

**SÍNTESIS Y ANÁLISIS
CONFORMACIONAL DE
2-ACILCICLOHEXANO-1,3-DIONAS.
ESTUDIO TÉRMICO DE SUS
DERIVADOS.**

Tesis para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

Lic. Guillermo Manuel Chans



INFIQC - Departamento de Química Orgánica

Facultad de Ciencias Químicas

Universidad Nacional de Córdoba

- 2011 -

DIRECTORAS

Prof. Dra. Gloria Inés Yranzo

Prof. Dra. María Teresa Baumgartner

COMISIÓN EVALUADORA

Prof. Dra. E. Laura Moyano

Prof. Dra. Marcela R. Longhi

Prof. Dra. Beatriz M. Toselli

EVALUADOR EXTERNO

Prof. Dra. María de los Ángeles Laborde



A mis Padres



Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las sensaciones que aparecen al escribir estas últimas hojas. Empecé a recorrer este camino ya hace poco más de cinco años, y al finalizar esta etapa, hago una revisión de todos los momentos vividos y son muchas las personas que estuvieron involucradas de alguna u otra manera en este trabajo, y que no se hubiera finalizado sin la ayuda de todas ellas, a las que estoy eternamente agradecido:

En primer lugar, quisiera agradecer a la Dra. Gloria Yranzo, “la Doc”, quien me abrió las puertas allá por el año 2005, y casi sin conocerme me aceptó para emprender juntos esta nueva etapa.

A Tere, quien supo tomar las riendas de esta Tesis en un momento difícil, y que le puso todo el empeño posible y lo terminó haciendo propio a este trabajo. Estoy muy agradecido por el esfuerzo que dedicó y su contribución en mi formación académica.

A Lizi (o Lizita, más cariñosamente), que en mis comienzos me tuvo una paciencia invaluable y con el tiempo ha depositado en mí una confianza plena durante todos estos años. Su participación durante esta etapa resultó muy importante en cada una de las discusiones hechas, así como en el ámbito personal.

A la Comisión de Tesis, las Dras. Marcela Longhi, Beatriz Toselli y Laura Moyano, por sus numerosos aportes y sugerencias a lo largo de este trabajo.

A Alicia Veglia y Elba Buján, con quienes he tenido innumerables charlas, y Gabriela Lacconi, por su apoyo desde mi practicanato.

A Gloria Bonetto, que siempre estuvo dispuesta a ayudarme con el trabajo de RMN, y al personal no docente, Kike, Julio, Gloria y Eva, que hacen que el trabajo administrativo sea más llevadero.

A todos los integrantes del Departamento de Orgánica, por hacer más ameno el trabajo diario.

Además, quisiera agradecer a los chicos del laboratorio, Juan Pablo, Pato, Mari, Marce F., Germán e Ivana, que estuvieron junto a mí en mayor o menor medida a lo largo de esta Tesis. Y a las nuevas integrantes del grupo, las ayudantes Susana y Lourdes.

En este punto tengo que hacer un reconocimiento especial para tres personas, quienes tuvieron un apoyo incondicional y no tengo palabras para decir lo agradecido que me siento al haberlos conocido (en orden alfabético, para evitar posibles inconvenientes):

Noelia, quien me enseñó no sólo en la química, sino también en los valores de la vida.

Paola, que siempre me hace poner los pies sobre la tierra y es mi compañera de andanzas.

Walter, quien fue, es y será un maestro ejemplar, tanto en la mesada como fuera de ella.

A mis compañeros y amigos de la carrera, Ale Fracaroli, con quien tuve el agrado de realizar gran parte de mi carrera, Euge B., Vale S., Javi B., Guille B., Anis M. y Gabi F., con los cuales tengo recuerdos inolvidables.

Durante todos estos años coseché varios amigos, tanto dentro del departamento, como Dieguito A., con quien compartí muy buenos momentos en esta última etapa de la escritura, Juli Páez y Andy Barrionuevo, a quienes admiro por su calidez humana, Javi Guastavino, muy buen amigo y compañero, Silvi Soria y Sol Puenzo, con quienes he logrado una estrecha relación, Guada M., Lili J., Nati P., Vicky V., Marce P., David G., Natividad, Nati R., con quienes tuve más de una charla en los pasillos de Orgánica; así como amigos de otros departamentos, como Juli Pepino, Omi Linarez, Andy Calderón, Inés Crespo y Guille Zampar, los cuales han aportado ese granito de arena en el pasar de los días.

A los chicos de Francés, Santi, Vero y Manu, por compartir tantos buenos momentos y más de una vez despejarme de la Química. Merci Beaucoup!

A Vale de T. y Nico Torres, que a su manera supieron estar y acompañarme en distintas etapas de la vida. Además, a Martín Arnaudo con quien compartí buenos momentos e increíblemente entiende nuestra locura diaria.

A mis amigos de Formosa, Sergio, Tato y Negro, quienes han sido fieles compañeros de vida, aun estando a la distancia. Al Ale, por su ayuda en las tareas de diseño gráfico. Ellos están siempre, aunque no pueda compartir el día a día.

A Blanca Irala y Maureen Martin, mis profes del secundario, quienes siempre tuvieron fe en mí y me demostraron un gran afecto.

A mis primos José Manuel y Adri, que siempre están presentes, junto con mi tía Tati; y Laura, que más que cuñada es una amiga. Aunque los tenga lejos, no me olvido de mis sobrinos, Agustín y Gabriel (mis ahijados), Leandro, Micaela y Lucas, a quienes los aprecio muchísimo por su espontaneidad y alegría.

A mi tío Miguel, mi padrino, con quien siempre he contado para esos buenos asados de los domingos.

A mi tía Nati, quien me incentivó desde mi infancia diciéndome “mi Doctorcito, mi Doctorcito”, y que, si Dios quiere, luego de la Defensa de Tesis podrá decir finalmente que tiene un Doctor en la familia.

A mis Hermanos, Darío, Graciela y Patricia, que debido a las circunstancias de la vida, nos tocó vivir dispersados por todo el país; sin embargo, cada uno de ellos me guió a su manera y me supo brindar su apoyo.

A mis Padres, Blanca y Alejandro, por estar siempre al lado mío, brindarme su ayuda incondicionalmente y llenarme de fortaleza para seguir adelante.

A todos,

MUCHAS GRACIAS !!!



Contenidos

CONTENIDOS

| | |
|--|-------------|
| Un pequeño punto azul pálido..... | xiii |
| Resumen..... | xv |
| Glosario..... | xvii |

1. INTRODUCCIÓN

| | |
|--|-----------|
| 1.1 Acilcicloalcano-1,3-dionas..... | 6 |
| 1.1.1 Enolización del grupo β -tricarbonilo y clasificación de los derivados de 2-acilcicloalcano-1,3-diona..... | 6 |
| 1.1.2 Actividad de 2-acilciclohexano-1,3-dionas..... | 7 |
| 1.1.2.1 Herbicidas..... | 9 |
| 1.1.2.2 Antitirosinémicos..... | 9 |
| 1.1.2.3 Agentes contra alcaptonuria..... | 10 |
| 1.2 Tautomerismo..... | 12 |
| 1.2.1 Espectroscopia de RMN dinámica..... | 13 |
| 1.2.2 Estudios computacionales..... | 14 |
| 1.2.3 Compuestos β -dicarbonílicos..... | 15 |
| 1.3 Heterociclos derivados de β-tricetonas..... | 16 |
| 1.3.1 1,5,6,7-Tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-onas..... | 16 |
| 1.3.2 6,7-Dihidrobencisoxazol-4(5 <i>H</i>)-onas..... | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 1.4 Flash Vacuum Pyrolysis..... | 18 |
|--|-----------|

| | |
|------------------------------|-----------|
| 1.5 Bibliografía..... | 19 |
|------------------------------|-----------|

OBJETIVOS GENERALES

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Objetivos Generales..... | 25 |
|---------------------------------|-----------|

2. SÍNTESIS DE 2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEXANO-1,3-DIONA

| | |
|------------------------------|-----------|
| 2.1 Introducción..... | 31 |
|------------------------------|-----------|

| | |
|---|----|
| 2.1.1 Síntesis de β -tricetonas cíclicas..... | 31 |
|---|----|

| | |
|---|----|
| 2.1.1.1 Isomerizaciones del tipo <i>O-C</i> | 32 |
|---|----|

| | |
|---------------------------|-----------|
| 2.2 Objetivos..... | 36 |
|---------------------------|-----------|

| | |
|--|-----------|
| 2.3 Resultados y Discusión..... | 36 |
|--|-----------|

| | |
|------------------------------|-----------|
| 2.4 Conclusiones..... | 40 |
|------------------------------|-----------|

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| 2.5 Sección Experimental..... | 41 |
|--------------------------------------|-----------|

| | |
|------------------------------|-----------|
| 2.6 Bibliografía..... | 44 |
|------------------------------|-----------|

3. ESTUDIO COMPUTACIONAL DEL TAUTOMERISMO DE 2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEXANO-1,3-DIONA

| | |
|--|-----------|
| 3.1 Introducción..... | 51 |
| 3.1.1 Tautomerismo: Definición..... | 51 |
| 3.1.2 Tautomerismo de 2-acilciclohexano-1,3-dionas..... | 54 |
| 3.1.2.1 Compuestos 1,3-dicarbonílicos..... | 54 |
| 3.1.2.2 Cicloalcano-1,3-dionas..... | 55 |
| 3.1.2.3 2-Acilciclohexano-1,3-dionas..... | 56 |
| 3.1.3 Actividad biológica de 2-acilciclohexano-1,3-dionas..... | 57 |
| 3.2 Objetivos..... | 59 |
| 3.3 Resultados y Discusión..... | 59 |
| 3.3.1 Nomenclatura del compuesto estudiado..... | 60 |
| 3.3.2 Estabilidad relativa de los tautómeros..... | 61 |
| 3.3.2.1 Efecto del método y de las bases utilizadas..... | 68 |
| 3.3.2.2 Efecto del solvente..... | 70 |
| 3.3.3 Entalpías y energías libres de Gibbs de los isómeros más estables en fase gaseosa y en solución..... | 72 |
| 3.3.3.1 Constante de equilibrio..... | 73 |
| 3.3.3.2 Actividad inhibitoria..... | 74 |
| 3.3.4 Estudio de las superficies potenciales..... | 76 |
| 3.3.4.1 Barreras de energía del tautomerismo..... | 77 |
| 3.3.4.2 Barreras de energía de la rotación..... | 79 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.4.3 Efecto del solvente en las barreras de energía..... | 81 |
| 3.4 Conclusiones..... | 85 |
| 3.5 Bibliografía..... | 86 |

4. ESTUDIO DEL TAUTOMERISMO DE 2-(2-TIENILCARBONIL) CICLOHEXANO-1,3-DIONA POR RMN

| | |
|--|------------|
| 4.1 Introducción..... | 93 |
| 4.1.1 Espectroscopia de RMN dinámica..... | 93 |
| 4.1.2 Bases de la Resonancia Magnética Nuclear..... | 94 |
| 4.1.2.1 Modelo mecano-cuántico de un núcleo aislado..... | 94 |
| 4.1.2.2 Resonancia de una muestra macroscópica..... | 95 |
| 4.1.2.3 Procesos de relajación..... | 97 |
| 4.1.3 Intercambio de protones entre posiciones con diferentes frecuencias de Larmor..... | 99 |
| 4.1.4 Descripción cuantitativa de la RMN dinámica..... | 101 |
| 4.1.4.1 Temperatura de coalescencia T_c | 102 |
| 4.1.5 Constante de equilibrio..... | 104 |
| 4.1.6 Aplicaciones de RMN dinámica..... | 105 |
| 4.1.6.1 Tautomerismo ceto-enol – Estabilidad relativa de los tautómeros...105 | |
| 4.1.6.2 Rotación..... | 109 |
| 4.1.6.3 Determinación de estructuras tautoméricas por RMN..... | 110 |
| 4.2 Objetivos..... | 112 |

| | |
|--|------------|
| 4.3 Resultados y Discusión..... | 112 |
| 4.3.1 Estudio de RMN a temperatura ambiente..... | 114 |
| 4.3.1.1 Estudio en diferentes solventes..... | 118 |
| 4.3.1.2 Cálculos de RMN..... | 119 |
| 4.3.2 Estudio de RMN a bajas temperaturas..... | 123 |
| 4.3.2.1 Determinación estructural de los tautómeros y rotámeros minoritarios presentes a baja temperatura..... | 130 |
| 4.3.2.2 Determinación de la energía libre de activación (ΔG^\ddagger) para la barrera de rotación entre 6a y 6b..... | 132 |
| 4.3.3 RMN de 3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona..... | 133 |
| 4.3.3.1 Cálculos computacionales de la estructura de mínima energía..... | 137 |
| 4.3.4 RMN de 2-benzoil-3-hidroxiciclohex-2-en-1-ona..... | 139 |
| 4.3.4.1 Cálculos computacionales de la estructura de mínima energía..... | 143 |
| 4.4 Conclusiones..... | 145 |
| 4.5 Sección Experimental..... | 147 |
| 4.6 Bibliografía..... | 150 |

5. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEXANO-1,3-DIONA

| | |
|-------------------------------------|------------|
| 5.1 Introducción..... | 157 |
| 5.1.1 Síntesis de heterociclos..... | 157 |
| 5.1.2 Síntesis de pirazoles..... | 160 |

| | |
|---|------------|
| 5.1.3 Síntesis de indazoles..... | 163 |
| 5.1.3.1 Síntesis de tetrahidroindazolonas..... | 163 |
| 5.1.4 Síntesis de isoxazoles..... | 165 |
| 5.1.4.1 Síntesis de bencisoxazoles..... | 167 |
| 5.2 Objetivos..... | 169 |
| 5.3 Resultados y Discusión..... | 169 |
| 5.3.1 Síntesis de tetrahidroindazolonas..... | 170 |
| 5.3.1.1 Elucidación estructural de los productos obtenidos..... | 172 |
| 5.3.1.2 Mecanismo de reacción..... | 174 |
| 5.3.1.3 Cálculos computacionales..... | 175 |
| 5.3.2 Síntesis de 6,7-dihidrobencisoxazolonas..... | 177 |
| 5.4 Conclusiones..... | 181 |
| 5.5 Sección Experimental..... | 182 |
| 5.6 Bibliografía..... | 188 |

6. ESTUDIO TÉRMICO DE 1-FENIL-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA APLICANDO LA TÉCNICA DE *FLASH VACUUM PYROLYSIS*

| | |
|---|------------|
| 6.1 Introducción..... | 197 |
| 6.1.1 Reacciones térmicas en fase gaseosa en sistema dinámico (<i>Flash Vacuum Pyrolysis</i> , FVP)..... | 198 |
| 6.1.1.1 Descripción de la técnica..... | 199 |
| 6.1.1.2 Descripción del equipo..... | 201 |

| | |
|---|------------|
| 6.1.2 Principales reacciones térmicas en fase gaseosa..... | 202 |
| 6.1.2.1 Termólisis de heterociclos nitrogenados..... | 203 |
| 6.1.2.2 Heterociclos con un átomo de nitrógeno..... | 204 |
| 6.1.2.3 Heterociclos con 2 átomos de nitrógeno..... | 205 |
| 6.2 Objetivos..... | 209 |
| 6.3 Resultados y Discusión..... | 209 |
| 6.3.1 Reacciones térmicas de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona..... | 209 |
| 6.3.1.1 Síntesis de 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona..... | 215 |
| 6.3.1.2 Mecanismos de reacción propuestos para la FVP de 98a..... | 215 |
| 6.4 Conclusiones..... | 217 |
| 6.5 Sección Experimental..... | 218 |
| 6.6 Bibliografía..... | 220 |

CONCLUSIONES GENERALES

| | |
|------------------------------------|------------|
| Conclusiones Generales..... | 225 |
|------------------------------------|------------|

APÉNDICE

| | |
|--|------------|
| A.1 Anexo A..... | 233 |
| A.1.1 Aplicaciones de la RMN dinámica..... | 233 |

| | |
|---|------------|
| A.1.1.1 Impedimento a la rotación interna..... | 233 |
| A.1.1.2 Inversión de configuración..... | 234 |
| A.1.1.3 Inversión de anillo..... | 235 |
| A.1.1.4 Tautomerismo de valencia..... | 236 |
| A.1.1.5 Tautomerismo ceto-enol..... | 237 |
| A.1.1.6 Intercambio de protón intermolecular..... | 238 |
| A.1.1.7 Reacciones y procesos de equilibrio..... | 239 |
| B.1 Anexo B..... | 240 |
| B.1.1 Caracterización de los productos..... | 240 |
| B.1.1.1 Compuesto 3-Oxociclohex-1-en-1-il tiofen-2-carboxilato (32)..... | 240 |
| B.1.1.2 Compuesto 3-Hidroxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona (6)..... | 244 |
| B.1.1.3 Compuesto 1-Fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (98a)..... | 248 |
| B.1.1.4 Compuesto 1-(4-Fluorofenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (98b)..... | 254 |
| B.1.1.5 Compuesto 1-(4-Metoxifenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona 98c)..... | 260 |
| B.1.1.6 Compuesto 2-[(Bencilhidrazono)(2-tienil)metil]-3-etoxiciclohex-2-en-1-ona (99d)..... | 266 |
| B.1.1.7 Compuesto 2-Fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100a)..... | 268 |
| B.1.1.8 Compuesto 2-(4-Fluorfenil)-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100b)..... | 274 |
| B.1.1.9 Compuesto 2-Bencil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100d)..... | 280 |
| B.1.1.10 Compuesto 3-Hidroxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (101)..... | 286 |

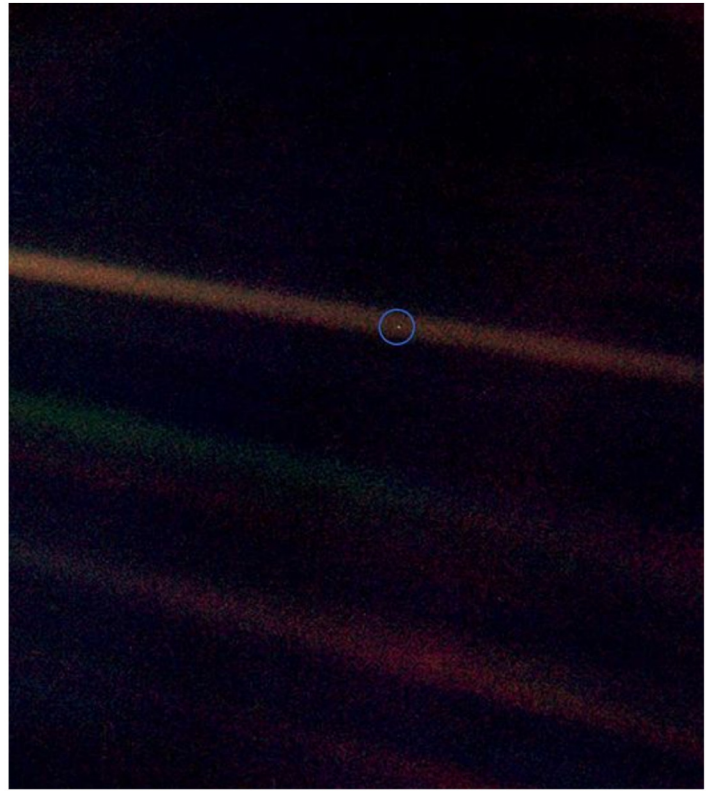
| | | |
|------------|--|------------|
| B.1.1.11 | Compuesto 3-(2-Tienil)-6,7-dihidro-2,1-bencisoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (102) | 290 |
| B.1.1.12 | Compuesto 3-(2-Tienil)-6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (103) | 295 |
| B.1.1.13 | Compuesto 3-Etoxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (104) | 299 |
| C.1 | Bibliografía | 300 |

UN PEQUEÑO PUNTO AZUL PÁLIDO

Desde esta perspectiva tan distante, la Tierra podría no tener ningún interés en particular. Pero para nosotros es diferente. Considera nuevamente ese punto. Esto que está aquí, es nuestro hogar, eso somos nosotros. Allí, todo lo que amas, todo lo que conoces, todo aquel de quien has escuchado hablar, todo ser humano que ha existido, vivió y vive su vida. El conjunto de nuestra alegría y sufrimiento. Miles de religiones, ideologías y doctrinas económicas. Cada cazador y cada recolector; cada héroe y cada cobarde; cada creador y cada destructor de civilizaciones; cada rey y cada plebeyo; cada joven pareja de

enamorados; cada madre, cada padre y sus esperanzadores infantes; cada inventor y cada explorador; cada maestro de la moral; cada político corrupto; cada "superestrella"; cada líder supremo; cada santo y cada pecador en la historia de nuestra especie, han vivido allí, sobre una partícula de polvo suspendida en un rayo de sol.

La Tierra es un pequeño grano en la vasta arena cósmica. Piensa en los ríos de sangre derramada por todos esos generales y emperadores, que entre glorias y triunfos pudieron convertirse temporalmente en amos de una fracción de ese punto. Piensa en las infinitas crueldades provocadas por los habitantes de un rincón de este píxel, que no son muy diferentes a las crueldades de los habitantes de algún otro rincón. ¿Cuán frecuentes son sus malentendidos? ¿Cuán dispuestos están a matarse los unos a los otros? ¿Cuán fervientes son sus odios? Todas nuestras posturas, toda nuestra atribuida



Un punto azul pálido. Puede observarse la Tierra como un punto de luz situado en la parte central de la imagen. Fotografía tomada por el Voyager 1 luego de pasar por Neptuno, a seis mil millones de kilómetros de distancia.

autoimportancia imaginaria, la ilusión de que estamos en algún lugar privilegiado en el universo, son puestas en tela de juicio por este punto de pálida luz.

Nuestro planeta es una solitaria mota de polvo en la gran envoltura de la oscuridad cósmica. Y en toda esta oscuridad, en toda esta inmensidad, no hay ningún indicio de ayuda que pueda llegar desde el exterior para salvarnos de nosotros mismos. La Tierra es el único mundo conocido hasta hoy que contiene vida. No existe ningún otro, al menos en un futuro próximo, donde nuestras especies pudiesen migrar. ¿Visitarlos? Sí. ¿Habitarlos? No todavía. Nos guste o no, por el momento, la Tierra es donde permaneceremos. Se ha dicho que la astronomía es una experiencia que enseña humildad y que imprime carácter. Quizá no haya mejor demostración de la locura del orgullo humano que esta distante imagen de nuestro diminuto mundo. Para mí, subraya la responsabilidad de respetarnos los unos a los otros, y la de preservar y proteger a este punto azul pálido, el único hogar que hemos conocido.

Carl Sagan

(1934-1996)

Esta Tesis está dedicada al gran astrónomo Carl Sagan, por haber dedicado gran parte de su vida a la divulgación científica y, gracias a sus libros, descubrir durante mi infancia el maravilloso mundo de la ciencia.

"La ciencia es más que un simple conjunto de conocimientos: es una manera de pensar."

RESUMEN

El grupo polifuncional β -tricarbonilo constituye el esqueleto de numerosos productos naturales de interés biológico, tanto simples como complejos. Las β -tricetonas fueron reportadas por primera vez en 1920. En particular, las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas han adquirido recientemente una marcada importancia por su aplicación como reguladores de crecimiento de plantas y como antitirocinélicos. Esta actividad es dependiente de la naturaleza del grupo acilo.

Además, cabe remarcar que este tipo de tricetonas también son importantes precursores sintéticos de núcleos heterocíclicos derivados de pirazoles, lo cual le confiere una gran importancia en síntesis orgánica.

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, durante el desarrollo de esta Tesis Doctoral se sintetizó la 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona mediante un eficaz proceso "*one pot*" a partir de reactivos comerciales, aplicando un protocolo alternativo, simple y limpio, utilizando irradiación de ultrasonido.

Una vez obtenida esta tricetona, se estudió su tautomerismo, con el fin de establecer la estructura del isómero más estable. Para ello, se analizaron mediante cálculos computacionales un total de 44 isómeros en fase gaseosa, de entre los cuales se aislaron 6 estructuras más estables (2 tricetonas y 4 monoenoles). A partir de los resultados obtenidos, se determinó que sólo los monoenoles tienen menor energía en solución, siendo dos los tautómeros, el enol endocíclico y el enol exocíclico, con sus respectivos rotámeros, los más estables. Mediante el análisis termodinámico y de las barreras de rotación y de tautomerismo, se pudo determinar que el enol endocíclico es el isómero que se obtendría en mayor proporción (> 95 %).

Como complemento del estudio computacional, se desarrolló el primer estudio tautomérico experimental de un derivado del tipo 2-acilciclohexano-1,3-diona, utilizando experimentos de espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear a distintas temperaturas. Así, en el espectro de RMN de protones, la ausencia de una señal de protón del metino (correspondiente a una estructura tricetona) y la presencia de una señal a 17,28 ppm, indicaron que la especie mayoritaria es un enol, cuyo corrimiento químico es consistente con un enlace de hidrógeno intramolecular entre el grupo enol y el oxígeno carbonílico. Por otro lado, en el espectro NOESY a baja

temperatura, se observó efecto NOE entre el OH y los hidrógenos metilénicos, indicando que el enol presente es endocíclico.

En este trabajo se evaluó, además, el potencial sintético de la tricetona sintetizada como precursor de distintos núcleos heterocíclicos. Así, por reacción con diferentes hidrazinas e hidroxilamina, se pudieron obtener tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas y 6,7-dihidrobencisoxazol-4-onas, respectivamente, con rendimientos moderados a buenos. Estos compuestos bicíclicos son de interés farmacéutico debido a que, en general, presentan actividad como analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos o antipsicóticos, entre otros). La metodología sintética empleada resultó ser versátil y permitió la preparación de compuestos no descritos previamente en literatura. Mediante comparación con otros resultados de bibliografía y el análisis computacional de los productos, se planteó el mecanismo posible de la reacción para la formación de tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas y 6,7-dihidrobencisoxazol-4-onas.

Finalmente, se desarrolló el estudio térmico de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona, previamente sintetizada, y se obtuvieron tres tipos de transformaciones: isomerización, fragmentación de anillo y aromatización. La reactividad del anillo tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona es típica de los pirazoles *N*-sustituídos y demuestra la menor estabilidad térmica de éste respecto del anillo de tiofeno. En cuanto al mecanismo del proceso de isomerización, se propusieron dos rutas posibles: una migración [1,5] concertada del grupo fenilo o una reacción en etapas que involucra la formación de un intermediario vinilnitreno.

Los resultados obtenidos durante esta Tesis han permitido estudiar el comportamiento de la tricetona estudiada en varios aspectos como reactividad, tautomerismo y estabilidad térmica. Además, es el primer estudio del tautomerismo donde se correlacionan datos experimentales y calculados, validándose la metodología de cálculo empleada y haciendo posible utilizar la misma sin necesidad de realizar estudios experimentales.

Con relación al estudio térmico de un derivado de tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona, se pudo establecer el comportamiento de este tipo de núcleos en reacciones de fvp, obteniéndose diferentes tipos de reacciones: isomerización, fragmentación y aromatización.

GLOSARIO

| | |
|-------------------------|---|
| A | Factor preexponencial |
| AcOEt | Acetato de etilo |
| Ad | Adamantilo |
| ADN | Ácido desoxirribonucleico |
| AM1 | Método semiempírico <i>Austin Model 1</i> |
| Ar | Arilo |
| ARN | Ácido ribonucleico |
| B | Base |
| B_0 | Campo magnético principal |
| B3LYP | Funcional híbrido con tres parámetros de Becke (B3) y funcional de correlación de Lee-Yang-Parr (LYP) |
| Bn | Bencilo |
| Calc. | Calculado |
| Cap. | Capítulo |
| CCD | Cromatografía en capa delgada |
| C_i | Concentración inicial del sustrato de partida |
| C_f | Concentración final del sustrato de partida |
| CG-EM | Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas |
| COSY | <i>Correlation Spectroscopy</i> |
| D | Diámetro del reactor |
| Desc. | Descompone |

| | |
|---------------------------------------|---|
| DFT | <i>Density Functional Theory</i> (Teoría del Funcional de Densidad) |
| DIS | <i>Deuterium-Induced Shift</i> (Desplazamiento Inducido por Deuterio) |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMF-DMA | Dimetilacetal dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| δ | Corrimiento químico de ^1H o ^{13}C , relativo al TMS |
| ΔG^\ddagger | Energía libre de Gibbs de activación |
| ΔH^\ddagger | Entalpía de activación |
| ΔH | Entalpía de reacción |
| ΔS^\ddagger | Entropía de activación |
| ΔS | Cambio entrópico |
| Δw | Intercambio químico |
| ε | Constante Dieléctrica |
| E | Energía |
| E_a | Energía de activación |
| Ec. | Ecuación |
| E_{corr} | Energía corregida |
| Ej. | Ejemplo |
| Entr. | Entrada |
| EM-AR | Espectrometría de masas de alta resolución |
| EM-IE | Espectrometría de masas por impacto electrónico |
| ET | Estado de transición |
| EtOH | Etanol |

| | |
|--------------------------|--|
| F1 | Escala correspondiente a las frecuencias del período de evolución |
| F2 | Escala correspondiente a las frecuencias del período de detección |
| FVP | <i>Flash Vacuum Pyrolysis</i> (Pirólisis dinámica en fase gaseosa) |
| GABA | Ácido γ -aminobutírico |
| GIAO | <i>Gauge Independent Atomic Orbital</i> |
| H | Hidrógeno |
| h | hora |
| H⁺ | Protón |
| HF | Método <i>ab initio</i> Hartree-Fock |
| HG | Homogentisato |
| HMBC | <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> |
| HMG-CoA | 3-Hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A |
| HPP | 4-Hidroxifenilpiruvato |
| HPPD | (4-Hidroxifenil)piruvato dioxigenasa |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> |
| IC₅₀ | <i>Half Maximal Inhibitory Concentration</i> |
| IE | Impacto electrónico |
| IR | Infrarrojo |
| J | Constante de acoplamiento |
| χ | Factor de corrección de la relación L/D |
| K | Constante de equilibrio |
| k | Constante de velocidad de la reacción |
| L | Largo del reactor |
| min | minuto |

| | |
|---------------------------------------|--|
| M_0 | Magnetización de red |
| μ_1 | Caudal del gas transportador a temperatura ambiente |
| μ_2 | Caudal del gas transportador a la temperatura de reacción |
| NaOAc | Acetato de sodio |
| NOESY | <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> |
| Nro. | Número |
| NTBC | 3-hidroxi-2-[2-nitro-4-(trifluorometil)benzoil]ciclohex-2-en-1-ona |
| ν_L | Frecuencia de Larmor |
| PCM | <i>Polarized Continuum Model</i> (Modelo del Continuo Polarizado de Tomasi) |
| p. f. | Punto de fusión |
| Ph | Fenilo |
| ppb | Partes por billón |
| ppm | Partes por millón |
| RMN ^1H | Resonancia Magnética Nuclear de ^1H |
| RMN ^{13}C | Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C |
| RMND | Resonancia Magnética Nuclear Dinámica |
| ROESY | <i>Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy</i> |
| s | Segundo |
| SCRf | <i>Self-Consistent Reaction Field</i> (Campo de Reacción autoconsistente) |
| SEP | Superficie de Energía Potencial |
| SPE | <i>Single-Point Energy</i> (Energía calculada de una molécula sin optimización del solvente) |
| T | Temperatura |
| τ | Tiempo de contacto |

| | |
|-------------------------|--|
| T_1 | Proceso de relajación longitudinal o de espín-red |
| T_2 | Proceso de relajación espín-espín o transversal |
| T. Amb. | Temperatura ambiente |
| Taut. | Tautómero |
| T_c | Temperatura de coalescencia |
| THF | Tetrahidrofurano |
| THI | Tetrahidroindazol |
| TMS | Tetrametilsilano |
| t_r | Tiempo de retención |
| UFF | <i>Universal Force Field</i> (Campo de fuerza universal) |
| UV | Ultravioleta |
| V | Velocidad molecular |
| ZPE | <i>Zero-Point Energy</i> (Corrección de punto cero) |

The background features a complex, abstract design of overlapping, semi-transparent blue rectangular bars of various lengths and orientations, creating a sense of depth and movement. A bright, circular light flare is positioned near the center-left of the composition, casting a soft glow across the scene. The overall color palette is a gradient of blues, from deep navy to light sky blue.

Capítulo 1

Introducción

| | |
|---|-----------|
| 1.1 Acilcicloalcano-1,3-dionas | 6 |
| 1.1.1 Enolización del grupo β -tricarbonilo y clasificación de los derivados de 2-acilcicloalcano-1,3-diona | 6 |
| 1.1.2 Actividad de 2-acilciclohexano-1,3-dionas..... | 7 |
| 1.1.2.1 Herbicidas..... | 9 |
| 1.1.2.2 Antitirosinémicos..... | 9 |
| 1.1.2.3 Agentes contra alcaptonuria..... | 10 |
| 1.2 Tautomerismo | 12 |
| 1.2.1 Espectroscopia de RMN dinámica | 13 |
| 1.2.2 Estudios computacionales..... | 14 |
| 1.2.3 Compuestos β -dicarbonílicos | 15 |
| 1.3 Heterociclos derivados de β-tricetonas | 16 |
| 1.3.1 1,5,6,7-Tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-onas | 16 |
| 1.3.2 6,7-Dihidrobencisoxazol-4(5 <i>H</i>)-onas | 17 |
| 1.4 Flash Vacuum Pyrolysis..... | 18 |
| 1.5 Bibliografía | 19 |

El grupo polifuncional β -tricarbonilo forma parte del esqueleto de numerosos productos naturales biológicamente activos, tanto simples como complejos. En particular, las β -tricetonas cíclicas son componentes de plantas,¹ de varios metabolitos fungicidas (ácido alternárico)² y antibióticos (quelocardina,³ ácido úsnico⁴), de helecchos, feromonas y kairomonas de insectos.^{5,6,7} Estos compuestos son utilizados en medicina moderna y en medicina tradicional como antibióticos, antibacteriales, antihelmínticos, antimaláricos, antidiabéticos y anticancerígenos.

Las β -tricetonas, que fueron reportadas por primera vez por Penfold en 1920,⁸ se clasifican en tres grupos:⁹ aquellas derivadas de un anillo floroglucinol (bencen-1,3,5-triol),¹⁰ un anillo resorcinol o un anillo de ciclopentano-1,3-diona.

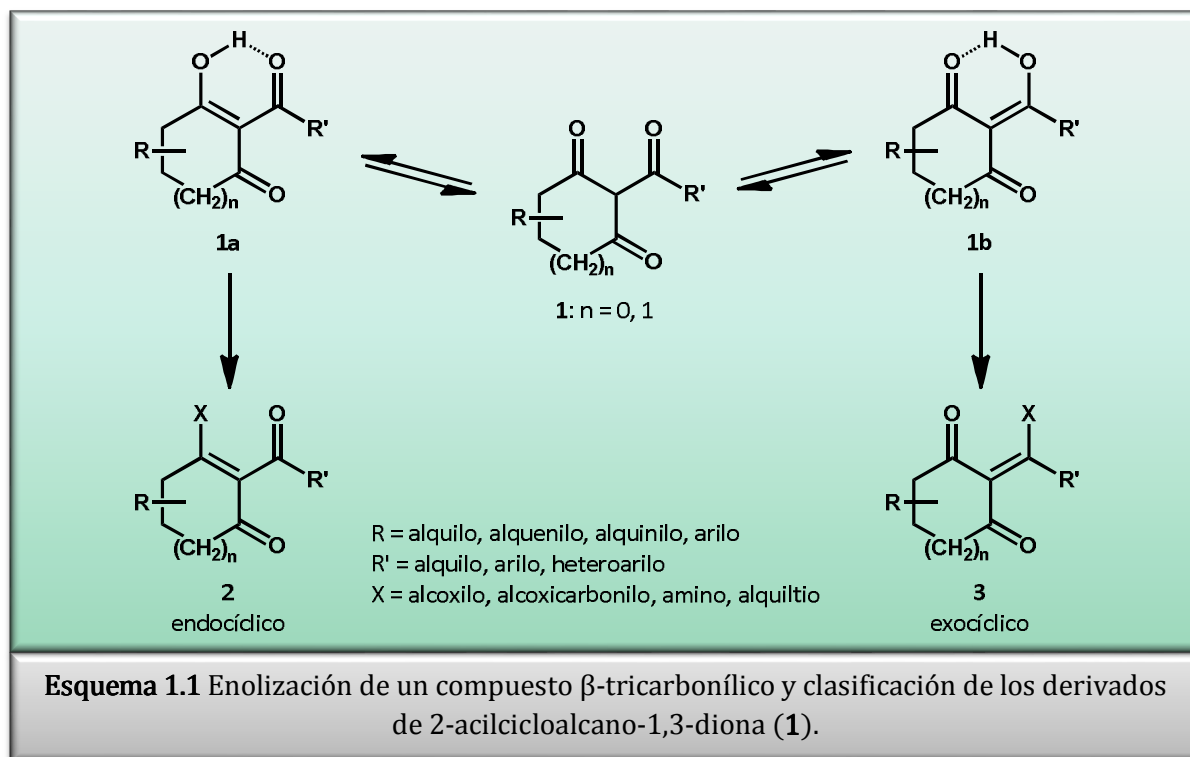
En particular, la química de las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas ha adquirido importancia debido a su aplicación en un gran número de nuevos reguladores de crecimiento de plantas. Éstos últimos exhiben una alta selectividad contra hierbas gramíneas que contaminan las cosechas de cereales, en dosis de gramos por hectárea. Debido a la cercana relación estructural con productos naturales, tanto los herbicidas derivados de 2-acilciclohexano-1,3-diona como sus metabolitos, poseen baja toxicidad, una baja persistencia en el ambiente y no son cancerígenos, mutagénicos ni tienen otras propiedades indeseables. Si bien desde 1980 hubo un incremento de patentes de graminicidas derivados de ciclohexano, sólo algunas describían métodos universales de síntesis de β -tricetonas cíclicas.

El desarrollo de rutas sintéticas efectivas, así como el descubrimiento de nuevas sustancias biológicamente activas son limitados, debido a la falta de análisis sistemáticos de las vías sintéticas de compuestos β -tricarbonílicos y sus derivados.

1.1 ACILCICLOALCANO-1,3-DIONAS

1.1.1 ENOLIZACIÓN DEL GRUPO β -TRICARBONILO Y CLASIFICACIÓN DE LOS DERIVADOS DE 2-ACILCICLOALCANO-1,3-DIONA

Los derivados de β -tricetonas cíclicas pueden ser clasificados de acuerdo al modo de enolización del grupo β -tricarbonilo. Esto es debido al hecho que el sistema policarbonílico de estos compuestos permite dos modos diferentes de enolización. La primera es la enolización dentro del anillo, con formación de la forma enólica **1a** (Esquema 1.1). Para β -tricetonas asimétricas, que poseen diferentes sustituyentes, se deben considerar otras formas regioisoméricas, producto de la enolización de uno u otro grupo carbonilo del anillo. La segunda enolización ocurre en la cadena lateral, con formación de la forma enólica **1b**.



Las β -tricetonas se encuentran por lo general completamente enolizadas y tienen una acidez cercana a la de los ácidos carboxílicos alifáticos. Los dos tipos de enoles (**1a** y **1b**) pueden generar dos tipos de derivados, los cuales se llaman endocíclico (**2**) y exocíclico (**3**).

El sistema dicarbonílico conjugado, que forma la estructura de los derivados enólicos **2** y **3**, determina en muchos aspectos las propiedades espectrales y químicas de estos compuestos. Debido a los efectos inductivos, mesoméricos y a la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, el sustituyente X en la posición β del sistema dicarbonílico es capaz de determinar la distribución de densidad electrónica del mismo. Como consecuencia, los derivados de 2-acilciclohexano-1,3-dionas expanden su potencial sintético, en comparación con las α,β -enonas o compuestos β -dicarbonílicos.

Estos acil-derivados son temas de intensa investigación debido al gran número de productos con diversa actividad biológica. Así, por ejemplo, se han desarrollado herbicidas como el cicloxidim, basados en las ciclohexano-alcoxiiminas del tipo **3** ($n = 1$, X = HNOR) o antitirosinémicos como la NTBC (3-hidroxi-2-[2-nitro-4-(trifluorometil)benzoil]ciclohex-2-en-1-ona) con una estructura del tipo **2**.¹¹

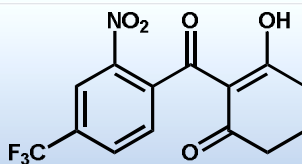
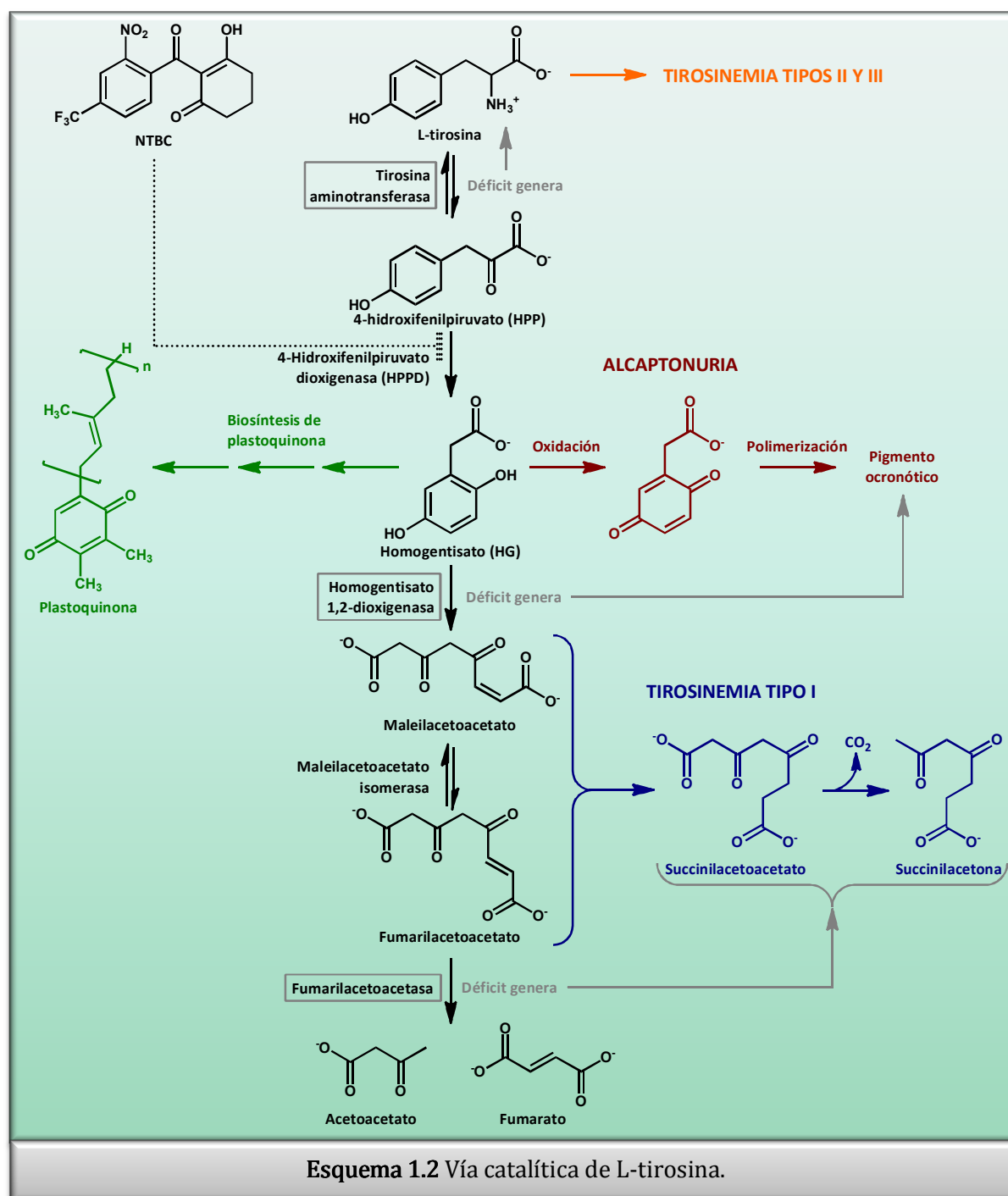


Figura 1.1 Estructura de NTBC, un inhibidor de la actividad de la HPPD.

1.1.2 ACTIVIDAD DE 2-ACILCICLOHEXANO-1,3-DIONAS

La (4-hidroxifenil)piruvato dioxigenasa (HPPD) es una enzima común a la mayoría de los organismos aeróbicos y cataliza el segundo paso en la vía del catabolismo de la tirosina.¹² La HPPD pertenece a un subgrupo de dioxigenasas ferrosas dependientes de ceto-ácidos, y cataliza la transformación de 4-hidroxifenilpiruvato (HPP) a 2,5-dihidroxifenilacetato (homogentisato, HG)¹³ (Esquema 1.2). Esta transformación es única en la naturaleza, e involucra una decarboxilación oxidativa de la cadena lateral del 2-oxoácido de HPP, la subsecuente hidroxilación del anillo aromático y una migración [1,2] del grupo carboxilo en un ciclo catalítico. La reacción es similar a aquellas catalizadas por la familia de enzimas oxigenasas dependientes de α -ceto-ácidos, originando acetoacetato y fumarato a partir de L-tirosina. Mientras que estos productos cetogénicos y glucogénicos tienen una contribución energética directa, esta vía posee funciones adicionales en organismos más complejos.

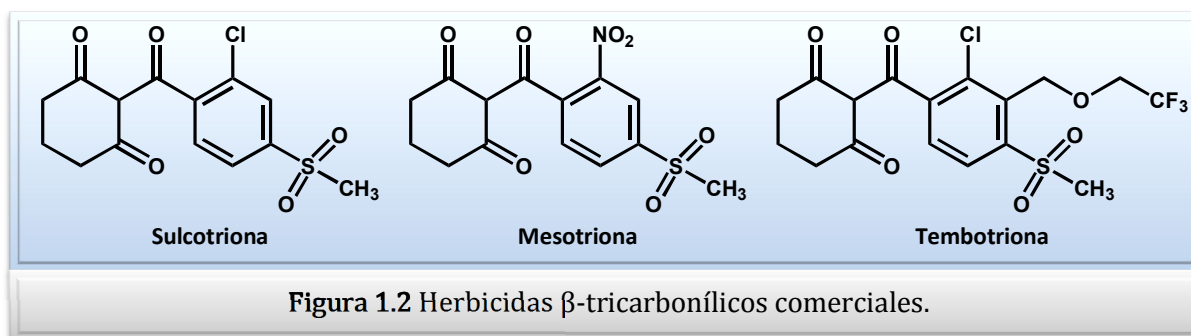


Estas observaciones llevaron al desarrollo de inhibidores sintéticos diseñados para actuar mediante una inhibición específica de la HPPD. Uno de estos inhibidores, la NTBC (Figura 1.1), se ha empleado como herbicida y en el tratamiento de la Tirosinemia Tipo I,¹⁴ y más recientemente para la alcaptonuria en humanos.¹⁵

1.1.2.1 HERBICIDAS

En las plantas, el homogentisato es un precursor clave en la biosíntesis de tocoferoles, tocotrienoles y prenilquinonas. La prenilquinona plastoquinona (Esquema 1.2) es un cofactor esencial para la fitoeno desaturasa. La inhibición de HPPD causa una decoloración fotodinámica del follaje debido a que la reducción de los niveles de plastoquinona dificulta la actividad de fitoeno desaturasa.¹⁶

Los alcaloides del tipo tricarbónicos, como la leptospermona,¹⁷ obtenidos a partir de plantas mirtáceas y líquenes,¹⁸ inhiben la HPPD y suprimen el crecimiento de plantas cercanas, previniendo la formación de estos quinonoides vitales.¹⁹ Esta inhibición resulta en la disminución de la producción de clorofila y carotenoides, evidenciada por la decoloración de las plantas afectadas. Como consecuencia, debido a intereses agroquímicos, se ha incrementado la investigación de nuevos inhibidores/herbicidas que desacoplen la fotosíntesis, suprimiendo la producción de los cofactores lipofílicos activos que unen los dos fotosistemas.^{20, 21} Tales investigaciones comprenden la mayor parte de la literatura científica de la HPPD, y se han producido un gran número de herbicidas disponibles comercialmente, como la sulcotriona, mesotriona y tembotriona (Figura 1.2).^{16,19,22,23} Además, estos estudios incluyen el modelado de la interacción de estos compuestos con el sitio catalítico de la HPPD y su relación estructura-actividad para explicar la actividad de estos herbicidas naturales.²⁴



1.1.2.2 ANTITIROSINÉMICOS

La Tirosinemia Tipo I hereditaria es una enfermedad recesiva autosomal. En humanos, los defectos en el catabolismo de la tirosina varían desde síntomas relativamente suaves como la Tirosinemia tipo II, a la Tirosinemia tipo I, la cual es fatal si no es tratada. Inicialmente, el único tratamiento para la Tirosinemia Tipo I era el trasplante de hígado.

Esta enfermedad es la falla más seria de toda la vía, y es el resultado de un defecto en el último paso catalítico del catabolismo de la tirosina, que origina escasez de fumarilacetoacetasa, la enzima que cataliza el clivaje de fumarilacetoacetato a acetoacetato y fumarato (Esquema 1.2). En ausencia de la fumarilacetoacetasa activa, se acumula fumarilacetoacetato en el hígado, que luego es saturado o descarboxilado a succinilacetoacetato y succinilacetona, respectivamente. La acumulación de estas moléculas hepatotóxicas y altamente electrofílicas causa fallas hepáticas como la cirrosis, y un estadio temprano de cáncer de hígado,²⁵ así como la inhibición de la síntesis del grupo hemo en la porfobilinógeno sintasa, resultando en anemia severa.

Se evaluaron diferentes 2-benzoilciclohexano-1,3-dionas en ratas²⁶ y se estableció que estos compuestos interfieren en el catabolismo de la tirosina.

La adopción de la NTBC (administrada como Nitisinona) como tratamiento médico para esta enfermedad ha sido muy exitosa, y los pacientes actualmente viven vidas normales, sin necesidad de trasplante de hígado. Éstos experimentan efectos secundarios relativamente suaves, producto de la elevada concentración de tirosina en sangre, que resultan en una baja incidencia de lesiones oculares.²⁷ Estos efectos colaterales, en parte, imitan los síntomas de los tipos II y III de tirosinemia.¹⁴ La consecuencia de la inhibición de la HPPD en ratas, ratones²⁸ y humanos es la excreción de HPP y su metabolito reducido, 4-hidroxifenilacetato, en orina.²⁹

A pesar del éxito de la NTBC, varios de los detalles fundamentales de la actividad de ésta no han sido establecidos definitivamente para la HPPD. Asimismo, se ha sugerido que este compuesto interacciona con la forma férrica de la enzima,³⁰ por otro lado, se determinó que la dicetona del isoxaflutol se une a la forma ferrosa.²¹ Debido a estos hechos, no se sabe a ciencia cierta si la NTBC se une al Fe(II) o al Fe(III) de la HPPD para producir la inhibición. En estudios recientes, se examinó la interacción de la NTBC con el sitio activo de HPPD.^{31,32}

La forma favorecida ceto-enol, estudiada por estructura de rayos X³⁰ y estudios de modelado molecular,³³ imita la funcionalidad del ceto-ácido presente en el sustrato (HPP) y es capaz de unirse fuertemente al ion férrico en el sitio activo.³⁴ Además, se ha observado que si uno de los grupos carbonilos de la tricetona es modificado, la potencia inhibitoria del compuesto resultante disminuye sustancialmente.³²

1.1.2.3 AGENTES CONTRA ALCAPTONURIA

La primera enfermedad recesiva autosómica Mendeliana identificada fue la alcaptonuria, que resulta de la deficiencia de la homogentisato-1,2-dioxigenasa, y lleva

a la acumulación de la hidroquinona homogentisato.³² Esta molécula sufre fácilmente una oxidación no enzimática y polimeriza para dar una sustancia coloreada, y de estructura desconocida, conocida como pigmento ocrónico (Esquema 1.2).

Los individuos que poseen esta enfermedad tienen síntomas evidentes asociados con la excreción del pigmento en orina o con su acumulación en cartílago y en la epidermis. Los síntomas crónicos se manifiestan cuando la acumulación de polímeros ocrónicos en cartílagos y en tejido de colágeno causa problemas artríticos. Recientemente, la NTBC se ha usado exitosamente para el tratamiento de pacientes con alcaptonuria.¹⁵

1.2 TAUTOMERISMO

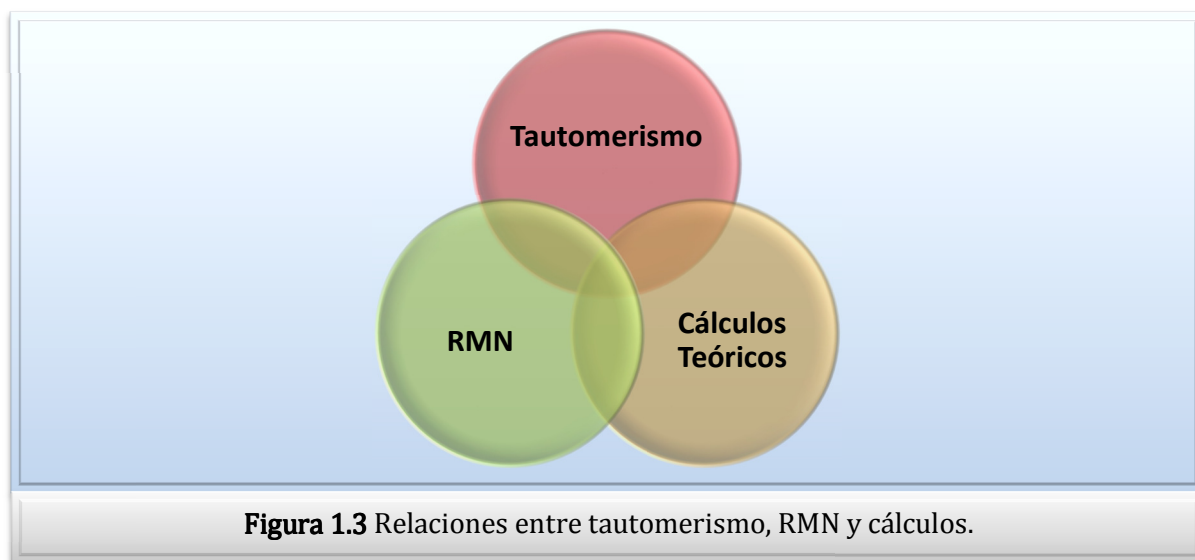
La introducción de métodos físicos (principalmente espectroscópicos) en la química orgánica hizo posible lograr, en un corto período de tiempo, avances considerables en el estudio del tautomerismo.³⁵ La Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear brinda una gran variedad de información acerca del sistema tautomérico, lo cual sirve para establecer las estructuras químicas y estéricas de los tautómeros, las posiciones y fuerza de los enlaces de hidrógeno, las proporciones de los diferentes tautómeros, la velocidad y el mecanismo de su interconversión. Las ventajas de la RMN y el interés en los problemas tautoméricos (campo que permite un gran alcance para la aplicación y verificación de los conceptos fundamentales de la química orgánica) resultó en un rápido crecimiento del número de publicaciones relevantes (de unas pocas en 1960 a miles actualmente).

Existen diferentes tipos de tautomerismo, sin embargo, la mayor parte de los procesos son "prototrópicos". La prototropía se define como la forma más común de tautomerismo y se refiere a la relocalización de un protón entre un heteroátomo y un átomo de carbono, o entre dos heteroátomos. Los ejemplos de prototropía se pueden dividir en cuatro grupos:

- Compuestos alifáticos, por ej. el tautomerismo ceto/enol y enol/enol de acetilacetona.
- Compuestos aromáticos, por ej. el tautomerismo hidroxí/oxo de ciertas bases de Schiff.
- Compuestos heterocíclicos saturados, como las 2-aminoimidazolininas.
- Compuestos heterocíclicos aromáticos.

La prototropía es un fenómeno generalizado que requiere que el protón pueda migrar entre al menos dos posiciones. Generalmente, estas dos posiciones están unidas por un sistema de dobles enlaces, como en $H-X-Y=Z \rightleftharpoons X=Y-Z-H$. Esta condición se cumple en compuestos carbonílicos, en ciertas bases de Schiff y compuestos azo, en tropolonas, fulvenos y compuestos relacionados. El tautomerismo es especialmente importante en compuestos heterocíclicos, pues la mayoría de éstos existen en solución como mezcla de tautómeros, lo cual se hace evidente utilizando técnicas de RMN en solución.

Existe una estrecha relación entre el tautomerismo, la RMN y los cálculos teóricos, como se observa en la Figura 1.3. Las tres interacciones bilaterales, tautomerismo y RMN, tautomerismo y cálculos teóricos, y RMN y cálculos teóricos, son importantes y muy estudiadas; sin embargo, los estudios que involucran estas tres áreas son poco frecuentes.³⁶



1.2.1 ESPECTROSCOPIA DE RMN DINÁMICA

La Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear es un método espectroscópico de gran importancia para determinar la estructura química de compuestos desconocidos, y es además una herramienta poderosa para observar los procesos dinámicos que pueden estar ocurriendo dentro o entre moléculas: rotación de enlaces alrededor de un eje, inversión de anillo y tautomerismo. Estas modificaciones aparecen en los espectros de RMN como cambios en el corrimiento químico y en las constantes de acoplamiento. La manera más simple de alterar la velocidad de estos procesos dinámicos es modificando la temperatura; así, estos experimentos se pueden realizar fácilmente con sondas de temperatura variable y permiten determinar parámetros físicos muy importantes como la velocidad de los procesos dinámicos y los parámetros de activación (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger y ΔG^\ddagger) de sistemas en equilibrio.³⁷

En cuanto al análisis de los tautómeros, el tipo de espectro de RMN observado depende de la energía de activación que separa los mismos (determinando los tiempos de vida de los estados) y de la diferencia en el intercambio químico Δw , entre los estados tautoméricos. Cuando los tiempos de vida son largos en comparación con

$1/\Delta\omega$, las condiciones de intercambio lento originan señales angostas separadas para los tautómeros. En este caso, la opción preferida para estudiar el tautomerismo es el método directo de integración de las intensidades de las señales.

Para tiempos de vida más cortos, la condición de intercambio lento no se cumple, y esto puede llevar a un ensanchamiento de línea (intercambio intermedio). Algunas veces es posible usar en estos casos campos magnéticos altos y bajas temperaturas para obtener condiciones de intercambio lento. Sin embargo, estas situaciones no están siempre disponibles. Cuando los tiempos de vida son muy cortos en comparación con $1/\Delta\omega$, prevalecen las condiciones de intercambio rápido y las señales coalescen para dar señales promedio angostas (aún a bajas temperaturas). En este caso, son obligatorios los métodos de interpolación, pero todos éstos tienen un problema fundamental: las propiedades de RMN de los tautómeros individuales son desconocidas. Para solucionar esto, se utilizan diferentes técnicas:³⁶

- Usar como propiedades de los tautómeros individuales aquellas de los derivados bloqueados (en general, reemplazando el protón tautomérico por un grupo metilo), y a veces, hacer una corrección por el efecto de sustituyente.
- Usar como modelos a compuestos relacionados que existen casi exclusivamente en una única forma tautomérica, en solución.
- Usar las propiedades medidas en estado sólido donde en general sólo existe un solo tautómero.
- Usar las propiedades calculadas teóricamente, por ejemplo, acoplamiento absoluto, obtenidos utilizando el método GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*).

1.2.2 ESTUDIOS COMPUTACIONALES

El tautomerismo de los compuestos orgánicos ha sido un tema de extensos estudios teóricos, utilizando métodos tanto mecánico-cuánticos como estadísticos.³⁸

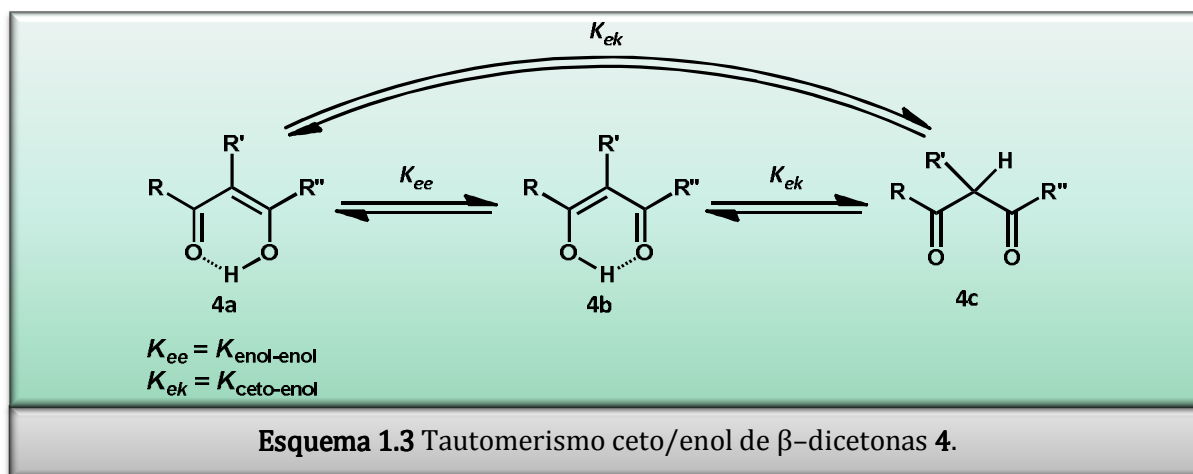
Se conoce, por lo general, que si los cálculos teóricos correlacionan con los resultados experimentales de una dada serie de pares tautoméricos, el método empleado en los mismos puede ser usado para aquellos tautómeros de los cuales no se poseen datos experimentales, aunque pertenezcan a otra familia de compuestos.

Por ello, en los últimos años se han publicado numerosos trabajos realizando un estudio sistemático con distintos métodos, entre ellos, los más usados son HF (Hartree-Fock) y B3LYP (DFT).³³

1.2.3 COMPUESTOS β -DICARBONÍlicos

El tautomerismo ceto-enol es uno de los temas más importantes en la química de cetonas orgánicas, y ha sido estudiado por muchos años por técnicas como titulación con bromo y espectroscopias de infrarrojo y ultravioleta. La espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, como los otros métodos espectroscópicos, provee la oportunidad de investigar el equilibrio tautomérico sin afectar la posición del equilibrio mismo.³⁹

Una de las primeras y más útiles aplicaciones del RMN a problemas químicos fue el estudio del tautomerismo ceto/enol de β -dicetonas (Esquema 1.3). Esta técnica resultó útil en este caso, debido a las magnitudes de las barreras que separan los tautómeros.



Para la interconversión enol/enol **4a** \rightleftharpoons **4b**, tanto la mayoría de los resultados experimentales como los teóricos concuerdan en que existen dos mínimos separados por una barrera de energía muy pequeña, correspondiente a una estructura donde el protón se encuentra en medio de los dos átomos de oxígeno. Sin embargo, la barrera que separa los enoles **4a/4b** del tautómero ceto **4c** es mayor, y se encuentra justo en los dominios apropiados para estudiarla por RMN (alrededor de 85 kJ/mol), lo suficiente como para observar señales separadas a temperaturas cercanas a 300 K.

1.3 HETEROCICLOS DERIVADOS DE β -TRICETONAS

Las 2-acilciclohexano-1,3-dionas se pueden utilizar como material de partida para la síntesis de varios sistemas heterocíclicos debido a su alto grado de funcionalización y su gran reactividad. Entre ellos, se pueden nombrar los tetrahydroindazoles (THI) y los dihidrobencisoxazoles.

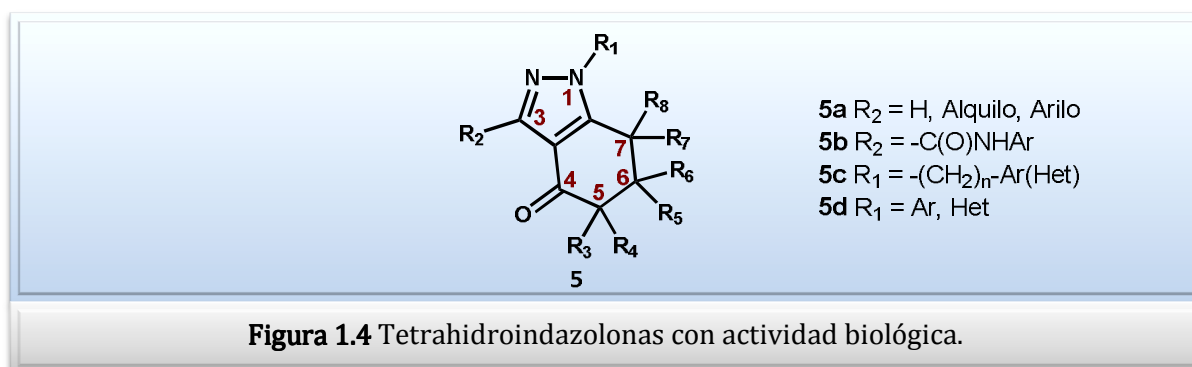
1.3.1 1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONAS

Los tetrahydroindazoles (THI), los cuales poseen un anillo de pirazol fusionado, han ganado un gran interés debido al amplio espectro de su actividad biológica. Así, se han reportado derivados 2-arilo de 4,5,6,7-THI como herbicidas,⁴⁰ mientras que los que tienen un ácido carboxílico en la posición 5 poseen propiedades antiinflamatorias.⁴¹ Además, los 5-amino-4,5,6,7-THIs poseen actividad dopaminérgica⁴² y los THIs sustituidos con ácido 3,5-dihidroxi-6-heptenoico han mostrado muy buena actividad inhibitoria de la enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), con un $IC_{50} = 3,0$ nM.⁴³

Dentro de la familia de THI, las tetrahydroindazolonas de estructura general **5a** (Figura 1.4) poseen actividad antitumoral y son menos tóxicas que otras drogas antitumorales disponibles en el mercado.⁴⁴

Por otro lado, los compuestos **5b** son conocidos por su selectividad hacia los cinco receptores α del GABA_A y son útiles para lograr una capacidad de aprendizaje aumentada.⁴⁵ Más recientemente, se han encontrado que las THI-3-carboxamidas regulan el motor mitótico de las proteínas.⁴⁶ La inhibición específica de estos últimos previene la división incontrolable de células malignas.

Los derivados de tipo **5c** mostraron ser activos contra varios carcinomas⁴⁷ y los compuestos con la fórmula general **5d** son potentes inhibidores de la proteína *Heat-Shock*.

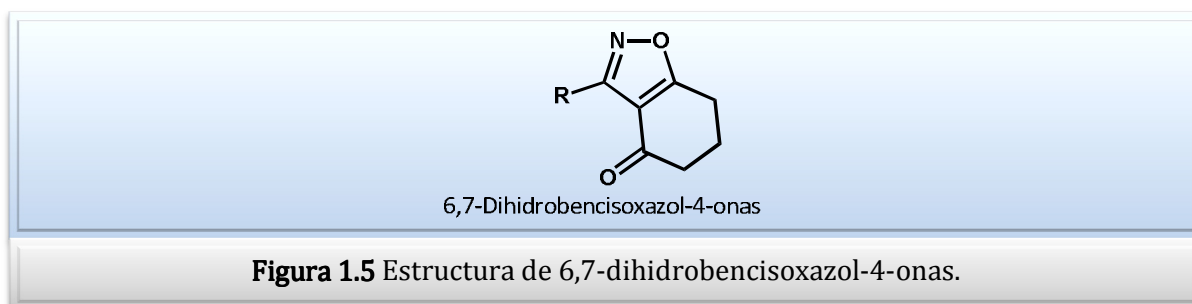


Debido a estos hechos, el interés estructural⁴⁸ y sintético en el campo de 4,5,6,7-tetrahidroindazolonas sustituidas se ha incrementado.⁴⁹ Se ha reportado en la última década la síntesis de varias 2-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)tetrahidroindazolonas,⁵⁰ derivados de tetrahidroindazol-3-il alanina⁵¹ y 1-aryl-6,6-dimetil-4-oxo-4,5,6,7-tetrahidroindazoles,⁵² así como nuevos auxiliares quirales basados en tetrahidroindazoles.⁵³ Se han utilizado otras técnicas, por ejemplo, reacciones con irradiación de microondas.⁵⁴ Algunos de los trabajos de síntesis de nuevas tetrahidroindazolonas incluyen además el estudio del equilibrio tautomérico.⁵⁵

1.3.2 6,7-DIHIROBENCISOXAZOL-4(5H)-ONAS

Los 1,2-bencisoxazoles presentan una gran variedad de propiedades farmacológicas; pueden actuar por ejemplo como agentes antipsicóticos, depresores del sistema nervioso central, antihipertensivos y potenciadores de la L-dopa.⁵⁶

En cuanto a las dihidrobencisoxazolonas, se ha encontrado que tienen actividad antipsicótica y analgésica.⁵⁷



1.4 FLASH VACUUM PYROLYSIS

Una de las metodologías más interesantes para la obtención de heterociclos es la Reacción Térmica en Fase Gaseosa en Sistema Dinámico al Vacío, lo que en inglés se conoce como *Flash Vacuum Pyrolysis* (FVP).

La palabra pirólisis proviene del griego *pyros* (fuego) y *lysis* (romper), y puede ser explicada como ruptura por fuego; actualmente es interpretada como “reacción química por el efecto de calor”. Muchas reacciones de pirólisis se llevan a cabo en un laboratorio, usando solventes inertes y temperatura, o calentando una muestra sólida. Sin embargo, las reacciones de pirólisis pueden realizarse también en fase gaseosa en sistemas estáticos o dinámicos. Las reacciones de FVP pertenecen a esta última clase.

Las características de las reacciones de FVP la hacen una herramienta de gran utilidad para obtener nuevos compuestos, que surgen de reacciones de eliminación, isomerización, ciclización radicalaria y reacciones concertadas, entre otras. Es posible generar intermediarios reactivos y/o compuestos que pueden ser atrapados en reacciones subsecuentes, lo que abre la posibilidad de preparar derivados que no son fácilmente obtenidos por reacciones clásicas. Además, se obtienen los productos bajo control cinético en buenos rendimientos. Esta técnica también ha sido utilizada para la elucidación de mecanismos, debido a que se pueden aislar fácilmente los intermediarios involucrados a bajas temperaturas.

Aunque la FVP es una herramienta poderosa que amplía las posibilidades de síntesis y constituye un buen complemento a la síntesis convencional, tiene ciertas limitaciones, pero con un diseño cuidadoso de los experimentos y con una buena selección de los materiales de partida, es posible lograr reacciones selectivas.

1.5 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Kato, M. J.; Lopes, L. M. X.; Paulino Fo, H. F.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. R. *Phytochemistry*, **1985**, *24*, 533-536.
- ² Tabuchi, H.; Hamamoto, T.; Miki, S.; Tejima, T.; Ichihara, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4749-4759.
- ³ Chu, D. T. W.; Burnstein, E.; Huckin, S. N. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1059-1062.
- ⁴ Hassall, C. H. *Experientia* **1950**, *6*, 462.
- ⁵ **(a)** Mudd, A. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 51-57. **(b)** Mudd, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2357-2362.
- ⁶ Mudd, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 1075-1076.
- ⁷ Lusby, W. R.; Oliver, J. E. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 1126-1130.
- ⁸ Penfold, A. R. *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1920**, *54*, 197-207.
- ⁹ Kalsi, P. S.; Singh, J.; Crow, W. D.; Chhabra, B. R. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3367-3369.
- ¹⁰ Hellyer, R. O. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 2825-2828.
- ¹¹ Rubinov, D. B.; Rubinova, I. L.; Akhrem, A. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1047-1065.
- ¹² Gunsior, M.; Ravel, J.; Challis, G. L.; Townsend, C. A. *Biochemistry* **2004**, *43*, 663-674.
- ¹³ Moran, G. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 117-128.
- ¹⁴ Lindstedt, S.; Holme, E.; Lock, E. A.; Hjalmarsen, O.; Strandvik, B. *Lancet* **1992**, *340*, 813-817.
- ¹⁵ Suwannarat, P.; O'Brien, K.; Perry, M. B.; Sebring, N.; Bernardini, I.; Kaiser-Kupfer, M. I.; Rubin, B. I.; Tsilou, E.; Gerber, L. H.; Gahl, W. A. *Metab. Clin. Exp.* **2005**, *54*, 719-728.
- ¹⁶ Pallet, K. E.; Little, J. P.; Sheekey, M.; Veerasesaran, P. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *62*, 113-124.
- ¹⁷ Dayan, F. E.; Duke, S. O.; Sauldubois, A.; Singh, N.; McCurdy, C.; Cantrell, C. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 2004-2014.
- ¹⁸ Romagni, J. G.; Meazza, G.; Nanayakkara, N. P. D.; Dayan, F. E. *FEBS Lett.* **2000**, *480*, 301-305.
- ¹⁹ Schulz, A.; Ort, O.; Beyer, P.; Kleinig, H. *FEBS Lett.* **1993**, *318*, 162-166.
- ²⁰ **(a)** Huang, J-L.; Liu, H-G.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 927-930. **(b)** Huang, M.; Yang, D-Y.; Shang, Z.; Zou, J.; Yu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2271-2275. **(c)** Lin, Y-L.; Wu, C-S.; Lin, S-W.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med.*

- Chem. Lett.* **2002**, *10*, 685-690. **(d)** Lin, S-W.; Lin, Y-L.; Lin, T-C.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1297-1298. **(e)** Lin, Y-L.; Wu, C-S.; Lin, S-W.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 843-845. **(f)** Ling, T-S.; Shiu, S.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1459-1465. **(g)** Lin, S-W.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 551-554.
- ²¹ Garcia, I.; Job, D.; Matringe, M. *Biochemistry* **2000**, *39*, 7501-7507.
- ²² Viviani, E.; Little, J. P.; Pallet, K. E. *Pestic. Biochem. Physiol.* **1998**, *62*, 125-134.
- ²³ Beaudegnies, R.; Edmunds, A. J. F.; Fraser, T. E. M.; Hall, R. G.; Hawkes, T. R.; Mitchell, G.; Schaetzer, J.; Wendeborn, S.; Wibley, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4134-4152.
- ²⁴ **(a)** Dayan, F. E.; Singh, N.; McCurdy, C. R.; Godfrey, C. A.; Larsen, L.; Weavers, R. T.; Van Klink, J. W.; Perry, N. B. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 5194-5200. **(b)** Zou, J-W.; Luo, C-C.; Zhang, H-X.; Liu, H-C.; Jiang, Y-J.; Yu, Q-S. *J. Mol. Graph. Model.* **2007**, *26*, 494-504. **(c)** Meazza, G.; Scheffler, B. E.; Tellez, M. R.; Rimando, A. M.; Romagni, J. G.; Duke, S. O.; Nanayakkara, D.; Khan, I. A.; Abourashed, E. A.; Dayan, F. E. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 281-288.
- ²⁵ Holme, E.; Lindstedt, S. *J. Inher. Metab. Dis.* **1998**, *21*, 507-517.
- ²⁶ Ellis, M. K.; Whitfield, A. C.; Gowans, L. A.; Auton, T. R.; Provan, W. M.; Lock, E. A.; Lee, D. L.; Smith, L. L. *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 24-27.
- ²⁷ **(a)** Lock, E. A.; Gaskin, P. E.; Ellis, M. K.; Provan, W. M.; Smith, L. L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2006**, *215*, 9-16. **(b)** Lock, E. A.; Gaskin, P. E.; Ellis, M. K.; Robinson, M.; Provan, W. M.; Smith, L. L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1998**, *150*, 125-132.
- ²⁸ Lock, E. A.; Gaskin, P.; Ellis, M. K.; Provan, W. M.; Robinson, M.; Smith, L. L.; *Toxicology* **2000**, *144*, 179-187.
- ²⁹ **(a)** Hall, M. G.; Wilks, M. F.; Provan, W. M.; Eksborg, S.; Lumholtz, B. *J. Clin. Pharmacol.* **2001**, *52*, 169-177. **(b)** Lock, E. A.; Gaskin, P.; Ellis, M. K.; Provan, W. M.; Robinson, M.; Smith, L. L.; Prisbylla, M. P.; Mutter, L. C. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1996**, *141*, 439-447. **(c)** Ellis, M. K.; Whitfield, A. C.; Gowans, L. A.; Auton, T. R.; Provan, W. M.; Lock, E. A.; Smith, L. L. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1995**, *133*, 12-19.
- ³⁰ Wu, C-S.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2222-2228.
- ³¹ **(a)** Purpero, V. M.; Moran, G. R. *Biochemistry*, **2006**, *45*, 6044-6055. **(b)** Neidig, M. L.; Decker, A.; Kavana, M.; Moran, G. R.; Solomon, E. I.; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *338*, 206-214. **(c)** Kavana, M.; Moran, G. R. *Biochemistry* **2003**, *42*, 10238-10245. **(d)** Hanauske-Abel, H. M.; Popowicz, A.; Remotti, H.; Newfield, R. S.; Levy, J. *Ped. Gastro. Nutr.* **2002**, *35*, 73-78.
- ³² Brownlee, J. M.; Johnson-Winters, K.; Harrison, D. H. T.; Moran, G. R. *Biochemistry* **2004**, *43*, 6370-6377.
- ³³ Huang, M-L.; Zou, J-W.; Yang, D-Y.; Ning, B-Z.; Shang, Z-C.; Yu, Q-S. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2002**, *589-590*, 321-328.

- ³⁴ Crouch, N. P.; Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Lee, M. H.; MacKinnon, C. H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6993–7010.
- ³⁵ Kol'tsov, A. I.; Kheifets, G. M. *Russ. Chem. Rev.* **1971**, *40*, 773-788.
- ³⁶ Claramunt, R. M.; López, C.; Santa María, M. D.; Sanz, D.; Elguero, J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2006**, *49*, 169–206.
- ³⁷ Nooney, E. F. *Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 4*, Academic Press, Londres, **1971**, en “*The Investigation of the Kinetics of Conformational Changes by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*”, Sutherland, I. O.
- ³⁸ Alagona, G.; Ghio, C. *Int. J. Quantum Chem.* **2008**, *108*, 1840-1855.
- ³⁹ Burdett, J. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2105-2109.
- ⁴⁰ **(a)** Heistracher, E.; Rüb, L.; von dem Bussche-Huenefeld, C-S.; Hamprecht, G.; Klintz, R.; Schäfer, P.; Westphalen, K-O.; Gerber, M.; Walter, H. Int. Pat. Appl. WO9606830, **1996**. **(b)** Lyga, J. W.; Patera, R. M.; Plummer, M. J.; Halling, B. P.; Yuhas, D. A. *Pestic. Sci.* **1994**, *42*, 29–36. **(c)** Wolf, A. D. U.S. Patent 4124373, **1978**. **(d)** Wolf, A. D. Ger. Offen. DE2646628, **1977**.
- ⁴¹ Nagakura, M.; Ota, T.; Shimidzu, N.; Kawamura, K.; Eto, Y.; Wada, Y. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 48–52.
- ⁴² McQuaid, L. A.; Latz, J. E.; Clemens, J. A.; Fuller, R. W.; Wong, D. T.; Mason, N. R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2388–2396.
- ⁴³ **(a)** Connolly, P. J.; Wachter, M. P. U.S. Patent 5387693, **1995**. **(b)** Connolly, P. J.; Westin, C. D.; Loughney, D. A.; Minor, L. K. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3674–3685. **(c)** Connolly, P. J.; Wachter, M. P. U.S. Patent 5134155, **1992**.
- ⁴⁴ Pevarello, P.; Villa, M.; Varasi, M.; Isacchi, A. Int. Pat. Appl. WO0069846, **2000**.
- ⁴⁵ **(a)** Maynard, G.; Albaugh, P.; Rachwal, S.; Gustavson, L. M. Int. Pat. Appl. WO0220492, **2002**. **(b)** Bryant, H. J.; Chambers, M. S. Int. Pat. Appl. WO0040565, **2000**.
- ⁴⁶ Schiemann, K.; Finsinger, D.; Zenke, F. Int. Pat. Appl. WO2008080455, **2008**.
- ⁴⁷ Xia, M.; Zhang, T.; Wang, Y.; Xing, G. Int. Pat. Appl. WO2006133634, **2006**.
- ⁴⁸ **(a)** Lyga, J. W.; Henrie, R. N.; Meier, G. A.; Creekmore, R. W.; Patera, R. M. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, *31*, 323–328. **(b)** De Mendoza, J.; García Ochoa, S.; Prados, P.; Parra, E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2377-2386.
- ⁴⁹ Nakhai, A.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2298–2306.
- ⁵⁰ Meegalla, S. K.; Doller, D.; Liu, R.; Sha, D.; Soll, R. M.; Dhanoa, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8639–8642.
- ⁵¹ Middleton, R. J.; Mellor, S. L.; Chhabra, S. R.; Bycroft, B. W.; Chan, W. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1237–1242.
- ⁵² Strakova, I.; Turks, M.; Strakovs, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3046-3049.

- ⁵³ Kashima, C. *Heterocycles* **2003**, *60*, 959–987.
- ⁵⁴ Molteni, V.; Hamilton, M. M.; Mao, L.; Crane, C. M.; Termin, A. P.; Wilson, D. M. *Synthesis* **2002**, *12*, 1669–1674.
- ⁵⁵ Claramunt, R. M.; López, C.; Pérez-Medina, C.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11704–11713.
- ⁵⁶ Nishimura, H.; Masanao, S.; Uno, H.; Hirooka, T.; Masuda, Y.; Kurokawa, M. U.S. Patent 3948928, **1992**.
- ⁵⁷ Wettlaufer, D. G.; Shutske, G. M.; Nemoto, P. A. U.S. Patent 5114936, **1992**.



Objetivos Generales

OBJETIVOS GENERALES

El objetivo general de este trabajo de Tesis es la síntesis de derivados heterocíclicos de ciclohexano-1,3-dionas, debido a que en bibliografía se ha encontrado que este tipo de compuestos presenta actividad biológica. Este trabajo se complementa con el estudio físico-químico de los mecanismos y equilibrios involucrados, utilizando datos experimentales y cálculos computacionales. Por último, se plantea el estudio térmico de los indazolo-derivados.

Los objetivos específicos que se plantearon durante la Tesis fueron:

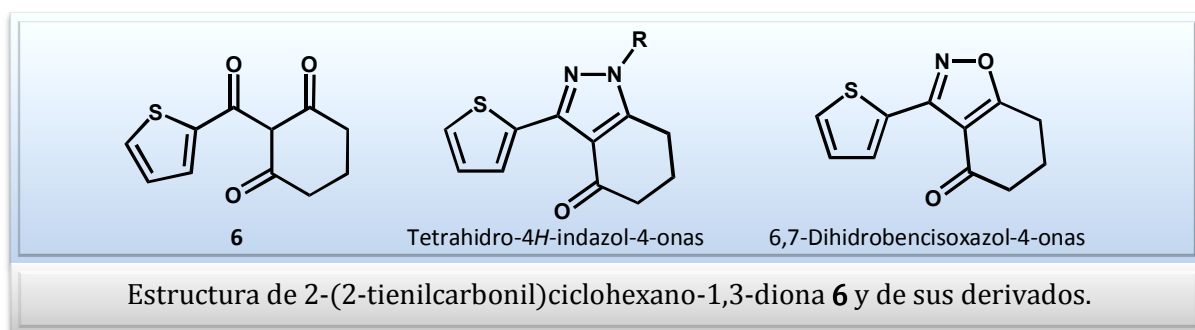
- El desarrollo de una nueva ruta sintética para obtener 2-(2-tienilcarbonyl)ciclohexano-1,3-diona **6** (Figura 1.5) a partir de reactivos comerciales.

- El estudio del tautomerismo de **6**, desde dos enfoques diferentes:

El estudio computacional del tautomerismo de **6**, a fin de investigar la estabilidad relativa de los tautómeros y determinar la forma tautomérica más estable, lo cual permitiría además estimar la actividad inhibitoria del compuesto.

El estudio tautomérico experimental de **6**, utilizando la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, con el objetivo de determinar los isómeros presentes en solución, mediante experimentos a diferentes temperaturas y en distintos solventes.

- La síntesis de derivados de **6**, entre ellos las tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas y 6,7-dihidrobencisoxazol-4-onas, a partir de las reacciones de **6** con diferentes hidrazinas e hidroxilamina, respectivamente.



● El análisis del comportamiento térmico de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona y el estudio de la reactividad del anillo tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona para observar procesos como extrusión de N₂ o pérdida de CO.



Capítulo 2

Síntesis de 2-(2-tienilcarbonil)
ciclohexano-1,3-diona

| | |
|--|-----------|
| 2.1 Introducción | 31 |
| 2.1.1 Síntesis de β -tricetonas cíclicas | 31 |
| 2.1.1.1 Isomerizaciones del tipo <i>O-C</i> | 32 |
| 2.2 Objetivos | 36 |
| 2.3 Resultados y Discusión | 36 |
| 2.4 Conclusiones | 40 |
| 2.5 Sección experimental | 41 |
| 2.6 Bibliografía | 44 |

2.1 INTRODUCCIÓN

Las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas **1** y sus derivados (Figura 2.1) son ampliamente conocidos por su gran variedad en cuanto a actividad biológica, como herbicidas o agentes antitirocinémicos.^{1,2} Por otro lado, estos compuestos carbonílicos son de gran interés, debido a que pueden ser utilizados como sintones^a de productos naturales y de heterociclos biológicamente activos por su alto grado de funcionalización y su gran reactividad.^{3,4}

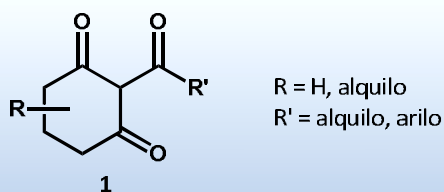


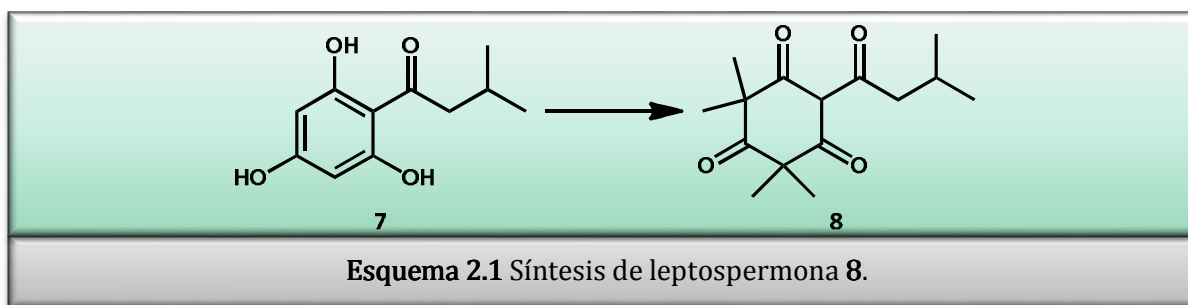
Figura 2.1 Estructura de las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas.

2.1.1 SÍNTESIS DE β -TRICETONAS CÍCLICAS

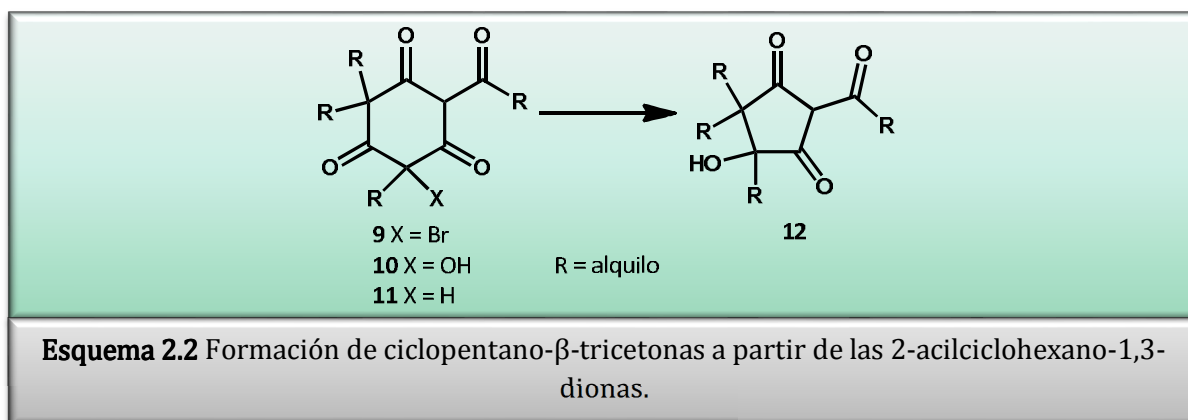
A mediados de 1970, las metodologías sintéticas que se utilizaban para la síntesis de 2-acilciclohexano-1,3-dionas, ampliamente presentes en la naturaleza, estaban basadas en la ruptura del carácter aromático de los 2-acilfenoles mediante una alquilación exhaustiva, principalmente para aquellos que contenían anillos polialquilados y 5-oxigenados. Tales técnicas se enfocaban en la preparación de sustancias específicas y no tenían utilidad general. Por ejemplo, la leptospermona **8** se obtenía mediante una polimetilación de 3,3-dimetil-1-(2,4,6-trihidroxifenil)butano-1-ona **7** con reflujo extendido de una solución básica, tanto metanólica como acuosa, con

^a Sintón: En general se llama así, a la especie química que resulta casi siempre de una desconexión de algún enlace de la molécula que se desea sintetizar. Este fragmento puede poseer una carga negativa o positiva o ser un dirradical.

exceso de CH_3I (Esquema 2.1). Este proceso es precedido por la acilación de Friedel – Crafts de floriglucinol (bencen-1,3,5-triol) para generar el compuesto **7**.⁵

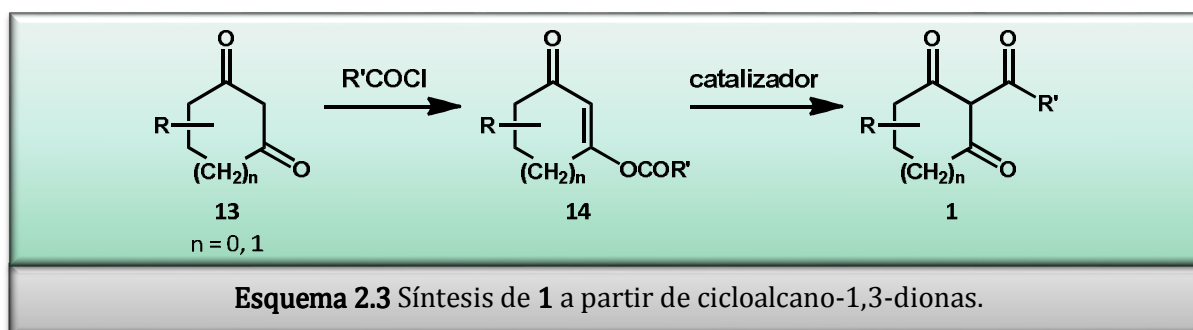


Otro ejemplo es la obtención de las ciclopentano- β -tricetonas a partir de las 2-acilciclohexano-1,3-dionas correspondientes, a través de una contracción de anillo. La hidrólisis básica de bromuros **9**⁶ o cetoes **10**⁷ generan **12**. Rearreglos similares tienen lugar cuando las lupulonas **11** se oxidan con oxígeno en presencia de sulfato de sodio o persulfato de sodio⁸ (Esquema 2.2).



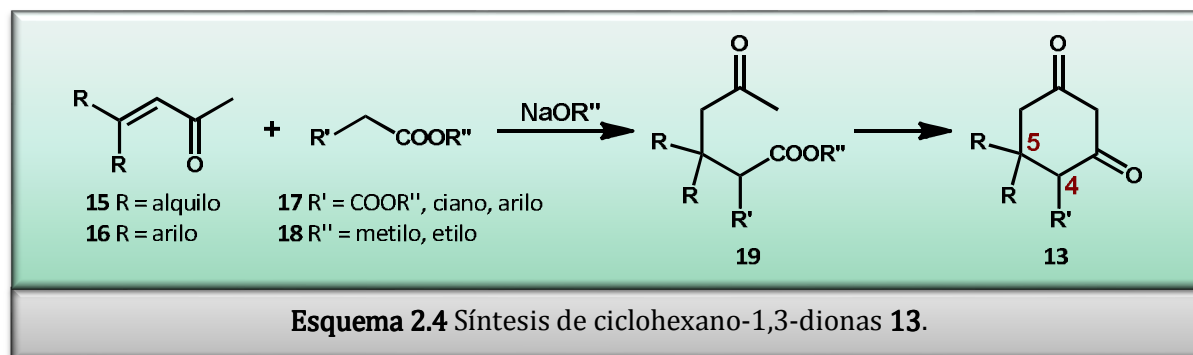
2.1.1.1 ISOMERIZACIONES DEL TIPO *O-C*

Al final de la década de 1970, se desarrolló una metodología más general para la síntesis de ciclohexano y ciclopentano- β -tricetonas.⁹ De acuerdo a este método, las cicloalcano-1,3-dionas **13** se convierten en acilderivados **14** por acción de cloruros de ácido y piridina. Los ésteres resultantes **14** sufren una isomerización *O-C* para dar las β -tricetonas correspondientes **1** en presencia de ácidos de Lewis (AlCl_3 , ZnCl_2) (Esquema 2.3).



Debido a que el método resultó apropiado para la síntesis a escala industrial, su desarrollo se ha visto reflejado en una gran cantidad de patentes.¹⁰

Las ciclohexano-1,3-dionas precursoras **13** normalmente se obtienen mediante condensación básica de α,β -enonas **15,16** con ésteres del tipo **17,18** generando un aducto de Michael (**19**). Esta reacción se produce utilizando ésteres con grupos metilénicos activos, tales como diésteres del ácido malónico o acetoacetatos. Posteriormente, ocurre una ciclización intramolecular del aducto de Michael, generando así **13** (Esquema 2.4).⁴



Esta síntesis permite la preparación de una serie de ciclohexano-1,3-dionas con distintos sustituyentes en las posiciones 4 y 5.

Se informa en literatura que la reacción de ciclohexano-1,3-dionas **13** con cloruros de acilo puede proceder usando tanto catálisis de transferencia de fase en presencia de una amina terciaria en un solvente orgánico inerte, como así también a través de la interacción de sales de sodio de β -dicetona con cloruros de ácido o anhídridos carboxílicos.⁴

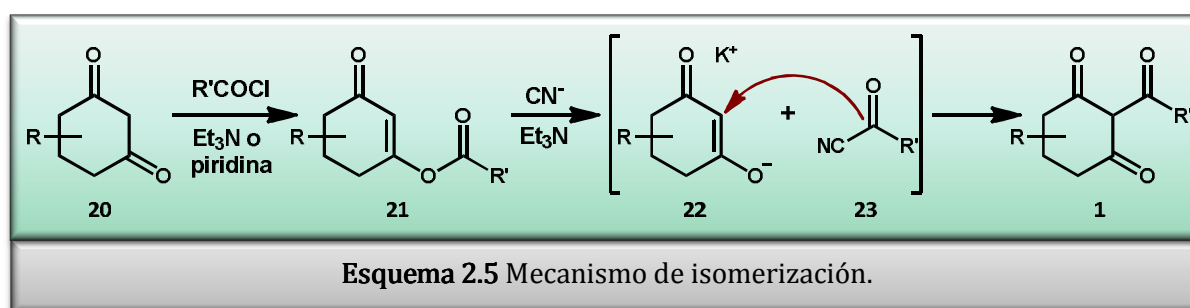
Varios catalizadores como cloruro de zinc (ZnCl_2), tetracloruro de carbono (CCl_4), ácido metanosulfónico ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), imidazol y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) han mostrado ser útiles para la isomerización de 3-aciloxi-2-ciclohexen-1-onas **14** a β -

tricetonas **1**.^{3,11} DMAP resultó ser el catalizador más efectivo y conveniente en la etapa de isomerización *O*-*C* de enol acilatos alifáticos.

A pesar del gran número de publicaciones y patentes en la síntesis de las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas,⁹ el mecanismo de isomerización *O*-*C* todavía no se ha esclarecido en todos los casos, en particular si procede vía un proceso intermolecular o intramolecular. El mecanismo sería similar al rearrreglo de Klaisen-Haase,¹² que es el que opera en las reacciones para obtener compuestos β-di- y β-tri-carbonílicos acíclicos, a partir de los correspondientes enol ésteres de cetonas o β-dicetonas en presencia de catalizadores básicos o ácidos. Este rearrreglo es intermolecular en presencia de catalizadores básicos, mientras que es intramolecular en presencia de ácidos de Lewis.¹²

Sin embargo, ninguno de los catalizadores mencionados anteriormente son apropiados para la síntesis de 2-arilciclohexano-1,3-dionas. Para preparar tales tricetonas, se ha desarrollado una isomerización mediante un procedimiento en presencia de ion cianuro y base.¹³ Este método es también útil para la síntesis de β-tricetonas con cadenas laterales no aromáticas.

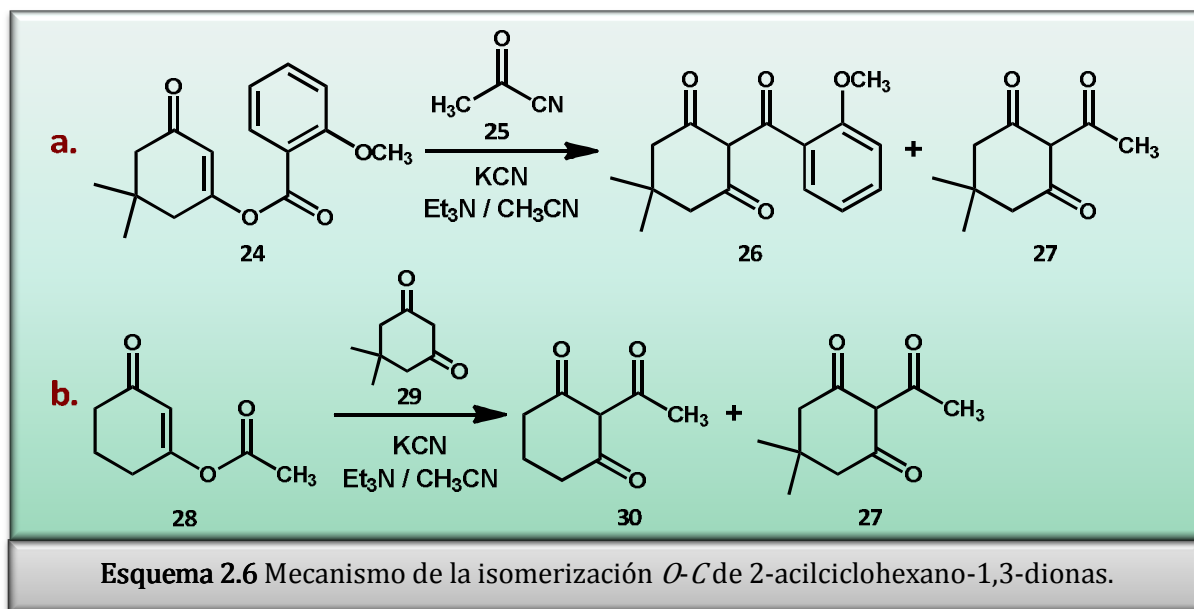
Flores y Burger¹³ sugirieron que el mecanismo general para esta reacción transcurre primero con una *O*-acilación para dar **21**, el cual luego se isomeriza en presencia de ion cianuro y base, mediante una ruptura del enlace O-C del éster (Esquema 2.5).



El ataque inicial del ion cianuro al átomo de carbono carboxílico del éster de **21** produce la ruptura de éste y la formación del cianuro de acilo **23**, el cual luego ataca por el carbono carbonílico al doble enlace de **22** para dar el isómero *C*-acilo.

Este mecanismo se confirmó por un experimento cruzado con un cianuro de acilo externo. De esta manera, el éster **24** derivado de dimedona se hizo reaccionar con KCN en solución de acetonitrilo y trietilamina, en presencia de un equivalente de piruvonitrilo **25**, dando el producto de isomerización **26** junto con **27**, éste último proveniente de la reacción con **25**, en una relación 3:1 (Esquema 2.6a).

Además, cuando **28** se trató con KCN/Et₃N en presencia de dimedona (**29**) en solución de acetonitrilo, se obtuvieron los productos de *C*-acilación **30** y **27**, nuevamente en una relación 3:1 (Esquema 2.6b).



Estos experimentos permitieron corroborar la presencia del cianuro de acilo como intermediario reactivo.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo es la síntesis de un tienilcarbonil-derivado de ciclohexano-1,3-diona desde reactivos comerciales, debido a que la presencia de un sistema heterocíclico, y específicamente el heteroátomo de azufre, podría alterar el efecto metabólico y quizás mejorar las propiedades terapéuticas de este tipo de compuestos.¹⁴ Mientras que las 2-benzoilcicloalcano-1,3-dionas se encuentran comúnmente en literatura, hay un reducido número sobre heteroarilcicloalcano-1,3-dionas, y sólo algunos ejemplos de piridinil, furanil, pirrolil y tienil derivados han sido reportados.^{13,15,16}

2.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Considerando la metodología informada para la síntesis de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**¹⁶ y los antecedentes previos de síntesis de β -tricetonas, se preparó **6** (Figura 2.2) a partir de cloruro de tiofen-2-carbonilo **31** y ciclohexano-1,3-diona **20**, utilizando dos vías diferentes (Vías A y B).

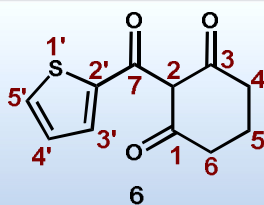
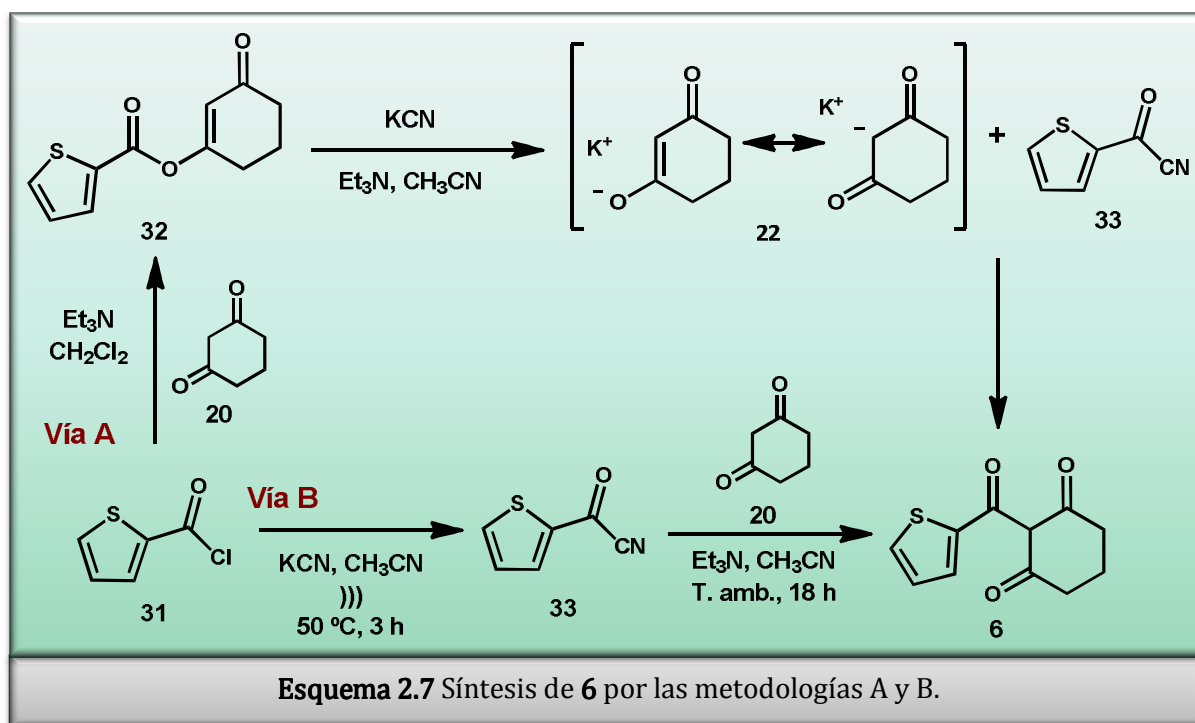


Figura 2.2 Estructura de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**.

En el Esquema 2.7, Vía A, se presenta la reacción de cloruro de tiofen-2-carbonilo **31** con ciclohexano-1,3-diona **20** dando como producto el 3-oxociclohex-1-en-1-il tiofen-2-carboxilato **32**, que fue aislado de la mezcla de reacción por columna cromatográfica, con un 56 % de rendimiento.



En la Tabla 2.1 se presentan las distintas condiciones empleadas para la síntesis de **32**.

Tabla 2.1. Metodologías de síntesis empleadas en la obtención de **32**.

| Base | Solvente | Temperatura / Tiempo de reacción | Procedimiento realizado al crudo de reacción | Prod. Aislado (%) |
|-------------------|---|--|---|----------------------|
| Et ₃ N | CHCl ₃ | -15 °C, 10 min T. amb., 24 h | Lavado con H ₂ O | 26,5 |
| Et ₃ N | CHCl ₃ | -15 °C, 10 min 45 °C, 4 h T. amb., 24 h | Lavado con H ₂ O | 44,9 |
| Et ₃ N | CHCl ₃ | -15 °C, 10 min 45 °C, 10 h T. amb., 24 h | Lavado con H ₂ O | Desc. |
| NaOH | H ₂ O, tolueno | 0 °C, 10 min 35 °C, 1 h | Se ajustó a pH = 6 Extracción con tolueno | Desc. |
| Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ anhidro | -15 °C, 10 min T. amb., 24 h | Lavado con H ₂ O | 39,7 |
| Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ anhidro | -15 °C, 10 min T. amb., 24 h | Extracción con H ₂ O a pH = 5 | Desc. |
| Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ anhidro | -15 °C, 10 min T. amb., 24 h | Se evaporó el crudo de reacción a sequedad, se disolvió con AcOEt y se lavó con H ₂ O a pH = 5 | 55,7 |

De todas estas reacciones, la mejor resultó ser la reacción que se llevó a cabo empleando Et₃N y CH₂Cl₂ (anhidro) y con agitación, a 15 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 24 h.

En un segundo paso, se realizó la isomerización del éster **32** con cianuro de potasio, usando trietilamina como base en acetonitrilo. En esta etapa, el ataque inicial del ion cianuro al compuesto *O*-acilado promovería el clivaje del éster, y la subsecuente formación del anión de la ciclohexanodiona y oxo(2-tienil)acetonitrilo **33**. Posteriormente, ambos intermediarios se recombinan para dar el producto *C*-acilado **6**.

En la Tabla 2.2 se presentan las condiciones empleadas en la síntesis de **6**. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente durante 24 h. La mejor condición consistió en utilizar una mezcla de CH₃CN y Et₃N como solventes, KCN (3 %) como catalizador y agitación.

Tabla 2.2. Metodologías de síntesis empleadas en la obtención de **6**.

| Catalizador, % (moles) | Solvente (CH ₃ CN/Et ₃ N) | Prod. Aislado (%) |
|---------------------------|--|----------------------|
| NaCN, 30 | 2 : 1 | Otros productos |
| KCN, 30 | 8 : 1 | 21,2 |
| KCN, 3 | 15 : 1 | 59,1 |

Siguiendo esta metodología, el derivado **6** fue obtenido con un bajo rendimiento global (28 % aislado).

Con el objetivo de mejorar el rendimiento del compuesto esperado **6**, se modificó la metodología anteriormente mencionada. Así, se desarrolló una nueva estrategia, basada en la preparación del oxo(2-tienil)acetonitrilo **33** como intermediario clave (Esquema 2.7, Vía B). En la primera parte de la reacción, el cloruro de acilo **31** fue tratado con cianuro de potasio en acetonitrilo anhidro bajo irradiación de ultrasonido a 50 °C.

Se ha reportado que la presencia de una pequeña cantidad de agua acelera la reacción heterogénea entre el cloruro de acilo y el cianuro de potasio en acetonitrilo,¹⁷ y que el rol de la misma es el de atacar la red cristalina del cianuro de potasio sólido. En base a que el ultrasonido puede jugar el mismo rol de una pequeña cantidad de agua, y teniendo en cuenta las ventajas de la sonoquímica heterogénea en muchos procesos

orgánicos,¹⁸ se aplicó este recurso alternativo de irradiación para obtener **33**. La reacción fue monitoreada por cromatografía en placa delgada (CCD). El análisis del crudo, realizado por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM), luego de 3 h indicó la presencia de oxo(2-tienil)acetonitrilo **33** como único producto. Este compuesto se obtuvo en condiciones óptimas, para ser utilizado en el siguiente paso sin purificación previa. Por ello, se agregaron trietilamina y ciclohexano-1,3-diona al mismo balón (procedimiento *in situ*) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente para dar 2-(2-tienilcarbonil) ciclohexano-1,3-diona **6**, logrando un rendimiento del 88,5 %. Este método “*one pot*” resultó significativamente mejor en términos de rendimiento y simplicidad.¹⁶

2.4 CONCLUSIONES

En conclusión, se estableció una nueva y más eficiente metodología “*one pot*” para la síntesis de la 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6** a partir de reactivos comerciales, utilizando irradiación de ultrasonido como un protocolo alternativo y útil, que permitió una reacción más simple y limpia.

La importancia de esta metodología radica en obtener primero el nitrilo **33** empleando ultrasonido (lo cual no se había intentado anteriormente) y luego realizar la reacción con **20**, para evitar o minimizar la *O*-acilación.

2.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los reactivos químicos utilizados son de grado comercial y se usaron sin previa purificación. Todos los solventes fueron destilados. Los puntos de fusión se midieron en tubos capilares abiertos. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron con un equipo Nicolet 55XC-FTIR.

Todos los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron a 400,16 y 100,56 respectivamente (Bruker Avance II, sonda BBI, espectrómetro con gradiente z). Los corrimientos químicos (δ) son reportados en valores de ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. El estándar interno utilizado fue TMS. Las asignaciones de ^{13}C fueron confirmadas por experimentos de 2D (HSQC y HMBC).

Las cromatografías en capa delgada (CCD) se realizaron con sílica-gel Merck (60 DGF254) y las cromatografías en columnas con sílica gel Merck (70-230 mesh).

Los espectros de masas se obtuvieron por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) con un equipo Shimadzu GCMS QP-5050, con una fuente de ionización electrónica de 70 eV y equipado con una columna capilar VF - 5 ms (5 % fenil 95 % dimetilpolimetilsiloxano) de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno x 0,25 μm de espesor de film. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando impacto electrónico (IE).

SÍNTESIS DE 3-OXOCICLOHEX-1-EN-1-IL TIOFEN-2-CARBOXILATO (**32**) Y 2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEXANO-1,3-DIONA (**6**) (VÍA A):

Se agregó cloruro de tiofen-2-carbonilo **31** (0,304 g; 2,0 mmol) gota a gota a una solución enfriada ($-10\text{ }^\circ\text{C}$) y con agitación de ciclohexano-1,3-diona **20** (0,300 g; 2,7 mmol) y trietilamina (0,35 mL) en CH_2Cl_2 anhidro (12 mL). La mezcla se dejó agitando por 10 minutos a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y luego por otras 12 h a temperatura ambiente. Se aisló el producto resultante **32** por cromatografía en columna, utilizando como solvente CHCl_3 :hexano:EtOH [3: 1: 0,05] como eluyente, en un rendimiento de 55,7 %.

Se agitó una solución de **32** (0,250 g; 1,126 mmol), trietilamina (0,34 mL), cianuro de potasio (1,1 mg; 16,9 μmol ; 1,5 % mol) en acetonitrilo (2,8 mL) por 12 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y el residuo se particionó

entre acetato de etilo y HCl 1M. Luego, se extrajo la tricetona **6** de la fase orgánica en bicarbonato de sodio acuoso. Una posterior neutralización de la fase acuosa y extracción con éter permitió obtener, luego de su secado y concentración, el producto crudo.¹³ El producto **6** se aisló por cromatografía en columna (CHCl₃:hexano:EtOH [3:1:0,05]), en un rendimiento del 51 %, siendo el rendimiento global de la reacción del 28 %.

SÍNTESIS DE 2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEXANO-1,3-DIONA (**6**) (VÍA B):

Se agregó cloruro de tiofen-2-carbonilo **31** (0,500 g; 3,400 mmol), cianuro de potasio (secado a 150 °C en vacío y en polvo) (0,245 g; 3,75 mmol) y acetonitrilo (5 mL) en un balón de 100 mL, el cual luego se colocó en un equipo de ultrasonido (TestLab, 80 W, 40 KHz) termostatzado a 50 °C. Luego del tratamiento ultrasónico durante 3 h, se agregó Et₃N anhidra (1 mL) y ciclohexano-1,3-diona **20** (0,420 g; 3,750 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La metodología para obtener el producto crudo fue idéntica a la Vía A, sin embargo, no se necesitó purificación posterior. El rendimiento final de la reacción fue del 88,5 %.

Para ambas metodologías, los datos espectrales de los productos obtenidos concuerdan con los de literatura.¹⁶ En las secciones B.1.1.1 y B.1.1.2 del Anexo B se pueden encontrar los espectros correspondientes a estos compuestos.

3-oxociclohex-1-en-1-il tiofen-2-carboxilato (32): Cristales blancos, p. f. 41–44 °C. Rendimiento 55,7 % (0,335 g). **RMN** ¹H (CDCl₃): δ = 2,12 (q, *J* = 6,2 Hz, 2 H, H-5), 2,46 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H, H-6), 2,68 (t, *J* = 6,2 y 1,1 Hz, 2 H, H-4), 6,06 (t, *J* = 1,1 Hz, 1 H, H-2), 7,17 (dd, *J* = 5,0 y 3,8 Hz, 1 H, H-4'), 7,69 (dd, *J* = 5,0 y 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,91 (dd, *J* = 3,8 y 1,2 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN** ¹³C (CDCl₃): δ = 21,45 (C-5), 28,54 (C-6), 36,92 (C-4), 117,85 (C-2), 128,39 (C-4'), 132,02 (C-2'), 134,54 (C-5'), 135,48 (C-3'), 158,63 (C-7), 169,75 (C-1), 199,59 (C-3) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3092, 2951, 2886, 2866, 1733, 1674, 1410, 1249, 1123, 735 cm⁻¹. **EM:** *m/z* (%) = 113 (5), 112 (6), 111 (100), 83 (7), 69 (3), 57 (2), 42 (3).

2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona (6): Cristales amarillos. Rendimiento 88,5 % (0,677 g). **RMN** ¹H (CDCl₃): δ = 2,05 (q, *J* = 6,2 Hz, 2 H, H-5), 2,57 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H, H-6), 2,72 (t, *J* = 6,2 Hz, 2 H, H-4), 7,11 (dd, *J* = 5,0 y 4,0 Hz, 1 H, H-4'), 7,70 (dd, *J* = 5,0 y 1,1 Hz, 1 H, H-5'), 8,08 (dd, *J* = 4,0 y 1,1 Hz, 1 H, H-3'), 17,28 (s, 1 H, OH-3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 19,02$ (C-5), $32,97$ (C-4), $38,45$ (C-6), $112,78$ (C-2), $127,63$ (C-4'), $135,49$ (C-5'), $136,38$ (C-3'), $141,07$ (C-2'), $187,37$ (C-7), $194,48$ (C-1), $196,44$ (C-3) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu} = 3092, 2952, 2925, 2861, 1666, 1555, 1406, 1351, 1255, 721 \text{ cm}^{-1}$. **EM**: m/z (%) = 223 (12), 222 [M] $^+$ (62), 221 (89), 194 (15), 166 (57), 138 (31), 111 (100), 84 (19), 83 (11), 69 (16), 42 (11). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$ [M] $^+$ • $222,0351$; encontrado $222,0361$.

2.6 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ **(a)** Moran, G. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **2005**, *433*, 117–128. **(b)** Lin, Y-L.; Wu, C-S.; Lin, S-W.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 685–690. **(c)** Lin, Y-L.; Wu, C-S.; Lin, S-W.; Yang, D-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 843–845. **(d)** Holme, E.; Lindstedt, S. *J. Inher. Metab. Dis.* **1998**, *21*, 507–517. **(e)** Lindstedt, S.; Holme, E.; Lock, E. A.; Hjalmarson, O.; Strandvik, B. *Lancet* **1992**, *340*, 813–817.
- ² **(a)** Dayan, F. E.; Singh, N.; McCurdy, C. R.; Godfrey, A. C.; Larsen, L.; Weavers, R. T.; Van Klink, J. W.; Perry, N. B. *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 5194–5200. **(b)** Dayan, F. E.; Duke, S. O.; Sauldubois, A.; Singh, N.; McCurdy, C.; Cantrell, C. *Phytochem.* **2007**, *68*, 2004–2014. **(c)** Meazza, G.; Scheffler, B. E.; Tellez, M. R.; Rimando, A. M.; Romagni, J. G.; Duke, S. O.; Nanayakkara, D.; Khan, I. A.; Abourashed, E. A.; Dayan, F. E. *Phytochem.* **2002**, *60*, 281–288.
- ³ Goncalves, S.; Nicolas, M.; Wagner, A.; Baati, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2348–2350.
- ⁴ Rubinov, D. B.; Rubinova, I. L.; Akhrem, A. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1047–1065.
- ⁵ Stevens, R. *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 19–71.
- ⁶ Balwé, T.; Riedl, W.; Simon, H. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3277–3287.
- ⁷ Ashurst, P. R.; Brown, P. M.; Elvidge, J. A.; Stevens, R. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6543–6547.
- ⁸ Brown, P. M.; Burton, J. S.; Stevens, R. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4774–4778.
- ⁹ Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Budai, S. I.; Khlebnikova, T. S.; Petrusevich, I. I. *Synthesis* **1978**, 925–927.
- ¹⁰ **(a)** Heather, J. B.; Milano, P. D. U.S. Patent 4695673, **1987**. **(b)** Bay, E. U.S. Patent 4774360, **1988**.
- ¹¹ Barceló, M.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Dominguez, E.; Areias, F. M.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4873–4877.
- ¹² Gogan, F.; O'Briain, A. E.; Philbin, E. M.; O'Connor, N. S.; Timoney, R. F.; Wheeler, T. S. *Tetrahedron* **1958**, *3*, 140–143.
- ¹³ Flores Montes, I. I.; Burger, U. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1007–1010.
- ¹⁴ Szajda, M.; Lamin, J. N. *Thiophenes and their Benzo Derivatives: Structure* (Ed.: Stevens, C.) en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.), Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, **1996**, Vol. 2.
- ¹⁵ Beaudegnies, R.; Edmunds, A. J. F.; Fraser, T. E. M.; Hall, R. G.; Hawkes, T. R.; Mitchell, G.; Schaetzer, J.; Wendeborn, S.; Wibley, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4134–4152.

¹⁶ **(a)** Anderson, R. J.; Grina, J.; Kuhnen, F.; Lee, S. F.; Luehr, G. W.; Schneider, H.; Seckinger, K. Ger. Offen. DE3902818, **1989**. **(b)** Barton, J. E. D.; Cartwright, D.; Carter, C. G.; Cox, J. M.; Lee, D. L.; Mitchell, G.; Walker, F. H.; Woolard, F. X. Eur. Pat. Appl. EP0283261, **1988**.

¹⁷ Tanaka, M.; Koyonagi, M. *Synthesis* **1981**, 973–974.

¹⁸ **(a)** Kegelaers, Y.; Eulaerts, O.; Reisse, J.; Segebarth, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 19, 3683–3688. **(b)** Ando, T.; Kawate, T.; Yamawaki, J.; Hanafusa, T. *Synthesis* **1983**, 637–638. **(c)** Ando, T.; Kawate, K.; Yamawaki, J.; Hanafusa, T. *Chem. Lett.* **1982**, 935–938.



Capítulo 3

Estudio computacional del tautomerismo de
2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona

| | |
|---|-----------|
| 3.1 Introducción | 51 |
| 3.1.1 Tautomerismo: Definición | 51 |
| 3.1.2 Tautomerismo de 2-acilciclohexano-1,3-dionas | 54 |
| 3.1.2.1 Compuestos 1,3-dicarbonílicos | 54 |
| 3.1.2.2 Cicloalcano-1,3-dionas | 55 |
| 3.1.2.3 2-Acilciclohexano-1,3-dionas | 56 |
| 3.1.3 Actividad biológica de 2-acilciclohexano-1,3-dionas | 57 |
| 3.2 Objetivos | 59 |
| 3.3 Resultados y discusión | 59 |
| 3.3.1 Nomenclatura del compuesto estudiado | 60 |
| 3.3.2 Estabilidad relativa de los tautómeros | 61 |
| 3.3.2.1 Efecto del método y de las bases utilizadas | 68 |
| 3.3.2.2 Efecto del solvente | 70 |
| 3.3.3 Entalpías y energías libres de Gibbs de los isómeros más estables en fase gaseosa y en solución | 72 |
| 3.3.3.1 Constante de equilibrio | 73 |
| 3.3.3.2 Actividad inhibitoria | 74 |
| 3.3.4 Estudio de las superficies potenciales | 76 |
| 3.3.4.1 Barreras de energía del tautomerismo | 77 |
| 3.3.4.2 Barreras de energía de la rotación | 79 |
| 3.3.4.3 Efecto del solvente en las barreras de energía | 81 |
| 3.4 Conclusiones | 85 |
| 3.5 Bibliografía | 86 |

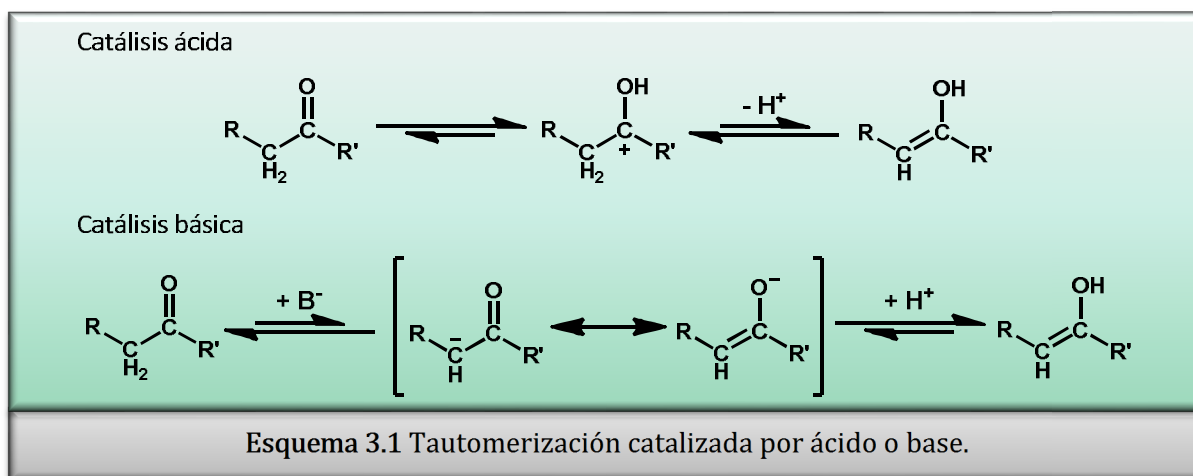
3.1 INTRODUCCIÓN

3.1.1 TAUTOMERISMO: DEFINICIÓN

Los tautómeros son isómeros de compuestos orgánicos que se pueden interconvertir por una reacción química llamada tautomerización. En general, esta reacción procede por una migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañado por un cambio en un enlace simple y un doble enlace adyacente. En soluciones en que el tautomerismo es posible, se puede alcanzar un equilibrio entre los distintos tautómeros. La proporción exacta de estos tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, solvente y pH. El tautomerismo es un caso especial de isomerismo estructural y juega un rol importante, por ejemplo, en el apareamiento de bases de ADN.

Las tautomerizaciones son catalizadas tanto por bases como por ácidos (Esquema 3.1):¹

- Catálisis ácida: 1. protonación; 2. formación de un catión; 3. desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.
- Catálisis básica: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión.

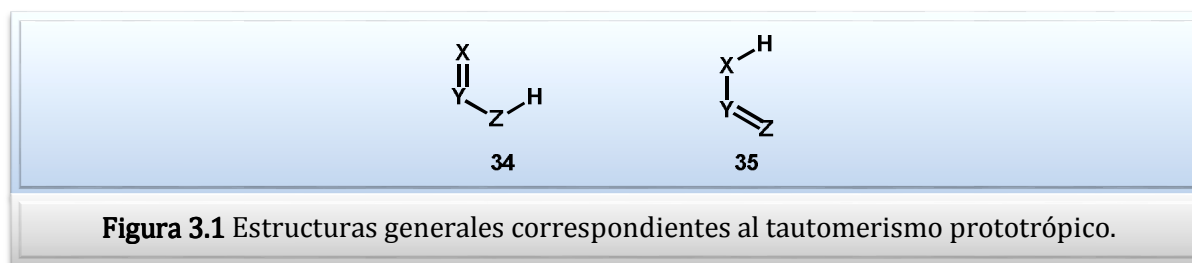


Se pueden encontrar distintos tipos de tautomerismo:^{1,2,3}

Tautomerismo prototrópico: se refiere a la relocación de un protón entre un heteroátomo y un átomo de carbono o entre dos heteroátomos, como en los ejemplos anteriormente mencionados, y puede ser considerado como un comportamiento ácido-base.

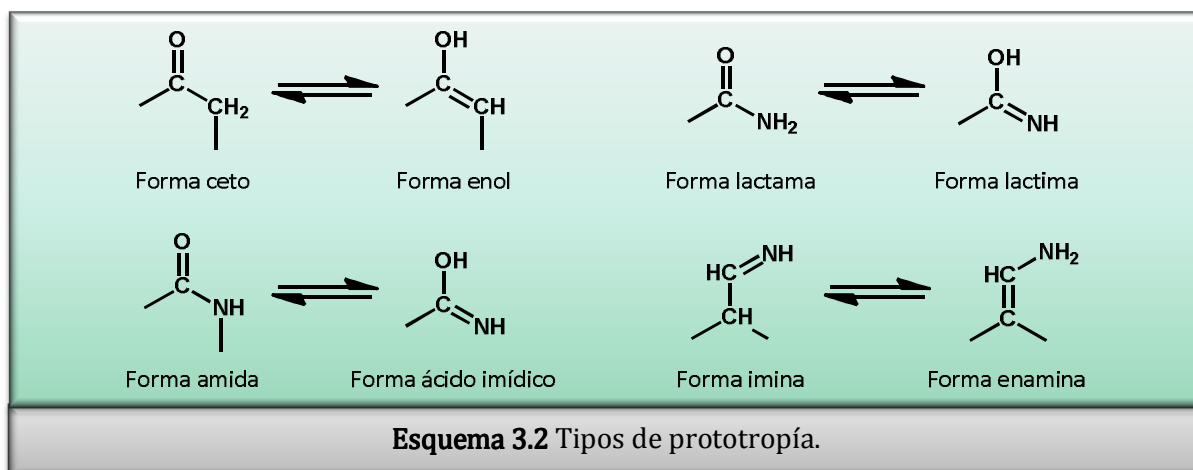
Cuando dos o más estructuras tautómeras difieren en la posición de un átomo de hidrógeno, así como en la distribución de los enlaces de valencia, al tautomerismo se lo define como prototropía. En otras palabras, son grupos de estados de protonación isomérica con la misma fórmula empírica y carga total.

Actualmente se conocen numerosos tipos de prototropía. En la mayor parte de éstos, aunque no en todos, las estructuras tautómeras pueden expresarse en términos generales por medio de las fórmulas **34** y **35**, en donde X, Y y Z representan a los átomos multivalentes (comúnmente C, O y S) (Figura 3.1). El tautomerismo ceto-enólico, por ejemplo, pertenece a esta clase, en donde X, Y y Z corresponden específicamente a O, C y C, respectivamente. Se ha observado para estos tautómeros que las formas cetónicas son más estables que los enoles correspondientes.

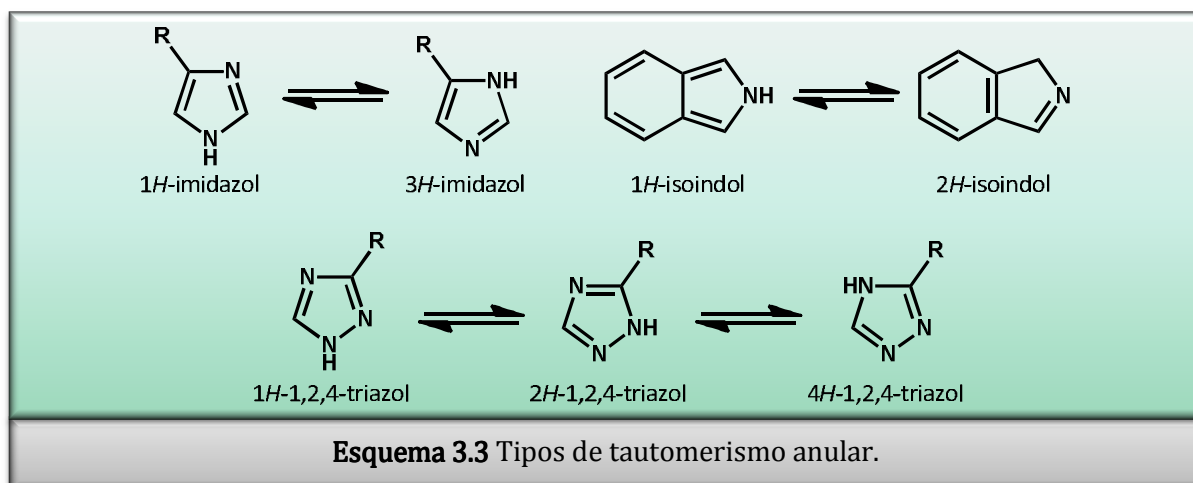


Otros tipos de prototropía que pueden representarse por medio de las estructuras generales **34** y **35** son (Esquema 3.2):

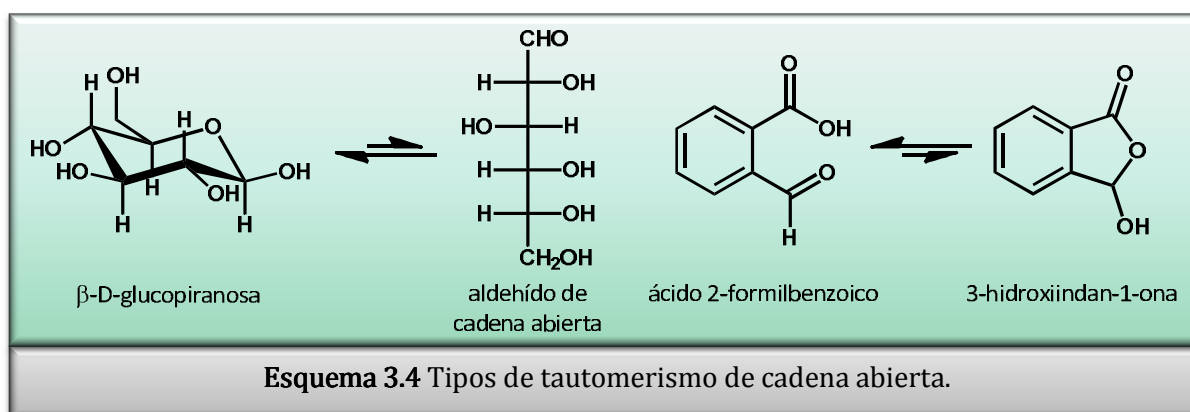
- Tautomerismo lactama – lactima, en amidas.
- Tautomerismo amida – ácido imídico: se produce, por ejemplo, durante reacciones de hidrólisis de nitrilos. Son compuestos tautómeros semejantes a las amidas.
- Tautomerismo imina – enamina: se ha encontrado que las iminas son generalmente más estables que las enaminas, similar a lo que ocurre en los sistemas ceto-enólicos; no obstante, cuando la enamina o la forma enólica se estabilizan por resonancia dentro de los anillos aromáticos, el orden de la estabilidad puede invertirse como sucede, por ejemplo, con las anilinas y los fenoles.



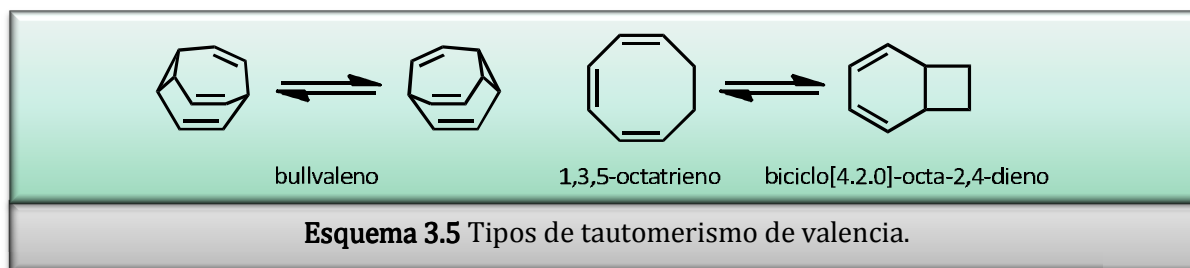
- Tautomerismo anular:⁴ es un tipo de tautomerismo prototrópico en donde un protón puede ocupar dos o más posiciones de un sistema heterocíclico, como en el caso de los compuestos *1H*- y *3H*-imidazol, *1H*- y *2H*-isoindol y *1H*-, *2H*- y *4H*-1,2,4-triazol (Esquema 3.3).



- Tautomerismo de cadena abierta: ocurre cuando el movimiento del protón es acompañado por una interconversión entre dos estructuras isoméricas que involucran una estructura abierta y un anillo, como se puede observar en las formas de cadena abierta y pirano de la glucosa o el 2-carboxialdehído del ácido benzoico (Esquema 3.4).



Tautomerismo de valencia: es distinto del tautomerismo prototrópico, ya que en este caso involucra procesos con una rápida reorganización de electrones enlazantes. Ejemplos de este tipo de tautomerismo pueden ser encontrados en el bullvaleno o en el 1,3,5-octatrieno (Esquema 3.5). Además, se pueden mencionar las formas abiertas y cerradas de ciertos heterociclos, como azida-tetrazol. El tautomerismo de valencia requiere un cambio en la geometría y no debería confundirse con las estructuras de resonancia o mesómeros.



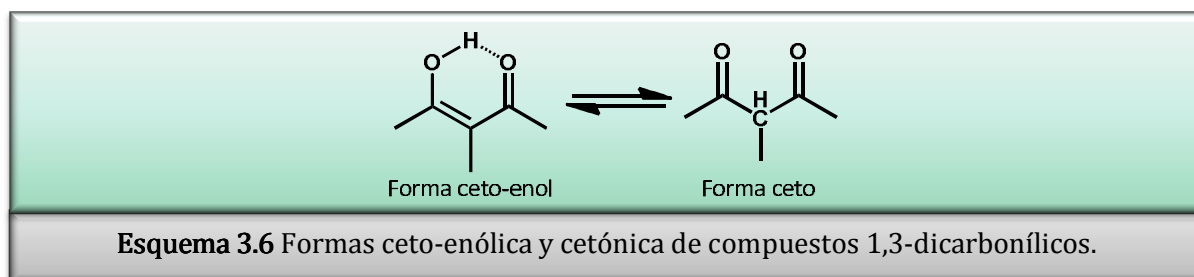
3.1.2 TAUTOMERISMO DE 2-ACILCICLOHEXANO-1,3-DIONAS

3.1.2.1 COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS

En los compuestos 1,3-dicarbonílicos, ambos grupos carbonilos están separados por un átomo de carbono que posee al menos un átomo de hidrógeno; por lo tanto, estos grupos no pueden considerarse aislados entre sí.

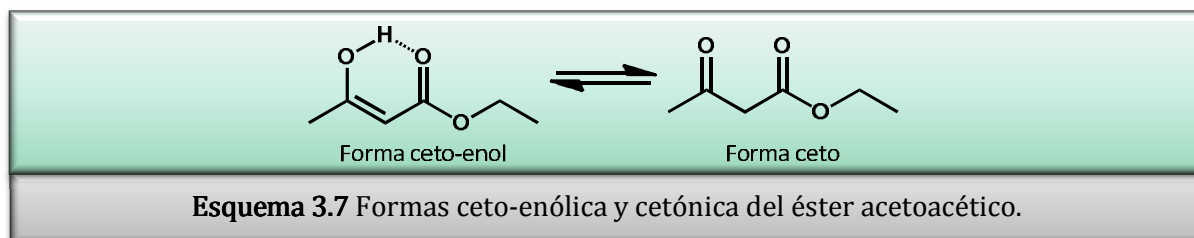
La química de estos compuestos ha sido un tópico de constante interés, donde el estudio del tautomerismo ceto-enol tiene especial importancia, en el cual se analizan las estructuras, tanto de forma diceto como ceto-enólica, y el enlace puente de hidrógeno intramolecular ($\text{OH}\cdots\text{O}$) formado en dicho tautómero (Esquema 3.6).⁵ De

hecho, en estos sistemas, la forma ceto-enólica es mucho más estable que la forma cetónica correspondiente.



Esta tautomería ha sido ampliamente estudiada por varios métodos espectroscópicos y espectrométricos: RMN, IR, UV y EM.⁶ Estos estudios permitieron conocer la estructura electrónica de los compuestos 1,3-dicarbonílicos típicos, así como sus propiedades dinámicas, entre ellas constantes de equilibrio y cambios de entalpía para la interconversión ceto-enol.⁷

Las 1,3-dicetonas son generalmente algo más enólicas que los β -cetoésteres análogos (Esquema 3.7), y a su vez, los β -cetoaldehídos son aún más enólicos que las 1,3-dicetonas.

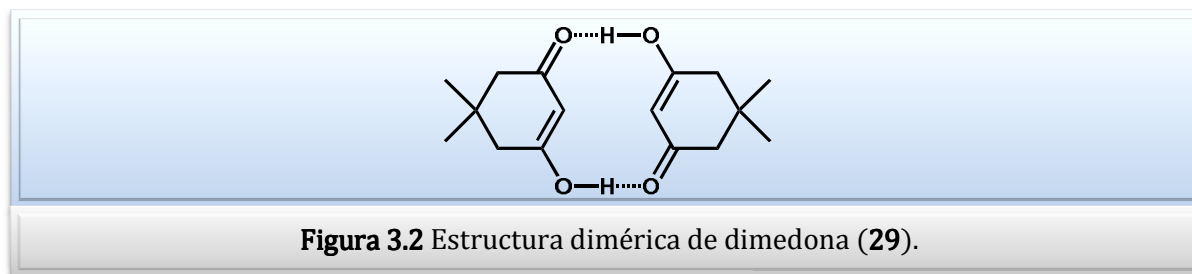


El equilibrio ceto-enólico presenta, sin embargo, grandes variaciones con el solvente, la concentración, la temperatura y la estructura del compuesto. Las formas ceto-enólicas resultan generalmente favorecidas en los solventes menos polares.⁸

3.1.2.2 CICLOALCANO-1,3-DIONAS

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos acíclicos, en su forma ceto-enol, presentan la formación de un puente de hidrógeno intramolecular. En el caso de los derivados cíclicos, sin embargo, la conformación *trans* de dicha forma no permite la formación del puente. Un ejemplo de cicloalcano-1,3-dionas es la dimedona **29** (5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona). Se ha detectado que estos derivados cíclicos son predominantemente enólicos; este predominio es atribuido a la existencia de

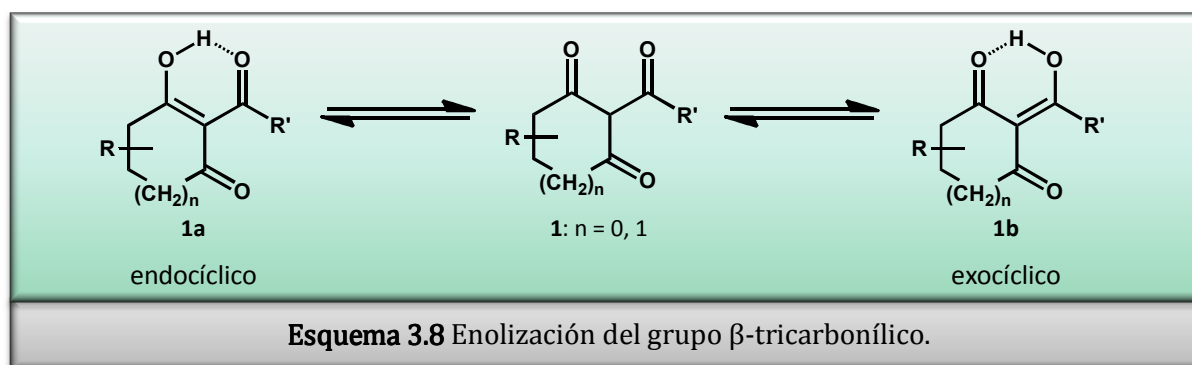
estructuras diméricas enlazadas por puentes de hidrógeno intermoleculares (con el solvente o con otra molécula de 1,3-diona) (Figura 3.2).⁹



3.1.2.3 2-ACILCICLOHEXANO-1,3-DIONAS

Cuando tres o más grupos carbonilos que se encuentran en posiciones 1,3 entre sí están presentes en la misma molécula, aumentan las posibilidades del tautomerismo ceto-enólico.²

Todos los derivados cíclicos de β -tricetonas pueden ser convenientemente clasificados de acuerdo al modo de enolización de los grupos carbonilos. Como se vio en el Capítulo 1, el sistema policarbonílico de estos compuestos (**1**) permite dos formas diferentes de enolización (Esquema 3.8).¹⁰ La primera es la enolización dentro del anillo con la formación de la estructura enólica **1a**, llamada endocíclica, mientras que la segunda ocurre en la cadena lateral con la formación del enol **1b**, la cual se llama exocíclica.¹¹



Algunos compuestos heterocíclicos como el ácido dehidroacético,¹² los ácidos tetrámicos¹³ y tetrónicos 3-acilados,¹⁴ y compuestos no heterocíclicos como benzoilciclohexano-1,3-diona,¹⁵ que sirven como agentes antibióticos, antivirales y antifúngicos, también incluyen el grupo β -tricarbonílico como parte de sus estructuras.

3.1.3 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE 2-ACILCICLOHEXANO-1,3-DIONAS

Las 2-acilcicloalcano-1,3-dionas han sido extensamente estudiadas, ya que se descubrieron hace más de 100 años a partir de recursos naturales. Éstas forman parte del esqueleto de muchos productos naturales biológicamente activos, tanto con estructuras simples como complejas. Éstos exhiben actividad antibiótica, antibacteriana, antihelmíntica, antimalárica, antidiabética, anticancerígena, así como otras propiedades terapéuticas.

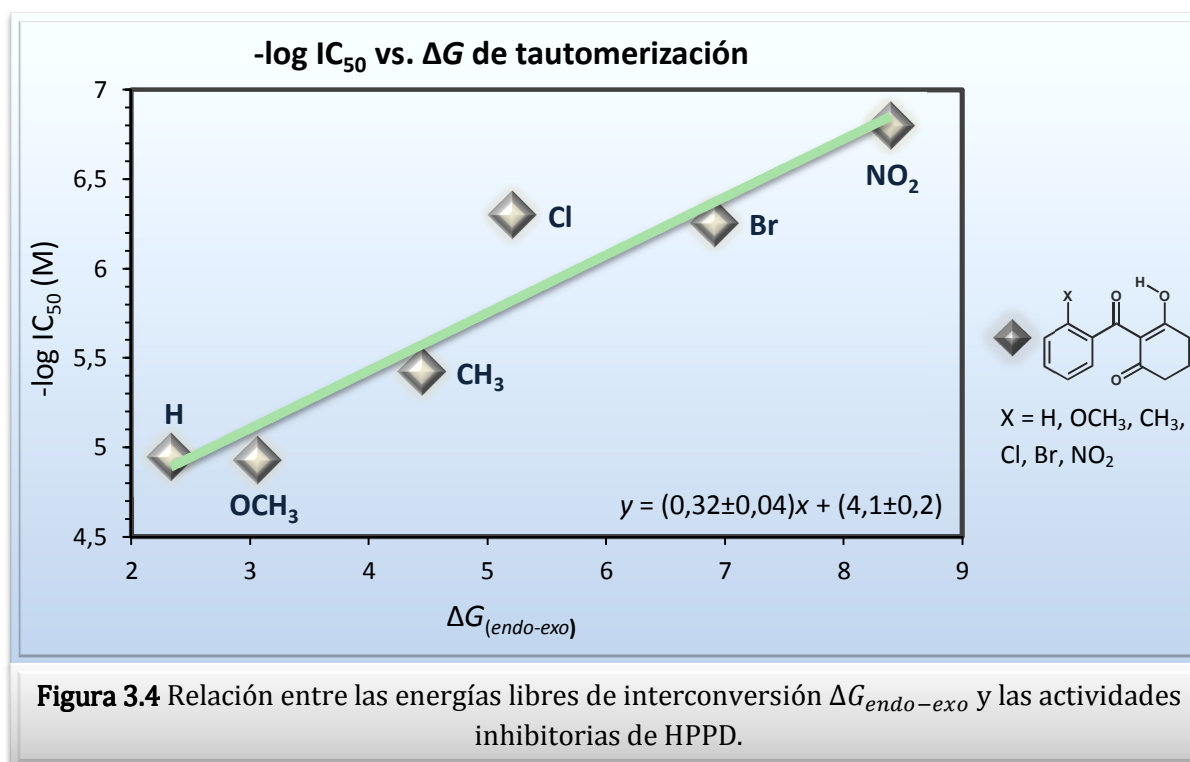
Las 2-acilciclohexano-1,3-dionas presentan diferente actividad biológica de acuerdo a su sustitución; un ejemplo es la β -tricetona 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoil)ciclohexano-1,3-diona (NTBC) (Figura 1.1), que es la primera droga efectiva para la terapia de la Tirosinemia tipo I.¹⁶

Se ha realizado una gran cantidad de estudios computacionales del tautomerismo para β -dicetonas.^{17,18} En comparación a éstas, la estructura de β -tricetonas ha sido estudiada sólo en pocos trabajos.^{12,15,19}

Como se explicó anteriormente, las 2-acilciclohexano-1,3-dionas presentan diferentes estructuras tautómeras. El tautomerismo juega un rol muy importante en la actividad biológica, y los sustituyentes afectan el equilibrio de tautomerización.

Se han reportado estudios referentes al equilibrio tautomérico de algunas benzoilciclohexano-1,3-dionas sustituidas en la posición 2 del grupo benzoílo,²⁰ observándose que dicha sustitución afecta a la energía libre de interconversión y a la constante de equilibrio de tautomerización calculadas, tanto en fase gaseosa como en solución, de las formas enol endocíclico – enol exocíclico (Esquema 3.8). El equilibrio tautomérico tiende a favorecer al tautómero enólico con doble enlace endocíclico **1a**, sin importar el carácter de los sustituyentes. Esta tendencia es más obvia cuando se considera el solvente.

Por otro lado, se encontró para estos compuestos que la actividad inhibitoria de HPPD en animales aumenta cuando se sustituye la posición 2 del grupo benzoílo de las benzoilciclohexano-1,3-dionas, siendo el compuesto de mayor actividad el que presenta un grupo nitro en dicha posición.²⁰ En la Figura 3.3 se muestra la correlación entre las energías libres de interconversión entre las especies enol endocíclico – enol exocíclico ($\Delta G_{endo-exo}$) calculadas, y las actividades inhibitorias experimentales.²⁰



3.2 OBJETIVOS

Considerando la importante correlación tautomerismo-actividad inhibitoria de HPPD para derivados de 2-acilciclohexanodionas, se planteó como objetivo específico de este capítulo, el estudio computacional del tautomerismo de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**, previamente sintetizada, a fin de determinar la forma tautomérica de menor energía presente en solución, lo cual permitiría estimar la actividad inhibitoria del compuesto en cuestión. Además, se propuso investigar la estabilidad relativa de los tautómeros y rotámeros, analizando sus barreras de interconversión.

3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudió el tautomerismo de la 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona en su forma enólica **6** (Figura 3.4) mediante cálculos computacionales.

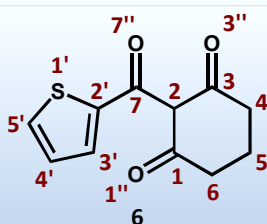


Figura 3.4 Numeración de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**.

Para ello, se comenzó el análisis mediante una exploración sistemática del espacio conformacional.

El método de búsqueda sistemática realizado fue el siguiente:

- Identificar todos los ángulos de rotación de la molécula.
- Cada uno de los ángulos se rota hasta 360° a través de incrementos fijos de 20° .
- Las uniones y ángulos restantes se obtienen a través de una optimización de los parámetros geométricos.
- Cada una de las conformaciones generadas es llevada a su estructura de mínima energía para obtener la energía asociada a dicha conformación.

El análisis conformacional se completa cuando se han generado todas las posibles combinaciones de ángulos rotacionales.

Así, la 2-(2-tienilcarbonyl)ciclohexano-1,3-diona **6** tiene 8 formas tautoméricas (triceto, ceto-enol y enol-enol). Considerando la orientación del hidrógeno hidroxílico (puede estar del mismo lado o en dirección opuesta al carbonilo C7-O7''), el número de isómeros asciende a 28, y con la rotación del grupo tienilo, a 56.

3.3.1 NOMENCLATURA DEL COMPUESTO ESTUDIADO

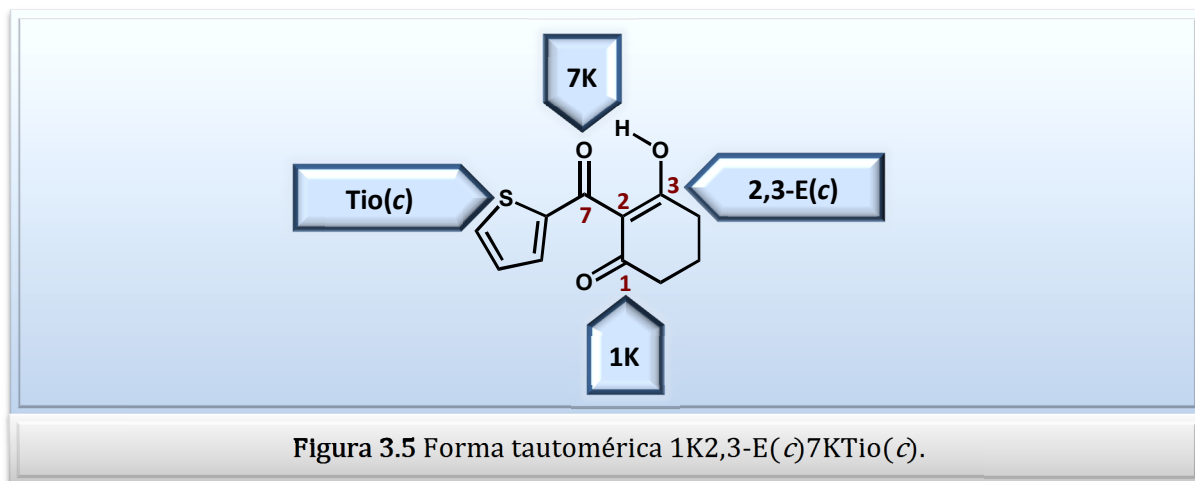
A fin de racionalizar en primera instancia la nomenclatura de los isómeros posibles, se establecieron las reglas de denominación para éstos. En la Figura 3.5 se detalla un ejemplo.

REGLAS DE DENOMINACIÓN DE LOS TAUTÓMEROS

(1) K indica la forma ceto, E la forma enólica. El número precedente a estas letras indica el número de átomo de carbono donde está enlazado dicho grupo.

(2) E(*c*) y E(*t*) indican la posición del H enólico respecto del átomo adyacente. Ej.: 2,3-E(*c*) es un enol en la posición 3 en forma *cis* respecto del carbono 2.

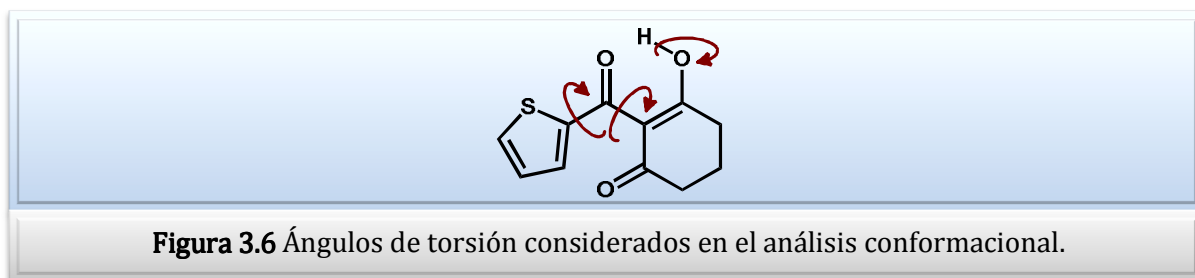
(3) Tio(*c*) y Tio(*t*) indican la posición del átomo de azufre del grupo tienilo respecto del enlace C7-O7''.



3.3.2 ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS TAUTÓMEROS

Para estos tautómeros, todos los cálculos (semiempíricos y *ab-initio*) se realizaron utilizando el paquete de programas GAUSSIAN03.²¹ En este trabajo se analizaron los 56 isómeros posibles.

Se utilizó el método semiempírico AM1 para obtener las geometrías iniciales de las 8 formas tautoméricas de **6**. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis conformacional con el mismo método, rotando todos los ángulos de torsión¹ posibles (Figura 3.6).



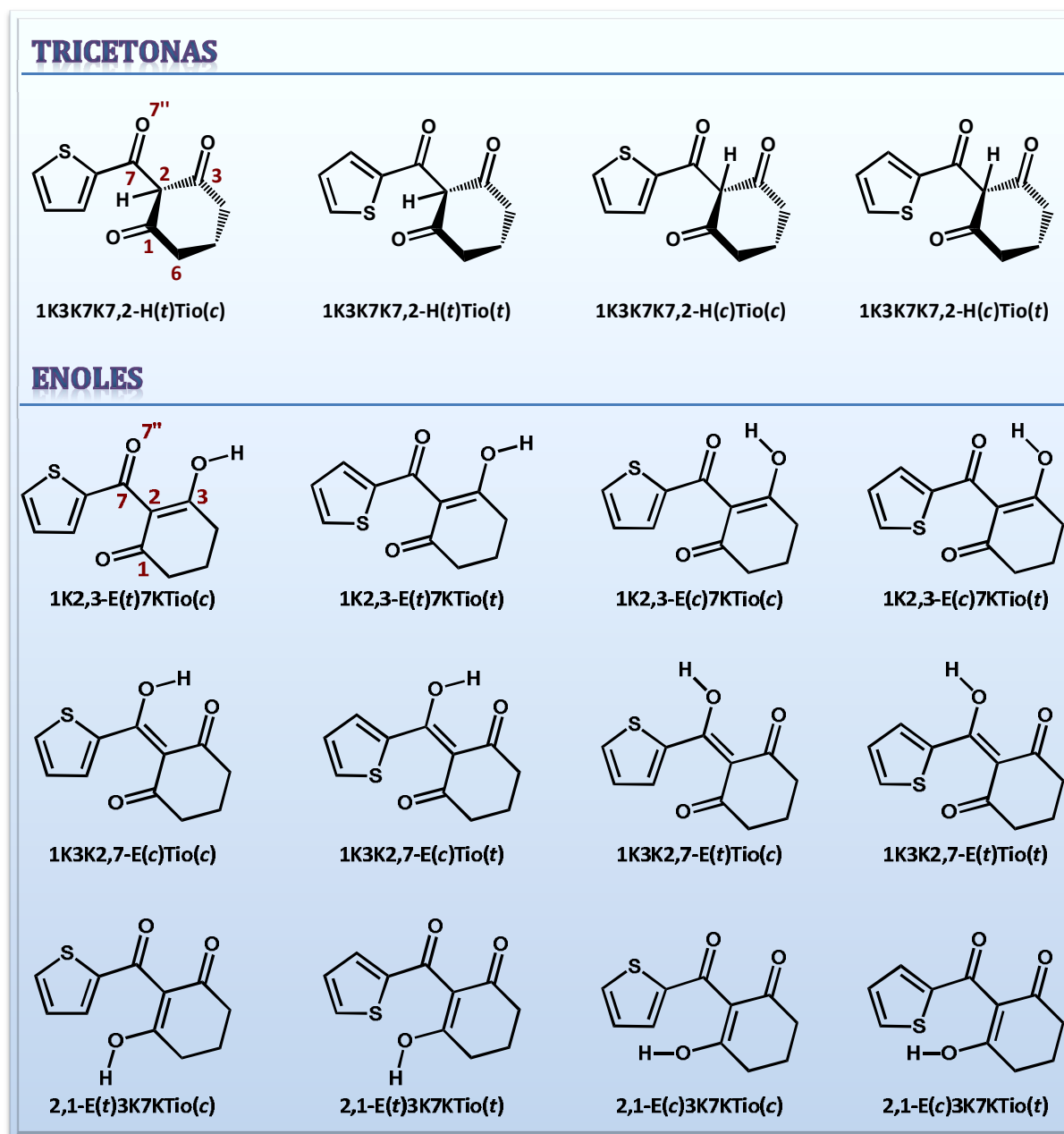
Del análisis conformacional se observó que, por lo general, los isómeros que poseen un hidroxilo que no forma puente de hidrógeno con un carbonilo, evolucionaron a una estructura más estable durante los procesos de búsqueda conformacional, formándose el puente de hidrógeno. Además, debido al impedimento estérico, la orientación del hidrógeno hidroxílico de algunos tautómeros se alteró durante el proceso de búsqueda. Por estas razones, se debieron fijar ciertos ángulos

¹ Los ángulos de torsión son también denominados ángulos diedros.

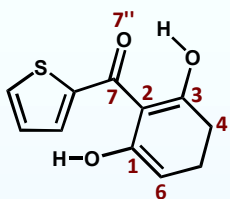
diedros en cada caso para poder mantener su estructura original, a fin de obtener la geometría del isómero deseada.

Los isómeros analizados se presentan en la Figura 3.7, agrupados por forma tautomérica.

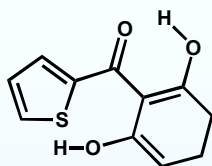
La forma tricetona tiene 4 isómeros posibles, en donde el hidrógeno de la posición 2 puede encontrarse *cis* o *trans* al grupo carbonilo C7-O7'' (Figura 3.7). De ahí, la notación para este caso sería 7,2-H(*c*) ó 7,2-H(*t*). Los otros dos isómeros corresponden a los conformeros con el grupo tienilo *trans* respecto de C7-O7''.



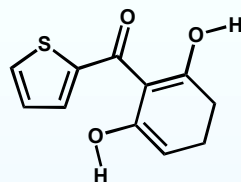
DIENALES



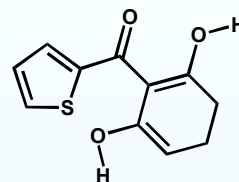
6,1-E(t)2,3-E(c)7KTio(c)



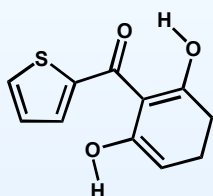
6,1-E(t)2,3-E(c)7KTio(t)



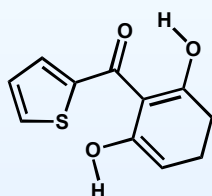
6,1-E(c)2,3-E(t)7KTio(c)



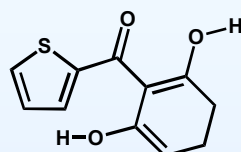
6,1-E(c)2,3-E(t)7KTio(t)



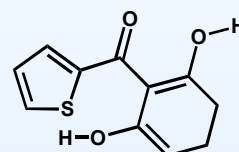
6,1-E(c)2,3-E(c)7KTio(c)



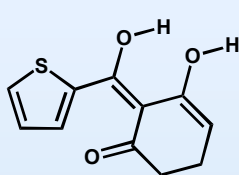
6,1-E(c)2,3-E(c)7KTio(t)



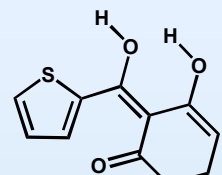
6,1-E(t)2,3-E(t)7KTio(c)



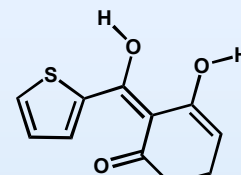
6,1-E(t)2,3-E(t)7KTio(t)



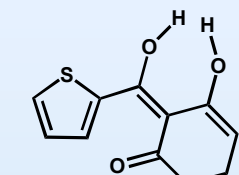
1K4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(c)



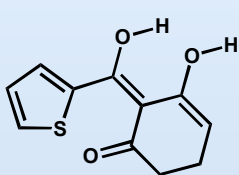
1K4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(c)



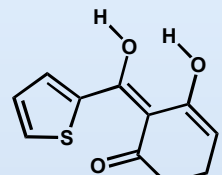
1K4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(c)



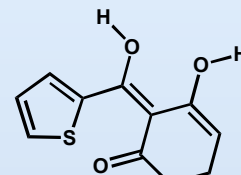
1K4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(c)



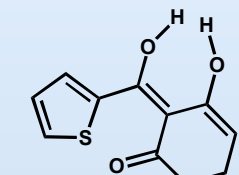
1K4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(t)



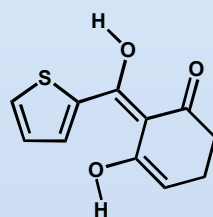
1K4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(t)



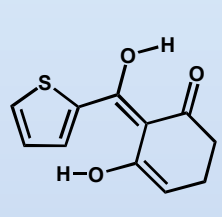
1K4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(t)



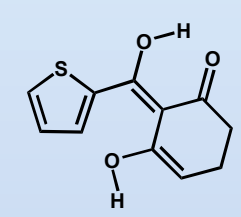
1K4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(t)



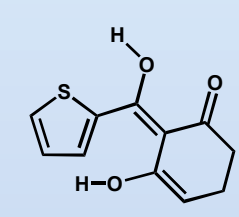
6,1-E(c)3K2,7-E(t)Tio(c)



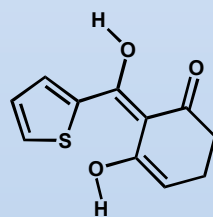
6,1-E(t)3K2,7-E(c)Tio(c)



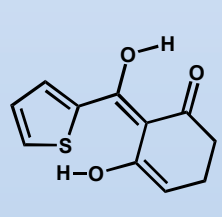
6,1-E(c)3K2,7-E(c)Tio(c)



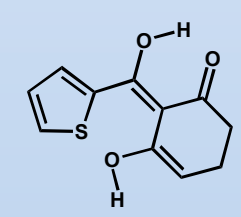
6,1-E(t)3K2,7-E(t)Tio(c)



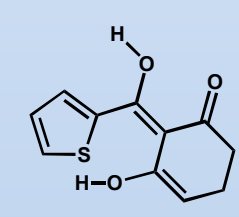
6,1-E(c)3K2,7-E(t)Tio(t)



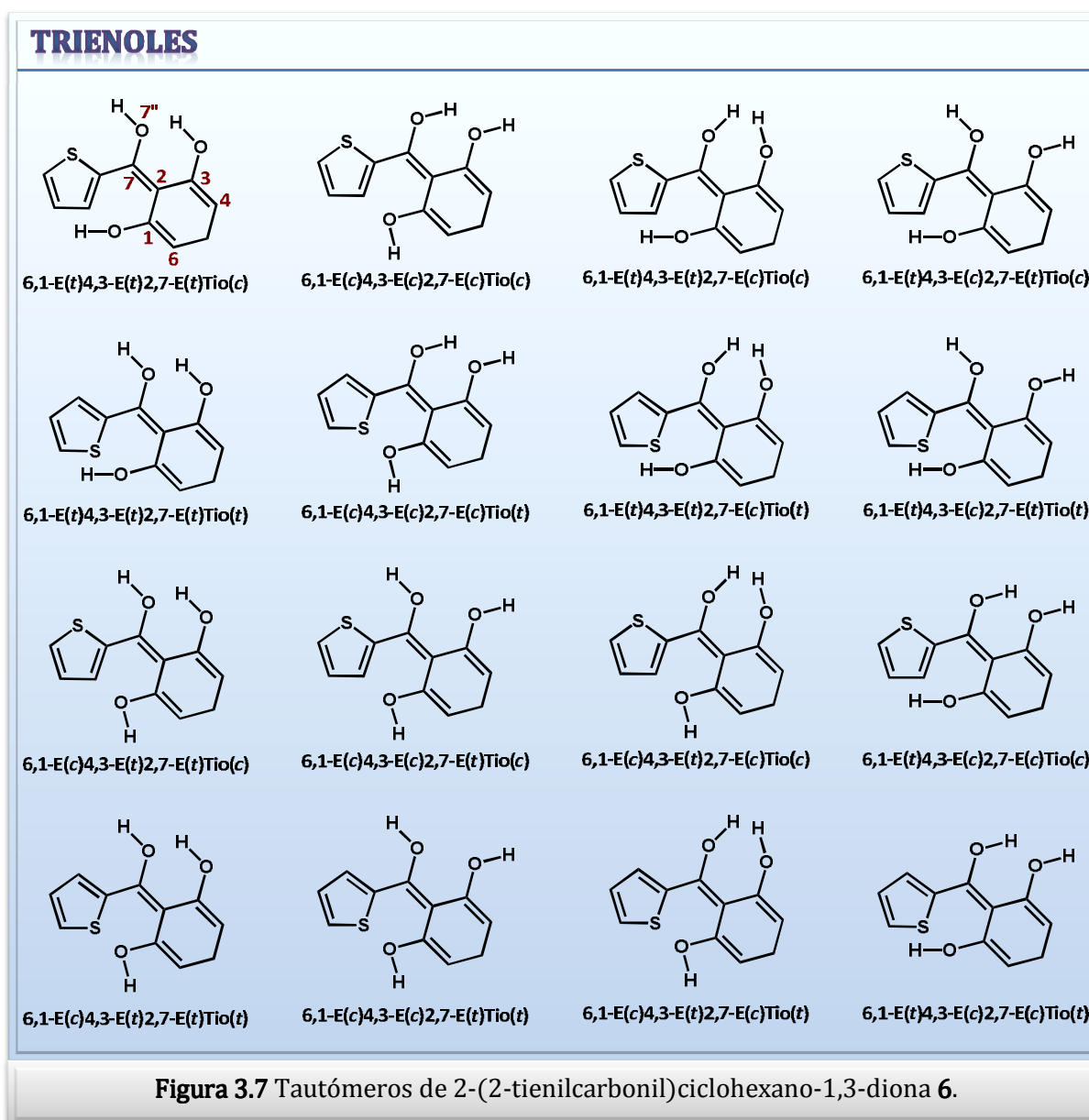
6,1-E(t)3K2,7-E(c)Tio(t)



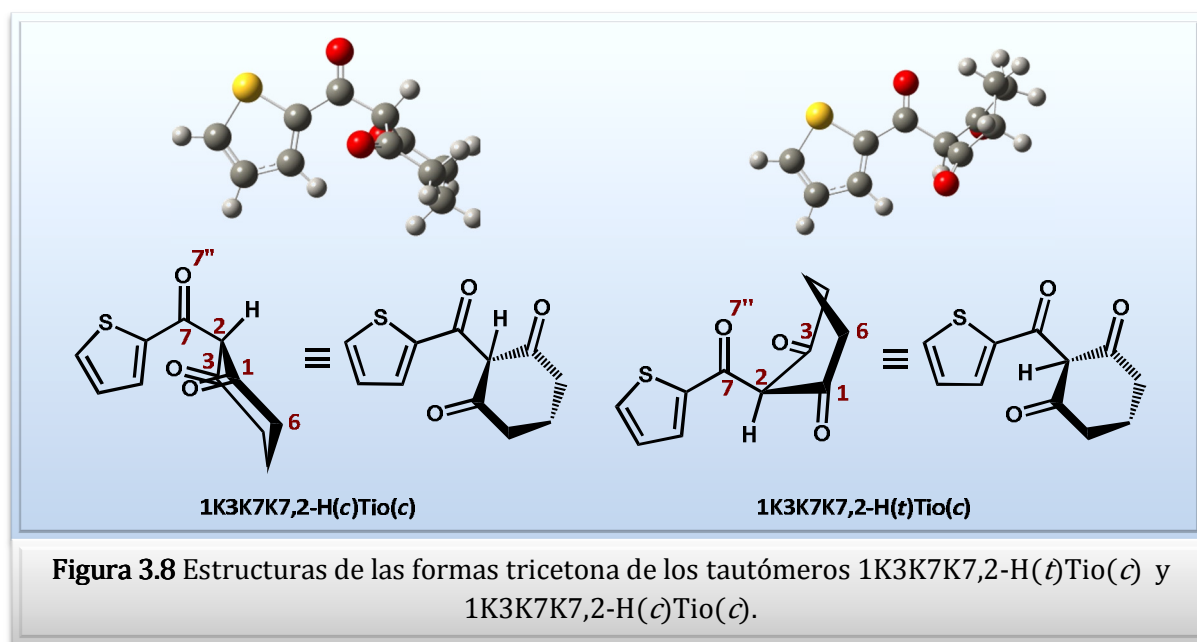
6,1-E(c)3K2,7-E(c)Tio(t)



6,1-E(t)3K2,7-E(t)Tio(t)



En el caso de las tricetonas con el hidrógeno *trans* al grupo carbonilo C7-O7'', la estructura más estable es la conformación bote, mientras que las tricetonas *cis* adoptan una conformación silla, y se observa que hay una interacción entre el hidrógeno de la posición 2 y el O-7'' (Figura 3.8).



Todas las geometrías fueron sujetas a una optimización completa utilizando HF/6-31G*, donde 44 de los 56 isómeros de partida evolucionaron a estructuras estables (Tabla 3.1).

El isómero más estable, 1K2,3-E(*c*)7KTio(*c*) (entr. 3, Tabla 3.1), se tomó como referencia para obtener la estabilidad energética relativa de los otros isómeros. Se puede observar que todos los isómeros trienólicos tienen una alta energía, con una energía relativa de alrededor de 50-60 kcal/mol menos estable que el de referencia. Los dienoles son más estables que los trienoles, con una energía relativa de 24-40 kcal/mol, mientras que las energías de las formas monoenol y tricetona son las más bajas.

Tabla 3.1. Energías HF/6-31G* de los tautómeros y rotámeros de 6.

| Entr. | Taut. | Nomenclatura | Energía (Hartrees) | E _{relativa} (kcal/mol) |
|-------|-----------|--------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 1 | Enol | 1K2,3-E(t)7KTio(c) | -1044,4494 | 10,71 |
| 2 | | 1K2,3-E(t)7KTio(t) | -1044,4481 | 11,54 |
| 3 | | 1K2,3-E(c)7KTio(c) | -1044,4665 | 0,00 |
| 4 | | 1K2,3-E(c)7KTio(t) | -1044,4624 | 2,53 |
| 5 | | 1K3K2,7-E(c)Tio(c) | -1044,4617 | 3,03 |
| 6 | | 1K3K2,7-E(c)Tio(t) | -1044,4603 | 3,87 |
| 7 | | 1K3K2,7-E(t)Tio(c) | -1044,4377 | 18,09 |
| 8 | | 1K3K2,7-E(t)Tio(t) | -1044,4339 | 20,42 |
| 9 | | 2,1-E(t)3K7KTio(c) | – | – |
| 10 | | 2,1-E(t)3K7KTio(t) | – | – |
| 11 | | 2,1-E(c)3K7KTio(c) | – | – |
| 12 | | 2,1-E(c)3K7KTio(t) | – | – |
| 13 | Tricetona | 1K3K7K7,2-H(t)Tio(c) | -1044,4660 | 0,32 |
| 14 | | 1K3K7K7,2-H(t)Tio(t) | -1044,4623 | 2,62 |
| 15 | | 1K3K7K7,2-H(c)Tio(c) | -1044,4620 | 2,81 |
| 16 | | 1K3K7K7,2-H(c)Tio(t) | -1044,4604 | 3,80 |
| 17 | Dienol | 6,1-E(t)2,3-E(c)7KTio(c) | -1044,4281 | 24,08 |
| 18 | | 6,1-E(t)2,3-E(c)7KTio(t) | -1044,4235 | 26,98 |
| 19 | | 6,1-E(c)2,3-E(t)7KTio(c) | -1044,4119 | 34,25 |
| 20 | | 6,1-E(c)2,3-E(t)7KTio(t) | -1044,4101 | 35,36 |
| 21 | | 6,1-E(c)2,3-E(c)7KTio(c) | -1044,4184 | 30,18 |
| 22 | | 6,1-E(c)2,3-E(c)7KTio(t) | -1044,4169 | 31,14 |
| 23 | | 6,1-E(t)2,3-E(t)7KTio(c) | -1044,4172 | 30,93 |
| 24 | | 6,1-E(t)2,3-E(t)7KTio(t) | – | – |
| 25 | | 1K4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(c) | -1044,4195 | 29,49 |
| 26 | | 1K4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(t) | -1044,4160 | 31,70 |
| 27 | | 1K4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(c) | -1044,4144 | 32,71 |
| 28 | | 1K4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(t) | -1044,4106 | 35,04 |
| 29 | | 1K4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(c) | -1044,4068 | 37,45 |
| 30 | | 1K4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(t) | – | – |
| 31 | | 1K4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(c) | -1044,4160 | 31,66 |
| 32 | | 1K4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(t) | -1044,4134 | 33,33 |
| 33 | | 6,1-E(c)3K2,7-E(t)Tio(c) | -1044,4037 | 39,39 |
| 34 | | 6,1-E(c)3K2,7-E(t)Tio(t) | -1044,4039 | 39,30 |

| Entr. | Taut. | Nomenclatura | Energía (Hartrees) | E _{relativa} (kcal/mol) |
|-------|---------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 35 | Dienol | 6,1-E(t)3K2,7-E(c)Tio(c) | -1044,4283 | 23,98 |
| 36 | | 6,1-E(t)3K2,7-E(c)Tio(t) | -1044,4244 | 26,41 |
| 37 | | 6,1-E(c)3K2,7-E(c)Tio(c) | -1044,4275 | 24,45 |
| 38 | | 6,1-E(c)3K2,7-E(c)Tio(t) | -1044,4259 | 25,47 |
| 39 | | 6,1-E(t)3K2,7-E(t)Tio(c) | -1044,4046 | 38,86 |
| 40 | | 6,1-E(t)3K2,7-E(t)Tio(t) | -1044,4030 | 39,81 |
| 41 | Trienol | 6,1-E(t)4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(c) | – | – |
| 42 | | 6,1-E(t)4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(t) | -1044,3807 | 53,85 |
| 43 | | 6,1-E(c)4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(c) | -1044,3863 | 50,30 |
| 44 | | 6,1-E(c)4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(t) | – | – |
| 45 | | 6,1-E(t)4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(c) | – | – |
| 46 | | 6,1-E(t)4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(t) | – | – |
| 47 | | 6,1-E(t)4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(c) | -1044,3741 | 57,99 |
| 48 | | 6,1-E(t)4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(t) | -1044,3727 | 58,85 |
| 49 | | 6,1-E(c)4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(c) | -1044,3825 | 52,71 |
| 50 | | 6,1-E(c)4,3-E(t)2,7-E(t)Tio(t) | -1044,3818 | 53,13 |
| 51 | | 6,1-E(c)4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(c) | -1044,3737 | 58,24 |
| 52 | | 6,1-E(c)4,3-E(c)2,7-E(t)Tio(t) | -1044,3734 | 58,42 |
| 53 | | 6,1-E(c)4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(c) | – | – |
| 54 | | 6,1-E(c)4,3-E(t)2,7-E(c)Tio(t) | – | – |
| 55 | | 6,1-E(t)4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(c) | -1044,3882 | 49,10 |
| 56 | | 6,1-E(t)4,3-E(c)2,7-E(c)Tio(t) | -1044,3855 | 50,83 |

La diferencia de energía entre los isómeros de la misma forma tautomérica que difieren en las orientaciones de los hidrógenos hidroxílicos varía para cada isómero específico. En general, los monoenoles y dienoles que pueden formar un enlace de hidrógeno intramolecular tienen menores energías que los que no pueden hacerlo. Por ejemplo, en el caso del monoenol más estable, la diferencia de energía entre los isómeros *cis* con posibilidad de tener puente de hidrógeno (entr. 3) y *trans* (entr. 1) es de 10,71 kcal/mol. Sin embargo, la diferencia entre los tautómeros de la forma tautomérica trienol no es tan alta; por ejemplo, una diferencia de 5,53 kcal/mol entre los trienoles con entradas 49 y 51 o 5,29 kcal/mol entre las entradas 50 y 52.

3.3.2.1 EFECTO DEL MÉTODO Y DE LAS BASES UTILIZADAS

De los resultados presentados, se puede observar que las tricetonas y cuatro monoenoles (entr. 1-4), los cuales pueden formar enlaces de hidrógeno intramolecular, tienen las energías más bajas.

A fin de analizar la estabilidad relativa de los distintos isómeros en función de la metodología de cálculo empleada, se trabajó con una base más compleja (6-31+G**) y con la Teoría del Funcional de Densidad, utilizando el funcional híbrido B3LYP.

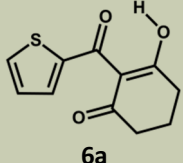
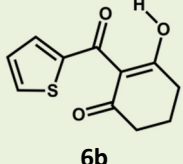
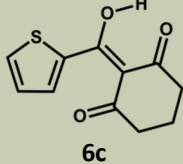
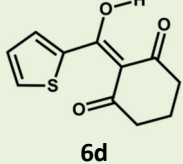
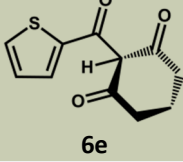
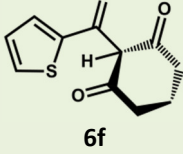
En la Tabla 3.2 se muestran los resultados de los cálculos de seis isómeros de menor energía, los 4 monoenoles y las 2 tricetonas *trans*. Utilizando el nivel de cálculo HF/6-31G*, la tricetona **6e** es la segunda más estable luego del tautómero de referencia.

A partir de las geometrías optimizadas con la base 6-31G*, se calcularon las energías con HF/6-31+G**, realizando una optimización completa. Los resultados de optimización a este nivel mostraron que las energías de los enoles con doble enlace endocíclico (entr. 1 y 2, Tabla 3.2) fueron las más bajas. La energía del enol **6c** (entr. 3) se encuentra en tercer lugar, mientras que la tricetona **6e** (entr. 5) se encuentra en la cuarta posición. Los isómeros menos estables resultaron ser **6d** (entr. 4) (la energía de este último está muy cercana a **6e**, con una diferencia de 0,22 kcal/mol) y la tricetona **6f** (entr. 6). En todos los casos, los rotámeros que poseían el grupo tienilo en posición contraria al enlace C7-O7" resultaron ser menos estables que su contraparte.

En cuanto a los resultados obtenidos con el funcional B3LYP, se sigue observando una mayor estabilidad de los enoles con respecto a las tricetonas; sin embargo, se encuentran algunas pequeñas diferencias al comparar con HF.

En conclusión, se puede observar que el monoenol endocíclico de referencia **6a** es el más estable en cualquiera de los métodos seleccionados (a excepción de AM1, que es un método muy aproximado), indicando que probablemente sea la forma tautomérica preponderante de **6**. Además, al aumentar el nivel de complejidad del cálculo, se observa una mayor estabilidad en los enoles, mientras que las tricetonas se desestabilizan.

Tabla 3.2. Energías de tautómeros y rotámeros, calculadas con diferentes metodologías.

| Entr. | Tautómero | Energía (kcal/mol) | | | | |
|-------|---|--------------------|-----------|-------------|--------------|----------------|
| | | AM1 | HF 6-31G* | HF 6-31+G** | B3LYP 6-31G* | B3LYP 6-31+G** |
| 1 |  6a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| 2 |  6b | 0,02 | 2,53 | 1,68 | 0,83 | 0,93 |
| 3 |  6c | 0,72 | 3,03 | 2,82 | 0,52 | 0,38 |
| 4 |  6d | -0,41 | 3,87 | 3,82 | 0,23 | 0,35 |
| 5 |  6e | -0,43 | 0,32 | 3,60 | 7,29 | 9,78 |
| 6 |  6f | -0,28 | 2,62 | 5,48 | 10,02 | 11,50 |

Por otro lado, comparando las geometrías optimizadas y las energías calculadas de los monoenoles con Hartree Fock (6-31G* y 6-31+G**), se observa que la diferencia es pequeña en las energías al variar la base utilizada, y que las geometrías coinciden totalmente. Considerando esto y teniendo en cuenta que en bibliografía se trabajó con HF/6-31+G**, se continuó con este tipo de cálculo para los análisis posteriores.

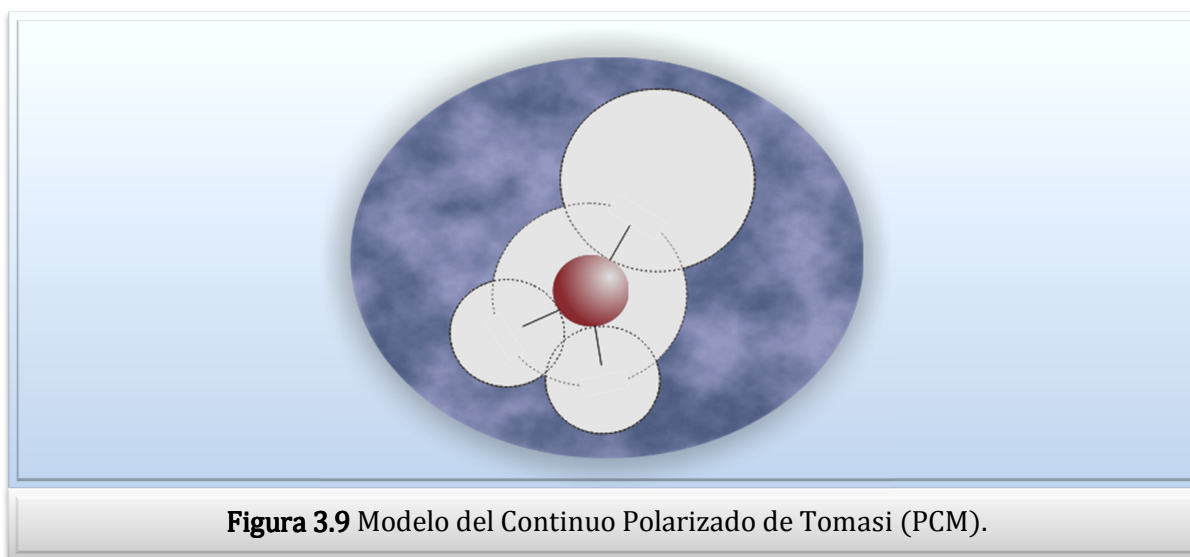
3.3.2.2 EFECTO DEL SOLVENTE

Los cálculos realizados en fase gaseosa pueden conducir a problemas significativos, por ejemplo, el aumento de las interacciones intra e intermoleculares tipo Van der Waals o puentes de hidrógeno. En un sistema no esférico en vacío, se tiende a minimizar el área de superficie y a distorsionar la forma del sistema. Pequeñas moléculas pueden adoptar conformaciones más compactas cuando son simuladas *in vacuo*, debido a un potencial electrostático intramolecular favorable e interacciones Van der Waals, las cuales pueden ser anuladas en presencia de un solvente.

Gracias a los avances tecnológicos, ha sido posible incorporar explícitamente algunas moléculas de solvente, y de esta manera poder simular un sistema más real. La manera más fácil de hacerlo es rodear a la molécula con una capa de moléculas de solvente. Si la capa es lo suficientemente profunda, entonces el sistema es equivalente a una molécula de soluto dentro de una gota de solvente.

En algunos sistemas, el solvente no interacciona directamente con el soluto, sino que provee un ambiente que afecta fuertemente al comportamiento del soluto. En este caso, no se incluye explícitamente cada molécula de solvente en el sistema, y esto permite concentrarse en el o los solutos. El solvente actúa como una perturbación en el comportamiento del sistema en fase gaseosa. Éste es el propósito de los modelos continuos de solvente.²²

El Modelo del Continuo Polarizado de Tomasi o PCM (*Polarized Continuum Model*)²³ pertenece a la familia de los métodos del campo de reacción autoconsistente o SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*), los cuales modelan al solvente como un continuo de constante dieléctrica uniforme (ϵ). Las aproximaciones SCRF difieren de acuerdo a cómo definen la cavidad. En el método PCM, la cavidad es definida como la unión de una serie de esferas superpuestas, como se observa en la Figura 3.9.



Generalmente, los resultados del modelo PCM son mejores que Onsager,¹⁵ ya que el último describe al solvente como un continuo que rodea una cavidad, en el cual el soluto es ubicado.

La energía libre de solvatación es el cambio de energía que se necesita para transferir una molécula o ion con una determinada constante dieléctrica (ϵ_1) al solvente (ϵ_2). Esta energía presenta tres componentes:

$$\Delta G_{soln} = \Delta G_{elec} + \Delta G_{vdw} + \Delta G_{cav} \quad \text{Ec. 3.1}$$

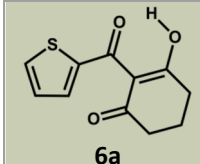
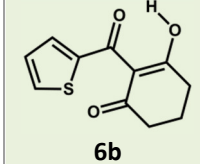
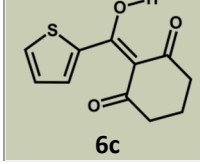
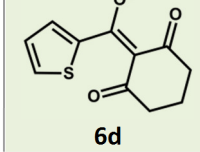
donde ΔG_{elec} es el componente electrostático. Esta contribución es importante para solutos polares y cargados debido a la polarización del solvente, el cual se modela como un medio uniforme de constante dieléctrica ϵ . ΔG_{vdw} es la interacción Van del Waals entre el soluto y el solvente; éste puede ser dividido en un término repulsivo, ΔG_{rep} , y un término atractivo, ΔG_{atr} . ΔG_{cav} es la energía libre requerida para formar la cavidad del soluto dentro del solvente.²⁴

Considerando la importancia de los puentes de hidrógeno intramoleculares en la estabilidad de los isómeros en fase gaseosa, se investigó el efecto del solvente en la estabilidad de **6**, utilizando el modelo PCM.

Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.3. En la misma, se puede observar que **6a** sigue siendo el isómero más estable y que la estabilidad relativa es similar tanto en cloroformo como en agua, sólo que la diferencia aumenta en este último.

Los dipolos de las formas *endo* y *exo* calculados con HF/6-31+G** son 3,9762 y 2,0580 Debyes para **6a** y **6c**, mientras que los isómeros **6b** y **6d** poseen un momento dipolar de 2,8805 y 1,0686 Debyes, respectivamente. Estos datos permiten inferir que es probable que la proporción de la forma *endo* se aumente en agua. Esto se puede entender fácilmente debido a que el agua tiene una mayor polaridad que el cloroformo, lo cual favorece a la estabilidad del tautómero *endo* (con mayor momento dipolar).

Tabla 3.3. Energías relativas de los tautómeros más estables en fase gaseosa y en solución, y sus respectivos momentos dipolares (μ).

| Entr. | Tautómero | Energía (kcal/mol) | | | Momento dipolar (μ) |
|-------|---|--------------------|---|---------------------------------------|---------------------------|
| | | HF 6-31+G** | HF 6-31+G** CHCl ₃ (SPE) ² | HF 6-31+G** H ₂ O (SPE) | |
| 1 |  6a | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 3,9762 |
| 2 |  6b | 1,68 | 1,22 | 1,09 | 2,8805 |
| 3 |  6c | 2,82 | 3,72 | 4,40 | 2,0580 |
| 4 |  6d | 3,82 | 4,73 | 5,45 | 1,0686 |

3.3.3 ENTALPÍAS Y ENERGÍAS LIBRES DE GIBBS DE LOS ISÓMEROS MÁS ESTABLES EN FASE GASEOSA Y EN SOLUCIÓN

La energía que se obtiene en el proceso de minimización respecto de los parámetros geométricos surge de la ecuación de Schrödinger electrónica y, por lo tanto, es una energía electrónica. Normalmente, los datos experimentales con los que se pueden comparar corresponden a valores termodinámicos o cinéticos.

La metodología más simple para obtener entalpías, entropías o energías de Gibbs es corregir el valor de la energía electrónica, introduciendo las energías debido al movimiento de los núcleos.

² SPE (*Single-point energy*): Energía calculada de una molécula sin optimización del solvente.

$$E_{corr} = E_0 + E_{vib} + E_{rot} + E_{trans} \quad \text{Ec. 3.2}$$

donde E_0 es la energía electrónica más la corrección de punto cero (*Zero-Point Energy*, ZPE).

Es importante decir que todas las magnitudes termodinámicas son dependientes de la temperatura y, por lo tanto, ésta debe especificarse. A 0 K, todas las correcciones de la entropía y de la entalpía son cero, excepto el término ZPE que corresponde a la energía vibracional de la molécula.

Los valores termodinámicos se calculan con las siguientes ecuaciones:

$$\Delta H = E_{corr} + RT \quad \text{Ec. 3.3}$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ec. 3.4}$$

y se pueden obtener directamente del cálculo de la constante de fuerza de una molécula.

3.3.3.1 CONSTANTE DE EQUILIBRIO

El cálculo de la variación de la energía libre de Gibbs (ΔG°) permite obtener de forma inmediata la constante de equilibrio para una dada reacción, a través de:

$$K_{eq} = e^{-\Delta G^\circ/RT} \quad \text{Ec. 3.5}$$

a 25 °C y 1 atm.

Al resolver la ecuación $\Delta G_{endo-exo} = \Delta G_{exo} - \Delta G_{endo}$ para los dos pares de enoles tautómeros, se obtiene:

$$\Delta G_{endo-exo} \text{ 6a} = 2,22 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta G_{endo-exo} \text{ 6b} = 1,85 \text{ kcal/mol}$$

por lo tanto:

$$K_{6a-6c} = 2,395 \cdot 10^{-2}$$

$$K_{6b-6d} = 4,398 \cdot 10^{-2}$$

lo cual implica que la población del isómero mayoritario esperado a 25 °C en fase gaseosa es:

$$1 = \chi_{endo} + \chi_{exo} \quad \text{Ec. 3.6}$$

$$K_{eq} = \frac{[exo]}{[endo]} = \frac{[exo]}{[1-exo]} \quad \text{Ec. 3.7}$$

$$[exo] = \frac{K_{eq}}{1+K_{eq}} \quad \text{Ec. 3.8}$$

entonces,

$$\chi_{6a\ endo} = 0,977$$

$$\chi_{6b\ endo} = 0,958$$

por lo que se esperaría obtener experimentalmente el isómero endocíclico con un alto exceso, en una relación 98:2 (**6a:6c**) y 96:4 (**6b:6d**) para los tautómeros endocíclico-exocíclico, respectivamente .

3.3.3.2 ACTIVIDAD INHIBITORIA

La actividad biológica de una molécula generalmente depende solamente de un tautómero o de una conformación en particular, entre todas las posibles de menor energía.²⁵ La búsqueda para esta conformación bioactiva (para una serie de compuestos) es uno de los mayores objetivos de la química medicinal. Sólo esta especie puede unirse al ambiente macromolecular específico en el sitio activo de la proteína del receptor. Es ampliamente aceptado que esta conformación no es necesariamente la más estable; sin embargo, no puede ser muy alta en energía ya que estaría excluida de la población de conformeros en solución. De este modo, la identificación de conformaciones de baja energía es una parte importante en el estudio de las correlaciones entre la estructura y la actividad biológica de una molécula.

Como se describió en la Sección 3.1.3, la actividad biológica de las ciclohexanodionas se correlaciona con la diferencia de energía libre de Gibbs entre los enoles endocíclico y exocíclico ($\Delta G_{endo-exo}$).

El ΔG en solución se puede calcular de distintas formas, siendo una de las más comunes y aplicada en este trabajo, la que se obtiene de:

$$E_{corr(soln)} = E_e(soln) + (ZPE + E_{vib} + E_{rot} + E_{trans})_{gas} \quad \text{Ec. 3.9}$$

$$\Delta H_{soln} = E_{corr(soln)} + RT \quad \text{Ec. 3.10}$$

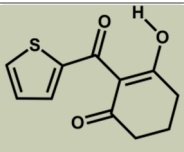
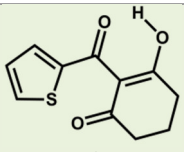
$$\Delta G_{soln} = \Delta H_{soln} - T\Delta S_{gas} \quad \text{Ec. 3.11}$$

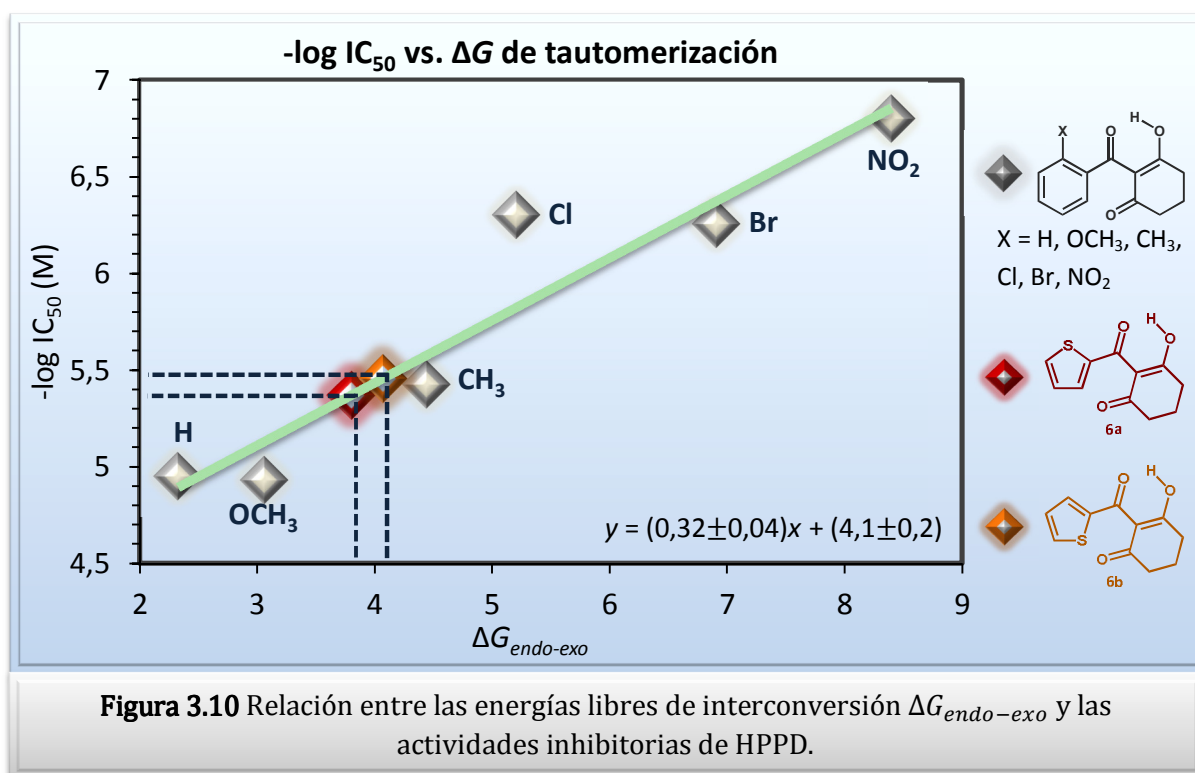
De esta manera, luego de la optimización, se determinaron las diferencias de energía libre de Gibbs entre el enol endocíclico y el enol exocíclico en solución acuosa (Tabla 3.4).

$$\Delta G_{endo-exo} = \Delta G_{soln\ exo}^{\circ} - \Delta G_{soln\ endo}^{\circ} \quad \text{Ec. 3.12}$$

Se compararon los resultados obtenidos con los datos encontrados en bibliografía (Sección 3.1.3).¹⁵ Por extrapolación de la curva de referencia (Figura 3.4) obtenida de la misma manera que se realizaron los cálculos, se pudo determinar que los tautómeros **6a** y **6b** tendrían una actividad comparable a los compuestos menos reactivos del estudio previo (Figura 3.10).

Tabla 3.4. Energías libres de interconversión $\Delta G_{endo-exo}$ y actividades inhibitorias de HPPD.

| Entr. | Tautómero | $\Delta G_{endo-exo}$ HF/6-31+G** H ₂ O (SPE) (kcal/mol) | -log IC ₅₀ estimado (M) |
|-------|---|---|--|
| 1 |  6a | 3,80 | 5,49 |
| 2 |  6b | 4,07 | 5,42 |



Si bien estos resultados son poco favorables, se intentó determinar la actividad inhibitoria experimental, pero se desistió debido a la gran dificultad encontrada para la determinación de ésta bajo las mismas condiciones de bibliografía.

3.3.4 ESTUDIO DE LAS SUPERFICIES POTENCIALES

La forma en que la energía de un sistema molecular varía al modificar su estructura para un estado electrónico determinado, viene especificada por su superficie de energía potencial (SEP). Una molécula formada por N átomos, después de aplicar la aproximación de Born-Oppenheimer, posee $3N-6$ grados de libertad, o $3N-5$ en el caso de una molécula lineal. Las otras seis (o cinco) coordenadas del conjunto original de $3N$ coordenadas cartesianas representan el movimiento de traslación del centro de masas del sistema y la rotación alrededor de los ejes espaciales. La energía electrónica de la molécula en función de las coordenadas independientes del sistema da lugar a una hipersuperficie (superficie de $3N-6$ (o 5) dimensiones). De este modo, una superficie de energía potencial constituye una representación matemática que relaciona la estructura molecular con la energía resultante y, ya que puede ser visualizada, proporciona un método especialmente útil para el tratamiento de muchos problemas de interés químico.

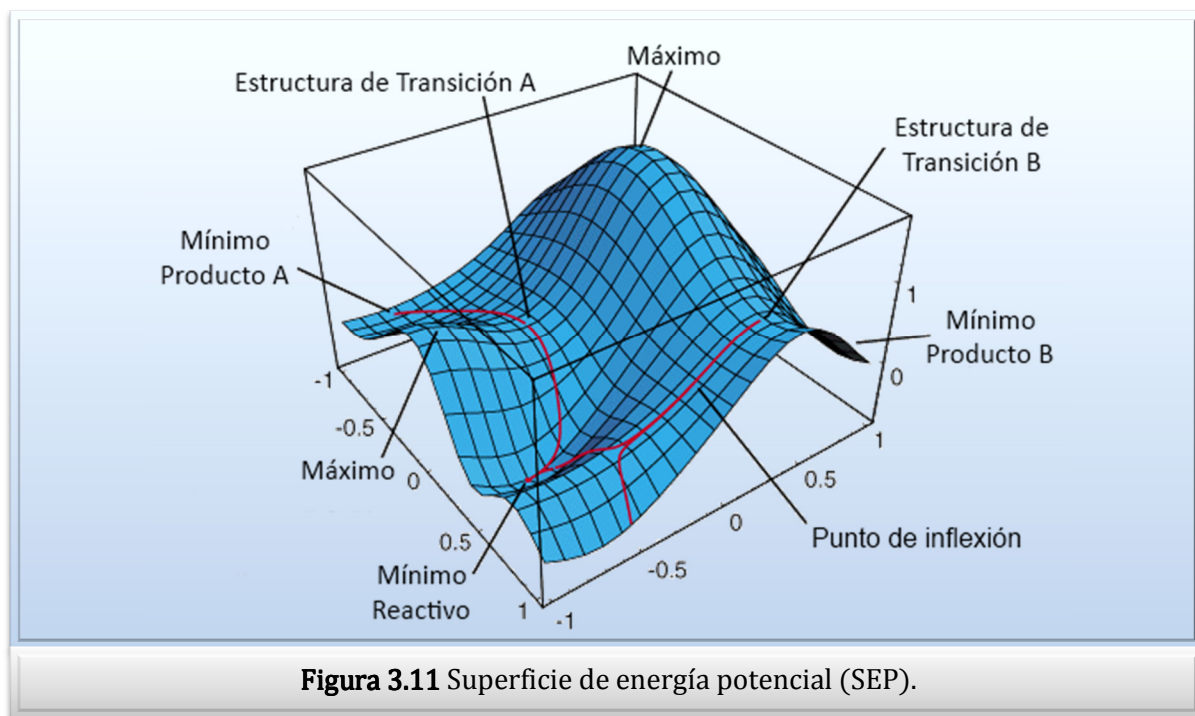
El análisis de una SEP sirve, entre otras cosas, para encontrar los puntos de mínima energía, los de máxima energía (correspondientes a los estados de transición) y para construir caminos de reacción a través de la variación de un parámetro tomado como coordenada de modificación (Figura 3.11).

Las conformaciones más estables corresponden a mínimos locales en la superficie de energía.

Normalmente se representa la variación de la energía en función de las coordenadas más representativas, dando origen a superficies de 2 o 3 dimensiones.

Los puntos estacionarios de la SEP, que incluyen máximos y mínimos, se caracterizan por el cálculo de la constante de fuerza, que representa la derivada segunda de la energía electrónica respecto de los parámetros geométricos de una molécula.²⁶ Los puntos de mínima energía se caracterizan por tener todos los valores de la derivada positivos. En un mínimo, cualquier alteración de la geometría incrementa la energía, mientras que en un punto de ensilladura, el desplazamiento a lo largo de una vibración normal disminuye la energía (y por lo tanto la vibración tiene una frecuencia negativa), pero todos los otros desplazamientos resultan en un

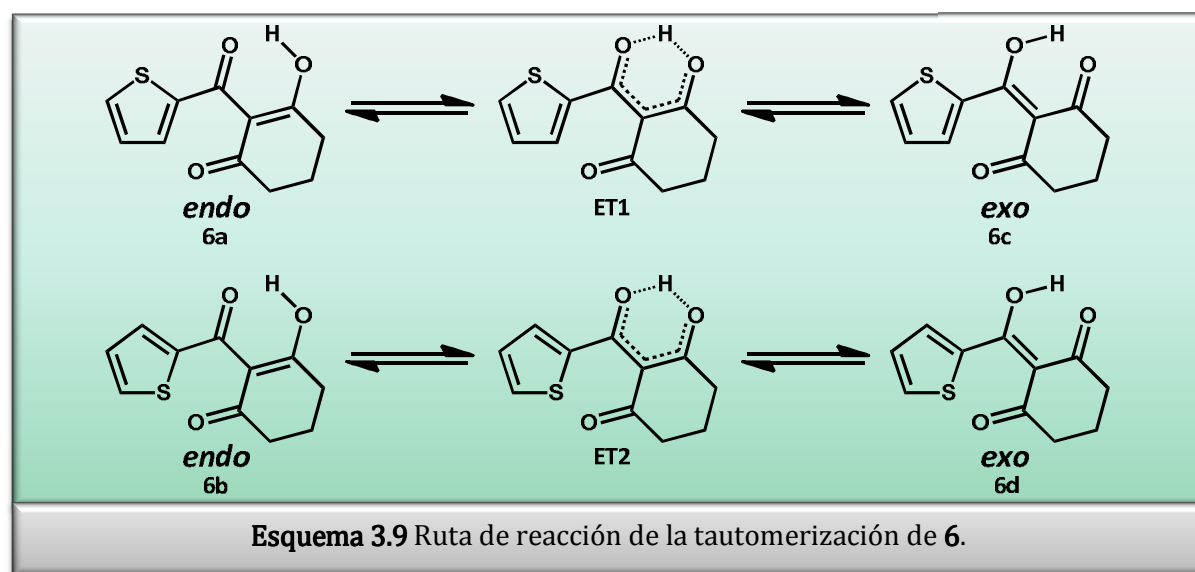
incremento de energía. Los puntos no estacionarios (estructuras que no son mínimos ni estados de transición) tienen más de un autovalor negativo.²⁷



Para el sistema en estudio, las coordenadas más representativas corresponden a la distancia O-H y a la rotación del grupo tienilo.

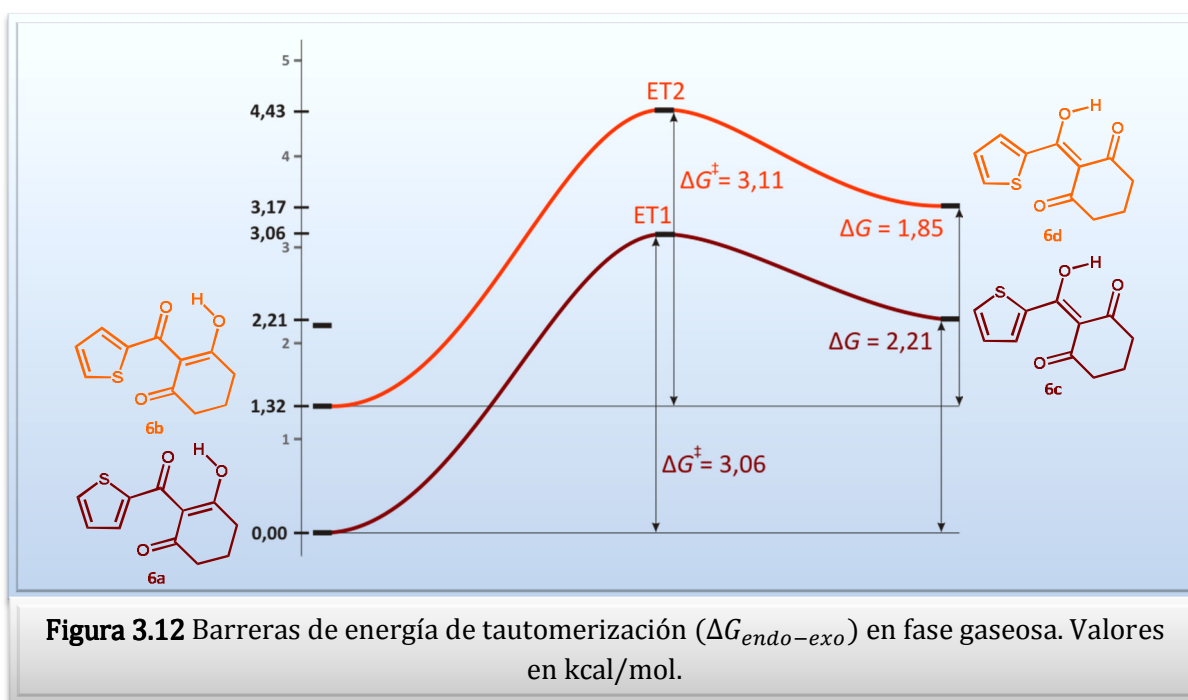
3.3.4.1 BARRERAS DE ENERGÍA DEL TAUTOMERISMO

La reacción tautomérica propuesta entre las formas enol endocíclico y enol exocíclico de **6** es la que se muestra en el Esquema 3.9.



En la Figura 3.12 se puede observar claramente que los tautómeros con el doble enlace endocíclico son los más estables en fase gaseosa y, además, que ambos procesos son endergónicos, es decir, poseen una energía libre de interconversión positiva.

Los cálculos de frecuencia de los estados de transición, realizados con HF/6-31+G**, presentaron sólo una frecuencia imaginaria a $-1446,35\text{ cm}^{-1}$ (**ET1**) y $-1449,27\text{ cm}^{-1}$ (**ET2**), respectivamente; por lo tanto, se corrobora que ambos son estados de transición. La diferencia de energía libre entre el tautómero *endo* y el estado de transición, es decir, la barrera de energía de tautomerización entre las formas *endo* y *exo* o la energía de activación de la reacción de tautomerización (ΔG^\ddagger) es $3,06\text{ kcal/mol}$ (**6a** \rightleftharpoons **6c**) y $3,11\text{ kcal/mol}$ (**6b** \rightleftharpoons **6d**) (Figura 3.12) respectivamente. Estos resultados muestran que, en fase gaseosa, las velocidades de tautomerización son similares para ambos isómeros **6a** y **6b**.



De acuerdo a estos cálculos, el momento dipolar de los estados de transición es $2,3830$ Debyes (**ET1**) y $1,5250$ Debyes (**ET2**); en ambos casos, los valores son más pequeños que sus respectivas formas *endo* ($3,9762$ Debyes (**6a**), $2,8805$ Debyes (**6b**)). Por lo tanto, el valor de la barrera de energía de tautomerización se incrementará si se considera el efecto de un solvente polar.

3.3.4.2 BARRERAS DE ENERGÍA DE LA ROTACIÓN

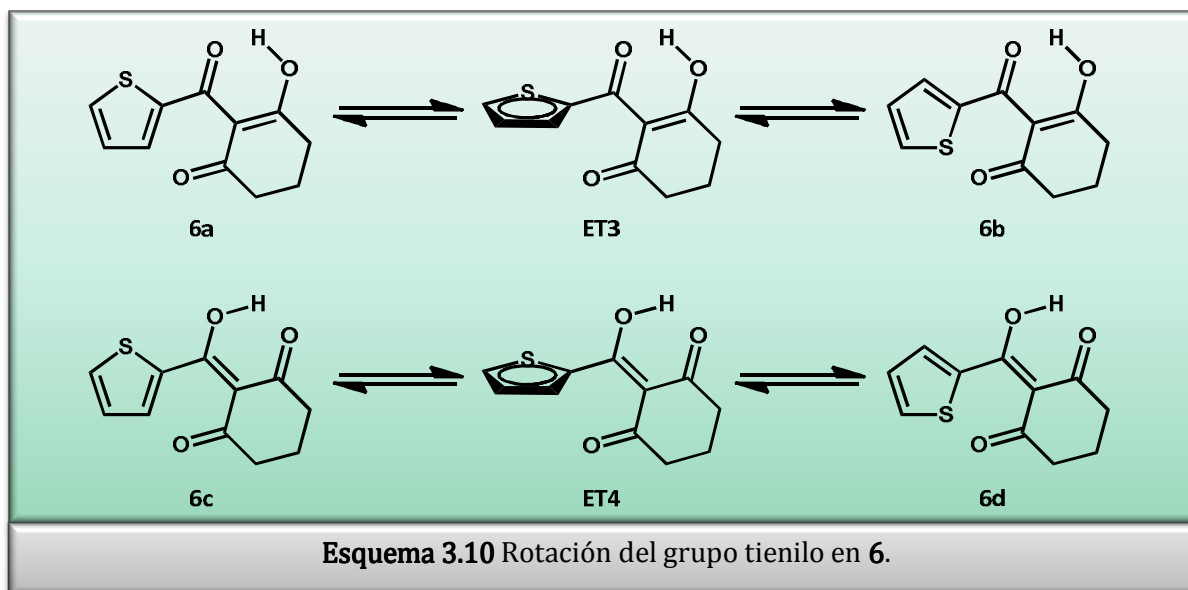
Las conformaciones diferentes que corresponden a mínimos de energía se llaman isómeros conformacionales o confórmeros. Puesto que los isómeros conformacionales se diferencian entre sí solamente por la orientación espacial de sus átomos, también son estereoisómeros y, como tales, los pares de confórmeros pueden ser o no imágenes especulares entre sí.

Las moléculas no son rígidas; a temperatura ambiente, la energía de movimiento es lo suficientemente grande como para permitir a los átomos moverse permanentemente. Esto significa que las posiciones absolutas de los átomos en una molécula y de la molécula en sí, no están fijas, y que la localización relativa de los sustituyentes puede variar con el curso del tiempo. Por lo tanto, los compuestos con uno o más enlaces simples existen en cada momento como distintos rotámeros o confórmeros. La composición cuantitativa y cualitativa de esta mezcla cambia permanentemente. Por consiguiente, sólo los confórmeros de más baja energía son los más probables.

Una transformación de una conformación a otra está relacionada con cambios en los ángulos de torsión alrededor de enlaces simples, mientras que se producen sólo cambios menores en longitudes de enlace y ángulo.

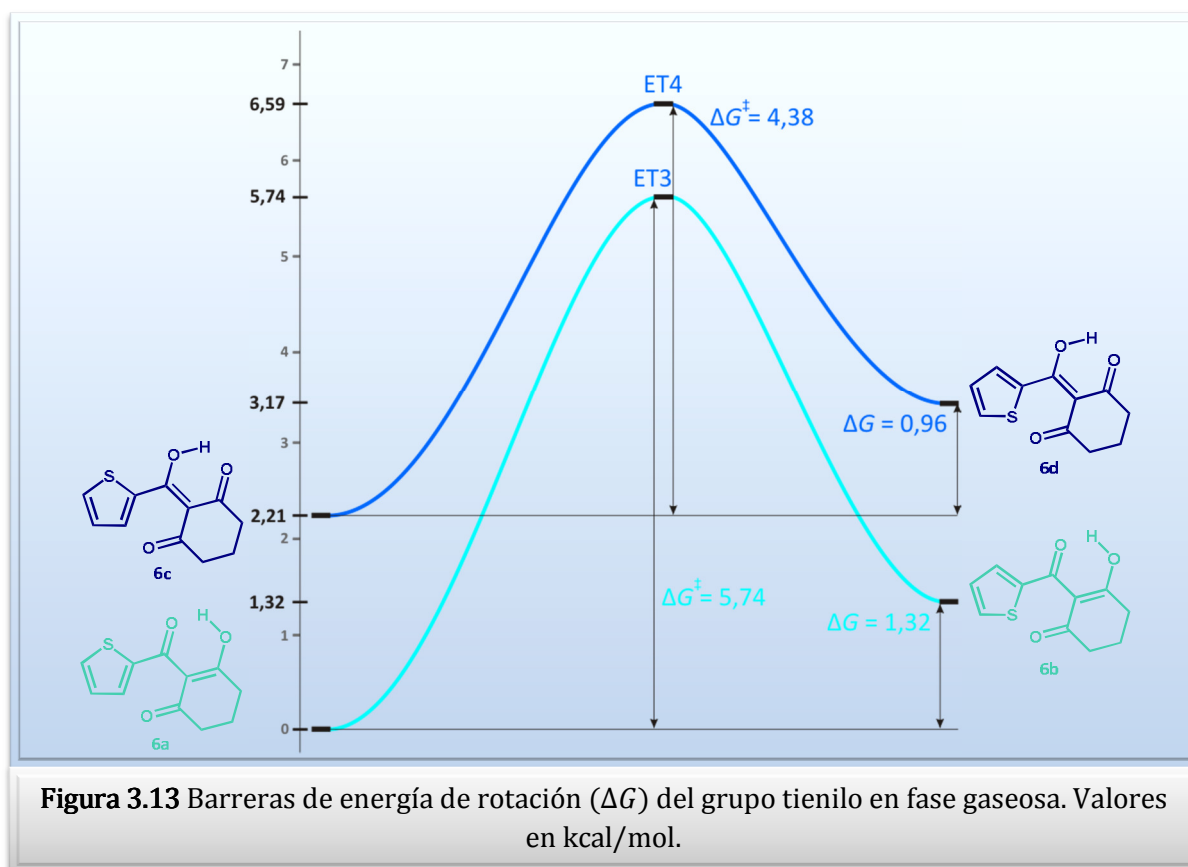
El análisis de la rotación del grupo tienilo para las formas enol endocíclico y enol exocíclico es el que se muestra en el Esquema 3.10, donde los tautómeros **6a** y **6c** se transforman en sus respectivos rotámeros **6b** y **6d**. Durante el estudio de esta coordenada de reacción, se pudieron encontrar dos máximos de energía, los cuales corresponden a estados de transición. Los cálculos de frecuencia (HF/6-31+G**) presentaron sólo una frecuencia imaginaria a $-43,39 \text{ cm}^{-1}$ (**ET3**) y $-33,55 \text{ cm}^{-1}$ (**ET4**). El momento dipolar de los estados de transición es 3,8096 Debyes (**ET3**) y 2,4169 Debyes (**ET4**).

Los valores de energía de activación (ΔG^\ddagger) para estos procesos son 5,74 kcal/mol (**6a** \rightleftharpoons **6b**) y 4,38 kcal/mol (**6c** \rightleftharpoons **6d**) respectivamente (Figura 3.13). De esta manera, se puede decir que la rotación de más baja energía en fase gaseosa es la correspondiente al tautómero *exo*.



Las Figuras 3.12 y 3.13 están graficadas a escala; en consecuencia, se puede observar a simple vista que las energías necesarias para la rotación del grupo tienilo son más altas que para la tautomerización *endo-exo*.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que es más factible que se produzca la tautomerización *endo-exo* antes que la rotación del grupo tienilo en fase gaseosa. Sin embargo, las energías involucradas en ambos procesos son pequeñas.

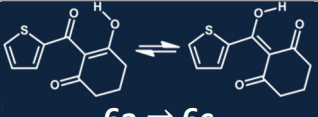
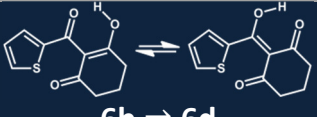
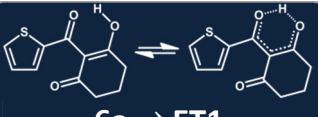
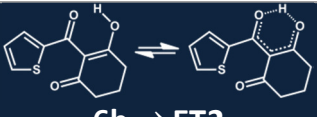


3.3.4.3 EFECTO DEL SOLVENTE EN LAS BARRERAS DE ENERGÍA

Se realizaron los cálculos con distintos solventes para determinar la influencia de los mismos en las barreras de tautomerización y rotación.

En la Tabla 3.5 se presentan los valores correspondientes de tautomerización en distintos solventes. Las energías libres de Gibbs se calcularon al igual que en la Sección 3.3.3.1.

Tabla 3.5. Energías libres de interconversión ($\Delta G_{endo-exo}$) y energías de activación de tautomerización ($\Delta G_{endo-exo}^\ddagger$) en distintos solventes. Los valores están dados en kcal/mol.

| | Método y base | Solvente (SPE) |  6a \rightleftharpoons 6c |  6b \rightleftharpoons 6d |
|--------------------------------|-------------------|-------------------|---|--|
| $\Delta G_{endo-exo}$ | HF 6-31+G** | CHCl ₃ | 3,12 | 3,21 |
| | B3LYP 6-31+G** | CHCl ₃ | -0,12 | 0,00 |
| | HF 6-31+G** | H ₂ O | 3,80 | 4,07 |
| | B3LYP 6-31+G** | H ₂ O | 0,22 | 0,07 |
| | Método y base | Solvente (SPE) |  6a \rightleftharpoons ET1 |  6b \rightleftharpoons ET2 |
| $\Delta G_{endo-exo}^\ddagger$ | HF 6-31+G** | CHCl ₃ | 4,18 | 4,39 |
| | B3LYP 6-31+G** | CHCl ₃ | -1,13 | -1,05 |
| | HF 6-31+G** | H ₂ O | 5,04 | 5,26 |
| | B3LYP 6-31+G** | H ₂ O | -0,84 | -0,95 |

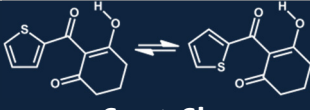
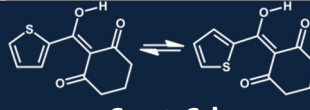
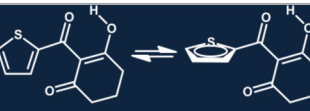
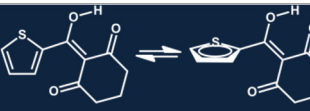
Al utilizar el método DFT con el funcional B3LYP, los procesos de tautomerismo no presentan energías de activación en los solventes utilizados. Sin embargo, según los cálculos HF, las energías libres de interconversión $\Delta G_{endo-exo}$ se incrementan considerablemente respecto de fase gaseosa, y se observa que el $\Delta G_{endo-exo}$ de **6b** \rightleftharpoons **6d**

es levemente mayor que el correspondiente a $6a \rightleftharpoons 6c$ (Tabla 3.5). Este comportamiento es inverso al de fase gaseosa.

Si se observan los ΔG^\ddagger , éstos se incrementan en solución, lo cual está de acuerdo a lo esperado, debido a los menores momentos dipolares de los estados de transición.

En la Tabla 3.6 se presentan los valores correspondientes a la rotación en distintos solventes.

Tabla 3.6. Energías libres de Gibbs (ΔG_{rot}) y energías de activación de rotación (ΔG_{rot}^\ddagger) en distintos solventes. Los valores están dados en kcal/mol.

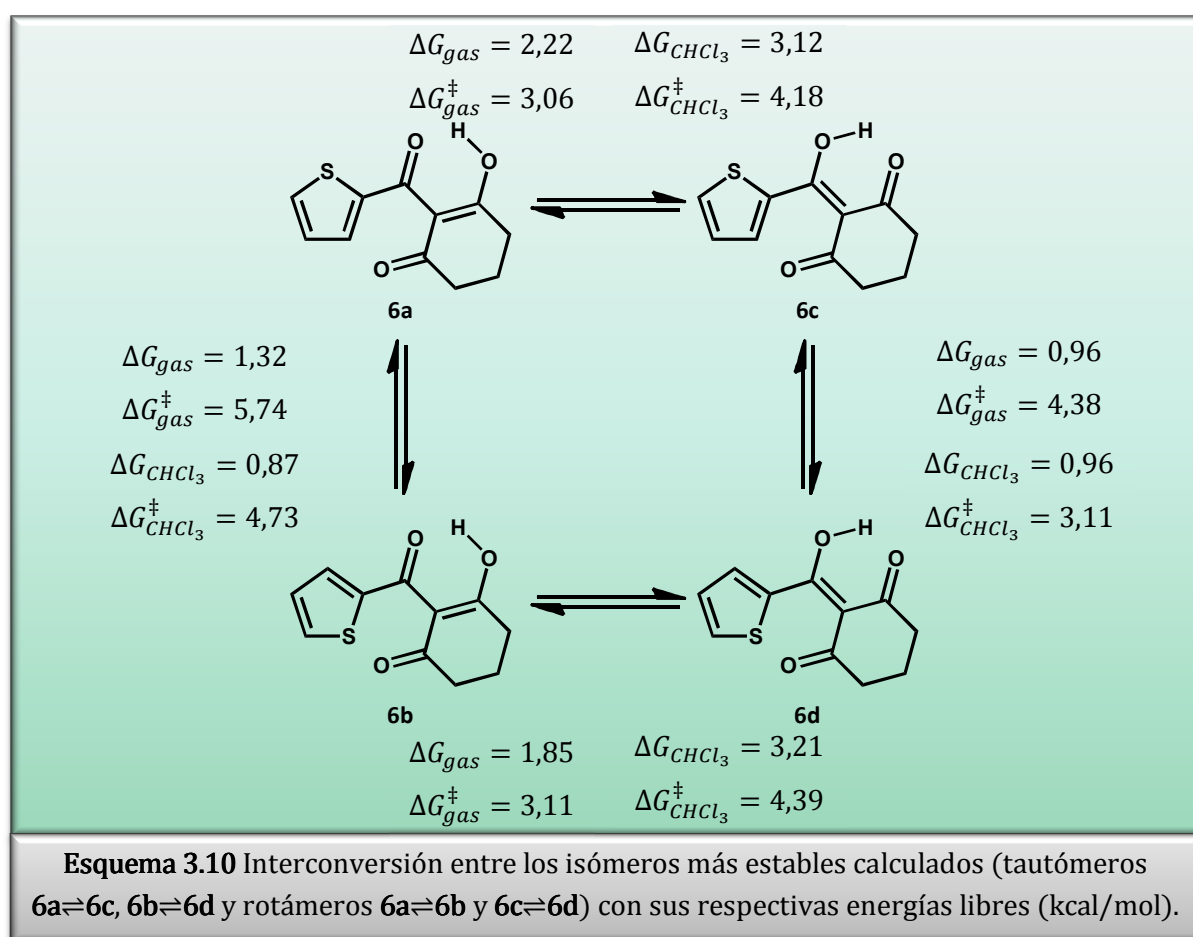
| | Método y base | Solvente (SPE) |  $6a \rightleftharpoons 6b$ |  $6c \rightleftharpoons 6d$ |
|---------------------------|-------------------|-------------------|--|--|
| ΔG_{rot} | HF 6-31+G** | CHCl ₃ | 0,87 | 0,96 |
| | B3LYP 6-31+G** | CHCl ₃ | 0,52 | 0,63 |
| | HF 6-31+G** | H ₂ O | 0,73 | 1,00 |
| | B3LYP 6-31+G** | H ₂ O | 0,65 | 0,50 |
| | Método y base | Solvente (SPE) |  $6a \rightleftharpoons ET3$ |  $6c \rightleftharpoons ET4$ |
| ΔG_{rot}^\ddagger | HF 6-31+G** | CHCl ₃ | 4,73 | 3,11 |
| | B3LYP 6-31+G** | CHCl ₃ | 5,57 | 6,01 |
| | HF 6-31+G** | H ₂ O | 4,12 | 2,30 |
| | B3LYP 6-31+G** | H ₂ O | 4,71 | 5,05 |

De acuerdo a los resultados obtenidos, se observa que el ΔG_{rot} de $6c \rightleftharpoons 6d$ es ligeramente mayor que el de $6a \rightleftharpoons 6b$; se produce un comportamiento inverso al de fase gaseosa, aunque los valores siguen siendo bajos, en comparación al $\Delta G_{endo-exo}$, y cercanos a 1 kcal/mol. En cuanto a los ΔG_{rot}^\ddagger , éstos disminuyen en solución.

Al agregar la solvatación al sistema estudiado, los resultados difieren en los cálculos de las barreras de tautomerismo y rotación. En el caso de la rotación, ambas barreras disminuyen, mientras que en el caso del tautomerismo se incrementan. Sin embargo, en las energías libres de reacción, el efecto de solvatación es más importante en el tautomerismo que en la rotación.

Los resultados presentados en las Secciones 3.3.4.1, 3.3.4.2 y 3.3.4.3 se resumen en el Esquema 3.10, y a partir de éste se puede aseverar que:

El isómero **6a** es el más estable de todos los isómeros estudiados, entre rotámeros y tautómeros, tanto en fase gaseosa como en solución.



Termodinámicamente, la rotación es más factible que la tautomerización en fase gaseosa, en donde la rotación **6a** \rightleftharpoons **6b** posee un $\Delta G = 1,32$ kcal/mol en comparación con el $\Delta G_{endo-exo} = 2,22$ kcal/mol de la tautomerización **6a** \rightleftharpoons **6c**.

Cinéticamente, la tautomerización es mucho más probable que la rotación, ya que la primera posee una energía de activación de 3,06 kcal/mol, y la segunda, un $\Delta G^\ddagger = 5,74$ kcal/mol.

No obstante, los procesos de rotación y tautomerismo presentan pequeñas diferencias de energía entre ellos; por lo tanto, a temperatura ambiente se podrían llevar a cabo ambos procesos a la vez.

Los cálculos realizados en solvente (CHCl_3) presentan la misma tendencia que en fase gaseosa; sin embargo; la diferencia en energías de activación de los procesos es aún menor, $\Delta G_{endo-exo}^\ddagger = 4,18 \text{ kcal/mol}$ y $\Delta G_{rot}^\ddagger = 4,73 \text{ kcal/mol}$.

3.4 CONCLUSIONES

Se llevó a cabo el análisis conformacional de **6** mediante una búsqueda sistemática, analizándose de esta manera 56 isómeros, entre rotámeros y tautómeros. Los tautómeros trienólicos poseen una alta energía, con una energía relativa de alrededor de 50-60 kcal/mol menos estable que el monoenol de referencia (**6a**). Los tautómeros dienoles son más estables que los trienoles, con una energía relativa de 24-40 kcal/mol, mientras que las energías de las formas monoenol y tricetona son las más bajas.

Luego del análisis de todos los isómeros, se determinó que cuatro monoenoles (**6a**, **6b**, **6c** y **6d**), los cuales pueden formar enlaces de hidrógeno intramolecular, y dos tricetonas (**6e** y **6f**), tienen las más bajas energías.

El monoenol endocíclico de referencia **6a** es el más estable con cualquiera de los métodos utilizados (a excepción de AM1, que es un método muy aproximado), indicando que probablemente sea la forma tautomérica preponderante en **6**. Además, al aumentar el nivel de complejidad del cálculo, se observa una mayor estabilidad en los enoles, mientras que las tricetonas se desestabilizan.

Teniendo en cuenta los cálculos realizados para los tautómeros **6a** y **6c**, se encontró que sus proporciones relativas fueron 98:2 y para el caso de **6b** y **6d**, de 96:4. De esta forma, experimentalmente se esperaría que los tautómeros endocíclicos se encuentren en mayor proporción que los exocíclicos.

En cuanto a la actividad inhibitoria que presentan estos compuestos, se pudo determinar que **6**, representado por los tautómeros **6a** y **6c**, tendría una actividad comparable a las benzoilciclohexanodionas de referencia.¹⁵

Se determinaron las barreras de energía del tautomerismo y de la rotación. Se encontró sólo una frecuencia negativa en las energías de activación, validándose así todos los estados de transición.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, se determinó la interconversión entre los isómeros más estables calculados (tautómeros **6a-6c**, **6b-6d** y rotámeros **6a-6b** y **6c-6d**). Termodinámicamente, la rotación es más factible que la tautomerización; mientras que cinéticamente hablando, la tautomerización es más probable que la rotación.

3.5 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, 6^{ta} Ed., Nueva York, Estados Unidos, **2007**, Cap. 12.
- ² Wheland, G. W. *Química Orgánica Avanzada*, John Wiley & Sons, 2^{da} Ed., Nueva York, Estados Unidos, **1966**, Cap. 14.
- ³ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, John Wiley & Sons, 6^{ta} Ed., Nueva York, Estados Unidos, **2007**, Caps. 2 y 16.
- ⁴ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*, Wiley VCH, 2^{da} Ed., Weinheim, Alemania, **2003**, Caps. 5.15, 5.33 y 5.46.
- ⁵ **(a)** Iglesias, E. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1-24. **(b)** Kereselidze, J. A.; Zarqua, T. S.; Kikalishvili, T. J.; Churgulia, E. J.; Makaridze, M. S. *Russ. Chem. Rev.* **2002**, *71*, 993-1003. **(c)** Jios, J. L.; Duddeck, H. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 512-514. **(d)** Lu, J.; Han, B.; Yan, H. *J. Supercrit. Fluids* **1999**, *15*, 135-143. **(e)** Takasuka, M.; Saito, T.; Nakai, H. *Vib. Spectrosc.* **1996**, *13*, 65-74. **(f)** Hibbert, F.; Emsley, J. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 255-379. **(g)** Egan, W.; Gunnarsson, G.; Bull, T. E.; Forsen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4568-4572.
- ⁶ Tobita, S.; Tajima, S.; Suzuki, S.; Imamura, T.; Koyano, I. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* **1991**, *105*, 101-118.
- ⁷ Pilcher, G.; Parchment, O. G.; Hillier, I. H.; Heatley, F.; Fletcher, D.; Ribeiro da Silva, M. A. V.; Ferrão, M. L. C. C. H.; Monte, M. J. S.; Jiye, F. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 243-247.
- ⁸ Chen, Y-S.; Kuo, P-Y.; Shie, T-L.; Yang, D-Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9410-9416.
- ⁹ **(a)** Lacerda Júnior, V.; Constantino, M. G.; Da Silva, G. V. J.; Cunha Neto, A.; Tormena, C. F. *J. Mol. Struct.* **2007**, *828*, 54-58. **(b)** Yogev, A.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2162-2166. **(c)** Cyr, N.; Reeves, L. W. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 3057-3062.
- ¹⁰ Adembri, G.; Scotton, M.; Sega, A. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 246-248.
- ¹¹ Rubinov, D. B.; Rubinova, I. L.; Akhrem, A. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1047-1065.
- ¹² Chalaça, M. Z.; Figueroa-Villar, J. D. *J. Mol. Str.* **2000**, *554*, 225-231.
- ¹³ **(a)** Royles, B. J. L. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1981-2001. **(b)** Steyn, P. S.; Wessels, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *47*, 4707-4710.
- ¹⁴ Friedrichsen, W.; Traulsen, T.; Elguero, J.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**, *76*, 85-156.
- ¹⁵ Huang, M-I.; Zou, J-W.; Yang, D-Y.; Ning, B-Z.; Shang, Z-C.; Yu, Q-S. *J. Mol. Str. (THEOCHEM)* **2002**, *589-590*, 321-328.

- ¹⁶ Lindstedt, S.; Holme, E.; Lock, E. A.; Hjalmarsen, O.; Strandvik, B. *Lancet* **1992**, *340*, 813-817.
- ¹⁷ (a) Ishida, T.; Hirata, F.; Kato, S. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 3938-3945. (b) Koltsov, A. I. *J. Mol. Struct.* **1998**, *444*, 1-11. (c) Geraldès, C. F. G. C.; Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Silva, M. I. *J. Mol. Struct.* **1990**, *238*, 335-346. (d) Emsley, J. *Struct. Bonding* **1984**, *57*, 147-191. (e) Gorodetsky, M.; Luz, Z.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1183-1189.
- ¹⁸ (a) Palomar, J.; De Paz, J. L. G.; Catalan, J. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6453-6463. (b) Echeverría, G. A.; Jios, J. L.; Autino, J. C.; Punte, G. *Struct. Chem.* **2000**, *11*, 367-373. (c) Turi, L.; Dannenberg, J. J. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 5819-5824.
- ¹⁹ Szczeciński, P.; Gryff-Keller, A.; Molchanov, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4636-4641.
- ²⁰ Wu, C-S.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2222-2228.
- ²¹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, J. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**.
- ²² Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Pearson Education Ltd., 2^{da} Ed., Essex, Inglaterra, **2001**, Caps. 6 y 11.
- ²³ Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- ²⁴ Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Pearson Education Ltd., 2^{da} Ed., Essex, Inglaterra, **2001**, Cap. 11.
- ²⁵ Höltje, H. D.; Folkers, G. *Molecular Modeling: Basic Principles and Applications*, VCH Publishers Inc., Nueva York, Estados Unidos, **1997**, Cap. 2.
- ²⁶ Lipkowitz, K. B.; Boyd, D. B., *Reviews in Computational Chemistry*, VCH Publishers Inc., Nueva York, Estados Unidos, **1990**, Cap. 3.
- ²⁷ Clark, T. *A Handbook of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons Inc., Erlangen, Alemania, **1985**, Cap. 3.



Capítulo 4

Estudio del tautomerismo de
2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona
por RMN

| | |
|--|------------|
| 4.1 Introducción | 93 |
| 4.1.1 Espectroscopia de RMN dinámica | 93 |
| 4.1.2 Bases de la Resonancia Magnética Nuclear | 94 |
| 4.1.2.1 Modelo mecano-cuántico de un núcleo aislado..... | 94 |
| 4.1.2.2 Resonancia de una muestra macroscópica..... | 95 |
| 4.1.2.3 Procesos de relajación | 97 |
| 4.1.3 Intercambio de protones entre posiciones con diferentes frecuencias de Larmor..... | 99 |
| 4.1.4 Descripción cuantitativa de la RMN dinámica | 101 |
| 4.1.4.1 Temperatura de coalescencia T_C | 102 |
| 4.1.5 Constante de equilibrio | 104 |
| 4.1.6 Aplicaciones de RMN dinámica..... | 105 |
| 4.1.6.1 Tautomerismo ceto-enol – Estabilidad relativa de los tautómeros... | 105 |
| 4.1.6.2 Rotación..... | 109 |
| 4.1.6.3 Determinación de estructuras tautoméricas por RMN..... | 110 |
| 4.2 Objetivos | 112 |
| 4.3 Resultados y discusión | 112 |
| 4.3.1 Estudio de RMN a temperatura ambiente..... | 114 |
| 4.3.1.1 Estudio en diferentes solventes | 118 |
| 4.3.1.2 Cálculos de RMN | 119 |
| 4.3.2 Estudio de RMN a bajas temperaturas | 123 |
| 4.3.2.1 Determinación estructural de los tautómeros y rotámeros minoritarios presentes a baja temperatura..... | 130 |
| 4.3.2.2 Determinación de la energía libre de activación (ΔG^\ddagger) para la barrera de rotación entre 6a y 6b..... | 132 |
| 4.3.3 RMN de 3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona | 133 |
| 4.3.3.1 Cálculos computacionales de la estructura de mínima energía..... | 137 |
| 4.3.4 RMN de 2-benzoil-3-hidroxyciclohex-2-en-1-ona..... | 139 |
| 4.3.4.1 Cálculos computacionales de la estructura de mínima energía..... | 143 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| 4.4 Conclusiones | 145 |
| 4.5 Sección experimental | 147 |
| 4.6 Bibliografía | 150 |

4.1 INTRODUCCIÓN

4.1.1 ESPECTROSCOPIA DE RMN DINÁMICA

La Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha tenido un desarrollo espectacular desde sus orígenes en los años cuarenta. Su importancia se debe al creciente número de aplicaciones, que cubren campos tan amplios como las químicas orgánica e inorgánica, y más recientemente ciencias bioquímicas y biomédicas. El éxito en su utilización como herramienta para investigar estructuras moleculares y dinámicas es una consecuencia natural de un progreso continuo tanto en instrumentación como en metodología.

La espectroscopia de RMN puede ser aplicada al estudio de reacciones rápidas reversibles, debido a que la forma de las señales de los espectros es sensible a procesos de intercambio químico, cuando éstos afectan los parámetros del núcleo en cuestión. Las señales son dependientes de la temperatura en la mayoría de los casos.

La investigación de los procesos de intercambio en sistemas en equilibrio, denominada Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica (RMND), constituye una contribución muy importante y original al estudio de la química, ya que por ejemplo, en un líquido pueden existir varias especies moleculares en equilibrio rápido. Este es el caso de conformaciones ceto-enólicas y otras formas tautoméricas, sustratos acomplejados y no acomplejados, etc. Esta técnica está particularmente adaptada a la investigación de tales procesos cuando sus velocidades de intercambio son del orden de magnitud de la diferencia de frecuencia entre las resonancias de los sitios intercambiables.

En la práctica, la determinación de las vidas medias en un intervalo de $10 - 10^{-5}$ s es frecuentemente accesible y este intervalo corresponde, de hecho, a un número de isomerizaciones de gran importancia. Las energías libres de activación asociadas para estos procesos de intercambio varían entre 5 y 25 kcal/mol, y la mayoría de los estudios realizados están relacionados con dos tipos generales de procesos unimoleculares. El primer tipo involucra cambios de geometría molecular sin mayores cambios en los enlaces. Este proceso está restringido a cambios conformacionales en moléculas orgánicas, asociados con la rotación alrededor de enlaces simples, inversión de conformación de compuestos cíclicos y de configuración

de ciertos átomos trivalentes. En cuanto al segundo tipo, éste consta de una rápida reorganización de los enlaces, como sucede en un gran número de compuestos orgánicos, organometálicos e inorgánicos.¹

Las espectroscopias infrarroja y ultravioleta, en comparación, operan sustancialmente más rápido y normalmente no se observan los promedios en el tiempo de los parámetros espectrales. La explicación para esta diferencia yace en el hecho que las bandas individuales en estos espectros representan distintas energías. Así, una diferencia en números de onda de 10 cm^{-1} es equivalente a $\Delta E = 28,6\text{ cal/mol}$, mientras que una diferencia de 100 Hz a 60 MHz corresponde a un valor de sólo $1 \cdot 10^{-7}\text{ cal/mol}$.

Los procesos dinámicos son comúnmente investigados usando espectroscopia de RMN ^1H , pero también se pueden utilizar resonancias de otros núcleos, como ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P . Tales mediciones son llevadas a cabo como una extensión de los estudios de RMN ^1H , debido a que estos núcleos poseen un mayor intervalo de corrimientos químicos.²

4.1.2 BASES DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

4.1.2.1 MODELO MECANO-CUÁNTICO DE UN NÚCLEO AISLADO

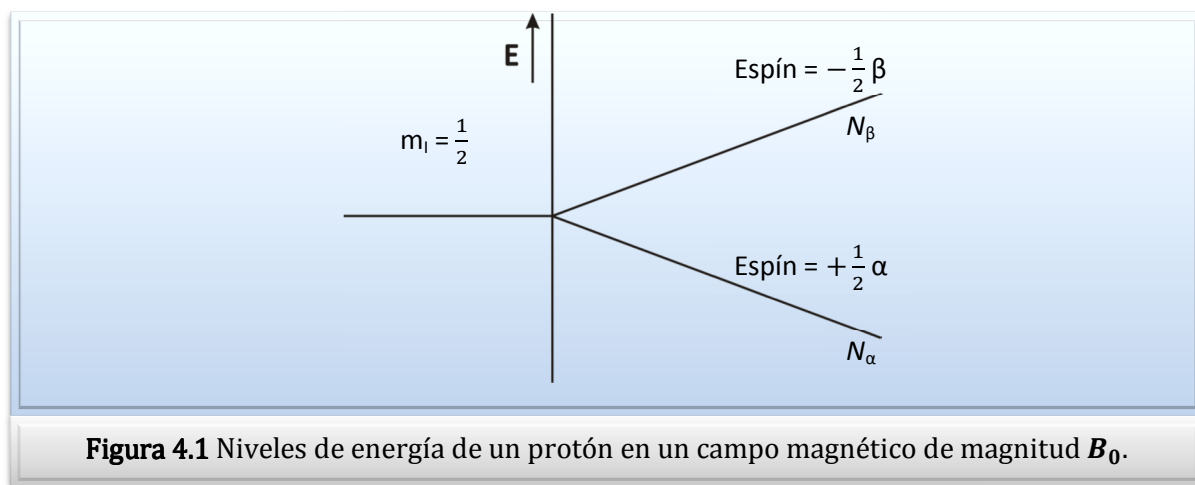
Las propiedades magnéticas de los núcleos atómicos forman la base de la Resonancia Magnética Nuclear. Todos los núcleos llevan una carga. En algunos casos, esta carga gira en torno al eje nuclear, y esta circulación de carga nuclear genera un dipolo magnético a lo largo del eje. El momento angular de esta carga giratoria puede ser descrito en términos de los números cuánticos de espín m_I ; estos números tienen valores de $0, 1/2, 1, 3/2, \dots$ ($m_I = 0$ significa que no hay espín). La magnitud intrínseca del dipolo generado es expresada en términos del momento magnético nuclear, μ . En términos mecano-cuánticos, el número de espín m_I determina el número de orientaciones que un núcleo puede asumir en un campo magnético externo uniforme de acuerdo a la fórmula $2m_I + 1$. El número de espín del protón es $1/2$.

En mecánica cuántica, un sistema atómico es descrito por funciones de onda que son soluciones de la ecuación de Schrödinger. Con este propósito, se introducen los autovalores α y β para los protones correspondientes a los estados $1/2$ y $-1/2$, respectivamente. Los estados α y β para los núcleos de espín $1/2$ tienen la misma energía, son degenerados. Sólo un campo magnético estático B_0 cambia esta degeneración como resultado de la interacción del momento magnético nuclear μ con

B_0 . Cuando la dirección de B_0 coincide con el eje z , como en la Figura 4.1, se produce una diferencia de energía para los dos estados de espín de:

$$\Delta E = (h\gamma/2\pi)B_0 \quad \text{Ec. 4.1}$$

y un leve exceso en la población de protones en el estado de menor energía ($N_\alpha > N_\beta$) de acuerdo con la distribución de Boltzmann.³



4.1.2.2 RESONANCIA DE UNA MUESTRA MACROSCÓPICA

Es posible introducir energía en el sistema en forma de radiación de radiofrecuencia (ν_1) para efectuar una transición entre los niveles de energía, en un campo magnético estacionario B_0 . La ecuación fundamental de RMN que correlaciona la radiofrecuencia aplicada ν_1 con la fuerza del campo magnético es:

$$\nu_1 = (\gamma/2\pi)B_0 \quad \text{Ec. 4.2}$$

Cuando la energía es absorbida por el protón, el sistema se encuentra en resonancia.

El problema que se presenta es cómo medir la energía así absorbida cuando los protones son excitados a un mayor estado de espín. El eje magnético del protón precesa alrededor del eje z del campo magnético estacionario B_0 (Figura 4.2).

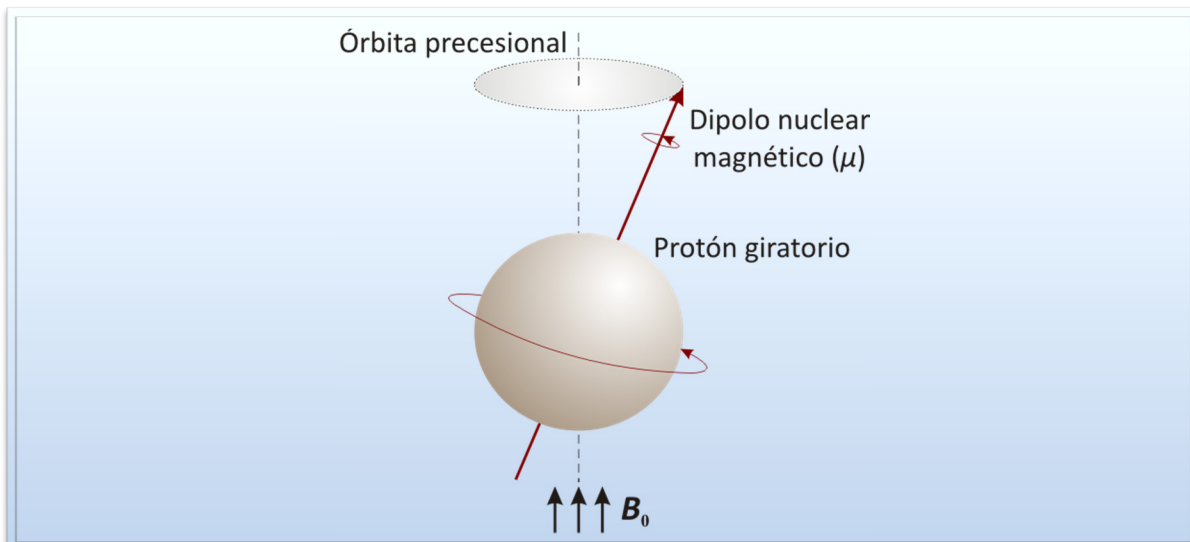


Figura 4.2 Representación clásica de un protón precesando en un campo magnético de magnitud B_0 .

Un conjunto de protones equivalentes genera una magnetización de red macroscópica M_0 a lo largo de dicho eje, pero ninguna en el plano xy (Figura 4.3).

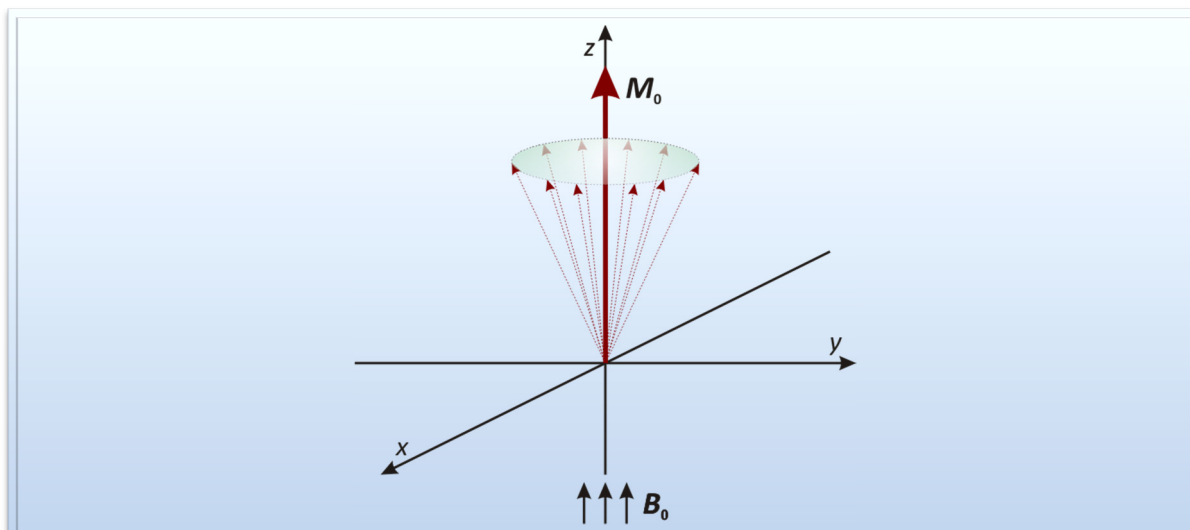


Figura 4.3 Conjunto de núcleos precesando con una magnetización macroscópica M_0 en la dirección del campo magnético estacionario B_0 .

Cuando se aplica una radiofrecuencia (ν_1) igual a la frecuencia precesional de los protones equivalentes (frecuencia de Larmor, ν_L) se obtiene un estado de resonancia magnética nuclear, entonces:

$$\nu_L = \nu_1 = (\gamma/2\pi)B_0 \quad \text{Ec. 4.3}$$

Esta ecuación se aplica a cada protón aislado.

El objetivo es inclinar la magnetización de red M_0 hacia el plano xy del sistema de referencia (cartesiano estacionario) y medir la componente resultante de magnetización en ese plano. Esto se realiza con un oscilador de radiofrecuencia convenientemente ubicado a lo largo del eje x y perpendicular al eje del campo magnético principal B_0 . Este oscilador genera un campo magnético B_1 de onda continua y oscilante. Dicho campo magnético puede ser resuelto en dos componentes, que rotan en direcciones opuestas. Una de estas componentes rota en la misma dirección que la órbita precesional de los protones; la otra componente rotacional opuesta es inefectiva. Cuando la frecuencia del oscilador ν_1 varía (*scan* de frecuencia), la frecuencia del campo magnético rotacional entra en resonancia con las frecuencias de Larmor ν_1 de los protones que precesan, lo cual induce una coherencia de fase e inclina la magnetización de red M_0 hacia el plano horizontal (Figura 4.4). La componente magnética, así generada en el plano xy , puede ser detectada por la bobina receptora montada en dicho plano. Así, la intensidad máxima de la señal se logra con un ángulo de inclinación de 90° .

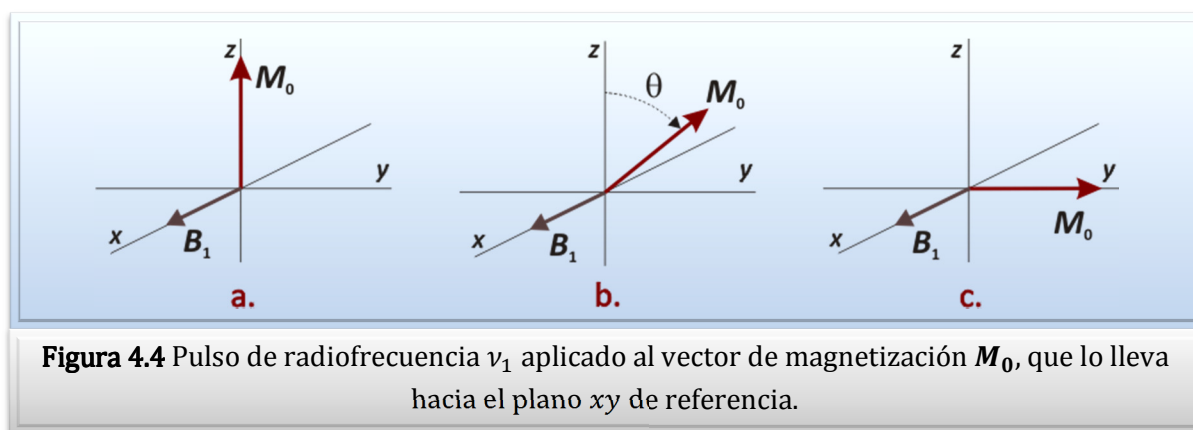


Figura 4.4 Pulso de radiofrecuencia ν_1 aplicado al vector de magnetización M_0 , que lo lleva hacia el plano xy de referencia.

4.1.2.3 PROCESOS DE RELAJACIÓN

Existen dos procesos de relajación. El proceso de relajación longitudinal o de espín-red, designado por el tiempo T_1 , involucra una transferencia de energía desde los protones excitados a los protones que los rodean, los cuales decaen luego con sus frecuencias respectivas. La Figura 4.5 muestra la pérdida del componente xy por el proceso T_1 cuando la magnetización de red vuelve al eje z en una espiral decreciente.

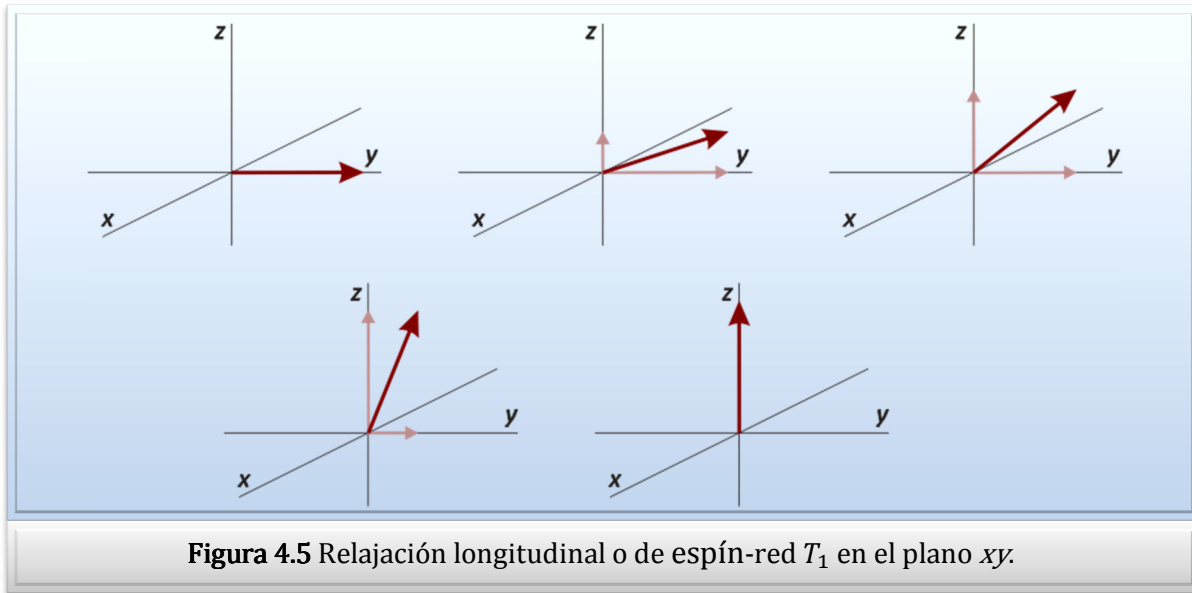


Figura 4.5 Relajación longitudinal o de espín-red T_1 en el plano xy .

El proceso de relajación espín-espín o transversal, caracterizado por el tiempo T_2 , involucra una transferencia de energía entre los protones que precesan, lo cual resulta en un desfasaje (apertura en abanico), ensanchamiento de línea, y pérdida de señal (Figura 4.6). La designación T_2^* es utilizada para denotar el tiempo de todos los factores que contribuyen a la pérdida de la señal transversal. Este término incluye a T_2 y al efecto de la inhomogeneidad del campo, que usualmente es el dominante.^{3,4}

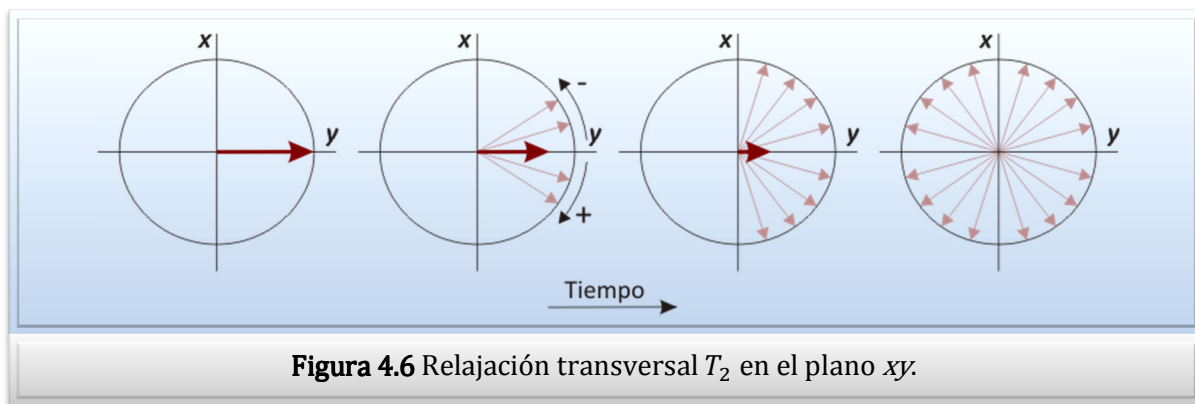


Figura 4.6 Relajación transversal T_2 en el plano xy .

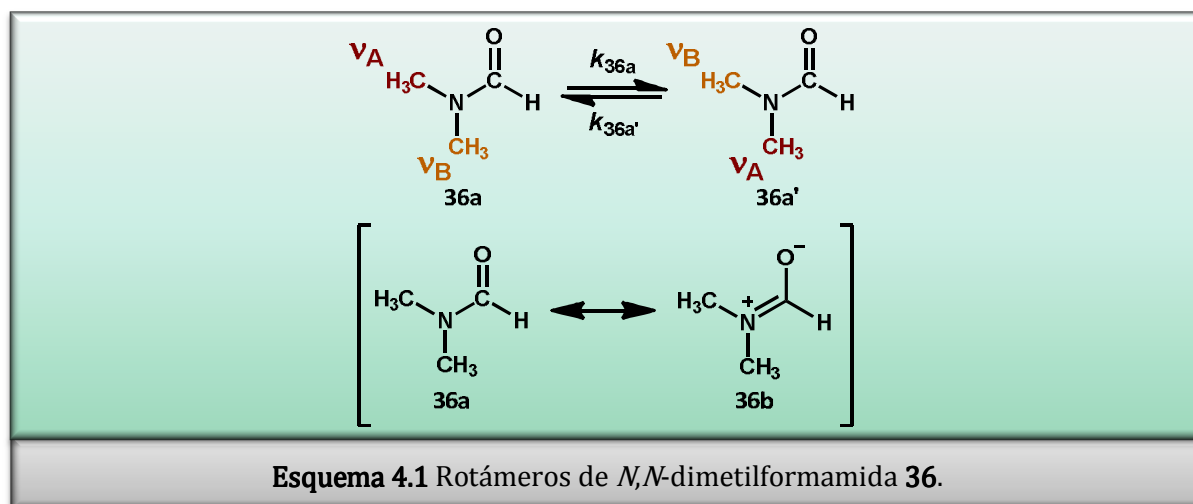
En conclusión, se puede decir que la relajación T_1 está íntimamente involucrada con la intensidad de la señal, mientras que T_2 está involucrada con el ancho del pico, en concordancia con el principio de incertidumbre de Heisenberg, que afirma que:

$$\Delta\nu\Delta t \geq 1 \tag{Ec. 4.4}$$

4.1.3 INTERCAMBIO DE PROTONES ENTRE POSICIONES CON DIFERENTES FRECUENCIAS DE LARMOR

Cuando dos núcleos se intercambian entre dos posiciones A y B con diferentes valores de apantallamiento, este efecto se puede observar por espectroscopia de RMN.

Un ejemplo clásico es la *N,N*-dimetilformamida **36** (Esquema 4.1). En la conformación planar de menor energía **36a**, la rotación interna alrededor del enlace N–CO lleva a un intercambio intramolecular de los grupos metilo **36a** \rightleftharpoons **36a'**. Los protones de los grupos metilo se encuentran en diferentes ambientes químicos y, por lo tanto, tienen diferentes frecuencias de resonancia, ν_A y ν_B . Sin embargo, debido a la elevada barrera de rotación (alrededor de 21 kcal/mol) causada por la contribución del híbrido de resonancia **36b**, la frecuencia de intercambio a temperatura ambiente es baja. El tiempo de residencia de los grupos metilo en las posiciones *cis* o *trans* al grupo carbonilo es entonces relativamente largo y, consecuentemente, el espectro de ^1H presenta dos resonancias de igual intensidad (Figura 4.7).



Cuando se aumenta la temperatura, la barrera de rotación se sobrepasa, y si la velocidad a la cual los dos grupos metilo intercambian lugares es lo suficientemente rápida, éstos no pueden ser distinguidos por esta técnica. Las señales coalescen (Figura 4.7) en una sola señal que es observada en el espectro, a una frecuencia promedio $\bar{\nu}$:

$$\bar{\nu} = \frac{\nu_A + \nu_B}{2} \quad \text{Ec. 4.5}$$

Este tipo de proceso se denomina intercambio químico, aunque como en este caso, el equilibrio dinámico no involucre ruptura o creación de enlaces.⁵

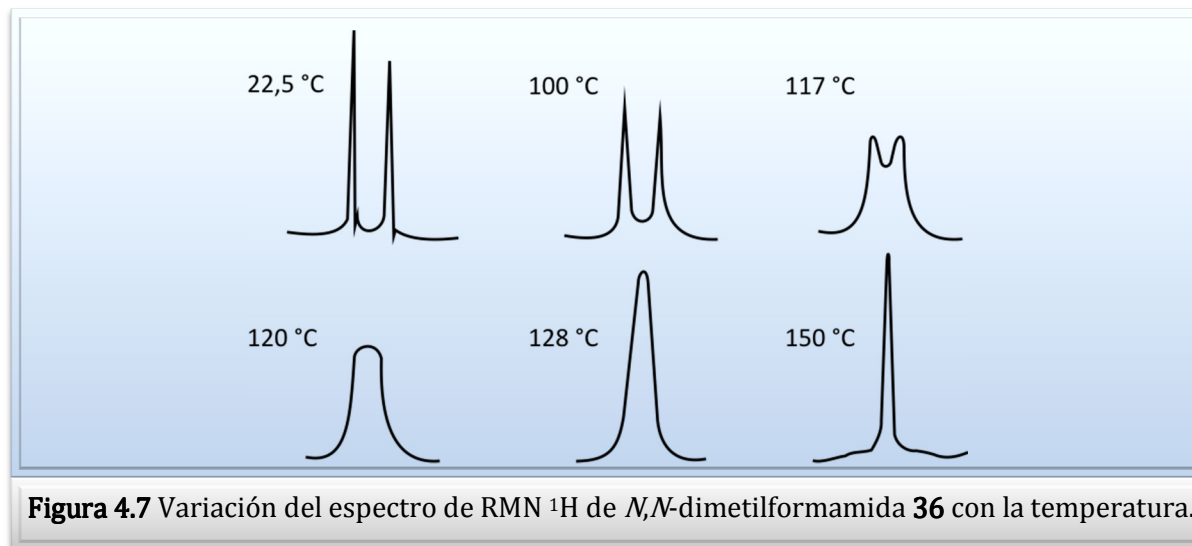


Figura 4.7 Variación del espectro de RMN ^1H de *N,N*-dimetilformamida **36** con la temperatura.

A temperaturas superiores a 120 °C, las señales coalescen en una sola línea angosta. A partir de este comportamiento dependiente de la temperatura, se puede concluir que los dos grupos metilo se encuentran apantallados de forma diferente a temperatura ambiente, mientras que a mayores temperaturas, éstos se vuelven equivalentes.

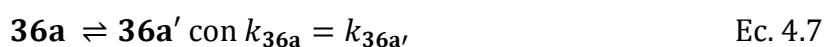
La causa de este efecto es la muy pequeña diferencia de energía que existe entre los sitios magnéticos con distintas frecuencias de Larmor. A fin de medir estas pequeñas diferencias, el tiempo de vida (τ) del núcleo en cada sitio debe ser lo suficientemente largo. El límite más bajo para τ está dado por:

$$\tau\delta\nu \cong \frac{1}{2}\pi \quad \text{Ec. 4.6}$$

donde $\delta\nu = \Delta E/h$ es la diferencia de las frecuencias involucradas $\nu_A - \nu_B$. Si τ es muy pequeño, se observa un espectro con señales promedio.

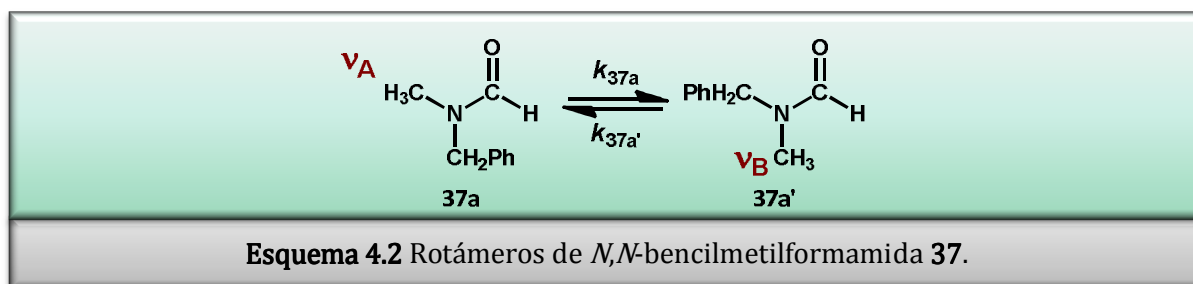
En el caso de **36**, al incrementar la temperatura, se aumenta la frecuencia de la rotación interna, causando que el tiempo de vida de los protones de los metilos en las diferentes frecuencias de Larmor disminuya, y como consecuencia, las señales coalezcan en una sola.

El proceso dinámico ejemplificado para la *N,N*-dimetilformamida **36** es el caso más simple de una *reacción reversible de primer orden*, la cual está descrita por dos constantes de velocidad:



Las constantes de velocidad k_{36a} y $k_{36a'}$ son iguales tanto para la reacción en un sentido u otro, ya que en el equilibrio, los dos rotámeros **36a** y **36a'** son iguales en energía.⁶

Si uno de los grupos metilo de **36** es reemplazado por otro sustituyente, por ejemplo, por un grupo bencilo⁶ (Esquema 4.2), los dos rotámeros no son más iguales en energía, y las constantes de velocidad para estos procesos son distintas ($k_{37a} \neq k_{37a'}$).



En el caso de una rotación lenta, uno encuentra dos señales de grupos metilo, cuyas intensidades dependen de las proporciones de **37a** y de **37a'** en la mezcla en equilibrio. Al aumentar la temperatura, se produce un intercambio posicional, y las dos señales coalescen. Sin embargo, estas señales no se encuentran más en el medio, sino en:

$$\nu = \chi_{37a}\nu_A + \chi_{37a'}\nu_B \quad \text{Ec. 4.8}$$

donde χ_{37a} y $\chi_{37a'}$ son las fracciones molares de **37a** y **37a'**. Como $\chi_{37a} + \chi_{37a'} = 1$, se obtiene:

$$\nu = \chi_{37a}\nu_A + (1 - \chi_{37a})\nu_B \quad \text{Ec. 4.9}$$

Hasta aquí, se ha considerado el intercambio entre grupos metilo cuyas resonancias de protones no están divididas en multipletes por acoplamiento espín-espín. Los procesos dinámicos rápidos no siempre originan señales singletes en los espectros, pero sí producen una simplificación de los mismos.

4.1.4 DESCRIPCIÓN CUANTITATIVA DE LA RMN DINÁMICA

Se pueden encontrar diferentes métodos que permiten extraer parámetros cinéticos de los espectros de RMN. Sin importar el método utilizado, el estudio de la velocidad de los procesos químicos normalmente involucra experimentos con temperatura variable.

Para establecer una descripción cuantitativa de la correlación entre las señales del espectro de RMN y la cinética de los procesos dinámicos, se debe encontrar una relación entre el tiempo de vida de los protones en las posiciones A y B y la señal de RMN. Esto es posible gracias a las ecuaciones de Bloch,^a las cuales son un conjunto de ecuaciones que sirven para calcular la magnetización nuclear $\mathbf{M} = (M_x, M_y, M_z)$ y describen la forma de la señal de resonancia como una función de frecuencia, ν , y el tiempo de relajación transversal, T_2 .

En un proceso dinámico que causa un cambio en la frecuencia de Larmor $\nu_A \rightleftharpoons \nu_B$, las ecuaciones de Bloch deben ser modificadas (en su forma usual, permiten el cálculo de las señales de RMN a ν_A o ν_B). Además de los efectos de relajación, los cambios dependientes del tiempo de la magnetización en cada sitio son causados por el equilibrio químico:



A partir de la dependencia con la temperatura, se pueden obtener constantes de velocidad y parámetros de activación. La espectroscopia de RMND hace posible el estudio de reacciones que son muy lentas para los métodos espectroscópicos ópticos, pero muy rápidas para la investigación por métodos químicos clásicos, por ejemplo, reacciones con constantes de velocidad en el intervalo de 10^{-1} a 10^3 s^{-1} .

4.1.4.1 TEMPERATURA DE COALESCENCIA T_c

Para interpretar un proceso de intercambio, por lo general es suficiente conocer el orden de magnitud de la constante de velocidad a temperatura ambiente.

Por ejemplo, en los espectros de **36** que se muestran en la Figura 4.7, a 22,5 °C se observan dos señales correspondientes a los metilos, mientras que a temperaturas superiores a 120 °C sólo se observa una. Para esta *temperatura de coalescencia* T_c , la constante de velocidad k_c está dada por:

$$k_c = 2,22\Delta\nu \quad \text{Ec. 4.11}$$

donde $\Delta\nu$ es la separación en Hz entre las dos señales en ausencia de intercambio (a 22,5 °C).

^a F. Bloch desarrolló las ecuaciones que permiten evaluar la evolución del vector de magnetización en el tiempo bajo diferentes condiciones. Estas ecuaciones permiten comprender el fenómeno de la resonancia y la evolución macroscópica del sistema bajo la acción de campos magnéticos, pulsos de radiofrecuencias y relajación.

La Ecuación 4.11 sólo es válida en las siguientes condiciones:

- El proceso dinámico en estudio debe ser cinéticamente de primer orden,
- Los dos singletes deben tener iguales intensidades ($k_{36a} = k_{36a'}$),
- Los núcleos intercambiables no deben estar acoplados entre ellos.

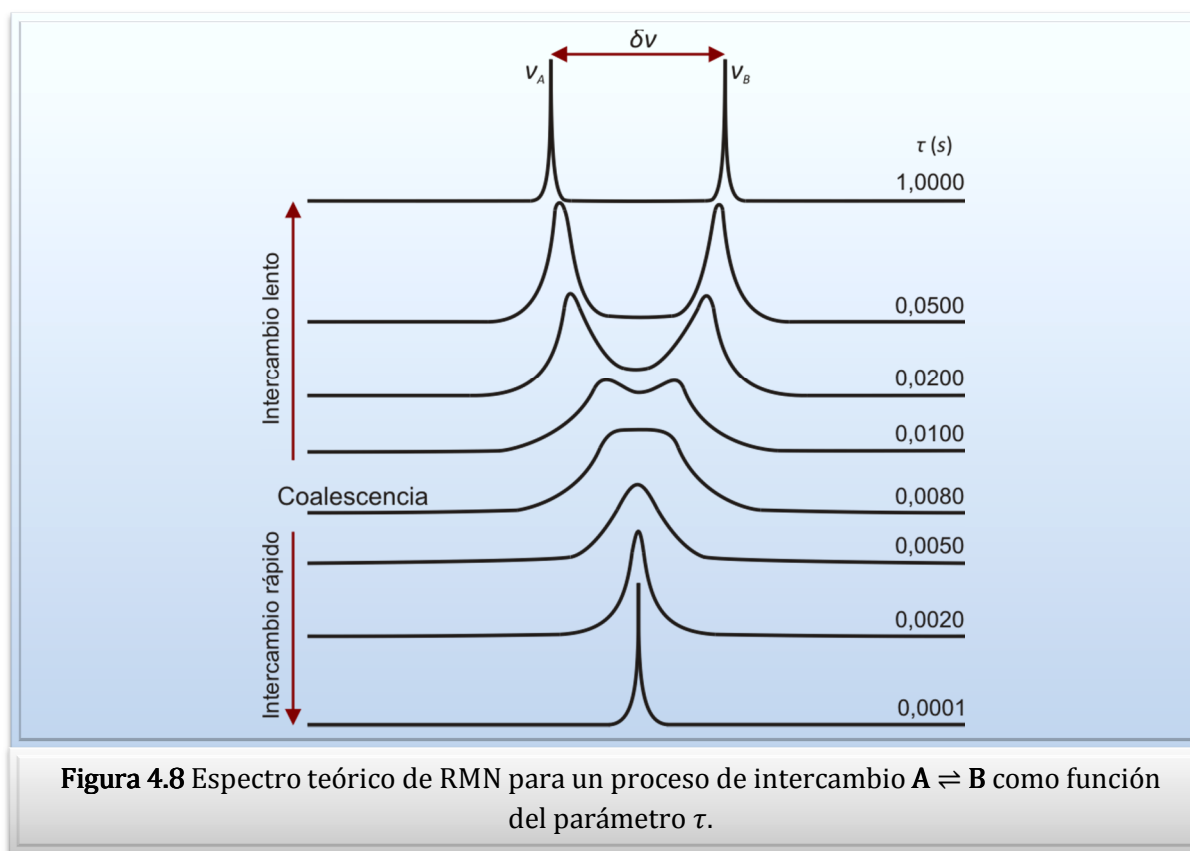
Sin embargo, aún si estas condiciones no se cumplen exactamente, la Ecuación 4.11 es por lo general una buena aproximación para estimar k_C .

El término $\Delta\nu$ es determinado experimentalmente a partir de los espectros obtenidos a temperaturas mucho menores que la temperatura de coalescencia. Si esto no es posible debido a que, por ejemplo, no se pueden alcanzar las bajas temperaturas necesarias, puede usarse un valor de $\Delta\nu$ estimado.

En la Figura 4.8 se representa un caso típico de un proceso de intercambio. Para un intercambio muy lento, se observan dos picos angostos de igual intensidad, a las frecuencias de resonancia de los dos sitios, ν_A y ν_B . Al aumentar k , las dos líneas primero se ensanchan y se desplazan una hacia la otra, hasta que se fusionan en una única resonancia ancha (zona de coalescencia). Esto ocurre cuando k es de magnitud similar a la diferencia en frecuencias de resonancia ($\nu_A - \nu_B$) de los dos sitios que se intercambian.

Un aumento de la velocidad de intercambio (zona de intercambio rápido) produce una resonancia aguda a la frecuencia media $1/2 (\nu_A + \nu_B)$, ya que el intercambio es lo suficientemente rápido y la diferencia entre las frecuencias de resonancia de los dos sitios colapsa a cero. Los espines experimentan un campo local efectivo que es la media de los dos sitios entre los que se intercambian.⁷

Así, para valores donde $k/\delta > 2,22$, se observan señales separadas de ν_A y ν_B (región de intercambio lento). En el punto de coalescencia, las dos señales convergen en una banda ancha, y en la región de intercambio rápido, donde los valores de $k/\delta < 2,22$, se observa una única señal promedio.



Por otro lado, la magnitud de $\Delta\nu$ es proporcional a la frecuencia de resonancia. Consecuentemente, el valor de k_c a una frecuencia de resonancia más alta es mayor que a frecuencias más bajas, lo que significa que a mayores frecuencias, la coalescencia ocurre a una temperatura más alta. De esta manera, T_c no es una constante. Entonces, se puede asumir que:

- Cuanto más alta la frecuencia del espectrómetro, mayor es la temperatura de coalescencia.
- Al duplicar la frecuencia observada, la T_c aumenta aproximadamente unos 10 K.

Esto implica que utilizando espectrómetros más modernos, de 400 o 500 MHz, se pueden observar procesos que no se podían medir en los de 60, 100 o 200 MHz.

4.1.5 CONSTANTE DE EQUILIBRIO

A partir de las intensidades de las señales observadas a ν_A y ν_B , se puede obtener la constante de equilibrio K_{AB} , directamente de la ecuación 4.12:⁸

$$K_{AB} = [A]/[B] \quad \text{Ec. 4.12}$$

a una dada temperatura y para un dado solvente.

Cuando no se pueden observar las señales totalmente separadas, se utilizan distintos tipos de aproximaciones, a fin de obtener la constante de equilibrio.⁹

Conociendo la constante de equilibrio, se puede obtener el ΔG° (ecuación 4.13).

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_{eq} \quad \text{Ec. 4.13}$$

4.1.6 APLICACIONES DE RMN DINÁMICA

El conocimiento de la dinámica interna de las moléculas se ha expandido notoriamente gracias a la espectroscopia de RMN. La mayoría de estos procesos son diferentes de las reacciones químicas, en donde normalmente ocurre una conversión irreversible de un reactivo a producto. Éstos pueden ser cambios estructurales que se producen por energía térmica, como las transformaciones conformacionales, inversiones de configuración e isomerizaciones de valencia.

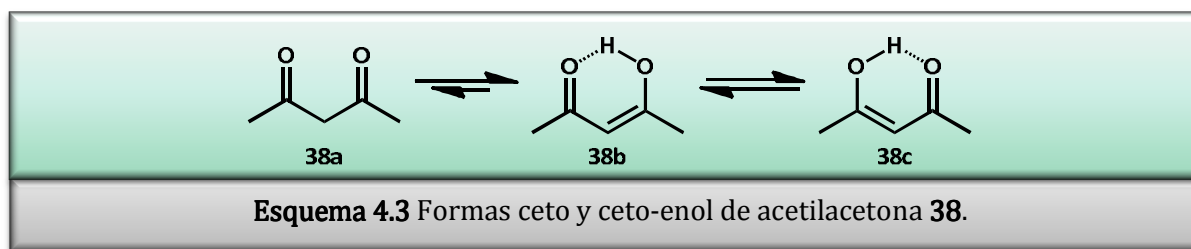
La mayoría de los espectrómetros permiten que la temperatura de la muestra varíe desde los 200 °C hasta los -100 °C, aunque en casos excepcionales puede ser reducido hasta -150 °C o aún menos. Sin embargo, a pesar de las mejoras significantes en los instrumentos durante las últimas tres décadas, las mediciones a temperaturas menores a -80 °C no es todavía un experimento de rutina.

La espectroscopia de RMN Dinámica se aplica para un amplio rango de procesos.⁶ A continuación, se presenta un ejemplo para el análisis del tautomerismo. Otros ejemplos se pueden encontrar en el Anexo A del Apéndice.

4.1.6.1 TAUTOMERISMO CETO-ENOL - ESTABILIDAD RELATIVA DE LOS TAUTÓMEROS

Como se discutió en el Capítulo 3, las β -dicetonas forman enoles estables. Un ejemplo de ello es el tautomerismo ceto-enol de la acetilacetona **38** (Esquema 4.3). El equilibrio puede ser estudiado por espectroscopia de RMN, debido a que la interconversión entre los tautómeros es lenta en escala de tiempo de RMN ^1H ; por lo

tanto, se pueden obtener señales separadas para las moléculas en las formas ceto y ceto-enol.



En lo que respecta al sistema de las β -dicetonas, pueden ser diferenciados tres tipos de transferencia de protones:¹⁰

- i. El intercambio relativamente lento entre el sitio vinílico CH y el enólico OH, como por ejemplo, el tautomerismo ceto \rightleftharpoons enol, el cual puede durar horas o aún días para alcanzar el equilibrio.
- ii. El intercambio rápido del protón lábil entre los grupos OH en diferentes moléculas, el cual es demasiado rápido para poder ser distinguible por espectroscopia de RMN ^1H bajo condiciones normales.
- iii. La transferencia rápida del protón intramolecular a partir de un oxígeno del tautómero *cis* enol al otro; por ejemplo, la oscilación del protón entre los dos mínimos del pozo de energía potencial del enlace de hidrógeno O–H \cdots O.

Estos tres movimientos son independientes uno de otro, ya que difieren en magnitud por al menos 10^6 entre i/ii o ii/iii.

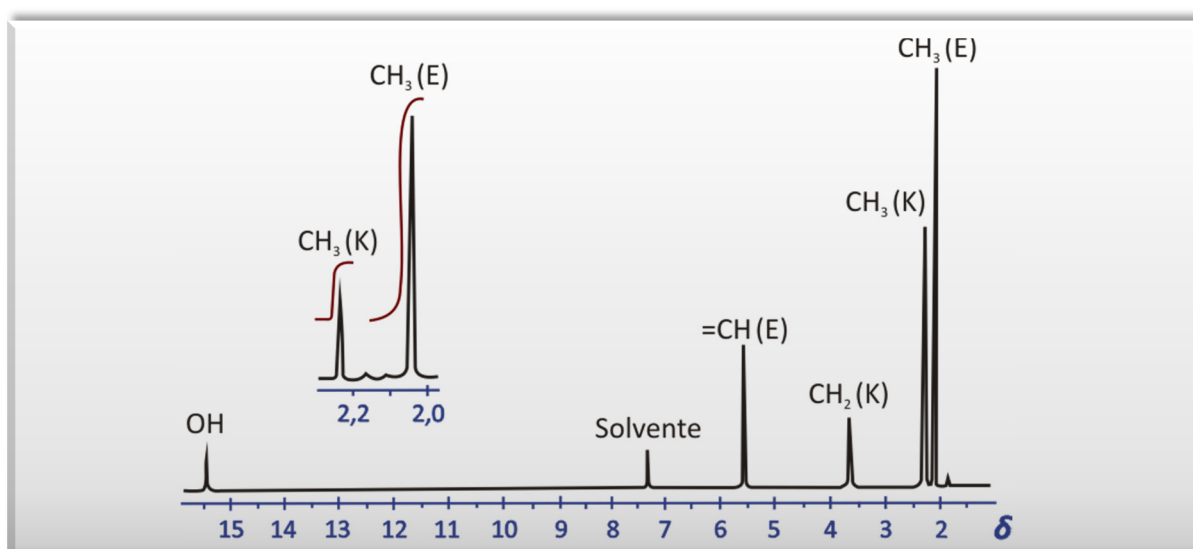
La transferencia lenta de protón ceto \rightleftharpoons enol se traduce en señales separadas en el espectro de RMN para los tautómeros. El segundo intercambio (ii) es responsable del ensanchamiento de la señal y pérdida de la estructura multiplete del protón enólico en el espectro de RMN ^1H . El tercer tipo de movimiento de protón (iii) no puede ser resuelto por RMN, ya que se obtiene un análisis promediado con el tiempo de la localización del protón en el *cis* enol.

Aunque la transferencia de protón del tautomerismo ceto \rightleftharpoons enol está relacionada sólo indirectamente al enlace de hidrógeno en el tautómero *cis* enol, ambos están correlacionados, y la fuerza motriz de la primera es atribuida a la inusual fuerza de este último.¹⁰

En el espectro de RMN ^1H de **38** (Espectro 4.1), se puede identificar inequívocamente la señal de los protones olefínicos en el enol a $\delta = 5,5$ ppm y la correspondiente a los protones metilénicos en la dicetona a $\delta = 3,5$ ppm; al comparar

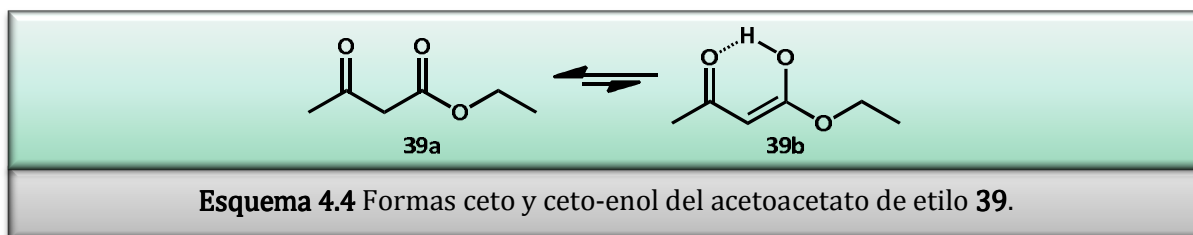
sus intensidades, se observa que la mezcla en equilibrio contiene más moléculas en la forma ceto-enol que en la dicetona. En cuanto a las señales correspondientes a los grupos metilo en la región de $\delta \cong 2$ ppm, la más pequeña corresponde a la forma ceto y la más grande a la forma ceto-enólica. La proporción de los tautómeros ceto-enol/dicetona (determinado por las curvas integrales de los grupos metilo) resultó ser de 80:20 (Espectro 4.1).

La señal del hidrógeno hidroxílico fuertemente ácido aparece a $\delta = 15,5$ ppm. El aumento de la temperatura o el agregado de base causa que los tautómeros se interconviertan más rápidamente, por lo que el espectro consiste sólo de señales promedio.



Espectro 4.1 Espectro de acetilacetona **38** en CDCl_3 a 22 °C. (E = enol, K = cetona).

En el acetoacetato de etilo **39** (Esquema 4.4), en contraste con la acetilacetona, la forma ceto predomina en la mezcla en equilibrio (aproximadamente 90 % en la forma ceto y 10 % en la forma ceto-enol). En este caso, la forma ceto-enólica no está tan favorecida energéticamente como en la acetilacetona.



Esquema 4.4 Formas ceto y ceto-enol del acetoacetato de etilo **39**.

Se ha encontrado en bibliografía que altas concentraciones de D_2O modifican el equilibrio a la forma tautomérica ceto, indicando que los efectos de la concentración pueden ser interpretados como un incremento de la polaridad del medio.

Por otro lado, en el caso de las β,β' -tricetonas **40** (Figura 4.9), se ha observado que tanto en D_2O como en $CDCl_3$, la forma enólica resultó ser siempre la más estable, mientras que la forma tricetona no pudo ser detectada.¹¹ Además, en el caso de las tricetonas cíclicas, la estabilidad relativa de las dos formas enólicas está fuertemente influenciada por el tamaño del anillo y se sabe que los sistemas de anillos de cinco miembros favorecen al enol exocíclico, mientras que los sistemas de seis, siete y ocho miembros favorecen al enol endocíclico.¹²

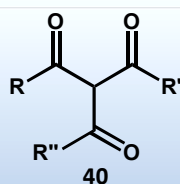
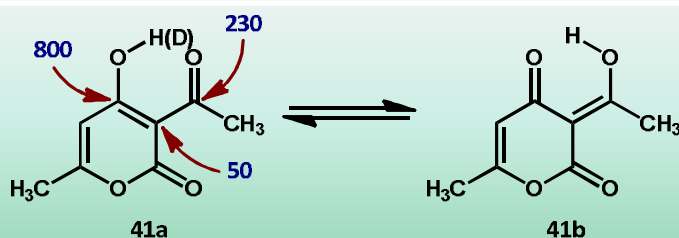


Figura 4.9 Estructura de las β,β' -tricetonas (**40**).

Otra de las posibilidades en el estudio del tautomerismo ceto-enol es el uso del Desplazamiento Inducido por Deuterio (*Deuterium-induced shift, DIS*) en frecuencias de ^{13}C . La presencia de deuterio en vez de hidrógeno causa un cambio en el equilibrio tautomérico¹³ y puede producir cambios sustanciales en los corrimientos de ^{13}C . El estudio DIS del ácido dehidroacético **41** (Esquema 4.5) revela la posición del protón intercambiable.¹⁴



Esquema 4.5 Efecto isotópico de deuterio en el ácido dehidroacético (valores de DIS en ppb).

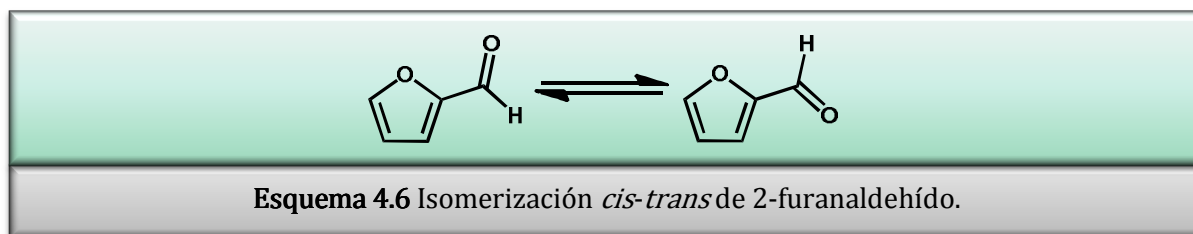
El gran efecto isotópico observado para el carbono enólico indica que la enolización ocurre en el carbonilo del anillo y en el carbonilo del acetilo, pero no en el de la lactona. El valor positivo de DIS es comparable a los valores de desplazamiento observados en carbonos aceptores de puentes de hidrógeno en otras β -dicetonas,¹⁵ y su magnitud se puede explicar por un desplazamiento del equilibrio químico producido

por la deutерación hacia el tautómero **41a**. Este efecto indica que la forma enólica **41a** es el tautómero más estable, y que la β -dicetona en cuestión existe como formas tautoméricas **41a** y **41b** que se interconvierten rápidamente. Sin embargo, el último tautómero es menos abundante, posiblemente debido a sus dos dobles enlaces exocíclicos adyacentes.

4.1.6.2 ROTACIÓN

La mayoría de las moléculas en solución no son estructuras rígidas, sino que muestran un comportamiento dinámico considerable. Cuando cambian las conformaciones, éstas sobrepasan a distintas velocidades las barreras correspondientes, determinadas en gran medida por el enlace sobre el cual se produce la rotación.

Un ejemplo de un sistema dinámico, con barreras accesibles y poblaciones desiguales, es el 2-furanaldehído (Esquema 4.6). Éste existe en solución como una mezcla en equilibrio de dos isómeros planos, donde los dos átomos de oxígeno son *cis* o *trans*, uno respecto de otro.



El equilibrio rotacional *cis-trans* ha sido un tema de controversia debido a la naturaleza del isómero más estable. Se estableció por RMN a baja temperatura una dependencia del equilibrio con distintos solventes, en donde se encontró que la forma *cis* era la predominante en solventes polares.¹⁶ La energía de activación obtenida para la barrera de rotación de la isomerización fue de 41,9 kJ/mol (10,0 kcal/mol).⁸ En el estado de transición, el plano del grupo carbonilo del aldehído está orientado aproximadamente a 90° respecto al plano del anillo furano, y la relativamente baja barrera de rotación puede ser atribuida a la pérdida de estabilización de resonancia entre los sistemas de electrones π del anillo furano y del grupo carbonilo en el estado de transición.

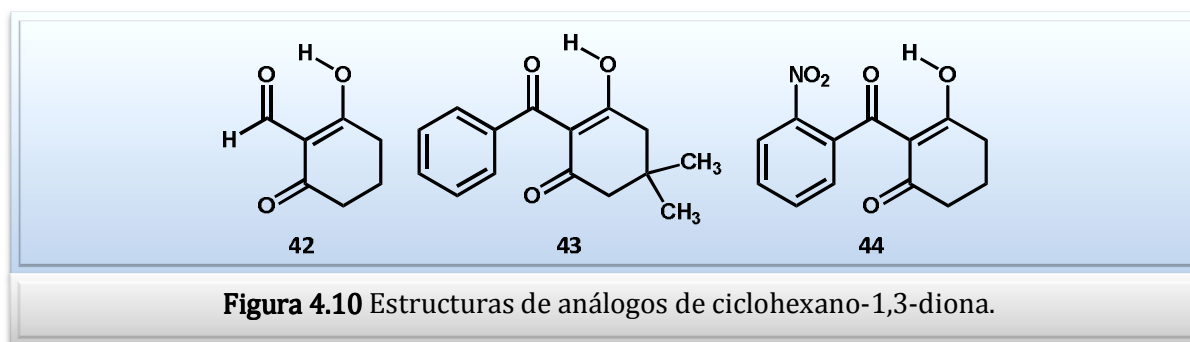
El valor de $-26,8$ kJ/mol ($-6,4$ kcal/mol) obtenido para la entropía de activación de la rotación interna implica un ordenamiento relativo en el estado de

transición, probablemente debido a interacciones incrementadas entre el estado de transición y las moléculas de solvente.

4.1.6.3 DETERMINACIÓN DE ESTRUCTURAS TAUTOMÉRICAS POR RMN

Como se explicó en el Capítulo 1, el compuesto NTBC es un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad Tirosinemia Tipo I. Se han realizado estudios acerca del mecanismo de la inhibición de la enzima HPPD por NTBC.¹⁷ Se efectuaron experimentos de RMN, soportados por cálculos computacionales, para proveer nueva información de la estructura de la NTBC en solución y sus análogos.¹⁸

Se estudiaron diferentes derivados de este fármaco, entre ellos, la 2-formilciclohexano-1,3-diona **42** (Figura 4.10),¹⁸ que es lo suficientemente pequeña como para permitir el uso de un buen método de cálculo, y a su vez posee todas las características estructurales importantes de la NTBC (es una 2-acilciclohexano-1,3-diona).



La señal del protón del grupo hidroxilo en el espectro experimental de RMN ¹H de **42** es ancha, y su altura y ancho depende de la concentración. Estas observaciones evidencian que ocurre un intercambio intermolecular del protón del hidroxilo, a pesar de la existencia de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular.

Los cálculos realizados con DFT muestran que el protón enólico existe en la superficie de energía potencial como dos mínimos, que corresponden a las formas *endo* y *exo* del enol investigado. La energía calculada del enol exocíclico es mayor que la del enol endocíclico, por 2,8 kJ/mol (0,7 kcal/mol), lo cual sugiere que la forma *endo* de **42** prevalece en solución. La población del tautómero tricarbónico de **42** es imperceptible.

En cuanto a la NTBC, hasta el momento, no hay datos experimentales para las geometrías moleculares en fase gaseosa. Sin embargo, se han reportado los datos

cristalográficos de un análogo, 2-benzoil-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona **43**¹⁹ y otros derivados sintetizados por Wu y colaboradores,²⁰ entre ellos la 2-(2-nitro-benzoil)ciclohexano-1,3-diona **44**, donde se demostró que este tipo de compuestos existe predominantemente como tautómero enol con doble enlace endocíclico.

4.2 OBJETIVOS

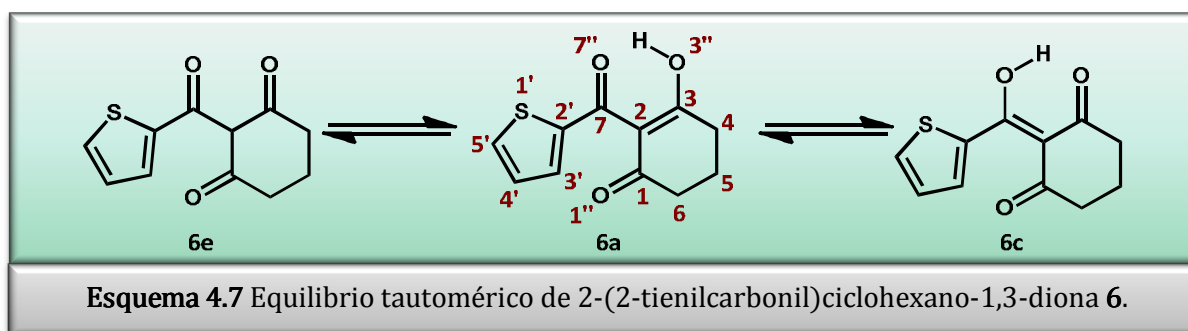
En el capítulo anterior se desarrolló el estudio computacional del tautomerismo de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**; en el mismo, se determinaron los tautómeros y rotámeros más estables presentes tanto en solución como en fase gaseosa.

En esta parte de la Tesis se propuso realizar el estudio experimental de dicho tautomerismo utilizando espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear, con el objetivo de elucidar la estructura correspondiente al tautómero más estable y, de ser posible, de los minoritarios. A fin de correlacionar esta información con las estructuras calculadas, se realizaron experimentos a diferentes temperaturas y en distintos solventes.

4.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó en el capítulo anterior, la β -tricetona 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6** posee un complejo equilibrio con 8 formas tautoméricas (triceto, ceto-enol y enol-enol). Las más relevantes se muestran en el Esquema 4.7, con la numeración correspondiente que se propuso para la asignación de los distintos átomos.

De todas las estructuras posibles y de acuerdo a los cálculos computacionales realizados, la especie más estable fue **6a**. Este tautómero es un monoenol endocíclico que posee tres carbonos metilénicos (C-4, C-5 y C-6), y cinco cuaternarios (C-1, C-2, C-3, C-7 y C-2').



Con el fin de determinar experimentalmente la forma tautomérica predominante de **6** en solución, se realizaron diversos experimentos de RMN de una y dos dimensiones.

La RMN-2D corresponde a la generación de espectros de RMN con dos frecuencias como variables independientes. En un experimento heteronuclear en dos dimensiones, cada señal o pico en el diagrama de contornos informa sobre los desplazamientos químicos de un núcleo, por ejemplo, respecto a carbono y protones analizados. La escala F2, que corresponde a las frecuencias del período de detección, muestra los desplazamientos químicos de ^{13}C . La escala F1, que corresponde a las frecuencias del período de evolución, muestra los desplazamientos químicos de los protones.²¹

Dentro de este tipo de espectros, se encuentra el experimento HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), que permite evaluar la correlación a corto alcance entre los ^1H y ^{13}C , asignándose así los protones directamente enlazados a átomos de carbono. El experimento de correlación heteronuclear a varios enlaces (HMBC, *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), establece la correlación entre protones y un heteroátomo separados por 2 o 3 enlaces, permitiendo obtener información muy valiosa en la determinación estructural.

Los espectros de RMN-2D también pueden ser homonucleares, entre ellos, el experimento COSY (*Correlation Spectroscopy*), que brinda información acerca de la correlación ^1H - ^1H (por lo general hasta 3 enlaces). Esta técnica permite el mapeo de los núcleos (protones) que tienen acoplamientos escalares en una molécula.²²

Otro experimento muy utilizado es NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), el cual determina si hay interacciones espaciales ^1H - ^1H ; por lo tanto, brinda tanto información estructural como conformacional (permite la detección de NOEs transitorios). Este experimento provee información acerca de las distancias entre los átomos que están lo suficientemente cerca en el espacio pero pueden estar separados por muchos enlaces.²³ La fuerza de la señal NOE es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia.^a

^a La dependencia del NOE de la inversa de la sexta potencia de la distancia interprotónica provoca que exista un límite finito, una distancia máxima a la que pueden estar dos núcleos de hidrógeno para que se genere un NOE detectable experimentalmente. Por ejemplo, en macromoléculas, la distancia puede llegar a 5 o 6 Å, mientras que en moléculas de tamaño mediano (por ej. oligosacáridos o péptidos) es difícil que se encuentren NOEs entre protones con más de 4 Å de distancia entre ellos. En todos los casos, la interpretación de NOEs en términos de distancias está afectado por la presencia de movimientos internos, muy especialmente en moléculas flexibles.

Los espectros presentan una apariencia similar al COSY, con simetría respecto a la diagonal.^a

4.3.1 ESTUDIO DE RMN A TEMPERATURA AMBIENTE

En primer lugar, en este estudio se llevó a cabo el análisis completo de los espectros de RMN realizados a temperatura ambiente, en CDCl₃. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Desplazamientos químicos de ¹H y de ¹³C, y correlaciones COSY, HSQC^b y HMBC de **6** en CDCl₃.

| Nro. de carbono | δ H (ppm) (J en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC |
|-----------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------|
| 1 | – | 194,48 ^c | – | – |
| 2 | – | 112,78 | – | – |
| 3 (OH) | 17,28; s, 1 H (OH) | 196,44 ^c | – | – |
| 4 | 2,72; t (6,2), 2 H | 32,97 ^c | 5, 6 | 2, 3, 5, 6 |
| 5 | 2,05; q (6,2), 2 H | 19,02 | 4, 6 | 1, 3, 4, 5 |
| 6 | 2,57; t (6,2), 2 H | 38,45 ^c | 4, 5 | 1, 4, 5 |
| 7 | – | 187,37 | – | – |
| 2' | – | 141,07 | – | – |
| 3' | 8,08; dd (4,0; 1,1), 1 H | 136,38 | 4', 5' | 7, 2', 4', 5' |
| 4' | 7,11; dd (5,0; 4,0), 1 H | 127,63 | 3', 5' | 2', 3', 5' |
| 5' | 7,70; dd (5,0; 1,1), 1 H | 135,49 | 3', 4' | 2', 3', 4' |

^a Se prefiere su presentación en formato sensible a la fase, donde pueden ajustarse todas las señales como absorptivas positivas o negativas. Lo importante es el signo relativo de las señales. Si se ajustan las señales en la diagonal como positivas, el signo de los picos de cruce depende del origen del pico y de la movilidad de la red.

^b Las correlaciones HSQC están dadas por las interacciones a corto alcance entre los carbonos e hidrógenos correspondientes. Los carbonos que no poseen interacción HSQC son cuaternarios.

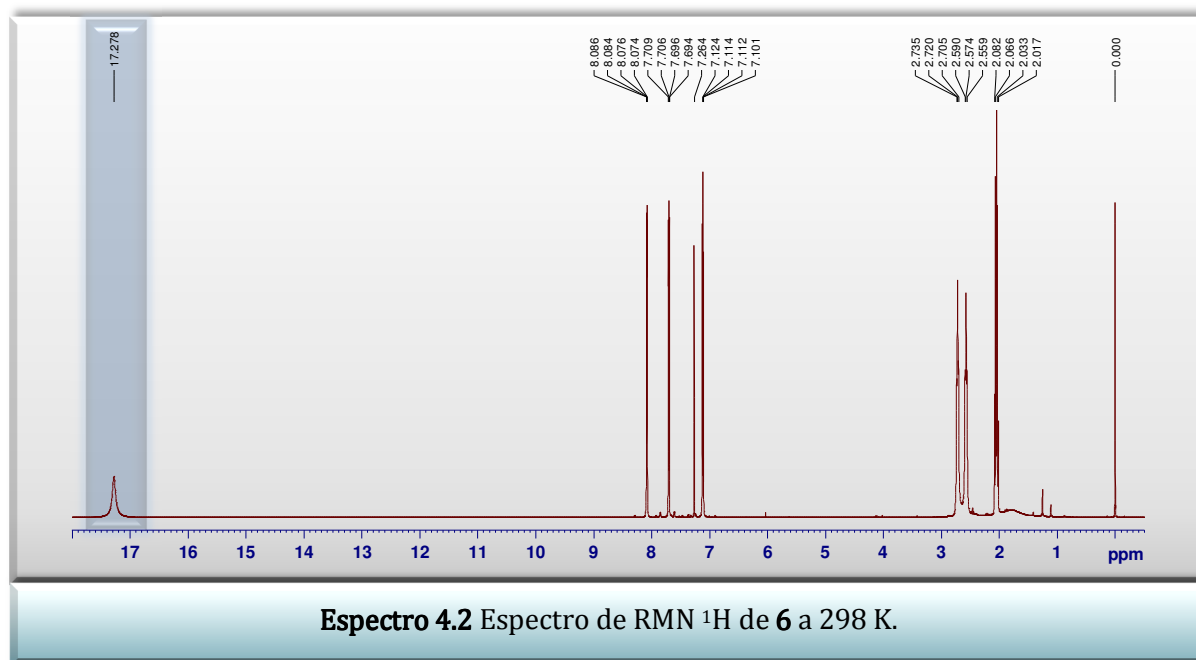
^c Asignación tentativa.

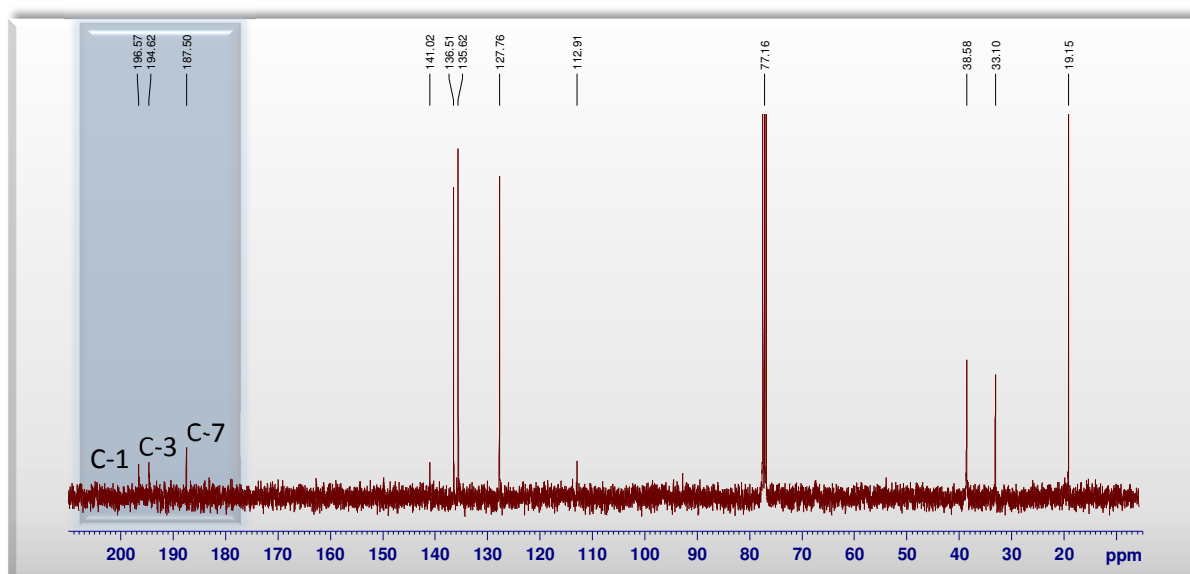
En el espectro de RMN ^1H (Espectro 4.2), se puede observar claramente el protón correspondiente al grupo OH muy desapantallado, característico de estos sistemas tricarbónicos,^{14,18,20} en su forma monoenol y con un puente de hidrógeno intramolecular.

El análisis de los resultados de los experimentos HSQC y particularmente del HMBC permitió establecer la asignación de todos los carbonos e hidrógenos de la molécula. Considerando que los isómeros más estables se diferencian principalmente en la sustitución de los carbonos C-3 y C-7, se presenta el análisis específico de éstos. En el isómero **6a**, los carbonos cuaternarios C-1 y C-7 corresponden a grupos carbonilos, mientras que el C-3 de la ciclohexanodiona se asigna a un grupo enol. Se puede observar una clara diferencia, de alrededor de 10 ppm, entre los carbonos C-1 y C-3 del grupo ciclohexadienilo respecto al carbono exocíclico C-7. El C-7 carbonílico y el H-3' del grupo tienilo se asignaron correctamente debido a la correlación C-H de largo alcance (HMBC) observada entre ellos.

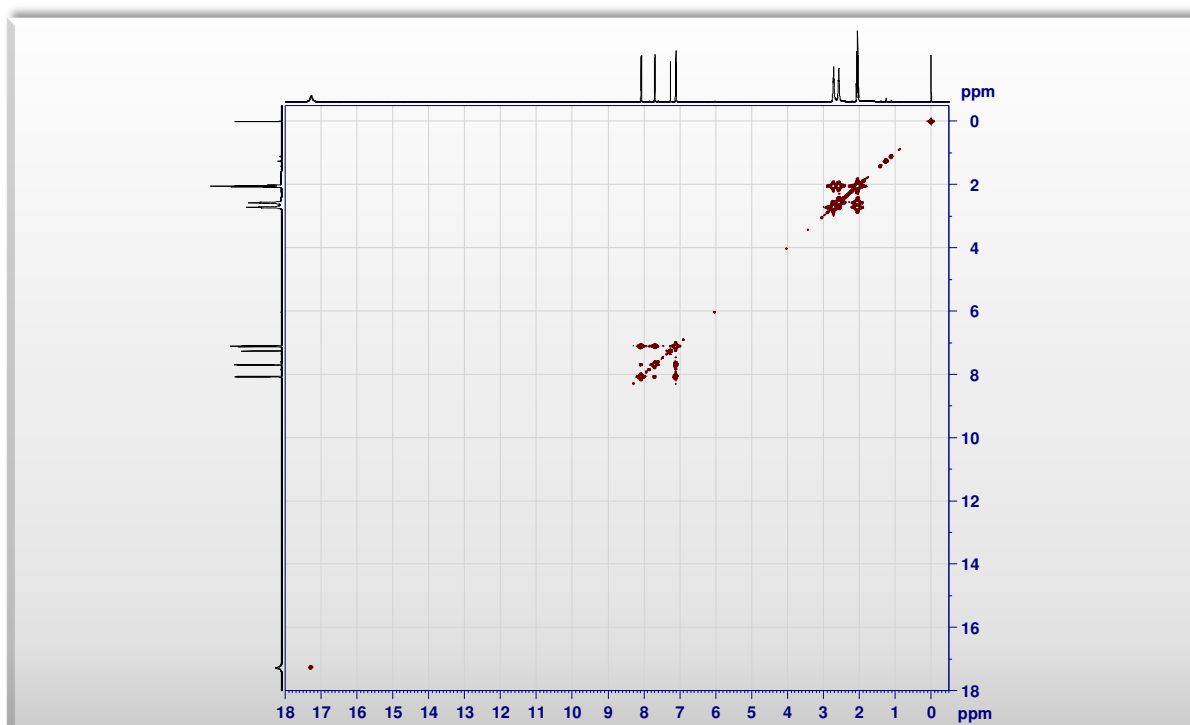
Sin embargo, es difícil establecer una asignación precisa de los carbonos cuaternarios, C-1 y C-3, a temperatura ambiente. Los datos espectroscópicos encontrados en literatura no hacen mención al respecto.¹⁸ Por otro lado, en el espectro de NOESY a temperatura ambiente no se observó correlación del hidrógeno hidroxílico con ningún carbono, lo cual imposibilita la confirmación directa de la presencia del enol endocíclico como mayoritario.

A continuación, se muestran los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC de **6**.

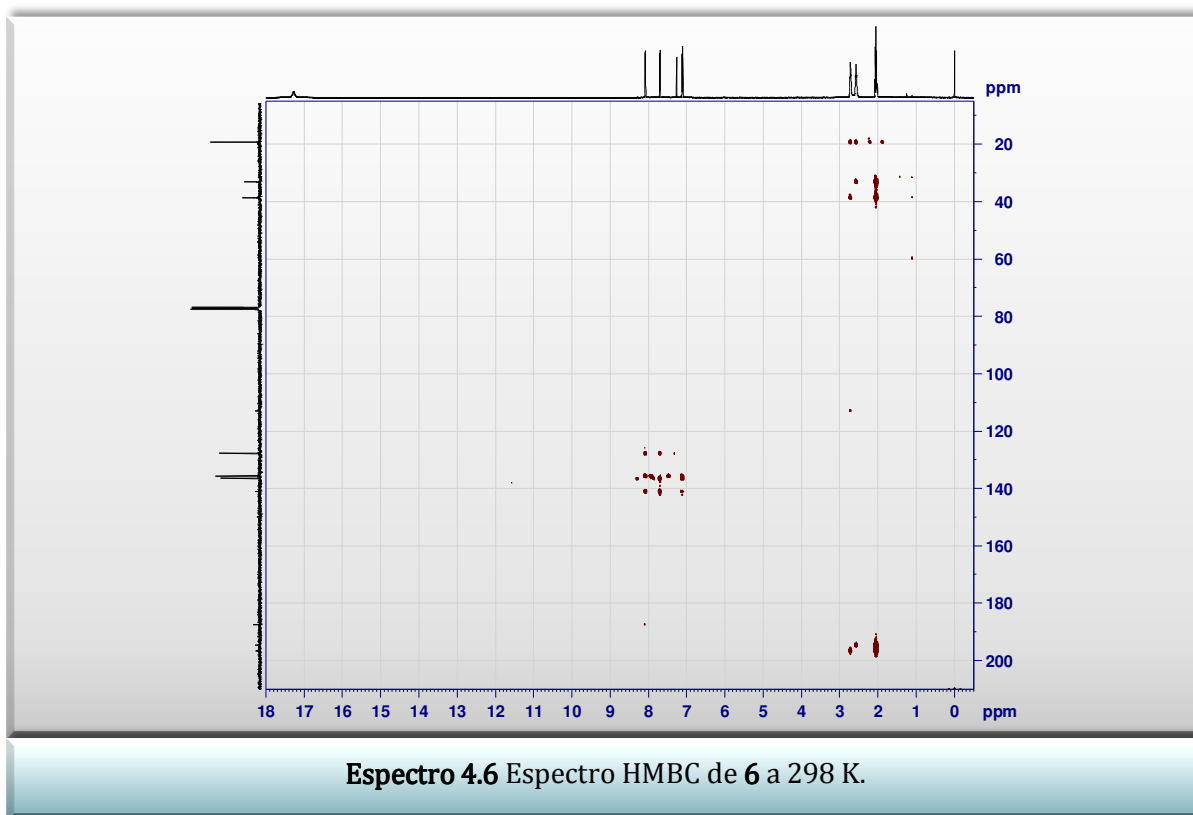
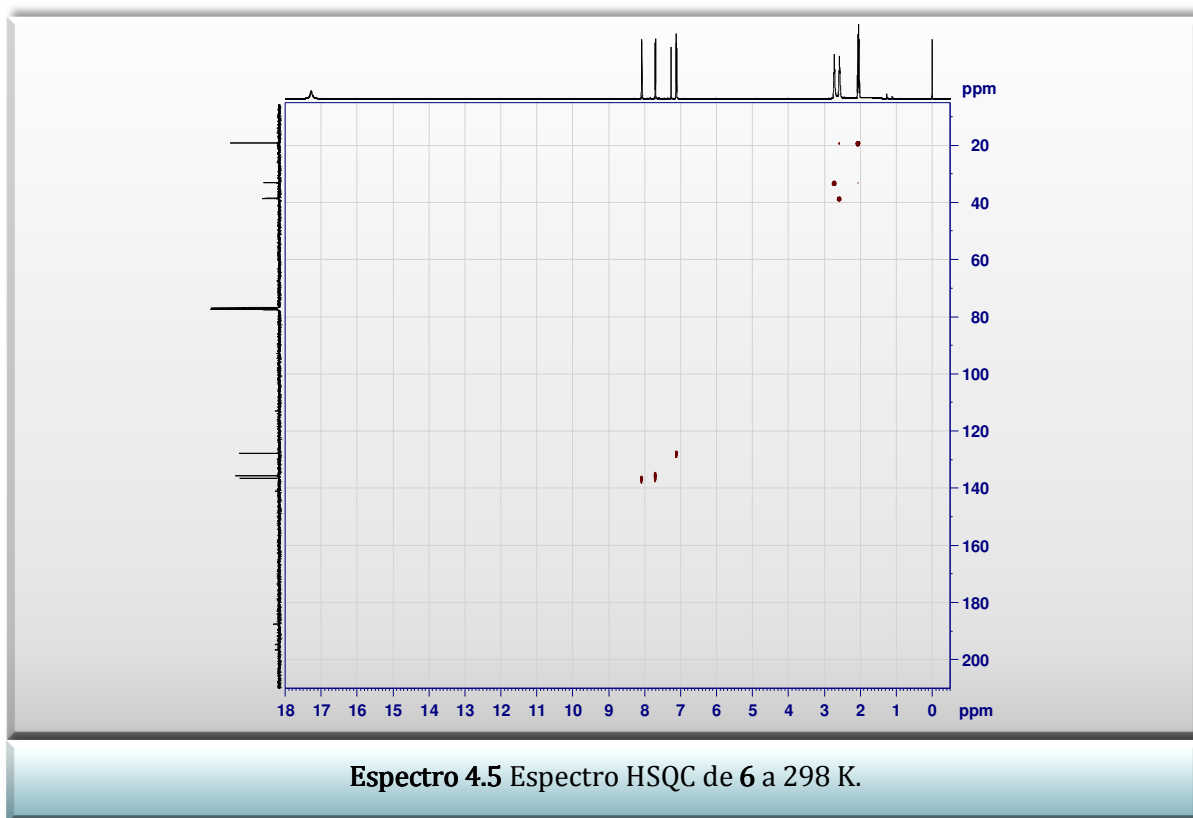




Espectro 4.3 Espectro de RMN ^{13}C de **6** a 298 K.



Espectro 4.4 Espectro COSY de **6** a 298 K.



En el Espectro 4.2 se pueden observar dos señales tripletes, correspondientes a los hidrógenos metilénicos H-4 y H-6, indicando que la rotación alrededor del enlace C2-C-7 está detenida en la escala de tiempo del RMN. Esta misma conclusión se puede extender al espectro de ^{13}C , en donde se observan señales separadas para los carbonos C-1 y C-3, así como para C-4 y C-6. Este resultado no es afectado por cambios de concentración de **6**.

La ausencia de la señal del protón del metino ($\delta \cong 6$ ppm) en el espectro de RMN ^1H indica que no está presente la forma tricetona. Además, la presencia de la señal a $\delta = 17,28$ ppm es consistente con un grupo hidroxilo que forma puente de hidrógeno intramolecular con un oxígeno carbonílico, confirmando así que **6** está completamente enolizado en solución a temperatura ambiente.

Para comprobar la presencia de la estructura enólica, se realizó un ensayo de tricloruro férrico con **6** para observar algún cambio colorimétrico, y se comparó con el ensayo de 3-oxociclohex-1-en-1-il tiofen-2-carboxilato **32**. Este ensayo es característico para la determinación de alcoholes.²⁰ Sólo **6** dio el color púrpura característico que sugiere que este derivado se puede encontrar en forma de enol.

4.3.1.1 ESTUDIO EN DIFERENTES SOLVENTES

La enolización de un compuesto está fuertemente afectada por la naturaleza del solvente, la concentración de la muestra y la temperatura, entre otros factores. Por esta razón, se realizaron experimentos de RMN ^1H y ^{13}C a temperatura ambiente en CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CD_3CN , CD_3OD y $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$ (DMSO), que poseen constantes dieléctricas (ϵ) muy diferentes, a fin de evaluar el efecto de la polaridad de los mismos frente al equilibrio tautomérico planteado (Tabla 4.2). Se conoce que el porcentaje del tautómero enol es inversamente proporcional a la polaridad del solvente.⁸ En este caso, sin embargo, no fue observada esta dependencia del equilibrio ceto-enol con la polaridad del solvente, ya que en ninguno de ellos se observa la presencia de una señal correspondiente a un hidrógeno de tipo metino (corrimiento característico de este tipo de protones en β -tricetonas: $\delta \cong 6$ ppm), el cual estaría presente en la posición C-6 de encontrarse en la forma tricetona **6e**. Estos datos indican que **6** está completamente enolizado en todas las soluciones estudiadas.

Tabla 4.2. Desplazamientos químicos de ^1H de **6** obtenidos a temperatura ambiente con CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, CD_3CN , CD_3OD y DMSO, respectivamente. Los valores están expresados en ppm.

| Nro. de H | CDCl_3 δH (ppm) $\epsilon^a = 4,8$ | $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ δH (ppm) $\epsilon = 21,0$ | $(\text{CD}_3)\text{CN}$ δH (ppm) $\epsilon = 36,6$ | CD_3OD δH (ppm) $\epsilon = 32,6$ | DMSO δH (ppm) $\epsilon = 47,2$ |
|-----------|---|---|---|---|---|
| 3 | 17,28; s, 1 H (OH) | 16,10; s, 1 H (OH) | 15,79; s, 1 H (OH) | – | 11,76; s, 1 H (OH) |
| 4 | 2,72; t, 2 H | 2,87; t, 2 H | 2,59; t, 4 H | 2,57 | 2,48; t, 4 H |
| 5 | 2,05; q, 2 H | 2,06; q, 2 H | 2,02; q, 2 H | 2,07; q, 2 H | 2,00; q, 2 H |
| 6 | 2,57; t, 2 H | 2,64; t, 2 H | 2,59; t, 4 H | 2,57; m, 2 H | 2,48; t, 4 H |
| 3' | 8,08; dd, 1 H | 8,02; dd, 1 H | 7,93; dd, 1 H | 7,83; dd, 1 H | 7,99; dd, 1 H |
| 4' | 7,11; dd, 1 H | 7,17; dd, 1 H | 7,15; dd, 1 H | 7,13; dd, 1 H | 7,20; dd, 1 H |
| 5' | 7,70; dd, 1 H | 7,92; dd, 1 H | 7,82; dd, 1 H | 7,74; dd, 1 H | 7,65; dd, 1 H |

^a Constante dieléctrica. Valores tomados de: Lide, D. R. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Taylor and Francis, 87^{ma} Ed., Florida, EE. UU., 2007, 6, 132-135.

En $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, la señal del hidroxilo es más pequeña que en el espectro de CDCl_3 , mientras que en CD_3CN , esta señal es mucho más pequeña aún que en el caso anterior. En CD_3OD , no se observa la señal del grupo OH, mientras que en DMSO, esta señal se corre a campos más altos, a 11,76 ppm. En los últimos tres solventes mencionados, las señales metilénicas correspondientes a H-4 y H-6 coalescen en una sola. Esto indica que si el solvente posee una constante dieléctrica mayor, las interacciones intermoleculares molécula-solvente serían mayores, por lo que afectaría fundamentalmente las interacciones del hidrógeno hidroxílico y por ende todas las señales relacionadas a él.

4.3.1.2 CÁLCULOS DE RMN

Se realizaron cálculos de espectros de RMN ^1H y ^{13}C para los 4 tautómeros enólicos de menor energía **6a**, **6b**, **6c** y **6d** utilizando diferentes métodos, con el fin de determinar cuál de ellos podría proporcionar resultados más cercanos a los valores experimentales. No se calculó el espectro de **6e** debido a que no se observaron las señales correspondientes a esta tricetona en los espectros de RMN en solución.

En primera instancia, los cálculos se llevaron a cabo con el método de RMN GIAO (HF/6-31+G**). Dichos cálculos se realizaron a temperatura ambiente y a 220 K, donde se observó que no varían los corrimientos calculados con la temperatura. Se hicieron

además los cálculos en fase gaseosa y en solución (CHCl_3), donde se pudo observar que, en solución, tanto los ^1H del grupo tienilo como los del grupo ciclohexadienilo aparecían más desapantallados que en fase gaseosa (0,2 ppm en promedio), mientras que no hubo efecto apreciable en la señal del hidroxilo (0,02 ppm).

Los valores calculados de corrimientos químicos resultaron ser bastante erróneos en comparación con los experimentales, fundamentalmente del hidrógeno hidroxílico (calculado: $\delta = 12,07$ ppm; experimental: $\delta = 17,28$ ppm). Los hidrógenos del grupo tienilo presentaron diferencias entre 0,5 y 1,5 ppm, mientras que en el caso de los hidrógenos metilénicos del grupo ciclohexadienilo se obtuvieron valores más cercanos a los experimentales (entre 0,1 y 0,2 ppm).

Debido a la dispersión entre los resultados experimentales y teóricos (HF/6-31+G**), se realizaron los cálculos con el funcional híbrido B3LYP (DFT), y se utilizaron diferentes sets de bases, 6-311+G(2d,p) y 6-311++G(2df,2pd),^a ambos en solución (CHCl_3). El nivel de teoría que se aproximó más a los valores medidos fue B3LYP/6-311+G(2d,p), principalmente para el hidrógeno hidroxílico.

Por otro lado, de acuerdo a los resultados experimentales obtenidos en los espectros de RMN ^1H , donde se pudo determinar la estructura enólica de **6a** y considerando que según los resultados del Capítulo 3, el tautómero **6a** es el que se encuentra en mayor proporción, se realizaron gráficos de correlación teórico-experimental para determinar factores de corrección que puedan ser aplicados a todos los resultados teóricos, con el fin de obtener corrimientos más cercanos a los experimentales.

De las Figuras 4.11 y 4.12, se obtuvieron los factores de corrección de **6a** para los espectros de ^1H (0,94634) y ^{13}C (0,96194) respectivamente. Como se puede observar, existe una muy buena correlación entre las señales de los espectros de RMN ^1H experimental y los valores obtenidos de manera teórica (B3LYP/6-311+G(2d,p)) para el tautómero propuesto **6a**. Luego, se corrigieron con dicho factor los desplazamientos químicos de los otros tres isómeros (**6b**, **6c** y **6d**).

En las Tablas 4.3 y 4.4 se presentan los valores de desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C corregidos por este factor de **6a**, **6b**, **6c** y **6d**, respectivamente.

^a Sets de bases ampliamente difundidos en la literatura para la estimación de RMN de distintas familias de compuestos.

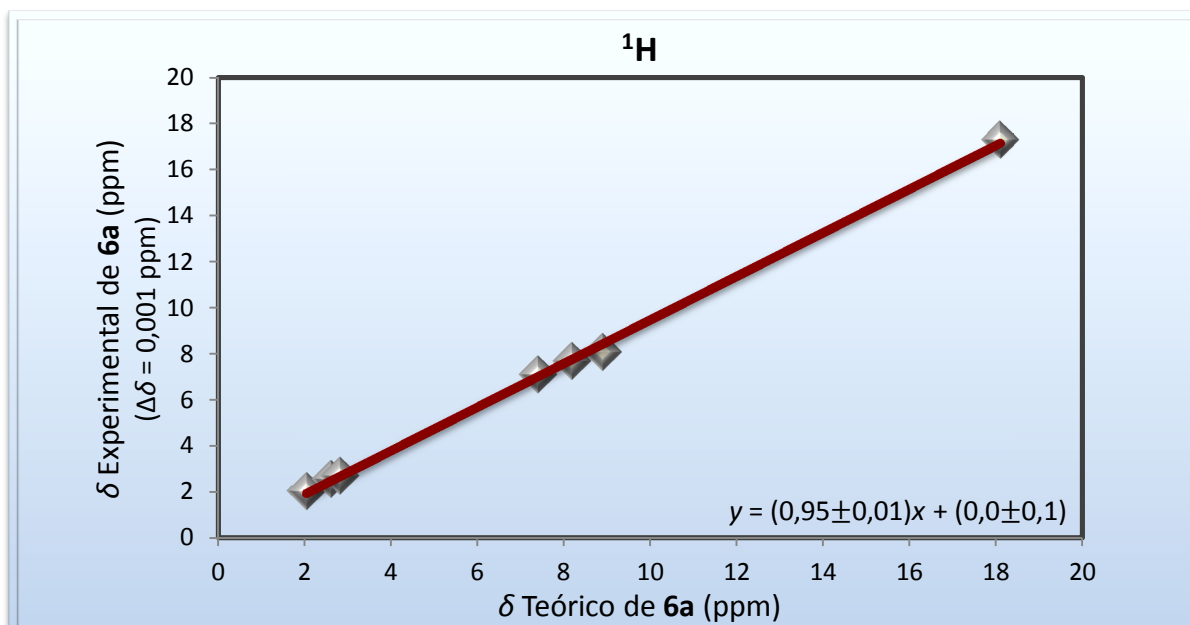


Figura 4.11 Corrimientos químicos (δ)^a de RMN ^1H calculados de **6a** en función de los δ experimentales.

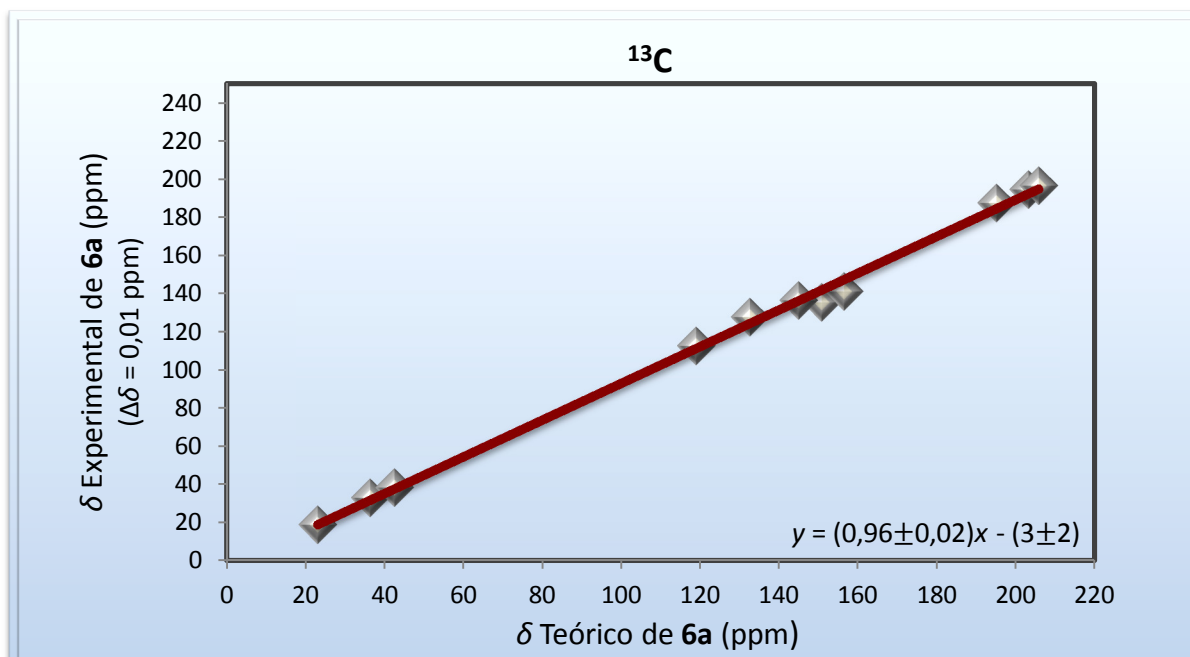


Figura 4.12 Corrimientos químicos (δ)^a de RMN ^{13}C calculados de **6a** en función de los δ experimentales.

^a Los $\Delta\delta$ no se representan en el eje y del gráfico por ser no significativos frente a los valores graficados.

Tabla 4.3. Desplazamientos químicos corregidos de ^1H de **6** calculados por el método GIAO con B3LYP/6-311+G(2d,p) a temperatura ambiente (CHCl_3).

| Nro. de H | Experimental | δH (ppm) | δH (ppm) | δH (ppm) | δH (ppm) |
|-----------|--------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 3 | 17,28; s, 1 H (OH) | 17,11 (OH) | 18,41 (OH) | 19,04 (OH) | 18,32 (OH) |
| 4 | 2,72; t, 2 H | 2,67 | 2,69 | 2,66 | 2,65 |
| 5 | 2,05; q, 2 H | 1,93 | 1,92 | 1,92 | 1,91 |
| 6 | 2,57; t, 2 H | 2,47 | 2,50 | 2,59 | 2,58 |
| 3' | 8,08; dd, 1 H | 8,40 | 8,58 | 9,68 | 8,59 |
| 4' | 7,11; dd, 1 H | 6,99 | 7,03 | 7,04 | 7,16 |
| 5' | 7,70; dd, 1 H | 7,74 | 7,83 | 7,85 | 7,93 |

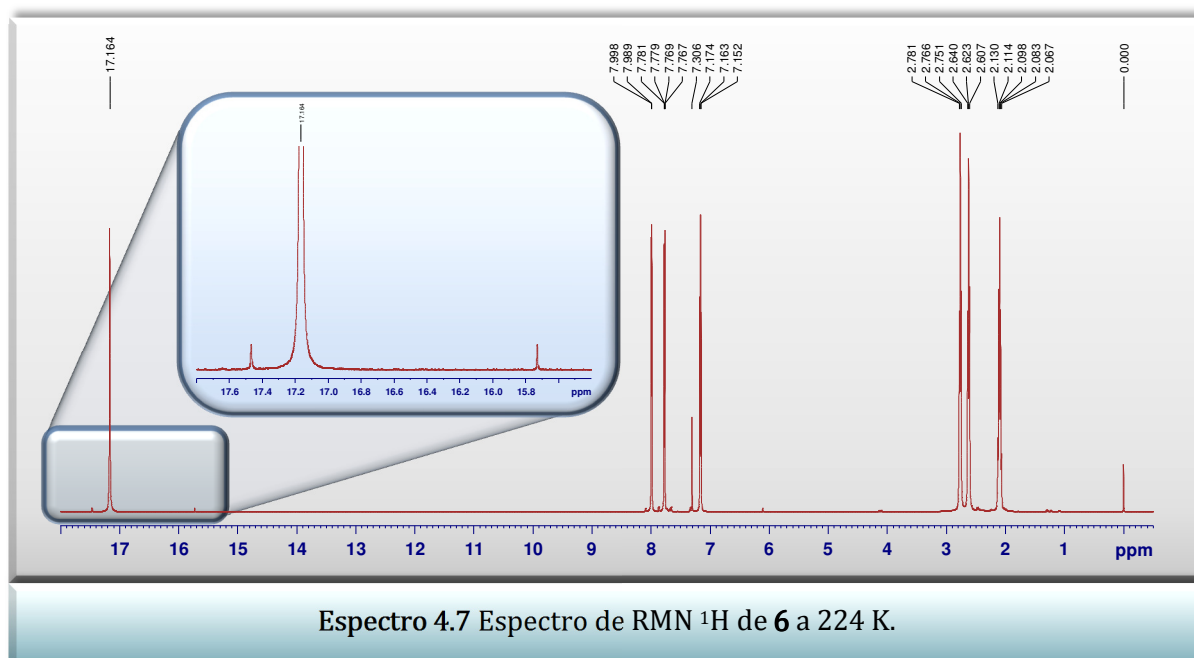
Tabla 4.4. Desplazamientos químicos corregidos de ^{13}C de **6** calculados por el método GIAO con B3LYP/6-311+G(2d,p) a temperatura ambiente (CHCl_3).

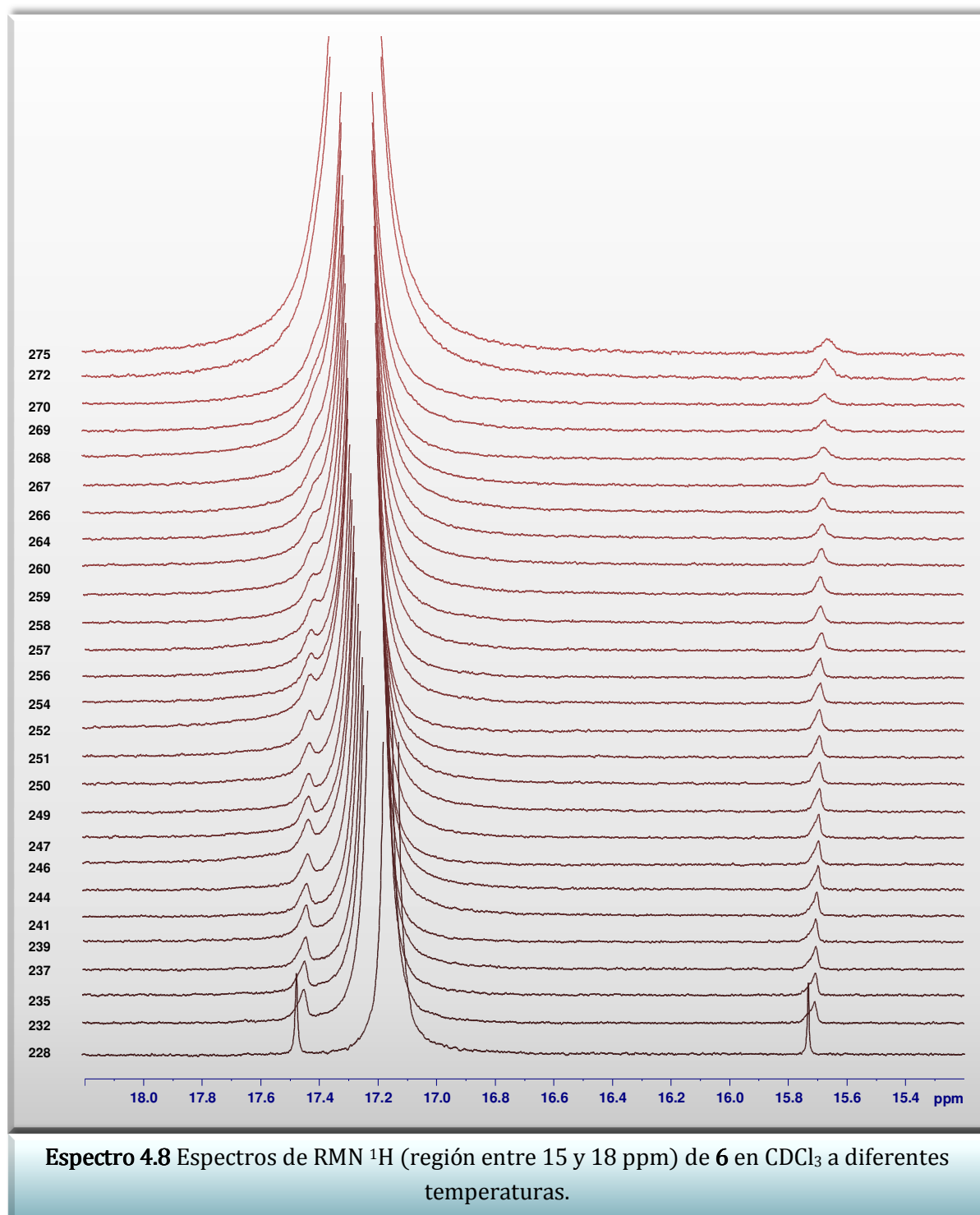
| Nro. de carbono | Experimental | δC (ppm) | δC (ppm) | δC (ppm) | δC (ppm) |
|-----------------|--------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| 1 | 194,48 | 195,29 | 195,84 | 196,44 | 196,71 |
| 2 | 112,78 | 114,30 | 113,75 | 112,21 | 111,35 |
| 3 | 196,44 | 197,78 | 199,94 | 207,93 | 207,68 |
| 4 | 32,97 | 34,95 | 35,39 | 40,01 | 40,04 |
| 5 | 19,02 | 22,18 | 22,29 | 22,27 | 22,22 |
| 6 | 38,45 | 40,97 | 40,30 | 42,27 | 41,09 |
| 7 | 187,37 | 187,46 | 186,43 | 180,25 | 179,57 |
| 2' | 141,07 | 150,45 | 147,22 | 147,03 | 149,39 |
| 3' | 136,38 | 139,32 | 145,21 | 146,35 | 141,20 |
| 4' | 127,63 | 127,44 | 125,57 | 128,16 | 126,45 |
| 5' | 135,49 | 145,00 | 139,85 | 143,14 | 140,00 |

Analizando los resultados obtenidos, se puede observar que las mayores similitudes entre los datos experimentales y teóricos se encuentran para los dos conformeros endocíclicos **6a** y **6b**, tanto en los espectros de ^1H como en los de ^{13}C . La diferencia más notable entre los isómeros endocíclico y exocíclico es en el espectro de RMN ^{13}C , para los carbonos C-3 y C-7. Para C-3, el valor experimental es 196,44 ppm, mientras que el estimado para los isómeros endocíclicos es de ≈ 198 ppm, y para los exocíclicos ≈ 208 ppm. En el caso de C-7, el corrimiento observado es 187,37 ppm, el estimado para los enoles endocíclicos es de ≈ 187 ppm y para los exocíclicos ≈ 180 ppm. Estos resultados concuerdan perfectamente con los datos obtenidos en el estudio computacional previo (Capítulo 3) y con lo establecido en literatura, donde se propone que para compuestos tricetónicos cíclicos de 6 miembros, el tautómero favorecido es el endocíclico.²⁰

4.3.2 ESTUDIO DE RMN A BAJAS TEMPERATURAS

Considerando que las barreras de tautomerismo y por ende la diferenciación de los isómeros por RMN es dependiente de la temperatura de trabajo (Figuras 4.7 y 4.8), se realizó una serie de experimentos de ^1H , disminuyendo la temperatura desde 298 K hasta 224 K, y se pudo observar que en la región entre 15 y 18 ppm iban apareciendo dos señales nuevas (Espectros 4.7 y 4.8). Debido al corrimiento tan desapantallado de éstas, se puede inferir que corresponden a hidrógenos hidroxílicos de otras especies isoméricas.

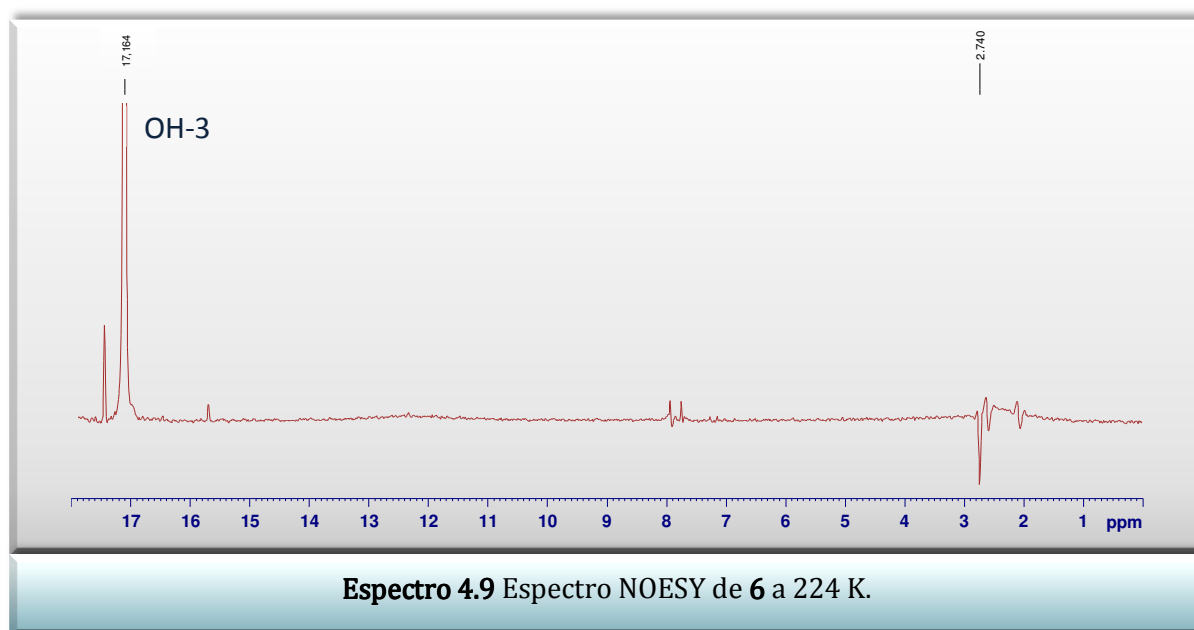




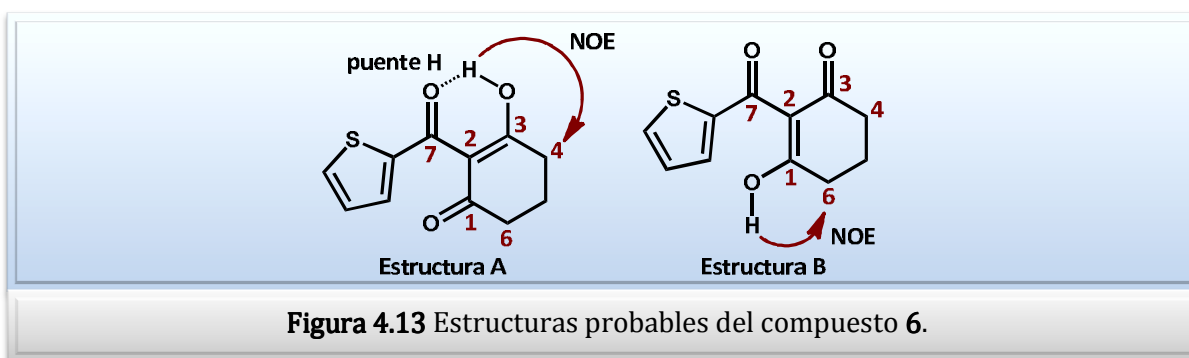
Como se puede observar en el Espectro 4.8, las dos señales de protones correspondientes a 17,16 y 17,44 ppm, coalescen a alrededor de los 269 K, mientras que la señal correspondiente al OH ($\delta = 15,75$ ppm) se mantiene prácticamente al mismo corrimiento al variar la temperatura. Cabe aclarar que la señal a 17,16 ppm a bajas temperaturas corresponde al grupo OH mayoritario ($\delta = 17,28$ ppm a temperatura ambiente).

Las señales del compuesto en mayor proporción, en los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y 2D a bajas temperaturas, se corresponden con lo observado a temperatura ambiente. Esto permitió confirmar las asignaciones realizadas y demostrar que las señales observadas a temperatura ambiente pertenecen a un solo isómero y que no son señales promedio de distintos tipos de hidrógeno.

Como se mencionó anteriormente, es difícil establecer una asignación de los carbonos C-1 y C-3, y por lo tanto de los carbonos e hidrógenos de las posiciones 4 y 6 del anillo ciclohexanodiona. Sin embargo, contrariamente a lo que sucedió a temperatura ambiente, en el espectro NOESY a baja temperatura (Espectro 4.9) sí se pudo observar efecto NOE entre el OH-3 (17,16 ppm) y una señal de hidrógenos metilénicos (2,72 ppm). Esta correlación indicó, una vez más, que el enol mayoritario es el endocíclico.

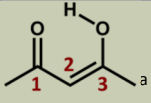
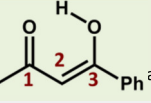
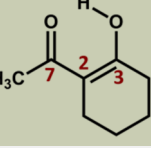
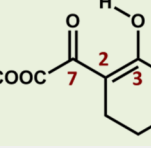
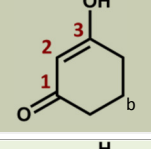
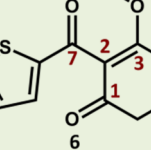


En la Figura 4.13 se plantean dos estructuras, que representan a los dos posibles enoles endocíclicos. La diferencia principal entre ambas estructuras es que la A posee una interacción puente hidrógeno con el carbonilo 7, mientras que la B no la tiene.



Por otro lado, para confirmar si las asignaciones realizadas de los δ son correctas, se analizaron los corrimientos químicos de bibliografía de diversas di- y tricetonas (Tabla 4.5) presentados en bibliografía.

Tabla 4.5. Desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C de diferentes compuestos β -dicarbonílicos y tricarbonílicos en CDCl_3 .

| Compuesto | H-2 δH (ppm) | OH-3 δH (ppm) | C-1 δC (ppm) | C-2 δC (ppm) | C-3 δC (ppm) | C-7 δC (ppm) |
|---|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|  | 5,5 | 15,5 | 190,6 | 99,8 | 190,6 | – |
|  | 6,2 | 16,1 | 183,4 | 96,6 | 193,6 | – |
|  | – | 16,3 | – | 106,2 | 198,1 | 181,3 |
|  | – | 15,2 | – | 106,7 | 191,0 | 179,6 |
|  | 5,5 | 11,3 | 193,0 | 104,3 | 193,0 | – |
|  (Experimental) | – | 17,3 | 194,5 | 112,8 | 196,4 | 187,4 |

^a Geraldés, C. F. G. C.; Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Silva, M. I. *J. Mol. Struct.* **1990**, *238*, 335-346.

^b http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng. Spectral Database for Organic Compounds, SDBS, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST).

| Compuesto | H-2 δ H (ppm) | OH-3 δ H (ppm) | C-1 δ C (ppm) | C-2 δ C (ppm) | C-3 δ C (ppm) | C-7 δ C (ppm) |
|-----------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | — | 16,6 | 197,6 | 112,7 | 195,5 | 193,8 |
| | — | 16,2 | 194,1 | 112,7 | 195,8 | 196,3 |
| | — | 15,9 | 195,1 | 113,8 | 195,6 | 191,3 |

^a Wu, C-S.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2222-2228.

^b Szczeciński, P.; Gryff-Keller, A.; Molchanov, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4636-4641.

Como se puede observar en la Tabla 4.5, la señal del hidrógeno del tautómero enólico de las dicetonas, que forma un puente hidrógeno anclado en la molécula, por lo general presenta un corrimiento químico entre 15 y 16 ppm, mientras que las señales correspondientes a las tricetonas presentan corrimientos levemente más desapantallados (entre 16 y 17 ppm). En cambio, el enol de la ciclohexano-1,3-diona, que no puede formar puente hidrógeno, tiene un corrimiento químico de 11,3 ppm. En función de los antecedentes bibliográficos, se descarta la estructura B (Figura 4.13), ya que la señal del grupo OH de **6** se observa a 17,28 ppm.

Con respecto a los corrimientos químicos de ¹³C, se observa que entre las ciclohexanodionas no hay diferencias significativas con lo asignado en este trabajo, a excepción del carbonilo del acilo C-7 del compuesto **6**, cuyo corrimiento (187,4 ppm) es significativamente menor a los demás. Esta diferencia se puede deber a que el sustituyente en el acilo no es un grupo tomador de electrones como el 2-nitrobenzenceno o el 4-trifluorometil-2-nitrobenzenceno, sino un heterociclo de cinco miembros donador de electrones, lo que produce un apantallamiento de la señal que origina este carbono respecto a la del formil derivado (187,4 ppm en comparación con 191,3 ppm). De estas comparaciones de corrimientos experimentales, se puede concluir que el enol endocíclico presente es la estructura A (Figura 4.13). Además, fue posible asignar correctamente los hidrógenos metilénicos de las posiciones 4 (2,72 ppm) y 6 (2,57 ppm).

Como se comentó con anterioridad, en el experimento NOESY llevado a cabo a temperatura ambiente, no se observó correlación alguna entre los hidrógenos que

definirían al tautómero más estable; sólo se observó efecto NOE entre hidrógenos vecinales del grupo tienilo (H-3', H-4' y H-5') con los del grupo ciclohexadienilo (H-4, H-5 y H-6). En cambio, a baja temperatura, sí se pudo observar efecto NOE entre el OH-3 y el H-4.

En los espectros de NOESY, una variable muy importante a considerar es el tiempo de mezcla. Éste debe ser lo suficientemente largo para permitir la creación del NOE, pero por otra parte, su duración está limitada por la relajación longitudinal que tiende a debilitar todas las señales. En la Tabla 4.6 se indican los valores de tiempo de mezcla recomendables para los experimentos NOESY de diferentes moléculas.

Tabla 4.6. Tiempos de mezcla para NOESY

| Régimen de movilidad | NOE | Tiempo de mezcla |
|-----------------------|-----|--|
| Moléculas pequeñas | + | 500 - 2000 ms |
| Macromoléculas | - | 100 - 300 ms |
| Moléculas intermedias | 0 | NOESY no viable, usar ROESY ^a |

La pendiente de crecimiento del efecto NOE en función del tiempo de mezcla es proporcional a $1/r^6$, donde r es la distancia internuclear. Para moléculas pequeñas, el crecimiento es lineal en los primeros 500 ms, y luego comienza a competir con la relajación propia y también con un efecto conocido como “difusión de espín”.^b Esta relación del NOE con la distancia sólo es aplicable en el rango lineal y se conoce como “aproximación de velocidad inicial”.

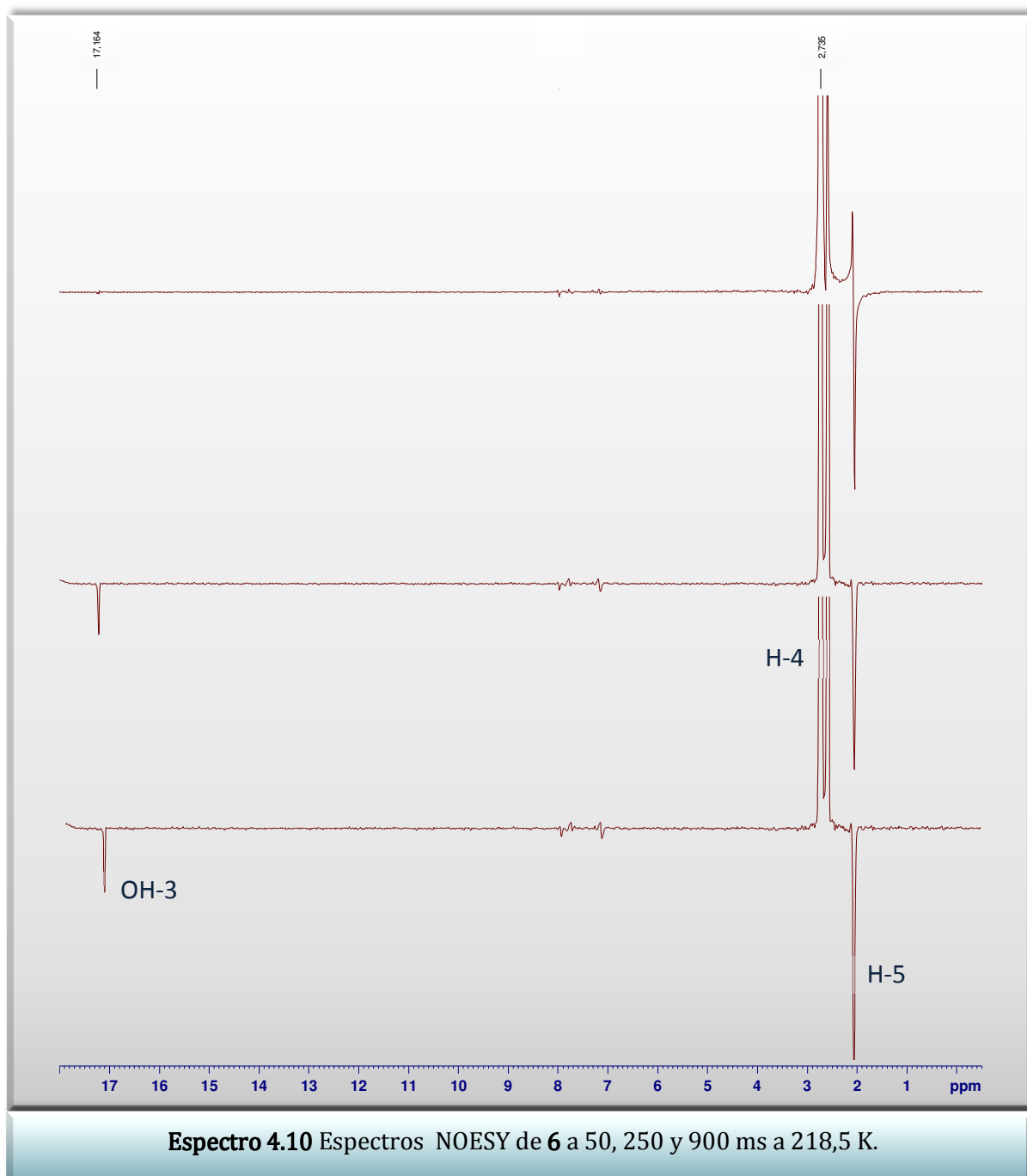
Se realizaron los espectros NOESY a baja temperatura a distintos tiempos de relajación a fin de observar si se producían cambios. En el Espectro 4.10 se presentan los espectros NOESY realizados en tres tiempos de mezcla diferentes (50, 250 y 900 ms) a 218,5 K. Los tres espectros se realizaron con la misma cantidad de pulsos y resolución, y la escala entre ellos es aproximada.

De acuerdo a los cálculos computacionales, los hidrógenos H-4 y H-5 se encuentran a 2,45 Å de distancia entre ellos. En cambio, la distancia entre H-4 y el protón del OH-3 es de 3,36 Å. La relación entre los crecimientos de NOE calculado con dichas distancias es de aproximadamente 7:1. Esto indica que el NOE entre H-4 y H-5

^a ROESY (*Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy*): Tiene las mismas aplicaciones que la secuencia NOESY y complementa a ésta en los casos en los que se anula el NOE, lo cual suele ocurrir para moléculas con pesos moleculares comprendidos entre 1000 y 2000 daltons.

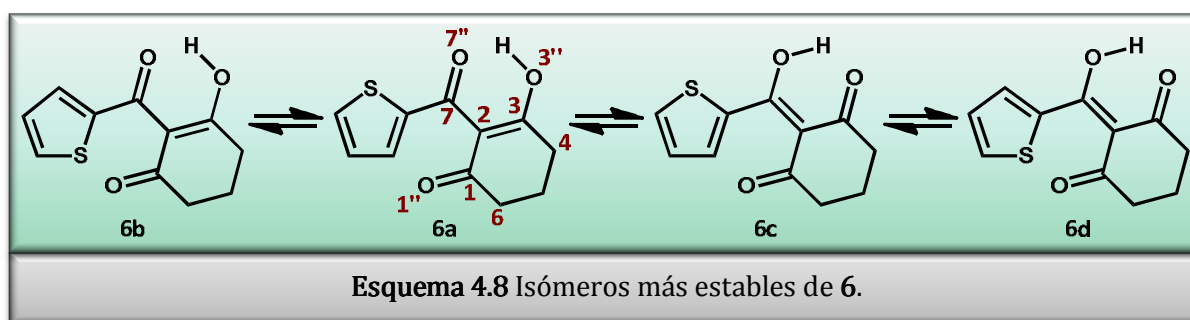
^b La difusión de espín se define como la transmisión de efecto NOE entre protones que están próximos a un tercero (o a varios).

crecerá a una velocidad 7 veces mayor que entre el H-4 y el OH en función del tiempo de mezcla. En este caso, se pudo establecer satisfactoriamente que el NOE entre H-4 y OH-3, en comparación con el de H-4 con H-5, es proporcional a las distancias calculadas y confirma la estructura **6a**, reafirmando la posibilidad de que el OH endocíclico se encuentra formando puente de hidrógeno intramolecular. La distancia OH-3-H-4 para el isómero 1K2,3-E(*Δ*)7KTio(*c*) (Sección 3.3.2, Tabla 3.1, entr. 1) tiene una distancia de 2,21 Å, por lo tanto, en ese caso se esperaría una interacción NOE de intensidad similar a H-4-H-5.

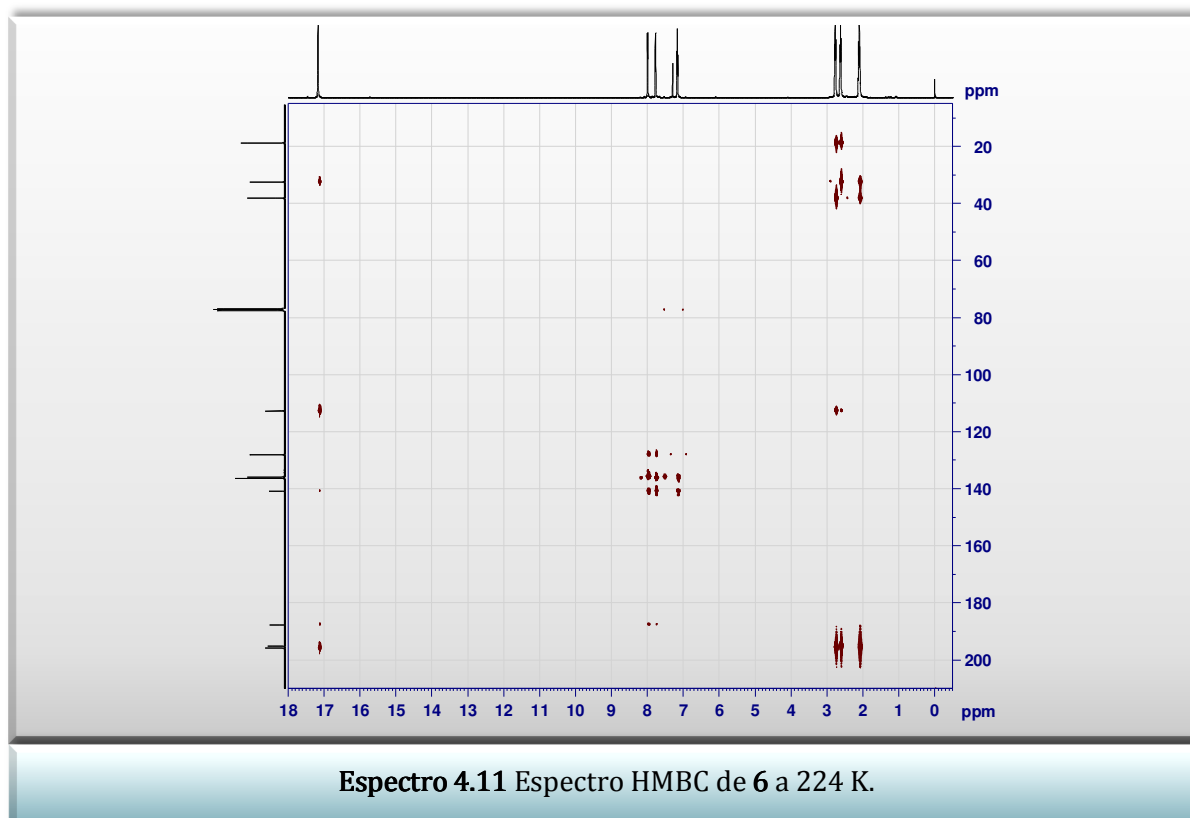


4.3.2.1 DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS TAUTÓMEROS Y ROTÁMEROS MINORITARIOS PRESENTES A BAJA TEMPERATURA

Con el fin de determinar la estructura de los dos isómeros presentes a baja temperatura, cuyos hidrógenos hidroxílicos corresponden a las señales de 17,44 y 15,75 ppm, se realizó el análisis exhaustivo de los espectros 2D. Cabe aclarar que en el espectro de RMN ^{13}C a baja temperatura no se observaron señales correspondientes a otros isómeros; esto ocurre debido a las limitaciones de las condiciones experimentales que se emplearon. En el Esquema 4.8 se muestran los 4 isómeros de **6** que en los cálculos computacionales resultaron ser los más estables.



A continuación se presenta el espectro de HMBC (Espectro 4.11) a bajas temperaturas (224 K) y un espectro ampliado del mismo experimento en la región entre 15 y 18 ppm (Espectro 4.12).



En el espectro de HMBC ampliado entre 15 y 18 ppm en F1 (^1H) (Espectro 4.12) se puede observar una gran similitud en las interacciones del hidroxilo de la especie mayoritaria **6a** (17,16 ppm) y el más desapantallado de los isómeros minoritarios (17,44 ppm) con los carbonos a 33,0, 112,8 y 196,4 ppm (Tabla 4.7). Por esta razón, se puede inferir que el esqueleto de carbonos en la cercanía de ese hidrógeno es el mismo.

Teniendo en cuenta que el hidrógeno hidroxílico en **6a** posee una interacción a largo alcance con el carbono alifático C-4 que se encuentra a tres enlaces de distancia, y que el corrimiento asignado al mismo es 32,6 ppm, la estructura que se le asigna a la señal que aparece más desapantallada (17,44 ppm) es el rotámero **6b**, ya que ambos compuestos tienen el mismo ambiente químico en esa parte de la molécula.

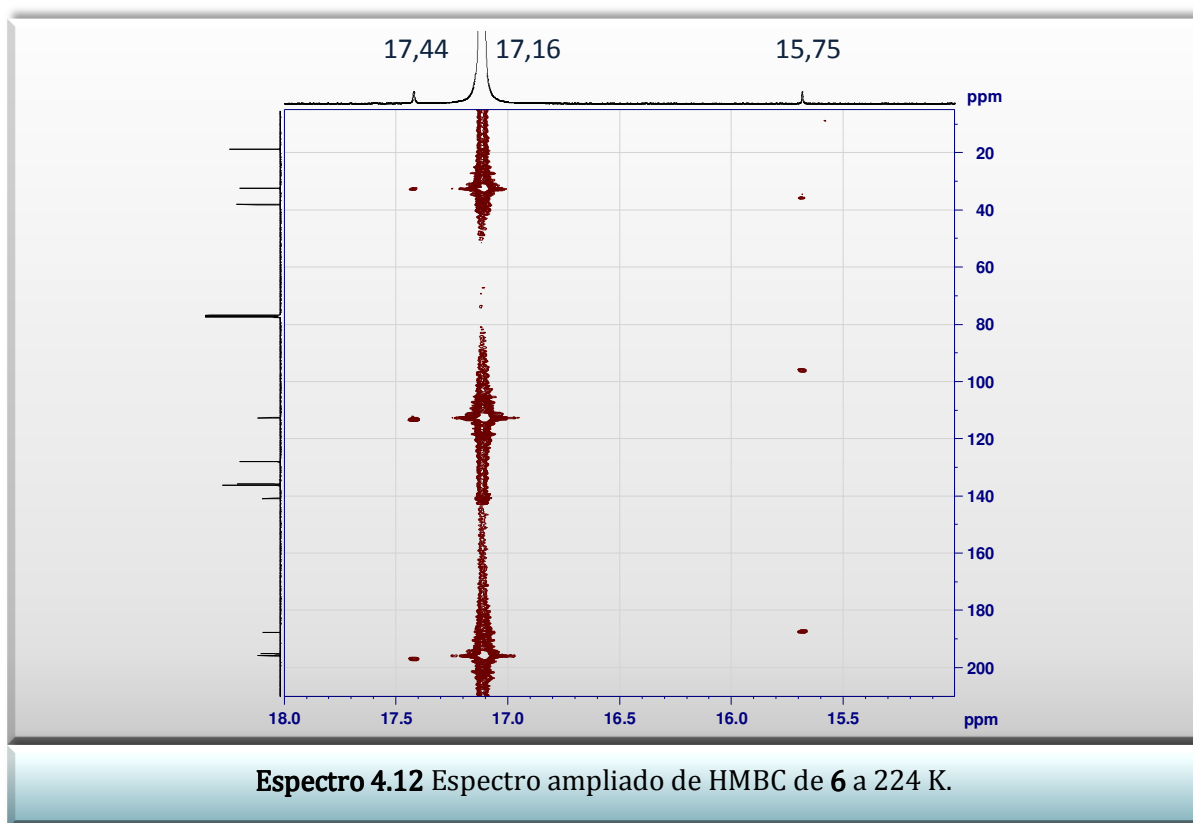


Tabla 4.7. Interacciones HMBC de los tres hidrógenos enólicos a 224 K.

| Nro. de carbono | OH (15,75 ppm) δC (ppm) | OH (17,16 ppm) 6a δC (ppm) | OH (17,44 ppm) δC (ppm) |
|-----------------|--|---|--|
| 2 | 96,1 | 112,8 | 113,2 |
| 3 | 187,5 | 196,4 | 196,9 |
| 4 | 35,8 | 33,0 | 32,6 |

4.3.2.2 DETERMINACIÓN DE LA ENERGÍA LIBRE DE ACTIVACIÓN (ΔG^\ddagger) PARA LA BARRERA DE ROTACIÓN ENTRE **6a** Y **6b**

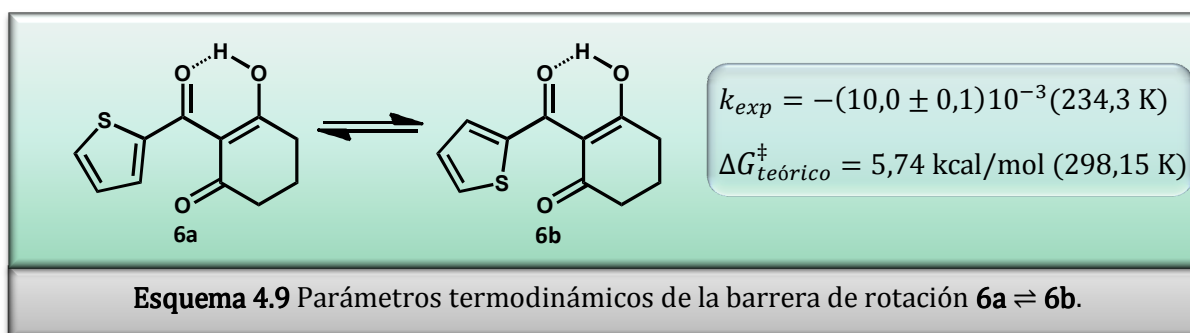
A partir de la integración de las señales de los OH en los espectros a baja temperatura en el rango de 219,3 K a 234,3 K (Tabla 4.8), se obtuvieron la constante de equilibrio y el ΔG^\ddagger experimental para el equilibrio de interconversión existente entre los conformeros **6a** y **6b**.

Tabla 4.8. Constantes de equilibrio y energías libres de interconversión calculados.

| Temp. (K) | 6a 17,16 ppm | | 6b 17,44 ppm | | $K_{eq} = \frac{[6b]}{[6a]}$ | $\ln(6b/6a)$ |
|-----------|-------------------|------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|--------------|
| | Área ^a | % | Área | % | | |
| 219,3 | 0,981 ± 0,001 | 99,1 ± 0,1 | (9,1 ± 0,1)10 ⁻³ | 0,919 ± 0,001 | (9,3 ± 0,1)10 ⁻³ | -4,68 ± 0,05 |
| 223,7 | 0,982 ± 0,001 | 99,1 ± 0,1 | (9,4 ± 0,1)10 ⁻³ | 0,949 ± 0,001 | (9,6 ± 0,1)10 ⁻³ | -4,65 ± 0,05 |
| 234,3 | 0,981 ± 0,001 | 99,0 ± 0,1 | (9,8 ± 0,1)10 ⁻³ | 0,989 ± 0,001 | (10,0 ± 0,1)10 ⁻³ | -4,60 ± 0,05 |

^a El error de interpolación de las áreas se considera del 0,1 % para la señal de 17,16 ppm y del 1 % para la señal de 17,44 ppm.

Es importante remarcar la dificultad que se presenta al momento de la toma de espectros cuantitativos a baja temperatura, ya que se requiere esperar un tiempo relativamente largo para la adquisición de cada espectro mientras el equipo se encuentra a baja temperatura.



4.3.3 RMN DE 3-METOXI-2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEX-2-EN-1-ONA

Con el objetivo de bloquear la tautomería ceto-enol que posee **6**, se sintetizó el compuesto *O*-metilado **45** (3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona)²⁴ (Figura 4.14) y de esta manera poder estudiar, de ser posible, las características correspondientes a la rotación del grupo tienilo.

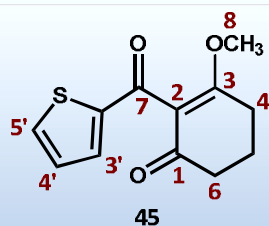
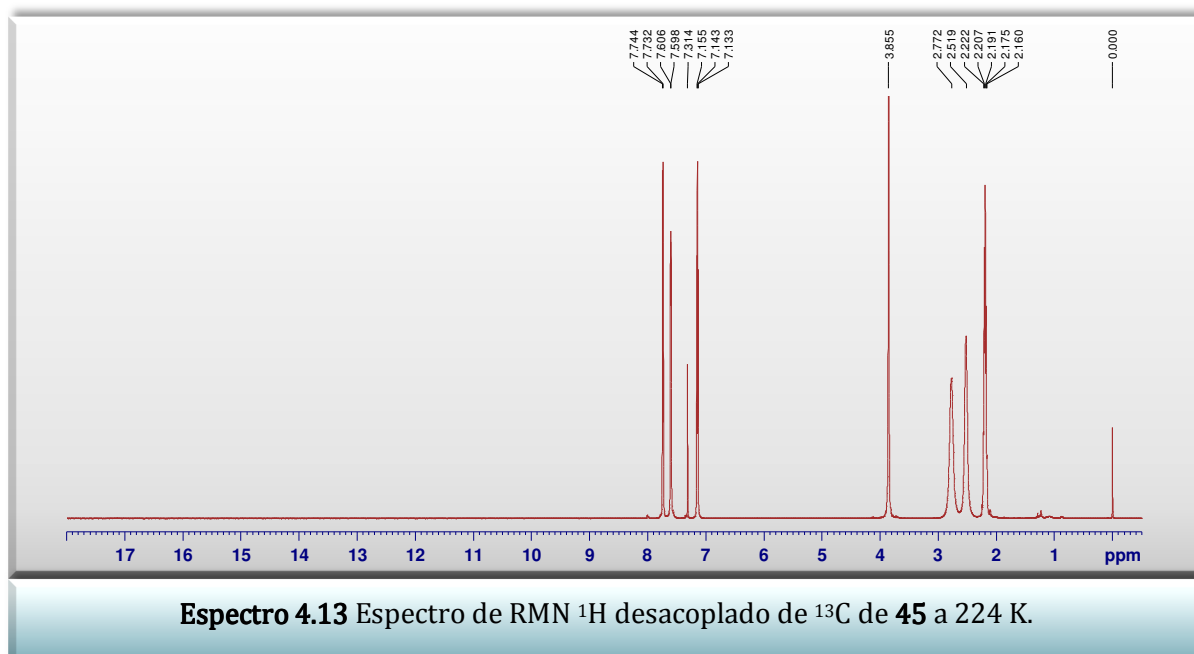


Figura 4.14 Estructura de 3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona **45**.

En el Espectro 4.13 se presenta el Espectro de RMN ¹H desacoplado de ¹³C de **45**, a 224 K.^a



Espectro 4.13 Espectro de RMN ¹H desacoplado de ¹³C de **45** a 224 K.

Como era de esperar, la diferencia principal entre los espectros de **6** (Espectro 4.7) y de **45** (Espectro 4.13) es la desaparición de la señal correspondiente al OH y la aparición de una señal singlete correspondiente a un grupo metilo a 3,78 ppm.

^a En un espectro de ¹H desacoplado de ¹³C se omiten las señales satélites correspondientes al acoplamiento entre los núcleos de hidrógeno y carbono.

Por otro lado, la señal del hidrógeno H-3' del grupo tienilo en **45** se apantalla con respecto al compuesto sin metilar **6**, mientras que H-4' permanece relativamente constante (Espectro 4.14 y Tabla 4.9).

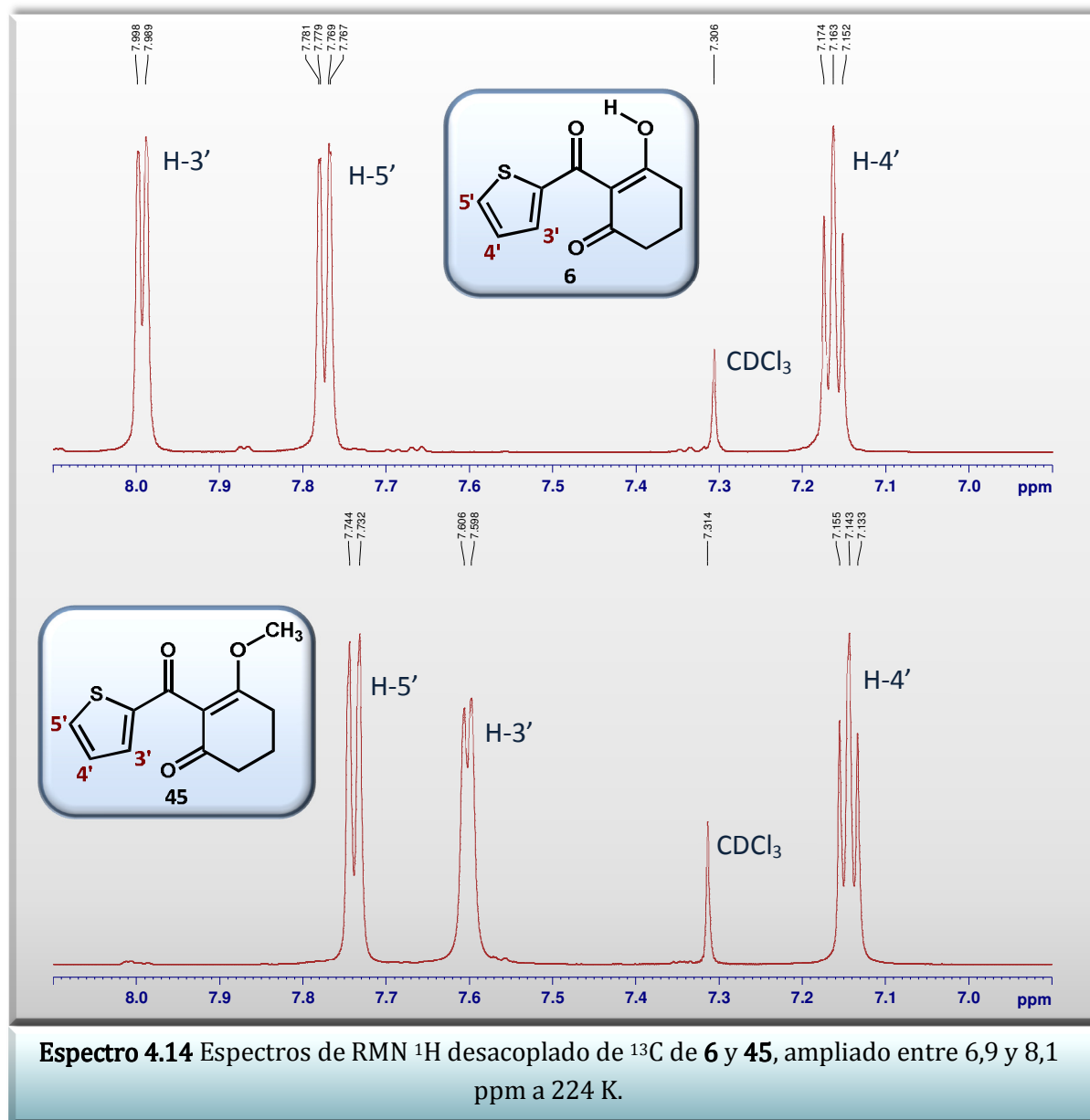
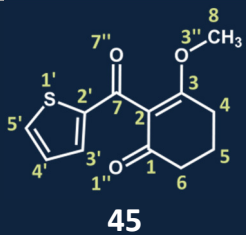
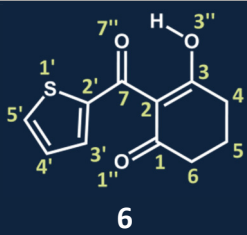
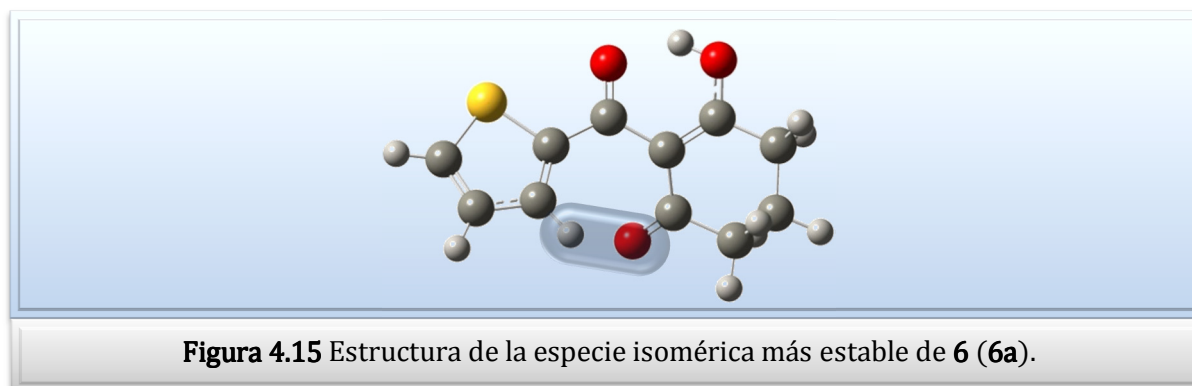


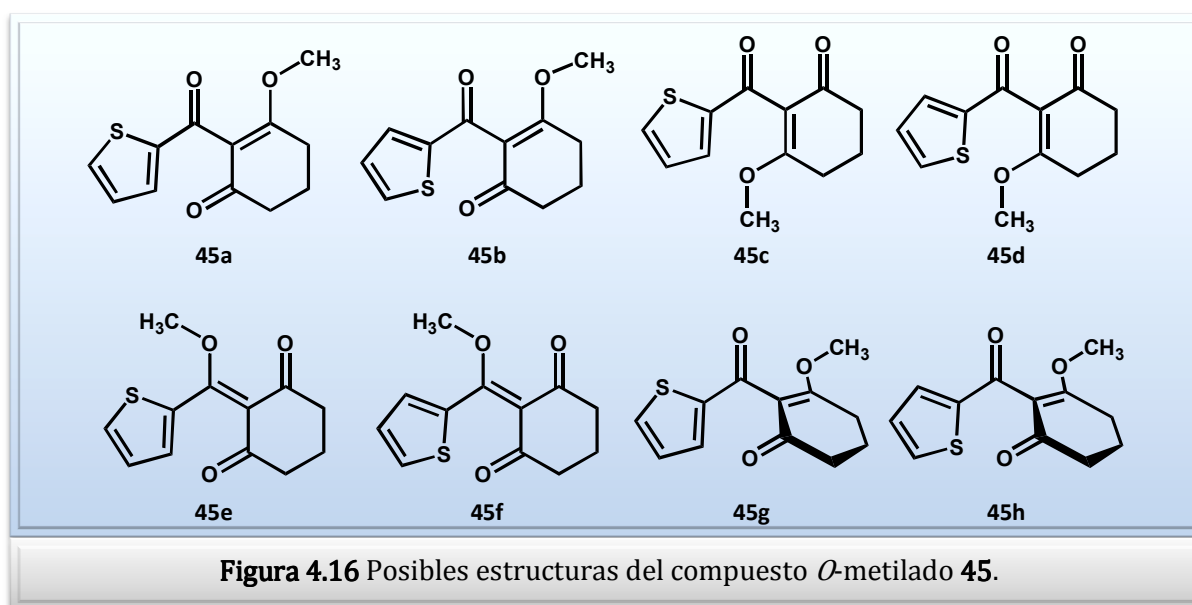
Tabla 4.9. Comparación de los desplazamientos químicos de ^1H y de ^{13}C de **6** con 3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona **45** a temperatura ambiente.

| | |  45 | |  6 | |
|-----------------|---------------------------------|---|------------------------|--|--|
| Nro. de carbono | δH (ppm) | δC (ppm) | δH (ppm) | δC (ppm) | |
| 1 | – | 196,01 | – | 194,48 | |
| 2 | – | 120,31 | – | 112,78 | |
| 3 | – | 175,08 | 17,28; s, 1 H (OH) | 196,44 | |
| 4 | 2,68; t, 2 H | 25,89 | 2,72; t, 2 H | 32,97 | |
| 5 | 2,12; q, 2 H | 20,61 | 2,05; q, 2 H | 19,02 | |
| 6 | 2,45; t, 2 H | 36,46 | 2,57; t, 2 H | 38,45 | |
| 7 | – | 187,08 | – | 187,37 | |
| 8 | 3,78; s, 3 H (CH ₃) | 56,66 | – | – | |
| 2' | – | 145,13 | – | 141,07 | |
| 3' | 7,55; dd, 1 H | 133,84 | 8,08; dd, 1 H | 136,38 | |
| 4' | 7,08; dd, 1 H | 128,18 | 7,11; dd, 1 H | 127,63 | |
| 5' | 7,63; dd, 1 H | 134,31 | 7,70; dd, 1 H | 135,49 | |

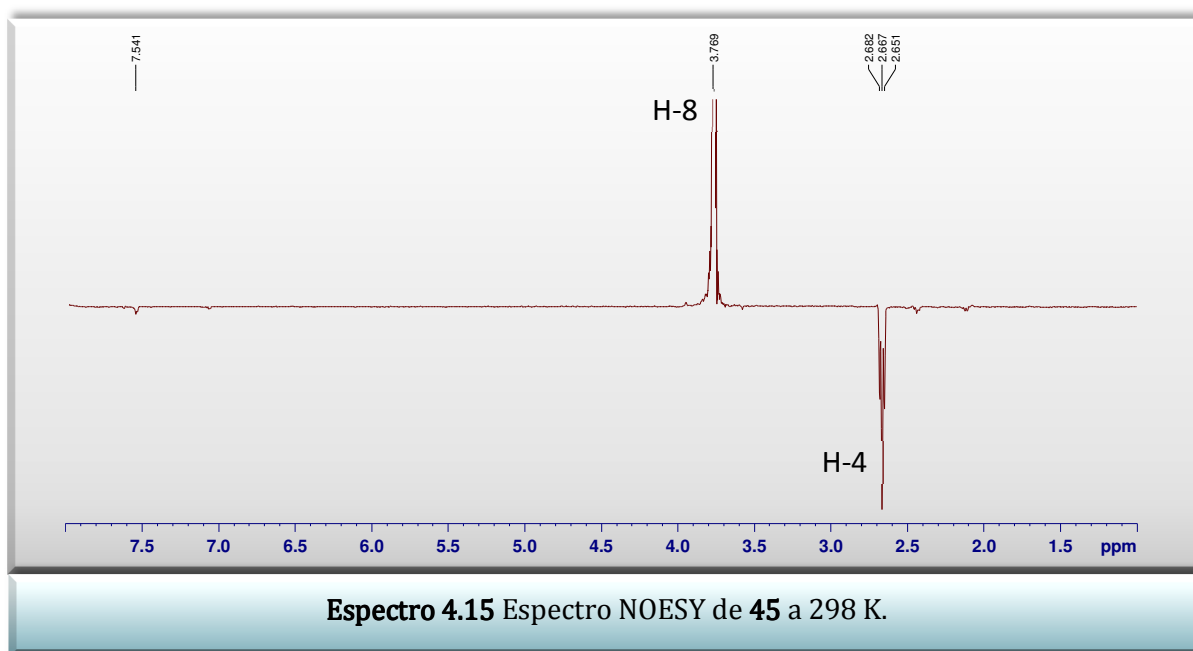
La gran diferencia observada en el desplazamiento químico de H-3' de 0,53 ppm entre ambos compuestos se debe principalmente a que en el compuesto sin metilar **6**, el H-3' se encuentra desapantallado debido a un efecto de corriente de anillo producido por el grupo carbonilo de C-1 (Figura 4.15). Si la molécula se encuentra orientada de tal forma que el campo magnético aplicado B_0 es perpendicular al plano de la molécula, los electrones π circulantes del enlace C=O apantallan las zonas cónicas por encima y por debajo de ellos, y desapantallan las zonas laterales en donde se encuentra localizado el H-3'.



En la Figura 4.16, se propone una serie de tautómeros y rotámeros probables, que provendrían de la metilación de **6**. Analizando el espectro de RMN ^1H del compuesto *O*-metilado **45**, no se observa desapantallamiento del H-3', por lo que se elimina la estructura **45a**, aproximadamente plana, como posible especie mayoritaria.



Además, se realizó el experimento NOESY de **45** a temperatura ambiente (Espectro 4.15), en el cual se pudo observar efecto NOE entre los hidrógenos del grupo $-\text{OCH}_3$ y los hidrógenos metilénicos H-4, confirmando de esta manera la ubicación del grupo metoxilo en posición endocíclica. Por consiguiente, se pueden eliminar las estructuras **45e** y **45f**, correspondientes a la incorporación del grupo metoxilo en el acilo exocíclico.



Las estructuras **45b**, **45c**, **45d**, **45g** y **45h** corresponden a rotámeros, tanto del grupo tienilo como del grupo ciclohexadienilo. Éstos no pudieron distinguirse entre ellos por los experimentos realizados de RMN, aunque es posible inferir que las estructuras **45g** y **45h** serían las mayoritarias, debido a que minimizan el impedimento estérico que genera el grupo metoxilo sobre el carbonilo exocíclico (descartando la estructura **45b**) o sobre el grupo tienilo (estructuras **45c** y **45d**).

4.3.3.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES DE LA ESTRUCTURA DE MÍNIMA ENERGÍA

Con el objetivo de confirmar la estructura mayoritaria del compuesto *O*-metilado **45**, se realizó el estudio computacional del mismo a fin de comparar los resultados obtenidos con los experimentales. Se llevó a cabo una búsqueda conformacional de la molécula usando el método AM1. Posteriormente, se realizó la minimización de la energía de los isómeros más estables encontrados, utilizando el método HF/6-31+G**₂; por último, se calculó su energía en CHCl₃ (SPE).

Como se observa en la Figura 4.17, las estructuras **45a** y **45c** poseen una energía demasiado alta, por lo que se puede inferir que estas especies no se encuentran presentes en solución.

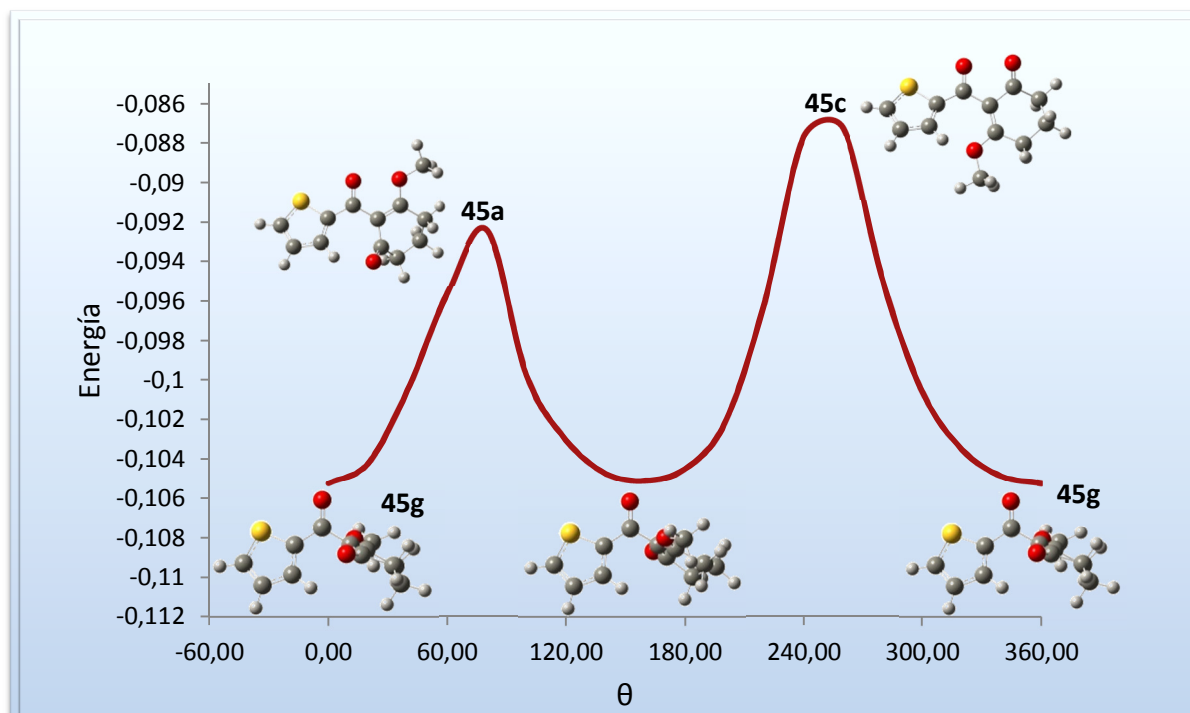


Figura 4.17 Conformaciones más importantes de la rotación del grupo ciclohexadienilo en el tautómero 45g.

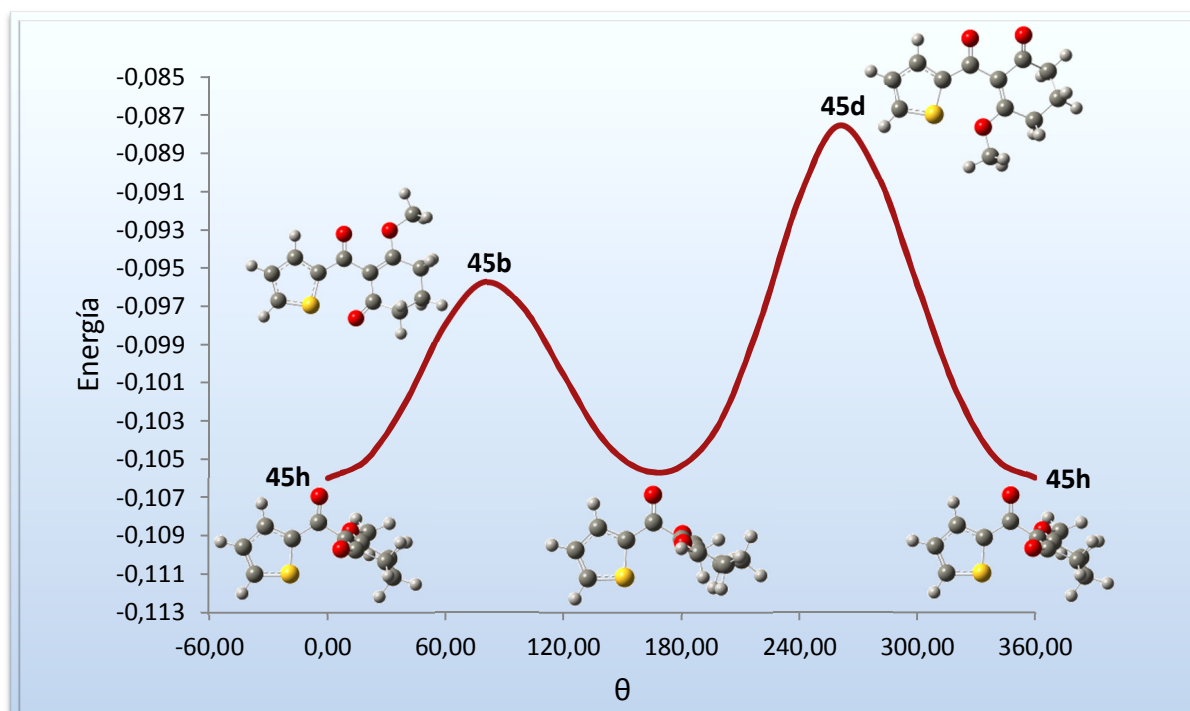
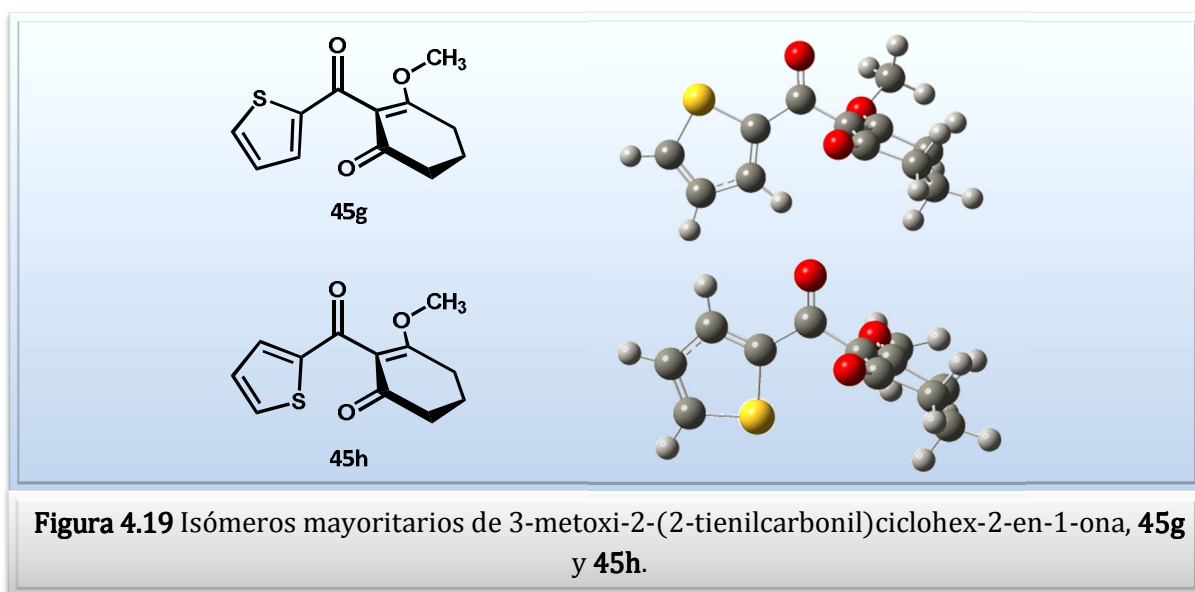


Figura 4.18 Conformaciones más importantes de la rotación del grupo ciclohexadienilo en el tautómero 45h.

En la Figura 4.18 se realizó el mismo análisis sobre las estructuras **45b**, **45d** y **45h**, y por la misma razón anteriormente expuesta, se descartan las estructuras **45b** y **45d**.

Analizando los mínimos de energía en ambas figuras, la especie **45h** resultó ser la más estable, aunque la diferencia de energía que presenta con **45g** en solución es mínima (0,0043 kcal/mol), lo que indica que ambos rotámeros pueden coexistir a temperatura ambiente (Figura 4.19).



Las estructuras obtenidas se pueden correlacionar muy bien con los resultados experimentales de RMN. Además, se evidencia la pérdida de planaridad de la molécula al sustituir el hidrógeno del grupo -OH por un metilo, lo que hace imposible el estudio aislado de la rotación. En cuanto a su relación con el compuesto **6**, este estudio permitió corroborar la coplanaridad entre el grupo tienilo y el carbonilo endocíclico de **6** (Figura 4.15).

4.3.4 RMN DE 2-BENZOIL-3-HIDROXICICLOHEX-2-EN-1-ONA

Así como se realizó la síntesis del compuesto *O*-metilado **45** para estudiar la rotación del grupo tienilo, se sintetizó además la 2-benzoil-3-hidroxiciclohex-2-en-1-ona **46**. La diferencia estructural entre este último y **6** es el reemplazo del grupo 2-tienilo por un grupo fenilo. Esta diferencia estructural permitiría en principio simplificar el estudio del tautomerismo, debido a la simetría del sustituyente fenilo.

En la Figura 4.20 se presentan las posibles estructuras de **46**.

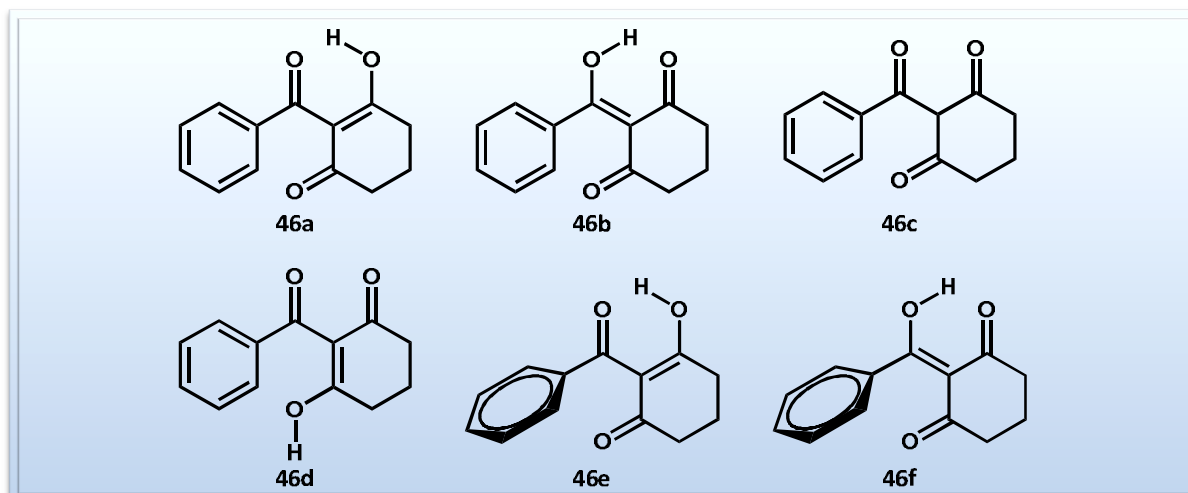
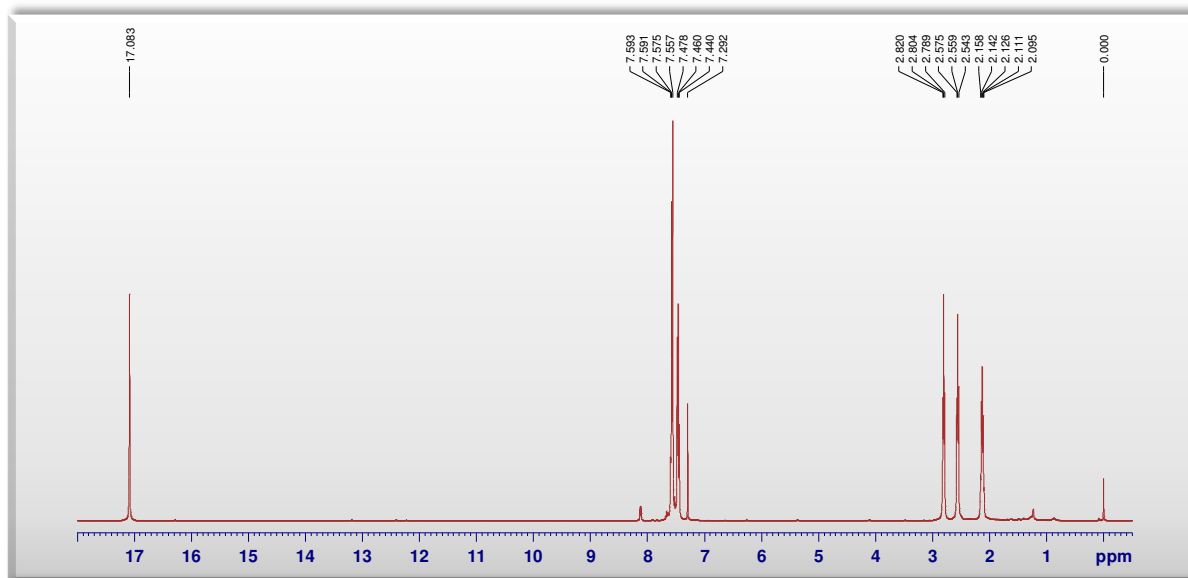


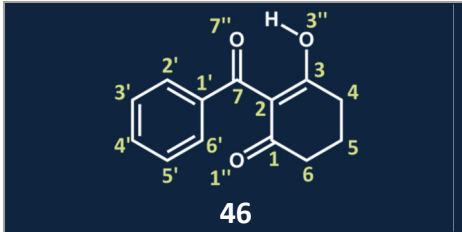
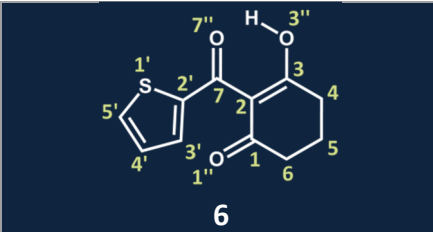
Figura 4.20 Posibles estructuras de **46**.

A continuación, se muestra el espectro de ^1H desacoplado de ^{13}C a 224 K (Espectro 4.16) de **46** y la asignación de las distintas señales de este compuesto en la Tabla 4.10.



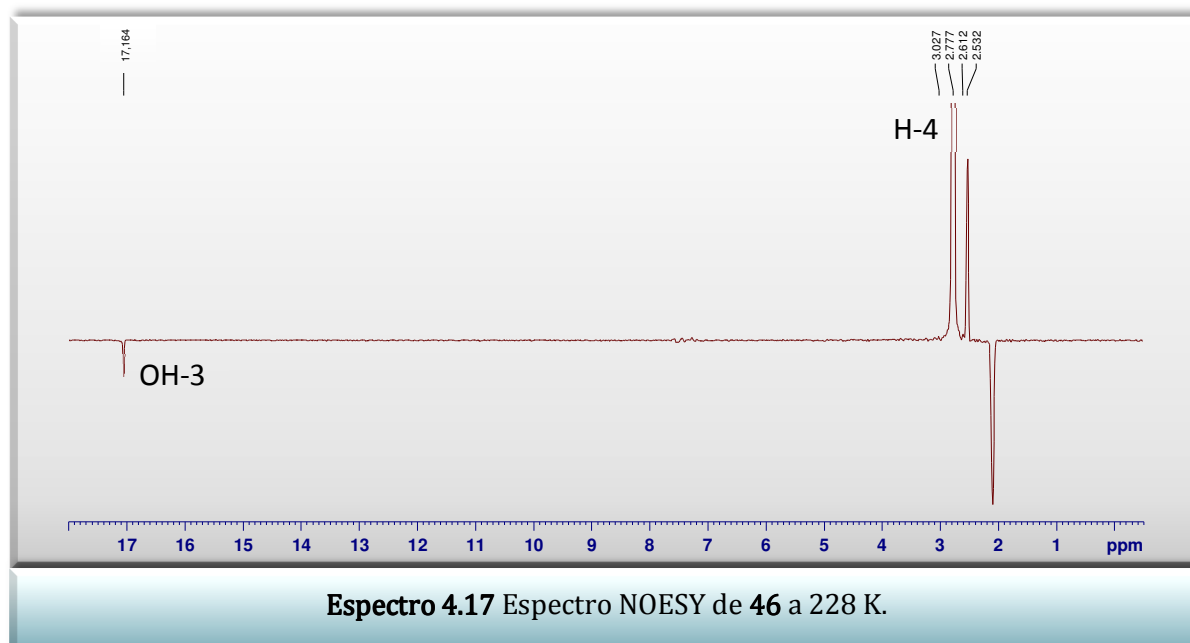
Espectro 4.16 Espectro de RMN ^1H desacoplado de ^{13}C de **46** a 224 K.

Tabla 4.10. Comparación de los desplazamientos químicos de ^1H y de ^{13}C de **6** con 2-benzoil-3-hidroxiciclohex-2-en-1-ona **46** a temperatura ambiente.

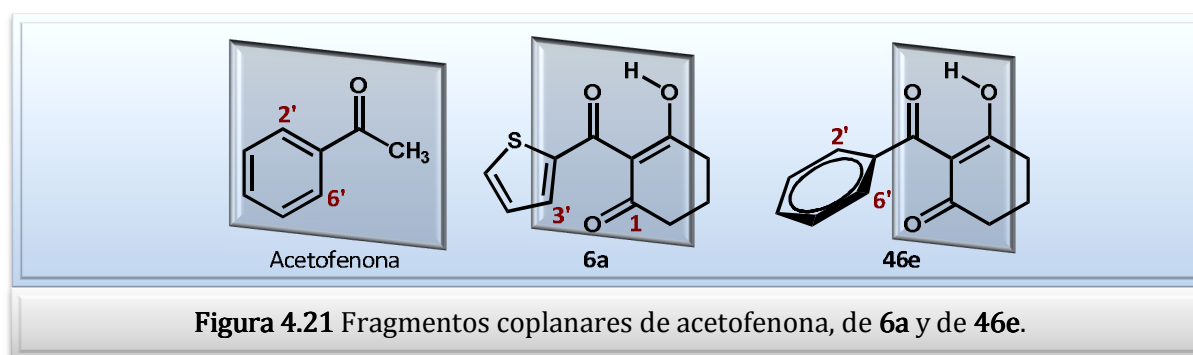
|  | | |  | | |
|---|------------------------|------------------------|---|------------------------|------------------------|
| Nro. de carbono | δH (ppm) | δC (ppm) | Nro. de carbono | δH (ppm) | δC (ppm) |
| 1 | – | 194,32 | 1 | – | 194,48 |
| 2 | – | 113,39 | 2 | – | 112,78 |
| 3 (OH) | 16,96; s, 1 H (OH) | 196,38 | 3 (OH) | 17,28; s, 1 H (OH) | 196,44 |
| 4 | 2,75; t, 2 H | 32,57 | 4 | 2,72; t, 2 H | 32,97 |
| 5 | 2,07; q, 2 H | 19,27 | 5 | 2,05; q, 2 H | 19,02 |
| 6 | 2,50; t, 2 H | 38,27 | 6 | 2,57; t, 2 H | 38,45 |
| 7 | – | 199,14 | 7 | – | 187,37 |
| 1' | – | 138,30 | 2' | – | 141,07 |
| 2' / 6' | 7,51; m, 2 H | 128,40 | 3' | 8,08; dd, 1 H | 136,38 |
| 3' / 5' | 7,39; m, 2 H | 127,84 | 4' | 7,11; dd, 1 H | 127,63 |
| 4' | 7,49; dd, 1 H | 132,04 | 5' | 7,70; dd, 1 H | 135,49 |

En el Espectro 4.16 se puede observar una señal a 17,28 ppm, correspondiente a un hidroxilo, indicando, al igual que en **6**, que la especie mayoritaria es un enol que se encuentra anclado debido a un puente hidrógeno. Por esta razón, se descartan las estructuras **46c**, **46d** y cualquier otra en la que el sustituyente ciclohexadienilo esté fuera del plano de los carbonilos.

En el experimento de NOESY a baja temperatura (228 K, Espectro 4.17), se observa efecto NOE entre el hidroxilo OH-3 y los hidrógenos metilénicos H-4, indicando que el enol es endocíclico, y que la estructura global del grupo ciclohexadienilo con el carbonilo exocíclico es planar. Estos resultados son similares a los obtenidos para **6**.

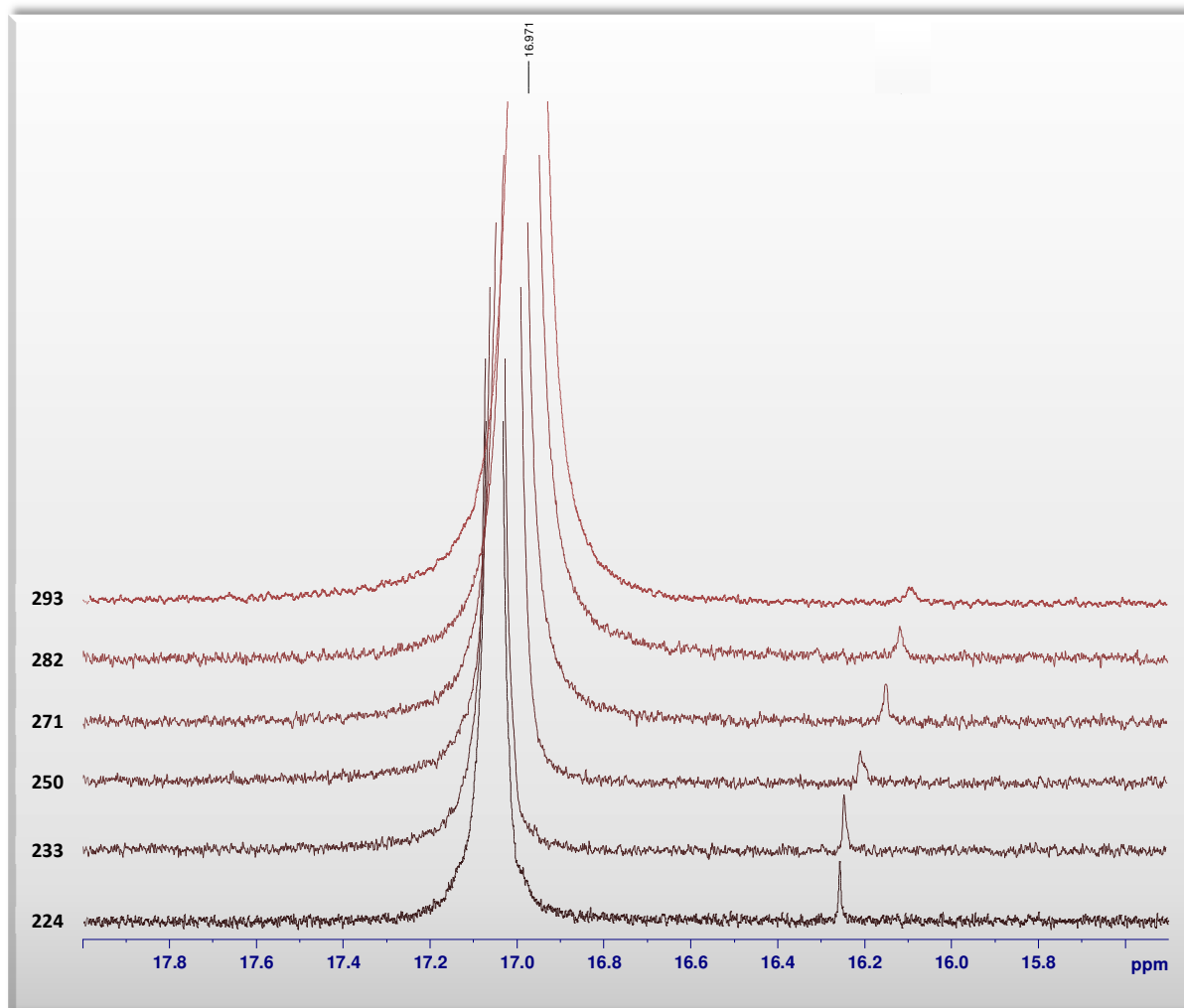


Analizando los hidrógenos H-2' y H-6' del grupo fenilo, éstos presentan un $\delta = 7,51$ ppm, indicando que no se encuentran tan desapantallados por efecto de corriente de anillo, en comparación con lo que ocurre en la acetofenona (Figura 4.21), en donde estos hidrógenos tienen un corrimiento químico de 7,94 ppm. Además, estos hidrógenos son equivalentes y no tan desapantallados, a diferencia de lo que sucede con el H-3' en el compuesto **6**, donde se evidencia el efecto del cono de desapantallamiento que se ejerce sobre este hidrógeno que se encuentra coplanar al carbonilo en la posición 1. Por consiguiente, se puede inferir que la estructura más probable y mayoritaria es la que el sustituyente fenilo se encuentra desplazado de la planaridad del resto de la molécula. Teniendo esto en cuenta, se propone como estructura mayoritaria más probable a **46e**.



A continuación se presentan varios espectros de RMN ^1H de **46** a diferentes temperaturas (Espectro 4.18), donde se puede observar una sola señal minoritaria correspondiente a un hidroxilo (16,11 ppm), la cual aparece a campos más altos que la

señal mayoritaria del OH (16,96 ppm), y tiene una relación de aproximadamente un 0,3 % con respecto a esta última. Esta señal permanece en todas las temperaturas estudiadas (224 a 293 K) y no coalesce. Estos resultados llevan a proponer que para este compuesto, debido a la no planaridad del grupo fenilo, es posible la formación del enol exocíclico **46f**.



Espectro 4.18 Espectros de RMN ^1H (región entre 15,5 y 18 ppm) de **46** en CDCl_3 a diferentes temperaturas.

4.3.4.1 CÁLCULOS COMPUTACIONALES DE LA ESTRUCTURA DE MÍNIMA ENERGÍA

Con motivo de confirmar los resultados experimentales obtenidos, se llevaron a cabo cálculos computacionales de 2-benzoil-3-hidroxyciclohex-2-en-1-ona **46**. Primero, se realizó una búsqueda conformacional utilizando el método AM1, con una posterior

minimización de la energía de los isómeros más estables con HF/6-31++G** y el cálculo de energía (SPE) en solución (CHCl₃).

En un análisis similar al realizado para el derivado metoxilado **45**, se concluyó que la estructura más estable resultó ser la que se muestra en la Figura 4.22, la cual está de acuerdo con los resultados experimentales de RMN, que indican que la especie mayoritaria es **46e** (enol endocíclico). La estructura **46e** resultó ser 2,86 kcal/mol más estable que **46f** (enol exocíclico).



4.4 CONCLUSIONES

Con el fin de determinar experimentalmente la forma tautomérica predominante de 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6**, se realizaron diversos experimentos de RMN de una y dos dimensiones a diferentes temperaturas.

La ausencia de la señal del protón del metino ($\delta \cong 6$ ppm) en el espectro de RMN ^1H indica que no está presente la forma tricetona. Además, la presencia de la señal a $\delta = 17,28$ ppm es consistente con un grupo hidroxilo que forma puente de hidrógeno intramolecular con un oxígeno carbonílico, confirmando así que **6** está completamente enolizado en solución. Por otro lado, en el espectro NOESY a baja temperatura se observó efecto NOE entre el OH y los hidrógenos metilénicos. Esta correlación indica que el enol correspondiente es endocíclico.

Con respecto a los experimentos en diferentes solventes, la dependencia del equilibrio ceto-enol con la polaridad del solvente no fue observada, indicando que **6** está completamente enolizado en todas las soluciones estudiadas.

En los experimentos a baja temperatura se observaron dos señales pequeñas en la región entre 15 y 18 ppm, correspondientes a hidrógenos hidroxílicos de otras especies isoméricas. En cuanto al isómero minoritario que posee la señal más desapantallada ($\delta = 17,44$ ppm), la única estructura posible es el rotámero **6b**. Con respecto al otro isómero minoritario ($\delta = 15,75$ ppm), no se pudo determinar su estructura de manera fehaciente, sin embargo, por comparación con el comportamiento de la benzoilciclohexanodiona **46**, podría corresponder al enol exocíclico.

Si bien no se pudieron obtener conclusiones respecto a la rotación del grupo tienilo con ayuda del compuesto *O*-metilado **45**, ni tampoco de la tautomería ceto-enol con la benzoilciclohexanodiona **46**, se pudo determinar correctamente la estructura de las especies mayoritarias, verificando de esta manera las asignaciones propuestas para **6**.

En la 3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona **45**, se encontraron inconvenientes al determinar la especie mayoritaria por espectroscopia de RMN. Por esta razón, se realizaron cálculos computacionales, observándose que la estructura **45h** resultó ser la de menor energía, aunque con una mínima diferencia en comparación con **45g**.

En cuanto al benzoil-derivado **46**, la estructura más estable resultó ser el enol endocíclico **46e**, al igual que el enol **6a** en **6**. La diferencia observada fue que el anillo de fenilo no se encuentra en el mismo plano al sistema carbonilo que involucra al puente de hidrógeno intramolecular.

Este estudio permitió demostrar que el tautómero mayoritario de las 2-acilciclohexano-1,3-dionas **6** y **46** es el enol endocíclico, el cual se encuentra en solución con un exceso del orden del 99 %.

4.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Los espectros realizados en solución fueron tomados con un espectrómetro Bruker Avance II (9 Tesla, 400,16 y 100,56 MHz para RMN ^1H y ^{13}C respectivamente), equipado con una sonda de detección inversa H-X (BBI) de 5 mm y una bobina de gradiente z para ^1H y ^{13}C . Los desplazamientos químicos (δ) son reportados mediante valores en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. Los desplazamientos químicos están dados por los solventes internos, CDCl_3 (7,26; 77,16), CD_3COCD_3 (2,05; 29,84), CD_3OD (3,31; 49,00) y DMSO (2,50; 39,52) ppm para ^1H y ^{13}C respectivamente.

El estándar interno utilizado en CDCl_3 y en CD_3COCD_3 fue el TMS, mientras que en los otros solventes se utilizó la señal del solvente residual no deuterado como estándar.

Los parámetros típicos para RMN ^1H fueron un ancho espectral de 8220 Hz (20 ppm), pulso $P_1 = 7,5 \mu\text{s}$, una resolución de 0,39 Hz por punto, y un número de *scans* de 16. Los parámetros típicos para RMN ^{13}C fueron un ancho espectral de 20500 Hz, pulso $P_1 = 10,6 \mu\text{s}$, una resolución de 0,63 Hz por punto y un número de *scans* superiores a 2000. WALTZ16 fue utilizado para el desacoplamiento de protón de banda ancha. Las FIDs fueron multiplicadas por un peso exponencial ($l_b = 1 \text{ Hz}$ para ^1H y $l_b = 1,2 \text{ Hz}$ para ^{13}C) antes de realizar la transformación de Fourier. Los espectros 2D (^1H - ^1H) *gs*-COSY y los de correlación de desplazamiento heteronuclear de detección inversa de protón, (^1H - ^{13}C) *gs*-HSQC y (^1H - ^{13}C) *gs*-HMBC fueron adquiridos y procesados usando software estándar de RMN de Bruker.

Los experimentos de temperatura variable fueron tomados en el mismo espectrómetro. Se utilizó una unidad de temperatura Bruker BVT3000 para controlar la temperatura de la corriente de gas de enfriamiento y un intercambiador para lograr bajas temperaturas.

CÁLCULOS COMPUTACIONALES

Todos los cálculos computacionales de las estructuras moleculares y los parámetros de RMN se realizaron usando el programa Gaussian03.²⁵ Los cálculos de DFT se llevaron a cabo usando el funcional de tres parámetros Becke, junto a los funcionales de correlación Lee-Yang-Parr (B3LYP).²⁶

Las especies isoméricas de **6** se optimizaron con el nivel de teoría DFT (B3LYP)/6-31+G**. La influencia del solvente se tuvo en cuenta utilizando el modelo del Continuo Polarizado de Tomasi (PCM).²⁷

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C fueron calculados con B3LYP/6-311+G(2d,p) en CHCl₃, utilizando el método GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*),²⁸ luego de un escrutinio preliminar realizado con HF/6-31+G**. En los cálculos de RMN realizados con el método Hartree Fock, la referencia utilizada fue TMS con HF/6-31G*. Con respecto a los cálculos hechos con B3LYP, se tomó como referencia el TMS con B3LYP/6-31+G(2d,p). Se utilizó el campo de fuerza universal (*Universal Force Field*, UFF)²⁹ para construir la cavidad molecular (tratamiento explícito de hidrógenos).

PARÁMETROS TERMODINÁMICOS

El valor de la barrera de energía obtenido es dependiente de la temperatura debido al término de la entropía ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$). En general, debido a que la temperatura de coalescencia es diferente para procesos dinámicos distintos, una comparación de los valores de ΔG^\ddagger es razonable sólo si la entropía de activación para cada uno de estos procesos bajo consideración es pequeña.

Para poder obtener parámetros confiables y tal como sugiere la literatura, los procesos dinámicos de interés en este trabajo deberían ser reacciones de primer orden y estar caracterizados por barreras de energía entre 5 y 100 kcal/mol. Además, los espectros de RMN del sistema deben ser adquiridos en la región de intercambio lento, en donde el espectro ya no es más sensible al efecto cinético, para determinar así los valores de $\delta\nu$ (diferencia de frecuencia) y Δ (ancho de línea natural de las líneas de resonancia). Se podría decir entonces (aunque a veces no es justificado), que estos valores son independientes de la temperatura. Las constantes de velocidad o de equilibrio determinadas son luego sustituidas en la ecuación de Arrhenius.

Un gráfico de Arrhenius se realiza para determinar la energía de activación de Arrhenius, E_a , y el factor de frecuencia, A , para la reacción bajo investigación. Por lo tanto, se supone que ambas cantidades son independientes de la temperatura. Además, son de especial interés los parámetros de activación de la teoría del estado de

transición, la entalpía de activación, ΔH^\ddagger , y la entropía de activación, ΔS^\ddagger . Todos estos parámetros pueden ser calculados a partir de las siguientes ecuaciones:

$$k = k_0 e^{-E_a/RT} \quad \text{Ec. 4.12}$$

$$\ln k = \ln k_0 - \frac{E_a}{RT} \quad \text{Ec. 4.13}$$

$$\Delta S^\ddagger = 4,575 \log A - 60,53 \quad \text{Ec. 4.14}$$

T = temperatura en K,

k_0 = factor de frecuencia,

R = constante universal de los gases ($1,9872 \text{ calK}^{-1}\text{mol}^{-1}$ ó $9,3144 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$),

A = factor preexponencial de la ecuación de Arrhenius,

ΔS^\ddagger está expresado en unidades entrópicas (u. e.) ($\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$).

4.6 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Nooney, E. F. *Annual Reports on NMR Spectroscopy, Vol. 4*, Academic Press, Londres, Reino Unido, **1971**, en “*The Investigation of the Kinetics of Conformational Changes by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*”, Sutherland, I. O.
- ² Martin, M. L.; Martin, G. J.; Delpuech, J. J. *Practical NMR Spectroscopy*, Heyden, Londres, Reino Unido, **1980**, Cap. 8.
- ³ Silverstein, R. M.; Webster, F. X. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, 6^{ta} Ed., John Wiley & Sons, Estados Unidos, **1998**, Cap. 4.
- ⁴ Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 2^{da} Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Estados Unidos, **1995**, Cap. 7.
- ⁵ Bain, A. D. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2003**, *43*, 63-103.
- ⁶ Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, Alemania, **1991**, Cap. 11.
- ⁷ Abraham, R. J.; Mobli, M. *Modelling ¹H NMR Spectra of Organic Compounds: Theory, Applications and NMR Prediction Software*, John Wiley & Sons, Reino Unido, **2008**, Cap. 8.
- ⁸ Bain, A. D.; Duns, G. J.; Rathgeb, F.; Vanderkloet, J. J. *Phys. Chem.* **1995**, *99*, 17338-17343.
- ⁹ Burdett, J. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2105-2109.
- ¹⁰ Emsley, J. *Struct. Bonding* **1984**, *57*, 147-191.
- ¹¹ Rojas, A.; Perez-Encabo, A.; Herraiz-Sierra, I.; Blanco, C. A. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 448-454.
- ¹² Kallury, K. R.; Krull, U. J.; Thompson, M. J. *Org. Chem.* **1988**, *53*, 1320-1322.
- ¹³ Hansen, P. E. *Magn. Reson. Chem.* **1986**, *24*, 903-910.
- ¹⁴ Chalaça, M. Z.; Figueroa-Villar, J. D. J. *Mol. Struct.* **2000**, *554*, 225-231.
- ¹⁵ Bolvig, S.; Hansen, P. E. *Magn. Reson. Chem.* **1996**, *34*, 467-478.
- ¹⁶ Dahlqvist, K. L.; Forsen, S. J. J. *Phys. Chem.* **1965**, *69*, 4062-4071.
- ¹⁷ (a) Neidig, M. L.; Decker, A.; Kavana, M.; Moran, G. R.; Solomon, E. I. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, *338*, 206-214. (b) Brownlee, J. M.; Johnson-Winters, K.; Harrison, D. H. T.; Moran, G. R. *Biochemistry* **2004**, *43*, 6370-6377. (c) Kavana, M.; Moran, G. R. *Biochemistry* **2003**, *42*, 10238-10245.
- ¹⁸ Szczeciński, P.; Gryff-Keller, A.; Molchanov, S. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 4636-4641.

- ¹⁹ Borisov, E. V.; Verenich, A. I.; Govorova, A. A.; Lyakhov, A. S.; Khlebnikova, T. S. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, *49*, 1068-1070.
- ²⁰ Wu, C-S.; Huang, J-L.; Sun, Y-S.; Yang, D-Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2222-2228.
- ²¹ La aplicación de pulsos de gradiente (*gs*-HSQC o *gs*-HMBC, *gradient selected*) elimina totalmente las señales provenientes de los protones unidos a ¹²C, reducen fuertemente el ruido de fondo y mejoran el rango dinámico al eliminar las señales indeseadas antes de la etapa de detección, un serio problema en las técnicas inversas.
- ²² La información en un espectro COSY está en los picos de cruce fuera de la diagonal. Estos picos indican el acoplamiento escalar entre dos espines y por lo tanto determinan que un reducido número de enlaces separan a los núcleos correspondientes.
- ²³ Leach, A. R. *Molecular Modelling: Principles and Applications*, Pearson Education Ltd., 2^{da} Ed., Essex, Inglaterra, **2001**, Cap. 9.
- ²⁴ Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A.; Kurman, P. V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2008**, *44*, 301-308.
- ²⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, J. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**.
- ²⁶ **(a)** Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. **(b)** Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. **(c)** Lee, C. T.; Yang, W. T.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789.
- ²⁷ Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- ²⁸ Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251-8260.
- ²⁹ Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024-10035.



Capítulo 5

Síntesis de derivados de
2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona

| | |
|---|------------|
| 5.1 Introducción | 157 |
| 5.1.1 Síntesis de heterociclos | 157 |
| 5.1.2 Síntesis de pirazoles..... | 160 |
| 5.1.3 Síntesis de indazoles | 163 |
| 5.1.3.1 Síntesis de tetrahidroindazolonas | 163 |
| 5.1.4 Síntesis de isoxazoles | 165 |
| 5.1.4.1 Síntesis de bencisoxazoles..... | 167 |
| 5.2 Objetivos | 169 |
| 5.3 Resultados y discusión | 169 |
| 5.3.1 Síntesis de Tetrahidroindazolonas..... | 170 |
| 5.3.1.1 Elucidación estructural de los productos obtenidos..... | 172 |
| 5.3.1.2 Mecanismo de reacción..... | 174 |
| 5.3.1.3 Cálculos computacionales..... | 175 |
| 5.3.2 Síntesis de 6,7-dihidrobencisoxazolonas | 177 |
| 5.4 Conclusiones | 181 |
| 5.5 Sección experimental | 182 |
| 5.6 Bibliografía | 188 |

5.1 INTRODUCCIÓN

Las 1,3-dicetonas cíclicas son precursoras apropiadas para la preparación de heterociclos bicíclicos o policíclicos condensados. Las dicetonas más utilizadas como reactivos de partida son la 1,3-ciclopentanodiona, la 5,5-dimetil-1,3-ciclohexanodiona (dimedona) y la 1,3-ciclohexanodiona. Se puede encontrar en literatura una gran variedad de heterociclos sintetizados a partir de estas tres dicetonas.¹

En relación a las β -tricetonas cíclicas y a sus derivados enólicos, éstos son materiales de partida ideales para la síntesis de distintos compuestos, debido a su alto grado de funcionalización y su alta reactividad.²

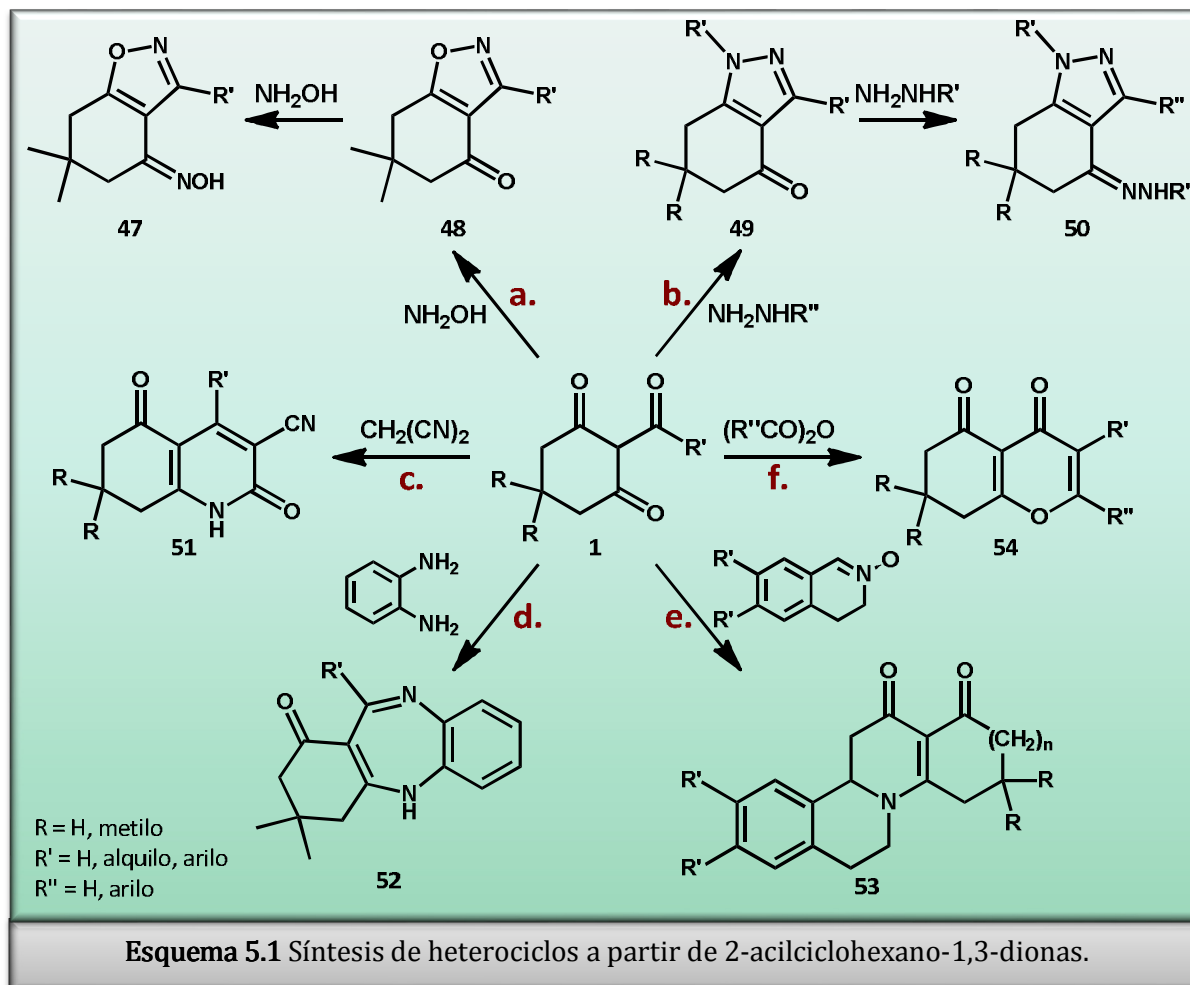
5.1.1 SÍNTESIS DE HETEROCICLOS

En el Esquema 5.1 se presenta un resumen de las principales reacciones de síntesis de heterociclos a partir de β -tricetonas.

Por ejemplo, la reacción de 2-acetildimedona **27** (2-acetil-5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona) con hidroxilamina, que procede a través de un ataque nucleofílico al carbonilo exocíclico con la formación de un intermediario de acil oxima, ha sido usada como ruta sintética para la formación de isoxazolonas **48** (Esquema 5.1.a).³ En cambio, si se condensa la 2-acetildimedona con 2 equivalentes de hidroxilamina, origina la oxima del isoxazol **47**.³ De forma similar, las 2-acilciclohexano-1,3-dionas reaccionan con hidrazina, así como con alquil- y arilhidrazinas, para dar pirazolonas **49** o pirazolohidrazonas **50**, respectivamente (Esquema 5.1.b).⁴

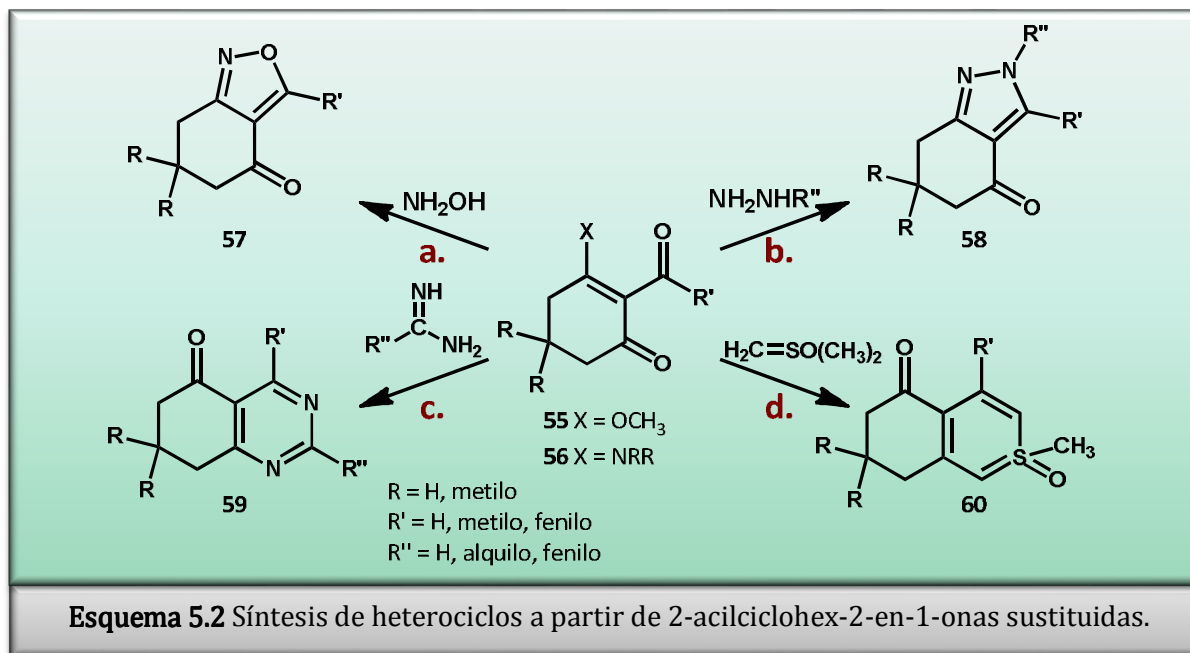
La condensación de 2-acetilciclohexano-1,3-dionas 5-sustituidas con malononitrilo en presencia de bases se realiza mediante un ataque al grupo carbonilo del acetilo. Los productos principales de esta reacción son derivados de quinolina **51**.² Los derivados de 1,4-diazepina **52** se obtuvieron por la interacción con *o*-aminoanilina,² mientras que la anelación de β -tricetonas cíclicas empleando 3,4-dihidroisoquinolinas constituye una vía de síntesis de 8-aza-esteroides **53** (Esquema 5.1.c-e).⁵

Por otro lado, las γ -pironas **54** son formadas como subproductos en la acilación de β -dicetonas cíclicas por anhídridos de acilo en presencia de hidróxido de sodio (Esquema 5.1.f).²

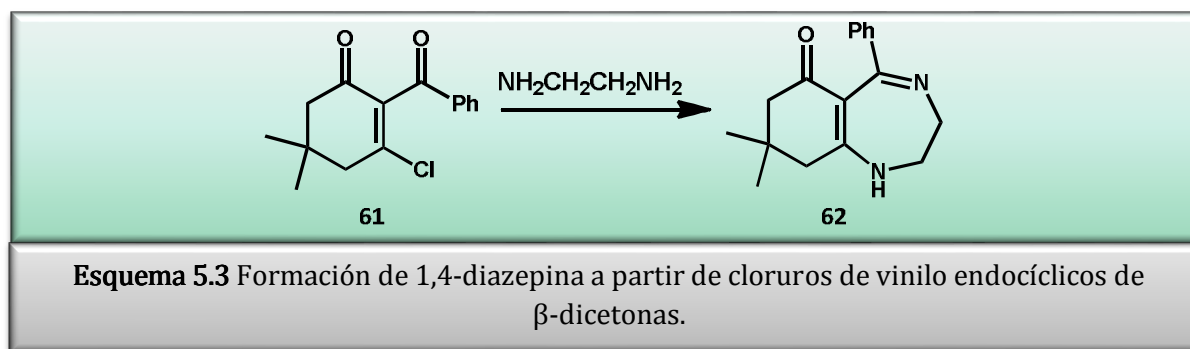


Algunos de los heterociclos presentados en el Esquema 5.1 se pueden obtener por vías alternativas a partir de β -dicetonas. Las isoxazolonas **57** y pirazolonas **58** condensadas, que son isoméricas a los heterociclos **48** y **49** obtenidos a partir de β -tricetonas, se sintetizan mediante la reacción de metil éteres **55** y enamino dicetonas endocíclicas **56** con hidroxilamina e hidrazina, respectivamente (Esquema 5.2.a,b).⁶

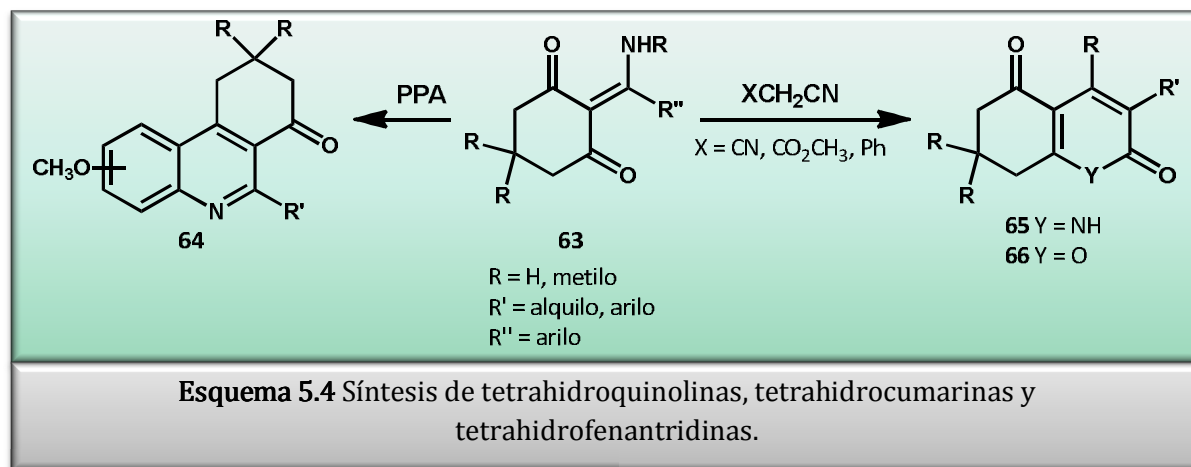
Las pirimidinonas condensadas **59** se preparan haciendo reaccionar el metil éter **55** con formamidinas y acetamidinas (Esquema 5.2.c).² Sin embargo, una reacción inusual de **55** es con metiluro de dimetiloxosulfonio, los cuales originan **60** (Esquema 5.2d).⁷



La reacción de cloruros de vinilo endocíclicos de β -dicetonas **61** con diaminas genera heterociclos similares a **52**. Así, la condensación de **61** con 1,2-etanodiamina origina el derivado de 1,4-diazepina **62** (Esquema 5.3).⁸



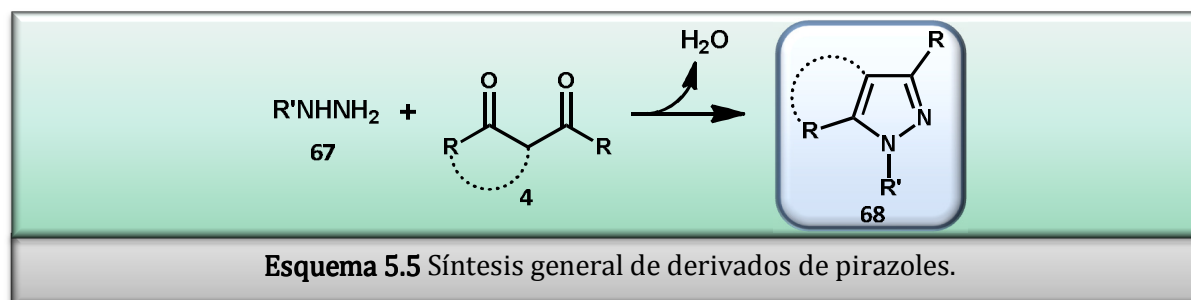
Las enamino dicetonas exocíclicas **63** se utilizan como materiales de partida para la síntesis de tetrahydroquinolinas **65**² y tetrahydrocumarinas **66**² en la reacción con malononitrilo y otros compuestos que contienen grupos metilenos, en presencia de base (Esquema 5.4); mientras que el calentamiento con ácido polifosfórico (PPA) las convierte en tetrahydrofenantridinas **64**, las cuales son útiles como sintones en la síntesis de 6-aza esteroides.⁹



5.1.2 SÍNTESIS DE PIRAZOLES

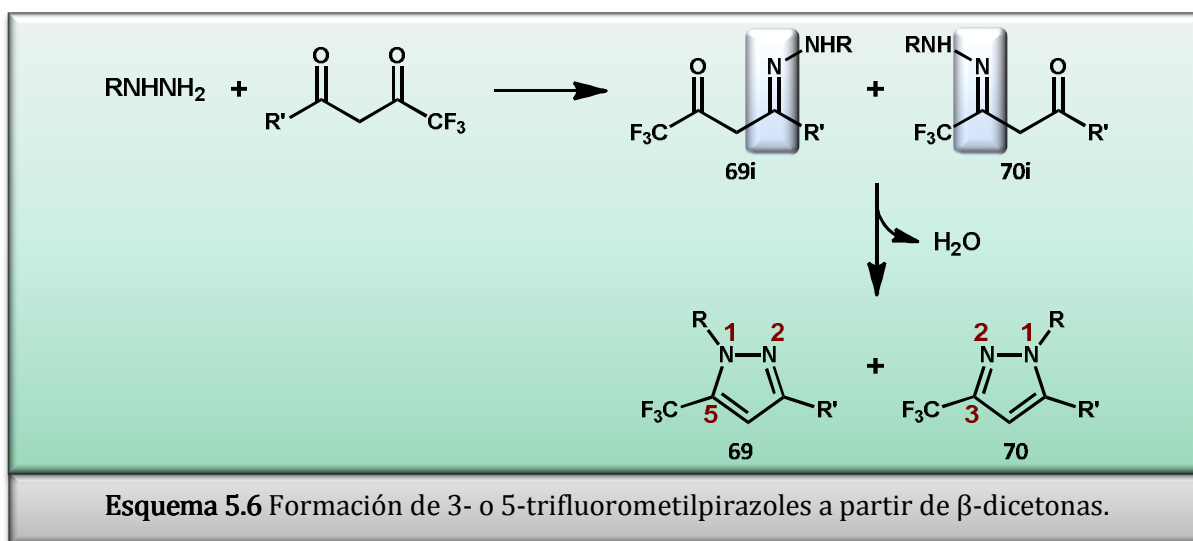
La utilidad de los derivados de pirazoles en compuestos farmacéuticos, agroquímicos, tinturas, etc., ha generado un creciente interés en el desarrollo de nuevos procedimientos sintéticos.¹⁰

La condensación de compuestos β -dicarbonílicos con hidrazinas continúa siendo el método más utilizado para construir el anillo de pirazol (Esquema 5.5).¹¹ Se ha realizado un gran número de reacciones de alquil- y arilhidrazinas con una variedad de compuestos β -dicarbonílicos, obteniendo pirazoles como productos exclusivos. En algunos casos, las hidrazonas intermediarias fueron también aisladas.¹²

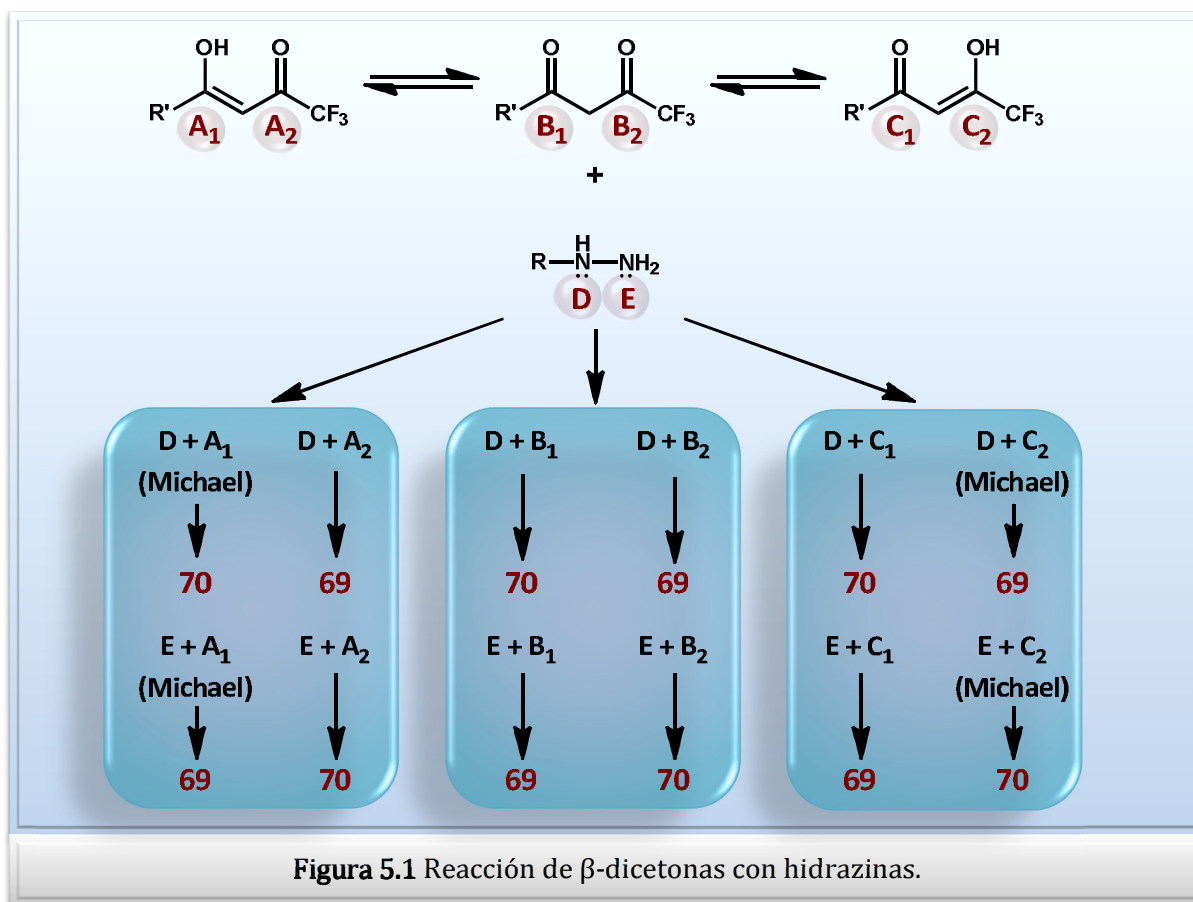


Se identificaron los factores que afectan la regioselectividad durante la formación de 1,5-diarilpirazoles a partir de arilhidrazinas y 1,3-dicetonas.¹³ Un ejemplo claro de estos factores son las reacciones entre aril- y heteroarilhidrazinas con trifluorometil- β -dicetonas ($\text{CF}_3\text{COCH}_2\text{COR}$). El análisis espectral de RMN ^{13}C y ^{19}F de los productos indican la formación de 3- o 5-trifluorometilpirazoles (**70** y **69**, respectivamente) cuando se utiliza benzoiltrifluoroacetona o tenoiltrifluoroacetona (4,4,4-trifluoro-1-(2-tienil)-1,3-butanodiona) (Esquema 5.6),¹⁴ observándose que la

orientación en la reacción depende, al menos en algunos casos, del sustituyente en las hidrazinas.



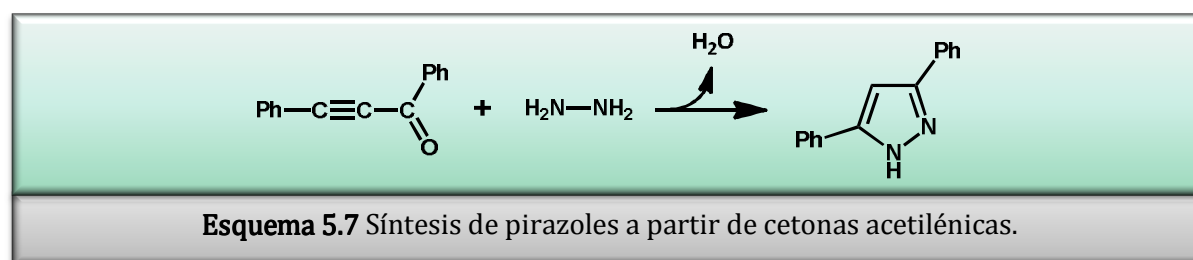
Esta reacción, aparentemente simple, oculta un complejo problema mecanístico, considerando que la hidrazina puede reaccionar inicialmente por las posiciones NH (D) o NH₂ (E), y que la dicetona tiene tres formas tautoméricas (A, B y C) con dos centros reactivos, en donde cada isómero puede ser formado por seis rutas diferentes (Figura 5.1).



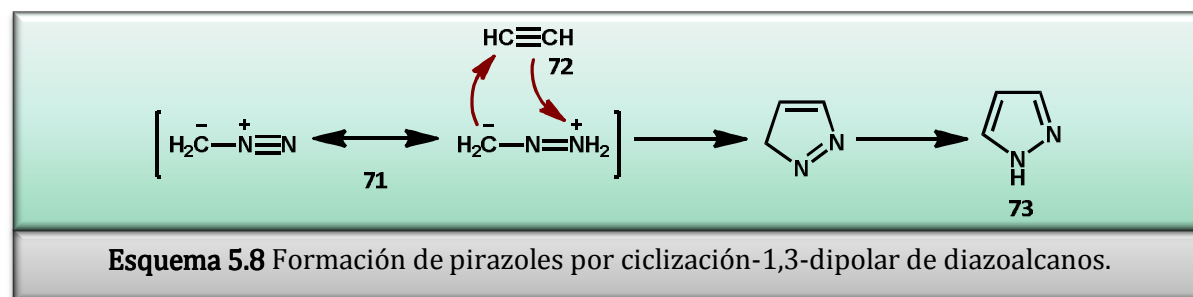
El mecanismo de estas reacciones fue estudiado por varios grupos de investigadores.¹⁵ Se postula que la orientación en la reacción de hidrazinas con β -dicetonas depende de la naturaleza del sustituyente en la hidrazina. Aunque las diferencias en la orientación al utilizar alquil- o arilhidrazinas se han asignado a variaciones en la reactividad de ambos átomos de nitrógeno, en las alquilhidrazinas, reacciona el NH de la posición "D" (Figura 5.1), mientras que en el caso de las arilhidrazinas, lo hace el NH₂ de las posiciones "E".¹²

Cuando se utiliza como β -dicetona la benzoiltrifluoroacetona con fenilhidrazina y *p*-nitrofenilhidrazina, se produce la formación de pirazol, en donde el CF₃ está localizado en posición 3 (**70**). Sin embargo, cuando se utilizan hidrazinas como 2,4-dinitrofenilhidrazina y 2-quinolilhidrazina, el producto de reacción es un derivado de pirazol con el grupo CF₃ en la posición 5 (**69**).

Una variante de esta síntesis es a partir de cetonas acetilénicas, usadas como componentes bifuncionales (Esquema 5.7).¹⁶



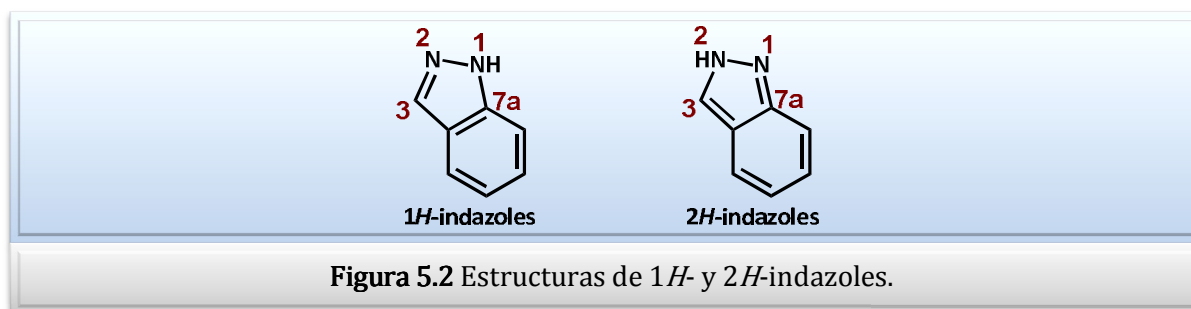
Otra metodología de síntesis de pirazoles es la cicloadición-1,3-dipolar de otros compuestos diazo, como diazoalcanos a alquinos (Esquema 5.8). El diazometano **71** reacciona con acetileno **72** en una cicloadición [3+2] concertada para dar 3*H*-pirazol, el cual isomeriza rápidamente al pirazol **73**.¹⁷



5.1.3 SÍNTESIS DE INDAZOLES

En la naturaleza se encuentran pocos ejemplos de compuestos que contengan la estructura de indazol. Muchos indazoles sintéticos, sin embargo, son reconocidos por su actividad farmacéutica, lo que incentivó el desarrollo de nuevas vías sintéticas para este tipo de anillos.

En bibliografía se pueden encontrar varios métodos de síntesis de indazoles;¹⁸ la mayoría de ellos emplea como materiales de partida a derivados de benceno, con formación del anillo de pirazol. Uno de los procedimientos más comunes involucra la formación del enlace entre los dos átomos de nitrógeno (N–N) como último paso;¹⁹ sin embargo, también es común encontrar condensaciones con formación del enlace N–C a través de la creación de enlaces N-2–C-3²⁰ ó N-1–C-7²¹ (Figura 5.2). Se pueden encontrar además otros métodos que involucran reacciones de cicloadición a partir de pirazoles.²²



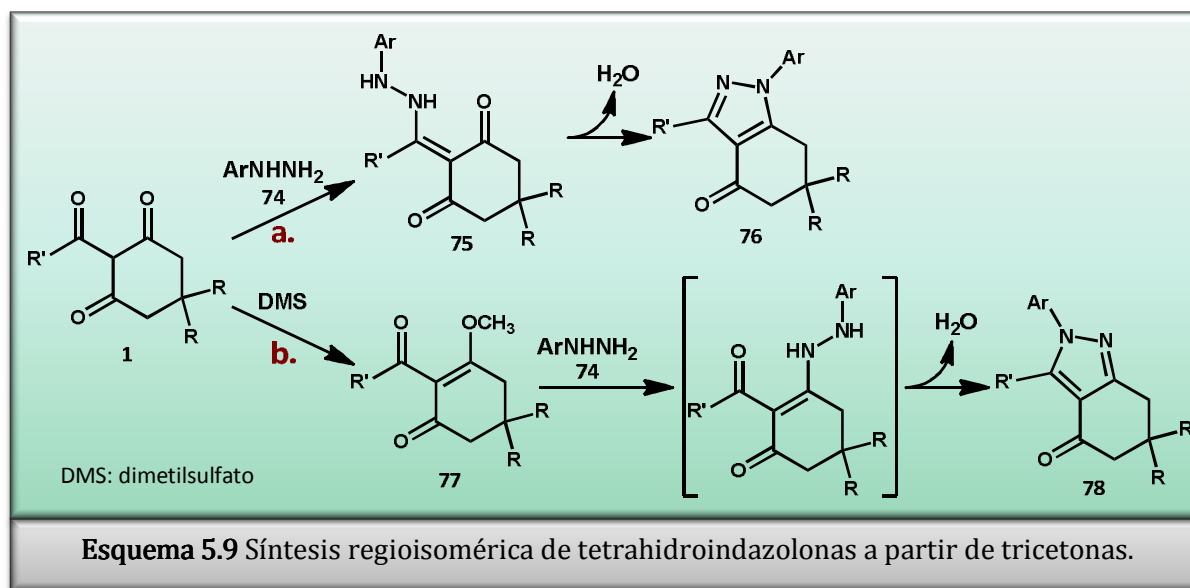
5.1.3.1 SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDAZOLONAS

Los tetrahydroindazoles son indazoles saturados que corresponden a la familia de pirazoles.

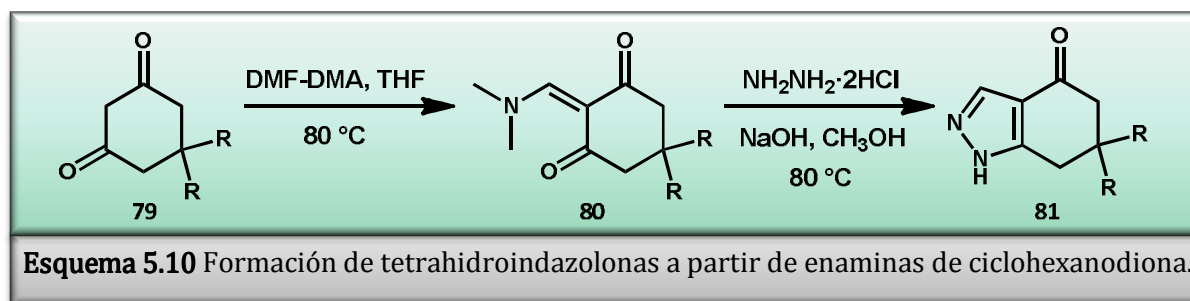
La síntesis de derivados de tetrahydroindazoles se lleva a cabo por la misma metodología clásica de síntesis de pirazoles **68**, utilizando una β -dicetona cicloalcano-fusionada **4** e hidrazina **74** como materiales de partida (Esquema 5.5).¹¹ Se han encontrado en bibliografía varios artículos que describen la síntesis de diferentes derivados.^{23,24,25} Esta clase de reacciones se realizó además utilizando catalizadores heterogéneos.^{26,27}

En particular, las 1-aryl-1,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-onas **76** se pueden obtener por síntesis regioisomérica a partir de 2-acilciclohexano-1,3-dionas **1** con arilhidrazinas **74** (Esquema 5.9.a).^{28,29}

En cuanto a la síntesis de 2-*aril*-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas **78**, éstas se pueden obtener a través de varias metodologías a partir de metil éteres de 2-acilciclohexano-1,3-dionas, de las cuales se destaca la alquilación de **1** con dimetilsulfato (DMS) en presencia de carbonato de potasio, y la posterior reacción con arilhidrazinas **74** para generar **78** (Esquema 5.9.b).²⁸



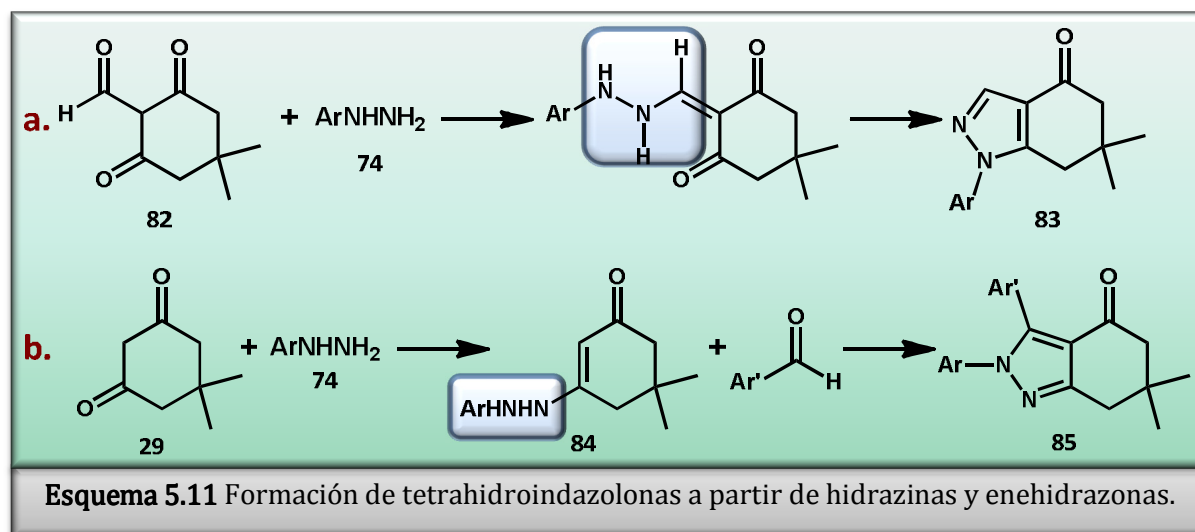
Además, se puede mencionar la utilización de enaminas de ciclohexanona **80** y nucleófilos bidentados apropiados como materiales de partida en la síntesis de una gran variedad de tetrahidroindazolonas (Esquema 5.10).^{30,31}



Es importante remarcar que los productos finales de esta reacción requieren de complejos procedimientos de purificación. En algunos casos, la complejidad de la reacción fue resuelta con irradiación de microondas, debido a los cortos tiempos de reacción utilizados y una sencilla purificación mediante precipitación de los productos en medio acuoso.³²

Algunas metodologías alternativas de síntesis para este tipo de derivados se realizan a partir de hidrazinas **74**³³ (Esquema 5.11.a). En particular, la síntesis de 2,3-

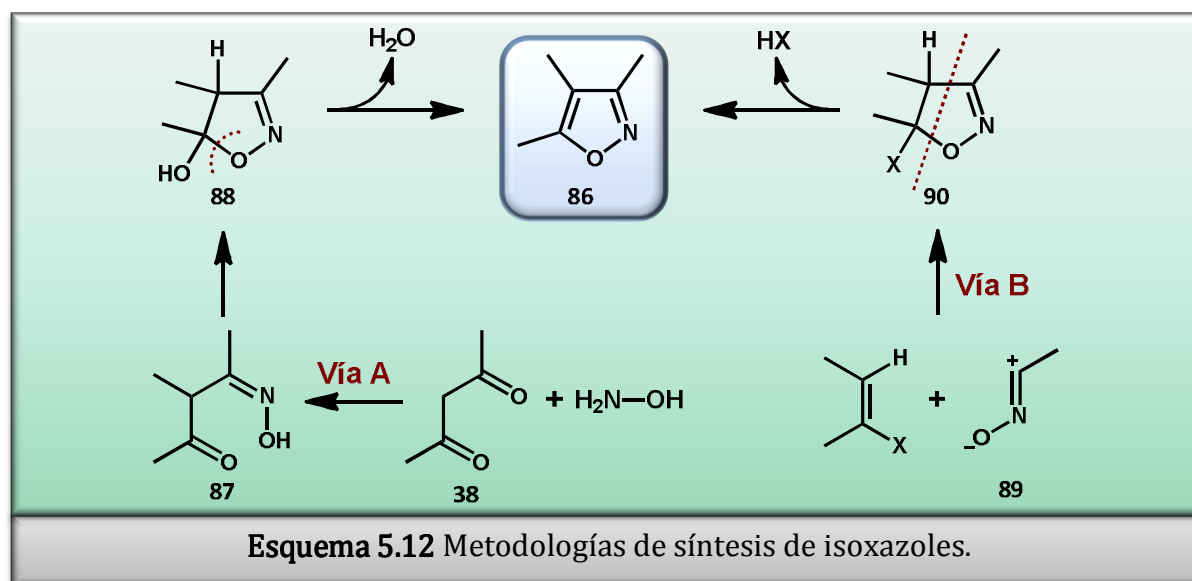
diaril-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas se puede llevar a cabo a partir de la reacción de enehidrazonas **84** con arilaldehídos sustituidos (Esquema 5.11.b).³⁴



Además, estas tetrahidroindazolonas también se pueden obtener vía una oxidación catalizada por paladio de hidroxienaminonas,³⁵ o mediante la reacción de cetonas α,β -insaturadas con hidrazinas como material de partida.^{36,37}

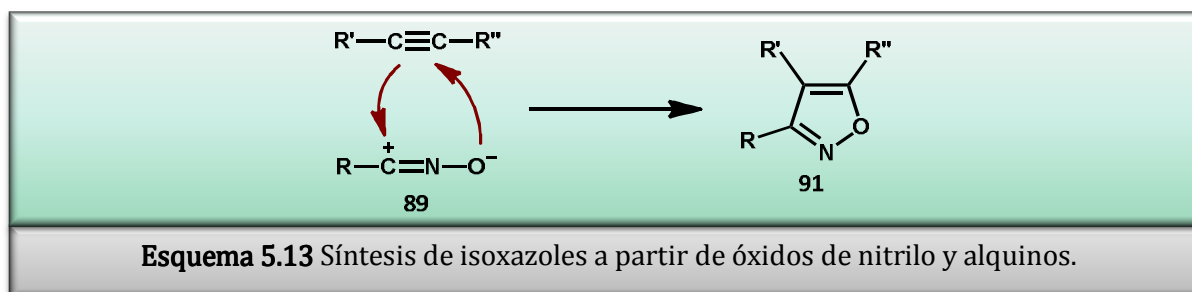
5.1.4 SÍNTESIS DE ISOXAZOLES

Para la síntesis del sistema de isoxazol **86** (Esquema 5.12), es esencial que el precursor del heterociclo posea la funcionalidad de una oxima, y un carbonilo en la posición adecuada. Por lo tanto, la ruta sintética lógica es mediante la monoxima **87**, obtenida a partir de la 1,3-dicetona **38** e hidroxilamina (Vía A). Otra posibilidad es desde el 4,5-dihidroisoxazol **90**, el que se obtiene por una cicloadición [3+2] entre un alqueno sustituido y un óxido de nitrilo **89** (Vía B).³⁸ Los dihidroisoxazoles **90** se convierten en isoxazoles utilizando agentes oxidantes apropiados, como por ejemplo N-bromosuccinimida o KMnO_4 .



La ciclocondensación (Vía A) procede a través de los intermediarios aislables de la monoxima **87** y 4,5-dihidroisoxazol-5-ol **88**. En el caso de β -dicetonas sustituidas asimétricamente, es posible controlar la regioselectividad variando la electrofilicidad del carbonilo y observando condiciones estrictas de reacción. Las α -hidroximetilencetonas, los correspondientes enol-éteres y las etinilcetonas también generan isoxazoles por reacción con hidroxilamina.

Otra metodología de síntesis es mediante la reacción de óxidos de nitrilo **89** con alquinos en una cicloadición [3+2] para generar isoxazoles (Síntesis de Quilico) (Esquema 5.13).³⁸ La regioselectividad depende de la naturaleza de los sustituyentes. Los alquinos con un triple enlace terminal generan isoxazoles 3,5-disustituídos (**91**, $R' = H$).



5.1.4.1 SÍNTESIS DE BENCISOXAZOLES

Los bencisoxazoles se utilizan para la producción de medicamentos, como por ejemplo en antipsicóticos³⁹ y en antitumorales,⁴⁰ entre otros.

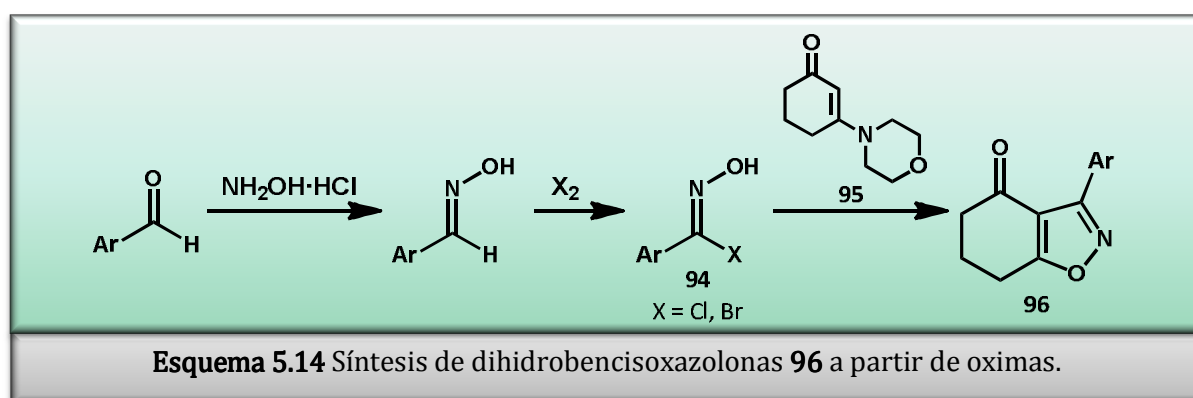
La metodología tradicional para la obtención de estos compuestos se basa en una vía sintética de 3 o 4 pasos, que en algunos casos involucra las condiciones fuertemente ácidas de una reacción de Friedel-Crafts típica y el uso de uno de los sustratos como solvente, mientras que en otros requiere del uso de reactivos organometálicos fuertemente básicos.

Al igual que los isoxazoles, estos derivados se pueden obtener mediante una reacción de cicloadición [3+2] de un bencino con óxidos de nitrilo, aunque los bajos rendimientos obtenidos en estas condiciones limitan las posibilidades de diversificación.³⁸ Recientemente, se encontró una vía alternativa a esta síntesis, a partir de *o*-(trimetilsilil)ariltriflatos bajo tratamiento suave de ion fluoruro.⁴¹

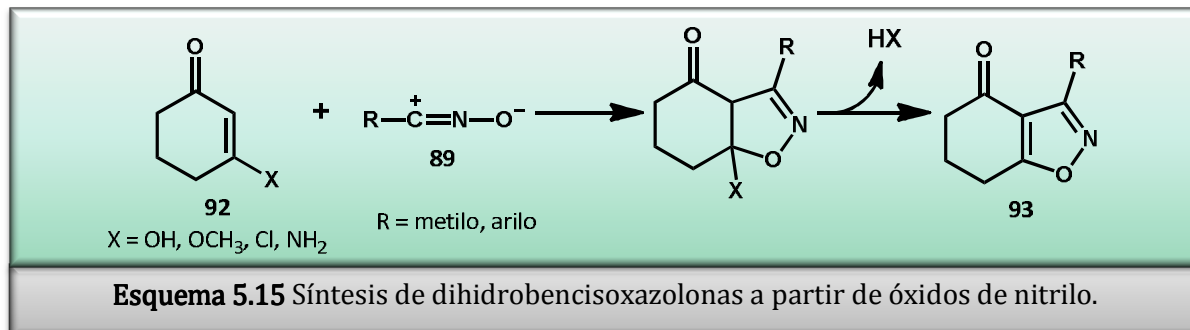
Por otra parte, las 2,1-bencisoxazol-3(1*H*)-onas se pueden obtener a través de una reducción de *o*-nitrobenzoatos con zinc.⁴²

En cuanto a la síntesis de 6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5*H*)-onas **48** y como se comentó anteriormente, una de las metodologías más comunes es a partir de las β -tricetonas del tipo **1** por reacción con hidroxilamina (Esquema 5.1.a).⁴³

Otra manera de sintetizar estas dihidrobencisoxazolonas es a partir de la condensación de diferentes oximas **94** con 3-morfolin-4-ilciclohex-2-en-1-ona **95**, generando compuestos del tipo **96** (Esquema 5.14).⁴⁴



Como se mencionó previamente para el caso de isoxazoles y bencisoxazoles, los derivados del tipo **93** pueden ser fácilmente obtenidos por la interacción de óxidos de nitrilo **89** con derivados de ciclohexenona **92** (Esquema 5.15).⁴⁵



5.2 OBJETIVOS

El objetivo de este capítulo es la síntesis de derivados heterocíclicos fusionados de 2-(2-tienilcarbonyl)ciclohexano-1,3-diona **6**: las tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas y las 6,7-dihidrobencisoxazolonas.

5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta la versatilidad de las β -tricetonas como precursoras de distintos heterociclos, se hizo reaccionar la 2-(2-tienilcarbonyl)ciclohexano-1,3-diona **6** con diferentes hidrazinas e hidroxilamina, a fin de obtener tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas y 6,7-dihidrobencisoxazol-4-onas, respectivamente (Figura 5.3). Estos compuestos bicíclicos son de interés farmacéutico debido a que, en general, las 1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas presentan actividad analgésica,⁴⁶ antiinflamatoria,^{27,36,47} bronquiolítica, antibiótica,⁴⁸ y antiviral.⁴⁹ Por otro lado, las 6,7-dihidrobencisoxazol-4(5*H*)-onas han sido identificadas como efectivos agentes antipsicóticos y analgésicos.^{44,50}

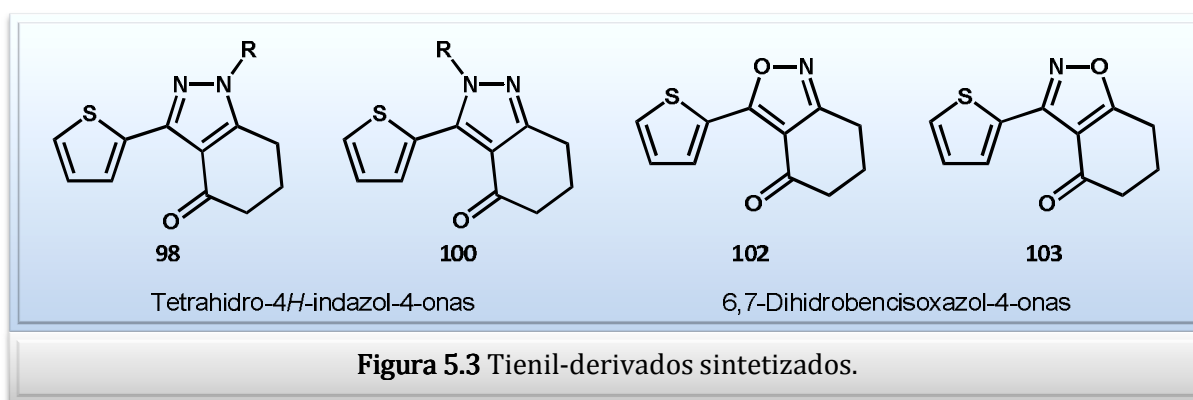
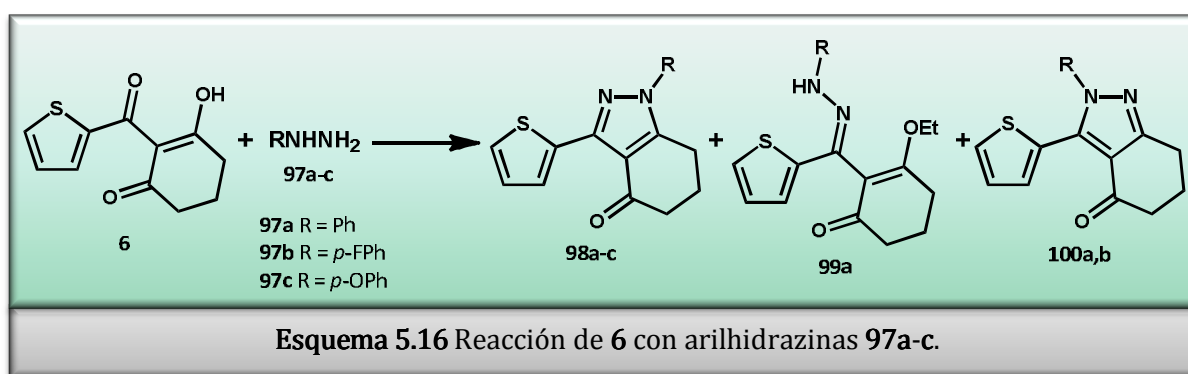


Figura 5.3 Tienil-derivados sintetizados.

5.3.1 SÍNTESIS DE TETRAHIDROINDAZOLONAS

La síntesis de los derivados de 1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona se realizó utilizando la metodología tradicional para construir el anillo de pirazol, a partir de la condensación de compuestos β-dicarbonílicos con hidrazinas (Esquema 5.1.b).⁵¹

Así, **6** se trató con las arilhidrazinas **97a-c** para dar las indazolonas **98a-c** con rendimientos de moderados a muy buenos (Esquema 5.16 y Tabla 2.1). En estas reacciones, se pudieron aislar otros productos minoritarios, como 3-etoxi-2-[(arilhidrazono)(2-tienil)metil]ciclohex-2-en-1-ona **99** y 2-aril-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **100**.

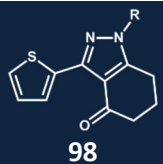
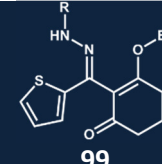
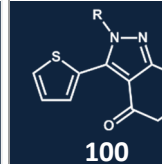


Para la síntesis de estos compuestos, se evaluaron diferentes condiciones de reacción (ver Tabla 5.1), en donde la indazolona **98a** se obtuvo con buenos rendimientos cuando se utilizó DMF como solvente (Tabla 5.1, entr. 2 y 3), mientras que **98b** se obtuvo con mejores rendimientos cuando se utilizó etanol (Tabla 5.1, entr. 4 y 5).

Por otro lado, se analizó el efecto de la fuente de hidrazina en la formación de **98a** en etanol, observando que el uso del clorhidrato de hidrazina seguido de una neutralización mejoró el rendimiento (Tabla 5.1, entr. 1 y 2). Cabe mencionar que al utilizar la hidrazina neutra, se observó como subproducto de la reacción la hidrazona *O*-etilada (**99a**).

Al llevar a cabo las reacciones de **6** con las hidrazinas **97a** (en DMF, entr. 3) y **97b** (en medio básico y etanol, entr. 5), se obtuvo una pequeña cantidad de las indazolonas isoméricas **100a** y **100b**, respectivamente.

Tabla 5.1. Reactivos y condiciones para la síntesis de indazolonas.

| Entr. | Hidrazina | R | Condiciones ^a | Rendimiento (%) | | |
|-------|------------------|-------------------------------|---|--|---|--|
| | | | |  98 |  99 |  100 |
| 1 | 97a·HCl | Ph | NaOAc, H ₂ O, EtOH | 38 ^b | – | – |
| 2 | 97a | Ph | EtOH ^c | 26 ^b | < 5 | – |
| 3 | 97a ^d | Ph | DMF | 87 ^b | – | < 5 |
| 4 | 97b·2HCl | <i>p</i> -FPh | Na ₂ CO ₃ , DMF, H ₂ O | 28 ^e | – | – |
| 5 | 97b·2HCl | <i>p</i> -FPh | NaOH, EtOH | 40 ^e | – | 13 ^e |
| 6 | 97c·HCl | <i>p</i> -OCH ₃ Ph | Na ₂ CO ₃ , DMF | 41 ^e | – | – |
| 7 | 97d·HCl | Bn | EtOH, H ₂ O | – | 24 ^b | – |
| 8 | 97d·HCl | Bn | DMF | – | – | 30 ^e |

^a Proporción de **6:97** igual a 1:1,1.

^b Rendimiento de producto aislado luego de purificación por recristalización de EtOH/H₂O.

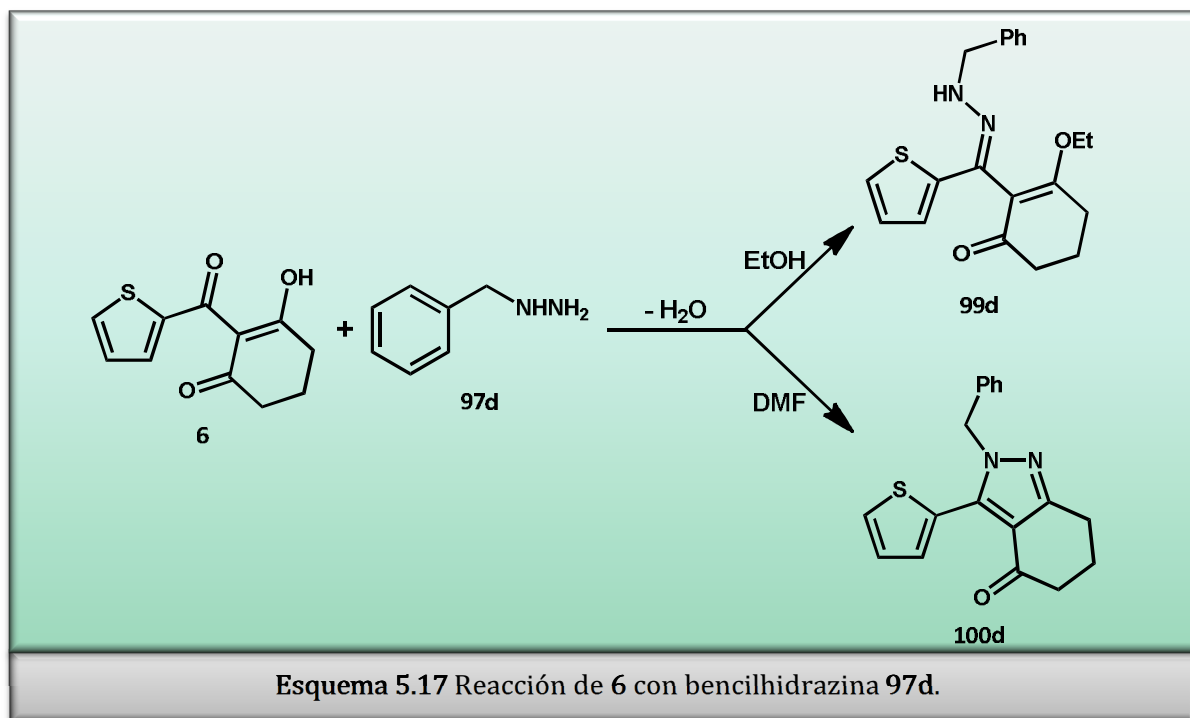
^c Se agregó una gota de HCl.

^d Recientemente destilado.

^e Rendimiento de producto aislado luego de purificación por columna cromatográfica.

Una situación particular en la síntesis de estos derivados ocurrió cuando se utilizó bencilhidrazina **97d** (Esquema 5.17) para llevar a cabo la reacción. Independientemente del solvente utilizado, no se formó la indazolona esperada **98d**. Por el contrario, cuando se utilizó etanol como solvente, el producto principal aislado de la reacción era la hidrazona **99d**; mientras que utilizando un solvente más polar (DMF), se obtuvo una nueva indazolona isomérica (**100d**) (Esquema 5.17).

Cabe señalar que los compuestos **98a-c** y **100a,b,d** no fueron previamente informados en literatura.

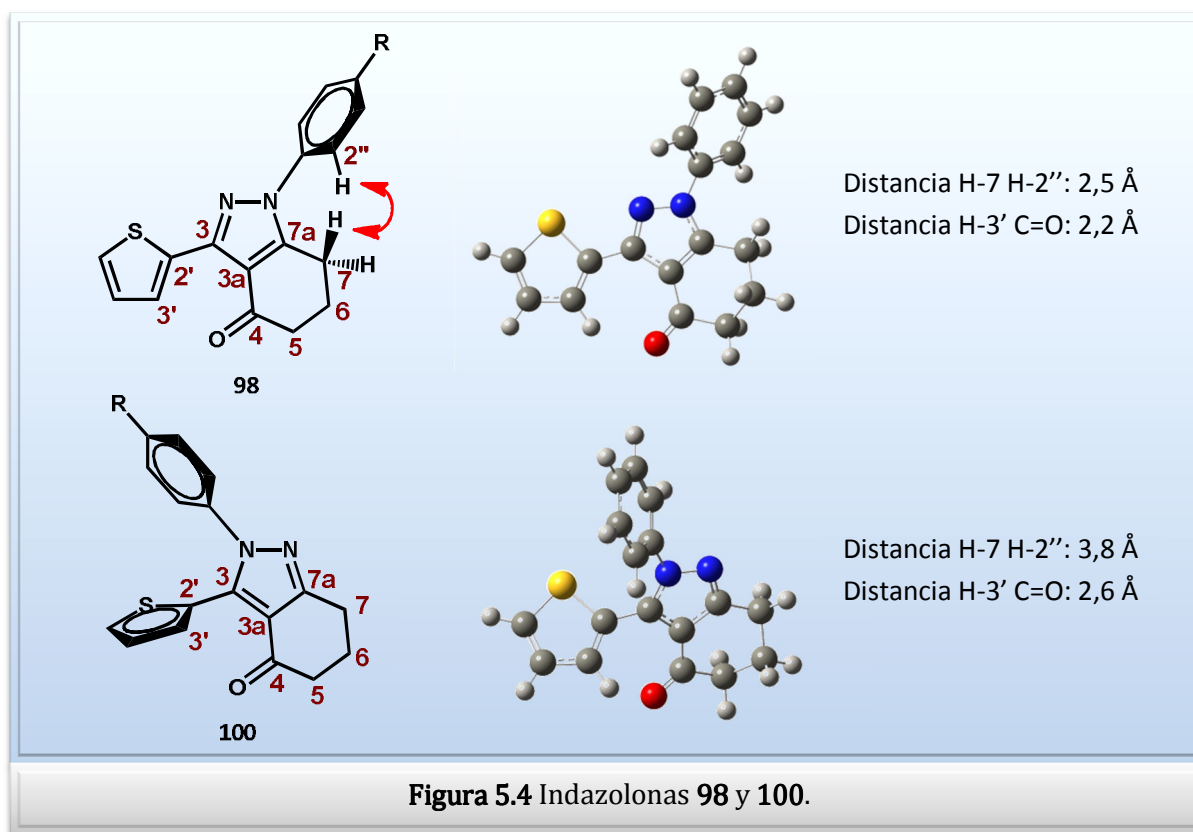


5.3.1.1 ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS

La elucidación completa de las estructuras de los productos **98a-c** y **100a,b,d** se llevó a cabo por técnicas espectroscópicas de RMN 1D, 2D (HSQC y HMBC) y experimentos NOE a temperatura ambiente.

La distinción entre ambas indazolonas regioisoméricas (**98** y **100**) se determinó por experimentos de RMN de 1H , ^{13}C , y fundamentalmente con NOESY, ya que la irradiación de los protones metilénicos H-7 de los compuestos **98a-c** indujo NOE con el protón arílico H-2'' (Figura 5.4), mientras que la misma irradiación en los isómeros **100a,b,d** no indujo NOE en el protón arílico. Estos resultados indican la proximidad de los protones H-7 y H-2'' en los compuestos **98**, no así en los derivados **100**.

Se conoce que el efecto NOE ocurre sólo si la distancia entre los núcleos involucrados es menor a 3,5 Å. Para corroborar esto, se realizaron cálculos teóricos de los compuestos **98a** y **100a** utilizando HF/6-31+G** y se determinó que en **98a**, la distancia de los protones H-2'' y H-7 fue de 2,5 Å, mientras que en **100a** esta distancia se incrementó a 3,87 Å (Figura 5.4). Estos resultados están de acuerdo con los datos experimentales de NOE obtenidos.



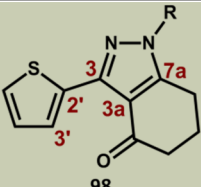
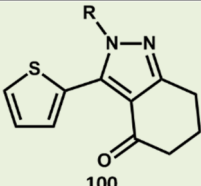
Además, en el espectro de RMN ^1H se observa que el protón H-3' de los compuestos **98a-c** presenta un corrimiento químico mayor que en los compuestos **100a,b,d** (Tabla 5.2), incluso aparece a campos más bajos que en **6** (8,08 ppm), lo que implica que dicho hidrógeno se encuentra afectado por el cono de desapantallamiento del grupo carbonilo de la posición 4. Este fenómeno no ocurre en los isómeros **100a,b,d**, posiblemente por la no coplanaridad de ambos grupos (H-3' y C=O).

En la Figura 5.4 se puede observar la coplanaridad entre el grupo tienilo y el sistema tetrahydroindazolona de los compuestos **98a,b,c**, lo cual corrobora el corrimiento de H-3'. La no coplanaridad de éste en **100** es debido probablemente a un problema estérico generado por el arilo en N-2. También es interesante notar que debido a la posición de los dos anillos aromáticos (fenilo y 2-tienilo) sería poco probable una interacción de tipo π -stacking entre ellos.

Por otro lado, se observa una clara diferencia en los carbonos cuaternarios del anillo pirazol (C-3, C3a y C-7a), así como el C-2' del grupo tienilo, entre ambos compuestos. Este efecto se debe al distinto ambiente químico que genera la posición del sustituyente arilo en cada uno de los nitrógenos, así como al efecto estérico explicado anteriormente. Cabe señalar que las otras posiciones de las moléculas no poseen diferencias significativas tanto en RMN ^1H como en RMN ^{13}C .

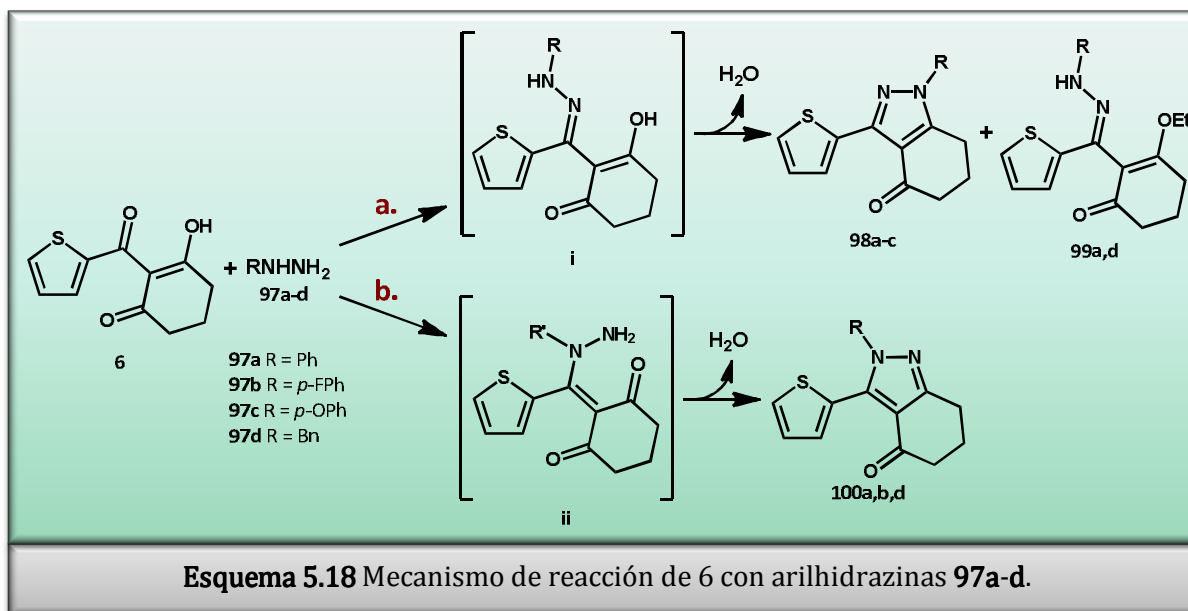
Los corrimientos químicos del hidrógeno H-3' y de los carbonos cuaternarios C-2', C-3, C-3a y C-7a se presentan en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Corrimientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C (δ , ppm) de indazolonas **98a-c** y **100a,b,d** en CDCl_3 .

| Compuesto | R | H-3' | C-2' | C-3 | C-3a | C-7a |
|--|--|------|--------|--------|--------|--------|
|  | 98a = Ph | 8,49 | 134,44 | 146,49 | 116,18 | 150,78 |
| | 98b = <i>p</i> -FPh | 8,49 | 134,38 | 146,66 | 116,27 | 150,93 |
| | 98c = <i>p</i> -OCH ₃ Ph | 8,48 | 134,68 | 146,29 | 115,93 | 150,87 |
|  | 100a = Ph | 7,49 | 128,34 | 137,76 | 116,77 | 157,42 |
| | 100b = <i>p</i> -FPh | 7,52 | 128,04 | 137,90 | 116,74 | 157,45 |
| | 100d = Bn | 7,51 | 127,79 | 137,42 | 116,86 | 156,89 |

5.3.1.2 MECANISMO DE REACCIÓN

A fin de explicar los resultados obtenidos en la síntesis de **98a-c** con relación a la formación de isómeros **100a,b,d** y considerando antecedentes bibliográficos, que describen el mecanismo involucrado como una adición nucleofílica de la hidrazina al grupo carbonilo seguida de una ciclocondensación intramolecular, se propone el mecanismo mostrado en el Esquema 5.18.



Se ha descrito en literatura que la reacción de 2-acilciclohexanodionas con fenilhidrazinas es regioselectiva y conduce casi exclusivamente a la formación del isómero 1-arilo por ciclización intramolecular,^{52,53,54} como sucedió en la síntesis llevada a cabo en este trabajo de tesis, donde se obtuvo **98a-c**.

Estos resultados implican que el grupo $-NH_2$ de las fenilhidrazinas **97a-c** reacciona con el grupo carbonilo exocíclico de **6**, formando las hidrazonas intermediarias **i**, las cuales no fueron aisladas.

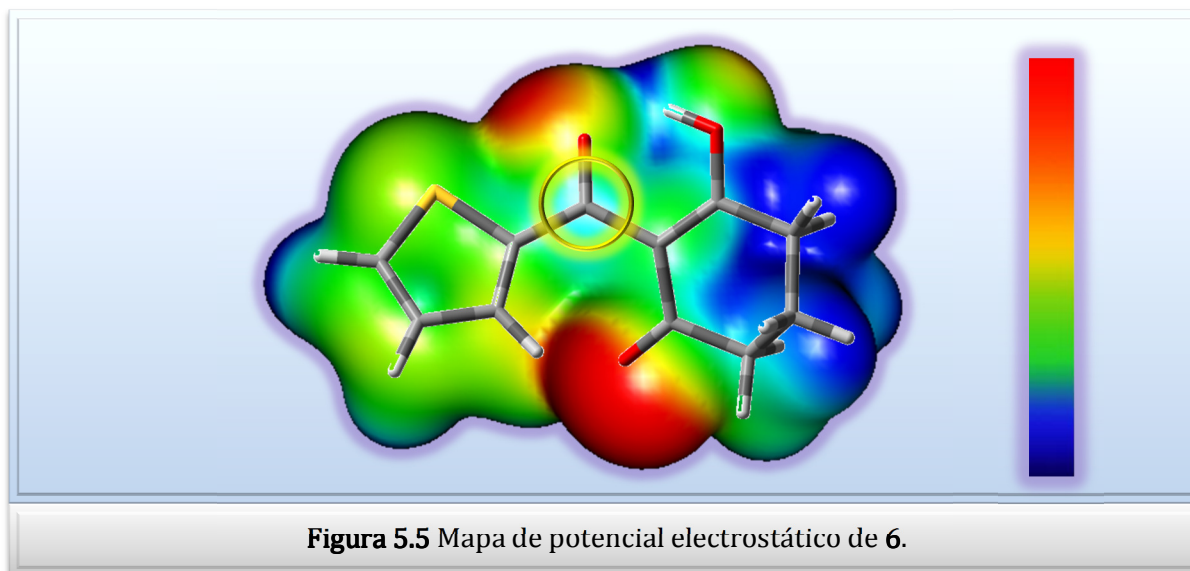
Es importante destacar que en las reacciones que se utilizó etanol como solvente, la hidrazona *O*-etilada **99a** fue detectada por CG-EM como producto minoritario, mientras que **99d** fue aislada como producto mayoritario. La formación de éstas puede ser explicada en términos de un ataque nucleofílico del solvente al enol endocíclico de la ciclohexanodiona en el intermediario **i**.

Sin embargo, la condensación de **6** con **97a** y **97b**, resultó además en la inesperada formación de las 2-aril-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahydro-4*H*-indazol-4-onas isoméricas **100a** y **100b**, con rendimientos < 5 % y 13 %, respectivamente.

Otro resultado interesante se observó cuando se empleó la bencilhidrazina **97** en DMF. En esta síntesis, se obtuvo **100d** como único producto. Se propone que debido a un mayor carácter nucleofílico del grupo amino secundario en la bencilhidrazina, es éste quien ataca al carbonilo exocíclico de **6**, el cual generaría el intermediario propuesto **ii** que cicliza intramolecularmente por una deshidratación rápida, para generar **100d** como único producto de reacción. Este tipo de regioselectividad en reacciones de bencilhidrazina y compuestos carbonílicos fue previamente observado en la síntesis de pirazolo-derivados.⁵⁵

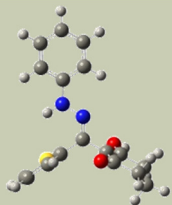
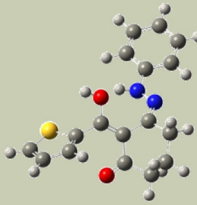
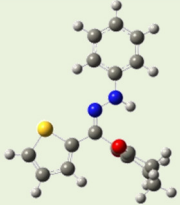
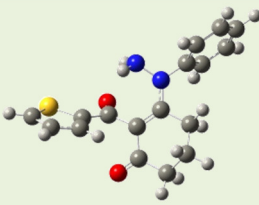
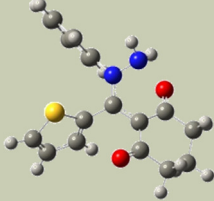
5.3.1.3 CÁLCULOS COMPUTACIONALES

A fin de analizar la reactividad de los diferentes grupos carbonilos de **6**, se calcularon las distribuciones de carga con el método Hartree Fock en fase gaseosa, al nivel 6-31+G**. Se encontró que la carga positiva más grande de **6** se localizó en el C-7, indicando que esta posición es el sitio preferido de ataque del nucleófilo, como se verificó experimentalmente (Figura 5.5).



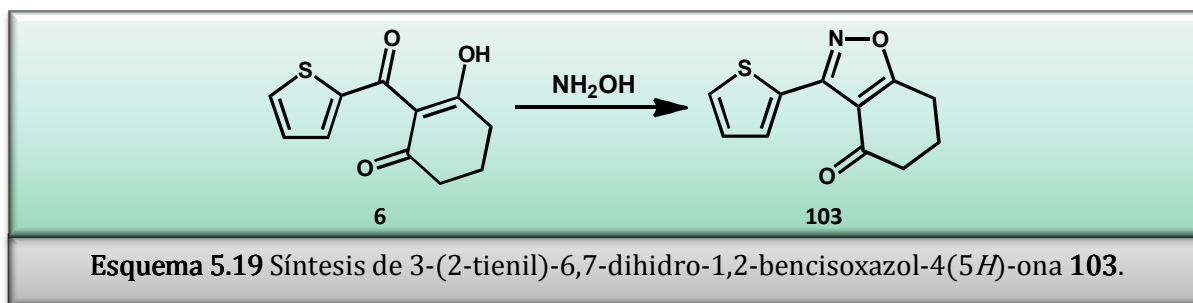
Por otro lado, se realizaron los cálculos de las fenilhidrazonas intermediarias con el método Hartree Fock en fase gaseosa, al nivel 6-31+G**. Como se puede observar en la Tabla 5.3, la hidrazona más estable resultó ser la correspondiente al ataque del amino terminal de la fenilhidrazina al carbonilo exocíclico de **6** (entr. 2). La geometría de este compuesto es similar a la propuesta para el intermediario i (Esquema 5.18). Este resultado indicaría que el producto más favorecido termodinámicamente es **98a**.

Tabla 5.3. Estructuras calculadas para fenilhidrazonas intermediarias.

| Entr. | Estructura | Energía (kcal/mol) | Entr. | Estructura | Energía (kcal/mol) |
|-------|---|--------------------|-------|--|--------------------|
| 1 |  | 0,00 | 4 |  | 8,42 |
| 2 |  | -1,29 | 5 |  | -0,55 |
| 3 |  | 6,20 | — | — | — |

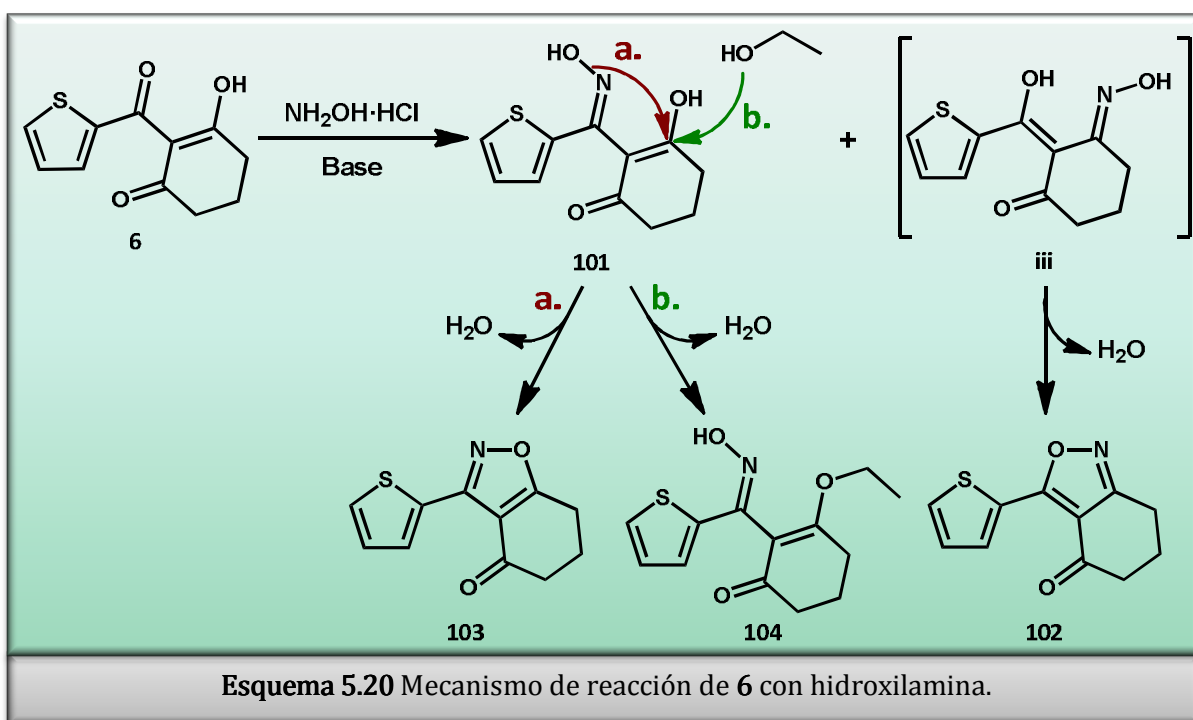
5.3.2 SÍNTESIS DE 6,7-DIHIROBENCISOXAZOLONAS

Continuando con el estudio de la obtención de compuestos heterocíclicos a partir de β -tricetonas, se realizó la síntesis de 3-(2-tienil)-6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5*H*)-ona **103**, a partir de la ciclocondensación de **6** con hidroxilamina (Esquema 5.19).



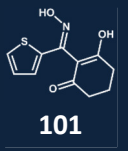
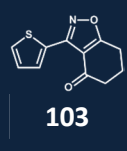
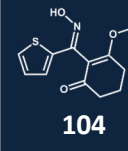
Considerando la experiencia adquirida en la síntesis de tetrahydroindazolonas, se realiza la reacción de **6** con el clorhidrato de hidroxilamina en presencia de diferentes bases, empleando agua y etanol como solventes (Tabla 5.4).

En el Esquema 5.20 se presentan los productos obtenidos y el mecanismo propuesto involucrado en la formación de los mismos. Se debe destacar que los compuestos **101**, **102**, **103** y **104** no fueron previamente descritos en literatura.



Utilizando metóxido de sodio como base y agua como solvente, se obtuvo **103** como único producto, pero en bajos rendimientos (Tabla 5.4, entrada 1). Cuando la reacción se llevó a cabo con piridina en etanol, el rendimiento de **103** se incrementó; sin embargo, se obtuvieron la oxima **101** y la isoxazolona **102** (isómero de **103**) en bajos rendimientos (Esquema 5.20). Cabe destacar que sólo se identificaron trazas (2 %) de la oxima *O*-etilada **104** en los análisis de CG-EM cuando se utilizó etanol como solvente (Tabla 5.4, entrada 2). Como se esperaba, la reacción con clorhidrato de hidroxilamina sin base dio muy bajos rendimientos (Tabla 5.4, entrada 3). Es importante remarcar que en todas las condiciones básicas, el producto **103** fue el mayoritario.

Tabla 5.4. Condiciones de reacción para la síntesis de dihidrobencisoxazolonas.

| Entr. | Condiciones ^a | | | | Rendimiento (%) ^b | | | |
|-------|--------------------------|--------------------|---------|------------------------|--|---|--|--|
| | Solvente | Base | Temp. | Tiempo de Reacción (h) |  |  |  |  |
| 1 | H ₂ O | NaOCH ₃ | T. Amb. | 24 | — | — | 31 | — |
| 2 | EtOH | Piridina | 80 °C | 9 | 27 | 10 | 42 | 2 |
| 3 | EtOH | — | 80 °C | 2 | 10 | — | 3 | 3 |

^a Proporción de **6**:NH₂OH·HCl igual a 1:2.

^b Rendimiento de producto aislado.

De acuerdo a los datos de literatura⁵⁶ y a resultados previos obtenidos en la preparación de las tetrahidroindazolonas, se esperaba la posible formación de ambas oximas intermediarias **iii** y **101** como precursoras de las bencisoxazolonas **102** y **103**. Así, en las mejores condiciones de reacción (EtOH/piridina), no sólo se obtuvieron ambas isoxazolonas regioisoméricas, sino que además la oxima **101** pudo aislarse. Este hecho refleja la gran estabilidad de esta oxima intermediaria, en comparación con las hidrazonas análogas (**i-ii**) propuestas en la síntesis de tetrahidroindazolonas, y también explica la mayor proporción obtenida de la isoxazolona **103**.

La caracterización inequívoca del intermediario **101** y de los productos regioisoméricos **102** y **103** se realizó por análisis espectroscópico de RMN (¹H, ¹³C,

COSY, HSQC, HMBC) y espectrometría de masas (Tabla 5.5). Se debe aclarar que la geometría (*Z* o *E*) del doble enlace C-7–N de la oxima **101** no fue determinada.

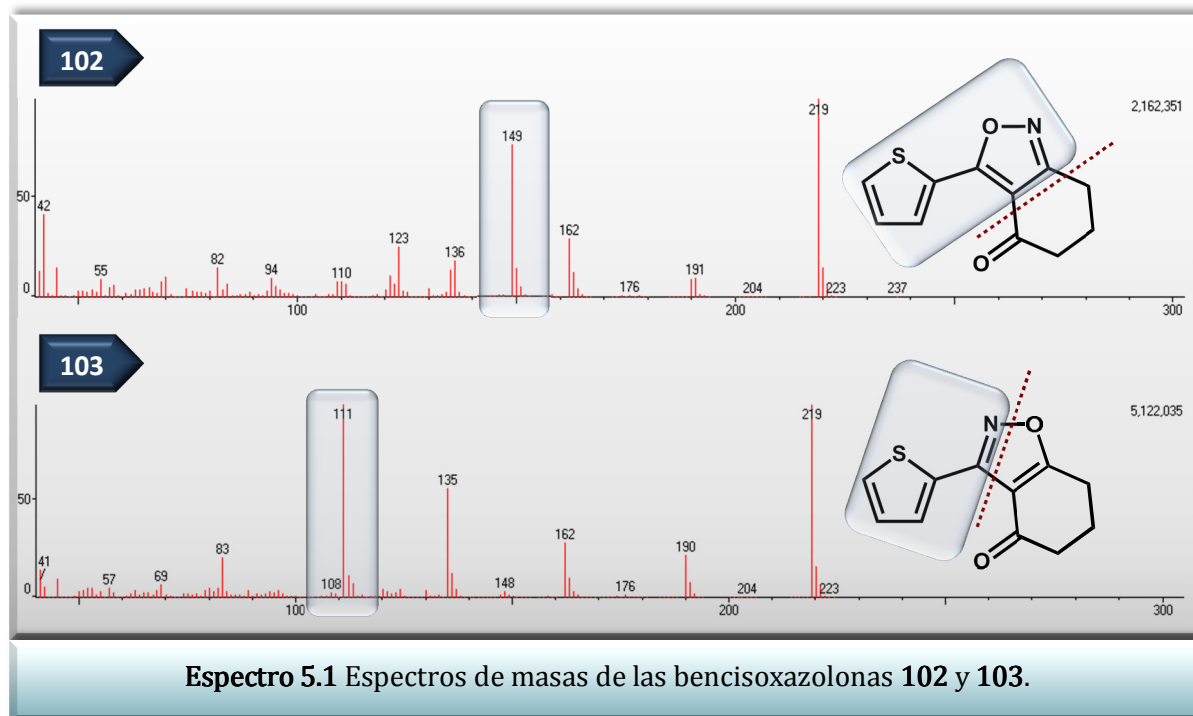
Tabla 5.5. Corrimientos químicos de RMN ^{13}C (δ , ppm) de los compuestos **101-103** en CDCl_3 .

| Oxima | C-2' | C-7 | 2 | 3 |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|
| <p>101</p> | 130,41 | 160,33 | 108,00 | 150,51 |
| Bencisoxazolona | C-2' | C-3 | C-3a | C-7a |
| <p>102</p> | 129,20 | 154,29 | 113,25 | 183,47 |
| <p>103</p> | 128,83 | 165,46 | 111,86 | 166,03 |

La correcta asignación de los corrimientos químicos de los carbonos C-3 y C-7a en **102** y **103** fue dificultosa y se llevó a cabo por comparación de sus espectros de RMN. El análisis del espectro de HMBC llevó a atribuir la señal de 183,47 ppm al carbono cuaternario de la posición 7a en el compuesto **102**, debido a una interacción con los protones H-7 y H-6. La asignación del C-3 ($\delta = 154,29$ ppm) se debió a la correlación con el protón H-3'. Se conoce en bibliografía que el doble enlace C=N normalmente resuena a campos más altos en comparación con el enlace simple C–O en isoxazoles fusionados.^{57,58} Un ejemplo de ello son las 5-metilisoxazolo[4,5-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas análogas a **102**, donde el doble enlace C=N resuena a $\delta = 158,6$ ppm, mientras que el simple enlace C–O lo hace a $\delta = 167,2$ ppm. En cambio, en las 5-metilisoxazolo[4,3-*c*]quinolin-4(5*H*)-onas análogas a **103**, el doble enlace C=N resuena a $\delta = 158,7$ ppm y el enlace C–O lo hace a $\delta = 174,3$ ppm. Sin embargo, en el caso de **102** y **103**, ocurre la situación inversa.

En el espectro de masas de **102**, el pico base corresponde al ion molecular, y la fragmentación principal es la ruptura del anillo fusionado ($m/z = 149$) (Espectro 6.1).

Por el contrario, en el espectro de **103** no se observó este patrón. En este caso, se observa un pico base a $m/z = 111$, el cual es consistente con la pérdida del fragmento de tiofen-2-carbonitrilo.



5.4 CONCLUSIONES

Se llevó a cabo exitosamente la síntesis de 1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas (**98a,b,c**). Se obtuvieron además, los isómeros 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas (**100a,b**) en menores proporciones. Al utilizar la bencilhidrazina, dependiendo del medio de reacción, se obtuvo como único producto **100d** o la hidrazona *O*-etilada **99d**.

Mediante comparación con otros resultados de bibliografía y del análisis computacional de los productos de reacción, se planteó el mecanismo posible de esta reacción.

Asimismo, fueron sintetizados los compuestos del tipo bencisoxazolona **102** y **103** con bajos rendimientos. Si bien no se optimizaron las condiciones de reacción, resulta una vía alternativa para la síntesis de estos compuestos.

Esta metodología sintética resultó ser versátil y permitió la formación de compuestos no descritos previamente en literatura (**98a-c**, **99d** y **100a,b,d**) con rendimientos de moderados a buenos.

5.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los reactivos químicos utilizados son de grado comercial y se usaron sin previa purificación. Todos los solventes fueron destilados. Los puntos de fusión se determinaron en tubos capilares abiertos. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron con un equipo Nicolet 55XC-FTIR.

Todos los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F se obtuvieron a 400,16, 100,56 y 376,48 MHz respectivamente (Bruker Avance II, sonda BBI, espectrómetro con gradiente z). Los corrimientos químicos (δ) son reportados en valores de ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. El estándar interno utilizado fue TMS. Las asignaciones de ^{13}C fueron confirmadas por experimentos de 2D (HSQC y HMBC).

Las cromatografías en placa delgada preparativa (CCD) se realizaron con sílica-gel Merck (60 DGF254) y las cromatografías en columnas con sílica gel Merck (70-230 mesh).

Los espectros de masas se obtuvieron por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) con un equipo Shimadzu GCMS QP-5050, con una fuente de ionización electrónica de 70 eV y equipado con una columna capilar VF - 5 ms (5 % fenil 95 % dimetilpolimetilsiloxano) de 30 m de largo x 0,25 mm de diámetro interno x 0,25 μm de espesor de film. Los espectros de masas se obtuvieron utilizando impacto electrónico (IE).

Métodos computacionales: todas las geometrías y los cálculos de energía se llevaron a cabo al nivel de teoría HF/6-31+G**, usando el programa Gaussian 03.⁵⁹ Todos los puntos estacionarios se confirmaron como mínimos verdaderos por cálculos de frecuencia vibracional armónica al mismo nivel computacional.

SÍNTESIS DE 3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONAS (98a,c):

Se calentó una mezcla de 3-hidroxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona **6** (0,318 g; 1,436 mmol) y la correspondiente hidrazina en DMF (3 mL) a reflujo por 5 h. El progreso de la reacción fue seguido por cromatografía en placa delgada. Se agregó agua gota a gota a la mezcla; luego de enfriar la solución, se filtró el precipitado obtenido. Las aguas madres fueron purificadas por extracción con éter (3 x 10 mL), y

los extractos orgánicos combinados fueron secados con MgSO_4 anhidro y luego evaporados. Por último, el residuo obtenido (**98c**) fue purificado por columna cromatográfica con éter como eluyente y luego recristalizado de acetona/agua.

1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (98a): sólido amarillo pálido, p. f. 146,8–147,5 °C. Rendimiento 87,0 % (0,367 g) **RMN ^1H** (CDCl_3): $\delta = 2,17$ (q, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-6), 2,63 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-5), 2,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-7), 7,12 (dd, $J = 5,0$ y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,33 (dd, $J = 5,0$ y 1,0 Hz, 1 H, H-5'), 7,43 (tt, $J = 7,0$ y 1,7 Hz, 1 H, H-4''), 7,52–7,59 (m, 2 H, H-2'' y H-6''), 7,52–7,59 (m, 2 H, H-3'' y H-5''), 8,49 (dd, $J = 3,7$ y 1,0 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ^{13}C** (CDCl_3): $\delta = 23,23$ (C-6), 23,82 (C-7), 38,98 (C-5), 116,18 (C-3a), 124,19 (C-3'', C-5''), 126,55 (C-5'), 127,62 (C-4'), 128,43 (C-4''), 129,41 (C-2'', C-6''), 129,91 (C-3'), 134,44 (C-2'), 138,41 (C-1''), 146,49 (C-3), 150,78 (C-7a), 192,65 (C-4) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu} = 3092, 3071, 2941, 2923, 2846, 1665, 1497, 1468, 948, 698$ cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 295 (20), 294 $[\text{M}]^+$ (100), 267 (12), 266 (61), 265 (52), 133 (13), 89 (10), 77 (30), 51 (9). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 294,0827; encontrado 294,0822.

1-(4-metoxifenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (98c): Sólido marrón pálido, p. f. 160,7 – 162,6 °C (Desc.) Rendimiento 41,1 % (0,061 g) **RMN ^1H** (CDCl_3): $\delta = 2,15$ (q, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-6), 2,61 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-5), 2,90 (t, $J = 6,2$ Hz, 2 H, H-7), 3,86 (s, 3 H, H-1'''), 7,00 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7,11 (dd, $J = 5,0$ y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,31 (dd, $J = 5,0$ y 1,0 Hz, 1 H, H-5'), 7,43 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 8,48 (dd, $J = 3,7$ y 1,0 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ^{13}C** (CDCl_3): $\delta = 23,29$ (C-6), 23,68 (C-7), 39,10 (C-5), 55,77 (C-1'''), 114,63 (C-3'', C-5''), 115,93 (C-3a), 125,86 (C-2'', C-6''), 126,53 (C-5'), 127,71 (C-4'), 129,89 (C-3'), 131,59 (C-1''), 134,68 (C-2'), 146,29 (C-3), 150,87 (C-7a), 159,71 (C-4''), 192,71 (C-4) ppm. **EM**: m/z (%) = 325 (29), 324 $[\text{M}]^+$ (100), 323 (47), 297 (10), 296 (50), 216 (10), 135 (26), 133 (12), 107 (29), 77 (15). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 324,0932; encontrado 324,0936.

SÍNTESIS DE 1-(4-FLUOROFENIL)-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**98b**):

El compuesto **6** (0,105 g; 0,475 mmol) se disolvió en etanol (2 mL) y se agregaron clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina **97b** (0,080 g; 0,493 mmol) y NaOH (0,022 g; 0,552 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. El

residuo se evaporó a sequedad bajo presión reducida, se disolvió en CHCl_3 (10 mL) y se extrajo con HCl 0,1 M (3×10 mL). Se secó la fase orgánica (MgSO_4), se filtró y por último se evaporó. El residuo sólido obtenido fue purificado por columna cromatográfica con CHCl_3 : hexano: EtOH [3,5: 0,1: 0,05] como eluyente.

1-(4-fluorofenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (98b): Sólido amarillo pálido. Rendimiento 39,4 % (0,055 g) **RMN ^1H** (CDCl_3): $\delta = 2,17$ (q, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-6), 2,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-5), 2,93 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-7), 7,12 (dd, $J = 5,1$ y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,18-7,23 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7,33 (dd, $J = 5,1$ y 1,1 Hz, 1 H, H-5'), 7,50-7,54 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 8,49 (dd, $J = 3,7$ y 1,1 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ^{13}C** (CDCl_3): $\delta = 23,27$ (C-6), 23,77 (C-7), 39,03 (C-5), 116,27 (C-3a), 116,50 ($J_{\text{C-F}} = 22,9$ Hz, C-3'', C-5''), 126,24 ($J_{\text{C-F}} = 8,8$ Hz, C-2'', C-6''), 126,75 (C-5'), 127,77 (C-4'), 130,13 (C-3'), 134,38 (C-2'), 134,64 ($J_{\text{C-F}} = 3,2$ Hz, C-1''), 146,66 (C-3), 150,93 (C-7a), 162,32 ($J_{\text{C-F}} = 248,7$ Hz, C-4''), 192,62 (C-4) ppm. **RMN ^{19}F** (CDCl_3): $\delta = -112,27$ ppm (ddd, $J = 12,4, 7,9$ y 4,8 Hz, F-4'') **EM**: m/z (%) = 313 (20), 312 [M]⁺ (100), 285 (13), 284 (62), 283 (53), 133 (20), 95 (26), 89 (11), 75 (9). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{OS}$ [M]⁺• 312,0733; encontrado 312,0734.

2-[(bencilhidrazono)(2-tienil)metil]-3-etoxiciclohex-2-en-1-ona (99d): Sólido marrón. Rendimiento 24,3 % (0,043 g). **EM**: m/z (%) = 354 [M]⁺ (15), 309 (11), 268 (12), 267 (67), 254 (12), 217 (12), 189 (12), 163 (15), 91 (100), 65 (9). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ [M]⁺• 354,1402; encontrado 354,1392.

2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (100a): Sólido amarillo. Rendimiento < 5 % (0,007 g) **RMN ^1H** (CDCl_3): $\delta = 2,20$ (q, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-6), 2,59 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-5), 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2 H, H-7), 6,99 (dd, $J = 5,0$ y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,31-7,33 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7,38 (dd, $J = 5,0$ y 1,2 Hz, 1 H, H-5'), 7,37-7,41 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7,37-7,41 (m, 1 H, H-4''), 7,49 (dd, $J = 3,7$ y 1,2 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ^{13}C** (CDCl_3): $\delta = 23,44$ (C-6), 23,66 (C-7), 40,07 (C-5), 116,77 (C-3a), 126,55 (C-2'', C-6''), 126,93 (C-4'), 128,34 (C-2'), 129,05 (C-5'), 129,05 (C-1''), 129,31 (C-3'', C-5''), 132,02 (C-3'), 137,76 (C-3), 139,44 (C-4''), 157,42 (C-7a), 193,93 (C-4) ppm. **EM**: m/z (%) = 295 (20), 294 [M]⁺ (100), 293 (67), 267 (10), 266 (65), 186 (11), 133 (36), 105 (23), 77 (50), 51 (11). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ [M]⁺• 294,0827; encontrado 294,0825.

2-(4-fluorofenil)-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (100b): Sólido amarillito pálido. Rendimiento 12,8 % (0,018 g) **RMN ¹H** (CDCl₃): δ = 2,19 (q, J = 6,3 Hz, 2 H, H-6), 2,59 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, H-5), 2,94 (t, J = 6,3 Hz, 2 H, H-7), 7,01 (dd, J = 5,0 y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,09 (dd colapsado, J = 9,2 y 5,0 Hz, 2 H, H-3'', H-5''), 7,31 (dd, J = 9,2 y 5,0 Hz, 2 H, H-2'', H-6''), 7,39 (dd, J = 5,0 y 1,1 Hz, 1 H, H-5'), 7,52 (dd, J = 3,7 y 1,1 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ¹³C** (CDCl₃): δ = 23,36 (C-6), 23,58 (C-7), 40,02 (C-5), 116,32 (J_{C-F} = 22,9 Hz, C-3'', C-5''), 116,74 (C-3a), 127,03 (C-4'), 128,04 (C-2'), 128,42 (J_{C-F} = 9,2 Hz, C-2'', C-6''), 129,17 (C-5'), 132,12 (C-3'), 135,44 (J_{C-F} = 3,0 Hz, C-1''), 137,90 (C-3), 157,45 (C-7a), 162,63 (J_{C-F} = 250,0 Hz, C-4''), 193,86 (C-4) ppm. **RMN ¹⁹F** (CDCl₃): δ = -111,43 ppm (ddd, J = 12,3, 8,0 y 4,3 Hz, F-4'') **EM:** m/z (%) = 313 (20), 312 [M]⁺ (100), 311 (66), 285 (11), 284 (63), 204 (16), 133 (54), 123 (18), 95 (40), 89 (13), 75 (13). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₇H₁₃FN₂OS [M]⁺ 312,0733; encontrado 312,0743.

2-bencil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (100d): Sólido amarillo pálido, p. f. 166,3 – 168,2 °C (Desc.) Rendimiento 29,9 % (0,043 g) **RMN ¹H** (CDCl₃): δ = 2,15 (q, J = 6,2 Hz, 2 H, H-6), 2,52 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-5), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-7), 5,35 (s, 2 H, H-1'''), 7,09-7,11 (m, 2 H, H-2'', H-6''), 7,10 (dd, J = 5,0 y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,25 (dd, J = 3,7 y 1,0 Hz, 1 H, H-5'), 7,25-7,33 (m, 2 H, H-3'', H-5''), 7,25-7,33 (m, 1 H, H-4''), 7,51 (dd, J = 5,0 y 1,0 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ¹³C** (CDCl₃): δ = 23,46 (C-6), 23,46 (C-7), 39,67 (C-5), 53,34 (C-1'''), 116,86 (C-3a), 126,96 (C-2'', C-6''), 127,17 (C-4'), 127,79 (C-2'), 127,88 (C-5'), 128,78 (C-3'', C-5''), 128,85 (C-4''), 130,61 (C-3'), 136,38 (C-1''), 137,42 (C-3), 156,89 (C-7a), 193,66 (C-4) ppm. **EM:** m/z (%) = 309 (22), 308 [M]⁺ (100), 307 (27), 280 (16), 279 (25), 231 (17), 217 (12), 189 (28), 133 (27), 91 (77), 89 (19), 65 (19). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₈H₁₆N₂OS [M]⁺ 308,0983; encontrado 308,0983.

SÍNTESIS DE 3-(2-TIENIL)-6,7-DIHI-DRO-1,2-BENCISOXAZOL-4(5H)-ONA (103):

Se agregó a una solución de **6** (0,100 g; 0,450 mmol) en etanol (3 mL), clorhidrato de hidroxilamina (0,344 g; 0,495 mmol) y piridina (0,1 mL). La mezcla se calentó a reflujo en un baño de agua durante 6 h. El solvente se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió con agua, se extrajo con acetato de etilo y secado con MgSO₄ anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en placa delgada con CHCl₃:hexano:EtOH [3:1:0,05] como eluyente.⁶⁰

3-hidroxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (101): Sólido amarillo pálido, p. f. 189 °C (Desc.). Rendimiento 26,9 % (0,029 g) **RMN ¹H** (CD₃CN): δ = 1,90 (q, J = 6,2 Hz, 2 H, H-5), 2,75 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-4), 2,78 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-6), 7,21 (dd, J = 5,0 y 3,8 Hz, 1 H, H-4'), 7,67 (dd, J = 5,0 y 1,1 Hz, 1 H, H-5'), 8,44 (dd, J = 3,8 y 1,1 Hz, 1 H, H-3'), 9,10 (s; 1 H, OH-3) ppm. **RMN ¹³C** (CD₃CN): δ = 21,56 (C-5), 22,20 (C-4), 23,58 (C-6), 108,00 (C-2), 128,80 (C-4'), 130,41 (C-2'), 131,08 (C-5'), 131,78 (C-3'), 150,51 (C-3), 160,33 (C-7), 163,85 (C-1) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3085, 3063, 2916, 2873, 1716, 1628, 1591, 1404, 941, 892, 710 cm⁻¹. **EM:** m/z (%) = 237 (1) [M]⁺, 235 (15), 234 (100), 233 (33), 217 (27), 120 (25), 111 (76), 110 (12), 83 (17), 45 (14), 41 (16).

3-(2-tienil)-6,7-dihidro-2,1-bencisoxazol-4(5H)-ona (102): Sólido blanco. Rendimiento 10,2 % (0,011 g) **RMN ¹H** (CD₃CN): δ = 2,21 (q, J = 6,4 Hz, 2 H, H-6), 2,56 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, H-5), 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2 H, H-7), 7,19 (dd, J = 5,1 y 3,7 Hz, 1 H, H-4'), 7,59 (dd, J = 5,1 y 1,1 Hz, 1 H, H-5'), 8,45 (dd, J = 3,7 y 1,1 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ¹³C** (CD₃CN): δ = 21,45 (C-6), 22,82 (C-7), 38,16 (C-5), 113,25 (C-3a), 127,95 (C-4'), 128,51 (C-5'), 129,20 (C-2'), 132,70 (C-3'), 154,29 (C-3), 183,47 (C-7a), 192,59 (C-4) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3096, 3068, 2959, 2914, 2854, 1720, 1679, 1579, 1456, 1269, 1119, 1068 cm⁻¹. **EM:** m/z (%) = 220 (15), 219 [M]⁺ (100), 163 (12), 162 (30), 150 (14), 149 (77), 136 (18), 135 (13), 123 (25), 82 (15), 45 (15), 42 (42), 41 (13). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₁H₉NO₂S [M]⁺• 219,0354; encontrado 219,0353.

3-(2-tienil)-6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5H)-ona (103): Sólido blanco, p. f. 137–139,5 °C. Rendimiento 42,4 % (0,042 g) **RMN ¹H** (CD₃CN): δ = 2,13 (q, J = 6,2 Hz, 2 H, H-6), 2,56 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-5), 2,91 (t, J = 6,2 Hz, 2 H, H-7), 7,28 (t, J = 5,0 Hz, 1 H, H-4'), 7,81 (d, J = 5,0 Hz, 1 H, H-5'), 8,54 (d, J = 3,7 Hz, 1 H, H-3') ppm. **RMN ¹³C** (CD₃CN): δ = 21,94 (C-7), 22,89 (C-6), 39,95 (C-5), 111,86 (C-3a), 128,83 (C-2'), 129,41 (C-4'), 133,53 (C-3'), 133,62 (C-5'), 165,46 (C-3), 166,03 (C-7a), 193,68 (C-4) ppm. **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3111, 3090, 2948, 2912, 2847, 1729, 1676, 1575, 1480, 1427, 1296, 745 cm⁻¹. **EM:** m/z (%) = 220 (16), 219 [M]⁺ (99), 190 (22), 163 (10), 162 (28), 136 (12), 135 (55), 112 (11), 111 (100), 83 (21), 41 (15). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₁H₉NO₂S [M]⁺• 219,0354; encontrado 219,0352.

3-etoxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil]ciclohex-2-en-1-ona (104): Sólido amarillo pálido. Rendimiento 2,1 % (0,003 g) **RMN ¹H** (CDCl₃): δ = 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3

H), 2,00 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,09 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 7,20 (dd, $J = 5,1$ y $3,7$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J = 3,7$ y $1,0$ Hz, 1 H), 7,69 (dd, $J = 5,1$ y $1,0$ Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H). **IR** (KBr): $\bar{\nu} = 3070, 2952, 2926, 2854, 1724, 1457, 1283, 1118, 1062, 738$ cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 265 [M]⁺ (18), 220 (28), 179 (11), 178 (100), 177 (9), 165 (46), 111 (38), 45 (11), 41 (13). **EM-AR** (EI): calc. para C₁₃H₁₅NO₃S [M]⁺ 265,0773; encontrado 265,0771.

En las secciones B.1.1.3 – B.1.1.13 del Anexo B se pueden encontrar los espectros correspondientes a estos compuestos.

5.6 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Milan, M.; Viktor, M.; Rudolf, K.; Dušan, I. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 695-714.
- ² Rubinov, D. B.; Rubinova, I. L.; Akhrem, A. A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1047-1065.
- ³ Smith, H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 803-810.
- ⁴ (a) Sutthivaiyakit, S.; Sucrow, W.; Wonnemann, H.; Krüger, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 794-801. (b) Sucrow, W.; Brockmann, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1891-1896.
- ⁵ Von Strandtmann, M.; Cohen, M. P.; Shavel, J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 797-803.
- ⁶ (a) Mosti, L.; Schenone, P.; Menozzi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 1503-1509. (b) Menozzi, G.; Schenone, P.; Mosti, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1983**, *20*, 645-648. (c) Schenone, P.; Mosti, L.; Menozzi, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1355-1361.
- ⁷ Tamura, Y.; Taniguchi, H.; Miyamoto, T.; Tsunekawa, M.; Ikeda, M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3519-3525.
- ⁸ Egg, H.; Knauseder, H.; Mayr, S.; Schöpf, D. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 655-657.
- ⁹ (a) Wolfbeis, O. S. *Synthesis* **1977**, 723-725. (b) Martani, A.; Flavolini, A.; Graudolini, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, *11*, 455.
- ¹⁰ Yet, L. *Pyrazoles* (Ed.: Joule, J. A.) en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Eds.: Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K.), Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, **2008**, Vol. 4.
- ¹¹ (a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, 5^{ta} Ed., West Sussex, Reino Unido, **2010**, Cap. 25. (b) Yet, L. (Eds.: Gribble, G. W.; Gilchrist, T. L.) *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 14, Pergamon, Oxford, Reino Unido, **2002**, Cap. 5.4. (c) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, Pergamon, 2^{da} Ed., Oxford, Inglaterra, **2000**, Cap. 4.
- ¹² Kumar, D.; Singh, S. P. *Heterocycles* **2004**, *63*, 145-173.
- ¹³ Singh, S. K.; Reddy, M. S.; Shivaramakrishna, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmidivi, A.; Rao, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7679-7682.
- ¹⁴ Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Webster, R. A.; Reamer, R. A.; Tillyer, R. D.; Grabowskib, E. J. *Synlett* **2006**, 3267-3270.
- ¹⁵ (a) Zelenin, K. N.; Yakimovitch, S. T. *Targets Heterocycl. Syst.* **1998**, *2*, 207-231. (b) Elguero, J.; Yranzo, G. I. *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 120-121. (c) Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5171-5186. (d) Zefirov, N. S.; Kozhushkov, S. I.; Kuznetsova, T. S.; Ershov, B. A.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 709-713.

- ¹⁶ Garia, H.; Iborra, S. Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Primo, J. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1745-1755.
- ¹⁷ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, 2^{da} Ed., Weinheim, Alemania, **2003**, Cap. 5.36.
- ¹⁸ (a) Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Elguero, J.; Cavaleiro, J. A. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *65*, 4468-4479. (b) Shimada, I.; Maeno, K.; Kimizuka, T.; Goto, S.; Takahashi, T.; Nakamura, A.; Miyafuji, A.; Tsukamoto, S-I.; Sakamoto, S. *Heterocycles* **2004**, *62*, 807-813. (c) Abouzid, K. A. M.; El-Abhar, H. S. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, *26*, 1-8.
- ¹⁹ O'Dell, D. K.; Nicholas, K. M. *Heterocycles* **2004**, *63*, 373-382.
- ²⁰ Alberti, A.; Bedogni, N.; Benaglia, M.; Leardini, R.; Nanni, D.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 607-613.
- ²¹ Lukin, K.; Hsu, M. C.; Fernando, D.; Leanna, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8166-8172.
- ²² Díaz-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Langa, F. *Green Chem.* **2000**, *2*, 165-172.
- ²³ Gopalakrishnan, M.; Thanusu, J.; Kanagarajan, V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2008**, *44*, 950-954.
- ²⁴ (a) Strakov, A. Y.; Tonkikh, N. N.; Petrova, M. V.; Strakova, I. A. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1997**, *33*, 441-444. (b) Schütze, R.; Bauer, K.; Bieringer, H. European Patent EP0470489, **1992**. (c) Strakov, A. Y.; Gudrinietse, E. Y.; Strakova, I. A. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1988**, 585-599.
- ²⁵ El Ashry, E. H.; Awad, L. F.; El Kilany, Y.; Ibrahim, E. I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, *76*, 1-141.
- ²⁶ (a) Curini, M.; Rosati, O.; Campagna, V.; Montanari, F.; Cravotto, G.; Boccalini, M. *Synlett* **2005**, *19*, 2927-2930.
- ²⁷ Rosati, O.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Macchiarulo, A.; Perfumi, M.; Mattioli, L.; Rismondo, F.; Cravotto, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3463-3473.
- ²⁸ Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A.; Kurman, P. V. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2008**, *44*, 301-308.
- ²⁹ Sutthivaiyakit, S.; Sucrow, W.; Wonnemann, H.; Krüger, C. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 794-801.
- ³⁰ Barceló, M.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Domínguez, E.; Areias, F. M.; Brea, J.; Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *17*, 4873-4877.
- ³¹ (a) Claramunt, R. M.; López, C.; Pérez-Medina, C.; Pinilla, E.; Torres, M. R.; Elguero, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11704-11713. (b) LeTourneau, M. E.; Peet, N. P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4384-4387. (c) Schenone, P.; Mosti, L.; Menozzi, G. *J. Het. Chem.* **1982**, *19*, 1355-1361.

- ³² Molteni, V.; Hamilton, M. M.; Mao, L.; Crane, C. M.; Termin, A. P.; Wilson, D. M. *Synthesis* **2002**, *12*, 1669–1674.
- ³³ Strakov, A. Y.; Tonkikh, N. N.; Petrova, M. V.; Strakova, I. A. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1997**, *33*, 1443–1449.
- ³⁴ (a) Strakova, I.; Strakovs, A. Petrova, M. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2005**, *41*, 1405–1410. (b) Strakova, I.; Strakovs, A. Petrova, M. *Chem. Heterocyclic Compd.* **2005**, *41*, 1398–1404.
- ³⁵ Pita, B.; Masaguer, C. F.; Raviña, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7929–7932.
- ³⁶ Nakhai, A.; Bergman, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2298–2306.
- ³⁷ Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5387–5391.
- ³⁸ Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*, Wiley-VCH, 2^{da} Ed., Weinheim, Alemania, **2003**, Cap. 5.26.
- ³⁹ Strupczewski, J. T.; Bordeaux, K. J.; Chiang, Y.; Glamkowski, E. J.; Conway, P. G.; Corbett, R.; Hartman, H. B.; Szewczak, M. R.; Wilmot, C. A.; Helsley, G. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1119–1131.
- ⁴⁰ Gopalsamy, A.; Shi, M.; Golas, J.; Vogan, E.; Jacob, J.; Johnson, M.; Lee, F.; Nilakantan, R.; Petersen, R.; Svenson, K.; Chopra, R.; Tam, M. S.; Wen, Y.; Ellingboe, J.; Arndt, K.; Boschelli, F. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 373–375.
- ⁴¹ Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1180–1183.
- ⁴² Wierenga, W.; Evans, B. R.; Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1212–1215.
- ⁴³ Oliver, J. E.; Lusby, W. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1591–1596.
- ⁴⁴ Wettlaufer, D. G.; Shutske, G. M.; Nemoto, P. A. U.S. Patent 5114936, **1992**.
- ⁴⁵ (a) Easton, C. J.; Heath, G. A.; Hughes, C. M. M.; Lee, C. K. Y.; Savage, G. P.; Simpson, G. W.; Tiekink, E. R. T.; Vuckovic, G. J.; Webster, R. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 1168–1174. (b) Easton, C. J.; Hughes, C. M.; Tiekink, E. R. T.; Lubin, C. E.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3589–3592. (c) Akhrem, A. A.; Lakhvich, F. A.; Khripach, V. A.; Pozdeyev, A. G. *Synthesis* **1978**, 43.
- ⁴⁶ Eberlein, W.; Engel, W.; Mihm, G.; Rudolf, K.; Engelhardt, G. U.S. Patent 5468766, **1995**.
- ⁴⁷ Blatter, H. M.; Lucas, R. A. J. U.S. Patent 3657438, **1972**.
- ⁴⁸ (a) Peet, N. P.; LeTourneau, M. E. *Heterocycles* **1991**, *32*, 41–72. (b) Le Tourneau, M. E.; Peet, N. P. U.S. Patent 4734430, **1988**. (c) Le Tourneau, M. E.; Peet, N. P. U.S. Patent 4734429, **1988**.
- ⁴⁹ Blatter, H. M.; Lucas, R. A. U.S. Patent 3691180, **1972**.
- ⁵⁰ Wettlaufer, D. G.; Shutske, G. M.; Nemoto, P. A. U.S. Patent 5256672, **1993**.
- ⁵¹ Kumar, D.; Singh, S. P. *Heterocycles* **2004**, *63*, 145–173.

- ⁵² Dalla Croce, P.; La Rosa, C. *Synthesis* **1984**, 982–983.
- ⁵³ Chimichi, S.; Boccalini, M.; Matteucci, A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9275–9279.
- ⁵⁴ Kim, J.; Song, H.; Bum Park, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *20*, 3815–3822.
- ⁵⁵ López Rivilli, M. J.; Moyano, E. L.; Yranzo, G. I. *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 478–481.
- ⁵⁶ Strakov, A. Y.; Gudrinietse, É. Y.; Zitsane, D. R. *Chem. Heterocyclic Compd.* **1974**, 881–897.
- ⁵⁷ Chimichi, S.; Boccalini, M.; Matteucci, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11656–11660.
- ⁵⁸ Bode, J. W.; Hachisu, Y.; Matsuura, T.; Suzuki, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 391–394.
- ⁵⁹ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, J. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**.
- ⁶⁰ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W.; Tatchell, A. R. en *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Longman, Harlow, Essex, Inglaterra, **1989**, 5^{ta} Ed. Cap. 9.6.13.



Capítulo 6

Estudio Térmico de 1-fenil-3-(2-tenil)-
1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona
aplicando la técnica de
Flash Vacuum Pyrolysis

| | |
|---|------------|
| 6.1 Introducción | 197 |
| 6.1.1 Reacciones térmicas en fase gaseosa en sistema dinámico (<i>Flash Vacuum Pyrolysis</i> , FVP)..... | 198 |
| 6.1.1.1 Descripción de la técnica..... | 199 |
| 6.1.1.2 Descripción del equipo..... | 201 |
| 6.1.2 Principales reacciones térmicas en fase gaseosa..... | 202 |
| 6.1.2.1 Termólisis de heterociclos nitrogenados..... | 203 |
| 6.1.2.2 Heterociclos con un átomo de nitrógeno..... | 204 |
| 6.1.2.3 Heterociclos con 2 átomos de nitrógeno..... | 205 |
| 6.2 Objetivos | 209 |
| 6.3 Resultados y Discusión | 209 |
| 6.3.1 Reacciones térmicas de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona..... | 209 |
| 6.3.1.1 Síntesis de 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona 100a | 215 |
| 6.3.1.2 Mecanismos de reacción propuestos para la FVP de 98a | 215 |
| 6.4 Conclusiones | 217 |
| 6.5 Sección experimental | 218 |
| 6.6 Bibliografía | 220 |

6.1 INTRODUCCIÓN

La mayoría de las reacciones orgánicas son llevadas a cabo entre el punto de sublimación del hielo seco ($-78,5\text{ }^{\circ}\text{C}$) y los puntos de ebullición de solventes menos volátiles, de alrededor de $300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Existen dos razones para el límite inferior de este rango: la solubilidad de los reactantes que disminuye y los tiempos de reacción que aumentan con la disminución de temperatura. El límite superior, contrariamente, es determinado por la estabilidad térmica de los materiales de partida y de los productos en solución. La transición de lo que se conoce como temperaturas normales de reacción ($25 - 250\text{ }^{\circ}\text{C}$) a altas temperaturas ($300 - 1000\text{ }^{\circ}\text{C}$), es en muchos casos necesaria debido a la baja reactividad de los sustratos, lo cual no puede ser compensado con un incremento en los tiempos de reacción.

Una reacción de Termólisis se define como la fragmentación o isomerización de un compuesto orgánico iniciada por energía térmica. Este proceso también puede ser denominado pirólisis.

Las reacciones térmicas se pueden llevar a cabo en fase sólida, líquida o gaseosa. Las reacciones más comunes se llevan a cabo en fase líquida o sólida y los tiempos de calentamiento son lo suficientemente largos como para que se considere a estos sistemas como sistemas estáticos, en donde los reactivos y los productos permanecen juntos en la zona de calentamiento. Estas técnicas han sido utilizadas para un gran número de reacciones clásicas, como por ejemplo eliminaciones, fragmentaciones y reordenamientos. Asimismo, en los sistemas estáticos, en donde las temperaturas de reacción son más bajas y los tiempos de reacción más largos, se pueden producir reacciones secundarias. Esta característica hace a estos sistemas menos ventajosos para el estudio de mecanismos de reacción, pero sí muy eficaces en la obtención de compuestos a gran escala.¹

6.1.1 REACCIONES TÉRMICAS EN FASE GASEOSA EN SISTEMA DINÁMICO (FLASH VACUUM PYROLYSIS, FVP)

Si las reacciones térmicas se llevan a cabo en fase gaseosa, se debe tener en cuenta que el sistema, además de estar a altas temperaturas, debe ser sometido a bajas presiones, para permitir el cambio de fase de un sólido o líquido a vapor. Así, las reacciones térmicas pueden llevarse a cabo en *sistema estático* o en *sistema dinámico* al vacío, lo que en inglés se conoce como *Flash Vacuum Pyrolysis* (FVP) o *Flash Vacuum Thermolysis* (FVT).² En los procesos de este tipo, el sustrato es transportado en fase gaseosa hacia la zona caliente, seguido por un enfriamiento rápido de los productos formados. Generalmente, se utilizan temperaturas más altas que en los sistemas estáticos.

Dentro de las principales características que presentan las reacciones térmicas en fase gaseosa en sistema dinámico se pueden destacar las siguientes:

- Las reacciones transcurren con tiempos de contacto muy cortos. El tiempo de contacto (τ) es el tiempo real que las moléculas están en la zona caliente. Este valor puede variar dependiendo de la presión y del flujo de gas transportador utilizado para llevar a cabo la reacción. Por lo general, se utilizan tiempos de contacto en el orden de 10^{-2} s.
- Como consecuencia de los tiempos de contacto (τ) muy cortos, se pueden aislar productos de control cinético. Los productos de control termodinámico son obtenidos generalmente en sistemas estáticos.
- Las moléculas reaccionan intramolecularmente, ya que no intervienen otras moléculas de sustrato, productos o cantidades sustanciales de oxígeno.
- Se pueden llevar a cabo reacciones que poseen altas energías de activación. Debido a la ausencia de solventes, es posible realizar reacciones a altas temperaturas (300 – 1000 °C) y así entregarle al sistema la suficiente energía térmica como para superar barreras de energía elevadas.
- Generalmente se utiliza un gas transportador (por ej. N₂, He, etc.) y en algunos casos un reactivo que permita atrapar y/o detectar algún intermediario de reacción (ej. tolueno, furano, etc.). Además, se emplean bajas presiones en el sistema, alrededor de 10^{-2} torr. Esta característica permite el cambio de fase de los reactivos líquidos o sólidos a la fase gaseosa y evita que se produzcan reacciones bimoleculares en la zona de calentamiento. La conversión de sustrato

a producto es fuertemente dependiente de la presión y de la temperatura del sistema.³ Por lo tanto, es importante que ambas variables se mantengan constantes durante toda la reacción.

Los productos que se generan en la zona caliente son atrapados a bajas temperaturas sobre una superficie fría (trampa sumergida en aire o nitrógeno líquido), lo que permite la manipulación directa de los productos (evitando el paso de la eliminación del solvente).

En consecuencia, el tiempo de residencia de las moléculas de sustrato en la zona caliente es el parámetro clave en estos procesos,⁴ y éste a su vez depende de la presión, la temperatura, las dimensiones del reactor, la velocidad de pasaje de la muestra y la presencia de un relleno inerte (si lo hubiera). Sin embargo, en la mayoría de los casos, las dimensiones del horno y el empaquetamiento son fijos, y el sistema de vacío produce una presión relativamente constante; por lo tanto, las variables determinantes son la velocidad de pasaje de la muestra y la temperatura del horno.

6.1.1.1 DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

La metodología comúnmente utilizada para llevar a cabo reacciones de tipo FVP consiste en introducir un flujo continuo del reactivo en la zona caliente a presión reducida. Los productos de la reacción se condensan en una trampa en forma de "U" a la temperatura del aire o nitrógeno líquido, la cual se encuentra conectada a un sistema de vacío y a un vacuómetro que permite determinar la presión del sistema.^{4,5}

La manera más simple de introducir la muestra es disminuir la presión del sistema y aumentar la temperatura del reactivo para producir la vaporización del mismo. La sustancia puede llegar al reactor de dos formas diferentes:

- Utilizando alto vacío sin gas transportador (se producen haces moleculares). De acuerdo a trabajos previos,⁶ se conoce que si la presión del sistema es menor a 10^{-3} torr, el tiempo de contacto (τ) depende solamente de la velocidad molecular V y de la geometría del reactor, pero es independiente de la presión y de la velocidad de adición de la sustancia. El tiempo de contacto τ puede ser calculado entonces para un tubo cilíndrico de largo L y diámetro D (Ecuación 6.1).

$$\tau(s) = 4L/V \chi \quad \text{Ec. 6.1}$$

donde χ es un factor de corrección que considera la relación L/D .

En este sistema, la excitación térmica ocurre principalmente por colisión molécula-pared.

- Utilizando una corriente de gas inerte, generalmente con presiones de alrededor de 10^{-2} torr. Se calcula el tiempo de contacto con la ecuación de Poiseuille para el flujo laminar.⁷ Para un tubo de largo L y diámetro D , con presiones P_1 y P_2 en los extremos del reactor (Ecuación 6.2),

$$\tau(s) = 8\eta L^2 / [(D/2)^2(P_1 - P_2)] \quad \text{Ec. 6.2}$$

donde η es el coeficiente de fricción del gas inerte. Aquí, τ depende de la geometría del reactor, de la caída de presión en el reactor y de la viscosidad del gas transportador.

En este caso, la excitación térmica ocurre mayoritariamente por colisiones molécula-molécula.

Experimentalmente, τ se mide en forma indirecta a través del caudal del gas transportador (μ_1), del volumen del reactor (V_0) y de las condiciones de temperatura y presión fuera y dentro del sistema (Ecuaciones 6.3 y 6.4).

$$\tau(s) = V_0 / \mu_2 \quad \text{Ec. 6.3}$$

$$\mu_2 = (P_1 \mu_1 / T_1)(T_2 / P_2) \quad \text{Ec. 6.4}$$

Para la medición del caudal del gas transportador (μ_1) se utiliza una bureta invertida. Una vez medido en condiciones atmosféricas, se calcula el valor de μ_2 dentro del reactor por medio de la ecuación general de los gases ideales.

La medición del volumen del reactor V_0 se hace volumétricamente, y si bien no se puede asegurar que la reacción comienza tan pronto las moléculas ingresan al horno y termina ni bien salen de él debido a la inercia de calentamiento y de enfriamiento, se puede decir, como una buena aproximación, que el volumen que utilizan para calentarse al ingreso de la zona caliente es el mismo que utilizan para enfriarse a la salida.

La ecuación que define la constante de velocidad para una reacción de primer orden en estos sistemas es:

$$k = (-\mu_2 / V_0) \ln(C_f / C_i) \quad \text{Ec. 6.5}$$

Expresado de otra forma,

$$C_f = C_i e^{-kV_0 / \mu_2} \quad \text{Ec. 6.6}$$

Donde C_f es la concentración final del sustrato de partida y C_i es la concentración inicial. Si se compara la Ecuación 6.6 con la ecuación equivalente para un sistema estático (Ecuación 6.7), se puede observar que ambas son equivalentes si $V_0/\mu_2 = t$. Es por ello que el valor V_0/μ_2 se conoce como “tiempo de contacto” o “tiempo de residencia” dentro del reactor.

$$C_f = C_i e^{-kt} \quad \text{Ec. 6.7}$$

6.1.1.2 DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO

Con el transcurso del tiempo se han ideado numerosos equipos que permiten llevar a cabo distintos tipos de reacciones de pirólisis.⁴ Cada uno de éstos fue creado de acuerdo a una clara necesidad del sistema, por ejemplo: un problema de volatilidad de los sustratos, de los productos o inclusive al acoplar métodos de detección y análisis de los productos obtenidos. La solución a cada problema resultó en la modificación de alguna parte del equipo.

El equipo en el cual se realizaron las reacciones de termólisis del presente trabajo se presenta en la Figura 6.1; este equipo es un horno Thermolyne 21100 con un controlador interno de temperatura.

PARTES DEL EQUIPO DE FVP

(1) Zona de inyección de la muestra: esta sección incluye una bureta invertida para medir el flujo del gas transportador, una llave aguja para regular el caudal del gas transportador y el portamuestra que puede ser calefaccionado, a modo de facilitar la volatilización de los sustratos con menor presión de vapor.

(2) Zona de termólisis: esta sección es el horno propiamente dicho, el cual posee un reactor (tubo cilíndrico de cuarzo o pyrex dependiendo de la temperatura de trabajo) y un controlador que permite regular las fluctuaciones de temperatura durante las termólisis y programar el calentamiento y el enfriamiento del reactor.

(3) Zona de condensación de productos: a la salida del reactor se encuentra una trampa, generalmente sumergida en aire o nitrógeno líquido, la cual permite condensar los productos que salen del reactor. Esta trampa está conectada a un vacuómetro del tipo McLeod y a una línea de alto vacío.

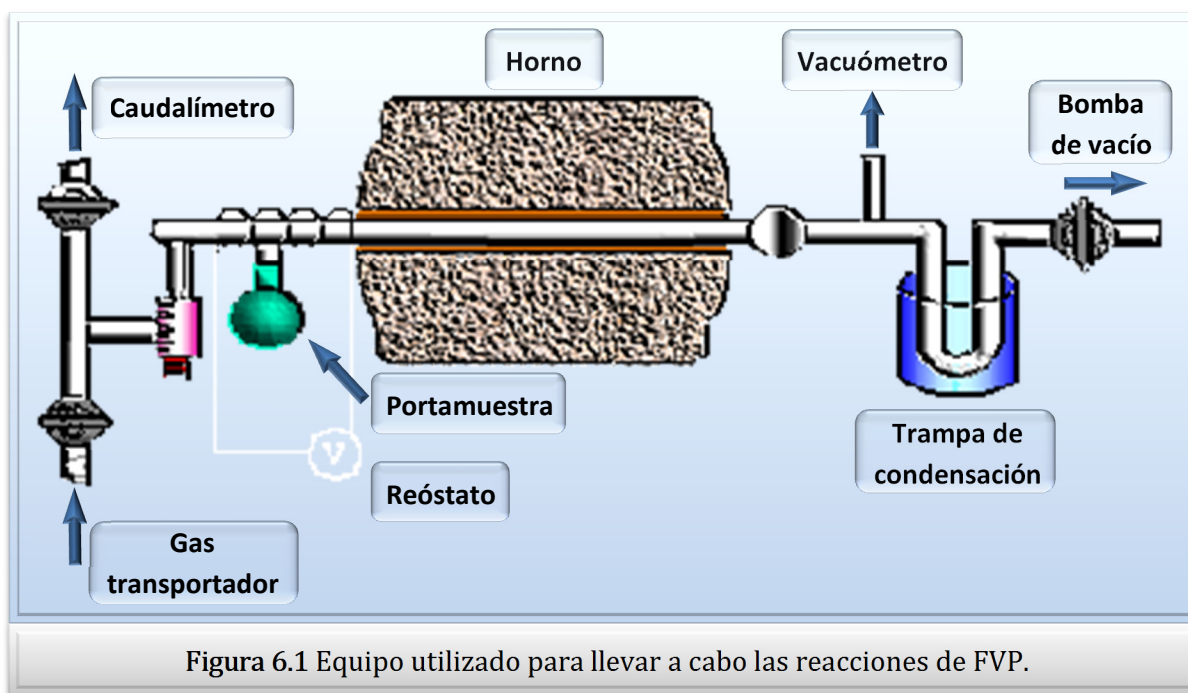


Figura 6.1 Equipo utilizado para llevar a cabo las reacciones de FVP.

Es importante destacar que antes de comenzar a utilizar el reactor, es necesario desactivar las paredes del mismo realizando una reacción de pirólisis de bromuro de alilo a 500 – 550 °C, para generar un recubrimiento o depósito de carbón sobre sus paredes. Este depósito desactivante se realiza para evitar las reacciones de catálisis por superficie del vidrio o del cuarzo y la formación de productos indeseados. Dicho depósito es sensible al oxígeno, por lo que generalmente debe evitarse el ingreso del mismo cuando la temperatura del reactor es superior a los 100 °C, a fin de impedir su degradación.

6.1.2 PRINCIPALES REACCIONES TÉRMICAS EN FASE GASEOSA

Cuando se llevan a cabo reacciones de tipo FVP, generalmente ocurren reacciones unimoleculares; ésto se debe a las bajas presiones del sistema que evita que ocurran los procesos bimoleculares entre especies neutras.

Dentro de las principales reacciones que se pueden encontrar a altas temperaturas, se encuentran:

- Reacciones Homogéneas.
- Reacciones Heterogéneas: estas reacciones son las denominadas VGSR (*Vacuum Gas Solid Reaction*). En estos sistemas se utiliza un sólido que puede ser un

catalizador (sílice, aluminosilicato, óxido) o un reactivo (como por ejemplo $Mg_{(s)}$, $Ca_{(s)}$, $Zn_{(s)}$, etc.).

- Reacciones Pericíclicas: dentro de este tipo de reacciones, las más comunes son: corrimientos sigmatrópicos, electrociclizaciones y procesos de Retro Diels-Alder.
- Reacciones Radicalarias: generalmente iniciadas por la ruptura del enlace más débil de la molécula.
- Reacciones de Eliminación: con pérdida de moléculas pequeñas: como por ejemplo N_2 , CO , CO_2 , etc.; con la consecuente formación de intermediarios altamente reactivos como dirradicales, carbenos, nitrenos, etc.

Las reacciones térmicas en fase gaseosa proveen además una importante vía sintética de compuestos heterocíclicos. Desde el punto de vista de los procesos de heterociclización, los métodos en fase gaseosa proveen la ventaja de condiciones fácilmente controladas sin necesidad del empleo de solventes con altos puntos de ebullición.

Haciendo uso de esta técnica, ha sido posible la síntesis de anillos de cuatro miembros como tietanos,⁸ de cinco miembros como pirroles,⁹ pirrolizidinas,¹⁰ benzotiofenos y benzofuranos;¹¹ diferentes piridinas¹² y también anillos de siete miembros difíciles de obtener por otras rutas sintéticas, como es el caso de las benzoheterozepinas.¹³

6.1.2.1 TERMÓLISIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

A partir de los antecedentes bibliográficos de estudios de reactividad térmica que presentan los anillos heterocíclicos nitrogenados, se puede mencionar que dichos compuestos sufren reacciones de fragmentación de anillo (entre los cuales está la extrusión de nitrógeno) y reacciones de reordenamientos. Dentro de estas últimas, las isomerizaciones en FVP conducen a la formación de imidazoles, nitrilos, etc. Estas transformaciones pueden ser migraciones de hidrógeno y de sustituyentes, entre ellos migraciones de tipo $CR \rightarrow NR$, $NR \rightarrow CR$, y $NR \rightarrow NR$.

A continuación, se presentan diferentes ejemplos de reacciones de heterociclos nitrogenados.

6.1.2.2 HETEROCICLOS CON UN ÁTOMO DE NITRÓGENO

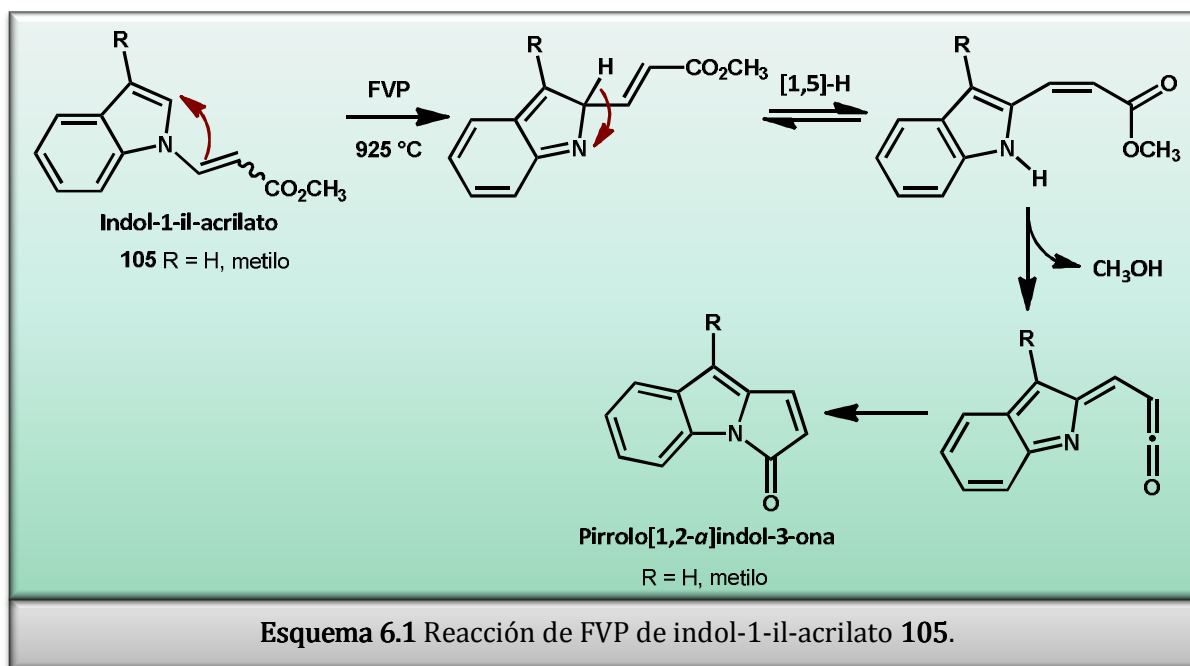
INDOLES

Los indoles reaccionan por FVP, y las principales migraciones encontradas son:

- Migración NR → CR

La síntesis de núcleos del tipo pirrolizinas se puede realizar en fase gaseosa por FVP de derivados de ácidos de Meldrum;^{14,15} sin embargo, la ruta del *C*-acrilato¹⁵ (Esquema 6.1) ha sido la más conveniente. Los pasos de la cascada de esta última vía son:

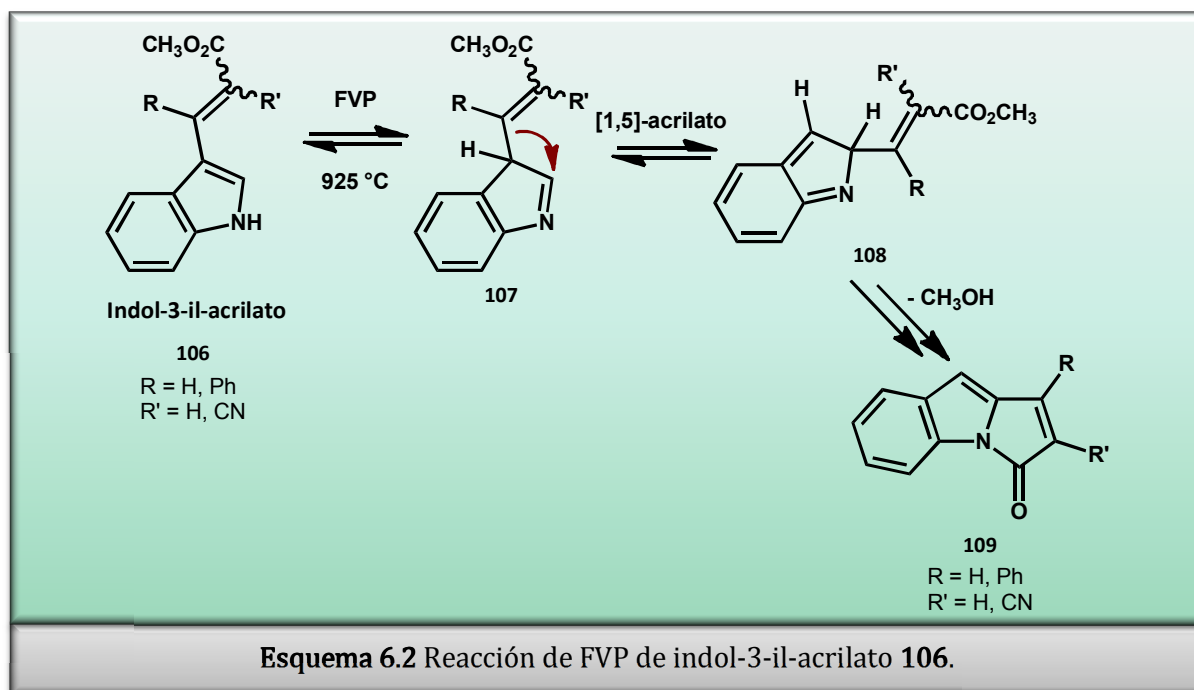
1. Un rearrreglo sigmatrópico de un *N*-sustituyente en el sistema azol,^{16,17}
2. Migración [1,5]-H,
3. Eliminación de metanol para generar la cetena,¹⁸
4. Electrociclización de la cetena en un proceso pseudopericíclico.¹⁹



- Migración CR → CR

Debido a que la migración sigmatrópica de grupos puede ser reversible entre las posiciones 2 y 3 del indol,¹⁷ algunos derivados indol-3-il-acrilatos fueron sintetizados como precursores de pirrolo[1,2-*a*]indol-3-onas.

La factibilidad de esta vía se estableció por la formación de **109** (70 %) por FVP del indol-3-il-acrilato **106** a 925 °C (Esquema 6.2). El mecanismo involucra una secuencia inicial de dos migraciones [1,5]-H para generar el intermediario **107** (R = R' = H), el cual puede sufrir una migración [1,5]-acrilato (lenta) a **108**, seguida de una eliminación y ciclización.



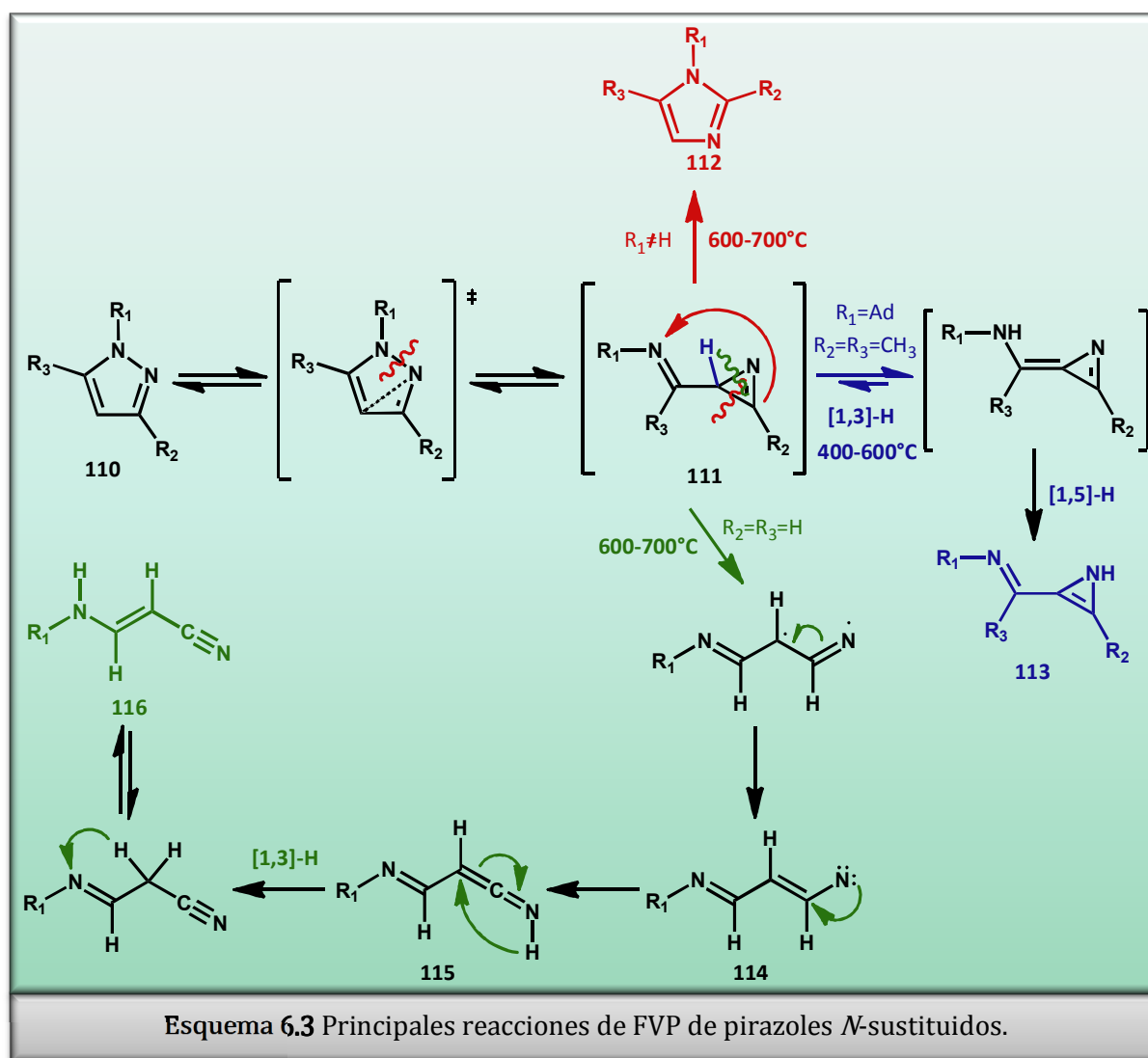
6.1.2.3 HETEROCICLOS CON 2 ÁTOMOS DE NITRÓGENO

PIRAZOLES

Los pirazoles tienen diferentes reacciones térmicas, dependiendo de la sustitución en la posición N-1. Se ha determinado que pueden sufrir reacciones de retención o de pérdida de nitrógeno del anillo, según se trate de compuestos N-sustituídos o *NH*-pirazoles, respectivamente. Dentro de las reacciones que involucran retención de nitrógeno, se han descrito isomerizaciones para sustituyentes fenilo, benzofilo o adamantilo, eliminaciones del pirazol para sustituyentes con hidrógeno en posición β , o reacciones de tipo radicalarias para compuestos poliazolimetanos.²⁰ Se ha observado además, que la extrusión de nitrógeno es exclusiva para los *NH*-pirazoles y solamente tiene lugar en los derivados N-sustituídos como una reacción competitiva a mayores temperaturas.

Al someter los pirazoles del tipo **110** a reacciones de FVP entre 400 – 700 °C, se obtienen diferentes productos, dependiendo de la naturaleza del sustituyente en

posición 1 (Esquema 6.3). Si $R_1 = R_2 = R_3 \neq H$, se observa la reacción de isomerización del pirazol de partida **110** al imidazol **112**, vía la formación de la azirina **111** intermediaria. Sin embargo, si el sustituyente $R_1 = \text{adamantilo (Ad)}$, se obtiene la azirina estable **113**, por una reacción de transposición de hidrógeno [1,5]-H. Por último, si $R_2 = R_3 = H$, se obtiene la cetenimina **115** por una apertura de anillo y posterior formación del intermediario nitreno **114**. Esta cetenimina se reordena para dar lugar al nitrilo **116**.

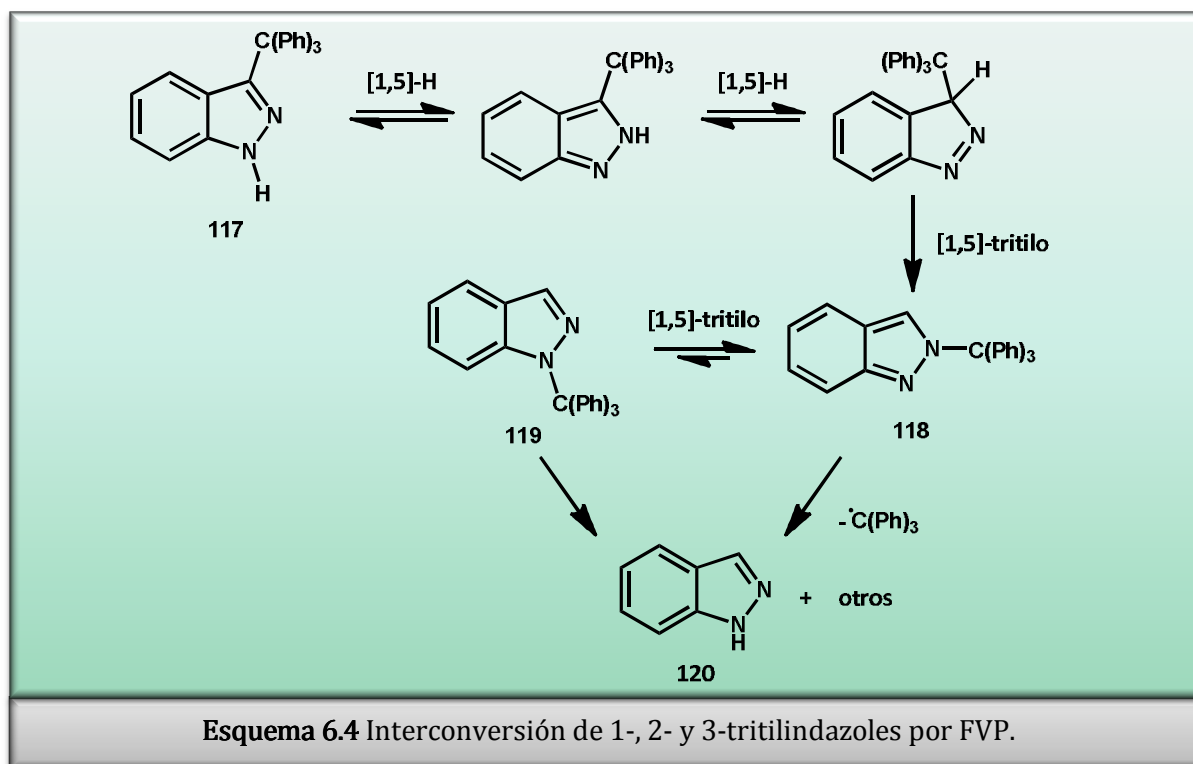


INDAZOLES

Migración CR → NR y NR → NR en *NH*-indazoles

En relación al estudio de FVP de los tritilindazoles **117**, **118** y **119** a 300 °C, se observó que la reacción más favorecida era la isomerización (por migración de los

sustituyentes) para la interconversión a los compuestos más estables **117** y **119**, como se muestra en el Esquema 6.4. A temperaturas más altas (400 °C), los indazoles **117**, **118** y **119** sufren las mismas reacciones de isomerización mencionadas, por clivaje homolítico, además de producir una mezcla de compuestos entre los cuales pudo identificarse el indazol **120**.²¹ Este estudio es uno de los pocos ejemplos de isomerización CR → NR y NR → NR, en donde está involucrado un carbono sp³. Por lo general, estas migraciones se han descrito para carbonos sp².



Migración NR → NR en indazoles *N*-sustituidos

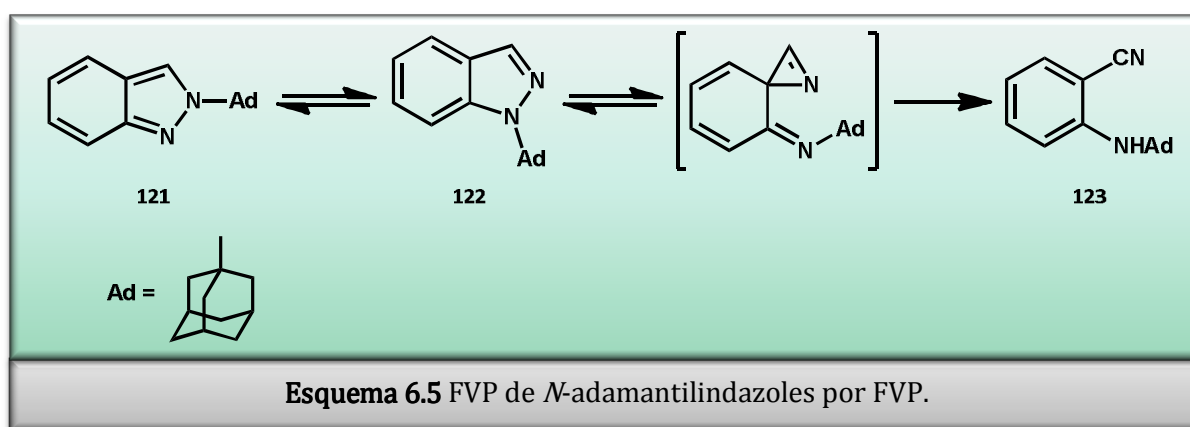
En las reacciones de *N*-adamantilindazoles (Esquema 6.5), el intercambio [1,5] de adamantilo tiene menor energía que la apertura de anillo. El mecanismo propuesto para esta última reacción que conduce a la formación de nitrilos es vía los intermediarios 1-azirina.

Las reacciones se realizaron bajo las condiciones descriptas en la Tabla 6.1.

Tabla 6.1. Reacciones de FVP de **121** y **122**.

| Reactivo | Producto | Temperatura (°C) |
|------------|------------------|------------------|
| 121 | 122 | 500 |
| 122 | No hay reacción | 500 |
| 121 | 122 | 600 |
| 122 | 121 | 600 |
| 121 | 122 + 123 | 700 |
| 122 | 121 + 123 | 700 |

A partir de estos datos se pudo observar que partiendo del 1-adamantilindazol **122** (isómero más estable), las reacciones de intercambio y apertura son competitivas. En cambio, partiendo del 2-adamantilindazol **121**, las reacciones son consecutivas, y **123** es formado a partir de **122** con mayores energías de activación que la migración [1,5] desde **121**.



6.2 OBJETIVOS

Existen numerosos estudios térmicos de anillos de pirazoles e indazoles; sin embargo, no existen antecedentes del comportamiento térmico de 1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-onas, por lo que se planteó:

- Evaluar la reactividad de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona **98a** en FVP y compararla con indazoles ya estudiados.
- Evaluar las posibilidades de isomerización, como por ejemplo extrusión de N₂ o de CO.
- Estudiar la reactividad relativa entre los dos diferentes anillos heterocíclicos: tiofeno y pirazol.

6.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.3.1 REACCIONES TÉRMICAS DE 1-FENIL-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA

Con el fin de analizar el comportamiento térmico de tetrahidroindazolonas, se llevaron a cabo las reacciones de FVP entre 625 y 750 °C de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona **98a** (Figura 6.2) previamente sintetizada.

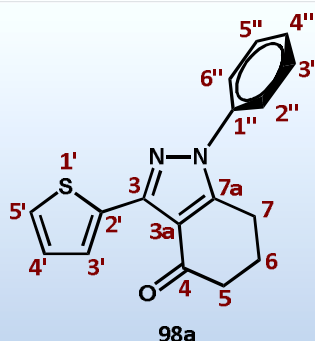


Figura 6.2 Indazol **98a**.

A 625 °C se obtiene un isómero del sustrato, 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **100a** (Figura 6.3 y Espectro 6.1), el cual se observó a todas las temperaturas de reacción, lo que indica que la isomerización es el proceso de menor energía (aunque con muy baja conversión de sustrato).

Debido a la gran estabilidad de **98a**, en ninguna de las temperaturas estudiadas se obtuvo un 100 % de conversión. En todos los casos se obtuvo una mezcla de reactivo y productos.

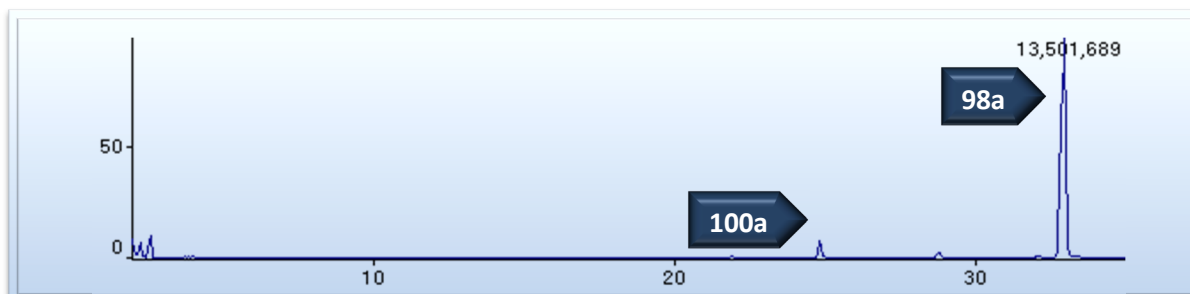
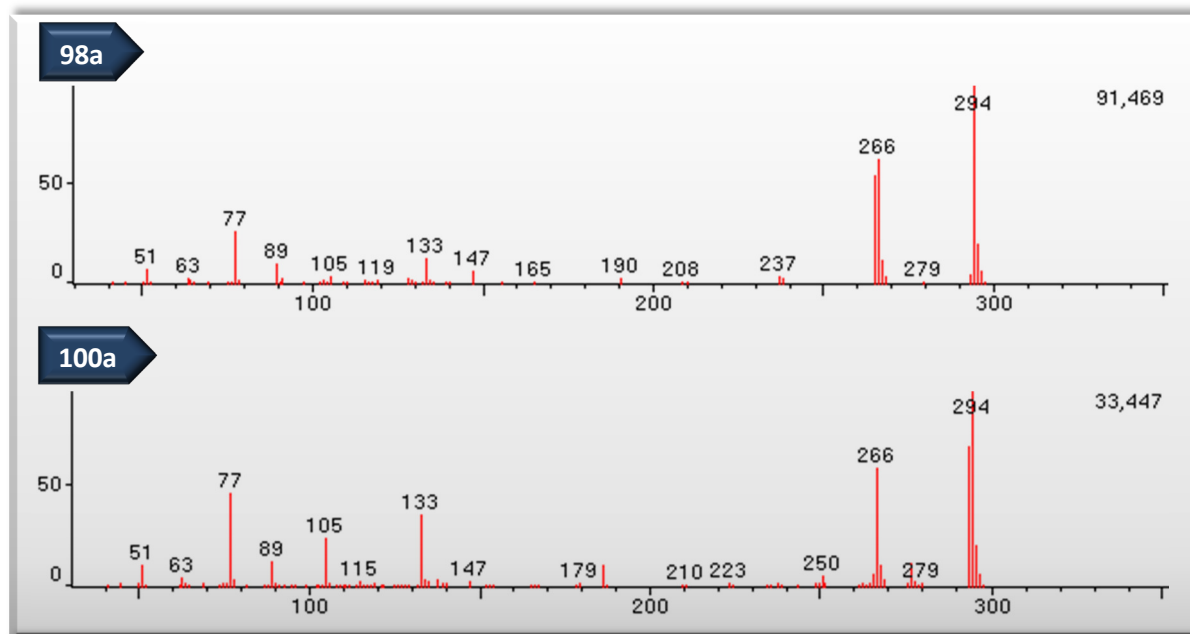


Figura 6.3 Cromatograma de la reacción a 600 °C.

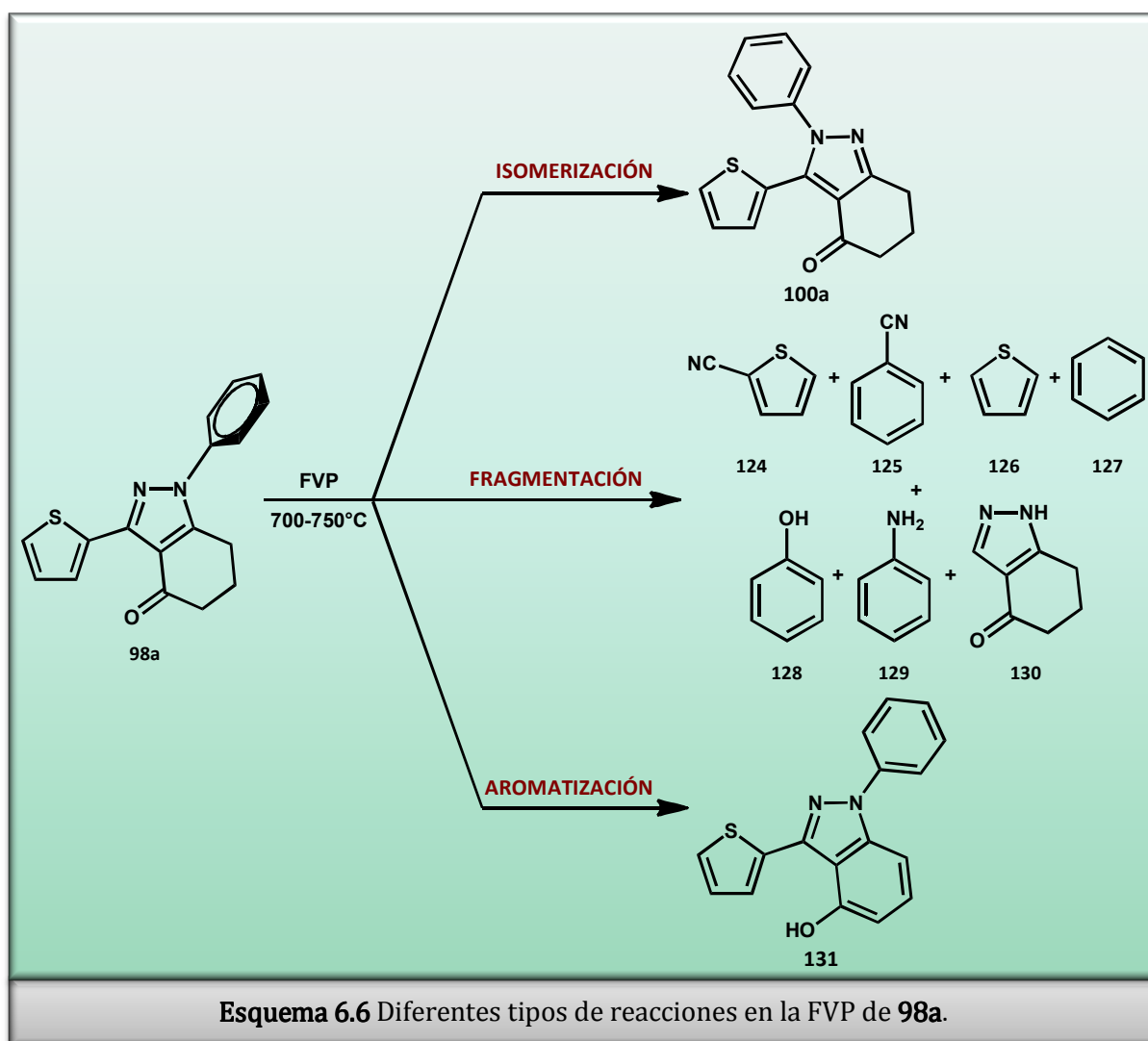


Espectro 6.1 Espectros de masas del sustrato **98a** y producto isómero **100a**.

Los resultados obtenidos en estas termólisis son típicos del comportamiento de pirazoles o indazoles *N*-sustituídos, ya que los productos generados a bajas temperaturas corresponden a reacciones que transcurren con retención del fragmento

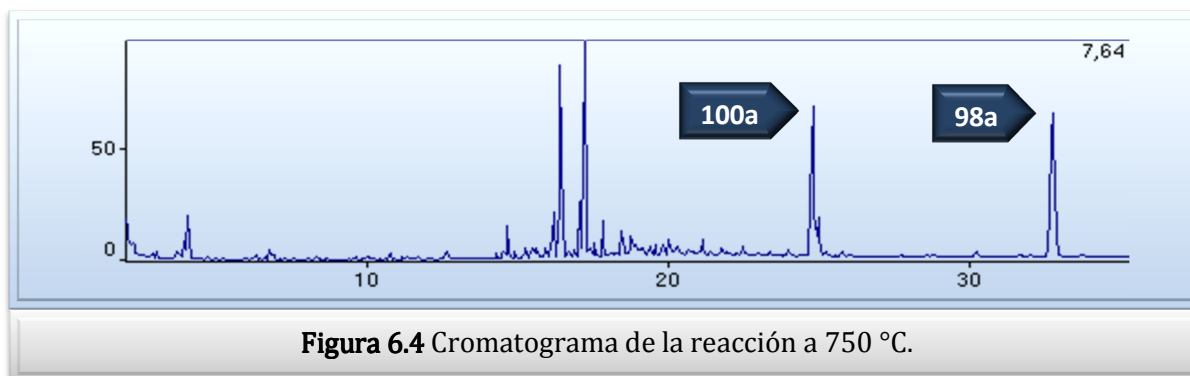
N-R, contrariamente a lo que sucede con los *NH*-pirazoles o *NH*-indazoles, donde la reacción principal es la extrusión de N_2 .²²

A temperaturas mayores a 650 °C, la reacción de isomerización compite con otros procesos como clivajes homolíticos, en donde se identificaron diversos productos como tiofen-2-carbonitrilo (**124**), benzonitrilo (**125**), tiofeno (**126**), benceno (**127**), fenol (**128**), anilina (**129**) y 1,5,6,7-tetrahidro-4H-indazol-4-ona (**130**). Además, se observa la deshidrogenación de **98a** para generar el anillo aromático 1-fenil-3-(2-tienil)-1H-indazol-4-ol (**131**) de gran estabilidad (Esquema 6.6).



La degradación, tanto del sustrato como de los productos formados, aumenta notablemente a 750 °C (Figura 6.4), donde se observa una gran cantidad de residuo carbonoso denominado coque. Además, el incremento de la temperatura favorece la formación de especies radicalarias y, en consecuencia, la presencia de mayor cantidad de productos. La presencia de radicales se pudo verificar con la obtención de bibencilo,

al realizarse una reacción prueba de FVP utilizando tolueno como gas transportador, el cual es un ensayo típico para la detección de especies radicalarias.



La fragmentación del heterociclo era esperada, ya que se conoce que por reacciones de FVP a altas temperaturas, los compuestos aromáticos que poseen átomos de nitrógeno producen nitrilos (por ejemplo, tiofen-2-carbonitrilo **124** y benzonitrilo **125**) como productos finales estables (Esquema 6.6).²³

En general, para la mayoría de los compuestos estudiados por FVP, se observa una correlación entre los productos observados en la misma y la degradación por masas.^{22,24} Sin embargo, la fragmentación observada en FVP no coincide en este caso con lo obtenido en el espectro de masas de **98a** (Espectro 6.1), en el cual la extrusión de CO es la degradación más favorable, para dar el ion con $m/z = 266$.

Teniendo en cuenta la importancia de la reacción de isomerización, se decidió realizar la cuantificación de **100a**.

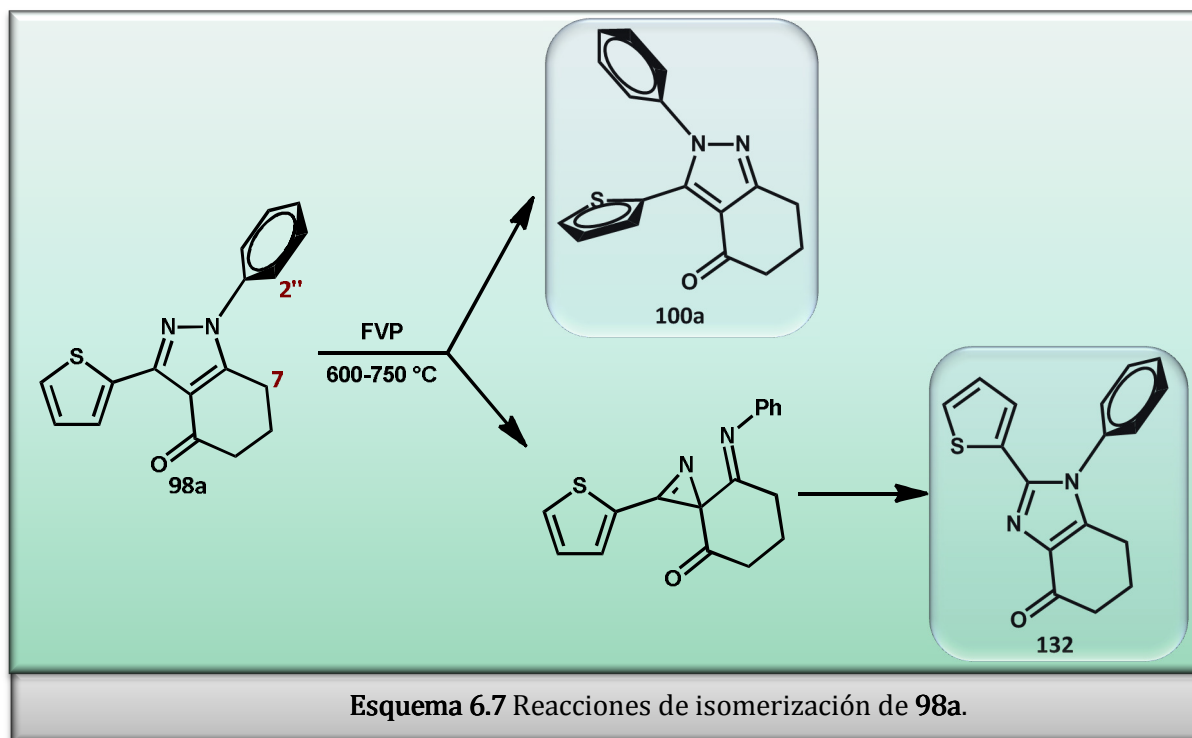
Tabla 6.2. Porcentajes de conversión a diferentes temperaturas.

| Temperatura (°C) | Sustrato 98a (%) | 100a (%) |
|------------------|------------------|------------|
| 625 ± 1 | 65 ± 3 | 4,4 ± 0,2 |
| 650 ± 1 | 53 ± 3 | 7,0 ± 0,4 |
| 675 ± 1 | 44 ± 2 | 9,5 ± 0,5 |
| 700 ± 1 | 32 ± 2 | 15,1 ± 0,8 |
| 725 ± 1 | 30 ± 2 | 13,0 ± 0,6 |

La cuantificación relativa de **98a** y de su isómero fue realizada por RMN ^1H . El estándar interno utilizado fue *p*-dinitrobenceno y se promediaron tres experimentos a cada temperatura. El mejor rendimiento de este producto fue obtenido a 700 °C (15,1 %). Al aumentar aún más la temperatura, se observó la disminución del isómero **100a** en el crudo de reacción, indicando que el compuesto **98a** es el termodinámicamente estable.

Inicialmente, se propusieron dos estructuras para el producto isomérico, **100a** y **132** (Esquema 6.7), en base a los posibles mecanismos propuestos en literatura para la termólisis de indazoles:

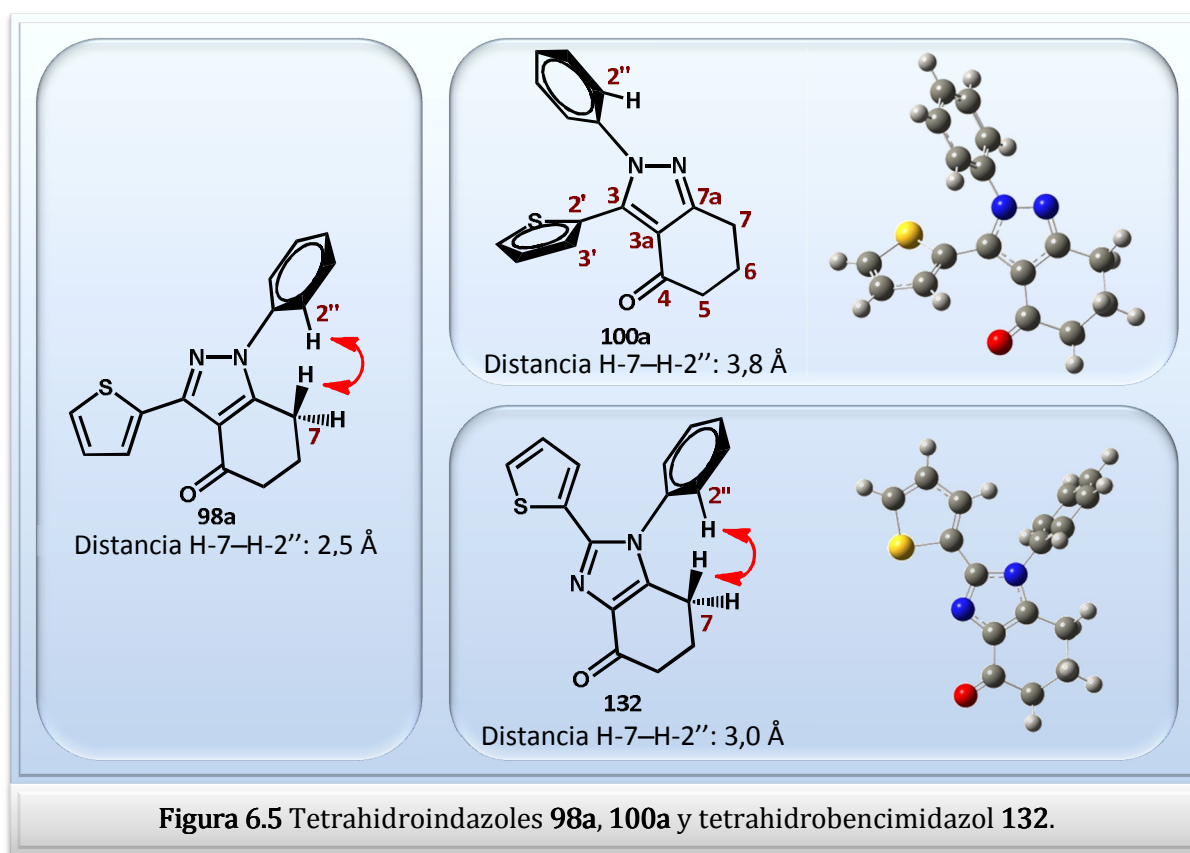
- El primer mecanismo involucra una migración de fenilo N-1 \rightarrow N-5 de la 1-fenilindazolona **98a** para dar **100a**.²² Este proceso puede ser de tipo radicalario o una migración [1,5] concertada del grupo fenilo.
- El segundo mecanismo puede ser racionalizado por una contracción típica de anillo de 1,2-azoles para formar 1-fenil-2-(3-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4H-bencimidazol-4-ona **132**.²²



Si bien no se realizaron estudios mecanísticos de la reacción, en principio se podría creer que el segundo mecanismo es más factible, ya que la ruptura del anillo pirazol, necesaria en el primer mecanismo, se obtiene a temperaturas muy superiores a las que se observa la formación del isómero **100a**. Por otro lado, las migraciones de

grupo fenilo en pirazoles sustituidos son reordenamientos comunes en este tipo de procesos térmicos.

La caracterización de **98a** y del isómero se realizó con experimentos de RMN ^1H y NOESY. La irradiación de los protones metilénicos H-7 en **98a** indujo NOE en el protón H-2'' del arilo (Figura 6.5). Analizando las estructuras de los posibles productos, se debería esperar efecto NOE en **132**, entre los hidrógenos H-2'' y H-7; por el contrario, **100a** no debería presentar interacciones NOE significativas. Cuando se llevó a cabo la misma irradiación de H-7 en el producto isomérico, no se indujo NOE en el protón arílico, lo cual indicaría que el producto de FVP es **100a**.

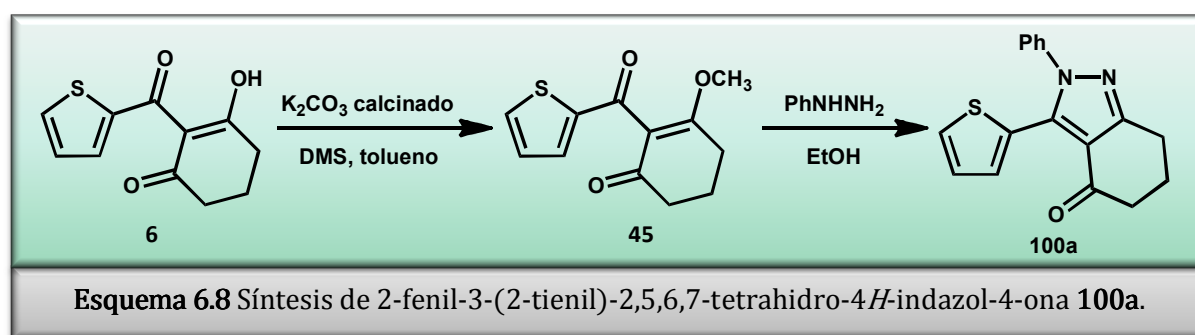


Como se mencionó en el Capítulo 5, el efecto NOE ocurre sólo si la distancia entre los núcleos involucrados es menor a 3,5 Å. Con el motivo de encontrar una explicación a lo observado, se realizaron cálculos sobre las distancias de enlace y ángulos diedros, utilizando el programa Gaussian03,²⁵ y con el método HF/6-31+G**.

Los resultados mostraron que la distancia de enlace H-7-H-2'' del compuesto **132** es de 3,0 Å, indicando que en caso de ser éste el producto, debería presentar interacción NOE entre estos protones, por lo que se confirmó que **132** no es el producto obtenido por FVP.

6.3.1.1 SÍNTESIS DE 2-FENIL-3-(2-TIENIL)-2,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA **100a**

Con el objetivo de identificar inequívocamente el producto de FVP, se preparó **100a** por síntesis convencional, mediante una metodología previamente descrita.²⁶ Así, la síntesis se llevó a cabo a partir de la reacción del éter *O*-metilado **45**, que se obtuvo por reacción de **6** con dimetilsulfato (DMS) en presencia de carbonato de potasio calcinado, con un rendimiento del 61,0 %. Luego, se hizo reaccionar **45** con fenilhidrazina para dar la 2-fenil-tetrahidroindazolona **100a** con un rendimiento global de la reacción del 37,3 % (Esquema 6.8).

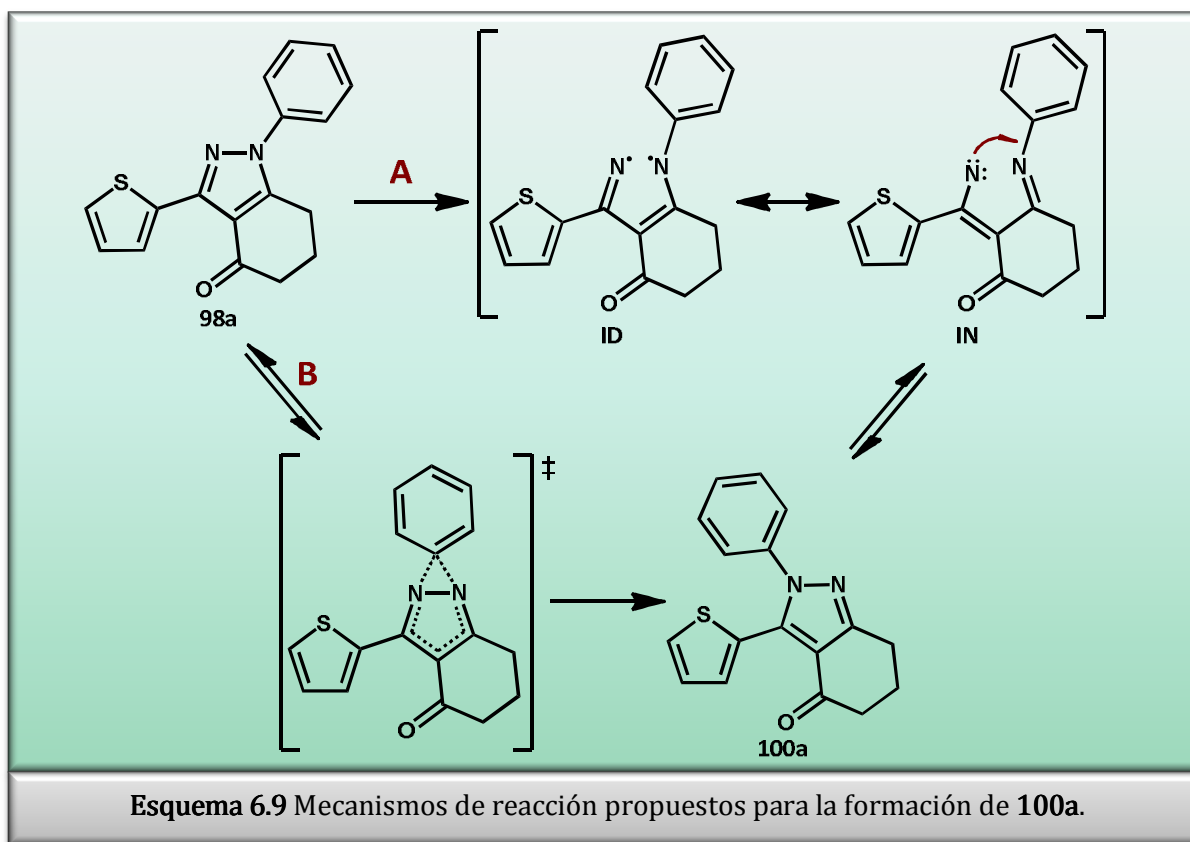


El análisis de los experimentos de RMN ¹H y NOESY de este producto y la comparación con los resultados obtenidos en la termólisis confirmaron inequívocamente la identidad del isómero **100a** como el producto de FVP. Cabe aclarar que este compuesto se obtuvo como producto minoritario en la síntesis de **98a**, a partir de **6** y fenilhidrazina **97a** (Sección 5.3.1).

6.3.1.2 MECANISMOS DE REACCIÓN PROPUESTOS PARA LA FVP DE **98a**

Los mecanismos que se pueden plantear para la formación del producto **100a** a partir del sustrato **98a** pueden ser al menos dos, y se describen en el Esquema 6.9. La vía A plantea la formación de un intermediario dirradicalario (ID) proveniente de la apertura homolítica del anillo de pirazol o de un intermediario nitreno (IN). Posteriormente, este intermediario podría sufrir una inserción C–N intramolecular para generar el compuesto **100a**.

Por otro lado, se plantea la vía B, que es una reacción concertada a través de un corrimiento sigmatrópico [1,5] del grupo fenilo para dar origen al producto de reacción. Este tipo de transformaciones se han observado en reacciones térmicas en fase gaseosa de derivados nitrogenados como isoxazoles y triazoles.²⁷



Si bien no se realizaron estudios mecanísticos de esta reacción, podría decirse que la vía B es más apropiada, ya que la ruptura del anillo de pirazol, requerida en la vía A propuesta, se produce a temperaturas muy superiores a la isomerización. Por otro lado, se conoce que la migración de grupos fenilos en pirazoles sustituidos es un proceso concertado muy común en las reacciones térmicas en fase gaseosa de estos derivados.

6.4 CONCLUSIONES

Al igual que en las termólisis de pirazoles *N*-sustituidos, en la FVP de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **98a** se obtuvieron tres tipos de transformaciones: isomerización, fragmentación de anillo y aromatización. En la isomerización, se generó el producto 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **100a**.

Entre ambas tetrahidroindazolonas, **98a** resultó ser la más estable. La reactividad del anillo tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona es típica de los pirazoles *N*-sustituidos, ya que no se observó extrusión de N₂ ni pérdida de CO, aún a temperaturas en las cuales estos procesos son comunes.

En cuanto al mecanismo del proceso de isomerización, se proponen dos rutas: una migración [1,5] concertada del grupo fenilo o una reacción en etapas que involucra la formación de un intermediario vinilnitreno.

Con respecto a la reactividad de los diferentes anillos heterocíclicos que componen **98a**, el anillo de pirazol presentó menor estabilidad térmica que el anillo de tiofeno.

La estructura de **100a** fue caracterizada por RMN ¹H, ¹³C, NOESY y CG-EM, y confirmada mediante su preparación por síntesis convencional.

6.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las reacciones de termólisis se realizaron en un reactor tubular de cuarzo, utilizando un horno Thermolyne 21100 (Figura 6.1). Se utilizó nitrógeno como gas transportador (seco y libre de oxígeno), con un flujo de $0,1 \text{ mL} \cdot \text{s}^{-1}$. Se utilizó tolueno para verificar la presencia de radicales.

Previo a las reacciones de termólisis, se efectuó un depósito de carbón sobre la superficie del reactor por termólisis de bromuro de alilo a $550 \text{ }^\circ\text{C}$, para evitar de esta manera cualquier tipo de catálisis por superficie del cuarzo.

La cantidad de muestra pirolizada en cada experimento fue de 20 mg aproximadamente. Los tiempos de contacto utilizados fueron 10^{-3} s con presiones de 0,01 a 0,001 Torr. Los productos se recolectaron en una trampa en forma de "U" sumergida en aire líquido, y luego fueron extraídos con solvente para su posterior análisis (RMN ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY y CG-EM) o técnicas de separación.

La cuantificación se realizó utilizando la técnica de RMN ^1H . El estándar interno utilizado fue *p*-nitrobenceno.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance II, sonda BBI, espectrómetro con gradiente z. Los corrimientos químicos (δ) se expresan en valores de ppm, relativos a TMS como referencia interna, y las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz.

SÍNTESIS DE 3-METOXI-2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEX-2-EN-1-ONA (**45**):

Se agregó K_2CO_3 calcinado (0,379 g; 0,274 mmol) y dimetilsulfato (DMS) (0,065 g; 0,051 mmol) a una solución de **6** (0,102 g; 0,045 mmol) en tolueno absoluto (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 h, se filtraron los restos de sólido y por último se lavó con tolueno. Luego de evaporar el solvente, el residuo se disolvió en AcOEt. El residuo obtenido (**45**) fue purificado por columna cromatográfica con AcOEt:hexano [9: 1] como eluyente. π

SÍNTESIS DE 2-FENIL-3-(2-TIENIL)-2,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (100a):

A una solución de **45** en etanol (3 mL), se agregó fenilhidrazina previamente destilada (0,056 g; 0,515 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Se evaporó el solvente y el residuo se disolvió en cloroformo (mL). El residuo sólido obtenido fue purificado por columna cromatográfica con CHCl₃:hexano:EtOH [3,5:0,3:0,05] como eluyente.

3-metoxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona (45): Cristales blancos. **RMN**¹**H** (CDCl₃): δ = 2,12 (q, J = 6,5 Hz, 2 H, H-5), 2,46 (t, J = 6,5 Hz, 2 H, H-6), 2,68 (t, J = 6,5 y, 2 H, H-4), 3,78 (s, 3 H, H-8), 7,08 (dd, J = 4,9 y 3,9 Hz, 1 H, H-4'), 7,55 (dd, J = 3,9 y 0,9 Hz, 1 H, H-3'), 7,63 (dd, J = 4,9 y 0,9 Hz, 1 H, H-5') ppm. **RMN**¹³**C** (CDCl₃): δ = 20,61 (C-5), 25,89 (C-4), 36,46 (C-6), 56,66 (C-8), 120,31 (C-2), 128,18 (C-4'), 133,84 (C-3'), 134,31 (C-5'), 145,13 (C-2'), 175,08 (C-3), 187,08 (C-7), 196,01 (C-1) ppm.

6.6 BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Karpf, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 414-430.
- ² **(a)** Radamacher, P. *Adv. Het. Chem.* **1999**, *72*, 361-412. **(b)** Seybold, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 365-373.
- ³ Duffy, E. F.; Foot, J. S.; McNab, H.; Milligan, A. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2677-2683.
- ⁴ Brown, R. F. C. "Pyrolytic Methods in Organic Chemistry", Academic Press, New York, Estados Unidos, **1980**.
- ⁵ Vallée, Y. "Gas Phase Reactions in Organic Synthesis", Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, Holanda, **1997**.
- ⁶ Bernard, L.; Awitor, K. O.; Badaud, J. P.; Bonnin, O.; Coupat, B.; Fournier, J. P.; Verdier, P. *J. Phys. III France* **1997**, *7*, 311-319.
- ⁷ Dushman, S., Lafferty, J. M. "Scientific Foundations of Vacuum Technique", 2^{da} Ed., Wiley, New York, Estados Unidos, **1962**.
- ⁸ Mayer, A.; Rumpf, N.; Meier, H. *Liebigs Ann.* **1995**, 2221-2226.
- ⁹ McNab, H.; Monahan, L. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 863-868.
- ¹⁰ Bureau, R.; Mortier, J.; Joucla, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8947-8952.
- ¹¹ **(a)** Clark, P. D.; Kirk, A.; Yee, J. G. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1936-1938. **(b)** Black, M.; Cadogan, J. I. G.; Cartwright, G. A.; McNab, H.; MacPherson, A. D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 959-960.
- ¹² Gilchrist, T. L.; Kemmitt, P. D.; Germain, A. L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9119-9126.
- ¹³ Kurita, J.; Shiratori, S.; Yasuike, S.; Tsuchiya, T. *Heterocycles* **1993**, *36*, 2677-2680.
- ¹⁴ McNab, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2809.
- ¹⁵ Campbell, S. E.; Comer, M. C.; Derbyshire, P. A.; Despinoy, X. L. M.; McNab, H.; Morrison, R.; Sommerville, C. C.; Thornley, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2195-2202.
- ¹⁶ **(a)** Patterson, J. M. *Synthesis* **1976**, 281-304. **(b)** Begg, C. G.; Grimmett, M. R.; Wethey, P. D. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 2435-2446.
- ¹⁷ Gilchrist, T. L.; Rees, C. W.; Thomas, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 8-11.
- ¹⁸ McNab, H.; Parsons, S.; Stevenson, E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2047-2048.
- ¹⁹ Zhou, C.; Birney, D. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 86-94.
- ²⁰ **(a)** Pérez, J. D.; Yranzo, G. I. *J. Anal. Appl. Pyrol.* **1989**, *16*, 165-172. **(b)** Pérez, J. D.; Yranzo, G. I.; Phagouapé, L. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 129-132. **(c)** Pérez, J. D.; Yranzo, G. I. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2221.

- ²¹ Pérez, J. D.; Yranzo, G. I. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1989**, *98*, 349-354.
- ²² Moyano, E. L.; Yranzo, G. I. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1071-1088.
- ²³ Boyer, J. H.; Selvarajan, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6122-6126.
- ²⁴ Moyano, E. L.; Lucero, P. L.; Eimer, G. A.; Herrero, E. R.; Yranzo, G. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2179-2181.
- ²⁵ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, J. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2003**.
- ²⁶ Khlebnikova, T. S.; Isakova, V. G.; Lakhvich, F. A.; Kurman, P. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 301-308.
- ²⁷ Pinho e Melo, T. M. V. D.; Soares, M. I. L.; Rocha Gonsalves, A. M. d'A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 791-794.



Conclusiones Generales

CONCLUSIONES GENERALES

A lo largo de los capítulos de esta Tesis se desarrolló la síntesis de derivados heterocíclicos de ciclohexano-1,3-dionas con posible actividad biológica, el cual se complementó con el estudio físico-químico de los mecanismos y equilibrios involucrados, utilizando datos experimentales y cálculos teóricos.

Así:

- Se desarrolló una nueva ruta sintética para obtener 2-(2-tienilcarbonil)ciclohexano-1,3-diona **6** en un eficaz proceso “*one pot*”, aplicando irradiación de ultrasonido para promover la reacción como protocolo útil, limpio y alternativo.

- Se realizó el estudio computacional del tautomerismo de **6**.

Se llevó a cabo el análisis conformacional mediante una búsqueda sistemática, analizándose de esta manera 56 isómeros, entre rotámeros y tautómeros. Se observó que los tautómeros trienólicos tienen una alta energía (50-60 kcal/mol menos estables que el monoenol de referencia). Los tautómeros dienoles son más estables que los trienoles, con una energía relativa de 24-40 kcal/mol, mientras que las energías de las formas monoenol y tricetona son las más bajas.

Luego del análisis de todos los isómeros, se determinó que cuatro monoenoles, los cuales pueden formar enlaces de hidrógeno intramolecular, y dos tricetonas, tienen las más bajas energías, siendo el monoenol endocíclico el más estable con cualquiera de los métodos utilizados, lo cual indica que probablemente sea la forma tautomérica preponderante en la 3-hidroxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona. Además, al aumentar el nivel de complejidad del cálculo, se observa una mayor estabilidad en los enoles, mientras que las tricetonas se desestabilizan.

En base a los cálculos realizados, el isómero endocíclico (**6a** o **6b**) se encuentra en mucha mayor proporción que el tautómero exocíclico (98:2 y 96:4, respectivamente).

Se evaluaron las barreras de energía del tautomerismo y de la rotación, determinándose que termodinámicamente, la rotación es más factible que la

tautomerización; mientras que cinéticamente, la tautomerización es más probable que la rotación.

En cuanto a la actividad inhibitoria que presenta este compuesto, se pudo determinar teóricamente que el tienil-derivado tendría una actividad similar a la mayoría de las 2-acilciclohexano-1,3-dionas, y menos que la NTBC.

● Se desarrolló el primer estudio tautomérico experimental de una 2-acilciclohexanodiona (**6**), utilizando espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear mediante experimentos a distintas temperaturas, con el objetivo de determinar los isómeros presentes en solución.

En el espectro de RMN ^1H , la ausencia de una señal de protón del metino (correspondiente a una estructura tricetona) y la presencia de una señal a $\delta = 17,28$ ppm, indican que el enol es la especie mayoritaria. Además, es consistente con un enlace de hidrógeno intramolecular entre un grupo enol y un oxígeno carbonílico. Por otro lado, en el espectro NOESY a baja temperatura se observó efecto NOE entre el OH y los hidrógenos metilénicos. Esta correlación indica que el enol presente es endocíclico.

Con respecto a los experimentos en diferentes solventes, la dependencia del equilibrio ceto-enol con la polaridad del solvente no fue observada, indicando que **6** está completamente enolizada en todas las soluciones estudiadas.

En los experimentos a baja temperatura (en la región entre 15 y 18 ppm), se observaron dos señales pequeñas correspondientes a hidrógenos hidroxílicos de otras especies isoméricas. En cuanto al isómero minoritario que posee la señal más desapantallada ($\delta = 17,42$ ppm), la única estructura posible es el rotámero **6b**. Con respecto al otro tautómero minoritario ($\delta = 15,68$ ppm), no se pudo determinar su estructura de manera fehaciente.

Si bien no se pudieron obtener conclusiones respecto a la rotación del grupo tienilo mediante comparación con lo determinado para el compuesto *O*-metilado **45**, ni tampoco de la tautomería ceto-enol en benzoilciclohexanodiona **46**, se pudo determinar correctamente la estructura de las especies mayoritarias, verificando de esta manera las asignaciones hechas para **6**.

Este estudio permitió demostrar que el tautómero mayoritario es el enol endocíclico, el cual se encuentra en solución con un exceso del orden del 99 %.

● Se llevó a cabo la síntesis de 1-aryl-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas (**98a,b,c**). En estas reacciones, se obtuvieron como productos minoritarios los isómeros 2-aryl-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-onas (**100a,b**). Al utilizar la bencilhidrazina, dependiendo del medio de reacción, se obtuvo como único producto **100d** o la hidrazona *O*-etilada **99d**. Asimismo, fueron sintetizados los compuestos del tipo 3-(2-tienil)-6,7-dihidrobencisoxazol-4(5*H*)-ona **102** y **103**.

Esta metodología sintética resultó ser versátil y permitió la formación de compuestos no descritos previamente en literatura (**98a-c**, **99d** y **100a,b,d**) con rendimientos moderados a buenos.

● Se desarrolló el estudio térmico de 1-fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **98a**, donde se obtuvieron tres tipos de transformaciones: isomerización, fragmentación de anillo y aromatización. En la isomerización, se generó el producto 2-fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona **100a**.

Entre ambas tetrahidroindazolonas, **98a** resultó ser la más estable. La reactividad del anillo tetrahidro-4*H*-indazol-4-ona es típica de los pirazoles *N*-sustituídos, ya que no se observó extrusión de N₂ ni pérdida de CO, aún a temperaturas en las cuales estos procesos son comunes.

En cuanto al mecanismo del proceso de isomerización, se propusieron dos rutas posibles: una migración [1,5] concertada del grupo fenilo o una reacción en etapas que involucra la formación de un intermediario vinilnitreno.

Con respecto a la reactividad de los diferentes diferentes anillos heterocíclicos que componen **98a**, el anillo de pirazol presentó menor estabilidad térmica que el anillo de tiofeno.

The background of the page is a light gray gradient. On the left side, there is a complex, abstract pattern of overlapping white and light gray rectangular shapes and lines, creating a sense of depth and movement. The word "Apéndice" is written in a white, serif font with a subtle drop shadow, positioned in the lower right quadrant of the page.

Apéndice

| | |
|---|------------|
| A.1 Anexo A | 233 |
| A.1.1 Aplicaciones de la RMN dinámica..... | 233 |
| A.1.1.1 Impedimento a la rotación interna..... | 233 |
| A.1.1.2 Inversión de configuración..... | 234 |
| A.1.1.3 Inversión de anillo | 235 |
| A.1.1.4 Tautomerismo de valencia | 236 |
| A.1.1.5 Tautomerismo ceto-enol | 237 |
| A.1.1.6 Intercambio de protón intermolecular..... | 238 |
| A.1.1.7 Reacciones y procesos de equilibrio..... | 239 |
| B.1 Anexo B | 240 |
| B.1.1 Caracterización de los productos..... | 240 |
| B.1.1.1 Compuesto 3-Oxociclohex-1-en-1-il tiofen-2-carboxilato (32) | 240 |
| B.1.1.2 Compuesto 3-Hidroxi-2-(2-tienilcarbonil)ciclohex-2-en-1-ona (6) | 244 |
| B.1.1.3 Compuesto 1-Fenil-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (98a)..... | 248 |
| B.1.1.4 Compuesto 1-(4-Fluorofenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (98b)..... | 254 |
| B.1.1.5 Compuesto 1-(4-Metoxifenil)-3-(2-tienil)-1,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (98c)..... | 260 |
| B.1.1.6 Compuesto 2-[(Bencilhidrazono)(2-tienil)metil]-3-etoxi- ciclohex-2-en-1-ona (99d)..... | 266 |
| B.1.1.7 Compuesto 2-Fenil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100a)..... | 268 |
| B.1.1.8 Compuesto 2-(4-Fluorfenil)-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100b)..... | 274 |
| B.1.1.9 Compuesto 2-Bencil-3-(2-tienil)-2,5,6,7-tetrahidro-4 <i>H</i> -indazol-4-ona (100d)..... | 280 |
| B.1.1.10 Compuesto 3-Hidroxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil] ciclohex-2-en-1-ona (101)..... | 286 |
| B.1.1.11 Compuesto 3-(2-Tienil)-6,7-dihidro-2,1-bencisozaxol-4(5 <i>H</i>)-ona (102)..... | 290 |

| | | |
|------------|---|------------|
| B.1.1.12 | Compuesto 3-(2-Tienil)-6,7-dihidro-1,2-bencisoxazol-4(5 <i>H</i>)-ona (103) | 295 |
| B.1.1.13 | Compuesto 3-Etoxi-2-[(hidroxiimino)(2-tienil)metil] ciclohex-2-en-1-ona (104) | 299 |
| C.1 | Bibliografía | 300 |

A.1 ANEXO A

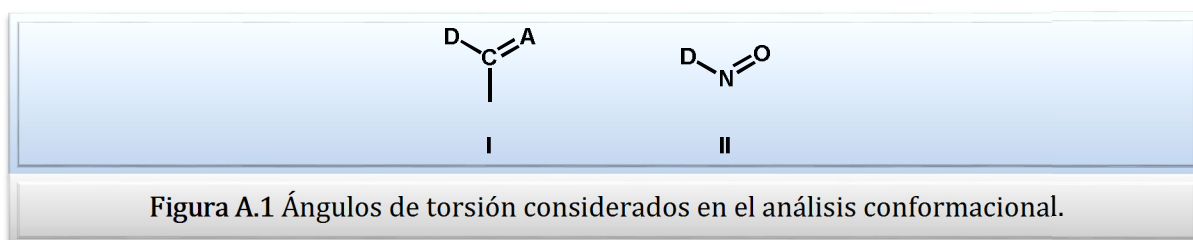
A.1.1 APLICACIONES DE LA RMN DINÁMICA

Los ejemplos presentados a continuación representan una parte del amplio rango de aplicaciones de la espectroscopia de RMN Dinámica (RMND).¹

A.1.1.1 IMPEDIMENTO A LA ROTACIÓN INTERNA

Enlaces con carácter parcial de doble enlace:

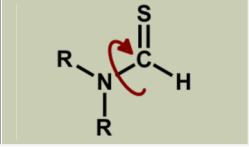
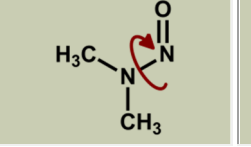
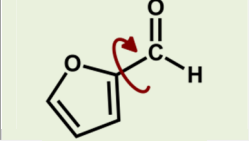
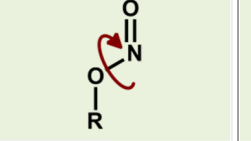
Como en el caso de la *N,N*-dimetilformamida 36, otras moléculas que tienen un grupo con la estructura general que se muestra en la Figura A.1, exhiben una rotación impedida alrededor de los enlaces D–C o D–N.



En estos compuestos, D es un grupo donador de electrones, como nitrógeno o un sistema π aromático, y A es un aceptor de electrones como oxígeno o azufre. Los espectros de RMN de temperatura variable son por lo tanto observados para tioamidas, carbamatos, furfuraldehído y benzaldehído, y con cetonas protonadas así como también con nitrosaminas y nitritos en donde el oxígeno sirve como un donador de electrones.

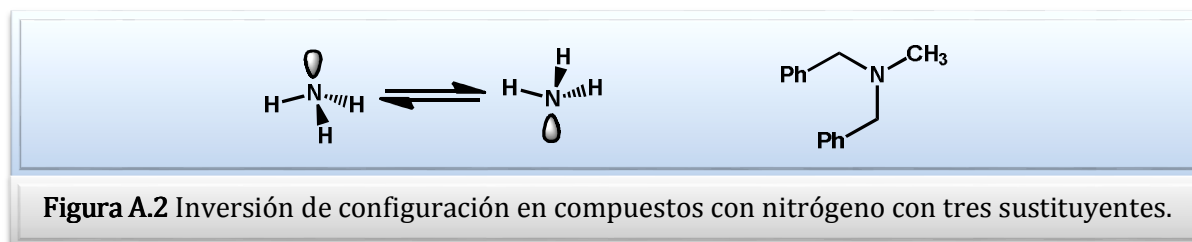
En la Tabla A.1 se muestran los parámetros de activación de algunos compuestos que han sido medidos por espectroscopia de RMN.²

Tabla A.1. Ejemplos de rotación impedida con energías de activación (E_a) en kcal/mol.

| Compuesto | E_a (kcal/mol) | Compuesto | E_a (kcal/mol) |
|---|---------------------|--|---------------------|
|  | 25,08 |  | 22,93 |
|  | 11,46 |  | 10,03 |

A.1.1.2 INVERSIÓN DE CONFIGURACIÓN

Debido a su par de electrones no enlazantes, el átomo de nitrógeno juega un rol muy importante en moléculas que exhiben un impedimento en su rotación interna. Los compuestos de nitrógeno con tres sustituyentes tienen una estructura piramidal. Si los sustituyentes son todos diferentes, existen dos enantiómeros. Normalmente, éstos no pueden ser separados, debido a que la molécula sufre una inversión rápida (Figura A.2).²



Sin embargo, la barrera de inversión puede incrementarse eligiendo los sustituyentes apropiados, y la inversión puede ser estudiada por espectroscopia de RMN. Aunque los espectros de los enantiómeros son idénticos en solventes aquirales, la inversión puede ser observada introduciendo un grupo proquiral como el bencilo o el isopropilo en la molécula.

Por otro lado, la inversión de fósforo trivalente es mucho más lenta que la del nitrógeno, y no puede observarse por espectroscopia de RMN. Sin embargo, si un átomo de cloro es enlazado al fósforo, como en el compuesto quiral **109** (Figura A.3), el espectro a altas temperaturas indica que hay un proceso de inversión que resulta en una interconversión entre los dos enantiómeros.

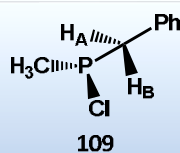


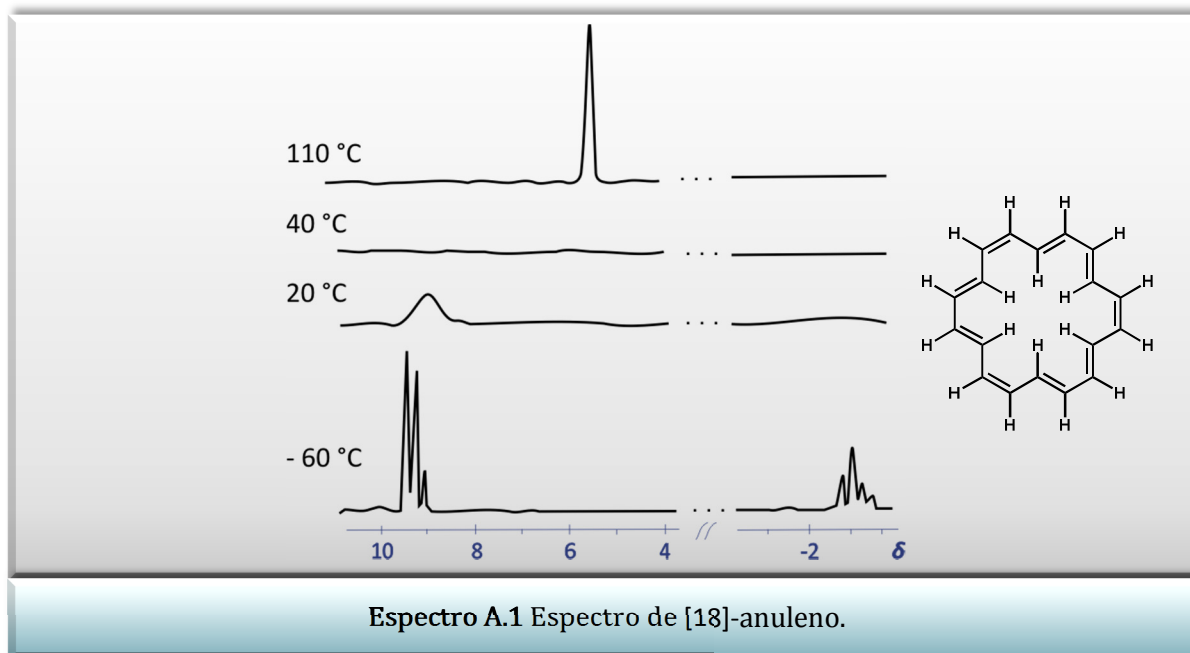
Figura A.3 Inversión de configuración en compuestos con fósforo.

A.1.1.3 INVERSIÓN DE ANILLO

La espectroscopia RMND abrió un nuevo campo en el análisis conformacional, llamado el estudio de equilibrio conformacional en compuestos cíclicos, incluyendo sistemas de anillos carbocíclicos y heterocíclicos tanto saturados como insaturados.

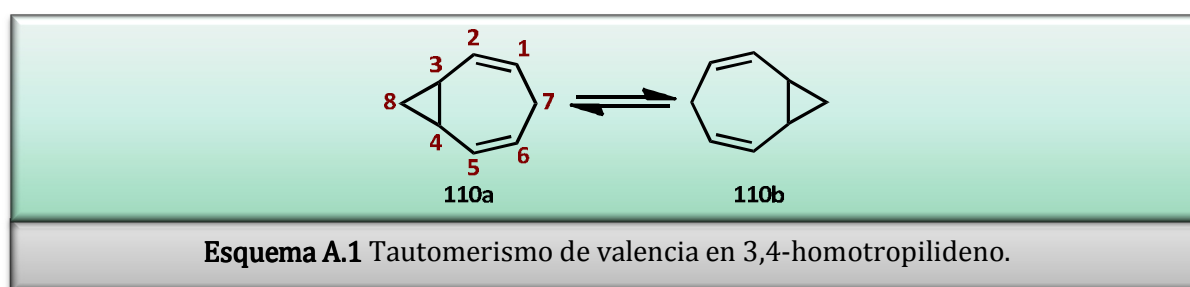
El ejemplo clásico es la inversión del anillo de ciclohexano. Todos los resultados experimentales y teóricos demostraron que la conformación preferida energéticamente es la silla, y se produce una interconversión entre dos conformaciones de silla de igual energía, que ocurre a través de una inversión de anillo. La etapa de transición corresponde a una conformación de alta energía como el bote o el bote torcido.

Por otro lado, se han observado además, interesantes equilibrios conformacionales en el caso de ciertos anulenos. En el espectro del [18]-anuleno (Espectro A.1), los seis protones internos son apantallados fuertemente ($\delta = -1,8$ ppm), mientras que los 12 protones externos son comparativamente débilmente apantallados ($\delta = 8,9$ ppm). El Espectro A.1 muestra que en el espectro grabado a 20 °C las señales son muy anchas. Esto indica que está ocurriendo un proceso de intercambio. De hecho, estas señales se vuelven aún más anchas cuando la temperatura de la muestra es aumentada levemente, y a 40 °C no se observan más estas señales. Sin embargo, a 110 °C aparece un único pico fino a $\delta = 5,29$ ppm. Si se disminuye la temperatura a -60 °C, las dos señales a $\delta = -3$ ppm y 9,3 ppm se afinan a tal punto que los acoplamiento de los protones vecinos no equivalentes son resueltos. A temperaturas bajas la molécula es planar, y tiene carácter aromático. A altas temperaturas, por otro lado, el anillo de anuleno sufre un cambio rápido de conformación, y los protones internos y externos intercambian posiciones, por lo que los 18 protones muestran el mismo valor promedio de acoplamiento. Al mismo tiempo, ocurre un tautomerismo de valencia. El proceso de intercambio se produce en este caso por rotaciones alrededor de los enlaces carbono-carbono, un fenómeno que no se espera normalmente en una molécula aromática. Sin embargo, en el [18]-anuleno es posible debido a que el tamaño del anillo le confiere una flexibilidad inusual en el esqueleto de carbono.¹



A.1.1.4 TAUTOMERISMO DE VALENCIA

El tautomerismo de valencia es un proceso rápido y reversible, y fue observado por primera vez en el caso del 3,4-homotropilideno (Esquema A.1). La reacción involucra un rearrreglo de Cope degenerado en donde el enlace del ciclopropano entre C-3 y C-4 migra a la posición entre C-1 y C-6 vía una migración [3,3]-sigmatrópica.

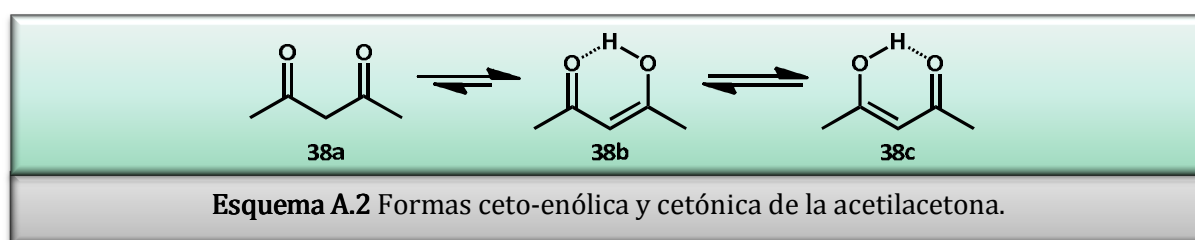


Debido a que el material de partida y el producto son completamente idénticos con respecto a sus propiedades físicas y químicas, esta clase de rearrreglo se ha denominado *reacción invisible*. El equilibrio $110a \rightleftharpoons 110b$ es llamado isodinámico. Sin embargo, a través de RMN, tal proceso se vuelve visible y detectable experimentalmente, ya que el espectro permite identificar el ambiente químico de un núcleo individual en la molécula y detectar posibles cambios en este ambiente. Así, durante el rearrreglo, el carbono C-7 procede de una posición alifática a una ciclopropílica. Los otros átomos, con excepción de los C-2 y C-5, experimentan un

intercambio de sus ambientes. El espectro de la estructura congelada puede ser observado a temperaturas menores a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$.

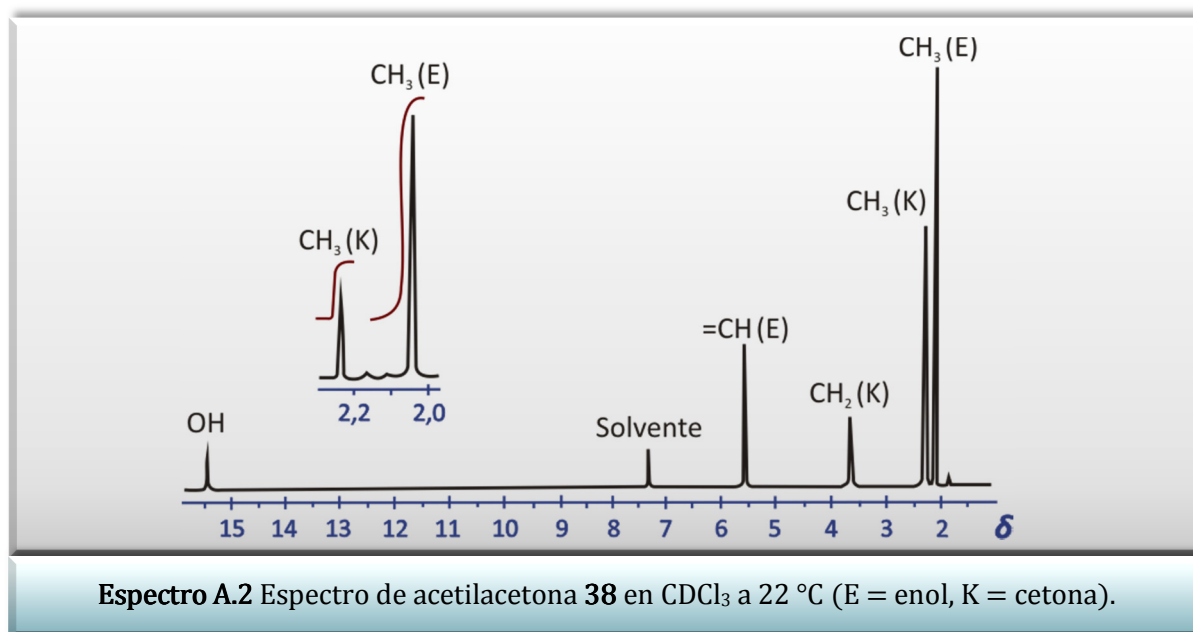
A.1.1.5 TAUTOMERISMO CETO-ENOL

Como se discutió en el Capítulo 3, las β -dicetonas forman enoles estables. Un ejemplo de ello es el tautomerismo ceto-enol de la acetilacetona **38** (Esquema A.2). El equilibrio puede ser estudiado por espectroscopia de RMN, debido a que la interconversión entre los tautómeros es lenta en escala de tiempo de RMN ^1H , por lo tanto se pueden obtener señales separadas para las moléculas en las formas ceto y ceto-enol.

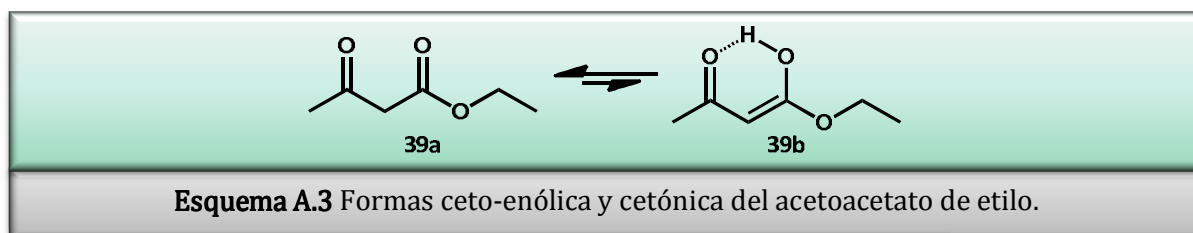


Se puede identificar inequívocamente la señal de los protones olefínicos en el enol a $\delta = 5,5\text{ ppm}$, y la correspondiente a los protones metilénicos en la dicetona a $\delta = 3,5\text{ ppm}$ (Espectro A.2), y una comparación en sus intensidades muestra que la mezcla en equilibrio contiene más moléculas en la forma ceto-enol que en la dicetona. En cuanto a las señales correspondientes a los grupos metilo en la región de $\delta \cong 2\text{ ppm}$, la más pequeña corresponde a la forma ceto y la más grande al ceto-enol. La proporción de los tautómeros ceto-enol:dicetona (determinado por las curvas integrales de los grupos metilo) resultó ser de 80:20 (Espectro A.2).

La señal del hidrógeno hidroxílico fuertemente ácido aparece a $\delta = 15,5\text{ ppm}$. El aumento de la temperatura o el agregado de base causa que los tautómeros se interconviertan más rápidamente, por lo que el espectro consiste sólo de señales promedio.



En el acetoacetato de etilo **39** (Esquema A.3), en contraste con la acetilacetona, la forma ceto predomina en la mezcla en equilibrio (aproximadamente 90 % en la forma ceto y 10 % en la forma ceto-enol). En este caso, la forma ceto-enólica no está tan favorecida energéticamente como en la acetilacetona.



A.1.1.6 INTERCAMBIO DE PROTÓN INTERMOLECULAR

Algunos ejemplos clásicos de procesos intramoleculares son los intercambios de protones que ocurren en soluciones acuosas de ácidos, alcoholes, tioalcoholes y aminas. Bajo circunstancias normales, los hidrógenos enlazados a oxígeno o a nitrógeno sufren un intercambio rápido en comparación con la escala de tiempo de RMN, por lo que estos procesos no pueden ser estudiados por esta espectroscopia. En cada caso, sólo se encuentra una señal promedio para estos protones intercambiables. Sin embargo, en alcoholes puros como el etanol, la vida media del enlace de los hidrógenos en el oxígeno es tan larga que se puede observar el acoplamiento entre los protones del OH y del CH_2 . La señal del OH es dividida en un triplete, sin embargo, esta señal es ancha, mostrando

los efectos del comienzo de un intercambio de protón. Además, se puede observar una señal separada para las trazas residuales de agua en la muestra.

La adición de agua incrementa la velocidad de intercambio. Para una concentración de agua del 50 % los protones del alcohol y del agua intercambian posiciones tan rápidamente que sólo se observa una sola señal a $\delta \cong 4,6$ ppm. Además, el acoplamiento con los protones CH_2 no se observa. El aumento de temperatura tiene un efecto similar, acelerando el intercambio protónico.

La interpretación cuantitativa para determinar constantes de velocidad en esos espectros es difícil, ya que las reacciones de este tipo son siempre de segundo o tercer orden. Esto significa que las constantes de velocidad dependen no solamente de la temperatura sino también de la concentración de los reactivos. Además, un tratamiento cuantitativo de los datos espectrales es en muchos casos impedido por una falta de conocimiento en el mecanismo de las reacciones de intercambio.

A.1.1.7 REACCIONES Y PROCESOS DE EQUILIBRIO

Todos los procesos cinéticos discutidos en los puntos anteriores fueron estudiados en su estado de equilibrio. Sin embargo, las reacciones químicas convencionales proceden hacia un equilibrio, o hasta completar la conversión de los reactantes. Estas reacciones pueden ser estudiadas por RMND, en donde uno no observa cambios en la forma de las líneas en el espectro de RMN, sino sólo cambios en la combinación de las señales en la mezcla de reacción y sus intensidades. Además, es posible seguir las reacciones cuantitativamente integrando las señales apropiadas.

B.1 ANEXO B

B.1.1 CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS

B.1.1.1 COMPUESTO 3-OXOCICLOHEX-1-EN-1-IL TIOFEN-2-CARBOXILATO (32)

Cristales blancos, p. f. 41–44 °C. Rendimiento 55,7 % (0,335 g). IR (KBr): $\bar{\nu}$ = 3092, 2951, 2886, 2866, 1733, 1674, 1410, 1249, 1123, 735 cm^{-1} . EM: m/z (%) = 113 (5), 112 (6), 111 (100), 83 (7), 69 (3), 57 (2), 42 (3).

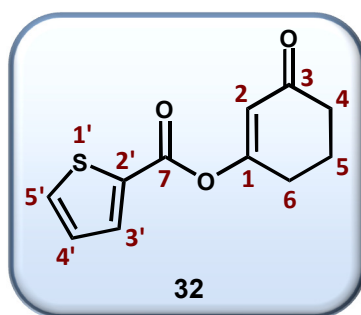
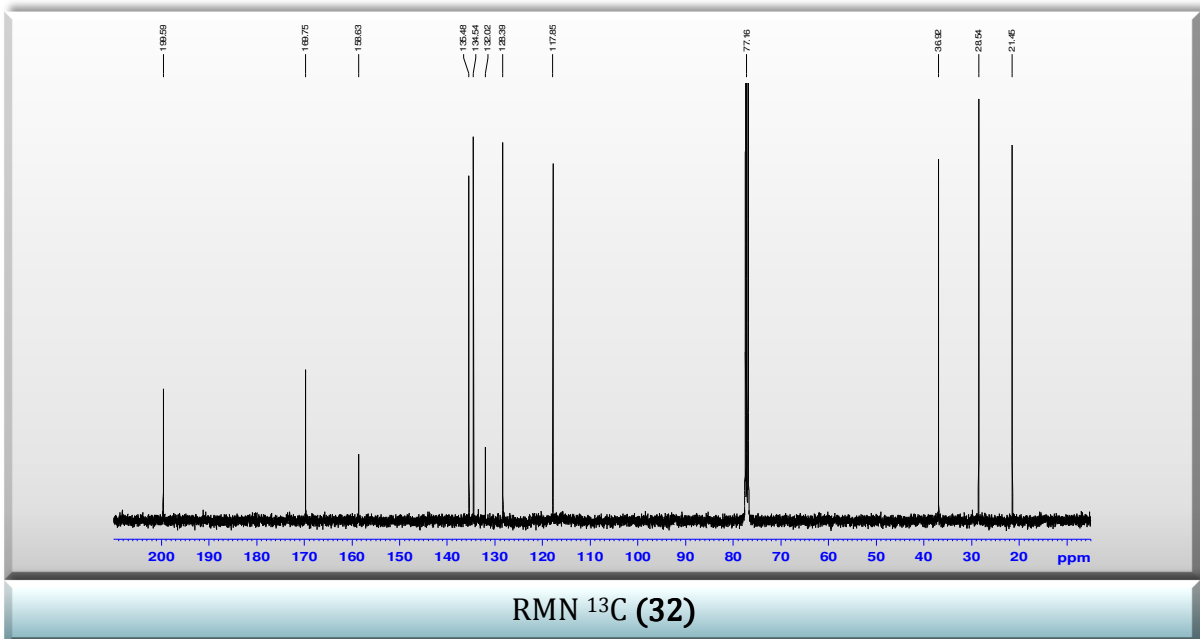
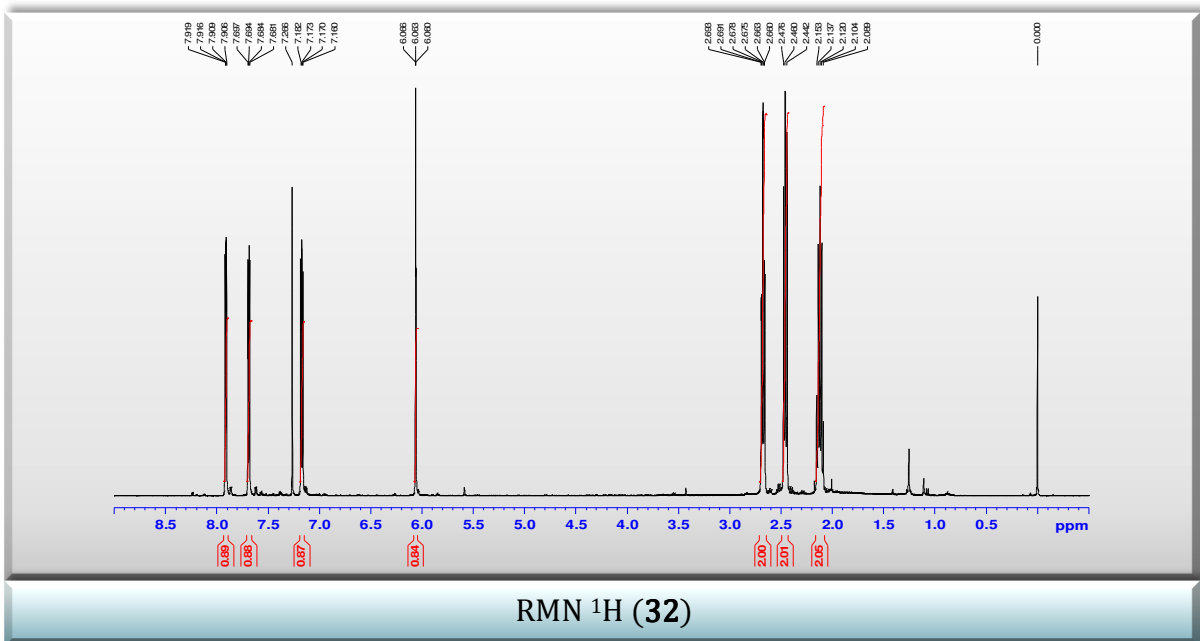
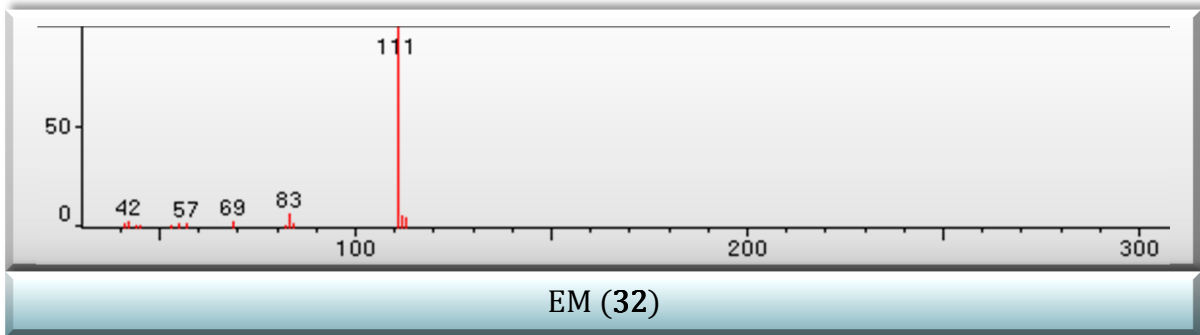
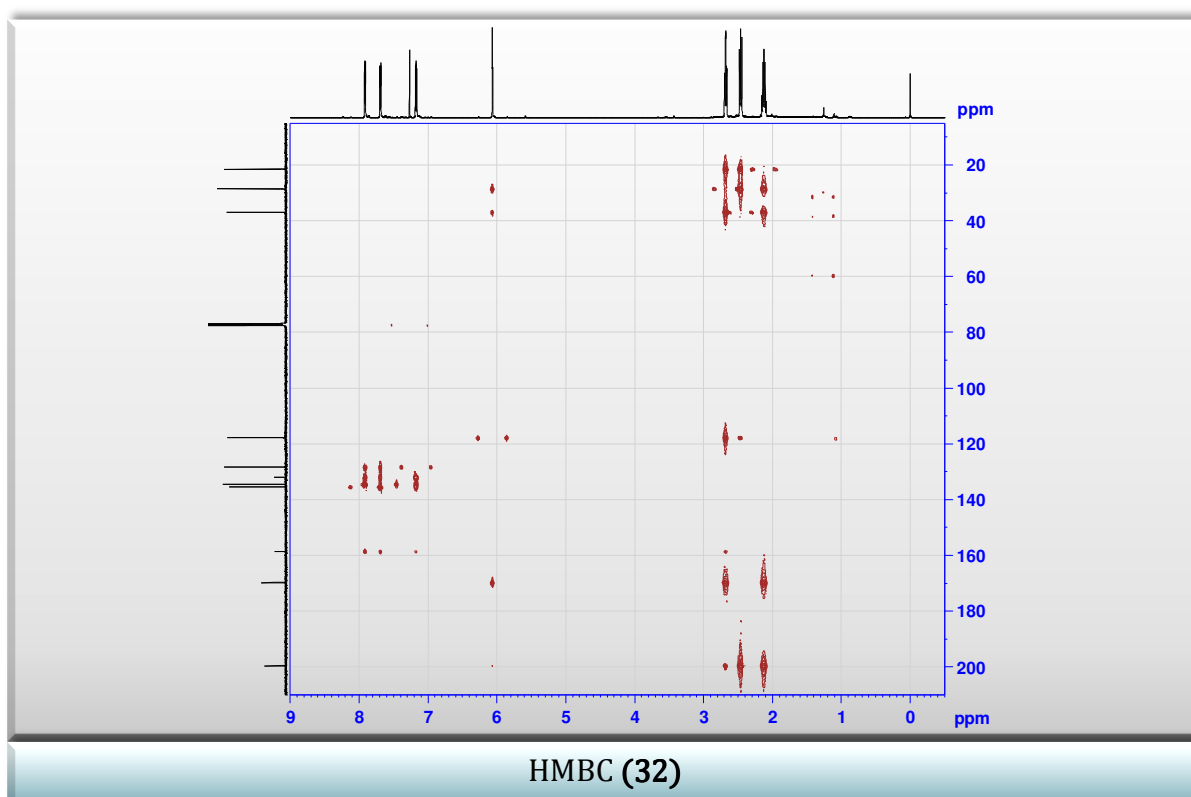
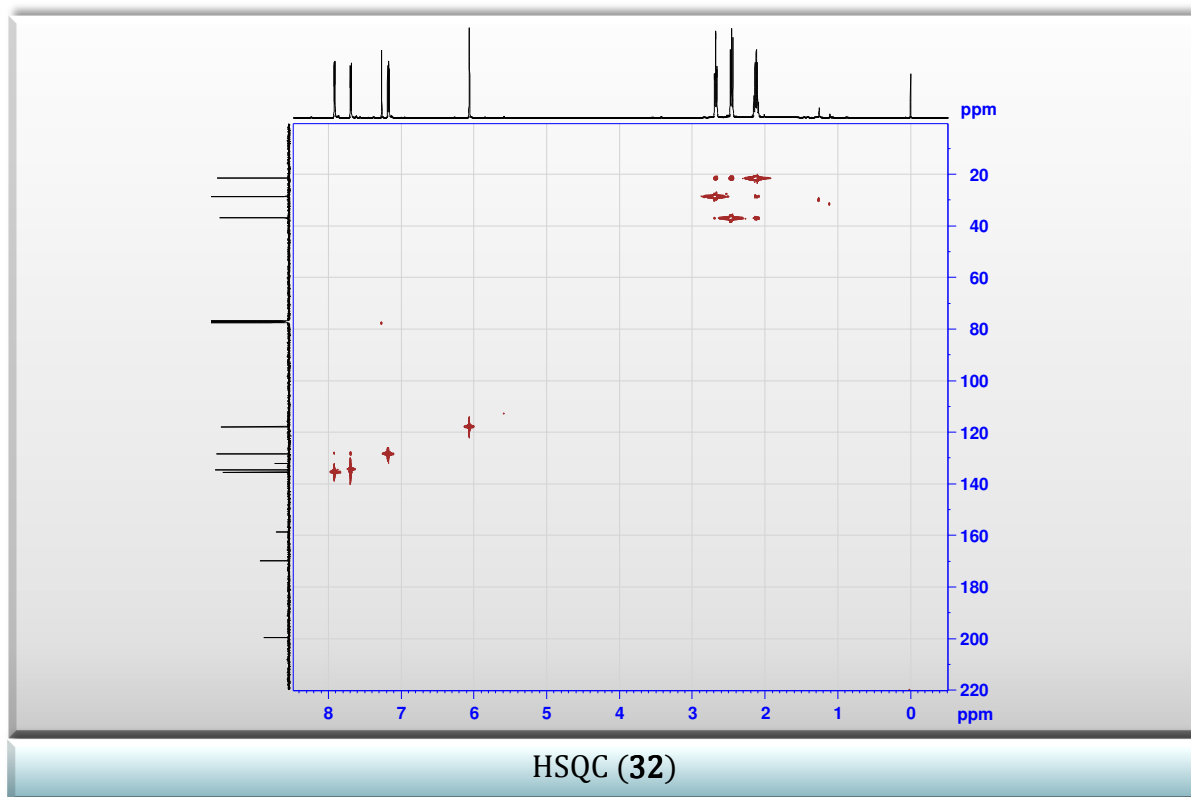
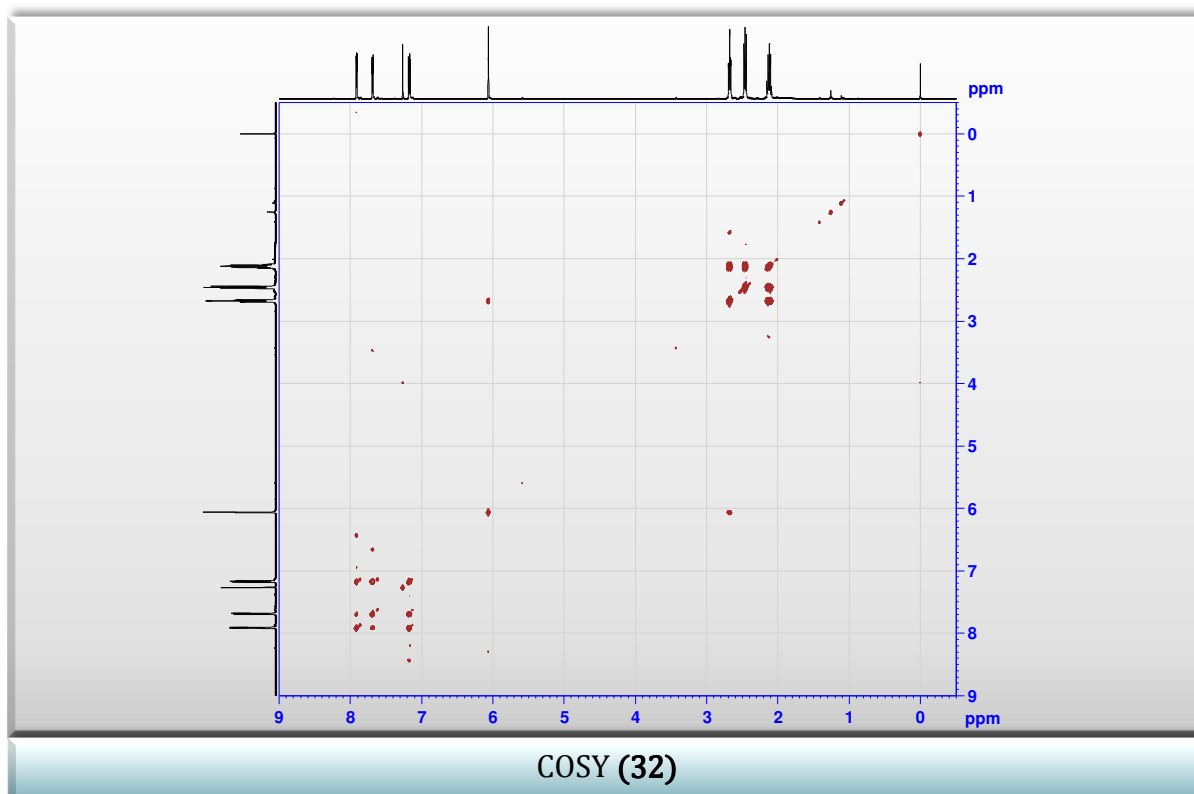


Tabla B.1. Corrimientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **32** en CDCl_3 .

| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | ^1H - ^1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|--|------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----|
| 1 | – | 169,75 | – | – | – |
| 2 | 6,06; t (1,1) | 117,85 | 4 | 1, 3, 4, 6 | – |
| 3 | – | 199,59 | – | – | – |
| 4 | 2,68; t (6,2); 2 H | 36,92 | 2, 3, 6 | 2, 3, 5, 6 | – |
| 5 | 2,12; q (6,2); 2 H | 21,45 | 2, 4 | 1, 3, 4, 6 | – |
| 6 | 2,46; t (6,2); 2 H | 28,54 | 3, 4 | 1, 2, 3, 4, 5 | – |
| 7 | – | 158,63 | – | – | – |
| 2' | – | 132,02 | – | – | – |
| 3' | 7,91; dd (3,7; 1,2); 1 H | 135,48 | 4', 5' | 1'', 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,17; dd (5,0; 3,8); 1 H | 128,39 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,69; dd (5,0; 1,2); 1 H | 134,54 | 3', 4' | 1'', 2', 3', 4' | – |







B.1.1.2 COMPUESTO 3-HIDROXI-2-(2-TIENILCARBONIL)CICLOHEX-2-EN-1-ONA (6)

Cristales amarillos. Rendimiento 88,5 % (0,677 g). **IR** (KBr): $\bar{\nu} = 3092, 2952, 2925, 2861, 1666, 1555, 1406, 1351, 1255, 721 \text{ cm}^{-1}$. **EM**: $m/z (\%) = 223 (12), 222 [M]^+ (62), 221 (89), 194 (15), 166 (57), 138 (31), 111 (100), 84 (19), 83 (11), 69 (16), 42 (11)$. **EM-AR** (IE): calc. para $C_{11}H_{10}O_3S [M]^+ \cdot 222,0351$; encontrado 222,0361.

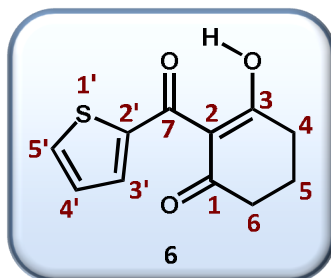
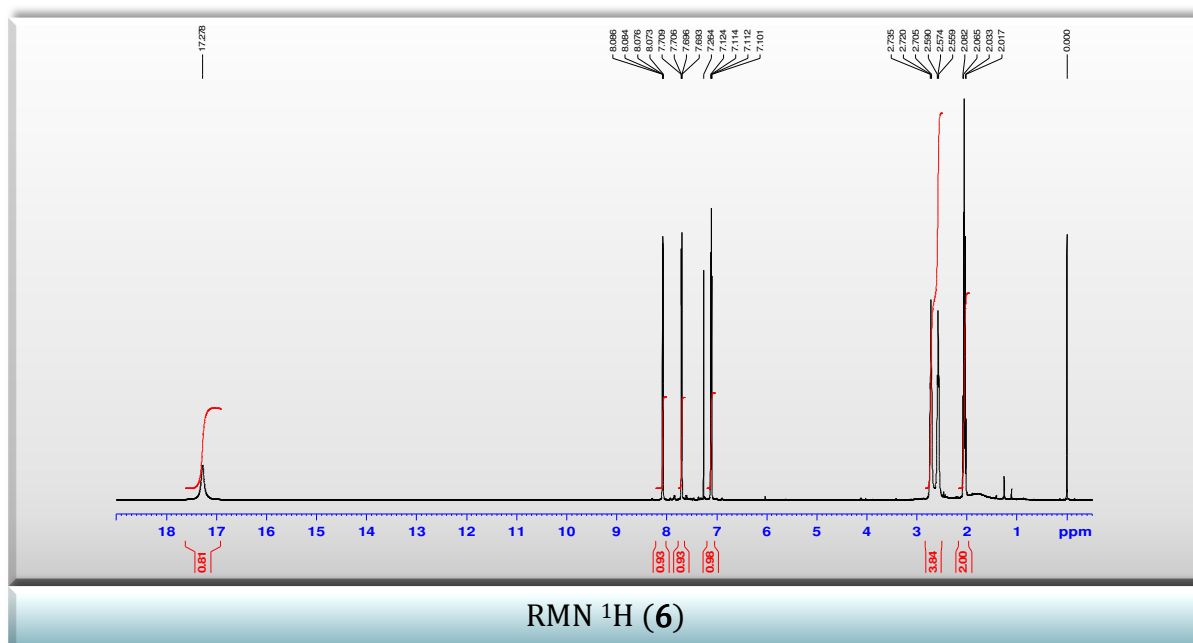
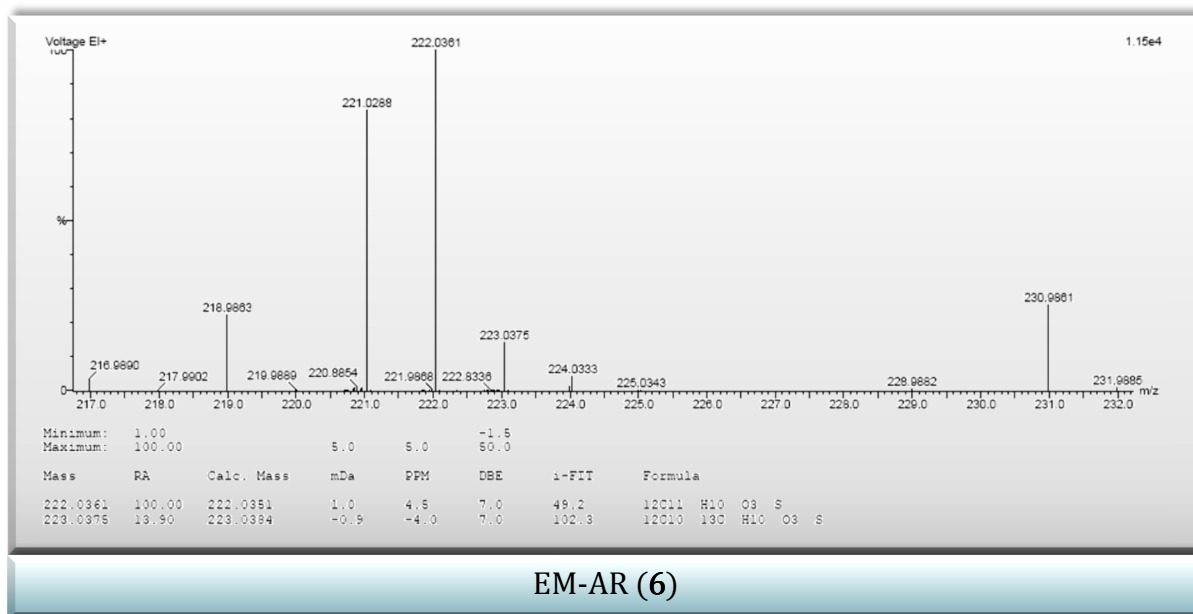
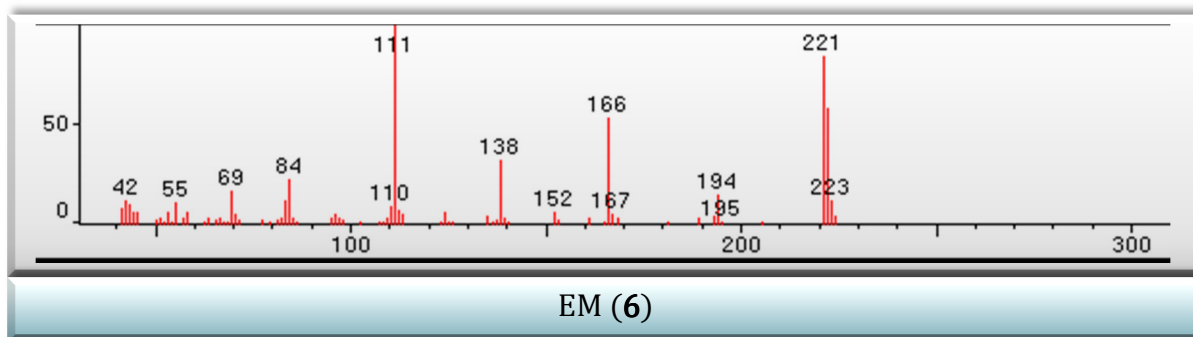
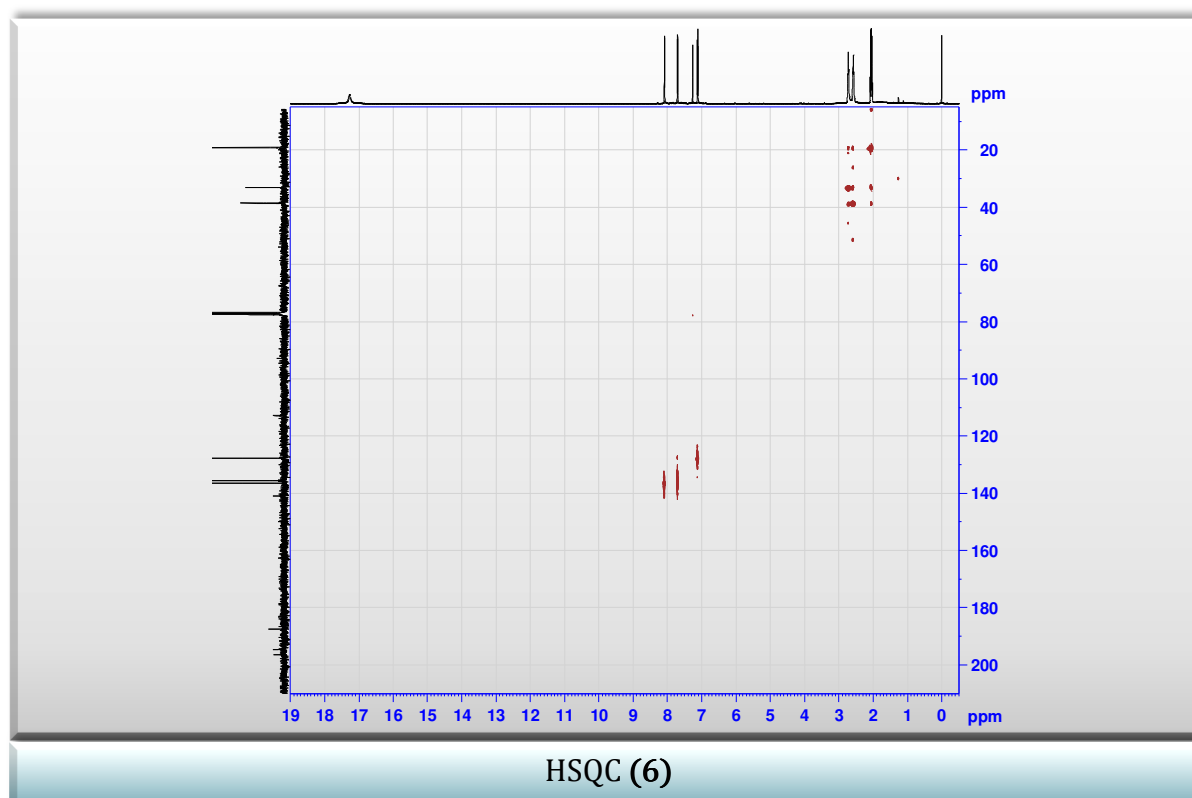
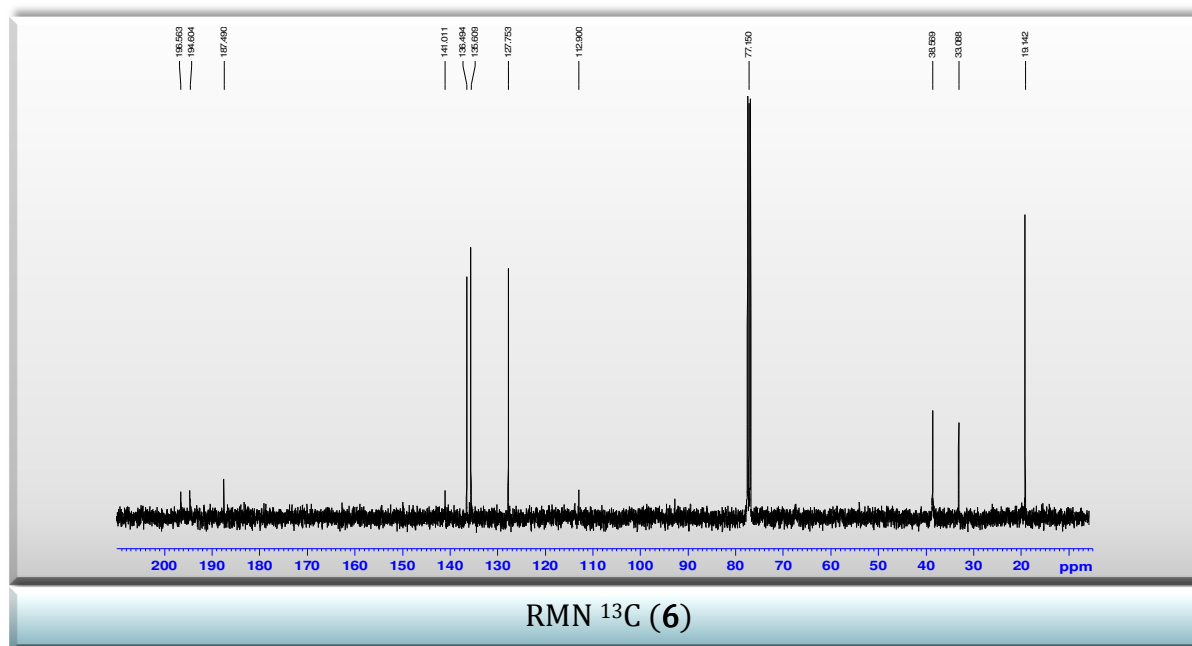
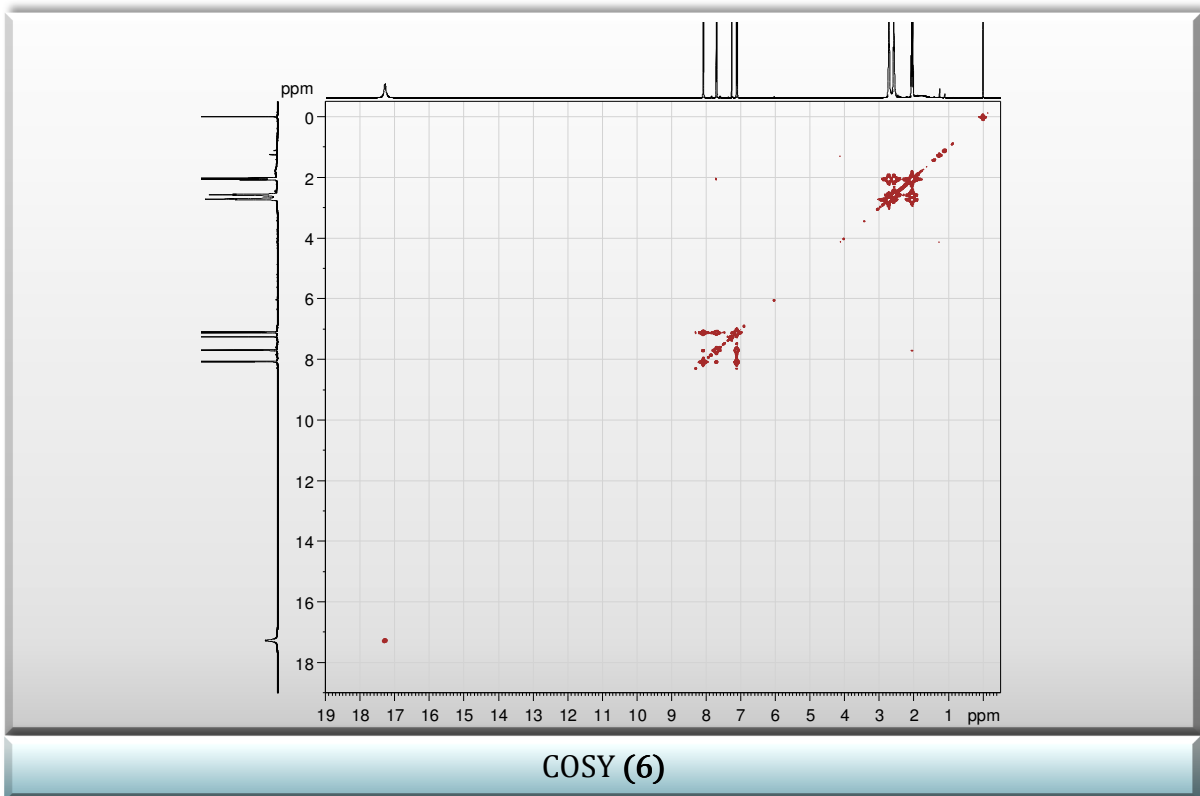
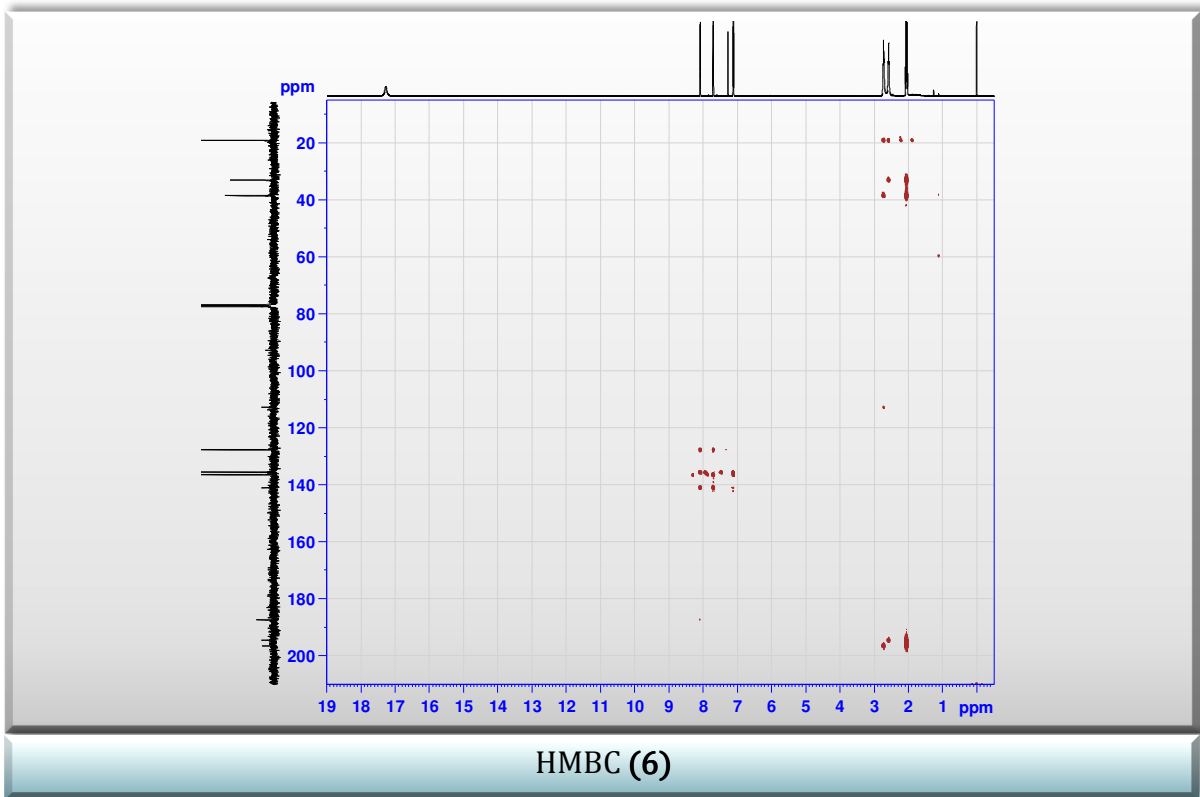


Tabla B.2. Corrimientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **6** en CDCl_3 .

| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | ^1H - ^1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|---------------|-----|
| 1 | – | 194,48 | – | – | – |
| 2 | – | 112,78 | – | – | – |
| 3 (OH) | 17,28; s; 1 H (OH) | 196,44 | – | – | – |
| 4 | 2,72; t (6,2); 2 H | 32,97 | 5, 6 | 2, 3, 5, 6 | – |
| 5 | 2,05; q (6,2); 2 H | 19,02 | 4, 6 | 1, 3, 4, 6 | – |
| 6 | 2,57; t (6,2); 2 H | 38,45 | 4, 5 | 1, 4, 5 | – |
| 7 | – | 187,37 | – | – | – |
| 2' | – | 141,07 | – | – | – |
| 3' | 8,08; dd (4,0; 1,1); 1 H | 136,38 | 4', 5' | 7, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,11; dd (5,0; 4,0); 1 H | 127,63 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,70; dd (5,0; 1,1); 1 H | 135,49 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |







B.1.1.3 COMPUESTO 1-FENIL-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**98a**)

Sólido amarillo pálido, p. f. 146,8 – 147,5 °C. Rendimiento 87,0 % (0,367 g). **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3092, 3071, 2941, 2923, 2846, 1665, 1497, 1468, 948, 698 cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 295 (20), 294 $[\text{M}]^+$ (100), 267 (12), 266 (61), 265 (52), 133 (13), 89 (10), 77 (30), 51 (9). **EM-AR** (IE): calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^{+\bullet}$ 294,0827; encontrado 294,0822.

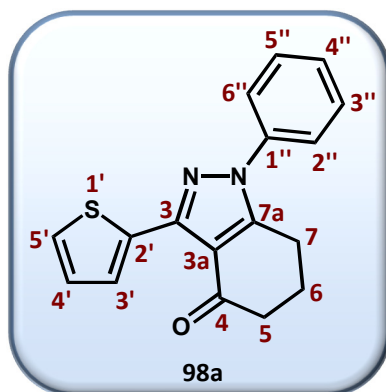
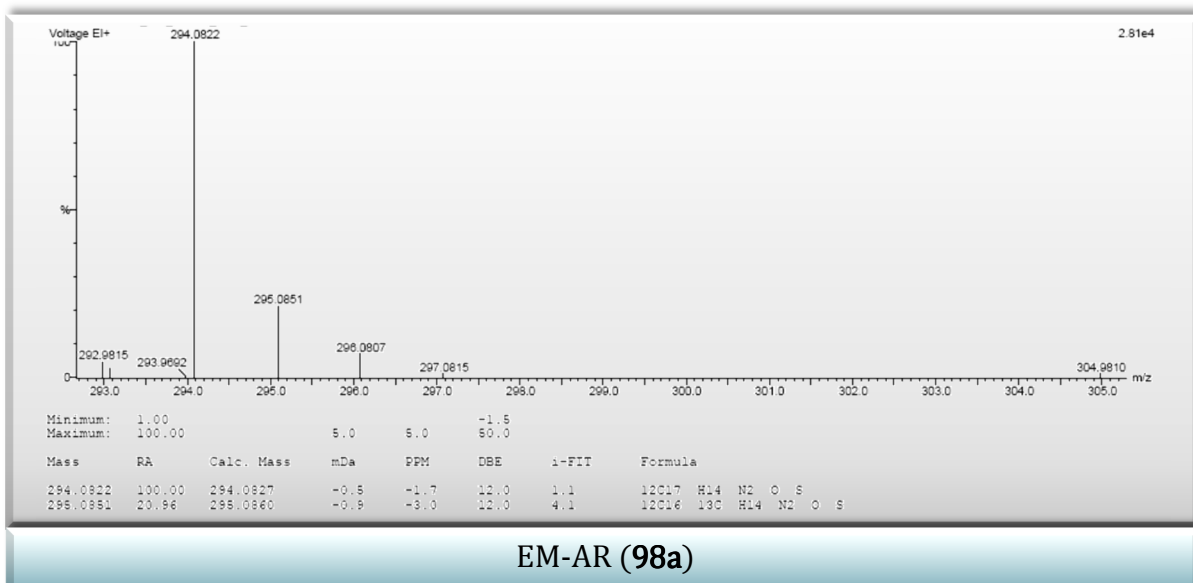
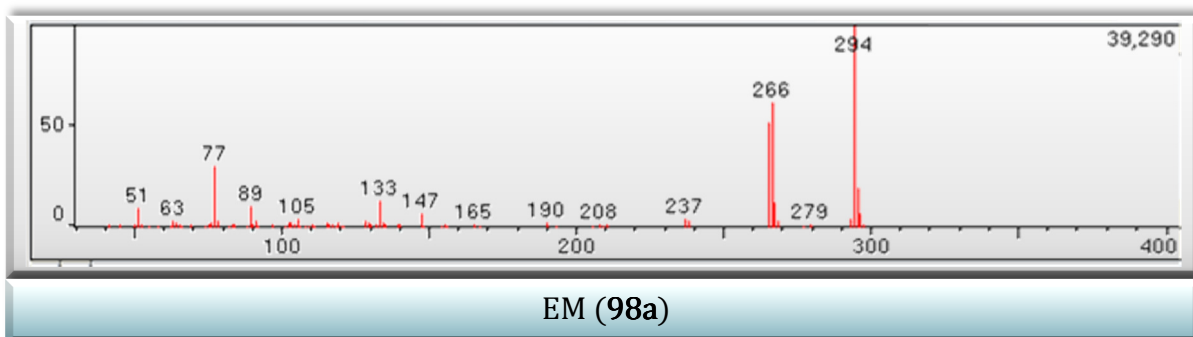
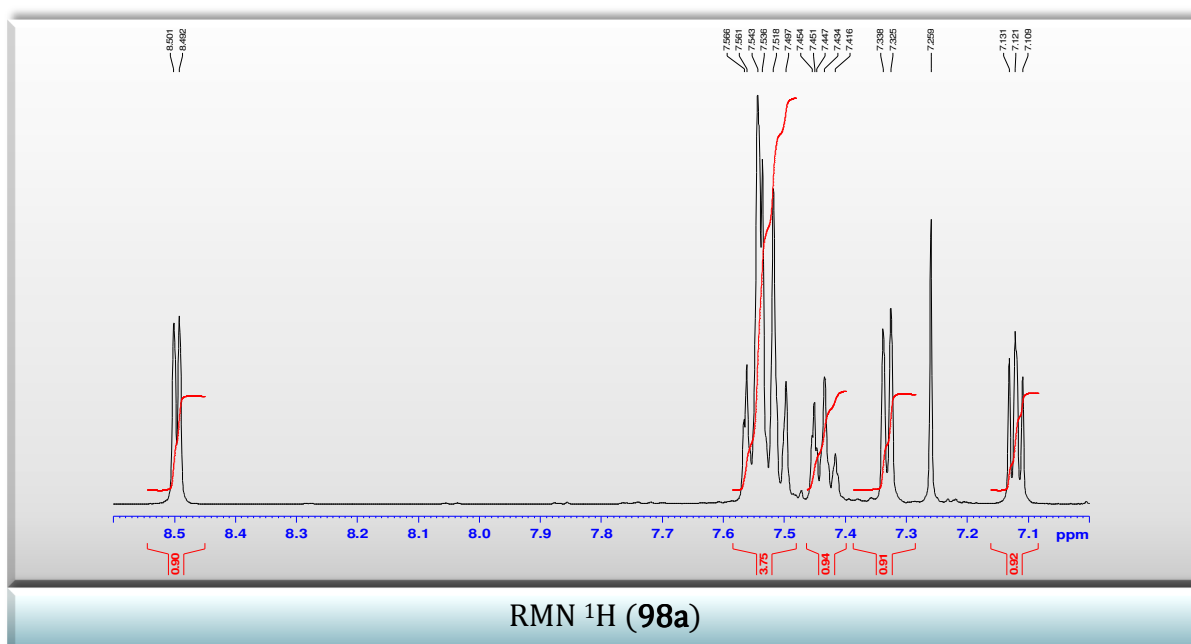
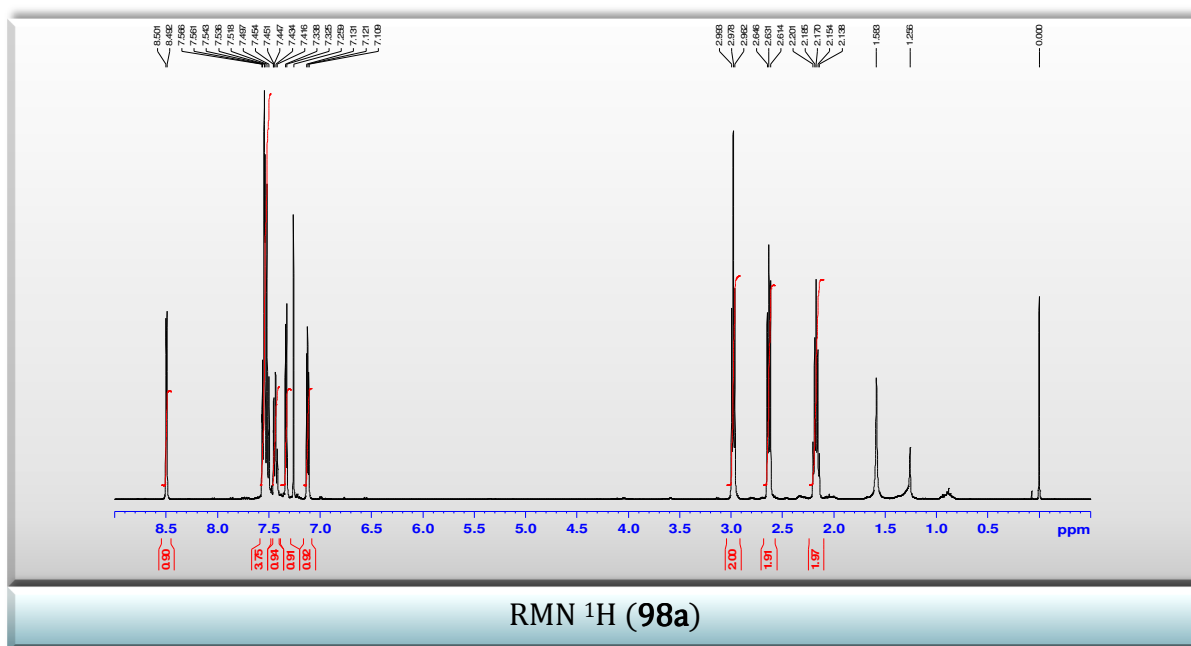


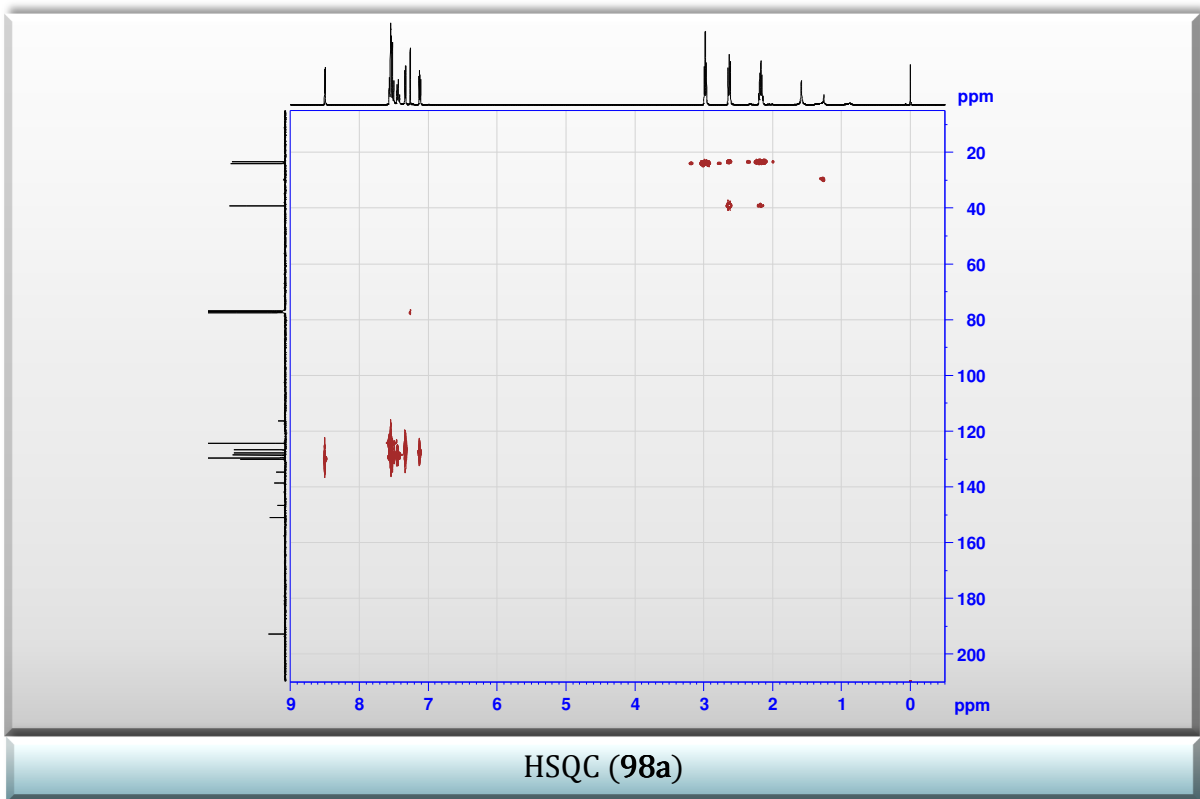
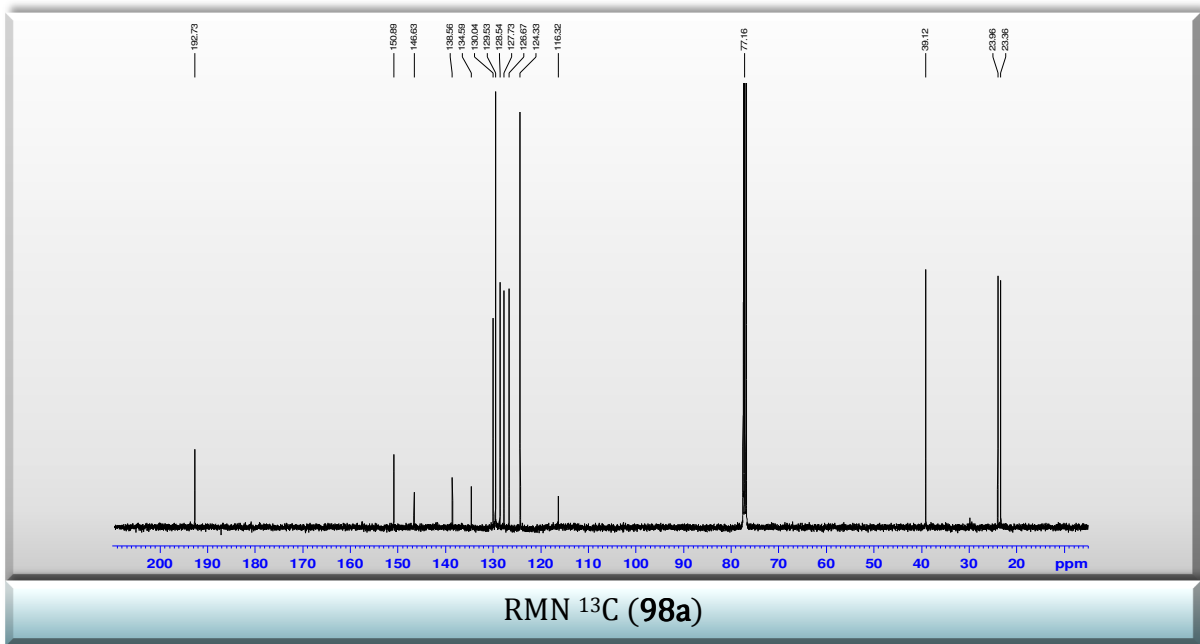
Tabla B.3. Corrimientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC, COSY y NOE de **98a** en CDCl_3 .

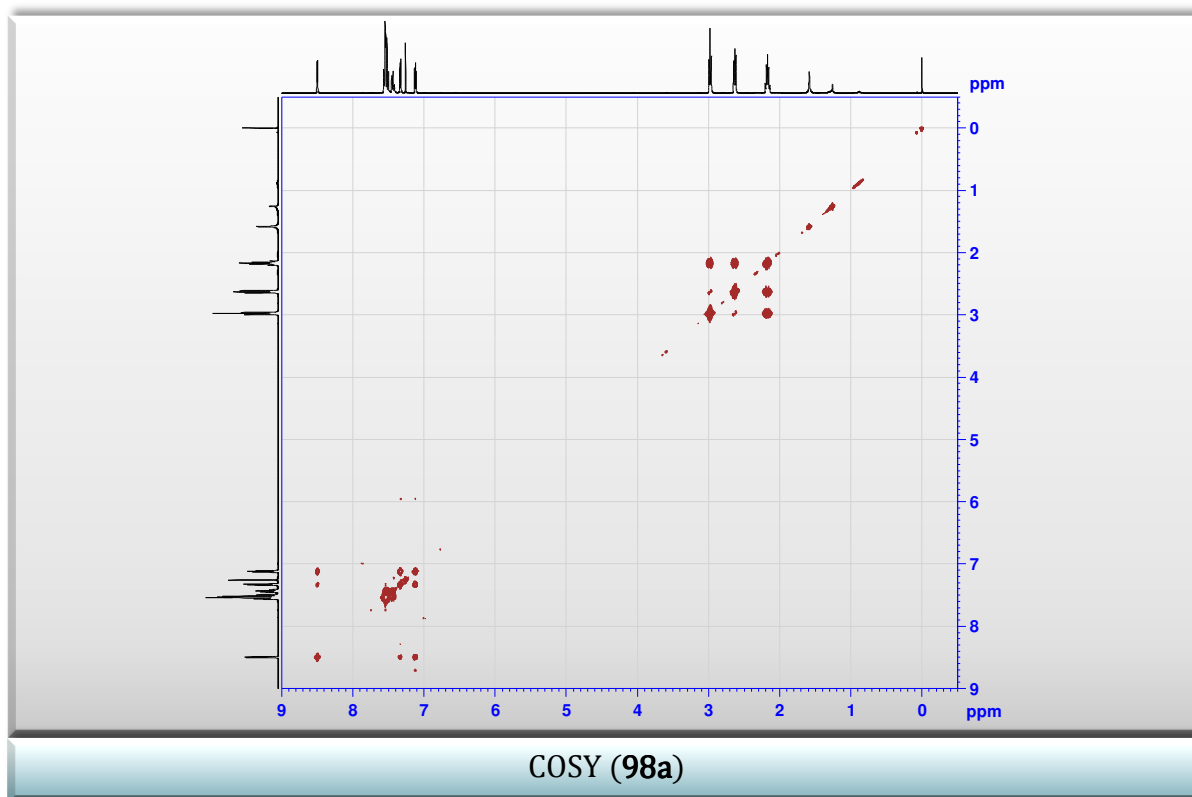
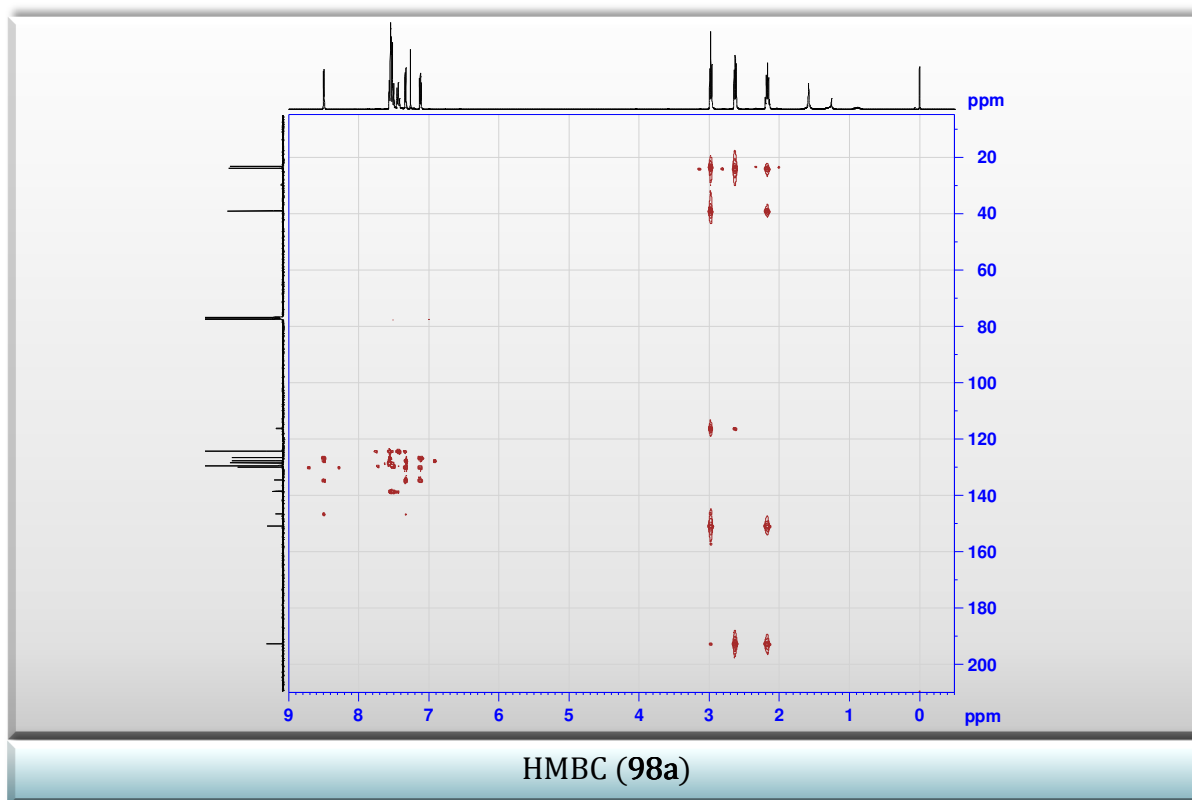
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | ^1H - ^1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|--|------------------------|----------------------------------|--------------------|----------|
| 3 | – | 146,49 | – | – | – |
| 3a | – | 116,18 | – | – | – |
| 4 | – | 192,65 | – | – | – |
| 5 | 2,63; t (6,2); 2 H | 38,98 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,17; q (6,2); 2 H | 23,23 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,97; t (6,2); 2 H | 23,82 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | 2'', 6'' |
| 7a | – | 150,78 | – | – | – |
| 2' | – | 134,44 | – | – | – |
| 3' | 8,49; dd (3,7, 1,0); 1 H | 129,91 | 4', 5' | 2', 4', 5', 3 | – |
| 4' | 7,12; dd (5,0, 3,7); 1 H | 127,62 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,33; dd (5,0, 1,0); 1 H | 126,55 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |
| 1'' | – | 138,41 | – | – | – |
| 2''/6'' | 7,52-7,59; m; 2 H | 129,41 | 3'', 4'', 5'' | 1'', 3'', 4'', 5'' | 7 |

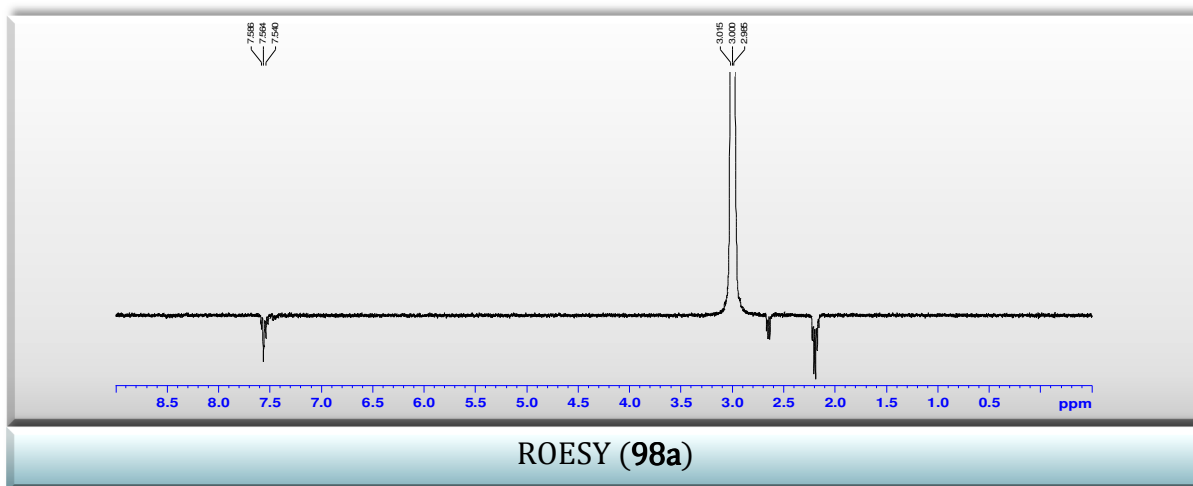
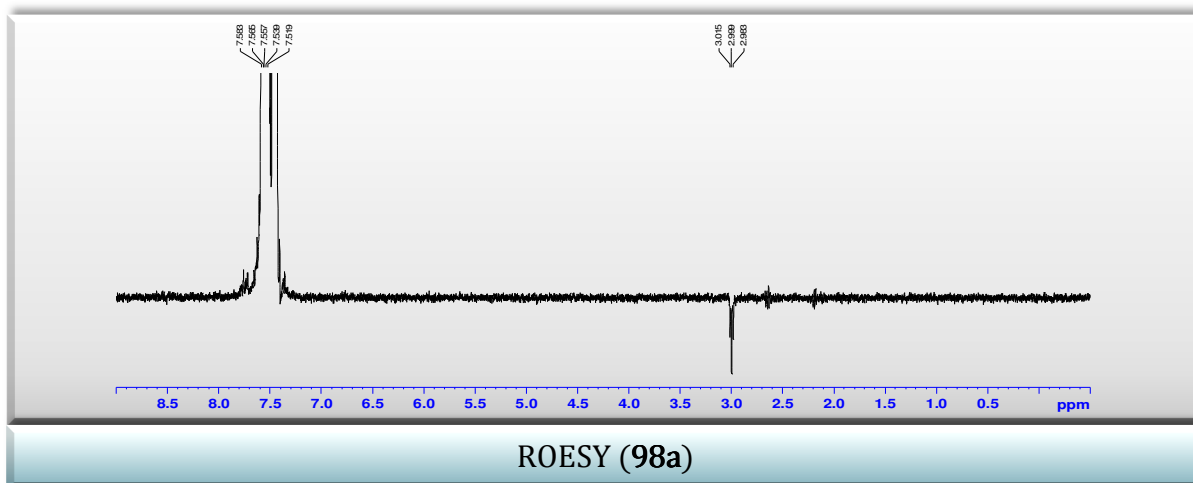
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | ^1H - ^1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------|-----|
| 3"/5" | 7,52-7,59; m; 2 H | 124,19 | 2", 4", 6" | 1", 2", 4", 6" | — |
| 4" | 7,43; tt (7,0;1,7); 2 H | 128,43 | 3", 5" | 2", 3", 5", 6" | — |











B.1.1.4 COMPUESTO 1-(4-FLUOROFENIL)-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**98b**)

Sólido amarillo pálido. Rendimiento 39,4 % (0,055 g). **EM:** m/z (%) = 313 (20), 312 $[M]^+$ (100), 285 (13), 284 (62), 283 (53), 133 (20), 95 (26), 89 (11), 75 (9). **EM-AR (IE):** calc. para $C_{17}H_{13}FN_2OS$ $[M]^+$ 312,0733; encontrado 312,0734.

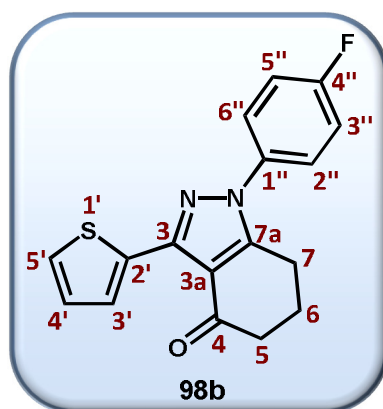
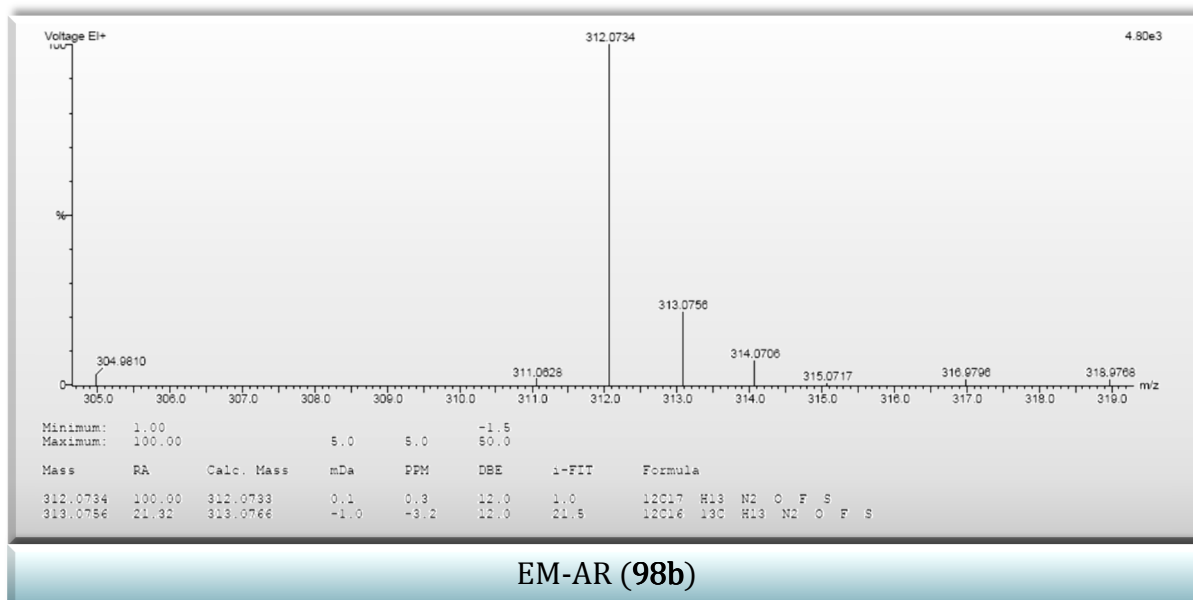
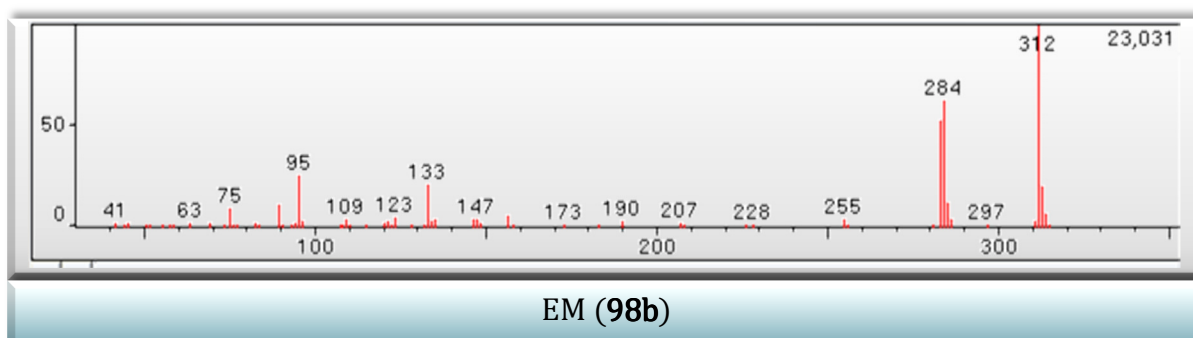
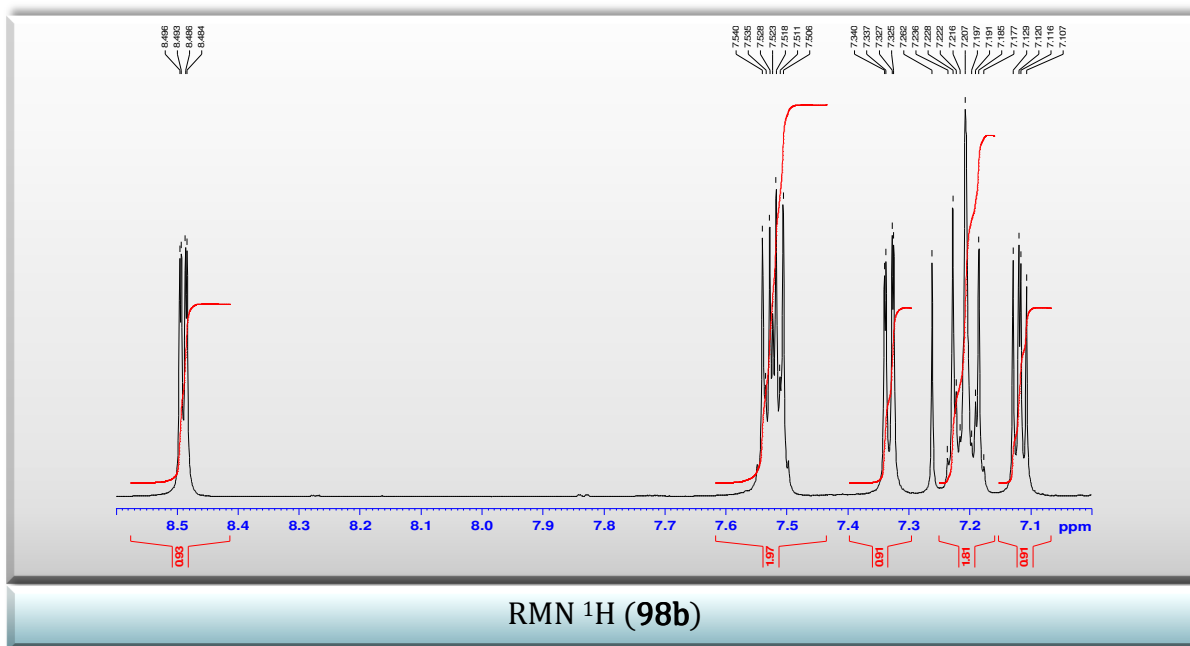
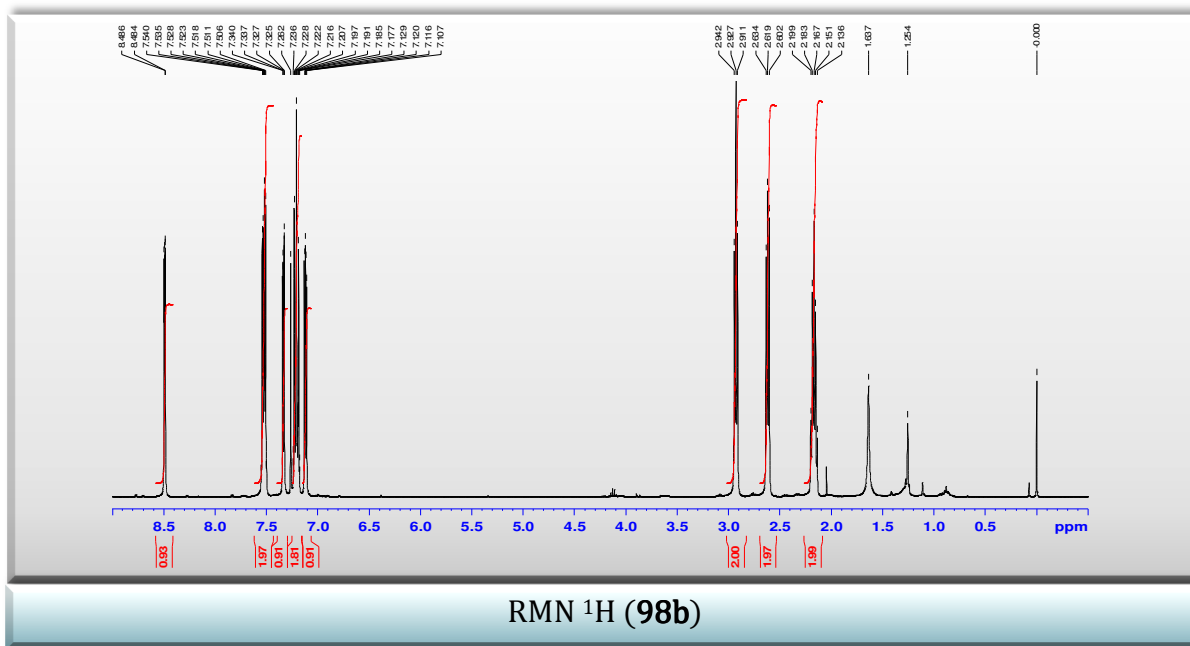


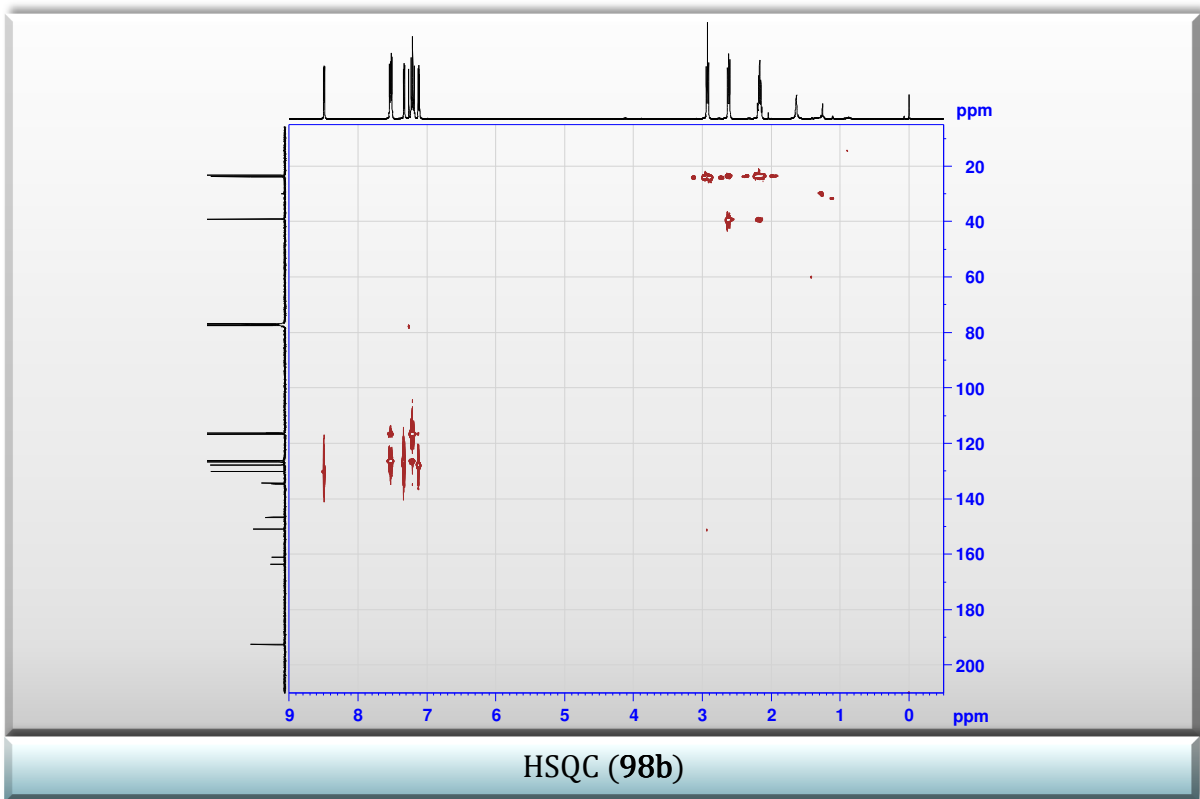
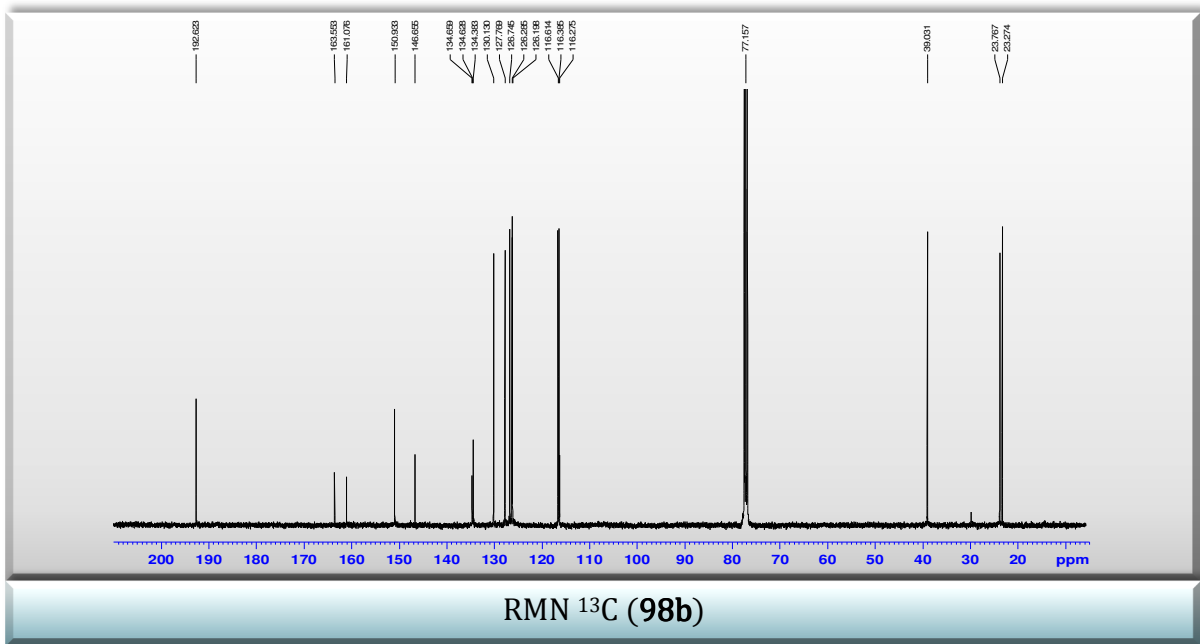
Tabla B.4. Corrimientos químicos de RMN 1H y ^{13}C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC, COSY y NOE de **98b** en $CDCl_3$.

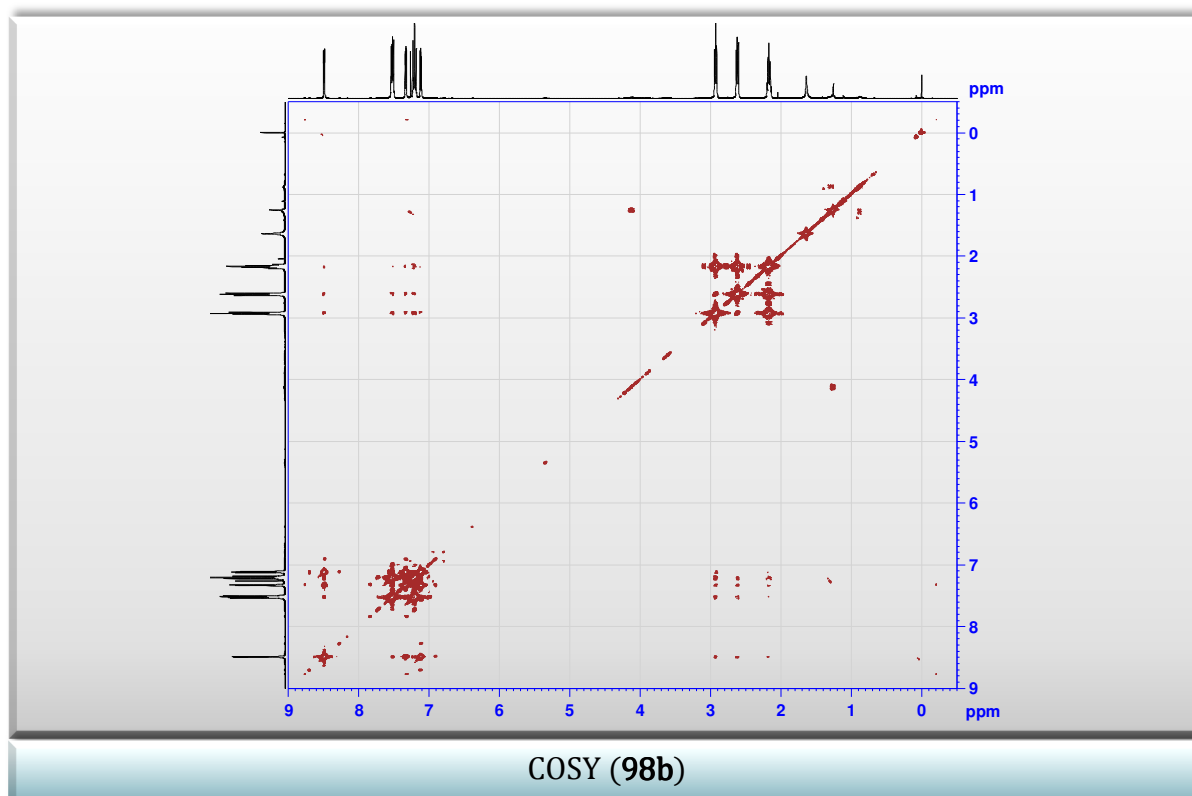
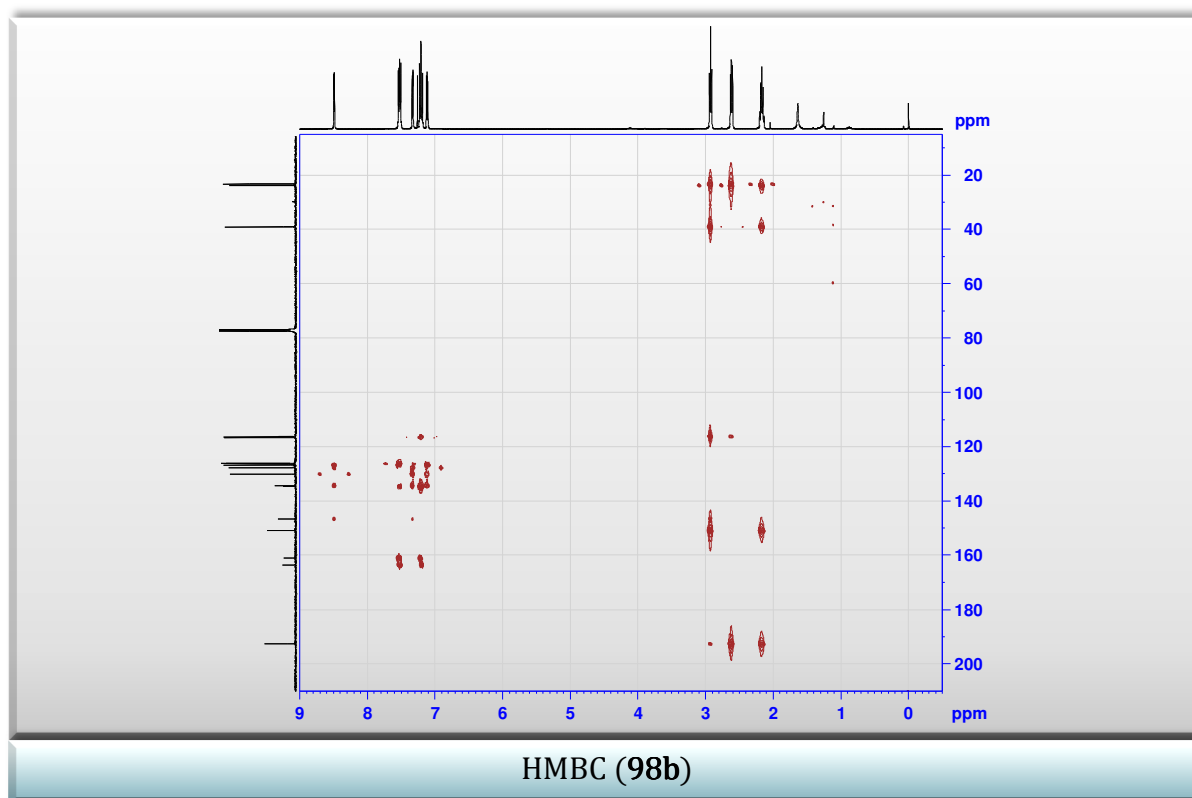
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------|-----|
| 3 | – | 146,66 | – | – | – |
| 3a | – | 116,27 | – | – | – |
| 4 | – | 192,62 | – | – | – |
| 5 | 2,62; t (6,3); 2 H | 39,03 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,17; q (6,3); 2 H | 23,27 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,93; t (6,3); 2 H | 23,77 | 5, 6 | 3, 3a, 4, 5, 6, 7a | 2'' |
| 7a | – | 150,93 | – | – | – |
| 2' | – | 134,38 | – | – | – |
| 3' | 8,49; dd (3,7; 1,1); 1 H | 130,13 | 4', 5' | 2', 4', 5', 3 | – |
| 4' | 7,12; dd (5,1; 3,7); 1 H | 127,77 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,33; dd (5,1; 1,1); 1 H | 126,75 | 3', 4' | 2', 3', 4', 3 | – |
| 1'' | – | 134,64 $J_{C-F}=3,2$ Hz | – | 2'', 3'', 5'', 6'' | – |

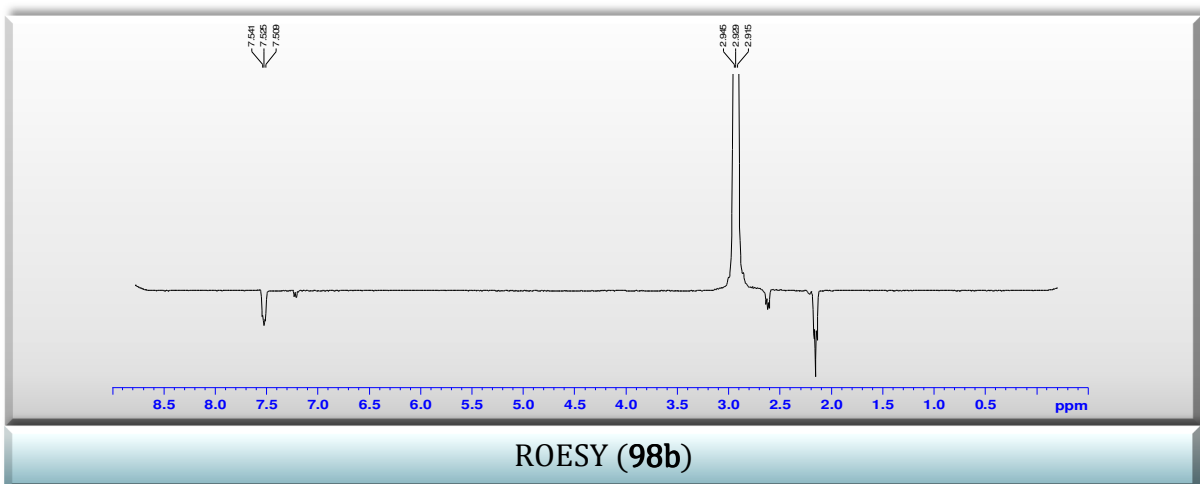
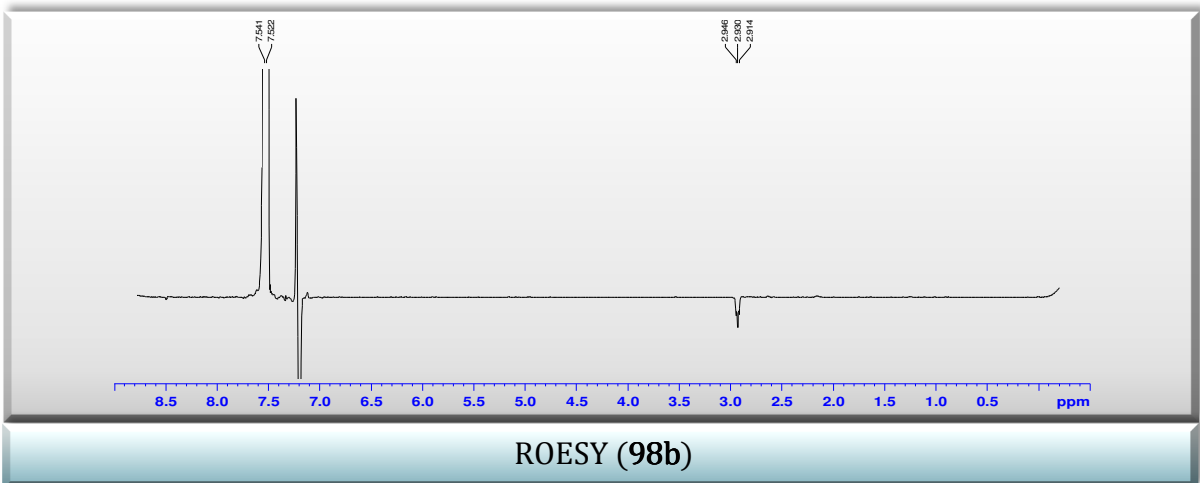
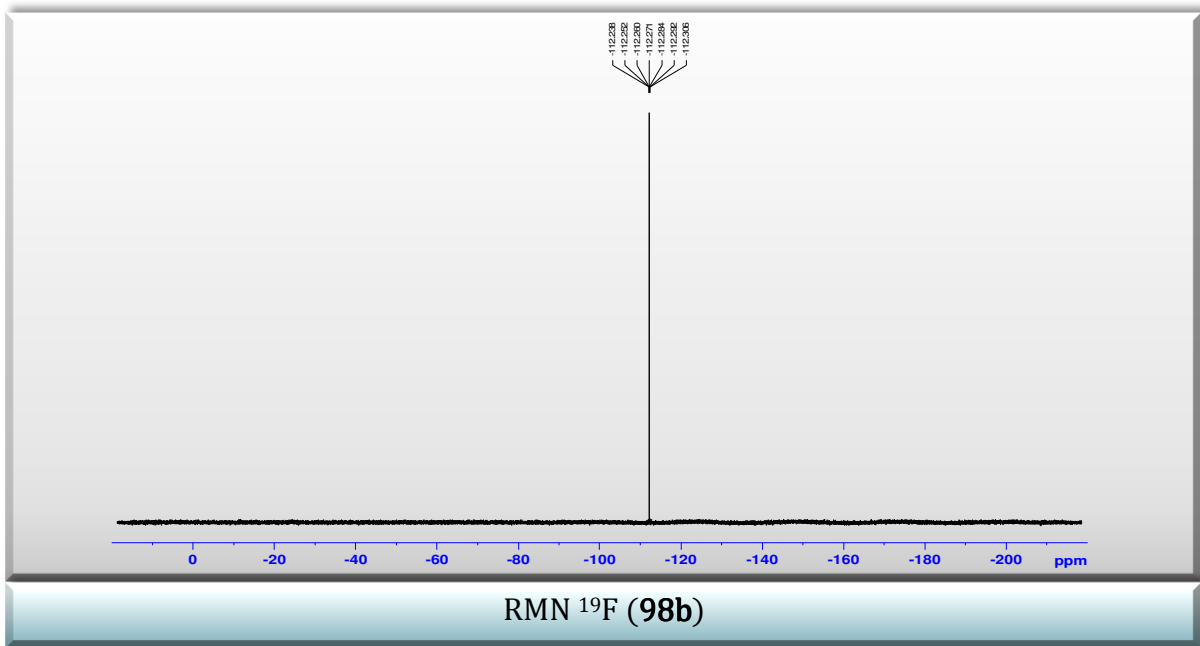
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----|
| 2''/6'' | 7,50-7,54; m; 2 H | 126,24 $J_{C-F}=8,8$ Hz | 3'', 5'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | 7 |
| 3''/5'' | 7,18-7,23; m; 2 H | 116,50 $J_{C-F}=22,9$ Hz | 2'', 6'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | - |
| 4'' | - | 162,32 $J_{C-F}=248,7$ Hz | - | 2'', 3'', 5'', 6'' | - |
| ^{19}F | -112,27 | $J_{C-F} = (12,4;$ 7,9; 4,8) Hz | - | - | - |











B.1.1.5 COMPUESTO 1-(4-METOXIFENIL)-3-(2-TIENIL)-1,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**98c**)

Sólido marrón pálido, p. f. 160,7 – 162,6 °C. (Desc.) Rendimiento 41,1 % (0,061 g). **EM**: m/z (%) = 325 (29), 324 [M]⁺ (100), 323 (47), 297 (10), 296 (50), 216 (10), 135 (26), 133 (12), 107 (29), 77 (15). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₈H₁₆N₂O₂S [M]⁺• 324,0932; encontrado 324,0936.

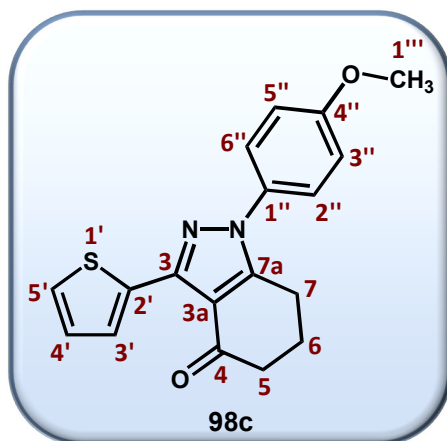
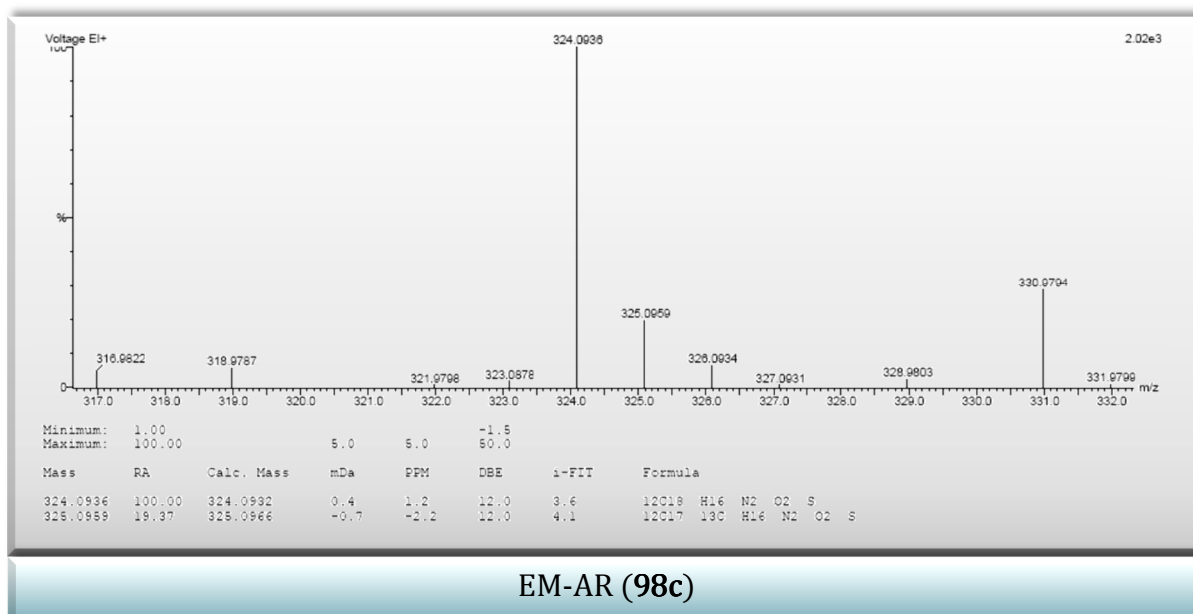
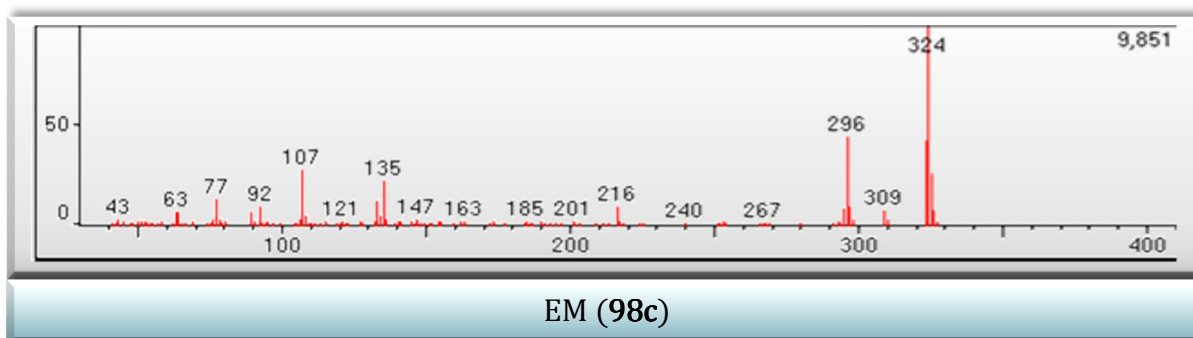
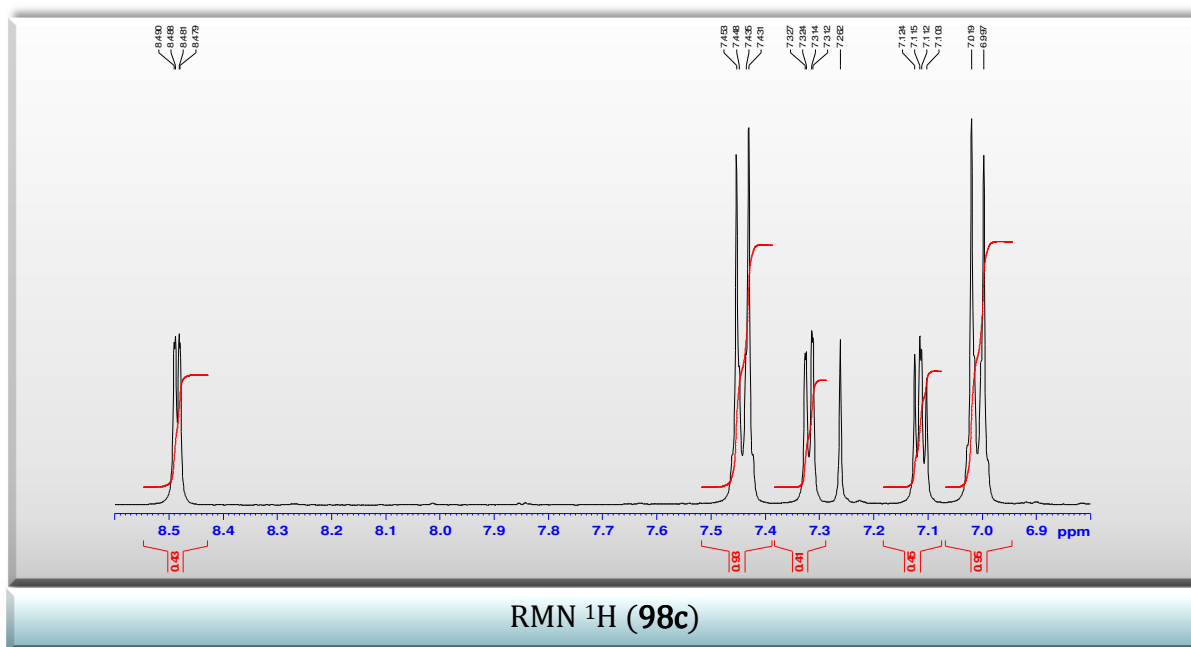
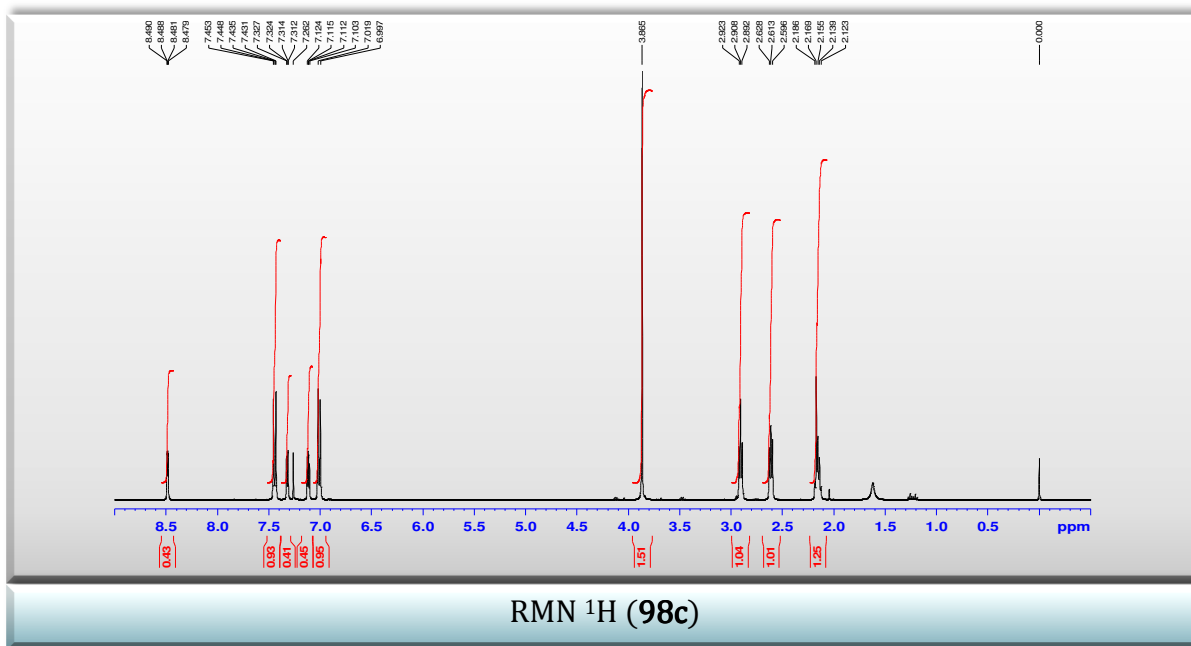


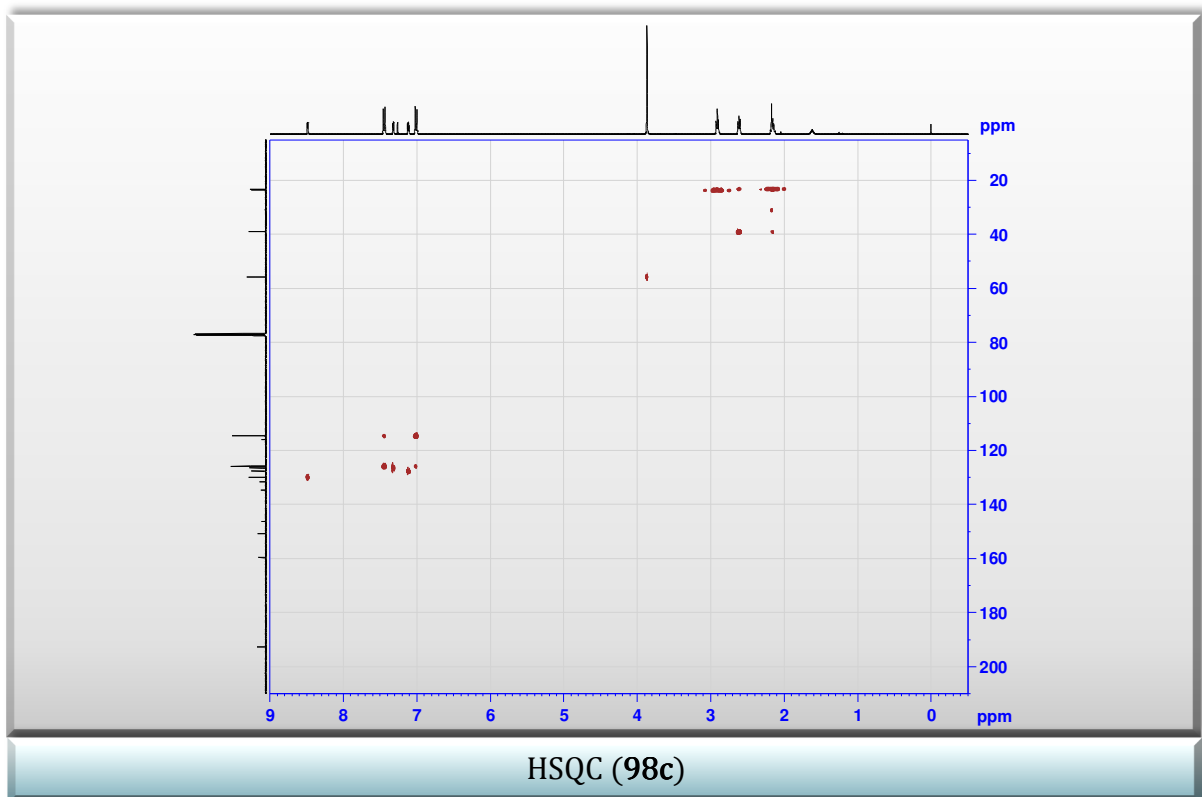
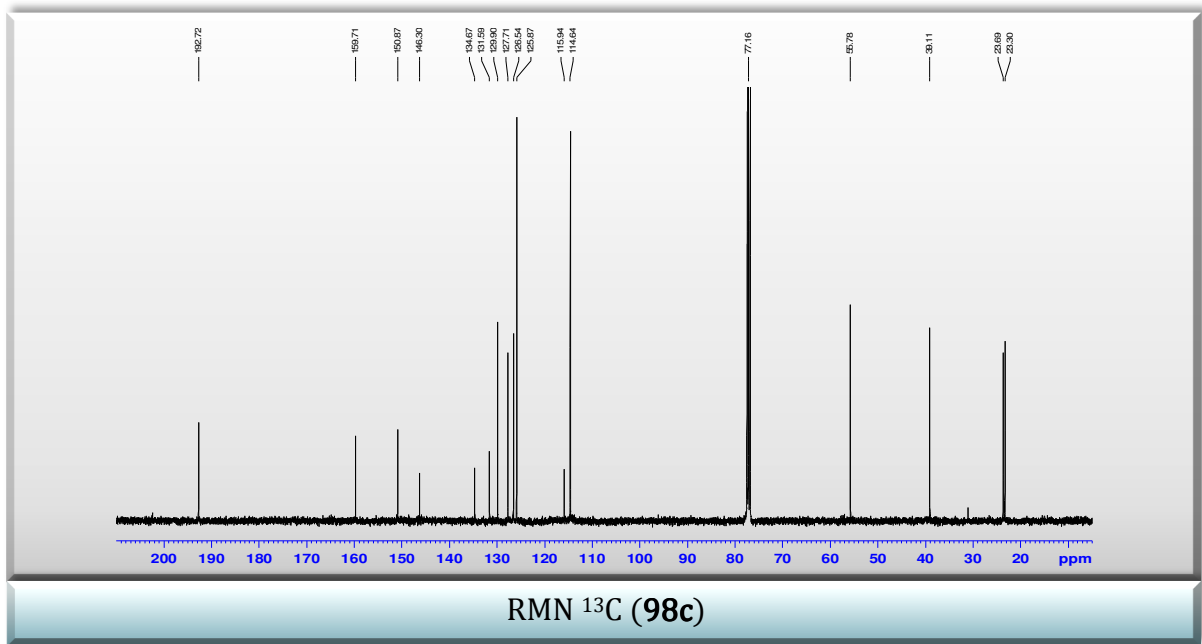
Tabla B.5. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC, COSY y NOE de **98c** en CDCl₃.

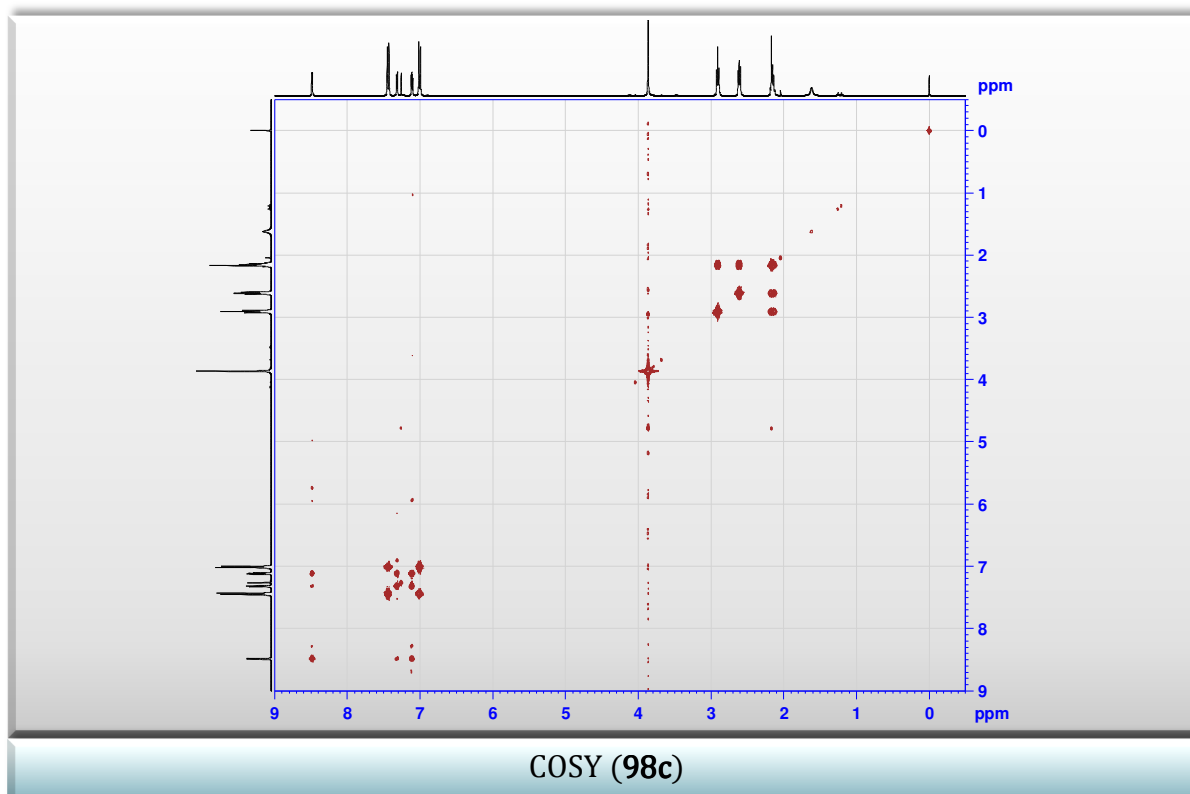
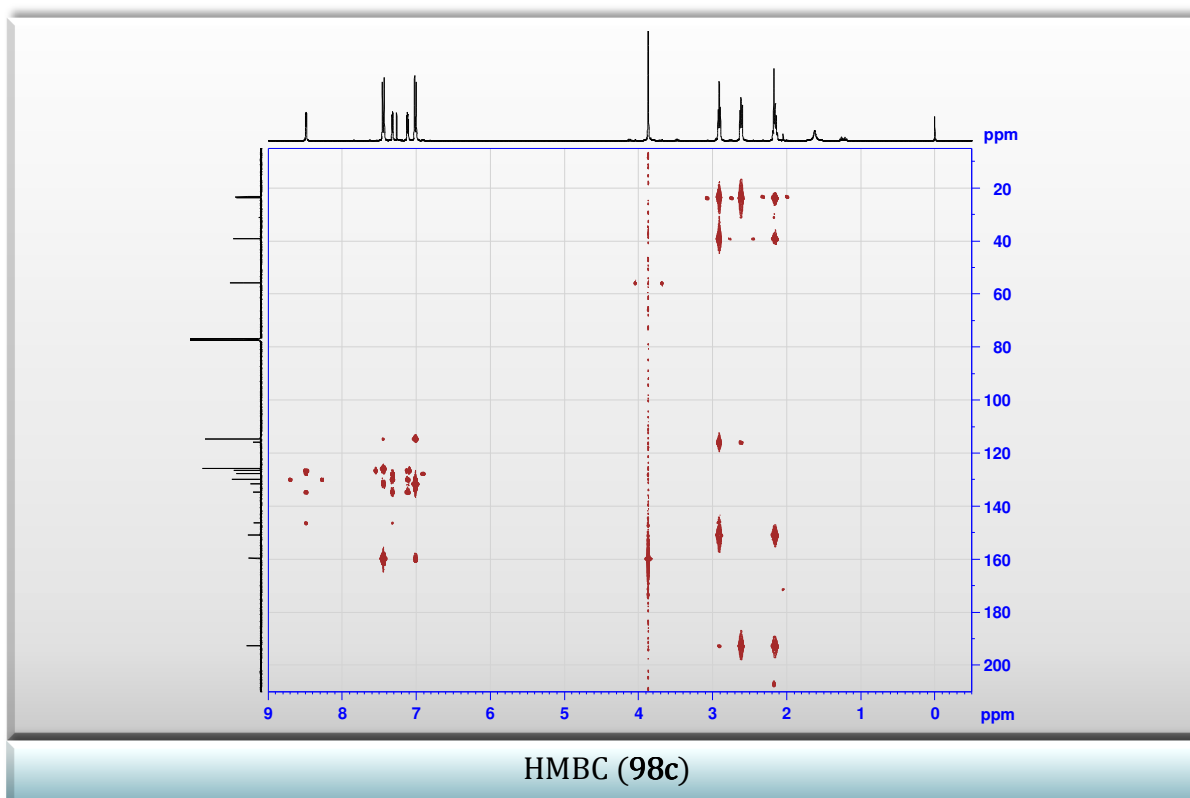
| Nro. de carbono | δ H (ppm) (J en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|--|---------------|-----|
| 3 | – | 146,29 | – | – | – |
| 3a | – | 115,93 | – | – | – |
| 4 | – | 192,71 | – | – | – |
| 5 | 2,61; t (6,2); 2 H | 39,10 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,15; q (6,2); 2 H | 23,29 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,90; t (6,2); 2 H | 23,68 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | 2'' |
| 7a | – | 150,87 | – | – | – |
| 2' | – | 134,68 | – | – | – |
| 3' | 8,48; dd (3,7; 1,0); 1 H | 129,89 | 4', 5' | 3, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,11; dd (5,0; 3,7); 1 H | 127,71 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,31; dd (5,0; 1,0); 1 H | 126,53 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |
| 1'' | – | 131,59 | – | – | – |

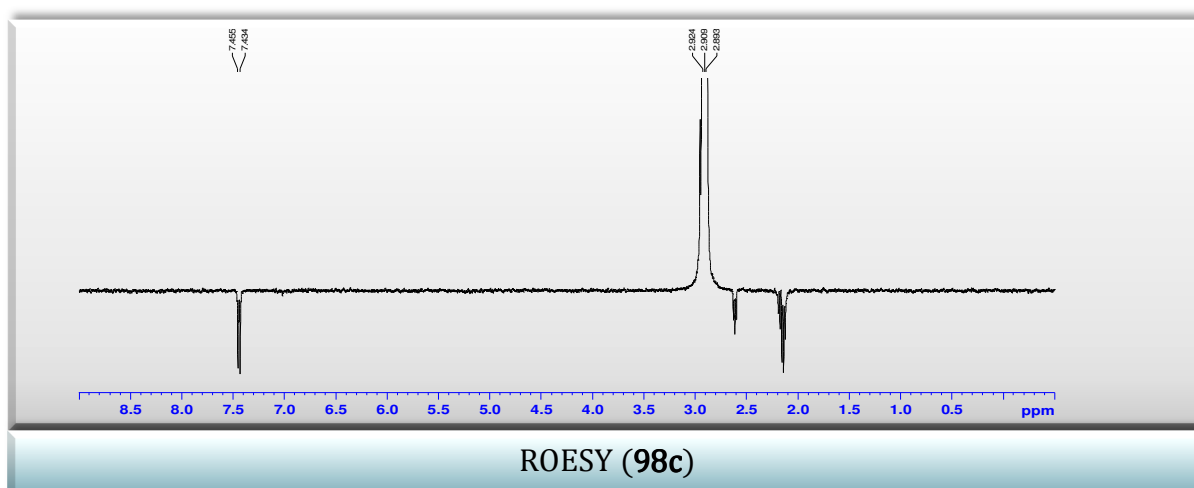
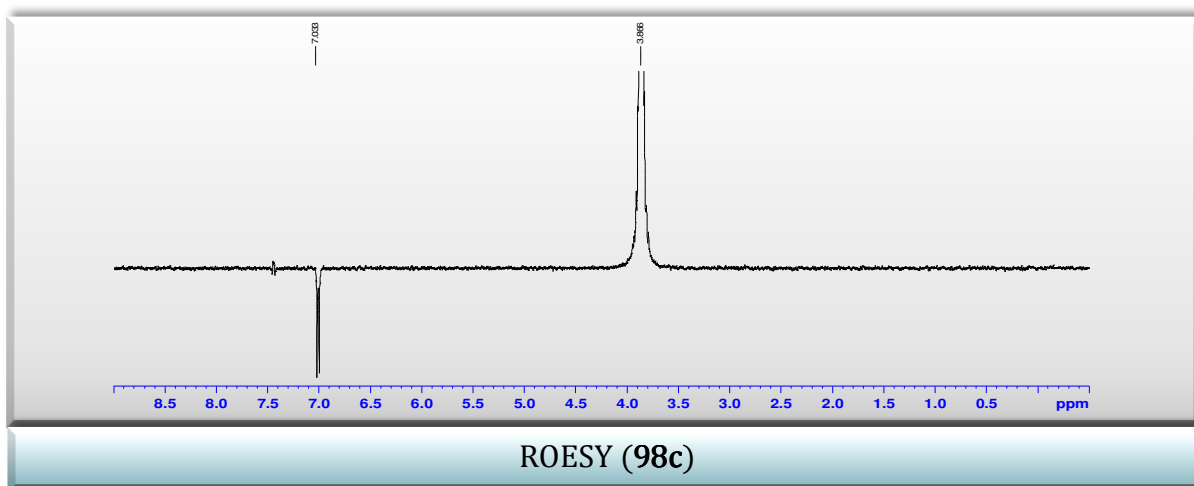
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|-----------------------|---------------------------------|----------|
| 2''/6'' | 7,43; m; 2 H | 125,86 | 3'', 5'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | 7 |
| 3''/5'' | 7,00; m; 2 H | 114,63 | 2'', 6'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | 1''' |
| 4'' | — | 159,71 | — | — | — |
| 1''' | 3,86; s; 3 H | 55,77 | 2'', 3'', 5'', 6'' | 4'' | 3'', 5'' |





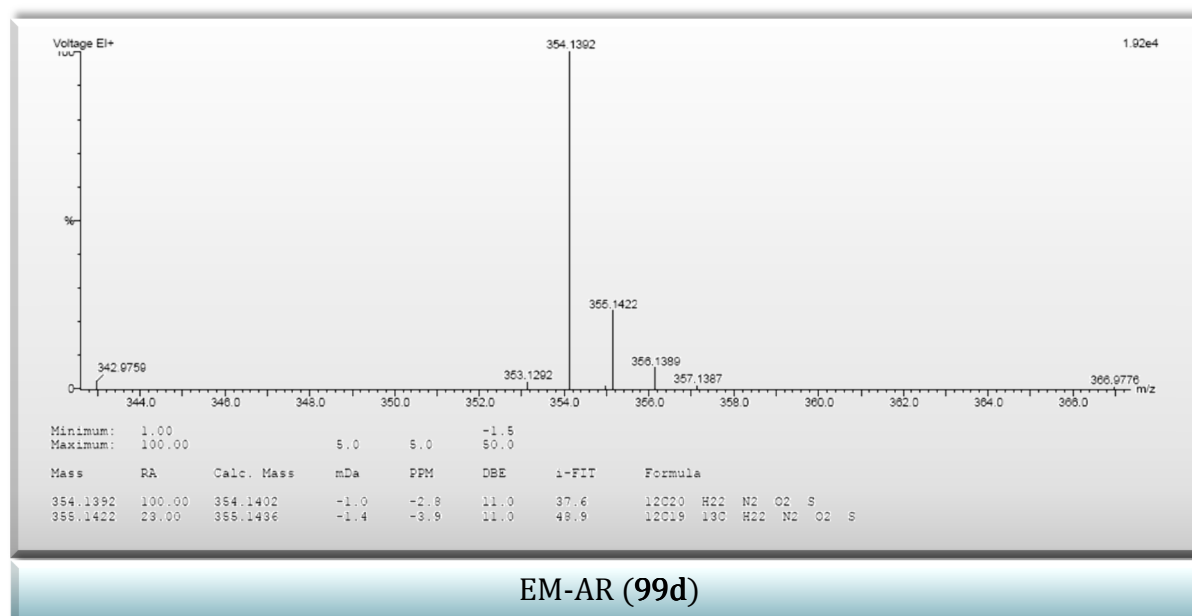
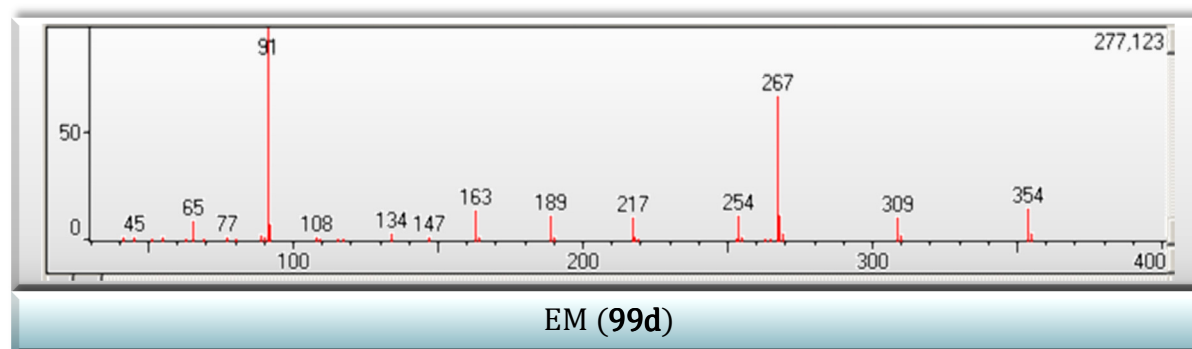
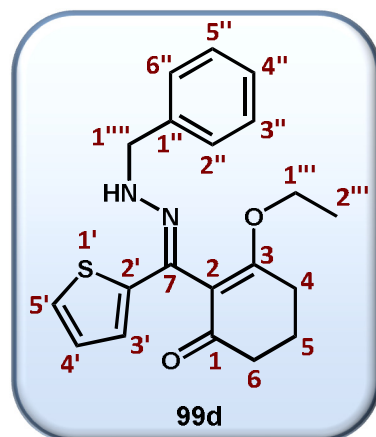


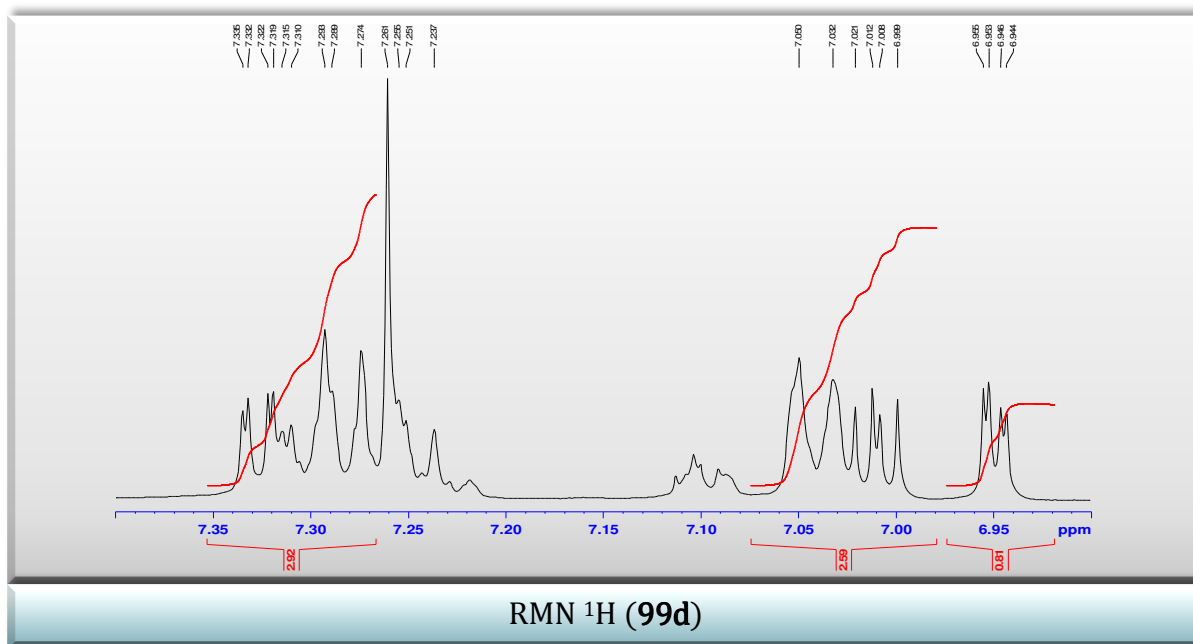
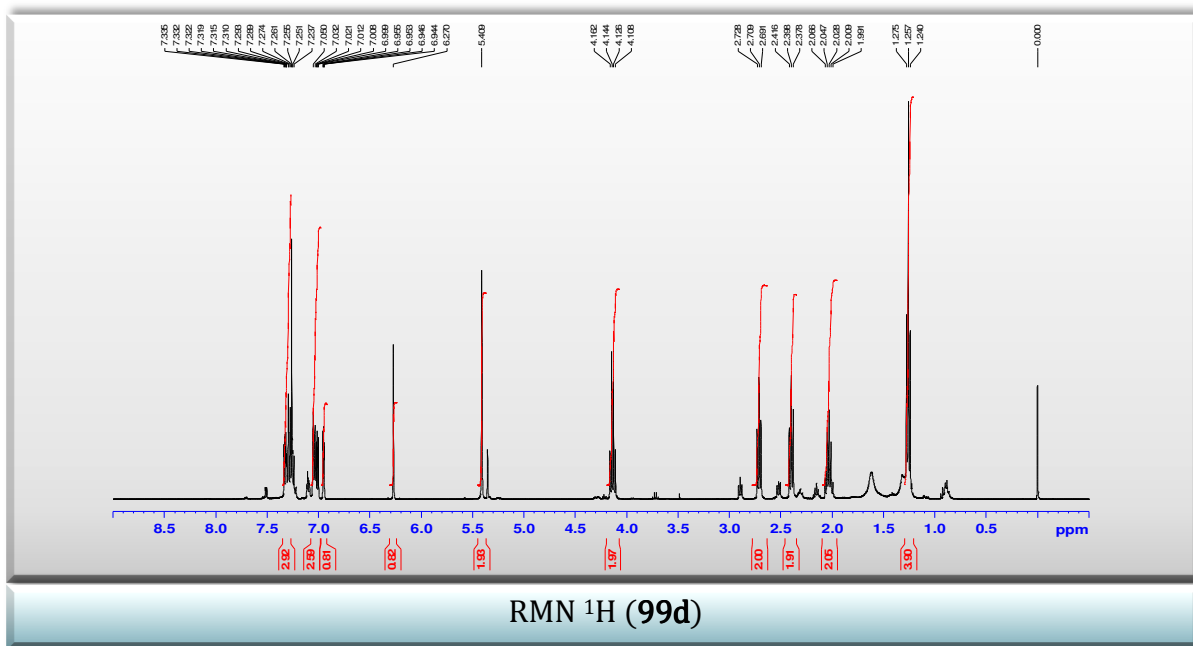




B.1.1.6 COMPUESTO 2-[(BENCILHIDRAZONO)(2-TIENIL)METIL]-3-ETOXI-CICLOHEX-2-EN-1-ONA (99d)

Sólido marrón. Rendimiento 24,3 % (0,043 g). **EM:** m/z (%) = 354 [M]⁺ (15), 309 (11), 268 (12), 267 (67), 254 (12), 217 (12), 189 (12), 163 (15), 91 (100), 65 (9). **EM-AR (IE):** calc. para C₂₀H₂₂N₂O₂S [M]⁺• 354,1402; encontrado 354,1392.





B.1.1.7 COMPUESTO 2-FENIL-3-(2-TIENIL)-2,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**100a**)

Sólido amarillo. Rendimiento < 5 % (0,007 g). **EM**: m/z (%) = 295 (20), 294 [M]⁺ (100), 293 (67), 267 (10), 266 (65), 186 (11), 133 (36), 105 (23), 77 (50), 51 (11). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₇H₁₄N₂OS [M]⁺• 294,0827; encontrado 294,0825.

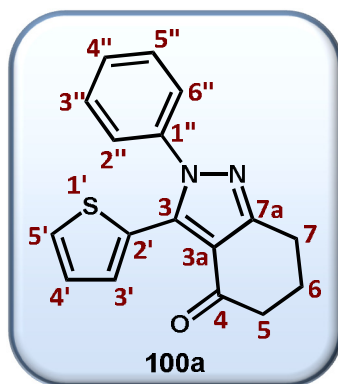
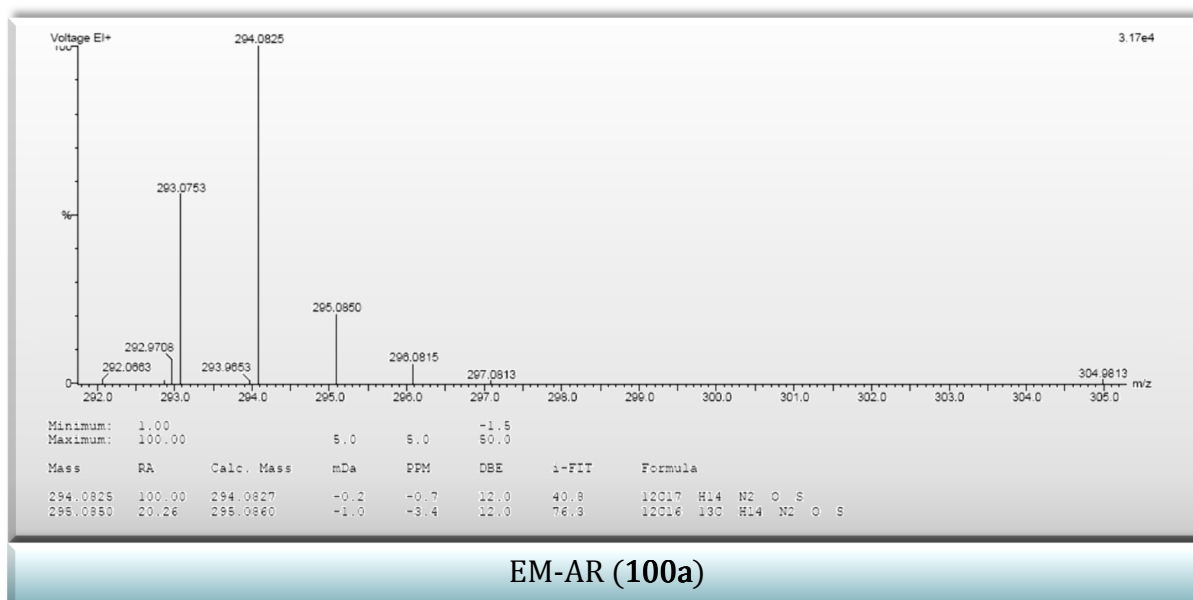
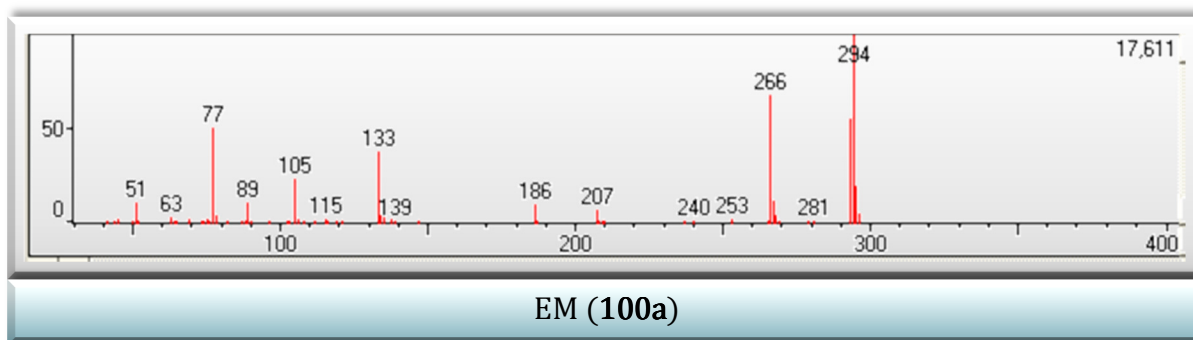
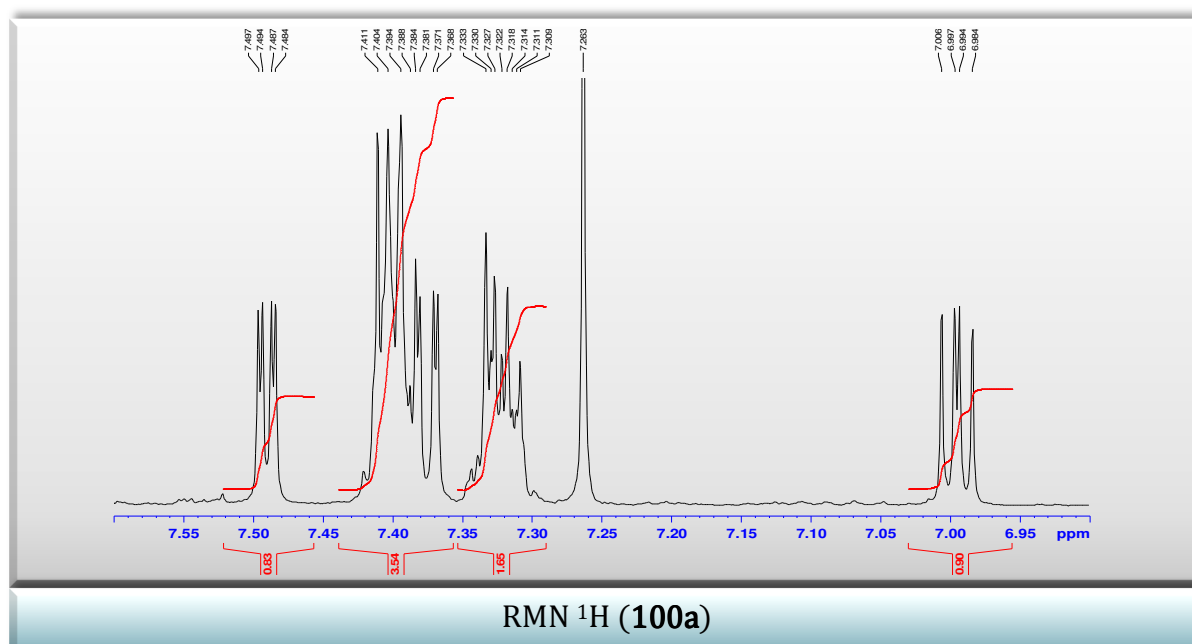
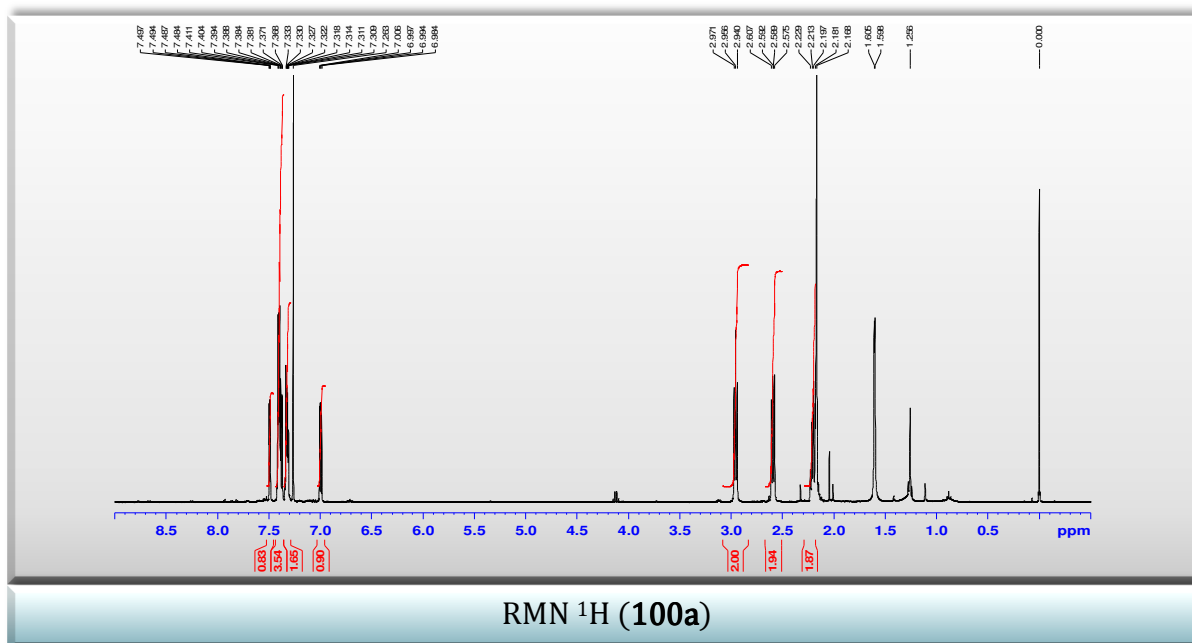


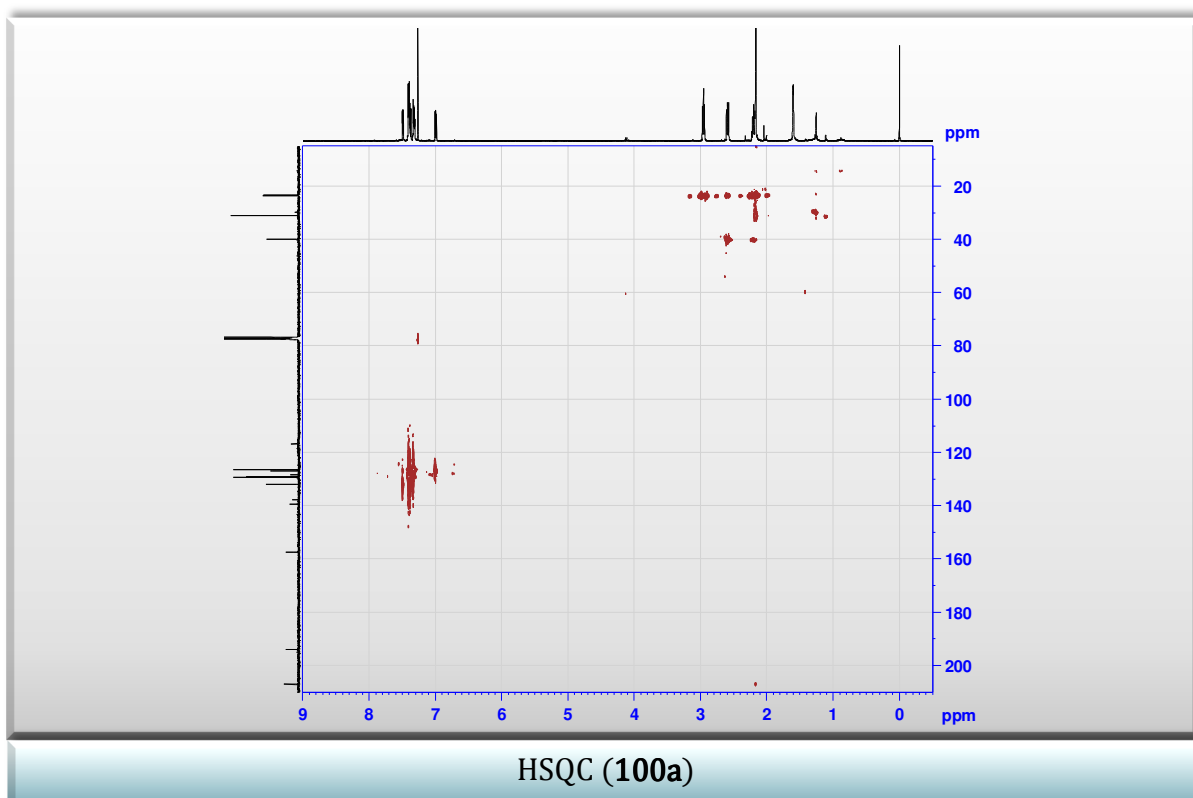
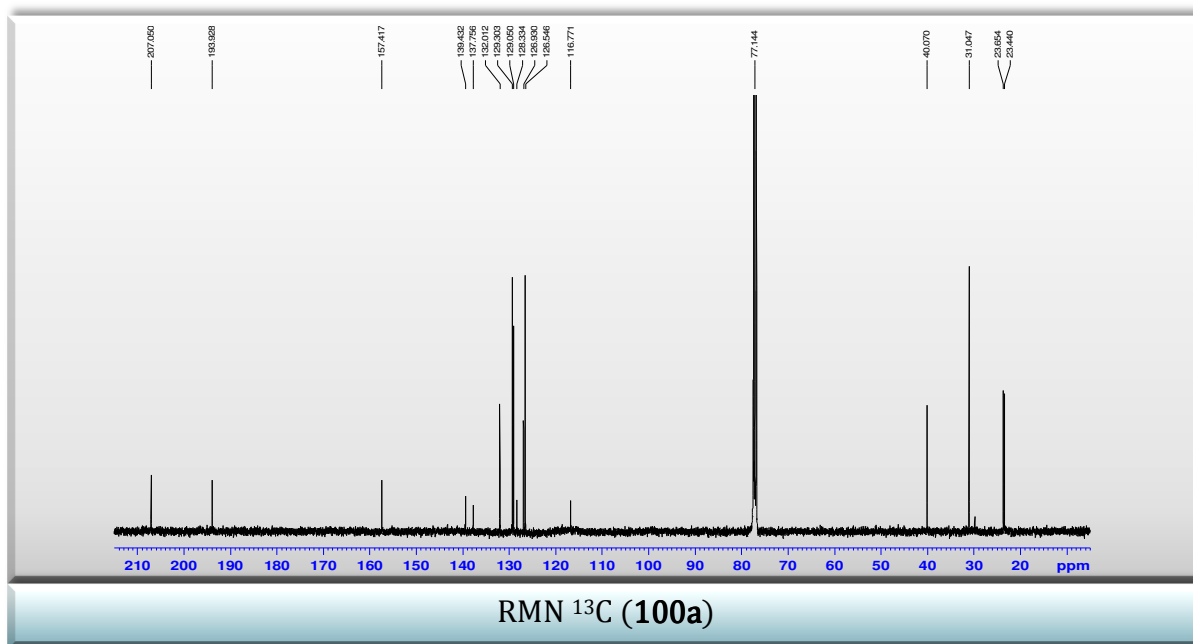
Tabla B.6. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **100a** en CDCl₃.

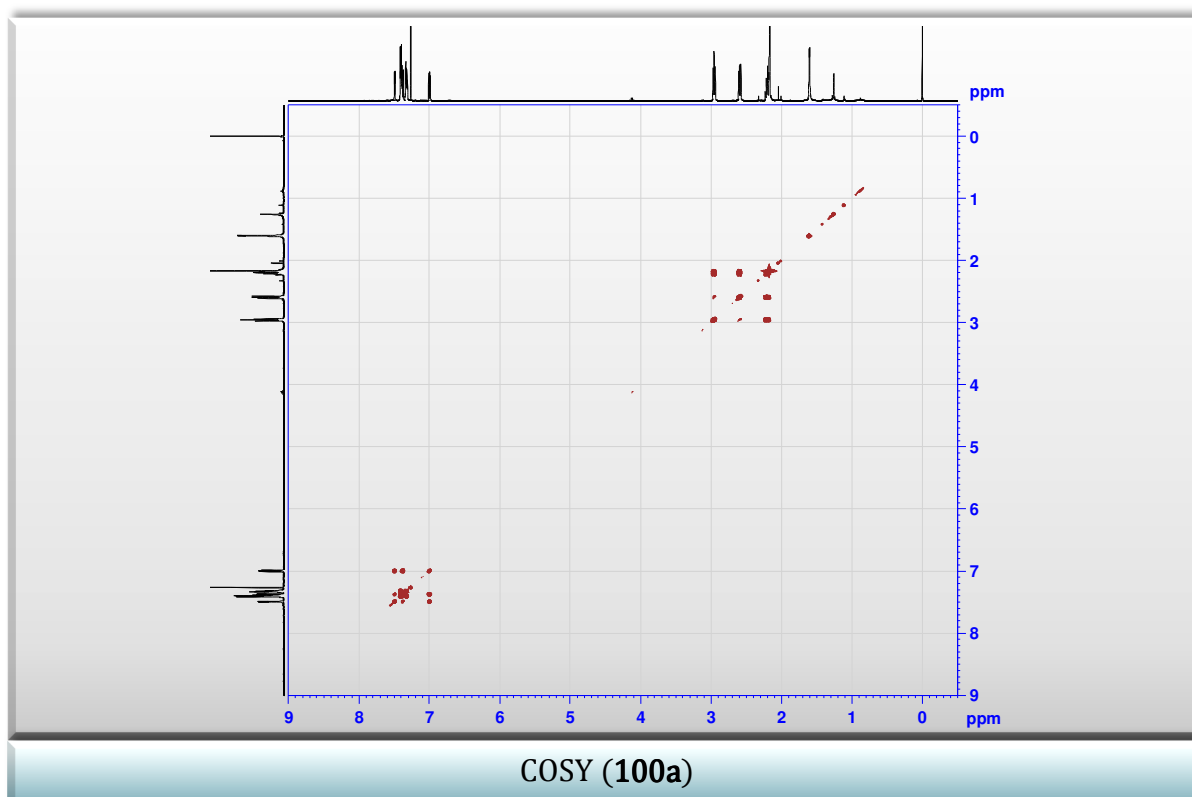
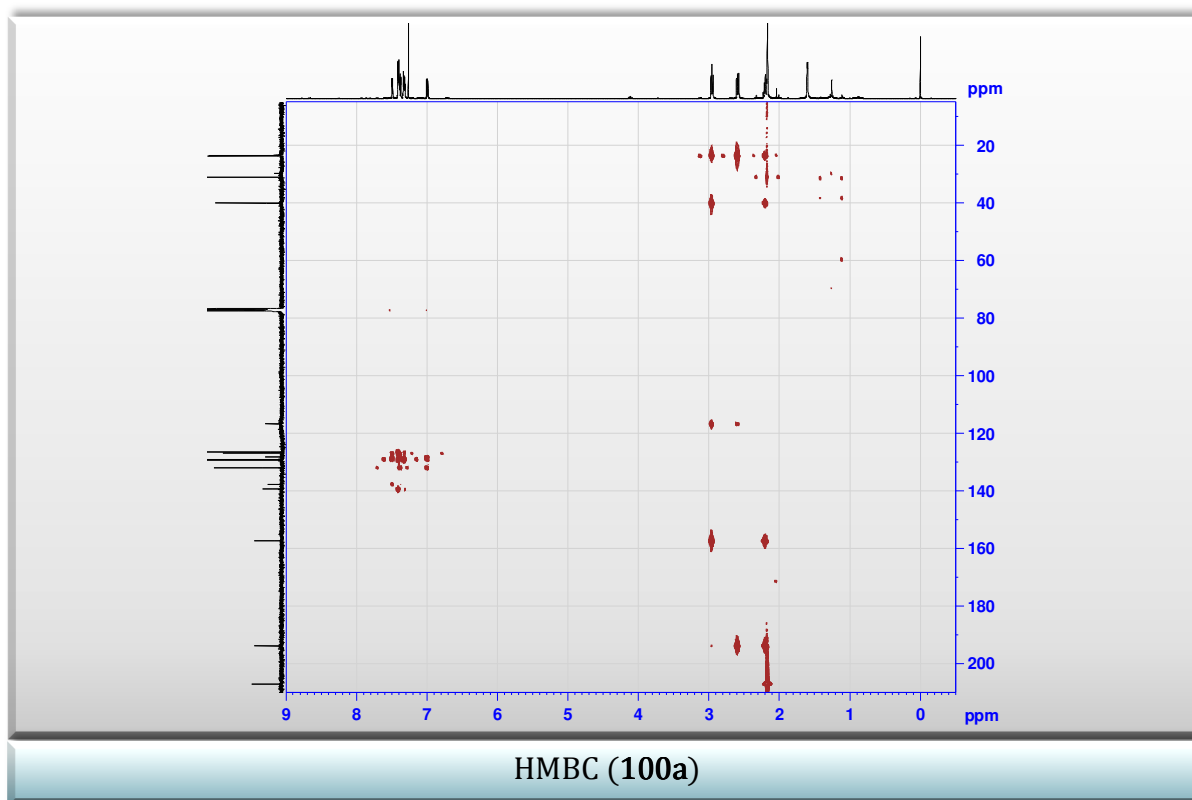
| Nro. de carbono | δ H (ppm) (J en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|--|---------------|-----|
| 3 | – | 137,76 | – | – | – |
| 3a | – | 116,77 | – | – | – |
| 4 | – | 193,93 | – | – | – |
| 5 | 2,59; t (6,3); 2 H | 40,07 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,20; q (6,3); 2 H | 23,44 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,96; t (6,3), 2 H | 23,66 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | – |
| 7a | – | 157,42 | – | – | – |
| 2' | – | 128,34 | – | – | – |
| 3' | 7,49; dd (3,7; 1,2); 1 H | 132,02 | 4', 5' | 2', 4', 5', 3 | – |
| 4' | 6,99; dd (5,0; 3,7); 1 H | 126,93 | 3', 5' | 2', 3', 5 | – |
| 5' | 7,38; dd (5,0; 1,2); 1 H | 129,05 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |
| 1'' | – | 129,05 | – | – | – |
| 2''/6'' | 7,31-7,33; m; 2 H | 126,55 | 3'', 5'' | 3'', 5'' | – |

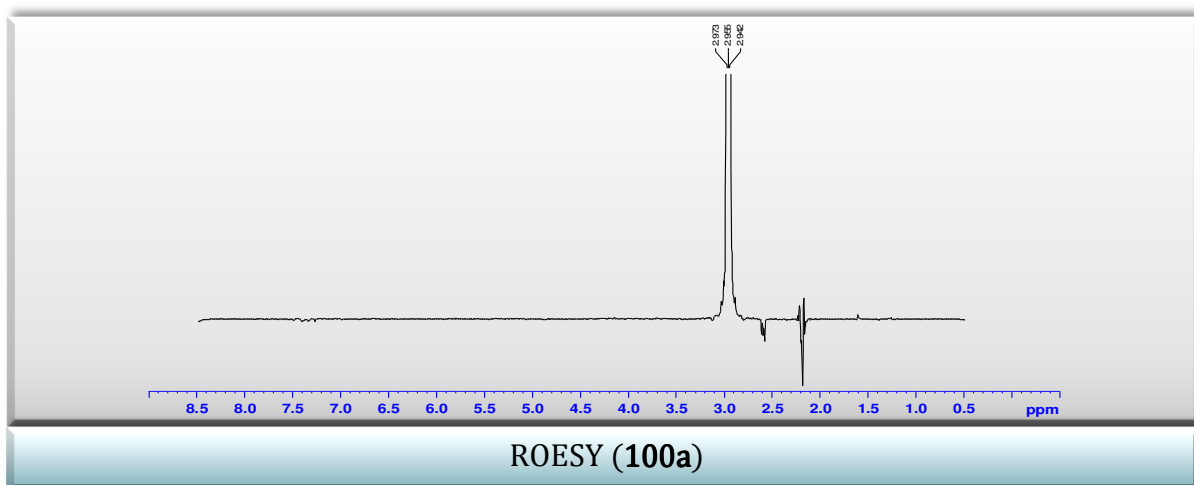
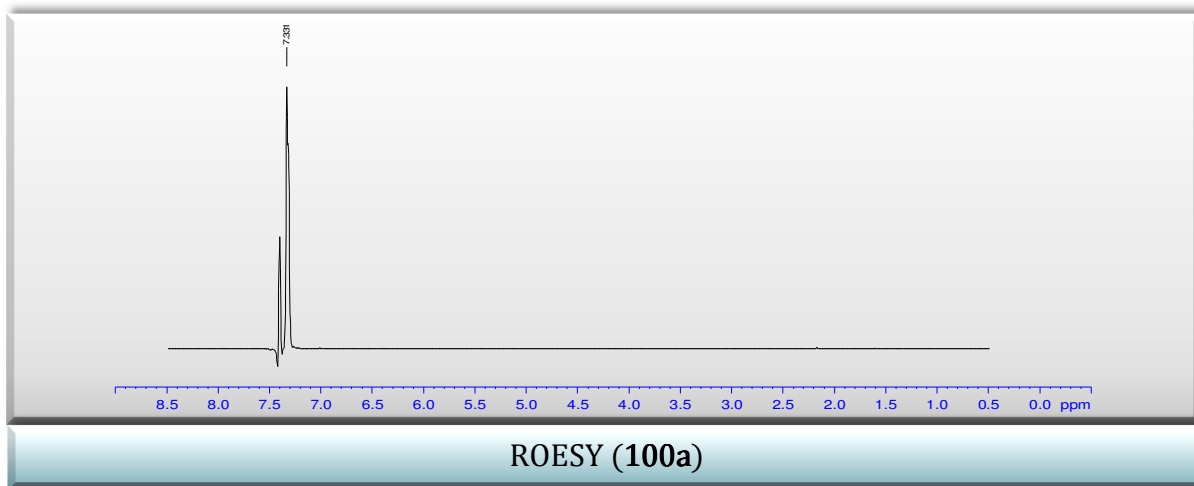
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|-----------------------|---------------|-----|
| 3''/5'' | 7,37-7,41; m; 2 H | 129,31 | 2'', 6'' | 2'', 4'', 6'' | - |
| 4'' | 7,37-7,41; m; 2 H | 139,44 | 3'', 5'' | 3'', 5'' | - |











B.1.1.8 COMPUESTO 2-(4-FLUORFENIL)-3-(2-TIENIL)-2,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**100b**)

Sólido amarillo pálido. Rendimiento 12,8 % (0,018 g). **EM:** m/z (%) = 313 (20), 312 [M]⁺ (100), 311 (66), 285 (11), 284 (63), 204 (16), 133 (54), 123 (18), 95 (40), 89 (13), 75 (13). **EM-AR (IE):** calc. para C₁₇H₁₃FN₂OS [M]⁺• 312,0733; encontrado 312,0743.

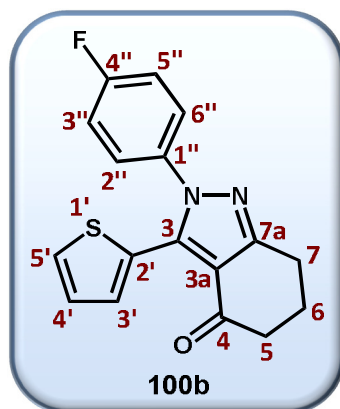
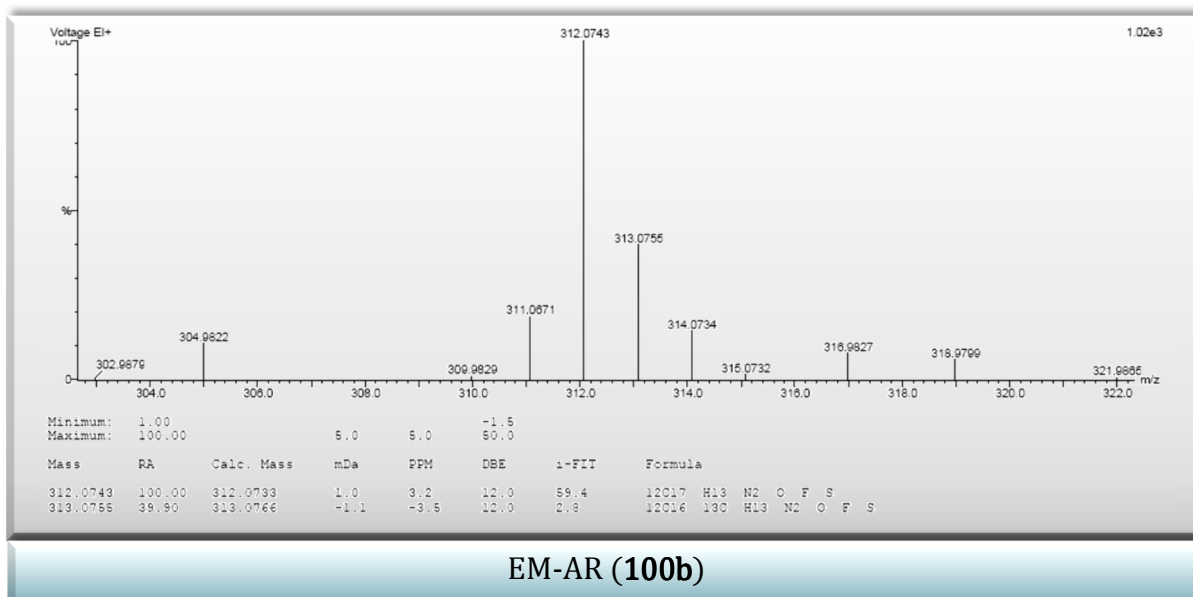
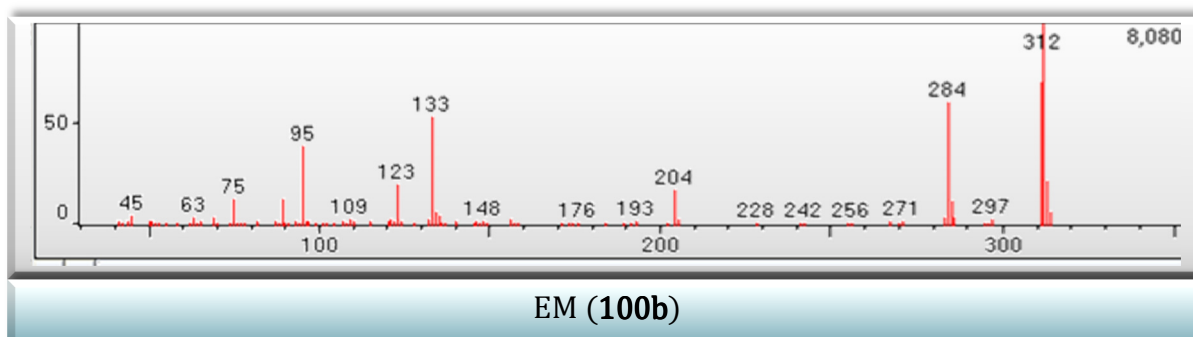
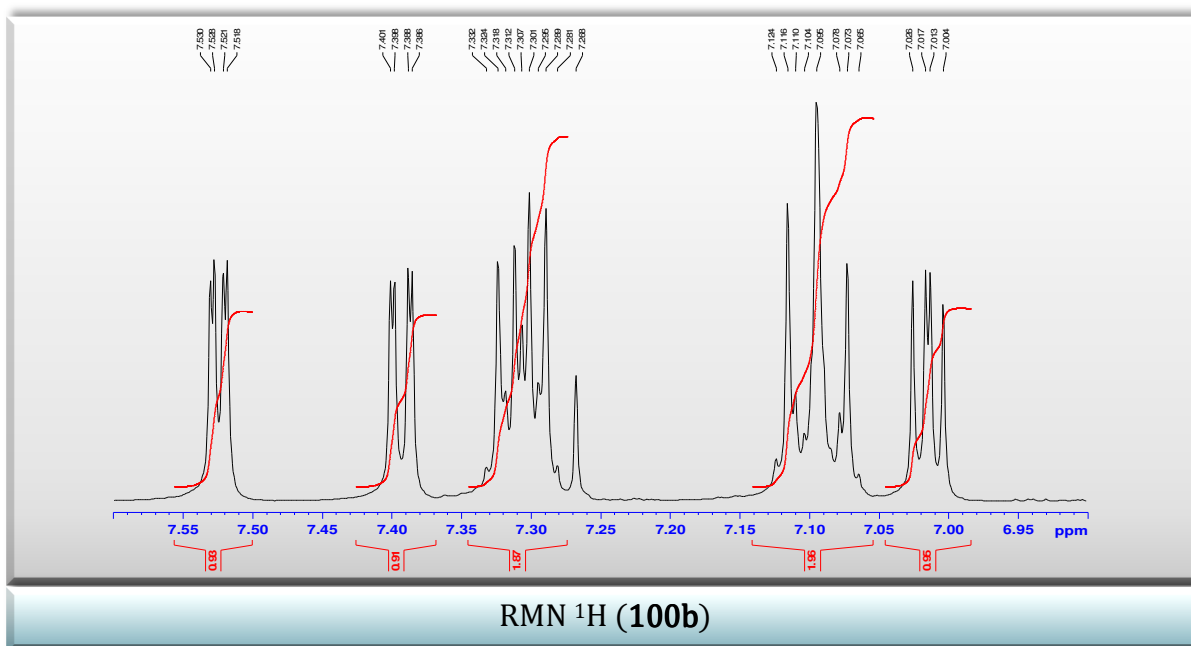
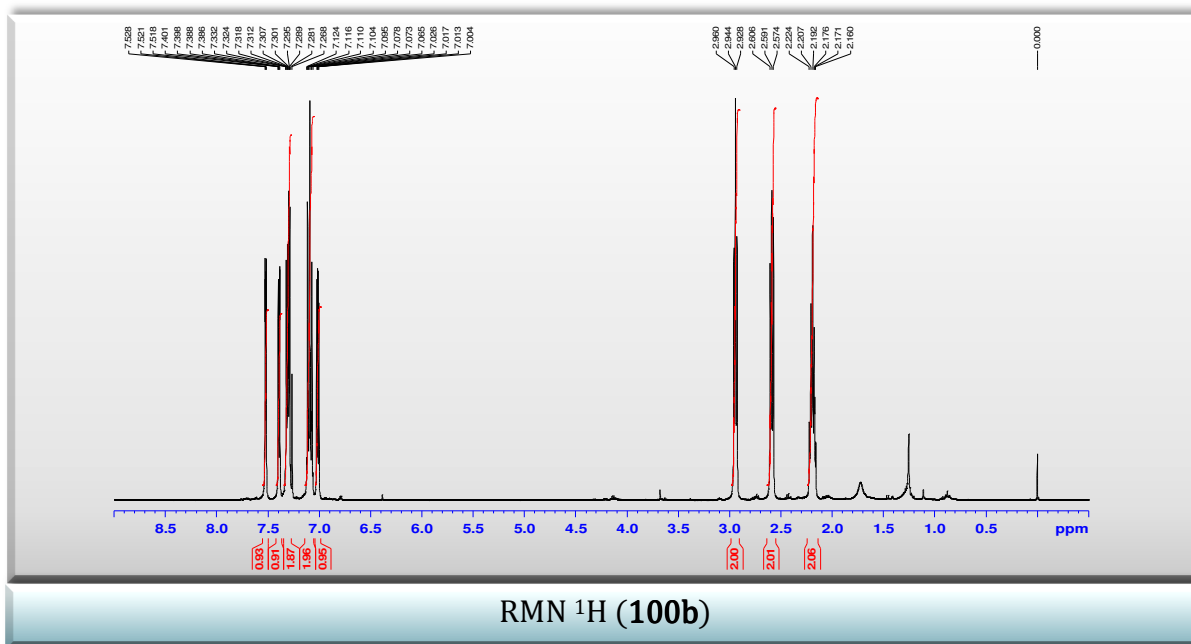


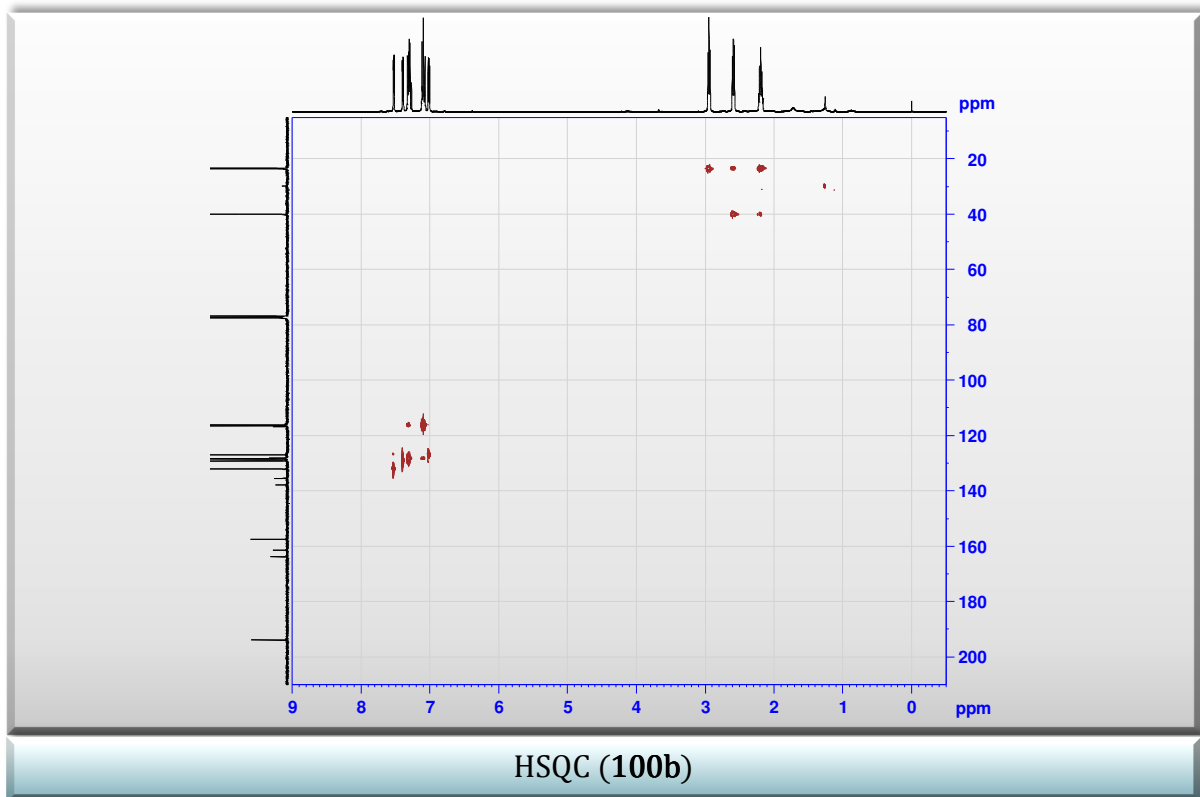
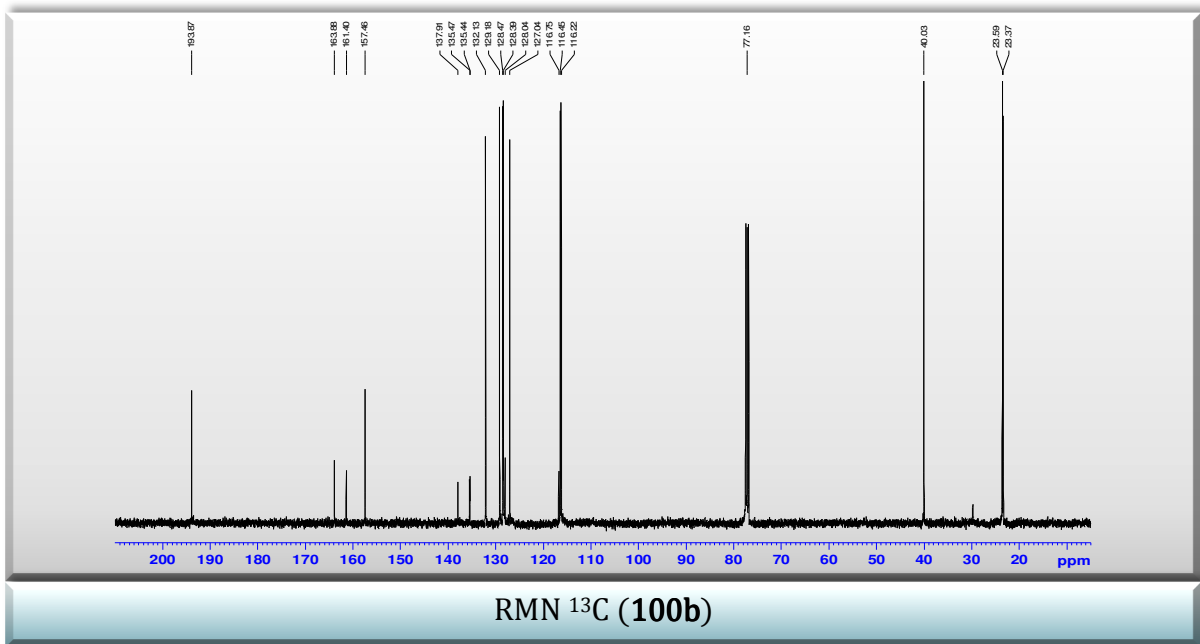
Tabla B.7. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **100b** en CDCl₃.

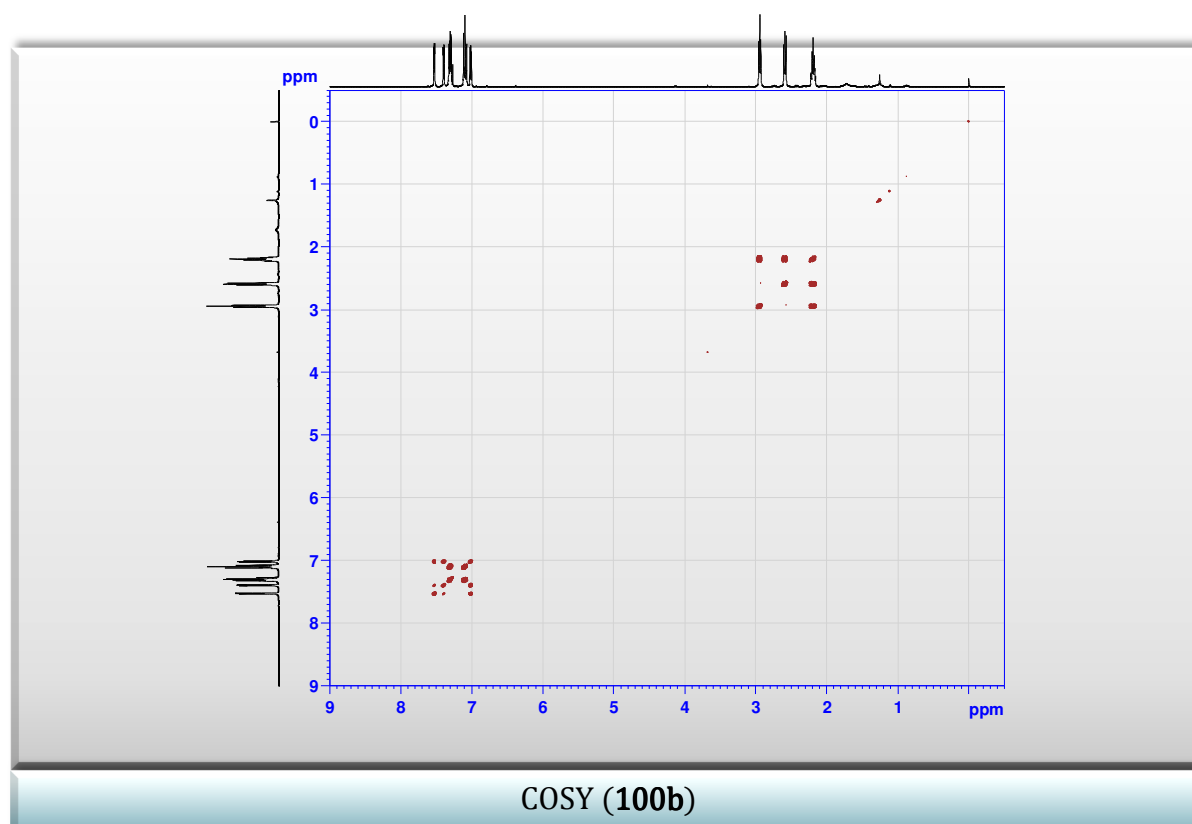
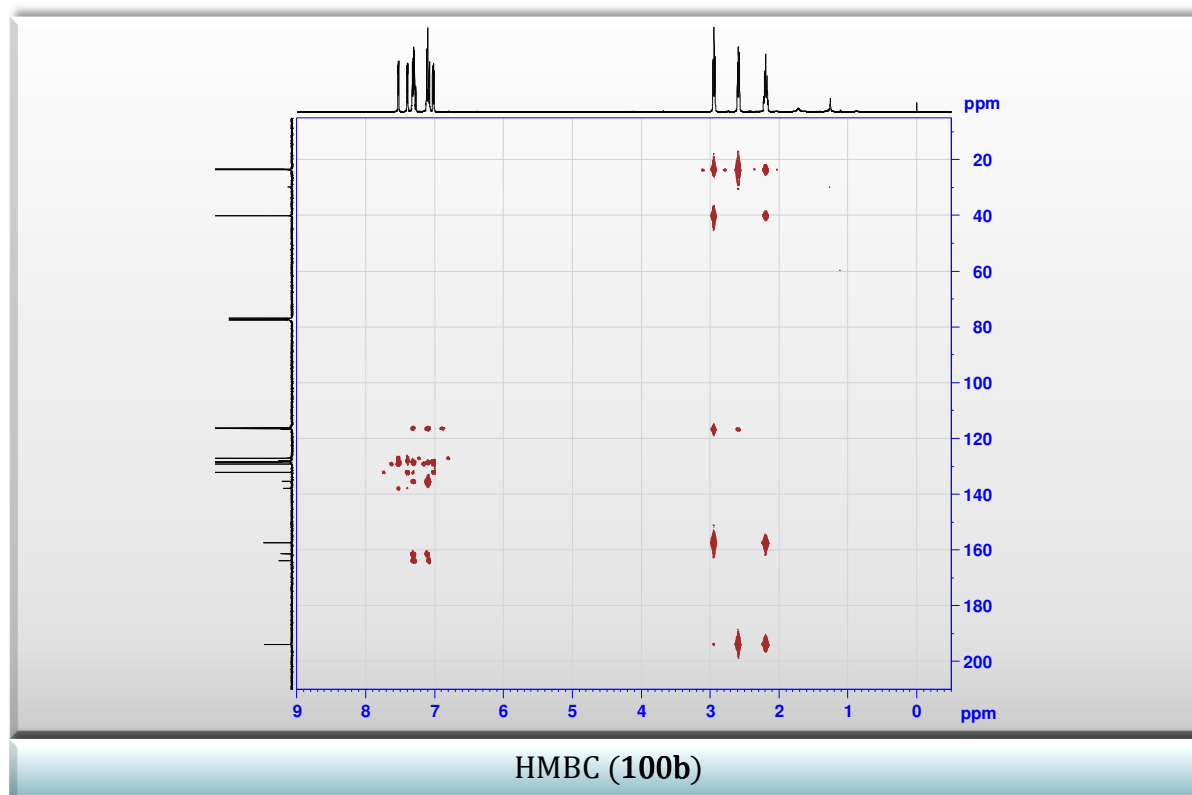
| Nro. de carbono | δ H (ppm) (J en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|----------------------------------|------------------|--|--------------------|-----|
| 3 | – | 137,90 | – | – | – |
| 3a | – | 116,74 | – | – | – |
| 4 | – | 193,86 | – | – | – |
| 5 | 2,59; t (6,3); 2 H | 40,02 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,19; q (6,3); 2 H | 23,36 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,94; t (6,3); 2 H | 23,58 | 5, 6 | 3, 3a, 4, 5, 6, 7a | – |
| 7a | – | 157,45 | – | – | – |
| 2' | – | 128,04 | – | – | – |
| 3' | 7,52; dd (3,7; 1,1); 1 H | 132,12 | 4', 5' | 3, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,01; dd (5,0; 3,7); 1 H | 127,03 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,39; dd (5,0; 1,1); 1 H | 129,17 | 3', 4' | 3, 2', 3', 4' | – |

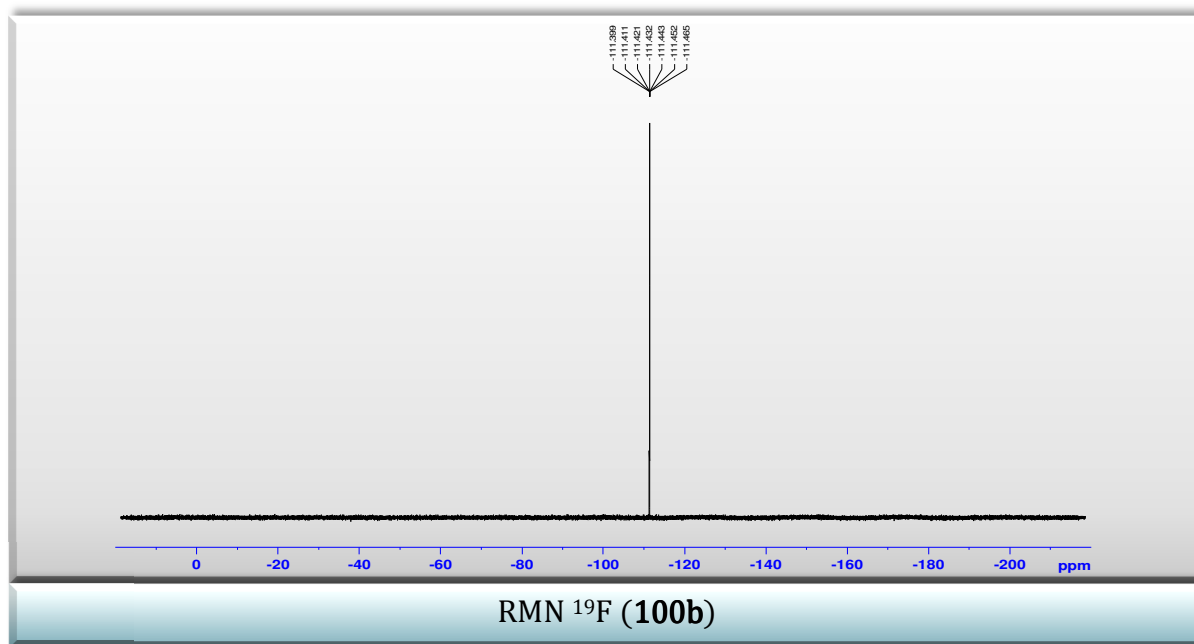
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----|
| 1'' | – | 135,44 $J_{C-F}=3,0$ Hz | – | 2'', 3'', 5'', 6'' | – |
| 2''/6'' | 7,31, dd (9,2; 5,0), 2 H | 128,42 $J_{C-F}=9,2$ Hz | 3'', 5'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | – |
| 3''/5'' | 7,09, dd colapsado (9,2; 5,0), 2 H | 116,32 $J_{C-F}=22,9$ Hz | 2'', 6'' | 1'', 2'', 3'', 4'', 5'', 6'' | – |
| 4'' | – | 162,63 $J_{C-F}=250,0$ Hz | – | 2'', 3'', 5'', 6'' | – |
| ^{19}F | -111,43 | $J_{C-F}=(12,3;$ 8,0; 4,3) Hz | – | – | – |











B.1.1.9 COMPUESTO 2-BENCIL-3-(2-TIENIL)-2,5,6,7-TETRAHIDRO-4H-INDAZOL-4-ONA (**100d**)

Sólido amarillo pálido, p. f. 166,3 – 168,2 °C. (Desc.) Rendimiento 29,9 % (0,043 g). **EM:** m/z (%) = 309 (22), 308 [M]⁺ (100), 307 (27), 280 (16), 279 (25), 231 (17), 217 (12), 189 (28), 133 (27), 91 (77), 89 (19), 65 (19). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₈H₁₆N₂OS [M]⁺ 308,0983; encontrado 308,0983.

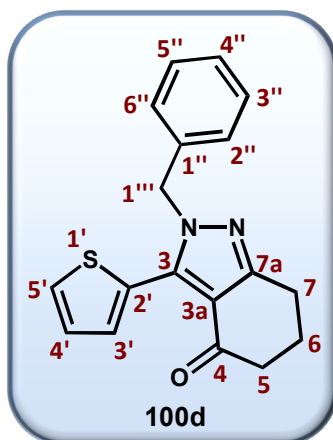
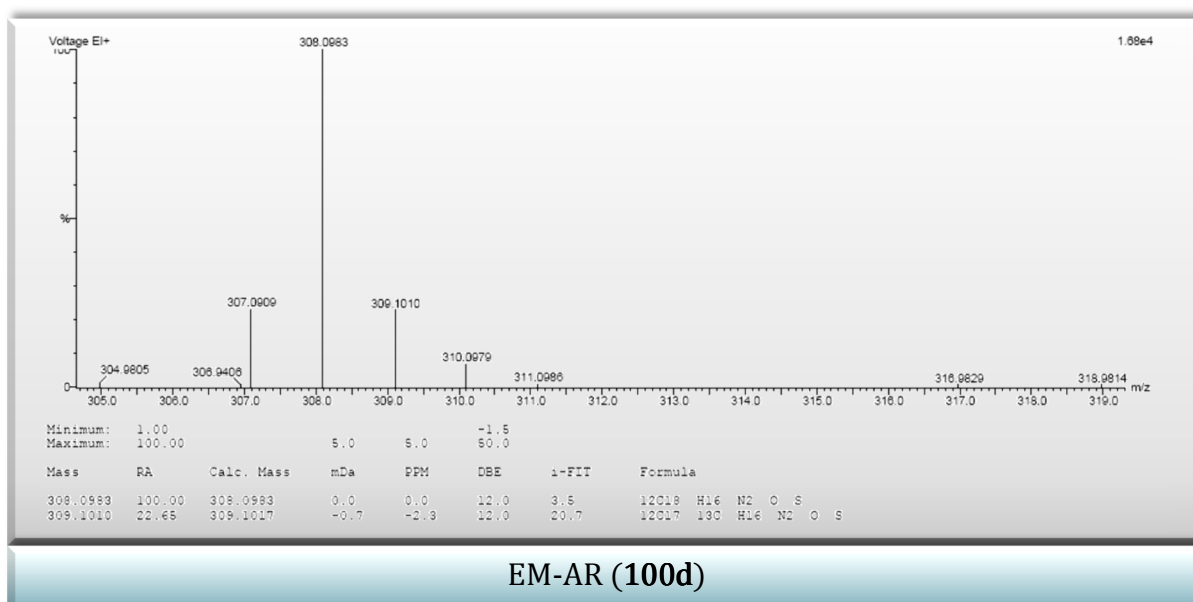
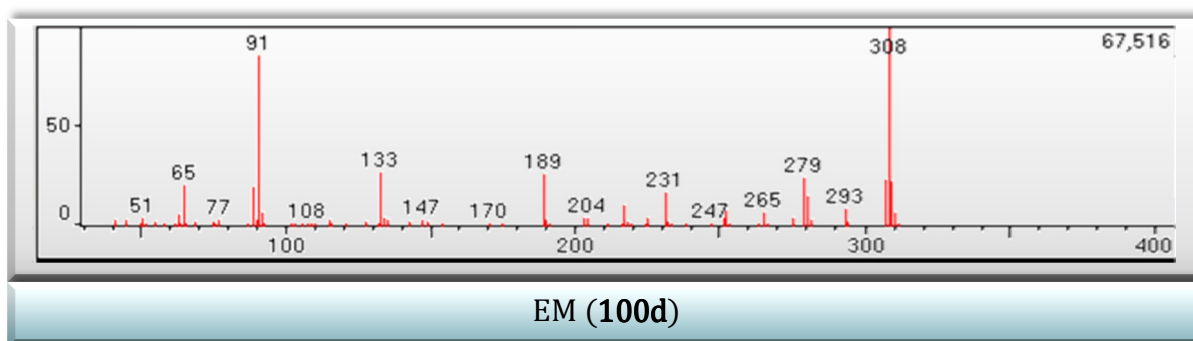
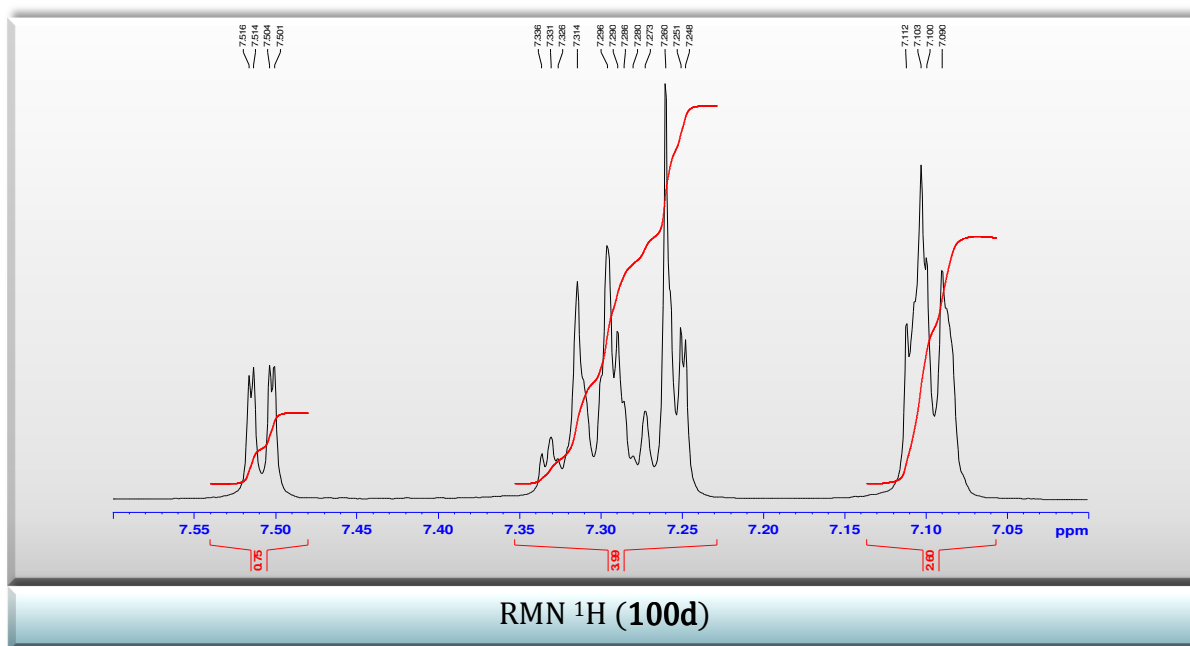
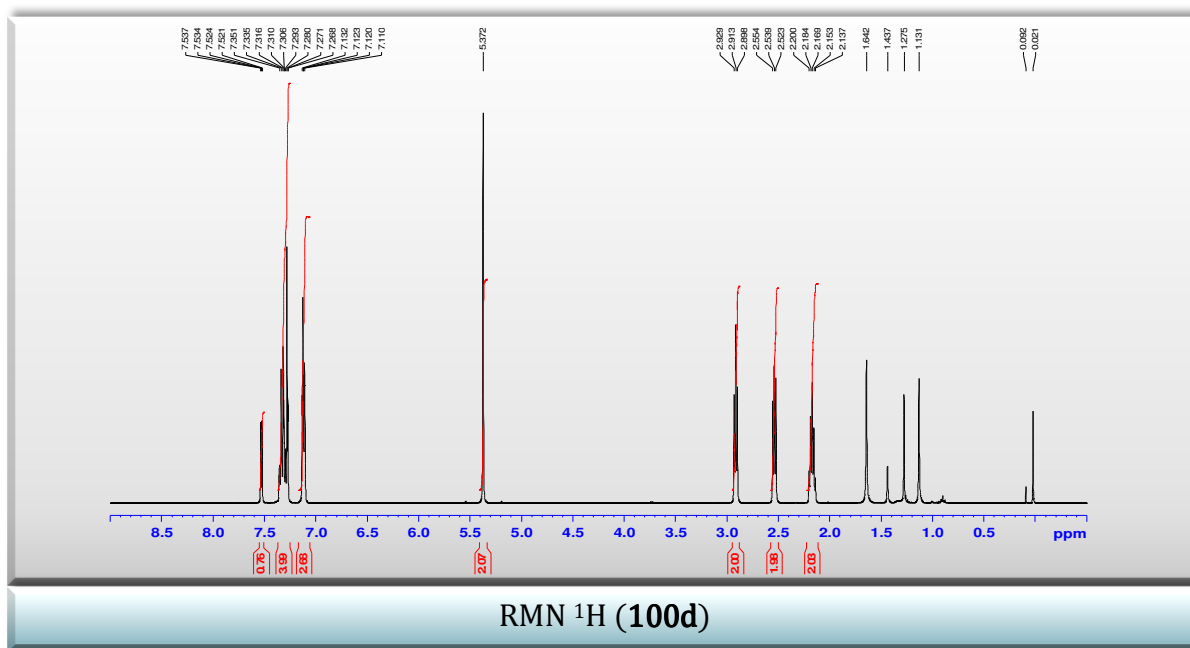


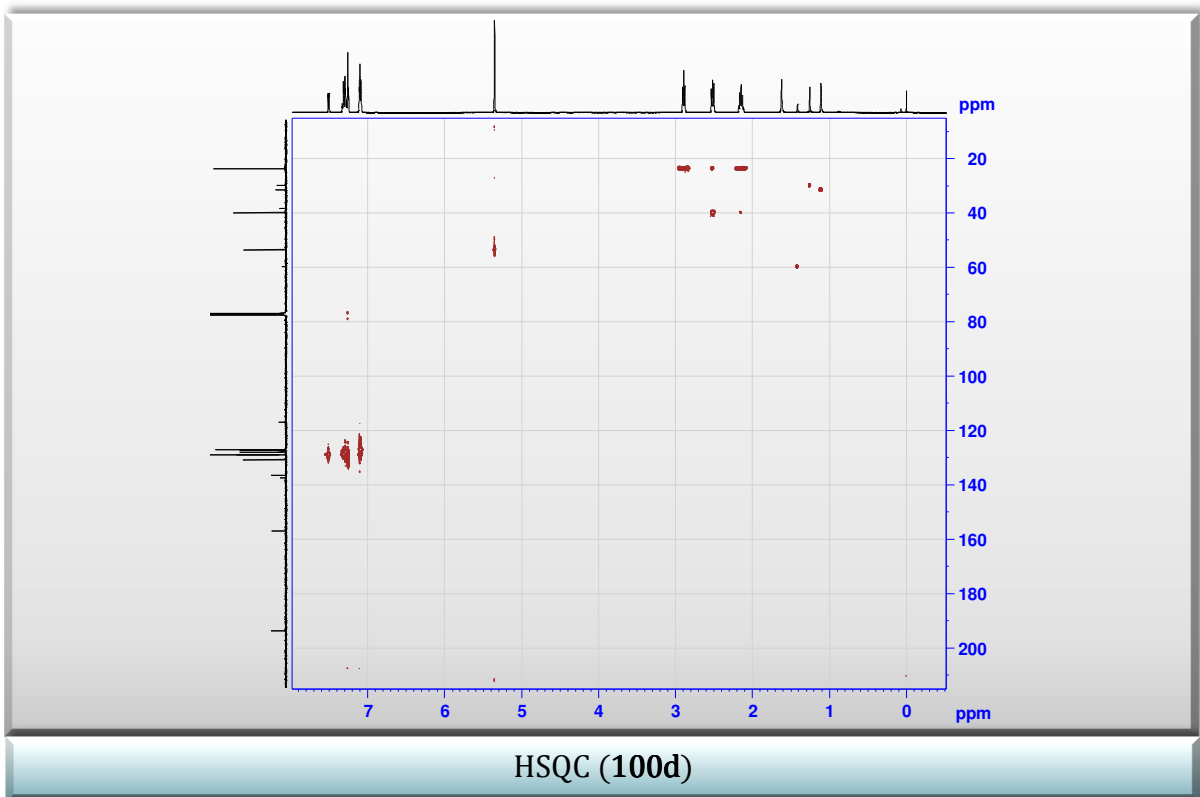
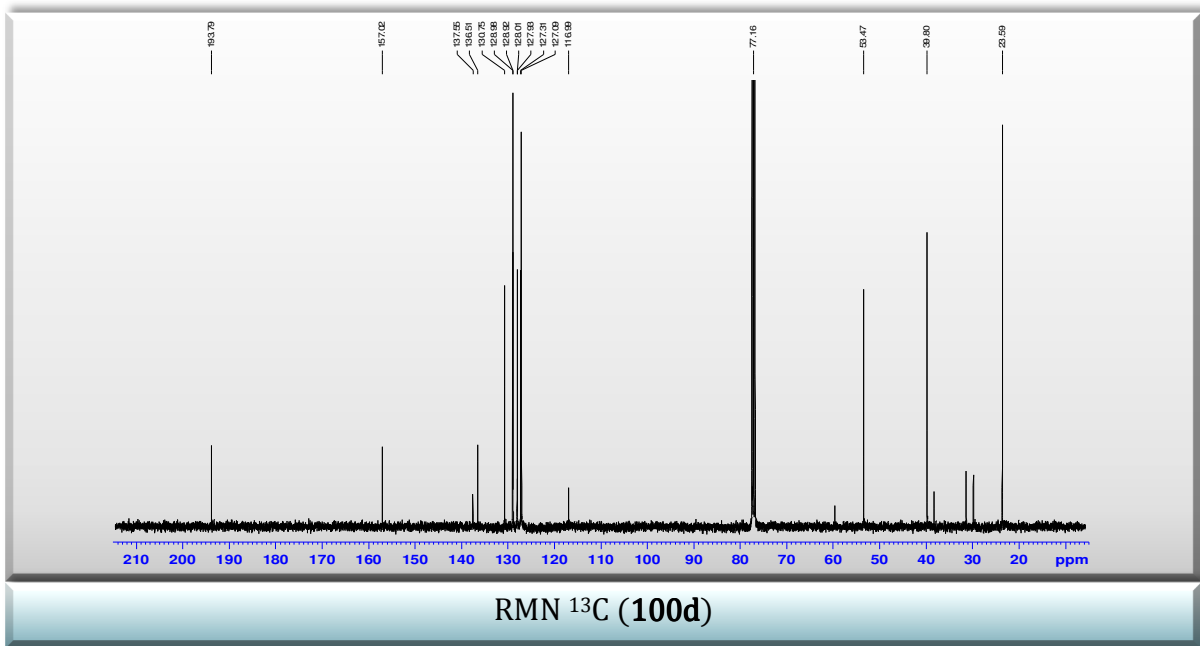
Tabla B.8. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **100d** en CDCl₃.

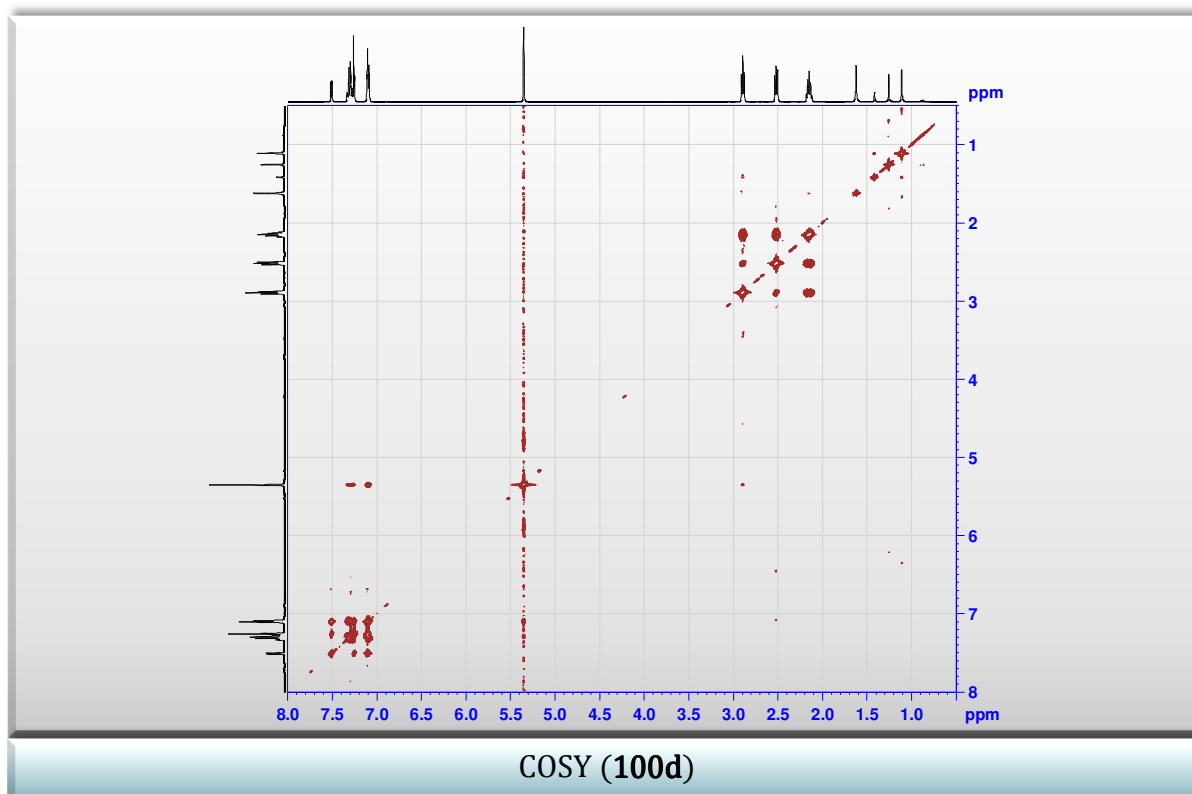
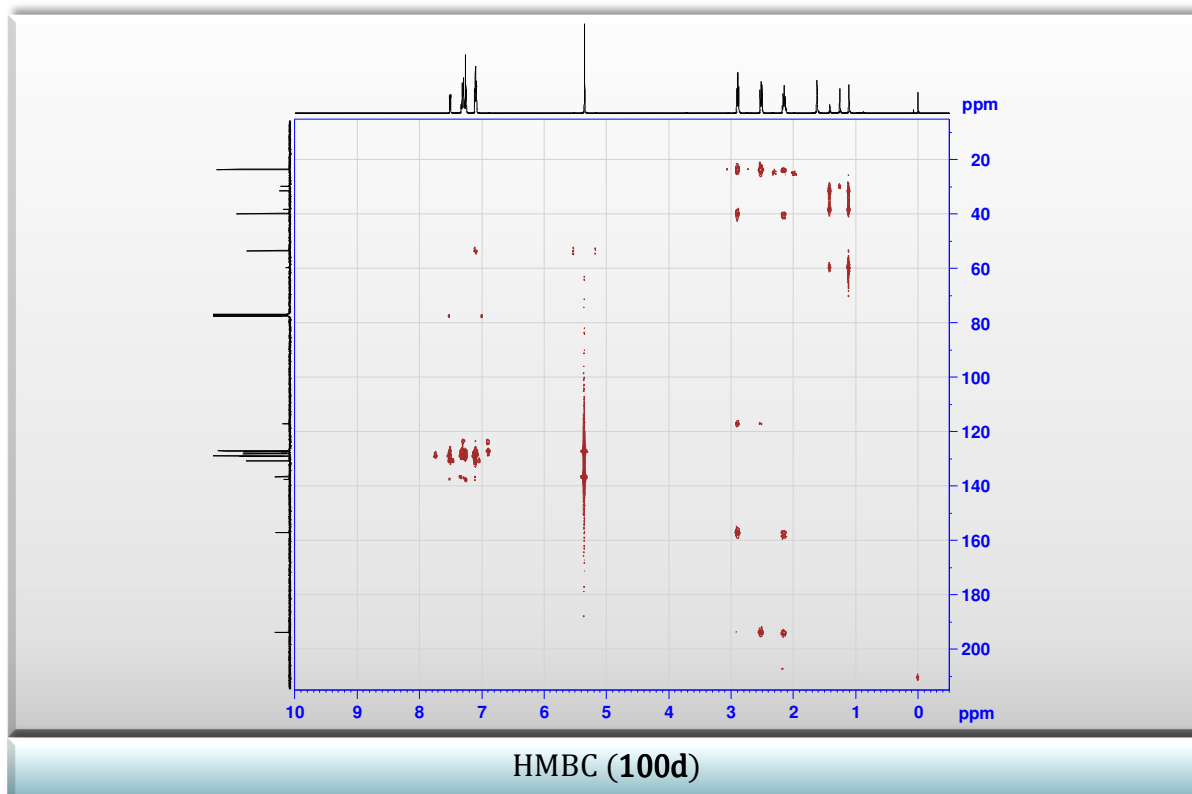
| Nro. de carbono | δ H (ppm) (<i>J</i> en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|---------------------------------------|------------------|--|--------------|-----|
| 3 | – | 137,42 | – | – | – |
| 3a | – | 116,86 | – | – | – |
| 4 | – | 193,66 | – | – | – |
| 5 | 2,52; t (6,2); 2 H | 39,67 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,15; q (6,2); 2 H | 23,46 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,89; t (6,2); 2 H | 23,46 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | – |
| 7a | – | 156,89 | – | – | – |
| 2' | – | 127,79 | – | – | – |
| 3' | 7,51; dd (5,0; 1,0); 1 H | 130,61 | 4', 5' | 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,10; dd (5,0; 3,7); 1 H | 127,17 | 3', 5' | 3', 5' | – |
| 5' | 7,25; dd (5,0; 1,0); 1 H | 127,88 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |

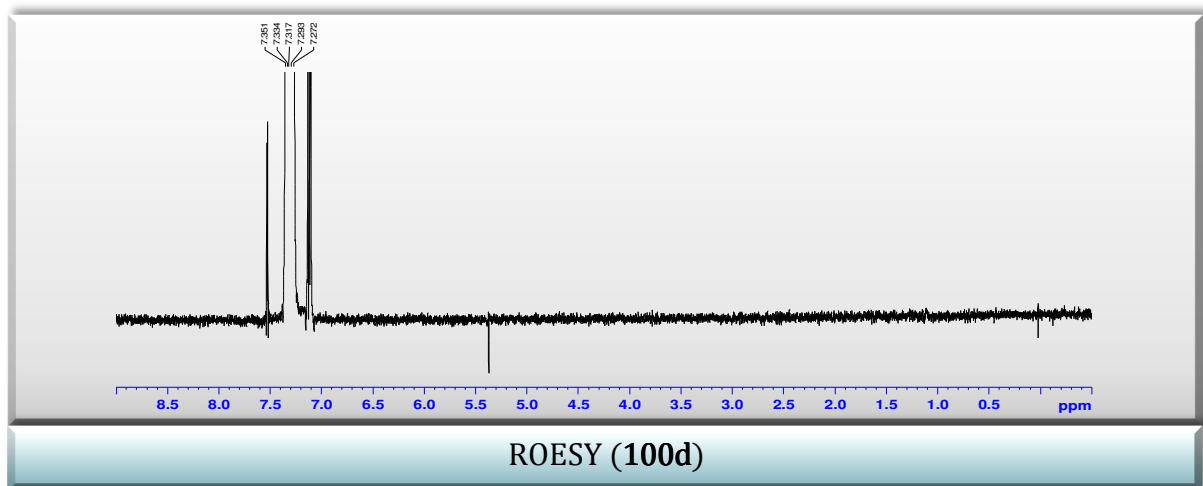
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | 1H - 1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|-----------------------|---------------|-----|
| 1'' | — | 136,38 | — | — | — |
| 2''/6'' | 7,09-7,11; m; 2 H | 126,96 | 3'', 4'', 5'' | 3'', 4'', 5'' | — |
| 3''/5'' | 7,25-7,33; m; 2 H | 128,78 | 2'', 4'', 6'' | 2'', 4'', 6'' | — |
| 4'' | 7,25-7,33; m; 1 H | 128,85 | 2'', 3'', 5'', 6'' | 3'', 5'' | — |
| 1''' | 5,35; s; 2 H | 53,34 | 2'', 6'' | 1'', 2'', 6'' | — |











B.1.1.10 COMPUESTO 3-HIDROXI-2-[(HIDROXIIMINO)(2-TIENIL)METIL]CICLOHEX-2-EN-1-ONA (101)

Sólido amarillo pálido, p. f. 189 °C. (Desc.). Rendimiento 26,9 % (0,0287 g). **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3085, 3063, 2916, 2873, 1716, 1628, 1591, 1404, 941, 892, 710 cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 237 (1) $[\text{M}]^+$, 235 (15), 234 (100), 233 (33), 217 (27), 120 (25), 111 (76), 110 (12), 83 (17), 45 (14), 41 (16).

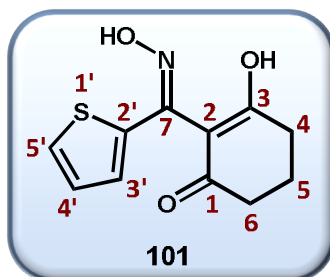
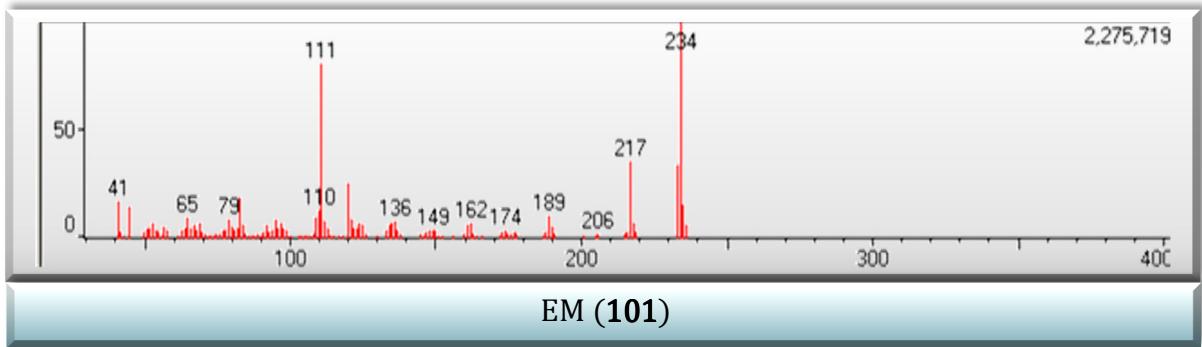
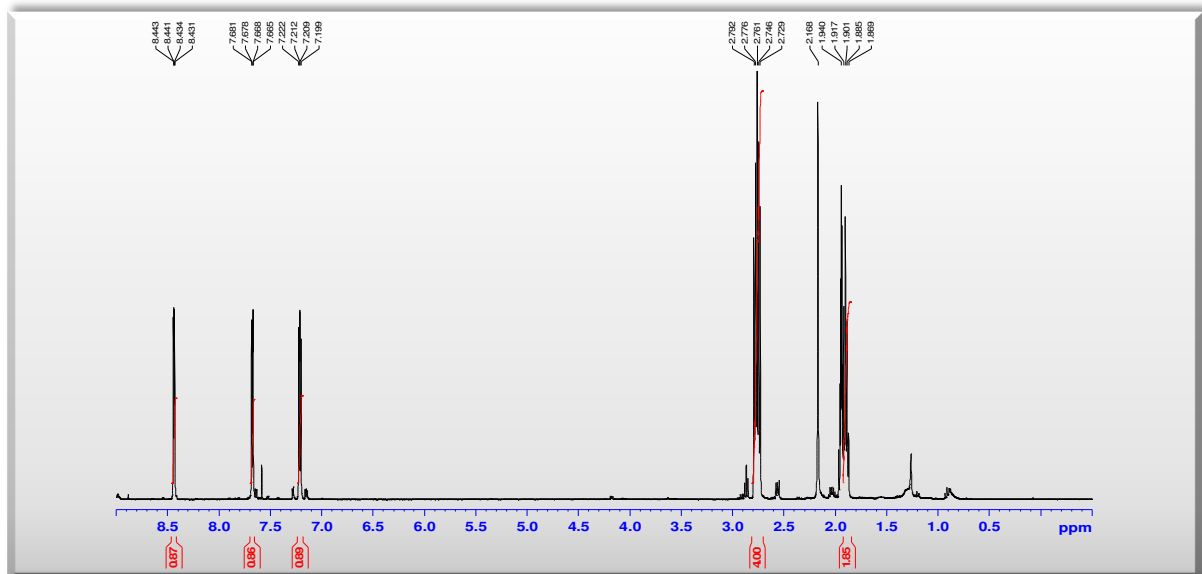


Tabla B.9. Corrimientos químicos de RMN ^1H y ^{13}C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **101** en CDCl_3 .

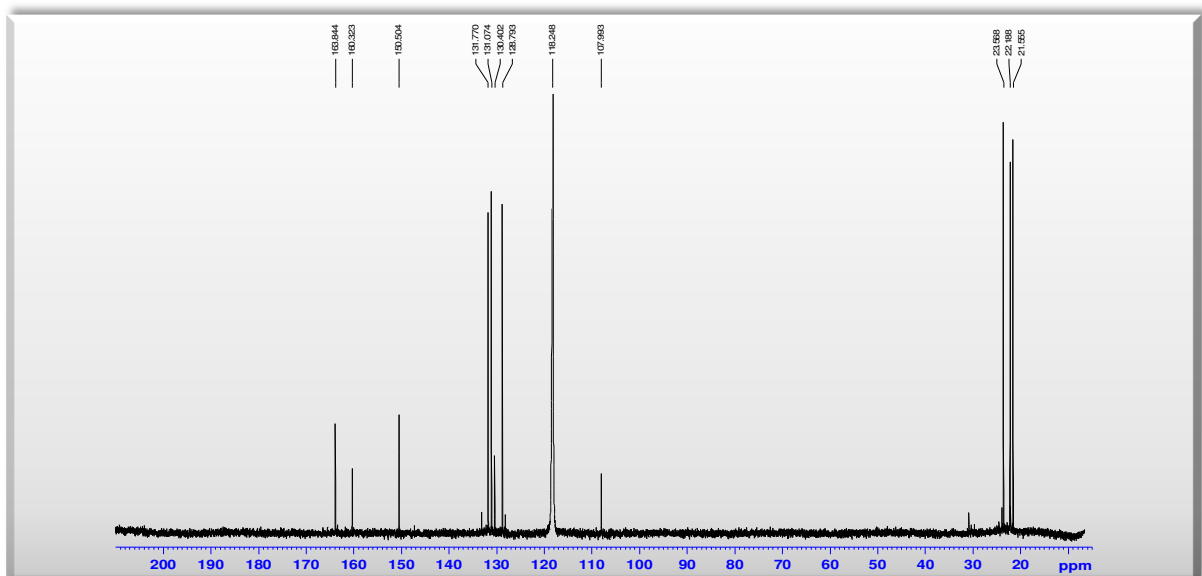
| Nro. de carbono | δH (ppm) (J en Hz) | δC (ppm) | ^1H - ^1H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|--|------------------------|-------------------------------------|---------------|-----|
| 1 | – | 163,85 | – | – | – |
| 2 | – | 108,00 | – | – | – |
| 3 (OH) | 9,10; s; 1 H (OH) | 150,51 | – | – | – |
| 4 | 2,75; t (6,2); 2 H | 22,20 | 2, 5 | 2, 3, 5, 6 | – |
| 5 | 1,90; q (6,2); 2 H | 21,56 | 4, 6 | 1, 3, 4, 6 | – |
| 6 | 2,78; t (6,2); 2 H | 23,58 | 4, 5 | 1, 2, 4, 5 | – |
| 7 | – | 160,33 | – | – | – |
| 2' | – | 130,41 | – | – | – |
| 3' | 8,44; dd (3,8; 1,1); 1 H | 131,78 | 4', 5' | 7, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,21; dd (5,0; 3,8); 1 H | 128,80 | 3', 5' | 3', 5' | – |
| 5' | 7,67; dd (5,0; 1,1); 1 H | 131,08 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |



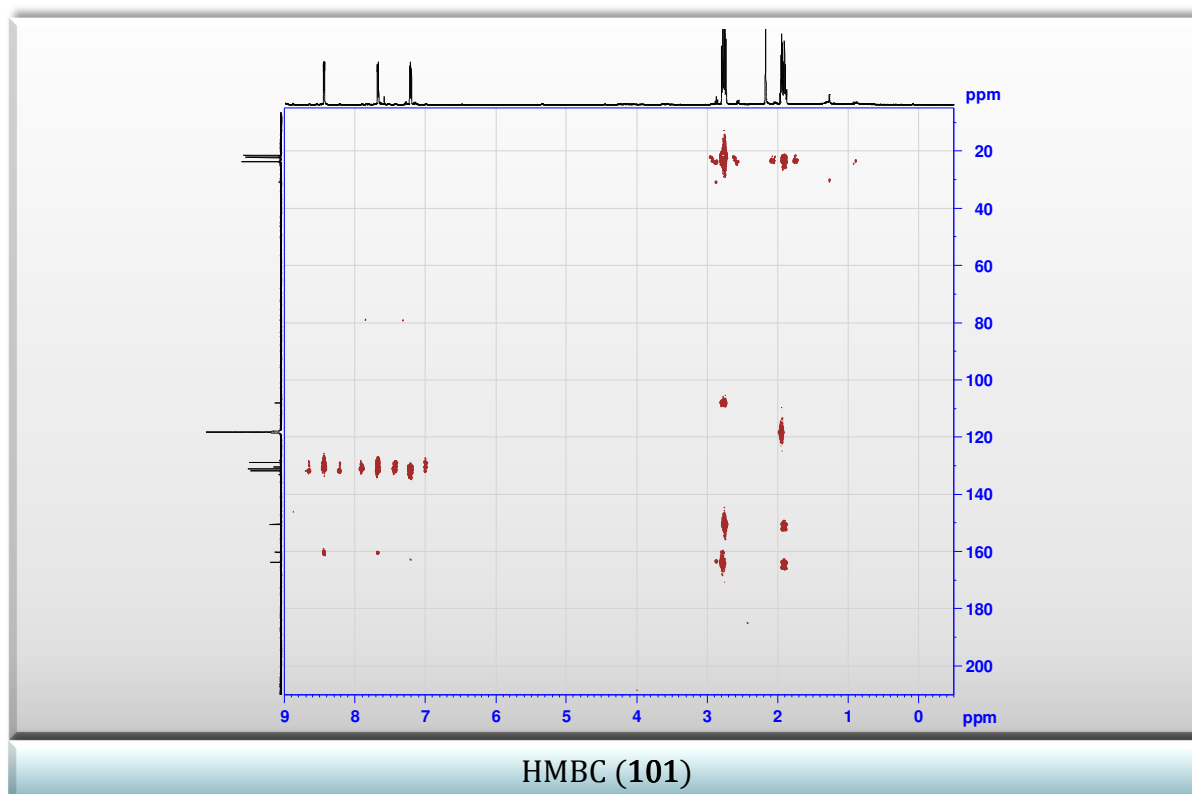
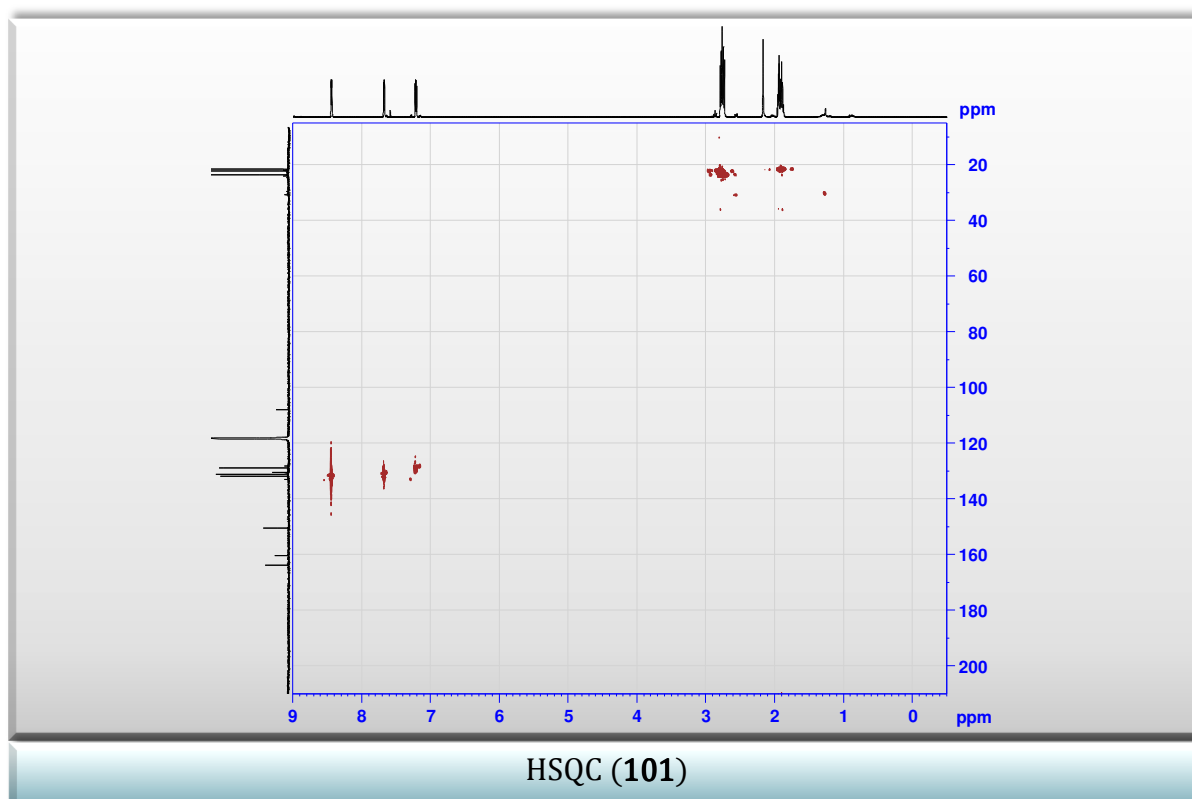
EM (101)

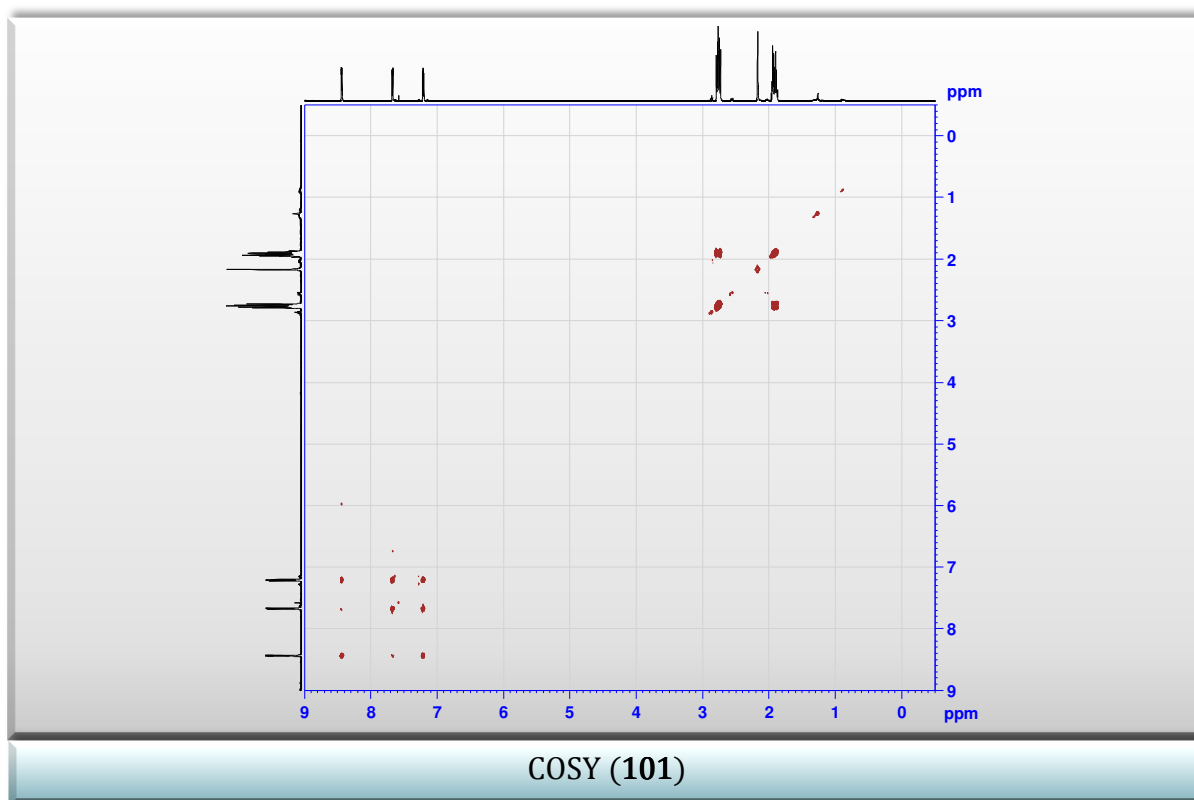


RMN ^1H (101)



RMN ^{13}C (101)





B.1.1.11 COMPUESTO 3-(2-TIENIL)-6,7-DIHI-DRO-2,1-BENCISOZAXOL-4(5*H*)-ONA (**102**)

Sólido blanco. Rendimiento 10,2 % (0,011 g). **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3096, 3068, 2959, 2914, 2854, 1720, 1679, 1579, 1456, 1269, 1119, 1068 cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 220 (15), 219 [M]⁺ (100), 163 (12), 162 (30), 150 (14), 149 (77), 136 (18), 135 (13), 123 (25), 82 (15), 45 (15), 42 (42), 41 (13). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₁H₉NO₂S [M]⁺• 219,0354; encontrado 219,0353.

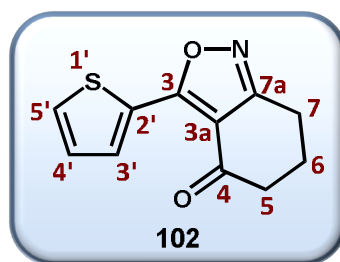
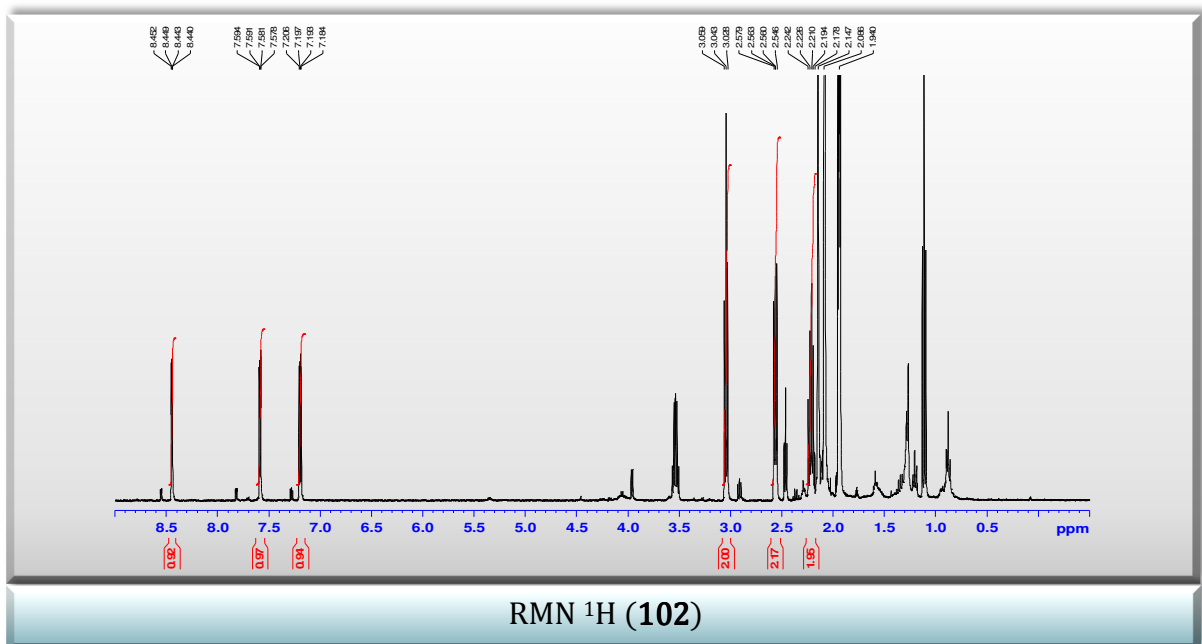
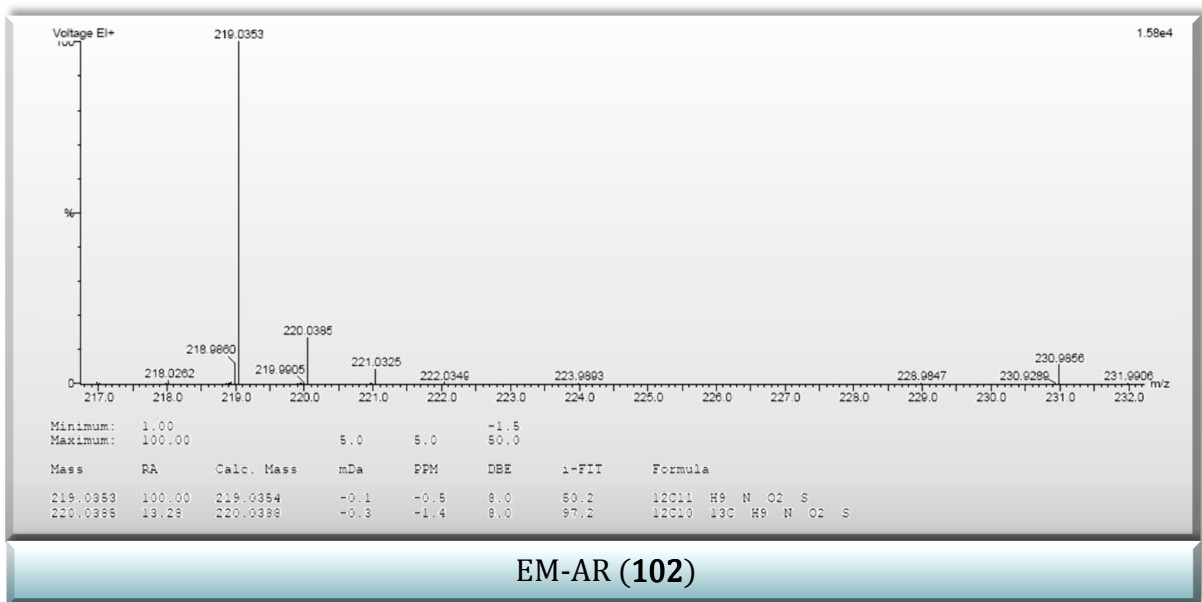
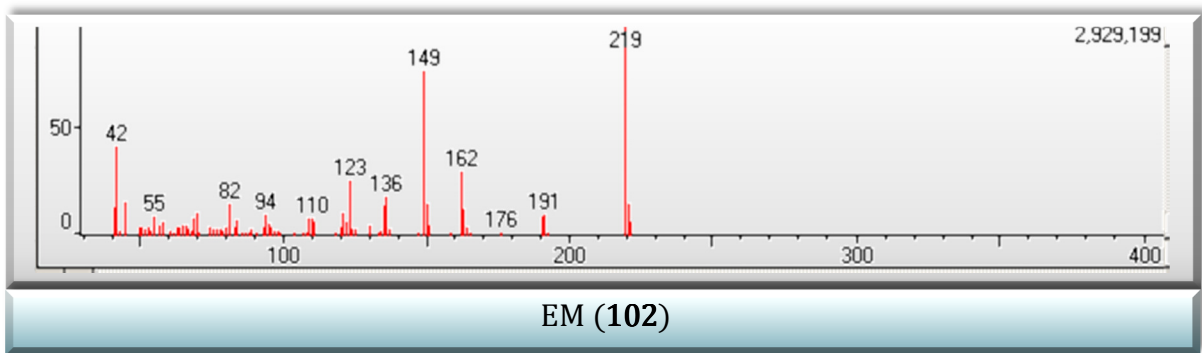
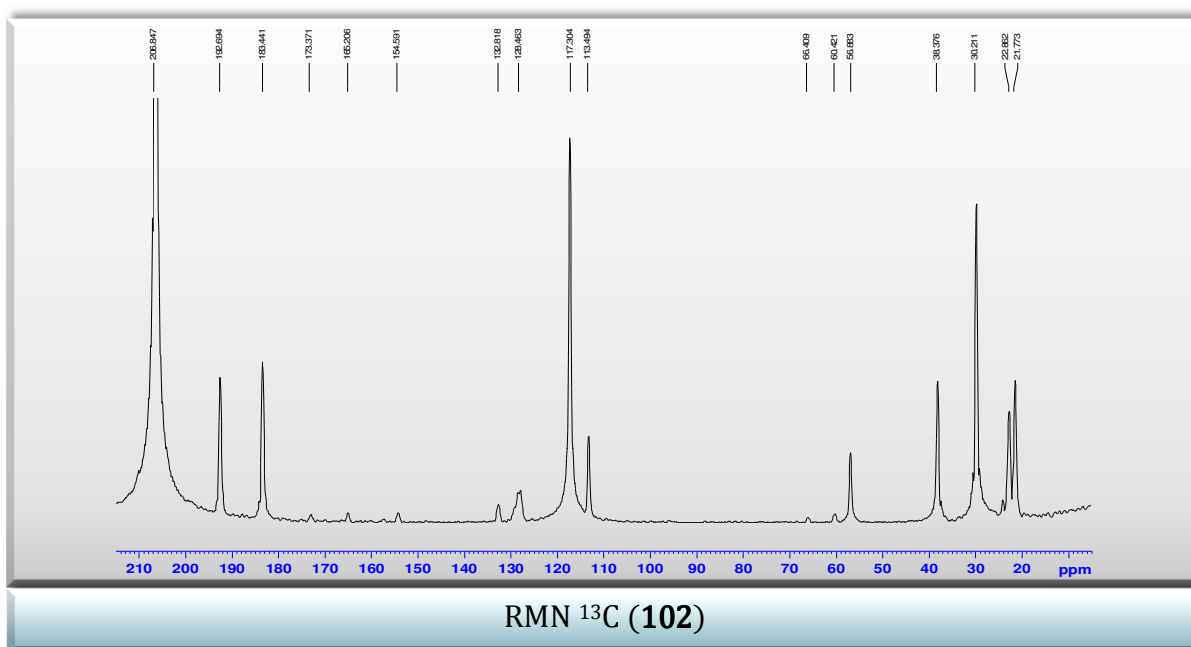
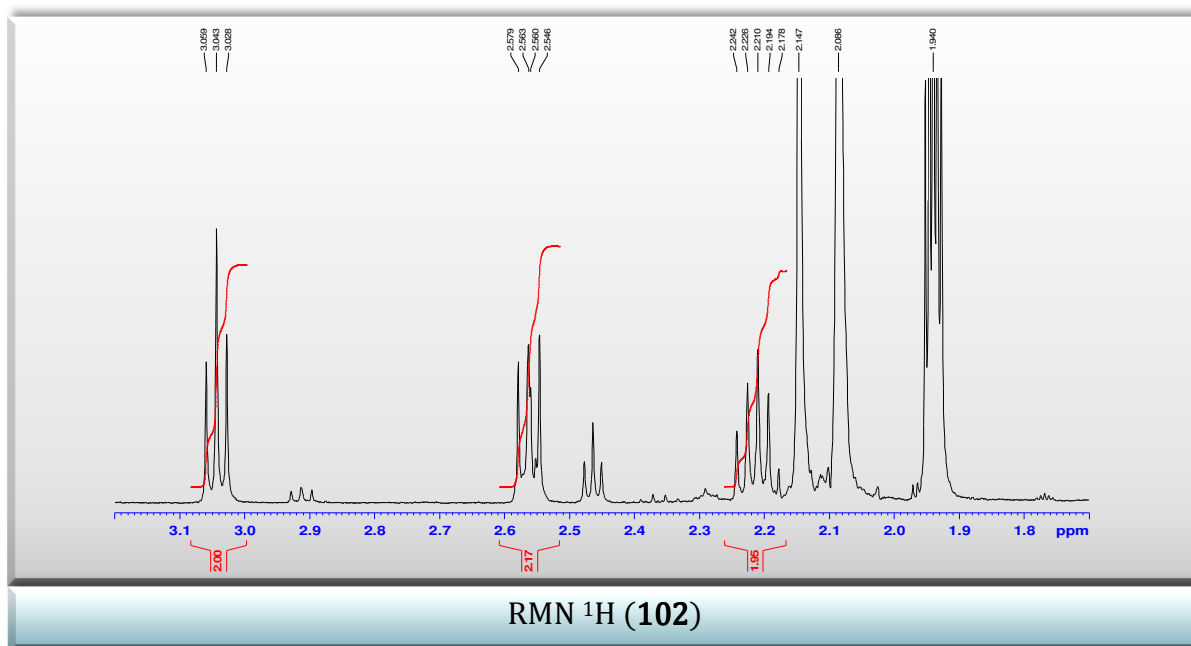
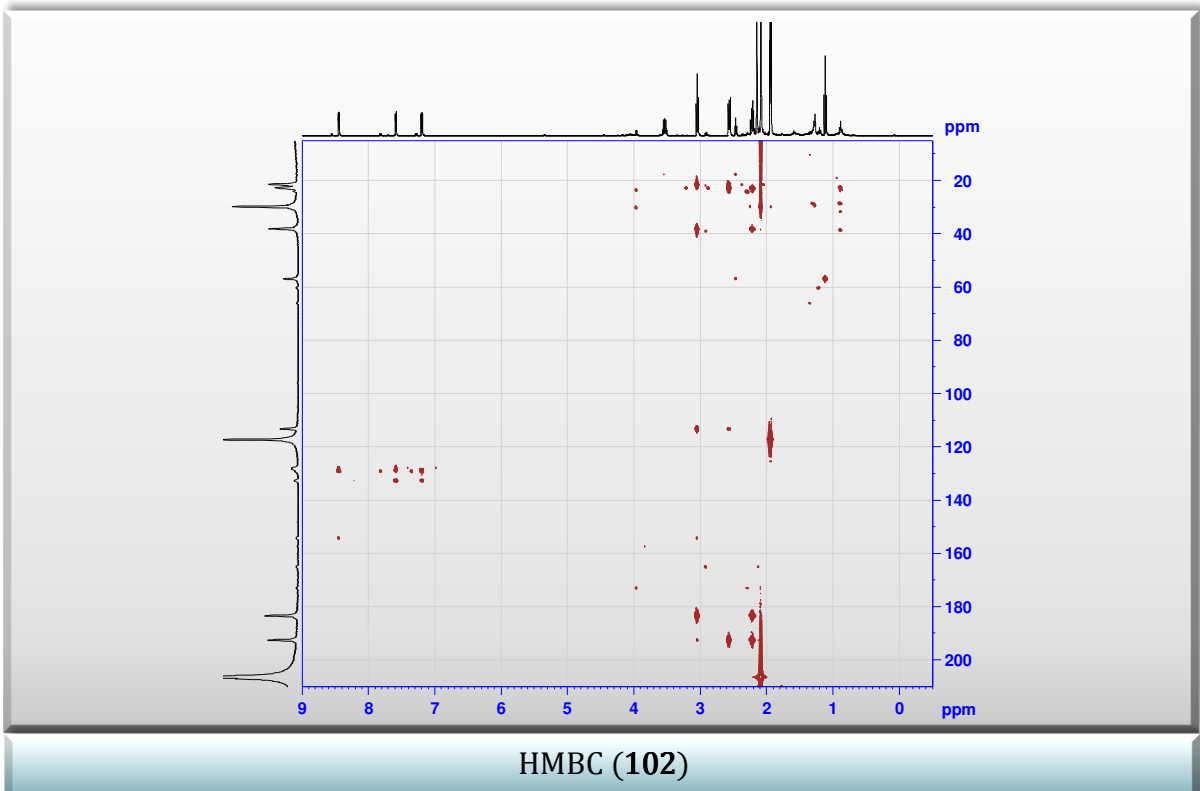
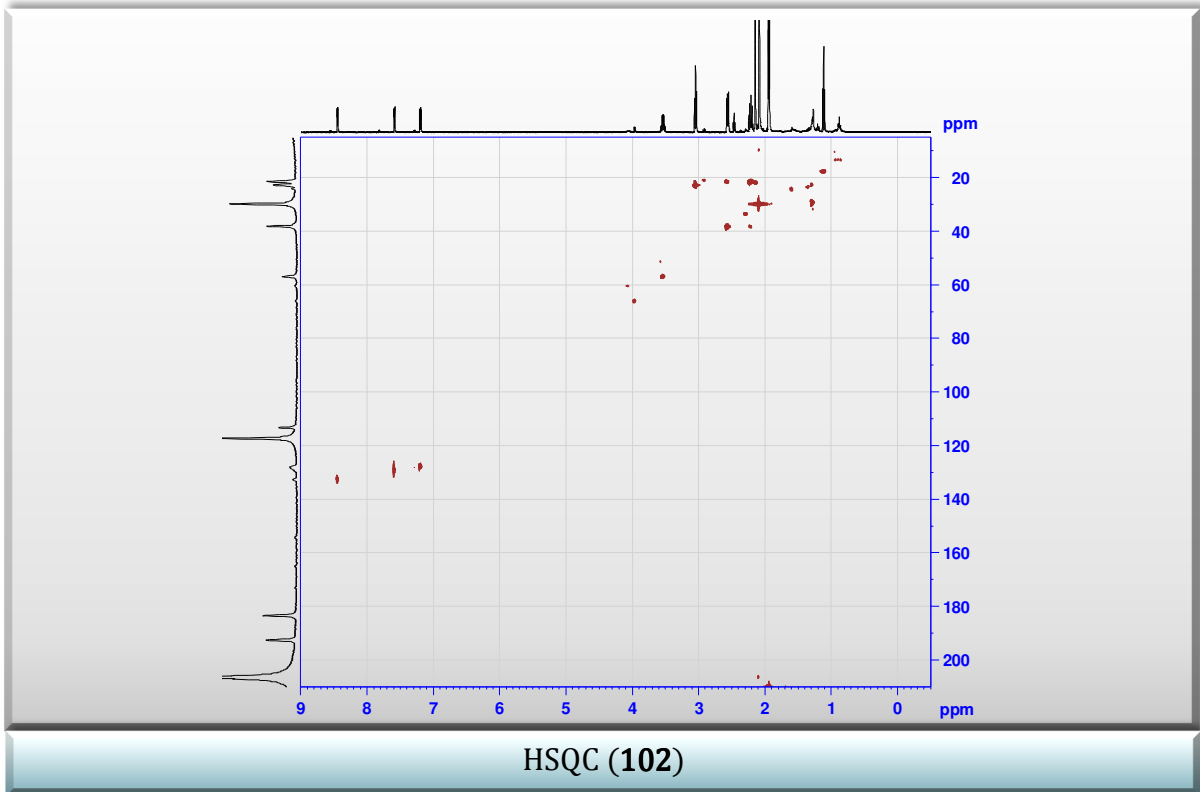


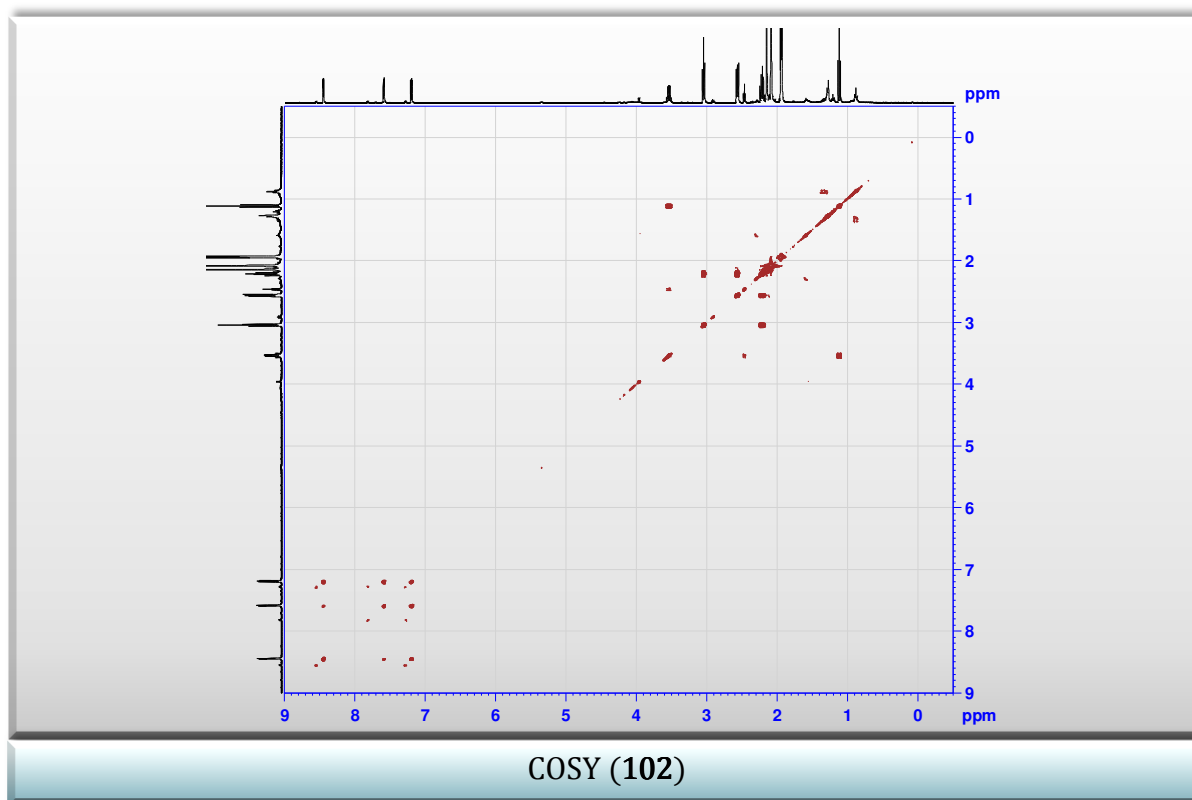
Tabla B.10. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **102** en CDCl₃.

| Nro. de carbono | δ H (ppm) (<i>J</i> en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|---------------------------------------|------------------|--|---------------|-----|
| 3 | – | 154,29 | – | – | – |
| 3a | – | 113,25 | – | – | – |
| 4 | – | 192,59 | – | – | – |
| 5 | 2,56; t (6,4); 2 H | 38,16 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,21; q (6,4); 2 H | 21,45 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 3,04; t (6,4); 2 H | 22,82 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | – |
| 7a | – | 183,47 | – | – | – |
| 2' | – | 129,20 | – | – | – |
| 3' | 8,45; dd (3,7; 1,1); 1 H | 132,70 | 4', 5' | 3, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,19; dd (5,1; 3,7); 1 H | 127,95 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,59; dd (5,1; 1,1); 1 H | 128,51 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |









B.1.1.12 COMPUESTO 3-(2-TIENIL)-6,7-DIHI-DRO-1,2-BENCISOXAZOL-4(5H)-ONA (**103**)

Sólido blanco, p. f. 137–139,5 °C. Rendimiento 42,4 % (0,042 g). **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3111, 3090, 2948, 2912, 2847, 1729, 1676, 1575, 1480, 1427, 1296, 745 cm^{-1} . **EM**: m/z (%) = 220 (16), 219 [M]⁺ (99), 190 (22), 163 (10), 162 (28), 136 (12), 135 (55), 112 (11), 111 (100), 83 (21), 41 (15). **EM-AR** (IE): calc. para C₁₁H₉NO₂S [M]⁺ 219,0354; encontrado 219,0352.

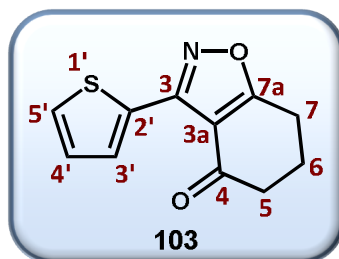
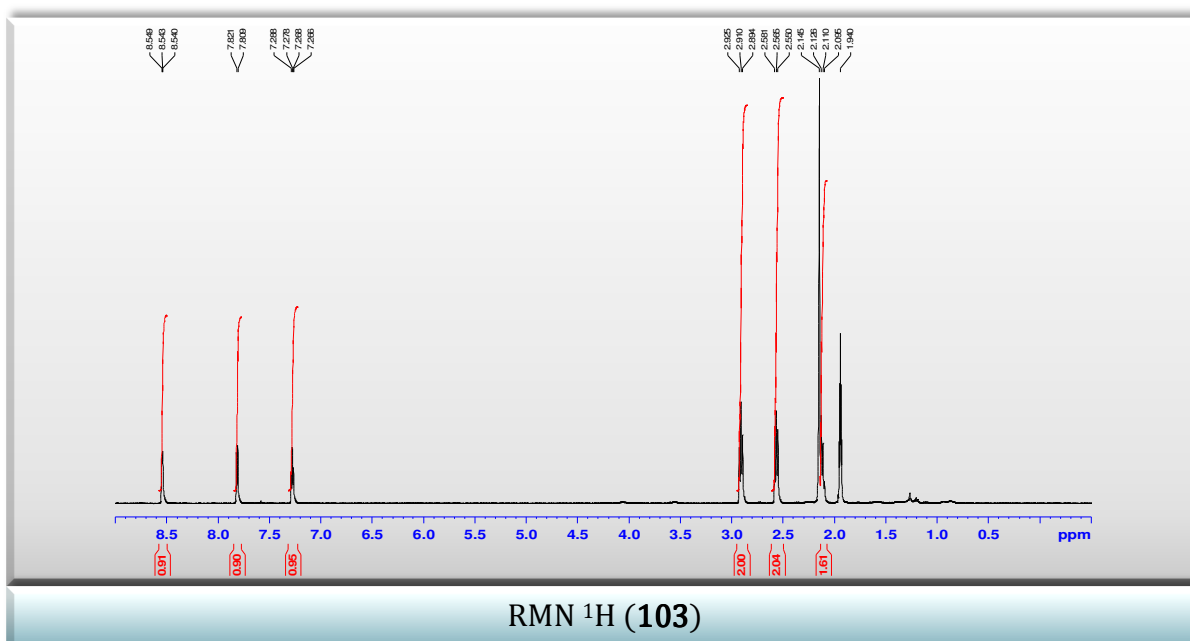
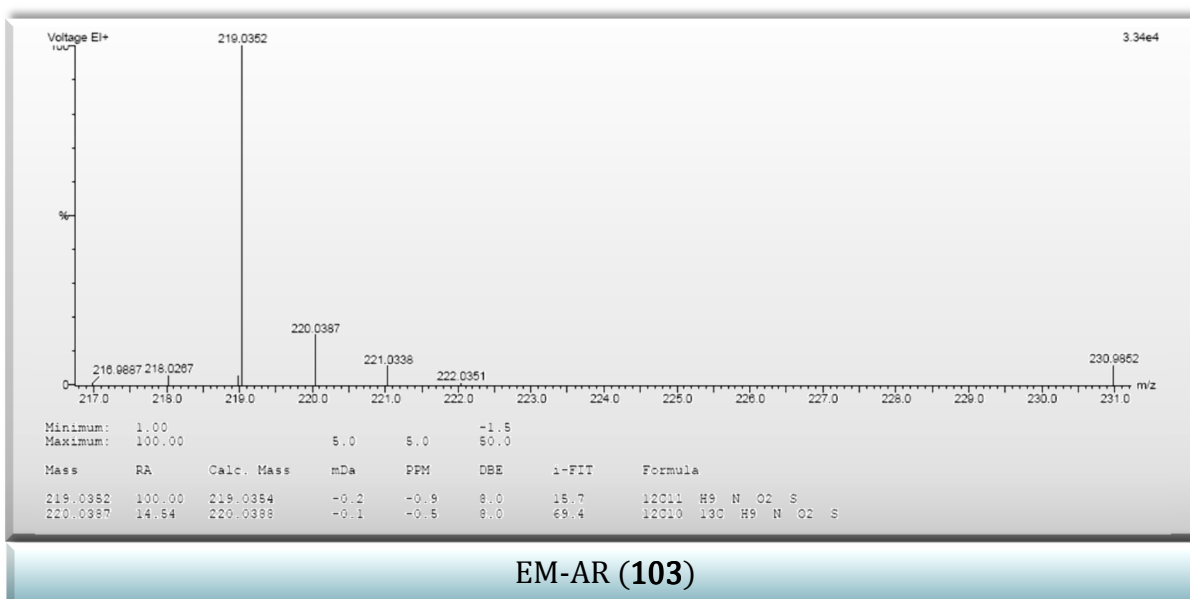
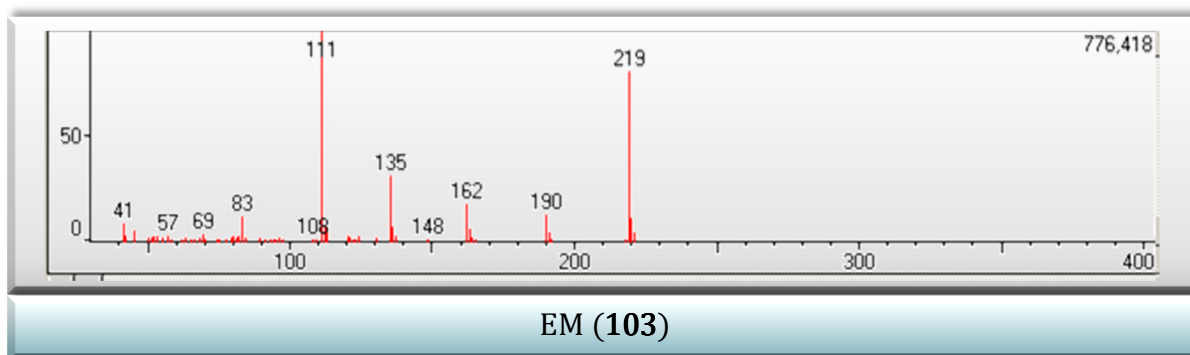
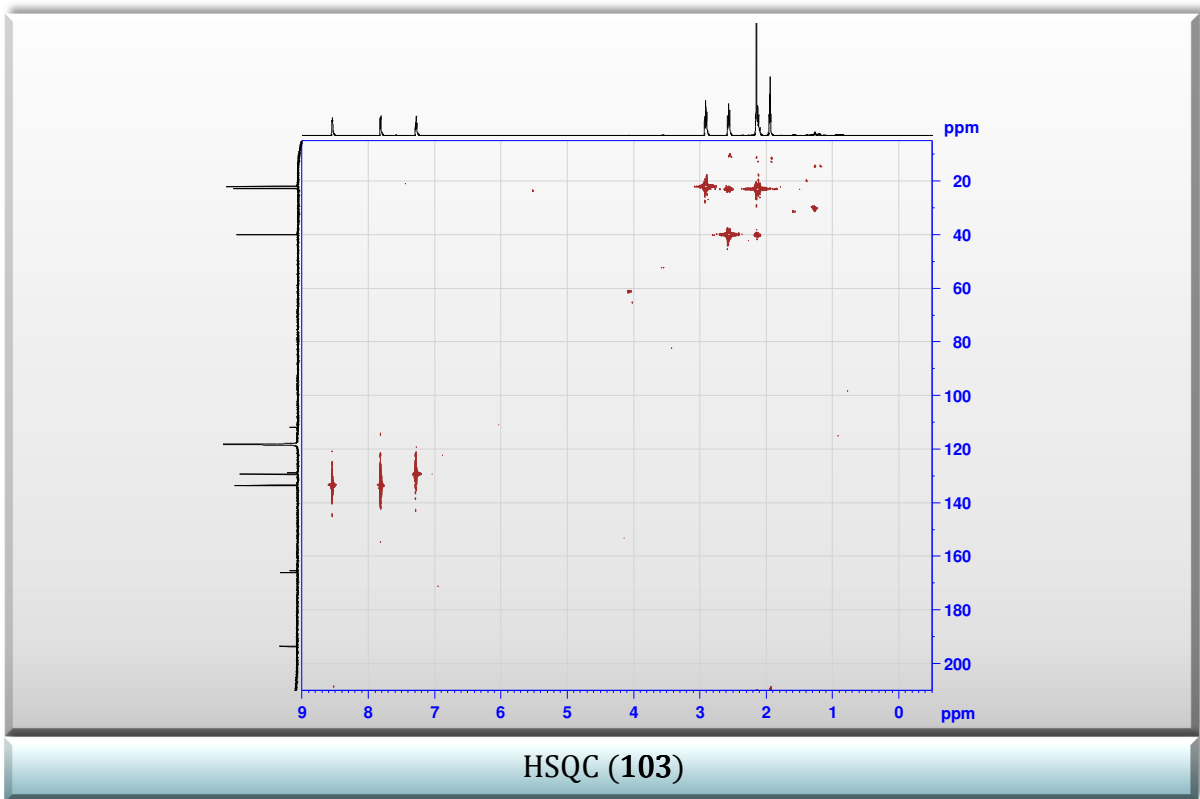
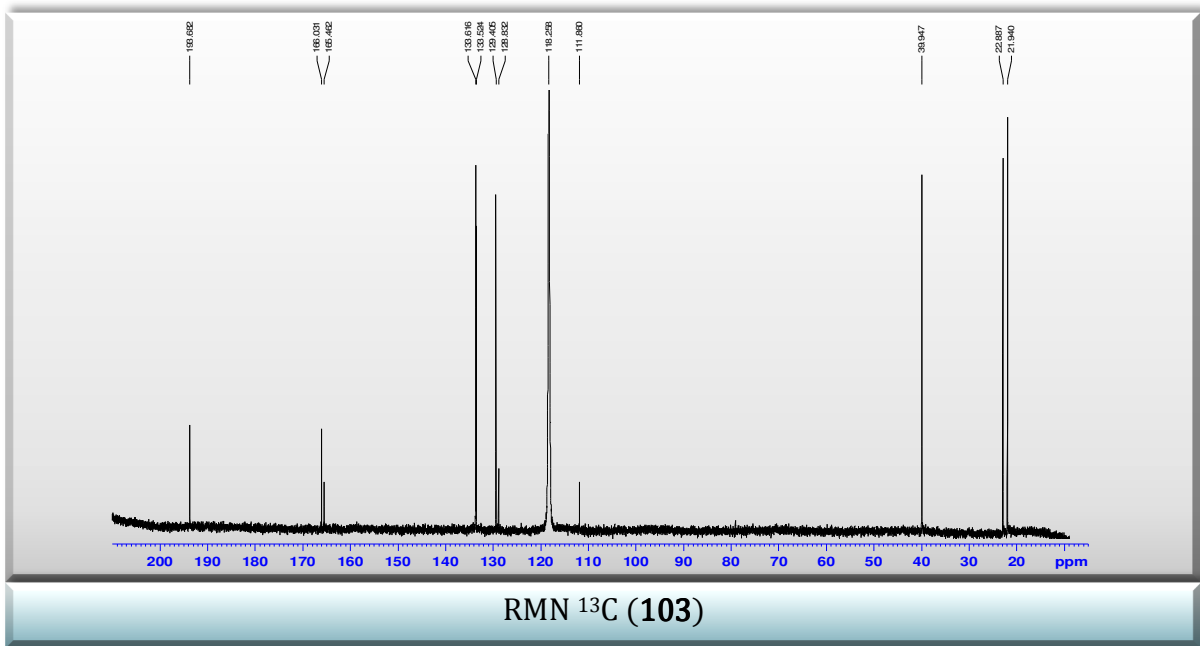
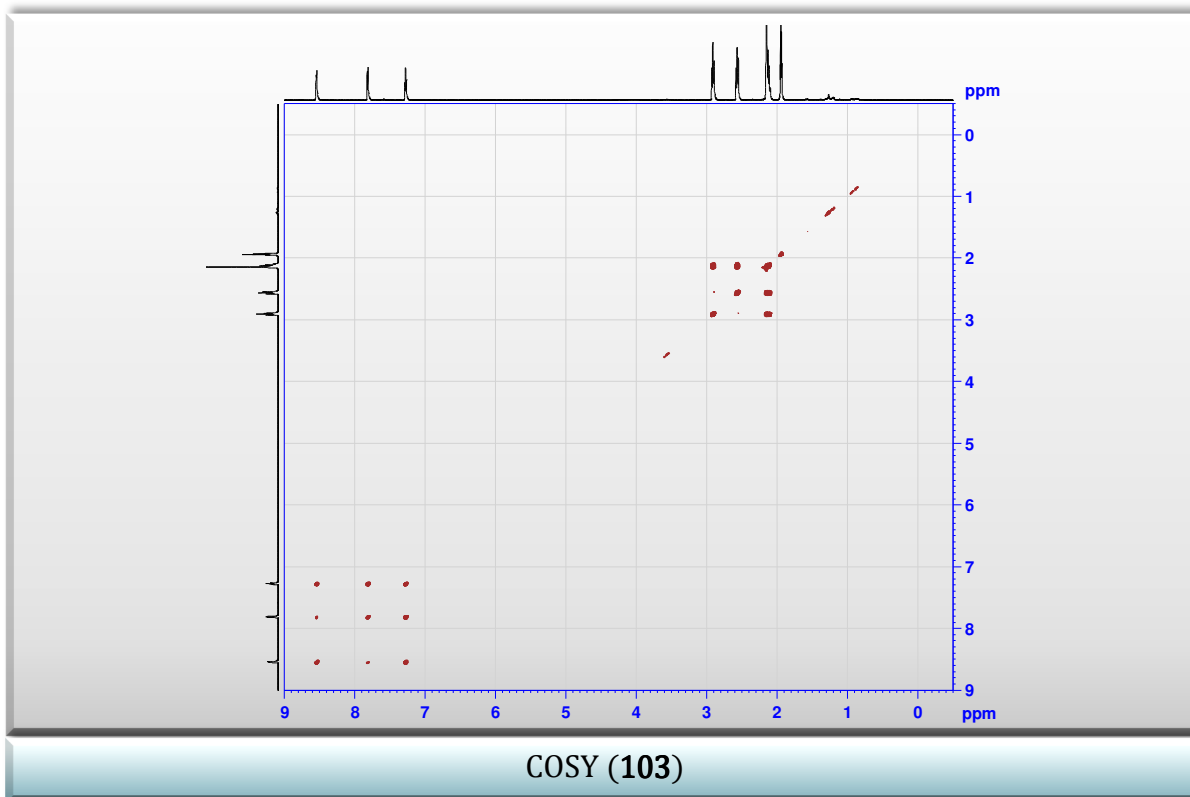
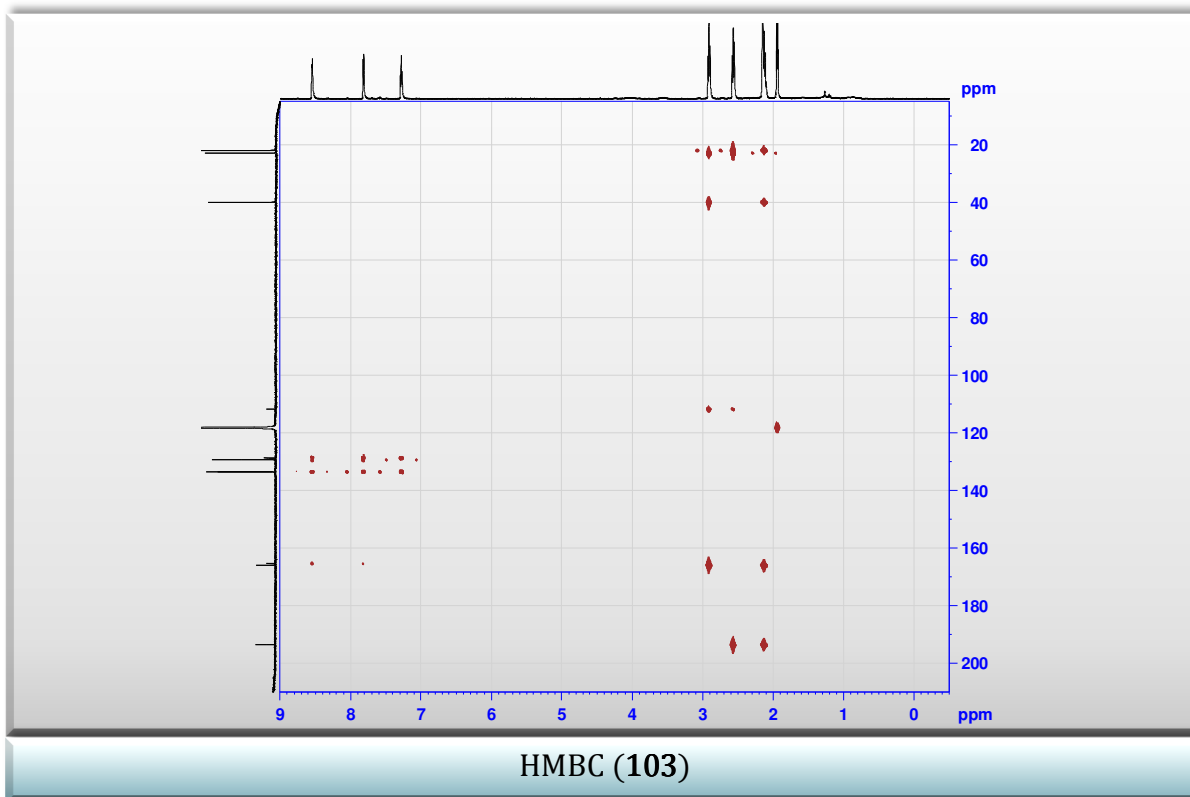


Tabla B.11. Corrimientos químicos de RMN ¹H y ¹³C (δ , ppm) e interacciones HSQC, HMBC y COSY de **103** en CDCl₃.

| Nro. de carbono | δ H (ppm) (J en Hz) | δ C (ppm) | ¹ H- ¹ H COSY | HMBC | NOE |
|-----------------|-------------------------------|------------------|--|---------------|-----|
| 3 | – | 165,46 | – | – | – |
| 3a | – | 111,86 | – | – | – |
| 4 | – | 193,68 | – | – | – |
| 5 | 2,56; t (6,2); 2 H | 39,95 | 6, 7 | 3a, 4, 6, 7 | – |
| 6 | 2,13; q (6,2); 2 H | 22,89 | 5, 7 | 4, 5, 7, 7a | – |
| 7 | 2,91; t (6,2); 2 H | 21,94 | 5, 6 | 3a, 5, 6, 7a | – |
| 7a | – | 166,03 | – | – | – |
| 2' | – | 128,83 | – | – | – |
| 3' | 8,54; d (3,7); 1 H | 133,53 | 4', 5' | 3, 2', 4', 5' | – |
| 4' | 7,28; t (5,0); 1 H | 129,41 | 3', 5' | 2', 3', 5' | – |
| 5' | 7,81; d (5,0); 1 H | 133,62 | 3', 4' | 2', 3', 4' | – |

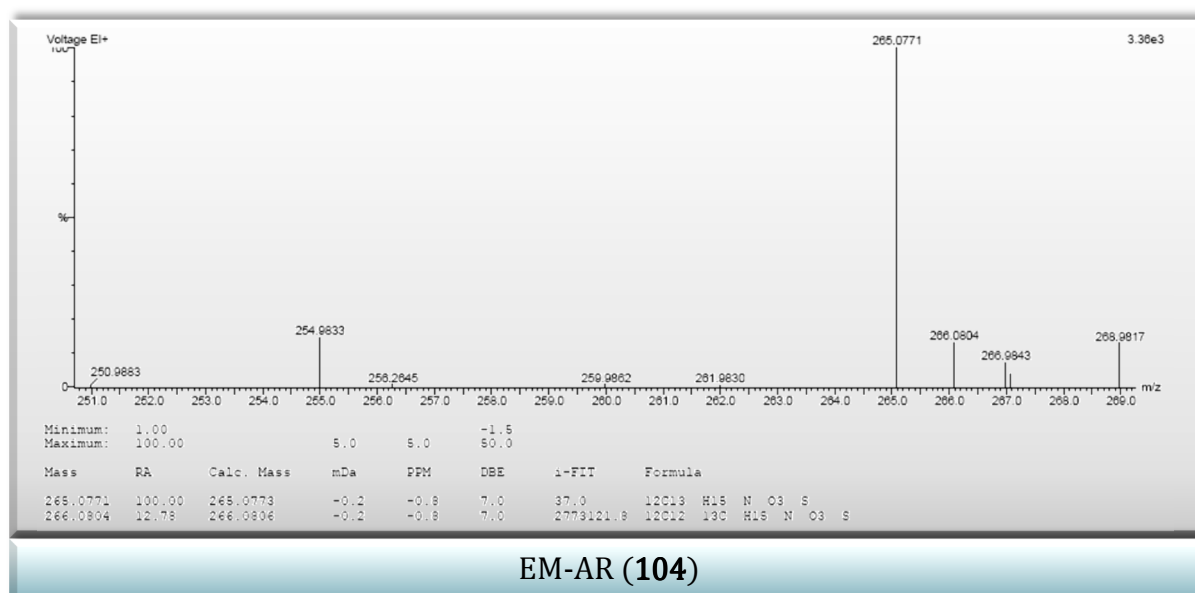
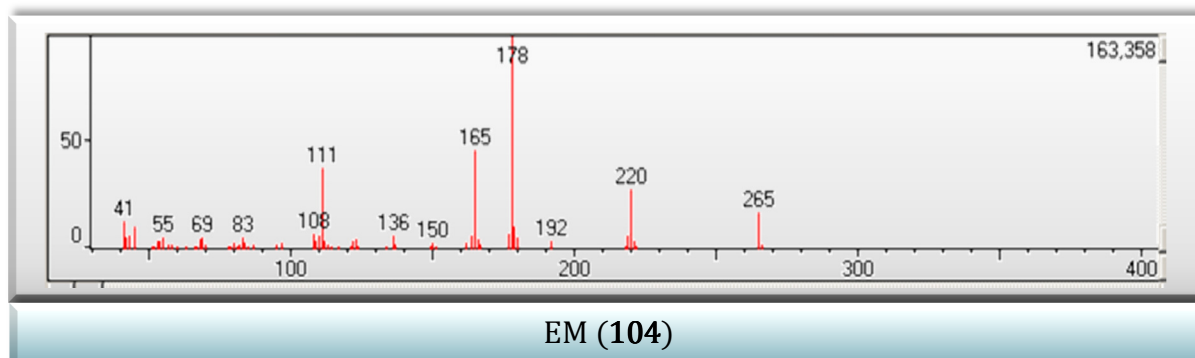
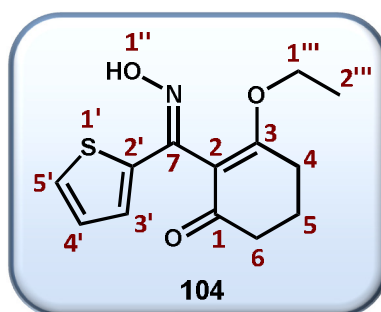






B.1.1.13 COMPUESTO 3-ETOXI-2-[(HIDROXIIMINO)(2-TIENIL)METIL] CICLOHEX-2-EN-1-ONA (104)

Sólido amarillo pálido. Rendimiento 2,1 % (0,003 g). **RMN ¹H** (CDCl₃): δ = 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 2,00 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,40 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,20 (dd, J = 5,1 y 3,7 Hz, 1 H), 7,60 (dd, J = 3,7 y 1,0 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 5,1 y 1,0 Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H). **IR** (KBr): $\bar{\nu}$ = 3070, 2952, 2926, 2854, 1724, 1457, 1283, 1118, 1062, 738 cm⁻¹. **EM**: m/z (%) = 265 [M]⁺ (18), 220 (28), 179 (11), 178 (100), 177 (9), 165 (46), 111 (38), 45 (11), 41 (13). **EM-AR** (EI): calc. para C₁₃H₁₅NO₃S [M]⁺ 265,0773; encontrado 265,0771.



C.1 BIBLIOGRAFÍA

¹ Friebolin, H. *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, **1991**, Cap. 11.

² Günther, H. *NMR Spectroscopy: Basic Principles, Concepts and Applications in Chemistry*, 2^{da} Ed., John Wiley & Sons, New York, **1995**, Cap. 9.