

REVISTA *de la* SOCIEDAD
QUÍMICA
de MÉXICO

(Rev. Soc. Quím. Méx.)



REVISTA *de la* SOCIEDAD
QUÍMICA
de MÉXICO

FUNDADOR

Q. José I. Bolívar Goyanes†

EDITOR

Dr. Guillermo Delgado Lamas

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Francisco Bolívar Zapata • Dra. Guillermina Burillo Amezcu
Dr. Eduardo Díaz Torres • Dr. Carl Djerassi • Dr. Ernest L. Eliel • Dr. Nikolaus H. Fischer
Dr. Federico García Jiménez • Dr. Francisco Javier Garfias y Ayala
Dr. Angel Guzmán Sánchez • Dr. Pedro Joseph-Nathan • Dr. Eusebio Juaristi Cosío
Dr. Jaime Keller Torres • Dr. Víctor Manuel Loyola Vargas • Dr. José Luis Mateos Gómez
Dr. Javier A. Padilla Olivares • Dr. Joaquín Palacios Alquisira • Dr. Héctor Salgado Zamora
Dra. Elvira Santos de Flores • Dr. Ratnasamy Somanathan Ramasamy
Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa • Dr. Hugo Torrens Miquel
Dr. Francisco Yuste López

EDITOR TÉCNICO

Fís. Arturo Sánchez y Gándara

TIPOGRAFÍA

Eric Sánchez Romero

ASISTENCIA SECRETARIAL

Rosa Jaime Cerón • Raquel Feregrino Curiel • Lidia Hernández García

La Revista de la Sociedad Química de México publica preferentemente contribuciones originales de investigación en todas las ramas de la teoría y práctica de esta ciencia. Los artículos son sometidos a proceso de arbitraje del cual depende la aceptación del manuscrito para su publicación.

REVISTA *de la* SOCIEDAD
QUÍMICA
de MÉXICO

CONTENIDO

Investigación

La paradoja de Gibbs
*Leopoldo García-Colín Scherer**
145-148

Relación lineal de energías libres en la fragmentación de 1,3-ditianos
Luis Velasco Ibarra, René Miranda Ruvalcaba, José Guadalupe García Estrada, Gabriel Arturo Arroyo Razo, Olivia Noguez Córdova*
149-151

Síntesis y caracterización espectroscópica de N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos
*Hiram I. Beltrán, Arturo Abreu, Luis S. Zamudio-Rivera, Teresa Mancilla, Rosa Santillán y Norberto Farfán**
152-158

Inhibition of Phosphofructokinase by Molluscicidal Sesquiterpene Lactones
David Vargas, Nikolaus H. Fischer and Ezzat S. Younathan*
159-162

Diastereoselective hydrocyanation of β -keto sulfoxides derived from amino acids. A new entry to enantiopure α -hydroxy- β -amino acid derivatives
Benjamín Ortiz, Angélica Hernández, Leticia Quintero, Rubén Sánchez-Obregón, Francisco Yuste and José L. García Ruano*
163-166

Mechanism of radiation-induced degradation of bisphenol-A polycarbonate
*Rafael Navarro-González and Roustam Aliev**
167-171

Hindered Rotation in *N*-Carbomethoxylated Indole Derivatives
*Martha S. Morales-Ríos, Norma F. Santos-Sánchez and Pedro Joseph-Nathan**
172-176

Highly Diastereoselective Addition of a Racemic β -Alanine Enolate Derivative to Electrophiles
Jaime Escalante, Ana Lilia Hernández, and Eusebio Juaristi**
177-182

Estudio de ciertas modificaciones al índice de H. P. Schultz. Uso de hidrocarburos saturados como modelo
E. Cornwell
183-188

(\pm)-Bocconarborines A and B, Novel 1,3-Bis-Benzo[*c*]phenanthridinyl Acetone Alkaloids from *Bocconia arborea*
*Aníbal Julián and Guillermo Delgado**
189-194

Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminalis* y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante
*Mariana Meckes, María Luisa Garduño-Ramírez, Silvia Marquina y Laura Álvarez**
195-199

Aplicaciones de la medición precisa de constantes de acoplamiento en resonancia magnética nuclear
*Juan Borceguí-Rubio, María Isabel Chávez y Federico del Río-Portilla**
200-205

Contribution to the Biginelli Reaction, using a Bentonitic Clay as Catalyst and a Solventless Procedure
*Manuel Salmón, Roberto Osnaya, Laura Gómez, Gabriel Arroyo, Francisco Delgado and René Miranda**
206-207

Comportamiento de *N*-Sulfinil acrilamidas como dienófilos quirales
Jose Luis García Ruano y María M. Zarzuelo Alba*
208-213

Síntesis y estudio estructural por RMN de ^1H y ^{13}C de la *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea y de la *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]-bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea
*Miguel A. Espinosa, Joaquín Tamariz, Itzia I. Padilla-Martínez y Francisco J. Martínez-Martínez**
214-217

Revisión

Enthalpic and Entropic Contributions to the Conformational Free Energy Differences in Monosubstituted Cyclohexanes
Eusebio Juaristi and Omar Muñoz-Muñiz*
218-224

Comentario

24° Simposio Internacional sobre Química de Productos Naturales
Pedro Joseph-Nathan
225

La Revista de la Sociedad Química de México se encuentra indizada en Chemical Abstracts, Bioscience Information Service, Chemisches Zentralblatt, Sumario Actual de Revistas (España), Russian Institute of Scientific and Technical Information.

Incluida en el Índice de Revistas Mexicanas de Investigación Científica y Tecnológica del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Las instrucciones para los autores aparecen publicadas en el número 1 de cada volumen.

*En los artículos con más de un autor, el asterisco indica a quién debe dirigirse la correspondencia.

El costo de la suscripción anual es de \$325.00 para la República Mexicana.

Se distribuye gratuitamente entre los socios de la Sociedad Química de México.

Fecha de publicación: Enero 2002

REVISTA *de la* SOCIEDAD QUÍMICA *de* MÉXICO

(*Rev. Soc. Quím. Méx.*)

ISSN 0583-7693

Publicación trimestral editada y distribuida por la **Sociedad Química de México, A.C.**, Barranca del Muerto 26 (esq. Hércules). Col. Crédito Constructor, Delegación Benito Juárez, C.P. 03940, México, D.F.,
Tels.: 5662-6823 y 5662-6837. Fax: 5662 6823.

Editor: Guillermo Delgado Lamas (E-mail: delgado@servidor.unam.mx)

Editor Técnico: Arturo Sánchez y Gándara (E-mail: syg@att.net.mx)

D.R. © Sociedad Química de México, A.C.

Se prohíbe la reproducción o impresión parcial o total sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Reserva del título número 158-67 (mayo de 1967)
otorgado por la Dirección General de Derechos de Autor, SEP.
Certificado de licitud número 3565 y de contenido número 3867
otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones
y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación.

Publicación periódica. Registro número 0790 790.
Características 2294 5112, autorizado por SEPOMEX,
23 de julio de 1990. Oficio número 317 Exp. 091.70/2485.
Autorizada como correspondencia de segunda clase por la Dirección
General de Correos con fecha 25 de agosto de 1967.

Edición e impresión: **S y G Editores S.A. de C.V.**,
Calle Cuapinol 52, Col. Santo Domingo de los Reyes,
Delegación Coyoacán, 04369 México, D.F., Tels.: 5619-5293, 5617-5610.

Editorial

Este número de la *Revista de la Sociedad Química de México* reúne contribuciones dedicadas al doctor Fernando Walls Armijo, Investigador Nacional Emérito, Investigador Emérito Universitario, y decano del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, en ocasión de su septuagésimo cumpleaños y su quincuagésimo aniversario como investigador. Reconocido por su amplia trayectoria académica y administrativa, el doctor Walls realizó sus estudios profesionales y de posgrado en la propia Universidad Nacional, estos últimos bajo la dirección del Dr. Alberto Sandoval. El distinguido académico ha cultivado varias áreas de investigación, las cuales incluyen la síntesis de productos naturales y análogos estructurales, tales como alcaloides [1] y terpenoides [2], entre otras sustancias; la química de productos naturales, caracterizando sesquiterpenos [3], diterpenos [4], triterpenos [5] y alcaloides [6]; la investigación de las transformaciones de ciertas sustancias orgánicas [7]; el desarrollo de nuevos reactivos [8]; y estudios estructurales y espectroscópicos. Durante el desarrollo de sus actividades, Fernando Walls ha optimizado varias técnicas y procedimientos experimentales los cuales han constituido valiosas contribuciones prácticas al laboratorio [9]. Su labor de formación de personal académico y como generador de grupos de investigación ha sido apreciada, y un número significativo de sus discípulos son ahora académicos distinguidos, funcionarios o profesionales en la industria [10].

Paralela a su actividad académica, el doctor Walls ha desempeñado numerosos cargos administrativos, entre los que destacan sus gestiones como como Jefe del Departamento de Química del Cinvestav, como Secretario Académico y como Director del Instituto de Química de la UNAM, entre otras. Miembro de numerosas comisiones académicas, tanto en la Universidad como fuera de ella, cabe mencionar que ha recibido varios reconocimientos a su labor, como el Premio de la Academia de la Investigación Científica (hoy *Academia Mexicana de Ciencias*), el Premio Andrés Manuel del Río de la *Sociedad Química de México*, y el Premio de Química y Ciencias Farmacéuticas que otorga la *Asociación Farmacéutica Mexicana*, entre otros.

Es pertinente mencionar las actividades adicionales que Fernando Walls ha llevado a cabo con gran dedicación y entusiasmo, específicamente las referentes al diseño y supervisión de la construcción y el equipamiento del edificio A que actualmente ocupa el Instituto de Química, la conservación del acervo de la biblioteca, su participación en la labor editorial en el *Boletín del Instituto de Química de la UNAM*, y el equipamiento de los talleres de servicio de la misma dependencia. Son reconocidas su destreza en el soplado de vidrio y su

notable habilidad manual. Su afición al tiro con escopeta le permitió la obtención de récords y distinguirse en esa especialidad en numerosos torneos nacionales e internacionales, incluyendo su participación en las Olimpiadas de Múnich y Montreal.

Los colegas, discípulos y amigos del doctor Fernando Walls, y los miembros de la *Sociedad Química de México* le deseamos una larga vida continua de éxitos y satisfacciones, como han sido hasta ahora sus cinco décadas como investigador.

Las referencias citadas constituyen una selección de algunas publicaciones.

- (a) Sandoval, A.; Walls, F.; Schoolery, J. N.; Wilson, J. M.; Budzikiewicz, H.; Djerassi, C. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 402-414. (b) Arévalo, X.; Walls, F. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1963**, *15*, 3-24
- (a) Cortés, E.; Salmón, M.; Walls, F. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1965**, *17*, 19-33. (b) Yuste, F.; Walls, F. *Aust. J. Chem.* **1976**, *29*, 2333-2336. (c) Sánchez-Obregón, R.; Ortiz, B.; Walls, F.; Yuste, F.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 947-955
- (a) Djerassi, C.; Sengupta, P.; Herrán, J. F.; Walls, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2966-2968. (b) Walls, F.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Giral, F.; Romo, J. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 1577-1582.
- Caballero, Y.; Walls, F. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1970**, *22*, 79-102.
- (a) Djerassi, C.; Farkas, E.; Lemin, A. J.; Walls, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2969-2973. (b) Estrada, H.; Walls, F.; Santos, E.; García, F.; Flores, S. E. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1962**, *14*, 19-00.
- (a) Walls, F.; Collera, O.; Sandoval, A. *Tetrahedron* **1958**, *2*, 173-182. (b) Walls, F.; Schoolery, J. N.; Wilson, J. M.; Budzikiewicz, H.; Djerassi, C. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 409-414
- (a) Walls, F.; Padilla, J.; Joseph-Nathan, P.; Giral, F.; Escobar, M.; Romo, J. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2387-2399. (b) Joseph-Nathan, P.; González, M. P.; García, G.; Barrios, H.; Walls, F. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3461-3464.
- (a) Ortiz, B.; Villanueva, P.; Walls, F. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2748-2750. (b) Ortiz, B.; Walls, F.; Yuste, F.; Barrios, H.; Sánchez-Obregón, R.; Pinelo, L. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 749-756.
- (a) Walls, F. *Bol. Inst. Quím. Univ. Nacl. Autón. Méx.* **1970**, *22*, 177-178. (b) Walls, F. *Microchemical J.* **1972**, *16*, 214. (c) Walls, F. *Microchemical J.* **1972**, *16*, 684-685.
- Yuste, F. *Nuestros Maestros*. Vol. 3. Edición de la Universidad Nacional Autónoma de México. DGAPA. **1996**, p. 47-50.



Fernando Walls y Carmen Rey de Walls

Investigación

La paradoja de Gibbs

Leopoldo García-Colín Scherer*

Departamento de Física, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México 09340, D. F.

Recibido el 22 de mayo del 2001; aceptado el 19 de junio del 2001

Este artículo está dedicado a mi gran amigo y colega Fernando Walls Armijo con motivo de su septuagésimo aniversario

Resumen. Se realiza una reflexión referente a las sutilezas de la Termodinámica, en particular, sobre la paradoja de Gibbs. El cálculo del cambio de entropía en el proceso de difusión isobárico e isotérmico de dos gases ideales diferentes permite suponer que cuando el proceso se lleva a cabo con dos muestras del mismo gas, sigue habiendo mezclado, lo cual constituye una paradoja. Se demuestra que tal paradoja en realidad no existe, sino que es el resultado de un pobre entendimiento y de una mala aplicación de las leyes de la Termodinámica.

Palabras clave: Paradoja, Gibbs, difusión, gases ideales, Termodinámica

Abstract. A reflection on the subtleties of Thermodynamics is made, in particular, on the Gibbs paradox. The calculation of the entropy change of the isobaric and isothermic process of diffusion of two ideal gases allows to suppose that when the process takes place with two samples of the same gas, the mixing exists, which constitutes a paradox. It is shown that actually the paradox does not exist, and in fact, it is the result of a poor understanding and a wrong application of the laws of Thermodynamics.

Keywords: Paradox, Gibbs, diffusion, ideal gases, Thermodynamics.

Introducción

Mi muy estimado Fernando: Hace más de cincuenta años que nos conocemos y disfrutamos épocas de estudiantes llenas de episodios, casi todos de grata memoria y mucho antes de que nos encauzáramos por el camino de la Ciencia. Uno de ellos, y que seguramente recuerdas tan bien como yo, me dejó muchas enseñanzas que en cierto modo motivan este artículo. En 1949, en aquellos entonces nuevos y flamantes edificios de la calle de Nicolás San Juan (629 o 729, no recuerdo con precisión) cursábamos el segundo año de la carrera, que a esas alturas no distinguía química de ingeniería química, con maestros tan ilustres como don Manuel Rangel, Eustaquio Cepeda, Fermín Athié y Alejandro Purón de la Borbolla. Este último nos dio un curso de Termodinámica del cual yo no sé tú que aprendiste, pero yo, no mucho. Sabía hacer balances de masa, energía, calor y ciertamente a manejar con destreza la regla de cálculo (¡no había computadoras!) y entreveía más o menos el significado de la primera ley de la termodinámica pero nada más. Si alguien al finalizar el curso me hubiera preguntado sobre las leyes de la termodinámica, me hubiera quedado mudo. Al año siguiente, recordarás, el pleito Anfossi-Cepeda nos llevó galantemente a la entonces Escuela Nacional de

Ciencias Químicas de la UNAM allá en Tacuba, cerca del árbol de la Noche Triste, donde no sé por qué razón tomé el curso de Termodinámica con don Efrén Fierro. Fuera del concepto del infinito que alguna vez ilustró profusamente, tampoco aprendí gran cosa; pero por otra razón, igualmente misteriosa, leí el libro de Termodinámica de Max Planck y ahí empezó mi calvario. Tú te dedicaste a la Química Orgánica y como buen cazador y tirador, le has sido fiel toda la vida, pero yo he ido saltando de mata en mata dentro de esa borrosa frontera entre la Física y la Química, pero sin dejar a la Termodinámica de lado. Llevo entonces cincuenta años estudiando esta materia y te confieso que a veces pienso que no he llegado a entenderla y dominarla completamente. Dentro de su aparente simplicidad y desprovista de herramientas matemáticas sofisticadas y esotéricas, es terriblemente sutil, engañosa ¡y muy soberbia! Sobrevivió a las dos grandes revoluciones científicas de la física contemporánea, la física cuántica y la teoría de la relatividad. Es por ello, y en recuerdo de nuestras viejas memorias, que quiero compartir contigo una experiencia en esta materia que hoy en día, a pesar de su simplicidad, si no es ignorada, es totalmente tergiversada por los muchos autores de libros de texto sobre la materia. La experiencia está basada en lo que los autores de libros de físico-química llaman la paradoja de Gibbs y algunos físicos, la llaman paradoja del N!

*Miembro del Colegio Nacional.

La paradoja de Gibbs

Tomemos un sistema muy simple. En dos recipientes cuyos volúmenes son V_1 y V_2 colocamos N_1 moléculas de un gas de cierta especie 1 y N_2 moléculas de otro gas de especie 2, respectivamente. Los dos recipientes se restringen a tener la misma temperatura T y presión p . Por facilidad en los cálculos supondremos a los dos gases ideales, Xe y Ar, por ejemplo. Ahora supongamos que ponemos ambos recipientes en contacto entre sí y a través de la pared común abrimos un pequeño orificio dejando que los gases se mezclen entre sí. Esto genera un proceso isotérmico e isobárico, p y T permanecen constantes, la difusión es muy lenta, el proceso es reversible y al final del proceso las $N_1 + N_2$ moléculas de ambas especies pueden compartir el volumen total de los dos recipientes. La pregunta es si hay un cambio en la entropía de los gases debido al mezclado y de ser así, cómo calcularla. Para ello voy a proceder como se hace en la gran mayoría (¡si no en todos!) los libros que tocan este problema. Llamando S y U a la entropía y energía interna de un sistema cualquiera, la ecuación fundamental de la termodinámica establece que para todo proceso infinitesimal y reversible,

$$TdS = dU + pdV \quad (1)$$

si las variables independientes son U y V . Esta ecuación tiene cinco variables, dos son independientes y por lo tanto necesitamos dos ecuaciones adicionales para integrarla. Por ser los gases ideales, el experimento nos dice que la presión y la energía interna están relacionadas con la temperatura de acuerdo con las ecuaciones

$$pV = NkT, \quad U = \frac{3}{2}NkT \quad (2)$$

donde $k \equiv R / N_0$ es la constante de Boltzmann, R la constante universal de los gases y N_0 el número de Avogadro. Sustituyendo (2) en (1) obtenemos para dS una forma diferencial exacta, como lo exigen las leyes de la termodinámica, cuya integral es

$$S = Nk \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln V + S_0 \right) \quad (3)$$

donde S_0 es la constante de integración.

Es con este resultado que los expositores de esta materia intentan responder la pregunta planteada. En efecto, la entropía de cada uno de los gases que intervienen en nuestro experimento, cuando ocupan sus sendos recipientes, está dada por,

$$S_i = N_j k \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln V_j + S_0 \right) \quad j = 1, 2 \quad (4)$$

y después del mezclado la entropía corresponde a la de un gas formado por $N = N_1 + N_2$ moléculas ocupando un volumen $V = V_1 + V_2$ a la misma temperatura. Entonces en el estado final,

$$S_f = (N_1 + N_2) k \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln (V_1 + V_2)_j \right) + S_0 k (N_1 + N_2) \quad (5)$$

La entropía inicial es $S_i = S_1 + S_2$ luego el cambio en la entropía se obtiene restando a la ec. (5) la entropía inicial S_i para obtener que

$$\frac{\Delta S}{k} \equiv \frac{S_f - (S_1 + S_2)}{k} = N_1 \ln \frac{V}{V_1} + N_2 \ln \frac{V}{V_2} \quad (6)$$

Si en la ec. (6) tomamos $N_1 = N_2 = N_0$, una mol de cada gas y suponemos que $V_1 = V_2 = V/2$ tenemos que

$$\frac{\Delta S}{R} \equiv 2 \ln 2 \quad (7)$$

La entropía de mezclado es un número que no depende de nada, ni de la naturaleza de las especies, la forma de los recipientes, etc., cuando el proceso es isotérmico e isobárico. Esto quiere decir que si hacemos una serie de experimentos con un gas formado por átomos A y otros formados por sus respectivos isótopos A_i ($i = 1, 2, \dots$) de manera que A y A_i son diferentes y el mezclado tenga sentido, la ec. (7) es plausible. Pero si repetimos el experimento con dos muestras del mismo gas ¡según (7) sigue habiendo “mezclado”! Esto es a todas luces absurdo. Además si hiciéramos el experimento con n gases ocupando inicialmente volúmenes $V_1 = V_2 = \dots = V_n = V/n$ y $N_1 = N_2 = \dots = N_0$,

$$\frac{\Delta S}{R} \equiv n \ln n \quad (8)$$

independientemente de si los gases son o no idénticos entre sí. Estos resultados constituyen la llamada “paradoja de Gibbs”.

Es un ejercicio ilustrativo e interesante ver en la literatura la enorme cantidad de teorías, pseudo teorías, conceptos estafalarios sobre distinguibilidad e indistinguibilidad de partículas microscópicas, clásicas y cuánticas, etc., que se han generado en el proceso de entender las ecs. (7) y (8). No entraré en estos detalles aquí por razones de espacio [1]. Lo que quiero mostrar es que la paradoja de Gibbs no existe y es el resultado de una mala aplicación de las leyes de la termodinámica [2].

La solución de la paradoja de Gibbs

En el aprendizaje de la termodinámica de sistemas en equilibrio, o termostática como debería llamarse, es imprescindible digerir el hecho de que la ec. (1) establece que la entropía es un potencial termodinámico en la representación en la cual las variables de estado son extensivas. En el caso de un fluido esto nos dice que $S = S(U, V, N)$. Cuando un proceso ocurre en un sistema cerrado ($N = \text{cte.}$), $dN = 0$ y por ello el término diferencial en esta variable *no* aparece explícitamente en dicha ecuación. Ahora bien, también se nos enseña [3] que la dependencia de la entropía con U , V y N *no* es arbitraria, S debe satisfacer la regla de Euler para funciones homogéneas de primer grado. Esto quiere decir que para todo número real $\lambda > 0$

$$S(\lambda U, \lambda V, \lambda N) = \lambda S \quad (9)$$

que pocos autores subrayan. Además como la entropía es extensiva, para un conjunto arbitrario de r sistemas en equilibrio,

$$S = \sum_{j=1}^r S_j. \quad (10)$$

Las ecs. (9) y (10) son fundamentales para aclarar nuestra paradoja. En efecto, reescribamos la ec. (3) en el lenguaje apropiado usando la ec. (2) para U . Obtenemos que, eliminando la temperatura T ,

$$S = Nk \left(\frac{3}{2} \ln \frac{U}{N} + \ln V + S'_0 \right), \quad (11)$$

donde $S'_0 = S_0 - 3/2 \ln k$ es una nueva constante. Es obvio, a todas luces, que la ec. (11) es incorrecta pues *no* satisface la ec. (9), $\ln(\lambda V) \neq \lambda \ln V$. ¿Dónde está la falla? Ahora mi querido amigo, nos acordamos de lo que sí nos enseñó y muy bien el venerable Sr. Rangel en las materias de cálculo. En los capítulos sobre funciones de varias variables, continuas, diferenciables y decentes por todos lados, en nuestro viejo texto, el Granville-Smith hay un teorema que dice que si $f(x, y, z)$ es decente y sólo hago con ella operaciones en el plano xy (diferenciar, integrar, etc.) jamás podré determinar su dependencia en z . Si esta propiedad la llevamos a la ec. (1), implica que jamás podré determinar la dependencia de S con N en tanto realice operaciones con sistemas cerrados. En el lenguaje matemático esto implica que la constante S_0 es todavía una función indeterminada de N ¿Y cómo la determino? Pues uso como condición a la frontera que dicha constante me genere una forma para S que sea consistente con la ec. (9). No se necesita pensar mucho para ver que la única opción es tomar

$$S'_0 = -Nk \ln N + cNk, \quad (12)$$

donde c es un número arbitrario que no depende de V , de U ni de N . Introduciendo (12) en (11) encuentro que

$$S = Nk \left\{ \frac{3}{2} \ln \frac{U}{N} + \ln \frac{V}{N} + c \right\} \quad (13)$$

que obviamente satisface la propiedad de homogeneidad. Regresando a la forma de la ec. (3) tenemos que

$$S = Nk \left\{ \frac{3}{2} \ln T + \ln \frac{V}{N} + S_0 \right\} \quad (14)$$

donde S_0 es estrictamente un número.

La ec. (14) es más convincente para repetir el cálculo del cambio de entropía ya que éste se lleva a cabo isotérmica e isobáricamente. Ahora repetimos la operación de calcular $\Delta S = S_f - S_i$ en dos casos diferentes.

a) Gases idénticos

La entropía no cambia, antes del mezclado está dada por $S_1 + S_2$ donde

$$S_j = N_j k \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln \frac{V_j}{N_j} + S_0 \right) \quad j=1,2 \quad (14')$$

según la ec. (14). De acuerdo con esta misma ecuación, la entropía final es la de un gas con $N = N_1 + N_2$ moléculas de la misma especie ocupando el volumen $V = V_1 + V_2$ de manera que

$$S_f = Nk \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln \frac{V}{N} + S_0 \right) \quad (15)$$

de modo que, usando las ecs. (14') y (15) obtenemos,

$$\begin{aligned} \frac{\Delta S}{k} &= \frac{S_f - S_i}{k} = (N_1 + N_2) \ln \frac{V}{N} - N_1 \ln \frac{V_1}{N_1} - N_2 \ln \frac{V_2}{N_2} \\ &= N_1 \ln \frac{V}{N} \cdot \frac{N_1}{V_1} + N_2 \ln \frac{V}{N} \cdot \frac{N_2}{V_2} \end{aligned}$$

pero $\frac{V}{V_1} = \frac{N}{N_1}$ y $\frac{V}{V_2} = \frac{N}{N_2}$ por la ec. (1) y por lo tanto,

$$\Delta S = 0,$$

como debería ser; al ser los gases idénticos no hay mezclado y por tanto no hay cambio en la entropía.

b) Gases diferentes

En este caso la entropía inicial vuelve a ser la misma, pero la final *no*; para calcularla usamos la ec. (10), la entropía final es la suma de las entropías de dos gases ideales: uno con N_1 moléculas y el otro con N_2 moléculas ocupando un volumen V . Esto es

$$S_f = N_1 k \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln \frac{V}{N_1} + S_0 \right) + N_2 k \left(\frac{3}{2} \ln T + \ln \frac{V}{N_2} + S_0 \right)$$

de manera que

$$\frac{\Delta S}{k} = N_1 \ln \frac{V}{N_1} + N_2 \ln \frac{V}{N_2} - N_1 \ln \frac{V_1}{N_1} - N_2 \ln \frac{V_2}{N_2}$$

expresión que obviamente se reduce a

$$\frac{\Delta S}{k} = N_1 \ln \frac{V}{V_1} + N_2 \ln \frac{V}{V_2}$$

que es la ec. (6). Cuando los gases son diferentes tiene sentido hablar de mezclado y en el caso particular discutido en la sección anterior, ΔS se reduce a un número.

El lector escéptico todavía podría pensar que esto es una coincidencia afortunada por usar la forma (14) para la entropía, esto es $S(T, V, N)$. No es así. Si se usa la ec. (1) para eliminar $V/N = kT/p$ de dicha expresión se obtiene que

$$S = Nk \left\{ \frac{5}{2} \ln T - \ln p + S_0 + \ln k \right\}$$

que es la fórmula estándar para S en la representación T, p y N . El lector puede repetir todos los cálculos [4] y convencerse por sí mismo que los resultados son los mismos. Igualmente ocurre si se toma $S = S(p, V, N)$. El resultado, cual debe ser, no depende de la representación elegida para describir los estados del gas.

Como un comentario adicional, la ecuación (12) exhibe la razón por la cual los físicos llaman a esta paradoja la del $N!$.

En efecto, haciendo $c = 1$, arbitrariamente,

$$S'_0 = -k \ln N!$$

que por la aproximación de Stirling es la ec. (12), como N es muy grande está perfectamente justificada. Ahora bien, en termodinámica estadística, cuando se usa el método de Boltzmann para relacionar la entropía con la distribución más probable de las moléculas en sus microestados aparece un $N!$ [5]. El cálculo conduce a la forma errónea de la entropía dada por la ec. (3). Para obtener la forma correcta, ec. (14) hay que dividir entre este factor arbitrariamente. Como su aparición proviene de “distinguir” como N objetos (moléculas) pueden acomodarse en diferentes niveles energéticos, su eliminación se asocia al concepto de “indistinguibilidad”. Esto es completamente erróneo. Uno divide por $N!$ para llegar a una forma correcta para la entropía según la ec. (9) y nada más. Esta operación es proporcionada por la naturaleza misma al reconocer que, según la mecánica cuántica, en la naturaleza sólo existen fermiones y bosones. Con ello se puede demostrar (ver ref [5]) que $N!$ estados “clásicos” corresponden a un solo estado cuántico y con ello aparece la forma correcta para la entropía. Esto nada tiene que ver con la distinguibilidad o indistinguibilidad de partículas clásicas o cuánticas.

Concluyendo, la paradoja de Gibbs no existe, sólo aparece debido a un pobre entendimiento de las leyes de la termostática. Son precisamente estos detalles que hacen a esta materia un tanto sutil pero de una belleza y generalidad incomparables.

Bibliografía

1. Es imposible dar una lista exhaustiva de las obras que de una manera u otra tocan este tema. Un muestreo representativo es el siguiente:
Zemansky, M. W. *Heat and Thermodynamics*; McGraw Hill Book Co., 5ª ed., N. Y., **1968**, 561-563.
Bridgman, P. W. *The Nature of Thermodynamics*; Peter Smith, Gloucester, Mass, **1969**, 166-170.
Fermi, E. *Thermodynamics*; Dover Publications, N. Y., **1957**, Sec. 32, 147.
Kestin, J. *A Course in Thermodynamics*, Vol. I; Mc Graw Hill Book Co., N. Y., **1979**, 578.
Reichl, L. *A Modern Course in Statistical Physics*; University of Texas Press, Austin, **1980**, 68.
Petic, P. D. *Am. J. Phys.* **1991**, 59, 971, 975.
2. van Kampen, N. G. en *Essays in Theoretical Physics* (in Honour of D. ter Haar) Pergamon Press, Oxford, **1984**, 303.
3. García-Colín S., L. *Introducción a la termodinámica clásica*; Ed. Trillas, 4ª ed., México D.F., **1996**, cap. 8.
4. García-Colín S., L. *Introducción a la termodinámica de sistemas abiertos*; El Colegio Nacional, 2ª ed. 2001 (en prensa).
5. García-Colín S., L. *Termodinámica estadística*. UAM-Iztapalapa, México D.F., **1995**, Cap. 2. En esta referencia el tratamiento de la paradoja de Gibbs es **incorrecto**.

Investigación

Relación lineal de energías libres en la fragmentación de 1,3-ditianos

Luis Velasco Ibarra,¹ René Miranda Ruvalcaba,^{2*} José Guadalupe García Estrada,² Gabriel Arturo Arroyo Razo,² Olivia Noguez Córdoba²

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México 04510, D.F.

² Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1° de Mayo s/n, Cuautitlán Izcalli 54740, Estado de México, México, Tel/Fax: 5623-2056, E-mail: mirruv@latinmail.com

Recibido el 14 de marzo del 2001; aceptado el 30 de julio del 2001

Dedicado al Dr. Fernando Walls Armijo por su ejemplar trayectoria académica

Resumen. De los resultados obtenidos del estudio de espectrometría de masas para una serie de 1,3-ditianos con un sustituyente aromático en la posición dos, se propone una relación de la constante σ de Hammett del sustituyente, con la abundancia relativa de $[M-74]^+$, uno de los fragmentos más importantes.

Palabras clave: Correlación de McLafferty, S-S-acetales, espectrometría de masas, iones entrelazados.

Abstract. A free energy study for a serie of 1,3-dithianes whith an aromatic substituent in position two was carried out. Applying the McLafferty equation to the corresponding mass spectra data, a lineal correlation was observed; thus the effect of the substituent over the fragment stability of $[M-74]^+$ was demonstrated.

Keywords: McLafferty correlation, S-S-acetals, mass spectra, linked-scans.

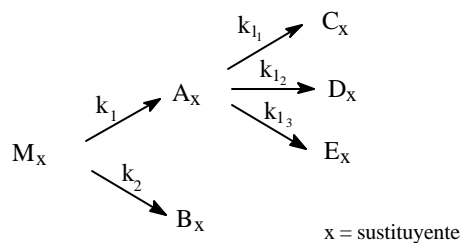
Introducción

La protección del grupo carbonilo en aldehídos y cetonas se realiza comúnmente mediante la formación de los correspondientes (a)cetales y ditio(a)cetales, siendo recomendable el empleo de los últimos debido a su alta estabilidad con respecto a las condiciones ácidas de hidrólisis; en otras palabras, se requieren condiciones específicas para su remoción, aspecto invaluable en la síntesis orgánica [1-3]. De interés particular son los 1,3-ditianos, los cuales han llamado la atención no solamente por su empleo como especies de protección, sino además por sus múltiples propiedades químicas; estas moléculas generan con relativa facilidad entidades aniónicas mediante la reacción con disoluciones de alquil litio [4, 5] comportándose como equivalentes carbonílicos, proceso *umpolung* [6]. Igualmente es apropiado resaltar el efecto anomérico [7] en algunos de ellos.

Por otro lado, McLafferty [8] fue el primero en relacionar la abundancia relativa de los fragmentos catiónicos o radical

catiónicos formados en un espectrómetro de masas con la constante σ de Hammet [9]. Por consiguiente, si las fragmentaciones se consideran como reacciones consecutivas y de competencia de primer orden, y aplicando la teoría del estado estacionario [10], se puede establecer una relación lineal entre las constantes del sustituyente y una función de la abundancia relativa de un fragmento común seleccionado apropiadamente [11-13]; al respecto, los fragmentos elegidos deben cumplir las condiciones del esquema 1.

A partir del ion molecular M_x , se pueden formar varios fragmentos catiónicos o radical catiónicos en una sola etapa (A_x , B_x , ..., N_x), etc., con sus respectivas velocidades k_1 , k_2 etc. Sin embargo, si en el espectrómetro se registra un ion común su abundancia relativa dependerá de una cierta distribución energética intrínseca del fragmento. Así, McLafferty propuso la ecuación 1 (*vide supra*) que relaciona las abundancias relativas de un fragmento catiónico $[Z_x]$ en estudio con la del ion molecular $[M_x]$ para un mismo compuesto. De esta manera, McLafferty relacionó las energías libres de fragmentación con la constante σ de Hammett, considerando los efectos del sustituyente x [14].

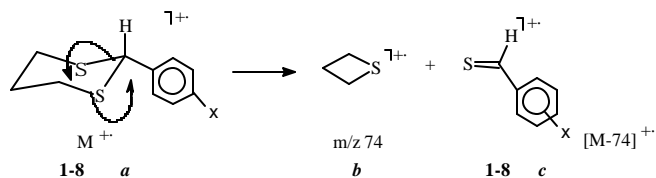


Esquema 1

$$\log \frac{Z_x}{Z_H} = r\sigma \quad (1)$$

Donde: $Z_H = \frac{[Z_H]}{[M_H]}$, $Z_x = \frac{[Z_x]}{[M_x]}$

y r es la sensibilidad de la reacción.



Esquema 2

Como consecuencia de lo antes mencionado, surge el objetivo de este trabajo, aplicar la ecuación de McLafferty entre los fragmentos que reúnan las condiciones del esquema 1, considerando los datos de espectrometría de masas para una serie de 1,3 ditiolos, sustituidos con un anillo aromático en la posición dos.

Resultados y discusión

Continuando con esta línea de investigación [15-16], se obtuvieron los espectros de masas de los productos **1-8** por impacto electrónico. Una vez asignados los iones moleculares **a**, se validaron los pesos moleculares respectivos mediante alta resolución, y como consecuencia se determinó su composición elemental. Prácticamente todos los compuestos presentaron fragmentos comunes atribuidos a la naturaleza heterocíclica de las especies orgánicas en estudio: $[M-33]^+$, $[M-43]^+$, $[M-65]^+$, $[M-74]^+$, $[M-75]^+$ y m/z 74 (**b**).

En particular el ion $[M-74]^+$ fue asignado al radical cationico (**c**) de un tiocarbonilo, este pico es uno de los más importantes para comprobar el esqueleto base de los ditiolos, el cual a su vez estuvo presente en todos los espectros analizados. Su formación se propone como se muestra en el esquema 2, lo cual fue validado por alta resolución así como mediante disociación inducida por colisión-iones entrelazados. Se debe mencionar que este fragmento fue con el que se estableció una correlación de tipo Hammett-McLafferty.

En la Tabla 1 se resumen los valores calculados del $\log Z_x/Z_H$, así como los valores de la constante σ de Hammett empleados [9]. Al trazar los valores correspondientes, gráfica 1, se encontró una dispersión pequeña no significativa, siendo el factor de correlación de 0.958. En consecuencia, el resulta-

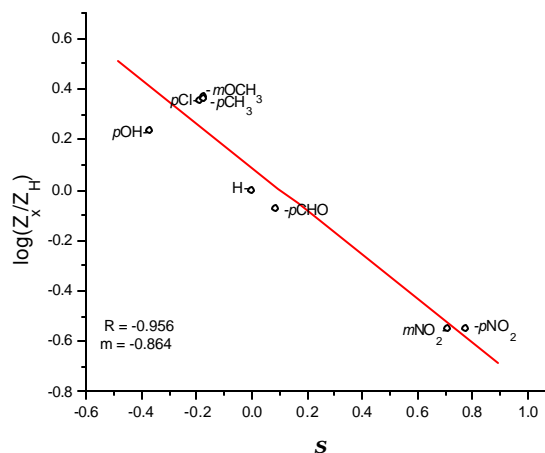


Fig. 1

do es indicativo de la existencia de un efecto lineal en la estabilización de **a** por parte de los sustituyentes en el anillo aromático siendo mayor cuando éstos son electrodonadores.

Por último, es adecuado mencionar que la sensibilidad de la reacción está dada por el valor de ρ , que corresponde a la pendiente calculada en la figura 1, el valor encontrado es indicativo de la dependencia de los efectos electrónicos de los sustituyentes.

Parte experimental

Obtención de productos: Las moléculas estudiadas, **1-8**, se formaron mediante un método recientemente modificado [15], empleando una bentonita como catalizador.

Identificación de los productos: Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Fisher-Johns acoplado a un termopar Fluke 52^{K/J}, y no fueron corregidos; los espectros de absorción infrarroja se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 552; los diversos experimentos de espectrometría de masas fueron realizados en un espectrómetro JEOL JMS AX 505 HA, y las determinaciones de RMN se realizaron en un espectrómetro Varian Gemini (300 MHz); es adecuado mencionar que los datos físicos y espectroscópicos de

Tabla 1

Compuesto	X	σ	<i>a</i> (%)	<i>c</i> (%)	Z_x	Z_x/Z_H	$\log Z_x/Z_H$
1	H	0	100	32	0.32	1	0
2	<i>p</i> -Cl	-0.19 ^c	100	72	0.72	2.25	0.352
3	<i>p</i> -NO ₂	0.78	100	9	0.09	0.28	-0.552
4	<i>p</i> -CH ₃	-0.17	100	75	0.75	2.34	0.369
5	<i>p</i> -CHO	0.09 ^c	100	27	0.27	0.84	-0.075
6	<i>m</i> -NO ₂	0.71	100	9	0.09	0.28	-0.552
7	<i>m</i> -OCH ₃	-0.17	100	73	0.73	2.28	0.357
8	<i>p</i> -OH	-0.37	100	55	0.55	1.71	0.232

^c valores de σ corregidos, $\sigma^c = \sigma - \sigma_I$.

las moléculas objetivo se correlacionaron con los publicados en la literatura (*vide supra*).

Conclusiones

Se analizaron los espectros de masas obtenidos por impacto electrónico de una serie de 1,3-ditianos arilsustituídos en posición dos, y mediante una correlación de McLafferty se encontró una dependencia electrónica por parte de los sustituyentes en la estabilidad del fragmento $[M-74]^+$.

Agradecimientos

Al proyecto PAPIIT-UNAM IN215598 por el financiamiento proporcionado, así como a la Cátedra de Síntesis y Reacciones Modificadas FESC-UNAM.

Referencias

1. Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3553-3560.
2. Récece, C. A.; Rodin, J. O.; Brownlee, R. G.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4249-4256.
3. Goucotas, J. Z. *Ph. D. Thesis*, Harvard University, **1964**.
4. Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 366-367.
5. Miranda, R.; Hernández, A.; Joseph-Nathan, P.; Ángeles, E.; Salmón, M.; Cabrera, A. *Analyst*, **1990**, *115*, 1483-1487. Arroyo, G. A.; Miranda, R.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Analytical Commun.* **1997**, *34*, 155-157.
6. Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231; Wittig, G.; Davos, P.; Koenig, G. *Chem. Ber.* **1951**, *84*, 627-632.
7. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Raton-Florida, **1995**.
8. McLafferty, F. W. *Anal. Chem.* **1959**, *31*, 477-477.
9. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
10. Rainer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 255-276.
11. McLafferty, F. W.; Bursey, M. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 529-536.
12. McLafferty, F. W.; Bursey, M. M. *J. Amer. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1-6.
13. McLafferty, F. W. *Mass Spectrometry of Organics Ions*, Academic Press Inc., New York, **1963**, 318.
14. Cetina, R.; Meza, S. *Bol. Inst. Quím. Nac. Autón. Méx.* **1968**, *20*, 39-48.
15. Miranda, R.; Osnaya, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Álvarez, C.; Salmón, M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 135-145.
16. Miranda, R.; Arroyo, G. A.; Velasco, L.; Pérez, F. J.; Delgado, F. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **1999**, *13*, 33-38. Arroyo, G. A.; Miranda, R.; Delgado, F.; García, J. G.; Velasco, L.; Perez, F. J. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, *14*, 444-449. Miranda, R.; Delgado, F.; Velasco, L.; Perez, F. J.; Salmón, M. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2000**, *14*, 188-193. García-Estrada, J.; Ramírez-Galicia, G.; Rubio, M. F.; Penieres-Carrillo, G. *Rev. Soc. Quím. Mex.* **2000**, *44*, 49-52.

Investigación

Síntesis y caracterización espectroscópica de N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos

Hiram I. Beltrán, Arturo Abreu, Luis S. Zamudio-Rivera, Teresa Mancilla, Rosa Santillán y Norberto Farfán*

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apdo. Postal 14-740, México 07000, D.F.

Recibido el 2 de mayo del 2001; aceptado el 9 de octubre del 2001

Artículo dedicado al Dr. Fernando Walls Armijo, por su 70 aniversario

Resumen. Se sintetizaron diez N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos, con rendimientos entre el 70 y el 94 % y los compuestos se caracterizaron por medio de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , usando también técnicas en 2D, IR, espectrometría de masas y análisis elemental. Adicionalmente la estructura de **6a** se estableció por difracción de rayos-X.

Palabras clave: Aminoácidos, RMN, difracción de rayos X.

Abstract. Ten N-(2-hydroxybenzyl)- α -aminoacids were prepared in yields between 70 and 94 % and characterized by ^1H , ^{13}C , ^{15}N and 2D NMR, IR, mass spectra and elemental analyses. The structure of **6a** was further established by X-ray analysis.

Keywords: Aminoacids, NMR, X-ray diffraction.

Introducción

Los compuestos del tipo N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácido han sido utilizados como agentes quelantes de boro [1] así como de metales de transición como cobre [2-4], zinc [2], cobalto [2], níquel [2], manganeso [5] y tecnecio [6].

Las rutas de síntesis descritas en la literatura para estos derivados involucran reducciones catalíticas [2], reacciones tipo Mannich [5-7], así como la formación de bases de Schiff de las sales de sodio y potasio de los aminoácidos [3,8], seguido de reducción.

En este trabajo se describe la caracterización espectroscópica de los N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos **6a-6j**, los cuales se prepararon por reacción de los ésteres metílicos **2a-2j** con salicilaldehído **3** para obtener las iminas correspondientes **4a-4j**, seguido de la reducción e hidrólisis del éster. Este procedimiento se realizó sin aislar los intermediarios y permitió obtener rendimientos superiores a los descritos en la literatura [1-8].

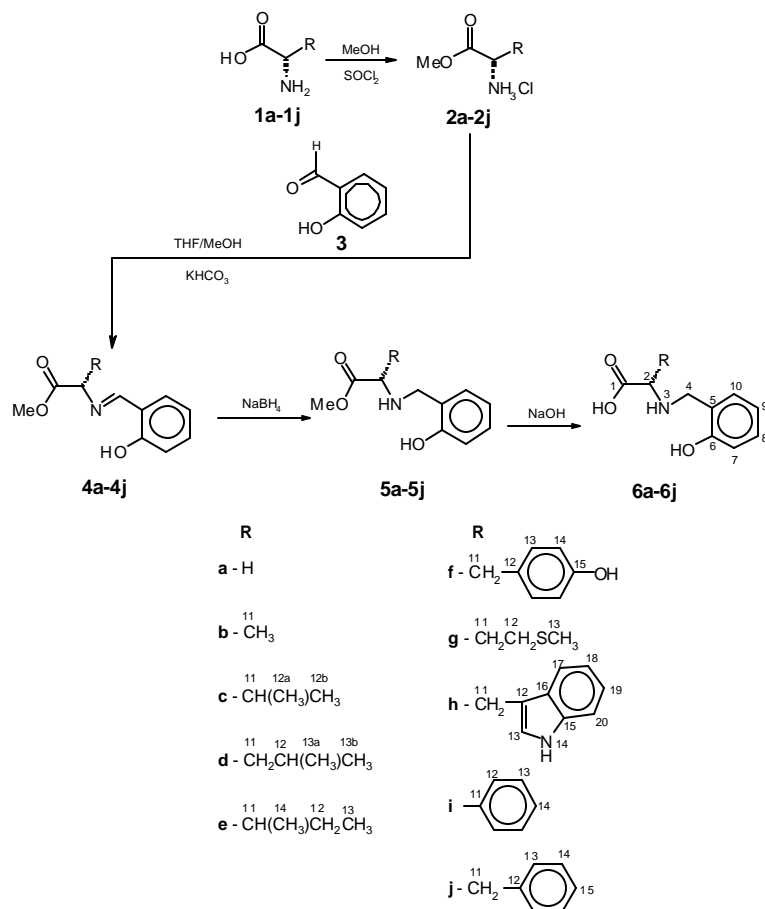
Debido a nuestro interés en la síntesis de compuestos de coordinación de boro y estaño con potencial actividad biológica, resultó interesante preparar una serie de N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos mediante un método fácil y eficiente, así

como realizar su estudio espectroscópico sistemático, el cual podría ser de utilidad en la asignación de compuestos relacionados.

Resultados y discusión

Los N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos (**6a-6j**) preparados son: ácido (2-hidroxibencilamino)acético (**6a**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)propiónico (**6b**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilbutírico (**6c**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilpentanóico (**6d**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilpentanóico (**6e**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(4-hidroxifenil)propiónico (**6f**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilsulfanilbutírico (**6g**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(1*H*-indol-3-il)propiónico (**6h**), ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)fenilacético (**6i**) y ácido (2*S*)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-fenilpropiónico (**6j**), los cuales se obtuvieron mediante la ruta de síntesis que se describe en el esquema 1.

Debido a la naturaleza de ion dipolar, los aminoácidos no reaccionan en condiciones neutras para producir las bases de Schiff [9], por lo que fue necesario llevar a cabo la protección



Esquema 1. Ruta de síntesis para la obtención de N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos **6a-6j**.

del grupo carboxílico usando cloruro de tionilo en metanol durante 12 horas, obteniéndose los clorhidratos correspondientes (**2a-2j**). La reacción de condensación con el salicilaldehído (**3**) se realizó empleando dos equivalentes de bicarbonato de potasio para liberar el clorhidrato a reflujo durante 4 horas en metanol/THF obteniéndose las bases de Schiff correspondientes (**4a-4j**). La reducción del fragmento imínico con borohidruro de sodio [10] condujo a los ésteres **5a-5j**, los cuales fueron hidrolizados usando hidróxido de sodio a reflujo durante dos horas seguido de neutralización con ácido clorhídrico hasta un pH de 7 para obtener los N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos (**6a-6j**) por precipitación.

Todos los N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos **6a-6j** fueron identificados por RMN de ^1H , ^{13}C , 2D, y ^{15}N NMR, espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y análisis elemental.

Los rendimientos obtenidos en este trabajo sin el aislamiento de los intermediarios resultaron ser superiores a los descritos en la literatura, los cuales se indican entre paréntesis: **6a**, 70 (69) % [1, 3a, 4, 5, 6, 7], **6b**, 70 (56) % [2, 3, 4, 8], **6c**, 94 (75-80) % [8], **6d**, 78 (57) % [3a], **6e**, 78 (56) % [3a], **6f**, 82 (75-80) % [4], **6g**, 91 (75-80) % [8], **6h**, 87 %, **6i**, 80 (56) % [8] y por último **6j**, 83 (75) % [3a, 4, 8].

Debido a la insolubilidad de los derivados **6a-6j**, los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{15}N NMR, se determinaron usando los correspondientes clorhidratos en DMSO- d_6 .

El espectro de RMN de ^1H de todos los N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos muestra (Tabla 1) un sistema AB para los hidrógenos diastereotópicos de la posición 4, a excepción del derivado de la glicina (**6a**) donde los hidrógenos son equivalentes. Adicionalmente para **6a** fue necesario realizar un experimento COLOC para asignar inequívocamente las señales correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 2 y 4, el cual mostró que la señal de 3.76 ppm correlaciona con la señal del carboxilo en 167.9 ppm. Todos los compuestos mostraron un patrón de acoplamiento ABCD para los protones del anillo aromático del grupo bencilo.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales de los grupos carboxilo en el intervalo de 167.9 a 171.5 ppm. El efecto del sustituyente α al nitrógeno [11] en toda la serie ($\Delta\delta$ 10 ppm) se obtuvo por comparación con el derivado de la glicina (**6a**), en el cual éste carbono presenta un desplazamiento químico de 46.3 ppm, mientras que el carbono en la posición 4 mantiene un desplazamiento químico casi constante, entre 43.8 y 45.2 ppm (Tabla 2).

La desprotección tanto en RMN de ^1H como de ^{13}C de las posiciones 2 y 4 para los compuestos **6a-6j** es característica del efecto α en carbono y del efecto β en hidrógeno con respecto al nitrógeno. La asignación de las señales de RMN de ^1H y ^{13}C , se realizó mediante experimentos HETCOR J(^{13}C - ^1H), los carbonos cuaternarios de las posiciones 1, 5 y 6, así como también otros carbonos cuaternarios presentes en el fragmento del aminoácido se asignaron usando experimentos de correlación a larga distancia [COLOC $^2\text{J}(^{13}\text{C}$ - $^1\text{H})$].

Los desplazamientos químicos de RMN de ^{15}N (Tabla 2) están de acuerdo con los descritos para sales de amonio [11] y se encuentran en el intervalo de -336.1 a -325.6 ppm, característico de este tipo de nitrógeno.

Las bandas de los grupos carboxílicos de los compuestos **6a-6j** se encuentran en el intervalo de 1638 a 1566 cm^{-1} y reflejan la naturaleza zwitteriónica de estas moléculas.

El patrón de fragmentación de estos compuestos se caracteriza primeramente por la descarboxilación, la posterior pérdida del sustituyente R, seguido de la pérdida de un fragmento aziridínico y finalmente se observa el ion fragmento hidroxitropilio ($m/z = 107$), que en la mayoría de los casos corresponde al pico base.

Las rotaciones ópticas para los compuestos **6b-6i** se obtuvieron en una solución de ácido clorhídrico 3N, solo se encontró en la literatura la rotación referente al compuesto **6b**, [2, 3b] tanto en agua como en hidróxido de sodio.

Tabla 1. RMN de ^1H (300 MHz) para los compuestos **6a-j**.

Compuesto	H-2	H-3a	H-3b	H-4a	H-4b	H-7	H-8	H-9	H-10
6a	3.76 s 2H	9.39 s 1H	9.39 s 1H	4.12 s 1H	4.12 s 1H	7.03 d, $J_o = 7.9$ 1H	7.20 dd, $J_o = 7.9, 7.4$ 1H	6.80 dd, $J_o = 7.9, 7.4$ 1H	7.37 d, $J_o = 7.4$ 1H
6b	3.89 c, $J=7.1$ 1H	9.71 sa 1H	9.20 sa 1H	4.11 s 1H	4.11 s 1H	7.04 d, $J_o = 7.9$ 1H	7.19 dd, $J_o = 7.9, 7.3$ 1H	6.80 dd, $J_o = 7.9, 7.3$ 1H	7.44 d, $J_o = 7.3$ 1H
6c	3.59 sa 1H	9.44 sa 1H	9.16 sa 1H	4.14 $J_{AB} = 13.0$ 1H	4.08 $J_{AB} = 13.0$ 1H	7.0 d, $J_o = 7.7$ 1H	7.20 ddd, $J_o = 7.7,$ 7.3, $J_m = 1.0$, 1H	6.80 dd, $J_o = 7.7, 7.3$ 1H	7.46 dd, $J_o = 7.3,$ $J_m = 1.0$, 1H
6d	3.74 sa 1H	9.65 sa 1H	9.32 sa 1H	4.161 $J_{AB} = 14.0$ H	4.11 $J_{AB} = 14.0$ 1H	7.05 d, $J_o = 7.8$ 1H	7.23 ddd, $J_o = 7.8,$ 7.5, $J_m = 1.2$, 1H	6.83 dd, $J_o = 7.8, 7.5$ 1H	7.49 dd, $J_o = 7.5,$ $J_m = 1.2$, 1H
6e	3.69 sa 1H	9.49 sa 1H	9.19 sa 1H	4.15 $J_{AB} = 13.8$ 1H	4.10 $J_{AB} = 13.8$ 1H	7.00 d, $J_o = 7.7$ 1H	7.21 td, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.4$, 1H	6.81 t, $J_o = 7.7$ 1H	7.47 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.4$, 1H
6f	3.93 sa 1H	9.79 sa 1H	9.23 sa 1H	4.11 sa 1H	4.11 sa 1H	7.01 d, $J_o = 8.5$ 7.5, $J_m = 1.4$, 1H	7.22 ddd, $J_o = 8.5,$ 1H	6.81 dd, $J_o = 8.5, 7.5$ 1H	7.43 dd, $J_o = 7.5,$ $J_m = 1.4$, 1H
6g	3.92 t, $J=5.8$ 1H	9.58 sa 1H	9.58 sa 1H	4.17 $J_{AB} = 13.2$ 1H	4.12 $J_{AB} = 13.2$ 1H	7.02 d, $J_o = 7.8$ 1H	7.23 ddd, $J_o = 7.8,$ 7.4, $J_m = 1.0$, 1H	6.83 dd, $J_o = 7.8, 7.4$ 1H	7.47 dd, $J_o = 7.4,$ $J_m = 1.0$, 1H
6h	4.01 sa 1H	9.77 sa 1H	9.23 sa 1H	4.14 sa 1H	4.14 sa 1H	7.07-6.82 m 1H	7.53-7.23 m 1H	7.07-6.82 m 1H	7.53-7.23 m 1H
6i	5.00 sa 1H	9.96 sa 1H	9.86 sa 1H	4.00 sa 1H	4.00 sa 1H	6.98 d, $J_o = 8.1$ 7.3, $J_m = 1.1$, 1H	7.19 ddd, $J_o = 8.1,$ 1H	6.79 dd, $J_o = 7.7, 7.3$ 1H	7.36 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.1$, 1H
6j	4.01 sa 1H	9.93 sa 1H	9.30 sa 1H	4.13 sa 1H	4.13 sa 1H	7.01 d, $J_o = 8.1$ 1H	7.22 ddd, $J_o = 8.1,$ 7.0, $J_m = 1.1$, 1H	6.82 dd, $J_o = 7.7, 7.0$ 1H	7.44 dd, $J_o = 7.7,$ $J_m = 1.1$, 1H

6a: H-OH, 10.40, sa, 1H. **6b**: H-OH, 10.36, sa, 1H, H-11, 1.50, d, $J=7.1$, 3H. **6c**: H-OH, 10.38, sa, 1H; H-11, 2.39, dhp, $J=12.8$, 6.9, 1H; H-12a, 0.98, d, $J=6.9$, 3H; H-12b, 0.91, d, $J=6.9$, 3H. **6d**: H-OH, 10.80, sa, 1H; H-11, 1.84-1.69, m, 2H; H-12, 1.84-1.69, m, 1H; H-13a, 0.88, d, $J=5.6$, 3H; H-13b, 0.86, d, $J=5.6$, 3H. **6e**: H-OH, 10.37, sa, 1H; H-11, 2.16-2.09, m, 1H; H-12a, 1.50-1.36, m, 1H; H-12b, 1.34-1.22, m, 1H; H-13, 0.81, t, $J=7.3$, 3H; H-14, 0.90, d, $J=6.8$, 3H. **6f**: H-OH, 10.37, sa, 1H, H-11a; 3.25, ddt, $J_{AB} = 14.0$, $J_{AX} = 4.5$, 1H; H-11b, 3.03, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J_{BX} = 8.3$, 1H; H-13, 7.04, d, $J_o = 8.4$, 2H; H-14, 6.72, d, $J_o = 8.4$, 2H. **6g**: H-OH, 10.38, sa, 1H, H-11a; 2.68, ddt, $J=9.2, 5.7, 3.5$, 1H; H-11b, 2.49, ddt, $J=9.2, 6.3, 2.9$, 1H; H-12, 2.31-2.08, m, 2H; H-13, 2.05, s, 3H. **6h**: H-OH, 10.36, sa, 1H; H-11a, 3.48, $J_{AB} = 13.0$, 1H; H-11b, 3.32, $J_{AB} = 13.0$, 1H; H-13, 7.53-7.23, m, 1H; H-14, 11.13, sa, 1H; H-17, 7.53-7.23, m, 1H; H-18, 7.07-6.82, m, 1H; H-19, 7.53-7.23, m, 1H; H-20, 7.07-6.82, m, 1H. **6i**: H-12, 7.45-7.44, m, 2H; H-13, 7.57-7.54, m, 2H; H-15, 7.45-7.44, m, 1H. **6j**: H-OH, 10.39, sa, 1H; H-11a; 3.40, ddt, $J_{AB} = 14.0$, $J_{AX} = 4.8$, 1H; H-11b, 3.13, dd, $J_{AB} = 14.0$, $J_{BX} = 8.9$, 1H; H-13, 7.29, d, $J_o = 2$, 2H; H-14, 7.25, da, $J_o = 6.2$, 2H; H-15, 7.23, m, 1H.

s = simple, sa = simple ancha, d = doble, da=doble ancha, t = triple, td = triple de dobles, ddd = doble de doble de dobles, c = cuádruple, ddt = doble de doble de triples, dhp = doble de heptetos, m = múltiple.

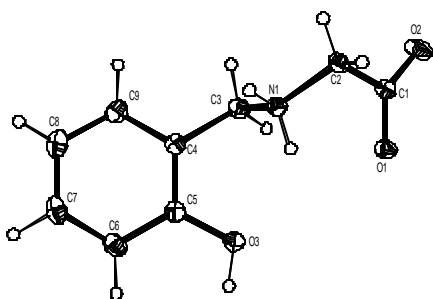
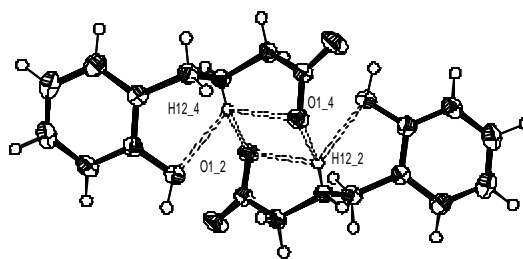
Fig. 1. Diagrama ORTEP para **6a** (elipsoides al 30 % de probabilidad).Fig. 2a. Interacciones de **6a** en la red cristalina.

Tabla 2. RMN de ^{13}C (75.468MHz), ^{15}N (30.414MHz) p.f. y rendimientos de los compuestos **6a-j**.

Compuesto	C-1	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	^{15}N -3 ^a	p.f. (°C)	Rendimiento (%)
6a	167.9	46.3	45.1	117.8	156.4	115.6	130.6	119.1	131.8	-336.1	213-215	70
6b	171.5	54.9	44.2	118.7	157.1	116.4	131.1	119.8	132.5	-325.6	232-234	75
6c	169.7	64.0	45.2	117.9	157.3	116.3	131.4	119.9	133.1	-327.8	227-228	94
6d	170.4	57.1	43.8	117.6	156.4	115.6	130.5	119.0	132.0	-325.9	235(dec.)	78
6e	169.7	62.5	45.2	118.0	157.3	116.3	131.4	119.8	133.1	-327.5	232-234	78
6f	170.3	60.7	45.1	118.2	157.2	116.3	131.4	119.9	132.9	-326.6	252-253	91
6g	169.7	57.3	44.1	117.6	156.4	115.5	130.5	119.0	132.1	-246.6 (N-14) -329.2 (N-3)	258-260	82
6h	169.7	58.7	44.1	117.4	156.2	115.3	130.5	119.0	132.0	-333.1	226-227	87
6i	169.1	62.6	44.2	118.0	156.6	116.0	130.8	119.3	132.0	-324.5	216-218	80
6j	169.7	60.2	44.7	118.0	156.8	115.9	131.0	119.5	132.5	-326.0	233-235	83

6b: C-11, 15.5; **6c:** C-11, 29.2; C-12a, 20.1; C-12b, 17.9; **6d:** C-11, 38.0; C-12, 24.4; C-13a, 21.5; C-13b, 22.9; **6e:** C-11, 35.7; C-12, 27.0; C-13, 12.4; C-14, 15.2; **6f:** C-11, 35.0; C-12, 125.4; C-13, 131.2; C-14, 116.2; C-15, 157.5; **6g:** C-11, 28.7; C-12, 28.7; C-13, 14.4; **6h:** C-11, 25.4; C-12, 106.5; C-13, 124.8; C-15, 136.0; C-16, 126.9; C-17, 118.2; C-18, 118.5; C-19, 121.0; C-20, 111.4; N-14, -246.6; **6i:** C-11, 131.7; C-12, 129.5; C-12, 129.4; C-13, 130.2; **6j:** C-11, 35.4; C-12, 135.5; C-13, 129.0; C-14, 129.8; C-15, 127.6.

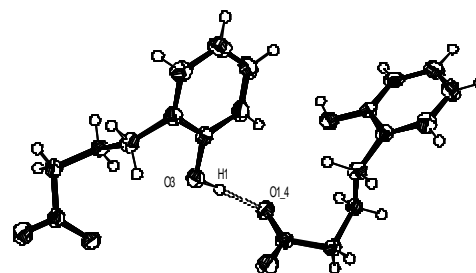
a) Los espectros se obtuvieron utilizando la secuencia de pulsos INEPT con $|J_{\text{N-H}}| = 80\text{Hz}$.

Para el compuesto **6a**, se obtuvieron cristales adecuados para el análisis por difracción de rayos-X, en la Tabla 3 se muestran los datos cristalográficos y de refinamiento [12], mientras que en la Tabla 4 se muestran las longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión correspondientes para evaluar la conformación tanto del fragmento del aminoácido como del salicilideno de **6a**. La estructura del compuesto **6a** se muestra en la figura 1 y las interacciones *inter* e *intra* moleculares por puente de hidrógeno en las figuras 2a y 2b, donde los hidrógenos de toda la molécula fueron encontrados en los mapas de densidad y las interacciones tienen distancias menores a la suma de los radios de van der Waals.

La N-(2-hidroxibencil)glicina (**6a**) cristalizó en el grupo espacial $P2_1/a$, en un arreglo monoclinico, en el cual existen 4 moléculas por unidad asimétrica. La estructura corresponde a una especie zwitteriónica, donde las distancias entre el nitrógeno y los dos átomos de hidrógeno son N(1)-H(11) 0.93 (Å) y N(1)-H(12) 0.892 (Å) debido a que H(11) presenta tres interacciones moleculares, mientras que H(12) no tiene interacciones. Las distancias entre el C(1)-O(1) y C(1)-O(2) son de 1.254 (Å) y 1.240 (Å) respectivamente, debido a que O(2) también presenta interacción por puente de hidrógeno. El ángulo de torsión C(5)-C(4)-C(3)-N(1) entre el sustituyente bencilideno y el fragmento del aminoácido tiene un valor de -67.0° que corresponde a una conformación *gauche*, al igual que para el fragmento del aminoácido C(1)-C(2)-N(1)-C(3) que presenta un ángulo de torsión de -63.8° , esta conformación es debida a la interacción intramolecular entre O(1) y H(12) de 2.487 (Å), así como a la interacción presente entre el oxígeno fenólico y el hidrógeno H(12) de 2.479 (Å), ambas interacciones son estabilizantes, de acuerdo a los cálculos teóricos a nivel semi-empírico (PM3 y AM1) [13], y la diferencia energética entre la conformación donde no existen las interacciones (*anti*) y aquella donde si las hay (*gauche*) es poco menor a -1 Kcal mol^{-1} . Esta diferencia energética es pequeña, pero suficiente para que se prefieran estas interacciones de manera experimental. También existen dos interac-

Tabla 3. Datos cristalográficos y datos de refinamiento del compuesto **6a**.

Formula empírica	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$
Peso molecular	181.19
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1/a$
Dimensiones celda unitaria	a = 9.947(6) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 8.135(5) Å $\beta = 102.121(6)^\circ$ c = 10.8659(8) Å $\delta = 90^\circ$
Volumen	859.7(7) Å ³
Z	4
r(cal.)	1.400 Mg / m ³
Coef. de absorción (m)	0.106 mm ⁻¹
F(000)	384
Tamaño del cristal	0.5 × 0.3 × 0.2 mm
Intervalo de θ	3.15 a 24.97°
Índices (h, k, l)	$-11 \leq h \leq 11, -9 \leq k \leq 0, 0 \leq l \leq 12$
Reflexiones colectadas / únicas	1585 / 1504 [$R_{\text{int}} = 0.0118$]
Datos / restricciones / parámetros	1504 / 0 / 162
GOOF en F ²	1.057
Índices finales [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0299, R_{2w} = 0.0792$
Índices finales (todos los datos)	$R_1 = 0.0447, R_{2w} = 0.0867$
Densidad residual	0.157 and -0.154 e.Å^3

**Fig. 2b.** Interacciones de **6a** en la red cristalina.

ciones intermoleculares adicionales en este compuesto, entre O(1) y H(11) de dos moléculas vecinas, con una distancia de 1.790 (Å) y entre O(1) y H(1) con una distancia de 1.716 (Å).

Parte experimental

Los experimentos de RMN fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker AVANCE 300-DPX a temperatura ambiente empleando técnicas de 2D como HETCOR y el COLOC. Los compuestos **6a-6j** se identificaron como clorhidratos para incrementar su solubilidad en dimetilsulfóxido. Todos los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C se encuentran descritos en [ppm] y relativos al TMS, para los desplazamientos de ^{15}N la referencia fue el MeNO_2 como líquido neto, todas las muestras fueron determinadas en $\text{DMSO}-d_6$ como disolvente. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro Hewlett Packard 5994-A, los espectros de infrarrojo fueron determinados en pastillas de KBr en un equipo Perkin Elmer 16F PC FT-IR. Los puntos de fusión se midieron en capilares abiertos en un equipo Gallenkamp MFB 595 y no fueron corregidos, la estructura de rayos-X fue obtenida en un difractorómetro Enraf Nonius-CAD4. Los reactivos fueron adquiridos de la compañía Aldrich Co.

Procedimiento general. Síntesis del ácido (2-hidroxibencilamino)acético (**6a**). Se pesó 1 g (13.33 mmol) de glicina (**1a**) y se vertió a un matraz que contenía 50 mL de metanol, en atmósfera de nitrógeno, posteriormente se adicionaron 0.97 mL (13.33 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se mantuvo bajo reflujo durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se eliminó el metanol, posteriormente se agregaron 1.63 g (13.33 mmol) de salicilaldehído y 1.2 g (20 mmol) de bicarbonato de potasio junto con 50 mL de una mezcla 1:1 metanol/THF, la reacción se mantuvo bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se adicionaron 1.52 g (40 mmol) de borohidruro de sodio manteniendo la temperatura a 0°C durante una hora seguido de 3.94 mL (40 mmol) de ácido clorhídrico. Los disolventes se evaporaron al vacío para obtener un polvo blanco que se saponificó con 20 mL de una solución 3M de hidróxido de sodio bajo reflujo durante dos horas, seguido de la adición de ácido clorhídrico concentrado hasta alcanzar un pH de 7, el aminoácido libre resultó insoluble en disolventes orgánicos comunes, por lo que fue sencilla la separación de la mezcla de reacción.

Los otros nueve compuestos (**6b-6j**) se prepararon empleando las relaciones estequiométricas descritas en el procedimiento general.

Ácido (2-hidroxibencilamino) acético (6a). Sólido blanco, rend. 70 %, p.f. 213-215 $^\circ\text{C}$; IR (v) (KBr); 3470-3425 (NH), 3445-3200 (OH), 3040 (CH_{arom}), 2878 (CH_{alif}), 1622-1570 (COO^-), 1410 (CH_2), 766 (*o*-sust), δ , 1502 (NH) cm^{-1} ; EM, *m/z* (%), [M^+ , 181 (32)], 136 (36), 134 (4), 122 (44), 108 (9), 107 (100), 79 (16), 78 (32), 77 (35), 63 (5), 53 (7), 52 (12), 51 (17), 50 (17), 50 (8), 42 (9), 39 (15), 30 (38), 28 (16); análisis

Tabla 4. Longitudes de enlace [Å], ángulos de enlace [$^\circ$] y ángulos de torsión [$^\circ$] del fragmento del aminoácido y conformación con el salicilideno en **6a**.

Longitudes de enlace [Å]		Ángulos de enlace [$^\circ$]	
O(1)-C(1)	1.2587(17)	C(2)-N(1)-C(3)	113.52(11)
O(2)-C(1)	1.2339(18)	O(3)-C(5)-C(6)	123.24(13)
O(3)-C(5)	1.3554(17)	O(3)-C(5)-C(4)	116.80(13)
N(1)-C(2)	1.4873(19)	C(6)-C(5)-C(4)	119.92(13)
N(1)-C(3)	1.4937(18)	C(9)-C(4)-C(5)	119.02(13)
C(5)-C(6)	1.388(2)	C(9)-C(4)-C(3)	121.13(13)
C(5)-C(4)	1.398(2)	C(5)-C(4)-C(3)	119.83(13)
C(4)-C(9)	1.385(2)	O(2)-C(1)-O(1)	125.94(13)
C(4)-C(3)	1.500(2)	O(2)-C(1)-C(2)	117.50(12)
C(1)-C(2)	1.520(2)	O(1)-C(1)-C(2)	116.56(12)
C(9)-C(8)	1.382(2)	N(1)-C(3)-C(4)	111.20(11)
C(6)-C(7)	1.384(2)	C(8)-C(9)-C(4)	121.20(15)
C(7)-C(8)	1.380(2)	N(1)-C(2)-C(1)	112.69(12)
		C(7)-C(6)-C(5)	119.75(15)
		C(8)-C(7)-C(6)	120.78(15)
		C(7)-C(8)-C(9)	119.19(15)
		Ángulos de torsión [$^\circ$]	
		O(3)-C(5)-C(4)-C(9)	178.56(12)
		C(6)-C(5)-C(4)-C(9)	-3.5(2)
		O(3)-C(5)-C(4)-C(3)	-3.12(19)
		C(6)-C(5)-C(4)-C(3)	174.78(13)
		C(2)-N(1)-C(3)-C(4)	-172.52(12)
		C(9)-C(4)-C(3)-N(1)	111.29(15)
		C(5)-C(4)-C(3)-N(1)	-67.00(17)
		C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.8(2)
		C(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-177.51(14)
		C(3)-N(1)-C(2)-C(1)	-63.67(16)
		O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	151.73(13)
		O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	-28.83(17)
		O(3)-C(5)-C(6)-C(7)	-179.15(14)
		C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	3.1(2)
		C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	0.1(2)
		C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-2.9(2)
		C(4)-C(9)-C(8)-C(7)	2.4(2)

elemental, calculado, % C, 59.64, % H, 6.12, % N, 7.73, encontrado, % C, 59.32, % H, 6.11, % N, 7.86.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)propiónico (6b).

Sólido blanco, rend. 75 %, p.f. 232-234 $^\circ\text{C}$; [α] $_{\text{D}}^{25} = +1.4$ ($c=0.2$, 3N HCl) 2,3b ; IR v (KBr); 3450-3412 (NH), 3320-3180 (OH), 3112 (CH_{arom}), 2888 (CH_{alif}), 1610-1570 (COO^-), 1460 (CH_2), 1386 (CH), 752 (*o*-sust), δ , 1506 (NH) cm^{-1} ; EM, *m/z* (%), [M^+ , 195 (19)], 151 (5), 150 (52), 122 (13), 108 (4), 107 (47), 79 (10), 78 (17), 77 (25), 52 (8), 51 (11), 44 (100), 39 (11), 28 (17), 27 (10); análisis elemental, calculado, % C, 61.53, % H, 6.71, % N, 7.17, encontrado, % C, 61.37, % H, 7.01, % N, 7.24.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilbutírico (6c).

Sólido blanco, rend. 94 %, p.f. 227-228 $^\circ\text{C}$; [α] $_{\text{D}}^{25} = +1.53$ ($c=0.2$, 3N HCl); IR v (KBr); 3460-3420 (NH), 3350-3150

(OH), 3070 (CH_{arom}), 2876 (CH_{alif}), 1626-1605 (COO^-), 1462 (CH_2), 1388 (CH), 754 (*o*-sust), δ , 1508 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 223 (19)], 192 (11), 180 (25), 179 (7), 178 (45), 122 (8), 108 (10), 107 (100), 86 (11), 79 (15), 78 (17), 77 (33), 72 (57), 57 (5), 56 (6), 55 (14), 53 (6), 52 (7), 51 (10), 41 (12), 39 (15), 30 (11), 28 (17), 27 (13); análisis elemental, calculado, % C, 64.56, % H, 7.67, % N, 6.27, encontrado, % C, 64.28, % H, 7.57, % N, 6.35.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilpentanóico (6d). Sólido blanco; rend. 78 %, p.f. 235 dec. °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.1$ ($c = 0.22$, 3N HCl); IR v (KBr); 3450-3420 (NH), 3320-3100 (OH), 3068 (CH_{arom}), 2870 (CH_{alif}), 1630-1618 (COO^-), 1462 (CH_2), 1388 (CH), 754 (*o*-sust), δ , 1508 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 237 (16)], 193 (11), 192 (79), 181 (6), 180 (5), 122 (19), 108 (11), 107 (100), 106 (6), 87 (5), 86 (85), 79 (11), 78 (14), 77 (30), 53 (6), 52 (8), 51 (10), 45 (5), 44 (13), 43 (14), 41 (16), 39 (16), 30 (52), 29 (10), 28 (21), 27 (21); análisis elemental, calculado, % C, 65.80, % H, 8.07, % N, 5.90, encontrado, % C, 65.93, % H, 7.81, % N, 5.71.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-metilpentanóico (6e). Sólido blanco, rend. 78 %, p.f. 232-234 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.1$ ($c = 0.23$, 3N HCl); IR v (KBr); 3435-3410 (NH), 3310-3016 (OH), 3062 (CH_{arom}), 2880 (CH_{alif}), 1638-1610 (COO^-), 1464 (CH_2), 1364 (CH), 756 (*o*-sust), δ , 1498 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 237 (11)], 192 (29), 180 (19), 108 (9), 107 (100), 86 (30), 77 (19), 51 (6), 41 (8), 39 (9), 30 (14), 29 (17), 28 (12), 27 (10); análisis elemental, calculado, % C, 65.80, % H, 8.07, % N, 5.90, % O, 20.23, encontrado, % C, 65.98, % H, 7.83, % N, 5.62, % O, 20.57.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(4-hidroxifenil)propiónico (6f). Sólido blanco, rend. 91 %, p.f. 252-253 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.57$ ($c = 0.19$, 3N HCl); IR v (KBr); 3390-3360 (NH), 3380-3100 (OH), 3100 (CH_{arom}), 2840 (CH_{alif}), 1630-1606 (COO^-), 1412 (CH_2), 1384 (CH), 756, 824, (*o*-sust), δ , 1515 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 287 (0.07)], 180 (9.5), 136 (5), 108 (13.7), 107 (100), 91 (6.6), 79 (6), 78 (16.7), 77 (18.7), 52 (5.6), 51 (7.1), 39 (5), 28 (6); análisis elemental, calculado, % C, 66.89, % H, 5.96, % N, 4.87, encontrado, % C, 66.62, % H, 6.04, % N, 4.95.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-4-metilsulfanilbutírico (6g). Sólido blanco, rend. 82 %, p.f. 258-260 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.81$ ($c = 0.33$, 3N HCl); IR v (KBr); 3430-3414 (NH), 3180-3120 (OH), 3070 (CH_{arom}), 2858 (CH_{alif}), 1622-1566 (COO^-), 1436 (CH_2), 1378 (CH), 756, (*o*-sust), δ , 1508 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 255 (4)], 210 (18), 150 (9), 149 (9), 148 (100), 131 (10), 122 (47), 108 (12), 107 (100), 106 (12), 105 (6), 104 (43), 100 (15), 79 (19), 78 (25), 77 (44), 75 (10), 74 (14), 63 (6), 61 (57), 56 (51), 52 (13), 51 (16), 50 (9), 49 (5), 48 (5), 47 (13), 46 (10), 45 (18), 41 (12), 39 (21), 35 (9), 30 (11), 29 (13), 28 (44); análisis elemental, calculado, % C, 56.45, % H, 6.71, % N, 5.48, % S, 12.56, encontrado, % C, 56.64, % H, 6.33, % N, 5.31, % S, 12.78.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-(1H-indol-3-il)propiónico (6h). Sólido blanco, rend. 87 %, p.f. 226-227 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2.5$ ($c = 0.24$, 3N HCl); IR v (KBr); 3430-3410 (NH), 3270-3140 (OH), 3158 (CH_{arom}), 2938, 2858 (CH_{alif}), 1624-1610 (COO^-), 1460 (CH_2), 1392 (CH), 744, (*o*-sust), δ , 1506 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 310 (1.0)], 277 (0.5), 236 (3), 204 (6.0), 180 (1.5), 159 (3), 131 (20), 130 (100), 128 (4.5), 122 (5.0), 107 (10), 103 (11), 78 (14), 77 (18), 52 (6.0); análisis elemental, calculado, % C, 69.66, % H, 5.85, % N, 9.02, encontrado, % C, 69.43, % H, 6.09, % N, 8.91.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)fenilacético (6i). Sólido blanco, rend. 80 %, p.f. 216-218 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.03$ ($c = 0.08$, 3N HCl, solución turbia); IR v (KBr); 3410-3370 (NH), 3380-3100 (OH), 3100 (CH_{arom}), 2840 (CH_{alif}), 1630-1610 (COO^-), 1415 (CH_2), 1374 (CH), 756, 824, (*o*-sust), δ , 1515 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 257 (3.70)], 213 (9.3), 212 (61.8), 122 (2.8), 107 (20.6), 106 (100), 79 (13.0), 78 (19.6), 77 (4.3), 52 (26.0), 45 (4.5), 36 (1.0), 28 (2.36); análisis elemental, calculado, % C, 70.03, % H, 5.88, % N, 5.44, encontrado, % C, 70.42, % H, 5.63, % N, 5.52.

Ácido (2S)-2-(2-hidroxibencilamino)-3-fenilpropiónico (6j). Sólido blanco, rend. 83 %, p.f. 233-235 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.17$ ($c = 0.09$, 3N HCl); IR v (KBr); 3510-3470 (NH), 3420-3310 (OH), 2930 (CH_{arom}), 2850 (CH_{alif}), 1600-1610 (COO^-), 1450 (CH_2), 1340 (CH), 756, 860¹, (*o*-sust), δ , 1510 (NH) cm^{-1} ; EM, m/z (%), $[\text{M}^+$, 271 (3.70)], 226 (3.4), 212 (0.7), 181 (8.8), 180 (99.8), 132 (4.6), 120 (67.0), 108 (9.0), 107 (100), 106 (32.0), 92 (10.3), 91 (18.6), 78 (32.3), 74 (67.2), 52 (4.3), 45 (2.0); análisis elemental, calculado, % C, 70.83, % H, 6.32, % N, 5.16, encontrado, % C, 70.56, % H, 6.27, % N, 5.19.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) el apoyo financiero y becas otorgadas a H. I. Beltrán, A. Abreu y L.S. Zamudio-Rivera. También se agradece la determinación de los espectros de masas a G. Cuellar y D. Castillo por los espectros de IR y la determinación de las rotaciones ópticas.

Referencias

1. Neffkens, G. H. L.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 6063-6066.
2. Ritsma, J. H. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1975**, *94*, 174-178.
3. a) Koh, L. L.; Ranford, J. O.; Robinson, W. T.; Svensson, J. O.; Tan, A.L.Ch.; Wu, D. *Inorg. Chem.*, **1996**, *35*, 6466-6472; b) Ranford, J. D. Vittal, J. J., Wu, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1114-1116.
4. a) Suresham, C.A., Bhattacharya, P.K., *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 552-553; b) *J. Chem. Res. (M)*, **1998**, 2186-2196.
5. Shongwe, M.S., Mikuriya, M., Nukada, R., Ainscough, E.W., Brodie, A.M., Waters, J.M., *Inorg. Chem. Acta*, **1999**, *290*, 228-236.

6. a) Wilson, J.G., *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 1283-1289; b) *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 173-182; c) *Aust. J. Chem.* **1990**, *43*, 783-789.
7. Kumar, K.; Pandey, N.D.; Mehrotra, J.K.; *J. Indian Chem. Soc.* **1974**, *51*, 994-996.
8. Chantegrel, B., Deshayes, C., Faure, R., *Heterocycles*, **1993**, *36*, 12, 2811-2818.
9. Martell, A.E., *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 115-124.
10. a) Gribble, G.W.; Jasinky, M.; Pellicone, J.T. *Synthesis* **1978**, 766-768; b) Gribble, G.W. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 395-404.
11. Stefaniak, L.; Webb, G.A. and Witanowski, M. *Ann. Rep. NMR Spectros.* **1986**, *18*, 72-74.
12. WinGX, programa para la determinación de estructuras moleculares. Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837-838.
13. HyperChem v.5.0, Hypercube Inc. 1115 NW 4th Street Gainesville, FL 32601.

Investigación

Inhibition of Phosphofructokinase by Molluscicidal Sesquiterpene Lactones

David Vargas,^{1a} Nikolaus H. Fischer^{*1b} and Ezzat S. Younathan²

¹ Department of Chemistry, Louisiana State University, Baton Rouge, LA 70803, USA

^a Bruker Mexicana S. A. de C. V., Pico de Sorata 280, México 14210, D. F. Tel; 525-630-5747; Fax: 52(55)-630-5746; E-mail: vargas@bruker.com

^b Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, the University of Mississippi, University, MS 38677, USA. Tel: (662)915-7026; Fax: (662)-915-6975; E-mail: nfischer@olemiss.edu

² Department of Biochemistry, Louisiana State University, Baton Rouge, LA 70803, USA

Recibido el 12 de julio del 2001; aceptado el 11 de octubre del 2001

Dedicated to Professor Fernando Walls

Abstract. The effect of ten molluscicidal sesquiterpene lactones was tested on the enzyme phosphofructokinase (PFK) from rabbit muscle. PFK was inhibited irreversibly by all the sesquiterpene lactones tested. 7 α -Hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**) exhibited the highest efficacy of inhibition with a K_i value of 90 nM. This is also the lowest K_i reported for inactivation of this enzyme by sesquiterpene lactones. The molluscicidal action of the sesquiterpene lactones tested in this study correlates closely with their potency as PFK inhibitors. Preincubation of **2** with dithiothreitol resulted in loss of inhibitory power of the lactone. The substrates adenosine-5'-triphosphate and fructose-6-phosphate protected phosphofructokinase against inhibition by **2**. The PFK inhibitory action and molluscicidal activity are most significant when a hydroxyl group is in proximity of the nucleophile receptor site, the α -methylene- γ -lactone moiety.

Keywords: Sesquiterpene lactones, phosphofructokinase inhibitors, molluscicidal activity.

Resumen. Se evaluó el efecto de diez lactonas sesquiterpénicas molusquicidas sobre la enzima fosfofructocinasa (FFC) obtenida a partir de músculo de conejo. La FFC se inhibió irreversiblemente por todas las lactonas probadas. 7 α -hidroxi-3-desoxizaluzanina C (**2**) mostró la mayor eficiencia de inhibición con un valor de K_i de 90 nM. Este es también el valor de K_i mas bajo informado para la inactivación de esta enzima para lactonas sesquiterpénicas. La acción molusquicida de las lactonas sesquiterpénicas evaluadas en este estudio correlaciona con su potencia como inhibidores de FFC. La preincubación de **2** con ditioneitol resultó en la pérdida del poder inhibitorio de la lactona. Los substratos 5'-trifosfato de adenosina y 6-fosfato de fructosa protegieron a la fosfofructocinasa contra la inhibición por **2**. La actividad inhibitoria de la FFC y la actividad molusquicida son mas significativas cuando un grupo hidroxilo se encuentra en la proximidad del sitio receptor, el fragmento de la α -metilen- γ -lactona-**Palabras clave:** Lactonas sesquiterpénicas, inhibidores de las fosfofructocinasa, actividad molusquicida.

Introduction

Sesquiterpene lactones have been shown to have anti-tumor, anti-microbial, cytotoxic and phytotoxic activity [1-3]. They have been known to cause allergic contact dermatitis in humans, livestock poisoning and to act as molluscicides against the snails of the genus *Biomphalaria* [4].

All experimental evidence about the biological activities of sesquiterpene lactones seems to indicate that the α -methylene- γ -lactone portion of the molecule is essential for biological activity. The main reason for activity of this moiety is its reactivity towards nucleophiles to form a Michael-adduct. A possible mechanism of action is the reaction with biological nucleophiles found in the amino acid side chains of proteins (e.g. cysteine, lysine or histidine).

Previous investigations have revealed that sesquiterpene lactones act as inhibitors of certain enzymes of the energy producing pathways [5,6]. In a previous study we have reported

the role of thiol groups in the activity and allosteric characteristic of mammalian phosphofructokinase (PFK) [7]. This prompted us to test a series of sesquiterpene lactones which we had previously isolated and determined their structure by spectroscopic and X-ray diffraction techniques [8-10].

In this report evidence is presented that the molluscicidal sesquiterpene lactone **2** irreversibly inhibits the *in vitro* activity of phosphofructokinase and that the inhibitory efficacy correlates closely with the molluscicidal action [8, 11].

Experimental

Materials. Dehydrocostuslactone (**1**), 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**), 11,13-dihydro-7,11-dehydro-13-hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**3**) and 11,13-dihydro-7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**4**) were isolated from *Ambrosia confertiflora* [11] and parthenin (**7**) was isolated from *Parthenium hysterophorous* [10]. Allodesacetylconfertiflorin (**8**), 8 α -acetoxymbrosin (**9**) and 2,3-dehydro-8 α -acetoxypsilostachin C (**10**) were prepared from confertiflorin [11].

a, b: New addresses.

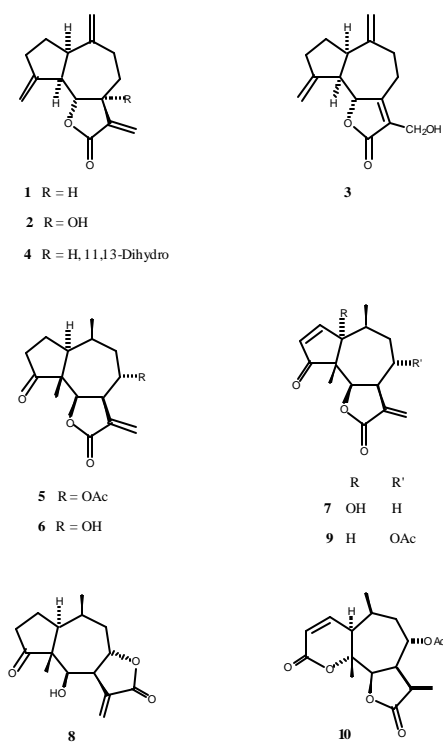


Fig. 1. Structure of the sesquiterpene lactones tested for their inhibition of phosphofructokinase from rabbit muscle.

Rabbit muscle phosphofructokinase (ATP: D-Fructose-6-phosphate-1-phosphotransferase [EC 2.7.1.11], was extracted and purified by the method of Ling *et al.* [12]. The enzyme was stored in potassium phosphate buffer pH 8.0, 0.2 mM EDTA, 60 % ammonium sulfate. Before use, it was dialyzed against the same buffer but without the ammonium sulfate.

The auxiliary enzymes, rabbit muscle triose phosphate isomerase [EC 5.3.1.1 (TPI) (α -GDH) α -Glycerophosphate dehydrogenase [EC 1.2.1.12] and rabbit muscle aldolase [EC 4.1.2.13] were purchased from Sigma.

Methods. PFK was assayed spectrophotometrically by measuring the decrease in absorbance of NADH at 340 nm using the aldolase/triosephosphate isomerase/glycerophosphate dehydrogenase coupled assay method [7]. The sesquiterpene lactone inhibitors were dissolved in methanol, and the control assay contained the same volume of pure methanol as that of inhibitor solution being added.

Optimal PFK activity assays were carried out following the conditions described in the literature [7, 12] at pH 8.0. The final reaction mixture pH 8.0, 0.01 mM EDTA, 40 mM KCl, 4 mM $MgCl_2$, 4 mM NH_4Cl , 2 mM ATP, 0.48 units of aldolase, 4.6 units triose phosphate isomerase, 0.5 units of α -glycerophosphate dehydrogenase, 0.2 mM fructose-6-phosphate and approximately 0.2 μg of PFK. The reaction was usually started by the addition of fructose-6-phosphate. When the effect of dithiothreitol (DTT) on the inhibitor was tested, the reaction was started with the addition of the auxiliary enzymes system followed by PFK.

Table 1. Apparent K_i and LC_{100} values for the guaianolide and pseudoguaianolide series. Assays were carried out under optimal conditions.

Compound	Apparent K_i (mM)*	LC_{100} (24 h)**
<i>Guaianolides</i>		
(1) Dehydrocostulactone	1.88	NA
(2) 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin	0.076	1.0 (0.75 in 40 h)
(3) 11,13-dihydro-7,11-dehydro-13-hydroxy-3-desoxyzaluzanin	2.36	NA
(4) 11,13-dihydro-7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C	3.23	NA
<i>Pseudoguaianolides</i>		
(5) Conferiflorin	14.20	50
(6) Desacetylconferiflorin	7.39	NA
(7) Parthenin	21.49	60
(8) Allodesacetylconferiflorin	3.24	25
(9) 8 α -acetoxymbrosin	4.82	NA
(10) 2,3-dehydro-8 α -acetoxy psilostachin C	5.25	50

*Apparent K_i is defined as the concentration required for 50 % inhibition of enzyme activity.

** LC_{100} (lethal concentration for killing 100 % of the snails within 24 h); values (in ppm) are those reported in references 8 and 11; NA = no activity.

Assays of PFK under allosteric conditions were run at pH 7.2 [14]. The reaction mixture contained 0.16 mM NADH, 1.0 mM DTT, 50 mM imidazole-Cl pH 7.2, 0.2 mM fructose-6-phosphate, varied concentrations of Mg^{++} , ATP, 4.6 units TPI, 0.5 units α -GDH, PFK and 0.1 mM of the inhibitor. The reaction was started by addition of the Mg^{++} /ATP solution to the reaction mixture.

Results

Inhibition of PFK by lactones 1-10. The structures of the molluscicidal sesquiterpene lactones tested for their inhibition of PFK are shown in figure 1. The results of the inhibition studies are presented in table 1. From the apparent K_i values it is clear that the most active inhibitor is 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (2), with an apparent K_i value of 0.076 mM. The other three guaianolides 1, 3 and 4 also inhibited PFK to a lesser extent with apparent K_i values of 1.88, 2.36 and 3.23 mM, respectively. Lactone 2 inhibited 47 % of enzyme activity at concentrations as low as 0.029 mM. Above this value, the extent of inhibition was linear with respect to the concentration of lactone 2.

The pseudoguaianolides (5-10) also inhibited PFK but to a lesser extent than any of the guaianolides. The strongest inhibitor of this series was allodesacetylconferiflorin (8) with an apparent K_i value of 3.24 mM. The least active of all the lactone inhibitors was parthenin (7) with an apparent K_i value of 21.49 mM.

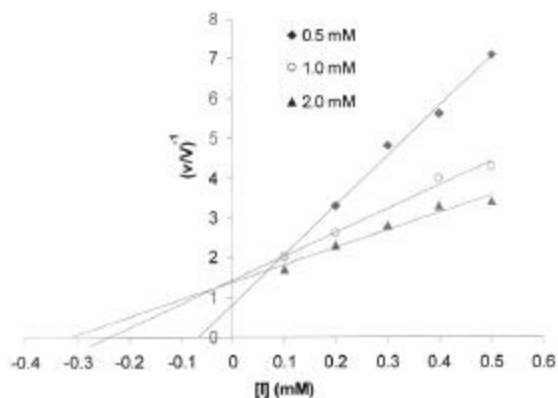


Fig. 2. Inhibition of phosphofructokinase by varying concentrations of 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**). Dixon plots at three concentrations of fructose-6-phosphate and 2.0 mM concentration of ATP under optimal assay conditions (pH 8.0).

Addition of DTT to the assay mixtures affected the extent of inhibition of PFK by the lactones. When DTT and PFK were added together in the reaction mixture it had very little effect in reducing the inhibitory power of the lactones. Incubation of DTT and the lactone inhibitors for five minutes prior to the addition of PFK resulted in lowering the extent of inhibition. Complete neutralization of the inhibitory power of the lactones was achieved when equimolar amounts of DTT and the inhibitor were incubated together.

Further studies were carried out with the most active inhibitor (**2**). The effect of **2** on the values of K_m and V_{max} under optimal conditions for enzyme activity at pH 8.0 are shown in Table 2. It is clear from these data that compound **2** lowers V_{max} and increases K_m of PFK with respect to its substrate, fructose-6-phosphate.

Protection of PFK by the substrate fructose-6-phosphate under optimal conditions (pH 8.0) can be seen in the Dixon plot [15] depicted in figure 2. An increase in the concentration of fructose-6-phosphate results in an increase of the initial velocity of the enzymatic reaction.

Assays were performed under allosteric conditions at pH 7.2, varying the concentration of ATP in presence and in absence of the lactone inhibitor (**2**). The results, shown in figure 3, indicate that compound **2** diminished the activity of PFK but did not change its sensitivity to inhibition by excess ATP. Thus the action of compound **2** seems to influence the active site of the enzyme without affecting its ATP allosteric site.

Discussion

The fact that the least active of the guaianolides **3** and **4** were those that do not contain an exocyclic α -methylene- γ -lactone moiety seems to indicate that there is an enhancement of the inhibitory power when this group is present. This is exemplified by 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**), which is

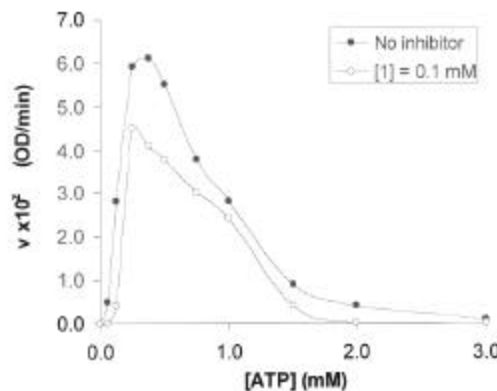


Fig. 3. Effect of ATP concentration on inhibition of phosphofructokinase by 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**) under allosteric conditions (pH 7.2).

approximately 42 times more inhibitory than its dihydro derivative (**4**).

However, the most outstanding result comes from the fact that the presence of the C-7 α -OH group in 7 α -hydroxy-3-hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**), when compared with dehydrocostus lactone (**1**), decreases the apparent K_i value approximately 25-fold (from 1.88 mM for **1** to 0.076 for **2**). It is noteworthy that **2** is the most effective sesquiterpene lactone inhibitor of phosphofructokinase reported so far in the literature [5, 6].

The most active compound of the pseudoguaianolide series was allodesacetylconfertiflorin (**8**), with an apparent K_i value of 3.24 mM. The isomeric desacetylconfertiflorin (**6**) on the other hand, was about 2.2 times less inhibitory than **8**. When confertiflorin (**5**) with an apparent K_i of 14.2 mM is compared to 8 α -acetoxyambrosin (**9**) and 8 α -acetoxy-2,3-dehydropsilostachin C (**10**) the introduction of an additional α,β -unsaturated carbonyl function resulted in a significant increase in inhibitory power with apparent K_i values of 4.82 mM for **9** and 5.25 mM for **10**. The presence of additional reactive alkylating sites in lactones **9** and **10** could explain the increase in activity of these two compounds. Surprisingly, parthenin (**7**), which also contains a cyclopentenone moiety, exhibits a significantly lower inhibition of PFK with an apparent K_i value of 21.5 mM. This could be due to steric hindrance caused by the angular allylic OH group plus the methyl

Table 2. Effect of 7 α -hydroxy-3-desoxyzaluzanin C (**2**) on the K_m and V_{max} of phosphofructokinase with respect to fructose-6-phosphate at pH 8.0, 2.0 mM ATP and 0.2 μ g PFK per 1.0 mL of reaction mixture.

Inhibitor*	K_m (mM)	V_{max} (24 h)**
0.00	0.270 + 0.040	0.099 + 0.003
0.37	0.412 + 0.098	0.031 + 0.001
0.56	0.985 + 0.144	0.026 + 0.001

*Inhibitor concentration in mM; ** Velocity in Δ OD/min.

group at C-10, which may block access to the α,β -unsaturated carbonyl group of the cyclopentenone portion of the molecule. It is also possible, however, that the overall conformation of parthenin is affected by the presence of the allylic hydroxyl group, thus influencing its reactivity. These results are in agreement with previous observations that, although an electrophilic site in the sesquiterpene lactone is essential for its inhibitory action on PFK, the efficacy of this action is influenced by other structural and steric characteristics of the molecule [6]. The general acceptance that the substrates protect the enzyme against irreversible inhibition by stabilizing the active form of the enzyme was confirmed by the experiments of Hanson *et al.* [5]. Our results are in agreement with their observations that the substrates ATP and fructose-6-phosphate protect PFK against inhibition by the lactones. However, these results differ slightly from the reported by Gaspar *et al.* [6] who observed this protection to occur only with ATP.

The manner in which lactone **2** exerts its action can very well be due to the uncommon OH group attached to C-7. We believe that this group could possibly assist the nucleophilic attack at the exocyclic α -methylene- γ -lactone moiety. This directing action could be due to the binding, possibly hydrogen bonding, of the hydroxyl group to a receptor at the active site of the enzyme. Consequently, the reactivity of the lactone moiety with nucleophilic centers such as thiol groups would be enhanced, thus bringing about a blocking at the active site of the enzyme or a conformational change unfavorable for its activity.

Although the extent of activity is not the same in both instances, it seems worthwhile to point out that the most active inhibitors of the guaianolide and pseudoguaianolide series are also the ones that exhibit the highest molluscicidal activity (Table 1). Their LC₁₀₀ values against the snails of

Biomphalaria glabrata are 1.0 and 25 ppm for **2** and **8**, respectively. This seems to indicate that molluscicidal activity of the sesquiterpene lactones may be due to reaction of the molluscicides with thiol-containing enzymes in a similar fashion. The action of lactones most likely involves alkylation(s) of essential enzymes of the snail's metabolism.

References

1. Kupchan, S. M.; Ashmore, J. W.; Snedan, A. T. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 865-866.
2. Lee, K. H.; Huang, E. S.; Piantodosi, C.; Pagano, J. S.; Geissman, T. A. *Cancer Research* **1971**, *31*, 1649-1654.
3. Rodríguez, E.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1573-1580.
4. Marston, A.; Hostettmann, K. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 639-652.
5. Hanson, R. L.; Lardy, H. A.; Kupchan, S. M. *Science* **1970**, *168*, 378-380.
6. Gaspar, A. R. M. D.; Potgieter, D. J. J.; Vermeulen, N. M. *J. Biochem. Pharm.* **1986**, *35*, 493-498.
7. Younathan, E. S.; Paetkau, V.; Lardy, H. A. *J. Biol. Chem.* **1968**, *243*, 1603-1608.
8. Fronczek, F. R.; Vargas, D.; Fischer, N. H.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1036-1039.
9. Fischer, N. H.; Mabry, T. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2529-2538.
10. Herz, W.; Watanabe, H. *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6088-6089.
11. Vargas, D.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H.; Hostettmann, K. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 133-138.
12. Ling, K. H.; Paetkau, V.; Marcus, F.; Lardy, H. A. In: *Methods in Enzymology*, Vol. IX (S. P. Colowick and N. O. Kaplan, eds) Academic Press, New York, N. Y., **1966**, p. 425.
13. Reinhart, G. D.; Lardy, H. A. *Biochemistry* **1980**, *19*, 1477-1484.
14. Abraham, S. L.; Younathan, E. S. *J. Biol. Chem.* **1971**, *246*, 2464.
15. Dixon, M.; Webb, E. S. *Enzymes*, 3rd edition, **1979**, p. 369; Longman, London.

Investigación

Mechanism of radiation-induced degradation of bisphenol-A polycarbonate

Rafael Navarro-González[†] and Roustam Aliev*

Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Apartado Postal 70-543, México 04510, D.F. Phone: (52) 5622-4674 (ext 261); Fax: (52) 5616-2233; E-mail: aliev@nuclecu.unam.mx

Recibido el 5 de julio del 2001; aceptado el 23 de noviembre del 2001

Abstract. We report here a new approach to study the mechanism of radiation-induced degradation of polymeric materials based on the combined analysis of radiolytic gases, and pyrolytic products from preirradiated polymers by flash pyrolysis coupled to gas chromatography—Fourier transformed infrared spectroscopy—mass spectrometry with electron impact mode (GC-FTIR-MS). Bisphenol-A polycarbonate (PC) was studied in the dose range from 0.125 to 1.0 MGy. PC irradiation was accompanied by the preferential release of carbon monoxide followed by minor production of hydrogen, carbon dioxide and methane. Pyrolyzed PC releases mainly carbon dioxide, methane, benzene, toluene, phenol and 4-methyl-phenol. On the basis of these results we suggest two main pathways of PC radiation-induced scission with equal probabilities: (a) carbonate bond and (b) aliphatic-aromatic bond ruptures.

Keywords: Polycarbonate, radiolysis, flash pyrolysis, GC-FTIR-MS, mechanism of degradation.

Resumen. Reportamos una nueva metodología para estudiar el mecanismo de degradación por radiación de materiales poliméricos basada en el análisis combinado de los gases de origen radiolítico, y los productos pirolíticos, generados mediante la pirólisis rápida de polímeros pre-irradiados, acoplado a cromatografía de gases—espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier—espectrometría de masas por impacto electrónico. El policarbonato de bisfenol-A (PC) fue estudiado en el rango de dosis de 0.125 a 1.0 MGy. La irradiación del PC estuvo acompañada por la liberación preferencial del monóxido de carbono seguida de una producción menor de hidrógeno, dióxido de carbono y metano. El PC pirolizado liberó principalmente dióxido de carbono, metano, benceno, tolueno y 4-metilfenol. Con base en los resultados obtenidos sugerimos dos vías principales para la incisión del PC por radiación con igual probabilidad: (a) ruptura del enlace carbonato y (b) ruptura del enlace alifático-aromático.

Palabras clave: Policarbonato, radiólisis, pirólisis instantánea, CG-IRTF-EM, mecanismo de degradación.

Introduction

Bisphenol-A polycarbonate (PC) is an important engineering polymer bearing excellent mechanical properties, transparency and relatively high heat resistance. Ionizing radiation has been widely used to modify polymeric materials, and the mechanism of radiation-chemical transformations in some of them has been investigated in detail [1-5], but for PC this question has been not addressed appropriately. It is known that interaction of ionizing irradiation with PC results in its degradation [6-12]. Electron spin resonance studies of PC at 77 K have shown the formation of $-C_6H_4-O\cdot$, $-C_6H_4\cdot$ and $-O-C_6H_4-C(CH_3)_2\cdot$ radicals [7]. Radiation-induced degradation is accompanied by gas evolution from this polymer but data on the chemical composition and yields of gases were contradictory [6, 7]. Recently we have shown that PC irradiation is accompanied by the preferential release of carbon monoxide followed by minor production of hydrogen, carbon dioxide and methane [13]. Gas analysis is a good indicator of the overall radiation-induced damage and is useful for the study of the mechanism of polymer transformations caused by irradiation [3,4]. Recently, some attempts have been made to modify PC

via radiation grafting to introduce new functional groups into this polymer or to crosslink it in the presence of additives for PC to improve the chemical resistance against organic solvents [14-16], but nature of active centers in irradiated PC and their contribution to contacts with compounds used for this polymer modification were not considered. These investigations will clearly benefit from a detailed mechanistic study of the chemical transformations and structural changes initiated by ionizing radiation on PC.

Pyrolysis-gas chromatography (Py-GC) is widely used for polymers characterization as a rapid and extremely sensitive technique of investigation that provides unique structural information for polymeric materials [17-19]. Py-GC, in combination with mass spectrometry (MS), IR spectroscopy, size exclusion chromatography and nuclear magnetic resonance, was used for PC characterization [20, 21]. In addition direct Py-MS was employed for investigation of thermal fragmentation processes in PC [22-24]. To our knowledge this technique has not been used previously to characterize irradiated polymeric materials although it probably can provide relevant information on the chemical transformations induced and could also possibly contribute to the understanding of mechanism of chemical transformation in the irradiated PC.

[†] Contribution from the Laboratory of Plasma Chemistry and Planetary Studies.

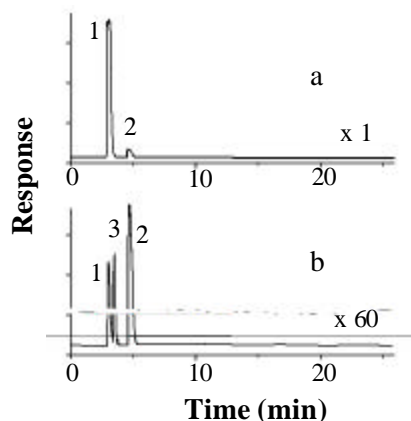


Fig. 1. Reconstructed gas chromatogram of gases evolved from γ -irradiated PC (0.66 MGy). Ion 28 m/e (a), ion 16 m/e (b). Carbon monoxide (1), carbon dioxide (2), methane (3).

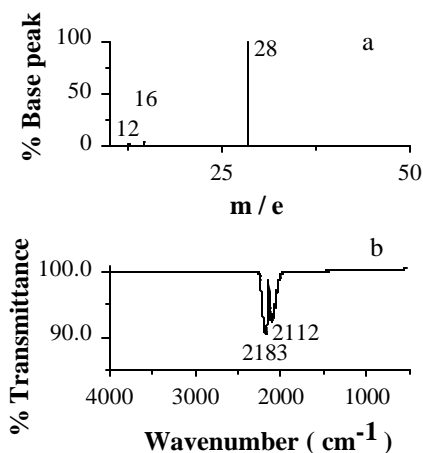


Fig. 2. Mass spectrum (a) and infrared spectrum (b) of carbon monoxide formed from γ -irradiated PC.

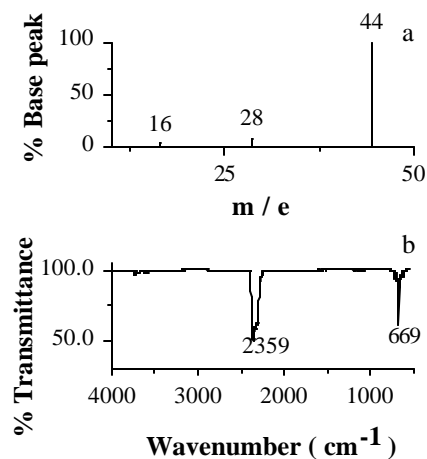


Fig. 3. Mass spectrum (a) and infrared spectrum (b) of carbon dioxide formed from γ -irradiated PC.

In this work we apply these two analytical tools to study the radiation-induced scission of PC: gas analysis and quantitative pyrolysis-gas chromatography coupled to infrared spectroscopy and electron impact mass spectrometry.

Experimental

Irradiations of PC were conducted in the ^{60}Co γ -source (Gammabeam 651 PT, Nordion International Inc.). Fricke dosimeter was used to determine the dose rate of irradiator under the experimental conditions used. PC pellets of about 2 mm thickness (10 g), supplied by General Electric Co (Lexan, LBW248), were introduced into a 100 mL cylindrical Pyrex reactor equipped with a high-vacuum stainless steel stopper. The reactor was then connected into a vacuum manifold and the air from the reactor and that absorbed in the pellets was pumped out for several hours until the vacuum pressure was maintained constant at 10^{-7} bar. Then the reactor was closed and irradiated at doses from 0.125 to 1.0 MGy with a dose rate of 7 kGy/h.

Analyses of gases and pyrolyzates of blanks and irradiated PCs were performed using a Hewlett Packard (HP) gas chromatograph 5890 series interfaced in parallel with a HP FTIR-detector (model 5965) and a HP quadrupole mass spectrometer (5989B) operating in electron impact mode at 70 eV. The column used was a PoraPlot Q fused-silica 25 m long \times 0.32 mm I.D. with a 2.5 m particle trap. The temperatures at the interfaces and in the FTIR flow cell were at 260 $^{\circ}\text{C}$. The carrier gas used was helium (chromatographic grade from Praxair, Inc.) with a flow of 1.2 mL min^{-1} .

The gases produced by gamma irradiation of PC were injected into the gas chromatograph by an automatic six-port gas-sampling valve with a gas loop of 2 mL. The column program temperature was isothermal at 30 $^{\circ}\text{C}$ for 4 min, and then a rate of 13 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$ up to 240 $^{\circ}\text{C}$, and finally isothermal for 5.62 min. The mass analyzer was scanned from m/z 10 to 100 at a scan rate of 8.6 scan/s. The electron impact chamber and the quadrupole were maintained at 200 $^{\circ}\text{C}$ and 100 $^{\circ}\text{C}$, respectively. The FT infrared detector scanned from 4000 to 550 cm^{-1} at a rate of 1.6 scan/s. Calibration curves of standard gases were prepared in helium at various mixing ratios using a Linde mass flow measuring and control gas blending console (FM4660) equipped with fast response mass flow control modules (FRC) of 20 $\text{cm}^3 \text{min}^{-1}$ capacity.

Powder of irradiated and non-irradiated PCs (particles size of 60 μm) were made with a mill (Arthur H. Thomas Co, Scientific Apparatus, Philadelphia, PA). A portion of this powder (~ 1.5 mg) was loaded in a capillary quartz tube and held in place using small plugs of quartz wool. Each tube was then mounted in the center of a platinum coil filament-type pyrolyzer (CDS Pyroprobe2000). Atmospheric air was removed from the pyrolysis cavity by flushing a stream of helium (99.9999 %) for 3 min. The polymers were subjected to a thermal treatment of 200 $^{\circ}\text{C}$ for 10 s, then to 750 $^{\circ}\text{C}$ with a heating rate of 10 $^{\circ}\text{C/ms}$, and finally holding this temperature for

Table 1. Yields of gases from irradiated PC.

Compound	G	Normalized yields*	
		This work	Ref. 6
Carbon monoxide	0.87	1.0	1.0
Hydrogen	0.08	0.09	0.03
Carbon dioxide	0.04	0.05	0.2
Methane	0.006	0.007	—
Oxygen	—	—	0.001

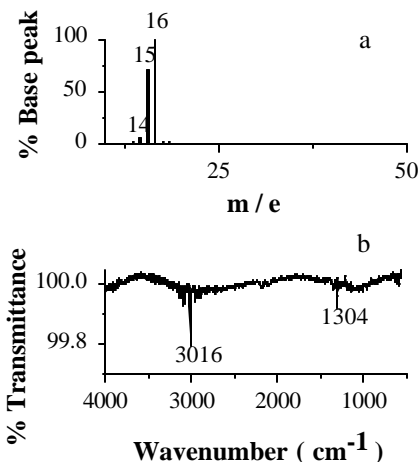
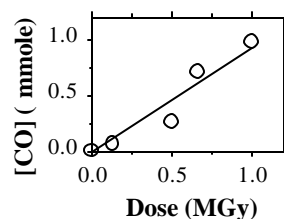
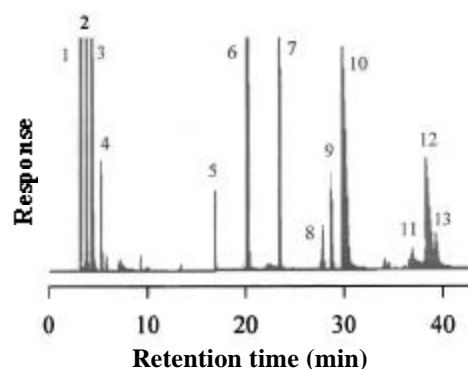
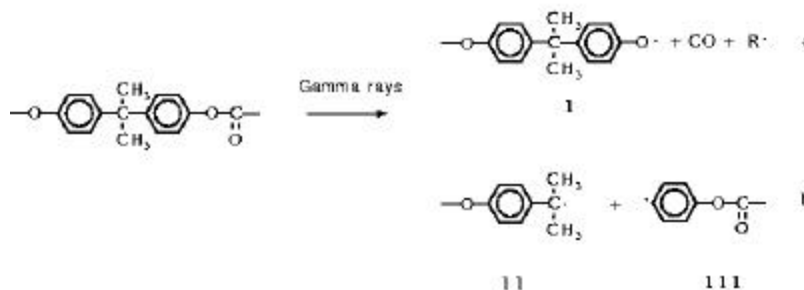
*to carbon monoxide.

60 s. The resulting pyrolyzed gases and volatiles were injected 60 s after pyrolysis into the injection port of the gas chromatograph by an automatic six-port gas-sampling valve. The pyrolyzer probe is mounted on the top of the injection port of the gas chromatograph. The pyrolyzer interface and the gas chromatograph injection port were maintained at 250 °C. The column program temperature was isothermal at 60 °C for 2 min, and then a rate of 10 °C min⁻¹ up to 240 °C, and finally isothermal for 35 min. The mass analyzer was scanned from m/z 10 to 250 at a scan rate of 4.4 scan/s. The electron impact chamber and the quadrupole were maintained at 250 °C and 100 °C, respectively. The FTIR detector scanned from 4000 to 550 cm⁻¹ at a rate of 1.6 scan/s.

The products were identified on the basis of their spectral properties with the help of two spectral libraries: Wiley 138 K MS and EPA IR Vapor Phase Databases.

Results and discussion

Figure 1 shows that carbon monoxide is the main radiolytic gas with traces of carbon dioxide and methane. The identity of these compounds was confirmed by electron impact mass spectrometry and FTIR spectroscopy (Figs. 2-4). Hydrogen is not detected by our analytical platform and so we inferred its yield from the difference between measurements of total gas pressure and the analysis of gases from GC-MS. The total yield of gases derived from gas pressure measurements as well as those detected by the GC-MS-FTIR system increases linearly with the absorbed dose. Figure 5, as an example, shows this dependence. The radiation-chemical yields (G expressed as the number of molecules formed per 100 eV absorbed) of gaseous products from irradiated PC were calcu-

**Fig. 4.** Mass spectrum (a) and infrared spectrum (b) of methane formed from γ -irradiated PC.**Fig. 5.** Yield of carbon monoxide from γ -irradiated PC as a function of dose.**Fig. 6.** Reconstructed gas chromatogram of gamma irradiated PC (0.66 MGy) subjected to pyrolysis. Traces of air (1), methane (2) carbon dioxide (3), ethene (4), cyclopentadiene (5), benzene (6), toluene (7), dimethylbenzene (8), vinylbenzene (9), phenol (10), ethenyl-methylbenzene (11), 4-methylphenol (12) and 1-pronynylbenzene (13).**Scheme 1**

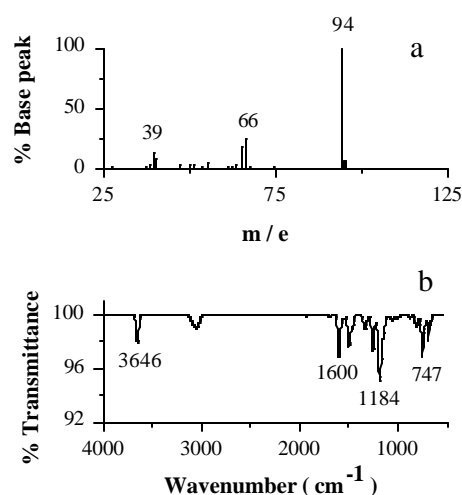


Fig. 7. Mass spectrum (a) and infrared spectrum (b) of phenol formed by pyrolysis of γ -irradiated PC.

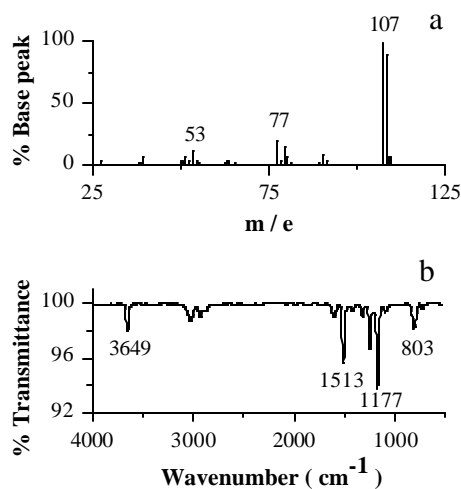


Fig. 8. Mass spectrum (a) and infrared spectrum (b) of 4-methylphenol formed by pyrolysis of γ -irradiated PC.

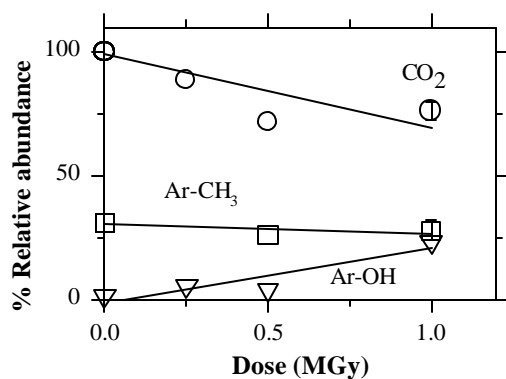


Fig. 9. Dependence of the relative abundance of pyrolyzates as a function of dose.

Table 2. Production rate of main pyrolytic products of γ -irradiated PC.

Compound	Normalized rate*
Carbon dioxide	-1.0
Methane	-1.0
Benzene	0.0
Toluene	0.0
Phenol	1.1
4-Methylphenol	1.2

* to carbon dioxide. A negative or positive value implies depletion or enhancement, respectively; whereas a zero value means no alteration with dose.

lated, normalized to carbon monoxide and are reported in Table 1. Thus, PC irradiation is accompanied by the preferential release of carbon monoxide followed by minor production of hydrogen, carbon dioxide and methane. Our results are consistent with the data of Golden and Hazell [6]; nevertheless, the published results from Hama and Shinohara [7] are in contradiction in that they found significantly more carbon dioxide (about 0.5 relative to carbon monoxide). The possible reason for these contradictory findings is the presence of absorbed oxygen in PC due to insufficient pumping. From the gas analysis data it is evident that carbon monoxide, the main gaseous product, results from the carbonate bond rupture of PC (Scheme 1, channel a) and that decarboxylation is not important. The radiation effect on the aliphatic group could result in bond cleavage in the following regions: 1) hydrogen-aliphatic carbon, 2) aliphatic carbon-aliphatic carbon, and 3) aromatic carbon-aliphatic carbon. The radicals formed by case 1 and 2 would lead to the formation of molecular hydrogen and methane, respectively. From our gas analysis it is clear that these two processes are not important. Case 3 is supported by ESR [7] in which these radicals are formed in channel b: $-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2^\times$ and $-\text{C}_6\text{H}_4^\times$ but their final stable products are not found in the gas phase.

Pyrolyzates of irradiated and non-irradiated PC are essentially similar in the type of products formed. Fig. 6 shows a typical gas chromatogram of an irradiated PC which was reconstructed by mass spectrometry. The main products of both irradiated and non-irradiated PC are carbon dioxide, methane, benzene, toluene, phenol and 4-methylphenol. These compounds were identified on the basis of their MS and IR spectra. As examples, figures 7 and 8 show the MS and IR for phenol and 4-methylphenol. Other minor products shown in figure 6 were only identified by MS due to their low yield of production and the low sensitivity of the IR detector in comparison with the MS. Analytical pyrolysis-GC-FTIR-MS shows however some quantitative differences between the yields of these main products. Figure 9 shows the concentration trends for some selected compounds as a function of radiation dose. We found three general trends as a function of dose: enhancement, depletion and no change. The slopes of the major products from pyrolyzates of PC normalized to that

of carbon dioxide are given in Table 2. Both carbon dioxide and methane decrease as a function of dose with the same slope suggesting that the same probability of radiation-induced damage occurred on both the carbonate and the methyl groups of PC. The chemical yields of benzene and toluene were not affected by radiation treatment followed by pyrolysis. This indicates that the aromatic ring is not cleaved from the backbone of PC by radiolysis whereas those of phenol and 4-methylphenol increase roughly the same slope with radiation dose. It must be emphasized that the slopes of depletion for carbon dioxide and methane are roughly equal in magnitude to those of enhancement for phenol and 4-methylphenol suggesting that these chemical transformations occur with a one-to-one stoichiometry.

The depletion of carbon dioxide from pyrolysis of the irradiated samples is consistent with the evolution of carbon monoxide during radiolysis of PC according to channel a. Decarboxylation is not a significant process in irradiated PC since the yield of carbon dioxide is quite low. The resulting radical (I) very likely recombines with hydrogen atoms producing a phenol fragment. This product will enhance the production of phenol due to the aliphatic-aromatic bond cleavage upon pyrolysis.

The depletion of methane from pyrolysis of irradiated samples may seem to be in contradiction with gas analysis data since it is found in low quantities in irradiated PC. However, it can be explained satisfactory by subsequent chemical transformations of radicals II and III in channel b leading to the formation of vinylbenzene and 4-methylphenol fragments, respectively. Upon pyrolysis we detected an enhancement of 4-methylphenol in irradiated PC but not of vinylbenzene. The latter was detected in very low yield probably due to its polymerization at elevated temperatures. Combining the results from both gases and pyrolysates we conclude that channels a and b occur with equal probabilities and are the main channels of radiation-induced scission of PC.

Conclusions

γ -Irradiation of PC resulted in formation of different gases, and their yields increased linearly with the absorbed dose. The main product was carbon monoxide with the radiation-chemical yield of 0.87. Pyrolysis of irradiated PC resulted also in formation of different products. The yields of carbon dioxide and methane decreased linearly with absorbed dose whereas those of phenol and 4-methylphenol increased. The yields of benzene and toluene were unaffected by irradiation. The combination of gas and pyrolyzate products from irradiated PC enabled us to deduce the mechanism of gamma radiation-induced scission of bisphenol-A polycarbonate. This method is promising in the field of radiation chemistry of polymers and has the advantage of no laborious chemical manipulation of the sample after irradiation. Our results are relevant for the purposeful modification of PC by radiation grafting, block-copolymerization and crosslinking.

Acknowledgements

The authors thank Francisco García from ICN-UNAM for sample irradiation. We are indebted to Dr. Jay LaVerne from the Radiation Laboratory of the University of Notre Dame in Indiana for useful discussion of this work.

References

1. Clough, R. L.; Shalaby, S. W. *Radiation Effects on Polymers. ACS Symposium Series 475*, American Chemical Society, Washington, **1991**.
2. Ivanov, V. S. *Radiation Chemistry of Polymers*. VSP, Utrecht, **1992**, 123-196.
3. Tabata, Y. *CRC Handbook of Radiation Chemistry*. CRC Press, Boca Raton, **1991**, 721-750.
4. Woods, R. J.; Pikaev, A. K. *Applied Radiation Chemistry: Radiation Processing*. John Wiley & Sons, New York, **1994**, 341-391.
5. Bhattacharya, A. *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 371-401.
6. Golden, J. H.; Hazell, E. A. *J. Polym. Sci. A*. **1963**, *1*, 1671-1686.
7. Hama, Y.; Shinohara, K. *J. Polym. Sci. A-1*. **1970**, *8*, 651-663.
8. Ouano, A. C.; Johnson, D. E.; Dawson, B.; Pederson, L. A. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1976**, *14*, 701-711.
9. Acierno, D.; La Mantia, F. P.; Spadaro, G.; Titomanlio, G.; Calderaro, E. *Radiat. Phys. Chem.* **1981**, *17*, 31-34.
10. Kalkar, A. K.; Kundagol, S.; Chand, S.; Chandra, S. *Radiat. Phys. Chem.* **1992**, *39*, 435-442.
11. Shamshad, A.; Rashid, M.; Husain, A. *Radiat. Phys. Chem.* **1997**, *50*, 307-311.
12. Araujo, E. S.; Khoury, H. J.; Silveira, S. V. *Radiat. Phys. Chem.* **1998**, *53*, 79-84.
13. Navarro-González, R.; Aliev, R. *Polym. Bull.* **2000**, *45*, 419-424.
14. Pu, H.; Tang, X.; Xu, X. *Polym. Intern.* **1997**, *43*, 33-37.
15. Aliev, R.; Garcia, P.; Burillo, G. *Radiat. Phys. Chem.* **2000**, *58*, 299-304.
16. Aliev, R.; Cedillo, G.; Burillo, G. *Polym. Bull.* **2000**, *45*, 167-174.
17. Ohtani, H.; Tsuge, S. In: *Applied Polymer Analysis and Characterization*, Mitchell, J. Jr., Ed., Hanser Publishers, Munich, **1987**, 217-232.
18. Hammond, T.; Lehrle, R. S. In: *Comprehensive Polymer Science*, V.1, Booth, C.; Price, C., Eds., Pergamon Press, Oxford, **1989**, 589-612.
19. Crompton, T. R. *Practical Polymer Analysis*. Plenum Press, New York, **1993**, 655.
20. Tsuge, S.; Okumoto, T.; Sugimura, Y.; Takeuchi, T. *J. Chromatogr. Sci.* **1969**, *7*, 253-256.
21. Ito, Y.; Ogasawara, H.; Ishida, Y.; Ohtani, H.; Tsuge, S. *Polym. J.* **1996**, *28*, 1090-1095.
22. Wiley, R. H. *Macromolecules* **1971**, *4*, 254-259.
23. Foti, S.; Giuffrida, M.; Maravigna, P.; Montaudo, G. *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1983**, *21*, 1567-1581.
24. Puglisi, C.; Sturiale, L. *Macromolecules* **1999**, *32*, 2194-2203.

Investigación

Hindered Rotation in *N*-Carbomethoxylated Indole Derivatives

Martha S. Morales-Ríos, Norma F. Santos-Sánchez and Pedro Joseph-Nathan*

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740 México 07000, D. F. México. Phone: (52-55) 5747-7112; Fax: (52-55) 5747-7137; E-mail: pjoseph@nathan.chem.cinvestav.mx

Recibido el 25 de octubre del 2001; aceptado el 7 de diciembre del 2001

Dedicated to Dr. Fernando Walls in occasion of its seventy anniversary

Abstract. *N*-Carbomethoxyindole derivatives display ^1H NMR dynamic processes arising from the hindered rotation about the N-C carbamate bond. Theoretical modeling by Molecular Mechanics predicts two conformational minima **A** and **B**, owing to the *E* and *Z* isomers of the carbamate group. Conformer **A**, with the carbonyl carbamate group oriented towards the benzene ring is, in most cases, more stable than the **B** conformer. A hydrogen bond provides an explanation for the preference of the **B** conformer in **2**. The energy profiles reveal that, between the molecules investigated, compound **3** has the lowest barrier to rotation for the interconversion of the **A** and **B** conformers. The relative energies of **3** favored the **A** conformer in large proportion (97:3). These results are consistent with the observed sharp signals in the ^1H NMR spectrum of **3**, while compounds **2**, **6** and **7** show some significantly broadened signals in their ^1H and ^{13}C NMR spectra.

Keywords: *N*-carbomethoxyindoles, hindered rotation, dynamic processes, NMR.

Resumen. Los derivados de indoles *N*-carbometoxilados exhiben procesos dinámicos en RMN ^1H resultantes de la rotación restringida alrededor del enlace N-C del carbamato. El modelado teórico por mecánica molecular predice dos mínimos conformacionales **A** y **B**, debido a los isómeros *E* y *Z* del grupo carbamato. El conformero **A**, que presenta al carbonilo del carbamato orientado hacia el anillo de benceno es, en la mayoría de los casos, más estable que el conformero **B**. La preferencia del conformero **B** en **2** se atribuye a la presencia de un puente de hidrógeno. Los perfiles energéticos indican que, entre las moléculas investigadas, el compuesto **3** tiene la menor barrera rotacional para la interconversión de los conformeros **A** y **B**. Las energías relativas de **3** favorecen al conformero **A** en amplia proporción (97:3). Estos resultados son consistentes con las señales agudas observadas en el espectro de RMN ^1H de **3**, mientras que los compuestos **2**, **6** y **7** muestran algunas señales significativamente anchas en sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

Palabras clave: indoles *N*-carbometoxilados, rotación restringida, procesos dinámicos, RMN.

Introduction

Dynamic NMR studies about the barriers to internal rotation related to amide bonds have shown *E* and *Z* conformers in *N*-formylindoles [1]. However, for *N*-acetylindole derivatives a single favored conformer (more than 90 %) has been observed, even at low temperatures [2]. In these cases, the carbonyl group was preferentially oriented towards the benzene ring, with the H-7 proton laying in the deshielding current, provided steric or hydrogen bonding effects are not operative [2, 3]. On the other hand, the existence of equilibrating rotamers due to the carbomethoxyl substituent on the indole nitrogen has been well documented [4].

As part of an ongoing study of *N*-carbomethoxyindole derivatives, as intermediates for the total synthesis of bioactive physostigmine type alkaloids [5], as outlined in Scheme 1, we became interested in exploring which structural changes could influence the hindered rotation that some of these compounds evidenced in their ^1H and ^{13}C NMR spectra [6]. For these purposes the *N*-carbomethoxylated indole derivatives **2**, **3**, **6** and **7** were investigated.

Results and discussion

Compounds **2**, **6** and **7** were found to display dynamic effects in their ^1H and ^{13}C NMR spectra. The proton NMR spectrum of **2**, measured at room temperature in $\text{DMSO}-d_6$, showed broad H-7 (7.75 ppm) and carbamate methyl (3.79 ppm) signals, whereas H-2 bonded to an sp^3 hybridized carbon atom remained sharp. On heating, both H-7 and the carbamate methyl signals became sharp, indicating that the rotational barrier was exceeded at the C-N carbamate linkage. Theoretical data (Molecular Mechanics [7]) predict that conformers **A** and **B** (Fig. 1) are within an energy range of only 0.4 kcal mol $^{-1}$ in favor of **B** (Table 1). The formation of a weak hydrogen bond between the hydroxyl group, attached to an sp^3 hybridized C-2 atom, and the carbonyl oxygen of the carbamate group could be at the origin of the slightly more stable **B** conformation. The hydrogen-oxygen distance was calculated to be 2.2 Å (Fig. 1), which is in the range for intramolecular hydrogen bonding.

In the variable temperature ^1H NMR spectra of **6** measured in $\text{DMSO}-d_6$, the signals of H-7 (7.60 ppm) and the car-

Table 1. MMFF calculation results for the low-energy conformations **A** and **B** of **2**, **3**, **6** and **7**.

Comp	Rel energy (kcal mol ⁻¹)		% Calcd popln ^a (<i>T</i> = 298 K)		Rotn barrier (kcal mol ⁻¹)
	A	B	A	B	
2	0.4	0.0	34	66	11.8
3	0.0	2.0	97	3	9.8
6	0.0	1.5	93	7	12.8
7	0.0	1.2	88	12	11.5

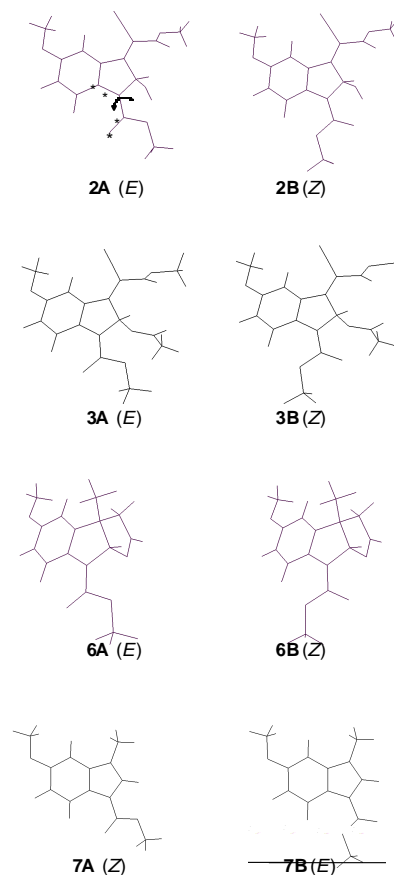
^a From $\Delta G^\circ = -RT \ln K$.

bamate methyl (3.83 ppm) group are significantly broadened at temperatures between 298 and 333 K. Clear sharpening was observed for these resonances above 343 K. At 353 K the signal owing to H-7 appears as doublet with $J_{ortho} = 8.8$ Hz (Fig. 2). The ¹³C NMR spectrum of **6**, measured at room temperature, showed considerable broadening for the resonances owing to the two carbons of the *N*-carbomethoxy group (152.4 and 53.2 ppm), C-7a (137.2 ppm), C-3b (132.3 ppm) C-7 (115.2 ppm), C-8a (96.7 ppm) and C-3a (48.3 ppm), which sharpened at 343 K (Fig. 3). For compound **6**, theoretical calculations predict that conformation **A** (Fig. 1), with the carbonyl carbamate group oriented towards the benzene ring, is preferred over **B** in a 13:1 ratio and with a relative energy difference of 1.5 kcal mol⁻¹ (Table 1). The lower stability of **B** appears to result from the electrostatic repulsion between the electron lone pairs of the oxygen C=O carbamate group and those of the oxygen furan ring.

Examination of the proton NMR spectrum of **7**, measured at ambient temperature (298 K) in CDCl₃, reveals that the signals due to H-7 (8.00 ppm), H-2 (7.32 ppm) and the carbamate methyl (3.98 ppm) group are very broad. When measurements were carried out in DMSO-*d*₆ the signals were significantly sharpened, suggesting a fast rotation at the C-N carbamate linkage on the NMR time scale. For compound **7** theoretical calculations predict two conformational minima, **A** and **B** (Fig. 1). Conformation **A** with the carbonyl carbamate group oriented towards the benzene ring is preferred over **B** by a relative energy difference of 1.2 kcal mol⁻¹, which corresponds to the 7:1 ratio (Table 1).

The proton NMR spectrum of **3**, measured at room temperature in both CDCl₃ and DMSO-*d*₆, showed sharp signals for all resonances, which fits with fast interconverting conformers on the NMR time scale. For compound **3**, calculations for both conformational minima, **A** and **B**, suggest that the one with *E* arrangement is the most stable by 2.0 kcal mol⁻¹.

The dihedral drive option in the Spartan Pro program allowed us to calculate barriers to rotation of the carbamate group in **2**, **3**, **6** and **7**, the corresponding data are collected in Table 1. As shown in figure 4, the two ground state conformations **A** and **B** of compounds **2**, **3**, **6** and **7**, can be converted into each other by overcoming energy barriers of 11.8, 9.8, 12.8 and 11.5 kcal mol⁻¹, respectively. These barriers are sma-

**Fig. 1.** Computed geometries **A** and **B** of **2**, **3**, **6** and **7** optimized at the MMFF level.

ller than the activation barriers determined for *E-Z* isomerisation in amides, which lies in the 14.6-21.5 kcal mol⁻¹ range [8]. As in amides, the carbamate group prefers to be planar (**A** or **B** conformations). Experimental evidence for this lies in crystal structure determinations carried out in *N*-carbomethoxylated indoles [9]. Twisting is accompanied by pyramidalisation at nitrogen as $n-\pi^*_{C=O}$ delocalization is progressively turned off, until it disappears completely at a twist of ca. 90° (270°), where the lone pair lies in the nodal plane of the π -system of the carbonyl group (Fig 5). The 90° (270°) rotamer represents a higher energy conformation. For compound **3**, the corresponding computed barrier to rotation is the lowest, by ca. 2 to 3 kcal mol⁻¹, allowing the molecule to exist in a fast equilibrium of conformers **A** and **B**, with the weighted average strongly in favor of **A**. These results are in good agreement with the observed sharp signals in the ¹H NMR spectrum of **3**, measured at 298 K.

Experimental

Melting points were obtained on a Fisher-Johns melting point apparatus and are uncorrected. IR spectra were obtained using

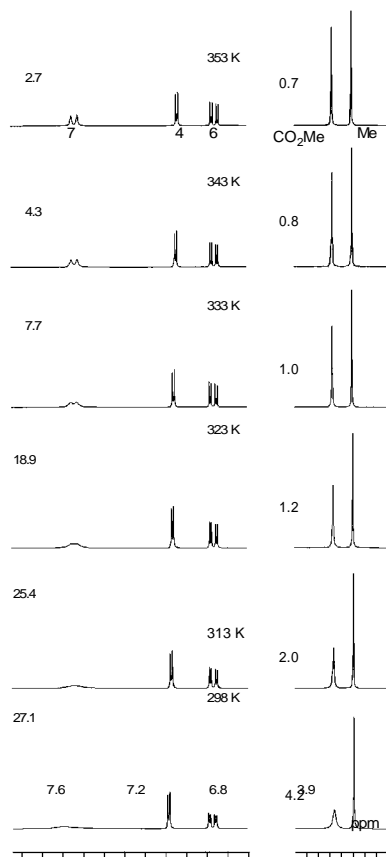


Fig. 2. 300 MHz ^1H NMR spectra (DMSO- d_6) of the aromatic (left) and methoxyl (right) regions of **6**, measured at various temperatures. Line widths at half height (in Hz) for H-7 and the carbomethoxyl protons are given at each temperature.

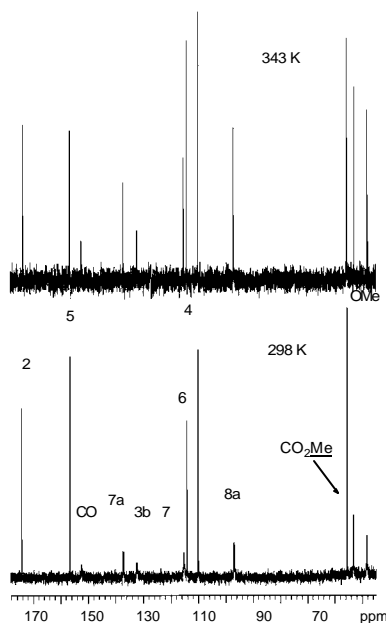


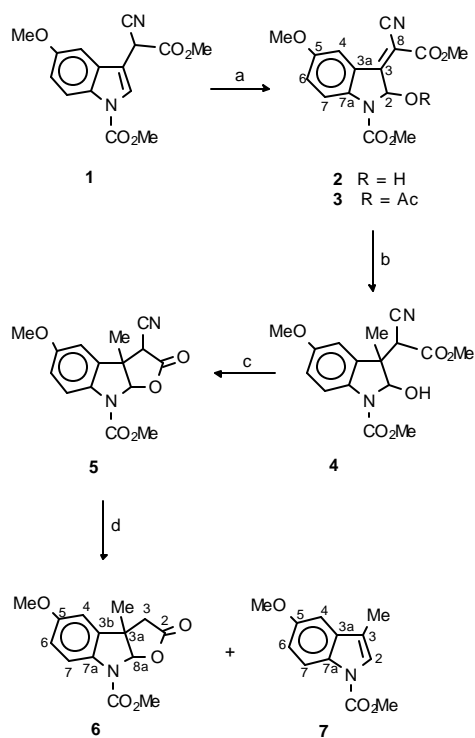
Fig. 3. 75 MHz ^{13}C NMR spectra (DMSO- d_6) of **6**, measured at 298 K (bottom) and at 343 K (top). The C-methyl signal at 23.6 ppm is not shown.

a Perkin Elmer 16F PC FT-IR spectrophotometer. EIMS were obtained on Varian Saturn 2000 or Hewlett Packard 5989A spectrometers. NMR spectra were recorded on Varian Mercury spectrometers working at 300 and 75.4 MHz for ^1H and ^{13}C , respectively. Chemical shifts are reported in ppm downfield from tetramethylsilane. Standard library pulse sequences were used for all NMR experiments. Dynamic NMR measurements were performed with samples thermostated by means of a stream of air heated to required temperatures. Molecular mechanics force field calculations [7] were performed using the PC Spartan Pro program [10]. Compounds **2** and **6** were obtained from **1** as intermediates in the formal total synthesis of the alkaloids physostigmine and physovenine [11], whereas **3** and **7** were obtained as by-products during the same syntheses (Scheme 1).

Methyl (Z)-3-(1-Cyano-2-methoxy-2-oxoethylidene)-2,3-dihydro-2-hydroxy-5-methoxy-1H-indole-1-carboxylate (2) and its O-acetyl derivative 3. To a precooled ($0\text{ }^\circ\text{C}$) stirred solution of **1** [11] (3.9 g, 12.9 mmol) in glacial acetic acid (40 mL) was added dropwise a solution of chromium oxide (4.5 g) in water (25 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and then poured onto cracked ice. The crude precipitate, which had formed, was collected by suction filtration and washed with water ($3 \times 25\text{ mL}$). The solid residue was dissolved in EtOAc (200 mL), washed with brine, and dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was crystallized from EtOAc to afford **2**, as yellow solid (3.37 g, 82 %): mp $173\text{--}174\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc / hexane); $R_f = 0.26$ (4:6, EtOAc / hexane); IR (CHCl_3) ν_{max} : 3570, 3030, 2220, 1724 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.75 (1H, br s, H-7), 7.71 (1H, d, $J = 2.6\text{ Hz}$, H-4), 7.35 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$, OH), 7.27 (1H, dd, $J = 9.1, 2.6\text{ Hz}$, H-6), 6.55 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$, H-2), 3.84 (3H, s, $O\text{-CH}_3$), 3.79 (3H, br s, $O\text{-CH}_3$), 3.75 (3H, s, $O\text{-CH}_3$); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 162.8, 162.2, 155.2, 151.3, 141.3 (br), 124.1, 122.1, 116.0, 115.9, 108.0, 95.4, 82.8, 55.5, 53.0, 52.9 (br); EIMS m/z 318 [M] $^+$ (100), 286 (41), 258 (40).

The filtrate obtained after the isolation of **2** was allowed to stand at room temperature for 5 days. The formed red crystals were filtered to give the O -acetyl derivative **3** (0.11 g, 2 %): mp $145\text{--}147\text{ }^\circ\text{C}$ (EtOAc / hexane); $R_f = 0.43$ (4:6, EtOAc / hexane); IR (CHCl_3) ν_{max} : 3032, 2218, 1728, 1256 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.85 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$, H-7), 7.81 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$, H-4), 7.59 (1H, s, H-2), 7.35 (1H, dd, $J = 9.1, 2.7\text{ Hz}$, H-6), 3.81 (3H, s, $O\text{-CH}_3$), 3.79 (3H, s, $O\text{-CH}_3$), 3.77 (3H, s, $O\text{-CH}_3$), 1.98 (3H, s, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 166.8, 160.9, 158.9, 155.6, 151.3, 141.5, 123.6, 123.2, 116.6, 115.6, 108.2, 97.0, 81.7, 55.7, 53.5, 53.3, 20.5; EIMS m/z 318 [M-42] $^+$ (8), 302 [M-58] $^+$ (63), 243 (100), 199 (49).

Methyl 5-Methoxy-3a-methyl-2-oxo-2,3,3a,8a-tetrahydro-8H-furo[2,3-*b*]indole-8-carboxylate (6) and its degradation product 7. Compound **5** was obtained from **4** by the procedure described in Ref. [11]. A mixture of **5** (132 mg, 0.44



(a) CrQ/H₂O, AcOH, 0 °C, 1 h; **2**: 82%, **3**: 2%; (b) 4 equiv MeMgI, Et₂O-THF 1:1, rt, 15 min, 50%, fr. 2; (c) 6% aq. KOH, THF, rt, 20 min, quant.; (d) 10% aq. THF, reflux 30 min; **6**: 75%, **7**: 9%.

Scheme 1. Preparation of the compounds.

mmol) and alumina (1.18 g) in 10 % aqueous THF (6 mL) was stirred at reflux until TLC analysis showed complete disappearance of starting material (0.5 h). The alumina was filtered off and washed with EtOAc (5 × 20 mL). The filtrate and the eluates were combined, concentrated, and purified by flash chromatography on silica gel. Elution with increasing concentration of EtOAc in hexane gave indole **7** as pale yellow solid (9 mg, 9 %): mp 49–50 °C (DMSO); *R_f* = 0.83 (4:6, EtOAc / hexane); IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3012, 1728, 1376, 1266 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.93 (1H, br d, *J* = 8.8 Hz, H-7), 7.41 (1H, m, H-2), 7.06 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 6.94 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, H-6), 4.95 (3H, s, *O*-CH₃), 3.82 (3H, s, *O*-CH₃), 2.20 (3H, d, *J* = 1.3 Hz, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ 155.6, 150.7, 131.8, 129.3, 123.0, 116.6, 115.2, 112.9, 101.9, 55.4, 53.7, 9.2; EIMS *m/z* 219 [M]⁺ (100), 204 (46), 160 (26).

Further elution gave the principal reaction product, furoindole **6** (2:8, EtOAc / hexane), which was isolated as white solid (91 mg, 75 %): mp 136–137 °C (CHCl₃ / hexane); *R_f* = 0.31 (4:6, EtOAc / hexane); IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3018, 1784, 1722, 1212 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.77 (1H, br s, H-7), 6.83 (1H, br dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, H-6), 6.73 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, H-4), 6.12 (1H, br s, H-8a), 3.90 (3H, br s, *O*-CH₃), 3.80 (3H, s, *O*-CH₃), 2.99 (1H, d, *J* = 17.9 Hz, H-3), 2.84 (1H, d, *J* = 17.9 Hz, H-3'), 1.43 (3H, s, CH₃); ¹³C NMR (DMSO-

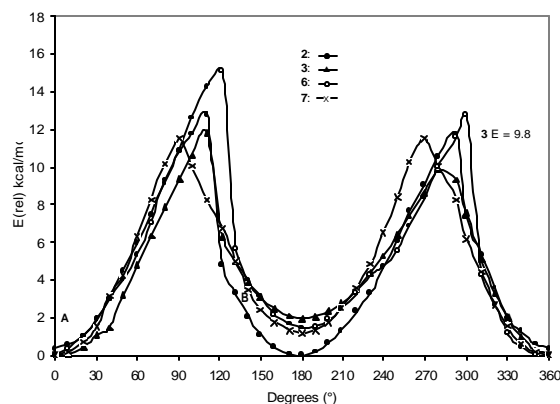


Fig. 4. Energy profiles for the interconversion of the **A** and **B** conformers in **2**, **3**, **6** and **7**, calculated at the MMFF level.

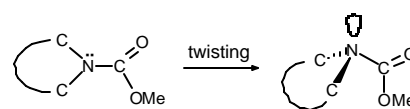


Fig. 5. The N-C carbamate bond twisting.

*d*₆) δ 173.4, 157.0, 152.6 (br), 136.0 (br), 133.1 (br), 116.2, 114.0, 109.4, 97.5, 55.8, 53.2 (br), 48.1 (br), 41.3, 24.9; EIMS *m/z* 277 [M]⁺ (100), 232 (20), 218 (26).

Acknowledgement

This research was supported in part by CONACyT (Mexico).

References

- (a) Wijnberg, J. B. P. A.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2399–2404. (b) Chatterjee A.; Biswas, K. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4002–4004. (c) Buchardt, O.; Kumler, P. L.; Lohse, C. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 1155–1167. (d) Nagarajan, K.; Nair, M. D. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4493–4497. (e) Combrisson, S.; Roques, B. P.; *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1507–1516. (f) Garner, G. V.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 1234–1236.
- (a) Monroe, A. M.; Sewell, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *7*, 595–598. (b) Nagarajan, K.; Nair, M. D.; Pillai, P. M. *Tetrahedron*, **1967**, *32*, 1683–1690.
- Govindachari, T. R.; Pai, B. R.; Rajappa, S.; Viswanathan, N.; Kump, W. G.; Nagarajan, K.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1146–1152.
- (a) Hamburger, M. O.; Cordell, G. A.; Likhitwitayawuid, K.; Ruangrunsi, N. *Phytochem.* **1988**, *27*, 2719–2723. (b) Kam, T.-S.; Yoganathan, K.; Li, H.-Y.; Harada, N. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12661–12670. (c) Kam, T.-S.; Yoganathan, K.; Li, H.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8811–8814.
- (a) Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1086–1087. (b) Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Trujillo-Serrato, J. J.; Joseph-Nathan, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1186–1192. (c) Morales-Ríos, M. S.; Bucio, M. A.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5339–5348.

6. Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 911-918.
7. Burket, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*; ACS Monograph 177, American Chemical Society: Washington, D. C. **1982**.
8. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. In: *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**, pp. 23, 554.
9. (a) Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **2000**, 769-775. (b) Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; García-Martínez, C.; Joseph-Nathan, P. *Synthesis*, **1998**, 1755-1759. (c) Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Alvarez-Cisneros, C.; Joseph-Nathan, P. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 130-137. (d) Morales-Ríos, M. S.; Bucio-Vásquez, M. A.; Joseph-Nathan, P. *J. Heterocyc. Chem.* **1993**, *30*, 953-956.
10. Hehre, W. J.; Deppmeier, B. J.; Klunzinger, P. E. *A PC Spartan Pro Tutorial*, Wavefunction, Inc., Irvine CA, **1999**.
11. Morales-Ríos, M. S.; Santos-Sánchez, N. F.; Joseph-Nathan P. *J. Nat. Prod.* **2002**, in press.

Investigación

Highly Diastereoselective Addition of a Racemic β -Alanine Enolate Derivative to Electrophiles

Jaime Escalante*,¹ Ana Lilia Hernández,¹ and Eusebio Juaristi*.²

¹ Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca, Mor., 62210, México. E-mail: escalante_jaime@hotmail.com

² Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apartado Postal 14-740, México 07000, D.F. E-mail: juaristi@relaq.mx

Recibido el 15 de noviembre del 2001; aceptado el 11 de diciembre del 2001

Dedicated to Professor Fernando Walls, Instituto de Química, UNAM, on the occasion of his 70th birthday

Abstract. β -Alanine, an inexpensive β -amino acid, was converted into the 2-phenylperhydropyrimidin-4-one derivative (**1**), which can be alkylated with high diastereoselectivity via the corresponding enolate. The high stereoselectivity observed for the reaction of (**1**)-Li with electrophiles seems to be due to steric hindrance generated by an axial disposition of the phenyl group at C(2), which directs addition from the enolate face opposite to this group. These results pave the road to the enantioselective synthesis of α -substituted β -amino acids.

Keywords: β -amino acid, diastereoselective alkylation, perhydropyrimidinone.

Resumen. β -Alanina, un aminoácido accesible, fue transformado al derivado 2-fenilperhidropirimidín-4-ona (**1**), que puede ser alquilado con alta diastereoselectividad mediante el enolato correspondiente. La alta estereoselectividad observada para la reacción de (**1**)-Li con electrófilos parece ser debida al impedimento generado por la disposición axial del grupo fenilo en C(2), el cual dirige la adición por la parte opuesta a este grupo. Estos resultados facilitan el camino a la síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos substituidos en α .

Palabras clave: β -aminoácidos, alquilación diastereoselectiva, perhidropirimidinona.

Introduction

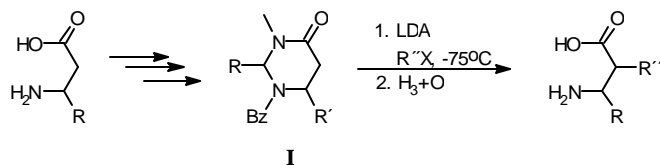
Perhydropyrimidin-4-ones (**I**) are interesting heterocyclic compounds that represent protected forms of β -amino acids and are chiral precursors for the asymmetric synthesis of α -substituted β -amino acids [1]. The presence of the cyclic amidal moiety allows the acid hydrolysis of these compounds, affording directly the corresponding β -amino acids (Scheme 1).

The preparation of β -amino acids is an interesting topic that now has attracted a great deal of attention, because unusual amino acids, such as α -substituted α -amino acids, β -amino acids, and γ -amino acids, allow the preparation of novel types of peptides that are catalysts or carriers of biologically active residues with pharmacologically interesting properties [2]. In order to design new enzyme-type ligands, conformational constraints have been introduced in the peptide chain, and this approach has provided an important rationalization for protein ligand development. In this context, the incorpora-

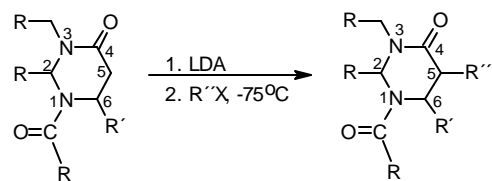
tion of unusual amino acids [3] results in conformational restriction and increased rigidity, leading to enhanced resistance towards protease enzymes and to the favoring of a particular secondary structure.

With the aim of obtaining α -substituted β -amino acids in enantiomerically pure form, the functionalization at C(5) of the perhydropyrimidin-4-ones through alkylation of the corresponding enolates has been designed by Juaristi [4], Cardillo [5] and Konopelski [6]. The presence in the heterocyclic ring of one or more stereocenters favors high diastereoselection in the alkylation step (Scheme 2).

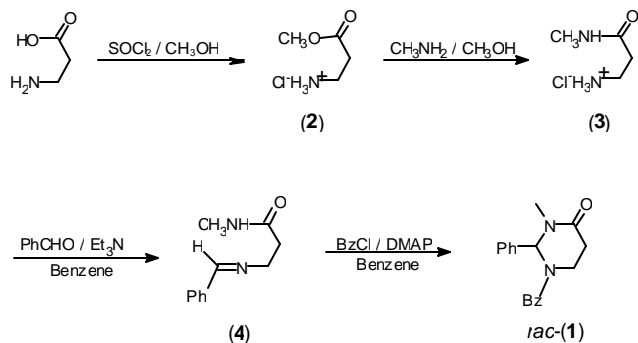
In particular, in view of the successful development of 2-*t*-butylperhydropyrimidinones for the preparation of α -alkyl β -amino acids [4], it was considered that the 2-phenylperhydropyrimidin-4-one derivative (**1**) might serve as an effective chiral substrate for the synthesis of α -substituted β -amino acids.



Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3

Results and discussion

A. Synthesis of 1-benzoyl-2-phenyl-3-methylperhydropyrimidin-4-one (1). The heterocycle *rac*-(**1**) was prepared from β -alanine by initial conversion to its methyl ester (**2**) and then to the corresponding *N*-methylamide (**3**), which formed a Schiff base with benzaldehyde (azeotropic removal of water). Cyclization of imine (**4**) with benzoyl chloride/DMAP afforded the desired *rac*-perhydropyrimidinone (**1**), with an overall yield of 51 % (Scheme 3).

B. X-Ray diffraction study of 1-benzoyl-2-phenyl-3-methylperhydropyrimidin-4-one (1). Because of the present interest in the understanding of the precise structure of nitrogen-containing heterocycles [4d], and because such information can be important in ascertaining the factors responsible for the stereoselectivities observed (see below), we carried out X-ray structural analysis with a suitable crystal of perhydropyrimidinone (**1**). A view of the solid-state structure of (**1**) is provided in figure 1. The pyrimidinone ring is rather flat and has a sofa conformation with four of the six atoms approx-

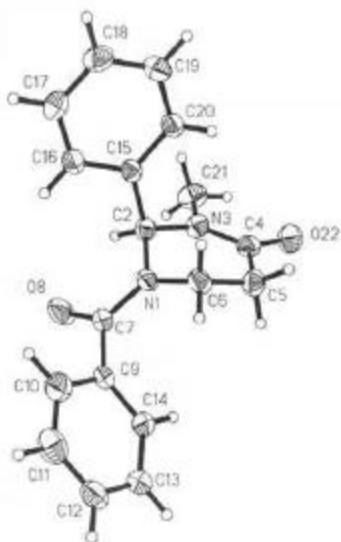


Fig. 1. X-ray diffraction study of *rac*-1-benzoyl-2-phenyl-3-methylperhydropyrimidin-4-one (**1**).

Table 1. Diastereoselectivity of Enolate (**1**)-Li Alkylations.

product	RX	ds, %	isolated yield, %	mp, °C
5	CH_3I	>96	76 ^a	111-113
7	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$	>96	40 ^b	165-166
9	$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{Br}$	>96	≈ 100	100-101
10	<i>iso</i> -PrI	—	—	—

a) In addition, we obtained the dimethylated product (**6**) in 24 % yield, mp 136-137 °C.

b) In addition, we obtained the diastereomeric product *cis*-(**8**) in < 4 % yield, mp 243-244 °C.

imately in a plane, and the nitrogen N(1) and carbon C(6) out of plane. The most interesting feature of the crystal structure is, however, that the six-membered ring adopts a conformation with an *axial* phenyl group, just like the *tert*-butyl group in the 2-*t*-butyl analogs. [4]. The practical consequences are also significant: if the enolate would still have a conformation with an axial phenyl group, one of its faces would be sterically hindered for attack by electrophiles. This was indeed the case, as described in the following section.

C. Diastereoselectivity of alkylation of enolate (1)-Li. The alkylation products **5**, **7** and **9** were formed by treatment of enolate **1**-Li, generated with lithium diisopropylamide (LDA) in THF, with halides RX at -78 °C. High diastereoselectivity (ds > 96 %) was found as indicated by integration of the ^{13}C NMR spectra of the crude products (Table 1).

That addition took place preferentially from the side opposite to the phenyl group, to afford the *trans* products, was determined by X-ray diffraction analysis (Figs. 2-4).

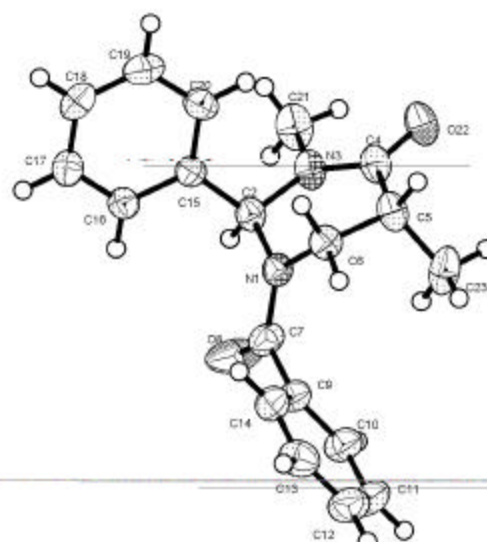


Fig. 2. *rac*-2-*r*-5-*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3,5-dimethylperhydropyrimidin-4-one (*trans*-**5**).

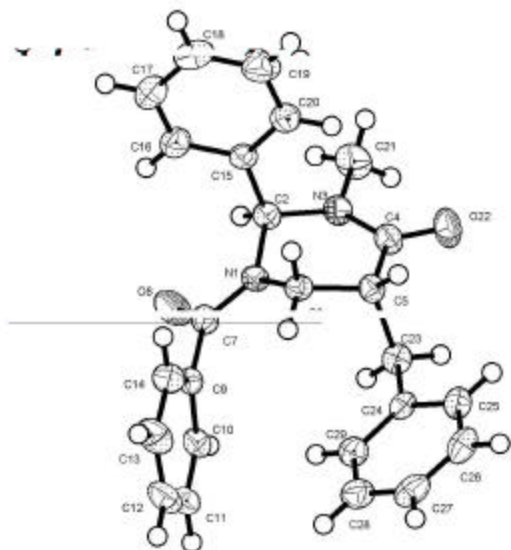


Fig. 3. *rac*-2*r*-5*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-benzylperhydropyrimidin-4-one (*trans*-7).

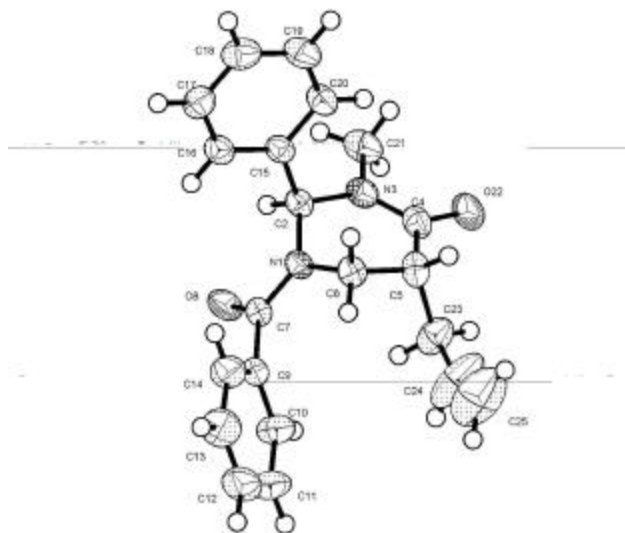


Fig. 4. *rac*-2*r*-5*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-(2-propenyl)perhydropyrimidin-4-one (*trans*-9).

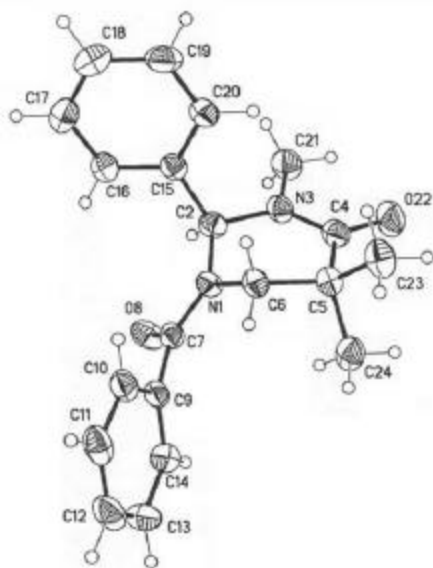


Fig. 5. *rac*-1-Benzoyl-2-phenyl-3,5,5-trimethylperhydropyrimidin-4-one (**6**).

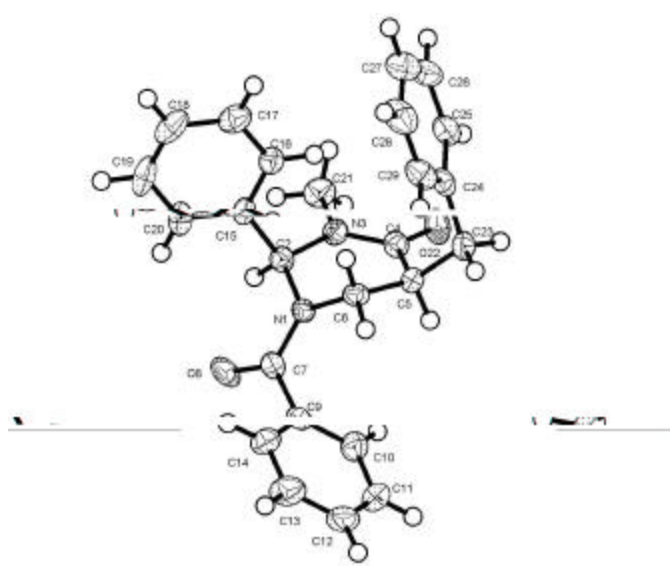
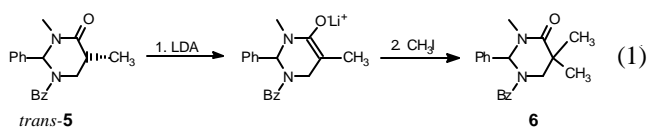


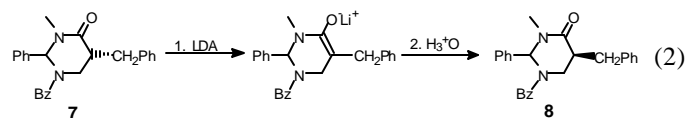
Fig. 6. *rac*-2*r*-5*c*-1-Benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-benzylperhydropyrimidin-4-one (*cis*-8).

In addition, we obtained the dimethylated product (**6**) when the electrophile is CH_3I , as consequence of a second addition of CH_3I (Eq 1). The solid-state crystal structure of **6** shows that steric repulsion provokes bending of the 2-phenyl ring. (Fig. 5).



Finally, an X-ray diffraction study of the benzylated derivative (**8**) (Fig. 6) confirmed its relative configuration as *cis*, which can be envisaged to result from epimerization at

C(5) in adduct (**7**) (eq 2). Interestingly, the solid-state conformation of *cis*-**8** suggests that the aromatic phenyl rings at C(2) and the benzyl substituent may experience π/π attraction [7].



Finally, no alkylation reaction was observed with isopropyl iodide as electrophile, as consequence of the lower reactivity of the secondary halide.

Table 2. Crystal data for all the structures reported in this paper.

	<i>rac</i> -(1)	<i>trans</i> -(5)	(6)	<i>trans</i> -(7)	<i>cis</i> -(8)	<i>cis</i> -(9)
Formula	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂
MW	294.34	308.37	322.38	384.46	384.46	334.41
cryst system	tetragonal	Triclinic	Monoclinic	Monoclinic	orthorhombic	monoclinic
space group	<i>P</i> 4 ₁ 2 ₁ 2	<i>P</i> -1	<i>C</i> 2	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> bca	<i>C</i> c
<i>a</i> (Å)	9.210 (1)	7.8363 (11)	33.8200 (9)	9.4225 (19)	10.1508 (1)	8.704 (5)
<i>b</i> (Å)	9.210 (1)	9.1857 (13)	8.6920 (2)	24.706 (5)	18.7676 (2)	22.550 (1)
<i>c</i> (Å)	37.021 (7)	12.5603 (18)	12.1370 (4)	9.1370 (18)	21.4901 (2)	9.303 (6)
α (deg)	90	69.640 (2)	90	90	90	90
β (deg)	90	83.621 (2)	105.923 (12)	106.197 (4)	90	98.483 (1)
γ (deg)	90	78.103 (2)	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	3140.3 (8)	828.7 (2)	3430.9 (2)	2042.6	4094.1(9)	1806.0 (0.3)
<i>Z</i>	8	2	8	4	8	4
<i>D</i> _x (g cm ⁻³)	1.25	1.236	1.248	1.250	1.247	1.230
<i>F</i> (000)	1248	328	1376	816	1632	712
unique reflcns	1936	2926	2804	3614	3615	3188
final <i>R</i> value	0.034	0.051	0.057	0.0417	0.088	0.042

Conclusions

β -Alanine, an inexpensive and achiral amino acid, was converted efficiently into the racemic perhydropyrimidinone **1**. The high diastereoselectivity observed in the addition of enolate **1**-Li to electrophiles shows that the chirality center at C(2) supporting the phenyl group induces the stereoselective formation of the new stereogenic center at C(5). These results pave the way to the exploitation of enantiopure analogs of *rac*-**1** in the asymmetric synthesis of α -substituted β -amino acids.

Experimental Section

General. Flasks, stirring bars, and hypodermic needles used for the generation and reactions of organolithiums were dried for 12 h at 120 °C and allowed to cool in a desiccator over anhydrous CaSO₄. Anhydrous solvents were obtained by distillation from benzophenone ketyl [8]. The *n*-BuLi employed was titrated according to the method of Juaristi *et al.* [9].

TLC: Merck-DC-F₂₅₄ plates; detection by UV light. Flash column chromatography [10]: Merck silica gel (0.040-0.063 mm).

Melting points: Mel-Temp apparatus; not corrected. ¹H NMR spectra: Hitachi: 60 MHz, JEOL: 270 MHz, Varian 200 MHz and 400 MHz. ¹³C NMR spectra: Varian 50 MHz and 100 MHz. Chemical shifts (δ) are given in parts per million downfield from the internal TMS reference; the coupling constants (*J*) in hertz.

X-Ray diffraction analysis: CAD4-Enraf-Nonius and APEX-Bruker diffractometer. The structures were solved by direct methods using the program SHELXS [11]. Space groups, cell constants, number of reflections measured, and final *R* values are collected in Table 2.

Methyl *b*-Aminopropionate Hydrochloride (2). β -Aminopropionic acid (10 g, 112.3 mmol) in 60 mL of freshly distilled methanol was placed in a round-bottom flask provided with an addition funnel and a magnetic stirrer. The solution was cooled to 0 °C and treated dropwise with 10.64 mL (145.99 mmol) of thionyl chloride. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 1 h, concentrated in a rotary evaporator, and the precipitate was then filtered to afford 15.38 g (98 % yield) of the desired ester as crystals with mp 92-94 °C (lit [12], mp 94-95 °C). RMN ¹H (60 MHz, D₂O) δ 2.5 (br, 2H, C(O)-CH₂), 3.0 (br, 2H, N-CH₂), 3.6 (s, 3H, O-CH₃).

***N*-Methyl *b*-Aminopropionamide Hydrochloride (3).** Methyl β -aminopropionate hydrochloride (15.35 g, 110 mmol) in 70 mL of methanol was placed in a round-bottom flask provided with a magnetic stirrer and an addition funnel. The solution was cooled to 0 °C and treated dropwise with 16 mL (215 mmol) of aqueous 40 % methylamine. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 72 h. The solvent was evaporated to afford 15.08 g (99 % yield) of the desired amide (**3**) as hygroscopic oil: RMN ¹H (60 MHz, D₂O), δ 2.6 (brs, 2H, C(O)-CH₂), 3.0 (s, 3H, N-CH₃), 3.1 (br, 2H N-CH₂).

***b*-(*N*-3-Benzylidenamino)-*N*-methylpropionamide (4).** Amide **3** (15.00 g, 108 mmol) in 70 mL of benzene was placed in a round-bottom flask provided with an addition funnel and a magnetic stirrer. The resulting suspension was treated dropwise and with stirring with 24.1 mL (173.3 mmol) of freshly distilled Et₃N, and then with 12.9 mL (127.1 mmol) of benzaldehyde. The reaction mixture was heated to reflux for 17 h, with a Dean-Stark trap being used to collect the water that was generated. The precipitated triethylamine hydrochloride was removed by filtration, and the filtrate was concentrated to afford 20.52 g (~100 % yield) of the crude imine (**4**) as a brown oil. This product was not purified because is very sensitive to water.

1-Benzoyl-2-phenyl-3-methylperhydropyrimidin-4-one (1). Imine (**4**) (20.52 g, 108 mmol) in 90 mL of benzene was placed in a round-bottom flask provided with an addition funnel and a magnetic stirrer. The resulting suspension was treated with 12.7 g (104 mmol) of DMAP and with 14.6 mL (127.1 mmol) of benzoyl chloride (dropwise). The reaction mixture was heated to reflux for 3 h. The reaction mixture was allowed to cool to ambient temperature, and the precipitated dimethylaminopyridine hydrochloride was removed by filtration, and the filtrate was concentrated vacuum. The product (**1**) was purified by flash chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate, 90:10 to 50:50) to furnish 16.84 g (53 % yield) of a white solid, mp 145-149 °C. ^1H RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 2.41 (ddd, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{gauche}} = 5.4$ Hz, $J_{\text{gauche}} = 2.22$ Hz, 1H, C(O)-CH₂); 2.54 (ddd, $J_{\text{gem}} = 17.5$ Hz, $J_{\text{anti}} = 11.13$ Hz, $J_{\text{gauche}} = 7.67$ Hz, 1H, C(O)-CH₂), 2.96 (s, 3H, N-CH₃), 3.21 (ddd, $J_{\text{gem}} = 13.85$ Hz, $J_{\text{anti}} = 11.13$, $J_{\text{gauche}} = 5.44$ Hz, 1H, N-CH₂), 3.75 (brs, 1H, N-CH₂), 6.9 (brs, 1H, Ph-CH), 7.3 (m, 10H, Ph y Bz); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 31.9 (CH₂CO), 33.5 (CH₃N), 39.0 (CH₂N), 69.0 (PhCH), 126.6 (*Cp* phenyl), 129.1 (*Co* phenyl), 129.18 (*Cm* phenyl), 136.9 (*Cipso* phenyl), 126.8 (*Cm* benzoyl), 128.8 (*Co* benzoyl), 130.5 (*Cp* benzoyl), 134.50 (*Cipso* benzoyl), 167.7 (Ph-CO), 169.9 (NCO).

General Procedure for the Reaction of Pyrimidinone Enolate (1-Li) with Electrophiles. A solution of (*i*-Pr)₂NH (154 mg 1.1 mmol) in 50 mL of THF was cooled down to -78 °C (dry ice / acetone bath) before the slow addition of 0.45 mL (1.1 mmol) of *n*-BuLi in hexane (2.5 M). The resulting solution was stirred at -78 °C for 20 min and then treated with 294 mg (1 mmol) of pyrimidinone (**1**) in 20 mL of THF. The yellow solution formed was stirred at -78 °C for 1 h before the addition of the electrophile (1.2 mmol), and the reaction mixture was stirred at this temperature for 1 h and at ambient temperature for 15 min. Then the mixture was treated with 10 mL of saturated aqueous ammonium chloride. The aqueous phase was separated and extracted three times with 50-mL portions of CH₂Cl₂. The combined extracts were dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated to give the crude product.

rac-2*r*-5*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3,5-dimethylperhydropyrimidin-4-one (trans-5) and rac-1-Benzoyl-2-phenyl-3,5,5'-trimethylperhydropyrimidin-4-one (6). The general procedure was followed for the alkylation of 0.588 g (2 mmol) of **1** with 0.13 mL (2.2 mmol) of CH₃I. Purification of the crude product by flash chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate, 90:10 to 40:60) afforded 450 mg (76 % yield) of *trans*-**5** and 110 mg (24 % yield) of **6**.

cis-5: mp 111-113 °C; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (br, 3H, CH-CH₃), 2.51 (br, 1H, CH-CH₃), 3.05 (s, 3H, N-CH₃), 3.48 (br, 2H, CH-CH₂), 7.4 (br, 1H, Ph-CH), 7.6 (m, 10H, Ph and Bz); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 17.16 (CH-CH₃), 34.0 (CH-CH₃), 36.39 (N-CH₃), 46.29 (CH-CH₂), 68.93 (Ph-C), 126.3 (*Cp* phenyl), 129.1 (*Co* phenyl), 129.3 (*Cm* phenyl), 137.5 (*Cipso* phenyl), 127.1 (*Cm* benzoyl), 128.9 (*Co*

benzoyl), 130.4 (*Cp* benzoyl), 134.8 (*Cipso* benzoyl), 170.71 (Ph-CO), 171.98 (N-CO).

6: mp 136-137 °C; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (br, 6H, C-(CH₃)₂), 2.95 (s, 3H, N-CH₃), 3.29 (br, 2H, N-CH₂), 7.1 (br, 1H, Ph-CH), 7.4 (m, 10H, Ph y Bz); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 23.5 (C-(CH₃)₂), 33.6 (N-CH₃), 40.1 (C-(CH₃)₂), 51.4 (N-CH₂), 69.2 (Ph-C), 126.6 (*Cp* phenyl), 129.2 (*Co* phenyl), 129.3 (*Cm* phenyl), 137.5 (*Cipso* phenyl), 127.3 (*Cm* benzoyl), 128.8 (*Co* benzoyl), 130.5 (*Cp* benzoyl), 134.6 (*Cipso* benzoyl), 170.7 (Ph-CO), 174.55 (NCO).

rac-2*r*-5*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-benzylperhydropyrimidin-4-one (trans-7) and rac-2*r*-5*c*-1-benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-benzylperhydropyrimidin-4-one (cis-8). The general procedure was followed for the alkylation of 0.588 g (2 mmol) of **1** with 0.24 mL (2.1 mmol) of C₆H₅CH₂Br. Purification of the crude product by flash chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate, 90:10 to 30:70) afforded 299 mg (40 % yield) of *trans*-**7** and *cis*-**8**. The separation of the products was made with a spatula under a microscope.

trans-7: mp 165-166 °C; ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 2.4 (brs, 1H, CH-CH₂Ph), 2.6 (brs, 1H, CH-CH₂Ph), 2.7 (brs, 1H, C(O)-CH), 3.1 (brs, 3H, N-CH₃), 3.27 (brs, 1H, N-CH₂), 3.6 (brs, 1H, N-CH₂), 6.5 (brs, 1H, Ph-CH), 7.0-7.6 (m, 15H, 2Ph and Bz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 34.0 (N-CH₃), 36.5 [C(5)], 42.0 [C(6)], 44.5 (CH-CH₂Ph), 69.5 [C(2)], 126.5 (*Cp* phenyl), 127.7 (*Co* phenyl), 129.1 (*Cm* phenyl), 137.3 (*Cipso* phenyl), 129.0 (*Co* benzoyl), 128.5 (*Cm* benzoyl), 130.7 (*Cp* benzoyl), 134.5 (*Cipso* benzoyl), 128.9 (*Co* benzyl), 129.3 (*Cm* benzyl), 126.0 (*Cp* benzyl), 138.7 (*Cipso* benzyl), 170.1 (COPh), 170.6 (NCO).

cis-8: mp 243-244 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2.4 (brs, 1H, CH-CH₂Ph), 2.6 (brs, 1H, CH-CH₂Ph), 2.7 (brs, 1H, C(O)-CH), 3.1 (brs, 3H, N-CH₃), 3.27 (brs, 1H, N-CH₂), 3.6 (brs, 1H, N-CH₂), 6.5 (brs, 1H, Ph-CH), 7.0-7.6 (m, 15H, 2Ph and Bz); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 34.8 (N-CH₃), 37.1 [C(5)], 43.2 [C(6)], 44.1 (CH-CH₂Ph), 69.3 [C(2)], 126.8 (*Cp* phenyl), 128.7 (*Co* phenyl), 129.7 (*Cm* phenyl), 137.8 (*Cipso* phenyl), 129.7 (*Co* benzoyl), 129.2 (*Cm* benzoyl), 130.9 (*Cp* benzoyl), 134.5 (*Cipso* benzoyl), 129.3 (*Co* benzyl), 130.5 (*Cm* benzyl), 126.5 (*Cp* benzyl), 138.7 (*Cipso* benzyl), 169.9 (COPh), 171.6 (NCO).

rac-2*r*-5*t*-1-Benzoyl-2-phenyl-3-methyl-5-(2-propenyl)perhydropyrimidin-4-one (trans-9). The general procedure was followed for the alkylation of 0.588 g (2 mmol) of **1** with 0.19 mL (2.1 mmol) of allyl bromide. Purification of the crude product by flash chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate, 90:10 to 40:60) afforded 0.661 g (~100 % yield) of *trans*-**9**: mp 100-101 °C; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 2.1 (brs, 1H, C₁), 2.4 (brs, 1H, C₁), 2.5 (brs, 1H, C₃), 3.0 (s, 3H, N-CH₃), 3.4 (brs, 1H, C₆), 3.7 (brs, 1H, C₆), 4.1 (brs, 1H, C₃), 4.6 (brs, 1H, C₄), 5.4 (brs, 1H, C₄), 7.1 (brs, 1H, Ph-CH), 7.4 (m, 10H,

Ph and Bz); ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3) δ 33.8 (CH-CH₂-HC=), 35.4 (CH-CH₂-HC=), 41.5 (CH₃-N), 42.4 (CH₂-N), 44.0 [C(6)], 68.9 (CH-Ph), 117.94 (C=CH₂), 137.29 (C=CH₂), 126.6 (Cp phenyl), 129.2 (Co phenyl), 129.7 (Cm phenyl), 137.5 (Cipso phenyl), 127.3 (Cm benzoyl), 128.8 (Co benzoyl), 130.5 (Cp benzoyl), 134.6 (Cipso benzoyl), 170.1 (N-CO), 169.6 (Ph-CO).

Acknowledgment

We are grateful to CONACyT for a scholarship to A.L.H. and for financial support via grant 3559P-E9607.

References

- Juaristi, E. (Editor) in: *Enantioselective Synthesis of b-Amino Acids*. Wiley-VCH, New York, **1997**, and references cited.
- (a) Spatola, A. F. in: *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Ed. (Marcel Dekker, N.Y., **1983**) vol. VII, p. 267; (b) R. A. Wiley, D. H. Rich, *Med. Res. Rev.* **1993**, *13*, 328.
- Brunner, J. *Chem. Soc. Review* **1993**, *22*, 183-189.
- (a) Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; García-López, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2233-2246. (b) Juaristi, E.; López-Ruiz, H.; Madrigal, D.; Ramírez-Quirós, Y.; Escalante, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706-4710. (c) Juaristi, E. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L.A. (Editor), Wiley New York, in press. (d) Ramírez-Quirós, Y.; Balderas, M.; Escalante, J.; Quintana, D.; Gallardo, I.; Madrigal, D.; Molins, E. and Juaristi, E. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8668-8680.
- Cardillo, G. and Tomasini, C. in: *Enantioselective Synthesis of b-Amino Acids*, Juaristi, E. (Editor), Wiley-VCH, New York, **1997**, 211-248.
- Konopelski, J. in: *Enantioselective Synthesis of b-Amino Acids*, Juaristi, E. (Editor), Wiley-VCH, New York, **1997**, 249-260.
- See, for example: Jorgensen, W.L.; Severance, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4768-4774.
- Brown, H.C. in: *Organic Synthesis via Boranes*; Wiley: New York, **1975**, 256.
- Juaristi, E.; Martínez-Richa, A.; García-Rivera, A.; Cruz-Sánchez, J.S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2603-2606.
- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- Sheldrick, G. M. SHELX97, Programs for Crystal Structure Analysis, release 97-2; Institute for Inorganic Chemistry der Universität: Tommanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, **1998**.
- Dictionary of Organic Compounds*; Eyre & Spottiswoode Publishers: London, **1965**, Vol. 1, p. 206.

Investigación

Estudio de ciertas modificaciones al índice de H. P. Schultz. Uso de hidrocarburos saturados como modelo

E. Cornwell

Departamento de Química Inorgánica y Analítica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas,
Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago, Chile.

Recibido el 25 de junio del 2001; aceptado el 13 de diciembre del 2001

Resumen. Se proponen tres modificaciones principales a la matriz de distancia correspondiente al índice topológico de H. P. Schultz (2-MTI). Se evaluaron las diferencias entre los índices resultantes de estas modificaciones y el índice 2-MTI. La modificación consistente en el uso de distancias reales entre los átomos de carbono de la molécula para configurar la matriz de distancia, se caracteriza como C_{g,d,A° . La regresión lineal entre los logaritmos de los tiempos de retención relativos de 28 hidrocarburos saturados y el índice C_{g,d,A° , presenta un mayor coeficiente de determinación y de Fisher que el índice propuesto por H. P. Schultz. Sin embargo, en este caso, estas diferencias no son significativas, este hecho valida el uso de la matriz de distancia cuyos elementos pertenecen al conjunto de los números naturales en vez de números que representan las distancias reales entre los átomos.

Palabras claves: Índice de Schultz, matriz de distancia, índice topológico, hidrocarburos saturados.

Abstract. Three main modifications to the distance matrix corresponding to H. P. Schultz topological index (2-MTI) are proposed. The differences between the modifications of these resulting indices and 2-MTI index are evaluated. The modification is based in the use of actual distances between carbon atoms of the molecule to configure the distance matrix, which is characterized as topological index C_{g,d,A° . The lineal regression between the logarithms of the relative retention times of 28 saturated hydrocarbons and C_{g,d,A° , present greater determination and Fisher coefficients than that of the proposed H. P. Schultz index. Nevertheless, in this case these differences are not significant. This fact validates the original proposal of the use of the distance matrix, whose elements belong to the set of the natural numbers instead of numbers representing the real physical distances between atoms.

Keywords: Schultz index, the matrix distance, topological index, saturated hydrocarbons.

Introducción

Las propiedades de cada molécula pueden ser traducidas a un número escalar llamado índice. Si en la conceptualización de este escalar participan elementos topológicos, se está en presencia de un índice topológico.

La existencia de una relación inequívoca entre una propiedad de una molécula y la magnitud del índice topológico que se le atribuye, se denomina invariante, cuando se tiene un valor de índice topológico asociado a dos o más moléculas, este hecho se describe como grados degenerativos propios del índice en cuestión [1].

El estudio de estas relaciones es tratada por la disciplina denominada, relación propiedad y estructura química (QSPR) Un subconjunto contenido en esta disciplina trata en forma específica de la relación entre los tiempos de retención cromatográficos y las estructuras químicas (QSRR) [2].

El índice topológico de H. P. Schultz [3] denominado 2-MTI, el cual es descriptivo de las estructuras moleculares solo para los hidrocarburos saturados, se define a través de tres elementos matemáticos: la matriz cuadrada de adyacencia denominada $[A]_{n \times n}$, la matriz cuadrada de distancia denominada $[B]_{n \times n}$, ambas constituidas por elementos provenientes de consideraciones topológicas descriptivas de las estructuras

moleculares y el vector multiplicativo anterior denominado V_1 $\times n$, cuyos elementos son equivalentes a los elementos a_{ii} de la matriz $[A]_{n \times n}^2$, esto último válido para el caso particular de los hidrocarburos saturados.

Los elementos a_{ij} de la matriz de adyacencia $[A]_{n \times n}$ son iguales a 0 para indicar que los átomos de carbono i, j de la molécula no son adyacentes, en caso contrario, a_{ij} es igual a 1. Los elementos b_{ij} de la matriz de distancia $[B]_{n \times n}$ indican distancias topológicas entre los átomos de carbono i, j de una molécula, Distancia topológica implica distancias medidas a través de los enlaces por el camino más corto, utilizando elementos numéricos pertenecientes al subconjunto de los naturales, así, como ejemplo, la distancia entre dos átomos de carbono C_i y C_j separados por tres enlaces σ , presenta una distancia igual a 3, siendo el número de carbonos involucrados igual a 4.

El índice topológico de H. P. Schultz queda definido por un escalar denominado 2-MTI [3] su cálculo obedece a las siguientes ecuaciones (1), (2)

$$V_{1 \times n} * ([A]_{n \times n} + [B]_{n \times n}) = [e_1, e_2, e_3, \dots, e_n] \quad (1)$$

$$2-MTI = \sum_{f=1}^N e_f \quad (2)$$

donde $f = 1, N$, significa, súmese los elementos desde e_1 hasta e_n

Para un grupo de moléculas, la relación entre sus propiedades y los índices topológicos se expresan generalmente mediante regresiones lineales asociadas a los parámetros estadísticos que las caracterizan [4-13].

El objetivo de este trabajo es: estudiar ciertas modificaciones en la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ que define el índice topológico de H. P. Schultz (2-MTI). Estas modificaciones consisten en proponer elementos de esta matriz b_{ij} y b_{ii} distintos a los expresados en el índice topológico 2-MTI original, manteniendo las definiciones propias tanto del vector multiplicativo anterior $\mathbf{V}_{1 \times n}$, como de la matriz de adyacencia cuadrada $[\mathbf{A}]_{n \times n}$. Comparar la eficiencia de estos índices topológicos corregidos en base de las modificaciones anteriormente expuestas, versus el índice 2-MTI original. Estas comparaciones consisten en evaluar estadísticamente el grado de correlación entre la variable dependiente e independiente que se describen a continuación.

En forma anexa, se realizó una comparación entre el índice topológico resultante del valor propio mayor positivo [5] ($[\lambda^+(\mathbf{B}]_{n \times n})$) proveniente de la matriz resultante de la operación sobre la expresión siguiente: $([\mathbf{A}]_{n \times n} + [\mathbf{B}]_{n \times n})$ y mi proposición, donde se reemplaza la matriz de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ de la expresión anterior por la matriz de distancia $[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$ que se definirá a continuación.

Se proponen 3 modificaciones a la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ original de H. P. Schultz, que implican los siguientes cambios:

1. Cambio de los elementos b_{ij} de la matriz de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ por los elementos $(b_{ij})^{-1}$, manteniendo $b_{ii} = 0$. Este cambio define la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{D}']_{n \times n}$. Los demás elementos mantienen sus definiciones originales, esto se refiere a: $(\mathbf{V}_{1 \times n}, [\mathbf{A}]_{n \times n})$. Esto implica un índice topológico 2-MTI modificado con el elemento distinto $[\mathbf{D}']_{n \times n}$ y $b_{ii} = 0$.
2. El mismo cambio mencionado anteriormente pero con elementos $b_{ii} = 1$. definiendo la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$. Esto implica un índice topológico 2-MTI modificado con elemento distinto $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$.
3. Reemplazo de la matriz de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ del índice original 2-MTI por la matriz $[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$ cuyos elementos d_{ij} son distancias físicas reales entre los átomos de carbono i, j de la molécula, distancia medidas por el camino más corto y realizado a través de los enlaces σ .

Esta modificación origina el índice propuesto $C_{g.d.A^\circ}$, cuyos elementos d_{ij} son igual a 0. Todos los otros elementos que definen el índice 2-MTI se mantienen en sus definiciones originales, vale decir los elementos $\mathbf{V}_{1 \times n}$ y $[\mathbf{A}]_{n \times n}$. Los índices 2-MTI modificados fueron calculados a través de las mismas operaciones matemáticas que las aplicadas en el cálculo del 2-MTI original y fueron comparadas con el índice de conectividad químico [14] (${}^1\chi_v$). Se utilizó este índice topológico como elemento comparativo debido que es uno de los más eficientes [14].

Como modelo de trabajo para discriminar las diferencias entre el índice 2-MTI original y los modificados en este trabajo, se utilizaron 28 hidrocarburos saturados y se emplearon como variable dependiente los logaritmos de los tiempos de retención relativos al *n*-heptano ($\log t_{rr}$). Cabe señalar que, los datos de tiempos de retención relativos bibliográficos [15] (t_{rr}) están descritos paralelamente en el Guide to Analysis of Hydrocarbons by Gas Chromatography 2° Edition Poly Sciences Corporation (1968). Se utilizó como variable dependiente en las regresiones el logaritmo del tiempo de retención relativo, debido que, expresados en esta forma, presentan relaciones de correlación lineales con los parámetros fisicoquímicos de los hidrocarburos saturados.

Las diferencias existentes entre el índice de H. P. Schultz (2-MTI original) y los propuestos (modificaciones sobre el índice 2-MTI original) se evaluaron mediante la comparación de los parámetros estadísticos inherentes a las regresiones lineales [10,13] esto implica la correlación de $\log t_{rr}$ como variable dependiente versus cada índice tratado en este trabajo excepto el índice de conectividad químico que se utilizó como referente. Del mismo modo, se estudiaron las correlaciones lineales que responden al modelo $y = mx + n$ siendo la variable dependiente los logaritmos de retención relativos calculado versus los obtenidos a través de los datos experimentales. Estas relaciones, demuestran las bondades de las proposiciones como así mismo las diferencias con la proposición original.

Desarrollo

El cálculo del índice de conectividad químico de L. B. Kier (${}^1\chi_v$) para cada hidrocarburo saturado se realizó según bibliografía [16-17].

Los cálculos de los índices topológicos 2-MTI modificados y $C_{g.d.A^\circ}$ se obtienen mediante las siguientes ecuaciones: (3), (4), (5), (6), (7), (8).

$$\text{matriz } \mathbf{D}'$$

$$\mathbf{V}_{1 \times n} * \left[[\mathbf{A}]_{n \times n} + \begin{array}{ccc} 0 & (b_{12})^{-1} \mathbf{K} & (b_{1j})^{-1} \\ \mathbf{M} & 0 & \mathbf{M} \\ (b_{12})^{-1} & \mathbf{K} & 0 \end{array} \right] = [p_1, p_2, p_3, \mathbf{K}, p_N] \quad (3)$$

$$\text{2-MTI modificado con matriz } \mathbf{D}' = \sum_{i=1}^N p_i \quad (4)$$

$$\text{matriz } \mathbf{D}''$$

$$\mathbf{V}_{1 \times n} * \left[[\mathbf{A}]_{n \times n} + \begin{array}{ccc} 1 & (b_{12})^{-1} \mathbf{K} & (b_{1j})^{-1} \\ \mathbf{M} & 1 & \mathbf{M} \\ (b_{12})^{-1} & \mathbf{K} & 1 \end{array} \right] = [l_1, l_2, l_3, \mathbf{K}, l_N] \quad (5)$$

$$\text{2-MTI modificado con matriz } \mathbf{D}'' = \sum_{i=1}^N l_i \quad (6)$$

Matriz $[\mathbf{B}^{A^\circ}]$

$$V_{\text{bkn}}^* \left([\mathbf{A}]_{n \times n} + \begin{bmatrix} 1 & d_{12}K & d_{1j} \\ \mathbf{M} & 1 & \mathbf{M} \\ d_{i1} & K & 1 \end{bmatrix} \right) = [m_1, m_2, m_3, K, m_N] \quad (7)$$

$$C_{g.d.A^\circ} = \sum_{i=1}^N m_i \quad (8)$$

Los valores propios para cada hidrocarburo se obtuvieron según las expresiones dadas en la introducción, para tal fin se utilizó el software incorporado en la calculadora Hewlett Packard 48GX.

La obtención de los elementos b_{ij} de la matriz $[\mathbf{D}^A]_{n \times n}$ se realizó mediante el software Hyperchem [18] previa optimización de las estructuras moleculares de los hidrocarburos saturados correspondientes mediante el método semiempírico AM1, usando el algoritmo Steep-Descent con gradiente RMS de 1 Kcal / (A° mol) hasta convergencia y luego el algoritmo Polak-Ribiere a 0.01 Kcal / (A° mol) hasta convergencia.

En la Tabla 1 se presentan para los 28 hidrocarburos saturados sus tiempos de retención relativos al *n*-heptano [15] los logaritmos de estos tiempos de retención y los valores calculados mediante los diversos índices topológicos bajo estudio correspondientes a los hidrocarburos saturados.

Utilizando como variable dependiente $\log t_{\text{tr}}$, e independiente los índices topológicos señalados en la Tabla 1, se obtuvieron las regresiones lineales óptimas y sus parámetros estadísticos a través del software Origin 4.0 [19] el cual incluye un análisis ANOVA sobre la regresión, ver Tabla 2.

Los parámetros estadísticos asociados a las regresiones lineales [10-13] como son el coeficiente de correlación (r), el test de Fisher (F) propios del modelo $Y = a + bx$ y el coeficiente de determinación (R^2) propio del modelo $y = a + bx + cx^2$, permiten un análisis comparativos del grado de asociación entre las variables dependientes e independiente en los distintos casos estudiados. De esta forma se determinó la eficiencia de cada índice topológico en estudio, en cuanto al grado de ajuste al modelo de regresión lineal propuesto.

Tendencias al valor 1 del coeficiente de determinación (R^2) o valores -1 o 1 del índice de correlación (r), como altos valores de F , son consistentes con diferencias pequeñas entre la variable dependiente experimental y calculada por la ecuación de regresión respectiva.

En la Tabla 3 se señalan los estadígrafos correspondientes al índice de correlación (r) y de Fisher F correspondientes a las regresiones entre los valores de los tiempos de retención relativos calculados versus experimentales [15].

Cabe señalar que los valores calculados se obtuvieron mediante las ecuaciones de regresión anotadas en la Tabla 2 correspondiente a los índices en estudio como al 2-MTI original.

Discusión

De la Tabla 2 se deduce que los índices topológicos correspondientes a aquellos que contienen modificaciones consistentes en las permutaciones de la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ por las matrices cuadradas $[\mathbf{D}']_{n \times n}$ y $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$ respectivamente, presentan en forma relativa a los índices topológicos de H. P. Schultz (2-MTI corregido) y el índice $C_{g.d.A^\circ}$ propuesto por el autor en este trabajo, valores menores tanto del índice de correlación (r) como del índice de Fisher (F) Esto indica que, la utilización de los elementos $(b_{ij})^{-1}$ en vez de los elementos (b_{ij}) , en la matriz cuadrada de distancia $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ para los casos en los cuales $b_{ii} = 0$ (matriz $[\mathbf{D}']_{n \times n}$) o bien $b_{ii} = 0$ (matriz $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$), producen un decremento en la correlación de las variables dependiente e independientes, lo anterior implica las relaciones entre los $\log t_{\text{tr}}$ vs. los índices topológicos que contienen los elementos $[\mathbf{D}']_{n \times n}$ y $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$, respectivamente. Este decremento es relativo a la correlación en la relación $\log t_{\text{tr}}$ vs. el índice 2-MTI original.

Los índices topológicos definidos en base de los valores propios que son función de las matrices cuadradas de distancias $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ o $[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$ respectivamente, son equivalentes y producen idénticos estadígrafos al relacionarse con la variable dependiente ($\log t_{\text{tr}}$), presentando ambas valores de r y F bajos relativos tanto al índice 2-MTI original y el índice $C_{g.d.A^\circ}$, pero son mayores a los caracterizados anteriormente. Estos dos análisis para este modelo (hidrocarburos saturados), induce a pensar que la opción que implica utilizar las matrices cuadradas $[\mathbf{D}']_{n \times n}$ y $[\mathbf{D}'']_{n \times n}$ es de poca utilidad.

El índice topológico propuesto $C_{g.d.A^\circ}$, cuya matriz de distancia $[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$ contiene elementos $b_{ii} = 0$ y los elementos b_{ij} este último, significando la distancia a través de los enlaces σ por el camino mas corto entre los átomos de carbono del hidrocarburo, presenta respecto al índice de H. P. Schultz (2-MTI original) valores de índice de determinación R^2 e índice de Fisher (F) mayores que el índice 2-MTI original, esto implica que la ecuación $\log t_{\text{tr}}$ en función de $C_{g.d.A^\circ}$, presenta una mayor cohesión entre las variables, dependiente e independiente (mayor R^2) y mayor poder predictivo [20], esto es, menor diferencia entre los valores calculados de t_{tr} por la ecuación de regresión y los valores de t_{tr} experimentales (mayor F) Sin embargo, esta diferencias anteriormente anotadas, no son estadísticamente significativas bajo el modelo empleado.

Tanto el índice 2-MTI original como el propuesto $C_{g.d.A^\circ}$, responden para un R^2 y un F óptimo a un mismo modelo matemático de regresión. Los factores A1, B1, b2 del modelo de regresión para el índice topológico $C_{g.d.A^\circ}$, presentan menor error que los correspondientes al modelo 2-MTI original.

Todos los índices analizados en este trabajo presentan una menor correlación comparado con el índice de conectividad químico, este último se utilizó solo como referente. Cabe hacer notar que el índice 2-MTI original está en etapa de desarrollo.

La aceptación o exclusión del índice topológico $C_{g.d.A^\circ}$, no solo puede depender del grado de significancia estadística

Tabla 1. Hidrocarburos saturados, tiempos de retención relativos en G.L.C. e índices topológicos.

Hidrocarburos saturados	t_{tr}	$\log t_{tr}$	${}^1\chi_v$	2-MTI [B] _{n×n}	2-MTI [D'] _{n×n}	2-MTI [D''] _{n×n}	C _{g,d,A} ^o	$\lambda + ([A]_{n \times n} + [B^A]_{n \times n})$	$\lambda + ([A]_{n \times n} + [B]_{n \times n})$
<i>n</i> -heptano	1.0000	0.000	3.41221	204	50.9760	62.9760	297.2539	26.6847	18.1783
<i>n</i> -propano	0.0088	-2.055	1.41421	16	12.5000	16.5000	21.0720	5.3599	4.0000
2-metilpropano	0.0205	-1.6882	1.73205	36	25.5000	31.5000	48.3384	8.3322	6.0000
<i>n</i> -butano	0.0318	-1.4976	1.91421	38	21.7222	27.7222	52.2788	9.1396	6.5311
2,2-metilpropano	0.0366	-1.4365	2.00000	64	43.0000	51.0000	86.9262	11.3634	8.0000
<i>n</i> -pentano	0.104	-0.9830	2.41421	74	31.2914	39.2914	104.6782	13.9494	9.7297
2,2-dimetilbutano	0.155	-0.8097	2.56066	106	53.6666	63.6666	148.7814	16.0651	11.0769
2,3-dimetilbutano	0.220	-0.6576	2.64274	108	49.8888	59.8888	152.7942	16.5639	11.4031
2-metilpentano	0.229	-0.6402	2.77006	118	45.3610	55.3610	170.5999	18.3512	12.5154
3-metilpentano	0.268	-0.5719	2.80806	114	45.7360	55.7360	162.6154	17.6946	12.1719
<i>n</i> -hexano	0.326	-0.4868	2.91421	128	41.0658	51.0658	184.3201	19.7971	13.6116
2,2-dimetilpentano	0.428	-0.3686	3.06066	170	63.9302	75.9302	239.7235	21.9750	15.0970
2,4-dimetilpentano	0.452	-0.3449	3.12589	176	59.7776	71.7776	253.9900	22.9844	15.6472
2,2,3-trimetilbutano	0.489	-0.3107	2.94338	156	68.8332	80.8332	228.4056	20.6680	13.8023
3,3-dimetilpentano	0.608	-0.2161	3.12132	162	64.6804	76.6804	232.1378	21.2842	14.4942
2-metilhexano	0.685	-0.1643	3.27006	190	55.3404	67.3404	275.5430	24.8381	16.9205
2,3-dimetilpentano	0.712	-0.1475	3.18074	168	60.5276	72.5276	242.1665	22.1546	15.0731
3-metilhexano	0.758	-0.1203	3.30806	182	55.8576	67.8576	263.6887	24.0076	16.3497
3-etilpentano	0.843	-0.0742	3.34607	174	63.1244	68.3746	251.8643	23.2870	15.7492
2,2,4-trimetilpentano	0.866	-0.0625	3.41650	242	78.7414	92.7414	352.7112	27.3118	18.5101*
2,2-dimetilhexano	1.225	0.0881	3.84741	260	74.1148	88.1148	378.5460	29.4765	19.9327
2,2,3,3-tetrametilbutano	1.251	0.0973	3.25000	214	88.4996	102.4996	307.8792	24.2468	16.3459
2,5-dimetilhexano	1.362	0.1342	3.62590	270	69.8198	83.8198	394.3292	30.5214	20.6429
2,4-dimetilhexano	1.408	0.1486	3.66390	258	70.4792	84.4792	380.7699	29.3947	19.8985
2,2,3 trimetilpentano	1.451	0.1617	3.48138	230	79.8189	93.8189	332.6014	36.2401	17.7574*
3,3-dimetilhexano	1.572	0.1965	3.62132	244	75.1491	89.1491	354.5538	27.9713	18.9193
2,3,4-trimetilpentano	1.725	0.2368	3.55342	236	75.6664	89.6664	343.6628	27.0804	18.5658*
2,3,3-trimetilpentano	1.832	0.2629	3.50404	226	80.1942	94.1942	327.3512	25.9226	17.9552*

Los encabezados de la Tabla 1 correspondientes a las columnas de 2-10, representan: tiempos de retención relativos al *n*-heptano, logaritmo del tiempo de retención relativo presentado en la columna 2, índice de conectividad químico, índice de H. P. Schultz, índices 2-MTI corregidos, su explicación se encuentra en el texto. Las columnas 9,10 son los índices basados en los valores propios tomados de la literatura o evaluados según se indica en el texto. (*) Implica, valores calculados por el autor del presente trabajo.

Tabla 2. Ecuaciones de regresión entre los logaritmos de los tiempos de retención relativos ($\log t_{tr}$) y los distintos índices topológicos en estudio.

Variables independientes	Ecuación de regresión	Factores	Valor	Error	r o R^2	F
${}^1\chi_v$	$y = A + BX$	A	-3.35638	0.10314	0.9851	853.78
2-MTI[B] _{n×n}	$y = A + B_1X + B_2X^2$	B	-2.2603	0.98527	0.03372	448.74
		B ₁	0.01771	0.0012		
		B ₂	-3.246 E-5	3.933 E-6		
2-MTI[D'] _{n×n}	$y = A + BX$	A	-2.09994	0.16669	0.9028	114.59
		B	0.02958	0.00276		
2-MTI[D''] _{n×n}	$y = A + BX$	A	-2.19764	0.16585	0.9119	128.37
		B	0.02623	0.00232		
C _{g,d,A}	$y = A + B_1X + B_2X^2$	A	-2.218	0.0773	0.9748	471.64
		B ₁	0.01205	7.794 E-4		
		B ₂	-1.533 E-5	1.762 E-6		
$\lambda + ([A]_{n \times n} + [B]_{n \times n})$	$y = A + B_1X + B_2X^2$	A	-3.11113	0.16458	0.9697	401.17
		B ₁	0.27086	0.02694		
		B ₂	-0.00529	0.00103		
$\lambda + ([A]_{n \times n} + [B^A]_{n \times n})$	$y = A + B_1X + B_2X^2$	A	-2.97847	0.15257	0.9697	401.12
		B ₁	0.1748	0.01721		
		B ₂	-0.00229	4.53 E-4		

En la primera columna se indican los índices de L.B. Kier (${}^1\chi_v$), H.P. Schultz (2-MTI) y los propuestos en este trabajo. Factores: r , R y F implican: factor, coeficiente de correlación, de determinación, índice estadístico de Fisher.

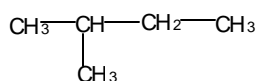
Tabla 3. Parámetros estadísticos de las correlaciones entre los tiempos de retención experimentales y calculados.

Índices topológicos	<i>r</i>	<i>F</i>
C_{g,d,A°	0.9359	183.54
2-MTI	0.9353	181.64
2-MTI [\mathbf{D}'] $_{n \times n}$	0.7492	33.26
2-MTI [\mathbf{D}''] $_{n \times n}$	0.7764	39.46

respecto a su predecesor (2-MTI original) respecto al grado de correlación con la variable dependiente, en este caso el $\log t_{rr}$ para un modelo particular (hidrocarburos saturados), se hace necesario incluir en análisis futuros, otras proposiciones como modelos que contengan moléculas distintas a los hidrocarburos. Independientemente de lo anterior, se hace necesario además estudiar una nueva proposición consistente en el uso de la matriz de distancia cuadrada $[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$ en conjunto con el vector multiplicativo anterior modificado $\mathbf{V}_{1 \times n}$. Una estructura nueva exitosa para este vector se propuso en un trabajo anterior [21].

Se debe considerar además que, hemos estudiado para ambos índices topológicos anteriormente citados su parte congruente, sin hacer un estudio de la parte no congruente, es decir, aquella zona que no correlaciona con el índice topológico 2-MTI. Esta zona no congruente puede producir, toda vez que el índice topológico C_{g,d,A° , participe en forma contributiva en una función de correlación multivariable, un grado de correlación significativo respecto a la variable dependiente. Un ejemplo de ello se describe y analiza en la literatura [22].

Evaluación del índice topológico de (2-MTI original):

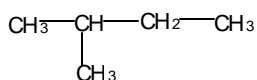


2-metilbutano

$$[\mathbf{A}]_{n \times n} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad [\mathbf{A}]^2_{n \times n} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 0 & 3 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 2 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Los términos: a_{ii} de $[\mathbf{A}]^2_{n \times n}$ son elementos del vector $\mathbf{V}_{1 \times n} = [1 \ 3 \ 2 \ 1 \ 1]$.

$$[\mathbf{B}]_{n \times n} = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 2 & 3 & 2 \\ 1 & 0 & 1 & 2 & 1 \\ 2 & 1 & 0 & 1 & 2 \\ 3 & 2 & 1 & 0 & 3 \\ 2 & 1 & 2 & 3 & 0 \end{bmatrix}$$



$$([\mathbf{A}]_{n \times n} + [\mathbf{B}]_{n \times n}) = \begin{bmatrix} 0 & 2 & 2 & 3 & 2 \\ 2 & 0 & 2 & 2 & 2 \\ 2 & 2 & 0 & 2 & 2 \\ 3 & 2 & 2 & 0 & 3 \\ 2 & 2 & 2 & 3 & 0 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{V}_{1 \times n}([\mathbf{A}]_{n \times n} + [\mathbf{B}]_{n \times n}) = [15 \ 10 \ 12 \ 16 \ 15] = 68.$$

Luego el índice topológico de H. P. Schultz (2-MTI original) es 68.

Conclusiones

1. El uso de la matriz de distancia ($[\mathbf{B}^A]_{n \times n}$) en el índice topológico 2-MTI, dando origen al índice topológico propuesto C_{g,d,A° , produce la mayor correlación respecto a todas las otras regresiones que se señalan en la Tabla 2, exceptuando al índice ${}^1\chi_V$, lo que indica que su incorporación en el índice 2-MTI original aumenta el grado de correlación entre las variables implicadas. Además, al tener un valor de (F) mayor, las correlaciones donde participa como variable independiente el índice propuesto C_{g,d,A° , implica que esas expresiones de correlación poseen un poder predictivo mayor.
2. El uso de matrices de distancia en los índices que constituyen las variables independientes: $\lambda^+([\mathbf{A}]_{n \times n} + [\mathbf{B}]_{n \times n})$ y $\lambda^+([\mathbf{A}]_{n \times n} + [\mathbf{B}^A]_{n \times n})$, cuyos elementos respectivamente sean distancias topológicas representadas por el campo de los naturales o distancias reales entre los átomos de carbono, producen expresiones de regresión estadísticamente equivalentes. Lo indicado anteriormente, sugiere que sería válido integrar las modificaciones estudiadas en este trabajo con la modificación ya estudiada sobre el vector anterior multiplicativo [20] del índice 2-MTI original, con el propósito de evaluar ambas contribuciones en un nuevo índice.
3. Mediante el análisis realizado en este trabajo se valida para el modelo 2-MTI original el uso de la matriz $[\mathbf{B}]_{n \times n}$ constituida por elementos pertenecientes a los números naturales.

Referencias

1. Randić, M.; Kleisner, A. F.; De Alba, L. M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 277-280.
2. Kaliszán, R. *Anal. Chem.* **1992**, *64*, 619A-631A.
3. Schultz, H. P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1989**, *29*, 227-228.
4. Schultz, H. P.; Schultz, E. B.; Schultz, T.P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1990**, *30*, 27-29.
5. Schultz, H. P., Schultz, T.P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 240-244.
6. Yang, Y.; Xu, L.; Hu, C. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 1140-1145.
7. Gálvez, J.; García, R.; Salabert, M.T., Soler, R. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1994**, *34*, 520-525.
8. Schultz, H. P.; Schultz, T. P. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1998**, *38*, 853-857.
9. Randić, M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37*, 672-687.

10. Morgan, E. *Chemometric Experimental Designs*. John Wiley and Sons, London, **1991**.
11. Masart, D. L.; Vandeginsten, B. G. M., Deming, S. N. N.; Michotte, Y.; Kaufman, L. *Chemometrics A Textbook*. Elsevier, Amsterdam, **1988**.
12. Graham, R. C. *Data Analysis for the Chemical Sciences. A Guide to Statistical Techniques*. VCH Publisher, Inc. New York, **1993**.
13. Kateman, G.; Buydens, L. *Quality Control in Analytical Chemistry*, Vol. 60. John Wiley and Sons, Inc., New York, **1993**.
14. Katrizky, A. R., Gordeeva, E.V. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 835-857.
15. Desty, D. H.; Goldup, A.; Swanton, W. T. *Gas Chromatography*. Academic Press, **1962**.
16. Sablijc, A.; Horvatic, D. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, *33*, 292-295.
17. Mihalic, Z.; Nikolic, S.; Trinajstic, N. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1992**, *32*, 28-37.
18. Hyperchem, Copyright 1993, Hypercube, Inc. and Autodesk, Inc. Developed by Hypercube, Inc.
19. Nicrocal Origin 4.00, Copyright 1991-1995. Microcal Software, Inc.
20. Muranaka, K. *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 1390-1393.
21. Randic, M. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1997**, *37*, 672-687.
22. Cornwell, E. *Bol. Soc. Chil. Quím.* **2000**, *45*, 645-647.

Investigación

(±)-Bocconarborines A and B, Novel 1,3-Bis-Benzo[c]phenanthridinyl Acetone Alkaloids from *Bocconia arborea*

Aníbal Julián and Guillermo Delgado*

Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria. Coyoacán. México 04510, D. F. Tel: +(52)-(55)-5622-4446; E-mail: delgado@servidor.unam.mx

Recibido el 15 de octubre del 2001; aceptado el 18 de diciembre del 2001

Dedicated to Professor Fernando Walls

Abstract. Chemical examination of the aerial parts of *Bocconia arborea* (Papaveraceae), a plant used in traditional medicine, led to the characterization of (±)-6-acetonyldihydrosanguinarine (**1**), (±)-6-acetonyldihydrochelerythrine (**2**), (±)-6-methoxydihydrochelerythrine (**3**), (±)-sanguidimerine (**4**), chelidimerine (**5**), and the novel constituents (±)-bocconarborine A ((6*R*,6'*S* + 6*S*,6'*R*)-13-(6-hydrosanguinarinyl)-15-(6'-hydrochelerythriny)-acetone, **6**) and (±)-bocconarborine B ((6*R*,6'*R* + 6*S*,6'*S*)-13-(6-hydrosanguinarinyl)-15-(6'-hydrochelerythriny)-acetone, **7**). The structure and stereochemistry of the novel structures were determined by analyzing the preferred conformations and the spectroscopic data. Antimicrobial evaluations revealed that **3** exhibited activity against *S. aureus*, *S. faecalis* and *C. albicans*.

Keywords: *Bocconia arborea*, medicinal plant, Papaveraceae, alkaloids, benzophenanthridine, bocconarborines A and B, antimicrobial activity.

Resumen. El análisis químico de las partes aéreas de *Bocconia arborea* (Papaveraceae), una planta usada en la medicina tradicional, condujo a la caracterización de (±)-6-acetonildihydrosanguinarina (**1**), (±)-6-acetonildihidroqueliterina (**2**), (±)-6-metoxidihidroqueliterina (**3**), (±)-sanguidimerina (**4**), quelidimerina (**5**), y los compuestos novedosos (±)-bocconarborina A ((6*R*,6'*S* + 6*S*,6'*R*)-13-(6-hydrosanguinarinil)-15-(6'-hidroqueliterinil)-acetona, **6**) y (±)-bocconarborina B ((6*R*,6'*R* + 6*S*,6'*S*)-13-(6-hydrosanguinarinil)-15-(6'-hidroqueliterinil)-acetona, **7**). La estructura y la estereoquímica de las estructuras nuevas fueron determinadas mediante el análisis de las conformaciones preferidas deducidas y los datos espectroscópicos. La evaluación antimicrobiana reveló que **3** tiene actividad contra *S. aureus*, *S. faecalis* y *C. albicans*.

Palabras clave: *Bocconia arborea*, planta medicinal, Papaveraceae, alcaloides, benzofenanthridina, bocconarborinas A y B, actividad antimicrobiana.

The genus *Bocconia* (Papaveraceae), which includes ca. nine species, occurs in tropical areas of Mexico, Central and South America [1,2]. Taxonomic considerations indicate a close relationship with the Asiatic genus *Macleaya* and with the North American species *Sanguinaria canadensis* [3]. *Bocconia* species biosynthesize protopine, protoberberine and benzophenanthridine alkaloids [1], which display anti-microbial [4-6], cytotoxic [7], anti-tumor [8-11], anti-viral [12] and anti-inflammatory activities [13], among others. *Bocconia arborea* is a shrub widespread in Mexico that is known as llora sangre (weeping blood), cocoxhuitl, ahuacachilli, mano de león (lion's hand), palo del diablo (devil's stick), palo amarillo (yellow stick), among many other common names [14,15]. This plant has many different uses in traditional medicine in several regions: as purgative, vermifuge, antitumor and anti-inflammatory agent [14], to heal wounds and dissolve warts [15,16], as a carminative agent, catartic, and analgesic [17].

Previously, the methanolic extract of *B. arborea* showed anti-microbial activity against *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *C. albicans* [18], and the alkaloids dihydrochelerythrine and dihydrosanguinarine were identified as some of the active substances [19]. Now we report the isolation and identification of (±)-6-acetonyldihydrosanguinarine (**1**), (±)-6-acetonyldihydrochelerythrine (**2**), (±)-6-methoxydihydrochelerythrine (**3**),

(±)-sanguidimerine (**4**), chelidimerine (**5**), and the new compounds (±)-**6** and (±)-**7**, named trivially bocconarborines A and B, respectively, from the aerial parts of this plant. In addition, the antimicrobial evaluation revealed that **3** displayed activity.

Results and discussion

Repeated column chromatography of the ethanol extract over silica yielded compounds **1-3**. Compound **1** was a solid which showed physical and spectroscopic characteristics identical to that of (±)-6-acetonyldihydrosanguinarine [20], and COSY, DEPT, HMQC and HMBC experiments allowed the complete assignments of the NMR data which confirmed the structure (Table 1). The major constituent from this extract was identified as (±)-6-acetonyldihydrochelerythrine (**2**) [21], and (±)-6-methoxydihydrochelerythrine (**3**) [21, 22] was isolated as the most polar and minor secondary metabolite from this residue. These structures were identified by comparison with the data published in the literature.

Compound **4**, isolated from the dichloromethane extract as an optically inactive substance, showed well resolved resonances for sixteen hydrogens in the ¹H NMR spectrum (Table

Table 1. ^1H (500 MHz) and ^{13}C (125 MHz) NMR Data of Compound **1**^a in CDCl_3 .

Carbon	^1H mult, J (Hz)	^{13}C
C-1	7.10 s	104.36
C-2	—	147.65*
C-3	—	148.27*
C-4	7.53 s	100.60
C-4a	—	127.48
C-4b	—	139.23
N-CH ₃	2.65 s	43.02
C-6	4.87 dd (10.5,4.0)	54.47
C-6a	—	123.48
C-7	—	144.30
C-8	—	147.21
C-9	6.86 d(8.0)	107.59
C-10	7.33 d(8.0)	116.50
C-10a	—	125.71
C-10b	—	116.03
C-11	7.70 d(8.5)	120.02
C-12	7.49 d(8.5)	124.06
C-12a	—	131.05
C-13 a,b	2.30 dd (15.0,4.0), 2.65 dd (15.0,10.5)	46.62
C-14	—	207.15
C-15	2.06 s	31.20
-OCH ₂ O-	6.03 s	101.07
-OCH ₂ O-	6.04 s	101.53

^a Assignments by COSY, DEPT, HMBC and HMQC.

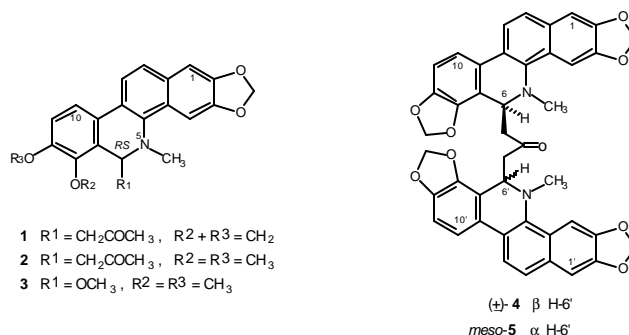
* Values may be interchanged.

2), with similar chemical shifts and the same coupling patterns to those observed for (\pm)-6-acetyldihydroanguinarine (**1**); the only difference was the absence of the hydrogens for the methyl ketone. This compound gave a molecular ion at m/z 720 by EIMS analysis, consistent with a molecular formula $\text{C}_{43}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_9$, which suggested the presence of a substance of dimeric composition with an additional carbonyl group [$\text{C}_{21}\text{H}_{16}(\text{NO}_4)_2\text{CO}$], in agreement with the number of hydrogens found by ^1H NMR (sixteen) and the absorption at 1712 cm^{-1} (for the ketone) in the IR spectrum. These observations allowed to deduce the structure of 1,3-di(6-hydroanguinarinyl)-acetone for this compound. The two diastereomers for this structure are reported in the literature: (+)-sanguidimerine (**4**) [23] (no spectroscopic data for **4** were published), and chelidimerine (**5**), which is proposed as the *meso*- isomer by preliminary X-ray data [24]. Table 2 shows the ^1H NMR data for **4** and **5**, and comparison of the chemical shifts indicated clear differences, confirming the diastereomeric relationship for these compounds. Therefore, (\pm)-**4** was a natural constituent from *B. arborea*. ^1H NMR analysis of some fractions containing (\pm)-**4** as the major compound, allowed to identify minor signals (*ca.* 3 %) which corresponded to compound *meso*-**5**, which was also a constituent from this species.

Bocconarborines A and B were also isolated as optically inactive substances with the same molecular weight ($[\text{M}^+]$ at m/z 736, by EIMS). ^1H NMR data for both compounds (Table 3) showed the same number of hydrogens (eighteen), the same

Table 2. ^1H NMR Data of Compounds (\pm)-**4** and *meso*-**5** (J (Hz)).

H	(\pm)- 4 ^a	<i>meso</i> - 5 ^b
H-1, H-1'	7.05 s	6.98 s
H-4, H-4'	7.43 s	7.42 s
H-9, H-9'	6.81 d (8.4)	6.75 d (8.0)
H-10, H-10'	7.28 d (8.4)	7.58 d (8.0)
H-11, H-11'	7.64 d (8.4)	7.35 d (6.8)
H-12, H-12'	7.43 d (8.4)	7.23 d (6.8)
N-CH ₃	2.53 s	2.60 s
-OCH ₂ O-	5.99 d (1.5)	5.90 m
-OCH ₂ O-	6.04 dd (2.7,1.2)	6.10 m
H-6, H-6'	4.75 dd (9.0,5.0)	4.88 d
H-13 _A , H-15 _A	2.27 dd (15.0,5.0)	2.20 d
H-13 _B , H-15 _B	2.61 dd (15.0,9.0)	2.52 d

^a Taken at 300 MHz, CDCl_3 . ^b Data from reference [24].

coupling systems, and similar chemical shifts. In addition, COSY and NOESY experiments showed the same interactions and crosspeaks, establishing identical chemical connectivity and substitution pattern for both compounds. Bocconarborines A and B showed ^1H NMR signals for two methyls linked to nitrogen, for two methoxyl groups, for three dioxymethylenes, for four AB systems of benzenoid hydrogens in *ortho*-relationship, and for two ABX systems belonging to two methylenes which are linked to methines and to the same carbonyl group. These fragments established the presence of a 1,3-disubstituted acetone; one substituent was a 6-hydroanguinarinyl fragment, and the other substituent corresponded to a 6-hydrochelerythrinyl residue [25], in agreement with the ^{13}C NMR data (see Experimental). Therefore, these substances are diastereomers of molecular formula $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_9$ which exist as racemic compounds, due to the lack of optical activity.

From the ^1H NMR data showed in Table 3, it was clear the different chemical shifts for bocconarborines A and B (assigned provisionally as **6** (for the less polar compound) and **7** (for the more polar compound), respectively, devoid of stereochemistry), and the differences ($\Delta\delta = \delta_6 - \delta_7$) are included in the last column. The difference in the chemical shifts of the C(7')-OCH₃ methoxyl group for **6** (less polar) and **7** (more polar), shows a remarkable variation ($\Delta\delta = 0.29$), due presumably to its location in the shielding space of the benzopheanthridine system in (\pm)-bocconarborine A (**6**), and this

Table 3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)^a for Compounds (±)-**6** and (±)-**7**.

H	6	7	$\Delta\delta = (\delta_6 - \delta_7)$
H-1	7.02 s	7.06 s	-0.04
H-1'	7.00 s	7.04 s	-0.04
H-4	7.41 s	7.40 s	+0.01
H-4'	7.42 s	7.42 s	0.00
H-9	6.80 d (8.0)	6.83 d (8.0)	-0.03
H-9'	6.91 d (8.7)	6.91 d (8.7)	0.00
H-10	7.25 d (8.0)	7.30 d (8.0)	-0.05
H-10'	7.47 d (8.7)	7.49 d (8.7)	-0.02
H-11	7.57 d (8.5)	7.67 d (8.5)	-0.10
H-11'	7.60 d (8.5)	7.66 d (8.2)	-0.06
H-12	7.37 d (8.5)	7.44 d (8.5)	-0.07
H-12'	7.38 d (8.5)	7.43 d (8.2)	-0.05
(7')-OCH ₃	3.95 s	3.66 s	+0.29
(8')-OCH ₃	3.91 s	3.88 s	+0.03
-OCH ₂ O-	5.93 d (1.0)	5.99 d (1.5)	-0.06
-OCH ₂ O-	5.99 dd (5.0,1.0)	6.01 d (1.5)	-0.02
-OCH ₂ O-	6.07 dd (3.0, 1.5)	6.03 d (2.5)	+0.04
N-CH ₃	2.63 s	2.53 s	+0.10
N-CH ₃ '	2.59 s	2.46 s	+0.13
H-6	4.99 dd (10.5,4.0)	4.80 dd (9.0, 5.0)	+0.19
H-13 _A	2.46 dd (15.5,10.5)	2.35 dd (15.0, 9.0)	+0.11
H-13 _B	2.30 dd (10.5,4.0)	2.74 dd (15.0, 5.0)	0.44
H-6'	5.09 dd (11.5,3.5)	4.88 dd (9.0, 3.0)	+0.21
H-15 _A	2.23 dd (15.0, 3.5)	2.17 dd (15.0, 3.0)	-0.06
H-15 _B	2.40 dd (15.0, 11.5)	2.49 dd (15.0, 9.0)	-0.09

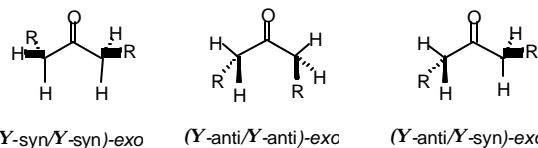
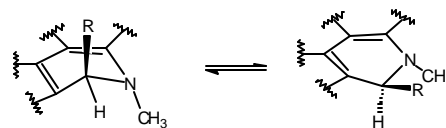
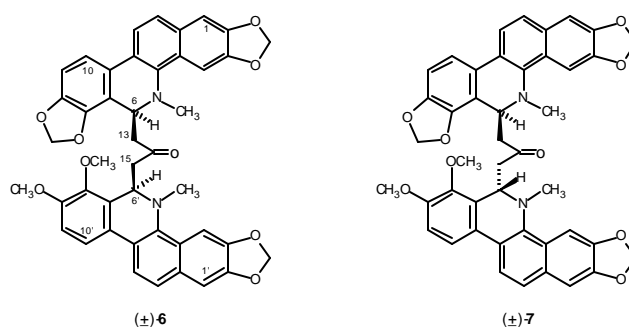
^a Assignments were confirmed by COSY and NOESY experiments. *J* in (Hz).

observation could be used as diagnostic for establishing the relative stereochemistry of the diastereomers. In order to determine the relative configurations at the two chiral centers (C-6 and C-6') of **6** and **7**, it was necessary to deduce the preferred conformations for the different fragments of the dimers, and correlate the difference of the chemical shift for the C(7')-O-CH₃ group with its relative location.

Three fragments of bocconarborines A and B can be considered for their conformational analysis: (a) the 1,3-disubstituted acetone, (b) The orientation of the acetyl residue in the dihydropyridine ring, and (c) the topological arrangement of the benzophenanthridines.

Twelve main conformations can be considered for a 1,3-disubstituted acetone, which could be described as anti-, *Y*-anti-, syn-, and *Y*-syn-, according to the orientation of the carbonyl oxygen with the substituent R, and *exo*- and *endo*-, according to the orientation of the substituents with respect to the plane defined by the carbonyl [26]. The three preferred conformations could be considered as the (*Y*-anti/*Y*-syn)-*exo*, (*Y*-anti/*Y*-anti)-*exo* and (*Y*-syn/*Y*-syn)-*exo* arrangements (Fig. 1), where the substituents are located opposite to the plane of the carbonyl group.

The acetyl group linked at C(6) and C(6') of the benzophenanthridine can exist in *Y*-axial or *Y*-equatorial orientations, which may be interconverted via a topomerization process [27]. Considering the planarity of the alkaloid fragment and the steric interactions for the *Y*-equatorial orienta-

**Fig. 1.** Preferred conformations for the 1,3-disubstituted acetone fragment.**Fig. 2.** *Y*-axial ↔ *Y*-equatorial Equilibrium of R in the dihydropyridine.

tion of the acetyl residue, the *Y*-axial orientation could be preferred, as depicted in figure 2.

Finally, the relative topology of the planes defined by the two benzophenanthridinyl substituents may be described as *endo-endo*, *exo-endo*, and *exo-exo*, according to their orientation with respect to the carbonyl group [28], and these three extreme possible arrangements are depicted in figure 3.

The comparison of the chemical shifts of the hydrogens of the dimers with respect to those of the corresponding monomeric fragments indicates that there is a shielding effect in the dimers. Table 4 shows the chemical shifts for the hydrogens of bocconarborines A and B (assigned also as **6** and **7**, respectively, in Table 4) with respect to the monomer (±)-6-acetyldihydroanguinarine (**1**), and the same table shows the chemical shifts for the prime hydrogens of the dimers with (±)-6-acetyldihydrochelerythrine (**2**). The difference $\Delta\delta = \delta H_{\text{monomer}} - \delta H_{\text{dimer}}$ is included in Table 4 and the constancy of the positive differences was in agreement with an *endo-endo* arrangement of the benzophenanthridines (Fig. 3) [29]. An *endo-exo* arrangement would presumably produce both shielding and deshielding effects, while the *exo-exo* arrangement would produce deshielding effects in the chemical shifts, which are not observed.

Comparative structural analysis of the molecular models for both diastereomers considering the preferred conformations deduced above (the *exo*- arrangements for the 1,3-disubstituted acetone (Fig. 1), *Y*-axial orientation of the ace-

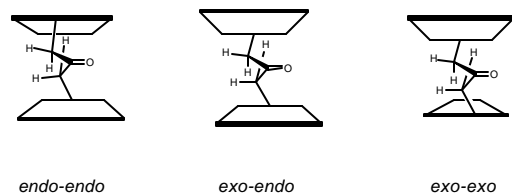


Fig. 3. The three extreme arrangements of the benzophenanthridines with respect to the acetone.

tonyl residue linked to the dihydropyridine (Fig. 2), and the *endo-endo*- arrangement of the benzophenanthridines (Fig. 3), allowed to identify the structures depicted in figure 4 [30]. From this conformational projections it could be proposed that the methoxyl groups in bocconarborine A (**6**) tend to be out of the space comprised between the two benzophenanthridines, while the same groups in bocconarborine B (**7**) are located inside this space. Therefore, the *6R,6'S* + *6S,6'R* configuration could be assigned to the (\pm)-**6** diastereomer (methoxyl hydrogens at lower field), while the *6R,6'R* + *6S,6'S* configuration could be assigned to the (\pm)-**7** diastereomer (methoxyl hydrogens at higher field).

Antimicrobial evaluation of the extracts, fractions and compounds **1-4** (see the experimental section), allowed to identify that compound **3** exhibited activity against *S. aureus*, *S. faecalis* and *C. albicans* (MIC: 25, 25 and 12 μ g/ml, respectively), in agreement with the activity of some benzophenanthridine alkaloids, and with some of the traditional uses of this species.

From a biogenetic point of view, the presence of the alkaloids (\pm)-**4**, *meso*-**5**, (\pm)-**6** and (\pm)-**7** clearly correlate structurally with the acetonil derivatives (\pm)-**1** and (\pm)-**2**. Considering the number of possible monomeric fragments reported in the literature, many additional combinations of 1,3-bis-benzophenanthridinyl acetone alkaloids may be found in *Bocconia* and taxonomically related species.

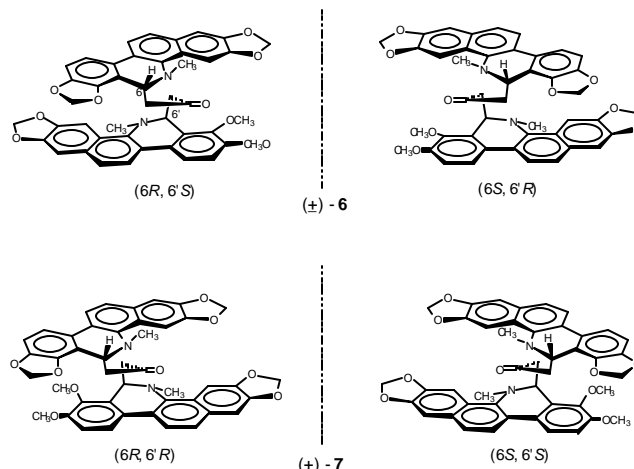


Fig. 4. The enantiomeric pairs of **6** and **7**.

Experimental section

General Experimental Procedures. Melting points were determined on a Fisher-Johns apparatus and are not corrected. Optical rotations were measured on a JASCO DIP 360 polarimeter. IR spectra were recorded on a FT-IR Nicolet Magna 750. MS were measured on a JEOL JMS-AX505HA mass spectrometer and NMR spectra were taken on Unity 300 and Unity Plus 500 instruments. TLC was performed on silica gel 60 Macherey Nagel Duren, Alugram SiF/UV 254, and silica gel 60 0.04-0.063/230-400 mesh ASTM and mesh 70-230 were used for the column chromatographies. Compounds were visualized on UV light or spraying with a 1 % solution of $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4$ in sulfuric acid 2N.

Plant Material. Leaves and stems of *B. arborea* S. Watson were collected in Morelos State, México, in February, 1996. A voucher specimen (MEXU 822267) is deposited in the

Table 4. $\Delta\delta$ for the hydrogens of **6** and **7** with respect to those of **1** and **2**.

H	1	2	6	7	$\Delta\delta_1$	$\Delta\delta_2$	$\Delta\delta_3$	$\Delta\delta_4$
H-1	7.10		7.02	7.06	+0.08	+0.04		
H-1'		7.10	7.02	7.04			+0.08	+0.06
H-4	7.53		7.41	7.40	+0.12	+0.13		
H-4'		7.51	7.42	7.42			+0.09	+0.09
H-9	6.86		6.80	6.83	+0.06	+0.03		
H-9'		6.95	6.91	6.91			+0.04	+0.09
H-10	7.33		7.25	7.30	+0.08	+0.03		
H-10'		7.54	7.47	7.49			+0.07	+0.05
H-11	7.70		7.57	7.67	0.13	+0.03		
H-11'		7.71	7.60	7.66			+0.11	+0.05
H-12	7.49		7.37	7.44	+0.12	+0.05		
H-12'		7.48	7.38	7.43			+0.10	+0.05
C(7)-OCH ₃ '		3.95	3.95	3.66			0.0	+0.29
C(8)-OCH ₃ '		3.92	3.91	3.88			+0.01	+0.04
N-CH ₃	2.65		2.63	2.53	+0.02	+0.12		
N-CH ₃ '		2.64	2.59	2.46			+0.05	+0.18

$$\Delta\delta_1 = \delta_1 - \delta_6; \Delta\delta_2 = \delta_1 - \delta_7; \Delta\delta_3 = \delta_2 - \delta_6; \Delta\delta_4 = \delta_2 - \delta_7.$$

National Herbarium (MEXU), Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Extraction and Isolation. Dried and powdered plant material (1 kg) was extracted with dichloromethane at room temperature (3 times, 24 h each) and then with ethanol (3 times, 24 h each). Elimination of the solvents at reduced pressure afforded 40 g and 120 g of residues, respectively. Part of the ethanolic extract (26 g) was adsorbed on silica gel (70-230) and chromatographed on a silica gel (230-400) column packed with *n*-hexane-chloroform (20:1), and using increasing amounts of chloroform, and then mixtures of chloroform-methanol as eluting system. The chromatography was developed at reduced pressure [31]. Some fractions were further rechromatographed to give, in order of increasing polarity: (±)-**1** (100 mg), (±)-**2** (310 mg), and (±)-**3** (52 mg). The dichloromethane residue (40 g) was adsorbed on silica gel (70-230) and applied to a column packed with silica gel (230-400) suspended in *n*-hexane. The column was developed at reduced pressure [31] with mixtures of *n*-hexane-EtOAc. Fractions eluted with *n*-hexane-EtOAc (20:1) were rechromatographed using mixtures of *n*-hexane-CHCl₃ as eluent, to give additional amounts of (±)-**1** (100 mg). Fractions eluted with *n*-hexane-EtOAc (9:1) were rechromatographed in an open column using *n*-hexane-CHCl₃-MeOH (1:1:0.1) as constant eluent, and recrystallization of some fractions from MeOH-CHCl₃ provided (±)-**4** (40 mg). ¹H NMR analysis of some fractions indicated the presence of *meso*-**5** (ca. 3 % with respect to (±)-**4**). From fractions eluted with *n*-hexane-EtOAc (4:1) of the main column was obtained a residue, which was further rechromatographed in an open column packed with *n*-hexane and eluting with mixtures of *n*-hexane-EtOAc. This column afforded (±)-**6** (40 mg) as the less polar constituent, and subsequent fractions afforded (±)-**7** (45 mg) as the more polar constituent.

(±)-6 Acetyldihydrosanguinarine (1). Colorless powdery solid, mp 190-191 °C (lit [20]: 194-195 °C), *R_f* 0.58 (*n*-hexane-CHCl₃-MeOH, 1.5:1.5:0.05); [α]_D = 0° (CDCl₃); IR (CHCl₃) *v*_{max} 1711, 1470, 870 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz), see Table 1.

(±)-6 Acetyldihydrochelerythrine (2). Colorless powdery solid, mp 199-200 °C (lit [21]: 194 °C), *R_f* 0.53 (*n*-hexane-CHCl₃-MeOH, 1.5:1.5:0.05); [α]_D = 0° (CDCl₃); IR (CHCl₃) *v*_{max} 1712, 1604, 1492, 1463, 1417, 1359, 1275, 1083, 1041 cm⁻¹; ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (1H, d, 8.4, H-11), 7.54 (1H, d, 9, H-10), 7.51 (1H, s, H-4), 7.48 (1H, d, 8.4, H-12), 7.10 (1H, s, H-1), 6.95 (1H, d, 8.4, H-9), 6.04 (2H, dd, 2.1, 1.2, -OCH₂O-), 5.04 (1H, dd, 11.4, 3.6, H-6), 3.95 (3H, s, (C-7)-OCH₃), 3.92 (3H, s, (C-8)-OCH₃), 2.64 (3H, s, N-CH₃), 2.58 (1H, dd, 15.0, 11.4, H-13_B), 2.25 (1H, dd, 15.0, 3.6, H-13_A), 2.06 (3H, s, -COCH₃).

(±)-6 Methoxydihydrochelerythrine (3). Yellow solid, mp 248-250 °C (lit [3]: 210 °C); *R_f* 0.43 (CHCl₃-MeOH, 2.9:0.1);

[α]_D = 0° (CDCl₃); IR (CHCl₃) *v*_{max} 1496, 1464, 1448, 1416, 1275, 1067, 1040, 946 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (1H, d, 8.5, H-11), 7.70 (1H, s, H-4), 7.62 (1H, d, 9.0, H-10), 7.47 (1H, d, 8.5, H-12), 7.12 (1H, s, H-1), 7.04 (1H, d, 9.0, H-9), 6.05 (2H, s, -OCH₂O-), 5.55 (1H, s, H-6), 3.96 (3H, s, (C-7)-OCH₃), 3.93 (3H, s, (C-8)-OCH₃), 3.46 (3H, s, (C-6)-OCH₃), 2.76 (3H, s, N-CH₃); EIMS *m/z* (rel. int.): 379 [M]⁺ (40), 348 (100), 333 (37), 318 (20), 290 (27), 174 (20).

(±)-Sanguidimerine (4). Colorless powdery solid, mp 180 °C (lit [23b]: 174 °C), *R_f* 0.56 (*n*-hexane-CHCl₃-MeOH, 1.5:1.5:0.05), [α]_D = 0° (CHCl₃), IR (CHCl₃) *v*_{max} 2924, 1712, 1602, 1440, 1352, 1250, 1040, 940, 857 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) see Table 2; EIMS *m/z* (rel. int.): 720 [M]⁺, 389 (3), 332 (26), 317 (100), 259 (5), 201 (8), 158 (7).

(±)-Bocconarborine A (6). Colorless powdery solid, mp 159-163 °C, *R_f* 0.43 (*n*-hexane-CHCl₃-MeOH, 1.5:1.5:0.05), [α]_D = 0° (CHCl₃), IR (CHCl₃) *v*_{max} 2928, 2900, 2854, 2802, 1713, 1602, 1494, 1463, 1442, 1416, 1361, 1274, 1240, 1103, 1081, 1043, 948, 861 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) see Table 3; ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 207.02 (CO), 152.14 (C-8'), 148.08, 148.01, 147.70, 147.50, 147.11, 145.69 (C-7'), 144.28 (C-7), 139.30 (C-4b), 132.57, 130.99, 130.88, 128.39, 127.57, 127.31, 124.86, 123.79, 123.77, 123.36, 123.21, 119.86 (C-11), 119.67 (C-11'), 118.67 (C-10'), 116.41 (C-6a), 116.22 (C-10), 111.46 (C-9'), 107.28 (C-9), 104.30, 104.16, 101.59 (OCH₂O), 100.91 (OCH₂O), 100.75, 100.63, 60.93 (C-7'-OCH₃), 55.80 (C-8'-OCH₃), 54.81 (C-6'), 53.56 (C-6), 47.23 (C-13), 46.79 (C-15), 42.99 (CH₃-N), 42.77 (CH₃'-N); HRFABMS *m/z* 736.2404 [M + 1]⁺ for C₄₄H₃₆N₂O₉ (calcd [M + 1]⁺ *m/z*: 736.3421).

(±)-Bocconarborine B (7). Colorless powdery solid, mp 181 °C (dec.), *R_f* 0.41 (*n*-hexane-CHCl₃-MeOH, 1.5:1.5:0.05), [α]_D = 0° (CHCl₃), IR (CHCl₃) *v*_{max} 2960, 2898, 2841, 1712, 1602, 1492, 1463, 1442, 1415, 1361, 1101, 1082, 1041, 948, 858 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) see Table 3; ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 206.53 (CO), 152.07 (C-8'), 148.11, 148.07, 147.55, 147.17, 145.49, 144.37, 139.35, 131.081, 130.99, 128.34, 127.44, 127.38, 124.86, 123.83, 123.77, 123.47, 123.18, 120.00 (C-11), 119.68, (C-11'), 118.69 (C-10'), 116.45 (C-10), 116.35, 111.50 (C-9'), 107.38 (C-9), 104.21, 104.15, 101.48 (OCH₂O), 100.94 (OCH₂O), 100.78, 100.70, 60.68 (C-8'-OCH₃), 55.77 (C-7'-OCH₃), 54.39 (C-6'), 53.87 (C-6), 47.08 (C-13), 46.54 (C-15), 42.74 (CH₃-N), 42.56 (CH₃'-N); EIMS *m/z* (rel. int.): 736 [M]⁺ (5), 405 (3), 389 (7), 348 (100), 332 (60), 317 (7), 290 (6).

Biological Activities. The dichloromethane and ethanol extracts, the main fractions of the column chromatographies, as well as compounds **1-4** were tested against *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. sonnei*, *K. pneumoniae*, and *C. albicans*, following the procedures described previously [18, 19]. Bioguided fractionation allowed to identify that **3** displayed activity against *Staphylococcus aureus* (ATCC

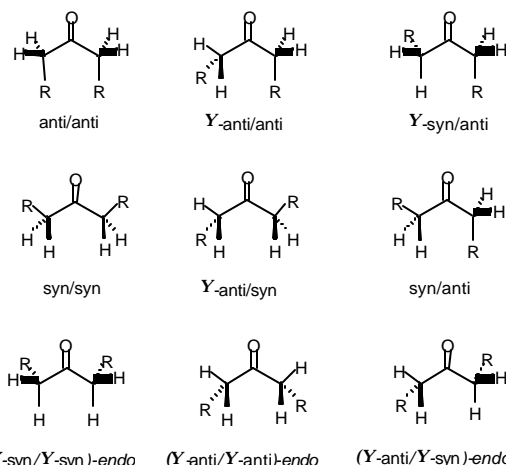
29213), *Streptococcus faecalis* (ATCC 29212) and *Candida albicans* (ATCC 10231) (MIC: 25, 25 and 12 μg / mL, respectively, gentamicin: 2.5 μg / mL; nystatin: 5 μg / mL).

Acknowledgements

We thank Víctor Navarro (Centro de Investigación Biomédica del Sur, IMSS, Xochitepec, Morelos), Rocío Patiño, María Isabel Chávez, Beatriz Quiroz, Luis Velasco, and Javier Pérez Flores (Instituto de Química de la UNAM) for their assistance. This project was supported in part by UNAM (DGAPA-IN221198) and CONACyT (Project 3419P-N9607).

References and notes

- Preininger, V. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. Ed. A. Brossi, Academic Press, New York **1986**, 29, 1-98.
- Carlquist, S.; Zona, S. *IWA Bulletin* **1988**, 9, 253-267.
- Manske, R. H. F. *Can. J. Res.* **1943**, 21, 140-143.
- Navarro, V.; Villarreal, M. L.; Rojas, G.; Lozoya, X. *J. Ethnopharmacol.* **1996**, 53, 143-147.
- Sofora, E. A.; Odebiyi, O. O. *Planta Med.* **1979**, 36, 204-207.
- Clark, G. W.; Clark, D.; Park, Y. H.; Mitscher, L. A. *Lloydia* **1978**, 41, 145-150.
- Cordell, G.A.; Farnsworth, N. R. *Heterocycles* **1976**, 4, 393-427.
- Cheng, C. C.; Zee-Cheng, R. K. Y. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 66-71.
- Stermitz, F. R.; Gillespie, J. P.; Amoros, L. G.; Romero, R.; Stermitz, T. A. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 66-71.
- Tin-wa, M.; Bell, C.L.; Bevelle, C.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R. *J. Pharm. Sci.* **1974**, 63, 1476-1477.
- Nakanishi, T.; Susuki, M.; Mashiba, A.; Ishikawa, K.; Yokotsuka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4235-4239.
- Seth, M. *J. Nat. Prod.* **1979**, 42, 187-197.
- Lenfeld, J.; Kroutil, M.; Maršálek, E.; Slavík, J.; Preininger, V.; Šimánek, V. *Planta Med.* **1981**, 43, 161-165.
- Martínez, M. *Las Plantas Medicinales de México*. Ed. Botas. 3rd Edition. México, D.F. **1944**, 165-172.
- Baytelman, B. *Acerca de Plantas y Curanderos*. I.N.A.H. México, D. F. **1983**, 452 pp.
- Domínguez, X. A.; García Delgado, J.; Monroy, A.; Armendáriz, L. G.; Alcalá, A.; Quevedo, J.; Rojas, P. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 679-682.
- Díaz, J. L. *Usos de las Plantas Medicinales de México*. Monografías Científicas II, IMEPLAM. México, A. C. **1977**, 329 p.
- Navarro, V.; Rojas, G.; Delgado, G.; Lozoya, X. *Arch. Med. Res.* **1998**, 29, 191-194.
- Navarro, V.; Delgado, G. *J. Ethnopharmac.* **1999**, 66, 223-226.
- Furuya, T.; Ikuta, A.; Syōno, K. *Phytochemistry* **1972**, 11, 3041-3044.
- MacLean, D. B.; Gracey, D. E. F.; Saunders, J. K.; Rodrigo, R.; Manske, R. H. F. *Can. J. Chem.* **1969**, 47, 1951-1956.
- Hanooka, M.; Motonishi, T.; Mukai, C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1986**, 2253-2256.
- (a) Tin-wa, M.; Fong, H. H. S.; Abraham, D. J.; Trojaneck, J.; Farnsworth, N. R. *J. Pharm. Sci.* **1972**, 61, 1846-1847. (b) Tin-wa, M.; Farnsworth, N. R.; Fong, H. H. S.; Trojaneck, J. *Lloydia* **1970**, 33, 267-269.
- Tin-wa, M.; Kim, H. K.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R. *Lloydia* **1972**, 35, 87-89. Chelidimerine (**5**) has been reported as a constituent of *Corydalis flabellata*: Khan, M. A.; Lewis, D. E.; Shah, G. N.; Mabry, T. J. *Rev. Latinoam. Quím.* **1990**, 21, 140-141. However, the spectroscopic data presented corresponded to the diastereomer **4**. Therefore, sanguidimerine (**4**) is the real constituent for this species.
- The structure **6** (or **7**) was reported previously, but the configurations at the chiral carbons were not determined. Oechslin, S. M.; König, G. M.; Oechslin-Merkel, K.; Wright, A. D.; Khan, I. A.; Miyagawa, M.; Sticher, O. *Planta Med.* **1991**, 57, Supplement Issue 2, 104-105.
- Although the preferred conformation 3-pentanone (R = CH₃) corresponds to that in which the methyl groups are eclipsed with the carbonyl oxygen (*syn* / *syn*), it may be considered that the volume of the benzophenanthridine residues can destabilize this arrangement. Karabatsos, G. J.; Fenoglio, D. J. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 167. The twelve major conformations are the three included in the Figure 1 and the following nine:



- Elie, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons. New York, **1994**.
- There are additional orientations of the benzophenanthridines that could be described as orthogonal to those depicted in Fig. 3, however, they may be considered as intermediates to the extreme arrangements.
- Kang, J.; Hilmersson, G.; Santamaría, J.; Rebek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3650-3656.
- Some preliminary theoretical calculations (PCModel, Serena Software) were performed in order to determine the preferred conformations of (\pm)-**6** and (\pm)-**7**, and they were in agreement with the main conformations deduced for the acetone residue, and with the axial orientation of the acetyl residue. Regarding the spatial arrangements of the benzophenanthridines, these calculations showed that the planes form an angle of ca. 35-40°. However, these calculations are not conclusive.
- (a) Pelletier, S. W.; Chokshi, H. P.; Desai, H. K. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 892-900. (b) Coll, J. C.; Bowden, B. F. *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 934-936.

Investigación

Iridoides adicionales de la planta medicinal *Astianthus viminalis* y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante

Mariana Meckes,¹ María Luisa Garduño-Ramírez,² Silvia Marquina² y Laura Álvarez^{2,*}

¹ Unidad de Investigación Médica en Farmacología de Productos Naturales, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

² Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001,

Col. Chamilpa, Cuernavaca 62210, Morelos, México. *Tel/Fax: (777) 329-7997; E-mail: lalvarez@intermor.net.mx

Recibido el 7 de noviembre del 2001; aceptado el 19 de diciembre del 2001

Dedicado al Dr. Fernando Walls Armijo

Resumen. *Astianthus viminalis* es una de las especies medicinales del Estado de Morelos, se le conoce como Azúchil y es utilizado principalmente para el tratamiento de la diabetes mellitus. El estudio químico de las ramas y hojas dio lugar a la obtención de tres iridoides adicionales a los obtenidos en un estudio anterior: estansiosido (6), plantarrenalósido (7) y campenosido (8). El extracto metanólico así como dos de sus fracciones mayoritarias fueron evaluados como agentes hipoglucemiantes y antihiperoglucemiantes en ratas normales y en ratas tratadas con estreptozotocina (SZ). En las ratas normales, ninguno de los productos mostró actividad hipoglucemiante. En las ratas tratadas con SZ, las dos fracciones (AVUR y AVIR) mostraron actividad antihiperoglucemiante 5 h después de la administración a una dosis de 0.15 y 0.4 g / kg, respectivamente. Estos resultados podrían explicar el uso medicinal atribuido a esta planta.

Palabras clave: Iridoides, *Astianthus*, azúchil, hipoglucemia, antihiperoglucemia.

Abstract. *Astianthus viminalis* is one of the medicinal species from Morelos State, it is known as Azúchil and it is mainly used for the treatment of diabetes. The chemical study of the leaves and branches afforded, in addition to the obtained in a previous study, three iridoids: stansioside (6), plantarrenaloside (7) and campenoside (8). Hypoglycaemic and antihyperglycaemic activities of the methanolic extract and two of their main fractions were studied in normal and streptozotocin (SZ)-diabetic rats. In normal rats, none of the extracts tested exhibited hypoglycaemic activity. In SZ-diabetic rats, both fractions (AVUR and AVIR) exhibited antihyperglycaemic activity 5 h after administration at the doses of 0.15 and 0.4 g / kg respectively. These results could explain the medicinal use attributed to this plant.

Keywords: Iridoids, *Astianthus*, azúchil, hypoglycaemia, antihyperglycaemia.

Introducción

Astianthus viminalis es un árbol pequeño que crece en las orillas de los ríos, es conocido popularmente en Morelos como Azúchil [1, 2], y es una de las especies medicinales del Estado de Morelos que es utilizada para el control de la diabetes mellitus [3], en donde la decocción de las hojas de este árbol es utilizada como "agua de tiempo" para tratar la sintomatología característica de los pacientes diabéticos.

En un estudio químico efectuado con anterioridad, se aislaron la mezcla isomérica de los ácidos ursólico (1) y oleanólico (2), los ácidos cinámico (3) y *p*-metoxicinámico (4) y el iridoide 5-hidroxycampenosido (5), como constituyentes mayoritarios de las hojas y ramas de este espécimen [4]; sin embargo, no hay antecedentes experimentales sobre la actividad hipoglucemiante que se le atribuye a este vegetal.

Como parte de un estudio dirigido al estudio de plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana para el tratamiento de la diabetes mellitus, el objetivo de este trabajo fue la valoración experimental de las propiedades hipoglucemiantes atribuidas a esta planta, para lo cual se realizó la determinación de los efectos del extracto metanólico y de dos de las fracciones mayoritarias de este extracto. Para ello se uti-

lizaron diferentes modelos en el animal vivo. Las observaciones sobre los efectos de los productos vegetales se realizaron en animales normoglucémicos, con hiperglucemia leve y transitoria inducida por medio de cargas simples de dextrosa, así como en animales tratados con estreptozotocina, agente diabetogénico que produce un estado de hiperglucemia como consecuencia de la destrucción de las células beta de los islotes de Langerhans.

Resultados y discusión

El fraccionamiento del extracto metanólico de las hojas y ramas de *A. viminalis* dio lugar a tres fracciones mayoritarias denominadas fracción 1, fracción 2 y fracción 3. El estudio químico de estas fracciones permitió establecer que la fracción 1 estaba constituida principalmente de estigmasterol, un esteroide ampliamente distribuido en el reino vegetal; la fracción 2 estaba constituida de la mezcla de ácidos triterpénicos: ácido ursólico (1) y ácido oleanólico (2) y de los fenilpropanoides: ácido cinámico (3) y ácido *p*-metoxicinámico (4), de la cual fue posible separar los triterpenos mediante cristalización, ya que son los constituyentes mayoritarios en la planta (0.62 %),

a esta fracción se le denominó fracción AVUR; los fenilpropanoides **3** y **4** fueron purificados mediante cromatografía en columna. La tercera fracción, denominada fracción AVIR, estuvo compuesta por una mezcla de cuatro iridoides: 5-hidroxicampenosido (**5**), el cual ya había sido obtenido en el estudio anterior [4]; la mezcla isomérica de estansiosido (**6**) y plantarrenalósido (**7**), en la cual, el estansiosido se encuentra en mayor proporción (3:1). Esta mezcla ha sido descrita en *Composidium valdivianum* [5] y *Tecoma stans* [6], y su identidad se corroboró por el análisis de sus datos físicos y espectroscópicos y por comparación con los descritos en la literatura. El cuarto iridoide presente en la fracción AVIR fue caracterizado como el campenosido (**8**), que ha sido descrito como constituyente de *Campsis chinensis* [7, 8] y fue caracterizado mediante la comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los descritos en la literatura. Los iridoides (**6-8**) corresponden a constituyentes de mayor polaridad a los descritos anteriormente de esta planta [4].

Evaluación biológica. En el estudio agudo realizado con ratas normoglucémicas, la administración intragástrica a concentraciones mayores de 0.1 g / kg del extracto metanólico íntegro incrementó alrededor del 50 % los niveles de la glucemia sanguínea en los animales, efecto que se prolongó en forma dependiente de la dosis del producto administrado (Tabla 1). La administración intragástrica (1 g / kg) e intraperitoneal (0.1 g / kg), por separado, del extracto metanólico incrementó también los niveles de glucosa en la curva de tolerancia a la glucosa inducida con 2 g / kg de dextrosa vía subcutánea (Tabla 2).

Dada la similitud en la composición química de algunos de los iridoides de la fracción 3 con los ya descritos para *Tecoma stans* [6], así como los informes sobre los efectos hipoglucemiantes tanto de *T. stans* [9] y de varios iridoides [10, 11] como del ácido ursólico presente en la fracción 2 [12], estas fracciones fueron sometidas a evaluación biológica para determinar sus propiedades hipoglucemiantes.

Cuando la fracción AVUR se administró por dos semanas consecutivas mezclada con el alimento, a una concentración en promedio de 0.11 g / kg, no se observó alteración en el comportamiento habitual de los animales (incremento normal de peso corporal, consumo de alimento y líquido, similares a los presentados por el grupo control) y los niveles de glucosa sanguínea no se modificaron (Tabla 3).

En los animales tratados con estreptozotocina, la administración intraperitoneal de 0.15 g / kg de la fracción AVUR, produjo valores de glucemia por arriba de la basal durante 180 min, registrándose un descenso del 17 %, con respecto al valor previo a la administración de la fracción, a las 5 h. La administración vía intraperitoneal de 0.4 g / kg de la fracción AVIR, produjo descenso de los niveles de glucemia a partir de las 3 h, observándose una disminución del 41.12 % en los niveles de glucosa a las 5 h de administrada la fracción (Tabla 4).

Estos resultados permiten asumir que algunos de los iridoides presentes en la fracción AVIR, junto con el ácido ursólico ya reportado anteriormente como hipoglucemiante [12] podrían explicar el uso que tiene *A. viminalis* para dis-

minuir la hiperglucemia en los pacientes diabéticos. Estudios en curso intentan esclarecer cuál de los constituyentes de la mezcla de iridoides es el responsable de dicha actividad, así como los efectos coadyuvantes o potenciadores de la acción de los agentes hipoglucemiantes que se utilizan normalmente en la clínica (insulina, sulfonilureas y biguanidas). Este es un punto relevante en el estudio de la planta que requiere de un número mayor de observaciones.

Parte experimental

Los puntos de fusión no están corregidos. Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet Magna-TM 750. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un equipo Varian VXR-300, los desplazamientos químicos se encuentran en unidades de ppm relativos a las señales de TMS y CDCl₃ y las constantes de acoplamiento están expresadas en Hz. Las cromatografías en columna fueron realizadas con sílica gel 60 (70-230 mesh) de Merck; cromatografías líquidas de vacío (CLV) [13] con sílica gel 60 (0.040-0.063 mm) de Merck.

Material vegetal. Las hojas y ramas de *Astianthus viminalis* H. B. & K. Baillon (Bignoniaceae), se colectaron en el poblado Las Piedras a 15 km al sur de la ciudad de Cuautla, Morelos, el 12 de septiembre de 1998, una muestra botánica se depositó en el Herbario (HUMO) con No. de registro: LA-022, de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Las ramas y hojas (3.5 kg) de *A. viminalis* se extrajeron sucesivamente con *n*-hexano y metanol a temperatura ambiente por tres veces, obteniéndose después de concentrar a presión reducida, 79.5 g de extracto hexánico y 1,200 g de extracto metanólico. Una parte del extracto metanólico (250 g) fue aplicada a una cromatografía líquida de vacío empacada con 417 g de sílica gel en un embudo Büchner de 20 cm de diámetro y utilizando un gradiente de CHCl₃-acetona, obteniéndose tres fracciones mayoritarias: fracción 1 (100:0, 18.0 g), fracción 2 (8:2, 17.6 g) y fracción 3 (1:1, 52.3 g). La fracción 1 estaba constituida principalmente de estigmasterol el cual fue purificado por cristalización e identificado por comparación directa. De la fracción 2 precipitó un polvo amorfo el cual se lavó con acetona para dar 3.7 g de un sólido con pf 255-260 °C, identificado como la mezcla de los ácidos ursólico (**1**) y oleanólico (**2**) por comparación directa (ir, co-ccf) con una muestra auténtica disponible en el laboratorio (fracción AVUR). Las aguas madres se metilaron con diazometano en éter, y el producto se aplicó a una columna cromatográfica empacada con 140 g de sílica gel, eluyendo con mezclas de polaridad creciente de *n*-hexano-AcOEt, obteniéndose 858 mg de la mezcla de los ésteres metílicos de los ácidos ursólico (**1a**) y oleanólico (**2a**) y 320 mg del ester metílico del ácido cinámico (**3a**), la identidad de este último compuesto fue establecida por la comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los descritos en la literatura [14]; las fracciones de mayor polaridad contenían 62 mg de un producto

Tabla 1. Efecto de la administración a diferentes dosis del extracto metanólico sobre la glucosa de ratas normoglucémicas.

Dosis g / kg	Glucosa mg / dL (<i>n</i> = 4)		Δ % (to = 61.5 mg / dL)	
	2 h	4 h	2 h	4 h
0.1	93.88 ± 11.2	62.1 ± 10.2	53	1
0.5	114.3 ± 12.1	81.7 ± 27.2	86	33
1.0	88.0 ± 6.5	90.9 ± 21.9	43	48
2.0	118.1 ± 34.7	98.6 ± 5.5	92	60

cristalino de pf 168-170 °C el cual fue identificado como el éster metílico del ácido *p*-metoxicinámico (**4a**) por el análisis de sus datos espectroscópicos.

La fracción 3 (fracción AVIR) se aplicó a una CLV utilizando un gradiente de *n*-hexano-AcOEt-MeOH. Las fracciones eluidas con *n*-hexano-AcOEt-MeOH (7:3:2) mostraron la presencia de una mezcla de iridoides glicosilados, por lo que se acetiló con Ac₂O-piridina a temperatura ambiente, el producto obtenido (2.3 g), se aplicó a una columna de vidrio empacada con 80 g de sílica gel, utilizando un gradiente de CHCl₃-MeOH como eluyente. Las fracciones de menor polaridad presentaron un sólido amorfo que fue recrystalizado de *n*-hexano-AcOEt, obteniéndose 64 mg de un producto cristalino de pf 168-170 °C e identificado como el ácido *p*-metoxicinámico (**4**) por el análisis de sus datos espectroscópicos. Las fracciones de mediana polaridad mostraron en ccf una sola mancha homogénea por lo que se recrystalizó de acetona, obteniéndose 151 mg de la mezcla isomérica del estansióside (**6**) y el plantarrenalósido (**7**) [5, 6] peracetilados.

Las fracciones 78-159 eluidas con CHCl₃-MeOH (4:1), se aplicaron a una columna de vidrio empacada con 45 g de sílica gel, eluyendo con un gradiente de *n*-hex-AcOEt. De las fracciones 42-68 (4:1) precipitó un sólido amorfo que después de recrystalizar de acetona se obtuvieron 184 mg del 5-hidroxicampenósido peracetilado (**5**), identificado por comparación directa con una muestra auténtica [4].

Las fracciones 69-120 de la cromatografía anterior se aplicaron a una columna de vidrio empacada con 62 g de sílica gel, utilizando CH₂Cl₂ como primer eluyente y aumentando la polaridad con acetona. De las fracciones eluidas con CH₂Cl₂-Me₂CO (4:1) se obtuvieron 103 mg adicionales del 5-hidroxicampenósido (**5**), lo que dio un total de 287 mg de este metabolito. Las fracciones eluidas con CH₂Cl₂-Me₂CO (7:3) dieron un sólido que después de recrystalizar de acetona-CH₂Cl₂ se obtuvieron 116 mg de cristales en forma de agujas identificado como el campenósido peracetilado (**8**) [7,8].

Mezcla de estansióside (6) y plantarrenalósido (7) peracetilados. Sólido blanco: pf 228-235 °C; IR (KBr) ν_{\max} 3528, 1874, 1753, 1687, 1626 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.4 (1H, s, H-11), 7.30 (1H, s, H-3), 4.85 (1H, d, J = 8.04 Hz, H-1'), 4.99 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-2'), 5.26 (1H, t, J = 9.3 Hz, H-3'), 5.10 (1H, t, J = 9.3 Hz, H-4'), 3.75 (1H, ddd, J = 9.8, 4.2, 2.5 Hz, H-5'), 4.31 (1H, dd, J = 12.3, 4.2 Hz, H-6a'), 4.16 (1H, dd, J = 12.3, 2.5 Hz, H-6b'), 5.47 (1H, d, J = 2.7 Hz, H-1), 1.95, 2.0, 2.03, 2.11 (3H cada uno, s, CH₃ CO), 2.4 y 2.0 (2H, m, H-

Tabla 2. Efecto del extracto metanólico sobre la curva de tolerancia a la glucosa en ratas con hiperoglucemia inducida por cargas de dextrosa.

t (min)	Control	Dosis oral (1 g / kg)	Dosis i.p. (0.1 g / kg)
0	73.90		
60	131.40 ± 16.70	138.30 ± 15.45	118.30 ± 21.60
90	139.77 ± 16.70	126.05 ± 9.30	151.40 ± 15.30
120	134.45 ± 5.60	162.90 ± 30.70	148.70 ± 5.46
180	120.90 ± 16.60	140.30 ± 11.50	155.50 ± 54.50

Para cada punto *n* = 4; δ < 10%

9, H-5), 1.54 (2H, m, H-6, H-7), 1.45 (1H, m, H-8), 1.12 [3H, d, J = 7.5 Hz, H-10 (**6**)], 0.89 [3H, d, J = 7.5 Hz, H-10 (**7**)].

Campenósido tetraacetilado (8). Agujas: pf 138-142 °C; C₃₂H₃₆O₁₄; IR (KBr) ν_{\max} 3300, 3540, 1685, 1624 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.25 (1H, s, H-11), 7.65 (1H, d, J = 16 Hz, H-β), 6.42 (1H, d, J = 16 Hz, H-α), 7.35 y 7.60 (5H, m, aromático), 7.15 (1H, s, H-3), 5.70 (1H, d, J = 2 Hz, H-1), 5.62 (1H, d J = 7.5 Hz, H-1'), 5.28 (1H, t, J = 9 Hz, H-3') 5.12 (1H, t, J = 8.5 Hz, H-4'), 5.0 (1H, t, J = 8.5 Hz, H-2'), 4.32 (1H, dd, J = 12.3, 4.2 Hz, H-6a'), 4.13 (1H, dd, J = 12.3, 5.2 Hz, H-6b'), 3.79 (1H, ddd, J = 9.0, 4.2, 5.2 Hz, H-5'), 2.7-2.3 (3H, m, H-6α, H-6β H-9), 2.55 (1H, m, H-8), 2.30 (1H, m, H-5), 1.08 (3H, d, H-10).

Evaluación de la actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante

Animales. Para esta serie de estudios se utilizaron ratas Wistar machos, con un peso variable entre 270-300 g. Los animales se mantuvieron en condiciones controladas de temperatura, luz (12 horas luz), alimento y agua. Antes de iniciar el estudio se consideró un ayuno de 18 h y acceso libre al agua, a menos que se indique otra cosa.

Efecto de la administración a diferentes dosis del extracto metanólico sobre la glucosa de ratas normoglucémicas.

Cuatro grupos de seis ratas cada uno, recibieron diferentes concentraciones del extracto (0.1, 0.5, 1.0 y 2.0 g / kg de peso del animal). El producto vegetal, solubilizado parcialmente en agua, se administró por vía intragástrica en un volumen de 2-3 mL. La cuantificación de los niveles de glucosa se determinó a 2 y 4 horas después de administrado el producto (Tabla 1).

Efecto del extracto metanólico sobre la curva de tolerancia a la glucosa en ratas con hiperoglucemia inducida por cargas de dextrosa.

La observación se realizó en tres grupos de ratas. Un grupo de 20 ratas sirvió como control, al segundo grupo (*n* = 16) se le administró el extracto vía intragástrica en una dosis de 1 g / kg y al tercer grupo de 16 ratas se le administró vía intraperitoneal 0.1 g / kg del producto vegetal, inmediatamente después de la administración subcutánea de 2 g / kg de dextrosa. Los niveles de glucosa se midieron a diferentes tiempos (0, 60, 90, 120 y 180 min; Tabla 2).

Tabla 3. Efecto de la fracción AVUR administrada periódicamente.

Tiempo (días)	Glucosa mg / dL (n = 6)	
	Alimento preparado	Alimento preparado + AVUR
0	55.0 ± 12.3	60.6 ± 4.5
4	52.8 ± 7.41	56.6 ± 7.0

Efecto de la fracción AVUR administrada periódicamente.

Para el estudio se utilizaron 12 ratas machos de peso promedio 194.28 ± 31.69 (162.5-258 g). Después de dos semanas de controlar el peso corporal de los animales y la cantidad de alimento diario ingerido, se cambió el alimento habitual que recibían los animales en el bioterio por un preparado cuya fórmula por cada 100 g fue: caseína (25 g), glucosa (24.5 g), almidón (24.5 g), lípidos (3.0 g), celulosa (4.0 g), minerales (7.0 g), metionina (0.3 g) y vitaminas (1.0 g), en base húmeda. Una vez establecido el control del consumo diario con el nuevo preparado durante 8 días, las ratas se mantuvieron en ayuno por 18 h y se determinaron los niveles de la glucosa en plasma. Las ratas se dividieron en dos grupos, el primero sirvió de control y se continuó alimentando con el preparado alimenticio; el segundo grupo de seis animales recibieron el producto semipurificado AVUR incluido en el alimento a una concentración de 0.11 g / kg en promedio. Al término de los cuatro días siguientes, se tomaron nuevas muestras de sangre en ayuno y se determinaron los niveles de glucosa sanguínea en ambos grupos (Tabla 3).

Efecto de las fracciones AVUR y AVIR sobre la glucemia de ratas tratadas con estreptozotocina (SZ). Un grupo de ratas se trataron con estreptozotocina. El agente diabético disuelto en buffer de citratos pH 5, se administró vía intraperitoneal en una dosis de 70 mg / kg de peso del animal. Después

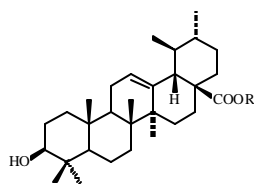
Tabla 4. Efecto de las fracciones AVUR (0.15 g / kg) y AVIR (0.4 g / kg) sobre la glucemia de ratas tratadas con estreptozotocina.

Tiempo (min)	Glucosa mg / dL (n = 4)	
	Fracción AVUR	Fracción AVIR
0	252.0 ± 26.8	214.5 ± 23.3
30	286.0 ± 16.9	192.0 ± 1.4
60	320.5 ± 14.9	229.5 ± 44.6
90	325.0 ± 2.8	240.0 ± 1.4
120	317.0 ±	234.0 ± 25.5
180	282.0 ±	171.0 ± 5.7
300	208.5 ± 26.2	126.0 ± 26.9

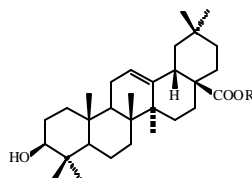
de 10 días se hicieron las observaciones administrando el producto vegetal vía intraperitoneal en ratas que presentaban niveles de glucemia mayores a 150 mg / dL. Un grupo de cuatro ratas recibieron 0.15 g / kg de la fracción AVUR disuelta en aceite vegetal y otro grupo de 4 ratas recibió 0.4 g / kg de la fracción AVIR disuelta en agua. Se midieron los niveles de glucosa a los 30, 60, 90, 120, 180 y 300 min después de administrados los productos (Tabla 4).

Determinación de los niveles de glucosa plasmática. Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico administrado vía intraperitoneal en una dosis de 0.2 mg / kg de peso del animal. Las muestras de sangre se tomaron de la vena porta, separando el plasma por centrifugación (3600 rpm). Los niveles de la glucosa plasmática se determinaron por reacción enzimática de hexoquinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en un analizador biomático VP Abbott y están dados en mg / dL.

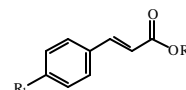
Análisis estadístico. Todos los resultados se expresaron como el promedio ± desviación estándar ($x \pm ds$) y se aplicó la prueba t' student para definir la diferencia significativa entre los



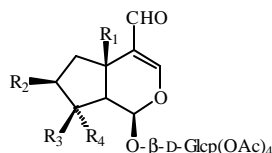
1 R = H
1a R = CH₃



2 R = H
2a R = CH₃



3 R₁ = R₂ = H
3a R₁ = H, R₂ = CH₃
4 R₁ = OCH₃, R₂ = H
4a R₁ = OCH₃, R₂ = CH₃



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
5	OH	OCinam	CH ₃	H
6	OH	H	H	CH ₃
7	OH	H	CH ₃	H
8	H	H	CH ₃	H

grupos con $p < 0.05$. En algunos casos, los resultados se expresaron como % respecto al valor de la glucemia basal.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Jaime Tortoriello García (Centro de Investigación Biomédica del Sur, IMSS, Xochitepec, Morelos) por las facilidades otorgadas para la utilización del analizador bicromático VP Abbott y el bioterio. A CONACyT por el apoyo otorgado mediante el proyecto 3419P-N9607.

Referencias

1. Gentry, A. H. *Annals of the Missouri Botanical Garden* **1973**, *60*, 781-786.
2. Gentry, A. H. Bignoniaceae en: Flora de Veracruz. *Missouri Botanical Garden* **1982**, *24*, 71-73.
3. Monroy-Ortiz, C.; Castillo, P. *Plantas Medicinales Utilizadas en el Estado de Morelos*. Centro de Investigaciones Biológicas, UAEMor. **2000**, 272.
4. Alvarez, L.; Núñez, M.; Pérez, M. C.; Villarreal, M. L.; Delgado, G. *Planta Medica* **1994**, *60*, 98.
5. Bianco, A.; Passacantilli, P.; Santini, S.; Nicoletti, M.; Garbarino, J. A.; Gambaro, V. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 1839-1840.
6. Bianco, A.; Massa, M.; Oguakwa, J. U.; Passacantilli, P. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 1871-1872.
7. Imakura, Y.; Kobayashi, S.; Kida, K.; Kido, M. *Phytochemistry* **1984**, *23*, 2263-2269.
8. Imakura, Y.; Kobayashi, S.; Yamahara, Y.; Kihara, M.; Tagawa, M.; Murai, F. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2220-2227.
9. Hammouda, Y.; Amer, M. S. J. *Pharm. Sci.* **1966**, *55*, 1452-1454.
10. Ghisalberti, E. L. *Phytomedicine* **1998**, *5*, 147-163.
11. Miura, T.; Nishiyama, Y.; Ichimaru, M.; Moriyasu, M.; Kato, A. *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 160-161.
12. Pérez, R. M.; Zavala, M. A.; Pérez, S.; Pérez, C. *Phytomedicine* **1998**, *5*, 55-75.
13. Coll, C.; Bowden, E. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 934-936.
14. Windholtz, M.; Budavari, S.; Stoumstos, L. Y.; Fertig, M. N. *The Merck Index*. Ninth edition, **1976**, 279.

Investigación

Aplicaciones de la medición precisa de constantes de acoplamiento en resonancia magnética nuclear

Juan Borceguí-Rubio, María Isabel Chávez y Federico del Río-Portilla*

Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Circuito Exterior, Coyoacán, México 04510, D. F. Tel. (55) 5622-4613; Fax (55) 5616-2203; E-mail: jfrp@servidor.unam.mx

En homenaje al Dr. Fernando Walls Armijo, investigador emérito del Instituto de Química

Recibido el 15 de noviembre del 2001; aceptado el 20 de diciembre del 2001

Resumen. Se muestran diferentes métodos desarrollados para medir en forma precisa las constantes de acoplamiento. Se determinan constantes de acoplamiento mediante el método modificado de duplicación de J para simplificar y facilitar la interpretación de multipletes complejos. Se miden constantes de acoplamiento que se encuentran inmersas dentro del ancho de la señal del borneol. Se comparan las constantes de acoplamiento en azo naftoles cuando se intercambian un protón, un metilo y un metoxilo. Se muestra que el método modificado de duplicación de J tiene una precisión de ± 0.03 Hz en las constantes de acoplamiento medidas.

Palabras clave: Constantes de acoplamiento, duplicación de J , deconvolución, azo naftoles, borneol.

Abstract. Several methods for accurate measuring coupling constants are shown. Coupling constants are measured by modified J doubling to simplify and facilitate complex multiplet interpretation. Small coupling constants are measured when they are immersed in the line width for borneol signals. Coupling constants of azo naphthols are measured when a proton, methyl and methoxy groups are interchanged in the molecule. It is shown that modified J doubling has ± 0.03 Hz of accuracy in favorable cases

Key words: J doubling, spin-spin coupling constant, deconvolution, convolution, azo naphthols, borneol.

Introducción

En la última década se han desarrollado una gran cantidad de métodos para medir constantes de acoplamiento [1]. El desarrollo de estos métodos se debe en gran medida a los trabajos de Karplus [2], quien en 1959 propuso que cualquier constante de acoplamiento a tres enlaces de distancia depende del ángulo diedro formado entre los átomos involucrados.

$${}^3J = A + B \cos(\mathbf{f}) + C \cos^2(\mathbf{f}) \quad (1)$$

A partir de entonces la medición de constantes de acoplamiento tuvo una aplicación inmediata en la elucidación estructural. Determinar la conectividad de los sistemas de espín, la estéreo-especificidad relativa, así como las características de diferentes sistemas químicos han permitido que la determinación de las constantes de acoplamiento sea una tarea esencial en la química.

La medición de las constantes de acoplamiento es muy fácil cuando se realiza en multipletes sencillos, como dobles o doble de dobles bien definidos. En estos casos, la determinación directa (medición de la diferencia entre los máximos) tiene una excelente precisión y no requiere de mayores procedimientos. Sin embargo, cuando se trabaja con multipletes como el que se muestra en la figura 1 no es posible realizar la determinación. La figura 1 es una señal simulada con cuatro

constantes de acoplamiento: 4.0, 2.0, 1.0 y 0.5 Hz con un ancho de señal de 0.9 Hz a la mitad de la altura, parámetros comunes para compuestos orgánicos de tamaño regular. Para esta señal se detectaron automáticamente doce máximos solamente, de donde se pueden estimar tres constantes de acoplamiento a 0.46, 0.94 y 1.91 Hz, la información para extraer la constante de acoplamiento mayor se pierde y los otros tres valores tienen errores de hasta un 8 %. Adicionalmente, la interpretación de multipletes complejos o con patrones no definidos se facilitaría si se pudiera eliminar alguna constante de acoplamiento como se hace en el desacoplamiento homonuclear. Al proceso matemático que logra eliminar alguna constante se le llama deconvolución.

Diferentes métodos para determinar constantes de acoplamiento se han desarrollado para realizar estas mediciones complicadas. En este trabajo se tratarán exclusivamente los multipletes en fase. En todos ellos, el multiplete en estudio es extraño del espectro, para lo cual el multiplete no tiene que estar traslapado, el acoplamiento debe ser débil (lo cual significa que la diferencia entre el desplazamiento químico de las señales acopladas debe ser mayor que el valor de la constante de acoplamiento entre estos núcleos) y no deben existir impurezas en el multiplete. Pese a estas restricciones, su utilidad ha ido en aumento [3]. Estas técnicas se pueden agrupar en dos tipos de acuerdo con el procedimiento empleado. 1. Aquellos que trabajan con datos que son una función del tiempo, y 2. aquellos que

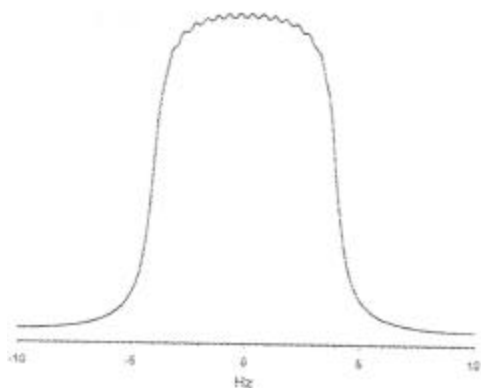


Fig. 1. Señal simulada con constantes de acoplamiento 0.5, 1.0, 2.0 y 4.0 Hz y un ancho de señal de 0.9 Hz. En este tipo de señales no es posible determinar con precisión las constantes de acoplamiento presentes en el multiplete.

trabajan en el dominio de las frecuencias. En este trabajo solo se mencionarán los métodos más sencillos y que requieren sólo de un experimento para realizar la determinación de las constantes de acoplamiento.

Métodos en el dominio del tiempo

Los primeros métodos empleados para la determinación de las constantes de acoplamiento realizaban una transformada de Fourier inversa para obtener el multiplete como una función en el dominio del tiempo. La relación que describe un doblete en el dominio del tiempo está dada por:

$$S(t) = Ae^{-t/T_2^*} e^{2\pi\delta t} \cos(\pi J t) \quad (2)$$

en donde T_2^* es el tiempo de relajación que determina el ancho de la señal, δ es el desplazamiento químico y J la constante de acoplamiento. Bothner-By [4] en 1987 propuso por primera vez la medición de constantes de acoplamiento mediante la división de la función $S(t)$ por $\cos(\pi J t)$. La determinación de la constante de acoplamiento se realiza mediante ensayos con una J^* . La transformada de Fourier inversa de la señal resultante de la división de $S(t)$ se le llama multiplete deconvolucionado, el cual será aquel con el menor número de artefactos e indicará el valor real de la constante de acoplamiento. A este valor le llamaremos J_R . Una de las deficiencias de este método es la formación de artefactos provocados por la división de números cercanos a cero, ya que generan singularidades que son difíciles de eliminar. El grupo de Freeman [5] resolvió este problema mediante la selección adecuada de los intervalos con los que se trabajan para evitar la división por números muy pequeños. Posteriormente, encontró que la división entre ± 1 con la periodicidad definida por la constante de acoplamiento era suficiente para realizar la deconvolución del multiplete [6]. La medición de J se realiza obteniendo el mínimo global de la integral del valor absoluto del multiplete deconvolucionado cuando la J^* se encuentra alrededor del valor buscado.

Keeler [7] propuso en 1995 centrar el multiplete en el dominio del tiempo $S(t)$, con lo cual la ecuación (2) se convierte en:

$$S_K(t) = Ae^{-t/T_2^*} \cos(\pi J t). \quad (3)$$

Esta función cruza por cero periódicamente dependiendo del valor del coseno, al multiplicarla por $\cos(\pi J^* t)$ seguirá teniendo valores negativos y positivos. Sin embargo, cuando $J^* = J$ los valores negativos se vuelven positivos. La integral de los valores negativos de todos los ensayos de J^* definirán un mínimo, el cual corresponderá al valor de J_R . Trabajos anteriores [8] han demostrado que este método es excelente para determinar la constante de acoplamiento de un doblete. Las mayores limitantes de este método es la necesidad de suponer el número de constantes de acoplamiento a medir y la inclusión del ruido experimental decrece en mucho su precisión.

Freeman [9] propuso en 1992 el método de duplicación de J . Este método consiste en multiplicar la ecuación (2) por $\sin(\pi J^* t)$. Por identidades trigonométricas se obtiene:

$$S(t) = \frac{1}{2} Ae^{-t/T_2^*} e^{2\pi\delta t} \{ \sin[\pi(J^* + J_R)t] + \sin[\pi(J^* - J_R)t] \} \quad (4)$$

cuando $J^* = J_R$, la ecuación (4) se transforma en:

$$S(t) = Ae^{-t/T_2^*} e^{2\pi\delta t} \sin(2\pi J_R t) \quad (5)$$

que es un doblete en antifase, lográndose una duplicación de la constante de acoplamiento, por ello su nombre. Posteriores duplicaciones son factibles mediante subsecuentes multiplicaciones por $\cos(\pi J_R t)$.

Las múltiples transformadas de Fourier requeridas para cada ensayo de J^* en todos los métodos que trabajan en el dominio del tiempo vuelven muy lenta la determinación a pesar de emplear computadoras rápidas.

Métodos en el dominio de las frecuencias

El grupo de Bodenhausen [10] empleó la deconvolución en el dominio de las frecuencias para medir las constantes de acoplamiento. Este método se basa en la convolución, véase figura 2a, la cual está definida por:

$$h(v') = \int_{-\infty}^{\infty} f(v)g(v'-v)dv.$$

En donde $f(v)$ es el multiplete en el dominio de las frecuencias, $g(v' - v)$ son funciones delta igualmente espaciadas en antifase. Esta convolución se realiza con una J^* ensayo para obtener la integral del valor absoluto de multiplete resultante, o bien integrando la región en donde no se espera obtener la señal. Este método es muy preciso y es uno de los más empleados, pero la concepción matemática compleja que emplean para desarrollarlo no ha permitido la generalización de su uso.

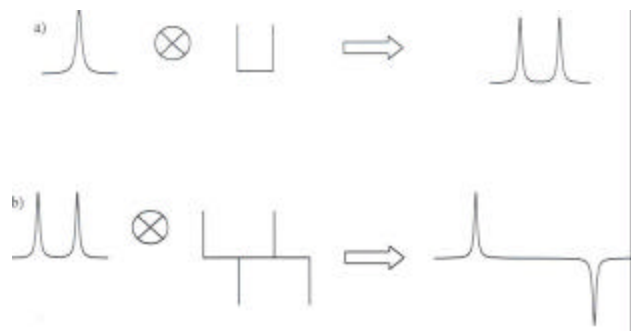


Fig. 2. a) Se ejemplifica el proceso de convolución de una señal con un par de funciones delta para formar un doblete. b) Se indica el proceso desarrollado por el método de duplicación de J en el dominio de las frecuencias mediante la convolución por dos pares de funciones delta en antifase equidistantes a J_R .

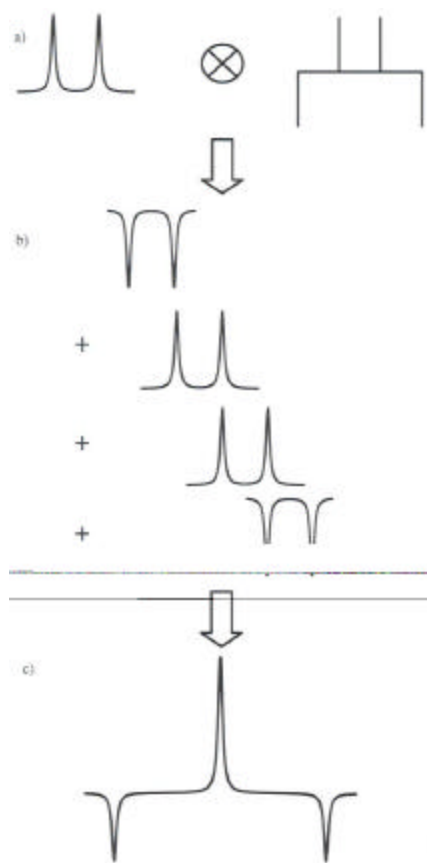


Fig. 3. Sinopsis del método modificado de duplicación de J . a) Representación del proceso de convolución que emplea el método modificado de duplicación de J con cuatro funciones delta igualmente espaciadas por J_R . b) El proceso de convolución consiste en multiplicar la señal por la primera función delta, en este caso -1 ; posteriormente se multiplica la señal por la segunda función delta, $+1$, y se defasa el producto la distancia que hay entre las funciones delta, J_R ; el siguiente paso es multiplicar nuevamente la señal por la tercera función delta, $+1$, y se desplaza la distancia entre ellas, J_R ; se repite el mismo proceso con la última función delta. El último paso consiste en sumar los cuatro espectros para formar la señal mostrada en c). En el centro del nuevo multiplete convolucionado se obtiene la señal deconvolucionada con el doble de intensidad, mientras que las señales en los extremos tienen la intensidad normal.

El método de duplicación de J se ha implementado también en el dominio de las frecuencias [11]. Este método consiste en la convolución del multiplete bajo estudio mediante funciones delta en antifase para lograr la duplicación del acoplamiento, véase figura 2b. Nuevamente en este método se emplea una J ensayo, J^* , que se modifica dentro del intervalo donde se espera obtener J_R . Se obtiene la integral absoluta de cada multiplete y se grafica como función de J^* . Esta función se conoce como la gráfica de integral. Los mínimos más profundos corresponderán a los valores de las constantes de acoplamiento presentes en el multiplete. Puede emplearse cualquier número de funciones delta, logrando así no sólo la duplicación, sino la triplicación o quintuplicación del valor de la constante de acoplamiento, cuando se requiere determinar su valor.

Recientemente, nuestro grupo de trabajo [12] propuso una modificación al método de duplicación de J en el dominio de las frecuencias. Las funciones delta empleadas deben ser funciones pares, como la función coseno que es el responsable de la formación del doblete en el dominio del tiempo [13]. La forma de las funciones delta se pueden observar en la figura 3. En ella se aprecia cómo se forman dos señales en los extremos del multiplete deconvolucionado y una señal en el centro, con el doble de intensidad. La gráfica de integral es idéntica a las obtenidas en los métodos de duplicación de J anteriormente mencionados. Uno de los grandes problemas que se tiene al efectuar la deconvolución en el dominio de las frecuencias es la inclusión de ruido oscilatorio. Este proceso se magnifica cuando la señal es poco intensa y se han realizado múltiples procesos de deconvolución.

Existe una gran ventaja del método modificado de duplicación de J sobre los otros métodos reportados a la fecha, la señal que se forma en el centro del multiplete duplicado es la señal deconvolucionada. Si se empleara un número infinito de funciones delta y el multiplete duplicado estuviera centrado en cero, las señales generadas en los extremos se podrían despreciar y en el centro de la señal se obtendría el multiplete deconvolucionado. Esta afirmación hace del método modificado de duplicación de J el método formal para realizar deconvoluciones. Adicionalmente a este hecho, los procesos en el dominio de las frecuencias no requieren de hacer ninguna transformada de Fourier, son muy rápidos y la determinación de constantes de acoplamiento por procesos sucesivos, como los mostrados en la figura 4, tardan del orden de dos minutos. La precisión obtenida en las determinaciones justifica el tiempo empleado, ya que las variaciones obtenidas son iguales o mejores a ± 0.03 Hz.

Resultados y discusión

Se aplicó el método modificado de duplicación de J para: 1. Determinar las constantes de acoplamiento de moléculas orgánicas; 2. Facilitar la interpretación de multipletes complejos; y 3. Comparar los valores de las constantes de acoplamiento en una serie de tres compuestos para mostrar la validez y precisión del método empleado.

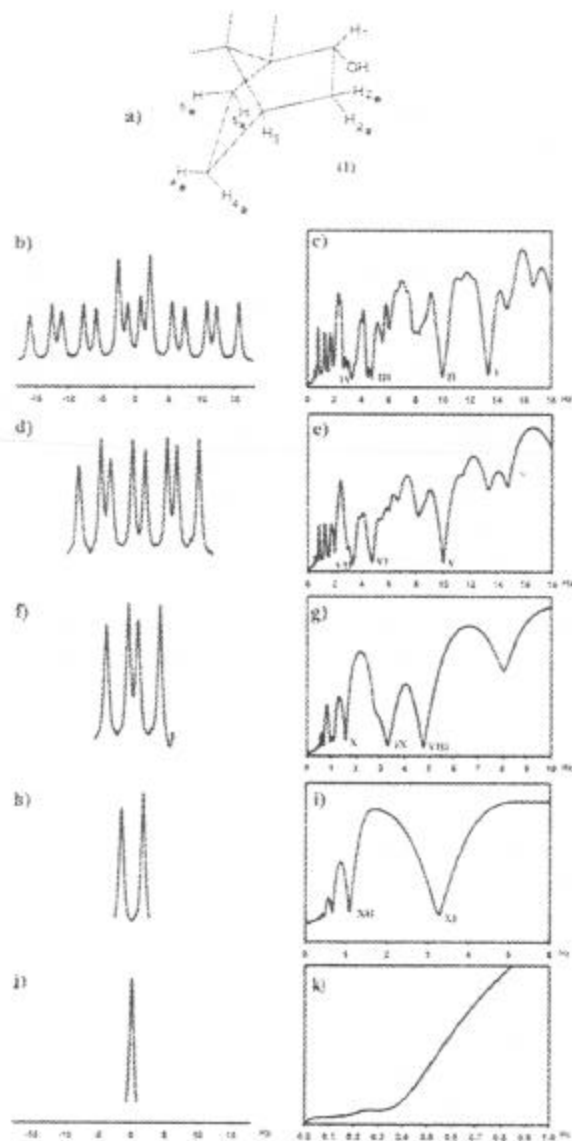


Fig. 4. Proceso de deconvolución de la señal de H-2e del [(1S)-endo]-(-)-Borneol. a) Asignación empleada. b) Señal original de H-2e. c) Gráfica de integral del primer proceso de duplicación de J modificado; los mínimos más prominentes corresponden a los valores de las constantes de acoplamiento esperados, I: ${}^2J_{2e,2a} = 13.36$ Hz, II: ${}^3J_{2e,1} = 9.97$ Hz, III: ${}^2J_{2e,3} = 4.74$ Hz, IV: ${}^4J_{2e,4e} = 3.27$ Hz; el mínimo III se encuentra en la región donde el subarmónico 1/3 se produce. d) Primera señal deconvolucionada. e) Segunda gráfica de integral de la señal en 4d; los mínimos V, VI y VII corresponden a constantes de acoplamiento; todos los subarmónico de ${}^2J_{2e,2a}$ desaparecen siendo la gráfica más sencilla de interpretar. f) Señal a la cual se le han removido las dos constantes de acoplamiento mayores. g) Gráfica de integral de la señal en 4f; los mínimos VIII y IX corresponden a las constantes de acoplamiento presentes en 4f, el mínimo en X corresponde al subarmónico de VIII/3. h) Señal a la cual se le han removido tres constantes de acoplamiento. i) Gráfica de integral de la señal en 4h; el mínimo XI corresponde a la constante de acoplamiento presente en el múltiplete y XII corresponde a su primer subarmónico. j) Señal completamente deconvolucionada. k) Gráfica de integral de 4j en donde no se observa un mínimo definido, por tanto no se puede suponer la existencia de otra constante de acoplamiento.

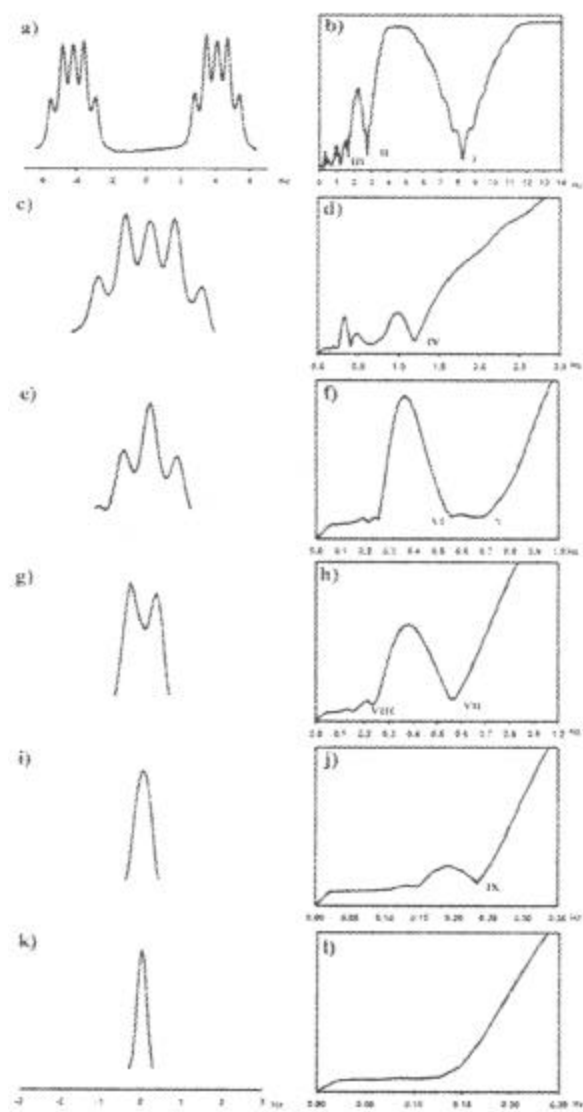
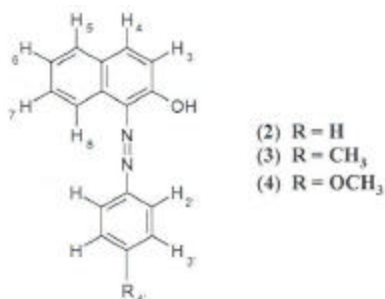


Fig. 5. Proceso de deconvoluciones sucesivas para H-8 del compuesto 3. a) Señal experimental. b) Primera gráfica de integral mostrando en I: ${}^3J_{7,8} = 8.27$ Hz, el primer subarmónico en II: 2.76 Hz y en III: ${}^3J_{7,8} = 1.20$ Hz. c) Primera señal deconvolucionada. d) Segunda gráfica de integral en donde se observa el mínimo IV: ${}^3J_{7,8}$ y la presencia de un mínimo ancho por 0.6 Hz. e) Segunda señal deconvolucionada. f) Gráfica de integral en donde se observa la presencia de dos mínimos, V y VI, que corresponden a dos constantes de acoplamiento separadas únicamente por 0.14 Hz (V: ${}^5J_{4,8} = 0.69$ Hz). g) Tercera señal deconvolucionada. h) Gráfica de integral de 4g en donde se muestra el mínimo VII: ${}^6J_{3,8} = 0.55$ Hz; se observa un mínimo en VIII que no corresponde al primer subarmónico de VII. i) Cuarta señal deconvolucionada, no es aparente otro acoplamiento, dado que no se observa un desdoblamiento de la señal. j) Gráfica de integral de la señal 4j; es clara la presencia del mínimo IX que corresponde al mínimo VIII de 4h, ello indica la presencia de otra constante de acoplamiento de 0.23 Hz, ${}^5J_{5,8}$. Este es uno de los principales logros del método modificado de duplicación de J . k) Última señal deconvolucionada. l) Gráfica de integral de 4k en donde ya no se presenta ningún mínimo.



Esquema 1. Azo naftóles empleados en el presente estudio.

En el espectro del borneol (1), la señal del protón 2e (Fig. 4b) se manifiesta como un multiplete con cuatro constantes de acoplamiento diferentes. El tratamiento de este multiplete por el método modificado de duplicación de J da como resultado la gráfica de integral (Fig. 4c) con dos mínimos claros a 13.36 y a 9.97 Hz y varios mínimos que no se pueden interpretar inequívocamente por la presencia de subarmónicos. Si la señal (Fig. 4b) se deconvoluciona con un valor de 13.36 Hz, se obtiene un multiplete deconvolucionado que es más fácil de interpretar (Fig. 4d). La remoción de una constante de acoplamiento facilita la interpretación de las señales, siendo ésta una ventaja del proceso de deconvolución. Al nuevo multiplete se le puede volver aplicar el método modificado de duplicación de J para obtener una nueva gráfica de integral (Fig. 4e), en donde el mínimo a 9.97 Hz se encuentra a mayores frecuencias. Es muy recomendable ir eliminando las constantes de acoplamiento mayores para evitar errores de interpretación en las gráficas de integral; así, los subarmónicos de la J mayor no interfieren con las determinaciones de las J menores. En la figura 4e es posible determinar la presencia de tres constantes de acoplamiento en los mínimos V, VI y VII. Para evitar cualquier confusión en la determinación total de las constantes de acoplamiento, la señal se deconvoluciona con el valor de 9.97 Hz (Fig. 4f). Un proceso subsiguiente muestra una gráfica de integral (Fig. 4g) con dos mínimos claros a 4.74 y a 3.27 Hz. El multiplete puede seguirse deconvolucionando con el valor mayor para obtener un doblete (Fig. 4h), el cual es nuevamente procesado. La nueva gráfica de integral (Fig. 4i) es característica de dobletes en donde se observan subarmónicos a valores de J_R/n , donde n es un entero mayor a dos. La posterior inclusión de la señal a un nuevo proceso muestra una gráfica de integral (Fig. 4k) en donde no existe un mínimo definido como en los procesos anteriores, indicando que no existe otra constante de acoplamiento. Independientemente de este

resultado, una posterior deconvolución de la señal provoca una distorsión en la señal que indica, nuevamente, que el multiplete no posee una constante de acoplamiento menor a 3.27 Hz. En esta forma, el método es autoconsistente, indicando cuántas constantes de acoplamiento hay en la señal y las determina en la forma más precisa posible.

Se estudiaron tres compuestos azo naftólicos 2, 3 y 4 (Esquema 1). En la figura 5 se ejemplifica el mismo proceso descrito anteriormente para medir las constantes de acoplamiento de las señales que satisfacen los requerimientos para el empleo del método modificado de duplicación de J . En la figura 5a se muestra el multiplete de H-8; en ella se observa la presencia de cinco constantes de acoplamiento. La extracción de las dos constantes de acoplamiento mayores; la deconvolución de ellas generan un triplete (Fig. 5e). En la dos gráficas de integral de los dos procesos iniciales no se distingue la presencia de dos constantes de acoplamiento diferentes. Es hasta el tercer proceso (Fig. 5f) cuando se observa la presencia de dos constantes de acoplamiento alrededor de 0.60 Hz. La medición de estas dos constantes de acoplamiento no hubiese sido posible realizar si no se efectúan las deconvoluciones sucesivas.

Una vez concluida la extracción de las cinco constantes de acoplamiento que uno infiere del multiplete original, se observa una señal sencilla (Fig. 5i) en donde el ancho de la señal sería el único indicio para indicar la presencia de otra constante de acoplamiento; dado que el mínimo VIII podría deberse a un subarmónico de la constante de acoplamiento, tampoco es clara la presencia de una quinta constante; sin embargo, cuando se obtiene la gráfica de integral (Fig. 5j) se observa un mínimo en 0.23 Hz, que indica la presencia de otra constante de acoplamiento la cual se encuentra inmersa dentro del ancho de la señal. Un proceso posterior (Fig. 5l) indica que no existen constantes de acoplamiento menores a 0.23 Hz.

En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para los tres compuestos estudiados. En el mejor de los casos, la determinación se hizo por duplicado. Cuando no se reporta un valor es debido a que el número de constantes de acoplamiento pequeñas impidió su determinación, por la inclusión de ruido debidas al propio proceso de deconvolución, o porque el traslape de las señales no permitieron extraer el multiplete. En la Tabla 1 se observa que todas las mediciones tienen un error menor al ± 0.03 Hz. Un análisis rápido de los valores de todas las constantes de acoplamiento no muestra grandes variaciones. Sin embargo, se muestra que la máxima variación se encuentra para la $J_{3,4}$ con $\Delta J_{3,4} = 0.26$ Hz. Esta determinación, no muestra cambios sustanciales, pero sí indica la influencia

Tabla I. Constantes de acoplamiento en Hz medidas por el método modificado de duplicación de J para 1-[(fenil) azo]-2-naftalenol (2), 1-[(4'-metil fenil)-azo]-2-naftalenol (3) y 1-[(4'-metoxi fenil)-azo]-2-naftalenol (4).

Compuesto	$J_{3,4}$	$J_{3,8}$	$J_{4,5}$	$J_{4,8}$	$J_{5,6}$	$J_{5,7}$	$J_{5,8}$	$J_{6,7}$	$J_{6,8}$	$J_{7,8}$	$J_{2',4'}$	$J_{3',4'}$												
	3 4	3 8	4 5	4 8	5 6	5 7	5 8	6 7	6 8	7 8	2' 4'	3' 4'												
2	9.40	—	—	—	0.49	—	0.75	7.79	7.79	1.34	1.34	0.25	0.21	7.08	7.12	1.21	1.21	8.25	8.19	—	—	—	—	
3	9.27	9.34	—	0.55	0.45	0.46	0.71	0.69	7.81	7.87	1.26	1.30	0.23	0.23	7.02	7.03	1.23	1.20	8.28	8.27	—	0.38	—	0.72
4	—	9.14	—	0.60	0.49	0.48	0.69	0.70	7.90	7.95	1.24	1.27	0.26	0.26	6.96	6.97	1.21	1.22	8.35	8.37	—	—	—	—

de un protón sobre la constante de acoplamiento a diez enlaces de distancia cuando es substituido por un grupo metoxilo. Las variaciones sobre $J_{6,7}$ y $J_{7,8}$ son de 0.14 Hz; este hecho da lugar a la interrogante del por qué estas variaciones son sobre dos parámetros donde interviene H-7.

No se muestran las mediciones de los multipletes de los protones H-2' y H-3' de los compuestos **2-4** y H-4' del compuesto **2**, ya que las señales no muestran un patrón de primer orden. Es interesante observar que para la señal de los metilos del compuesto **3** se midieron en la señal de los metilos dos constantes correspondientes al acoplamiento CH_3 , H-3', $^4J = 0.72$ Hz, y al acoplamiento del CH_3 , H-2', $^5J = 0.38$ Hz.

La medición de las constantes de acoplamiento de sistemas comunes, con su posterior deconvolución, facilita la interpretación de multipletes complejos. Mediante procesos iterativos de deconvoluciones sucesivas es posible realizar la medición precisa de constantes de acoplamiento que se encuentran inmersas en la señal, aún cuando estas no presentan ningún desdoblamiento. Por métodos convencionales no es posible medir o estimar la presencia de estos parámetros. En este trabajo se muestra la factibilidad de medir reproduciblemente constantes de acoplamiento pequeñas (hasta 0.23 Hz). Así, es posible observar, sin ambigüedades, constantes de acoplamiento a larga distancia. La medición precisa de las constantes de acoplamiento a larga distancia permitirá que por métodos computacionales se comprenda mejor la transferencia del acoplamiento a larga distancia, lo cual se espera sea de utilidad para la determinación estructural de compuestos y para comprender los efectos que influyen en estos parámetros espectroscópicos.

Parte experimental

Todos los espectros fueron obtenidos en un equipo Unity Plus 500 Varian para lograr la máxima dispersión de las señales, el tiempo de adquisición se fijó en 6s, la resolución mínima medida en la señal del TMS fue de al menos 0.5 Hz procurando que la señal asemejara a una línea lorentziana, la ventana espectral se redujo de tal forma que incluyera todas las señales del espectro y no se observaran distorsiones en la línea base. Los espectros se procesaron sin ninguna función de apodización con una resolución digital de 0.02 Hz como mínimo. Las determinaciones se realizaron con un programa hecho *ex profeso* en una computadora PC-Linux RH 7.0 con procesador Pentium III Intel a 500 MHz y 256 Mb en RAM. Las señales se deconvolucionaron con 64 funciones delta.

Agradecimientos

Se agradece a la M. en C. María del Consuelo Sandoval García por la donación de las muestras de los azo naftoles y al Dr. Jesús Antonio del Río Portilla y al M. en C. Marco Antonio Vera Ramírez por sus comentarios acertados al manuscrito. F.d.R.P. agradece el apoyo parcial del CONACyT mediante el proyecto 32000N.

Referencias

1. Eberstadt, M.; Gemmecker, G.; Mierke, D. F.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1671-1695.
2. a) Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, *30*, 11-15. b) Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
3. a) Rundlof, T.; Widmalm, G. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 381-385. b) Yang, J. P.; McAteer, K.; Silks, L. A. *J. Magn. Reson.* **2000**, *146*, 260-276.
4. Bothner-By, A. A.; Dadok, J. *J. Magn. Reson.* **1987**, *72*, 540-543.
5. Le Parco, J. M.; McIntyre, L.; and Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1992**, *97*, 553-567.
6. del Río Portilla, F.; Freeman, R. *J. of Magn. Reson.* **1994**, *A108*, 134-137
7. Stonehouse, J.; Keeler, J. *J. Magn. Reson.* **1995**, *A112*, 43-57.
8. Ponzanelli-Velázquez, G. tesis de licenciatura, Facultad de Química, UNAM, **2000**.
9. a) McIntyre, L.; Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1992**, *96*, 425-431. b) Freeman, R.; McIntyre, L. *Israel J. Chem.* **1992**, *32*, 231-244.
10. a) Huber, P.; Bodenhausen, G. *J. Magn. Reson.* **1993**, *A102*, 81-89. b) Jeannerat, D.; Bodenhausen, G. *J. Magn. Reson.* **1999**, *141*, 133-140.
11. a) Blechta, V.; del Río-Portilla, F.; and Freeman, R. *Magn. Reson. Chem.* **1994**, *32*, 134-137. b) del Río-Portilla, F.; Blechta, V.; and Freeman, R. *J. Magn. Reson.* **1994**, *A111*, 132-135.
12. Garza-García, A.; Ponzanelli-Velázquez, G.; del Río-Portilla, F. *J. of Magn. Reson.* **2001**, *148*, 214-219.
13. del Río-Portilla, J. A.; del Río-Portilla, F. "Formal analysis of multiplet deconvolution in NMR spectra" en preparación.

Investigación

Contribution to the Biginelli Reaction, using a Bentonitic Clay as Catalyst and a Solventless Procedure

Manuel Salmón,¹ Roberto Osnaya,² Laura Gómez,² Gabriel Arroyo,² Francisco Delgado³ and René Miranda*²

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México 04510, D.F.

² Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. Primero de Mayo s/n, Cuautitlán Izcalli, Estado de México 54740, México, E-mail: mirruv@latinmail.com

³ Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación Carpio y Plan de Ayala, Casco de Santo Tomás, México 11340, D.F.

Recibido el 19 de octubre del 2001; aceptado el 21 de diciembre del 2001

This work is dedicated to Dr. Fernando Walls Armijo

Abstract. The reaction of a set of five aldehydes, ethyl acetoacetate and urea or thiourea (Biginelli reaction) has been performed over a bentonitic clay as the catalyst, under solventless conditions using infrared irradiation as the energy source, obtaining the corresponding dihydropyrimidones.

Keywords: Biginelli esters, green chemistry, tonsil, bentonitic clay.

Resumen. Se realizó la reacción entre una serie de cinco aldehídos, con acetoacetato de etilo y urea o tiourea (reacción de Biginelli) empleando una arcilla bentonítica como catalizador en ausencia de disolvente y utilizando irradiación infrarroja como fuente de energía, obteniéndose las correspondientes dihidropirimidonas.

Palabras clave: Ésteres de Biginelli, tonsil, arcilla bentonítica.

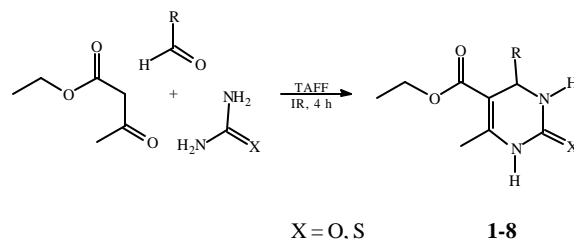
Introduction

Some of the main objectives of green chemistry is to carry out reactions under solventless conditions with natural heterogeneous catalysts in order to be innocuous to the environment [1]. Complementary, it is worth mentioning that an ideal synthesis has been established as one in which a target molecule is produced in one step quantitatively, from available and inexpensive starting compounds, in an environmentally acceptable process [2].

Since the revision of fundamental synthetic reactions under heterogeneous catalysis represents the principal subject of continuous investigation of our research group [3], we now examine the Biginelli reaction with clay catalysis. The Biginelli reaction [4], described more than a hundred years ago and reviewed by Kappe [5], consists of the one-pot condensation of β -dicarbonyl compounds with aldehydes and ureas or thioureas affording dihydropyrimidine moieties (Scheme 1), some of them showing important pharmacological properties (*i.e.* calcium channel blockers, anti-hypertensive agents, α_1 -antagonists) [6]. The reaction is commonly performed in EtOH or THF under strong protic acid catalysis and combinations of Lewis acids with transition metal salts have

been also used; in addition, a polyphosphate ester was recently employed improving the yield of the process [7].

Related to our research program [8-9] on the use of TAFF, a commercial bentonitic clay [10] as a Lewis catalyst, we wish to notify that the aim of this paper is to report the corresponding results in order to obtain a set of dihydropyrimidones (DHPMs) (**1-8**) promoted by TAFF, under solventless conditions, using infrared irradiation as the energy source [11]. Moreover a contribution to green chemistry is offered since this new method is environmentally benign as well as economically feasible [10].



Scheme 1

Table 1. TAFF-promoter of Biginelli esters, under IR radiation.

DHPM ^a R / X	Entry	Yield (%) ^b	EIMS m/z (%)	
			M ⁺	[M-R] ⁺
Me / S	1	45	214 (63)	199 (100)
Me / O	2	60	198 (70)	183 (100)
C ₆ H ₅ / O	3	55	260 (75)	183 (100)
C ₆ H ₅ / S	4	45	276 (73)	199 (100)
α-Naf / O	5	50	310 (72)	183 (53)
C ₇ H ₈ / O	6	50	274 (45)	183 (100)
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ / O	7	60	294 (22)	183 (100)
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ / S	8	50	310 (75)	199 (100)

^a These products have been previously reported [5];

^b After purification by column chromatography and/or recrystallization.

Discussion

In Table 1 have been summarized the experiments performed by this new method to prepare the DHPMs **1-8**. These compounds were obtained with acceptable yields in an adequate reaction time [12].

This novel technique offers a clean and easy method for the preparation of the target molecules. The reaction provided additional advantages such as an easy work-up and is carried out in absence of solvent. However, most reactions described in the Table showed no further progress after 4 h, as evidenced by TLC.

Our results also demonstrate that infrared irradiation can be used as a valuable means for activating organic compounds. To our knowledge, this is the first time that this energy source has been used for the promotion of this one-pot cyclocondensation. This environmental-friendly clay afforded a valuable alternative to promote a numerous efficient catalytic systems that have already been proposed for the achievement of DHPMs.

Experimental section

All aldehydes are commercially available (Aldrich Chemical Co.) and were employed without further purification. The reactions were monitored by TLC (*n*-hexane-AcOEt, 7:3) performed on percoated (0.25 mm) Merck silica-gel 60-F₂₅₄ aluminum sheets, the product visualization was done using a 254 nm UV lamp. Melting points are uncorrected and were determined on a Fisher-Johns apparatus. The EIMS were performed on a JEOL JMS-SX 102 instrument.

General procedure for the preparation of 1-8. A mixture of aldehyde, urea and ethyl acetoacetate (8.226 mmol) was mixed with 500 mg of TAFF, and placed in a round-bottomed flask (50mL) equipped with a condenser, then it was irradiated by means of an infrared lamp and monitored by TLC during 4 h. After cooling, the product was extracted with Me₂CO (20 mL) and the solvent evaporated under vacuum. The solid obtained was chromatographed (*n*-hexane-AcOEt, 7:3) and/or recrystallized from EtOH, affording **1-8**.

Acknowledgements

René Miranda and Gabriel Arroyo to DGAPA-UNAM: grant PAPIIT-IN215598 for financial support. Ms. Eva Hernández Godínez for technical assistance.

References and notes

- Anastas P.T.; Williamson T.C. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press, **1998**.
- Wender, P.A.; Handy, S.L.; Wright, D.L. *Chem. Ind. (London)*, **1997**, 765-769.
- Miranda, R.; Osnaya, R.; Garduño, R.; Delgado, F.; Álvarez, C.; Salmón, M. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1587-1597, and references therein.
- Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1983**, *23*, 360-416.
- a) Kappe, C.O. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6937-6963 b) Kappe, C.O. *Molecules*, **1998**, *3*, 1-20.
- Atwal, K.S.; Rovnyak, G.O.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5898-5907 Kappe, C.O.; Fabian, W.M.F.; Semones, M.A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 2803-2816.
- a) Hu, E.H.; Sidler, D.R.; Dolling, U.-H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3454-3457 b) Kappe, C.O.; Falsone, S.F. *Synlett*, **1998**, 718-720
- Miranda, R.; Escobar, J.; Delgado, F.; Salmón, M.; Cabrera, A. *J. Mol. Cat.* **1999**, *150*, 299-305.
- Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649-4663.
- Tonsil Actisil FF (TAFF), a comercial Mexican bentonitic clay, is easily available from Tonsil Mexicana S. A. de C. V. Mexico City, Mexico at US \$1.30 / kg. Examined with X-ray fluorescence, this clay proved to have the following composition (in percent): SiO₂, 74.5; Al₂O₃, 9.3; MgO, 0.4; Fe₂O₃, 1.3; CaO, 4.0; K₂O, 0.4; TiO₂, 0.4; H₂O, 9.7. When X-ray thermodiffractionograms were run, the laminar structure was found to be unstable above 150 °C. Quartz and cristobalite are also important components in the clay composition as observed by X-diffraction powder. The corresponding BET surface area was 198.718 m²g⁻¹ and the pore volumen and average pore diameter were 32.04 × 10⁻² cm³ g⁻¹ and 77.8 Å, respectively. It is worth mentioning that a detailed characterization of the clay (²⁹Si and ²⁷Al MAS-NMR, SEM, IR-Py, DTA, and TG, H₂) is under review. Miranda, R.; Ríos, H.; Salmón, M.; Cogordán, J.A.; Castro, M.; Delgado, F. *J. Appl. Cat.* **2001**.
- Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1295-1301.
- The products **1-8**, were identified by physical and spectral correlation with literature reports (mp, PNMR and EIMS): for example, all the molecular ions (Table) are in agreement with the structure of a Biginelli ester as well as the very intensive fragment [M-R]⁺.

Investigación

Comportamiento de *N*-Sulfinil acrilamidas como dienófilos quirales

Jose Luis García Ruano* y María M. Zarzuelo Alba

Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049-Madrid, España.
E-mail: joseluis.garcia.ruano@uam.es

Dedicado al Prof. Fernando Walls Armijo en su 70 cumpleaños

Recibido el 19 de septiembre del 2001; aceptado el 22 de diciembre del 2001

Resumen. Con el fin de establecer la influencia del grupo *N*-sulfinilo sobre el comportamiento de las acrilamidas como dienófilos quirales, se han estudiado las reacciones de la (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida (**2**) con ciclopentadieno en distintas condiciones. Una reactividad moderada en presencia de catalizadores o usando altas presiones, una acusada *endo/exo* selectividad (97:3) y una significativa diastereoselectividad facial (hasta un 60 % de exceso diastereomérico) constituyen sus características más destacables.

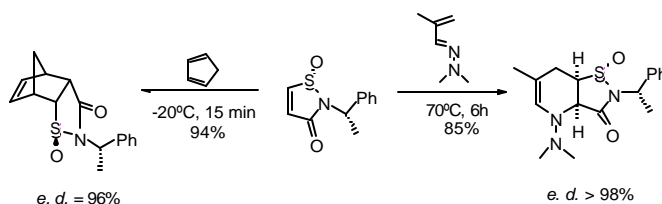
Palabras clave: *N*-sulfinilo, acrilamidas, Diels-Alder, (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida, ciclopentadieno, estereoselectividad.

Abstract. In order to establish the influence of the *N*-sulfinyl group on the behavior of the acrylamides as chiral dienophiles, the reaction of (*S*)-(*E*)-*N*-benzyl-*N*-*p*-tolylsulfinyl-2-butenamide (**2**) with cyclopentadiene has been studied under different conditions. A moderate reactivity under high pressures or catalysts, a very high *endo/exo* selectivity (97:3) and a significant facial diastereoselectivity (*de* up to 60 %) are their most significant features.

Keywords: *N*-sulfinyl, acrylamides, Diels Alder, (*S*)-(*E*)-*N*-benzyl-*N*-*p*-tolylsulfinyl-2-butenamide, cyclopentadiene, estereoselectivity.

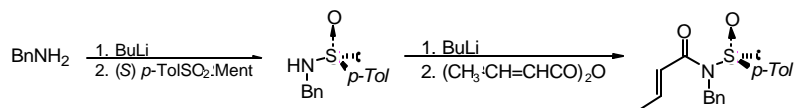
Introducción

La gran eficacia de la reacción de Diels-Alder en la construcción de enlaces C-C y la posibilidad de formar hasta 4 centros quirales en una sola etapa hacen de esta reacción uno de los métodos más utilizados en síntesis orgánica [1]. En su versión asimétrica, se han descrito reacciones en las que la información quiral es aportada por el dieno o, en mayor medida, por el dienófilo. Entre estos últimos, los sustratos más estudiados son los acrilatos derivados de alcoholes quirales [1e]. El uso de acrilamidas como dienófilos quirales [2] ha sido mucho menos estudiado debido, probablemente, a su inferior reactividad [3]. La incorporación de otro grupo atractor en el nitrógeno amídico mejora la reactividad, consiguiéndose excelentes selectividades en algunos casos como el de las oxazolidinonas descritas por Evans [4] y desarrolladas posteriormente por otros autores [5], y el de las sultamas descritas por Oppolzer [6]. La utilización del grupo sulfinilo como activante del grupo amido en este tipo de reacciones no ha sido nunca estudiada. El único precedente referible es la sulfonamida cíclica **1** [7], que es capaz de reaccionar con ciclopentadieno y 1-azabutadienos con buenos rendimientos y elevados excesos diastereoisoméricos (Esquema 1). No obstante, estos resultados no pueden ser extrapolados al comportamiento de las *N*-sulfinil acrilamidas, ya que en el compuesto **1** el grupo sulfinilo ejerce un efecto activante doble (por estar unido simultáneamente al doble enlace dienofílico y al nitrógeno amídico) y se encuentra directamente unido al centro proquiral reactivo, lo que sugiere una superior reactividad y un control más eficaz de la estereoselectividad.



Esquema 1

En relación con la búsqueda de nuevos agentes de sulfonilación, más reactivos que el *p*-toluenosulfonato de mentilo, describimos hace unos años la síntesis de diversas *N*-sulfonamidas *N*-alquilsustituidas [8], entre las que se encuentra una *N*-sulfinil acrilamida, la (*S*)-(*E*)-*N*-bencil-*N*-*p*-tolilsulfinil-2-butenamida (**2**) (Esquema 2). Su reactividad dienofílica debe ser superior a la de las acrilamidas, por encontrarse el nitrógeno unido al sulfinilo, mientras la existencia de varios centros básicos en la molécula sugería la posibilidad de controlar la estereoselectividad mediante el uso de ácidos de Lewis adecuados. Por estas razones decidimos estudiar su comportamiento frente a ciclopentadieno con el fin de explorar las posibilidades de las *N*-sulfinil amidas como inductores quirales en reacciones de Diels-Alder asimétricas. Aunque su reactividad sea previsiblemente inferior a la de **1**, las conclusiones deducidas de su estudio podrían ser de aplicabilidad mucho más general, dado que la preparación de cualquier compuesto de estructura semejante se puede conseguir con relativa facilidad por sulfonilación de la correspondiente amina y posterior acilación [8] (Esquema 2).



Esquema 2

En el presente trabajo se describen los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones del compuesto **2** con ciclopentadieno bajo diferentes condiciones de reacción.

Resultados y discusión

Un resumen de los resultados más significativos de las reacciones de **2** con ciclopentadieno bajo diferentes condiciones aparece recopilado en la Tabla 1. Un primer intento, realizado a temperatura ambiente en ausencia de catalizadores, puso de manifiesto la baja reactividad esperada del dienófilo, que se recuperó inalterado tras mantenerle 20 días en contacto con ciclopentadieno en exceso. El uso de fuertes ácidos de Lewis (SnCl_4 , Me_2AlCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ y TiCl_4) como catalizadores no permitió solucionar el problema, provocando la desulfinilación del dienófilo con formación de *N*-bencil-2-butenamida.

Esta descomposición no tuvo lugar en presencia de ácidos de Lewis más suaves, tales como ZnBr_2 , $\text{Eu}(\text{fod})_3$ o $\text{Yb}(\text{fod})_3$, por lo que éstos constituyen los únicos catalizadores eficaces para que tenga lugar la cicloadición (Tabla 1). La utilización de otras condiciones descritas en la bibliografía para acelerar las reacciones Diels-Alder [1 g], tales como el uso de medios

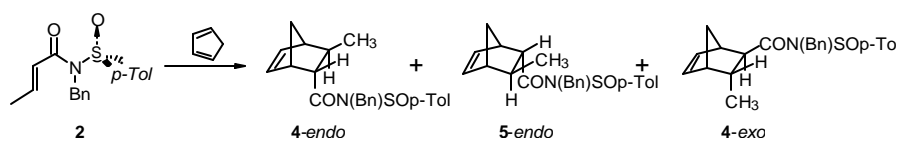
acuosos [9], LiClO_4 / éter [10] o alta presión, también proporciona resultados satisfactorios, dando lugar a los correspondientes aductos.

Las reacciones catalizadas se llevaron a cabo agitando el dienófilo con 1.4 equivalentes de ácido de Lewis a temperatura ambiente durante unos minutos para conseguir su quelación y añadiendo posteriormente un exceso del dieno a dicha temperatura. En todos los casos se obtuvo una mezcla de tres aductos con señales en RMN bien diferenciadas, que permiten establecer su proporción en el crudo. Estas mezclas pudieron separarse por cromatografía en columna.

Excepto en la reacción catalizada por gel de sílice activada [11] (ensayo 7), los rendimientos de las reacciones pueden considerarse buenos.

La selectividad *endo* / *exo* (definida como la relación molar de los aductos *endo* y *exo*) depende del disolvente, variando desde buena en medios acuosos (ensayos 4 y 5) a excelente en el resto de los casos que emplean medios orgánicos, destacando los resultados obtenidos en los ensayos 2, 6 y 10 (*ed* = 90-94 %). La diastereoselectividad facial, medida como la relación molar entre los aductos obtenidos por cada una de las caras diastereotópicas, depende fundamentalmente del modo de aproximación del dieno, resultando ser baja o moderada para la aproximación *endo* (*ed* ≤ 60 %, según se

Tabla 1. Resultados obtenidos en la reacción de la sulfinamida **2** con ciclopentadieno.



Ensayo	Condiciones ^{a)}	t(h)	Rdto(%) ^{b)}	4 _{endo} / 5 _{endo} / 4 _{exo} ^{c)}	Endo / exo	Selectividad facial ^{d)}
1	ZnBr_2	48	70	54 / 36 / 10	90 / 10	60 / 40
2	$\text{Eu}(\text{fod})_3$	48	75	69 / 28 / 3	97 / 3	71 / 29
3	$\text{Yb}(\text{fod})_3$	48	65 (83)	68 / 19 / 13	87 / 13	78 / 22
4	H_2O	48	60(90)	64 / 16 / 20	80 / 20	80 / 20
5	H_2O (LiCl)	48	65 (92)	64 / 16 / 20	80 / 20	80 / 20
6	LiClO_4 5M / éter	48	50 (85)	52 / 43 / 5	95 / 5	55 / 45
7	SiO_2	48	15	—	—	—
8	12-13 Kbar	24	86	63 / 27 / 10	90 / 10	70 / 30
9	12-13 Kbar / ZnBr_2	24	82	49 / 41 / 10	90 / 10	55 / 45
10	12-13 Kbar / $\text{Eu}(\text{fod})_3$	24	85	29 / 68 / 3	97 / 3	30 / 70
11	12-13 Kbar / $\text{Yb}(\text{fod})_3$	24	80	71 / 24 / 5	95 / 5	75 / 25

a) En todos los casos se utilizó exceso de dieno y, excepto en los ensayos 4-7, el disolvente utilizado fue CH_2Cl_2 . La cantidad de ácido de Lewis empleada fue 1.4 equivalentes.

b) Rendimientos globales aislados. Entre paréntesis se indican los rendimientos calculados teniendo en cuenta la cantidad de sulfinamida (**2**) recuperada sin reaccionar.

c) Proporción basada en datos de RMN del crudo de reacción.

d) Para la aproximación *endo* (4_{endo} / 5_{endo}).

recoge en la Tabla 1) y aparentemente muy elevada para la *exo* (unicamente se aprecia la formación del aducto **4-*exo***). En este sentido cabe destacar que la selectividad facial es ligeramente superior en medios acuosos (ensayos 4 y 5) y menor en las reacciones catalizadas con ZnBr_2 (ensayos 1 y 9). En presencia de este catalizador, la selectividad facial no mejoró apreciablemente al disminuir la temperatura (0 °C) ni al utilizar ultrasonido, condiciones que tampoco afectaron a la reactividad. Finalmente, la utilización de condiciones de alta presión (ensayos 8-11) mejoró la reactividad, tanto en presencia como en ausencia de ácidos de Lewis (ensayos 8-11), siendo posible la obtención de buenos rendimientos de los aductos en procesos no catalizados (ensayo 8). En cuanto a su influencia sobre la estereoselectividad, se encuentra una fuerte dependencia del catalizador. Así, en presencia de ZnBr_2 no se observan variaciones significativas de la *endo*-selectividad ni de la selectividad facial al variar la presión (comparar ensayos 1 y 9), mientras el uso de $\text{Yb}(\text{fod})_3$ determina que la proporción de los aductos *endo* sea ligeramente superior a altas presiones (comparar ensayos 3 y 11). Las diferencias más significativas se producen en presencia de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ en que un aumento de presión produce una inversión de la selectividad facial con respecto a la observada a presión atmosférica (comparar ensayos 2 y 10). Finalmente, la variación en el número de equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (0.5, 1.5 o 2.5 eq.) a presiones elevadas (12-13 Kbar) no produjo cambios significativos en los resultados, mientras que el uso de altas presiones cuando se emplea H_2O como disolvente determina la recuperación del dienófilo inalterado.

La estereoquímica *endo* o *exo* de los aductos pudo ser fácilmente establecida a partir de sus datos de ^1H -RMN, especialmente el de los desplazamientos químicos de los protones olefínicos. A partir de los datos correspondientes a compuestos norbornénicos referibles [12] ha podido establecerse que la diferencia de desplazamiento entre los dos protones olefínicos de los aductos *endo* es sustancialmente mayor que la que existe en los *exo* ($\Delta\delta_{\text{endo}} > \Delta\delta_{\text{exo}}$). También resultan significativos los desplazamientos de los protones H-2 y H-3, que presentan valores más altos cuando ocupan una disposición pseudoecuatorial. En nuestro caso, $\Delta\delta$ entre los protones olefínicos es de 0.7 ppm y 0.5 ppm, respectivamente, para los aductos **4-*endo*** y **5-*endo***, disminuyendo hasta 0.1 ppm en el caso del aducto **4-*exo*** (Fig. 1). Por otra parte, el desplazamiento de H-2 en los aductos **4-*endo*** y **5-*endo*** es de 3.19 ppm y

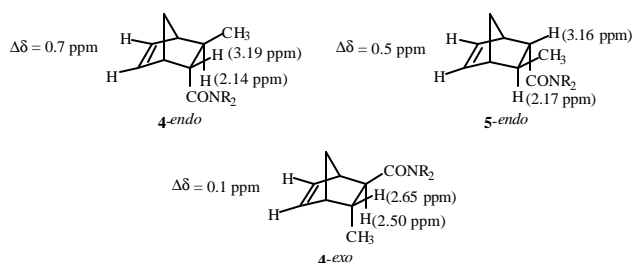
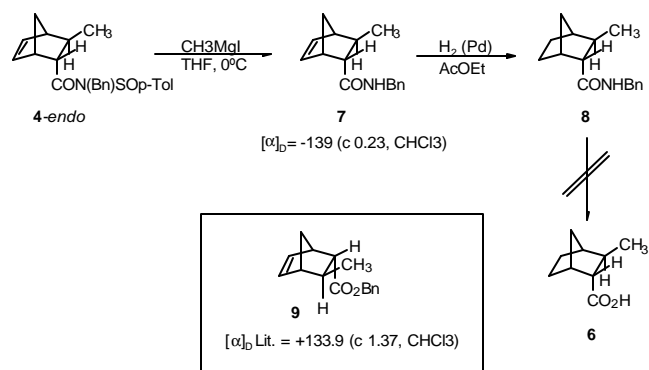


Fig. 1. Valores significativos de los desplazamientos químicos de los aductos obtenidos.

3.16 ppm, respectivamente, disminuyendo su valor hasta 2.5 ppm en el caso del aducto **4-*exo***. Los valores de $\delta\text{-H}_3$ concuerdan también con este criterio, siendo menores para los aductos **4-*endo*** y **5-*endo*** (2.14 ppm y 2.17 ppm respectivamente) que para el **4-*exo*** (2.65 ppm).

Con el fin de asignar la configuración del aducto mayoritario **4-*endo***, se intentó su correlación química con el ácido **6** (del que existen descritos valores del poder rotatorio para ambos enantiómeros [13]) a través de la secuencia mostrada en el Esquema 3. La reacción de **4-*endo*** con CH_3MgI en THF a 0 °C produce la eliminación del grupo sulfinilo con formación del compuesto **7**, cuya reducción con H_2 (Pd) en acetato de etilo da lugar a la amida bencílica **8**. Desgraciadamente, todos los intentos de hidrólisis ácida o básica de **8** para obtener el ácido carboxílico **6** resultaron infructuosos.



Esquema 3

Ante la imposibilidad de realizar la asignación configuracional inequívoca de estos aductos se llevó a cabo una asignación tentativa, basada en la comparación de los valores de la rotación específica de la *N*-bencilamida **8** con la del éster bencílico **9**, descrito en la literatura [4b], sobre la base de que amidas y ésteres de la misma configuración suelen exhibir valores de rotación específica del mismo signo y similares en magnitud. Asumiendo esta concordancia como criterio de asignación, aun siendo conscientes de sus limitaciones, podemos admitir tentativamente que el producto **8** (y por tanto su precursor **4-*endo***) debe poseer configuración *endo* opuesta a la de **9**, por exhibir valores de distinto signo para su rotación específica (Esquema 3).

Con el fin de explicar la estereoselectividad observada en estas reacciones hemos de tener en cuenta que las amidas α,β -insaturadas adoptan preferentemente la conformación *s-cis* [14]. Según puede apreciarse en la Tabla 1, el aducto favorecido es el **4-*endo***, tanto en presencia como en ausencia de ácidos de Lewis. Cuando las reacciones se llevan a cabo en presencia de éstos, resulta razonable admitir la formación de quelatos de seis miembros que impliquen a los oxígenos sulfinílico y carbonílico (Fig. 2). Esta quelación restringe el movimiento conformacional en torno al enlace del azufre con el fragmento molecular que contiene el resto proquiral, pudiendo

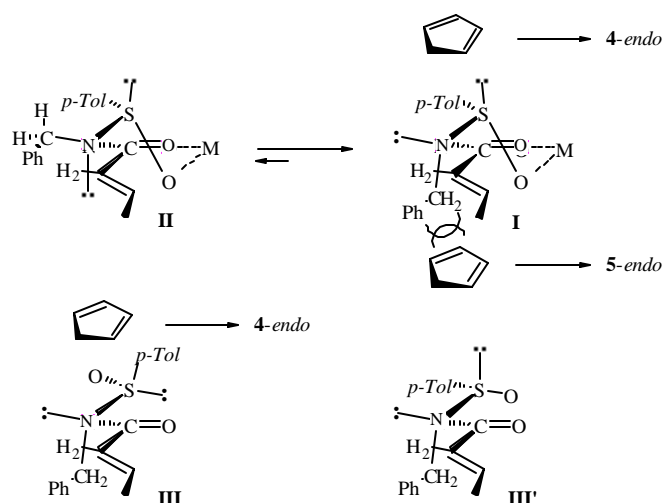


Fig. 2. Conformaciones favorecidas en distintas condiciones, mostrando la aproximación menos impedida del dieno.

achacarse a esta restricción la selectividad facial observada. Según se aprecia en la figura 2, el grupo *p*-tolilo tenderá a adoptar la disposición ecuatorial más estable en la conformación semisilla, presumiblemente favorecida, del quelato. Con estas premisas, el grupo bencilo podría adoptar la orientación axial o ecuatorial, dando lugar a las conformaciones **I** y **II** de la figura 2. La primera debe ser más estable que la segunda debido a las interacciones del grupo *N*-bencilo con el protón olefínico H-2 (interacción de tipo 1,3-paralela, incrementada por el hecho de que el fenilo esté orientado hacia H-2) y con el grupo *p*-tolilo (en disposición pseudoecuatorial), presentes en el rotámero **II**. Según este análisis, la aproximación favorecida del dieno debe tener lugar desde la cara superior de **I**, ya que el grupo bencilo dificulta el ataque desde la cara inferior. La diferente capacidad de quelación de los metales utilizados como catalizadores puede ser responsable de las pequeñas diferencias de selectividad facial observadas. El único dato que no es posible explicar es la inversión de selectividad facial que se observa en la reacción catalizada por $\text{Eu}(\text{fod})_3$ a presiones elevadas, ya que un aumento de presión no suele provocar variaciones significativas en la selectividad facial (ensayo 10).

En ausencia de metales, la conformación *s-cis* preferida por la amida dispondría también al grupo *N*-bencilo en una orientación similar, con el fin de evitar las interacciones con H-2 (**III** en la Fig. 2), por lo que resulta previsible observar un predominio del aducto resultante de la aproximación del dieno desde la cara superior de **III** (conformación que minimiza las interacciones electrostáticas), que es idéntico al que se obtiene en presencia de los catalizadores, tal y como indican los resultados experimentales. En medios acuosos, la conformación más polar, **III'**, con los enlaces C=O y S=O paralelos, debe estar favorecida, lo que refuerza la preferencia axial del grupo *N*-bencilo y, por tanto, la estereoselectividad de la reacción (en estos medios es la más elevada). Según puede observarse,

las predicciones de este modelo estereoquímico proporcionan un soporte adicional a la asignación tentativa que realizamos del compuesto **4-endo**.

Finalmente, la notable *endo*-selectividad observada puede justificarse sobre la base al efecto orientador *endo* de la función amida, potenciado por el catalizador [15].

Como conclusión puede establecerse que la incorporación de un grupo sulfinilo de configuración definida al nitrógeno de las acrilamidas permite su utilización como dienófilos quirales. La reactividad aceptable de las *N*-sulfinilamidas en presencia de catalizadores, su casi completa *endo*-selectividad, y su notable selectividad facial, unidas a la facilidad de separación de los aductos y de la incorporación del auxiliar, hacen posible su explotación sintética.

Parte experimental

Técnicas generales. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron a temperatura ambiente en un equipo Bruker AC-200 (200 y 50 MHz, respectivamente). El disolvente utilizado en todos los casos fue CDCl_3 . Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC. Se describen las rotaciones ópticas específicas ($[\alpha]_D$), detallándose en cada caso la concentración (*c*) y el disolvente utilizado. Los espectros de masas (EM) y espectros de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro VG *AutoSpec*, utilizando condiciones de impacto electrónico. Las reacciones realizadas bajo condiciones de alta presión se llevaron a cabo en un aparato UNIPRESS EQUIPMENT 101 LV 30/16 en viales de polietileno. El diclorometano se presecó sobre cloruro cálcico y se destiló sobre pentóxido de fósforo. El ZnBr_2 fue secado a vacío a 160 °C durante 24 h utilizando P_2O_5 como agente deshidratante. El ciclopentadieno se destiló y fue conservado a -20 °C.

Reacciones en presencia de ácidos de Lewis. Sobre una disolución del ácido de Lewis (0.45 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL) se añade bajo atmósfera de argón el dienófilo **2** (100 mg, 0.32 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL). Después de 30 minutos a temperatura ambiente se añade ciclopentadieno (3.2 mmol) y se mantiene a esa temperatura durante 48 h. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se hidroliza con agua (en el caso del ZnBr_2) o con disolución acuosa de HCl al 10 % (en el caso de $\text{Eu}(\text{fod})_3$). La extracción se realiza con CH_2Cl_2 . Después de secar la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro y evaporar el disolvente, los aductos se purifican mediante cromatografía en columna (eluyente: Et_2O / hexano 1/8).

Reacciones bajo alta presión. En un vial de 2 mL se introduce el dienófilo **2** (40 mg, 0.13 mmol) y el dieno (1.3 mmol), disueltos en CH_2Cl_2 , junto con el ácido de Lewis (0.18 mmol) (en los ensayos realizados en presencia de catalizador). Esta mezcla se mantiene a 13 Kbar durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y los aductos se purifican según lo descrito en el método anterior.

Reacción en agua. Sobre una suspensión del dienófilo **2** (100 mg, 0.32 mmol) en agua (6 mL) se añade ciclopentadieno (3.2 mmol). Después de 48 h a temperatura ambiente la mezcla se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro y, tras evaporar el disolvente, los aductos se purifican según lo descrito en el método con ácidos de Lewis.

(1S,2S,3R,4S,SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (4-endo). [α]_D = -47 (c = 1, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.48 y 7.28 (4H, sistema AA'BB', CH₃-C₆H₄), 7.12 (5H, m, Ph), 6.24 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.0 Hz, H vinílico), 5.49 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.0 Hz, H vinílico), 4.26 (2H, s, CH₂Ph), 3.36 (1H, m, H₁), 3.19 (1H, m, CH-CON), 2.51 (1H, m, H₄), 2.41 (3H, s, CH₃-C₆H₄), 2.14 (1H, m, CH-CH₃), 1.66 (1H, d, J = 8.7 Hz, H₇), 1.46 (1H, dc, J = 8.7 y 1.8 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7 Hz, CH₃-CH). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 176.4, 142.6, 138.8, 137.2, 131.1, 130.0, 128.1, 127.9, 126.7, 125.5, 51.7, 49.5, 48.1, 46.8, 44.5, 37.1, 21.4, 20.6. E.M.: 379 (M+,8), 313 (8), 240 (29), 222 (16), 174 (10), 139 (25), 132 (7), 123 (5), 107 (51), 91 (100), 77 (13), 69 (58), 65 (15). EMAR para C₂₃H₂₅NO₂S: Calculada: 379.1606. Observada: 379.1604.

(1R, 2R, 3S, 4R, SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (5-endo). [α]_D = +46 (c = 0.5, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.46 y 7.20 (4H, sistema AA'BB', CH₃-C₆H₄), 7.09 (3H, m, Ph), 6.91 (2H, m, Ph), 6.42 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 3.1 Hz, H vinílico), 5.93 (1H, dd, J = 5.7 Hz, J = 2.7 Hz, H vinílico), 4.51 y 4.27 (2H, sistema AB, J = 15.4 Hz, CH₂Ph), 3.22 (1H, m, H₁), 3.16 (1H, m, CH-CON), 2.57 (1H, m, H₄), 2.37 (3H, s, CH₃-C₆H₄), 2.17 (1H, m, CH-CH₃), 1.71 (1H, d, J = 8.6 Hz, H₇), 1.50 (1H, dd, J = 8.6 y 1.5 Hz, H₇), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-CH). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 175.2, 142.5, 139.7, 138.3, 137.5, 130.5, 129.8, 127.8, 126.6, 125.6, 51.7, 49.5, 49.0, 47.1, 43.7, 37.5, 21.3, 20.5.

(1R, 2S, 3R, 4R, SS)-N-bencil-3-metil-N-p-tolilsulfonilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (4-exo). RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): δ 7.47 y 7.22 (4H, sistema AA'BB', CH₃-C₆H₄), 7.12 (3H, m, Ph), 7.02 (2H, m, Ph), 6.22 (2H, m, 2H vinílico), 4.45 y 4.32 (2H, sistema AB, J = 15.1 Hz, CH₂Ph), 2.99 (1H, m, H₁), 2.75 (1H, m, H₄), 2.65 (1H, m, CH-CH₃), 2.50 (1H, m, CH-CON), 2.38 (3H, s, CH₃-C₆H₄), 1.82, (1H, d, J = 8.6 Hz, H₇), 1.52 (1H, dc, J = 8.6 y 1.5 Hz, H₇), 0.91 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-CH). RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 174.7, 142.6, 137.5, 136.7, 136.5, 136.2, 129.9, 127.9, 127.7, 125.5, 50.7, 50.4, 49.2, 47.5, 44.1, 38.9, 21.4, 18.9.

(1S,2S,3R,4S)-N-bencil-3-metilbicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxamida (7-endo). [α]_D = -139 (c = 0.23, CHCl₃). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.30 (5H, m, Ph), 6.32 (1H, dd, J = 5.4 Hz, J = 3.2 Hz, H vinílico), 6.1 (1H, dd, J = 5.4 Hz, J = 3.2 Hz, H vinílico), 5.7 (s ancho, 1H, NH), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz, CH₂Ph), 3.12 (1H, m, H₁), 2.51 (1H, m, H₄), 2.32 (1H, m, CH-CON), 1.85 (1H, m, CH-CH₃), 1.66 (1H, d, J = 9.1 Hz,

H₇), 1.46 (1H, dc, J = 9.1 y 1.6 Hz), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz, CH₃-CH).

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el gobierno español a través de los proyectos de la DGICYT PB98-0078 y BQU2000-0246.

Referencias y notas

1. a) Paquette, A. L. *Asymmetric Synthesis*, Morrison; J. D. Ed., Academic Press: New York, **1984**, vol. 33, p. 455. b) Helmchen, G.; Karge, R.; Weetman, J. *Modern Synthetic Methods*, Sheffold, R. Ed., Springer-Verlag: New York, **1986**, vol. 4, p.26. c) Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon Press, **1990**, vol. 8. d) Mulzer, J.; Altenbach, H. J.; Braun, M.; Krohn, K.; Ressig, H. U. *Organic Synthesis Highlights*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1991**, p. 54. e) Oppolzer, W. *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds., Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol. 5, p. 315-399. f) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. g) Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741-761.
2. a) Kawanami, Y.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 4190-4192. b) Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6133-6136. c) Waldman, H.; Dräger, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4227-4230. d) Lamy-Schelkens, H.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5891-5894.
3. Un aumento en la reactividad de este tipo de compuestos se consigue mediante su transformación en sales de alcoxiiminio: Jung, M. E.; Vaccaro, W. D.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893-1896.
4. a) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4071-4074. b) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261-4263. c) Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
5. a) Kimura, K.; Murata, K.; Otsuka, K.; Ishizuka, T.; Haratake, M.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4461-4464. b) Banks, M. R.; Blake, A. J.; Cadogan, J. I. G.; Dawson, I. M.; Gosney, I.; Grant, K. J.; Gaur, S.; Hodgson, P. K. G.; Knight, K. S.; Smith, G. W.; Stevenson, D. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7979-8006. c) Tanaka, K.; Uno, H.; Osuga, H.; Suzuki, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 629. d) Banks, M. R.; Blake, A. J.; Brown, A. R.; Cadogan, J. I. G.; Gaur, S.; Gosney, I.; Hodgson, P. K. G.; Thorburn, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 489-492. e) Marchand, A.; Mauger, D.; Guingant, A.; Pradère, J. -P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 853-856. f) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 559-562.
6. a) Oppolzer, W.; Chapuis, C.; Bernardelli, G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1397-1401. b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015-5018. c) Oppolzer, W.; Seletsky, B. M.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3509-3512. Para aplicaciones por otros autores, ver como ejemplo: Mayer, S. C.; Pfenzenmayer, A. J.; Cordova, R.; Li, W. -R.; Joullié, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 519-522.
7. Waldner, A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3061-3064.
8. García Ruano, J. L.; Alonso, R.; Zarzuelo, M. M.; Noheda, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *5*, 1133-1142.
9. Algunos ejemplos con acrilamidas: a) Waldmann, H.; Dräger, M. *Liebigs. Ann. Chem.* **1990**, 681. b) Blokziji, W.; Blandamer, M. J.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241.

10. a) Braun, R.; Sauer, J. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1269. b) Grieco, P. A. *Aldrichimica Acta* **1991**, *24*, 59. c) Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1285. d) Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595. e) Forman, M. A.; Dailey, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2761.
11. La gel de sílice se activa mediante calefacción a 200 °C durante 12 h.
12. a) Carretero, J. C.; García Ruano, J. L.; Martín Cabrejas, L.M. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 2215-2225. b) Alonso, I.; Carretero, J. C.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1499-1508.
13. Berson, J. A.; Hammons, J. H.; McRowe, A. W.; Bergman, R. G.; Remanick, A.; Houston, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2590-2600.
14. Montaudo, G.; Librando, V.; Caccamese, S.; Maravigna, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6365-6370.
15. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley: Nueva York, **1976**.

Investigación

Síntesis y estudio estructural por RMN de ^1H y ^{13}C de la *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea y de la *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]-bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea

Miguel A. Espinosa,¹ Joaquín Tamariz,² Itzia I. Padilla-Martínez¹ y Francisco J. Martínez-Martínez^{1*}

¹ Departamento de Química, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología del IPN, Av. Acueducto s/n Barrio la Laguna Ticomán, México 07340, D. F. E-mail: fjmartin@acei.upibi.ipn.mx; Tel: 57296000 ext. 56324; Fax: 5729-6000 ext. 56325

² Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, Prol. de Carpio y Plan de Ayala, Col. Casco de Santo Tomás, México 11340, D.F.

Recibido el 30 de noviembre del 2001; aceptado el 27 de diciembre del 2001

Dedicado al Profesor Fernando Walls Armijo en su 70 aniversario

Resumen. En este trabajo se describe la síntesis y el estudio estructural en solución, de las sulfonilureas *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5a**) y *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5b**). Se realizó la asignación completa de las señales de RMN de ^1H y ^{13}C de los intermediarios **1-4**. El compuesto **5a** es un compuesto nuevo con actividad farmacológica potencial.

Palabras clave: Sulfonilurea, estudio por RMN de ^1H y ^{13}C .

Abstract. This contribution describes the synthesis and structural study in solution of the new sulfonilurea agents *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopyran-3-carboxamide)ethyl]-benzenesulfonyl]-*N'*-cyclohexylurea (**5a**) and *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamide)ethyl]benzenesulfonyl]-*N'*-cyclohexylurea (**5b**). Full assignment of ^1H and ^{13}C NMR spectra in solution of the intermediates **1-4** was accomplished. The new compound **5a** constitutes a member of an important class of sulfonilurea drug with potential pharmacological activity.

Keywords: Sulfonilurea drug, ^{13}C and ^1H NMR study.

Introducción

La diabetes mellitus es un trastorno crónico, congénito o adquirido del metabolismo de los carbohidratos, que se caracteriza por una insuficiencia del organismo para aprovechar los azúcares debido a la ausencia o disminución de insulina en el páncreas [1].

Las sulfonilureas, con estructura $\text{R}'\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{NHCONH-R}$ constituyen los fármacos orales más empleados en el tratamiento de este padecimiento y son en realidad sulfonamidas modificadas. El tratamiento de la diabetes mellitus con sulfonilureas facilita la secreción [2] de insulina produciendo hipoglucemia. Su mecanismo de acción se encuentra a nivel de las células β , actuando como bloqueadores de los canales de K^+ sensibles al ATP [3].

Desde los años cuarenta, se han preparado una gran variedad de estos compuestos modificando los sustituyentes R y R', entre los que destacan: la carbutamida, tolbutamida, y más recientemente la gliburida y la gliquidona (Fig. 1). Estas últimas pertenecen a la tercera generación de hipoglucemiantes, cuya actividad es cien veces más potente que la tolbutamida, perteneciente a la primera generación. La introducción de pequeños cambios estructurales genera una gran modificación de la actividad, tal es el caso de las sulfonilureas, a las

cuales se les ha establecido actividad como bloqueadores cardiosselectivos de los canales de K^+ sensibles al ATP [4].

Los métodos de síntesis para estos fármacos son escasos en la literatura y se encuentran generalmente protegidos por patentes [5]. Esto se traduce en una carencia de información relacionada con sus características espectroscópicas, muy necesarias para su detección y análisis. Al respecto y con fines clínicos, se ha reportado la síntesis de un metabolito de la gliburida, el hemisuccinato de 4-trans-[1-[4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamidil)etil]-bencensulfonil]ureido]ciclohexanol [6], donde únicamente se cambia el ciclohexilo por el éster del hemisuccinato de ciclohexilo.

En este trabajo se describe la síntesis de la *N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5a**), sin precedente en la literatura, y de la *N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (**5b**). Estos compuestos, así como sus intermediarios **3a,b-4a,b**, se caracterizaron completamente en solución por medio de RMN de ^1H y de ^{13}C en una y dos dimensiones, con la finalidad de obtener datos espectroscópicos sistemáticos que faciliten su caracterización y detección. Esto ayudaría, en su momento, a la mejor comprensión de su mecanismo de acción.

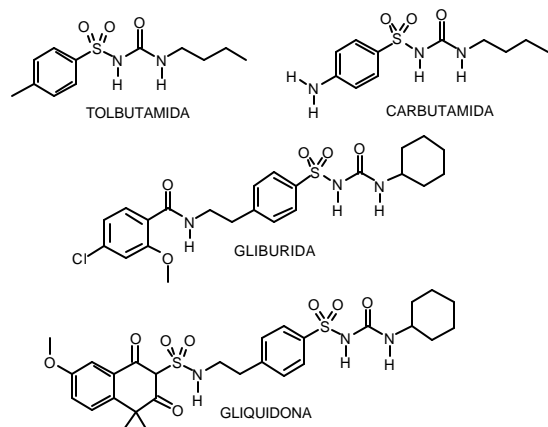
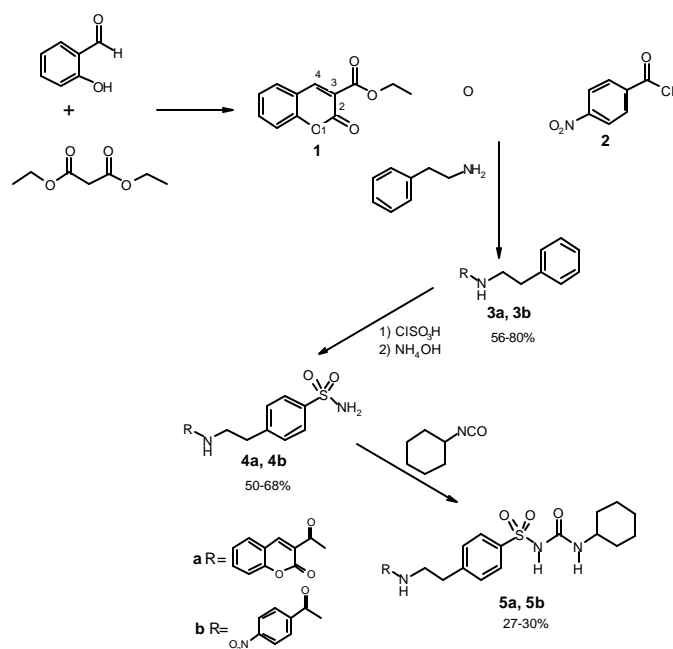


Figura 1

Resultados y discusión

El esquema 1 muestra la síntesis de las sulfonilureas **5a** y **5b**. El cumarín-3-carboxilato de etilo (**1**) se obtuvo por condensación del salicilaldehído con malonato de dietilo [7]. La clorosulfonación de la amida **3a**, obtenida por condensación de la cumarina **1** con la fenetilamina, se realizó con ácido clorosulfónico, seguido de un tratamiento con hidróxido de amonio para obtener la sulfonamida **4a**. Posteriormente, la sulfonilurea **5a** se obtuvo por condensación en medio básico del compuesto **4a** con el isocianato de ciclohexilo. La síntesis de **5b** se realizó a partir del cloruro de *p*-nitrobenzoilo **2**, siguiendo la metodología descrita para **5a**, los rendimientos de ambas sulfonilureas son moderados (Esquema 1).

Los desplazamientos químicos en RMN tanto de ^1H como de ^{13}C del fragmento proveniente de la fenetilamina (Fig. 2)



Esquema 1

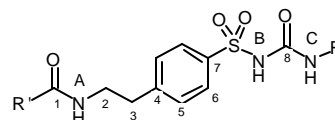


Figura 2

pueden utilizarse como una sonda química, ya que reflejan los cambios estructurales ocurridos en los intermediarios y derivados de las sulfonilureas. En las Tablas 1 y 2 se resumen los desplazamientos químicos en RMN de las sulfonilureas, así como de los precursores **3a**, **3b**, **4a** y **4b**. Los desplazamientos químicos del protón amídico NH^{A} y del carbono C-1 son sensibles al efecto electroattractor del sustituyente R' . Ambos aparecen a frecuencias mayores en la serie **b**, donde se tiene un grupo nitró ($\text{R}' = p$ -nitrofenilo), que en la serie **a** corresponde a la cumarina.

Como era de esperarse, los átomos de carbono del anillo aromático de la fenetilamida varían sus desplazamientos químicos de acuerdo con el sustituyente en el anillo. El carbono C-4 (en posición *para* al sitio de la sustitución) parece ser el más sensible, desplazándose de 139 ppm (**3a-b**) a 143 ppm por efecto de la sulfonación (**4a-b**), y dos ppm más por formación de la sulfonamida (**5a-b**). El carbono C-7, si bien se recorre 16 ppm a frecuencias mayores por ser el que se sustituye directamente, no sufre cambio alguno por la formación de la sulfonamida.

El fragmento etilénico se presenta en **3a,b-5a,b** como un conjunto de dos señales, un doble de triples para los protones metilénicos unidos al nitrógeno y un triplete para los protones metilénicos unidos al fenilo. Sin embargo, resulta de poca utilidad como sonda estructural ya que los desplazamientos químicos de **3a,b-5a,b**, tanto de ^1H como de ^{13}C , permanecen sin cambio.

La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos se realizó mediante experimentos de correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C (HETCOR). En todos los casos, los carbonos cuaternarios fueron resueltos mediante espectros acoplados de los compuestos **3a**, **3b** y **4b**. Así, el espectro acoplado de RMN de ^{13}C de **4b** mostró cuatro señales para los carbonos *ipso* entre 140-150 ppm; es decir, en 149.0 ppm se observó una señal triple de triple para el carbono base del grupo nitró, en 140.1 ppm se observó una señal triple para el carbono base de la fenetilamida, mientras que en 142.1 ppm se encontró una señal triple para C-7, y una señal muy acoplada en 143.6 ppm para C-4, debido a los protones del metileno y del anillo aromático.

La asignación cuidadosa de las señales en los compuestos **1** y **3a,b** permitió, por analogía, la asignación de las señales en los productos subsiguientes. Los protones amídicos pueden distinguirse fácilmente, NH^{A} (**3a,b-5a,b**), aparece a frecuencias mayores (8.78-8.96 ppm) y siempre presenta acoplamiento con los protones metilénicos del fragmento proveniente de la fenetilamina, mientras que NH^{C} (**5a, b**) se presenta a frecuencias menores (ca. 5.6 ppm, $^3J = 8.1$ Hz) como un doblete por acoplamiento con el protón axial del ciclohexilo.

Tabla 1. Desplazamientos químicos de ^1H de los compuestos **3a,b-5a,b** en DMSO-d_6 (δ en ppm con respecto al TMS).

Compuesto	N-H ^A	H-2	H-3	AA'BB'	N-H ^B	N-H ^C
3a ^a	8.78	3.57	2.85	7.20-7.32		
3b ^b	8.89	3.49	2.84	7.15-7.30		
4a ^c	8.78	3.60	2.93	7.41-7.75	7.30	
4b ^d	8.96	3.40	2.94	7.42-7.76	7.30	
5a ^e	8.76	3.53	2.85	7.25-7.75	5.90	5.58
5b ^f	8.95	3.47	2.86	7.18-7.64	5.61	5.63

a) 8.87 (1H, s, H-4'), 8.00 (1H, d, H-5'), 7.44 (1H, t, H-6'), 7.75 (1H, t, H-7'), 7.49 (1H, d, H-8').

b) 8.00-8.29 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido).

c) 8.84 (1H, s, H-4'), 7.98 (1H, d, H-5'), 7.50 (1H, t, H-6'), 7.78 (1H, t, H-7'), 7.42 (1H, d, H-9').

d) 8.00-8.32 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido).

e) 8.62 (1H, s, H-4'), 7.95 (1H, d, H-5'), 7.41 (1H, t, H-6'), 7.74 (1H, t, H-7'), 7.46 (1H, d, H-9'), 0.97-1.65 (H del ciclohexilo).

f) 8.01-8.31 (4H, AA'BB', H-2 y H-3 del fenilo *para*-sustituido), 0.95-1.75 (H del ciclohexilo).

Los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C , correspondientes a la cumarina **1**, se encuentran en la literatura [8]. Sin embargo, es conveniente destacar que la señal correspondiente al hidrógeno H-4 aparece como una señal simple en 8.49 ppm, debido a la desprotección del carbonilo del éster. Al formarse la amida, esta señal se recorre a frecuencias mayores, observándose entre 8.62 y 8.87 ppm (**3a-5a**) (pie de la Tabla 1). Por otra parte, el carbonilo lactónico del anillo de la cumarina se recorre a mayores frecuencias, de 156.4 ppm en el carboxilato de etilo de la cumarina **1** a 159.8-160.4 ppm, en (**3a-5a**) (pie de la Tabla 2). Estos hechos sugieren un cambio en el esquema de enlace del anillo de la cumarina. En las amidas **3a-5a** existe una menor tendencia a deslocalizar la densidad electrónica hacia el carbonilo exocíclico que hacia el carbonilo lactónico (debido a la formación de la amida). Por el contrario, en el éster **1**, la deslocalización electrónica se da tanto hacia el carbonilo lactónico como hacia el carbonilo exocíclico.

Parte experimental

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Electrothermal IA 9100 y no están corregidos. Los espectros de IR se hicieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 16F PC. Los espectros de RMN se adquirieron en un espectrómetro Varian Mercury 300 (^1H 300.07, ^{13}C 75.45 MHz), utilizando TMS como referencia interna. Los datos de análisis elemental fueron obtenidos en un equipo de Análisis Elemental Perkin-Elmer 2400.

Cumarin-3-carboxilato de etilo (1). Preparado según la literatura [7] a partir de 2.44 g (0.02 mol) de salicilaldehído y 4.16 g (0.026 mol) de malonato de dietilo para obtener 3.29 g de **1** (80 %): IR (KBr) ν_{max} 1764 (C=O), 1606 (=C-H) cm^{-1} ; RMN ^1H (DMSO-d₆) δ 8.49 (1H, s, H-4), 7.93 (1H, d, H-5), 7.39 (1H, dd, H-6), 7.74 (1H, dd, H-7), 7.45 (1H, d, H-8), 4.30 (2H, t, CH₂), 1.36 (3H, q, CH₃), 8.76 (t, NH) ppm. RMN ^{13}C (DMSO-d₆) δ 156.4 (C-2), 118.9 (C-3), 149.0 (C-4), 130.7 (C-5), 125.3 (C-6), 134.7 (C-7), 116.6 (C-8), 154.5 (C-9), 163.0 (C-11), 61.7 (CH₂), 14.5 (CH₃) ppm.

N-(2-feniletil)-2-oxo-2H-1-benzopiránil-3-carboxamida (**3a**).

En 50 mL de etanol se refluieron por 24 h una mezcla del compuesto **1** (5.0 g, 22.7 mmol) y fenetilamina (3.0 mL, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró y lavó con etanol frío. El sólido amarillo resultante fue secado al vacío para obtener **3a** como cristales color blanco (3.4 g, 56 %): pf 178-180 °C, IR (KBr) ν_{max} 3325 (N-H), 1705 (C=O lactona), 1656 (C=O amida), 1608 (=C-H) cm^{-1} . Anal. C, 73.69; H, 5.15; N, 4.77, calcd. para C₁₈H₁₅NO₃; C, 74.34, H, 5.19, N, 4.20 %, encontrado.

4-nitro-*N*-(2-feniletil)benzamida (**3b**).

A una mezcla de 3.0 g (16.1 mmol) de cloruro de *p*-nitrobenzoilo y 2.9 g (16.1 mmol) de trietilamina en 25 mL de THF, se adicionaron, lentamente y con agitación vigorosa, 1.9 g de fenetilamina (16.1 mmol, 1 eq.) en atmósfera de nitrógeno y en baño de hielo. La mezcla resultante se dejó reaccionar, con agitación constante, por 24 h. El sólido resultante se filtró y lavó con 5 mL de agua y posteriormente se secó al vacío, para obtener **3b** como cristales color naranja (3.51 g, 80.4 %): pf 147-149 °C, IR (KBr) ν_{max} 3252 (N-H), 1636 (C=O amida) cm^{-1} . Anal. C, 66.65; H, 5.21; N, 10.36, calcd. para C₁₅H₁₄N₂O₃; C, 65.99; H, 5.39; N, 9.70 %, encontrado.

4-[2-(2-oxo-2H-1-benzopiránil-3-carboxamidil)etil]bencen-sulfonamida (**4a**).

A una solución de **3a** (1.0 g, 3.4 mmol) en diclorometano (15 mL) y en baño de hielo, le fueron adicionados gota a gota y con agitación vigorosa, 1.13 mL de ácido clorosulfónico (16.9 mmol, 5.0 eq.). La mezcla resultante se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 1 h. Se vació sobre una mezcla de agua y hielo. El sólido formado se filtró y lavó con agua fría, para después disolverse en 20 mL de dioxano. A la disolución anterior se le adicionaron 5 mL de hidróxido de amonio y se dejó en agitación por 1 h en baño de hielo. El sólido resultante se filtró y secó al vacío para obtener **4a** como un sólido color blanco (0.64 g, 50 %). pf 230 °C desc.; IR (KBr) ν_{max} 3346 (N-H), 3245 (SO₂N-H), 1698 (C=O lactona), 1653 (C=O amida), 1607 (=C-H) cm^{-1} . Anal. C, 52.87; H, 4.18; N, 6.85; calcd. para C₁₈H₁₆N₂SO₅.HCl; C, 53.91; H, 4.44; N, 5.94 %, encontrado.

Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los compuestos **3a,b-5a,b** en DMSO- d_6 . (δ en ppm con respecto al TMS).

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
3a^a	160.7	40.5	34.8	138.8	128.0	128.3	125.8
3b^b	164.5	41.1	34.9	139.3	128.7	128.3	126.1
4a^c	160.5	40.1	34.5	143.0	128.8	125.4	141.8
4b^d	164.7	40.6	34.6	143.6	128.8	125.7	142.1
5a^e	161.1	40.5	34.7	145.0	128.1	126.3	141.0
5b^f	164.7	40.9	34.6	145.9	127.7	126.5	140.3

a) 159.9 C2', 118.6 C3', 147.1 C4', 118.4 C5', 129.5 C6', 124.8 C7', 133.8 C8', 115.8 C9', 153.4 C10'.

b) 140.2 C1', 128.6 C2', 123.5 C3' y 148.9 C4'.

c) 159.8 C2', 118.5 C3', 147.1 C4', 118.4 C5', 129.9 C6', 124.8 C7', 133.8 C8', 115.8 C9', 153.4 C10'.

d) 140.1 C1', 128.7 C2', 123.6 C3' y 149.0 C4'.

e) 160.4 C2', 118.9 C3', 147.5 C4', 118.5 C5', 130.3 C6', 125.2 C7', 134.1 C8', 116.1 C9', 153.0 C10', carbonos del ciclohexilo en 24.8, 25.3, 33.3 y 48.0 ppm.

f) 140.2 C1', 128.7 C2', 123.6 C3' y 148.9 C4', carbonos del ciclohexilo en 24.6, 25.5, 33.4 y 47.5 ppm.

4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonamida (4b). Se sintetizó en forma similar a la descrita para **4a**, a partir de **3b** (1.0 g, 3.7 mmol) utilizando 20 mL de una mezcla de CCl_4 / CH_2Cl_2 (4:1) como disolvente. El sólido blanco resultante se neutralizó y secó al vacío para obtener 0.875 g (67.7 %) de **4b**: pf 158-160 °C; IR (KBr) ν_{max} 3307 (N-H), 1635 (C=O amida) cm^{-1} . Anal. C, 44.61; H, 4.48; N, 10.40, calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_5 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, 44.21; H, 3.97; N, 11.18 %, encontrado.

***N*-[4-[2-(2-oxo-2*H*-1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (5a).** A una mezcla de **4a** (135 mg, 0.4 mmol) y K_2CO_3 (248 mg, 1.8 mmol, 5 eq.) en 10 mL de THF, se adicionaron, lentamente y con agitación, 45.1 mg (0.4 mmol, 1 eq.) de isocianato de ciclohexilo. La mezcla se refluyó por 24 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 50 mg (27.1 %) de **5a** como un sólido blanco: p.f. = 158-160 °C; IR (KBr) ν_{max} 3334 (N-H), 1709 (C=O) cm^{-1} . Anal. C, 52.71; H, 6.18; N, 7.37, calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{SO}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. C, 52.23; H, 5.68; N, 6.61 % encontrado.

***N*-[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]-*N'*-ciclohexilurea (5b).** Se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para **5a**, a partir de **4b** (0.5 g, 1.43 mmol) y utilizando 25 mL de una mezcla 1:1 de dioxano-acetona (20 mg, 30.0 %): pf 129-132 °C; IR (KBr) ν_{max} 1326 (NH), 1626 (C=O) cm^{-1} . Anal. C, 40.37; H, 7.07; N, 8.55, calcd. para $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{SO}_6 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$; C, 40.61; H, 6.33; N, 7.33 % encontrado.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo financiero a la Coordinación General de Posgrado e Investigación del Instituto Politécnico Nacional, para el programa 5201.

Referencias

- Velasco, A.; Lorenzo, P.; Serrano, J. S.; Andrés-Trelles, F. *Farmacología de Velázquez*, Interamericana-McGraw Hill: Madrid, **1994**, pp. 864-868.
- Litter, M; *Farmacología Experimental y Clínica*, El Ateneo: Buenos Aires, **1988**, pp. 955-963.
- Girardin, E.; Devolx, B. C. *Therapie* **1991**, *46*, 311-314; Okamoto, Y.; Tsuru, Y.; Ishida, H. *Diabetes Front* **1990**, *1*, 603-608.
- Englert, H. C.; Gerlach, U.; Goegelein, H.; Hartung, J.; Heitsch, H.; Mania, D.; Schidler, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1085-1098.
- Hitzel, V.; Geisen, K.; Wayer, R.; Ritzel, H. (Hoechst A-G), *J. Ger. Offen. DE 3,210,063*, Chem. Abstr. 1983, p. 487, 1984, vol. 100.; Hitzel, V.; Weyer, R.; Geisen, K.; Ritzel, H. (Hoechst A-G), *J. Ger. Offen. DE 3,209,866*; *Chem. Abstr.* 1983, p. 440, **1984**, vol. 100.
- Stephon, R. L.; Niedbala, R. S.; Scharay, K. J.; Heidel, N. D. *Org. Prep. Proced. Int.* **1992**, *24*, 339-342.
- Bonsignore, L.; Cottiglia, F.; Maccionini, A. M.; Secci, D.; Lavagna, S. M. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 573-577.
- Martínez-Martínez, F. J.; Padilla-Martínez, I. I.; Trujillo-Ferrara, J. *Magn. Res. Chem.* **2001**, *39*, 765-767.

Revisión

Enthalpic and Entropic Contributions to the Conformational Free Energy Differences in Monosubstituted Cyclohexanes

Eusebio Juaristi* and Omar Muñoz-Muñiz

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado Postal 14-740, México 07000, D. F. E-mail: juaristi@relaq.mx

Recibido el 10 de febrero del 2001; aceptado el 16 de julio del 2001

Dedicated to Professor Fernando Walls, Instituto de Química, UNAM, on the occasion of his 70th Birthday

Abstract. Variable-temperature ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy of substituted cyclohexanes permitted the evaluation of the thermodynamic parameters for the axial \rightleftharpoons equatorial conformational equilibrium when the substituent is methyl, ethyl, isopropyl, *tert*-butyl, benzyl, and the sulfur-containing methylthio, methylsulfinyl, and methylsulfonyl. Interpretation of the results confirms the premise that a proper understanding of conformational preferences requires the knowledge of the enthalpic and entropic contributions to the conformational free energy differences. A comment on the determination of thermodynamic parameters by means of theoretical methods is also included.

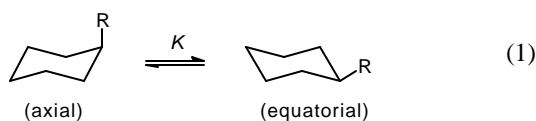
Keywords: Conformational analysis, *A*-values, NMR spectroscopy, Variable-temperature NMR.

Resumen. Estudios espectroscópicos mediante resonancia magnética nuclear a diferentes temperaturas hicieron posible la evaluación de los parámetros termodinámicos asociados a equilibrios conformacionales axial \rightleftharpoons ecuatorial en ciclohexanos sustituidos, en los que el sustituyente es metilo, etilo, isopropilo, *tert*butilo, bencilo, o algunos de los grupos tiometilo, metilsulfinilo o metilsulfonylo. La interpretación de los resultados obtenidos muestra que para alcanzar el entendimiento correcto de las preferencias conformacionales es necesario conocer las componentes entálpicas y entrópicas además de las diferencias en la energía libre conformacional. Finalmente, se presenta también el uso de métodos teóricos para la determinación de parámetros termodinámicos.

Palabras clave: Análisis conformacional, valores-*A*, Resonancia magnética nuclear, RMN a temperatura variable.

Enthalpic and entropic contributions to the conformational preference of the benzyl group in cyclohexane

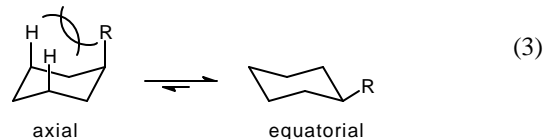
Substituted cyclohexanes generally exist in a conformational equilibrium that involves ring inversion, and therefore interconversion of the axial and equatorial orientation of the substituent (Eq. 1).



Inversion of the cyclohexane ring is slow at low temperatures (e.g. -70°C or lower), so that a NMR spectrum registers then the signals that correspond to each isomer. Integration of the signals allows then determination of the equatorial/axial ratio, *i.e.* the equilibrium constant *K* in equation 1. Now, application of Gibbs' equation (Eq. 2) affords the free energy difference for the axial \rightleftharpoons equatorial equilibrium, which corresponds to the conformational preference (*A*-value) of the substituent *R*, where *R* is the gas constant (1.987 kcal/mol) and *T* is the temperature (in kelvin degrees) [1].

$$-\Delta G^\circ = RT \ln K = A\text{-value} \quad (2)$$

A-values (differences in free energy, $-\Delta G^\circ$, between the axial and equatorial conformations of monosubstituted cyclohexanes) are of great interest to chemists since they serve as models in the understanding of the conformational behavior of more complex molecules. For example, when *R* is an alkyl group, the equilibrium shown in equation 1 is displaced to the right since an equatorial orientation of the substituent avoids the repulsive steric interactions with the axial hydrogens at carbons 3 and 5 (Eq. 3). Thus, it is not surprising that the bigger the substituent *R*, the greater the preference for the equatorial conformation.



However, we must remember that the free energy of a molecule in a particular conformation is the result of two contributing factors: its enthalpy (H°) and its entropy (S°) components, as described in equation 4.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad (4)$$

Specifically, the *A*-values for the methyl, ethyl, and isopropyl groups are 1.74, 1.80 and 2.21 kcal/mol [1], that appear

Table 1. Enthalpic and entropic contributions to the conformational free energy differences (ΔG°_{298K}) of the most representative alkyl groups [2].

R	ΔH° (kcal / mol)	ΔS° (cal / degree . mol)	$\Delta G^{\circ}_{25^{\circ}C}$ (kcal / mol)
CH ₃	-1.75	-0.03	-1.74
CH ₃ CH ₂	-1.60	+0.64	-1.80
(CH ₃) ₂ CH	-1.52	+2.31	-2.21

to be congruent with their relative size; that is, isopropyl larger than ethyl, and ethyl larger than methyl. Nevertheless, an NMR study showed that enthalpy differences for this series *decreases*, contrary to intuition: $-\Delta H^{\circ}$ (CH₃) = 1.75 kcal/mol ; $-\Delta H^{\circ}$ (CH₃CH₂) = 1.60 kcal/mol, and $-\Delta H^{\circ}$ ((CH₃)₂CH) = 1.52 kcal/mol [2].

The contrasting trends for ΔG° and ΔH° values in the methyl-ethyl-isopropyl series is explained in terms of the entropy differences, which make a substantial contribution to the corresponding free energy differences (Table 1).

We deemed it of interest to carry out the conformational study, by means of NMR spectroscopy, of benzylcyclohexane (Eq. 5). Consideration of the repulsive steric interactions present in the axial and equatorial conformers, leads to the conclusion that the enthalpy difference in the axial to equatorial benzylcyclohexane equilibrium must be lower than the one for methylcyclohexane (Eq. 6), since one of the rotamers in equatorial benzylcyclohexane suffers from increased steric repulsion relative to equatorial methylcyclohexane (Chart 1).

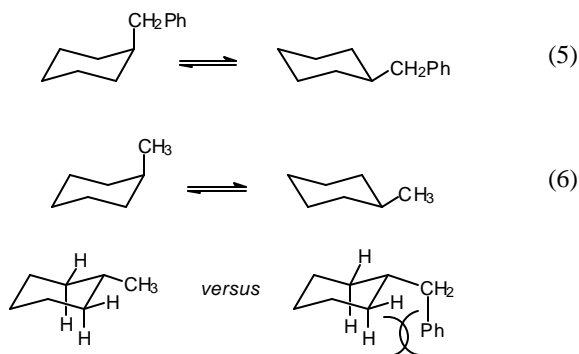
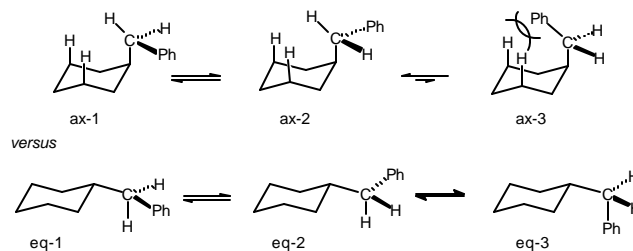


Chart 1

On the other hand, it can be appreciated that the equatorial form of benzylcyclohexane must present three populated rotamers, whereas the axial form only two (the phenyl-inside rotamers, ax-3 in scheme 1, is energetically too unfavorable), so that the ΔS° term (entropy of the axial conformer versus entropy of the equatorial conformer) favors the equatorial benzylcyclohexane.

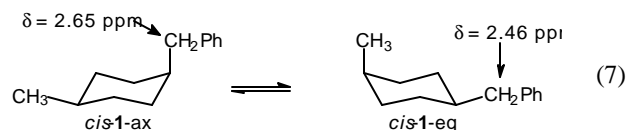
Therefore, the strong steric repulsion between the phenyl and the cyclohexane ring in ax-3 (Scheme 1) brings as conse-



Scheme 1

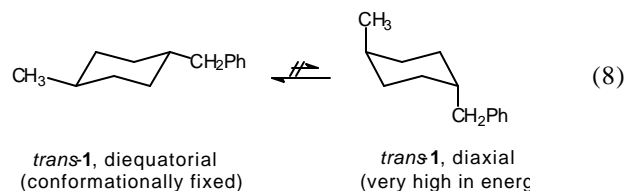
quence that only rotamers ax-1 and ax-2 are populated in the axial conformation. In contrast, it is anticipated that all three equatorial rotamers (ec-1, ec-2, and ec-3 in Scheme 1) are populated, since all three have low energy. In this way, there is more entropy (freedom of movement) in the equatorial conformer; that is, $\Delta S^{\circ} = [S^{\circ}(\text{equatorial}) - S^{\circ}(\text{axial})] > 0$.

Experimentally [3], the ¹H NMR spectrum of *cis*-1-benzyl-4-methylcyclohexane (*cis*-1, a cyclohexane derivative where the methyl and benzyl groups compete for the equatorial position) shows a doublet signal with $J = 7.9$ Hz at $\delta = 2.57$ ppm, which corresponds to the benzylic hydrogens in an averaged spectrum, due to rapid inversion of the cyclohexane ring (Eq. 7) [4].



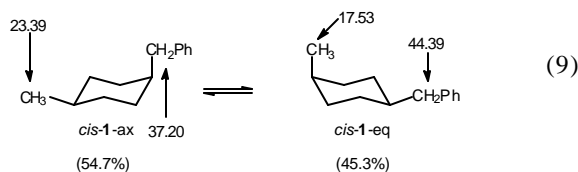
When the spectrum is registered at -71 °C, the signal for the benzylic hydrogens appears as two doublet signals at 2.65 and 2.46 ppm, in a 56.4:43.6 ratio, an estimated $\Delta G^{\circ}_{202^{\circ}K} = -RT \ln K = +0.10$ kcal/mol is obtained. This “doubling” of the spectrum is due to the fact that at low temperature the inversion process is sufficiently slow to permit the recording of the signals associated to *cis*-1-ax (axial benzyl and equatorial methyl), as well as those corresponding to *cis*-1-eq; that is, decoalescence of the signals is achieved at -71 °C.

Because the methylene signal in conformationally fixed *trans*-1 has $\delta = 2.47$ ppm (Eq. 8), a reasonable conclusion is that the downfield signal at $\delta = 2.65$ ppm corresponds to the axial benzyl. Therefore, at low temperature the conformational equilibrium of *cis*-1 (Eq. 7) is displaced to the left; that is, the conformer with axial benzyl is predominant despite its larger size relative to methyl.



We then recorded ¹³C NMR spectra for *cis*-1, both at 25 °C (rapid inversion, averaged spectrum) and at -71 °C (slow

inversion, separate spectra for individual conformers). The most relevant signals at ambient temperature are those for the methyl group at $\delta = 20.40$ ppm, and at 41.06 ppm for the benzylic methylene. Below coalescence (at -71°C), these signals separate into two pairs of signals: one at $\delta = 17.53$ and 44.39 ppm for methyl and benzylic methylene in *cis*-1-*eq*, and the second at $\delta = 23.39$ and 37.20 ppm for the same carbons in *cis*-1-*ax*. (Eq. 9).



From integration of the C-13 NMR signals for each conformer, a 54.7:45.3 ratio in favor of *cis*-1-*ax* was determined (Eq. 9). Again, application of Gibbs' equation affords $\Delta G^\circ_{-71^\circ\text{C}} = -RT \ln 45.3/54.7 = +0.08$ kcal/mol. It is then confirmed that at low temperature, the conformer with equatorial methyl and axial benzyl predominates, in spite of the larger size of the latter substituent.

Most interestingly, with the results obtained at -71°C , and the application of Eliel's equation [5] (Eq. 10) to room-temperature ^{13}C NMR data gives,

$$K = \frac{(\delta_{eq} - \delta_{mobile})}{\delta_{mobile} - \delta_{ax}} = 1.1 \pm 0.06 \quad (10)$$

Nevertheless, from Gibbs' equation, $\Delta G^\circ_{25^\circ\text{C}} = -RT \ln K = -0.04$ kcal/mol. That is, at 25°C the *cis*-1-*ax* \rightleftharpoons *cis*-1-*eq* equilibrium shown in equation 7 favors *cis*-1-*eq*, so that now it is the more voluminous substituent that predominates in the equatorial position.

Therefore, the conformational behavior of *cis*-1 is highly dependent on the experimental temperature of measurement, $\Delta G^\circ_{-71^\circ\text{C}} = +0.10$ kcal/mol versus $\Delta G^\circ_{25^\circ\text{C}} = -0.04$ kcal/mol.

This dependence of ΔG° with temperature shows that entropy plays an important role on the conformational equilibrium of *cis*-1. Indeed, the setting and solving two equations with two unknowns (ΔH° and ΔS° in equations 11 and 12) [6] allows determination of the thermodynamic parameters (Eqs. 13 and 14).

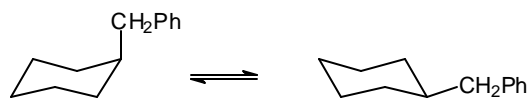
$$\Delta G^\circ_{-71^\circ\text{C}} = \Delta G^\circ_{202\text{K}} = +0.10 = \Delta H^\circ - 298 \Delta S^\circ \quad (11)$$

$$\Delta G^\circ_{25^\circ\text{C}} = \Delta G^\circ_{298\text{K}} = -0.04 = \Delta H^\circ - 298 \Delta S^\circ \quad (12)$$

$$\Delta H^\circ = +0.31 \text{ kcal/mol} \quad (13)$$

$$\Delta S^\circ = +1.17 \text{ cal/degree} \cdot \text{mol} \quad (14)$$

It is then clear that at low temperature, ΔG° in equation 7 is dominated by the enthalpic term (greater intrinsic preference of the CH_3 group to be equatorial), but at ambient or higher temperature ($T \geq 25^\circ\text{C}$) ΔG° is dominated by the entropic term $T\Delta S$, and as a consequence the observed preferences for the equatorial position follow the "expected" order, $\text{PhCH}_2 > \text{CH}_3$.



$$\Delta H^\circ = +0.31 - 1.75 = -1.44 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta S^\circ = +1.17 - 0 = -1.17 \text{ cal/degree mol}$$

Since

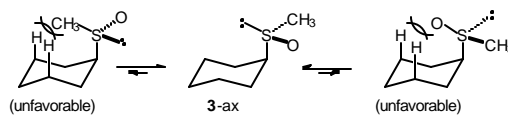
$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

then

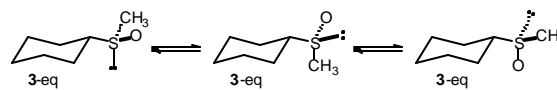
$$\Delta G^\circ_{25^\circ\text{C}} = -0.04 \text{ kcal/mol}$$

$$\Delta G^\circ_{-71^\circ\text{C}} = +0.10 \text{ kcal/mol}$$

Scheme 2



versus



Scheme 3

The thermodynamic parameters given by equations 13 and 14 refer, of course, to the conformational equilibrium depicted in equation 7. In order to derive the corresponding ΔH° and ΔS° values in benzylcyclohexane (Eq. 5) one must subtract the contributions of the methyl group ("counterpoise" [1]) given in Table 1. In this way, the values presented in Scheme 2 are obtained.

Enthalpic and entropic contributions to the conformational free energies of methylthio, methylsulfinyl, and methylsulfonyl groups in cyclohexane

It is expected that the conformational behavior of cyclohexane derivatives containing the methylthio (CH_3S), methylsulfinyl (CH_3SO), and methylsulfonyl group (CH_3SO_2) will depend substantially on the entropic term. In particular, for sulfoxide **3** one anticipates three populated rotamers in the equatorial conformers, but only one in the axial conformation (Scheme 3).

Similarly, three low-energy rotamers are anticipated for the equatorial forms in sulfide **2** and sulfone **4**, but only two for the axial conformations (Schemes 4 and 5).

This section reports the results of variable-temperature ^{13}C NMR measurements in (*cis*-4-methylcyclohexyl)methyl sulfide, sulfoxide and sulfone (**5-7** in Scheme 6), which permitted the determination of ΔH° and ΔS° in axial to equatorial equilibria [7]. The *cis*-methyl at C(4) serves as a counterpoise substituent [1], so that equilibrium constants, K , are closer to unity.

Application of Eliel's equation (Eq. 10) to the C-13 NMR data for **5-7**, obtained at various temperatures, afforded the equilibrium constants K that are collected in Table 2. Linear

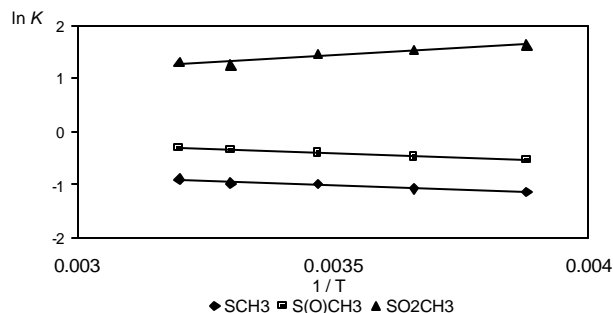


Fig. 1. $\ln K$ versus $1/T$ for compounds **5-7** in CDCl_3 . The slope in these linear correlations corresponds to $-\Delta H^\circ/R$ and the intercept is equal to $\Delta S^\circ/R$ [9].

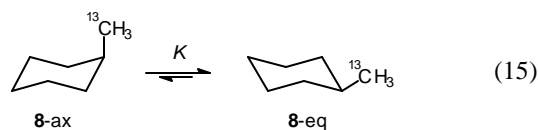
regression analysis of the correlations $\ln K$ versus $1/T$ (Fig. 1) provided the thermodynamic parameters listed in Table 3 [8].

The results reported in Table 3, especially the similarity in enthalpy values for the thiomethyl and methylsulfinyl groups ($\Delta H^\circ = -1.05$ and -1.08 kcal/mol, respectively) are in line with expectation when one considers that for both compounds the axial conformer orients the sulfur lone pair towards the cyclohexane ring, presenting similar steric hindrance. On the other hand, the enthalpy term for the methylsulfonyl group, $\Delta H^\circ(\text{SO}_2\text{CH}_3) = -2.66$ kcal/mol, is more than twice the one for CH_3S and $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$, as a consequence of having the sulfonyl oxygen pointing inside the ring (Scheme 5).

The entropy values determined in this work are also congruent in the case of sulfide **2** and sulfoxide **3**, since these compounds present three populated rotamers in the equatorial conformation, but only two for axial SCH_3 and only one for axial $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$. Indeed, it can be calculated that for $\text{X} = \text{CH}_3\text{S}$, $\Delta S^\circ = R \ln 3 - R \ln 2 = +0.80$ cal/degree \cdot mol, and $\Delta S^\circ = R \ln 3 - R \ln 1 = +2.18$ cal/degree \cdot mol for $\text{X} = \text{CH}_3\text{S}(\text{O})$. The experimental values are $+0.48$ and $+1.55$ cal/degree \cdot mol, respectively.

Reinvestigation of the conformational enthalpy, entropy, and free energy of methyl- (**8**), ethyl- (**9**), and isopropylcyclohexane (**10**) [10]

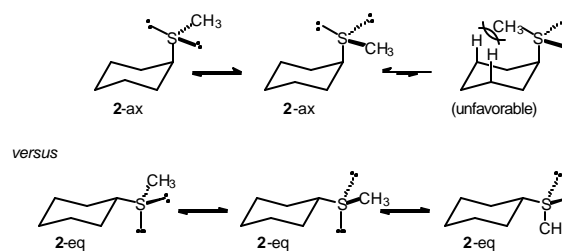
The determination of the conformational energy difference between the axial and equatorial isomers of methylcyclohexane (**8**) by Booth and Everett (see section A and reference 2) involved measurement of the ratio of the intensities of the enriched ^{13}C resonances in the two isomers **8-ax** and **8-eq** (Eq. 15).



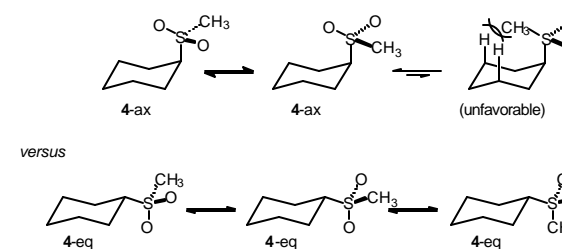
Wiberg and coworkers [10] have recently questioned the accuracy of the reported equilibrium constants which ranged from $K = 164$ at 172 K to $K = 427$ at 149 K, since it was considered that the determination of isomer ratios greater than 100 is extremely difficult. Consequently, the approach used

Table 2. Equilibrium constants at various temperatures for compounds **5-7**, determined by means of ^{13}C NMR spectroscopy in CDCl_3 [7].

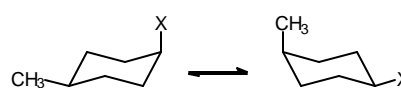
Compound	X	T (°C)	K	ΔG° (kcal/mol)
5	SCH ₃	40	0.41	0.56
		27	0.38	0.57
		15	0.37	0.57
		0	0.34	0.58
		-15	0.32	0.58
6	S(O)CH ₃	40	0.73	0.20
		27	0.70	0.22
		15	0.67	0.23
		0	0.62	0.26
		-15	0.58	0.28
7	SO ₂ CH ₃	40	3.68	-0.81
		27	3.49	-0.83
		15	4.28	-0.83
		0	4.60	-0.83
		-15	5.07	-0.83



Scheme 4



Scheme 5



5, X = SCH₃
6, X = S(O)CH₃
7, X = SO₂CH₃

Scheme 6

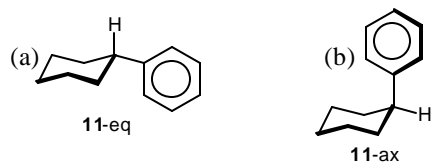


Fig. 2. Minimum energy MP2/6-31G* structures for (a) **11-eq** and (b) **11-ax** [12].

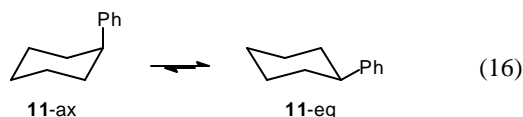
by Wiberg, *et al.* involved comparison of the NMR signal intensities for natural abundance $^{13}\text{C}(2,6)$ in equatorial methylcyclohexane ($\delta = 36.1$ ppm) versus the small signal for the ^{13}C -enriched axial methyl in **8-ax** ($\delta = 17.6$ ppm). In this fashion, K ratios on the order of 4-10 were accurately measured.

Furthermore, Wiberg and coworkers reported the use of a low-temperature “thermometer” based on the temperature-sensitive ^{13}C chemical shifts of 2-chlorobutane, as an internal reference [10,11].

The conformational enthalpy, entropy, and free energy of methyl, ethyl, and isopropyl groups in cyclohexane determined in this study [10] are summarized in Table 4. These values do not differ appreciably from those reported by Booth and Everett [2].

Conformational study of phenylcyclohexane [12]

The conformational free energy ($-\Delta G^\circ = A$ -value) of phenylcyclohexane (**11**) was determined by Eliel and Manoharam from a low-temperature ^{13}C NMR study of *cis*-4-methyl-1-phenylcyclohexane [13], and a value of $\Delta G^\circ_{173\text{ K}} = -2.87 \pm 0.09$ kcal/mol was obtained for equation 16.



Very recently, the conformational isomers of phenylcyclohexane (**11-ax** and **11-eq**) were studied via geometry optimization at the HF/6-31G*, B3LYP/6-311G*, and MP2/6-31G* theoretical levels, and the results are summarized in Table 5. At all levels of theory, equatorial phenylcyclohexane (**11-eq**) was found to preferentially adopt a conformation in which the phenyl is eclipsed with the C(1)-H bond (Fig. 2a). The lowest energy rotational arrangement of the phenyl group in the axial isomer (**11-ax**) is one in which the plane of the phenyl is rotated nearly perpendicular to the bisecting plane of the cyclohexane ring (Fig. 2b).

When ΔE values were corrected for the difference in zero-point energies between the two conformers, ΔH° values calculated on going from 0 K to higher temperatures, and ΔG° values derived from the calculated entropy differences, the results shown in Table 6 were obtained. The calculated ΔG° at -100 °C, -2.9 kcal/mol, is in excellent accord with the experimental value.

The sizable enthalpy difference between **11-ax** and **11-eq** (3.1 kcal/mol at 25 °C) can be ascribed to steric repulsion in

Table 3. Thermodynamic parameters for the methylthio, methylsulfanyl, and methylsulfonyl groups in cyclohexane.

X	ΔH° (kcal/mol)	ΔS° (cal/degree·mol)	ΔG° (kcal/mol)
CH_3S	-1.05	+0.48	-1.19
$\text{CH}_3\text{S(O)}$	-1.08	+1.55	-1.54
CH_3SO_2	-2.66	-0.26	-2.58

Table 4. Experimental conformational enthalpy (ΔH°), Entropy (ΔS°), and Free Energy (ΔG°) for Alkyl-substituted Cyclohexanes [10].

Compound	$-\Delta H^\circ$ (kcal/mol)	ΔS° (cal/degree·mol)	$-\Delta G^\circ$ (kcal/mol)
methylcyclohexane (8)	1.76 ± 0.10	0.2 ± 0.2	1.80 ± 0.02
ethylcyclohexane (9)	1.54 ± 0.12	1.3 ± 0.8	1.75 ± 0.02
Isopropylcyclohexane (10)	1.40 ± 0.15	3.5 ± 0.9	1.96 ± 0.02

Table 5. Calculated Energies for Phenylcyclohexane [11].

basis set	E (11-ax) Hartrees	E (11-eq) hartrees	ΔE (ax \rightarrow eq) kcal/mol
HF/6-31G*	-463.74603	-463.75298	-4.36
B3LYP/6-31G*	-467.01913	-467.02522	-3.82
MP2/6-31G*	-465.29275	-465.29234	-2.88

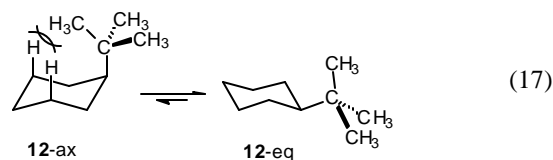
Table 6. Calculated ΔH° , ΔS° , and ΔG° for Phenylcyclohexane (**11**) [12].

T (°C)	$-\Delta H^\circ$	ΔS°	$-\Delta G^\circ$
-100	3.2	-1.3	2.9
25	3.1	-1.0	2.8

the axial isomer. On the other hand, the near-zero entropy difference in this equilibrium is in line with the highly based rotameric distribution of **11-ax** and **11-eq**, adopting the “parallel” and “perpendicular” conformations depicted in figure 2; that is, $\Delta S^\circ = S^\circ(\mathbf{11-ax}) - S^\circ(\mathbf{11-eq}) \approx R \ln 2 - R \ln 2 \approx 0$.

Thermodynamics of the axial \rightleftharpoons equatorial conformational equilibrium of *tert*-butylcyclohexane [14]

In contrast with methyl-, ethyl-, and iso-propylcyclohexane, the axial isomer of *tert*-butyl-cyclohexane necessarily orients a methyl group inside the ring, giving rise to a large steric repulsion in axial *tert*-butylcyclohexane (**12-ax**), equation 17.



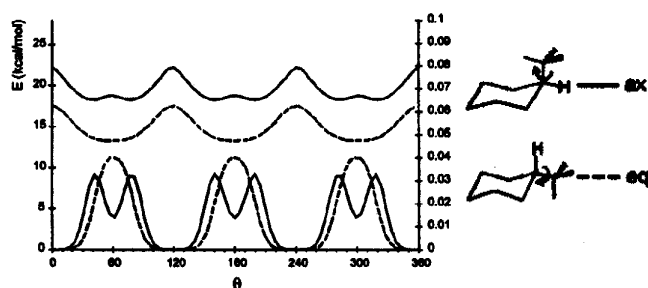


Fig. 3. Energy plots (top, left scale) and population plots (bottom, right scale) for *tert*-butyl group rotation in cyclohexane.

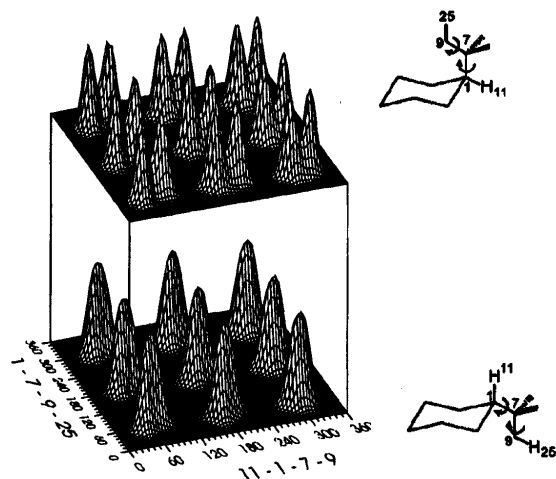


Fig. 4. Population surfaces for axial (top) and equatorial (bottom) *tert*-butyl rotation in *tert*-butylcyclohexane [14].

The extreme one-sidedness of equilibrium 17 has precluded so far the experimental estimation of the enthalpic and entropic contributions to $-\Delta G^\circ(t\text{-Bu})$ [15]. While this situation brings to mind the potential of theoretical calculations as an alternative for determinations not amenable to experiment, apparently only one force-field study [16] has addressed the question of entropy difference in the $\mathbf{12}\text{-ax} \rightleftharpoons \mathbf{12}\text{-eq}$ equilibrium (Eq. 17). The estimated $\Delta S^\circ = 0$ for this equilibrium seems intuitively plausible by consideration of the three isoenergetic staggered conformers both in $\mathbf{12}\text{-ax}$ and $\mathbf{12}\text{-eq}$.

The fundamental importance of the *tert*-butyl group in chemistry motivated the reexamination of the enthalpic and entropic contributions to the conformational preference of *tert*-butyl in cyclohexane [14]. The MM2 [17] and MM3 [18] force fields were used to evaluate the intramolecular energetics. While the former program has proven quite successful for modeling a large variety of hydrocarbons, MM3 does take into account entropy components to free energy.

The intramolecular entropy was calculated according to equation 18 where R is the gas constant, n is the number of conformational states sampled, and P_i is the Boltzmann proba-

bility of the i th conformational state [19]. The P_i , in turn, were computed from the relationship depicted in equation 19.

$$S^\circ = -R \sum_{j=1}^n P_j \ln P_j \quad (18)$$

$$P_i = \frac{e^{-E_i/RT}}{\sum_{j=1}^n e^{-E_j/RT}} \quad (19)$$

Figure 3 presents the MM2 energy profiles for rotation around the C-C(CH₃)₃ bond in axial and equatorial $\mathbf{12}$. The most interesting feature of these plots is the presence of two minima for each staggered arrangement in axial $\mathbf{12}$, relative to only one for each staggered rotamer in $\mathbf{12}\text{-eq}$.

Figure 4 clearly shows that a *libration* phenomenon results in twice as many conformational states available to axial *tert*-butyl-cyclohexane relative to the equatorial isomer.

This is reflected in increased entropy content for $\mathbf{12}\text{-ax}$, as confirmed in the calculated $\Delta S^\circ_{\text{ax/eq}} = S^\circ_{\text{ax}} - S^\circ_{\text{eq}} = -0.44$ cal / degree \cdot mol [14].

The calculated difference in enthalpy between axial and equatorial $\mathbf{12}$, $\Delta H^\circ_{\text{ax/eq}} = -5.0$ kcal/mol, agrees quite well with the value determined by Eliel, $\Delta G^\circ_{\text{ax/eq}} = -4.9$ kcal/mol [20, 21].

Conclusion

Variable-temperature NMR spectroscopy and theoretical calculations are powerful tools for the determination of thermodynamic parameters. It is clear that a proper understanding of the conformational behavior of substituted cyclohexanes requires knowledge of the enthalpic and entropic components to the conformational free energy difference.

References and notes

- Juaristi, E. *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; Wiley: New York, **1991**.
- Booth, H.; Everett, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 255-259.
- Juaristi, E.; Labastida, V.; Antúnez, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4802-4804.
- The methyl group in *cis*-**1** serves as "counterpoise", so that the conformational equilibrium is not overly displaced toward the form with equatorial benzyl [1].
- Eliel, E. L. *Chem Ind. (Londres)* **1959**, 568-570.
- Note that temperature is given in Kelvin degrees.
- Juaristi, E.; Labastida, V.; Antúnez, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 969-973.
- The values reported in Table 3 have been "corrected" for the presence of the counterpoise substituent, the methyl group.
- Juaristi, E. "Físicoquímica Orgánica"; Minal: México, **1998**.
- Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; DeLeon, E. L.; Jarrett, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085-2095.
- Schneider, H. J.; Freitag, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 478-481.

12. Wiberg, K. B.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; Ochterski, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1181-1187.
13. Eliel, E. L.; Manoharan, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1959-1962.
14. Antúnez, S.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6465-6469.
15. Furthermore, an axial *tert*-butyl group usually causes the ring to adopt non-chair conformations: Remijnse, J. D.; Bekkum, H. V.; Wepster, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1974**, *93*, 93-98.
16. Allinger, N. L.; Hirsch, J. A.; Miller, M. A.; Tyminski, I. J.; Van Catledge, F. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1199-1210.
17. Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127-8134.
18. Allinger, N. L.; Yuh, Y. H.; Lii, J. -H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8551-8566.
19. Flory, P. J. *Statistical Mechanics of Chain Molecules*; Wiley: New York, **1969**.
20. Manoharan, M.; Eliel, E. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3267-3268.
21. See, also: Freeman, F.; Tsegai, Z. M.; Kasmer, M. L.; Hehre, W. J. *J. Chem. Educ.* **2000**, *77*, 661-667.

Comentario

24° Simposio Internacional Sobre la Química de Productos Naturales*

Pedro Joseph Nathan

Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740 México, D.F., 07000 México. Teléfono: (52-55) 5747-7112; Fax (52-55) 5747-7137; E-mail: pjoseph@nathan.chem.cinvestav.mx

Me es altamente placentero dirigirme a ustedes en esta Ceremonia Inaugural del "24° Simposio Internacional Sobre la Química de Productos Naturales". Al iniciar este evento se acumulan dos docenas de Simposia desde que hace varias décadas mi entrañable amigo el Dr. Xorge Alejandro Domínguez iniciara esta tradición en el Departamento de Química del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, en Monterrey, Nuevo León en el noreste de la República Mexicana.

Tuve el privilegio de asistir a varios de dichos eventos, y por ende, la oportunidad de conocer e interactuar con figuras de relevancia mundial en la química de los productos naturales, como Egon Stahl de la Universidad des Saarlandes, nada más, ni nada menos que el inventor de la cromatografía en placa; o como Ferdinand Bohlmann, de la Universidad Técnica de Berlín, sin duda el químico de productos naturales más productivo en la historia de esta disciplina, entre tantas otras figuras relevantes.

Por ello deseo exhortar a los jóvenes científicos mexicanos que hoy participan en este evento, para que se dediquen a interactuar vigorosamente con el casi centenar de científicos extranjeros, muchos de ellos de indudable valía académica, de manera similar a como pude interactuar hace décadas.

A nuestros visitantes extranjeros quiero, con especial sentimiento, darles la más cordial bienvenida a tierras aztecas y augurarles que la hospitalidad de los mexicanos que asisten a este evento será factor relevante, a lo largo de esta semana, para que cuando regresen a sus sitios de origen tengan un grato recuerdo del calor humano que nos caracteriza.

Están, nuestros distinguidos huéspedes extranjeros, en uno de los campus universitarios más bellos del mundo. Una Ciudad Universitaria muy variada, que tiene edificios profusamente adornados con murales de célebres pintores mexicanos, cuyas instalaciones incluyen lo mismo una moderna sala de conciertos, que un estadio olímpico y otros muchos rincones que irán descubriendo a lo largo de esta semana.

En uno de esos rincones de esta ciudad que estaba en construcción hace medio siglo, encontrarán lo que en su momento fue la Torre de Ciencias, en la que hace ya casi cuatro décadas, en Marzo de 1962, inicié mi formación científica en la química de los productos naturales orgánicos bajo la supervisión del

Doctor Jesús Romo Armería, quien en un medio año, en el próximo mes de Mayo cumplirá 25 años de haber iniciado el viaje a la eternidad.

En la explanada de ese edificio de catorce pisos en un espejo de agua azul que recuerda los cielos de la Grecia inmortal, se refleja la figura inmarcesible de Prometeo, aquel Prometeo encadenado que en gesto de singular audacia logra robar a Júpiter el fuego sagrado del pensamiento, para entregarlo a los hombres.

Están también, nuestros distinguidos visitantes, en una de las universidades más completas del mundo, en la que se cultiva la universalidad del conocimiento que abarca desde las disciplinas netamente filosófica, hasta la ciencia y la tecnología. Una Universidad que opera su propia estación de radio, que genera programas de televisión y que en general, en su misión para difundir la cultura, desarrolla una labor editorial, numismática y artística muy relevante.

Están, mis queridos huéspedes extranjeros, en una de las universidades más grandes del mundo, en la que más de un cuarto de millón de estudiantes reciben el armamento intelectual que les permitirá en un momento enfrentarse adecuadamente a la vida y a incorporarse a la sociedad que por hoy les da sustento.

Están ustedes en una de las universidades más antiguas de América, que hace pocas semanas conmemoró su 450 aniversario y cuyo Instituto de Química conmemora su 60 aniversario. Un Instituto de Química vigoroso, muy bien equipado con instrumentación contemporánea, con excelentes sistemas de cómputo y con una biblioteca química más completa que las de muchas universidades de Norteamérica, ya que cuenta con las raras colecciones de revistas químicas del siglo XIX. Un Instituto de Química con una pléyade de 70 investigadores que constituyen la parte relevante de su capital humano. Un Instituto de Química, cuya visita es obligada para todo aquel que se interese en un sitio relevante de investigación química.

Es por ello, y por innumerables otras razones, que están dadas todas las condiciones necesarias que me permiten augurar un rotundo éxito en vuestras deliberaciones académicas, mismas que estoy seguro se verán adornadas por los valores de libertad de cátedra que siempre ha fomentado esta Universidad que hoy os recibe, a nombre de México, con los brazos abiertos.

*Palabras pronunciadas en la Ceremonia Inaugural del "24° Simposio Internacional sobre la Química de Productos Naturales", celebrado en la Ciudad Universitaria de la UNAM, del 5 al 9 de Noviembre del 2001.

Revista de la Sociedad Química de México

Índice del Volumen 45, 2001

Investigación

Estimación de la permeabilidad al vapor de agua en películas a base de quitosán <i>Verónica Trejo, Nidia Aragón y Patricia Miranda*</i>	1-5	Contenido de vitaminas de algunos insectos comestibles de México <i>Julietta Ramos-Elorduy* y José M. Pino M.*</i>	66-76
Catalizadores de Pd soportados en óxidos mixtos Al-Mg: síntesis, caracterización y actividad <i>C. Calderón, M. Rebollar, M. A. Valenzuela y J. Salmones*</i>	6-12	Lignin degradation products from corn stalks enhance notably the radial growth of basidiomycete mushroom mycelia <i>Miguel J. Beltrán-García, Aideé Orozco, Ivan Samayoa and Tetsuya Ogura*</i>	77-81
Medición del contenido calórico de la mata de cobre (Cu ₂ S-FeS) usando un calorímetro de gota <i>J. Manuel González, Francisco Patiño* y Eleazar Salinas</i>	13-16	Cálculo teórico y experimental del parámetro termodinámico de interacción de Flory del poli(adipato de etileno) <i>Martha L. Cecopieri-Gómez* y Joaquín Palacios</i>	82-88
Adsorptive stripping voltammetry of In(III) in the presence of pyrogallol red in chloride-acetate media <i>J. C. Aguilar, E. Rodríguez de San Miguel and J. de Gyves*</i>	17-20	La paradoja de Gibbs <i>Leopoldo García-Colín Scherer*</i>	145-148
Asymmetric Synthesis of Naturally Occurring β -Hydroxyamides (<i>R</i>)-Tembamide and (<i>R</i>)-Aegeline <i>Gerardo Aguirre, Araceli Salgado-Rodríguez, Lucía Z. Flores-López, Miguel Parra-Hake y Ratnasamy Somanathan*</i>	21-24	Relación lineal de energías libres en la fragmentación de 1,3-ditianos <i>Luis Velasco Ibarra, René Miranda Ruvalcaba,* José Guadalupe García Estrada, Gabriel Arturo Arroyo Razo, Olivia Noguez Córdoba</i>	149-151
Obtención de la (<i>R</i>)- y (<i>S</i>)-acetiloxi-5-metil-2, 3-hexanodiona, ópticamente puras <i>Jesús Sandoval-Ramírez,* Socorro Meza-Reyes, F. J. Meléndez y Guadalupe Hernández-Linares</i>	25-28	Síntesis y caracterización espectroscópica de N-(2-hidroxibencil)- α -aminoácidos <i>Hiram I. Beltrán, Arturo Abreu, Luis S. Zamudio-Rivera, Teresa Mancilla, Rosa Santillán y Norberto Farfán*</i>	152-158
Extracción de Fe (II) y Ni (II) con membranas líquidas <i>Leticia Hernández-Cruz,* Felipe Carrillo-Romo y Francisco Patiño-Cardona</i>	29-32	Inhibition of Phosphofructokinase by Molluscicidal Sesquiterpene Lactones <i>David Vargas, Nikolaus H. Fischer* and Ezzat S. Younathan</i>	159-162
Resolución microbiológica de 1-fenil-1-propanol y de 1-(4-toluil)-1-etanol con <i>Nocardia corallina</i> B-276 <i>Herminia I. Pérez,* Héctor Luna, Norberto Manjarrez y Aida Solís</i>	43-46	Diastereoselective hydrocyanation of β -keto sulfoxides derived from amino acids. A new entry to enantiopure α -hydroxy- β -amino acid derivatives <i>Benjamín Ortiz,* Angélica Hernández, Leticia Quintero, Rubén Sánchez-Obregón, Francisco Yuste, and José L. García Ruano</i>	163-166
Gibberellins in apple seeds and the transport of [³ H]-GA ₄ <i>Homero Ramírez,* Gordon V. Hoad, Adalberto Benavides and Eloy Rangel</i>	47-50	Mechanism of radiation-induced degradation of bisphenol-A polycarbonate <i>Rafael Navarro-González and Roustam Aliev*</i>	167-171
Mecanismos de formación de cementita intergranular de aceros sinterizados Fe-Cu-C <i>A. Bolarín,* F. Sánchez, A. Luévanos, J. Coreño y A. Barba</i>	51-55	Hindered Rotation in <i>N</i> -Carbomethoxylated Indole Derivatives <i>Martha S. Morales-Ríos, Norma F. Santos-Sánchez and Pedro Joseph-Nathan*</i>	172-176
New Bioactive Derivatives of Xanthorrhizol <i>María Isabel Aguilar,* Guillermo Delgado and María Luisa Villarreal</i>	56-59	Highly Diastereoselective Addition of a Racemic β -Alanine Enolate Derivative to Electrophiles <i>Jaime Escalante,* Ana Lilia Hernández, and Eusebio Juaristi*</i>	177-182
Erionita premodificada con K ⁺ y zeolita 4A para la adsorción de propano y propileno <i>Gelacio Aguilar Armenta* y María Eugenia Patiño Iglesias</i>	60-65		

Estudio de ciertas modificaciones al índice de H. P. Schultz. Uso de hidrocarburos saturados como modelo <i>E. Cornwell</i>	183-188	<i>Historia y desarrollo de la química en México</i>	
(±)-Bocconarborines A and B, Novel 1,3-Bis-Benzo[c]phenanthridinyl Acetone Alkaloids from <i>Bocconia arborea</i> <i>Aníbal Julián and Guillermo Delgado*</i>	189-194	Leopoldo Río de la Loza en la institucionalización de la química mexicana <i>Guadalupe Araceli Urbán Martínez y Patricia Elena Aceves Pastrana*</i>	35-39
Iridoides adicionales de la planta medicinal <i>Astianthus viminalis</i> y su actividad hipoglucemiante y antihiperoglucemiante <i>Mariana Meckes, María Luisa Garduño-Ramírez, Silvia Marquina y Laura Álvarez*</i>	195-199	El origen de <i>Syntex</i> , una enseñanza histórica en el contexto de ciencia, tecnología y sociedad <i>Felipe León Olivares</i>	93-96
Aplicaciones de la medición precisa de constantes de acoplamiento en resonancia magnética nuclear <i>Juan Borceguí-Rubio, María Isabel Chávez y Federico del Río-Portilla*</i>	200-205	La División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM. 35° Aniversario <i>José Luis Mateos Gómez</i>	99-101
Contribution to the Biginelli Reaction, using a Bentonitic Clay as Catalyst and a Solventless Procedure <i>Manuel Salmón, Roberto Osnaya, Laura Gómez, Gabriel Arroyo, Francisco Delgado and René Miranda*</i>	206-207	La industria de esteroides en México y un descubrimiento que cambiaría el mundo <i>Luis E. Miramontes</i>	102-104
Comportamiento de <i>N</i> -Sulfinil acrilamidas como dienófilos quirales <i>Jose Luis García Ruano*</i> y <i>María M. Zarzuelo Alba</i>	208-213	Génesis de una Facultad <i>Javier Padilla Olivares</i>	105-108
Síntesis y estudio estructural por RMN de ¹ H y ¹³ C de la <i>N</i> -[4-[2-(2-oxo-2 <i>H</i> -1-benzopiranyl-3-carboxamidil)etil]bencensulfonil]- <i>N'</i> -ciclohexilurea y de la <i>N</i> -[4-[2-(4-nitrobenzamidil)etil]bencensulfonil]- <i>N'</i> -ciclohexilurea <i>Miguel A. Espinosa, Joaquín Tamariz, Itzia I. Padilla-Martínez y Francisco J. Martínez-Martínez*</i>	214-217	La educación de la química en México en el siglo XX <i>Andoni Garritz Ruiz</i>	109-114
Revisión		El departamento de química del Cinvestav <i>Rosalinda Contreras</i>	115-119
Enthalpic and Entropic Contributions to the Conformational Free Energy Differences in Monosubstituted Cyclohexanes <i>Eusebio Juaristi* and Omar Muñoz-Muñiz</i>	218-224	Contribuciones del exilio español a la química en México en el siglo XX <i>José Giral Barnés</i>	120-122
Comunicación Técnica		El desarrollo de la química en México: físico-química y áreas afines <i>Leopoldo García-Colín Scherer</i>	123-127
Propiedades físicas y químicas del aceite de aguacate obtenido de puré deshidratado por microondas <i>Ma. Elena Jiménez*, Ma. del Rosario Aguilar, Ma. de la Luz Zambrano y Eva Kolar</i>	89-92	La química orgánica en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas <i>Joaquín Tamariz Mascarúa</i>	128-130
		Química en Puebla durante el siglo XX: continuación de una tradición <i>María Eugenia Mendoza, Leticia Quintero, Fernando Santiesteban e Isaac Wolfson</i>	131-135
		Apuntes de historia de la química industrial en México <i>Benito Bucay</i>	136-142
		Comentarios	
		Commencement Day <i>Albert Eschenmoser</i>	33-34
		24° Simposio Internacional sobre Química de Productos Naturales <i>Pedro Joseph Nathan</i>	225

Revista de la Sociedad Química de México

Índice de autores, Vol. 45 2001

Abreu, A.	152	Martínez-Martínez, F. J.	214
Aceves Pastrana, P. E.	35	Mateos Gómez, J. L.	99
Aguilar Armenta, G.	60	Meckes, M.	195
Aguilar, J. C.	17	Meléndez, F. J.	25
Aguilar, M. I.	56	Mendoza, M. E.	131
Aguilar, M. R.	89	Meza-Reyes, S.	25
Aguirre, G.	21	Miramontes, L. E.	102
Aliev, R.	167	Miranda Ruvalcaba, R.	149
Álvarez, L.	195	Miranda, P.	1
Aragón, N.	1	Miranda, R.	206
Arroyo Razo, G. A.	149	Morales-Ríos, M. S.	172
Arroyo, G.	206	Muñoz-Muñiz, O.	218
Barba, A.	51	Navarro-González, R.	167
Beltrán, H. I.	152	Noguez Córdova, O.	149
Beltrán-García, M. J.	77	Ogura, T.	77
Benavides, A.	47	Orozco, A.	77
Bolarín, A.	51	Ortiz, B.	163
Borceguí-Rubio, J.	200	Osnaya, R.	206
Bucay, B.	136	Padilla Olivares, J.	105
Calderón, C.	6	Padilla-Martínez, I. I.	214
Carrillo-Romo, F.	29	Palacios, J.	82
Cecopieri-Gómez, M. L.	82	Parra-Hake, M.	21
Chávez, M. I.	200	Patiño Iglesias, M. E.	60
Contreras, R.	115	Patiño, F.	13
Coreño, J.	51	Patiño-Cardona, F.	29
Cornwell, E.	183	Pérez, H. I.	43
De Gyves, J.	17	Pino M., J. M.	66
Del Río-Portilla, F.	200	Quintero, L.	131, 163
Delgado, F.	206	Ramírez, H.	47
Delgado, G.	56, 189	Ramos-Elorduy, J.	66
Escalante, J.	177	Rangel, E.	47
Eschenmoser, A.	33	Rebollar, M.	6
Espinosa, M. A.	214	Rodríguez de San Miguel, E.	17
Farfán, N.	152	Salgado-Rodríguez, A.	21
Fischer, N. H.	159	Salinas, E.	13
Flores-López, L. Z.	21	Salmón, M.	206
García Estrada, J. G.	149	Salmones, J.	6
García Ruano, J. L.	163, 208	Samayoa, I.	77
García-Colín Scherer, L.	123, 145	Sánchez, F.	51
Garduño-Ramírez, M. L.	195	Sánchez-Obregón, R.	163
Garriz Ruiz, A.	109	Sandoval-Ramírez, J.	25
Giral Barnés, J.	120	Santiesteban, F.	131
Gómez, L.	206	Santillán, R.	152
González, J. M.	13	Santos-Sánchez, N. F.	172
Hernández, A.	163	Solís, A.	43
Hernández, A. L.	177	Somanathan, R.	21
Hernández-Cruz, L.	29	Tamariz Mascarúa, J.	128, 214
Hernández-Linares, G.	25	Trejo, V.	1
Hoad, G. V.	47	Urbán Martínez, G. A.	35
Jiménez, M. E.	89	Valenzuela, M. A.	6
Joseph-Nathan, P.	172, 225	Vargas, D.	159
Juaristi, E.	177, 218	Velasco Ibarra, L.	149
Julián, A.	189	Villarreal, M. L.	56
Kolar, E.	89	Wolfson, I.	131
León Olivares, F.	93	Younathan, E. S.	159
Luévanos, A.	51	Yuste, F.	163
Luna, H.	43	Zambrano, M. L.	89
Mancilla, T.	152	Zamudio-Rivera, L. S.	152
Manjares, N.	43	Zarzuelo Alba, M. M.	208
Marquina, S.	195		



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO
COMITÉ EJECUTIVO NACIONAL 2000-2002

Jaime Noriega Bernechea
Presidente Nacional

Andrés Cerda Onofre
Presidente Nacional Electo

Raúl G. Enriquez Habib
Secretario

Ma. Teresa Estrada de Gómez Muriel
Prosecretaria

F. Angélica Treviño Flores
Tesorera

Guillermina Burillo Amezcua
Protesorera

Laura Rocío Ortiz Esquivel
Vocal Académico

Ma. Esther del Rey Leñero
Vice-vocal Académico

Jorge Corona de la Vega
Vocal Industrial

Arturo Fregoso Infante
Vice-vocal Académico

Alejandrina Salas Padrón
Vocal Industrial

Gilberto Ortiz Muñiz
Vice-vocal Industrial
