

PRÁCTICA I.7

DETECCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE INTERACCIONES INTER E INTRAMOLECULARES EN UNA SERIE DE NAFTIRIDINAS

DETECTION AND IDENTIFICATION OF INTER- AND INTRAMOLECULAR INTERACTIONS IN A SERIES OF NAPHTHIRIDINES

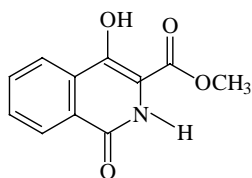
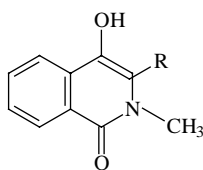
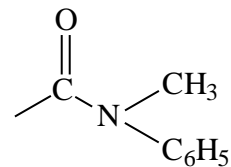
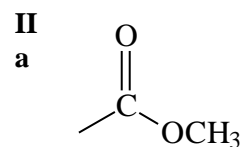
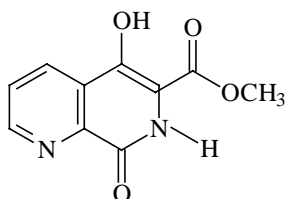
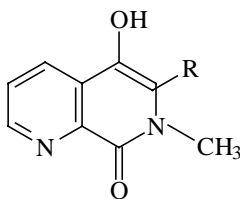
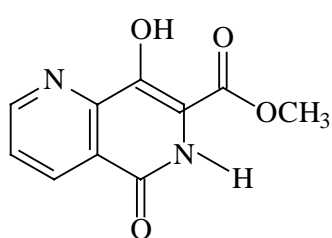
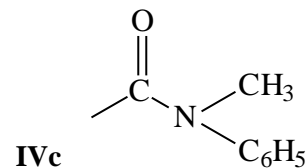
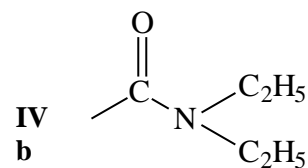
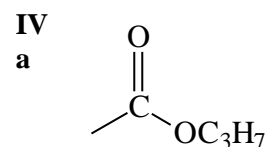
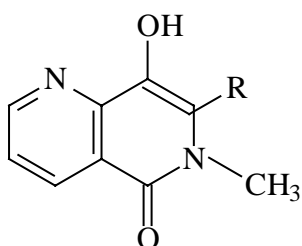
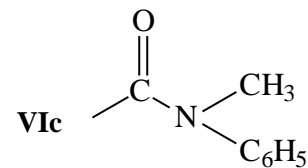
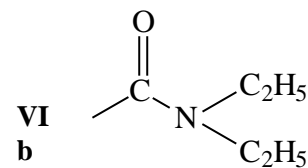
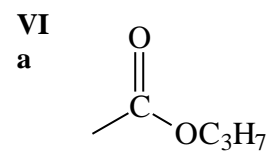
Juana Silber, Liliana Giacomelli, y Rosa Cattana

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-
Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia
Postal Nr. 3, 5800 Río Cuarto, Argentina*

E-mail: rcattana@exa.unrc.edu.ar

Quinolonas y naftiridinas son conocidas como núcleo base de distintas series de compuestos con actividad terapéutica, como antibióticos, anti-inflamatorios y analgésicos. El estudio de las interacciones intramoleculares, como así también las interacciones con el medio en que se encuentran disueltos son importantes para posteriores predicciones en relaciones cuantitativas de estructura-actividad (QSAR).

Se realizaron estudios de efecto de solvente en espectroscopía UV/vis a los siguientes compuestos

**I****II****II**
b**III****IV****V****VI**

Se estudió el espectro UV/vis de todos los compuestos en una variedad de solventes de distinta polaridad y capacidad dadora y aceptora de puente H.

Se aplicó sobre la posición del máximo de dicha banda el método de comparación solvatocrómica de Kamlet y Taft (ec. 1) [1]

$$\nu_{\max} = \nu_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta \quad (1)$$

donde:

ν = frecuencia del máximo de absorción

ν_0 = posición del máximo de absorción en solvente no interactuante.

π^* = medida de polaridad-polarizabilidad del solvente.

α = capacidad del solvente para dar puente hidrógeno.

β = capacidad del solvente para aceptar puente hidrógeno.

Esta metodología, permite también detectar puentes hidrógeno intramoleculares.

Los resultados obtenidos se muestran en Tabla 1.

Tabla 1 Resultados del análisis de regresión de ν_{\max} de la banda de la región azul-violeta usando la ecuación 1.

Compound	$\nu_0 \cdot 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	s	a	b	r	n ^a	Ref.
I	28.62 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.69 ± 0.05	^b	0.9547	17	2
IIa	28.03 ± 0.07	0.53 ± 0.06	0.81 ± 0.07	^b	0.9878	16	3
IIb	29.06 ± 0.09	2.72 ± 0.07	0.32 ± 0.06	1.76 ± 0.08	0.9568	16	3
III	27.09 ± 0.08	0.90 ± 0.1	0.54 ± 0.08	^b	0.9220	17	2
IVa	27.70 ± 0.1	0.70 ± 0.07	1.00 ± 0.07	^b	0.9348	16	3
IVb	31.10 ± 0.09	1.00 ± 0.06	1.20 ± 0.08	2.20 ± 0.08	0.9453	16	3
IVc	28.80 ± 0.10	2.40 ± 0.09	0.72 ± 0.07	1.72 ± 0.08	0.9349	16	3
V	28.75 ± 0.04	0.39 ± 0.06	0.79 ± 0.05	-0.65 ± 0.07	0.9624	17	2
VIa	29.44 ± 0.08	0.33 ± 0.04	0.95 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.9657	16	3
VIb	29.90 ± 0.07	0.90 ± 0.06	0.70 ± 0.06	^b	0.9564	16	3
VIc	29.60 ± 0.08	0.70 ± 0.07	0.70 ± 0.04	^b	0.9768	16	3

^aNúmero de solventes.

^bNo se observaron valores estadísticamente significativos.

A partir de estos estudios como así también cálculos semiempíricos se concluyó que:

- En los compuestos **I**, **IIa**, **III**, y **IVa** existe puente hidrógeno intramolecular entre el H fenólico y el grupo C=O del grupo éster, mientras que en los compuestos **V** y **VI** existe una competencia en la formación del puente hidrógeno intramolecular entre el grupo -OH y el N azo-aromático y entre el grupo -OH y el grupo C=O.
- Los compuestos **I**, **IIa**, **IVc**, **V**, **Vb**, y **VIc** tienen carácter aceptor de puente de hidrógeno similar.

- En todos los casos el momento dipolar del estado fundamental es mayor al del estado excitado, lo cual se interpreta considerando la presencia de una forma zwitteriónica en el estado fundamental.
- En los compuestos **IIIb**, **IVb**, y **IVc** el grupo C=O está fuera del plano por efecto estérico por lo que no se forma puente de hidrógeno intramolecular.
- En los compuestos **VIIb** y **VIc** se forma puente de hidrógeno intramolecular entre el grupo OH y el N azo-aromático.

Problema 1

Interprete estas conclusiones considerando los resultados mostrados en Tabla 1.

REFERENCIAS

1. C. Reichardt. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, New York (1990).
2. M. Santo, L. Giacomelli, R. Cattana, J. Silber, M. Blanco, C. Schapira, I. Perillo. *Spectrochim. Acta A* **59**, 1399 (2003).
3. L. Giacomelli, M. Santo, R. Cattana, J. J. Silber, M. M. Blanco, G. Levin, I. Perillo. "Competencia entre enlaces hidrógeno Inter e intramoleculares en naftiridinas y quinolonas", XIV Simposio Nacional de Química Orgánica. 9–12 April 2003. Rosario (Argentina).

Rosa Cattana

rcattana@exa.unrc.edu.ar

El trabajo en los laboratorios de Medicinal Chemistry debe mantener altos estándares de precaución y buen uso.

El manejo de instrumental eléctrico, la utilización de calor, el material de cristal y los disolventes no presentan un especial problema, si se siguen las instrucciones del supervisor.

Este documento ha sido supervisado por el Prof. Dra. Rosa Cattana(*rcattana@exa.unrc.edu.ar*) quien informa que no existen problemas específicos de seguridad en la realización de este ejercicio, incluyendo toxicidad, inflamabilidad y explosión, ni cualquier otro destacable,

dentro de lo usual en un laboratorio de Medicinal Chemistry.

Se agradecerá comunicar al Editor cualquier posible incidencia.

EXERCISE I.7

DETECTION AND IDENTIFICATION OF INTER- AND INTRAMOLECULAR INTERACTIONS IN A SERIES OF NAPHTHIRIDINES

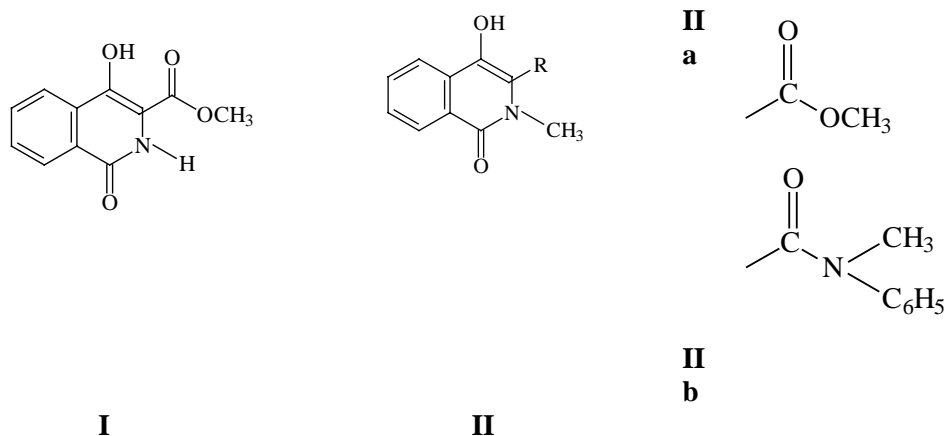
Juana Silber, Liliana Giacomelli, and Rosa Cattana

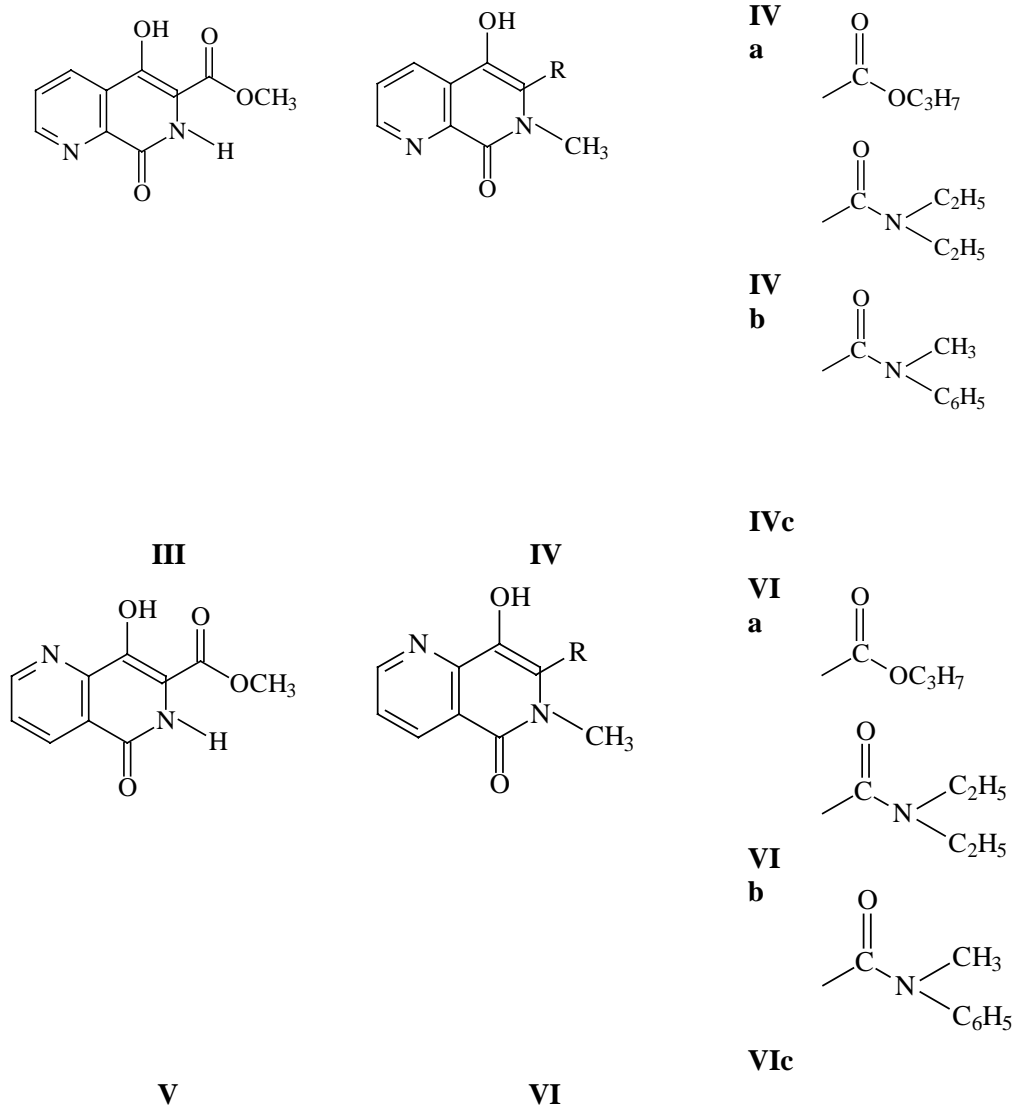
Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Físico-Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Río Cuarto, Agencia Postal Nr. 3, 5800 Río Cuarto, Argentina

E-mail: rcattana@exa.unrc.edu.ar

Quinolones and naphthiridines are known as the base structures for a series of compounds with therapeutic activity such as antibiotics, anti-inflammatories, and pain killers. The studies of molecular interactions as well as interactions with the solution media are important for quantitative structure–activity relationship (QSAR) predictions.

Studies of the solvent effect in UV/vis spectroscopy were performed for the following compounds.





The UV/vis spectra in a series of solvents of different polarity and hydrogen bond donor or acceptor were measured.

To analyze the molecular interactions with the media the Kamlet and Taft's solvatochromic comparison method was applied (eq. 1) [1].

$$\nu_{\max} = \nu_0 + s\pi^* + a\alpha + b\beta \quad (1)$$

where:

ν = frequency of the absorption maxima in a given solvent

ν_0 = frequency of the absorption maxima in a non-interacting solvent

π^* = parameter that measure the polarity-polarizability of the solvent

α = parameter that measures the ability of the solvent as hydrogen bond donor

β = parameter that measures the ability of the solvent as hydrogen bond acceptor

This methodology allows detecting intramolecular hydrogen bonding. The results are shown in Table 1.

Table 1 Results of the regression of ν_{\max} of the absorption band in the visible of eq. 1.

Compound	$\nu_o \cdot 10^{-3} \text{cm}^{-1}$	s	a	b	r	n ^a	Ref.
I	28.62 ± 0.05	0.26 ± 0.07	0.69 ± 0.05	^b	0.9547	17	2
IIa	28.03 ± 0.07	0.53 ± 0.06	0.81 ± 0.07	^b	0.9878	16	3
IIb	29.06 ± 0.09	2.72 ± 0.07	0.32 ± 0.06	1.76 ± 0.08	0.9568	16	3
III	27.09 ± 0.08	0.90 ± 0.1	0.54 ± 0.08	^b	0.9220	17	2
IVa	27.70 ± 0.1	0.70 ± 0.07	1.00 ± 0.07	^b	0.9348	16	3
IVb	31.10 ± 0.09	1.00 ± 0.06	1.20 ± 0.08	2.20 ± 0.08	0.9453	16	3
IVc	28.80 ± 0.10	2.40 ± 0.09	0.72 ± 0.07	1.72 ± 0.08	0.9349	16	3
V	28.75 ± 0.04	0.39 ± 0.06	0.79 ± 0.05	-0.65 ± 0.07	0.9624	17	2
VIa	29.44 ± 0.08	0.33 ± 0.04	0.95 ± 0.03	0.43 ± 0.04	0.9657	16	3
VIb	29.90 ± 0.07	0.90 ± 0.06	0.70 ± 0.06	^b	0.9564	16	3
VIc	29.60 ± 0.08	0.70 ± 0.07	0.70 ± 0.04	^b	0.9768	16	3

^aNumber of solvents.

^bNo statistically significant values were obtained.

From these studies, as well as from semiempirical calculations, it was concluded:

- Compounds **I**, **IIa**, **III**, and **IV** possess an intramolecular hydrogen bond between the H of the phenol group and the C=O group of the ester. In compounds **V** and **VI**, there is a competition between the formation of an intramolecular hydrogen bond between -OH and the azo-aromatic N with the one of -OH and the C=O group.
- Compounds **I**, **IIa**, **IVc**, **V**, **Vb**, and **VIc** have similar capability to accept hydrogen bond.
- In every case, the ground-state dipole moment is greater than that of the excited state. This is interpreted considering that the ground state is zwitterionic.
- In the compounds **IIb**, **IVb**, and **IVc**, the C=O group is out of the plane of the molecule due to steric effects which preclude the formation of intramolecular hydrogen bond.
- In compounds **VIb** and **VIc**, there is an intramolecular hydrogen bond between the OH group and azo-aromatic N.

Problem 1

Interpret the previous conclusions on the light of the results shown in Table 1.

REFERENCES

1. C. Reichardt. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed., VCH, New York (1990).
2. M. Santo, L. Giacomelli, R. Cattana, J. Silber, M. Blanco, C. Schapira, I. Perillo. *Spectrochim. Acta A* **59**, 1399 (2003).
4. L. Giacomelli, M. Santo, R. Cattana, J. J. Silber, M. M. Blanco, G. Levin, I. Perillo. "Competencia entre enlaces hidrógeno Inter e intramoleculares en naftiridinas y quinolonas", XIV Simposio Nacional de Química Orgánica. 9–12 April 2003. Rosario (Argentina).

Rosa Cattana*rcattana@exa.unrc.edu.ar*

High standards in safety measures should be maintained in all work carried out in Medicinal Chemistry Laboratories. The handling of electrical instruments, heating elements, glass materials, dissolvents and other inflammable materials does not present a problem if the supervisor's instructions are carefully followed.

This document has been supervised by Prof. Dr. Rosa Cattana (*rcattana@exa.unrc.edu.ar*) who has informed that no special risk (regarding toxicity, inflammability, explosions), outside of the standard risks pertaining to a Medicinal Chemistry laboratory exist when performing this exercise.

If your exercise involves any "special" risks, please inform the editor.