos estructuralmente inespecíficos involucra tres regiones:

a) el ion amonio es atraído electrostáticamente a un grupo aniónico en la cabeza del fosfolípido o hacia un polipéptido de membrana.

b) los sustituyentes polares sobre la cadena alquílica interconectora forma puentes de hidrógeno con las cabezas polares de los fosfolípidos de membrana.

c) los anillos aromáticos lipofílicos o los sistemas cíclicos intercalados entre las cadenas alquílicas de los fosfolípidos de membrana se unen a través de fuerzas hidrofóbicas y de Van der Waals.

Estas interacciones conducen a una acumulación selectiva de fármacos estabilizadores de membrana en ciertos sitios de la membrana miocardal, causando una compresión de estos componentes y por consiguiente una inhibición inespecífica de algunas de sus funciones.

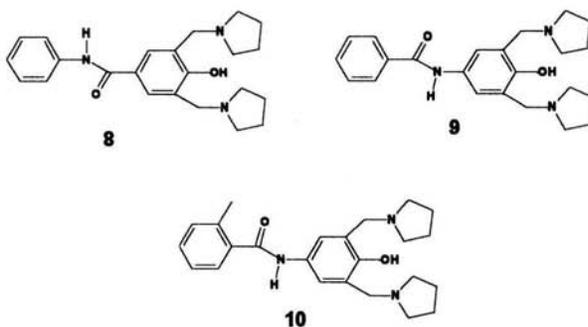
Los β -bloqueadores tales como el propanolol causan efectos antiarrítmicos por dos mecanismos:

a) principalmente, por un bloqueo de los β -adrenoceptores cardíacos y consecuentemente, la inhibición de la respuesta miocardial a catecolaminas.

b) en menor grado, cuando se utilizan dosis terapéuticas mayores, por su actividad estabilizadora de membrana. La primera acción da como resultado la supresión de la automaticidad, reduciendo el grado de contractibilidad miocardial, y aumentando el tiempo de conducción A.V.

Los antagonistas selectivos del calcio, tales como el verapamilo, bloquean el transporte de los iones de calcio a través de la membrana celular miocárdica; de esta manera se reduce la concentración del calcio celular en el músculo liso de la vasculatura coronaria y periférica. Éstos ejercen un efecto antiarrítmico por una acción directa, disminuyendo la transmisión de impulsos a través del nodo A.V y la depresión del seno nodal.

La investigación para obtener el compuesto antiarrítmico ideal para corregir las alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíaco ha sido intensificada desde los años sesenta. Algunos estudios muestran que los compuestos de derivados fenólicos presentan eficacia antiarrítmica. Por ejemplo Stout y colaboradores^{5,6,7} introdujeron una nueva serie de compuestos antiarrítmicos, los cuales se obtuvieron a partir de la changrolina (4), la que a su vez fue descubierta por un grupo de investigadores chinos^{8,9,10}. Estudios de QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships) permitieron conocer las regiones responsables de la actividad biológica y mostraron que la quinazolina puede ser reemplazada por otros anillos sin que exista una disminución de la actividad. Por eso los compuestos de las 8, 7 y 10 son equipotentes.



Con esto se encontró que los 2,6-bis(1-pirrolidinmetil)fenoles 4-sustituídos tienen la mayor actividad y que la región enlazante entre esos 2 grupos necesita un grupo carbonilo para una mayor actividad y una menor toxicidad. En la región enlazante se observó que las amidas son especialmente efectivas. Se demostró que los compuestos 8 y 9 son aproximadamente equipotentes, y que 7, 8 y 9 son dos veces más potentes que 1. Por lo anterior Coddling y colaboradores¹¹, realizaron el análisis conformacional por cristalografía de rayos-X y teórico, de los derivados de la changrolina, con el objeto de establecer los requerimientos espaciales de las regiones responsables de la actividad antiarrítmica de este grupo de compuestos.

En donde se pueden distinguir las tres regiones características necesarias para los compuestos antiarrítmicos de la clase I;

I) Un grupo amino alifático

II) Un grupo lipofílico

III) Una cadena interconectante que contenga un grupo capaz de formar puentes de hidrógeno, usualmente un grupo carbonilo.

De los resultados de este estudio se puede distinguir lo siguiente:

En las conformaciones observadas por rayos-X de las 4 moléculas, existen un puente de hidrógeno entre el H de grupo hidroxilo del fenol y el átomo de N de uno de los anillos pirrolidínicos, el cual también es observado cuando al hacer el análisis conformacional teórico se halla la conformación de mínima energía de los compuestos bajo estudio¹¹.

El otro anillo pirrolidínico puede adoptar dos orientaciones, el ángulo de torsión que define la orientación es de ca 180° en 7 y 8 y -100° en 8 y 9. Cuando se realiza el estudio teórico esas dos mismas conformaciones del anillo pirrolidínico libre son encontradas y sus valores de los ángulos son 180 y $\pm 100^\circ$.

De estos resultados se sugiere que una de las partes de las moléculas que definen la forma activa de las mismas son; el anillo libre del puente de hidrógeno intramolecular, ya que al estar libre, el átomo de N del mismo tendrá mayor posibilidad de funcionar como ese grupo amino que se requiere para protonarse y poder actuar como el centro electrofílico, el cual interactuara con el centro nucleofílico, que se dice se encuentra en el fosfolípido de la membrana celular. Por otro lado, en estudios realizados por nuestro grupo de investigación con compuestos 2,6-bis(1-piperidinilmetil)fenoles^{12,13}, se observó que estos presentaron actividad antiarrítmica, de ahí nuestro interés por realizar el presente estudio.

II.-FUENTES DE OBTENCIÓN DE FÁRMACOS

El inicio del tratamiento de los padecimientos que sufre el ser humano, por medio de agentes químicos, proviene prácticamente desde que el hombre se vuelve un ser racional¹. Las primeras sustancias se obtenían a partir de fuentes naturales, generalmente de los vegetales y estaban destinadas para contrarrestar enfermedades infecciosas. Por varios siglos, los chinos, hindúes, mayas y la gente del Mediterráneo estuvieron familiarizados con el uso terapéutico de plantas y minerales y fue hasta el siglo XVI que las primeras farmacopeas se publicaron, las cuales se enriquecieron en el siglo siguiente con nuevos principios activos de origen vegetal y mineral. El progreso de la química permitió aislar productos de alta pureza que desplazaron el uso de extractos crudos.

A finales del siglo XIX Paul Ehrlich (1854-1915) descubrió que ciertos compuestos químicos exhibían toxicidad selectiva sobre ciertos agentes infecciosos. Mas tarde el enorme desarrollo de la química orgánica origina un

aumento importante del arsenal terapéutico a nivel mundial, ya que se ha estimado que de 5,000,000 de sustancias perfectamente identificadas y descritas en la literatura, a las cuales se le suman aproximadamente 100,000 cada año, 63,000 son de uso común, y de estas 4,000 son utilizadas como principios activos y 2,000 como aditivos de los principios activos.

Actualmente la obtención de compuestos químicos con viabilidad terapéutica se puede llevar a cabo por diversas formas, entre las cuales podemos mencionar:

II.1.- EXTRACCIÓN DE FUENTES NATURALES

Este es el método más antiguo y al cual debemos una gran cantidad de compuestos utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades debido a que por siglos, la humanidad ha utilizado los extractos de vegetales o de órganos animales para atacar enfermedades. Por los buenos resultados obtenidos por estos “remedios”, la medicina tradicional sigue siendo objeto de investigación a nivel mundial.

II.2.- SERENDIPITIA

Algunos principios activos o nuevos usos de las ya existentes se descubrieron por accidente o casualidad en los laboratorios de los investigadores. Estas observaciones fortuitas dieron paso a, por ejemplo, que la acetanilida fuera introducida en la práctica medicinal como antipirético, la penicilina como antibacteriano, el disulfiram para el tratamiento del alcoholismo, la piperazina como antihelmíntico, la imipramina e iproniazida como antidepresivos, clorotiazida como diurético y las benzodiazepinas como ansiolíticos.

II.3.- ENSAYO PRUEBA Y ERROR

En esta metodología, para determinar si una sustancia presenta actividad biológica, todas las sustancias viables son sometidas a una variedad de pruebas biológicas en espera que alguna de ellas muestre una actividad útil. Un ejemplo de esta metodología se dio durante la II Guerra Mundial, ya que 14,000 productos y compuestos químicos preparados fueron probados por varias instituciones en 11 ciudades, para determinar si podrían emplearse como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de la Malaria.

II.4.- MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL

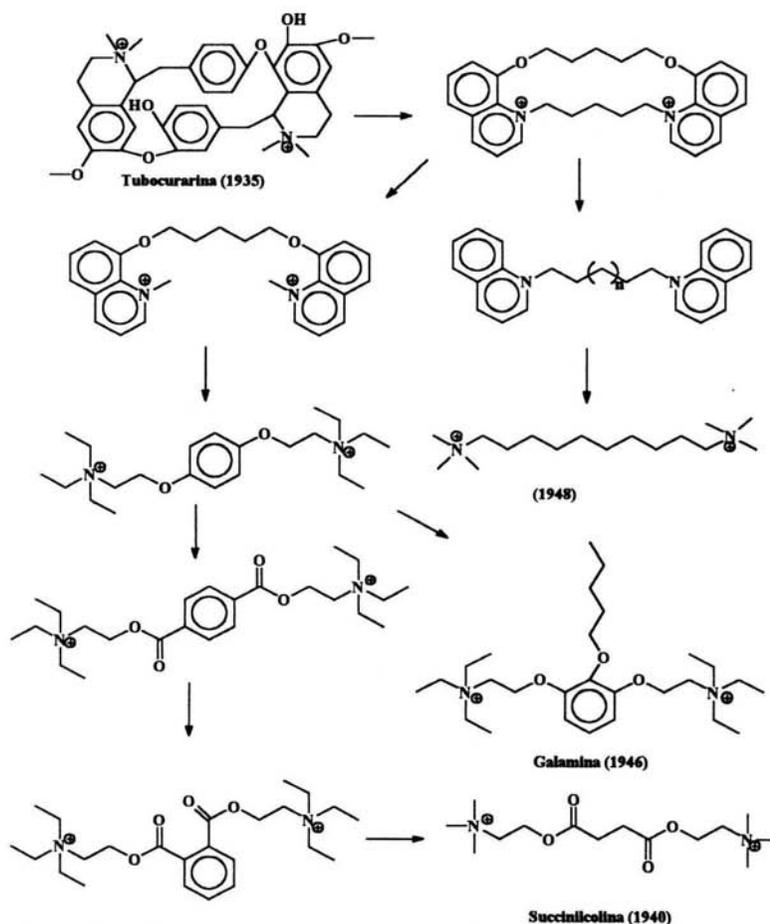
Este método es actualmente el más utilizado para la obtención de nuevos fármacos. La modificación química es un proceso muy común en la química orgánica y básicamente consiste en tomar una sustancia química, de actividad biológica conocida, como estructura líder o prototipo y sintetizar y probar congéneres estructurales, homólogos o análogos. Algunas de las ventajas que se tienen con la modificación estructural son las siguientes;

- i) Gran probabilidad de obtener congéneres, homólogos y análogos, con propiedades farmacológicas similares al prototipo utilizado.
- ii) Posibilidad de obtener sustancias farmacológicamente superiores.
- iii) Producción de nuevos fármacos a menores costos.
- iv) Obtención de información que puede ayudar a elucidar la relación Estructura-Actividad Biológica.

Desde un punto de vista general el método de Modificación Estructural se puede dividir en dos procesos principales que son;

A) DISOCIACIÓN MOLECULAR; Comprende la síntesis sistemática y evaluación de análogos simples del compuesto líder. Estos análogos son virtual y parcialmente réplicas del fármaco líder, el cual usualmente es de complicada estructura química.

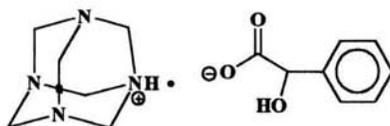
Un ejemplo del uso de esta metodología se muestra en el esquema siguiente:



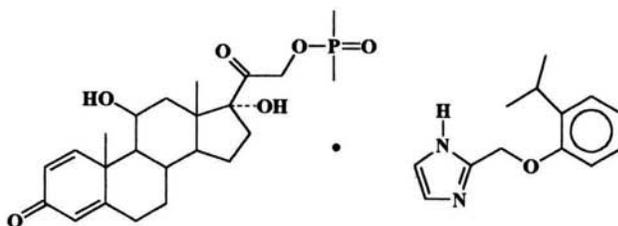
Simplificación gradual de la tubocuranina, teniendo como resultado un nuevo bloqueador neuromuscular.

B)ASOCIACIÓN MOLECULAR: Que se caracteriza por la síntesis y evaluación de análogos con mayor complejidad que el compuesto líder. Dichos análogos presentan algunas o la totalidad de las características del producto prototipo. Tres formas de asociación pueden distinguirse:

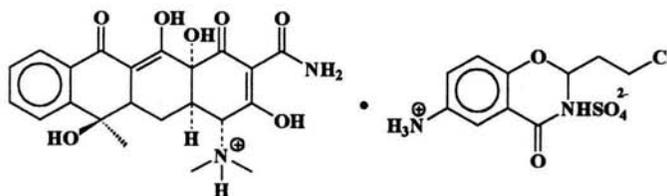
Adición molecular: el cual consiste en la asociación de diferentes entidades por medio de interacciones de tipo electrostático o de puentes de hidrógeno. Un ejemplo de este proceso se muestra en el siguiente esquema;



Mandelato de Matanamina

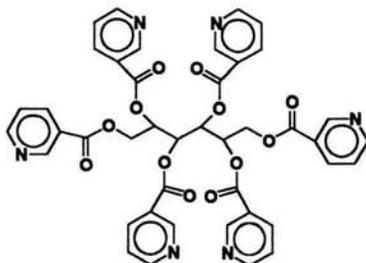


Prednazollina

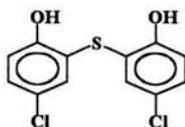


Aminoclotenoxiciclina

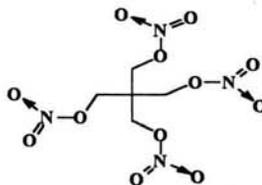
Replicación Molecular; donde se asocian partes idénticas a través de la formación de enlaces covalentes y esta puede ser duplicación, triplicación o *n*-replicación molecular. Ejemplos de este proceso se muestran en el siguiente esquema:



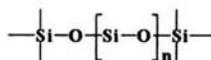
Sorbinicato



Fenticlor

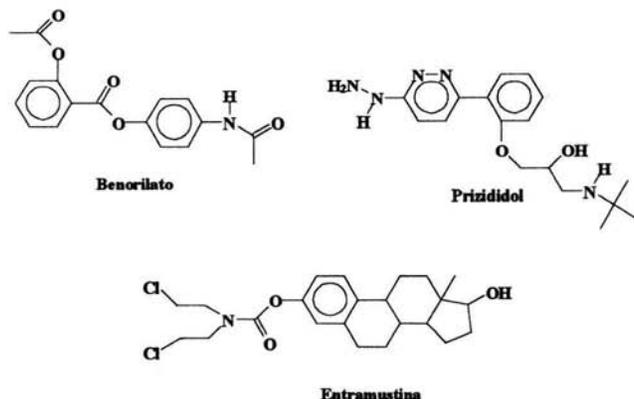


Tetranitrato de Pentaeritri



Simeticona [n = 200 a 350]

Hibridación Molecular; la cual consiste en asociar partes diferentes o mezclas de ellas mediante la formación de enlaces covalentes. El siguiente esquema muestra un ejemplo de este proceso;



De esta manera los cambios pueden aumentar o disminuir las dimensiones y flexibilidad de la molécula, en donde se pueden incluir la apertura o formación de anillos, la introducción de dobles enlaces, inclusión de centros quirales y la remoción o sustitución de grupos voluminosos. Así mismo pueden existir cambios de grupos funcionales o partes de la molécula que a su vez modifiquen las propiedades físicas y químicas de estas.

II.5.-DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS

Diseño es la búsqueda programada para lograr un objetivo determinado. Por lo tanto, el diseño de fármacos consiste en una búsqueda programada con el propósito de descubrir nuevas sustancias químicas útiles en medicina, ya sea para la cura o prevención de los padecimientos.

El gran sueño de la química medicinal y los farmacólogos ha sido el de diseñar nuevos fármacos en forma racional, para que estos tengan una acción farmacológica específica.

Varias son las áreas del conocimiento que intervienen en esta metodología, entre las que podemos mencionar; la química orgánica, química teórica, biología, fisiología, microbiología, parasitología, inmunología y farmacología entre otros.

Algunos aspectos que se hace necesario conocer para diseñar fármacos en forma racional son los siguientes; el sitio y mecanismo de acción del fármaco, tanto a nivel molecular como electrónico, la relación cualitativa y cuantitativa estructura química-actividad biológica, los receptores farmacológicos y su topografía tridimensional, los modos de interacción fármaco-receptor, efectos farmacológicos de partes específicas de la estructura, parámetros fisicoquímicos relacionados con la actividad del fármaco (liposolubilidad, estereoquímica y propiedades electrónicas, mecanismos de reacciones químicas y bioquímicas etc...).

Varios métodos son actualmente utilizados en el diseño racional de fármacos. Algunos de los principales son:

- 1.- Caracterización del receptor farmacológico, para determinar como las interacciones fármaco-receptor o enzima-sustrato se llevan a cabo y cuales son las fuerzas involucradas y así con esta información diseñar un fármaco que pueda ser considerado como una entidad con gran afinidad por el receptor.
- 2.- Diseño de fármacos asistido por computadora, basado primeramente en la determinación de los parámetros estereoelectronicos y fisicoquímicos teóricos involucrados en la actividad del fármaco, así como la relación estructura-actividad (QSAR), para determinar cuales son las sustancias mas promisorias de una serie.
- 3.- Gráfica molecular, también llamado modelaje molecular y análisis conformacional, en la cual la conformación de un fármaco, algunas veces

determinada por computadora o por Rayos-X, es tomada como una guía para el diseño de compuestos análogos.

Lo anterior considerando que un fármaco debe poseer cierta complementariedad estructural al receptor para poderse unir con un alto grado de afinidad. Esto implica, que los factores estereoquímicos juegan un papel importantísimo en la actividad farmacológica. De hecho, esto se ha demostrado repetitivamente. En 1858, Pasteur observó que el (+)-ácido tartárico inhibía el crecimiento del hongo llamado *Penicillium glaucum*. En contraste, su enantiomero (-) fue inactivo.

Varios ejemplos de estereo selectividad ha sido descritos, de los cuales, algunos ejemplos se muestran en el siguiente cuadro:

Fármaco	Observación
Disopiramida	El (S)-enantiómero es de 4-5 veces más potente como antiarrítmico, mientras que el enantiómero(R), es más potente en la producción de efectos ionotrópico.
Indometacina	Solo el enantiómero(S) tiene actividad antiinflamatoria.
α -Metildopa	Solo el enantiomero(S) produce hipotensión y solo este inhibe a la aminodescarboxilasa.
Nicotina	El enantiómero (R) es sustrato para la N-metilación mientras que el enantiómero (S) es un inhibidor competitivo.

En la época actual el estudio tridimensional de los fármacos se realiza por varios métodos; por ejemplo, para elucidar la configuración absoluta se utiliza la cristalografía de rayos-X; desde la década pasada la espectroscopia de RMN ha tenido en gran desarrollo y es utilizada, para determinar conformeros que coexisten en solución, también el análisis conformacional de un compuesto puede ser llevado a cabo desde un punto de vista teórico.

Para el análisis conformacional teórico existen 2 grupos de métodos;

II.5.1 MÉTODOS DE MECÁNICA MOLECULAR O DE CAMPO DE FUERZA AUTOCONSISTENTE

Estos métodos calculan la estructura y la energía de las moléculas basados en los principios de la mecánica clásica. Es decir, las moléculas se consideran como un conjunto de átomos cuyo comportamiento se puede explicar con las leyes de la mecánica clásica. Por ejemplo, si consideramos a una molécula de dos átomos, estos son considerados como dos esferas que se encuentran unidas por un resorte.



Un campo de fuerza es usado para calcular la energía y geometría de la molécula^{14,15,16,17,18,19}. Este es considerado como una colección de tipos de átomos, parámetros y ecuaciones. En un campo de fuerza, una estructura dada puede tener varios tipos de átomos, por ejemplo, puede tener átomos de carbono con hibridación sp , sp^2 y sp^3 , el campo contiene parámetros para esos diferentes tipos de átomos. La energía total de la molécula es dividida en varias partes llamadas ecuaciones de energía potencial. En estas ecuaciones se realiza el cálculo independiente y se asume que proporcionan la energía total de la molécula. Algunos ejemplos de estas ecuaciones son para las energías asociadas al alargamiento y estrechamiento de los enlaces, deformación de los ángulos de enlaces, torsión a través de enlaces y las interacciones de van der Waals. Todas estas ecuaciones definen la energía potencial superficial de una molécula.

$$E_T = E_a + E_d + E_t + E_{vdw}$$

Donde :

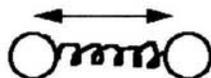
E_T = Energía total

E_a = Energía de alargamiento

E_d = Energía de torsión

E_{vdw} = Energía de van der Waals

Cuando un enlace es contraído o alargado la energía aumenta. Esta energía del enlace esta determinada por una ecuación similar a la descrita por la ley de Hook para un resorte, excepto que un término cúbico es agregado.



$$Ea = 143.88 \frac{Ks}{2} (l - l_0)^2 (1 - 2(l - l_0))$$

Donde

Ks es la constante de fuerza en $\mu\text{din}/\text{Å}$

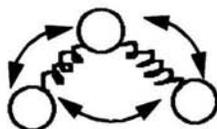
l_0 es la longitud inicial del enlace en Å

l es la distancia final del enlace en Å

143.88 es un factor para convertir las unidades a kcal/mol

Para un enlace típico C-C en alcanos $Ks = 4.4 \mu\text{din}/\text{Å}$ y $l_0 = 1.523 \text{ Å}$

Algo similar se observa cuando se produce una deformación de un ángulo de enlace a partir de su estado basal, la energía se ve incrementada.



$$E_d = 0.21914k_\theta (\theta - \theta_0)^2 (1 + 7 \times 10^{-8} (\theta - \theta_0)^4)$$

Donde

k_{θ} es la constante de fuerza en $\mu\text{din}/(\text{\AA} \text{ rad}^2)$

θ es el ángulo final en grados

θ_0 es el valor inicial del ángulo

0.21914 es un factor de conversión

Para un enlace C-C-C en un alcano el ángulo tiene $k_{\theta} = 0.45 \mu\text{din}/(\text{\AA} \text{ rad}^2)$ y su ángulo es de $\theta_0 = 109.5^\circ$

El tercer termino a considerar es el potencial torsional es decir, la energía asociada con el eclipsamiento de enlaces. Para esto una mezcla de términos en la función de potencial es introducida.

$$E_t = 2.51124 k_s \theta (\theta - \theta_0) [(1 - l_0)_a + (1 - l_0)_b]$$

Donde

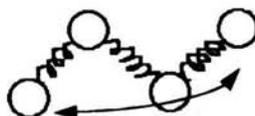
$k_{s\theta}$ es la constante de fuerza en $\mu\text{din}/(\text{\AA} \text{ rad})$

a y b representan los enlaces a un átomo en común

2.51124 es un factor de conversión

Para un ángulo C-C-C en alcanos $k_s = 0.12 \mu\text{din}/(\text{\AA} \text{ rad})$

Las rotaciones intramoleculares requieren energía. Por ejemplo se requiere cierta energía para que el ciclohexano vaya de su conformación de silla a la de bote. El potencial de torsión esta dado por una serie de Fourier.



$$E_{\text{tor}} = \frac{V_1}{2}(1 + \cos \omega) + \frac{V_2}{2}(1 + \cos 2\omega) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\omega)$$

V_1, V_2, V_3 son constantes de fuerza en la serie de fourier en kcal/mol

ω es el ángulo de torsión de 0° a 180°

Para un ángulo de torsión típico en un alcano $V_1=0.20, V_2=0.27, V_3=0.093$

Además se incluyen también los términos correspondientes a las fuerzas de Van der Waals, que son las que representan las interacciones estéricas. Cuando 2 átomos no enlazados son acercados la atracción de Van der Waals entre ellos aumenta (disminuye la energía). Cuando la distancia entre ellos es igual a la suma de sus radios de Van der Waals la atracción es máxima, si son acercados demasiado un fenómeno de repulsión se presenta (aumenta la energía).



$$E_{vdW} = \epsilon \left[2.90 \times 10^5 \exp\left(-12.50 \frac{r_0}{r_v}\right) - 2.25 \left(\frac{r_v}{r_0}\right)^6 \right]$$

Donde

ϵ es un parámetro de energía

r_v es la suma de los radios de Van der Waals de los átomos interactuantes

r_0 es la distancia entre los centros interactuantes

Para interacción C-C $\epsilon = 0.044$, para interacción C-H $\epsilon = 0.046$

La idea fundamental de estos métodos es suponer que todas estas funciones pueden ser transferidas de una molécula a otra, es decir, que un tipo de enlace mantendrá todas sus características en todo un grupo de moléculas. La estructura final corresponde a la de mínima energía.

La mecánica molecular usualmente da buenos resultados para distancias de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros de estructuras moleculares pequeñas, para las cuales el método se ha parametrizado. Estos métodos se diferencian de los mecánico cuánticos, en que los de MM no toman en cuenta a los electrones presentes en la molécula

II.5.2 MÉTODOS MECÁNICO CUÁNTICOS

En estos métodos la distribución tridimensional de los electrones alrededor del núcleo es muy importante. De manera general el momento de los núcleos se mantiene fija (aproximación de Born-Oppenheimer) para cada molécula cuya función de onda electrónica se desea obtener. Estos no solo proporcionan las conformaciones preferidas, sino también una distribución de cargas, propiedades fisicoquímicas, entre las que podemos mencionar;

-Energía total: la energía total de una molécula es la suma de la energía electrónica y la de las repulsiones núcleo-núcleo y electrón-electrón.

-Calor de Formación: este es definido como la entalpía de la reacción de los elementos en su estado estándar para dar lugar al compuesto. El estado estándar de cada elemento es por lo general la forma más estable de dicho elemento a 25 °C y 1 atmósfera de presión. Los calores de formación estándar ΔH_f° se obtienen, en algunos casos, de forma directa haciendo uso de un calorímetro, aunque en la mayoría de las veces se obtienen indirectamente por los calores de combustión.

-Densidad electrónica: considerada como la probabilidad de que un electrón sea encontrado en una pequeña región de espacio.

-Momento dipolar: el cual es un vector que da la medida de la magnitud del desplazamiento de carga y se define como: $\mu = d e$, en la cual d es la distancia de separación de las cargas de magnitud e cada una, positiva y negativa.

-Potencial de ionización (PI): se define como la energía necesaria para extraer un electrón de una molécula que se encuentra en estado gaseoso. El primer potencial de ionización se refiere al electrón menos unido, es decir el más externo, a la molécula. Estos son importantes ya que su valor corresponde, en forma aproximada a la energía del orbital molecular más alto (HOMO) del sistema en cuestión

Estos métodos se dividen en métodos a primeros principios (*ab initio*) y semiempíricos. Los primeros tratan de resolver la ecuación de Schrodinger:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

empleando el operador Hamiltoniano completo (de energía potencial y cinética). Los métodos semiempíricos emplean aproximaciones para la obtención de valores de energía haciendo uso solo de los orbitales de valencia, si se considera que los orbitales internos no intervienen en una unión.

Los métodos mecánico cuánticos se rigen en base a los siguientes principios:

-Las interacciones electrón-electrón y electrón-núcleo son explícitas. Las interacciones se rigen por las cargas nucleares y electrónicas (energía potencial) y por los movimientos de los electrones.

Los primeros métodos semiempíricos de orbitales moleculares denominados CNDO²¹ (*Complete Neglect of Differential Overlap*), INDO²² (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*) y NDDO²³ (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*) fueron desarrollados por J. A. Pople y colaboradores²⁰. El objetivo de los mismos es el de imitar los resultados obtenidos con los *ab initio* Dewar y colaboradores^{24,25,26}, desarrollan MINDO/3 (*Modified Intermediate Neglect of Differential Overlap*) en tres etapas sucesivas. Esto con el objetivo de reproducir de manera precisa los resultados experimentales. Con estas tres versiones de MINDO es posible hacer aproximaciones aceptables de calores de atomización, geometría, momentos dipolares, potenciales de ionización y de constantes de fuerza.

En 1977 Dewar y Thiel²⁷ introducen el método MNDO, debido a que observaron que MINDO/3 no podía reproducir adecuadamente las interacciones entre pares de electrones libres

Para corregir errores de MNDO se desarrollo AM1²⁸ (Austin Model 1), el cual es confiable para hidrocarburos.

Algunas características de los resultados obtenidos con el método AM1 son:

1.-Geometría Molecular²⁹; las distancias y ángulos de enlace que se predicen por este método se consideran satisfactorios, siendo el error promedio de 0.050 Å para distancias de enlace, 3.3⁰ para ángulos de valencia y de 12.5⁰ para ángulos diedros.

2.- Cambios de energía³⁰; para un grupo de 607 compuestos se encontró un error promedio de 9.6 kcal/mol, para 106 compuestos con hipervalencia se obtuvo un error de 37.7 kcal/mol. De 88 compuestos estudiados con AM1 y

ab initio utilizando la base 6-31G*, se encontró que el valor promedio fue de 6.7 y 4.3 kcal/mol respectivamente.

3.- Momento dipolar³¹; el error promedio obtenido con AM1 es de 0.35D, lo cual lo convierte en un método bastante confiable.

4.- Energías de ionización³²; para un conjunto de 256 compuestos el error promedio de AM1 fue de 0.61 eV.

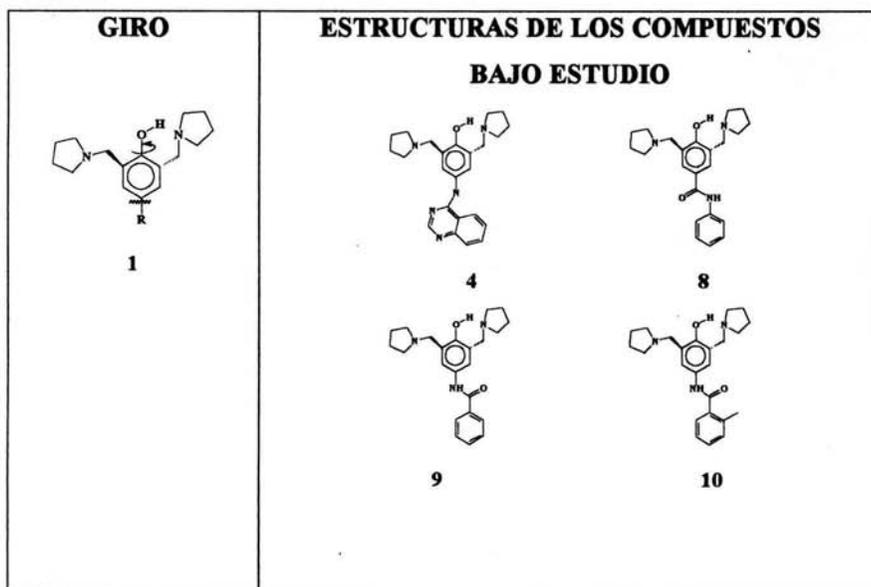
5.- Barreras de rotación³²; se ha encontrado que AM1 produce un error de 38% en el cálculo de dichas barreras, pero comparándolo con el error promedio surgido de los cálculos *ab initio* de 35, 22 y 18 % para 3-21G, 3-21G* y 6-31G*, se les puede considerar como buenas aproximaciones.

RESULTADOS Y DISCUSION

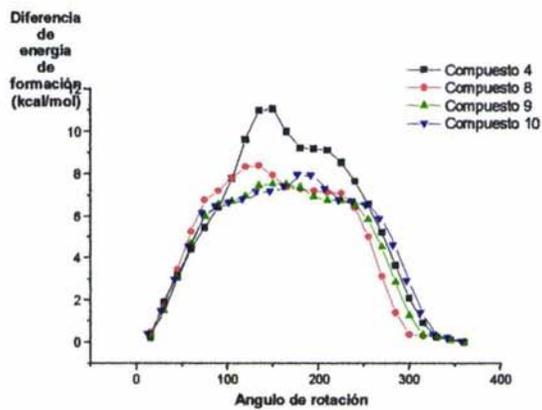
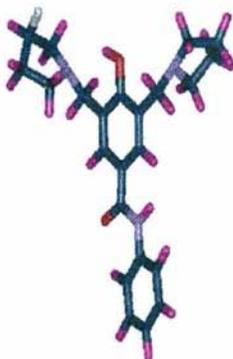
El estudio teórico se inició con la construcción y la determinación de las geometrías más estables mediante el programa PIMMS³³, que utiliza la mecánica molecular mediante el método MM2¹⁵. Las conformaciones de menor energía de cada uno de los compuestos fueron tomadas y se les optimizó nuevamente su geometría en el programa UNICHEM³⁴, con el método AM1. Con el objetivo de determinar que dicha conformación era la de menor energía posible obtenida en este cálculo, se procedió a establecer las barreras de rotación y de conformación de los enlaces indicados en los siguientes esquemas, para cada tipo de compuestos:

ROTACIONES EN DERIVADOS DE LOS 2,6-BIS(1-PIRROLIDINMETIL)FENOLES

CASO I



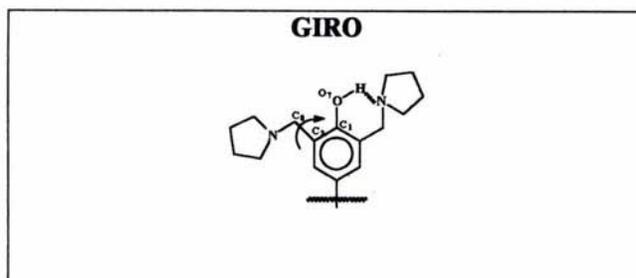
La gráfica 1 muestra los resultados obtenidos para las barreras de rotación entre el C_1-O_7 de los derivados de 1. Como apoyo para la observación, se muestra la figura de la geometría inicial de 8:



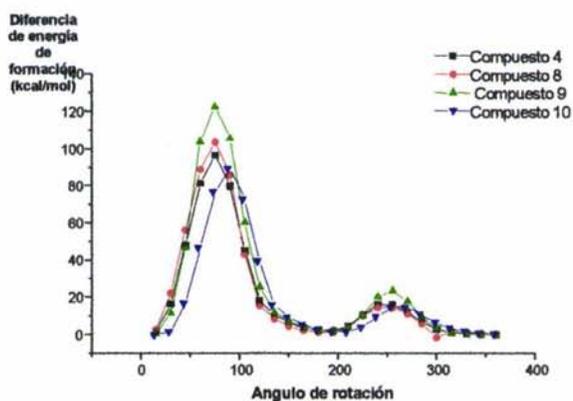
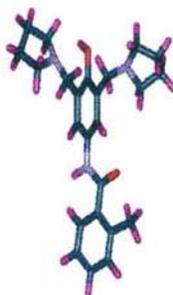
GRAFICA 1

En la gráfica se puede ver que la barrera de rotación del enlace C₁-O₇ para los compuestos **4**, **8**, **9** y **10**, en las cuales se pueden observar solo un mínimo energético; que corresponde a la conformación inicial, que es aquella en donde existe el puente de hidrógeno entre el átomo de H de grupo hidroxilo y al N de unos de los anillos pirrolidínicos. Podemos decir que dicho puente hace que el contenido energético en la molécula se disminuya ya que al anclar al anillo disminuye las posibles interacciones estéricas de este último con alguna otra parte de la molécula. Por otro lado, se observa la aparición de un máximo energético cuando se ha dado un giro de 135° en **4,8** y **9**, el máximo aparece cuando se ha dado un giro de 180° en **10**. Este máximo indica que el posible puente de hidrógeno entre el átomo de N de uno de los anillos de pirrolidina y el átomo de H del grupo hidroxilo, debe ser una interacción fuerte en las moléculas bajo estudio y por lo tanto esta presente en cada uno de los compuestos. Se puede observar también que los máximos energéticos indican que la changrolina (**4**) es el compuesto que forma el puente de hidrógeno más fuerte ya que su máximo es de 11.061 kcal/mol. En esta rotación se puede ver la energía del puente de hidrógeno, que es el máximo necesario para romper este tipo de interacción. Tales energías están entre el rango reportado³⁵ 3-6 kcal/mol para el mantenimiento de dicha interacción (OH-----N).

CASO II

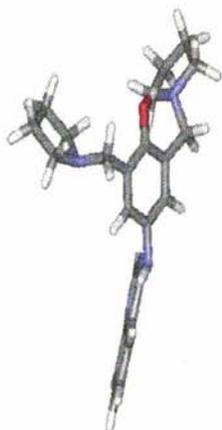


Las barreras de rotación para el enlace C₂-C₈, en estos derivados, que son las correspondientes al anillo libre de puente de hidrógeno se muestran en la gráfica 2, mostrándose para una mejor observación la conformación correspondiente a la geometría inicial de 10.



GRÁFICA 2

En la gráfica se observa la existencia de dos mínimos energéticos para cada uno de los compuestos bajo estudio, el primero de ellos correspondiente a la conformación inicial y el segundo cuando el ángulo se ha girado 195° . Cuando se ha dado este giro, el anillo libre del puente de hidrógeno, se encuentra del mismo lado que el que está formando el puente de hidrógeno, tomando como referencia el plano que forma el anillo de benceno del fenol. Para tener una mejor idea de la geometría de este segundo conformero menos energético, se muestra la imagen correspondiente en la changrolina 4.



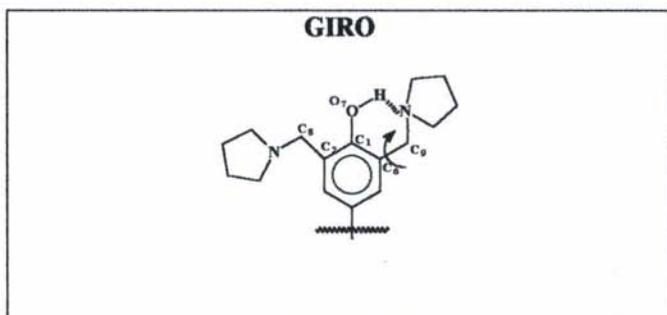
Como este segundo mínimo es correspondiente a una rotación, a los conformeros correspondiente se les realizó una optimización completa, con la finalidad de descartar la posibilidad de una conformación menos energética que la inicial. Los resultados obtenidos de esta optimización muestran que la diferencia de energía entre los conformeros de estos dos mínimos energéticos está entre un rango de 0-3 kcal/mol, lo cual se puede observar en el siguiente cuadro:

COMPUESTO	PRIMER MINIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	SEGUNDO MINIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIA (kcal/mol)
4	54.59	56.787	2.197
8	-26.17	-25.641	0.529
9	-23.99	-23.792	0.198
10	-30.57	-30.523	0.047

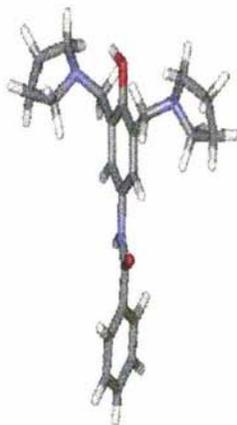
Los anteriores resultados nos indican que el anillo se puede encontrar en el mismo lado o de lado opuesto con respecto al plano que formaría el anillo del fenol y con respecto al lado donde se encuentra el anillo que se halla formando el puente de hidrógeno, lo que nos llevaría a pensar que en la realidad estos dos conformeros se hayan distribuidos equitativamente, es decir en una relación de 50:50, situación que pudiera ser importante en el caso de la existencia de un sitio de reconocimiento quiral.

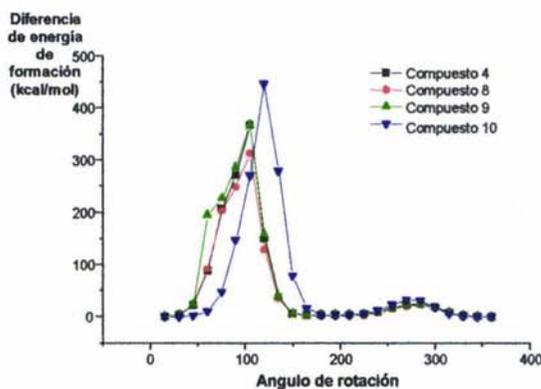
Por lo que respecta a los dos máximos observados, el primero esta cuando el ángulo se ha girado 75° para los compuestos **4**, **8** y **9** y 90° para el compuesto **10** y el segundo cuando el ángulo se ha girado 250° . El primero de dichos máximos se debe a que existe un impedimento estérico importante entre los hidrógenos del metilo que conecta al anillo pirrolidínico con el anillo de benceno y el hidrógeno en la posición 3 del anillo de benceno, ya que por ejemplo en **4**, se encuentran a una distancia de 2.30 Å. El segundo se debe a la interacción entre el mismo hidrógeno en la posición 3 del anillo de benceno y los hidrógenos de la posición 2 del anillo pirrolidínico.

CASO III



Las barreras de rotación para el enlace C_6-C_9 , que es el correspondiente al anillo que forma el puente de hidrógeno, se muestran en la gráfica 3, para una mejor observación, se muestra la geometría inicial de **9**:





GRAFICA 3

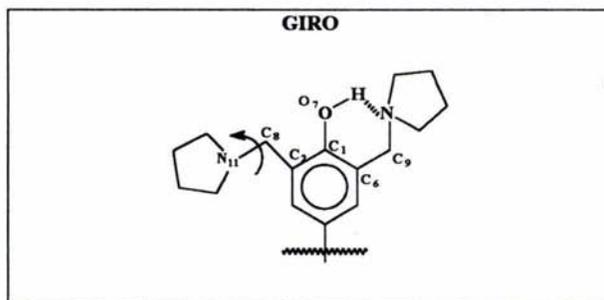
Podemos notar que en esta rotación el comportamiento de los compuestos es similar, además de la presencia de dos mínimos energéticos, el primero corresponde a la conformación inicial y el segundo cuando el ángulo se ha girado 180° , donde la diferencia energética es de 2 a 4 kcal/mol por encima del primer mínimo energético. Como este segundo mínimo corresponde a una rotación se realizaron las optimizaciones de los mismos con la finalidad de descartar un conformero de menor energía que el inicial. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro:

COMPUESTO	PRIMER MÍNIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	SEGUNDO MÍNIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGÍAS (kcal/mol)
4	54.59	58.252	3.662
8	-26.17	-23.158	3.012
9	-23.99	-21.690	2.3
10	-30.57	-26.752	3.818

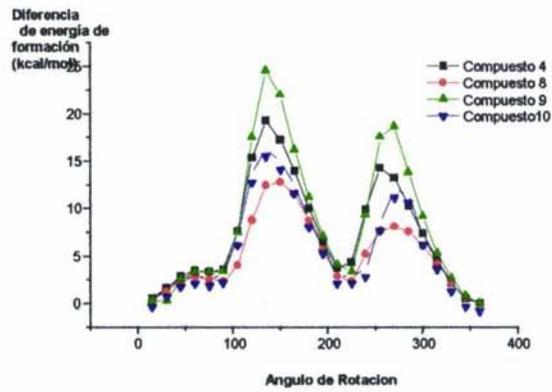
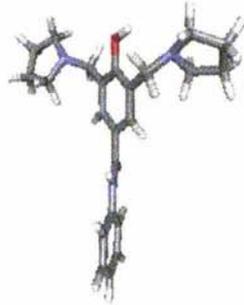
De acuerdo al cuadro anterior, la energía de este segundo mínimo es superior que el inicial, con lo que se puede reafirmar que el puente de hidrógeno en estas moléculas es una interacción existente pues los cálculos realizados así nos lo demuestran.

Por lo que respecta los dos máximos observados, el primero de ellos aparece cuando el ángulo se ha girado 105° para los compuestos 4,8 y 9 y de 120° para el compuesto 10. El primero de ellos se debe a la interacción estérica de los hidrógenos en la posición 2 del anillo pirrolidínico con el hidrógeno del grupo hidroxilo y el segundo, de estos mismos hidrógenos de la posición 2 en el anillo pirrolidínico con el hidrogeno de la posición 3 del anillo de benceno.

CASO IV

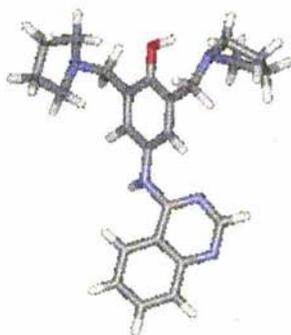


Las barreras de rotación del enlace C₈-N₁₁ se muestran en la gráfica 4, para una mejor observación se muestra la figura correspondiente a la conformación inicial de 8:



GRAFICA 4

En la gráfica podemos apreciar la existencia de dos máximos y dos mínimos. Los primeros se observan cuando el ángulo se ha girado 135° y 270° para **8**, **9** y **10**, mientras que para **4** estos se observan cuando el ángulo se ha girado 135° y 255° respectivamente. Estos máximos se deben a interacción estérica entre uno de los hidrógenos de la posición 2 del anillo pirrolidínico con el hidrógeno en la posición 3 del anillo de benceno, ya que la distancia de interacción entre ambos es de 2.39 \AA . Por lo que respecta a los dos mínimos, entre los cuales existe una diferencia entre $2\text{-}3 \text{ kcal/mol}$, corresponden a la conformación inicial y cuando el ángulo se ha girado 210° para **4** y **10**, y cuando el ángulo se ha girado 225° para los compuestos **8** y **9**. En este segundo mínimo se puede observar que las interacciones entre los hidrógenos del anillo pirrolidínico y del benceno ya no son de importancia puesto que la distancia entre ellos es relativamente grande, pues dicha es de 2.7 \AA . Para observar mejor se tiene a continuación la figura que representa a este segundo conformero menos energético en **4**:

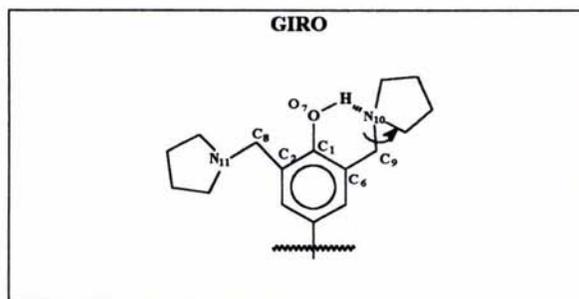


Como este segundo mínimo proviene de una rotación se procedió a optimizar cada segundo mínimo con la finalidad de descartar algún conformero menos energético que el inicial, cuyos resultados se muestran en el siguiente cuadro:

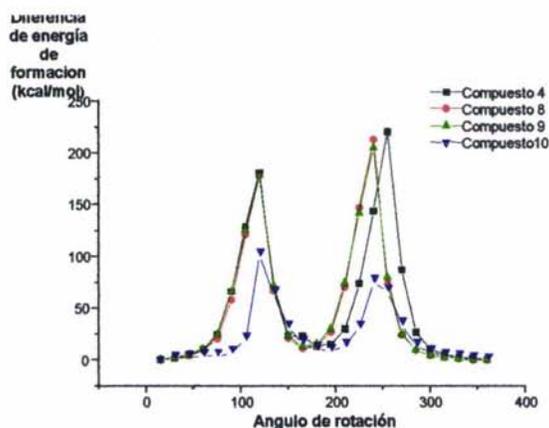
COMPUESTO	CONFORMERO INICIAL (kcal/mol)	SEGUNDO MINIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIAS (kcal/mol)
4	54.59	54.071	0.519
8	-26.17	-27.174	-1.004
9	-23.99	-25.745	-1.755
10	-30.57	-32.11	-1.54

En la tabla se establece que segundo mínimo energético no difiere mucho de aquel inicial, pero su energía, según los resultados, es ligeramente menor, lo que nos llevaría a pensar en la posibilidad de una distribución equitativa 50:50 entre ambos conformeros, lo cual pudiera ser importante para el caso de que se requiera un reconocimiento quiral.

CASO V



Las barreras de rotación para el enlace C₉-N₁₀ se muestran en la gráfica 5:



GRAFICA 5

Podemos observar la existencia de dos máximos y dos mínimos. Los primeros corresponden cuando el ángulo se ha girado 120° para todos los compuestos. Estos máximos se deben a fuertes interacciones estéricas entre los hidrógenos de la posición 2 y 5 del anillo pirrolidínico y el hidrógeno del grupo hidroxilo del fenol ya que en este ángulo la distancia entre ambos es de 2.22 Å.

Por lo que respecta a los dos mínimos, estos corresponden a la conformación inicial y el segundo cuando el ángulo se ha girado 165° para el compuesto 9, de 180° para los compuestos 4, 8 y 195° para 10. Con la intención de descartar un conformero menos energético, se procedió a optimizar estos segundos mínimos energéticos, obteniéndose los resultados que se muestran en la siguiente tabla:

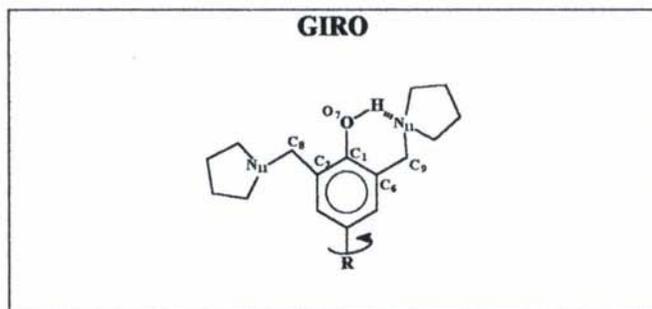
COMPUESTO	CONFORMERO INICIAL (kcal/mol)	SEGUNDO MINIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIAS (kcal/mol)
4	54.59	55.232	1.358
8	-26.17	-25.265	0.905
9	-23.99	-23.777	.227
10	-30.57	-26.882	3.688

La tabla nos dice que en ningún caso se obtuvo un conformero menos energético que el inicial. Aunque la diferencia entre algunos de ellos no es tan grande, si embargo se considera difícil que estos puedan existir ya que por la disposición espacial se puede observar que es muy probable que existan interacciones estéricas importantes. Para mostrar lo antes dicho se muestra la conformación para 4:

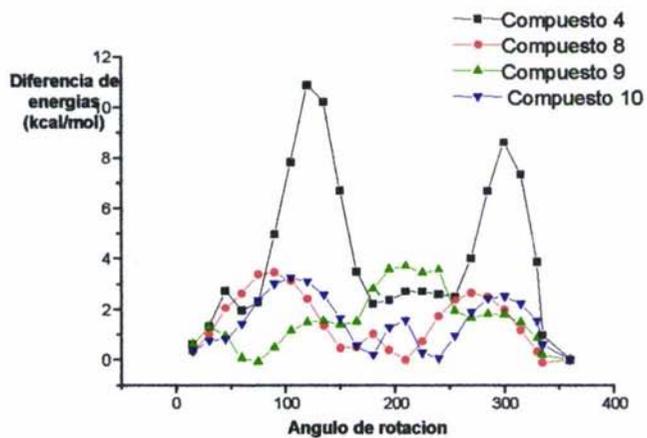


Como se puede observar los hidrógenos en la posición 2 y 5 del anillo piperidínico están a una distancia relativamente pequeña por lo que es muy probable que estén interaccionando entre ellos. Por lo que se hace difícil que esta conformación se pueda ver favorecida.

CASO VI



Las barreras de rotación del enlace C₄-R se muestran en la gráfica 6:

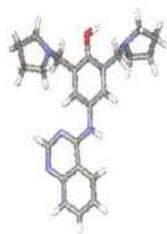


GRAFICA 6

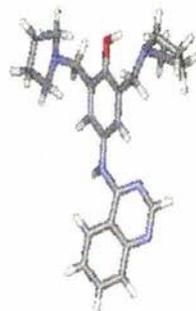
La gráfica nos muestra que el comportamiento es muy irregular cuando se hace girar este enlace, aquí la rotación es prácticamente libre, ya que se puede observar que entre los máximos y mínimos que se presentan en 8, 9 y 10, la diferencia energética es mínima. Solo en 4 se observa una diferencia considerable entre los máximos y mínimos presente. Se ve que en los primeros mencionados aparece cuando menos un segundo mínimo para cada caso; para 8, este segundo mínimo aparece cuando el giro que se ha dado es de 210°, para 9, cuando el giro es de 75°, en 10 aparece cuando el giro es de 240°. En cuanto a 4, ese segundo mínimo aparece cuando el giro es de 180°, para descartar conformero menos energético que el inicial, se procedió a la optimización de estos segundo mínimos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

COMPUESTO	CONFORMERO INICIAL (kcal/mol)	SEGUNDO MÍNIMO ENERGÉTICO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIAS (kcal/mol)
4	54.59	18.888	-33.718
8	-26.17	-23.285	2.865
9	-23.99	-48.198	-24.208
10	-30.57	-56.386	-19.816

Como se observa en la tabla, al optimizar los conformeros correspondientes a los segundos mínimos, se encontró que estos contienen menos energía que los iniciales en los compuestos 4, 9 y 10, mientras que en 8 la diferencia no es tan grande. Podemos mencionar que por lo que se ve en 4 esta diferencia de energía se debe a que el hidrógeno de la posición 3 del anillo del fenol y el del que se encuentra unido al átomo de nitrógeno que conecta al fenol con la quinazolina, están alejados de manera que ya no existen interacciones estéricas entre ellos, cosa que si se presenta en la conformación inicial. Para mostrar lo anterior se muestran ambas conformaciones:

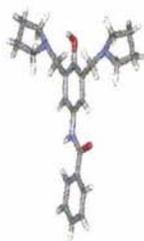


CONFORMERO INICIAL

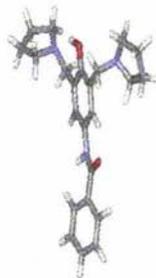


SEGUNDO MINIMO

Por lo que respecta al **9**, en esta segunda conformación se puede observar una interacción entre el oxígeno del carbonilo de la amida interconectante y el hidrógeno de la posición 3 del anillo del fenol, ya que la distancia entre ambos es de 1.9147 Å, mientras que en el inicial es de 2.1206 Å, lo que nos permite deducir que esta es la responsable de que este segundo mínimo sea menor que el conformero inicial. Para observar mejor esta hipótesis, mostramos a los dos conformeros de **9**:

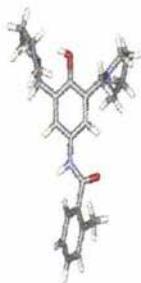


CONFORMERO INICIAL

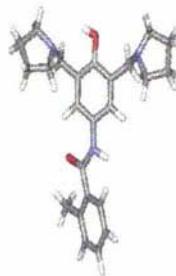


SEGUNDO MINIMO

Cuando se optimizó **10**, este segundo mínimo se encontró una gran diferencia con respecto al inicial, aunque aquí aparentemente no se debe a que se produzca alguna interacción, si no que solamente es una conformación mas estable, para una mejor observación se muestran ambos conformeros:



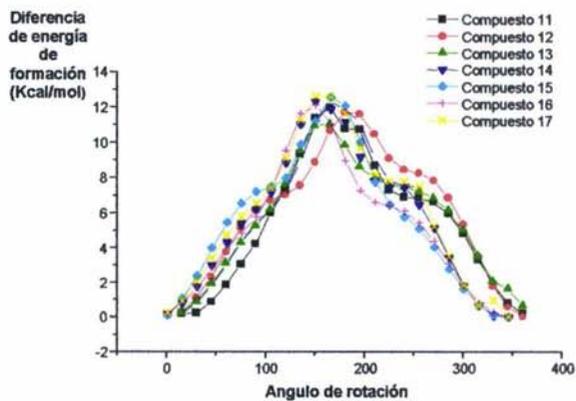
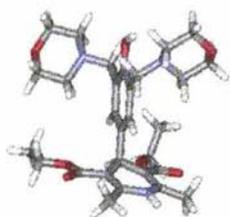
CONFORMERO INICIAL



SEGUNDO MINIMO

Este análisis nos permite visualizar que la conformación inicial de la cual partimos para los compuestos **4**, **9** y **10** no es la de menor energía ya que los resultados que arroja este último enlace que se hizo girar, nos indica que aparecen conformaciones menos energéticas que son las que se muestran para cada caso.

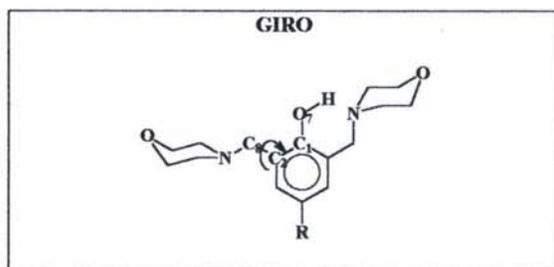
Las barreras de rotación del enlace C_1-O_7 en los derivados bis(morfolinmetil)fenoles se muestran en la gráfica 7, para una mejor observación se muestra la conformación inicial para 11:



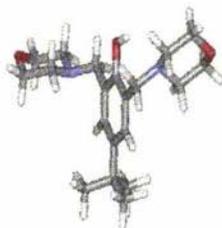
GRAFICA 7

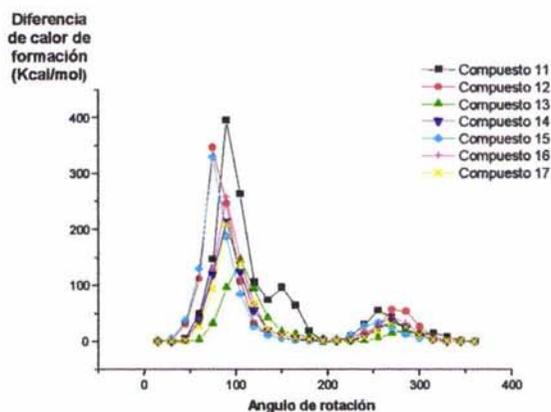
En la grafica 7 se nota la existencia de solo un mínimo energético, el cual es el correspondiente a la conformación inicial. Se observa que el posible puente de hidrógeno presente, es una interacción lo suficientemente fuerte, ya que la barrera de rotación tiene un máximo por encima del establecido para un puente de hidrogeno H---O, que es de 3-6 kcal/mol. Por el valor observado podemos suponer que esta interacción es de una fuerza parecida en todos los compuestos bajo estudio.

CASO II



Las barreras de rotación del enlace C_2-C_8 en estos derivados se muestran en la grafica 8, además se muestra la conformación inicial de 12:





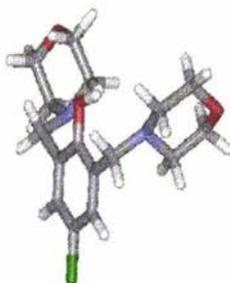
GRAFICA 8

En esta gráfica se observan la presencia de dos mínimos energéticos en cada uno de los compuestos bajo estudio, el primero corresponde a la conformación inicial y el segundo cuando se ha dado un giro de 195° . Para descartar algún conformero de menor energía se procedió a optimizar estos segundos mínimos obteniéndose los resultados que se muestran en la siguiente tabla;

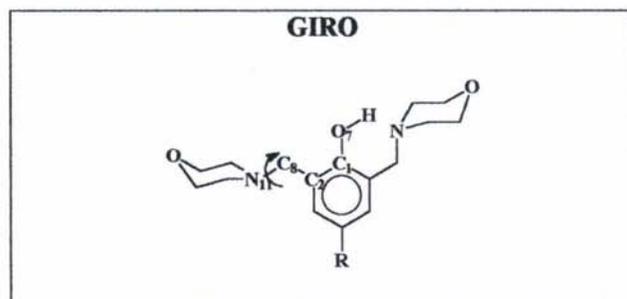
COMPUESTO	CONFORMERO INICIAL (kcal/mol)	SEGUNDO MINIMO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIAS (kcal/mol)
11	-252.99	-251.936	1.054
12	-124.721	-124.318	0.403
13	-108.404	-107.321	1.083
14	-113.284	-111.638	1.246
15	-95.70	-94.094	0.606
16	-145.503	-139.224	6.279
17	-67.40	-68.506	-1.106

Como se observa las diferencias entre ambos conformeros es mínima en el caso de los compuestos **11**, **12**, **13**, **14**, **15** y **17**, lo que nos llevaría a pensar en la posibilidad de que, como en el caso de la changrolina y sus derivados, el anillo morfolínico, libre del puente de hidrógeno, este se encuentre a ambos lados del plano de referencia, que es el anillo del fenol, y pensar en la posibilidad de una distribución 50:50, lo que debe ser importante para aquellos casos de reconocimiento quiral. Por lo que respecta a **16** solo parece que se tiene una conformación más estable pues no se ve que se haya eliminado algún tipo de interacción importante con respecto al conformero inicial.

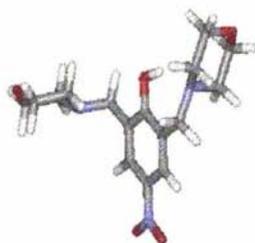
Por lo que respecta al máximo encontrado, podemos decir que este se debe básicamente a efectos estéricos entre uno de los hidrógenos de la posición 3 del anillo morfolínico y el grupo hidroxilo del fenol. Para tener una mejor idea se muestra el segundo conformero en **13**.

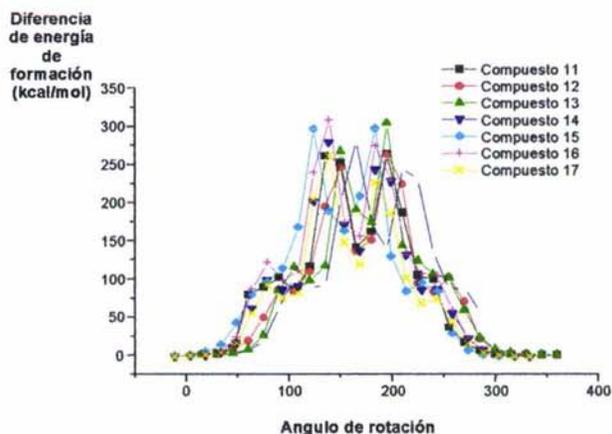


CASO III



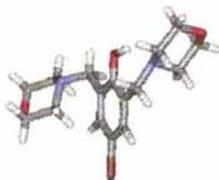
Las barreras de rotación del enlace C_8-N_{11} se muestran en la gráfica 9, también se muestra la conformación inicial de 14;





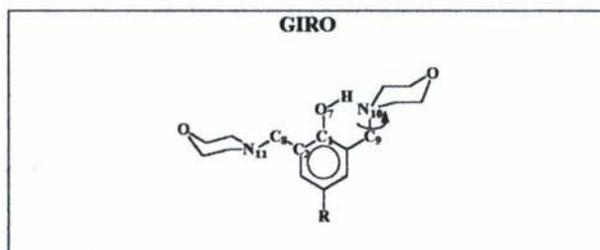
GRAFICA 9

Podemos observar que el comportamiento de los compuestos bajo estudio es similar, notándose la existencia de solo un mínimo energético que es la conformación inicial. Se ve que existen varios máximos los cuales son debidos a fuertes interacciones estéricas entre los hidrógenos de la posición 3 del anillo de fenol y los hidrógenos en las posiciones 3 y 5 de anillo morfolínico que esta girando. Para observar mejor esta situación mostramos el conformero en 15 que corresponde al primer máximo:

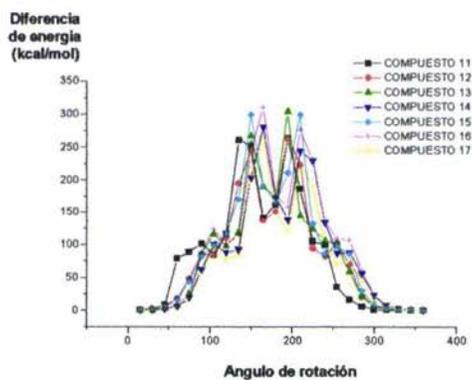
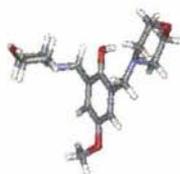


Ya que como podemos ver estos hidrógenos se encuentran a una distancia cercana, que para el caso de 15, en este primer máximo es de 1.1567 Å.

CASO IV

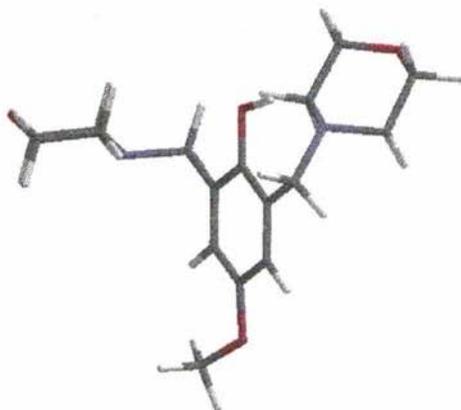


Las barreras de rotación del enlace C_9-N_{10} se muestran en la gráfica 10, mostrándose la conformación inicial de 16;



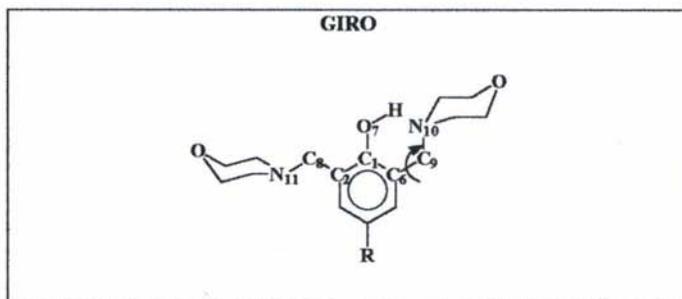
GRAFICA 10

Al igual que en la gráfica anterior, en esta se observa la existencia de un sólo mínimo, el cual, es correspondiente a la conformación inicial y los máximos son consecuencia de las interacciones estéricas entre el hidrógeno del grupo hidroxilo del fenol y los hidrógenos en la posición 3 y 5 del anillo morfolínico. Pues al realizar el giro, la distancia entre ellos es relativamente corta, por lo que se presentan estos máximos. Para ejemplificar esto, se muestra la conformación para este primer máximo en el caso de 16, donde la distancia entre dichos hidrógenos es prácticamente igual a cero:

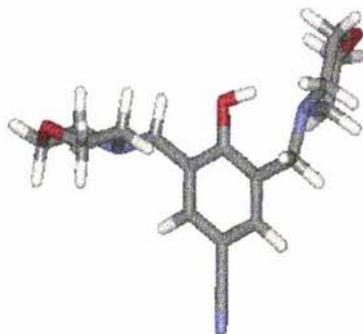


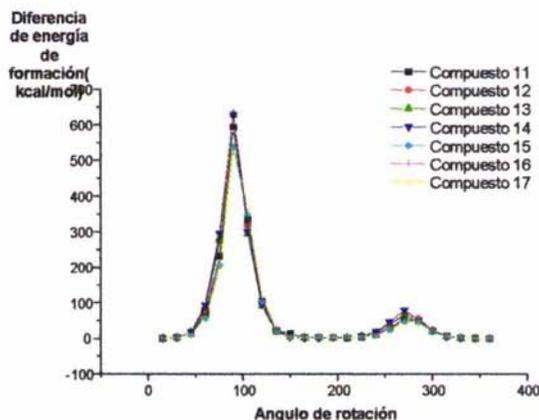
En esta conformación se puede observar que los hidrógenos están tan cerca que se presentan un gran impedimento estérico lo que explica la aparición de este máximo.

CASO V



Las barreras de rotación para el enlace C_6-C_9 de los derivados bis(morfolinmetil)fenoles se muestran en la gráfica 11 y además la conformación inicial de 17:





GRAFICA 11

La gráfica muestra la existencia de dos máximos y dos mínimos. Los primeros se encuentran cuando el ángulo se ha girado 90° y el segundo cuando se ha girado 270° . El primero de ellos se presenta ya que existe la interacción entre uno de los hidrógenos de la posición 3 del anillo morfolínico y el hidrógeno del grupo hidroxilo, el segundo de ellos aparece al existir una interacción de los hidrógenos antes mencionados del anillo morfolínico y el hidrógeno de la posición 3 del anillo de fenol. Para una mejor observación se muestran los conformeros para cada uno de estos máximos en 17;



Los mínimos corresponden a la conformación inicial y cuando el ángulo se ha girado 180° . Como este segundo mínimo es producto de una rotación se procedió a optimizar estos segundos mínimos, los resultados se muestran en la siguiente tabla:

COMPUESTO	CONFORMERO INICIAL (kcal/mol)	SEGUNDO MINIMO (kcal/mol)	DIFERENCIA DE ENERGIAS (kcal/mol)
11	-252.99	-258.984	-5.994
12	-124.721	-124.058	0.663
13	-108.404	-107.786	0.618
14	-113.284	-109.540	3.744
15	-95.70	-93.638	2.062
16	-145.503	-138.471	7.032
17	-67.40	-65.899	1.501

Como se observa en la tabla, en el caso del compuesto 11, este segundo mínimo es menos energético que el inicial, lo que nos puede llevar a pensar en la posibilidad de que este sea la conformación existente en la realidad, ya que la diferencia de energía es relativamente considerable. Por lo que se puede observar respecto a los demás compuestos, vemos que en el caso de 16, el inicial es el conformero menos energético ya que este segundo mínimo es más energético que el inicial.

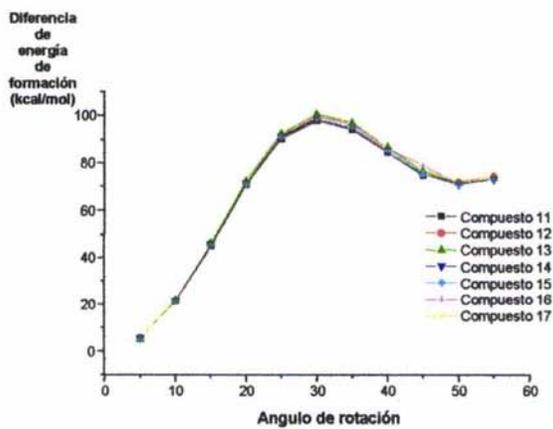
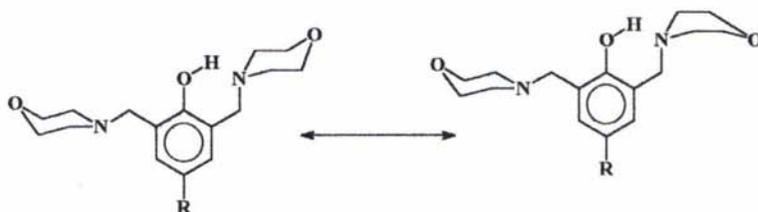
Para los restantes, la diferencia entre cada uno de los conformeros, inicial y el segundo mínimo, es muy pequeña lo que nos permite suponer la posible existencia de ambos conformeros en una relación 50:50 para cada caso

Con esta barrera de rotación podemos confirmar que el puente de hidrógeno que este presente en cada uno de estos compuestos bajo estudio, es una interacción fuerte en cada uno de ellos.

CASO VI

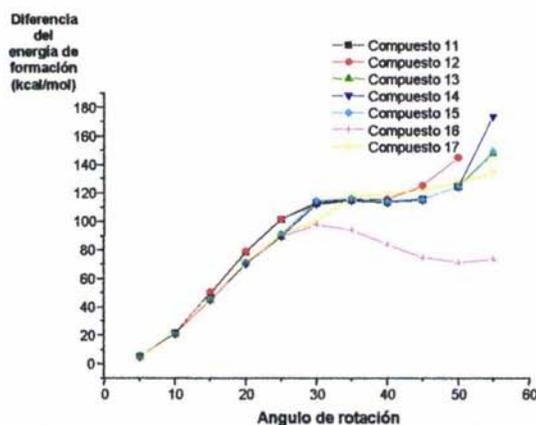
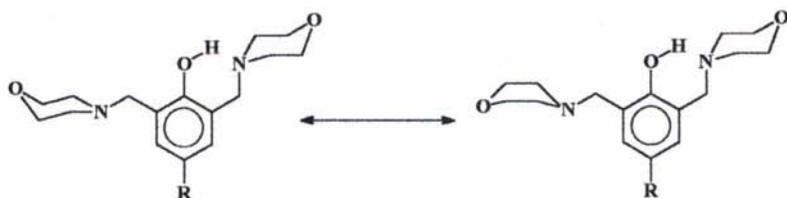
Las barreras de conformación para los dos anillos morfolínicos de los derivados bis(morfolinmetil)fenoles se muestran en las gráficas 12 y 13:

a) Barrera de conformación del anillo que forma el puente de hidrógeno:



GRAFICA 12

b) Barrera de conformación del anillo libre del puente de Hidrógeno



GRAFICA 13

Las dos anteriores gráficas nos demuestran que solo puede existir una conformación de los anillos morfolinicos. En las cuales solo se observa la existencia de un mínimo, que corresponde a la conformación inicial en la que los anillos presentan una conformación de silla. Esta característica concuerda con lo reportado para el 4-Bromo-2,6-bis(morfolinmetil)fenol³⁶. Con esto podemos afirmar que los anillos adquieren la conformación de silla.

Los resultados de las propiedades fisicoquímicas obtenidas en este cálculo se presentan en la siguientes tablas.

TABLA

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DERIVADOS 2,6-BIS(PIRROLIDINMETIL)FENOLES			
COMPUESTO	Calor de formación kcal/mol	Energía total eV	Energía de ionización eV
4	18.888	-4826.29	8.461
8	-26.17	-4605.64	8.649
9	-48.198	-4605.53	8.292
10	-56.386	-4761.36	8.382

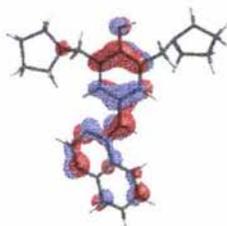
TABLA

PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DE LOS 2,6-BIS(MORFOLINMETIL)FENOLES			
Compuesto	Calor de formación kcal/mol	Energía total eV	Energía de ionización eV
11	-258.984	-7142.112	8.772
12	-124.721	-4377.24	8.879
13	-108.404	-4093.90	9.032
14	-113.284	-4114.38	9.094
15	-95.70	-4585.18	9.309
16	-145.503	-4230.122	8.409
17	-67.40	-4074.81	9.230

De acuerdo al objetivo planteado para la realización de este trabajo se procedió a establecer características que son comunes en los dos conjuntos de compuestos. Nuestro interés se baso también en analizar los orbitales frontera HOMO y LUMO en ambos conjuntos.

En los siguientes esquemas presentamos a los orbitales HOMO de cada uno de los compuestos:

HOMO

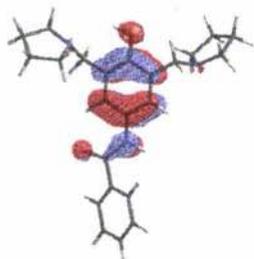


COMPUESTO 4

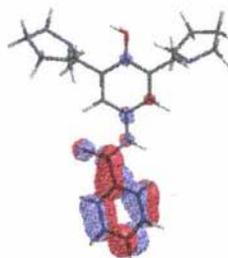
LUMO



COMPUESTO 4



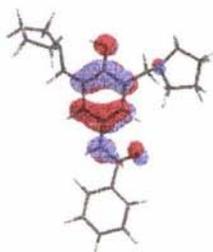
COMPUESTO 8



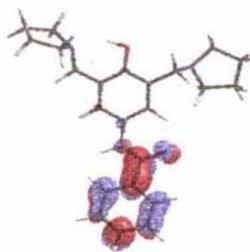
COMPUESTO 8

HOMO

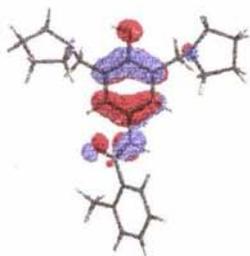
LUMO



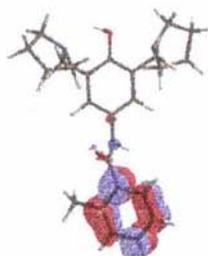
COMPUESTO 9



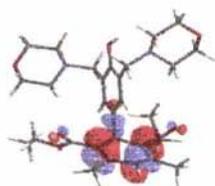
COMPUESTO 9



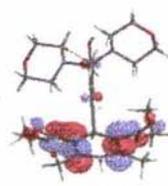
COMPUESTO 10



COMPUESTO 10

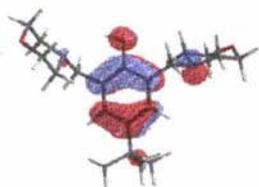


COMPUESTO 11



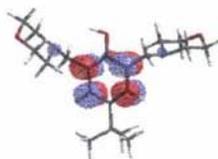
COMPUESTO 11

HOMO

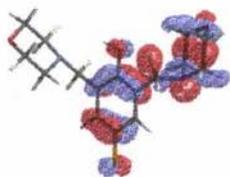


COMPUESTO 12

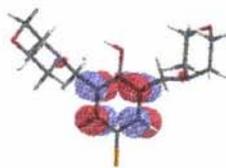
LUMO



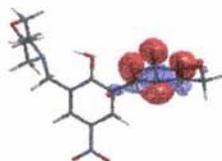
COMPUESTO 12



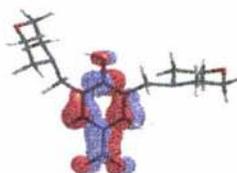
COMPUESTO 13



COMPUESTO 13

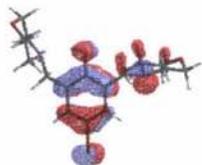


COMPUESTO 14

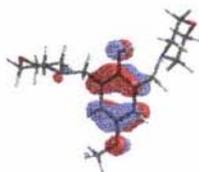


COMPUESTO 14

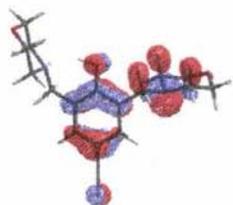
HOMO



COMPUESTO 15

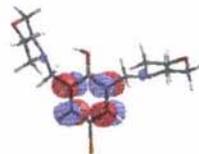


COMPUESTO 16

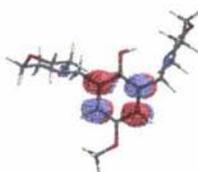


COMPUESTO 17

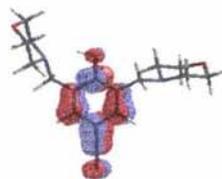
LUMO



COMPUESTO 15

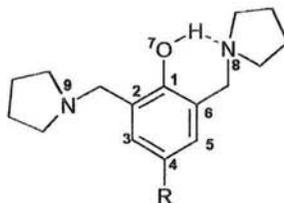


COMPUESTO 16



COMPUESTO 17

Las graficas anteriores representan el HOMO y LUMO para cada compuesto bajo estudio. En lo que se refiere al HOMO en el grupo de la Changrolina y sus derivados se encontró que hay una región, que contribuye en forma importante a dicho orbital, en los compuestos 4,8 y 10.

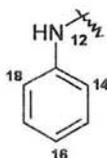


Dicha región esta conformada por los C_1 , C_2 , C_6 , O_7 , N_9 , los datos se resumen la siguiente tabla:

COMPUESTO	CONTRIBUCION AL HOMO DE C_1, C_2, C_6, O_7, N_9 (%)	ORDEN DE ENLACE N_8-H
4	34.53	0.00216
8	42.62	0.00204
10	42.54	0.00204

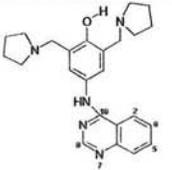
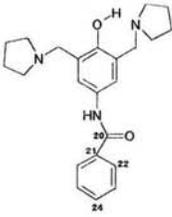
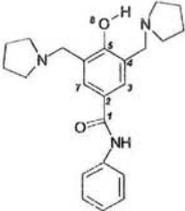
Sin embargo, para el compuesto 9, la región que más contribuye al HOMO no es similar a los tres anteriores ya que esta se encuentra en el anillo de benceno unido al átomo de nitrógeno de la amida en la posición 4 del anillo del fenol, siendo los átomos que más contribuyen los que se muestran en la figura siguiente:

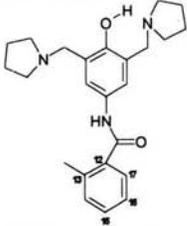
Cuyos datos se resumen a continuación:



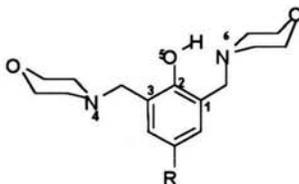
COMPUESTO	CONTRIBUCION AL HOMO DE N ₁₂ , C ₁₄ , C ₁₆ , C ₁₈ (%)
9	74.65

Por lo que respecta al LUMO las regiones que más contribuyen a este orbital varía entre los mismos, aunque en el caso de los compuestos 4, 8 y 10 esta se encuentra en la parte aromática que se halla unida al sustituyente en la posición 4 del anillo del fenol, mientras que en el compuesto 8 esta se halla en el anillo de fenol. Los datos se resumen en el siguiente cuadro:

COMPUESTO	ATOMOS CON MAYOR CONTRIBUCION	% DE CONTRIBUCION
4		78.07
8		65.89
9		87.73

COMPUESTO	ATOMOS CON MAYOR CONTRIBUCION	% DE CONTRIBUCION
10		74.66

Por otro lado, en el orbital HOMO en los bis(morfolinmetil)fenoles se encontró también que hay una región que contribuye en forma importante. Dicha región esta conformada por algunos de los átomos que se muestran en el esquema siguiente:



Cuyos datos se resumen en la siguiente tabla:

COMPUESTO	CONTRIBUCION AL HOMO DE C ₁ , C ₂ , C ₃ , N ₄ Y O ₆ (%)	ORDEN DE ENLACE ENTRE N ₆ --H-O
11	42.3	0.002151
12	51.45	0.002196
13	51.22	0.002465
14	50.68	0.002395
15	49.53	0.002312
16	50.2	0.002902
17	48.11	0.002674

Lo interesante de los orbitales HOMO en ambos conjuntos de compuestos, es observar que en los derivados bis(morfolinmetil)fenoles, el átomo de nitrógeno del anillo morfolínico libre del puente de hidrógeno, constituye un centro nucleofílico importante ya que su contribución a dicho orbital es 12.34 %, 22.51 %, 14.62 %, 28.92 %, 49.14 % y 45.71 %, en los compuestos 11,12,13,14,16 y 17 respectivamente. Esta situación es de tomarse en cuenta, recordando que una de las características generales de cualquier compuesto antiarrítmico es la posibilidad de contar con un grupo amino alifático, capaz de protonarse, con la finalidad de tener un grupo amonio que interactúa con un grupo aniónico en la cabeza de un fosfolípido. Cosa que disminuiría, si se tuviera un solo grupo amino, ya que al establecerse el puente de hidrógeno entre el N y el H, el átomo de N ve disminuida la posibilidad de sufrir protonación y generar el grupo amonio correspondiente. Comparando esta característica con los derivados de la changrolina, notamos que el átomo de N del anillo pirrolidínico libre del puente de hidrógeno no tiene un porcentaje de carácter nucleofílico importante como en el caso de los bis(morfolinmetil)fenoles.

En lo que toca al LUMO, notamos que en los bis(morfolinmetil)fenoles, estos orbitales son muy perecidos, exceptuando el compuesto 10, ya que dicho orbital se encuentra en el anillo dihidropiridinico que aunque no es aromático si es el sustituyente en la posición 4 del anillo del fenol.

En las conformaciones moleculares mostradas anteriormente, se puede observar que en los compuestos 11, 12, 13, 15 y 16 el anillo del fenol contribuye de forma importante a la población electrónica al HOMO, mientras que en los compuestos 14 y 17 esta contribución es mínima, lo cual se podría

explicar si consideramos que los sustituyentes en estos compuestos son los grupos *ciano* y *nitro* que son sumamente electroattractores, lo que hace que la densidad en el anillo sea menor. Se puede observar también que en los compuestos **12**, **13**, **14**, **15** y **17** el anillo morfolínico libre contribuye de forma importante. Esto hace suponer que en estos compuestos se podrían tener la representación de dos componentes generales que deben tener los agentes antiarrítmicos y que son:

- a) Un grupo amino alifático, el cual estaría representado por el átomo de N del anillo morfolínico libre del puente de hidrógeno.
- b) Un grupo lipofílico, que estaría representado por el anillo del fenol.

Cada uno de estos de estos componentes con su aportación a las características fisicoquímicas, estructurales y espaciales de cada molécula.

Además como se observa los anillos morfolínicos adoptan una conformación de silla, que en el caso del compuesto **15** concuerda con lo reportado³². Y por analogía con lo reportado por Coddling¹¹, que estas conformaciones serían las mismas que adoptarían estas estructuras bajo estudio cuando se hallen en el sitio receptor, estas podrían ser compuestos con actividad antiarrítmica de la clase I.

Analizando esta información y recordando que la interacción de transferencia de densidad electrónica es una de las formas en que se establece la unión fármaco-receptor se llegó a proponer la siguiente hipótesis:

“Si se obtienen las entidades químicas, cuya estructura sea lo más parecida posible, en cuanto a la disposición espacial de los elementos responsables de la actividad y en cuanto a la contribución electrónica hacia el orbital molecular HOMO, a los derivados de la changrolina podrían tenerse compuestos químicos con potencial actividad antiarrítmica”.

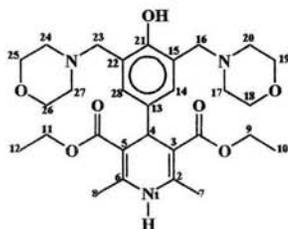
Tales compuestos serán los que presenten la mayor analogía en cuanto a la presencia del puente de hidrógeno intramolecular y a la contribución electrónica hacia HOMO.

Se recordara también que, aunque existen otras fuerzas que intervienen en la interacción fármaco-receptor, estudios de correlación estructura-actividad haciendo uso de HOMO como un parámetro importante para la actividad biológica³³ y la similitud estructural de los compuestos propuestos con los derivados de la changrolina se decidió sintetizar cada uno de ellos.

SINTESIS

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no están corregidos. La espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR) se obtuvo en un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 283. Los espectros de masas fueron determinados en un espectrómetro Hewlett Packard 5985 B, mediante la técnica de impacto electrónico. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron generados en un espectrofotómetro Varian FT-200 a 200 Mhz.

3,5-dicarboetoxi-4-[4,-hidroxi-3,,5-bis(4-morfolinmetil)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

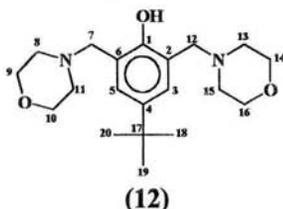


(11)

4g (11.6 mmol) de 4-(4-hidroxifenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarboetoxi-1,4-dihidropiridina en 30 ml de etanol se mezclaron con 2.5 ml (23.2 mmol) de morfolina y con 2 ml (23.2 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al termino de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, con silica gel 60 GF₂₅₄, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/AcOEt (80:20). Se obtuvieron 5.4 g (85%) de 1, cristales de color amarillo palido con pf 145-147 °C. **IR** $\nu(\text{cm}^{-1})$ solución; 3440 (N₁-H), 2979-2767 (Csp₂-H) bandas debiles, 1691 (C=O) intensa. **RMN**-¹H CDCl₃; δ 6.93 (s, 2H, C₁₄ y 28); 5.58 (s, 1H, N₁-H); 4.87 (s, 1H C₄); 4.024.1 (4HC_{9,y11}); 3.69-3.73 (t, 8H C_{18,19,25 y 26});

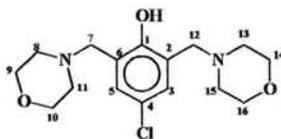
3.56 (s, 4H C₁₆ y 23); 2.47-2.51 (t, 8H C_{17,20,24} y 27); 2.32 (s, 6H C₇ y 8); 1.19-1.26 (t, 6H C₁₀ y 12). **RMN-¹³C** CDCl₃ δ: 167.7 (C=O), 154.2 (C₂₁), 143.3 (C_{2y6}), 138.2 (C₁₃), 128.7 (C₂₂ y 15), 121.1 (C₂₈ y 14), 104.4 (C₃ y 5), 66.9 (C_{18,19,25,26}), 59.5 (C₉ y 12), 53.2 (C_{17,20,24,27}), 38.7 (C₄), 19.6 (C_{2y6}), 14.3 (C₁₀ y 12). **EM** m/z (% abundancia relativa) M⁺ 543(40); 456[M⁺-87](94); 252[M⁺-204](100).

4-ter-butil-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol



4g (22.6 mmol) de 4-terbutilfenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 5.5 ml (53.2 mmol) de morfolina y con 4.5 ml (53.2 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al término de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de acetona y se le agregaron aproximadamente 10 ml de *n*-hexano y la mezcla se dejó reposar por 24 hrs, obteniéndose 7.0 g (90 %) de 2, cristales de color blanco con pf 118-120 °C. **RMN-¹H** CDCl₃; δ 10.7 (sp O-H intercambia con D₂O); 7.04 (s, 2H C₃ y 5); 3.70-3.75 (t, 8H C_{9,10,14} y 16); 3.62 (s, 4H C₇ y 12); 2.5-2.54 (t, 8H C_{8,11,13} y 15); 1.27 (s, 9H C_{18,19} y 20). **RMN-¹³C** CDCl₃; δ 153.59 (C₁); 141.2 (C₄); 125.95 (C₃ y 5); 121.29 (C₂ y 6); 66.87 (C_{9,10,14} y 16); 59.68 (C₇ y 12); 53.19 (C_{8,11,13} y 15); 33.85 (C₁₇); 31.54 (C_{18,19} y 20). **EM** m/z (% abundancia relativa), M⁺ 348(27); 261[M⁺-87](100).

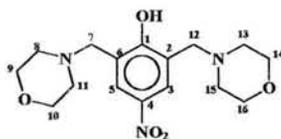
4-cloro-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol



(13)

1.7g (13.3 mmol) de 4-clorofenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 2.8 ml (26.6 mmol) de morfolina y con 2.6 ml (26.6 mol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al termino de la reacción, la mezcla se concentro a presión reducida. El residuo se disolvió en 15 ml de acetona y se le agregaron aproximadamente 7 ml de *n*-hexano y la mezcla se dejo reposar por 24 hrs, obteniéndose 3.4 g(78 %) de 4, cristales de color blanco con pf 102-104 °C. **RMN-¹H** CDCl₃ ; δ 10.8 (sp O-H se intercambia con D₂O); 7.01 (s, 2H C_{3 y 5}); 3.66-370 (t, 8H C_{9,10,14 y 16}); 3.54 (s, 4H C_{7 y 12}); 2.45-2.50 (t, 8H C_{8,11,13 y 15}). **RMN-¹³C** CDCl₃ ;δ 154.48 (C₁); 128.25 (C_{3 y 5}); 123.8 (C_{2 y 6}); 66.63 (C_{9,10,13 y 15}); 58.68 (C_{7 y 12}); 53.07 (C_{8,11,13 y 15}). **EM m/z** (% abundancia relativa), M+ 326(25); 239[M+-87](100).

2,6-bis(4-morfolinmetil)-4-nitrofenol

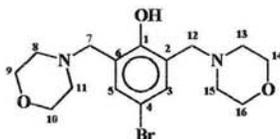


(14)

4g (28.7 mmol) de 4-nitrofenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 6.3 ml (57.4 mmol) de morfolina y con 5.3 ml (57.4 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al término de la reacción, la mezcla se concentro a presión reducida

. El residuo se purificó por cromatografía en columna, con silica gel 60 GF₂₅₄, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/AcOEt (80:20). Obteniéndose 8.2 g (85 %) de 6, cristales amarillos con pf 108-110 °C. **RMN-¹H DMSO** ; δ 8.02 (s, 2H C_{3y4}); 4.7 (s, O-H intercambia con D₂O); 3.72-3.74 (t, 8H C_{9,10,14y16}); 3.70 (s, 4H C_{7y12}); 2.53-2.58 (t, 8H C_{8,11,13y15}). **RMN-¹³C DMSO** ;δ 163.29 (C₁); 138.57 (C₄); 124.13 (C_{2y6}); 123.18 (C_{3y5}); 65.97 (C_{9,10,14y16}); 57.23 (C_{7y12}); 52.26 (C_{8,11,13y15}). **EM m/z** (% abundancia relativa); M+ 337(21); 279[M+ -58](9); 250[M+ -87](100).

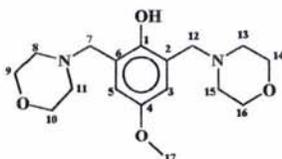
4-bromo-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol



(15)

3g (17.3 mmol) de 4-bromofenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 3.8 ml (34.6 mmol) de morfolina y con 3.5 ml (34.6 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al termino de la reacción, la mezcla se concentro a presión reducida. El residuo se disolvió en 15 ml de acetona y se le agregaron aproximadamente 7 ml de *n*-hexano y la mezcla se dejo reposar por 24 hrs, obteniéndose 4.8 g(75 %) de 3, cristales ligeramente amarillos con pf 104-106 °C. **RMN-¹H CDCl₃** ;δ 7.35 (s, 2H C_{3y5}); 3.69-3.74 (t, 8H C_{9,10,14y16}); 3.55 (s, 4H C_{7y12}) 2.48-2.52 (t, 8H C_{8,11,13y15}). **RMN-¹³C, CDCl₃** ;δ; 155.18 (C₁); 131.36 (C_{3y5}); 124.45 (C_{2y6}); 116.7 (C₄); 66.92 (C_{9,10,14y16}); 58.8 (C_{8,11,13,15}); 53.22 (C_{7,12}). **EM m/z M+**(% abundancia relativa) M+ 370 (25); 285[M+ -85](100); 283[M+ -87](90).

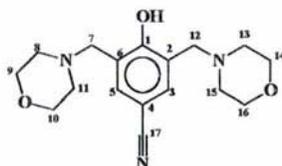
4-metoxi-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol



(16)

3g (24.1 mmol) de 4-metoxifenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 5.2 ml (48.2 mmol) de morfolina y con 4.5 ml (48.2 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética. Al termino de la reacción, la mezcla se concentro a presión reducida. El residuo se purifico por cromatografía en columna, con silica gel 60 GF₂₅₄, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/Acetona (80:20). Obteniéndose 6.4 g(83 %) de 7 cristales de color blanco con pf 78-80 °C. **RMN-¹H** CDCl₃; δ 6.66 (s, 2H C₃ y 5); 3.73 (t, 8H C_{9,10,14} y 16); 3.70 (s, 3H C₁₇); 3.6 (s, 4H C₇ y 12); 2.50-2.55 (t, 8H C_{8,11,13} y 15); **RMN-¹³C** CDCl₃; δ 152.07 (C₄); 149.76 (C₁); 122.95 (C₂ y 6); 114.29 (C₃ y 5); 66.85 (C_{9,10,14} y 16); 59.36 (C₁₇); 53.23 (C_{8,11,13} y 15). **EM** m/z (% abundancia relativa), M+ 322(44); 235[M+87](83); 150[M+87-86](100).

4-ciano-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol



(17)

3g (25.2 mmol) de 4-cianofenol en 30 ml de etanol se mezclaron con 5.3 ml (50.4 mmol) de morfolina y con 4.5 ml (25.2 mmol) de formaldehído y se colocaron a reflujo con agitación magnética.

Al término de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, con silica gel 60 GF₂₅₄, utilizando como eluyente una mezcla de *n*-hexano/Acetona (80:20). Obteniéndose 6.9 g(87 %) de 8 cristales de color blanco con pf 104-106 °C. **RMN-1H** CDCl₃; δ 11.4 (sp, O-H intercambia con D₂O); 7.14 (s, 2H C₃ y 5); 3.72-3.77 (t, 8H C_{9,10,14} y 16); 3.65 (s, 4H C₇ y 12); 2.52-2.56 (8H C_{8,11,13} y 15). **RMN-¹³C** CDCl₃; δ 162.2 (C₁); 132.48 (C₃ y 5); 123.48 (C₂ y 6); 119.34 (C₁₇); 101.75 (C₄); 66.56 (C_{9,10,14} y 16); 58.34 (C₇ y 12); 53.03 (C_{8,11,13} y 15). **EM** m/z (% abundancia relativa), M+ 317(29); 230[M+-87](100).

CONCLUSIONES

1.- Sobre la base de lo observado de los compuestos bajo estudio, los resultados del cálculo teórico llevado a cabo en este trabajo, nos permitieron obtener los parámetros estereo electrónicos correspondientes a la conformación de mínima energía de cada compuesto estudiado, particularmente los derivados 2,6-bis(morfolinmetil)fenoles.

2.- De las principales características observadas, podemos mencionar, son el puente de hidrogeno intramolecular, entre el grupo hidroxilo y el átomo de N de uno de los anillos morfolínicos existe, la orientación del anillo morfolínico libre es análoga a la de los derivados 2,6-bis(pirrolidinmetil)fenoles, también se puede encontrar en ambos lados del anillo de fenol.

3.- De la contribución electrónica hacia el orbital HOMO que se observa en los mismos, se ve, llega a ser incluso más importante, comparada con lo que se ve en los derivados de 2,6-bis(pirrolidinmetil)fenol, sobre todo en el anillo libre de formar puente de hidrógeno. Pues como se sabe, las energías HOMO y LUMO llegan a ser índices de interés químico y farmacológico, ya que tanto en una reacción química o en una interacción fármaco-receptor, se da una relación entre un centro nucleofílico y un centro electrofílico, representados por el HOMO y LUMO respectivamente. Lo que sugiere que los derivados morfolínicos pueden ser viables de presentar actividad antiarrítmica.

4.- Por otro lado, la síntesis de los derivados fenólicos se puede llevar a cabo bajo condiciones muy simples y los rendimientos obtenidos se pueden considerar buenos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A. Korolkovas; *Essentials of Medicinal Chemistry*, Ed. Wiley; 2ª Edición; 1988; USA.
- 2.- E.M. Vaughan Williams; *J. Clin. Pharmacol.*; **1984**, 24, 129.
- 3.- Wedd, A.G.; Troyer, W.G. and Warner, R.S.; *Am. Heart J.*; **1951**, 42, 399.
- 4.- Loev, B.; Goodman, M; Snader, K.; Tadeschi, R.; Macko, E.; *J. Med. Chem.*; 1974, 17, 556.
- 5.- Stout, D.M.; Mathier, W.L.; Barcelon-Yang, C.; Reynolds, R.D.; Brown, B.S.; *J. Med. Chem.*; **1983**, 26, 808.
- 6.- Stout, D.M.; Mathier, W.L.; Barcelon-Yang, C.; Reynolds, R.D.; Brown, B.S.; *J. Med. Chem.*; **1984**, 27, 1327.
- 7.- Stout, D.M.; Mathier, W.L.; Barcelon-Yang, C.; Reynolds, R.D.; Brown, B.S.; *J. Med. Chem.*; **1985**, 28, 295.
- 8.- Liangquan, L.; Zhixiang, Q.; Zhimin, W.; Yanlin, Z.; Guangshen, D.; Guojun, H.; Xueji, Y.; *Sci. Sin.*; **1979**, 22, 1220, (*Chem. Abst.*).
- 9.- Zhonghua Yixue Tazhi; Coordinations Changkelin Research Group, **1979**, 58, 83, (*Chem. Abst.*).
- 10.- Chen, W.; Dong, Y; Ding, G.; Yao Hsueh Pao; **1979**, 14, 710, (*Chem. Abst.*).
- 11.- Glowman, M.L.; Dargie, R.L.; Coddling, P.W.; *J. Med. Chem.*; **1991**, 34, 2678.
- 12.- "Síntesis de derivados 1,4-dihidropiridinas con posible actividad antiaritmica". XXVII Congreso Nacional de Ciencias Farmaceuticas. Los Cabos, B.C.S, Mexico, Octubre 1994.

- 13.- "Sintesis de derivados 1,4-dihidropiridinas y su evaluacion como antiarritmicos y antiinflamatorios". II Congreso Federacion Sudamericana-FEFAS 95. Santiago de Chile, Chile, Octubre 1995.
- 14.- Hill, T.L.; *J. Chem. Phys.*; **1948**, *16*, 399.
- 15.- Allinger, J.G.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1977**, *99*, 8127.
- 16.- Vinter, J.G.; Davis, A.; Saunders, M.R.; *J. Compu. Aided Mol. Design.*; **1986**, *1*, 31.
- 17.- Abraham, R.J. and Grant, G.H.; *J. Comp. Chem.*; **1988**, *9*, 244.
- 18.- Abraham, R.J. and Grant, G.H.; *J. Comp. Chem.*; **1988**, *16*, 2639.
- 19.- Allinger, N.L.; Young, H.Y.; Lii, J.H.J.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, *111*, 8551.
- 20.- Pople, J.A.; Beveridge, D.L.; "Aproximate Molecular Orbital Theory". McGraw-Hill Book Co., New York, 1970.
- 21.- People, J.A. and Segal, G.A.; *J. Chem. Phys.*; **1965**, *43*, 5136.
- 22.- People, J.A.; Beveridge, D.L. and Dobosh, P.A.; *J. Chem. Phys.*; **1969**, *50*, 1262.
- 23.- People, J.A.; Santry, D.P. and Segal G.A.; *J. Chem. Soc.*; **1967**, *47*, 2026.
- 24.- Baird, N.C.; Dewar, M.J.S.; Lo, D.H.; *J. Chem. Phys.*; **1969**, *50*, 1262.
- 25.- Dewar, M.J.S.; Haselbach, E.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1970**, *92*, 590.
- 26.- Bingham, R.C.; Dewar, M.J.S.; Lo, D.H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1975**, *97*, 1285.
- 27.- Dewar, M.J.S.; Thiel W.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1977**, *99*, 4899.
- 28.- Dewar, M.J.S.; Zebisch, E.G.; Healy, E.F.; Stewart, J.J.P.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1985**, *107*, 3902.
- 29.- Stewart, J.J.P.; *J. Compt. Chem.*; **1989**, *10*, 221.
- 30.- Stewart, J.J.P.; *J. Compt. Chem.*; **1990**, *11*, 543.

- 31.- Nanda, D.N.; y Jug, K.; *Theor. Chim. Acta.*; **1980**, 57, 95.
- 32.- Levine, N.; "Quantum Chemistry", 4ª Edición, Prentice Hall, New Jersey, 1991.
- 33.- PIMMS desarrollado y distribuido por Oxford Molecular Ltd., 1993.
- 34.- UNICHEM, desarrollado y distribuido por Cray Research Inc., 1995.
- 35.- March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, 3ª Edición, 1985.
36. Shanmuga Sundara Raj et al.; *Acta Cryst. Chemistry, Seccion C.*; **1994**, 50, 2009.

ANEXOS

[Mass Spectrum]

Date : 21-Nov-86 22:11

Sample : *

Note : Dr-Roberto-Martinez-AX525

Inlet : Direct

Ion Mode : EI-

Spectrum Type : Regular (MF-Linear)

RT : 2.51 min

Scan# : 155,75

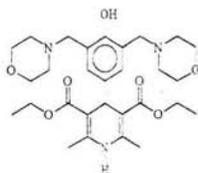
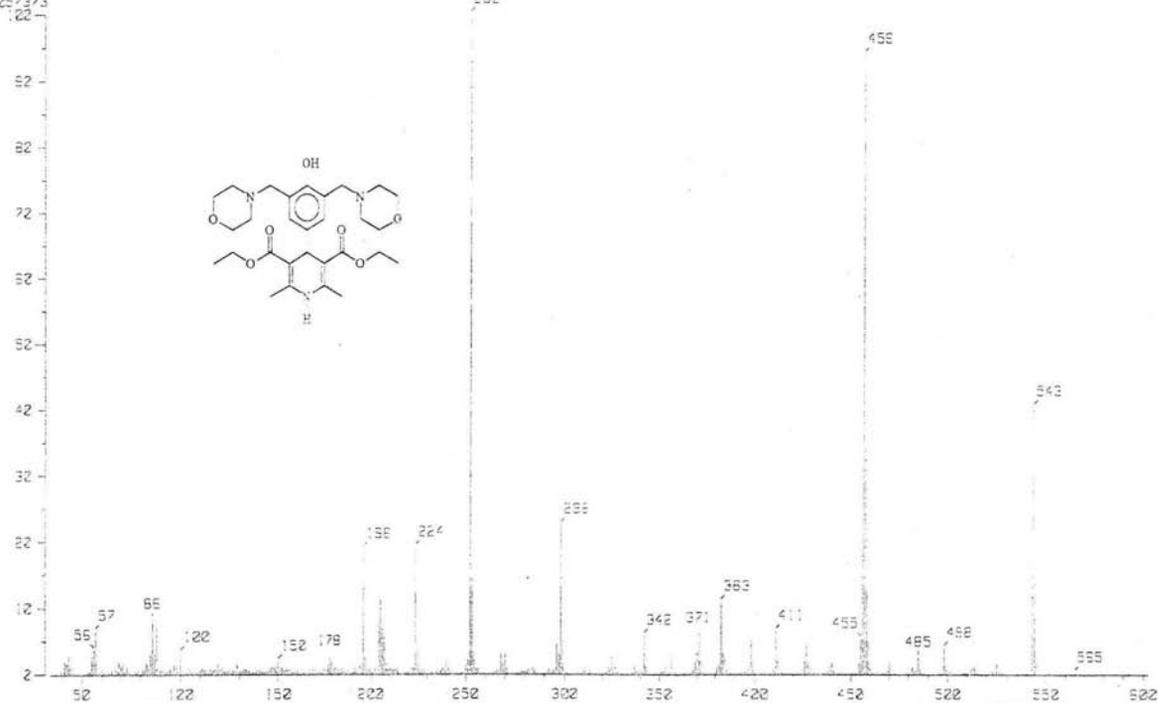
Temp : 118.8 deg.C

BP : m/z 252.2000

Int. : 873.24

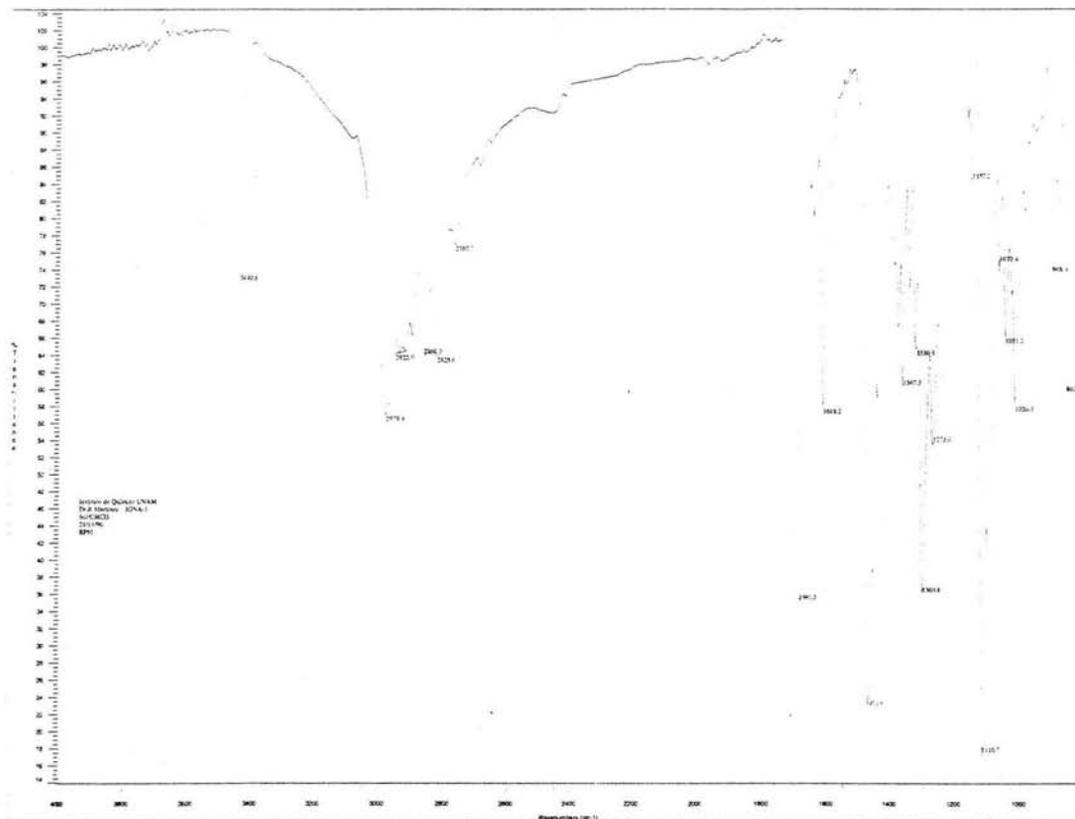
Cut Level : 2.22 %

7257373



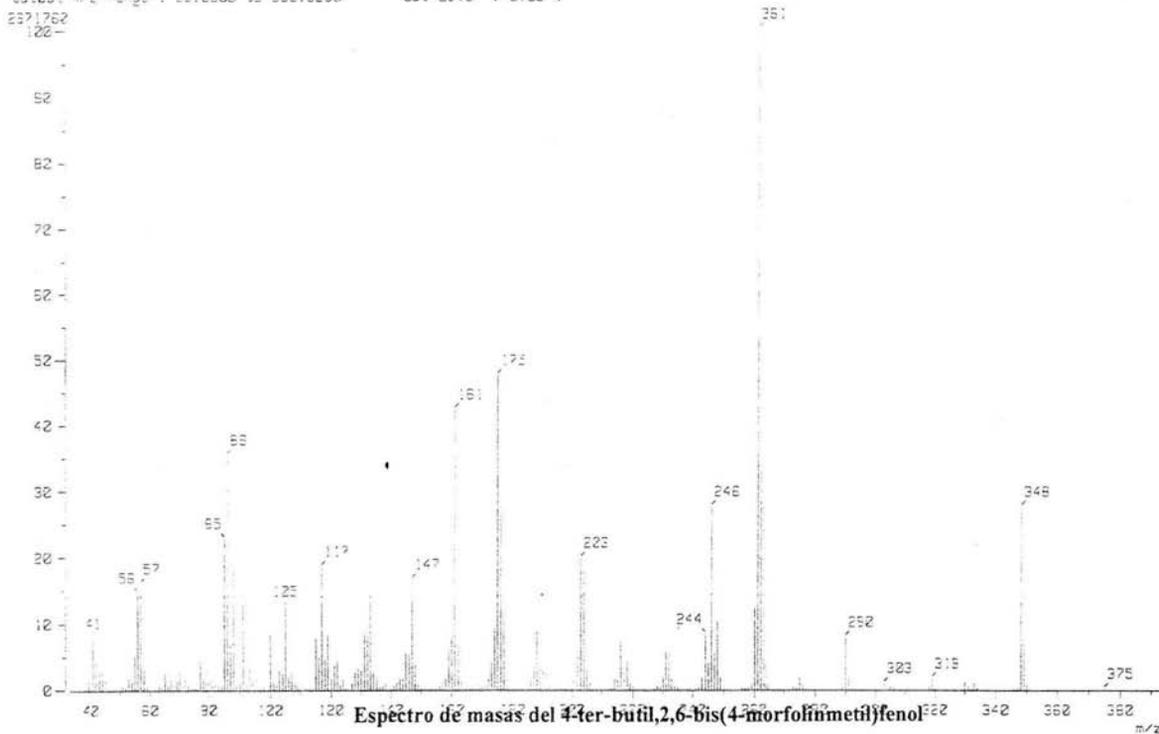
ESPECTRO DE MASAS 3,5-DICARBOETOXI-4-[4-(1-HIDROXI-3,5-BIS(4-MORFOLINMETIL)FENIL]-2,6-DIMETIL-1,4-DIHDROPIRIDINA

m/z

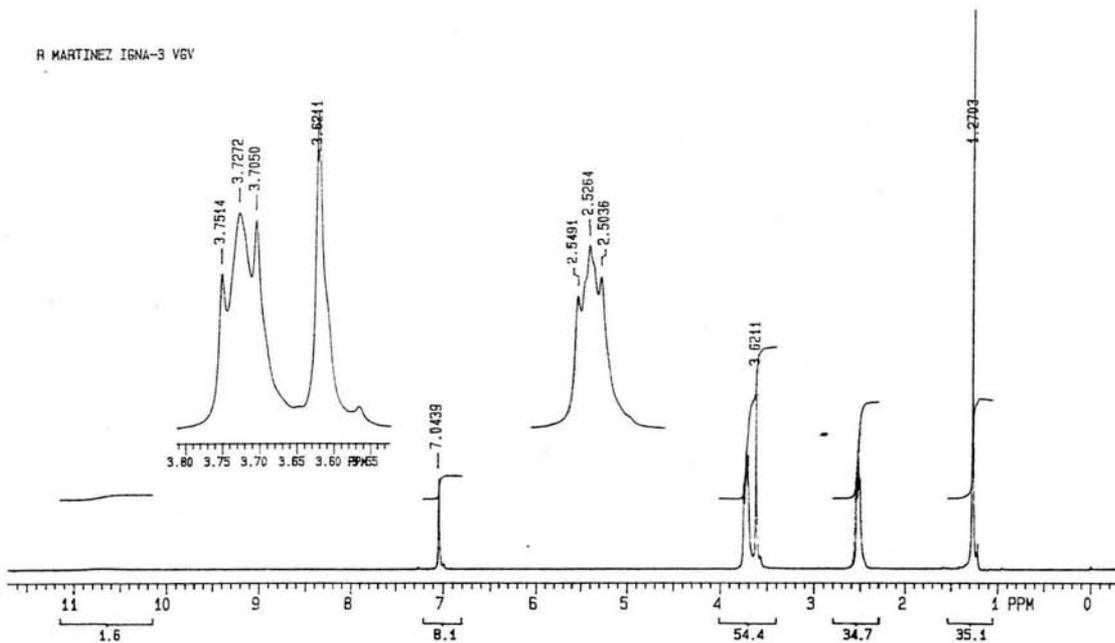


Espectro de I.R del 3,5-dicarboxi-4-[4-hidroxi-3,5-bis(4-morfolinmetil)fenil]-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Mass Spectrum 1
 Date : 05-Dec-88 19:23
 Sample : +
 Note : Dr-Roberto-Martinez-PK525
 Inlet : Direct Ion Mode : EI-
 Spectrum Type : Regular [MT-Linear]
 RT : 2.51 min Scan : (25,28)
 BP : m/z 20.0222 Int. : 883.41
 Output m/z range : 33.2222 to 353.3292 Cut Level : 2.22 %



R MARTINEZ IGNA-3 V6V



Espectro de RMN (H) del 4-ter-butil,2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

[Mass Spectrum]

Data : IGA-5

Date : 12-Feb-97 23:32

Sample : *

Note : Dr-Roberto-Martinez-FX505

Inlet : Reserv.

Ion Mode : EI+

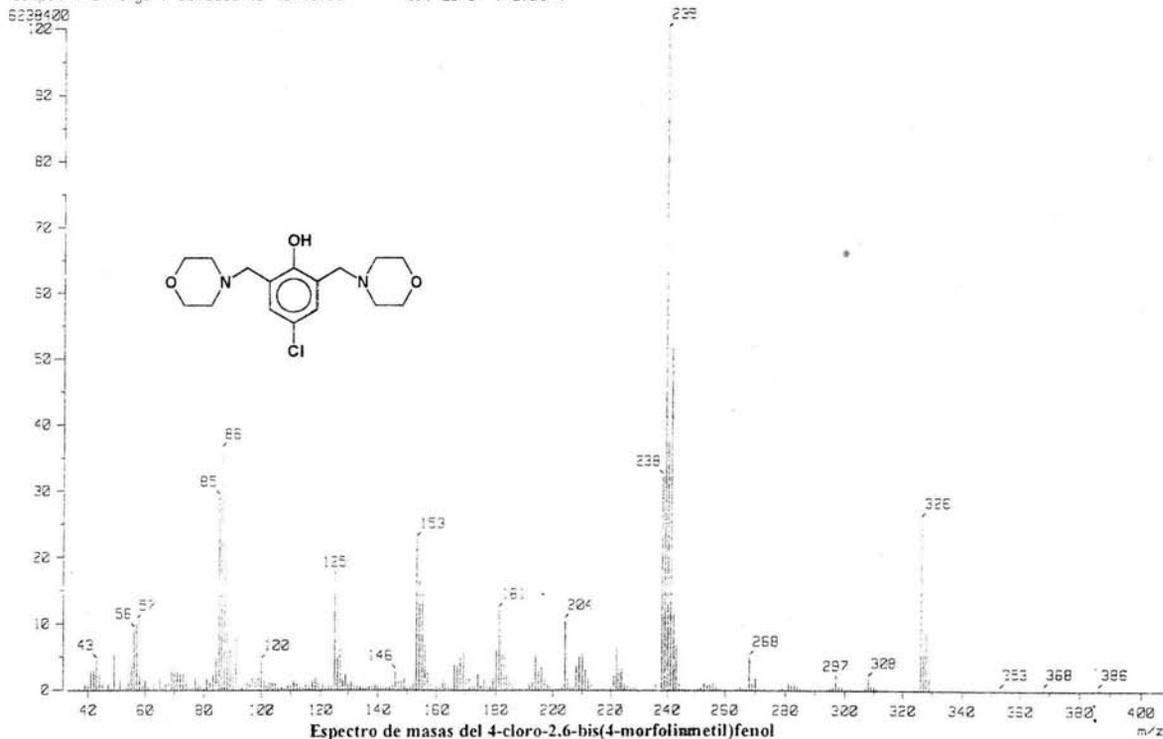
Spectrum Type : Regular [MT-linear]

RT : 0.37 min Scan# : (0.15)

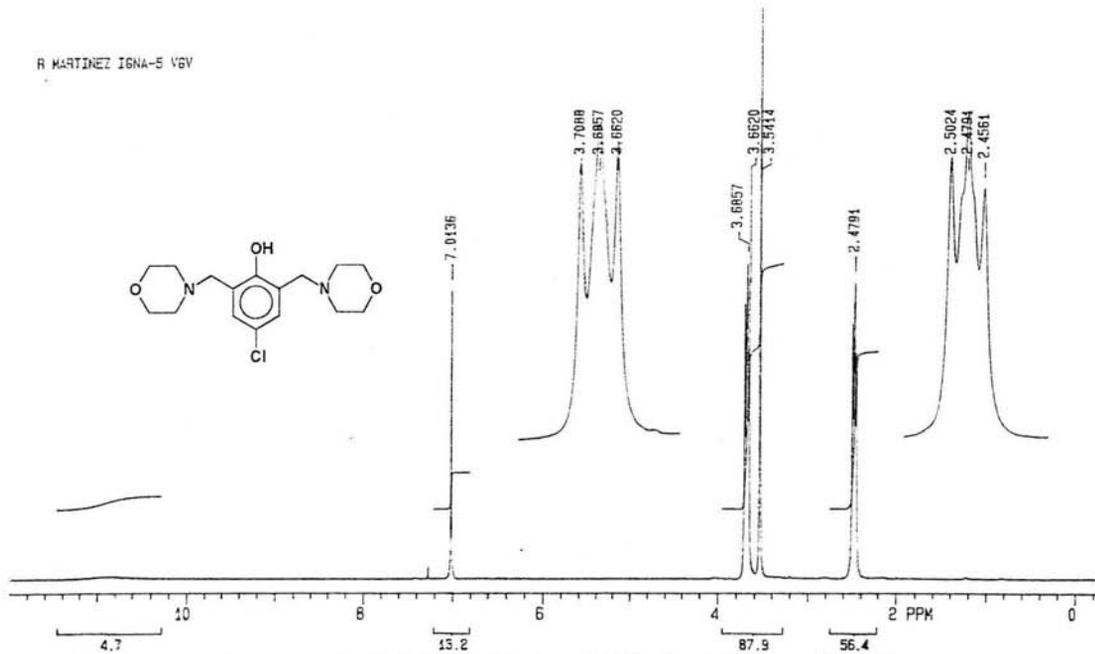
BP : m/z 239.0200 Int. : 594.94

Output m/z range : 33.0222 to 407.5150

Cut Level : 0.00 %



R MARTINEZ IGNA-S VGV



Espectro de RMN H¹ del 4-cloro-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

[Mass Spectrum]

Date : IGNA-9

Date : 12-Feb-97 23:44

Sample: *

Note : Dr-Roberto-Martinez-RX505

Inlet : Reserv.

Ion Mode : EI+

Spectrum Type : Regular [MF-Linear]

RT : 1.82 min Scan# : 144,58

BP : m/z 250.0000 Int. : 137.14

Output m/z range : 33.0000 to 375.3602

Cut Level : 2.00 %

1438023

120

92

68

72

67

52

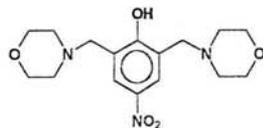
42

32

20

10

2



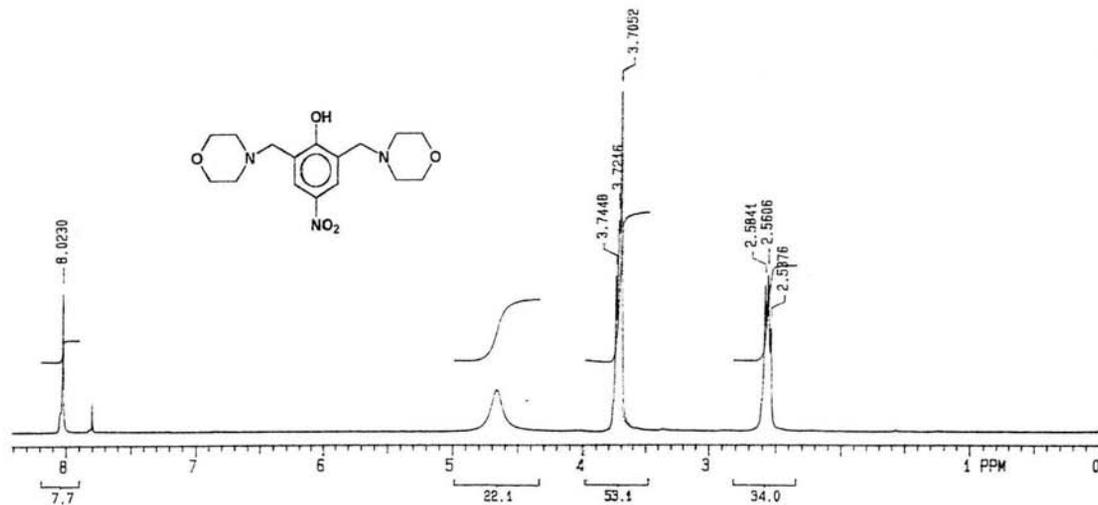
250

40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 m/z

Espectro de masas del 2,6-bis(4-morfolinmetil)-4-nitrofenol

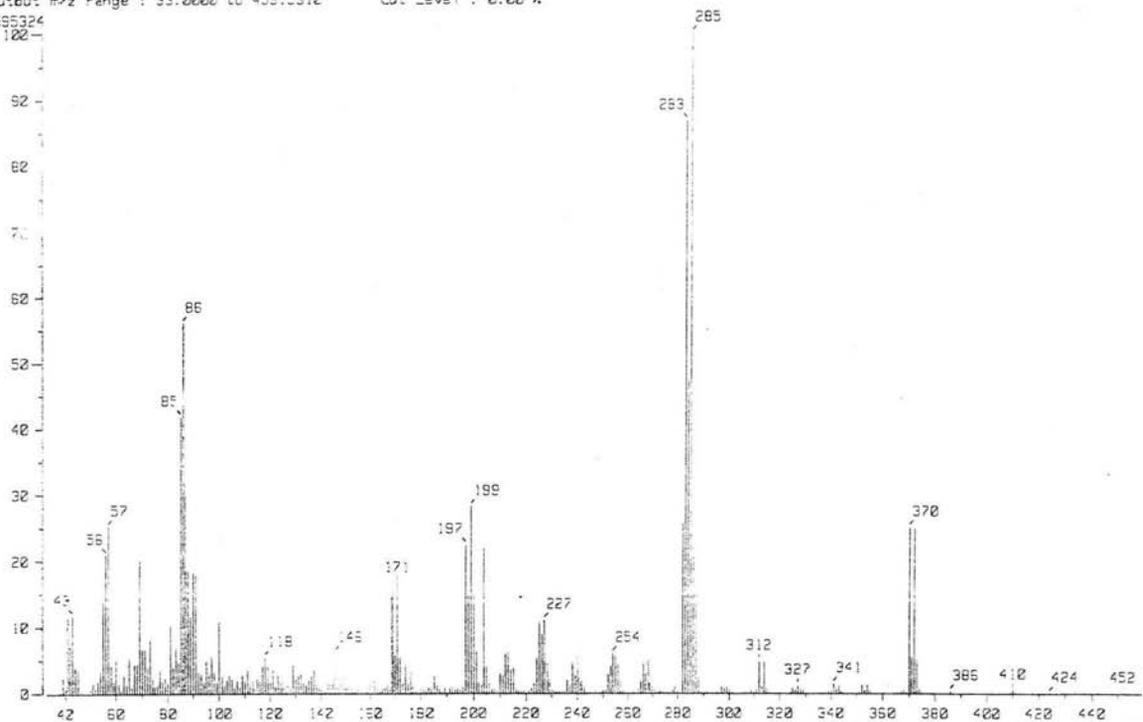
m/z

R MARTINEZ IGNAS V6V



Espectro de RMN H¹ del 2,6-bis(4-morfolinmetil)-4-nitrofenol

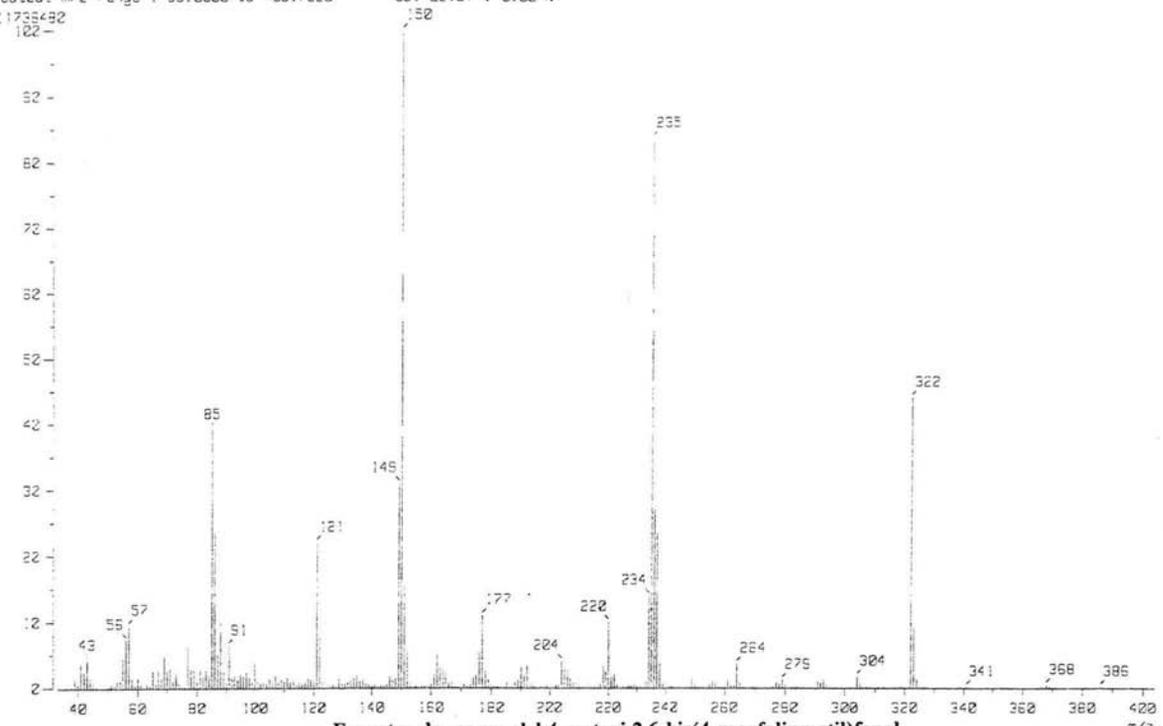
[Mass Spectrum]
Data : IONA-4 Date : 01-Jan-97 15:25
Sample : *
Note : Dr-Roberto-Martinez-RX505
Inlet : Direct Ion Type : EI+
Spectrum Type : Regular [MF-Linear]
RT : 0.73 min Scan# : (13,29) Temp : 89.6 deg.C
BP : m/z 285.0000 Int. : 342.86
Output m/z range : 33.0000 to 456.5312 Cut Level : 0.00 %
3555324
100-



Espectro de I.R. del 4-bromo-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

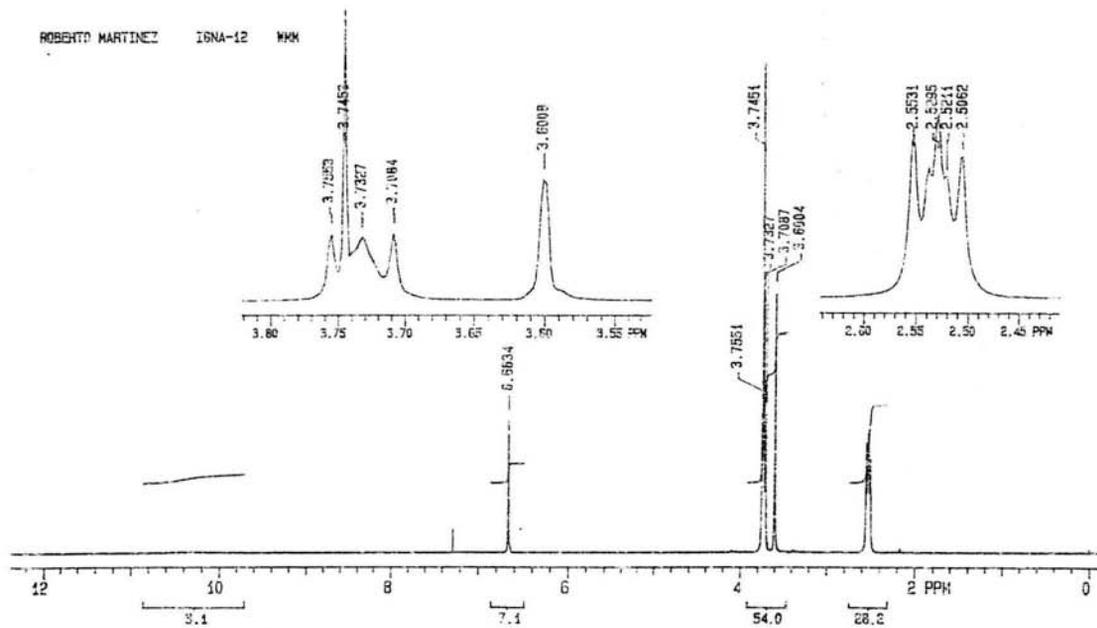
m/z

Mass Spectrum
Data : IGMP-12 Date : 18-Feb-97 23:53
Sample : *
Note : Dr-Roberto-Martinez-RX505
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Regular (MF-Linear)
RT : 2.66 min Scan# : (16,23) Temp : 83.3 deg.C
BP : +/- 152.0000 Int. : 1115.28
Output m/z range : 33.0000 to 425.7322
Cut Level : 0.02 %
1735482
122-



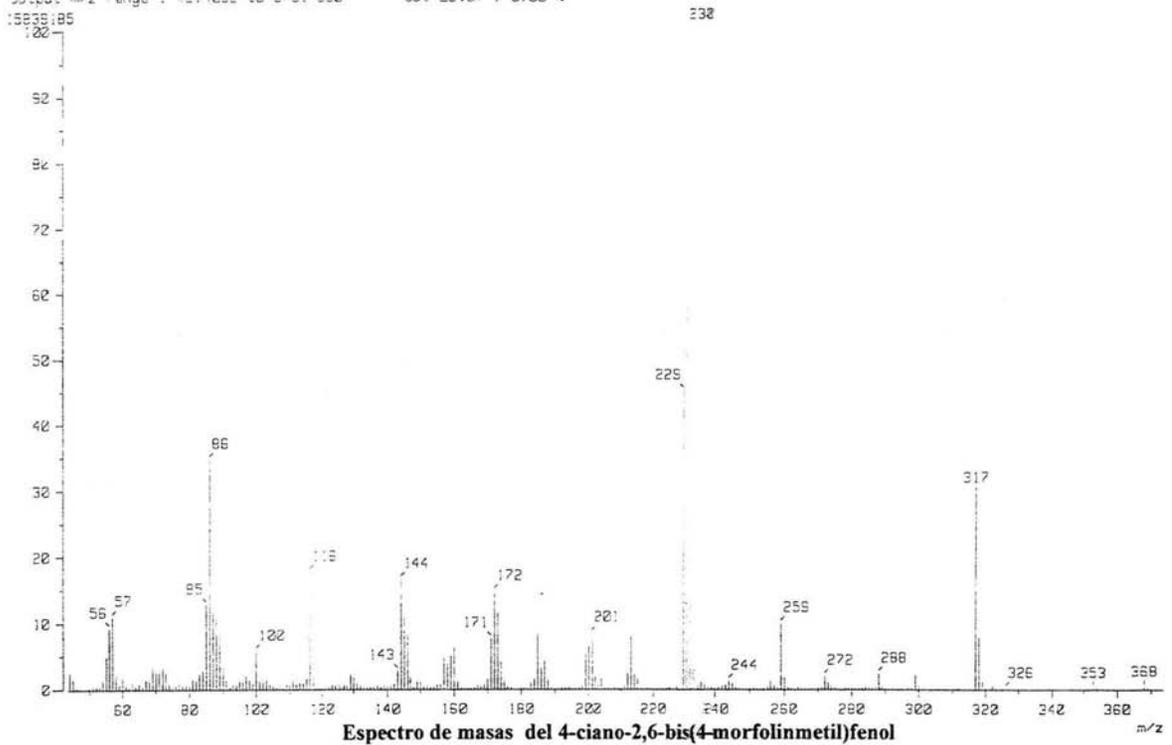
Spectro de masas del 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

m/z



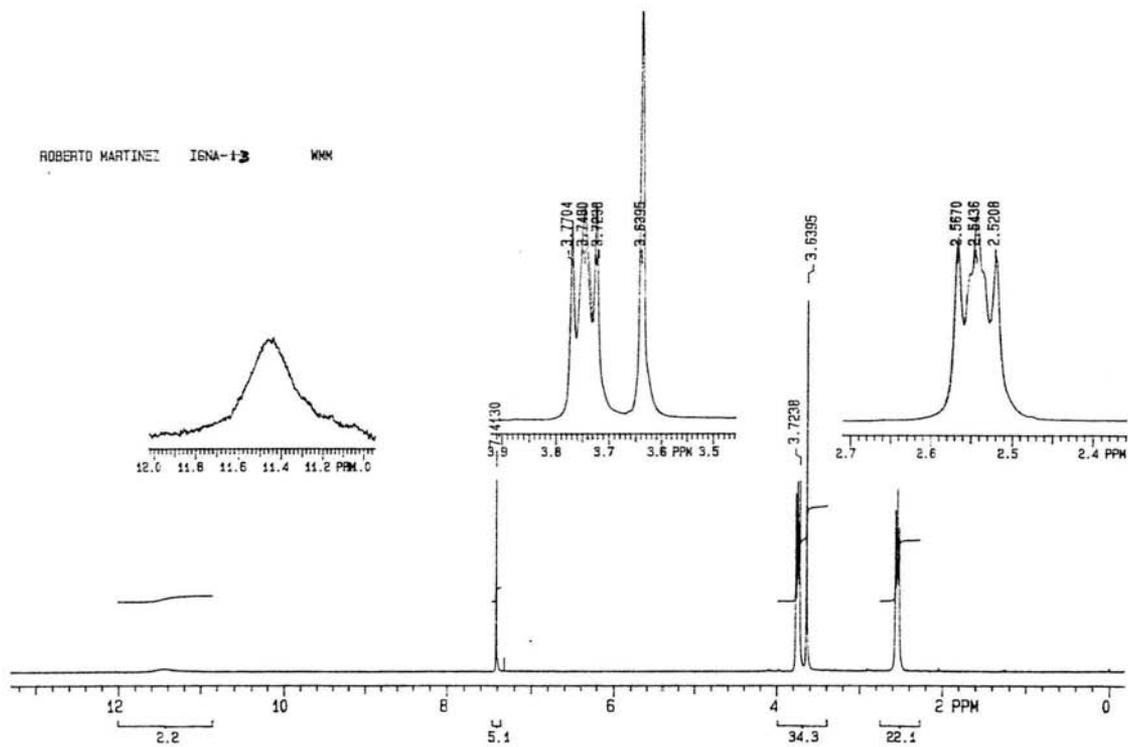
Espectro de RMN (H^1) del 4-metoxi-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

[Mass Spectrum]
Data : IGA-13 Date : 16-Feb-97 23:56
Sample : *
Note : Dr-Roberto-Martinez-AX525
Inlet : Direct Ion Mode : EI+
Spectrum Type : Regular [MP-Linear]
RT : 0.84 min Scan# : 115.25 Temp : 45.0 deg.C
BP : m/z 230.0000 Int. : 1510.54
Output m/z range : 43.4232 to 373.4552 Cut Level : 0.00 %



Espectro de masas del 4-ciano-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol

ROBERTO MARTINEZ IGNA-13 WNN



Espectro de RMN (H^1) del 4-ciano-2,6-bis(4-morfolinmetil)fenol