

ANÁLISIS DE EQUILIBRIOS TAUTOMÉRICOS EN β -CETOAMIDAS POR ESPECTROMETRÍA DE MASA Y RMN. CÁLCULOS TEÓRICOS.

Laurella, Sergio L.¹; Albesa, Alberto²; Ponzinibbio, Agustín¹; Furlong, Jorge J.P.¹; Allegretti, Patricia E.¹

¹Laboratorio LADECOR, División Química Orgánica

²Instituto de Investigaciones Fisicoquímicas Teóricas y Aplicadas

Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, C. Postal 1900, Argentina. sllaurella@hotmail.com

Las β -cetoamidas son compuestos biológicamente relevantes (intermediarios útiles para la preparación de agonistas del receptor CCR5, los enoles acilados derivados de β -cetoamidas son pro-drogas de conocidos inhibidores de la elastasa, o de la elastasa en sí misma, siendo útiles en el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, incluyendo la fibrosis quística y el enfisema¹) además de intermediarios versátiles para la preparación de heterociclos (ácidos 3-aciltetrámicos y otros antibióticos naturales relacionados, lactamas y espirolactamas, etc.).²⁻⁶

Ya se ha demostrado que la espectrometría de masa constituye una poderosa herramienta para el estudio de equilibrios rápidos. Por ello se ha enfocado el estudio del equilibrio ceto-enólico y amido-imidol a través de esta metodología, tratando de encontrar evidencias experimentales de la existencia de los diferentes isómeros mediante el estudio exhaustivo de los espectros de masa de las β -cetoamidas seleccionadas. Cálculos semiempíricos no solamente avalan los datos obtenidos por Espectrometría de Masa, sino que también apoyan el hecho que la ionización no afecta el equilibrio tautomérico establecido entre especies neutras.⁷⁻¹⁰

Se sintetizaron según bibliografía una serie β -cetoamidas, confirmándose sus estructuras por NMR de ¹H y ¹³C.

Se analizaron sus espectros de masa a fin de evaluar la ocurrencia de los equilibrios tautoméricos presentes y comparar el equilibrio ceto-enólico vs amido-imidol. En todos los casos, luego de evaluar exhaustivamente los espectros correspondientes, se concluye el predominio del equilibrio ceto-enol respecto del amido-imidol.

La relación de abundancia de iones asignados a los tautómeros específicos en el equilibrio ceto-enólico fue evaluada a diversas temperaturas (inferiores a la temperatura de descarboxilación de las amidas) a fin de obtener el valor de la ΔH_T (entalpía de tautomerización) utilizando la relación de Van't Hoff.

Los resultados fueron comparados con cálculos de orbitales moleculares, observándose una buena correlación entre los valores teóricos y experimentales.

También los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN han demostrado la existencia mayoritaria de los tautómeros cetoamido y enolamido, ya que no se aprecian picos característicos para ninguna de las otras formas tautoméricas.

Para la estimación de la constante de equilibrio operacional K se asignaron señales características de cada tautómero, calculando el cociente (normalizado) entre la integración del pico correspondiente a la forma enol y la del pico correspondiente a la forma ceto. Se realizaron determinaciones variando la temperatura de medida, así como también el solvente y la concentración. Esto permitió poder apreciar la dependencia de la constante de equilibrio con respecto a estas variables.

A partir de los gráficos de $\ln K$ en función de $1/T$ pudieron evaluarse los valores de ΔH_T en el rango de temperaturas de trabajo.

Referencias

- ¹ Medí, S. P.; Norton, P.; Burkhart, J. P. Solicitante: Hoeschst Marion Roussel, Inc., U. S.; Publicación de la concesión: 16/6/2000; Fecha de solicitud: PCT, 4/11/1996; Fecha Concesión Europea: 2/2/2000; Clasificación principal: A61K 38/55.
- ² Cossy, J.; Leblanc, C.; *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 4531.
- Cossy, J.; Belotti, D.; Leblanc, C.; *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 2351.
- ³ Augustin, M.; Jahreis, G.; Rudolf, W.-D. *Synthesis* **1977**, 472;
- ⁴ Watson, S. P.; Wilson, R. D.; Judd, D. B.; Richards, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 9065;
- ⁵ Ranatunge, R. R.; Garvey, D. S.; Janero, D. R.; Letts, L. G.; Martino, A. M.; Murty, M. G.; Richardson, S. K.; Young, D. V.; AZemetseva, I. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1357-1366.
- ⁷ P. E. Allegretti, E. A. Castro and J. J. P. Furlong; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2000, 499, 121
- ⁸ P. E. Allegretti, L. Gavernet, E. A. Castro and J. J. P. Furlong; *J. Mol. Struct (Theochem)*, 2000, 532, 139
- ⁹ P. E. Allegretti, M. M. Schiavoni, H. Di Loreto, J. J. P. Furlong and C. O. Della Védova; *J. Mol. Struct.*, 2001, 560, 327
- ¹⁰ P. E. Allegretti, A. S. Cánepa, R. D. Bravo, E. A. Castro and J. J. P. Furlong; *Asian J. Spect.*, 2000, 4, 133., etc.