

OBTENCIÓN DE NUEVAS *B/S*-ALDIMINAS Y DIAMINAS CON
FRAGMENTOS HETEROARÍLICOS. SU USO SINTÉTICO EN
PREPARACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS

DIEGO FERNANDO AMADO TORRES

Cod. 1971451

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS, ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA (LSOF)

CIBIMOL

BUCARAMANGA

2004

OBTENCIÓN DE NUEVAS *B/S*-ALDIMINAS Y DIAMINAS CON
FRAGMENTOS HETEROARÍLICOS. SU USO SINTÉTICO EN
PREPARACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS

DIEGO FERNANDO AMADO TORRES

Cod. 1971451

Trabajo de grado para optar al título de
Químico

Director

Prof. VLADIMIR KOUZNETSOV, *DSc*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS, ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA (LSOF)
CIBIMOL
BUCARAMANGA

2004

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. ASPECTOS TEÓRICOS Y ESTADO DEL ARTE	5
1.1 ALDIMINAS. Precursores versátiles y multifacéticos en la síntesis heterocíclica.	5
1.2 4-TIAZOLIDINONAS	7
1.2.1 REACCIONES DE LAS 4-TIAZOLIDINONAS	12
1.2.2 BIS(4-TIAZOLIDINON-3-IL)ALCANOS Y BIS-(4-TIAZOLIDINON-3-IL)BENCENOS	13
1.3 POLIAMINAS DE ORIGEN NATURAL	14
1.4 REACCIONES DE LAS PAs	20
1.4.1 AMINACIÓN REDUCTIVA	20
1.4.2 ALQUILACIÓN	21
1.4.3 ADICIÓN DE MICHAEL EN LAS REACCIONES DE PAs	23
1.4.4 ACILACIÓN	24
1.5 DIAZOCINAS	27
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	31
3. OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GENERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4. PARTE EXPERIMENTAL	34
4.1 OBTENCIÓN DE LAS <i>BIS</i> -ALDIMINAS (<u>1-8</u>)	35
4.1.1 N,N'- <i>Bis</i> -(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>1</u>)	35
4.1.2 N,N'- <i>Bis</i> -(piridin-3-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>2</u>)	35
4.1.3 N,N'- <i>Bis</i> -(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>3</u>)	35
4.1.4 N,N'- <i>Bis</i> -(fenilmetil)etano-1,2-diamina (<u>4</u>)	36
4.1.5 N,N'- <i>Bis</i> -(piridin-2-ilmetil)butano-1,4-diamina (<u>5</u>)	36
4.1.6 N,N'- <i>Bis</i> -(piridin-3-ilmetil)butano-1,4-diamina (<u>6</u>)	36

4.1.7	N,N'-Bis-(piridin-4-ilmetilen)butano-1,4-diamina (7)	36
4.1.8	N,N'-Bis-(fenilmetilen)butano-1,4-diamina (8)	36
4.2	OBTENCIÓN DE LOS B/S-(2-HETARIL-4-OXOTIAZOLIDIN-3IL-) ALCANOS (9-16)	37
4.2.1	1,2-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (9)	37
4.2.2	1,2-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (10)	37
4.2.3	1,2-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (11)	38
4.2.4	1,2-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12)	38
4.2.5	1,4-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (13)	38
4.2.6	1,4-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (14)	38
4.2.7	1,4-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (15)	38
4.2.8	1,4-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16)	38
4.3	OBTENCIÓN DE LOS B/S-(2-FENIL-4-OXOTIAZOLIDIN-3-IL)ALCANOS 12 y 16 VIA CONDENSACIÓN MULTICOMPONENTE	39
4.3.1	1,2-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12)	39
4.3.2	1,4-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16)	39
4.4	OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS N,N'-DISUSTITUIDAS (17-24)	39
4.4.1	N,N'-Bis(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (17)	40
4.4.2	N,N'-Bis(piridin-3-ilmetil)etano-1,2-diamina (18)	40
4.4.3	N,N'-Bis(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (19)	40
4.4.4	N,N'-Dibenciletano-1,2-diamina (20)	40
4.4.5	N,N'-Bis(piridin-2-ilmetil)butano-1,4-diamina (21)	40
4.4.6	N,N'-Bis(piridin-3-ilmetil)butano-1,4-diamina (22)	40
4.4.7	N,N'-Bis(piridin-4-ilmetil)butano-1,4-diamina (23)	41
4.4.8	N,N'-Dibencilbutano-1,4-diamina (24)	41
4.5	OBTENCIÓN DE LAS N,N'-DIBENCILPIPERAZIN-2-ONA (25) Y N,N'-DIBENCIL-1,4-DIAZOCIN-2-ONA (26)	41
4.5.1	N,N'-Dibencilpiperazin-2-ona (25)	42
4.5.2	N,N'-Dibencil-1,4-diazocin-2-ona (26)	42
4.6	INTENTO DE OBTENER LA 1,10-DIBENCILDECAHIDRO-BIS[1,3]TIAZOLO[3,4-a:4',3'-g][1,3,6,8]TETRAZECINA (27)	42
4.7	INTENTO DE OBTENER EL DERIVADO N,N'-ALQUILADO (29) DE LA B/S-[2-(PIRIDIN-4-IL)-4-OXOTIAZOLIDIN-3-IL]ETANO (11) POR REACCIÓN CON EL COLURO DE BENCILO Y LA REDUCCIÓN DE LA SAL DE PIRIDINIO FORMADA (28).	43
5	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	44

5.1 Primera Etapa. <i>Bis</i> -Aldiminas	44
5.2 Segunda Etapa. <i>Bis</i> -2-Aril-4-Tiazolidinonas	49
5.3 Tercera Etapa. Condensación Multicomponente	59
5.4 Cuarta Etapa. <i>Bis</i> -Aminas N,N'-Sustituidas	59
5.5 Quinta Etapa. <i>Bis</i> -Cloroacetilación de Las Diaminas	68
CONCLUSIONES	76
RECOMENDACIONES	77
ANEXOS	79

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Propiedades físicas y rendimientos de las <i>bis</i> -aldiminas <u>1-8</u>	44
Tabla 2. Bandas de absorción características más representativas en los espectros de IR de las N,N'- <i>bis</i> -(arilmetil)alcanodiaminas (<u>1-8</u>)	46
Tabla 3. Propiedades físicas y rendimientos de las <i>bis</i> -2-aril-4-tiazolidinonas (<u>9-16</u>)	50
Tabla 4. Bandas de absorción en los espectros de IR de las <i>bis</i> -2-aril-4-tiazolidinonas (<u>9-16</u>)	50
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) en los espectros de RMN- ^1H para las <i>bis</i> -2-aril-4-tiazolidinonas (<u>9-12, 14</u>)	55
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN- ^{13}C para las <i>bis</i> -2-aril-4-tiazolidinonas (<u>9-12, 14</u>)	57
Tabla 7. Propiedades físicas y rendimientos de las diaminas (<u>17-24</u>)	60
Tabla 8. Bandas de absorción en los espectros de IR de las N,N'- <i>bis</i> -(arililmetil)alcanodiaminas (<u>17-24</u>)	61
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) en los espectros de RMN- ^1H para las N,N'- <i>bis</i> -(arililmetil)alcanodiaminas (<u>19, 20, 22, 24</u>)	65
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN- ^{13}C para las N,N'- <i>bis</i> -(arililmetil)alcanodiaminas (<u>19, 20, 22, 24</u>)	66
Tabla 11. Rendimientos y algunas propiedades físicas de la piperazinona (<u>25</u>) y la diazocinona (<u>26</u>)	69
Tabla 12. Bandas de absorción en los espectros de IR de los compuestos <u>25</u> y <u>26</u>	70
Tabla 13. Desplazamientos (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (Hz) de la diazocinona <u>26</u> en el espectro de RMN- ^1H	73
Tabla 14. Desplazamientos de los carbonos en el espectro de RMN- ^{13}C de la diazocina (<u>26</u>)	74

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructuras del tiazol, su derivado reducido y oxo-derivado y la estructura de la penicilina	1
Figura 2. Estructuras de la espermina (5), espermidina (6) y putrescina (7)	3
Figura 3. Estructura general de las <i>bis</i> -4-tiazolidinonas	13
Figura 4. Poliaminas nativas sustituidas presentes en la naturaleza como toxinas: HO395 (39), HO416b (40), NPTX-643 (41) y PhTX-433 (42)	17
Figura 5. Ejemplos representativos de macrolactamas y moléculas lineales de alcaloides SPD y SPM. Oncinotina (43), celacinnina (44), meitenina (45), tenuilobina (46)	17
Figura 6. (-)-Halicionadiamina (47) y astin G (48). Estructuras azamacrocíclicas de sustancias bioactivas aisladas de la naturaleza	18
Figura 7. Sistema conjugado de una poliamina nativa y una unidad tóxica	19
Figura 8. Derivados de la PUT	20
Figura 9. Azocina (75), azocina totalmente saturada (76), 1,4-diazocina-N,N'-disustituída, (77) y 1,4-diazocin-5-ona (78)	27
Figura 10. Estructuras de las <i>bis</i> -aldiminas	35
Figura 11. Estructuras de las <i>bis</i> -(2-ariltiazolidin-4-onas)	37
Figura 12. Estructura general de la <i>bis</i> -aldiminas obtenidas	39
Figura 13. Productos de ciclación entre las diaminas y el cloruro de cloroacetilo	41
Figura 14. Espectro IR de la N,N'- <i>bis</i> -(piridin-4-ilmetilen)etano-1,2-diamina (3)	45
Figura 15. Cromatograma y espectro de masas de la N,N'- <i>bis</i> -(piridin-4-ilmetilen)etano-1,2-diamina (3)	46
Figura 16. Espectro IR del 1,2- <i>bis</i> -[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (11)	51
Figura 17. Enantiómeros de las <i>bis</i> -tiazolidinonas <u>9-16</u>	52
Figura 18. Espectro de masas del 1,2- <i>bis</i> -[2-(piridin-4-il)-4-oxatiazolidin-3-il]etano (11)	52
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H de la <i>bis</i> -tiazolidinona <u>11</u>	54

Figura 20. Espectros de RMN- ¹³ C y DEPT 135 de la <i>bis</i> -tiazolidinona <u>11</u>	56
Figura 21. Posible estructura tridimensional de la 1,2- <i>bis</i> -[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (<u>11</u>), en este caso, a la manera “endo”	58
Figura 22. Espectro de IR de la N,N'- <i>bis</i> (piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>19</u>)	62
Figura 23. Cromatograma y espectro de masas de la N,N'-dibencilbutano-1,4-diamina (<u>24</u>)	63
Figura 24. Espectro de RMN- ¹ H de la N,N'- <i>bis</i> (piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>19</u>)	64
Figura 25. Espectro de RMN- ¹³ C y DEPT 135 de la N,N'- <i>bis</i> (piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (<u>19</u>)	66
Figura 26. Espectro de IR de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (<u>26</u>)	70
Figura 27. Cromatograma y espectro de masas de la 1,4- diazocinona (<u>26</u>)	71
Figura 28. Espectro de RMN- ¹ H de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (<u>26</u>)	73
Figura 29. Espectro de RMN- ¹³ C de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (<u>26</u>)	74

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Síntesis de aldiminas	5
Esquema 2. Síntesis de <i>bis</i> -aldiminas simétricas	6
Esquema 3. Síntesis de 4-tiazolidinonas a partir de iminas	7
Esquema 4. Formación de 4-tiazolidinonas a partir de aldiminas y ácidos α -mercaptoalcanóicos	8
Esquema 5. Formación de 4-tiazolidinonas a partir de iminas y ácidos α -mercaptoalcanóicos	9
Esquema 6. Formación de 4-tiazolidinonas por condensación de α -mercaptoacetamida y un compuesto carbonílico	9
Esquema 7. Síntesis de 4-tiazolidinonas en fase sólida	10
Esquema 8. Reacción de multicomponentes para obtener la 4-tiazolidinona (22) a partir de 2,4-dicloro-benzaldehído (20), ester de glicina (21) y ácido mercaptosuccínico (18)	10
Esquema 9. Síntesis de derivados de 4-tiazolidinonas mediante reacciones de tres componentes	11
Esquema 10. Síntesis de nuevas 2-(α -naftil)-4-tiazolidinonas N-aril sustituidas	12
Esquema 11. Condensación aldólica de las 4-tiazolidinonas	13
Esquema 12. Oxidación de una <i>bis</i> -tiazolidinona	14
Esquema 13. Biosíntesis de poliaminas.	15
Esquema 14. Síntesis de diaminas ariladas	20
Esquema 15. Aminación reductiva selectiva de diaminas	21
Esquema 16. Alquilación de la etilendiamina (52) con cloruros	21
Esquema 17. Alquilación de poliaminas con epóxidos	22
Esquema 18. Reacción de poliazamacrociclos con epóxidos	22
Esquema 19. Oxiranos en la alquilación de poliaminas	23
Esquema 20. Azirinas en la alquilación de poliaminas	23
Esquema 21. Adición de Michael en las reacciones de poliaminas	23

Esquema 22. Adición de Michael con poliazamacrociclos	24
Esquema 23. Productos mono- y diacetilados de PAs	24
Esquema 24. Monoacilación de etilendiamina (45) bajo la influencia de MgCl_2	25
Esquema 25. Monoacilación de PAs bajo la influencia de aditivos metálicos	25
Esquema 26. Cloroacetilación y ciclación intermolecular de poliaminas y éteres corona	26
Esquema 27. Derivados de PAs como intermediarios clave en la síntesis de PAs $\text{N}^\alpha, \text{N}^\omega$ -diaciladas	27
Esquema 28. Síntesis de una 1,4-diazocinona a partir de una γ -butirolactona	28
Esquema 29. Síntesis de anillos medianos como alcaloides de la SPD	28
Esquema 30. Síntesis de dibenzodiazocinas	29
Esquema 31. Síntesis de diazocinas quirales	30
Esquema 32. Pasos sintéticos centrales del presente trabajo	32
Esquema 33. Intento de ciclación intermolecular de la <i>bis</i> -tiazolidin-4-ona (12) con la etilendiamina	42
Esquema 34. Intento de obtener la sal de piridinio y su reducción a partir de la <i>bis</i> -tiazolidinona 11	43
Esquema 35. Síntesis de las N, N' - <i>bis</i> -(arilmetil)alcanodiaminas (1-8)	44
Esquema 36. Posibles rutas de fragmentación para los iones moleculares de las <i>bis</i> -aldiminas 1-4	48
Esquema 37. Esquema de reacción propuesto para la formación de las <i>bis</i> -aldiminas	49
Esquema 38. Síntesis de los <i>bis</i> -(2-hetiril-4-oxotiazolidin-3-il)alcanos (9-16)	49
Esquema 39. Posibles rutas de fragmentación para las <i>bis</i> -tiazolidinonas 9-12	53
Esquema 40. Esquema de reacción propuesto para la condensación de las <i>bis</i> -tiazolidinonas	58
Esquema 41. Síntesis de 1,2- <i>bis</i> -(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12) y el 1,4- <i>bis</i> -(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16) por reacción de tres componentes	59
Esquema 42. Síntesis de las N, N' - <i>bis</i> -(arililmetil)alcanodiaminas (17-24)	60
Esquema 43. Posible ruta de fragmentación propuesta para la diamina 24	64
Esquema 44. Esquema de reacción propuesto para la reducción de las <i>bis</i> -aldiminas	67
Esquema 45. La diazocinona (26) y la piperazinona (25) como principales productos ciclados en la reacción de diaminas y el cloruro de cloroacetilo	68
Esquema 46. Posible ruta de fragmentación propuesta para la diazocinona 26	72

Esquema 47. Esquema propuesto para la reacción de ciclación entre las diaminas y el cloruro de cloroacetilo

75

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Espectro de IR, CG-EM, RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C, COSY- ¹ H, ¹ H, HMQC del 1,2- <i>Bis</i> -[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (9)	79
Anexo 1.1. Espectro de IR	79
Anexo 1.2. Cromatograma	79
Anexo 1.3. Espectros de masas de los diaestereoisómeros	80
Anexo 1.4. Espectro de RMN- ¹ H	81
Anexo 1.5. Espectro de RMN- ¹³ C	81
Anexo 1.6. Espectro COSY- ¹ H, ¹ H	82
Anexo 1.7. Espectro HMQC	82
Anexo 1.7. Probable estructura tridimensional. Forma “endo”	83
Anexo 2. Espectro de IR, RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C, COSY- ¹ H, ¹ H y HMQC del 1,2- <i>Bis</i> -[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (10)	84
Anexo 2.1. Espectro de IR	84
Anexo 2.2. Espectro de RMN- ¹ H	84
Anexo 2.3. Espectro de RMN- ¹³ C	85
Anexo 2.4. Espectro COSY- ¹ H, ¹ H	85
Anexo 2.5. Espectro HMQC	86
Anexo 2.6. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”	86
Anexo 3. Espectro de COSY- ¹ H, ¹ H y HMQC del 1,2- <i>Bis</i> -[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (11)	87
Anexo 3.1. Espectro COSY- ¹ H, ¹ H	87
Anexo 3.2. Espectro HMQC	88
Anexo 4. Espectro de IR, RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C, COSY- ¹ H, ¹ H y HMQC del 1,2- <i>Bis</i> -(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12)	89
Anexo 4.1. Espectro de IR	89
Anexo 4.2. Espectro de RMN- ¹ H	89
Anexo 4.3. Espectro de RMN- ¹³ C	90

Anexo 4.4. Espectro COSY- ¹ H, ¹ H	90
Anexo 4.5. Espectro HMQC	91
Anexo 4.6. Probable estructura tridimensional. Forma “endo”	91
Anexo 5. Espectro de IR del 1,4- <i>Bis</i> -[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (13)	92
Anexo 5.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”	92
Anexo 6. Espectro de IR, RMN- ¹ H, RMN- ¹³ C, COSY- ¹ H, ¹ H y HMQC del 1,4- <i>Bis</i> -[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (14)	93
Anexo 6.1. Espectro de IR	93
Anexo 6.2. Espectro de RMN- ¹ H	93
Anexo 6.3. Espectro de RMN- ¹³ C	94
Anexo 6.4. Espectro COSY- ¹ H, ¹ H	94
Anexo 6.5. Espectro HMQC	95
Anexo 6.6. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”	95
Anexo 7. Espectro de IR del 1,4- <i>Bis</i> -[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (15)	96
Anexo 7.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”	96
Anexo 8. Espectro de IR del 1,4- <i>Bis</i> -(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16)	97
Anexo 8.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”	97
Anexo 9. Espectro de IR, RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de La N,N'-Dibenciletano-1,2-diamina (20)	98
Anexo 9.1. Espectro de IR	98
Anexo 9.2. Espectro de RMN- ¹ H	99
Anexo 9.3. Espectro de RMN- ¹³ C	99
Anexo 10. Espectro de IR de La N,N'- <i>Bis</i> (piridin-2-ilmetil)butano-1,4-diamina (21)	100
Anexo 11. Espectro de RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de La N,N'- <i>Bis</i> (piridin-3-ilmetil)butano-1,4-diamina (22)	101
Anexo 11.1. Espectro de RMN- ¹ H	101
Anexo 11.2. Espectro de RMN- ¹³ C	102
Anexo 12. Espectro de IR de La N,N'- <i>Bis</i> (piridin-4-ilmetil)butano-1,4-diamina (23)	103
Anexo 13. Espectro de RMN- ¹ H y RMN- ¹³ C de La N,N'-Dibencilbutano-1,4-diamina (24)	104
Anexo 13.1. Espectro de RMN- ¹ H	104
Anexo 13.2. Espectro de RMN- ¹³ C	105
Anexo 14. Espectro de IR y CG-EM de La N,N'-Dibencilpiperazinona (25)	106
Anexo 14.1. Espectro de IR	106
Anexo 14.2. Cromatograma	107
Anexo 14.3. Espectro de masas	107

Anexo 15. Espectros Bidimensionales de RMN, COSY- ^1H , ^1H , HMQC y HMBC de La N,N'-Dibencil-1,4-diazocin-2-ona (26)	108
Anexo 15.1. Espectro COSY- ^1H , ^1H	108
Anexo 15.2. Espectro HMQC	109
Anexo 15.3. Espectro HMBC	109

ABREVIATURAS

AdoMet-DC	5-Adenosil-L-metionindecaboxilsa
Ala	Alanina
Arg	Arginina
Asn	Asperagina
Bn	Bencilo
Boc ₂ -O	t-Butoxicarbonil
Bu	n-Butilo
CbzCl	Bencilcloroformato
CCP	Cromatografía en capa fina
CG	Cromatografía de gases
ClPh	Cloro-fenilo
cm ⁻¹	Número de onda
CNPh	Cianofenilo
COSY	Espectroscopia de correlación
Cy	Ciclohexilo
D	Dupleta
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMAP	Dimetilaminopiridina
EM	Espectrometría de masas
eV	Electrón voltio
g	Gramo
Gli	Glicina
HMBC	Correlación heteronuclear multienlace
HMQC	Coherencia heteronuclear multicúantica
Hz	Hertz
i-Pr	Iso-Propilo
IR	Espectroscopia infrarroja
J	Constante de acoplamiento
Lys	Lisina
m	multiplete

m/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular
MeOPh	Metoxifenilo
mL	Mililitro
MTA	5'-Metiltioadenosina
Oc	n-Octilo
°C	Grado centígrado
ODC	Ornitinadecarboxilasa
PAO	Poliامينoxidasa
PAs	Poliaminas
Ph	Fenilo
PhH	Benceno
ppm	Partes por millón
PUT	Putrescina
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singuleta
SPD	Espermidina
SPM	Espermita
SSAT	Espermidina/espermita-N ¹ -acetiltransferasa
T	Tripleta
THF	Tetrahidrofurano
t _R	Tiempo de retención
Tyr	Tirosina

TÍTULO: OBTENCIÓN DE NUEVAS *BIS*-ALDIMINAS Y DIAMINAS CON FRAGMENTOS HETEROARÍLICOS. SU USO SINTÉTICO EN PREPARACIÓN DE NUEVOS HETEROCICLOS.*

AMADO TORRES, Diego Fernando.**

Palabras Clave: Diaminas, condensación multi-componente, *bis*-aldimina, *bis*-tiazolidinona, piperazinona, diazocinona, funcionalización, anillo mediano, acilación.

Las poliaminas (PAs) son unidades estructurales en las células de casi todos los seres vivos y en la actualidad son cada vez más los fármacos que incorporan en sus estructuras los fragmentos diamínicos, es por esto que se propuso realizar la síntesis de dos series de *bis*-tiazolidinonas a partir de diaminas (1,2-diaminoetano y 1,4-diaminobutano) y diversos aldehídos (benzaldehído y los α -, β -, γ -piridincarbaldéhdos isómeros).

La preparación de las *bis*-tiazolidinonas se realiza en dos pasos vía la formación de *bis*-aldiminas y su condensación con el ácido α -mercaptoacético. Las *bis*-aldiminas se obtienen por la reacción entre una diamina y un aldehído en etanol a reflujo durante varias horas. Su condensación con el ácido α -mercaptoacético en benceno y a temperaturas bajas no toma más de 20 minutos. En este trabajo también se realizó por primera vez la síntesis de las *bis*-tiazolidinonas por condensación multi-componente.

Debido a la importancia biológica de las PAs, tanto lineales como macrocíclicas, hay enorme interés en su química. Continuando el estudio sistemático de las aldiminas como precursores ideales en la construcción de nuevos heterociclos, se sintetizaron por la reacción de cloroacetilación de las diaminas (obtenidas a su vez de los diaminoalcanos y el benzaldehído) los derivados de la piperazinona y la 1,4-diazocinona, cuyas estructuras fueron comprobadas por métodos físico-químicos. La obtención de estos productos representa una síntesis novedosa de heterociclos. Cabe anotar que la 1,4-diazocinona es un derivado macrocíclico de la putrescina y podría utilizarse en estudios farmacológicos.

* Trabajo de Grado.

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Prof. Vladimir kouznetsov, DSc.

TITLE: OBTAINING OF NEW *BIS*-ALDIMINES AND DIAMINES WITH HETEROARYLIC FRAGMENTS. THEIR SYNTHETIC USE IN PREPARATION OF NEW HETEROCYCLES.*

AMADO TORRES, Diego Fernando.**

Key Words: Diamines, multi-component condensation, *bis*-aldimine, *bis*-thiazolidinone, piperazinone, diazocinone, functionalization, medium ring, acylation.

Polyamines (PAs) are structural units in the cells of almost every living organisms. Today, there are many drugs incorporating diamine fragments inside their structures; for that reason, carrying out the synthesis of two series of *bis*-thiazolidinones from the diamines (ethylene diamine and putrescine) and several aldehydes (benzaldehyde and the isomeric α -, β -, γ -pyridine carboxyaldehydes) was proposed.

The preparation of the *bis*-thiazolidinones is accomplished in two step via the formation of the *bis*-aldimines and their condensation with the α -mercaptoacetic acid. The *bis*-aldimines are obtained by reaction between one diamine and one aldehyde in refluxing ethanol for several hours. Their condensation with the α -mercaptoacetic acid in benzene at low temperatures do not take more than 20 minutes. Also, this paper describes, by the first time realized, the one-pot multi-component condensation of *bis*-thiazolidinones.

Due to the biological meaning of PAs, lineals as well as macrocyclics, there is a huge interest in their chemistry. Going on with the systematic study of the aldimines like adequate precursors in building new heterocycles the piperazinone and 1,4-diazocinone derivates were synthesized by the cloroacetylation reaction of secondary diamines (obtained from the primary diamines and the benzaldehyde). All the structures were confirmed by using physical-chemical methods. The obtaining of these products represents a novel synthesis of heterocycles. Is good to note that the 1,4-diazocinone is a macrocyclic derivate of putrescine and it could be used in pharmacological analysis.

* Work of Grade.

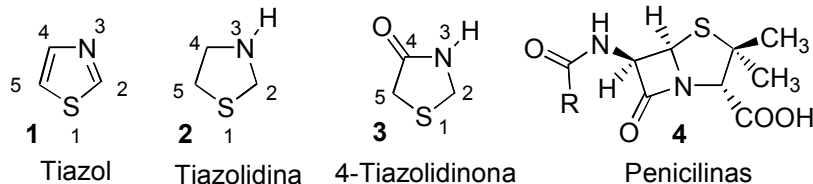
** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Proff. Vladimir Kouznetsov, DSc.

INTRODUCCIÓN

La diversidad estructural y terapéutica acoplada con la viabilidad comercial de pequeñas moléculas heterocíclicas ha fascinado a los químicos orgánicos a través de los años. Las 4-tiazolidinonas junto con las oxazolidinonas son las clases de compuestos mas investigados,¹ gracias a su amplio rango de actividades biológicas, por eso mismo han adquirido gran importancia.²

Ya desde la primera mitad del siglo 20 se sabía de una cercana relación entre tiazolidinonas (**3**) y tiazoles (**1**) y de la presencia de la tiazolidina (**2**) como elemento estructural de la penicilina (**4**) (**figura 1**). El uso reportado de compuestos tiazolidinónicos como anestésicos, anticonvulsionantes y agentes antiamebícos fue lo que inició el interés por explorar nuevos métodos de síntesis de tiazolidinonas y nuevas aplicaciones para ellas.³ Algunas sustancias bioactivas, que contienen en su estructura un anillo de tiazolidina, son los antibióticos famosos del tipo penicilina, producida por los hongos *Penicillium notatum* y *Penicillium chrysogenum*. Estos antibióticos también son muy activos contra las bacterias Gram-positivas.⁴

Figura 1. Estructuras del tiazol, su derivado reducido y oxo-derivado y la estructura de la penicilina.



Las 4-tiazolidinonas son derivados de la tiazolidina que poseen un grupo carbonilo en la posición C-4; los sustituyentes en las posiciones 2, 3, y 5 pueden ser variados, pero la diferencia más grande en estructura y propiedades la ejerce el grupo enlazado al átomo de carbono en la posición C-2. Tales grupos incluyen radicales alquilo o arilo, o átomos y funciones oxígeno, azufre e hidracina.

¹ TOKUYAMA, Ryu *et al.* *En: Chem. Pharm. Bull.* Vol 49, No 4 (2001); p.360-367. Citado por: SRIVASTAVA, Tumul; HAQ, W. and KATTI, S. B. Carboimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *En: Tetrahedron.* Vol. 58 (2000); p.7619-7624.

² LIU, Hui-Ling; ZONGCHENG, Li and ANTHONSEN, Thorleif. Synthesis and fungicidal activity of 2-imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and their 5-arylidene derivatives. *En: Molecules.* Vol 5 (2000); p.1055-1061.

³ ROUT, M. K. and MAHAPATRA, G. N. 2-β-Naftilimino-4-tiazolidinone and its derivatives. *En: J. Indian Chem. Soc.* Vol 77 (1955); p.2427-2428.

⁴ CHAIN, Ernst. The chemical structure of the penicillins. *En: Nobel Lecture.* (Mar. 1946); p.110.

Las primeras investigaciones sobre las propiedades de derivados tiazolidínicos datan de hace más de 4 décadas. Tales propiedades incluyeron la formación de precipitados con metales pesados a manera de complejos, también se les encontró gran utilidad en el campo de la fotografía, donde se les empleó para extender la sensibilidad de las emulsiones de haluros de plata a longitudes de onda de la región visible del espectro; para evitar el efecto de velado y para proteger las películas fotográficas del efecto de la radiación ultravioleta. Además de este uso técnico se utilizan como antimicrobianos, insecticidas y agentes antiparasitarios. Gracias a su actividad hacia la *Alternaria solana* y *Sclerotinia americana*, las 3-fenil- y 3-(*p*-clorofenil)-2,4-tiazolidendionas se patentaron como fungicidas; algunas 2-aril-4-tiazolidinonas con un grupo aminoalquil enlazado al átomo de nitrógeno mostraron propiedades anestésicas locales.⁵

Algunos años después, se reportaron tiazolidinonas como estabilizantes de materiales poliméricos y hacia la década de los 80 se conocieron nuevos reportes que ampliaron aún más el espectro de actividades de estos heterociclos o bien las corroboraron como en el caso de las actividades anticonvulsionante, hipnótica, respiratoria, antiinflamatoria, antiproteolítica, antihemolítica, contra la tuberculosis, antihelmíntica, antibacterial, antifúngica, insecticida, antiviral, herbicida y efectos cardiovasculares.⁶

Comenzando el presente siglo ya se tienen nuevos e interesantes perfiles de actividad de las 4-tiazolidinonas y en consecuencia, se han desarrollado muchos protocolos diferentes que permiten sintetizar los esqueletos de las 4-tiazolidinonas. Estos métodos emplean la condensación de tres componentes o una síntesis de dos pasos; de cualquier forma, se cree que la reacción procede vía la formación de imina en el primer paso seguido por el ataque del azufre nucleófilo sobre el carbono imínico y finalmente la ciclación intramolecular con eliminación de agua.¹

El uso de los pequeños anillos heterocíclicos se ha hecho muy importante en la química medicinal ya que ellos actúan como centros rígidos que pueden ser rápidamente preparados y funcionalizados para servir como péptido-miméticos, para lo cual muchas estrategias sintéticas emplean la condensación de tres componentes, estas han ganado utilidad en la química combinatoria.⁷

Por otro lado, el análisis detallado de las estructuras de varios fármacos indica que los fragmentos diamínicos son incorporados con mucha frecuencia dentro de la médula heterocíclica en una variedad de fármacos (por ejemplo, Cardizem - bloqueador de canales de sodio; Ciprofloxacina - antibacterial; Clozapina - antipsicótico). Los derivados tiazolidinónicos de diaminas son andamios para alcanzar fármacos, para introducir un diverso conjunto de grupos funcionales dentro de un sistema multicomponente, pueden ser

⁵ BROWN, Frances. 4-Thiazolidinones. En: Chem. Rev. Vol 61 (1961); p.463-521.

⁶ SINGH, Shiva *et al.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones. En: Chem. Soc. Rev. Vol 81 (1981); p.175-203.

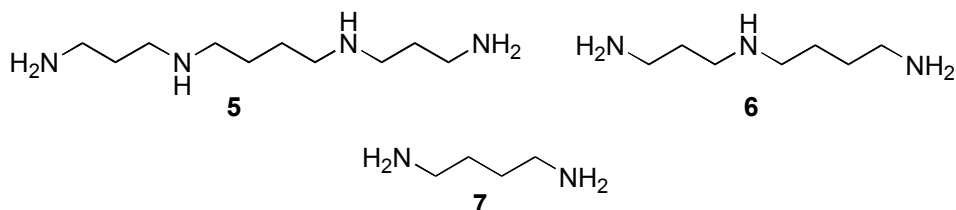
⁷ HOLMES, C. P. *et al.* En: J. Org. Chem. Vol 60 (1995); p.7328. Citado por: BURGESS, Laurence *et al.* Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists. En: Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol 14 (2004); p.1619-1624.

enlazados con resinas diamínicas y también se pueden expandir rápidamente para explorar el espacio molecular.⁸

Las propiedades químicas y biológicas de las poliaminas (PAs) siempre son uno de los focos de atención para los químicos orgánicos y bioorgánicos. Estas moléculas biogénicas forman parte de algunos compuestos alcaloidales acíclicos y cíclicos que juegan un papel importante en el funcionamiento normal de las células de un organismo vivo.

Al estudiar la biosíntesis de PAs en diferentes organismos, se encontró que estas moléculas nitrogenadas están presentes en casi todas las células procarióticas y eucarióticas y desempeñan un papel importante en el crecimiento celular. Ahora se sabe que el nivel de la concentración de las PAs en las células cancerosas es considerablemente más alto que en las sanas y que algunas PAs como la espermina (SPM) (**5**), la espermidina (SPD) (**6**) así como la molécula precursora putrescina (PUT) (**7**) son compuestos policatiónicos orgánicos que forman parte de una gran variedad de especies animales,⁹ vegetales y de hongos, pero en los eucariotas se ve además de la PUT y la SPM (también presentes en los procariotas) la presencia de SPD (**figura 2**). Se sabe que son cruciales para el crecimiento celular, las carcinogénesis y la neurotransmisión. El grupo de los alcaloides de PAs, en su totalidad, que se encuentran en la naturaleza se pueden dividir de acuerdo a la poliamina incorporada en tres sub-clases: alcaloides de putrescina, espermina y espermidina.¹⁰ Sus derivados han sido observados como alcaloides en forma de sustituyentes lineales o como lactamas macrocíclicas; en el caso de los alcaloides de la PUT, la base se incorpora preferiblemente en una cadena, mientras que en los alcaloides de SPM y SPD predomina mas la forma cíclica en anillos lactámicos de 13 a 17 miembros.¹¹

Figura 2. Estructuras de la espermina (**5**), espermidina (**6**) y putrescina (**7**).



Aunque la preparación a gran escala de sus derivados no representa un reto práctico significativo, sí hay un interés en desarrollar métodos para discriminar selectivamente la funcionalidad de las PAs simétricas. A pesar de que la construcción de nuevas PAs

⁸ MUNSON, Mark *et al.* An efficient high-speed synthetic route to amino-substituted thiazolidinone libraries. *En: Tetrahedron Letters*. Vol 39 (1998); p. 7223-7226.

⁹ FRYDMAN, Benjamin *et al.* Cis-unsaturated analogues of 3,8,13,18,23-pentaazapentacosane (BE-4-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cell lines. *En: J. Med. Chem.* Vol 44 (2001); p.404-417.

¹⁰ HESSE, Manfred and DETTERBECK, Richard. Synthesis and structure elucidation of open-chained putrescine-bisamides from *Aglaia* species. *En: Tetrahedron*. Vol 58 (2002); p.6887-6893.

¹¹ Hesse, Manfred *et al.* Biomimetic formation of macrocyclic spermine alkaloids. *En: Helvetica Chimica Acta*. Vol 84 (2001); p.2108-2118.

asimétricas es una aproximación potencialmente útil e inequívoca, la asimetría es inherentemente tortuosa en la naturaleza. Consecuentemente, una estrategia más directa y práctica que comprende la mono-funcionalización de PAs simétricas se ha aplicado frecuentemente. Sin embargo, las deficiencias asociadas con los procedimientos disponibles, claramente proveen una oportunidad para el refinamiento de los procesos. Los dos métodos preparativos principales, que han sido desarrollados, se basan, en la estrategia de la protección selectiva seguida por la modificación y desprotección o, en simplemente usar las PAs en exceso considerable. El primer proceso es menos conciso mientras que el último es a menudo más práctico, pero menos elegante, particularmente si la amina es estructuralmente compleja y de difícil acceso.¹²

Hasta ahora, no hay información clara acerca de dónde ejercen la actividad antimicótica las sustancias que contienen en su estructura el sistema de la tiazolidina (**2**) y sus derivados; no obstante, la actividad antibacteriana de este grupo heterocíclico hace pensar en su desarrollo como agente antifúngico. La resistencia de los hongos a los agentes antifúngicos actualmente disponibles continua creciendo; por lo tanto, hay una necesidad real de una nueva generación de fungicidas más potentes y seguros.¹³ Se piensa en los derivados tiazolidínicos y heteroaril derivados de diaminas como alternativa de gran potencial en la búsqueda de nuevos medicamentos.

Teniendo en cuenta que estos tipos de compuestos son objetos muy interesantes desde el punto de vista biológico y sintético, en este proyecto de investigación se generó la hipótesis de que la utilización de 1,2-diaminoetano y 1,4-diaminobutano como material de partida, conduciría a la formación de *bis*-tiazolidinonas y otros heterociclos relacionados.

¹² TROST, B. M. En: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Vol 34 (1995); p.259-281. Citado por: MEANWELL, Nicholas. BENDER, John and WANG, Tao. The mono-funcionalization of symmetrical polyamines. En: Tetrahedron. Vol 58 (2002); p.3111-3128.

¹³ ZACCHINO, Susana *et al.* The need for new antifungal drugs. Screening for antifungal compounds with a selective mode of action with emphasis in the inhibitors of the fungal cell wall. En: Plant derived antimicrotics. New York. : Haworth press. 2003. p.1-47.

1. ASPECTOS TEÓRICOS Y ESTADO DEL ARTE

Cientos de miles de nuevos compuestos químicos orgánicos son preparados cada año alrededor del mundo y a muchos de ellos se les hacen pruebas farmacológicas para determinar si tienen actividad biológica útil.

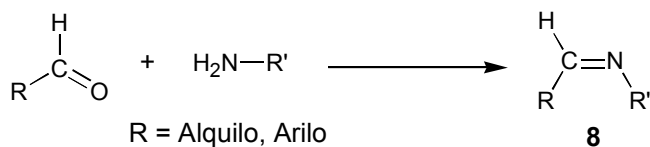
Aunque los primeros descubrimientos de medicamentos se hicieron probablemente al azar, al tomar muestras de diferentes plantas en forma de su extracto crudo. En los años posteriores este método se ha reemplazado ampliamente por el aislamiento y purificación de los compuestos naturales. Este último método no pierde su importancia en la búsqueda dirigida hacia los fármacos. Sin embargo, en la actualidad los químicos medicinales tienen otros métodos sintéticos, dentro de los cuales se destacan los de química combinatoria. De esta manera la química medicinal se debe al descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes para el tratamiento de diversas enfermedades. Entonces, gran parte de esta actividad recae en la síntesis de compuestos orgánicos por lo que se le considera uno de los pilares fundamentales de la química farmacéutica.

Muchos químicos orgánicos han aportado reacciones y diferentes compuestos muy útiles para poder obtener moléculas bio-activas, algunas de ellas son las iminas y las tiazolidinonas entre muchos otros de origen sintético o natural. Como las moléculas de nuestro interés son *bis*-aldiminas, diaminas, PAs y tiazolidinonas sustituidas, se piensa que es necesario dar alguna información básica y actual de estos compuestos.

1.1 ALDIMINAS. Precursores Versátiles y Multifacéticos en La Síntesis Heterocíclica.

Hace casi 140 años, Hugo Schiff (1834-1915) describió por primera vez la reacción de condensación entre las aminas primarias y los compuestos carbonílicos (**esquema 1**). Con el tiempo esta reacción sencilla se erigió en uno de los más ricos legados de la química orgánica sintética. Los productos de dicha condensación son conocidos como bases de Schiff o reactivos de Schiff y han encontrado múltiples aplicaciones en la química orgánica y medicinal y sobre todo, en la síntesis de heterociclos nitrogenados, la cual es la “base” de ambas ciencias.¹⁴ Es así como las aldiminas (**8**) de carbaldehídos heterocíclicos, usados ampliamente en la farmacéutica, han tomado un sitio importante entre los compuestos de interés.

Esquema 1. Síntesis de aldiminas

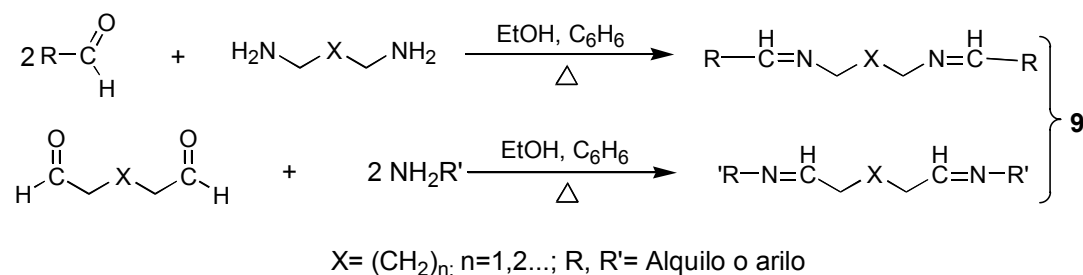


¹⁴ KOUZNETSOV, Vladimir y PALMA, Alirio. Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados, Bucaramanga. UIS, 2000. p.7, 77, 78.

Las *bis*-aldiminas (**9**) son compuestos que contienen dos enlaces azometínicos separados. Son análogos de aldiminas. La preparación de las *bis*-aldiminas simétricas se puede realizar vía dos formas muy generales: una es utilizar las diaminas primarias como materiales iniciales; otra es usar los dialdehídos (**esquema 2**). La primera es más sencilla; es la que se seguirá en nuestro trabajo.

Estas moléculas son compuestos importantes ya que presentan dos dobles enlaces entre carbono y nitrógeno que pueden ser usados con éxito para realizar un gran número de reacciones químicas, por nombrar algunas hay que mencionar las reacciones de adición, de condensación, de ciclación, etc. Sin embargo, en la literatura química se encuentra poca información acerca de la química de las *bis*-aldiminas.

Esquema 2. Síntesis de *bis*-aldiminas simétricas.



Por otro lado, muchas de las 4-tiazolidinonas y sus derivados benciliden disponen de una gran variedad de actividades,¹⁵ y se preparan a partir de las aldiminas y sus análogos.^{16,17} Las iminas están usándose con éxito en la síntesis de heterociclos nitrogenados.¹⁸

Las di- o *bis*-iminas se han empleado hasta ahora como precursores de *bis*(2-azetidinonas) y de mono(2-azetidinonas) monoamidas por medio de ciclaciones [2+2].¹⁹ También se han usado como precursores en la síntesis de 2-aril-2,3-dihidroindoles y 2-arilindoles

¹⁵ AYDOGAN, Feray *et al.* Transformations of aldimines derived from pyrrole-2-carbaldehyde. Synthesis of thiazolidino-fused compounds. *En*: Bull. Korean Chem. Soc. Vol 22, No. 5 (2001); p.476-480.

¹⁶ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* *En*: Monatsh. Chem. Vol 129 (1998); p.671.

¹⁷ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* *En*: J. Heterocyclic Chem. Vol 38 (2001); p.233.

¹⁸ KOUZNETSOV, Vladimir and PROSTAKOV, Nicolay. *En*: Khim. Geterotsikl. Soed. Vol 5 (1990) y *En*: Chem. Abstr. Vol 113, No. 40 (1990); p.347b.

¹⁹ SUDO, Atsushi and ENDO, Takeshi. A novel reactive polymer having 2-azetidinone structure on the main chain: development of its convenient synthetic method based on [2 + 2]cycloaddition of bisketene with bisimine. *En*: Macromolecules. Vol 31 (1998); p.7996-7998.

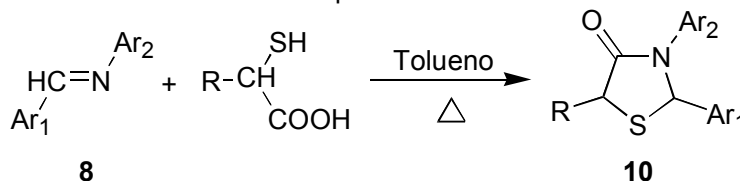
sustituidos.²⁰ También se les ha encontrado utilidad como catalizadores en los procesos de polimerización del etileno.²¹

En la literatura también se encuentran reportes de actividades biológicas mostrados por algunos compuestos azometínicos aromáticos; ésta larga lista incluye desde actividades terapéuticas (antimicrobiana, fungicida, entre otras) hasta función como estabilizantes de combustibles, actividad catalítica y poder colorante.²²

1.2 4-TIAZOLIDINONAS

Debido a todo el trabajo sintético que se ha hecho alrededor de las tiazolidinonas (**10**) y sus transformaciones químicas, se sabe en la actualidad que uno de los métodos más confiables para su síntesis es a partir de iminas (**8**) (**esquema 3**). Las aldiminas de carbaldehídos heterocíclicos que se utilizan ampliamente en la producción de fármacos, han tomado un lugar muy importante entre los compuestos de interés biológico, esto gracias a las conjugaciones y grupos que pueden contener en sus estructuras.

Esquema 3. Síntesis de 4-tiazolidinonas a partir de iminas.



En el siglo pasado se hicieron estudios numerosos de oxo-derivados con el grupo carbonilo sustituido en las posiciones 2, 4 o 5 y como consecuencia se encontró un amplio espectro de actividad biológica. Sin embargo, nuestro particular interés tan solo son las 4-tiazolidinonas y más específicamente las *bis*-4-tiazolidinonas.

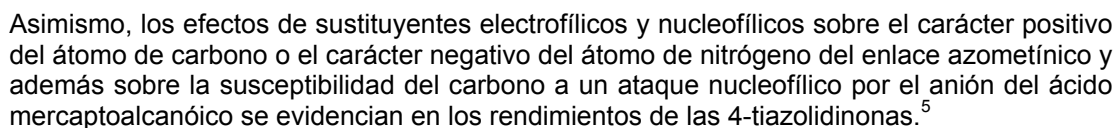
Para la síntesis, los químicos orgánicos disponen de un extenso y diverso arsenal de reacciones y reactivos. De esa diversidad cabe mencionar las reacciones de ciclación de compuestos acíclicos que en muchos casos se valen de ácidos α -halo- o α -hidroxialcanóicos, ácidos α,β -insaturados o sus derivados al reaccionar con ditiocarbamatos, con tiocarbamatos, con tioureas, tiosemicarbazonas y tiocianatos.⁵ Pero nuestro interés se centra más específicamente en las condensaciones que sufren los ácidos α -mercaptoalcanóicos, que si bien lo pueden hacer con isotiocianatos, isocianatos y cianamidas,⁵ es su reacción con las bases de Schiff la que capta nuestro mayor interés.

²⁰ ENGLER, Thomas *et al.* Lewis acids promote reactions of styrenyl systems with benzoquinone bisimines: new regioselective syntheses of substituted 2-aryl-2,3-dihydroindoles and 2-arylindoles. *En: J. Org. Chem.* Vol 61 (1996); p.8598-8603.

²¹ DENG, Liqun. MARGL, Peter and ZIEGLER, Tom. Mechanistic aspects of ethylene polymerization by iron II bisimine pyridine catalysts: a combined density functional theory and molecular mechanics study. *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol 121 (1999); p.6479-6487.

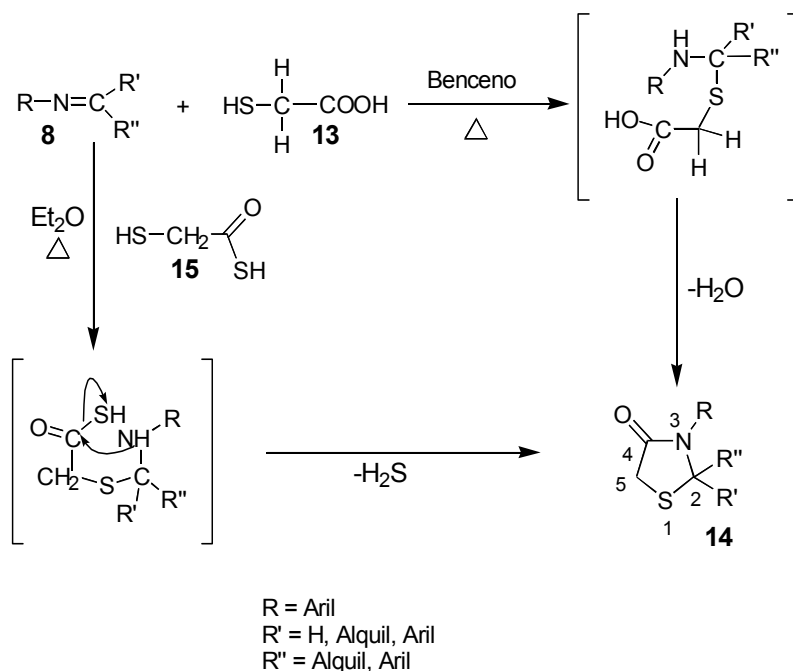
²² DHAR, Durga Nath. Schiff bases and their applications. *En: J. Sci. Ind. Res.* Vol 41, No. 8 (1982); p.501-506.

Esquema 4. Formación de 4-tiazolidinonas a partir de aldiminas y ácidos α -mercaptoalcanóicos.



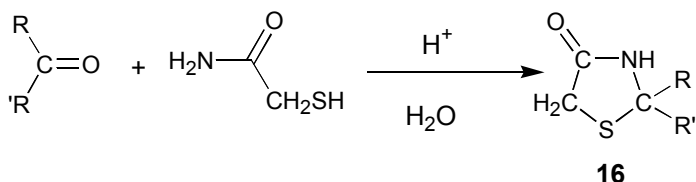
²³ SATAUMABAYASHI, S. *et al.* En: Synthesis, (1977); p.881. Citado por: SINGH, Shiva *et al.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones. En: Chem. Soc. Rev. Vol 81 (1981); p.175-203.

Esquema 5. Formación de 4-tiazolidinonas a partir de iminas y ácidos α -mercaptoalcanóicos.



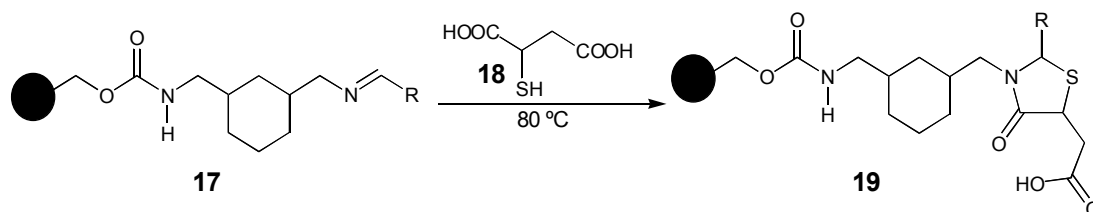
En una variación de este método, se usa la α -mercaptoacetamida en lugar del ácido y un compuesto carbonílico. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte y en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico o el complejo de trifluoruro de boro dieterato atrapando el agua liberada de la reacción (**esquema 6**).⁵ Estos cambios conducen a la formación de NH-4-tiazolidinonas-2,2'-disustituídas (**16**).

Esquema 6. Formación de 4-tiazolidinonas por condensación de α -mercaptoacetamida y un compuesto carbonílico.



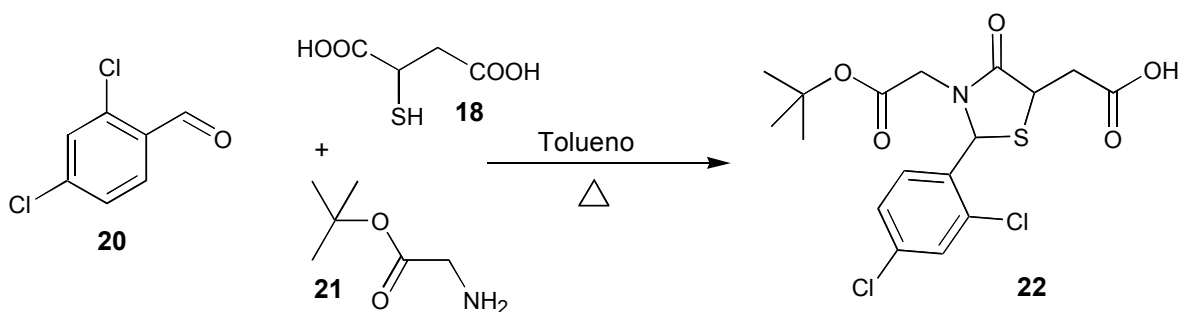
La síntesis de moléculas bioactivas en fase sólida es un área importante de la química verde (green chemistry) cuyos objetivos son prevenir el uso de materiales y solventes tóxicos para así preservar el medio ambiente. Actualmente, esta metodología está usándose con éxito en la construcción de pequeñas moléculas heterocíclicas. Así, nuevas 4-tiazolidinonas (**19**) fueron preparadas con buenos rendimientos a partir de las aldiminas (**17**) fijadas en la resina y ácido mercaptosuccínico (**18**) (**esquema 7**).⁸

Esquema 7. Síntesis de 4-tiazolidinonas en fase sólida.



Otra metodología moderna y efectiva es la utilización de condensaciones multicomponentes que permite acortar los pasos de la síntesis polietápica para un producto deseado. Hace poco se ha demostrado que la síntesis de 4-tiazolidinonas sustituidas (**22**) se puede realizar via esta metodología, usando los tres componentes: 2,4-dicloro-benzaldehído (**20**), ácido mercaptosuccínico (**18**) y ter-butoxiglicinato (**21**) (**esquema 8**).²⁴

Esquema 8. Reacción de multicomponentes para obtener la 4-tiazolidinona (**22**) a partir de 2,4-dicloro-benzaldehído (**20**), ester de glicina (**21**) y ácido mercaptosuccínico (**18**).

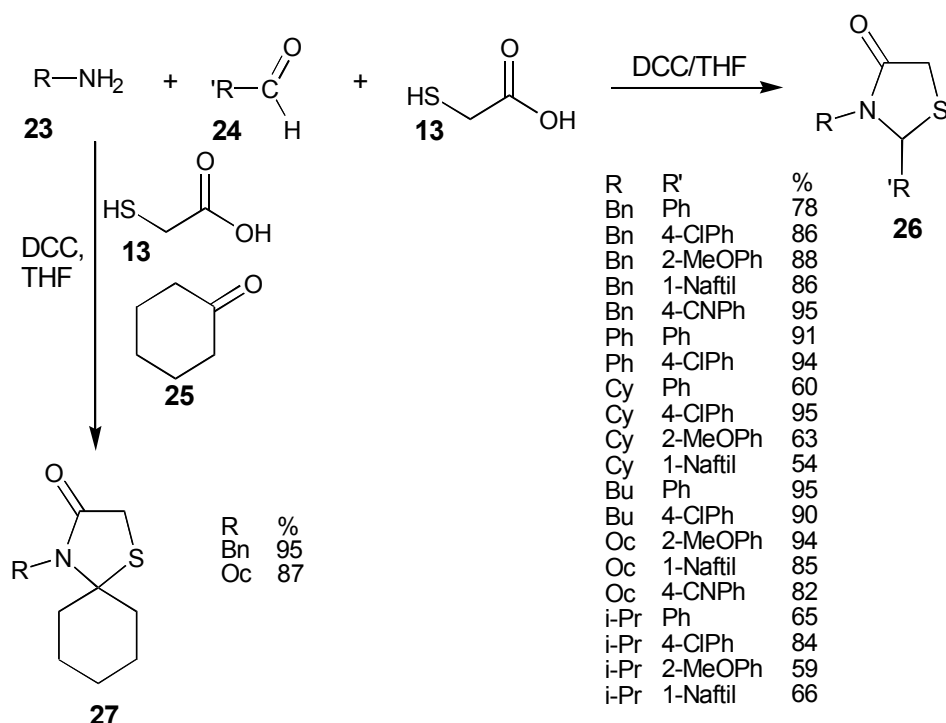


Ahora, este tipo de reacciones son de uso común en la síntesis de diversas 4-tiazolidinonas. Se encontraron las condiciones óptimas que conducen a la formación de sus heterociclos en forma muy efectiva. La condensación de amino derivados (**23**), aldehídos aromáticos (**24**) y ácido mercaptoacético (**13**) en presencia de la N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en THF da lugar a la formación de 4-tiazolidinonas 2,3-disustituidas (**26**). Si en lugar de aldehídos se usa la cetona cíclica, ciclohexanona (**25**), se forman de manera efectiva y rápida las 4-tiazolidinonas C-2 espiro aneladas con el anillo ciclohexanónico (**27**) (**esquema 9**).²⁵

²⁴ BURGESS, Laurence *et al.* Discovery and SAR of trisubstituted thiazolidinones as CCR4 antagonists. *En: Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol 14 (2004); p.1619-1624.

²⁵ SRIVASTAVA, Tumul; HAQ, W. and KATTI, S. B. Carboimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation. *En: Tetrahedron.* Vol. 58 (2000); p.7619-7624.

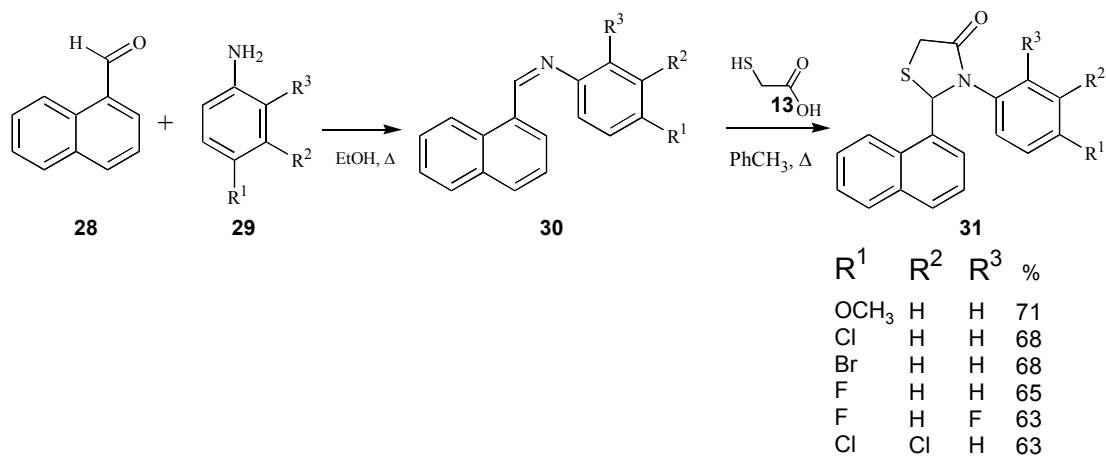
Esquema 9. Síntesis de derivados de 4-tiazolidinonas mediante reacciones de tres componentes.



Por último, un ejemplo reciente de condensación de 4-tiazolidinonas en dos pasos que capta nuestra atención por ser inmediatamente anterior al que nos ocupa y por haber sido realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina, describe la síntesis de nuevas 2-(α -naftil)-4-tiazolidinonas N-aril sustituidas (**31**) sintetizadas por condensación entre el ácido tioglicólico (**13**) con las naftaldiminas (**30**) del naftaldehído (**28**) y aminas aromáticas (**29**) (**esquema 10**).²⁶

²⁶ RODRÍGUEZ CÓRDOBA, William. Uso sintético de los N-ariliden- α -naftilaminas. Síntesis de N-[1-(α -naftil)-3-butenil]-N-arilaminas y derivados de 3-aril-2-(α -naftil)-1,3-tiazoidin-4-onas. En búsqueda de compuestos heterocíclicos con actividad antifúngica...Bucaramanga, 2002, 105 p. Trabajo de grado (Químico). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

Esquema 10. Síntesis de nuevas 2-(α -naftil)-4-tiazolidinonas N-aril sustituidas.



1.2.1 REACCIONES DE LAS 4-TIAZOLIDINONAS

Debido a la presencia del grupo carbonilo y del átomo de azufre, los protones metilénicos del átomo de carbono C-5 poseen cierta acidez, por ende, este último es un centro nucleofílico que va a ser atacado por ciertos reactivos de carácter electrofílico. Si es posible, la reacción produce pérdida de una molécula de agua, formando un derivado C-5 tiazolidinónico con la estructura "idilen".

La estabilidad del anión formado y por tanto el grado de actividad nucleofílica depende no solamente del efecto inductivo electrónico del grupo adyacente carbonílico, sino también de la influencia de otros grupos inductivos electrónicos presentes en el anillo como los que pueden estar enlazados al átomo de carbono C-2.

La actividad nucleofílica del átomo de carbono 5-metilénico de una 2-aril-4-tiazolidinona o una 2-arilimino-4-tiazolidinona debe estar influenciada por la naturaleza de los sustituyentes enlazados al grupo arilo.

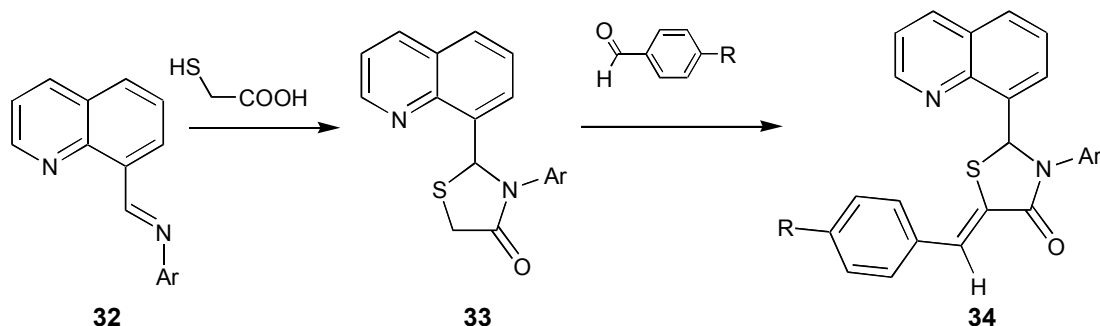
Las 4-tiazolidinonas reaccionan con aldehídos o cetonas por una condensación aldólica, con ácido nítrico y compuestos nitroso, con sales de diazonio, con difenilformamidina, también con *orto*-ésteres, reaccionan con sodio y otros electrófilos carbonados, además sufren reacciones con ácidos y bases, de alquilación, de acilación, de oxidación y de reducción.⁵

Como un ejemplo significativo para nosotros, en el **esquema 11** se muestra algo del trabajo realizado en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina. Se sintetizaron series de 4-tiazolidinonas (**33**) como derivados de quinolinas C-8 sustituidas, previa formación de las bases de Schiff (**32**) y condensación con ácidos mercapto,²⁷ partiendo de estas

²⁷ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* Transformations of Schiff bases derived from quinoline-8-carbaldehyde. Synthesis of C-8 substituted quinolines. *En: J. Heterocyclic Chem.* Vol 38 (2001); p.233-236.

tiazolidinonas y aprovechando la ya mencionada reactividad del carbono C-5 del anillo tiazolidinónico se hicieron reaccionar, en una condensación aldólica, con diferentes aldehídos aromáticos en presencia de etóxido de sodio para alcanzar finalmente las α,β -enonas (**34**).²⁸

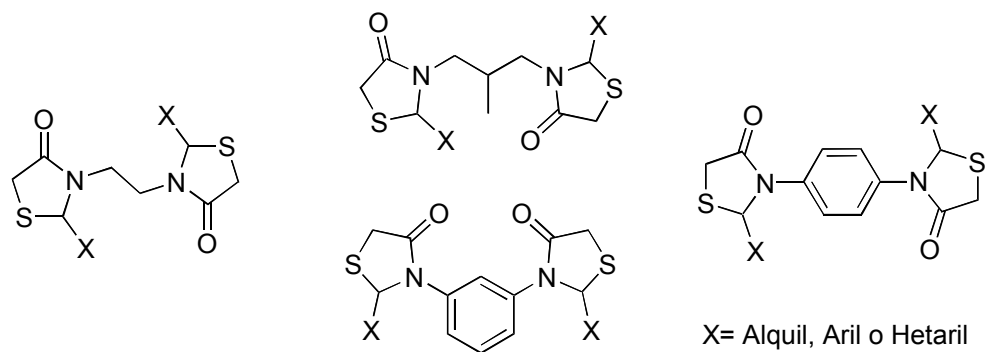
Esquema 11. Condensación aldólica de las 4-tiazolidinonas.



1.2.2 BIS-(4-TIAZOLIDINON-3-IL)ALCANOS Y BIS-(4-TIAZOLIDINON-3-IL)BENCENOS

El uso de compuestos diamino, tales como etilendiamina (1,2-diaminoetano) o *p*-fenilendiamina (1,2-diaminobenceno), en lugar de compuestos con un grupo amino da origen a las estructuras del tipo de las *bis*-(4-tiazolidinonas) enlazadas por los átomos de nitrógeno (**figura 3**). Las bases de Schiff, preparadas a partir de *m*- o *p*-fenilendiamina y benzaldehído, reaccionan con ácido mercaptoacético formando *m*- o *p*-*bis*-(2-fenil-4-tiazolidinon-3-il)-benceno.

Figura 3. Estructura general de las *bis*-4-tiazolidinonas.

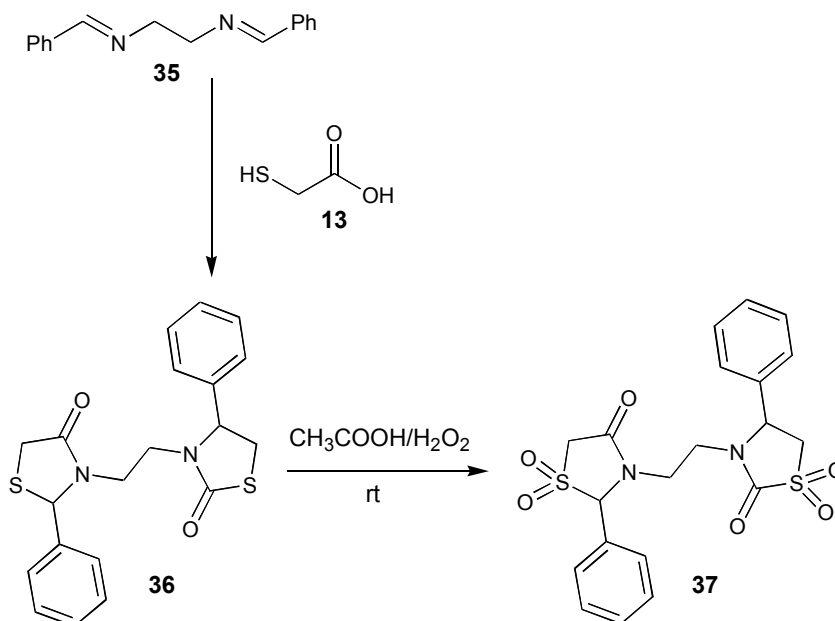


El 1,2-*bis*-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (**36**) obtenido por la reacción de N,N'-*bis*-(fenilmetil)-1,2-etilendiamina (**35**) con ácido α -mercaptoacético (**13**) en benceno anhidro

²⁸ KOUZNETSOV, Vladimir et al. Transformations of 4-N-aryl-amino-4-(8-quinolinyl)-1-butenes and 3-aryl-2-(8-quinolinyl)-4-thiazolidinones. *En: Heterocyclic Commun.* Vol 7, No 2 (2001); 129-134.

se oxida a dióxidos (**37**) por calentamiento en ácido acético y 33% de peróxido de hidrógeno (**esquema 12**).²⁹

Esquema 12. Oxidación de una *bis*-tiazolidinona.



1.3 POLIAMINAS DE ORIGEN NATURAL

Las diaminas, triaminas y tetraaminas son moléculas nitrogenadas interesantes desde el punto de vista químico y biológico. La SPM (**5**) y la SPD (**6**) son bases fuertes que se protonan a pH fisiológico, así, estas PAs catiónicas se pueden enlazar a los ácidos nucleicos cargados negativamente por interacciones electrostáticas o por enlaces de hidrógeno; los compuestos que se enlazan al ADN son considerados como potenciales agentes anticancerígenos.^{30,31}

A pesar de su indiscutida omnipresencia, el papel preciso que desempeñan las PAs en la fisiología celular todavía está bajo investigación. La ruta para el metabolismo de estas moléculas se ha elucidado para un número relativamente pequeño de organismos. Los inhibidores de la síntesis de PAs se han desarrollado tradicionalmente como antitumorales o

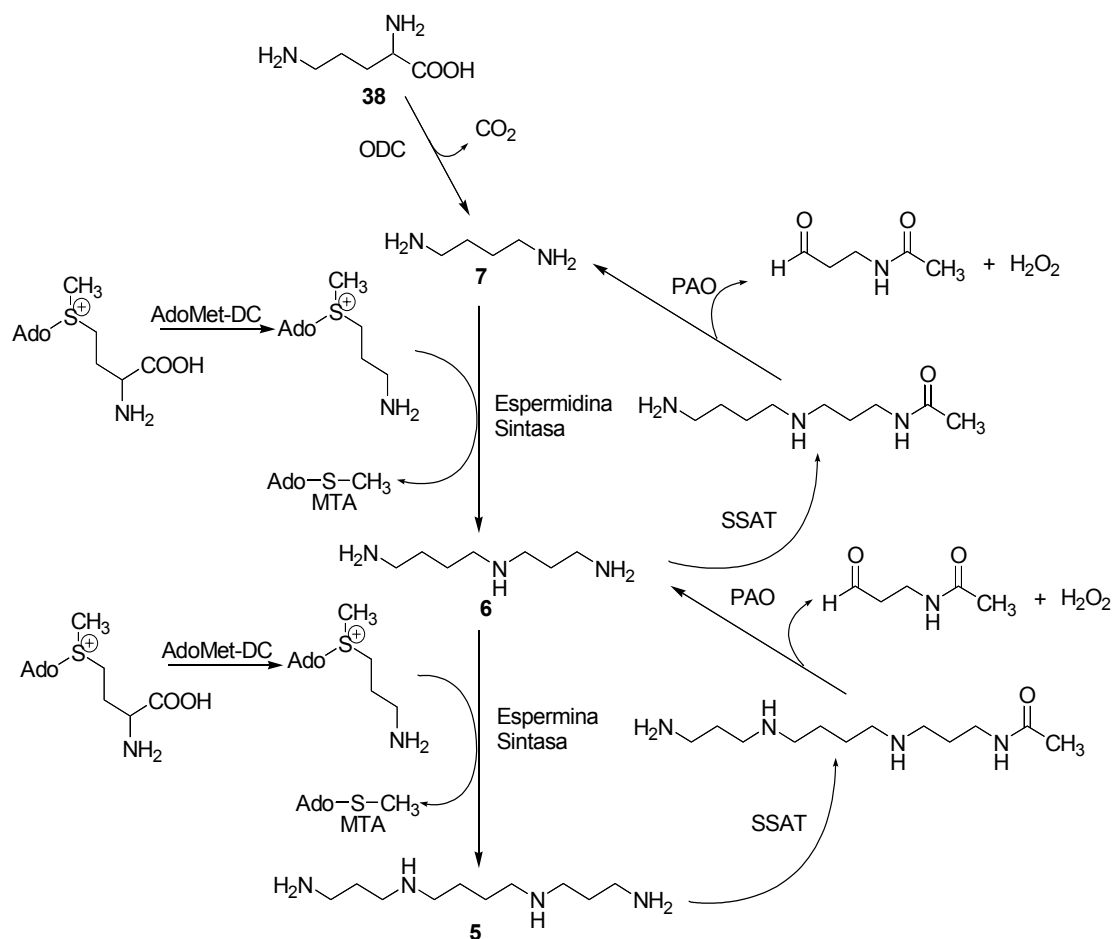
²⁹ DE BELLIS L. *et al.* *En: Ric. Sci. Rend. Sez.* Vol 4, No589 (1964) y *En: Chem. Abstr.* Vol 63 (1965); p.1780. Citado por: SINGH, Shiva *et al.* Chemistry and biological activity of thiazolidinones. *En: Chem. Soc. Rev.* Vol 81 (1981); p.175-203.

³⁰ FRYDMAN, Benjamin. and VALASINAS, Aldonia. Polyamine based chemotherapy of cancer. *En: Exp. Opin. Ther. Patents.* Vol 9 (1999); p.1055-1068. Citado por: FRYDMAN, Benjamin *et al.* Cis-unsaturated analogues of 3,8,13,18,23-pentaazapentacosane (BE-4-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cell lines. *En: J. Med. Chem.* Vol 44 (2001); p.404-417.

³¹ HESSE, Manfred and PAK, Jae. Kyoung. Synthesis of Penta-*N*-Protected Homocaldopentamine and Its Selective Acylation. *En: J. Org. Chem.* Vol 63 (1998); p.8200-8204.

antiparasitarios. Teniendo presente que hay importantes diferencias entre los metabolismos de las PAs de diferentes especies y que la necesidad de PAs para el crecimiento de las células en los mamíferos parece ser absoluta, se ha dilucidado su ruta biosintética en el **esquema 13**.³²

Esquema 13. Biosíntesis de poliaminas.



ODC, ornitina decarboxilasa; MTA, 5'-metiltioadenosina; AdoMet-DC, S-adenosil-L-metionin-decarboxilasa; SSAT, espermidina/espermina-N¹-acetiltransferasa; PAO, poliamina oxidasa.

La ornitina (38) es convertida en PUT (7) por la enzima ornitina decarboxilasa (ODC), cuyo producto está muy comprometido en este metabolismo. Este intermediario (PUT), se convierte en la SPD (6) via una aminopropiltransferasa conocida como espermidina sintasa. Luego, una aminopropiltransferasa bastante parecida pero distinta, la espermina sintasa, adiciona otro grupo aminopropilo a la SPD para producir la SPM (5), la poliamina mas larga que se da en los sistemas celulares de los mamíferos. El subproducto para las reacciones de

³² CACERO, Robert and WOSTER, Patrick. Terminally alkylated polyamine analogues as chemotherapeutic agents. *En: J. Med. Chem.* Vol 44 (2001); p.1-26.

las enzimas espermidina y espermina sintasa es la 5'-metiltioadenosina (MTA), generado del cosustrato S-adenosil-L-metionin-decarboxilasa (AdoMet-DC).

La SPD y SPM citoplasmáticas sirven como sustratos para la espermidina/espermina-N¹-acetiltransferasa (SSAT), lo que resulta en la acetilación sobre los tres carbonos finales de cada molécula. La enzima está en el primer paso limitante de la velocidad, en el catabolismo e interconversión de las PAs SPD y SPM. La SPD o SPM acetilada resultante de la catálisis de la SSAT actúa como un sustrato para la poliamina oxidasa (PAO), la cual cataliza la formación de 3-acetamidopropanaldehído y la PUT y SPD respectivamente (**esquema 13**).

Al parecer, los únicos destinos para las PAs acetiladas son la oxidación mediada por la PAO o la expulsión hacia fuera de la célula. Es por esto que la SSAT y la PAO, juntas, sirven como una ruta inversa, facilitando la interconversión o expulsión de las PAs celulares. Es importante anotar que la combinación de la enzima altamente regulada SSAT acopladas con las enzimas sintéticas finamente controladas ODC y AdoMet-DC, le permiten a la célula un control considerable en las concentraciones de PAs intracelulares.³²

He ahí la razón del por qué se encuentran dichas sustancias en los seres vivos y si bien sus metabolismos pueden variar de una especie a otra sus PAs más importantes permanecerán invariables como PUT, SPD y SPM. Aunque se les encuentre sustituidas o como fragmentos de moléculas mas grandes; casi siempre enlazadas a ácidos carboxílicos formando amidas como las toxinas HO395 (**39**) y HO416b (**40**) de la araña *Agelenidae*,³¹ o quizá conjugadas a aminoácidos, tales como Tyr, Arg, Asn, β -Ala, Gli y Lys en el caso de algunas PAs como la nefilatoxina-643 (NPTX-643) (**41**) y filantotoxina-433 (PhTX-433) (**42**) aisladas de los venenos de arañas y avispas respectivamente (**figura 4**). Estas acilpoliaminas tienen la habilidad de actuar como antagonistas de los receptores neuroexcitatorios de ácido glutámico, algunas también inhiben los receptores nicotínicos de acetil-colina.³³

Las plantas también producen PUT y otras PAs como conjugados de SPD y SPM, ya sea en forma de alcaloides macrolactámicos en el caso de la oncinotina (**43**) o el alcaloide celacinnina (**44**) en el cual el anillo esta formado por SPD y una unidad de β -fenilpropionato (**figura 5**). Además de los macrociclos, las plantas también contienen una variedad de alcaloides de PAs lineales; de ellos el ejemplo clásico es el derivado de SPD meitenina (**45**) y la novedosa tenuilobina (**46**), que es el primer alcaloide poliamínico que contiene a la SPM y a la SPD juntas, conjugadas a través de una larga cadena alifática (**figura 5**).^{33,34}

³³ KARIGIANNIS, George and PAPAIOANNOU, Dionissios. Structure, biological activity and synthesis of polyamine analogues and conjugates. *En: Eur. J. Org. Chem.* (2000); p.1841-1863.

³⁴ LEE, Geun Taek. KIM, Woo Jeung and CHO, Young Dong. Polyamine synthesis in plants. Purification and properties of amidinotransferase from soybean (*Glycine max*) axes. *En: Phytochemistry. Vol 61* (2002); p.781-789.

Figura 4. Poliaminas nativas sustituidas presentes en la naturaleza como toxinas: HO395 (**39**), HO416b (**40**), NPTX-643 (**41**) y PhTX-433 (**42**).

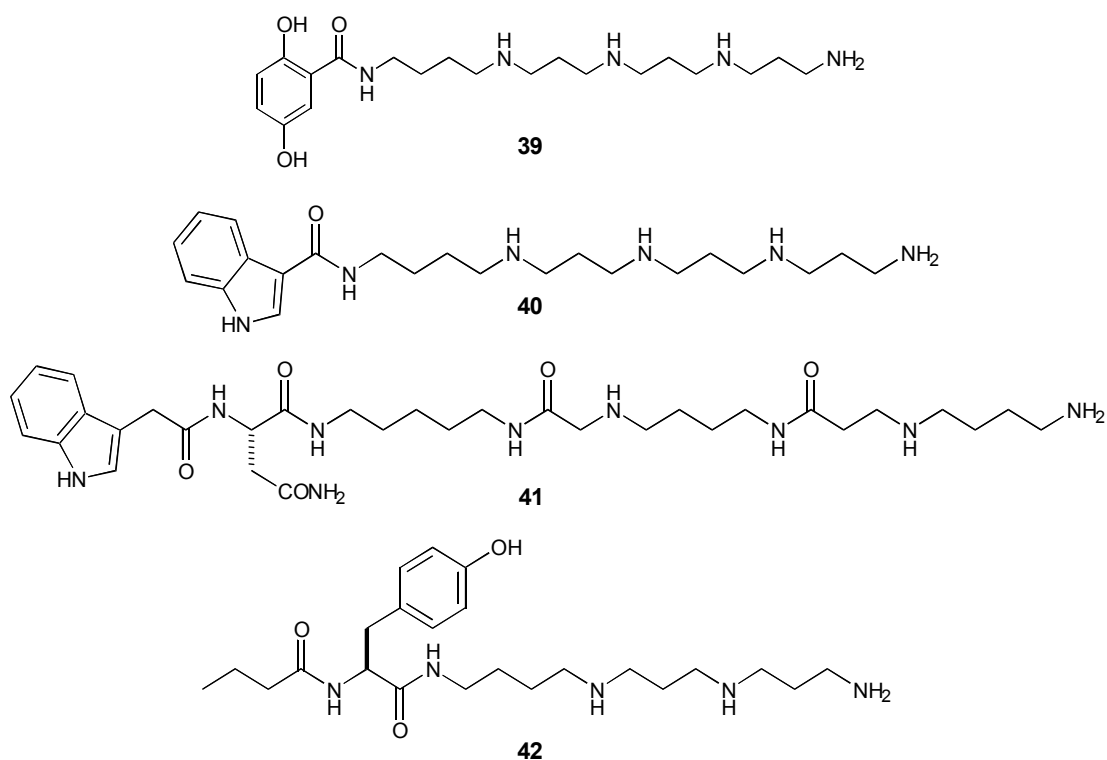
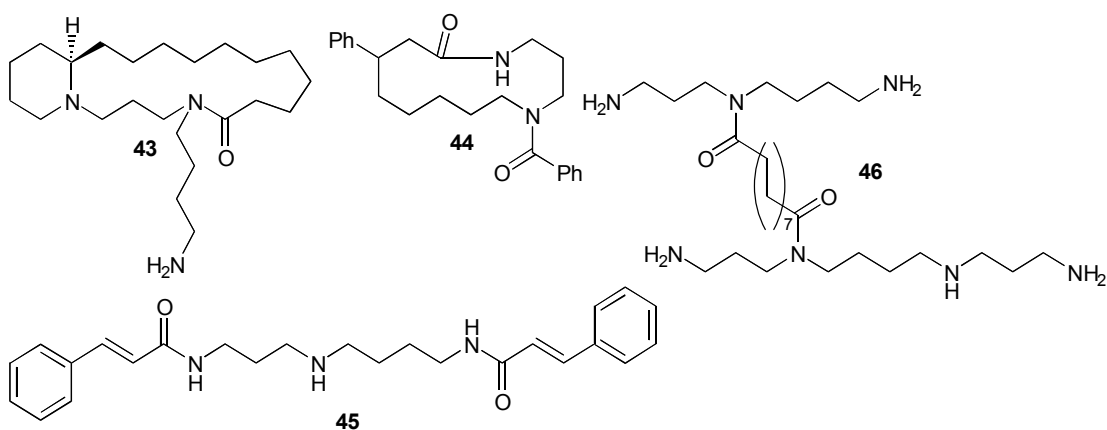


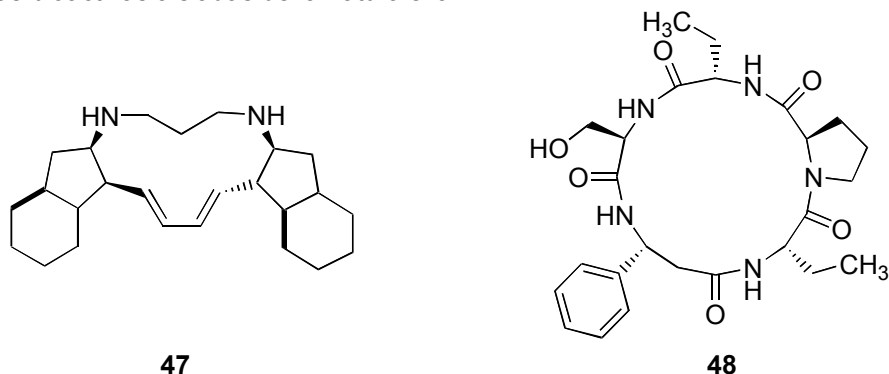
Figura 5. Ejemplos representativos de macrolactamas y moléculas lineales de alcaloides SPD y SPM. Oncinotina (**43**), celacinnina (**44**), meitenina (**45**), tenuilobina (**46**).



También en la naturaleza se encuentran fragmentos diamínicos y se elaboran azamacrociclos que presentan ciertas actividades. Tal es el caso de la papuamina (**47**) (**figura 6**), diamina cíclica aislada de la esponja del género *Haliclona*; presenta actividad

antifúngica y antibacterial,³⁵ y sirve como un arma de defensa química contra los depredadores de estas esponjas rojas.³⁶ Se han sintetizado otros productos naturales con cierta similitud. El macrociclo de naturaleza polipeptídica nombrado Astin G (48) (figura 6) presenta actividad antitumoral pero con una fracción de hepatotoxicidad.³⁷

Figura 6. (-)-Halicionadiamina (47) y astin G (48). Estructuras azamacrocíclicas de sustancias bioactivas aisladas de la naturaleza.



Estos son tan solo unos muy pocos ejemplos del gran número de compuestos poliamínicos que se han encontrado en plantas, insectos, mamíferos, organismos marinos y en todo tipo seres vivos.

La rápida división celular requiere grandes cantidades de PAs para poder crecer, éstas pueden ser internamente biosintetizadas y también importadas de fuentes externas. Se cree que la alta actividad específica del transporte de PAs en las células tumorales está asociada con “la inhabilidad de las enzimas biosintéticas para proveer suficientes niveles de PAs para sostener la rápida división celular”. Estas limitaciones de bioproducción son compensadas con la introducción de PAs de fuentes externas.^{38,39}

Los análogos N-alquilados de la SPM, SPD y PUT exhiben actividad citotóxica contra células tumorales humanas. Se ha establecido que los derivados N,N'-bis-etilo de la SPM y sus tetraaminas homólogos prometen como inhibidores de la proliferación de células tumorales. Por lo general, estas moléculas tienen la capacidad de enlazarse al ADN con un fragmento

³⁵ BAKER, Bill. SCHEUER, Paul and SCHOOLERY, James. Papuamina, an antifungal pentacyclic alkaloid from a marine sponge, haliclona sp. *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol 110 (1998); p.965-966.

³⁶ KOUZNETSOV, Vladimir. Defensa química en la naturaleza. Bucaramanga : UIS, 1998, p.78.

³⁷ SHUMACHER, K. *et al.* *En: Tetrahedron Letters*, Vol 45 (1999); p.455.

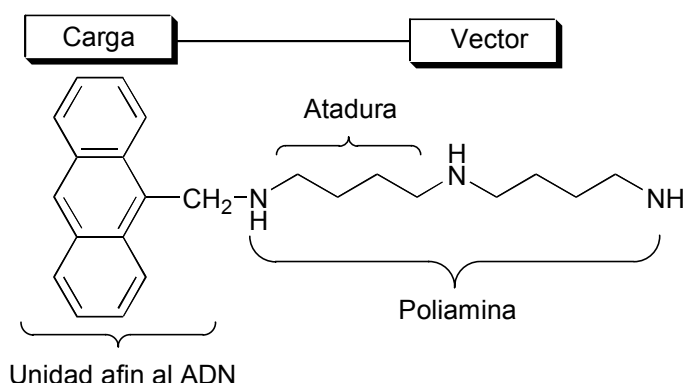
³⁸ CHAOJIE, Wang *et al.* Synthesis and biological evaluation of N1-(anthracen-9-ylmethyl)triamines as molecular recognition elements for the polyamine transporter. *En: J. Med. Chem.* Vol 46 (2003); p.2663-2671.

³⁹ CHAOJIE, Wang *et al.* Molecular requirements for targeting the polyamine transport system. Synthesis and biological evaluation of polyamine-anthracene conjugates. *En: J. Med. Chem.* Vol 46 (2003); p.2672-2682.

afín como se ve en la **figura 7**. Se mencionan ampliamente en la literatura de patentes sobre drogas anticancerígenas y sus efectos farmacológicos se han discutido exhaustivamente.⁴⁰

Estudiar las transformaciones químicas de *bis*-aldiminas fenil(piridil)-sustituidas preparadas a partir de 1,2-diaminoetano y 1,4-diaminobutano (PUT) nos da la oportunidad de acceder a compuestos con posible capacidad alquilante, debido a las características que poseen las PAs de enlazarse a la doble hélice de ADN.⁴¹

Figura 7. Sistema conjugado de una poliamina nativa y una unidad tóxica.



Para cada uno de los subgrupos de alcaloides de las PAs naturales existen numerosos ejemplos que se encuentran en forma de cadenas abiertas pero también en forma cíclica. Esta última forma es bien conocida para alcaloides de la SPM y de la SPD desde hace siglos, mientras que el conocimiento sobre la forma cíclica de los alcaloides de la PUT no es tan extenso.¹¹

Ya se han reportado algunos derivados de la PUT pertenecientes a la serie de diaminas en la cual nos enfocamos (**figura 8**), tal es el caso de la N,N'-dibencilputrescina (**49**), que posee actividad antitumoral.⁴² También el N,N'-bis-(4-piridilmetil)-1,4-diaminobutano (**50**) se ha reportado en estudios de basicidad y de distancias intramoleculares.⁴³

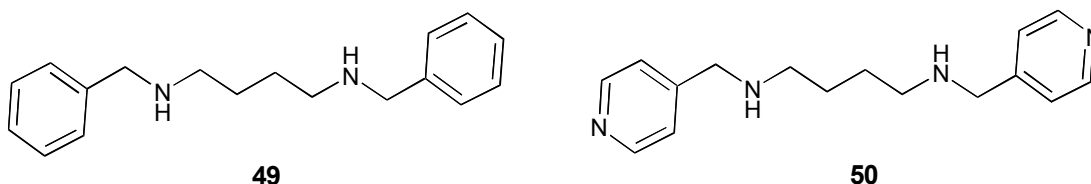
⁴⁰ VALASINAS, Aldonia *et al.* Conformationally restricted analogues of 1N,14N-bisethylhomospermine(BE-4-4-4): synthesis and growth inhibitory effects on human prostate cancer cells. *En: J. Med. Chem.* Vol 44 (2001); p.390-403.

⁴¹ LOMADZE, Nino and SCHNEIDER, Hans Jörg. Reversal of polyamine selectivity for DNA and RNA by steric hindrance. *En: Tetrahedron Letters.* Vol 43 (2002); p.411-413.

⁴² BADOLO, L. *et al.* *En: Pharmazie.* Vol 53 (1998); p.15. Citado por: BURNS, Mark *et al.* Induction of apoptosis by aril-substituted diamines: role of aromatic group substituents and distance between nitrogens. *En: Bioorg. Med. Chem. Letters.* Vol 12 (2002); p.1263-1267.

⁴³ BERGERON, Raymond *et al.* The role of charge in polyamine analogue recognition. *En: J. Med. Chem.* Vol 38 (1995); p.2278-2285.

Figura 8. Derivados de la PUT.



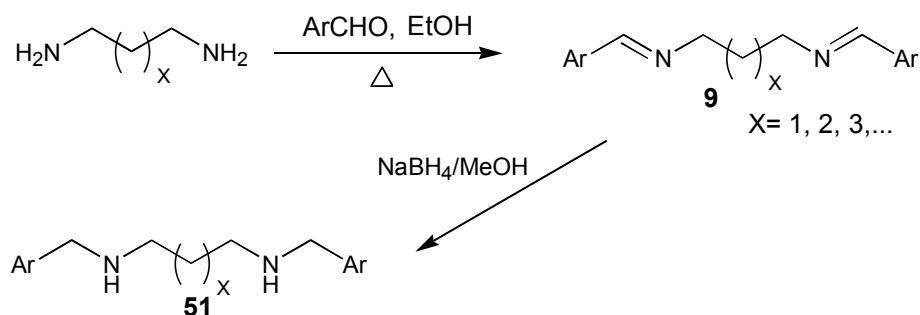
1.4 REACCIONES DE LAS PAs

Los estudios químicos de las diaminas y poliaminas se centran sobre todo en el proceso de la N-funcionalización selectiva de los átomos de nitrógeno. Entre diversas técnicas de funcionalizar esos átomos se encuentran la aminación reductiva, alquilación, acilación y adición de Michael entre otras. La aminación reductiva se presenta como un método muy útil para introducir los radicales arilméticos en los nitrógenos terminales de estas moléculas.⁴⁴

1.4.1 AMINACIÓN REDUCTIVA

En este proceso se usan aminoderivados y compuestos carbonílicos como materiales de partida. La ruta directa de obtención de los derivados simétricos consiste en utilizar la condensación entre un mol de amina y dos moles de aldehídos dando como resultado la *bis*-aldimina (**9**), ésta a su vez, puede ser reducida con NaBH₄ en metanol para dar los compuestos amínicos deseados (**51**) (**esquema 14**).⁴⁵

Esquema 14. Síntesis de diaminas ariladas.



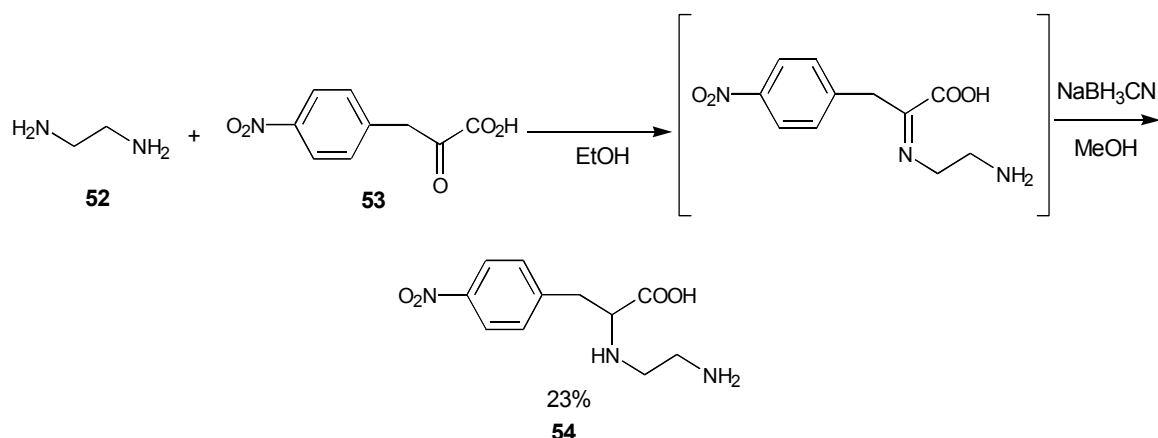
La aminación reductiva selectiva de poliaminas usando NaBH₄ o NaBH₃CN se ha examinado a fondo como un medio para acceder a los derivados monoalquilados. Sin embargo, los

⁴⁴ SCLAFANI, Joseph *et al.* Terminal alkylation of linear polyamines. *En:* J. Org. Chem. Vol 61 (1996); p.3221-3222.

⁴⁵ BURNS, Mark *et al.* Induction of apoptosis by aril-substituted diamines: role of aromatic group substituents and distance between nitrogens. *En:* Bioorg. Med. Chem. Letters. Vol 12 (2002); p.1263-1267.

procedimientos que emplean cantidades estequiométricas de reactivos son raros y los resultados, generalmente pobres. En el **esquema 15** se muestra un ejemplo de monofuncionalización del 1,2-diaminoetano (**52**). La síntesis de la molécula deseada (**54**) se realiza por medio de la condensación entre la amina y el α -cetoácido (piruvato) (**53**) y la reducción *in situ* de la imina que se forma durante la condensación.⁴⁶ En esta síntesis se usa la amina con 20% de exceso.

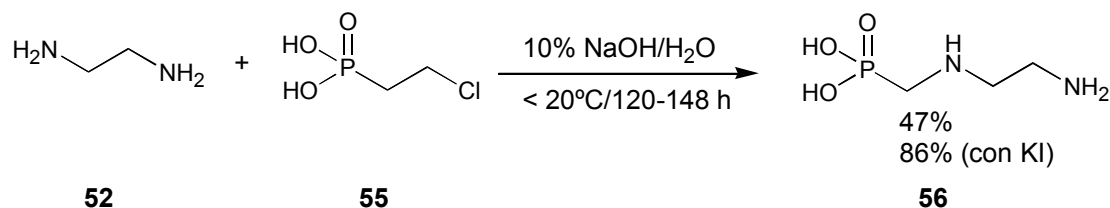
Esquema 15. Aminación reductiva selectiva de diaminas.



1.4.2 ALQUILACIÓN

La monoalquilación selectiva de PAs simples tales como etilendiamina (**52**) o piperazina es una transformación difícil de alcanzar sin acudir a usar excesos considerables de la amina o a métodos indirectos, aun así, el **esquema 16** provee un ejemplo en donde usando solo un 25% de exceso de diamina en relación al cloruro (**55**), es suficiente para dar un rendimiento alto del producto alquilado (**56**). La presencia de yoduro de potasio (KI) en la masa de reacción de esta síntesis, favorece al proceso de monoalquilación.

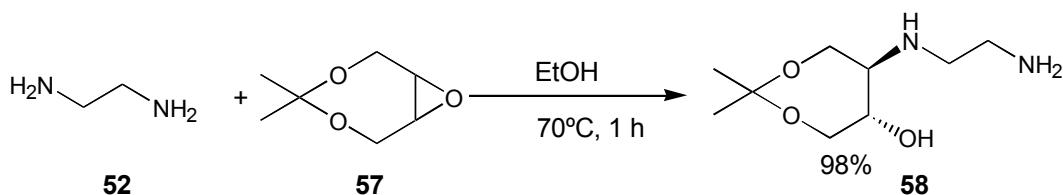
Esquema 16. Alquilación de la etilendiamina (**52**) con cloruros.



⁴⁶ MEANWELL, Nicholas. BENDER, John and WANG, Tao. The mono-funcionalization of symmetrical polyamines. *En: Tetrahedron*. Vol 58 (2002); p.3111-3128.

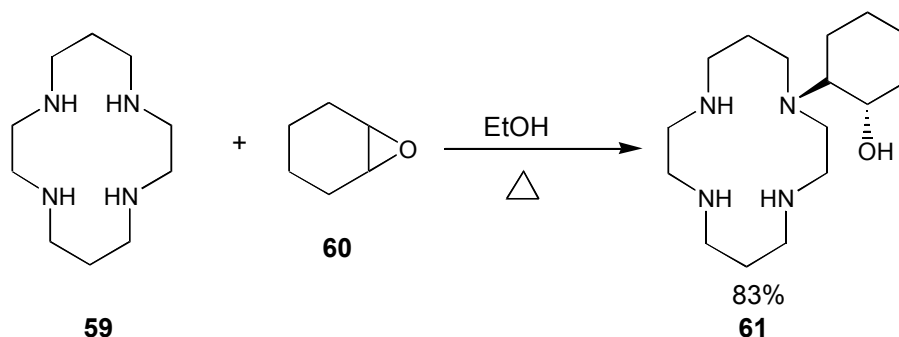
La alquilación también se puede llevar a cabo con los tosilatos y epóxidos. Los últimos son electrófilos reactivos hacia las PAs, pero los principios generales de la reacción y los reactivos empleados para lograr la monoalquilación no se han descrito. No obstante, sí se encuentran ejemplos de asimetrización o ruptura de simetría. La reacción de la etilendiamina (**52**) con un epóxido (**57**) en cantidades estequiométricas produce el respectivo amino alcohol monoalquilado (**58**), presumiblemente en la disposición *trans*- y con excelente rendimiento, el epóxido debe ser cuidadosamente adicionado (gota a gota) a la diamina en etanol a 70°C durante 1h (**esquema 17**). Estas condiciones parecen ser generales para poliaminas que reaccionan con este epóxido en particular.

Esquema 17. Alquilación de poliaminas con epóxidos.



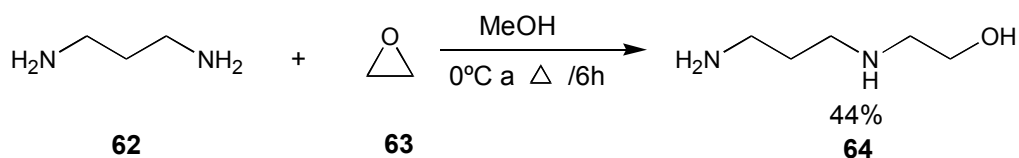
La reacción de poliazamacrociclos con epóxidos produce una notable excepción a la deducción anticipada de productos estadísticamente distribuidos, incluso en la ausencia de aditivos (**esquema 18**). La tetraamina cíclica (**59**) reacciona con 4 equivalentes en exceso del epóxido de ciclohexano (**60**) en etanol a reflujo para obtener el producto racémico monoalquilado (**61**) con un excelente rendimiento del 83%.

Esquema 18. Reacción de poliazamacrociclos con epóxidos.



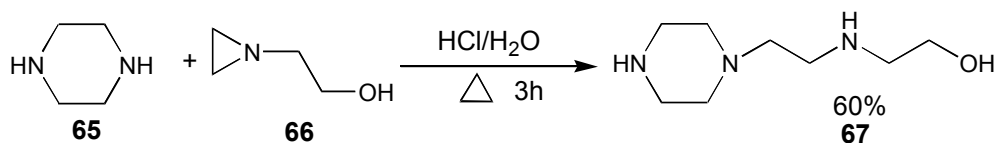
Bajo circunstancias similares y las mismas relaciones estequiométricas la propilendiamina (**62**) y el oxirano (**63**) se combinan para dar el mono-aducto (**64**) con solo el 44% de rendimiento (**esquema 19**).

Esquema 19. Oxiranos en la alquilación de poliaminas.



La reacción de azirinas con diaminas no se ha explorado mucho y los ejemplos representativos son relativamente escasos. Al combinar la piperazina (**65**) y la aziridina (**66**) en agua caliente con cantidades catalíticas de HCl se produce la piperazina-N-sustituida (**67**) con un rendimiento del 60% (**esquema 20**).⁴⁶

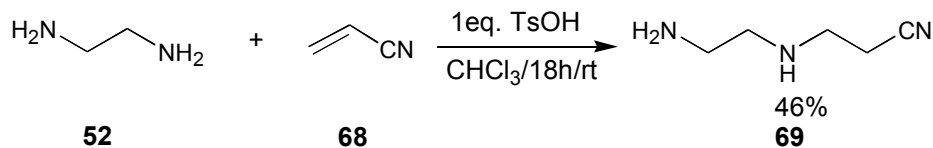
Esquema 20. Azirinas en la alquilación de poliaminas.



1.4.3 ADICIÓN DE MICHAEL EN LAS REACCIONES DE PAS

La adición de Michael de diaminas a acrilonitrilo (**68**) es uno de los métodos más viejos y más usados para aumentar las cadenas de diaminoalcanos en uno o dos aminopropilos. Inicialmente se desarrolló para permitir la preparación de SPD o SPM con variaciones en la porción tetrametilénica de las moléculas naturales.⁴⁷ En la adición de Michael las diaminas actúan como donores de electrones y las oleofinas que están activadas por funciones ester, nitrilo, amida u oxido de fosfina actúan como aceptores de electrones. Una reacción representativa es la de la etilendiamina (**52**) con un equivalente molar de acrilonitrilo (**68**) para llegar a la diamina N-alquilada (**69**) con 46% de rendimiento en el **esquema 21**.

Esquema 21. Adición de Michael en las reacciones de poliaminas.

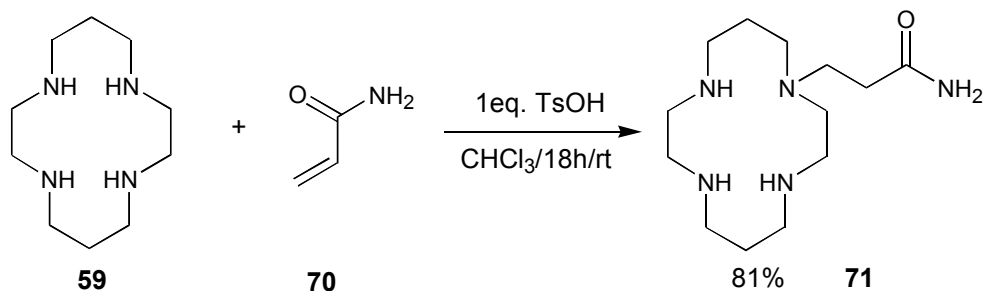


Aunque el uso de poliamina en exceso es más típico, el tetrazamacrociclo (**59**) una vez más reacciona de un modo que representa una desviación única de las convenciones, por eso al acoplarse con cantidades equimolares de acrilamida (**70**) en presencia de un equivalente de

⁴⁷ ISRAEL, M. and MODEST J. *En: Methods in enzymology*. Vol 94 (1983); p.411-416. Citado por: KARIGIANNIS, George and PAPAIOANNOU, Dionissios. Structure, biological activity and synthesis of polyamine analogues and conjugates. *En: Eur. J. Org. Chem.* (2000); p.1841-1863.

ácido *p*-toluensulfónico se obtiene el azamacrociclo N-monoalquilado (**71**) en 81% de rendimiento de acuerdo a lo presentado en el **esquema 22**.⁴⁶

Esquema 22. Adición de Michael con poliazamacrociclos.

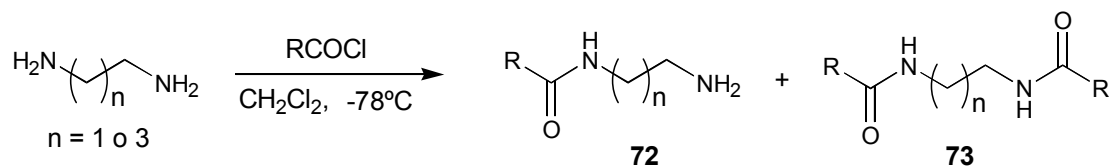


1.4.4 ACILACIÓN

Las diaminas aciladas prevalecen a lo largo de la literatura química orgánica como intermediarios en la síntesis de una miríada de compuestos naturales y no naturales abarcando un amplio rango de interés. Algunas síntesis atractivas a menudo confían en la incorporación de fragmentos por la acilación selectiva de uno de las dos funciones amina, una tarea relativamente rutinaria si las dos aminas son asimétricas, debido a que pequeños efectos electrónicos o estéricos pueden ejercer influencia sobre la formación selectiva de productos monoacilados. De la literatura precedente se sabe que las aminas primarias se pueden acilar selectivamente mejor que las secundarias y que grupos cercanos electroatrayentes pueden impedir la acilación de la amina.

Se considera que la monoacilación de diaminas simétricas es más difícil. En ausencia de influencias estéricas o electrónicas y al tratar una diamina simétrica con un equivalente de un agente acilante se esperaría que dieran varios productos que comprenderían la diamina inicial sin reaccionar y los productos mono- y diacilados con rendimientos teóricos máximos de 50% para el monoacilado y no más del 25% para el diacilado. Sin embargo, en la práctica, los productos diacilados (**72**) son aislados muy a menudo en rendimientos mucho más altos que los productos monoacilados (**73**) (**esquema 23**), incluso cuando se usan grandes excesos de diamina inicial.

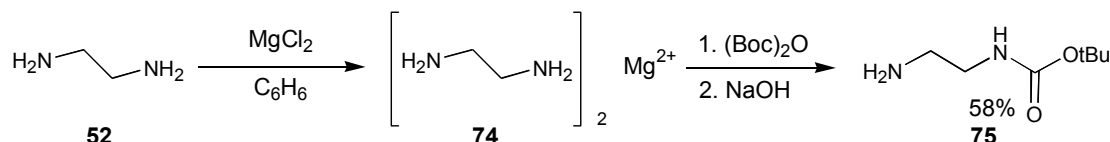
Esquema 23. Productos mono- y diacetilados de PAs.



Al dejar etilendiamina (**52**) en agitación con 50% de equivalente molar de cloruro de magnesio anhidro en benceno se produce un complejo de magnesio aislable (**74**). Luego, al

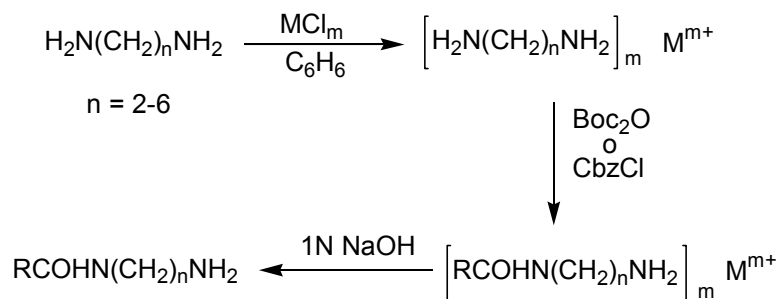
dejar reaccionar este complejo con cantidades estequiométricas de Boc_2O , seguido por hidrólisis alcalina, da el derivado monoprotegido (**75**) con 58% de rendimiento (**esquema 24**).

Esquema 24. Monoacilación de etilendiamina (**45**) bajo la influencia de MgCl_2 .



También es frecuente la utilización del AlCl_3 como aditivo metálico. En el **esquema 25** se presenta de manera general la formación del complejo y producto final de la reacción entre PAs y aditivos metálicos usando Boc_2O o ó cloruro de benziloxycarbonilo (CbzCl) como agentes acilantes.

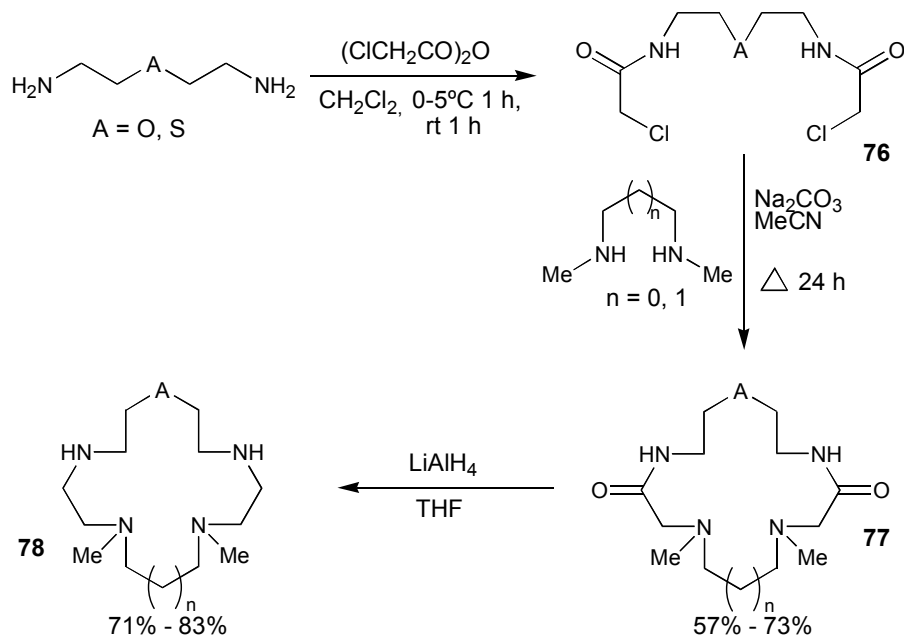
Esquema 25. Monoacilación de PAs bajo la influencia de aditivos metálicos.



Para permitir la funcionalización de éteres corona poliaza, o las PAs en general, se preparan sus *bis*-cloro acetamidas. Ellas se sintetizan por la acilación de las respectivas diaminas con cloruro de cloroacetilo o anhídrido cloroacético. Una vez formada la *bis*-cloroacetamida (**76**), la molécula se convierte en un blanco fácil para llevar a cabo una reacción de ciclación como la mostrada en el **esquema 26**, en donde se emplea una diamina secundaria en acetonitrilo y en presencia de una base para formar diamidas macrocíclicas (**77**). A su vez, las diamidas se pueden reducir para llegar a los tetraazamacrociclos (**78**). Los rendimientos de los macrociclos obtenidos son bastante buenos y las ciclaciones se llevan a cabo sin utilizar técnicas de alta disolución y a temperatura ambiente. La reducción también da buenos rendimientos y se puede hacer bien con el hidruro de litio y aluminio o bien con diborano en THF. La reducción con diborano resulta en la formación de un complejo de borano el cual requiere procedimientos de trabajo muy complejos.⁴⁸

⁴⁸ BRADSHAW, Jerald *et al.* New tetraazacrown ethers containing two pyridine, quinoline, 8-hydroxyquinoline, or 8-aminoquinoline sidearms. *En: J. Org. Chem.* Vol 64 (1999); p.3162-3170.

Esquema 26. Cloroacetilación y ciclación intermolecular de poliaminas y éteres corona.

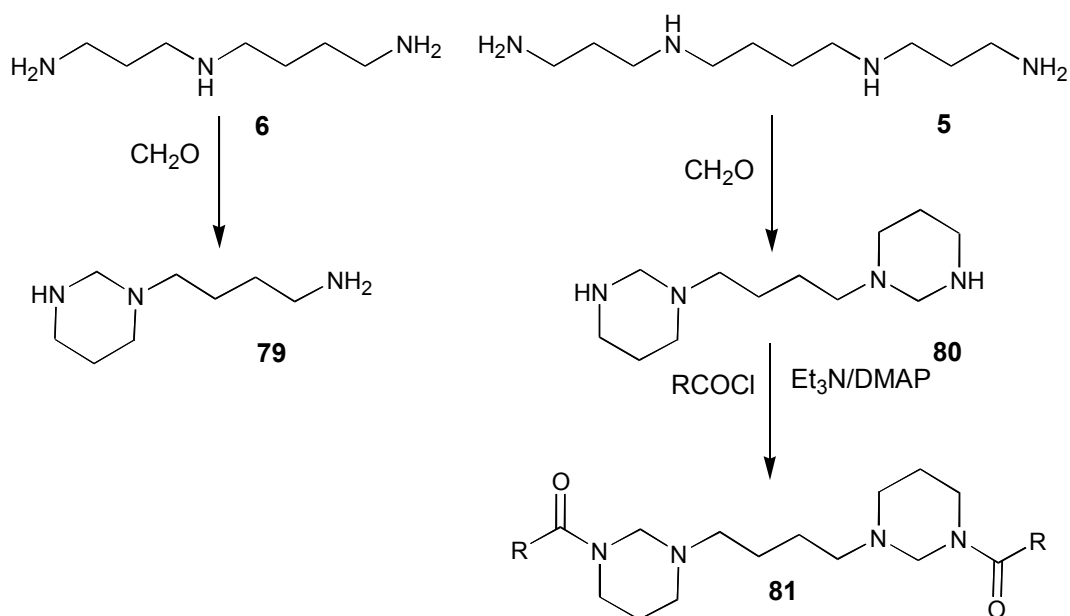


Un método clásico y muy usado para la protección del grupo amino secundario de las PAs consiste en la utilización de diferentes aldehídos; los más usados son benzaldehído y formaldehído.

La reacción de la SPD (**6**) o la SPM (**5**) con formaldehído lleva a sus correspondientes derivados mono- (**79**) y bis-hexahidropirimidina (**80**), respectivamente (**esquema 27**). El primer derivado es muy interesante ya que al reaccionar con reactivos que entregan grupos acilo a una función de amina primaria puede llevar a SPDs N^8 -funcionalizadas o protegidas. El segundo derivado puede encontrar uso en la síntesis de SPDs N^1 -funcionalizadas. Alternativamente ambas funciones amino pueden ser aciladas para proveer acceso a SPDs N^1, N^8 -funcionalizadas (**81**). En ambos casos, el grupo metileno protector puede ser rápidamente removido bajo las condiciones de la condensación de Knoevenagel con el uso de malonato de etilhidrógeno y piridina.⁴⁹

⁴⁹ HESSE, Manfred *et al.* En: *Helv. Chim. Acta.* Vol 80 (1997); p.966-978. Citado por: KARIGIANNIS, George and PAPAIOANNOU, Dionissios. Structure, biological activity and synthesis of polyamine analogues and conjugates. *Eur. J. Org. Chem.* (2000); p.1841-1863.

Esquema 27. Derivados de PAs como intermediarios clave en la síntesis de PAs N^{α},N^{ω} -diaciladas.

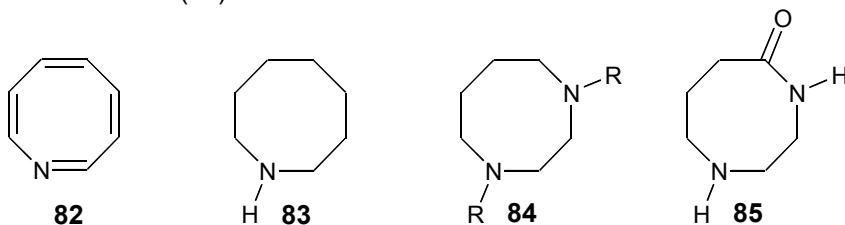


1.5 DIAZOCINAS

Los heterociclos con nitrógeno como anillos de tamaño mediano, en particular los de ocho y nueve miembros, son generalmente los más difíciles de preparar usando métodos convencionales de ciclación. La metodología para prepararlos sigue siendo hasta hoy, muy específica. Pero no solo su síntesis es complicada con pocos y puntuales ejemplos, sino que su presencia como productos naturales es todavía más limitada.⁵⁰

La estructura general de las azocinas (**82**), su derivado reducido (**83**), la 1,4-diazocina reducida N,N' -disustituída (**84**) y la 1,4-diazocin-5-ona (**85**) se presentan en la **figura 9** como ejemplos didácticos de estos compuestos raros.

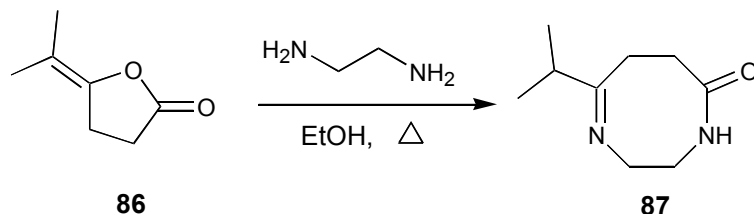
Figura 9. Azocina (**82**), azocina totalmente saturada (**83**), 1,4-diazocina- N,N' -disustituída, (**84**) y 1,4-diazocin-5-ona (**85**).



⁵⁰ HOLMES, Andrew and EVANS, Andrew. Medium ring nitrogen heterocycles. *En*: Tetrahedron. Vol 47, No. 44 (1991); p.9131-9166.

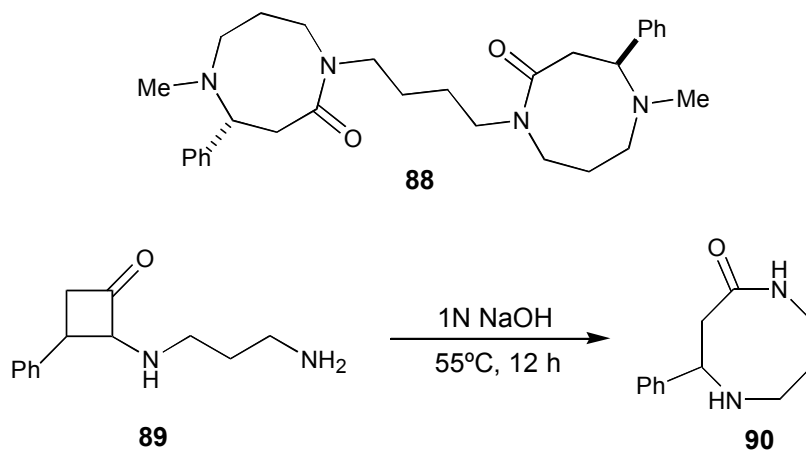
Se sabe que las 1,4-diazocinonas sustituidas poseen una amplia variedad de actividades biológicas, entre ellas: antihelmíntica, germicida, adrenolítica. En general, estos compuestos no se encuentran en la naturaleza. Al fijarse en las síntesis puntuales de diazocinonas, se puede decir que de manera general se preparan a partir de 1,4-cetoácidos, 1,4-dicetonas, compuestos-1,2-dicarbonílicos, anhídridos y lactonas. Es por esto que al mezclar una γ -butirolactona (**86**) con etilendiamina en etanol y a reflujo por 2 horas se obtiene la 8-alkil-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-diazocin-5(4*H*)-ona (**87**) (**esquema 28**) casi cuantitativamente.⁵¹

Esquema 28. Síntesis de una 1,4-diazocinona a partir de una γ -butirolactona.



Algunas diazocinonas ya se han sintetizado como alcaloides de la SPD, tal es el caso de la homalina (**88**) tras una serie de pasos y uso de varios reactivos poco comunes. También la 4-fenil-1,5-diazocin-2-one (**90**) se ha preparado al expandir el anillo de una β -lactama (**89**) bajo condiciones medias (1N NaOH, 55°C, 12h) con un rendimiento del 50% después de purificar (**esquema 29**).⁵²

Esquema 29. Síntesis de anillos medianos como alcaloides de la SPD.

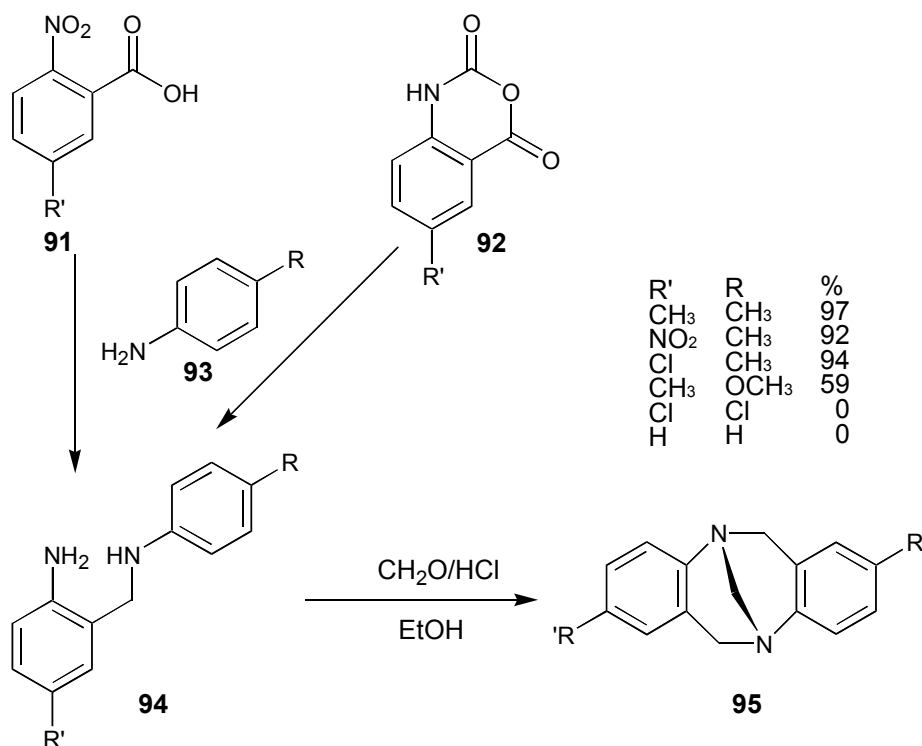


⁵¹ REDDY, Ravinder. SARAVANAN, K. and PRADEEP, Kumar. An efficient approach to γ -alkylidene γ -butyrolactones. Application to the syntheses of pyridazinones and diazocinones. *En: Tetrahedron*. Vol 54 (1998); p.6553-6564.

⁵² WASSERMAN, Harry. MATSUYAMA, Haruo and ROBINSON, Ralph. β -Lactams as building blocks in the synthesis of macrocyclic spermine and spermidine alkaloids. *En: Tetrahedron*. Vol 58 (2002); p.7177-7190.

Un método particular para la síntesis de dibenzo diazocinas (**95**) es a partir de (2-aminobencil)aminas sustituidas. Las (2-aminobencil)aminas sustituidas (**94**) del **esquema 30** se pueden preparar a partir de derivados de ácido 2-nitrobenzóico (**91**) o de derivados de anhídrido isatóico (**92**) por condensación con anilinas *p*-sustituidas (**93**). Pero seguramente la forma más sencilla de obtener estos precursores de dibenzodiazocinas es por la reducción de sus respectivas iminas.⁵³

Esquema 30. Síntesis de dibenzodiazocinas.

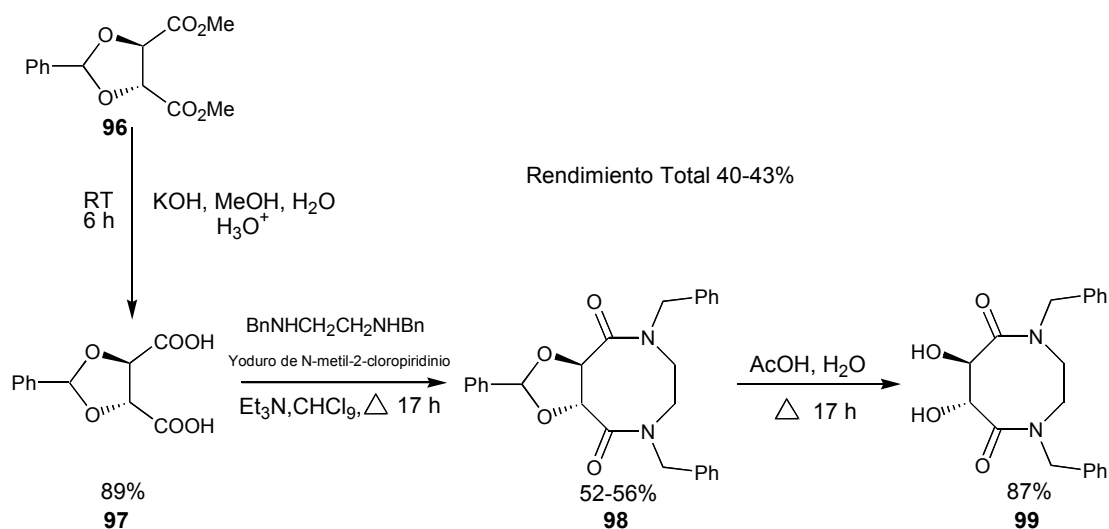


De acuerdo con los reactivos de partida, las diazocinonas pueden poseer propiedades enantioselectivas, tal como ocurre con la N,N'-dibencil-N,N'-etilentartramida (**99**), sintetizada a partir del diéster comercial 2,3-O-bencilidentartrato de dimetilo (**96**). En un primer paso, el diéster se convierte en el diácido (**97**) al disolverse en una solución de MeOH, H₂O y KOH. Después de 6 horas de agitación a temperatura ambiente se destilan los solventes y se trata con KH₂PO₄, se acidifica para la extracción. En un segundo paso, el ácido 2,3-O-bencilidentartárico (**97**) se cicla para obtener la 2,3-O-benciliden-N,N'-dibencil-N,N'-etilentartramida (**98**), al adicionar una mezcla del diácido, dibenciletilendiamina y trietilamina en CHCl₃ durante 5 horas sobre una solución en reflujo de yoduro de N-metil-2-cloro-piridinio en cloroformo. Finalmente se obtiene la diazocina (**99**) por calentamiento a reflujo del

⁵³ WEBB, Thomas and WILCOX, Craig. Improved synthesis of symmetrical and unsymmetrical 5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocines. Readily available nanoscale structural units. *En: J. Org. Chem.* Vol 55 (1990); p.363-365.

benciliden acetal (**98**) en HOAc y H₂O durante 17 horas. El rendimiento total es de 40-43% (**esquema 31**).⁵⁴

Esquema 31. Síntesis de diazocinas quirales.



⁵⁴ ROUSH, William and BANFI, Luca. N,N'-Dibenzyl-N,N'-ethylenetartramide: a rationally designed chiral auxiliary for the allylboration reaction. *En*: J. Am. Chem. Soc. Vol 110, No 12 (1998); p.3979-3982.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La utilidad sintética de las iminas (aldiminas y cetiminas) es reconocida por muchos químicos orgánicos desde hace mucho tiempo. Son moléculas fáciles de preparar que dan múltiples caminos hacia moléculas tan importantes como son los heterociclos nitrogenados. Los compuestos imínicos están usándose como moléculas iniciales y también como precursores cercanos a los productos finales de diversas síntesis.

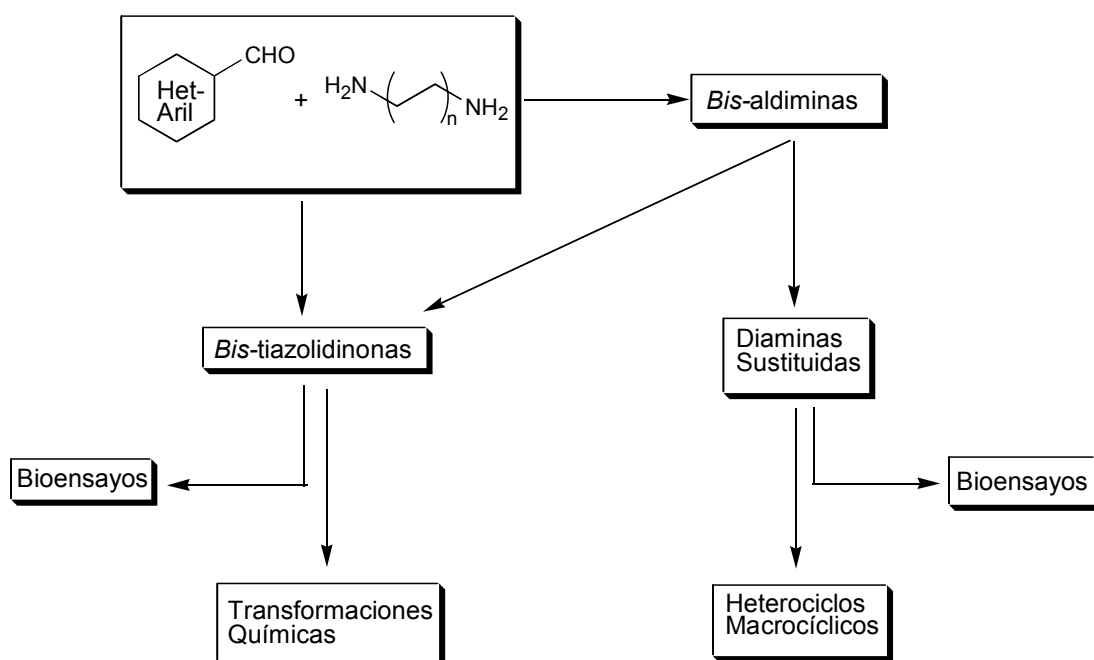
Las moléculas con doble enlace azometínico participan en los procesos tanto técnicos como biológicos. A la familia de las iminas le pertenecen las *bis*-iminas. En el estudio químico de estas últimas moléculas se conocen las reacciones de reducción y cicloadición. Sin embargo, el potencial de estas sustancias nitrogenadas podría ser más diverso e interesante cuando se usan los aldehídos heteroaromáticos como componentes carbonílicos.

Precisamente por eso, nuestra primera intención en este proyecto era preparar algunas *bis*-aldiminas derivadas de los 1,2-diaminoetano y el 1,4-diaminobutano junto con los piridincarboxialdehídos isómeros y estudiar su comportamiento químico frente a los agentes nucleofílicos. Aunque algunos compuestos de nuestra serie son descritos en la literatura química especializada, no se conocen sus propiedades biológicas.

Teniendo en las manos estas *bis*-aldiminas, se les puede convertir en *i)* diaminas N,N'-disustituidas, *ii)* *bis*-tiazolidinonas. Hace falta mencionar que ambas clases son moléculas con mucho potencial bioquímico. Las diaminas sustituidas son precursores próximos a las poliaminas y acilpoliaminas biológicas, componentes de las toxinas en varios artrópodos que son de mucha utilidad en la investigación biomédica de enfermedades como epilepsia, Alzheimer y Stroke. Las *bis*-tiazolidinonas hetarilsustituidas son moléculas poco estudiadas química y biológicamente. Por último, ambas clases de compuestos a preparar podrían ser precursores útiles de productos con valor agregado.

Así, antes de hacer nuestra investigación hemos planteado varios puntos centrales sintéticos que se pueden describir en un esquema conceptuado (**esquema 32**).

Esquema 32. Pasos sintéticos centrales del presente trabajo.



Teniendo en mente que nuestra hipótesis (posible síntesis de nuevas *bis*-tiazolidinonas heta-ri-l-sustituidas bajo condiciones comunes y la utilidad sintética de las diaminas sustituidas en la síntesis de otros heterociclos) sea correcta, hemos elaborado el plan sintético que tiene varios objetivos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el comportamiento químico de las *bis*-aldiminas de las diaminas (1,2-diaminoetano y 1,4-diaminobutano) y diversos aldehídos (benzaldehído, α -, β -, γ - piridincarbaldéhidros isómeros) para acceder a nuevos heterociclos con posible aplicación farmacológica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar *bis*-aldiminas derivadas de diaminas y heteroaril aldehídos para sintetizar nuevos *bis*-(2-hetaril-4-oxotiazolidin-3-il)alcanos por la reacción de condensación entre las *bis*-aldiminas con los fragmentos fenilo o piridinilo y el ácido α -mercaptoacético buscando las condiciones apropiadas para la reacción.
- Realizar la condensación multicomponente de las *bis*-(2-ariltiazolidin-4-onas) usando benzaldehído, 1,2-diaminoetano (1,4-diaminobutano) y el ácido α -mercaptoacético.
- Preparar una nueva serie de diaminas 1,2-N,N'-di(hetarilmetil)aminoetanos y 1,4-N,N'-di(hetarilmetil)aminobutanos con el fin de analizar su toxicidad frente a los hongos patógenos y su capacidad alquilante.
- Estudiar las condiciones para la *bis*-cloroacetilación y la *mono*-cloroacetilación de las N,N'-dibencil-1,2-etilendiamina y la N,N'-dibencil-1,4-butanodiamina.
- Intentar obtener derivados de las *bis*-4-tiazolidinonas con los fragmentos tetrahidropiridínicos a partir de los *bis*-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]alcanos y el cloruro de bencilo por la reducción de la sal de piridinio formada.
- Estudiar la posibilidad de obtener un macrociclo policondensado via la condensación del *bis*-[2-(fenil)-4-oxotiazolidin-3-il]etano y la etilendiamina.

4. PARTE EXPERIMENTAL

El seguimiento de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₅₄ de 0,25 mm de grosor. Las placas cromatográficas de capa fina se revelaron en una cámara UV-VIS marca CAMAG 366 nm y 254 nm.

La separación y purificación de algunos de los compuestos finales se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60.(0,063-0,200 mm) Como eluyente se utilizaron mezclas de heptano-acetato de etilo y acetato de etilo-metanol aumentando gradualmente la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron del espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FT-IR E.S.P. sobre pastillas de KBr.

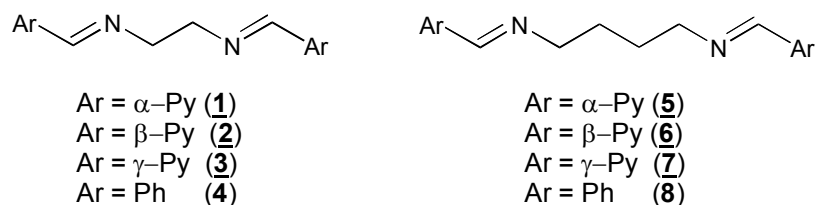
Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (70 eV). Se empleó una columna HP-5MS de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m, nitrógeno a 85 Kpa como gas de arrastre, con válvula *split*.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-400, se utilizó como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfoxido deuterado (DMSO-d_6) usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

Los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS. Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes síntesis fueron de grado para síntesis marcas ALDRICH, MERCK y J. T. BAKER. En algunos casos se utilizó como medio de separación la destilación a presión reducida, asistida por una bomba de vacío marca VACUUBRAND M4.

4.1 OBTENCIÓN DE LAS *BIS*-ALDIMINAS (1-8)

Figura 10. Estructuras de las *bis*-aldiminas.



Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL conectada a un condensador con una trampa de cloruro de calcio, se hacen reaccionar 1 mol de diamina disuelta en etanol (25-30 mL) con 2 moles de benzaldehído o piridincarboxialdehído. La masa de reacción se deja con agitación y en reflujo entre 7 y 17 horas dependiendo de la diamina y aldehído de partida. A la reacción se le hace seguimiento por CCF. Concluida ésta y dependiendo de la *bis*-aldimina obtenida, se puede filtrar y lavar con heptano o evaporar el solvente hasta sequedad. En el caso de los productos del α -piridincarboxialdehído, luego de evaporar hasta sequedad se lava con éter dietílico y se concentra para así obtener la *bis*-aldimina pura.

4.1.1 *N,N'*-Bis-(piridin-2-ilmetilen)etano-1,2-diamina (1). A partir de 1,00 g (16,64 mmoles, 1,11 mL) de etilendiamina y 4,28 g (40,00 mmoles, 3,80 mL) de α -piridincarboxialdehído en 30 mL de etanol anhidro en reflujo por 13 horas, luego de concentrar y lavar con éter dietílico caliente para volver a concentrar, se obtuvieron 3,45 g (14,48 mmoles, 86%) del producto puro (1) como un líquido rojo muy oscuro. $C_{14}H_{14}N_4$ (Pm 238,29 g/mol). IR: 2916, 1649, 1587, 1045, 775 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): t_R = 25,72 min, m/z M^+ 238 (8), 146 (22), 119 (51), 106 (20), 92 (100), 79 (42), 65 (40).

4.1.2 *N,N'*-Bis-(piridin-3-ilmetilen)etano-1,2-diamina (2). A partir de 1,00 g (16,64 mmoles, 1,11 mL) de etilendiamina y 3,56 g (33,28 mmoles, 3,13 mL) de β -piridincarboxialdehído en 25 mL de etanol anhidro en reflujo por 18 horas y luego de filtrar y lavar con heptano, se obtuvieron 3,96 g (16,92 mmoles, 100%) del producto puro (2) como un sólido amarillento, casi blanco. P.f. 84-85°C. $C_{14}H_{14}N_4$ (Pm 238,29 g/mol). IR: 2848, 1647, 1587, 1014, 704 cm^{-1} .

4.1.3 *N,N'*-Bis-(piridin-4-ilmetilen)etano-1,2-diamina (3). A partir de 1,00 g (16,64 mmoles, 1,11 mL) de etilendiamina y 3,56 g (33,24 mmoles, 3,15 mL) de γ -piridincarboxialdehído en 30 mL de etanol anhidro en reflujo por 12 horas y luego de filtrar y lavar con éter de petróleo, se obtuvieron 2,80 g (11,75 mmoles, 71%) del producto puro (3) como un sólido blanco. P.f. 134-134,5°C. $C_{14}H_{14}N_4$ (Pm 238,29g/mol). IR: 2844, 1649, 1599, 1018, 816 cm^{-1} . CG-EM (70 eV): t_R = 27,42 min, m/z M^+ 238 (<1), 209 (3), 134 (100), 119 (72), 105 (42), 92 (35), 65 (36).

4.1.4 *N,N'*-Bis-(fenilmetilen)etano-1,2-diamina (4). A partir de 1,00 g (16,64 mmoles, 1,11 mL) de etilendiamina y 3,50 g (33,00 mmoles, 3,33 mL) de benzaldehído en 25 mL de etanol anhidro en reflujo por 7 horas y luego de evaporar el etanol hasta sequedad se obtuvieron 3,90 g (16,50 mmoles, 100%) del producto (4) como un sólido amarillento. P.f. 37-39°C. C₁₆H₁₆N₂ (Pm 236,31 g/mol). IR: 2847, 1643, 1579, 1016, 752 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 25,05 min, m/z M⁺ 236 (<1), 133 (73), 118 (30), 104 (64), 91 (100), 77 (14), 65 (16).

4.1.5 *N,N'*-Bis-(piridin-2-ilmetilen)butano-1,4-diamina (5). A partir de 1,00 g (11,34 mmoles, 1,14 mL) de PUT y 2,92 g (27,23 mmoles, 2,60 mL) de α-piridincarboxialdehído en 30 mL de etanol anhidro en reflujo por 12 horas, luego de concentrar y lavar con éter dietílico caliente para volver a concentrar, se obtuvieron 1,91 g (7,17 mmoles, 64%) del producto (5) como un sólido anaranjado. P.f. 41-42°C. C₁₆H₁₈N₄ (Pm 266,34 g/mol). IR: 2912, 1639, 1585, 991, 779 cm⁻¹.

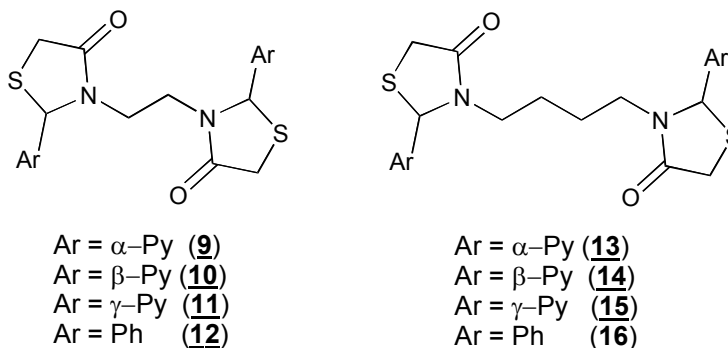
4.1.6 *N,N'*-Bis-(piridin-3-ilmetilen)butano-1,4-diamina (6). A partir de 1,00 g (11,34 mmoles, 1,14 mL) de PUT y 2,43 g (22,69 mmoles, 2,13 mL) de β-piridincarboxialdehído en 25 mL de etanol anhidro en reflujo durante 17 horas y luego de filtrar y lavar con heptano, se obtuvieron 3,02 g (11,34 mmoles, 100%) del producto (6) como un líquido viscoso amarillento. C₁₆H₁₈N₄ (Pm 266,34 g/mol). IR: 2933, 1647, 1591, 1027, 708 cm⁻¹.

4.1.7 *N,N'*-Bis-(piridin-4-ilmetilen)butano-1,4-diamina (7). A partir de 0,50 g (5,67 mmoles, 0,57 mL) de PUT y 1,22 g (11,00 mmoles, 1,07 mL) de γ-piridincarboxialdehído en 25 mL de etanol anhidro a reflujo durante 15 horas y luego de filtrar y lavar con éter de petróleo, se obtuvieron 1,47 g (5,52 mmoles, 97%) de producto (7) como un sólido blancuzco. P.f. 73-74°C. C₁₆H₁₈N₄ (Pm 266,34 g/mol). IR: 2941, 1643, 1599, 1051, 820 cm⁻¹.

4.1.8 *N,N'*-Bis-(fenilmetilen)butano-1,4-diamina (8). A partir de 0,50 g (5,67 mmoles, 0,57 mL) de PUT y 1,20 g (11,00 mmoles, 1,15 mL) de benzaldehído en 25 mL de etanol anhidro a reflujo por 7 horas y después de evaporar el etanol hasta sequedad, se obtuvieron 1,50 g (5,67 mmoles, 100%) de producto (8) como un líquido amarillo. C₁₈H₂₀N₂ (Pm 264,36 g/mol). IR: 2925, 1645, 1579, 1309, 754 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 29,28 min, m/z M⁺ 263 (<1), 195 (2), 159 (100), 131 (27), 118 (22), 104 (70), 91 (97).

4.2 OBTENCIÓN DE LOS *BIS*-(2-HETARIL-4-OXOTIAZOLIDIN-3IL-)ALCANOS (9-16)

Figura 11. Estructuras de las *bis*-(2-ariltiazolidin-4-onas).



Metodología General

En una balón de 50 ml se hacen reaccionar 1 mol de la *bis*-aldimina (**1-8**) disuelta en benceno anhidro (25 mL) con 2 moles de ácido α -mercaptoacético a temperaturas entre 5 y 10°C con buena agitación por 20 minutos. La reacción concluye tras la formación de un precipitado blancuzco. El benceno se evapora y el sólido remanente se recrystaliza en etanol y se filtra, obteniendo así los compuestos esperados (**9-16**).

4.2.1 1,2-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (9**).** A partir de 0,50 g (2,10 mmoles) de *bis*-aldimina **1** y 0,39 g (4,20 mmoles, 0,29 mL) del ácido α -mercaptoacético se obtuvieron 0,32 g (0,83 mmoles, 40%) de la *bis*-tiazolidinona (**9**) como un sólido castaño claro. P.f. 167-169°C. $C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$ (386,48 g/mol). IR: 3049, 2941, 1680, 1587, 1423, 607 cm^{-1} . **CG-EM** (70 eV): t_{R1} = 40,30 min, m/z M^+ 386 (85), 207 (86), 179 (84), 133 (74), 119 (73), 107 (50), 92 (100); isómero con t_{R2} = 41,81 min, m/z M^+ 386 (54,72), 281 (19), 207 (100), 179 (60), 133 (60), 119 (55), 92 (73). **1H RMN** ($CDCl_3$) δ 2.71 (dd, J = 8, 18 Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.65 (dd, J = 16 Hz, 2H, CH_2), 3.84 (dd, J = 2, 15 Hz, 2H, CH_2), 3.93-4.00 (m, 2H, CH_2CH_2), 5.87 (d, J = 2 Hz, 2H, CH), 7.22 (ddd, J = 1, 2, 7.25 Hz, 2H, Ar), 7.28 (dd, J = 1, 8 Hz, 2H, Ar), 7.71 (ddd, J = 2, 8, 16.25 Hz, 2H, Ar), 8.5 (dd, J = 2, 5 Hz, 2H, Ar); **^{13}C RMN** ($CDCl_3$) δ 172.5 (2C), 158.6 (2C), 150.1 (2C), 137.3 (2C), 123.6 (2C), 121.1 (2C), 63.7 (2C), 39.9 (2C), 32.4 (2C).

4.2.2 1,2-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (10**).** A partir de 1,00 g (4,20 mmoles) de *bis*-aldimina **2** y 0,77 g (8,39 mmoles, 0,58 mL) del ácido, se obtuvieron 0,65 g (1,68 mmoles, 40%) de la *bis*-tiazolidinona (**10**) como un sólido blanco. P.f. 198-200°C. $C_{18}H_{18}N_4O_2S_2$ (Pm 386,48 g/mol). IR: 3054, 2930, 1670, 1577, 1415, 1159, 705 cm^{-1} . **1H RMN** ($DMSO-d_6$) δ 2.73 (dd, J = 6, 14 Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.55 (dd, J = 6, 14.2 Hz, 2H, CH_2CH_2), 3.66 (d, J = 15.6 Hz, 2H, CH_2), 3.92 (dd, J = 1.4, 15.4 Hz, 2H, CH_2), 5.82 (d, J = 1 Hz, 2H, CH), 7.43 (dd, J = 5, 8 Hz, 2H, Ar), 7.78-7.81 (m, 2H, Ar), 8.57-8.58 (m, 4H, Ar); **^{13}C RMN** ($DMSO-d_6$) δ 171 (2C), 150 (2C), 148.4 (2C), 135.6 (2C), 134.7 (2C), 123.9 (2C), 60 (2C), 39.5 (2C), 31.6 (2C).

4.2.3 1,2-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (11). A partir de 1,00 g (4,20 mmoles) de *bis*-aldimina **3** y 0,77 g (8,39 mmoles, 0,58 mL) del ácido, se obtuvieron 0,53 g (1,37 mmoles, 33%) de la *bis*-tiazolidinona (**11**) como un sólido blanco. P.f. 224-225°C. C₁₈H₁₈N₄O₂S₂ (Pm 386,48 g/mol). IR: 3024, 2933, 1670, 1599, 1442, 1286, 600 cm⁻¹. EM (70 eV): m/z M⁺ 386 (81), 207 (100), 179 (47), 165 (31), 133 (32), 119 (48), 92 (24). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.71 (dd, J= 6, 14 Hz, 2H, CH₂CH₂), 3.59-3.63 (m, 4H, CH₂, CH₂CH₂), 3.85 (dd, J= 2, 16 Hz, 2H, CH₂), 5.74 (d, J= 1 Hz, 2H, CH), 7.31 (dd, J= 1.2, 4.5 Hz, 4H, Ar), 8.55 (dd, J= 1.2, 4.5 Hz, 4H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171.2 (2C), 150.2 (4H), 149 (2C), 121.4 (4C), 60.8 (2C), 40 (2C), 31.3 (2C).

4.2.4 1,2-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12). A partir de 0,50 g (2,12 mmoles) de *bis*-aldimina **4** y 0,39 g (4,23 mmoles, 0,29 mL) de ácido α-mercaptoacético, se obtuvieron 0,55 g (1,43 mmoles, 68%) de la *bis*-tiazolidinona (**12**) como un sólido blanco. P.f. 155-157°C. C₂₀H₂₀N₂O₂S₂ (Pm 384,52 g/mol). IR: 2924, 1666, 1629, 736, 700 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 43,66 min, m/z M⁺ 384 (55), 178 (100), 164 (26), 135 (40), 121 (38), 91 (92). ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.72-2.79 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.62-3.64 (m, 2H, CH₂CH₂), 3.71 (d, J= 16 Hz, 2H, CH₂), 3.84 (ddd, J= 2, 11, 16 Hz, 2H, CH₂), 5.89 (d, J= 2 Hz, 2H, CH), 7.30-7.42 (m, 10H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171.4 (2C), 140 (2C), 128.9 (4C), 127.2 (4C), 127 (2C), 62.4 (2C), 43.3 (2C), 32 (2C).

4.2.5 1,4-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (13). A partir de 1,01 g (3,75 mmoles) de la *bis*-aldimina **5** y 0,77 g (8,34 mmoles, 0,58 mL) del ácido, se obtuvieron 0,78 g (1,88 mmoles, 50%) de la *bis*-tiazolidinona (**13**) como un sólido amarillo. P.f. 162-163°C. C₂₀H₂₂N₄O₂S₂ (Pm 414,55 g/mol). IR: 2927, 1643, 1581, 1427, 1132, 711 cm⁻¹.

4.2.6 1,4-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (14). A partir de 1,00 g (3,75 mmoles) de *bis*-aldimina **6** y 0,69 g (7,51 mmoles, 0,52 mL) del ácido mercaptoacético, se obtuvieron 0,62 g (1,50 mmoles, 40%) de la *bis*-tiazolidinona (**14**) como sólido amarillento. P.f. 143-145°C. C₂₀H₂₂N₄O₂S₂ (Pm 414,55 g/mol). IR: 3068, 2928, 1643, 1581, 1427, 1132, 711 cm⁻¹. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1.14-1.30 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 2.55-2.60 (m, 2H, CH₂(CH₂)₃), 3.37-3.43 (m, 2H, CH₂(CH₂)₃), 3.65 (d, J= 16 Hz, 2H, CH₂), 3.94 (dd, J= 1, 15.5 Hz, 2H, CH₂), 5.83 (d, J= 1 Hz, 2H, CH), 7.41-7.45 (m, 2H, Ar), 7.78-7.81 (m, 2H, Ar), 8.55-8.58 (m, 4H, Ar); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 170.5 (2C), 149.9 (2C), 148.2 (2C), 136.3 (2C), 134.6 (2C), 124 (2C), 59.6 (2C), 41.9 (2C), 31.7 (2C), 23.6 (2C).

4.2.7 1,4-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (15). A partir de 0,98 g (3,68 mmoles) de la *bis*-aldimina **7** y 0,71 g (7,73 mmoles, 0,53 mL) del ácido, se obtuvieron 0,61 g (1,47 mmoles, 40%) de la *bis*-tiazolidinona (**15**) como un sólido blancuzco. P.f. 164-166°C. C₂₀H₂₂N₄O₂S₂ (Pm 414,55 g/mol). IR: 3099, 2949, 1720, 1606, 885, 660 cm⁻¹.

4.2.8 1,4-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16). A partir de 0,98 g (3,71 mmoles) de la *bis*-aldimina **8** y 0,85 g (9,27 mmoles, 0,64 mL) del ácido, se obtuvieron 0,69 g (1,67 mmoles, 44%) de la *bis*-tiazolidinona (**16**) como un sólido blanco. P.f. 168-170°C. C₂₂H₂₄N₂O₂S₂ (Pm 412,57 g/mol). IR: 3030, 2931, 1666, 1255, 698 cm⁻¹.

4.3 OBTENCIÓN DE LOS BIS-(2-FENIL-4-OXOTIAZOLIDIN-3-IL)ALCANOS 12 y 16 VIA CONDENSACIÓN MULTICOMPONENTE

Metodología General

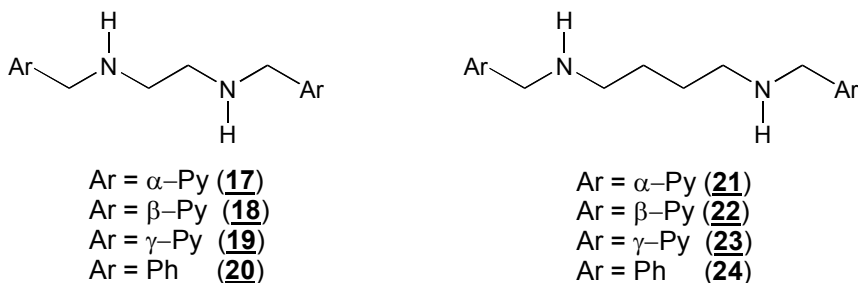
En un balón de 100 mL conectado a un condensador con trampa de CaCl_2 , se depositan 30 mL de acetonitrilo, se disuelven 1 mol de la diamina y 2,5 moles de benzaldehído. Se mantiene agitación y reflujo durante una hora, entonces se agregan 2,5 moles del ácido α -mercaptoacético. La reacción se deja a reflujo y con agitación por 13 horas. Luego, se filtra el precipitado formado lavando con acetonitrilo varias veces. Las aguas de lavado se concentran y la bis-tiazolidinona que pueda permanecer en la masa se recrystaliza de etanol. El sólido filtrado y el recrystalizado son el producto esperado.

4.3.1 1,2-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12). A partir de 1,00 g (17,00 mmoles, 1,11 mL) de etilendiamina, 4,42 g (42,00 mmoles, 4,20 mL) de benzaldehído y 3,83 g (42,00 mmoles, 2,88 mL) de ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 3,75 g (9,75 mmoles, 59%) de la bis-tiazolidinona 12 como un sólido blanco. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (Pm 384,52 g/mol).

4.3.2 1,4-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (16). A partir de 0,50 g (5,67 mmoles, 0,57 mL) de PUT, 1,50 g (14,00 mmoles, 1,43 mL) de benzaldehído y 1,31 g (14,00 mmoles, 0,98 mL) del ácido α -mercaptoacético, se obtuvieron 0,85 g (2,06 mmoles, 36%) de la bis-tiazolidinona 16 como un sólido blanco, solo por recrystalización. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (Pm 412,57 g/mol).

4.4 OBTENCIÓN DE LAS DIAMINAS N,N'-DISUSTITUIDAS (17-24)

Figura 12. Estructura general de la bis-aldeiminas obtenidas.



Metodología General

En un balón de tres bocas, conectada una boca con un condensador y otra boca a un sistema que suministra nitrógeno se depositan 1 mol de la bis-aldeimina (1-8) y se disuelve en 30 mL de metanol anhidro. Con agitación y a temperatura entre 0 y 5°C se agregan muy lentamente 5 moles de borohidruro de sodio (NaBH_4), manteniendo constantemente la atmósfera inerte. Terminada la adición del agente reductor se deja que la masa de reacción

alcance la temperatura ambiente lentamente y se deja en agitación por 12 horas. Se pone a reflujo por una hora y se agregan lentamente 150 mL de agua (H₂O) dejando el reflujo por 1 hora más. Se destila la mayor cantidad posible de metanol y agua. Se disuelve lo remanente en agua, se basifica y se extrae en tres ocasiones con diclorometano. Las fases orgánicas se depositan sobre sulfato de sodio. Luego se pasa por una columna corta y se concentra hasta sequedad para obtener las diaminas (**17-24**).

4.4.1 N,N'-Bis(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (17**)**. A partir de 3,45 g (14,98 mmoles) de bis-imina **1** con 2,74g (72,11 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 2,18 g (9,12 mmoles, 62%) de la diamina (**17**) como un líquido rojo. C₁₄H₁₈N₄ (Pm 242,32 g/mol). IR: 3332, 2920, 1595, 1151, 764 cm⁻¹.

4.4.2 N,N'-Bis(piridin-3-ilmetil)etano-1,2-diamina (18**)**. A partir de 0,50 g (2,10 mmoles) de bis-imina **2** con 0,32 g (8,39 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 0,33 g (1,36 mmoles, 65%) de la diamina (**18**) como un líquido viscoso amarillento. C₁₄H₁₈N₄ (Pm 242,32 g/mol). IR: 3290, 2846, 1594, 1110, 712 cm⁻¹.

4.4.3 N,N'-Bis(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (19**)**. A partir de 2,00 g (8,39 mmoles) de bis-imina **3** con 1,59 g (42,32 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 1,28 g (5,28 mmoles, 63%) de la diamina (**19**) como un líquido viscoso y amarillento. C₁₄H₁₈N₄ (242,32 g/mol). IR: 3309, 2835, 1603, 1132, 802 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.99 (s, 2H, NH) 2.77 (s, 4H, CH₂CH₂), 3.81 (s, 4H, CH₂), 7.27 (d, J= 6 Hz, 4H, Ar), 8.54 (d, J= 6 Hz, 4H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 149.28 (4C), 148.93 (2C), 122.36 (4C), 52.07 (2C), 42.27 (2C).

4.4.4 N,N'-Dibenciletano-1,2-diamina (20**)**. A partir de 7,86 g (33,25 mmoles) de bis-imina **4** con 5,03 g (130,00 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 7,40 g (30,80 mmoles, 93%) de la diamina (**20**) como un líquido viscoso amarillo. C₁₆H₂₀N₂ (240,34 g/mol). IR: 3303, 3026, 2827, 1603, 1495, 1120, 698 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.98 (s, 2H, NH), 2.83 (s, 4H, CH₂CH₂), 3.84 (s, 4H, CH₂), 7.3-7.4 (m, 10H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 139.96 (2C), 127.89 (4C), 127.63 (4C), 126.41 (2C), 53.4 (2C), 48.25 (2C).

4.4.5 N,N'-Bis(piridin-2-ilmetil)butano-1,4-diamina (21**)**. A partir de 1,15 g (4,32 mmoles) de bis-imina **5** con 0,82 g (22,22 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 0,77 g (2,85 mmoles, 66%) de la diamina (**21**) como un líquido viscoso amarillento. C₁₆H₂₂N₄ (Pm 270,37g/mol). IR: 3303, 3026, 2929, 1875, 1603, 1495, 1119, 698 cm⁻¹.

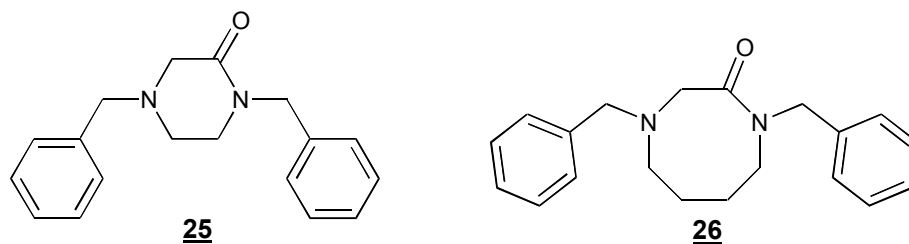
4.4.6 N,N'-Bis(piridin-3-ilmetil)butano-1,4-diamina (22**)**. A partir de 0,50 g (1,88 mmoles) de bis-imina **6** con 0,35 g (9,39 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 0,27 g (1,11 mmol, 53%) de la diamina (**22**) como un líquido viscoso amarillento, casi transparente. C₁₆H₂₂N₄ (Pm 270,37 g/mol). IR: 3304, 3064, 2933, 1595, 1579, 1103, 714 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.50-1.54 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 1.97 (s, 2H, NH), 2.58-2.61 (m, Hz, 4H, CH₂(CH₂)₃), 3.76 (s, 4H, CH₂), 7.21-7.26 (m, 2H, Ar), 7.62-7.65 (m, 2H, Ar), 8.45-8.47 (m, 2H, Ar), 8.50-8.51 (m, 2H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 149.6 (2C), 148.4 (2C), 135.7 (2C), 135.7 (2C), 123.3 (2C), 51.2 (2C), 49.2 (2C), 27.7 (2C).

4.4.7 *N,N'*-Bis(piridin-4-ilmetil)butano-1,4-diamina (23). A partir de 0,50 g (1,88 mmoles) de la bis-imina **7** con 0,35 g (9,39 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 0,35 g (1,29 mmoles, 69%) de la diamina (**23**) como un líquido viscoso amarillento, casi transparente. C₁₆H₂₂N₄ (Pm 270,37 g/mol). IR: 3288, 2933, 1605, 1560, 1467, 1112, 798 cm⁻¹.

4.4.8 *N,N'*-Dibencilbutano-1,4-diamina (24). A partir de 1,00 g (3,78 mmoles) de bis-imina **8**, con 0,57 g (15,24 mmoles) de NaBH₄ se obtuvieron 0,76 g (2,73 mmoles, 74%) de la diamina (**24**) como un líquido viscoso verde-amarillento. C₁₈H₂₄N₂ (Pm 268,40 g/mol). IR: 3304, 3026, 2929, 1950, 1603, 1495, 1119, 698 cm⁻¹. CG-EM (70 eV): t_R = 30,85 min, m/z M⁺ 268 (<1), 160 (37), 120 (18), 106 (17), 91 (100), 70 (21), 65 (14). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.55 (t, J= 6.5 Hz, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 1.89 (s, 2H, NH), 2.64 (t, J= 6.5 Hz, 4H, CH₂(CH₂)₃), 3.78 (s, 4H, CH₂), 7.25-7.33 (m, 10H, Ar); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 140.3 (2C), 128.3 (4C), 128 (4C), 126.8 (2C), 53.9 (2C), 49.1 (2C), 27.7 (2C).

4.5 OBTENCIÓN DE LAS *N,N'*-DIBENCILPIPERAZIN-2-ONA (**25**) Y *N,N'*-DIBENCIL-1,4-DIAZOCIN-2-ONA (**26**)

Figura 13. Productos de ciclación entre las diaminas y el cloruro de cloroacetilo.



Metodología General

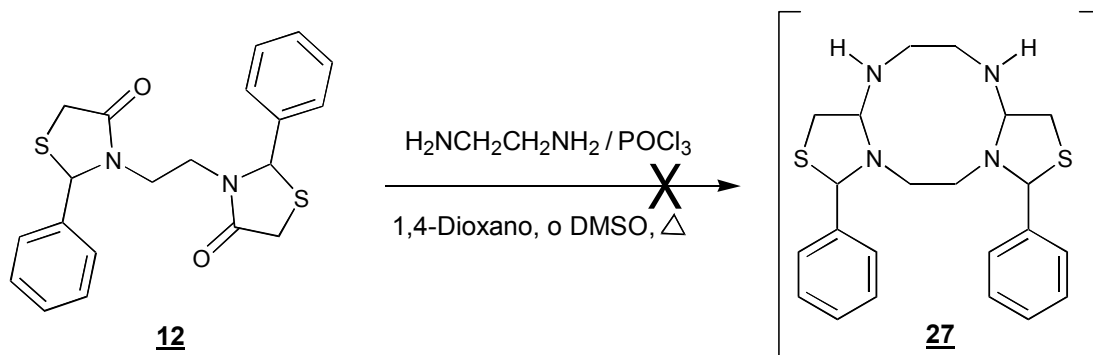
En un balón de dos bocas, conectado con un embudo de adición, se disuelven 1 mol de diamina en 30 mL de éter dietílico (éter dietílico-benceno) en continua agitación, se agregan 4 moles de trietilamina (Et₃N), manteniendo la atmósfera inerte. Se lleva la masa de reacción a -30°C (0 °C para obtener la piperazinona), siempre con buena agitación. Se inicia con la adición gota a gota de 4 moles de cloruro de cloroacetilo (ClCH₂COCl) previamente disueltos en 20 mL de éter dietílico. Se continúa con la adición gota a gota por una hora, cuidando la agitación y la temperatura. Cuando la adición finaliza, se deja agitando durante 15 o 20 minutos permitiendo que la temperatura de la masa de reacción suba lentamente desde -30°C hasta temperatura ambiente o un poco menos. Se filtra la sal formada en un embudo Buschner y se lava con acetato de etilo (acetato de etilo-benceno). Las aguas del filtrado se basifican y se lavan en varias ocasiones con soluciones de carbonato. La capa orgánica se recoge sobre sulfato de sodio. Tras pasarla por una columna corta, se concentra hasta sequedad y se purifica por cromatografía en columna usando gel de sílice como fase estacionaria y eluyendo con mezclas de heptano-acetato de etilo y luego acetato de etilo-metanol, aumentando la polaridad.

4.5.1 *N,N'*-Dibencilpiperazin-2-ona (25). A partir de 0,50 g (2,08 mmoles) de la diamina 20, 1,16 mL (8,32 mmoles) de Et₃N y 0,66 mL (8,32 mmoles) de ClCH₂COCl, se obtuvieron 0,37 g (1,33 mmoles, 64%) del producto ciclado 25, como un líquido muy viscoso de color amarillo. C₁₈H₂₀N₂O (Pm 280,36 g/mol). IR: 3029, 2943, 1651, 1497, 1452, 698 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = 36,05 min, m/z M⁺ 280 (10), 251 (12), 189 (42), 91 (100), 65 (10). **¹H RMN** (CDCl₃) δ 3.29-3.39 (m, 4H, CH₂CH₂), 3.62 (s, 2H, CH₂CO), 4.50 (s, 2H, ArCH₂N), 4.67 (s, 2H, CONCH₂Ar), 7.24-7.39 (m, 10H, Ar); **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 167.65, 136.60, 135.84, 129.31 (2C), 129.13 (2C), 128.73 (2C), 128.00, 127.01, 126.41 (2C), 53.13, 51.48, 49.18, 43.05, 41.48.

4.5.2 *N,N'*-Dibencil-1,4-diazocin-2-ona (26). A partir de 2,82 g (10,00 mmoles) de la diamina 24, 7,29 mL (52,01 mmoles) de Et₃N y 4,16 mL (52,01 mmoles) de ClCH₂COCl, se obtuvieron 1,98 g (6,43 mmoles, 61%) del producto ciclado 26 como cristales blancos. P.f. 83-84°C. C₂₀H₂₄N₂O (Pm 308,42 g/mol). IR: 3030, 2918, 1631, 1466, 1142, 692 cm⁻¹. **CG-EM** (70 eV): t_R = 40,40 min, m/z M⁺ 308 (7), 217 (11), 160 (32), 146 (7), 91 (100), 65 (9). **¹H RMN** (CDCl₃) δ 1.48-1.57 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂), 3.26 (t, J = 7.67 Hz, 2H, NCH₂), 3.37 (t, J = 6.41, 2H, CH₂NCO), 4.04 (s, 2H, ArCH₂N), 4.14 (s, 2H, NCH₂CON), 4.57 (s, 2H, CONCH₂Ar), 7.16-7.39 (m, 10H, Ar); **¹³C RMN** (CDCl₃) δ 166.98, 136.85, 135.81, 129.06 (2C), 128.65 (2C), 128.08, 127.91 (2C), 127.51, 126.28 (2C), 51.31, 48.48, 47.13, 46.13 41.49, 25.61, 24.36.

4.6 INTENTO DE OBTENER LA 1,10-DIBENCILDECAHIDRO-BIS[1,3]TIAZOLO[3,4-a:4',3'-g][1,3,6,8]TETRAZECINA (27)

Esquema 33. Intento de ciclación intermolecular de la *bis*-tiazolidin-4-ona (12) con la etilendiamina.

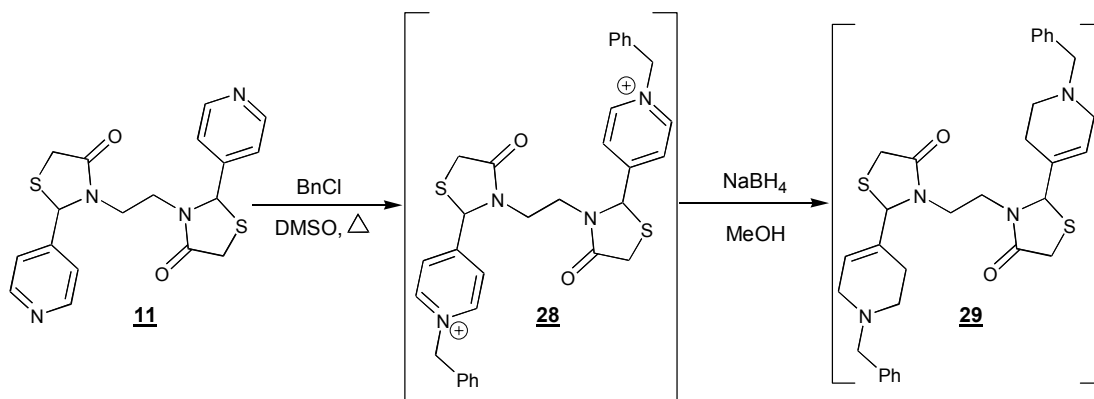


En un balón de tres bocas se depositaron 0,30 g (0,78 mmoles) de la *bis*-tiazolidinona 12 en 30 mL de 1,4-dioxano calentando para intentar disolver la *bis*-tiazolidinona, lo cual solo se logró hasta que el solvente alcanzó la temperatura de ebullición. Con agitación y atmósfera inerte se adicionaron gota a gota 0,16 mL (1,72 mmoles) de cloruro de fosfoilo (POCl₃). Luego, la solución de etilendiamina (0,05 mL, 0,78 mmoles) en dioxano (25 mL) fue adicionada a la masa de reacción gota a gota. Se mantuvo la agitación y el reflujo durante 5 horas. Entonces se destiló el solvente, se extrajo con acetato de etilo (4 X 50 mL) y se concentró. El residuo obtenido resultó ser la *bis*-tiazolidinona (12) de partida.

La ciclación se intentó una vez más, con 0,30 g (0,78 mmoles) de la *bis*-tiazolidinona **12**, ahora usando DMSO como solvente. Sin embargo, solo hubo solubilización total cuando se adicionaron 0,29 mL (3,12 mmoles) de POCl₃. Se bajó la temperatura de la masa de reacción hasta 10°C para adicionar gota a gota 0,05 mL (0,78 mmoles) de etilendiamina disuelta en 10 mL de DMSO; la adición continuo por 1 hora. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos días y luego a reflujo por 4 horas. El DMSO se destiló a presión reducida. Se extrajo con acetato de etilo (50 mL X 4). El residuo obtenido una vez más, resultó ser el compuesto de partida (**12**).

4.7 INTENTO DE OBTENER EL DERIVADO N,N'-ALQUILADO (**29**) DE LA *BIS*-[2-(PIRIDIN-4-IL)-4-OXOTIAZOLIDIN-3-IL]ETANO (**11**) POR REACCIÓN CON EL COLURO DE BENCILO Y LA REDUCCIÓN DE LA SAL DE PIRIDINIO FORMADA (**28**)

Esquema 34. Intento de obtener la sal de piridinio y su reducción a partir de la *bis*-tiazolidinona **11**.



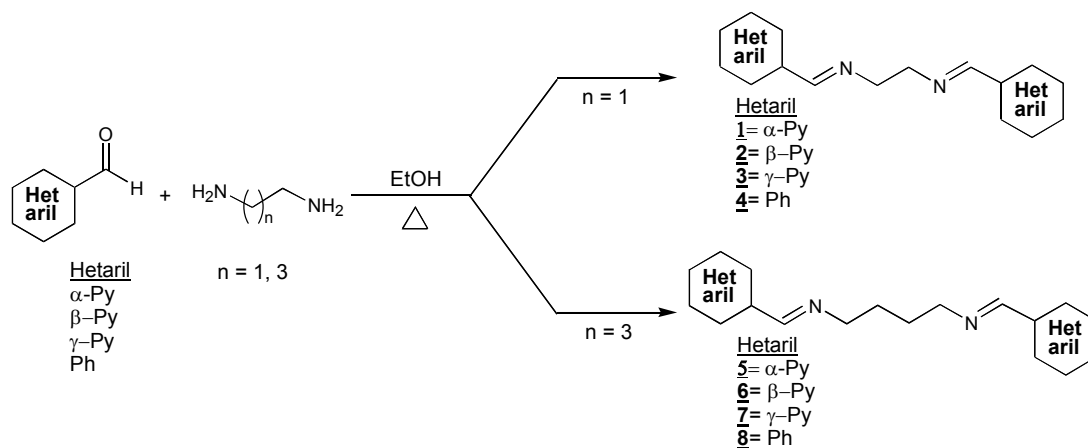
En un balón de dos bocas se depositaron 0,30 g (0,78 mmoles) de la *bis*-tiazolidinona **11**. Se intentó disolver en DMSO (20 mL), se adicionó gota a gota el cloruro de bencilo (4,66 mmoles, 0,54 mL). Se calentó a reflujo durante 15 horas. Entonces se destiló el DMSO bajo presión reducida. El sólido remanente de la destilación se lavó en varias ocasiones con CH₂Cl₂. Luego se depositó en un balón de 2 bocas y se disolvió tanto como se pudo en MeOH anhidro (25 mL), en seguida, con agitación y temperatura entre 5 y 15°C se agregaron lentamente 0,11 g (2,88 mmoles) de NaBH₄. Se dejó en agitación por 12 horas. Se puso en reflujo por una hora, se adicionó H₂O en exceso y se mantuvo la ebullición por 3 horas. Se destiló la mezcla agua-metanol y se extrajo con acetato de etilo (4 X 50 mL). El sólido que se obtuvo no era el compuesto esperado (**29**) sino el de partida (**11**).

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Esta investigación se dividió en varias etapas, cada una de las cuales trata de la síntesis de una serie de compuestos. Así, la primera etapa consistió en preparar los precursores imínicos (bases de Schiff) **1-8** como sólidos blancos o amarillentos a partir de la condensación de las diaminas (1,2-diaminoetano y 1,4-diaminobutano) y los piridin- α -, β -, γ -carboxialdehídos y el benzaldehído en etanol anhidro (**esquema 35**).

5.1 Primera Etapa. *Bis*-Aldiminas

Esquema 35. Síntesis de las N,N'-*bis*-(arilmetilen)alcanodiaminas (**1-8**).



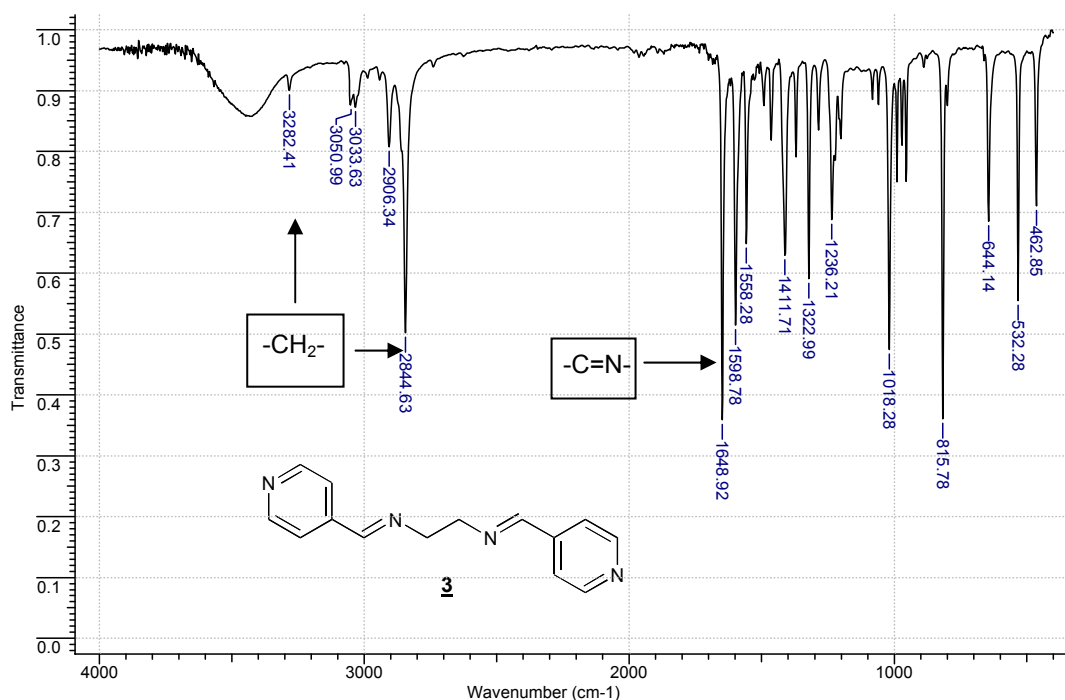
Las *bis*-aldiminas **1**, **6** y **8** se aislaron como líquidos viscosos y las **2**, **3**, **4**, **5** y **7** como sólidos cristalinos casi blancos en su mayoría de acuerdo a lo descrito en la **tabla 1**.

Tabla 1. Propiedades físicas y rendimientos de las *bis*-aldiminas **1-8**.

Bis-imina No	Estado Físico	Color	P. De Fusión (°C)	Rendimiento (%)
1	Líquido	Rojo Oscuro	-°	86
2	Sólido	Blancuzco	84-85	100
3	Sólido	Blanco	134-134.5	71
4	Sólido	Amarillento	37-39	100
5	Sólido	Anaranjado	41-42	64
6	Líquido	Amarillento	-	100
7	Sólido	Blancuzco	73-74	97
8	Líquido	Amarillo	-	100

El análisis estructural de las *bis*-aldiminas (**1-8**) se realizó con ayuda de la espectroscopia infrarroja y en algunos casos, también con la ayuda de la cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. En la **figura 14** se pueden apreciar mejor las intensidades de las bandas de absorción que producen estos compuestos en un espectro de IR, en este caso la *bis*-aldimina **3**.

Figura 14. Espectro IR de la N,N'-*bis*-(piridin-4-ilmetilen)etano-1,2-diamina (**3**).



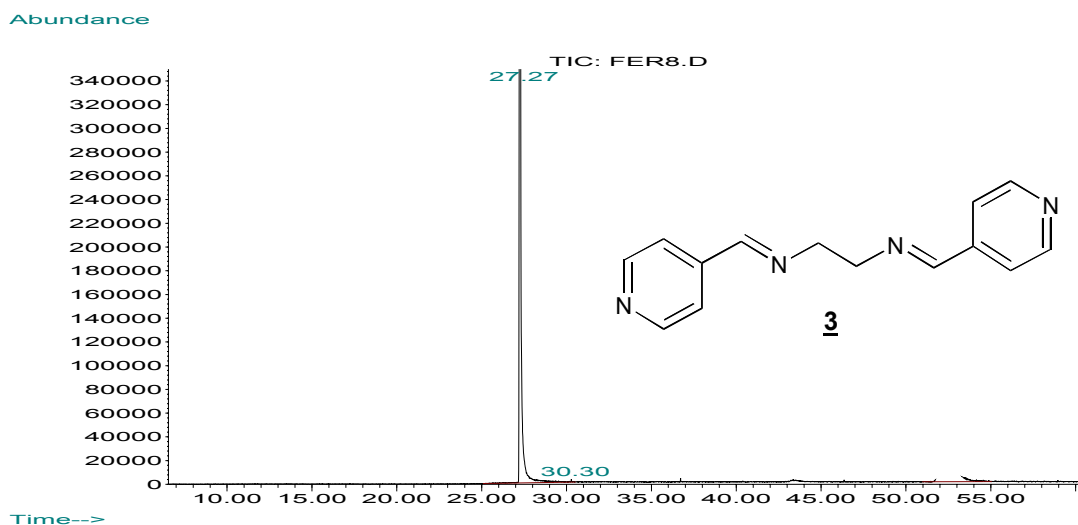
En los espectros de infrarrojo de estos compuestos se observa una banda de absorción fuerte en la región de $1639\text{--}1649\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de tensión característica del grupo imino $\text{C}=\text{N}$; por el contrario, las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión de los grupos NH_2 ($3200\text{--}3500\text{ cm}^{-1}$, tensión, $1500\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$, flexión) y $\text{C}=\text{O}$ ($1685\text{--}1715\text{ cm}^{-1}$, tensión) no aparecen, por lo tanto las reacciones debieron transcurrir. Las bandas de vibración más representativos de los grupos funcionales de las *bis*-aldiminas **1-8** se presentan en la **tabla 2**.

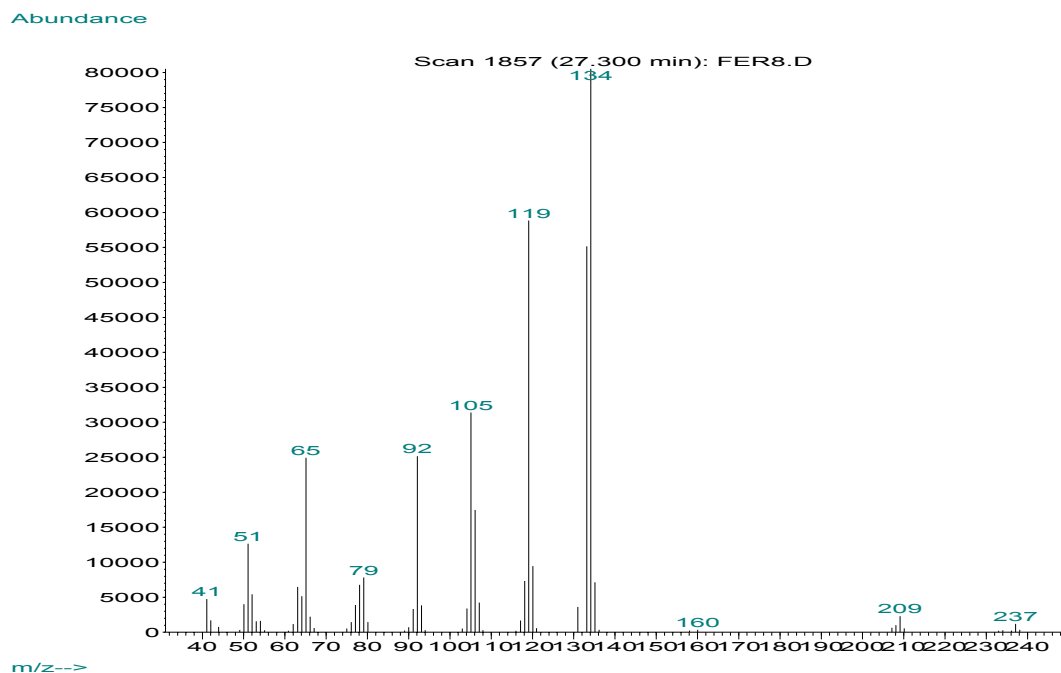
Tabla 2. Bandas de absorción características más representativas en los espectros de IR de las N,N'-*bis*-(arilmetilén)alcanodiaminas (**1-8**).

Bandas de absorción, cm ⁻¹				
<i>Bis</i> -imina No	Vib. T. Sim. Metileno	Vib. T. C=N	Vib. T. C=C Arilo	Vib. T. C-N
1	2916	1649	1587	1045
2	2848	1647	1587	1014
3	2844	1649	1599	1018
4	2847	1643	1579	1016
5	2912	1639	1585	991
6	2933	1647	1591	1027
7	2941	1643	1599	1051
8	2925	1645	1579	1309

Las estructuras de las *bis*-iminas también se sustentan con los análisis de CG-EM realizados a algunos compuestos; los que fueron analizados mostraron que la abundancia de sus iones moleculares es ínfima en comparación con sus picos de base. Además, en la serie de iminas **1-8** se pudo comprobar la existencia de la isomería *cis-trans*- para algunas *bis*-aldiminas (**figura 15**), aunque el isómero *cis*-, menos estable, se encuentra con muy poca abundancia, a tal punto que no aparece en algunos cromatogramas.

Figura 15. Cromatograma y espectro de masas de la N,N'-*bis*-(piridin-4-ilmetilén)etano-1,2-diamina (**3**).

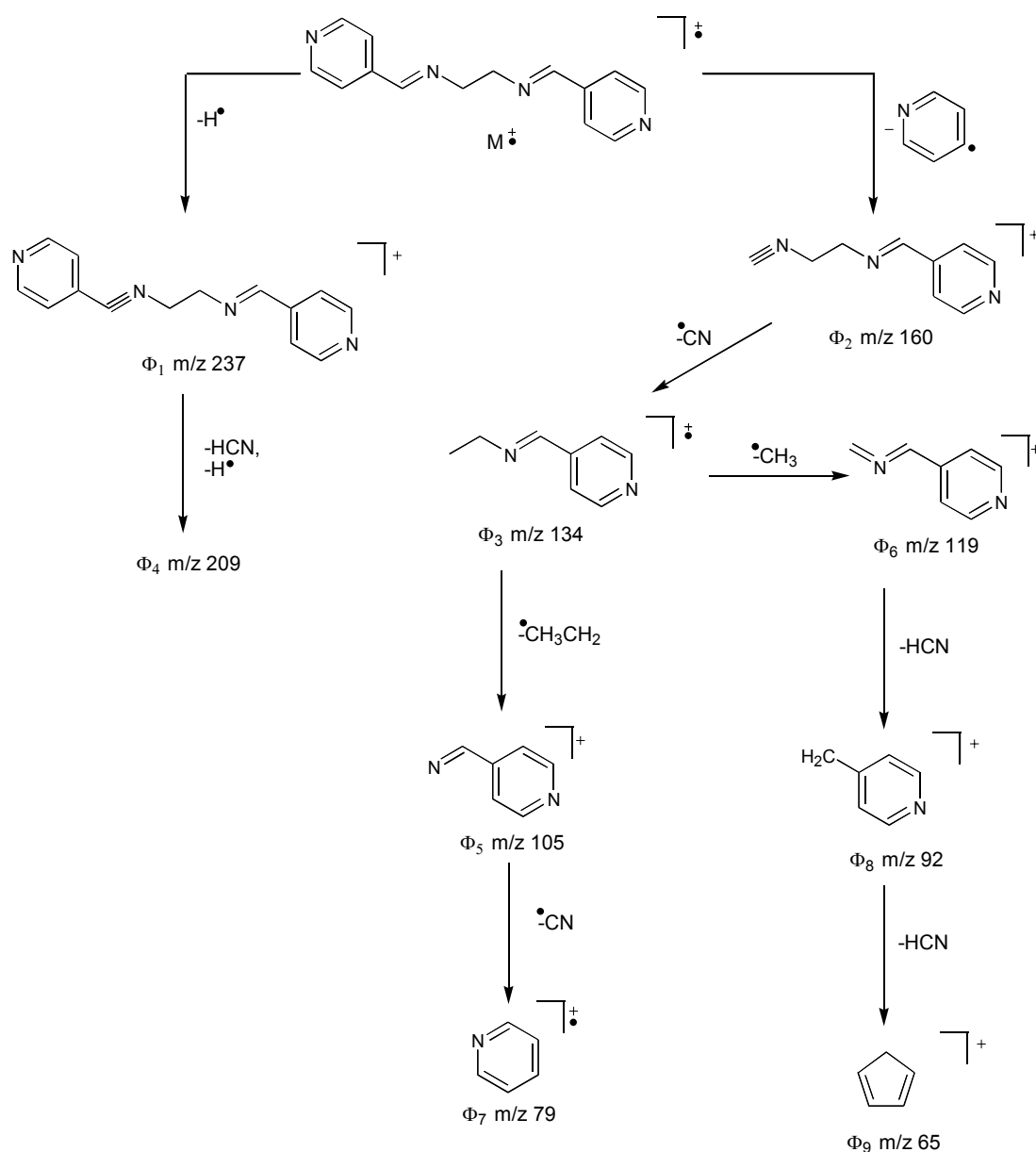




El ión molecular no se detecta frecuentemente cuando se trata de aminas. Esto se cumple para la serie homóloga de las *N,N'*-bis-(arilmetilén)alcanodiaminas, de acuerdo a lo que se puede apreciar en sus espectros de masas.

La posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estas bis-iminas se presenta en el **esquema 36**. En general, no se registran los iones moleculares, sino los picos correspondientes a la pérdida de 1 y 78 unidades lo que origina los iones $\Phi_1 = [M-H]^+$ y $\Phi_2 = [M-C_5H_4N]^+$ respectivamente. A partir de Φ_1 y Φ_2 se producen una serie de fragmentaciones originando los iones $\Phi_3 = [\Phi_2-CN]^+$ cuya relación m/z 134 se presenta como el pico de base, $\Phi_4 = [\Phi_1-HCN, H]^+$, $\Phi_5 = [\Phi_3-CH_3CH_2]^+$, $\Phi_6 = [\Phi_3-CH_3]^+$ que es el segundo pico más intenso, $\Phi_7 = [\Phi_5-CN]^+$, $\Phi_8 = [\Phi_6-HCN]^+$ y $\Phi_9 = [\Phi_8-HCN]^+$.

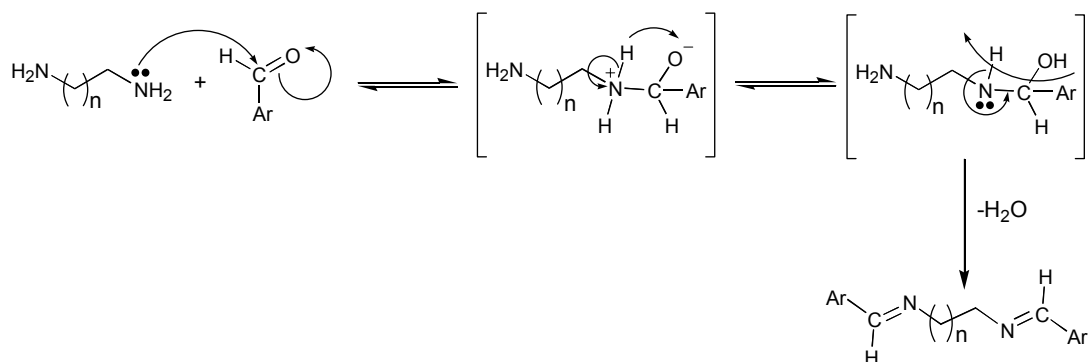
Esquema 36. Posibles rutas de fragmentación para los iones moleculares de las *bis*-aldiminas **1-4**.



La obtención de las aldiminas se lleva a cabo por medio de una reacción ácido-base en la cual, el nitrógeno del grupo amino ataca el carbono carbonílico, deficiente en electrones del aldehído. Tal deficiencia es producto del efecto inductivo que sobre dicho carbono ejerce el oxígeno, que para el momento del ataque nucleofílico adquiere carga negativa y se roba un hidrógeno ácido del nitrógeno. Es entonces cuando ocurre la condensación, liberándose el grupo hidroxilo junto con el hidrógeno restante del grupo amino dejándole al nitrógeno una carga negativa y al carbono una positiva. En busca de estabilidad, el nitrógeno y el carbono

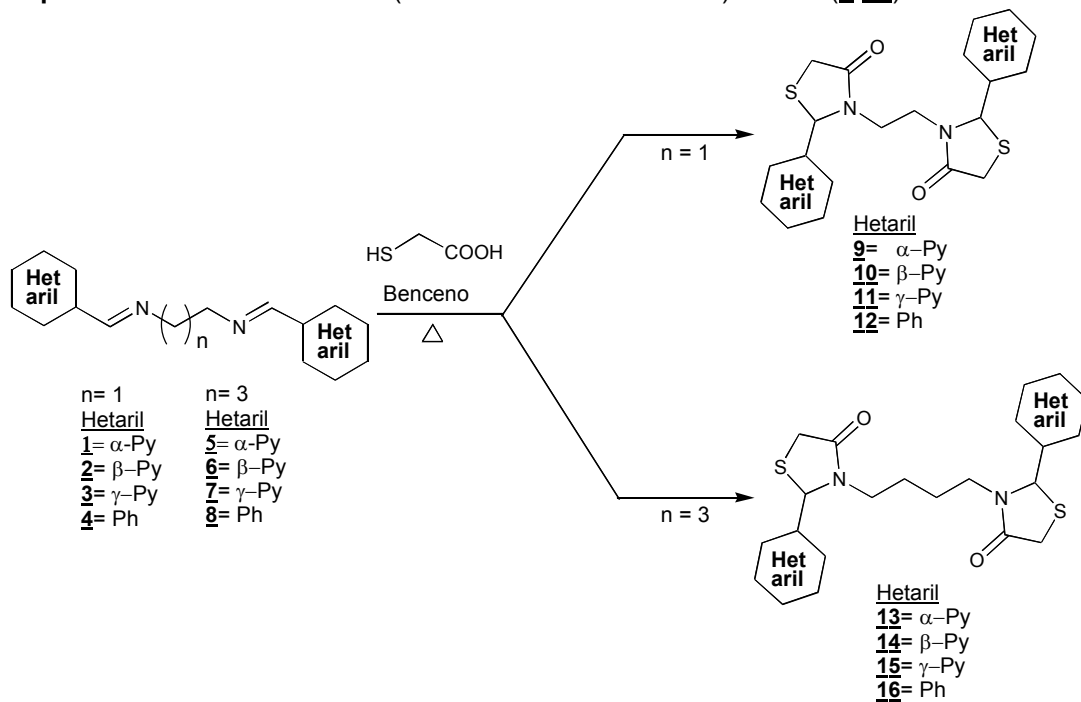
forman un doble enlace. Como se tiene una molécula de diamina y exceso de aldehído, estos procesos pueden repetirse hasta formar la *bis*-imina (**esquema 37**).

Esquema 37. Esquema de reacción propuesto para la formación de las *bis*-aldiminas.



5.2 Segunda Etapa. *Bis*-2-Aril-4-Tiazolidinonas

Esquema 38. Síntesis de los *bis*-(2-hetaril-4-oxotiazolidin-3il)-alcanos (**9-16**).



En la segunda etapa de la investigación se realizó la condensación entre las *bis*-aldiminas precursoras y el ácido α -mercaptoacético también conocido como ácido tioglicólico para obtener las *bis*-4-tiazolidinonas **9-16** (**esquema 38**), en su mayoría sólidos blancos.

Las relación molar de *bis*-aldimina y ácido utilizada fue en todos los casos de 1:2 y el solvente usado para todas las reacciones reportadas en la parte experimental fue el benceno. Conociendo los rendimientos bajos que daba la reacción, en algunos casos, se probó el cambio del solvente por tolueno buscando un aumento en los rendimientos, lo cual no ocurrió, por el contrario, el rendimiento de la reacción bajó, así que se mantuvo al benceno como el solvente más indicado como medio de reacción.

Las *bis*-2-aril-4-tiazolidinonas (**9-16**) se aislaron como sólidos cristalinos casi todos blancos. En la **tabla 3** se muestran algunas de sus propiedades físicas y sus rendimientos.

Tabla 3. Propiedades físicas y rendimientos de las *bis*-2-aril-4-tiazolidinonas (**9-16**).

<i>Bis</i>-Tiazolidinona No	Estado Físico	Color	P. De Fusión (°C)	Rendimiento (%)
9	Sólido	Blancuzco	167-169	40
10	Sólido	Blanco	198-200	40
11	Sólido	Blanco	224-225	33
12	Sólido	Blanco	155-157	68
13	Sólido	Amarillento	162-163	50
14	Sólido	Amarillento	143-145	40
15	Sólido	Blancuzco	164-166	40
16	Sólido	Blanco	168-170	44

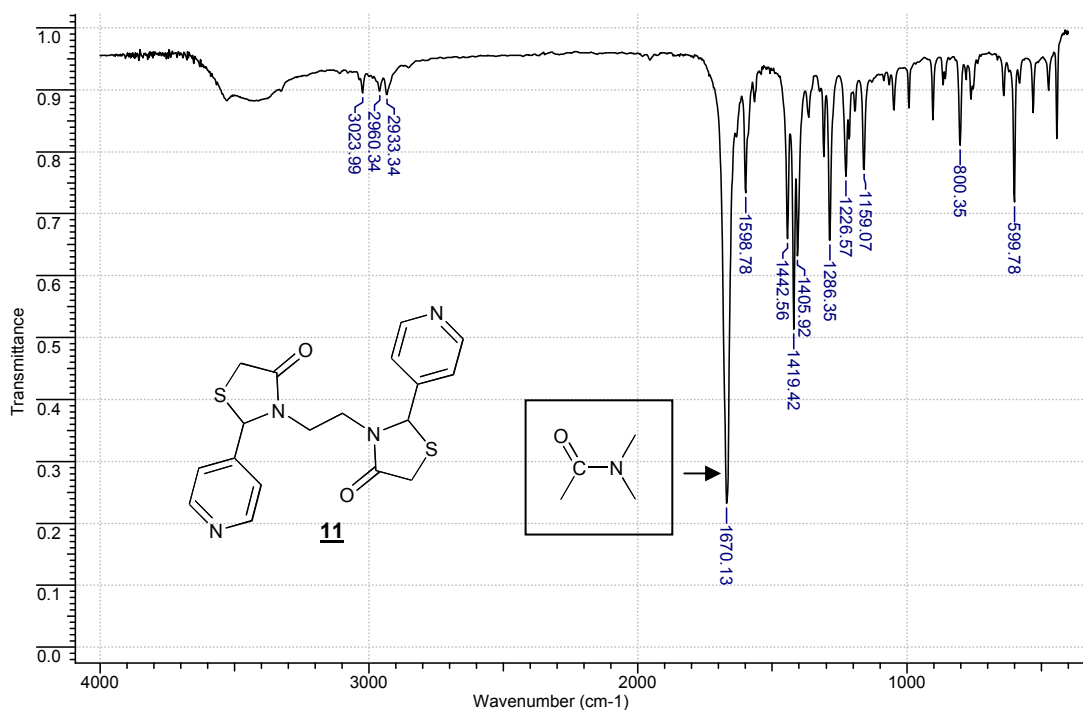
La estructura de estas nuevas *bis*-2-aril-4-tiazolidinonas se elucidó con la ayuda de algunas técnicas espectroscópicas como IR, CG-EM, ¹H RMN, ¹³C RMN en especial las técnicas de RMN bidimensionales como ¹H¹H COSY, HMQC y HMBC fueron de gran ayuda. En la **tabla 4** se muestran algunas de las bandas de vibración más representativas de los grupos funcionales de las *bis*-tiazolidinonas **9-16** en los espectros de IR (anexos 1-8).

Tabla 4. Bandas de absorción en los espectros de IR de las *bis*-2-aril-4-tiazolidinonas (**9-16**).

Bandas de absorción, cm⁻¹					
<i>Bis</i>-Tiazolidinona No	Vib. T. C-H Arilo	Vib. T. Sim. Metileno	Vib. T. C(=O)-N	Vib. T. C=C Arilo	Vib. T. C-S
9	3006	2941	1680	1587	607
10	3054	2930	1670	1577	705
11	3024	2933	1670	1599	600
12	-	2924	1666	1629	700
13	3049	2924	1664	1589	748
14	3068	2928	1643	1581	711
15	3039	2927	1720	1606	775
16	3029	2930	1715	1601	696

En la **figura 16** se muestra el espectro de IR del compuesto **11** como un ejemplo ilustrativo de cómo se ven todos los espectros de IR pertenecientes a esta serie homóloga de compuestos.

Figura 16. Espectro IR del 1,2-bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (**11**).

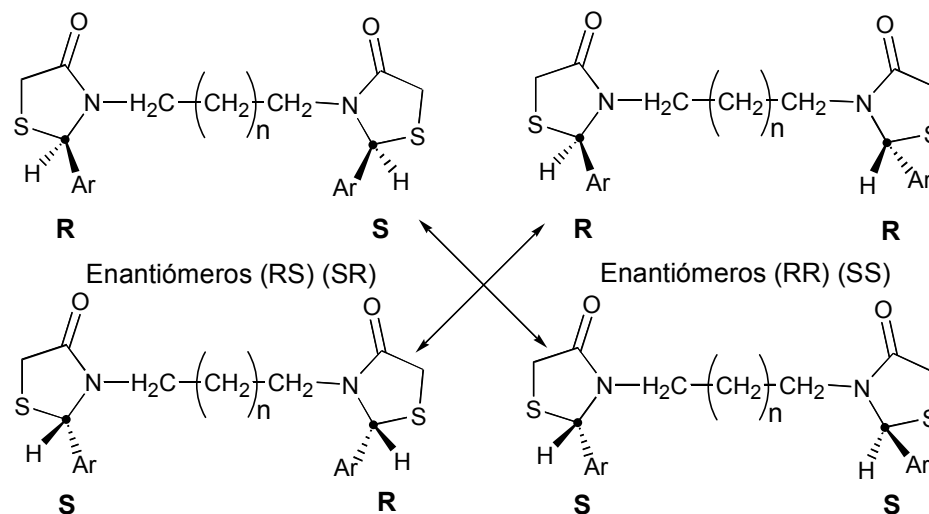


En el espectro de la figura 16 no está presente la banda a 1649 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión de los enlaces azometínicos C=N de la *bis*-aldimina **3** pero sí se aprecia la banda intensa que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces lactámicos N-C(=O) de la *bis*-tiazolidinona **11**, lo cual es una evidencia de la ciclocondensación.

Con ayuda de la CG-EM se pudieron obtener los cromatogramas de los compuestos **9** y **12** además de los espectros de masas de las *bis*-tiazolidinonas **9** y **11** (anexos 1, 3). Los cromatogramas de los compuestos **11**, **13-16** no se pudieron obtener debido a su baja volatilidad y elevados pesos moleculares.

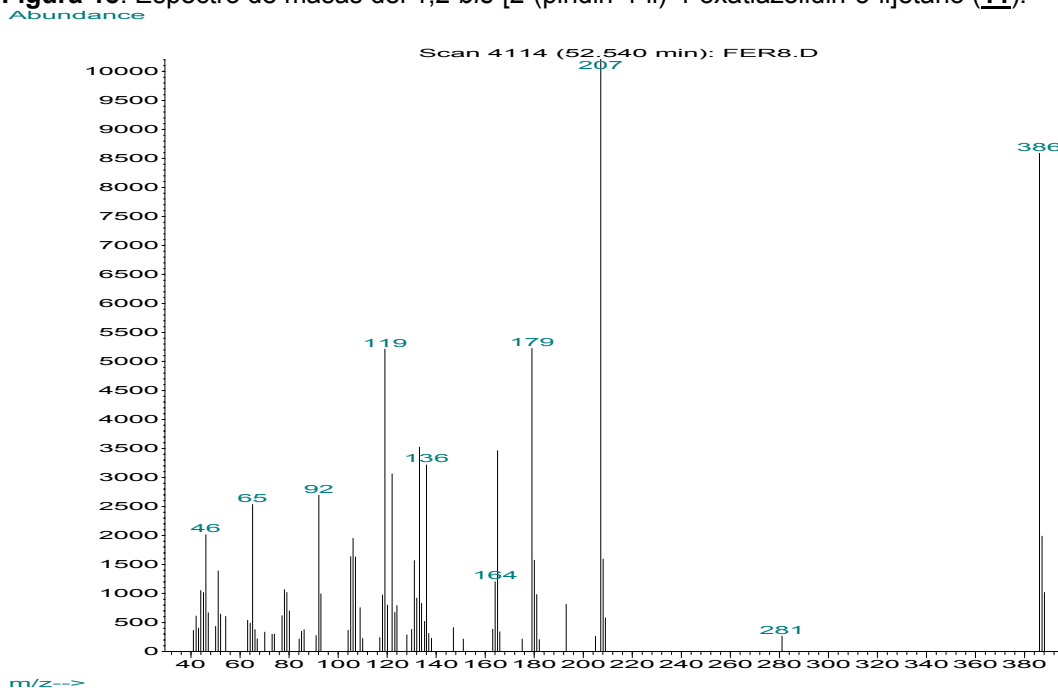
La presencia de dos carbonos quirales en cada una de las *bis*-tiazolidinonas da lugar a 4 enantioisómeros para cada compuesto (**figura 17**). Con la ayuda de la cromatografía de gases se puede confirmar la presencia de dos pares de enantiómeros (dos picos cromatográficos) con tiempos de retención cercanos. Generalmente, los enantiómeros solo se podrán separar entre sí por cromatografía si se usa una fase estacionaria o una fase móvil no racémica.

Figura 17. Enantiómeros de las *bis*-tiazolidinonas **9-16**.



En la **figura 18** se observa el espectro de masas de la *bis*-tiazolidinona **11**. El patrón de fragmentación, con unas pequeñas variaciones, es común a toda la serie de compuestos.

Figura 18. Espectro de masas del 1,2-*bis*-[2-(piridin-4-il)-4-oxatiazolidin-3-il]etano (**11**).

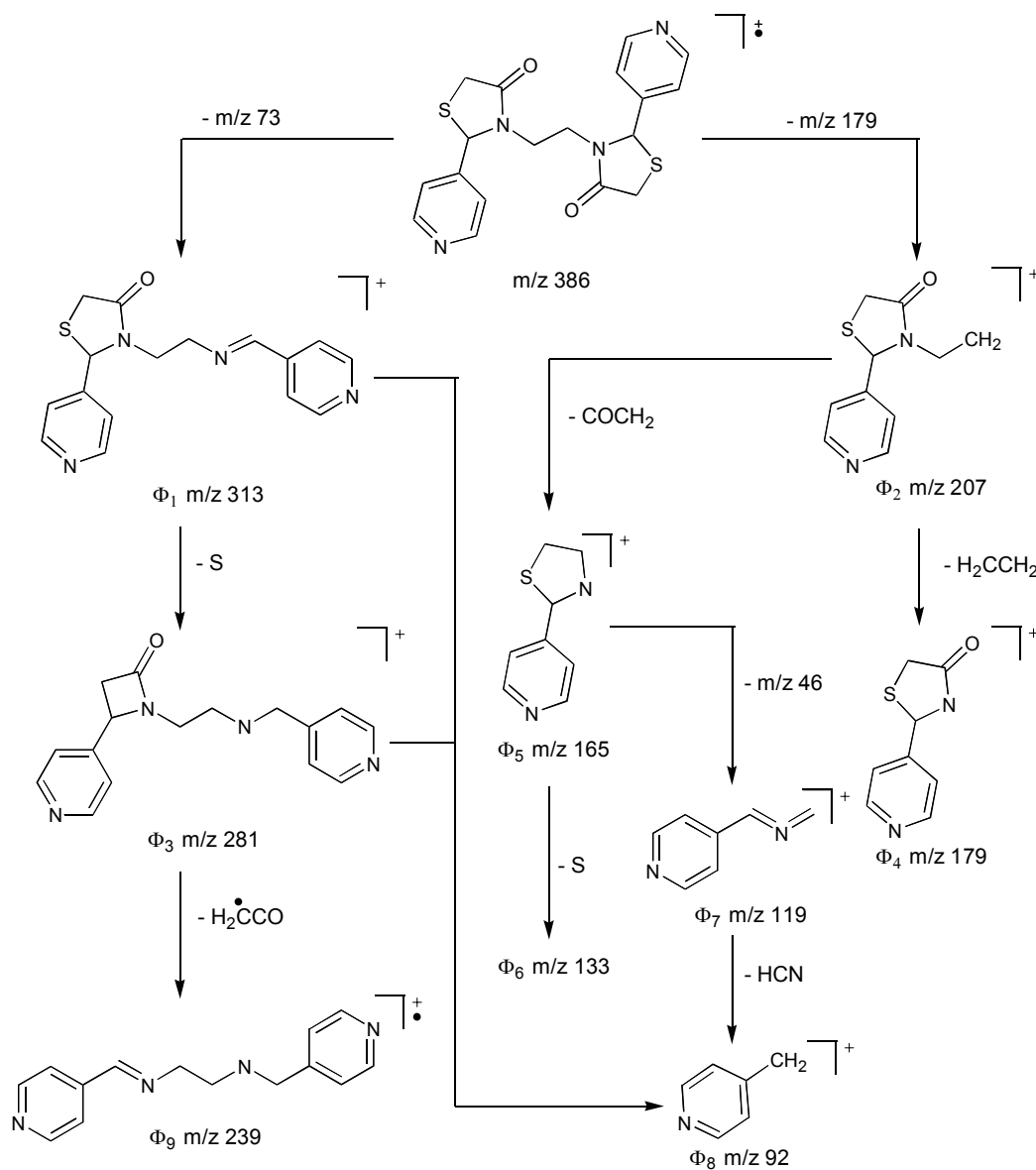


Las primera fragmentación se caracteriza por la pérdida de 73 y 179 unidades, originando los iones $\Phi_1 = [M - C(O)CHS]^+$ y $\Phi_2 = [M - 179]^+$ que es el pico de base. En fragmentaciones posteriores se originan los iones $\Phi_3 = [\Phi_1 - S]^+$, $\Phi_9 = [\Phi_3 - H_2CCH_2]^+$, $\Phi_4 = [\Phi_2 - CH_2CH_2]^+$, $\Phi_5 = [\Phi_2 -$

$\text{OCCH}_2]^+$, $\Phi_6 = [\Phi_5\text{-S}]^+$, $\Phi_7 = [\Phi_5\text{-46}]^+$, $\Phi_8 = [\Phi_7\text{-HCN}]^+$. El ión molecular es el pico más intenso después del pico de base.

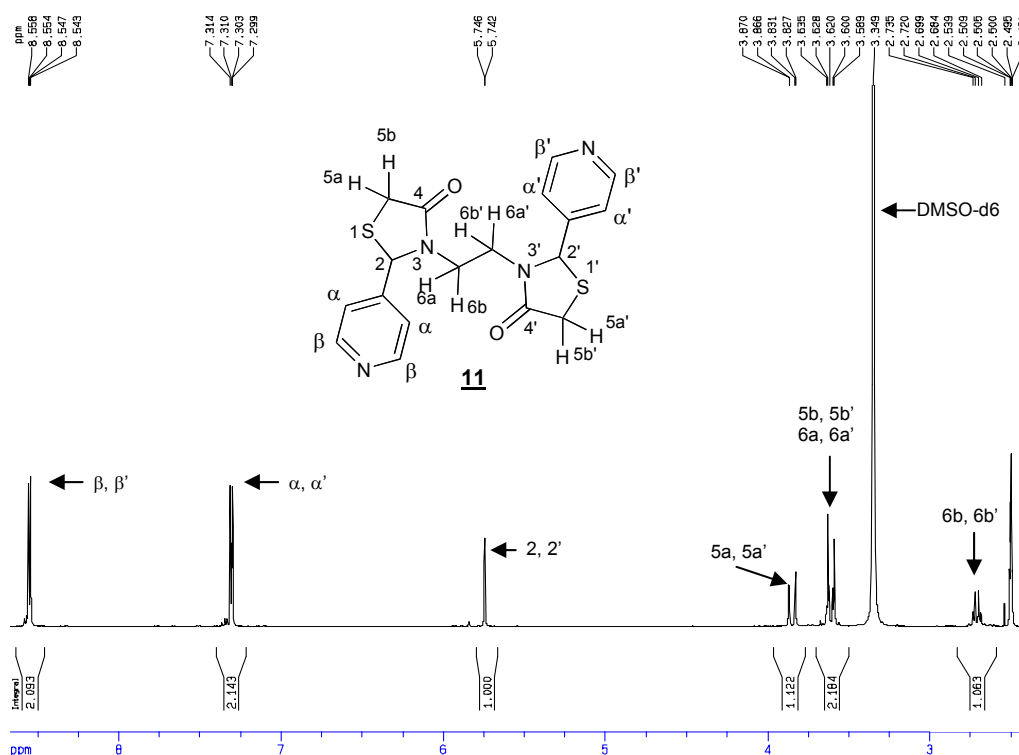
En la fragmentación de los isómeros de las *bis*-tiazolidinonas con sustituyentes piridinilo se encuentra que el pico de base tiene la relación m/z 207 para un par de enantiómeros y de m/z 92 para el otro par. Cuando las moléculas tienen el fragmento fenilo en lugar del piridinilo, los picos de base se presentan con una relación m/z 91 en un par de enantiómeros y con m/z 178 en el otro par. Lo anterior se aplica a las *bis*-tiazolidinonas **9-12** de la serie, pues de los otros no se tienen datos cromatográficos ni de espectrometría de masas. En el **esquema 39** se presentan las principales posibles rutas de fragmentación para la *bis*-tiazolidinona **11** que también es común, con leves variaciones, para toda la serie.

Esquema 39. Posibles rutas de fragmentación para las *bis*-tiazolidinonas **9-12**.



Los espectros de RMN- ^1H de los *bis*-(2-hetaril-4-oxotiazolidin-3-il)-alcanos (**9-16**) (anexos 1-4 y 6) indican que los protones aromáticos generan sus señales características desde 7.2 hasta 8.6 ppm, hacia frecuencias más bajas, alrededor de 5.8 ppm aparece un doblete correspondiente al protón del carbono quiral metínico C-2 del anillo tiazolidinónico, con constantes de acoplamiento de 2.0 Hz, como producto de su interacción con uno de los protones diastereotópicos del carbono metilénico C-5. La presencia del diaestereoisómero se comprueba por un doblete que aparece cerca al ya mencionado, con una constante de acoplamiento igual a 2.0 Hz, también producto de la interacción del protón del carbono quiral con un protón diastereotópico C-5. Estos protones diastereotópicos generan señales, uno alrededor de 3.8 ppm y el otro alrededor de 3.7 ppm, sus constantes de acoplamiento geminal son de 16 Hz aproximadamente. El carácter diastereotópico de estos protones se da gracias a la presencia de un carbono quiral (C-2) en el anillo tiazolidinónico. En la **figura 19** se puede ver el espectro de RMN- ^1H de la *bis*-tiazolidinona **11** como un ejemplo ilustrativo de cómo lucen los espectros de esta serie de compuestos.

Figura19. Espectro de RMN- ^1H de la *bis*-tiazolidinona **11**.



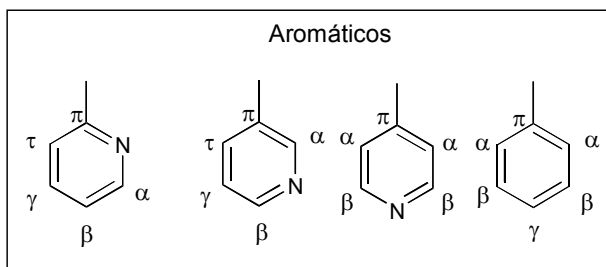
Una característica particular en los espectros de RMN- ^1H de los *bis*-(2-hetaril-4-oxotiazolidin-3-il) alcanos es la señal generada por uno de los protones del carbono metilénico del fragmento alquílico enlazado al nitrógeno. Dicha señal aparece más hacia frecuencias altas 1 o 2 ppm de lo normal. Cuando se trata del fragmento alquílico de 2 carbonos, estas señales aparecen como dobletas. En los casos del fragmento alquílico de 4 carbonos, aparecen como multipletes.

Tal comportamiento se debe a que en estas estructuras la interacción de resonancia presente entre el par de electrones del nitrógeno y el grupo carbonilo en el anillo tiazolidinónico requiere que los átomos involucrados en la resonancia, adopten una geometría planar. De esta forma los orbitales atómicos p se orientan perpendicularmente al plano de los núcleos. Debido a la conformación rígida de la molécula, la libre rotación de los enlaces N-CH₂ y el enlace del carbono C-2 del anillo tiazolidínico con el carbono C-1 del grupo aromático está impedida, lo que ocasiona que uno de los protones, también diastereotópicos, del carbono metilénico del fragmento alquílico enlazado al nitrógeno, se vea influenciado por el sistema en resonancia presente en el grupo lactámico y se produzca su desplazamiento hacia campos más bajos.

En el caso de las *bis*-tazolidinonas **9-12**, el ángulo diedral entre los protones equivalentes de los carbonos metilénicos en el fragmento alquílico, es lo suficientemente pequeño para que no se produzca un desdoblamiento de las señales por interacciones mutuas. En algunos casos puede presentarse una superposición de las señales correspondientes a uno de los protones del C-5 con el protón del carbono metilénico que fue desplazado a campos más bajos. Para resolver este problema y realizar las asignaciones correspondientes se debe recurrir a los espectros de COSY H¹H¹ y HMQC (anexos 1-4 y 6). Todos los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de RMN-¹H correspondientes a los compuestos **9-12** y **14** se presentan en la **tabla 5**.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) en los espectros de RMN-¹H para las *bis*-2-aryl-4-tiazolidinonas (**9-12**, **14**).

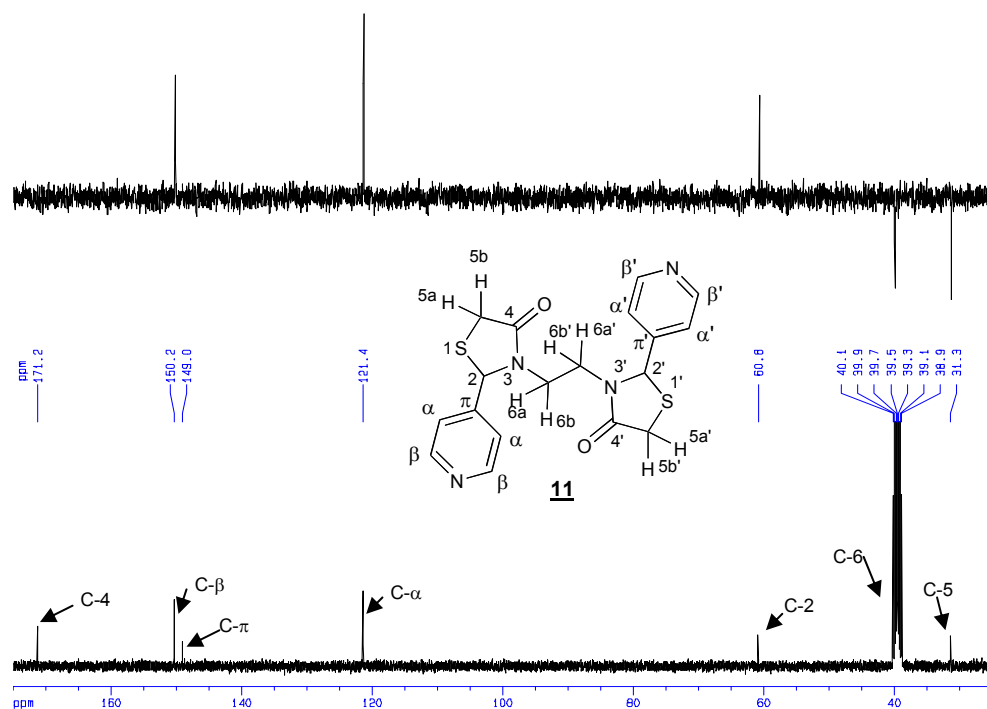
Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J, Hz)						
Comp. No	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ (4H)	CH ₂ ~CH ₂ (1H)	CH ₂ (1H)	CH ₂ (1H)	CH ₂ ~CH ₂ (1H)	CH (1H)
9	-	2.71 dd J= 8.0, 18.0	3.65 dd J= 16.0	3.84 dd, J= 2.0, 15.0	3.93-4.01 m	5.87 d J= 2.0
10	-	2.73 dd J= 6.0, 14.0	3.66 d J= 15.6	3.92 dd J= 1.4, 15.4	3.55 dd J= 6.0, 14.2	5.82 d J= 1.0
11	-	2.71 dd J= 6.0, 14.0	3.59-3.63 m	3.85 dd J= 2.0, 16.0	3.59-3.63 m	5.74 d J= 1.0
12	-	2.72-2.79 m	3.71 d J= 16.0	3.84 ddd J= 2.0, 11.0, 16.0	3.62-3.64 m	5.89 d J= 2.0
14	1,14-1,30 m	2.55-2.60 m	3.65 d J= 16.0	3.94 dd J= 1.0, 15.5	3.37-3.43 m	5.83 d J= 1.0



Comp. No	H α	H β	H γ	H τ	Ph
9	7.28 dd (2H) J= 1.0, 8.0	7.71 ddd (2H) J= 2.0, 8.0, 16.2	7.22 ddd (2H) J= 1.0, 5.0, 7.2	8.5 dd (2H) J= 2.0, 5.0	-
10	8.57-8.59 m (2H)	8.57-8.59 m (2H)	7.43 dd (2H) J= 5.0, 8.0	7.78-7.81 m (2H)	-
11	7.31 dd (4H) J= 1.2, 4.5	8.55 dd (4H) J= 1.2, 4.5	-	-	-
12	-	-	-	-	7.30-7.42 m (10H)
14	8.55-8.58 m (4H)	8.55-8.58 m (4H)	7.41-7.45 m (2H)	7.78-7.81 m (2H)	-

El análisis de los espectros de RMN- ^{13}C devela que en campos bajos se encuentran las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos (alrededor de 171 ppm), un poco más hacia campo alto se ven los carbonos aromáticos de los sustituyentes fenilo y piridinilo (121-158 ppm), siguiendo hacia campo alto se ubica la señal del carbono quiral C-2 (entre 59 y 63 ppm). Finalmente en bajas frecuencias aparecen las señales de los carbonos metilénicos C-5, C-6 y C-7, cuando estos últimos están presentes en la molécula. Como un ejemplo, en la **figura 20** se encuentran los espectros de RMN- ^{13}C y DEPT 135 de la *bis*-tiazolidinona **11**.

Figura 20. Espectros de RMN- ^{13}C y DEPT 135 de la *bis*-tiazolidinona **11**.



Este espectro de carbonos es un modelo fiel a seguir en la serie de compuestos. Desde luego, debido a la simetría molecular, cada señal en el espectro corresponde a dos carbonos en la molécula, dos carbonos química- y magnéticamente equivalentes. Sin embargo, las diferentes conformaciones que pueden adoptar estas *bis*-tiazolidinonas pueden desmejorar la apariencia de los espectros debido a la aparición de pequeñas señales junto a la señal de cada carbono, esto se debe aparentemente a que al adoptar las moléculas diferentes conformaciones, el ambiente que las rodea puede llegar a cambiar magnéticamente la simetría haciendo que carbonos supuestamente equivalentes simétricamente generen señales muy cercanas entre sí.

La **tabla 6** contiene una recopilación de las señales de los espectros de RMN-¹³C pertenecientes a los compuestos **9-12** y **14**.

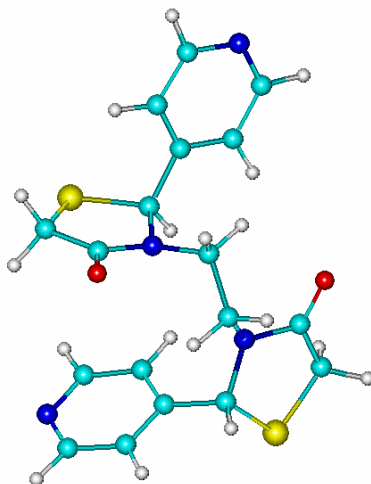
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN-¹³C para las *bis*-2-aril-4-tiazolidinonas (**9-12**, **14**).

Desplazamientos químicos (δ , ppm)					
Comp. No	C-2	C-4	C-5	C-6	C-7
9	63.7 (2C)	172.5 (2C)	32.2 (2C)	39.9 (2C)	-
10	60.0 (2C)	171.0 (2C)	31.6 (2C)	39.5 (2C)	-
11	60.8 (2C)	171.2 (2C)	31.3 (2C)	40.0 (2C)	-
12	62.4 (2C)	171.4 (2C)	32.0 (2C)	43.3 (2C)	-
14	59.6 (2C)	170.5 (2C)	31.7 (2C)	41.9 (2C)	23.6 (2C)
Aromáticos					
Comp. No	C- α	C- β	C- γ	C- τ	C- π
9	121.1 (2C)	137.3 (2C)	123.6 (2C)	150.1 (2C)	158.6 (2C)
10	148.4 (2C)	150.0 (2C)	123.9 (2C)	134.7 (2C)	135.6 (2C)
11	121.4 (4C)	150.2 (4C)	-	-	149.0 (2C)
12	127.2 (4C)	128.9 (4C)	127.0 (2C)	-	140.0 (2C)
14	149.9 (2C)	148.2 (2C)	124.0 (2C)	134.6 (2C)	136.3 (2C)

El análisis de los espectros bidimensionales de HMQC y HMBC ayudó en la asignación de las señales de los carbonos para cada molécula (**9-12** y **14**).

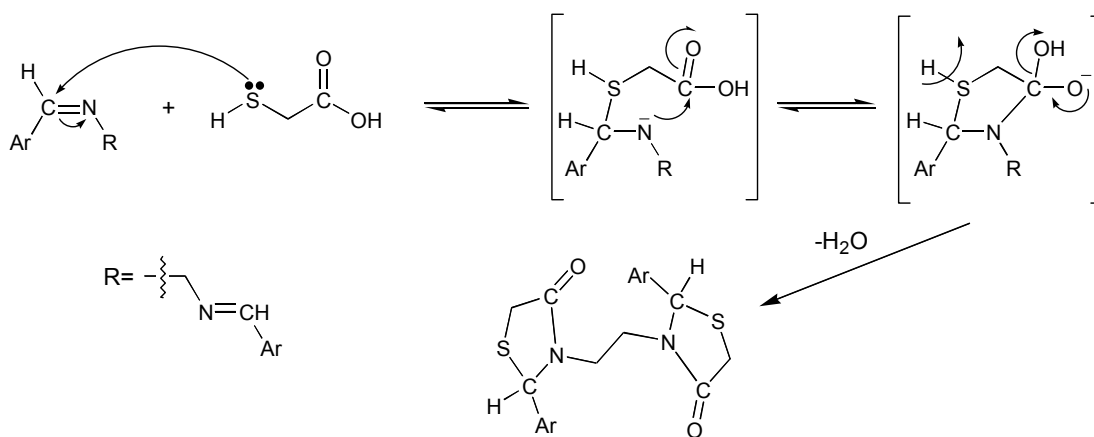
La **figura 21** muestra la geometría tridimensional molecular más probable que adopta la molécula **11**. Las posibles geometrías moleculares de todas las *bis*-tiazolidinonas (**9-16**) se hallaron utilizando programas de geometría computacional del tipo HYPERCHEM 7.0, con una optimización del tipo mecánica molecular MM+ (anexos 1-8). De ellas se pueden ver las distintas conformaciones que adquieren estas moléculas, algunas a la manera “endo” y otras a la “exo”, además de las pequeñas variaciones en su simetría.

Figura 21. Posible estructura tridimensional de la 1,2-bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (**11**), en este caso, a la manera “endo”.



Finalmente, debe mencionarse que también la reacción entre las *bis*-iminas y el ácido α -mercaptoacético es una reacción ácido base en la que el azufre actúa como nucleófilo al atacar al carbono del enlace imínico deficiente en electrones, en seguida, el nitrógeno lleva a cabo su ataque sobre el carbono carbonílico del ácido cerrando el ciclo con la posterior liberación de una molécula de agua, como se propone en el **esquema 40**.

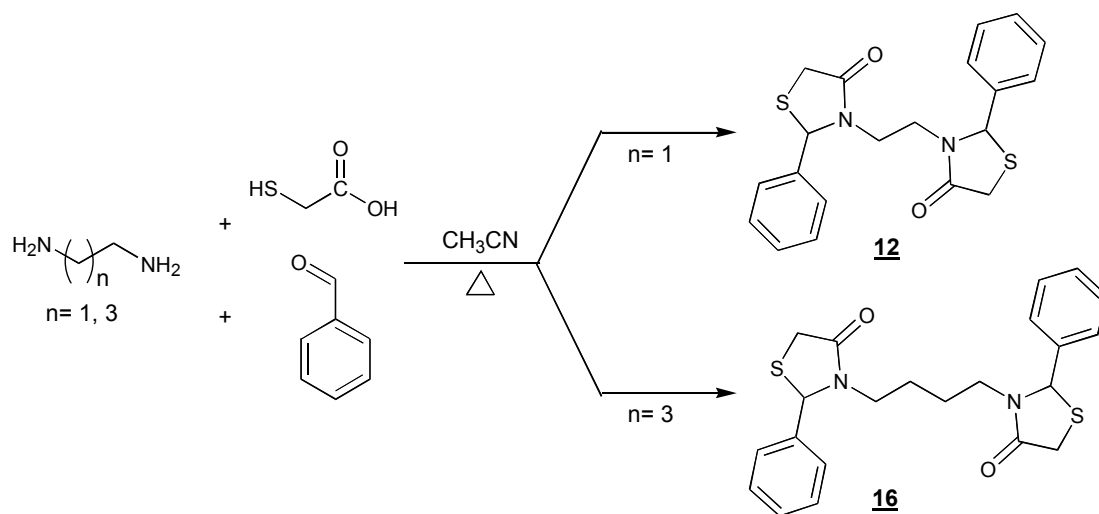
Esquema 40. Esquema de reacción propuesto para la condensación de las *bis*-tiazolidinonas.



5.3 Tercera Etapa. Condensación Multicomponente

En la tercera etapa se llevó a cabo la reacción de tres componentes para obtener las bis-2-fenil-4-tiazolidinonas **12** y **16** en un solo paso como se muestra en el **esquema 41**.

Esquema 41. Síntesis de 1,2-bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (**12**) y el 1,4-bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (**16**) por reacción de tres componentes.



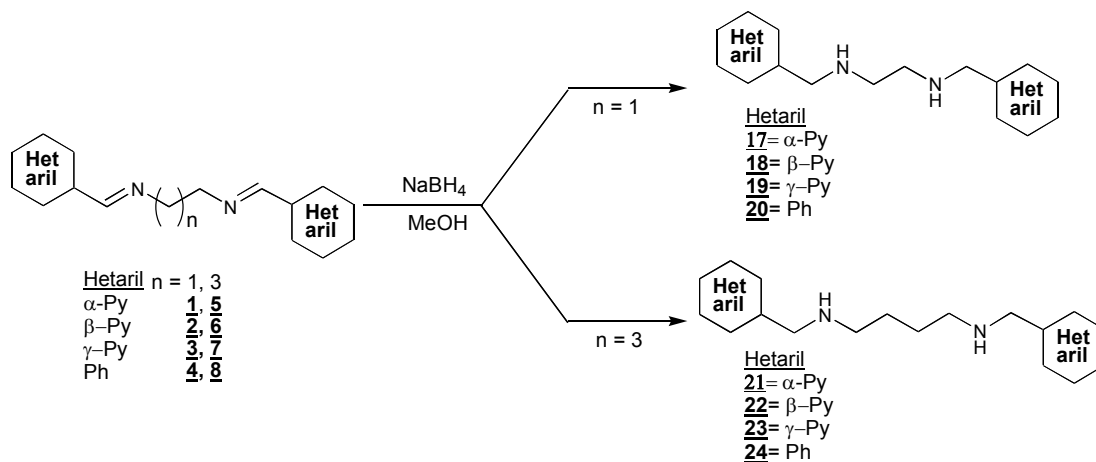
El análisis de IR de los compuestos obtenidos dejó ver las bandas a 1662 cm^{-1} y a 1666 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces carbonilo $\text{C}=\text{O}$ y amina $\text{N}-\text{H}$ combinados para las bis-tiazolidinonas **12** y **16**, respectivamente. El espectro de masas del compuesto **12** devela la presencia del ión molecular con relación m/z 384, congruente con el peso molecular de la molécula analizada.

El análisis por CG-EM solo se pudo realizar para el 1,2-bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (**12**) debido a que el peso molecular del 1,4-bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano (**16**) es lo suficientemente grande como para no ser incluido entre los compuestos que pueden ser analizados por esta técnica.

5.4 Cuarta Etapa. Bis-Aminas N,N'-Sustituidas

La cuarta etapa de la investigación consistió en la reducción de las bis-aldehídos **1-8** para así poder obtener las diaminas **17-24**, líquidos viscosos amarillentos, utilizando el NaBH_4 como agente reductor (**esquema 42**).

Esquema 42. Síntesis de las N,N'-bis-(arililmetil)alcanodiaminas (**17-24**).



La reducción de las *bis*-aldiminas se llevó a cabo empleando el NaBH₄ como agente reductor en relación de 5 o 4 moles por mol de imina y utilizando metanol anhidro como medio para la reacción. El propósito de las reacciones es tener este tipo de compuestos que además de ser potenciales agentes antitumorales y antiprotozoarios sirven como plataformas para alcanzar heterociclos y macrociclos novedosos también con potenciales de bioactividad. Estudiar su funcionalización es una labor que atrae a los químicos orgánicos y discriminar entre las diaminas simétricas que puedan tener utilidad sintética o biológica es nuestra contribución a este largo proceso.

De las reducciones se obtuvieron diaminas N,N'-disustituídas, todas son líquidas de colores claros y la mayoría con el olor típico de las diaminas de cadenas largas, con rendimientos normales para este tipo de reacciones. Estas propiedades junto con los rendimientos se reportan en la **tabla 7**.

Tabla 7. Propiedades físicas y rendimientos de las diaminas (**17-24**).

Diamina	Estado Físico	Color	Rendimiento (%)
<u>17</u>	Líquido	Rojo	62
<u>18</u>	Líquido	Amarillento	65
<u>19</u>	Líquido	Amarillento	63
<u>20</u>	Líquido	Amarillo	93
<u>21</u>	Líquido	Amarillento	66
<u>22</u>	Líquido	Amarillento	53
<u>23</u>	Líquido	Amarillento	69
<u>24</u>	Líquido	Verde-Amarillento	74

Las estructuras de las diaminas se comprobaron con la ayuda de algunas técnicas espectroscópicas como IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y las técnicas de RMN bidimensionales como COSY-¹H¹H, HMQC y HMBC para tener una mayor certeza. En la **tabla 8** se muestran

algunas de las bandas de vibración más representativos de los grupos funcionales de las diaminas **17-24** en los espectros de IR (anexos 9-13).

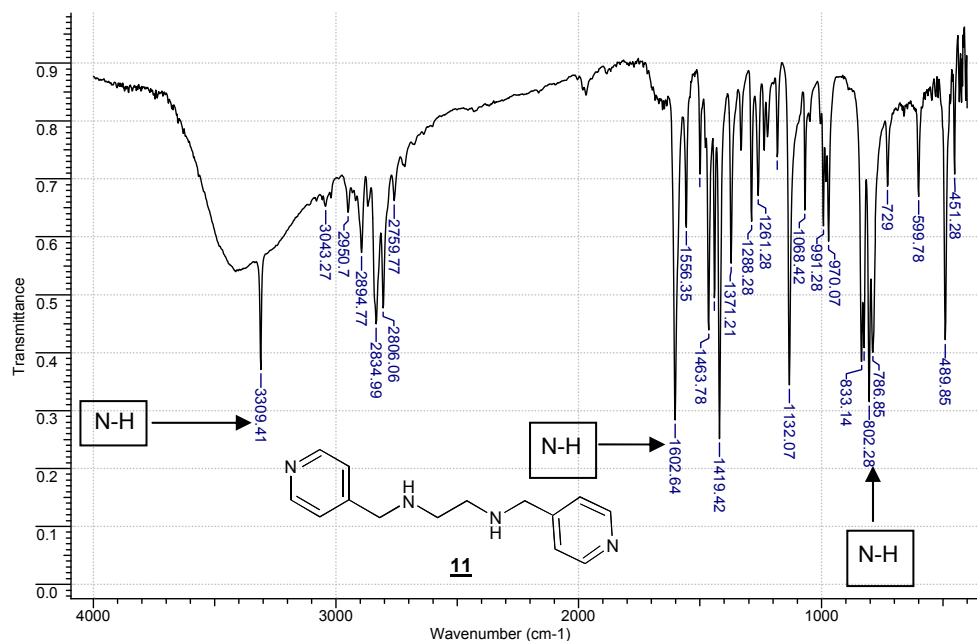
Tabla 8. Bandas de absorción en los espectros de IR de las N,N'-bis-(arililmetil)alcanodiaminas (**17-24**).

Bandas de absorción, cm ⁻¹					
<i>Diamina No</i>	Vib. T. N-H	Vib. T. Asim. CH ₂	Vib. FI N-H	Vib. T. C-N	Vib. FI N-H
17	3332	2920	1595	1151	764
18	3290	2846	1594	1110	712
19	3309	2894	1603	1132	802
20	3303	2827	1603	1120	698
21	3303	2929	1603	1119	698
22	3304	2933	1595	1103	714
23	3288	2933	1603	1112	798
24	3304	2929	1603	1119	698

Debido a la gran dificultad que mostraron estos compuesto para ser analizados por CG-EM, el análisis del espectro de IR resultó fundamental para comprobar su existencia. Para ello se requería que la banda de la vibración de tensión del enlace C=N (1639-1649 cm⁻¹) desapareciera y en su lugar aparecieran las bandas características del enlace N-H (3200-3500 cm⁻¹ de tensión, 1500-1600 cm⁻¹ de flexión y 650-900 cm⁻¹ también de flexión) en las aminas secundarias.

Un ejemplo ilustrativo de los espectros de IR para la serie de diaminas (**17-24**) se presenta en la **figura 22**, continuando con los compuestos derivados de la *bis*-aldimina **3**, el espectro mostrado es el de la diamina **19**.

Figura 22. Espectro de IR de la N,N'-bis(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (**19**).



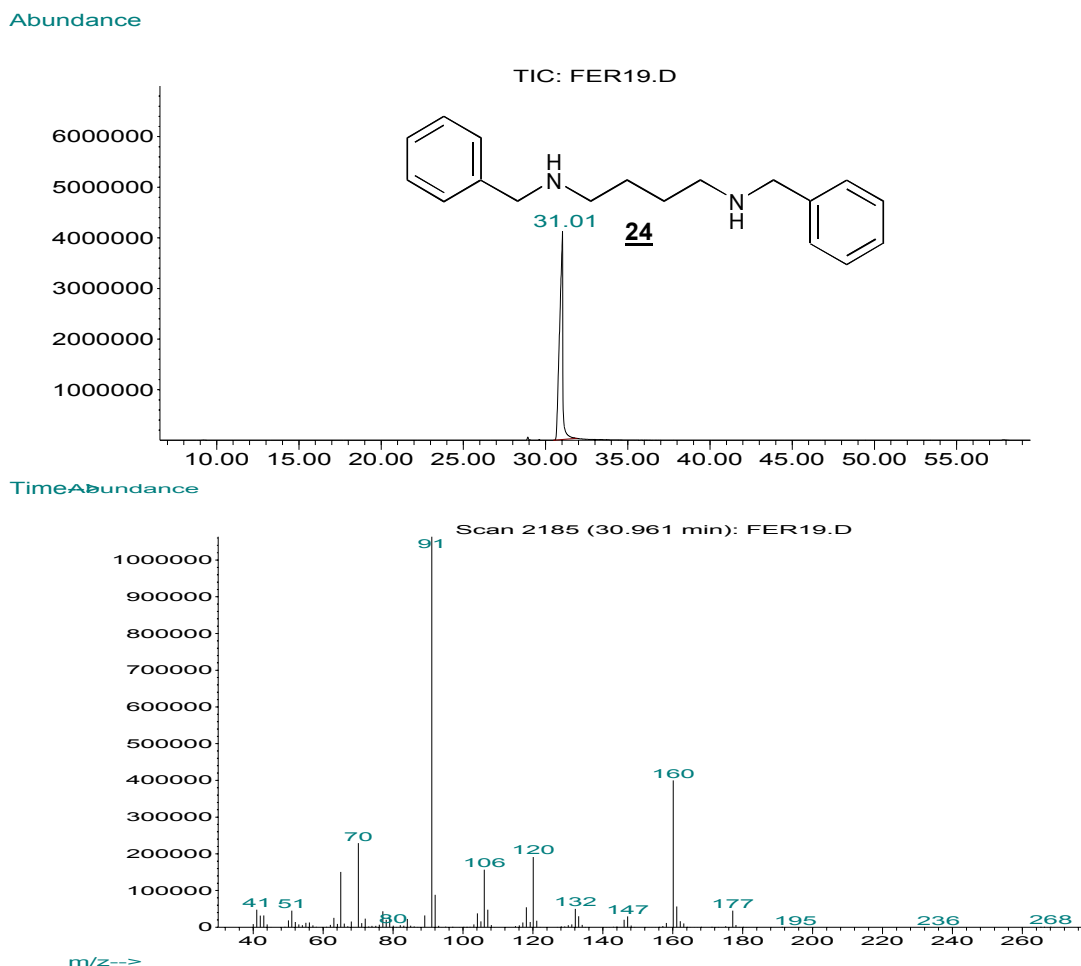
Evidentemente, la banda de tensión del enlace azometínico de la *bis*-aldimina **3** desapareció y como era de esperarse, las bandas características del grupo amina secundaria son las que se manifiestan.

Aunque la característica de las aminas es tener iones molecular es de muy baja estabilidad, en general, se muestran estables a la hora de hacerles el análisis de CG-EM. Sin embargo, nuestras diaminas no mostraron la estabilidad necesaria para sobrevivir a la columna y aguantar el bombardeo electrónico del detector de masas. Toda la serie, exceptuando una de las diaminas, no pudieron ser analizadas de esta forma.

Únicamente se pudo obtener el cromatograma y el espectro de masas de la diamina **24**. En el se puede ver que se mantiene la constante para los iones moleculares de las diaminas de la etapa 1, con un ión molecular casi inexistente y con iones fragmento aunque con abundancias diferentes muy parecidos en cuanto a su relación m/z .

En la **figura 23** pueden verse el cromatograma y espectro de masas de esta diamina.

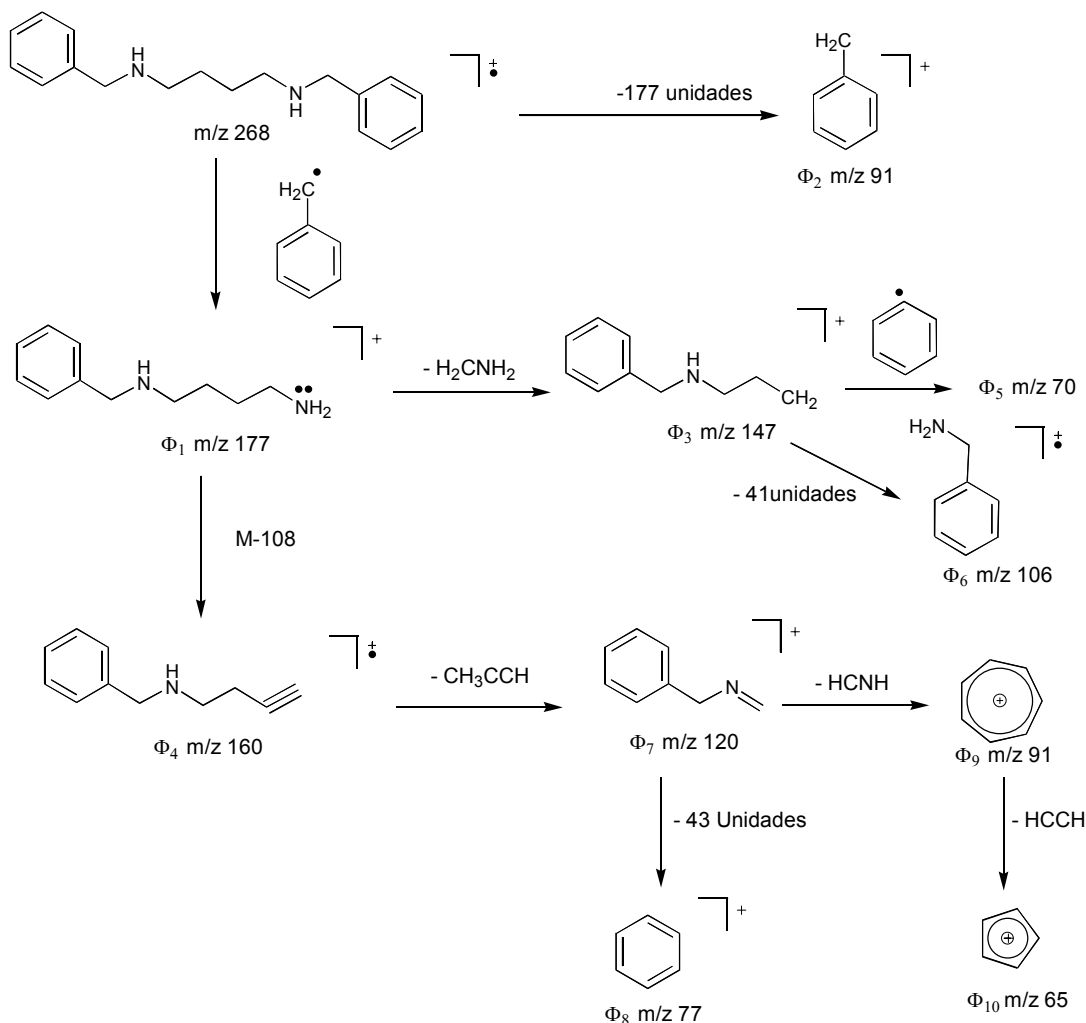
Figura 23. Cromatograma y espectro de masas de la N,N'-dibencilbutano-1,4-diamina (**24**).



Del ión molecular casi indetectable con una relación m/z 268, se llevan a cabo las primeras fragmentaciones por la pérdida de 91 unidades y de 177 unidades, correspondientes a los iones $\Phi_1 = [M-91]^+$ y $\Phi_2 = [M-177]^+$, respectivamente, este último corresponde al pico de base. En posteriores fragmentaciones aparecen los iones fragmento $\Phi_3 = [\Phi_1-30]^+$, $\Phi_4 = [M-108]^+$ que es el segundo pico más abundante, $\Phi_5 = [\Phi_3-77]^+$, $\Phi_6 = [\Phi_3-41]^+$, $\Phi_7 = [\Phi_4-40]^+$, $\Phi_8 = [\Phi_4-43]^+$, $\Phi_9 = [\Phi_7-29]^+$, $\Phi_{10} = [\Phi_9-29]^+$.

Las anteriores fueron los fragmentos moleculares de mayor abundancia. La posible ruta de fragmentación para esta diamina en particular se propone en el **esquema 43**. Desde luego, no puede afirmarse que las fragmentaciones son similares para toda la serie porque no se pudieron analizar las demás diaminas, pero presumiblemente, al tratarse de compuestos homólogos si se pudieran obtener los cromatogramas y espectros de masas las fragmentaciones deberían ser muy parecidas.

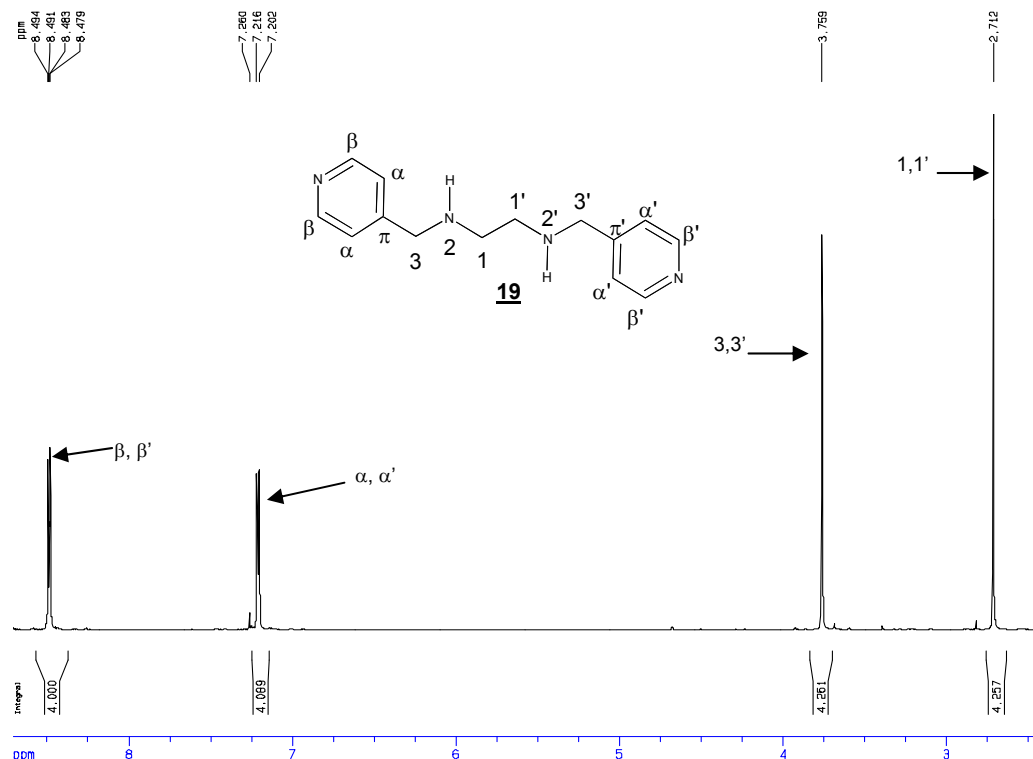
Esquema 43. Posible ruta de fragmentación propuesta para la diamina **24**.



Los espectros de RMN- 1H de las diaminas (**17-24**) (anexos 9, 11, 13) dejan ver que los protones aromáticos aparecen típicamente a campo bajo (desde 7.21 hasta 8.54 ppm) y ordenadamente hacia campo bajo van apareciendo los protones bencílicos (entre 3.74 y 3.86 ppm) como un singlete, luego aparecen los protones del fragmento alquílico, cuando se trata del diaminoetano (entre 2.72 y 2.87 ppm) se presentan como un singlete, cuando se trata del diaminobutano se presentan como dos multipletes (2.58-2.64 ppm y 1.49-1.55 ppm) o también como dos tripletas bien definidas (alrededor de 2.64 ppm y de 1.55 ppm). Los protones del grupo amino aparecen como un singlete ensanchado alrededor de 1.97 ppm o alrededor de 1.89 ppm.

Los análisis bidimensionales como COSY- 1H , HMQC y HMBC no fueron realmente necesarios para confirmar la estructura de estas moléculas, sin embargo se recurrió a ellos como una medida de seguridad en la confirmación. Un espectro de RMN- 1H , el de la diamina **19**, se presenta en la **figura 24** como un ejemplo de los espectros de la serie de diaminas.

Figura 24. Espectro de RMN- ^1H de la N,N'-bis(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (**19**).



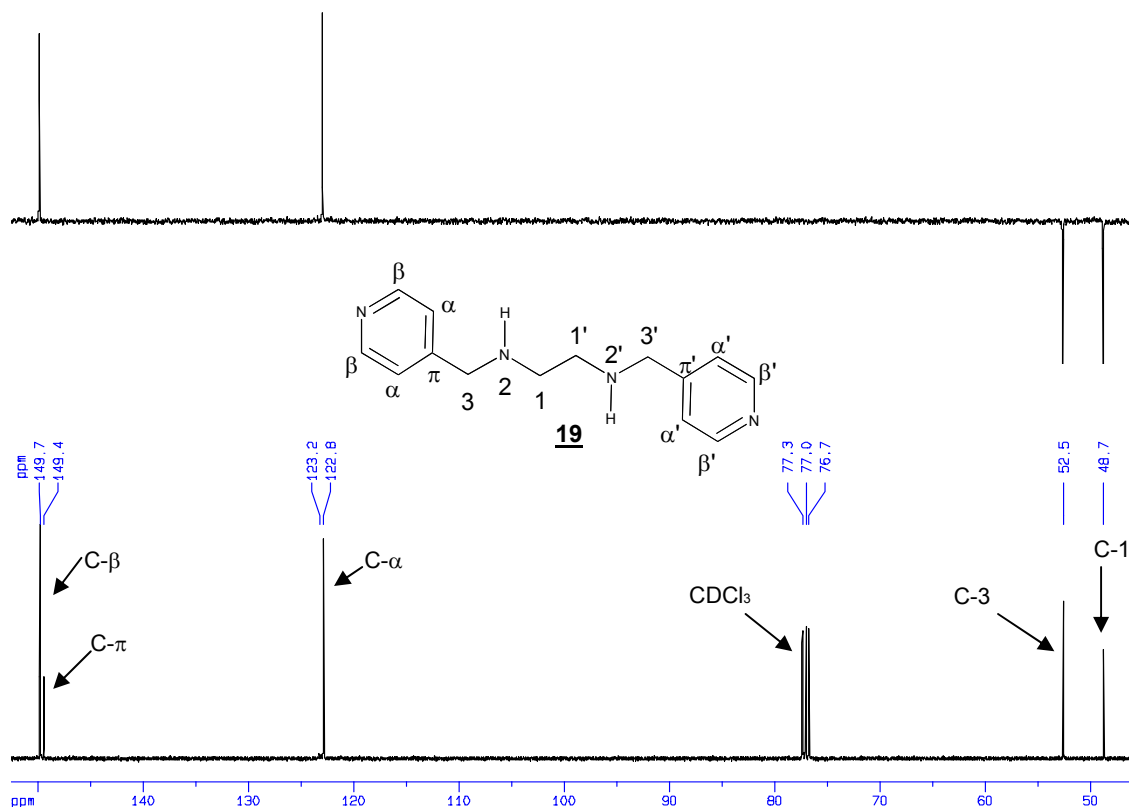
Todos los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los espectros de RMN- ^1H correspondientes a los compuestos **19**, **20**, **22** y **24** se presentan en la **tabla 9**.

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) en los espectros de RMN- ^1H para las N,N'-bis-(arililmetil)alcanodiaminas (**19**, **20**, **22**, **24**).

Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (J, Hz)								
Comp No	Ar-CH ₂ (4H)	N-CH ₂ (4H)	CH ₂ CH ₂ (4H)	NH (2H)	α	β	γ	τ
19	3.81 s	2.77 s	-	1.99 s	7.27 d (4H) J= 6	8.54 d (4H) J= 6	-	-
20	3.84 s	2.83 s	-	1.98 s	7.30-7.41 m (10H)			
22	3.76 s	2.58- 2.62 m	1.50- 1.54 m	1.98 s	8.51 m (2H)	8.45- 8.47 m (2H)	7.21- 7.26 m (2H)	7.62-7.65 m (2H)
24	3.78 s	2.64 t J= 7	1.55 t J= 7	1.89 s	7.25-7.33 m (10H)			

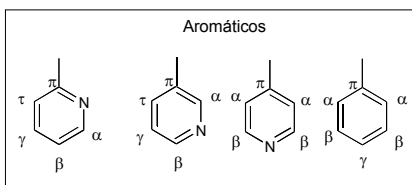
El análisis de RMN- ^{13}C dejó ver las señales de los carbonos aromáticos desde 126 hasta 129 ppm, de los carbonos bencílicos alrededor de 52 ppm, de los carbonos del fragmento alquílico de la etanodiamina entre 42 y 48 ppm, para los carbonos en el fragmento alquílico de la butanodiamina las señales aparecen entre 27 y 49 ppm. El espectro de la diamina **19** se muestra como ejemplo en la **figura 25** y los de las demás diaminas en los anexos 9, 11 y 13.

Figura 25. Espectro de RMN- ^{13}C y DEPT 135 de la N,N'-bis(piridin-4-ilmetil)etano-1,2-diamina (**19**).



Los datos de desplazamientos químicos en los espectros de RMN- ^{13}C de esta serie de compuestos se presentan en la **tabla 10**.

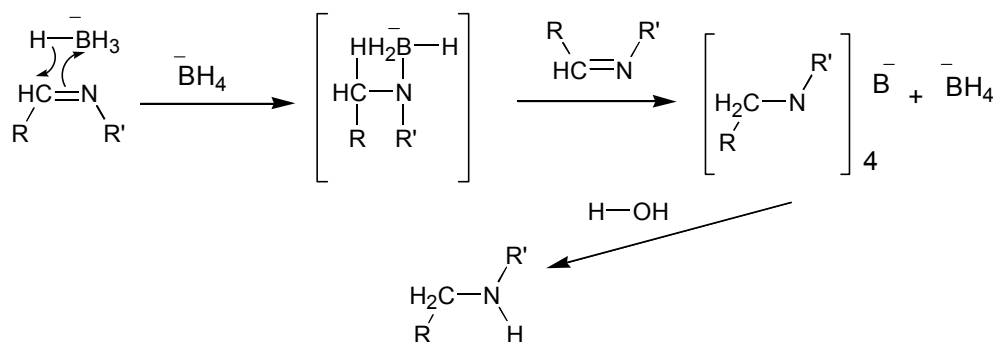
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) en los espectros de RMN- ^{13}C para las N,N'-bis-(arililmetil)alcanodiaminas (**19**, **20**, **22**, **24**).



Desplazamientos químicos (δ , ppm)								
Comp. No	C-1	C-2	C-3	C- α	C- β	C- γ	C- τ	C- π
19	42.3 (2C)	-	52.1 (2C)	122.4 (4C)	149.3 (4C)	-	-	149.0 (2C)
20	48.3 (2C)	-	53.4 (2C)	127.6 (4C)	127.9 (4C)	126.4 (2C)	-	140.0 (2C)
22	27.7 (2C)	49.2 (2C)	51.2 (2C)	149.6 (2C)	148.4 (2C)	123.3 (2C)	135.7 (2C)	135.7 (2C)
24	27.7 (2C)	49.1 (2C)	53.9 (2C)	128.0 (4)	128.3 (4C)	126.8 (4C)	-	140.3 (2C)

El borohidruro de sodio pertenece al grupo de los hidruros metálicos complejos. A diferencia de otros hidruros, es menos energético lo que le confiere selectividad al momento de actuar como agente reductor, además presenta la gran ventaja de poderse utilizar en solventes hidroxílicos. El agente reductor efectivo es el BH_4^- , que actúa como un dador de iones hidruro H^- . El BH_4^- nucleófilo cede irreversiblemente un H^- al átomo de carbono imínico y el BH_3 liberado forma un complejo con el nitrógeno. Finalmente el complejo se convierte en la amina por tratamiento con un disolvente donador de protones (H_2O). Así pues, uno de los átomos de H procede del BH_4^- y el otro del H_2O (**esquema 44**).

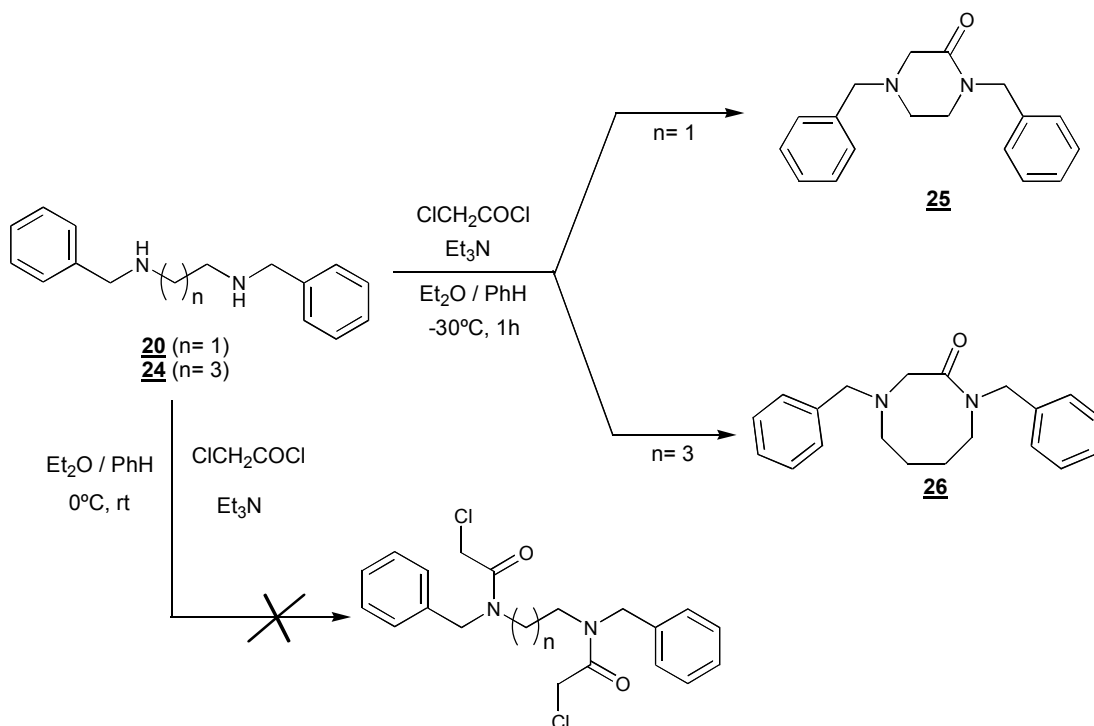
Esquema 44. Esquema de reacción propuesto para la reducción de las *bis*-aldiminas.



5.5 Quinta Etapa. *Bis*-Cloroacetilación de Las Diaminas

Posteriormente, en la quinta etapa se intentó la *bis*-cloroacetilación de las diaminas **17-24** con el cloruro de cloroacetilo en presencia de trietilamina, obteniendo como resultado las ciclaciones de las diaminas **20** y **24** en los heterociclos **25** y **26**, respectivamente (**esquema 45**).

Esquema 45. La diazocinona (**26**) y la piperazinona (**25**) como principales productos ciclados en la reacción de diaminas y el cloruro de cloroacetilo.



El cloruro de cloroacetilo es un agente acilante fuerte y la presencia de la trietilamina como aceptor del cloro facilita aún más la acilación. Aunque se esperaban productos diferentes (lo cual se tratará más adelante) la obtención de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (**26**) es un logro bastante significativo del presente trabajo. Como ya se mencionó con anterioridad, estos anillos medianos no son fáciles de obtener, su síntesis y ejemplos son bastante escasos en comparación con los demás heterociclos; tampoco se conoce un método general para su obtención.

Si son pocas las rutas de que se dispone para alcanzar las diazocinonas, son aún más pocas las que son rápidas y sencillas. Si de poliaminas se trata, las adecuadas para lograr macrociclos son la espermina y espermidina o al menos son las más estudiadas en las reacciones de ciclación, pero la putrescina solo se usa para funcionalizaciones lineales. Entonces, no se trata tan solo de la obtención de un compuesto raro, también se trata de la obtención de un derivado cíclico de la putrescina, una labor nada frecuente en la literatura química especializada. Además, si dirigimos nuestra atención hacia la N,N'-

dibencilpiperazinona (**25**), encontramos que las condiciones para su obtención son bastante asequibles, las mismas que para el ciclo mediano (**26**). Sumado a lo anterior y sabiendo que el cloruro de cloroacetilo se utiliza en ciclaciones pero no en un solo paso, entonces quizá tenemos en nuestras manos una nueva reacción para acceder a los heterociclos y macrociclos a partir de diaminas N,N'-disustituidas de una manera muy rápida y sencilla.

Los dos compuestos obtenidos usando esta metodología fueron purificados por cromatografía preparativa. Sus rendimientos y algunas de sus propiedades físicas se presentan en la **tabla 11**.

Tabla 11. Rendimientos y algunas propiedades físicas de la piperazinona (**25**) y la diazocinona (**26**).

Heterociclo	Estado Físico	Color	P. De Fusión (°C)	Rendimiento (%)
25	Líquido	Amarillo	-	64
26	Sólido	Blanco	83-84	61

Para confirmar la estructura de los productos ciclados (**25**, **26**) se emplearon varias técnicas de análisis. Comparando los espectros de IR de las diaminas iniciales (**20**, **24**) y los productos obtenidos (**25**, **26**) (**tabla 12**) no es difícil observar la desaparición de las bandas características del grupo N-H de las diaminas y la aparición de las nuevas bandas, muy características de los productos ciclados.

El espectro IR del compuesto **25** (anexo 14) incluye bandas correspondientes a la vibración de tensión C(=O)-N en 1653 cm^{-1} así como bandas para la vibración de tensión simétrica de los metilenos en 2943 cm^{-1} y para la vibración de tensión C-H de los fenilos en 3030 cm^{-1} .

De igual forma, el espectro IR de la diazocinona **26** (**figura 26**) no presenta las bandas características de su precursor diamínico (**24**), en su lugar aparecen las bandas de tensión del grupo amida por 1632 cm^{-1} , las bandas de tensión simétrica de los metilenos alrededor de 1918 cm^{-1} y también las bandas correspondientes a la tensión C-H de los fenilos cerca de 3030 cm^{-1} .

Figura 26. Espectro de IR de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (**26**).

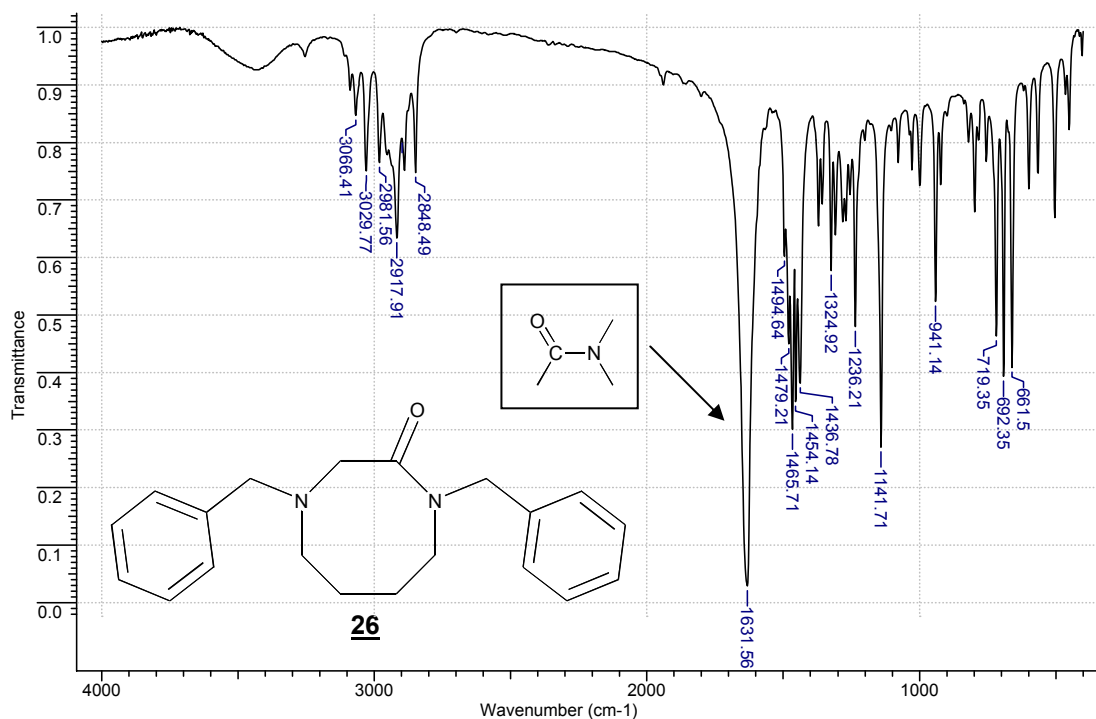
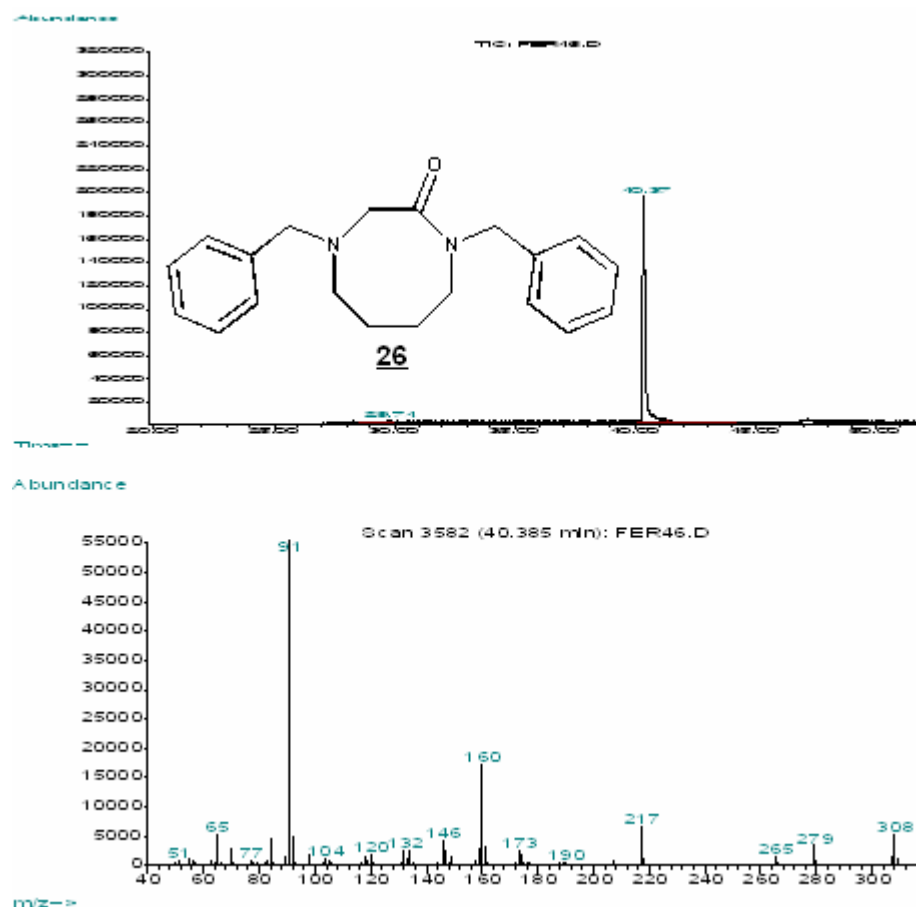


Tabla 12. Bandas de absorción en los espectros de IR de los compuestos **25** y **26**.

Bandas de absorción, cm ⁻¹				
Heterociclo	Vib. T. C-H Arilo	Vib. T. Asim. CH ₂	Vib. T. C(=O)N	Vib. T. C-N
25	3030	2945	1653	1162
26	3030	2918	1632	1142

Otra técnica empleada para comprobar las estructuras de los productos ciclados fue CG-EM. Cromatograma y espectro de masas de ambos productos indicaron que *i*) son puros, *ii*) los pesos moleculares corresponden a las formulas condensadas calculadas para las estructuras propuestas y *iii*) sus espectros de masas muestran patrones de fragmentación similares (anexo 14, **figura 27** y **esquema 46**). En la **figura 27** se muestra como ejemplo, el cromatograma y espectro de masas de la diazocinona **26**.

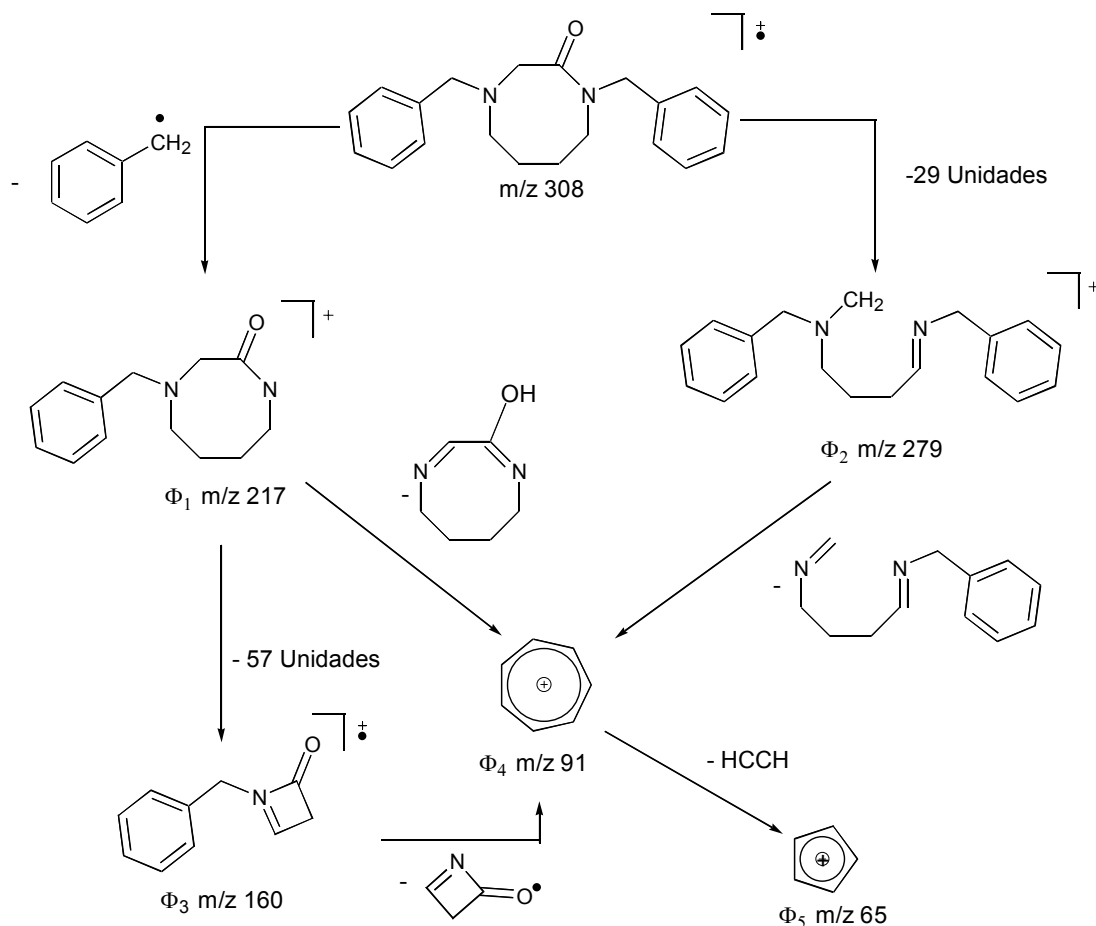
Figura 27. Cromatograma y espectro de masas de la 1,4- diazocinona (**26**).



Del ión molecular con una relación m/z 308, se llevan a cabo las primeras fragmentaciones por la pérdida de 91 y de 29 unidades, correspondientes a los iones $\Phi_1 = [M-91]^+$ y $\Phi_2 = [M-29]^+$ respectivamente. En posteriores fragmentaciones aparecen los iones fragmento $\Phi_3 = [\Phi_1-57]^+$, que es el segundo pico más abundante. $\Phi_4 = [\Phi_2-183]^+$, este último corresponde al pico de base así como $\Phi_5 = [\Phi_1-126]^+$ y $\Phi_6 = [\Phi_3-69]^+$, $\Phi_7 = [\Phi_6-26]^+$.

Las anteriores fueron los fragmentos moleculares de mayor abundancia. La posible ruta de fragmentación para la diazocinona (**26**) en particular, se propone en el **esquema 46**. Desde luego, las fragmentaciones no son las mismas para la piperazinona pero en su espectro de masas (anexo 25) se observa un patrón similar.

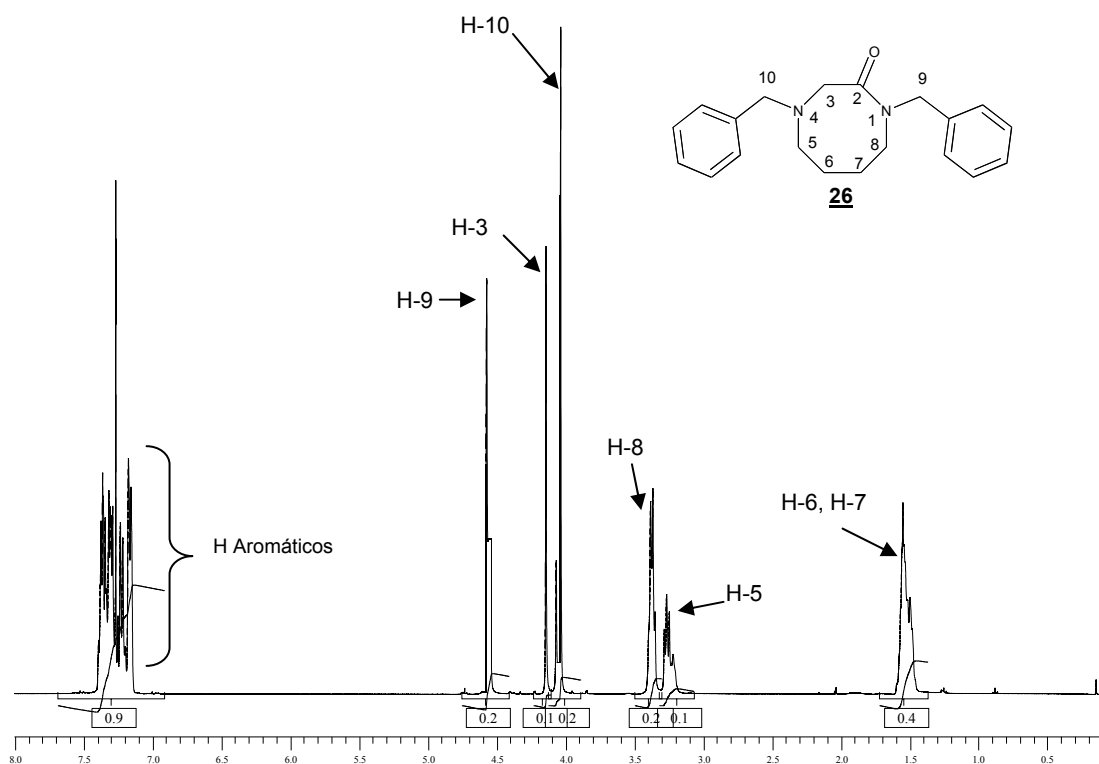
Esquema 46. Posible ruta de fragmentación propuesta para la diazocinona **26**.



Una vez más, RMN- ^1H ayudó en la confirmación de la estructura del producto de la reacción de ciclación. En el espectro de la diazocinona **26** se encuentran las señales de los protones aromáticos como un multiplete (7.16-7.39 ppm). Desplazándose hacia campo alto aparecen las señales de los protones metilénicos bencílicos (4.57 ppm y 4.04 ppm) y los del carbono C-3 cercano al carbonilo (4.14 ppm). En 3.37 ppm se encuentra la tripleta correspondiente a los protones del carbono C-8 con constantes de 6.4 Hz y en 3.26 ppm la tripleta de los protones del carbono C-5 con una constante de acoplamiento de 7.7 Hz. Ya en campo alto se ven las señales de los protones de los carbonos C-6 y C-7 como un multiplete.

Al parecer, algunos de los productos de reacciones de cloroacetilación se descomponen y al momento de obtener los espectros de RMN se dificulta su identificación, como es el caso de estos productos ciclados. Sin embargo, en la **figura 28** se presenta el espectro de RMN- ^1H de la diazocinona **26**.

Figura 28. Espectro de RMN- ^1H de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (**26**).



Una descripción más detallada de los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento en el espectro de RMN- ^1H de la diazocinona **26** se presenta en la **tabla 13** y en el anexo 15 se encuentran los espectros bidimensionales de RMN.

Tabla 13. Desplazamientos (ppm), multiplicidad y constantes de acoplamiento (Hz) de la diazocinona **26** en el espectro de RMN- ^1H .

H	δ (ppm)	Multiplicidad	J (Hz)	Integral
3	4.14	s	-	2
5	3.26	t	7,67	2
6, 7	1.48-1.57	m	-	4
8	3.37	t	6.41	2
9	4.57	s	-	2
10	4.04	s	-	2
Aromáticos	7.16-7.39	m	-	10

En la El espectro de RMN- ^{13}C de la diazocinona (**26**) (**figura 29**, **tabla14**) confirma la estructura asignada para este producto ciclado. Todos los carbonos fueron asignados con la ayuda de los espectros bidimensionales.

Figura 29. Espectro de RMN- ^{13}C de la N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (**26**).

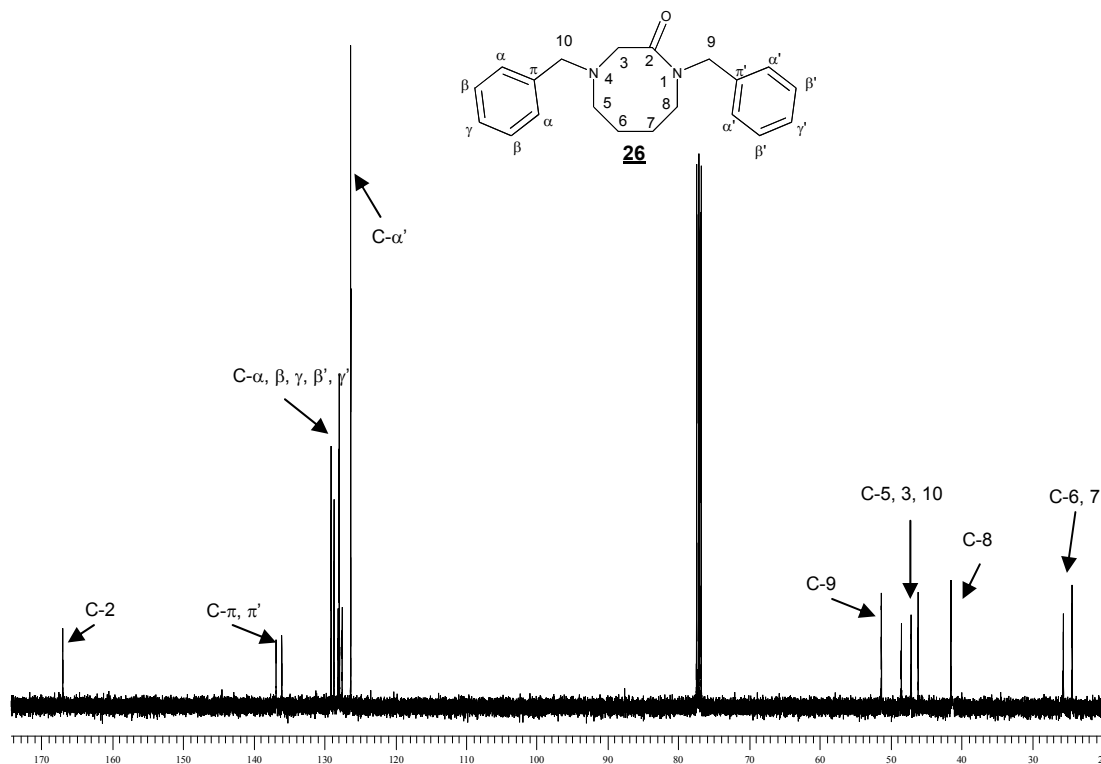


Tabla 14. Desplazamientos de los carbonos en el espectro de RMN- ^{13}C de la diazocina (**26**).

C	δ (ppm)	C	δ (ppm)
2	167.0	α	129.1
3	47.1	β	128.6
5	48.5	γ	128.1
6	25.6	π	136.8
7	24.4	α'	126.3
8	41.5	β'	127.9
9	51.3	γ'	127.5
10	46.1	π'	136.0

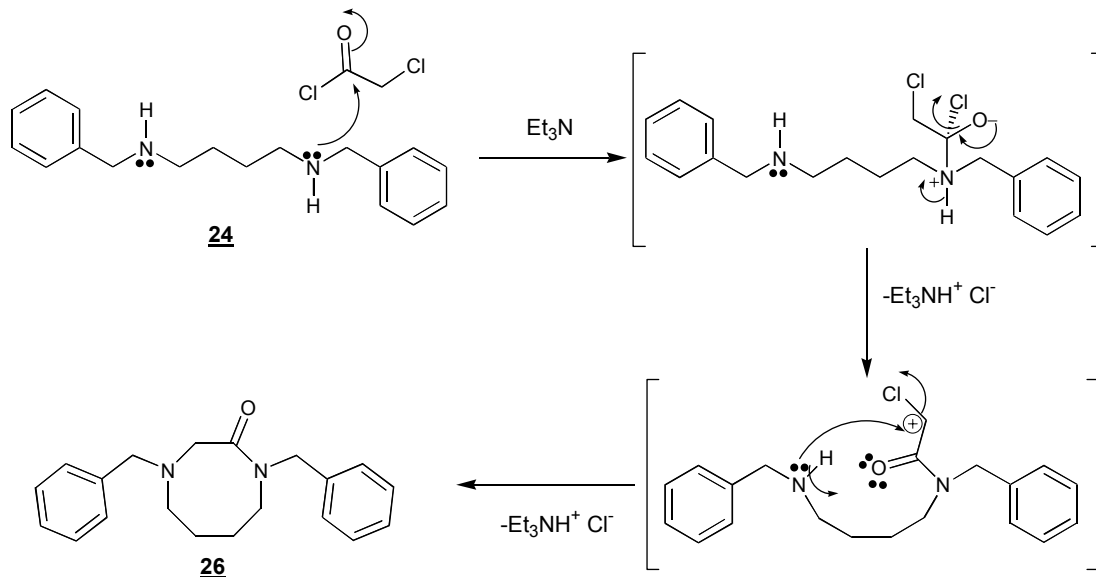
Una vez comprobada la estructura de estos compuestos se puede tratar de explicar por qué a pesar del poder acilante del cloruro en presencia de trietilamina no se llevó a cabo la reacción de *bis*-cloroacetilación. La formación del producto diacilado experimentalmente se atribuye a una distribución inadecuada de los reactivos. La hipótesis se sustenta en el hecho de que altas concentraciones locales de agente acilante completan la acilación de ambos grupos amino antes de que se distribuya uniformemente en toda la solución de reacción.

El uso de menos agente acilante, temperaturas más bajas para controlar la reactividad, alta dilución y rigurosa agitación de la masa de reacción son las condiciones adecuadas para la preparación de productos mono-acilados con buenos rendimientos.

La introducción de un solo grupo acilo a una diamina reduce marcadamente la nucleofilicidad del grupo amino restante, lo cual provee un principio generalmente aplicable que es la base de varios protocolos sintéticos prácticos. El primero de tales protocolos y el más usado, es el que toma ventaja del grupo amino no protegido y aprovecha la diferencia en basicidad entre el grupo amino mono-acilado y el grupo amino protonado. Sin embargo, este efecto disminuye a medida que la distancia entre los dos grupos amino se incrementa así como también los efectos de las interacciones intramoleculares. Tales interacciones intramoleculares son las responsables de la obtención de los productos ciclados (**25** y **26**).

Cuando ocurre la mono-acilación, justo antes de que ocurra la ciclación, el fragmento amido de la *bis*- α -cloroamida, actúa como un grupo protector para el átomo de nitrógeno, incrementando la reactividad del carbono unido al cloro hacia una sustitución nucleofílica. El grupo amino que no se aciló es el que actúa como nucleófilo para sustituir al cloro, cerrando así el ciclo. La trietilamina actúa como el aceptor del HCl liberado en la reacción y su presencia en exceso debe facilitar el paso de la ciclación. El enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno de la amida en la *bis*- α -cloroamida y el átomo de hidrógeno de la amina secundaria, es el encargado de acercar al carbono y al nitrógeno a la posición necesaria para la ciclación (**esquema 47**).

Esquema 47. Esquema propuesto para la reacción de ciclación entre las diaminas y el cloruro de cloroacetilo.



Como etapa final, la sexta, se intentó en varias ocasiones la ciclación intermolecular de la *bis*-tiazolidinona **12** en busca del macrociclo **27**, desafortunadamente la reacción no procedió, debido en gran parte a la insolubilidad de las *bis*-tiazolidinonas. De la misma forma, no se pudo acceder (partiendo de la *bis*-tiazolidinona **11**) a la sal de piridinio **28** ni al derivado *bis*-tiazolidinónico **29** por reacciones de alquilación y reducción de la sal respectivamente.

CONCLUSIONES

- La *bis*-funcionalización de diiminas simétricas permite obtener *bis*-heterociclos como la nueva serie de *bis*-(2-hetaril-4-oxotiazolidin-3-il)alcanos (**9-16**) en dos pasos, de manera rápida y con rendimientos aceptables para este tipo de heterociclos.
- Se comprobó que se puede acceder a las *bis*-(2-ariltiazolidin-4-onas) rápidamente por medio de una condensación multicomponente, con rendimientos similares a los obtenidos en la síntesis de dos pasos.
- Se sintetizaron las nuevas series de 1,2-N,N'-di(hetarilmetil)aminoetanos (**17-20**) y 1,4-N,N'-di(hetarilmetil)aminobutanos (**21-24**), productos difuncionales que son precursores valiosos en los estudios posteriores.
- Se confirmaron las estructuras de productos inesperados en la reacción de cloroacetilación entre 1,2-N,N'-dibencilaminoetano (1,4-N,N'-dibencilaminobutano) y el cloruro de cloroacetilo a bajas temperaturas, sin agitación rigurosa y con exceso de trietilamina.
- Se sintetizó de manera rápida y con buenos rendimientos la diazocinona (**26**), un derivado macrocíclico de la putrescina y a su vez, miembro de una familia de compuestos típicamente difíciles de sintetizar, las diazocinas.
- La síntesis inesperada de N,N'-dibencilpiperazin-2-ona (**25**) y N,N'-dibencil-1,4-diazocin-2-ona (**26**) ha sido efectiva y sencilla, lo que podría dar comienzo al desarrollo de un novedoso método general para la construcción de este tipo de heterociclos.

RECOMENDACIONES

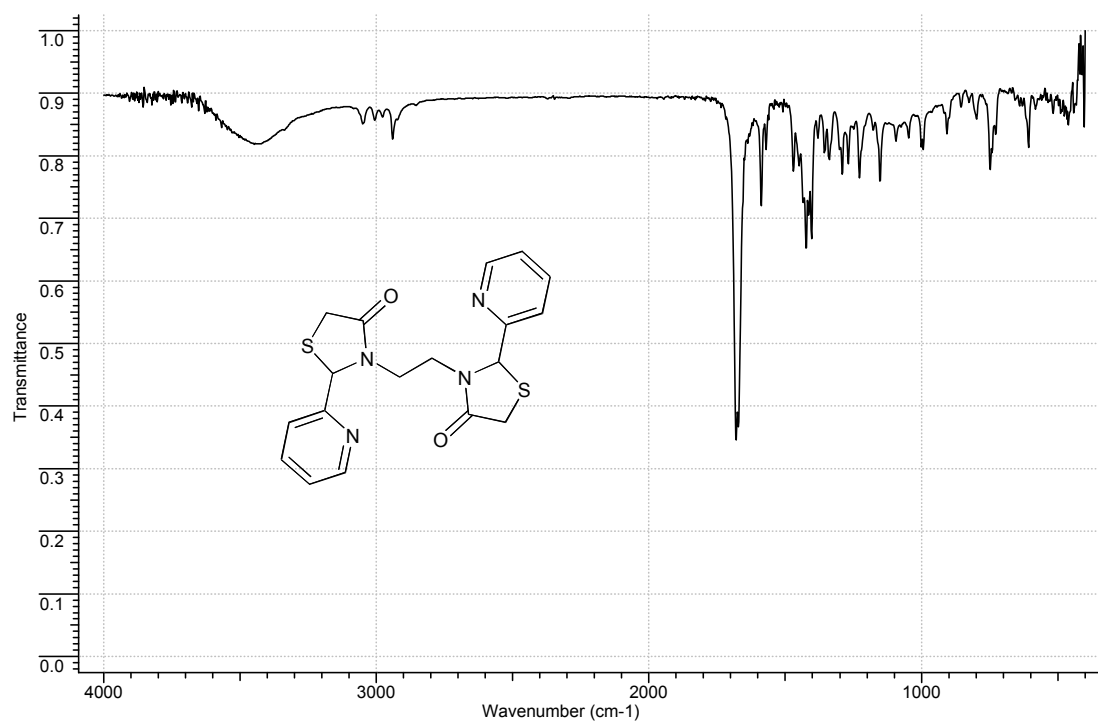
- Continuar con la funcionalización de las diaminas naturales incorporando fragmentos amino ácidos, quinolínicos e indólicos.
- Buscar la asimetrización de las *bis*-tiazolidinonas y utilizar para su síntesis diferentes ácidos mercaptoalcanólicos.
- Realizar pruebas de bioactividad de los derivados diamínicos.
- Estudiar más ampliamente la reacción de ciclación que dio origen a la piperazinona y a la diazocinona utilizando para ello diferentes diaminas y poliaminas como precursores.

ANEXOS

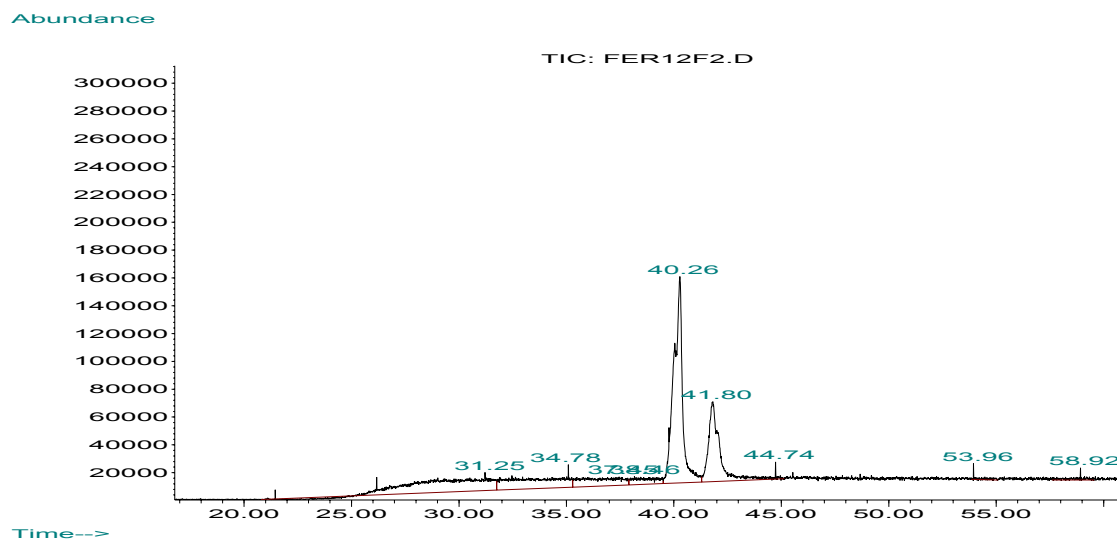
**ESPECTROS DE IR, CG, EM, RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY-¹H,¹H, HMQC Y
HMBC DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO DE
GRADO**

Anexo 1. Espectro de IR, CG-EM, RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY-¹H,¹H, HMQC del 1,2-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (9)

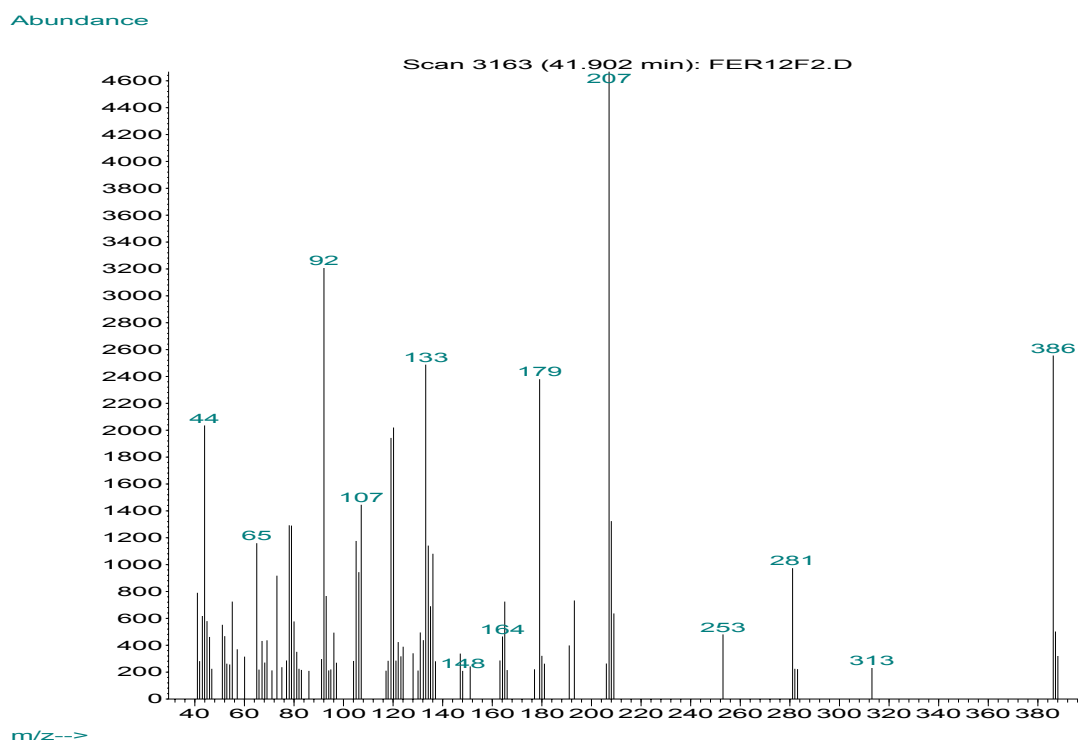
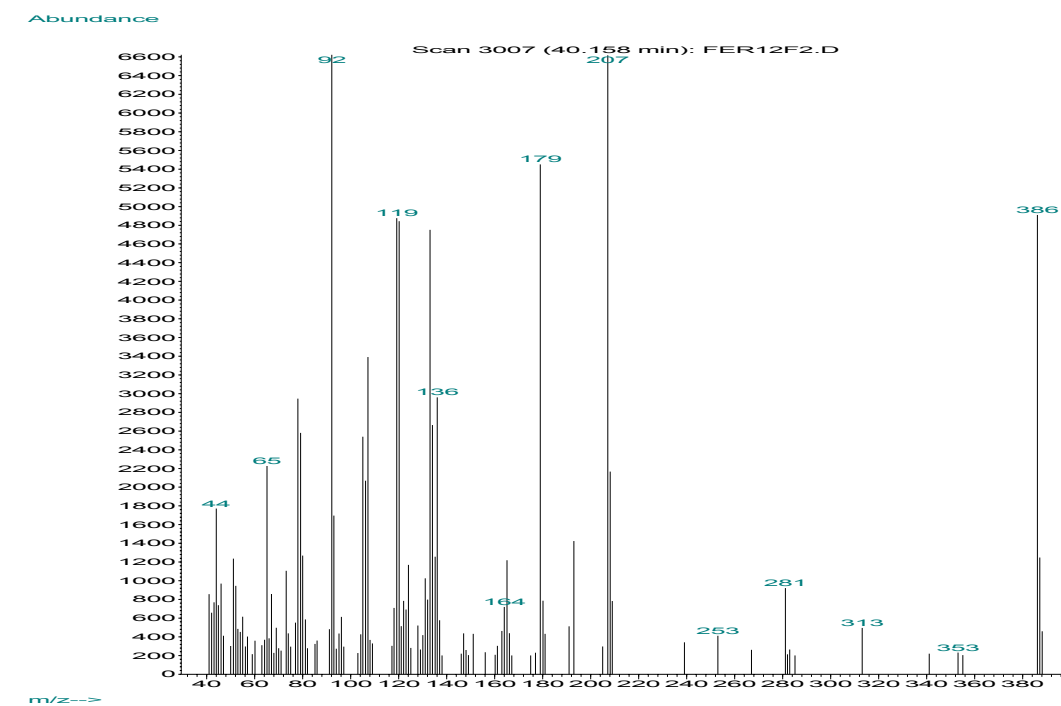
Anexo 1.1. Espectro de IR.



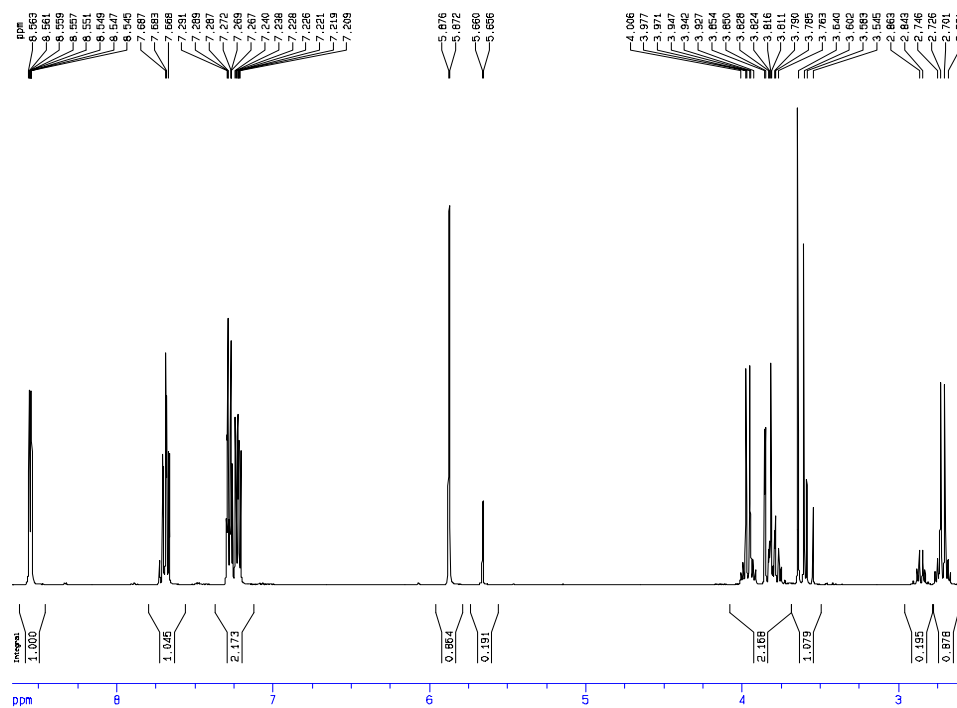
Anexo 1.2. Cromatograma.



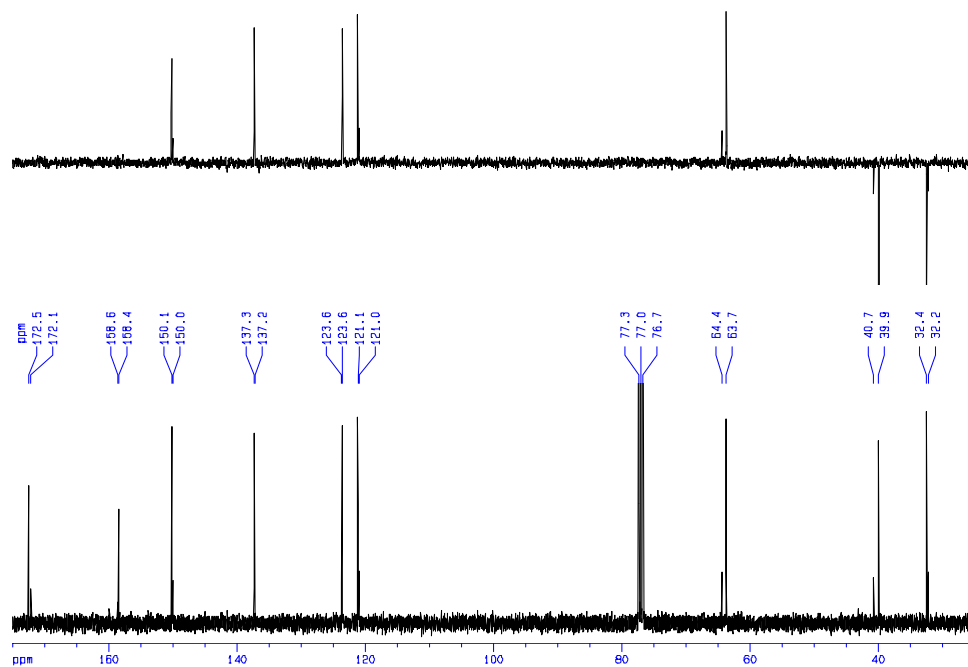
Anexo 1.3. Espectros de masas de los diaestereoisómeros.



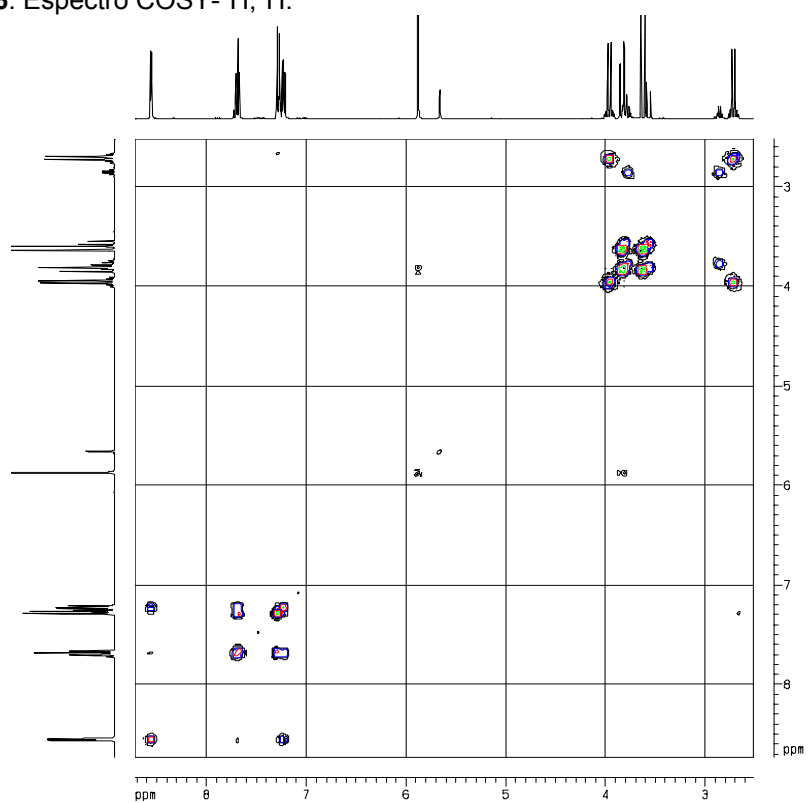
Anexo 1.4. Espectro de RMN-¹H.



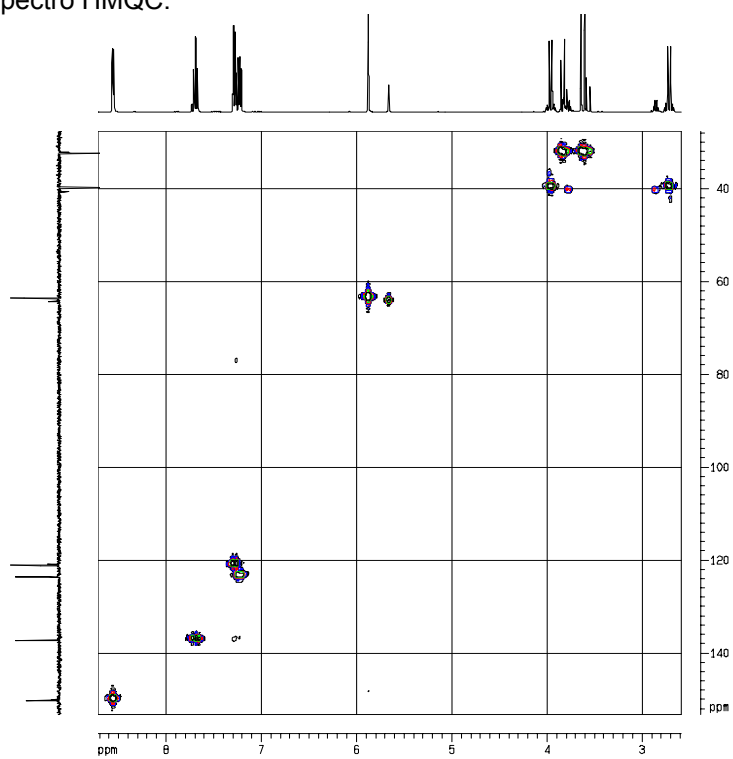
Anexo1.5. Espectro de RMN-¹³C.



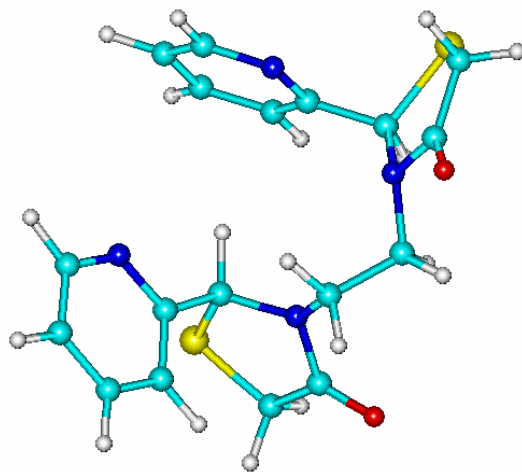
Anexo 1.6. Espectro COSY- ^1H , ^1H .



Anexo 1.7. Espectro HMQC.

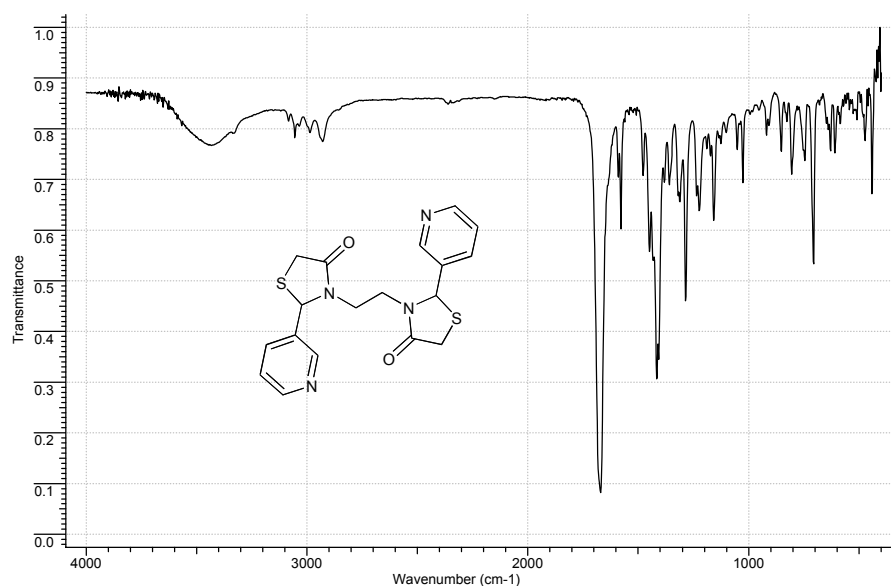


Anexo 1.7. Probable estructura tridimensional. Forma “endo”.

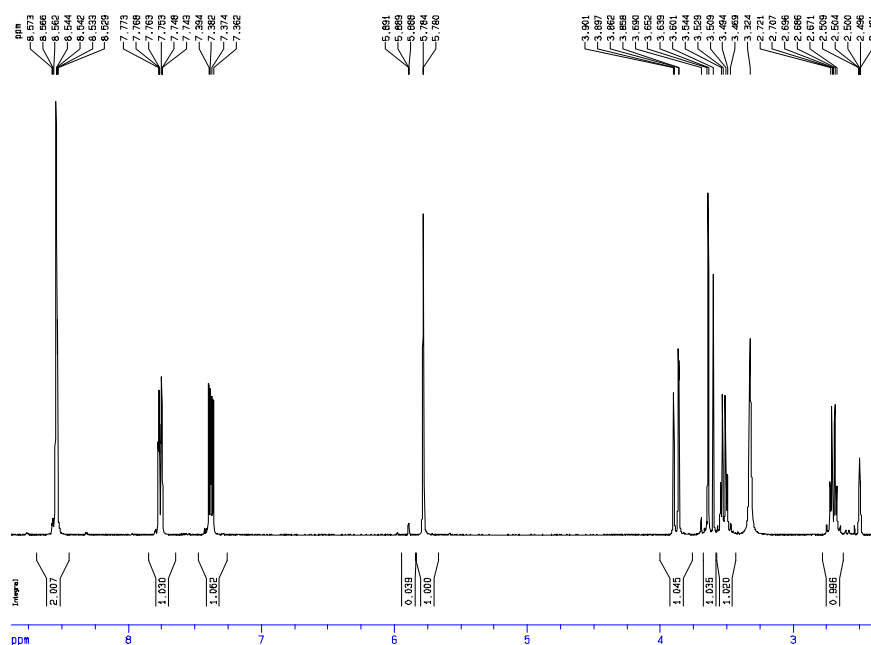


Anexo 2. Espectro de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY-¹H,¹H y HMQC del 1,2-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (10)

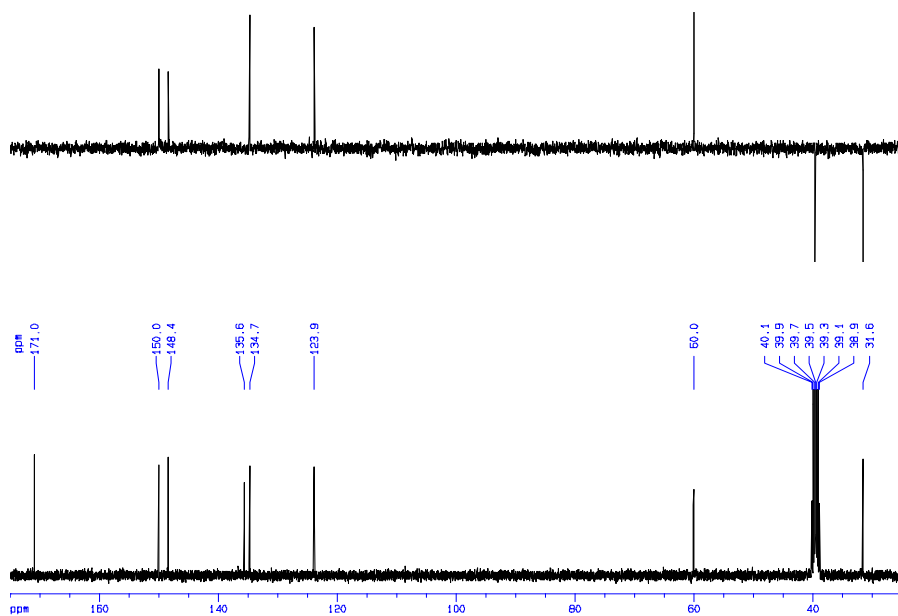
Anexo 2.1. Espectro de IR.



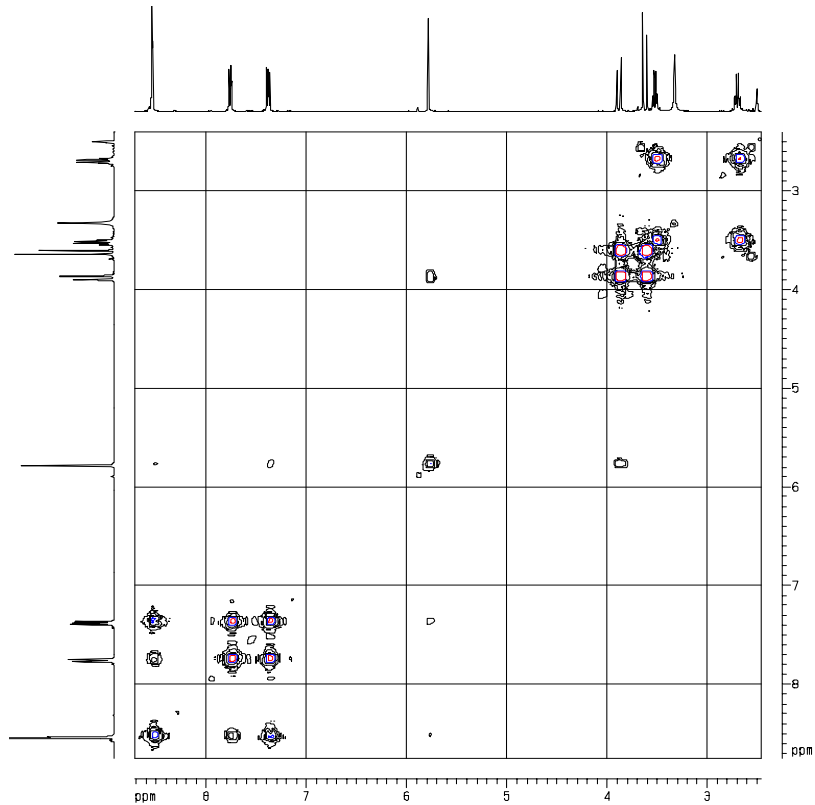
Anexo 2.2. Espectro de RMN-¹H.



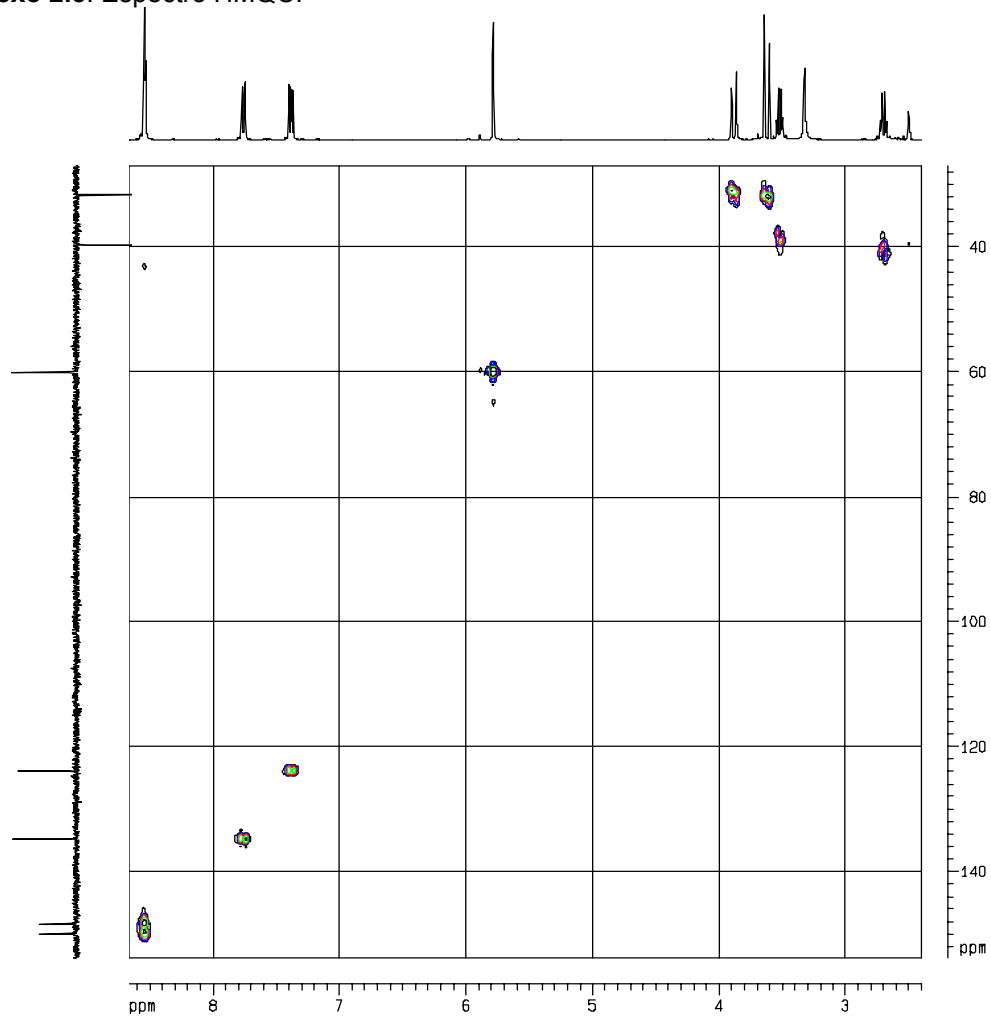
Anexo 2.3. Espectro de RMN- ^{13}C .



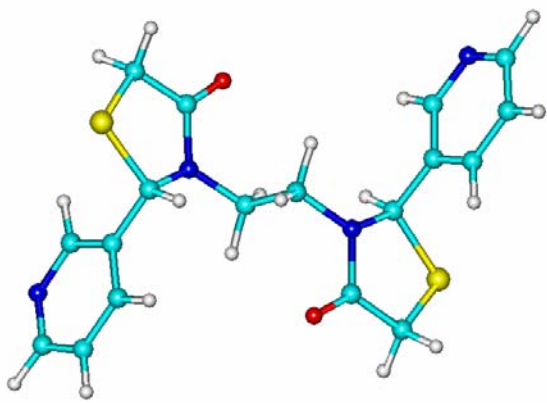
Anexo 2.4. Espectro COSY- ^1H , ^1H .



Anexo 2.5. Espectro HMQC.

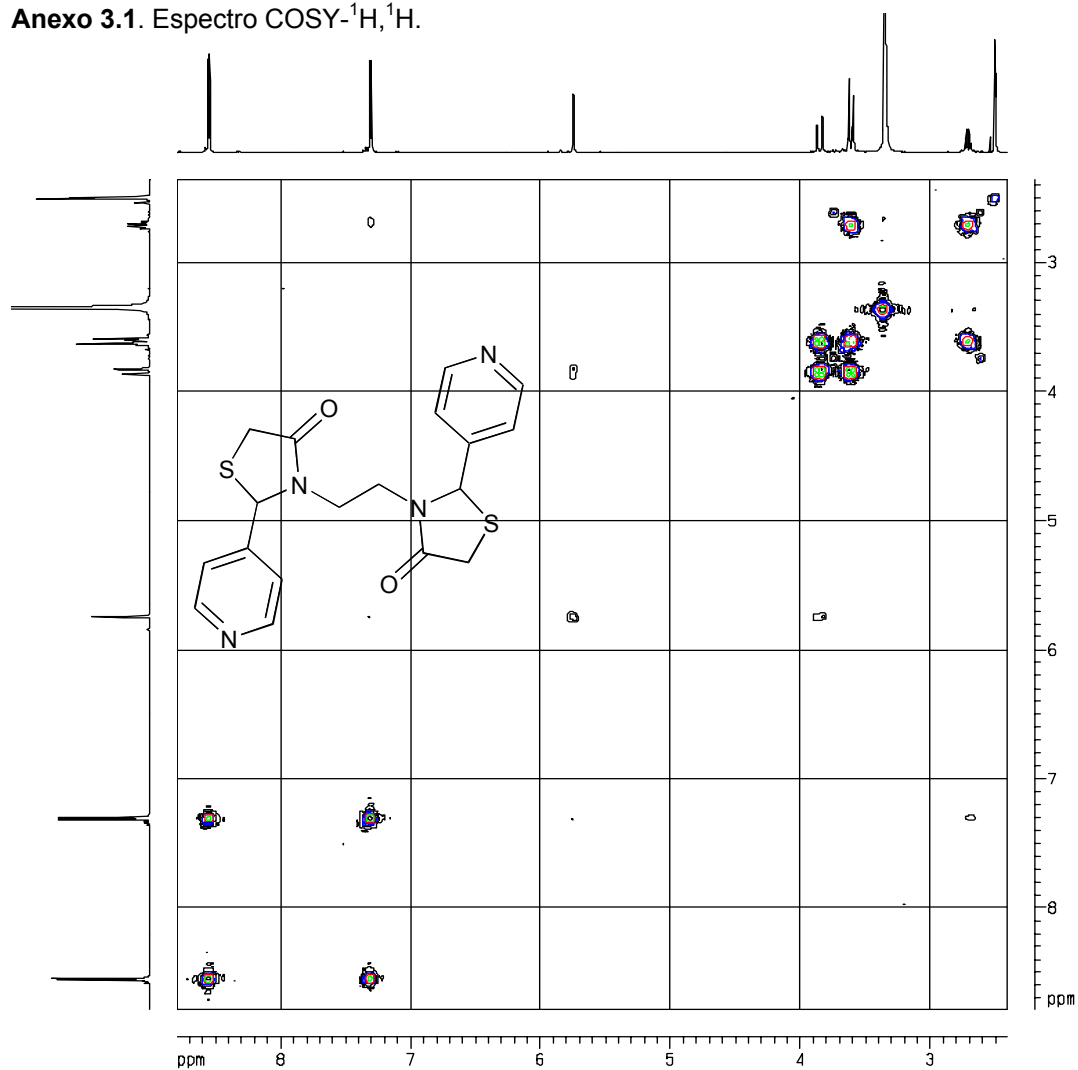


Anexo 2.6. Probable estructura tridimensional. Forma "exo".

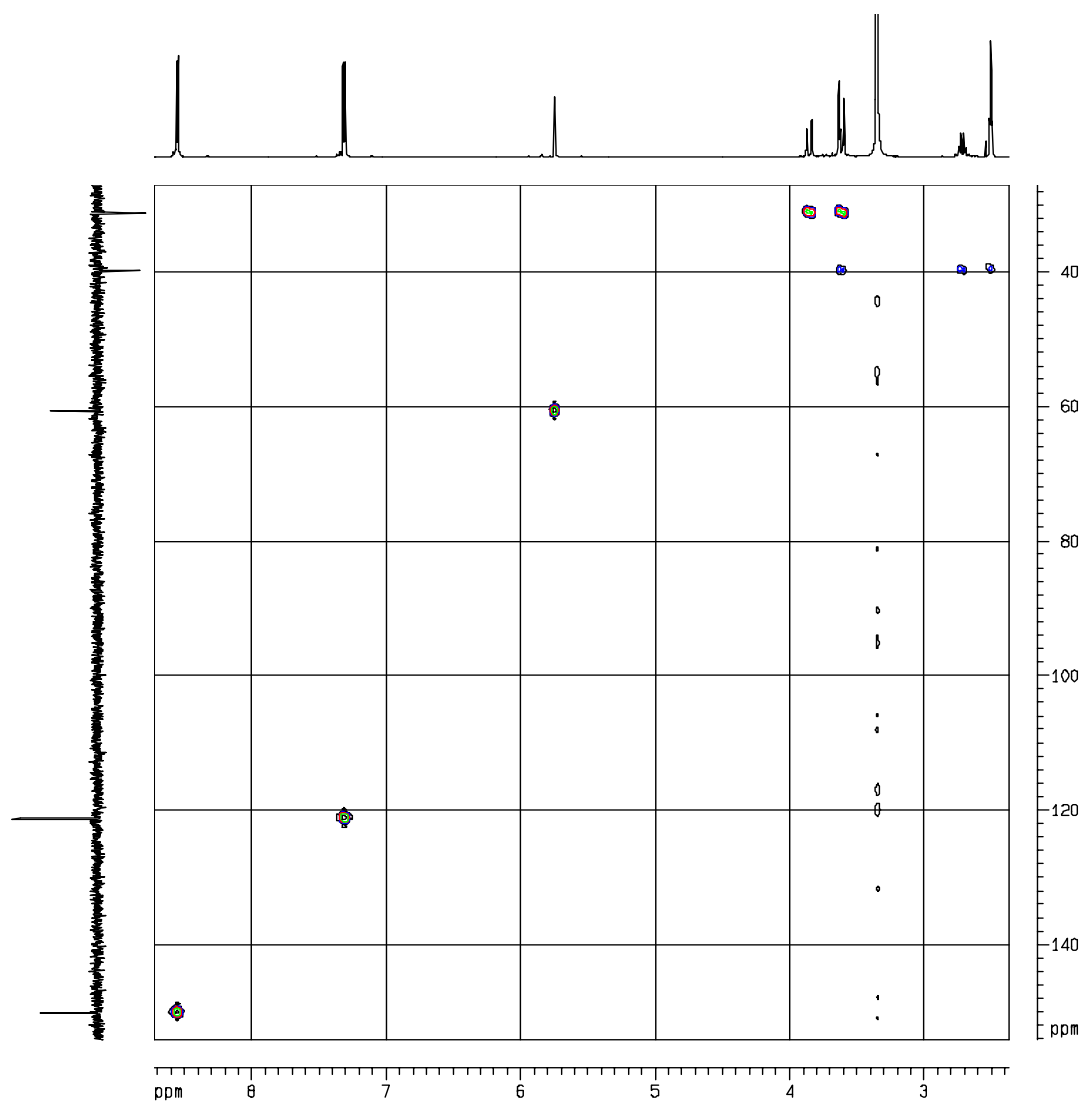


Anexo 3. Espectro de COSY- ^1H , ^1H y HMQC del 1,2-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]etano (11)

Anexo 3.1. Espectro COSY- ^1H , ^1H .

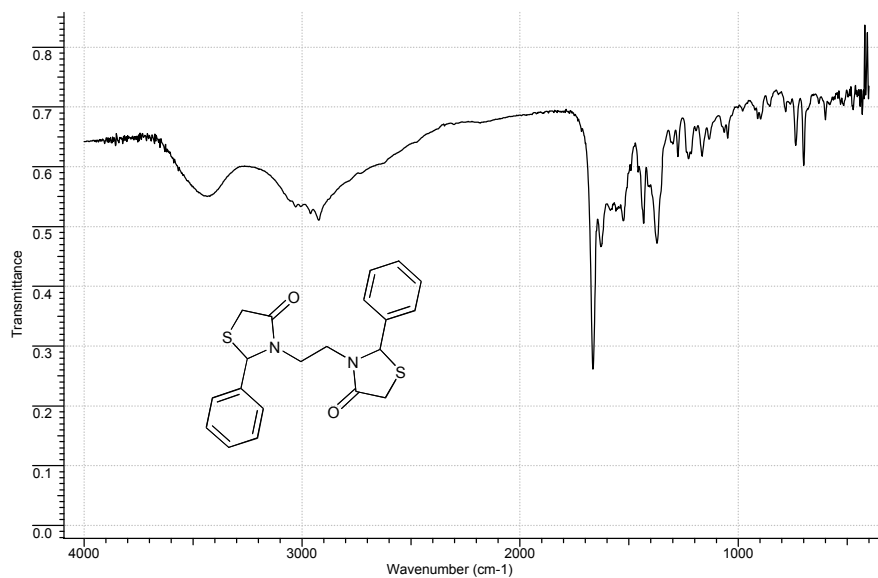


Anexo 3.2. Espectro HMQC.

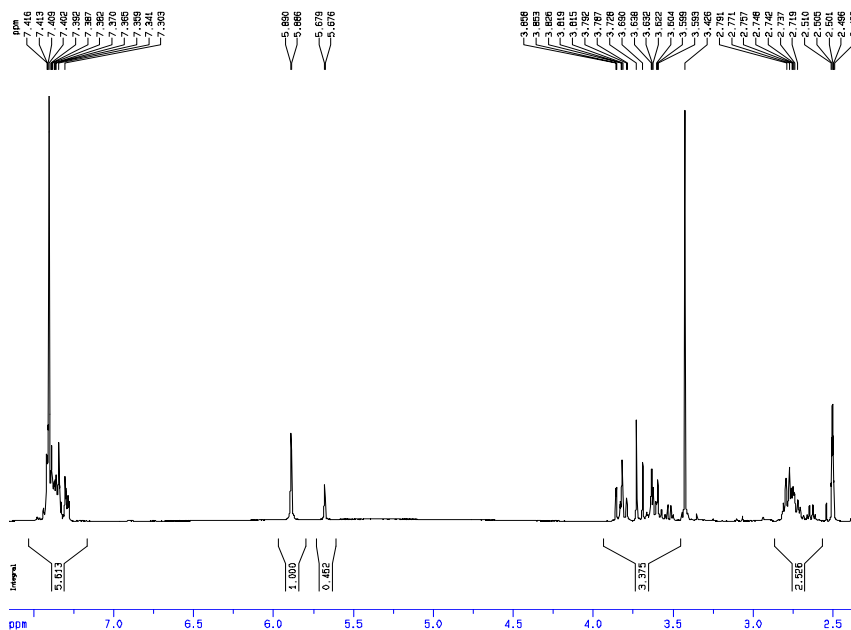


Anexo 4. Espectro de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY-¹H, ¹H y HMQC del 1,2-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)etano (12)

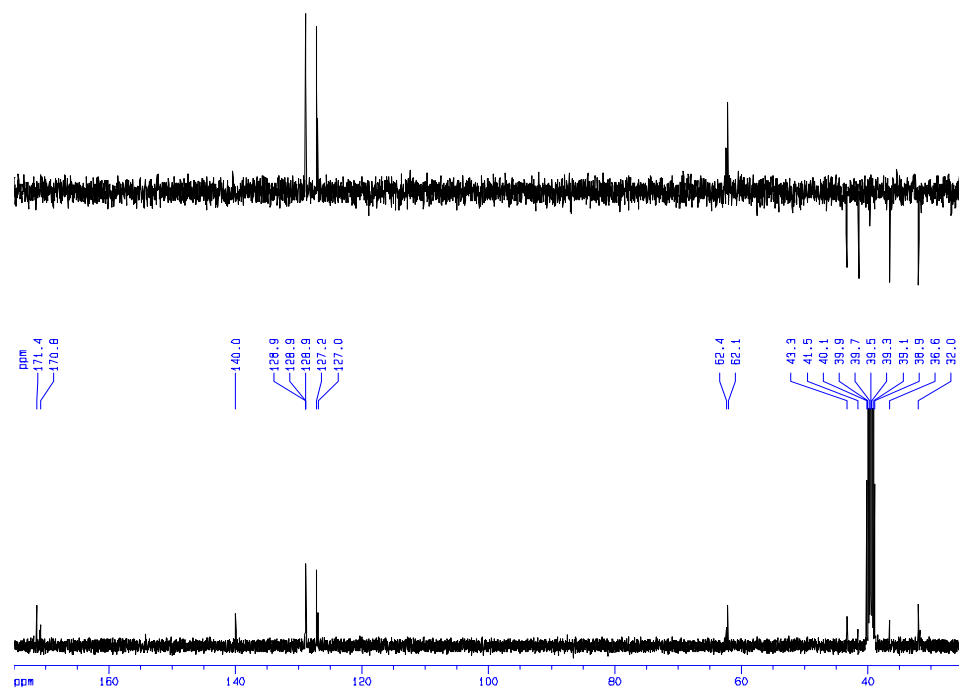
Anexo 4.1. Espectro de IR.



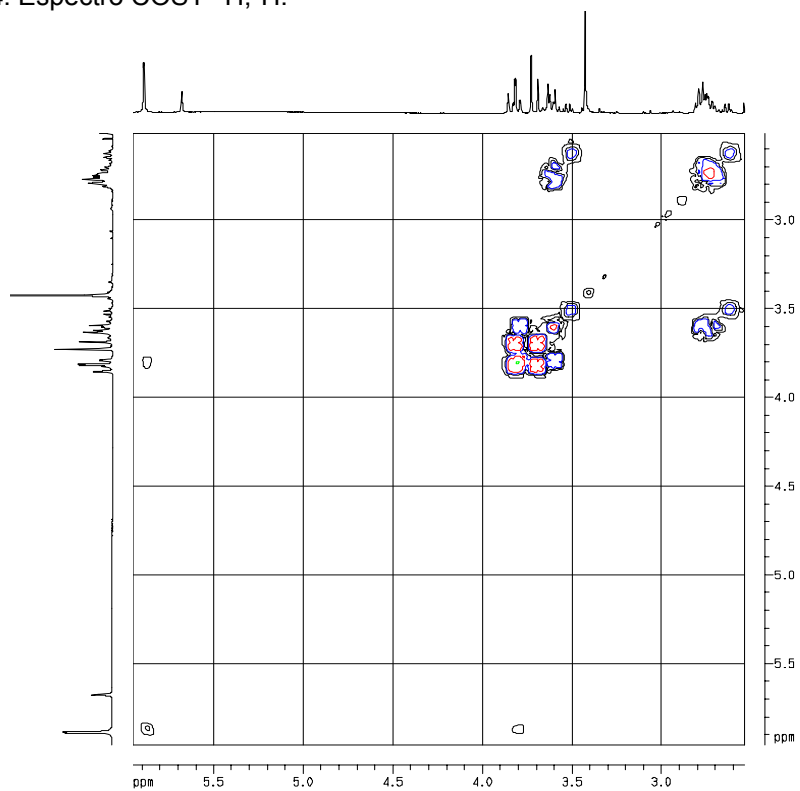
Anexo 4.2. Espectro de RMN-¹H.



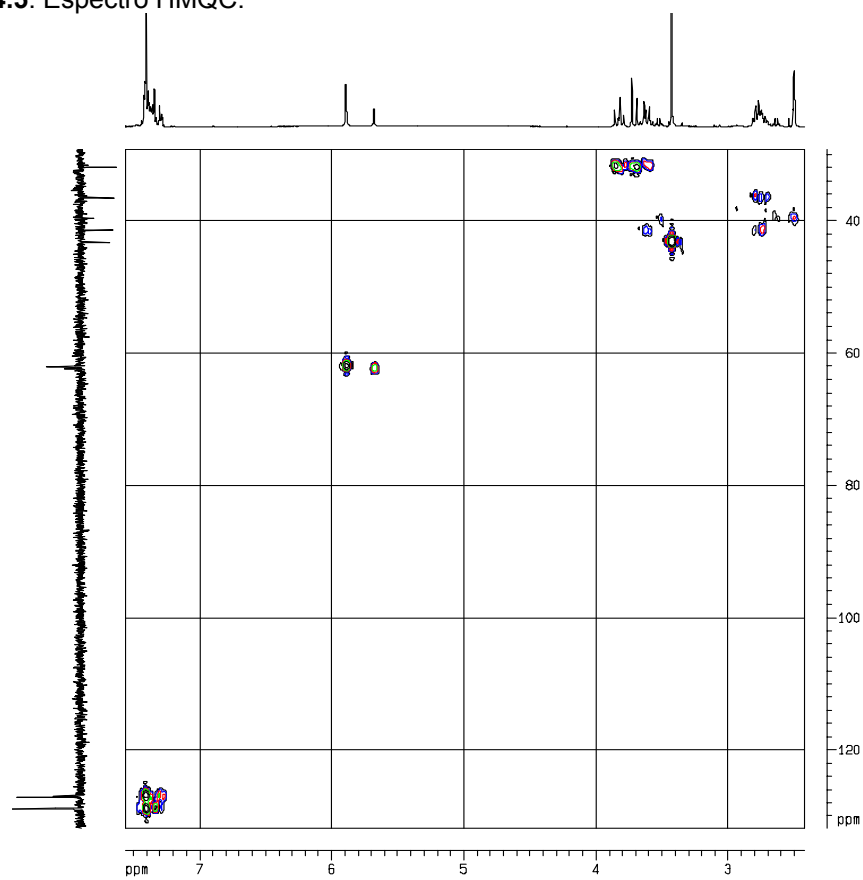
Anexo 4.3. Espectro de RMN- ^{13}C .



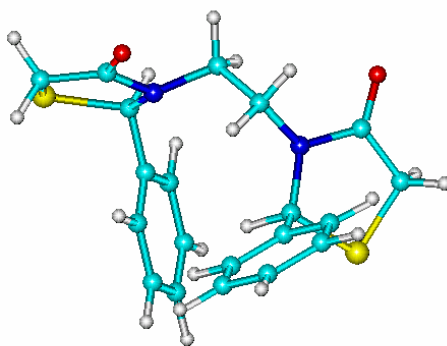
Anexo 4.4. Espectro COSY- ^1H , ^1H .



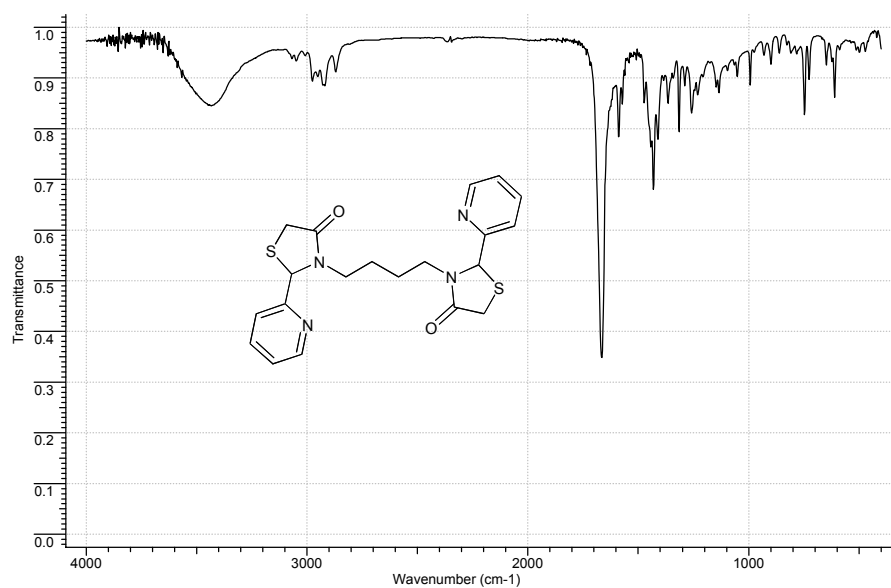
Anexo 4.5. Espectro HMQC.



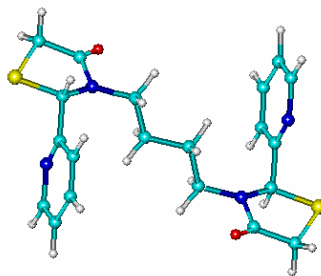
Anexo 4.6. Probable estructura tridimensional. Forma “endo”.



Anexo 5. Espectro de IR del 1,4-Bis-[2-(piridin-2-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (13)

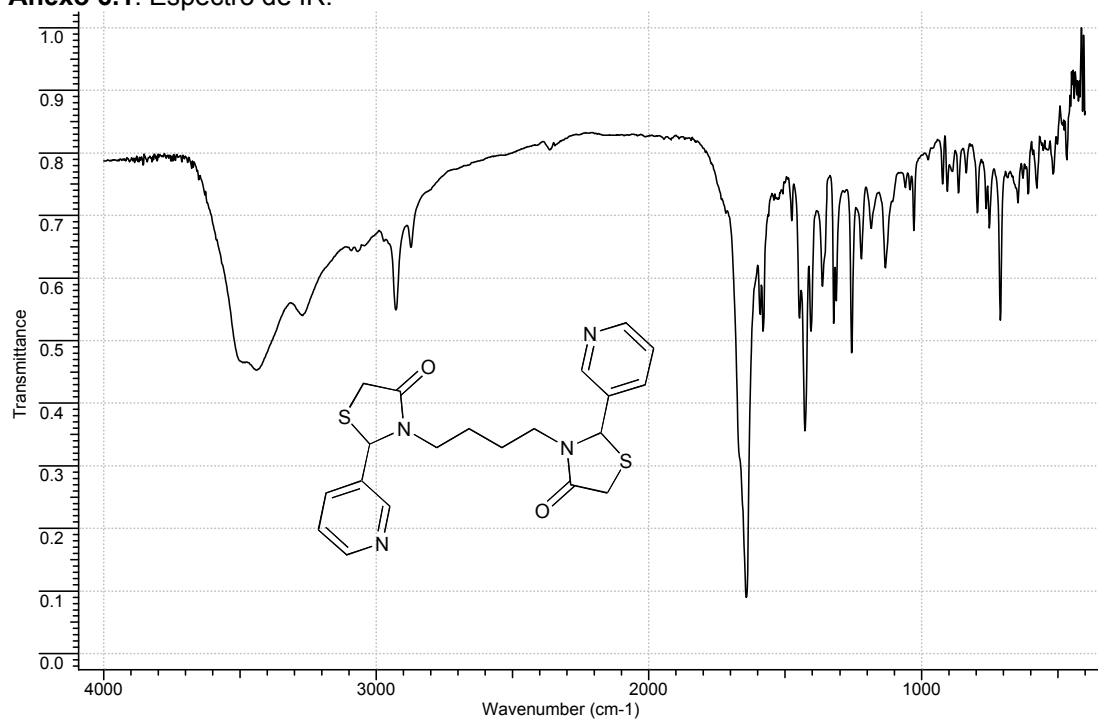


Anexo 5.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”.

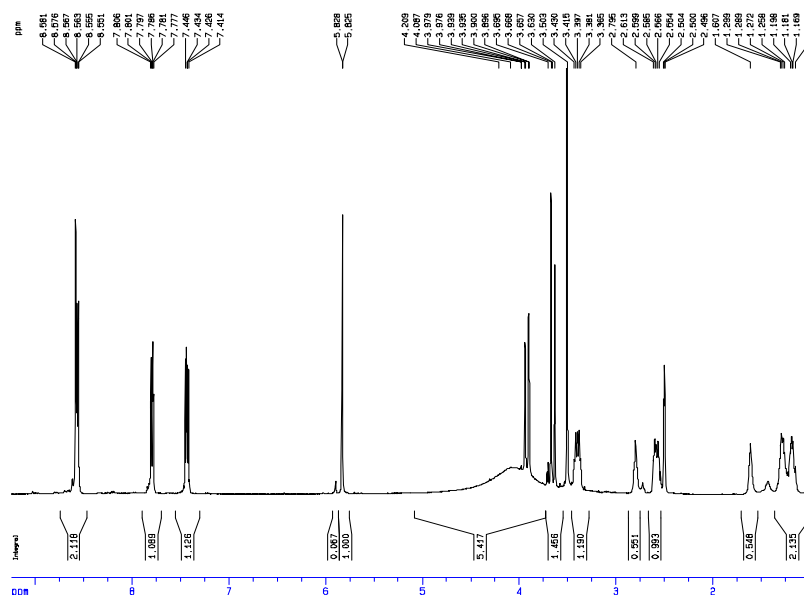


Anexo 6. Espectro de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C, COSY-¹H,¹H y HMQC del 1,4-Bis-[2-(piridin-3-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (**14**)

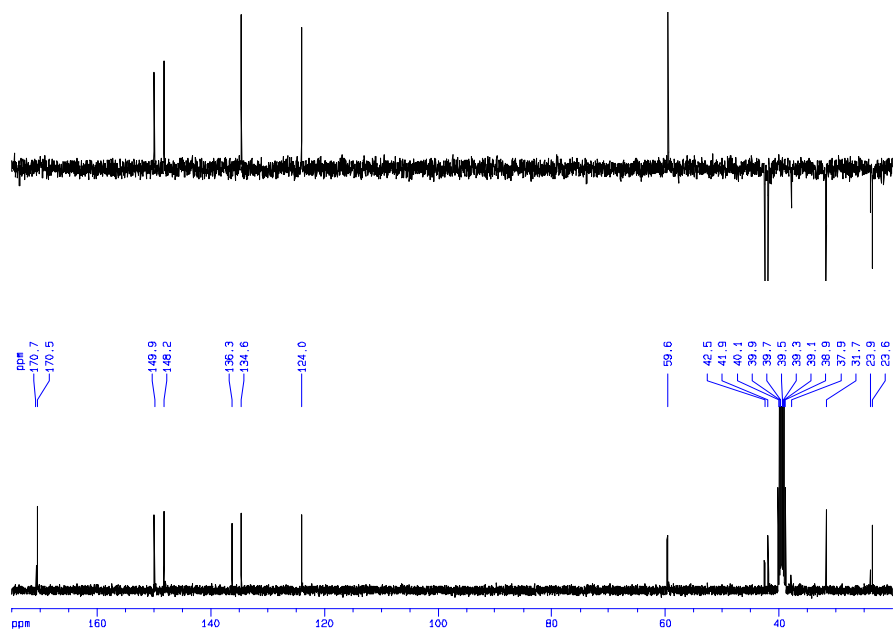
Anexo 6.1. Espectro de IR.



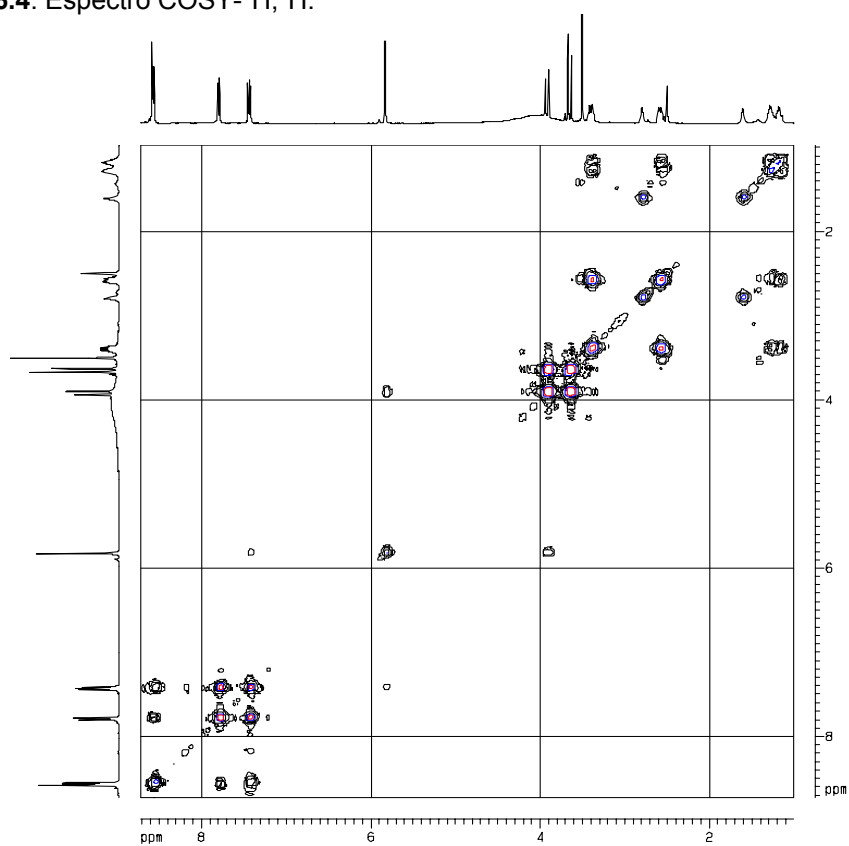
Anexo 6.2. Espectro de RMN-¹H.



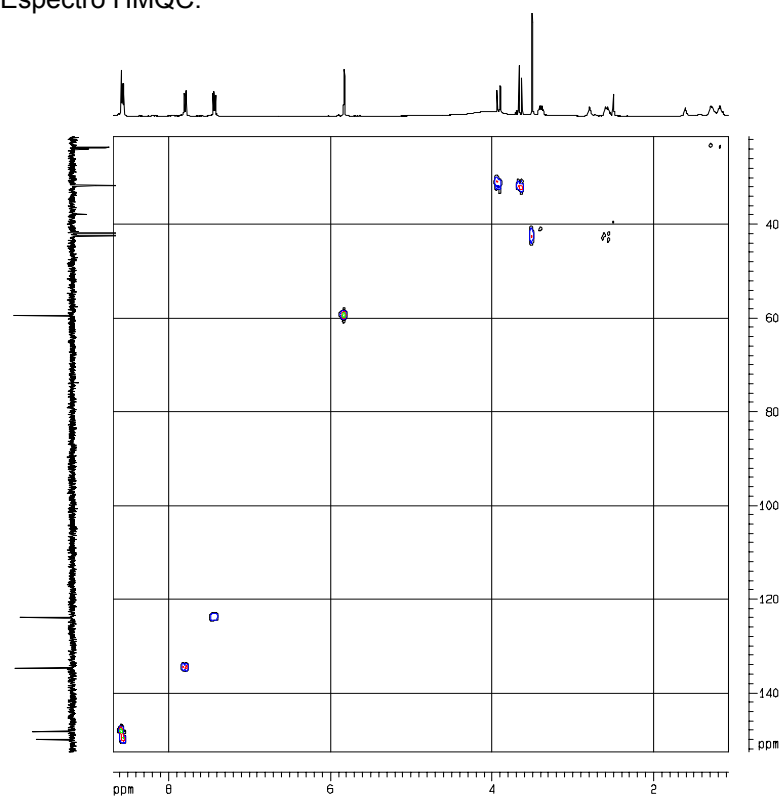
Anexo 6.3. Espectro de RMN- ^{13}C .



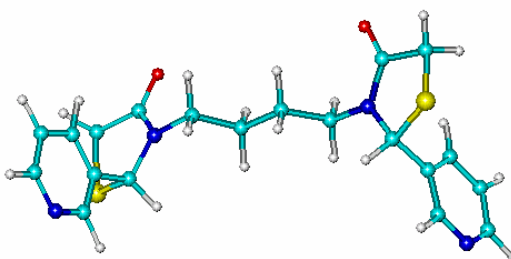
Anexo 6.4. Espectro COSY- ^1H , ^1H .



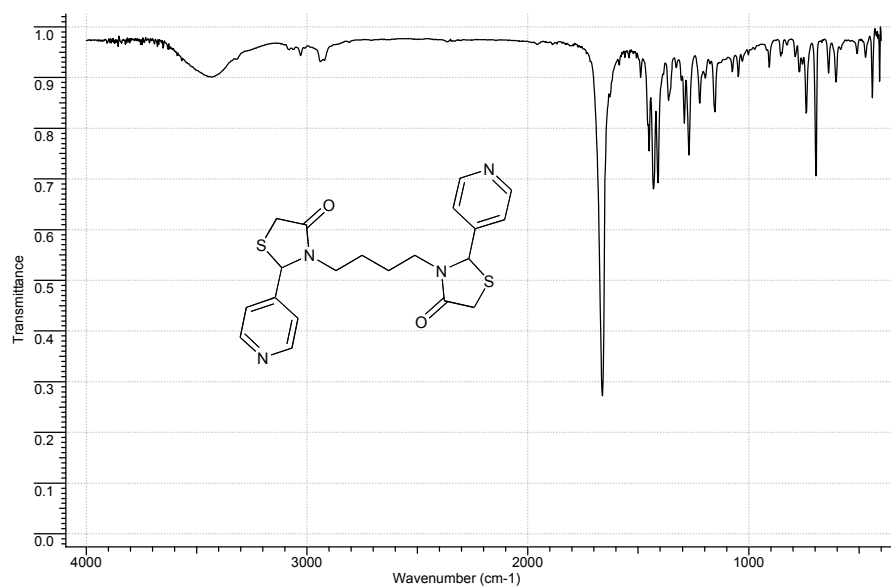
Anexo 6.5. Espectro HMQC.



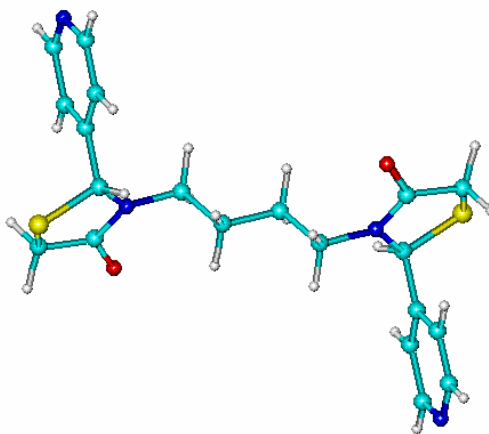
Anexo 6.6. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”.



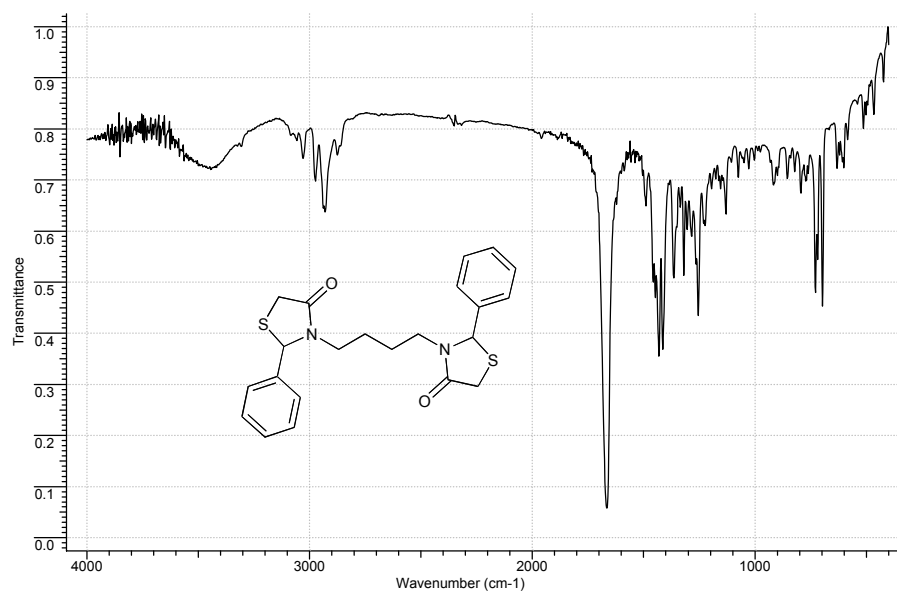
Anexo 7. Espectro de IR del 1,4-Bis-[2-(piridin-4-il)-4-oxotiazolidin-3-il]butano (15)



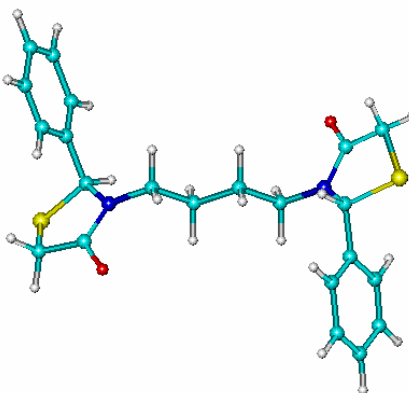
Anexo 7.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”.



**Anexo 8. Espectro de IR del 1,4-Bis-(2-fenil-4-oxotiazolidin-3-il)butano
(16)**

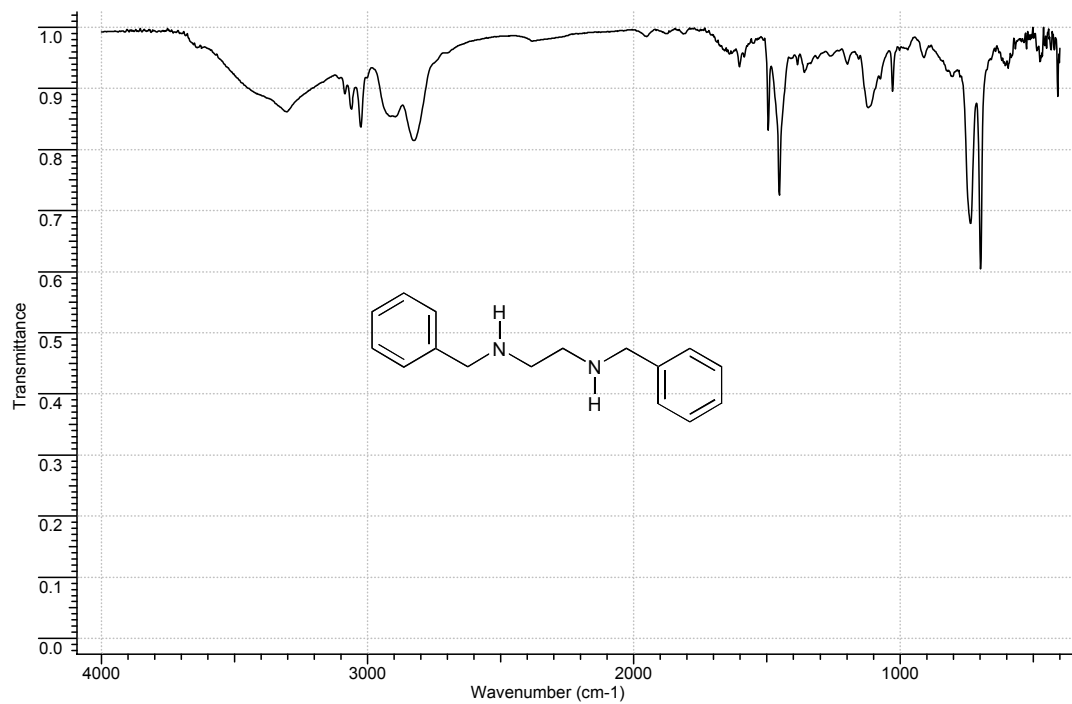


Anexo 8.1. Probable estructura tridimensional. Forma “exo”.

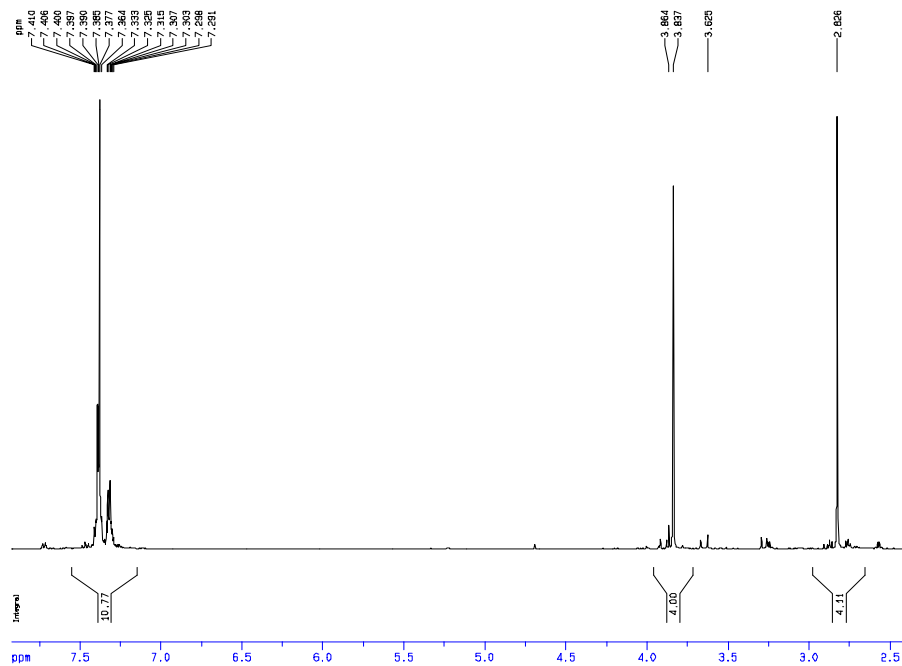


Anexo 9. Espectro de IR, RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de La N,N'-Dibenciletano-1,2-diamina (20)

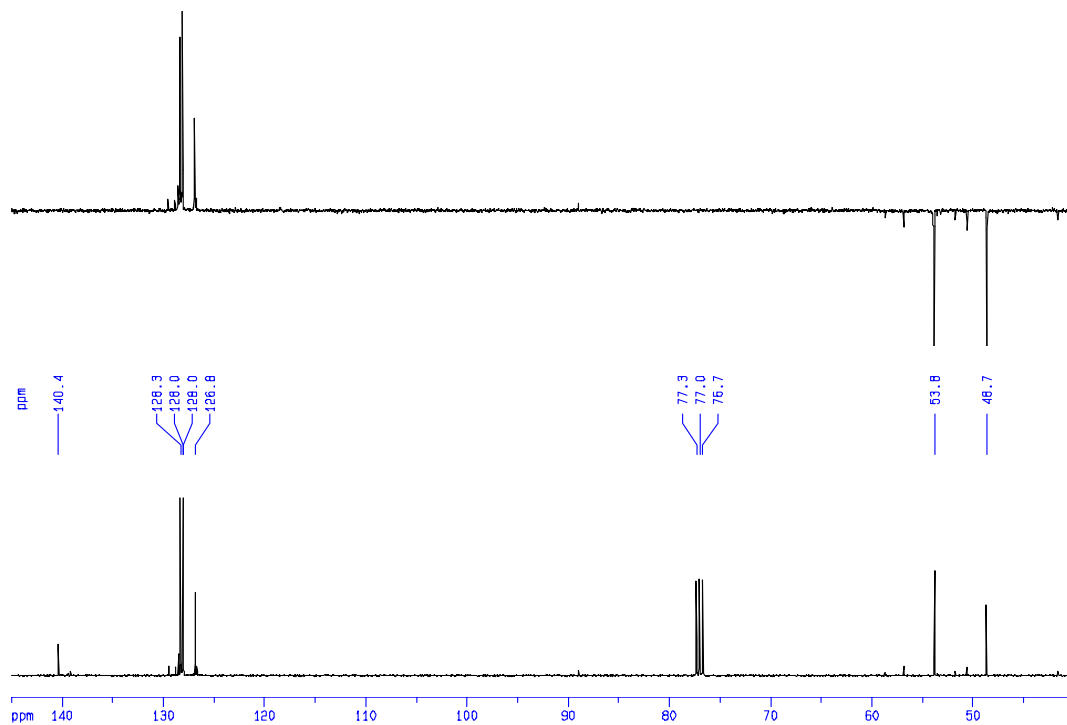
Anexo 9.1. Espectro de IR.



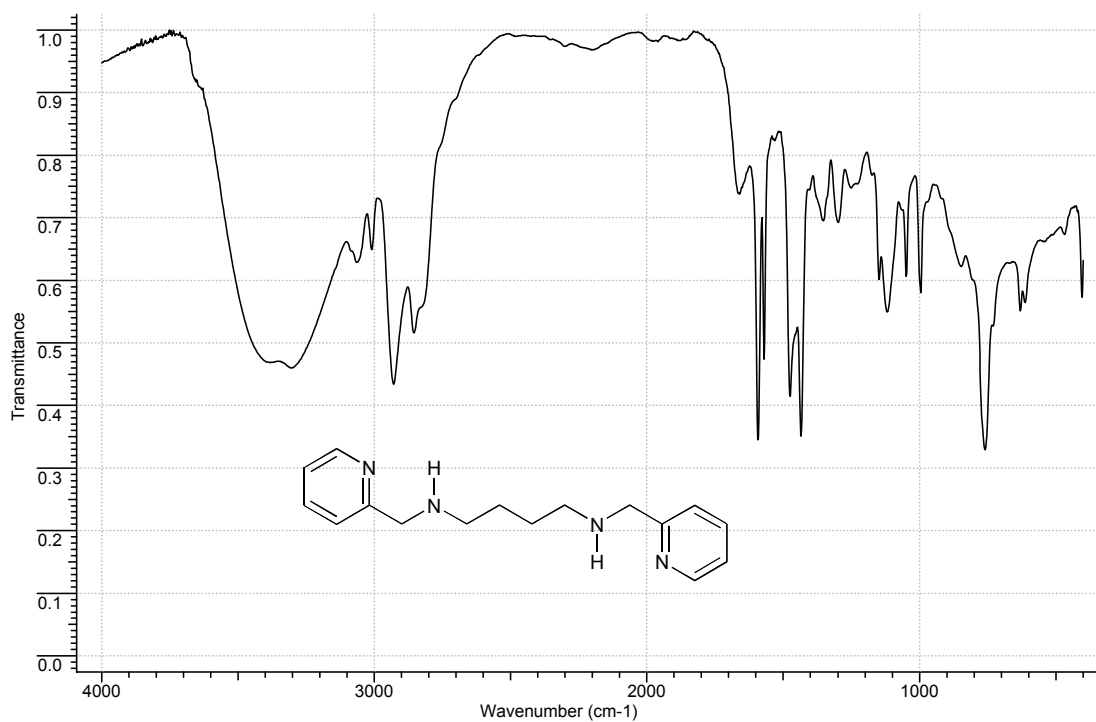
Anexo 9.2. Espectro de RMN-¹H.



Anexo 9.3. Espectro de RMN-¹³C.

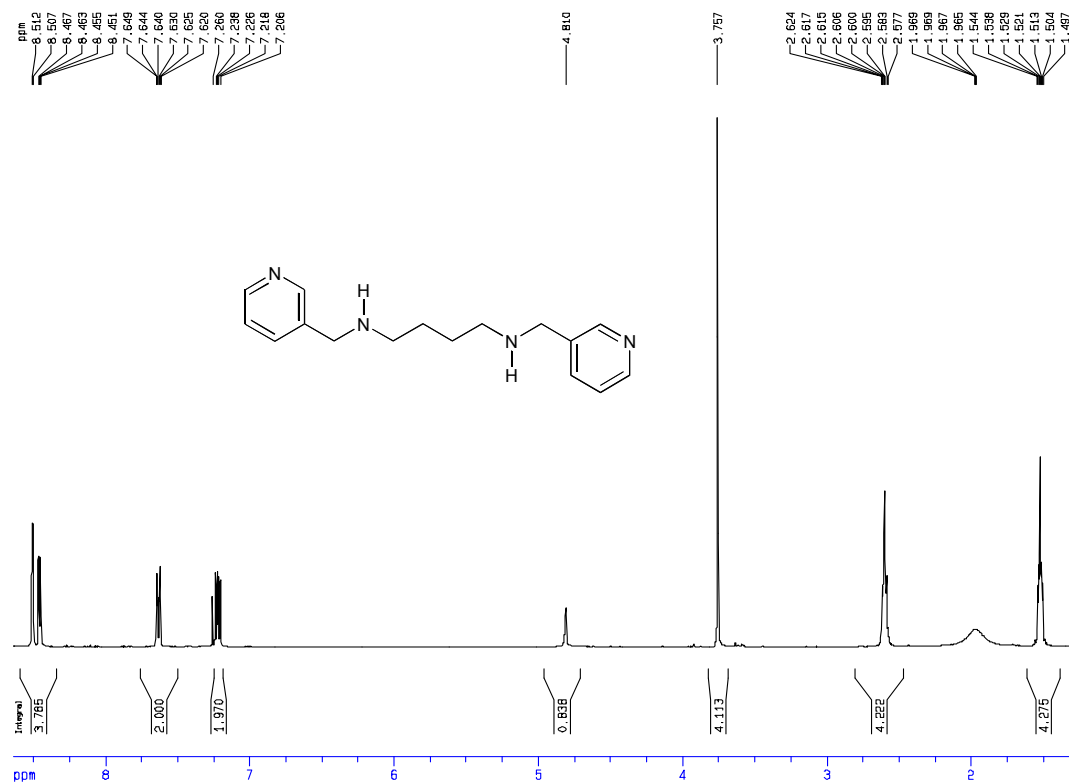


Anexo 10. Espectro de IR de La N,N'-Bis(piridin-2-ilmetil)butano-1,4-diamina (21)

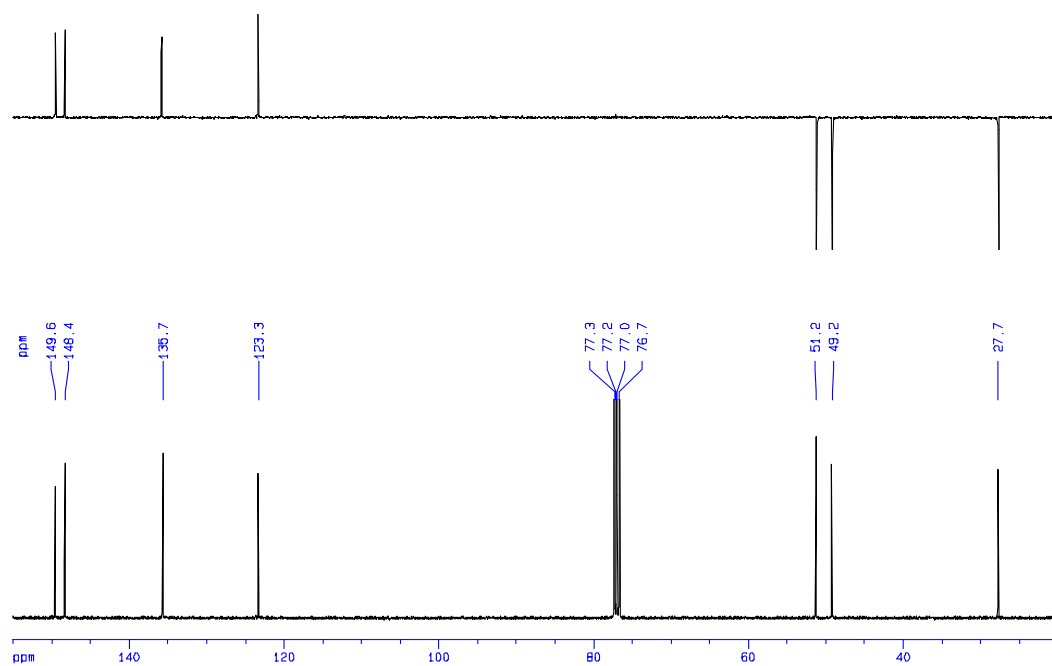


Anexo 11. Espectro de RMN-¹H y RMN-¹³C de La N,N'-Bis(piridin-3-ilmetil)butano-1,4-diamina (22)

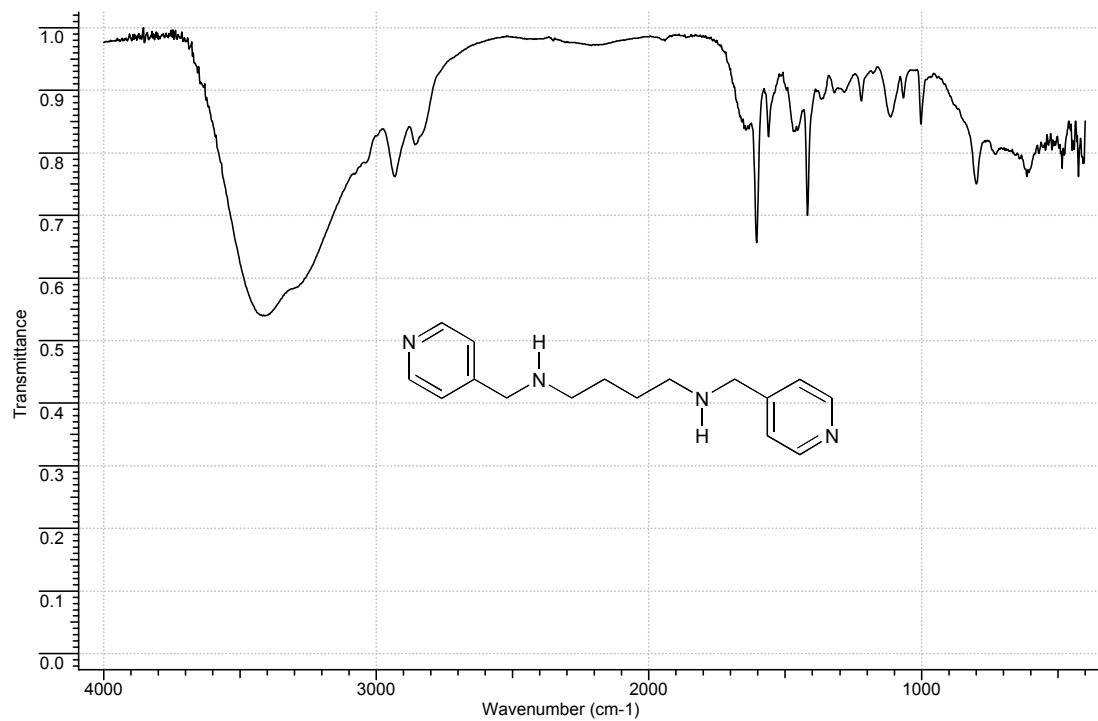
Anexo 11.1. Espectro de RMN-¹H.



Anexo 11.2. Espectro de RMN- ^{13}C .

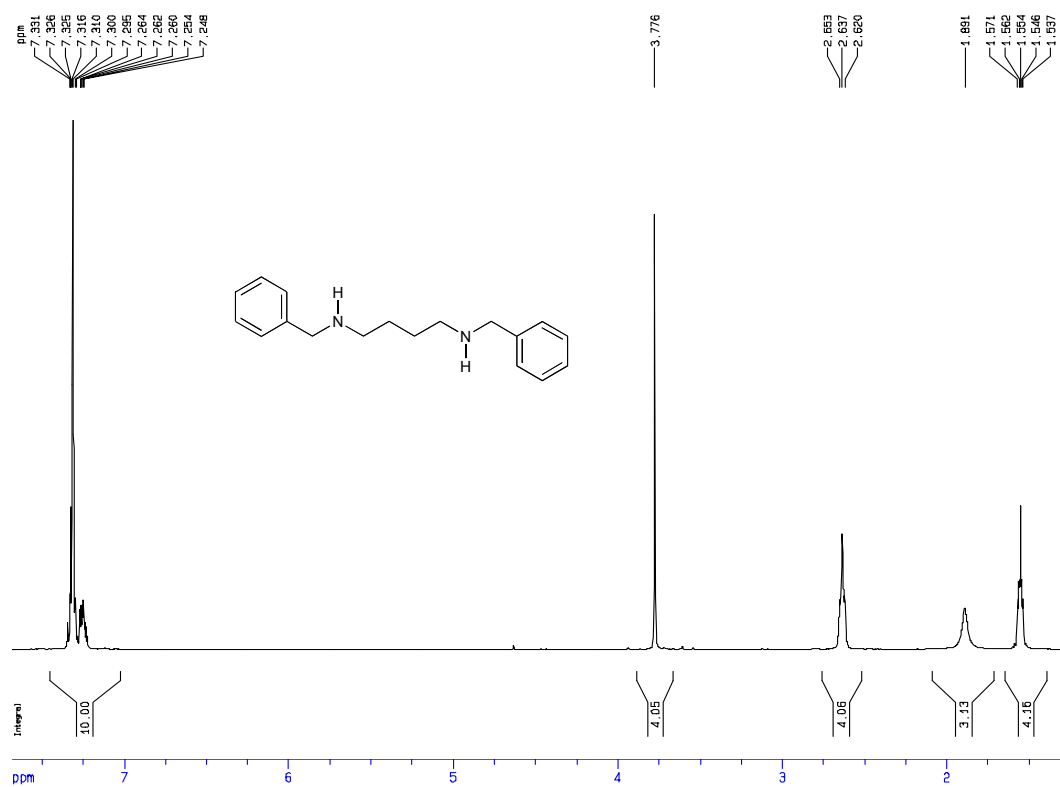


Anexo 12. Espectro de IR de La N,N'-Bis(piridin-4-ilmetil)butano-1,4-diamina (23)

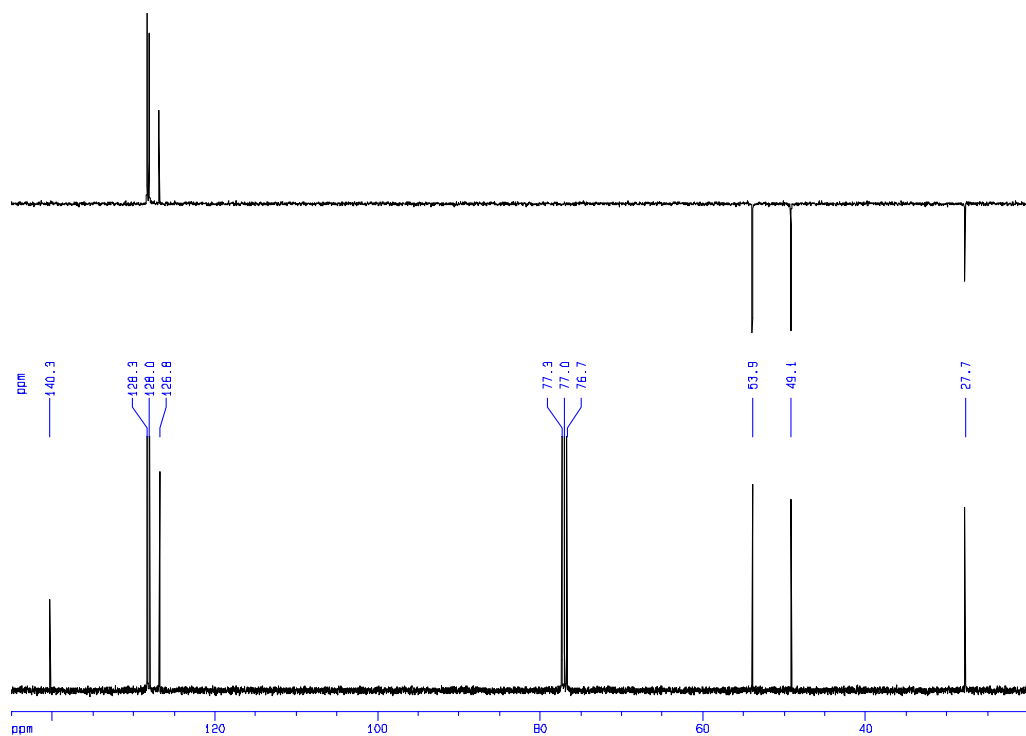


Anexo 13. Espectro de RMN-¹H y RMN-¹³C de La N,N'-Dibencilbutano-1,4-diamina (24)

Anexo 13.1. Espectro de RMN-¹H.

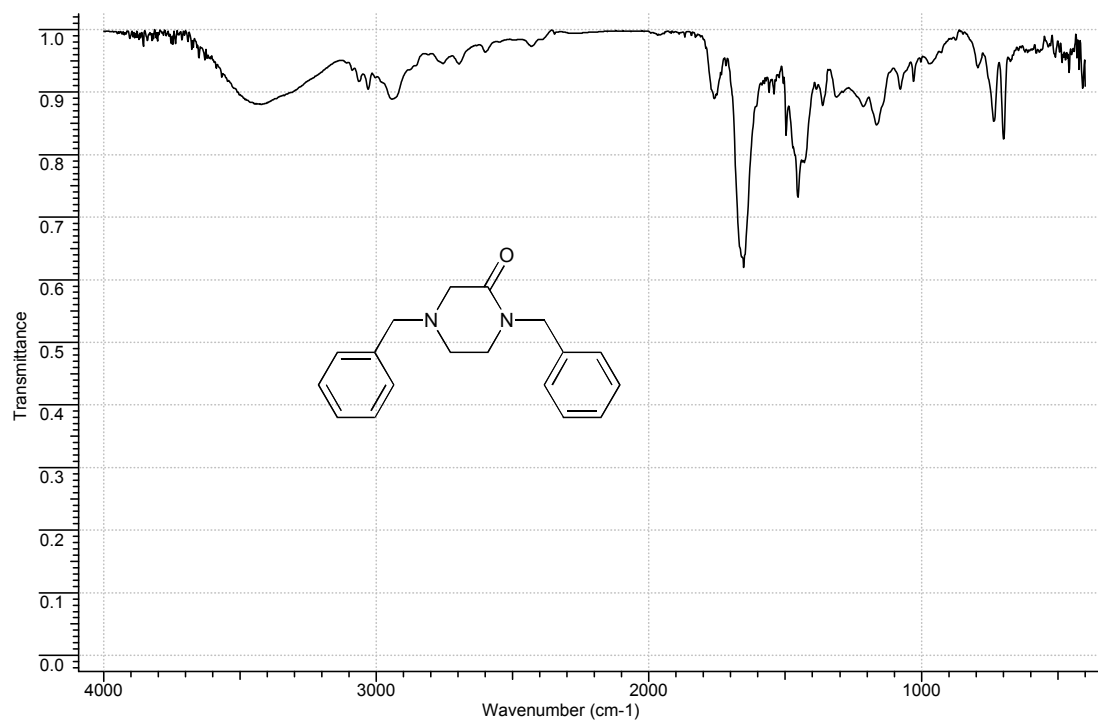


Anexo 13.2. Espectro de RMN- ^{13}C .



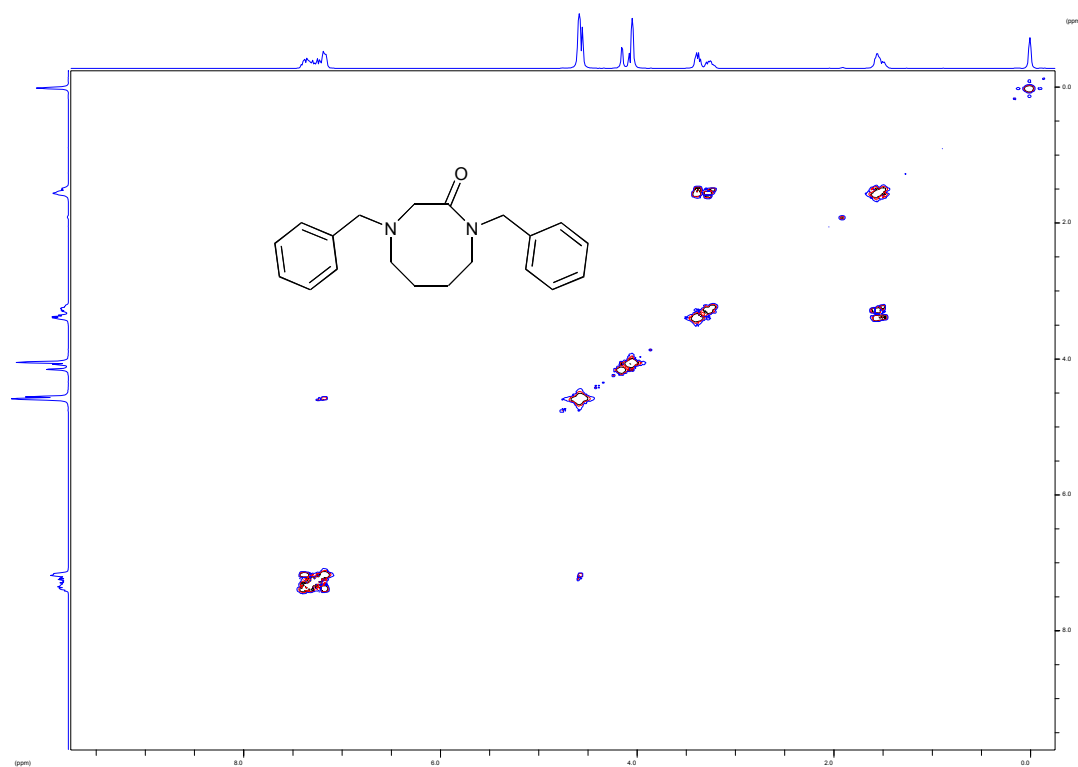
Anexo 14. Espectro de IR y CG-EM de La N,N'-Dibencilpiperazinona (25)

Anexo 14.1. Espectro de IR.

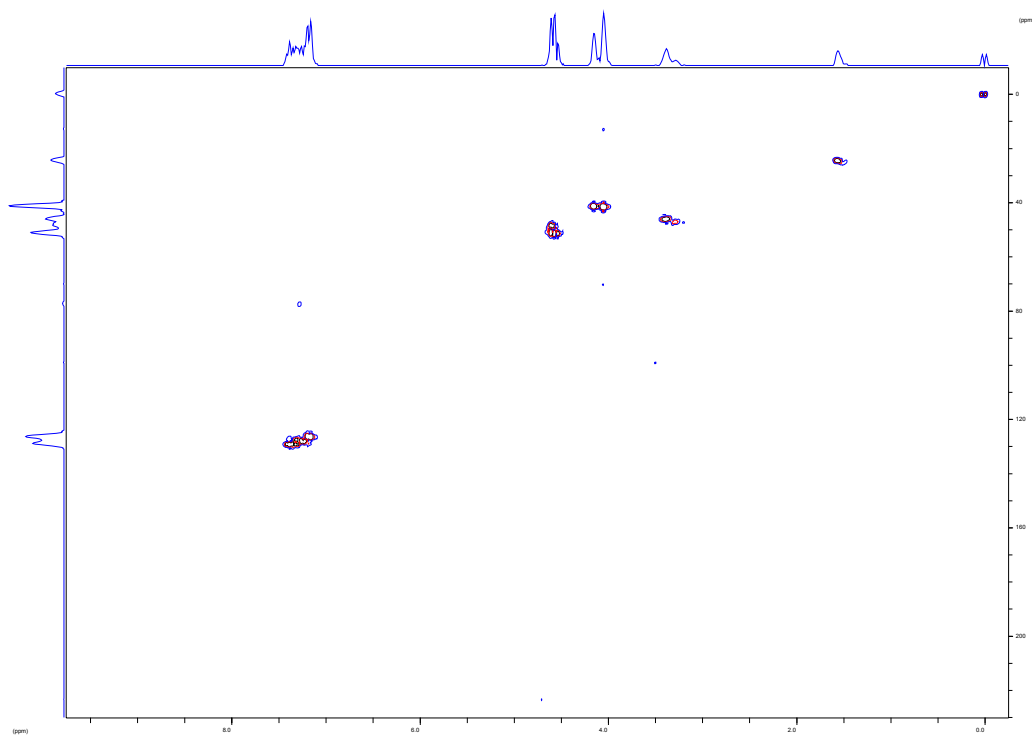


Anexo 15. Espectros Bidimensionales de RMN, COSY- ^1H , ^1H , HMQC y HMBC de La N,N'-Dibencil-1,4-diazocin-2-ona (26)

Anexo 15.1. Espectro COSY- ^1H , ^1H .



Anexo 15.2. Espectro HMQC.



Anexo 15.3. Espectro HMBC.

