

Tesis de Posgrado

Síntesis y estudio de los heterociclos derivados de la condensación de ácidos dicarboxílicos con diaminas alifáticas

Grinberg, Horacio

1976

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Grinberg, Horacio. (1976). Síntesis y estudio de los heterociclos derivados de la condensación de ácidos dicarboxílicos con diaminas alifáticas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1494_Grinberg.pdf

Cita tipo Chicago:

Grinberg, Horacio. "Síntesis y estudio de los heterociclos derivados de la condensación de ácidos dicarboxílicos con diaminas alifáticas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1976.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1494_Grinberg.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

SINTESIS Y ESTUDIO DE LOS HETEROCICLOS
DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE ACIDOS DICARBOXILICOS
CON DIAMINAS ALIFATICAS

Horacio Grinberg

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

-1976-

Rec 112 1494
C

Tesis realizada en el

Departamento de Química Orgánica

Cátedra de Química Orgánica I

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUIMICA

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

a

mis

padres

Director de Tesis

Prof. Dr. Carlos H. Gaozza

Consejero de Estudios

Prof. Dr. Jorge O. Deferrari

Deseo dejar testimonio de mi más sincero agradecimiento:

Al Dr. Samuel Lamdan por haberme brindado la oportunidad y los medios necesarios para llevar a cabo esta tesis.

Al Dr. Carlos H. Gaozza por haberme sugerido el tema de este trabajo y por su permanente apoyo y dedicación durante el desarrollo del mismo.

Al Dr. Jorge O. Deferrari por sus valiosos e inapreciables consejos, apoyo y crítica brindados en todo momento.

Agradezco también:

Al Dr. Benjamín Frydman por haberme permitido la realización de los espectros ultravioleta y algunos de los infrarrojo.

A la Dra. Blanca B. de Deferrari y a la Sra. M. de Cassanello, por la realización de los análisis elementales.

Al Dr. Jaime Keller, Departamento de Química Teórica, Universidad Nacional Autónoma de México, y por su intermedio a la Organización de Estados Americanos, por haberme concedido una beca para participar en el Primer Seminario Latinoamericano de Química Cuántica realizado durante el mes de Agosto de 1974 en la Universidad Nacional Autónoma de México, en cuyo transcurso se inició la parte computacional.

Al Dr. Julio Marañón, Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, por su colaboración en la determinación de las geometrías moleculares y por haberme facilitado un programa del método CNDO/2 (INDO).

A la Lic. Alicia Rodríguez Trelles, Centro de Cómputos de la Facultad de Medicina del Servicio Universitario de Computación, por su generosidad en otorgar el tiempo necesario para procesar algunas de las moléculas computadas.

A la Lic. Alicia Rosales, Centro de Cómputos de la Facultad de Medicina del Servicio Universitario de Computación, por su eficaz ayuda en algunas etapas de la parte computacional.

Al Sr. J. R. Corvalán por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear.

A la Sra. Ana E. S. de Mühsam, Directora de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por su desinteresada colaboración.

A todos los que de una u otra forma hicieron posible la realización de esta tesis.

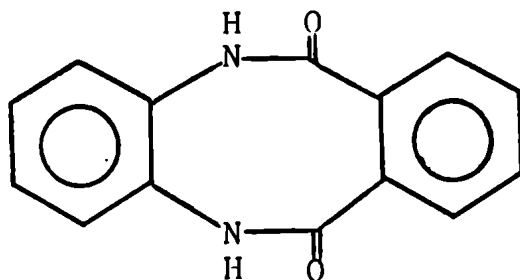
Asimismo, mi agradecimiento se extiende a todo el personal de la Cátedra de Química Orgánica I de la Facultad de Farmacia y Bioquímica por su apoyo y cordialidad permanentes.

CAPITULO 1

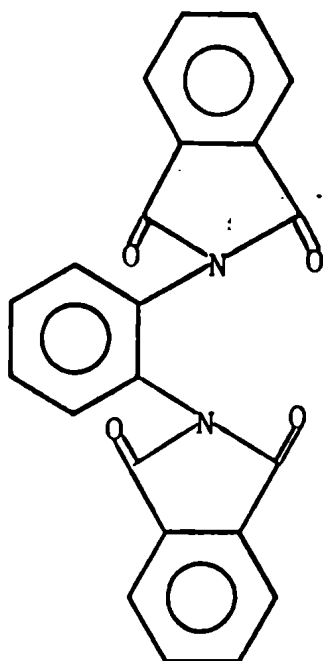
INTRODUCCION

Cuando se piensa en los productos de condensación de ácidos dicarboxílicos con diaminas, naturalmente surge la idea de polímeros tipo 'Nylon'. Sin embargo, dependiendo de las condiciones de la reacción, pueden originarse diversos compuestos heterocíclicos dinitrogenados.

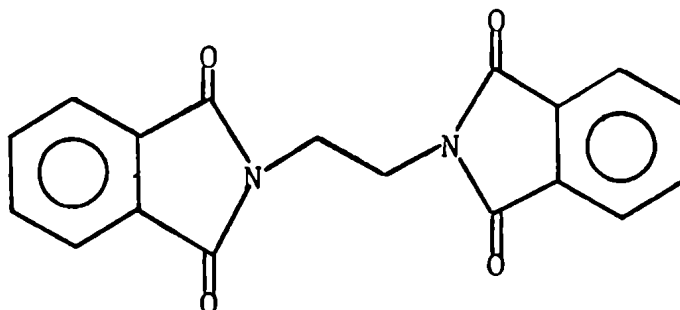
La naturaleza de los productos de la reacción de diaminas, en especial o-fenilendiamina y etilendiamina con derivados del ácido ftálico ha sido objeto de alguna controversia. Así, Stetter y col. (1958) comunicaron que la reacción de o-fenilendiamina con cloruro de ftalilo origina una dibenzodiazocina, de fórmula:



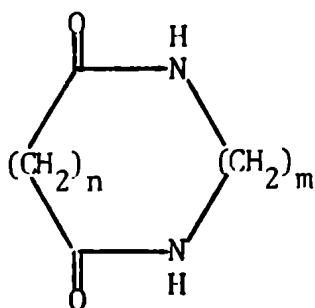
Posteriormenté, Paudler y col. (1969), interesados en utilizarla como posible precursor de otros derivados, repitieron el procedimiento de condensación de Stetter, obteniendo un compuesto que si bien tenía el mismo punto de fusión y las mismas características de solubilidad que el de Stetter, resultó poseer diferente composición centesimal y peso molecular que el propuesto. El verdadero peso molecular está de acuerdo con el esperado si el producto de condensación tuviese la estructura ftalimídica siguiente, la verdadera estructura según Paudler.



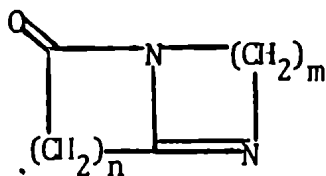
Un comportamiento análogo se observa cuando se usa etilendiamina. En efecto, la condensación de cloruro de ftalilo y etilendiamina en condiciones de alta dilución, conduce, aunque con bajo rendimiento, a 1,2-difalimidocetano.



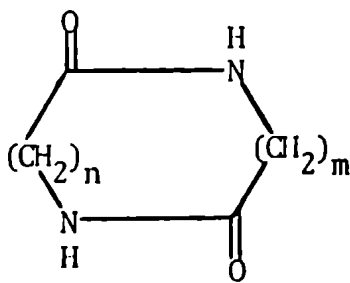
Por otra parte, el empleo de anhídridos alifáticos origina la formación de diamidas cíclicas del tipo



Se pensó que en este caso, la formación de un "ciclol" por interacción transanular de los grupos C=O y N-H podría originar la contracción del anillo y conducir por deshidratación a los sistemas bicíclicos

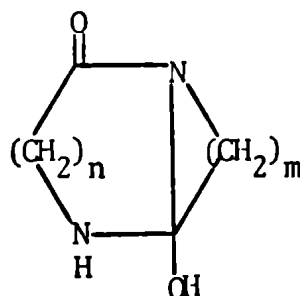
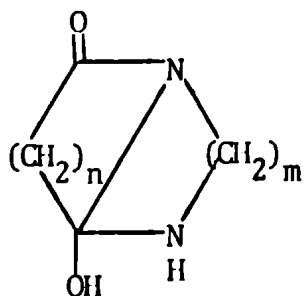


Un comportamiento semejante había sido observado previamente por Shemyakin y col. (1965) en ciclopéptidos del tipo



El objeto del presente trabajo es determinar la naturaleza, mecanismo y propiedades de los heterociclos formados mediante la condensación de derivados del ácido ftálico con 1,3-diaminopropano y 1,4-diaminobutano y de los anhídridos succínico, glutárico y homoftálico con diversas diaminas alifáticas.

En una segunda etapa, se intentará explicar el comportamiento de los dos tipos de diamidas cíclicas anteriores con respecto a reacciones de interacción transanular, extendiendo este estudio a los sistemas bicíclicos resultantes y a sus posibles precursores :



A tal efecto, se emplearán los métodos semiempíricos CNDO (Complete Neglect of Differential Overlap) e INDO (Intermediate Neglect of Differential Overlap).

El alcance del análisis conformacional teórico ha sido ampliado considerablemente en años recientes por el desarrollo y accesibilidad de programas de computación para cálculos de sistemas poliatómicos. Estos desarrollos son de interés en Química Orgánica, puesto que se puede obtener un conjunto coherente de reglas que permitan la aplicación de conceptos fenomenológicos y cualitativos a la estructura molecular.

Desde el nacimiento de la Mecánica Cuántica, la teoría de orbitales moleculares ha resultado un poderoso método para estudiar la estructura electrónica de moléculas, clarificando muchas áreas de la química. Desde el punto de vista cuantitativo, la teoría se ha desarrollado siguiendo dos direcciones:

- a) Como método "ab initio" para computar autofunciones moleculares directamente a partir de las ecuaciones fundamentales de la Mecánica Cuántica;
- b) Como técnica semiempírica para interrelacionar propiedades físicas y químicas de átomos y moléculas usando un formalismo simplificado que permita su fácil parametrización.

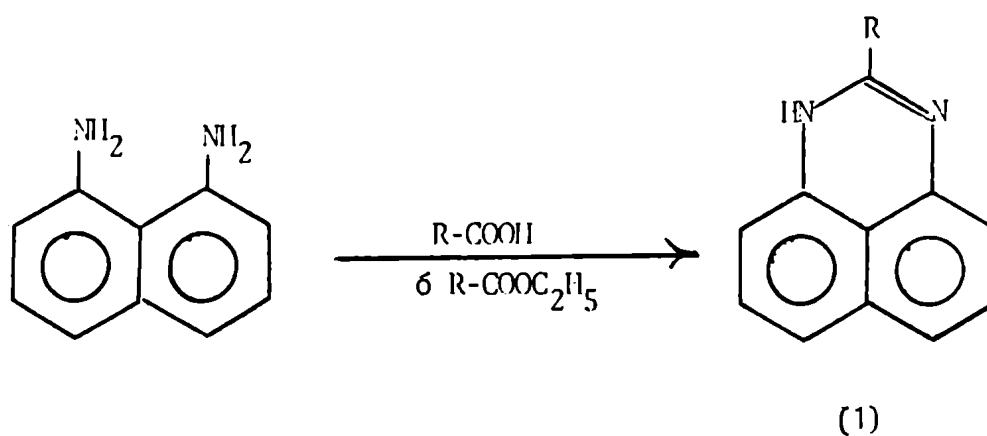
Hasta hace pocos años, los cálculos "ab initio" se aplicaron principalmente a moléculas pequeñas, mientras que los métodos semiempíricos se orientaron hacia el estudio de electrones π de moléculas planares más grandes. En este sentido, la aplicación de los métodos CNDO e INDO tiene el objetivo limitado de aplicar la teoría de orbitales moleculares autoconsistente a una serie de moléculas poliatómicas, algunas de las cuales serán sintetizadas en este laboratorio.

CAPITULO 2

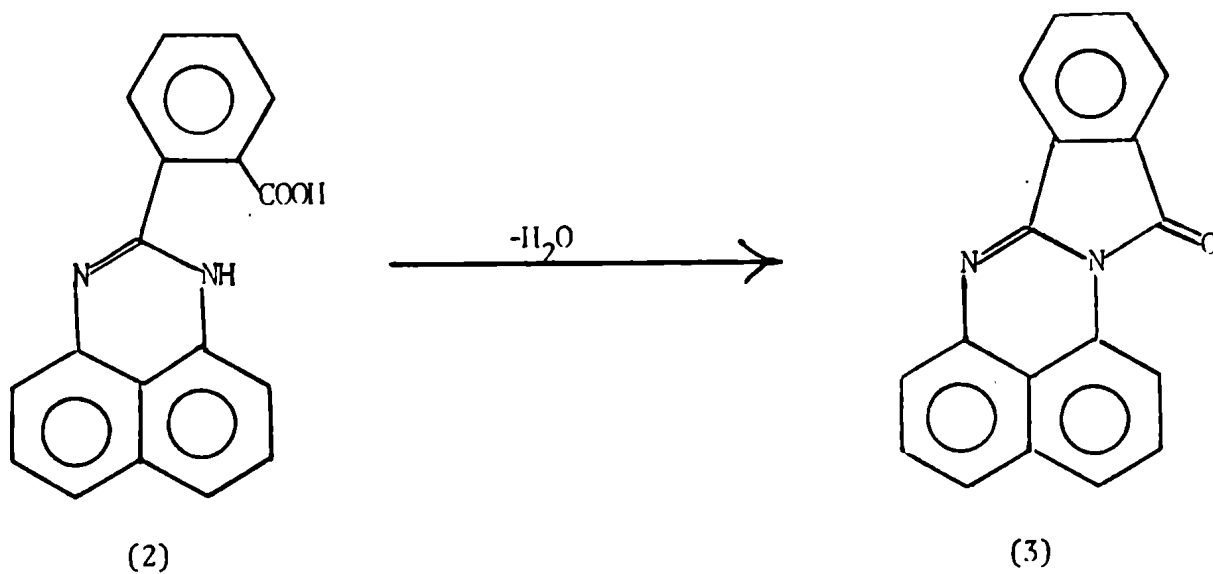
ANTECEDENTES

2. A REACCIONES GENERALES DE DIAMINAS AROMATICAS CON ACIDOS DICARBOXILICOS Y/O SUS DERIVADOS

La condensación de diaminas aromáticas con ácidos carboxílicos, dicarboxílicos y sus anhídridos, permite la obtención de una variedad de sistemas heterocíclicos; así, Sachs¹ en el año 1909 obtuvo el heterociclo (1) mediante la reacción de ácidos carboxílicos o sus ésteres etílicos con 1,8-naftilendiamina (perinaftalendiamina, según nomenclatura de la época). La misma reacción, empleando áci-

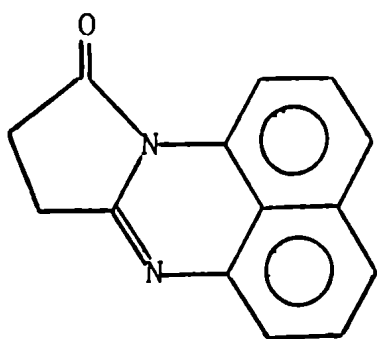


dos dicarboxílicos, le permitió obtener lactamas dinitrogenadas por aminólisis de ambos grupos carboxilo. Asimismo, el calentamiento a 160° de cantidades equimoleculares de anhídrido ftálico y 1,8-naftilendiamina, originó el heterociclo (3) que llamó "ftaloperinona".

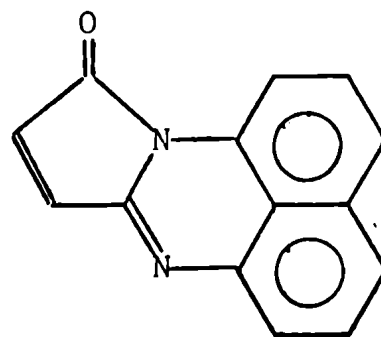


El compuesto (2), precursor del (3), se puede aislar llevando a cabo la misma reacción en reflujo de tolueno, o bien por hidrólisis ácida de (3)¹ al que regenera por fusión.

Sachs también describe otros heterociclos análogos, (4) y (5), obtenidos en las mismas condiciones experimentales, empleando los anhídridos succínico y maleico.

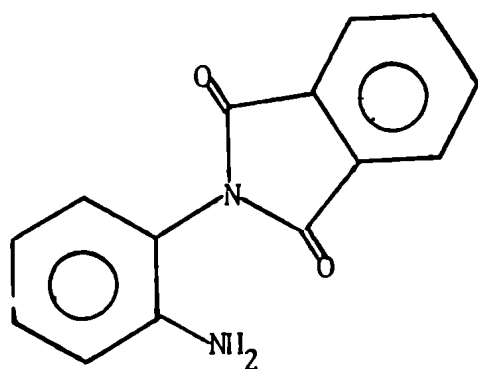


(4)

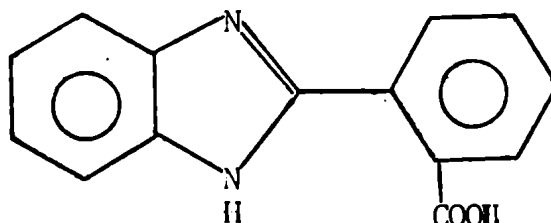


(5)

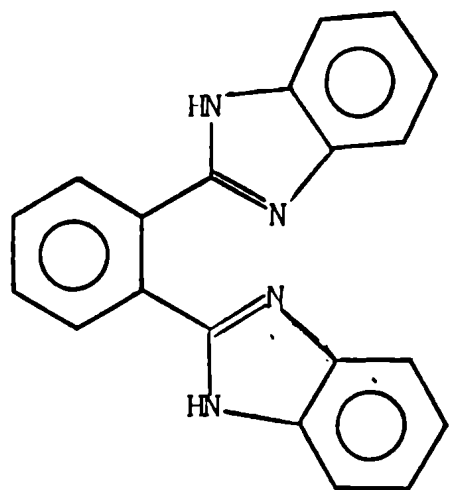
La condensación de o-fenilendiamina con varios derivados del ácido ftálico ha sido objeto de numerosas publicaciones²⁻⁵ a partir de 1918. Así, la condensación de anhídrido ftálico y o-fenilendiamina, brinda, dependiendo de las condiciones de la reacción, los compuestos (6) a (10).



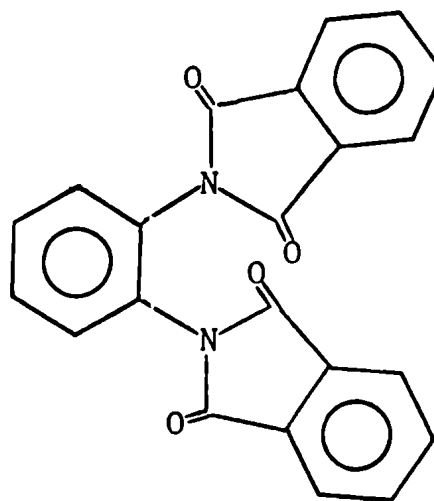
(6)



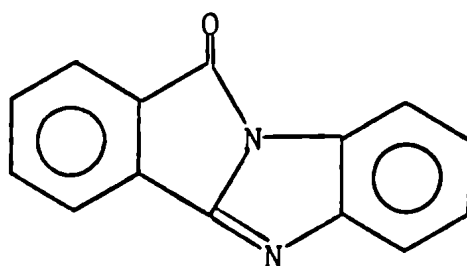
(7)



(8)

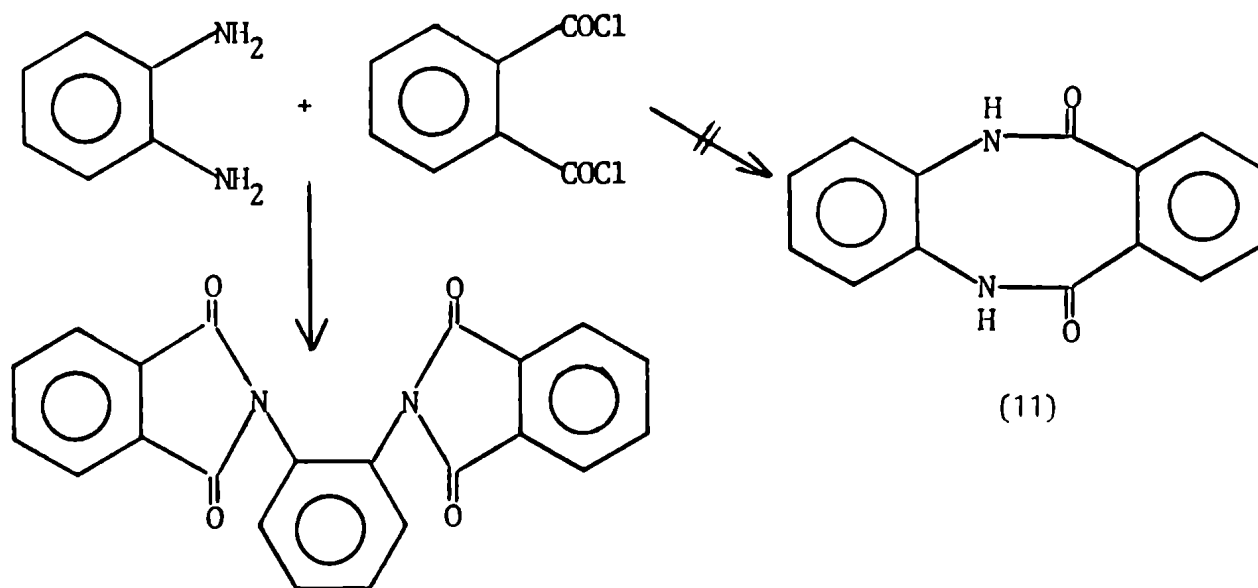


(9)



(10)

Stetter⁶ (1958) comunicó que la condensación de o-fenilendiamina con cloruro de ftalilo bajo condiciones de alta dilución, origina una dibenzodiazocina, (11).

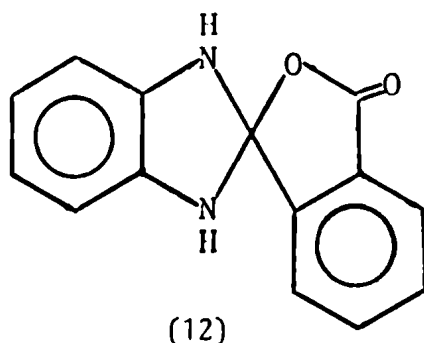


(9)

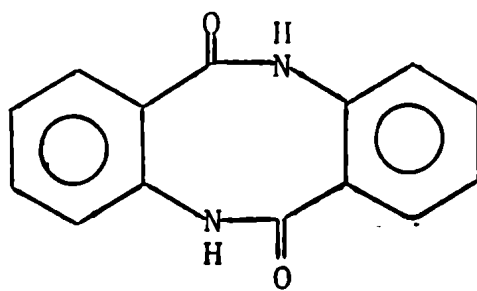
(11)

Los compuestos (6), (7) y (11) son evidentemente isómeros; en cambio las sustancias (8) y (9) se originan a partir de la condensación de dos moles de o-fenilendiamina con un mol de anhídrido ftálico y viceversa, respectivamente. En cuanto al imidazopirrol (10), se lo puede considerar originado por deshidratación de los compuestos (6) ó (7).

Queda también la posibilidad de la formación de un cuarto compuesto que es isómero de los productos de condensación (6), (7) y (11). Esta sustancia sería la lactona (12), no descripta hasta la fecha.

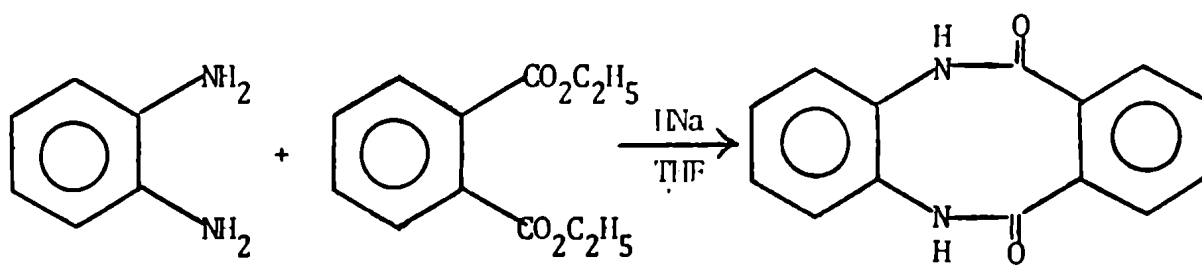


El "compuesto de Stetter" (presumiblemente (11)) se describió como teniendo un punto de fusión de 300°, siendo fácilmente soluble en benceno y etanol. Debido a su importancia en la química de las diazocinas⁷, esta sustancia puede resultar de algún interés como precursor potencial de otros derivados de la 1,4-dibenzodiazocina. Así, Paudler y col.⁷ (1969) repitieron el procedimiento de condensación informado por Stetter, obteniendo un compuesto que fundió a 298° y con las mismas características de solubilidad. No obstante, el espectro de masa de este compuesto no estuvo de acuerdo con la estructura asignada, puesto que el peso molecular espectrométrico (m/e) es 368 y no 238. Este peso molecular está de acuerdo con el esperado si el compuesto tuviese la estructura ftalímdica (9). Por otra parte, el punto de fusión y propiedades de solubilidad del "compuesto de Stetter" están también de acuerdo con esta otra estructura⁵.



(13)

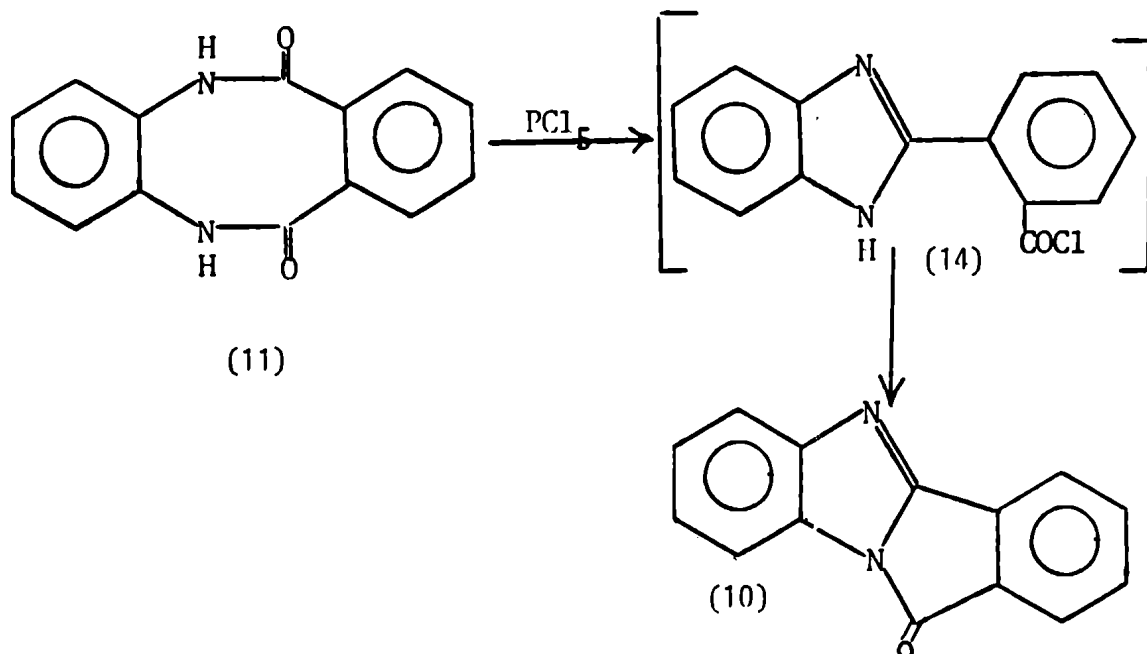
El desarrollo de una nueva ruta en la preparación de la diazocina (11) es una extensión lógica de la obtención de la diantranilida (13) por aminólisis intermolecular del antranilato de metilo, provocada por catálisis básica.



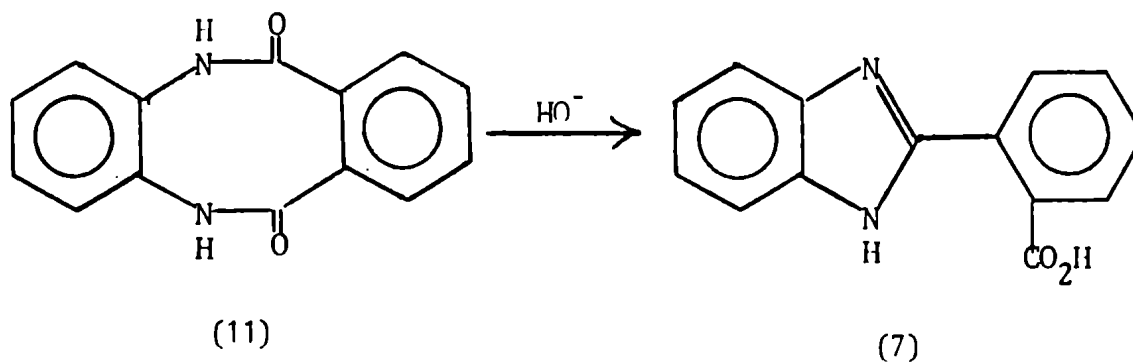
(11)

Paudler⁷ obtuvo a partir de o-fenilendiamina y ftalato de dietilo un compuesto cuyo análisis elemental y espectroscopías resultaron compatibles con la estructura (11). La lactona (12) se puede eliminar como posible alternativa, puesto que este producto de condensación es insoluble en ácido y su espectro infrarrojo no muestra la absorción del carbonilo de lactona.

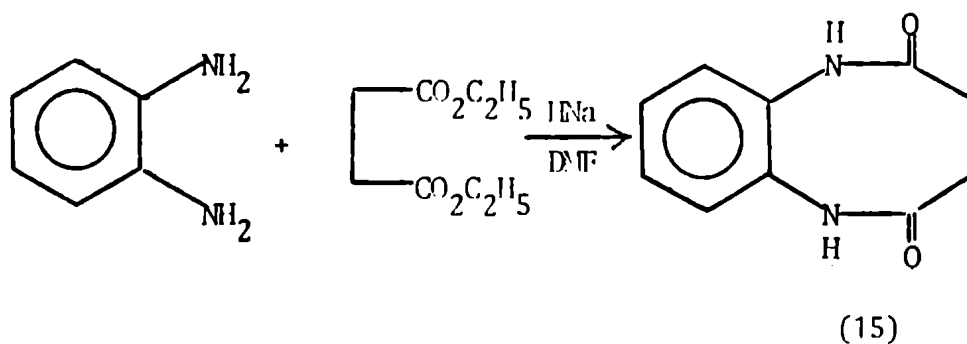
Un estudio de la estabilidad térmica de (11) revela que cuando se calienta a 300° se obtiene un sólido cristalino amarillo que sublimado, resultó ser idéntico al compuesto (10)². Es decir, tiene lugar una fácil contracción de anillo que también se puede lograr por tratamiento de (11) con pentacloruro de fósforo; Paudler demuestra que esta contracción pasa por el intermediario inestable (14) (presencia de un "doblete" típico en espectrometría de masa debido al átomo de cloro).



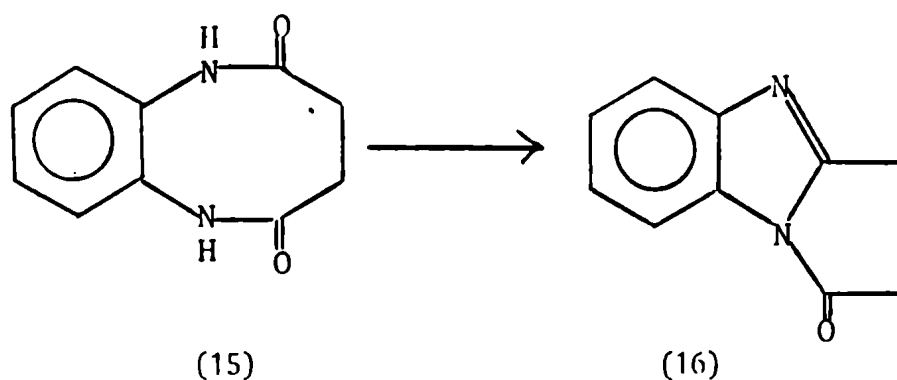
La hidrólisis básica de (11) también es reveladora de su tendencia hacia la contracción de anillo, puesto que el único producto que se obtiene es el ácido o-2-benzimidazolilbenzoico (7)².



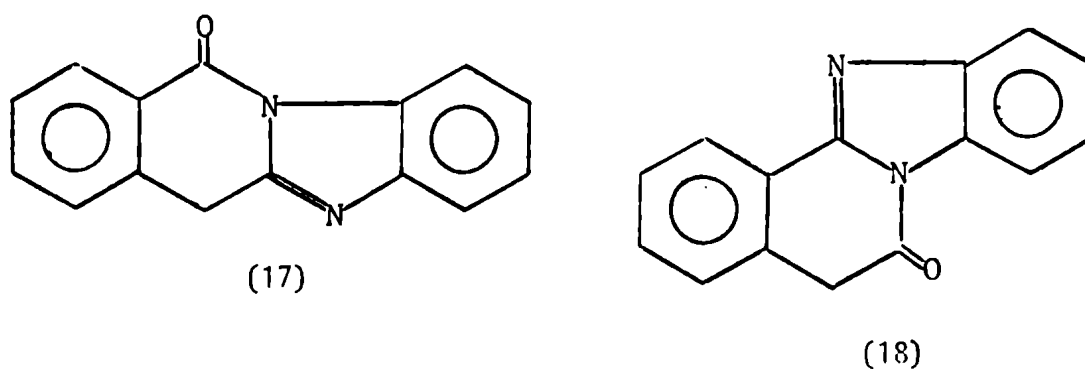
Paudler también extendió la reacción de condensación que conduce a (11) a ésteres de ácidos alifáticos, obteniendo una diamida cuyo análisis elemental y espectroscopías le permitieron asignarle la estructura (15).



La benzodiazocina (15), en analogía con (11), está también sujeta a contracción de anillo puesto que es fácilmente transformada en el imidazopirrol (16) cuando se la calienta hasta su punto de fusión. El compuesto (15) había sido descrito previamente por Meyer y col.⁴ en 1918.

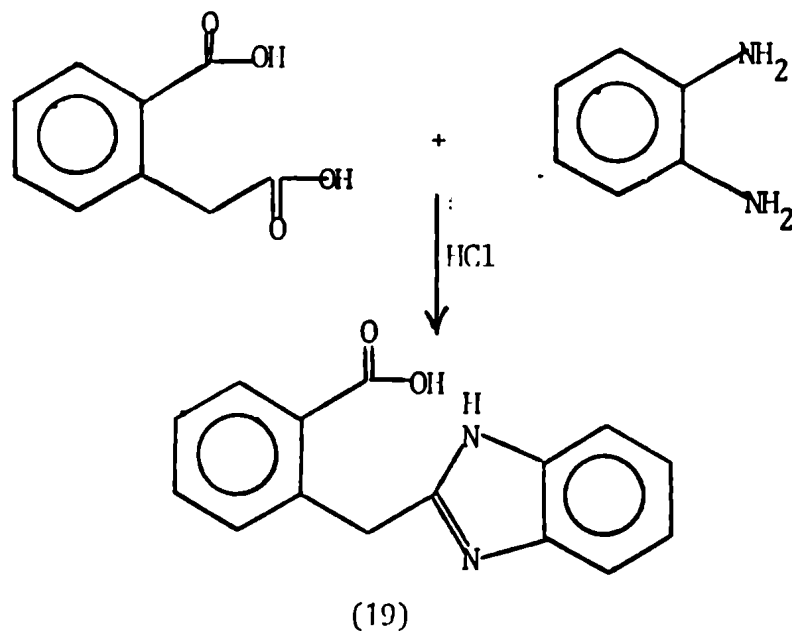


Reacciones del tipo comentado al principio con anhídrido ftálico, fueron realizadas también con anhídridos no simétricos. Así, el anhídrido homoftálico cuando reacciona con *o*-fenilendiamina, origina una benzimidazoisoquinolinona, de estructura (17) o bien (18) que en 1923, cuando Bistrzycki⁸ la efectuó no pudo diferenciar.



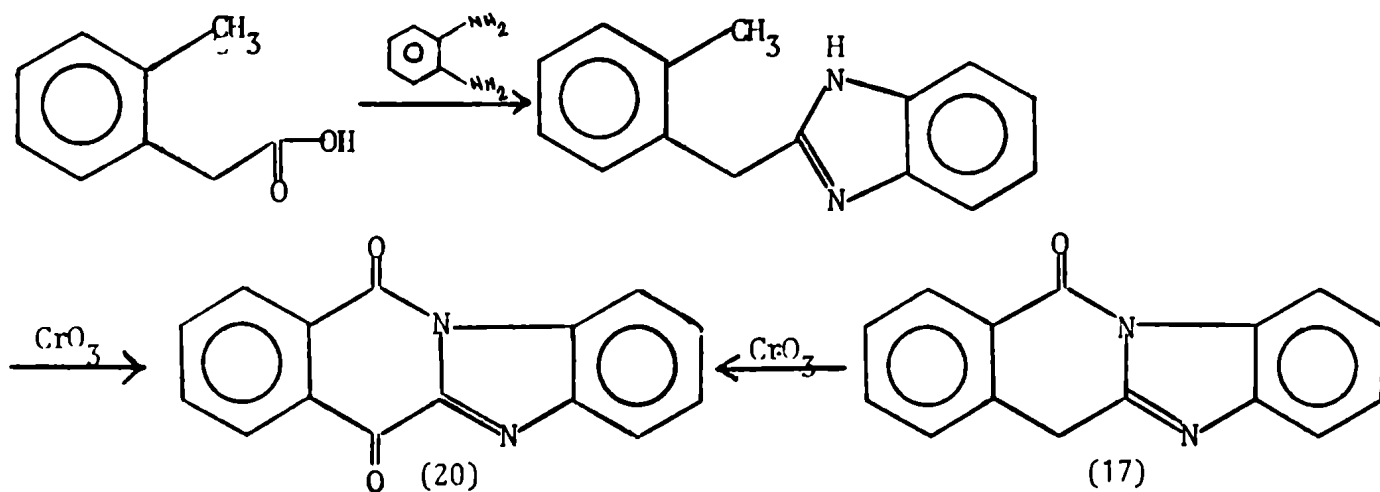
La ambigüedad de la estructura del producto de condensación es consecuencia de las dos posibilidades de ataque del grupo amino a los grupos carboxilo. Sin embargo, Sartori y col.⁹ (1966) obtuvieron el ácido α -(2-benzimidazolil)-*o*-toluico (19) por condensación del ácido homoftálico con *o*-fenilendiamina en ácido clorhídri-

co 4 N.



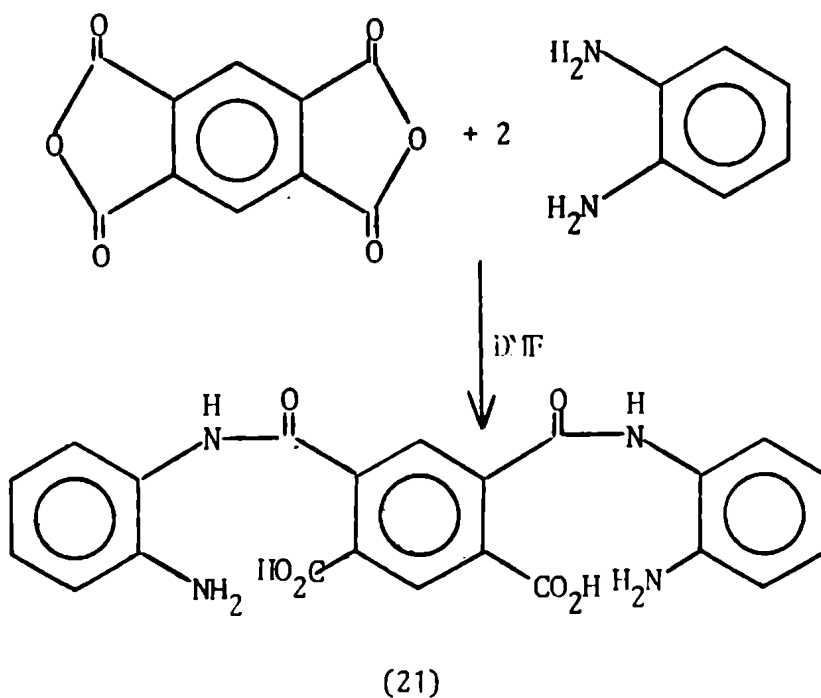
La estructura (19) fue asignada sobre la base de las diferentes reactividades de los dos grupos carboxilo del ácido homoftálico. En efecto, el ácido benzoico y la *o*-fenilendiamina calentados a 100° en presencia de ácido clorhídrico 4 N originan trazas de 2-fenilbenzimidazol¹⁰, mientras que el ácido fenilacético y *o*-fenilendiamina en las mismas condiciones dan 2-bencilbenzimidazol con un rendimiento del 50-60 %¹¹. Una posterior evidencia en favor de la estructura (19) está dada por la similitud de su espectro ultravioleta con el de otros 2-bencilbenzimidazoles⁹.

La ciclización de (19) a (17) se puede llevar a cabo en anhídrido acético a 60°. Una evidencia de que el compuesto ciclizado tiene la estructura (17) y no la (18) fue provista por su oxidación a la correspondiente diona, idéntica a la benzimidazo (1,2-*b*)-isoquinolina-5,12-diona (20), preparada por otro camino.

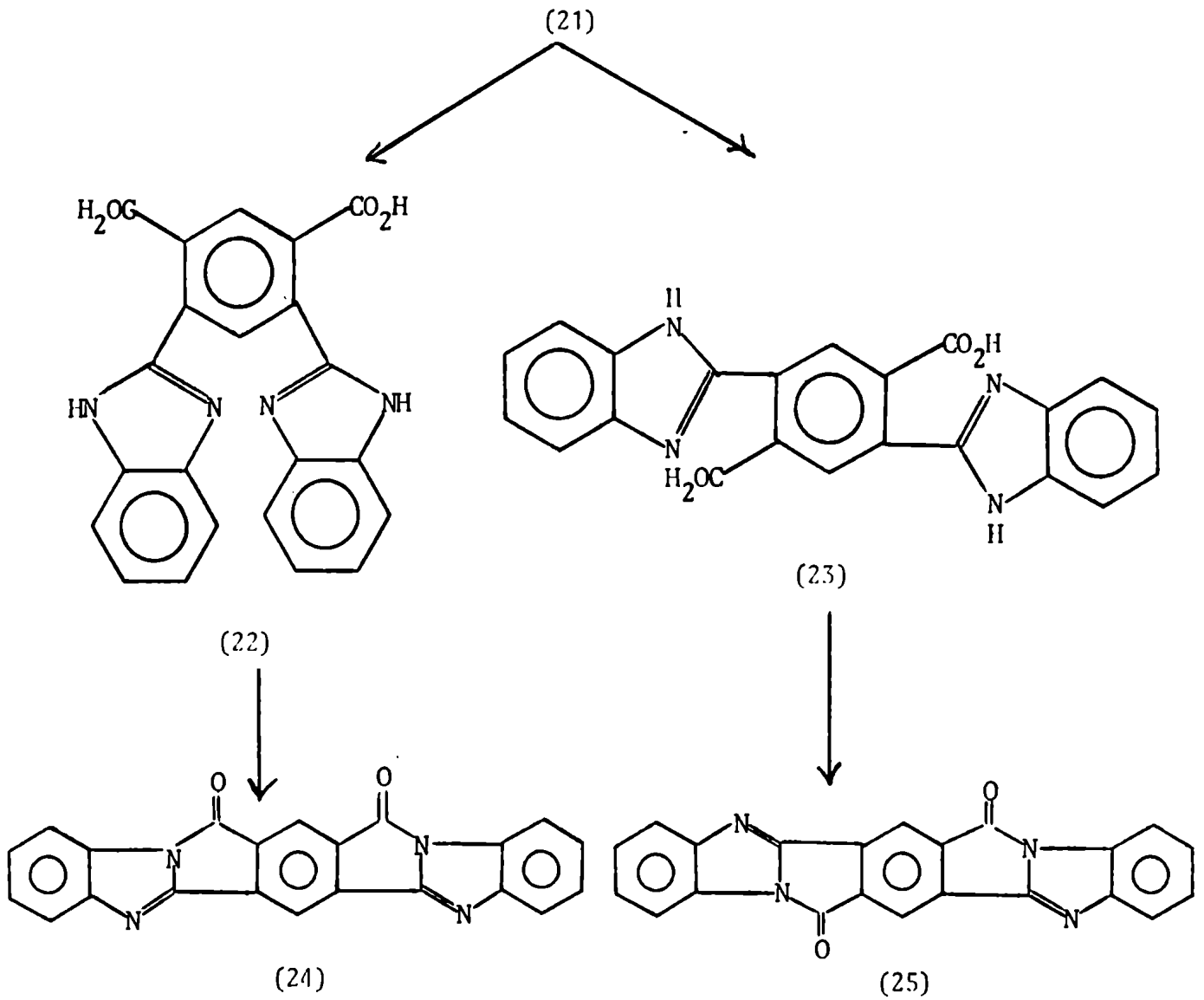


De todos modos, la presencia de una pequeña cantidad de (18) en la mezcla de reacción de Bistrzycki no pudo ser excluida.

La *o*-fenilendiamina reacciona también con dianhidridos aromáticos para producir una clase de oligómeros térmicamente estables, conocidos como polimidazopirrolonas o pirronas¹²⁻¹⁷. Teóricamente, tanto la *cis*- como la *trans*-imidazopirrolona pueden existir en las unidades repetidas del polímero completamente ciclizado¹⁵, puesto que el ensanchamiento de la absorción infrarroja en la región del carbonilo de algunas pirronas se puede atribuir a la presencia de una mezcla de estos *cis*- y *trans*-isómeros.



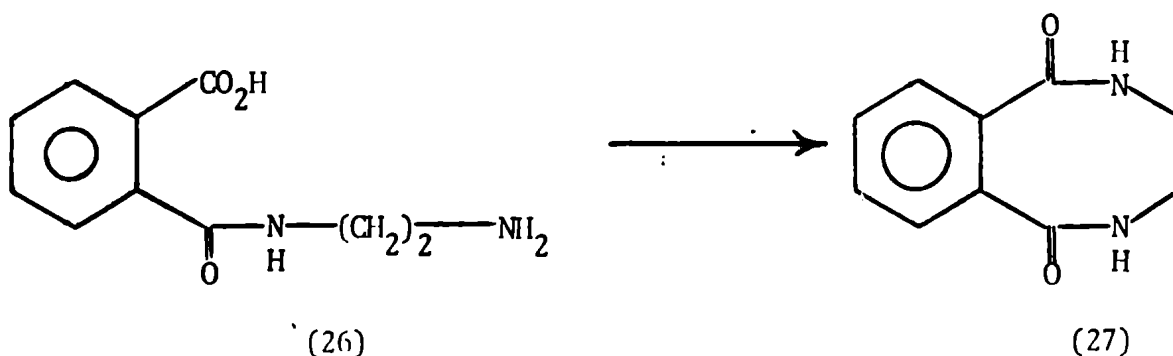
La mezcla de isómeros (21) cuando se calienta en solución origina una mezcla de los compuestos (22) y (23), los cuales en presencia de anhídrido acético se transforman en las dos pirronas isoméricamente puras (24) y (25).



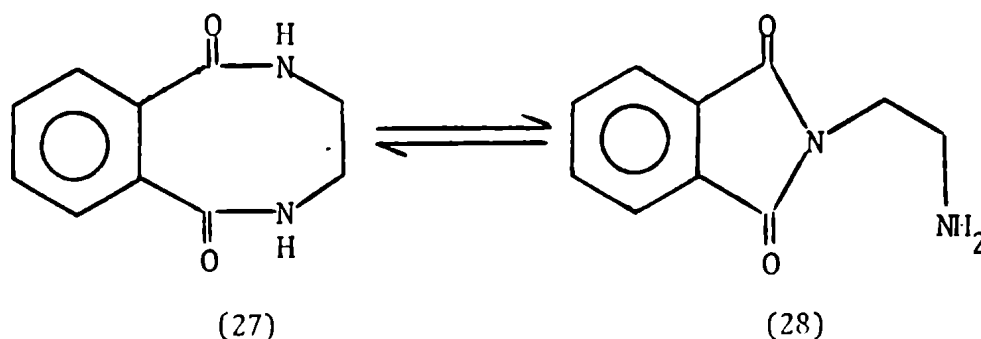
2. B REACCIONES GENERALES DE DIAMINAS ALIFATICAS CON ACIDOS DICARBOXILICOS AROMATICOS Y/O SUS DERIVADOS

Anderlini^{18,19} (1894) fue el primero en describir una benzodiazocina, mediante reacción de anhídrido ftálico con etilendiamina por reflujo en benceno. El producto de aminólisis inicial (26) se puede aislar haciendo la

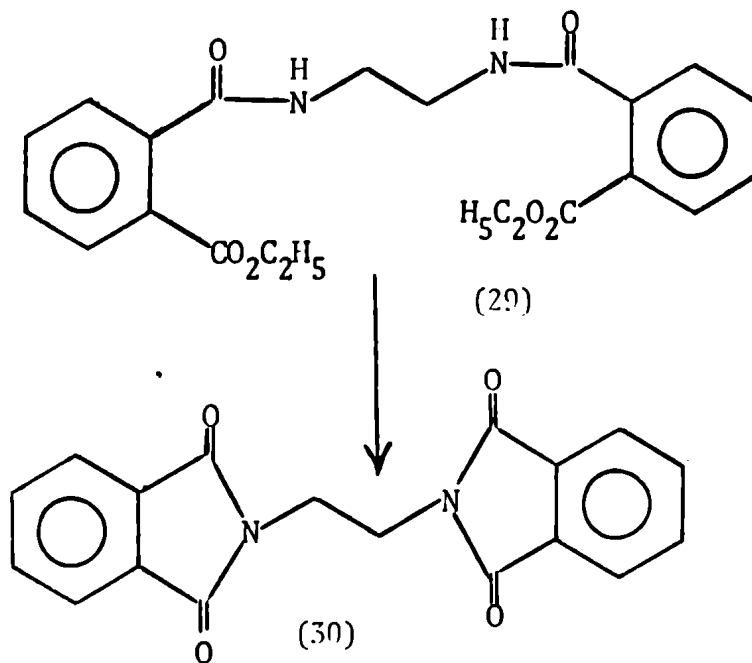
reacción en frío. Esta misma benzodiazocina, Stetter⁶ (1958) creyó haberla ob-



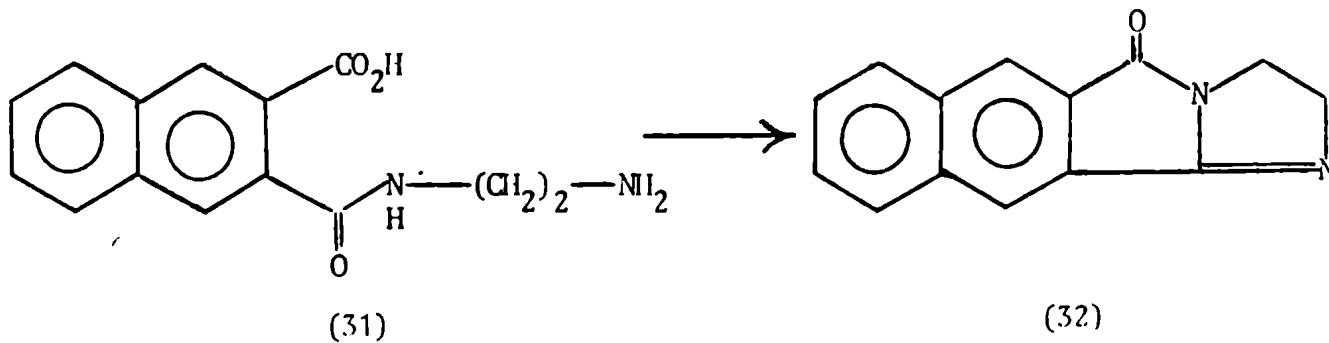
tenido mediante condensación de etilendiamina y cloruro de ftalilo. Posteriormente, en 1970 Wolfe y col.²⁰, interesados en algunas propiedades de 1,6-dioxo-2,5-diazocinas, en particular, el comportamiento en experimentos dinámicos en resonancia magnética nuclear^{21,22}, como así también en la posibilidad del tautomerismo cadena-anillo de (27) \rightleftharpoons (28)²³, repitieron la síntesis comunicada por Stetter y col. con la intención original de determinar bajo que condiciones se podía provocar el reagrupamiento de (27) a (28).



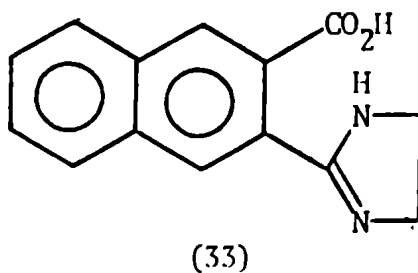
El proceso para obtener (27) a partir de cloruro de ftalilo y etilendiamina no es tan sencillo, puesto que si bien el producto obtenido por Wolfe tenía el mismo punto de fusión que el informado por Stetter, resultó poseer una estructura diferente, que es la (29). De acuerdo con esta formulación, (29) elimina etanol cuando se lo calienta por encima de su punto de fusión, para dar 1,2-diftalimidoetano (30).



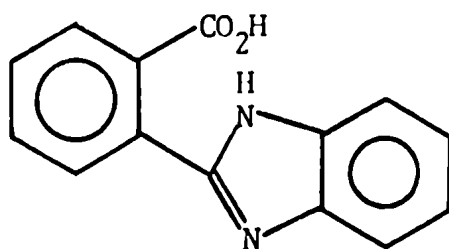
Bistrzycki y col.²⁴ obtuvieron mediante aminólisis en alcohol, el "aducto" (31), el que por fusión origina el heterociclo (32). Sin embargo,



no pudieron aislar el posible intermediario (33), aparentemente debido a la



estabilidad de (32), tanto en medio ácido como en medio alcalino. En este sentido, es importante hacer notar la influencia estabilizante que puede ejercer un núcleo aromático sobre la parte básica de la molécula, ya que un intermediario de este tipo, el ácido *o*-(2-benzoimidazolil)-benzoico (34) fue obtenido por Thiele y col.²⁵ mediante aminólisis del anhídrido ftálico con *o*-fenilediamina.

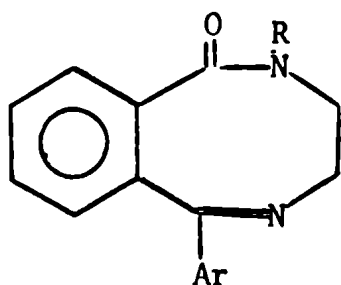


(34)

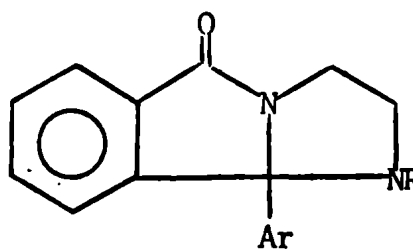
Las 2,5-benzodiazocinas constituyen una clase relativamente poco conocida de compuestos. Los ejemplos registrados están limitados a derivados cuaternarios preparados a partir de α, α' -dibromo-*o*-xileno^{26,27}.

El empleo de moléculas bifuncionales como reactivos de condensación puede no originar el producto deseado o una mezcla de productos. Según se vió anteriormente, la condensación de cloruro de ftalilo con etilendiamina no conduce al producto de aminólisis esperado²⁰.

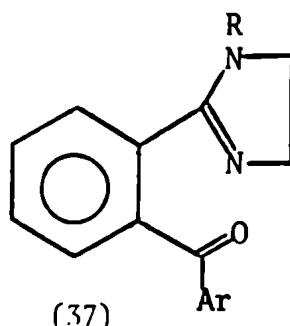
Por otra parte, el uso de un ácido *o*-aroilbenzoico puede conducir a las siguientes posibilidades teóricamente importantes²⁸:



(35)



(36)

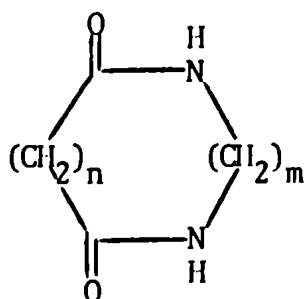


(37)

La condensación de ácidos o-aroilbenzoicos y etilendiaminas se lleva a cabo preferentemente refluendo el ácido con un exceso (200%) de la etilendiamina en tolueno, eliminando el agua formada azeotrópicamente por medio de un dispositivo Dean-Stark. La reacción resulta completa en aproximadamente 3 horas cuando se usan etilendiaminas no sustituidas en el nitrógeno y los rendimientos son generalmente altos. El uso de etilendiaminas N-monosustituidas requiere un período de reflujo más extendido (6-18 hs.) y origina rendimientos más bajos. Los productos resultantes están caracterizados por absorción del carbonilo en el espectro infrarrojo a $5.90-5.95 \mu$ y absorción NH (derivados 1-no sustituidos) a $3.0-3.1 \mu$. Los espectros de resonancia magnética nuclear de derivados 1-no sustituidos en cloroformo deuterado están caracterizados por una señal ancha en la región δ 2.1-3.0 ppm correspondiente al protón alicíclico $>NH$, mientras que la absorción ultravioleta está caracterizada por un máximo en la región $223-228 m\mu$. Sobre esta base, se asigna al producto de condensación la estructura (36) (tetrahidroimidazoisindolona).

2. C REACCIONES GENERALES DE DIAMINAS ALIFATICAS CON ACIDOS DICARBOXILICOS ALIFATICOS Y SUS DERIVADOS. HIPOTESIS DEL CICLOL

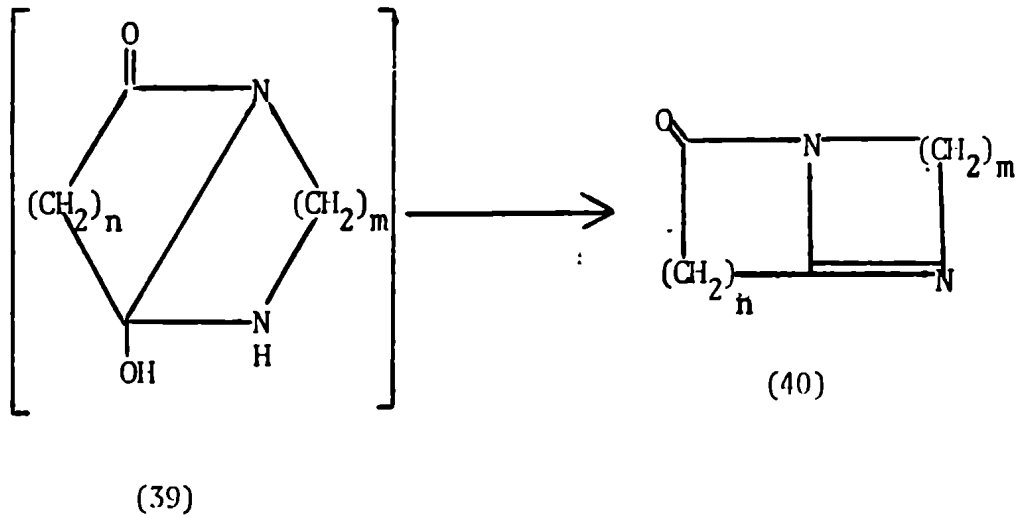
Existen pocos antecedentes referentes a la formación de heterociclos dinitrogenados a partir de diaminas alifáticas y ácidos dicarboxílicos alifáticos. Algunas diámidas macrocíclicas de fórmula general



(38)

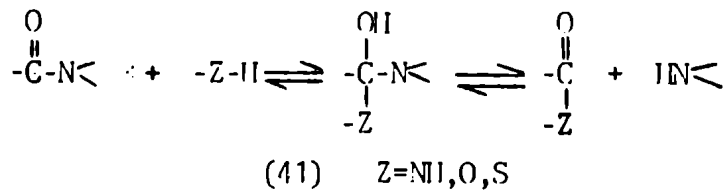
fueron obtenidas por Stetter²⁹ (1957) con diversos valores de n y m a partir de dicloruros de ácidos dicarboxílicos alifáticos y diaminas ($m=2,4,6$). En todos los casos usa la relación 1 mol de cloruro de ácido/2 moles de amina para fijar el ácido clorhídrico liberado. Por este procedimiento, los rendimientos informados son generalmente altos y aumentan a medida que aumenta el tamaño del ciclo formado.

Estos macrociclos poseen en principio la conformación adecuada para presentar "interacción transanular" y experimentar en determinadas condiciones una contracción del anillo pasando por un intermediario tetrahédrico del tipo general (39).

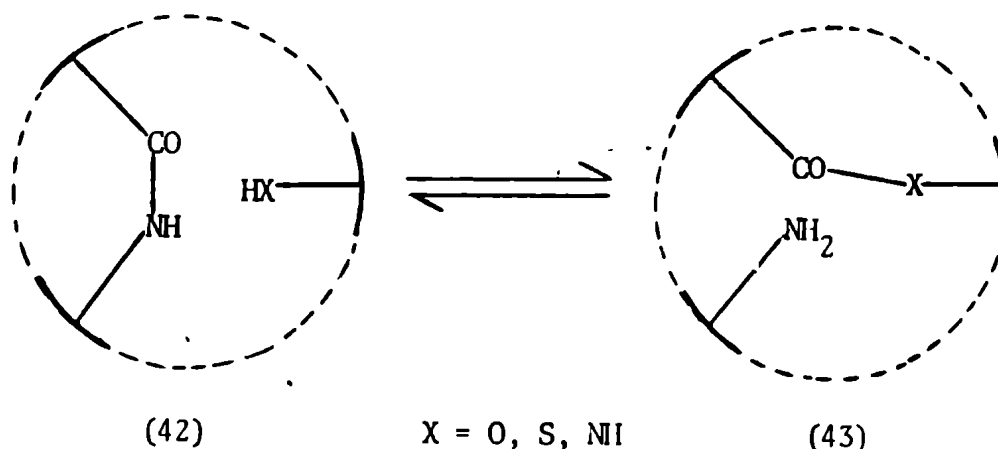


Intermediarios de este tipo reciben el nombre de "cicloles". Por lo tanto, la importancia de los macrociclos (38) como posible precursores de los sistemas bicíclicos (40) está íntimamente relacionada con la existencia (estabilidad y/o posible aislamiento) de los intermediarios (39).

La hipótesis del ciclole, en su más amplio sentido, postula una reacción entre un amido grupo u otro derivado de acilo y un grupo -OH, -SH o >NH como en la expresión general



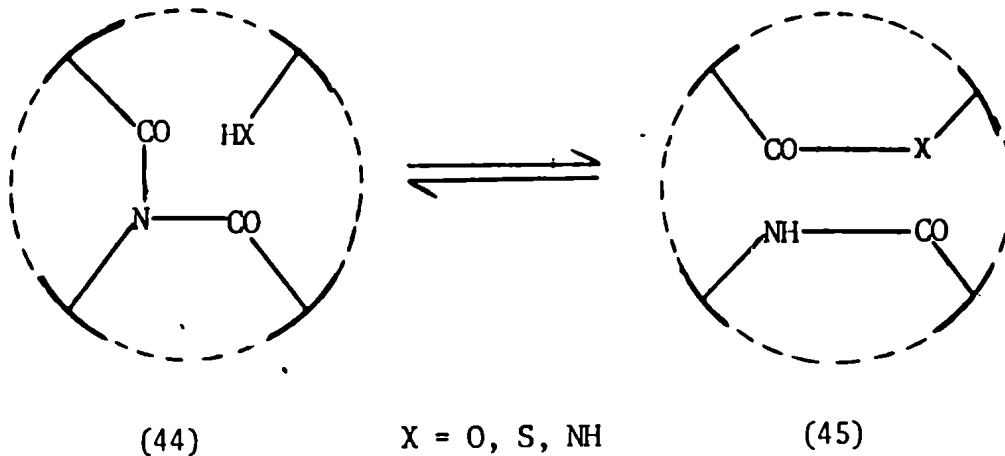
A menudo, las reacciones nucleofílicas de amidas tienen lugar bajo condiciones suaves - por ejemplo, la reacción entre los grupos amida e hidroxilo en la faloidina³⁰ y griseoviridina³¹ (alcaloides peptídicos), además de los numerosos casos de migración intramolecular de residuos acilo³² N → O, N → S y N → N que pueden ser representados por el esquema general (42) ⇌ (43).



Cuando se cumplen las condiciones estéricas requeridas, la facilidad de tales reacciones depende, bien de la actividad del grupo nucleofílico atacante o de la activación de la amida. Esta última se puede llevar a cabo mediante una disminución de la densidad electrónica del átomo de carbono amídico, por ejemplo, por O-protonación o por incorporación de un sustituyente aceptor de electrones, por ejemplo por N-acilación de la amida.

Es bien sabido por otra parte, que las N-acilamidas cíclicas son mucho más reactivas con respecto a reactantes nucleofílicos que las amidas ordinarias. Así, sufren fácilmente hidrólisis y aminólisis, incluyendo la reacción intramolecular³³. Los estudios de Shemyakin y col.³⁴ (1965) demuestran, que de acuerdo con su nucleofilicidad, la reactividad de los grupos carbonilo de las N-acilamidas son comparables con los de aldehidos y cetonas.

Puesto que las reacciones nucleofílicas intramoleculares de los agrupamientos N-acilamido (44) \rightarrow (45) están acompañados por un incremento en el número de grupos amida o éster de la molécula, estas reacciones constituyen la base de un estudio enteramente nuevo de la química de péptidos y de sipéptidos.

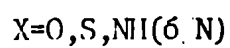
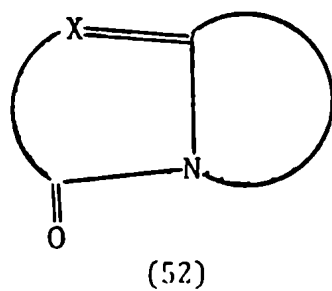
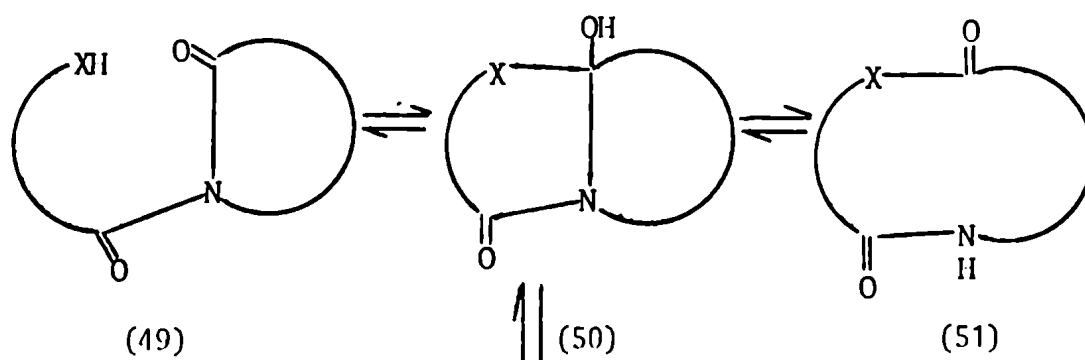
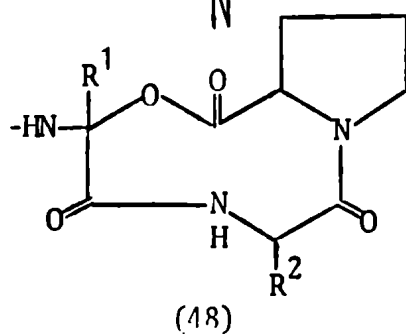
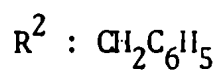
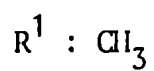
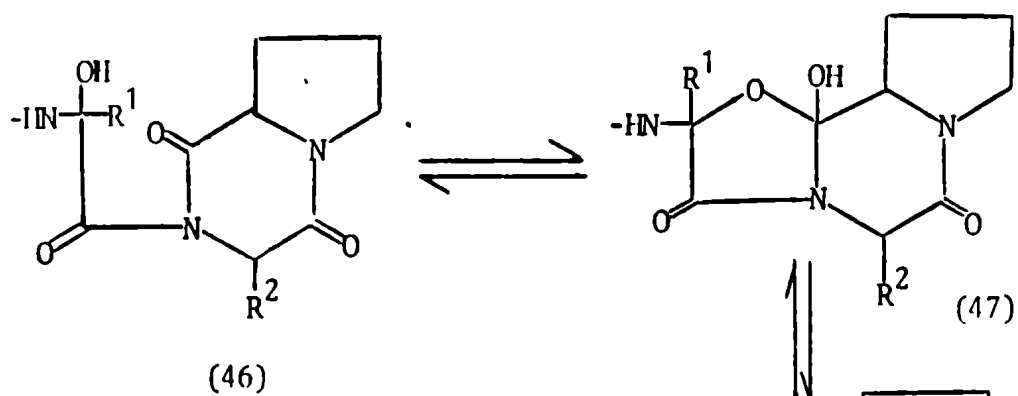


Titerley y col.³⁵⁻³⁸ y Auwers^{39,40} mostraron que los O-acilderivados de la salicilamida muestran tendencia a isomerizarse a N-acilderivados. Esta reacción fue posteriormente extendida por Brenner⁴¹ para incluir O-aminoacilderivados de salicilamidas.

La aparición de grupos N-acilamido en sistemas de péptidos puede causar cambios fundamentales en la estructura de éstos últimos, debido a interacciones intramoleculares de estos grupos con varios grupos nucleofílicos. La posibilidad de tales interconversiones isoméricas o tautoméricas entre las N-hidroxiacilamidas, cicloles y depsipéptidos (46) \rightleftharpoons (47) \rightleftharpoons (48) fue mencionada por primera vez en 1960, cuando se encaró la síntesis de la porción peptídica de los alcaloides "ergot"⁴². Similar razonamiento sirvió posteriormente como base para la síntesis de la ergotamina por Hofmann y col.⁴³ (1961).

En el curso de sus estudios, Shemyakin y col.³⁴ encontraron que estas conversiones son de un carácter más general y representan una nueva reacción para incorporar hidroxí, amino y mercapto ácidos en el anillo o

cadena peptídica, con la formación de péptidos cíclicos o lineales, depsi-
péptidos o tiodepsipéptidos (49) \rightleftharpoons (50) \rightleftharpoons (51).



El curso de la reacción depende básicamente de los siguientes factores:

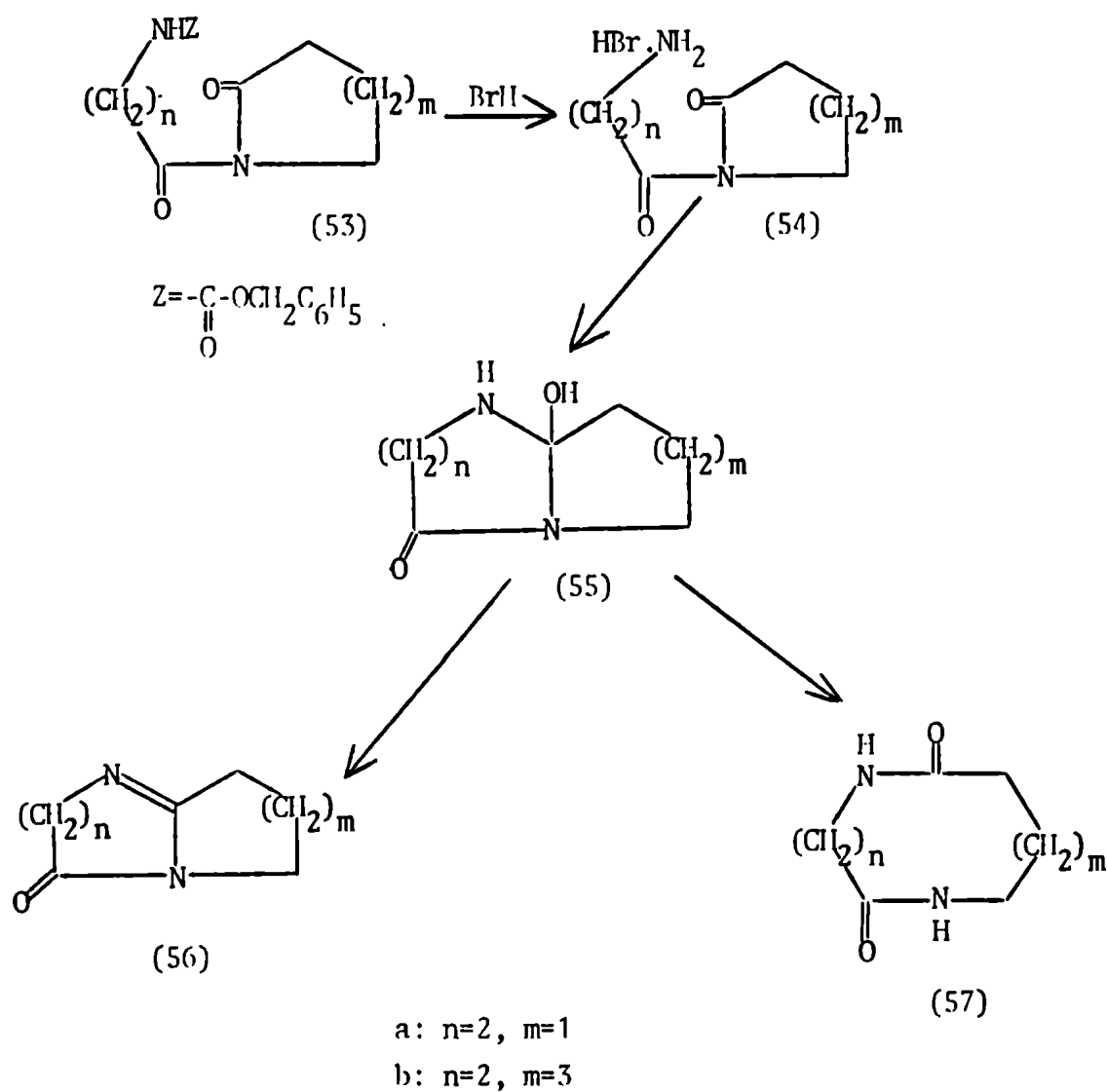
- a) Electrofiliidad y accesibilidad estérica de los grupos carbonilo acilamidos;
- b) Nucleofiliidad del grupo atacante XH;
- c) Preferencia energética para la estructura péptida o depsipéptida (51) comparada con la acilamida inicial (49) o el ciclol intermedio (50).

En algunos casos, por razones que serán discutidas posteriormente, la reacción de incorporación se puede detener en la etapa de formación del ciclol (50); en el caso específico de azacicloles ((50), X=NH), éstos, eliminando agua, pueden sufrir conversión a las acilamidinas más estables (52).

La primera demostración experimental clara de una reacción del tipo (41) fue suministrada por la síntesis de la ergotamina⁴³ que estableció la validez de una estructura ciclol en la porción peptídica de este alcaloide⁴⁴. Desde entonces, han aparecido numerosos ejemplos de reacciones amida-amina, amida-alcohol y amida-éster⁴⁵⁻⁵¹ incluyendo la síntesis de depsipéptidos mediante ciclolización de β -hidroxipropionildicetopiperazinas⁵².

De interés directo a la estructura de péptidos y al presente estudio, son las ciclalizaciones de aminoacil lactamas y amidas. Así, tanto la N-(β -aminopropionil)-2-pirrolidinona como la N-(β -aminopropionil) caprolactama dan los correspondientes péptidos cíclicos por ciclolización. También, la inserción de un residuo aminoácido en una unión peptídica fue llevada a cabo vía ciclolización. En efecto, Antonov y col.⁵³ (1964) investigaron la incorporación de residuos aminoácidos en ciclopéptidos tomando como mode-

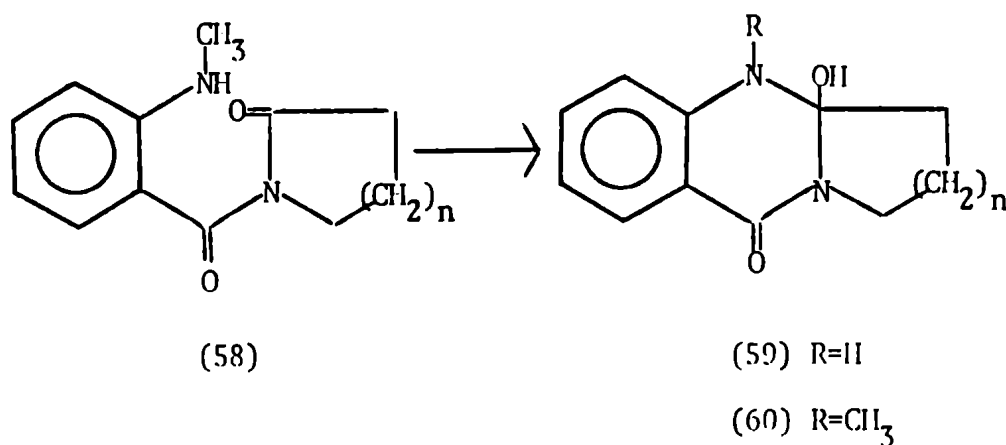
lo las N- β -aminoacil lactamas. Es sabido que las N- α -aminoacil lactamas pasan muy fácilmente a las correspondientes amidinas bicíclicas^{54,55} (56, n=1) que pueden ser consideradas como productos de deshidratación de los azacicloles (55; n=1) intermedíariamente formados. No obstante, en analogía con el comportamiento de las N-hidroxiacil lactamas^{45,56} se espera que los azacicloles inestables del tipo (55, n=2) se descompongan también por una ruta diferente con la formación de ciclopéptidos (57) como se muestra a continuación:

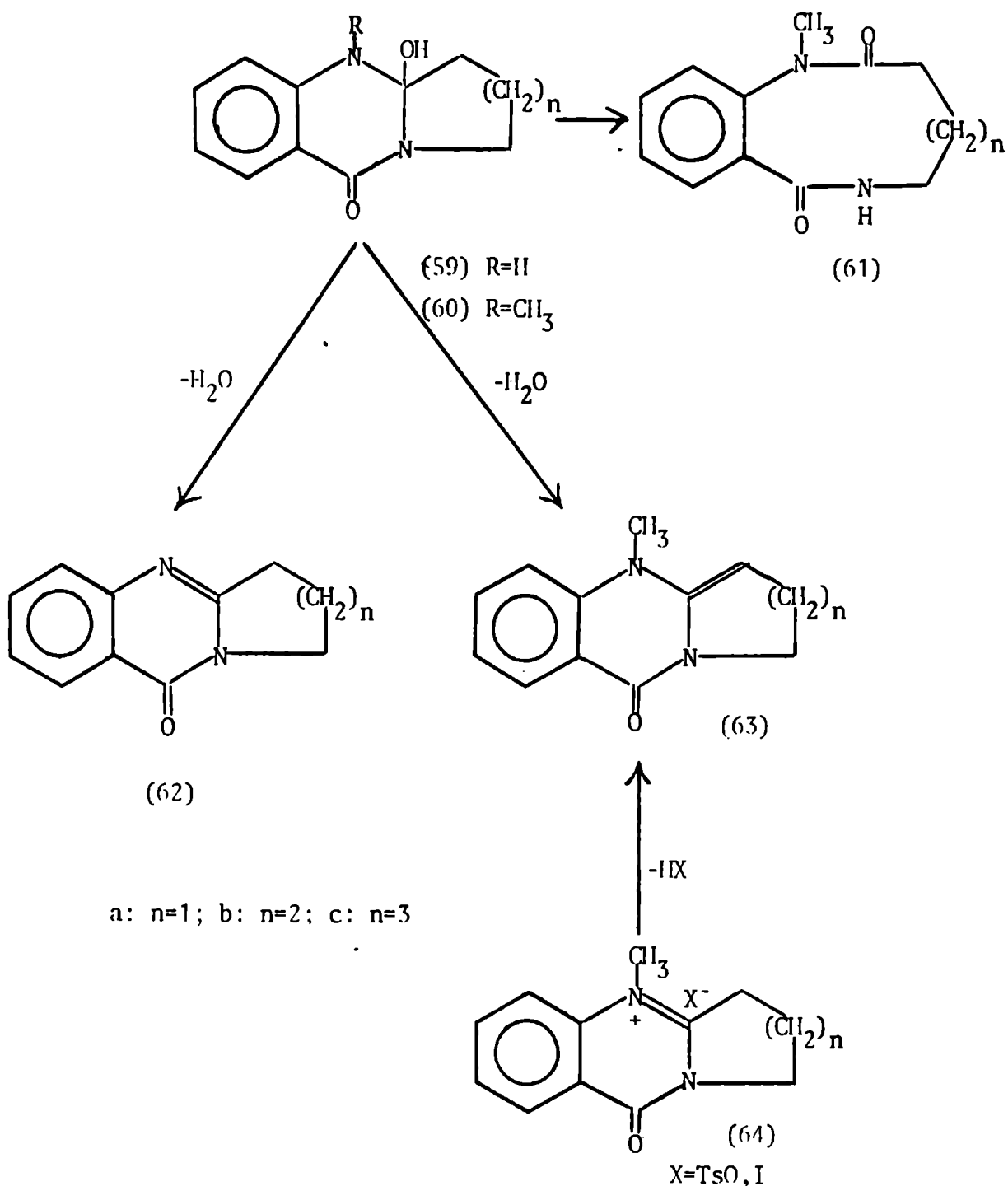


Estas reacciones tienen que proceder a través de un intermedio ciclol del tipo general mostrado en (41) ($Z=NH$), pero en ningún caso se pudo aislar el azaciclol intermedio.

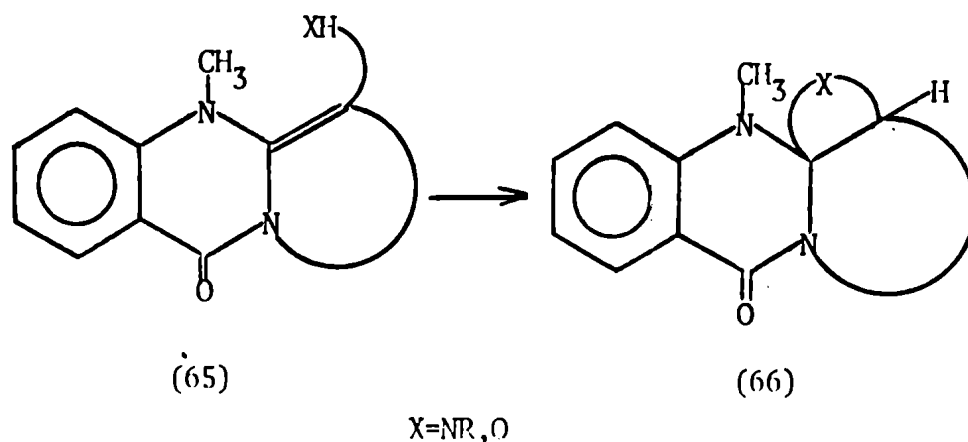
Además, la etapa "ciclol" de este proceso viene demostrada a través de sus fragmentaciones en espectrometría de masa. El principal camino de fragmentación en ambos casos (57a) y (57b) es la eliminación de agua de acuerdo al esquema $(57) \rightarrow (55) \rightarrow (56)$, siendo idéntica la subsiguiente degradación con la de las amidinas del tipo (56)^{34,57}. La tendencia de los ciclopéptidos de nueve eslabones (57a) y once eslabones (57b) a ciclolizarse y luego deshidratarse es similar al comportamiento, en condiciones de espectrometría de masa, de los ciclodepsipéptidos de diez eslabones estudiados por Vul'fson y col.⁵¹.

Shkrob y col.⁵⁸ (1967) estudiaron los azacicloles (60), que se diferencian de los descritos anteriormente por la presencia de un grupo N-metilo, eliminando así la posibilidad de conversión a las acilamidinas $(59) \rightarrow (62)$. No obstante, los intentos para preparar los azacicloles (60) en forma de las N-antranoil lactamas (58) o las sales (64), mostró que estos cicloles inmediatamente sufren isomerización a los ciclodipéptidos (61) o deshidratación a los anhidrocompuestos (63).

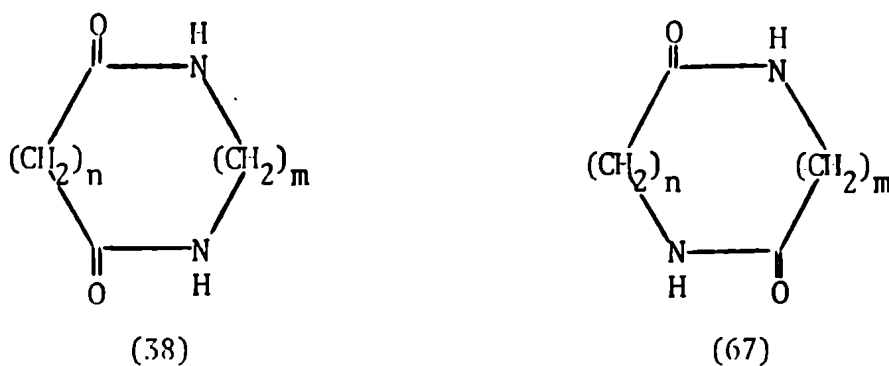




Al mismo tiempo, estos autores prepararon derivados estables de los azacicloles (60), a saber, algunas de las ortoamidas del tipo (66), por adición intramolecular de residuos nucleofílicos a la doble unión de los anhidrocompuestos (65), como se muestra a continuación:

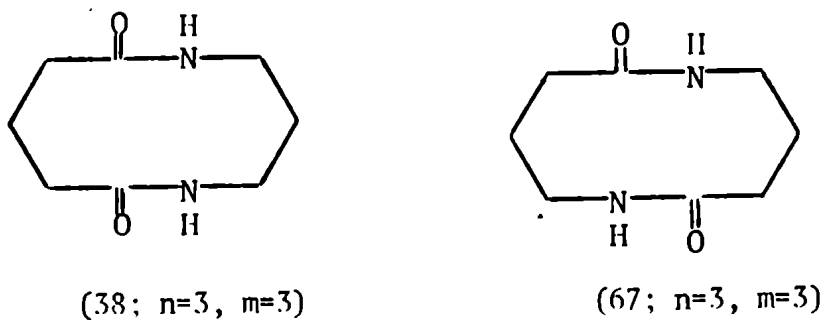


La naturaleza de los productos de reagrupamiento que por interacción transanular se pueden originar a partir de (38) y a partir de los análogos no simétricos (67),

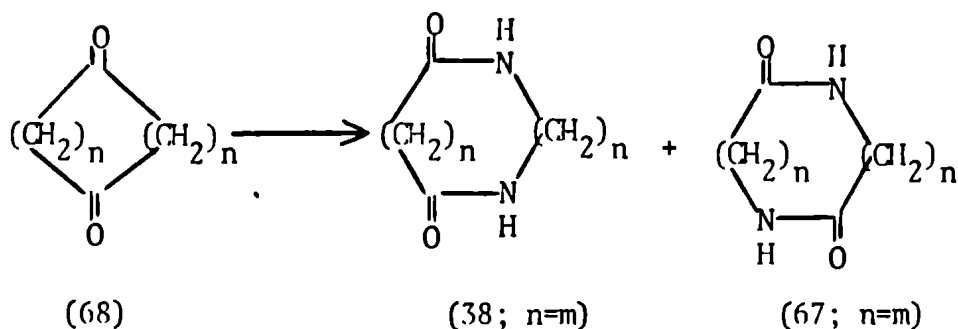


ha sido objeto de algún estudio por parte de Glover y col.⁵⁷ (n=3, m=3) y Shemyakin y col.³⁴.

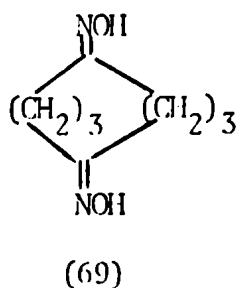
La geometría más favorable para una reacción amida-amida de este tipo parece existir en las diamidas isómeras de diez miembros (38; n=3, m=3) y (67; n=3, m=3)



En efecto, las dicetonas cíclicas (68) ($n=2,4,8,9,10$) cuando se someten a reagrupamiento de Schmidt o Beckmann, originan en todos los casos las amidas isómeras (38; $n=m$) y (67; $n=m$)⁶⁰.

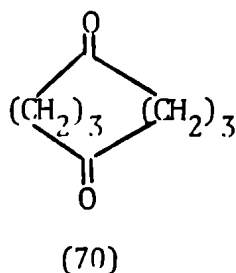


Sin embargo, el derivado ditosilado de la dioxima(69),

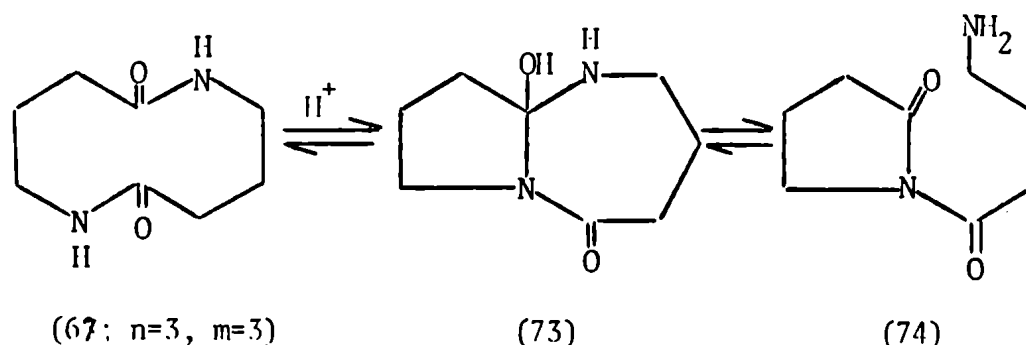
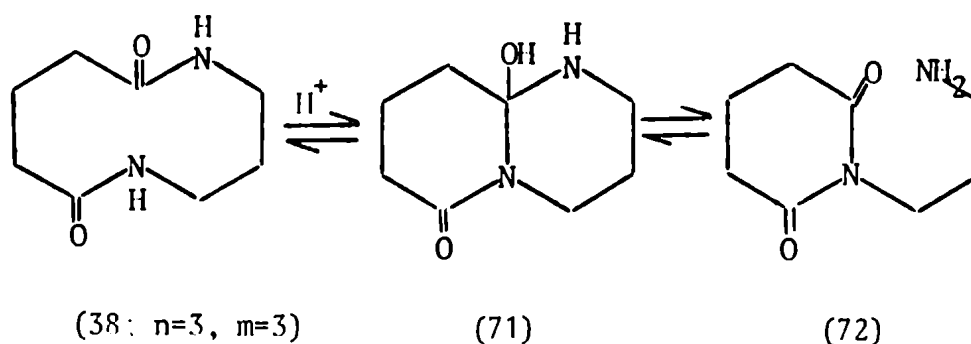


si bien se la puede obtener en excelente rendimiento, cuando se la somete a diferentes condiciones de reagrupamiento^{60,61}, ya sea en ácido acético, acetato de sodio-ácido acético o anhídrido acético-ácido acético, sólo se obtienen mezclas complejas, a partir de las cuales no es posible aislar productos identificables.

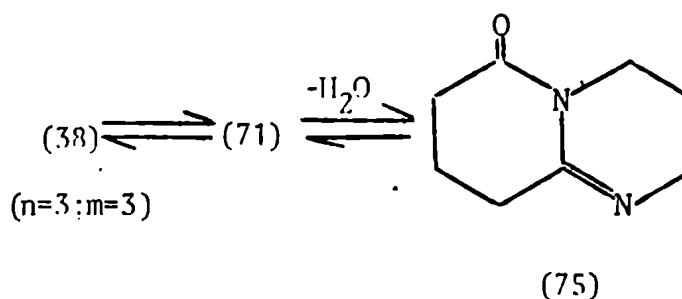
Una explicación de esta sorprendente diferencia en el comportamiento del reagrupamiento entre la 1,5-ciclooctanodiona (70)



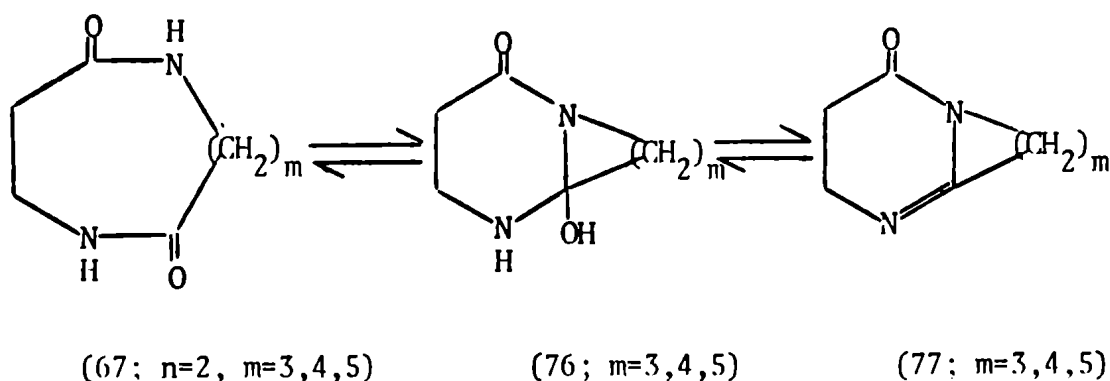
y las otras dicetonas cíclicas (68) ($n=2,4,8,9,10$) reside probablemente en la marcada tendencia de los productos de reagrupamiento (38; $n=3, m=3$) y (67; $n=3, m=3$) a experimentar reacciones posteriores. Estas involucrarían reacciones amida-amida y originaría "compuestos" tales como (71), (72), (73) y (74).



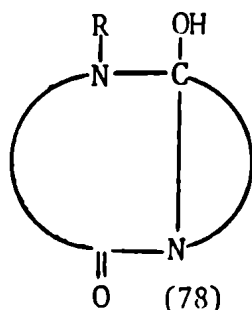
Ordinariamente, los cicloles del tipo (71) y (73) son extremadamente inestables, puesto que su formación está acompañada por desaparición del grupo amida estabilizado por resonancia (38; $n=3, m=3$) \rightarrow (71) y (67; $n=3, m=3$) \rightarrow (73). Es de hacer notar que el proceso de contracción que implica pérdida de agua para originar la lactama (75) aun no ha sido descrito.



Un proceso análogo, extendido a sistemas no simétricos del tipo (67) cuando $n=2$, $m=3,4,5$, fue estudiado por Shemyakin y col.³⁴. En los tres casos, logran aislar las acilamidinas (77) con rendimientos superiores al 80%.

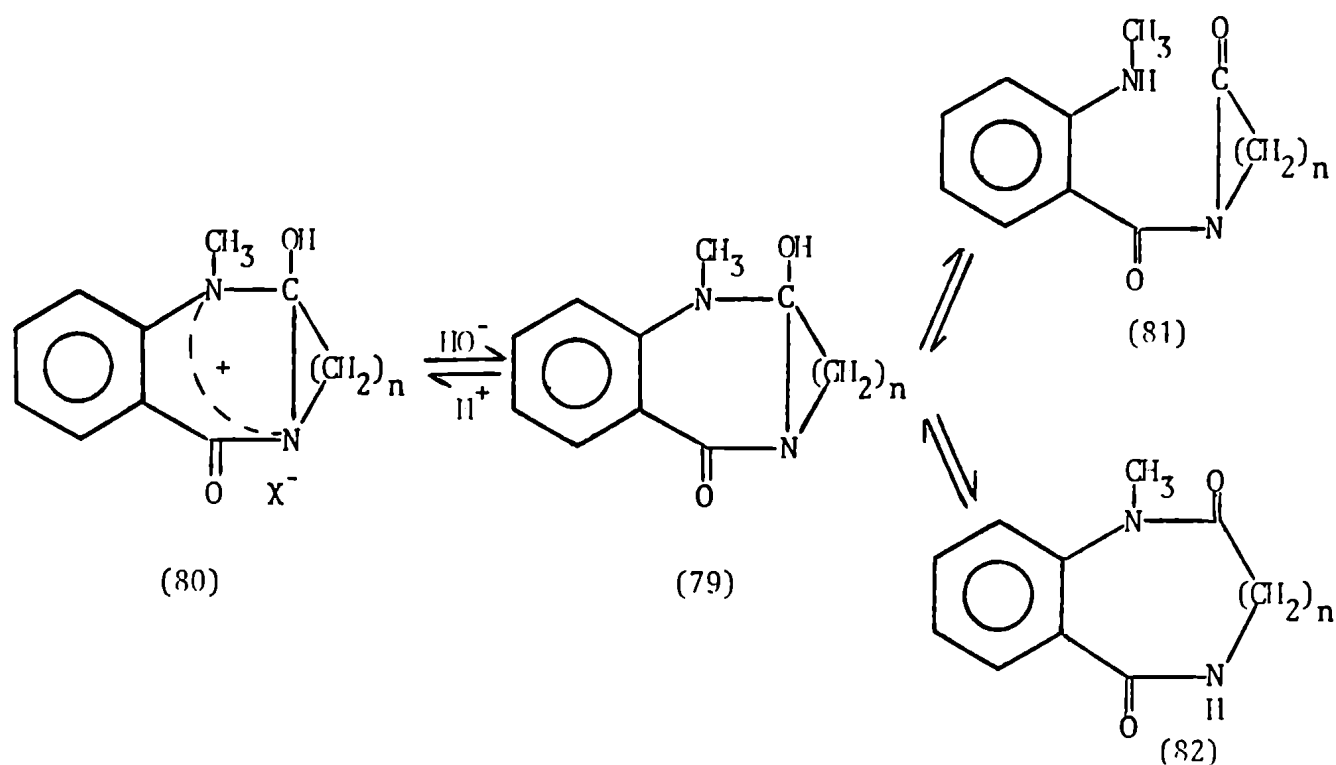


Rothe y col.⁶² (1971) han sintetizado un azaciclo del tipo (78). Como ocurre en los oxa-³⁴ y tiocicloles^{63,64}, un anillo bencénico fusionado incrementaría la estabilidad del ciclo y facilita la identificación espectroscópica.

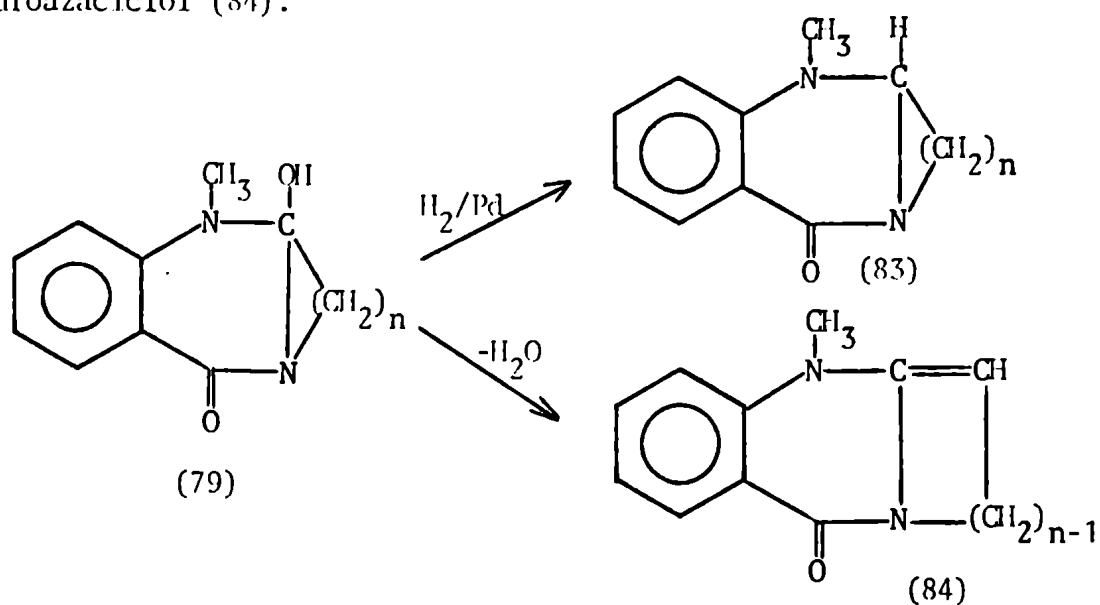


La síntesis del azaciclo (79; $n=3$), fue llevada a cabo mediante reacción de la sal de acilamidinio (80) ($n=3$, $X=I$) - que fue preparada por N-metilación de 2,3-propano-4-quinazolona - con IO_3Na . En contraste a los análogos que tienen un anillo lactámico más grande³⁰, el azaciclo (79; $n=3$), es aislable y comparativamente estable. Su estructura fue establecida inequívocamente a partir de análisis elemental, datos espectroscópicos y de

reacciones químicas. Las estructuras tautoméricas (81) y (82) que habían sido tomadas en consideración como posibilidades de estabilización por evolución de los ciclos, al menos en el equilibrio, pudieron ser definitivamente excluidas.



La estructura (79) se confirma además por la formación de la sal de acilamidinio (80) por tratamiento con HCl diluido, hidrogenación catalítica al desoxiciclol (83) y eliminación térmica de agua con formación del anhidroazaciclol (84).



Al intentar sintetizar el azaciclol homólogo (79; n=4), a partir de (80; n=4), por tratamiento con álcali diluído, sólo se pudo aislar el anhidroazaciclol (84; n=4). Su estructura se determinó en forma similar a la del ciclol. Ambos anhidroazacicloles son inestables y se decoloran en contacto con el aire.

CAPITULO 3

PLAN DE TRABAJO

3. A DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS MEDIANTE CONDENSACION DE ETILENDIAMINA, 1,3-PROPANODIAMINA Y 1,4-BUTANODIAMINA CON DERIVADOS DEL ACIDO FTALICO

De acuerdo a lo visto en el Capítulo 2, la reacción de una 1,2-diamina con derivados del ácido ftálico puede originar, dependiendo de las condiciones de la reacción, una variedad de productos de condensación^{2-7,20}. Por otra parte, el uso del anhídrido ftálico como reactivo de condensación en reacciones de aminólisis con diaminas alifáticas (etilendiamina, 1,3-propanodiamina y 1,4-butanodiamina) y la naturaleza de los heterociclos que pueden ser obtenidos en tales reacciones, no registra antecedentes en la literatura.

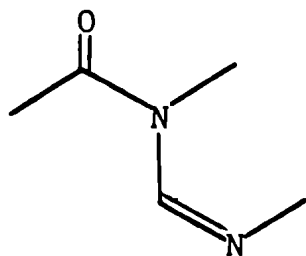
En una fase del presente trabajo se emprenderá la síntesis, estudio del mecanismo y de las propiedades químicas y espectroscópicas de los heterociclos originados a partir de la condensación de anhídrido ftálico y sus derivados con 1,3-propanodiamina. Esta reacción será extendida a la etilendiamina y 1,4-butanodiamina con el objeto de revelar un posible comportamiento diferencial de las aminas citadas, en las reacciones de ciclación de los productos de aminólisis inicialmente formados.

3. B HETEROCICLOS DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE LOS ANHIDRIDOS SUCCINICO Y GLUTARICO CON DIAMINAS ALIFATICAS

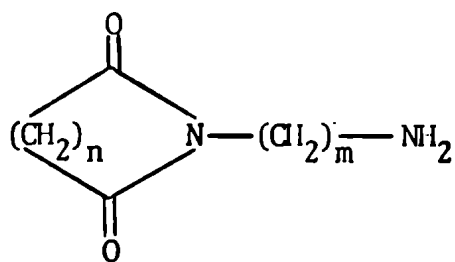
La diversidad de los heterociclos que en principio pueden ser obte-

nidos a partir de la condensación de anhídrido ftálico con etilendiamina, 1,3-propanodiamina y 1,4-butanodiamina y el probable diferente comportamiento de estas diaminas en posteriores procesos de ciclación inter e intramoleculares, sugiere extender este tipo de reacción a la serie alifática tomando como modelo los anhídridos succínico y glutárico, con el objeto de determinar:

- a) Naturaleza de la reacción de ciclación de los correspondientes productos de aminólisis:
- b) Posibilidad de contracción de anillo del tipo (38: $n=3$, $m=3$) (que tendría lugar a través de interacción transamular vía "ciclol"), conduciendo, bien a la formación de las lactamas bicíclicas (40: $n=3$, $m=3$) (no descriptas aún) con la agrupación característica



o bien a la formación de *N*-(ω -amino)-alquil imidas (estables solamente en medio ácido)²⁰ del tipo



- c) Susceptibilidad de los grupos succinimido y glutarimido a la acción inter e intramolecular de aminas⁶⁵ y posible transferencia de ellos en reacciones intermoleculares, de la misma naturaleza presente en la serie aromática²⁰;

d) Se intentará interpretar mediante la aplicación de los métodos semiempíricos CNDO e INDO los resultados obtenidos en b) y extender el tratamiento al sistema no simétrico (57; $m=2$), incluyendo el correspondiente ciclol (55; $m=2$) y el producto de contracción (56; $m=2$) con el objeto de detectar posibles diferencias en la naturaleza de este reagrupamiento con el sistema (38; $n=3$, $m=3$) y su transformación en (40; $n=3$, $m=3$) vía el ciclol (39; $n=3$, $m=3$)⁵⁷. El propósito es aplicar ciertos esquemas semiempíricos basados en la teoría general de la Mecánica Cuántica con el objeto de ilustrar e intentar explicar en última instancia el fenómeno asociado con la interacción transanular basado en la reacción amida-amida vía ciclol.

CAPITULO 4

RESULTADOS Y DISCUSION

PRIMERA PARTE

4. 1A HETEROCICLOS DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE ANHIDRIDO FTALICO CON
1,3-PROPANODIAMINA. PROPIEDADES QUIMICAS Y ESPECTROSCOPICAS

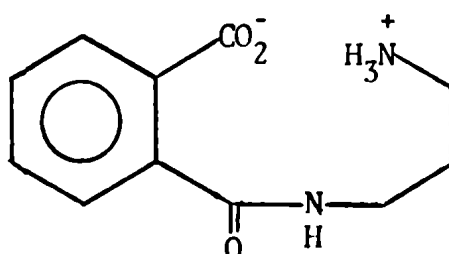
Cuando se añade lentamente una solución alcohólica de 1,3-propanodiamina a una suspensión agitada de anhídrido ftálico en etanol, se produce una reacción levemente exotérmica, lo que provoca la disolución gradual del anhídrido ftálico. Al cabo de unos pocos minutos precipita en forma progresiva un sólido blanco, soluble solamente en agua e insoluble en todos los solventes orgánicos, de elevado punto de fusión, características éstas que "a priori" induce a pensar en la formación de una estructura altamente polar.

El espectro ultravioleta de este producto presenta las bandas K y B a 242 y 280 nm respectivamente (Tabla VIII, Experimental), siendo los desplazamientos respecto a los valores 230 y 273 nm correspondientes al ácido benzoico, debido al pequeño efecto -I ($\sigma_I \approx 0.24$)⁶⁶ de un grupo amida en orto respecto a un grupo carboxilo. Es bien sabido por otra parte, que con la sustitución, las bandas K y B del benceno se desvían hacia longitudes de onda superiores. Si se supone que la sustitución perturba el anillo por efectos inductivo y de resonancia⁶⁷⁻⁷³ el mecanismo de absorción de la banda a 280 nm, de baja intensidad, se puede explicar en función de la distorsión del núcleo aromático (simetría D_{6h}) producida por las vibraciones de deformación ('bending') y atribuirle a ella una estructura vibratoria.

El espectro infrarrojo del producto de reacción muestra una absor-

ción ancha a $3225\text{-}2940\text{ cm}^{-1}$ y una banda fuerte a 1623 cm^{-1} , típicas de un agrupamiento NH_3^+ y CO_2^- respectivamente (Tabla VIII).

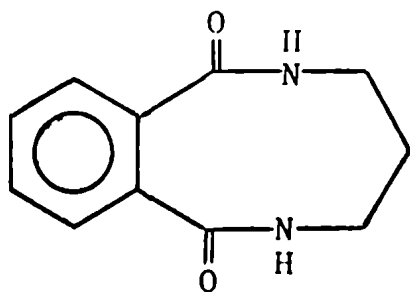
Estas características, conjuntamente con el análisis elemental (ver Parte Experimental) y el espectro de resonancia magnética nuclear, que no presenta particularidades destacables (Tabla IX, Experimental), permiten asignar a este producto de condensación la estructura (85).



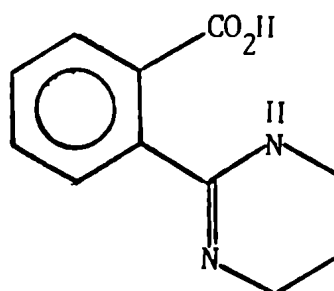
(85)

En un principio se pensó que una transformación por ciclación de esta sustancia podría llevarse a cabo por calentamiento en un solvente inerte (xileno, tolueno) empleando catálisis ácida (ácido metanesulfónico) y eliminar el agua formada, azcotrópicamente mediante un dispositivo Dean Stark²⁸. Sin embargo, debido a la insolubilidad y elevado punto de fusión del compuesto (85), esta técnica resultó infructuosa. Entonces, se ensayó calentando hasta su punto de fusión ($\sim 200^\circ$) en ausencia de solvente, observándose abundante liberación de agua y alguna resinificación.

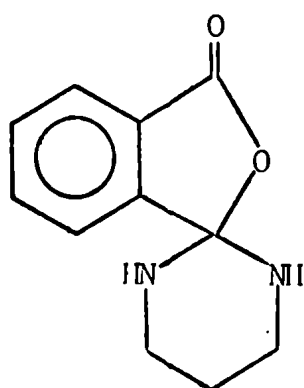
El producto (85) posee las funciones $-\text{NH}_3^+$, $-\text{CONH}-$, y CO_2^- capaces de determinar la pérdida de una o dos moléculas de agua. Por lo tanto, se pueden formar los siguientes productos teóricamente factibles (o una mezcla de ellos), según se elimine un mol de agua (86), (87), (88) o dos moles (89):



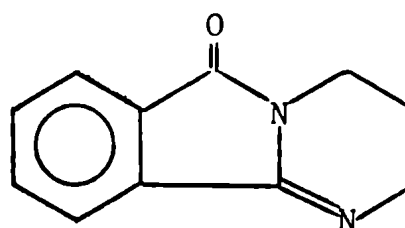
(86)



(87)



(88)



(89)

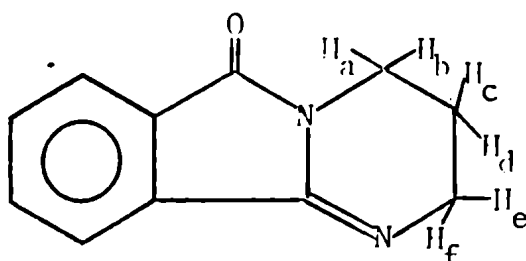
El agregado de ligroína a la masa fundida permitió aislar con alto rendimiento un producto de punto de fusión 57-60°, lo que hizo pensar en la formación, prácticamente, de un solo producto principal.

El espectro infrarrojo de este producto de condensación muestra una banda de carbonilo lactámico, típica de un anillo de cinco miembros condensado⁷⁴ (Tabla VIII); las ausencias de bandas de absorción en las zonas 3100-3400 cm^{-1} y 3100-3500 cm^{-1} y de carbonilo de lactona, permiten excluir la posibilidad de formación de estructuras tales como (86), (87) y (88) respectivamente. Por otra parte, el producto de ciclación presenta en el espectro ultravioleta un λ_{max} a 223 nm, similar al de otras isoindolonas sustituí-

das.⁷⁵ (Tabla VIII).

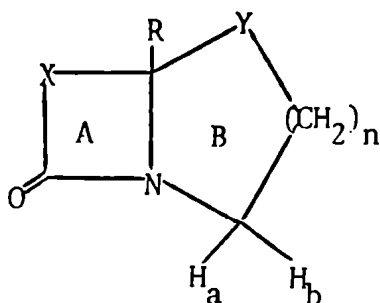
En base a estas consideraciones, se adoptó la estructura (89) como hipótesis más probable del producto de ciclación de (85).

Pruebas espectroscópicas adicionales fueron aportadas por el espectro de resonancia magnética nuclear. En efecto, este compuesto presenta un singlete a $\delta=2.63$, asignado al protón H_b , independiente de la del protón H_a .



(89)

Un comportamiento de este tipo ha sido observado previamente⁷⁶ en estructuras del tipo general (90), que presentan también la aparición inu-



(90)

$n=1, 2, 5$: $Y=NH, O, S$

$R=H, CH_3, C_6H_5$

$X=(CH_2)_{2,3}, o-C_6H_4$

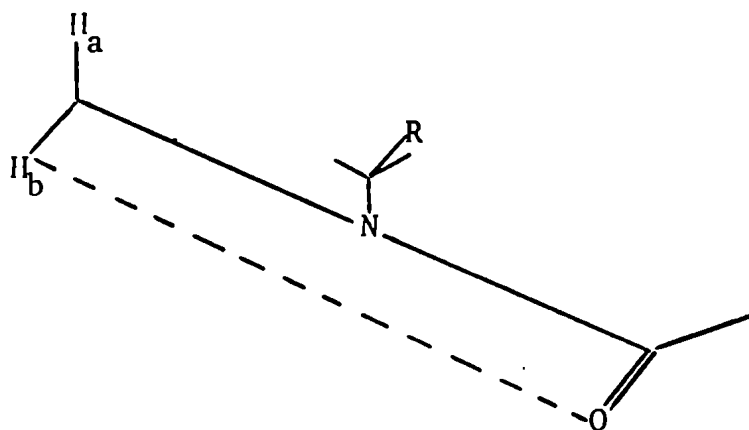
sual de una señal en la zona 4.22-4.75 ppm (H_b en (90)). La presencia de esta señal depende de los dos factores siguientes:

- a) Tamaño del anillo B;
- b) Naturaleza del heteroátomo Y;

siendo por otra parte independiente del tamaño del anillo A.

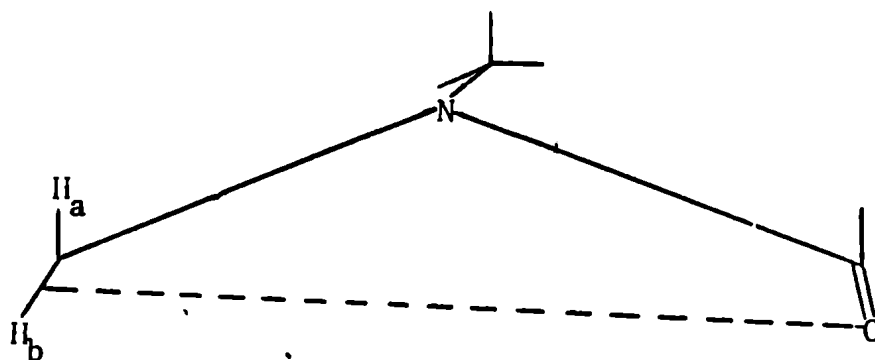
Los estudios sobre el efecto anisotrópico^{77,78} del grupo carbonilo⁷⁹ han demostrado que este grupo ejerce el máximo efecto de desapantallamiento sobre un átomo de hidrógeno cuando ambos se encuentran en el mismo plano.

La inspección de la región CH_aH_bNCO en los sistemas heterocíclicos representados por (90), revelan que cuando el anillo B contiene seis o siete eslabones, la orientación conformacional preferida del protón ecuatorial H_b es tal que éste se encuentra en el mismo plano que el átomo de oxígeno lactámico⁸⁰.

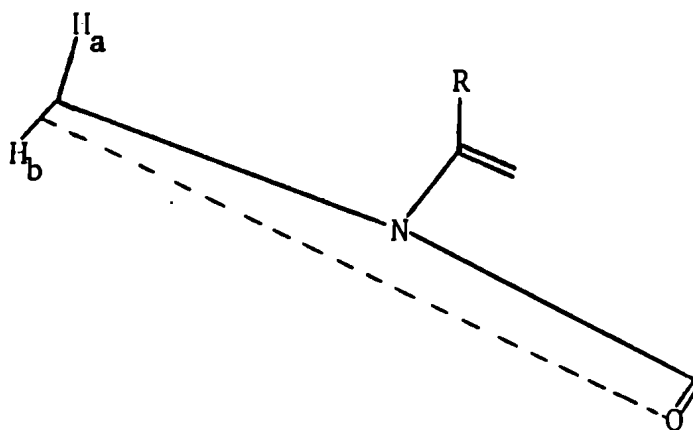


Cuando el anillo B es pentagonal, la orientación del protón H_b es la que permite al oxígeno lactámico situarse aproximadamente en el plano del átomo de carbono o casi equidistante de H_a y H_b , como se muestra a continua-

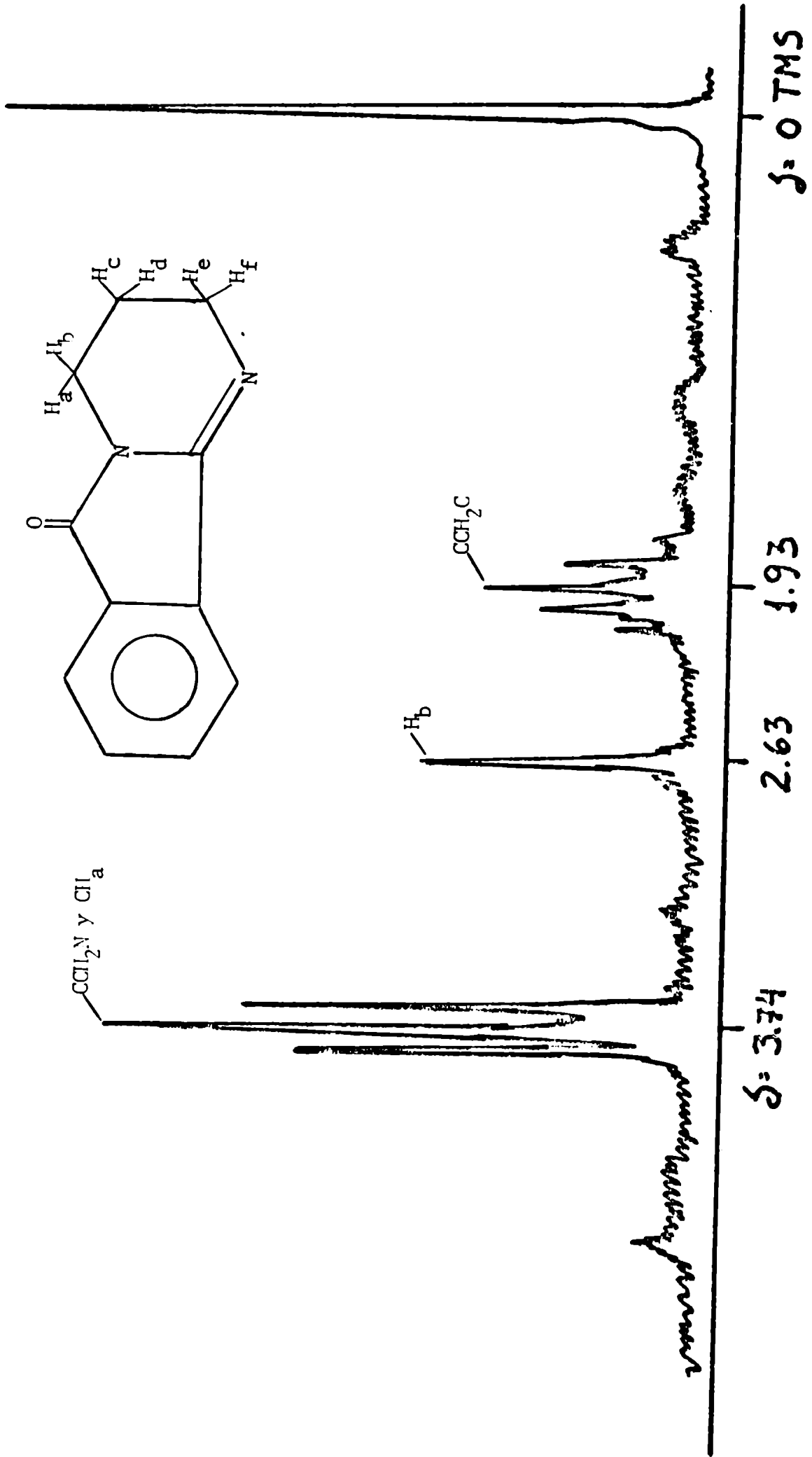
ción:



Estas características se pueden extender al heterociclo (89), cuya porción lactámica es

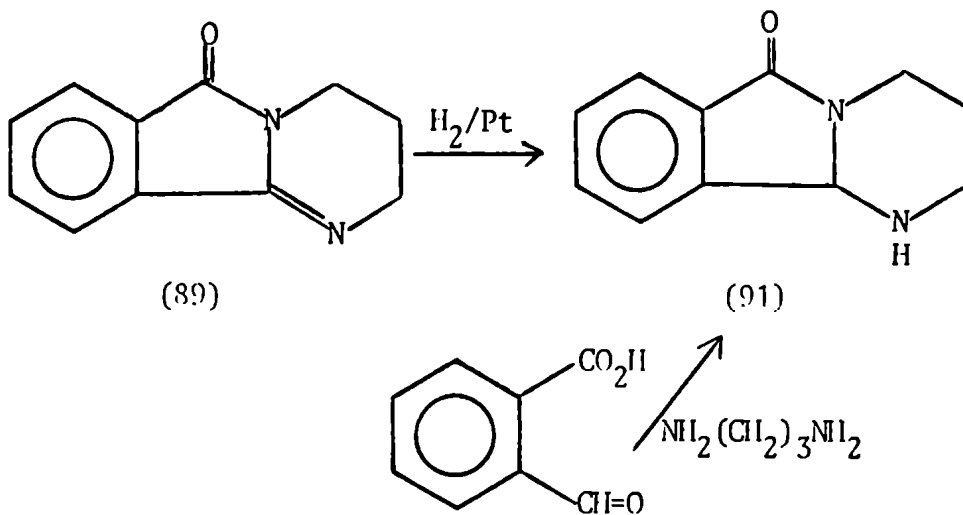


La ausencia de acoplamiento geminal entre H_a y H_b es consistente con el hecho de que la orientación conformacional no se puede predecir fácilmente mediante la inspección de modelos moleculares. Los protones metilénicos $H_c H_d$ son magnéticamente equivalentes puesto que este grupo está flanqueado por dos grupos metilenos, pero debido a la falta de acoplamiento geminal entre H_a y H_b dan origen a un cuarteto; se observa una quinta línea que ensancha el multiplete, debido posiblemente al acoplamiento mutuo de protones que tienen igual desplazamiento químico (H_a , H_e y H_f) (Tabla IX).

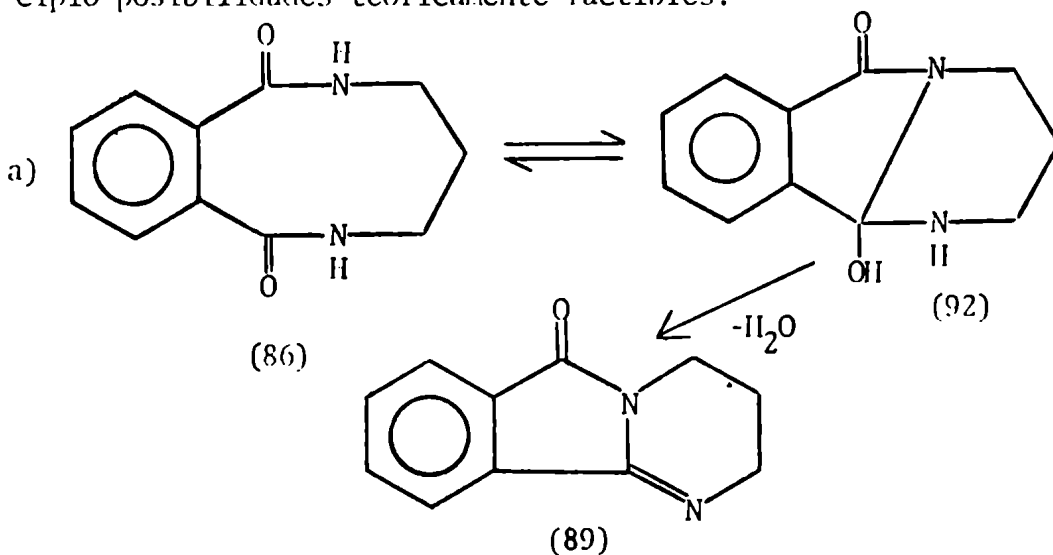


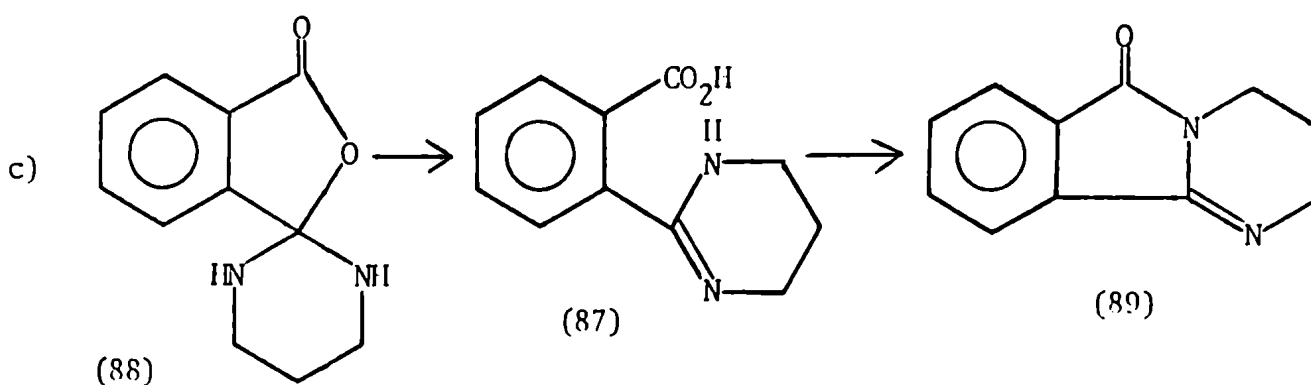
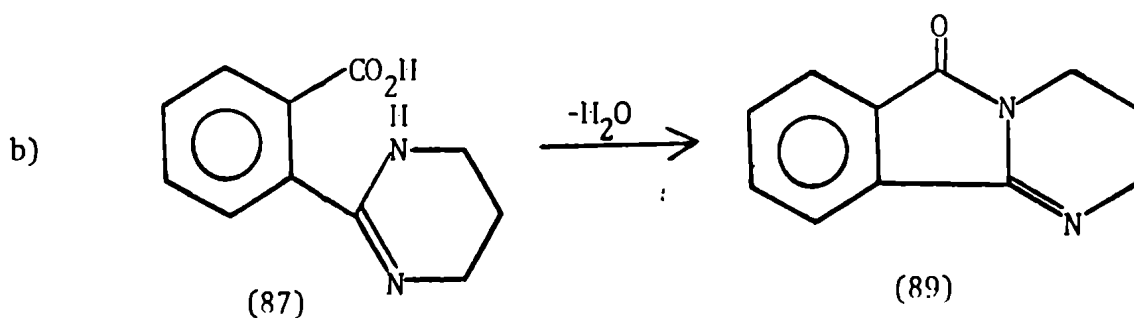
La influencia desapantallante del grupo carbonilo en algunas lactamas relacionadas a (89) y otras estructuralmente semejantes obtenidas por Aeberli y col.⁷⁶, había sido discutida previamente por Bohlmann y col.⁸¹, Visconti y col.⁸² y Fitzgerald y col.⁸³.

La confirmación definitiva de la estructura (89) se logró por vía química. En efecto, su reducción con óxido de platino origina el producto (91)⁷⁶, idéntico al obtenido a partir del ácido o-ftalaldehídico y 1,3-propanodiamina.

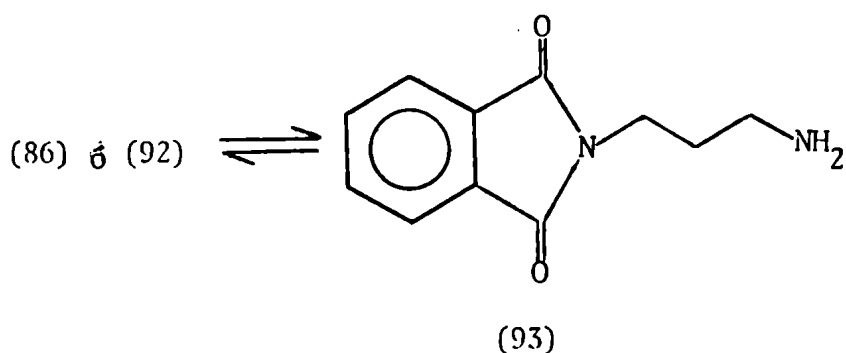


La pirimidoisoíndolona (89) es el producto de máxima deshidratación de (85). El estudio de los pasos que conducen a su formación implica por lo tanto, la consideración de las estructuras (86), (87) o (88) como probables intermediarios en la transformación (85) → (89). Las siguientes, son en principio posibilidades teóricamente factibles:





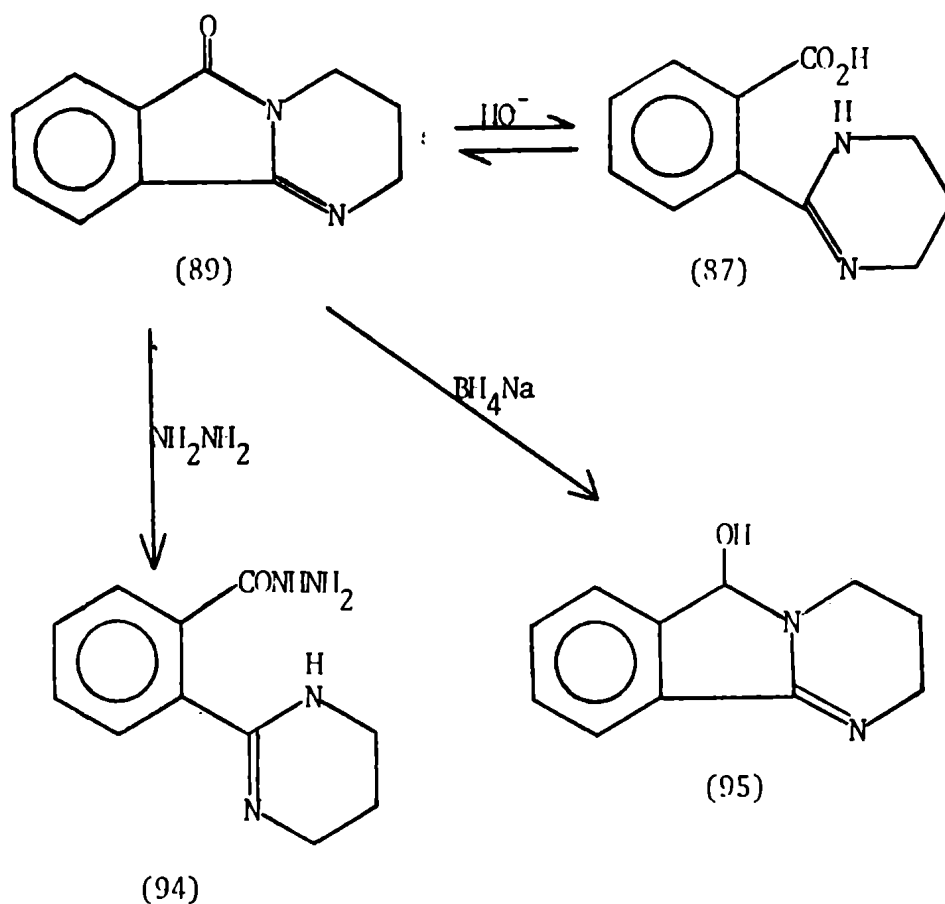
La primera alternativa es bastante improbable puesto que la benzodiazonina (86) hasta ahora no ha podido ser aislada ni detectada su posible existencia en reacciones de este tipo. Por otra parte, si bien un anillo benzenico fusionado incrementa la estabilidad de un ciclo⁶², existe la posibilidad de un reagrupamiento adicional^{20,57}:



Las N-(*w*-amino)-alquil ftalimidas (93) sólo son estables en medio ácido como sales⁸⁴ y no se reagrupan a los correspondientes sistemas tricíclicos, sino que, como se verá más adelante (Secciones 4.1D y 4.1E), transfieren su grupo ftalimido a una segunda molécula para formar derivados bis-ftalimídicos.

La posibilidad de que la carboxifeniltetrahidropirimidina (87) sea un intermediario en la formación de (89), se basa en la ciclación de los ácidos α -(2-benzimidazolil)-*o*-toluico y α -(2-imidazolil)-*o*-toluico a la benzimidazo-(1,2-*b*)-isoquinolina-5(12II)-ona⁹ y 1,2,3,5-tetrahidroimidazo-(1,2-*b*)-isoquinolina-5(10II)-ona (ver sección 4.1I) respectivamente.

Los intentos para aislar el hipotético intermediario (88) a partir de (85) bajo condiciones controladas de temperatura fueron infructuosos. La transformación de (85) en (89) es un proceso irreversible, no obstante lo cual cabe la posibilidad de existencia de (86), (87) o (88) formados en un proceso reversible a partir de (89). En efecto, si bien la pirimidoisoindolona (89) es una sustancia básica estable (origina un clorhidrato no higroscópico soluble en agua), la hidrólisis alcalina en condiciones suaves permitió aislar un compuesto con características de aminoácido. El análisis elemental (ver Parte Experimental) y los espectros infrarrojo y ultravioleta (Tabla VIII) y de resonancia magnética nuclear (Tabla IX) concuerdan con la estructura que corresponde a la 2-(*o*-carboxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (87). Este compuesto, calentado sobre su punto de fusión a la temperatura de formación de (89), pierde fácilmente agua y regenera la pirimidoisoindolona de la que deriva, por lo que se propone este compuesto como intermediario, no aislado en la síntesis de (89) a partir de (85).

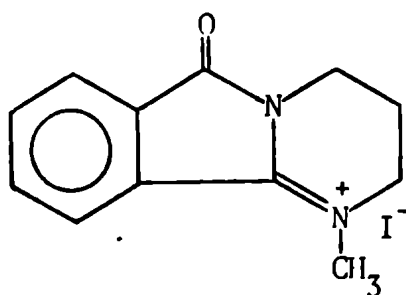


La degradación de (89) se puede lograr también mediante hidrazinolisis. El análisis elemental (ver Parte Experimental) y los espectros ultravioleta ($\lambda_{max} = 231 \text{ nm}$) e infrarrojo (bandas a 3300, 3100 y 1740 cm^{-1}) (Tabla VIII) corresponden a la estructura (94), lo que confirma que la unión más débil de la estructura (89) es la función lactámica.

La reducción del compuesto (89) presenta distintos aspectos según el reactivo empleado; así, como se demostró anteriormente, la hidrogenación catalítica con óxido de platino procede fácilmente a presión normal, hidrogenándose el doble enlace C=N, obteniéndose de esta forma la ciclamina (91). Por otra parte, el empleo de borohidruro de sodio en solución alcohólica resulta en la

formación del derivado hidroxilado (95), respetando el doble enlace C=N, estructura confirmada mediante espectroscopía infrarroja (bandas típicas de O-H y C=N) (Tabla VIII) y de resonancia nuclear magnética: presencia de un hidrógeno intercambiable por D_2O , una señal correspondiente al protón del CH angular y un sistema de acoplamiento complejo ABX correspondiente a los protones alifáticos: la integración total del espectro es equivalente a 12 protones (Tabla IX).

Las tentativas de obtención del heterociclo fundamental totalmente saturado por tratamiento con hidruro de aluminio y litio en éter fracasaron, tanto a partir de (89) como de (95) observándose intensa descomposición. El compuesto (89) reacciona fácilmente con yoduro de metilo, originando el correspondiente derivado cuaternario (96).



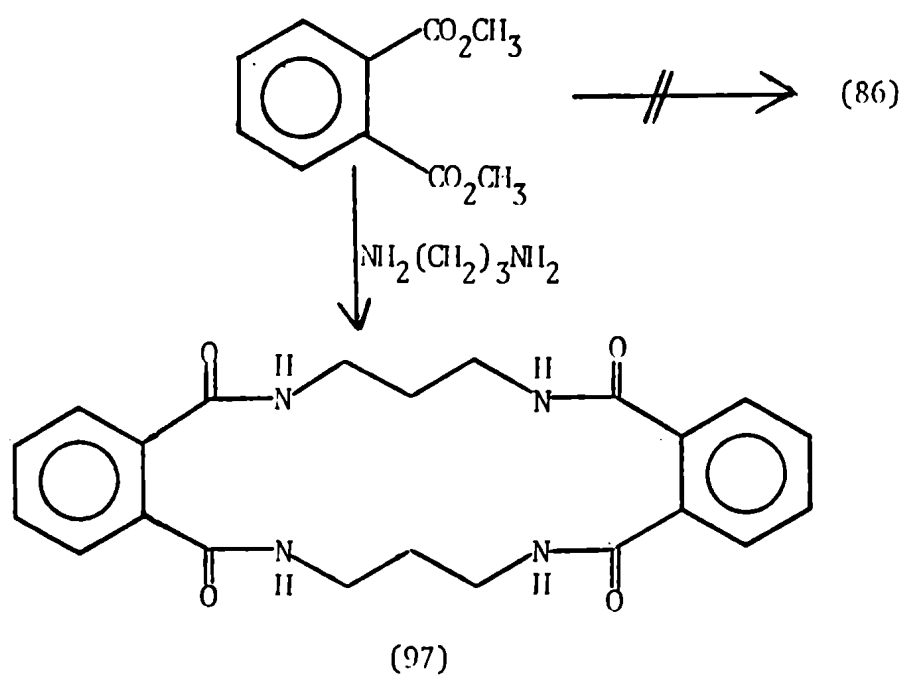
(96)

Este derivado es estable y no reacciona con agentes nucleofílicos tales como CN^- , $HONa$ y tampoco lo hace con $IMgCl_3$.

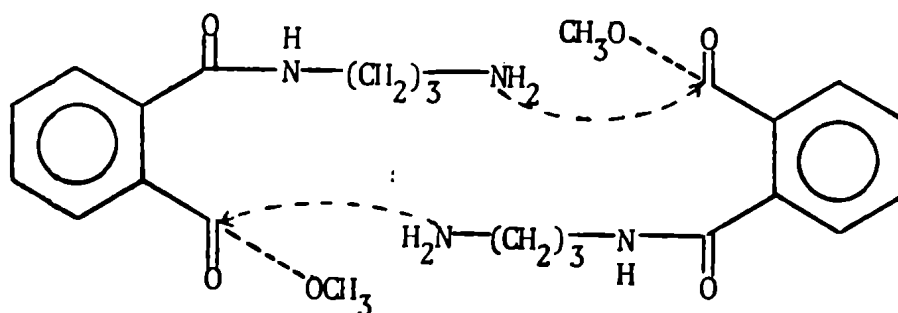
4. 1B REACCION DE FTALATO DE DIMETILO CON 1,3-PROPANODIAMINA

Con el objeto de determinar la relación entre las estructuras (86)

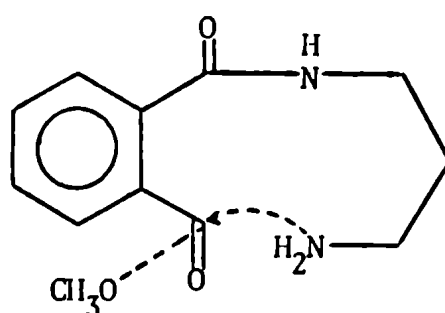
y (87) se llevó a cabo la reacción de 1,3-propanodiamina con ftalato de dimetilo; por reflujo en alcohol isopropílico no hay reacción, pero en presencia de cantidades catalíticas de isopropóxido de sodio se obtiene con buen rendimiento un compuesto al que por análisis elemental y espectroscopía infrarroja (presencia de señales a 3300 cm^{-1} (amida I), 1630 cm^{-1} (amida II) y 1520 cm^{-1} (Tabla VIII), típicas de amidas disustituídas) se le podría adjudicar la estructura de la benzodiazonina (86): sin embargo, su elevado punto de fusión e insolubilidad aún en los solventes más polares como dimetilsulfóxido hicieron pensar en una estructura de un compuesto más pesado, hipótesis confirmada mediante la determinación del peso molecular espectrométrico (ver Parte Experimental), consistente con la estructura dímica (97), dibenzo (c,1)-1,6,10,15-tetraazaciclooctadecano-5,11,16,22-tetraona.



La naturaleza del producto obtenido se puede racionalizar considerando los respectivos estados de transición:



(99)



(98)

En el estado de transición de la reacción del grupo $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2-$ en (99) con el grupo $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ de una segunda molécula, habrá menos impedimento estérico, puesto que en este caso el grupo $-\text{NH}_2$ tiene oportunidad de atacar al grupo $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ por arriba o por debajo de dicho grupo, obviamente coplanar al núcleo bencénico. Si se hace la suposición razonable de que la secuencia completa del cierre del anillo en la reacción de ciclación intramolecular debe ocurrir en el plano del anillo aromático, entonces el ataque del nitrógeno amínico sobre el grupo $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ debe producirse en forma estereoespecífica, por arriba o por debajo de dicho plano; la inhibición estérica derivada de la conformación especial que debe adoptar la molécula en la aminólisis del segunda grupo $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ impide la ciclación intramolecular.

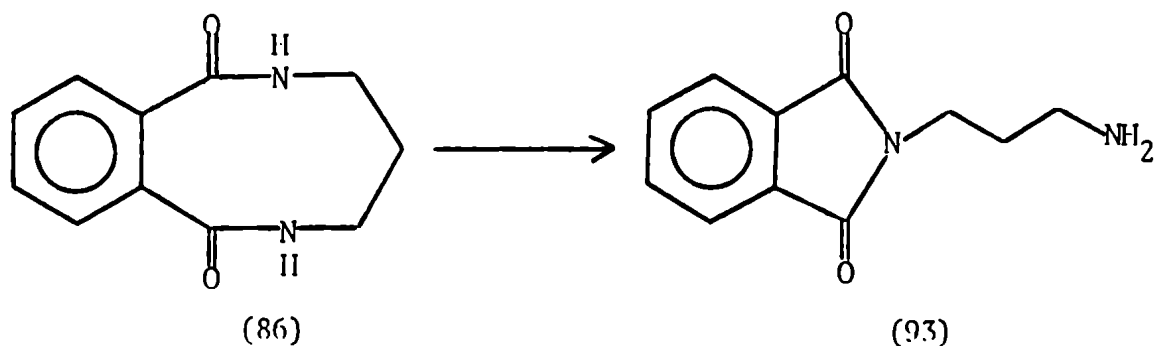
La energía de activación en la reacción de dimerización consecuente-

mente será más pequeña que la de la reacción de ciclación intramolecular a un anillo de nueve eslabones como (86). Esta interpretación está también de acuerdo con la imposibilidad de obtener una benzodiazonina por reacción de cloruro de ftalilo con 1,3-propanodiamina (ver Sección 4.1C).

Por calentamiento del macrociclo (97) por encima de su punto de fusión, se genera la pirimidoisindolona (89) con pobre rendimiento; caben dos posibilidades para interpretar esta reacción; o bien (97) se reordena directamente a (89), reacción poco probable puesto que la temperatura de reacción está por encima de la de formación de (89), o bien (97) se descompone y son los productos de pirólisis los que originan el anillo tricíclico (89): esto es lo que sucede, puesto que tanto el ácido como el anhídrido ftálico calentados a 300° con 1,3-propanodiamina y extrayendo la resina resultante con éter de petróleo, permiten aislar la pirimidoisindolona (89), por lo que la intermediación del macrociclo (97) debe ser descartada en la obtención de (89) a partir de (85).

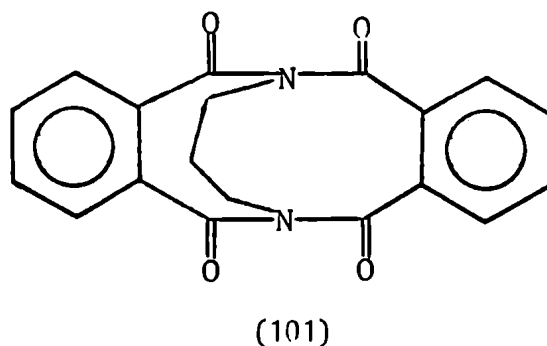
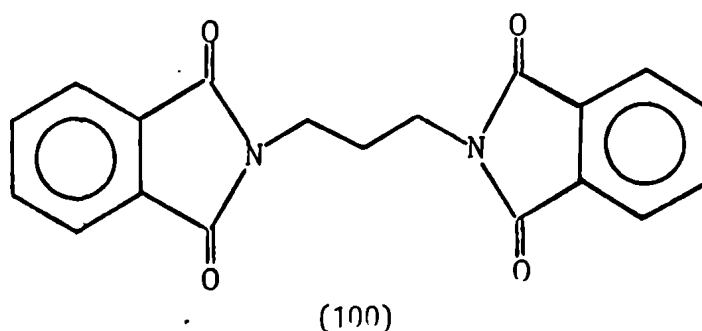
4. 1C REACCION DE CLORURO DE FTALILO CON 1,3-PROPANODIAMINA

En esta fase del trabajo se intentó extender la síntesis de Stetter de la benzodiazocina (27) a la 1,3-propanodiamina, con el objeto de determinar bajo que condiciones es posible el reagrupamiento (86) → (93).



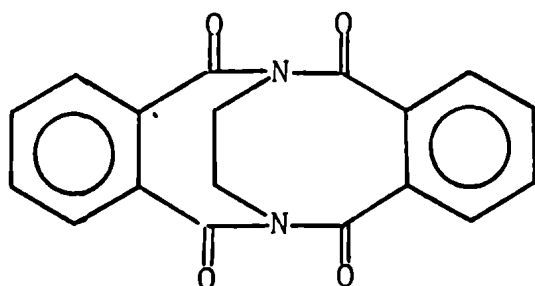
La reacción consistió en la adición a benceno de soluciones bencénicas de cloruro de ftalilo y 1,3-propanodiamina en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. Se observó abundante formación de un polímero incoloro, viscoso, separado por filtración. De la solución se aisló un sólido blanco microcristalino con bajo rendimiento.

En principio, según análisis elemental, se pensó que el producto obtenido era el 1,3-diftalimidopropano (100). Sin embargo, la presencia en el espectro infrarrojo de bandas fuertes de carbonilo a 1785 y 1709 cm^{-1} (Tabla VIII), indicativas ambas de una unidad estructural diacilimido^{74,85,86} indujeron a pensar que el producto resultante tenía la estructura de una propanodibenzodiazecina (101).



En efecto, un resultado similar había sido obtenido por Wolfe y col.²⁰, quienes interesados en la naturaleza del reagrupamiento $(27) \rightleftharpoons (28)$ repitieron la síntesis de Stetter de cloruro de ftalilo con etilendiamina,

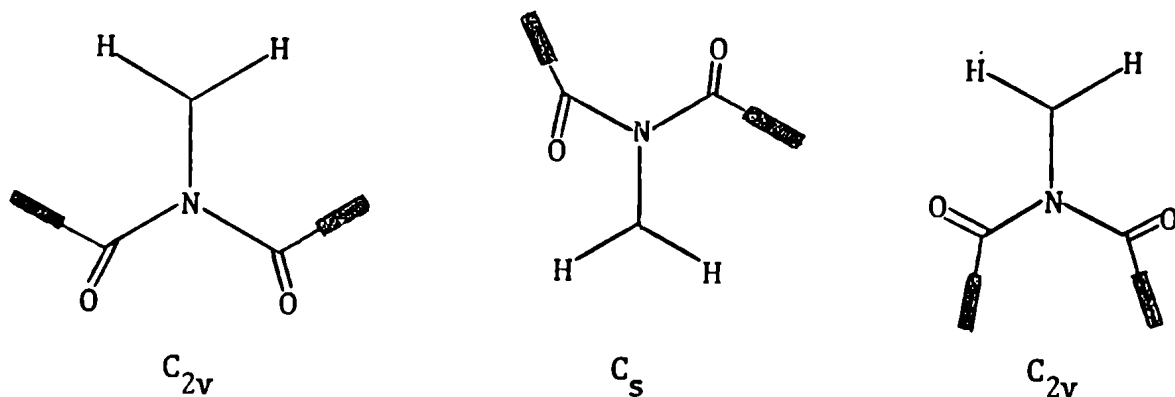
obteniendo un producto al que en base a los espectros infrarrojo (bandas fuertes a 1785 y 1709 cm^{-1}) y de resonancia magnética nuclear (multiplete a $\delta = 7.75$ ppm y un singlete a 4.10 ppm en la proporción de 2:1) le atribuyeron la estructura (102), 6,13-etanodibenzo-(c,h) (1,6)-diazecina-5,7,12,14-tetraona:



(102)

El compuesto (101) es el producto de la reacción en relación 2;1 de cloruro de ftalilo con 1,3-propanodiamina. Su modo de formación no fue examinado, pero se puede especular que la benzodiazonina formada en un principio, reacciona inmediatamente con un segundo mol de cloruro de ftalilo.

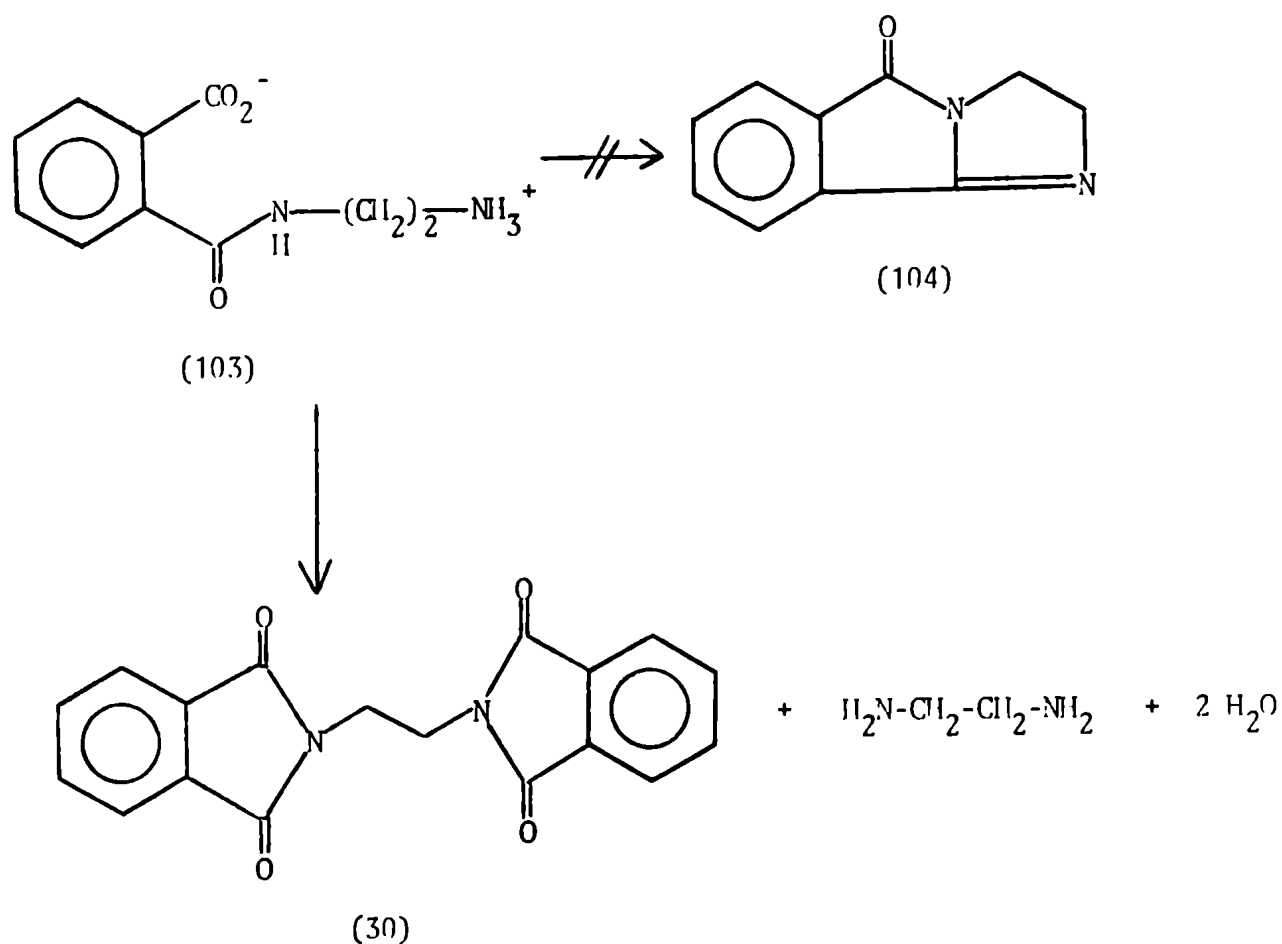
El compuesto (101) puede ser visualizado, bien como una dibenzodiazecina puenteada o como dos benzodiazoninas conectadas. Cuando (101) se considera como una dibenzodiazecina, surgen tres posibilidades de estereoisomerismo, que dependen de la conformación que adopte el anillo de diez eslabones. Estas tres conformaciones se pueden visualizar más fácilmente en términos de sus reflexiones a través del plano que bisecta la molécula. Lamentablemente, no fué



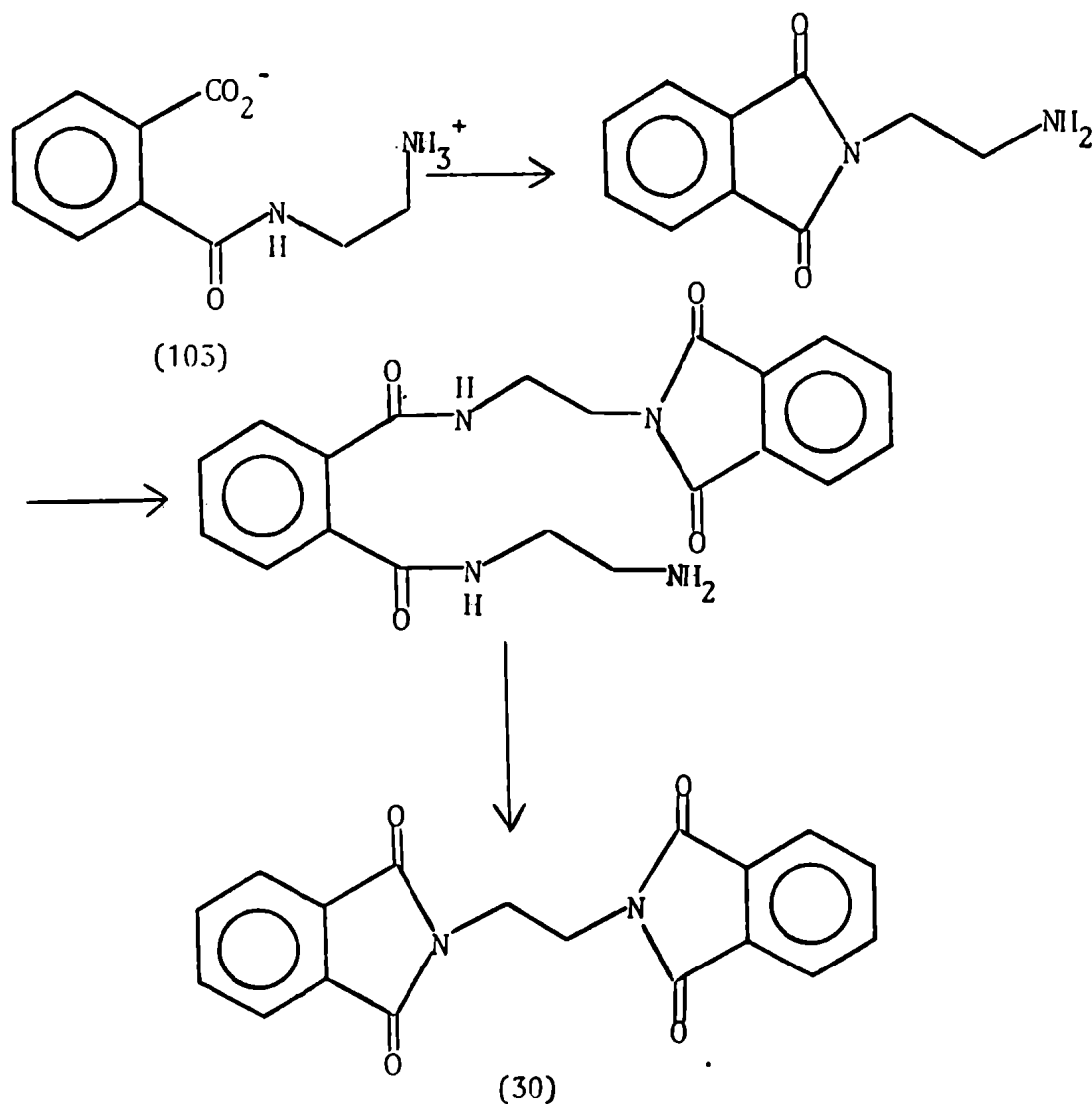
posible determinar el espectro de resonancia magnética nuclear debido a su solubilidad extremadamente baja en los solventes corrientes más aptos para alta resolución.

4. 1D REACCION DE ANHIDRIDO FTALICO CON ETILENDIAMINA

En las mismas condiciones experimentales que la condensación de anhídrido ftálico con 1,3-propanodiamina, la etilendiamina genera el correspondiente producto de aminólisis (103).

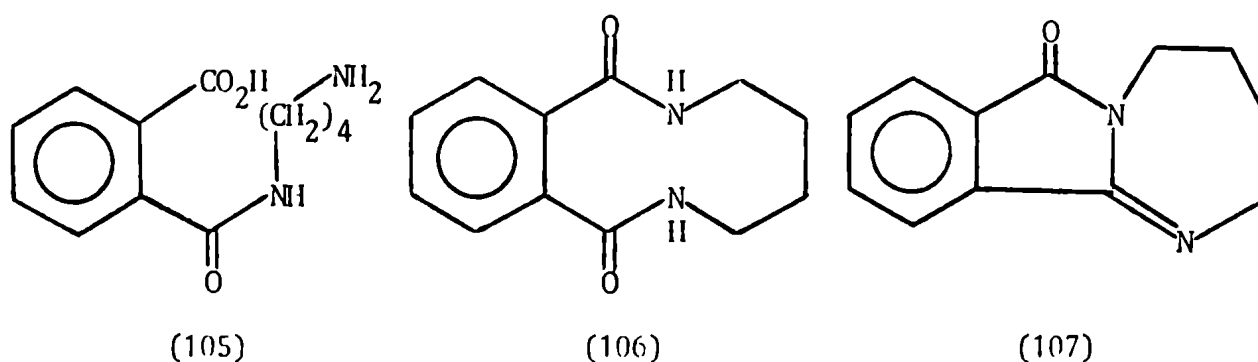


Sin embargo, el posterior calentamiento de (103) en ausencia de solvente no origina un sistema tricíclico, sino un producto resultante de la condensación de dos moles de (103) con liberación de dos moles de agua y un mol de etilendiamina. El punto de fusión y espectro infrarrojo de (30) resultaron idénticos a los de un subproducto obtenido por Wolfe y col.²⁰ a partir de cloruro de ftalilo y etilendiamina. Este resultado se puede explicar en función de la susceptibilidad del grupo ftalimido a la acción intermolecular de aminas^{20,65}, ya que como se vio anteriormente, la 2-aminoetilftalimida no se cicla a la benzodiazocina correspondiente; si se supone que transfiere su grupo ftalimido a una segunda molécula, la siguiente interpretación sería factible:

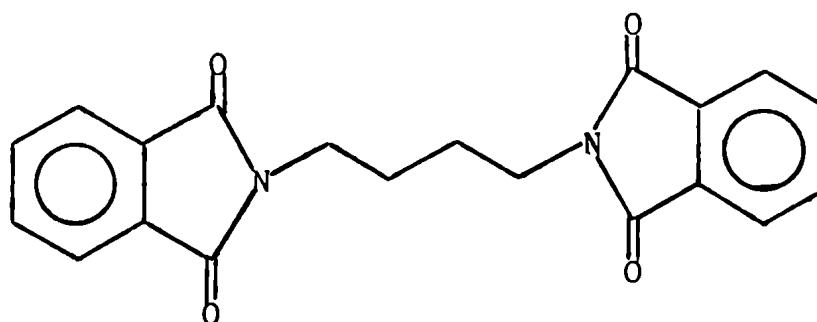


4.1E REACCION DE ANHIDRIDO FTALICO CON 1,4-BUTANODIAMINA

Especulando con el diferente comportamiento de la 1,3-propanodiamina y etilendiamina en reacciones de ciclación intramoleculares, se alentó la esperanza de que el producto de aminólisis de anhídrido ftálico con 1,4-butanodiamina (105) pudiera generar alguna estructura heterocíclica inédita, tal como (106) y/o (107).



El calentamiento de (105) hasta su punto de fusión en ausencia de solvente, produjo la liberación de butanodiamina y agua, observándose intensa descomposición y la aparición de una mezcla compleja a partir de la cual no fue posible aislar productos identificables. Por esta razón, se intentó deshidratar (105) mediante destilación azeotrópica con xilol empleando catálisis ácida (ácido metanesulfónico). En estas condiciones, (105) se transforma en un producto cuyo análisis elemental y espectro infrarrojo (bandas típicas de la unidad estructural ftalimido) indicaron condensación de dos moles de (105) y liberación de un mol de butanodiamina y dos moles de agua, con la formación de un derivado bis-ftalimídico (108).



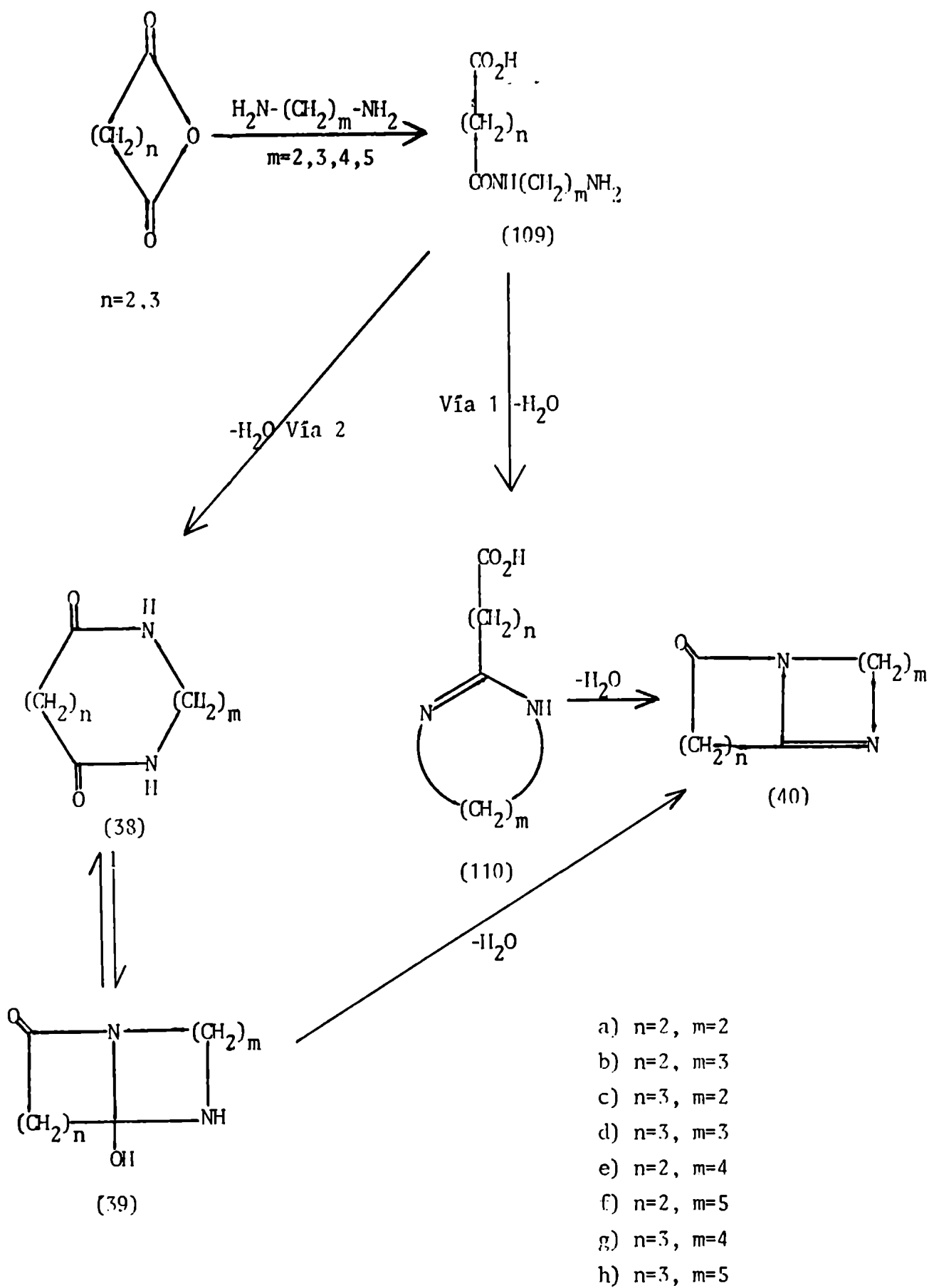
(108)

4. 1F HETEROCICLOS DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE LOS ANHIDRIDOS SUCCINICO Y GLUTARICO CON DIAMINAS ALIFATICAS

La naturaleza de los heterociclos obtenidos mediante ciclación de los productos de aminólisis de anhídridos alifáticos con diaminas alifáticas registra escasos antecedentes. Stetter y col.²⁹ obtuvieron los macrociclos del tipo (38) para algunos valores de (n,m) a partir de los dicloruros de los ácidos dicarboxílicos correspondientes y diaminas alifáticas, con rendimientos superiores al 50%, aunque posteriormente Glover y col.⁵⁷, utilizando la técnica de alta dilución de Stetter²⁹, informaron haber obtenido sólo un 1% de 6,10-dioxo-1,5-diazaciclododecano (38; n=3, m=3). Por otra parte, la síntesis de este tipo de heterociclos no fue objeto de una revisión posterior, análoga a la hecha en la serie aromática por Paudler y col.⁷ y Wolfe y col.²⁰.

En esta fase del trabajo se intentó determinar el tipo de heterociclos que resultan de la condensación de los anhídridos succínico y glutárico con etilendiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina y 1,5-pentanodiamina, con el objeto de obtener como productos de condensación final las lactamas bíciclicas (40) pasando o no por las diamidas macrocíclicas (38), y establecer la naturaleza del posible reagrupamiento (38)→(40) que podría tener lugar a través del ciclo (39).

El plan de síntesis se basó en el siguiente esquema hipotético general con dos posibles rutas de transformación:



La posibilidad de arribar a los heterociclos (40) por la vía 1 tiene su fundamento en el estudio de la reacción del anhídrido ftálico con 1,8-diaminonaftaleno¹ y con 1,3-propanodiamina (ver Sección 4. 1A), mientras que la posibilidad de que las sucesivas transformaciones por deshidratación transcurran por la más probable vía 2, se basa en numerosos casos relacionados con la activación del grupo amida por acilación³⁴ y reacciones vía ciclol por interacción "amida-amida"^{57,87}.

La reacción de cantidades equimoleculares de los anhídridos succínico y glutárico con las diaminas mencionadas, en solución alcohólica, originó en cada caso y en alto rendimiento, las amidas previsibles (109), sólidos blancos, solubles en agua e insolubles en los solventes orgánicos corrientes, indicando los correspondientes espectros infrarrojo la presencia de estructuras dipolares (bandas típicas de NH_3^+ y CO_2^-) (Tabla XII, Experimental). Una característica de los espectros ultravioleta de estos productos es la ausencia de bandas de absorción $n \rightarrow \pi^*$ (Tabla XII), debido posiblemente a que esta transición es prohibida por simetría local del grupo carbonilo, aunque no se puede excluir la posibilidad de que el solvente anule su intensidad, debido a las interacciones dipolo-dipolo inducido entre soluto y solvente⁸⁸.

Los compuestos tipo (109) a priori pueden experimentar la pérdida de una o dos moléculas de agua y dar origen a (38) o (110) en el primer caso o a las lactamas bicíclicas (40) en el segundo.

En general, el calentamiento de (109) con la excepción de (109d) por encima de sus puntos de fusión y en ausencia de solvente, origina en

cada caso, y con rendimientos superiores al 50% un sólido amorfo de elevado punto de fusión. Los análisis elementales (Tabla XI, Experimental) y la ausencia de bandas de absorción de carbonilo lactámico en los espectros infrarrojo, como así también la presencia de hidrógenos intercambiables por D_2O en los espectros de resonancia nuclear magnética, permiten excluir la posibilidad de formación de los heterociclos tipo (40) que se deseaban.

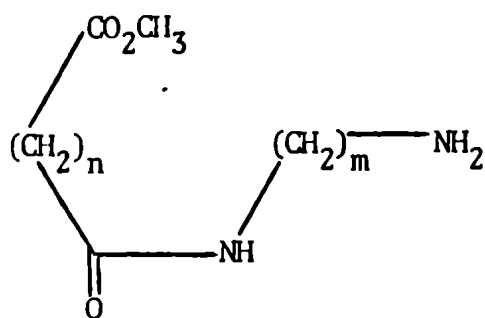
El espectro ultravioleta de cada uno de estos productos (Tabla XII) muestra una banda de absorción con bajo coeficiente de extinción, atribuible a una mezcla de transiciones $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$ debido a la interacción transanular nitrógeno-carbonilo. Los espectros infrarrojo (Tabla XII) revelan la presencia de bandas I y II, típicas de amidas monosustituídas. Los espectros de resonancia magnética nuclear (Tabla XIII, Experimental), si bien presentan un sistema de acoplamiento complejo, permiten distinguir dos tipos de señales, correspondientes a los protones H_n y H_m ; a su vez, la falta de acoplamiento de protones magnéticamente equivalentes hizo pensar en una simetría C_{2v} . Por lo tanto, se concluyó que estos productos de deshidratación eran los dioxodiazacicloalcanos (38).

El compuesto (109d) es un aceite, por lo que la deshidratación se llevó a cabo mediante destilación azeotrópica con tolueno y en presencia de cantidades catalíticas de ácido metanesulfónico, obteniéndose un producto con las mismas características espectroscópicas que las ya mencionadas, resultando en punto de fusión, punto de fusión mezcla y espectro infrarrojo, idéntico al obtenido a partir de cloruro de glutarilo y 1,3-propanodiamina empleando la técnica de alta dilución⁵⁷.

4. 1G REACCIONES DE LOS ESTERES METILICOS DE LOS ACIDOS SUCCINICO Y
GLUTARICO CON DIAMINAS ALIFATICAS

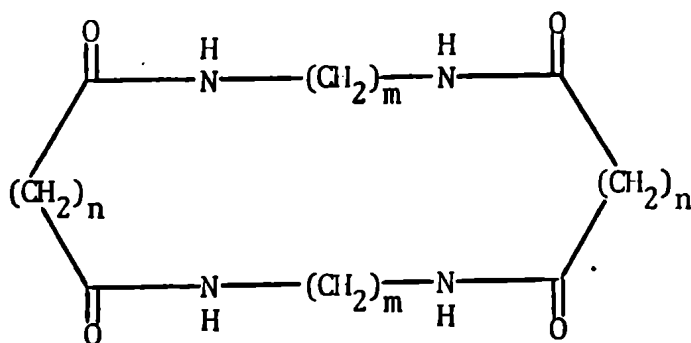
Con el objeto de determinar una posible relación entre las estructuras (110) y (38) y eventualmente confirmar estas últimas, se llevó a cabo la reacción de succinato de dimetilo y glutarato de dimetilo con etilendiamina, 1,5-propanodiamina, 1,4-butanodiamina y 1,5-pentanodiamina. Empleando la misma técnica que en la serie aromática (catálisis con isopropóxido de sodio) pero períodos de calentamiento más prolongados, se obtuvo en cada caso y con un rendimiento inferior al obtenido en la aminólisis de los anhídridos correspondientes, productos idénticos a los obtenidos a partir de (109).

Sin embargo, no se excluyó la posibilidad de formación de estructuras dímeras, resultantes de la condensación de dos moléculas del tipo (A)



(A)

para dar macrociclos del tipo (B), dímeros de (38)

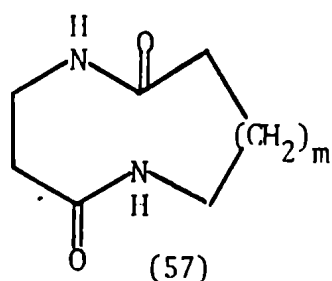


(B)

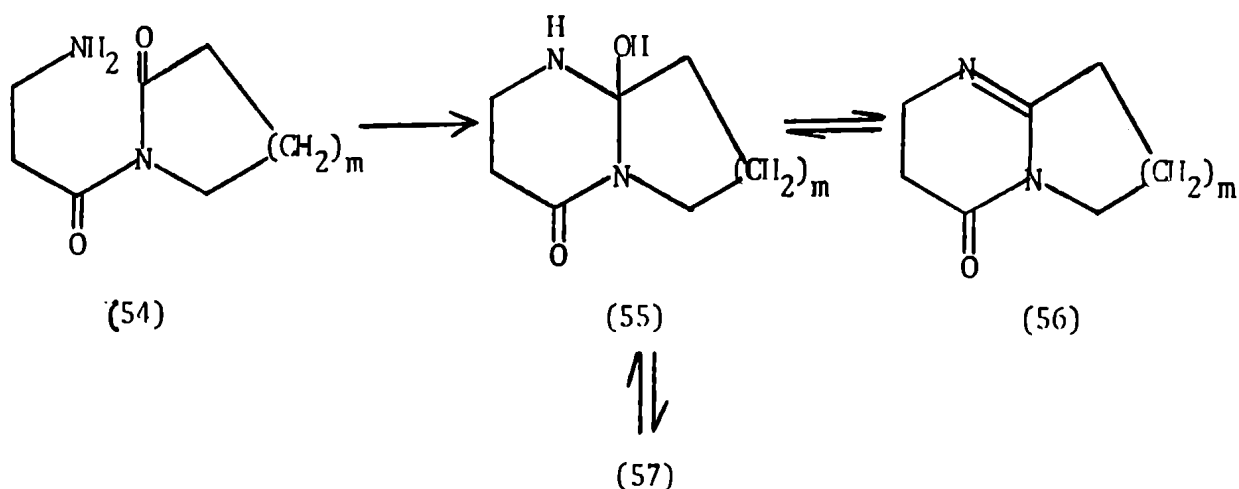
Por ello se hizo necesaria la determinación de los pesos moleculares. Estas fueron llevadas a cabo por el método ebulloscópico empleando ácido acético como solvente, obteniéndose en todos los casos valores compatibles con las estructuras (38) (Tabla X, Experimental).

4. III ENSAYOS DE CONTRACCIÓN VIA CICLÓL

Los modelos moleculares indican que las amidas macrocíclicas (38) poseen conformaciones sumamente flexibles: por lo tanto, los grupos amido yuxtapuestos pueden llegar a alcanzar la orientación adecuada para originar interacción transanular. Shemyakin y col.³⁴ observaron este tipo de interacción en los ciclonéptidos (57; $n=2$, $m=1,2,3$) de nueve, diez y once eslabones, obtenidos mediante incorporación de un residuo β -alanina en el correspon-



diente anillo lactánico de acuerdo al esquema



Además, el comportamiento en espectrometría de masa, muestra que bajo estas condiciones se forma la estructura azaciclool (55), puesto que una de las principales rutas de fragmentación comienza con la eliminación de agua, siendo idéntica posteriormente a la de las correspondientes acilamidinas bicíclicas (56)^{34,57}.

La conversión de los ciclopéptidos (57) en azacicloles (55) y acilamidinas (56) es también reversible. Por ejemplo, en solución acuosa y a temperatura ambiente, las acilamidinas (56) sufren hidratación dando los ciclopéptidos (57), entre los cuales el que se forma más fácilmente es el anillo de once miembros (57; m=3); el ciclopéptido de diez miembros (57; m=2) se forma menos fácilmente y el ciclopéptido de nueve miembros (57; m=1) se forma sólo por hidratación de la correspondiente acilamidina en presencia de bases (Tabla I). Además, la estabilidad de estos sistemas macrocíclicos depende no sólo del tamaño del anillo, sino también, al menos para anillos de nueve a once eslabones, del agrupamiento mutuo de los grupos amida. En efecto, los únicos productos resultantes de la interacción entre el grupo amino y el carbonilo endocíclico de las N-(α -aminoacil)-lactamas del tipo (111) son las correspondientes acilamidinas (113)^{54,55}.

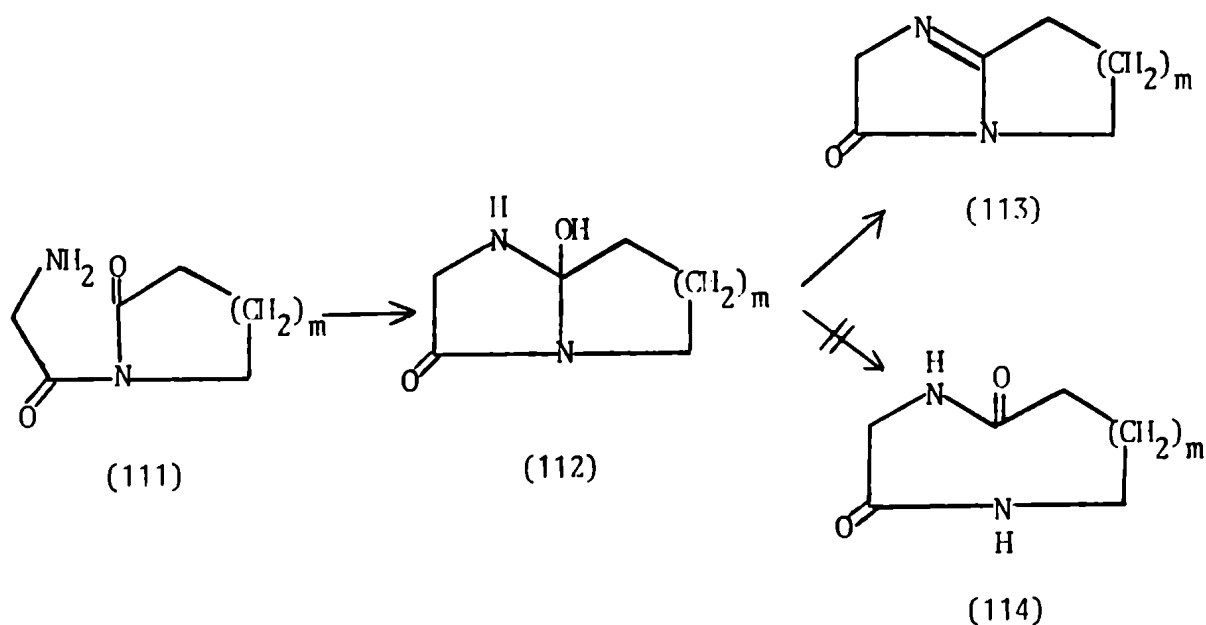


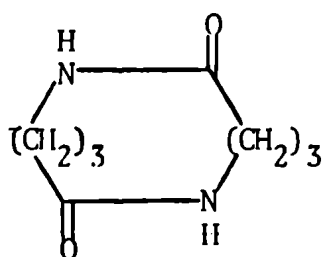
Tabla I

Estabilidad Relativa de los Ciclopéptidos (57)

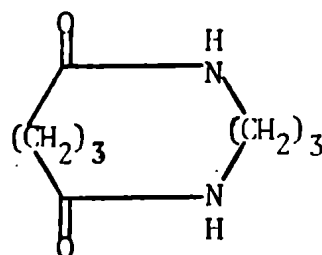
Número de Átomos del Anillo	Rendimiento %	
	57 → 56	56 → 57
9	68	0*
10	45	45
11	0	50

* En ausencia de base

Con respecto a las estabildades relativas de los macrociclos (57) y de acuerdo a las investigaciones de Glover y col.⁵⁷, la geometría más favorable para una reacción amida-amida se presenta en las diamidas cíclicas isómeras de diez eslabones (38d) y (67; n=3, m=3).



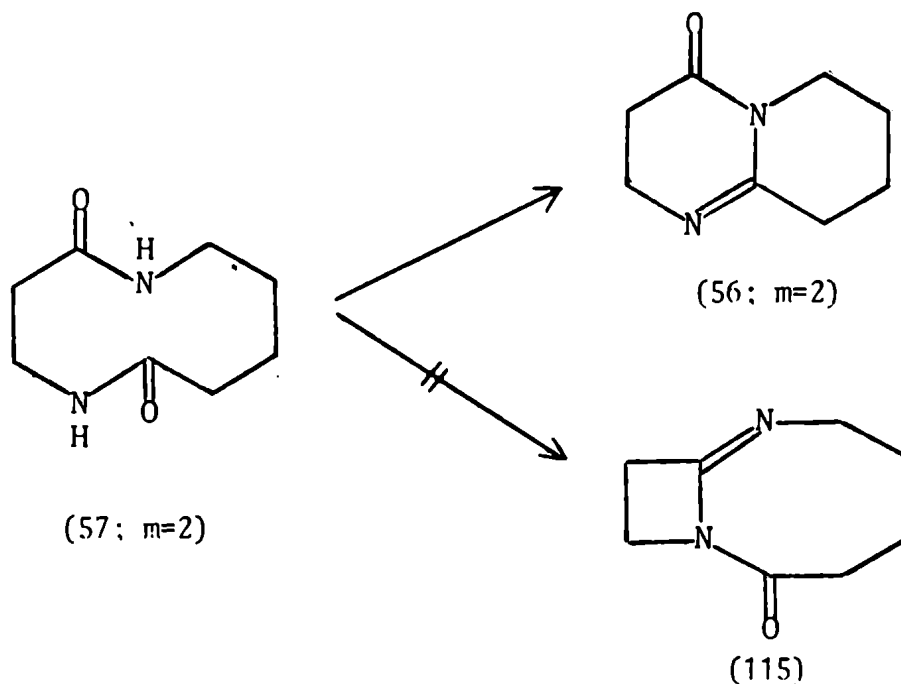
(67; n=3, m=3)



(38; n=3, m=3)

Más aun, se observa que el ciclopéptido (57; m=2) carece del plano de simetría que caracteriza a (38); hay por lo tanto, dos posibilidades

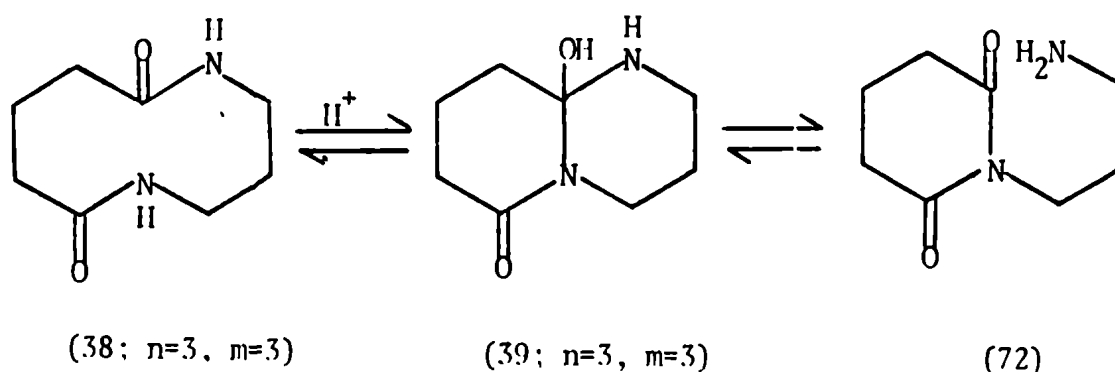
de interacción: sin embargo, ésta se produce en el sentido de dar el sistema bicíclico dihexagonal más estable, (56; $m=2$) y no el sistema 4/8 (115).



Teniendo en cuenta estos resultados, pareció promisorio la posibilidad de que la diamida (38; $n=3$, $m=3$) pudiera deshidratarse vía el ciclol (39; $n=3$, $m=3$), ya que por ser éste un sistema cíclico dihexagonal, resultaría en principio el de más fácil formación.

Los ensayos de contracción se efectuaron bajo condiciones de catálisis ácida, que favorece la formación del ciclol intermedio⁵⁷, empleando ácido *p*-toluensulfónico, metanesulfónico, trifluoruro de boro, ácido sulfúrico y pentóxido de fósforo, procediendo por destilación azeotrópica con tolueno u *o*-xileno. El resultado fue negativo en todos los casos, recuperándose materia prima, destilando tolueno u *o*-xileno o produciéndose mezclas complejas por descomposición, a partir de las cuales no fue posible aislar productos identificables.

La inercia de (38d) a la contracción bajo estas variadas condiciones experimentales, indujo a revisar los resultados de Glover y col.⁵⁷ acerca de la transformación



En efecto, en solución de ácido clorhídrico 0.1 N y a temperatura ambiente en 10 horas o a 90° en 3 horas, (38d) se transforma, originando un clorhidrato que no pudo ser recristalizado de los solventes indicados por Glover y col.⁵⁷ y por ser sumamente higroscópico no brindó análisis reproducibles. El espectro ultravioleta no coincide con el descripto y el infrarrojo muestra bandas típicas de amida I y amida II, incoherentes con la estructura propuesta (72) (como clorhidrato).

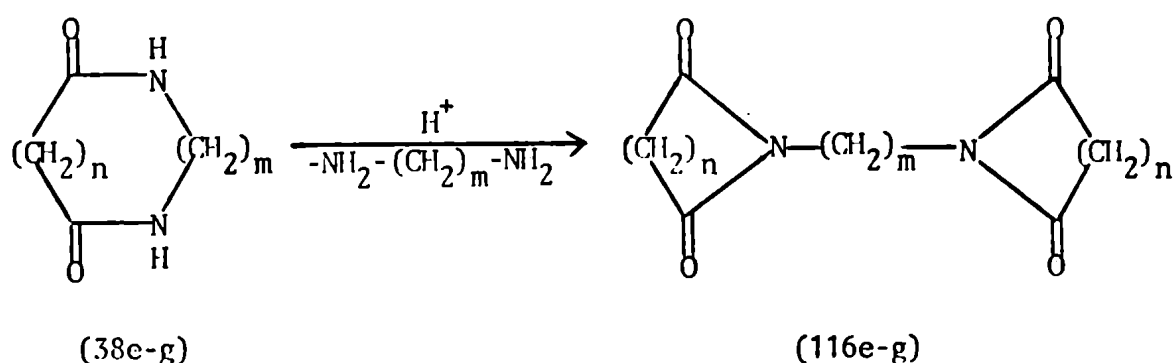
Asimismo, resultaron infructuosos los intentos para revertir el proceso y obtener (38d) por tratamiento en solución acuosa alcalina (bicarbonato, pH=8.75) del producto de hidrólisis, pues se obtiene con muy bajo rendimiento un sólido insoluble en cloruro de metileno (la técnica descripta lo extrae con este solvente⁵⁷), el que resultó ser distinto a (38d) con un punto de fusión >350° el que tampoco pudo ser recristalizado.

Por otra parte, el diferente comportamiento de la etilendiamina, 1,3-propanodiamina y 1,4-butanodiamina en sus reacciones con anhídrido ftá-

lico, hizo pensar en la obtención de un resultado semejante en la serie alifática.

En efecto, si bien las diamidas (38a-c) presentan un comportamiento similar a (38d) cuando se las somete a variadas condiciones de deshidratación, las diamidas (38e-g) en presencia de cantidades catalíticas de ácido metanesulfónico y por destilación azeotrópica con tolueno, se transforman en cada caso en productos cristalinos blancos, cuyo análisis elemental (Tabla XI) supirió condensación de dos moléculas de ellas con pérdida de un mol de diamina y dos moles de agua.

Los espectros infrarrojo (Tabla XII) mostraron bandas típicas de vibración de tensión del grupo carbonilo, correspondientes a las unidades estructurales succinimido y glutarimido. Estos datos, conjuntamente con la determinación de los pesos moleculares y espectros de resonancia magnética nuclear (Tabla XIII) son coincidentes con las estructuras que corresponden a las bis-imidas simétricas (116).



e) $n=2$, $m=4$

f) $n=2$, $m=5$

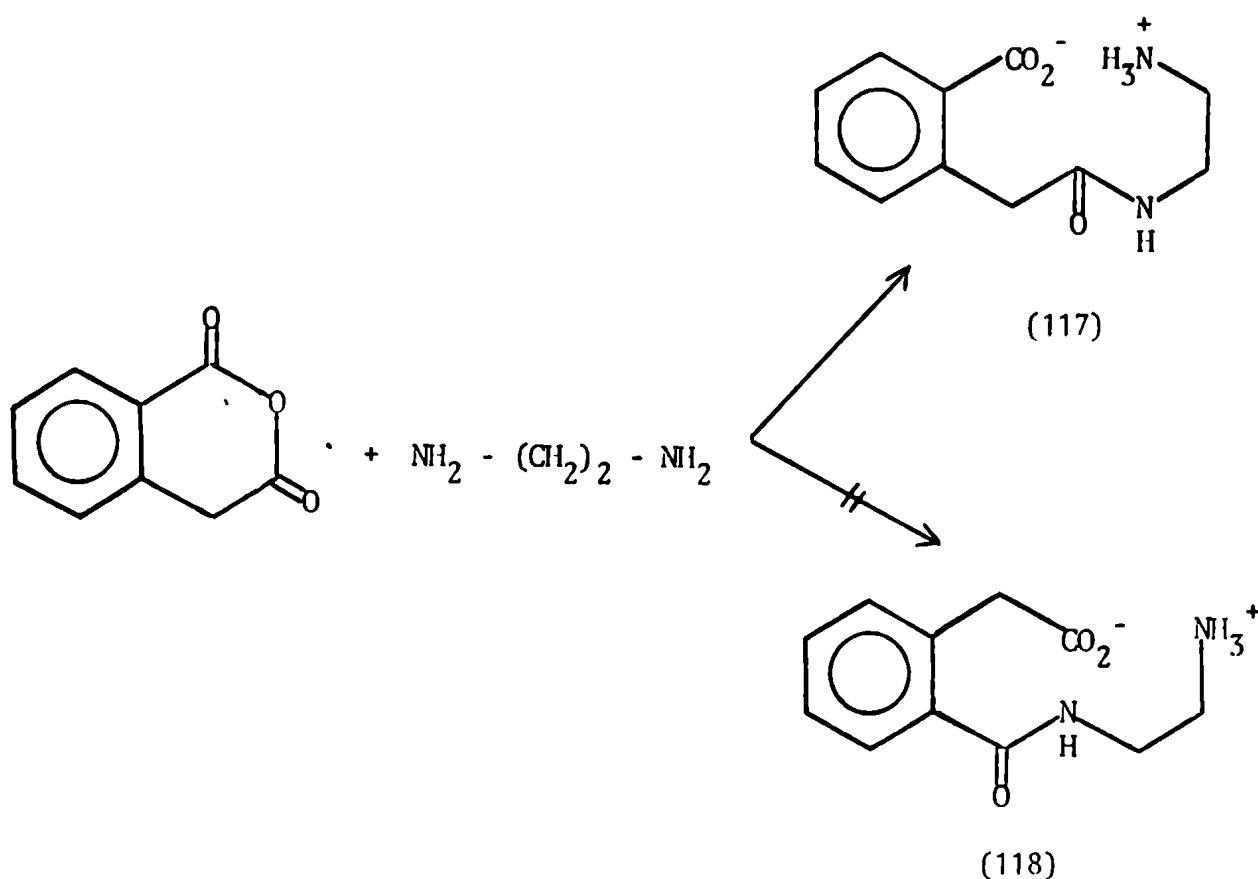
g) $n=3$, $m=4$

Un resultado similar, aunque con rendimientos inferiores, se obtiene empleando los correspondientes precursores de (36e-g), ya que los 'aminoácidos' (109e-g) en las mismas condiciones experimentales se reagrupan para dar (116e-g). Al parecer, los grupos succinimido y glutarimido son susceptibles a la acción intermolecular de aminas. En este sentido, sus comportamientos en condiciones de catálisis ácida son similares al del grupo ftalimido (ver Sección 4.1D)^{20,65}.

4. 1I CONDENSACION DE ANHIDRIDO HOMOFTALICO CON 1,3-PROPANODIAMINA Y ETILENDIAMINA

En las Secciones 4.1A-D se ha descrito la generación de compuestos heterocíclicos mediante la condensación de derivados del ácido ftálico con 1,3-propanodiamina y etilendiamina. Completando el estudio de los heterociclos obtenibles a partir de ácidos dicarboxílicos y sus derivados con diaminas alifáticas, se ensayó la reacción de anhídrido homoftálico con las diaminas mencionadas.

La reacción con la primera sólo brinda un aceite denso, de composición indefinida que se supone es un oligómero tipo "Nylon". En cambio, con etilendiamina se obtiene la amida esperada, cuya estructura fue asignada a priori sobre la base del análisis elemental, espectroscopía infrarroja y de resonancia nuclear magnética y la bien conocida y más probable tendencia del anhídrido homoftálico a dar amidas del carboxilo extranuclear.

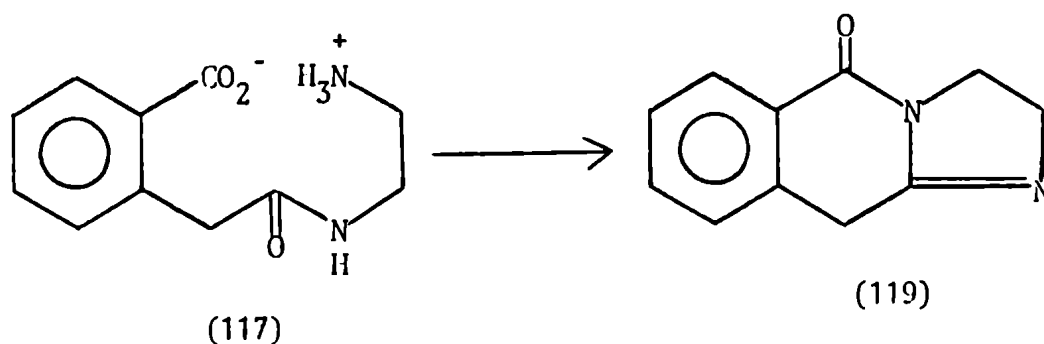


El espectro infrarrojo del producto de reacción muestra una absorción ancha a $3200\text{-}2940\text{ cm}^{-1}$ y una banda fuerte a 1630 cm^{-1} , típicas de agrupamientos NH_3^+ y CO_2^- respectivamente. El espectro de resonancia magnética nuclear en D_2O muestra dos tripletes a $\delta = 3.2$ y 3.6 ppm ($J=6\text{ Hz}$) correspondientes a los protones metilénicos de la porción amina y dos singletes (III) a $\delta = 3.9$ y 4.0 ppm atribuibles a los dos protones alifáticos remanentes (ver Parte Experimental).

La verdadera estructura se asignó sobre la base de las diferentes reactividades de los dos grupos carboxilo del ácido homoftálico. En efecto, el ácido benzoico y la o-fenilendiamina, calentados a 100° en presencia de ácido clorhídrico 4N originan trazas de 2-fenilbenzimidazol¹⁰, mientras que el ácido fenilacético y o-fenilendiamina en las mismas condiciones dan 2-benzilbenzimidazol con un rendimiento del 50-60%¹¹.

El compuesto (117) por calentamiento a fusión o mejor por sublimación a 2-3 mmHg origina una sustancia que cristaliza de la sublimación en finas agujas doradas, soluble en solventes orgánicos, la que por exhaustiva purificación brindó un sólido blanco. El análisis elemental y determinación de peso molecular (ver Parte Experimental) indican pérdida de dos moles de agua del producto (117) inicial.

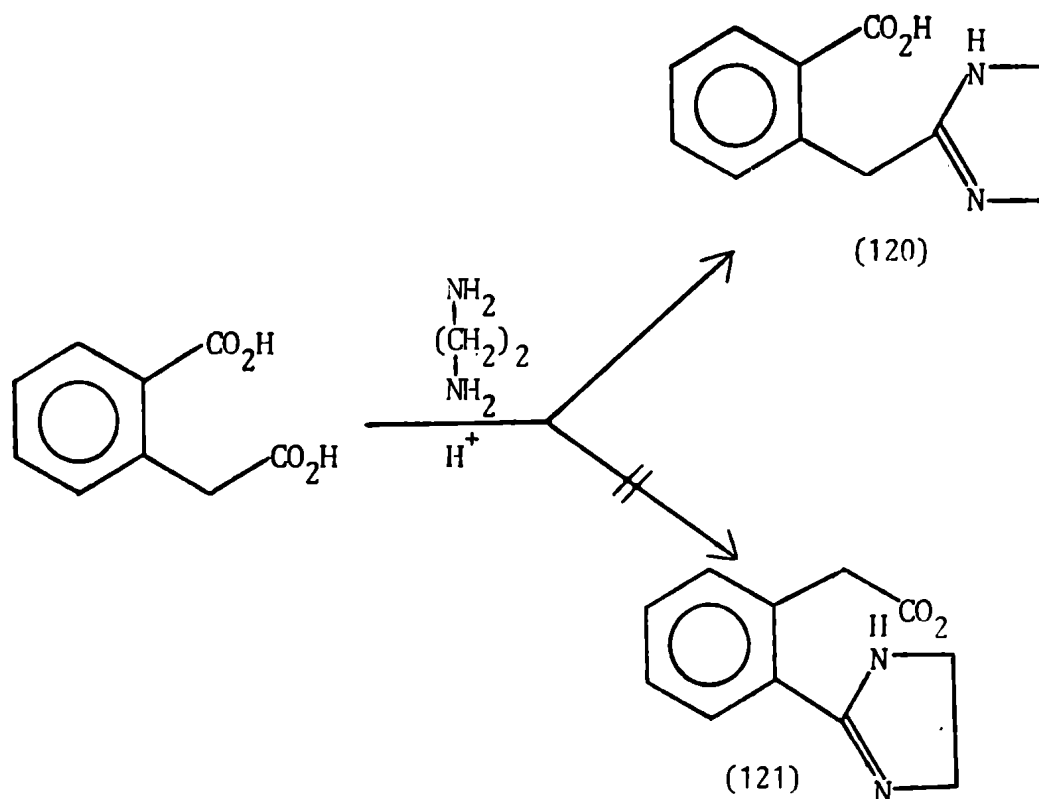
De acuerdo a los resultados de nuestra investigación sobre el producto final de la condensación del anhídrido ftálico con 1,3-propanodiamina (Sección 4. 1A), se asignó a este producto de deshidratación la estructura que corresponde a la imidazo-isoquinolina (119), con un doble enlace localizado en el anillo imidazólico.



Sorprendentemente, el espectro infrarrojo mostró la típica banda de absorción NH y el espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) reveló la presencia de un hidrógeno intercambiable por deuterio.

Ante esta situación, fue necesario esclarecer la estructura de (119) intentando su síntesis por otro camino, aparentemente inequívoco. Al respecto, se adoptó el método antes citado de obtención de 2-bencilbenzi-

imidazol^{10,11}. En efecto, refluendo ácido homoftálico con etilendiamina en ácido clorhídrico 4N, se obtiene el ácido α -(2-imidazolil)-o-toluico (120), aunque con muy bajo rendimiento.

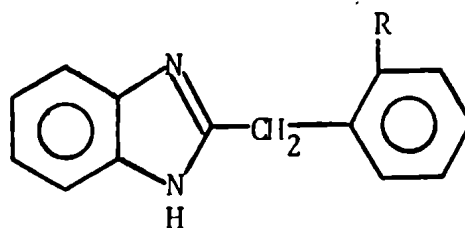
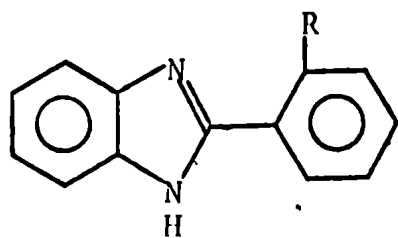


Esta estructura se asignó sobre la base de las diferentes reactividades de los grupos carboxilo del ácido homoftálico⁹, análisis de su picro y espectroscopía infrarroja (ver Parte Experimental). El espectro ultravioleta ($\lambda_{\text{max}}=250 \text{ nm}$) muestra un pequeño efecto hipsocrómico respecto al del ácido α -(2-bencilbenzimidazolil)-o-toluico (Tabla II) debido a la ausencia de un núcleo bencénico fusionado al anillo imidazólico.

Una posterior evidencia en favor de la estructura (120) está dada por la similitud de los espectros ultravioleta del ácido α -(2-benzimidazolil)-o-toluico con el de otros 2-bencilbenzimidazoles, tal como se muestra en la Tabla II.

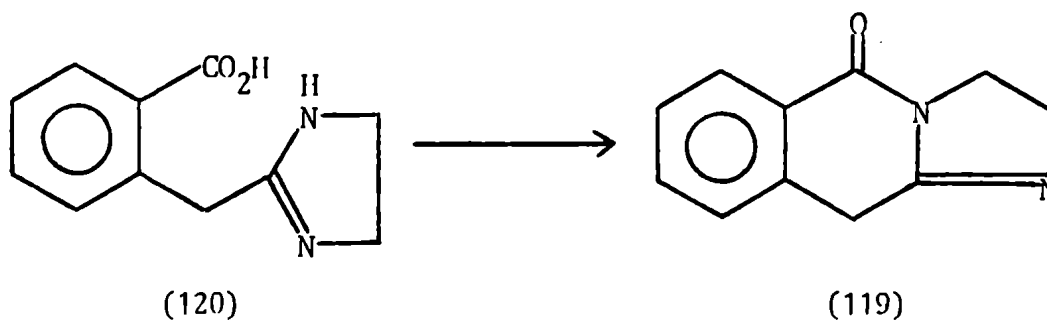
Tabla II

Espectro ultravioleta de 2-fenilbenzimidazoles y 2-bencilbenzimidazoles

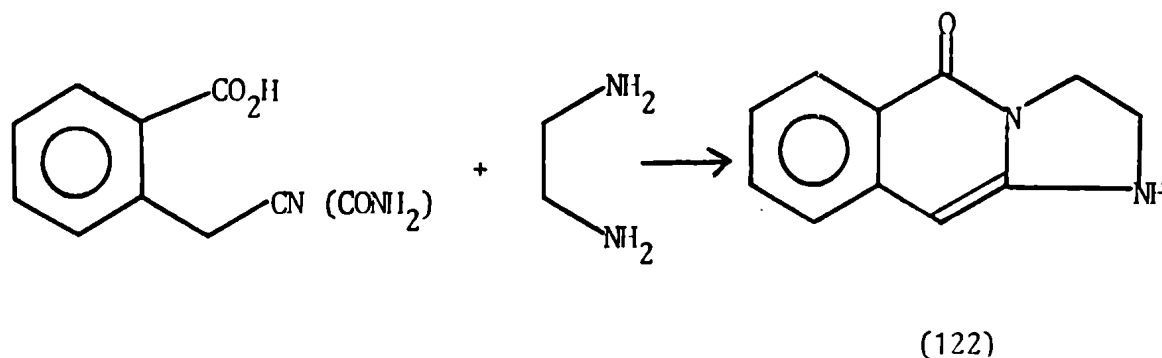


R	λ_{\max} (nm)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$	λ_{\max} (nm)	$\epsilon \cdot 10^{-3}$
H	303	24.0	274-281	9.1-10.2
CH ₃	290	15.8	270-277	9.3-9.8
NH ₂	289	20.5	274-281	8.5-8.9
CO ₂ H	312	27.5	274-281	9.5-9.3

Teniendo la imidazolina (120) sólo resta eliminar una molécula de agua entre el grupo $-\text{CO}_2\text{H}$ y el NH que determina la ciclización intramolecular que conduce a (119). Efectivamente, el calentamiento de (120) a 140° y 60 mmHg produce rápida evolución de agua, obteniéndose un compuesto idéntico en punto de fusión, punto de fusión mezcla y espectros infrarrojo y ultravioleta, al obtenido por eliminación térmica de agua de (117).



Revisada la bibliografía sobre este heterociclo o similares, se encontró que en 1969 Schefczic⁸⁹ describe un derivado heterocíclico de estructura muy similar a la (119), obtenido a partir de o-carboxifenilacetnitrilo u o-carboxifenilacetamida, al que le adjudicó la estructura (122).



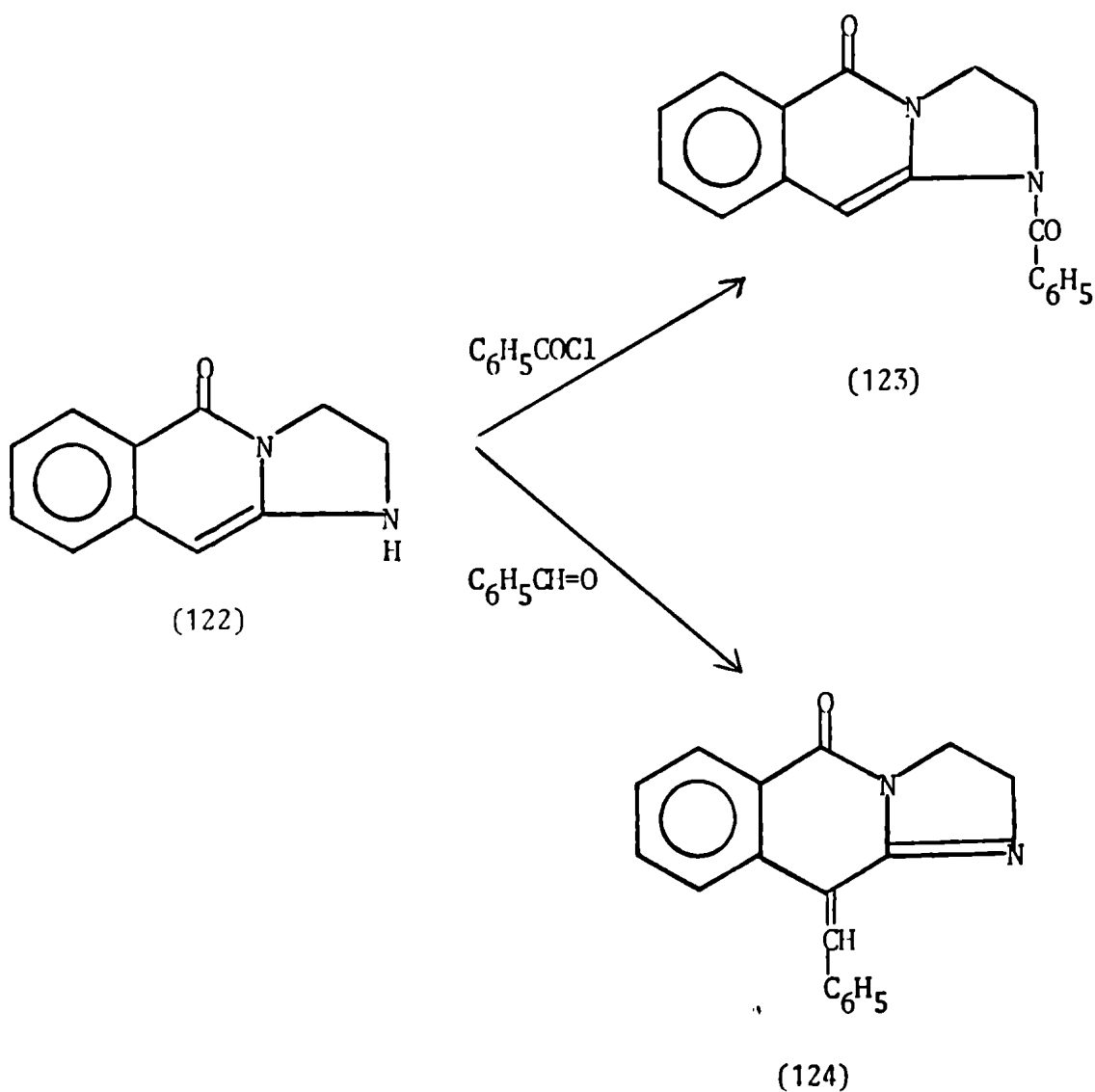
Según el artículo⁸⁹, (122) tiene un punto de fusión idéntico a nuestro compuesto (119). Schefczic determinó la localización del doble enlace en el anillo isoquinolínico únicamente por medio de una reacción de copulación con sal de diazonio pero no efectuó ningún otro estudio químico ni espectroscópico de este heterociclo novedoso.

Significativamente, la estructura propuesta por Schefczic sí es coherente con los espectros infrarrojo y de resonancia magnética nuclear por nosotros obtenidos de (119). Evidentemente, la verdadera estructura no es (119) sino (122), pero la posición del doble enlace no es la esperada según la génesis demostrada de este compuesto, lo que nos obligó a un estudio de la razón del posible corrimiento del doble enlace desde el ciclo pentagonal (imidazolínico) al hexagonal (isoquinolínico).

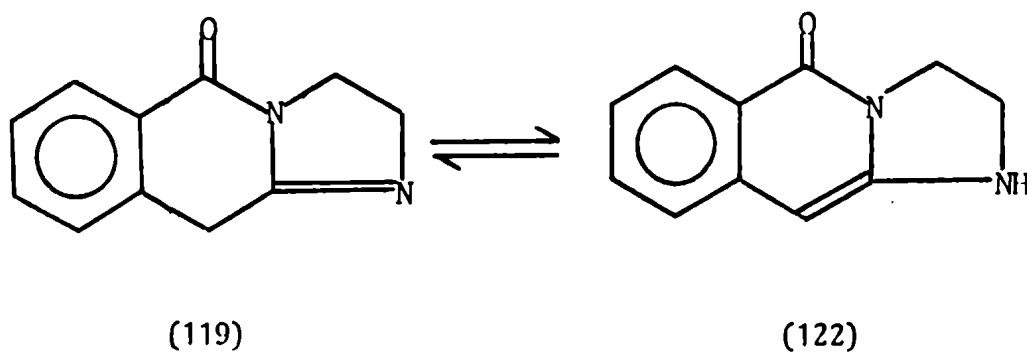
Descripción Química de (119): Se trata de un compuesto débilmente básico;

es sumamente inestable frente a diversos reactivos: así por ejemplo, en HCl se polimeriza rápidamente en forma similar al pirrol o al indol. Lo mismo ocurre tratándolo con HOK en alcohol o HONa en dimetilformamida. La hidrogenación catalítica (Pt) brinda un compuesto sumamente inestable que se oxida rápidamente al aire, con aparición de sucesivas diferentes coloraciones, dando finalmente una mezcla de naturaleza indefinida. Un resultado similar se obtiene por acción del BH_4Na .

La verdadera naturaleza del doble enlace quedó demostrada al obtenerse alternativamente un N-benzoil derivado y un C-benciliden derivado por reacción con cloruro de benzoilo en piridina y por condensación con benzaldehido respectivamente.



Estas reacciones prueban la existencia de un equilibrio tautomérico entre (119) y (122). La estructura (122) es la que se observa en el espectro infrarrojo en fase sólida y en el espectro de resonancia magnética nuclear en DMSO-d_6 o en deuterocloroformo. Se concluye por tanto, que esta estructura es la forma tautomérica predominante y más estable, aunque la (119) es la que se forma en primera instancia durante el proceso de condensación.

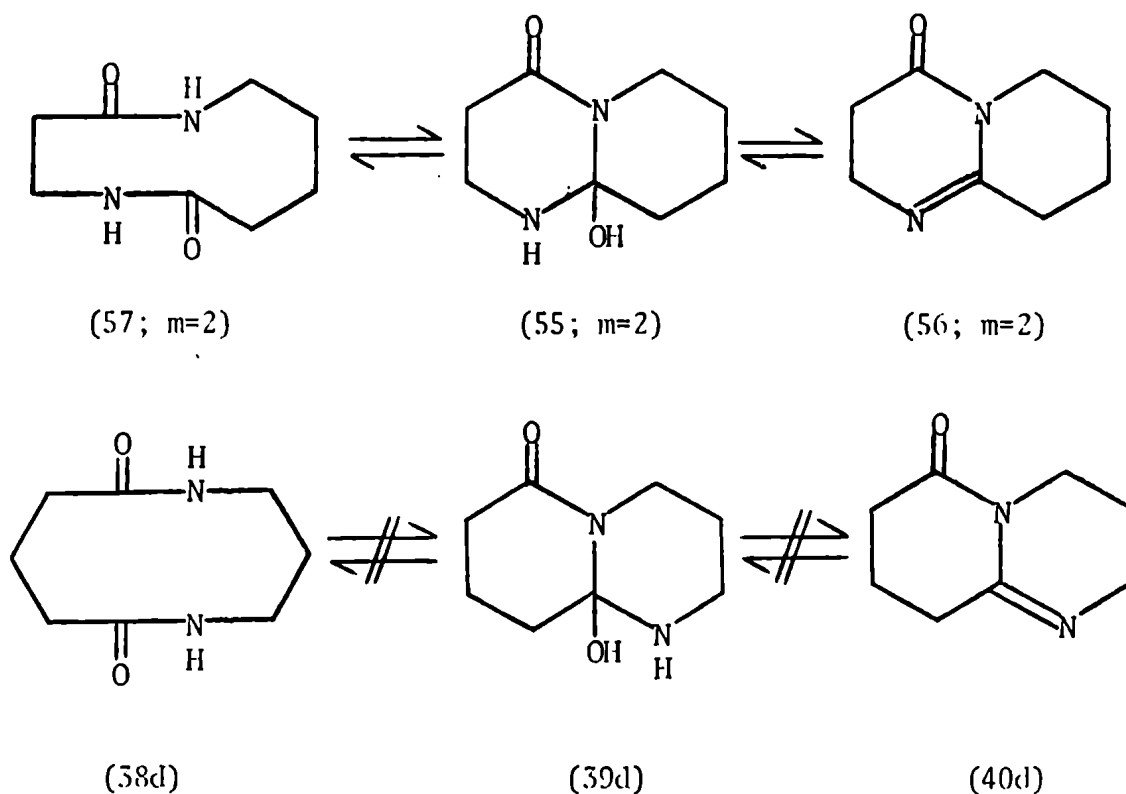


SEGUNDA PARTEESTUDIO TEORICO ACERCA DE LA NATURALEZA Y ESTABILIDAD DE LAS INTERCONVERSIONES VIA CICLOL

4. 2A INTRODUCCION: Uno de los objetivos de la Química Cuántica es proveer una base cuantitativa de la distribución de carga en moléculas poliatómicas, puesto que la mayor parte de las propiedades químicas de sistemas moleculares se pueden explicar en función de la densidad electrónica. Por otra parte, los fundamentos teóricos del rol de la estructura electrónica en Química Orgánica están basados, bien en argumentos cualitativos (tal como el estudio de estructuras resonantes) o en relaciones postuladas entre distribución de carga y varias propiedades físicas y químicas (reactividades, acidez, desplazamientos químicos en espectroscopía de resonancia magnética nuclear, etc), muy pocas de las cuales se pueden someter a un ensayo directo.

Los nuevos métodos semiempíricos, CNDO, INDO, etc^{90,91}, son bastante simples como para ser aplicados a moléculas orgánicas moderadamente grandes ($N \approx 300$) en diversas configuraciones. Tales métodos constituyen un modelo matemático que simula el comportamiento químico y que por lo tanto puede ser examinado en detalle cuantitativo en cualquier etapa de una reacción dada.

El objetivo de este estudio teórico es describir los resultados que resultan de aplicar tales métodos a los siguientes sistemas heterocíclicos e intentar una correlación entre éstos y los que brindó la experi-



mentación (ver Secciones 4. 1F y 4. 1H).

Los fundamentos teóricos de los métodos a ser aplicados aquí (CNDO, INDO) fueron expuestos por Pople y col.^{92,93} (1965) y están basados en la resolución de las ecuaciones de Roothaan⁹⁴.

En este punto es conveniente notar algunas de las condiciones generales que se tienen que satisfacer para que un tratamiento orbital molecular provea una base cuantitativa confiable de la estructura electrónica en este tipo de moléculas. Estas se pueden resumir como sigue:

a) Los métodos deben ser bastante simples como para ser aplicados a moléculas moderadamente grandes sin excesivo esfuerzo computacional. Por lo tan-

to, para ser ampliamente accesible, una teoría mecánico-cuántica necesariamente tiene que ser aproximada;

- b) Si bien se tienen que introducir aproximaciones, éstas no tienen que ser tan severas de manera que eliminen algunas de las características físicas primarias que determinan la estructura molecular. Por ejemplo, las estabildades relativas de electrones en diferentes niveles atómicos de energía, el carácter direccional de la capacidad de unión de orbitales atómicos y la repulsión electrónica, son todas propiedades fundamentales con importantes consecuencias químicas, y que por lo tanto tienen que ser retenidas para que el tratamiento sea confiable;
- c) Con el objeto de que sea útil como estudio independiente, las autofunciones aproximadas se tienen que formular de manera tal, que no permitan extraer implícitamente ideas preconcebidas derivadas de características cualitativas tradicionales. Por ejemplo, un estudio teórico crítico de la localización de un orbital de unión de dos electrones, se debe basar sobre una teoría mecánico-cuántica que no haga referencia a uniones de pares electrónicos en su base. Las teorías de orbitales moleculares en sus diferentes versiones, satisfacen este tipo de condición, puesto que cada electrón se trata como una partícula independiente, libre de moverse en el esqueleto molecular;
- d) La teoría tiene que ser desarrollada en tal forma, que los resultados se puedan interpretar en detalle y usados para apoyar o anticipar hipótesis cualitativas. Por ejemplo, esto es útil si la distribución de carga electrónica calculada a partir de una dada autofunción se puede dividir en contribuciones sobre átomos individuales, que se pueden comparar entonces con predicciones cualitativas;
- e) Finalmente, la teoría tiene que ser suficientemente general como para tomar en consideración todos los electrones químicamente equivalentes. Nor-

nalmente, esto significa todos los electrones de la capa de valencia. Se han desarrollado teorías extensivas para electrones π de sistemas planares conjugados, pero se aplican sólo a una clase limitada de moléculas y aun así, están sujetas a frecuente incertidumbre,¹ debido a la carencia de conocimiento del resto de los electrones que no son incluidos explícitamente.

Las teorías semiempíricas, en diverso grado de aproximación, intentan proveer métodos generales que sean consistentes con estas condiciones. Estos son los métodos aproximados de campo autoconsistente basados en las ecuaciones de Hartree-Fock y toman explícitamente en cuenta los efectos electrostáticos de grupos iónicos y polares. En efecto, son varias las aplicaciones de la teoría de orbitales moleculares invariante (CNDO, INDO, etc) en el campo de la Química Orgánica. Entre las más importantes se incluyen consideraciones de geometrías moleculares, distribuciones de carga electrónica, cálculo de constantes de fuerza de enlaces individuales (que pueden ser comparadas con las obtenidas experimentalmente a partir de espectroscopía infrarroja), interacciones spin electrónico-spin nuclear y spin nuclear-spin nuclear. En particular, el método CNDO ha sido usado para estudiar el efecto sustituyente y momentos dipolares en pequeñas moléculas orgánicas⁹⁵, interacción de un grupo metilo con una triple unión⁹⁶ y más recientemente en el campo de la química heterocíclica, la estructura electrónica de algunos poliazaindenos⁹⁷.

Puesto que la formación del ciclol (39d) depende fundamentalmente de la interacción transanular de los grupos C=O y N-H de (38d), se requiere un método autoconsistente que incluya todos los electrones de la capa de valencia y trate explícitamente la separación de carga en estos grupos. Los métodos CNDO e INDO cumplen estas condiciones y además requieren sólo la geometría molecular de la molécula en cuestión, permitiendo explicar de esta mane-

ra diferencias conformacionales. Además, estos métodos evitan el problema de calcular momentos dipolares a partir de las densidades electrónicas π incluyendo luego el momento de unión standard para el esqueleto σ , puesto que la interacción electrónica σ - π se trata explícitamente.

Por otra parte, si bien es difícil discutir distribuciones de carga dentro del esqueleto σ de estas moléculas de acuerdo a la descripción clásica de orbitales atómicos hibridizados, esto no representa un problema teórico, puesto que las teorías CNDO e INDO fueron diseñadas específicamente de manera que los resultados estructurales del cálculo (energía total, momento dipolar, etc) sean invariantes con respecto a una transformación ortogonal del conjunto base de orbitales atómicos^{92,93}. Así, si bien los orbitales sobre cada átomo de carbono no se toman como híbridos tetrahédricos o trigonales, están combinados linealmente de tal forma que dan la misma distribución de carga total y energía que los orbitales hibridizados.

4. 2B METODO COMPUTACIONAL

Los métodos semiempíricos CNDO/2 e INDO que incluyen todos los electrones de valencia, se emplearon para estudiar las estabildades relativas de los dioxodiazacicloalcanos (38). El cálculo incluyó la determinación de la energía total, energía de unión, momentos dipolares y distribución de carga electrónica con el objeto de establecer si la confiabilidad de ambos métodos permite sus aplicaciones a las moléculas (39d), (40d), (55; m=2), (56; m=2) y (57; m=2). En este caso se determinaron las conformaciones más estables, incluyendo luego un análisis de población de Mulliken de las uniones más importantes que intervienen en el proceso de deshidratación de los cicloles

(59d) y (55; m=2) a las amidinas (40d) y (56; m=2) respectivamente. Este análisis se extendió al ciclopéptido (57; m=2) con el objeto de interpretar su diferente comportamiento con respecto a la diamida (38d) en el proceso de reagrupamiento antes citado.

El análisis conformacional para cada uno de estos compuestos, se llevó a cabo examinando los cambios en la energía total en función de la geometría molecular. Los cálculos descriptos se efectuaron con un programa CNDO/2 de Q.C.P.E. (Quantum Chemistry Program Exchange, Universidad de Indiana, Bloomington, Ind.) y procesados en una computadora IBM 360/50 (Centro de Cómputos de la Universidad Nacional de La Plata y Centro de Cómputos de la Facultad de Medicina del Servicio Universitario de Computación). El programa fue escrito por Pople y col.⁹⁰.

Las autofunciones moleculares son un producto antisimetrizado de orbitales moleculares, cada uno de los cuales es una combinación lineal de orbitales atómicos

$$\Psi_i = \sum_j c_{ij} \varphi_j$$

La forma analítica de los orbitales atómicos son las soluciones de la ecuación de Schrodinger para sistemas atómicos de un electrón⁹⁸:

$$\varphi(r, \theta, \phi) = R_{nl}(r) Y_{lm}(\theta, \phi)$$

donde r , θ y ϕ son las coordenadas polares esféricas centradas sobre cada átomo. La parte angular son los armónicos esféricos y la parte radial son

los orbitales tipo Slater:

$$R_{nl}(r) = (2\zeta)^{n+1/2} ((2n)!)^{-1/2} r^{n-1} \exp(-\zeta r)$$

donde ζ es un exponente orbital, dado por

$$\zeta = Z-s/n^*$$

siendo s una constante de apantallamiento y n^* un número cuántico principal efectivo.

Se supuso que las distancias interatómicas tienen valores standard. Las magnitudes de estos parámetros se dan en la Tabla III, donde se usa la notación X_n , siendo X el símbolo del elemento y n la conectividad (número de átomos a los cuales está unido X).

Tabla III

Longitudes de Unión Standard^{90,95}

Unión	Longitud (Å)	Unión	Longitud (Å)
C4-H	1.09	C4-N2	1.47
C4-N3	1.47	C4-O2	1.43
N3-H	1.01	C3-N3	1.40
O2-H	0.96	C3-N2	1.32
C4-C4	1.54	C3-O1	1.22
C4-C3	1.52		

Con estas distancias standard asignadas a cada una de las uniones en las diferentes moléculas, se calcularon las coordenadas cartesianas de cada uno de los átomos (Centro de Procesamiento de Datos, Universidad Nacional de La Plata) con un programa de coordenadas, y a partir de ellas se computó la energía total de cada molécula. Este procedimiento se repitió variando la geometría molecular (pequeños cambios en las distancias interatómicas) hasta obtener un mínimo (local) en la energía total.

Se computaron la energía total, energía de unión, momento dipolar (incluyendo la interacción σ - π) y matriz densidad a partir de la cual se extrajeron las submatrices de población electrónica. Las expresiones de estas magnitudes son las siguientes:

$$E_t = 1/2 \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} (H_{\mu\nu} + F_{\mu\nu}) + \sum_{A < B} Z_A Z_B R_{AB}^{-1}$$

donde E_t es la energía total y

$$P_{\mu\nu} = 2 \sum_i c_{\mu i} c_{\nu i}$$

$$H_{\mu\nu} = \beta_{AB}^0 S_{\mu\nu}$$

siendo $H_{\mu\nu}$ los elementos de matriz del Hamiltoniano de "core", β_{AB}^0 un parámetro de unión y $S_{\mu\nu}$ la integral de recubrimiento orbital entre los orbitales μ y ν .

Dentro del esquema CNDO/2, los elementos de la matriz de Fock, $F_{\mu\nu}$ son:

$$F_{\mu\mu} = -1/2 (I_{\mu} + \Lambda_{\mu}) + [(P_{\mu\mu} - Z_A) - 1/2 (P_{\mu\mu} - 1)] \gamma_{AA} + \sum_{B \neq A} (P_{BB} - Z_B) \gamma_{BB}$$

$$F_{\mu\nu} = P_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu} - 1/2 P_{\mu\nu} \gamma_{AB}$$

siendo I_{μ} el potencial de ionización atómico del orbital μ , Λ_{μ} la afinidad electrónica atómica del orbital μ y γ_{AA} y γ_{AB} integrales de repulsión electrónica. Estas integrales son discutidas por Pople y col.⁹⁰. La diagonalización de la matriz F permite hallar las autofunciones moleculares a partir de cuyos coeficientes se computan los elementos de la matriz densidad P .

El momento dipolar eléctrico dentro de este nivel de aproximación está dado por la suma de dos contribuciones:

$$\mu = \mu_0 + \mu_b$$

La primera contribución, μ_0 , se obtiene a partir de las cargas netas localizadas en las posiciones nucleares

$$\mu_0 = 2.5416 \sum_A \Delta P_{\Lambda} R_{\Lambda} \quad \text{Debyes}$$

donde R_{Λ} es el vector posición del núcleo Λ y ΔP_{Λ} es la carga atómica neta definida por $\Delta P_{\Lambda} = Z_A - P_{\Lambda\Lambda}$. La segunda contribución μ_b , es esencialmente un término de hibridización y mide la contribución debido al desplazamiento de carga respecto a la posición nuclear. Este efecto es proporcional a los elementos no diagonales de la matriz densidad $P_{2s_{\Lambda} 2p_A}$ entre los orbitales atómicos $2s$ y $2p$ centrados sobre el átomo A , siendo una componente típica, por ejemplo:

$$(\mu_b)_x = -14.674 \sum_A^* \psi_A^{-1} P_{2s_\Lambda} P_{2p_{x\Lambda}} \quad \text{Debyes}$$

donde ψ_A es el exponente orbital de los orbitales de valencia contrados sobre el átomo Λ y el asterisco de la sumatoria indica que la suma está restringida a átomos diferentes al hidrógeno.

La densidad electrónica total asociada a un átomo B está dada por

$$P_{BB} = \sum_\lambda^B P_{\lambda\lambda}$$

donde la sumatoria se extiende a todos los orbitales atómicos del átomo B.

4. 2C RESULTADOS Y DISCUSION

La energía total de una molécula es una función de su distribución electrónica promedio y de las posiciones nucleares. Una alteración del esqueleto nuclear no sólo originará cambios en la componente electrónica de la energía total, sino que también cambiará la contribución de la repulsión internuclear. En general entonces, deformaciones continuas de la estructura molecular, producen cambios continuos en la energía total. Diferentes conformaciones tienen diferentes energías totales, siendo el conformero más estable el que tiene el valor más bajo.

En el presente análisis, se examinó la estabilidad relativa de los dioxodiazacicloalcanos (38), de la acilamidina (40d), hipotéticamente la más

estable de todas las que se pueden formar por interacción transanular de los grupos C=O y N-H yuxtapuestos en (38), y de su probable precursor, el ciclol (39d). El análisis se extendió a las moléculas (57; m=2), (55; m=2) y (56; m=2) con el objeto de intentar explicar su diferente comportamiento químico en los procesos ya citados (ver Sección 4.2A).

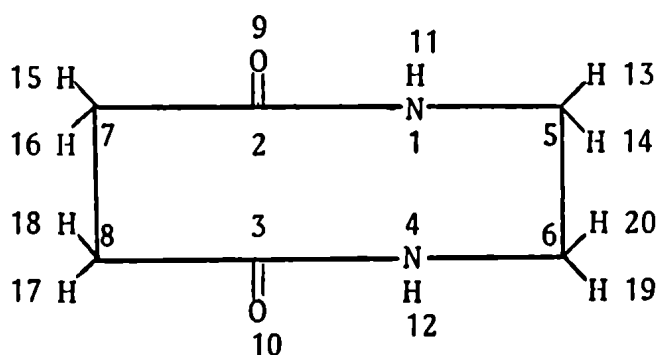
(i) Dioxodiazacicloalcanos (38a-g): Suponiendo una conformación cuasi planar, la verdadera geometría correspondiente a esta conformación de cada una de estas moléculas, se encontró minimizando la energía total. Esto se hizo por interpolación entre energías calculadas para varias geometrías específicas alrededor del mínimo (local) de energía.

Si bien el empleo de una conformación cuasi planar podría parecer en principio incorrecta, los siguientes hechos prestan alguna justificación a esta suposición:

- a) El grado de flexibilidad molecular en anillos de ocho a once eslabones es casi el mismo. Como se está interesado en valores relativos, esta suposición no parece ser demasiado seria;
- b) En el caso de una función de onda de capa cerrada (spin total, $S=0$), la matriz densidad es invariante, en primera aproximación, con respecto a pequeños cambios en la geometría molecular⁹⁹. Las derivadas de la energía con respecto a los varios parámetros geométricos se pueden encontrar por lo tanto muy fácilmente;
- c) La aplicación del método CNDO/2 a la molécula (57; m=2) adoptando una conformación no planar (minimizando la energía total con respecto a variaciones en las distancias interatómicas y ángulos diedros), reveló que ésta tiene una energía total de -127.5285 unidades atómicas, del mismo orden de magnitud que la energía de (38d) con el mismo número total

de átomos (ver Tabla IV, pág. 96).

A continuación se indica la numeración de los átomos respectivos de cada uno de los dioxodiazacicloalcanos (38a-g), conjuntamente con las densidades electrónicas ($P_{\Lambda\Lambda}$) y las submatrices de población electrónica más importantes..



Población Electrónica de Valencia*

<u>Atomo N^o</u>	<u>P_{ΛΛ}</u>
1	5.2041
2	3.6327
5	3.9088
7	4.0382
9	6.3740
11	0.8786
13	1.0131
15	0.9674

* Método CNDO/2

Submatrices de Población Electrónica (38a)*

N_1	2s	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$
2s	1.2410	-0.0156	0.0000	0.0242
$2p_x$		1.0994	0.0000	-0.0015
$2p_y$			1.8143	0.0000
$2p_z$				1.0494

O_9	2s	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$
2s	1.7490	-0.2074	0.0000	0.3804
$2p_x$		1.7832	0.0000	0.2937
$2p_y$			1.4395	0.0000
$2p_z$				-1.4023

$\frac{O_9}{C_2}$	2s	$2p_x$	$2p_y$	$2p_z$
2s	0.2559	0.2644	0.0000	-0.4253
$2p_x$	-0.1959	0.0355	0.0000	0.3834
$2p_y$	0.0000	0.0000	0.8067	0.0000
$2p_z$	0.3761	0.3721	0.0000	-0.4885

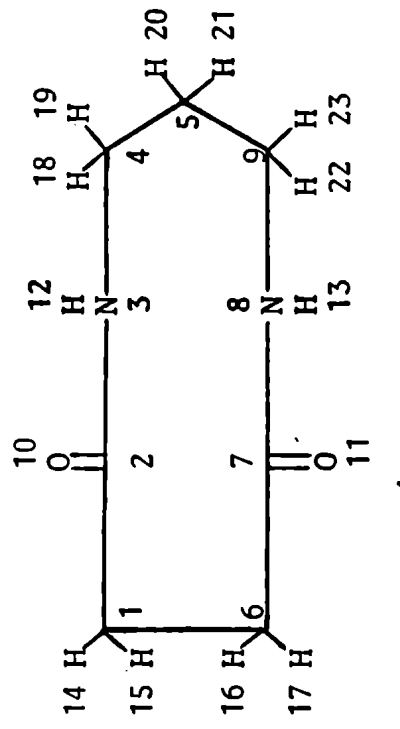
* Método CNDO/2

Submatrices de Población Electrónica (33b)*

N ₃	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.4718	0.1659	0.0000	0.5228
2p _x		0.8077	0.0000	-0.1154
2p _y			1.6994	0.0000
2p _z				1.3601

O ₁₀	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7509	-0.1727	0.0000	0.4130
2p _x		1.8446	0.0000	0.2761
2p _y			1.4420	0.0000
2p _z				1.2998

* Método CNDO/2



Población Electrónica de Valencia*

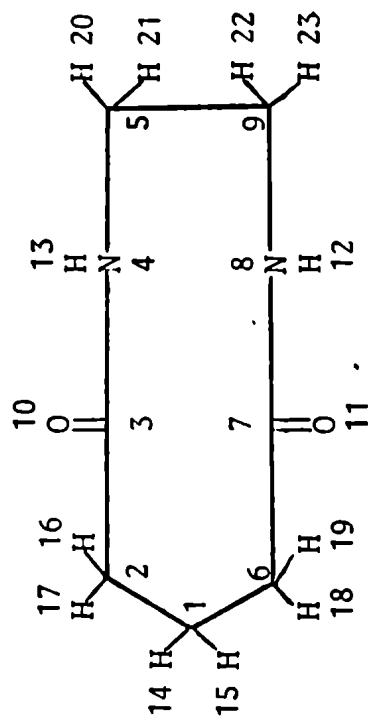
Atomo N ^o	P _{AA}
1	4.0555
2	3.7386
3	5.3390
4	3.9433
5	3.9865
10	6.3363
12	0.6613
14	0.9446
18	1.0100
20	1.0145

Submatrices de Población Electrónica (SSC)*

N_4	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.2449	-0.0440	0.0000	-0.0041
2p _x		1.0442	0.0000	0.0113
2p _y			1.8153	0.0000
2p _z				1.0991

O_{10}	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7510	-0.0387	0.0000	0.4322
2p _x		1.8420	0.0000	0.0594
2p _y			1.4754	0.0000
2p _z				1.2379

* Método CNDO/2



Población Electrónica de Valencia*

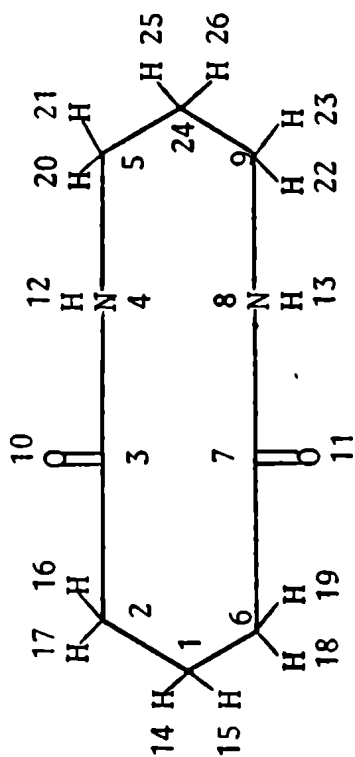
Atomo N°	P_{AA}
1	3.9395
2	4.0221
3	3.6274
4	5.2035
5	3.9155
10	6.4062
15	0.8874
14	1.0143
16	0.9558
20	1.0150

Submatrices de Población Electrónica (38d)*

N ₄	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.2479	-0.0431	0.0000	-0.0078
2p _x		1.0282	0.0000	0.0075
2p _y			1.8187	0.0000
2p _z				1.0968

O ₁₀	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7520	-0.0787	0.0000	0.4272
2p _x		1.9261	0.0000	0.1225
2p _y			1.4877	0.0000
2p _z				1.2481

* Método CNDO/2



Población Electrónica de Valencia*

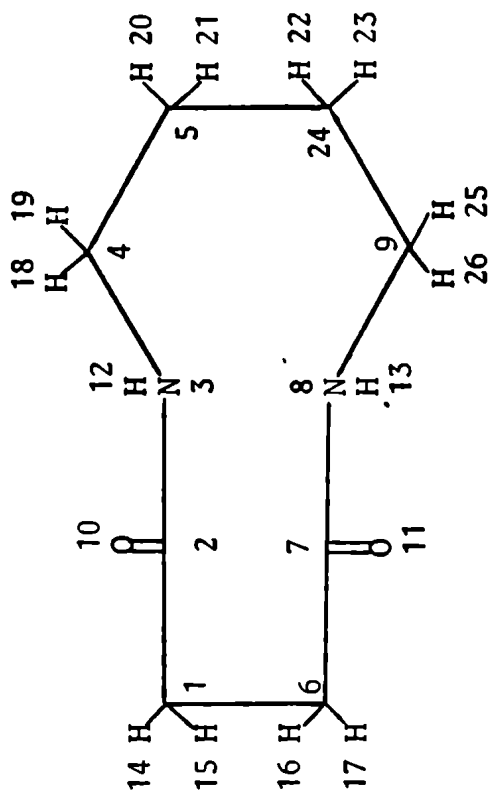
Atomo N ^o	P _{AA}
1	3.9364
2	4.0253
3	3.6252
4	5.1916
5	3.9385
10	6.4140
12	0.8780
14	1.0117
16	0.9513
20	1.0145
24	3.9590
25	1.0136

Submatrices de Población Electrónica (58c)*

N_3	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.4681	0.0758	0.0000	0.5372
2p _x		0.8612	0.0000	-0.1996
2p _y			1.7050	0.0000
2p _z				1.3026

O_{10}	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7524	-0.2069	0.0000	0.3958
2p _x		1.7905	0.0000	0.3194
2p _y			1.4472	0.0000
2p _z				1.3467

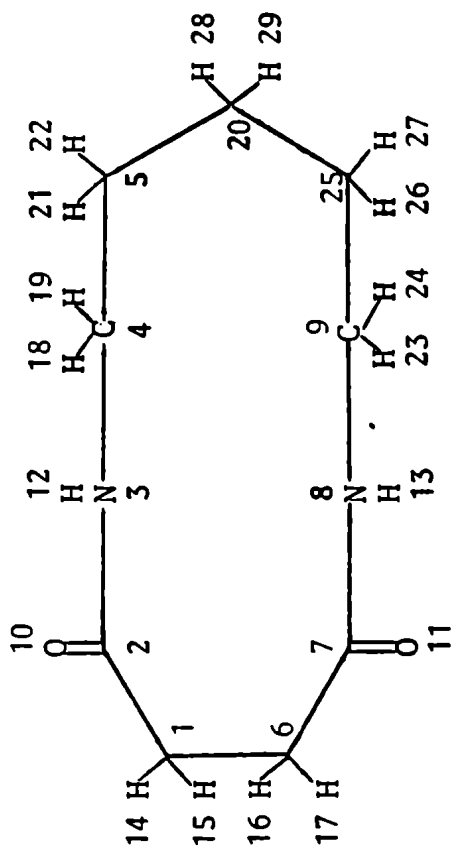
* Método CNDO/2



Población Electrónica de Valencia*

Atomo N°	P_{iAA}
1	4.0603
2	3.7113
3	5.3369
4	3.9429
5	3.9770
10	6.3368
12	0.6794
14	0.9459
18	1.0119
20	1.0177

Submatrices de Población Electrónica (38f) *



N ₃	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.4642	0.0016	0.0000	0.5344
2p _x		0.9270	0.0000	-0.2529
2p _y			1.7136	0.0000
2p _z				1.2365

Población Electrónica de Valencia*

O ₁₀	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7533	-0.2258	0.0000	0.5849
2p _x		1.7548	0.0000	0.3402
2p _y			1.4471	0.0000
2p _z				1.3757

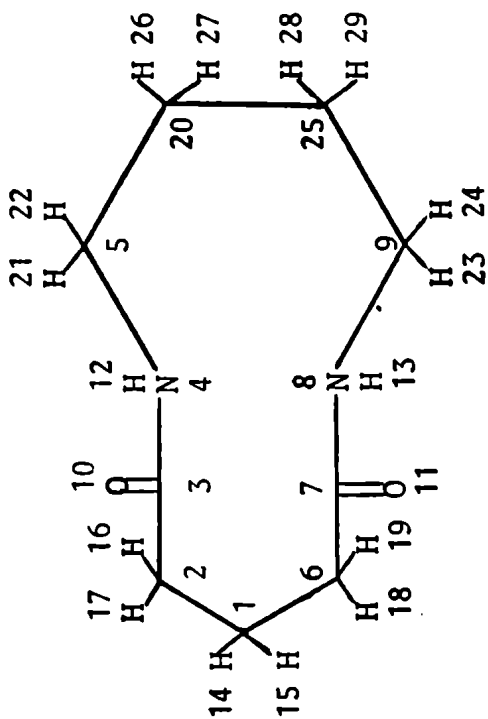
Atomo N ^o	P _{AA}
1	4.0652
2	3.6894
3	5.3410
4	3.9024
5	4.0840
6	4.0655
10	6.3309
12	0.6957
14	0.9461
18	1.0059
20	3.9257
21	1.0168

* Método CNDO/2

Submatrices de Población Electrónica (33g)*

N ₄	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.2500	-0.0409	0.0000	-0.0195
2p _x		1.0137	0.0000	-0.0050
2p _y			1.8194	0.0000
2p _z				1.1029

O ₁₀	2s	2p _x	2p _y	2p _z
2s	1.7528	-0.1137	0.0000	0.4197
2p _x		1.9013	0.0000	0.1770
2p _y			1.4978	0.0000
2p _z				1.2674



Población Electrónica de Valencia*

Atomo N ^o	P _{AA}
1	3.9391
2	4.0259
3	3.6224
4	5.1860
5	3.9465
10	6.4193
12	0.8759
14	1.0082
16	0.9479
20	3.9648

* Método CNDO/2

Estas submatrices de población electrónica muestran las siguientes características:

- a) La población electrónica del orbital $2p_y$ del átomo de nitrógeno es alta (oscilando entre 1.6994 y 1.8194) lo que corresponde claramente al par electrónica solitario tipo π ;
- b) El elemento positivo conectando los orbitales $2s$ y $2p_z$ del átomo de oxígeno (oscilando entre 0.3804 y 0.4322) corresponde a la proyección del par electrónico solitario al lado posterior de la molécula y probablemente es la principal contribución a los momentos dipolares calculados;
- c) El orbital molecular enlazante π (formado por los orbitales atómicos $2p\pi$ del carbono y oxígeno) está levemente polarizado hacia el oxígeno;
- d) En el sistema σ hay una concentración de electrones solitarios del átomo de oxígeno sobre el eje z , lejos del resto de la molécula, como lo demuestra el elemento positivo entre los orbitales $2s$ y $2p_z$ del átomo de oxígeno;
- e) En las moléculas (38d) y (38c) hay un orden de unión sustancial (0.1739 y 0.2132 respectivamente) entre los orbitales $2p_x$ de los átomos de carbono y oxígeno adyacentes. Esto se debe a que el orbital $2p_x$ del átomo de oxígeno (orbital n) no está completamente poblado, sino que hay un efecto "back donation", es decir, los electrones ubicados en orbitales de esta simetría (b_2) se transfieren a los orbitales antisimétricos de las uniones adyacentes ($\text{CH}_2\text{-C-NH}$), constituyendo una pseudo unión π parcial o unión π_x ;
- f) Los órdenes de unión C-H (no mostrados) están próximos a 0.5, lo que corresponde a uniones localizadas formadas a partir de orbitales sp^3 .

Como se puede apreciar en las tablas de densidades electrónicas

respectivas, el método CNDO/2 reproduce correctamente las polaridades esperadas de acuerdo a las diferentes electronegatividades de cada elemento. En particular, las densidades electrónicas de los átomos de nitrógeno (polarizados en el sentido $N^- \cdots H^+$) están linealmente relacionadas a los desplazamientos químicos (Tabla XIII, Experimental) de los protones unidos a ellos. La ecuación (hallada por el método de cuadrados mínimos) es:

$$P_{NN} = -0.033 \delta + 5.535$$

En la Tabla siguiente se incluyen la energía total, energía de unión y momentos dipolares hallados por ambos métodos

Tabla IV

Molécula	Método	$-E_t$	$-E_u$	μ
(38a)	CNDO/2	110.22578	8.53085	3.769
(38a)	INDO	106.03706	8.10940	4.038
(38b)	CNDO/2	116.01684	6.87946	1.571
(38b)	INDO	111.46223	6.32215	0.576
(38c)	CNDO/2	118.85774	9.72035	0.879
(38c)	INDO	114.41072	9.27063	0.952
(38d)	CNDO/2	127.41751	10.83765	1.301
(38d)	INDO	122.72099	10.35746	1.269
(38e)	CNDO/2	125.43878	8.85892	0.348
(38e)	INDO	120.62521	8.27269	0.997
(38f)	CNDO/2	134.22177	10.19945	2.081
(38f)	INDO	128.73841	9.17346	2.263
(38g)	CNDO/2	135.94299	11.92047	1.520
(38g)	INDO	130.98583	11.42088	1.314

E_t : energía total en unidades atómicas (hartrees); E_u : energía de unión en unidades atómicas; 1 hartree = 627.52 Kcal/mol. μ : momento dipolar en Debyes.

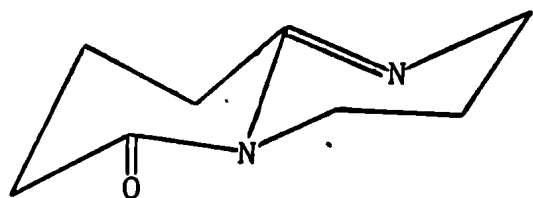
Las magnitudes de los momentos dipolares μ están dentro de lo que se podría esperar para la conformación elegida (excepto la molécula (38a) que tiene un $\mu = 3.769$ Debyes, valor un poco alto, a menos que se atribuya su magnitud a repulsiones entre átomos de hidrógeno). Se aprecia también que para un mismo número de átomos, la estabilidad, medida por la energía total E_t , aumenta a medida que aumenta la "simetría molecular". Por ejemplo, la molécula (38g; n=3, m=4) es más estable que la (38f; n=2, m=5) y la (38d; n=3, m=3) es más estable que la (38c; n=2, m=4). Se observa finalmente, que el método CNDO/2 da un mejor valor, tanto de la energía total E_t como de la energía de unión E_u , que el método INDO.

(ii) Aplicación de los métodos CNDO/2 e INDO a las amidinas (40d) y (56; m=2)

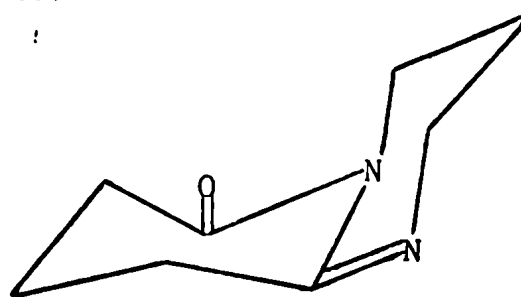
y a los cicloles (39l) y (55; m=2): Como se apreció anteriormente, el método CNDO/2 reproduce con bastante aproximación, las características fundamentales (densidad electrónica, momento dipolar, población electrónica orbital, energías relativas, etc) que se pueden esperar para una serie de moléculas que poseen los mismos grupos funcionales y la misma simetría molecular. Por esta razón, se emprendió el estudio de la estructura molecular de las moléculas (40d), (56; m=2), (38d) y (55; m=2) mediante la aplicación de los métodos CNDO/2 e INDO.

En general, las conformaciones de compuestos heterocíclicos están afectadas por un mayor número de variables moleculares que los compuestos carbocíclicos con el mismo número de átomos¹⁰⁰. Por otra parte, los heterociclos conteniendo nitrógeno¹⁰¹ y oxígeno¹⁰² tienen pares electrónicos solitarios que pueden afectar la conformación. Sin embargo, el cambio en la geometría molecular no modifica fundamentalmente las interacciones de Van der Waals¹⁰³, en particular las que existen entre átomos de hidrógeno.

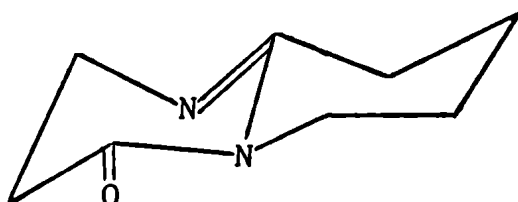
Por esta razón, se minimizó la energía con respecto a la geometría, tomando como posibles estados conformacionales estables, las formas cis y trans del análogo carbocíclico saturado.



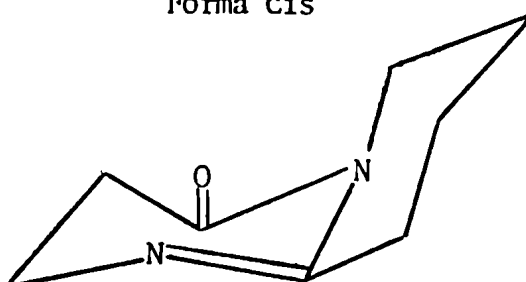
(40d)
Forma Trans



(40d)
Forma Cis



(56; m=2)
Forma Trans



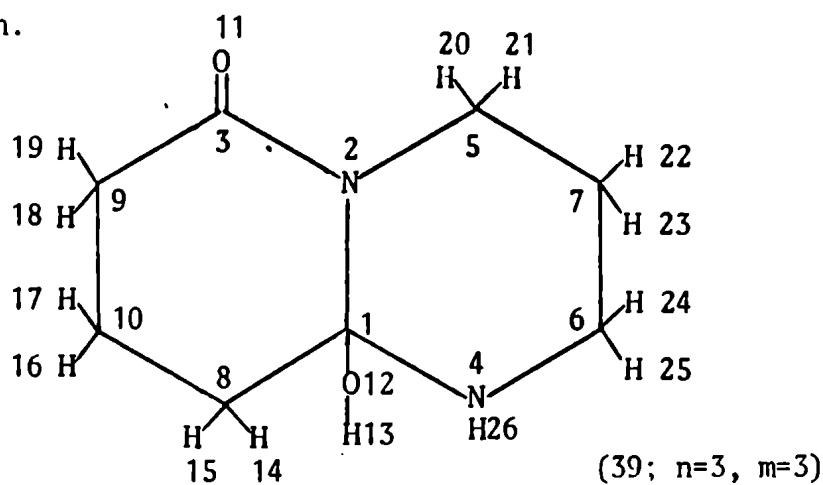
(56; m=2)
Forma Cis

Y análogamente para los cicloles respectivos. Los modelos moleculares predicen por otra parte, la existencia de dos conformaciones rígidas para estas moléculas, siendo el grupo HO la única parte flexible de los cicloles (39d) y (55; m=2).

Comenzando con distancias standard para las diferentes uniones (Tabla III) y mediante variaciones adecuadas de ellas y de los ángulos diedros, se logró minimizar la energía total para cada una de estas moléculas en ambas conformaciones. A partir de las coordenadas atómicas correspondientes a las distancias interatómicas optimizadas, se computaron la matriz densidad, energía total, energía de unión y momento dipolar por los

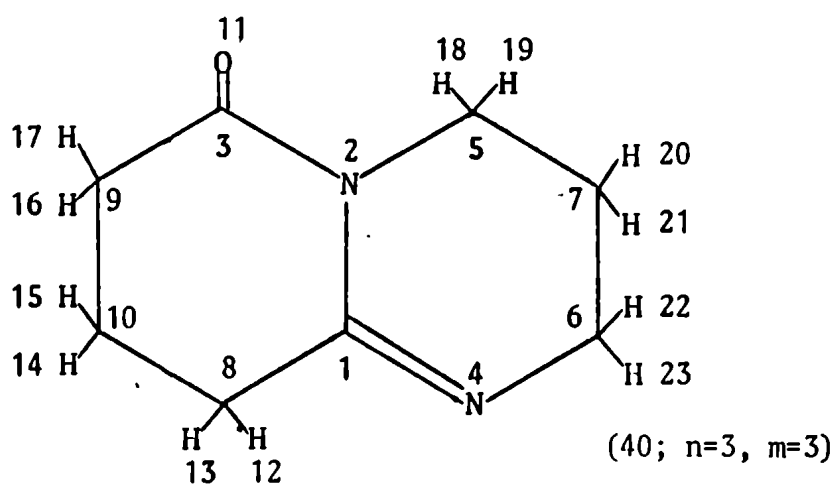
métodos CNDO/2 e INDO.

La numeración de los átomos respectivos, conjuntamente con las densidades electrónicas P_{AA} para ambas conformaciones, se indican a continuación.



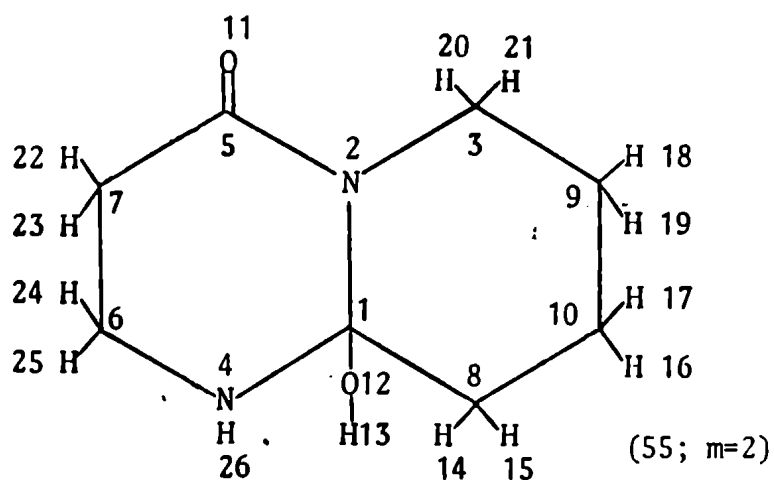
Población Electrónica de Valencia

Atomo N°	P_{AA} Forma Cis	Forma Trans
1	3.6121	3.6437
2	5.2192	5.1850
3	3.6664	3.6564
4	5.2384	5.2133
5	3.8516	3.8535
6	3.8434	3.8114
7	4.0203	3.9918
8	3.9029	3.9450
9	4.0284	4.0602
10	3.9628	3.8623
11	6.3208	6.3588
12	6.4520	6.4473
13	0.7988	0.7462
14	1.0039	0.9997
15	1.0962	1.0521
16	1.0105	1.0232
17	1.0180	1.0913
18	0.9807	0.9769
19	0.9859	0.9692
20	0.9935	1.0082
21	1.0328	1.0331
22	1.0011	1.0127
23	0.9949	1.0074
24	1.0275	1.0500
25	1.0415	1.0555
26	0.8873	0.8950



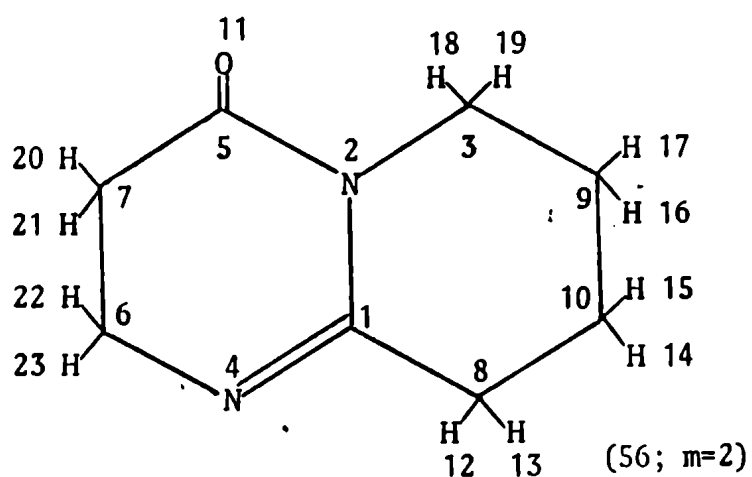
Población Electrónica de Valencia

<u>Atomo N</u>	<u>P_{AA}</u>	
	<u>Forma Cis</u>	<u>Forma Trans</u>
1	3.7890	3.7936
2	5.1373	5.1482
3	3.6769	3.6788
4	5.2571	5.2515
5	3.8870	3.8582
6	3.8758	3.8511
7	3.9983	3.9814
8	4.0209	4.0258
9	4.0500	4.0516
10	3.9769	3.9676
11	6.3350	6.3274
12	0.9801	0.9778
13	0.9748	0.9786
14	1.0038	1.0014
15	1.0007	1.0175
16	0.9758	0.9709
17	0.9724	0.9699
18	1.0184	1.0277
19	0.9925	1.0075
20	1.0082	1.0190
21	1.0093	1.0237
22	1.0235	1.0359
23	1.0243	1.0310



Población Electrónica de Valencia

Atomo N ^o	P _{AA}	
	Forma Cis	Forma Trans
1	3.5969	3.6488
2	5.1933	5.1895
3	3.8421	3.8561
4	5.2438	5.2525
5	3.6251	3.6336
6	3.8368	3.8083
7	4.0789	4.0503
8	3.8983	3.9540
9	3.9823	4.0133
10	3.9767	3.8522
11	6.3157	6.3222
12	6.4527	6.4243
13	0.7980	0.7407
14	1.0086	1.0004
15	1.0992	0.9965
16	1.0127	1.0397
17	1.0097	1.0369
18	1.0081	0.9936
19	1.0076	0.9888
20	1.0447	1.0461
21	1.0456	1.0626
22	0.9852	1.0777
23	0.9722	1.0224
24	1.0132	1.0461
25	1.0428	1.0626
26	0.8856	0.8945



Población Electrónica de Valencia

<u>Atomo N</u> ^o	<u>P_{AA}</u>	
	<u>Forma Cis</u>	<u>Forma Trans</u>
1	3.7670	3.7975
2	5.1565	5.1866
3	3.8679	3.8792
4	5.2636	5.2277
5	3.6252	3.6469
6	3.8616	3.8412
7	4.0873	4.0474
8	4.0192	4.0210
9	4.0035	4.0002
10	3.9793	3.9718
11	6.3109	6.2928
12	0.9798	0.9771
13	0.9770	0.9765
14	1.0101	1.0021
15	0.9998	1.0166
16	1.0025	0.9940
17	0.9932	0.9974
18	1.0321	1.0285
19	1.0444	1.0317
20	0.9903	0.9962
21	0.9805	0.9947
22	1.0202	1.0350
23	1.0237	1.0340

a) Análisis Conformacional: Los conformeros cis y trans corresponden, bien a mínimos locales o máximos relativos en una superficie de energía potencial, o a alguna conformación relacionada con estas dos formas. A partir de la Tabla V, se observa que los métodos CNDO e INDO predicen que la forma cis es la más estable en todos los casos.

Tabla V*

Molécula	Conformación	Método	$-E_t$	$-E_u$	μ
(49d)	cis	CNDO/2	107.82977	10.60934	1.611
(40d)	trans	CNDO/2	107.80635	10.58592	1.314
(49d)	cis	INDO	103.96313	10.18016	1.692
(40d)	trans	INDO	103.93879	10.15582	1.490
(59d)	cis	CNDO/2	127.73966	11.15982	3.507
(59d)	trans	CNDO/2	127.41073	10.83088	3.477
(59d)	cis	INDO	123.06039	10.70787	3.532
(59d)	trans	INDO	122.73236	10.37983	3.532
(56; m=2)	cis	CNDO/2	107.87072	10.65030	2.797
(56; m=2)	trans	CNDO/2	107.80282	10.58240	1.961
(56; m=2)	cis	INDO	103.99926	10.21629	2.694
(56; m=2)	trans	INDO	103.92607	10.14310	2.450
(55; m=2)	cis	CNDO/2	127.73179	11.15194	3.765
(55; m=2)	trans	CNDO/2	127.32957	10.74972	3.621
(55; m=2)	cis	INDO	123.04872	10.69620	3.539
(55; m=2)	trans	INDO	122.64898	10.29646	3.482

* Ver Tabla IV para las unidades correspondientes

La disminución de la "simetría" que se observa al pasar de (40d) a (56; m=2) se refleja en el mayor momento dipolar de éste último en ambos conformeros. Los momentos dipolares de los cicloles (39d) y (55; m=2) son aun mayores, debido principalmente a la presencia de un grupo oxhidrilo

con algún grado de rotación impedida. Estos son menores en los conformeros trans que en los cis.

Las barreras de interconversión entre ambos conformeros (medidas por la diferencia de energía total, E_t) se indican en la Tabla VI.

Tabla VI*

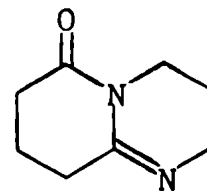
Molécula	Método	ΔE_t	ΔE_u
(40d)	CNDO/2	0.0234	0.0234
(40d)	INDO	0.0243	0.0243
(39d)	CNDO/2	0.3289	0.3289
(39d)	INDO	0.3280	0.3280
(56; m=2)	CNDO/2	0.0679	0.0679
(56; m=2)	INDO	0.0731	0.0731
(55; m=2)	CNDO/2	0.4022	0.4022
(55; m=2)	INDO	0.3997	0.3997

* Ver Tabla IV para las unidades correspondientes

Se aprecia que ambos métodos dan aproximadamente la misma diferencia de energía total entre las formas cis y trans para cada una de las moléculas. Lo mismo ocurre con las diferencias de energías de unión, siendo éstas idénticas a las diferencias de energías totales.

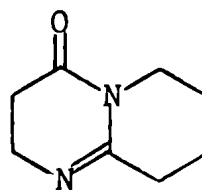
Los conformeros cis de las amidinas isómeras (40d) y (56; m=2) están separados por una barrera de energía de 0.041 unidades atómicas (CNDO/2; Tabla V), insuficiente para poder explicar la formación de (40d) por el mismo proceso de interacción transanular que conduce a (56; m=2).

Lo mismo ocurre con la forma cis de los cicloles correspondientes (39d) y (55; m=2). En este caso, la diferencia es aun menor (5.02 Kcal/mol; Tabla V). Esto se aprecia más claramente en el diagrama adjunto.



D E=-107.829 ua

(no obtenible)

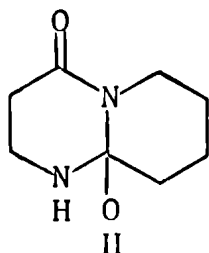


C E=-107.870 ua

(descripto)

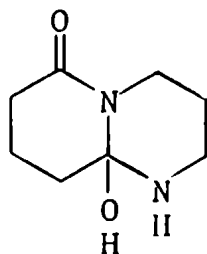
Los niveles de energía no están a escala; ua: unidad atómica de energía (ver Tabla IV para las unidades correspondientes).

Como se aprecia, la diferencia de energía ΔE de $B \rightarrow C$ es menor y el proceso es posible en la práctica. Sugestivamente, el ΔE de la transformación $A \rightarrow D$ es mayor y este proceso no pudo ser logrado en el laboratorio.



B E=-127.731 ua

(citado, no aislable, existencia demostrada)



A E=-127.739 ua

(citado, existencia no demostrada)

b) Análisis de Población: Puesto que la transformación de los cicloles (39d) y (55; m=2) en las amidinas (40d) y (56; m=2) respectivamente, depende no sólo de una orientación espacial apropiada de los grupos salientes, sino también de la densidad electrónica de las uniones que se rompen y se forman en el proceso de eliminación, se llevó a cabo un análisis de población de Mulliken¹⁰⁴ con particular referencia a las uniones C₁-O₁₂ y N₄-H₂₆ de los cicloles (39d) y (55; m=2) y C₁-N₄ de las amidinas (40d) y (56; m=2). A tal efecto, se calculó la población de unión atómica, M_{A-B}, a partir de la fórmula

$$M_{A-B} = \sum_i \sum_j P_{ij} S_{ij}$$

donde P_{ij} y S_{ij} son elementos de la matriz densidad y de recubrimiento orbital respectivamente y las sumas se extienden a todos los elementos de las submatrices respectivas. Los resultados pertinentes se indican en la Tabla VII.

Tabla VII*

Molécula	Conformación	M _{N₄-H₂₆}	M _{C₁-N₄}	M _{C₁-O₁₂}
(39d)	cis	0.671	----	0.493
(39d)	trans	0.689	----	0.419
(55; m=2)	cis	0.690	----	0.490
(55; m=2)	trans	0.689	----	0.360
(40d)	cis	----	0.954	----
(40d)	trans	----	0.943	----
(56; m=2)	cis	----	0.974	----
(56; m=2)	trans	----	0.936	----

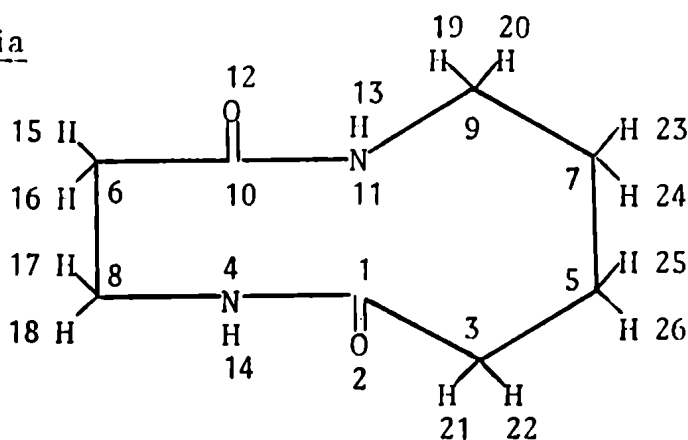
* Valores computados por el método CNDO/2.

Se observa que M_{A-B} es prácticamente insensible al cambio de conformación; esto se debe a que los conformeros cis y trans de cada una de estas moléculas tienen la misma simetría molecular (C_1). Por otra parte, los cicloles (39d) y (55; $m=2$) tienen casi los mismos valores de $M_{C_1-O_{12}}$ y $M_{N_4-H_{26}}$ en la conformación de mínima energía, lo que indica que el ciclole (39d), en caso de formarse por interacción transamular de (38d), debería deshidratarse a la amidina (40d). Esta suposición está confirmada por la semejanza de los valores de $M_{C_1-N_4}$ en las amidinas (40d) y (56; $m=2$).

(iii) 4,10-Dioxo-1,5-diazaciclododecano (57; $m=2$). Con el objeto de completar el plan de trabajo esbozado en 4.2A, se aplicó el método CNDO/2 al ciclopéptido (57; $m=2$). La numeración de los átomos respectivos conjuntamente con las densidades electrónicas de cada uno de ellos se indican a continuación:

Población Electrónica de Valencia

Atomo n°	P_{AA}
1	3.8880
2	6.2062
3	3.9976
4	5.1987
5	3.9699
6	5.8366
7	3.9977
8	4.0703
9	3.8382
10	3.6202
11	5.1753
12	6.3156
13	0.8367
14	0.8952
15	1.0419
16	1.0473
17	1.0079
18	1.0498
19	1.0297
20	1.0110
21	1.0055
22	0.9994
23	1.0071
24	1.0042
25	0.9633
26	0.9771



(57; $m=2$)

La verdadera geometría (simetría C_1) se encontró como en (ii), minimizando la energía total con respecto a las variables geométricas que definen su estructura (distancias interatómicas y ángulos diedros).

La energía total E_t , es igual a -127.52853 unidades atómicas, numéricamente del mismo orden de magnitud que la de su isómero (38d) (Tabla IV). Lo mismo ocurre con la energía de unión E_u (-10.94868 unidades atómicas). Las diferencias de estas energías entre estas dos moléculas son (CNDO/2):

$$\Delta E_t = 0.1102 \text{ ua}$$

$$\Delta E_u = 0.1103 \text{ ua}$$

Por otra parte, el cambio de simetría ($C_{2v} \rightarrow C_1$) que se observa al pasar de (38d) a (57; $m=2$) se refleja en el mayor momento dipolar de este último (3.424 Debyes). Se nota también que el método CNDO/2 reproduce correctamente las densidades electrónicas esperadas, en particular las que corresponden a $C_1=O_2$, $C_{10}=O_{12}$, $N_{11}=H_{13}$ y $N_4=H_{14}$ (responsables de posibles interacciones transanulares), polarizadas en el sentido $C^+ - O^-$ y $N^- - H^+$. Este ciclopéptido carece del plano de simetría que caracteriza a (38d); hay por lo tanto dos posibilidades de interacción transanular: C_1-N_{11} y $C_{10}-N_4$; sin embargo, ésta se produce entre C_1 y N_{11} originando (56; $m=2$)³⁴.

La interacción transanular entre los átomos de C_3 y N_8 en (38d) origina el ciclol (39d) el que por deshidratación conduciría a la amidina (40d), un sistema dihexagonal con los mismos grupos funcionales y la misma simetría molecular que (56; $m=2$) (ver (ii)). Por lo tanto, tiene sentido comparar la población de unión atómica M_{A-B} en (38d) y (57; $m=2$) entre los átomos responsables de dicha interacción (C_3-N_8 en (38d) y C_1-N_{11} en (57; $m=2$)), conducente a los respectivos sistemas bicíclicos. Estas son, de

acuerdo a la fórmula empleada anteriormente:

$$\text{En (38d): } M_{C_3-N_8} = 2.49 \cdot 10^{-6}$$

$$\text{En (57; m=2): } M_{C_1-N_{11}} = 0.0116$$

y la relación entre ellas (q):

$$q = \frac{M_{C_3-N_8}}{M_{C_1-N_{11}}} = 2.14 \cdot 10^{-4}$$

Es decir, si el dioxodiazaciclodecano (38d) se comportase del mismo modo que (57; m=2), dando (40d), la capacidad de unión (extendida a todos los orbitales de base, a saber: $2s_C$, $2p_{x_C}$, $2p_{y_C}$, $2p_{z_C}$, $2s_N$, $2p_{x_N}$, $2p_{y_N}$ y $2p_{z_N}$) de los átomos responsables de la interacción transanular (C_3 y N_8) sería del orden de 10^4 veces menor que la de los átomos de C_1 y N_{11} en (57; m=2), resultado que en principio podría explicar la inercia de (38d) a convertirse en un sistema bicíclico aislable.

Sin embargo, este resultado podría no compatibilizar la observación experimental con respecto al diferente comportamiento de los ciclopéptidos (38d) y (57; m=2) en reacciones de contracción de anillo, puesto que si bien el parámetro q se obtuvo comparando dos isómeros con aproximadamente la misma energía total, se adoptó para ellos diferente simetría molecular.

No se llevó a cabo un cálculo de (38d) análogo al hecho para (57;

$m=2$) adoptando una simetría C_1 y minimizando la energía total como en (ii). No obstante, y a modo de hipótesis que deberá ser corroborada, se puede razonar de la forma siguiente. En la Tabla I (pág. 64) donde se indica la estabilidad relativa de los ciclopéptidos (57; $m=1,2,3$), se observa que el rendimiento de la conversión (57) \rightarrow (56) disminuye a medida que aumenta el número de átomos en el anillo. Si se supone que el rendimiento obtenido en la reacción (57; $m=2$) \rightarrow (56; $m=2$) es el alcanzado en condiciones de control termodinámico de la transformación reversible (57; $m=2$) \rightleftharpoons (56; $m=2$), se puede admitir que la distancia interatómica $C_1 \cdots N_{11}$ en (57; $m=2$) es la distancia máxima a la cual es posible la interacción transanular entre ellos, puesto que para el anillo (57; $m=3$) donde supuestamente la distancia C \cdots N correspondiente tiene que ser levemente superior, el rendimiento de (57; $m=3$) \rightarrow (56; $m=3$) es nulo.

Puesto que la población atómica orbital $M_{\mu\nu}$ (μ, ν orbitales atómicos centrados sobre átomos diferentes) es proporcional a la integral de recubrimiento $S_{\mu\nu}$, su magnitud debe decrecer a medida que aumenta la distancia r entre los centros atómicos. Por lo tanto, habrá un valor mínimo de M_{C-N} en anillos de este tipo (en particular, en los anillos de diez eslabones con estos mismos grupos funcionales, por ejemplo (38d)) por debajo del cual no es posible la interacción transanular entre los átomos de C y N. Este valor mínimo es el que corresponde a la distancia $C_1 \cdots N_{11}$ de (57; $m=2$).

En consecuencia, si se adopta una determinada relación funcional entre M_{A-B} y distancia interatómica r entre átomos que en principio podrían experimentar interacción transanular en una serie de moléculas con los mismos grupos funcionales y la misma simetría molecular (por ejemplo, los dioxodiazacicloalcanos (38)), se podría interpolar el valor de $M_{C_1-N_{11}}$ hallado anterior-

mente para (57; $m=2$) y determinar la correspondiente distancia interatómica $C_3 \cdots N_8$ presente en el ~~cicloheptido~~ ^{compuesto} (38d).

La base de este razonamiento es la siguiente. En el método CNDO/2 las integrales de resonancia $\beta_{\mu\nu}$ se tienen que expresar en forma semiempírica, pero de manera tal que se satisfagan las condiciones de invariancia relativas al comportamiento de los orbitales moleculares con respecto a transformaciones lineales del conjunto de funciones base (en particular, las que se refieren a invariancia rotacional). Esto se puede hacer suponiendo que $\beta_{\mu\nu}$ es proporcional a la integral de recubrimiento orbital $S_{\mu\nu}$ ⁹⁰⁻⁹³.

$$H_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu}$$

Esta suposición es razonable, puesto que la capacidad de unión se incrementa a medida que se incrementa el recubrimiento orbital. Aproximaciones de esta clase se usaron frecuentemente en cálculos del electrón independiente y están basadas en una sugerencia original de Mulliken¹⁰⁵.

Para que los cálculos sean efectivamente invariantes con respecto a transformaciones del conjunto base de orbitales atómicos, se requiere que el factor de proporcionalidad entre $H_{\mu\nu}$ y $S_{\mu\nu}$ sea el mismo para todos ellos. Esto es suficiente puesto que $S_{\mu\nu}$ transforma correctamente. La constante de proporcionalidad se puede expresar como β_{AB}° y se elige, dentro del esquema CNDO/2, de manera que sólo dependa de la naturaleza de los átomos A y B; podría depender también de la distancia interatómica A---B sin alterar las condiciones de invariancia, pero esta posible flexibilidad no ha sido usada hasta ahora dentro de este nivel de aproximación. Para reducir el número de parametrizaciones empíricas, Pople y col.⁹³ suponen que β_{AB}° tiene la forma siguiente:

$$\beta_{AB}^{\circ} = 1/2(\beta_A^{\circ} + \beta_B^{\circ})$$

Es decir, se selecciona sólo un parámetro semiempírico para cada átomo, puesto que β_A° depende únicamente de la naturaleza del elemento A. En este caso, se requieren los valores de β_C° y β_N° . Estos son⁹⁰:

$$- \beta_C^{\circ} = 21 \text{ eV}$$

$$- \beta_N^{\circ} = 25 \text{ eV}$$

Por lo tanto:

$$- \beta_{CN}^{\circ} = 23 \text{ eV} = 0.846 \text{ hartrees}$$

Si la relación entre $H_{\mu\nu}$ y $S_{\mu\nu}$ se multiplica por $P_{\mu\nu}$ (μ, ν orbitales atómicos centrados sobre átomos diferentes) y se suma sobre todos los posibles orbitales atómicos de la base elegida (restringida a los átomos A y B) se tiene

$$\sum_{\mu\nu} H_{\mu\nu} P_{\mu\nu} = \sum_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} P_{\mu\nu} = \sum_{\mu\nu} \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu} P_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} M_{A-B}$$

puesto que la relación $H_{\mu\nu} = \beta_{AB}^{\circ} S_{\mu\nu}$ no depende de la naturaleza de los orbitales μ, ν y β_{AB}° depende sólo de los átomos A y B.

La expresión $H_{\mu\nu} P_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} P_{\mu\nu}$ se puede considerar como una integral de resonancia referida a la capacidad de unión de los orbitales μ, ν . Por lo tanto, su suma extendida a todos los orbitales de los átomos que intervienen en la unión A-B se puede considerar como una integral de resonancia de

esa unión. Es decir

$$\beta_{AB} = \sum_{\mu\nu} H_{\mu\nu} P_{\mu\nu} = \sum_{\mu\nu} \beta_{\mu\nu} P_{\mu\nu}$$

y por lo tanto

$$\beta_{AB} = \beta_{AB}^{\circ} M_{A-B}$$

La relación funcional entre M_{A-B} y distancia interatómica r entre los átomos A y B se puede expresar a través de β_{AB} en la forma

$$\beta_{AB} = -b \exp(-r/a) \quad b > 0, a \text{ constantes}$$

ya que β_{AB} debe tender a cero a medida que la distancia interatómica A-B tiende a infinito. Combinando las dos últimas ecuaciones, se encuentra

$$M_{A-B} = b/|\beta_{AB}^{\circ}| \exp(-r/a)$$

Es decir, un conocimiento de M_{C-N} y de la distancia r entre los átomos de C y N en los dioxodiazacicloalcanos (38), permitiría determinar el valor de r_{C-N} en (38; $n=3, m=3$) (para el cual la población de unión atómica M_{C-N} es la hallada anteriormente para (57; $m=2$) ($1.16 \cdot 10^{-2}$), supuesta mínima para que exista interacción transanular en este tipo de moléculas). Los logaritmos de $1/M_{C-N}$ conjuntamente con las distancias interatómicas C-N en los dioxodiazacicloalcanos (38) se indican a continuación.

Molécula	Distancia interatómica C---N (transanular) r_{C-N} (Angstroms) [#]	$-10^4 M_{C-N}^*$
(38; n=3, m=3)	4.54	5.604
(38; n=2, m=3)	4.09	4.412
(38; n=2, m=4)	4.37	4.648
(38; n=2, m=2)	3.86	4.192
(38; n=3, m=4)	4.91	6.032
(38; n=2, m=5)	4.55	4.753
(38; n=3, m=2)	4.07	4.267

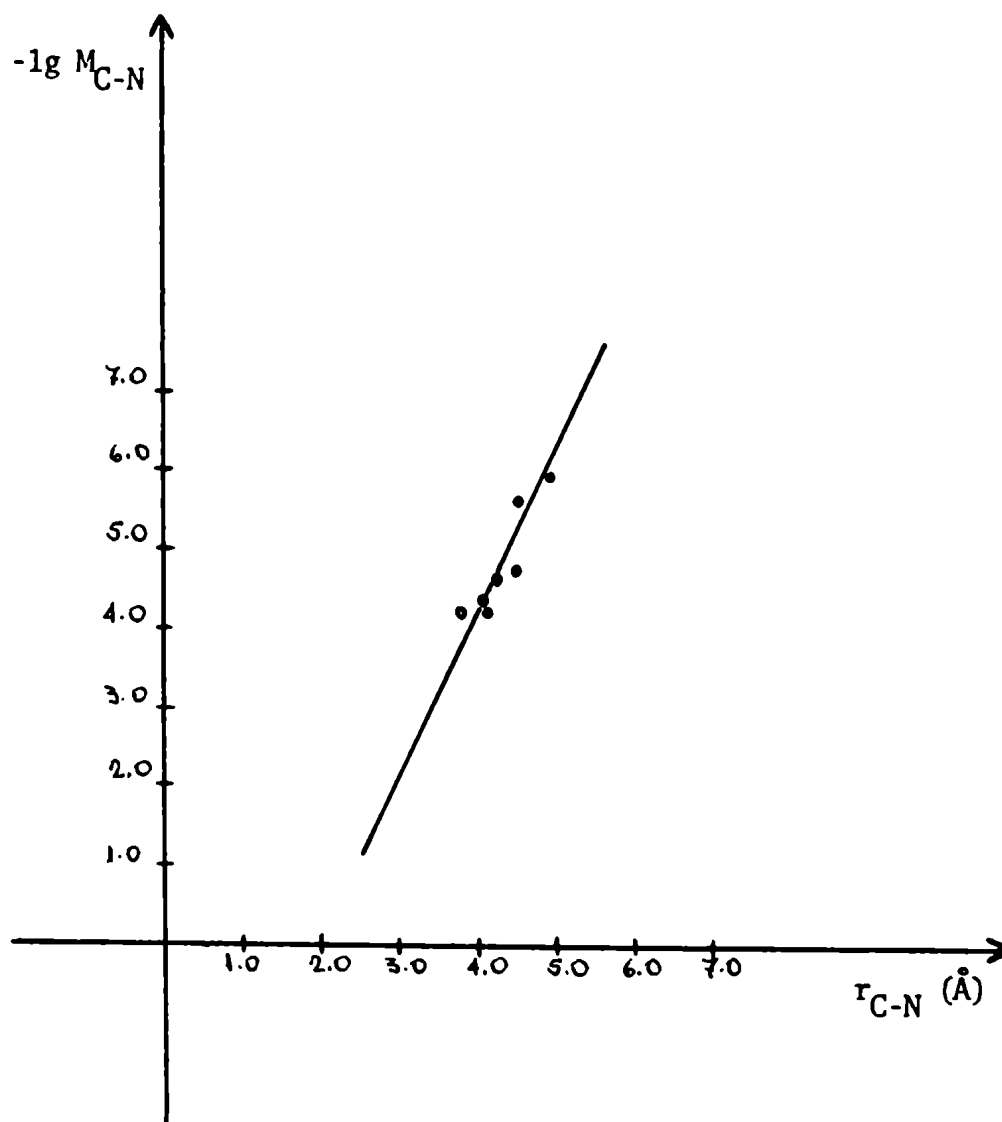
[#] $r_{C_1-N_{11}}$ en (57; m=2): 2.21 Å; distancias interatómicas computadas con un programa de coordenadas;

* Valores hallados como en (ii) (método CNDO/2).

Se observa que M_{C-N} aumenta a medida que disminuye la distancia r entre los átomos de C y N, lo que está de acuerdo con la relación funcional adoptada. Esta se puede escribir en la forma

$$-10^4 M_{C-N} = A r + B$$

El gráfico de esta relación, en base a los valores consignados de $10^4/M_{C-N}$ y r_{C-N} es el siguiente.



Relación entre el logaritmo de la población atómica orbital (C---N) (transnular) y distancia interatómica en los dioxodiazacicloalcanos (38).

La ecuación de la recta (trazada por el método de cuadrados mínimos)

es

$$-1g M_{C-N} = 2.06 r_{C-N} - 4.10$$

La inserción de $M_{C_1-N_{11}}$ hallada para (57; m=2) en esta ecuación, permite hallar el valor de la distancia interatómica C---N (transanular) en (40d). Esta es

$$r_{C-N} = 2.93 \text{ \AA}$$

Significativamente, este valor es mayor que la distancia correspondiente (C_1-N_{11}) en el 4,10-dioxo-1,5-diazaciclododecano (2.21 Å) admitida como máxima para que exista interacción transanular en este tipo de moléculas, lo que en principio, permite justificar, de acuerdo a la hipótesis planteada, el diferente comportamiento de estos dos isómeros en condiciones de contracción de anillo.

CAPITULO 5

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se determinaron en capilares mediante un aparato Buchi y no fueron corregidos. Los espectros infrarrojo (pastilla de BrK, a menos que se indique otra cosa) fueron obtenidos con espectrofotómetros Perkin-Elmer, modelos 137 y 21 y Beckman, modelo 20A. Los espectros ultravioleta se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer, modelo 202. Los espectros de resonancia nuclear magnética fueron registrados en un espectrómetro Perkin-Elmer, modelo R-12 de 60 Mc y los desplazamientos químicos se informan en ppm (δ) respecto al tetrametilsilano. El espectro de masa del compuesto (97) se efectuó en un espectrómetro de masa modelo AEI MS9.

N-(o-Carboxibenzoil)-1,3-propanodiamina (85)

En un balón de 2 bocas se colocaron 26 g (0.175 moles) de anhídrido ftálico puro y luego 100 ml de alcohol absoluto, el que por agitación suspende y disuelve parcialmente el anhídrido; a esta suspensión se añadió lentamente y con agitación 13.702 g (0.184 moles) de 1,3-propanodiamina. Se produjo gradual disolución del anhídrido con exotermia y luego de algunos minutos fue precipitando de la fase homogénea un producto blanco. La mezcla se agitó 45 minutos más, se enfrió, filtró por succión y secó al aire. Puesto que no se pudo encontrar un solvente de recristalización adecuado por su alta insolubilidad, el sólido fue triturado en cloroformo anhidro repetidamente, filtrado y luego secado en estufa de vacío a 60°. Rendimiento: 37.44 g (97%); p.f.: 195-197°.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: C, 59.4; H, 6.30; N, 12.61. Hallado: C, 59.6; H, 6.28; N, 12.64.

2,3,4,6b-Tetrahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ona (89)

En un balón de 1 l y 3 bocas provisto de un refrigerante ascendente, agitador mecánico y una ampolla de decantación, se calentaron en baño de aceite a $210-220^{\circ}$, 100 g (0.450 moles) del producto (85) con agitación constante y hasta que no se liberó más agua. Se disminuyó gradualmente la temperatura a 100° y se agregó éter de petróleo (p.e. $80-100^{\circ}$) lentamente y con agitación enérgica (aproximadamente 150 ml) hasta formar una suspensión coloidal. La suspensión del producto fundido se volcó sobre un vaso de precipitado, se dejó enfriar y filtró. El producto crudo así obtenido se secó en estufa de vacío (50°). Rendimiento: 70 g (83%); p.f.: $57-60^{\circ}$. Una pequeña porción, recristalizada dos veces de ligroína, originó agujas blancas de p.f. $80-82^{\circ}$.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{10}N_2O$: C, 70.9; H, 5.37; N, 15.05. Hallado: C, 70.8; H, 5.42; N, 15.15.

Tentativa de reducción completa de (89) con hidruro de litio y aluminio

En un balón de 300 ml conectado a un refrigerante ascendente con ampolla de cloruro de calcio se colocaron 1.9 g (0.05 moles) de $LiAlH_4$ y 150 ml de éter anhidro. La mezcla se enfrió a 0° y con agitación constante se agregaron de a poco 4.6 g (0.024 moles) de (89). Se continuó la agitación a esa temperatura durante 2 horas; la mezcla resultante se descompuso con agua (cantidad suficiente) y se extrajo con éter tres veces. Los extractos etéreos se reunieron y se evaporaron obteniéndose un residuo aceitoso amarillo. La tentativa de aislar un clorhidrato sólo resultó en la formación de una resina negra. Una cromatografía en capa fina del aceite disuelto en metanol y utilizando como fase móvil metanol-benceno, reveló la presencia de cinco componentes.

2-(o-Carboxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (clorhidrato) (87.CII)

En un balón de 150 ml se colocaron 3.72 g (0.02 moles) de (89), 2 ml de KOH al 60% y 40 ml de metanol. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas, al cabo de las cuales el solvente se eliminó mediante vacío moderado y el residuo sólido disuelto en 40 ml de agua. Esta solución se ajustó a pH 5 con HCl al 50%. El agua fue luego evaporada al vacío, el residuo extraído con metanol (40 ml) y las sales eliminadas por filtración. La evaporación a fondo del metanol dejó un sólido amorfo blanco que triturado con éter dio 3.9 g (81%) de un producto sumamente higroscópico. La recristalización de alcohol isopropílico brindó prismas blancos de p.f. 164-166°d.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$: C, 54.8; H, 5.44; N, 11.7. Hallado: C, 54.8; H, 5.47; N, 11.5.

2,3,4,6b-Tetrahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ona (89) a partir de (87.CII)

0.15 g (0.62 moles) de (87.CII) se calentaron en un tubo abierto a 210° por una hora. El residuo fue recristalizado de ligroína originando 0.10 g (86%) de un producto idéntico en p.f. y espectro infrarrojo a una muestra auténtica de (89).

2-(o-Carbohidrazidofenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (94)

A una solución de 1.86 g (0.1 mol) de (89) en 25 ml de etanol se agregaron 14 ml de hidrato de hidrazina al 98%. La mezcla fue refluída por 2 horas; el precipitado formado se filtró y lavó con alcohol isopropílico. El producto crudo así obtenido (1.3 g, 60%) se recristalizó tres veces de agua-isopropanol, obteniéndose un sólido microcristalino de p.f. 233-234°.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{14}N_4O$: C, 60.5; H, 6.42; N, 25.7. Hallado: C,

60.5; H, 6.42; N, 25.7. Hallado: C, 60.9; H, 6.04; N, 25.4.

1,2,3,4,6,10b-hexahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ona (91)

Una solución agitada de 4.0 g (0.021 moles) de (89) en 200 ml de metanol y en presencia de 0.4 g de óxido de platino fue hidrogenada en un hidrogenador Parr a 20 p.s.i. y temperatura ambiente durante 3 horas. Luego el catalizador fue eliminado por filtración y la solución evaporada a sequedad. El sólido resultante se extrajo con eter de petróleo (p.e. 80-100°). Por enfriamiento cristalizaron agujas blancas (3.08 g, 75%). Estas fueron recristalizadas de benceno-ciclohexano; p.f.: 125-127°.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{12}N_2O$: C, 70.2; H, 6.38; N, 14.9. Hallado: C, 70.3; H, 6.35; N, 14.8.

2,3,4,6b-Tetrahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ol (95)

A una solución agitada de (89) (3.0 g, 0.016 moles) en 100 ml de etanol se agregaron 2.5 g (0.07 moles) de borohidruro de sodio. La mezcla fue calentada a reflujo en baño de vapor por 24 horas y luego se evaporó el alcohol al vacío totalmente. Al residuo sólido se agregaron 120 ml de agua, agitando hasta disolución total. Esta solución se extrajo en forma continua con cloruro de metileno por medio de un extractor líquido-líquido (desplazamiento de fase inferior) por 24 horas. El solvente se evaporó casi a fondo y luego se agregaron 20 ml de ciclohexano, cristalizando un producto blanco. Rendimiento: 0.75 g (25%). Mediante recristalización de cloroformo-ciclohexano se obtuvieron agujas incoloras de p.f. 173-174°.

Anal. Calc. para $C_{11}H_{12}N_2O$: C, 70.2; H, 6.38; N, 14.9. Hallado: C, 70.1; H, 6.40; N, 14.6.

2,3,4,10b-Tetrahidro-1-metilpiridinio (2,1-a)-isoindol-6H-ona (ioduro) (96)

En un balón de 25 ml se colocó una solución de 0.6 g (3.2 moles) de (89) en 7 ml de benceno anhidro y luego se agregaron 2.0 ml de ICl_3 . Esta solución se calentó a reflujo durante 20 minutos. La solución amarilla resultante se dejó a temperatura ambiente durante 2 días, cristalizando 0.52 g (49%) de un sólido amarillo amorfo. Una porción se recrystalizó de dimetilformamida-benceno originando prismas amarillos que se descomponen a 280° sin fundir.

Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{OI}$: C, 43.9; H, 3.96; N, 8.53. Hallado: C, 44.0; H, 3.93; N, 8.54.

Tentativa de adición nucleofílica a la doble unión C=N de (96) con CNK

1.385 g de (96) se mezclaron con 0.834 g de CNK (relación molar 3/1). La mezcla se disolvió en 12 ml de agua, se calentó a reflujo 1 hora y luego se evaporó el agua a fondo. El residuo oleoso de color amarillo se disolvió en metanol separándose por filtración un sólido blanco. La solución metanólica se extrajo con eter de petróleo; la fase etérea evaporada a sequedad, dejó un residuo sólido amarillo cuyo rf en cromatografía de capa delgada fue idéntico al de una muestra auténtica de (96) (se utilizó metanol como solvente y metanol-benceno 1:9 como solvente de corrida; adsorbente: silicagel HF₂₅₄₊₃₆₆). Asimismo, el p.f. mezcla no mostró depresión respecto al p.f. de (96). Llevando a cabo la reacción en solvente no acuoso (alcohol absoluto) se recupera también la materia prima.

Dibenzo (c,1)-1,6,10,15-tetraazaciclooctadecano-5.11,16,22-tetraona (97)

En un balón de tres bocas con refrigerante ascendente se colocó una

solución de isopropóxido de sodio, preparada a partir de 40 ml de alcohol isopropílico y 0.15 g de sodio. Luego se añadieron gota a gota y con agitación constante 12.5 g (0.064 moles) de ftalato de metilo y 4.8 g (0.064 moles) de 1,3-propanodiamina. La mezcla resultante fue refluída por 16 horas y el sólido formado se filtró y lavó varias veces con alcohol isopropílico. Rendimiento: 2.1 g (8%) de un sólido blanco microcristalino; p.f.: 274-275°. Este sólido fue refluído con dimetilformamida pura; la solución se enfrió y el sólido resultante se filtró y lavó con cloroformo y metanol y finalmente se secó en estufa de vacío a 60°; p.f.: 277-278°.

Anal. Calc. para $C_{22}H_{24}N_4O_4$: C, 64.6; H, 5.88; N, 13.7. Hallado: C, 64.6; H, 5.91; N, 13.7. Peso molecular: calc.: 408. Hallado (espectrometría de masa): 395.

Preparación de cloruro de ftalilo

Se siguió la técnica de Ott¹⁰⁶. Se calentó a 150° una mezcla de anhídrido ftálico con un pequeño exceso de PCl_5 durante 12 horas con refrigerante de aire en baño de aceite. Se fue aumentando gradualmente la temperatura hasta alcanzar 250° y se eliminó luego el $POCl_3$ por destilación. Mediante fraccionamiento del residuo a presión reducida se obtuvo 90% de rendimiento; p.cb.: 174° a 60 mm.

6,13-Propanodibenzo (c,h)-1,6-diazecina-5,7,12,14-tetraona (101)

Se prepararon soluciones de cloruro de ftalilo (2.0 g, 0.01 mol) y de 1,3-propanodiamina (1.48 g, 0.02 moles) en benceno anhidro (200 ml). Un balón de tres bocas se adaptó con un agitador magnético y un burbujeador de nitrógeno y luego cargado bajo atmósfera de nitrógeno con benceno anhidro (150 ml).

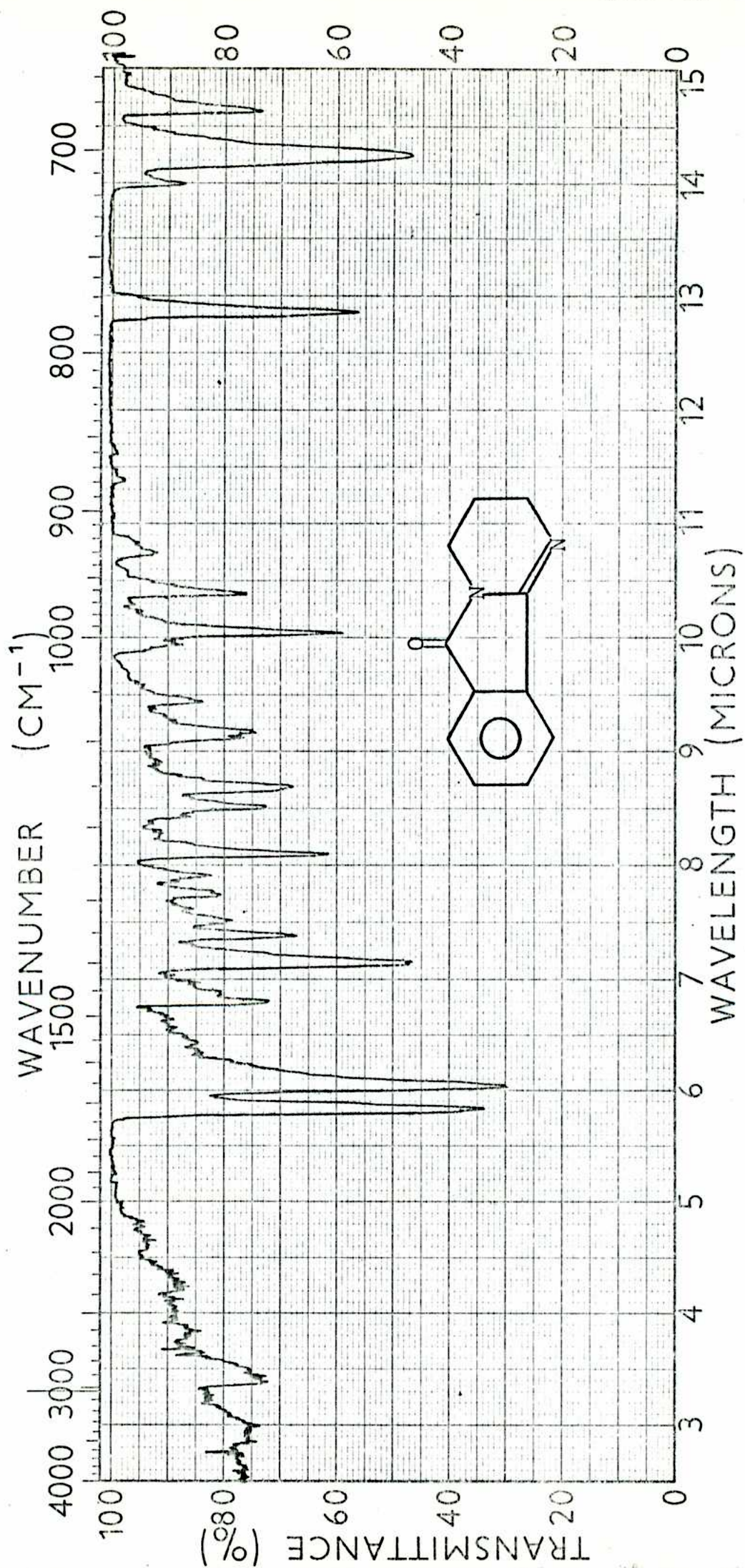
Ambas soluciones fueron colocadas en sendas ampollas de decantación y agregadas lentamente al balón. La adición se completó en 3 horas. La mezcla de reacción se estacionó a 0° durante 48 horas separándose una pasta densa (polímero) que fue eliminada por filtración. La solución se evaporó a sequedad originando 0.38 g (6%) de un sólido blanco microcristalino. Este producto se recristalizó dos veces de benceno-ciclohexano para dar una muestra analítica de p.f. 127-129°.

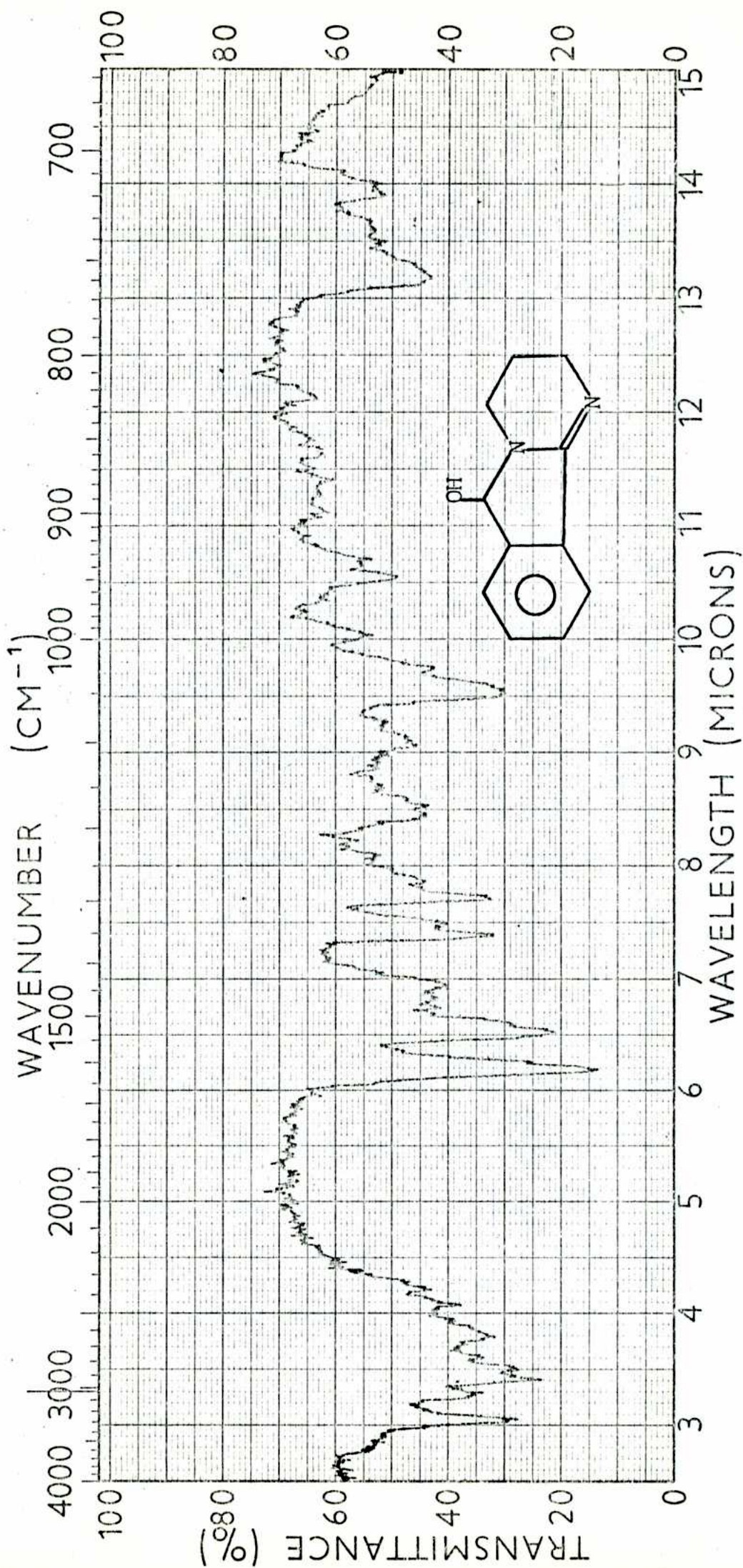
Anal. Calc. para $C_{19}H_{14}N_2O_4$: C, 68.3; H, 4.19; N, 8.38. Hallado: C, 68.5; H, 4.17; N, 8.36.

Tabla VIII

Compuesto	<u>Espectros Infrarrojo (cm^{-1})</u>					<u>Espectros Ultravioleta^{a)}</u>		
	NH amina	NH amida	OH	C=O amida	C=O ácido	C=N	$\lambda_{m\acute{a}x}$ (nm)	lg ϵ
(85)	3330	2940	3100	1630	1520	-	242	4.48
(89)	-	-	-	1720	-	1660	222	4.28
(87)	3470	-	3030	-	1640	1560	227	4.23
(94)	3300	3100	-	1740	-	1630	231	4.26
(95)	-	-	3280	-	-	1620	236	4.34
(96)	-	-	-	1770	-	1690	224	4.21
(97)	-	3330	-	1630	-	-	-	-
(101)	-	-	-	1785 ^{b)} 1709	-	-	227	4.29

a) Concentración: 1 mg/100 ml; solvente: etanol 95%. b) Unidad estructural diacilimido.





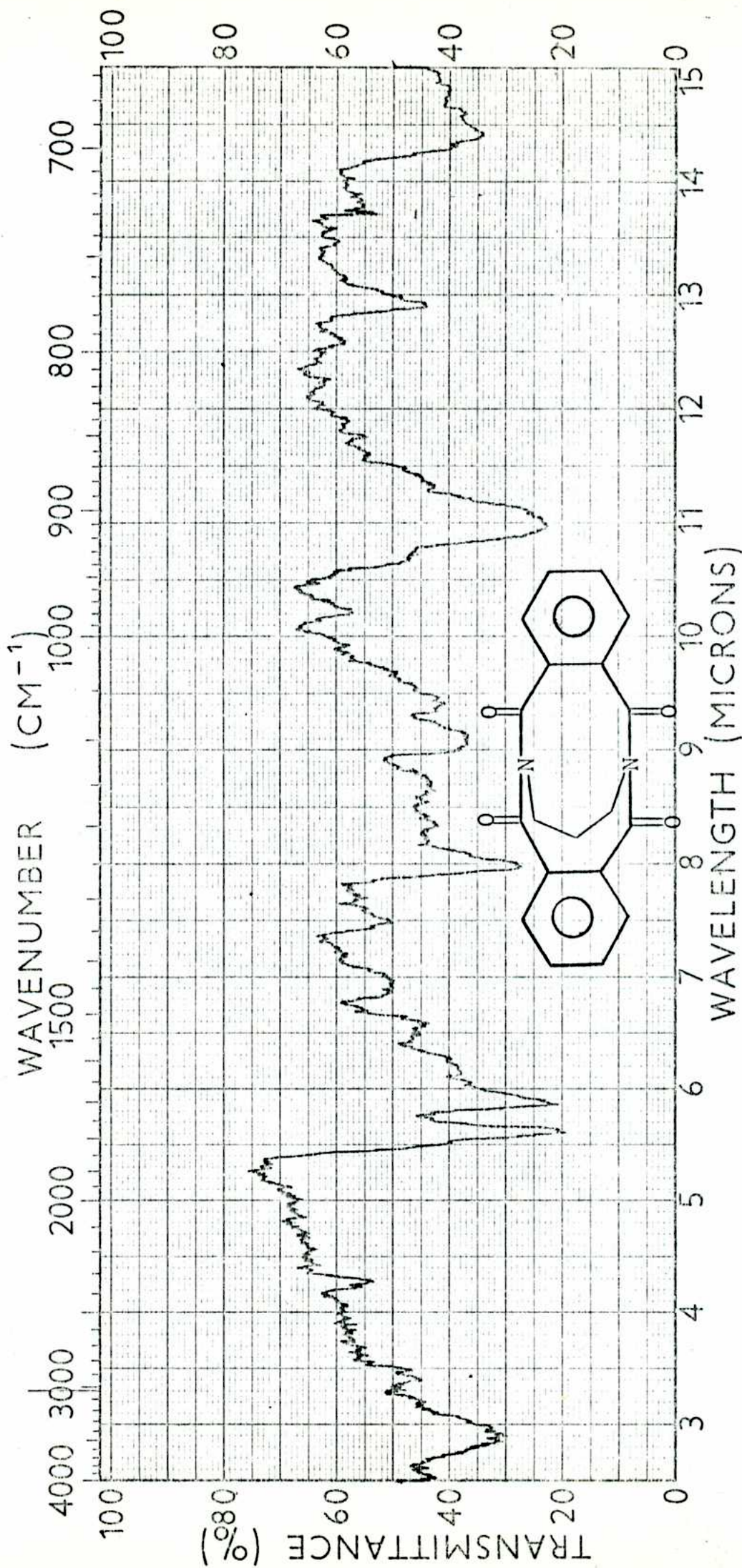


Tabla IX

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear^{a)}

Compuesto	H _b	OH	Protones Alifáticos	Protones Aromáticos
(89) ^{b)}	2.63	-	1.93 (2H,c,CCH ₂ C); 3.74 (3H,t,CCH ₂ N y CH _a)	7.63 (4H,m)
(95) ^{c)}	4.43	1.23	1.80 (2H,m,CCH ₂ C); 3.43 (3H,t,CCH ₂ N y CH _a) 5.95 (1H,s,ArCl)	7.23 (1H,m)
(87) ^{d)}	-	-	1.91 (2H,m,CCH ₂ C); 3.53 (4H,t,CH ₂ N)	7.46 (4H,c)
(85) ^{d)}	-	-	1.70 (2H,m,CCH ₂ C); 2.84 (4H,m,CONCH ₂ CH ₂)	7.10 (4H,m)

a) J=6Hz en todos los compuestos; b) Solvente: CCl₃; c) Solvente: CCl₃; la presencia del grupo OH fue confirmada por intercambio de D₂O a temperatura ambiente; d) Solvente: D₂O.

N-(Carboxisuccinoyl) y N-(Carboxiglutaroyl)- α , ω -diaminas (109a-h) (Procedimiento General)

En un balón de 100 ml de dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo y una ampolla de decantación se colocó una suspensión de los anhídridos succínico o glutárico (0.09 moles) en etanol (40 ml). Luego se agregó con agitación la correspondiente diamina (0.09 moles) disuelta en etanol (15 ml), originándose una reacción exotérmica. La mezcla resultante se agitó por 45 minutos, se enfrió y filtró el precipitado formado. No se pudo encontrar un solvente de recristalización adecuado. Consecuentemente, el sólido resultante se trituró en cada caso con cloroformo anhidro y luego se filtró y secó. Los compuestos (109d) y (109h) resultaron aceites amarillos no cristalizables, los que fueron disueltos en etanol absoluto para obtener los correspondientes clorhidratos

mediante adición de HCl-eter. Estos fueron lavados con etanol absoluto y secados al vacío.

Dioxodiazacicloalcanos (38a-c), (38c-g). Método A

Los correspondientes compuestos precursores (109a-c) y (109e-g) (0.034 moles) se calentaron en un baño de aceite con agitación constante hasta los correspondientes puntos de fusión. La evolución de agua fue rápida y completa en pocos minutos. La temperatura se disminuyó lentamente y con fuerte agitación se añadió 20 ml de metanol. La suspensión se filtró y el sólido cristalino se recrystalizó en cada caso del solvente apropiado (Tabla XI).

Método B

Una mezcla de succinato o glutarato de dietilo (0.064 moles), la diamina correspondiente (0.064 moles) y una solución de isopropóxido de sodio preparada a partir de 40 ml de alcohol isopropílico y 0.15 g de sodio se calentó a reflujo por 24 horas. El precipitado formado se filtró y lavó en cada caso con alcohol isopropílico originando un sólido blanco microcristalino que se recrystalizó del solvente apropiado (Tabla XI). Los compuestos obtenidos por este método fueron idénticos a los obtenidos por el método A en p.f. y espectroscopía I.R..

Determinación de los pesos moleculares de (38a-c) y (38c-g)

Estos fueron determinados por el método ebulloscópico con un termómetro diferencial Beckman y utilizando ácido acético como solvente. El método fue calibrado con acetanilida y "Oxazepam" utilizando una cantidad fija de droga y prolongando el calentamiento hasta obtener una diferencia cons-

tante de temperatura. Los pesos moleculares fueron entonces determinados siguiendo esta misma técnica a partir de la fórmula

$$M_2 = \frac{f K_e 1000 W_2}{W_1 \Delta t}$$

donde

M_2 : peso molecular del soluto

W_2 : peso de soluto disuelto

W_1 : peso de solvente

$K_e=3.07$: constante ebulloscópica del ácido acético¹⁰⁷

Δt : diferencia de temperatura

$f=1.995$: factor de corrección standard

Las determinaciones se efectuaron por triplicado disolviendo cantidades variables (entre 50 y 95 mg) de soluto en 31.47 g (30 ml) de ácido acético y siguiendo el método standard empleado en la calibración. Los valores hallados se incluyen en la Tabla X.

Tabla X

<u>Compuesto</u>	<u>Peso Molecular</u>	
	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
(38a)	142	139
(38b)	156	154
(38c)	156	157
(38e)	170	172
(38f)	184	181
(38g)	184	182

6,10-Dioxo-1,5-diazaciclododecano (38d)

20 g (0.117 moles) de (109d) se deshidrataron mediante destilación azeotrópica con tolueno usando ácido metanesulfónico (1ml) como catalizador. Luego de 4 horas se obtuvo un sólido amarillo que se calentó a reflujo con alcohol absoluto durante 3 horas. La solución caliente se filtró y luego se agregó benceno. La solución clara resultante se estacionó a 0° durante 2 días cristalizando un sólido blanco, idéntico en p.f., p.f. mezcla y espectro infrarrojo a una muestra obtenida según Glover y col.⁵⁷.

Tentativas para deshidratar (38a-d)

Los compuestos (38a-d) se sometieron a destilación azeotrópica con tolueno y con 0.5 ml de ácido metanesulfónico por un período de 10 horas, no produciéndose la destilación de agua. Filtrando la solución fría se obtuvo en cada caso el material de partida con rendimientos entre 85% y 90%. La solución de tolueno, evaporada al vacío dio una escasa mezcla de productos no identificables. Resultado similar ocurrió empleando o-xileno.

Tentativa de reordenamiento de (38d)

Se siguió estrictamente la técnica descrita por Glover y col.⁵⁷. Una solución de 85 mg (0.0005 moles) de 6,10-dioxo-1,5-diazaciclododecano en 50 ml de HCl 0.1 N se dejó a temperatura ambiente durante 10 días. La evaporación al vacío de esta solución dejó un clorhidrato que no pudo ser recristalizado de los solventes indicados por Glover y por ser sumamente higroscópico no brindó análisis reproducibles. El espectro ultravioleta ($\lambda_{\max} = 219\text{nm}$) no coincide con el descrito y el espectro infrarrojo muestra bandas típicas de amida I

y amida II que no corresponden a la estructura esperada, N-(3-aminopropil)-glutarimida. Idénticos resultados se obtuvieron calentando la solución clorhídrica a 90° durante 3 horas. El tratamiento en solución acuosa alcalina (bicarbonato, pH=8.75) de este producto inidentificable originó con muy bajo rendimiento un sólido insoluble en cloruro de metileno (la técnica descrita extrae con este solvente⁵⁷) con un p.f. >350° el que tampoco pudo ser recristalizado; en modo alguno pudo detectarse retorno a la estructura del dioxodiazaciclododecano de partida.

1,4-Disuccinimidobutano (116e), 1,4-Diglutarimidobutano (116g) y 1,5-Disuccinimidopentano (116f)

En un balón de 50 ml de dos bocas provisto de una ampolla de decantación y refrigerante a reflujo, se colocaron 0.008 moles de los compuestos (38e), (38g) o (38f) los que fueron deshidratados azeotrópicamente con tolueno en presencia de ácido metanesulfónico como catalizador (0.5 ml). El calentamiento se prosiguió hasta que no destiló más agua, renovando periódicamente el tolueno destilado. Mediante enfriamiento, cristalizaron las correspondientes bis-imidas que se recristalizaron del solvente apropiado (Tabla XI). Pesos moleculares (Rast): (116e): calc.: 252, hallado: 250; (116g): 280, (278); (116f): 266, (268).

N-(o-Carboxibenzoil)-etilendiamina (103)

En un balón de 200 ml de dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo y una ampolla de decantación se colocaron 26 g (0.175 moles) de anhídrido ftálico suspendidos en 40 ml de etanol absoluto; luego se agregaron con agitación constante 11.5 ml de etilendiamina recientemente destilada disuelta en 30 ml de etanol. La mezcla se agitó durante 30 minutos, al cabo de

los cuales precipitó un sólido blanco. La mezcla se filtró y el sólido resultante se calentó a reflujo con alcohol absoluto (20 ml). Esta mezcla se filtró obteniéndose 5.10 g (14.3%) de un producto blanco microcristalino de p.f. 232-235°.

Anal. Calc. para $C_{10}H_{12}N_2O_3$: C, 57.7; H, 5.77; N, 13.5. Hallado: C, 57.9; H, 5.78; N, 13.4.

1,2-Diftalimidoetano (30)

En un balón de 50 ml provisto de un refrigerante descendente se calentaron en baño de aceite a 240° y con agitación constante durante 1 hora 11.55 g (0.055 moles) de (103). Se disminuyó gradualmente la temperatura a 100° y se agregó éter de petróleo (p.e. 80-100°) lentamente y con agitación enérgica hasta formar una suspensión coloidal (aproximadamente 25 ml). La suspensión del producto fundido se volcó sobre un vaso de precipitado, se dejó enfriar y filtró. El producto así obtenido se calentó a reflujo con 35 ml de agua, la mezcla se filtró y el sólido resultante se recristalizó de dimetilformamida. Rendimiento: 2.2 g (25%) de un producto idéntico en p.f. y espectro infrarrojo al obtenido por Wolfe y col.²⁰ a partir de la eliminación térmica de etanol de (29) (ver pág. 16)

Anal. Calc. para $C_{18}H_{12}N_2O_4$: C, 67.4; H, 3.75; N, 8.75. Hallado: C, 87.6; H, 3.73; N, 8.77.

N-(o-Carboxibenzoil)-1,4-butanodiamina (105)

En un balón de 200 ml y dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo y una ampolla de decantación se colocaron 15 g (0.100 moles) de anhídrido ftálico que se disolvieron en 60 ml de alcohol mediante suave calentamiento. Luego se añadieron gota a gota y con agitación 8.0 g (0.09 mols) de 1,4-butanodiamina disuelta en 15 ml de alcohol. Se produjo una

reacción exotérmica y al cabo de pocos minutos precipitó de la fase homogénea un sólido blanco. La agitación se prosiguió 1 hora más, la mezcla se filtró y el sólido resultante se lavó con alcohol. Rendimiento: 7.10 g (33%); p.f.: 247-248°. Una pequeña porción se recrystalizó de dioxano-ácido acético glacial para dar una muestra analítica de p.f. 248-249°.

Anal. Calc. para $C_{12}H_{16}N_2O_3$: C, 61.0; H, 6.77; N, 11.8. Hallado: C, 61.1; H, 6.79; N, 11.8.

1,4-Diftalimidobutano (108)

2.5 g (0.010 moles) de (105) fueron deshidratados azeotrópicamente con xilol empleando ácido metanesulfónico (0.5 ml) como catalizador. El calentamiento se prosiguió hasta que no destiló más agua ni butanodiamina, renovando periódicamente el solvente destilado. Mediante enfriamiento cristalizó un producto que se recrystalizó de ácido acético-metanol-benceno. Rendimiento: 0.4 g (22%); p.f.: 228-231°. I.R.: 1800 (m), 1750 (f) (unidad estructural ftalimido).

Anal. Calc. para $C_{20}H_{16}N_2O_4$: C, 68.9; H, 4.59; N, 8.04. Hallado: C, 69.0; H, 4.60; N, 8.06.

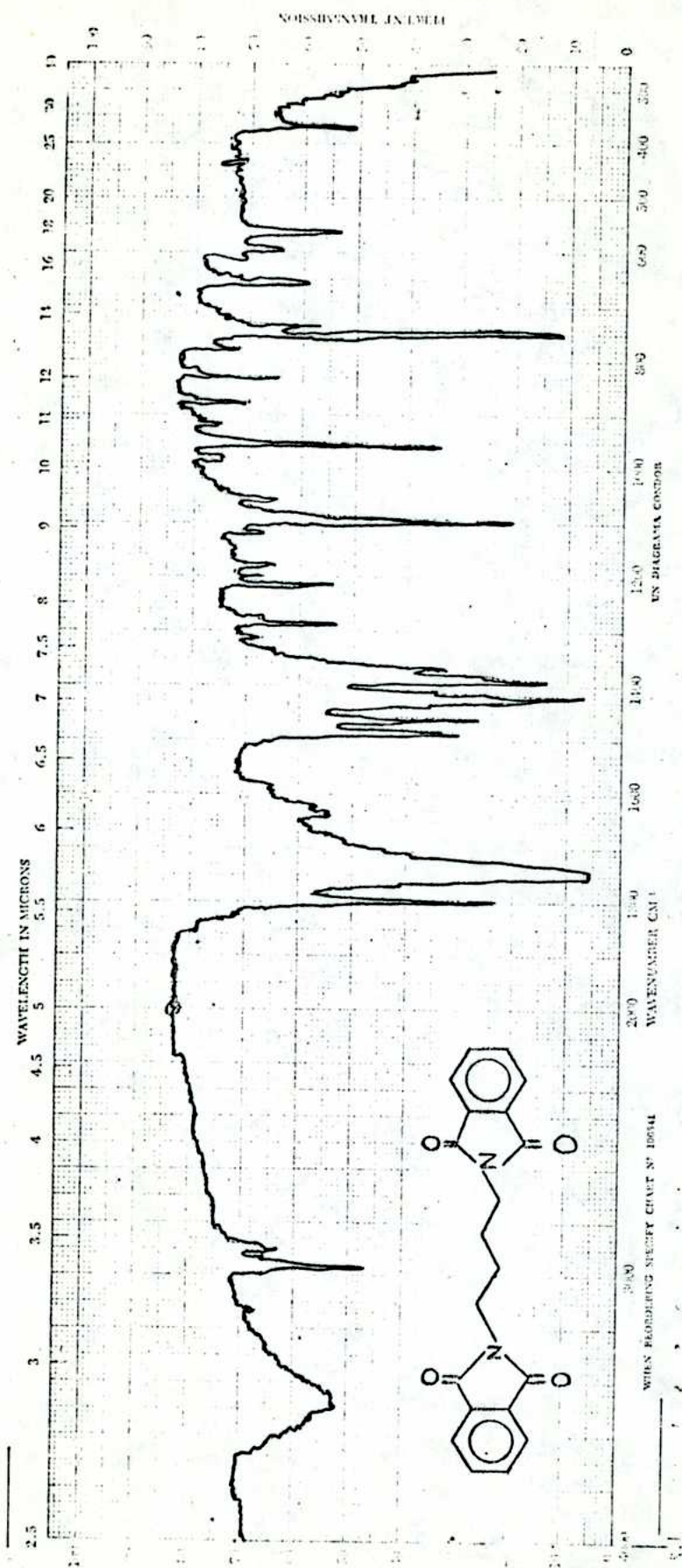


Tabla XI

Compuesto	n	m	%	p.f.	Solvente de Cristalización	Fórmula	Análisis (%)					
							Calculado	Hallado	Hallado			
							C	H	N			
(109a)	2	2	74	159-162	-	$C_6^{II}H_{12}N_2O_3$	45.0	7.50	17.5	44.8	7.51	17.4
(109b)	2	3	66	179-180	-	$C_7^{II}H_{14}N_2O_3$	48.2	8.05	16.1	48.1	8.00	16.0
(109c)	3	2	70	182-185	-	$C_7^{II}H_{14}N_2O_3$	48.2	8.05	16.1	48.1	8.03	16.1
(109d)	3	3	85	247-250	-	$C_8^{II}H_{17}ClN_2O_3$	42.7	7.57	12.4	42.7	7.56	12.4
(109e)	2	4	69	169-172	-	$C_8^{II}H_{16}N_2O_3$	51.0	8.56	14.9	50.9	8.58	14.8
(109f)	2	5	82	175-178	-	$C_9^{II}H_{18}N_2O_3$	53.4	8.91	13.8	53.3	8.90	13.7
(109g)	3	4	56	180-183	-	$C_9^{II}H_{18}N_2O_3$	53.4	8.91	13.8	53.5	8.92	13.8
(109h)	3	5	86	242-245	-	$C_{10}^{II}H_{21}ClN_2O_3$	47.3	8.28	11.0	47.2	8.26	10.9
(38a)*	2	2	21	259-261	Metanol-Acido Acético	$C_6^{II}H_{10}N_2O_2$	50.7	7.09	19.7	50.6	7.07	19.7
(38b)*	2	3	51	245-247	Metanol-Acido Acético	$C_7^{II}H_{12}N_2O_2$	53.8	7.69	17.9	53.7	7.70	17.8
(38c)*	3	2	16	287-289	Metanol-Acido Acético	$C_7^{II}H_{12}N_2O_2$	53.8	7.69	17.9	53.7	7.69	17.9
(38d)	3	3	30	234-237	Benceno	$C_8^{II}H_{14}N_2O_3$	56.5	8.23	16.4	56.1	8.21	16.5
(38e)*	2	4	38	291-293	Metanol-Acido Acético	$C_8^{II}H_{14}N_2O_2$	56.4	8.23	16.4	56.6	8.26	16.3
(38f)*	2	5	29	235-238	Isopropanol-Benceno	$C_9^{II}H_{16}N_2O_2$	58.7	8.69	15.2	58.5	8.72	15.3
(38g)*	3	4	28	239-242	Metanol-Acido Acético	$C_9^{II}H_{16}N_2O_2$	58.7	8.69	15.2	58.6	8.70	15.1
(116c)	2	4	62	160-165	Benceno	$C_{12}^{II}H_{16}N_2O_4$	57.1	6.34	11.1	57.0	6.36	11.2
(116f)	2	5	61	59-62	Tolueno-Ciclohexano	$C_{15}^{II}H_{18}N_2O_4$	58.6	6.76	10.5	58.4	6.79	10.6
(116g)	3	4	59	173-176	Benceno	$C_{14}^{II}H_{20}N_2O_4$	60.2	7.14	10.0	60.3	7.15	9.90

* Compuestos obtenidos por el método A. Por el método B, rendimientos %: (38a): 16; (38b): 32; (38c): 11; (38e):

23; (38f): 18; (38g): 14.

Tabla XII

Compuesto	Espectros Infrarrojo (cm^{-1})				Espectros Ultravioleta			
	NH	Banda I	Banda II	COO ⁻	CO	λ_{max} (nm)	Ig ϵ	Solvente
(109a)	3400	1660	1560	1420, 1660	-	224	2.16	H ₂ O
(109b)	3380	1640	1530	1430, 1650	-	217	2.21	H ₂ O
(109c)	3370	1660	1560	1430, 1560	-	223	2.14	H ₂ O
(109d)	3450	1630	1500	1440, 1630	-	208	2.16	H ₂ O
(109e)	3400	1660	1590	1400, 1500	-	213	2.14	H ₂ O
(109f)	3400	1660	1550	1430, 1560	-	218	2.12	H ₂ O
(109g)	3400	1660	1560	1460, 1400	-	213	2.15	H ₂ O
(109h)	3400	1660	1560	1420, 1560	-	216	2.17	H ₂ O
(38a)	3400	1720	1470	-	-	252	1.54	CCl ₃ H-Cl ₃ COOH
(38b)	3400	1660	1560	-	-	262	2.29	H ₂ O-DMF
(38c)	3370	1660	1570	-	-	253	2.75	CH ₃ COOH
(38d)	3360	1660	1570	-	-	203	2.47	H ₂ O
(38e)	3400	1660	1540	-	-	244	1.07	Cl ₃ COOH
(38f)	3400	1660	1550	-	-	257	2.54	Cl ₃ COOH
(38g)	3400	1650	1550	-	-	250	1.47	Cl ₃ COOH
(116e)	-	-	-	-	1790, 1710	248	2.11	CCl ₃ H
(116f)	-	-	-	-	1790, 1710	264	1.41	CCl ₃ H
(116g)	-	-	-	-	1740, 1670	264	1.63	CCl ₃ H

Tabla XIII

Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

Compuesto	O=C-NH	(CH ₂) _n	(CH ₂) _m
(109a) ^a		2.48 (s, 4H)	3.31 (d, 4H)
(109b) ^{a, b}		2.41 (s, 4H)	1.75 (m, 2H); 3.25 (m, 2H)
(109c) ^{c, d}	7.55 (s, 1H)		3.65 (s, 2H)
(109e) ^{a, e}		2.50 (s, 4H)	2.55 (m, 4H); 3.25 (m, 2H)
(109f) ^{a, f}			1.35 (s, 6H); 3.11 (s, 2H); 2.55 (t, 2H)
(109g) ^{a, g}			3.15 (s, 2H)
(38a) ^{c, h}	9.79 (s, 2H)	2.93 (s, 4H)	3.90 (d, 4H)
(38b) ^{c, h}	8.28 (s, 2H)	2.94 (s, 4H)	2.15 (m, 2H); 3.58 (s, 4H)
(38c) ^{c, h}	8.25 (s, 2H)	2.35 (m, 2H); 2.90 (s, 4H)	3.85 (s, 4H)
(38e) ^{c, h}	8.05 (s, 2H)	2.90 (s, 4H)	1.75 (s, 4H); 3.45 (s, 4H)
(38f) ^{c, h}	8.32 (s, 2H)	2.75 (s, 4H)	1.33 (s, 6H); 3.10 (s, 2H); 2.65 (t, 2H)
(38g) ^{c, h}	8.10 (s, 2H)	2.15 (s, 2H); 2.70 (s, 4H)	1.75 (s, 4H); 3.50 (s, 4H)
(116e) ⁱ		2.65 (s, 8H)	1.51 (m, 4H); 3.48 (m, 4H)
(116f) ⁱ		2.88 (s, 8H)	1.70 (m, 6H); 3.65 (t, 4H)
(116g) ⁱ		1.45 (t, 4H); 2.58 (t, 8H)	1.88 (t, 4H); 3.68 (m, 4H)

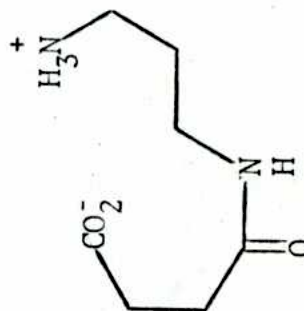
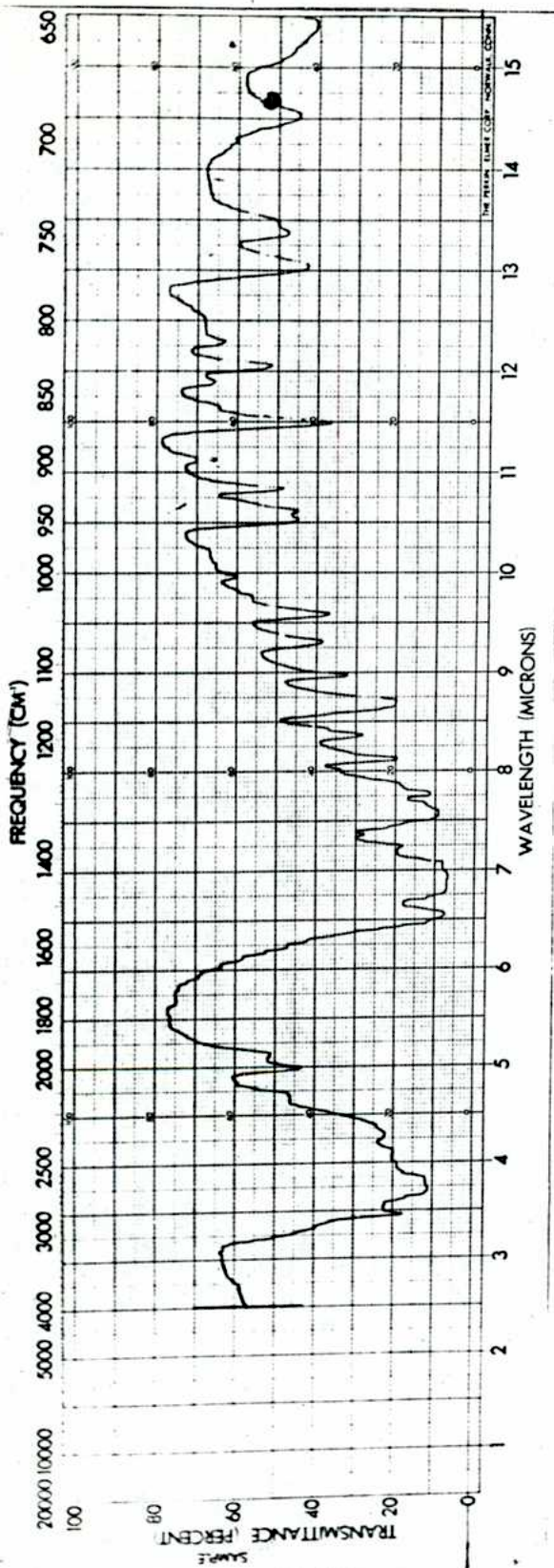
a: Solvente: D₂O; b: Los protones Cl₂-N₂ aparecen superpuestos al multiplete a δ = 1.75; c: Solvente: CF₃COOH;

d: Los protones (CH₂)_n y CH₂-N₂ aparecen como un multiplete no resuelto a δ = 2.10-2.60; e: Los protones

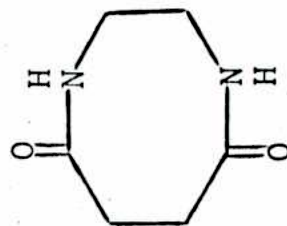
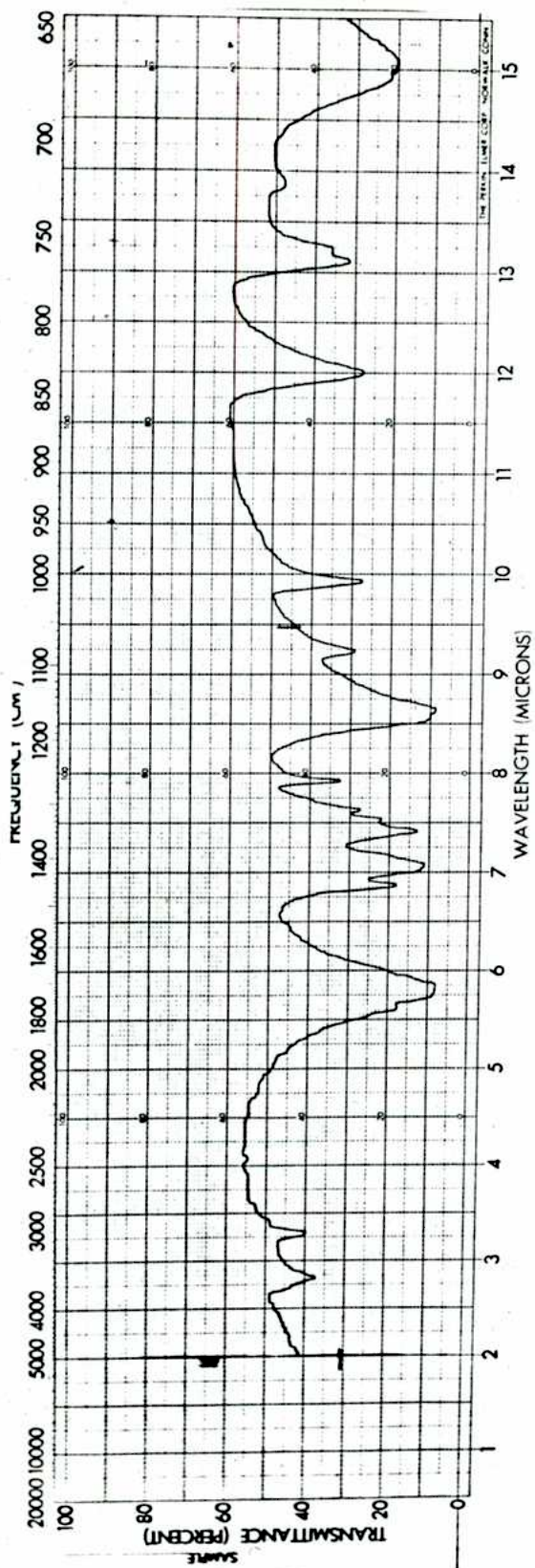
Cl₂-N₂ aparecen como un sistema no resuelto a δ = 2.3; f: Los protones (CH₂)_n aparecen superpuestos al triple-

te a δ = 2.55; g: Los protones remanentes aparecen como dos multipletes no resueltos a δ = 2.0 y δ = 4.6; h: La pre-

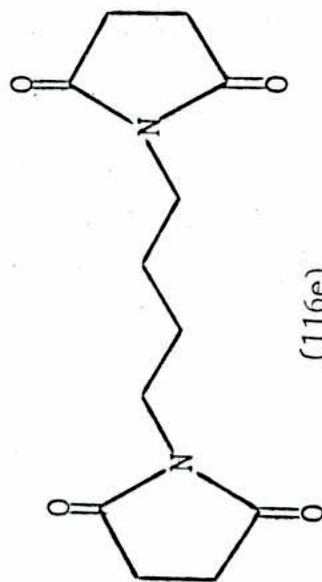
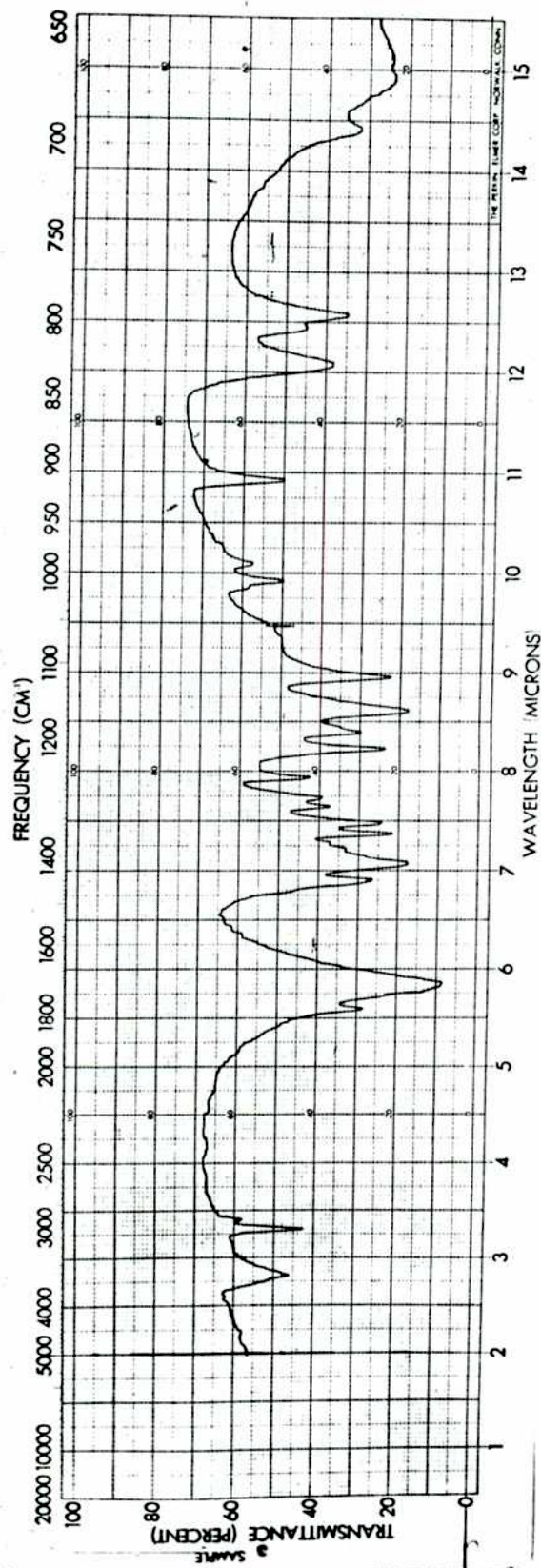
sencia de los protones amídicos fue confirmada por intercambio con D₂O; i: Solvente: CCl₄-D.



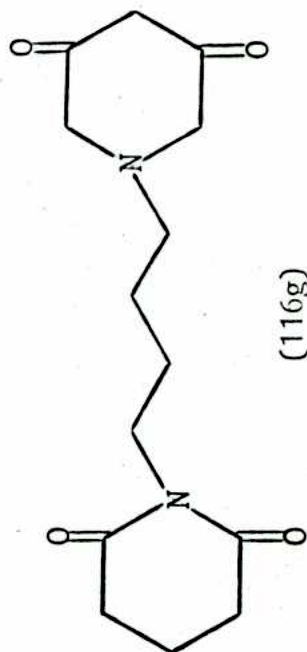
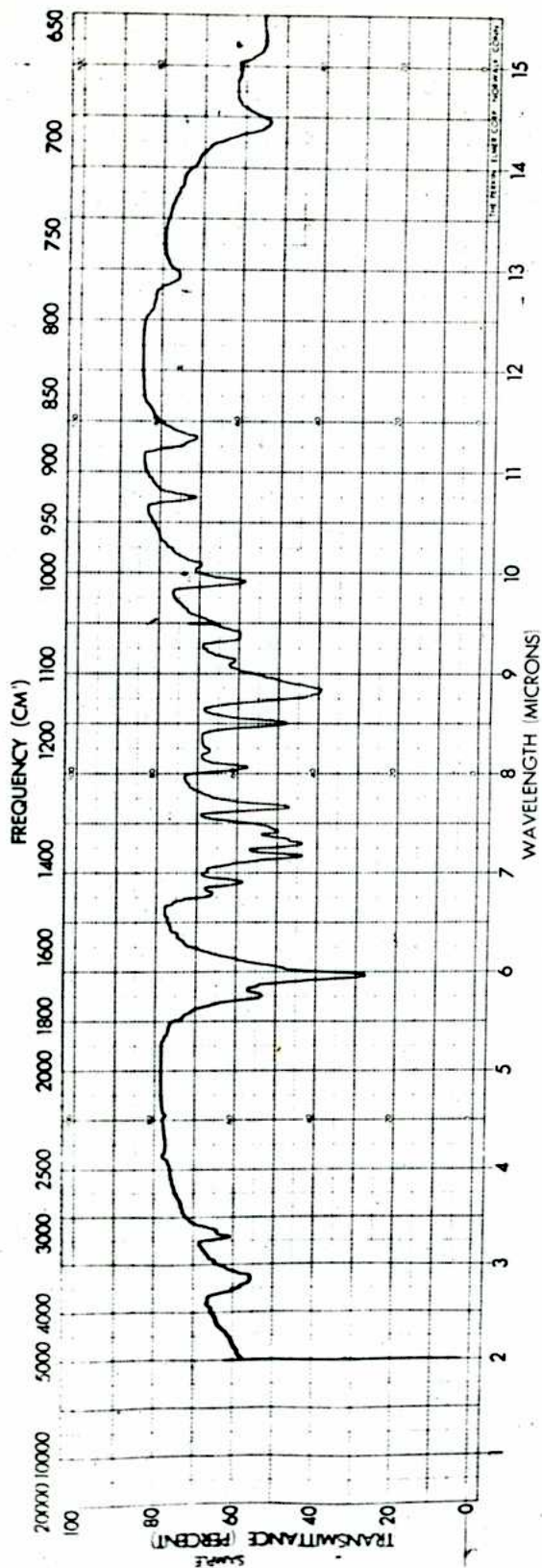
(109b)

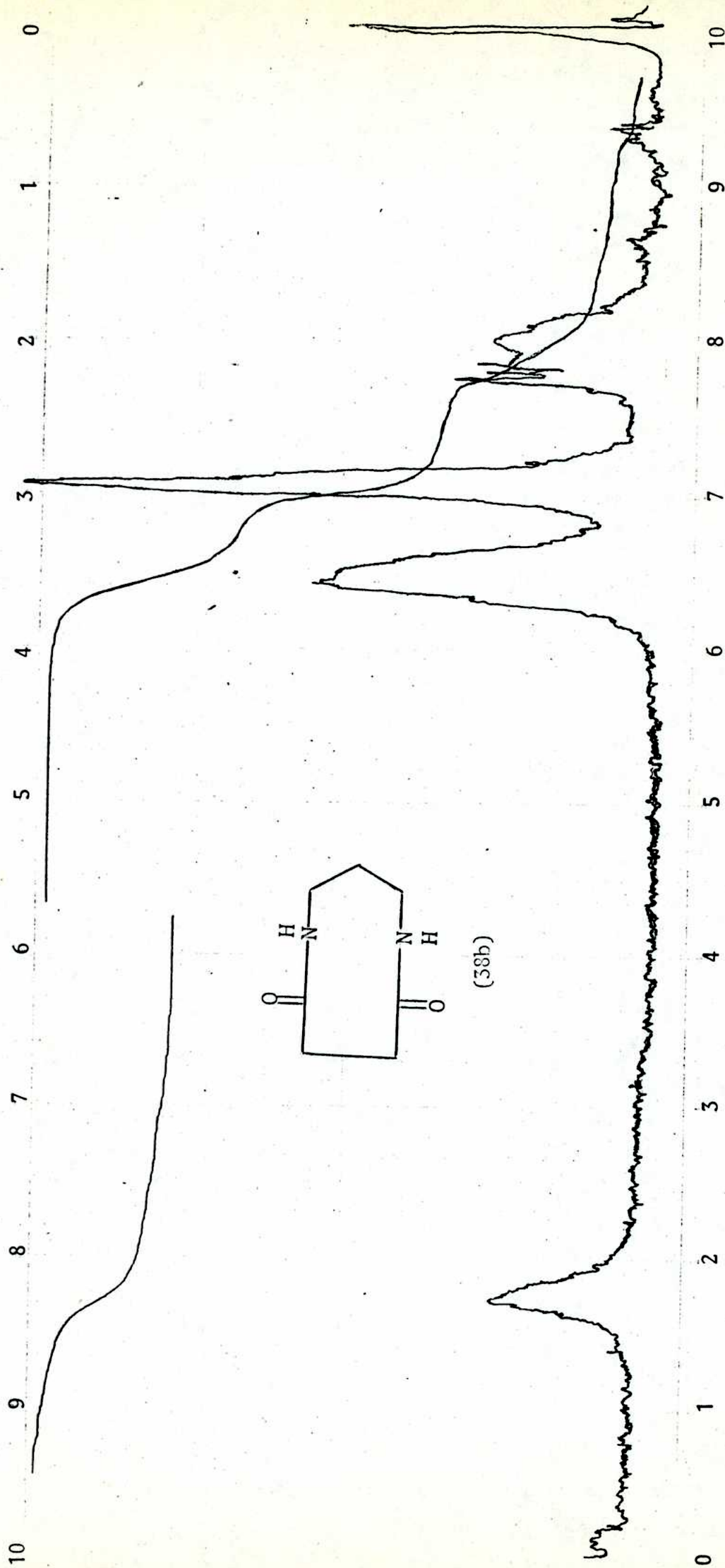


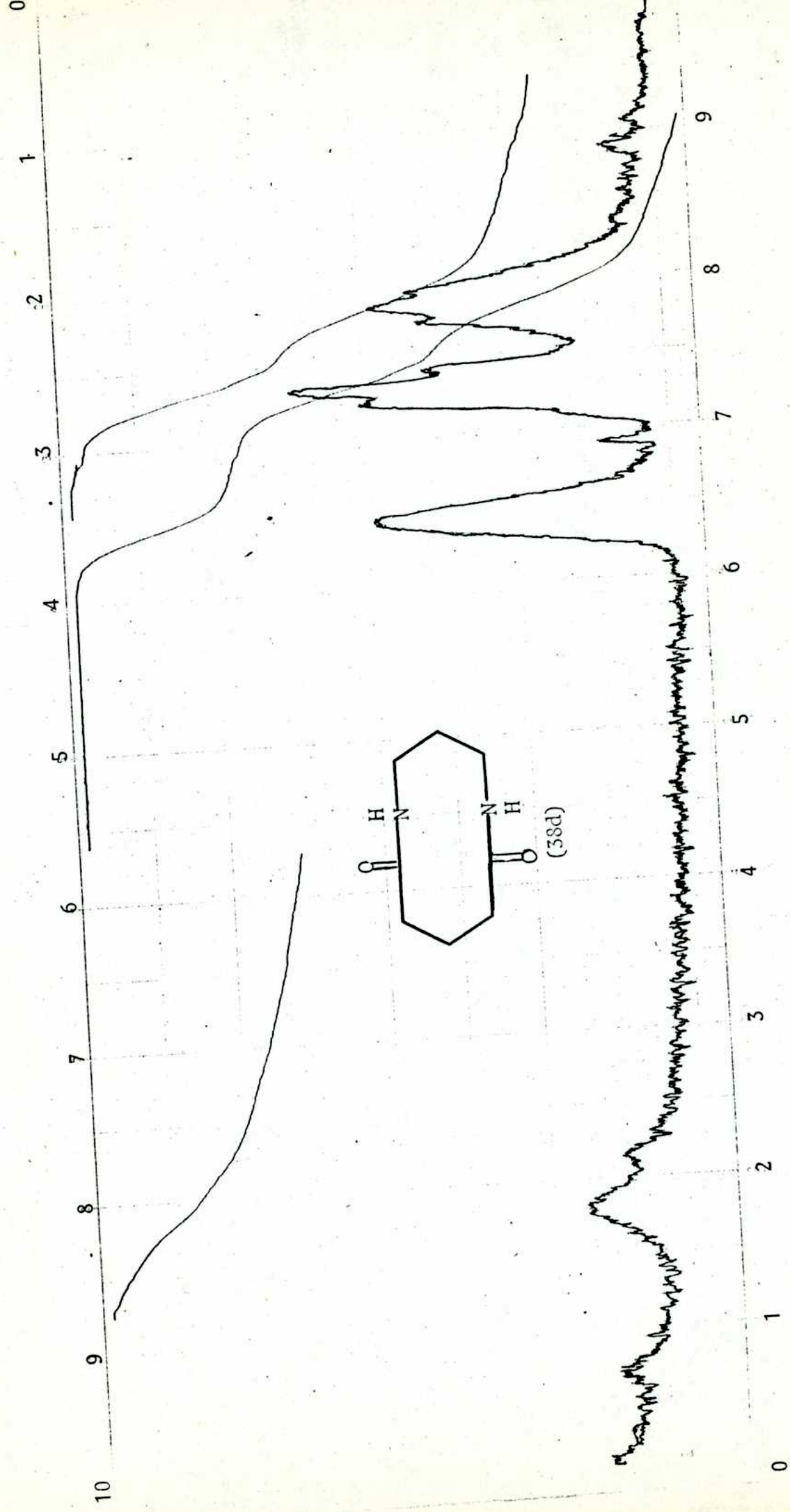
(38a)

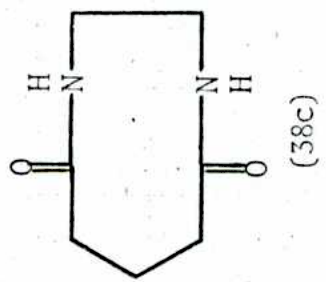
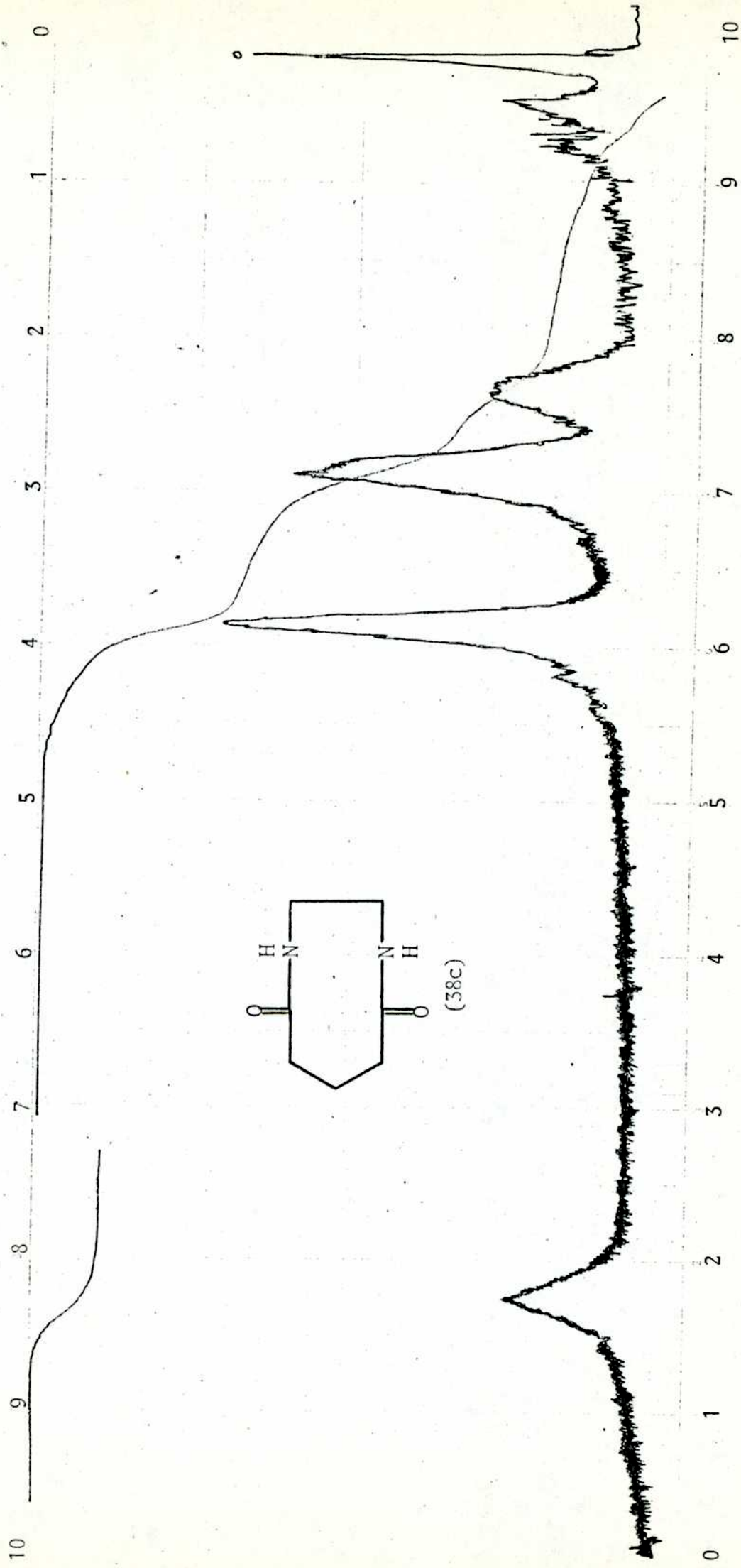


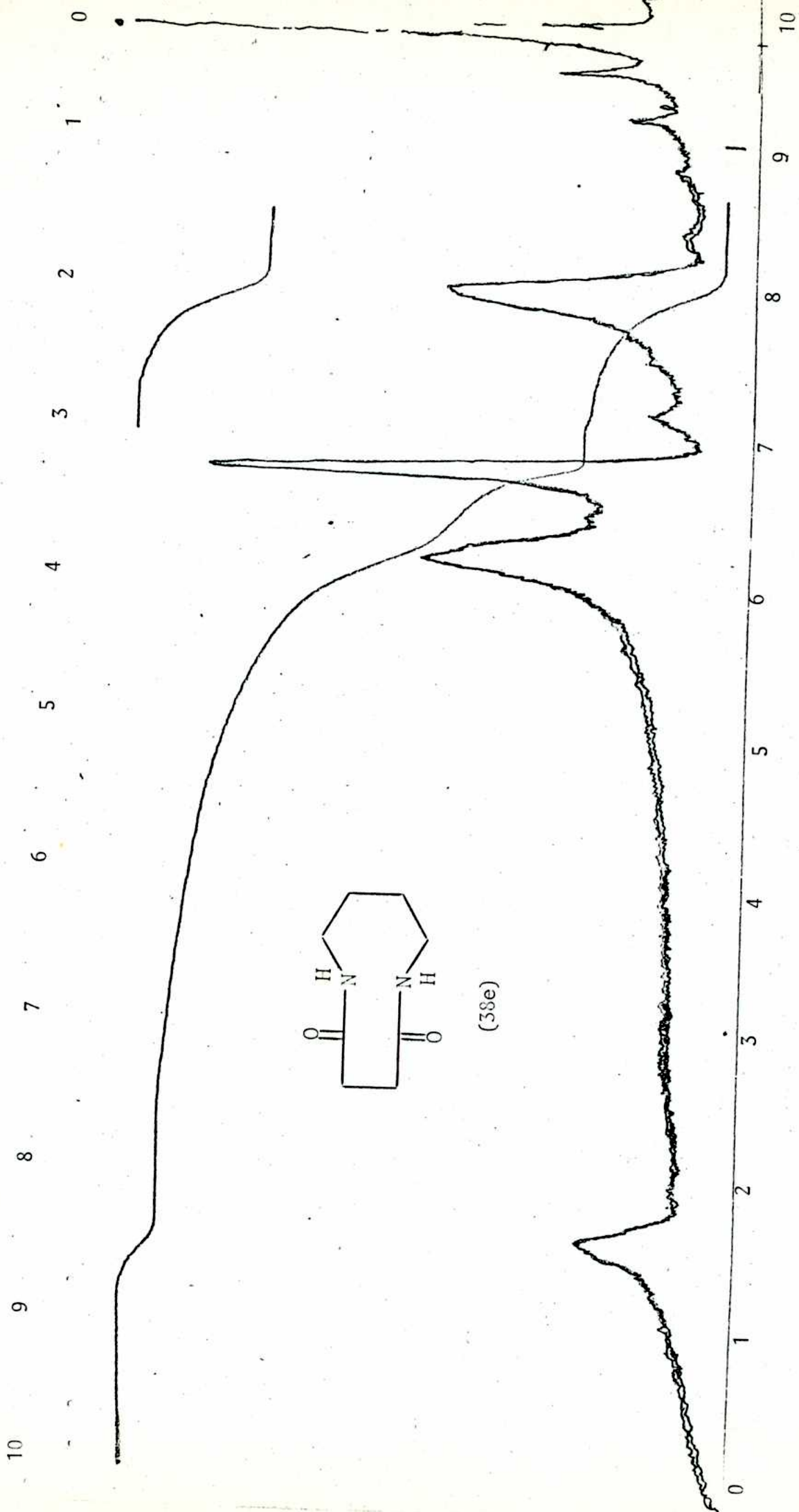
(116e)











10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

0

1

2

3

4

5

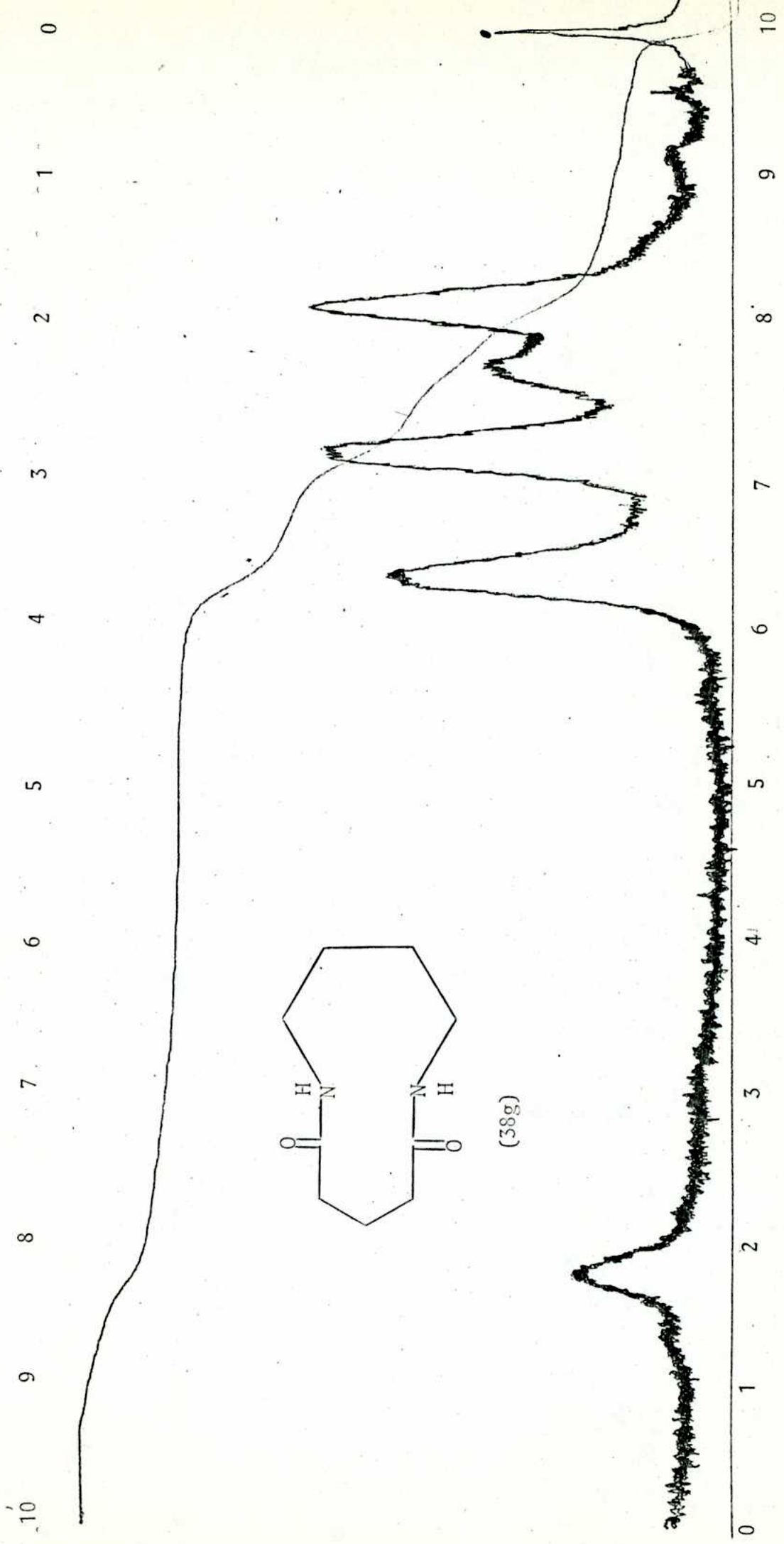
6

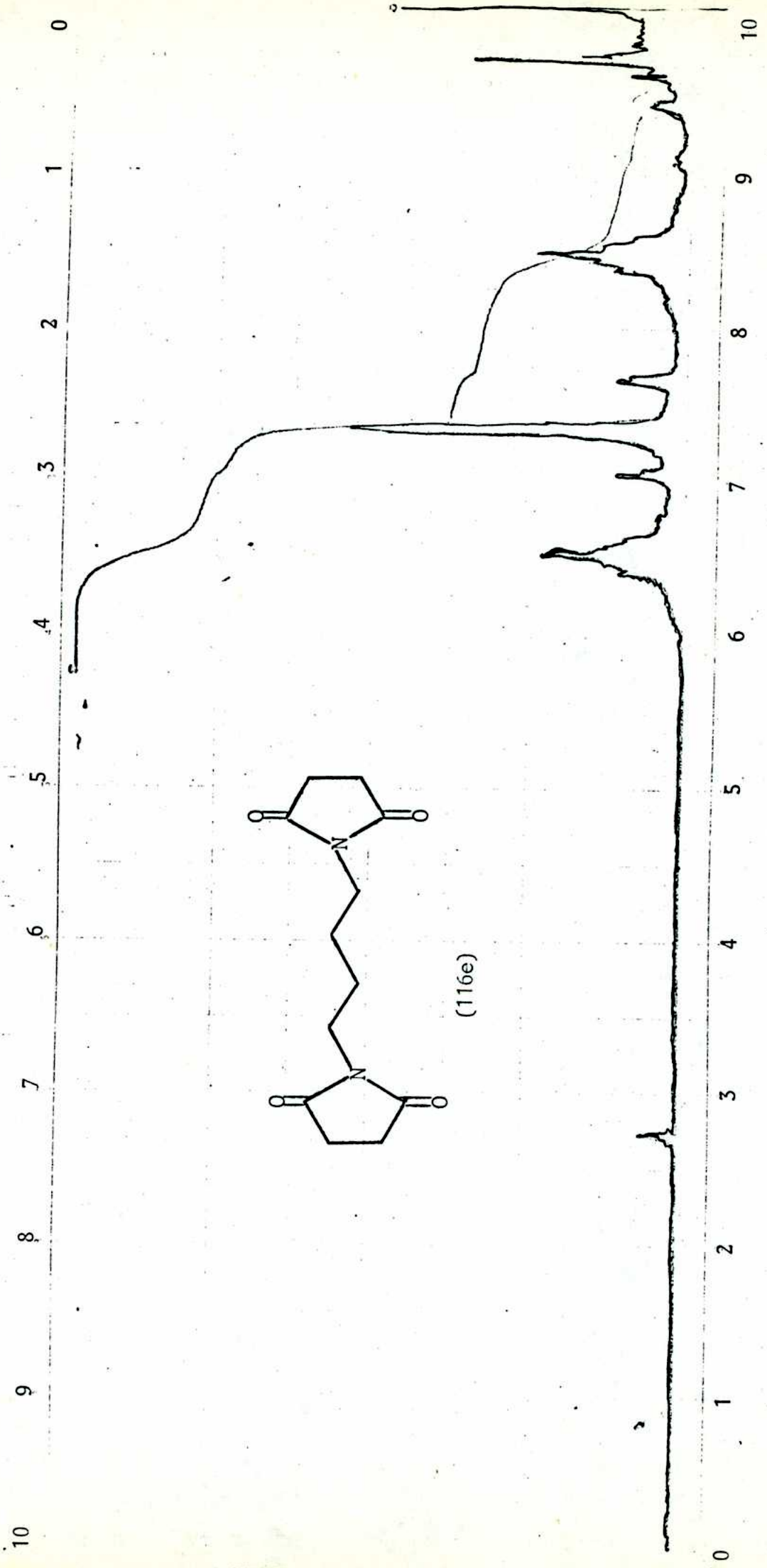
7

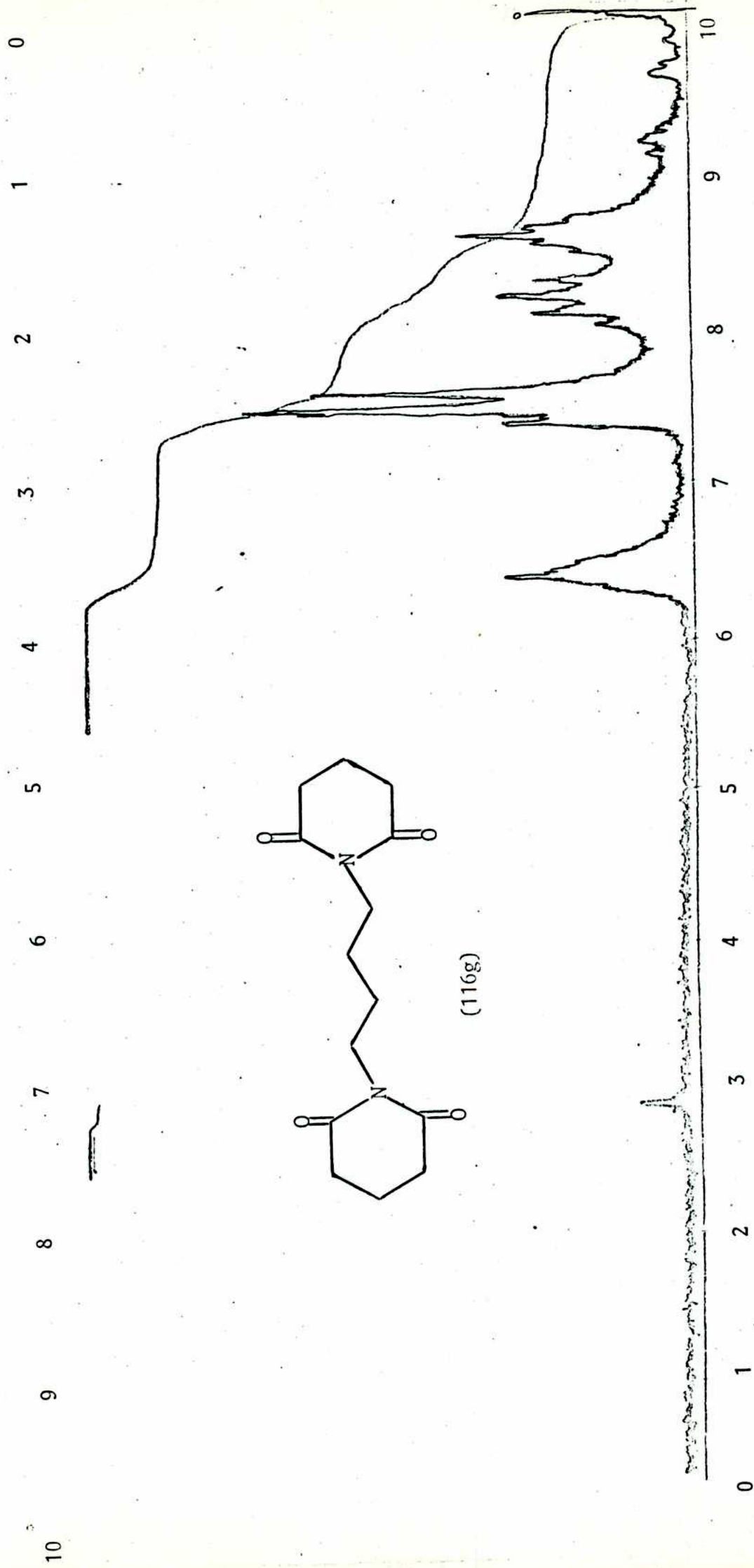
8

9

10







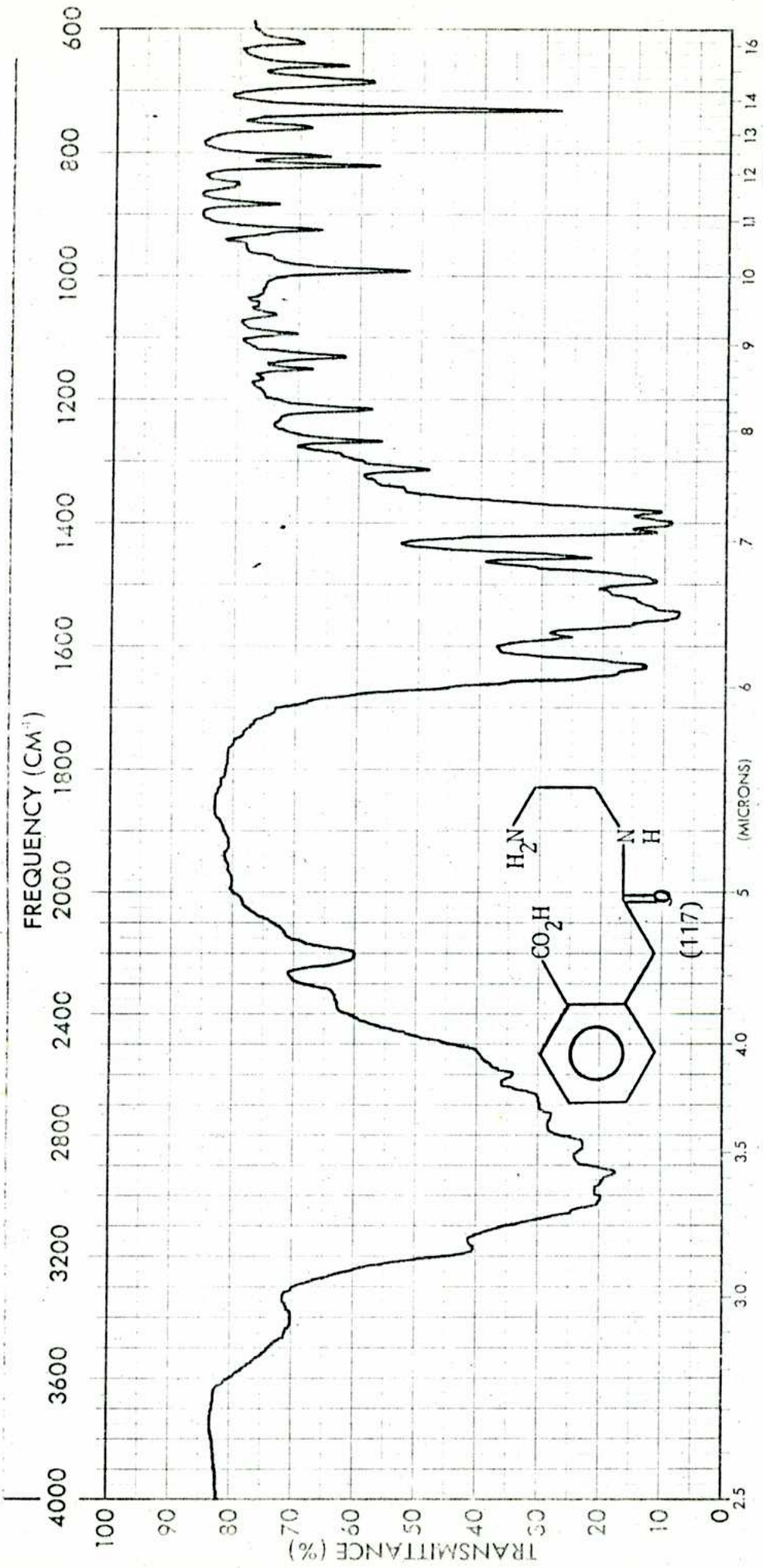
N-(o-Carboxifenilacetil)-1,2-etilendiamina (117)

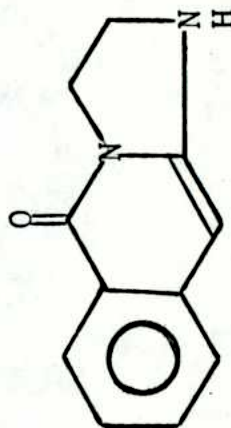
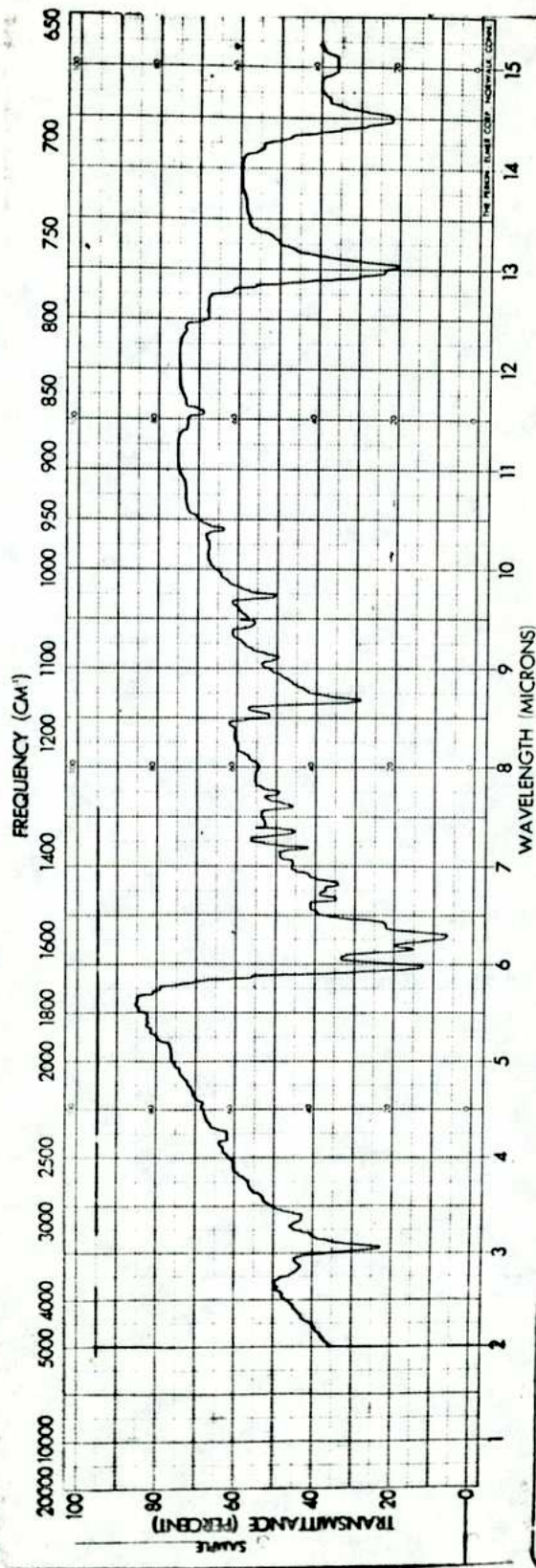
En un balón de 50 ml de dos bocas provisto de un refrigerante a reflujo y una ampolla de decantación, se colocó una suspensión de 2.2 g (0.0135 moles) de anhídrido homoftálico en etanol (15 ml). Con agitación se añadió gota a gota 1.1 ml de etilendiamina disuelta en etanol (5 ml). La mezcla de reacción, agitada durante 45 minutos, depositó un sólido blanco que fue filtrado y lavado con cloroformo anhidro. La recristalización de metanol-ácido acético brindó 1.69 g (53%) de un producto blanco microcristalino de p.f. 242-243°. I.R.: 3400 (ν NH grupo amida), 3100 (ν NH grupo amina), 2950 (ν OH grupo ácido), 1640 (ν CO grupo amida, "Banda I"), 1500 ("Banda II"). R.M.N. (D_2O): 3.2 (t, 2H, CH_2-NH_2 , $J=6$ Hz), 3.6 (t, 2H, $NH-CH_2$, $J=6$ Hz), 3.9 (s, 1H, $CH-CO$), 7.5 (m, 4H, arom., $J=6$ Hz).

Anal. Calc. para $C_{11}H_{14}N_2O_3$: C, 59.4; H, 6.39; N, 12.7. Hallado: C, 59.6; H, 6.41; N, 12.8.

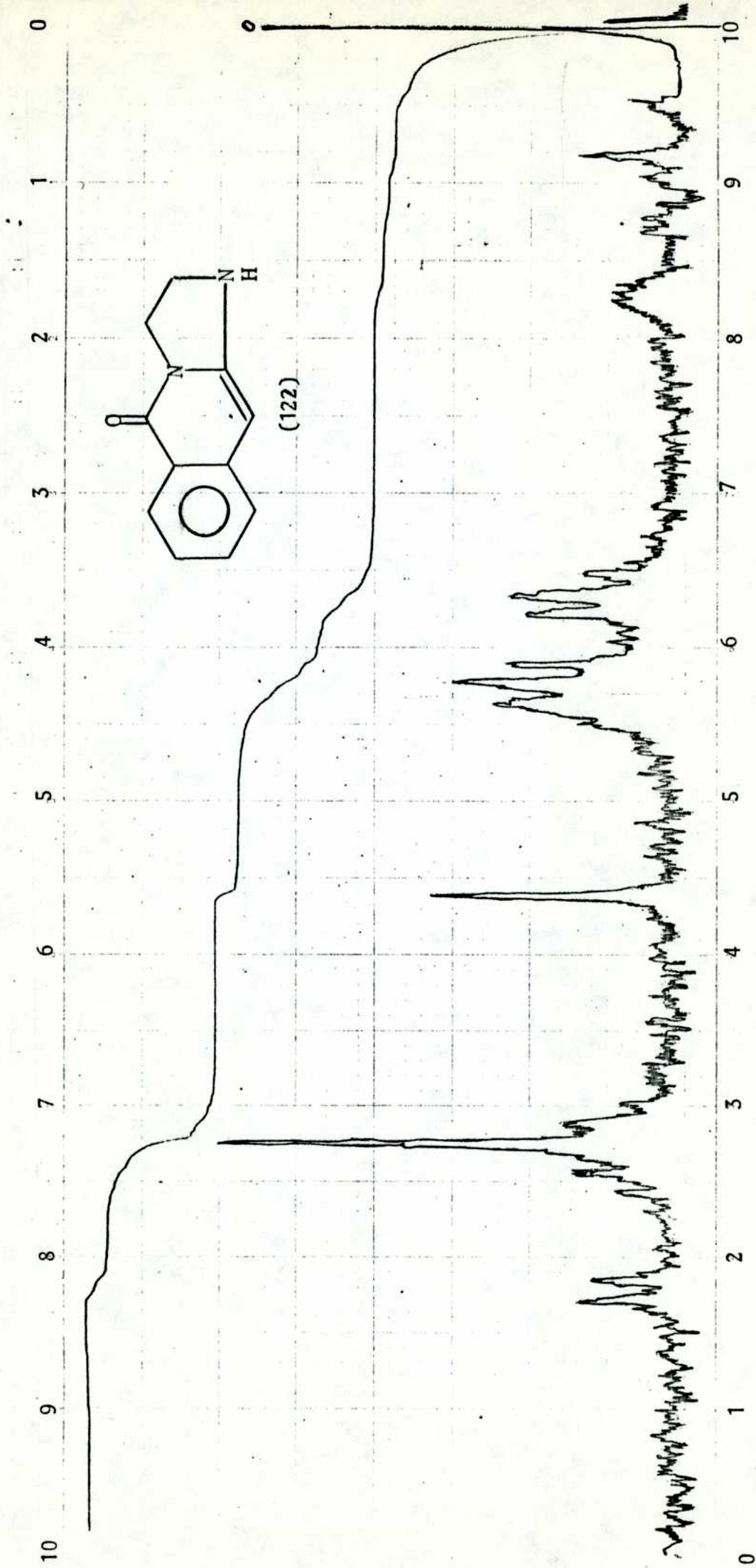
1,2,3,5-Tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolina-5-ona (122)

0.8 g (0.0036 moles) del compuesto (117) se introdujeron en un sublimador destapado calentando en baño de aceite a 185-190°, produciéndose evolución de agua. Una vez deshidratado se colocó el "dedo frío", la temperatura se elevó a 200-205° y el producto sublimado a 2-3 mm, dio 0.64 g (98%) de agujas amarillas de p.f. 216-217°. Por recristalización en etanol-agua (2:1) se obtuvo con bajo rendimiento un sólido blanco de p.f. 217-218°. I.R.: 3300 (ν NH grupo amina), 1680 (ν CO grupo lactama), 1650 (ν C=C grupo $CH=C$ N). R.M.N. ($CDCl_3$): 1.7 (s, 1H, NH, confirmado por intercambio con D_2O a temperatura ambiente), 3.7 (t, 2H, CH_2-NH , $J=6$ Hz), 4.22 (t, 2H, CH_2-N-CO , $J=6$ Hz), 5.6 (s, 1H, $CH=C$), 7.25 (t, 3H, arom., $J=9$ Hz), 8.2 (d, 1H, arom., $J=9$ Hz). U.V. (CCl_3H): $\lambda_{max}=227$ nm, $lg\epsilon=4.37$. Peso molecular (Rast): calc. para $C_{11}H_{10}N_2O$: 186. Hallado: 185.





(122)



Anal. Calc. para $C_{11}H_{10}N_2O$: C, 70.9; H, 5.37; N, 15.0. Hallado: C, 71.1; H, 5.40; N, 15.0.

Acido α -(2-imidazolil)-o-toluico (120)

Se siguió la técnica de Sartori y col.⁹. Una mezcla de 6.75 g (0.0375 moles) de ácido homoftálico puro, 1.7 ml de etilendiamina y 24 ml de HCl 4N se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se filtró en caliente. El sólido resultante se disolvió en agua y se neutralizó con HNa (0.834 g). Esta solución fue filtrada, el filtrado evaporado a presión reducida y el residuo extraído repetidamente con metanol a ebullición. La evaporación del metanol dejó un aceite amarillo (2.103 g). Luego se agregaron 10 ml de etanol anhidro con el objeto de separar las últimas trazas de cloruro de sodio. La solución alcohólica se enfrió, filtró y concentró a sequedad originando 1.67 g de un aceite amarillo oscuro. Este aceite se disolvió en metanol cromatográfico y se purificó por cromatografía de capa fina en escala preparativa (Silicagel HF₂₅₄₊₃₆₆) usando metanol-ácido acético (9:1) como solvente de corrida. Se separaron dos fracciones. La fracción mayoritaria se eluyó con metanol. La evaporación del eluato a baja temperatura originó 4.98 g de una goma viscosa clara cuya cristalización no se pudo inducir y que mostró una composición homogénea en cromatografía de capa fina. I.R. (CCl_4): 3500 (ν NH grupo amino), 1780 (ν CO grupo ácido), 1820 (ν NH grupo amino). U.V. (C_2H_5OH): λ_{max} = 250 nm. Este producto fue analizado como pirato, el que se obtuvo según la técnica corriente, empleando una solución alcohólica del compuesto y cantidad suficiente de solución alcohólica de ácido pícrico; p.f.: 226-228°.

Anal. Calc. para $C_{17}H_{15}N_5O_9$: C, 47.1; H, 3.46; N, 16.2. Hallado: C, 47.2; H, 3.44; N, 16.3.

1,2,3,5-Tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolin-5-ona (122) a partir del ácido α -(2-imidazolil)-o-toluico (120)

0.7 g (0.0054 moles) de (120) se colocaron en un sublimador al vacío destapado y se calentaron a 140-150° produciéndose rápida evolución de agua. Luego se sublimó a 190-200° a 2 mm. Se obtuvo un sólido amarillo que por recristalización a partir de etanol-agua (2:1) dio cristales blancos de p.f. 217-218°. El punto de fusión mezcla con un espécimen auténtico de (122) no mostró depresión y los espectros I.R. fueron idénticos.

1-Benzoil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolin-5-ona (123)

0.75 g (0.001 moles) de (119) se disolvieron en 12 ml de piridina y luego se agregaron 2 ml de cloruro de benzofilo. Esta solución se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se concentró a sequedad a presión reducida dando un jarabe rojo; se añadieron 20 ml de benceno caliente y por agitación, la mezcla de reacción depositó que se filtró y lavó repetidamente con benceno, suspendió en ligroína-benceno, añadió carbón activado y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se filtró en caliente y el filtrado por enfriamiento originó un sólido que se filtró, secó y recristalizó de benceno-ciclohexano para dar 0.55 g (50%) de un producto amarillo de p.f. 149-150°. I.R.: 1680 (ν CO grupo lactama), 1620 (ν CO del grupo amida, "Banda I"), 1515 ("Banda II"). R.M.N. (CDCl_3): 4.10 (t (no resuelto), 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6.9 (s, 1H, CH=C), 7.6 (m (complejo), 9H, arom., $\Delta=6\text{Hz}$).

Anal. Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 74.5; H, 4.82; N, 9.65. Hallado: C, 74.2; H, 4.80; N, 9.69.

10-Benzilidén-1,2,3,5 tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolin-5-ona (124)

Una mezcla de 0.7 g (0.0033 moles) de (119), 1g de acetato de so-

dio y 40 ml de ácido acético glacial se agitaron a temperatura ambiente por 45 minutos y a continuación se agregaron 0.5 ml de benzaldehído. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 12 horas y luego la solución oscura se concentró a sequedad a presión reducida; el aceite resultante se disolvió en etanol (20 ml) y mediante agitación solidificó un producto amarillo que fue calentado a reflujo en este solvente por 45 minutos. La mezcla se enfrió, filtró y el sólido resultante se recristalizó de agua-dimetilformamida para dar 0.60 g (58%) de un producto amarillo claro; p.f.: 284-285° d. I.R.: 1650 (ν C=N), 1700 (ν CO grupo lactama), 1290, 1310 (ν CH=C). R.M.N. (CDCl_3): 4.12 (t (no resuelto), 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 6.9 (s, 1H, CH=C), 7.6 (m (complejo), 9H, arom., J=6Hz).

Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.3; H, 5.10; N, 10.2. Hallado: C, 78.1; H, 5.03; N, 10.0.


CAPITULO 6

CONCLUSIONES

- 1) Los anhídridos de ácidos dicarboxílicos (ftálico, succínico, glutárico y homoftálico) reaccionan espontáneamente con diaminas alifáticas (etilendiamina, 1,3-propanodiamina, 1,4-butanodiamina y 1,5-pentanodiamina) produciendo las correspondientes amino amidas carboxílicas, en algunos casos acompañadas de formación de oligómeros.
- 2) Las amidas arriba citadas originan por deshidratación productos heterocíclicos de diferente naturaleza.
- 3) Las amidas derivadas de ácidos alifáticos generan por pérdida de una molécula de agua, dioxodiazacicloalcanos ("dilactamas"). (ver esquema general, pág. 58).
- 4) Las "dilactamas" derivadas de la 1,4-butanodiamina con los ácidos succínico y glutárico y la derivada de la condensación de la 1,5-pentanodiamina con succínico, experimentan en condiciones de catálisis ácida, una ulterior pérdida de agua dando derivados bis-imídicos (disuccinimido o diglutarimido alcanos) (ver pág. 67).
- 5) Un comportamiento similar al descrito en 4) ocurre por deshidratación de la amida derivada del anhídrido ftálico con etilendiamina y 1,4-butanodiamina (ver págs. 54-56).
- 6) Las "dilactamas" relacionadas a los ácidos succínico y glutárico con etilendiamina y 1,3-propanodiamina no presentan contracción de anillo por ser estables, en las condiciones ensayadas, a una ulterior deshidratación.

- 7) Las amino amidas carboxílicas originadas por el anhídrido ftálico con 1,3-propanodiamina y del anhídrido homoftálico con etilendiamina, por eliminación de dos moléculas de agua cada una de ellas, originan sendos sistemas heterocíclicos condensados (ver págs. 39, 40, 70 y siguientes).
- 8) No pudo verificarse un supuesto reordenamiento descrito en la literatura para la "dilactama" derivada del ácido glutárico y 1,3-propanodiamina.
- 9) La condensación de cloruro de ftalilo con 1,3-propanodiamina no origina la benzodiazonina esperada, sino una dibenzodiazecina (ver pág. 51).
- 10) La reacción de ftalato de dimetilo con 1,3-propanodiamina origina una dilactama dímero de la esperada (ver pág. 43).
- 11) a) Se aplicaron los métodos semiempíricos CNDO/2 e INDO a los dioxodiazacicloalcanos ("dilactamas"), revelando los resultados obtenidos las conclusiones esperadas respecto a la energía total, población electrónica orbital y momentos dipolares para una serie de moléculas estrechamente relacionadas (ver págs. 86 y siguientes);
b) Este tratamiento fue extendido a los cicloles (39d) y (55; m=2) y a las acilamidinas (40d) y (56; m=2) en dos conformaciones; posteriormente se estudió el ciclopéptido (57; m=2) cuya energía total fue minimizada variando las distancias interatómicas y ángulos diedros.
Se adoptó una relación funcional entre población atómica (M_{C-N}) y distancia interatómica r_{C-N} para una serie de moléculas relacionadas (dioxodiazacicloalcanos). La interpolación del valor $M_{C_1-N_{11}}$ hallado para

(57; $m=2$) permitió encontrar un valor de r que es mayor que el valor máximo (2.21 A) supuesto para que exista interacción transanular en este tipo de moléculas, lo que en principio permitió justificar el diferente comportamiento en condiciones de contracción de anillo, de la "dilactama" (39d) con respecto a su isómero (57; $m=2$) (ver págs. 97 y siguientes).

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'H. P. ...' with a horizontal line underneath.A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. P. ...' with a large, sweeping flourish extending to the right.

ESPECIES QUIMICAS NO DESCRIPTAS PREVIAMENTE EN LA LITERATURA, SINTETIZADAS
EN EL CURSO DE ESTE TRABAJO

- N-(o-Carboxibenzoil)-1,3-propanodiamina (85)
2,3,4,6b-Tetrahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ona (89)
2-(o-Carboxifenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (87)
2-(o-Carboxihidrazidofenil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (94)
2,3,4,6b-Tetrahidropirimido (2,1-a)-isoindol-6-ol (95)
2,3,4,10b-Tetrahidro-1-metilpiridinio (2,1-a)-isoindol-6H-ona (ioduro) (96)
Dibenzo (c,l)-1,6,10,15-tetraazaciclooctadecano-5,11,16,22-tetraona (97)
6,13-Propanodibenzo (c,h)-1,6-diazecina-5,7,12,14-tetraona (101)
N-(Carboxisuccinoil)-etilendiamina (109a)
N-(Carboxisuccinoil)-1,3-propanodiamina (109b)
N-(Carboxiglutaroil)-etilendiamina (109c)
N-(Carboxiglutaroil)-1,3-propanodiamina (109d)
N-(Carboxisuccinoil)-1,4-butanodiamina (109e)
N-(Carboxisuccinoil)-1,5-pentanodiamina (109f)
N-(Carboxiglutaroil)-1,4-butanodiamina (109g)
N-(Carboxiglutaroil)-1,5-pentanodiamina (109h)
5,8-Dioxo-1,4-diazaciclooctano (38a)
6,9-Dioxo-1,5-diazaciclononano (38b)
5,9-Dioxo-1,4-diazaciclononano (38c)
7,10-Dioxo-1,6-diazaciclodecano (38e)
8,11-Dioxo-1,7-diazacicloundecano (38f)
7,11-Dioxo-1,6-diazacicloundecano (38g)
1,4-Disuccinimidobutano (116e)
1,5-Disuccinimidopentano (116f)

1,4-Diglutarimidobutano (116g)

N-(o-Carboxibenzoil)-etilendiamina (103)

N-(o-Carboxibenzoil)-1,4-butanodiamina (105)

1,4-Diftalimidobutano (108)

N-(o-Carboxifenilacetil)-etilendiamina (117)

Acido α -(2-imidazolil)-o-toluico (120)

1-Benzoil-1,2,3,5-tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolin-5-ona (123)

10-Bencilidén-1,2,3,5-tetrahidroimidazo (1,2-b)-isoquinolin-5-ona (124)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. F. Sachs, *Ann.*, 365, 53 (1909)
2. J. Arient y J. Marhan, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 26, 98 (1961)
3. L. Guglielmelli, P. Chanussot y C. L. Ruiz, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 51, 80 (1932)
4. R. Meyer y H. Luders, *Ann.*, 415, 29 (1918)
5. B. A. Porai-Koshits y M. M. Antoshul'skaya, *J. Gen. Chem. USSR*, 13, 339 (1943);
C A 38, 1234 (1944)
6. H. Stetter, L. Marx-Moll y H. Rutzén, *Chem. Ber.*, 91, 1775 (1958)
7. W. W. Paudler y A. G. Zeiler, *J. Org. Chem.*, 34, 2138 (1969)
8. A. Bistrzycki y K. Fassler, *Helv. Chim. Acta*, 6, 527 (1923)
9. M. F. Sartori, A. Oken y H. Schroeder, *J. Org. Chem.*, 31, 1498 (1966)
10. M. A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 2395 (1928)
11. G. K. Hughes y F. Lions, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 71, 221 (1938)
12. V. L. Bell y G. F. Pezdirtz, *J. Polym. Sci., B*, 3, 977 (1965); C A 64,
8322b (1966)
13. F. Dawans y C. S. Marvel, *J. Polym. Sci., A-1*, 3, 3549 (1965); C A 64,
2175h (1966)
14. J. G. Colson, R. J. Michel y R. M. Paufler, *J. Polym. Sci., A-1*, 4, 59
(1966); C A 64, 12807c (1966)
15. V. L. Bell y R. A. Jewell, *J. Polym. Sci., A-1*, 5, 3043 (1967); C A 68,
78655r (1968)
16. V. L. Bell, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, 11, 240 (1969);
C A 72, 55908u (1970)
17. A. A. Berlin, B. I. Liogon'kii y G. Shamraev, *Russ. Chem. Revs.*, 40, 284 (1971)
18. F. Anderlini, *Atti. Accad. Lincei (5)* 3, I, 257 (1894)
19. F. Anderlini, *Gazz. Chim. Ital.*, 24 I, 145 (1894); ver Ref. (6)
20. S. Wolfe y S. K. Hasan, *Can. J. Chem.*, 48, 3566 (1970)

21. Topics in Stereochemistry, Vol. 3, E. L. Eliel y N. L. Allinger, Editors. Wiley-Interscience, New York, 1968 p. 97
22. S. Wolfe y J. R. Campbell, Chem. Commun., 874 (1967)
23. P. R. Jones, Chem. Rev., 63, 461 (1963)
24. A. Bistrzycki y J. Risi, Helv. Chim. Acta, 8, 810 (1925)
25. J. Thiele y K. J. Falk, Liebigs Ann. Chem., 347, 114 (1906)
26. M. Scholtz, Ber., 35, 3047 (1902)
27. W. E. Rosen, V. P. Tookey y A. C. Shabica, J. Am. Chem. Soc., 80, 935 (1958)
28. T. S. Sulkowski, M. A. Wille, A. Mascitti y J. L. Diebold, J. Org. Chem., 32, 2180 (1967)
29. H. Stetter y J. Marx, Liebigs Ann. Chem., 607, 59 (1957)
30. Th. Wheland, Pure Appl. Chem., 6, 339 (1963)
31. M. C. Fallona, P. de Mayo y A. Stoesse, Can. J. Chem., 72, 394 (1964)
32. L. Cohen y B. Witkop, Angew. Chem. 73, 253 (1961)
33. Th. Wheland y H. Urbach, Liebigs Ann., 613, 84 (1958)
34. M. M. Shemyakin, V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov y Z. E. Agadzhanyan, Tetrahedron 21, 3537 (1965)
35. A. W. Titerley y J. Mc. Connan, J. Chem. Soc., 1207 (1905)
36. J. Mc. Connan y A. W. Titerley, J. Chem. Soc., 1318 (1906)
37. A. W. Titerley y W. L. Hicks, J. Chem. Soc., 908 (1909)
38. A. W. Titerley, J. Chem. Soc., 1419 (1906)
39. K. Auwers, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 38, 3256(1905)
40. K. Auwers, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 40, 3506 (1907)
41. M. Brenner, CIBA Foundation Symposium on Amino Acids and Peptides with Anti-metabolic Activity, p. 157. London (1958); ver Ref.(34)
42. V. K. Antonov, M. M. Shemyakin y G. A. Ravdel, Chimia, 14, 374 (1960)
43. A. Hofmann, A. J. Frey y H. Ott, Experientia, 17, 206 (1961)

44. A. Stoll, Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe, 9, 114 (1952); C A 47, 3571a (1953)
45. V. K. Antonov, A. M. Shkrob, V. I. Shchelokov y M. M. Shemyakin, Tetrahedron Letters, 21, 1353 (1963)
46. R. G. Griot y A. J. Frey, Tetrahedron, 19, 1661 (1963)
47. H. Ott, A. J. Frey y A. Hofmann, Tetrahedron, 19, 1675 (1963)
48. H. E. Zaugg y R. W. De Net, J. Org. Chem., 29, 2769 (1964)
49. K. Stich y H. G. Leeman, Helv. Chim. Acta, 46, 1151 (1963)
50. R. C. Sheppard, Experientia, 19, 125 (1963)
51. N. S. Vul'fson, V. I. Zaretskii, V. A. Puchkov, V. G. Zaikin, A. M. Shkrob, V. K. Antonov y M. M. Shemyakin, Dokl. Akad. Nauk, SSSR, 153 (2), 336 (1963); C A 60, 5299f (1964)
52. M. M. Shemyakin, Yu. A. Ovchinnikov, V. K. Antonov, A. A. Kiryushkin, V. T. Ivanov, V. I. Shchelokov y A. M. Shkrob, Tetrahedron Letters, 1, 47 (1964)
53. V. K. Antonov, Ts. E. Agadzhanian, T. R. Telesnina, M. M. Shemyakin, G. G. Dvoryantseva y Yu. N. Sheinker, Tetrahedron Letters, 13, 727 (1964)
54. G. Reinisch, Faserforsch. Textiltechnik, 13, 43 (1962); C A 58, 446a (1963)
55. M. Rothe, Angew. Chem., 74, 725 (1962)
56. V. K. Antonov, A. M. Shkrob y M. M. Shemyakin, Tetrahedron Letters, 7, 439 (1963)
57. G. I. Glover, R. Smith y H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 87, 2003 (1965)
58. A. M. Shkrob, Yu. I. Krylova, V. K. Antonov y M. M. Shemyakin, Tetrahedron Letters, 28, 2701 (1967)
59. A. M. Shkrob, V. K. Antonov, M. M. Shemyakin, J. Gen. Chem. (USSR), ver Ref. 58
60. M. Rothe y R. Timler, Ber., 95, 783 (1962)
61. W. Z. Heldt, J. Am. Chem. Soc., 80, 5880 (1958)

62. M. Rothe, T. Toth y D. Jacob, *Angew. Chem., Internat. Edit.*, 10, 128 (1971)
63. M. Rothe y R. Steinberger, *Tetrahedron Letters*, 9, 649 (1970)
64. M. Rothe y R. Steinberger, *Angew. Chem., Internat. Edit.*, 7, 884 (1968)
65. S. Wolfe y S. K. Hasan, *Can. J. Chem.*, 48, 3572 (1970)
66. M. Charton, *J. Org. Chem.*, 28, 3121 (1963)
67. L. Doub y J. M. Vandenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 2414 (1949)
69. A. L. Sklar, *J. Chem. Phys.*, 7, 339 (1937)
70. A. L. Sklar, *J. Chem. Phys.*, 7, 353 (1937)
71. A. L. Sklar, *J. Chem. Phys.*, 10, 135 (1942)
72. F. A. Matsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5243, 5248, 5250, 5252, 5256 y 5260 (1950)
73. J. R. Platt, *J. Chem. Phys.*, 19, 263 (1951)
74. L. J. Bellamy, "Infrared Spectra of Complex Molecules", John Wiley and Sons, Inc., N. Y., 1962
75. W. Graf, E. Girod, E. Schmid y W. G. Stoll, *Helv. Chim. Acta*, 42, 1085 (1959)
76. P. Aeberli y W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.*, 34, 165 (1969)
77. N. S. Bhacca y D. H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, Inc., San Francisco, Calif., 1966, p. 24
78. H. Paulsen y K. Todt, *Chem. Ber.*, 100, 3385 (1967)
79. G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, N. Hsi y D. J. Fenoglio, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5067 (1967)
80. L. M. Jackman, "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, N. Y., 1959
81. F. Bohlmann y D. Schumann, *Tetrahedron Letters*, 2435 (1965)
82. M. Visconti y W. Kaiser, *Helv. Chim. Acta*, 48, 127 (1965)
83. J. S. Fitzgerald, S. R. Johnson, J. A. Lamberton y A. H. Redcliffe, *Aust. J. Chem.*, 19, 151 (1966)

84. J. v. Braun y W. Pinkernelle, *Ber.*, 67, 1056 (1934)
85. T. Uno y K. Machida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 34, 545 (1961)
86. T. Uno y K. Machida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 35, 1226 (1962)
87. B. Bobianski, W. Roman y E. Wagner, *Il Farmaco Ed. Sci.*, 26, 3 (1971)
88. J. W. Sidman, *Chem. Rev.*, 58, 689 (1958)
89. E. Schefczic, *Liebigs Ann. Chem.*, 729, 83 (1969)
90. J. A. Pople y D. L. Beveridge, "Approximate Molecular Orbital Theory", Mc. Graw-Hill Book Company, N. Y.
91. J. N. Murrell y A. J. Harget, "Semiempirical Self-Consistent-Field Molecular Orbital Theory of Molecules", Wiley-Interscience
92. J. A. Pople, D. P. Santry y G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S129 (1965)
93. J. A. Pople y G. A. Segal, *J. Chem. Phys.*, 43, S136 (1965)
94. C. C. J. Roothaan, *Rev. Mod. Phys.*, 23, 69 (1951)
95. J. A. Pople y M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4253 (1967)
96. M. D. Newton y W. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4261 (1967)
97. W. W. Paudler y J. N. Chasman, *J. Heterocyclic Chem.*, 10, 499 (1973)
98. L. Pauling y E. B. Wilson, "Introduction to Quantum Mechanics", Mc. Graw-Hill Book Company, N. Y., 1935
99. R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 1285 (1975)
100. F. G. Riddell, *Quart. Rev., Chem. Soc.*, 21, 364 (1964)
101. A. R. Katritzky, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3585 (1967)
102. a) C. Romers, C. Altona, H. R. Buys y E. Havinga, *Topics in Stereochemistry*, 4, 39 (1969); b) E. L. Eliel, *Accounts Chem. Res.*, 3, 1 (1970); c) E. L. Eliel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 11, 739 (1972)
103. R. J. Ouellette, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 2421 (1974)
104. R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 23, 1833, 1841, 2338, 2343 (1955)
105. R. S. Mulliken, *J. Phys. Chem.*, 56, 295 (1952)
106. E. Ott, *Organic Syntheses. Coll. Vol. II*, 1943, pág.528
107. *Handbook of Chemistry and Physics*, 14th Edition

INDICE GENERAL

	Pág.
CAPITULO 1	
INTRODUCCION.....	1
CAPITULO 2	
HETEROCICLOS OBTENIDOS POR CONDENSACION DE DERIVADOS DE ACIDOS DICARBOXILICOS CON DIAMINAS DIVERSAS (ANTECEDENTES)	
2. A Reacciones generales de diaminas aromáticas con ácidos dicarboxílicos y/o sus derivados.....	5
2. B Reacciones generales de diaminas alifáticas con ácidos dicarboxílicos aromáticos y/o sus derivados.....	14
2. C Reacciones generales de diaminas alifáticas con ácidos dicarboxílicos alifáticos y sus derivados. Hipótesis del ciclo.....	19
CAPITULO 3	
PLAN DE TRABAJO.....	34
CAPITULO 4	
RESULTADOS Y DISCUSION	
4. 1A Heterociclos derivados de la condensación de anhídrido ftálico con 1,3-propanodiamina. Propiedades químicas y espectroscópicas.....	37
4. 1B Reacción de ftalato de dimetilo con 1,3-propanodiamina..	48
4. 1C Reacción de cloruro de ftalilo con 1,3-propanodiamina...	51
4. 1D Reacción de anhídrido ftálico con etilendiamina.....	54
4. 1E Reacción de anhídrido ftálico con 1,4-butanodiamina.....	56
4. 1F Heterociclos derivados de la condensación de los anhídridos succínico y glutárico con diaminas alifáticas....	57
4. 1G Reacciones de los ésteres metílicos de los ácidos succínico y glutárico con diaminas alifáticas.....	61

	Pág.
4. 1II Ensayos de contracción vía ciclol.....	62
4. 1I Condensación de anhídrido homoftálico con 1,3-propanodia- mina y etilendiamina.....	68
4. 2 Estudio teórico acerca de la naturaleza y estabilidad de las interconversiones vía ciclol.....	76
 CAPITULO 5	
PARTE EXPERIMENTAL.....	117
 CAPITULO 6	
CONCLUSIONES.....	156
 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	 161

INDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla I.....	64
Tabla II.....	72
Tabla III.....	82
Tabla IV.....	96
Tabla V.....	103
Tabla VI.....	104
Tabla VII.....	106
Tabla VIII.....	123
Tabla IX.....	127
Tabla X.....	129
Tabla XI.....	135
Tabla XII.....	136
Tabla XIII.....	137