

Cálculo de algunos parámetros fisicoquímicos de análogos al metronidazol relacionados con su actividad biológica

HECTOR SALGADO-Z.*, MA. ELENA CAMPOS-A.

Departamento de Química Orgánica
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN
Prol. de Carpio y Plan de Ayala
Col. Santo Tomás
Apartado Postal 42-186
11340 México, D.F.

SONIA RENCILLAS-G.

Facultad de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria
04510 México, D.F.

SALGADO-Z.H.; MA. E. CAMPOS-A. y S. RENCILLAS-G., 1994. Cálculo de algunos parámetros fisicoquímicos de análogos al metronidazol relacionados con su actividad biológica. *An. Esc. nac. Cienc. biol. Méx.* **39**: 133-142.

RESUMEN: En este trabajo se presentan los valores de diferentes constantes fisicoquímicas (calor de formación, afinidad electrónica y análisis conformacional) obtenidos teóricamente sobre dos series de análogos estructurales del metronidazol, tratando de establecer una probable correlación entre las características estructurales de los compuestos y la actividad biológica exhibida por algunos de ellos.

INTRODUCCIÓN

Sin duda, el metronidazol (1) se conserva como fármaco de primera elección en el tratamiento de enfermedades producidas por microorganismos tales como amibas, *Trichomonas* y bacterias anaeróbicas (*Clostridium*) entre otros.^{1,2} Sin embargo, se han informado efectos laterales indeseables producidos por el uso del medicamento, siendo críticos en algunos casos. Por ejemplo: alteraciones neurológicas provocadas por la interacción del fármaco con el sistema nervioso central, trastornos del ritmo cardiaco debido a la quelación que realiza este compuesto con los iones calcio; asimismo, se ha demostrado que provoca carcinomas en roedores y es mutagénico en cultivos bacterianos.^{3,4,5} Es por lo

*Autor a quien debe dirigirse toda correspondencia.

Recibido en enero de 1992. Aceptado para publicación en julio de 1993.

anterior que persiste la motivación por la búsqueda de un fármaco eficaz en el tratamiento de amibiasis, pero con menos inconvenientes toxicológicos.

Respecto al mecanismo de acción del fármaco, se sabe que éste actúa a nivel metabólico del microorganismo. El grupo nitro es reducido en dos etapas durante las cuales captura cuatro electrones del ciclo metabólico e impide, de esta forma, el abastecimiento energético del microorganismo.^{6,7,8} Por esta razón, dicho grupo farmacóforo (grupo nitro) se convierte en un elemento estructural indispensable en el diseño de compuestos análogos al metronidazol.

Otros requerimientos estructurales de importancia incluyen la presencia de un sustituyente alquílico en la posición C-2 (metilo en este caso particular) que le permite interactuar con el sitio receptor, así como un sustituyente de tipo hidrofílico en la posición N-1, que modere su absorción y distribución en el sistema biológico.⁹

Sin lugar a duda la sustitución del hidrógeno base del alcohol (sustituyente de la posición N-1) en el metronidazol modificaría algunas de sus propiedades fisicoquímicas y seguramente alteraría la conducta farmacológica de los nuevos compuestos así formados.

Con esto en mente, fueron preparados los compuestos **2a-e** y **3a-e** para estudiar su posible actividad biológica sobre cultivos anéxicos de *Entamoeba histolítica*, los cuales se realizaron comparativamente contra el metronidazol.^{10a}

TABLA I. Actividad relativa observada (*in vitro*) de compuestos análogos al metronidazol (**1**) sobre cultivos anéxicos de *Entamoeba histolítica*

Serie de alcoholes	Actividad relativa* (%)	Serie de cetonas	Actividad relativa* (%)
3a	0.52	2a	0.98
3b	0.95	2b	0.78
3c	0.65	2c	1.02
3d	0.0	2d	0.40
3e	0.94	2e	1.00

$$* \% \text{ de Ac. Rel.} = \frac{\text{No. de amibas muertas por el compuesto } x}{\text{No. de amibas muertas por el metronidazol}} \times 100$$

Como puede observarse en la tabla I, se encontró que al menos *in vitro* el alcohol **3e** tuvo una alta actividad amebicida y sorprendentemente las cetonas **2c** y **2e** también resultaron muy activas en forma equiparable o mayor que el modelo estructural (metronidazol).^{10b}

Por lo que ahora resulta de gran interés buscar un patrón de correlación de parámetros fisicoquímicos entre las moléculas **2**, **3** y el metronidazol, con el fin de explicar la actividad biológica experimentalmente encontrada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el estudio conformacional y cálculo de parámetros geométricos de las dos series de la figura 1 (cetona **2a-e** y alcoholes **3a-e**), se utilizó el método semiempírico MNDO. Dicho método tiene como objetivo proporcionar resultados precisos de interés para el estudio de diseño de nuevos compuestos.¹¹

En el método MNDO los diversos términos de la matriz de Fock y las repulsiones E_{AB} (interatómicas) no se determinan analíticamente, sino a partir de datos experimentales o de expresiones semiempíricas, las cuales contienen parámetros numéricos que se pueden ajustar con el fin de reproducir algunos datos experimentales.¹² Por ejemplo, el calor de formación de las diferentes moléculas (ΔH_f) se obtuvo restando a la energía total de la

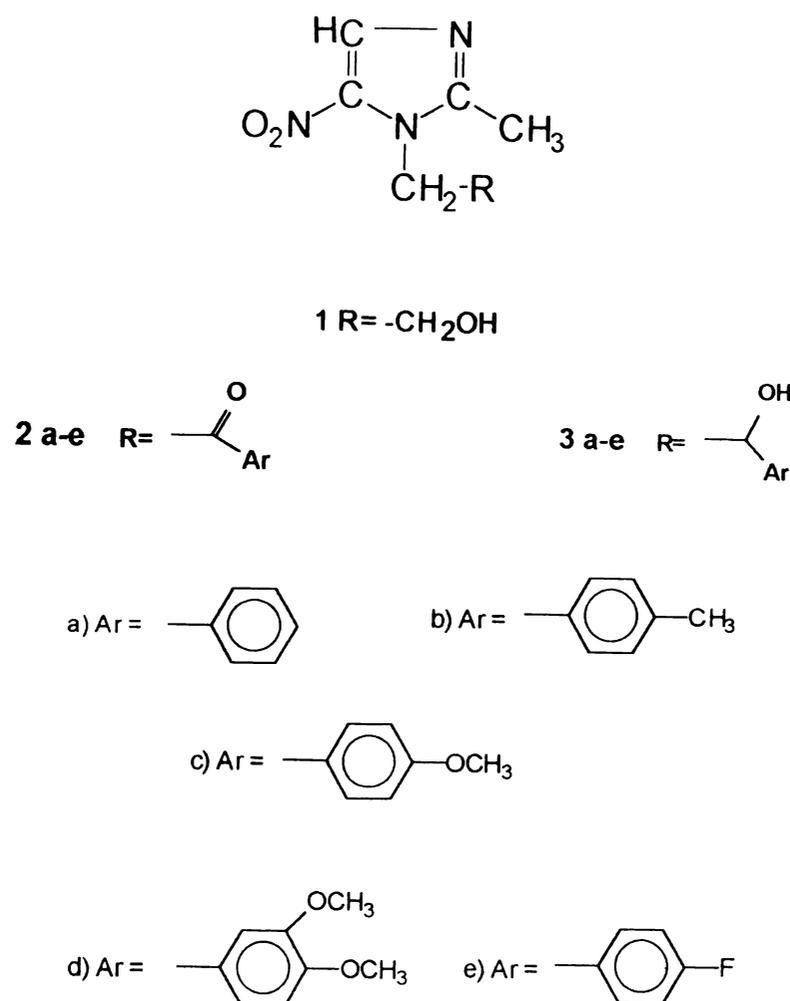


FIGURA 1. Estructura del metronidazol 1 y los compuestos 2 y 3a-e.

molécula, las energías electrónicas de cada átomo (E_{el}^A), más la suma de los calores de formación (ΔH_f^A) de los átomos que constituyen la molécula, de acuerdo a la ecuación 1.

$$\Delta H_f = E_{TOT} - \sum_A E_{el}^A + \sum_A \Delta H_f^A \quad (1)$$

Los resultados obtenidos al aplicar esta ecuación se presentan en la tabla II.

El procedimiento seguido para determinar las afinidades electrónicas de las moléculas a través del método de cálculo MNDO fue optimizar primero la estructura de la molécula neutra, tomando como modelo al metronidazol (ver más adelante). Posteriormente se llevó a cabo un cálculo único de la molécula ionizada (anión). La diferencia de energía entre ambas, proporciona la afinidad electrónica. Los resultados se muestran en la tabla III.

TABLA II. Valores de calor de formación para los compuestos análogos al metronidazol, **2a-e** y **3a-e**

Serie de alcoholes	Calor de formación (Kcal/mol)	Serie de cetonas	Calor de formación (Kcal/mol)
3a	24.317	2a	39.173
3b	16.544	2b	31.470
3c	-14.478	2c	00.493
3d	-50.808	2d	-37.726
3e	-21.779	2e	- 6.887

* El valor de ΔH_f obtenido para el metronidazol utilizando el método de cálculo MNDO fue -7.774.

TABLA III. Valores de afinidad electrónica para los compuestos análogos al metronidazol, **2a-e** y **3a-e**

Serie de alcoholes	Afinidad electrónica (eV)	Serie de cetonas	Afinidad electrónica (eV)
3a	-0.750	2a	_____
3b	-0.768	2b	-1.163
3c	-0.834	2c	-1.193
3d	-0.923	2d	-1.220
3e	-9.24	2e	-1.262

* El valor de afinidad electrónica obtenido para el metronidazol utilizando el método de cálculo MNDO fue -1.119.

Los datos de la tabla II muestran los valores de calor de formación de los derivados carbonílicos **2a-e**; los cuales, en términos generales son mayores a los de los alcoholes **3a-e**, lo que podría interpretarse como una probable mayor inestabilidad termodinámica de los primeros. Sin embargo, se sabe que únicamente los valores de potenciales termodinámicos (ΔH , ΔS , ΔG) son correlacionables con la actividad biológica cuando son evaluados en función del proceso de transformación responsable de la respuesta farmacológica en el sitio de acción.¹³ No obstante, sí existen correlaciones entre la energía de unión y actividad biológica. En particular aquella asociada con la energía de vibración ($\nu_{C=O}$) del grupo carbonilo y la liposolubilidad de agentes antiarrítmicos.¹⁴

Con el propósito de conocer algunos elementos estructurales involucrados en la interacción molécula-receptor, se efectuó un estudio conformacional de los compuestos. Este análisis requiere determinar la geometría óptima de las moléculas, por lo que se optimizó la geometría estructural del metronidazol a partir de datos de rayos X disponibles en la literatura.¹⁵

En primer lugar se optimizaron los ángulos diedros, y a partir de éstos los ángulos de valencia y las longitudes de enlace, para finalmente obtener los parámetros optimizados contenidos en la tabla IV. En el estudio conformacional se analizaron los confórmeros

TABLA IV. Parámetros geométricos del metronidazol optimizados por el método MNDO

Cadenas de átomos (A-B-C-D)	Longitud de enlace (Å ^o)	Angulo de valencia (grados)	Angulo diedro (grados)
N ₁ -C ₂	1.407		
N ₃ -C ₂ -N ₁	1.352	111.132	
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	1.376	107.363	0.407
C ₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.401	109.107	0.504
N ₆ -C ₅ -C ₄ -N ₃	1.466	127.059	-182.238
O ₇ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.212	117.939	38.964
O ₈ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.212	120.968	220.382
C ₉ -C ₂ -N ₃ -C ₄	1.501	122.412	-179.102
C ₁₀ -N ₂ -C ₂ -N ₃	1.475	126.391	-185.113
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.559	114.642	-100.992
O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.395	110.293	62.636
H ₁₃ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.085	121.293	-180.144
H ₁₄ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.108	111.842	60.449
H ₁₅ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	110.818	-60.887
H ₁₆ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	110.625	180.457
H ₁₇ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.116	109.722	136.810
H ₁₈ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.118	108.637	22.071
H ₁₉ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.120	111.171	-61.678
H ₂₀ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.124	107.412	-176.625
H ₂₁ -O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	0.948	111.271	184.337

obtenidos al realizar diferentes giros en los enlaces hasta lograr los conformeros más estables. La energía involucrada en estas conformaciones fue obtenida a partir de la ecuación (2).

$$E_{\text{TOT}} = E_{el} + \sum_{A < B} E_{AB} \quad (2)$$

donde E_{el} es la energía electrónica y E_{AB} las repulsiones entre los "cores" de los átomos A y B .

Cabe recordar que el método semiempírico MNDO permite modificar los valores de longitud de enlace, ángulos de valencia y ángulos diedros para conseguir una geometría de mínima energía. En este punto se considera que la molécula se encuentra en su mínima energía, es decir, se ha producido un relajamiento total de las tensiones intramoleculares.

Debido a que los compuestos presentados aquí son nuevos, no existen datos de la estructura cristalina de los mismos, por lo que fue necesario utilizar la estructura molecular optimizada del metronidazol, sustituyendo el átomo H_{19} por los diferentes grupos arilo y modificando los ángulos diedros del H_{20} y O_{12} para el caso de los alcoholes. De manera similar, en las cetonas se sustituyeron los átomos O_{12} y H_{19} y desaparecieron H_{20} y H_{21} . Es importante hacer notar que para todos los casos se emplearon valores estándar de longitudes de enlace y ángulos de valencia.^{15,16}

Con los resultados mostrados en la tabla IV se puede trazar un anillo heterocíclico del metronidazol, casi plano con ángulos diedros de -0.407° para $C_4-N_3-C_2-N_1$, 0.504° para $C_5-C_4-N_3-C_2$ y -182.238° para $N_6-C_5-C_4-N_3$. En la estructura relajada, los oxígenos del grupo nitro están aproximadamente 3.9° fuera del plano del anillo del imidazol y el grupo hidroxilo se encuentra alejado del grupo nitro en una distancia de 4.85 \AA entre O_8-O_{12} y 5.38 \AA entre O_8-H_{21} (figura 2).

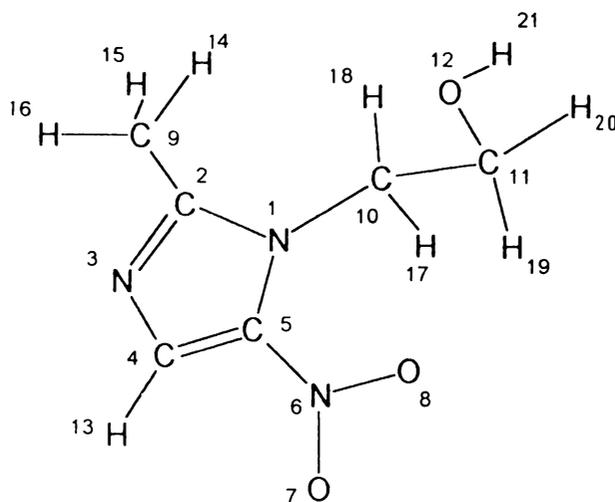


FIG. 2. Conformación más estable para la molécula de metronidazol 1.

Al sustituir el hidrógeno, base del alcohol (H_{19}) por los arilos en la serie de los hidroxi derivados, el ángulo diedro $O_{12}-C_{11}-C_{10}-N_1$ se rotó 120° aproximadamente, con respecto

a la posición original del metronidazol para obtener la estructura más estable. En consecuencia, el hidroxilo se acerca más al grupo nitro, quedando a una distancia de 3.64 \AA y 4.46 \AA de los átomos $\text{O}_{12}-\text{O}_8$ y $\text{H}_{21}-\text{O}_8$, respectivamente, para el caso de 3d. Mientras que el grupo nitro se encuentra desviado 5.5° del plano del anillo imidazólico para los diferentes alcoholes derivados (ver tabla V y figura 3).

En las cetonas se observa un cambio en el ángulo diedro $\text{N}_1-\text{C}_{10}-\text{C}_{11}-\text{O}_{12}$ de 180° aproximadamente respecto al mismo ángulo diedro optimizado para el metronidazol. Como consecuencia de este cambio se obtuvo un acercamiento del grupo carbonilo al grupo nitro,

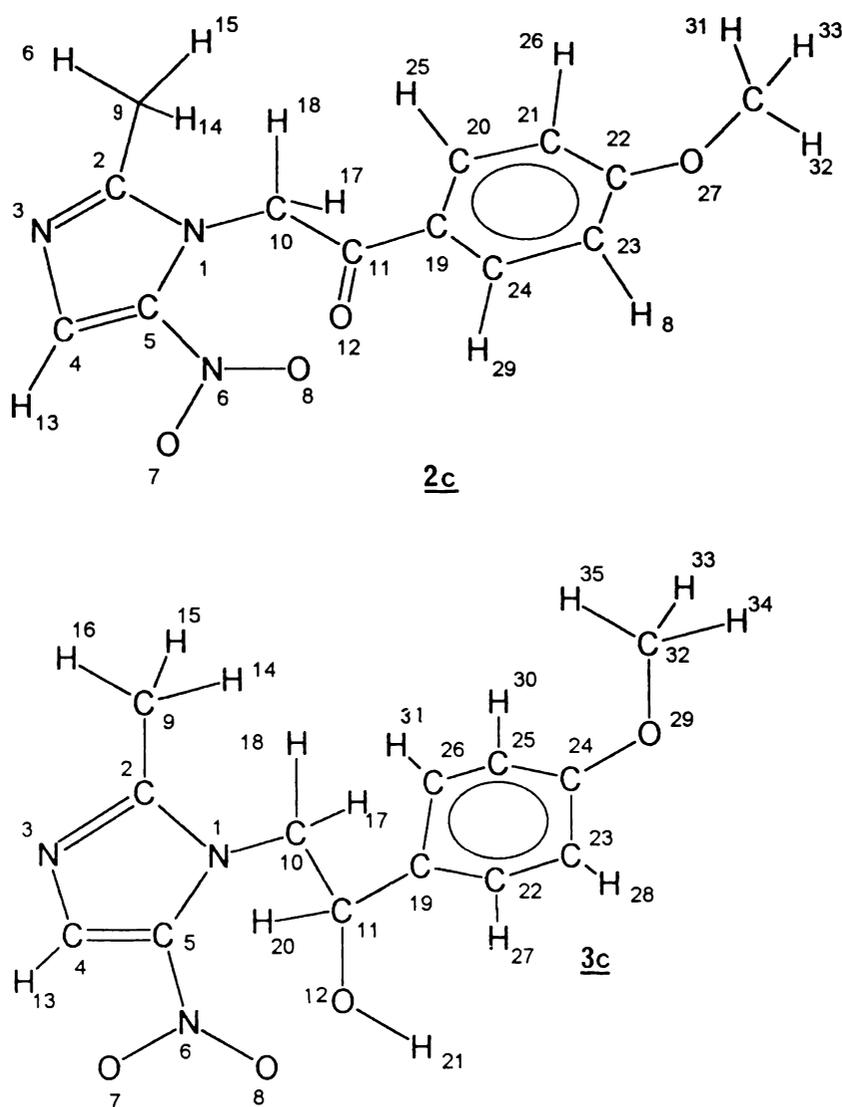


FIG. 3. Conformación más estable para los compuestos 2 y 3c.

TABLA V. Parámetros geométricos del compuesto 3c optimizados por el método MNDO

Cadenas de átomos (A-B-C-D)	Longitud de enlace (Å)	Angulo de valencia (grados)	Angulo diedro (grados)
N ₁ -C ₂	1.409		
N ₃ -C ₂ -N ₁	1.349	110.998	
C ₄ -N ₃ -C ₂ -N ₁	1.381	107.332	0.088
C ₅ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.396	108.943	0.234
N ₆ -C ₅ -C ₄ -N ₃	1.474	127.638	-182.042
O ₇ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.209	118.362	54.468
O ₈ -N ₆ -C ₅ -C ₄	1.211	119.818	238.505
C ₉ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.499	122.760	-179.558
C ₁₀ -N ₁ -C ₂ -N ₃	1.475	126.445	-180.444
C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.572	113.269	-96.374
O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.398	108.536	-66.477
H ₁₃ -C ₄ -N ₃ -C ₂	1.084	121.206	-180.084
H ₁₄ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.544	58.066
H ₁₅ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.110	111.107	-62.997
H ₁₆ -C ₉ -C ₂ -N ₁	1.109	110.845	177.601
H ₁₇ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.114	109.650	138.338
H ₁₈ -C ₁₀ -N ₁ -C ₂	1.117	108.169	23.529
H ₁₉ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.537	110.857	169.489
H ₂₀ -C ₁₁ -C ₁₀ -N ₁	1.128	107.790	51.855
H ₂₁ -O ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	0.947	111.894	171.732
C ₂₂ -C ₁₉ -C ₁₁ -C ₁₀	1.416	122.136	75.757
C ₂₃ -C ₂₂ -C ₁₉ -C ₁₁	1.404	120.731	180.174
C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₁₉	1.413	120.243	0.345
C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	1.418	119.992	0.306
C ₂₆ -C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃	1.405	118.892	0.146
H ₂₇ -C ₂₂ -C ₁₉ -C ₁₁	1.092	120.929	0.501
H ₂₈ -C ₂₃ -C ₂₂ -C ₁₉	1.092	118.990	179.991
O ₂₉ -C ₂₄ -C ₂₃ -C ₂₂	1.373	120.191	183.014
H ₃₀ -C ₂₅ -C ₂₄ -C ₂₃	1.090	121.307	180.868
H ₃₁ -C ₂₆ -C ₂₅ -C ₂₄	1.092	117.899	180.057
C ₃₂ -O ₂₉ -C ₂₄ -C ₂₃	1.414	116.149	270.578
H ₃₃ -C ₃₂ -O ₂₉ -C ₂₄	1.116	110.298	60.978
H ₃₄ -C ₃₂ -O ₂₉ -C ₂₄	1.114	105.223	179.944
H ₃₅ -C ₃₂ -O ₂₉ -C ₂₄	1.116	110.529	298.124

mientras que éste se desvió 2.5° fuera del plano del anillo imidazólico (figura 3 y tabla VI).

En el caso particular de los alcoholes, se encontró adicionalmente otra conformación de mínima energía al girar la unión C₁₀-C₁₁ -65.76° con respecto al ángulo diedro N₁-C₁₀-C₁₁-C₁₂ optimizado (figura 4).¹⁷

El conformero de máxima energía para los hidroxiderivados **3a-e** se obtuvo cuando el grupo nitro se aproxima a los protones del anillo aromático.

En las cetonas **2a-e**, se obtuvo un conformero inestable de máxima energía, el cual se presentó cuando el oxígeno del carbonilo tiene su máximo acercamiento al grupo nitro. Esta inestabilidad se puede explicar en términos de repulsión electrónica.

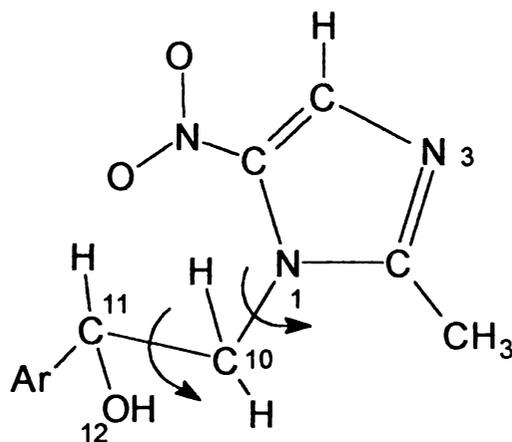


FIG. 4. Enlaces a los cuales se aplican las rotaciones.

TABLA VI. Parámetros geométricos del compuesto **2c** optimizados por el método MNDO

Cadenas de átomos (A-B-C-D)	Longitud de enlace (Å)	Angulo de valencia (grados)	Angulo diedro (grados)
O ₂₇ -C ₂₂ -C ₂₁ -C ₂₀	1.369	119.947	175.231
C ₃₀ -O ₂₇ -C ₂₂ -C ₂₁	1.404	120.169	94.118
H ₃₁ -C ₃₀ -O ₂₇ -C ₂₂	1.116	114.339	0.405
H ₃₂ -C ₃₀ -O ₂₇ -C ₂₂	1.118	108.884	121.544
H ₃₂ -C ₃₀ -O ₂₇ -C ₂₂	1.118	108.827	239.186

CONCLUSIONES

Varios de los cálculos que se realizaron, particularmente los referidos a la afinidad electrónica y al análisis conformacional, parecen apoyar la hipótesis de que los derivados carbonílicos (**2a-e**) poseen la disponibilidad y habilidad electrónica (por ejemplo una menor densidad electrónica en el grupo nitro)^{10b} que explicarían la respuesta biológica encontrada.

Una de las diferencias importantes entre los compuestos estudiados y el metronidazol, es sin duda la orientación conformacional; en el caso del metronidazol, el grupo nitro y el hidroxilo se encuentran opuestos y alejados; por el contrario, en los análogos estudia-

dos, el grupo hidroxilo se encuentra del mismo lado que el grupo nitro, aunque éste se desvía aproximadamente 5.5° (alcoholes) y 3.8° (cetonas) fuera del plano del imidazol (cf 4.3° en el caso del metronidazol).¹⁵

Sin embargo, podría argumentarse que a pesar de las diferencias conformacionales entre ambas series y el metronidazol, el grupo responsable de la actividad biológica queda expuesto o disponible para realizar su función.

Finalmente, es posible argumentar que el efecto inductivo -I (atracción de electrones), a larga distancia por parte del sustituyente en el anillo, quedó manifestado al encontrar que son precisamente los derivados **2e** y **3e** (Ar = p-fluor-fenilo) los compuestos farmacológicamente más activos.

SUMMARY

Physicochemical constants (heat of formation, electronic affinity and conformational analysis) were theoretically calculated on two series of structurally analogues of metronidazole in order to establish a probable correlation between structural features of the studied compounds and the biological activities exhibited by some of them.

REFERENCIAS

1. BISGI, G. L. The pharmacology and toxicology of 5-nitroimidazoles, en *Nitroimidazoles Chemistry, Pharmacology and Clinical Application*; Breccia, A.; Cavalleri, B.; Adams, G. E., Eds.; Plenum Press; New York, 1982.
2. Cuadro básico de medicamentos. Ed. Consejo de Seguridad General, 1989; pp. 156, 173 y 228.
3. EDWARDS, D. I.; MATHESON, G. E. *J. Gen. Microbiol.*, 1970, **63**, 297.
4. ROWELEY, D. A.; KNIGHT, R. C.; SKOLOMOWSKI, I. M.; EDWARDS, D. I. *Biochem. Pharmacol.*, 1980, **29**, 2095.
5. VOOGD, C. E.; VAN DERSTEL, J. J. *Mutat. Res.*, 1974, **26**, 483.
6. BRECCIA, A. Chemical properties and reaction mechanisms of nitroimidazoles, capítulo III de la referencia 1.
7. MORENO, S. N. J.; MASON, R. P.; DOCAMPO, R. *J. Biol. Chem.* 1984, **259**, 8252.
8. PÉREZ, R. E.; KALAYANARAMAN, B.; RONALD, P. M. *Molecular Pharmacol.*, 1980, **17**, 239.
9. ROSS, W. J. *Burger's Medicinal Chemistry*, Wolf, M. E., Ed.; John Wiley & Sons; New York, 1979; Part. II, pp. 428-431.
10. a) SALGADO-ZAMORA, H. J.; CAMPOS, M. E.; TAMARIZ, J.; JIMÉNEZ, R. *Rev. Latinoamer. Quím.*, en prensa. b) MERAZ, M. A.; SÁNCHEZ, H.; CAMPOS, M. E.; SALGADO, H., en preparación.
11. POPLE, J. A.; SEGAL, G. A. *J. Chem. Phys.*, 1965, **43**, 136.
12. LEMONT, K. B. *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic Press; New York, 1971.
13. CHIEN, Y. W.; MIZUBA, S. S. *J. Med. Chem.*, 1978, **21**, 374-379.
14. LIN, T. K.; CHIEN, Y. W.; DEAN, R. R.; DUTT, J. E.; SAUSE, H. W.; YIEN, C. H.; YONAN, P. K. *J. Med. Chem.*, 1974, **17**, 751-753.
15. BLATON, N. M.; PEETERS, O. M.; DE RANTER, C. J. *Acta Cryst.*, 1979, **B35**, 2465.
16. SUTTON, L. E., Ed.; *Tables of Interatomic Distances and Configuration Molecules and Ions* (special publication of the Chemical Society London) 1958; pp. 11, 18.
17. RENCILLAS, S. Análisis teórico conformacional y estructura electrónica del metronidazol y derivados de éste; relación estructura-actividad. Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, 1990.