

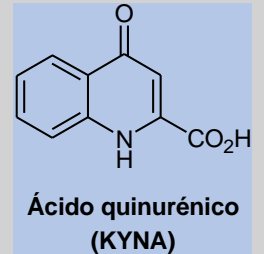
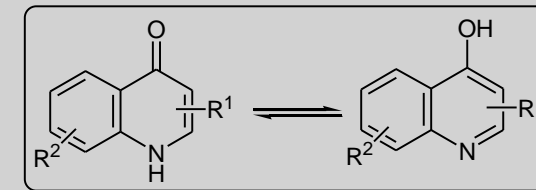
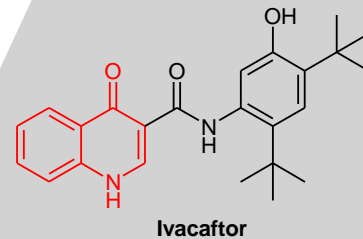
# Estudio de las propiedades espectroscópicas de sistemas tautoméricos derivados del KYNA

M. Sol Shmidt

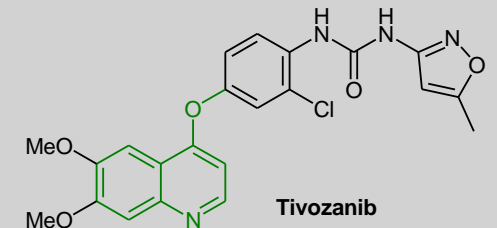
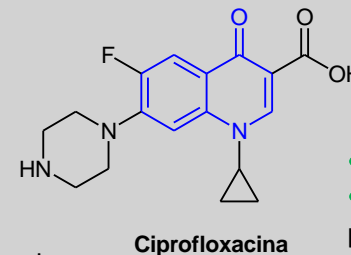
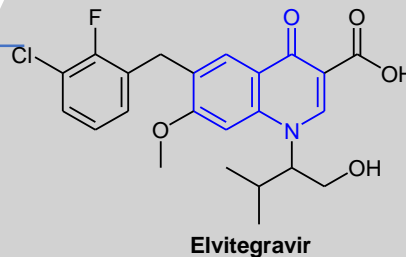
Área Química Orgánica

## Introducción / Antecedentes

El núcleo 4-quinolinona presenta tautomería prototrópica y existen drogas aprobadas de uso clínico que contienen tanto la forma libre como las estructuras límite N y O-sustituidas. En la búsqueda de nuevos compuestos con potencial actividad biológica, nuestro grupo se avoca a la síntesis de derivados del ácido quinurénico (KYNA, ácido 4-quinolinona-2-carboxílico) considerando las propiedades estructurales del núcleo y los posibles mecanismos de interacción droga-receptor. Presentamos el estudio de la relación estructural de estos heterociclos y sus propiedades espectroscópicas asociada a la existencia de especies en equilibrio prototrópico, a partir de derivados del ácido quinurénico sustituidos en posiciones 1, 3 y 4.



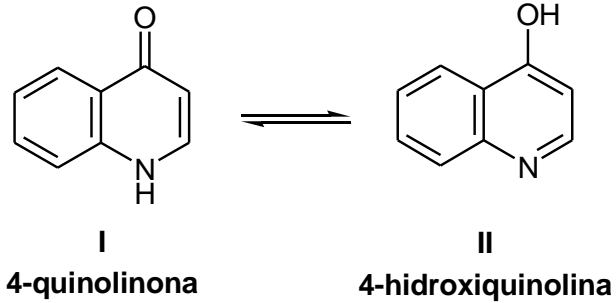
- Actividad anticonvulsivante y neuroprotectora, antitumoral reportada



- **Buquinolato** (antiparasitario veterinario, anticoccídico)
- **Nedocromilo** (antiasmático y antialérgico)
- Actividad antibacteriana general y antituberculosa reportada

- **Cabozantinib** (antitumoral, inh. de tirosin kinasa)
- Actividad ansiolítica y antidepresiva, antiagregante plaquetario, quelante de iones  $Zn^{2+}$ , hipoglucemiante reportada

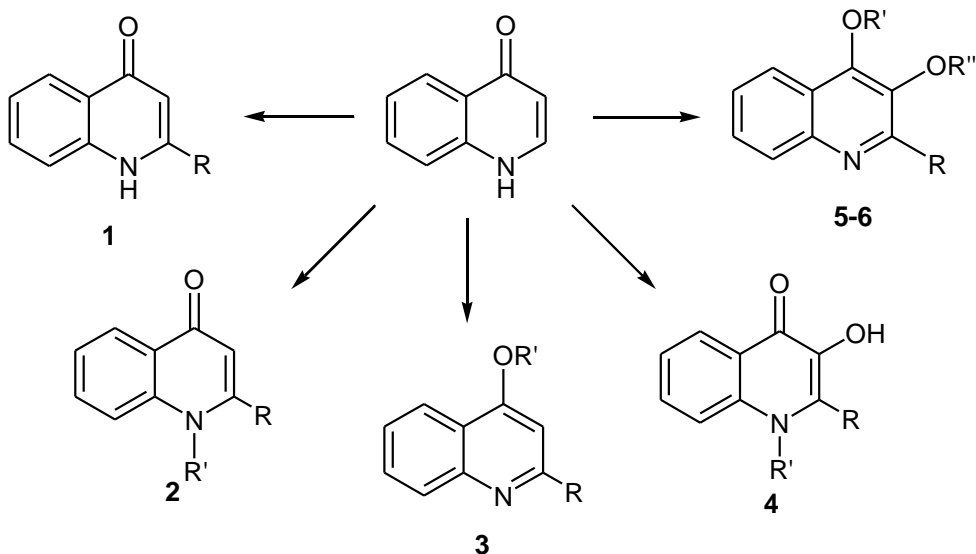
## Equilibrio tautomérico y compuestos sintetizados



El equilibrio tautomérico  $I \rightleftharpoons II$  es el resultado de dos efectos opuestos:

- ✓ La tendencia a existir como amida viníloga debido a la estabilidad que logra por solvatación o dimerización a través de la formación de uniones de hidrógeno (predomina en solución)
- ✓ La aromaticidad que proporciona a la molécula el tautómero hidroxilo (enólico), que es el predominante en estado gaseoso o en soluciones muy diluidas en solventes no polares

### Fórmula general y descripción de los sustituyentes de los compuestos 1 a 6 sintetizados [1]



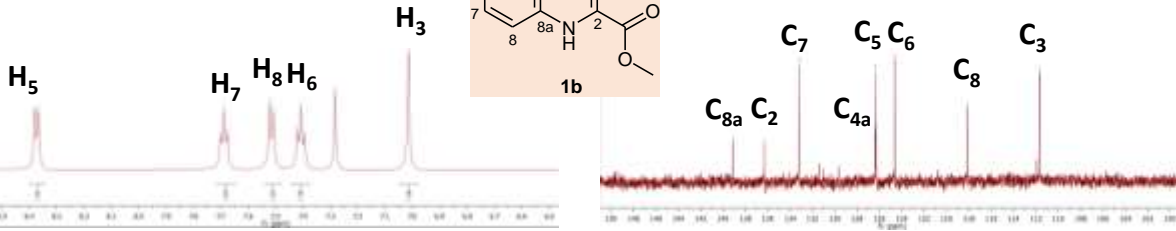
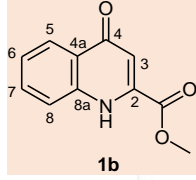
Compound	R	R'
1a	CO <sub>2</sub> H	-
1b	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-
1c	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-
1d	CON(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-
2a	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
2b	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
3a	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
3b	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

Compound	R	R'
4a	CO <sub>2</sub> H	H
4b	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
4c	CONHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
4d	CON(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
4e	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
4f	COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>
4g	p-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
5	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , R''= H
6	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> , R''= CH <sub>3</sub>

La asignación fue confirmada por 2D-RMN (HSQC y HMBC). En la mayoría de los casos los datos correlacionaron con los calculados por métodos computacionales (Gaussian-GIAO).

## Efecto de la sustitución 2-CO<sub>2</sub>H/2-CO<sub>2</sub>R y de la N vs O-alquilación

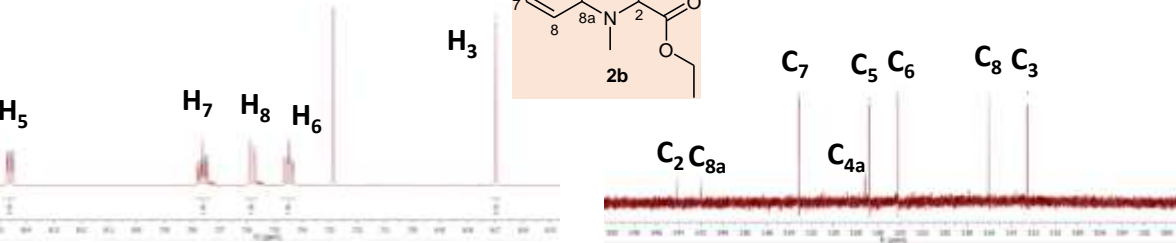
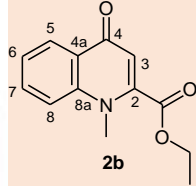
<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN de **1b** (DCCl<sub>3</sub>)



Las figuras corresponden a ampliaciones de los espectros que ilustran las características más relevantes. La caracterización completa se encuentra en [1].

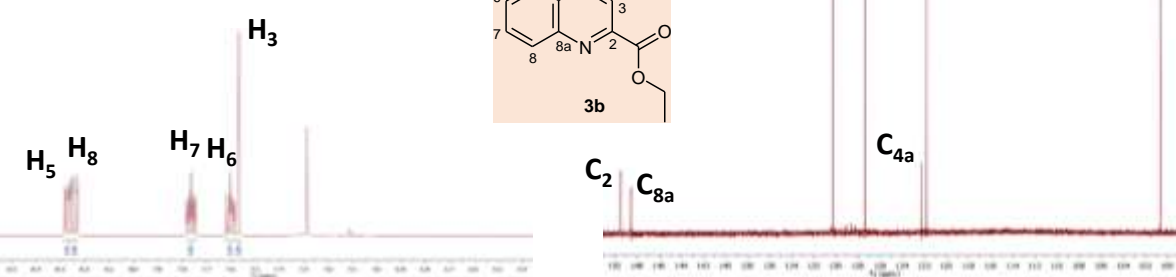
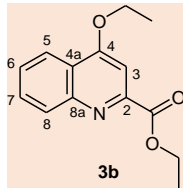
✓ **Incorporación de CO<sub>2</sub>H/CO<sub>2</sub>R en posición 2:** El H-3 en la 4-quinolinona está particularmente protegido (6.03 ppm) debido a la deslocalización de la amida viníloga, y se desprotege por el efecto atractor del CO<sub>2</sub>H o CO<sub>2</sub>R indistintamente (+0.96 ppm en DCCl<sub>3</sub> y +0.62 ppm en DMSO), y en menor medida los H-5 (+0.39 ppm en DCCl<sub>3</sub>) y H-8 (-0.42 ppm en DMSO-*d*<sub>6</sub>). No hay variaciones sustanciales en el <sup>13</sup>C RMN (< 2 ppm).

<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN de **2b** (DCCl<sub>3</sub>)



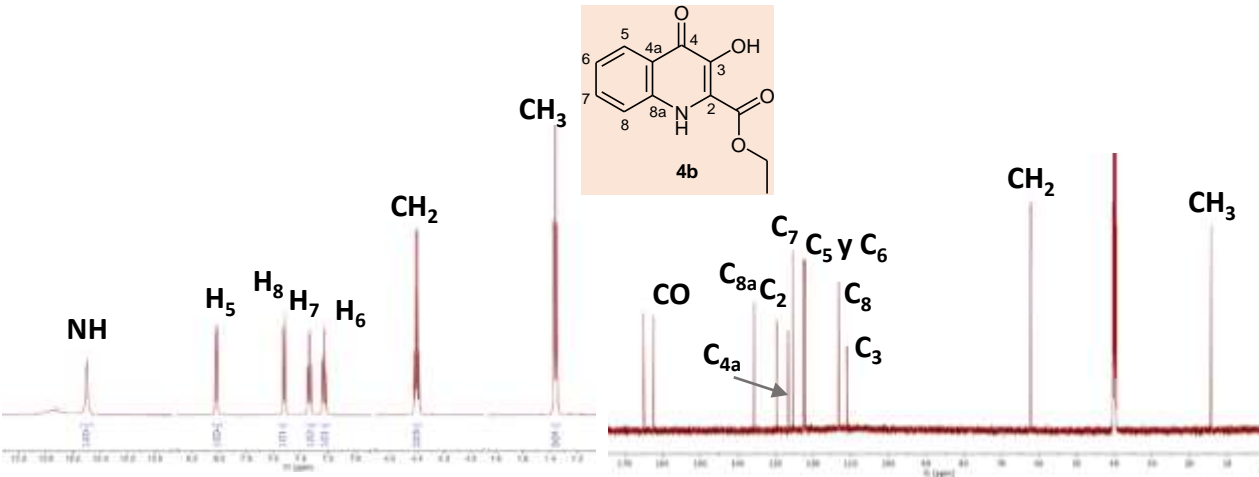
✓ **N- vs O-Sustitución:** La **N-alquilación** conduce a una **estructura netamente carbonílica** que justifica la desprotección de los H-5, 6, y 7 (DCCl<sub>3</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub>) y 8 (DCCl<sub>3</sub>). En el espectro de <sup>13</sup>C se observa desprotección de C-2 (+7.4 ppm) y 8a (+2.9 ppm) por la presencia de un CH<sub>3</sub> que sustituye al N y un carbonilo en posición 4. La similitud de los espectros de **1** y **2** nos permite inferir que los **derivados del KYNA 1**, en solución, se encuentran preferentemente **bajo la forma carbonílica**.

<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN de **3b** (DCCl<sub>3</sub>)

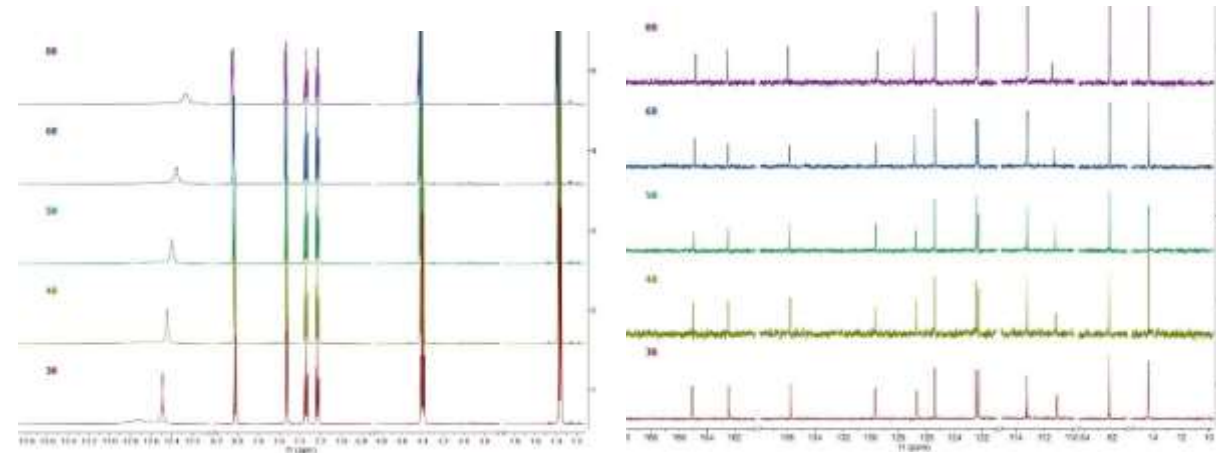


Los compuestos **O-sustituidos 3** presentan una **estructura enólica** que produce desprotección del H-8 con valores similares a quinolina (8.24 ppm), y desprotección del H-3 (+0.9 ppm) como consecuencia de la falta de deslocalización electrónica de la enaminona. Los C-3, C-4a, C-5 y C-7 aparecen más protegidos que los isómeros **2**, por la incorporación en C-4 de un grupo fuertemente protector. En todos los casos correlaciona bien con las estimaciones calculadas.

## Ácido 3-hidroxiquinurénico y derivados



Spectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN de **4b** en función de la temperatura

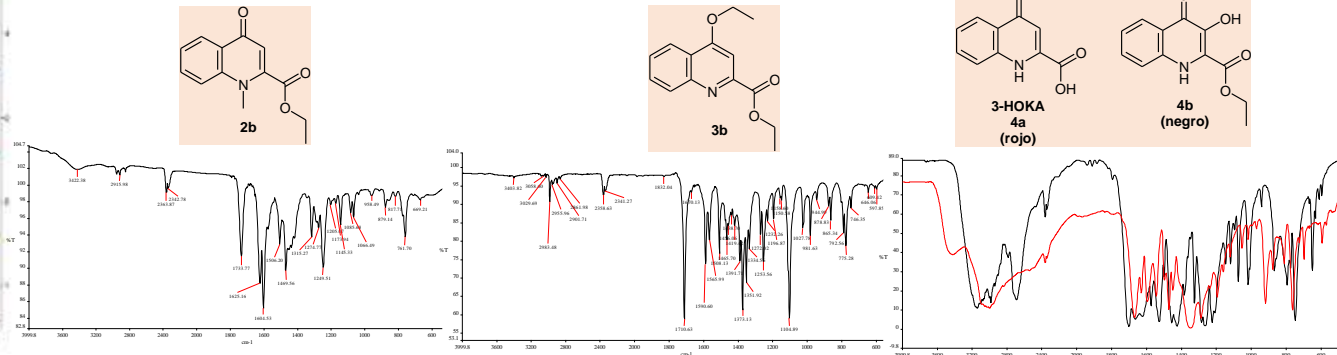


✓ **Incorporación de OH en posición 3:** En el  $^1\text{H}$  RMN del ácido 3-hidroxiquinurénico (3-HOKA) se observa ligera desprotección de los H-5-8 respecto del KYNA (**4a** vs **1a**). En cambio, cuando se trata de los ésteres o amidas, se produce protección de dichos protones (**4b** vs **1b** y **4d** vs **1d**).

La hidroxilación de KYNA (**1a**) origina desprotección de los C-2 y 3 y protección del C-4. Estos valores difieren de los calculados. Nuevamente, la hidroxilación de los ésteres y amidas del KYNA produce protección de prácticamente todos los carbonos.

### ❖ Espectros de FT-IR

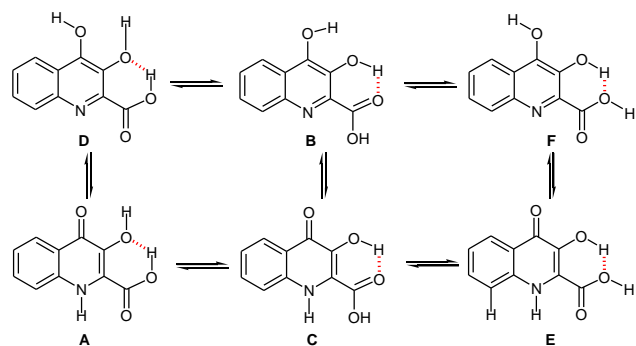
Los espectros IR de las estructuras límite del sistema tautomérico, 4-quinolinona N-sustituida (**2b**) y 4-quinolinona O-sustituida (**3b**), se diferencian claramente por la banda 1607-1637  $\text{cm}^{-1}$ , ausente en las 4-alcoxiquinolinonas **3**. La banda ancha de baja a mediana intensidad entre 3500 y 2200  $\text{cm}^{-1}$  en el IR del 3-HOKA (**4a**) correspondiente a estiramientos O-H/N-H asociados, no es tan ancha en el espectro del éster etílico **4b**.



## Equilibrio tautomérico en 3-HOKA

✓ **En solución** el 3-HOKA existe en equilibrio tautomérico. La formación de uniones de hidrógeno intramoleculares asistidos por resonancia (efecto RAHB), estabiliza las especies A-F y le confiere al compuesto propiedades químicas y espectroscópicas particulares (alta insolubilidad en la mayoría de los solventes, baja reactividad del anillo heterocíclico, propiedades fluorescentes, entre otras).

La esterificación (**4b**) reduce el número de uniones de hidrógeno posibles.



Especie	E rel (Kcal/mol)
A	0.305
B	3.464
C	0
D	10.981
E	1.796
F	10.816

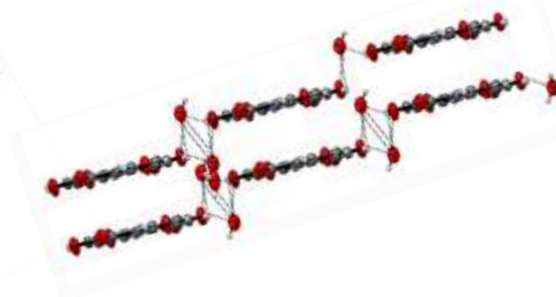
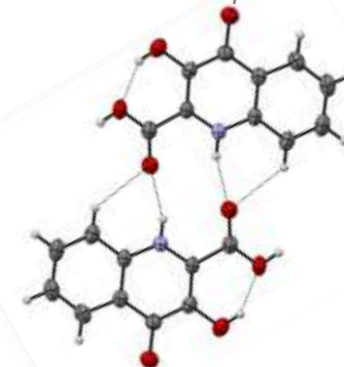
## Conclusiones

El estudio de las características espectroscópicas asociadas a la existencia de especies en equilibrio prototrópico permite conocer cuáles son las estructuras favorecidas, que pueden determinar, por ejemplo, la unión a un receptor. Los espectros simulados a partir de las estructuras minimizadas mostraron buena correlación, con excepción de ácido 3-hidroxiquinurénico, que presenta un comportamiento químico y espectroscópico muy particular.

✓ **En estado sólido**, la estructura del 3-HOKA fue confirmada por DRX de monocristal. Cristaliza como monohidrato y se establece una unión de hidrógeno intramolecular entre el OH en posición 3 y el carboxilo. Se observa la formación de un dímero supramolecular generado por uniones de hidrógeno. La estructura supramolecular 3D se desarrolla mediante la interacción de estos dímeros y la molécula de agua.



Dímero supramolecular



## Agradecimientos

A M. Florencia Martini, Guido A. Opezzo, Lucas Fabian, Juan M. Lázaro Martínez, Albertina Moglioni y M. Mercedes Blanco.

### Bibliografía

[1] a) M. M. Blanco, M. Dal Maso, M. S. Shmidt, I. A Perillo, *Synthesis* **2007**, 6, 829. b) M. S. Shmidt, I. A. Perillo, A. Camelli, M. A. Fernández, M. M. Blanco, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57(9), 1022. c) M. S. Shmidt, P. Arroyo Mañez, C. A. Stortz, I. A. Perillo, M. M. Blanco, *J. Mol. Struct.* **2017**, 1128, 142. [2] Zalibera, L.; Milata, V.; Ilavský, D. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C-NMR spectra of 3-substituted 4-quinolones. *Magn. Res. Chem.*, **1998**, 36, 681–684