

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Departamento de Química Orgánica

TESIS DOCTORAL

*SÍNTESIS Y ESTUDIO DE AMINALES
CÍCLICOS Y AMIDAS DERIVADAS*

Autor: Farm. Juan Ángel Bisceglia

Directora: Dra. Liliana Raquel Orelli

Año 2014

A mi familia y amigos.

Agradecimientos

A Sara F. por estar siempre conmigo pese al tiempo transcurrido.

A mis padres por transmitirme sus valores y por su apoyo incondicional, sin el cual nunca hubiera llegado a esta instancia.

A Inés por su afecto, su ayuda, su apoyo y su infinita paciencia.

A Liliana Orelli, por haberme formado, por haber confiado en mí para llevar a cabo esta tarea y por transmitirme su entusiasmo.

A mis compañeras Nadia y Cruz, por su ayuda y su alegría.

A Jimena, por su ayuda desinteresada sus valiosos aportes y todo su apoyo.

A la Dra. Lydia R. Galagovsky y a su grupo de trabajo, por su profunda influencia a mi formación.

A Selva Moreno, por su ayuda y su aprecio.

A Silvia Ranieri, por su amistad y ayuda.

Al personal del UMYMFOR por su buena predisposición.

A la Universidad de Buenos Aires y al CONICET.

A Miguel, Pablo, Leandro y Camila por la incondicionalidad.

Índice

Introducción General	1
Capítulo 1: Introducción y antecedentes	5
Primera Parte: antecedentes sobre síntesis y aplicaciones de Aminales Cíclicos y compuestos relacionados	6
Segunda Parte: Estereoisomería E/Z en amidas	30
Aspecto estático	32
Aspecto dinámico	37
Bibliografía	43
Capítulo 2: Síntesis de amidas derivadas de aminaes cíclicos	50
Introducción	51
Resultados y discusión	52
<i>N</i> -acil- <i>N'</i> -arilhexahidropirimidinas	52
<i>N</i> -acil- <i>N'</i> -aril-1,3-diazepanos	82
3-Acil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas y sus derivados	95
3-Acil-1,3-oxazinanos	103
Conclusiones	108
Experimental	110
General	110
Síntesis de <i>N</i> -acil- <i>N'</i> -aril-hexahidropirimidinas	111
Síntesis de <i>N</i> -acil- <i>N'</i> -aril-1,3-diazepanos	120
Síntesis de 1,2,3,4-Tetrahydroquinazolinas	124
Síntesis de <i>N</i> -Acil-1,3-oxazinanos	128
Bibliografía	130

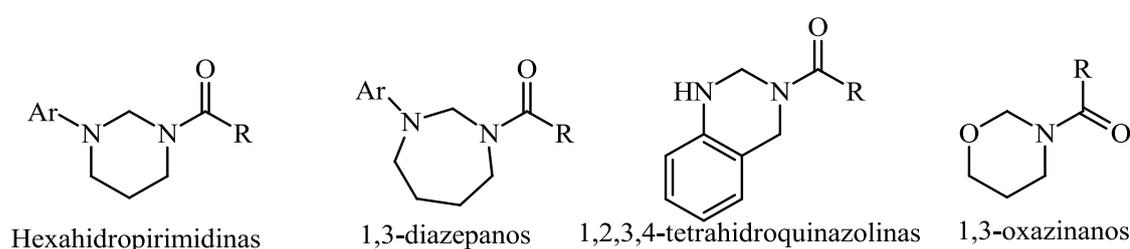
Capítulo 3: Estudio del equilibrio

E/Z de amidas derivadas de aminaes cíclicos	134
Primera parte: Estudio de las características espectroscópicas y de las constantes de equilibrio. Aspecto estático.	135
Introducción	135
Equilibrio <i>E/Z</i> en 1-acil-3-arilhexahidropirimidinas	137
Equilibrio <i>E/Z</i> en 1-acil-3-aril-1,3-diazepanos	180
Equilibrio <i>E/Z</i> en 3-acil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas	203
Equilibrio <i>E/Z</i> en 1-acil-1,3-oxazinanos	224
Conclusiones	230
Segunda parte: estudio de las barreras de diasteromerización en benzamidas derivadas de aminaes cíclicos	232
Introducción	232
Determinación de las barreras de activación	238
Estudio teórico	247
Conclusiones	251
Conclusiones Generales	252
Bibliografía	254
Anexo	256

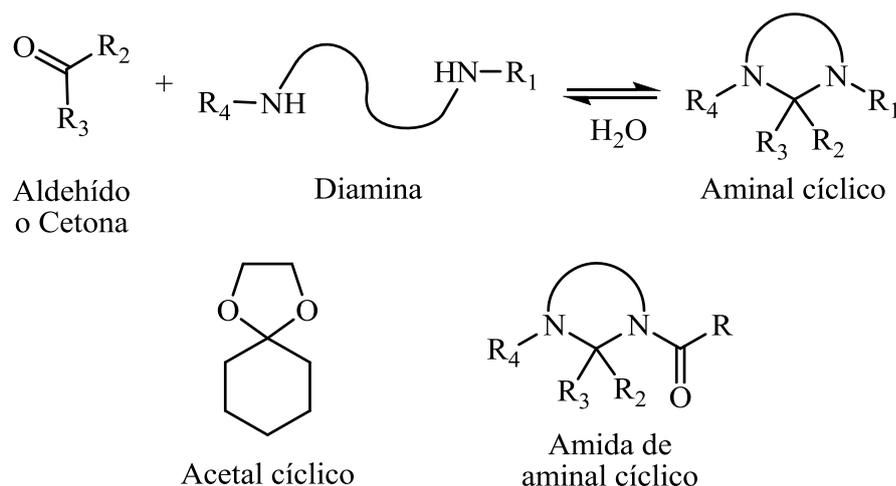
INTRODUCCIÓN GENERAL

Este Trabajo de Tesis está orientado a la síntesis y estudio estereoquímico de amidas derivadas de aminaes heterocíclicos. Estos compuestos presentan escasos antecedentes en la bibliografía, y resultan de interés tanto por su relación estructural con compuestos bioactivos como por sus características estereoquímicas.

Los compuestos sintetizados plantean distintas variaciones estructurales tomando como base el núcleo de *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidina.

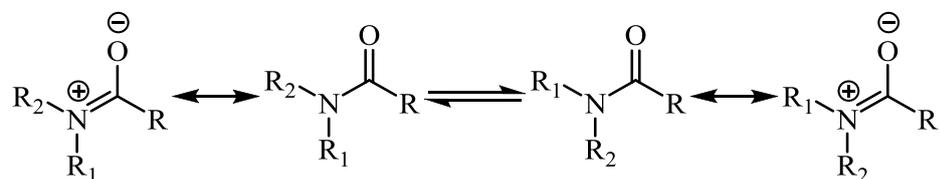


Los aminaes cíclicos son formalmente los análogos nitrogenados de los acetales y cetales y, por lo general se obtienen por condensación de compuestos carbonílicos con diaminas.



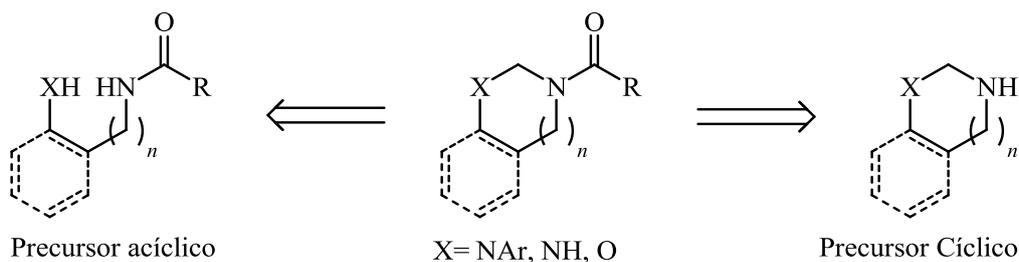
Las amidas derivadas de aminaes cíclicos presentan estereoisomería *E/Z* por restricción a la libre rotación en torno al enlace N-C(O). Si bien este fenómeno es

común a todas las amidas, en los derivados *N,N*-disustituidos el mismo es evidenciable mediante Resonancia Magnética Nuclear.



El *Capítulo 1* es la introducción de este Trabajo de Tesis y se encuentra dividido en dos secciones. En la primera se presenta una breve reseña sobre la importancia de los aminaes cíclicos, su síntesis, aplicaciones en el campo de la química orgánica y sus propiedades biológicas. La segunda sección está dedicada al fenómeno de estereoisomería *E/Z* en amidas, destacándose la importancia de la espectroscopía de RMN y los métodos teóricos computacionales para su estudio. La estereoisomería *E/Z* en amidas presenta dos aspectos. El primero de ellos es el estático, y se relaciona con la estabilidad relativa de las formas isoméricas. El segundo, la estereodinámica, estudia las correspondientes barreras de interconversión.

En el *Capítulo 2* se presentan los resultados sintéticos de este Trabajo. Los compuestos en estudio fueron sintetizados a partir de precursores que poseen grupos *N*-arilo y/o *N*-acilo y que disminuyen la nucleofilia de uno o ambos nitrógenos, por lo que las metodologías desarrolladas para su preparación debieron superar estas limitaciones. Las estrategias de síntesis empleadas a partir de los precursores (diaminas o aminopropanol) resultaron complementarias para distintos tipos de sustitución y para las distintas familias de compuestos.



El Capítulo 2 se encuentra dividido en cuatro secciones. La primera aborda la síntesis de 1-acil-3-arilhexahidropirimidinas con distintos sustituyentes *N*-arilo y acilo a partir de precursores cíclicos y acíclicos. Se exploran dos aproximaciones sintéticas: la ciclocondensación de aminoamidas con aldehídos (Ruta A) y la acilación de 1-arilhexahidropirimidinas (Ruta B). La primera se realizó en un principio empleando técnicas convencionales, y posteriormente fue optimizada mediante el empleo conjunto de radiación de microondas y medio acuoso de reacción. La segunda estrategia involucró la preparación de los aminaes cíclicos correspondientes, generalmente inestables, que fueron posteriormente acilados *in situ*. Esta aproximación permitió sintetizar derivados inaccesibles a través del primer método.

La segunda sección abarca la síntesis de 1-acil-3-aril-1,3-diazepanos. Estos compuestos son homólogos superiores de las hexahidropirimidinas, permitiendo investigar la aplicabilidad de los métodos desarrollados para aquellos a compuestos con un mayor tamaño de anillo. La síntesis de los derivados heptagonales resultó más difícil y fueron preparados por la Ruta A en casi todos los casos.

En la tercera sección se aborda la síntesis de una serie de 3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolininas con distintos sustituyentes *N*-acilo. Estos compuestos son análogos benzofusionados de las *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas y comparten con ellas el motivo de amina cíclica *N*-acilada, donde una de las aminas es aromática. A diferencia de las hexahidropirimidinas, estos compuestos no pudieron prepararse a partir de precursores acíclicos, por lo cual se sintetizaron eficientemente por la ruta B. Adicionalmente, mediante *N*-alquilación selectiva se obtuvieron derivados sustituidos en la posición 1 del anillo heterocíclico.

La cuarta sección está dedicada a la síntesis de 3-acil-1,3-oxazinanos. Estos compuestos representan análogos monooxigenados de las hexahidropirimidinas y fueron sintetizados por la Ruta B.

En el *Capítulo 3* se presentan los resultados del estudio espectroscópico y estereoquímico de los compuestos sintetizados, y está dividido en dos secciones. En la primera se estudia el aspecto estático del equilibrio conformacional presente en estos compuestos. Para ello, se discute la asignación inequívoca diferencial de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de los heterociclos en estudio y se determinan los porcentajes relativos de los rotámeros. La posición del equilibrio *E/Z* en las distintas familias de compuestos se investiga también mediante métodos teóricos, analizando los factores estructurales que determinan las estabilidades relativas de los rotámeros.

En la segunda sección se examina el aspecto dinámico del proceso conformacional, empleando una serie de benzamidas representativas de los distintos núcleos heterocíclicos sintetizados. Estos compuestos fueron estudiados mediante RMN a temperatura variable y simulación de la forma de las líneas espectrales (*lineshape analysis*), determinando las constantes de interconversión y, a partir de las mismas, las correspondientes barreras de diastereoisomerización. Se presentan también los resultados teóricos, que involucran el cálculo de los estados de transición y las barreras rotacionales.

Capítulo 1

Introducción y Antecedentes

PRIMERA PARTE: ANTECEDENTES SOBRE SÍNTESIS Y APLICACIONES DE AMINALES CÍCLICOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

El presente Trabajo de Tesis se centra en la síntesis y estudio de amidas derivadas de aminales cíclicos. Si bien estas amidas son novedosas, algunos de los núcleos heterocíclicos de los se derivan han sido estudiados anteriormente. Esto se debe a que diversas sustancias que contienen la unidad estructural aminal cíclico poseen propiedades interesantes, tanto por su utilidad en el campo de la química, como por sus interacciones con sistemas biológicos.

El propósito de esta sección es presentar resumidamente un panorama sobre la síntesis y aplicaciones de los aminales cíclicos. Pero antes resulta conveniente aclarar la terminología sobre aminales cíclicos y compuestos relacionados a fin de evitar las posibles confusiones y ambigüedades que pueden surgir del uso no riguroso de la nomenclatura.

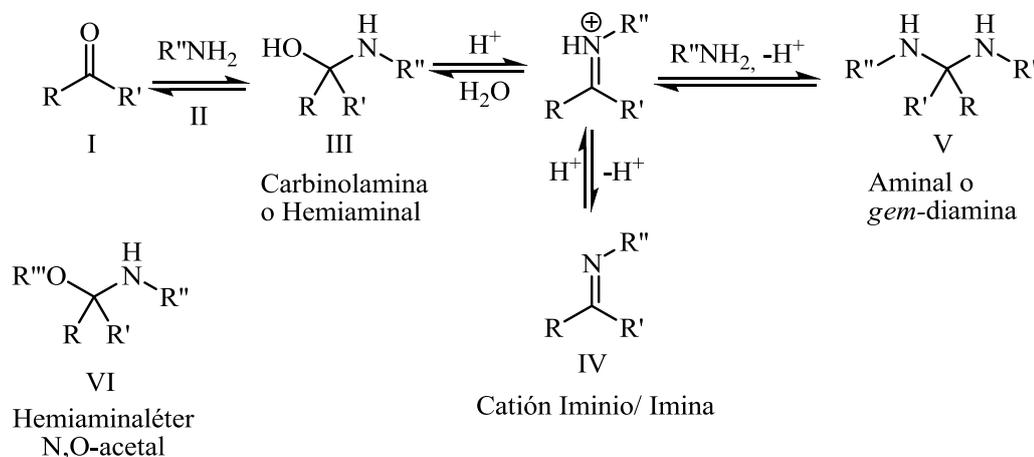


Figura 1

El término “aminal” se refiere a compuestos que poseen dos grupos amino, unidos a un mismo átomo de carbono. Se trata entonces de diaminas geminales y puede considerárseles como los análogos nitrogenados de acetales y cetales.¹ Continuando con dicha analogía, en la Figura 1 se muestra una racionalización de su formación mediante una reacción de condensación entre un compuesto carbonílico (aldehído o cetona, I) y una amina primaria, II: la reacción de adición nucleofílica

inicial conduce al intermediario III, carbinolamina o hemiaminal, el cual sufre la eliminación de una molécula de agua para dar IV, una imina o catión iminio, dependiendo del grado de protonación. Una segunda adición nucleofílica, conduce al aminal V.

La IUPAC recomienda no utilizar el término aminal para compuestos como VI, que deben ser nombrados como α -aminoéteres o hemiaminaléteres.

Teniendo en cuenta estas recomendaciones, restringiremos el uso del término "aminal" a compuestos como la *gem*-diamina V y sus derivados, pese a que en la bibliografía es, a veces, utilizado en forma ambigua para denominar no sólo a los antemencionados hemiaminaléteres VI, sino también a derivados del ácido aminofosónico (N,P-aminales) y a los correspondientes aminales de cetena. En este último caso, los compuestos son derivados de 1,1-diaminoalquilideno en los que el carbono del "aminal" se encuentra en un estado de oxidación superior.

Habiendo descripto la función aminal como una agrupación de átomos *N-C-N*, hablaremos de aminales cíclicos cuando tanto el átomo de carbono central como los dos sustituyentes nitrogenados formen parte de un mismo ciclo. Así definidos, los aminales cíclicos son derivados saturados o parcialmente saturados de los heterociclos 1,3-dinitrogenados (*v.g.* imidazol, pirimidina, 1,3-diazepina, quinazolina, etc.).ⁱ

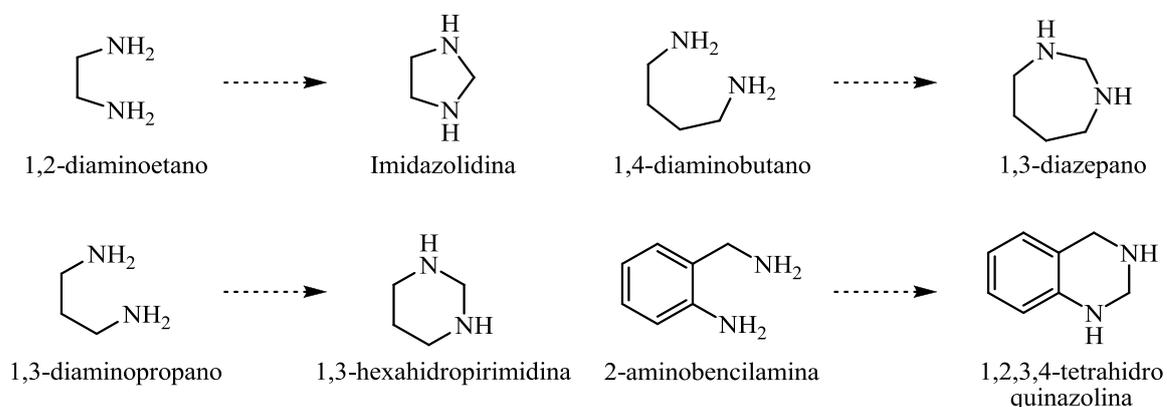


Figura 2

Los aminales cíclicos son compuestos interesantes debido a sus propiedades químicas y también como motivo estructural en sustancias con actividad biológica. El núcleo imidazolidínico se encuentra en muchos compuestos bioactivos, como agentes antiinflamatorios y analgésicos, fungicidas, antibacterianos, parasiticidas y antivirales.^{2,3}

ⁱ La fisostigmina (ver más adelante) es un ejemplo de un aminal bicíclico.

Los aminaes cíclicos de seis eslabones (hexahidropirimidinas) también presentan actividad biológica. En 2002, Gupta informó la síntesis de hexahidropirimidinas 1,2,3-tri sustituidas por reacción de 1,3-diaminopropanos *N,N*-disustituidos con aldehídos. Algunos de los heterociclos obtenidos presentaron actividad antiinflamatoria equiparable a la indometacina y al diclofenac por vía oral y transdérmica, respectivamente.⁴ Vanelle reportó en 1991 la actividad tricomonocida de 5-imidazolil-hexahidropirimidinas. Estos compuestos fueron sintetizados a partir de la 5-nitro-hexahidropirimidina mediante una reacción de sustitución nucleofílica radicalaria aromática ($S_{RN}1$).⁵ En 1992, Kalyanam realizó la síntesis de *N,N'*-bis(arilmetil)hexahidropirimidinas e imidazolidinas con actividad contra la amebiasis hepática.⁶ En 2004, nosotros describimos la actividad bacteriostática de bisaminales derivados de la *N*-arilhexahidropirimidina.⁷

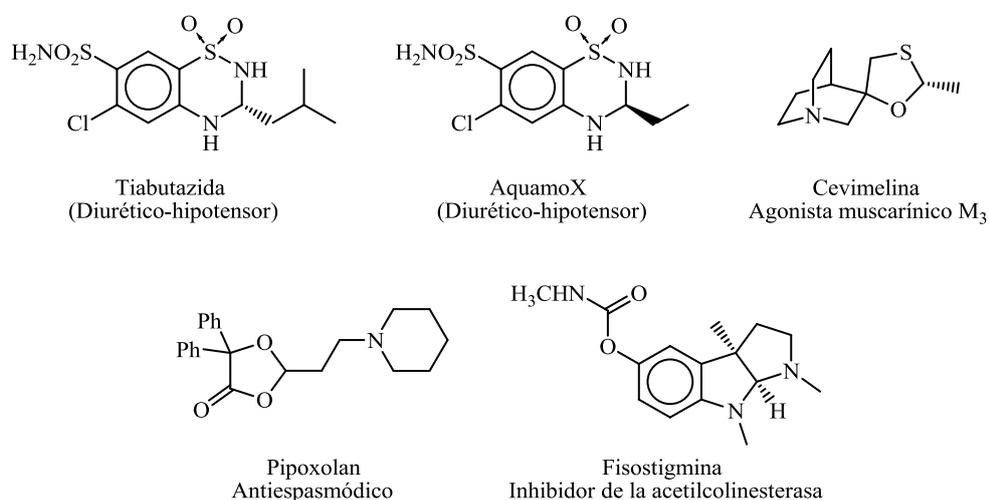


Figura 3

Posteriormente se ha informado la actividad bactericida,⁸ tripanocida,⁹ y antitumoral de los homólogos inferiores 1,1-bisimidazolidinil metanos con sustituyentes bencilo o arilo sobre los nitrógenos.¹ Dada la similitud estructural entre aminaes y acetales, los primeros suelen ser también considerados como hidrolábiles y metabólicamente inestables. Aunque existen excepciones a este comportamiento, ya que se encuentran algunos ejemplos de compuestos con utilidad farmacológica que incluyen los motivos aminaal, acetal, tiocetal o hemiaminal-sulfonamida (Figura 3),¹¹ es normal que los aminaes cíclicos reviertan al compuesto carbonílico y la diamina en medio acuoso levemente ácido.¹²

Pero en ciertos casos la susceptibilidad hidrolítica constituye la principal ventaja de los aminaes cíclicos. Dado que la hidrólisis de estos compuestos conduce

a un compuesto carbonílico y una diamina (Figura 4), los mismos encuentran uso como transportadores de estas sustancias dentro de medios biológicos.

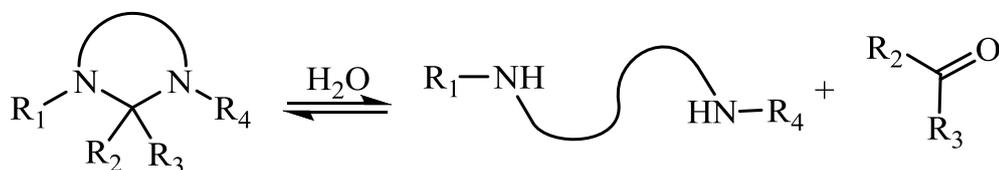


Figura 4

Los aminaes cíclicos suelen ser más lipofílicos que las diaminas empleadas para su preparación y, por lo tanto, más capaces de atravesar barreras hidrofóbicas dentro de los seres vivos, lo que modifica su absorción.ⁱⁱ Su posterior hidrólisis finalmente libera la diamina precursora en sitios específicos. Por este motivo, las hexahidropirimidinas se comportan como prodrogas de diaminas y poliaminas biológicamente activas.^{13,14,15} Un ejemplo de esto es la “espermidina enmascarada” de Golding (Figura 5),¹⁶ algunos de cuyos análogos han sido empleados como transportadores de la poliamina en sistemas biológicos.¹⁷ Este ejemplo resulta, además, ilustrativo de la diferente estabilidad de los aminaes cíclicos de seis y siete eslabones.

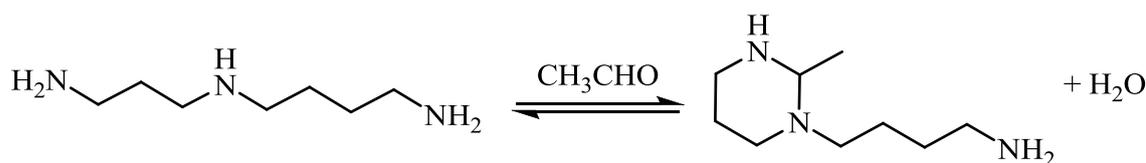


Figura 5

Por el mismo motivo, este tipo de compuestos se han aplicado como “properfumes” en la liberación controlada de aldehídos y cetonas volátiles.^{18,19,20} Godin preparó mezclas de 18 aldehídos y cetonas volátiles empleados como perfumes y diversas diaminas. Al determinar la concentración de los compuestos carbonílicos en la fase gaseosa, pudo determinar que la misma dependía de la diamina empleada en cada caso.¹² Esto pone en evidencia que la velocidad de

ⁱⁱ Así como otros parámetros farmacocinéticos.

liberación y por lo tanto la constante de equilibrio varían sustancialmente con los precursores empleados.

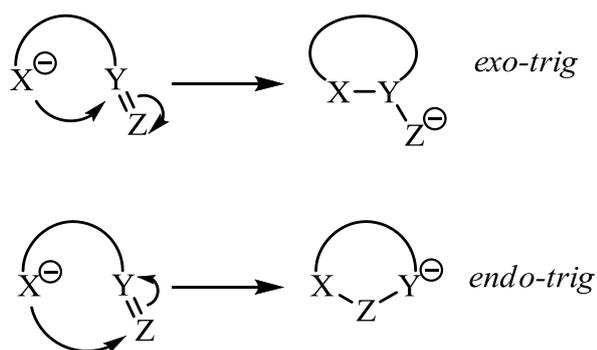
En el campo de la Química Orgánica de síntesis, este comportamiento es la base de su uso como grupos protectores y como agentes de resolución quiral. Los aminaes cíclicos también son útiles como auxiliares en síntesis asimétrica y en reacciones organocatalíticas.^{21,22,23,24,25}

Los homólogos de 7 eslabones (perhidro-1,3-diazepinas o 1,3-diazepanos) han sido mucho menos estudiados, probablemente debido a que son intrínsecamente más difíciles de preparar a partir de precursores acíclicos.²⁶ Esto se debe a que estos compuestos poseen una baja energía de activación para el proceso de apertura de anillo, que es considerado, por analogía con las imidazolidinas, el primer paso necesario para que ocurra el proceso de hidrólisis.²⁷ Algunos de estos compuestos han sido propuestos como candidatos para potenciales drogas antitumorales, antagonistas de la vasopresina, insecticidas y fungicidas.²⁸

La metodología clásica para la síntesis de aminaes implica la reacción de un compuesto carbonílico con doble exceso de amina (o con una cantidad equimolar de una diamina) en un medio que favorezca la eliminación del agua producto de la condensación. En general se acepta que la formación ocurre a través de una imina o catión iminio intermediario.²⁷

La síntesis de aminaes cíclicos a partir de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y una diamina (o derivado) continúa en la actualidad siendo el método de elección para la preparación de estos compuestos. La reacción implica la condensación del compuesto carbonílico con uno de los grupos amino de la diamina, conduciendo a un nuevo electrófilo, una imina o catión iminio. Este intermediario sufre posteriormente una ciclación nucleofílica.

Las ciclaciones nucleofílicas fueron racionalizadas por Baldwin en 1976, que estableció una nomenclatura para describirlas y una serie de reglas que establecen si un tipo particular de ciclación se encuentra favorecida o no basándose en consideraciones estereoquímicas. Baldwin describió las reacciones de ciclación nucleofílica mediante tres términos: uno que indica el tamaño del ciclo formado, otro que especifica si el enlace roto durante la reacción es *endo* o *exo* con respecto al anillo más pequeño formado, y un tercero que indica la hibridación del átomo electrofílico (*tet* para sp^3 , *trig* para sp^2 y *dig* para sp). Se ejemplifica para las ciclaciones que involucran intermediarios trigonales.

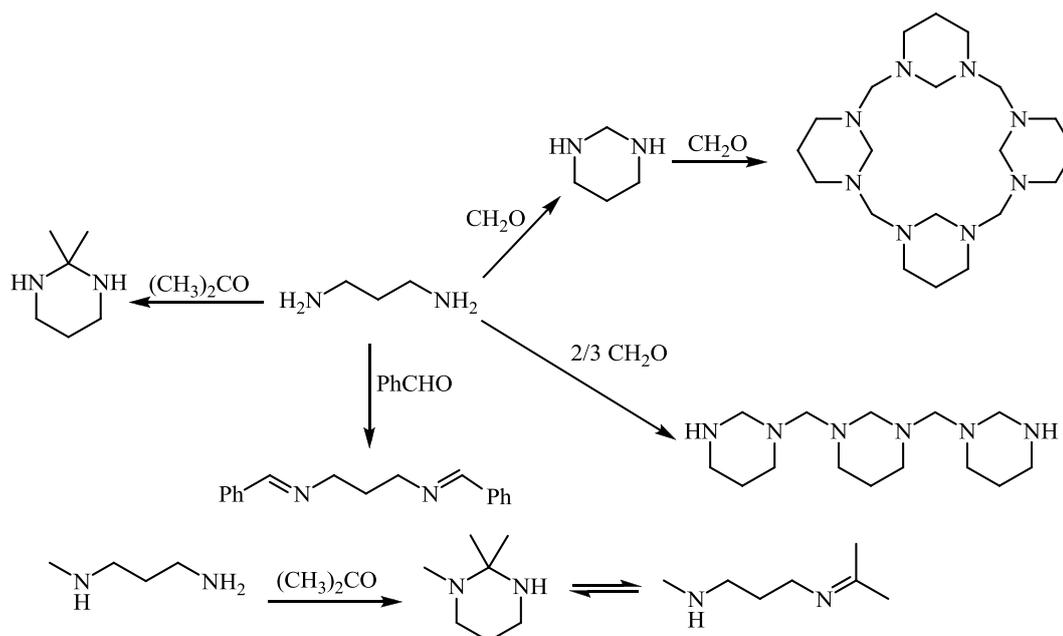


Las ciclaciones favorecidas según este esquema son aquellas en que la longitud y naturaleza de la cadena que une los extremos reactivos permita a estos adoptar las trayectorias requeridas para que la reacción ocurra.²⁹ La formación de aminales cíclicos ocurre mediante una ciclación del tipo *endo-trig*, reacción favorecida para la formación de anillos de seis y siete eslabones mientras que la formación de ciclos pentagonales no estaría favorecida, según la Regla 2b de Baldwin.

Sin embargo, cabe cuestionar la aplicabilidad de las Reglas de Baldwin a la formación de aminales cíclicos. Por una parte, existe abundante evidencia de que la formación de aminales cíclicos de cinco y seis eslabones está termodinámicamente más favorecida que la de los de siete eslabones, lo que no se condice con la citada Regla para las diaminas primarias.³⁰ Por otra parte, en los casos en que la diamina precursora se encuentre *N,N'*-disustituida, la formación de una imina no sería posible, por lo que el intermediario electrofílico debiera ser un catión iminio.³¹ La aparente excepción a las Reglas de Baldwin cuando está involucrado un electrófilo catiónicoⁱⁱⁱ parece estar de acuerdo con el hecho de que las *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiaminas formen aminales por condensación con diversos aldehídos y cetonas en ausencia de catalizadores,³² motivo por lo cual se utilizan como auxiliares quirales.

En 1967, Evans estudió sistemáticamente los productos de condensación del 1,3-diaminopropano con formaldehído y describió la hexahidropirimidina, sus trímeros y tetrámeros, así como aminales y diiminas derivados del 1,3-diaminopropano y otros aldehídos y cetonas. También informó la existencia de un equilibrio tautomérico entre el aminal y la imino-amina en el producto de reacción del *N*-metil-1,3-diaminopropano con acetona.³³

ⁱⁱⁱ Una reacción tan frecuente como la protección de una cetona como su acetal con etilenglicol ocurre mediante una ciclación "desfavorecida" (J.M. Perkins, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2196.)



A causa de la reversibilidad entre la función amina y la imino-amina, los aminales cíclicos pueden presentar el fenómeno de tautomería anillo-cadena. Este fenómeno se encuentra documentado también para hidroximiinas,³⁴ y ha sido objeto de varios trabajos y de un artículo de revisión.³⁵ Existen estudios sobre la influencia de varios parámetros estructurales sobre la posición de equilibrio anillo-cadena para 1,3-N,X-heterociclos (Figura 6, donde X puede ser NHR, O,³⁶ S), habiéndose investigado la influencia del impedimento estérico impuesto por el sustituyente R,³⁷ de la presencia de un segundo anillo fusionado al amina cíclico,³⁸ del intercambio de N por O y S, del tamaño de anillo formado y de la naturaleza del sustituyente en el C2. En particular, se encontró correlación entre la constante de equilibrio y los parámetros de Hammett en aquellos aminales derivados de aldehídos aromáticos.

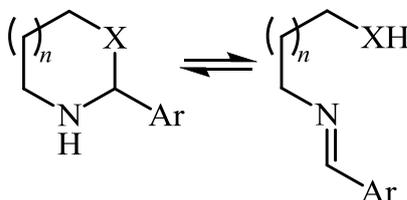


Figura 6

A diferencia de los acetales, la presencia de una valencia extra en el nitrógeno permite la formación de estructuras moleculares policíclicas. En 2009, A. Rivera

prepararó el compuesto pentacíclico 2,9-dimetil-6H,13H-5:12,7:14-dimetanodibenzo[d,i][1,3,6,8]-tetraazecina a partir de 4-metil-1,2-diaminobenceno y formaldehído, utilizando formol como fuente de metanal.³⁹ (Figura 7)

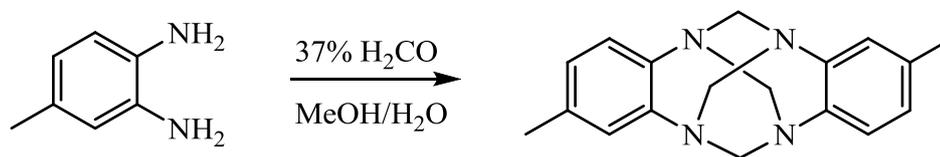


Figura 7

En 2012, el mismo grupo informó la preparación de pentaaminales tetracíclicos quirales a partir de ambas antípodas ópticas del *trans*-1,2-diaminociclohexano. A diferencia del ejemplo anterior, el agregado de amoníaco a la mezcla de reacción impide la obtención de un producto dimérico con respecto a la diamina (Figura 8).⁴⁰ En este caso se empleó paraformaldehído como fuente de metanal.

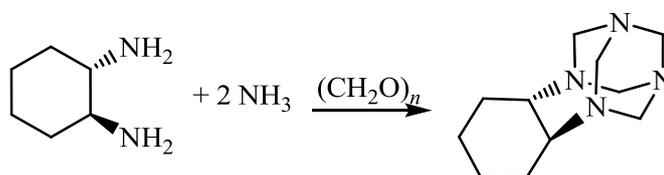


Figura 8

En 2004, presentamos una síntesis de 1,1'-bis-(3-arylhexahidropirimidinil) metanos, aductos de condensación 2:3 entre el formaldehído y 3-arylaminopropilaminas (Figura 9).⁷

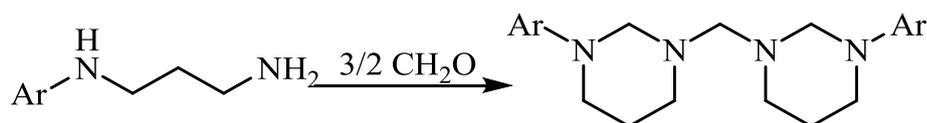


Figura 9

En los casos en que el compuesto carbonílico sea un aldehído más complejo que el metanal, el aminal resultante de la condensación con diaminas

asimétricamente sustituidas posee un centro quiral nuevo, es decir no presente en los reactivos, debido al cambio de hibridación del átomo de carbono que reacciona. En 2008, List publicó una síntesis asimétrica de aminales quirales, usando un ácido binaftilfosfórico enantiopuro como catalizador, con excelentes rendimientos,¹¹ informando excesos enantioméricos del 98-99% con el catalizador ácido en que el resto Ar (ver Figura 10) es un 4-(9-antracencil)-2,6-diisopropilfenilo. Es destacable, por su relación con los compuestos sintetizados por nosotros, la presencia de un grupo amida (lactama) como parte del amina.

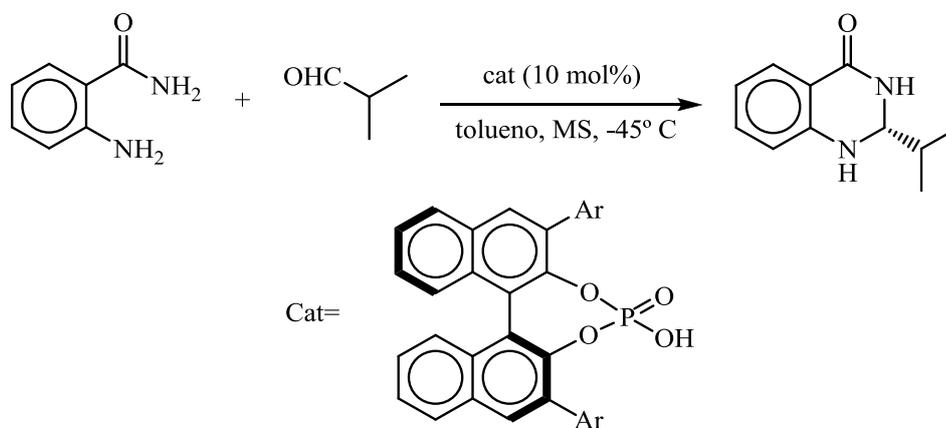


Figura 10

Los compuestos obtenidos por este método pertenecen a la familia de los alcaloides quinazolínicos. Los alcaloides quinazolínicos constituyen un pequeño grupo de metabolitos secundarios, que incluyen a la (+)-peganina, la tetrodotoxina (TTX) y la rutacarpina entre sus términos más conocidos. Su síntesis y sus prometidas propiedades farmacológicas (como el antimetabolito Tomudex, de demostrada actividad en ciertos tipos de cáncer)⁴¹ han sido ampliamente estudiados, por lo que el número de derivados sintéticos existentes supera varias veces al de alcaloides quinazolínicos naturales de cualquier origen (animal, vegetal y fúngico).⁴² Estos heterociclos se sintetizan frecuentemente a partir de 2-aminobenzaldehído, ácido antranílico o sus derivados.⁴³ En el Capítulo 2 presentaremos la síntesis de una serie de amidas derivadas de este núcleo heterocíclico, preparados empleando 2-aminobencilamina como material de partida comercialmente disponible.

En 2009, Caterina informó la síntesis de 1-acil-3-arilimidazolidinas a partir de etilendiaminas asimétricamente sustituidas en los nitrógenos y formaldehído.⁴⁴ Esta reacción se llevó a cabo bajo irradiación de microondas y catalizada por Montmorillonita K-10.

Los aminaes cíclicos también pueden formarse por reducción de una urea cíclica, como en las síntesis de un metabolito de la espermidina con propiedades citotóxicas según Chantrapomma.⁴⁵



La aplicación más frecuente de los aminaes cíclicos es la de grupos protectores en síntesis orgánica, encontrándose varias ventajas asociadas a su uso. La ventaja más evidente es que resultan mucho más estables que los aminaes acíclicos, y que su formación es extremadamente sencilla en algunos casos (véase más abajo).

Dado que los aminaes de cetonas se forman con dificultad, permiten la protección selectiva de aldehídos en sustancias que contengan adicionalmente esa funcionalidad. Al igual que los acetales, los aminaes cíclicos son estables a condiciones alcalinas, por lo que su hidrólisis se efectúa en medio ácido. La misma transcurre sin racemización de centros quirales adyacentes a la función carbonílica regenerada, lo que permite una fácil separación del compuesto carbonílico y de la diamina.⁴⁶

Un ejemplo reciente de esta aplicación como grupos protectores se encuentra en la síntesis de ligandos politópicos derivados del 1,4,7-triazaciclononano desarrollado por Patinec. Dado que en este caso uno de los ligandos es una triamina cíclica y el segundo ligando debe introducirse mediante una reacción de alquilación,

la protección de dos de los tres nitrógenos presentes en el triazaciclonoanano se presenta como una alternativa atractiva (Figura 11).

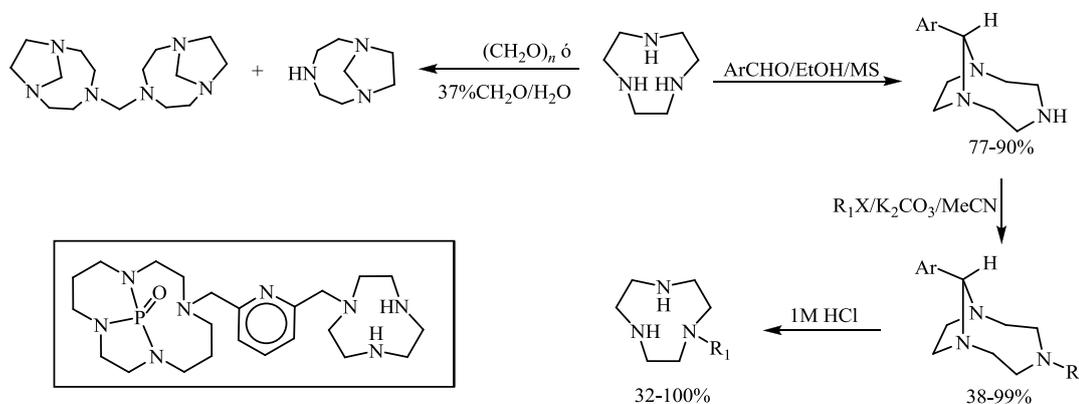


Figura 11

Empleando aldehídos aromáticos, los autores consiguieron preparar el aminal bicíclico (exo-10-aryl-1,4,7-triaza biciclo[5.2.1]decano) que posteriormente fue alquilado. De esta forma, el intrincado compuesto recuadrado en la Figura 11, que contiene los ligandos 1,4,8,11-tetraazaciclodeceno (en forma de triamida del ácido fosfórico) y 1,4,7-triazaciclonoanano conectados por una piridina pudo ser sintetizado con un rendimiento global de 61%.

Sin embargo, los aminaes cíclicos presentan algunas limitaciones como grupos protectores, ya que se ha reportado que son proclives a la autoxidación mediada por radicales libres y reaccionan con los reactivos de Grignard.⁴⁷

Los aminaes cíclicos se encuentran también como intermediarios sintéticos en variadas aplicaciones. Las reacciones de oxidación de aminaes son útiles para la generación de otras funciones en compuestos heterocíclicos, como amidinas, sales de amidinio, diaminocarbenos y diaminocarboaniones. Las reacciones de reducción permiten obtener diaminas con diversos patrones de *N*-sustitución y, en algunos casos, pueden ser utilizados como equivalentes sintéticos de bases de Schiff (iminas) con diversas utilidades. A continuación se resumen algunos ejemplos.

La oxidación de aminales fue estudiada y aplicada a la síntesis de diversas estructuras. Algunas imidazolidinas y el 2,3-dihidroimidazol se emplearon en la producción de tioureas cíclicas, diaminocarbenos y sales de carbenio, mediante activación con azufre elemental (Figura 12).⁴⁸ Es de recalcar que la reacción no ocurre con el análogo oxigenado de la imidazolidina (1,3-dioxolano), pero sí con el análogo azufrado (1,3-ditioalano), aunque en condiciones más energéticas.

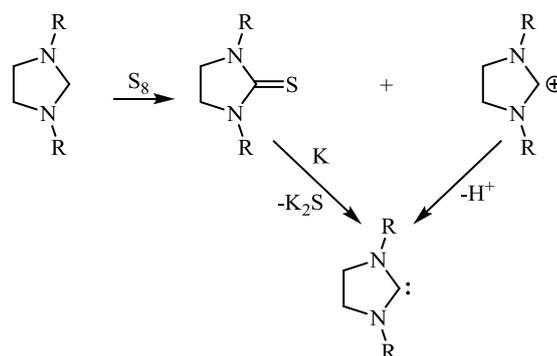


Figura 12

En 2007, Görls describió el uso de diaminocarbenos cíclicos como precursores de 2,3,6,7-tetrakis(arilamino)-1,4,5,8-tetraazafulvalenos mediante α -eliminación térmica de cloroformo a partir de aminales del tricloroacetaldehído.⁴⁹

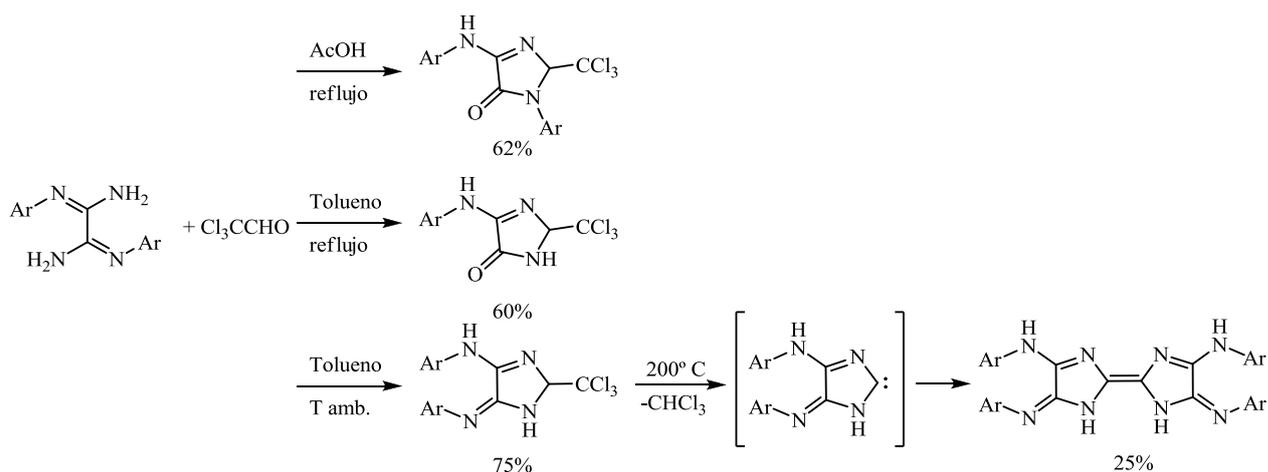


Figura 13

La oxidación de aminaes con derivados de la succinimida (*N*-halosuccinimidas, NXS, donde X=Cl, Br, I), también fue estudiada en aminaes cíclicas con distintos patrones de sustitución (Figura 14). Los derivados 2-sustituídos reaccionan con NXS mediante sustitución-eliminación para dar amidinas cíclicas 2-sustituídas como productos.⁵⁰ Los aminaes 2,2-disustituídos también reaccionan con NXS pero en este caso luego de la sustitución del hidrógeno por halógeno, la eliminación del mismo como haluro ocurre concomitantemente con el reordenamiento 1,2-de uno de los sustituyentes en posición 2. Esta metodología conduce a amidinas bicíclicas.⁵¹ Cuando la reacción se lleva a cabo sobre aminaes 1,3-disustituídos, o 1,2,3-trisustituídos, el paso de eliminación no ocurre con liberación de ninguna especie neutra, aislándose los correspondientes haluros de 1,4,5,6-tetrahidropirimidinio.⁵² Los homólogos inferiores presentan una reactividad análoga.⁵³

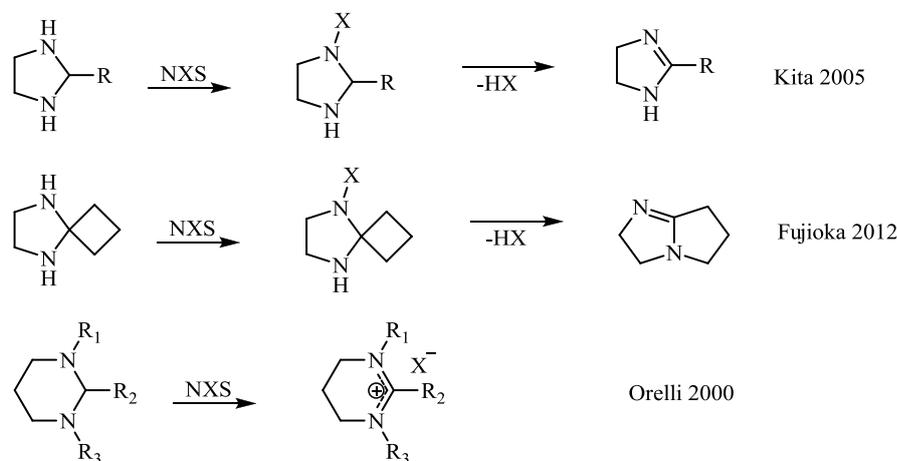


Figura 14

Como se mencionó más arriba, es un hecho conocido que la reducción de aminaes conduce a aminaes sustituidas. En este contexto, la función aminaal puede servir tanto como grupo protector, como intermediario sintético. Esta metodología fue utilizada para obtener *N*-monoalquil derivados de la 1,1'-bis(6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina), utilizando cianoborhidruro de sodio en medio ácido como reductor (Figura 15). Resulta interesante notar que el aminaal intermediario no

reacciona con el cianoborhidruro en las condiciones comúnmente utilizadas para la aminación reductiva, pero sí luego del agregado de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción.⁵⁴

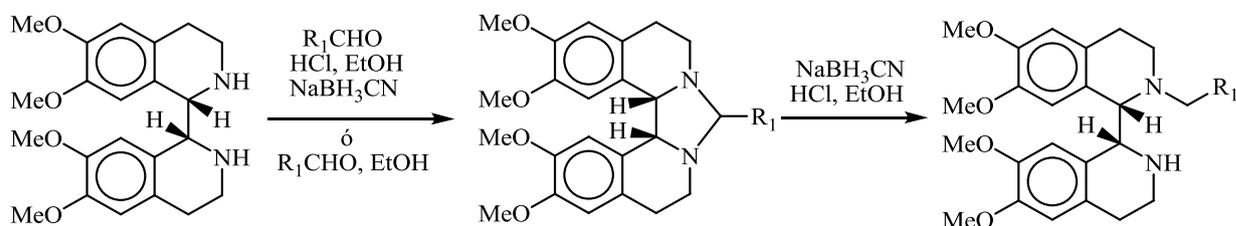


Figura 15

En 2007, Tuchagues realizó la síntesis de complejos entre Fe(II) y bases de Schiff disimétricas. La síntesis del ligando comenzó con la condensación de 2-acetilpiridina y 1,3-diaminopropanos (Figura 16), para dar exclusivamente el tautómero cíclico (aminal). Si bien en este caso el aminal cíclico no es el producto deseado, su formación es de suma utilidad porque previene la formación de bisiminas simétricas en el medio de reacción. El tratamiento del aminal con un aldehído derivado del imidazol conduce a mezclas de bis(bases de Schiff) simétricas, por lo que los autores debieron recurrir a la complejación con hierro(II) para generar la monoimina derivada de la acetilpiridina previamente a realizar la condensación con el aldehído. En este caso la fuerza impulsora para la apertura del aminal es la formación de un complejo tridentado a expensas de uno bidentado. El tratamiento del complejo de Fe(II)-(iminoamina) con un imidazocarbaldehído condujo a la bis(Base de Schiff) disimétrica complejada con hierro como único producto.⁵⁵

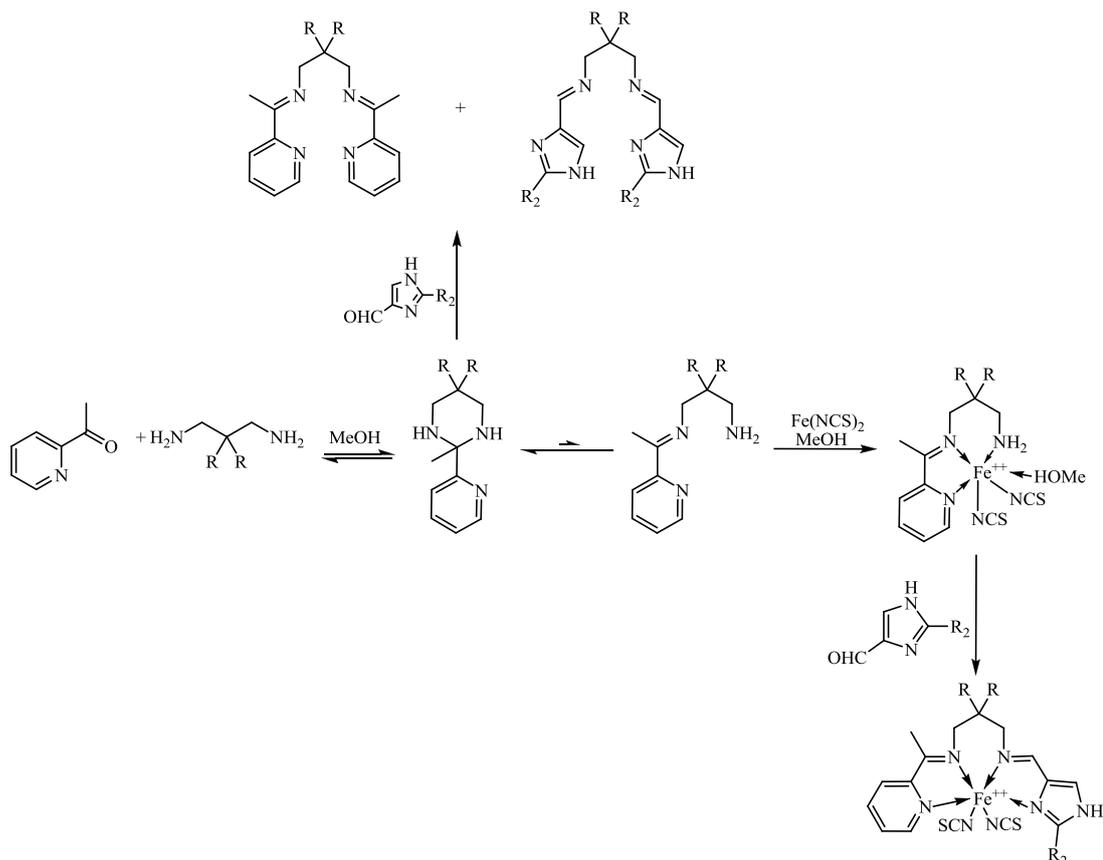


Figura 16

El equilibrio anillo-cadena permite que los aminaes cíclicos se comporten como equivalentes sintéticos de las correspondientes aminoiminas en solución. En estos últimos compuestos coexiste un sitio nucleofílico y uno electrofílico, lo que los hace sustratos atractivos para reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (IMCR).⁵⁶ Ya en 1963, Mc Farland investigó variantes de la reacción de Ugi,⁵⁷ y descubrió que el reemplazo del componente ácido carboxílico por el clorhidrato de una amina secundaria conducía a α -aminoamidinas.⁵⁸ Luego de más de 40 años recién se reconoció el potencial de esta transformación. En 2004, Keung incluyó la *N,N'*-dimetiletilendiamina en su estudio de esta reacción, lo que le permitió aislar una 2-iminopiperazina como producto.⁵⁹ Posteriormente se han investigado variantes con diaminas primarias como la etilendiamina y el *trans*-1,2-diaminociclohexano, que conducen a derivados de 2-iminopiperazinas;⁶⁰ y también diaminas más complejas como el diaminomaleonitrilo y la *o*-fenilendiamina, que conducen a derivados de imino-dihidropirazinas y imino-dihidroquinoxalinas.⁶¹

Únicamente Kysil propone una racionalización en la que tanto la imina como el amina figuran como posibles intermediarios en la formación de los productos (Figura 17).

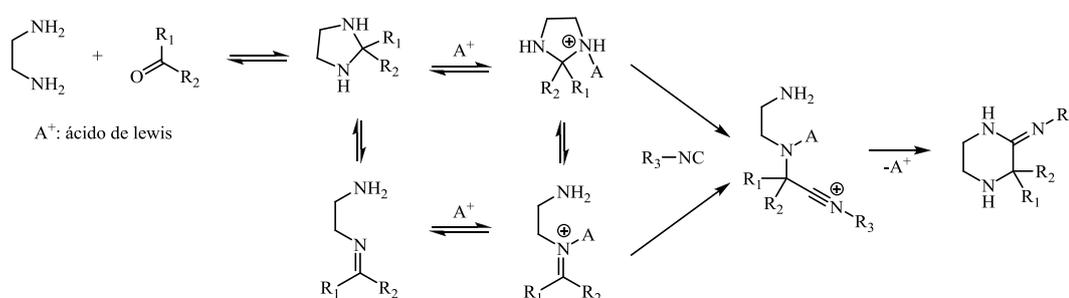


Figura 17

Los aminales cíclicos pueden reaccionar tanto con nucleófilos como con electrófilos. Ejemplos de esta reactividad son las clásicas reacciones de Duff y de Delépine,⁶² respectivamente. Más recientemente, Rivera demostró la capacidad de ciertos aminales policíclicos de reaccionar con fenoles en medio neutro y, a diferencia de la reacción de Duff, que produce formilarenos luego de la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, conduce a dibases de Mannich simétricas. En 2012 reportó la síntesis de (4*R*,9*S*)-4,9-dimetil-1,3,6,8-tetraazatricilo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano por reacción del 1,2-diaminopropano racémico con paraformaldehído en medio acuoso. Este tetraamina reacciona con 4-clorofenol en etanol para dar *N,N'*-bis(2-hidroxi-5-corobencil)-4-metilimidazol.⁶³ En 2013, una reacción similar le permitió preparar una serie de 2,2'-{[(3*aR*,7*aS*)-2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-octahidro-1*H*-1,3-benzimidazol-1,3-diyl]bis(metilen)} difenoles 4,4'-disustituidos por interacción de (2*S*,7*R*,11*S*,16*R*)-1,8,10,17-tetraazapentaciclo [8.8.1.1.8,17.0.2,7]icosano (preparado a partir de *cis*-1,2-diaminociclohexano y formaldehído) con fenoles *para* sustituidos.⁶⁴

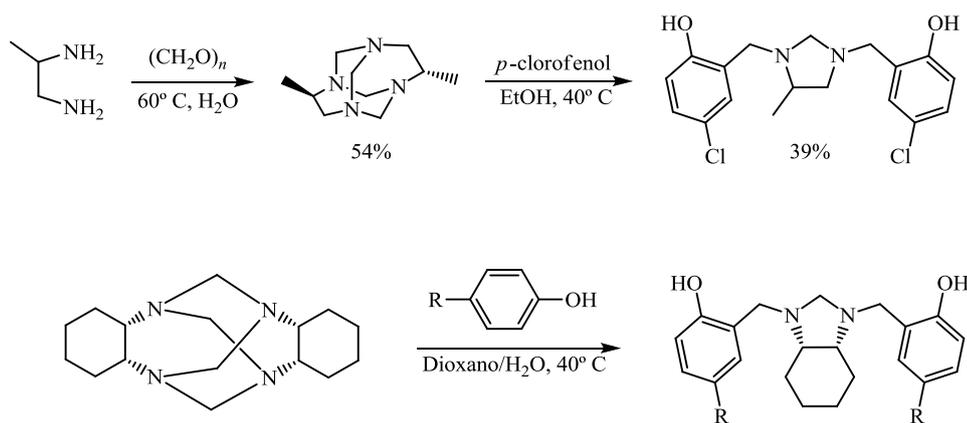


Figura 18

Rivera también investigó la reacción de aminales policíclicos con sales de diazonio, que conducen a triazenos policíclicos. Para ello utilizó como modelo el 1,3,6,8-tetraazatriciclo[4.3.1.1^{3,8}]undecano (TATU), compuesto que, al no poder obtenerse directamente a partir de etilendiamina, amoníaco y formaldehído, debe prepararse mediante una contracción anular a partir del 1,3,6,8-tetraazatriciclo[4.4.1.1^{3,8}]dodecano, que a su vez puede obtenerse por reacción de etilendiamina con formaldehído.⁶⁵ En esta reacción, mediada por fluoruro de amonio, el propio amina de partida es la única fuente de formaldehído, por lo que necesariamente se sacrifica una de cada cinco moléculas del reactivo (Figura 19).

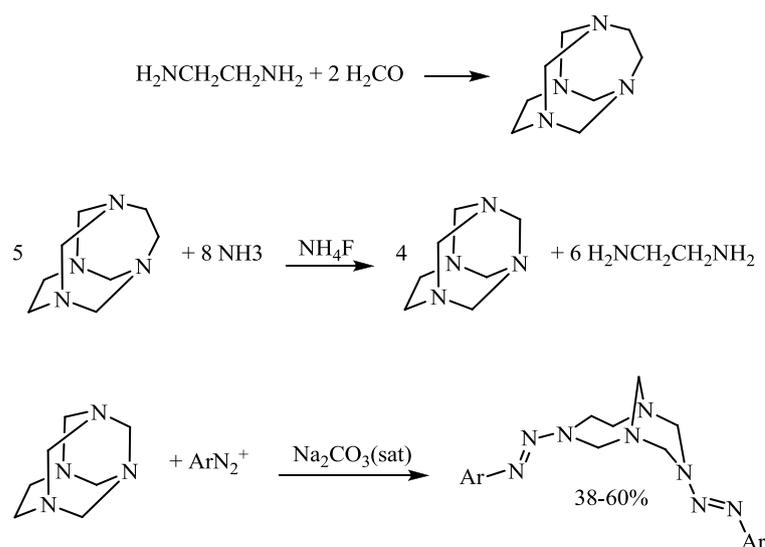


Figura 19

La reacción entre TATU y las sales de diazonio permitió aislar y caracterizar los productos 3,8-bis-arildiazenil-1,3,6,8-tetraazabicyclo[4.3.1]decanos con rendimientos moderados.

Los aminaes cíclicos también encuentran utilidad agentes de resolución y como auxiliares quirales. En 1999, Renaud y Vogel informaron la primera resolución de una cetona cíclica utilizando aminaes. La cetona en cuestión fue la 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ona (“7-oxanorbornenona”), un importante bloque de construcción quiral, muy utilizado en la síntesis de productos naturales.⁴⁶ Para llevar cabo la resolución, la 7-oxanorbornenona racémica se hizo reaccionar con *R,R*-1,2-difeniletildiamina, pudiéndose aislar el isómero *1S,4S* con muy buen rendimiento por recristalización de la mezcla (Figura 20). El epímero *1R,4R* se recuperó de las aguas madres y se purificó por cromatografía flash. Los aminaes diastereoméricamente puros se hidrolizaron con ácido fosfórico con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos. La diamina quiral también pudo recuperarse con un rendimiento de 92%.

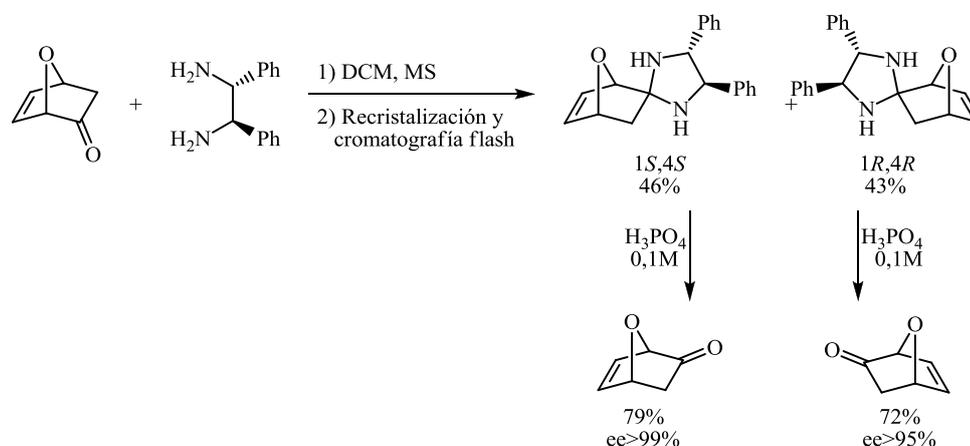


Figura 20

En 2005, Barros utilizó el método de Alexakis para la determinación de %ee en reacciones de adición conjugada de dietilcinc a enonas cíclicas.⁶⁶ Este método, publicado en 1993, implica la derivatización de cicloalcanonas quirales con *R,R*-1,2-difeniletildiamina.⁶⁷ Para ello se mezcla la diamina quiral con la cetona directamente en el tubo de RMN y la relación entre diastereómeros se obtiene por

análisis del espectro de ^{13}C -RMN. Esta metodología es muy rápida (arrojando resultados en cinco minutos, según los autores) y directa, ya que el exceso diastereomérico observado en el amina resulta numéricamente igual al exceso enantiomérico presente en la muestra de cetona original. Unos años después, Alexakis presentó el uso de la *N,N*-dimetil-1,2-difeniletildiamina enantiopura como auxiliar quiral. Los aminaes derivados de esta diamina poseen simetría C_2 , con lo que se evita la generación de un nuevo centro estereogénico y las reacciones diastereoselectivas en las que participa están gobernadas exclusivamente por la conformación del anillo imidazolinico resultante.

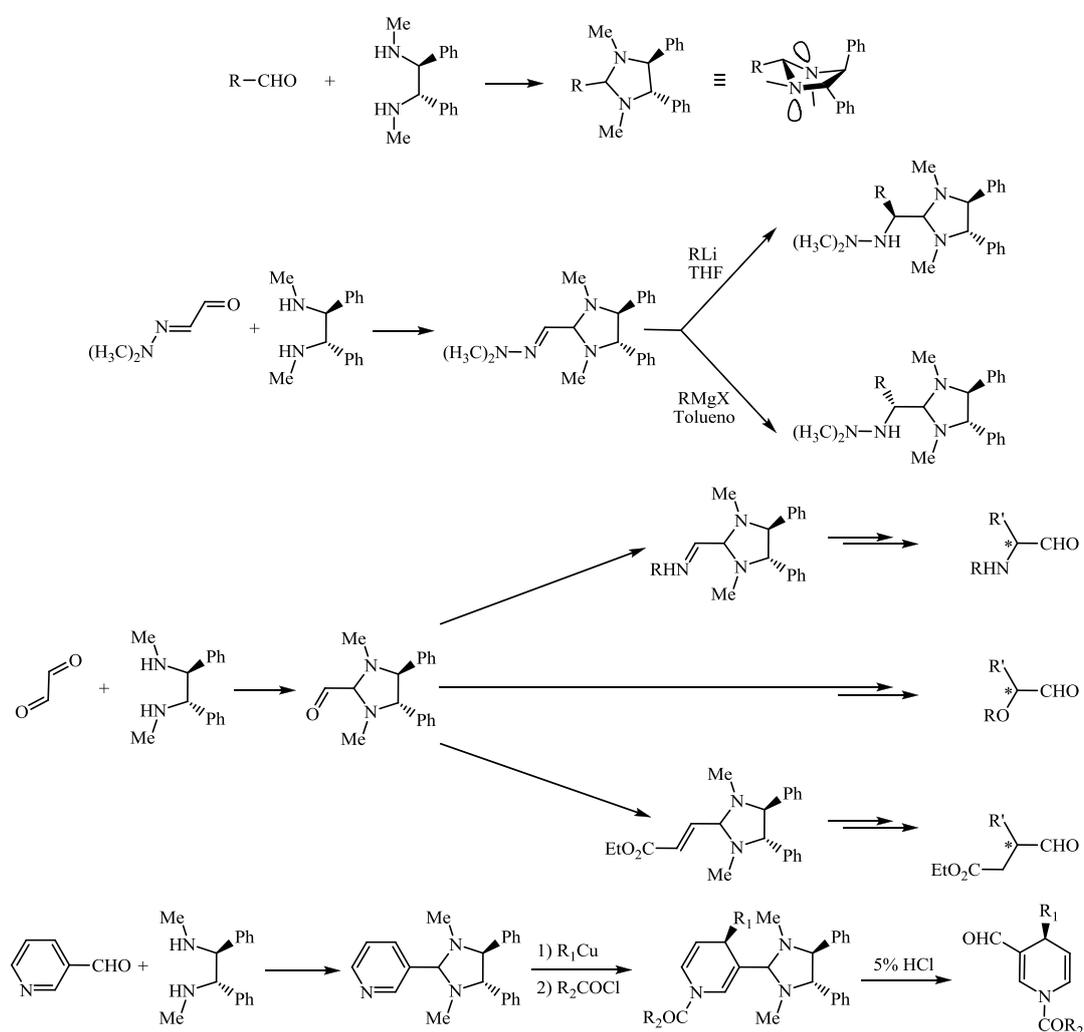


Figura 21

En la Figura 21 se muestran algunas aplicaciones de los aminaes como auxiliares quirales. La condensación de *S,S*-1,2-difeniletildiamina con la *N,N*-dimetil monohidrazona del glicoxal permite obtener la *N,N*-dimetilhidrazona del *S,S*-3,4-difenilimidazolidina-2-carbaldehído. Este compuesto reacciona con reactivos organometálicos con elevados niveles de diastereoselección (*de*=88-99%). El monoaminal derivado del glicoxal (*S,S*-3,4-difenilimidazolidina-2-carbaldehído) también pudo ser convertido en 2-aminoaldehídos quirales (*via* imina), en 2-alcoialdehídos quirales y en 3-etoxicarbonil aldehídos-2-sustituídos quirales (*via* olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons seguida de adición conjugada). Finalmente un tercer “quirón” derivado de la piridina-3-carbaldehído pudo ser convertido en *N*-acil-1,4-dihidropiridinas-4-sustituídas.

Recientemente se demostró la capacidad de algunos aminaes cíclicos de actuar como organocatalizadores. En 2010, Wills estudió la capacidad catalítica del aminal derivado de la (*R,R*)-*N*-tosil-1,2-difenil-1,2-etildiamina y el 2-(*ter*butildifenil) sililoxiacetaldehído aplicado a reacciones de cicloadición (Figura 22). El mismo catalizador fue utilizado para promover la reacción de adición conjugada entre las enaminas de diversos aldehídos sencillos y el dietilazodicarboxilato (DEAD) con excesos enantioméricos superiores al 90% en la mayoría de los casos.

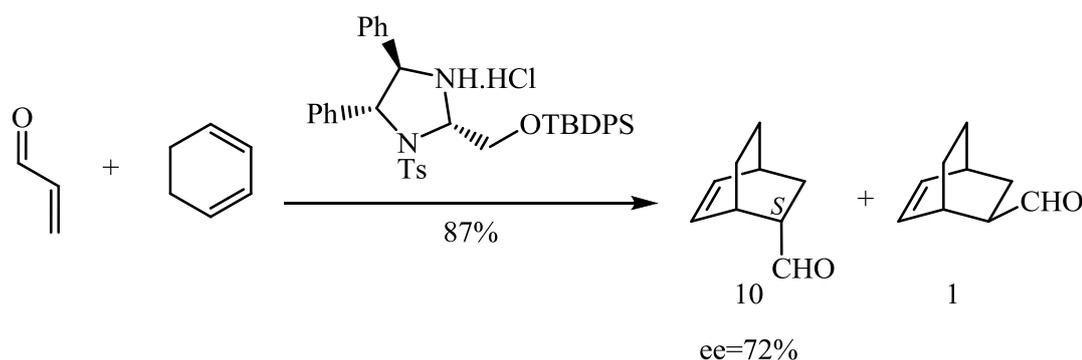


Figura 22

En el campo de los productos naturales, los aminaes cíclicos se encuentran también como metabolitos secundarios de plantas y microorganismos.⁶⁸ En 2004 Laatsch describió dos 2-metil-2-(1-hidroxietyl)-2,3-dihidroquinazolin-4-onas epiméricas, aisladas entre otros compuestos heterocíclicos de un cultivo de *Streptomyces* sp.⁶⁹ Guggisberg describió en el año 2000 una serie de poliaminas macrocíclicas aisladas de las hojas de *Verbascum pseudonobile*, entre las que se encuentra la (+)-S-isoverbametina, un aminal bicíclico derivado de la espermina (Figura 23Figura 23).

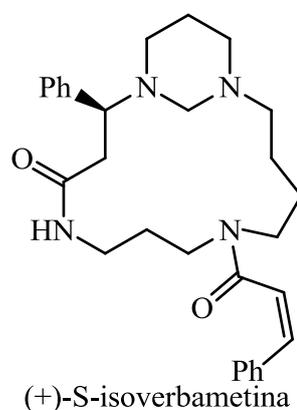


Figura 23

Como mencionamos más arriba, los hemiaminaléteres son compuestos estrechamente relacionados con los aminaes. Las amidas de *N,O*-acetales forman parte de la estructura de varios productos naturales con actividad biológica relevante, como la pederina,⁷⁰ una amida de aminaléter acíclico responsable de la capacidad vesicante de la hemolinfa de los escarabajos del género *Paederus* y la psymbarina,⁷¹ otra amida de aminaléter acíclico citotóxica aislada de poríferos del género *Psammocinia* con actividad antitumoral. Estos compuestos han sido preparados empleando diversas estrategias que por lo general implican la reacción de amidas y aldehídos en presencia de agentes activantes como benzotriazol, fenilsulfonato sódico o tetraóxido de titanio.⁷²

Los 1,3-oxazinanos son hemiaminaléteres cíclicos, análogos oxigenados de las hexahidropirimidinas. Existen antecedentes sobre la síntesis de derivados de *N*-acil-

oxazinanos, sus aplicaciones e incluso estudios estereoquímicos referidos a compuestos con distintos sustituyentes en el anillo heterocíclico. En 1969 Thewalt patentó la condensación catalizada por ácidos de amidoalcoholes ramificados con aldehídos y cetonas en xileno a reflujo y con destilación azeotrópica del agua. Los productos son *N*-acil-1,3-oxazinanos con sustituyentes alquílicos en las posiciones 2, 4 y 6 con propiedades microbicidas.⁷³ En 1983, Klepikova estudió una serie de 1,3-oxazinanos y hexahidopirimidinas por espectroscopía IR a bajas temperaturas y describe el 2,2-dideutero-3-acetil-4,4,6-trimetil-1,3-oxazinano.⁷⁴ En 1995, Kukharev describió la formilación de varias ω -viniloxialquilaminas y su ciclación a 2-metil-1,3-*O,N* heterociclos durante el aislamiento (Figura 24), y realizó estudios conformacionales por RMN de derivados trisustituídos.⁷⁵ En 2004, Diness demostró la utilidad de *N*-(butiloxicarbonil)-1,3-oxazinanos como grupos protectores de aminoaldehídos derivados de aminoácidos naturales con escasa racemización.⁷⁶ En 2006, Kon'kova describió la síntesis de 2-metil-1,3-oxazinano por condensación de 3-aminopropanol con acetaldehído. Los autores refieren que este compuesto existe casi exclusivamente en su forma cíclica y describen las reacciones de acetilación y cianoetilación del mismo.⁷⁷

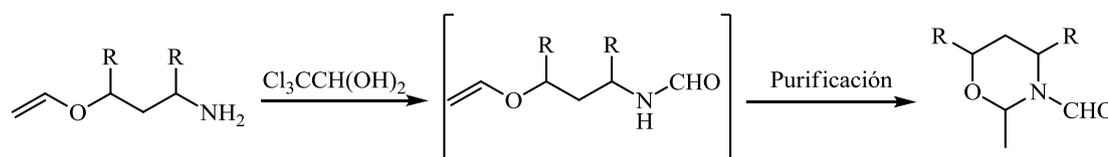


Figura 24

A partir de lo discutido, puede verse que tanto los aminaes cíclicos como sus análogos monooxigenados sido ampliamente estudiados, tanto por su utilidad como grupos protectores, reactivos e intermediarios sintéticos como por la actividad biológica que presentan.

SEGUNDA PARTE: ESTEREOISOMERÍA E/Z EN AMIDAS

Las amidas simples son compuestos muy estudiados por métodos físicos y computacionales. Esto se debe, en parte, a que representan modelos sencillos del enlace peptídico.⁷⁸ La disposición coplanar de los sustituyentes en las amidas tiene influencia en la estructura secundaria (y, por lo tanto también en la estructura terciaria) de péptidos y proteínas,⁷⁹ mientras que el proceso de isomerización E/Z de los enlaces peptídicos resulta de importancia en el plegamiento de las proteínas y en los procesos biocatalíticos.⁸⁰

El grupo funcional amida (RC(O)-NR₁R₂) consta de dos secciones planas conectadas por un enlace simple. Dado que dicho enlace une un grupo dador de electrones (-NR₁R₂) con otro aceptor (-C(O)R), se considera que posee carácter parcial de enlace doble debido a la contribución de la estructura resonante dipolar II (Figura 25).⁸¹

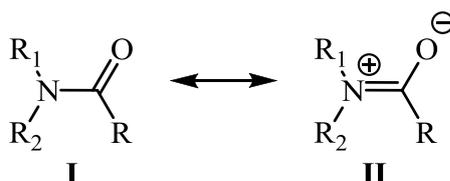


Figura 25

Esto determina que ambas secciones del grupo funcional adopten una disposición coplanar y que exista una barrera rotacional considerable en torno al enlace N-C(O).^{iv} Cuando los sustituyentes sobre el nitrógeno son distintos, la rotación en torno a dicho enlace, en que los grupos R₁ y R₂ intercambian su posición relativa con respecto al oxígeno carbonílico, genera dos estructuras diastereoisoméricas. Dichas estructuras, que se originan por rotación restringida en torno a un enlace simple, reciben el nombre de rotámeros.⁸² La configuración de ambas formas rotaméricas puede ser especificada utilizando los descriptores E/Z, considerando la disposición espacial entre el oxígeno y el grupo de mayor prioridad, definido según las de Cahn, Ingold y Prelog (en la Figura 26 se asumió que R₁ tiene mayor prioridad que R₂).

^{iv} Este fenómeno es observable en otros compuestos que presentan características similares, como las enaminoetonas y las 4-aminofenil cetonas. Véase Ref. 83.

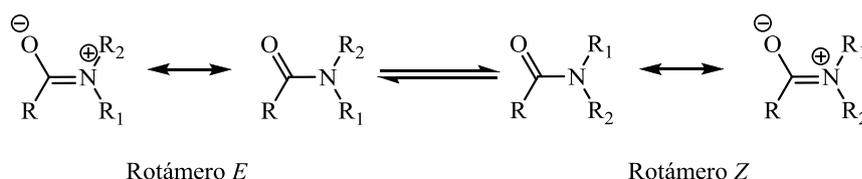
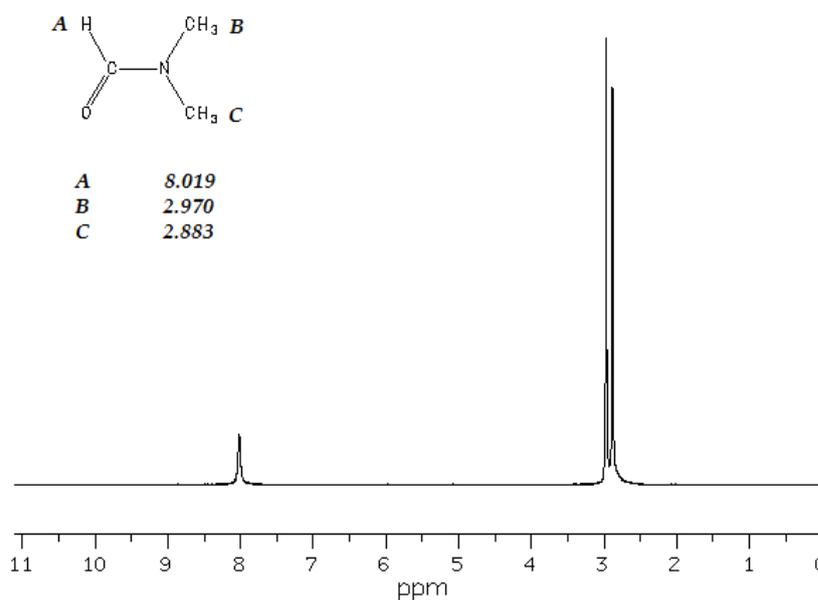


Figura 26

Como en todo proceso estereodinámico, la posibilidad de detección de ambos rotámeros depende de la proporción de cada uno de ellos en el equilibrio, de la velocidad de intercambio entre ambos y del método físico empleado para detectarlos. La interconversión entre las formas *E/Z* de las amidas ha sido ampliamente estudiada mediante RMN, debido a que la velocidad de intercambio entre rotámeros es un proceso relativamente lento en la escala de tiempo de la RMN y a que las señales correspondientes a los *N*-sustituyentes *cis* y *trans* con respecto al oxígeno se observan generalmente con desplazamientos químicos bien diferentes, incluso cuando $R_1=R_2$ (como en el caso de la dimetilformamida, Figura 27) debido a la diferencia de sus entornos magnéticos.⁸³

Figura 27⁸⁴

La presencia de ambas formas rotaméricas da lugar a la aparición de dos juegos de señales en los espectros RMN, a menos que el equilibrio se encuentre muy desplazado hacia una de ellas.

La espectroscopía RMN se emplea para estudiar los aspectos estáticos y dinámicos de la estereoisomería *E/Z* en amidas. El aspecto estático contempla la asignación diferencial de los desplazamientos químicos de los diastereoisómeros *E/Z*, la determinación de la constante de equilibrio correspondiente (*K*) y el análisis de los factores estructurales que la influyen. Por su parte, el aspecto dinámico está relacionado con la determinación de las barreras rotacionales entre las formas *E* y *Z* (ΔG^\ddagger) y el estudio de factores estructurales que condicionan su magnitud.

Aspecto estático

Asignación diferencial de los espectros de RMN de los rotámeros *E/Z*

Para realizar la asignación diferencial de las señales de RMN de los rotámeros *E/Z* de amidas se intentó describir la anisotropía de la susceptibilidad magnética en torno al grupo amida. Un primer modelo fue desarrollado por Paulsen y Todt y establece la existencia de dos regiones: según esta división, los núcleos ubicados en el plano de los átomos N-C=O resultan desprotegidos con respecto a aquéllos que se encuentran fuera de dicho plano.⁸⁵ Este modelo, sin embargo, sólo es útil si se conoce exactamente la geometría de los sustituyentes en torno al grupo amida. La asignación de los *N*-sustituyentes en posición relativa *cis* o *trans* respecto del oxígeno depende de la naturaleza del sustituyente (metilo, metileno, etc.) y de la orientación espacial de los hidrógenos presentes en los mismos. Como la anisotropía magnética del grupo amida es la principal causa de la diferencia en los desplazamientos químicos de las señales observadas, aquellos núcleos directamente unidos al nitrógeno amídico son los que experimentan las mayores diferencias.

La asignación diferencial de las formas *E* y *Z* en amidas se realiza usando los siguientes criterios:

- 1) Desigualdad entre las constantes de acoplamiento *cis* y *trans*. Este criterio es muy útil en el caso de formamidas *N*-monosustituidas, ya que las constantes de acoplamiento que involucran al (O)CH son fácilmente medibles.
- 2) Desplazamientos químicos relativos predichos en base a compuestos modelo. Este criterio es aplicable cuando los compuestos modelo empleados son similares a aquéllos en estudio. Cuando las estructuras resultan muy diferentes, ya sea por la presencia de heteroátomos, grupos anisotrópicos adicionales o sistemas (hetero)cíclicos, este criterio puede conducir a resultados erróneos.⁸⁶
- 3) Corrimientos diferenciales de las señales en solventes anisotrópicos. El empleo de solventes con una elevada anisotropía magnética (aromáticos) da lugar a

desplazamientos químicos distintos (menores) a aquéllos observados en un solvente magnéticamente isotrópico, efecto que recibe el nombre de ASIS (*Anisotropic Solvent Induced Shifts*).⁸⁷ En las amidas, los *N*-sustituyentes *cis* y *trans* con respecto al carbonilo experimentan este efecto en forma cuantitativamente distinta, lo que permite diferenciarlos. El empleo de solventes anisotrópicos tiene la ventaja adicional de mejorar en muchos casos la resolución de espectros complejos.⁸⁸

- 4) Efecto Nuclear de Overhauser (NOE). La irradiación de un núcleo (o grupo de núcleos) de hidrógeno permite observar cambios en la relajación de otros núcleos cercanos. Dado que existe una dependencia inversa con la sexta potencia de la distancia entre los núcleos, es posible determinar la proximidad entre dos núcleos según la magnitud del NOE entre ambos.
- 5) Corrimientos diferenciales debido a la complejación con iones paramagnéticos. La aplicación de este criterio requiere el conocimiento de la estructura de los complejos formados.
- 6) Corrimientos diferenciales debido a la presencia de grupos anisotrópicos adicionales en la molécula. En este caso es necesaria información sobre la disposición espacial del grupo anisotrópico con respecto a los *N*-sustituyentes, o que éste se encuentre fijo con respecto al grupo amida.

Se considera que la información coincidente obtenida a partir de la aplicación de dos de estos criterios es suficiente para realizar la asignación diferencial.

Como se mencionó antes, existe una gran cantidad de estudios por espectroscopía RMN sobre el equilibrio *E/Z* en amidas, por lo que han sido identificadas algunas tendencias en lo referente a la asignación diferencial de los rotámeros *E/Z*.

En el caso de la *N,N*-dimetilformamida, se determinó que los hidrógenos del metilo *cis* al oxígeno aparecen con desplazamientos químicos menores que los del metilo *trans*. Esta tendencia se confirmó posteriormente para la *N*-metilformamida y para *N*-metil-*N*-alquilformamidas.⁸⁹ Los *N*-metilenos de *N,N*-dietilamidas, sin embargo, siguen la tendencia opuesta, resultando más desprotegidos aquéllos ubicados *trans* con respecto al oxígeno carbonílico. Los grupos metinos de la *N,N*-diisopropilformamida presentan un comportamiento similar.⁹⁰

Distribución de los rotámeros *E/Z* en el equilibrio: factores estéricos

La distribución en el equilibrio de los isómeros *E/Z* en amidas asimétricamente *N,N*-disustituidas depende tanto de factores estéricos como electrónicos.⁸⁹ Sin embargo, los efectos electrónicos son menos importantes en las alcanamidas que en

las benzamidas y anilidas. Por este motivo, en las alcanamidas el rotámero mayoritario es aquél en que las interacciones estéricas repulsivas resulten mínimas. Esto determina que en las formamidas sea más abundante el rotámero en que el sustituyente más voluminoso se ubique *trans* al oxígeno carbonílico. Por el contrario, en las alcanamidas el sustituyente más voluminoso se encuentra preferentemente *cis* al oxígeno. Esto está en concordancia con los radios de Van der Waals de los grupos involucrados (alquilo>metilo>O>H). En algunos casos, particularmente cuando las diferencias poblacionales son pequeñas, pueden observarse inversiones en la preferencia rotamérica que obedecen a cambios en el solvente empleado, la concentración de la amida en solución y la temperatura de la determinación.⁹¹

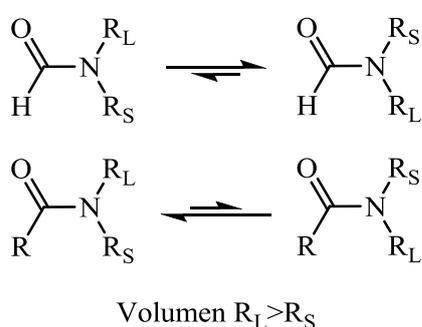


Figura 28

El comportamiento distinto de las amidas *N*-mono y *N,N*-disustituidas resulta importante al determinar las características conformacionales de péptidos, peptoides,⁹² y proteínas. Dado que la gran mayoría de los aminoácidos poseen grupos amino primarios, los enlaces peptídicos poseen generalmente una configuración *trans*. Esto se debe a la diferencia de tamaño entre ambos *N*-sustituyentes.

La prolina, por el contrario, es una amina heterocíclica secundaria donde ambos *N*-sustituyentes tienen tamaños comparables. Esto determina que los enlaces aminoacil-prolina presenten una mayor tendencia intrínseca a formar una unión peptídica *cis*. Esta característica tiene una profunda influencia sobre la conformación del esqueleto peptídico, ya que un residuo de prolina en configuración *cis* suele encontrarse asociado a un plegamiento de casi 180° en la cadena peptídica (“*β*-turn”).⁹³ Como otras amidas, los enlaces peptídicos aminoacil-prolina poseen una barrera rotacional alta, por lo que su isomerización puede resultar el paso limitante para el correcto plegado de algunas proteínas, como las ribonucleasas A y T1, la betalactamasa y ciertas interleukinas. Dentro de las células procariontas y eucariotas existen enzimas con la misión específica de llevar a cabo esta isomerización,

recibiendo el nombre de prolil-isomerasas (peptidilprolil isomerasa o PPIasa),⁹⁴ lo que da una idea de la importancia de este proceso en sistemas biológicos.

Factores estructurales específicos que influyen en la distribución de los rotámeros en el equilibrio

La preferencia conformacional de algunas amidas sustituidas con grupos coordinantes puede modificarse por interacción con metales alcalinos. En 1983, Craine informó un aumento en la proporción del rotámero *Z* de *N*-(2-alcóxietil)-*N*-etilacetamidas por agregado de sales de potasio.⁹⁵ Para amidas con grupos adicionales coordinantes tanto en el nitrógeno como en el acilo, se observó aumento del rotámero *E*.

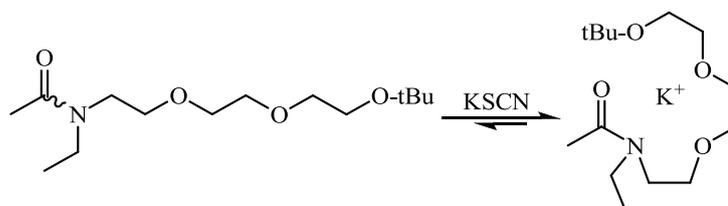


Figura 29

En las *N*-metil y *N*-etil formanilidas, el isómero que posee el grupo fenilo *trans* al oxígeno es el más abundante (95%), lo que pone en evidencia la menor importancia de los efectos estéricos en estos compuestos. Algunos factores que podrían explicar la aparente reversión a la tendencia precedente son la conjugación entre el grupo fenilo y la amida (que disminuiría el carácter parcial doble del enlace N-C(O)), la presencia de un puente de hidrógeno no clásico entre el H de la formamida y la nube π del anillo bencénico o la repulsión π - π entre este último y el carbonilo.⁸⁹

La importancia de la conjugación entre el grupo fenilo y la amida queda revelada por el hecho de que la preferencia por el isómero con el fenilo *cis* al oxígeno carbonílico aumenta en las acetanilidas 2',6'-disustituidas y se hace predominante en las 2',6'-di y 2',4',6'-trinitro acetanilidas.⁸⁹ La misma tendencia fue observada en la *N*-formil-*o*-toluidina y en la *N,N'*-diformil-*o*-tolidina.⁹⁶

Estudios teóricos

El equilibrio *E/Z* en amidas también fue estudiado mediante diversos métodos de química computacional, generalmente en combinación con métodos espectroscópicos, que permiten verificar la validez de los modelos teóricos empleados.^v

Los métodos teóricos más simples (mecánica molecular y métodos semiempíricos) son computacionalmente menos demandantes que los métodos cuánticos, lo que hace que sean frecuentemente empleados para el estudio de moléculas relativamente grandes (más de 50 átomos). Sin embargo, la bibliografía disponible indica que no resultan efectivos para predecir siquiera la estabilidad relativa de los rotámeros de amidas sencillas como la *N*-metilformamida o la *N*-metilacetamida.⁹⁷ Sin embargo, la fiabilidad de estos métodos puede mejorarse mediante la introducción de parámetros específicos para el grupo amida. En 1996, Kang desarrolló una serie de parámetros torsionales intrínsecos para el análisis conformacional de péptidos y proteínas mediante el uso de compuestos modelo.⁹⁸ Los parámetros desarrollados fueron puestos a prueba en la predicción de las geometrías y energías conformacionales de compuestos no empleados para la parametrización. Los resultados obtenidos indicaron que el componente electrostático de los potenciales desarrollados contribuye significativamente a las energías conformacionales totales calculadas. El mismo autor posteriormente investigó el equilibrio conformacional de la *N*-metilacetamida y la *N*-acetil-*N'*-metilprolinamida empleando métodos mecano-cuánticos. Los resultados obtenidos mediante el empleo de niveles de cálculo elevados, y la consideración implícita del solvente, resultaron compatibles con la evidencia experimental previa.⁹⁹

Aspecto dinámico

Determinación de las barreras de interconversión E/Z

Existen varios métodos para determinar la magnitud de las barreras rotacionales en amidas mediante RMN. Muchas de estas técnicas se basan en el hecho de que frecuencia con que ocurre un proceso dinámico tiene influencia en el número y tipo de señales que se observan en los espectros, afectando varios parámetros espectrales tales como δ , J , T_1 y T_2 . Dos núcleos A y A' en intercambio rápido (respecto de la escala de tiempo del RMN) se observan como una única línea espectral. Por su parte, en condiciones de intercambio lento, dichos núcleos originan señales separadas. A velocidades de intercambio intermedias, las señales se ensanchan y convergen hacia la posición que adoptarán en intercambio rápido

^v En el Capítulo 3 se hace una breve descripción de las características de los métodos teóricos más frecuentemente empleados.

(coalescencia). Como es posible modificar la velocidad de intercambio mediante la variación de la temperatura, el análisis de los espectros de RMN a diferentes temperaturas permite en muchos casos la observación del proceso de intercambio a distintas velocidades, metodología que recibe el nombre de RMN dinámico. La temperatura a la que se observa el fenómeno de coalescencia recibe el nombre de Temperatura de coalescencia (T_c)^{vi} y resulta el parámetro más útil a la hora de determinar parámetros de activación por esta técnica.

A continuación se describen brevemente las distintas metodologías empleadas para la determinación de las barreras rotacionales mediante RMN.

- 1) Análisis de la forma de las señales espectrales (*Lineshape analysis*). Es el método de aplicación más general para amidas *N,N*-disustituidas y permite obtener valores certeros para la constante de intercambio (k), a partir de los cuales se puede calcular la barrera de activación para el proceso rotacional (ΔG^\ddagger). Este análisis requiere la capacidad de simular el espectro de RMN a diferentes velocidades de intercambio, por lo que emplea programas informáticos específicos.
- 2) Análisis aproximado. Este análisis también tiene en cuenta la forma de las señales espectrales, pero considera exclusivamente la comparación del ancho de las señales en la temperatura de coalescencia en comparación con el ancho de las señales en condiciones de intercambio lento. Este procedimiento resulta obsoleto en la actualidad, dada la disponibilidad de programas informáticos para la simulación completa de las líneas espectrales. Sin embargo, puede ser empleado en casos específicos donde uno de los rotámeros está presente en muy baja proporción.¹⁰⁰
- 3) Método de equilibración. Este método se aplica cuando resulta posible desplazar el equilibrio hacia uno de los rotámeros. Posteriormente se analiza la evolución de la mezcla rotamérica a medida que retorna a la posición de equilibrio en función del tiempo. Este método está limitado a los casos en que el nitrógeno amídico se encuentre asimétricamente sustituido, la barrera rotacional sea lo suficientemente alta como para permitir la separación de los diasterómeros (mayor a 100 kJ/mol) y existan señales diferenciales para cada rotámero fácilmente determinables por RMN.
- 4) Espectroscopía bidimensional EXSY. En esta técnica (cuya secuencia de pulsos es similar a la del experimento NOESY) se obtienen picos de correlación entre núcleos que se encuentren en intercambio químico. La aplicación de distintos

^{vi} La T_c puede definirse como la temperatura a la que no resulta posible distinguir el valle entre las dos señales en estudio.

tiempos de mezclado permite obtener información sobre la velocidad de dicho intercambio.

Existen numerosas mediciones de la barrera rotacional de amidas y compuestos relacionados, y el tema ha sido objeto de artículos de revisión.^{89,101,102} En general se asume que la energía libre de activación (ΔG^\ddagger) es prácticamente igual a la entalpía de activación (ΔH^\ddagger). Esto se debe tanto a que los valores determinados para la entropía de activación (ΔS^\ddagger) suelen ser muy bajos en comparación con los de ΔG^\ddagger (en el orden del error promedio en la determinación de esta última). Este hecho ha sido interpretado teóricamente. Considerando que los rotámeros *E* y *Z* corresponden a mínimos en la curva de energía potencial $E_p=f(\alpha)$, donde α es el ángulo diedro $R_1-N-C-O$, y que el estado de transición corresponde al máximo valor energético para la rotación del enlace $N-C(O)$, puede asumirse que la contribución de las estructuras resonantes dipolares como **II** (véase más arriba) tiende a cero a medida que α se aproxima al valor de 90° (Figura 30).

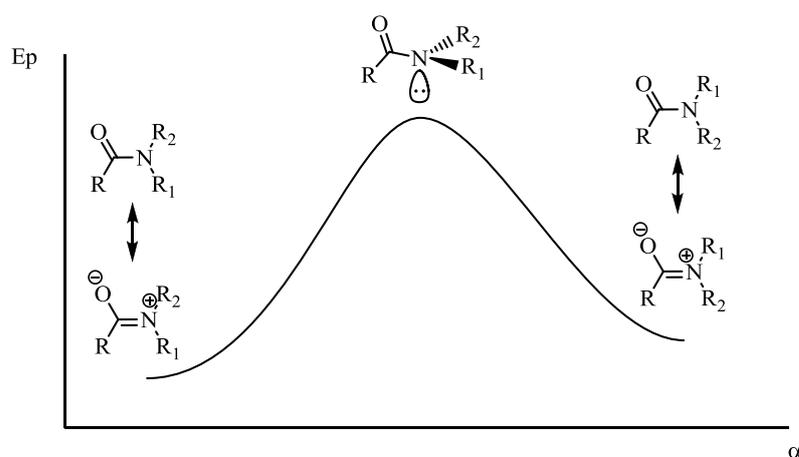


Figura 30

Esto implica que el estado de transición es menos polar y que estará menos asociado a otras moléculas de amida o solvente.^{vii} Dado que la única modificación entrópica puede ser atribuida a los cambios de la capacidad de asociación con otras moléculas, algunos autores sugieren que los valores determinados

^{vii} En el estado de transición, puede asumirse que el dipolo del carbonilo de la amida sea similar al presente en un compuesto no conjugado, como una cetona simple, lo que aún le permite algún grado de interacción dipolar.

experimentalmente para la entropía de activación están sobreestimados aunque admiten que, de ser relevante, ésta debería tener un valor muy pequeño y positivo.⁸⁹

Los valores de barreras rotacionales obtenidos para amidas resultan muy variables, en el rango de 60-100 kJ/mol. Esta variabilidad es un reflejo de la influencia de diversos factores estructurales y de las condiciones experimentales. Al comparar los valores de las barreras rotacionales pueden adscribirse las diferencias observadas a la estabilización o desestabilización tanto de los estados basales (teóricamente planares y con máxima conjugación) como de los estados de transición (ortogonales y no conjugados).

La dimetilformamida (DMF) fue la primer amida cuya barrera fuera determinada por RMN.¹⁰³ Los valores informados (de 83,8 a 92,2 kJ/mol) varían según el medio en que fueron determinados. El empleo de distintos solventes causa variaciones en el valor de energía de activación, así como la adición de ácidos en concentraciones sub-molares. Esto no es de extrañar, ya que los solventes más polares estabilizan al estado basal dipolar en relación al estado de transición, lo que se refleja en un aumento de la barrera determinada experimentalmente.¹⁰⁴ En disoluciones acuosas de ácidos fuertes (5 N), en cambio, se observa una disminución de 17,6 kJ/mol en la barrera observada.

El reemplazo del H de la formamida por grupos R alifáticos hace disminuir la barrera rotacional a medida que aumenta el volumen estérico del grupo unido al carbonilo (llegando a ser de sólo 50 kJ/mol en el caso de la *N,N*-dimetilpivalamida). Este resultado es coherente con el hecho de que la conformación plana del estado basal se desestabiliza fácilmente con la introducción de grupos voluminosos en comparación con la conformación ortogonal asumida para el estado de transición.

El reemplazo por restos aromáticos o π -conjugantes también disminuye la energía de activación, probablemente porque su conjugación cruzada con el carbonilo disminuye el carácter parcial doble del enlace N-CO. Sin embargo, la introducción de sustituyentes *orto* en las benzamidas aumenta notablemente la energía de activación (hasta un 25%).¹⁰⁵ Esto se racionalizó considerando la escasa conjugación cruzada presente entre el anillo aromático y el grupo carbonilo en el estado basal de estos compuestos y que no supondría una estabilización adicional en el estado de transición.⁸⁹

Los estudios realizados sobre *N*-alquil-*N*-metilamidas resultan de suma importancia, dado que en algunos de estos compuestos es posible el aislamiento de un rotámero por cristalización. Esto permitió que las constantes de interconversión se midieran mediante dos métodos distintos, equilibración y RMN dinámico, a distintas temperaturas (<40 °C y >100 °C, respectivamente). De esta manera pudo confirmarse que el valor de la energía de activación de este proceso resulta

prácticamente independiente de la temperatura, indicando implícitamente que el factor entrópico es de poca importancia en este tipo de procesos.¹⁰⁶

En algunos casos, el impedimento estérico en el estado de transición es lo suficientemente importante como para que la barrera rotacional sea anormalmente alta. En 1967, Chupp informó que los rotámeros de la 2,6-di-*t*-butilacetanilida son separables y que no se interconvierten con facilidad ($\Delta G^\ddagger=115$ kJ/mol).¹⁰⁷ Recientemente se describió que los enolatos derivados de la 2,6-di-*t*-butilpropionanilida se interconvierten con mayor facilidad que la amida de partida, lo que permitió sintetizar productos de alquilación de la misma con muy buena diastereoselectividad. La disminución de la barrera rotacional en los enolatos fue atribuida a la disminución del carácter parcial doble del enlace N-C(O).¹⁰⁸

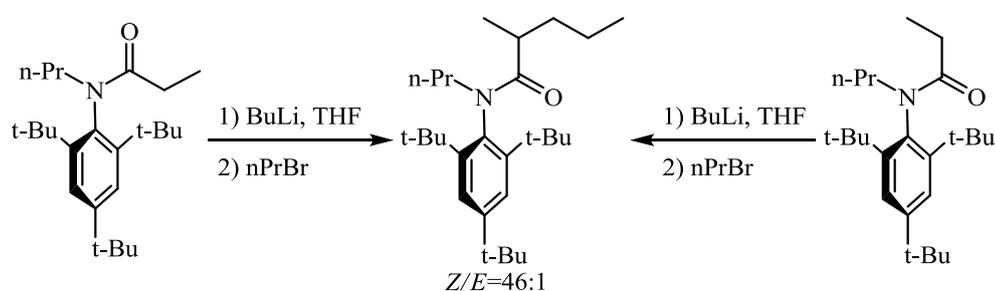


Figura 31

Las amidas derivadas de aminas heterocíclicas también fueron muy estudiadas. Puede suponerse que la restricción conformacional impuesta a los *N*-sustituyentes por formar parte de un sistema cíclico debiera redundar en un menor impedimento estérico en el estado basal y por consiguiente en una mayor energía de activación.¹⁰⁹ Los datos disponibles sobre la relación entre el tamaño de anillo y la barrera rotacional fueron objeto de un trabajo de revisión y revelan que esto es cierto sólo para las amidas derivadas de la pirrolidina y del diazepano, que poseen barreras superiores a las correspondientes *N,N*-dimetilamidas, pero no para aquéllas derivadas de heterociclos saturados hexagonales.¹⁰⁰

La mayor energía de activación asociada a la isomerización de las *N*-acilpirrolidinas en comparación con las *N*-acilpiperidinas se relacionó con la mayor facilidad de establecer un enlace doble exocíclico en un anillo pentagonal en comparación con uno hexagonal.¹¹⁰ Esta analogía supone la desestabilización relativa intrínseca del estado basal plano para las amidas derivadas de heterociclos de seis eslabones, aunque no pueden excluirse efectos puramente estéricos. La importancia de los efectos estéricos en el estado basal plano resulta clara al comparar los valores

informados para la barrera rotacional de la *N*-acetilpiperidina ($\Delta G^\ddagger=72$ kJ/mol) con la de la *N*-acetil-2-metilpiperidina ($\Delta G^\ddagger=63$ kJ/mol), o la de la *N*-acetilpirrolidina ($\Delta G^\ddagger=81$ kJ/mol) con la de la *N*-acetil-2-metilpirrolidina ($\Delta G^\ddagger=76$ kJ/mol), ya que en ambos casos se observa una disminución de la energía de activación para los homólogos más impedidos. Un mayor grado de sustitución conduce a barreras rotacionales mucho más bajas, como en el caso de la *N*-acetil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina que posee un valor de solo 28 kJ/mol (Figura 32). Por el contrario, el estudio de piperididas 4-sustituidas sugiere que las interacciones transanulares 1,4 no resultan relevantes en heterociclos hexagonales.¹¹¹

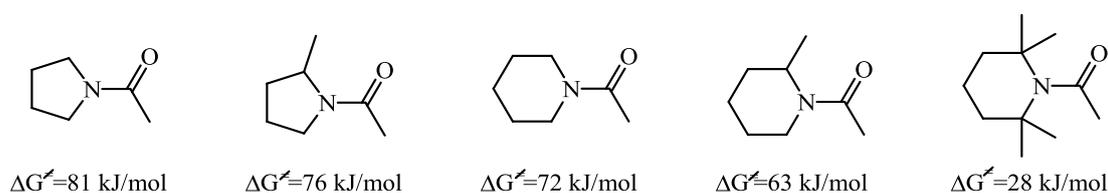


Figura 32

Además de los factores estructurales propios de cada amida, la interconversión de las amidas es un proceso susceptible de catálisis. La *N*-protonación, por ejemplo, si bien resulta termodinámicamente desfavorecida es cinéticamente relevante, ya que al evitar la conjugación elimina el carácter parcial doble del enlace N-C(O), lo que disminuye la barrera de interconversión.¹¹² Esta interpretación también puede aplicarse al aumento de la frecuencia de interconversión mediada por puentes de hidrógeno intramoleculares,¹¹³ por la adición reversible de nucleófilos,¹¹⁴ y a la fotoisomerización *E/Z* de amidas.¹¹⁵

Estudios Teóricos

La isomerización *E/Z* de amidas también fue estudiada por métodos teóricos. En general, el empleo de métodos de cálculo *ab initio* o correlaciones estadísticas complejas permite obtener buenas correlaciones cuali y cuantitativas con los datos experimentales. En 2002, Vassilev estudió a la *N,N*-dimetilacetamida y sus mono, di y trifluoroderivados empleando cálculos MP2 y confirmó que la repulsión entre el sustituyente R unido al carbonilo y los grupos *N*-metilo es responsable de la desestabilización de las formas planas y de la disminución de las barreras observadas en estos compuestos.¹¹⁶ Mediante el empleo de relaciones entre estructura y

propiedades físicas, Leis pudo desarrollar un modelo predictivo de las barreras rotacionales de amidas sencillas en fase gaseosa.¹¹⁷

En 2004, Kang sugirió, por extrapolación de sus investigaciones sobre amidas sencillas, que la inclusión del modelo de continuo polarizable aplicado a niveles de cálculo relativamente poco costosos sería adecuada para el estudio de las barreras rotacionales de péptidos sencillos.¹¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

- 1) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2^a Ed. ("Gold Book"). A. D. McNaught, A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). <http://goldbook.iupac.org> (2006-) M. Nic, J. Jirat, B. Kosata, A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook.
- 2) V. Sharma, M.S.Y. Khan, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 651.
- 3) M.C. Caterina, M.V. Corona, I. Perillo, A. Salerno, *Heterocycles* **2009**, 78, 771, y referencias allí citadas.
- 4) M.S. Khan, M. Gupta, *Pharmazie* **2002**, 57, 377.
- 5) P. Vanelle, J. Maldonado, M.P. Crozet, K. Senouki, F. Delmas, M. Gasquet, P. Timon-David, *Eur J. Med. Chem.* **1991**, 26, 709.
- 6) M. Kalyanam, P.C. Parthasarathy, I. Ananthan, S.G. Manyunatha, M.A. Likhate, *Indian J. Chem., Sect B* **1992**, 31, 243.
- 7) J.A. Bisceglia, M.B. García, R. Massa, M.L. Magri, M. Zani, G.O. Gutkind, L.R. Orelli, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 85.
- 8) I.A. Perillo, E. Repetto, M.C. Caterina, R. Massa, G. Gutkind, A. Salerno, *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 811.
- 9) M.C. Caterina, I.A. Perillo, L. Boiani, H. Pezaroglo, H. Cerecetto, M. González, A. Salerno, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**, 16 (5), 2226.
- 10) M. Caterina, I. Perillo, X. Villalonga, N. Amiano, C. Payés, M. Sanchez and A. Salerno, *Open Journal of Medicinal Chemistry*, , **2013**, 3 (4), 121.
- 11) X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15786.
- 12) G. Godin, B. Levrand, A. Trachsel, J.M. Lehn, A. Herrmann, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 3125.
- 13) J. Billman, M. Khan, *J. Med. Chem.* **1968**, 11, 312;
- 14) Y.H. Chang, G.R. Evanenga, W.M. McLamore, *U.S. Patent* 3 729 564; *Chem. Abstr.* **1974**, 79, 18762.
- 15) R.J. Bergeron, H.W. Seligsohn, *Bioorg. Chem.* **1986**, 14, 345.
- 16) B.T. Golding, I.K. Nassereddin, *J. Chem. Soc.* **1985**, 2011;
- 17) R.J. Bergeron, H.W. Seligsohn, *Bioorg. Chem.* **1986**, 14 (4), 345.
- 18) Herrmann, G. Godin, J.M. Lehn, *WO 093272*, **2008**.

- 19) Herrmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5836.
- 20) Buchs, G. Godin, A. Trachsel, J.Y. de Saint Laumer, J.M. Lehn, A. Herrmann, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 681.
- 21) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147.
- 22) Alexakis, P. Mangeney, N. Lensen, J.P. Tranchier, R. Gosmini, S. Raussou, S., *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 531.
- 23) S.E. Denmark, H. Stadler, R.L. Dorow, J.H. Kim, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5063.
- 24) J. Clayden, L.W. Lai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2556.
- 25) J. Clayden, L.W. Lai, M. Helliwell, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4399.
- 26) R.B. Moodie, M.Z. Moustras, G. Read, J.P.B. Sandall, *J. Chem. Soc., PT2* **1997**, 169.
- 27) T.H. Fife, J.E.C. Hutchins A.M. Pellino, A.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6455.
- 28) Zaleska, T. Bazanek, R. Socha, M. Karelus, J. Grochowski, P. Serda, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4526, y referencias allí citadas.
- 29) J.E Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 734-736.
- 30) Galli, G. *Illuminati*, L. Mandolini y P. Tamborra. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2591.
- 31) M.E. Astudillo, N.C.J. Chokotho, T.C Jarvis, C.D. Johnson, C.C. Lewis, y P.D. McDonnell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5919.
- 32) Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
- 33) R.F. Evans, *Aust. J. Chem.*, **1967**, *20*, 1643.
- 34) S.D. Derrick, R. Boehme, K.M. Wong, F. Nemeth, K. Tanaka, B. Rumberg, R. Beekman, P.W. Dibble, *Tetrahedron*, **1996**, *52*(22), 7679.
- 35) L. Lázár, F. Fülöp, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3025.
- 36) K. Neuvonen, F. Fülöp, H. Neuvonen, A. Koch, E. Kleinpeter, K. Pihlaja, *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (12), 4132.
- 37) Göblyös, L. Lázár, F. Fülöp, *Tetrahedron*, **2008**, *58*, 1011.
- 38) Szatmári, T. Martinek, L. Lázár, F. Fülöp, *Tetrahedron*, **2003**, *59* (16), 2877.
- 39) A. Rivera, M. Maldonado, J. Ríos-Motta, D. González-Salasa, B. Dacunha-Marinho. *Acta Cryst.* (2009). E65, o2553.
- 40) Augusto Rivera, Diego Quiroga, Leonardo Jiménez-Cruz, Karla Fejfarová, Michal Dušek. *Tetrahedron Letters* (2012) *53* , 345.

- 41) Touroutoglou, N.; Pazdur, R. *Clin. Cancer Res.* **1996**, *2*, 227.
- 42) A.L. D'yakonov, M.V. Telezhenetskaya. *Chemistry of Natural Compounds*, **1997**, *33* (3), 221.
- 43) Gilchrist, T. L. Six-membered Ring Compounds with Two or More Heteroatoms. En *Heterocyclic Chemistry*; Pitman: Londres, **1985**; 327.
- 44) Salerno, I. Perillo, M.V. Corona, M.C. Caterina, *Heterocycles*, **2009**, *78* (3), 771.
- 45) K. Chantrapromma, J. S. McManis, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2605.
- 46) Forster, T. Kovac, H. Mosimann, P. Renaud, P. Vogel. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 567.
- 47) Side Reactions in Organic Synthesis. F.Z. Dörwald. **2005** WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN: 3-527-31021-5.
- 48) J. M. Rodezno. Tesis MSc, Universidad de Toronto 2001. b) M.K. Denk, S. Gupta, J. Brownie, S. Tajammul, A.J. Lough., *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7* (20), 4477.
- 49) Petzold, R. Beckert, W. Günther, H. Görls. *ARKIVOC* **2007** (iii) 68.
- 50) H. Fujioka, K. Murai, Y. Ohba, A. Hiramatsu, Y. Kita, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 2197.
- 51) K. Murai, H. Komatsu, R. Nagao, H. Fujioka, *Org. Lett.*, **2012**, *14* (3), 772.
- 52) L.R. Orelli, M.B. García I.A. Perillo, *Heterocycles*, **2000**, *53* (11), 2437.
- 53) M.C. Caterina, M.A. Figueroa, I.A. Perillo, A. Salerno, *Heterocycles*, **2006**, *68*, 701.
- 54) K.H. Benjamin, B.D. Chan, M.W. Jones, R.W. Read, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 4979.
- 55) N. Bréfuel, I. Vang, S. Shova, F. Dahan, J.P. Costes, J.P. Tuchagues, *Polyhedron*, **2007**, *26*, 1745.
- 56) L. El Kaim, L. Grimaud, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 2153.
- 57) Ugi, I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 8–21. doi:10.1002/anie.196200081.
- 58) J.W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2179–2181.
- 59) W. Keung, F. Bakir, A.P. Patron, D. Rogers, C.D. Priest, V. Darmohusodo, V. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 733.
- 60) V. Kysil, S. Tkachenko, A. Khvat, C. Williams, S. Tsiurlikov, M. Churakova, A. Ivachtchenko, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6239.

- 61) A. Shaabani, A. Maleki, J. Moghimi-Rad, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6309. b) A. Shaabani, A. Maleki, H. Mofakham, H.R. Khavasi, *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 323. c) M. Krasavin, V.Z. Parchinsky, *Synlett* **2008**, 645.
- 62) M. Delépine. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1895**, *13*, S. 352. b) Lloyd N. Ferguson. *Chem. Rev.*, **1946**, *38* (2), 227.
- 63) Rivera, D.J. Pacheco, J. Ríos-Motta, K. Fejfarová, M. Dušek. *Tetrahedron Letters*, **2012**, *53*, 6132.
- 64) Rivera, D. Quiroga, J. Ríos-Motta, V. Eigner, M. Dušek. *Chemistry Central Journal* **2013**, *7*, 100.
- 65) Rivera, M.E. Núñez, M.S. Morales-Ríos, P. Joseph-Nathan, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 7563.
- 66) M.T. Barros, C.D. Maycock, A.M. Faísca Phillips. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2946.
- 67) Alexakis, J.C. Frutos, P. Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2431.
- 68) Para ejemplos adicionales a) J.C. Braekman, D. Daloz, J.M. Pasteels, P. Van Hecke, J.P. Declercq, V. Sinnwell, W.Z. Francke, *Naturforsch., C: J. Biosci.* **1987**, *42*, 627. b) T. Hino, M. Nakagawa, Chemistry and reactions of cyclic tautomers of tryptamines and tryptophans. *Alkaloids*; Academic Press: New York, **1988**, *34*, 1-75. c) J. Hajicek, J. Taimr, M. Budesinsky, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 505. (d) D. Crich, A. Banerjee, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 151.
- 69) R.P. Maskey, M. Shaaban, I. Grün-Wollny, H. Laatsch, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1131.
- 70) Matsuda, M. Yanagiya, T. Matsumoto, *Tetrahedron Letters*, **1982**, *23* (39), 4043.
- 71) R.H. Cichewicz, F.A. Valeriote, P. Crews, *Org. Lett.*, **2004**, *6* (12), 1951.
- 72) M. Li, B. Luo, Q. Liu, Y. Hu, A. Ganesan, P. Huang, y S. Wen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 10.
- 73) Thewalt, Klaus; Renckhoff, Gustav. Patente N° FR 1560931.
- 74) S.G. Klepikova, L.P. Krasnomolova, O.V. Agashkin, B.V. Unkovskii, I.P. Boiko, Y.F. Malina, *Izvestiya Akademii Nauk Kazakhskoi SSR, Seriya Khimicheskaya*, **1983**, *1*, 51.

- 75) B.F. Kukharev, V.K. Stankevich, G.R. Klimenko, *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1995**, 31 (5), 641.
- 76) Diness, J. Beyer y M. Meldal, *QSAR Comb. Sci.*, **2004**, 23, 130.
- 77) S.G. Kon'kova, A.K. Khachatryan, A.E. Badasyan, S.K. Antanosyan, O.S Attaryan, M.S. Sargsyan, *Hayastani Kimiakan Handes*, **2006**, 59 (2), 60.
- 78) S. Pedersoli, C.F. Tormena, R. Rittner, *J. Mol. Struct.*, **2008**, 875, 235.
- 79) A.G. Martínez, E.T. Vilar, A.G. Fraile, P. Martínez-Ruiz, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, 106, 4942.
- 80) A.N. Troganis, E. Sicilia, K. Barbarrossou, I.P. Gerothanassis, N. Russo, *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 11878).
- 81) Michinori Ōki, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, en *Methods in Stereochemical Analysis (Vol 4)*. **1985**, VHC Publishers Inc. Florida. Pag. 41.
- 82) IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2^a Ed. ("Gold Book"). A. D. McNaught, A. Wilkinson (compiladores). Blackwell Scientific Publications, Oxford (**1997**).
- 83) Michinori Ōki, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, en *Methods in Stereochemical Analysis (Vol 4)*. **1985**, VHC Publishers Inc. Florida. Pag. 43.
- 84) Adaptado de Spectral Database for Organic Compounds, SDBS. (c) National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST). http://sdb.sdb.aist.go.jp/sdb/cgibin/direct_frame_top.cgi
- 85) Paulsen, K. Todt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5,899.
- 86) L.R. Orelli, N. Gruber, *Journal of Molecular Structure*, **2009**, 921, 215.
- 87) K. Nikki, N. Nakagawa, Y. Takeuchi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1975**, 48 (10), 2902.
- 88) K. Hu, X. Wu, J. Shen, Y. Zhou, Z. Jiang, G. Cheng, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49 (14), 2324.
- 89) F.A.L. Anet, A.J.R. Bourn, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5250.
- 90) W.E. Stewart, T.H. Siddall, III, *Chem. Rev.*, **1970**, 70 (5), 517.
- 91) A.J.R. Bourn, D.G. Gillies, E.W. Randall, *Tetrahedron*, **1964**, 20, 1811.

- 92) J.S. Laursen, J. Engel-Andreasen, P. Fristrup, P. Harris, C.A. Olsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 2835. b) M. Hosoya, Y. Otani, M. Kawahata, K. Yamaguchi, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14780.
- 93) W.J. Zang, A. Berglund, J. Kao, J. Couty, M.C. Gershengorn, G.R. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1221.
- 94) G. Fischer, F. Schmid, *Biochemistry*, **1990**, *29* (9), 2205.
- 95) L.H. Craine, J. Greenblatt, S. Woodson, E. Hortelano, M. Raban, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7252.
- 96) R. Quintanilla-Licea, J.F. Colunga-Valladares, A. Caballero-Quintero, C. Rodríguez-Padilla, R. Tamez-Guerra, R. Gómez-Flores, N. Waksman, *Molecules*, **2002**, *7*, 662.
- 97) García Martínez, E. Teso Vilar, A. García Fraile, P- Martínez-Ruiz, *J. Phys. Chem. A*, **2002**, *106*, 4942.
- 98) Y.K. Kang, K.T. No, H.A. Scheraga, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 15588.
- 99) Y.K. Kang, H.S. Park, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2001**, *546*, 183. b) Y.K. Kang, H.S. Park, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **2002**, *593*, 55.
- 100) M.B. García, S. Grilli, L. Lunazzi, A. Mazzanti, L.R. Orelli, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6679.
- 101) Kleinpeter, E., *J. Mol. Struct.*, **1999**, *380*, 139.
- 102) A.N. Taha, S.M. Neugebauer Crawford, N.S. True, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1934. b) C. Lu, D.D. DesMarteau, *Journal of Fluorine Chemistry*, **2007**, *128*, 832. c) R.A. Olsen, L. Liu, N. Ghaderi, A. Johns, M.E. Hatcher, L.J. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10125. d) A.N. Troganis, E. Sicilia, K. Barbarossou, I.P. Gerotheranassis, N. Russo, *J. Phys Chem A*. **2005**, *109*, 11878. e) G. Scherer, M.L. Kramer, M. Schutkowsky, U. Reimer, G. Fischer. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5568.
- 103) H.S. Gutowsky, C.H. Holm, *J. Chem. Phys.*, **1956**, *25*, 1228.
- 104) Suarez, M. Tafazzoli, N.S. True, S. Gerrard, C.B. LeMaster, C.L. LeMaster, *J. Phys. Chem*, **1995**, *99*, 8170.
- 105) Mannschreck, A. Mattheus, G. Rissman, *J. Mol. Spectrosc.*, **1967**, *23*, 15.
- 106) H.S. Gutowsky, J. Jonas, T.H. Siddall, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4300.
- 107) J.P. Chupp, J.F. Olin, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2297.

- 108) Y. Ohnishi, M. Sakai, S. Nakao, O. Kitagawa, *Org. Lett.* **2011**, 13 (11), 2840.
- 109) Michinori Ōki, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, en *Methods in Stereochemical Analysis (Vol 4)*. **1985**, VHC Publishers Inc. Florida. Pag. 45.
- 110) F. Effenberger, P. Fischer, W.W. Schoeller, W.D. Stöhrer, *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2409.
- 111) J.H. Hirsch, R.L. Augustine, G. Koletar, H.G. Wolf, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40 (24), 3547.
- 112) R.B.Martin, W.C. Hutton, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 4752. b) J.T. Gerig, *Biopolymers*, **1971**, 10, 2435.
- 113) S. Fischer, S. Michnick, M.A Karplus, *Biochemistry*, **1993**, 32, 13830. b) C. Cox, T. Lectka, *Org. Lett.* **1999**, 1, 749.
- 114) Cox, T. Lectka, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 849.
- 115) Y. Li, R.L. Garrell, K.N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5895.
- 116) N.G Vassilev, V.S. Dimitrov, *Journal of Molecular Structure*, **2000**, 522, 37.
- 117) Leis, M. Karelson, *Computers and Chemistry*, **2001**, 25, 171.
- 118) Y.K. Kang, H.S. Park, *Journal of Molecular Structure (Teochem)*, **2004**, 676, 171.

Capítulo 2

Síntesis de amidas derivadas de aminales cíclicos

Síntesis de amidas derivadas de la hexahidropirimidina, el 1,3-diazepano, la 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina y la oxazina.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo de Tesis está orientado a la síntesis y estudio de amidas derivadas de amina heterocíclicos. Estos heterociclos no presentan antecedentes en la bibliografía, y resultan de interés tanto por su relación estructural con compuestos bioactivos como por sus características estereoquímicas.

Tomando como base el núcleo de *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidina, nos planteamos distintas variaciones estructurales que se presentan en la Figura 1. Estas variaciones comprenden los sustituyentes del grupo carboxamida (R), las características estereoelectrónicas de los restos *N*-arilo y el tamaño de anillo heterocíclico (n). Se estudian también derivados benzofusionados y análogos oxigenados (X=O).

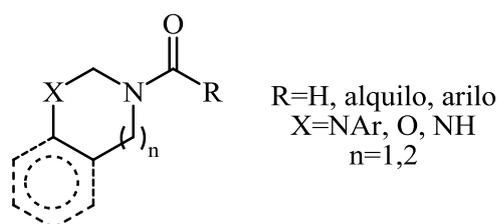


Figura 1

En esta sección se abordan algunas aproximaciones sintéticas para la preparación de estos compuestos. Comenzaremos con la descripción de la síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas, ya que las metodologías desarrolladas para la preparación de estos compuestos pudieron ser empleadas con algunas modificaciones a la preparación de amidas de 1,3-diazepanos, 1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas y 1,3-oxazepanos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas

El análisis retrosintético de los compuestos **1**, *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas, permite identificar dos tipos de precursores adecuados para su síntesis (Figura 2). La desconexión A (consistente en la desconexión de la función aminal) conduce a los sintones dicatiónicos y dianiónicos A1 y A2, cuyos correspondientes equivalentes sintéticos son un aldehído y una aminoamida (**2**). La desconexión B (consistente en la desconexión del enlace amida), conduce a la 1-arilhexahidropirimidina (**3**) y a un derivado de ácido carboxílico como materiales de partida.

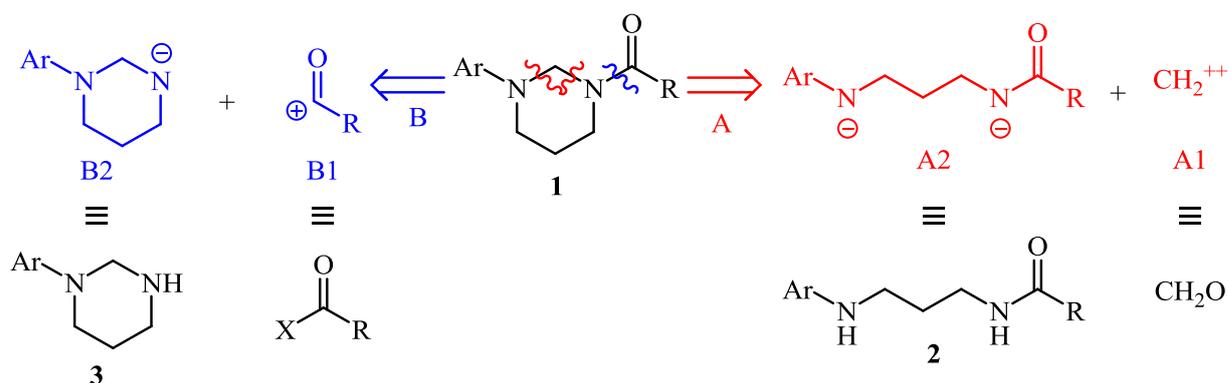


Figura 2

El empleo de la estrategia A depende de la posibilidad de contar con 1,3-diaminopropanos (**2**) asimétricamente sustituidos en los átomos de nitrógeno. Estos compuestos no pueden prepararse directamente por funcionalización de la diamina no sustituida, por lo que su obtención debe basarse en esquemas sintéticos más elaborados. Por su parte, la estrategia B depende de la disponibilidad de 1,3-diaminopropanos *N*-monosustituidos (**4**), pero presenta la dificultad adicional de preparar 1-arilhexahidropirimidinas a partir de ellos.

La preparación de 1-aril hexahidropirimidinas mediante heterociclación de 1,n-alkilendiaminas con aldehídos y cetonas presenta algunos inconvenientes. Por un lado, los aminaes cíclicos **3** resultantes de la reacción con aldehídos distintos de formaldehído y cetonas presentan el fenómeno de tautomería anillo-cadena (Figura 3), que ha sido intensamente estudiado, como ya se discutió en el Capítulo 1. La posición de equilibrio entre el aminal y la imina resultantes se ve afectada por factores estéricos y electrónicos tanto del compuesto carbonílico como de la diamina precursora.¹ Esto resulta de suma importancia al evaluar la factibilidad de una reacción de acilación sobre este tipo de compuestos, ya que su utilidad se vería disminuída en caso de producirse la acilación sobre el tautómero de cadena abierta (**3'**). Adicionalmente, hemos informado con anterioridad que la reacción entre *N*-arilhexahidropirimidinas y formaldehído conduce a bis(3-arilhexahidropirimidin-1-il)metanos, independientemente de las relaciones molares de los reactantes.² Teniendo en cuenta estas limitaciones, decidimos investigar en primer término la viabilidad de la ruta A.

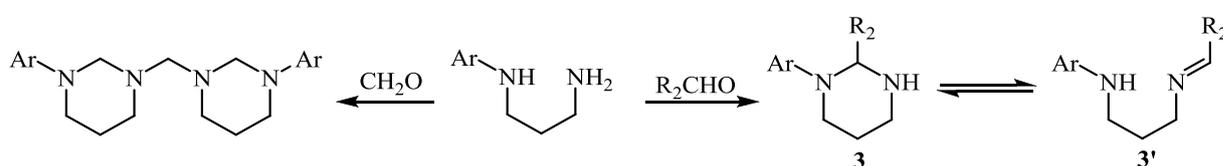


Figura 3

La obtención de *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diaminopropanos puede plantearse por dos rutas alternativas a partir del bromhidrato de 3-bromopropilamina, *v.g.* aminólisis del derivado halogenado seguida de acilación selectiva (Ruta 1), o bien acilación seguida de aminólisis de la *N*-(3-bromopropil)carboxamida correspondiente (Ruta 2, Figura 4).

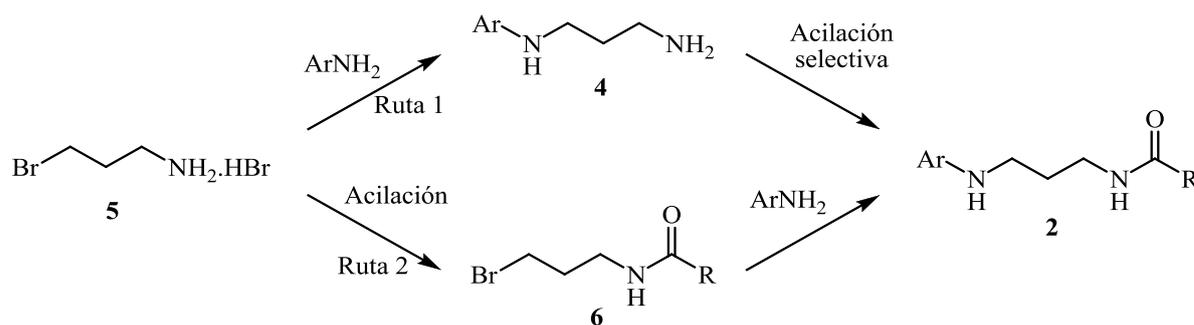


Figura 4

Estas reacciones ya habían sido investigadas por integrantes de nuestro grupo,³ por lo que contábamos con información sobre la factibilidad de ambas rutas. En los dos casos, el paso de aminólisis resulta crítico debido a la necesidad de evitar ciertos problemas inherentes a la reacción. La aminólisis de derivados halogenados primarios con aminas primarias rara vez resulta el método de elección para la preparación inequívoca de aminas secundarias. Esto se debe a que, siendo éstas por lo general más nucleofílicas, compiten por el electrófilo generando productos de di y/o polialquilación.⁴ La menor reactividad de las arilaminas no es por sí sola suficiente para evitar la aparición de cantidades variables de productos colaterales de bisalquilación, por lo que la reacción debe llevarse a cabo en presencia de un exceso doble o triple de la amina con respecto al derivado halogenado.⁴ Esta medida disminuye (aunque no suprime) la aparición de productos bisalquilados, pero tiene el inconveniente de rendir crudos que contienen aproximadamente dos equivalentes de arilamina por equivalente de producto 4, en el mejor de los casos.

La reacción de acilación del bromhidrato de 3-bromopropilamina (5) ocurre fácilmente en solución de NaOH 4%, utilizando los correspondientes cloruros de acilo como reactivos. En estas condiciones es muy sencillo aislar las correspondientes *N*-(3-bromopropil)benzamidas 6, ya que son sólidas y pueden separarse por filtración con elevada pureza. Las amidas derivadas de ácidos alifáticos, en cambio, suele ser aceites y su pureza es menor a la de las benzamidas.⁵

La acilación selectiva de *N*-aril-1,3-diaminopropanos 4 debe realizarse en condiciones controladas debido a la presencia de dos grupos amino, potencialmente reactivos, en la misma molécula. Existen antecedentes sobre el desarrollo de métodos

selectivos de *N*-acilación con grupos formilo,⁶ alcanóilo y aroílo en presencia de otras funcionalidades acilables (principalmente alcoholes, fenoles y tioles,⁷) por lo que podía anticiparse cierta dificultad en la discriminación entre una amina primaria alifática y una secundaria aromática. Efectivamente, la utilización de cloruros de ácido conduce casi invariablemente a mezclas de mono y diacilderivados conjuntamente con diamina sin reaccionar. Pero la reacción con anhídridos es lo suficientemente suave como para conducir a derivados selectivamente acilados en el nitrógeno primario (**2**) cuando se lleva a cabo a temperaturas cercanas a 0 °C.⁸

Teniendo en cuenta que ambas rutas involucraban una reacción de aminólisis y que contábamos con una metodología para la acilación selectiva de *N*-aril-1,3-diaminopropanos **4**, nos decidimos por llevar a cabo la síntesis de estos precursores **2** utilizando la primera ruta. De este modo sería posible evitar el riesgo de transamidación (transferencia térmica del grupo acilo) observado en la aminólisis de algunas *N*-(3-bromopropil)amidas.⁹

Síntesis de *N*-aril-1,3-diaminopropanos **4**

La síntesis de *N*-aril-1,3-diaminopropanos **4** por aminólisis del bromhidrato de 3-bromopropilamina **5** fue investigada previamente,^{5,8} empleando tolueno como solvente y también en ausencia de solvente, utilizando un exceso de la arilamina como aceptor de hidrácido. Dicho estudio reveló que, independientemente de la presencia de solvente, el uso de un triple exceso de amina conduce a una menor proporción de productos de dialquilación en comparación con el uso de un doble exceso. Sin embargo, estos crudos de reacción contienen proporcionalmente mucha más arilamina sin reaccionar, lo que complica la ulterior purificación cromatográfica. Por otra parte, las reacciones realizadas en tolueno permitieron obtener en todos los casos mayores rendimientos de la amina secundaria buscada. Este último hecho parece contradecirse con la interpretación mecanística de la reacción de aminólisis, que por tratarse de una reacción de desplazamiento nucleofílico bimolecular (S_N2) debería resultar menos eficiente al *diluir* la mezcla de reacción. Pero dicha

contradicción sería aparente si se considera que la dilución afecta en forma distinta a ambas reacciones competitivas, lo que resultaría en las mayores selectividades observadas. Con esta consideración en mente, supusimos que la reacción debería poder llevarse a cabo eficientemente utilizando la amina en exceso como medio de reacción, a temperaturas cercanas al punto de ebullición del tolueno, agregando el reactivo alquilante en pequeñas porciones para evitar en todo momento la polialquilación competitiva. En estas condiciones se puede evidenciar la finalización de la reacción por la aparición de humos blancos de HBr y, al dejar enfriar, la mezcla de reacción solidifica. Luego de disolver en una mínima cantidad de metanol a reflujo y posterior agregado de éter dietílico, las diaminas **4** en su forma salificada se aíslan por filtración.

Tabla 1: Síntesis de *N*-aril-1,3-diaminopropanos **4**

$\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2 \cdot \text{HBr} \xrightarrow{3 \text{ ArNH}_2} \text{Ar-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ <p style="text-align: center;">4</p>			
Nº	Comp. 4	Ar	Rend. (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	97
2	b	C ₆ H ₅	70
3	c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	64
4	d	2-ClC ₆ H ₄	67
5	e	4-FC ₆ H ₄	77
6	f	4-CH ₃ C ₆ H ₄	76
7	g	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	73
8	h	4-BrC ₆ H ₄	75

Las mismas pueden conservarse en este estado sin descomposición evidente por períodos prolongados. La purificación de las bases libres se lleva a cabo por lavado con éter etílico de una solución acuosa de la correspondiente sal, seguida de alcalinización, extracción con diclorometano y cromatografía en columna. El uso de este protocolo nos permitió sintetizar las diaminas requeridas para el siguiente paso

de síntesis en cantidades de 1-2 g, en tiempos cortos y con buena pureza. Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 1

La limitada nucleofilicidad de la 4-nitroanilina impide que la *N*-(4-nitrofenil)propanodiamina **4i** sea preparada por la ruta precedente. Este compuesto se sintetizó por una reacción de desplazamiento nucleofílico aromático entre 1,3-diaminopropano y 4-cloronitrobenceno.¹⁰

Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diaminopropanos **2**

Una vez optimizado el paso de aminólisis, nos propusimos llevar a cabo la síntesis de las aminoamidas **2** por acilación del grupo amino primario de los compuestos **4**. Nuestra experiencia previa nos indicaba no utilizar cloruros de acilo como agentes acilantes, por lo que se trabajó directamente con los correspondientes anhídridos. Los anhídridos se agregaron por goteo rápido a un sistema bifásico formado por una solución de la amina en diclorometano y solución acuosa de NaOH (4%, 1 mL/mmol), agitando vigorosamente y enfriando a 0 °C. Luego de 15 minutos, se retiró el baño refrigerante y se continuó la agitación hasta que la reacción se juzgó completa a través del análisis cromatográfico, momento en que se decantó la fase orgánica, se lavó con agua, secó y concentró a presión reducida.

Para evitar la formación de productos diacilados se trabajó utilizando los anhídridos como reactivos limitantes (relación amina/acilante \cong 1,05:1). En estas condiciones, las reacciones proceden rápidamente y con selectividad exclusiva hacia el producto de monoacilación, obteniéndose altos rendimientos de las monoamidas **2** luego de de purificación cromatográfica.

Tabla 2: Síntesis de *N*-acil-*N'*-alquil-1,3-diaminopropanos **2**

Nº	Comp. 2	Ar	R	Rend. (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	H	92
2	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	79
3	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	67
4	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	90
5	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	97
6	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	87
7	g	C ₆ H ₅	H	78
8	h	C ₆ H ₅	CH ₃	95
9	i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	96
10	j	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	86
11	k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	93
12	l	4-FC ₆ H ₄	H	84
13	m	4-FC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	67
14	n	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	91
15	o	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	79
16	p	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	95
17	q	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	89

La obtención de formamidas no pudo llevarse a cabo por este método. Las reacciones de *N*-formilación presentan la dificultad de que no pueden realizarse utilizando cloruro de formilo ni anhídrido fórmico, debido a la inestabilidad de dichos reactivos. El cloruro de formilo no puede aislarse a temperaturas superiores a -60 °C,¹¹ mientras que el anhídrido fórmico se descompone a temperaturas por encima de -40 °C.¹² En general, las reacciones de formilación de aminas se llevan a cabo con anhídrido mixto fórmico-acético (u otros anhídridos mixtos), mediante activación del ácido fórmico con DCC o EDCl, con cloral, con formamida a altas

temperaturas o por reflujo con ácido fórmico en tolueno.¹³ Si bien estos métodos son eficientes para la obtención de monoamidas, resultan demasiado enérgicos para conseguir las condiciones de selectividad requeridas por nosotros. De esta manera, decidimos la utilización del éster activado formiato de 4-nitrofenilo. Los ésteres activados poseen una reactividad aproximadamente comparable con la de los correspondientes anhídridos, por lo que se podía anticipar que resultarían adecuados para la síntesis de *N*-formil-*N'*-aril-1,3-diaminopropanos, pero resultan muy inestables al medio acuoso alcalino. Teniendo esto en cuenta, decidimos utilizar una técnica desarrollada previamente en nuestro grupo,^{5,8} que implica realizar la reacción de acilación en THF, a baja temperatura y en ausencia de base agregada. En estas condiciones, pudieron sintetizarse las formamidas **2a,g,k,l** con muy buena selectividad y excelentes rendimientos luego de evaporación del solvente, eliminación del 4-nitrofenol por extracción ácido/base y cromatografía en columna.

Los rendimientos obtenidos se resumen en la Tabla 2.

Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas 1 (Método A)

El mecanismo de la reacción de aldehídos con diaminas secundarias reacción fue estudiado por Fife para la hidrólisis de aminales pentagonales (derivados de la imidazolidina) en investigaciones sobre la hidrólisis del cofactor natural ácido *N*⁵-*N*¹⁰-metilentetrahidrofólico.¹⁴

En la Figura 5 se muestra una extensión del mecanismo propuesto para la formación de los aminales cíclicos de seis eslabones. Según esta racionalización, la reacción procedería mediante ataque nucleofílico inicial de uno de los grupos amino presentes en la diamina sobre el carbono electrofílico del aldehído, formándose una carbinolamina. La deshidratación de la carbinolamina produce un catión iminio que conduce, luego de un nuevo ataque nucleofílico por parte del otro grupo amino presente en la molécula, al amina cíclico. En el caso de las *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas, los restos sobre ambos nitrógenos son distintos, por lo que se supone que la reacción procederá a través de la formación del catión iminio más

estable. Esta suposición implicaría, en nuestro caso, la formación de un catión ariliminio en vez de un catión aciliminio.

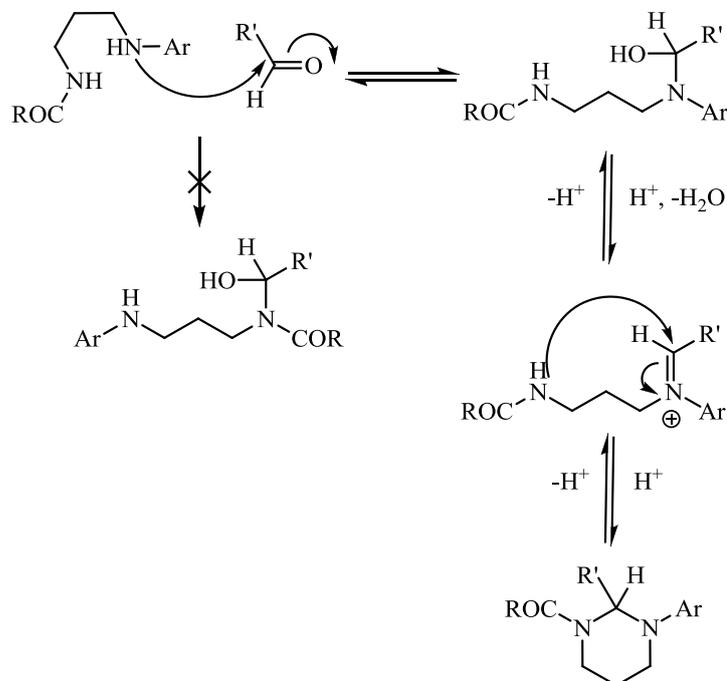


Figura 5

Tabla 3: Síntesis de *N*-formil-*N'*-(4-clorofenil)hexahidropirimidina

Nº	CH ₂ O/ 2a	Temperatura	tiempo (hs)	Rendimiento (%)
1	1	ambiente	24	trazas
2	2	ambiente	24	trazas
3	5	ambiente	12	69
4	5	reflujo	6	51

Basados en nuestra experiencia previa en la síntesis de hexahidropirimidinas 1,3-disustituidas con restos *N*-arilo y alquilo,¹⁵ intentamos la reacción de

heterociclación en medio metanólico, utilizando formol como fuente de formaldehído. Los resultados de la exploración inicial de las condiciones de reacción se muestran en la Tabla 3.

Empleando *N*-formil-*N'*-(4-clorofenil)-1,3-diaminopropano (**2a**) como compuesto modelo, la reacción se intentó inicialmente empleando cantidades equimolares y posteriormente con un doble exceso de formaldehído, añadido a una solución 0,1 M de la aminoamida en metanol. En estas condiciones no pudieron evidenciarse más que trazas del producto. Con el uso de relaciones aldehído/amina más altas ($\cong 5:1$) fue posible obtener el producto deseado con un rendimiento aceptable.

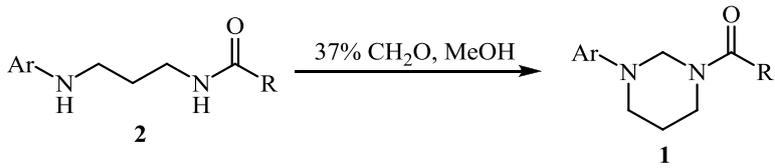
El análisis por ^1H -RMN del producto de reacción reveló la presencia del compuesto deseado, *N*-formil-*N'*-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (**1a**), como una mezcla de diastereoisómeros conformacionales, evidenciados por la presencia de dos juegos de señales en el espectro.

La ciclocondensación se intentó además calentando a reflujo con la intención de aumentar el rendimiento y disminuir el tiempo de reacción. Sin embargo, el rendimiento obtenido fue menor, por lo que las reacciones subsiguientes se llevaron a cabo a temperatura ambiente durante 12 a 48 horas, dependiendo de la reactividad de cada derivado, según pudo evidenciarse mediante el análisis cromatográfico.

La disminución del rendimiento observada en la reacción realizada a reflujo refleja una relación entre la constante de equilibrio y la temperatura. En este caso, un aumento en la temperatura (T_2) de reacción produce una disminución en la constante de equilibrio (K_2). De acuerdo a la ecuación de van't Hoff,

$$\begin{aligned}d(\ln K)/dT &= \Delta H^\circ / RT^2, \\ \ln(K_2/K_1) &= \Delta H^\circ [1/T_1 - 1/T_2] / R\end{aligned}$$

Dado que el logaritmo de la relación de constantes es un valor negativo y la diferencia de las recíprocas de las temperaturas es un valor positivo, puede deducirse que la entalpía de reacción es negativa (asumiendo que la misma no varíe apreciablemente en el intervalo de temperaturas empleadas).

Tabla 4: Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas **1**


Nº	Comp. 1	Ar	R	Rendimiento (%)
1	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	64
2	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	61
3	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	16
4	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	NR ^a
5	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	68
6	g	C ₆ H ₅	H	64
7	h	C ₆ H ₅	CH ₃	63
8	i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	49
9	j	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	71
10	k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	NR ^a

a: no pudo evidenciarse la formación de ningún producto.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, sintetizamos una serie de *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas **1** con modificaciones en los sustituyentes sobre ambos nitrógenos. En primer lugar, sintetizamos algunos derivados del *N*-(4-clorofenil)-1,3-diaminopropano con restos acilo progresivamente más voluminosos a fin de verificar la influencia del impedimento estérico del grupo amida en el rendimiento de la reacción. Posteriormente obtuvimos una serie de *N*-acetil (o formil)-*N'*-aril-hexahidropirimidinas para evaluar la influencia de factores electrónicos y estéricos de los sustituyentes del *N*-arilo. Los rendimientos obtenidos se presentan en la Tabla 4.

Al comparar los resultados de la entrada 3 (Tabla 3) y de las entradas 1 a 5 (Tabla 4), correspondientes a los compuestos **1a-f**, se observa una disminución del rendimiento de la reacción al aumentar la demanda estérica del grupo acilo. El reemplazo de un H por un grupo metilo produjo una disminución del rendimiento de la reacción en el

diaminopropanos frente a formaldehído dependerá de la presencia de restos dadores o aceptores de electrones en la arilamina. Este hecho parece confirmarse al comparar los resultados de la reacción de la formamida **2a** (Ar=4-ClC₆H₄) con la formamida **2k** (Ar=4-NO₂C₆H₄). En esta última, la presencia de un grupo fuertemente electroatractor en el anillo bencénico inhibe completamente la formación del producto cíclico. Sin embargo, resulta evidente que la influencia de las características electrónicas del resto arilo no obedece a un único factor al observar que el producto **1g** (Ar=C₆H₅) se forma con un rendimiento algo menor que el de **1a** (Ar=4-ClC₆H₄). Una explicación posible es que si bien el nitrógeno arílico del *N*-formil-*N'*-fenil-1,3-diaminopropano es más nucleofílico, la deshidratación de la carbinolamina resultante de su ataque al carbonilo produce un catión iminio más estable y, por lo tanto, menos reactivo que en el caso del 4-cloro derivado. El análisis de las acetamidas **1b,h,i** confirma la tendencia anterior, ya que la amina más nucleofílica (**2i**, R=4-CH₃OC₆H₄) conduce a rendimientos más pobres del producto ciclado que los compuestos en que el anillo bencénico no está sustituido o lo está con un atractor de electrones débil.

El compuesto **1j** (Ar=2-ClC₆H₄) permite evaluar la influencia del impedimento estérico del resto aromático sobre la reacción de ciclación, dado que posee características electrónicas similares a las del compuesto **1b**. En un primer momento llama la atención el alto rendimiento con que se obtiene este derivado, que resulta el mayor de toda la serie ensayada. Una posible explicación para este hecho es que la presencia de un sustituyente en posición 2 del anillo bencénico favorece una conformación en la que el mismo se encuentra aproximadamente perpendicular al plano determinado por los grupos CH₂-N-H (Figura 7). En estas condiciones, la conjugación entre el par libre del nitrógeno amínico y el sistema π policéntrico del resto aromático es mínima, por lo que la disponibilidad del mismo aumenta y con ello la nucleofilicidad del nitrógeno, favoreciendo el ataque inicial. Por el mismo motivo, el catión iminio formado en el siguiente paso está poco conjugado y su reactividad sería mayor que la que muestran los términos sin sustituyentes en la posición 2.

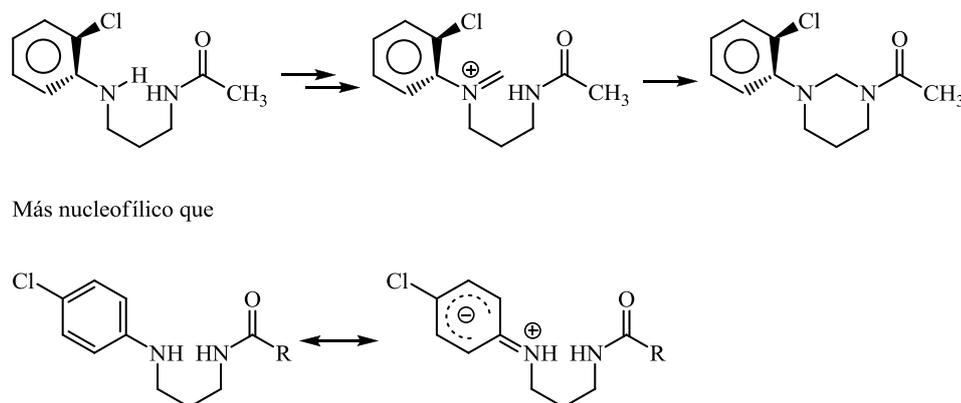


Figura 7

Puede concluirse entonces que la eficiencia de la reacción depende de la conjunción de varios factores: la nucleofilidad del grupo arilamino, la posibilidad de formar un catión iminio reactivo y la nucleofilidad e impedimento estérico del grupo amida.

Reacción de heterociclación en medio acuoso asistida por microondas (Método B)

Si bien el método desarrollado para la síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas nos permitió la preparación de una serie de derivados útiles para el estudio estereoquímico posterior, resultaba insatisfactorio desde el punto de vista de los rendimientos químicos de algunos términos. Para ello, evaluamos la posibilidad de realizar la reacción de heterociclación empleando radiación de microondas como método alternativo de calentamiento.

El calentamiento por microondas (calentamiento dieléctrico) ha sido aplicado a las reacciones orgánicas desde mediados de la década de 1980. Si bien en un principio esta tecnología tuvo escasa aceptación, el desarrollo de reactores diseñados para síntesis orgánica permitió una mayor reproducibilidad de los resultados, por lo que su uso se amplió.¹⁶ El uso de microondas como método alternativo de calentamiento se debe a varios factores. Primeramente, las reacciones ocurren más

rápido, lo que trae aparejada una disminución en la cantidad de productos colaterales y de descomposición, simplificando la purificación de los productos deseados. En segundo lugar, los reactores comerciales permiten el control y registro de variables como temperatura y presión durante la reacción, lo que resulta muy útil durante la optimización de las reacciones orgánicas. Finalmente, la transferencia de energía es mucho más eficiente que en el calentamiento convencional, lo que hace que esta tecnología sea muy interesante desde el punto de vista ecológico y económico.

El calentamiento producido por la radiación de microondas puede explicarse por la interacción entre los dipolos moleculares y la componente eléctrica de la radiación electromagnética. Al irradiar una sustancia con radiación electromagnética, los dipolos moleculares tienden a rotar a fin de alinearse con el campo eléctrico oscilante (mecanismo de polarización dipolar). La capacidad de los dipolos de alinearse con el campo depende tanto de la frecuencia del campo eléctrico variable como de la viscosidad del medio. Si la frecuencia es lo suficientemente baja (o el medio es poco viscoso), los dipolos rotarán en fase con el campo aplicado, lo cual redundará en una pequeña ganancia de energía. Si la frecuencia es demasiado alta (o el medio demasiado viscoso), los dipolos no tienen tiempo de alinearse con el campo externo, por lo que no hay movimiento de los mismos y tampoco transferencia de energía. En ninguno de estos dos casos se produce calentamiento. Pero a frecuencias intermedias a las anteriormente descritas (frecuencia de la radiación microondas, *ca.* 2,5 GHz), la rotación de los dipolos ocurre aunque no en concordancia con la oscilación del campo eléctrico, por lo que se produce una diferencia de fase entre el campo aplicado y el movimiento dipolar. Esta diferencia de fase es responsable de que el dipolo pierda energía mediante procesos moleculares de fricción y colisión, lo que da origen al calentamiento dieléctrico. Esto también explica porqué ni las sustancias sin dipolos ni los gases pueden calentarse mediante microondas.

Un segundo mecanismo es responsable del calentamiento de sistemas que poseen iones en disolución. En este caso los iones se mueven siguiendo las oscilaciones del campo eléctrico y aumentan su velocidad de colisión. Esto trae

aparejada una transformación de energía cinética en calor que recibe el nombre de mecanismo de conducción y que posee una mayor capacidad de generación de calor que el mecanismo dipolar.

La principal diferencia entre el calentamiento dieléctrico y el convencional reside en la mayor eficiencia de la transferencia energética, la mayor homogeneidad del calentamiento, y la selectividad en el calentamiento de sustancias polares que posee el primero. La susceptibilidad de un material al calentamiento dieléctrico está dada por

$$\tan(\delta) = \varepsilon''/\varepsilon',$$

donde ε'' es la pérdida dieléctrica, una medida de la eficiencia con la que se genera calor a partir de radiación electromagnética y ε' es la constante dieléctrica que mide la capacidad de la sustancia de ser polarizada por un campo eléctrico. Un valor alto de δ (el factor de disipación) indica una gran susceptibilidad a la energía de microondas,¹⁷ y puede ser utilizado para decidir que sustancias se calentarán más rápidamente al ser irradiadas, siempre y cuando las constantes dieléctricas respectivas no difieran demasiado.

Las causas por las que la radiación de microondas aumenta la velocidad de las reacciones químicas han sido motivo de debate. Según la ecuación de Arrhenius para la velocidad de una reacción,

$$k = A e^{-\Delta G^\ddagger/RT},$$

y las teorías que se han desarrollado para explicar este fenómeno pueden dividirse en dos: aquéllas que fundamentan el aumento de la velocidad en un aumento del factor preexponencial, y que por lo tanto asumen que se debe a causas puramente térmicas, y aquéllas que suponen un aumento en el factor exponencial, más específicamente en la energía libre de activación. Algunos de los efectos específicos han sido racionalizados en términos de la aparición de "puntos calientes" (*hot spots*) debidos al sobrecalentamiento local del material irradiado, por lo que se considera que los efectos específicos de la radiación de microondas sobre las reacciones químicas hayan sido inicialmente sobredimensionados.¹⁶

A fin de evaluar las posibles ventajas del calentamiento dieléctrico sobre la reacción de ciclocondensación, utilizamos nuevamente la formamida **2a** como compuesto modelo, y la misma proporción de reactivos y solvente que en el método anterior. La temperatura de reacción se seleccionó teniendo en cuenta que el calentamiento convencional a reflujo no había conducido a mejores rendimientos y que el reactor de microondas permite trabajar a presiones superiores a la atmosférica. La mezcla de reacción se irradió en la cavidad de un reactor monomodo a 70 °C por 5 minutos. Transcurrido este tiempo, y como ya no se apreciaban cambios por análisis cromatográfico, se procedió al aislamiento y la purificación como en el método anterior. Sin embargo, y pese al marcado aumento en la velocidad de la reacción (por un factor de 144), el rendimiento fue similar al obtenido previamente (67%).

Considerando que probablemente el metanol no fuese el solvente óptimo para llevar a cabo la reacción bajo irradiación de microondas, y teniendo en cuenta un antecedente reciente sobre la síntesis de aminaes en medio acuoso,¹⁸ evaluamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción en este medio.

El empleo de agua como medio de reacción en química orgánica no es novedoso,¹⁹ pero está ganando popularidad en parte gracias a los postulados de la llamada "química verde" (*green chemistry*),²⁰ que aboga por el uso de solventes no tóxicos, disponibles a bajo costo y seguros. Esto, sin embargo, no obedece exclusivamente a consideraciones ecológicas y/o económicas, ya que el agua posee una serie de características muy deseables como medio de reacción: amplio margen de temperaturas para la fase líquida, capacidad dadora y aceptora de puentes de hidrógeno, alta capacidad calorífica, y una elevada constante dieléctrica que tiende a disminuir con el aumento de la temperatura.²¹ Una consecuencia de las propiedades fisicoquímicas del agua son la reactividad y selectividad particulares que presentan algunas reacciones al ser conducidas en medio acuoso, y que se atribuyen en parte al llamado efecto hidrofóbico. Dicho efecto se origina en la interacción de las porciones apolares de los reactivos y es difícilmente observable en solventes orgánicos, pero muy importante en el medio acuoso, que al no solvatarlos favorece su asociación.²² El

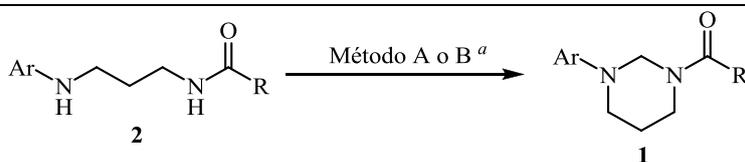
resultado de los efectos hidrofóbicos suele ser una mayor reactividad que compensa la baja concentración de los reactivos, que suelen ser insolubles en este medio.²³

Dado que los medios acuosos interactúan en forma óptima con la radiación de microondas, el uso conjunto de ambas metodologías resulta en la combinación de un solvente seguro y poco costoso con una mayor eficiencia en la transferencia energética. Esto redundará en tiempos de reacción más cortos, reacciones más limpias y procedimientos de aislamiento y purificación más sencillos. Existen en la bibliografía numerosos ejemplos de reacciones orgánicas asistidas por microondas llevadas a cabo en medio acuoso. Este tema ha sido objeto de un artículo de revisión que incluye reacciones catalizadas por metales de transición (Suzuki, Heck, Sonogashira, Stille, hidrogenación catalítica, carbonilación), acilación y alquilación de alcoholes, aminas y tioles, *N*-arilaciones, síntesis de heterociclos, reacciones de desplazamiento nucleofílico, cicloadiciones, reacciones de decarboxilación, hidrólisis e introducción y remoción de grupos protectores, entre otras.²⁴ Por su relación con nuestro tema de estudio cabe destacar la síntesis de acetales derivados del 2,2-bis(hidroximetil)biciclo-[2.2.1]-5-hepteno y de aldehídos y metilcetonas aromáticas en medio acuoso.²⁵ Con estas consideraciones en mente, decidimos realizar la ciclocondensación asistida por microondas en medio acuoso y en ausencia de catalizadores. Nuestra hipótesis era que las desventajas aparentes de realizar una condensación en medio acuoso se verían compensadas por el aumento en las concentraciones de los reactivos, la insolubilidad de los productos en el medio de reacción y por la capacidad del agua de interactuar adecuadamente con la radiación microondas y de proveer los enlaces secundarios (puentes de hidrógeno) que facilitarían el progreso de la reacción.

La formamida **2a** se trató con un exceso de formaldehído acuoso (3ml/mmol), sin que se observaran cambios, y la mezcla se irradió a 110 °C en el reactor de microondas. El análisis cromatográfico reveló que transcurrido 1 minuto la reacción se había completado. Una vez separada la fase acuosa, el residuo del vial de reacción, que contenía la mayor parte del producto, se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con Na₂CO₃ (10%), NaCl (ss) y luego agua para eliminar el exceso de

formaldehído. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **1a** con un rendimiento del 87%.

Las claras ventajas que presentaba esta metodología con respecto a la precedente, nos llevó a evaluar su aplicabilidad a la síntesis de compuestos **1a-k** y de algunos términos adicionales. Los resultados obtenidos empleando las condiciones de reacción optimizadas se resumen en la Tabla 5. Se incluyen en la misma los rendimientos obtenidos empleando metanol como solvente a temperatura ambiente y las diferencias de rendimientos, a fin de facilitar la comparación de ambos métodos.

Tabla 5: Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas **1**

Nº	Comp. 1	Ar	R	Rend. (%) Método B	Rend. (%) Método A	Diferencia (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	H	87	69	18
2	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	85	64	21
3	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	80	61	19
4	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	70	16	54
5	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	NR ^{b,c}	NR ^b	-
6	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	95	68	27
7	g	C ₆ H ₅	H	93	64	29
8	h	C ₆ H ₅	CH ₃	90	63	27
9	i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	73	49	24
10	j	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	95	71	24
11	k	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	NR ^{b,c}	NR ^b	-
12	l	4-FC ₆ H ₄	H	79	-	-
13	m	4-FC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	66	-	-
14	n	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	89	-	-
15	o	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	79	-	-
16	p	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	78	-	-
17	q	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	63	-	-

a: Método A: compuesto **2**, formaldehído acuoso (3 mL/mmol), MW (110 °C, 1 min). Método B: compuesto **2**, 0,1M en MeOH, formaldehído acuoso (5 equiv.) 12-48 hs.

b: no pudo evidenciarse la formación de ningún producto.

c: los compuestos no reaccionaron incluso a tiempos más prolongados de irradiación (ver texto).

Como puede observarse, el método nuevo se compara muy favorablemente con el anterior. En primer lugar se obtienen, en todos los casos donde es posible

efectuar una comparación, rendimientos superiores en por lo menos un 18%, siendo el caso más notorio el del compuesto **1d**, con un aumento porcentual del 54%. En segundo lugar, si bien sigue habiendo una dependencia del rendimiento con el impedimento estérico, la reacción parece ser menos sensible al mismo, por lo que las isobutiramidas **1d,m** pudieron obtenerse con rendimientos aceptables. Adicionalmente, las aminoamidas **1j,p**, con restos *N*-arilo voluminosos se sintetizaron con muy buenos rendimientos.

La influencia de las características electrónicas del resto arilo es más difícil de interpretar en este caso, ya que no se observa una relación clara con el rendimiento de la reacción. Puede suponerse que tratándose de un sistema sobrecalentado, la energía de activación no constituya un factor limitante, y que el resultado esté determinado por la diferencia energética entre reactivos y productos. Es probable que para esta técnica, los rendimientos obtenidos sean un reflejo de la estabilidad de los productos en las condiciones de reacción, que difieren notablemente de las del Método A en cuanto a solvente, concentración de los reactivos, forma de calentamiento y temperatura de trabajo.

Un aspecto de esta nueva metodología que quedaba sin analizar adecuadamente era si el aumento en los rendimientos se debía exclusivamente al empleo del calentamiento dieléctrico o de un medio acuoso. El primer experimento utilizando calentamiento por microondas y metanol como solvente mostraba una disminución en los tiempos de reacción, pero sin afectar apreciablemente el rendimiento. La reacción en medio acuoso asistida por microondas resultaba aún más rápida y completa. Para evaluar el rol del medio acuoso sobre la reacción, la aminoamida **2a** fue tratada con formaldehído acuoso (3mL/mmol) y calentada a reflujo. El control cromatográfico de la reacción a intervalos regulares evidenció que si bien la misma transcurría, lo hacía a una velocidad mucho menor. Recién a las seis horas de reflujo dejaron de constatarse cambios, por lo que la reacción se procesó como el resto, obteniéndose el producto **1a** con un rendimiento del 85%.

Este último experimento nos permitió concluir que el medio acuoso *per se* conduce a un aumento en los rendimientos, mientras que la radiación de microondas

es responsable de la mayor velocidad de reacción. El uso conjunto de ambos permite, por lo tanto, mejorar notablemente la eficiencia de la síntesis de estos heterociclos.

Pese al importante avance que representa este método en comparación con el anterior, dos compuestos resultaron refractarios a la hora de rendir los productos esperados: la pivalamida **1e** (Ar=4-clorofenilo) y la formamida **1k** (Ar=4-nitrofenilo), que al igual que con el método anterior no arrojaron ningún resultado positivo. La falta de reactividad de la pivalamida **2e** puede atribuirse al impedimento estérico impuesto por la presencia de un grupo *t*-butilo. En el caso de la formamida **2k**, la ausencia de reactividad no podía asociarse a factores estéricos. En este caso, la nula reactividad debía relacionarse con la presencia del grupo nitro, pese a que se sabe que la 4-nitroanilina puede reaccionar con formaldehído en alcohol acuoso a reflujo para formar bis(4-nitrofenilamino)metano,²⁴ un aminal acíclico. Teniendo en cuenta este dato, la reacción de las aminoamidas precursoras **1e,k** intentó forzarse aumentando el tiempo de la irradiación hasta los 5 minutos, momento en que el análisis cromatográfico reveló la presencia de productos de descomposición. Entre los mismos pudo evidenciarse la presencia de los correspondientes *N*-aril-1,3-diaminopropanos, indicativos de que la hidrólisis de las amidas estaba compitiendo con la condensación.

De estos resultados pudo deducirse que la imposibilidad de realizar la reacción de heterociclación a partir de las amidas **2e** y **2k** se debía a motivos claramente diferentes. La pivalamida **2e** no reaccionaba debido al mayor impedimento estérico que presenta con respecto a las otras *N*-3-(4-clorofenilaminopropil)amidas **2a-d,f**, mientras que en la formamida **2k** el grupo arilamino era notablemente menos nucleofílico que en las otras formamidas estudiadas (**1a,g,l**).

Una extensión lógica de este método de síntesis de *N*-acil-*N'*-aril hexahidropirimidinas era su aplicación a la preparación de heterociclos sustituidos en la posición 2 mediante el uso de otros aldehídos. Empleando 4-nitrobenzaldehído no se observó reacción, por lo que se intentó el uso de un aldehído alifático más

reactivo (propanal). En este caso tampoco se evidenció la formación de ningún producto, por lo que resultó evidente que el método desarrollado no resulta aplicable a compuestos carbonílicos menos reactivos que el formaldehído.

Ruta B

La falta de reactividad de la pivalamida **2e** nos resultaba intrigante, sobre todo al compararla con la isobutiramida **2d**. Si bien el rendimiento de **1d** era muy pobre por el método convencional, la ciclación en medio acuoso bajo irradiación de microondas permitía obtenerlo con buen rendimiento. Pero la pivalamida **2e** nunca mostró siquiera trazas de la formación del producto buscado. Este comportamiento podía tener dos explicaciones: el grupo pivaloilo imponía una restricción estérica lo suficientemente severa como para impedir la aproximación del N amídico al centro de reacción, o bien la reacción ocurría, pero la mayor susceptibilidad a la hidrólisis de este compuesto con respecto a otros términos con sustituyentes R menos voluminosos regeneraba el material de partida.

Con la intención de aclarar este punto y de poder incluir una pivalamida en el estudio estereoquímico, nos planteamos la síntesis del compuesto **1e** por la Ruta B (Figura 2). La principal ventaja de esta ruta alternativa es que la heterociclación se realiza en forma previa a la acilación, por lo que el impedimento estérico propio de la pivalamida no afectaría esta etapa de la síntesis. Como ya mencionamos, los problemas que podían anticiparse para el nuevo esquema sintético (y que nos habían disuadido de emplearlo con anterioridad) eran la tendencia a la dimerización de las N-arilhexahidropirimidinas y el equilibrio tautomérico anillo-cadena.

Nuestra experiencia previa con estos heterociclos nos indicaba que si bien la condensación de N-aril-1,3-diaminopropanos con formaldehído conducía a compuestos diméricos (**7**) independientemente de la relación diamina/aldehído empleada, las N-aril-3-H-hexahidropirimidinas (**3**) podrían obtenerse mediante una reacción de transferencia térmica de metileno en un medio aprótico.² Teniendo esto

en cuenta, nos propusimos llevar a cabo la secuencia sintética que se presenta en la Figura 8.

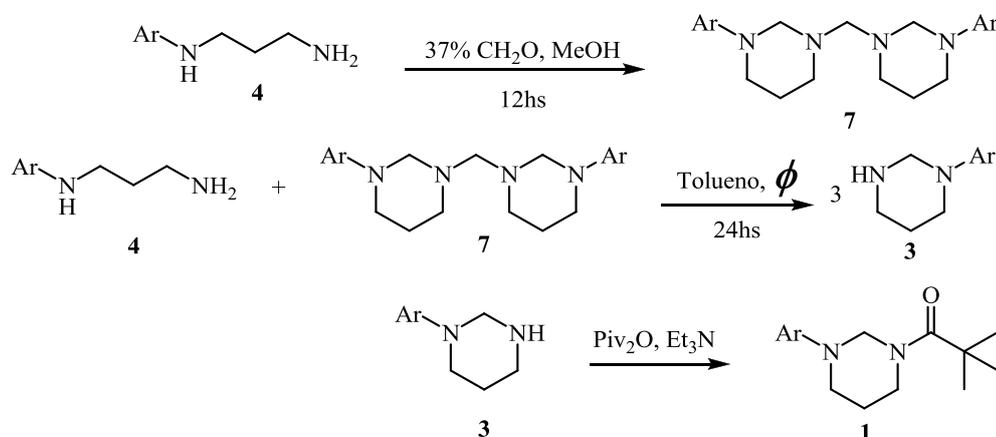


Figura 8

El compuesto **7a** se preparó por reacción de **4a** con un exceso de formaldehído acuoso en metanol a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano y la solución fue lavada para eliminar el exceso de formaldehído. Luego de la purificación cromatográfica utilizando alúmina como adsorbente, el producto 1,1-bis-(3-(4-clorofenil)hexahidropirimidinil)metano (**7a**) se obtuvo con un 89% de rendimiento.

Para la reacción de transferencia de metileno se preparó una solución de cantidades equimolares de **7a** y **4a** en tolueno seco que se calentó a reflujo durante 24 horas. El tiempo de reacción fue decidido en base a nuestros resultados previos, ya que la reacción de transmetilación no puede monitorearse por cromatografía en capa delgada debido a la fácil hidrólisis del producto y a la similitud de *R_f* de ambos heterociclos. Finalizado el tiempo de reacción, el solvente fue evaporado y el residuo se trató con una solución de anhídrido piválico y trietilamina en diclorometano. El análisis cromatográfico del crudo de reacción reveló la presencia de dos especies. La de menor *R_f* fue identificada como *N*-pivaloíl-*N'*-(4-clorofenil)-1,3-diaminopropano (**2e**) por comparación con una muestra auténtica. La formación de este compuesto puede ocurrir tanto por hidrólisis del precursor **3a** no aislado en el medio de reacción, para dar la diamina **4a**, seguida de acilación, como por hidrólisis del

producto de la reacción (Figura 9). La especie restante se purificó cromatográficamente, obteniéndose con un 55% de rendimiento.

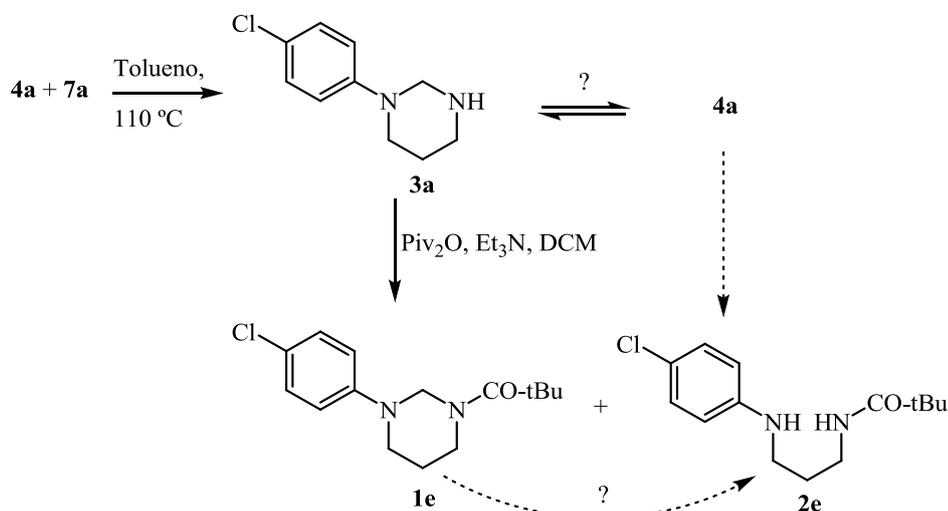


Figura 9

El análisis por ¹H-RMN del compuesto obtenido luego de la purificación mostró la presencia de dos especies en cantidades comparables, que no correspondían a las dos formas rotaméricas en equilibrio, dado que no había duplicación de la señal diagnóstica del metileno 2 en la región de 4,5-5,5ppm. Por comparación con el espectro de la correspondiente aminoamida pudo determinarse que la muestra se había hidrolizado apreciablemente en el tiempo transcurrido entre la disolución en CDCl₃ y la adquisición del espectro (ca. 50% en 24hs). Se preparó entonces una segunda muestra para el análisis espectroscópico, teniendo la precaución de llevar a cabo la disolución con la mínima antelación posible a la adquisición del espectro y conservarla en frío. En estas condiciones, pudo obtenerse el espectro de ¹H-RMN de la *N*-pivaloíl-*N'*-(4-clorofenil)hexahidropirimidina **1e** minimizando la presencia de señales del producto de descomposición.

La obtención del compuesto **1e** nos permitió, en primer lugar, demostrar la utilidad de la Ruta B para la preparación de compuestos inaccesibles por la Ruta A debido al impedimento estérico en la porción amida. En segundo lugar pudimos

comprobar, involuntariamente, la extrema inestabilidad de la pivalamida **1e**. La concurrencia de ambos factores justifica la ineficacia de la Ruta A para la obtención de este tipo de compuestos.

En este punto, consideramos que la Ruta B podría resultar útil también para la preparación de *N*-acil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidinas, no accesibles por la Ruta A. Según nuestra interpretación del mecanismo de formación de estos compuestos, el paso limitante de la reacción es la formación de un catión iminio susceptible de ser atacado nucleofílicamente. El hecho de que la reacción ocurriese empleando aminoamidas, y asumiendo la formación de un catión ariliminio intermediario, evidentemente nucleófilos tan débiles como las amidas eran capaces de reaccionar una vez generado el intermediario imínico. La falta de reactividad del *N*-(*p*-nitrofenil) derivado **2k** había sido atribuida a la baja nucleofilicidad de la arilamina. Según nuestra hipótesis, esto no sería un problema empleando la Ruta B ya que el material de partida es una diamina que contiene un grupo amino alifático primario (Figura 10), suficientemente nucleofílico como para iniciar la reacción.

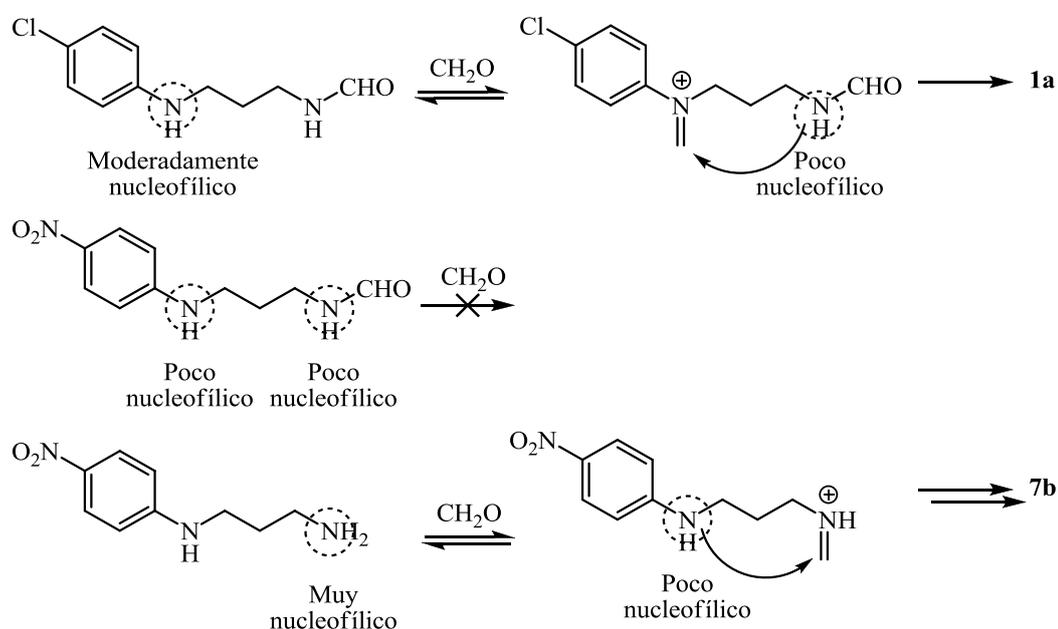


Figura 10

Con estas consideraciones en mente, decidimos ensayar este método para la preparación de la *N*-acetil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidina **1r**.ⁱ Para ello se hizo reaccionar *N*-(4-nitrofenil)-1,3-diaminopropano (**4i**) con formaldehído en metanol, obteniéndose el bisaminal **7i** con un rendimiento del 80% luego de la purificación cromatográfica. La Figura 11 muestra la asignación de las señales del espectro de ¹H RMN de este compuesto.

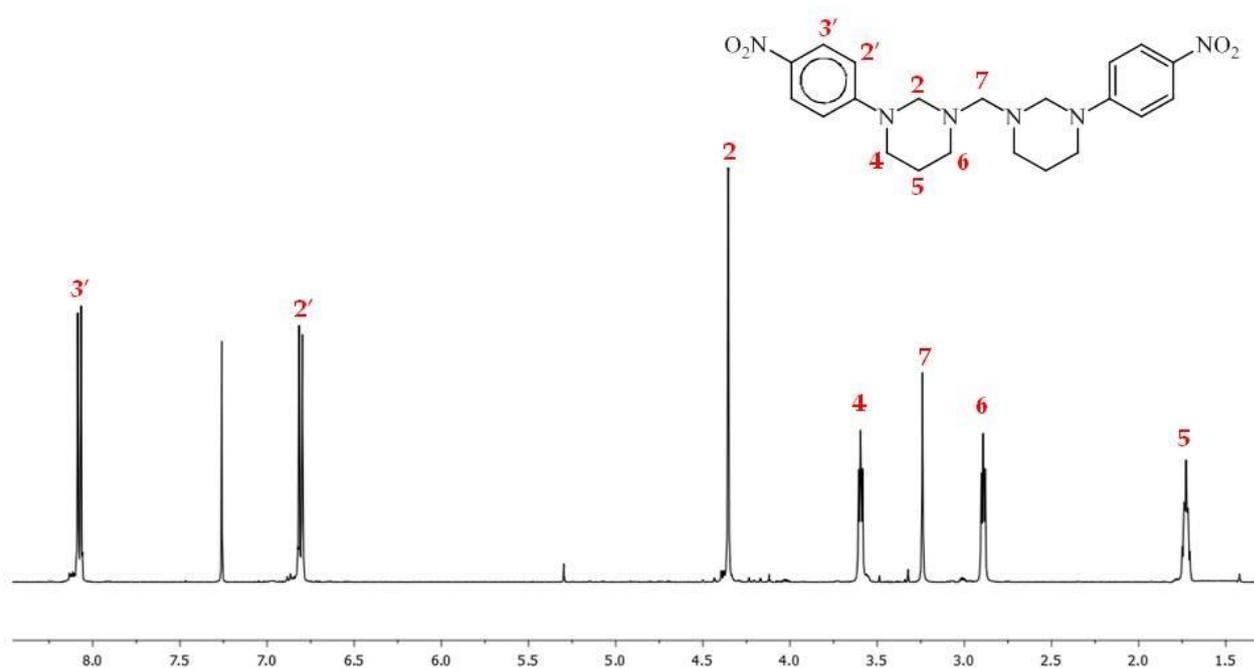


Figura 11

La reacción de transferencia de metileno se llevó a cabo en las condiciones descriptas anteriormente y, luego de evaporar el tolueno, el residuo se disolvió inmediatamente en diclorometano y trietilamina, se enfrió a 0° C y se trató con anhídrido acético. De esta manera, la *N*-acetil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidina se obtuvo con un 79% de rendimiento después de la purificación cromatográfica. El intermediario **3b** (*N*-(4-

ⁱ Originalmente se había planteado la síntesis de la formamida **1k** a fines de asociar la amina menos nucleofílica con la amida menos impedida. En esta ruta el impedimento estérico no parece ser limitante, por lo que se decidió preparar la acetamida **1r** a fines de poder comparar posteriormente la influencia del resto arilo en el equilibrio *E/Z* con las otras acetamidas sintetizadas.

nitrofenil)hexahidropirimidina) no pudo ser detectado por cromatografía sobre alúmina, probablemente debido a su fácil hidrólisis. Un intento de cristalizarlo empleando una mezcla de diclorometano y ciclohexano nos condujo a un sólido anaranjado. El análisis espectroscópico por ^1H RMN reveló que se trataba de **7i**. Este hecho podría ser interpretado de dos maneras: o bien la reacción de transferencia de metileno no ocurría en forma completa, o bien era fácilmente reversible y regeneraba el dímero en las condiciones de la cristalización. Al momento, la única evidencia disponible sobre la formación de este intermediario radica en la obtención de su acetamida.

Alentados por estos resultados, que apoyaban nuestra hipótesis, decidimos llevar a cabo la síntesis de *N*-acil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidinas con restos acilo más voluminosos, a fin de evaluar la aplicabilidad de esta metodología. Las acilaciones con los anhídridos isobutírico y pivalico permitieron obtener las correspondientes amidas, aunque con rendimientos progresivamente menores y empleando tiempos de reacción más prolongados (Tabla 6).

Tabla 6: Síntesis de *N*-acil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidinas

Nº	Comp. 1	R	Rendimiento (%)
1	r	CH ₃	79
2	s	CH(CH ₃) ₂	42
3	t	C(CH ₃) ₃	26

Como puede observarse, el rendimiento de esta secuencia decrece con el volumen del sustituyente R, lo cual puede atribuirse a la apertura del amina en el medio de reacción o a la menor reactividad de los agentes acilantes.

Experimentalmente, la pivalamida **1t** resultó ser más estable que el correspondiente 4-cloro derivado **1e**, no evidenciándose productos de descomposición en el espectro de ^1H RMN realizado 24 hs. después. Este

comportamiento puede interpretarse considerando la menor basicidad de **1t** con respecto a **1e**, que dificulta la transferencia protónica necesaria para la reacción de hidrólisis del aminal. En efecto, existen antecedentes de que la protonación del N en los aminaes (ya sea a partir de una fuente de ácido o por formación de puentes de hidrógeno con el solvente) es un prerequisite para el clivaje del enlace C-N en los mismos, ya que permite la expulsión de un grupo menos básico y por lo tanto mejor nucleófilo.²⁶

La obtención de los nitroaril derivados **1r-t**, aun con rendimientos modestos en algunos casos, nos resultó importante debido a que permitía sintetizar términos con un sustituyente fuertemente electroatractor en el anillo aromático y/o un resto voluminoso en la porción amídica, inaccesibles por la Ruta A.

Finalmente decidimos ensayar esta secuencia en la preparación de la *N*-pivaloil-*N'*-(2-clorofenil)hexahidropirimidina **1u**, con sustituyentes estéricamente demandantes en ambos extremos de la aminoamida (Figura 12).

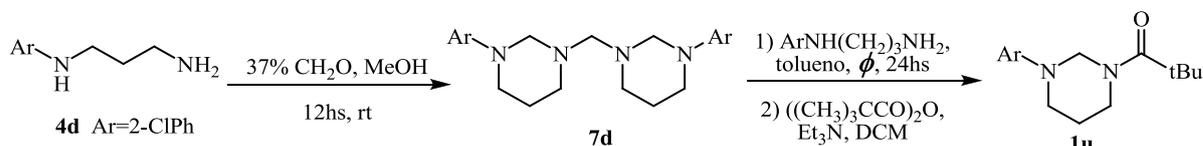


Figura 12

Si bien el rendimiento obtenido fue del 21%, este experimento prueba la aplicabilidad de esta ruta para preparar compuestos inaccesibles por la Ruta A.

A fin de poder comparar ambas estrategias, aplicamos la Ruta B a la preparación del compuesto **1b**, empleando nuevamente la diamina **4a** y el bisaminal **7a** como materiales de partida para la reacción de transferencia de metileno y anhídrido acético para el paso de acilación. El producto **1b** se obtuvo con un rendimiento muy satisfactorio (88%).

Los rendimientos globales a partir del precursor común **4a** son muy buenos en ambos casos, siendo de 80% para la Ruta A y de 78% para la Ruta B. Esta última, sin embargo, cuenta con un paso extra, y dado que la reacción de transferencia de

metileno demora aproximadamente 24 horas es menos expeditiva que la primera. La comparación de los resultados obtenidos para los compuestos **1r,s,t** demuestra que el rendimiento de la acilación es muy variable según el anhídrido empleado, mientras que los compuestos **2** se obtienen por lo general con rendimientos muy buenos independientemente del resto acilo involucrado.

Dado que esta estrategia sintética nos había permitido resolver algunas de las limitaciones de la Ruta A en cuanto a la obtención de los compuestos **1** formalmente derivados de aminoamidas muy impedidas y/o poco nucleofílicas, cabía la posibilidad de que también sirviese para la preparación de derivados con sustituyentes distintos de hidrógeno en la posición 2. Sin embargo, los antecedentes sobre equilibrio tautomérico aminal-imina, indicaban claramente que la reacción de los compuestos **4** con aldehídos aromáticos conduce a mezclas en los que la imina es el tautómero mayoritario.¹ La condensación de los compuestos **4** con aldehídos alifáticos no había sido investigada previamente, por lo que intentamos la reacción de **4a** con propanal. El análisis espectroscópico por ¹H RMN del crudo de reacción mostró un triplete a 6,2 ppm, compatible con la presencia de una imina. La simultánea ausencia de señales atribuibles al aminal nos indicó que en este caso se obtiene la correspondiente imina como único producto de condensación, por lo que el alcance de la reacción no pudo ser ampliado en esta dirección.

2. *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diazepanos

Los aminaes cíclicos homólogos superiores de los compuestos **1** son los 1,3-diazepanos **8**. Los compuestos que se estudian en esta sección son novedosos y representan análogos sintéticos cíclicos de la diamina natural putrescina. Dada la importancia de esta diamina en ciertos procesos homeostáticos, sus análogos sintéticos son considerados potencialmente activos en la modulación de los procesos de proliferación celular.

El núcleo de 1,3-diazepano ha sido mucho menos estudiado que sus homólogos de cinco y seis eslabones, probablemente debido a la mayor dificultad intrínseca asociada al cierre de anillos de siete eslabones. En particular, un estudio sobre el equilibrio anillo-cadena en aminaes cíclicos de 5, 6 y 7 eslabones revela que la constante de formación de los aminaes heptagonales (a partir de la correspondiente diamina y aldehído) es mucho menor ($K=2$) que la correspondiente a los ciclos pentagonales ($K=24$) y hexagonales ($K=135$).²⁷

Teniendo en cuenta la similitud estructural con las *N*-acil hexahidropirimidinas **1**, decidimos investigar la aplicabilidad de la Ruta A en la síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diazepanos **8** por ciclocondensación de *N*-acil-*N'*-aril-1,4-diaminobutananos **9** con formaldehído. Los precursores **8** se obtuvieron, a su vez, por acilación selectiva de las diaminas **10** (Figura 13).

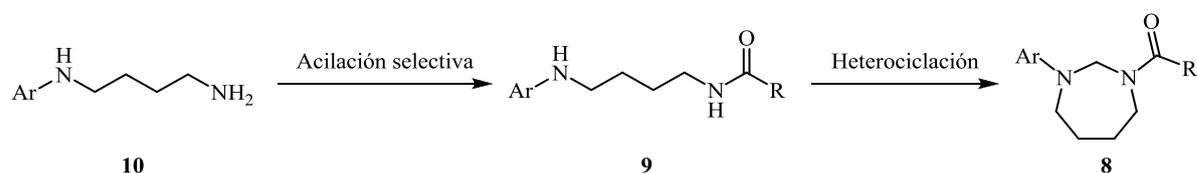
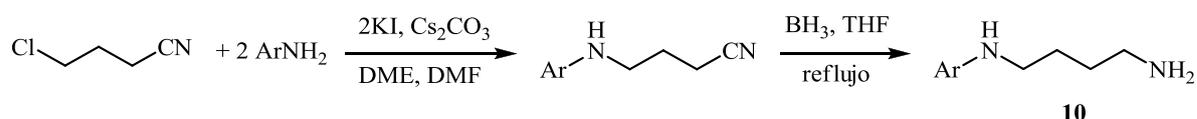


Figura 13

Síntesis de *N*-aril-1,4-diaminobutanos 10

Recientemente nuestro grupo desarrolló un método para la obtención de *N*-aril-1,4-diaminobutanos por reducción de 4-arilaminobutanonitrilos.²⁸ Estos compuestos son, a su vez, sintetizados por aminólisis de 4-clorobutanonitrilos con aminas aromáticas (Figura 14).

**Figura 14**

En la aminólisis, el empleo de un exceso de yoduro de potasio aumenta la velocidad de la reacción, probablemente debido al desplazamiento nucleofílico del cloruro por yoduro.²⁹ La selección del carbonato de cesio como base se debe a que la presencia del catión cesio aumenta la selectividad de la reacción hacia el producto *N*-monoalquilado aún empleando cantidades equimolares de la amina y el agente alquilante. Si bien la reacción entre aminas y derivados halogenados conduce, en muchos casos, a la formación de productos polialquilados y/o cuaternizados, las bases de cesio han sido utilizadas en la alquilación selectiva de aminas primarias y secundarias alifáticas.³⁰ La selectividad en estas reacciones ha recibido el nombre de “efecto cesio” y fue atribuida a la coordinación entre la amina y el catión cesio.^{30a}

El carbonato de cesio y el yoduro de potasio se agitaron a 95 °C con una solución de la correspondiente anilina y la mezcla se trató con una solución de 4-clorobutironitrilo en dimetilformamida agregada en porciones durante 2 horas. Los aminonitrilos resultantes fueron aislados por concentración de la mezcla de reacción a presión reducida, seguida de partición con éter etílico y agua, y purificados por cromatografía en columna. La reducción de los 4-arilaminonitrilos se llevó a cabo utilizando una solución saturada de borano en tetrahidrofurano. Las diaminas resultantes se aislaron por alcalinización y extracción, y se purificaron por

cromatografía en columna. En la Tabla 7 se presentan los rendimientos globales para la síntesis de las diaminas **10**.

Tabla 7: Síntesis de *N*- aril-1,4-diaminobutanos **10**

$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CN} \xrightarrow[\text{2) BH}_3, \text{ THF, reflujo}]{\text{1) 2ArNH}_2, \text{ 2KI, Cs}_2\text{CO}_3, \text{ DME, DMF, 95}^\circ\text{C}} \text{Ar-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$			
Nº	Comp. 10	Ar	Rendimiento (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	62
2	b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	76
3	c	4-BrC ₆ H ₄	51
4	d	C ₆ H ₅	54
5	e	2-CH ₃ C ₆ H ₄	57

Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,4-diaminobutanos **9**

La síntesis de las aminoamidas **9** se llevó a cabo empleando condiciones de reacción similares a las que permitieron preparar las aminoamidas **2**, aunque el reactivo acilante se añadió a menor temperatura (entre -10° y -5 °C). Luego de 15 minutos a esta temperatura, el baño frío se retiró y se continuó agitando por aproximadamente una hora, hasta que la reacción pudo juzgarse completa mediante análisis cromatográfico. En todos los casos se trabajó con una relación diamina:acilante de aproximadamente 1,05:1 para evitar la formación de productos diacilados. Las monoamidas **9** fueron obtenidas con muy buenos rendimientos y selectividad completa luego de la purificación cromatográfica. También en este caso las formamidas se sintetizaron utilizando formiato de 4-nitrofenilo en THF como agente acilante y las condiciones de reacción, aislamiento y purificación empleadas previamente para los compuestos **2a,g,k,l**. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,4-diaminobutanos **9**

$$\text{Ar-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2 \xrightarrow[\text{ó } p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCHO, THF (R=H)}]{(\text{RCO})_2\text{O, DCM/NaOH 4\%}} \text{Ar-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CO-R}$$

Nº	Comp. 9	Ar	R	Rend. (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	H	98
2	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	84
3	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	95
4	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	78
5	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	95
6	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	86
7	g	C ₆ H ₅	H	64
8	h	C ₆ H ₅	CH ₃	87
9	i	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	94
10	k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	95
11	l	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	60
12	m	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	96
13	n	2-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	97

Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diazepanos **8**

Como dijimos previamente, los datos de la bibliografía indican que la formación de ciclos de 7 eslabones es intrínsecamente más dificultosa que la de ciclos hexagonales. Esto ha sido racionalizado en términos de tensión anular y entropía de activación.³¹ La tensión anular presente en el producto se relaciona con interacciones desestabilizantes, y puede ser fragmentada en tres componentes: tensión angular (o de Baeyer), tensión conformacional (o de Pitzer) y tensión transanular. Para los ciclos hexa y heptagonales, el componente angular es de escasa importancia, ya que los ángulos de enlace en estos compuestos no se alejan de los valores considerados normales. La tensión conformacional es, en cambio, inevitable, ya que se origina por

el establecimiento de conformaciones *gauche* entre pares de átomos consecutivos que podrían adoptar las conformaciones *anti* (por lo general más estables) en el precursor acíclico. La tensión transanular, que se origina por repulsión entre sustituyentes unidos a átomos no consecutivos del ciclo, también es relevante en este caso, teniendo en cuenta el acercamiento relativo de los sustituyentes en posiciones relativas 1,3 al pasar de un ciclo de 6 a uno de 7 eslabones. En concordancia con lo anterior, las mediciones realizadas en cicloalcanos revelan una mayor tensión anular (ca. 6 kcal/mol) para los ciclos de 5 y 7 eslabones en comparación con los hexagonales. Estas interacciones son operativas tanto en los compuestos cíclicos como en los estados de transición que a ellos conducen.³²

La entropía de activación se ha relacionado con la pérdida de grados de libertad torsional que ocurre durante el desarrollo del estado de transición, en comparación con el precursor acíclico. Dicha pérdida es más acusada cuanto mayor es la longitud de la cadena para la formación de ciclos pequeños, normales o medianos. Otro factor que influye en la entropía de activación es la probabilidad del encuentro entre los extremos reactivos del precursor acíclico. Esta probabilidad también disminuye con la longitud de la cadena carbonada.³³

Nuestra suposición inicial se vio confirmada al intentar la reacción de la formamida **9a** con formaldehído acuoso en metanol a temperatura ambiente. Luego de 24 horas, el análisis cromatográfico reveló la total ausencia del producto **8a**. Tampoco pudo evidenciarse la formación del producto a tiempos más prolongados (48 horas). Este resultado demostraba la marcada influencia que ejercía sobre la reactividad la introducción de un metileno extra en la aminoamida.

Basándonos en la notable mejora de los rendimientos observada durante la síntesis de los compuestos **1**, decidimos llevar a cabo la reacción de heterociclación en medio acuoso y bajo irradiación microondas. Para ello, la formamida **9a** se trató con formaldehído acuoso (3 mL/mmol) y la mezcla se irradió en el reactor monomodo a 110 °C. El análisis cromatográfico luego de 1 minuto reveló la presencia de un producto junto con una cantidad importante del precursor. Al prolongar el calentamiento pudimos comprobar que la reacción no presentaba cambios

apreciables luego de los 2 minutos, por lo que al cabo de ese tiempo se dejó enfriar la mezcla de reacción y se procedió al aislamiento del producto. Luego de la purificación cromatográfica, el producto **8a** se obtuvo con un rendimiento del 79%, lo que puso de manifiesto las claras ventajas del uso combinado de radiación de microondas y medio acuoso para este tipo de reacciones.

Este compuesto presenta una característica no observada en el homólogo inferior **1a**. Al ser cromatografiado en capa delgada pudo observarse que la mancha se desdoblaba en dos señales de *R_f*s muy cercanos (0,51 y 0,57), pero claramente distinguibles, indicativo de que la interconversión de las formas rotaméricas de las formamidas era lo suficientemente lenta y la diferencia de *R_f*s adecuada como para presentar comportamientos cromatográficos ligeramente diferentes.

El análisis por ¹H RMN del producto de reacción reveló la presencia del compuesto deseado, *N*-formil-*N'*-(4-clorofenil)-1,3-diazepano. Al igual que los compuestos **1**, **8a** existe como una mezcla de diastereoisómeros conformacionales, evidenciados por la presencia de dos juegos de señales en el espectro.

Nuestra experiencia previa en la formación de aminales cíclicos derivados del 1,3-diaminopropano nos indicaba que la reacción de heterociclación era claramente sensible al impedimento estérico sobre la función amida, por lo que esperábamos un comportamiento similar en sus homólogos heptagonales. A continuación sometimos al resto de las aminoamidas **9** a las condiciones optimizadas de ciclación con el objeto de investigar la aplicabilidad del método y de evaluar la influencia de los distintos *N*-sustituyentes. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9: Síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diazepanos **8**

Nº	Comp. 8	Ar	R	Rend. (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	H	79
2	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	84
3	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	50
4	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	NR ^{a,b}
5	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	NR ^{a,b}
6	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	71
7	g	C ₆ H ₅	H	73
8	h	C ₆ H ₅	CH ₃	77
9	i	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	70
11	k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	70
12	l	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	60
13	m	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	45
14	n	2-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	NR ^{a,b}

a: no pudo evidenciarse la formación de ningún producto.

b: los compuestos no reaccionaron incluso a tiempos más prolongados de irradiación (ver más abajo).

El análisis de los resultados de esta reacción confirmó nuestras presunciones previas sobre la mayor dificultad de la heterociclación de los derivados del 1,4-diaminobutano en comparación con los del 1,3-diaminopropano. En primer lugar, al comparar los resultados de la ciclación de las aminoamidas **9a,b,c,f,g,h,i** con los de los correspondientes homólogos **2a,b,c,f,g,h,o**, puede observarse que los derivados tetrametilénicos se obtienen con rendimientos inferiores en todos los casos. En segundo lugar, parece haber una mayor influencia del impedimento estérico de la función amida en el rendimiento de la reacción. Al comparar los rendimientos de **1b,c** con los de **8b,c** puede observarse que el reemplazo de metilo por etilo disminuye

el rendimiento en un 5% para los compuestos **1** y un 34% para los compuestos **8**, mientras que la isobutiramida **9d** no reaccionó incluso en condiciones más vigorosas. En tercer lugar, los rendimientos de las formamidas **8a,g** resultaron menores que los de las acetamidas **8b,h**, lo que resultó una novedad teniendo en cuenta que para los compuestos **2** la tendencia es inversa. Este resultado, sin embargo, puede interpretarse como una consecuencia de la menor estabilidad térmica de las formamidas, que en el caso de los derivados del 1,4-diaminobutano quedaría en evidencia a causa de la necesaria duplicación de los tiempos de reacción. Finalmente, tanto las pivalamidas **9e,j** como la acetamida **9n** (Ar=2-CH₃C₆H₄) no generaron el producto de ciclación incluso empleando tiempos de reacción prolongados (5 min a 110 °C).

Los resultados obtenidos en la síntesis asistida por microondas de aminales cíclicos de seis y siete eslabones en medio acuoso nos indicaban que el método desarrollado permitía llevar a cabo la construcción de los heterociclos dinitrogenados **1** y **8** con una eficiencia superior a la del método convencional. Entre los puntos más destacables deben mencionarse el empleo del solvente acuoso, que permite un buen aprovechamiento de la radiación de microondas y facilita la recuperación de los productos formados, los reducidos tiempos de reacción (de uno a dos minutos, dependiendo del tamaño del anillo formado) y la ausencia de catalizadores.

A fin de explorar las limitaciones del método, decidimos investigar su aplicación al cierre de anillos de 5 y 8 eslabones. Adicionalmente, algunos aspectos del comportamiento estereoquímico de estas amidas están relacionados con el tamaño del anillo heterocíclico acilado, con lo que la preparación de homólogos inferiores y superiores resultaba interesante para el estudio estereoquímico.

De acuerdo a esto, decidimos verificar si el método desarrollado permitía la construcción de amidas de aminales cíclicos de ocho eslabones homólogos a los compuestos **1** y **8**, *N*-acil-*N*'-aril-1,3-diazocanos (**13**) a partir de los correspondientes *N*-acil-*N*'-aril-1,5-diaminopentanos (**14**).

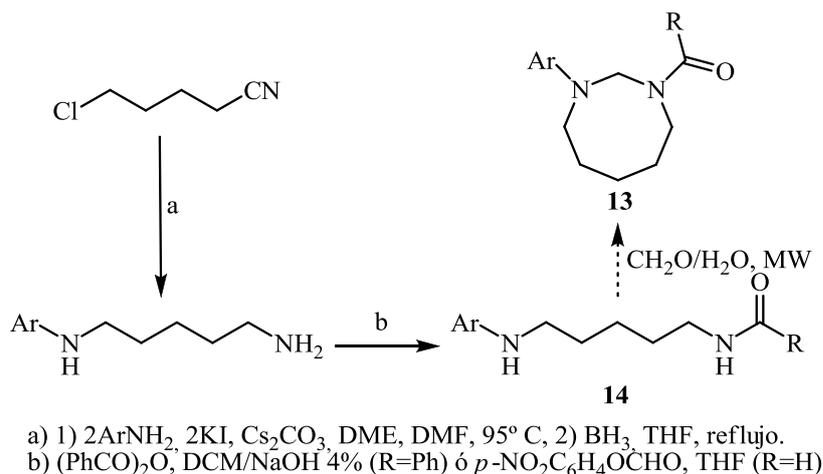


Figura 15

Teniendo en cuenta las características de reactividad de los compuestos preparados previamente, seleccionamos dos aminoamidas con las cuales llevar a cabo el experimento: *N*-formil-*N'*-(4-clorofenil)-1,5-diaminopentano (**14a**) y *N*-benzoil-*N'*-(4-clorofenil)-1,5-diaminopentano (**14b**). La síntesis de estos compuestos se realizó mediante una extensión de la secuencia empleada para la preparación de los compuestos **9**, empleando 5-clorovaleronitrilo como material de partida (Figura 15).

Las *N*-acil-*N'*-aril-cadaverinas resultantes fueron inertes a la reacción de heterociclación en presencia de formaldehído, tanto en metanol a temperatura ambiente, como a reflujo del solvente. En medio acuoso y bajo irradiación con microondas tampoco se observó conversión al producto esperado, incluso a temperaturas de 120°C y empleando tiempos más prolongados (5 minutos).

El resultado anterior confirmaba que la facilidad de la reacción de heterociclación disminuye al aumentar el tamaño del anillo formado. Teniendo en cuenta la mayor facilidad de cierre de anillos pentagonales en comparación con los hexa y heptagonales, nos resultó interesante el antecedente sobre la síntesis de *N*-acil-*N'*-arilimidazolidinas catalizada por montmorillonita K10.³⁴ Supusimos entonces, que si los acil-heterociclos de seis y siete eslabones podían formarse sin catálisis, lo mismo ocurriría con los homólogos imidazolidínicos, por lo que decidimos ensayar nuestro método en la heterociclación de un derivado de la etiléndiamina. Por

motivos que se discutirán más adelante, decidimos utilizar el *N*-benzoil-*N'*-(4-bromofenil)-1,2-diaminoetano (**15**) como compuesto modelo. El precursor **15** se preparó mediante una extensión de nuestro método, que se presenta en la Figura 16.

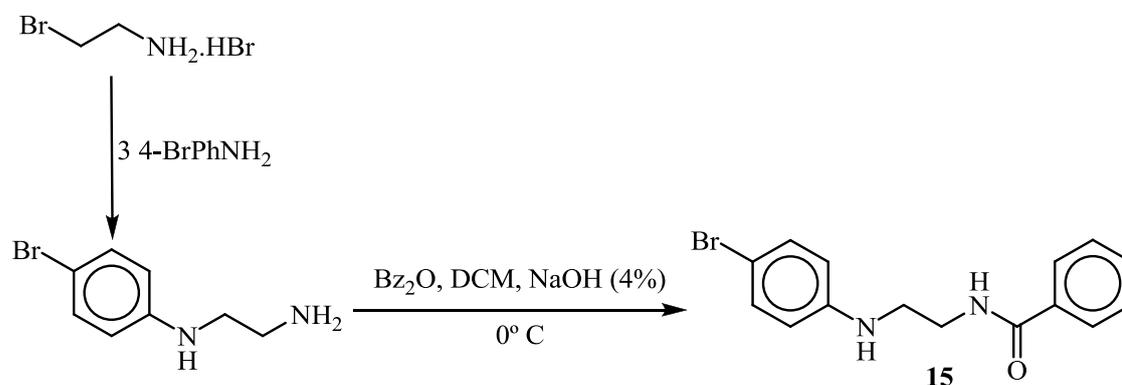


Figura 16

Una porción de la aminoamida **15** se trató con formaldehído acuoso y luego de calentarla por una hora sin que hubiese disolución, el análisis cromatográfico de una alícuota de las fases sólida y líquida mostró la desaparición total del material de partida (Figura 17). El espectro de ^1H -RMN del producto de la reacción resultó compatible con el de la *N*-benzoil-*N'*-(4-bromofenil)imidazolidina **16**, que existe en solución como una mezcla inseparable de rotámeros en torno al enlace *N*-CO de la amida.

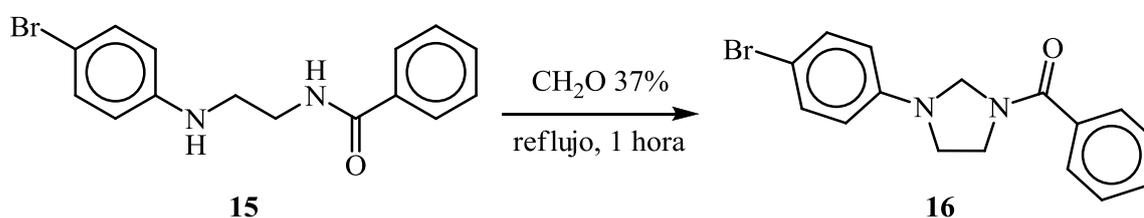


Figura 17

La obtención de este heterociclo representa un interesante ejemplo de aquellas reacciones orgánicas que ocurren fácilmente en medio acuoso, pese a que tanto los reactivos como los productos sean totalmente insolubles en el medio de reacción.²⁷

En el caso del derivado pentagonal, la misma no requirió de radiación de microondas ni del agregado de catalizadores para ocurrir con un rendimiento casi cuantitativo.

Ruta B

La imposibilidad de obtener los compuestos **8d,e,j,n** mediante la reacción de heterociclación nos resultó coherente con la mayor dificultad de formación del anillo de 1,3-diazepano en comparación con el anillo de hexahidropirimidina. Sin embargo, en el caso de las hexahidropirimidinas, la pivalamida **1e** y las *N*-acil-*N'*-(4-nitrofenil)hexahidropirimidinas **1r-t** pudieron sintetizarse mediante la Ruta B, en la cual el paso de heterociclación es previo a la acilación. Teniendo en cuenta esto, quisimos indagar la aplicabilidad de la Ruta B a la síntesis de la isobutiramida **8d** (Figura 18). Según nuestra experiencia con los derivados del 1,3-diaminopropano, planeábamos llevar a cabo la síntesis de 1,1'-bis-(3-(4-clorofenil)-1,3-diazepan-1-il)metano para luego efectuar la transferencia de metileno. La acilación del producto de esta reacción nos conduciría al derivado deseado.

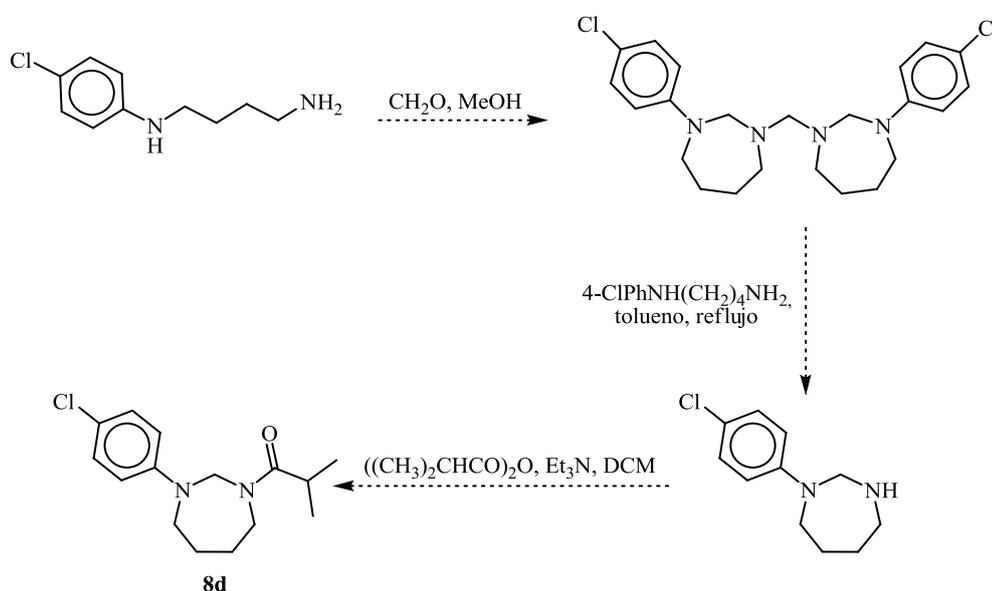


Figura 18

Al hacer reaccionar *N*-3-(4-clorofenil)-1,4-diaminobutano **10a** con formaldehído acuoso en metanol, el análisis cromatográfico reveló,ⁱⁱ a las pocas horas, la presencia de un nuevo compuesto. Luego de 24 horas no hubo modificación en el perfil cromatográfico de la reacción, por lo que se la dio por terminada. La purificación cromatográfica se realizó empleando alúmina neutra como adsorbente para evitar la hidrólisis del compuesto. El análisis del eluato siguió indicando la presencia del 1,4-diaminobutano precursor, lo que resultaba extraño dada la gran diferencia de *R*_fs observada previamente. Finalmente, el análisis cromatográfico bidimensional nos demostró que el compuesto era inestable incluso en alúmina, por lo que consideramos que la presencia de la señal en el punto de siembra era un artefacto de la técnica y decidimos verificar la presencia del producto buscado mediante ¹H RMN. El espectro evidenció la presencia de una mezcla de especies que no pudieron ser individualizadas. Teniendo en cuenta la menor estabilidad del tautómero cíclico en comparación con el tautómero imínico para derivados del 1,4-diaminobutano,³⁴ supusimos que el material aislado era una mezcla de varios componentes, probablemente el (bis)aminal, la correspondiente imina, aminaes acíclicas, etc.

La imposibilidad de preparar *N*-(4-clorofenil)-1,3-diazepano precursor por transferencia de metileno, nos llevó a intentar su síntesis a través de un intermediario más estable. Las amidas **8** representan una forma protegida de dicho heterociclo, ya que poseen una mayor estabilidad ante reacciones de hidrólisis, no presentan tautomería anillo-cadena y no pueden formar bisaminales. Las formamidas son utilizadas como grupos protectores,³⁵ dado que son las amidas sencillas más lábiles tanto a la hidrólisis ácida como básica. Como la formamida **8a** había sido sintetizada satisfactoriamente por el Método A y presentaba una estabilidad adecuada, consideramos la posibilidad de emplear este compuesto como precursor del *N*-(4-clorofenil)-1,3-diazepano. La hidrólisis ácida estaba claramente descartada, debido a la inestabilidad de los aminaes en este medio, pero la hidrólisis alcalina no

ⁱⁱ El análisis cromatográfico se realizó empleando alúmina como adsorbente ya que el análisis sobre sílica sólo mostró la presencia de la diamina precursora debido a la hidrólisis del producto.

presentaba, en principio, este problema, por lo que la formamida se comporta como un grupo protector ortogonal a la función aminor.

Para poner a prueba esta hipótesis, realizamos la hidrólisis alcalina de la formamida **8a**, empleando solución acuosa de hidróxido de sodio (20%) y metanol como solvente. Si bien se realizó a reflujo, la hidrólisis requirió más de 36 horas para completarse, según pudo evaluarse por cromatografía en capa delgada a intervalos regulares.ⁱⁱⁱ Dada la presumible inestabilidad del intermediario frente a la hidrólisis no nos resultó prudente intentar su aislamiento.

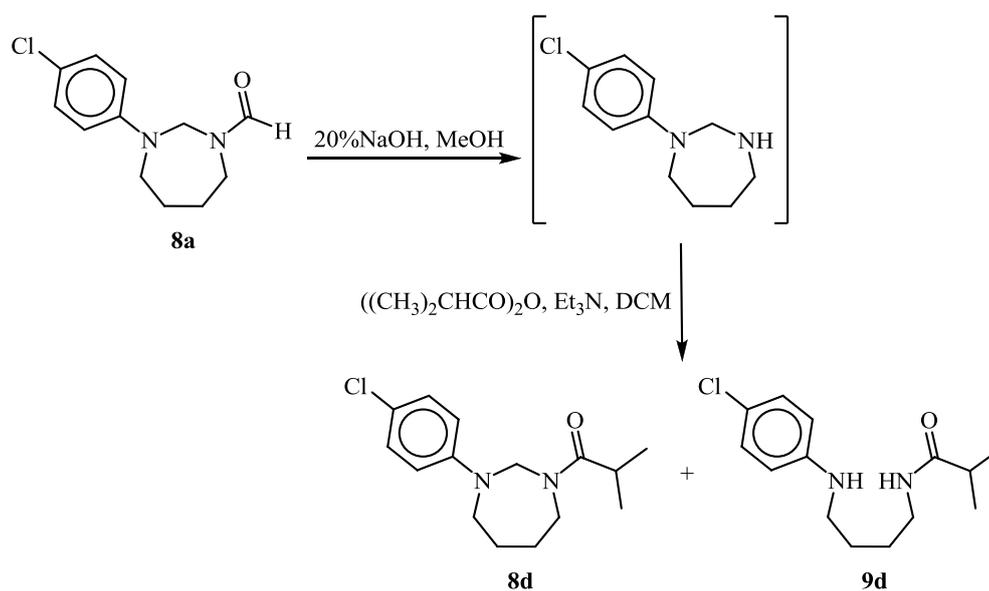


Figura 19

Una vez finalizada la hidrólisis, el producto crudo resultante se aciló *in situ* con anhídrido isobutírico en exceso en presencia de trietilamina (Figura 19). El análisis cromatográfico del producto crudo reveló la presencia de dos compuestos. La isobutiramida **9d** fue identificada por comparación con una muestra auténtica. El segundo, de mayor *R_f*, se purificó cromatográficamente, obteniéndose la isobutiramida **8d** con un rendimiento del 25%.

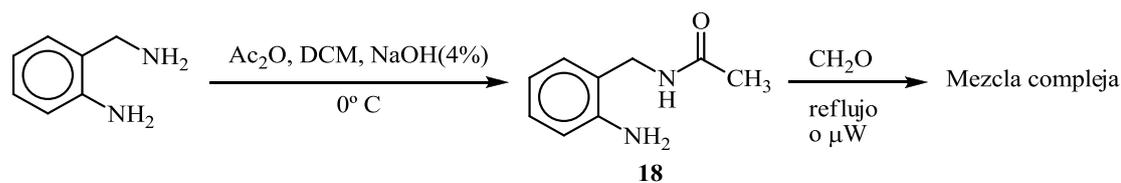
ⁱⁱⁱ La baja velocidad de hidrólisis contrasta con la observada para la *N*-formil-*N'*-fenilhexahidropirimidina, que reacciona completamente luego de 2 horas de reflujo, o de las 20 horas requeridas en la Ref. 35a.

3. 3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas y sus derivados

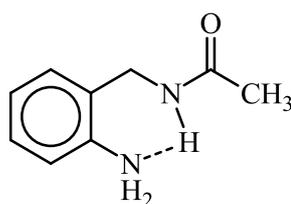
Continuando con las variaciones estructurales presentadas en la Figura 1, nos propusimos llevar a cabo la síntesis de una serie de 3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas (**17**), análogos benzofusionados de los compuestos **1**.

En base a los resultados obtenidos hasta el momento, se decidió investigar la síntesis de las *N*-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas por ciclocondensación de las aminoamidas correspondientes con formaldehído. Tomando el *N*-acetil derivado como compuesto modelo, preparamos la *N*-(2-aminofenilmetil)acetamida (**18**) por acilación de la 2-aminobencilamina con anhídrido acético. Empleando condiciones análogas a las de la preparación de los compuestos **2**, la reacción transcurrió con quimioselectividad completa, obteniéndose exclusivamente la acilación del *N* bencílico.³⁶

La reacción de ciclocondensación se ensayó en las distintas condiciones experimentales que habían sido empleadas anteriormente. Empleando metanol como medio de reacción, no pudo evidenciarse la formación de productos luego de 12 horas a temperatura ambiente, por lo que se procedió a calentar a reflujo. En estas condiciones se observó desaparición parcial del precursor con formación de una mezcla compleja de productos (Figura 20). Los intentos de purificación del crudo de reacción tuvieron éxito parcial, debido a la similitud de *R_f* de los componentes. El análisis cromatográfico de la mezcla compleja obtenida reveló, además del material de partida, la presencia del correspondiente producto de hidrólisis y tres productos adicionales. Resultados análogos se obtuvieron empleando medio acuoso e irradiación microondas. En este punto, resultó evidente que la ciclocondensación de *N*-(2-aminofenilmetil)amidas con formaldehído no resultaba un método adecuado para la obtención de los análogos benzofusionados de *N*-acilhexahidropirimidinas.

**Figura 20**

La dificultad observada para la formación del producto cíclico nos resultó llamativa, ya que esta reacción nos parecía *a priori* más sencilla debido a la relativa restricción conformacional que presenta la acetamida **18** en comparación con las aminoamidas **2** y **7**. La restricción a la libre rotación impuesta por la presencia del anillo aromático entre ambos extremos reactivos de la molécula determina la existencia de una menor cantidad de grados de libertad y una mayor probabilidad de encuentro de los mismos, lo que debiera derivar en una menor penalidad entrópica asociada a la ciclación en comparación con los análogos alifáticos. Esta aparente anomalía puede interpretarse considerando que la heterociclación, teóricamente más fácil en estos derivados, sólo puede ocurrir una vez que se haya formado una imina o catión iminio por reacción con el formaldehído. Si la formación de dicho intermediario estuviera dificultada, la menor dificultad del paso de ciclación no resultaría determinante de la facilidad con que ocurre la reacción global. Un factor estructural que podría resultar relevante a la hora de dificultar la formación del intermediario es la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular entre el hidrógeno de la acetamida y el NH_2 aromático (Figura 21). Este tipo de asociación tendría como resultado una disminución de la nucleofilicidad del grupo amino aromático, de por sí baja, que podría determinar que la formación de la especie imínica fuera limitante de la velocidad de reacción global para estos compuestos.

**Figura 21**

Los ensayos anteriores nos llevaron a intentar la síntesis de los compuestos **17** mediante una metodología análoga a la Ruta B. Según los antecedentes bibliográficos, el principal inconveniente potencial de dicha ruta, la existencia de un equilibrio tautomérico anillo-cadena, parecía no ser un problema cuando la ciclación se llevaba a cabo con 2-aminobencilamina como diamina precursora. De hecho, la posición del equilibrio para la tautomería anillo-cadena en aminaes derivados de esta diamina fue estudiada por Sinkkonen, quien determinó la presencia exclusiva del tautómero cíclico para varios derivados de aldehídos y cetonas sencillos.³⁷

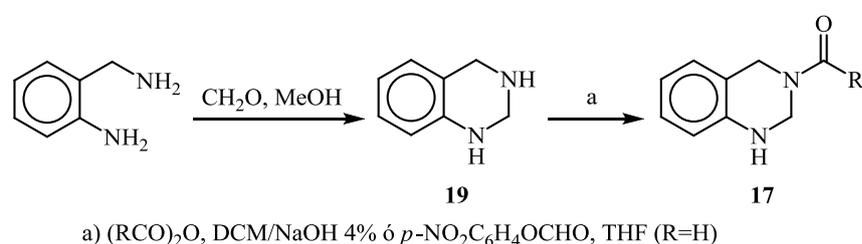


Figura 22

La condensación de la 2-aminobencilamina con formaldehído se llevó a cabo en solución metanólica, empleando un equivalente de formaldehído para evitar la formación del correspondiente bisaminal. Cuando la reacción se juzgó completa por análisis cromatográfico, se aisló y purificó cromatográficamente el producto, obteniéndose un rendimiento de 86% del producto deseado 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (**19**). Resulta interesante destacar que en estas condiciones no se detectó la formación de (1,1,-bis-(1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-3-il)metano, análogo a los que se originan por reacción de *N*-aril-1,3-diaminopropanos con formaldehído.

Las reacciones de *N*-acilación selectiva del compuesto **19** planteaban un desafío con respecto a las llevadas a cabo con anterioridad sobre los *N*-aril-1,3-diaminopropanos y 1,4-diaminobutanos. En los casos anteriores, los posibles sitios de acilación eran una amina primaria alifática y una secundaria aromática, que presentaba menor reactividad debido tanto a factores estéricos como electrónicos. En

el presente caso, la reacción debía ser lo suficientemente selectiva como para diferenciar entre dos aminas secundarias, una de ellas aromática.

Aquí también empleamos los correspondientes anhídridos de ácidos carboxílicos como agentes acilantes en un sistema bifásico formado por una solución de la correspondiente diamina **19** en diclorometano y solución acuosa de NaOH (4%, 1 mL/mmol). Este procedimiento puede conducir a productos diacilados en sustratos que contengan grupos OH, SH y NHR adicionales, por lo que se han desarrollado agentes acilantes y catalizadores específicos para aminoalcoholes y aminotioles.³³ En nuestro caso, sin embargo, un adecuado control de la temperatura de reacción resultó ser suficiente para obtener una buena selectividad del producto monoacilado, resultando totalmente selectiva cuando el agregado se realizaba sobre el sistema bifásico enfriado entre -10° y -5 °C. En efecto, cuando la reacción de acetilación se llevó a cabo a 0 °C, se obtuvo un producto impuro que presentaba en su espectro de ¹H RMN, señales adicionales compatibles con la presencia de un compuesto diacetilado.

En contraste con esta situación, la reacción fue completamente selectiva para la formación de los correspondientes 3-acil derivados (Figura 22) cuando se llevó a cabo a menor temperatura (-10 °C), y empleando los correspondientes anhídridos como reactivo limitante (relación diamina/acilante de 1,05:1). La obtención de la formamida **17a**, en cambio, no requirió del uso de temperaturas menores a 0 °C y pudo llevarse a cabo en las mismas condiciones que las empleadas para la obtención de las formamidas derivadas de *N*-aril-1,3-diaminopropanos y 1,4-diaminobutanos.

En las condiciones optimizadas se pudieron aislar las correspondientes 3-acil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolininas **17** con muy buenos rendimientos y quimioselectividad completa. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 10.

Los compuestos **17a-f** presentan, como era de esperarse, dos juegos de señales en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN, correspondientes a los rotámeros *E/Z*. La caracterización espectroscópica correspondiente se discute en detalle en el Capítulo 3.

Tabla 10: Síntesis de *N*-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas 17

C1CN2C(=N1)C=CC=C2 (19) $\xrightarrow[\text{ó } p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCHO, THF (R=H)}]{(\text{RCO})_2\text{O, DCM/NaOH 4\%}}$ C1CN2C(=N1)C=CC=C2C(=O)R (17)

N°	Comp. 17	R	Rend. (%)
1	a	H	97
2	b	CH ₃	80
3	c	CH ₂ CH ₃	97
4	d	CH(CH ₃) ₂	96
5	e	C(CH ₃) ₃	95
6	f	C ₆ H ₅	89

A continuación nos dispusimos a evaluar si la ruta sintética podía ser adaptada a la preparación de análogos sustituidos en el anillo heterocíclico del sistema quinazolinico. Se decidió sintetizar derivados con sustituyentes en posiciones 1 y/o 2 del anillo heterocíclico a fin de evaluar la aplicabilidad y alcance del método.

Según los datos disponibles en la bibliografía, las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas derivadas de la reacción de 2-aminobencilamina con etanal o 4-nitrobenzaldehído son estables y existen enteramente como el tautómero cíclico en solución.³⁷ La 2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina **20** se sintetizó haciendo reaccionar la diamina y el aldehído en solución metanólica durante 12 horas a temperatura ambiente (Figura 23). El residuo oleoso resultante de la evaporación del solvente solidificó al tritarlo con hexano y, al recrystalizarlo de isopropanol, se obtuvo el compuesto **20** con un rendimiento del 81%.

La acetilación de **20** se intentó en un sistema bifásico utilizando solución acuosa de NaOH como base, sin que se observara la formación de ningún producto. Esto puede deberse al mayor impedimento estérico que presenta este precursor en comparación con el heterociclo no sustituido empleado anteriormente. La acetilación fue entonces ensayada en medio homogéneo, utilizando trietilamina como base y

diclorometano como solvente, obteniéndose la acetamida **21** con un rendimiento del 89%.

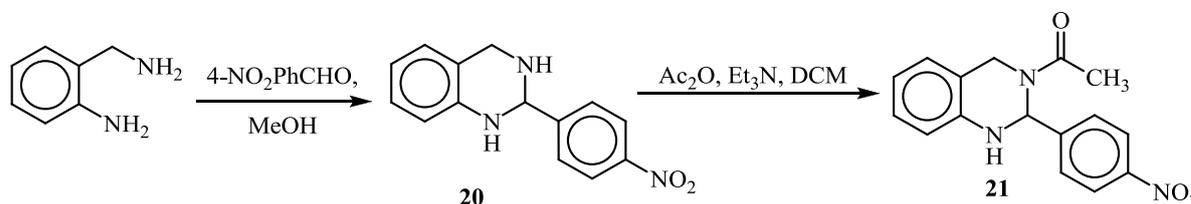


Figura 23

La 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina se preparó por reacción de 2-aminobencilamina con acetaldehído recién destilado en solución metanólica durante 12 horas a temperatura ambiente con un rendimiento del 70%. La acetilación se efectuó utilizando anhídrido acético y trietilamina en solución de diclorometano, al igual que para la obtención del compuesto **21**. Sin embargo, luego de la purificación cromatográfica, el producto sufrió una rápida descomposición al ser concentrado. Esta descomposición se evidenció en el espectro de ^1H RMN en la aparición de múltiples señales en la región de 4-5 ppm y en la región de 1,75-2,5 ppm. Un segundo intento de acilación se llevó a cabo empleando anhídrido benzoico en idénticas condiciones. En este caso el producto obtenido, originalmente un sólido blanco, se coloreó intensamente, convirtiéndose en una resina roja pese a haber sido conservado al vacío. En vista de estos resultados, la síntesis de los 3-acil derivados de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina no fue continuada.

Para la segunda modificación estructural planeada, la introducción de un sustituyente en la posición 1 del anillo heterocíclico, ensayamos la reacción de alquilación del *N* anilínico. En base a nuestra experiencia previa sobre la síntesis de ω -arilaminobutanonitrilos, quisimos evaluar el empleo del sistema $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{KI}$ en esta reacción de aminólisis (Figura 24). Si bien nuestra experiencia previa se limitaba a la alquilación de anilinas sencillas y en este caso el sustrato presentaba dos grupos potencialmente sensibles a las condiciones de reacción, la misma nos resultó

particularmente interesante debido a la ausencia de antecedentes sobre la obtención de aminas terciarias heterocíclicas por esta metodología.

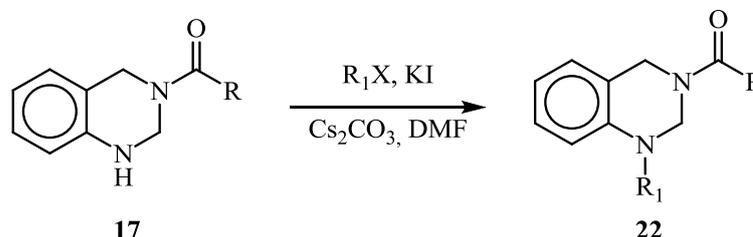


Figura 24

En un primer intento se utilizó la acetamida **17b** como compuesto modelo y se la hizo reaccionar con cloruro de bencilo en DMF, en presencia de carbonato de cesio como base y yoduro de potasio como aditivo. La reacción se llevó a cabo a 100 °C, añadiendo el derivado halogenado en un período de 2 horas sobre la mezcla equimolar de los otros componentes. Una vez finalizado el agregado, el análisis cromatográfico reveló la total desaparición del material de partida. Luego del aislamiento y la purificación cromatográfica, se obtuvo el producto **22a** (1-bencil-3-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina) con un rendimiento del 52%.

De acuerdo con el resultado obtenido, consideramos la posibilidad de que el derivado halogenado estuviese sufriendo descomposición en el medio de reacción, por lo que resolvimos repetir la reacción de alquilación utilizando un exceso del reactivo (2 equivalentes). En este punto supusimos que el antemencionado “efecto cesio”, aunque originalmente demostrado para aminas alifáticas, impediría la formación de productos cuaternizados. La cantidad de base se aumentó proporcionalmente a fines de neutralizar el HCl que pudiera liberarse durante la reacción de alquilación o por la descomposición del haluro bencílico. Empleando estas relaciones molares y las mismas condiciones de reacción mencionadas anteriormente, pudo aislarse la acetamida **22a** con un rendimiento del 72%. A partir de este satisfactorio resultado inicial decidimos intentar la reacción con otros derivados halogenados primarios. De esta manera esperábamos indagar sobre la generalidad de la reacción así como contar con distintos restos carbonados en la

posición 1 del heterociclo para el estudio estereoquímico. Para este fin utilizamos yoduros de etilo y propilo como agentes alquilantes. Los resultados de estos experimentos se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11: Síntesis de 1-alkil-3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas **22**

Nº	Compuesto 22	R ₁ X (equiv.)	R ₁ X	R ₂	Rend. (%)
1	a	1	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	CH ₃	52
2	a	2	C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	CH ₃	72
3	b	2	CH ₃ CH ₂ I	CH ₃	80
4	c	2	CH ₃ CH ₂ CH ₂ I	CH ₃	67

Resulta pertinente destacar que incluso empleando un doble exceso del agente alquilante, los productos de monoalquilación pudieron ser obtenidos con buenos rendimientos, lo que indica que las condiciones de reacción empleadas minimizan las reacciones colaterales de polialquilación, siendo además compatibles con las funciones aminal y amida presentes en la molécula.

4. 3-acil-1,3-Oxazinanos

Teniendo en cuenta la virtual ausencia de antecedentes sobre *N*-acil-1,3-oxazinanos (**23**) sin sustituyentes adicionales en el anillo heterocíclico, nos decidimos a preparar una serie de estos compuestos con el objetivo de evaluar la aplicabilidad de los métodos empleados para la síntesis de amidas de aminaes cíclicos. Adicionalmente, el estudio de estos compuestos nos proporcionaría información útil sobre los efectos del remplazo de un grupo amino terciario por un átomo de oxígeno en el equilibrio *E/Z* de las amidas derivadas de estos 1,3-diheterociclos.

La síntesis de estos compuestos podía, en principio, llevarse a cabo por cualquiera de las rutas previamente exploradas (Figura 25). La Ruta A implica la *N*-acilación selectiva del 3-aminopropanol seguida de heterociclación, mientras que en la Ruta B el heterociclo debe ser formado en un primer paso y posteriormente *N*-acilado.

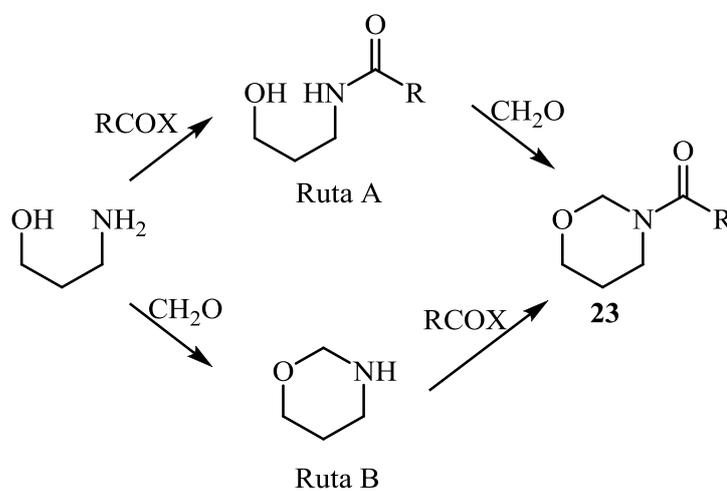


Figura 25

La exploración de la ruta A se inició aplicando los mismos métodos que habían probado ser de utilidad para los aminaes. Para ello, una solución metanólica de *N*-(3-hidroxipropil)benzamida fue tratada con formaldehído acuoso. Luego de 24 horas a temperatura ambiente, no se obtuvo evidencia cromatográfica de la

formación de ningún producto,^{iv} por lo que la solución se calentó a reflujo durante varias horas. En estas condiciones tampoco se evidenció la formación de ningún producto. Al ensayar el protocolo utilizado para la síntesis de *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas y 1,3-diazepanos (medio acuoso e irradiación microondas), también recuperamos el precursor inalterado.

La ausencia de reactividad observada permite indagar sobre los requisitos estructurales necesarios para que ocurra la heterociclación. Al comparar el comportamiento de este sustrato con el de las aminoamidas **2** y **7** resulta claro que la diferencia reside en la menor reactividad del grupo -OH en comparación con la arilamina secundaria presente en estas últimas. Esta menor reactividad puede, en principio deberse tanto a la menor nucleofilicidad del oxhidrilo alcohólico³⁹ como a la menor capacidad del oxígeno de estabilizar un catión oxonio, en comparación con el nitrógeno amínico (como iminio). Adicionalmente, la nucleofilicidad del alcohol podría ser incluso menor en medio metanólico debido a la posibilidad de solvatación (Figura 26). Esta suposición está en concordancia con la necesidad de catálisis ácida para la reacción entre alcoholes y compuestos carbonílicos.

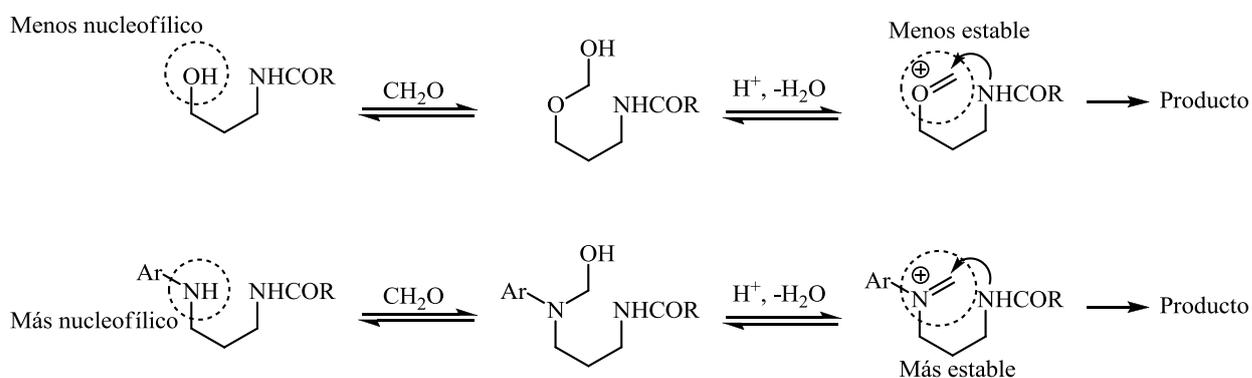


Figura 26

^{iv} En este caso y previendo que el producto podría resultar inestable al ser cromatografiado sobre sílicagel, también se utilizó alúmina como fase estacionaria. Los resultados fueron igualmente negativos.

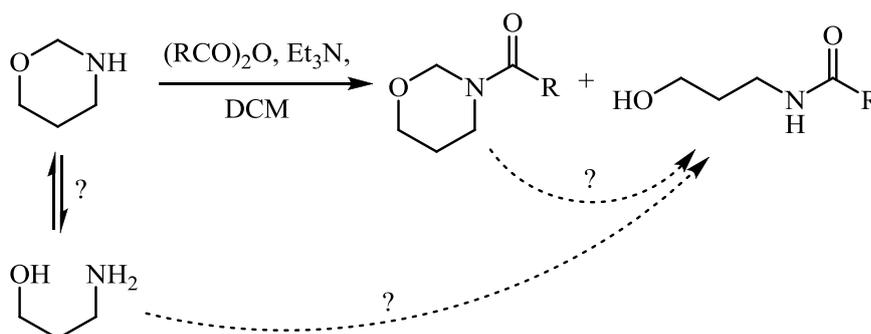
Como la heterociclación del amidoalcohol no ocurría en las condiciones que habían probado ser útiles para la síntesis de análogos dinitrogenados, decidimos evaluar la factibilidad de la Ruta B. Nuestros resultados previos relacionados con la obtención de las amidas **1r-t** nos indicaban que incluso grupos muy poco nucleofílicos, como las 4-nitroarilaminas, eran capaces de reaccionar para dar productos cíclicos si había en la molécula otro nucleófilo capaz de reaccionar previamente con el formaldehído. Una ventaja de esta ruta radica en el hecho de que el 1,3-oxazinano posee un único grupo acilable, por lo que la quimioselectividad en la *N*-acilación ya no representaba un problema.

El primer paso para llevar a cabo la síntesis de los *N*-acil-1,3-oxazinanos por esta ruta era la heterociclación del 3-aminopropanol con formaldehído. Esta reacción podía, en principio, complicarse por la formación de productos cíclicos diméricos análogos a los bis(hexahidropirimidinil)metanos **7**, según lo reportado en la literatura.⁴⁰ A fin de minimizar la formación de este producto, la reacción se llevó a cabo con concentraciones equimolares de los reactivos en un volumen relativamente grande de metanol (5 mL/mmol). Dada la ausencia de absorción al UV-visible de los reactivos y productos de reacción, se recurrió al revelado de las placas cromatográficas con yodo. Esta técnica es, de todos modos, poco satisfactoria, ya que tanto el aminoalcohol como el producto de reacción se tiñen escasamente con los vapores de yodo. La interpretación de las placas cromatográficas se vio complicada por el "tailing" del producto y la inevitable aparición de una mancha en el punto de siembra, que dificultaba decidir sobre la presencia de precursor y sobre la estabilidad del producto en el adsorbente empleado (alúmina neutra).

Para poder concluir sobre el grado de avance de la reacción, una alícuota fue procesada adecuadamente y analizada por RMN. El análisis del espectro ¹H RMN reveló la presencia del oxazinano como único componente, no evidenciándose señales atribuibles a los precursores. De acuerdo con estos resultados, se decidió realizar las reacciones de acilación a partir del compuesto aislado sin purificar.

Para la reacción de acilación se ensayaron varias técnicas, empleando anhídrido acético como acilante. En un primer intento, una solución del 1,3-

oxazinano en diclorometano se trató con anhídrido acético en presencia de un exceso de trietilamina a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$. El exceso de base evitaría que el ácido liberado a partir del anhídrido catalizase la hidrólisis del hemiaminaléter. En estas condiciones no pudo evidenciarse la formación del producto, por lo que la reacción se intentó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a temperatura ambiente. En estas últimas condiciones el producto **23a** se formó luego de 4 horas, acompañado de *N*-(3-hidroxipropil)acetamida. La aparición de este producto colateral dificultó la separación cromatográfica debido a la escasa resolución de la alúmina neutra empleada como adsorbente. Empleando estas condiciones, el producto se obtuvo con un rendimiento del 45%. La presencia del amidoalcohol resultaba indicativa de la labilidad del producto o bien del sustrato frente a la hidrólisis.



Con la intención de mejorar el rendimiento de la reacción y esperando también facilitar la purificación de los productos, intentamos la reacción en medio bifásico, empleando solución acuosa de NaOH (4%) como base, trabajando a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego a temperatura ambiente. En estas condiciones no pudo evidenciarse la formación del producto incluso luego de 24 horas.

Considerando que en las condiciones anteriores la hidrólisis alcalina del agente acilante podía estar compitiendo con la reacción de acilación, decidimos modificar el orden de agregado de los reactivos. Para ello, una solución del 1,3-oxazinano en diclorometano fue enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y tratada con una cantidad equimolar de anhídrido acético. Luego de 30 minutos no se observaban cambios, por lo que el baño de hielo fue retirado y se continuó la agitación a temperatura ambiente. En estas condiciones pudo evidenciarse la formación del producto y, luego

de 2 horas, la formación incipiente del producto colateral, por lo que la reacción se dio por terminada. Recién en este punto se agregó la solución acuosa de NaOH (4%, 1 mL/mmol) y se agitó vigorosamente por 15 minutos. El producto **23a** fue aislado por extracción y posteriormente purificado por cromatografía en columna sobre alúmina neutra, obteniéndose un rendimiento del 70%.

Empleando las condiciones optimizadas, preparamos los oxazinanos **23b-d**, con sustituyentes progresivamente más voluminosos en la porción amídica. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Síntesis de *N*-acil-1,3-oxazinanos **23**

Nº	Comp. 23	R	% R
1	a	CH ₃	70
2	b	CH(CH ₃) ₂	46
3	c	C(CH ₃) ₃	26
4	d	C ₆ H ₅	77

Los rendimientos más modestos observados para los derivados **23b,c** podrían atribuirse a la menor reactividad de los anhídridos y/o a la menor estabilidad de los productos. El hecho de que la benzamida **23d** sea el compuesto obtenido con mejor rendimiento avala esta última hipótesis, dado que el anhídrido benzoico es sustancialmente menos reactivo que los anhídridos alifáticos.

Los compuestos **23** fueron caracterizados por espectroscopía ¹H y ¹³C RMN. Al igual que el resto de las amidas heterocíclicas sintetizadas anteriormente, estos compuestos presentan dos juegos de señales, indicativos de la existencia de los rotámeros *E/Z*. La caracterización espectroscópica se discute en detalle en el Capítulo 3.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una síntesis de *N*-acil-*N'*-arilhexahidropirimidinas **1**, por ciclocondensación de las correspondientes aminoamidas con formaldehído (Ruta A). Los derivados hexahidropirimidínicos **1** obtenidos por este método son novedosos, con *N*-sustituyentes de naturaleza estereoelectrónica variada. El método implica el uso combinado de medio acuoso e irradiación microondas, en ausencia de catalizadores, y permite obtener rendimientos altos en tiempos de reacción muy breves.

El método presentó algunas limitaciones, no resultando útil para la ciclación de compuestos que posean un resto acilo muy impedido (pivalamidas) o un grupo amino poco nucleofílico (presencia de un sustituyente 4-nitro en el anillo aromático). Tampoco resultó de utilidad para la introducción de un resto distinto de hidrógeno en la posición 2 del anillo heterocíclico.

El método permitió asimismo sintetizar los amina heterocíclicos homólogos, *N*-acil-*N'*-arilhexahidro-1,3-diazepinas **8**, con rendimientos satisfactorios. Dichos compuestos son potencialmente bioactivos como análogos sintéticos de la poliamina natural putrescina. A nuestro conocimiento, este es el primer reporte sobre este tipo de *N*-acil-1,3-diazaheterociclos de siete eslabones, y uno de los escasos ejemplos de este núcleo heterocíclico, muy poco explorado previamente.

Aplicado a la síntesis de 1,3-diazepanos, el método resultó más sensible al impedimento estérico en ambos nitrógenos.

Para los derivados hexahidropirimidínicos **1** no accesibles por ciclocondensación se utilizó una metodología alternativa, que involucra la obtención y funcionalización de *N*-arilhexahidropirimidinas. Estos precursores no pueden sintetizarse por ciclocondensación directa, y se obtuvieron por una reacción de transferencia del metileno exocíclico de los correspondientes bisaminales **7**. La *N*-acilación de *N*-arilhexahidropirimidinas permitió preparar derivados con restos *tert*-butilo en la porción amídica y/o con restos *N*-(4-nitroarilo), no accesibles por ciclocondensación de las aminoamidas correspondientes. La versatilidad de esta ruta

alternativa quedó adicionalmente demostrada con la preparación del compuesto **1u**, que posee mayor impedimento estérico tanto en la función amida como en el anillo aromático.

Sin embargo, esta ruta no pudo ser aplicada a la obtención de los homólogos superiores inaccesibles por la Ruta A. En este caso ejemplificamos la aplicabilidad de la formamida como grupo protector sintetizando la isobutiramida **1d** mediante una secuencia de hidrólisis alcalina seguida de acilación *in situ*.

La ciclocondensación de *N*-acetil-2-aminobencilamina **18** con formaldehído no resulta un método apropiado para la síntesis de 3-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina **17b**. La obtención de estos análogos benzofusionados novedosos de *N*-acilhexahidropirimidinas se realizó eficientemente por *N*-acilación selectiva de tetrahydroquinazolina **19** o sus derivados 2-sustituídos **20**.

Para la obtención de 1-alkil-3-aciltetrahydroquinazolininas **22** se desarrolló una nueva metodología, basada en la alquilación del nitrógeno anilínico presente en el amina heterocíclica. La metodología involucra el uso de carbonato de cesio como base, y resultó selectiva hacia los compuestos deseados, no observándose reacciones colaterales de bisalquilación. A nuestro conocimiento, esta reacción constituye una nueva aplicación del sistema Cs₂CO₃/KI.

La síntesis de *N*-acil-1,3-oxazinanos **23** se llevó a cabo por acilación del heterociclo, preparado por condensación del 3-aminopropanol con formaldehído.

El análisis de los resultados permitió establecer que las reacciones de condensación estudiadas requieren la presencia de al menos un grupo suficientemente nucleofílico en el sustrato, que produciría el ataque inicial generando un intermediario imínico más reactivo que el compuesto carbonílico original. Dicho intermediario sería luego atacado por un segundo grupo, relativamente poco nucleofílico, dando lugar así a la formación de *N,N* o *N,O* heterociclos.

EXPERIMENTAL

1. General

Los puntos de fusión se tomaron en un aparato Electrothermal, se informan en grados Celsius y no están corregidos.

Las reacciones bajo irradiación microondas se realizaron en un reactor Monowave 300 Anton Paar.

Los espectros de RMN mono y bidimensionales se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance II (500 MHz) o en un espectrómetro Bruker MSL 300 MHz, utilizando cloroformo deuterado como solvente, salvo que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón con respecto al tetrametilsilano. Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se informan en Hz. La multiplicidad de las señales se informa como s (singulete), d (doblete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete), t (triplete), dt (doble triplete), c (cuarteto), p (penteto), h (hepteto), sa. (señal ancha) y sa. int. (señal ancha, intercambiable). Las muestras se prepararon en tubos de 5 mm de diámetro utilizando masas de 10 mg para espectros de ^1H -RMN y 20 mg para espectros de ^{13}C -NMR.

Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro Bruker MicroTOF-Q II.

Los análisis cromatográficos en capa delgada (CCD) se llevaron a cabo utilizando cromatofolios comerciales de aluminio con indicador fluorescente: sílica gel 60 F₂₅₄, u óxido de aluminio 60 F₂₅₄ neutro. Para la cromatografía preparativa en columna silicagel 60 (0,040-0,063) para columnas "flash", y óxido de aluminio 90 activo neutro (grado I) en una relación de 10 mL de adsorbente (seco) cada 100 mg de compuesto. La composición de las fases móviles se expresa como relación de volúmenes.

Salvo indicación contraria, todos los reactivos y solventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. En los casos en que se consideró necesaria una purificación adicional, ésta se llevó a cabo de acuerdo a procedimientos disponibles en la bibliografía.⁴¹

Síntesis de N-acil-N'-aril-hexahidropirimidinas

N-Aril-diaminopropanos (4)

Los diaminopropanos **4** fueron sintetizados mediante una modificación del método previamente reportado.^{5,8}

En un balón se colocan 30 mmoles de la correspondiente arilamina. Calentando en un baño de aceite a 105-115 °C se agregan 10 mmoles de bromhidrato de 3-bromopropilamina sólido en pequeñas porciones a lo largo de 5 minutos con agitación. Finalizado el agregado se observa la aparición de humos blancos y se deja enfriar la mezcla. La misma se disuelve en la menor cantidad de metanol a reflujo y luego se precipitan las sales por agregado de éter etílico. El precipitado se filtra, se lava con éter y seca. Para obtener la base libre se disuelve una porción del sólido obtenido en la mínima cantidad de agua y se lava con dos porciones de igual volumen de éter etílico. La fase acuosa se alcaliniza a pH>12 con NaOH al 20% y se extrae con tres porciones de igual volumen de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna, utilizando mezclas de diclorometano/metanol/isopropilamina (9:1:0 → 94:5:1).

Los compuestos **4a,b,c,f**,^{5,8} **4d,h**,² **4e**⁴² y se encontraban descriptos en la bibliografía.

N-(2,6-dimetilfenil)-1,3-diaminopropano (4g)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (73%).¹H RMN: δ 7,01 (2H, d, J=7,4), 6,84 (1H, t, J=7,4), 3,07 (2H, t, J=6,9), 2,87 (2H, t, J=6,9), 2,32 (6H, s), 2,01 (2H, sa int), 1,77

(2H, p, J=6,9). ^{13}C RMN: δ 146,28, 129,38, 128,83, 121,83, 46,65, 40,46, 34,70, 18,57. EM (IE) $m/z=178$ (M^+).

N-Acil-N'-aril-1,3-diaminopropanos (2b-f, 2h-j, 2m-q)

A una solución de la diamina en diclorometano (1,05 mmoles, 0,1 M), enfriada mediante un baño de hielo, se agrega solución acuosa de NaOH (4%, 1 mL/mmol) y posteriormente 1 mmol del correspondiente anhídrido disuelto en diclorometano (5 mL/mmol) gota a gota y con agitación. Luego de 15 minutos la agitación se continúa a temperatura ambiente hasta comprobar la desaparición del sustrato por CCD. Una vez finalizada, se agrega una solución acuosa de NaOH (10%, 5 mL), se agita y decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con tres porciones diclorometano (15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna, utilizando mezclas de diclorometano/acetato de etilo (1:1 \rightarrow 1:4) como eluyentes.

N-Formil-N'-aril-1,3-diaminopropanos (2a,g,k,l)

A una solución de la diamina en tetrahidrofurano (1,05 mmol, 0,04 M), enfriada mediante un baño de hielo, se gotea una solución de formiato de 4-nitrofenilo en tetrahidrofurano (1 mmol., 0,05 M) con agitación. La reacción se monitorea por CCD hasta desaparición del sustrato. Una vez finalizada, se evapora el solvente y se disuelve el residuo en diclorometano. La solución se lava con NaOH acuoso (10%). La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 (anhidro), se filtra y concentra al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna, utilizando acetato de etilo como eluyente.

Los compuestos **2a,b,g,k**,^{5,8} **2c,f**,³⁸ y **2d,e,h,i,j,o**,⁴³ se encontraban descritos en la bibliografía.

N-Formil-N'-(4-fluorfenil)-1,3-diaminopropano (2l)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (84%). ¹H RMN (estereoisómero mayoritario): δ 8,17 (1H, s), 6,85–6,90 (2 H, m), 6,52–6,57 (2 H, m), 5,98 (1 H, sa int), 3,89 (1 H, sa int), 3,41 (2 H, c, J=6,5), 3,14 (2 H, t, J=6,5), 1,80 (2 H, p, J=6,5). ¹³C RMN (estereoisómero mayoritario): δ 161,59, 156,79 (d, J=234,9), 144,37, 115,70 (d, J=22,3), 113,85 (d, J=7,5), 41,77, 35,89, 28,94. EM (IE) *m/z*=196 (M⁺)

N-Isobutiril-N'-(4-fluorfenil)-1,3-diaminopropano (2m)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (67%). ¹H RMN: δ 6,86–6,91 (2 H, m), 6,53–58 (2 H, m), 5,79 (1 H, sa int), 3,94 (1 H, as int), 3,43 (2 H, c, J=6,5), 3,16 (2 H, t, J=6,5), 2,34 (1 H, h, J=6,9), 1,78 (2 H, p, J=6,5), 1,15 (6 H, d, J=6,9). ¹³C RMN: δ 161,44, 155,86 (d, J=235,2), 144,30, 115,69 (d, J=22,7), 113,85 (d, J=7,3), 41,78, 35,88, 29,68, 28,99, 22,67. EM (IE) *m/z*=238 (M⁺).

N-Acetil-N'-(2,6-dimetilfenil)-1,3-diaminopropano (2p)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (95%). ¹H RMN: δ 7,02 (2H, d, J=7,6), 6,86 (1H, t, J=7,6), 6,25 (1H, sa int), 3,42 (2H, c, J=6,6), 3,05 (2H, t, J=6,6), 2,44 (1H, sa int), 2,31 (6H, s), 2,00 (3H, s), 1,79 (2H, p, J=6,6). ¹³C RMN: δ 170,20, 145,80, 129,64, 128,92, 122,22, 46,43, 38,14, 30,67, 23,35, 18,50. EM (IE) *m/z*=220 (M⁺).

N-Benzoíl-N'-(4-bromofenil)-1,3-diaminopropano (2q)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (89%). Pf 128-129 (cloroformo/dietil éter). ¹H RMN: δ 7,75–7,77 (2H, m), 7,51–7,54 (1H, m), 7,44–7,47 (2H, m), 7,25–7,28 (2H, m), 6,52–6,55 (3H, m), 4,23 (1H, sa int), 3,59 (2H, c, J=6,4), 3,22 (2H, t, J=6,4), 1,90 (2H, p, J=6,4). ¹³C RMN: δ 167,98, 147,09, 134,37, 131,99, 131,61, 128,66, 126,85, 114,57, 108,92, 41,13, 37,65, 28,96. EM (IE) *m/z*=332 (M⁺).

N-acil-N'-aril-hexahidropirimidinas

Ruta A: esta ruta se empleó en la obtención de los compuestos **1a-d,f,j-l-q**.

Método A

A una solución de la correspondiente aminoamida **2** en metanol (1 mmol, 0,05 M) se agregan 5 mL/mmol de una solución 8%v/v de formaldehído en metanol. La solución se deja a temperatura ambiente hasta que no se observaron cambios mediante CCD (24-48 horas). Se agregan luego 0,5 mL de solución acuosa de Na₂CO₃ (10%) y la mezcla se concentra al vacío. El residuo se trata con 30 mL de diclorometano y 5 mL de solución acuosa de Na₂CO₃ (10%). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con dos porciones de 20 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna, utilizando mezclas de hexano/diclorometano/acetato de etilo (15:85:0→0:95:5) como eluyentes.

Método B

En un vial adecuado se colocan la aminoamida **2** (ca. 1 mmol) y formaldehído acuoso (3 mL/mmol). La mezcla se irradia en un reactor monomodo a 110 °C por un minuto y luego se enfría a 0°C. La fase acuosa se separa, se diluye con 2,5 mL de solución de Na₂CO₃ (10%) y 2,5 mL de NaCl (ss) y se extrae con 5 porciones de 10 mL de hexano, que una vez reunidas se lavan con 5 mL de agua. El residuo del vial de reacción se disuelve en diclorometano y se lava sucesivamente con Na₂CO₃ (10%), NaCl (ss) y luego agua. Las fases orgánicas reunidas se decantan del agua residual, se filtran, se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica como para el método A.

Ruta B: esta ruta se empleó en la obtención de los compuestos **1e,r,s,t,u**

Una solución equimolar en la diamina **4** y el bisaminal **7** (preparado según la Ref. 2) en tolueno (0,02 M) se calienta a reflujo durante 24 horas. El tolueno se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en diclorometano (10 mL/mmol) y se trata con una solución del correspondiente anhídrido y trietilamina en diclorometano. Finalizada la reacción, la mezcla se concentra a presión reducida, se disuelve en diclorometano y se lava con dos porciones de 5 mL de NaOH al 10% y luego con agua. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash en columna, utilizando mezclas de diclorometano y acetato de etilo (100:0→85:15) como eluyentes.

Los compuestos **7a,d** se encuentran descriptos en la bibliografía.²

1,1-Bis(3-(4-nitrofenil)hexahidropirimidin-1-il)metano (7i)

Este compuesto se obtuvo como un sólido anaranjado. Pf. 187-189 (isopropanol). ¹H RMN: δ 8,08 (4 H, d, J=9,4), 6,81 (4 H, d, J=9,4), 4,36 (4 H, s), 3,60 (4 H, t, J=5,6), 3,24 (2 H, s), 2,89 (4 H, t, J=5,6), 1,73 (4 H, p, J=5,6). ¹³C RMN: δ 154,37, 138,18, 126,05, 112,81, 71,07, 66,67, 50,64, 47,93, 22,71. EM (IE) *m/z*=426 (M⁺).

Los compuestos **1** fueron caracterizados por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los espectros de RMN se discute en detalle en el Capítulo 3. Los rendimientos de los compuestos preparados por la **Ruta A** corresponden al Método B.

1-Formil-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1a)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (87%). HRMS (ESI) Calculado para C₁₁H₁₄ClN₂O, 225,0795. Encontrado: 225,0797.

1-Acetil-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1b)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (85%). Pf 60-62 (ciclohexano). HRMS (ESI) Calculado para C₁₂H₁₆ClN₂O, 239,0951. Encontrado: 239,0953.

1-Propanoíl-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1c)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (80%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{18}ClN_2O$, 253,1108. Encontrado: 253,1105.

1-Isobutiril-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1d)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (70%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{20}ClN_2O$, 267,1264. Encontrado: 267,1261.

1-Pivaloil-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1e)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (55%).

1-Benzoíl -3-(4-clorofenil)hexahidropirimidina (1f)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (68%). Pf 86-88 (ciclohexano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{17}H_{18}ClN_2O$, 301,1108. Encontrado: 301,1105.

1-Formil-3-fenilhexahidropirimidina (1g)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (93%). Pf 68-70 (ciclohexano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{11}H_{15}N_2O$, 191,1184. Encontrado: 191,1186.

1-Acetil-3-fenilhexahidropirimidina (1h)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (90%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{17}N_2O$, 205,1341. Encontrado: 205,1339.

1-Acetil-3-(4-metoxifenil)hexahidropirimidina (1i)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (73%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O_2$, 235,1447. Encontrado: 235,1445.

1-Acetil-3-(2-clorofenil)hexahidropirimidina (1j)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (95%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{16}ClN_2O$, 239,0951. Encontrado: 239,0953.

1-Formil-3-(4-fluorfenil)hexahidropirimidina (1l)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (79%). Pf 65-66 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{11}H_{14}FN_2O$, 209,1090. Encontrado: 209,1088.

1-Isobutil-3-(4-fluorfenil)hexahidropirimidina (1m)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (66%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{20}FN_2O$, 251,1560. Encontrado: 251,1563.

1-Propanoil-3-fenilhexahidropirimidina (1n)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (89%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O$, 219,1497. Encontrado: 219,1495.

1-Acetil-3-(4-tolil)hexahidropirimidina (1o)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (79%). Pf 70-72 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O$, 219,1497. Encontrado: 219,1495.

1-Acetil-3-(2,6-dimetilfenil)hexahidropirimidina (1p)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (78%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{21}N_2O$, 233,1654. Encontrado: 233,1652.

1-Benzoil-3-(4-bromofenil)hexahidropirimidina (1q)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (63%). Pf 99-100 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{17}H_{18}BrN_2O$, 345,0603. Encontrado: 345,0606.

1-Acetil-3-(4-nitrofenil)hexahidropirimidina (1r)

Este compuesto se obtuvo como un sólido anaranjado (79%). Pf. 116-117 (ciclohexano/isopropanol). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{16}N_3O_3$. 250,1192. Encontrado: 250,1195.

1-Isobutiril-3-(4-nitrofenil)hexahidropirimidina (1s)

Este compuesto se obtuvo como un aceite amarillo (42%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{20}N_3O_3$. 278,1505. Encontrado: 278,1508.

1-Pivaloil-3-(4-nitrofenil)hexahidropirimidina (1t)

Este compuesto se obtuvo como un aceite amarillo (26%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{15}H_{22}N_3O_3$. 292,1661. Encontrado: 292,1664.

1-Pivaloil-3-(2-clorofenil)hexahidropirimidina (1u)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (21%). Pf 84-86 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{15}H_{22}ClN_2O$, 281,1421. Encontrado: 281,1418.

N-acil-N'-aril-1,3-diazepanos

N-Aril-1,4-diaminobutanos (10)

Los 1,4-diaminobutanos **10** fueron sintetizados según la técnica descrita en la Ref. 28. Los compuestos **10a**,³⁵ **10d**,⁴⁴**b,c,e**,³⁵ se encontraban descriptos en la bibliografía.

N-acil-N'-aril-1,4-diaminobutanos (9)

La síntesis de las aminoamidas **9** utilizando anhídridos de ácidos carboxílicos o formiato de 4-nitrofenilo se realizó mediante el método descrito previamente para *N-acil-N'-aril-1,3-diaminopropanos* **2**.

Los compuestos **9b-d,i,l,n**,³⁵ **9f,k**,⁴⁵ y **9m**⁴⁶ se encontraban descriptos en la bibliografía.

N-Formil-N'-(4-clorofenil)-1,4-diaminobutano (9a)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (77%). ¹H RMN (estereoisómero mayoritario): δ 8,15 (1 H, s), 7,11 (2 H, d, J=8.8), 6,52 (2 H, d, J=8.8), 5,97 (1 H, sa. int.), 3,31-3,35 (2 H, m), 3,11 (2 H, t, J=6.5), 1,62-1,66 (4 H, m). ¹³C RMN (estereoisómero mayoritario): δ 161,43, 146,85, 129,05, 121,69, 113,76, 43,56, 37,88, 27,23, 26,56. EM (IE) *m/z*=226 (M⁺).

N-Pivaloíl-N'-(4-clorofenil)-1,4-diaminobutano (9e)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (95%), Pf 62-63 °C (ciclohexano/diclorometano). ¹H RMN: δ 7,09 (2 H, d, J=8,9), 6,50 (2 H, d, J=8,9), 5,72 (1 H, sa, int.), 3,76 (1 H, sa, int.), 3,27 (2 H, dt, J1=6,8, J2=6,4), 3,10 (2 H, t, J=6,4), 1,59-1,62 (4 H, m), 1,17 (9 H, s). ¹³C RMN: δ 178,49, 146,78, 128,96, 121,62, 113,7, 43,57, 39,12, 38,59, 27,55, 27,37, 26,46. EM (IE) *m/z*=282 (M⁺).

N-Formil-N'-fenil-1,4-diaminobutano (9g)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (64%). ¹H RMN (estereoisómero mayoritario): δ 8,09 (1 H, s), 7,19 (2 H, m), 6,73 (1 H, t, J=7,1), 6,59 (2 H, d, J=8.2), 5,93 (1 H, sa. int.), 3,43 (1 H, sa. int.), 3,27-3,31 (2 H, m), 3,09 (2 H, t, J=6.5), 1,58-1,65 (4H, m). ¹³C RMN (estereoisómero mayoritario): δ 161,37, 145,03, 129,45, 121.33, 113.67, 45,16, 38,02, 27,39, 26,42. EM (IE) *m/z*=192 (M⁺).

N-Acetil-N'-fenil-1,4-diaminobutano (9h)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (83%). ¹H RMN: δ 7,15 (2 H, m), 6,69 (1 H, t, J=6,9), 6,60 (2 H, d, J=7,9), 5,4 (1 H, sa int), 3,69 (1 H, sa. int.), 3,28 (2 H, m), 3,14 (2 H, m), 1,96 (3 H, s), 1,61-1,65 (4 H, m). ¹³C RMN: δ 170,25, 148,14, 129,12, 117,09, 112,57, 43,36, 39,20, 27,08, 26,62, 23,10. EM (IE) *m/z*=206 (M⁺).

1-Acil-3-aril-1,3-diazepanos (8)

Ruta A: se empleó para la preparación de los compuestos **8a-c,f-m**.

En un vial adecuado se colocan la aminoamida **9** (1 mmol) y solución acuosa de formaldehído (3 mL). La mezcla se irradia en un reactor monomodo a 110 °C por 2 minutos, monitoreando la reacción por CCD hasta que no se observan más cambios. El vial se retira del reactor y se enfría externamente con hielo. La fase acuosa se separa, se diluye con 2,5 mL de solución de Na₂CO₃ (10%) y 2,5 mL de NaCl (ss) y se extrae con 3 porciones de 10 mL de diclorometano, que a su vez se lava con 5 mL de agua. El residuo del vial de reacción se disuelve en diclorometano y se lava sucesivamente con Na₂CO₃ (10%), NaCl (ss) y luego agua. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo de evaporación se purifica por cromatografía flash empleando mezclas de hexano/diclorometano/acetato de etilo (15:85:0→0:95:5) como eluyentes.

Los compuestos **8** así obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los correspondientes espectros de RMN se discute en detalle en el Capítulo 3.

1-Formil-3-(4-clorofenil)-1,3-diazepano (8a)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (79%). Pf 93-94 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para C₁₂H₁₆ClN₂O: 239,0951. Encontrado: 239,0951.

1-Acetil-3-(4-clorofenil)-1,3-diazepano (8b)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (84%). Pf 93-95 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para C₁₃H₁₈ClN₂O: 253,1108. Encontrado: 253,1113.

1-Propanoíl-3-(4-clorofenil)-1,3-diazepano (8c)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (50%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{20}ClN_2O$: 267,1264. Encontrado: 267,1261.

1-Benzoíl-3-(4-clorofenil)-1,3-diazepano (8f)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (71%). Pf 79-81 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{18}H_{20}ClN_2O$: 315,1264. Encontrado: 315,1257.

1-Formil-3-fenil-1,3-diazepano (8g)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (73%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{17}N_2O$: 205,1341. Encontrado: 205,1344.

1-Acetil-3-fenil-1,3-diazepano (8h)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (77%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O$: 219,1497. Encontrado: 219,1497.

1-Acetil-3-(4-tolil)-1,3-diazepano (8i)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (70%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{14}H_{21}N_2O$: 233,1654. Encontrado: 233,1651.

1-Benzoíl-3-(4-tolil)-1,3-diazepano (8j)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (70%). Pf 96-98 (ciclohexano/ éter etílico). HRMS (ESI) Calculado para $C_{19}H_{23}N_2O$: 295,1810. Encontrado: 295,1804.

1-Acetil-3-(4-bromofenil)-1,3-diazepano (8l)

Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco (%). Pf 94-95 (ciclohexano/diclorometano). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{18}BrN_2O$: 297,0603. Encontrado: 297,0606.

1-Benzoíl-3-(4-bromofenil)-1,3-diazepano (8m)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (45%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{18}H_{20}BrN_2O$: 359,0759. Encontrado: 359,0755.

1-Isobutiril-3-(4-clorofenil)-1,3-diazepano (8d)

La formamida **8a** (1 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de metanol, se añade 0,5 mL de solución de NaOH acuoso al 20% y metanol adicional hasta conseguir un sistema homogéneo. La mezcla se calienta a reflujo por 36 horas hasta desaparición del material de partida, y el metanol se elimina a presión reducida. La suspensión resultante se trata con 5 mL de NaOH a 10% y se extrae con 3 porciones de 15 mL de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo de evaporación se disuelve en diclorometano (15 mL) y se trata con 1,5 eq. de anhídrido isobutírico en trietilamina (1mL). Luego de tres horas, se concentra al vacío y se purifica por cromatografía flash empleando mezclas de diclorometano/acetato de etilo (100:0→95:5) como eluyentes. El compuesto **8d** se obtuvo como un aceite (25%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{15}H_{22}ClN_2O$: 281,1421. Encontrado: 281,1419.

1-Benzoíl-3-(4-bromofenil)imidazolidina 16

La benzamida precursora **15** se preparó mediante las mismas técnicas empleadas para la preparación de los *N*-acil-*N'*-aril-1,3-diaminopropanos **2**. Este compuesto se encontraba descrito en la bibliografía.⁴⁷

1-Benzoíl-3-(4-bromofenil)-imidazolidina (16)

En un vial adecuado se colocan 1 mmol de **15** y 3 mL de formaldehído acuoso. La suspensión se calienta durante una hora y se filtra. El sólido se lava con agua y se seca. Este producto es cromatográficamente puro y corresponde al 81% del rendimiento teórico. Una extracción con diclorometano de las aguas madres rinde, luego de ser lavado con agua, secado y concentrado, un 15% adicional de un material amorfo idéntico por su perfil cromatográfico y espectros de 1H RMN al sólido anterior.

La 1-benzoil-3-(4-bromofenil)-imidazolidina (**16**) se obtuvo como un sólido blanco (96%) Pf 170-171 (metanol/agua). HRMS (ESI) Calculado para $C_{16}H_{16}BrN_2O$: 331,0446. Encontrado: 331,0445.

RMN (isómero mayoritario): 1H RMN, δ 7,58 (2H, sa), 7,47 (1H, sa), 7,46 (2H, sa), 7,36 (2H, sa), 6,54 (2H, sa), 4,97 (2H, sa), 3,86 (2H, sa), 3,48 (2H, sa). ^{13}C RMN δ 169,19, 145,05, 144,74, 135,42, 132,22, 130,60, 128,51, 127,27, 114,85, 63,57, 49,92, 47,57.

RMN (isómero minoritario): 1H RMN, δ 7,56 (2H, sa), 7,49 (1H, sa), 7,45 (2H, sa), 7,32 (2H, sa), 6,40 (2H, sa), 4,67 (2H, sa), 4,06 (2H, sa), 3,52 (2H, sa). ^{13}C RMN δ 168,82, 135,95, 132,21, 130,73, 128,61, 126,94, 114,83, 65,14, 47,23, 44,22. Las señales correspondientes a los C1' y C4' no fueron observadas.

1,2,3,4-Tetrahydroquinazolinas

La 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina fue preparada según la Ref. 37, obteniéndose con un rendimiento del 90%.

La **3-formil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina 17a** se preparó empleando la misma técnica que para **2g**.

3-Acil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas (17)

A una solución de 1,2,3,4-tetrahydroquinazolina en diclorometano (1,05 mmol, 0,1 M), enfriada a -10 °C, se agrega solución acuosa de NaOH (4%, 1 mL/mmol) y posteriormente 1 mmol del correspondiente anhídrido disuelto en diclorometano (5 mL/mmol) gota a gota. Luego de 1 hora, la agitación se continúa a temperatura ambiente hasta comprobar la desaparición del sustrato por CCD. Una vez finalizada, se agrega una solución acuosa de NaOH (10%, 5 mL), se agita y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía flash, utilizando mezclas de hexano y acetato de etilo (1:1→1:4) o bien diclorometano y acetato de etilo (100:0→85:15) como eluyentes.

Los compuestos **17** así obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los espectros de RMN se discute en el Capítulo 3.

3-Formil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17a)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (97%). HRMS (ESI) Calculado para $C_9H_{11}N_2O$: 163,0871. Encontrado: 163,0874.

3-Acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17b)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (80%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{10}H_{13}N_2O$: 177,1028. Encontrado: 177,1024.

3-Propionil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17c)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (97%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{11}H_{15}N_2O$: 191,1184. Encontrado: 191,1184.

3-Isobutiril-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17d)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (96%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{17}N_2O$: 205,1341. Encontrado: 205,1337.

3-Pivaloíl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17e)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (95%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O$: 219,1497. Encontrado: 219,1496.

3-Benzoíl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17f)

Este compuesto se obtuvo como un aceite blanco (89%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{15}H_{15}N_2O$: 239,1184. Encontrado: 239,1188.

La **2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (20)** se preparó mediante la técnica descrita en la Ref. 37 y se recristalizó de isopropanol con un rendimiento del 81%. Las propiedades físicas y espectroscópicas fueron coincidentes con las previamente reportadas.

3-Acetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (21)

A una solución de **20** en diclorometano (1 mmol, 0,1 M) enfriada a 0 °C se agregaron trietilamina (0,5 mL) y anhídrido acético (0,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición del precursor. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash empleando mezclas de hexano y acetato de etilo (7:3→1:1) como eluyentes. El compuesto **21** se obtuvo con un rendimiento del 89% y fue caracterizado por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los espectros de RMN se discute en el Capítulo 3.

2-(4-Nitrofenil)-3-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (21)

Este compuesto se obtuvo como un aceite anaranjado (89%). HRMS (ESI) Calculado para C₁₆H₁₆N₃O₃ : 298,1192. Encontrado: 298,1193.

1-Alquil-3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolininas (22)

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante, septum y agitador magnético, se colocan el yoduro de potasio (1 mmol), el carbonato de cesio (2 mmoles) y una solución de la amida **17** (1 mmol) en dimetoxietano y dimetilformamida (4:1, 5 mL). La mezcla se agita y calienta a 95 °C agregando del derivado halogenado (2 mmoles) disuelto en 1 mL de dimetilformamida en pequeñas porciones y a lo largo de dos horas. Finalizado el agregado se constata cromatográficamente la desaparición del sustrato y la reacción se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con agua, se trata con NaOH al 10% y se extrae con tres porciones de 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con agua, secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. Los compuestos se purifican por cromatografía flash empleando mezclas de diclorometano y metanol (100:0→99:1) como eluyentes.

Los compuestos **22** así obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los espectros de RMN se discute en el Capítulo 3.

1-Bencil-3-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina (22a)

Este compuesto se obtuvo como un aceite amarillento (72%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{17}H_{19}N_2O$: 267,1497. Encontrado: 267,1500.

1-Etil-3-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (22b)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (80%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{12}H_{17}N_2O$: 205,1341. Encontrado: 205,1337.

1-Propil-3-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (22c)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (67%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{13}H_{19}N_2O$: 219,1497. Encontrado: 219,1493.

***N*-acil-1,3-oxazinanos**

Para la preparación del 1,3-oxazinano⁴⁸ se trató una solución de 3-aminopropanol (10 mmol) en metanol (40 mL) con 8,6 mL de una solución de formaldehído acuoso en metanol (10%v/v). Luego de 24 horas, se evaporó el metanol y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaOH al 4% y agua, se secó y concentró a presión reducida, obteniéndose con un rendimiento de 75%. El compuesto obtenido presentó características iguales al descrito en la bibliografía. ¹H RMN: δ 4,39 (2 H, s), 3,84 (2H, t, J=5,4), 3,73 (1H, s, int.) 2,99 (2H, t, J=5,6), 1,61-1,63 (2H, m). ¹³C RMN δ 82,99, 68,08, 47,76, 22,40.

3-Acil-1,3-oxazinanos (23)

A una solución del 1,3-oxazinano en diclorometano (2 mmol, 0,1M) enfriada a 0 °C se agrega el correspondiente anhídrido (2 mmol) disuelto en 5 mL de diclorometano. Luego de media hora, se retira el baño refrigerante y se agita a temperatura ambiente hasta que no se evidencien cambios por CCD (Alúmina, diclorometano). Se agrega NaOH al 4% y se agita por 10 minutos, luego de lo cual se decanta la fase orgánica y la fase acuosa alcalina se extrae con 10 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con agua, se secan sobre Na₂SO₄ (anhidro), filtran y concentran al vacío. Los compuestos se purifican por cromatografía en columna sobre alúmina neutra empleando una mezcla de éter etílico y trietilamina (100:1) como eluyente.

Los compuestos **23** así obtenidos fueron caracterizados por espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación de los espectros de RMN se discute en el Capítulo 3.

3-Acetil-1,3-oxazinano (23a)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (70%). HRMS (ESI) Calculado para C₆H₁₂NO₂: 130,0868. Encontrado: 130,0864.

3-Isobutiril-1,3-oxazinano (23b)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (46%). HRMS (ESI) Calculado para $C_8H_{16}NO_2$: 158,1181. Encontrado: 158,1184.

3-Pivaloíl-1,3-oxazinano (23c)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (26%). HRMS (ESI) Calculado para $C_9H_{18}NO_2$: 172,1338. Encontrado: 172,1341.

3-Benzoil-1,3-oxazinano (23d)

Este compuesto se obtuvo como un aceite (77%). HRMS (ESI) Calculado para $C_{11}H_{14}NO_2$: 192,1025. Encontrado: 192,1021.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) A. Göblyös, L. Lázár, F. Fülöp, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1011. b) L. Lázár, A. Göblyös, F. Evanics, G. Bernáth, F. Fülöp, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 13639. c) L. Lázár, F. Fülöp, *European Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 16, 3025.
- 2) Bisceglia, J.A.; García, M.B.; Massa, R.; Magri, M.L.; Zani, M.; Gutkind, G.O.; Orelli, L. R., *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 85.
- 3) Orelli, L. R.; Niemevz, F.; García, M. B.; Perillo, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 105, y referencias allí citadas. Hedrera, M. H.; Perillo, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1431.
- 4) R.N. Salvatore, C.H. Yoon, K.W. Jung, *Tetrahedron*, **2001**, 57 (37), 7785.
- 5) L. R. Orelli. Tesis Doctoral, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, 1999.
- 6) Jung, S. H.; Ahn, J. H.; Park, S. K.; Choi, J.-K. *Bull. Korean Soc.Chem.* **2002**, 23, 149; b) Hosseini-Sarvari, M.; Sharghi, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6652; c) Hill, D. R.; Hsiao, Ch.-N.; Kurukulasuriya, R.; Wittenberger, S. *J. Org. Lett.* **2002**, 4, 111;
- 7) Kang, Y.-J.; Chung, H.-A.; Kim, J.-J.; Kim, J.-J.; Yoon, Y.-J. *Synthesis* **2002**, 733; b) Naik, S.; Bhattacharjya, G.; Talukdar, B.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 6, 1254; c) Movassaghi, M.; Schmidt, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2453.
- 8) L.R. Orelli, M.B. García, F. Niemevz y I.A. Perillo, *Synth. Commun.*, **1999**, 29 (11), 1819.
- 9) L.R. Orelli, M.B. García, I.A Perillo, *Heterocycles*, **2000**, 53, 2437.
- 10) Perillo, S. Lamdan, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1973, 10 (6), 915.
- 11) A. Devos, J. Remion, A.M. Frisque-Hesbain, A. Colens y L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 24, 1180.

- 12) Olah, G. A., Vankar, Y. D., Arvanaghi, M. and Sommer, J., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 614.
- 13) S.H. Jung, J.H. Ahn, S.K. Park y J.K. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23 (1), 149 y referencias allí citadas. b) B.P. Bandgar, S.N. Kinkar, S.S.Chobe, G.G. Mandawad, O.S.Yemul y B.S.Dawane, *Archives of Applied Science Research*, **2011**, 3 (3), 246.
- 14) T.H. Fife, J.E.C. Hutchins y A.M. Pellino, *Journal of the American Chemical Society*, **1978**, 100 (20), 6455.
- 15) A. Perillo, M. B. García, J. A. Bisceglia and L. R. Orelli, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 655.
- 16) P. Lidström, J. Tierney, B. Whatey y J. Westman, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225.
- 17) M.A. Surati, S. Jauhari, K.R. Desai, *Archives of Applied Science Research*, **2012**, 4 (1), 645.
- 18) Václav Jurčík y René Wilhelm, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3205.
- 19) Baeyer y V. Drewsen, *Ber.* **1882**, 15, 2856.
- 20) P.T.Anastas, y J.C. Warner, Oxford University Press: New York, 1998, p. 30.
- 21) Chanda y V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 725.
- 22) D. Dallinger y C.O. Kappe, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563.
- 23) H.C. Kolb, M. G. Finn y K. Barry Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- 24) M.M. Sprung, *Chem. Rev.*, **1940**, 26 (3), 297.
- 25) Pourjavadi, B.F. Mirjalili, *J. Chem. Res. (S)* **1999**, 562.
- 26) C.L. Perrin, O. Nuñez, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 522.
- 27) Moodie, R. B.; Moustras, M. Z.; Read, G.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc., PT2* **1997**, 169.
- 28) N.P. Link, J.E. Díaz y L.R. Orelli, *Synlett*, **2009**, 5, 751.

- 29) M.B. Smith, J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6th ed.), New York: Wiley-Interscience, **2007**.
- 30) R.N. Salvatore, A.S. Nagle, S.E. Schmidt y K.W. Jung, *Org. Lett.*, **1999**, *1* (12), 1893. b) R.N. Salvatore, S.E. Schmidt, S.I. Shin, A.S. Nagle, J.H. Worrell y K.W. Jung, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 9705.
- 31) C. Galli, G. Illuminati, L. Mandolini y P. Tamborra. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (8), 2591.
- 32) C. Galli y L. Mandolini, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3117.
- 33) S.H. Jung, J.H. Ahn, S.K. Park, J.K- Choi, *Bull. Korean Soc. Chem.* **2002**, *23*, 149; b) M. Hosseini-Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6652; c) D.R. Hill, C.N. Hsiao, R. Kurukulasuriya, S.J. Wittenberger, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 111; d) Y.J. Kang, H.A. Chung, J.J. Kim, Y.J. Yoon, *Synthesis* **2002**, 733; e) S. Naik, G. Bhattacharjya, B. Talukdar, B.K. Patel, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *6*, 1254; f) M. Movassaghi, M. Schmidt, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2453.
- 34) Salerno, I. Perillo, M.V. Corona, M.C. Caterina, *Heterocycles*, **2009**, *78* (3), 771.
- 35) Hartinez, J.; Laur, J. *Synthesis*, **1982**, 979. b) R.A. Raphael, *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4587. c) T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (2nd edition) J. Wiley & Sons, **1991**.
- 36) J.E. Díaz. Tesis Doctoral. Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.
- 37) J. Sinkkonen, K.N. Zelenin, A.A. Potapov, I.V. Lagoda, V.V. Alekseyev y K. Pihlaja, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1939.
- 38) M.B. García, R.A. Torres y L.R. Orelli, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 4857.
- 39) C.G. Swain, C.B. Scott, *J. Am. Chem. Soc.*; **1953**; *75* (1); 141.
- 40) R. Salas-Coronado, S.A. Sánchez-Ruiz, J.C. Gálvez-Ruiz y A. Flores-Parra, *Heterocycles*, **2003**; *60* (5), 1111.

- 41) W.L.F. Armarego y C.L.L. Chai. Purification o Laboratory chemicals. 6^a Ed. Elsevier, 2009.
- 42) C.D. Haffner, S.A. Thomson, Y. Guo, L.T. Schaller, S. Boggs, S. Dickerson, J. Gobel, D. Gillie, J.P. Condreay, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20 (23), 6983.
- 43) L.R. Orelli, F. Niemevz, M.B. García, I.A. Perillo, *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 19, 1818.
- 44) M.A. Ramírez, M.V. Corona, M.M. Blanco, I.A. Perillo, W. Porcal y A. Salerno, *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 5000.
- 45) Hedrera, M. H.; Perillo, I. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1431.
- 46) M.B. García, R.A. Torres y L.R. Orelli, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 4857.
- 47) K. Wuensch, H. Dettmann, S. Schoenberg, *Chemische Berichte*, **1969**, 102 (11), 3891.
- 48) E.D. Bergmann, A. Kaluszyner, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas et de la Belgique*, **1959**, 78, 315.

Capítulo 3

Estudio del equilibrio E/Z de amidas derivadas de aminaes cíclicos

*Estudio espectroscópico y teórico del equilibrio E/Z en los compuestos
sintetizados.*

PRIMERA PARTE:**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS Y DE LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO EN LAS AMIDAS DE AMINALES CÍCLICOS SINTETIZADOS. ASPECTO ESTÁTICO.****1. Introducción**

Como se mencionó anteriormente, las amidas *N,N*-disustituidas presentan, cuando los *N*-sustituyentes son distintos, el fenómeno de isomería *E/Z* debido a restricción a la libre rotación en torno al enlace N-CO impuesta por la conjugación entre el átomo de nitrógeno y el carbonilo. La interconversión entre ambas formas rotaméricas planas y conjugadas, se produce a través de una estructura de transición donde los sustituyentes sobre el nitrógeno y el carbono amídico son no coplanares.

En la Figura 1 se muestra un diagrama energético idealizado para este proceso. La coordenada de reacción es el ángulo diedro definido por los grupos R₁, N, C y O ($d(R_1, N, C, O)$). La energía del sistema es mínima para los rotámeros (Rot1 y Rot 2) y máxima para la estructura de transición (ET), no conjugada.

La existencia de este fenómeno se verificó en todas las familias de compuestos discutidos en el Capítulo 2. Esto fue posible debido a que la velocidad de rotación en torno al enlace N-CO es lo suficientemente lenta como para que estos compuestos generen dos juegos de señales en sus espectros de RMN.

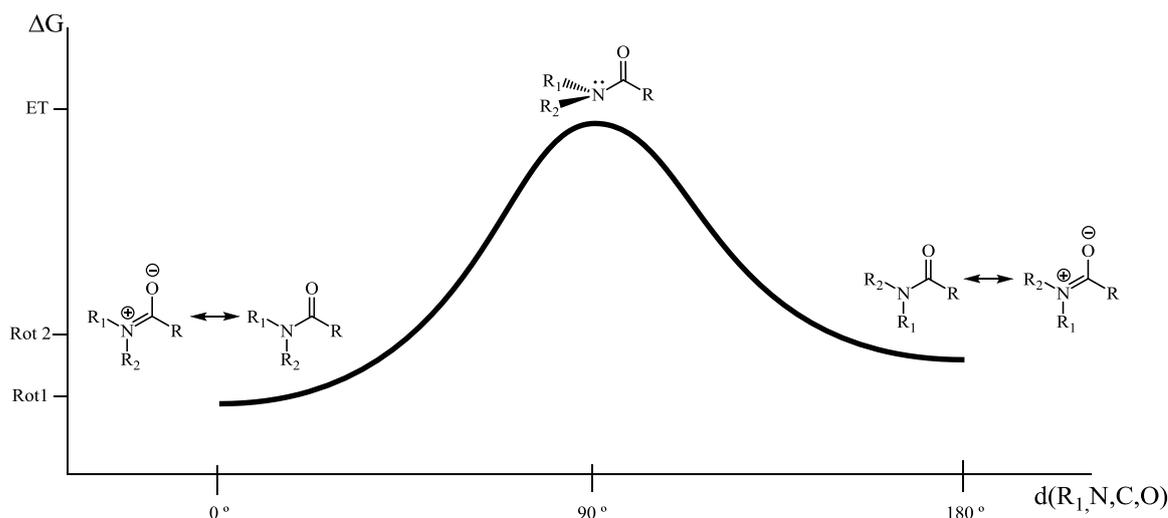


Figura 1

El estudio estereoquímico del proceso de interconversión entre los rotámeros de los compuestos **1,8,17** y **23** se llevó a cabo empleando espectroscopía de RMN y métodos teóricos.

Para cada familia de compuestos, se realizó en primer término la caracterización espectroscópica diferencial de ambos estereoisómeros. A partir de la misma se determinaron los porcentajes relativos de cada rotámero en el equilibrio a temperatura ambiente, y se analizaron cualitativamente los factores estructurales que influyen la distribución de ambas especies (aspecto estático del fenómeno). Se realizó asimismo el estudio teórico de algunos términos significativos de cada grupo de compuestos empleando métodos DFT. Algunos parámetros geométricos relevantes de las estructuras así obtenidas mostraron correlación con los datos experimentales, permitiendo racionalizar en algunos casos las tendencias previamente identificadas.

En último término, se realizó el estudio de las barreras de isomerización (aspecto dinámico del fenómeno) de algunos términos representativos de las distintas familias de compuestos, empleando RMN dinámico y métodos teóricos.

2. Equilibrio E/Z en 1-acil-3-arilhexahidropirimidinas

Características espectroscópicas

La Figura 2 2 muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto **1a** en cloroformo deuterado. En el mismo pueden observarse dos juegos de señales con distinta intensidad relativa, correspondientes a los rotámeros E/Z.

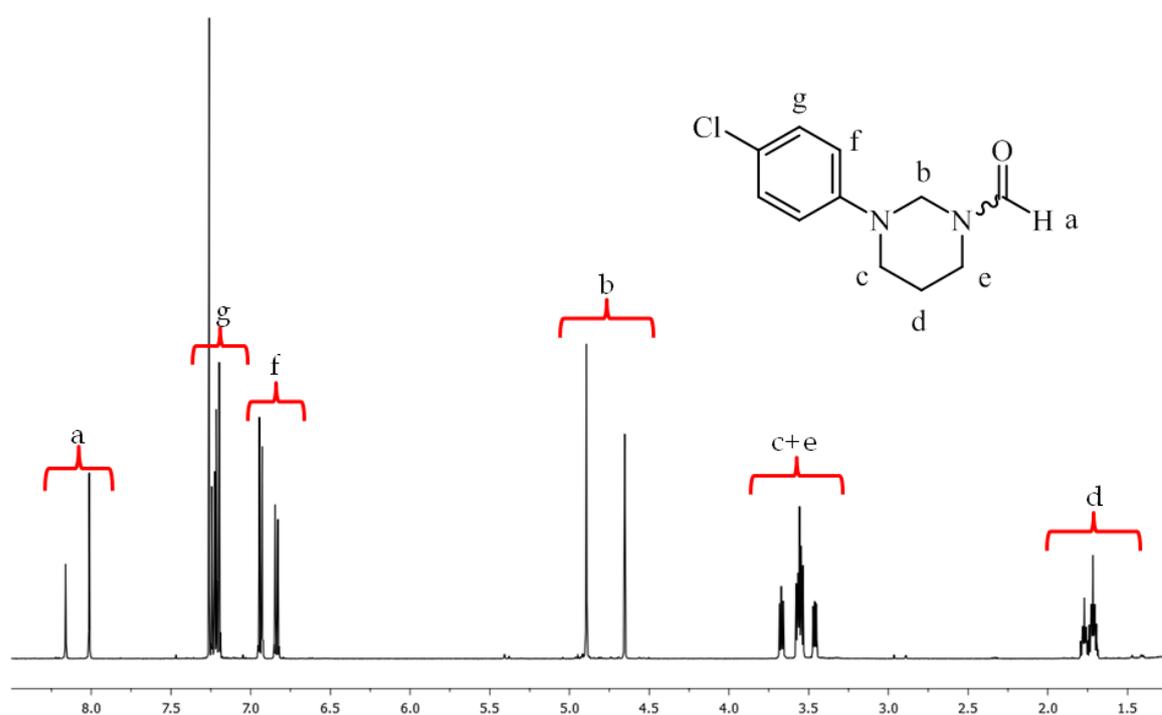


Figura 2

La multiplicidad de las señales de la porción trimetilénica indicaba que la inversión del anillo heterocíclico es un proceso rápido a temperatura ambiente, lo que resulta en el promedio dinámico de ambos hidrógenos en cada grupo metileno. Esto está de acuerdo con datos previos sobre *N*-alquil-*N'*-arilhexahidropirimidinas,¹ y sobre *N,N'*-dimetilhexahidropirimidina.² En la Figura 3 3 se compara una ampliación de dicha porción trimetilénica con la correspondiente a la 1-metil-2-(4-nitrofenil)-3-(4-clorofenil) hexahidropirimidina.¹ En este último compuesto el grupo

4-nitrofenilo en posición 2 funciona como fijador de la conformación, por lo que se observan señales correspondientes a hidrógenos axiales y ecuatoriales y un patrón de acoplamientos consecuentemente más complejo.

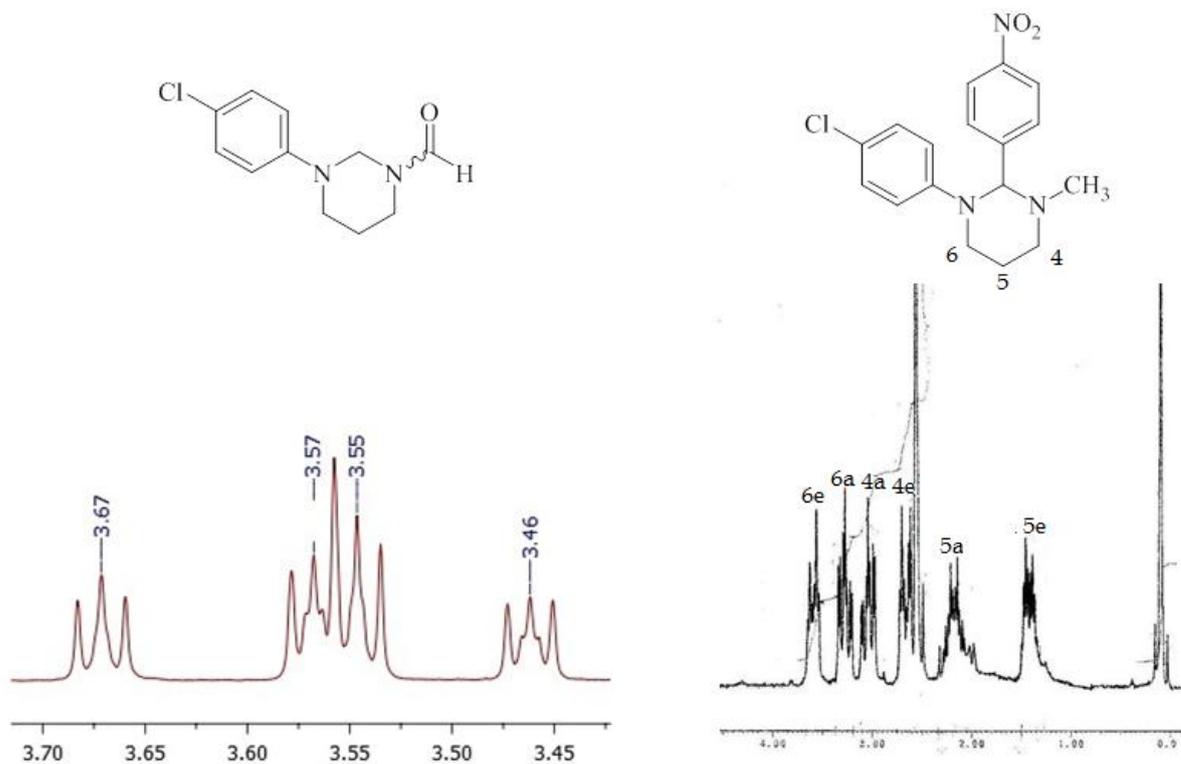


Figura 3

Como muchos otros compuestos, las amidas muestran el llamado efecto ASIS (anisotropic solvent induced shifts).³ El efecto ASIS puede definirse como la variación en el desplazamiento químico de una señal de RMN al cambiar de un solvente isotrópico a uno anisotrópico. En el caso particular de las amidas, si bien todas las señales se desplazan a frecuencias menores al pasar de CDCl_3 a C_6D_6 , las señales de los grupos *N*-alquilo *trans* con respecto al oxígeno carbonílico experimentan un desplazamiento paramagnético ($\Delta\delta$) mayor que los sustituyentes *cis*.⁴ Este fenómeno fue racionalizado por Hatton y Richards mediante un modelo que propone la existencia de una interacción específica entre los electrones π del benceno y el nitrógeno amídico (Figura 4).⁵ El modelo sugiere que el átomo de nitrógeno (con una diferencial de carga positiva) es atraído por la nube π del benceno, en tanto que

el átomo de oxígeno (con una diferencial de carga negativa) se aleja del mismo. En esta disposición del complejo amida-benceno, ambos *N*-sustituyentes quedan ubicados en la zona diamagnética de la corriente anular del benceno, pero el sustituyente *trans* con respecto al oxígeno, al quedar más cerca del centro del anillo, experimenta una protección mayor que el sustituyente *cis*.

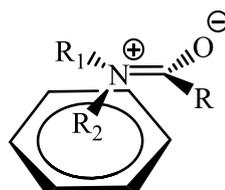


Figura 4ⁱ

Este efecto puede utilizarse como herramienta diagnóstica para la asignación diferencial de *N*-sustituyentes *cis* y *trans*, resultando un criterio más confiable que la asignación en base a desplazamientos químicos de compuestos modelo.⁶ En la Figura 5 puede verse cómo se modifica el espectro de **1a** al cambiar el solvente por benceno-*d*₆. En primer lugar, resultó evidente el corrimiento de todas las señales hacia campos más altos. Pero al observar las señales correspondientes al metileno 2 del sistema heterocíclico, pudo evidenciarse que la señal menos intensa (marcada con un asterisco azul) sufre un mayor desplazamiento paramagnético ($\Delta\delta = -0,83$ ppm) que la de mayor intensidad (marcada con asterisco rojo, $\Delta\delta = -0,33$ ppm).

La aplicación del criterio ASIS indicaba, entonces, que la señal que experimenta el mayor desplazamiento debía corresponder al metileno 2 en posición *trans* con respecto al oxígeno amídico. De esto se pudo deducir que al rotámero mayoritario para el compuesto **1a** le corresponde la configuración *Z*.

ⁱ Adaptado de Ref. 4

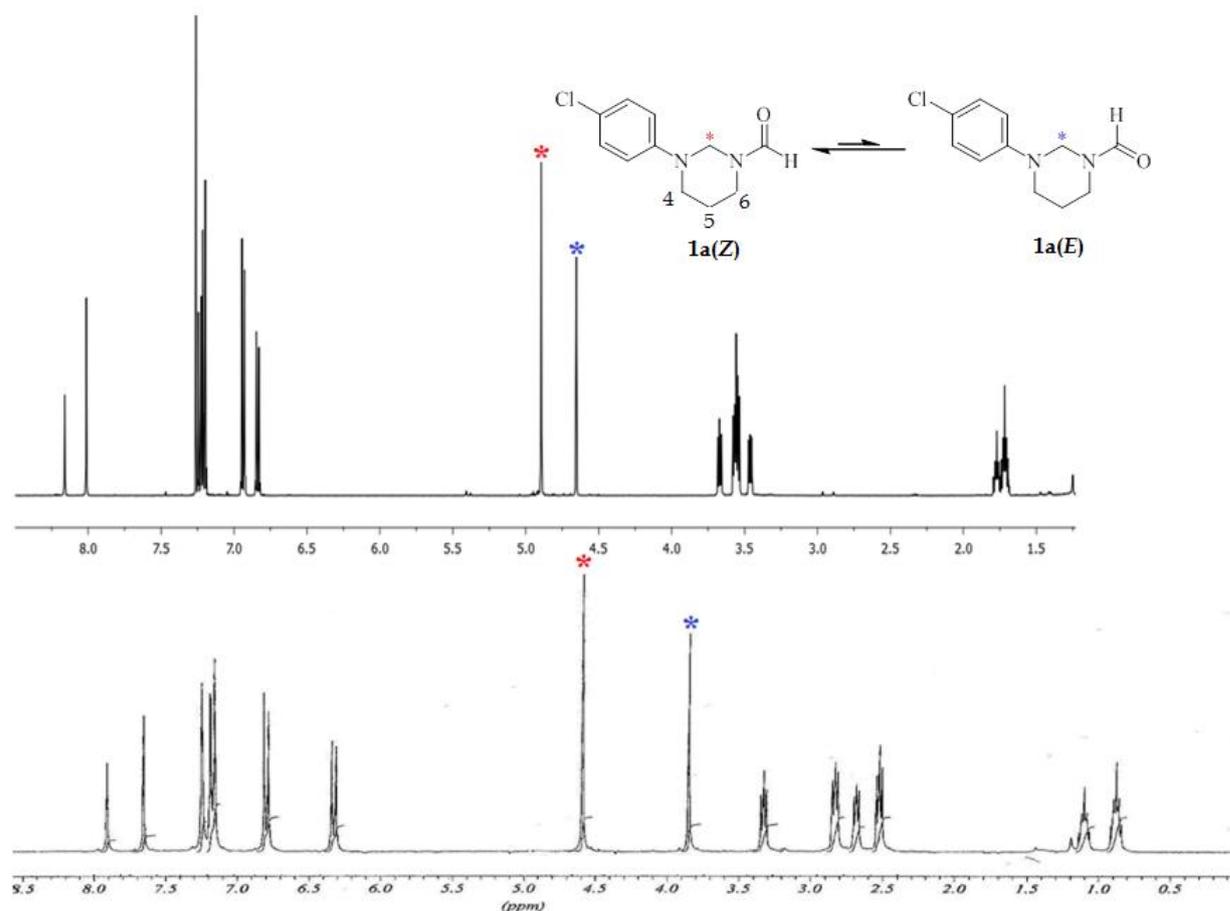


Figura 5

Las señales correspondientes a las posiciones 4 y 6 del diastereoisómero mayoritario se superponen parcialmente en el espectro realizado en CDCl_3 . La señal más desprotegida ($\delta=3.57$ ppm) se atribuyó tentativamente al metileno 6. Esta resonancia experimenta un corrimiento diamagnético mayor en C_6D_6 que el triplete correspondiente a la especie minoritaria ($\Delta\delta= -0.73$ y -0.37 ppm, respectivamente), y fue asignado como el *N*-metileno *trans* al oxígeno. Las señales restantes fueron atribuidas a las especies mayoritaria y minoritaria sobre la base de su integración relativa. Esta asignación tentativa fue confirmada en el espectro NOESY de **1a** en donde pudo observarse la correlación entre la señal mayoritaria del H del grupo formilo ($\delta=8.04$ ppm) y la señal mayoritaria de los H en posición 6 ($\delta=3.57$ ppm), y entre la señal minoritaria del H del grupo formilo ($\delta=8.19$ ppm) y la señal minoritaria de los H en posición 2 ($\delta=4.68$ ppm). La correlación entre el H del formilo y las

posición 2' no pudo utilizarse de manera concluyente, ya que se ven señales para ambas especies, aunque difieren en intensidad. Esta información se resume en la Figura 6. Estos datos permitieron se confirmar las asignaciones tentativas de las posiciones 4 y 6 de ambas especies.

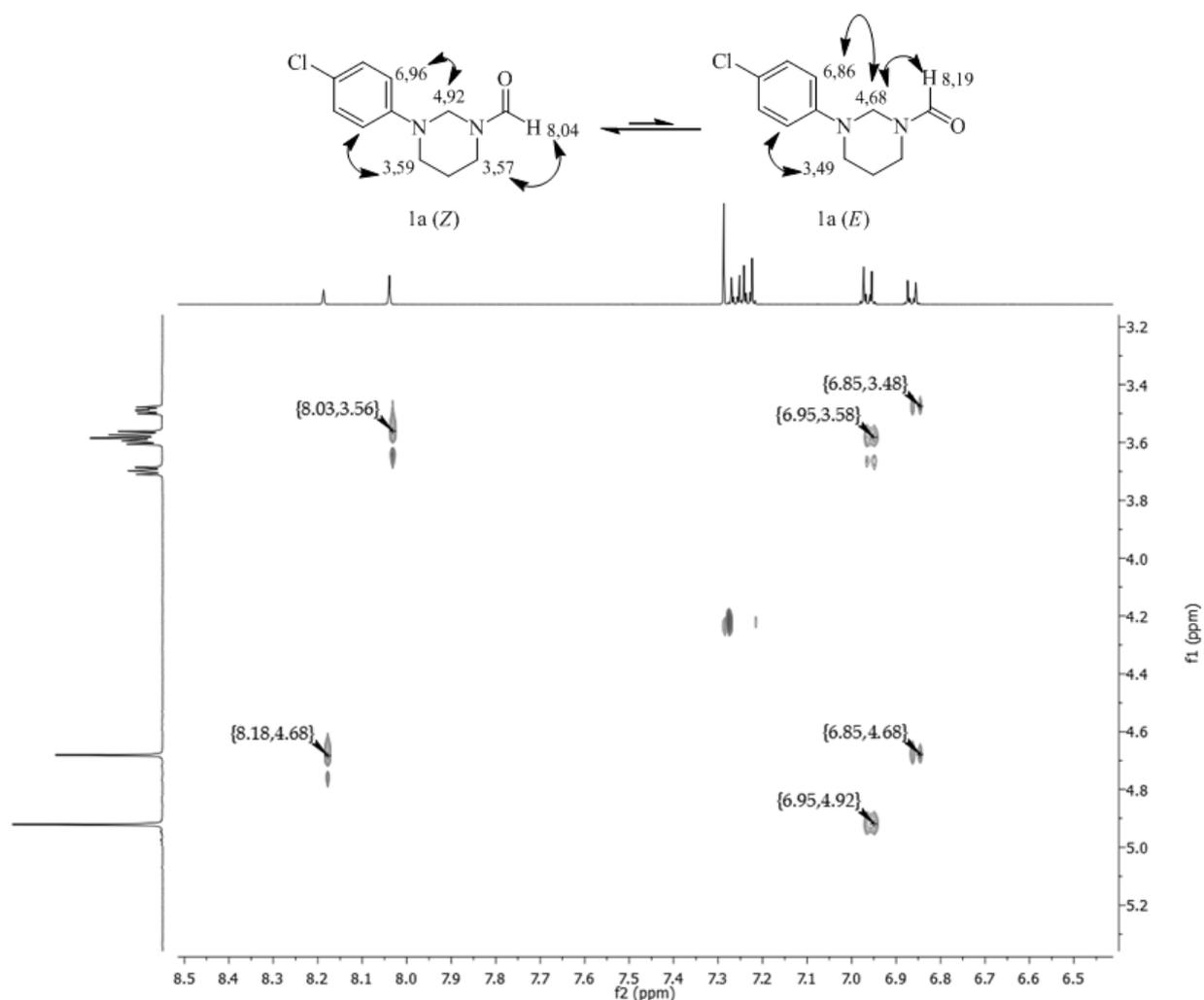


Figura 6

El espectro de ^{13}C -RMN de **1a** también muestra señales separadas para ambos rotámeros en torno al enlace (O)C-N. (Figura 7)

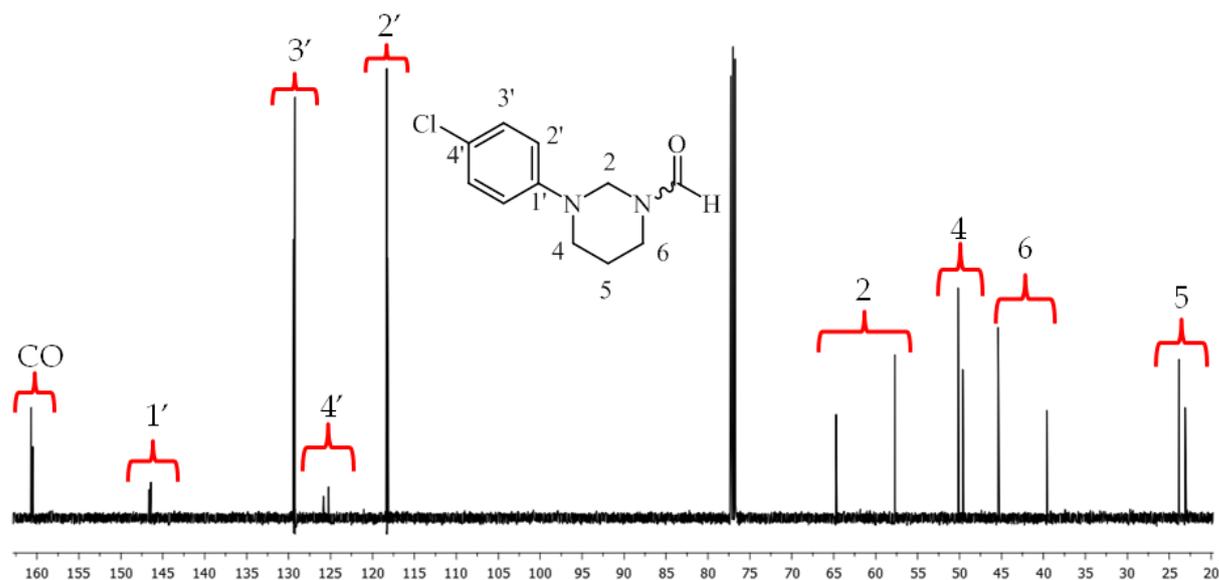


Figura 7

Al igual que en los espectros de ^1H RMN, las señales de las posiciones 2 y 6 son las que más difieren entre ambos rotámeros. La asignación diferencial inambigua de ambas especies se realizó por análisis de las señales observadas en los espectros de correlación heteronuclear HSQC y HMBC.

Los carbonos correspondientes a las posiciones 2, 4, 5, 6, 2', 3' y al carbonilo se asignaron a la especie mayoritaria y minoritaria según las correlaciones presentes en el espectro HSQC (Figura 8). En todos los casos se halló una coincidencia casi cuantitativa entre las integrales de las líneas espectrales del ^{13}C RMN y su correspondencia al isómero mayoritario y minoritario.

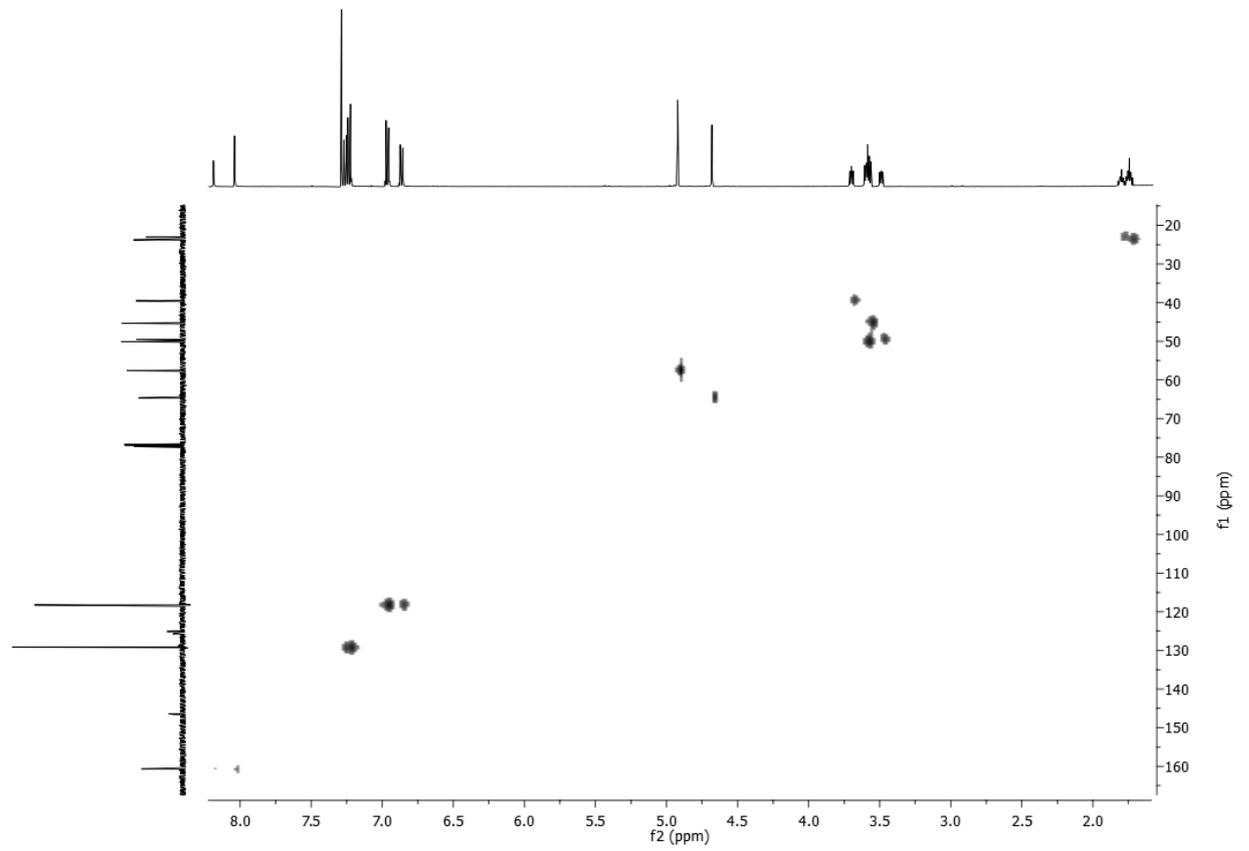


Figura 8

El espectro HBMC de **1a** (Figura 9) mostró una correlación entre la señal más protegida del carbono 1' ($\delta=146,44$ ppm) y la señal más desprotegida correspondiente a los hidrógenos de la posición 2 ($\delta=4,92$ ppm), por lo que fue asignada al isómero mayoritario. De manera similar, la señal más protegida del carbono 4' ($\delta=125,26$ ppm) correlacionó con la más desprotegida de los hidrógenos 2' ($\delta=6,96$ ppm), por lo que se asignó al isómero mayoritario.

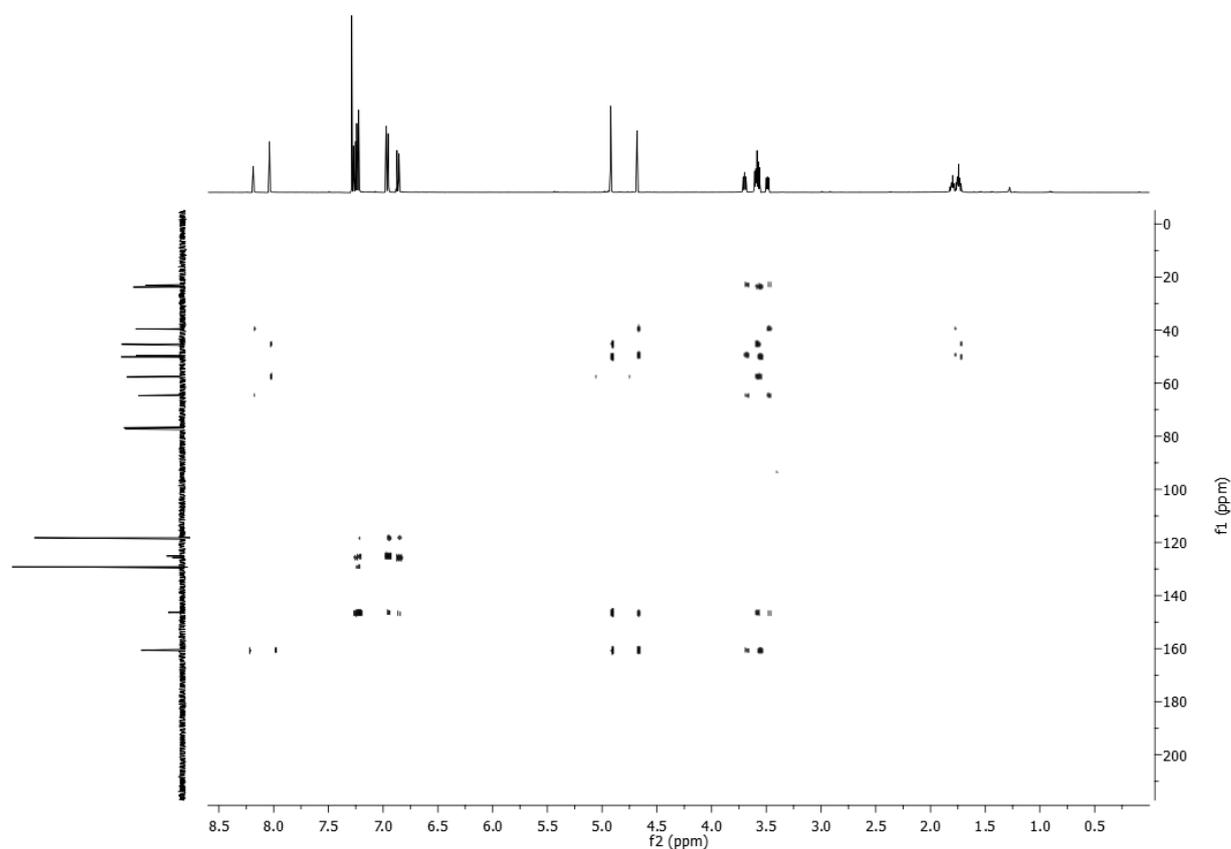


Figura 9

Las señales de ^1H y ^{13}C RMN de las formamidas **1g,l** fueron asignadas por analogía y la configuración de los rotámeros confirmada por NOESY. En ambos casos, se observó una moderada preferencia por el isómero Z.

Para evaluar la influencia del sustituyente R del grupo amida sobre las características espectroscópicas y porcentajes relativos de rotámeros *E/Z* en los compuestos **1**, se analizaron los espectros de la serie de 1-acil-3-(4-clorofenil)hexahidropirimidinas **1b-d,f**. Todos los espectros ^1H RMN de los compuestos **1b-d** muestran dos juegos de señales con distintas intensidades relativas.

Las resonancias de los *N*-metilenos amídicos (posiciones 2 y 6) de **1b** fueron asignadas, como en el caso anterior, sobre la base de su $\Delta\delta$ (Tabla 1).

Tabla 1: Empleo del criterio ASIS para la asignación de los rotámeros E/Z del compuesto **1b**

	N-CH ₂ -NCOCH ₃		CH ₃ CON-CH ₂ -C	
	Mayoritario	Minoritario	Mayoritario	Minoritario
δ CDCl ₃ (ppm)	4,96	4,73	3,61	3,71
δ C ₆ D ₆ (ppm)	4,79	4,07	2,86	3,51
$\Delta\delta$ (ppm)	0,17	0,66	0,75	0,20

Las señales restantes se atribuyeron a las especies mayoritaria y minoritaria en base a sus integraciones relativas. La asignación se confirmó por análisis de las correlaciones presentes en el espectro NOESY del compuesto **1b**, que se resumen en la Figura 10. Los espectros ¹H RMN de los compuestos **1c,d** son similares a los de **1b**, y fueron asignados por analogía. La asignación diferencial se confirmó por NOESY para los compuestos **1c,d**. La asignación diferencial de las señales de ¹³C RMN de ambos rotámeros para los compuestos **1b-d** se realizó del mismo modo que para el compuesto **1a**, considerando las correlaciones presentes en los correspondientes espectros HSQC y HMBC. Las acetamidas **1h-j,o** fueron asignadas por analogía con **1b**.

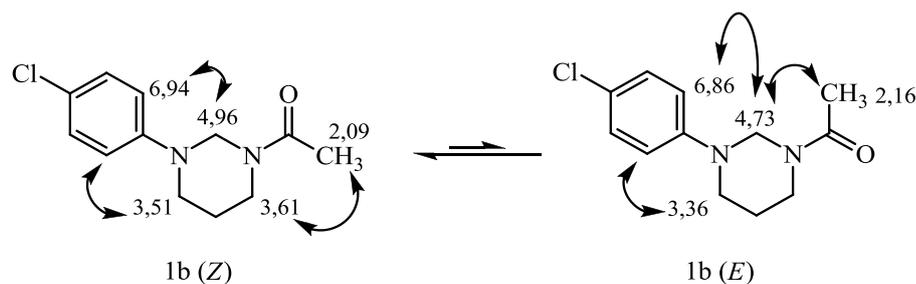


Figura 10

A diferencia de los ejemplos anteriores, en los espectros ^1H y ^{13}C RMN de la benzamida **1f** las señales muestran un significativo ensanchamiento, indicativo de una barrera de interconversión *E/Z* relativamente más baja. Este rasgo fue observado previamente en otras benzamidas, que presentan barreras de interconversión entre 5-10 kJ/mol más bajas que las correspondientes acetamidas.⁷ La disminución de la barrera rotacional es atribuible a la conjugación cruzada entre el grupo amida y el resto arilo conjugado, a la que ya se hizo referencia en el Capítulo 2 (Cfr. Capítulo 2, Figura 6). La contribución de estructuras con doble enlace parcial (O)C-Ar disminuye el carácter parcial de doble ligadura del enlace (O)C-N y, por lo tanto, la barrera rotacional para el mismo.⁸ El ensanchamiento de las líneas espectrales hizo que la asignación diferencial no resultase posible para las posiciones 4 y 6 del anillo heterocíclico. El espectro de ^{13}C RMN presentó el mismo fenómeno, observándose una señal ancha única en muchos casos y desaparición de la señal en otros. Este último problema pudo resolverse, en algunos casos, analizando las correlaciones observadas en el espectro HMBC, mientras que el carbonilo de la especie minoritario no se detectó. La benzamida **1f** se asignó por analogía con el espectro a baja temperatura del compuesto **1q** (véase más abajo).

Como se discutirá más adelante, el ensanchamiento de las señales correspondientes a especies en intercambio es indicativo de que la velocidad de intercambio (en s^{-1}) es comparable a la diferencia de las frecuencias de resonancia entre ambas especies.

En todos los casos antes mencionados, el diastereoisómero *Z* es la especie predominante. Sorprendentemente, esta preferencia se revierte en el compuesto **1j**, que posee un resto *N*-arilo *orto* sustituido. Aplicando el criterio ASIS para este compuesto, los singletes a 4,59 (mayoritario) y 4,86 (minoritario) ppm fueron asignados como *trans* y *cis* con respecto al oxígeno carbonílico ($\Delta\delta = -0,58$ y $-0,11$ ppm, respectivamente). Las señales centradas a 3,73 y 3,66 ppm, correspondientes a la posición 6, se atribuyeron a los *N*-metilenos *cis* y *trans* ($\Delta\delta = -0,22$ y $-0,62$ ppm, respectivamente). Las restantes resonancias fueron asignadas a los rotámeros mayoritario y minoritario según su integración relativa. La asignación fue

confirmada en el correspondiente espectro NOESY, cuyas principales correlaciones se muestran en la Figura 11.

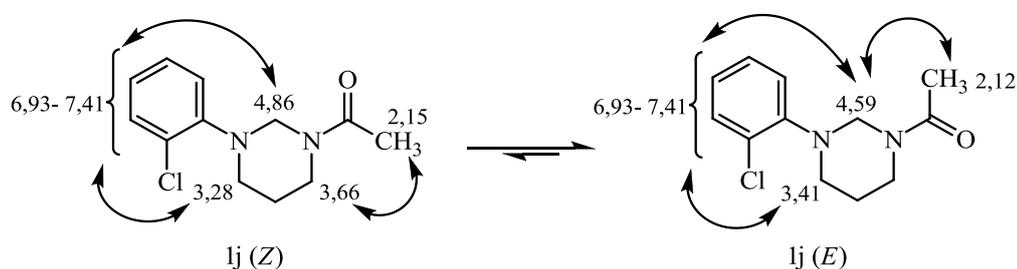


Figura 11

La reversión en la preferencia por el isómero *Z* se vio más acentuada en la acetamida **1p**, probablemente debido al mayor impedimento estérico en el anillo aromático. La asignación de **1p** se realizó por analogía con **1j**.

En las Tablas 2 y 4 se muestra la asignación completa de los espectros ^1H y ^{13}C -RMN de los compuestos **1** en deuterocloroformo. En la Tabla 3 se muestra la asignación de los espectros ^1H RMN en C_6D_6 de compuestos **1** seleccionados.

El análisis de los datos en la Tabla 2 confirma la necesidad de realizar la asignación de los rotámeros *E/Z* mediante el análisis del ASIS o empleando NOESY para este tipo de compuestos. Puede observarse, por ejemplo, que los desplazamientos químicos de las señales de los hidrógenos de la posición 2 son siempre mayores para el rotámero *Z* que para el *E*. Esto está de acuerdo con los datos existentes para los grupos metilenos de la *N,N*-dietilformamida- d_6 ,⁹ que indican que los *N*-metilenos *cis* al grupo carbonilo resuenan a campos más bajos.

Por otra parte, los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la posición 6 del rotámero *E* son mayores a los del rotámero *Z* cuando el sustituyente en el resto arilo es un grupo atractor de electrones (a excepción de la isobutiramida **1m**), pero esta tendencia se invierte para aquellos derivados en que el resto arilo posee sustituyentes electrodonadores (excepto por la benzamida **1q**).

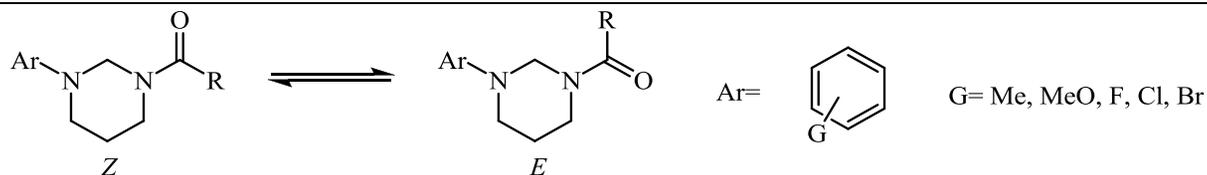
Incluso puede observarse que si bien los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la posición 6 suelen ser mayores que los de la posición 4, esta tendencia se invierte para la pivalamida **1t**.

Todo esto está de acuerdo con que la distribución de la anisotropía de la susceptibilidad magnética en torno al grupo amida en amidas cíclicas es lo suficientemente compleja como para no poder ser adecuadamente descritas como *cis* o *trans*, que sólo contempla aquellos átomos ubicados en el plano R-N-C-O.

Tabla 2: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1**

Ar= G= Me, MeO, F, Cl, Br

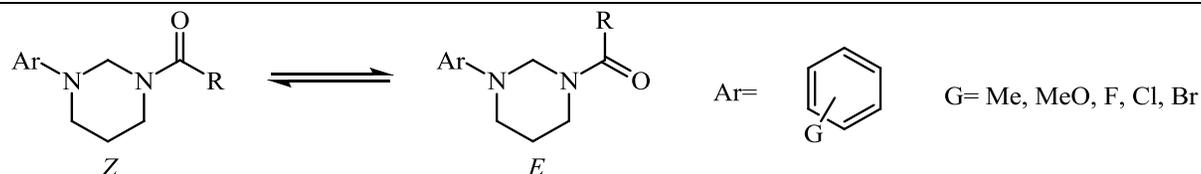
Comp. 1	2	6	4	5	Aromáticos	R	G
a (Z)	4,92 (s)	3,57 (t, 5,8)	3,59 (t, 5,8)	1,72-1,76 (m)	2', 6': 6,96 (d, 9,0); 3', 5': 7,23 (d, 9,0)	8,04 (s)	-
a (E)	4,68 (s)	3,70 (t, 5,5)	3,49 (t, 5,6)	1,77-1,82 (m)	2', 6': 6,86 (d, 9,0); 3', 5': 7,26 (d, 9,0)	8,19 (s)	-
b (Z)	4,96 (s)	3,61 (t, 5,7)	3,51 (t, 5,5)	1,70-1,75 (m)	2', 6': 6,94 (d, 8,9); 3', 5': 7,18 (d, 8,9)	2,09 (s)	-
b (E)	4,73 (s)	3,71 (t, 5,8)	3,36 (t, 5,6)	1,76-1,81 (m)	2', 6': 6,86 (d, 8,8); 3', 5': 7,24 (d, 8,8)	2,16 (s)	-
c (Z)	4,96 (s)	3,60 (t, 5,7)	3,49 (t, 5,5)	1,69-1,74 (m)	2', 6': 6,93 (d, 8,9); 3', 5': 7,18 (d, 8,9)	2,32 (q, 7,4) 1,13 (t, 7,4)	-
c (E)	4,71 (s)	3,70 (t, 5,8)	3,37 (t, 5,5)	1,69-1,74 (m)	2', 6': 6,86 (d, 8,8); 3', 5': 7,23 (d, 8,8)	2,41 (q, 7,4) 1,13 (t, 7,4)	-
d (Z)	4,99 (s)	3,68 (t, 5,6)	3,53 (t, 5,5)	1,71-1,75 (m)	2', 6': 6,94 (d, 9,0); 3', 5': 7,20 (d, 9,0)	2,78 (h, 6,8) 1,13 (d, 6,8)	-
d (E)	4,76 (s)	3,72 (sa)	3,35 (sa)	1,81 (sa)	2', 6': 6,87 (sa, d, 8,3); 3', 5': 7,25(sa, d, 8,3)	2,88 (sa) 1,13 (d, 6,8)	-

Tabla 2: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1** (continuación)

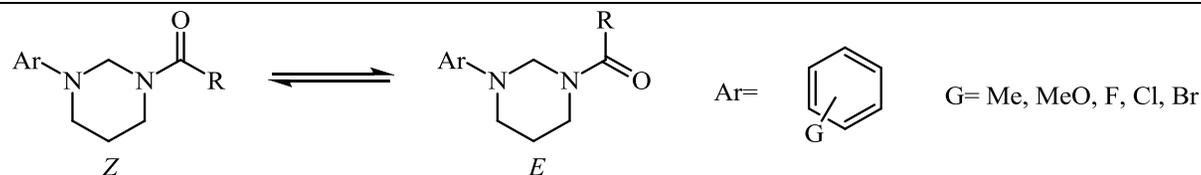
Comp. 1	2	6	4	5	Aromáticos	R	G
e (Z)	4,92 (s)	3,79 (t, 5,6)	3,45 (t, 5,3)	1,73 (m)	2', 6': 6,92 (d, 8,6); 3', 5': 7,19 (d, 8,6)	1,27 (s)	-
e (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
f (Z)	5,11 (sa)	3,87 (sa); 3,54 (sa); 3,43 (sa) ^a		1,64 (sa)	6,50 (sa); 7,01-7,21 (sa, m)	7,40 (sa)	-
f (E)	4,69 (sa)			1,89 (sa)	6,50 (sa); 7,01-7,21 (sa, m); 7,40 (sa)	7,40 (sa)	-
g (Z)	4,93 (s)	3,51-3,56 (m)	3,50-3,61 (m)	1,71-1,79 (m)	2', 4', 6': 6,85-7,04 (m); 3', 5': 7,23-7,32 (m)	8,02 (s)	-
g (E)	4,69 (s)	3,68 (t, 5,9)	3,51-3,56 (m)	1,71-1,80 (m)	2', 4', 6': 6,85-7,04 (m); 3', 5': 7,23-7,32 (m)	8,17 (s)	-
h (Z)	4,99 (s)	3,67 (t, 5,8)	3,53 (t, 5,5)	1,70-1,74 (m)	7,02 (d, 8,7); 6,85 (t, 7,3); 7,23-7,32 (m)	2,09 (s)	-
h (E)	4,76 (s)	3,61 (t, 5,8)	3,39 (t, 5,6)	1,76-1,80 (m)	6,94 (d, 8,7); 7,23-7,32 (m)	2,18 (s)	-
i (Z)	4,87 (s)	3,69 (t, 5,8)	3,41 (t, 5,4)	1,71-1,78 (m)	2', 6': 6,85 (d, 7,2); 3', 5': 6,93 (d, 7,2)	2,10 (s)	3,75 (s)
i (E)	4,73 (s)	3,59 (t, 5,8)	3,27 (t, 5,5)	1,71-1,78 (m)	2', 6': 6,82 (d, 7,2); 3', 5': 6,97 (d, 7,2)	2,15 (s)	3,78 (s)
j (E)	4,59 (s)	3,73 (t, 5,8)	3,41 (t, 5,4)	1,80-1,86 (m)	6,93-7,41 (m)	2,12 (s)	-
j (Z)	4,86 (s)	3,64-3,70 (m)	3,28 (t, 5,4)	1,69-1,76 (m)	6,93-7,41 (m)	2,15 (s)	-

^a: Asignación tentativa debido a superposición y ensanchamiento de las líneas espectrales

ND= no detectado: la señal no fue observada.

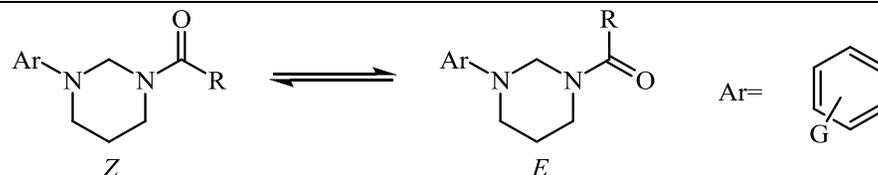
Tabla 2: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1** (continuación)

Comp. 1	2	6	4	5	Aromáticos	R	G
1 (Z)	4,86 (s)	3,51-3,56 (m)	3,51-3,56 (m)	1,71-1,80 (m)	6,86-7,02 (m)	8,03 (s)	-
1 (E)	4,59 (s)	3,57 (t, 5,8)	3,39-3,42 (m)	1,71-1,80 (m)	6,86-7,02 (m)	8,17 (s)	-
m (Z)	4,94 (s)	3,71 (t, 5,6)	3,48 (t, 5,5)	1,72-1,88 (m)	6,93-7,05 (m)	2,78 (h, 6,7) 1,12 (d, 6,7)	-
m(E)	4,73 (s)	3,64-3,70 (m)	3,29 (sa)	1,72-1,88 (m)	6,93-7,05 (m)	2,85 (sa) 1,12 (d, 6,7)	-
n (Z)	4,99 (s)	3,68 (t, 5,8)	3,52 (t, 5,5)	1,66-1,79 (m)	7,02 (d, 8,8); 6,85; (t, 7,3); 7,23-7,32 (m)	2,33 (q, 7,4) 1,14 (t, 7,4)	-
n (E)	4,75 (s)	3,61 (t, 5,8)	3,37 (t, 5,9)	1,66-1,79 (m)	6,94 (d, 8,7); 7,23-7,32 (m)	2,43 (q, 7,4) 1,14 (t, 7,4)	-
o (Z)	4,96 (s)	3,71 (t, 5,9)	3,47 (t, 5,5)	1,70-1,79 (m)	2', 6': 6,95 (d, 8,7); 3', 5': 7,09 (d, 8,7)	2,11 (s)	2,28 (s)
o (E)	4,71 (s)	3,58 (t, 5,6)	3,33 (t, 5,6)	1,70-1,79 (m)	2', 6': 6,88 (d, 8,6); 3', 5': 7,12 (d, 8,6)	2,18 (s)	2,31 (s)
p (E)	4,56 (s)	3,68 (t, 5,6)	3,15 (t, 5,4)	1,68-1,77 (m)	6,91-6,97 (m)	2,01 (s)	2,27 (s)
p (Z)	4,65 (s)	3,62 (t, 5,6)	3,19 (t, 5,4)	1,68-1,77 (m)	6,91-6,97 (m)	2,09 (s)	2,24 (s)

Tabla 2: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1** (continuación)

Comp. 1	2	6	4	5	Aromáticos	R	G
q (Z)	5,12 (sa)	3,88 (sa)	3,54 (sa)	1,68 (sa)	6,98 (sa), 7,01-7,21 (m)	7,40 (sa)	-
q (E)	4,70 (sa)	3,59 (sa)	3,43 (sa)	1,91 (sa)	6,44 (sa), 7,01-7,21 (m)	7,40 (sa)	-
r (Z)	5,14 (s)	3,68 (t, 4,2)	3,70 (t, 5,8)	1,81 (m)	6,98 (d, 9,4), 8,11 (d, 9,4)	2,09 (s)	-
r(E)	4,99 (s)	3,76 (t, 5,9)	3,59 (t, 5,7)	1,86 (m)	6,85 (d, 9,3), 8,15 (d, 9,3)	2,19 (s)	-
s (Z)	5,14 (s)	3,69 (m)	3,72 (m)	1,79 (m)	6,97 (d, 9,4), 8,09 (d, 9,4)	2,95 (h,6,9), 1,1 (d, 6,9)	-
s (E)	5,02 (s)	3,55 (m)	3,73 (m)	1,86 (sa)	6,61 (d, 9,1), 8,03 (d, 9,1)	2,87 (h, 6,7), 1,1 (d)*	-
t (Z)	5,13	3,87 (t,5,7)	4,67 (t, 5,6)	1,77 (m)	6,97 (d, 9,4), 8,10 (d, 9,4)	1,25 (s)	-
t (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
u (Z)	4,90	3,81 (t,5,6)	3,41 (t, 5,4)	1,77 (m)	3': 7,37 (d, 7,9), 4': 7,00 (dd, 7,9, 7,7), 5': 7,21 (dd, 8,0, 7,7), 6': 7,09 (d, 8,0)	1,28 (s)	-
u (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

*: señal superpuesta con la correspondiente al rotámero Z, no pudo medirse la constante de acoplamiento.

Tabla 3: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (C_6D_6) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1a,b,e,j,p**

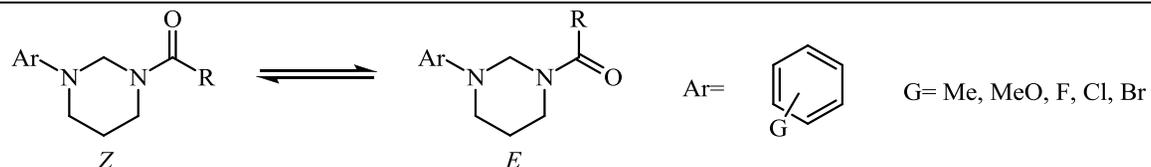
Comp. 1	2	6	4	5	Aromáticos	R	G
a (Z)	4,59 (s)	2,84 (t, 5,5)	2,53 (t, 5,8)	0,85-0,92 (m)	2', 6': 6,79 (d, 6,8); 3', 5': 7,15-7,24 (m)	7,65 (s)	-
a (E)	3,85 (s)	3,33 (t, 5,8)	2,68 (t, 5,5)	1,07-1,14 (m)	2', 6': 6,32 (d, 9,0); 3', 5': 7,15-7,24 (m)	7,91 (s)	-
b (Z)	4,79 (s)	2,86 (t, 5,5)	2,71 (t, 5,8)	0,97-0,99 (m)	2', 6': 6,87 (d, 9,0); 3', 5': 7,15-7,19 (m)	1,65 (s)	-
b (E)	4,07 (s)	3,51 (t, 5,7)	2,67 (t, 5,5)	1,25-1,27 (m)	2', 6': 6,39 (d, 8,8); 3', 5': 7,15-7,19 (m)	1,80 (s)	-
e (Z)	4,70 (s)	3,17 (t, 5,4)	2,80 (t, 5,3)	1,09 (m)	2', 6': 6,75 (d, 8,5); 3', 5': 7,10 (d, 8,5)	1,12 (s)	-
j (E)	4,01 (s)	3,51 (t, 5,8)	2,68 (t, 5,6)	1,27-1,35 (m)	7,12-7,24 (m); 6,76-6,99 (m); 6,58-6,68 (m)	1,83 (s)	-
j (Z)	4,75 (s)	3,05 (t, 5,5)	2,68 (t, 5,6)	0,98-1,08 (m)	7,12-7,24 (m); 6,76-6,99 (m); 6,58-6,68 (m)	1,63 (t)	-
p (E)	4,01 (s)	3,55 (t, 5,6)	2,69 (t, 5,4)	1,31-1,36 (m)	6,90-6,94 (m)	1,69 (s)	2,08 (s)
p (Z)	4,61 (s)	2,76-2,83 (m)	2,76-2,83 (m)	1,14-1,18 (m)	6,90-6,94 (m)	1,73 (s)	2,22 (s)

Tabla 4: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1**

Comp. 1	2	6	4	5	R	1'	2', 6'	3', 5'	4'	C=O	G
a (Z)	57,73	45,43	50,20	23,85	-	146,44	118,32	129,27	125,26	160,73	-
a (E)	64,76	39,63	49,65	23,13	-	146,68	118,25	129,42	125,87	160,54	-
b (Z)	59,24	46,09	49,38	23,72	21,25	146,40	117,95	129,15	124,68	170,18	-
b (E)	66,95	41,52	49,10	23,72	21,35	147,32	118,52	129,32	125,39	168,95	-
c (Z)	59,55	45,20	49,46	23,82	9,24, 26,33	146,86	117,93	129,15	124,67	172,39	-
c (E)	65,10	41,67	49,26	23,82	9,24, 26,33	147,46	118,51	129,31	ND	ND	-
d (Z)	59,58	45,20	49,62	23,94	19,12, 29,96	146,82	117,91	129,06	124,55	175,45	-
d (E)	64,98	41,68	49,31	23,94	19,12, 29,61	ND	118,46	129,23	ND	ND	-
e (Z)	62,4	46,31	49,61	24,21	38,70, 28,15	147,19	118,01	129,09	124,83	176,48	-
e (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
f (Z)	66,70*								126,98*	170,28*	
f (E)	60,15*	49,70*, 48,65*, 47,56*		23,79*	135,22*, 129,96*, 128,42*	146,67*	118,01*	129,08*	125,02*	ND	
g (Z)	57,80	45,40	49,95	23,94	-	147,84	116,99	129,32	120,27	160,65	-
g (E)	64,72	39,63	49,50	23,20	-	148,02	116,93	129,43	120,79	160,57	-
h (Z)	59,33	46,01	49,13	23,77	21,18	148,13	116,63	129,21	119,82	168,97	-
h (E)	66,01	41,52	48,95	23,67	21,18	148,61	117,23	129,33	120,82	168,97	-
i (Z)	60,44	45,86	50,04	23,67	21,17	142,15	118,52	114,34	153,58	168,84	55,28
i (E)	67,40	41,28	50,18	23,80	21,17	142,63	119,61	114,43	154,46	168,93	55,64

*: la asignación diferencial no pudo realizarse debido al ensanchamiento de las líneas espectrales.

ND= No determinado: la señal no fue observada.

Tabla 4: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1** (cont.)

Comp. 1	2	6	4	5	R	1'	2', 6'	3', 5'	4'	C=O	G
j (E)	66,55	40,97	50,61	24,07	21,15	146,27	128,80, 121,44	127,58, 130,39	124,58	168,88	-
j (Z)	60,96	45,62	50,42	24,12	21,35	146,55	128,03, 121,50	127,35, 130,51	123,73	168,51	-
l (Z)	57,95	45,06	50,42	23,52	-	144,13	118,40 (d, 6,8)	115,43 (d, 22,6)	156,92 (d, 238,5)	160,48	-
l (E)	65,23	39,17	49,94	22,92	-	144,38	118,60 (d, 7,9)	115,62 (d, 21,5)	157,25 (d, 240,7)	160,38	-
m (Z)	60,45	45,22	50,25	24,00	30,00, 19,17	144,70	118,34 (d, 7,9)	115,60 (d, 21,5)	157,07 (d, 239,6)	175,43	-
m (E)	66,17	41,65	50,25	24,19	30,00, 19,17	145,45	119,42 (d, 7,9)	115,99 (d, 21,2)	157,80 (d, 241,9)	175,61	-
n (Z)	59,31	44,88	48,95	23,65	8,96, 26,02	148,02	116,36	128,99	119,48	171,97	-
n (E)	64,91	41,43	48,78	23,65	9,12, 26,02	148,52	116,96	129,09	120,54	172,04	-
o (Z)	59,78	45,99	49,44	23,68	21,24	145,83	116,88	129,73	129,27	168,94	20,34
o (E)	66,56	41,46	49,44	23,72	21,29	146,39	117,63	129,84	130,50	169,00	20,39
p (E)	65,81	41,37	49,25	25,48	21,05	146,24	136,76	128,66	125,63	168,67	19,26
p (Z)	60,38	45,70	49,20	26,62	21,05	146,34	136,76	128,40	125,14	167,86	19,26

*: las señales del benzoílo para el isómero minoritario no pudieron atribuirse debido al ensanchamiento de las líneas espectrales.

Tabla 4: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **1** (cont.)

Ar= G= Me, MeO, F, Cl, Br

Comp. 1	2	6	4	5	R	1'	2', 6'	3', 5'	4'	C=O	G
q (Z)	66,7	49,7	48,65	23,79	1': ND, 2': 128,42, 3': 129,96, 4': 135,22	146,67	118,01	129,08	126,98	170,28	-
q (E)	60,15	47,56	48,43	23,52	*	146,85	118,13	128,11	125,02	*	-
r (Z)	57,3	45,9	48,1	24,26	21,12	152,75	113,97	125,98	139,18	169,13	-
r (E)	62,68	41,44	47,26	23,37	21,37	ND	113,57	126,08	ND	ND	-
s (Z)	57,79	48,33	45,15	24,54	30,05, 18,72	152,83	113,97	125,93	139,05	175,72	-
s (E)	61,4	47,41	41,73	23,55	30,35, ND	ND	113,25	126,26	ND	ND	-
t (Z)	60,18	46,62	48,11	24,66	38,68, 26,95	152,96	113,88	125,97	139,04	176,65	-
t (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-
u (Z)	64,13	45,55	51,41	24,41	38,75, 28,25	147,07	117,32, 121,17	130,72, 127,51	124,06	176,36	-
u (E)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	-

ND= no determinado: la señal no fue observada

Determinación de los porcentajes relativos de los rotámeros E/Z

Para determinar la proporción de los rotámeros en el equilibrio a temperatura ambiente calculamos la razón entre la intensidad de las señales de ^1H RMN para un mismo grupo de hidrógenos. Los protones correspondientes a la posición 2 (metileno del aminal) son singletes y aparecen adecuadamente resueltos en todos los espectros analizados, por lo que la integral relativa de las dos señales observadas para cada compuesto es fácilmente determinable.ⁱ A partir de estos datos, se calculó la constante de equilibrio para cada compuesto **1** según:

$$K = \text{IntZ} / \text{IntE}$$
$$\%Z = 100 \cdot K / (K + 1)$$

En la Tabla 5 se muestran las abundancias relativas de ambos rotámeros para los compuestos estudiados.

Para los compuestos que fueron analizados por ASIS, fue también posible calcular las constantes de equilibrio en C_6D_6 . Éstas resultaron muy similares a las determinadas en CDCl_3 , favoreciendo al rotámero Z en todos los casos aunque en menor proporción. La menor preponderancia de la forma Z en este solvente puede deberse a la menor constante dieléctrica del mismo ($D=2,3$ contra 4,8 para el cloroformo) y a la correspondiente desestabilización del conformero más polar.ⁱⁱ

ⁱ Excepto para las benzamidas, en las que debió considerarse la integral medida desde el mínimo local entre las dos señales parcialmente superpuestas.

ⁱⁱ Consideramos que en el rotámero E los momentos dipolares de las funciones amida y amino aromático se cancelan parcialmente. Posteriormente, el estudio teórico confirmó esta suposición.

Tabla 5: Porcentajes relativos de rotámeros *E/Z* para los compuestos **1**

Nº	Comp. 1	Ar	R	Z (%)	E (%)
1	a	4-ClC ₆ H ₄	H	61	39
2	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	72	28
3	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	74	26
4	d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	76	24
5	e	4-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	>95	<5
6	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59 ^a	41 ^a
7	g	C ₆ H ₅	H	52	48
8	h	C ₆ H ₅	CH ₃	63	27
9	i	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	61	39
10	j	2-ClC ₆ H ₄	CH ₃	44	56
11	l	4-FC ₆ H ₄	H	61	39
12	m	4-FC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	73	27
13	n	C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₃	65	35
14	o	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	60	40
15	p	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	37	63
16	q	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59 ^a	41 ^a
17	r	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	83	17
18	s	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	85	15
19	t	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	>95	<5
20	u	2-ClC ₆ H ₄	C(CH ₃) ₃	>95	<5

^a: este compuesto presenta ensanchamiento de las líneas espectrales, por lo que la integración fue aproximada.

El análisis de los datos presentados en la Tabla 5 muestra que la posición del equilibrio *E/Z* para los compuestos **1** está influenciada por la naturaleza de ambos *N*-sustituyentes. En primer lugar, al analizar la serie de las 1-acil-3-(4-clorofenil) hexahidropirimidinas **1a-e**, se observó un claro aumento del porcentaje de isómero *Z* con el impedimento estérico creciente del grupo *R* ($\%Z_{R=H} < \%Z_{R=Me} < \%Z_{R=Et} < \%Z_{R=iPr} < \%Z_{R=tBu}$). La dependencia con el volumen del resto acilo pudo apreciarse también al comparar los $\%Z$ para las 1-acil-3-fenilhexahidropirimidinas **1g,h,n**, donde se observó un incremento en la proporción del rotámero *Z* conforme aumentaba el tamaño del resto acilo. Del mismo modo, la isobutiramida **1m** presentó mayor $\%Z$ que la formamida **1l**.

Dado el tamaño del grupo fenilo, aproximadamente igual al de un isopropilo,¹⁰ en el caso de la benzamida **1f** cabía esperar un $\%Z$ relativamente mayor. Sin embargo, los porcentajes relativos experimentales, si bien aproximados, sugieren que en este caso la distribución del equilibrio *E/Z* está además influenciada por otros factores. La benzamida **1q** presenta un comportamiento análogo.

Por otra parte, también se pudo apreciar la influencia de la sustitución en el anillo aromático sobre la distribución del equilibrio *E/Z* en los compuestos **1**. Al comparar las formamidas **1a,g,l**, se observó que **1a,l**, ambas sustituidas con halógenos en la posición 4', presentaban un mayor predominio del rotámero *Z*. La comparación de las acetamidas **1b,r** con **1h,i,o**, también reveló un mayor $\%Z$ para **1r** y **1b** ($Ar=4'-NO_2$, $4'-ClC_6H_4$, respectivamente) que para las otras tres acetamidas, que muestran similar proporción de dicho rotámero. Finalmente, en las isobutiramidas **1d,m** donde el sustituyente en el arilo es un halógeno, el $\%Z$ resultó menor que en **1s** ($Ar=4$ -nitrofenilo).

Los compuestos **1j,p** presentaron un comportamiento que claramente los separa del resto de los compuestos **1**. En la acetamida **1j** ($Ar=2$ -clorofenilo) el rotámero *Z* no es el mayoritario, lo que representaba una excepción a la tendencia exhibida por el resto de los compuestos, independientemente de su

patrón de sustitución. La acetamida **1p** (Ar=2,6-dimetilfenilo) mostró incluso una mayor preferencia por el rotámero *E*. Este resultado fue interpretado como una clara evidencia de que los factores estéricos en el anillo aromático podían resultar más importantes a la hora de determinar la conformación preferencial para los compuestos **1** que los factores electrónicos o, en algunos casos, el impedimento estérico en el resto acilo. La reversión de la preferencia por el rotámero *Z* nos resultó llamativa, dado que el *N*-arilo se encuentra relativamente alejado del enlace parcialmente doble que determina la existencia de rotámeros *E/Z*. El estudio teórico de los compuestos, que se presenta en la siguiente sección, permitió racionalizar estas observaciones.

Pudo concluirse entonces que la posición de equilibrio *E/Z* para los compuestos **1** resulta de la combinación de tres factores:

- Por un lado, la preponderancia del isómero *Z* aumenta con el impedimento estérico en el resto acilo;
- En menor medida, la presencia de grupos electroattractores en la posición 4' del resto aromático aumentan el predominio del rotámero *Z*;
- En tercer lugar, la presencia de sustituyentes en las posiciones *orto* del anillo aromático revierte la preferencia, haciendo del rotámero *E* el más estable.

Finalmente, el comportamiento del compuesto **1u** (Ar=2-ClC₆H₄, R=*t*-Bu) parece indicar que el impedimento estérico del resto *N*-acilo resulta más determinante de la posición del equilibrio que la presencia de un *N*-arilo 2'-sustituido.

Estudio teórico

El análisis de la Tabla 5 nos permitió identificar tres parámetros estructurales que poseen influencia sobre la posición del equilibrio *E/Z* para los compuestos **1**. Sin embargo, no resultaba evidente la causa por la cual un determinado cambio estructural provocaba los efectos observados.

En líneas generales, podía suponerse que el aumento en el volumen del sustituyente R, pese a encontrarse en posición relativa 1,3, generaba una creciente repulsión entre el mismo y el sustituyente *N*-arilo en los compuestos **1**. La presencia de un grupo electroattractor en posición 4' del anillo aromático podría tener alguna influencia en la longitud de enlace N3-arilo, acortándolo, de modo de aumentar la interacción repulsiva del grupo R para el rotámero *E* y aumentando la proporción relativa del rotámero *Z*. Finalmente, la presencia de sustituyentes en las posiciones *orto* en el anillo aromático quizás contribuyera a hacerlo adoptar una conformación radicalmente distinta, disminuyendo su interacción con el grupo acilo y favoreciendo una mayor proporción del conformero *E*.

Para investigar estas hipótesis resultaba necesario contar con modelos teóricos confiables de los compuestos **1**. Para ello, y dada la ausencia de datos en literatura, nos dispusimos a seleccionar un método de cálculo para la obtención de las estructuras de mínima energía de los compuestos **1** que poseyera una fiabilidad comprobable. Con este fin, en primera instancia, evaluamos comparativamente la capacidad de los diversos métodos teóricos a nuestra disposición para predecir la posición de equilibrio de los compuestos en estudio.

Existen diversos métodos empleados para el estudio teórico de moléculas orgánicas. Los más sencillos, que involucran menor tiempo y recursos computacionales y que fueron los primeros en desarrollarse son denominados métodos de mecánica molecular. Estos métodos no diferencian entre el núcleo y los electrones, tratando al átomo como un todo. El modelo de enlace en estos

métodos sigue un potencial armónico (similar a la Ley de Hook) y, por lo tanto, emplea ecuaciones de la mecánica clásica que incluyen parámetros obtenidos a base de datos empíricos. Si bien estos métodos poseen grandes limitaciones, su escaso costo computacional hace que sean muy empleados, tanto para obtener estructuras aproximadas en base a las cuales realizar cálculos más precisos como para el estudio de sistemas macromoleculares.

Un segundo grupo de métodos recibe el nombre de *ab initio* (desde los primeros principios), debido a que consideran a los núcleos y electrones por separado y a que emplean ecuaciones de mecánica ondulatoria dentro de la aproximación de Born-Oppenheimer, que toma en cuenta las diferencias relativas de masa y velocidad entre el núcleo y los electrones. Estos métodos son mucho más demandantes desde el punto de vista computacional. Dentro de este grupo se incluyen los llamados métodos semiempíricos, en los que parte del átomo (el *core*, núcleo y electrones internos) es parametrizada, pero manteniendo el tratamiento mecanocuántico de los electrones de valencia. Esta simplificación consigue reducir notablemente los tiempos de cálculo pero a costa de la precisión de los resultados.

Finalmente, los métodos DFT (*Density Functional Theory*) emplean un procedimiento variacional alternativo a la solución de la Ecuación de Schrödinger y son muy empleados actualmente en el estudio de los procesos dinámicos moleculares. Estos métodos cuentan con la ventaja de tener en cuenta la energía de correlación electrónica empleando tiempos de cálculo menores que los de los métodos *ab initio*.¹¹

La obtención de una geometría optimizada para una molécula (un modelo de la conformación) se realiza mediante algoritmos de optimización. Estos algoritmos permiten buscar un mínimo energético para una estructura molecular dada mediante el cálculo de la energía para una serie de disposiciones atómicas generadas en forma iterativa. Idealmente el cálculo se detiene cuando cualquier variación de la posición relativa de los átomos conduzca a un estado de mayor energía, resultando en la generación de una

estructura que resulta ser un mínimo local para la función que relaciona la energía del sistema con las coordenadas de los átomos. Existen también algoritmos que permiten la obtención de geometrías de transición,¹² en las que el gradiente energético es mínimo para todas las coordenadas menos para la coordenada de reacción.

Para el estudio de los compuestos **1**, se tomó inicialmente como modelo al compuesto **1h** (1-acetil-3-fenilhexahidropirimidina). Teniendo en cuenta que se trata de un heterociclo saturado de seis eslabones, se consideraron solamente estructuras tipo silla, ya que las de tipo bote torcido son energéticamente desfavorecidas.

En esta búsqueda se evaluaron diversos factores geométricos como los ángulos diedros de los enlaces conformacionalmente relevantes, la orientación de los sustituyentes con respecto al plano dinámico del anillo heterocíclico y la conformación del mismo. Esta primera aproximación dio como resultado dos estructuras, los rotámeros *E* y *Z*, como mínimos energéticos. Las estructuras generada de este modo fueron reoptimizadas empleando dos métodos de mecánica molecular (MM2 y MM+), un método semiempírico (AM1), un método *ab initio* (HF) y un método DFT empleando el funcional B3LYP, de acuerdo con nuestra experiencia previa en otros compuestos nitrogenados.¹³ En todos los casos, para los mínimos resultantes se realizó un cálculo de frecuencias vibracionales que en ningún caso mostró frecuencias negativas, confirmando que se trataba de verdaderos mínimos en la superficie de energía potencial. Para cada uno de los métodos evaluados, se calculó el calor de formación (ΔH_f) relativo de ambos rotámeros, que se tomó como representativo del ΔG de cada uno. Si bien los datos de ΔH_f obtenidos directamente de los programas de cálculo pueden convertirse en valores de $\Delta G_{(298)}$ (u otra temperatura de ser necesario) mediante la consideración de la energía de punto cero y otras correcciones termodinámicas, se ha informado que las energías totales no corregidas correlacionan satisfactoriamente con los datos

experimentales. Teniendo esto en cuenta, no recurrimos a dichas correcciones que, en algunos casos, introducen errores adicionales en los resultados.¹⁴

En base a la diferencia energética entre ambos conformeros ($\Delta\Delta H_f$) se calculó la constante de equilibrio y a partir de ella, el %Z empleando las siguientes relaciones.

$$\Delta\Delta G = \Delta G_Z - \Delta G_E = -RT \ln K$$

$$K = e^{(-\Delta\Delta G/RT)}$$

$$\%Z = 100K/(K+1)$$

La Tabla 6 resume los resultados obtenidos con los distintos métodos. A fines de mostrar la información de la manera más homogénea posible, dado que cada programa de cálculo tiene su propio sistema de expresión de resultados, los valores obtenidos se expresaron en kJ/mol y se asignó un valor de cero al rotámero más estable y el módulo de la diferencia energética al menos estable. Asimismo se incluye el valor experimental para la diferencia energética, calculado a partir de los porcentajes medidos de ambos rotámeros en el equilibrio, a modo de comparación.

Tabla 6: Diferencias energéticas para los rotámeros del compuesto **1h** (kJ/mol) empleando distintos métodos de cálculo

Método	MM2	MM+	AM1	HF 3-21	HF 6-31 G	B3LYP/ 6-31 G	Exp.
				G	(d)	(d)	
1h Z	1,26	0,91	1,08	0,00	0,00	0,00	0,00
1h E	0,00	0,00	0,00	14,77	1,35	1,64	1,31
$K_{(Z/E)}$	0,60	0,69	0,65	388,72	1,73	1,94	1,70
%Z	37,53	40,89	39,31	99,74	63,31	66,00	63

Como puede observarse, tanto los métodos de mecánica molecular como el método semiempírico arrojaron resultados similares y cualitativamente erróneos, asignando una mayor estabilidad al isómero E. Los métodos *ab initio* y DFT, en cambio, pudieron predecir exitosamente la mayor estabilidad del rotámero Z. Sin embargo, al trabajar con la base 3-21G, la diferencia energética

Tabla 7: Comparación de métodos HF y DFT

Comp.	%Z		
	Exp.	B3LYP 6-31G (d)	HF (631G (d))
1a	61	68	66
1b	72	77	78
1c	74	78	79
1d	76	80	81

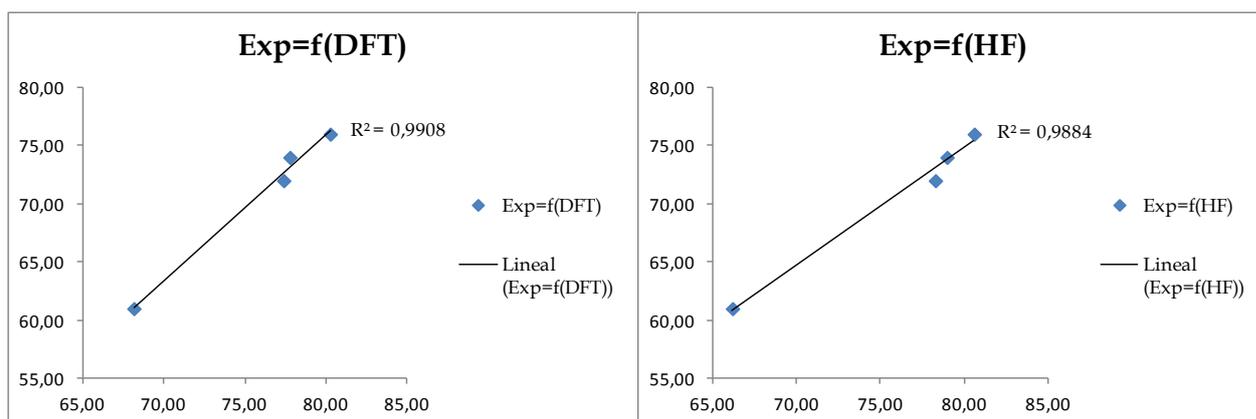


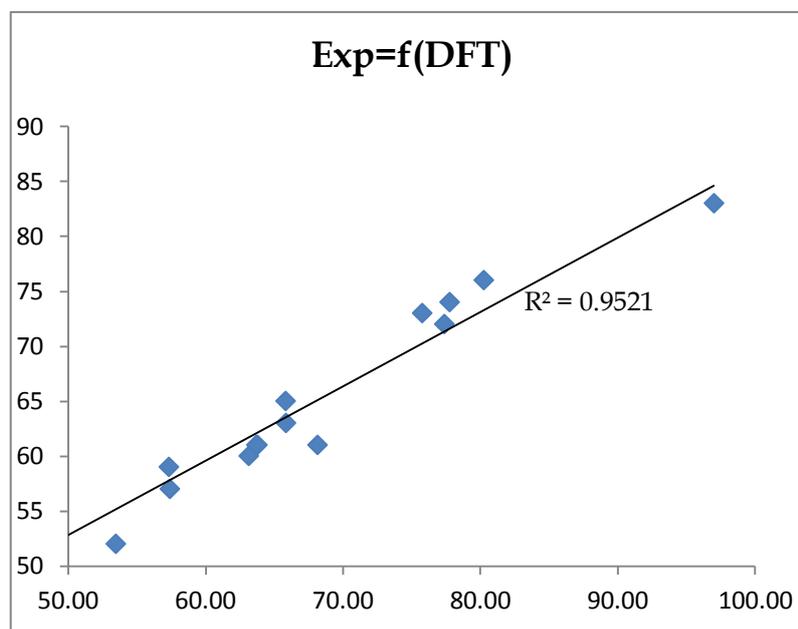
Figura 13: %Z (experimental) en función de los calculados con B3LYP y HF

Si bien se obtuvo una muy buena correlación con ambas aproximaciones, el método DFT resultó ligeramente superior, con la ventaja de presentar un menor requerimiento computacional,¹⁴ por lo cual decidimos continuar el estudio teórico empleando ese método.

A continuación, se obtuvieron las estructuras de mínima energía para ambos rotámeros de una serie de compuestos **1**, utilizando el mismo método de cálculo (B3LYP 6-31G (d)). Los resultados obtenidos se compararon con los datos experimentales y se resumen en la Tabla 8 y en la Figura 14 14.

Tabla 8: Comparación del %Z experimental y calculado

Comp. 1	B3LYP 6-31G (d)	Exp.	Comp.1	B3LYP 6-31G (d)	Exp.
a	68	61	j	33	44
b	77	72	l	64	61
c	78	74	m	76	73
d	80	76	n	66	65
f	56	59	o	63	60
g	53	52	q	57	57
h	66	63	r	97	83
i	64	61			

**Figura 14:** %Z experimentales en función de los calculados empleando el método B3LYP 6-31G (d).

Como se puede observar, se obtuvo una muy buena correlación entre los datos experimentales y calculados. Cabe destacar que la cantidad de compuestos estudiados (15) es relativamente grande y que presenta una gran variabilidad estructural, lo cual puede afectar negativamente la correlación entre valores experimentales y calculados.

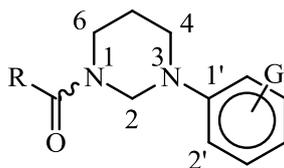
Las estructuras obtenidas para los compuestos **1** son similares a las descriptas para el compuesto **1b**. El grado de piramidalización del nitrógeno, calculado como la diferencia entre un giro (360°) y la sumatoria de los ángulos

de enlace,¹² permite estimar el carácter sp^3 o sp^2 del mismo y el grado de conjugación. En el caso del N^1 , los valores de piramidalización se encontraron entre 2,0 y 4,8 °,ⁱ es decir que ese nitrógeno es esencialmente plano trigonal, lo que es compatible con una hibridación netamente sp^2 y un elevado grado de conjugación. El N^3 , en cambio, presentó un mayor grado de piramidalización, entre 11,2 y 17,4 °, lo que indica un carácter sp^2 ligeramente menor, y un menor grado de conjugación.ⁱ

En concordancia con lo anterior, los ángulos diedros R-C(O)-N2-C2 presentaron muy escasa desviación de la planaridad, resultando en valores comprendidos entre 9,9 y 17,9 ° para los rotámeros *E*, y entre -176 y 172 °, para los rotámeros *Z*. Por su parte, los diedros C2-N3-1'-2' mostraron amplitudes mayores, 58° en promedio, para ambos rotámeros, resultando este dato concordante con el menor grado de conjugación al que nos referimos anteriormente. La única excepción a esta tendencia se observó en la acetamida **1j** (Ar=2-clorofenilo), que posee un diedro C2-N3-1'-2' de 110 °, en promedio, lo que explicaría la inversión de la preferencia por la forma *Z* en este compuesto.

Con la finalidad de establecer una relación entre los parámetros estructurales de los modelos obtenidos mediante métodos teóricos y los porcentajes de ambos estereoisómeros determinados por integración de los espectros de ¹H RMN, analizamos algunos parámetros geométricos de los modelos computacionales. Los parámetros medidos se definen para el siguiente esquema de numeración:

ⁱ A modo de comparación, el amoníaco presenta un grado de piramidalización de 36,6 °. Véase Ref. 13.



- 1) Distancias: $b(X,Y)$, donde X e Y son dos átomos (enlazados o no).
- 2) Ángulos: $a(X,Y,Z)$, donde X, Y y Z son tres átomos contiguos (ángulos de enlace) o no (a fin de evaluar la presencia de puentes de hidrógeno no clásicos). A partir de los ángulos de enlace de los nitrógenos, se calcularon los ángulos de piramidalización P:
 - a. Ángulo de piramidalización del N1:

$$P_1 = 360 - (a(\text{CO},1,2) + a(2,1,6) + a(6,1,\text{CO}));$$
 - b. Ángulo de piramidalización del N3:

$$P_3 = 360 - (a(2,3,1') + a(1',3,4) + a(4,3,2));$$
- 3) Ángulos Diedros: $d(W,X,Y,Z)$, donde W, X, Y y Z son tres átomos contiguos o no y el diedro es el ángulo entre los planos (W,X,Y) y (X,Y,Z).

Como era de esperarse, las distancias de enlace constituyen parámetros con poca dispersión de sus datos, mientras que las distancias entre átomos no enlazados presentan valores más dispersos y los ángulos de enlace medidos se comportan como un parámetro más “flexible” que las distancias de enlace. Los ángulos de piramidalización, por el contrario, resultaron ser mucho más variables que el resto. Los ángulos diedros, como era de esperarse, resultaron ser los parámetros más variables. Los diedros incluyendo tres átomos contenidos en el anillo heterocíclico fueron los que presentaron menor variabilidad. La torsión entre el anillo aromático y el heterocíclico resultó mucho más variable, lo que indica que la disposición relativa de los dos anillos es particularmente susceptible a la modificación de factores estructurales. Finalmente, el diedro correspondiente al enlace R-C(O)-N presenta variabilidad dentro del mismo rotámero, indicando que el grado de torsión entre el anillo heterocíclico y la función amida también es sumamente dependiente de la modificación de factores estructurales en estos compuestos.

Como resultaba previsible, no todos los parámetros medidos presentaron una variación cualitativa o cuantitativamente correlativa con el %Z. A continuación se discuten aquéllos a cuyos valores pudo asignarse algún sentido desde el punto de vista del análisis conformacional. La lista completa de los valores para cada parámetro figura en el Anexo de este capítulo.

Una vez reunidos estos datos, analizamos en detalle las tendencias evidenciadas a partir del análisis cualitativo de los datos experimentales sobre la posición del equilibrio *E/Z* para los compuestos **1**. Con la finalidad de evaluar separadamente características estéricas y electrónicas, se compararon los valores experimentales y teóricos en dos subgrupos de compuestos. Por una parte se tomaron 4-clorofenilhexahidropirimidinas con sustituyentes R de tamaño creciente y, en segundo término, *N*-acetil derivados con distintos sustituyentes en posición *para* del resto arilo.

Influencia del resto *N*-acilo

La influencia del sustituyente R en la posición de equilibrio podía, en principio, relacionarse con interacciones repulsivas entre dicho resto y otras partes de la molécula, que deberían resultar progresivamente mayores a medida que aumentaba el volumen del sustituyente R. Para evaluar esta posibilidad, se compararon la menor distancia entre los hidrógenos α del R (o el H en las formamidas) y los hidrógenos de la posición 6 del anillo heterocíclico para el rotámero Z ($b(R,6)$) con la menor distancia entre los hidrógenos α del R (o el H en las formamidas) y los hidrógenos de la posición 2 del anillo heterocíclico ($b(R,2)$) y la menor distancia entre R y los hidrógenos de la posición 2' del anillo aromático ($b(R,2')$) para el rotámero *E*. Estos valores fueron seleccionados porque correspondían a las mínimas distancias observables entre el resto R y otras porciones de la molécula, que resultan críticas para evaluar factores estéricos (Figura 15).

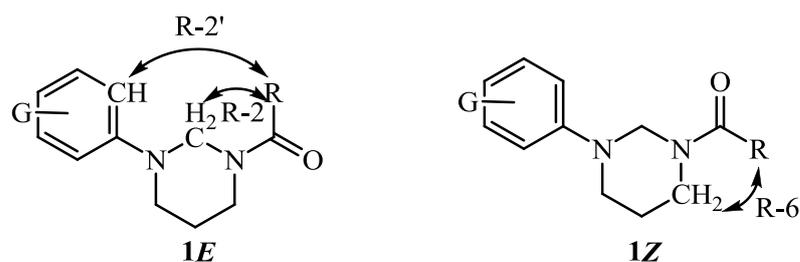


Figura 15

El análisis de las distancias $b(R,6)$ y $b(R,2)$ (Tabla 9) muestra que las mismas son siempre ligeramente inferiores al doble del radio de van der Waals del átomo de hidrógeno, lo que confirmaría la presencia de interacciones repulsivas. También se observa que las distancias son mayores para el isómero Z, lo que de por sí alcanza para justificar, al menos en parte, la preferencia por dicho rotámero.

Tabla 9

Comp. 1	Distancias intramoleculares (Å)		
	$b(R,6)$ (Z)	$b(R,2)$ (E)	$b(R,2')$ (E)
a	2,19583	2,1588	3,45869
b	2,35251	2,23257	2,57446
c	2,21664	2,18404	2,53985
d	2,01525	2,00395	2,26266
f	2,51695	2,49106	3,51634
h	2,51695	2,49106	2,49106
i	2,18474	2,16156	2,16156
n	2,22201	2,53125	2,17789

Por el contrario, la distancia entre el resto R y el arilo disminuye en forma gradual a medida que los compuestos adquieren mayor proporción del isómero Z, y es incluso posible establecer una correlación entre dicha distancia y el %Z para la serie de *N*-(4-clorofenil)hexahidropirimidinas **1a-d,f** y para los 3-fenil derivados **1h,i,n** (Figura 16).

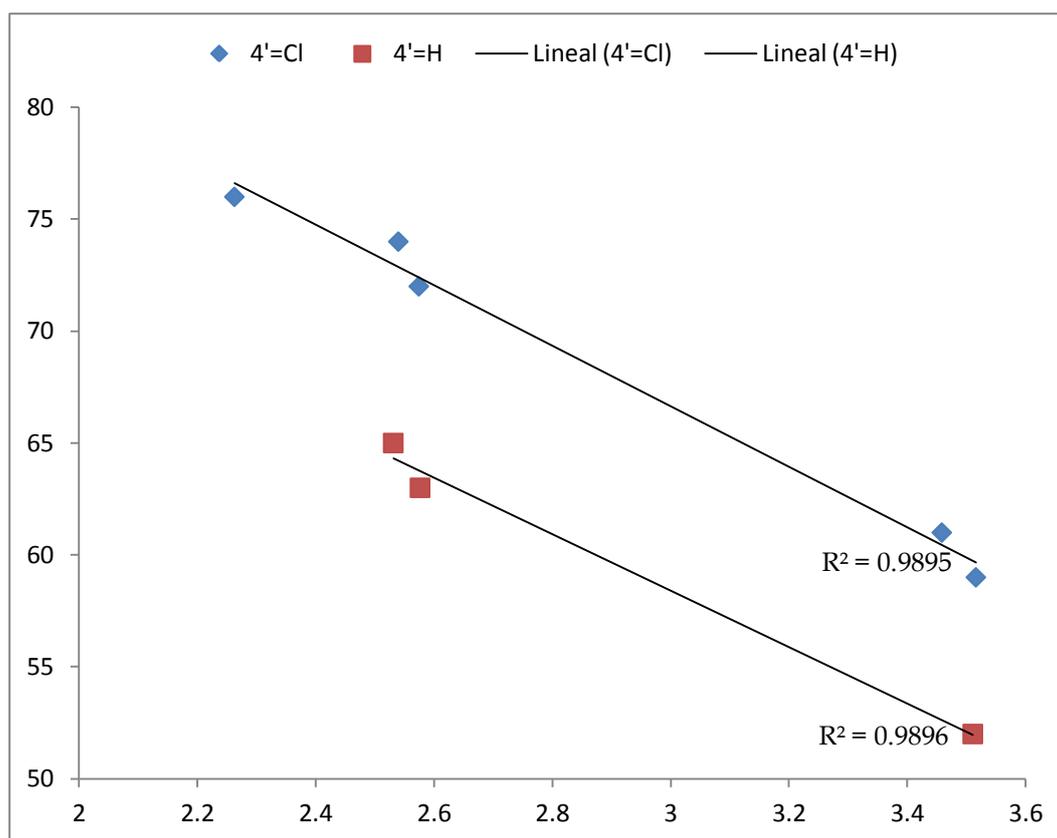


Figura 16: Correlación entre %Z y $b(R,2')(E)$ (distancia entre R y Ar para La forma *E*) para **1a-d,f** y **1h,i,n**

Si bien el número de datos en la segunda serie es escaso, la presencia de un buen grado de correlación es indicativa de que la distancia $b(R,2')$ en el isómero *E* es uno de los factores determinantes de la posición de equilibrio *E/Z* para un mismo resto arilo.

En la discusión anterior no se hace referencia a la pivalamida **1e** debido a la ausencia de datos espectroscópicos sobre la abundancia del rotámero *E*. Sin embargo, este compuesto también fue modelado y pudo calcularse un %Z de 99%. Este resultado es coherente con el hecho de que no se hayan observado señales correspondientes a este rotámero por 1H RMN. La distancia $b(R,2')$ medida en el modelo resultó de 1,92 Å, lo que explica la inestabilidad de este rotámero.

Estos datos nos indicaban que la suposición inicial sobre la presencia de una interacción repulsiva entre los grupos R y arilo era correcta, y que dicha interacción debía resultar un factor influyente en la posición de equilibrio. Adicionalmente, encontramos que otros parámetros geométricos relacionados con la distancia entre los grupos R y arilo también correlacionaban satisfactoriamente con el %Z para cada compuesto analizado. A continuación se discutirán brevemente algunos de ellos.

En primer lugar, el ángulo de enlace $a(\text{CO}, \text{N1}, \text{C2})$ resulta progresivamente mayor a medida que aumenta el volumen del grupo R para los rotámeros E. Por el contrario, este parámetro decrece con el impedimento estérico para los rotámeros Z.

En segundo lugar, el ángulo de enlace $a(\text{R}, \text{CO}, \text{N1})$ también aumenta su amplitud para ambos rotámeros al aumentar el volumen del resto R, resultando más acusado el aumento para la forma E (Figura 17).

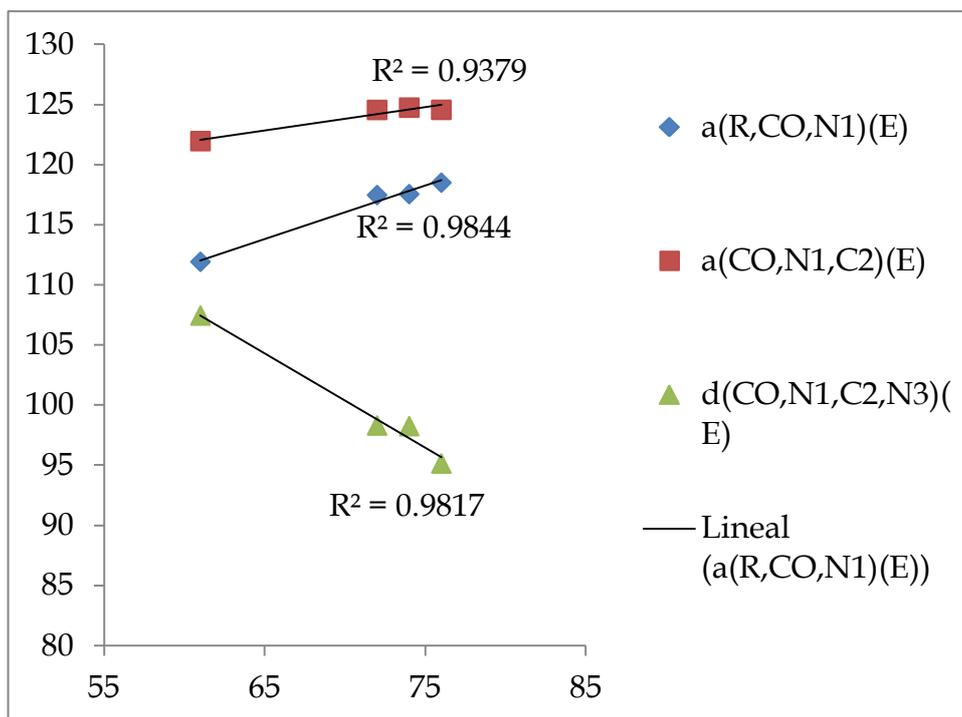


Figura 17: Variación de los ángulos en función del %Z Para los compuestos **1a-d**.

En tercer lugar, el ángulo diedro $d(\text{CO}, \text{N1}, \text{C2}, \text{N3})$ para los rotámeros *E* disminuye notablemente a medida que aumenta el volumen del resto R.

La variación de estos tres parámetros correlaciona satisfactoriamente ($R^2 > 0,93$) con el %Z para la serie R=H, Me, Et, iPr y en todos los casos es tendiente a aumentar la distancia entre los grupos R y arilo en las formas *E* de las amidas. Esto avala la hipótesis de que la repulsión entre los sustituyentes sobre los nitrógenos desestabiliza a la forma *E* con respecto a la *Z*, probablemente debido al efecto conjunto de la interacción repulsiva entre los grupos R y arilo y la distorsión de los ángulos de enlace.

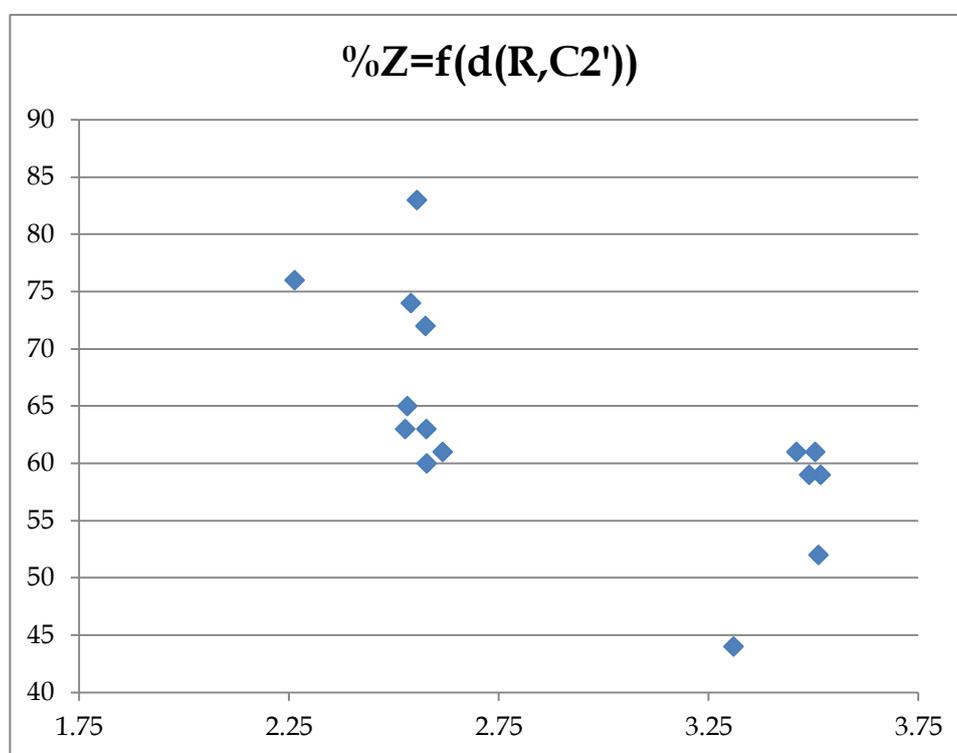


Figura 18

Existe aún otro dato en favor de esta hipótesis. El compuesto **1j** (R=Me, Ar=2-clorofenilo) exhibe la característica única entre los compuestos modelados de presentar una mayor proporción del rotámero *E*.ⁱ Concordantemente, el

ⁱ Esta característica también resulta excepcional entre los compuestos **1** sintetizados, con la salvedad de **1p**.

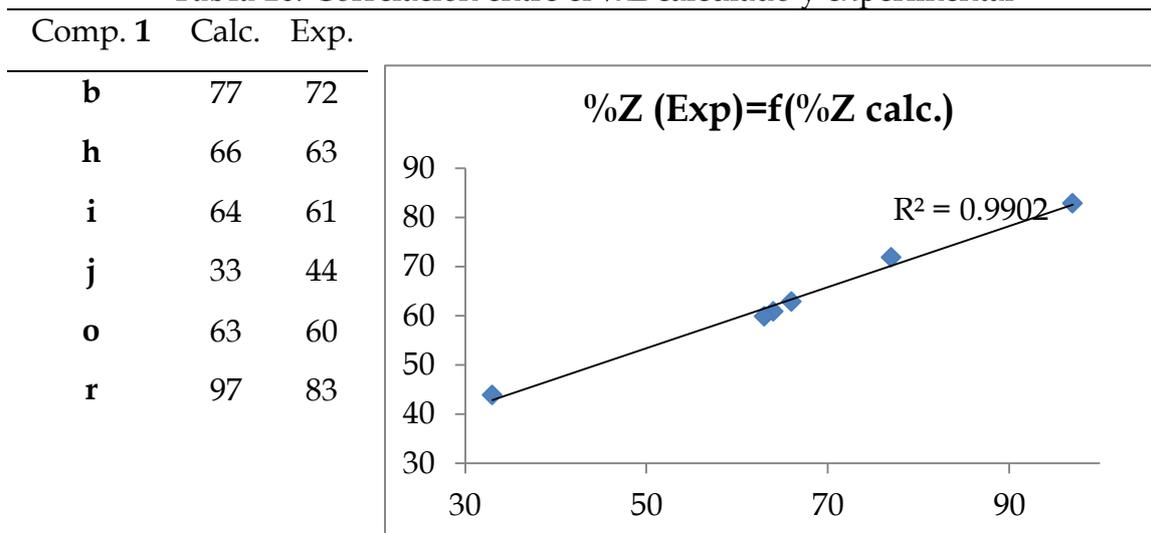
ángulo diedro $d(C2,N1,C1',C2')$ en este compuesto presenta un valor muy distinto (105° y 114° para los rotámeros *Z* y *E*, respectivamente) que el observado en el resto de los modelos (60° en promedio). Debido a esto, la distancia entre los grupos R y arilo es mayor en este compuesto que en su isómero de posición **1b**.

Finalmente, si se grafica para todos los compuestos el %Z en función de la distancia $b(R,C2')$ (para el rotámero *E*) se observa una distribución bimodal (Figura 18), con un grupo de compuestos en que esta distancia se encuentra cercana a los $2,5 \text{ \AA}$ y %Z entre 61 y 83, y otro en que la distancia se encuentra cercana a $3,5 \text{ \AA}$ y %Z entre 44 y 61. Esto refuerza la idea de que la idea de que la distancia entre los restos acilo y arilo en las formas *E* juega un rol fundamental en la determinación de la posición de equilibrio.

Efecto del resto N-arilo

Además del resto acilo, habíamos observado la influencia de otro parámetro estructural en el equilibrio *E/Z* de los compuestos **1**: las características estereoelectrónicas del resto N-arilo. Para evaluar esta influencia, estudiamos la serie de acetamidas **1o,i,h,b,r**, que difieren en las características electrónicas del sustituyente del resto arilo. Adicionalmente incluimos en este análisis al modelo de **1j**, que difiere en su demanda estérica y electrónica con respecto al resto de las acetamidas estudiadas.

Las diferencias energéticas calculadas para las acetamidas estudiadas a partir de los modelos moleculares presentaron excelente correlación con los resultados experimentales. (Tabla 10 y gráfico anexo).

Tabla 10: Correlación entre el %Z calculado y experimental

Adicionalmente, se encontraron correlaciones excelentes ($R^2 \geq 0,95$) para las distancias $b(N1,C2)$ para los rotámeros E y $b(C3,C1')$ para los rotámeros Z , si bien la variabilidad de las distancias de enlace es intrínsecamente menor. En forma similar, los ángulos $a(C1',N3,C4)(Z)$ y $a(C2,N3,C1')(E-Z)$ correlacionan adecuadamente con los %Z observados, pero nuevamente las variaciones son muy pequeñas ($\sim 2^\circ$).

Sin embargo, el valor del ángulo diedro $d(C2,N3,C1',C2')$, que es una medida de la coplanaridad entre el anillo heterocíclico y el resto arilo, correlaciona con el %Z para ambos rotámeros. Consideramos que este parámetro resulta relevante porque a medida que los sistemas anulares se acercan a la coplanaridad aumenta la interacción estérica entre el N -arilo y el resto R en las formas E , desestabilizándolas.

En conclusión, consideramos que la influencia del resto arilo se manifiesta sobre varios parámetros geométricos de los compuestos **1**, siendo el ángulo $d(C2,N3,C1',C2')$ el único al que puede adscribirse un significado claro al menos en forma cualitativa.

Finalmente, fue posible encontrar una relación cuantitativa entre la constante de equilibrio *E/Z* para los compuestos **1** y la sustitución del resto arilo mediante aplicación de la ecuación de Hammett. Esta ecuación permite relacionar la variación de la constante de equilibrio de una reacción con las características electrónicas de los sustituyentes en el anillo aromático. Para ello se asigna a cada sustituyente un valor numérico (σ) que se define a partir del análisis de las constantes de disociación ácida de derivados del ácido benzoico.

$$\log(K^X/K^H) = \sigma_x \rho$$

donde ρ es la constante de proporcionalidad propia de la reacción en estudio, K^X es la constante de equilibrio de la reacción para el compuesto X-sustituido, K^H es la constante de equilibrio de la reacción para el compuesto sin sustituir ($X=H$), y $\sigma_x = \log(Ka^X/Ka^H)$, el logaritmo de la relación de las constantes de disociación ácida para un ácido benzoico X-sustituido y el ácido benzoico. Los valores de σ_x se encuentran tabulados para diversos sustituyentes y existen valores alternativos dependiendo de la posición del sustituyente (*para* o *meta*) y de la necesidad de considerar efectos inductivos, mesoméricos o ambos.

Tabla 11: Constantes de equilibrio y parámetros σ de Hammett para las acetamidas **1o,i,h,b,r**

Comp. 1	Sustituyente	K^X	K^X / K^H	$\log(K^X / K^H)$	σ_x^{15}
o	4-CH ₃	1,500	0,881	-0,055	-0,17
i	4-CH ₃ O	1,564	0,919	-0,037	-0,27
h	H	1,703	1,000	0,000	0
b	4-Cl	2,571	0,179	0,179	0,23
r	4-NO ₂	4,882	2,867	0,457	0,78

Teniendo esto en cuenta, realizamos un gráfico de Hammet para los compuestos **1o,i,h,b,r** (Figura 19), encontrando un buen grado de correlación entre los valores de las constantes de equilibrio y los valores tabulados para σ_x .

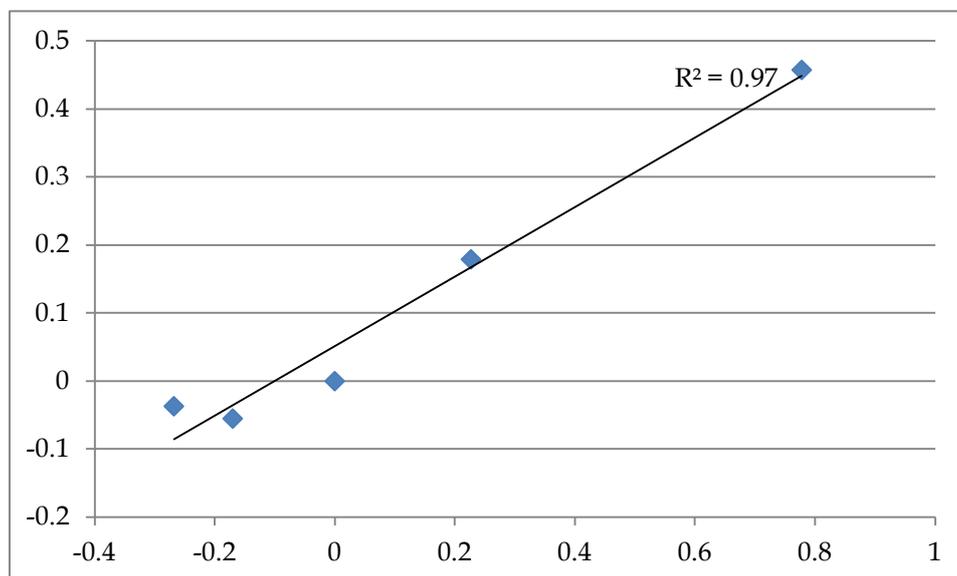


Figura 19: Gráfico de $\log(K^X/K^H)=\sigma_x \rho$ para **1o,i,h,b,r**

La existencia de esta correlación entre las constantes de equilibrio E/Z de las acetamidas **1** seleccionadas y los σ_x de Hammett puede ser interpretada según las conclusiones que previamente derivamos del estudio de los modelos moleculares. El hecho de que la pendiente de la recta de regresión entre las constantes de equilibrio y los parámetros σ_x sea positiva indica que los sustituyentes atrectores de electrones aumentan el %Z de las acetamidas **1o,i,h,b,r**.ⁱ Esto puede resultar llamativo en un principio, dado que el grupo amida que origina el fenómeno de equilibrio E/Z no se encuentra directamente unido al anillo aromático ni al N3. Pero considerando que previamente habíamos encontrado una relación entre el %Z y la disposición espacial del resto N -arilo, podemos suponer que la relación entre las características electrónicas de los p -sustituyentes y el %Z surgen como consecuencia de la

ⁱ Esto se debe a que las constantes de equilibrio E/Z se definieron como $\%Z/\%E$, en caso contrario se observaría una pendiente negativa.

influencia que poseen dichos sustituyentes sobre la conformación del resto aromático. En este sentido, cuanto más aceptor de electrones sea el *p*-sustituyente, mayor será la tendencia del anillo aromático a tomar densidad electrónica del átomo de nitrógeno y por lo tanto mayor la conjugación entre este último y el anillo. Esto conduce a estructuras en las que el anillo heterocíclico y el resto arilo se encuentran más cerca de la coplanaridad, lo que reduce la distancia entre el anillo aromático y el resto R de la amida en el rotámero *E*, desestabilizándolo en comparación con la forma *Z*.

De ser correcta esta explicación, debiera ser posible encontrar correlación entre las constantes de equilibrio *E/Z* de los compuestos incluidos en este análisis y el grado de piramidalización del nitrógeno para los rotámeros *E*. Asimismo, los parámetros de Hammett empleados debieran correlacionar satisfactoriamente tanto con el grado de piramidalización como con los ángulos diedros $d(C2,N3,C1',C2')$. Para poner a prueba esta interpretación realizamos las correspondientes regresiones lineales y encontramos correlaciones satisfactorias para los tres pares de parámetros, tal como se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12

Parámetros		R ²
K (<i>Z/E</i>)	P ₃	0,93
σ _x	P ₃	0,95
σ _x	$d(C2,N3,C1',C2')$	0,92

Podemos concluir entonces que el porcentaje relativo de ambos rotámeros en los compuestos **1** estaría determinado esencialmente por la interacción repulsiva entre ambos *N*-sustituyentes en la forma *E*. Dicha repulsión aumentaría con el volumen del resto acilo y con la mayor coplanaridad entre el resto arilo y el anillo heterocíclico. Este último parámetro estaría, a su vez, influido por el tipo de sustitución del anillo aromático.

3. Equilibrio E/Z en 1-acil-3-aril-1,3-diazepanos

Características espectroscópicas

Los compuestos **8** presentan características espectroscópicas similares a las de los compuestos **1**, por lo que el estudio espectroscópico de los mismos se realizó según los mismos lineamientos.

Al igual que el compuesto **1a**, el compuesto **8a** presenta dos juegos de señales en sus espectros de ^1H y ^{13}C RMN, correspondientes a los rotámeros *Z* y *E*, que se originan por restricción a la libre rotación del enlace N-CO. El espectro de ^1H RMN en CDCl_3 se muestra en la Figura 20.

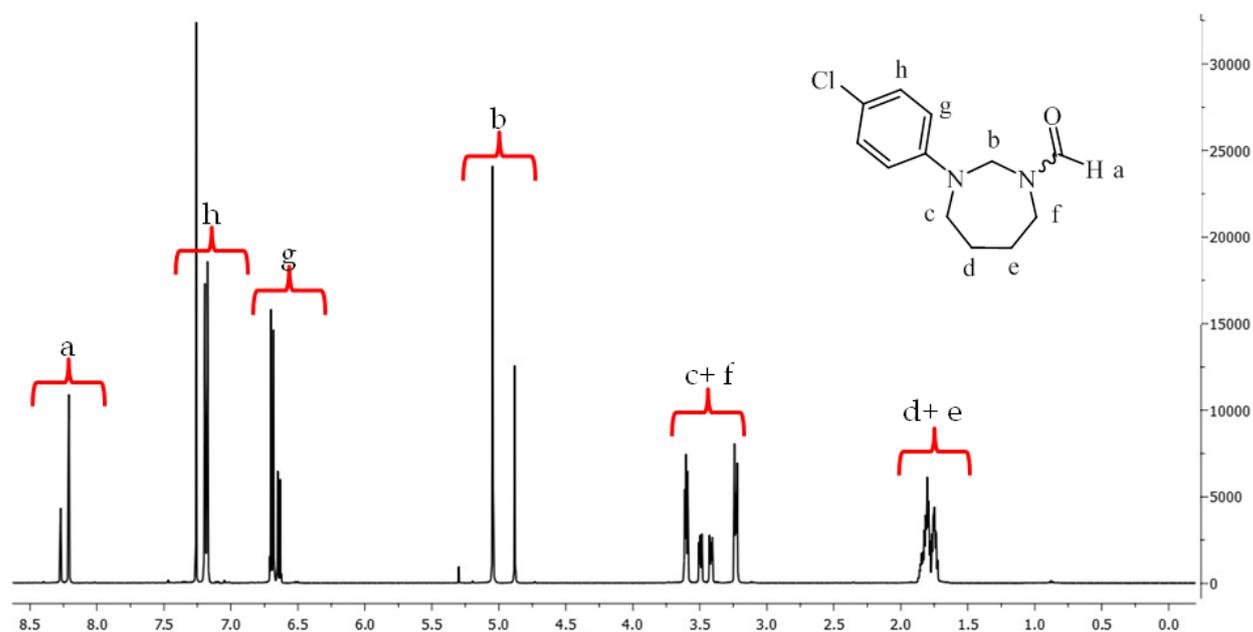


Figura 20

Como en el caso de las hexahidropirimidinas homólogas, la asignación de los isómeros mayoritario y minoritario en algunos compuestos

representativos se realizó por análisis de los efectos ASIS. En la Figura 21 se muestra un fragmento característico de los espectros de **8a** en CDCl_3 y C_6D_6 , en los que se observa la porción metilénica. Al igual que en el caso de **1a**, el metileno 2 de la especie minoritaria (señalado con asterisco rojo) sufre un mayor corrimiento paramagnético con el cambio de solvente ($\Delta\delta = -1,08$ ppm) que el correspondiente a la especie mayoritaria ($\Delta\delta = -0,38$ ppm), por lo que, según el criterio antes expuesto, debe encontrarse en posición relativa *trans* con respecto al oxígeno carbonílico. Esto permitió asignar el isómero minoritario el descriptor *E*.

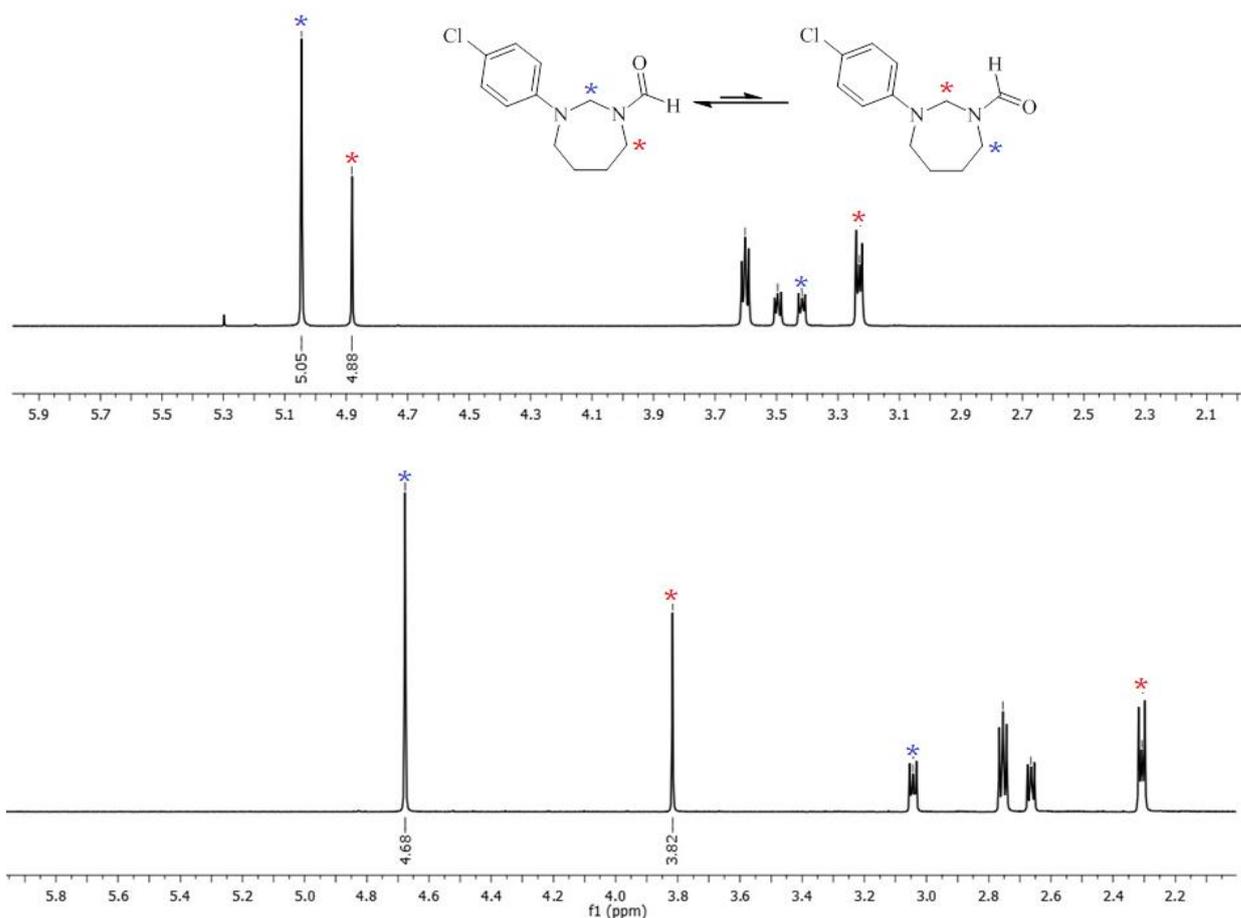


Figura 21

Como confirmación de lo anterior, el metileno 7 de la especie mayoritaria (señalado con asterisco rojo) sufre el mayor corrimiento paramagnético con el cambio de solvente ($\Delta\delta=-0,93$ ppm) que el correspondiente a la especie minoritaria ($\Delta\delta=-0,38$ ppm).

El resto de las señales se asignaron a las especies mayoritaria y minoritaria de acuerdo con su integración. La asignación diferencial fue confirmada por las correlaciones presentes en el espectro NOESY.

Las señales de ambos rotámeros del espectro ^{13}C RMN del compuesto **8a** se asignaron por análisis de las correlaciones presentes en los espectros de correlación heteronuclear HSQC (Figura 22) y HMBC.

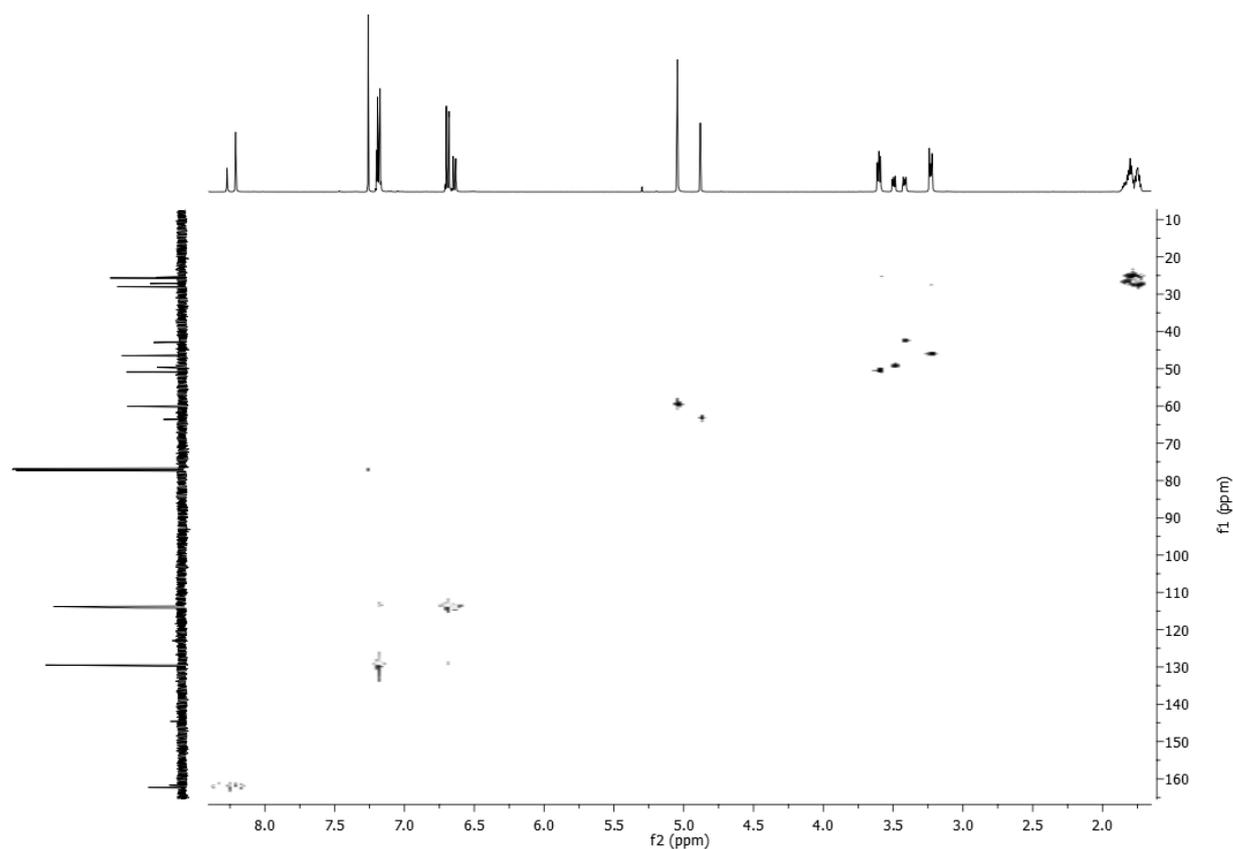


Figura 22

La aplicación de estas herramientas al resto de los compuestos **8**, permitió realizar la asignación diferencial de ambas especies en casi todos los casos. La identidad de cada rotámero fue comprobada mediante las correlaciones en los correspondientes espectros NOESY en todos los casos. Las correlaciones más relevantes se muestran en la Figura 23.

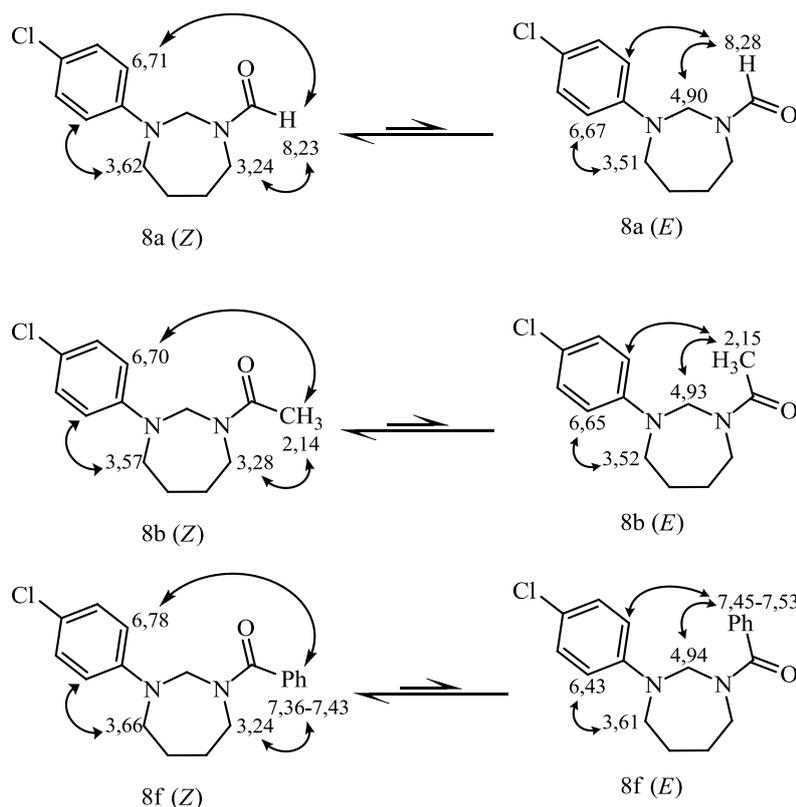


Figura 23

Resulta interesante mencionar que en los espectros NOESY se observó la existencia de una correlación entre el resto acilo y los hidrógenos 2' del anillo aromático para el rotámero *Z*. Esta característica, ausente en los compuestos **1** analizados por esta técnica salvo por la formamida **1a**, nos hizo considerar la posibilidad de que los sustituyentes acilo y arilo, en estos heterociclos, se

encuentren en la misma cara del plano dinámico del anillo. Esta característica conformacional será abordada en la siguiente sección.

La asignación diferencial de los espectros ^1H RMN de los rotámeros E/Z se presentan en la Tablas 13 (CDCl_3) y 14 (C_6D_6). La asignación de los espectros ^{13}C RMN se muestra en la Tabla 15.

Tabla 13: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **8**

Comp. 8	2	7	4	5,6	Aromáticos	R	G
a(Z)	5,06 (s)	3,23-3,25 (m)	3,61-3,63 (m)		2',6': 6,71 (d, 9,2), 3',5': 7,19-7,22 (m)	8,23 (s)	-
a(E)	4,90 (s)	3,42-3,44 (m)	3,50-3,52 (m)	1,74-1,89 (m) ^a	2',6': 6,67 (d, 9,2), 3',5': 7,19-7,22 (m)	8,28 (s)	-
b(Z)	5,13 (s)	3,26-3,30 (m)	3,56-3,58 (m)	1,78-1,94 (m)	2',6': 6,70 (d, 9,1), 3',5': 7,19 (d, 9,1)	2,14 (s)	-
b(E)	4,93 (s)	3,50-3,54 (m) ^a		1,50 (sa) ^a	2',6': 6,65 (d, 9,2), 3',5': 7,21 (d, 9,2)	2,15 (s)	-
c(Z)	5,14 (s)	3,28-3,30 (m)	3,54-3,56 (m)	1,75-1,83 (m) ^a	2',6': 6,69 (d, 9,1), 3',5': 7,17 (d, 9,1)	CH ₃ : 1,16 (t, 7,3), CH ₂ : 2,36 (q, 7,3)	-
c(E)	4,92 (s)	3,49-3,52 (m) ^a		1,66-1,74 (m) ^a	2',6': 6,64 (d, 8,9), 3',5': 7,20 (d, 8,9)	CH ₃ : 1,19 (t, 7,3), CH ₂ : 2,35 (q, 7,3)	-
d (Z)	5,12 (s)	3,32 (m)	3,55 (m)	1,79 (m), 1,77 (m)	2',6': 6,65 (d, 9,1), 3',5': 7,15 (d, 9,1)	CH: 2,77 (h, 6,6) CH ₃ : 1,12 (d, 6,6)	-
d (E)	4,95 (s)	3,48 (m)	3,48 (m)	1,72 (m), 1,71 (m)	2',6': 6,63 (d, 9,2), 3',5': 7,19 (d, 9,2)	CH: 2,71 (h, 6,6) CH ₃ : 1,15 (d, 6,6)	-

^a: Señales superpuestas

Tabla 13: Asignación diferencial de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **8** (continuación)

Ar = G = H, Me, Cl, Br

Comp. 8	2	7	4	5,6	Aromáticos	R	G
f(Z)	5,32 (s)	3,23-3,25 (m)	3,65-3,67 (m)	1,80-1,84 (m), 1,70-1,74 (m)	2',6': 6,78 (d, 8,9), 3',5': 7,24 (d, 8,9)	7,36-7,43 (m)	-
f(E)	4,94 (s)	3,53 (sa)	3,61 (sa)	1,93 (sa), 1,87 (sa)	2',6': 6,43 (d, 8,9), 3',5': 7,12 (d, 8,9)	7,45-7,53 (m)	-
g(Z)	5,09 (s)	3,23-3,25 (m)	3,64-3,66 (m)	1,73-1,77 (m), 1,85- 1,89 (m)	2',4',6': 6,75-6,83 (m), 3',5': 7,24-7,28 (m) ^a	8,24 (s)	-
g(E)	4,93 (s)	3,43-3,45 (m)	3,53-3,55 (m)	1,80-1,83 (m) ^a	2',4',6': 6,73-6,79 (m), 3',5': 7,24-7,28 (m) ^a	8,30 (s)	-
h(Z)	5,16 (s)	3,29-3,31 (m)	3,60-3,62 (m)	1,77-1,85 (m)	2',4',6': 6,74-6,79 (m), 3',5': 7,24-7,29 (m) ^a	2,14 (s)	-
h(E)	4,97 (s)	3,52-3,54 (m)	3,55-3,57 (m)	1,72-1,76 (m)	2',4',6': 6,79-6,83 (m), 3',5': 7,24-7,29 (m) ^a	2,16 (s)	-
i(Z)	5,11	3,25-3,27 (m)	3,55-3,57 (m)		2',6': 6,66 (d, 8,5), 3',5': 7,04 (d, 8,5)	2,11 (s)	2,24 (s)
i(E)	4,92	3,48-3,50 (m)	3,49-3,52 (m)	1,67-1,78 (m)	2',6': 6,64 (d, 8,7), 3',5': 7,05 (d, 8,7)	2,12 (s)	2,25 (s)

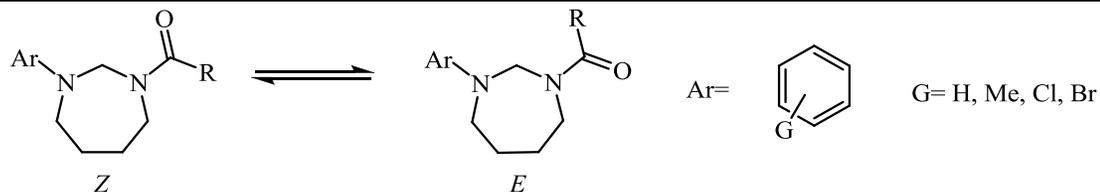
^a: No fue posible realizar la asignación inequívoca debido a superposición y ensanchamiento de las líneas espectrales

Tabla 13: Asignación diferencial de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **8** (continuación)

$\text{Ar} =$
 $\quad \text{G} = \text{H, Me, Cl, Br}$

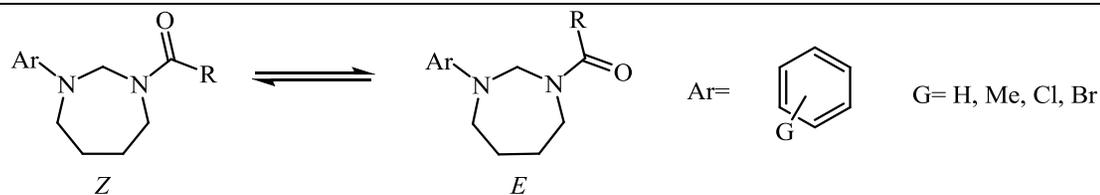
Comp. 8	2	7	4	5,6	Aromáticos	R	G
k(Z)	5,30 (s)	3,21-3,23 (m)	3,65-3,67 (m)	1,76-1,81 (m), 1,64-1,69 (m)	2',6': 6,75 (d, 8,2), 3',5': 7,09 (d, 8,2)	7,37 (sa)	2,27 (s)
k(E)	4,91 (s)	3,52 (sa)	3,59 (sa)	1,84 (sa), 1,88 (sa)	2',6': 6,43 (d, 8,2), 3',5': 6,98 (d, 8,2)	7,44 (m)	2,22 (s)
l(Z)	5,10 (s)	3,26-3,28 (m)	3,52-3,54 (m)	1,71-1,80 (m) ^a	2',6': 6,63 (d, 9,2), 3',5': 7,30 (d, 9,2)	2,10 (s)	-
l(E)	4,90 (s)	3,47-3,49 (m) ^a			2',6': 6,58 (d, 9,1), 3',5': 7,32 (d, 9,1)	2,12 (s)	-
m(Z)	5,29	3,22	3,63	1,82 (sa), 1,72 (sa)	2',6': 6,71 (d, 8,9), 3',5': 7,24 (d, 8,9)	7,36-7,43	-
m(E)	4,91	3,51	3,58	1,93 (sa), 1,87 (sa)	2',6': 6,35 (d, 8,9), 3',5': 7,12 (d, 8,9)	7,45-7,53	-

^a: No fue posible realizar la asignación inequívoca debido a superposición y ensanchamiento de las líneas espectrales

Tabla 14: asignación diferencial de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (C_6D_6) de los rotámeros de los compuestos **1a,b,f,h**

Comp.	2	7	4	5, 6	Aromáticos	R
8a (Z)	4,68 (s)	2,30-2,32 (m)	2,74-2,77 (m)	1,00-1,05 (m), 0,85-0,89 (m)	2',6': 6,39 (dd, 9,2, 3,4), 3',5': 7,09-7,11 (m) ^a	7,82 (s)
8a (E)	3,82 (s)	3,04-3,06 (m)	2,65-2,68 (m)	1,05-1,09 (m), 1,15-1,19 (m)	2',6': 6,08 (dd, 9,1, 3,3), 3',5': 7,09-7,11 (m) ^a	7,83 (s)
8b (Z)	4,88 (s)	2,48-2,50 (m)	2,78-2,80 (m)	1,08-1,13 (m), 0,96-1,00 (m)	2',6': 6,46 (dd, 9,1, 3,3), 3',5': 7,11-7,14 (m) ^a	1,67 (s)
8b (E)	4,01 (s)	3,22-3,24 (m)	2,73-2,75 (m)	1,29-1,33 (m), 1,36 (sa)	2',6': 6,11 (dd, 9,2, 3,4), 3',5': 7,11-7,14 (m) ^a	1,65 (s)
8f (E)	5,21 (s)	2,91 (sa)	2,96 (sa) ^a	1,21 (sa), 1,08 (sa)	2',6': 6,61 (sa), 3,5': 7,44 (sa) ^a	7,15-7,25 (m) ^a
8f (Z)	4,46 (sa)	3,51 (sa)	2,95 (sa) ^a	1,53 (sa), 0,78 (sa)	2',6': 6,16 (sa), 3',5': 7,44 (sa) ^a	7,15-7,25 (m) ^a
8h (E)	5,17 (s)	2,69-2,71 (m)	3,09-3,11 (m)	1,27-1,36 (m), ^a 1,13-1,17 (m)	2',4',6': 6,84-6,87 (m), 3',5': 7,29-7,32 (m) ^a	1,82 (s)
8h (Z)	4,33 (s)	3,42-3,44 (m)	3,04-3,06 (m)	1,27-1,36 (m), ^a 1,44-1,46 (m)	2',6': 6,11 (d, 7,68), 3',5': 7,29-7,32 (m) ^a	1,83 (s)

^a: No fue posible realizar la asignación inequívoca debido a superposición y ensanchamiento de las líneas espectrales

Tabla 15: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros de los compuestos **8**

Comp.	2	7	4	5, 6	R	1'	2', 6'	3', 5'	4'	C=O	G
8a (Z)	60,07	46,54	50,92	25,49, 28,01	-	144,61	113,82	129,47	122,94	162,34	-
8a (E)	63,62	42,97	49,65	25,47, 27,18	-	145,34	114,22	129,42	ND	161,73	-
8b (Z)	61,08	46,72	50,49	26,04, 27,49	22,36	144,8	113,69	129,36	122,41	170,62	-
8b (E)	64,62	43,84	50,04	26,07, 27,24	22,52	145,57	113,96	129,4	122,9	169,62	-
8c (Z)	61,27	45,66	50,46	26,06, 27,26	27,54, 9,40	144,9	113,72	129,33	122,32	173,8	-
8c (E)	63,72	43,94	49,99	26,03, 27,33	27,46, 9,27	145,61	113,89	129,37	122,32	172,85	-
8f (Z)	62,16	48,35	51,13	26,03, 27,54	1'': 131,44, 2'': 126,84, 3'': 128,46, 4'': 129,48	144,67	113,6	129,72	122,68	171,54	-
8f (E)	65,5	44,89	50,18	25,96, 26,75	1'': 131,46, 2'': 127,22, 3'': 128,52, 4'': 129,22	145,03	113,71	129,73	123,14	169,45	-
8g (Z)	60,19	46,35	50,78	25,64, 28,21	-	145,84	112,48	129,61	117,95	162,29	-
8g (E)	63,51	42,86	49,46	25,51, 27,29	-	146,01	113	129,53	118,24	161,83	-

Tabla 15: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros de los compuestos **8** (continuación)

$\text{Ar} =$
 $\quad \text{G} = \text{H, Me, Cl, Br}$

Comp.	2	7	4	5, 6	R	1'	2', 6'	3', 5'	4'	C=O	G
8h (Z)	64,59	46,46	50,34	25,97, 27,78	22,41	146,2	112,42	129,6	117,55	170,52	-
8h (E)	61,29	43,66	49,95	26,18, 27,30	22,49	146,21	112,82	129,57	118,06	ND	-
8i (Z)	61,48	46,37	50,44	25,89, 27,78	22,38	143,88	112,40	130,07	130,85	170,47	20,18
8i (E)	64,78	43,49	50,28	26,14, 27,36	22,48	144,69	112,99	130,04	132,39	169,65	20,21
8k (Z)	62,59	48,08	50,93	26,06, 27,91	1'': 136,83, 2'',6'': 126,84, 3'',5'': 128,39, 4'': 129,53	143,73	112,32	130,24	129,97	171,4	20,23
8k (E)	65,74	44,65	50,27	26,15, 26,96	1'': 136,98, 2'',6'': 127,19, 3'',5'': 128,49, 4'': 129,7	143,69	112,67	129,93	129,88	ND	14,18
8l (Z)	60,95	46,67	50,38	25,96, 27,42	22,3	145,19	114,16	132,22	109,54	170,57	-
8l (E)	64,48	43,82	49,87	25,98, 27,17	22,46	ND	114,38	132,24	109,97	ND	-
8m (Z)	62,16	48,35	51,13	26,03, 27,54	1'': 131,44, 2'',6'': 126,84, 3'',5'': 128,46, 4'': 129,48	144,67	113,60	129,72	122,68	171,54	-
8m (E)	65,50	44,89	50,18	25,96, 26,75	1'': 131,46, 2'',6'': 127,22, 3'',5'': 128,52, 4'': 129,48	145,03	113,71	129,73	123,14	169,45	-

ND= No determinado: la señal no fue observada.

Una vez asignadas diferencialmente las líneas espectrales de ambos rotámeros para cada compuesto, procedimos a la determinación de sus proporciones relativas empleando la misma metodología que para los compuestos **1**. En la Tabla 16 se presentan los porcentajes relativos de ambos rotámeros para los compuestos **8**.

Tabla 16: Porcentajes relativos de rotámeros *E/Z* para los compuestos **8**

Nº	Comp.	Ar	R	Z (%)	E (%)
1	8a	4-ClC ₆ H ₄	H	71	29
2	8b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	80	20
3	8c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	80	20
4	8d	4-ClC ₆ H ₄	CH(CH ₃) ₂	82	18
5	8f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	74 ^a	26 ^a
6	8g	C ₆ H ₅	H	67	33
7	8h	C ₆ H ₅	CH ₃	75	25
8	8i	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	75	25
9	8k	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	69 ^a	31 ^a
10	8l	4-BrC ₆ H ₄	CH ₃	80	20
11	8m	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	74 ^a	26 ^a

^a: este compuesto presenta ensanchamiento de las líneas espectrales, por lo que la integración fue aproximada.

El análisis de los datos reveló que la posición de equilibrio *E/Z* está, al igual que en el caso de los compuestos **1**, influenciada por la naturaleza de ambos *N*-sustituyentes. Si bien las limitaciones del método sintético aplicado a la preparación de los compuestos **8** permitieron una menor variedad estructural en comparación con las hexahidropirimidinas **1**, la serie sintetizada permite apreciar que existe una influencia de la naturaleza de ambos sustituyentes del anillo de 1,3-diazepano sobre la constante de equilibrio.

En primer lugar se observa que para todos los compuestos en estudio, el isómero mayoritario es el *Z*. El predominio de este rotámero se ve acentuado con el aumento del tamaño del sustituyente del grupo amida, si bien no se observa una relación estrictamente creciente. De hecho, al comparar **8a-c**, resulta evidente que la introducción de un grupo metilo adicional en la posición α del resto acilo no posee ningún efecto medible sobre la posición de equilibrio *E/Z*. En la isobutiramida **8d**, sin embargo, la introducción de un segundo grupo metilo produce un leve incremento del %*Z*. El aumento del predominio de la forma *Z* también se hace evidente al comparar los compuestos **8g,h**.

Al igual que en el caso de los compuestos **1**, las benzamidas **8f,k,m** poseen %*Z* menores que las correspondientes acetamidas, dejando de este modo en claro que la influencia del grupo fenilo no se debe enteramente a efectos estéricos.

En segundo lugar, al comparar compuestos con el mismo resto *N*-acilo, se observa que el predominio del rotámero *Z* en el equilibrio aumenta con la presencia de halógenos en la posición 4' del resto arilo. El porcentaje del rotámero *Z* es mayor en la formamida **8a** (Ar=4-clorofenilo) que en **8g** (Ar=fenilo), en las acetamidas **8b,l** (Ar=4-clorofenilo, 4-bromofenilo) que en las **8h,i** (Ar=fenilo, 4-tolilo) e incluso en las benzamidas **8f,m** (Ar=4-clorofenilo, 4-bromofenilo) al compararlas con **8k** (Ar=4-tolilo).

Finalmente, los %Z para los compuestos **8** son en todos los casos superiores a los correspondientes en sus homólogos inferiores *N*-acil-*N'*-aril-hexahidropirimidinas **1**. En la Tabla 17 se comparan los %Z para ambos tamaños de anillo, considerando los compuestos con el mismo patrón de sustitución.

Tabla 17:
Comparación de %Z para compuestos **1** (n=0) y **8** (n=1)

N°	Comp.		Ar	R	%Z		Diferencia
	1	8			1	8	
1	a	a	4-ClC ₆ H ₄	H	61	71	10
2	b	b	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	72	80	8
3	c	c	4-ClC ₆ H ₄	CH ₂ CH ₃	74	80	6
4	f	f	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59	74	15
5	g	g	C ₆ H ₅	H	52	67	15
6	h	h	C ₆ H ₅	CH ₃	63	75	12
7	o	i	4-CH ₃ C ₆ H ₄	CH ₃	60	75	15
8	q	m	4-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	59	74	15

La mayor estabilidad de la forma Z para las amidas derivadas del 1,3-diazepano se interpretó como un efecto del tamaño del anillo. Una posible causa puede encontrarse en el hecho de que al aumentar el tamaño de un anillo, los ángulos internos del mismo tienden a aumentar su amplitud, por lo que los sustituyentes proyectados hacia afuera del mismo tienden a acercarse, aumentando la repulsión estérica entre sustituyentes próximos en el espacio. En el caso de los compuestos **8**, este aumento de la tensión estérica entre el grupo arilo y el resto acilo resultaría de importancia en la conformación

E, incrementando su desestabilización respecto de la forma *Z*. Esta hipótesis (esquemática en la Figura 24 considerando anillos planos) será discutida en la siguiente sección, a partir del estudio teórico de los compuestos **8**.

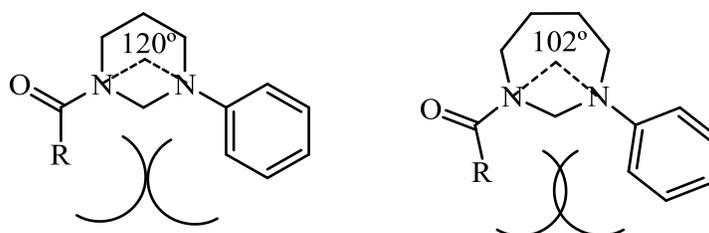


Figura 24

Fue con el objeto de contar con más datos para evaluar la influencia del tamaño de anillo en el equilibrio *E/Z* de estos compuestos que se preparó el compuesto **16**, cuya síntesis se describió en el Capítulo 2.

Los rotámeros mayoritario y minoritario de la imidazolidina **16** fueron asignados mediante espectroscopía de RMN mono y bidimensional. La asignación se realizó teniendo en cuenta los mismos criterios que para los compuestos **1** y **8** y se confirmó mediante el espectro NOESY. Este compuesto presenta ensanchamiento de las líneas espectrales como las otras benzamidas estudiadas. Al determinar los porcentajes de ambos rotámeros se obtuvieron valores de 57% para la forma *Z* y 43% para la forma *E*. Estos valores resultan, teniendo en cuenta el error que se comete en la integración de señales escasamente resueltas, casi idénticos a los obtenidos para la benzamida hexagonal **1q**.

De acuerdo con estos resultados, el anillo pentagonal presenta la misma proporción de rotámeros que el hexagonal para las benzamidas estudiadas. La mínima distancia entre el grupo benzoilo y el resto arilo resultó de 4,11 Å para el isómero *E*. Este

valor está de acuerdo con el leve predominio del rotámero Z observado y también con la interpretación de que la distancia entre los *N*-sustituyentes 1,3 aumenta al aumentar el tamaño de anillo.

Estudio teórico

El estudio conformacional de los compuestos **8** resultó más dificultoso que el de los compuestos **1** por varios motivos. En primer lugar, no existe prácticamente información bibliográfica sobre heterociclos 1,3-dinitrogenados heptagonales, probablemente debido a las dificultades de su síntesis y estudio.¹⁶ En segundo lugar, los ciclos heptagonales poseen una mayor cantidad de conformeros posibles, en lo que refiere a disposición de los átomos del anillo, que los ciclos hexagonales.

El equilibrio conformacional de ciclos heptagonales fue estudiado tomando como modelo al cicloheptano,¹⁷ que puede adoptar varias conformaciones. Un grupo de conformaciones recibe el nombre de "silla" (*chair*, C), caracterizada por poseer un ángulo diedro plano y el resto con signos alternantes. Estas conformaciones no representan mínimos energéticos debido a las interacciones repulsivas generadas entre los sustituyentes adyacentes eclipsados en torno al diedro plano. Por el contrario, se comportan como estructuras de transición *via* pseudo-rotación entre dos conformeros. Estos conformeros reciben el nombre de "silla torcida" (*twist chair*, TC) y sus ángulos diedros poseen signos alternantes salvo en un caso. Los pares C/TC forman una familia de conformaciones de menor energía para los ciclos heptagonales.

Una segunda familia de conformaciones, de mayor energía, está constituida por los pares "bote" (*boat*, B) y "bote torcido" (*twist boat*, TB). Al igual que en el caso

anterior, los TB son los verdaderos confórmeros mientras que los B representan estructuras de transición que se generan por pseudo-rotación. Una representación esquemática de estas cuatro conformaciones se muestra en la Figura 25.

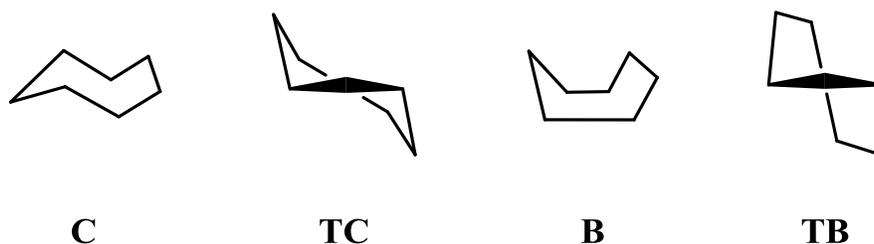


Figura 25

La introducción de heteroátomos en el anillo desimetriza la molécula, eliminando ejes y planos de simetría existentes en el cicloheptano, lo que complica aún más el análisis de estos compuestos. Por ejemplo,¹⁶ la familia C/TC para un compuesto sencillo como el oxepano posee catorce confórmeros TC y catorce estructuras de transición C.

La existencia de varios confórmeros para el anillo de 1,3-diazepano añade una complicación adicional al modelado molecular de estos compuestos. Si bien nuestra investigación estaba orientada al estudio de los rotámeros *E/Z*, pronto se hizo evidente que los fenómenos conformacionales propios del anillo y la isomería *cis/trans* de los sustituyentes arilo y acilo tienen una influencia no despreciable sobre las energías calculadas. Luego de varios intentos fallidos de reproducir las constantes de equilibrio determinadas experimentalmente mediante la generación manual de las estructuras a optimizar, decidimos realizar una exploración sistemática del espacio conformacional de uno de los compuestos **8**.

Empleando la 1-acetil-3-fenilhexahidrodiazepina **8h** como modelo, iniciamos la búsqueda empleando el módulo de búsqueda conformacional (*Conformational search*)

implementado en el programa *HyperChem*. Este algoritmo funciona calculando la energía para una serie de conformaciones generadas de manera aleatoria de acuerdo a ciertos parámetros especificados por el usuario. Las conformaciones de mayor energía son descartadas y el programa continúa automáticamente efectuando variaciones. Finalmente, el resultado son una serie de conformaciones halladas dentro de un rango energético previamente especificado.

A partir de un modelo optimizado mediante el campo de fuerzas MM2 del compuesto **8h**, se realizó la búsqueda especificando parámetros torsionales para los enlaces comprendidos en el anillo heterocíclico y para los sustituyentes *N*-acilo y *N*-arilo.

El resultado de la búsqueda arrojó 27 estructuras (calculada mediante el método semiempírico AM1). Aproximadamente la mitad de las estructuras halladas resultaban prácticamente idénticas a la otra mitad y al reoptimizarlas empleando el método AM1 sin restricciones convergieron a geometrías idénticas. Dichas estructuras fueron reoptimizadas empleando el método DFT B3LYP 6-31G (d), obteniendo 13 estructuras distintas.

Estas estructuras fueron clasificadas según correspondieran a los rotámeros *E/Z*, la conformación del anillo heterocíclico (TC o TB) y la disposición relativa de los sustituyentes en 1 y 3 (*syn*, *anti*). Teniendo en cuenta lo mencionado sobre conformaciones de los anillos de 7 eslabones, las conformaciones TC1-4 y TB (sin especificar) fueron atribuidas por inspección de la alternancia de los valores de los ángulos diedros comprendidos en el anillo heterocíclico. Las distintas TC observadas fueron numeradas correlativamente. Finalmente se eliminaron las estructuras redundantes, o sea aquellas que poseyeran la misma energía y características conformacionales que otra por resultar idénticas o enantiomórficas. Las correspondientes energías se expresaron como diferencias, otorgando el valor nulo al

confórmero más estable encontrado. Los resultados de este procedimiento se reúnen en la Tabla 18.

Tabla 18: Estructuras optimizadas para el compuesto **8h**

Estructura N°	ΔE (kJ/mol)	Rotámero	Sustituyentes 1,3	Anillo
1	0,00	Z	<i>anti</i>	TC1
2	1,12	E	<i>anti</i>	TC2
3	2,52	Z	<i>syn</i>	TC3
4	4,07	E	<i>syn</i>	TC4
5	4,34	E	<i>anti</i>	TC1
6	13,16	E	<i>syn</i>	TC1
7	14,51	E	<i>anti</i>	TB
8	17,08	Z	<i>anti</i>	TB
9	20,62	Z	<i>anti</i>	TB
10	21,49	E	<i>syn</i>	TB

Las estructuras con energías de más de 7,25 kJ por encima de la estructura 1 también fueron descartadas para el posterior análisis, debido a su pequeña proporción en el equilibrio.

Los datos de la Tabla 18 muestran que la estructura más estable corresponde a un rotámero Z y la siguiente en energía a uno E. Esto está en concordancia con nuestros resultados experimentales, pero al realizar el cálculo del %Z empleando estos valores energéticos, obtuvimos un resultado (61:39) alejado del valor real (75:25). Sin embargo, el %Z calculado en base a las estructuras de menor energía no estaba teniendo en cuenta la contribución de los otros confórmeros que, debido a su proporción relativa, deberían

contribuir a la intensidad de las señales observadas para ambos rotámeros. Además, si bien la búsqueda conformacional generó varias estructuras para cada rotámero, no había generado todas las estructuras posibles. Las estructuras 2, 3 y 4 no tenían correlato en la forma rotamérica opuesta, por lo que se generaron manualmente (2', 3' y 4'). Entre las mismas, 3' y 4' resultaron con energías demasiado elevada según el criterio anterior (13,16 y 11,40 kJ por encima de la estructura 1), por lo que fueron descartadas, incluyendo sólo a 2' en la discusión siguiente. Las estructuras optimizadas se presentan en la Figura 26.

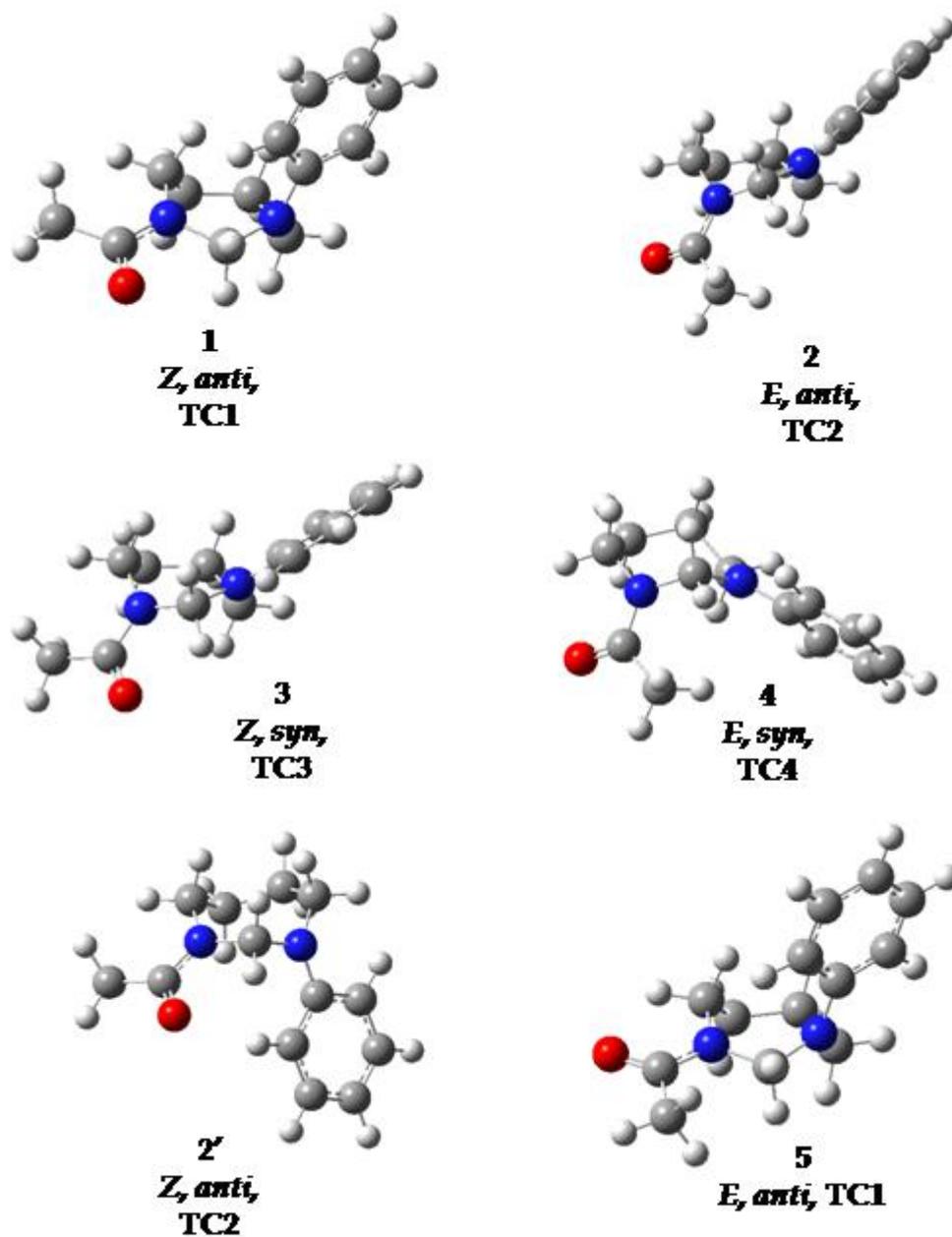


Figura 26

Suponiendo que todas las estructuras se encuentran en equilibrio, puede calcularse su proporción a partir de las diferencias energéticas con la estructura A. De la

suma de los porcentajes en el equilibrio calculados para cada estructura se obtiene el porcentaje de los rotámeros *E* y *Z* en conjunto. El resultado de este análisis se presenta en la Tabla 19.

Tabla 19: Porcentajes en el equilibrio de los conformeros más estables de **8h**.

Estructura	ΔE (kJ/mol)	Rotámero	Sustituyentes 1,3	Anillo	K^a	%Z	%E
1	0,00	<i>Z</i>	<i>anti</i>	TC1	1	38	
2	1,12	<i>E</i>	<i>anti</i>	TC2	0,64		24
3	2,52	<i>Z</i>	<i>syn</i>	TC3	0,36	14	
2'	3,00	<i>Z</i>	<i>anti</i>	TC2	0,30	11	
4	4,07	<i>E</i>	<i>syn</i>	TC4	0,19		7
5	4,34	<i>E</i>	<i>anti</i>	TC1	0,17		7
Total						62	38

^a: K en este caso es la constante de equilibrio entre una estructura cualquiera n ($n=2,3,2',4,5$) y la estructura 1 calculada como $K=e^{(-\Delta E_n/RT)}$.

Si bien el resultado obtenido mediante este análisis sigue difiriendo del resultado experimental, consideramos que es más representativo de la distribución conformacional del compuesto **8h** que la mera derivación de la constante de equilibrio a partir de las dos estructuras de menor energía. Asimismo, quedó en evidencia la extremada complejidad inherente al análisis conformacional de los 1,3-diazepanos **8**.

De todos modos, esperábamos que la inspección de las estructuras obtenidas para los conformeros de **8h** permitiera explicar la existencia de un efecto de tamaño de anillo sobre el equilibrio *E/Z* de los compuestos **8**. La hipótesis de que el aumento generalizado

del %Z para los compuestos **8** en comparación con los compuestos **1** se debía a una compresión de los sustituyentes acilo y arilo en el ciclo heptagonal (véase Figura 24) puede relacionarse con el hecho de que en cuatro de las seis estructuras de mínima energía obtenidas para el compuesto **8h** el *N*-acilo y el *N*-arilo se encuentran en disposición relativa *anti*. En particular, las estructuras de menor energía para cada forma rotamérica se encuentran en esta disposición, mientras que los conformeros *syn* contribuyen sólo marginalmente al porcentaje de cada forma rotamérica.

Esta preferencia por la disposición *anti* de los sustituyentes del anillo heterocíclico hace que la medida de las distancias entre el sustituyente arilo y acilo no sea comparable con las determinadas teóricamente para los compuestos **1**. Asimismo, en estos conformeros el resto arilo ocupa una posición pseudoaxial, por lo que la medida del ángulo diedro $d(C2,N3,C1',C2')$ tampoco resulta comparable con la de los compuestos **1**.

En conclusión, las energías de los conformeros más estables para el compuesto **8h** se encuentran condicionadas por la disposición relativa de los sustituyentes *N*-acilo y arilo y por las múltiples conformaciones que puede adoptar el anillo de diazepano.

4. Equilibrio E/Z en 3-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinazolininas

Características espectroscópicas

Los compuestos **17** presentan, al igual que los compuestos **1** y **8**, características espectroscópicas compatibles con la presencia de dos especies rotaméricas en solución. En la Figura 27 se muestra el espectro ^1H RMN de **17b**.

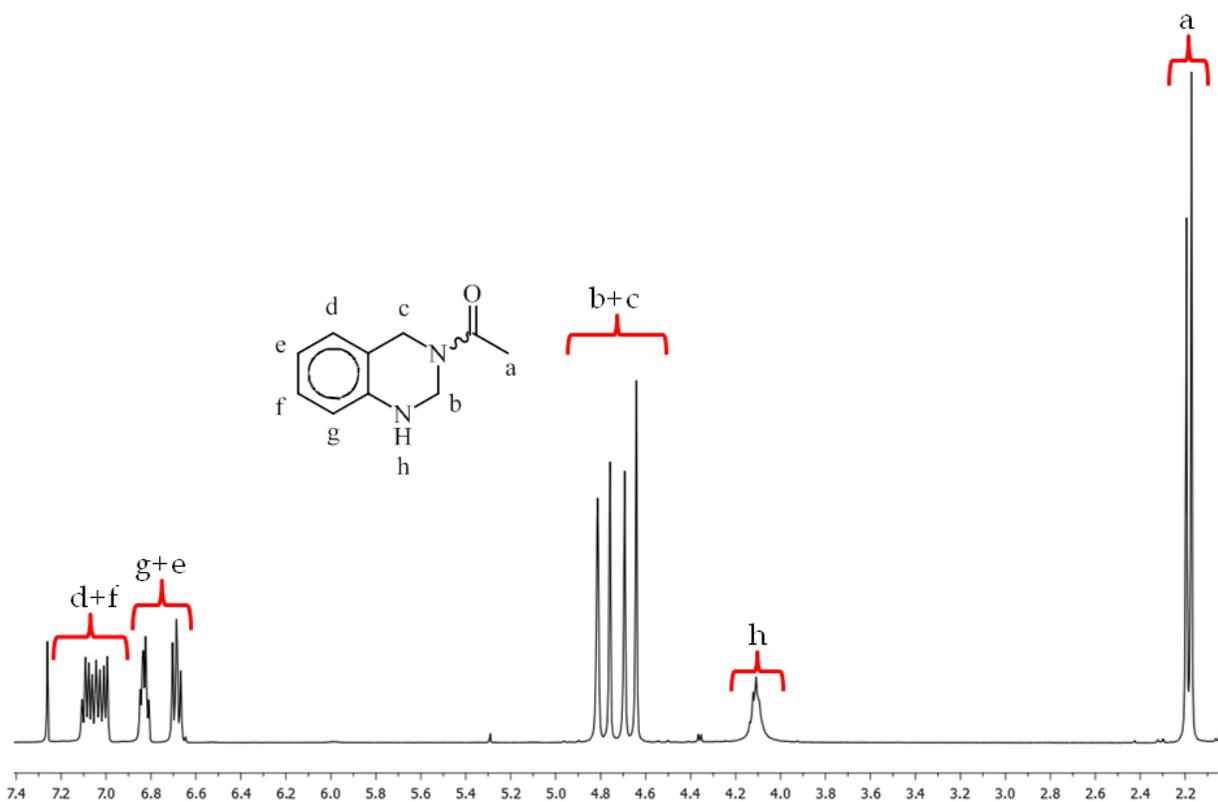
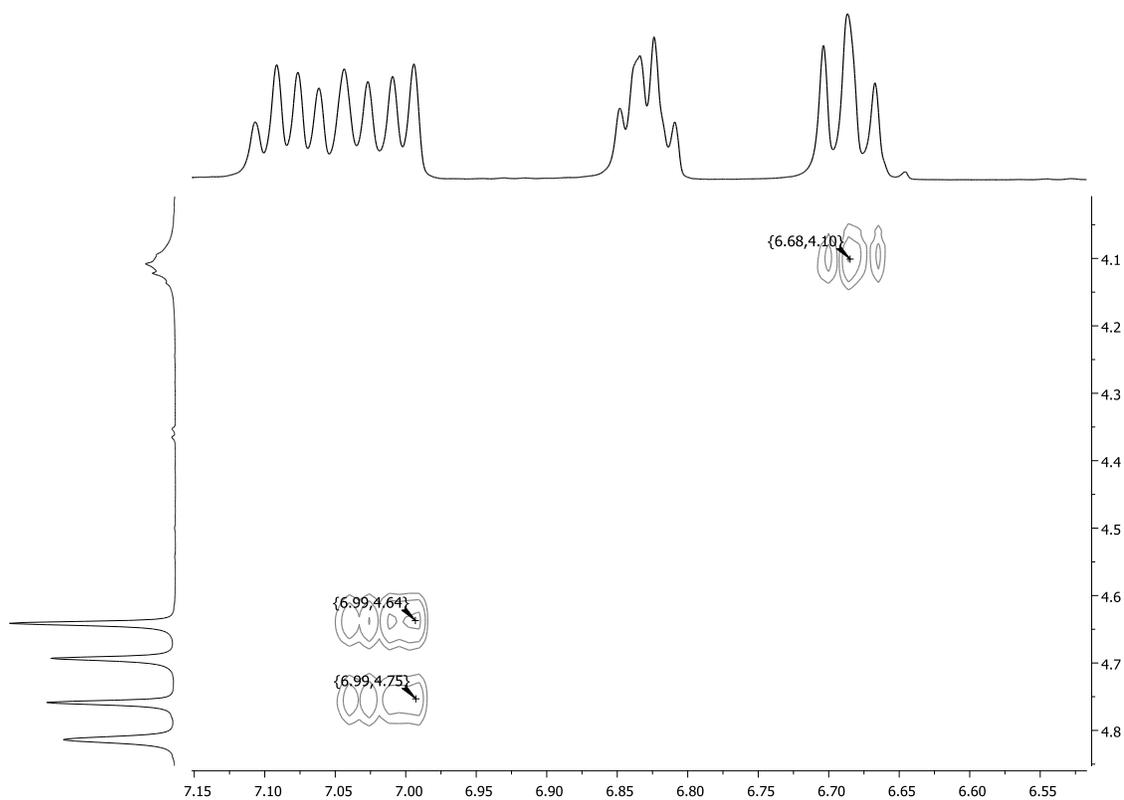


Figura 27

La asignación inambigua de estos espectros plantea una dificultad adicional con respecto a la de los compuestos **1** y **8** debido a la escasa diferencia de desplazamientos químicos entre las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones *b* y *c*, y al hecho de que ambos tipos de hidrógeno aparezcan con la misma multiplicidad. Teniendo esto en cuenta, la asignación de los rotámeros del compuesto **17b**, tomado como modelo, se realizó exclusivamente en base a los espectros mono y bidimensionales en cloroformo, prescindiendo de la determinación de los desplazamientos paramagnéticos en benceno (ASIS).

En el espectro ^1H RMN de **17b**, los singletes a δ 4,64 y 4,81 ppm poseen mayor intensidad que los que aparecen a 4,69 y 4,76 ppm, por lo que los primeros corresponden a la especie mayoritaria. Al analizar el espectro NOESY (Figura 28), se observa correlación entre las señales a 4,64 y 4,76 y la señal a 6,99 ppm, que corresponde a los hidrógenos *d* y *f*, por lo que dichas señales se atribuyeron a la posición *c*.

**Figura 28**

Las líneas espectrales correspondientes al metilo del acetilo para los rotámeros mayoritario y minoritario aparecen a 2,17 y 2,19 ppm respectivamente. En el espectro NOESY se observan correlaciones entre la señal a 2,17 ppm y la de $\delta=4,64$ ppm y entre la señal a 2,19 ppm y la de $\delta=4,69$ ppm, por lo que se puede afirmar que el isómero mayoritario posee la configuración *Z* y el minoritario la *E*. Las correlaciones observadas se esquematizan en la Figura 29.

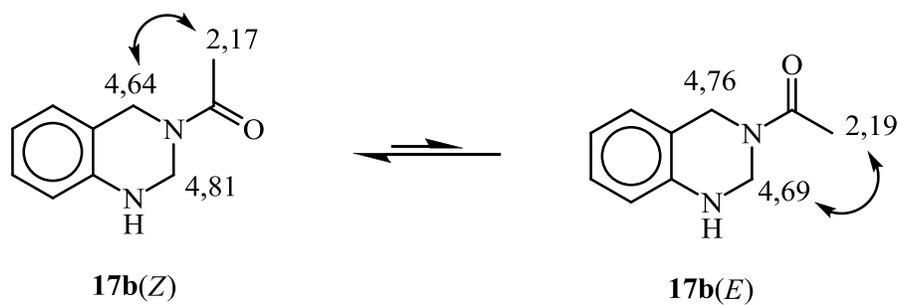


Figura 29

Con la asignación de los hidrógenos *a*, *b* y *c*, y mediante el espectro de correlación heteronuclear HSQC (Figura 30) pudieron asignarse los carbonos de esas mismas posiciones para ambos isómeros.

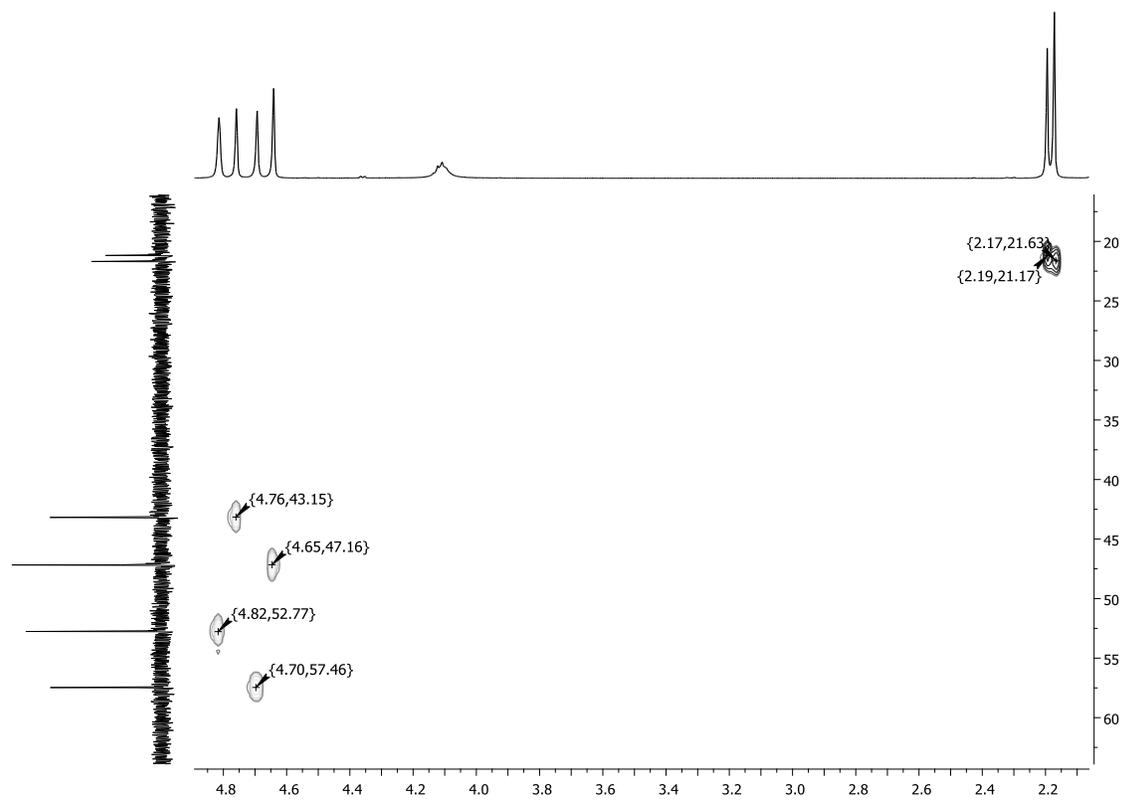


Figura 30

Para asignar la porción aromática de **17b** se supuso que las dos señales más protegidas, $\delta=6,83$ y $6,69$ ppm, debían corresponder a las posiciones *e* y *g*, que se encuentran en posición *para* y *orto* con respecto al grupo amino, respectivamente. Las señales observadas en el espectro debían, además, corresponder a la superposición de las líneas espectrales de ambos rotámeros, teniendo en cuenta que su intensidad relativa es unitaria y que ninguna aparece como un doblete. La señal a $6,69$ ppm presenta correlación en el espectro NOESY con la señal a $4,10$ ppm, correspondiente al NH, por lo que fue asignada a los protones *g*.

Tabla 20

Asignación diferencial de los rotámeros <i>E/Z</i> para el compuesto 17b				
	Posición	H	¹³ C (HSQC)	¹³ C (HMBC, correlaciones relevantes)
Mayoritario	2/b	4,81	52,77	143,10, 168,95
	4/c	4,64	47,16	117,26, 119,69, 126,59, 143,10, 168,95
	4a	-	143,10	
	5/d	6,99-7,11*	126,59	
	6/e	6,83	119,69	
	7/f	6,99-7,11*	127,74**	
	8/g	6,69	117,26	
	8a	-	143,10	
	R/a	2,17	21,23	
	CO	-	168,95	
Minoritario	2/b	4,69	57,46	142,61, 169,22
	4/c	4,76	43,15	116,69, 120,25, 127,22, 142,61, 169,22
	4a	-	142,61	
	5/d	6,99-7,11*	127,22	
	6/e	6,83	120,25	
	7/f	6,99-7,11*	127,21**	
	8/g	6,69	116,69	
	8a	-	120,81	
	R/a	2,19	21,17	
	CO	-	169,22	

*: señales no resueltas. **: asignación intercambiable, basada en las integrales relativas.

Cada una de las señales *e* y *g* presenta correlaciones heteronucleares con 2 señales en el espectro HSQC, que fueron tentativamente asignadas a las especies mayoritaria y minoritaria. Para confirmar esta asignación se buscaron las señales diagnósticas correspondientes en el espectro HMBC, hallándose correlación de las señales de carbono asumidas como pertenecientes al isómero mayoritario con el singlete correspondiente a los hidrógenos *c* del isómero mayoritario. Asimismo, la señal correspondiente a los hidrógenos *c* del isómero minoritario presentó correlación con las señales de ^{13}C atribuidas a las posiciones 6 y 8 del isómero minoritario, lo que confirmó totalmente la asignación tentativa.

Los pares de señales correspondientes a los carbonos cuaternarios (4a y 8a) pueden ser fácilmente asignados en base a su desplazamiento químico e intensidad, correspondiendo las líneas espectrales a 119,73 y 120,81 ppm a la posición 4a y aquellas situadas a 142,61 y 143,10 ppm a la posición 8a. Su asignación a las especies mayoritaria y minoritaria, sin embargo, no puede realizarse debido a su baja intensidad y a la escasa resolución de la señal a 119,73 ppm, que se superpone parcialmente con la señal de 119,69 ppm, previamente asignada. En este caso, las correlaciones HMBC fueron el único criterio aplicable. La señal más desprotegida para 8a fue asignada al isómero mayoritario debido a su correlación con las señales correspondientes a los hidrógenos *b* y *c* del mismo, mientras que la señal más protegida fue asignada a la especie minoritaria por motivos análogos. Para el par de señales correspondientes a 4a también se hallaron correlaciones en el espectro HMBC, aunque débiles, con los hidrógenos *c* de las especies mayoritaria y minoritaria, permitiendo su asignación diferencial.

Los picos de ^{13}C RMN restantes, ubicados a 126,59, 127,21, 127,22 y 127,74 corresponden a las posiciones *d* y *f*. La complejidad de las señales de ^1H RMN para estas posiciones nos imposibilitó sacar conclusiones directamente del espectro HSQC, por lo que la asignación de estas resonancias se realizó a partir de las correlaciones presentes en el espectro HMBC. Las señales a 126,59 y 127,22 ppm fueron asignadas a la posición

d, debido a la presencia de correlación con las señales correspondientes a los hidrógenos *c* de las especies mayoritaria y minoritaria respectivamente. Las señales restantes no pudieron asignarse en forma inambigua debido a la ausencia de correlaciones confirmatorias, aunque basándonos en la integral relativa el pico a 127,74 ppm correspondería al carbono *f* de la especie mayoritaria. Los carbonos carbonílicos, a 168,95 y 169,22 ppm se asignaron diferencialmente de acuerdo a las correlaciones presentes en el espectro HMBC a las especies mayoritaria y minoritaria, respectivamente.

Como se dijo anteriormente, la asignación inequívoca de las posiciones *b*, *c* y el metilo de la acetamida permitió emplear el espectro NOESY (Figura 31) para atribuir la configuración *Z* al rotámero mayoritario.

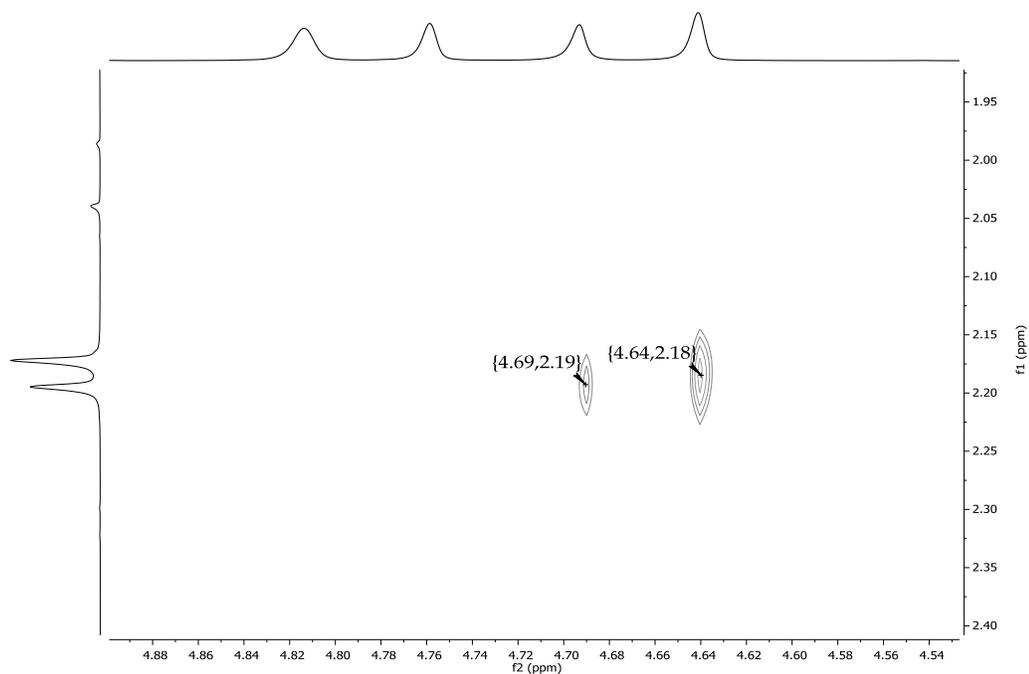


Figura 31

Empleando este mismo razonamiento realizamos la asignación inequívoca del resto de los compuestos **17** y determinamos el rotámero mayoritario y minoritario para cada uno de ellos. La asignación de los espectros ^1H y ^{13}C RMN se presentan en las Tablas 21 y 22, respectivamente.

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolinas con sustituyentes adicionales en el anillo heterocíclico fueron asignadas de manera análoga. Los espectros de ^1H (Figura 32) y ^{13}C RMN de la 3-acetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina **21** constan de un único juego de señales, lo que facilitó la asignación inequívoca, que se llevó a cabo en forma análoga a la de los compuestos **17**.

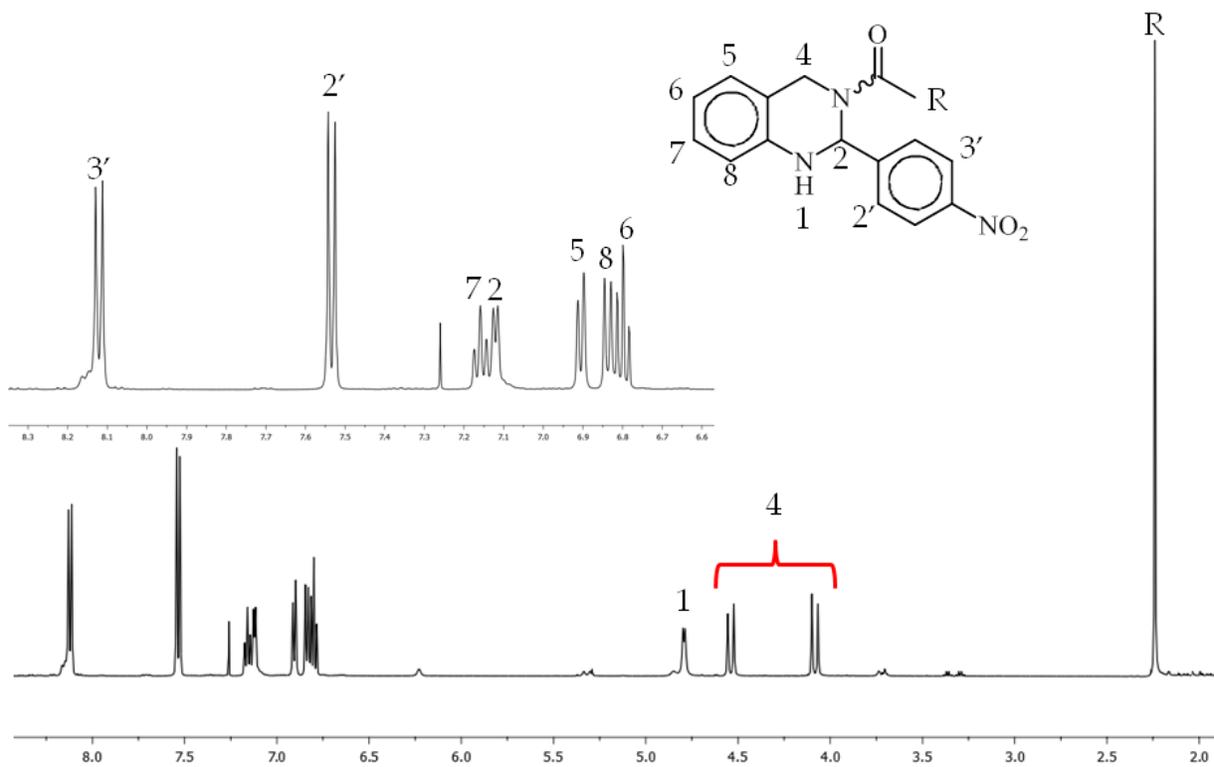


Figura 32

Este compuesto posee la interesante característica de que el hidrógeno del metino 2 resuena a campos muy bajos en comparación con los otros aminaes estudiados hasta el momento. El correspondiente carbono, sin embargo, tiene un desplazamiento químico compatible con el de un aminaal, según pudo corroborarse mediante el espectro HSQC (Figura 33). La mayor desprotección del protón 2 debe adscribirse sin dudas a la presencia del sustituyente 4-nitrofenilo.

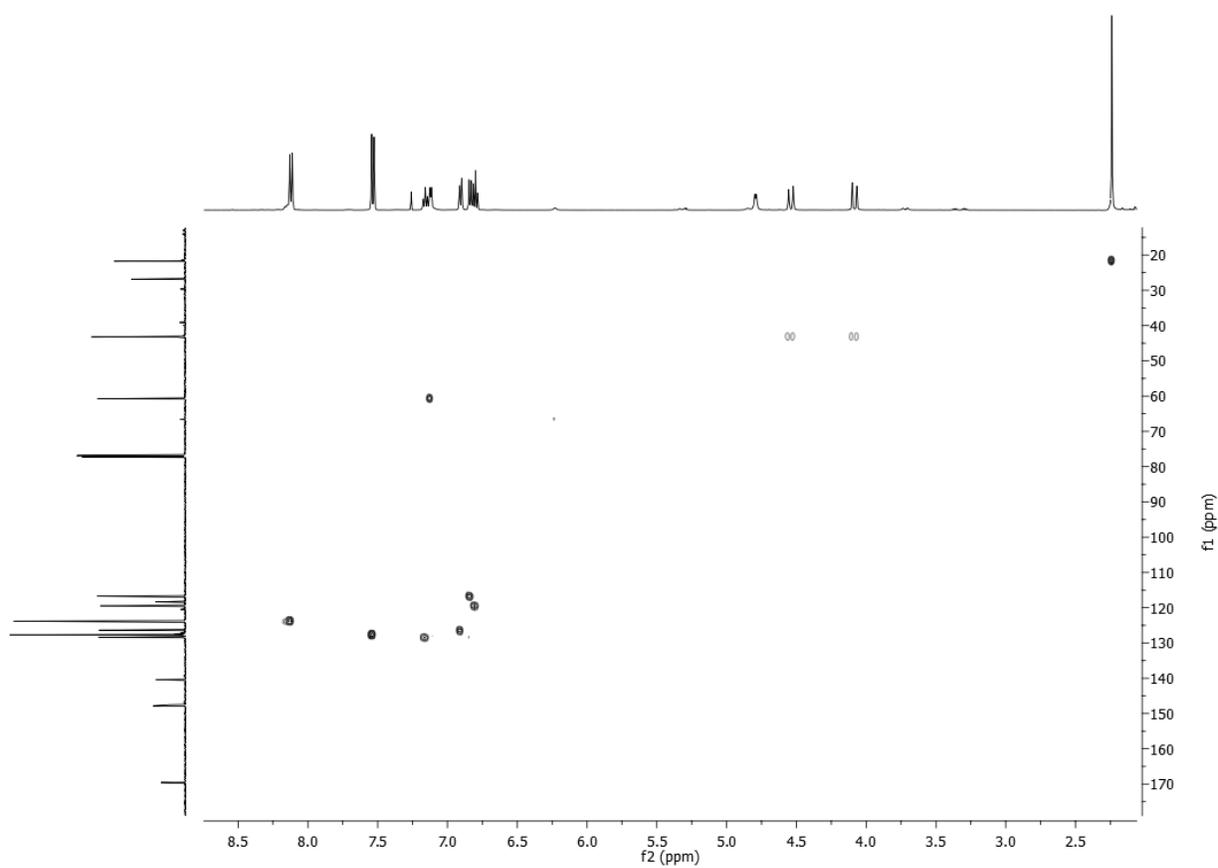


Figura 33: Espectro HSQC del compuesto **21**

Adicionalmente, la sustitución en la posición 2 genera un centro quiral en el compuesto **21**. Como consecuencia de esto, los hidrógenos en posición 4 son diastereotópicos, lo que hace que aparezcan con desplazamientos químicos bien diferenciados y presenten acoplamiento geminal. El análisis del espectro NOESY permitió asignar diferencialmente a los hidrógenos *cis* (que no presentan correlación) y *trans* (que presentan correlación con la señal del metino 2) con respecto al grupo arilo.

La similitud de los desplazamientos químicos de los carbonos 1' y 4' hizo necesario recurrir al espectro HMBC para la asignación inequívoca de dichas resonancias. El mismo presentó una correlación entre los hidrógenos 3' y la señal a 147,85 ppm, que fue asignada al carbono 1'. Los hidrógenos 2' correlacionaron con la señal a 147,52 ppm, que fue atribuida al carbono 4' (Figura 34). El resultado de esta asignación se presenta en la Tabla 23.

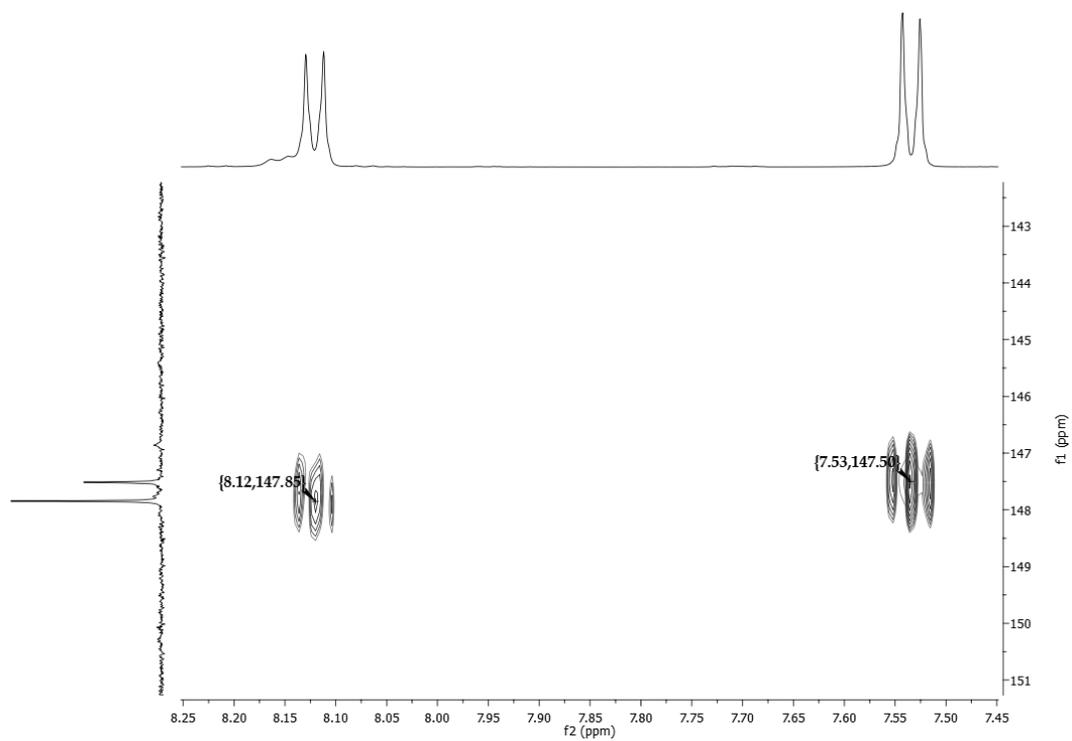
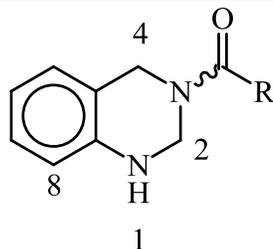


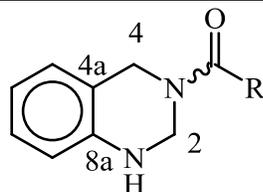
Figura 34

Tabla 21: Asignación diferencial de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos 17

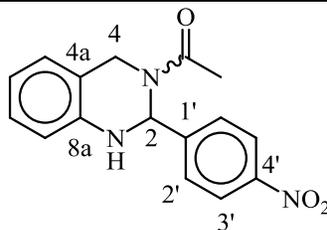
Comp. 17	1	2	4	5	6	7	8	R
a (Z)		4,81 (s)	4,57 (s)					8,26
a (E)	4,02 (sa)	4,65 (s)	4,71 (s)	6,99-7,03 (m)	6,82-6,85 (m)	7,08-7,1 (m)	6,67-6,69 (m)	8,27
b (Z)		4,81 (s)	4,64 (s)					2,17
b (E)	4,11 (sa)	4,69 (s)	4,76 (s)	6,99-7,11 (m)	6,81-6,85 (m)	6,99-7,11 (m)	6,67-6,70 (m)	2,19
c (Z)	ND	4,63 (s)	4,57 (s)					1,09 (t, J=7,1)*, 2,36 (c, J=7,1)
c (E)		4,76 (s)	4,69 (s)	6,92-7,03 (m)	6,73-6,77 (m)	6,92-7,03 (m)	6,59-6,62 (m)	1,09 (t, J=7,1)*, 2,39 (c, J=7,1)
d (Z)	ND	4,83 (s)	4,71 (s)					2,87 (h, J=6,8) 1,14 (d, J=6,8)
d (E)		4,75 (s)	4,76 (s)	7,00-7,05 (m)	6,80-6,83 (m)	7,03-7,08 (m)	6,67-6,69 (m)	2,87 (h, J=6,8), 1,18 (d, J=6,8)
e (Z)	4,57 (s)	4,86 (s)	4,82 (s)	7,01 (d, J=7,6)	6,82 (dt, 7,5, 1,0)		6,67 (d, J=8,0)	1,31
e (E)	4,65 (s)	4,95 (s)	4,85 (s)	7,06 (d, J=8,2)	6,90-6,92 (m)	7,16-7,18 (m)*	7,16-7,18 (m)*	1,29

*: señales superpuestas

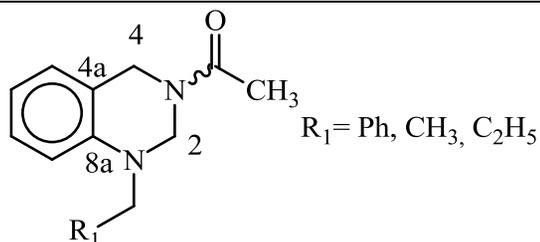
ND: no determinado. La señal no fue observada.

Tabla 22: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **17**

Comp. 17	2	4	4a	5	6	7	8	8a	CO	R
a (Z)	51,15	46,13	119,10	126,52	119,70	127,97	117,29	142,39	160,77	-
a (E)	56,88	41,15	119,22	127,19	120,40	127,49	117,06	142,37	161,09	-
b (Z)	52,75	47,17	119,73	126,59	119,69	127,21	117,26	143,10	169,22	21,69
b (E)	57,46	43,15	120,81	127,22	120,25	127,74	116,89	142,61	168,95	21,18
c (Z)	56,64	46,41	120,83	126,99	119,66	127,21	117,29	143,25	172,57	26,89, 9,19
c (E)	53,00	43,40	120,10	127,82	120,19	127,28	116,65	142,76	172,30	26,45, 9,37
d (Z)	53,20	46,56	120,98	126,53	119,62	127,72	117,34	143,13	175,77	30,87, 19,19
d (E)	56,52	43,43	120,02	127,25	120,12	127,12	116,54	142,72	175,34	30,44, 19,36
e (Z)	56,31	47,96	120,89	126,61	119,87	127,50	117,20	144,28	176,89	38,96, 28,17
e (E)	59,60	47,01	120,18	126,80	120,67	127,78	117,48	142,77	176,71	38,90, 28,31

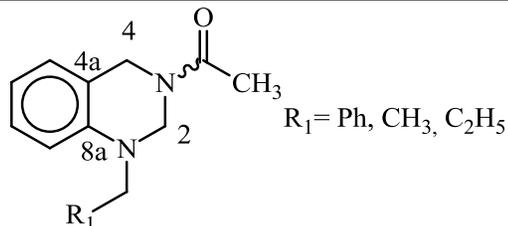
Tabla 23: Asignación de los espectros de RMN (CDCl₃) del compuesto **21**

	1	2	4 <i>cis</i>	4 <i>trans</i>	5	6	7	8	R	Ar
H	4,8 (d, 5,8)	7,13 (d, 5,8)	4,54 (d, 16,2)	4,09 (d, 16,2)	6,91 (d, 7,5)	6,80 (t, 7,6)	7,16 (t, 7,6)	6,84 (d, 7,9)	2,24 (s)	2',5': 7,54 (d, 8,8), 3',5': 8,12 (d, 8,8)
	2	4	4a	5	6	7	8	8a	C(O), R	Ar
C	60,78	43,24	118,37	126,39	119,49	128,46	116,72	140,4	169,57, 21,77	1': 147,85, 2': 127,69, 3': 123,83, 4': 147,52

Tabla 24: Asignación diferencial de los espectros de ^1H -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **22**

Comp. 22	2	4	5	6	7	8	R1	Ac
a (E)	4,52 (s)	4,79 (s)	7,09-7,15 (m)	6,91 (t, 7,6)		6,90 (d, 7,8)	CH ₂ : 4,38 (s), Ph: 7,36-7,41 (m)	1,96 (s)
a (Z)	4,80 (s)	4,67 (s)	7,04 (d, 7,7)	6,84 (t, 7,5)	7,09-7,15 (m)	6,81 (d, 8,2)	CH ₂ : 4,43 (s), Ph: 7,30-7,35 (m)	2,19 (s)
b (Z)	4,75 (s)	4,64	7,02 (d, 7,5)	6,82-6,88 (m)*	7,18 (t, 7,5)	6,82-6,88 (m)*	CH ₂ : 3,33 (c, 7,2), CH ₃ : 1,22 (c, 7,2)	2,19 (s)
b (E)	4,60 (s)	4,74	7,06 (d, 7,2)		7,15 (t, 7,9)		CH ₂ : 3,34 (c, 7,2), CH ₃ : 1,23 (c, 7,2)	2,21 (s)
c (Z)	4,73 (s)	4,63 (s)	6,99 (d, 7,4)	6,76-6,80 (m)	7,11-7,16 (m)	6,77-6,79 (m)	CH ₂ : 3,20 (t, 7,4), CH ₂ : 1,64 (m), CH ₃ : 0,94 (t, 7,4)	2,18 (s)
c (E)	4,58 (s)	4,73 (s)	7,04 (d, 7,4)			6,83 (d, 7,4)	CH ₂ : 3,18 (t, 7,6), CH ₂ : 1,73 (m), CH ₃ : 0,98 (t, 7,3)	2,20 (s)

*: señales superpuestas.

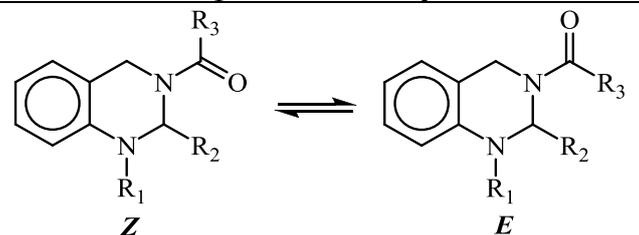
Tabla 25: Asignación diferencial de los espectros de ^{13}C -RMN (CDCl_3) de los rotámeros E/Z de los compuestos **22**

Comp. 22	2	4	4a	5	6	7	8	8a	R ₁	Ac
a (E)	61,68	43,84	122,58	127,08	120,63	127,94	116,32	145,32	CH ₂ : 55,18, <i>i</i> : 137,56, <i>o</i> : 127,69, <i>m</i> : 128,55, <i>p</i> : 127,45	169,06, 20,92
a (Z)	58,29	47,53	120,90	126,34	119,54	127,23	116,13	145,34	CH ₂ : 55,87, <i>i</i> : 137,56, <i>o</i> : 127,69, <i>m</i> : 128,55, <i>p</i> : 127,45	169,23, 21,72
b (E)	57,17	47,41	119,5	126,48	119,32	127,9	115,77	144,7	CH ₂ : 45,66, CH ₃ : 12,22	168,93, 21,73
b (Z)	61,93	43,81	120,2	127,38	120,05	127,1	115,83	144,6	CH ₂ : 45,39, CH ₃ : 12,44	169,16, 21,17
c (E)	57,74	47,56	126,77	126,52	114,71	127,54	118,45	145,52	CH ₂ : 52,94, CH ₂ : 20,61, CH ₃ : 11,47	169,05, 21,72
22c (Z)	62,5	43,81	126,17	127,06	115,18	125,17	119,51	145,09	CH ₂ : 53,03, CH ₂ : 20,67, CH ₃ : 11,59	168,83, 21,16

Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de las 1-alkil-3-acetil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolinas **22** presentan dos juegos de señales, al igual que los compuestos **1**, **8** y **17**, indicativo de la presencia de los rotámeros *E/Z* en solución. Los espectros de RMN de estos compuestos fueron asignados como para los compuestos **17**, en base a los espectros mono y bidimensionales. En todos los casos se emplearon las correlaciones presentes en los espectros NOESY a fin de atribuir a los conformeros mayoritario y minoritario las formas *E* o *Z*. Las asignaciones de los espectros de ^1H y ^{13}C RMN de los compuestos **22** se presentan en las Tablas 24 y 25, respectivamente.

En la Tabla 26 se muestran los porcentajes relativos de ambos rotámeros para los compuestos **17**, **21** y **22**, determinados como para los compuestos **1**.

Tabla 26: Porcentajes relativos para los rotámeros *E/Z* de los compuestos **17**, **21** y **22**.



Comp.	R1	R2	R3	%Z	%E
17a	H	H	H	38	62
17b	H	H	CH ₃	54	46
17c	H	H	C ₂ H ₅	53	47
17d	H	H	CH(CH ₃) ₂	56	44
17e	H	H	C(CH ₃) ₃	61	39
21	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₃	≥ 95	ND
22a	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₃	45	55
22b	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	59	41
22c	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	54	46

Al igual que los compuestos **1**, las 1,2,3,4-tetrahidroquinazolininas estudiadas presentan, en general, preferencia por el rotámero *Z*. Esto resulta notable en el caso de los compuestos **17**, que a diferencia de los compuestos **1** y **8**, no poseen un sustituyente β que desestabilice las formas *E*. Pese a esto, la preferencia por la forma *Z* aumenta conjuntamente con la demanda estérica del resto acilo. También es destacable la inversión de la preferencia por el rotámero *Z* en el caso de la formamida **17a**. Este hecho puede ser explicado por la presencia de un puente de hidrógeno no clásico entre el hidrógeno de la formamida y en N1 del anillo heterocíclico. Esta explicación es análoga a la empleada para justificar la preponderancia de la forma *Z* en *N*-metil (o etil) formanilidas,¹⁸ que implica la existencia de una interacción estabilizante entre el hidrógeno de la formanilida y la nube π del anillo aromático en esos compuestos.⁴

El compuesto **21** posee un sustituyente en posición α al grupo amida. La congestión estérica que se originaría con el resto acilo en la forma *E* es coherente con ausencia de señales espectroscópicas atribuibles a dicho rotámero.

Las acetamidas *N*-alquiladas **22** presentan un comportamiento variable respecto a la posición de equilibrio *E/Z*. El compuesto **22b** presenta mayor proporción del rotámero *Z*, siendo este resultado concordante con el modelo desarrollado previamente, en el cual la repulsión estérica con un sustituyente β resultaría clave para explicar la preferencia observada. Sin embargo, el comportamiento de los compuestos **22a** y **22c** no parece ser concordante con dicha explicación. En primer lugar, al comparar los resultados de **22a** con los de **17b** se observa una disminución en el %*Z* para el primer compuesto, resultando en este caso mayoritario el rotámero *E*. En segundo lugar, el compuesto **22c**, que posee un sustituyente 1-propilo, en principio más voluminoso que el 1-etilo presente en **22b**, posee exactamente la misma distribución de rotámeros que la acetamida **17b**, que no se encuentra sustituida en posición 1.

Dado que el comportamiento de los compuestos **17** y **22** no parece seguir un patrón predecible en base a la sustitución del anillo heterocíclico, podemos concluir que la posición de equilibrio no es tan sensible a los efectos estéricos de los sustituyentes en la posición 1 y que otros factores, probablemente de naturaleza electrónica, deben ser responsables del comportamiento observado.

Estudio teórico

El análisis conformacional de los compuestos **17** resultó simplificado ya que la presencia del anillo bencénico fusionado al sistema heterocíclico limita el número de conformeros con respecto a los análogos **1** y **8**. Las estructuras obtenidas para el heterociclo sin sustituir son, independientemente del método de cálculo empleado, similares a las del ciclohexeno. Al modelar las estructuras sustituidas con un resto acilo en la posición 3 encontramos que para cada forma rotamérica existía un único mínimo energético. En la Figura 35 se muestran los modelos de los rotámeros *E/Z* del compuesto **1a**.

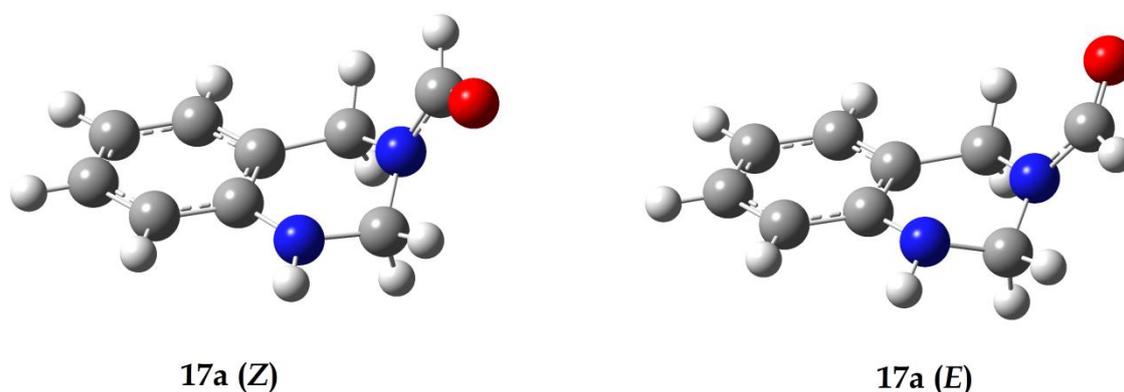


Figura 35

En estos modelos puede comprobarse que el anillo heterocíclico posee una conformación similar a la del ciclohexeno, en la cual el N1 y C4 son coplanares con el anillo aromático y el C2 y el N3 se ubican por debajo y por encima de este plano, respectivamente. El resto acilo en estas estructuras se ubica hacia arriba y los átomos de H y O sobre el carbono del acilo son aproximadamente coplanares con el plano C2-N3-C4.

A partir de estos modelos, generamos otros representativos de las amidas **17b-e**. Luego de la optimización de las estructuras generadas manualmente, procedimos a calcular las diferencias energéticas entre los rotámeros y los %Z empleando la misma metodología que para los compuestos **1** y **8**. Los resultados se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27: Comparación entre los %Z calculados y experimentales para los compuestos **17**

Comp. 17	%Z calculado (D=0)	%Z experimental	%Z calculado (D=4,9)
a	55	38	31
b	64	54	39
c	62	53	40
d	66	56	42
e	84	61	59

El análisis de los resultados reveló que si bien el método teórico empleado era capaz de predecir el aumento de la preponderancia del rotámero Z a medida que aumenta el volumen del resto acilo, reproduciendo la tendencia observada experimentalmente, era inexacto a la hora de reproducir los valores reales. En particular, para el compuesto **17a**, el método teórico fue incapaz de predecir la menor estabilidad del rotámero Z. Adicionalmente, los valores obtenidos presentaron una muy pobre correlación con los determinados experimentalmente.

Como expresamos más arriba, es posible que la posición de equilibrio E/Z para estos compuestos dependa más de factores electrónicos que de factores

estéricos. Tomando esto en consideración, decidimos repetir el cálculo de la energía de las estructuras obtenidas para las amidas **17a-e**, empleando el modelo de continuo polarizable, que tiene en cuenta la constante dieléctrica del medio ($D=4,9$ para el cloroformo). Los resultados obtenidos (Tabla 27, columna derecha) confirmaron nuestra suposición, ya que las diferencias energéticas obtenidas a partir de las mismas estructuras permitían calcular %Z relativamente menores. Este resultado pone de manifiesto la importancia de la consideración de efectos del solvente para estos compuestos para lograr una mayor aproximación a las tendencias observadas experimentalmente.

5. Equilibrio E/Z en 1-acil-1,3-oxazinanos

Características espectroscópicas

Los 1,3-oxazinanos **23** presentan, al igual que sus análogos nitrogenados **1**, dos juegos de señales en sus espectros de ^1H y ^{13}C RMN, que se originan por restricción a la libre rotación en torno al enlace N-CO.

Las señales de **23a** fueron tentativamente asignadas como se muestra en la Figura 36 y la asignación confirmada mediante técnicas bidimensionales.

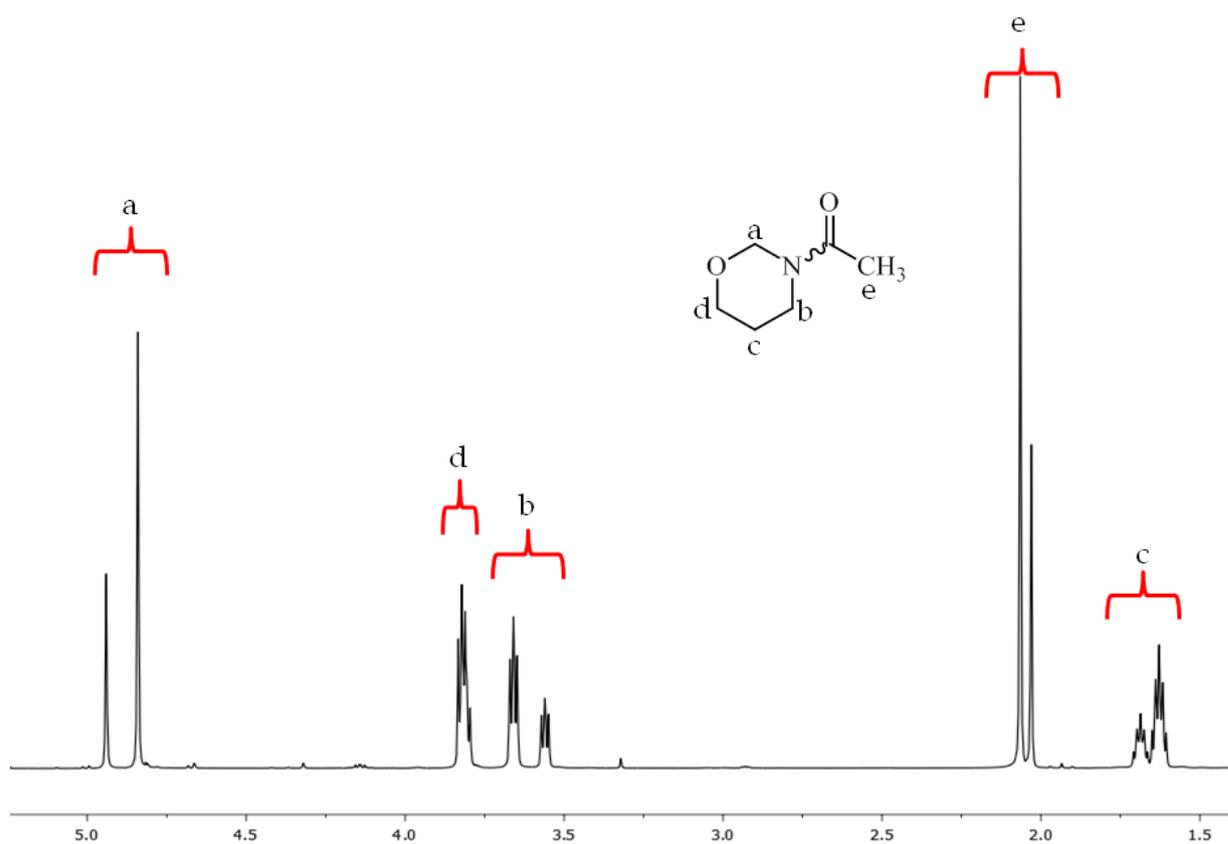


Figura 36

Las señales del metileno *d* para ambos rotámeros aparecen casi totalmente superpuestas. En el espectro HSQC (Figura 37) las mismas correlacionaron con carbonos cuyos desplazamientos químicos son compatibles con la presencia de un sustituyente oxigenado.

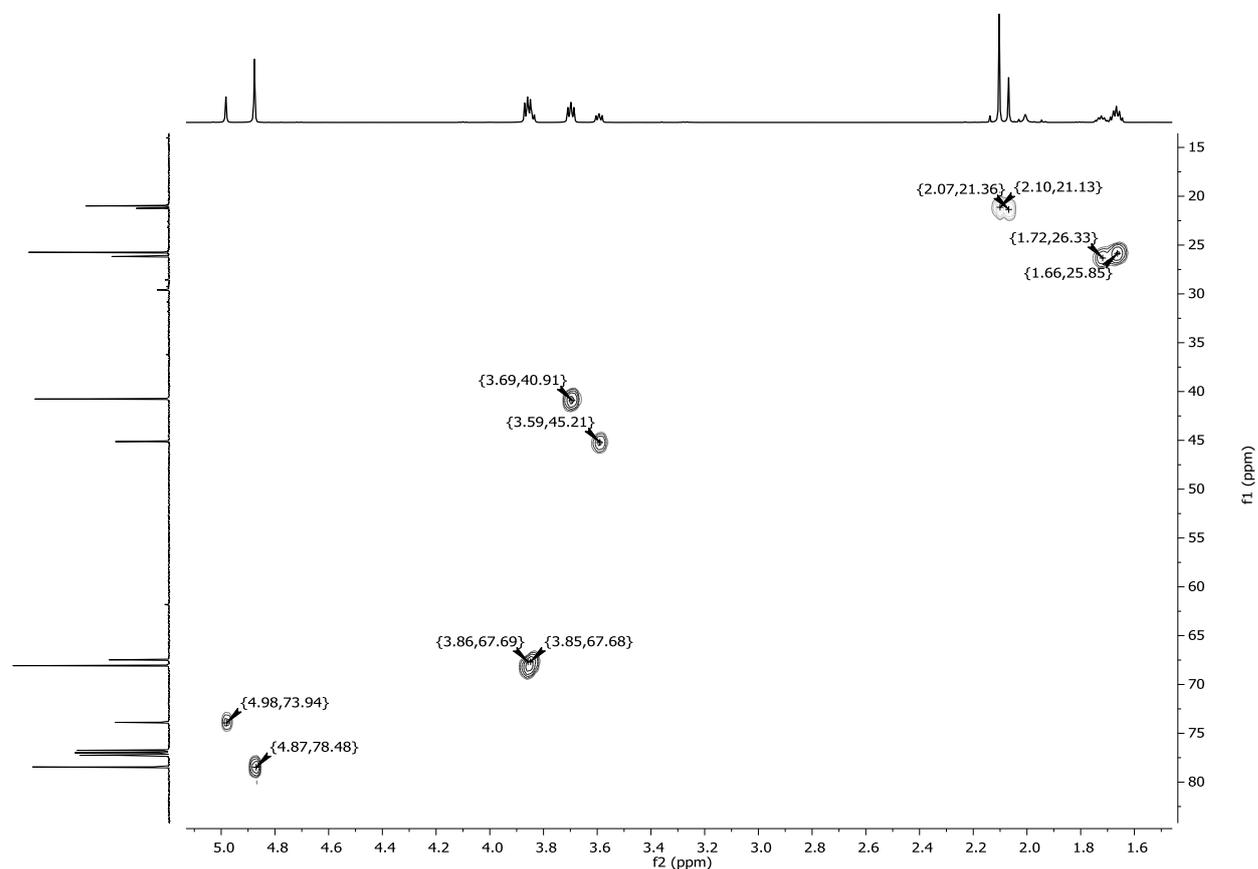


Figura 37: Espectro HSQC del compuesto **23a**

Las señales correspondientes a los hidrógenos *a* y *b* se diferencian claramente y permiten determinar la proporción de ambos rotámeros (70:30). El espectro NOESY mostró que la señal del acetilo (*e* en la Figura 36) correlaciona con los hidrógenos *b* para el isómero minoritario y con los hidrógenos *a* para el mayoritario, de donde se deduce una preponderancia de la forma rotamérica *E*. En concordancia con esto, la señal del metileno *a* más desprotegida corresponde a la forma minoritaria, a diferencia de lo observado en los análogos nitrogenados **1**. El espectro de ^{13}C RMN de **23a** fue asignado completamente mediante el espectro de correlación heteronuclear HSQC.

Empleando este razonamiento pudimos asignar inequívocamente los espectros de los compuestos homólogos **23b,c**.

La benzamida **23d** presentó, al igual que en los ejemplos discutidos más arriba, ensanchamiento de las líneas espectrales probablemente debido a una mayor velocidad de interconversión entre rotámeros que la de los análogos **23a-c**. La asignación de las señales del ^1H RMN pudo llevarse a cabo por analogía con **23a**. El espectro de ^{13}C RMN también presenta ensanchamiento de las líneas espectrales, en particular la correspondiente al carbono 2' del resto benzoílo. Las señales observadas se asignaron como correspondientes al rotámero mayoritario de la benzamida.

La asignación de ambas especies rotaméricas para los compuestos **23** se muestra en las Tablas 28 (^1H RMN) y 29 (^{13}C RMN).

Tabla 28: Asignación diferencial de los espectros ^1H RMN (CDCl_3) de los rotámeros *E/Z* de los compuestos **23**.

Comp.	2	4	5	6	R
23a (Z)	4,98 (s)	3,59 (t, 5,7)	1,72 (p, 5,5)	3,85 (t, 5,4)	2,07 (s)
23a (E)	4,88 (s)	3,70 (t, 5,7)	1,67 (p, 5,5)	3,86 (t, 5,4)	2,10 (s)
23b (Z)	4,99 (s)	3,64 (m)	1,71 (m)	3,85 (m)	2,75 (h, 6,3), 1,10 (d, 6,3)
23b (E)	4,92 (s)	3,70 (m)	1,65 (m)	3,86 (m)	2,75 (h, 6,3), 1,10 (d,6,3)
23c (Z)	5,05 (s)	3,73 (t, 5,6)	1,70 (m)	3,88 (t, 5,4)	1,26 (s)
23c (E)	4,37 (s)	2,97 (t, 5,6)	1,60 (m)	3,83 (t, 5,4)	1,26 (s)
23d (Z)	5,15 (sa.)	3,59 (sa.)	1,69 (sa.)	3,92 (t, 5,4)	7,37-7,46 (m)
23d (E)	4,85 (sa.)	3,88 (sa.)	1,82 (sa.)	3,92 (t, 5,4)	7,37-7,46 (m)

Tabla 29: Asignación diferencial de los espectros ^{13}C RMN (CDCl_3) de los rotámeros de los compuestos **23**.

23(Z) **23(E)**

Comp.	2	4	5	6	CO	R
23a (Z)	73,88	45,13	26,17	67,47	ND	21,24
23a (E)	78,45	40,76	25,74	68,07	168,99	20,99
23b (Z)	74,29	44,22	26,43	67,59	175,33	29,98, 19,08
23b (E)	77,48	41,04	25,89	68,21	175,61	30,18, 19,35
23c (Z)	77,60	43,71	26,15	68,10	ND	28,40
23c (E)	83,00	47,74	22,39	68,07	176,74	28,40
23d (Z)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
23d (E)	79,41	41,52	26,00	68,18	174,20	1': 134,97 2': 127,35 (sa.) 3': 128,43 4': 130,10

Mediante la relación de las integrales de las especies mayoritaria y minoritaria pudimos determinar la proporción de ambos rotámeros en solución para los compuestos **23**. Dicha información se resume en la Tabla 30.

Tabla 30: Porcentajes relativos de rotámeros *E/Z* para los compuestos **23**

23(Z) **23(E)**

Nº	Comp. 23	R	Z (%)	E (%)
1	a	CH_3	30	70
2	b	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	30	70
3	c	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	33	67
4	d	C_6H_5	24*	76*

*: integración aproximada debido al ensanchamiento de las líneas espectrales.

En primer lugar, nos resultó destacable la marcada preferencia por el rotámero *E* presente en estos compuestos, que difiere claramente del comportamiento observado en las otras amidas heterocíclicas estudiadas. Considerando las tendencias previamente identificadas para las hexahidropirimidinas **1**, esta diferencia debe atribuirse principalmente a la ausencia de un sustituyente carbonado en posición β con respecto al nitrógeno de la amida.

En segundo lugar, la posición de equilibrio es menos sensible el volumen estérico del grupo acilo en comparación con los análogos hexagonales dinitrogenados. Este comportamiento pone de manifiesto la importancia de la presencia del grupo *N*-arilo en los compuestos **1**, como determinante del predominio de la forma *Z*.

Estudio teórico

El estudio teórico de los compuestos **23a-c** se llevó a cabo como en los casos anteriores. A partir de una estructura de mínima energía generada para cada rotámero mediante un método de mecánica molecular (MM2), se obtuvieron estructuras más refinadas aplicando el método DFT (B3LYP 6-31G (d)). El empleo del nivel de cálculo utilizado en el modelado de los compuestos **1** no dio buenos resultados en los oxazinanos **23**. Por este motivo, y teniendo en cuenta la consideración previa sobre la influencia de los factores dipolares y electrónicos en ausencia de interacciones estéricas relevantes, procedimos a reoptimizar todas las estructuras y calcular sus energías empleando mayores niveles de cálculo, incluyendo el efecto del solvente (mediante el modelo del continuo polarizable) y funciones difusas y de polarización. Los resultados del estudio teórico se resumen en la Tabla 31, conjuntamente con los resultados

iniciales a fines de comparación. Las estructuras obtenidas para el compuesto **23a** son representativas y se muestran a continuación.

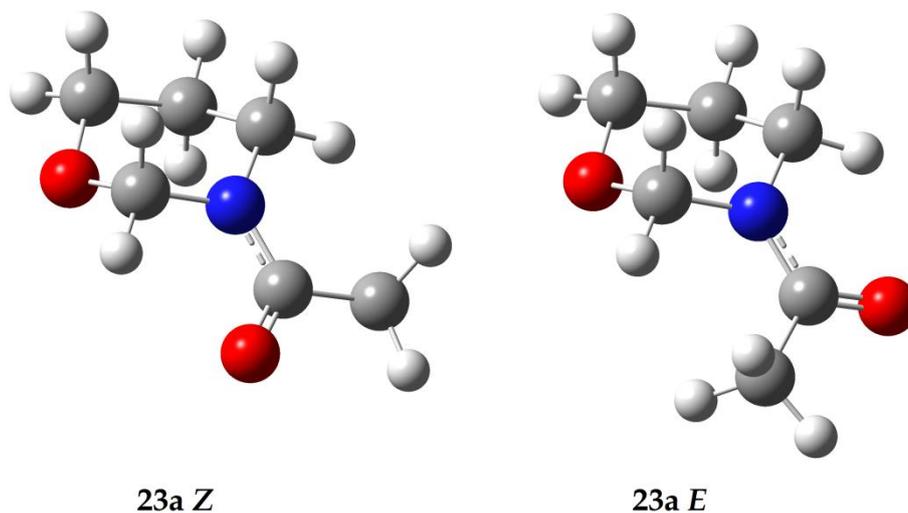
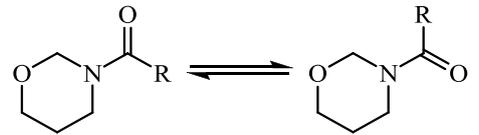


Tabla 31

						
Comp. 23						
Método	a		b		c	
	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>	<i>Z</i>	<i>E</i>
B3LYP 6-31 G (d)	17	83	6	94	10	90
B3LYP 6-31 G (d), CHCl ₃	34	66	14	86	23	77
B3LYP 6-31 G + (d,p), CHCl ₃	34	66	30	70	30	70

Puede observarse que el nivel más complejo de cálculo permitió aproximarse adecuadamente a los resultados experimentales. En todos los casos se observó un menor momento dipolar calculado para los rotámeros *E*, lo que podría contribuir adicionalmente a la mayor estabilidad de estas estructuras.

6. Conclusiones

Se realizó la asignación inequívoca de los rotámeros *E/Z* de los compuestos en estudio y se determinó el rotámero más estable para cada uno de ellos.

En los compuestos **1** existe una preferencia por la forma *Z*, excepto por los compuestos con sustituyentes en la posición 2' y 6'. Esta preferencia parece estar determinada por la interacción repulsiva entre los *N*-sustituyentes en la forma *E*. La repulsión entre dichos sustituyentes aumenta con el volumen del resto acilo y con la presencia de grupos electroattractores en el resto arilo. La presencia de sustituyentes en la posición *orto* del anillo aromático, en cambio, estabiliza a la forma *E*.

Se realizó un estudio teórico de estos compuestos empleando métodos DFT. Las diferencias energéticas calculadas para ambos rotámeros correlacionaron satisfactoriamente con los porcentajes relativos determinados experimentalmente. El estudio de los modelos obtenidos permitió determinar los parámetros estructurales más influyentes sobre la posición de equilibrio. Se encontró además que tanto los %*Z* experimentales como algunos parámetros geométricos calculados correlacionaban satisfactoriamente con los parámetros electrónicos de Hammett para una serie de acetamidas con diversos sustituyentes en la posición 4'.

En las hexahidrodiazepinas **8** se observó una mayor preferencia por el rotámero *Z*, lo que fue interpretado como un efecto del tamaño de anillo. También se observó una sensibilidad al impedimento estérico del grupo acilo cuantitativamente diferente a la de los compuestos **1**.

El estudio teórico permitió determinar tres confórmeros para cada forma rotamérica del compuesto **8h**, lo que indica la coexistencia de al menos tres procesos dinámicos en estos compuestos: la rotación en torno al enlace N-CO, la isomería *cis/trans* de los *N*-sustituyentes y los procesos de pseudo-rotación en el anillo heterocíclico.

Los compuestos **17**, análogos benzofusionados de los compuestos **1**, presentaron, por lo general, preferencia por la forma *Z*, si bien esta se vio revertida para la formamida **17a**.

La introducción de un sustituyente en posición 2 del núcleo tetrahydroquinazolinico (compuesto **21**) disminuye la proporción del rotámero *E* al punto de no poder ser detectado por RMN. La sustitución del nitrógeno 1 (compuestos **22**), en cambio, no tiene un efecto concluyente sobre la posición de equilibrio, pudiendo desplazarlo en uno u otro sentido.

Los *N*-acil1,3-oxazinanos **23**, a diferencia de los heterociclos 1,3-dinitrogenados estudiados, presentaron una clara preferencia por el rotámero *E* en todos los casos. Esta preferencia fue atribuida a la ausencia de interacciones estéricas desestabilizantes y a la minimización del momento dipolar total de la molécula.

SEGUNDA PARTE:**ESTUDIO DE LAS BARRERAS DE DIASTEROMERIZACIÓN EN BENZAMIDAS DERIVADAS DE AMINALES CÍCLICOS****1. Introducción**

Todas las consideraciones hechas hasta este punto estuvieron referidas a la posición de equilibrio E/Z para los rotámeros de los compuestos **1,8,17** y **23**. Este *aspecto estático* del equilibrio implica la comparación de las energías de ambos rotámeros y de la determinación de las constantes de equilibrio.

Quedaba, sin embargo, por analizar el aspecto dinámico de la diasteromerización E/Z en los compuestos estudiados, es decir aquél concerniente a la velocidad de interconversión de los rotámeros y a la energía de activación de este proceso.

La constante cinética de interconversión de dos especies (k) está relacionada con la energía de activación del proceso químico mediante la ecuación de Eyring-Polanyi:

$$k = (K \cdot k_B \cdot T / h) \cdot e^{(-\Delta G^\ddagger / R \cdot T)}, \quad (1)$$

donde k es la constante cinética, K es el coeficiente de transmisión (generalmente igual a 1 si los N -sustituyentes son distintos),⁴ k_B es la constante de Boltzmann, h es la constante de Planck, R es la constante de los gases, ΔG^\ddagger es la energía libre de activación y T es la temperatura absoluta. Despejando ΔG^\ddagger queda como:

$$\Delta G^\ddagger = -R.T. \ln(k.h/T.k_B) = R.T.(\ln(T/k)+\ln(k_B/h)), \quad (2)$$

lo que permite calcular la energía libre de activación conociendo el valor de la constante de intercambio y la temperatura absoluta. Si se reescribe $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$, la ecuación puede reformularse en su forma lineal como:

$$\ln(k/T) = (-\Delta H^\ddagger/R).(1/T) + \ln(k_B/h) + (\Delta S^\ddagger/R). \quad (3)$$

Esta forma lineal permite realizar el gráfico de $\ln(k/T)=f(1/T)$ y obtener los valores de entalpía y entropía de activación a partir de la pendiente de la recta obtenida por regresión lineal y su ordenada al origen, respectivamente. Sin embargo, los valores de entropía de activación determinados de este modo se basan en una extrapolación a valores de T muy altos y no son confiables. En los casos en que la entropía de activación ha sido calculada en forma fidedigna, los valores obtenidos resultaron despreciables dentro del error experimental.¹⁹ Teniendo esto en cuenta, la entalpía de activación para los procesos conformacionales estudiados por esta metodología resulta esencialmente comparable a la energía libre de activación. Esta estimación de la entalpía es mejor que la obtenida por el método gráfico, ya que el valor de la pendiente depende del ajuste lineal de datos obtenidos a temperaturas muy diferentes.

Para poder emplear la ecuación de Eyring para el cálculo de las energías libres de activación es necesario estimar la velocidad de la reacción a distintas temperaturas a fin de determinar su valor en las proximidades de la Temperatura de coalescenciaⁱ. En el caso del equilibrio conformacional estudiado, la constante de velocidad es la constante de intercambio entre ambas formas rotaméricas.

La variación de la constante de intercambio con la temperatura puede ser medida mediante varias técnicas experimentales, y la elección de una técnica en

ⁱ Temperatura en la que la velocidad de intercambio es tal que ya no pueden observarse señales distintas para los sitios en intercambio (Véase más adelante).

particular depende de la velocidad del proceso. La isomerización *E/Z* de amidas es un proceso con energías de activación en el rango de 60-100 kJ/mol, por lo que ha sido estudiado mediante técnicas de RMN.⁴

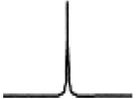
El intercambio químico en RMN se define como cualquier proceso en el cual un núcleo se intercambia entre dos (o más) entornos en los que sus parámetros de RMN (δ , J , T_1 , T_2) son diferentes. El intercambio puede ocurrir por procesos intermoleculares o intramoleculares. Entre estos últimos se encuentran los procesos de plegamiento de proteínas, algunos equilibrios tautoméricos y los equilibrios conformacionales.

La espectroscopía RMN puede proveer información termodinámica y cinética sobre procesos de intercambio. Como se ha discutido con anterioridad, la información termodinámica obtenible por RMN está acotada por el límite de detección de la especie minoritaria. La posibilidad de obtener información cinética, en cambio depende de la velocidad del proceso en estudio en relación con la “escala de tiempo del RMN”. En lo que refiere específicamente al desplazamiento químico, se considera que un proceso es lento en dicha escala de tiempo si la constante de intercambio es mucho menor que la diferencia de frecuencias de resonancia de los estados observados, intermedio si es aproximadamente igual a la diferencia de frecuencias y rápido si es mucho mayor. Esto quiere decir que si la velocidad es lo suficientemente lenta, los sitios en intercambio generarán líneas espectrales separadas y si es rápida se verá una sola señal que resulta el promedio ponderado de las señales en intercambio lento. A velocidades intermedias se observan espectros en coalescencia. El RMN dinámico está conformado por una serie de técnicas que se basan en la medición de parámetros espectrales a diferentes temperaturas, con lo que se consigue estudiar el fenómeno a distintas velocidades de intercambio.

Existen varias metodologías para estudiar procesos dinámicos mediante RMN a temperatura variable, pero aquí nos referiremos al llamado “Análisis de la forma de las líneas” (*Lineshape analysis*). Al estudiar un proceso de

intercambio puede observarse que a medida que la temperatura (y la constante de intercambio) aumentan, las señales espectrales de los sitios en intercambio se ensanchan, se unen en una única señal ensanchada y posteriormente emergen como una señal única. La temperatura a partir de la cual dejan de distinguirse las señales por separado recibe el nombre de Temperatura de Coalescencia (T_c). La T_c depende de varios factores, entre los cuales se encuentra la diferencia de frecuencias de resonancia (expresada en Hz) de las líneas estudiadas. Una consecuencia de este hecho es que la T_c resulta dependiente de la resolución del espectrómetro de RMN empleado.

Tabla 32: modificación del aspecto de las líneas espectrales con la velocidad de intercambio.

Escala temporal	Aspecto de las señales en intercambio	Relación entre desplazamiento químico y constante de intercambio
Lento		$k \ll \nu_a - \nu_b$
Intermedio		$k \cong \nu_a - \nu_b$
Rápido		$k \gg \nu_a - \nu_b$

La metodología de Análisis de la forma de la línea consiste en realizar espectros a varias temperaturas (empleando como límite inferior una temperatura a la cual el intercambio sea lento y como límite superior una temperatura superior a la T_c) y luego emplear un programa para simular la forma de las líneas espectrales observadas. Los programas de simulación requieren como datos las frecuencias de resonancia de los sitios en intercambio,

la intensidad de las señales (proporcional a las especies que las generan), el ancho de las señales y la constante de intercambio. Dado que las frecuencias, las intensidades para las señales y el ensanchamiento de las líneas espectrales pueden obtenerse de los espectros, la coincidencia entre las líneas espectrales reales y las simuladas permite determinar el valor de la constante de intercambio. Con los valores de las constantes k obtenidas de la simulación y de las temperaturas a las que se realizaron los espectros puede emplearse la ecuación de Eyring para calcular la energía libre de activación y el gráfico de la forma lineal de la ecuación para despejar el valor de la entalpía de activación.

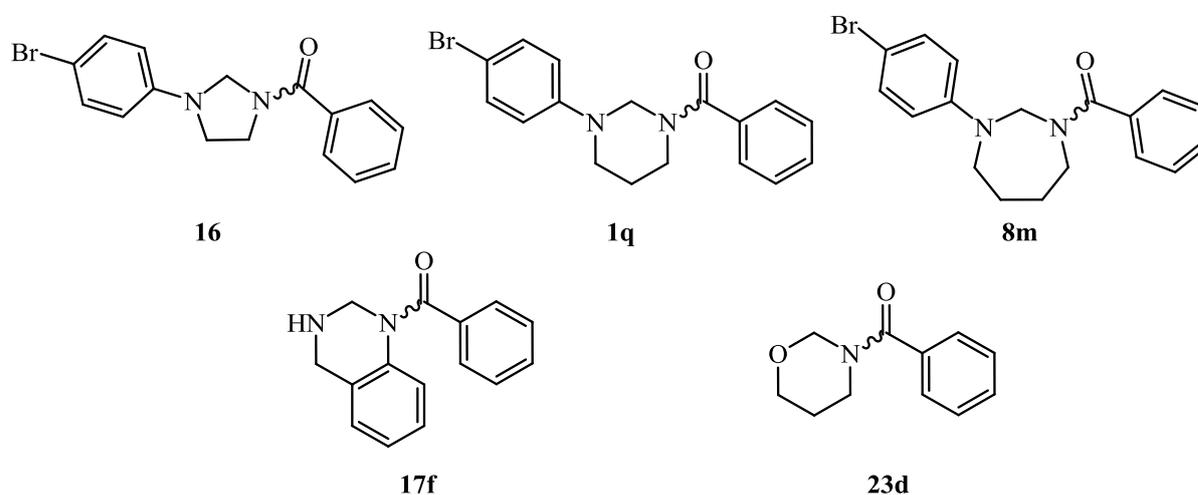


Figura 38

Nuestro objetivo era estudiar los efectos de la estructura de las amidas sintetizadas sobre los parámetros de activación del proceso de diasteromerización *E/Z*. Para ello decidimos utilizar como modelo las benzamidas sintetizadas para todos los sistemas heterocíclicos estudiados. La elección de las benzamidas obedece a que sus espectros mostraron un ensanchamiento significativo de las líneas espectrales a temperatura ambiente. La mayor velocidad de intercambio de las benzamidas en comparación con las alquilamidas y formamidas se atribuyó al menor carácter de doble enlace de la unión (O)C-N por conjugación cruzada. El hecho de que las benzamidas

sintetizadas se encontraran muy cercanas a la T_c a temperatura ambiente, nos permitiría realizar los espectros para distintas velocidades de intercambio sin la necesidad de recurrir a temperaturas extremas, facilitando el empleo de esta técnica. Los compuestos estudiados se muestran en la Figura 39, y resultan representativos de las variaciones estructurales que nos habíamos propuesto estudiar: tamaño del anillo heterocíclico, benzofusión y reemplazo del heteroátomo.

2. Determinación de las barreras de diastereoisomerización

Como dijimos, mediante este análisis investigamos la influencia del tamaño de anillo sobre las barreras de interconversión *E/Z* de estas benzamidas (por comparación de **16**, **1q** y **8m**), la influencia de la benzofusión (por comparación de **1q** y **17f**) y la influencia del reemplazo del *N*-arilo por oxígeno (por comparación de **1q** y **23d**).

1-Benzoil-3-(4-bromofenil) hexahidropirimidina (**1q**).

Este compuesto fue estudiado a temperaturas entre -53,2 y 47,9 °C (219,8-320,9 K). Los espectros ¹H RMN a temperaturas crecientes se muestran en la Figura 39.

Las señales correspondientes al CH₂ del aminal aparecen entre 4,7 y 5,2 ppm y fueron las empleadas para el análisis de la forma de la línea. La elección se fundamenta en que las mismas presentan buena separación, se encuentran en una zona del espectro donde no se superponen con otras señales y a su multiplicidad (singletes). Para ello se realizó la simulación computacional de la forma de los singletes para cada temperatura. Los resultados se muestran en la Figura 39, junto con las señales correspondientes en los espectros experimentales obtenidos a las distintas temperaturas.

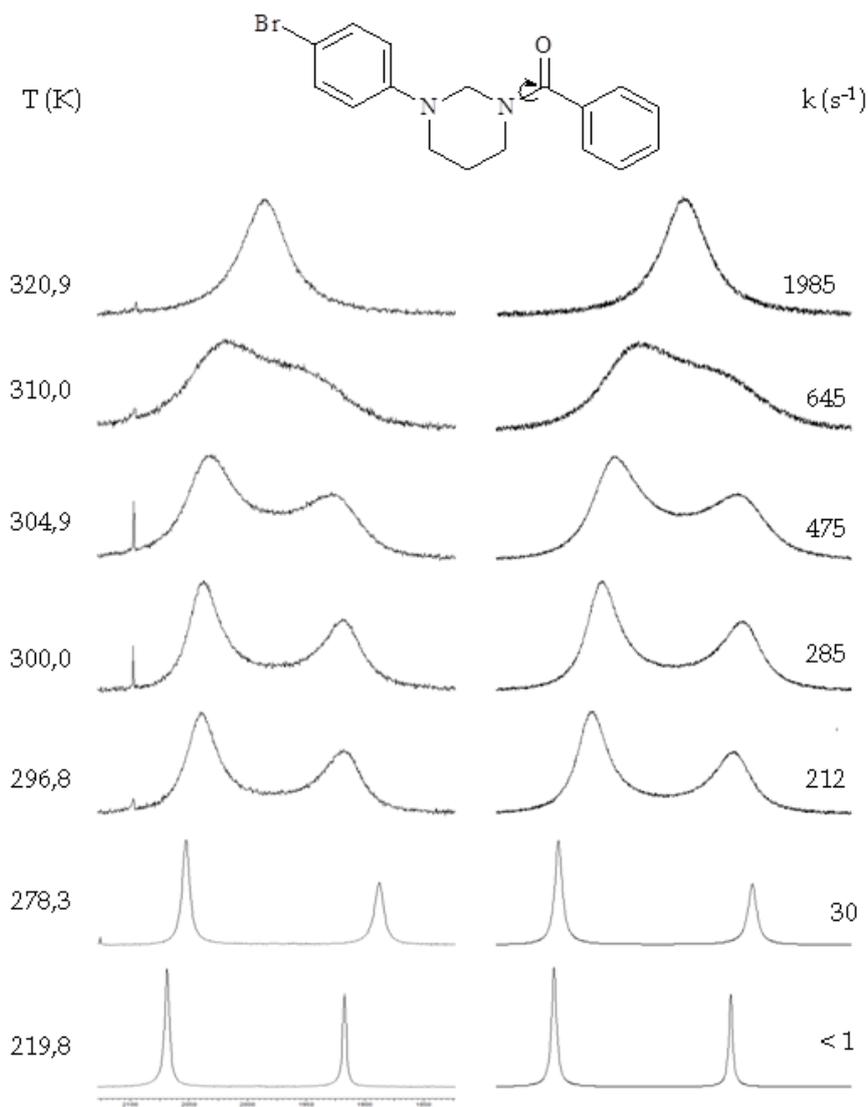


Figura 39

A partir del valor de las constantes de intercambio obtenidas por simulación computacional para cada temperatura, pudimos calcular $\Delta G^\ddagger = 59,7$ kJ/mol, a partir de la ecuación (2) como el promedio de los valores para las temperaturas cercanas a la T_c .

Posteriormente graficamos $\ln(k/T)=f(1/T)$ (Figura 40) y obtuvimos la pendiente de la recta de regresión ($y = a.x + b$), a partir de la cual calculamos ΔH^\ddagger , según la ecuación (3)

$$a = -\Delta H^\ddagger/R$$

$$\Delta H^\ddagger = -a.R = 7238,4 * 0,008314 = 60,2 \text{ kJ/mol.}$$

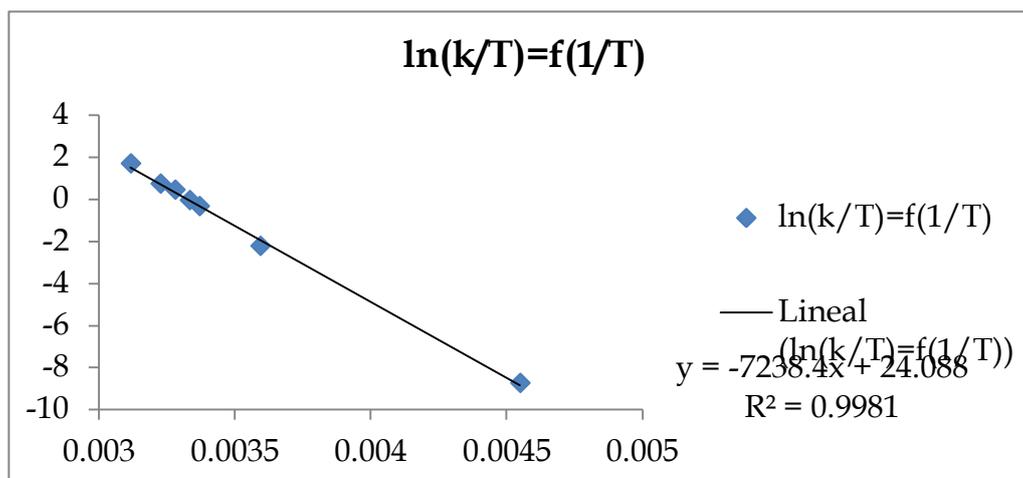


Figura 40

Como habíamos anticipado, el valor para la entalpía de activación obtenido a partir del gráfico de la forma lineal de la Ecuación de Eyring resulta discordante con el valor de energía libre calculado. Como consecuencia de su mayor valor, la entropía de activación calculada a partir de los valores de entalpía y energía libre tiene un valor negativo, lo cual carece de sentido para los fenómenos conformacionales sencillos como el estudiado. Esto se debe, probablemente a que la simulación de la forma de las líneas espectrales permite obtener un valor de k más fiable en las proximidades de la T_c que en un rango mayor de temperaturas. En particular, los valores de k son mucho menos exactos en situaciones de intercambio muy lento o muy rápido. En consecuencia, omitiremos en adelante el empleo de estos parámetros, limitándonos a trabajar con la energía libre de activación.

1-Benzoíl-3-(4-bromofenil)-1,3-diazepano (**8m**).

Este compuesto fue estudiado a temperaturas entre 7,0 y 62,7 °C (280,0-335,7 K). Las señales correspondientes al CH_2 del aminal aparecen entre 4,9 y 5,4 ppm y fueron las empleadas para el lineshape analysis. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 41.

Procediendo de la misma manera que en el caso anterior, se calculó $\Delta G^\ddagger = 64,0$ kJ/mol, empleando la ecuación (2).

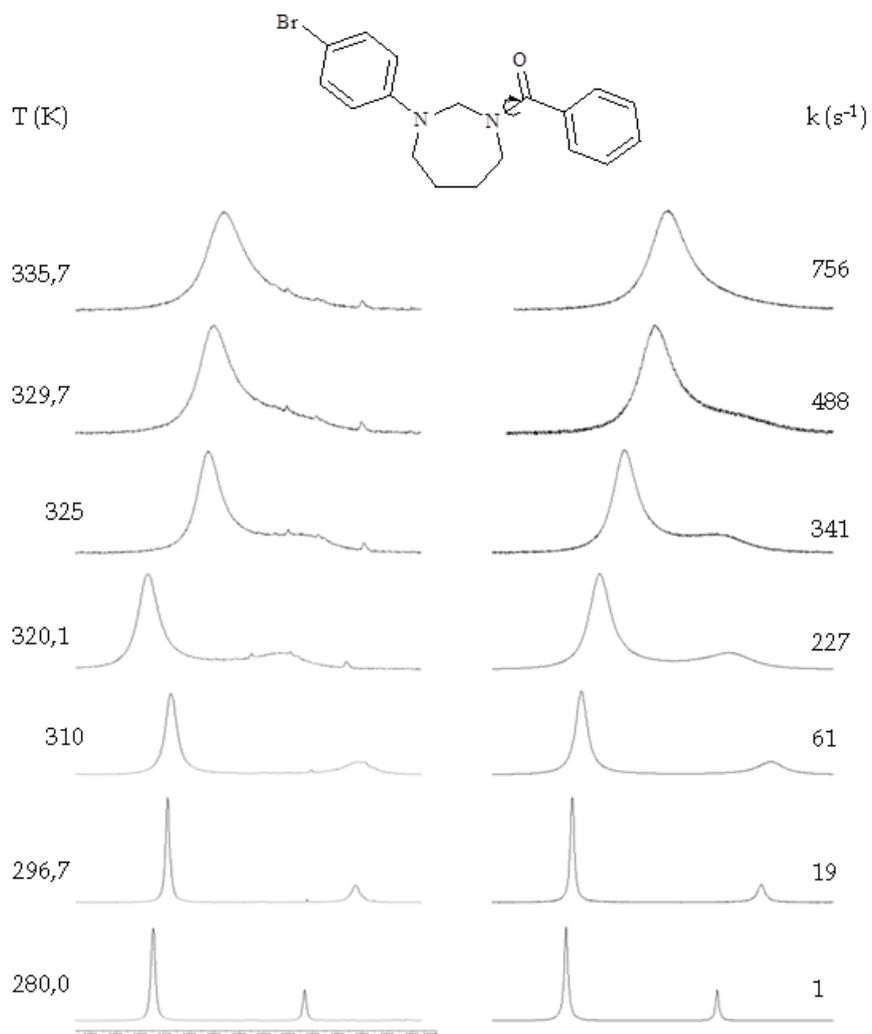
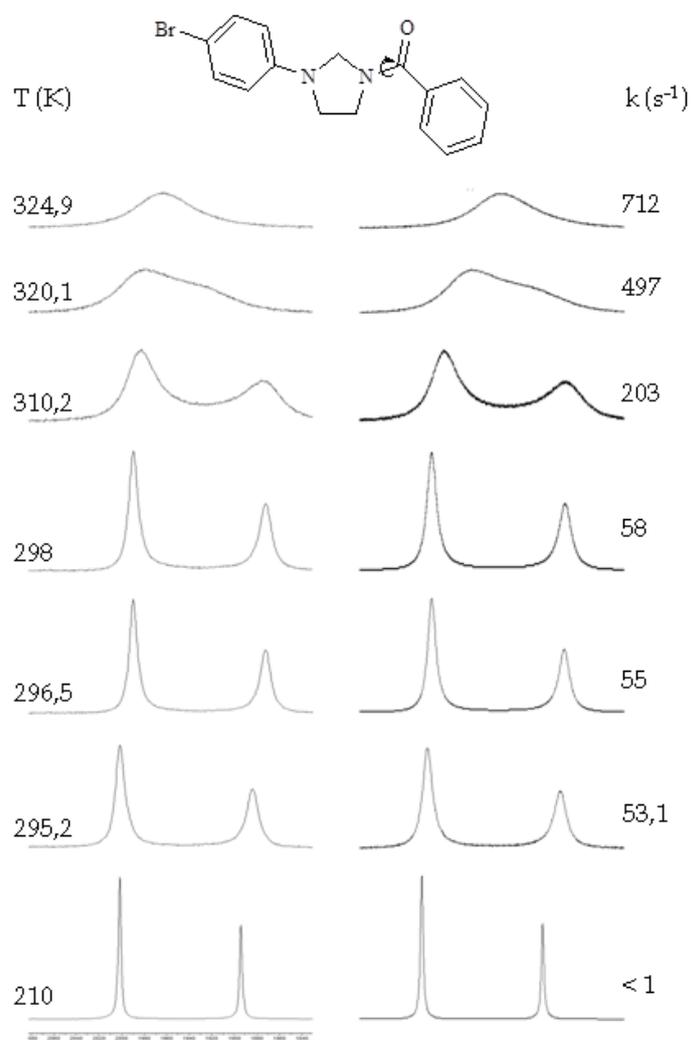


Figura 41

1-Benzoíl-3-(4-bromofenil)imidazolidina (**16**).

Este compuesto fue estudiado a temperaturas entre -63,0 y 51,9 °C (210,0-324,9 K). Las señales correspondientes al CH₂ del amina aparecen entre 4,7 y 5,0 ppm y los espectros fueron simulados para cada temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 42.

**Figura 42**

A partir de estos datos, se calculó $\Delta G^\ddagger = 62,1$ kJ/mol para el compuesto **16**.

3-Benzoil-1,2,3,4-tetrahydroquinazolina (17f).

Este compuesto fue estudiado a temperaturas entre $-23,9$ y $56,0$ °C ($249,1$ - $329,0$ K).

Las señales correspondientes al CH₂ del aminal aparecen entre $4,6$ y $5,0$ ppm y son las que empleamos para el análisis de la forma de la línea. Para ello simulamos la forma de los singletes para cada temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 43.

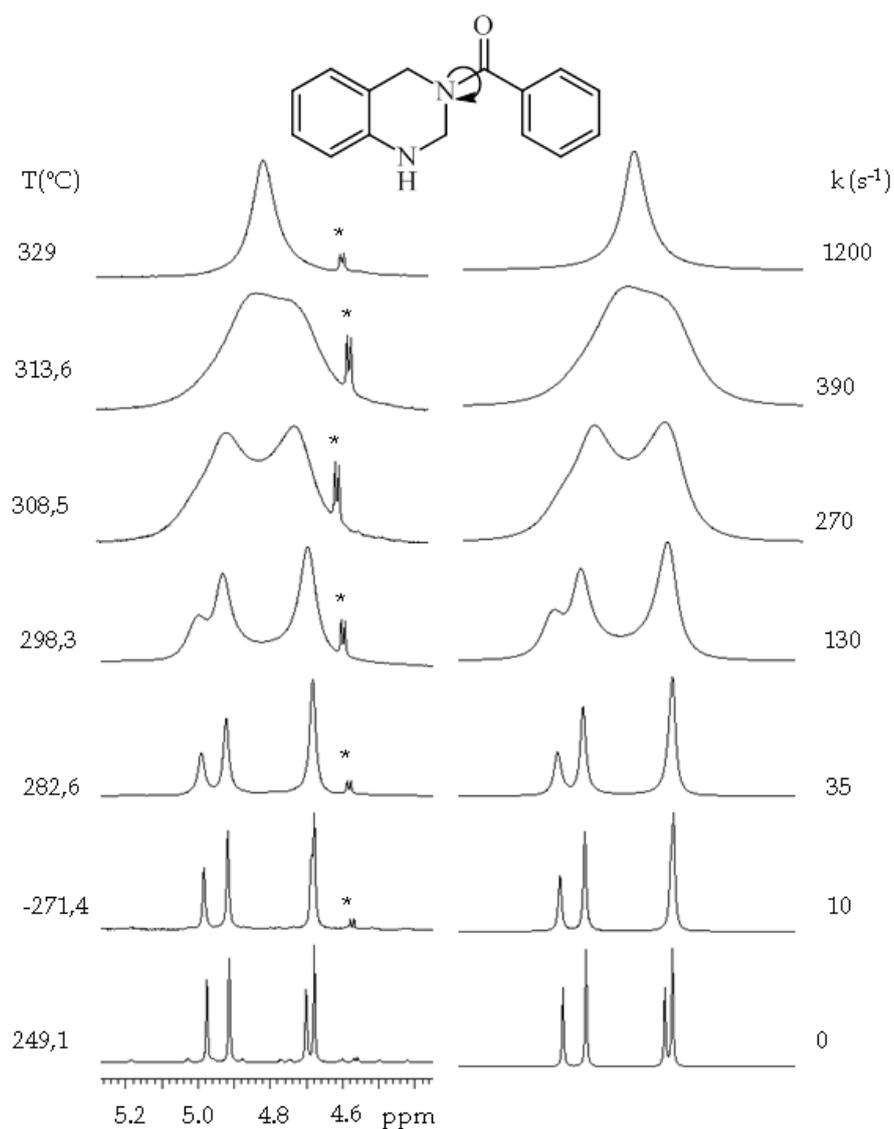
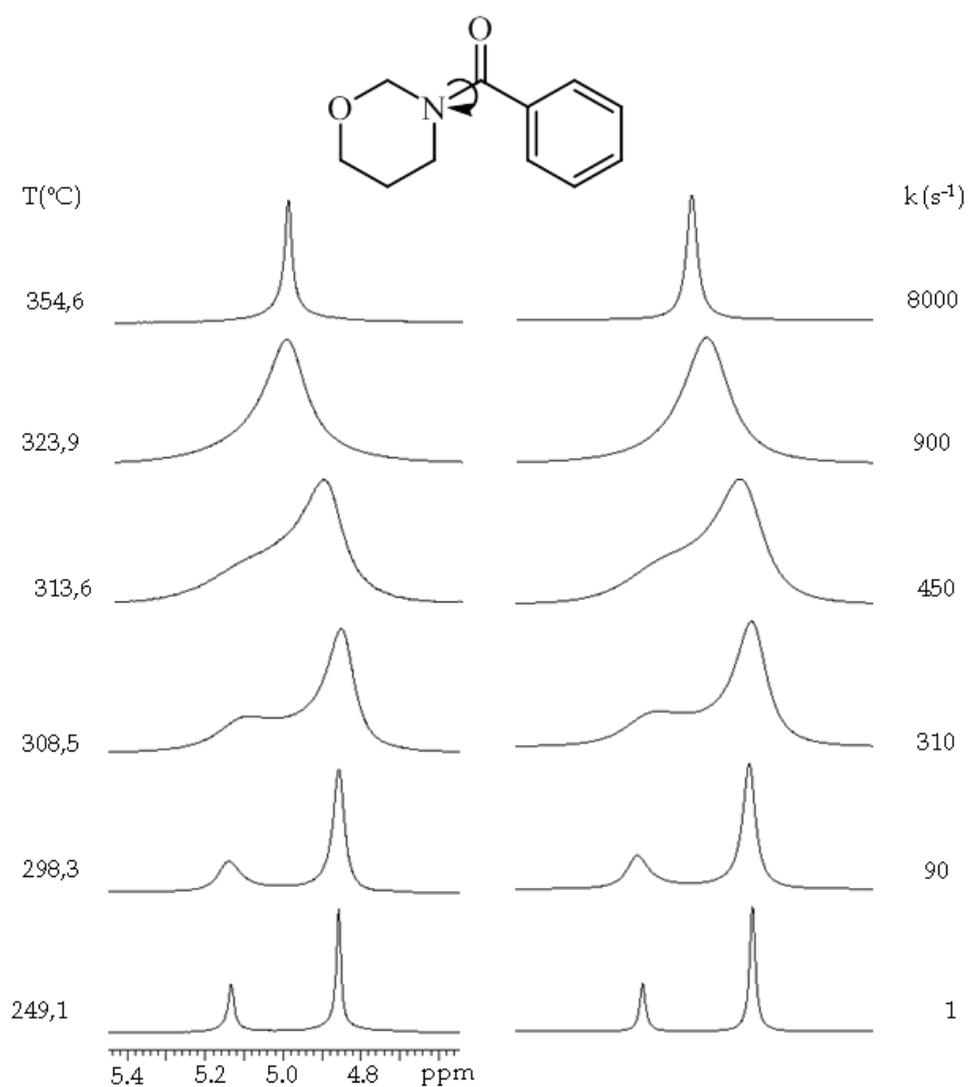


Figura 43

En este caso la energía de activación resultó: $\Delta G^\ddagger = 61,4$ kJ/mol

3-Benzoil-1,3-oxazinanano (**23**).

Este compuesto fue estudiado a temperaturas entre -23,9 y 81,6 °C (249,1-354,6 K). Las señales correspondientes al CH₂ del aminal aparecen entre 4,7 y 5,2 ppm. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 44.

**Figura 44**

La energía de activación en este caso resultó: $\Delta G^\ddagger = 61,0$ kJ/mol.

Los resultados obtenidos para la barrera rotacional de las benzamidas estudiadas resultan en el rango de valores reportados por otros autores,⁷ y se resumen en la Tabla 33.

Tabla 33:

Comp.	ΔG^\ddagger (kJ/mol)
1q	59,7
8m	64,0
16	62,1
17f	61,4
23d	61,0

Al comparar los valores obtenidos se observa que la barrera rotacional presenta variaciones para las diferentes benzamidas estudiadas. El valor hallado para la hexahidropirimidina **1q** resulta intermedio a los informados para la *N*-benzoílpiperidina y *N*-benzoílmorfolina (59,0 kJ/mol y 60,3 kJ/mol, respectivamente). Por otra parte, el valor hallado para la imidazolidina **16**, resulta comparable al reportado para la *N*-4-toluoílpirrolidina.⁷

En lo que respecta a la serie homóloga formada por los compuestos **1q**, **8m** y **16**, puede observarse que la barrera rotacional de los heterociclos de 5 y 7 eslabones resulta superior a la del heterociclo hexagonal. Este comportamiento es idéntico al reportado para amidas derivadas de monoaminas cíclicas.⁷ Las barreras de los derivados de la pirrolidina y el azepano reportadas son similares entre sí y superiores a las de amidas derivadas de la piperidina y la morfolina.⁷ Esta observación fue racionalizada principalmente en base al grado de solapamiento entre el par libre del nitrógeno amídico y el enlace π del carbonilo en el estado basal. Este solapamiento es más efectivo cuando los sustituyentes sobre el carbono del resto acilo y los sustituyentes del nitrógeno amídico son coplanares, por lo que aquellas interacciones que alteren esta disposición

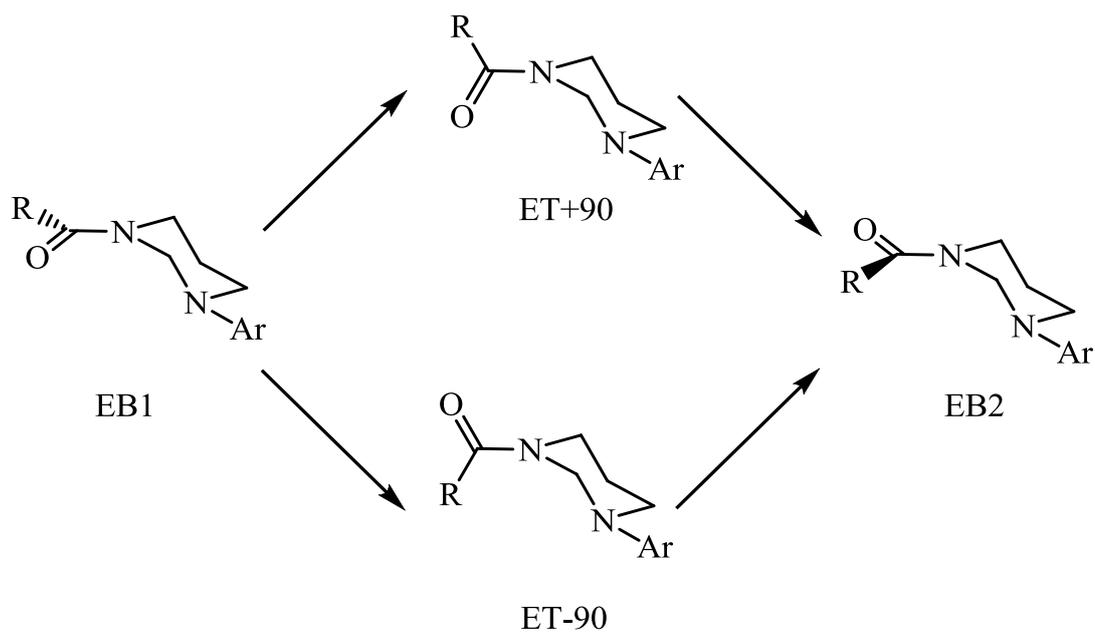
coplanar producen una desestabilización del estado basal y por lo tanto disminuyen la energía de activación necesaria para que el proceso de rotación se lleve a cabo. La observación de que las *N*-acilpiperidinas poseen barreras de interconversión menores que los derivados pirrolidínicos fue justificada proponiendo que el estado basal de las piperididas presenta interacciones desestabilizantes entre el resto acilo y los hidrógenos vecinales al nitrógeno.²⁰ En forma similar, se propuso que la mayor flexibilidad conformacional de los anillos heptagonales saturados es responsable de disminuir la desestabilización debida a tensiones de tipo 1,3, lo que estabilizaría el estado basal con respecto al estado de transición provocando un aumento de la barrera rotacional en comparación con los derivados de la piperidina.⁷

Los compuestos **17f** y **23d** poseen barreras de diasteromerización ligeramente superiores que la del compuesto **1q**. Dado que los tres compuestos poseen anillos hexagonales, cabe suponer la existencia de algún factor desestabilizante del estado basal, o estabilizante del estado de transición en la hexahidropirimidina. Un posible factor desestabilizante en **1q** podría ser la tensión transanular 1,3 entre los restos acilo y arilo en el rotámero *E* a la que nos referimos anteriormente.

3. Estudio teórico

Las barreras de diasteromerización de las benzamidas fueron también estudiadas por métodos teóricos. Desde el punto de vista práctico, estos estudios se lleva a cabo empleando algoritmos diseñados para encontrar estados de transición (el algoritmo de Berny en este caso). Las estructuras encontradas mediante este procedimiento son máximos energéticos para la coordenada asociada al proceso estudiado (rotación en torno a un enlace) pero mínimos energéticos para todas las otras coordenadas de la molécula. Esto implica que la estructura de transición encontrada se halla en un punto de ensilladura para la superficie de energía potencial de la molécula. Estos puntos se caracterizan por poseer una derivada primera nula y una única derivada segunda negativa (correspondiente a una frecuencia vibracional imaginaria).

Para encontrar estas estructuras de transición (ET), partimos del rotámero de menor energía para cada compuesto estudiado. Las estructuras de transición halladas se confirmaron mediante el estudio de sus frecuencias vibracionales. Como en el estado de transición el ángulo diedro puede poseer valores positivos o negativos, se generaron las dos estructuras de transición posibles (Figura 45). Suponiendo que en el estado de transición para la diasteromerización de las amidas el ángulo diedro R-C-N-R1 es de aproximadamente 90° , las ET se designaron como ET+90 y ET-90. En cada caso se estableció la barrera rotacional teórica como la diferencia entre la estructura de transición más estable y el estado basal (EB) más estable.

**Figura 45**

En todos los casos, el estado de transición más estable fue aquel en que el par libre del nitrógeno y el oxígeno del carbonilo se ubicaron en posición relativa *anti* y el resto acilo adoptó una disposición pseudoecuatorial. Las estructuras obtenidas se muestran en la Figura 46.ⁱ

ⁱ Para simplificar la visualización, se omitieron los átomos de hidrógeno

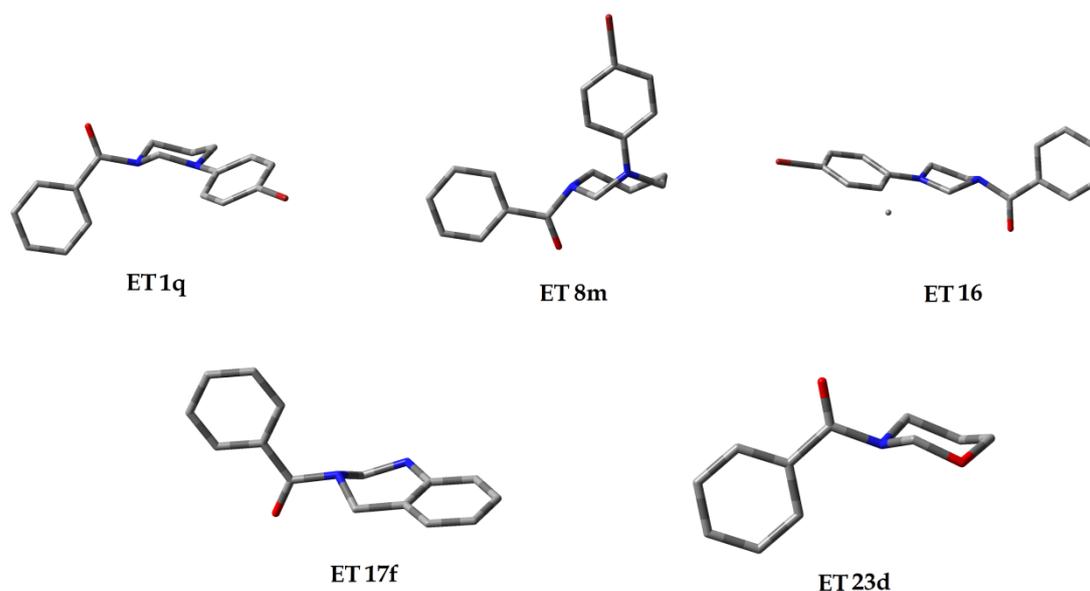


Figura 46

En la Tabla 34 se presentan los resultados de energías calculados para los estados de transición cada compuesto y los ΔG^\ddagger determinados experimentalmente.

Tabla 34: Comparación entre los resultados teóricos y experimentales

Comp.	1q	8m	16	17f	23d
$\Delta\Delta H_f^\ddagger$	49,4	56,4	51,2	50,5	51,3
ΔG^\ddagger (exp)	59,7	64,0	62,1	61,4	61,0

Como puede observarse en la tabla precedente, los valores calculados subestiman la energía de activación por aproximadamente 10 kJ/mol en promedio. El error,ⁱ sin embargo se encuentra dentro de lo esperable para estas metodologías,²¹ sobre todo teniendo en cuenta que para el cálculo teórico no se consideró ningún modelo de solvente.²² Sin embargo, es posible hallar una correlación satisfactoria entre los resultados teóricos y experimentales ($R^2=0,87$,

ⁱ En general se acepta que en los resultados obtenidos por métodos teóricos es esperable una diferencia de hasta 17,5 kJ/mol con respecto a los valores experimentales.

Figura 47) pese a la heterogeneidad estructural presente en el grupo de compuestos estudiados.

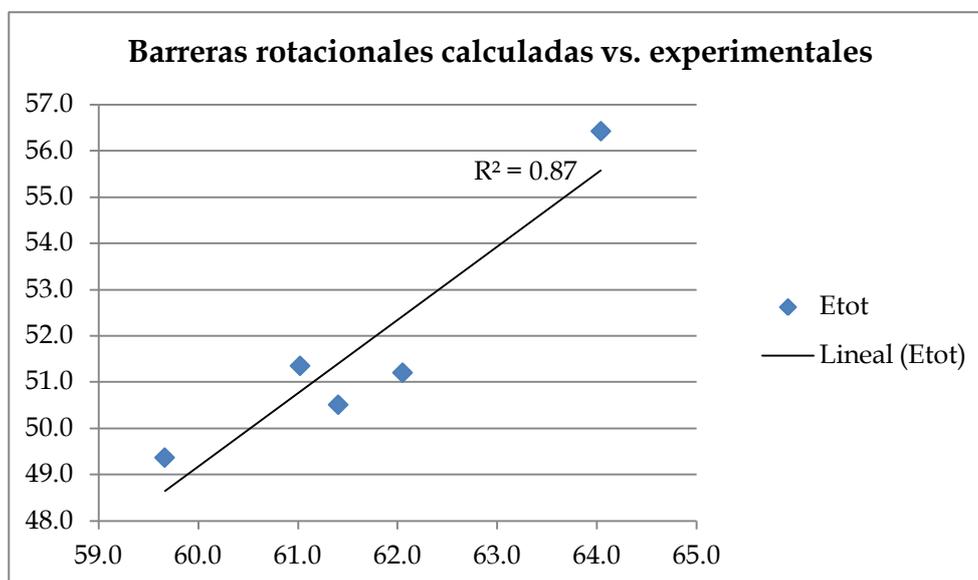


Figura 47

Analizando las geometrías de los estados de transición no se individualizó ningún parámetro cuya variación permitiera racionalizar las diferencias observadas para los distintos compuestos.

4. Conclusiones

El análisis por RMN dinámico/*lineshape analysis* permitió determinar las barreras rotacionales para las cinco benzamidas seleccionadas, representativas de las variaciones estructurales estudiadas.

En las barreras determinadas puede observarse un leve efecto del tamaño de anillo para las benzamidas homólogas **1q**, **8m** y **16**, resultando mayores las correspondientes a los dos últimos.

Las modificaciones estructurales representadas por los compuestos **17f** y **23d** no alteraron significativamente la magnitud de la barrera de interconversión en comparación con la hexahidropirimidina **1q**.

Fue posible reproducir en forma cualitativa las diferencias observadas experimentalmente para la serie homóloga os compuestos **1q**, **8m** y **16** mediante los métodos teóricos empleados, si bien resultaron aproximados para el cálculo de las barreras de interconversión *E/Z*.

CONCLUSIONES GENERALES

Las amidas de aminales cíclicos presentan el fenómeno de isomería *E/Z* en solución, que se evidencia en los espectros de RMN de estos compuestos.

La asignación inequívoca de los rotámeros *E/Z* de los compuestos en estudio pudo realizarse mediante RMN mono y bidimensional, lo que permitió la determinación del rotámero más estable para cada uno de ellos y la proporción entre rotámeros.

En los compuestos **1** y **8** existe una clara preferencia por la forma *Z*, determinada por la interacción repulsiva entre los ambos *N*-sustituyentes en la forma *E*. La repulsión entre los sustituyentes aumenta con el volumen del resto acilo y con la presencia de grupos electroattractores en el resto arilo. Adicionalmente se comprobó que dicha preferencia se acrecienta en los anillos heptagonales.

La 1-benzoíl-3-(4-bromofenil)imidazolidina **16** fue incluida para evaluar la influencia del tamaño de anillo en el equilibrio *E/Z* de estos compuestos. Se determinó que los porcentajes de ambos rotámeros para este compuesto no difieren significativamente de los hallados en la hexahidropirimidina **1q**.

En los derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroquinazolina, también se observó una preferencia por la forma *Z*, si bien no pudo relacionarse de forma satisfactoria con el patrón de sustitución de los compuestos.

Los acil 1,3-oxazinanos estudiados, por el contrario, presentaron preferencia por la forma *E*. Los porcentajes de ambos rotámeros en este caso fueron prácticamente invariables para los compuestos sintetizados.

Se realizó un estudio teórico de los estados basales estos compuestos mediante métodos *DFT*. Los resultados obtenidos replicaron por lo general las tendencias cualitativas observadas. La concordancia del método empleado con los datos experimentales, sin embargo, no fue igual para todas las familias de compuestos. En aquellos casos en que se halló una muy buena correlación, los

resultados teóricos fueron empleados para racionalizar las tendencias observadas.

El análisis por RMN dinámico/*lineshape analysis* resultó adecuado para determinar las barreras rotacionales de las benzamidas seleccionadas. Los valores obtenidos para la energía de activación resultaron concordantes con los datos disponibles en la bibliografía.

Las barreras rotacionales determinadas por esta metodología resultaron ser más sensibles al tamaño de anillo que a las modificaciones estructurales del amina cíclico.

Las barreras calculadas mediante métodos teóricos reprodujeron cualitativamente las diferencias observadas experimentalmente para los compuestos estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) A. Perillo, M. B. García, J. A. Bisceglia, L. R. Orelli, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 655.
- 2) R. Katritzky, V. J. Baker, I. J. Ferguson, R. C. Patel, *J. Chem. Soc., PT 2*, **1979**, 143.
- 3) Entre otros: a) P. Laszlo, *Progr. Nucl. Magn. Resonance Spectrosc.*, **1967**, 3, 231; b) E. M. Engler, P. Laszlo, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1317; c) F. H. A. Rummens, R. H. Krystynak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 6914; d) J. T. Edward, P. G. Farrell, G. E. Langford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3085.
- 4) W. E. Stewart, T. H. Siddall, III, *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 517.
- 5) J. V. Hatton, R. E. Richards, *Mol. Phys.*, **1960**, 3, 253. b) V. Hatton, R. E. Richards, *Mol. Phys.*, **1962**, 5, 139.
- 6) Liliana R. Orelli y Nadia Gruber, *J. Mol. Struct.*, **2009**, 921, 215–218.
- 7) E. Kleinpeter, *J. Mol. Struct.*, **1996**, 380, 139-156.
- 8) Golding, B.T.; Nassereddin, I.K., *J. Chem. Soc. PT1*, **1985**, 2011–2015.
- 9) A.G. Whittaker, D.W. Moore, S. Siegel, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 3431.
- 10) Michinori Ōki, *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*, en *Methods in Stereochemical Analysis (Vol 4)*. **1985**, VHC Publishers Inc. Florida. Pag. 33.
- 11) W. Koch, M. C. Holthausen, *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, Wiley-VCH, Weinheim, 2^a Ed., **2002**.
- 12) H. B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* **1982**, 3, 214.
- 13) M.B. García, S. Grilli, L. Lunazzi, A. Mazzanti, L.R. Orelli, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6679.
- 14) D. Casarini, L. Lunazzi, A. Mazzanti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2035.
- 15) L.P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96.
- 16) Entrena, J.M. Campos, M.A. Gallo, A. Espinosa, *ARKIVOC*, **2005**, (vi), 88.

- 17) J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 7036. b) D.F. Bocian, M.M. Picket, T.C. Rounds, H.L. Strauss, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 687. c) E. Ōsawa, H.J. Musso, *J. Comput. Chem.* **1984**, 5, 307.
- 18) A.J.R. Bourn, D.G. Gillies, E.W. Randall, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1825.
- 19) D. Casarini, L. Lunazzi, A. Mazzanti, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 2035.
- 20) J.A. Hirsch, R.L. Augustine, G. Koletar, H.G. Wolf, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3547.
- 21) B.J. Lynch, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2001**, 105, 2936.
- 22) Threlfall, *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **2001**, 540, 47.

ANEXO

Parámetros geométricos para los compuestos 1 (distancias en Å, ángulos en °).

Comp.	b co-1	a co-1-2	d co-1-2-3	d r-co-1-2	b 1-2	a 2-1-6	a 6-1-co
1a (Z)	1,36876	119,672	105,729	-173,567	1,45005	114,917	122,913
1a (E)	1,36941	121,96	107,449	9,968	1,44454	115,259	120,764
1b (Z)	1,3827	117,966	99,886	-173,641	1,45203	112,604	125,63
1b (E)	1,38447	124,55	98,304	15,5	1,4469	112,876	118,776
1c (Z)	1,38335	117,95	99,635	-173,232	1,45203	112,465	125,746
1c (E)	1,38512	124,74	98,25	15,358	1,4471	112,768	118,731
1d (Z)	1,38441	117,757	101,004	-175,865	1,45329	112,065	126,96
1d (E)	1,37312	124,559	95,144	17,366	1,42736	112,837	117,978
1f (Z)	1,37807	118,072	102,687	175,984	1,4518	113,039	125,628
1f (E)	1,38039	123,773	96,236	28,812	1,45057	112,762	118,445
1g (Z)	1,35305	119,887	102,89	-172,356	1,44255	114,774	122,081
1g (E)	1,35424	121,043	101,247	13,989	1,43842	114,861	120,379
1h (Z)	1,38164	118,188	100,949	-173,346	1,453	112,67	125,691
1h (E)	1,3835	124,612	98,728	15,09	1,44798	112,926	118,789
1i (Z)	1,38137	118,184	100,929	-173,469	1,45356	112,733	125,587
1i (E)	1,38251	124,657	99,207	14,848	1,44909	112,967	118,82
1j (Z)	1,38054	118,765	104,832	-174,215	1,45663	113,092	125,527
1j (E)	1,38262	124,103	94,794	17,89	1,4529	112,526	118,527
1l (Z)	1,36849	119,95	105,796	-173,471	1,45065	114,944	122,812
1l (E)	1,36895	121,966	107,56	9,92	1,44529	115,287	120,74
1m (Z)	1,3841	117,825	100,822	-175,947	1,45376	112,047	126,889
1m (E)	1,38403	126,356	103,772	13,516	1,44841	112,654	118,892
1n (Z)	1,38232	118,163	100,833	-173,272	1,45311	112,548	125,816
1n (E)	1,38385	124,809	98,919	14,755	1,44845	112,793	118,819
1o (Z)	1,38143	118,242	101,437	-173,561	1,45314	112,722	125,719
1o (E)	1,38329	124,549	98,32	15,328	1,44835	112,874	118,784
1q (Z)	1,38145	117,796	100,791	176,212	1,45458	112,83	125,52
1q (E)	1,38431	123,341	93,819	31,179	1,45415	112,541	118,187
1r (Z)	1,37677	119,923	120,859	179,807	1,46436	33,321	126,745
1r (E)	1,3866	124,643	99,004	15,161	1,44449	112,9	118,84

Parámetros geométricos para los compuestos 1 (distancias en Å, ángulos en °).

Comp.	Pir 1	a 1-2-3	d 1-2-3-1'	b 2-3	a 2-3-1'	d 2-3-1'-2'	b 3-1'
1a (Z)	2,498	110,44	-158,7	1,46529	116,592	55,643	1,41324
1a (E)	2,017	111,108	-164,104	1,47103	115,684	58,538	1,4165
1b (Z)	3,8	110,666	-155,029	1,46499	117,318	53,861	1,41054
1b (E)	3,798	111,344	-163,239	1,47463	115,976	56,141	1,41519
1c (Z)	3,839	110,676	-155,362	1,4655	117,227	54,123	1,41072
1c (E)	3,761	111,346	-163,382	1,47484	115,936	56,376	1,41533
1d (Z)	3,218	110,615	-154,833	1,4649	117,333	53,778	1,41046
1d (E)	4,626	111,394	-160,623	1,44942	117,061	47,589	1,39075
1f (Z)	3,261	111,377	-158,341	1,46382	116,576	54,653	1,41065
1f (E)	5,02	111,216	-161,923	1,47037	115,811	55,021	1,41271
1g (Z)	3,258	110,126	-162,04	1,45387	114,919	66,669	1,41763
1g (E)	3,717	110,677	-165,668	1,45577	114,137	73,547	1,42167
1h (Z)	3,451	110,697	-156,485	1,46466	116,879	55,021	1,41469
1h (E)	3,673	111,363	-163,641	1,47321	115,67	57,025	1,41869
1i (Z)	3,496	110,595	-158,944	1,46505	115,938	59,732	1,4207
1i (E)	3,556	111,204	-165,334	1,47297	114,725	63,901	1,42541
1j (Z)	2,616	109,799	-158,597	1,46526	116,556	105,444	1,4274
1j (E)	4,844	109,757	-159,605	1,4686	117,3	114,713	1,42855
1l (Z)	2,294	110,41	-160,747	1,4658	115,803	59,074	1,41867
1l (E)	2,007	111,06	-165,506	1,47086	114,982	62,284	1,42179
1m (Z)	3,239	110,551	-156,888	1,4653	116,579	56,928	1,41591
1m (E)	2,098	111,236	-163,953	1,47336	115,255	61,42	1,42064
1n (Z)	3,473	110,727	-156,312	1,46472	116,935	54,839	1,4145
1n (E)	3,579	111,348	-163,369	1,4731	115,726	57,06	1,41864
1o (Z)	3,317	110,696	-157,612	1,46501	116,526	55,822	1,41609
1o (E)	3,793	111,317	-163,95	1,47286	115,512	57,812	1,41991
1q (Z)	3,854	111,285	-157,227	1,46585	116,869	53,845	1,41132
1q (E)	5,931	111,158	-161,03	1,47238	116,154	53,804	1,41332
1r (Z)	80,011	112,673	-90,662	1,45355	120,85	5,061	1,4001
1r (E)	3,617	111,656	-158,41	1,47578	118,269	45,578	1,39834

Parámetros geométricos para los compuestos 1 (distancias en Å, ángulos en °).

Comp.	d co-1-3-1'	a 1'-3-4	a 4-3-2	Pir 3	bR-6	bR-2'	b R-2	b O-2	a R-CO-1	
1a (Z)	-59,261	119,277	111,617	12,514	2,19583			2,34287	3,64774	111,97
1a (E)	-69,106	117,976	111,182	15,158		3,45869	2,1588			111,919
1b (Z)	-56,487	119,83	111,609	11,243	2,35251			2,26162	3,61387	117,359
1b (E)	-76,521	117,786	111,198	15,04		2,57446	2,23257			117,469
1c (Z)	-57,237	119,72	111,603	11,45	2,21664			2,25775	3,61035	117,394
1c (E)	-76,962	117,703	111,219	15,142		2,53985	2,18404			117,549
1d (Z)	-55,133	119,753	111,642	11,272	2,01525			2,2369	3,59073	118,239
1d (E)	-73,913	118,613	111,49	12,836		2,26266	2,00395			118,501
1f (Z)	-59,977	119,08	111,495	12,849	2,51695			2,27383	3,62578	118,208
1f (E)	-75,275	118,206	111,946	14,037		3,51634	2,49106			118,132
1g (Z)	-67,779	119,123	111,679	14,279	2,18474			2,36234	3,6364	112,63
1g (E)	-76,255	117,251	111,37	17,242		3,51113	2,16156			112,655
1h (Z)	-58,279	119,477	111,51	12,134	2,34089			2,26381	3,60979	117,339
1h (E)	-77,031	117,704	111,076	15,55		2,57661	2,23117			117,491
1i (Z)	-62,634	118,726	111,331	14,005	2,26374			2,26195	3,60897	117,352
1i (E)	-79,89	117,071	110,807	17,397		2,61553	2,23642			117,446
1j (Z)	-58,885	118,201	113,023	12,22	2,25232			2,26062	3,5804	117,337
1j (E)	-71,623	117,1	112,352	13,248		3,30878	2,25836			117,356
1l (Z)	-62,96	118,705	111,423	14,069	2,19165			2,34619	3,64845	111,933
1l (E)	-71,634	117,544	110,985	16,489		3,50326	2,1583			111,911
1m (Z)	-58,901	119,197	111,46	12,764	2,01214			2,24005	3,59337	118,221
1m (E)	-75,512	117,45	111,009	16,286		2,52617	2,0009			118,503
1n (Z)	-58,059	119,507	111,53	12,028	2,22201			2,25987	3,60586	117,365
1n (E)	-76,571	117,744	111,1	15,43		2,53125	2,17789			117,507
1o (Z)	-59,885	119,162	111,438	12,874	2,26601			2,262012	3,60694	117,34
1o (E)	-77,842	117,545	111,029	15,914		2,57741	2,2335			117,458
1q (Z)	-59,343	119,318	111,489	12,324	2,50155			2,27979	3,63883	118,237
1q (E)	-75,06	118,373	111,898	13,575		3,48891	2,47833			118,046
1r (Z)	25,172	120,688	110,542	7,92	2,29486			2,27868	3,51381	117,642
1r (E)	-67,127	119,281	111,944	10,506		2,55409	2,23579			117,484