

ESTUDIO CONFORMACIONAL TEÓRICO DE *N*-ÓXIDOS DE AMIDINOQUINOXALINAS ATROPISOMÉRICOS Y SUS SALES

Jimena E. Díaz, Liliana R. Orelli

Departamento de Química Orgánica. Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires. CONICET. Junín 956. (1113) Buenos Aires, Argentina.

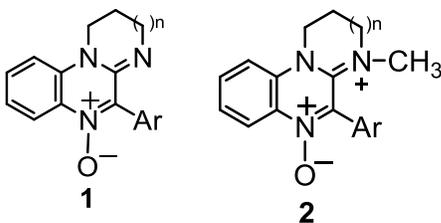
Email: jediaz@ffyb.uba.ar

Los atropisómeros son moléculas que presentan libre rotación restringida en torno a un enlace simple, adoptando una conformación no coplanar, quiral, que permite la existencia de enantiómeros conformacionales. La literatura sobre compuestos atropisoméricos está generalmente restringida a derivados biarílicos (bifenilos y binaftilos), algunos de los cuales son ampliamente usados como ligandos quirales en reacciones estereoselectivas.¹ En particular, existen algunos trabajos sobre compuestos heterocíclicos atropisoméricos.² La estereoquímica de los atropisómeros es interesante debido a su potencial empleo en síntesis estereoselectiva.³

Los atropisómeros se interconvierten entre sí por rotación en torno al eje quiral. Para esta interconversión se puede determinar la correspondiente barrera de enantiomerización ($\Delta G^{\ddagger}_{rot}$), que constituye la diferencia entre la energía del estado de transición y la energía de los rotámeros. Los métodos experimentales para determinar esta barrera involucran RMN dinámico o HPLC quiral.

Los métodos de cálculo DFT (Density Functional Theory) se han utilizado en el estudio de procesos dinámicos moleculares tanto para la búsqueda de estados basales, de estados de transición y la determinación de la energía de ambos. Para confirmar ambas estructuras se realiza un cálculo de las frecuencias vibracionales.⁴

Continuando nuestra investigación sobre heterociclos nitrogenados atropisoméricos,⁵ en este trabajo aplicamos métodos de cálculo DFT/B3LYP 6-31+G(d,p) para el estudio de los *N*-óxidos de amidinoquinoxalinas **1** y sus sales cuaternarias **2** con restos arilo asimétricamente sustituidos. Se optimizaron las geometrías de los estados basales, de los estados de transición involucrados en la enantiomerización y se determinaron las barreras de enantiomerización.



Ar= 2-F/Cl/Br/NO₂/CH₃C₆H₄ n=0,1

Se obtuvieron dos mínimos de energía para los *N*-óxidos de pirimidoquinoxalinas (n=1) y uno para los *N*-óxidos de imidazoquinoxalinas (n=0). Las estructuras halladas se compararon con aquellas obtenidas por difracción de rayos X.

El algoritmo de Berny permitió determinar los estados de transición involucrados en la interconversión. Se calcularon las frecuencias vibracionales.

Por otro lado, se examinaron las estructuras de transición encontradas con vistas a determinar qué parámetros condicionan la magnitud de las barreras de rotación.

La diferencia de energía entre la estructura de transición y el estado basal nos permitió calcular la barrera de enantiomerización para cada derivado. Estos valores se compararon con aquellos determinados experimentalmente por HPLC quiral.

En conclusión, se realizó un estudio computacional de los compuestos **1** y **2** que permitió determinar las estructuras del estado basal, el estado de transición y la energía de los mismos. Se calcularon así las barreras de rotación teóricas, y se compararon con aquellas medidas experimentalmente. Se estudiaron los estados de transición encontrados en relación con las barreras medidas experimentalmente.

(1) Tamio, H. *Cat. Surveys Jpn.* **1999**, 3, 127

(2) (a) Kashima C., Katoh A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1980** 1, 1599; (b) Roussel C., Adjimi M., Chemlal A., Djafri A. *J. Org. Chem.* **1988** 53, 5076 (c) Roussel C., Balaban A. T., Berg U., Chanon M., Gallo R., Klatt G., Memiage J., Metzger J., Oniciu D., Pierrot-Sanders J., *Tetrahedron* **1983**, 39, 4209 (d) Djafri A., Roussel C., Sandstrom J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1985** 273 (e) Roussel C., Djafri A., *Nouveau J. Chim.* **1986**, 10, 399

(3) (a) Curran D. P., Qui H., Geib S. J., DeMello N. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3131 (b) Clayden J., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 949 (c) Clayden J., *Chem. Commun.* **2004**, 127 (d) Bringmann G., Heubes M., Breuning M., Gobel L., Ochse M., Schoner B., Schupp O., Tassler S., *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* **2001**, 82, 1 (e) Thayumanavan S., Beak P., Curran D. P., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2899.

(4) Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2035.

(5) (a) Garcia M. B., Grilli S., Lunazzi L., Mazzanti A., Orelli L. R., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6679 (b) Garcia M. B., Grilli S., Lunazzi L., Mazzanti A., Orelli L. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 23, 4018 (c) Magri M. L., Vanthuyne N., Roussel C., Garcia M. B., Orelli L. R., *J. Chromatogr. A* **2005**, 1069, 203 (d) Díaz, J.E.; García, M.B.; Orelli, L.R. *J. Mol. Struct.* **2010** 982, 50