ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA ESTEREOESPECIFICIDAD RESULTANTE EN LA TRANSANULACIÓN DE TOSILTRIAZOLES CON ALQUENOS

XX Jornadas de Ciencias, Tecnologías e Innovación — UNR

Borgogno, M; Permingeat Squizatto, C.; Martiren, N. L.; La Venia, A. y Delpiccolo, C. M. L.

Instituto de Química Rosario, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Rosario, 2000, Argentina.

borgogno@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

Nos enfocamos en la búsqueda de metodologías eficientes hacia la obtención de nuevas entidades químicas de aplicación en química medicinal. Hemos acumulado experiencia en la síntesis de heterociclos a partir de tosil-triazoles. Decidimos adentrarnos en el modelado computacional de este tipo de reacciones para retroalimentar nuestras opciones de síntesis, definiendo mejor los derivados a sintetizar, optimizando tiempos y recursos.

Resultados y discusión

Al tratar el *N*-tosiltriazol **1** con $Rh_2(Oct)_4$ se induce la formación del azavinil carbeno de rodio (II) **9** como especie activa durante la ciclopropanación con diferentes estirenos (**Figura 3**). Para el caso particular de la ciclopropilimina **10** (R=Me), la estereoespecificidad *trans* fue corroborada mediante el análisis de espectros de RMN 1-D NOESY[1].

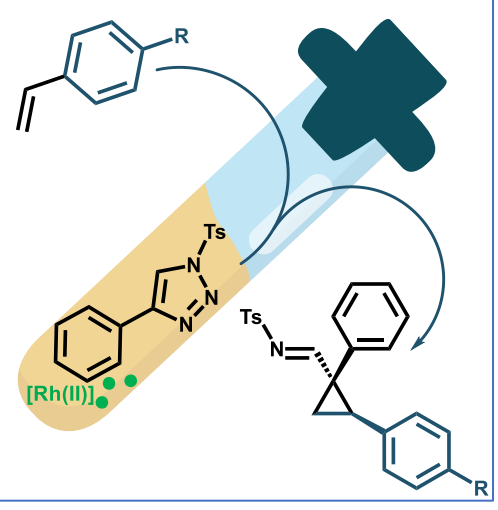


***Figura 1**. Ciclopropanación catalizada por Rh (II)*

Se determinó mediante cálculos DFT, a nivel B3LYP/6-31G*, que la formación de los **diastereoisómeros *trans*** es 2,1 Kcal/mol más favorable que la de los **diastereoisómeros *cis***, de acuerdo con los valores de energía libre de Gibbs (ΔG).

El estudio se expandió a la reacción con otros estirenos *para* sustituidos (**3**-**7**) y en todos los casos se confirmó esta preferencia estereoquímica (**Figura 2**).
La diferencia energética entre diastereoisómeros es más pronunciada cuando el sustituyente R presenta carácter atractor de electrones (**12** y **13**), y se minimiza ante un efecto donor de electrones (**11** y **14**). La diferencia relativa de energía libre de reacción ($\Delta\Delta G_{rxn}$) para cada estireno al sistema de referencia con la olefina no sustituida **3** indica que el efecto del sustituyente R sobre la termodinámica de la reacción es poco significativo al nivel de teoría empleado.

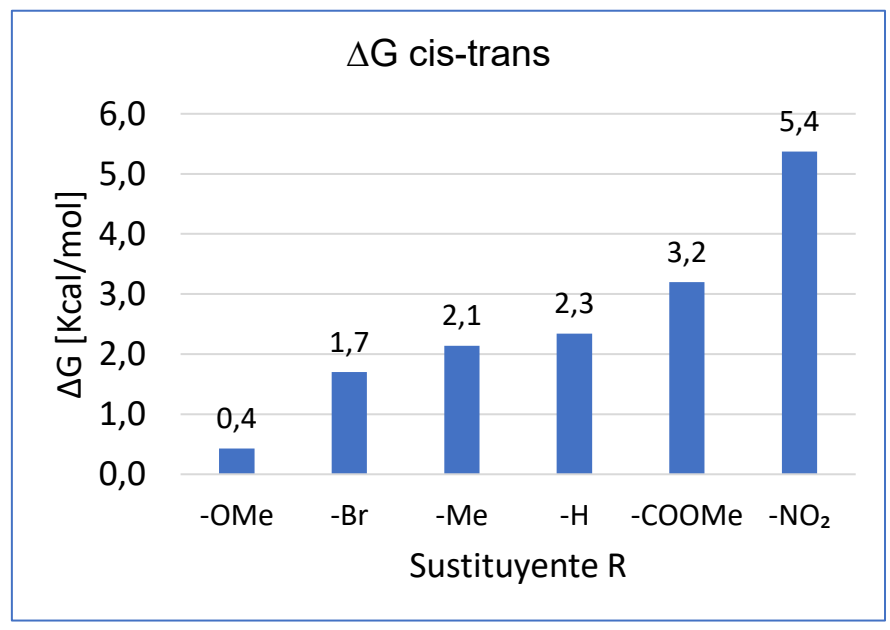


***Figura 2**. ΔG entre ciclopropiliminas cis-trans*

Conclusiones y perspectiva a futuro

Los cómputos avalan las observaciones empíricas relacionadas a la estereoespecificidad de la reacción. Se comenzó a modelar el AVC-Rh **9** para profundizar el estudio mecanístico de la ciclopropanación que cursa a través de los **TS2** y **TS3**. Posteriores estudios nos permitirán adquirir una mejor comprensión de nuestra plataforma de síntesis y eventualmente realizar predicciones *in-silico*.

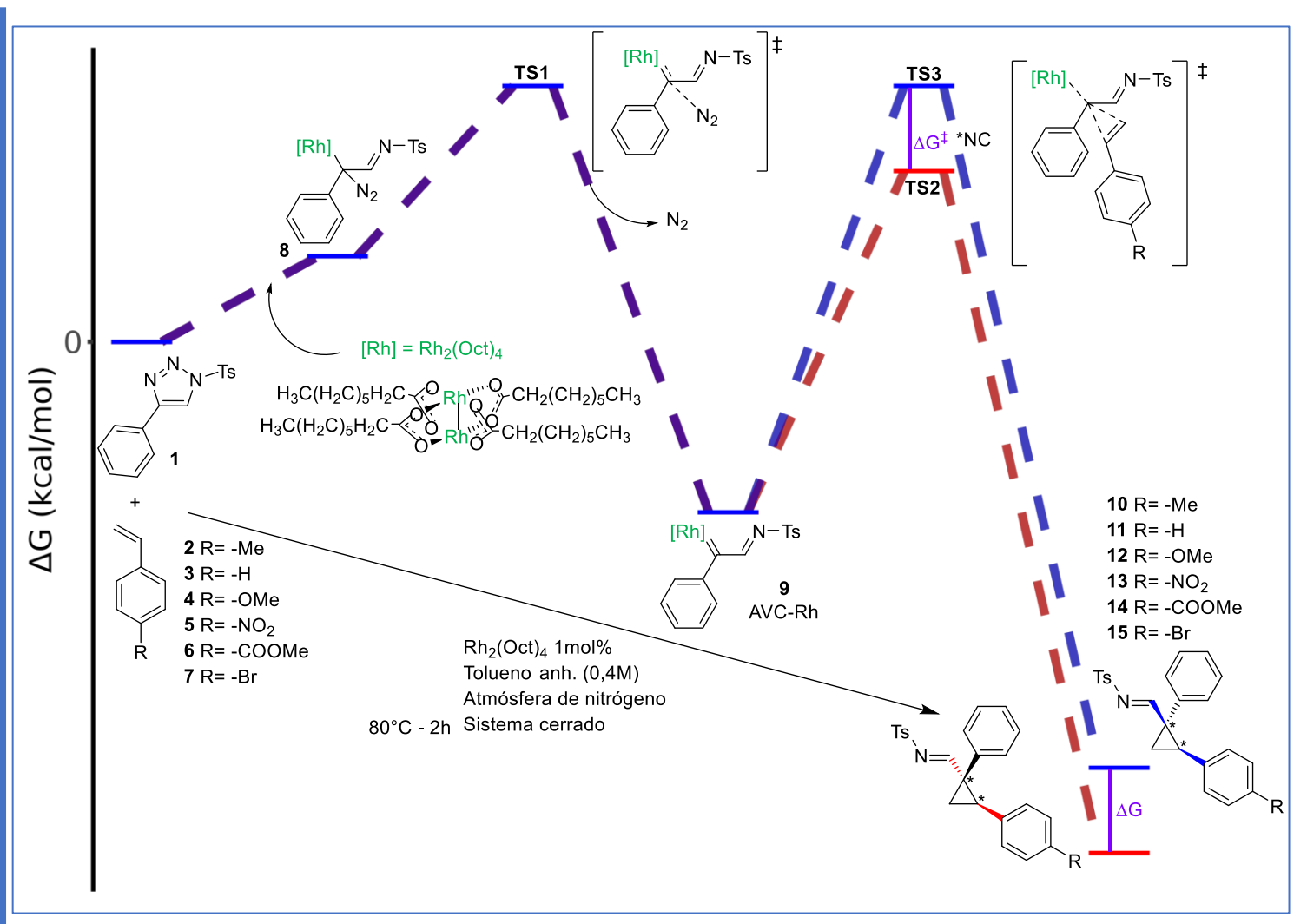


***Figura 3**. Perfil de energía libre de la transanulación del N-tosiltriazol **1**. *NC=No calculado*

Referencias

1) Permingeat Squizatto, C.; Bianchini, M. A.; Delpiccolo, C. M. L. *J. Org. Chem*. **2023**, 88, 16091−16103.

Agradecimientos

CONICET, ANPCyT, ASACTeI y UNR

@QUIM.MED.FBIOYF