



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**ADICIÓN-1,4 DE PIRAZOL A OLEFINAS CAPTODATIVAS Y ANÁLISIS
CONFORMACIONAL POR MÉTODOS COMPUTACIONALES.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO**

PRESENTA

CESAR ARTURO PEÑA URIBE

ASESOR:

DR. RAFAEL HERRERA BUCIO

Morelia, Mich. Diciembre de 2008

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis química y química computacional del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría del Dr. Rafael Herrera Bucio.

Con el apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la UMSNH (CIC), el Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología (COECyT) así como del CONACyT por medio del proyecto No 57667.

**Por y para las mujeres mas importantes en mi vida.
A ellas que son mi motivo e inspiración.**

Xóchitl y Sofí.

Agradecimientos:

Debo comenzar por las personas que han hecho posible mi formación profesional y humana, mis padres. Gracias por brindarme su apoyo en todo momento. Gracias Martita por mostrarme el camino de la honestidad y la templanza y a ti padre por conducirme a la lectura, cultura y sobre todo las ciencias.

A mi hermana Monse que con su crítica me ayudo a tomar decisiones importantes durante este proceso.

A Xóchitl, mi esposa, mi amiga, mi todo. Por apoyarme incondicionalmente.

Al Dr. Rafael Herrera Bucio por brindarme esta oportunidad de crecer profesionalmente así como por enseñarme a trabajar en un laboratorio de síntesis química y modelado molecular, en especial por la paciencia que mostró hacia mí en todo este proceso. Gracias Doc.

Al Dr. Pablo López Albarrán por haberme ayudado con la química computacional.

Al profesor Gerardo Moran López por quien llegue al instituto de investigaciones.

A mis amigos, Ricardo Contreras Paredes (el rica), Francisco Solorzano Piñon (el rules), Catalina Aidee Monjaras Ortiz (la borre) y Vicente Cerrillo Osorno (el chente), que hicieron que la estancia en la facultad de químico farmacobiología fuera mas amena.

El presente trabajo se presento en los siguientes congresos:

XI Verano de la investigación científica del pacifico. "Estudio conformacional de cetonas α,β -insaturadas y 1,4 adición". Nuevo Vallarta, Nayarit; Agosto **2006**.

XV Congreso Italo-latinoamericano de etnomedicina "Ivano Morelli". "Síntesis de un análogo hipoglucemiante obtenido de *Citrullus vulgaris*". Perugia, Italia. 23 al 27 de Septiembre **2006**.

II Congreso estatal de investigación científica. "Síntesis del análogo hipoglucemiante 2-(p-nitrobenzoiloxy)-3-pirazo propionato de etilo". Morelia, Mich. De 21 a 24 de Noviembre **2006**.

III Congreso estatal de ciencia y tecnología. "Reactividad química y estudio conformacional por métodos computacionales en reacciones de adición". Morelia, mich. 4 de octubre **2007**.

XLII Congreso mexicano de química y XXVI Congreso nacional de educación química. "Adición selectiva de pirazol a las olefinas captodativas". Guadalajara, Jal. De 22 a 26 de Septiembre **2007**.

ÍNDICE

1. Introducción.	7
1.1 Análisis conformacional.	10
1.2 Química computacional.	11
2. Parte teórica.	14
2.1 Química computacional.	17
3. Antecedentes.	19
3.1 α,β -Diaminoácidos.	20
3.2 Derivados azólicos.	23
4. Objetivos.	24
5. Resultados y discusión.	25
5.1 Productos de adición a las olefinas cd.	26
5.1.1. Síntesis y caracterización de 3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona.	27
5.1.2. Síntesis y caracterización de 2-(p-Nitrobenzoiloxi)-3-pirazo acrilato de etilo.	31
5.2 Análisis conformacional mediante métodos computacionales.	35
5.2.1. Análisis conformacional de 1a.	35
5.2.2. Análisis conformacional de 1b.	39
5.2.3. Análisis conformacional de 3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona.	43
5.2.4. Análisis conformacional de 2-(p-Nitrobenzoiloxi)-3-pirazo acrilato de etilo.	49
6. Conclusiones.	54
7. Parte experimental.	55
8. Bibliografía.	58

1. INTRODUCCIÓN:

La hibridación del carbono es una expresión matemática que involucra la combinación de las funciones de onda individuales de los orbitales s y p del carbono que producen funciones de onda nuevas para los orbitales atómicos híbridos. Cada uno de los orbitales atómicos híbridos puede formar diversos orbitales atómicos con características propias tanto físicas como químicas, así, los alcanos son muy diferentes en cuanto reactividad y orientación espacial que los alquenos^{1, 2}.

Los hidrocarburos con doble enlace carbono-carbono (alquenos) antiguamente se denominaban olefinas, del latín *oleoum*, aceite y *ficare*, producir; esto debido a la apariencia aceitosa que caracteriza ciertos productos derivados de estos compuestos, especialmente los del etileno (Figura 1.1). Los alquenos son compuestos que debido a los carbonos sp^2 presentan una estructura trigonal planar en torno al doble enlace y es mucho más reactivo que los compuestos que solo presentan carbonos sp^3 , esto en función a la presencia de un enlace σ fuerte y un enlace π débil. A si mismo, la presencia de este doble enlace origina que entorno a el, la molécula no presente libre rotacion. La característica del doble enlace carbono-carbono proporciona a los alquenos propiedades físicas solo ligeramente diferentes a sus análogos de enlace simple, sin embargo la reactividad química varía considerablemente según los sustituyentes que estén presente en este, siendo más estables los que mayor número de sustituyentes tengan^{1,2}.

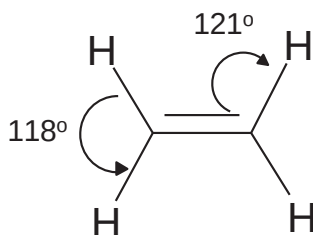


Figura 1.1. Ángulos de enlace del Etileno.

Las olefinas han sido objeto de estudio en distintas reacciones, debido a que, si bien el doble enlace es más estable que el de los alcanos, la naturaleza física del enlace π lo hace más reactivo; estos compuestos toman mayor importancia debido al carácter específico de las reacciones en las que participan. La síntesis de estos alquenos se puede realizar mediante reacciones de eliminación, deshidrohalogenación de halogenuros de alquilo, deshidratación de alcoholes y desbromación de dibromuros vecinales (Figura 1.2) ^{1, 2}.

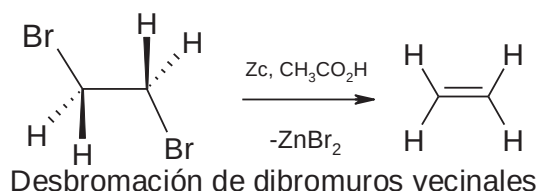
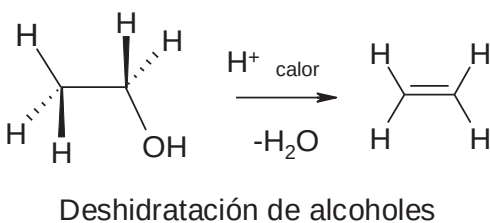
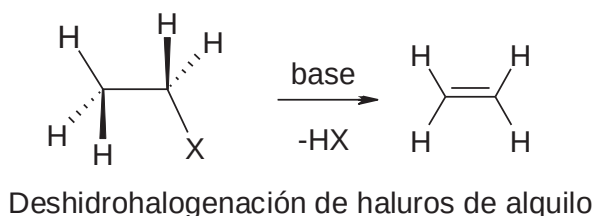


Figura 1.2. Reacciones generales de eliminación para la síntesis de alquenos.

Las reacciones de adición en los alquenos son muy características, esto a consecuencia de que el enlace π que es especialmente susceptible a los ataques de electrofílos ya que se encuentra por debajo y por encima del plano del doble enlace, de esta manera proporciona un panorama muy amplio en cuanto a los tipos de reacciones en estos compuestos.

Existen además compuestos que presentan más de un enlace doble en su estructura que son llamados polienos, si contienen solamente dos enlaces dobles se denominan dienos. Estos están clasificados según la posición de los dobles enlaces dentro de la estructura de la molécula, al estar separados por más de un enlace sencillo se denomina dienos aislados y si encuentran separados por tan solo un enlace simple se denominan dienos conjugados. Los dienos conjugados presentan conformaciones denominadas *s-CIS* y *s-TRANS*, estas no son configuraciones *-CIS* y *-TRANS* como tal, debido a que pueden interconvertirse una en otra por medio de rotación del enlace sencillo intermedio a los dobles enlaces (Figura 1.3) ¹.



Figura 1.3. Conformaciones *s-CIS* y *-TRANS* del 1,3-butadieno.

Los dienos conjugados presentan una estabilidad mayor que los dienos aislados, esto gracias a la capacidad de la deslocalización de los electrones π dentro del sistema. Este fenómeno de deslocalización de electrones propicia una reactividad particular, un ejemplo son las adiciones 1,2 y 1,4 (Figura 1.4).

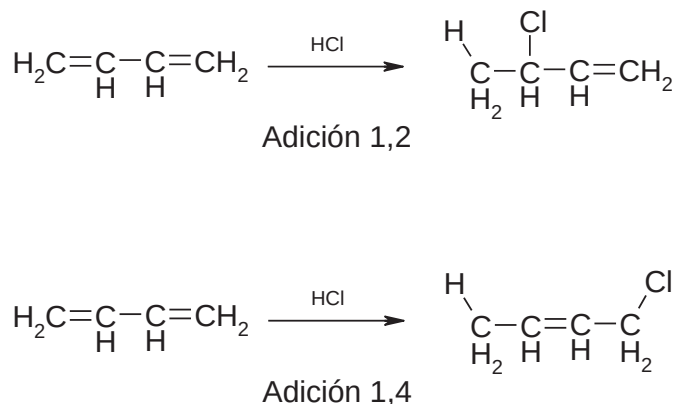


Figura 1.4. Adiciones 1,2 y 1,4 en dienos conjugados.

De la misma manera se comportan algunos compuestos con dobles enlaces conjugados, tal es el caso de las cetonas α , β -insaturadas, que son cetonas que tienen un doble enlace carbono-carbono en posición β al

carbonilo. Estos compuestos son susceptibles a los ataques en el sistema de electrones π , presentando adiciones similares a las 1,2 y 1,4 ².

1.1 Análisis Conformacional.

Como se menciono anteriormente las moléculas orgánicas tienen ciertas características estructurales pero además de esto no están estáticas, tienen movimiento. Los enlaces sigma permiten cierta rotación de los grupos unidos a un carbono con respecto a otro produciendo diferentes arreglos temporales llamados conformaciones. Estas conformaciones generan energías distintas según su rotación y el estudio de estos cambios energéticos según la rotación se le conoce como análisis conformacional.

De acuerdo a los arreglos espaciales de los átomos en una molécula existen diferentes tipos de isómeros. Los isómeros son compuestos diferentes pero con la misma formula molecular, estos pueden ser isómeros de constitución (difieren en el orden en el que están conectados los carbonos entre si) y los estereoisómeros (estos tienen la misma conectividad pero están dispuestos espacialmente diferente). Los estereoisómeros se subdividen en diastereómeros y enantiómeros, los primeros son estereoisómeros que no son imágenes especulares unos con otros; en tanto que los segundos son estereoisómeros que son imágenes especulares unos con otros.

Los isómeros conformacionales son aquellos que pueden interconvertirse unos a otros de manera sencilla con un gasto de energía mínimo. Por el contrario los estereoisómeros que se transforman más difícilmente entre si, lo que implica un gasto mayor de energía, se les conoce como isómeros configuracionales. Un ejemplo claro de esta isomería se presenta en los alquenos, ya que el enlace π ofrece una barrera de rotación entre los carbonos. Los isómeros de los alquenos se consideran geométricos debido a que sus grupos químicos se pueden encontrar en planos de simetría, si se encuentran a lados opuestos con respecto al enlace se denominan *trans*-, *del latín: al otro lado*; y si se encuentran al mismo lado se le llama *cis*-, *del latín: a este lado* (Figura 1.1.1).

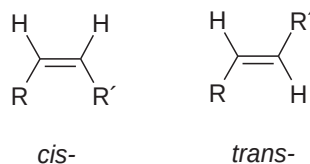


Figura 1.1.1. Configuraciones *cis* y *trans*.

Los isómeros geométricos, aunque igual en fórmula molecular, son diferentes y esto les confiere propiedades físicas y químicas distintas, por lo tanto si ha de utilizarse con fines biológicos es indispensable tomar en cuenta que cada isómero podría presentar actividades biológicas distintas, es probable incluso que algún isómero sea tóxico para el humano y otro tenga una actividad biológica benéfica^{9,10}.

Es importante que cuando se hace un análisis conformacional se tomen en cuenta no solo las conformaciones sino también las configuraciones y todos los posibles arreglos espaciales de la molécula.

Actualmente con el avance tecnológico y con la ayuda de computadoras, capaces de procesar una cantidad de datos significativamente grande por un periodo de tiempo cada vez más corto, el análisis conformacional de los compuestos aislados o sintetizados es más exacto y requiere menor esfuerzo en cuanto a recursos humanos se refiere.

1.2 Química teórica.

La química teórica se fundamenta en la mecánica cuántica, teoría introducida por Erwin Schrödinger en 1926, quien propuso la naturaleza ondulatoria del electrón lo que revolucionó el estudio sobre los átomos. Al resolver la ecuación de onda formulada por Schrödinger se presentan no una sino varias soluciones llamadas funciones de onda (Ψ), estas representan diversos estados energéticos del electrón. Max Born propuso que el cuadrado de la función (Ψ^2) de onda ofrece un parámetro físico más claro de una región probable para encontrar un electrón, esta zona al graficarse tridimensionalmente genera las formas de los orbitales *s*, *p* y *d* (Figura 1.2.1).

Estos orbitales atómicos al traslaparse y compartir un par de electrones apareados dan como resultado los llamados orbitales moleculares. Gracias a estas teorías, hoy se tiene una visión más clara de cómo están formadas las moléculas además esta es la base de la química computacional.

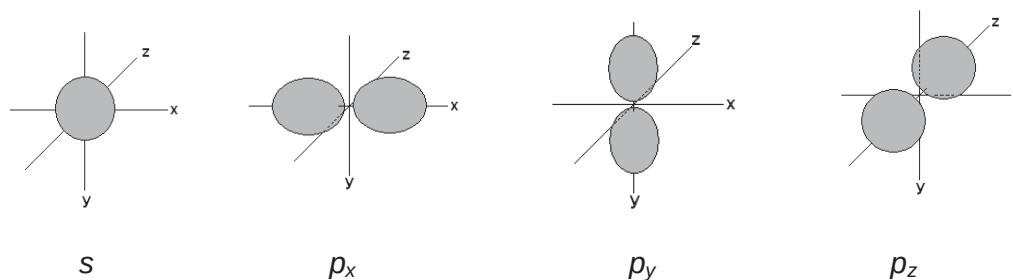


Figura 1.2.1. Esquema de los orbitales s y p .

Para poder comprender el objeto de estudio de la química computacional es necesario explicar primero lo que es la química teórica, esta rama es una disciplina, que como su nombre lo dice, estudia los métodos teóricos aplicables a sistemas químicos. La química computacional es entonces química teórica, que se encarga de estudiar los métodos numéricos aplicables a sistemas químicos. A partir de estos sistemas se producen ecuaciones químicas en base a la conversión de los reactivos a productos, estas ecuaciones generan sistemas de ecuaciones matemáticas, principalmente diferenciales; de tal manera que el objeto de estudio de la química computacional son los procesos numéricos utilizados para resolver dichas diferenciales.

Para que este tipo de análisis computacional sea más eficiente y preciso se necesita de interfases gráficas que interpreten la solución de los distintos métodos numéricos aplicados a los sistemas químicos. Estos métodos gráficos permiten la visualización y manipulación de las moléculas que son objeto de estudio, estos programas de interfase gráfica son una herramienta esencial en la química computacional y están comprendidos dentro del llamado modelado molecular.

Existen dos principios físicos que rigen la manera en que se aplican los métodos de la química computacional, el primero y más antiguo involucra la mecánica molecular, este esta basado en la mecánica clásica, en base a esto los átomos se consideran como masas con energía según la ley de Coulomb. La segunda se basa en la mecánica cuántica, la cual considera la estructura electrónica de los átomos y toma como base la ecuación de Schrödinger, para la que no existe una solución, sin embargo se pueden hacer aproximaciones de acuerdo a las necesidades requeridas en cada cálculo. Las soluciones aproximadas a la ecuación produce tres grupos principales de métodos de estructura electrónica: *ab initio*, funcionales de la densidad y semiempíricos ¹³.

Estos métodos permiten el cálculo de diversas propiedades moleculares, como son: calores de formación, energías electrostáticas así como momentos multipolares, densidad electrónica etc. De esta manera con un conjunto de programas de cómputo se realizan los cálculos matemáticos para obtener un resultado determinado. El químico diseña y construye una molécula en un programa donde, tridimensionalmente, se puede manipular y visualizar el compuesto. A partir de este modelo tridimensional se generan una serie de coordenadas. Los cálculos matemáticos se realizan en función de la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger (Figura 1.2.1), el cuadrado de la función de onda dependerá de las coordenadas de las partículas graficadas con anterioridad, el resultado de estos métodos numéricos son unas nuevas coordenadas en las que podemos observar las características especificadas al iniciar el cálculo ¹².

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2}{\partial x^2} + V(x) \right] \Psi(x,t) = -\frac{\hbar}{i} \frac{\partial}{\partial t} \Psi(x,t)$$

Figura 1.2.1. Ecuación de Schrödinger.

2. PARTE TEÓRICA.

Los ácidos carboxílicos son compuestos de gran importancia en química orgánica debido a su abundancia, así como a su distribución en sistemas vivos formando parte de aminoácidos y ácidos grasos. La cantidad de reacciones en las que puede participar es muy variada, siendo una de ellas la producción de derivados de ácido o de acilo.

Los cloruros de ácido son los derivados de acilo más reactivos de los derivados de los ácidos carboxílicos. Esta reactividad está en función de la basicidad del grupo saliente de cada uno de los derivados, siendo el ion cloruro el de carácter básico más débil. (Figura 2.1). Estos compuestos debido a su reactividad son la base para la síntesis de otros derivados de ácidos. Por su parte los cloruros de acilo se sintetizan a partir del ácido carboxílico correspondiente con derivados clorados de ácidos fosfóricos y sulfurosos como son el tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y el cloruro de tionilo (Figura 2.2).

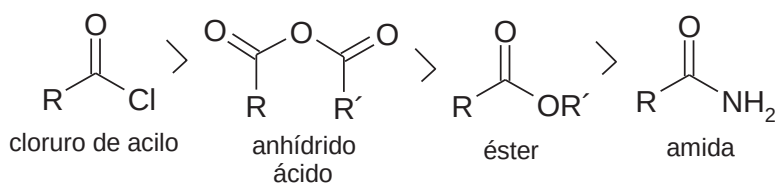


Figura 2.1. Reactividad de los derivados de ácidos carboxílicos.

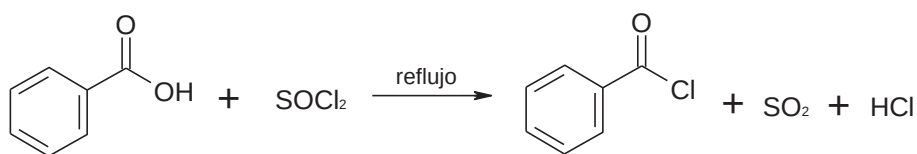


Figura 2.2. Ejemplo de síntesis de cloruros de acilo usando cloruro de tionilo.

Debido al alto grado de actividad de estos compuestos, los procesos de síntesis en los que están involucrados deben ser llevados de manera muy cuidadosa con respecto al contacto de estos reactivos con el agua y más aun con bases en soluciones acuosas debido a que pueden pasar el cloruro de acilo a su ácido correspondiente (Figura 2.3).

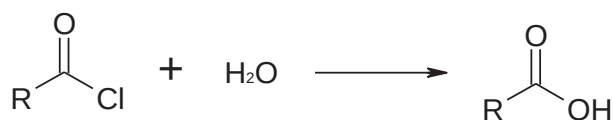


Figura 2.3. Reacción de cloruro de acilo con agua.

Como se menciono anteriormente los cloruros de acilo son comúnmente usados para sintetizar otros derivados de ácidos carboxílicos, uno de ellos es la preparación de ésteres a partir de alcoholes, aldehídos o cetonas en reacción con el cloruro de acilo (Figura 2.4). En estas reacciones comúnmente se adiciona piridina para que reaccione con el ácido que se forma.

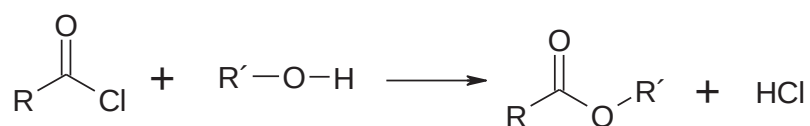


Figura 2.4. Reacción general de esterificación a partir de cloruro de acilo y un alcohol.

De manera muy similar se utiliza el procedimiento para la síntesis de las olefinas captodativas a partir del cloruro de acilo y una dicetona en presencia de trietilamina (Et_3N). Esta síntesis descrita ampliamente en la literatura ^{7, 8, 11} ofrece la posibilidad de generar dos grupos funcionales nuevos a partir de estas materias primas, el éster más un doble enlace, hecho por el cual son denominadas olefinas.

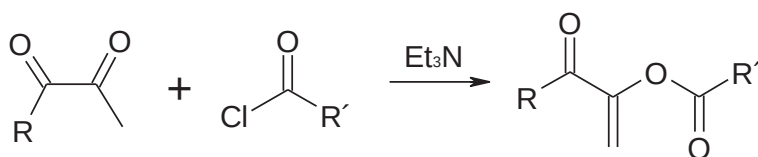


Figura 2.5. Reacción general de la síntesis de olefinas.

Las olefinas son compuestos altamente reactivos debido a la manera en que están geminalmente sustituidas, un grupo atractor y un grupo electrodonador que estabilizan la carga electrónica del sistema pero a su vez incrementan la densidad electrónica sobre el carbono vinílico; este efecto captodativo (cd) hace a las olefinas especialmente selectivas. Sin embargo existe otro fenómeno que estabiliza la molécula y que proporciona una idea clara de cómo se realizan las adiciones nucleofílicas 1,4 y no las 1,2, este es el de la tautomería ceto-enol. Los tautómeros son isómeros constitucionales, que a diferencia de otros, son interconvertibles uno con otro en presencia de ácidos y bases aunque la cantidad presente de estos sea muy escasa. Este fenómeno tiende al equilibrio entre ambas especies químicas, incluso el material de vidrio de laboratorio tiende a catalizar dicho equilibrio (Figura 2.6).

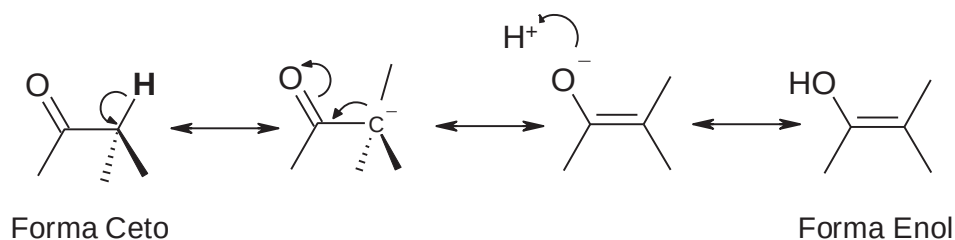


Figura 2.6. Equilibrio Ceto-Enol.

De la misma manera sucede en cetonas α,β -insaturadas (Figura 2.7), el efecto de deslocalización de cargas dentro del sistema molecular mantiene un equilibrio que da lugar a dos tipos de reacciones dependiendo del lugar donde se lleva a cabo la adición del nucleófilo. Estas guardan una analogía en cuanto al mecanismo de adiciones electrófilicas en dienos conjugados llamadas 1,2 y 1,4 dependiendo de la posición en la que se adiciona el electrófilo. En cetonas α,β -insaturadas las adiciones pueden ser en el carbocatión β o en el carbonilo α , lo que determinará si la adición es simple ,1,2; o conjugada ,1,4 (Figura 2.8).

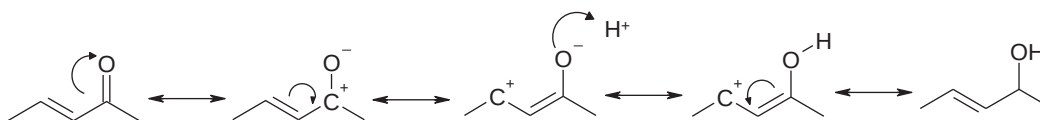


Figura 2. 7. Equilibrio Ceto-Enol en cetonas α,β -insaturadas.

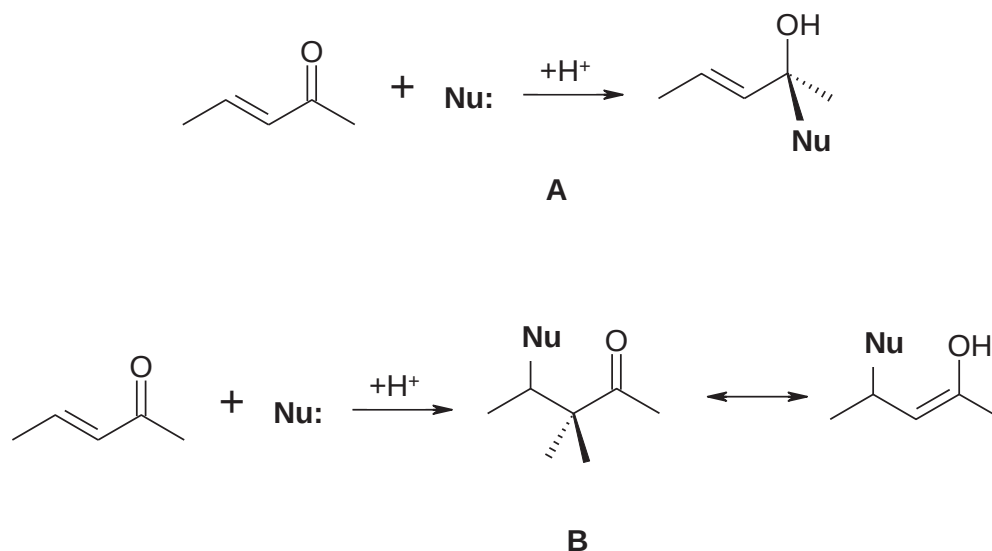


Figura 2.8. Reacción general de la adición nucleófila a cetonas α,β -insaturadas, (A) adición simple o 1,2. (B) adición conjugada o 1,4 con tautomeria ceto-enol.

Algunas aminas son usadas a menudo como nucleófilos en adiciones a cetonas α,β -insaturadas, el producto de la reacción es 1,4 o conjugada en su tautómero ceto, estos productos se obtienen con altos rendimientos (Figura 2.9). En 1887 Arthur Michael describió las adiciones conjugadas a cetonas α,β -insaturadas mediante el mecanismo de reacción basado en la deslocalización de cargas del ion enolato, por lo que con frecuencia se les denomina adiciones de Michael ^{1,2}.

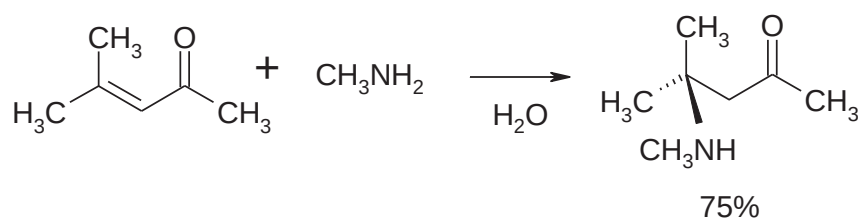


Figura 2.9. Ejemplo en el que se utiliza una amina como nucleófilo.

2.1. Modelado Molecular.

El modelado molecular es parte de la química computacional el cual se basa en un conjunto de programas de computadora más o menos sofisticados que deben cumplir con ciertas características como son que permita el calculo

de energías moleculares y propiedades asociadas con ellas, que permita el cálculo de la estructura tridimensional de las moléculas, así como la visualización y propiedades de los sistemas moleculares, que permitan un análisis cuantitativo de los resultados del modelado y finalmente que sean aplicables a problemas reales.

Para tener una comprensión adecuada de lo que implica el modelado molecular es necesario desglosarlo en su dos partes fundamentales que son los métodos de cálculo, que de acuerdo a las necesidades serán semiempíricos, *ab initio* o funcionales de la densidad; y los métodos gráficos que nos permitan interpretar visualmente las propiedades moleculares estudiadas de una manera sencilla.

Los métodos gráficos deben basarse en el uso de coordenadas para ubicar tridimensionalmente dichos sistemas moleculares, las coordenadas cartesianas a las que estamos acostumbrados son poco útiles para este fin, debido a que son redundantes y se requerirían muchas coordenadas para la descripción de una molécula relativamente pequeña. Los químicos tienen una idea en la mente de cómo deberían verse las moléculas de una manera tridimensional, de ahí se genera la idea de coordenadas diferentes a las cartesianas. La matriz Z es una serie de coordenadas que tiene la característica de ser relativamente sencillas ya que involucran distancias de enlace y ángulos a tres y cuatro átomos (dihedro) así como una descripción numérica de la conectividad de los átomos dentro del sistema molecular.

Por otra parte los métodos de cálculo son un poco más complicados, están basados en la solución de la ecuación del movimiento de las partículas subatómicas, ecuación de Schrödinger, basada en las funciones de onda y estas en las coordenadas involucradas en el sistema químico. Debido a la complejidad de la ecuación de Schrödinger es prácticamente imposible llegar a una solución, sin embargo es posible hacer aproximaciones que nos ofrecen los parámetros matemáticos deseados según las restricciones que se le ponen a la ecuación.

3. ANTECEDENTES.

De especial interés son las olefinas que se encuentran geminalmente sustituidas por grupos de naturaleza opuesta, un grupo atractor de electrones y un grupo donador de electrones. Estos grupos producen un fenómeno de estabilización electrónica llamado efecto captodativo (cd).

Este fenómeno de estabilización se debe principalmente a que el efecto electroatractor potencia al electrodonador y viceversa. La acción que ejercen estos grupos sobre el carbono geminal produce una variación en la intensidad de las densidades de los orbitales moleculares en los carbonos que forman el doble enlace que provoca que el enlace π , que es el más susceptible por ser de naturaleza más débil; se rompa y favorecer así la formación de nuevos enlaces.

El efecto captodativo comenzó a ser estudiado en los inicios de la década de los 50's con ensayos matemáticos sobre desplazamientos de cargas, pero fue hasta veinte años más tarde cuando se definió como un fenómeno estabilizante, al que Viehe denominó como efecto captodativo.

El estudio de olefinas captodativas ha sido el objeto de investigación desde hace ya varios años en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas en el Instituto Politécnico Nacional (E.N.C.B.-IPN) por el Dr. Joaquín Tamariz y col^{7, 8, 11}. El hecho de que estos compuestos sean de interés químico es por que tienen una versatilidad que las hace útiles para la síntesis de diversos compuestos nuevos por métodos tan variantes como cicloadiciones o adiciones tipo Michael, son además la base para obtención de productos naturales por vías sintéticas⁸ (Figura 3.2).

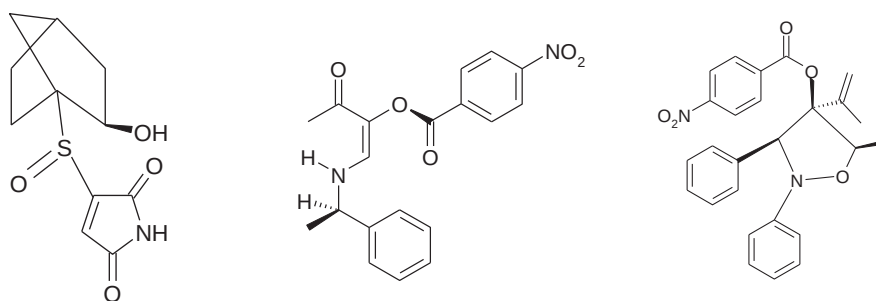


Figura 3.2. Algunos compuestos sintetizados a partir de olefinas captodativas.

3.1. α , β - Diamino ácidos.

Los aminoácidos son compuestos de origen natural, aunque existen algunos sintéticos, que se encuentran en sistemas biológicos formando las proteínas y dependiendo de su secuencia dentro de ésta (estructura primaria de las proteínas) se determinara la función de dicha proteína. Existen veinte aminoácidos que pueden estar formando parte de estas proteínas encontradas en plantas y animales. La gran variedad de combinaciones existentes entre estos 20 aminoácidos hacen posible toda clase de estructuras proteicas con infinidad de funciones dentro de los sistemas biológicos donde los podemos encontrar. Sin embargo, existen aminoácidos que no se encuentran formando parte de enzimas o proteínas, algunos los podemos encontrar como intermediarios metabólicos en algunos procesos metabólicos, otros los podemos encontrar formando parte de estructuras como la pared celular formada por peptidoglucano en bacterias. Hasta ahora hemos hablado de los α -aminoácidos, no obstante existen aminoácidos con diferencias estructurales a estos, los β - y γ -aminoácidos, que presentan algunas otras actividades dentro de las células (Figura 3.1.1) ⁹.

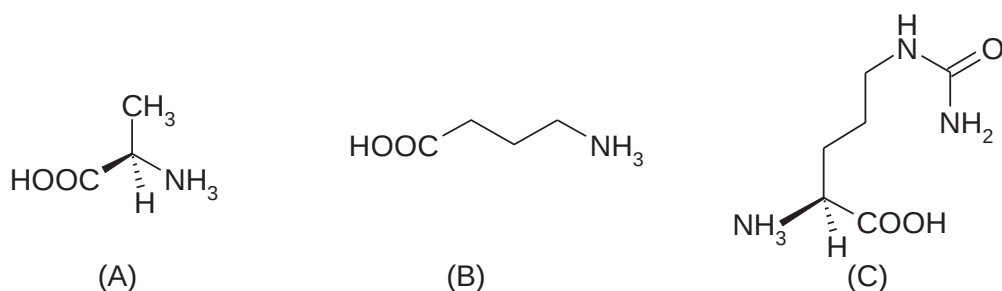


Figura 3.1.1. (A) L-Alanina, componente de proteínas. (B) Ácido γ-aminobutírico (GABA), neurotransmisor. (C) Ornitina, intermediario metabólico en el ciclo de la urea.

Debido a la amplia distribución de los aminoácidos es fácil pensar que existen en todos los sistemas vivos del planeta y esto, combinado con el amplio espectro de compuestos existentes y que pudieran ser sintetizados, nos ofrece una visión de las aplicaciones posibles de estos aminoácidos. Existen algunos presentes en plantas que han sido aislados, caracterizados y además se ha demostrado que presentan actividad biológica, estos son los α,β-diaminoácidos, dentro de los cuales se encuentran algunos hipoglucemiantes. Algunos de estos compuestos son compuestos obtenidos de *Citrullus vulgaris*⁹. Los de mayor importancia o interés son las alaninas β-sustituidas como la L-pirazo-1-il alanina¹⁰ (Figura. 3.1.2), sin embargo existen derivados de estas alaninas β-sustituidas que distan de tener propiedades biológicas benéficas; se han reportado compuestos como el L-β-metilamino alanina (BMAA) y el ácido 3-(N-oxalil)-L-2,3-diaminopropiónico que presentan propiedades neurotóxicas^{9, 10}.



Figura 3.1.2. (A) L-pirazo-1-il alanina, hipoglucemiante. (B) BMAA, neurotoxina.

La versatilidad de estos aminoácidos así como la gama tan amplia de los que se podrían sintetizar a partir de estos, los hace especialmente importantes para llegar a la formación de moléculas nuevas con variadas aplicaciones terapéuticas, algunos ejemplos son antibióticos. Esta misma variedad se traduce en aplicaciones muy diversas como uso en hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares, incluso se han reportado para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como Parkinson e incluso antitumorales como es el caso del Taxol ¹¹.

Las olefinas captodativas de la serie aroiloxiacrilatos han sido ampliamente descritos como dienófilos regioselectivos en cicloadiciones Diles-Alder ^{7, 8}, sin embargo por la estructura de dichos alquenos las reacciones 1,4 o reacciones tipo Michael son una posibilidad para la síntesis de α -hidroxi- β -aminoácidos, de tal manera que las olefinas contienen en su estructura un potencial grupo carboxilo y el grupo amino sería introducido mediante la adición de Michael usando aminas quirales para demostrar el efecto diastereoselectivo ⁸ (Figura 3.1.3).

Este mismo sistema básico de adiciones de aminas mediante adiciones de Michael ha sido descrito para la síntesis de derivados de alaninas β -sustituidas con heterociclos nucleofílicos como pirazol e imidazol, utilizando como materia prima derivados de dehidroalaninas, sin embargo la síntesis resulta ser complicada y la purificación de los productos es un proceso tedioso ¹⁰. La síntesis de aminoácidos cobra mayor importancia mientras se encuentran cada vez más compuestos de este tipo con actividades farmacológicas y terapéuticas en distintas áreas.

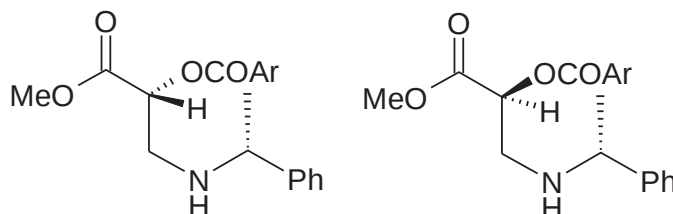


Figura 3.1.3. Productos de la adición de aminas mediante la reacción de Michael a las olefinas captodativas de la serie aroiloxiacrilatos.

3.2 Derivados azólicos.

La histidina es un aminoácido esencial que se encuentra comúnmente formando parte de las proteínas, a partir de este, por medio de un proceso de descarboxilación se transforma en histamina el cual tiene la función de neurotransmisor. Estos dos compuestos presentan en su estructura un anillo aromático heterocíclico que contiene dos átomos de nitrógeno.

De la misma manera existen muchos compuestos sintéticos con esta clase de anillos en su estructura, un ejemplo clásico es el metronidazol, este amebicida es un derivado del nitroimidazol que funciona, a diferencia de otros fármacos con esta función, tanto en tejido como en lumen y pared intestinal, de ahí que sea objeto de estudio la síntesis de compuestos derivados de este compuesto así como de su anillo funcional ⁵, sin embargo existen otras funciones farmacológicas ya descritas de derivados imidazólicos como antibacterial y antimicótico.

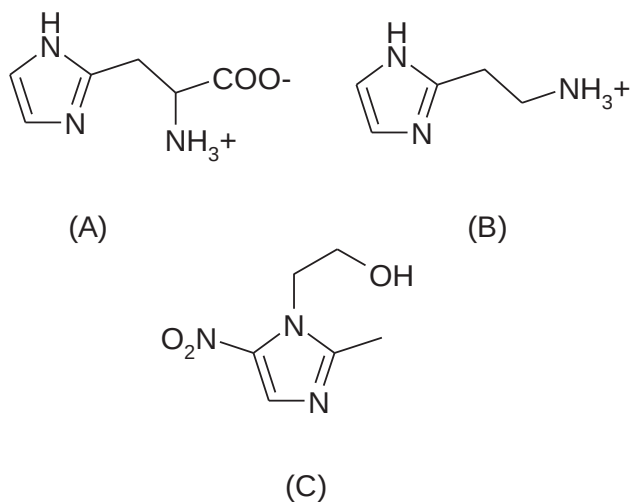
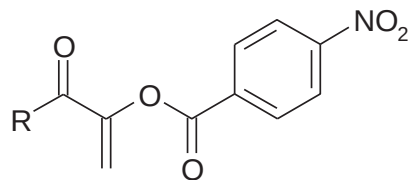


Figura 3.2.1. (A) Aminoácido Histidina, (B) Histamina, neurotransmisor, (C) Metronidazol, amebicida.

Es necesario entonces recordar el mencionado anteriormente derivado de alanina β -sustituida que además es derivado azólico, ya que contiene en su estructura un anillo heterocíclico diferente al imidazol, pirazol (Figura 3.1.2), con lo que se acentúa la importancia farmacológica de estos compuestos aromáticos.

4. OBJETIVOS.

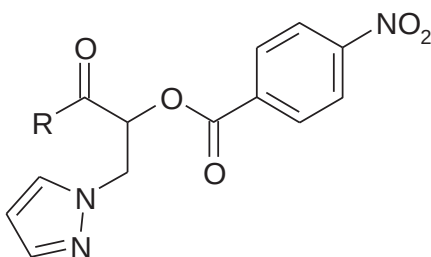
1. Sintetizar y purificar, mediante cromatografía en columna, las olefinas **1a** y **1b** para estudiar la reactividad de estas en adiciones 1,4.



1a, R = Me

1b, R = OEt

2. Sintetizar y purificar, mediante cromatografía en columna, los productos de adición a las olefinas **1a** y **1b** para evaluar su reactividad bajo condiciones de Michael, **2** y **3**.



2, R = Me

3, R = OEt

3. caracterizar los compuestos **1a**, **1b**, **2** y **3** mediante RMN tanto de protón como de carbono-13, así como con sus experimentos especiales: DEPT, COSY, NOESY y HETCOR.

4. Realizar un análisis conformacional de **1a**, **1b**, **2** y **3** mediante los métodos *ab initio* y teoría de funcionales de la densidad con el conjunto de bases 3-21G** y 6-31G**.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para este punto es necesario revisar primero la síntesis de las materias primas, las olefinas captodativas (cd) son compuestos que se obtienen mediante la reacción de dicetonas con cloruros de ácido, las condiciones de reacción en baño de hielo a -10°C y con el uso de Et_3N , THF y HMPA como disolventes ofrecieron buenos rendimientos. Para este trabajo se sintetizaron solamente dos olefinas cd (Figura 5.1).

Estos compuestos están ampliamente descritos en la literatura, sin embargo se realizó un análisis conformacional a dichos compuestos para complementar el trabajo de síntesis.

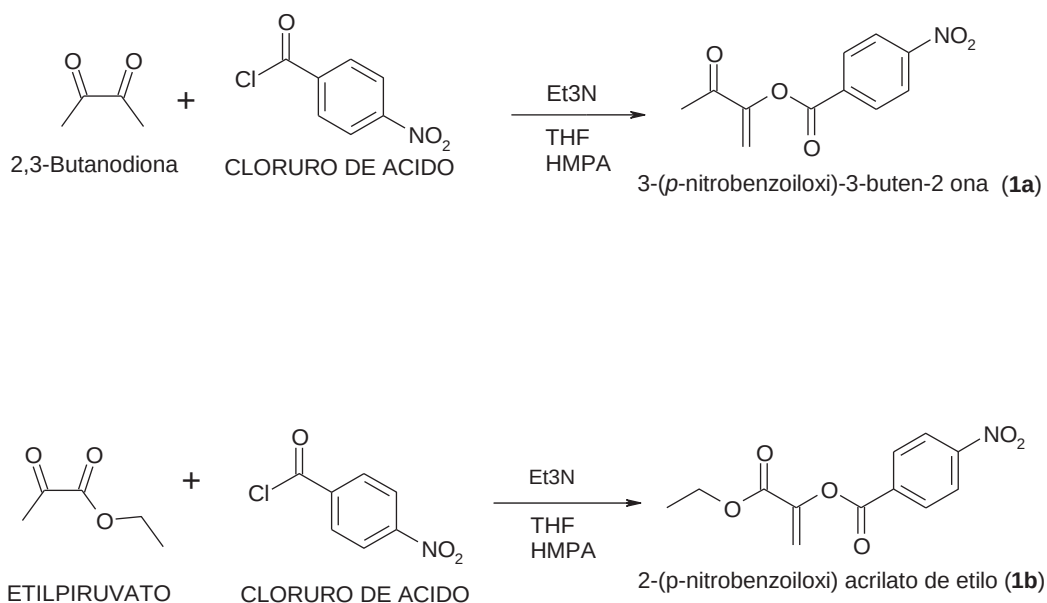


Figura 5.1. Reacciones de obtención de las olefinas cd.

5.1 Productos de adición a las olefinas cd.

Como se menciono anteriormente las olefinas cd sirvieron como materia prima para la obtención de compuestos nuevos sustituidos con heterociclos. De manera similar a los ejemplos mencionados en la parte teórica sobre la adición nucleófila de aminas a cetonas α,β -insaturadas, sucede con la adición de pirazol a las olefinas cd, la cual presenta el fenómeno de deslocalización de carga de los enolatos y por lo tanto puede participar en adiciones nucleófilas, a este fenómeno se suma el efecto captodativo de las olefinas, que aumenta la densidad electrónica en el enlace π , lo que lo hace mas reactivo y por lo que se sugiere que se lleva a cabo la adición 1,4 y no la 1,2. Los heterociclos aromáticos como pirazol se comportan como nucleófilos por lo que se presenta la adición de estos en una reacción de Michael.

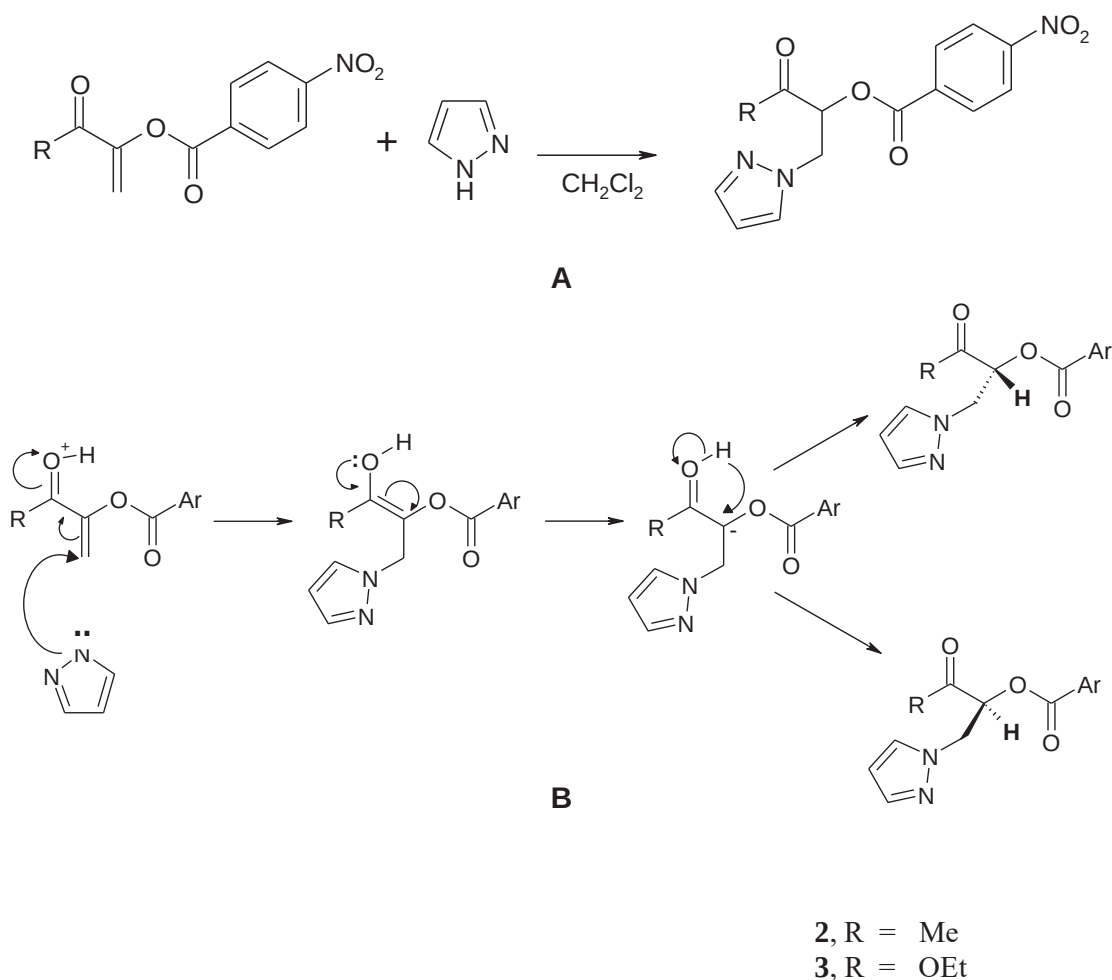


Figura 5.1.1. (A) Adición nucleófila a la olefina cd con pirazol. (B) Mecanismo de reacción.

5.1.1. Síntesis y caracterización de 3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona.

La 3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona (**2**) se sintetizó mediante la reacción de la olefina **1a** con pirazol (1eq), utilizando cloruro de metileno (CH_2Cl_2) como disolvente y bajo agitación magnética por un periodo de 24 horas, al término de este tiempo se agregó 1eq más del heterociclo. Después de 48 horas de reacción el producto sólido se purificó por medio de columna cromatográfica usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. Por medio de recristalización se obtuvo un sólido blanco (pf: 88-90° C) ($R_f = 0.133$) soluble en CH_2Cl_2 que se caracterizó por RMN- ^1H a 400 MHz (Figura 5.1.1.1). En este espectro se asignaron, en 2.24 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos correspondiente al metilo, para las señales a 4.71 y 5.66 ppm fue necesario analizar el experimento bidimensional COSY (Figura 5.1.1.2) para asignarlas a sus respectivos hidrógenos.

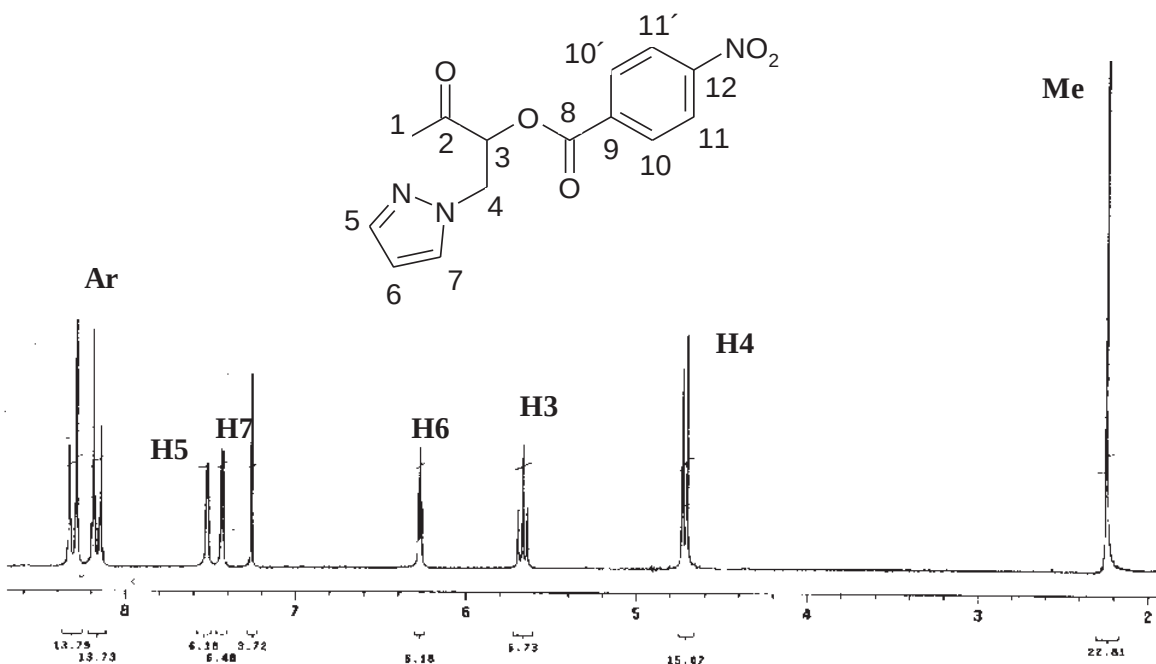


Figura 5.1.1.1. Espectro de RMN- ^1H de **2**.

De acuerdo al COSY, existe relación de conectividad entre la señal a 4.72 ppm y la que se encuentra a 5.67 ppm, por lo que se asignó la primera a los hidrógenos metilénicos H-4, esta es una señal doble que integra para dos hidrógenos ($J = 5.9$ Hz); la segunda fue asignada a H-3 metínico, como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 5.1, 5.1$ Hz). En este mismo experimento se correlacionan las tres señales que conforman el heterociclo, la señal en 6.27 ppm corresponde a H-6, esta es una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno ($J = 2.1, 2.2$ Hz), la cual presenta una correlación con las señales de H-5 y H-7.

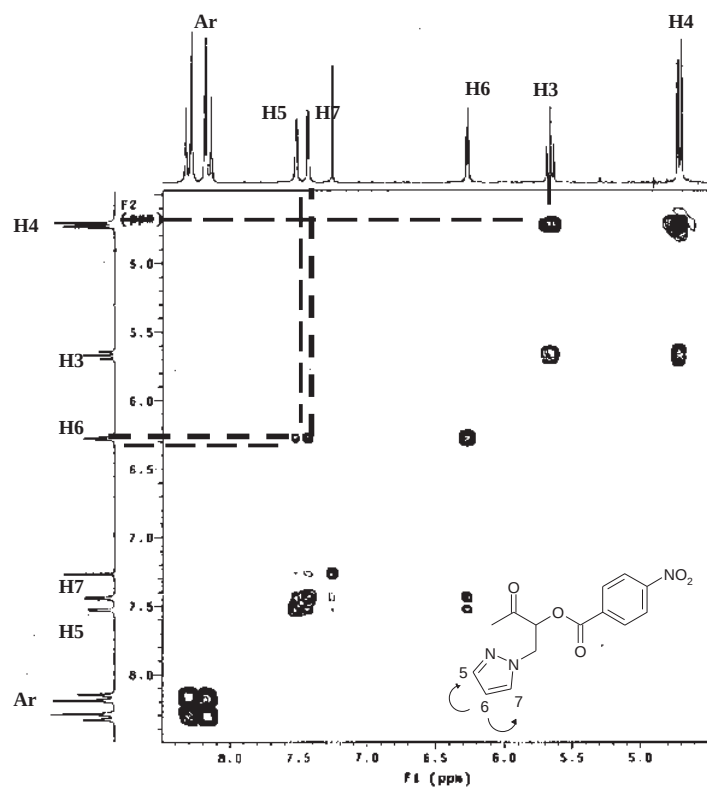


Figura 5.1.1.2. Espectro COSY de 2.

Para poder asignar las señales restantes para el pirazol, fue necesario hacer un NOESY (Figura 4.3.1.3), de esta manera se observó el efecto NOE entre la señal doble ($J = 2.2$ Hz) que se encuentra a 7.43 ppm con la señal asignada a H-6, por lo que esta señal doble se asignó a H-7, mientras que la señal doble ($J = 1.8$ Hz) en 7.53 ppm se asignó a H-5. Por último la señal múltiple en 8.25 ppm se asignó al sistema aromático del arilo.

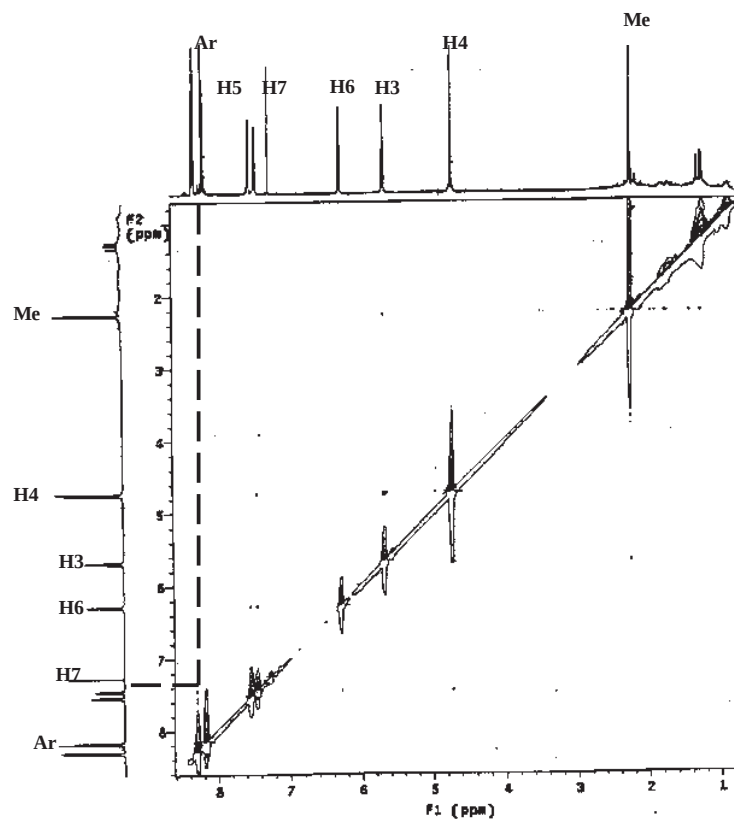


Figura 5.1.1.3. Espectro NOESY de 2.

Para el espectro de RMN- ^{13}C (Figura 5.3.1.4) se asignaron las señales en base al espectro HETCOR, en 27.04 ppm se observa una señal que se asigno al carbono del metilo C-1 por la correlación mostrada en el espectro, de la misma manera se asigno la señal en 51.46 ppm al C-4 metilénico. En 78.03 ppm se encuentra la señal asignada al C-3 metínico.

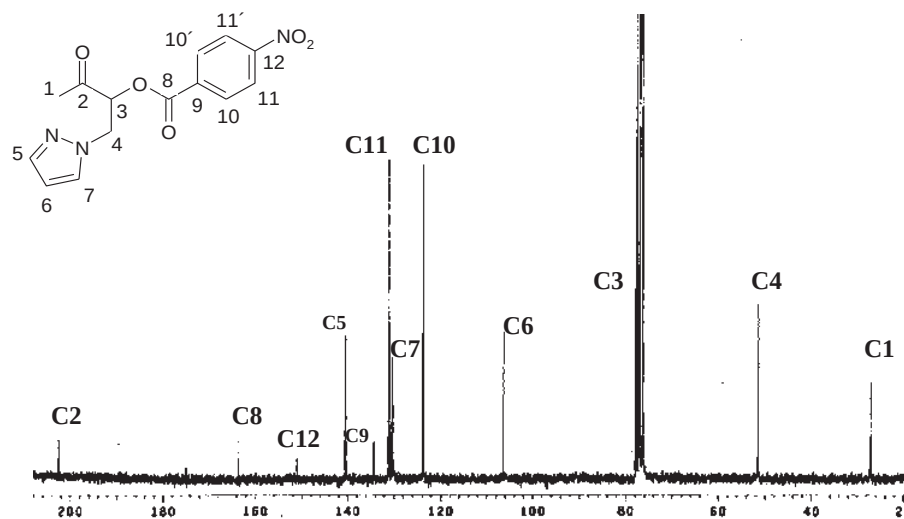


Figura 5.1.1.4. Espectro de ^{13}C de 2.

Para los carbonos del pirazol se observó en 106.04 ppm la señal correspondiente al C-6 del, en 130.22 ppm la señal se asignó al C-7, la señal en 140.48 ppm corresponde al C-5. En cuanto a los carbonos del arilo, la señal en 123.74 ppm se asignó al C-11, en 130.65 ppm se encuentra el C-10, estas señales son las correspondientes al sistema aromático, los C-11' y C-10' están comprendidos en estas señales; para los carbonos a los que no corresponde una señal en el espectro de hidrógeno se asignaron de acuerdo a los desplazamientos reportados en la literatura, de esta manera el C-9 le corresponde la señal a 134.22 ppm, al C-12 le corresponde la señal a 151.08 ppm. Los carbonos carbonílicos; a la señal en 163.66 ppm se asignó a C-8 y por último en 202.49 ppm se encuentra la señal correspondiente a C-2.

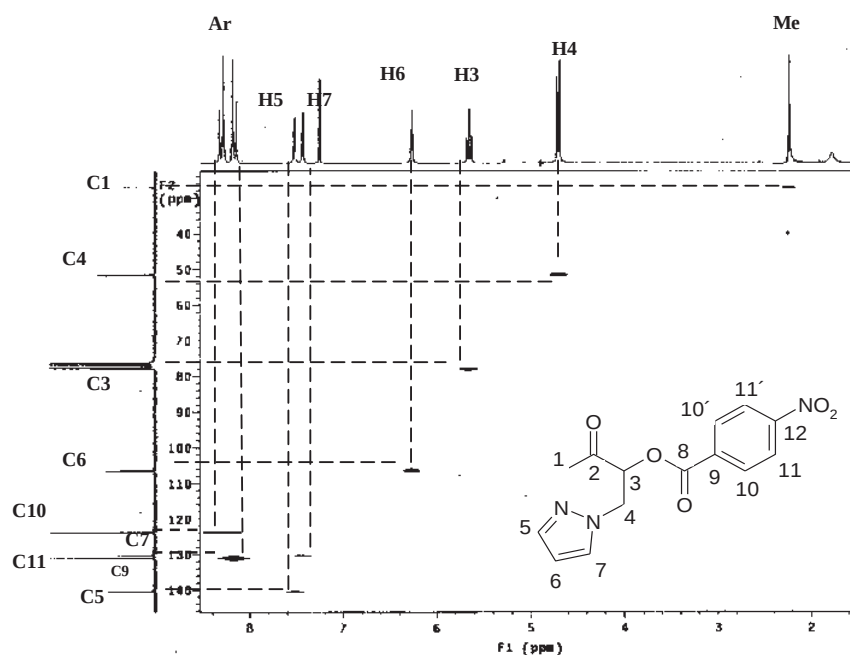


Figura 5.1.1.5. Espectro HETCOR de 2.

5.1.2. Síntesis y caracterización de 2-(p-Nitrobenzoiloxi)-3-Pirazo acrilato de etilo (**3**).

Siguiendo el mismo sistema de reacción que en el caso anterior, la olefina, en este caso **1b**, se hizo reaccionar con pirazol. Las condiciones de reacción fueron muy similares, CH₂CL₂ como disolvente y un periodo total de reacción de 48 horas. Al inicio del proceso se agrego 1eq de pirazol y manteniendo agitación magnética se mantuvo por 24 horas, tiempo en el cual se agrego 1eq más de pirazol. Al término de las 48 y después de haber monitoreado la reacción mediante cromatografía en capa fina, se purifico el crudo de reacción mediante columna cromatográfica obteniéndose un sólido amarillo claro que se recrystalizó para obtener cristales amarillo muy tenue con un punto de fusión de 168-170° C (Rf = 0.142). este producto se caracterizo por RMN-¹H (figura 5.1.2.1), RMN-¹³C y los experimentos bidimensionales COSY, HETCOR y NOESY, así como por espectro de masas.

En el espectro de RMN-¹H se puede observar en 1.28 ppm una señal múltiple que integra para tres hidrógenos que corresponden al Me-8, en 4.28 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para dos hidrógenos correspondientes al metileno C-7, del espectro de la figura 5.1.2.1 el protones para el H-3b se asignaron a la señal doble de dobles entre 4.71 y 4.77ppm con acoplamiento ($J_{gem} = J_{bc} = 6.69$ Hz) con los protones H-3c asignados a la señal doble de dobles entre 4.78-4.82ppm; en tanto que al protón H-2a se asigno al a señal doble de dobles entre 5.68-5.70ppm, la cual presento acoplamiento ($J_{syn} = J_{ac} = 4.03$ Hz) con H-3c y acoplamiento ($J_{anti} = J_{ab} = 6.69$ Hz) con 3-Hb. La señal que se encuentra en 6.28 ppm es una doble de dobles ($J = 2.19$ y 2.01 Hz) que integra para un hidrogeno que corresponde a H-5 del pirazol, la señal doble ($J = 2.11$ Hz) en 7.48 ppm integra para un hidrogeno que corresponde al asignado H-4 dentro del pirazol, muy cercana a la anterior se encuentra, en 7.55 ppm, otra señal doble ($J = 1.83$ Hz) que integra para un solo hidrogeno que corresponde a H-6, finalmente en 8.23 ppm se encuentra una señal múltiple que integrar para cuatro hidrógenos y que se asignaron a los del arilo.

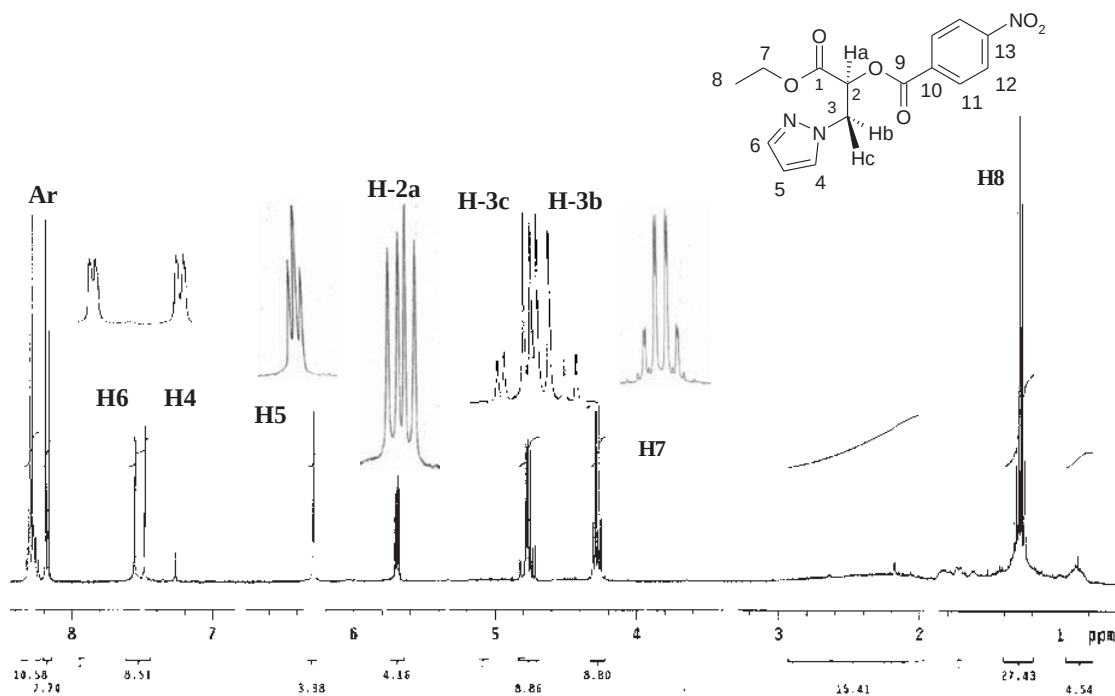


Figura 5.1.2.1. Espectro de RMN- ^1H de **3**.

Para poder asignar estas señales, se usó como apoyo una serie de espectros, el COSY (figura 5.1.2.2) muestra una relación de conectividad entre las señales que corresponden a los hidrógenos H-8 y H-7, así como para las señales que corresponden a H-3 y H-2. De la misma manera se correlacionaron las señales correspondientes a los hidrógenos del pirazol, estos son H4, H5 y H6.

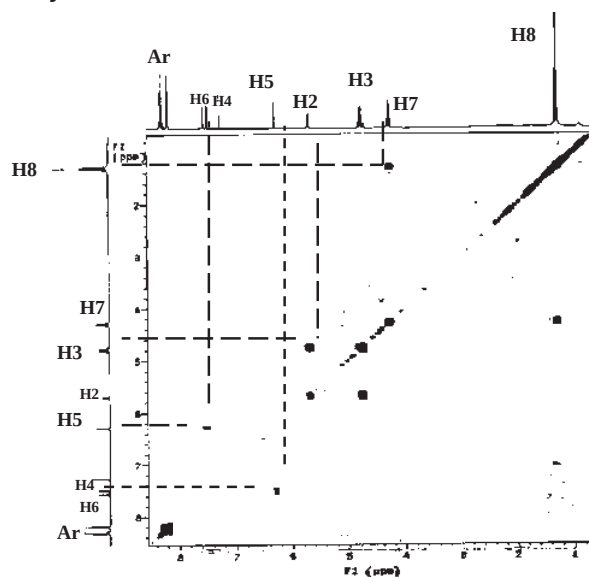


Figura 5.1.2.2. Espectro COSY de **3**.

Para completar la asignación de señales se utilizó el espectro NOESY (figura 5.1.2.3), donde se observa un efecto NOE entre las señales del H4 con H5 y H6 los cuales son los hidrógenos del pirazol. Sin embargo de mayor importancia es el efecto que se presenta entre las señales que corresponden al arilo y la correspondiente a la señal del hidrogeno H-4.

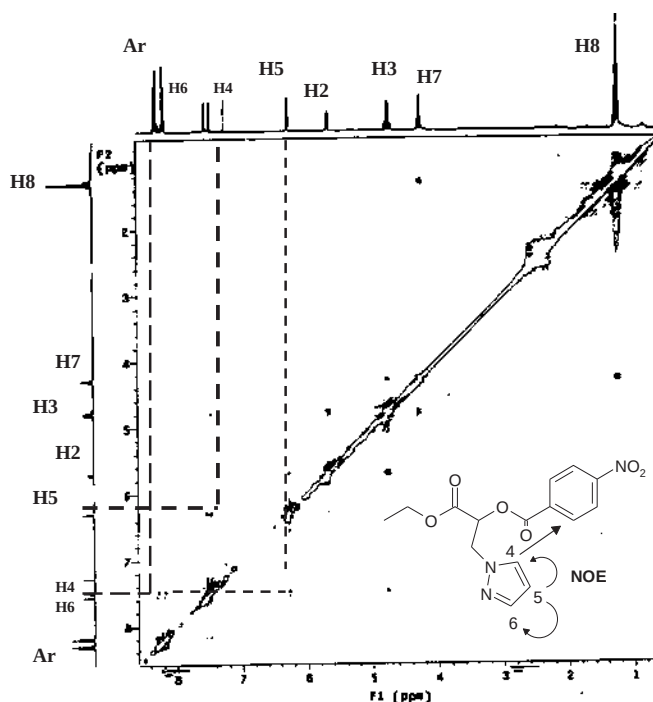


Figura 5.1.2.3. Espectro NOESY de 3.

Para poder asignar las señales al espectro de RMN- ^{13}C (figura 5.3.2.4) es necesario revisar la correspondencia de señales con el espectro de RMN- ^1H en el espectro HETCOR (figura 5.1.2.5), de esta manera se puede decir que la señal en 14.02ppm se asignó al metilo C-8, en 52.0ppm se encuentra la señal correspondiente al metileno C-3, el carbono del metileno C-7 es el que esta asignado a la señal a 62.41ppm, la señal en 72.36 la asignamos al carbono metínico C-2, la señal en 106.35 se asignó a C-5 del pirazol, a continuación se encuentran la seña en 123.61 correspondiente a C-12 del arilo, en 130.09 encontramos la señal de C-4 del pirazol, enseguida observamos la señal en 131.08ppm para el C-11 del arilo, la señal en 134.28ppm se encuentra el C-10 del pirazol, al carbono C-6 lo asignamos a la señal en 140.43ppm, la señal en 150.85ppm se asignó al C-13 base del nitro, los carbonos carbonilicos C-9 y

C-1 de los ésteres uno se asigno a la señal en 163.57ppm para C-9 y el otro para la señal en 167.0ppm para C-1.

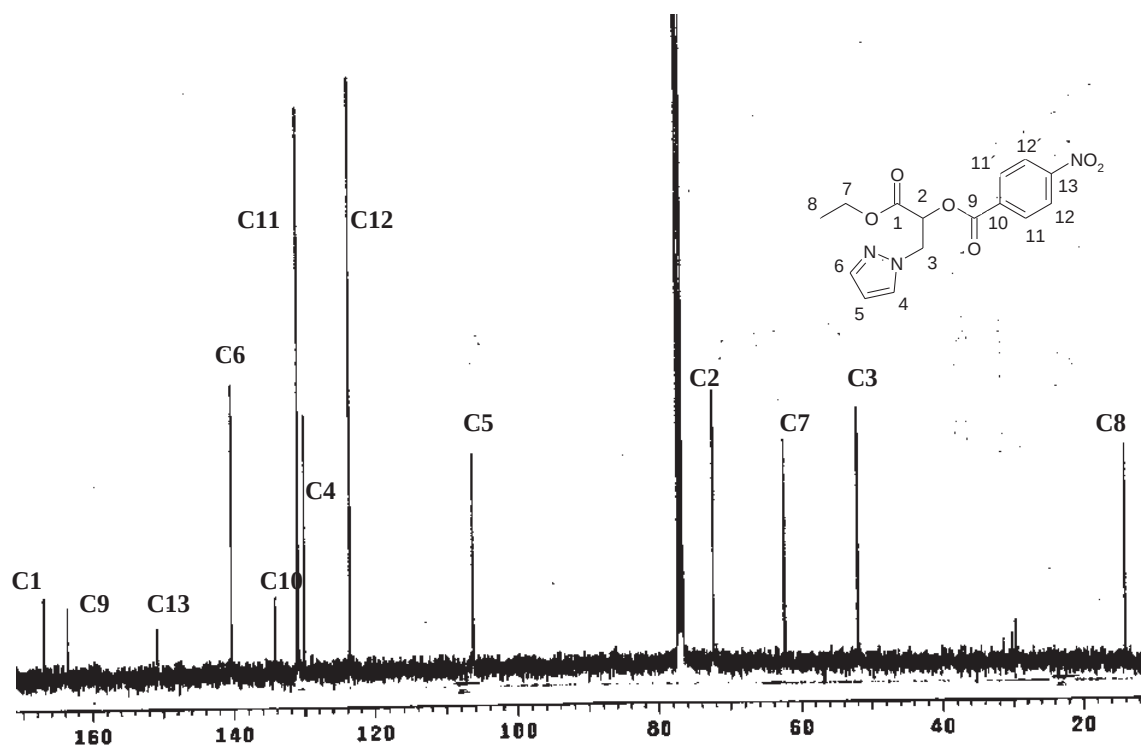


Figura 5.1.2.4. Espectro de RMN- ^{13}C de 3.

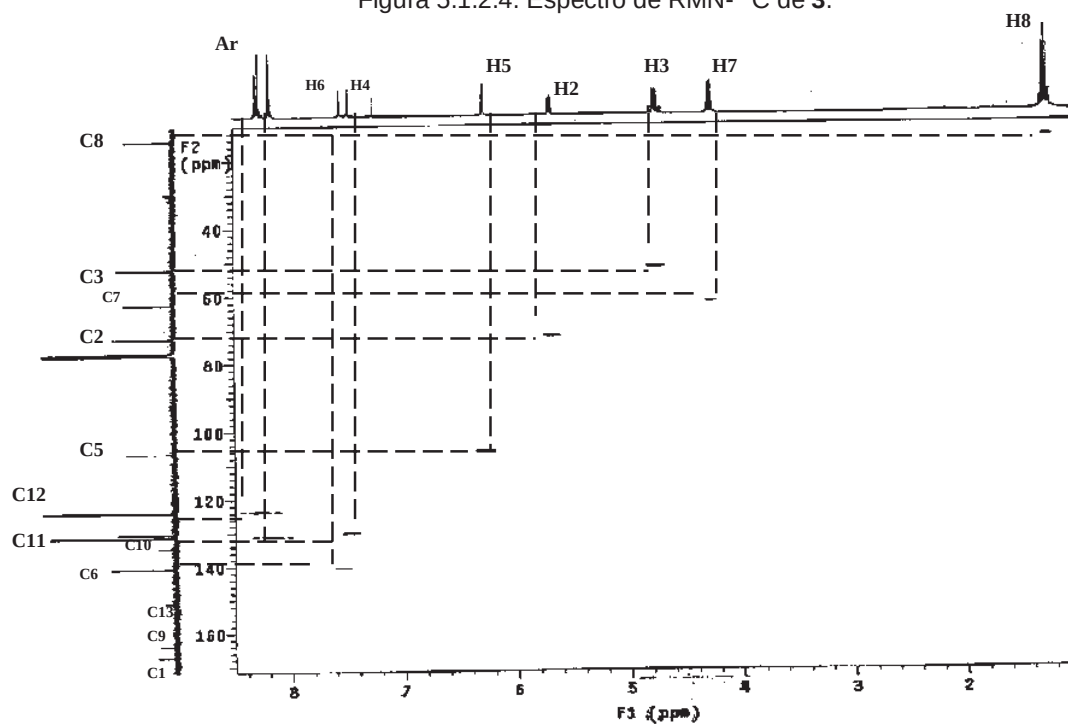


Figura 5.1.2.5. Espectro HETCOR de 3.

5.2.0 Análisis conformacional mediante métodos computacionales.

A continuación se presentan los datos de cada una de ellas obtenidos de aplicar diferentes métodos de cálculo, como fueron semiempíricos (AM1 y PM3), *ab initio* y funcionales de la densidad con el conjunto de funciones base STO-3G**, 3-21G** y 6-31G**. Para que sea más claro este análisis se separan las dos olefinas **1a** y **1b** en cada proceso realizado.

5.2.1 Análisis conformacional de **1a**.

Para revisar los valores de los cálculos aplicados a **1a** es necesario primero revisar los conformeros que se analizaron, estos se basan principalmente en dividirlos según la planaridad o la no planaridad de la molécula de acuerdo sus conformaciones *s-cis* y *s-trans* (figura 5.2.1.1). En la tabla 5.2.1.1 se muestran los valores obtenidos de cada uno de los métodos de cálculo aplicados a los conformeros de este compuesto.

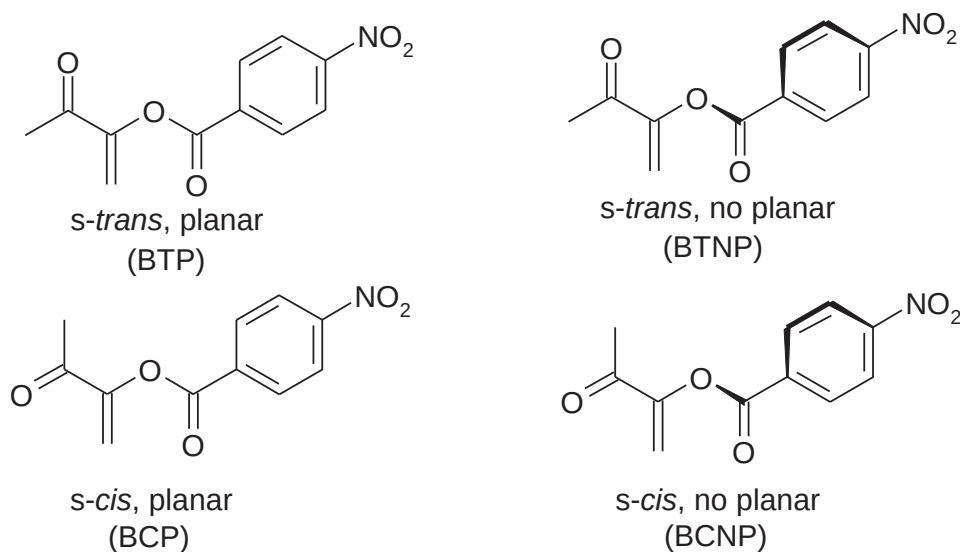


Figura. 5.2.1.1. Conformeros de **1a**.

Tabla 5.2.1.1. Valores de los métodos de cálculo aplicados a **1a**.

Conformeros	semiempíricos		<i>ab initio</i> y Funcionales de la densidad (DFT)					
	AM1	PM3	RHF STO-3G**	B3lyp STO-3G**	RHF 3-21G**	B3lyp 3-21G**	RHF/ 6-31G**	B3lyp/ 6-31G**
BCNP	-0.0942	-0.1239	-839.4466	-844.1669	-845.6921	-850.6494	-850.4471	-855.3634
BCP	-0.0927	-0.1188	-839.4457	-844.1669	-845.6952	-850.6539	-850.4450	-855.3635
BTNP	-0.0914	-0.1182	-839.4432	-844.1651	-845.6912	-850.6496	-850.4450	-855.3632
BTP	-0.0930	-0.1245	-839.4470	-844.1649	-845.6886	-850.6454	-850.4483	-855.3640

*Los valores en negritas representan los mínimos globales o conformeros de mayor estabilidad relativa.

Como se puede observar en los valores de la tabla, encada uno de los métodos varían los valores para determinar el conformero de mayor estabilidad relativa, sin embargo los valores que mejor referencia matemática nos da son los que usan el conjunto de función base 6-31G** tanto los *ab initio* como los DFT, esto debido a que es un parámetro que involucra un mayor número de características en la molécula. Los métodos semiempíricos son de ayuda cundo las moléculas son de un tamaño relativamente grande, por lo que en este análisis no son tan relevantes, aunque ayudan a completar el análisis conformacional.

En el caso de los métodos semiempíricos hay una gran diferencia entre cada uno de ellos, para AM1 el conformero de mayor estabilidad relativa es el *s-cis* no planar (BCNP), en tanto que para el PM3 es el *s-trans*, planar (BTP). En el grafico 5.2.1.1 se observa dicho comportamiento.

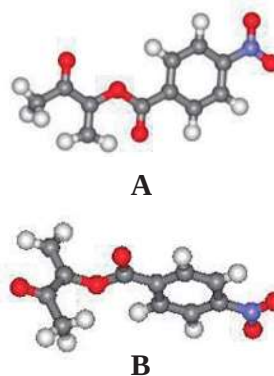
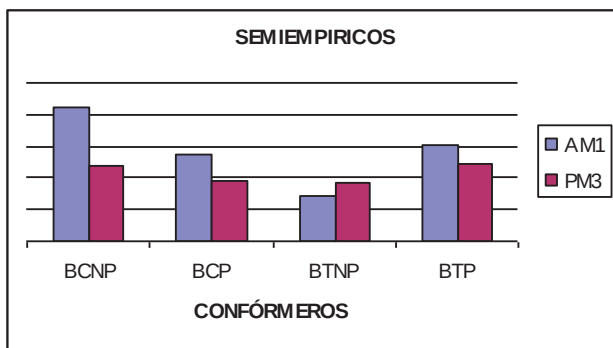


Grafico 5.2.1.1. Comparativo energético de los métodos semiempíricos. **A**, conformero BTP de mayor estabilidad relativa calculado por PM3. **B**, conformero BCNP de mayor estabilidad calculado por AM1.

Con los métodos *ab initio* y funcionales de la densidad es un poco diferente, ya que estos están en función al conjunto de funciones base que se usen. Se usaron desde una pequeña y que actualmente no se usa de manera común, como lo es STO-3G^{**}; así como algunas más grandes y que son usadas más comúnmente en la actualidad, como son 3-21G^{**} y 6-31G^{**}.

Para las primeras, el comportamiento energético es muy similar al observado en los métodos semiempíricos, hay una diferencia muy grande entre los conformeros más estables según cada método. Para los *ab initio* el de mayor estabilidad relativa es el BTP, en tanto que para los DFT es el BCNP.

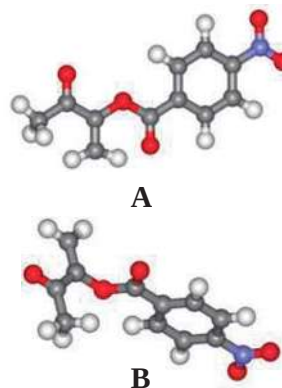
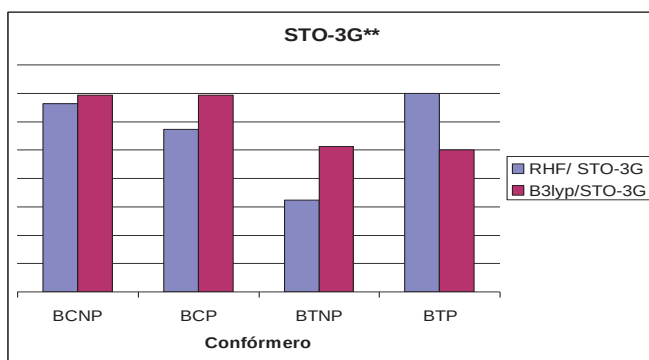
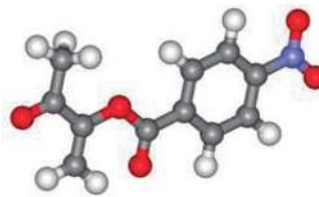
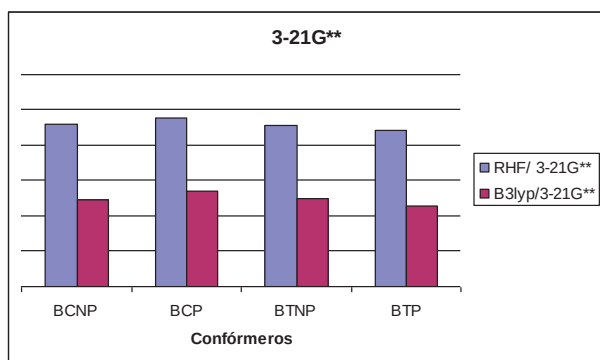


Grafico 5.2.1.2. Comparativo energético de los métodos *ab initio* y DFT con el conjunto de funciones base STO-3G^{**}. **A**, conformero de mayor estabilidad relativa por *ab initio*, BTP. **B**, conformero BCNP de mayor estabilidad de acuerdo a DFT.

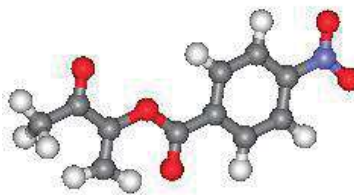
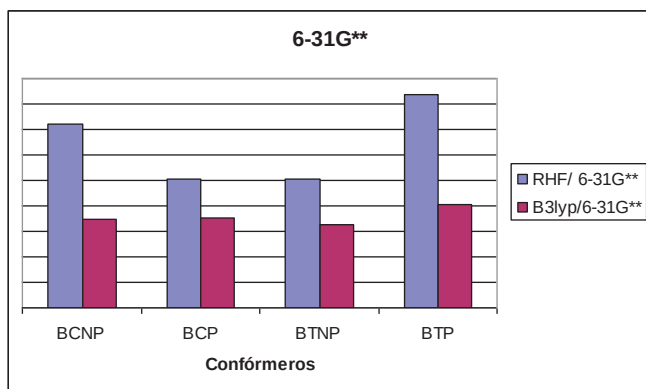
Usando el conjunto de funciones base 3-21G^{**} el panorama cambia, ya que en ambos métodos coincide un mínimo global, para este caso en particular la única complicación es que en el grafico las diferencias energéticas no son tan claras como en los casos anteriores.



A

Grafico 5.2.1.3. Comparativo energético de los métodos *ab initio* y DFT con el conjunto de funciones base 3-21G**. **A**, Conformero de mayor estabilidad relativa BCP en ambos métodos.

Con el conjunto de funciones base 6-31G** es un poco diferente, ya que esta es la base más grande y nos da una referencia más confiable sobre cual es el mínimo global. Como en el caso anterior coinciden ambos métodos en señalar a un solo conformero como el de mayor estabilidad relativa, que es el BTP. En este caso se agrega una tabla de diferencias energéticas en Kcal/mol, para hacer más claras las diferencias entre los conformeros estudiados.



A

Grafico 5.2.1.4. Comparativo de los método *ab initio* y DFT con el conjunto de funciones base 6-31G**. **A**, conformero de mayor estabilidad relativa de acuerdo a los dos métodos usados.

Si bien en el método *ab initio* se notan de manera muy clara las diferencias entre las moléculas, para los DFT no es así. De tal manera que la tabla 5.2.1.2 nos muestra que para este ultimo las diferencias en Kcal/mol no sobrepasan las 0.48Kcal/mol. En tanto que para el *ab initio* las diferencias son de hasta 2Kcal/mol.

Tabla 5.2.1.2. Diferencias energéticas en Kcal/mol.

Confórmeros	RHF 6-31G** Kcal/mol	B3lyp 6-31G** Kcal/mol
BCNP	0.7404	0.3514
BCP	2.0770	0.3263
BTNP	2.0644	0.4831
BTP	0.0	0.0

5.2.2. Análisis conformacional de **1b**.

De manera muy similar se realizó el análisis conformacional de **1b**, por lo que primero debemos establecer los confórmeros analizados de esta molécula. Se dividieron de la misma manera, los *s-cis* y los *s-trans* así como los planares y no planares. Estos confórmeros fueron sometidos a los mismos cálculos que en el caso anterior.

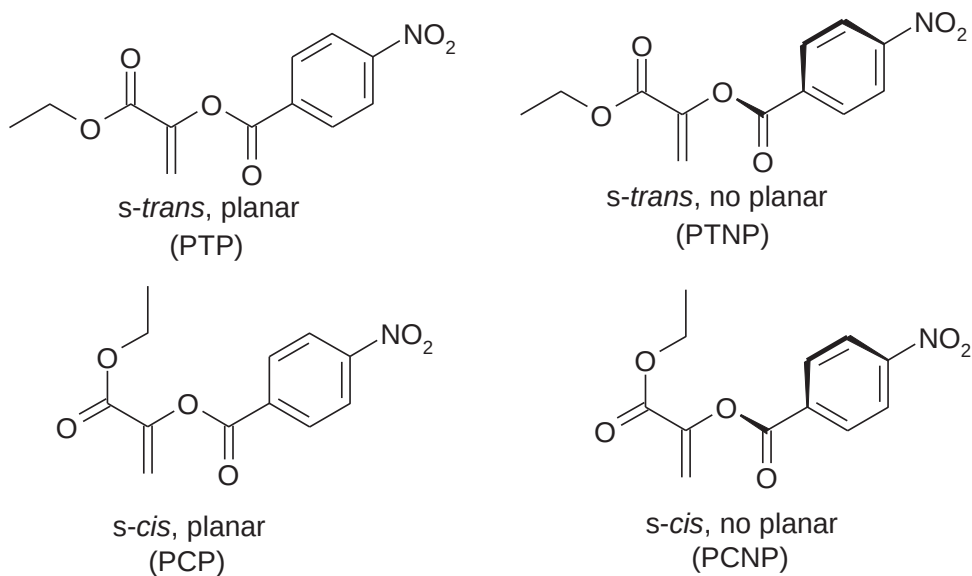


Figura 5.2.2.1. Confórmeros de **1b**.

Tabla 5.2.2.1. Valores de los cálculos aplicados a **1b**.

Conformeros	semiempiricos		<i>ab initio</i> y funcionales de la densidad (DFT).					
	AM1	PM3	RHF STO-3G**	B3lyp STO-3G**	RHF 3-21G**	B3lyp 3-21G**	RHF/ 6- 31G**	B3lyp/6- 31G**
PCNP	-0.1743	-0.1957	-951.8859	-957.2049	-958.9860	-964.5800	-964.3636	-969.9162
PCP	-0.1727	-0.1896	-951.8825	-957.2056	-958.9871	-964.5823	-964.3601	-969.9155
PTNP	-0.1737	-0.1952	-951.8852	-957.2046	-958.9850	-964.5666	-964.3639	-969.9163
PTP	-0.1718	-0.1888	-951.8820	-957.2049	-958.9874	-964.5812	-964.3609	-969.9157

* Los valores mostrados en negritas corresponden a los de mayor estabilidad relativa.

Para esta olefina cd los métodos usados se comportan de manera muy diferente, ya que solo en los que se aplico el conjunto de funciones base 6-31G** se coincide en el mínimo global. En los métodos semiempiricos también se señalan a un mismo conformero como el de mayor estabilidad relativa, este es el *s-cis*, no planar (PCNP). Sin embargo no concuerda con el *s-trans* planar PTP que marca los 6-31G**.

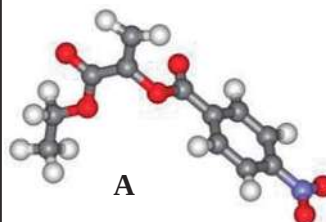
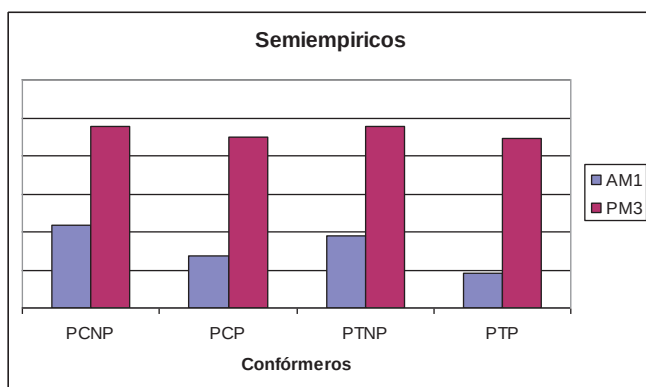


Gráfico 5.2.2.1. Comparativo energético de los métodos semiempiricos. A, conformero PCNP de mayor estabilidad relativa.

Los métodos *ab initio* y funcionales de la densidad se realizaron usando los conjuntos de funciones base STO-3G**, 3-21G** y 6-31G. Para el caso de las primeras, hay dos conformeros de mayor estabilidad relativa de acuerdo al método usado, aunque ambos son *s-cis*, el PCNP con los *ab initio* y el PCP con los DFT. En el gráfico se observa que con este conjunto de funciones base las diferencias entre las estabildades de los conformeros es muy amplia, sobre todo con los métodos *ab initio*.

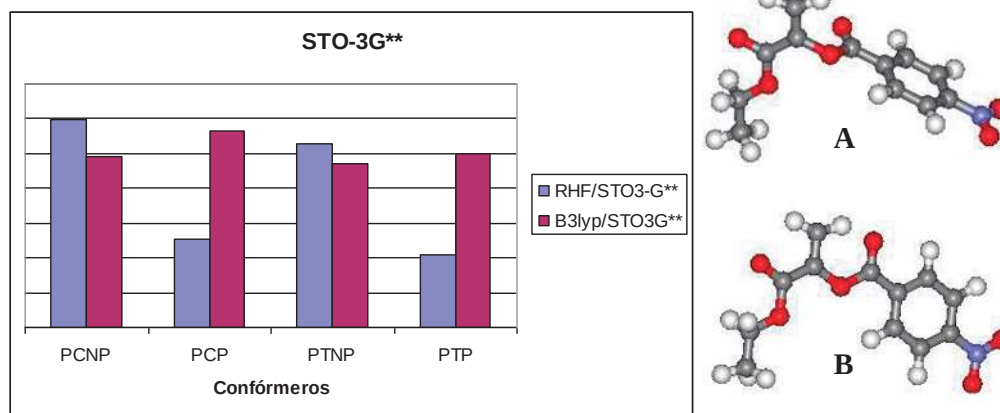


Grafico 5.2.2.2. Comparativo de la estabilidad relativa de acuerdo a los métodos *ab initio* y DFT con el conjunto de funciones base STO-3G**. Conformeros PCNP y PCP de mayor estabilidad relativa.

Con el conjunto de funciones base 3-21G** también hay una discrepancia en cuanto a los conformeros de mayor estabilidad relativa, con los métodos *ab initio* es el *s-trans* planar, por otra parte con los DFT el mas estable es el *s-cis* planar, sin embargo en el grafico no se observa una diferencia marcada entre este ultimo y el conformero PTP.

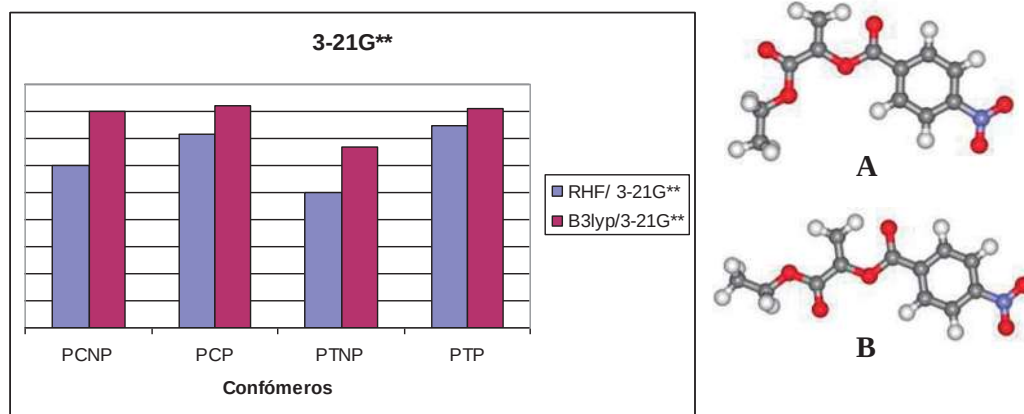
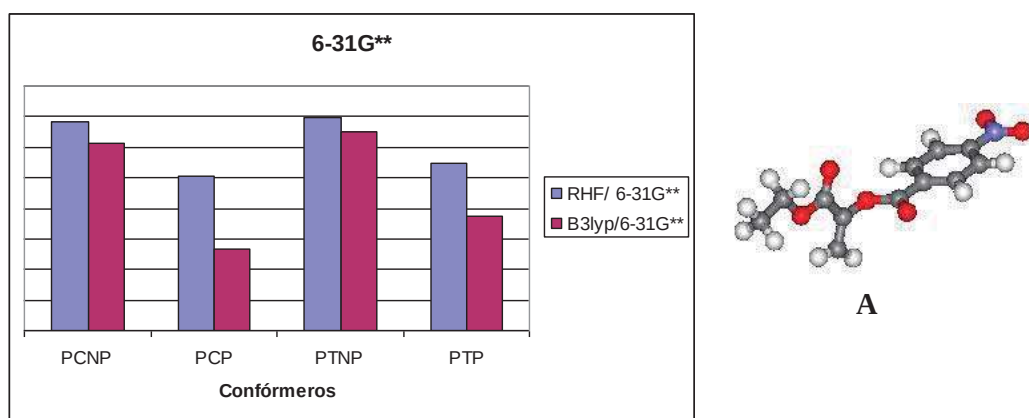


Grafico 5.2.2.3. Comparativo de estabilidad relativa con conjunto de función de base 3-21G**. Conformeros PCP y PTP de mayor estabilidad.

Con el conjunto de funciones base 6-31G**, además de hacer el proceso como en los casos anteriores, se agrega una tabla con los valores en Kcal/mol que contiene las varianzas de los valores. En cuanto a las estructuras estables, existe una concordancia entre ambos métodos, la molécula de mayor estabilidad relativa es el PTNP.

Es evidente además lo variable que es el comportamiento de una molécula con respecto a otra en ambos métodos, esto se ve reflejado en la tabla 5.2.2.2, donde es notable que los *ab initio* tienen diferencias de hasta 2.3 y 1.8Kcal/mol, en tanto que en los DFT esta no es tan definida como en la grafica ya que estas no llegan a 0.5Kcal/mol.



Grafica 5.2.2.4. Comparativo de estabilidad relativa con métodos *ab initio* y DFT con el conjunto de funciones de base 6-31G**. **A**, conformero más estable, PTNP.

Tabla 5.2.2.2. Diferencias energéticas en Kcal/mol.

Conformeros	RHF 6-31G** Kcal/mol	B3lyp 6-31G** Kcal/mol
PCNP	0.16	0.04
PCP	2.37	0.48
PTNP	0.00	0.00
PTP	1.86	0.34

5.2.3 Análisis conformacional de 3-(*p*-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona (2).

Para este análisis es necesario presentar los diferentes conforméromos considerados para realizar este estudio, la posición del pirazol fue el principal punto de atención. A continuación se presentan una serie de conforméromos de acuerdo a la posición del heterociclo (Figura 5.2.3.1) así como la posición resultante de las originales olefinas *s-cis* y *s-trans* (Figura 5.2.3.2).

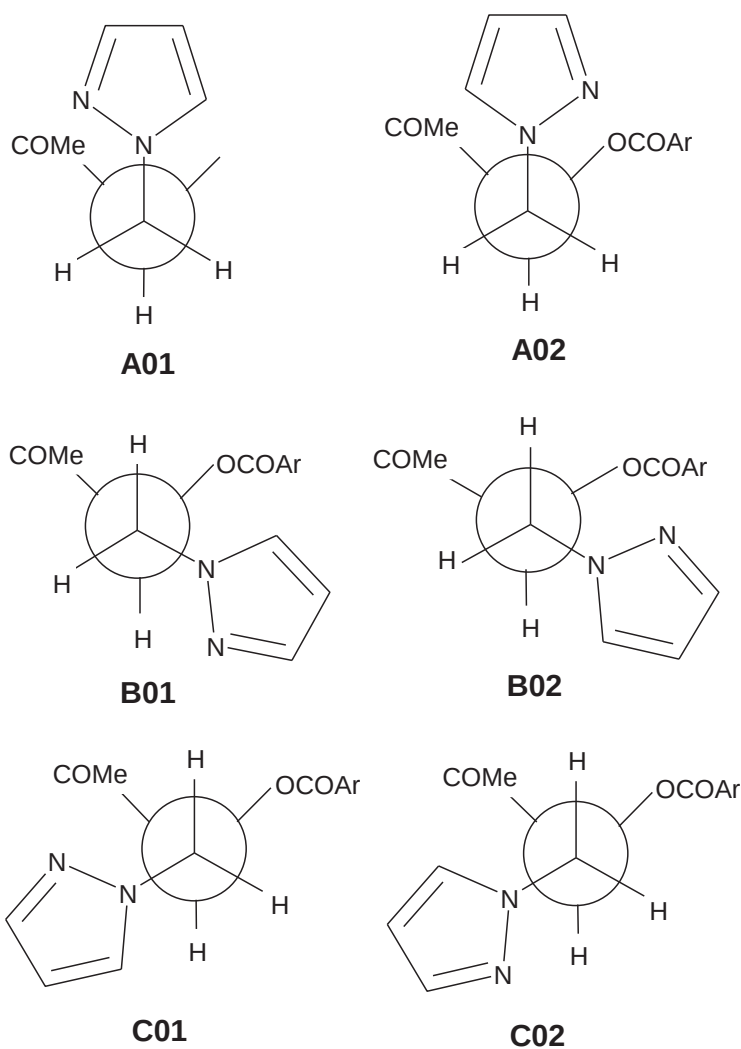


Figura 5.2.3.1. Conforméromos considerados para el análisis conformacional en proyecciones de Newman de acuerdo a la posición del Pirazol.

Estos confórmeros se analizaron por dos métodos principales, los *ab initio* y los DFT, con los conjuntos de funciones base 3-21G** y 6-31G** (Tabla 4.3.1.1). A continuación se presentan cada uno de ellos de manera similar a lo hecho con las olefinas cd.

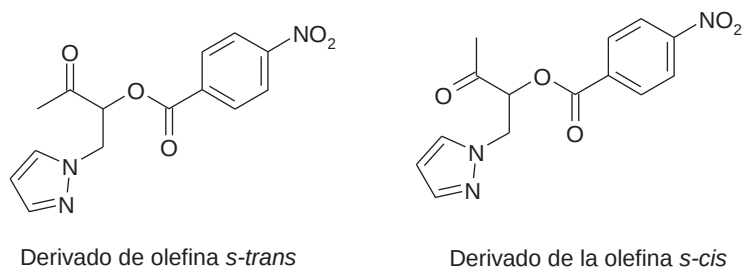


Figura 5.2.3.2. Confórmeros de acuerdo a las posiciones de las olefinas *s-cis* y *s-trans*

En las tablas 5.2.3.1 y 5.2.3.2 se observan los valores de los métodos usados para el análisis conformacional de los confórmeros provenientes de las olefinas *s-cis* y *s-trans* con las diferentes posiciones del pirazol dentro de su estructura.

Tabla 5.2.3.1. Valores del análisis con métodos *ab initio* y DFT con conjunto de funciones base 3-21G** y 6-31G** a los productos derivados de la olefina *s-cis*.

confórmeros métodos	BCPA01	BCPA02	BCPB01	BCPB02	BCPC01	BCPC02
RHF 3-21G**	-1069.275274	-1069.277172	-1069.275289	-1069.274975	-1069.271664	-1069.275881
RHF 6-31G**	-1075.283632	-1075.284892	-1075.283687	-1075.283121	-1075.279553	-1075.278471
B3LYP 3-21G**	-1075.645292	-1075.645621	-1075.645000	-1075.644923	-1075.641438	-1075.646081
B3LYP 6-31G**	-1081.603339	-1081.604692	-1081.603717	-1081.602923	-1081.599228	-1081.601764

*Los valores en negritas representan los confórmeros de mayor estabilidad relativa.

Tabla 5.2.3.2. Valores del análisis con métodos ab initio y DFT con el conjunto de funciones de base 3-21G** y 6-31G** a los productos derivados de la olefina *s-trans*.

conformeros métodos	BTPA01	BTPA02	BTPB01	BTPB02	BTPC01	BTPC02
RHF 3-21G**	-1069.274106	-1069.265915	-1069.264688	-1069.271892	-1069.270831	-1069.272511
RHF 6-31G**	-1075.283068	-1075.276351	-1075.280822	-1075.283507	-1075.279662	-1075.281487
B3LYP 3-21G**	-1075.643537	-1075.635051	-1075.634768	-1075.640063	-1075.642463	-1075.639200
B3LYP 6-31G**	-1081.601490	-1081.596571	-1081.600545	-1081.602366	-1081.600055	-1081.599519

*valores en negritas representan los conformeros de mayor estabilidad relativa.

Por términos más prácticos nos referiremos a los conformeros como *s-cis* y *s-trans* solamente a pesar que no lo sean como tal. En el caso de los conformeros de la serie *s-cis* se observa una concordancia entre los métodos para señalar el mínimo global, a excepción de el método DFT con el conjunto de funciones base 3-21G** que señala al conformero BCPC02, en el caso de los otros métodos la molécula de mayor estabilidad relativa es el BCPA02. En términos energéticos las graficas no son de gran ayuda si usamos los valores en Hartrees debido a la poca diferencia que existe entre un conformero y otro, por lo que se usaran las unidades en Kcal/mol.

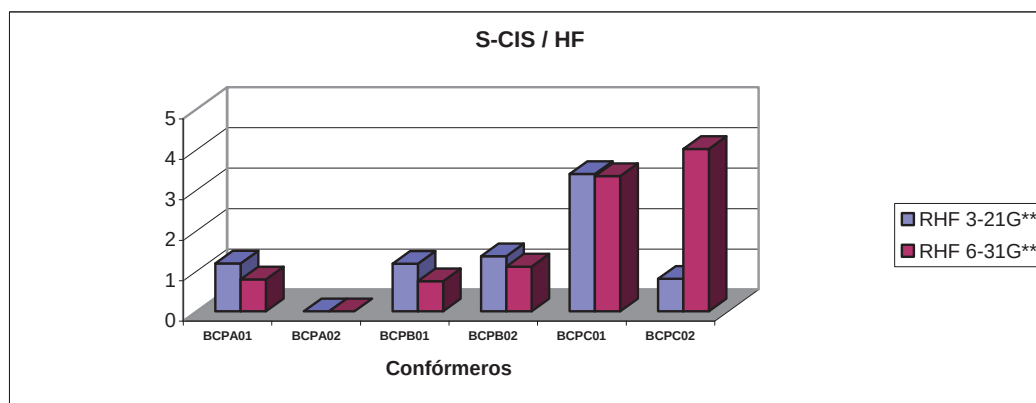


Grafico 5.2.3.1. Valores de diferencias energéticas en Kcal/mol.

Con el método *ab initio* con los conjuntos de funciones de base 3-21G** y 6-31G** (grafico 5.2.3.1); el conformero de menor energía, es decir, el de mayor estabilidad relativa es el BCPA02, con diferencias cercanas a las 5 Kcal/mol. En cambio con el método DFT (grafico 5.2.3.2), se señala a dos diferentes mínimos globales de acuerdo al conjunto de función base, para la 3-21G** el conformero BCPC02 es el de mayor estabilidad, mientras para el 6-31G** es el mismo que para el HF, el BCPA02.

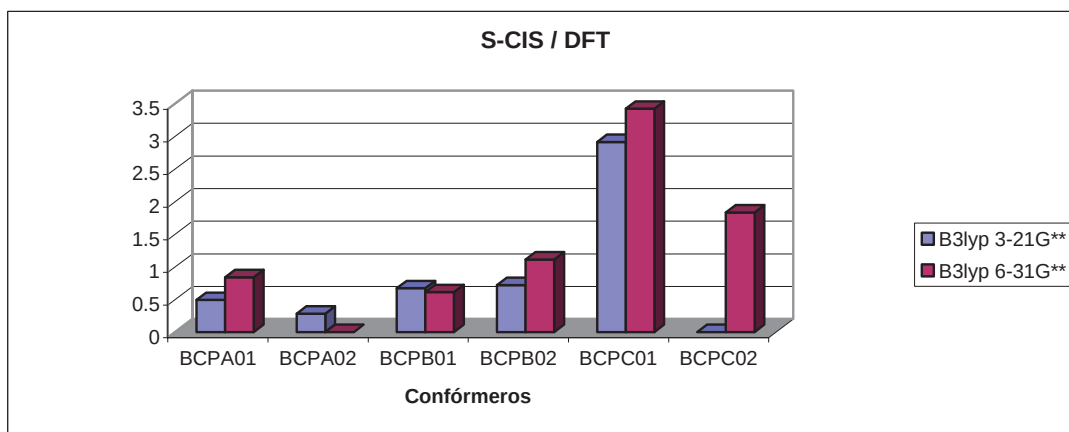
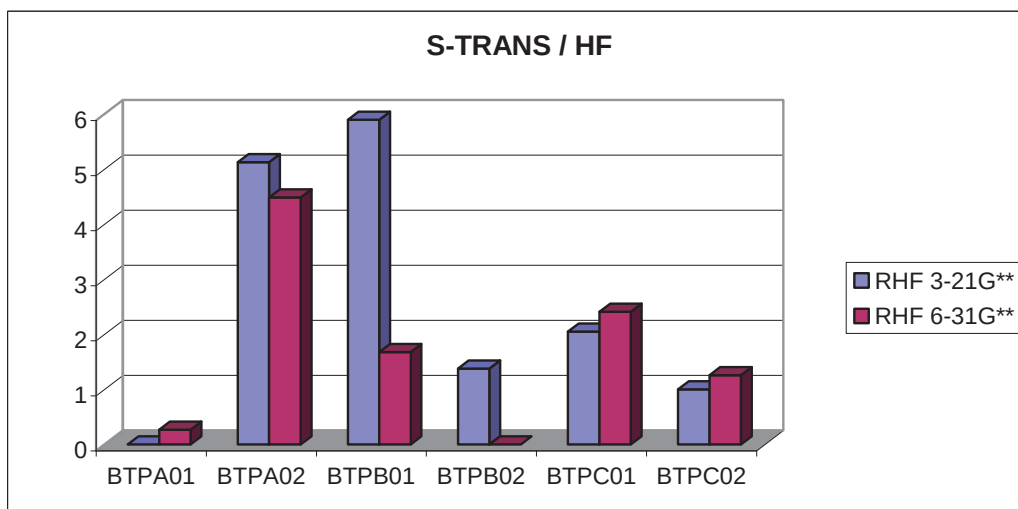


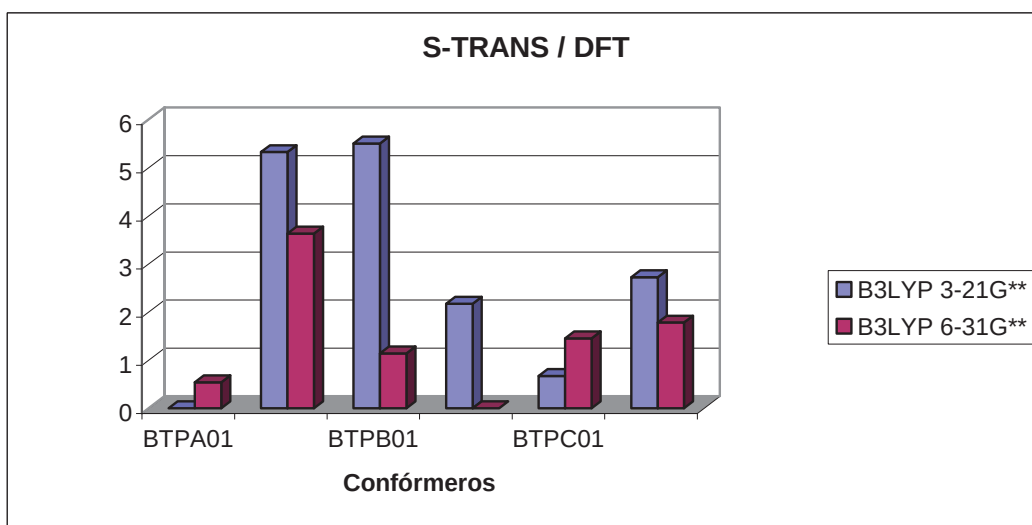
Grafico 5.2.3.2. Diferencias energéticas en Kcal/mol con método DFT.

Para la serie de conformeros *s-trans* los conformeros de mayor estabilidad varia de acuerdo al método, sin embargo coinciden desde el punto de vista del nivel del conjunto de funciones base usadas. Con el método HF con 3-21G** el conformero mas estable es BTPA01 con diferencias de hasta 5.13 Kcal/mol, mientras que con 6-31G** la molécula mas estable es BTPB02 (grafica 5.2.3.3) con diferencias de 4.5 Kcal/mol con respecto al menos estable.



Grafica 5.2.3.3. Diferencias energéticas con métodos HF en la serie de conformeros HF.

Con el método DFT y el conjunto de funciones base 3-21G** el mínimo global fue el mismo que con el HF, es decir, el BTPA01 con diferencia energética de hasta 5.5 Kcal/mol, mientras que con 6-31G** el conformero de mayor estabilidad relativa es el BTPB02 (grafica 5.2.3.4) la diferencia mas grande en este caso no pasa las 4 Kcal/mol.



Grafica 5.2.3.4. Diferencias energéticas con método DFT a la serie de conformeros *s-trans*

Hasta ahora se han tomado ambas series de conformeros por separado, sin embargo es necesario hacer un comparativo entre los mas estables de

ambos casos para saber cual es en realidad el mínimo global, para esto solo se tomaran como referencia los valores obtenidos con los conjuntos de funciones base 6-31G** tanto con HF como DFT (tabla 5.2.3.3). Es claro que el mínimo global es el conformero de la serie *s-cis*, BCPA02 (figura 5.2.3.3).

Tabla 4.3.1.3. Diferencias energéticas entre el total de conformeros analizados.

	RHF 6-31G**	B3LYP 6-31G**
BTPA01	-1075.283068	-1081.60149
BTPA02	-1075.276351	-1081.596571
BTPB01	-1075.280822	-1081.600545
BTPB02	-1075.283507	-1081.602366
BTPC01	-1075.279662	-1081.600055
BTPC02	-1075.281487	-1081.599519
BCPA01	-1075.283632	-1081.603339
BCPA02	-1075.284892	-1081.604692
BCPB01	-1075.283687	-1081.603717
BCPB02	-1075.283121	-1081.602923
BCPC01	-1075.279553	-1081.599228
BCPC02	-1075.278471	-1081.601764

en negritas se muestran los conformeros de mayor estabilidad relativa

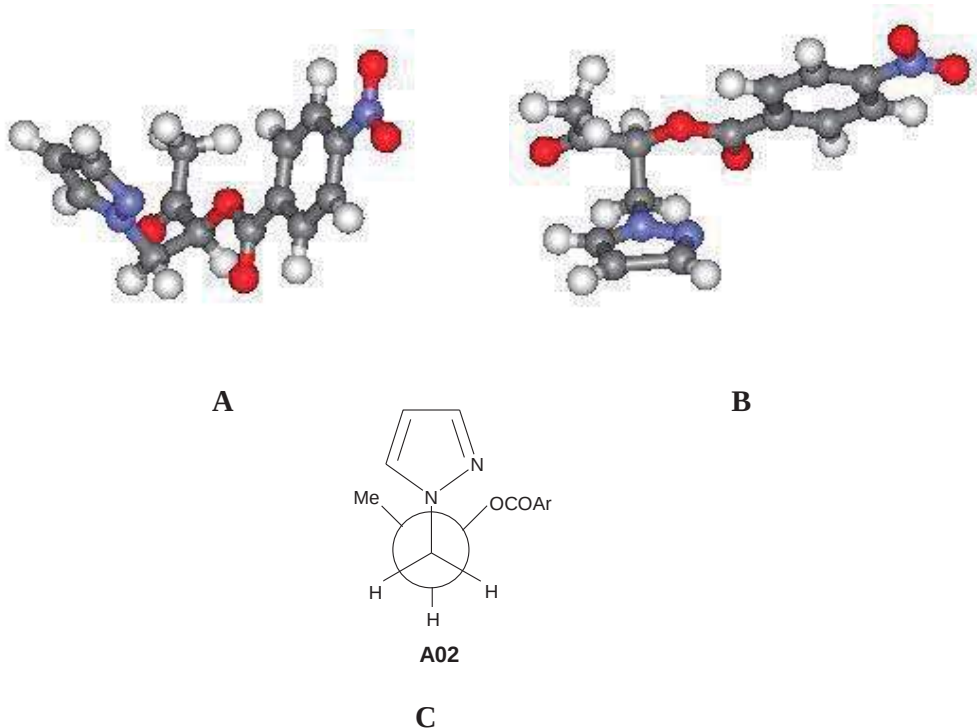


Figura 5.2.3.3. Conformero de mayor estabilidad relativa. **A**, visto desde un costado. **B**, visto desde la parte superior. **C**, proyección de Newman.

5.2.4. Análisis conformacional de 2-(p-Nitrobenzoiloxi)-3-Pirazo acrilato de etilo (**3**).

El análisis conformacional se realizó utilizando los métodos usados hasta ahora, es decir los HF y los DFT con los conjuntos de funciones de de base 3-21G** y 6-31G**. Al igual que en el caso anterior se presentan a continuación la serie de confórmeros considerados para dicho análisis, tanto las proyecciones de Newman en cuanto a la orientación del anillo del pirazol dentro de la estructura de **3**, como las estructuras derivadas de los *s-cis* y *s-trans* de las olefinas cd (figura 5.2.4.1).

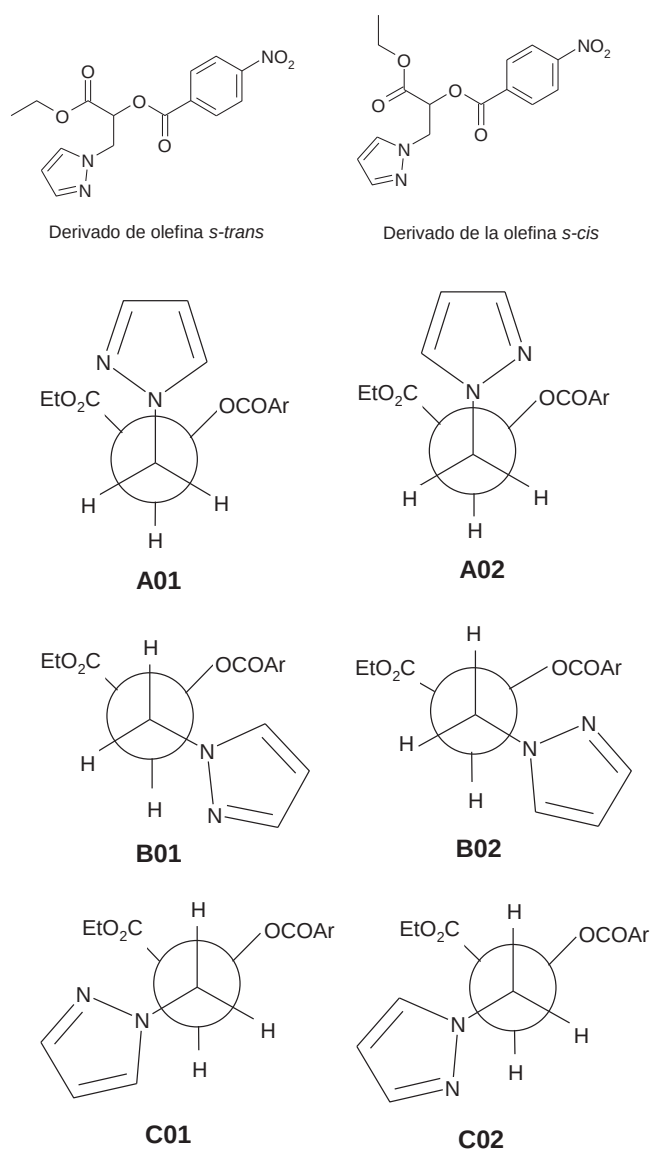


Figura 5.2.4.1. Consideraciones espaciales para el análisis conformacional de **3**.

En las tablas 5.2.4.1 se observan los valores para ambos casos de confórmeros *s-cis* y *s-trans* con las diversas orientaciones del anillo del pirazol, enmarcando el mínimo global.

Tablas 5.2.4.1. Valores del métodos DFT y HF con conjunto de funciones base 3-21G** y 6-31G** aplicados a **3**.

confórmeros métodos	PTPA01	PTPA02	PTPB01	PTPB02	PTPC01	PTPC02
RHF 3-21G**	-1182.569001	-1182.567189	-1182.568992	-1182.565291	-1182.565995	-1182.564481
RHF 6-31G**	-1189.198579	-1189.196763	-1189.200112	-1189.198903	-1189.197245	-1189.196376
B3LYP 3-21G**	-1189.574209	-1189.572934	-1189.575072	-1189.570852	-1189.572052	-1189.570301
B3LYP 6-31G**	-1196.154986	-1196.153358	-1196.155826	-1196.154990	-1196.154285	-1196.153391

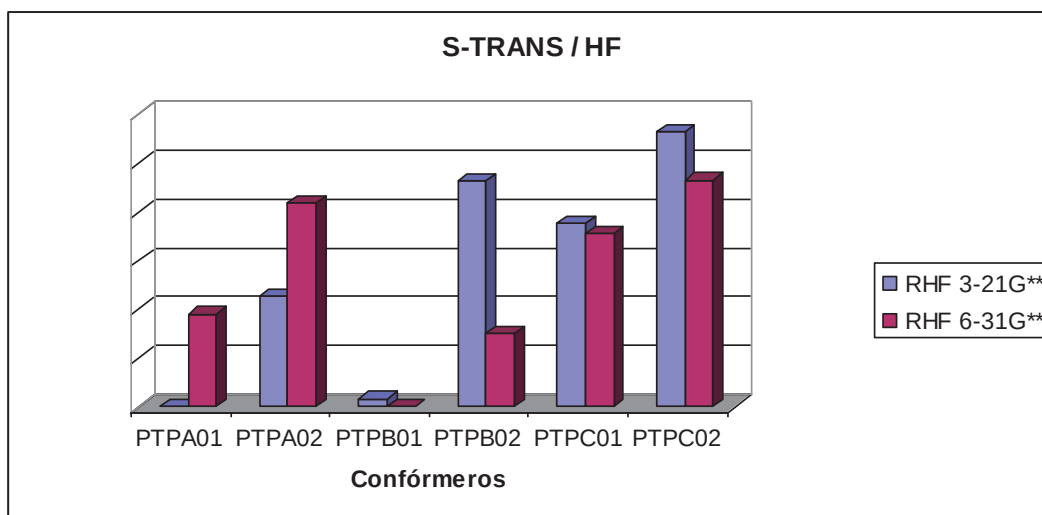
*los valores en negritas representan los confórmeros de mayor estabilidad.

confórmeros métodos	PCPA01	PCPA02	PCPB01	PCPB02	PCPC01	PCPC02
RHF 3-21G**	-1182.569469	-1182.567816	-1182.569589	-1182.569558	-1182.569151	-1182.563970
RHF 6-31G**	-1189.197659	-1189.196131	-1189.199521	-1189.198370	-1189.196482	-1189.194934
B3LYP 3-21G**	-1189.575560	-1189.572934	-1189.575073	-1189.572110	-1189.575502	-1189.571041
B3LYP 6-31G**	-1196.154736	-1196.153206	-1196.155719	-1196.154785	-1196.153771	-1196.152685

*los valores en negritas representan los confórmeros de mayor estabilidad.

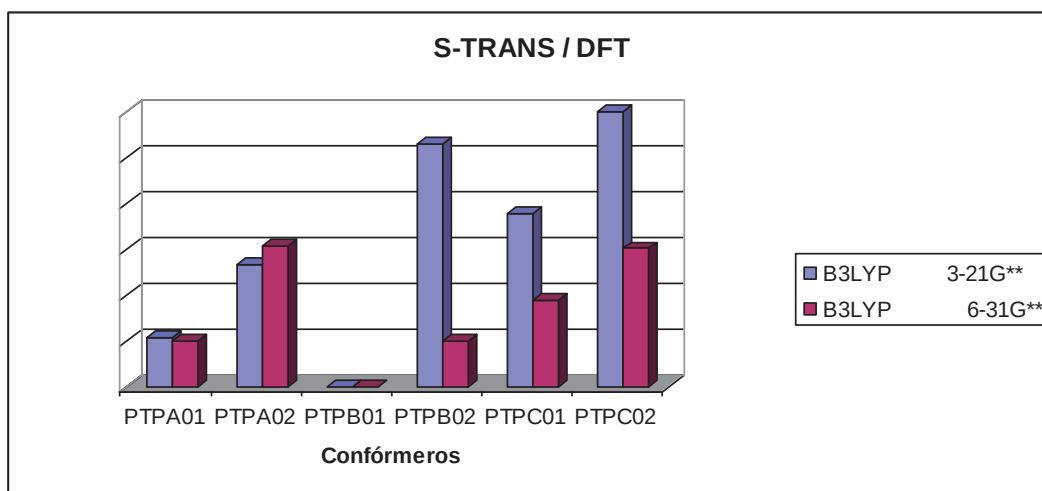
Se puede notar que en la mayoría de los métodos el confórmero de mayor estabilidad es el que tiene el anillo correspondiente al pirazol en la posición B01 tanto en la serie *s-cis* como de la serie *s-trans*. Los gráficos que se muestran a continuación están ordenados por método y de acuerdo a las series ya mencionadas, de tal manera que en el primero podemos notar que con HF existen diferentes mínimos globales de acuerdo al conjunto de funciones base, para el 3-21G** es el PTPA01, mientras que para 6-31G** es el

PTPB01, existen diferencias energéticas de poco mas de 2 Kcal/mol para ambos casos sobre los otros conforméromos.



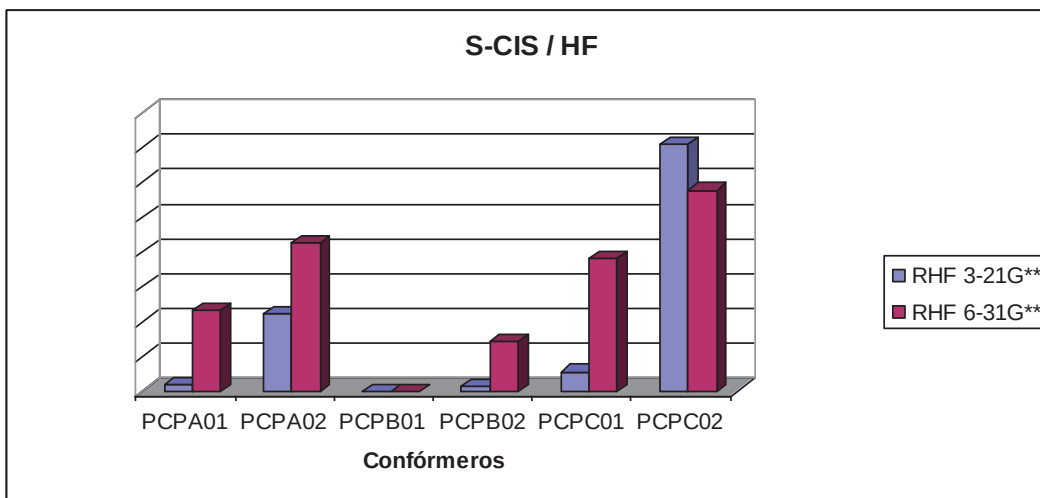
Grafica 5.2.4.1. Diferencias energéticas en la serie de conforméromos *s-cis* con el conjunto de funciones base 3-21G** y 6-31G**.

Con el método DFT los conjuntos de funciones base coinciden en una molécula como la mas estable sobre las otras, esta es la PTPB01 que tiene diferencias energéticas de hasta 3 Kcal/mol.



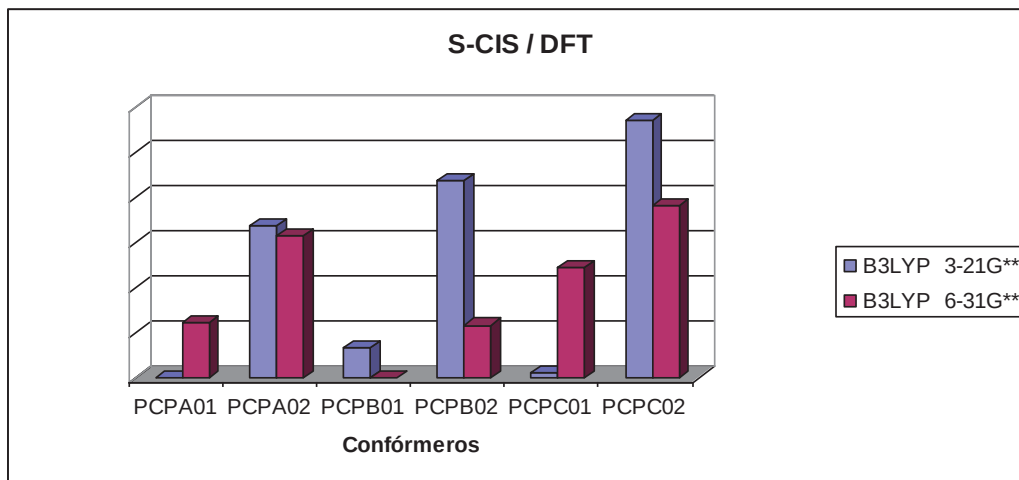
Grafica 5.2.4.2. Diferencias energéticas de la serie *s-cis* con método DFT y conjunto de funciones de base 3-21G** y 6-31G**.

Para la serie *s-cis* la situación es muy similar, con el método HF y el conjunto de funciones de base 3-21G** el conformero de mayor estabilidad es el PCPB01, al igual que con 6-31G**, las magnitudes entre una molécula y otra van desde las 2.12 Kcal/mol con 6-31G** hasta las 3.5 kcal/mol con 3-21G**.



Grafica 5.2.4.3. Diferencias energéticas de la serie *s-trans* con método HF y conjunto de funciones base 3-21G** y 6-31G**.

Con DFT se señalan dos conformeros de mayor estabilidad, con 3-21G** el mínimo global es el conformero PCPA01 con diferencias de hasta 2.8 Kcal/mol, en tanto que con 6-31G** de nuevo cuenta es el PCPB01 el conformero mas estable, con diferencias de 1.9Kcal/mol sobre el menos estable.



Grafica 5.2.4.4. Diferencias energéticas de la serie *s-cis* con DFT y conjuntos de funciones de base 3-21G** y 6-31G**.

Sin embargo se ha hecho el análisis comparativo de manera separada, en la tabla 5.2.4.2 se muestra un comparativo de todos los conformeros con ambos métodos, DFT y HF, así como con el conjunto de funciones de base mas grande, es decir 6-31G**. Como se ha observado en las tablas anteriores existe una tendencia hacia el conformeros B01, de acuerdo a la posición del pirazol, para que este se encuentre con una minima energía, por lo que es mas estable, así que en este comparativo tanto para DFT como HF el conformero de mayor estabilidad es el PTPB01 (figura 5.2.4.2), que es de la serie s-trans.

Tabla 5.2.4.2. Valores de todos los conformeros con métodos DFT y HF.

	RHF 6-31G**	B3LYP 6-31G**
PTPA01	-1189.19858	-1196.15499
PTPA02	-1189.19676	-1196.15336
PTPB01	-1189.20011	-1196.1558
PTPB02	-1189.1989	-1196.15499
PTPC01	-1189.19725	-1196.15429
PTPC02	-1189.19638	-1196.15339
PCPA01	-1189.19766	-1196.15474
PCPA02	-1189.19613	-1196.15321
PCPB01	-1189.19952	-1196.15572
PCPB02	-1189.19837	-1196.15479
PCPC01	-1189.19648	-1196.15377
PCPC02	-1189.19493	-1196.15269

* Los valores en negritas representan al conformero más estable.

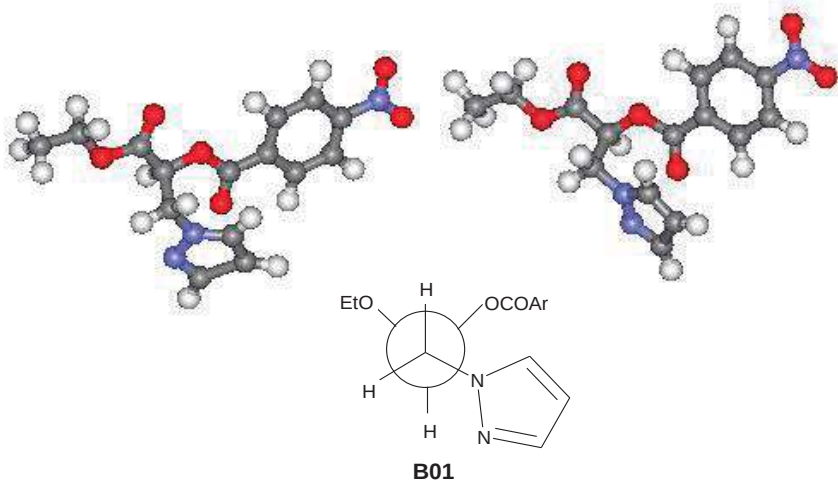


Figura 5.2.4.2. Conformero de mayor estabilidad, visto de costado y proyección de Newman.

6. CONCLUSIONES.

Las olefinas cd son compuestos extremadamente versátiles con las que se puede llegar a sintetizar una gran variedad de compuestos de diversas características químicas que pueden llegar a tener actividades biológicas interesantes.

Este es el caso de los compuestos **2** y **3** reportados en este trabajo, ambos son análogos de derivados de alaninas β -sustituidas con propiedades biológicas ya conocidas, como hipoglucemiantes o antitumorales, así como algunas propiedades tóxicas para el humano.

Los compuestos **2** y **3** fueron caracterizados por RMN- ^1H , RMN- ^{13}C y EM, se complementó la asignación de señales usando los experimentos bidimensionales COSY, HETCOR y NOESY. Se complementó este trabajo de síntesis mediante la aplicación de métodos computacionales para hacer un análisis conformacional de estos compuestos.

De acuerdo a la asignación de señales mediante espectrografía se observaron efectos NOE que nos dieron una idea de la conformación de los compuestos. Esto se confirmó por medio de los estudios conformacionales ya que el conformero **B01** (Tabla 5.2.4.2) señalado como de mayor estabilidad a B3LYP/6-31G** concuerda con la posición de los carbonos de acuerdo al efecto NOE observado.

Para la comprensión de la adición 1,4 se propuso que esta se realizaba preferentemente sobre la 1,2 debido al equilibrio ceto-enol presente en la olefina cd. Experimentalmente es la adición 1,4 la que se lleva a cabo así que con métodos computacionales se comprobó que el carbono al que se realiza esta adición es más reactivo que el involucrado en adición 1,2.

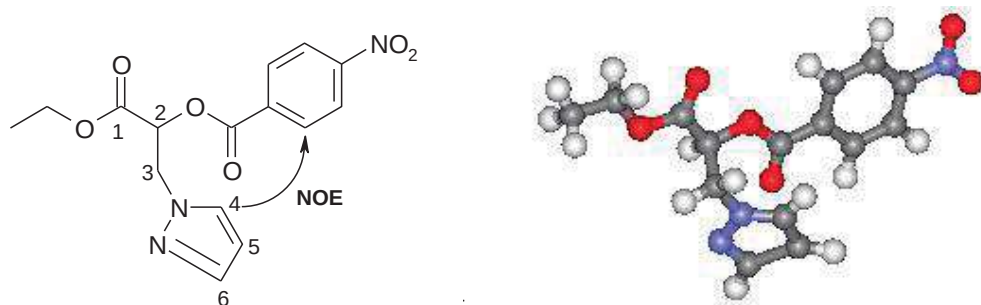


Figura 6.1. Efecto NOE de 4 con el arilo obtenido tanto experimental como teórico.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

Generalidades.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato EVEL modelo 1237 y no están corregidos.

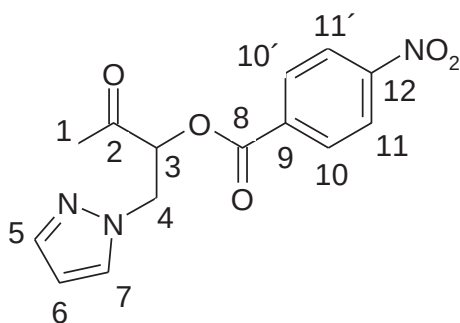
Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H así como los espectros de ^{13}C , se realizaron en un aparato Varian Mercury plus a 400 MHz y 100 MHz respectivamente, además se realizaron en este equipo los espectros bidimensionales de correlación ^1H - ^1H (COSY), de ^{13}C - ^1H (HETCOR), NOESY y DEPT. Se uso tetrametil-silano (TMS) como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente.

Los espectros de masa se obtuvieron en un equipo Hewlett Packard modelo 5989B, acoplado a un cromatógrafo de gases de la misma marca modelo 5890-serie 2 plus.

Las columnas cromatográficas se prepararon con sílica gel 70-230 mallas y utilizando como fase móvil distintas proporciones de mezclas Hexano-Acetato de etilo.

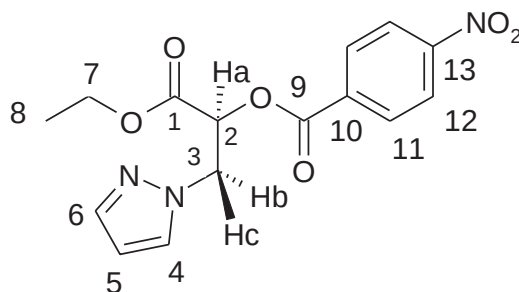
3-(p-Nitrobenzoiloxi)-4-pirazo buten-2-ona.

En un matraz balón de 50 ml se colocaron 100 mg (0.425 mmol) de olefina disueltos en 0.5ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) a los que se agregaron 45 mg (0.660 mmol) de pirazol. Se dejó en agitación magnética por 24 horas, al cumplirse el tiempo se agregaron 0.660 mmol (45 mg) mas de pirazol y se dejó otras 24 horas en agitación magnética. Finalmente a las 72 horas de reacción se evaporó el solvente mediante vacío y el residuo sólido (190 mg) se pasó por columna cromatográfica empacada con gel de sílice (70-230 mallas, 9 gr), eluyendo con mezcla hexano:acetato de etilo (95:5), se obtuvieron 145 mg (75 %), se recrystalizó en mezcla de CH_2Cl_2 : Hexano. **R_f** 0.133 (hexano/AcOEt, 8:2). **pf** 88-90° C. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6.95$ (c=0.22, CHCl_3). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3). δ 2.24 (s, 3H, H-1), 4.72 (d, J = 5.9 Hz, 2H, H-4), 5.67 (dd, J = 5.1, 5.1 Hz, 1H, H-3), 6.27 (dd, J = 2.1, 2.2 Hz, 1H, H-6), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H-7), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-5), 8.14-8.34 (m, 4H, H-Ar). **RMN-¹³C** (50.3MHz, CDCl_3) δ 27.04 (C-1), 51.46 (C-4), 78.03 (C-3), 106.40 (C-6), 123.74 (C-11), 130.22 (C-7), 130.65 (C-10), 134.22 (C-9), 140.48 (C-5), 151.08 (C-12), 163.66 (C-8), 202.49 (C-2).



2-(p-Nitrobenzoiloxi)-3-Pirazo acrilato de etilo.

En un matraz balón de 50 ml se colocaron 100mg (0.376mmol) de olefina disueltos en 0.5 ml de cloruro de metileno (CH_2Cl_2) agregando posteriormente 30mg (0.44mmol) de pirazol dejando la mezcla bajo agitación magnética por 24 horas, tiempo en el cual se agregaron otros 30mg (0.44mmol) de pirazol sin parar la agitación magnética por 24 horas mas, finalmente tras 72 horas de reacción se evaporo el solvente mediante vacío. El residuo sólido (155mg) se paso por columna cromatográfica (70-230 mallas, 8gr), eluyendo con mezcla Hexano:Acetato de etilo (90:10), se obtuvieron 68mg (43%) de producto puro, se recrystalizó en mezcla de CH_2Cl_2 : Hexano. **R_f** 0.142 (hexano/AcOEt, 8:2). **PF** 168-170° C. $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +8.48$ (c=0.22, CHCl_3). **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (m, 3H, H-8), 4.28 (m, 2H, H-7), 4.75 (dd, J = 14.55 y 6.96 Hz, 1H, 3-Hb), 4.80 (dd, J = 14.55 y 4.03 Hz, 1H, H-3c), 5.69 (dd, J = 6.69 y 4.03 Hz, 1H, H-3a), 6.28 (dd, J = 2.19, 2.01 Hz, 1H, H-5), 7.48 (d, J = 2.19 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d, J = 1.83 Hz, 1H, H-6), 8.23 (m, 4H, H-Ar). **RMN-¹³C** (50.3MHz, CDCl_3). δ 14.02 (C-8), 52.0 (C-3), 62.41 (C-7), 72.36 (C-2), 106.35 (C-5), 123.61 (C-12), 130.09 (C-4), 131.08 (C-11), 134.27 (C-10), 140.42 (C-6), 150.85 (C-13), 163.57 (C-9), 167.0 (C-1). **EM** (20 eV): m/z , 81 (100), 166 (90), 150 (42), 121 (33), 68 (23), 167 (17).



8. BIBLIOGRAFÍA.

1. T. W. Graham Solomons, *Química Orgánica*. Segunda edición. Editorial Limusa, 2004.
2. R. T. Morrison, R. N. Boyd, *Química Orgánica*. Quinta edición. Editorial Addison Wesley, 1990.
3. J. Nathan, E. Diaz, *Introducción a la Resonancia Magnética Nuclear*. Primera edición. Editorial Limusa, 1970.
4. R. J. Abraham, J. Fisher, P. Loftus, *Introducción to NMR spectroscopy*. Editorial Wiley, 1991.
5. Sanchez-Pavon E. *Síntesis de imidazo oxazoles nitrosustituidos de interes biologico*. Tesis de Maestría: E.N.C.B.-IPN, México, 1998.
6. Terron-Sierra O. E. *Estudio del probable efecto salino en la reducción de triazolilarilcetonas. Síntesis de 1-aril-2-(3-metil-1,2,4-triazol-4-il) etanol*. Tesis de Maestría: E.N.C.B.-IPN, México, 1999.
7. Mendoza-Perez J. A. *Síntesis y funcionalización estereo- y regioselectiva de nuevas olefinas captodativas*. Tesis de Maestría: E.N.C.B.-IPN, México, 1998.
8. Herrera-Bucio R. *Síntesis y reactividad de novedosas olefinas casptodativas*. Tesis de Doctorado: E.N.C.B.-IPN, México, 2002.
9. Viso A., Fernández R., García A., Flores A., α,β -Diamino acids: *Biological Significance and Synthetic Approaches*. Chem. Rev., **105**: 3167-3196, 2005.

10. Ferreira P., Hernâni M., Monteiro L., *High yielding synthesis of heterocyclic β -substituted alanine derivatives*. Tetrahedron letters, **40**, 4099-4102, 1999.
11. Herrera R., Jiménez-Vázquez H., Tamariz J., *A new diastereoselective approach to the synthesis of α -hydroxy- β -amino acids based on the frame of captodative olefins*. ARKIVOC, VI, 233-249, 2005.

OTROS.

12. http://www.ua.es/cuantica/docencia/qc_av/qc_av_b/qc_av_b.html.
13. http://www.ua.es/cuantica/docencia/qc_av/qc_av_a/qc_av_a.html.
14. <http://qtc.puc.cl/>.