

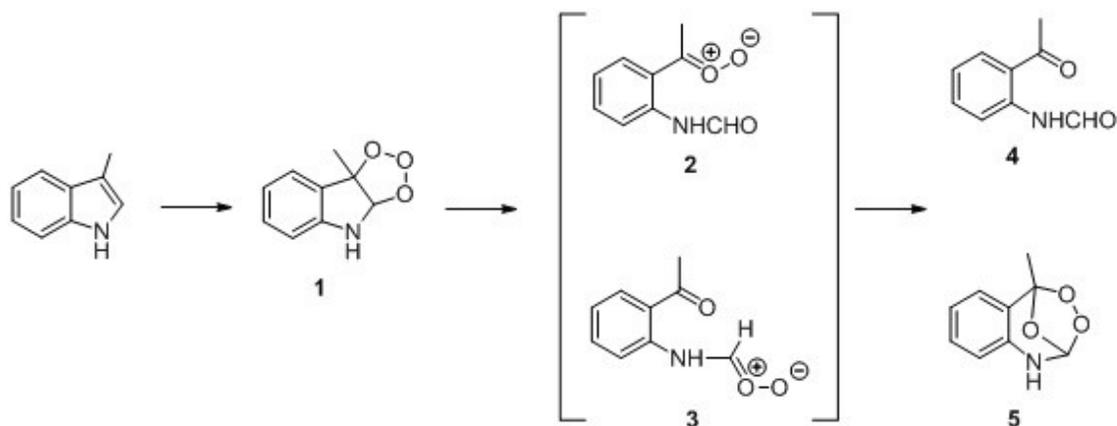
ESTUDIO TEÓRICO DEL MECANISMO DE OZONÓLISIS DE INDOLES

Adriana F. Ibañez y Ana M. Bruno

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (CP 1113) Buenos Aires, Argentina. aibanez@ffyb.uba.ar

El ácido Kynurénico y en general los metabolitos intermedios de la vía metabólica de las kynureninas se consideraban compuestos inactivos con la única función de producir cofactores esenciales como ácido nicotínico y nicotinamida-adeninucleótido (NADH). En los últimos años se ha confirmado que estos metabolitos pueden activar de forma selectiva un subgrupo de receptores neuronales a glutamato (NMDA) dependientes. En diversas situaciones correlacionadas con daño cerebral como hipoxia o enfermedades cerebrales neurodegenerativas se ha identificado un flujo masivo de glutamato en las neuronas y glía. Se considera que altas concentraciones de glutamato a nivel neuronal pueden ser tóxicas y algunos autores han propuesto la hipótesis de que la sobreestimulación de los receptores neuronales glutamato conlleva la lesión y lisis neuronal. La vía metabólica del L-Triptofano (L-Trp) a través de la L-Kynurenina implica la generación de metabolitos (ej. ácido Quinolínico) que pueden activar los anteriormente mencionados receptores o bloquearlos (ácido Kynurénico). La L-Kynurenina juega un rol preponderante en la inmunidad y protección del SNC y periférico. Se ha documentado que los pacientes con demencia ligada al SIDA tienen un aumento de la primera enzima y limitante de la vía metabólica de las kynureninas, la indoleamina-2,3-dioxigenasa.

La literatura describe a la L-Kynurenina como único producto cuando se hace reaccionar L-Trp con ozono.¹ Este proceso emula la acción de la enzima 2,3-dioxigenasa humana. La reacción de ozonólisis es en sí misma un objetivo interesante de estudio. No obstante, es poca la información teórica que hay sobre esta reacción con indoles. Los métodos computacionales han sido empleados para elucidar el mecanismo de esta reacción en moléculas insaturadas sencillas.²



La ozonólisis es una reacción estudiada desde hace más de 50 años sin embargo los intermediarios indólicos nunca fueron descriptos.³ En el presente estudio se investigaron los intermediarios de ozonólisis para el 3-metilindol como molécula modelo, siguiendo los esquemas convencionales y empleando métodos semiempíricos, PM3 y AM1.⁴

De los valores calculados surge que la reacción se corresponde con una reacción de cicloadición [4 π s + 2 π s] para la formación del molozónido (**1**), seguida de una cicloreversión [4 π s + 2 π s] para la formación de los carbonilóxidos (**2**, **3**) correspondientes a la escisión de la unión C₂ y C₃.⁵ Es de esperar que la descomposición de los mismos en el medio de reacción genere los isómeros (E y Z) de la 2-acil-N-formil-anilina (**4**).

Según los cálculos computados en ningún caso la formación del ozónido final (**5**) resulta energéticamente favorecida. Durante la investigación se modelaron los intermediarios de contacto endo y exo de **1**, teniendo en cuenta el equilibrio de la unión cis-trans N-H, los syn y anti carbonilóxidos E y Z de las posiciones C₂ y C₃ (**2**, **3**), los productos isoméricos E y Z para la 2-acil-N-formil-anilina (**4**) y los ozónidos finales (**5**).

Los datos espectroscopía UV aportados por la literatura para algunas 2-acil-N-formil-anilinas describen un corrimiento al rojo muy característico asignado a la formación de un posible puente de hidrógeno intramolecular.⁶ La geometrías de las formamidas (**4**) se recalcularon con métodos *ab initio*, híbridos (6-31G*, B3BLYP) comprobándose que estos métodos pueden emplearse como predictores de tal comportamiento inusual.⁷

¹ H. H. Loh and C. P. Berg, Production Of D-Kynurenin And Other Metabolites Of D-Tryptophane From The Intact Rabbit And Rabbit Tissue. *Journal of Nutrition* (1971) **101**: 465-476.

² M. S. Dewar, J. C. Hwang and D. R. Khun, An AM1 Study Of The Reactions Of Ozone With Ethylene And 2-Butene, *J. Am. Chem. Soc.* (1991) **113**(3): 735-741.

³ P. S. Bailey, The Reaction Of Ozone With Organic Compounds, *Chem. Rev.*, (1958) **58**: 925-1010.

⁴ Chem3D Licencia de UBA ante Cambridge Software.

⁵ R. P. Lattimer, R. L. Kuczkoulki and C. W. Gillies, Mechanism Of The Ozonolysis. (A) Microwave Spectra, Structures And Dipole Moments, Propylene And Trans 2-Butene Ozonides (B) Orbital Symmetry Analysis, *J. Am. Chem. Soc.*, (1974) **96**: 348-358.

⁶ M-P. Pilleni and R. Santus, Low Temperature Luminescence Properties Of Some Ortho Substituted Anilines, *J. Phys. Chem.*, (1977) **81**:8 755-760.

⁷ Maestro©, Macromodel©, JAGUAR© son licencias de Schrödinger (2010).