

## ENAMINONAS: BUSQUEDA DE LA CONFORMACION ACTIVA MEDIANTE UN ANALISIS RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Juan C. Garro Martinez<sup>1</sup>, Esteban G. Vega-Hissi<sup>1</sup>, Francisco Torrens<sup>2</sup>, Mario R. Estrada<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Area de Química Física, Dpto. de Química, Universidad Nacional de San Luis-CONICET. Chacabuco 917, San Luis, 5700, Argentina.

<sup>2</sup>Instituto de Ciencia Molecular, Universidad de Valencia España.  
E-mail: jcgarro@unsl.edu.ar

### INTRODUCCION

Las Enaminonas son un grupo de compuestos orgánicos que contienen el sistema conjugado N-C=C-C=O. Estudios sobre este tipo de moléculas han indicado que la forma tautomérica Oxo es la más estable y que además presenta los isómeros cis y trans, Figura 1 [1,2].

Es bien conocido que las enaminonas anilladas (EA), aquellas donde el grupo funcional forma parte de un anillo, presentan actividad anticonvulsante [3,4]. Pero en los últimos años, algunos estudios han presentado algunas enaminonas de cadena abierta (ECA) como biológicamente activas [5,6].

En este trabajo estudiamos la relación entre la estructura y la actividad biológica de los cuatro conformeros, Figura 1, de cuatro ECA diferentes, mediante un análisis conformacional a través de cálculos DFT con B3LYP/6-31+G(d) [7,8]. El estudio del efecto solvente se realizó usando los modelos polarizable continuum model (PCM) y isodensity polarizable continuum (IPCM) [9,10]. Además, un estudio Natural Bond Orbital (NBO) fue llevado a cabo para estudiar las diferentes interacciones intramoleculares que estos compuestos presentan [11]. Todos los cálculos fueron realizados usando el Gaussian 03 [12].

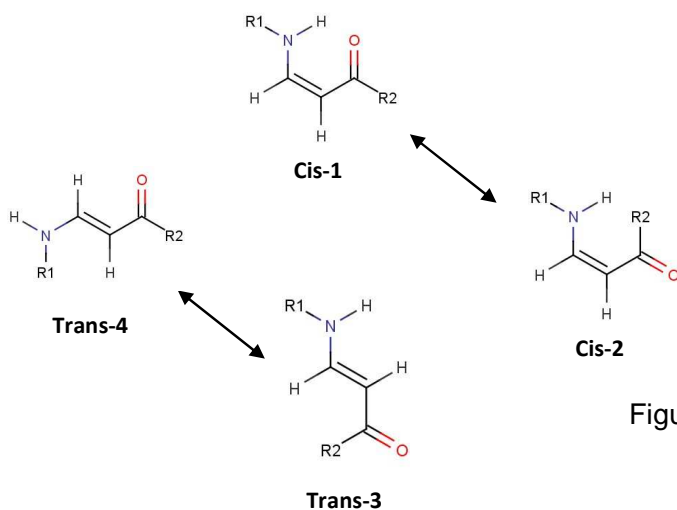


Figura 1: Isómeros cis y trans de una ECA.

## RESULTADOS

Del estudio conformacional se obtuvo el siguiente orden de estabilidad para los confórmeros: *cis-1* > *trans-4* > *cis-2* > *trans-3*. Este orden de estabilidad se cumple en las cuatro ECA.

Para estudiar el efecto solvente se utilizaron los métodos PCM e IPCM usando una constante dieléctrica de  $\epsilon=78,39$ . Los resultados indican que el orden de estabilidad cambia a *cis-1* > *trans-4* > *trans-3* > *cis-2* en tres de las cuatro ECA. Sin embargo el confórmero *cis-1* es el más estable tanto en fase gas como en solvente implícito.

Para el estudio de la reactividad de los confórmeros se calcularon las energías de los orbitales HOMO y LUMO. El isómero *trans-4* es el que posee la menor  $E_{LUMO}$ , esto indicaría que este isómero podría actuar como un aceptor de electrones e interactuar con el receptor biológico mediante un mecanismo de transferencia. Por otro lado, la diferencia  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  describe la energía requerida para una transferencia electrónica intramolecular. Isómeros que presenten un bajo valor de  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$ , como el *trans-3*, pueden tener transferencia electrónica intermolecular y ser especies reactivas.

El análisis NBO se llevó a cabo en los isómeros que presentan evidencia geométrica de interacciones intramoleculares del tipo puente hidrógeno. La energía de interacción ( $E(2)$ ) calculada mediante este método da idea de la fuerza y de la estabilidad que aporta la interacción [13]. Los resultados muestran una efectiva energía de interacción entre uno de los pares libres del oxígeno ( $LP(2)O$ ) con el orbital sigma antienlazante del N-H en el isómero *cis-1* y del C-H en el isómero *trans-4*. La  $E(2)$  en el isómero *cis-1* tiene un rango entre 13 y 17  $kcal.mol^{-1}$  dependiendo la ECA, mientras que para el isómero *trans-4* es de 3,5  $kcal.mol^{-1}$  tanto en fase gas como en solvente implícito. Las fuertes interacciones en *cis-1* podrían resultar en un incremento en la lipofilicidad y permeabilidad en membranas, además de una reducción en la solubilidad acuosa [16]. Por el contraste, el isómero *trans-4* presentaría una alta solubilidad acuosa.

En trabajos anteriores hemos cuantificado la actividad biológica de las ECA estudiadas [17]. Los resultados de los cálculos DFT indican que el isómero *trans-3* es el más activo aún presentando una pobre estabilidad conformacional. Los isómeros con interacciones intramoleculares poseen una baja actividad biológica comparada con aquellos cuya flexibilidad no está restringida. Analizando también las energías de los orbitales HOMO y LUMO, podemos decir que están de acuerdo con los resultados del análisis NBO. El bajo valor de  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  sugieren que los isómeros *trans-3* pueden ser compuestos reactivos y consecuentemente biológicamente activos.

## CONCLUSIONES

La actividad biológica de los confórmeros de cuatro ECA fue explicada mediante parámetros estructurales y electrónicos obtenidos de cálculos DFT. Podemos concluir que el isómero más estable (*cis-1*) tendría una alta rigidez estructural y una pobre capacidad para generar interacciones intermoleculares y en consecuencia presenta una baja actividad biológica. Por el contrario, la alta actividad del isómero *trans-3* puede ser explicada por: a) la ausencia de interacciones intramoleculares lo cual le provee una gran flexibilidad y capacidad para la formación de interacciones puente hidrógeno con el receptor biológico, b) el bajo valor de  $E_{HOMO}-E_{LUMO}$  lo cual le permitiría ser una especie muy reactiva, c) y una similar orientación espacial del grupo farmacóforo con relación a enaminonas anilladas biológicamente activas.

## REFERENCIAS

- [1] C.M. Kascheres, J. Brz. Chem. Soc., 14 (2003) 945-969.
- [2] J.C. Garro Martinez, G.N. Zamarbide, M.R. Estrada, E.A. Castro, J. Mol. Struct.-Theochem, 725 (2005) 63.
- [3] I.O. Edafiogho, K.V.V. Ananthalakshmi, S.B. Kombian, Bioorgan. Med. Chem., 14 (2006) 5266.
- [4] A.S. Shawali, J. Chem. Res., 11 (2010) 630.
- [5] J. Cheng, X.L. Ju, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3595.
- [6] T. Mahmud, R. Rehman, A. Gulzar, A. Khalid, J. Anwar, U. Shafique, Waheed-uz-Zaman, M. Salman. Arab. J. Chem., 3 (2010) 219.
- [7] C. Lee, W. Yang, R. Parr. Phys. Rev. B, 37 (1988) 785.
- [8] A.J. Becke. Chem. Phys., 98 (1993) 5648.
- [9] S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi. Chem. Phys., 55 (1981) 117.
- [10] B. Foresman, T.A. Keith, K.B. Wiberg, J. Snoonian, M.J. Frisch. J. Phys. Chem., 100 (1996) 16098.
- [11] NBO Version 3.1, E.D. Glendening, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold.
- [12] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A.Jr. Montgomery, et al. (2003) Gaussian 03, Revision B.05, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA.
- [13] L.T. Düsman, C.C. Bocca, E.A. Basso, M.H. Sarragiotto, J. Mol. Struc., 754 (2005) 45.
- [14] S. Ramurthy, M. Aikawa, P. Amiri, A. Costales, A. Hashash, J.M. Jansen, S. Lin, S. Ma, P.A. Renhowe, C.M. Shafer, S. Subramanian, L. Sung, J. Verhagen. Bioorgan. Med. Chem. Lett., 21 (2011) 3286.
- [15] J.C. Garro Martinez, P.R. Duchowicz, M.R. Estrada, G.N. Zamarbide, E.A. Castro. Int. J. Mol. Sci., 12 (2011) 9354.