



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

**Contribució a l'estudi dels tautòmers
de la pirrolín-2-ona en relació a les estructures parcials
dels anells terminals de pigments biliars**

M^a Asunción Vallés de Cabanyes



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartiqual 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartiqual 4.0. España de Creative Commons.**

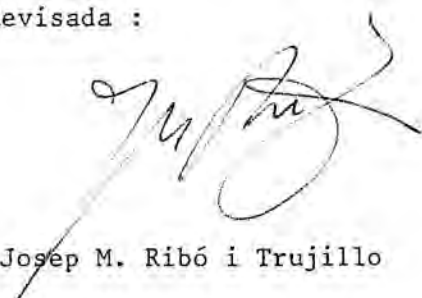
This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0. Spain License.**

" CONTRIBUTIO A L'ESTUDI DELS TAUTOMERS DE LA PIRROLIN-2-ONA
EN RELACIO A LES ESTRUCTURES PARCIALS DELS ANELLS TERMINALS DE
PIGMENTS BILIARS "

Memòria presentada per a
aspirar al grau de Doctor en
Ciències Químiques per
M^a Asunción VALLES DE CABANYES

M^a Asunción Valles

Revisada :


Dr. Josep M. Ribó i Trujillo

Barcelona, Gener de 1985



L'amistat és una única ànima
que habita en dos cossos.

Aristòtil

Vui donar les gràcies a tots els amics que han fet possible que aquest treball veies la llum. En primer lloc, i de forma molt especial a en Josep M. Ribó. Les contínues i intenses discussions han resultat ser, per a mi, molt profitoses. La convivència durant aquests sis anys serà un record inolvidable. A en Raymond Bonnett pel seu interès i la seva ajuda, pero sobretot per la companyia en els ultims temps. Sense tots dos no hi hauria tesi.

Vui fer constar que aquest escrit ha sigut possible gràcies al intens treball i dedicació de tots els meus companys. Amb en Francesc Trull vam començar junts la tesi, si bé les línies d'investigació van acabar per separar-se. Alguns dels càlculs per MINDO/3 han sigut fets per ell. El treball d'Agustí Daroca, Dolors Masip, Ramon Mercè, Mercè Pujol i Genís Valera és fonamental. El recolzament moral de Xavier Serra i Irene Fernández ha sigut per a mi de gran valor.

A en Santiago Olivella i en Miguel Feliz, cadascun en el seu camp, també als hi he d'agrair el seu ajut. El Miguel ha fet que "la reacció eterna" veies finalment el seu termini.

També requereixen una menció rellevant els "treballadors nocturns i domingueros", el Toni Riera el primer de tots. En els moments més difícils, l'Enrique Pedroso ha estat el port d'aigües tranquiles.

A tots els amics del Departament, que en sou molts, os he de donar les gràcies, començant pel Cap, Josep Castells, que fa possible l'existència d'aquest lloc de treball i convivència.

No puc oblidar tampoc alguns amics d'altres Departaments, que també m'han ajudat.

A tots, gràcies.

I N D E X

Introducció	1
- Pigments tetrapirròlics lineals naturals	2
- Estructura	3
1.-Pigments tetrapirròlics lineals del regne animal	3
a) Forma tautomèrica preferent dels composts pirròlics en solució	4
b) Configuració més estable i estudi conformacional	11
2.-Pigments tetrapirròlics del regne vegetal	17
a) Proteïna	17
b) Grup prostètic. Cromòfor lliure	21
c) Cromopèptids	22
d) Enllaços cromòfor - apoproteïna	25
e) Fitocrom : $P_r \rightleftharpoons P_{fr}$	33
- Objectius del present treball	39
Principals composts esmentats en la present memòria	41
Resultats i discussió	45
A.-Estudis sobre tautomeria i acidesa	46
A.1.- Estudi teòric de l'acidesa i de la reactivitat de 3-pirrolin-2-ones	47
A.1.1.- Estudi teòric de l'acidesa de 3-pirrolin-2-ones	47
A.1.2.- Estudi teòric de la reactivitat de 3-pirrolin-2-ones	54
a) Medi bàsic	54
b) Medi neutre	58
A.2.- Estudi de l'equilibri <u>trans</u> \rightleftharpoons <u>cis</u> a 5-arilcianometilen-2-pirrolidínones (<u>II</u>)	60
A.2.1.- Estudi termodinàmic	62
A.2.2.- Estudi cinètic	66
a) Resolució gràfica	73
b) Resolució mitjançant calculador analògic	77
c) Consideracions finals	86
A.3.- Tautomeria dels 2-hidroxipirroles	91
A.3.1.- Tautomeria dels 2-hidroxipirroles estudiada pels mètodes MINDO/3 i MNDO	91

a)	Comparació entre els resultats obtinguts pel mètode MINDO/3 i els obtinguts pel mètode MNDO	92
b)	Comprovació dels resultats	109
c)	Δ^3 -Pirrolinona contra Δ^4 -pirrolinona	110
d)	2-Hidroxí-1H-pirrole	112
e)	Tautomeria entre 5-metil-3-pirrolin-2-ones, 5-metil-4-pirrolin-2-ones i 5-metilpirrolidin-2-ones	114
f)	5-Metilen-3-pirrolin-2-ones	118
g)	Consideracions finals	119
A.3.2.-	Assaig de detecció de 3,5-dimetil-4-etil-4-pirrolin-2-ona (<u>XII</u> s) i 3,5-dimetil-4-etil-2-hidroxipirrole (<u>XIII</u> s)	124
B.-	Reactivitat de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i llurs anàlegs arílics	126
B.1.-	Càlculs teòrics, pel mètode MINDO/3, de la reactivitat en funció de l'angle conformacional en pirrometenones, arilmetilpirrolinones, 3,4-dihidropirrometenones i arilmetilpirrolidinones	128
a)	Atac per un nucleòfil	132
b)	Atac per un electròfil	138
c)	Atac per un radical	141
d)	Consideracions de caràcter general	142
e)	Reactivitat dels pigments tetrapirròlics lineals	146
B.2.-	Intent de síntesi de (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilen]-2-pirrolidinona (<u>Z-IXk</u>)	150
C.-	Conformació en solució dels isòmers geomètrics E i Z de 3,4-dihidropirrometenones, pirrometenones i llurs anàlegs arílics, en funció dels substituents	151
C.1.-	Identificació dels isòmers geomètrics de les 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>IV</u>) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (<u>II</u>)	152
C.2.-	Determinació de la conformació en solució dels isòmers geomètrics E i Z de 5-arilcianometilen-3-pirro	

lin-2-ones (<u>IV</u>) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (<u>II</u>)	155
C.2.1.- Relació entre els desplaçaments químics dels hidrogens i l'angle de torsió a derivats de pirrometenones	158
a) Relació entre els desplaçaments químics d'arilanàlegs de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i pirrometenones, i l'angle de torsió en solució	158
b) Determinació de l'angle de torsió en solució clorofòrmica dels isòmers \underline{Z} de 5-arilbromometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>Z-VII</u>), 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>Z-IV</u>), 5-arilnitrometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>Z-VIII</u>) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (<u>II</u>), en base als desplaçaments químics en els espectres de RMN- ¹ H	166
C.2.2.- Relació entre l'espectre d'absorció electrònica i l'angle de torsió en solució a derivats de pirrometenones	174
a) Relació entre el màxim d'absorció en l'espectre electrònic i l'angle de torsió, en solució, a arilanàlegs de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i pirrometenones	174
b) Relació entre el màxim d'absorció a l'ultraviolat i la configuració i conformació a 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>IV</u>) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (<u>II</u>)	184
D.-Equilibri configuracional a 3,4-dihidropirrometenones, pirrometenones i llurs anàlegs arílics	188
D.1.- Equilibri configuracional $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$ a 3,4-dihidropirrometenones i llurs anàlegs arílics	189
D.1.1.- 5-Cianometilen-2-pirrolidinones (<u>II</u>)	189

D.2.- Equilibri configuracional $E \rightleftharpoons Z$ a pirrometenones i llurs anàlegs arílics	198
D.2.1.- 5-Cianometilen-3-pirrolin-2-ones (<u>IV</u>)	198
D.3.- Conclusió	203
D.4.- Interpretació mecanística de les isomeritzacions $E \rightleftharpoons Z$	207
D.5.- Equilibri configuracional $E \rightleftharpoons Z$, en funció del subs- tituent en el carboní pont, a 5-arilmetilen-3-pirro- lin-2-ones	209
D.6.- Intent de síntesi de 3,4-dimetil-5-(1-feniletiliden) -3-pirrolin-2-ona (<u>VIc</u>)	212
Conclusions	214
Part experimental	220
1.- Intermedis de síntesi	227
1.1.- 4-metilbenzoat de metil	227
1.2.- alcohol 4-metil- $[\alpha-^2H_2]$ -benzílic	227
1.3.- 4-metil- $[\alpha-^2H]$ -benzaldehyd	227
1.4.- 2,3-dimetil-2,3-butandiol (pinacol)	228
1.5.- 2,3-dimetil-1,3-butadiè	229
1.6.- 3,4-dimetilpirrole	229
1.7.- 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (<u>XIq</u>)	230
1.8.- 3,4-dimetil-2-etoxicarbonil-5-formilpirrole	230
1.9.- 5,5'-dietoxicarbonil-3,3',4,4'-tetrametildipirrometà (<u>XXXV</u>)	231
1.10.- 4-acetil-3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrole	231
1.11.- 2,4-dimetil-3-etilpirrole (criptopirrole)	232
1.12.- 3,5-dimetil-4-etil-3-pirrolin-2-ona (oxicriptopirro- le) (<u>XIs</u>)	232
1.13.- (Z)-5-bromometilen-4-etil-3-metil-3-pirrolin-2-ona (<u>Z-VIIa</u>)	233
2.- Pirrometenones i anàlegs	234
2.1.- 3,4-dimetil-5-metilen-3-pirrolin-2-ona (<u>Ia</u>)	234
2.2.- (Z)-3,4-dimetil-5- $[(4\text{-metilfenil})\text{metilen}]$ -3-pirrolin- -2-ona (<u>Z-Id</u>)	234

- 2.3.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)-²H]-metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IIId) 234
- 2.4.- 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Ie) 235
- 2.5.- 3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (If) 235
- 2.6.- 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Ig) 236
- 2.7.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-piridil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ih) 236
- 2.8.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ii) 236
- 2.9.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ik) 237
- 2.10.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Il) 238
- 2.11.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(3,4-dimetilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Im) 238
- 2.12.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(5-etoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-In) 239
- 2.13.- (Z)-4-etil-3-metil-5-[(3,5-dimetil-4-etilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Io) 239
- 3.-Addició de HCN a pirrometenones i anàlegs 241
- 3.1.- 3,4-dimetil-5-cianometilen-2-pirrolidinona (Ila) 241
- 3.2.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-bromofenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIb) 241
- 3.3.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IId) 241
- 3.4.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IId) 242
- 3.5.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIe) 243
- 3.6.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIe) 244
- 3.7.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen]-2-

-pirrolidinona (E- <u>IIF</u>)	245
3.8.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z- <u>IIF</u>)	246
3.9.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIg</u>)	246
3.10.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z- <u>IIg</u>)	248
3.10bis.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-piridil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIh</u>)	248
3.11.- (5E)-trans-3,4-dietil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIIi</u> trans)	249
3.12.- (5Z)-trans-3,4-dietil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z- <u>IIIi</u> trans)	250
3.13.- (5E)-trans-3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIj</u> trans)	250
3.14.- (5Z)-trans-3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z- <u>IIj</u> trans)	251
3.15.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIk</u>)	252
3.16.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z- <u>IIk</u>)	253
3.17.- 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (<u>III</u>)	253
3.18.- (E)-3,4-dimetil-5-[(3,4-dimetilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (E- <u>IIIm</u>)	254
3.19.- Tractament de (Z)-4-etil-3-metil-5-[(3,5-dimetil-4-etilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z- <u>Io</u>) amb cianur	255
3.20.- Tractament de (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)- ² H]-metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z- <u>IIId</u>) amb iodur	256
4.- Oxidacions amb 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona	257
4.1.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (E- <u>IVd</u>)	257
4.2.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z- <u>IVd</u>)	258

- 4.3.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (E-IVe) 259
- 4.4.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IVe) 260
- 4.5.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (E-IVg) 260
- 4.6.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IVg) 261
- 4.7.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)carbamoilmetilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ve) 262
- 4.8.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)carbamoilmetilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Vg) 262
- 5.-Tractament de (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIk) amb borohidrur sòdic. Intent de síntesi de (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilen]-2-pirrolidinona (Z-IXk) 264
- 6.-Intent de síntesi de 3,4-dimetil-5-(1-feniletiliden)-3-pirrolin-2-ona (VIc) 264
- 7.-Estudis d'equilibri químic 265
- 7.1.- Equilibri $\text{trans} \rightleftharpoons \text{cis}$ de (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIId), (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIe), (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIe), (E)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-Xd), (E)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-Xe) i (Z)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-Xe) 265
- 7.2.- Equilibri $\text{E} \rightleftharpoons \text{Z}$ de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIId), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIe), 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIg), 3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIj), 3,4-dimetil-

-5- [(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIk)
 3,4-dimetil-5- [(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-
 pirrolidinona (III), 3,4-dimetil-5- [(4-metilfenil)
 cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVd), 3,4-dimetil-
 -5- [(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona
 (IVe) i 3,4-dimetil-5- [(2,4,6-trimetilfenil)ciano-
 metilen]-3-pirrolin-2-ona (IVg)

268

Bibliografia

271

INTRODUCCIO

Pigments tetrapirròlics lineals naturals

En els últims 15-20 anys s'han dedicat molts esforços a l'estudi dels pigments tetrapirròlics lineals. Aquest interès es deu a la seva presència en els organismes vius, tan del regne animal com del vegetal. Així, en els animals els pigments tetrapirròlics lineals, com la bilirubina i la biliverdina (figura 1), apareixen com subproductes del catabolisme de l'hemoglobina¹.

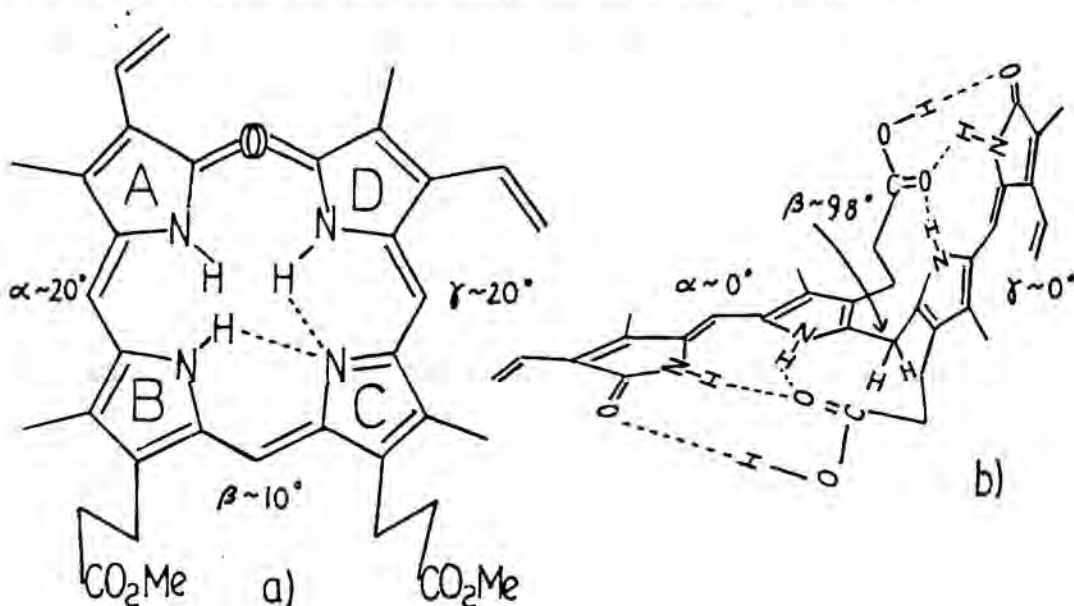


Figura 1. a) Ester dimetílic de la biliverdina IX α en estat sòlid²; b) bilirubina IX α en estat sòlid³.

En les plantes, per contra, els pigments biliars acostumen a trobar-se enllaçats covalentment a apoproteïnes. La seva funció biològica és primordial: les ficobiliproteïnes, com les ficocianines, ficoreitrines, ficoeritrocianines i al·loficocianines, són biliproteïnes de les algues blau-verdes i vermelles, que realitzen la funció de pigments accessoris a la fotosíntesi^{4,5}. Els fitocroms són les biliproteïnes que actuen com fotoreceptor per a la fotomorfogènesi de les plantes superiors^{6,*}

* Aquesta diferenciació entre la forma de presentar-se els pigments tetrapirròlics lineals en els dos regnes, pot no ser categòrica, doncs s'ha trobat biliverdina IX α ⁷, unida covalentment a una proteïna, en un peix i també en els nòduls de les arrels de les llegums.

Estructura

1.- Pigments tetrapirròlics lineals del regne animal

Concernent a l'estructura dels pigments tetrapirròlics lineals, els principals punts de discussió, per la seva ambigüitat, han sigut

- la forma tautomèrica preferent. Per exemple, en els anells terminals, la possibilitat d'existència de les formes lactama o lactima;

- la configuració, Z o E, dels metilens pont.
- la conformació preferent entorn dels metilens pont (syn o anti, i grau de torsió), la qual determinarà la conformació global del cromòfor : conformació tancada, tipus hèlix, o bé conformació estesa, de cadena oberta.

En estat sòlid, aquesta qüestió ha estat resolta per a la bilirubina IX α ³ i l'ester dimetilic de la biliverdina IX α ² degut a l'estudi per difracció de raig X (vegeu fig. 1).

Quant al coneixement de l'estructura en solució, la complexitat d'aquestes molècules va fer necessari el treball sobre models parcials. De forma que els resultats obtinguts per aquests composts model fossin aplicables a l'estructura total. Així, l'esquelet d'un bilatriè (a,b,c) (6 a la fig. 2) es pot considerar integrat per unitats de 3-pirrolin-2-ona (1, a la fig. 2), pirrometenona (2, a la fig. 2), pirrometè (3, a la fig. 2), 5-[(5-metilen-5H-pirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (4, a la fig. 2) i tripirrinona (5, a la fig. 2)

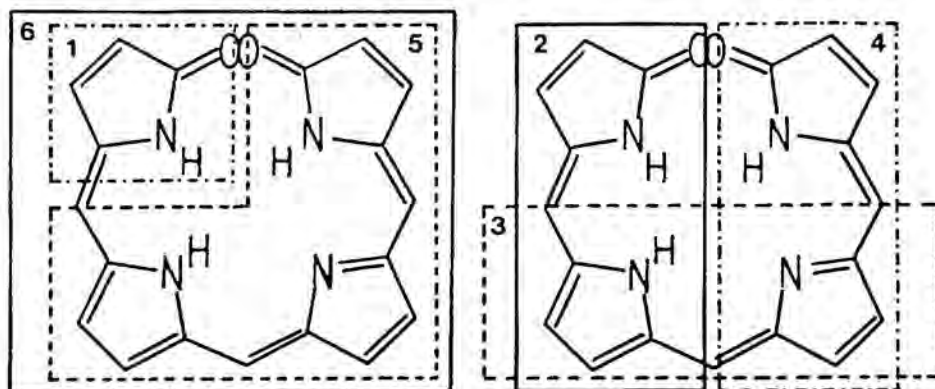


Figura 2. Descomposició d'un bilatriè (a,b,c) en estructures parcials. (Per a una major claretat han estat repartides en dues figures)

Una pirrometenona encara pot simplificar-se, canviant l'anell pirròlic per un de benzènic, donant lloc als anomenats arilanàlegs de pirrometenones. La unitat de 5-[(5-metilen-5H-pirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona pot estudiar-se sobre un arilanàleg, la 5-[(2-piridil)metilen]-3-pirrolin-2-ona⁸. De la mateixa forma existeixen^{9, 10, 11, 12}, el que al nostre entendre són, els arilànàlegs de pirrometens, en els que l'anell pirròlic ha estat reemplaçat per un de benzènic.

a) Forma tautomèrica preferent dels composts pirròlics en solució

La tautomeria dels pirroles oxidats en α (estructura parcial 1, a la fig. 2) ha estat ampliamt estudiada^{11, 13-24}. La preponderància d'una o altra forma depèn del tipus de substitució. Així, quan $R_2 = H$ (fig. 3), únicament han sigut observades les formes Δ^3 - i Δ^4 -pirrolin-2-ona ("a" i "b", a la fig. 3).

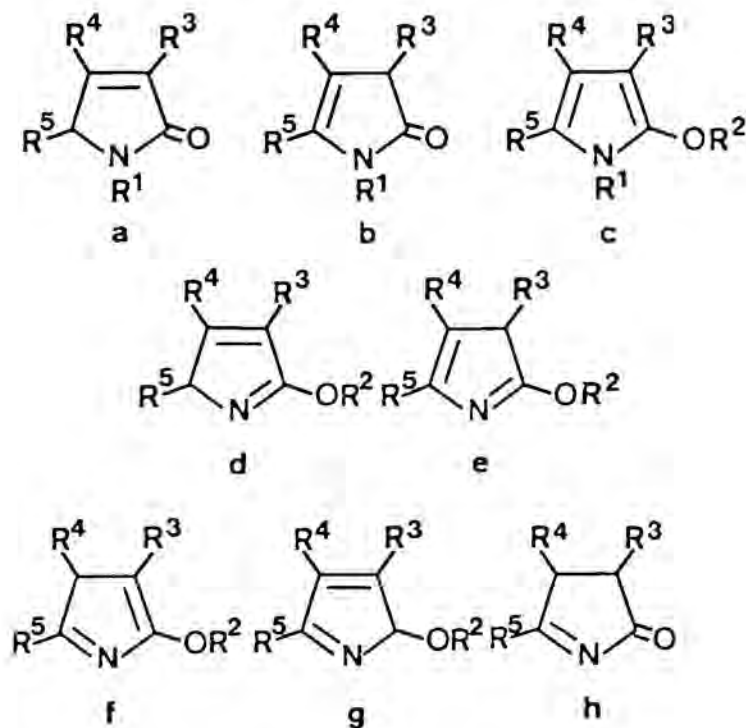
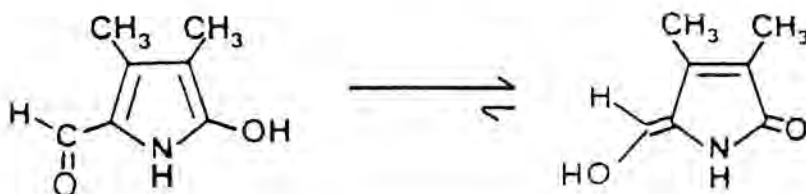


Figura 3

Inclús quan $R_5 = \text{CHO}$, la forma de 3-pirrolin-2-ona és la experimentalment obtinguda ²⁴

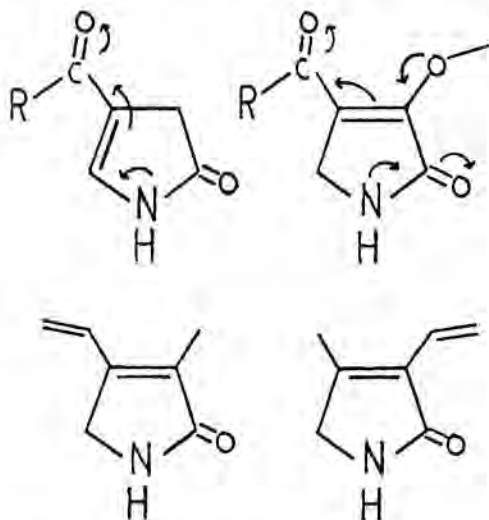


L'estructura de 2-hidroxi-1H-pirrole ("c", a la fig. 3) que els càlculs teòrics ²⁵ prediuen com la més estable per a 2-hidroxi-pirroles 3,4,5-trialquilsubstituïts, no ha estat mai detectada. El seu relativament petit moment dipolar ²⁵ pot ser la causa de la seva menor estabilitat en fase condensada.

Experimentalment ha sigut comprovat ⁹ que quan $R_3=R_4 = \text{CH}_3$ i $R_5 = \text{H}$, la forma lactama "a" (fig. 3) està ¹⁰¹¹ vegades més afavorida que la forma lactima "d".

Entre les dues formes estables, Δ^3 - i Δ^4 -pirrolin-2-ona, l'última és la més estable únicament quan sobre C-4 hi ha un grup atrac tor d'electrons de tipus carbonílic ^{13, 15, 17, 19}, sempre i quan no hi hagi a la vegada un grup donador d'electrons (OCH_3 ^{19, 26}, NHR ²⁶, OH ²⁶) sobre C-3.

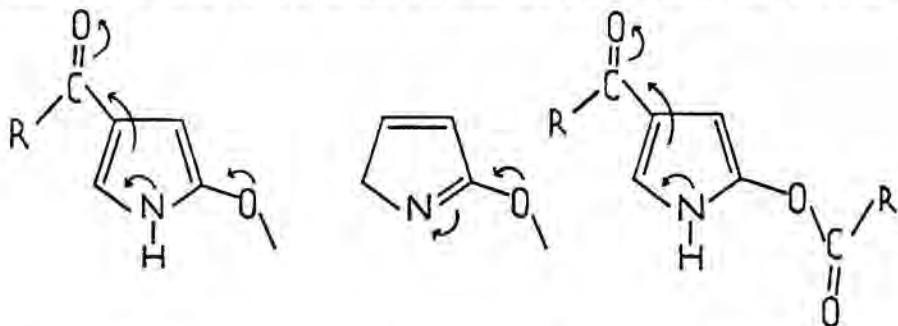
La facilitat d'obtenció de la 3-metil-4-vinil-3-pirrolin-2-ona ²⁷ enfront de l'extrema dificultat tro bada en les reaccions d'eliminació intentades per a l'obtenció de la 4-metil-3-vinil-3-pirrolin-2-ona ^{27, 28}, és al nostre entendre una demostració de la gran estabilitat del tautòmer Δ^3 en les pirrolin-2-ones 3,4-dialquilsubstituïdes .



La N-alquilació ^{9, 18, 20, 29} i la N-acilació ¹⁹ no modifiquen els anteriors resultats, ni tampoc alteren l'ordre relatiu d'estabilitats teòric ²⁵.

Quan $R_2 =$ alquil , de les cinc formes possibles ("c"- "g" , a la fig. 3), únicament "c" i "d" han sigut experimentalment obtingudes. El tautòmer "c" tan sols quan sobre C-4 hi ha, a la vegada, un grup atractor d'electrons¹⁵. Treta aquesta excepció, el tautòmer "d" és el format^{9, 29 *}

Quan $R_2 =$ acil, la forma tautomèrica "c" és la preponderant¹⁵, al menys quan sobre C-4 hi ha a la vegada un grup atractor d'electrons



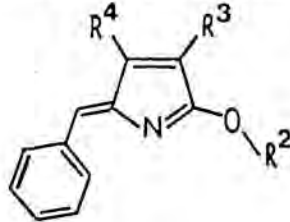
Quan $R_5 = \text{Ar-CH=}$, la forma de 3-pirrolin-2-ona ha sigut sempre obtinguda^{9, 11, 12, 14, 30}, tan per $R_1 = \text{H}$ com per $R_1 = \text{CH}_3$ ^{9, 12}. Es a dir, la N-metilació tampoc varia els resultats. Cal remarcar que en aquest cas tan sols pot existir un tautòmer N-metilat, el que té estructura de 3-pirrolin-2-ona. Quan $R_3 = R_4 = \text{CH}_3$ i $R_5 = \text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH=}$ l'estabilitat de la forma lactama "a" és $2,5 \cdot 10^6$ vegades superior a la de la forma lactima "d"⁹.



* La possibilitat d'obtenció dels productes N-metilat u O-metilat ("a" amb $R_1 = \text{CH}_3$ i "d" amb $R_2 = \text{CH}_3$, respectivament, a la fig. 3) a partir de 3-pirrolin-2-ones ("a" amb $R_1 = \text{H}$, a la fig. 3), amb els mateixos agents alquilants, no implica l'existència de formes tautomèriques en equilibri, doncs, la N-metilació es realitza en medi bàsic, mentre que la O-metilació té lloc en medi neutre. Es a dir, l'anió de la 3-pirrolin-2-ona es N-metila, mentre que la pròpia 3-pirrolin-2-ona es O-metila. Aquests resultats són explicables a partir dels càlculs teòrics presentats en aquesta memòria, interpretats tenint en compte els criteris de solvatació.

Així doncs, els arilanàlegs de pirrometenones es comporten com derivats de pirroles α -oxidats.

Quan $R_5 = \text{Ar-CH=}$ i $R_2 = \text{alquil}$, la forma tautomèrica



és l'obtinguda ⁹⁻¹², doncs és l'única possible. Aquesta estructura correspon al que hem definit com un arilanàleg de pirrometà, amb un substituent donador d'electrons en α .

Ha sigut experimentalment constatat que quan $R_5 = \text{Ar-CH=}$ i $R_1 = \text{H}$ ^{10, 30-32}; $R_5 = \text{Ar-CH=}$ i $R_1 = \text{CH}_3$ ³³; $R_5 = \text{Ar-CH=}$ i $R_2 = \text{CH}_3$ ¹⁰; $R_5 = \text{BrCH=}$ i $R_1 = \text{H}$ ^{34, 35}; $R_5 = \text{Ar-C(NO}_2\text{)=}$ i $R_1 = \text{CH}_3$ ³⁶; $R_5 = \text{Ar-C(CN)=}$ i $R_1 = \text{H}$ *, el tautòmer preferent ("a" quan $R_1 = \text{H}$ o CH_3 , i "d" quan $R_2 = \text{CH}_3$, a la figura 3) existeix en forma d'isòmers Z i E del doble enllaç exocíclic

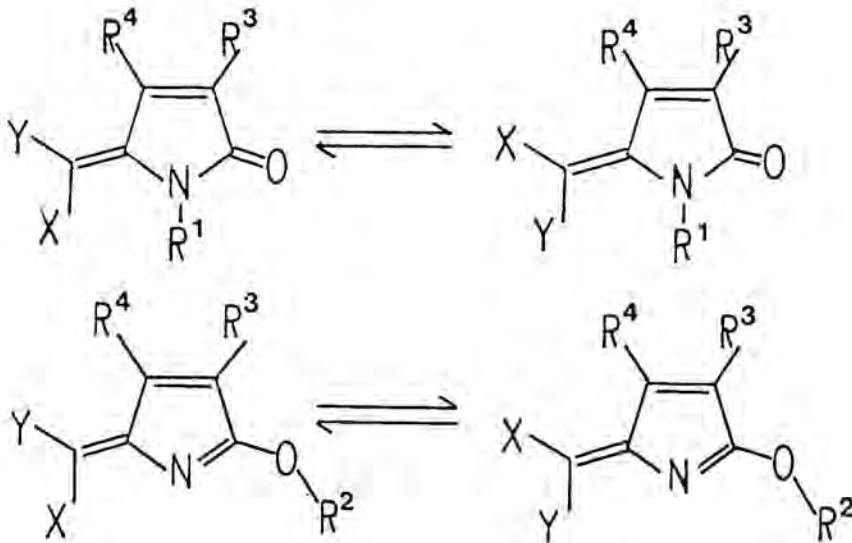


Figura 4

* Aquesta memòria .

Les estructures dipirròliques (pirrometens) poden presentar també un gran nombre de formes tautomèriques

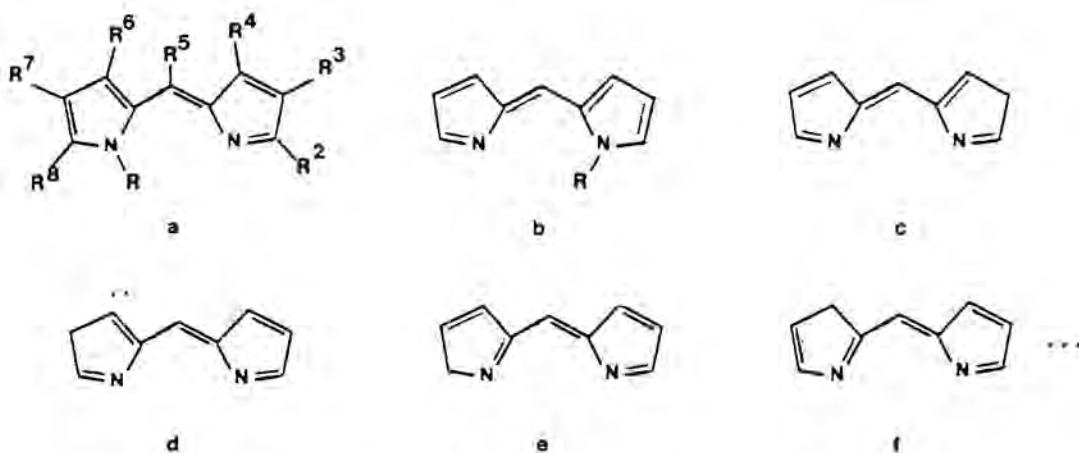


Figura 5. Algunes formes tautomèriques dels pirrometens

Segons el nostre coneixement, els tautòmers amb carbonis sp^3 no han estat mai detectats.

Quan $R_2 = OH$ el nombre de tautòmers es veu incrementat per la possibilitat d'existència de les formes carboníliques.

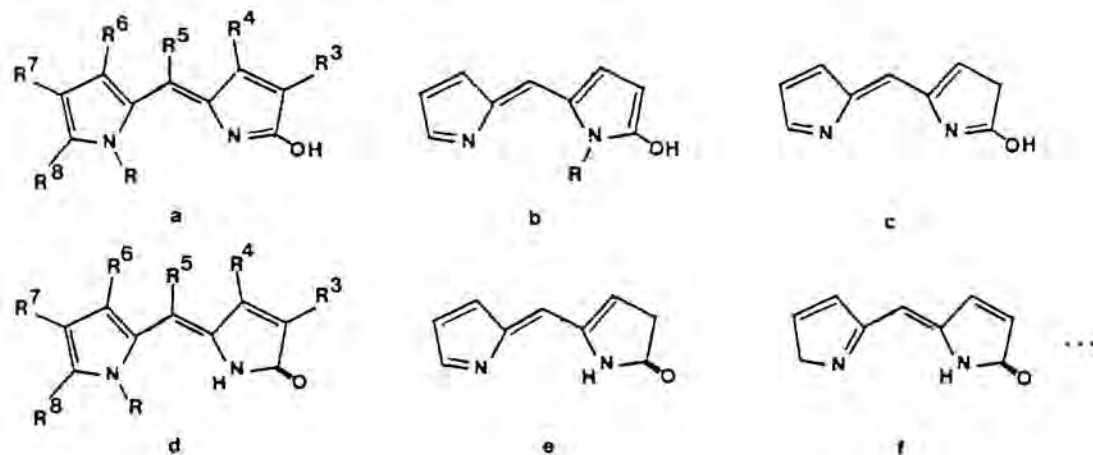


Figura 6. Algunes formes tautomèriques de les pirrometenones

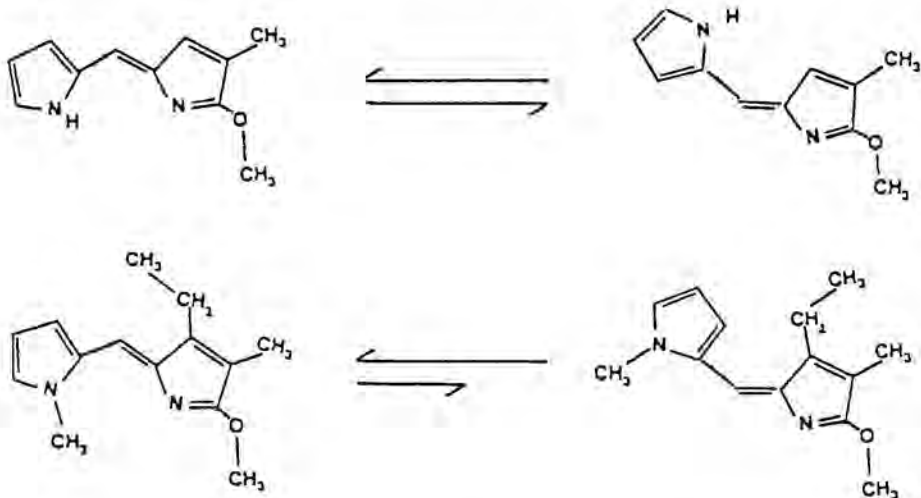
De tots aquests possibles tautòmers, tan sols la forma "d" de la fig. 6 ha estat experimentalment obtinguda 15, 27, 35, 37, in-

dependentment de la naturalesa dels altres substituents. D'aquí ve el nom de pirrometenones (2, a la fig. 2) amb el que són conegudes. Es a dir, les 5-[(pirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ones o pirrometenones són els tautòmers més estables dels 5-hidroxipirrometens.

Està experimentalment demostrat ⁹ que la forma lactama "d" és 1,3 · 10⁶ vegades més estable que la forma lactima "a" (fig. 6).

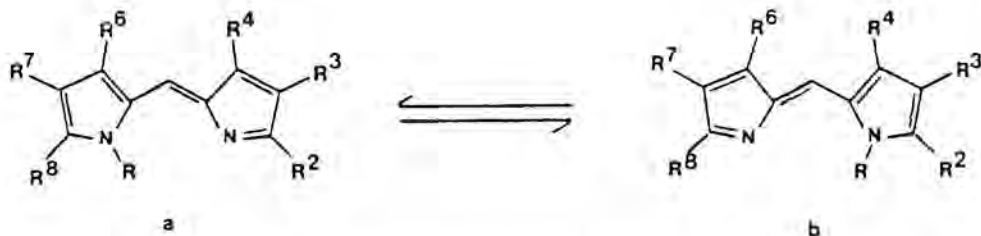
El tautòmer "a" es pot obtenir per O-metilació de la forma "d" ^{9, 38, 40}.

Ambdós tautòmers "d" ^{35, 41, 42} i "a" ^{38, 41} presenten isomeria Z, E en el doble enllaç exocíclic, al igual que els seus arilanàlegs respectius i que els corresponents composts N-metilats ⁴¹. Per exemple

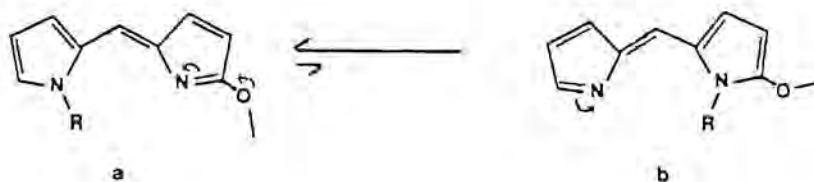


La possibilitat d'existència d'un isòmer configuracional Z i un isòmer configuracional E implica la fixació de la localització espacial dels dobles enllaços.

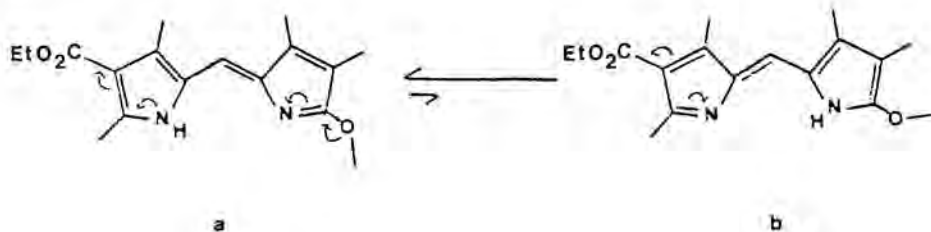
Quan en els pirrometens no hi ha cap altre tipus de tautomeria (com la ceto-enòlica, recientment exposada) més que la pròpia de dipirroles, existeix un equilibri entre les formes "a" i "b", el qual estarà desplaçat en un o altre sentit, depenent en cada cas del tipus de substituents.



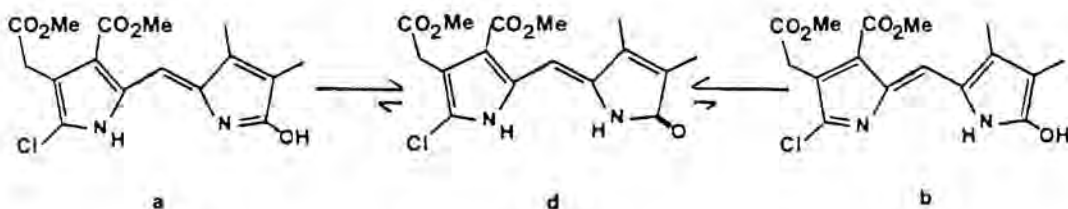
Així, quan R_2 és un grup donador d'electrons (per exemple $R_2 = OCH_3$), com abans hem vist, l'estructura "a" està afavorida



Encara més afavorida ha d'estar l'estructura "a", quan sobre l'anell pirròlic hi ha a la vegada un grup atractor d'electrons, com és el cas de ⁹



o el de ¹⁵



O bé, quan el substituent atractor d'electrons es troba també en α ⁹⁷



En els pirrometens simètricament substituïts ($R_2 = R_8$, $R_3 = R_7$, $R_4 = R_6$) les formes "a" i "b" (fig. 5) són igualment estables, existint per tant un equilibri 50 : 50 entre les dues. Aquest equilibri serà ràpid degut a la polaritat de la molècula i la fàcil polaritzabilitat dels electrons en un sistema pla de configuració \tilde{Z} .

En les tripirrinones ⁴³ (5, a la fig. 2) i en els bilatriens (a,b,c) ha sigut experimentalment comprovat que l'estabilitat de la forma lactama és més de 10^{10} vegades superior a la de la forma lactima.

b) Configuració més estable i estudi conformational

La configuració dels metilens pont ha sigut àmpliament estudiada a pirrometenones ^{35, 42} i els seus arilanàlegs ^{30-32, 44}, havent-se demostrat la major estabilitat dels isòmers \tilde{Z} ^{10, 30, 33}.

S'ha vist que la composició de la barreja en l'equilibri termodinàmic depèn del volum del substituent en posició 4 de l'anell de pirrolinona ^{10, 32}, degut al fort impediment estèric que aquest substituent crea en l'isòmer \tilde{E} .

L'estudi dels espectres de ressonància magnètica nuclear de protó (RMN - ¹H) ha permès veure que l'hidrogen metilènic del carboni pont té un desplaçament químic molt diferent en els isòmers \tilde{Z} i \tilde{E} , estant l'últim desplaçat a camps més baixos ³⁰. I quan sobre la posició 4 de l'anell de pirrolinona hi ha un etil, el seu metil està fortament apantallat per l'anell aromàtic (en els arilanàlegs de pirromete-

nonnes) en la configuració \tilde{E} ³⁰. Les dades aportades en aquesta memòria permeten veure que aquest efecte també es nota quan sobre la posició 4 hi ha un metil, en lloc de l'etil.

La conformació preferent, o angle díedre preferent entre els dos anells, ha pogut ser determinada mitjançant una combinació de tècniques espectroscòpiques^{31, 32, 35}. Així, s'ha vist que el desplaçament químic del substituent en posició 4 de l'anell de pirrolinona en l'isòmer \tilde{E} depèn del grau de torsió de l'anell aromàtic³², essent aquest angle determinat precisament pel volum del substituent en 4. També s'ha vist que la posició del màxim d'absorció de la llum al ultraviolat, per als isòmers \tilde{Z} i \tilde{E} dels arilanàlegs de pirrometenona, varia únicament en el cas de que sigui diferent el grau de torsió de l'enllaç aril-metilè per als dos isòmers³². L'impediment estèric creat per la presència d'un metil en 4 de l'anell de pirrolinona dóna lloc a un major angle de torsió (que repercuteix en una disminució de la conjugació) en els isòmers \tilde{E} , els quals per tant mostren un marcat desplaçament hipso-cròmic de la longitud d'ona del màxim d'absorció, respecte dels corresponents isòmers \tilde{Z} . La tècnica de desplaçaments induïts per lantànids (LIS) i els càlculs teòrics dels espectres d'absorció electrònica, pel mètode Pariser-Parr-Pople convenientment parame-tritzat^{45, 46}, han sigut també utilitzats per a determinar aquests angles díedres.

Les dades aportades en aquesta memòria permeten veure que el desplaçament químic de l'hidrogen metilènic del carboni pont, a tots dos isòmers \tilde{Z} i \tilde{E} , depèn de l'angle entre els dos anells im-plicats.

Un metil en orto en l'anell aromàtic dels arilanàlegs de pirro-metenona dóna lloc també a un grau de torsió més elevat en l'enllaç aril-metilè, col·locant-se, aquest grup metil, preferentment anti respecte del N-H lactàmic en els isòmers \tilde{Z} , i anti al substituent en C-4 en els isòmers \tilde{E} ³².

De la mateixa forma han sigut estudats^{8, 30} els isòmers \tilde{Z} i \tilde{E} de la 5-[(2-piridil)metilen]-3-pirrolin-2-ona, que són models

de les estructures parcials 5-[(5-metilen-5H-pirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona ⁸ (4, a la fig. 2), i al nostre judici, també ho són dels pirrometens. S'ha vist ^{30, 41} que el rendiment de la isomerització fotoquímica --que en el cas de pirrometenones i els seus aril-anàlegs dóna lloc a barreges, en el fotoequilibri, de composició aproximadament 50 : 50 Z : E-- ara és nul (100 : 0 Z : E), o bé, té lloc amb baix rendiment * si es realitza en solvents pròtics. En l'isòmer Z s'ha demostrat l'existència d'un fort pont d'hidrogen intramoleular ⁸, donant lloc a una conformació preferent coplanar ⁸.

Igualment han sigut estudiades les tripirrinones ⁴³ (5, a la fig. 2). En aquest cas la fotoisomerització, en el marge de temperatures estudiat (de -10° a 20°C), no va ser possible ⁴³. La configuració i conformació trobades per a l'estructura estable van ser Z,Z i syn,syn, amb un petit angle de torsió (30° ± 10°) per a l'anell de pirrolinona respecte del pla del pirrometè ⁴³.

Finalment van ser estudiats diversos bilatriens (a,b,c) ^{47, 48}, entre ells l'ester dimetilic de la biliverdina IX_a ^{48, 49}, arribant-se als mateixos resultats que s'havien trobat per a l'estat sòlid i que eren previsibles un cop coneguts els models parcials. Es a dir, configuració Z,Z,Z, conformació syn,syn,syn, donant lloc a una conformació global de tipus d'hèlix ^{48, 49}. En els isòmers E,Z,Z i Z,Z,E estudiats ⁴⁸ (obtinguts per irradiació dels corresponents isòmers tot-Z absorbits sobre alúmina) s'ha vist que per a la zona de configuració Z sembla apropiada una conformació semblant a la dels sistemes tot-Z, mentre que per a la zona de configuració E és més apropiat un angle de torsió més gran en l'enllaç simple del referit metilè pont, degut a l'impediment estèric ⁴⁸.

Ha sigut observat experimentalment que els Z,Z,Z-bilatriens (a,b,c) N₂₁,N₂₄-dimetilats poden fotomeritzar-se ⁵⁰ donant lloc als isòmers E,Z,Z i E,Z,E. Els càlculs teòrics sobre models di-

* En les condicions al nostre entendre més favorables, tan sols s'obté un 16 % d'isòmer E després de 3,5 hores d'irradiació, en presència d'àcid trifluoroacètic ³⁰.

pirròlics, presentats en aquesta memòria, indiquen que la localització espacial sobre la molècula d'HOMO i LUMO pot variar amb l'angle conformacional. Aquest fet permetria interpretar el per què determinades estructures pirròliques són fotoisomeritzables i d'altres no. Ara bé, l'extensió dels càlculs realitzats sobre models parcials a composts tetrapirròlics és molt arriscada, doncs, com és sabut, els espectres d'absorció electrònica estan molt influenciats pel camp elèctric extern. Així, la presència d'una càrrega elèctrica externa ⁵¹ però pròxima al cromòfor, la introducció d'un nou dipol, o la variació d'orientació de dipols ja existents (vegeu taula 1) modifiquen profundament l'espectre d'absorció electrònica. Altres resultats presentats en aquesta memòria abunden en el mateix sentit. Aquest fet significa que l'HOMO i el LUMO de la molècula varien sensiblement al variar el moment dipolar. Per tant, donat que els composts pirròlics són polars, cal realitzar els càlculs sobre el cromòfor sencer abans de treure'n conclusions.

Taula 1. Exemples de variació del màxim d'absorció en l'espectre electrònic degut a variacions de moments dipolars.

	λ (nm)	dissolvent	Ref.
Z-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona	335	EtOH	10
Z-3,4-dimetil-5-[(4-dimetilaminofenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona	395	EtOH	10
Z-3,4-dietil-5-[(fenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona	324	MeOH	30
Z-3,4-dietil-5-[(4-dimetilaminofenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona	390	MeOH	30
2,7,13,18-tetrametil-3,8,12,17-tetraetil-21H,24H-bilin-1,19-diona *	636	Cl ₃ CH	48
10-ciano-2,7,13,18-tetrametil-3,8,12,17-tetraetil-21H,24H-bilin-1,19-diona *	726	Cl ₃ CH	52
10-ciano-octaetil-21H,24H-bilin-1,19-diona *	730	Cl ₃ CH	53
3,17-etoxicarbonil-hexametil-21H,24H-bilin-1,19-diona	700	EtOH	13
Bilirubina IX α	453-455	Cl ₃ CH	54
Bilirubina IX α , ester dimetílic	400	Cl ₃ CH	54
Bilirubina IX α	448	DMF	54
Bilirubina IX β	400,453sh.	DMF	54
Bilirubina IX γ	388,427sh.	DMF	54
Bilirubina IX δ	398,433sh.	DMF	54

* Isòmers Z,Z,Z

Diversos biladiens (a,c) han sigut estudiats també en solució (vegeu ⁵⁵ com a review), veient-se que, per exemple en solució clorofòrmica, la bilirubina IX α i la mesobilirubina presenten una conformació molt similar a la trobada per raig X en estat cristallí (fig. 1,b).

Un considerable número d'estructures model ha sigut estudiat també en estat cristallí (vegeu ⁵⁶ com a review) confirmant els resultats obtinguts en solució. Nosaltres en treiem les següents conclusions :

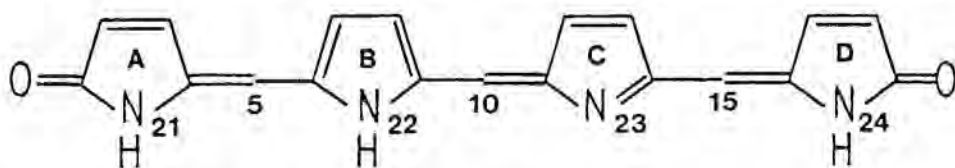
- la configuració \underline{Z} prevaleix sobre la \underline{E} *
- la forma de 3-pirrolin-2-ona ha sigut sempre l'observada en els anells terminals
- sobre la possible tautomeria entre els anomenats anells B i C , en el cas dels bilatriens (a,b,c) estudiats, es pot veure que la diferenciació entre tots dos anells és clara quan els anells A i D no són equivalents, o bé perquè la seva estructura química sigui diferent, o bé per raons estèriques (angles de torsió molt diferents); mentre que quan els anells terminals són equivalents, cas de l'ester dimetílic de la biliverdina IX α , la diferència entre els anells B i C és molt poc acusada (compareu principalment les distàncies C₉-C₁₀ i C₁₀-C₁₁ a la taula 2)
- la conformació preferent entorn dels metilens pont és la synperiplanar ⁵⁶ , amb angles de torsió entre 0° i 30° ^{57,**}

* Excepte en la 5-nitro-octaetil-21H,24H-bilin-1,19-diona ⁵³ , en la qual el doble enllaç 4-5 és formalment \underline{Z} , però referit a la relació entre els anells implicats és \underline{E} .

** Excepte en la 5-nitro-octaetil-21H,24H-bilin-1,19-diona ⁵³ , en la qual degut a l'impediment estèric del grup nitro, l'angle de torsió entorn de l'enllaç 5-6 és d'aproximadament 103°, adoptant per tant una conformació intermedia entre synclinal i anticlinal.

- la conformació global trobada per al sistema tetrapirròlic, en el cas dels bilatriens (a,b,c), ha sigut sempre la de forma d'hèlix⁵⁷. En el cas dels biladiens (a,c), com la bilirubina IX α ³, la conformació trobada és la de taulada rígida⁵⁷ (vegeu fig. 1).

Taula 2. Distàncies d'enllaç (Å) comparades de diferents bilatriens (a,b,c) i derivats, obtingudes per difracció de raig X.



Anell B		Pont metilènic		Anell C		
C ₆ -N ₂₂	C ₉ -N ₂₂	C ₉ -C ₁₀	C ₁₀ -C ₁₁	C ₁₁ -N ₂₃	C ₁₄ -N ₂₃	
1.315	1.374	1.373	1.385	1.428	1.314	Biliverdina IX α ² (dimetil ester)
1.363	1.379	1.422	1.357	1.394	1.322	5-nitro-octaetil-21H, ⁵³ 24H-bilin-1,19-diona
1.361	1.360	1.423	1.376	1.391	1.336	4,5-dietoxi-octaetil- 4,5-dihidro-21H, ⁵³ 24H-bilin-1,19-diona
1.370	1.371	1.419	1.364	1.411	1.333	1-metoxi-2,7,13,18-te- trametil-3,8,12,17-te- traetil-24H-bilin-19-ona ⁵⁷
1.373	1.352	1.418	1.362	1.379	1.308	3,8,12-trietil-14- formil-2,7,13-trimetil- 1(15H)-tripirrinona ^{58, *}

* En aquest cas no existeix anell A, per tant la numeració comença per l'anell de la dreta (D , en l'esquema)

2.- Pigments tetrapirròlics del regne vegetal

a) Proteïna

Les ficobiliproteïnes són proteïnes globulars constituïdes per agregats de monòmers, tal com ha permès veure l'estudi tridimensional per difracció de raig X ^{58'}, amb una resolució de 5 Å, de la C-ficocianina de Anabaena variabilis i de la B-ficoeritrina de Porphyridium cruentum. Les diferents classes de ficobiliproteïnes presenten característiques comuns. L'espècie monomèrica està formada en tots els casos per dos subunitats diferents, anomenades α i β , essent totes elles unides a grups cromòfors ⁵⁹. En algun cas, com a la B-ficoeritrina ^{60, 61}, existeix un tercer tipus de cadena peptídica, γ , unida també a grups cromòfors. Dintre de cada classe de ficobiliproteïnes ⁵⁹ hi ha una remarcable conservació de les propietats físiques, estructura primària i contingut en cromòfors. En certs casos —com la C-ficocianina de Mastigocladus laminosus ⁶² (subunitats α i β), la C-ficocianina de Synechococcus sp 6301 ⁶³ (subunitats α ⁶⁴ i β ⁶³), la ficocianina de la Rhodophyta unicel·lular Cyanidium caldarium (subunitats α ⁶⁵ i β ⁶⁶) i la al·loficocianina de Mastigocladus laminosus ⁶⁷ (subunitats α i β)— es coneix la seqüència aminoàcida sencera. Les subunitats α dels diferents tipus de ficobiliproteïnes presenten una seqüència aminoàcida molt similar entre elles ⁵⁹. De la mateixa forma existeix gran similitud entre les seqüències de les diferents subunitats β ^{59, 68}. La figura 7, que permet constatar aquesta gran similitud entre les subunitats α de les ficocianines, per una part, i les subunitats β , per una altra, ha estat reproduïda de Troxler i col. ^{65, 66}. En ella hem ressaltat per la nostra part, els llocs d'unió positivament demostrats dels cromòfors ficocianobilina (PCB). La figura 8, reproduïda també de Troxler i col. ⁶⁶, permet comparar el número de residus aminoàcids homòlegs en les seqüències senceres de les ficobiliproteïnes estudiades (PC, ficocianina; APC, al·loficocianina). Com es pot veure, la similitud entre al·loficocianines i ficocianines

(comparació de subunitats α amb subunitats α i subunitats β amb subunitats β) és patent, però no és tan gran com dintre de les propietats ficocianines.

Respecte de les ficoeritrines, segons el nostre coneixement, tan sols han estat estudiats els fragments N-terminals ^{59, 60} (els quals presenten remarcable similitud amb les respectives subunitats de les ficocianines) i petits fragments de cromopèptids ⁶⁹⁻⁷¹. Aquests últims permeten una comparació molt poc acurada amb les ficocianines, donat el seu petit tamany i el fet de que les ficoeritrines semblen tenir un número major de cromòfors per subunitat. Les relatives semblances, o diferències, fan difícil assegurar quin cromopèptid de ficoeritrina correspon a un determinat fragment de cadena de les ficocianines.

Fig. 8. Matriu que permet comparar la similitud entre les subunitats de les diferents ficobiliproteïnes. Reproducció de Troxler i col. ⁶⁶.

		PC _α	PC _β	PC _γ	PC _δ	PC _ε	PC _ζ	PC _η	PC _θ
		PC _α	PC _β	PC _γ	PC _δ	PC _ε	PC _ζ	PC _η	PC _θ
<i>C. caldarua</i>	PC _α	-	15	12	10	11	12	11	10
<i>C. luteolus</i>	PC _β	15	-	14	11	10	11	10	9
<i>Synechococcus sp.</i>	PC _γ	12	14	-	10	9	11	10	9
<i>C. luteolus</i>	APC _α	10	11	10	-	11	10	9	8
<i>C. caldarua</i>	PC _α	10	11	10	11	-	10	9	8
<i>C. luteolus</i>	PC _β	11	10	10	11	10	-	9	8
<i>Synechococcus sp.</i>	PC _γ	10	11	10	11	10	11	-	8
<i>C. luteolus</i>	APC _α	9	10	9	10	9	10	11	-

Figure 8. Distance matrix comparing the PC_α and PC_β chains of the ficobiliproteins for which the complete amino acid sequence has been determined. Values given are the number of amino acid differences between each pair of ficobiliprotein subunits. Separate values are given for proteins with a different number of residues, gaps in the amino acid sequence, or chains with different lengths. In the comparison of the PC_α chains of subunit γ and PC_β of subunit δ, a 10 residue gap was placed between residues 10 and 11 in *C. caldarua* and 10 and 11 in *C. luteolus*. In the comparison of the PC_α chains of subunit γ and PC_β of subunit ε, a 10 residue gap was placed in each protein between residues 10 and 11 in *C. caldarua* and 10 and 11 in *C. luteolus*. In the comparison of the PC_α chains of subunit γ and PC_β of subunit ζ, a 10 residue gap was placed in each protein between residues 10 and 11 in *C. caldarua* and 10 and 11 in *C. luteolus*. In the comparison of the PC_α chains of subunit γ and PC_β of subunit θ, a 10 residue gap was placed in each protein between residues 10 and 11 in *C. caldarua* and 10 and 11 in *C. luteolus*. In the comparison of the PC_α chains of subunit γ and PC_β of subunit η, a 10 residue gap was placed in each protein between residues 10 and 11 in *C. caldarua* and 10 and 11 in *C. luteolus*.

Quant als fitocroms, el més estudiat és el d'Avena sativa. En l'actualitat, en estat no degradat, sembla tenir un pes molecular de 124 kDa per monòmer ⁷² (el mateix sembla poder-se dir del fitocrom de Secale cereale cv Halo ⁷³). D'ell tan sols es coneix la seqüència aminoàcida del cromopèptid pèptic més petit ⁷⁴ :

Leu-Arg-Ala-Pro-His-(Ser,Cys)-His-Leu-Gln-Tyr
|
fitocromobilina

Donada la importància de la funció biològica de captadores de llum d'aquestes biliproteïnes, els seus espectres d'absorció electrònica han estat ampliament estudiats. Així, és conegut que aquests depenen del grup prostètic (major o menor nombre d'insaturacions en els anells pirròlics; insaturacions en els carbonis pont possibilitant l'extensió de la conjugació; configuració dels ponts meso, variant la polaritat o distribució de càrregues del cromòfor *; conformació dels ponts meso, permetent una major o menor deslocalització electrònica; i insaturacions en els substituents en β , augmentant l'extensió del cromòfor), de les interaccions no covalents entre la bilina i l'apoproteïna ^{5, 58', 75} i de l'estat d'agregació de les biliproteïnes ^{5, 58', 75-77}. La importància d'aquest últim ha estat demostrada ⁵ per a ficocianines i al·loficocianines, car el pas de monòmers a trímers i a hexàmers no varia tan sols la posició del màxim d'absorció ⁵, si no que altera totalment l'absorbància de les bandes ⁵. En el cas dels fitocroms, és coneguda la influència sobre l'espectre d'absorció electrònica, de la quantitat de molècules d'aigua presents ⁷⁸; l'efecte causat per la presència d'ions metàl·lics en la solució ^{72a,79}; la modificació deguda a l'addició d'urea ⁸⁰ (regenerant-se l'espectre original després de l'eliminació d'aquesta) o a l'addició de 8-anilino-naftalen-1-sulfonat ⁸¹. Ha sigut comprovada la influència de l'origen i període d'amagatzament de les llavors de Secale cereale cv Balvo utilitzades i del procediment de purificació (p.ex. tipus de DEAE-celulosa), donat que preparacions essencialment pures, segons els criteris químics i físics, donen espectres d'absorció qualitativament similars, però que varien en la intensitat de les bandes d'absorció en el visible ^{82, 83}. També és coneguda la influència del temps transcurregut des de l'extracció, per a fitocroms procedents d'un gran nombre d'especies vegetals ⁸⁴. Recientment ha sigut demostrada la influència del fragment peptídic N-terminal ⁷², i en

* Aquesta memòria

general, del tamany de l'apoproteïna ⁸⁵.

b) Grup prostètic. Cromòfor lliure

Els estudis degradatius van permetre la identificació dels anells pirròlics que constitueixen els cromòfors, de tipus tetrapirròlic lineal, i la diferenciació entre els anells terminals i els centrals. Així, va ser possible, amb la suposició d'una estructura de tipus IX α , l'establiment de l'esquelet dels cromòfors lliures * ficocianobilina ⁸⁶⁻⁸⁸ i ficoeritrobilina ⁸⁶⁻⁸⁸ —els quals, juntament amb la ficourobilina constitueixen els grups prostètics lliures de les ficocianines, ficoeritrines, ficoeritrocianines i al·loficocianines— així com de la fitocromobilina ^{89, 90}, grup prostètic lliure dels fitocroms. Sent posteriorment confirmats per síntesi: ficocianobilina ⁹¹, ficoeritrobilina ⁹², fitocromobilina ^{37, 93}.

La comparació dels espectres de RMN d'aquests cromòfors (ficocianobilina ^{91, 94}, ficoeritrobilina ^{92, 95}, fitocromobilina ³⁷) amb els estudis realitzats sobre models ⁹⁶, tenint en compte la presència del doble enllaç exocíclic de l'anell A, ens permet assignar la configuració Z a tots els seus metilens pont.

Els estudis de pK realitzats sobre models, complementats amb dades de RMN, IR i UV ⁹⁷, permeten dir que el tautòmer lactama és la forma més estable en els anells terminals.

Donat que els anells A i D no són iguals, la unitat de pirrometè (3, a la fig. 2) d'aquests pigments tetrapirròlics lineals ha de tenir una forma tautomèrica preferent. Els estudis de pK realitzats sobre models que inclouen 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) sintètics, mostren que l'hidrogen de l'anell lactàmic reduït és el més àcid ⁹⁸. Aquest fet, juntament amb el caràcter donador d'electrons

* S'enten per cromòfor lliure el que resulta per trencament dels enllaços amb l'apoproteïna.

de l'anell A i atractor d'electrons de l'anell D de la ficocianobilina i fitocromobilina, indiquen que la forma tautomèrica representada a les figures 9 i 10 ha de ser la més estable per a aquests pigments. En el cas de la ficoeritrobilina, el seu caràcter de tripirrinona (estructura 5, a la fig. 2) ha de fer encara més estable aquest tautòmer.

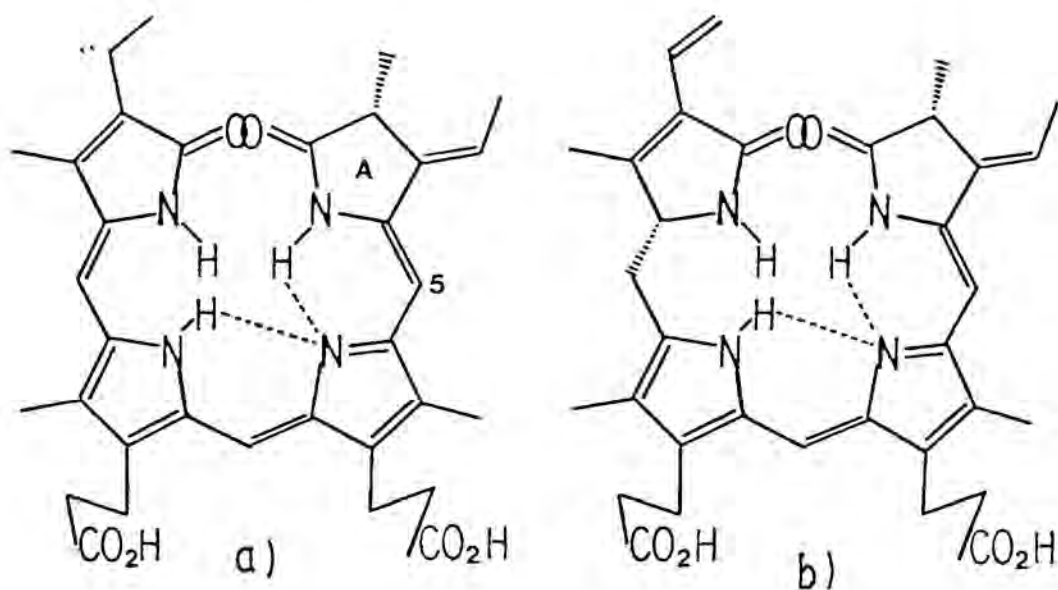


Figura 9. a) Ficocianobilina ; b) ficoeritrobilina. Pigments tetrapirròlics lineals que constitueixen, juntament amb la ficourobilina, els cromòfors lliures de les ficocianines, ficoeritrines, ficoeritrocianines i al·loficocianines. Per a l'estereoquímica dels centres asimètrics C-2 i C-16 vegeu ^{6, 99} com a review.

c) Cromopèptids

Els estudis de RMN sobre el fragment 80-86, resultant del trencament amb CNBr de la subunitat β de C-ficocianina de Synechococcus sp 6301 ¹⁰⁰ (vegeu fig. 7), que conté un dels grups

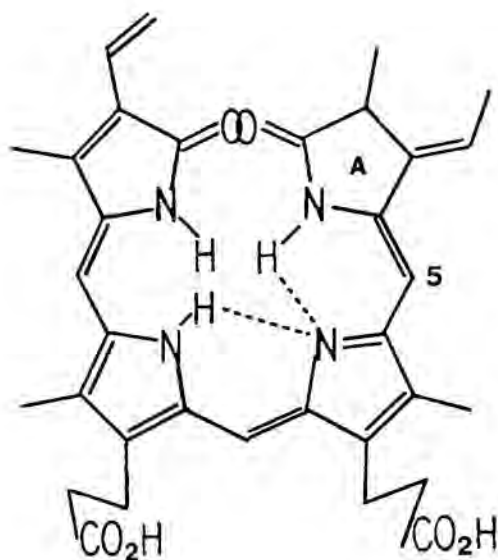


Figura 10. Fitocromobilina. La comparació amb el producte aïllat de fitocrom d'Avena sativa ha sigut realitzada únicament per cromatografia de capa prima ⁹³.

cromòfors ficocianobilina, així com d'un tripeptid resultant del tractament amb tripsina de la subunitat α de B-ficoeritrina de Porphyridium cruentum ⁷¹, que conté un cromòfor ficoeritrina, i del cromopèptid resultant de la digestió amb pepsina-termolisina de fitocrom d'Avena sativa ¹⁰¹, han demostrat que l'anell A de tots tres pigments tetrapirròlics és saturat. La presència de l'hidrogen sobre la posició 3 del pigment es manifesta en la multiplicitat de l'hidrogen de 2 i en els experiments de desacoblament. La posició de l'hidrogen sobre 3' evidència, en tots els casos [ficocianina $\delta_{3',-H} = 3,58$ (D_2O), $3,52$ (piridina- d_5) ¹⁰⁰; fitocrom $\delta_{3',-H} = 3,50$ (piridina- d_5) ¹⁰¹; ficoeritrina $\delta_{3',-H} = 3,44$ (10 mM TFA en D_2O) ⁷¹], l'existència d'un heteroàtom unit a aquest mateix carboni. Quant al fragment de ficocianina, la comparació amb l'espectre (en piridina- d_5) d'un pèptid sintètic

amb la mateixa seqüència, però sense cromòfor, indica que l' amino-àcid més apropiat per aquest enllaç amb el cromòfor és la cisteïna *. L'estereoquímica trans dels substituents en 2 i 3 ha estat demostrada molt recientment ¹⁰², per comparació amb les constants d'acoblament $J_{2-H, 3-H}$ de composts model ^{**}.

La configuració Z,Z,Z dels metilens pont dels cromòfors ficocianobilina i fitocromobilina, units als respectius fragments peptídics, ha estat indirectament demostrada per Rüdiger ¹⁰³ al preparar cromopèptids de configuració Z,Z,E ^{103, 104}. Respecte de la ficoeretrobilina, la comparació dels desplaçaments químics dels seus metilens pont ($\delta_{5-H} = 5,86$, $\delta_{10-H} = 7,34$ en 10 mM TFA en D_2O ⁷¹) amb les dades aportades i recollides per Rüdiger ¹⁰³, ens permet dir que és l'isòmer Z,Z.

Quant a la tautomeria, és aplicable el comentari realitzat en l'apartat anterior.

* La inexistència d'experiments de NOE i la manca de dades sobre desplaçaments químics del protó en 3' de models apropiats, realitzats en els mateixos dissolvents, impossibilita, al nostre judici, la confirmació plena del tipus d'enllaç: èter, tioèter o disulfur. Els models existents no són suficients: 2-[1-(etiltio)etil]-3-metilsuccinimida $\delta_{3'-H} = 3,3$ (DMSO- d_6) ¹⁰⁵; (2RS,3RS,3'RS)-18-etil-3-(1-metoxietil)-1,2,3,19,22,24-hexahidro-2,7,13,17-tetrametil-1,19-dioxo-21H-bilin-8,12-dipropionat de dimetil, igual que el racèmic (2RS,3RS,3'SR), $\delta = 3,79$ i $3,81$ (dos s., 7 H, ester-OCH₃ i 3'-H), (Cl₃CD) ¹⁰⁶.

** Segons el nostre punt de vista, la coincidència dels desplaçaments químics del protó i del metil sobre C-2 dels cromopèptids amb els corresponents als models, corroboren aquesta estereoquímica, car com es sabut la constant d'acoblament depèn de l'angle entre els hidrogens acoblats i aquest ve determinat per l'impediment estèric. El volum ocupat per l'etil en 3 (substituent emprat en els models) ha de ser sensiblement inferior al requerit per l'enllaç amb el peptid.

d) Enllaços cromòfor - apoproteïna

Ficobiliproteïnes

Ha estat demostrada en el cas de la ficocianina de Cyanidium caldarium¹⁰⁷ l'existència d'una unió entre el cromòfor i una ³⁵S-cisteïna de la cadena peptídica, per cadascun dels cromòfors. També ha sigut demostrada aquesta unió amb una cisteïna, en un dels grups cromòfors de la B-ficoeritrina de Porphyridium cruentum¹⁰⁸, havent-se aïllat el cromòfor unit a una feniltiohidantoïna, i detectat la presència de cisteïna després de realitzada la hidròlisi amb HCl. Menys rigurosament s'ha arribat a la mateixa conclusió per a la C-ficocianina de Mastigocladus laminosus^{62, 109} i Synechococcus sp 6301^{68, 75}, per a la subunitat β de C-ficocianina de Porphyridium aerugineum⁶⁸ i de R-ficocianina de Porphyridium cruentum⁶⁸, en un fragment de C-ficocianina de Phormidium luridum¹¹⁰, en els dos grups cromòfors de l'al·loficocianina de Mastigocladus laminosus⁶⁷ i en l'únic fragment estudiat de la subunitat β de ficoeritrocianina d'Anabaena variabilis⁶⁸.

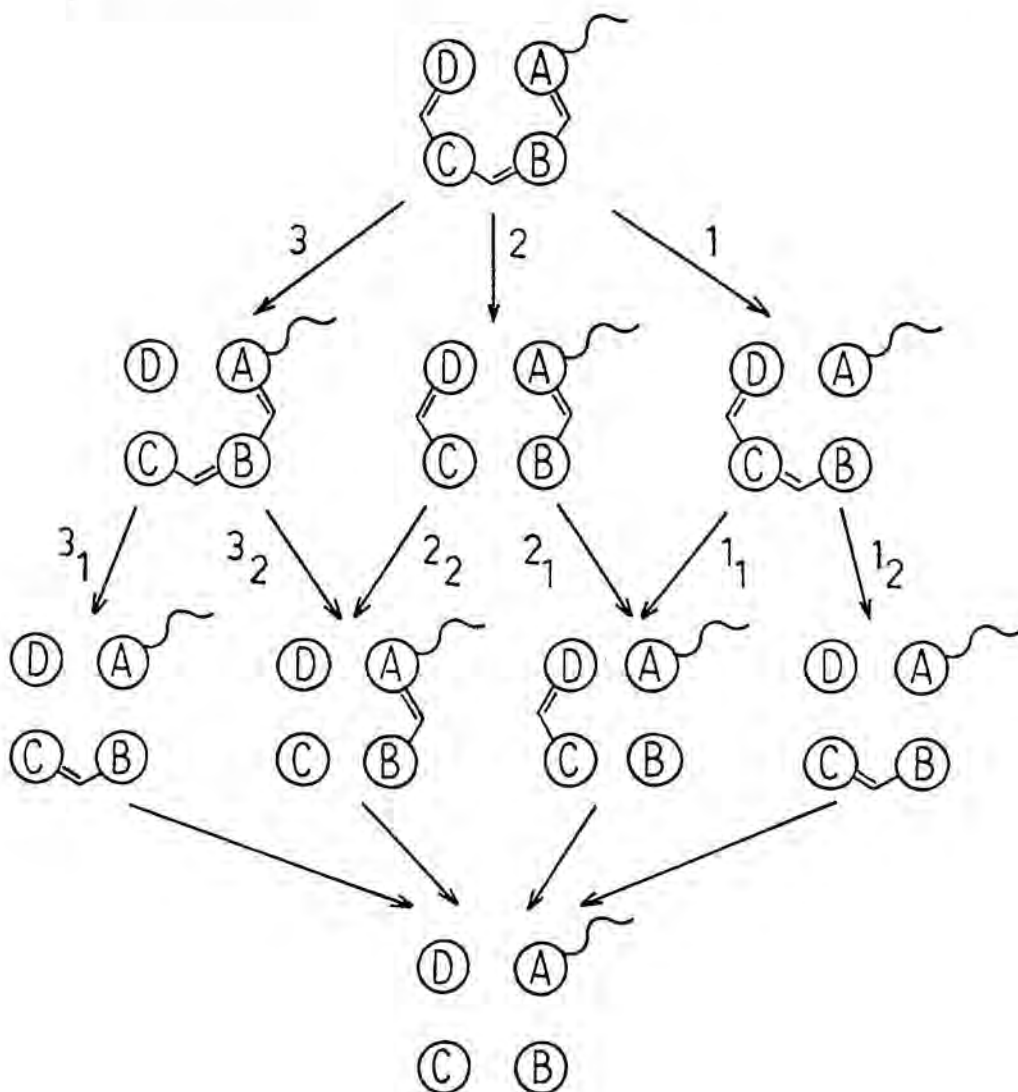
Donat que els estudis de RMN dels cromopèptids abans comentats han demostrat la presència d'un heteroàtom sobre la posició 3' dels cromòfors ficocianobilina i ficoeritrobilina quan estan units al pèptid, i donades les homologies trobades en els estudis de les seqüències peptídiques, sembla ser un fet generalitzat a totes les ficobiliproteïnes l'existència d'una unió entre una cisteïna de la cadena peptídica i l'anell A del cromòfor.

Respecte de la possibilitat d'existència de més d'un punt d'unió entre el cromòfor i l'apoproteïna, cal considerar que

- els treballs de degradació dels cromòfors indiquen en tots els casos, en les diverses espècies vegetals estudiades (ficocianina^{87, 88, 111}, ficoeritrina^{87, 88}) que en condicions oxidants àcides, a temperatura ambient, tan sols s'allibera la imida corresponent a un dels anells centrals i la corresponent a l'anell D, obtenint-se un precipitat proteic incolor⁸⁸. L'alliberació de la imida corresponent a l'anell A i la del restant anell cen-

tral necessiten una posterior hidròlisi àcida a 100°C 87, 88, 111 del precipitat proteic incolor. En tots els casos (ficocianina i ficoeritrina ¹¹²) l'anell A pot alliberer-se també amb amoníac a temperatura ambient, després de l'oxidació inicial, però, cal recalcar que en aquestes condicions el segon anell central no resulta alliberat.

Considerant les possibles oxidacions dels metilens pont dels 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c)



podria pensar-se que l'aïllament de les imides corresponents a l'anell D i un dels anells centrals (B o C) en l'oxidació en medi àcid a temperatura ambient, resulta d'una reacció via 2_2 o 3_2 . Però, és coneguda l'addició de nucleòfils sobre C-4 als 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) en medi àcid ¹¹³, i l'intercanvi amb D^+ a C-5 ^{100, 101}, en dissolucions de D_2O . Es conegut també, que els 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) amb HBr - TFA addicionen nucleòfils o bé als dobles enllaços 4-5 i 15-16, o bé a C-10, doncs en el cas del fitocrom s'obté una dissolució groga ⁹³ . Ara bé, donat que en medi neutre l'addició de 2-mercaptoetanol té lloc a C-10 ¹⁰⁴ , és de suposar que aquest és el punt més reactiu enfront de nucleòfils, de forma similar als bilatriens (a, b,c) ¹¹⁴ . No ha sigut descrita cap reacció electròfila que tingui lloc sobre C-10 , a 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) . No es coneix cap reacció que tingui lloc sobre l'enllaç 15-16 de 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) . Així doncs, no hi ha cap evidència experimental de que l'oxidació via 3 sigui la més fàcil.

Els estudis de reactivitat sobre pirrometenones ³⁶ indiquen que aquestes poden oxidar-se en medi àcid donant lloc a una maleimida, derivada de l'anell de 3-pirrolin-2-ona, i un aldehyd, derivat de l'anell pirròlic. Els estudis teòrics de reactivitat presentats en aquesta memòria, que reproduïxen perfectament els resultats experimentals sobre pirrometenones ¹¹⁵ , indiquen que l'HOMO de les 3,4-dihidropirrometenones és més elevat que el de les pirrometenones. Per tant l'oxidació de les 3,4-dihidropirrometenones ha de ser més fàcil. El doble enllaç 4-5 de les 3,4-dihidropirrometenones* és molt més reactiu enfront de nucleòfils i radicals que el de les pirrometenones, i ambdós són aproximadament igualment reactius enfront d'electròfils. Així doncs, l'oxidació via 2_2 esta teòricament desafavorida sobre l'oxidació via 2_1 .

Per tant pot preveure's que l'oxidació dels 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) te lloc via 1 o 2_1 . L'alliberació de l'anell D

* El mateix es pot dir dels respectius arilanàlegs.

i un sol dels anells centrals (B o C) implica que tots tres metilens pont han sigut oxidats, i que forçosament, l'altre anell central està enllaçat amb el pèptid.

- per digestió * amb tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasa A i aminopeptidasa M de R-ficoeritrina de Rhodymenia palmata, seguida de degradació amb àcid cròmic a 20°C, han sigut separats ⁶⁹ quatre fragments peptídics units a àcid hematínic (imida procedent de l'oxidació d'un dels anells centrals del cromòfor). Dos d'aquests fragments contenien tan sols Gly, Ala i Ser **. Per tant, l'únic punt d'unió amb l'àcid propiònic de la cadena en β de la imida pot ser un ester amb la Ser ⁶⁹.

A aquesta mateixa conclusió havia arribat Rüdiger ⁷⁰, per a un dels cromòfors de la subunitat α de C-ficoeritrina de Pseudanabaena W 1173.

- la detecció d'un sol enllaç entre el cromòfor i la cadena peptídica, a través d'una cisteïna, en les degradacions d'Edman, no indica la inexistència d'un segon enllaç de tipus ester o amida, donat que cada pas de la degradació implica una hidròlisi amb àcid heptafluorobutíric ¹⁰⁷.
- l'existència de dos cromopèptids tríptics de la subunitat β de

* S'ha informat ⁶⁹ de que per digestió amb altres tipus d'enzims, com per exemple pepsina, es produeix rotura dels enllaços entre el cromòfor i l'apoproteïna.

** Els altres dos fragments contenien ⁶⁹ d'altres aminoàcid a més dels tres indicats.

ficocianina de Cyanidium caldarium¹⁰⁷ que es diferencien tan sols en dos residus d'aminoàcid i que presenten espectres d'absorció electrònica a pH=4 molt diferents (vegeu cromopèptids β -P-1B i β -P-1C a la figura 11, reproduïda de Troxler i col.¹⁰⁷) no més és explicable, al nostre judici, si la distribució de càrregues elèctriques al voltant del cromòfor és molt diferent entre els dos cromopèptids. El tractament amb CNBr d'aquesta mateixa subunitat β dóna lloc a un altre cromopèptid amb una absorbència molt gran a 662 nm, el qual en la seva seqüenciació, realitzada després d'una segona cromatografia, va resultar ser una barreja de dos cromopèptids (dels quals un correspon a la fragmentació amb CNBr de la part de subunitat β de la que deriven els cromopeptids β -P-1B i β -P-1C , i l'altre cromopèptid és β -P-2). Aquests fets serian explicables, al nostre entendre, si existís un enllaç entre un àcid propiònic del cromòfor unit a la Cys-82 (que correspon al cromopèptid β -P-2) i la Ser-137 (que correspon al segon residu del cromopeptid β -P-1B i quart residu del β -P-1C)^{*}. Així, la càrrega del grup amino en ϵ de la Lys-135, en medi àcid, situada molt propera al cromòfor, seria la responsable de la gran absorbència a 660 nm dels cromopèptids β -P-1C i β -P-2 abans de la seva segona purificació.

- el cromopèptid aïllat de la subunitat α de C-ficocianina de Synechococcus sp 6301⁷⁵ presenta també una gran absorbència a 662 nm, en medi àcid, la qual disminueix molt considerablement al ser recromatografiat, després d'haver eliminat l'àcid acètic al rotavapor (vegeu fig. 12, reproduïda de Glazer i col.⁷⁵). L'anàlisi de l'aminoàcid N-terminal, per dansilació i degradació d'Edman, va revelar⁷⁵ la presència de Phe i Ala en relació 0,5 a 1,0 (vegeu taula VIII de la fig. 12, peptid α -PC). Aquests fets serian

* Vegeu fig. 7 per a la seqüència sencera de la subunitat β de la ficocianina de Cyanidium caldarium.

explicables, al nostre entendre, si abans d'eliminar l'acètic al rotavapor existís un segon enllaç entre el cromòfor i l'apoproteïna el qual determinés una estereoquímica especial, situant una càrrega positiva molt propera al cromòfor. En el moment de ser recromatografiat, aquest segon enllaç ja estava hidrolitzat, però els dos fragments van seguir parcialment associats.

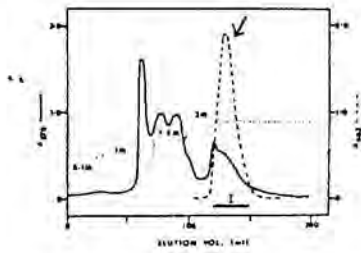


Fig. 11. Absorbance at 662 nm of sample resulting from Fraction 11. The solid line represents the absorbance of the sample before the second round of chromatography, and the dashed line the absorbance after the second round.

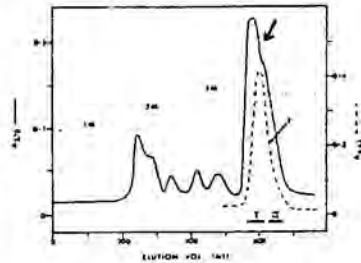


Fig. 12. Absorbance at 662 nm of sample resulting from Fraction 12. The solid line represents the absorbance of the sample before the second round of chromatography, and the dashed line the absorbance after the second round.

TABLE 1
Spectral data of the samples resulting from the second round of chromatography

Sample	Wavelength (nm)	Absorbance	Extinction Coefficient (l/mole-cm)
Sample 1	662	0.15	1.5 x 10 ⁴
	665	0.18	1.8 x 10 ⁴
	668	0.20	2.0 x 10 ⁴
Sample 2	662	0.12	1.2 x 10 ⁴
	665	0.14	1.4 x 10 ⁴
	668	0.16	1.6 x 10 ⁴
Sample 3	662	0.10	1.0 x 10 ⁴
	665	0.12	1.2 x 10 ⁴
	668	0.14	1.4 x 10 ⁴

1. Sample 1: 100% of the sample was eluted at 22 ml. 2. Sample 2: 100% of the sample was eluted at 22 ml. 3. Sample 3: 100% of the sample was eluted at 22 ml.

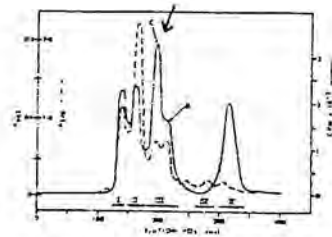


Fig. 13. Absorbance at 662 nm of sample resulting from the second round of chromatography of Fraction 13. The solid line represents the absorbance of the sample before the second round of chromatography, and the dashed line the absorbance after the second round.

Figura 12. Reproducció de Glazer i col.⁷⁵. Cromopeptid pèptic de la subunitat α i cromopeptid CNBr-4 de la subunitat β de *Synechococcus* sp 6301.

Possiblement el cromopeptid CNBr-4 de la subunitat β , que correspon al fragment àcid terminal, i del que s'ha informat⁷⁵ de la dificultat trobada per alliberar el seu cromòfor, presenti també un segon enllaç, com sembla indicar la gran absorbància a 662 nm, en medi àcid (vegeu fig. 14, a la fig. 12). La Ser-143 unida a un dels àcids propiònics del pigment tetrapirròlic, situaria possiblement la Arg-145 molt propera al cromòfor (vegeu

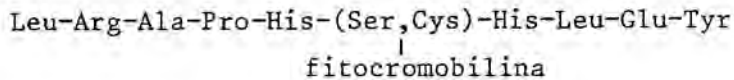
fig. 7 per a la seqüència sencera)

Tots aquest fets mostren la possibilitat d'existència generalitzada d'un segon enllaç (preferentment de tipus ester) entre el cromòfor i l'apoproteïna, en les ficobiliproteïnes.

Fitocroms

Els estudis de degradació oxidant del cromòfor ^{89, 90} donen els mateixos resultats que en les ficobiliproteïnes, indicant l'existència de dos enllaços entre el cromòfor i l'apoproteïna, un d'ells per l'anell A i l'altre per un dels anells centrals.

Quant al fitocrom d'Avena sativa, l'estudi del cromopèptid pèpsic ⁷⁴



indica

- que la degradació d'Edman és inconcluent respecta al sisè aminoàcid (Ser,Cys) donat que tots dos són obtinguts sempre amb baix rendiment ⁷⁴. Aquest fet seria explicable si tots dos aminoàcids estessin units al cromòfor.
- la petita quantitat de cisteïna obtinguda en els diversos anàlisis d'aminoàcids ⁷⁴, pot explicar-se de la mateixa manera.
- que després de sotmetre el cromopèptid pèpsic a electroforesi, el cromopèptid blau obtingut (recuperat amb un 50%) presenta la mateixa composició amb aminoàcids que abans de realitzar l'electroforesi, excepte que conté àcid cistèic en lloc de cisteïna ⁷⁴. En aquest cromopèptid blau, la unió entre el cromòfor i el pèptid no pot ser a través de la cisteïna.
- que quan el cromopèptid pèpsic es tracta amb àcid perfòrmic, l'anàlisi d'aminoàcids realitzada després de l'hidròlisi àcida del cromopèptid oxidat, allibera àcid cistèic en lloc de cisteïna ⁷⁴. Si el cromopèptid oxidat es sotmet a digestió amb aminopeptidasa M, s'alliberen tots els aminoàcids de l'undecapèptid (excepte l'alanina i la prolina que apareixen com dipèptid Ala-Pro), trobant-se entre ells la serina ⁷⁴. La cisteïna és alliberada en for-

ma d'àcid cistèic ⁷⁴.

L'existència d'aquest cromopèptid oxidat en el qual hi ha àcid cistèic evidència que en aquest, el pigment tetrapirròlic està unit al pèptid per un aminoàcid que no és la cisteïna. Donada la naturalesa dels aminoàcids que integren l'undecapèptid i el resultat de la degradació d'Edman, el punt d'unió més apropiat amb el cromòfor és a través de la serina.

Així doncs, en el cromopèptid pèptic de fitocrom d'Avena sativa estudiat per Fry i col. ⁷⁴, amb tota seguretat el grup cromòfor està unit al pèptid per un aminoàcid que no és la cisteïna, sent el més apropiat la serina. Però, no es pot descartar l'existència d'un enllaç addicional amb la cisteïna.

Donada l'evidència de l'existència de dos punts d'unió entre el cromòfor i l'apoproteïna, com mostren els estudis de degradació oxidant ^{89, 90}, i degut a la coincidència del desplaçament químic de l'hidrogen en 3' entre el cromopèptid de fitocrom ¹⁰¹ i el de ficocianina ¹⁰⁰, no sembla difícil imaginar una unió per l'anell A del cromòfor amb la cisteïna i una unió per un dels anells centrals, B o C, amb la serina.

e) Fitocrom : $P_r \rightleftharpoons P_{fr}$

Els fitocroms es troben en dues formes diferents, una dita P_r per la seva absorció a la zona roja de l'espectre electrònic, i l'altre P_{fr} , per absorbir a la zona roja llunyana, les quals són fotoquímicament interconvertibles. Per irradiació en el màxim d'absorció de P_r s'obté una barreja de P_{fr} i P_r en fotoequilibri, mentre que per irradiació en el màxim d'absorció de P_{fr} s'obté únicament la forma P_r . La forma P_{fr} reverteix cap a P_r a les forques ⁶.

L'estructura primària de l'apoproteïna és la mateixa per a totes dues formes, com es dedueix del fet de que per extracció de la planta, en forma P_r o en forma P_{fr} s'obté una mateixa proteïna. Per tant, la conformació global tampoc pot ser molt diferent, però és el suficientment diferent com per a que quan s'extreu i es purifica en

forma P_r , sigui més fàcilment degradable (vegeu ¹¹⁶).

La degradació oxidativa del cromòfor dóna els mateixos resultats tan qualitativa com quantitativament ⁹⁰ per a totes dues formes.

La reacció fotoquímica $P_r \rightleftharpoons P_{fr}$ implica una lleugera variació del pH del medi ¹¹⁷.

Per extracció i digestió amb enzims de la forma P_r ha sigut obtingut el cromopèptid amb el pigment en configuració tot- Z , i amb un heteroàtom sobre la posició 3', al que abans ens hem referit (vegeu ¹⁰¹). Mentre que per extracció en forma P_r , irradiació a 660 nm i digestió amb pepsina en forma P_{fr} , s'obté el cromopèptid amb el pigment en configuració Z, Z, E ¹⁰³. Però, per tal d'obtenir l'isomer Z, Z, E , com es recalca a ¹¹⁸: cal "realitzar la digestió en pepsina en condicions cuidadosament controlades" (treball a les fosques o sota llum verda, pH entre 2 i 4, temps d'incubació a 37°C mínim ¹¹⁸). D'altra manera s'obté l'isòmer Z, Z, Z (àcids i bases forts, i llum ¹¹⁸).

L'espectre de RMN en D_2O de fitocrom d'Avena sativa de ~60 kDa, publicat a ¹¹⁹, i reproduït a la fig. 13, mostra, com ha sigut indicat a ⁸⁵, que la part alifàtica pràcticament és idèntica per P_r i per P_{fr} . En canvi la part corresponent als hidrogens etilènics del cromòfor i aromàtics de l'apoproteïna sembla ser apreciablement diferent. La zona alifàtica mostra 3 senyals intensos entre $\delta = 1,8$ i $2,6$ ppm que semblen ser singulets (compareu amb el senyal a ~6,15 ppm en l'espectre de P_r). Aquests tres senyals, llevat de la possibilitat de pertànyer al metil terminal de metionina, no poden correspondre a residus d'aminoàcid. Donat el seu desplaçament químic, han de correspondre als metils en 7, 13, i 17 del cromòfor. El fet de que els seus desplaçaments químics siguin idèntics per P_r i P_{fr} indica que la configuració dels metilens pont és la mateixa a totes dues formes, ja que com s'ha vist en el treball sobre models ^{30,48,*} un canvi de configuració Z a E representa un desplaça-

* Dades recollides i presentades en aquesta memòria .

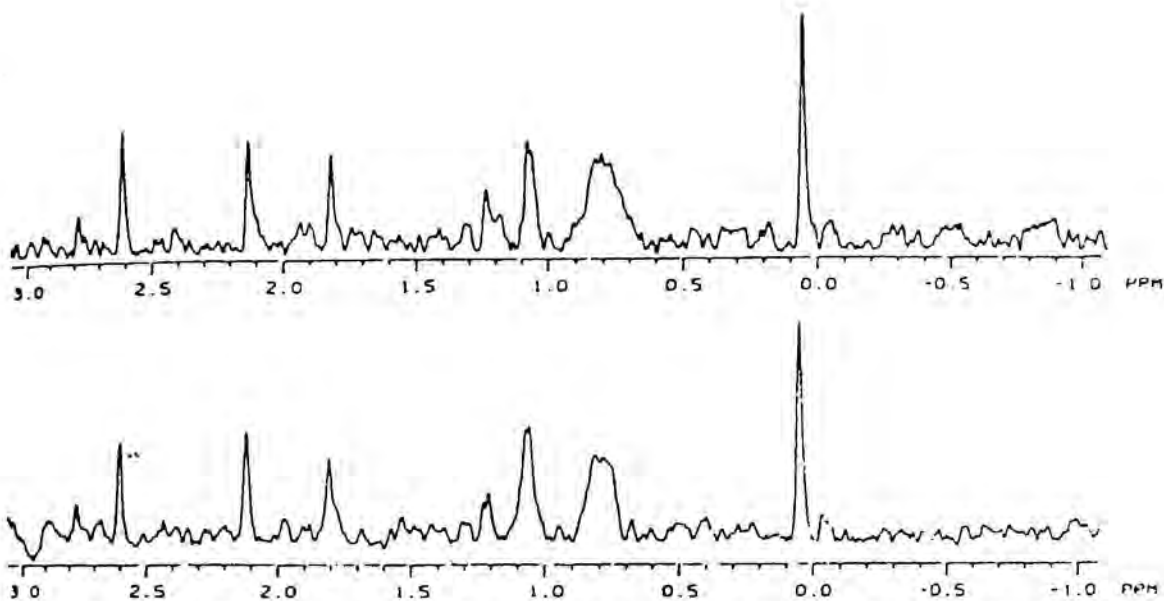


Figure 1 - The 360 MHz proton NMR spectra of phytochrome (small mol wt, 60,000) in D_2O , 0.1 M sodium phosphate buffer, pD 7.8, at 280 K. Top panel: Pr; lower panel: Pfr.

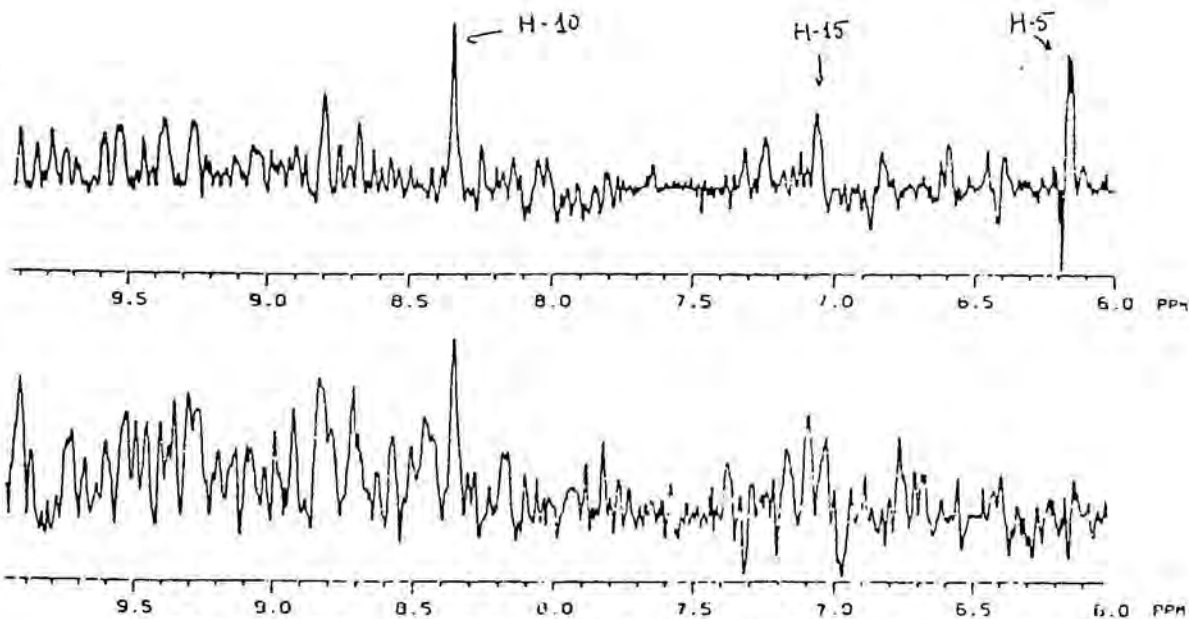


Figure 3 - The 360 MHz proton NMR spectra of phytochrome (small mol wt) in D_2O , 0.1 M sodium phosphate buffer, pD 7.8, at 280 K. Top panel: Pr; lower panel: Pfr.

Figura 13. Espectres de RMN de P_r i de P_{fr} , reproduïts de P.-S. Song i col. 119.

ment cap a camps alts dels senyals dels substituents en β dels anells implicats.

Donat que P_r és termodinàmicament estable ⁶ i donat que per digestió d'aquest sempre s'han obtingut cromopèptids de configuració $\underline{Z}, \underline{Z}, \underline{Z}$ ^{101, 103}, el cromòfor de P_r ha de tenir configuració tot- \underline{Z} . Per consegüent la configuració de P_{fr} ha de ser també tot- \underline{Z} .

Ha sigut observat que quan P_r de fitocrom de Secale cereale és excitat fotoquímicament :

- "cap·llum de entre 200 i 650 nm dóna fluorescència detectable a 670 nm" ¹²⁰.
- " la proteïna fluoreix gairabé completament a 340 nm, quan s'excita en l'ultraviolat, mentre que l'energia absorbida pel cromòfor és dissipada primàriament per mecanismes diferents a la fluorescència" ⁸³.

Quan un compost químic (cromòfor) rep energia fotoquímicament passa a un nivell energètic electrònic superior (cromofor*). L'energia absorbida pot transformar-se en energia translacional, rotacional i vibratoria, podent donar lloc a "reaccions fotoquímiques", i inclús pot dissipar-se en forma de calor. El cromofor* també pot desactivar-se emetent llum (fluorescència i fosforescència).

Com hem vist, l'emissió de fluorescència és pràcticament despreciable. Segons el nostre coneixement no han sigut realitzats estudis de fosforescència del fitocrom, però els realitzats sobre models ¹²¹, que inclueixen bilatriens (a,b,c) com la (Z,Z,Z)-etiobiliverdina IV γ , indiquen que en cap cas ha sigut detectada fosforescència. Per tant, cal suposar que el fitocrom tampoc és fosforescent.

Es difícil imaginar un increment d'energia translacional o rotacional d'un cromòfor "embolicat" per l'apoproteïna i situat en una cel·lula d'una planta.

Les úniques "reaccions fotoquímiques" dels composts pirròlics, segons el nostre coneixement, són les isomeritzacions $\underline{Z}, \underline{E}$. Com hem vist, l'espectre de RMN del fitocrom indica que aquesta no té lloc. A més, és conegut ⁴¹ que en els bilatriens (a,b,c), com la

2,7,13,18-tetrametil-3,8,12,17-tetraetil-21H,24H-bilin-1,19-diona, l'estat fotoestacionari, o composició en el fotoequilibri, és 100% $\underline{Z},\underline{Z},\underline{Z}$, quan la irradiació es realitza en solució.

Per tant, tan sols pot imaginar-se una "desactivació" a través d'un increment de l'energia vibracional. Els enllaços més polars, per consegüent els que vibraran més intensament, són els N-H, C=O i C=N. I dintre d'aquests els N-H són els més fàcils de trencar. El valor de pK trobat per a la desprotonació del fitocrom és 10,3¹²². Els estudis sobre 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) models indiquen que l'hidrogen més àcid ($pK_a = 11.9$) és el corresponent a l'anell lactàmic saturat⁹⁸, com ja hem comentat anteriorment.

Els senyals atribuïts per nosaltres als hidrogens dels metilens pont de P_r en l'espectre de RMN, pel seu desplaçament a camps baixos, indiquen que el cromòfor és essencialment pla* . (El desplaçament tan considerable de H-10 hà de ser degut a un efecte addicional anisotròpic d'algun residu aminoàcid aromàtic situat molt aprop).

Per tant, segons el nostre criteri, la reacció fotoquímica més fàcil per a un 2,3-dihidrobilatriè (a,b,c) "embolicat" dins d'una proteïna, és una transferència de protó, deguda a l'increment d'energia vibracional, des del nitrogen de l'anell lactàmic saturat (anell A) al nitrogen imínic (anell B). Però, donada la planaritat del cromòfor; l'impediment estèric que la presència de dos hidrogens contigus sobre els nitrogens dels anells B i C podria suposar; el peculiar espectre d'absorció electrònica de P_{fr} ¹²²; i el fet de que ha sigut aïllat l'isòmer $\underline{Z},\underline{Z},\underline{E}$ per digestió controlada amb pepsina de la forma P_{fr} ¹⁰³, ens atrevim a proposar l'estructura indicada a la fig. 14 per al cromòfor del fitocrom en la seva forma P_{fr} . L'enllaç ester per l'anell D és imprescindible per a l'obtenció de l'isòmer $\underline{Z},\underline{Z},\underline{E}$ a¹⁰³. La presència d'una càrrega positiva pròpia a l'anell C explica el desplaçament batocròmic del màxim d'absorció. Els càlculs teòrics de Sugimoto i col.¹²³, malgrat els errors realitzats (dels quals un dels més importants és la no consideració dels electrons n dels nitrogens i oxigens), donen idea de l'efecte

* Aquesta memòria

produït per la presència d'una càrrega elèctrica, o un petit dipol, sobre la posició i intensitat del màxim d'absorció.

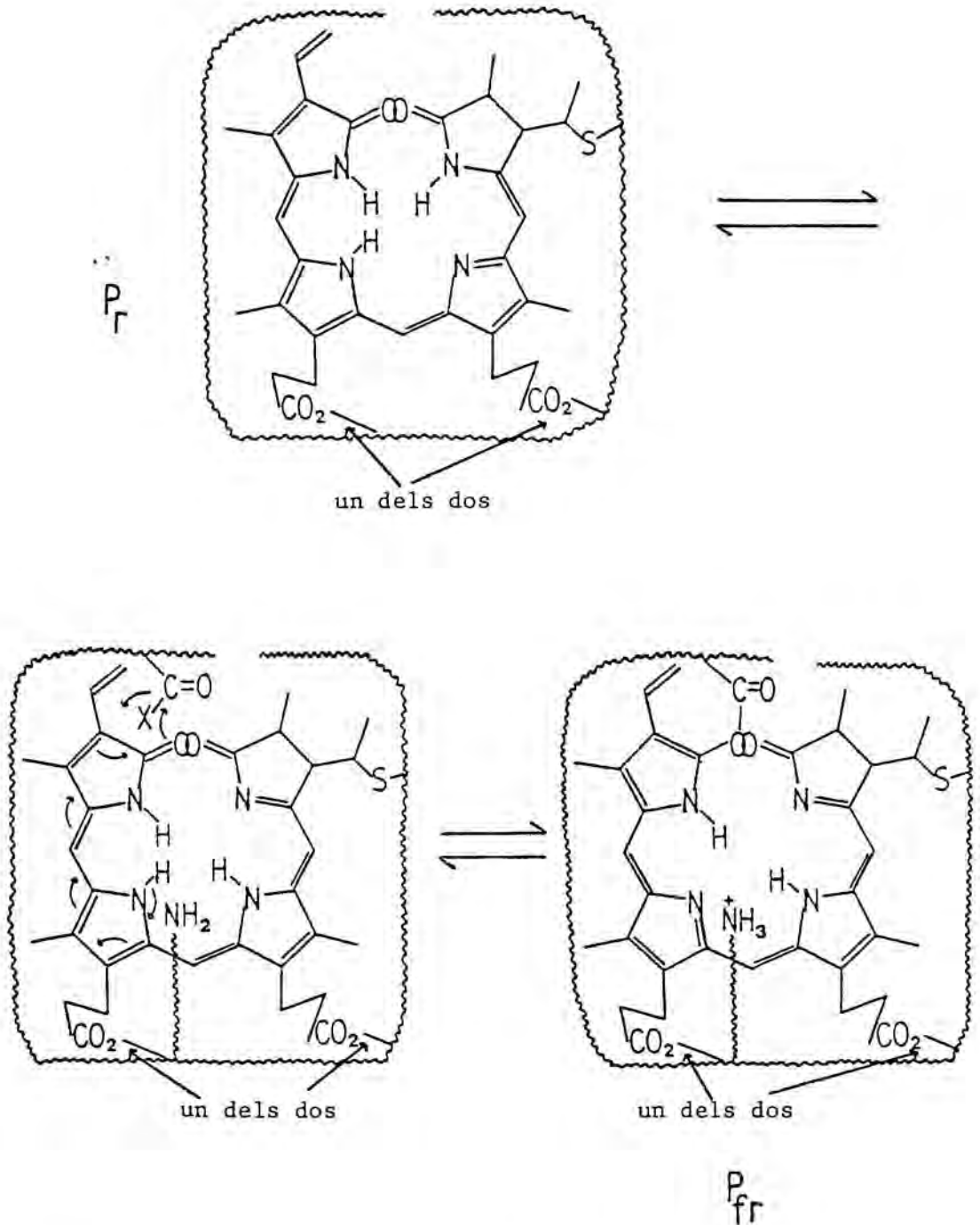


Figura 14. Estructura proposada per P_r i P_{fr} .

Objectius del present treball

Tots els treballs realitzats sobre models parcials de bilatriens (a,b,c), anteriors a l'any 1982, tenien l'anell corresponent a l'anell terminal del sistema tetrapirròlic amb estructura de 3-pirrolin-2-ona. Ara bé, el cromòfor del fitocrom presenta un dels seus anells terminals amb estructura de 2-pirrolidinona. La facilitat d'obtenció, en el nostre laboratori de derivats de pirrometenones i arilanàlegs, amb l'anell lactàmic saturat, malgrat la presència d'un nitril com a substituent del carboni pont, feia factible la seva utilització com a model del fragment amb l'anell terminal saturat del cromòfor del fitocrom. Així, un dels objectius del present treball va ser l'estudi configuracional i conformacional d'aquests models amb l'anell lactàmic saturat.

Per altra banda, donada l'assequibilitat de mètodes de càlcul semiempírics i la dificultat d'obtenció d'estructures de 3,4-dihidropirrometenones, va semblar oportú l'estudi teòric de la seva reactivitat. A més, els càlculs semiempírics feien possible també l'estudi de la tautomeria dels anells terminals del cromòfor del fitocrom; degut a que la reacció fotoquímica que interconverteix P_r i P_{fr} podia implicar una isomerització d'aquest tipus, es va abordar aquest camp.

També va semblar oportuna la comparació experimental de l'acidesa dels hidrogens units a C-3 i C-4 en l'anell de 2-pirrolidinona, ja que en aquells moments semblava que existia la possibilitat de que l'interconversió entre P_r i P_{fr} fos una tautomerització exo - endo del doble enllaç entre 4 i 5, en el cromòfor del fitocrom.

Concretament els objectius del present treball van ser

- estudi de l'acidesa dels hidrogens units a C-3 i C-4, és a dir, estudi de l'equilibri trans \rightleftharpoons cis en els substituents units a C-3 i C-4, a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II).
- estudi teòric pels mètodes MINDO / 3 i MNDO, de la tautomeria dels 2-hidroxipirroles.
- estudi teòric de la reactivitat de 3,4-dihidropirrometenones i els

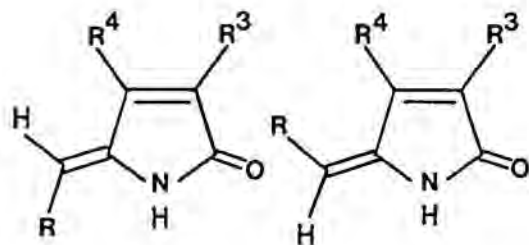
seus arilanàlegs. Per tal de comprovar la fiabilitat dels resultats del mètode de càlcul emprat (MINDO / 3), aixó implicava també l'estudi teòric de la reactivitat de pirrometenones i arilanàlegs, dels que ja es coneixia la seva reactivitat experimental.

- determinació de la conformació en solució dels isòmers geomètrics \underline{E} i \underline{Z} de 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II) i 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i comparació amb els resultats obtinguts per altres estructures diferentment substituïdes en el carboni pont, com són 5-arilmetilen- (I), 5-arilbromometilen- (VII), 5-arilnitrometilen- 3-pirrolin-2-ones (VIII).
- estudi de l'equilibri configuracional $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$ a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II) i 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV), per tal de poder-los comparar amb dades existents per 5-arilmetilen- (I), 5-arilbromometilen- (VII), 5-arilnitrometilen-3-pirrolin-2-ones (VIII).

A més, donat que en el mateix grup s'estava realitzant l'estudi experimental de l'acidesa de la 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XI q), va semblar apropiada la realització paral·lela del seu estudi teòric.

P R I N C I P A L S C O M P O S T S
E S M E N T A T S E N L A
P R E S E N T M E M O R I A

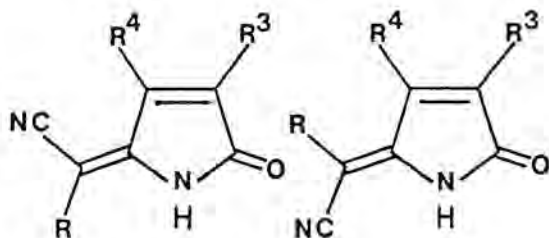
	R ₃	R ₄	R
<u>a</u>	Me	Me	H
<u>b</u>	Me	Me	4-Br-Ø
<u>c</u>	Me	Me	Ø
<u>d</u>	Me	Me	4-Me-Ø
<u>e</u>	Me	Me	2-Me-Ø
<u>f</u>	Me	Me	2,6-diMe-Ø
<u>g</u>	Me	Me	2,4,6-triMe-Ø
<u>h</u>	Me	Me	2-piridil
<u>i</u>	Et	Et	4-Me-Ø
<u>j</u>	Et	Et	2-Me-Ø



Z-I

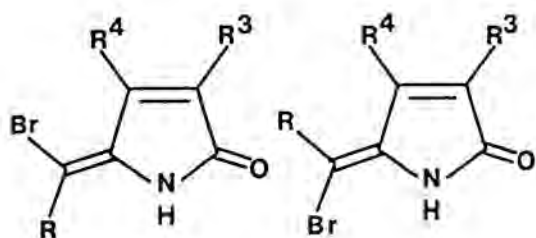
E-I

<u>k</u>	Me	Me	
<u>l</u>	Me	Me	
<u>m</u>	Me	Me	
<u>n</u>	Me	Me	
<u>n'</u>	Me	Me	
<u>o</u>	Me	Et	



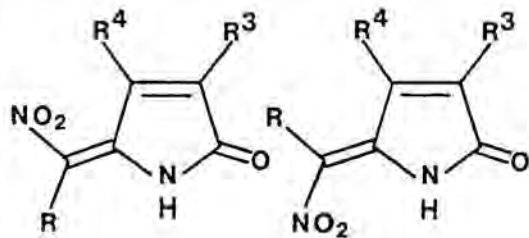
E-IV

Z-IV



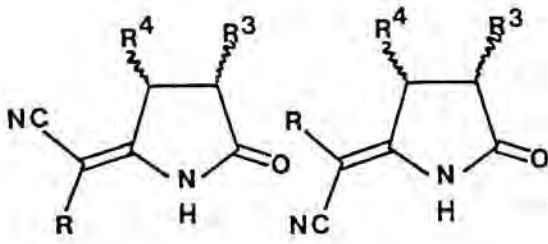
E-VII

Z-VII



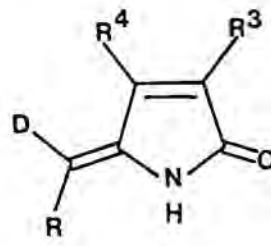
E-VIII

Z-VIII



E-II

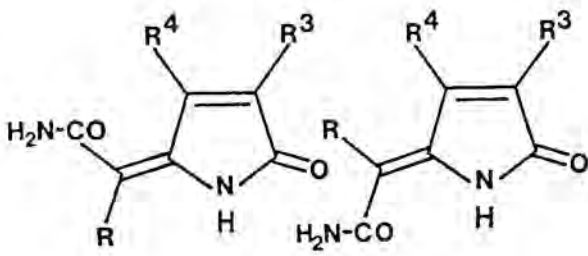
Z-II



Z-III

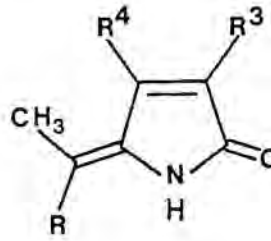


E-III



E-V

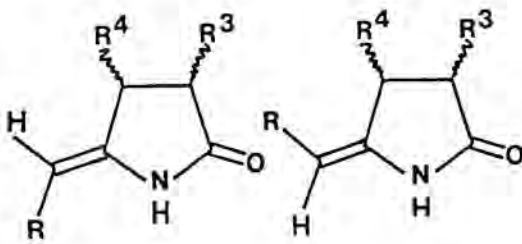
Z-V



Z-VI

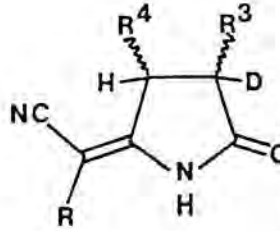


E-VI



Z-IX

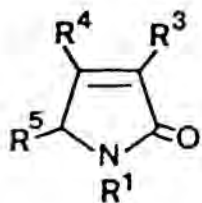
E-IX



E-X



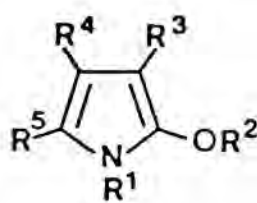
Z-X



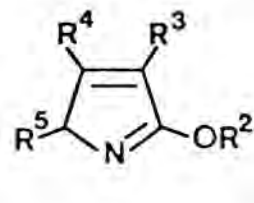
XI



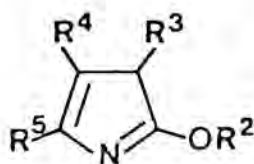
XII



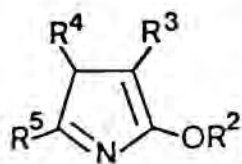
XIII



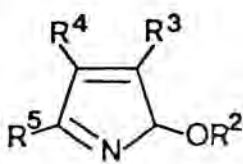
XIV



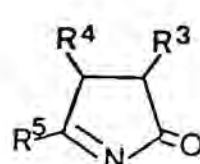
XV



XVI

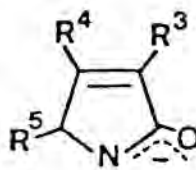


XVII

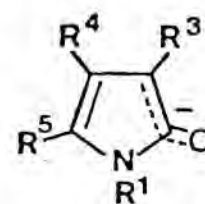


XVIII

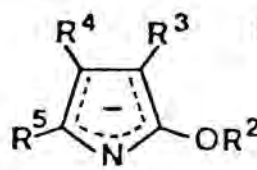
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
<u>p</u>	H	H	H	H	H
<u>q</u>	H	H	Me	Me	H
<u>r</u>	H	H	Me	Me	Me
<u>s</u>	H	H	Me	Et	Me
<u>t</u>	Me	H	H	H	H
<u>u</u>	Me	H	Me	Me	H
<u>v</u>	Me	H	Me	Me	Me
<u>w</u>	H	Me	H	H	H
<u>x</u>	H	Me	Me	Me	H
<u>y</u>	CHO	H	H	H	H
<u>z</u>	H	H	H	CHO	H



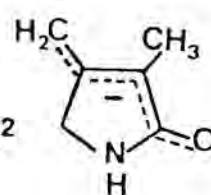
XXV



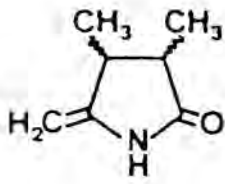
XXVI



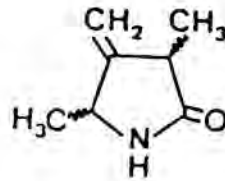
XXVII



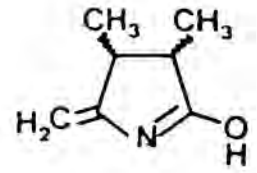
XXVIII



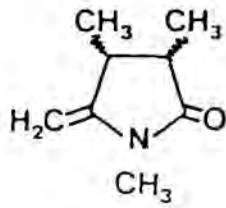
IXa



XIX



XX



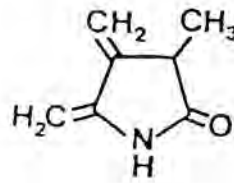
N-Me-IXa



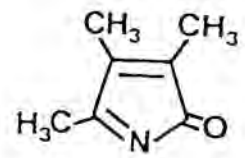
N-Me-XIX



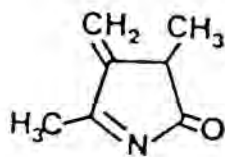
Ia



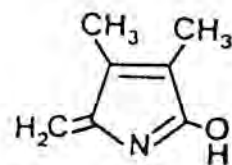
XXI



XX



XXIII



XXIV

RESULTS
DISCUSSION

C A P I T O L A

E S T U D I S S O B R E

T A U T O M E R I A

I A C I D E S A

A.1.- Estudi teòric de l'acidesa i de la reactivitat de 3-pirrolin-2-ones

A.1.1.- Estudi teòric de l'acidesa de 3-pirrolin-2-ones

En la desprotonació dels pigments tetrapirròlics del tipus bilatriè (a, b, c), existeix la possibilitat de competència entre els dos hidrògens lactàmics i l'hidrogen pirròlic. En el cas dels 2,3-dihidrobilatriens (a, b, c), els treballs de Falk i col.^{40, 98}, sobre models parcials i tetrapirroles lineals, han mostrat que l'acidesa de l'hidrogen de l'anell lactàmic saturat⁹⁸ és sempre clarament superior. Quant als bilatriens (a, b, c) pròpiament dits, també sembla evident la major acidesa dels hidrògens lactàmics, sobre l'hidrogen pirròlic⁹⁸.

A estructures del tipus de la d-urobilina (figura 14) existeix, a més, la possibilitat de competència entre la N-desprotonació i la C-desprotonació dels anells terminals. La d-urobilina IX α s'aïlla entre els productes de degradació de la bilirubina (figura 1.b), en els excrements de les persones sotmeses a tractament per antibiòtics d'espectre ampli. La 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XIq) pot considerar-se un model parcial dels anells terminals d'aquestes estructures. Depenent de que en ella tingui lloc una N- o una C-desprotonació, pot conduir a la formació de dos anions diferents (XXVq i XXVIq); però, per altra banda, la possibilitat de tautomerització fa necessària la consideració d'un tercer anió (esquema 1).

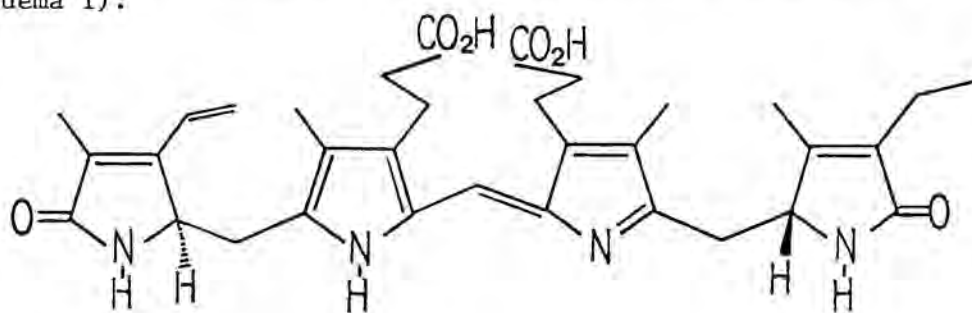
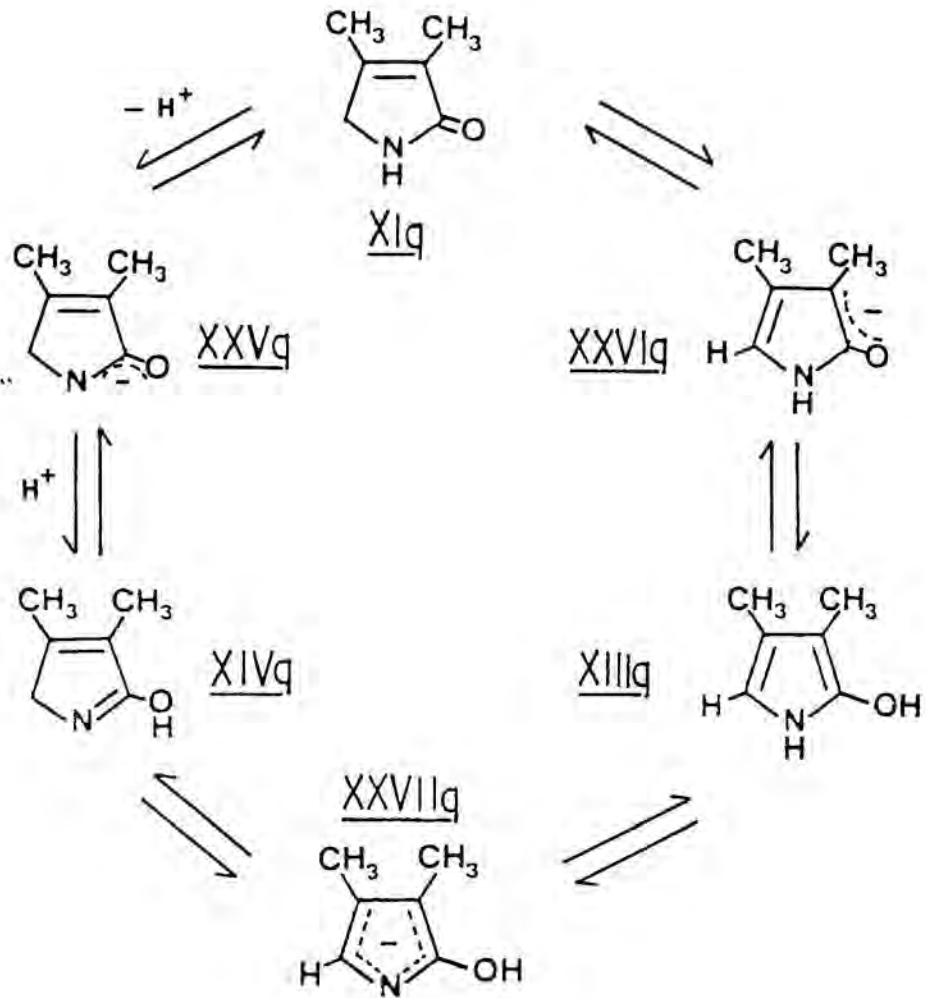


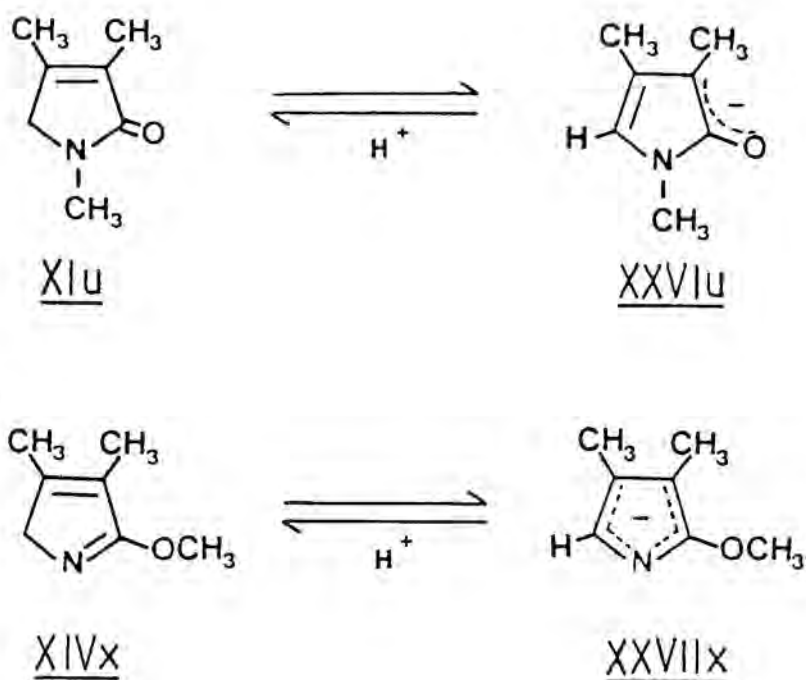
Figura 14. d-urobilina IX α

La comparació amb els productes de desprotonació de XIu i XIVx (vegeu esquema 2) havia d'ajudar, en principi, a decidir el lloc en que aquesta es produïa a XIq.



Esquema 1

L'estudi teòric de l'acidesa d'aquestes estructures es va realitzar utilitzant el mètode de càlcul semiempíric MINDO/3¹²⁴. La taula 3 i la figura 15 recullen els resultats d'aquests càlculs. De l'ordre d'estabilitat relatiu calculat per als anions, XXVIp > XXVp > XXVIIp i XXVIq > XXVIII > XXVq > XXVIIq, deduït del valor de les entalpies de formació sense tenir en compte la contribució entròpica, es desprèn que en fase vapor la C-desprotonació de les 3-pirrolin-2-ones (XIp i XIq) ha d'estar afavorida sobre la N-desprotonació. A més, els càlculs prediuen que l'ordre d'acidesa de les 3-pirrolin-2-ones i els seus productes de N-alquilació i O-alquilació, en fase gas, ha de ser XIt > XIp > XIVw ($\Delta H^\circ = -34,1$, $-17,5$ i $-9,7$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) i XIu > XIq > XIVx ($\Delta H^\circ = -69,0$, $-57,7$ i $-54,0$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$). És a dir, la 5-metilen desprotonació de les



Esquema 2

3-pirrolin-2-ones N-metilades està afavorida sobre la 5-metilen desprotonació de les 3-pirrolin-2-ones, que a la vegada esta afavorida sobre la del corresponent producte O-metilat. Segons aquests càlculs, la N-desprotonació de les 3-pirrolin-2-ones està entàlpicament desfavorida ($\Delta H^\circ = 23,6 \text{ kJ.mol}^{-1}$ per XIp i $2,7 \text{ kJ.mol}^{-1}$ per XIq). Aquestes conclusions estan en total desacord amb els resultats experimentals²⁹ en fase condensada, que donen l'ordre d'acidesa XIVx > XIq > XIu ($pK_a = 16,6$, $17,1$ i $17,6$ respectivament). Per una altra banda, els experiments d'intercanvi de deuteri, en DMSO- d_6 amb un equivalent de NaH, seguits per espectroscopia de RMN van posar de manifest que a XIq la desprotonació sobre el nitrogen era instantània i total, mentre que el metilè de C-5 es deuterava en un 70% en 15 min, i el metil de C-4 ho feia en un 40% en 4h. A XIu, l'intercanvi per deuteri del metilè era comparable amb el del N-H de XIq i la duteració del metil sobre C-4 era del mateix ordre que la del metilè de C-5 de XIq.

Això indica que en fase condensada, l'ordre d'estabilitat dels anions és de XXVq > XXVIq , XXVIIq > XXVIII. Els experiments realitzats

	$\Delta H_F^\circ/\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$	μ/D	$E_{\text{HOMO}}/\text{eV}$	$E_{\text{NHOMO}}/\text{eV}$	$\Delta E_{\text{HOMO-NHOMO}}/\text{eV}$
<u>XXVp</u>	-117,2	4,6	-2,76	-2,93	0,17*
<u>XXVIp</u>	-158,3	7,7	-1,62	-3,49	1,87
<u>XXVIIp</u>	-71,6	6,0	-1,44	-2,34	0,90
<u>XXVg</u>	-207,8	5,0	-3,07	-3,30	0,23*
<u>XXVIg</u>	-268,2	9,5	-2,14	-3,78	1,64
<u>XXVIIg</u>	-193,5	8,5	-2,08	-2,83	0,75
<u>XXVIII</u>	-237,5	9,9	-2,39	-4,64	2,25
<u>XXVIIt</u>	-114,8	6,4	-1,94	-3,65	1,71
<u>XXVIUu</u>	-218,2	8,3	-2,40	-3,90	1,50
<u>XXVIIWw</u>	-50,4	4,8	-1,81	-2,97	1,16
<u>XXVIIIx</u>	-170,7	6,9	-2,43	-3,13	0,70
<u>XIp</u>	-140,8	4,0	-9,63	-9,82	0,19*
<u>XIVp</u>	-79,6	0,9	-8,91	-9,14	0,23*
<u>XIq</u>	-210,5	4,2	-9,56	-9,62	0,06*
<u>XIVq</u>	-154,3	0,8	-8,83	-8,92	0,09*
<u>XIt</u>	-80,7	3,9	-9,25	-9,74	0,49*
<u>XIUu</u>	-149,2	3,9	-9,20	-9,55	0,35*
<u>XIVw</u>	-40,8	1,5	-8,83	-9,06	0,23*
<u>XIVx</u>	-116,7	1,5	-8,78	-8,93	0,15*

Taula3. Calor de formació, moment dipolar, energia de l'HOMO, energia del primer orbital molecular ocupat sota de l'HOMO, i diferència d'energia entre aquests dos orbitals, per als anions i les bases lliures, segons el mètode MINDO/3.

*Indica degeneració ($\Delta E \leq 0,5\text{eV}$) entre tots dos orbitals.

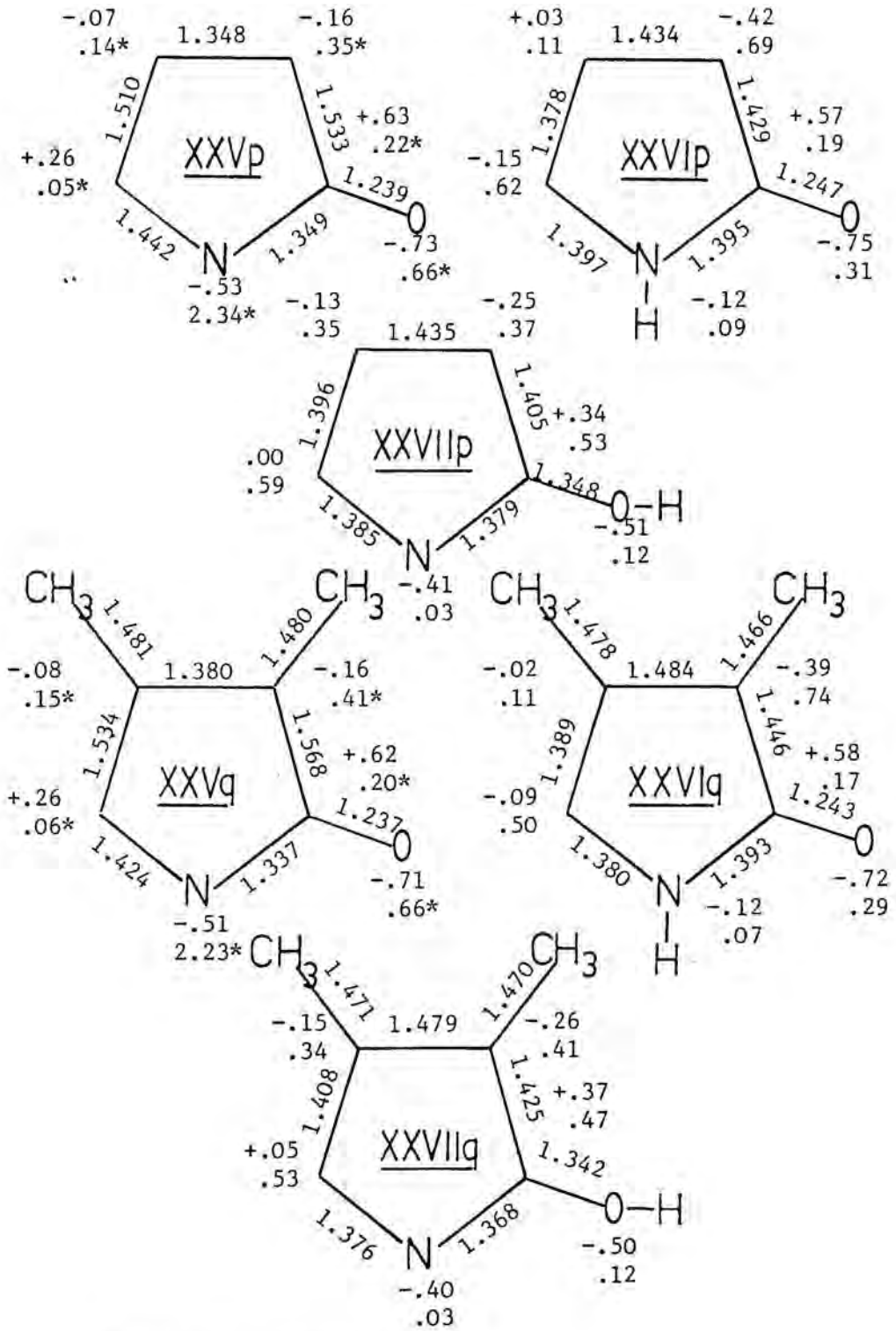


Figura 15. Primera part

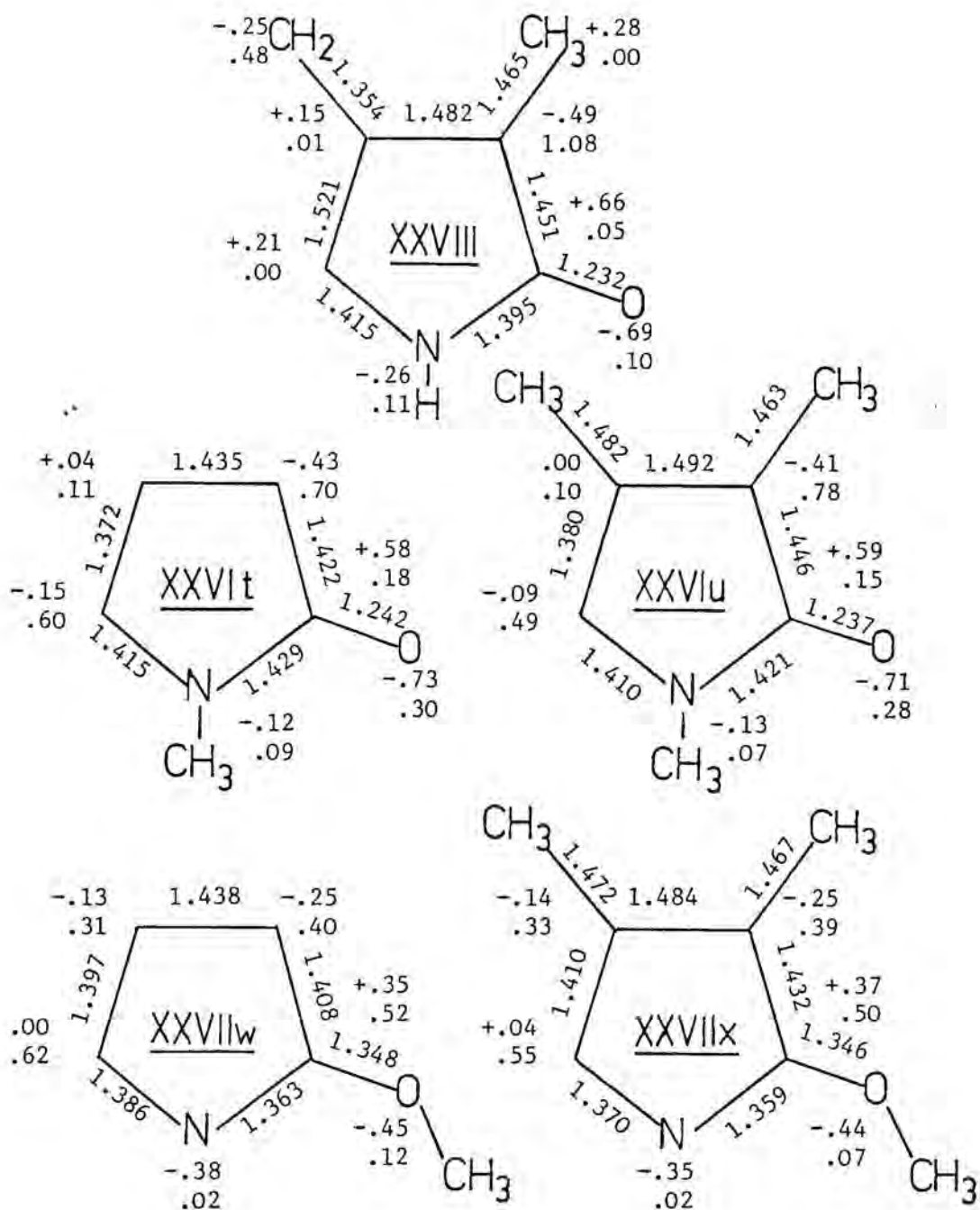


Figura 15. Valor de les distàncies d'enllaç, càrregues i coeficients atòmics en l'HOMO, per als diferents anions, segons el mètode MINDO/3. * Aquests coeficients han sigut calculats com a suma dels corresponents coeficients de HOMO i NHOMO, degut a la degeneració observada entre tots dos orbitals ($\Delta E \leq 0,5$ eV). (Vegeu taula 3 per al valor de les energies dels orbitals).

no permeten deduir, entre XXVIq i XXVIIq, quin dels dos és més estable.

Aquesta forta discrepància dels resultats dels càlculs amb les dades experimentals pot explicar-se per una diferent influència del dissolvent sobre l'estabilitat dels anions. Així, la figura 15 ens mostra que en els anions del tipus XXV la càrrega negativa està més localitzada en els llocs menys impeditos i que, a més, són els àtoms més electronegatius, i per tant la capacitat de solvatació¹²⁵ ha de ser molt superior per XXV que per als anions de tipus XXVI, XXVII i XXVIII. Així doncs, és explicable la major estabilitat de XXVq en solució.

La influència del dissolvent també permet explicar el diferent ordre d'acidesa en fase condensada. En el cas de XIVx, la seva inestabilitat, comparada amb la de XIu i XIq, i el seu petit moment dipolar (vegeu taula 3) comparat amb la càrrega de l'anió, han d'augmentar l'acidesa de XIVx en solució respecte de la de XIq i XIu. Per una altra banda, la semblant polaritat de XIq i XIu (vegeu taula 3) i per contra la major capacitat de solvatació de XXVq respecte de XXVIu, han de fer que l'acidesa de XIq, en solució, sigui més gran que la de XIu. Cal tenir en compte que els valors de pKa són tots ells molt pròxims entre sí, i a més, les diferències d'energia entre un i altre equilibri en fase gas es troben en un marge de $15\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, per tant relativament properes.

La comparació de XXVIp - XIp i XXVIq - XIq amb XXVIu - XIu i XXVIIp - XIVp i XXVIIq - XIVq amb XXVIIu - XIVu i XXVIIx - XIVx ($8,0$ i $-39,2$ amb $-9,7$ i $-54,0$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) indiquen clarament que en fase gas tant la N-alquilació com la O-alquilació produeixen un increment de l'acidesa.

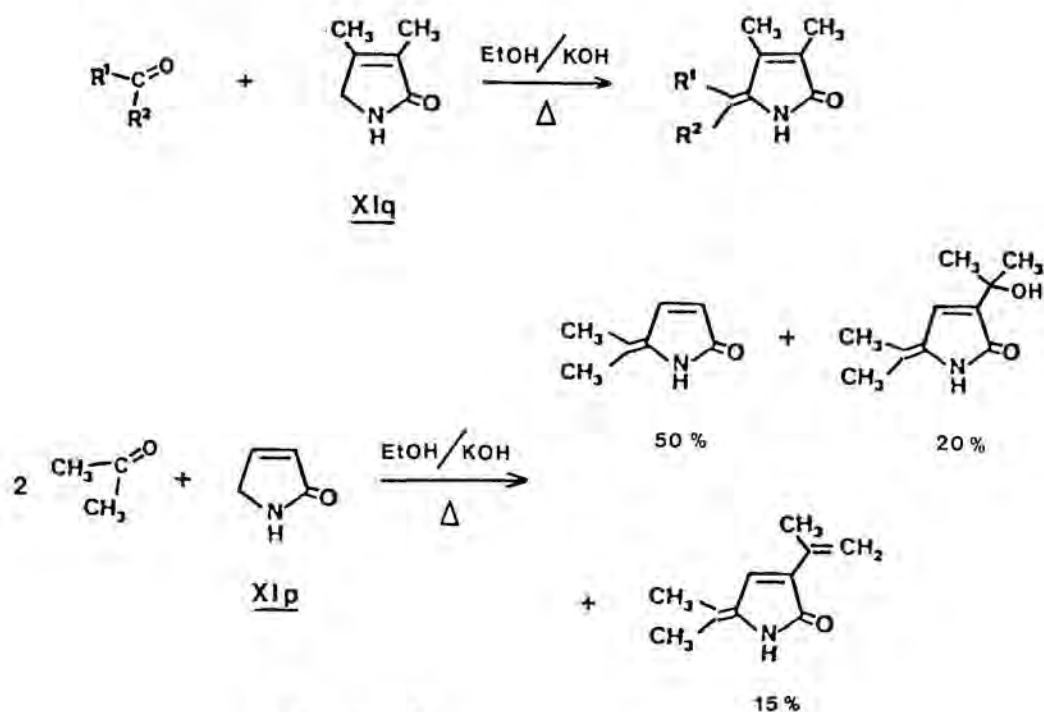
La comparació de les diferències d'estabilitat dels anions XXVIp - XXVp i XXVIIp - XXVp ($-41,1$ i $45,6$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) amb XXVIq - XXVq i XXVIIq - XXVq ($-60,4$ i $14,3$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) indiquen que l'estabilitat de XXVI i XXVII, respecte de la de XXV, augmenten degut a la 3,4-dimetil-substitució. La figura 15 ens mostra que a C-3 i C-4, els anions XXVI i XXVII tenen més densitat de càrrega negativa que XXV. Així

doncs, l'alquilació sobre posicions amb càrrega parcial negativa produeix un augment de l'estabilitat. Aquest fet ja ha estat comprovat prèviament per la fase gasosa ¹²⁶.

A.1.2.- Estudi teòric de la reactivitat de 3-pirrolin-2-ones

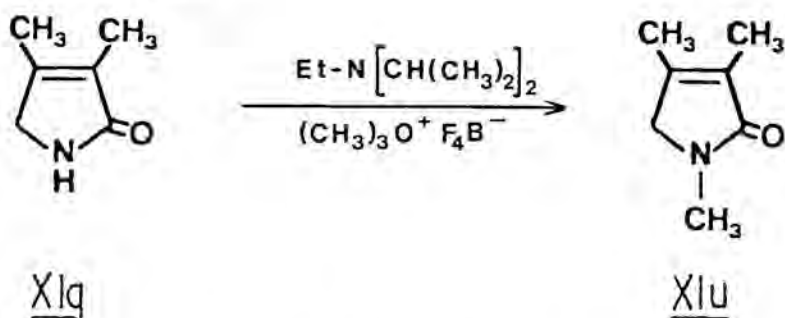
a) Medi bàsic

Els resultats dels càlculs efectuats, recollits en la figura 15, ens permeten també explicar per que la 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XIq), en medi bàsic, condensa amb aldehids aromàtics ¹²⁷ o acetona ¹²⁸ pel seu àtom C-5 (esquema 3), mentre que la 3-pirrolin-2-ona (XIp) ho fa per C-5 i C-3, donant lloc a una barreja ¹²⁹.



L'aplicació ¹²⁵ de la teoria de pertorbacions generalitzada (equació de Fukui-Klopman-Salem) a les transicions iòniques que han de tenir lloc en el present cas ens diu que, dels anions que es poden formar, el més estable (XXV) pel fet de tenir la major

densitat de càrrega total més concentrada sobre els àtoms més electronegatius i, a més, més assequibles, serà una espècie fàcilment solvatable i donadora d'electrons de tipus dura, que tindrà tendència a reaccionar, per transicions orbitalicament controlades per la càrrega, en les que serà necessari considerar la participació tant de l'HOMO com del NHOMO degut a la seva quasi degeneració (vegeu taula 3 per les energies de HOMO i NHOMO, i la figura 15 per als coeficients atòmics en l'HOMO; els coeficients atòmics en el NHOMO són per XXVp 1,29 sobre N i 0,41 sobre O i per XXVq són 1,25 sobre N i 0,42 sobre O, sent propers a zero tots els demés), amb espècies acceptores d'electrons de tipus dur, és a dir espècies amb càrrega positiva, amb àtoms de baixa electronegativitat i petit radi iònic, per tant també fàcilment solvatables, com poden ser H^+ , Na^+ , CH_3^+ o $CH_3-CO-Cl$. Així, per exemple, s'explica la formació de XIu⁹

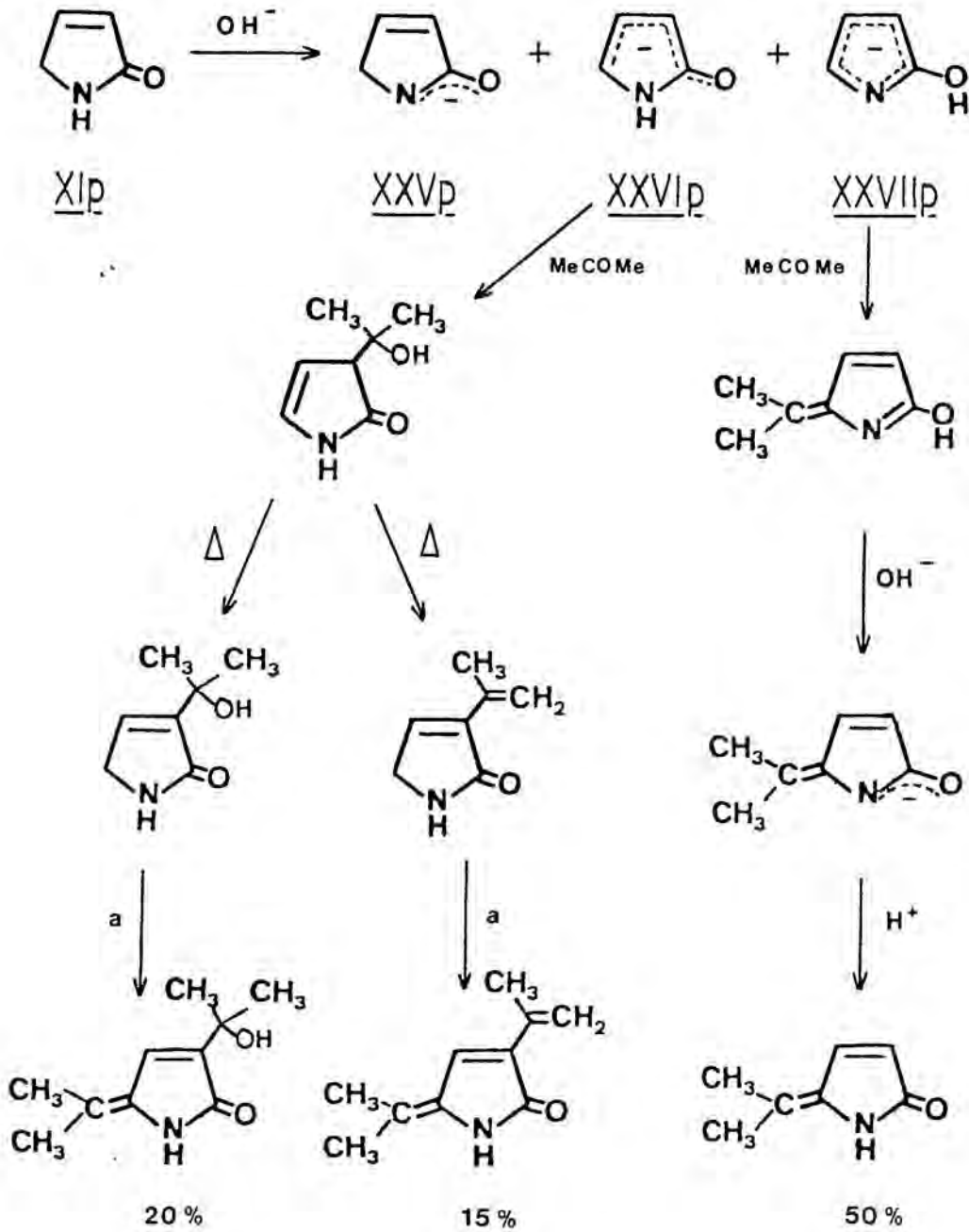


o el procediment general de N-metilació de 3-pirrolin-2-ones amb hidròxid o etòxid sòdic i sulfat de dimetil^{40, 35, 33}.

Per contra, els anions de tipus XXV no reaccionaran amb aldehids i cetones degut a que aquests, per l'absència de càrrega total positiva, major volum i difícil solvatació es comporten com acceptors de càrrega de tipus tou.

En el cas de XIp, la possibilitat de formació de XXVIp i de XXVIIp, anions més difícilment solvatables, amb bona part de la càrrega neta i la major part de la densitat electrònica de l'HOMO situada sobre els àtoms de carboni, fan que aquests es comportin com donadors d'electrons de tipus tou, per tant intervindran en transicions iòniques controlades pels orbitals frontera amb accep-

tors tous. Així, d'acord amb ¹²⁹, s'explica la condensació de XI_p amb acetona (esquema 4)



Esquema 4 . a) OH⁻, Me-CO-Me ; a través d'un anió de tipus XXVII

La formació preferent del producte de condensació per C-5, independentment de la temperatura de reacció¹²⁹, està d'acord amb la major estabilitat que cal esperar per XXVIIp sobre XXVIp en solució. En efecte, XXVIIp presenta una major densitat de càrrega que XXVIp situada en els àtoms més electronegatius. La figura 16 representa la forma canònica ressonant més estable per cadascun d'ells, deduïda de les distàncies d'enllaç i de les càrregues calculades pel mètode MINDO/3. Per tant, XXVIIp serà més fàcilment solvatable que XXVIp.

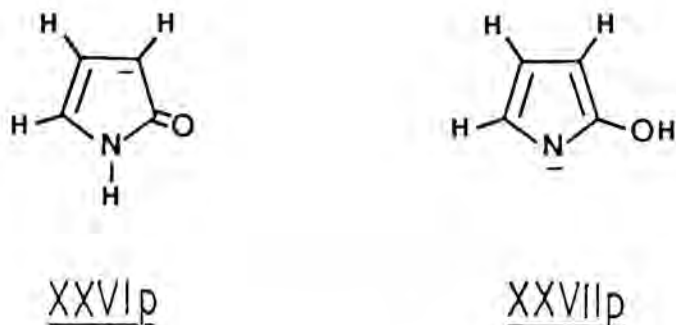


Figura 16. Formes canòniques ressonants més estables per als anions XXVIp i XXVIIp deduïdes dels càlculs realitzats pel mètode MINDO/3.

Per altra banda, l'aplicació de l'equació de Fukui-Klopman-Salem sobre els carbonis C-3 de XXVIp i C-5 de XXVIIp mostra que no ha d'existir una diferència de reactivitat massa gran entre ells, enfront d'un mateix electròfil, car si XXVIp presenta un terme coulòmbic favorable i un terme orbitalic amb un coeficient atòmic sobre C-3 més gran que el de C-5 de XXVIIp, per contra, XXVIp té el seu HOMO més estable, per tant menys reactiu que XXVIIp. Si ambdues estructures presenten una reactivitat semblant i el producte de condensació per C-5, que ha de provenir necessàriament d'anions del tipus XXVIIp, es forma en major quantitat que el de condensació per C-3, que ha de provenir necessàriament d'anions del tipus XXVIp, aquest fet pot indicar que la concen-

tració de XXVIIp en el medi és superior a la de XXVIp, per tant que XXVIIp és més estable que XXVIp.

En el cas de XIq, la seva condensació en medi bàsic amb aldehids aromàtics ¹²⁷ i acetona ¹²⁸ s'explica, de la mateixa forma, com una transició iònica controlada pels orbitals frontera entre un donador d'electrons i un acceptor de tipus tous. Ara bé, en aquest cas, la presència de la disubstitució sobre C-3 i C-4 porta a una major concentració de la densitat electrònica de l'HOMO sobre l'àtom C-3 de XXVIq. Aquest fet, juntament amb l'impediment estèric degut al substituent ja present sobre C-3, fa que XXVIq no pugui reaccionar. La condensació que té lloc prové, doncs, de l'anió XXVIIq, que a més en dissolució ha de ser més estable que XXVIq.

És conegut que les 3-pirrolin-2-ones N-metilades, com XIu, no reaccionen amb els aldehids aromàtics en medi bàsic ³⁵, però que en canvi les 3-pirrolin-2-ones O-metilades, com XIVx, sí ho fan ⁹. L'aplicació d'aquests mateixos criteris sobre l'anió XXVIu ens indica que en ell, al igual que a XXVIq, la condensació és impossible. Per contra, a XXVIIx, al igual que a XXVIIq, la reacció pot tenir lloc per C-5.

b) Medi neutre

L'obtenció del producte O-metilat XIVx per tractament de XIq amb tetrafluoroborat de dimetiloxoni o sulfat de dimetil ^{9, 11} i destil·lació al buit del cru de reacció ¹³⁰, no pot explicar-se per simple aplicació de l'equació de Fukui-Klopman-Salem, doncs per a aquesta transició orbitàlicament controlada per la càrrega caldria esperar un atac electròfil sobre el nitrogen, per a donar XIu (vegeu figura 17). XIu hauria de ser no tan sols el producte de control cinètic, sinó també el de control termodinàmic, car és més estable que XIVx inclús en solució, degut al seu elevat moment dipolar (vegeu taula 3).

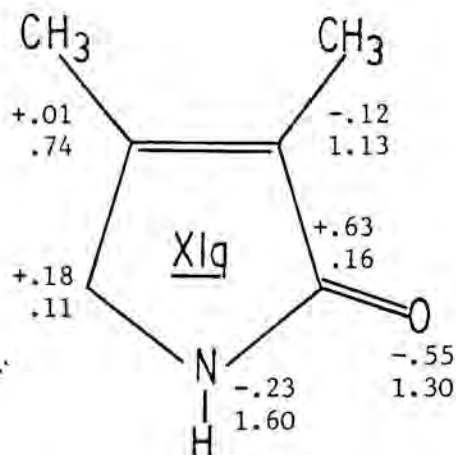
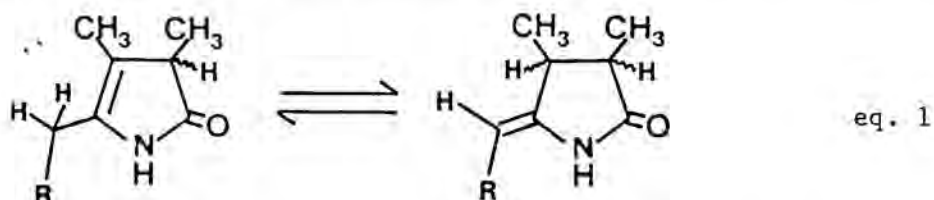


Figura 17. Càrregues i coeficients atòmics en l'últim orbital molecular ocupat, considerat aquest com la suma de HOMO, NHOMO i NNHOMO, ja que tots tres són orbitals degenerats ($E_{\text{HOMO}} = -9,56$ eV, $E_{\text{NHOMO}} = -9,62$ eV i $E_{\text{NNHOMO}} = -9,63$ eV).

Ara bé, en fase condensada, l'energia d'activació per l'obtenció de XIu es veu incrementada per l'aport suplementari d'energia que es necessita per modificar la capa de solvatació de XIq, degut al canvi d'hibridació del nitrogen que està implicat en la formació del complex activat de XIu. Aquest aport d'energia suplementari ha de ser elevat, doncs XIq és més polar inclús que XIu (vegeu taula 3). L'aport d'energia sumministrat per destil·lar (p.eb. XIVx_{13mm} = 65°C) és suficient per vèncer l'energia d'activació de XIVx i extreure'l de la solució degut a la seva petita polaritat, però no és suficient per vèncer l'energia d'activació real de XIu. D'aquesta forma es realitza un control estrictament cinètic de la reacció.

A.2.- Estudi de l'equilibri trans \rightleftharpoons cis a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II)

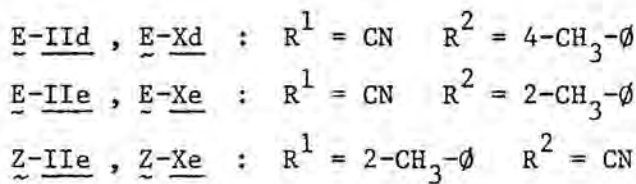
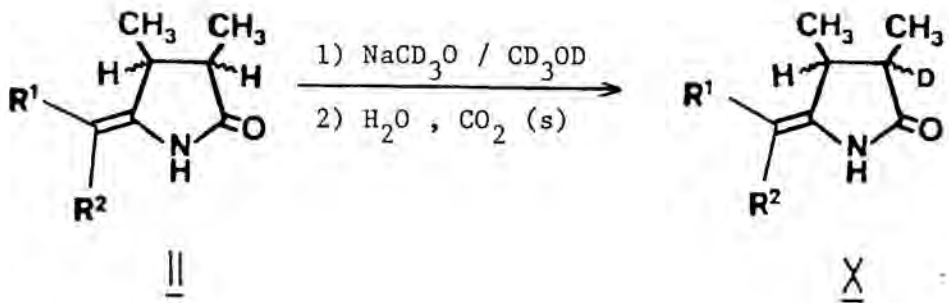
La tautomeria¹³¹ endo-exo expressada a l'equació 1 pot tenir importància en considerar la química de sistemes biològics relacionats amb aquestes estructures, p. ex., els cromòfors de ficocianobilina, ficoeritrobilina i fitocrom.



L'estudi de la transformació entre aquests tautòmers passa pel coneixement de l'acidesa dels hidrògens units a C-4 i C-3. Les 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II) són sintèticament assequibles¹³² i degut a la presència del grup ciano, permeten obtenir sempre com a més estable la forma tautomèrica de 5-metilenpirrolidin-2-ona (representada a la dreta en l'anterior equilibri). Per aquest motiu, l'estudi àcid-base és molt més senzill puix només intervé un tautòmer - àcid de Lewis - en l'equilibri. Els resultats obtinguts, que a continuació es detallen, així ho indiquen.

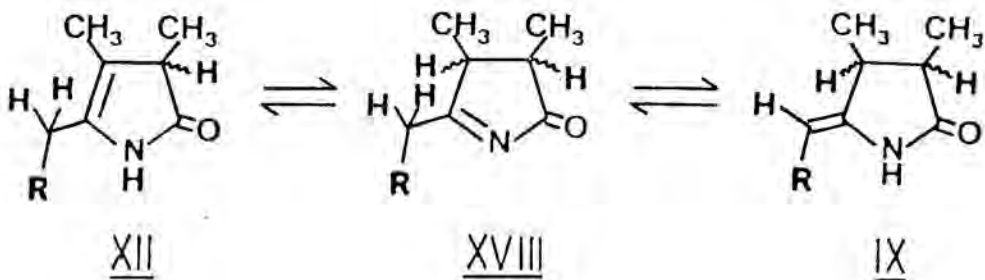
El tractament amb $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$ d'aquests composts fins a l'equilibri termodinàmic va permetre la caracterització de les corresponents 5-arilcianometilen -[3-²H] -pirrolidin-2-ones X (vegeu esquema 5)

Això prova que en els sistemes de tipus II, en els quals, degut a la presència del grup ciano, hi ha possibilitat de competència entre un hidrogen α al carbonil amídic i un hidrogen que pel principi de vinilogia és α de nitril, l'hidrogen més acid - ultra l'hidrogen lactàmic - és el del carboni en posició 3, car el compost resultant de la deuteració a C-4 no va poder ser mai detectat en les



Esquema 5

condicions experimentals emprades. Com en els composts de les sèries naturals no existeix un grup amb efecte atractor d'electrons en el carboni metilènic, ha de quedar exclòs qualsevol mecanisme per a la transformació indicada en l'equació 1 on intervingui l'hidrogen de C-4. Aquests resultats fan probable un mecanisme, per aquesta tautomerització, com el que a continuació s'indica,



i que serà tan més probable com més estable sigui el tautòmer "intermedi" 5-oxo-1-pirrolina. L'estabilitat d'aquests tres tautòmers ha sigut estudiada teòricament pels mètodes MINDO/3 i MNDO i el resultat es troba a l'esquema 10.

L'aprofundiment en aquests experiments de deuteració va conduir a l'estudi de l'equilibració trans \rightleftharpoons cis d'aquesta família de composts II.

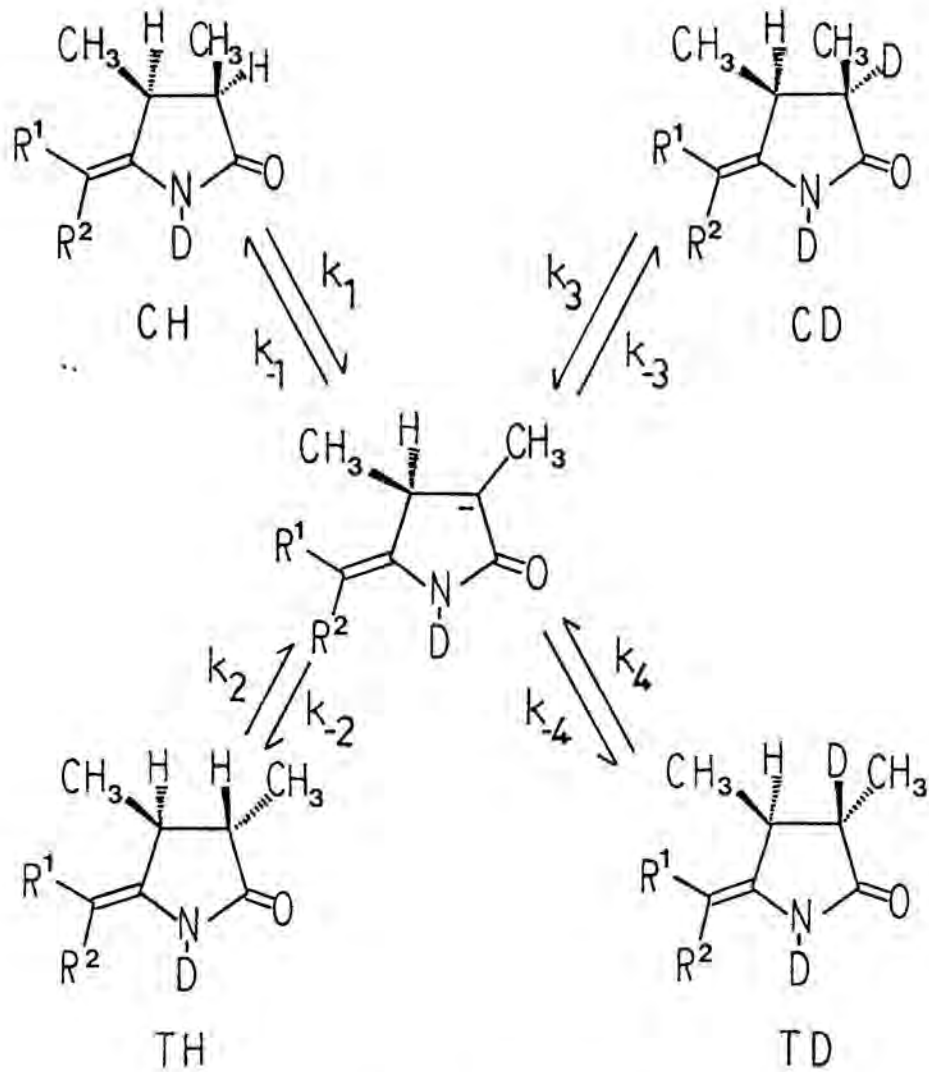
A.2.1.2' Estudi termodinàmic ¹³³

El tractament amb $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$, $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$ i $\text{NaCH}_3\text{O} / \text{CH}_3\text{OH}$ dels composts de la família II (vegeu part experimental, p. 265) dóna lloc a un conjunt de reaccions reversibles entre tautòmers amb un mateix intermedi de reacció que és llur base conjugada. Aquest conjunt de reaccions està representat a l'esquema 6.

La composició de la barreja de reacció es va analitzar per RMN^{-1}H i es va seguir fins arribar a l'estat d'equilibri.

La constant d'equilibri entre trans-E-IId i cis-E-IId es va determinar per tractament d'una barreja no equilibrada de les dues espècies en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$ i $\text{NaCH}_3\text{O} / \text{CH}_3\text{OH}$. De la mateixa forma es va determinar la constant d'equilibri entre trans-E-IIe i cis-E-IIe. Els resultats es troben a la taula 4. Amb 100 h de reacció aquests equilibris ja queden establerts.

La constant d'equilibri entre les espècies deuterades es va deduir de les corbes d'evolució de la concentració de les dites espècies, un cop aconseguit l'equilibri (vegeu figura 18). Degut a la ràpida i forta disminució de l'espècie CH (esquema 6) que arriba a fer impossible la seva mesura en l'espectre de RMN, les corbes de les figures 18 a) i 18 d) s'han construït fent la suposició de que passades les 130 h de reacció, l'equilibri entre



Esquema 6 *

* Aquesta representació gràfica no pressuposa en cap moment la presència d'un únic enantiòmer; és simplement una simplificació a fi d'indicar l'existència d'isòmers trans i cis. De la mateixa manera, el deuteri sobre el nitrogen simbolitza la més gran acidesa dels hidrògens lactàmics enfront de la resta d'hidrògens de la molècula. En realitat l'equilibri del gràfic, en les condicions experimentals emprades, està format, a bon segur, per anions i un dianió en comptes de molècules neutres i un anió.

les espècies CH i TH ja s'ha establert i que aquest és el mateix que en els experiments en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$. Les corbes de les figures 18 b) i 18 c), al no poder aplicar el mateix criteri, s'han construït suposant que la concentració màxima de l'espècie minoritària era igual al soroll de fons. El percentatge en espècies deuterades s'ha deduït, en tots els casos, dels propis espectres de RMN, i un cop arribat a l'equilibri, s'ha confirmat per espectrometria de masses¹³⁴ de les barrejades de reacció neutralitzades.

	$\text{CH}_3\text{OH} , \text{NaCH}_3\text{O}$	$\text{CD}_3\text{OH} , \text{NaCD}_3\text{O}$
	$K_H = [\text{cis}] / [\text{trans}]$	$K_H = [\text{cis}] / [\text{trans}]$
<u>E-IIId</u>	$0,18 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,05$
<u>E-IIe</u>	$0,28 \pm 0,05^a$	$0,25 \pm 0,05$
<u>Z-IIe</u>	-----	-----
	$\text{CD}_3\text{OD} , \text{NaCD}_3\text{O}$	
	$[\text{cis}] / [\text{trans}] ; (\% \text{D a C-3})^b$	$K_D = [\text{CD}] / [\text{TD}]$
<u>E-IIId</u>	$0,55 \pm 0,04 ; (83 \pm 2)$	$0,67 \pm 0,06$
<u>E-IIe</u>	$0,54 \pm 0,04^a ; (78 \pm 3)$	$0,64 \pm 0,06$
<u>Z-IIe</u>	$0,54 \pm 0,04 ; (75 \pm 6)$	$0,67 \pm 0,06$

Taula 4 . Valors de les relacions $[\text{cis}] / [\text{trans}]$ d'equilibri obtingudes en les diferents solucions, calculades a partir dels espectres de RMN-¹H 60MHz. a) Valors i assignacions dels senyals confirmats per RMN-¹H 200MHz ; b) Valors calculats per RMN-¹H 60 MHz i per E.M.

Així, per la família II s'observa una constant d'equilibri $K_H = 0,22 \pm 0,10$, mentre que per la família X la constant d'equilibri observada és $K_D = 0,65 \pm 0,08$, posant de manifest un fort efecte isotòpic en l'equilibri. Això representa que per la reacció trans \rightleftharpoons cis la diferència entre ΔG_H^0 i ΔG_D^0 ($\Delta G_H^0 - \Delta G_D^0$) és de $2,0 - 3,0 \text{ kJ. mol}^{-1}$. Aquesta diferència d'energia lliure permet observar un augment tan espectacular de la concentració de l'isòmer

CD en el procés de deuteració de les formes "normals" hidrogenades, car els valors de ΔG^0_H i ΔG^0_D són propers a zero (3 ± 1 i $1 \pm 0,3$ kJ. mol⁻¹, respectivament)

En la literatura no es troben ressenyats efectes isotòpics termodinàmics com l'observat, encara que un dels motius principals d'aquesta falta de dades pot ser el no haver estudiat sistemes en equilibri amb ΔG^0 properes a zero.

Aquesta diferència entre ΔG^0_H i ΔG^0_D per als equilibris trans i cis és, a bon segur, atribuïble a variacions de ΔH^0 i no de ΔS^0 . Els càlculs de ΔS^0 rotacional efectuats per a la sèrie deuterio substituïda i hidrogen substituïda (taula 5) donen diferències entre ambdues de l'ordre de $-0,02$ J. °K⁻¹. mol⁻¹.

Aquesta diferència tampoc pot ser deguda a canvis de moments dipolars¹³⁵.

Per altra banda, les diferències entre ΔS^0 serien encara inferiors si es tinguessin en compte les contribucions degudes a ΔS^0 vibracional.

Semblaria correcte atribuir la major contribució a aquesta diferència entre ΔG^0_H i ΔG^0_D a diferències d'energia vibracional; no obstant, els càlculs teòrics efectuats en aquest sentit per S. Olivella¹³⁶, donen valors insignificants (de l'ordre de 4 J. mol⁻¹), que no justifiquen els resultats observats per nosaltres. Aquests càlculs es van efectuar sobre els models simplificats cis i trans-3,4-dimetil-5-metilen-2-pirrolidinona (cis- i trans-IXa) i cis- i trans-3,4-dimetil-[3-²H]-5-metilen-2-pirrolidinona, emprant el mètode MINDO/3¹²⁴ per trobar una primera aproximació de les geometries optimitzades, seguit d'un refinament d'aquestes amb el programa SIGMA¹³⁷ i utilitzant, tot seguit, el programa FORCE¹³⁷ per a calcular els modes normals de vibració.

	I_x^a	I_y^a	I_z^a	$\Delta(S_{or}^{cis} - S_{or}^{trans})^b$	$\Delta S_{orH} - \Delta S_{orD}^b$
<u>cis-E-IIId</u>	$1,68249 \cdot 10^3$	$9,02313 \cdot 10^2$	$1,63584 \cdot 10^3$		
<u>trans-E-IIId</u>	$1,73703 \cdot 10^3$	$9,56766 \cdot 10^2$	$1,63574 \cdot 10^3$	-0,37593	
<u>cis-E-Xd</u>	$1,69738 \cdot 10^3$	$9,05157 \cdot 10^2$	$1,64864 \cdot 10^3$		-0,01774
<u>trans-E-Xd</u>	$1,74959 \cdot 10^3$	$9,57228 \cdot 10^2$	$1,64850 \cdot 10^3$	-0,35819	
<u>cis-E-IIe</u>	$1,54698 \cdot 10^3$	$7,10820 \cdot 10^2$	$1,55360 \cdot 10^3$		
<u>trans-E-IIe</u>	$1,61434 \cdot 10^3$	$7,74637 \cdot 10^2$	$1,55003 \cdot 10^3$	-0,52509	
<u>cis-E-Xe</u>	$1,56766 \cdot 10^3$	$7,14119 \cdot 10^2$	$1,56085 \cdot 10^3$		-0,02531
<u>trans-E-Xe</u>	$1,62673 \cdot 10^3$	$7,75146 \cdot 10^2$	$1,56278 \cdot 10^3$	-0,49978	

Taula 5 . Moments d'inèrcia, calculats amb l'ajut d'un programa COORD¹³⁸ i variacions d'entropia rotacional, calculades segons¹³⁹, per als composts indicats. a) Expressat en u.a.m. x Å²; b) expressat en J. °K⁻¹. mol⁻¹.

Però, aquests càlculs que impliquen la partició de l'energia i de l'entropia entre termes translacionals, rotacionals, vibracionals i electrònics, deriven de l'aplicació de la teoria cinètica dels gasos ideals. La no concordança entre els valors calculats i els resultats experimentals pot ser deguda al fet de que aquests últims són en fase condensada (solucions no diluïdes).

A.2.2.- Estudi cinètic

La figura 18 mostra les variacions de concentració, observades per RMN-¹H (60 MHz), durant l'intercanvi de deuteri en els quatre experiments realitzats (vegeu taula 30 a la part experimental).

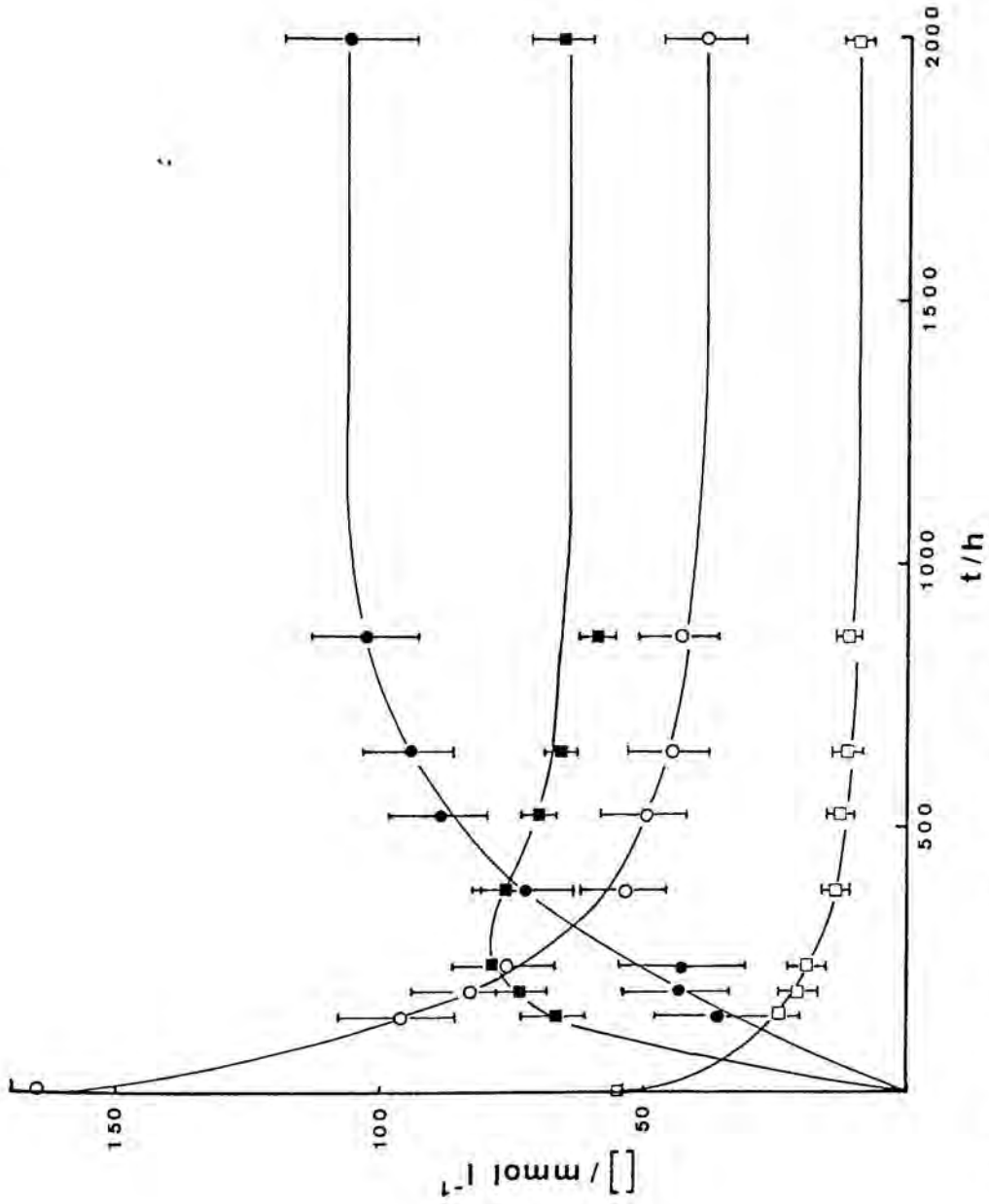


Figura 18 a). Representació gràfica de les variacions de concentració, enfront del temps, durant l'intercanvi de deuteri a la solució de trans- i cis-E-IIe en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$; ○, TH; □, CH; ●, TD; ■, CD.

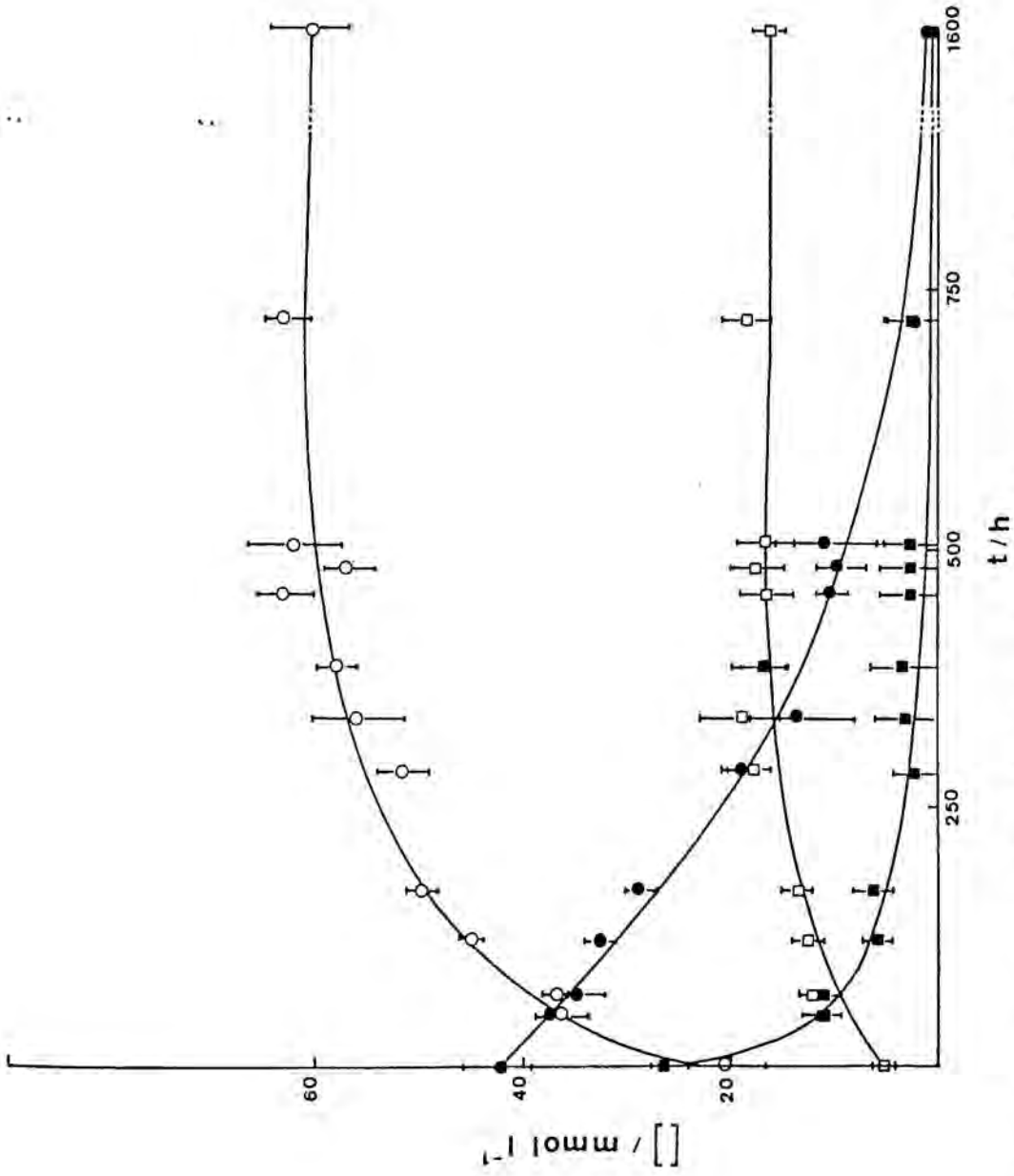


Figura 18 b). Representació gràfica de les variacions de concentració enfront del temps, durant l'intercanvi de deuteri a la solució de trans- i cis-E-Xe i trans- i cis-E-Xe en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$; \circ , TH; \square , CH; \bullet , TD; \blacksquare , CD.

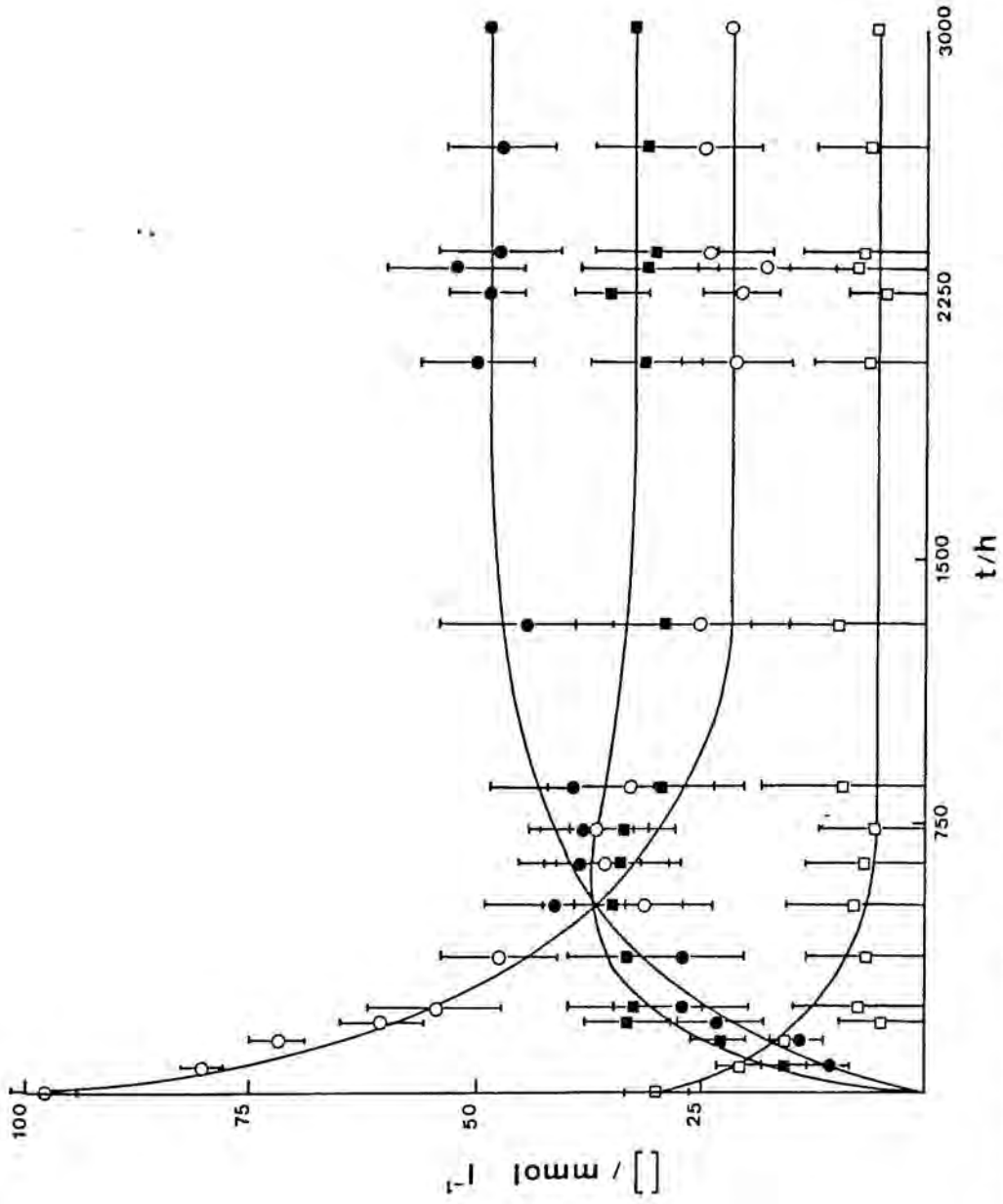


Figura 18 c). Representació gràfica de les variacions de concentració, enfront del temps, durant l'intercanvi de deuteri a la solució de trans i cis-Z-IIIe en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$; O , TH ; □ , CH ; ● , TD ; ■ , CD.

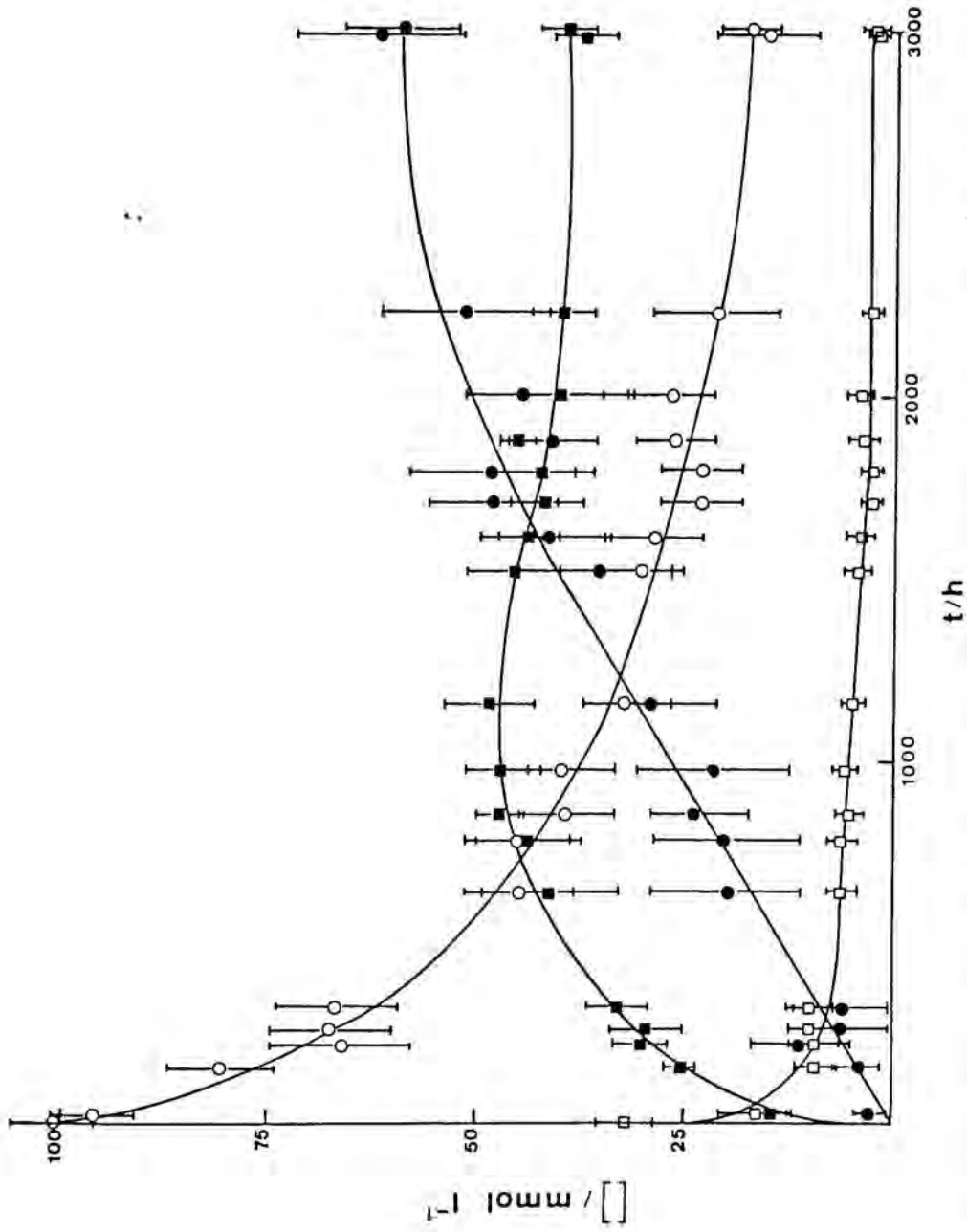
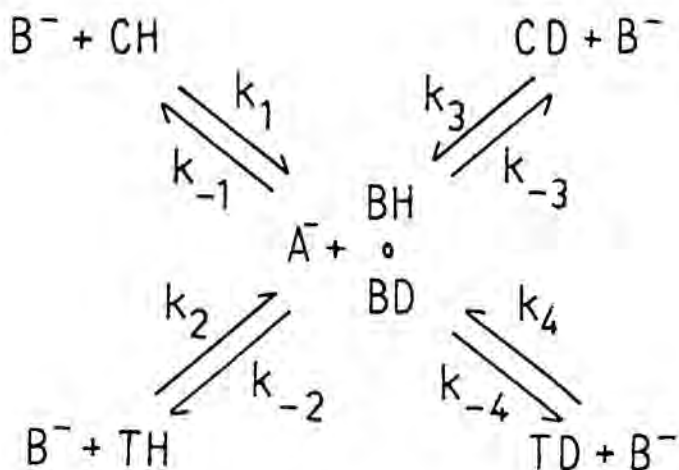


Figura 18 d). Representació gràfica de les variacions de concentració, enfront del temps, durant l'intercanvi de deuteri a la solució de trans- i cis-E-IIId en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$; O, TH; \square , TD; \bullet , CH; \blacksquare , CD.

L'esquema 6 que representa aquestes equilibracions trans i cis en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$ i $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$ pot simplificar-se en el següent,



Aquest model implica que el sistema ha de complir les següents equacions

$$\frac{d[\text{CH}]}{dt} = -k_1 \cdot [\text{CH}] \cdot [\text{B}^-] + k_{-1} [\text{A}^-] \cdot [\text{BH}] \quad \text{eq. 2}$$

$$\frac{d[\text{TH}]}{dt} = -k_2 \cdot [\text{TH}] \cdot [\text{B}^-] + k_{-2} [\text{A}^-] \cdot [\text{BH}] \quad \text{eq. 3}$$

$$\frac{d[\text{CD}]}{dt} = -k_3 \cdot [\text{CD}] \cdot [\text{B}^-] + k_{-3} [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}] \quad \text{eq. 4}$$

$$\frac{d[\text{TD}]}{dt} = -k_4 \cdot [\text{TD}] \cdot [\text{B}^-] + k_{-4} [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}] \quad \text{eq. 5}$$

on les constants cinètiques han de complir la relació de concentracions que expresen, de manera simplificada, les constants d'equilibri K_H i K_D

$$\frac{[\text{CH}]}{[\text{TH}]} = \frac{k_2 \cdot k_{-1}}{k_1 \cdot k_{-2}} = K_H \quad \frac{[\text{CD}]}{[\text{TD}]} = \frac{k_4 \cdot k_{-3}}{k_3 \cdot k_{-4}} = K_D \quad \text{eq. 6}$$

En aquest sistema d'equacions, les constants k_i i k_{-i} són les incògnites, i de les variables n'hi han de conegudes amb certesa, de conegudes amb una certa aproximació i de totalment desconegudes. Les concentracions de CH, TH, CD i TD són conegudes en cada moment a través de la figura 18 . $[B^-]$, que és la base que actua de catalitzador, és constant al llarg de tot el procés i per tant coneguda. $[BH]$ tindria un valor màxim igual a $2 ([CH]_0 + [TH]_0)$ si el solvent (BD) fos 100% deuterat i si la desprotonació en el nitrogen amídic i en el carboni α del carbonil, en els composts inicials o en els que d'ells se'n deriven, fos total ; a la pràctica el solvent conté un 4% de BH, amb la qual cosa es impossible conèixer el valor exacte de $[BH]$, però, podem estimar el seu valor màxim com la suma d'aquests dos factors. En el cas b) de la figura 18 , la quantitat de CD_3OD (BD) present en el dissolvent (BH), (el qual havia estat preparat segons ¹⁴⁰ i analitzat per espectroscopia de IR) era inferior al 1%, per tant, el valor màxim de $[BD]$ que pot haver-hi present serà $[CD]_0 + [TD]_0 + 0,01 [BH]$, suposant que tot l'hidrogen α del carbonil havia estat totalment deuterat i que ara es desdeutera completament i suposant, també, que el nitrogen amídic no té deuteri, ja que la barreja de composts utilitzada com a producte inicial del cas b), havia estat previament neutralitzada. $[A^-]$ com a màxim pot ser igual a la concentració de B^- (CD_3O^-) si TH, CH, TD i CD fossin molt més àcids que BH i BD, però, el pK_a CD_3OH es pot suposar molt semblant a pK_a CD_3OD (pK_a $CD_3OD = 15,6^{141}$) i essent pK_a de les arilcianometilpirrolidinones (II) de l'ordre de 21-25 (vegeu ¹⁴²), es pot atribuir a $[A^-]$ un valor de l'ordre de $10^{-10 \pm 2}$ mol. l^{-1} . BD en els casos a), c) i d) de la figura 18 és el dissolvent, per tant el valor de $[BD]$ és molt gran (de l'ordre de 25 mol. l^{-1}) i constant comparat amb $[CH]$, $[TH]$, $[CD]$ i $[TD]$, però, l'us d'aquest valor no és possible ja que a aquest nivell de concentracions no es pot fer l'aproximació de que la concentració és igual a la activitat, aquesta última, però, la podem imaginar compresa dins del marge 25-20 mol. l^{-1} . El mateix es pot dir de $[BH]$ en el cas b) de la figura 18 ja que ara CD_3OH és el solvent.

Tot això fa que la resolució directa d'aquest sistema d'equacions sigui inviable.

a) Resolució gràfica

L'observació de la figura 18 ens permet concloure que a l'inici de totes les reaccions, les corbes de variació de les concentracions de les espècies químiques presents són, en un cert marge de temps, assimilables a rectes. Així, per el cas a) de la figura 18 l'equació 2, a l'inici de la reacció, es transforma en

$$\frac{d [CH]}{dt} = -k_1 \cdot [CH] \cdot [B^-]$$

$$\frac{d [CH]}{[CH]} = -k_1 \cdot [B^-] \cdot dt$$

però essent $[B^-]$ constant

$$\frac{d [CH]}{[CH]} = -k'_1 dt \quad \ln \frac{[CH]}{[CH]_0} = -k'_1 t \quad \text{on } k'_1 = k_1 \cdot [B^-]$$

De la mateixa manera l'equació 3, a l'inici de la reacció, es transforma en

$$\ln \frac{[TH]}{[TH]_0} = -k'_2 t \quad \text{on } k'_2 = k_2 \cdot [B^-]$$

que ens permeten calcular k_1 i k_2 (taula 4)

El cas b) de la figura 18 permet calcular de la mateixa forma, a partir de la figura 20 , els valor de k_3 i k_4 per al sistema $\underline{E} - \underline{I}Ie \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$ (taula 6)

De l'equació 2 podem deduir que en arribar a l'equilibri

$$k_1 [CH] \cdot [B^-] = k_{-1} [A^-] \cdot [BH]$$

el que permet trobar el valor de k_{-1} en funció de la concentració d'anió A^- , que tan sols coneixem de forma aproximada. De les equacions 3-5 deduím igualment els valors de k_{-2} , k_{-3} , i k_{-4} per al

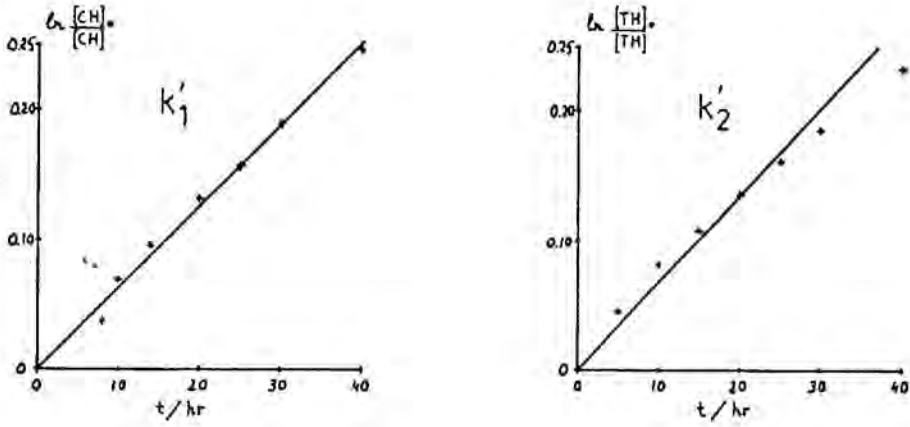


Figura 19. Representació gràfica de k'_1 i k'_2 per a $\underline{\underline{E-IIe}} \rightleftharpoons \underline{\underline{E-Xe}}$

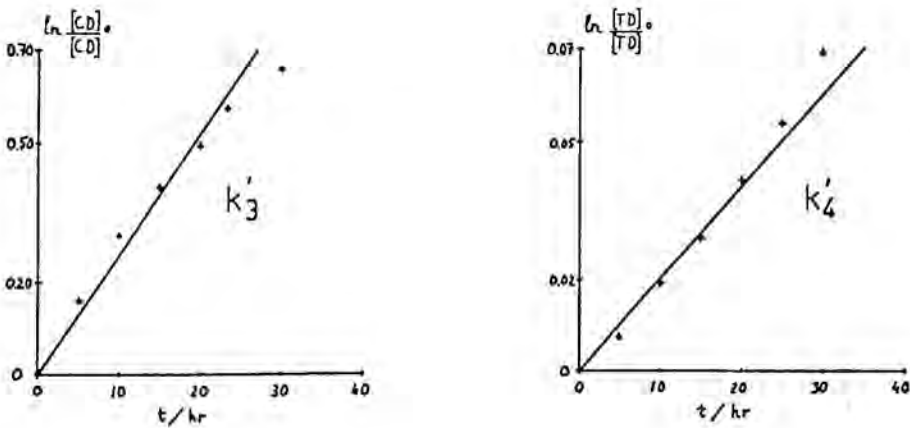


Figura 20. Representació gràfica de k'_3 i k'_4 per a $\underline{\underline{E-IIe}} \rightleftharpoons \underline{\underline{E-Xe}}$

sistema $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$ (taula 6).

Aquests valors de k_i i k_{-i} compleixen les equacions 6, donant per $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$, $K_H = 0,25$ i $K_D = 0,62$ (compareu amb taula 4)

Igualment es troben els valors de k_1 , k_2 , k_{-1} i k_{-2} per al sistema $\underline{Z} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{Z} - \underline{Xe}$, cas c) de la figura 18, (vegeu taula 6), essent $K_H = 0,25$

I per $\underline{E} - \underline{IIId} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xd}$, cas d) de la figura 18, es troben també els valors de k_1 , k_2 , k_{-1} i k_{-2} (vegeu taula 6), essent $K_H = 0,15$ (compareu amb taula 4)

En el cas del sistema $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$, únic en que ha sigut possible calcular gràficament tots els valors de k_i i k_{-i} , es pot fer una estimació dels efectes isotòpics.

	$k/\text{mol}^{-1} \cdot \text{l. s}^{-1}$		
	Sistema $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$	Sistema $\underline{Z} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{Z} - \underline{Xe}$	Sistema $\underline{E} - \underline{IIId} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xd}$
k_1	$2,2 \cdot 10^{-5}$	$3,3 \cdot 10^{-5}$	$1,0 \cdot 10^{-4}$
k_2	$2,4 \cdot 10^{-5}$	$9,8 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-5}$
k_3	$9,1 \cdot 10^{-5}$		
k_4	$7,1 \cdot 10^{-6}$		
k_{-1}	$1,1 \cdot 10^{-8} / [A^-]$	$1,0 \cdot 10^{-8} / [A^-]$	$1,3 \cdot 10^{-8} / [A^-]$
k_{-2}	$4,8 \cdot 10^{-8} / [A^-]$	$1,2 \cdot 10^{-8} / [A^-]$	$9,7 \cdot 10^{-9} / [A^-]$
k_{-3}	$4,8 \cdot 10^{-7} / [A^-] \cdot [BD]$		
k_{-4}	$6,0 \cdot 10^{-8} / [A^-] \cdot [BD]$		

Taula 6. Valors de k_i i k_{-i} obtinguts pel mètode gràfic per als sistemes químics $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$, $\underline{Z} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{Z} - \underline{Xe}$ i $\underline{E} - \underline{IIId} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xd}$

$$I_{\text{cis}} = \frac{k_{\text{H cis}}}{k_{\text{D cis}}} = \frac{k_1 + k_{-1}}{k_3 + k_{-3}} \approx \frac{k_{-1}}{k_{-3}}$$

$$I_{\text{trans}} = \frac{k_{\text{H trans}}}{k_{\text{D trans}}} = \frac{k_2 + k_{-2}}{k_4 + k_{-4}} \approx \frac{k_{-2}}{k_{-4}}$$

ja que $[A^-]$ té un valor aproximat de $10^{-10 \pm 2} \text{ mol.l}^{-1}$ i BD una activitat que estimem compresa entre $25-20 \text{ mol.l}^{-1}$ i essent $k_i \ll k_{-i}$

$$I_{\text{cis}} \approx \frac{1,1 \cdot 10^{-8} \cdot [A^-] \cdot [BD]}{4,8 \cdot 10^{-7} \cdot [A^-]} = 0,023 [BD]$$

$$I_{\text{trans}} \approx \frac{4,8 \cdot 10^{-8} \cdot [A^-] \cdot [BD]}{6,0 \cdot 10^{-8} [A^-]} = 0,800 [BD]$$

$$\frac{I_{\text{cis}}}{I_{\text{trans}}} = 0,029$$

$$I_{\text{trans}} = 35 I_{\text{cis}}$$

eq. 7

La taula 7 dóna idea dels valor dels efectes isotòpics en funció del valor de $|BD|$: en el cas dels composts cis s'observa un efecte isotòpic invers petit, però en el cas dels composts trans l'efecte isotòpic és molt gran i tan sols es pot explicar per efecte túnel.

$[BD] / \text{mol.l}^{-1}$	I cis	I trans	Taula 7 . Valors dels efectes isotòpics <u>cis</u> i <u>trans</u> en funció de l'activitat del solvent, per al sistema <u>E-IIe</u> \rightleftharpoons <u>E-Xe</u>
25	0,58	20,0	
23	0,53	18,4	
21	0,48	16,8	
19	0,44	15,2	

b) Resolució mitjançant calculador analògic¹⁴³

La resolució matemàtica del sistema d'equacions cinètiques del procés (eq. 2-6) fa necessària l'addició de dues equacions més, que són els balanços màssics diferencials

$$\frac{d [BH]}{dt} = - \frac{d [CH]}{dt} - \frac{d [TH]}{dt} \quad \text{eq. 8}$$

$$\frac{d [A^-]}{dt} = - \frac{d [CH]}{dt} - \frac{d [TH]}{dt} - \frac{d [CD]}{dt} - \frac{d [TD]}{dt} \quad \text{eq. 9}$$

o bé existeix la possibilitat de construir un programa analògic diferent amb els balanços globals

$$[BH] = [BH]_0 + [CH]_0 + [TH]_0 - [CH] - [TH] \quad \text{eq. 10}$$

$$[A^-] = [A^-]_0 + [CH]_0 + [TH]_0 + [CD]_0 + [TD]_0 - [CH] - [TH] - [CD] - [TD] \quad \text{eq. 11}$$

En el cas b) de la figura 18 , com BH és el solvent, les equacions 8 i 10 han de ser substituïdes per

$$\frac{d [BD]}{dt} = - \frac{d [CD]}{dt} - \frac{d [TD]}{dt} \quad \text{eq. 8'}$$

$$[BD] = [BD]_0 + [CD]_0 + [TD]_0 - [CD] - [TD] \quad \text{eq. 10'}$$

Aquestes dues possibilitats, balanços diferencials i balanços globals, corresponen als dos models de programes utilitzats, models A i B, respectivament (vegeu part experimental).

El mètode seguit va consistir en ajustar el valor dels potencímetres (figures 87 i 88 , part experimental) fins a trobar unes gràfiques en funció del temps de les variacions de les concentracions de les diferents espècies químiques presents (CH, TH, CD i TD) per la reacció $\underline{E} - \underline{I}Ie \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{X}e$ superposables amb les corbes experimentals (figura 18 , a). De la lectura dels potencí-

metres es va deduir el valor de k_1 i k_{-1} per a aquest cas.

Aquests valors de les constants cinètiques es van utilitzar per a simular el comportament del mateix sistema químic $\underline{E} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xe}$ sota condicions inicials diferents, com és el cas b) de la figura 18 .

Donada la similitud d'aquest sistema químic amb els de $\underline{E} - \underline{IID} \rightleftharpoons \underline{E} - \underline{Xd}$ i $\underline{Z} - \underline{IIe} \rightleftharpoons \underline{Z} - \underline{Xe}$, es va creure oportú utilitzar els mateixos valors de les constants cinètiques per a la seva simulació.

Les figures 22 i 23 mostren les gràfiques obtingudes utilitzant respectivament els models A¹⁴³ i B del càlcul analògic en el cas del tractament de $\underline{E} - \underline{IIe}$ amb $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$. De la seva comparació amb la figura 21 pot concloure's que degut a que ambdós models A i B són matemàticament idèntics, diferenciant-se únicament en la seva realització física en quan a la construcció del circuit elèctric, les diferències que poden observar-se entre ells i la figura 21 són degudes a petites variacions en la precisió de les condicions inicials del sistema químic i al fet de que al llarg de la reacció apareixen també petites quantitats dels composts $\underline{Z} - \underline{IIe}$ i segurament $\underline{Z} - \underline{Xe}$ derivats del propi anió A^- , circumstància que no ha estat tinguda en compte en els càlculs analògics, però que apareix reflexada en els gràfics experimentals.

Els valors de k_1 i k_{-1} obtinguts pels respectius models de càlcul A i B es troben a la taula 8.

Les figures 24 i 25 mostren les gràfiques obtingudes pels models A i B del càlcul analògic en el tractament de $\underline{E} - \underline{Xe}$ amb $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$, que poden comparar-se amb les representades a la figura 18 , b). Es aplicable aquí el mateix comentari del cas anterior ja que es tracta del mateix sistema químic.

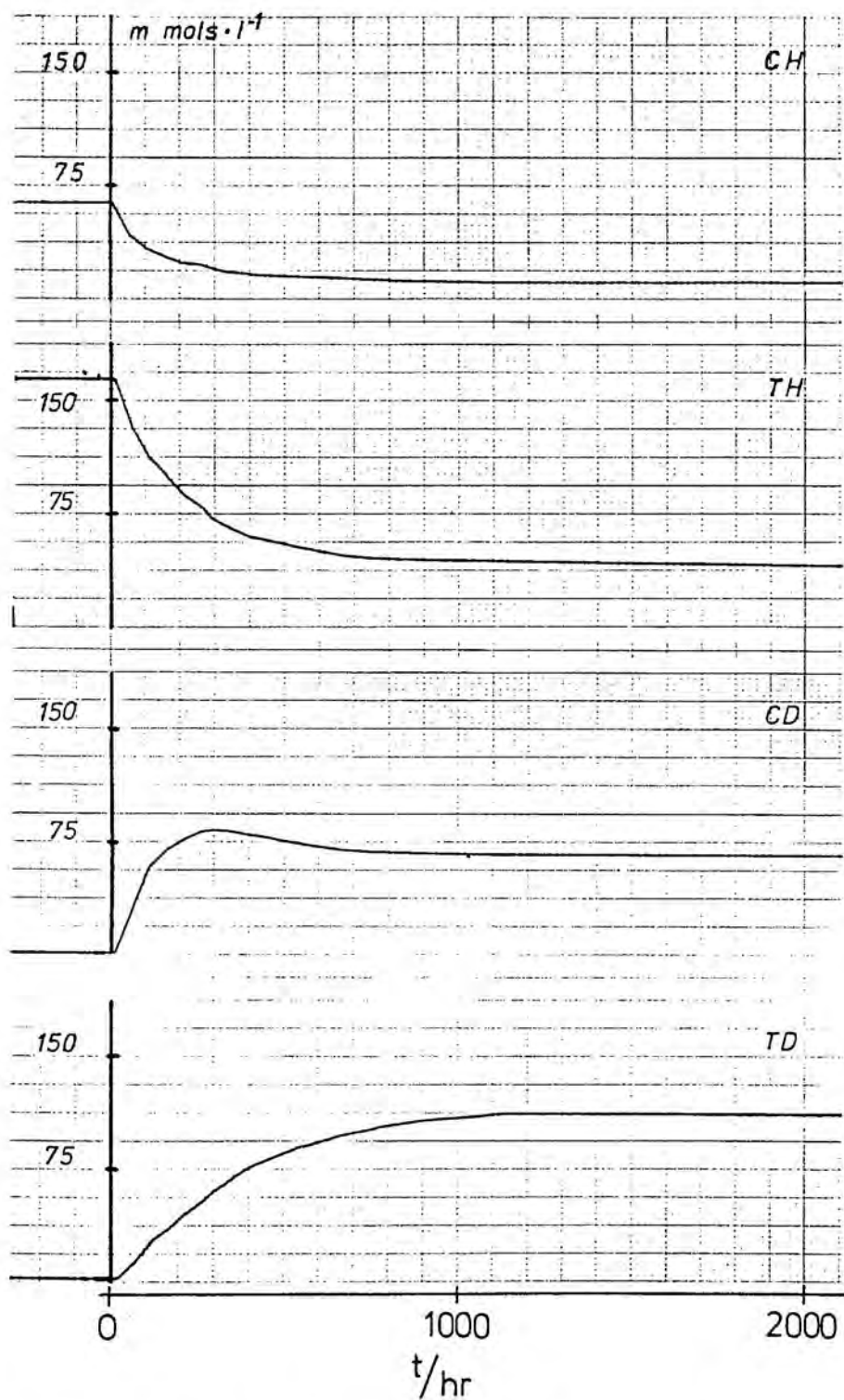


Figura 21. Variacions experimentals de concentració, enfront del temps, durant l'intercanvi de deuteri a la solució de trans- i cis-E-IIe en NaCD₃O / CD₃OD, obtingudes a partir de la figura 18 a).

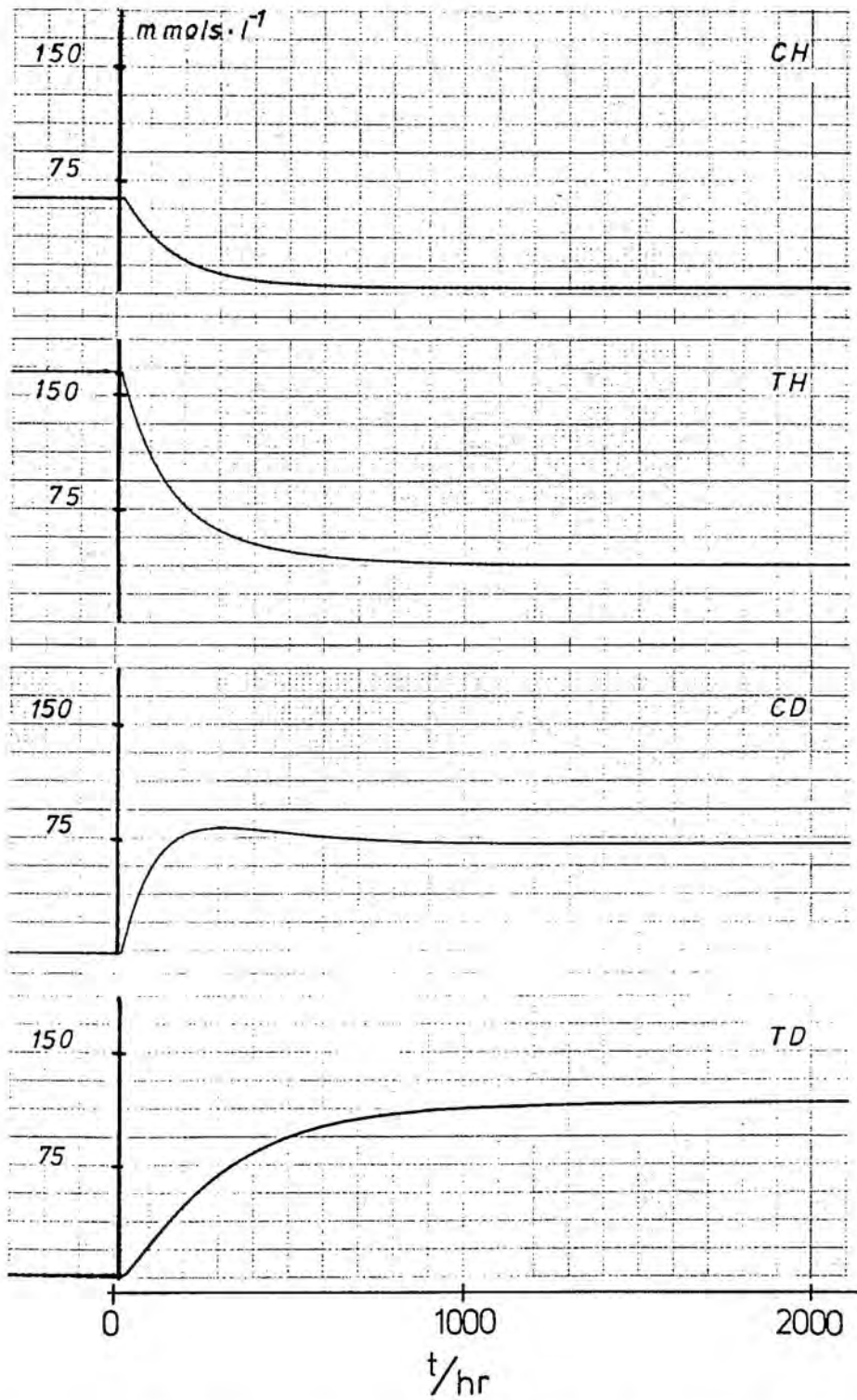


Figura 22. Variació de la concentració de les diferents espècies químiques presents a E_{-IIe} en $NaCD_3O / CD_3OD$, obtingudes a partir del model A de càlcul analògic.

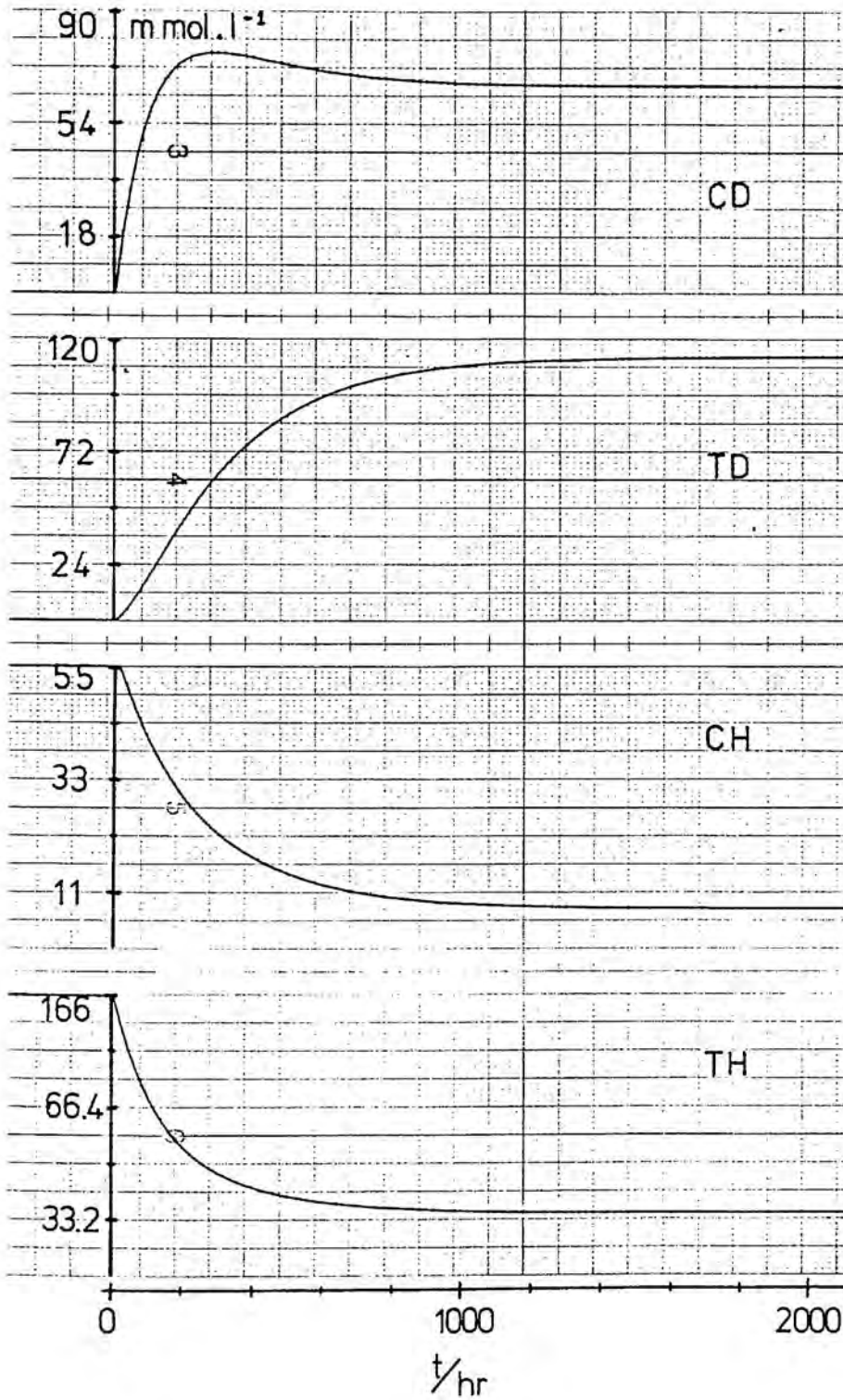


Figura 23. Variació de la concentració de les diferents espècies químiques presents a E-IIe en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$, obtingudes a partir del m_0 del B de càlcul analògic.

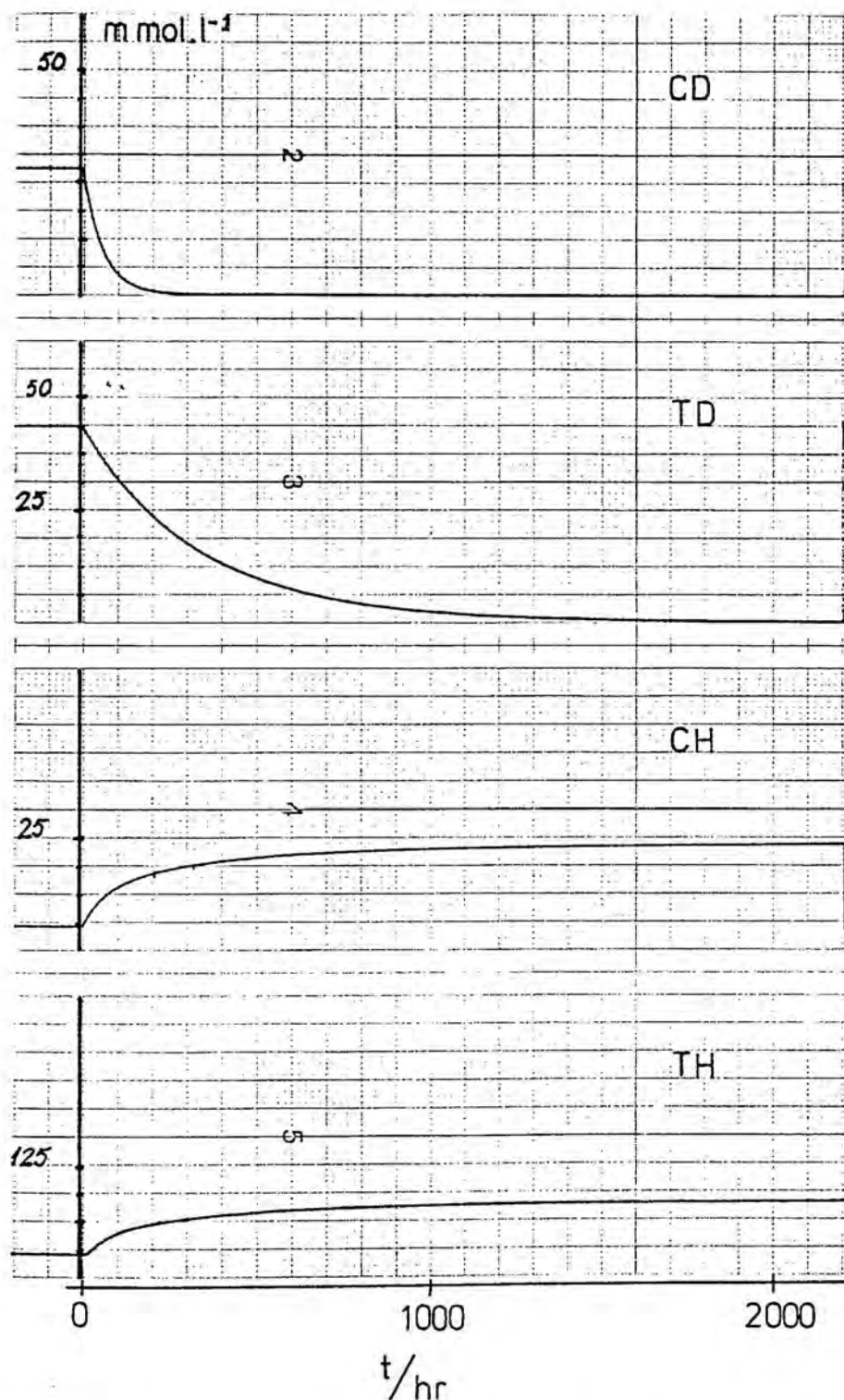


Figura 24. Variació de la concentració de les diferents espècies químiques presents a $\underline{E-Xe}$ en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$, obtingudes a partir del model A de càlcul analògic.

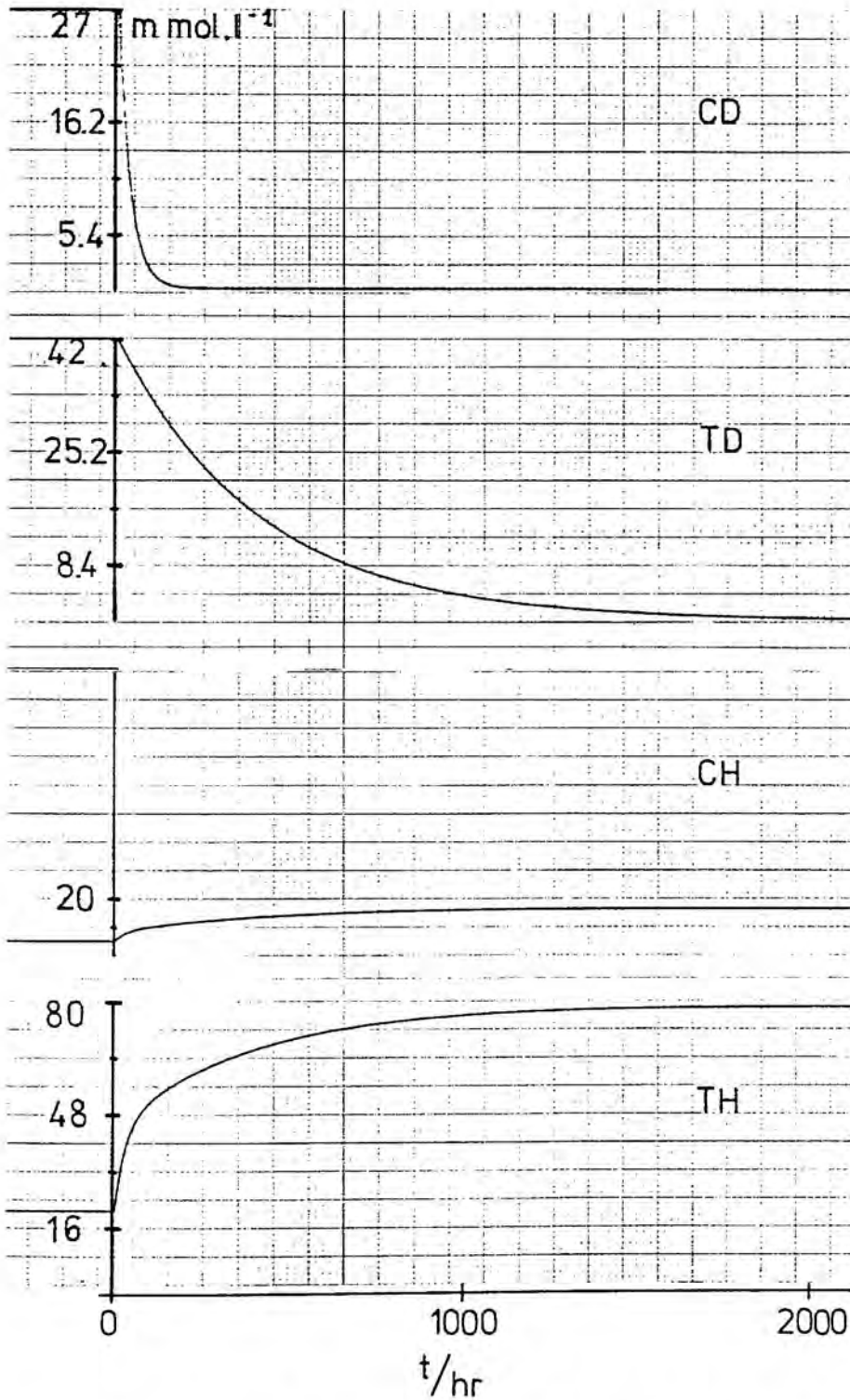


Figura 25. Variació de la concentració de les diferents espècies químiques presents a $\underline{E-Xe}$ en $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OH}$, obtingudes a partir del model B de càlcul analògic.

Les gràfiques obtingudes pels models A i B del càlcul analògic en els tractaments de $Z - \underline{IIe}$ i de $E - \underline{IID}$ amb $\text{NaCD}_3\text{O} / \text{CD}_3\text{OD}$ no van resultar tan ben ajustades a les experimentals. Per exemple, el lloc en que apareix el màxim a la corba que dona les concentracions de CD en funció del temps es troba desplaçat respecte de l'experimental en tots dos casos, i la curvatura de TD, per al cas del sistema $E - \underline{IID} \nrightarrow E - \underline{Xd}$, tampoc coincideix amb l'experimental. Aquests fets corroboren les diferències ja trobades entre alguns dels valors calculats gràficament per a les k_i i k_{-i} respectives de $Z - \underline{IIe} \nrightarrow Z - \underline{Xe}$ i $E - \underline{IID} \nrightarrow E - \underline{Xd}$, comparades amb les de $E - \underline{IIe} \nrightarrow E - \underline{Xe}$ (vegeu taula 6). Malgrat la gran similitud entre tots aquests composts i la llunyania respecte del centre reactiu de les diferències geomètriques de tots ells, les diferents espècies químiques no presenten constants cinètiques idèntiques.

$k / \text{mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$		
	Model A	Model B
k_1	$2,5 \cdot 10^{-5}$; ($1,1 \cdot k_1$ gràf)	$1,5 \cdot 10^{-5}$; ($0,68 \cdot k_1$ gràf)
k_2	$2,3 \cdot 10^{-5}$; ($0,98 \cdot k_2$ gràf)	$2,0 \cdot 10^{-5}$; ($0,86 \cdot k_2$ gràf)
k_3	$5,7 \cdot 10^{-5}$; ($0,62 \cdot k_3$ gràf)	$1,2 \cdot 10^{-4}$; ($1,3 \cdot k_3$ gràf)
k_4	$9,3 \cdot 10^{-6}$; ($1,3 \cdot k_4$ gràf)	$8,9 \cdot 10^{-6}$; ($1,2 \cdot k_4$ gràf)
k_{-1}	$7,6 \cdot 10^{-7} / [\text{A}^-]$; ($70 \cdot k_{-1}$ gráf)	$3,3 \cdot 10^{-7} / [\text{A}^-]$; ($30 \cdot k_{-1}$ gráf)
k_{-2}	$2,4 \cdot 10^{-6} / [\text{A}^-]$; ($50 \cdot k_{-2}$ gráf)	$2,1 \cdot 10^{-6} / [\text{A}^-]$; ($43 \cdot k_{-2}$ gráf)
k_{-3}	$1,6 \cdot 10^{-5} / [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}]$; ($33 \cdot k_{-3}$ gráf)	$3,5 \cdot 10^{-5} / [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}]$; ($73 \cdot k_{-3}$ gráf)
k_{-4}	$4,0 \cdot 10^{-6} / [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}]$; ($67 \cdot k_{-4}$ gráf)	$4,5 \cdot 10^{-6} / [\text{A}^-] \cdot [\text{BD}]$; ($75 \cdot k_{-4}$ gráf)

Taula 8 . Valors de k_i i k_{-i} obtinguts a partir dels models A i B de càlcul analògic per al sistema químic $E - \underline{IIe} \nrightarrow E - \underline{Xe}$; (comparació amb els valors obtinguts pel mètode gràfic)

A la taula 8 es troben els valors de k_i i k_{-i} obtinguts a partir dels models A i B de càlcul analògic per al sistema químic $E - \underline{IIe} \nrightarrow E - \underline{Xe}$. Si bé aquests valors de k_i i k_{-i} per un i altre model no són gaire diferents entre sí, ni tampoc ho són les k_i respecte de les k_i calculades gràficament, la seva utilització en el càlcul de l'efecte isotòpic dona lloc a resultats prou diferents,

ja que són precisament les k_{-i} les que més influeixen (vegeu p. 76). Així, pel model A¹⁴³

$$I_{\text{trans}} = 12,1 I_{\text{cis}} \quad \text{eq. 12}$$

mentre que pel model B

$$I_{\text{trans}} = 49,2 I_{\text{cis}} \quad \text{eq. 13}$$

L'equació 7, corresponent al resultat del càlcul gràfic, dóna un valor intermig ($I_{\text{trans}} = 35 I_{\text{cis}}$)

Aquest error tan gran en les k_{-i} resultants del càlcul analògic, comparat amb el corresponent a les k_i , és degut, sens dubte, a que a mida que avança la reacció apareixen en solució petites quantitats de l'isòmer geomètric $\underline{Z} - \underline{IIe}$, i ja hem comentat abans que aquest fet no ha estat tingut en compte en el plantejament de les equacions 8-11, corresponents als balanços màssics del sistema, que són necessàries per a la seva resolució matemàtica. L'aparició de $\underline{Z} - \underline{IIe}$ en una quantitat petita i gairebé constant, cap a la meitat del procés, no afecta gens a la desaparició de les espècies inicials CH i TH (no afecta a k_1 i k_2), ni tampoc a la desaparició de CD i TD (no afecta a k_3 i k_4) ja que són productes que s'estan "formant". $\underline{Z} - \underline{IIe}$ prové de l'anió \bar{A} i la seva aparició disminueix la quantitat de CD i TD que s'està "formant", i un cop assolit l'equilibri afecta a la quantitat de CH i TH provinent de \bar{A} . Per aquest motiu totes les k_{-i} calculades analògicament són més grans del compte, perquè en el sistema químic simulat les reaccions inverses (les dependents de k_{-i}) estan més afavorides del que experimentalment els hi pertoca.

A la taula 9 es troben estimats els valors de I_{cis} i I_{trans} , en funció de l'activitat del solvent BD, pels dos models de càlcul A i B. Pot veure's que l'efecte isotòpic en el compost trans és sempre molt gran, explicable tan sols per efecte túnel, mentre que en el compost cis l'efecte isotòpic o és molt petit (model A), o és invers (model B)

[BD] / mol.l ⁻¹	Model A		Model B	
	I _{cis}	I _{trans}	I _{cis}	I _{trans}
25	1,22	14,8	0,24	11,6
23	1,12	13,6	0,22	10,7
21	1,03	12,5	0,20	9,7
19	0,93	11,3	0,18	8,8

Taula 9 . Valors dels efectes isotòpics cis i trans en funció de l'activitat del solvent, deduïts dels càlculs analògics segons els models A i B.

c) Consideracions finals

De la comparació dels valors dels efectes isotòpics obtinguts pels tres mètodes (el gràfic i els analògics, taules 7 i 9) podem dir que en el compost cis l'efecte isotòpic és molt petit, podent arribar a ser invers, però sempre més petit que en el compost trans. Aquest resultat qualitatiu està d'acord amb les dades trobades a la literatura ¹⁴⁴ per altres casos. Sempre que s'observa efecte túnel, aquest es produeix en composts estèricament impeditos, els quals per a reaccionar necessiten salvar barreres energètiques considerables, i si reaccionen no ho fan perquè arribin a tenir l'energia necessària per a vèncer l'elevada energia d'activació, sino que reaccionen per un altre camí dit efecte túnel.

Si suposem que [A⁻] = 10⁻¹⁰ mol.l⁻¹ i [BD] = 20 mol.l⁻¹, obtenim els valors de k_{-i} que es troben a la taula 10 , que ens donen una idea de la seva magnitud respecte de les k_i. A partir de les dades de les taules 6, 8 i 10 podem construir l'esquema 7 que ens permet imaginar el possible mecanisme de la reacció i explicar el motiu de que l'efecte isotòpic cinètic sigui més gran en els composts trans que en els cis.

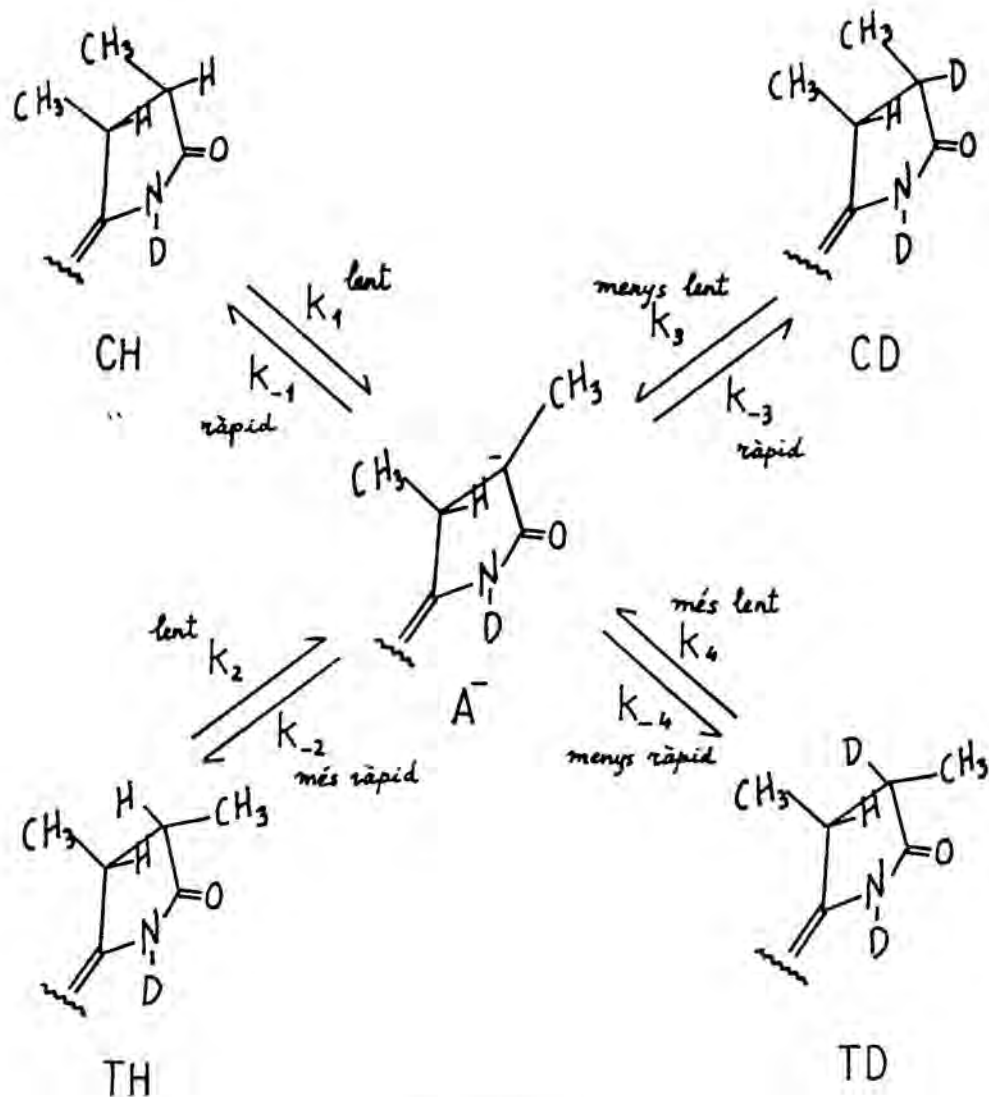
	Mètode gràfic	Càlcul analògic	
		Model A	Model B
k_{-1}	$1,1 \cdot 10^2$	$7,6 \cdot 10^3$	$3,3 \cdot 10^3$
k_{-2}	$4,8 \cdot 10^2$	$2,4 \cdot 10^4$	$2,1 \cdot 10^4$
k_{-3}	$2,4 \cdot 10^2$	$8,0 \cdot 10^3$	$1,7 \cdot 10^4$
k_{-4}	$3,0 \cdot 10^1$	$2,0 \cdot 10^3$	$2,3 \cdot 10^3$

Taula 10 . Valors de les k_{-i} per les reaccions d'intercanvi de deuteri segons els tres mètodes de càlcul emprats, suposant que $[A^-] = 10^{-10} \text{ mol.l}^{-1}$ i $[BD] = 20 \text{ mol.l}^{-1}$

En principi la reacció pot tenir lloc a una distància arbitrària entre els reactius. Però, degut a que la probabilitat de transició disminueix marcadament en augmentar la distància, la reacció pot tenir lloc efectivament tan sols en una zona petita. Aquesta distància ve determinada per la competència entre dos factors: la probabilitat de transició i la probabilitat d'acostament dels reactius.

La distància òptima entre els reactius és diferent per una transferència d'hidrogen que per una transferència de deuteri, degut a que la probabilitat de transferència d'un isòtop pesat¹⁴⁵ disminueix més ràpidament en augmentar la distància que no pas la d'un isòtop lleuger. Per tant, la transferència de deuteri ha de tenir lloc a distàncies entre els reactius més petites que les necessàries per la transferència d'hidrogen.

Els passos més lents són les desprotonacions (H ó D). Els composts cis ofereixen menys impediment estèric al reactiu atacant (CD_3O^-) que els composts trans, ja que en aquests sempre té un grup metil proper. I comparativament entre els trans, en el cas de TD és quan el reactiu atacant necessita acostar-se més, com hem vist abans, per que la reacció tingui lloc. Per tant, el pas determinat per k_4 és el més lent de tots.



Esquema 7

Per un altra banda, quan l'anió A^- és atacat pel solvent, si la molècula atacant és CD_3OD necessita acostar-se més que quan és CD_3OH . A més, l'estat de transició que conduiria a CD està menys impedit, per tant serà energèticament més baix, que el que conduiria a TD, perquè la molècula de CD_3OD preferirà acostar-se a A^- pel mateix costat que té l'hidrogen. Això fa que en els composts cis, amb estats de transició menys impedit, la diferència de distàncies necessàries per transferència de deuteri o transferència d'hidrogen

no sigui inconvenient, ja que el CD_3OD pot acostar-se tan com sigui necessari (això explica la ràpida aparició de CD en solució i el màxim de la corba). Mentre que en els composts trans, amb estats de transició més impeditos, la diferència de distàncies necessària per que la reacció tingui lloc és decisiva, així el valor de k_{-2} tan sols pot explicar-se per efecte túnel, en canvi, per a la transferència de l'isòtop pesat (k_{-4}) l'efecte túnel és menys favorable. Tan sols el valor de k_3 no sembla explicable.

L'elevat efecte isotòpic cinètic trobat pot justificar-se per que el seu valor depèn de ΔG_H i és màxim^{144, 145, 146} per $\Delta G_H = 0$, ja que en augmentar $|\Delta G_H|$ disminueix la probabilitat de l'efecte túnel per als diferents isòtops de l'hidrogen¹⁴⁵.

Per altra banda, els solvents polars¹⁴⁵ també afavoreixen valors elevats dels efectes isotòpics cinètics.

Degut a la gran diferència de magnitud entre uns i altres valors que intervenen en les equacions cinètiques dels sistemes, en fer les simulacions analògiques, per a simplificar els problemes d'escalat, es va treballar amb la suposició de que la concentració màxima de l'anió A^- era $10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$. Però, es va poder comprovar que per valors de la concentració màxima de A^- inferiors a $10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ el comportament del sistema restava inalterat. Aquesta comprovació es va fer fins a $[A^-]_{\text{màx}} = 10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$, que era el límit de sensibilitat del calculador analògic per les nostres condicions de treball. Per tant, si en variar aquests valors de $[A^-]$ tan "grans", el sistema no resulta alterat, encara ho estarà menys en passar de $[A^-]_{\text{màx}} = 10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$ a $10^{-10} \text{ mol.l}^{-1}$. Aquest estudi va ser necessari degut a que l'evidència química demostra que la concentració de A^- ha de ser de l'ordre de $10^{-10 \pm 2} \text{ mol.l}^{-1}$ (vegeu p. 72)

El procés inicial de determinació de les constants cinètiques va permetre obtenir la gràfica de la variació de la concentració de l'anió A^- , la qual va posar de manifest que la velocitat d'aparició d'aquest era extraordinàriament gran. L'evolució de la concentració de A^- segueix la corba representada a la figura 26 .

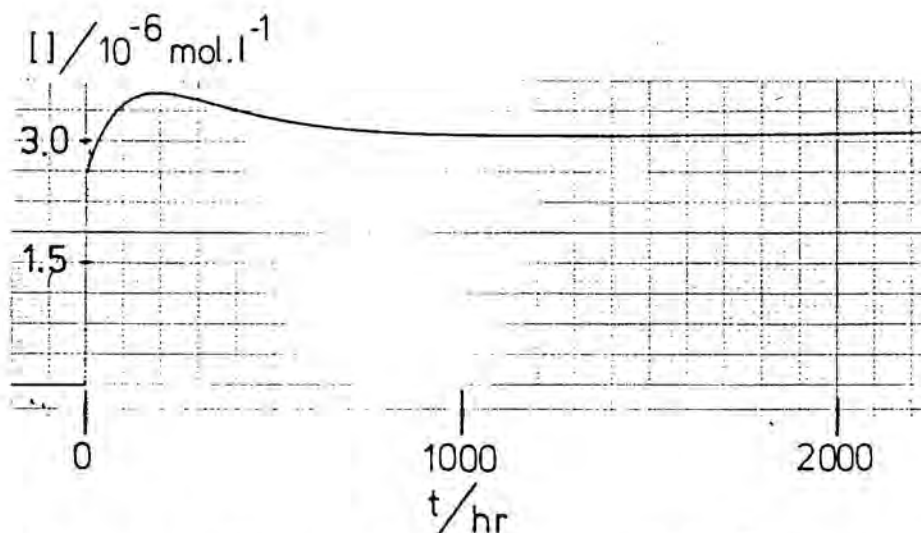


Figura 26 . Variació de la concentració de A^- amb el temps, en la solució de $E - IIe \rightleftharpoons E - Xe$ en $NaCD_3O / CD_3OD$, segons el model A de càlcul analògic.

El perfil d'aquesta corba es independent de que $[A^-]_{\max}$ sigui $10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ o bé sigui $10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$, per tant es de suposar que també serà el mateix per $10^{-10} \text{ mol.l}^{-1}$.

El fet de que la variació de la concentració de A^- presenti un perfil d'aquest tipus indica que no es pot fer l'aproximació de l'estat estacionari, malgrat que $[A^-]$ sigui extraordinàriament petita i que tingui una velocitat inicial d'aparició molt gran comparada amb la velocitat d'evolució posterior. La comparació de la figura 26 amb les figures 22 ó 23 posa de manifest que la concentració de A^- varia durant tot el temps en el que el sistema evoluciona, i es fa constant no més quan les altres espècies químiques presents assoleixen l'equilibri.

A.3.- Tautomeria dels 2 - hidroxipirroles

A.3.1.- Tautomeria dels 2 - hidroxipirroles estudiada pels mètodes MINDO/3 i MNDO

Des de fa temps, l'estudi de la prototropia del 2-hidroxipirrole ha despertat interès. Així, tant la tautomeria de la pirrolin-2-ona^{16-20,22,23} com la controvèrsia entre les formes lactama i lactimà dels pigments biliars⁹ han sigut ampliament investigades. S'ha pensat també que la prototropia del 2-hidroxipirrole pot jugar un paper important en la transformació entre les dues formes del fitocrom¹⁴⁷, degut a la tautomeria de les 3,4-dihidrobiliverdines, començada a estudiar en els seus models parcials, els 2-oxodihidropirrometens^{131, 148}.

El nostre objectiu en realitzar aquest estudi teòric de la tautomeria dels 2-hidroxipirroles va ser el d'analitzar l'ordre d'estabilitat dels corresponents tautòmers, a fi de poder considerar el seu paper com a possibles intermedis de processos biològics.

El mètode MINDO/3¹²⁴ ha sigut ja emprat en el càlcul de l'estabilitat relativa dels tautòmers d'amides, urees i heterocicles semblants^{124b,149,150}, així com dels del 3-hidroxipirrole¹⁵¹. També s'havia emprat aquest mètode⁹ per a calcular algunes de les estructures que apareixen aquí (vegeu en els esquemes 8 - 13 : XIp, XIVp, XIi i XIVw) i els resultats estaven d'acord amb les dades experimentals. Però, degut a que el mètode MNDO¹⁵² ha estat proposat com un procediment alternatiu amillorat per al càlcul d'estructures heterocícliques^{152b}, i a causa de la impossibilitat d'aplicació d'un mètode de càlcul "ab initio", nosaltres vam emprar ambdós mètodes MINDO/3 i MNDO, a fi de poder comparar els resultats.

- a) Comparació entre els resultats obtinguts pel mètode MINDO/3 i els obtinguts pel mètode MNDO.

Els càlculs es van realitzar tenint en compte les restriccions comentades a la part experimental. La taula 11 i els esquemes 8-13 donen valors de l'entalpia de formació, del moment dipolar i dels potencials d'ionització obtinguts pels mètodes MINDO/3 i MNDO. Es pot apreciar que les calors de formació són més negatives pel mètode MINDO/3. Les úniques excepcions trobades són XIu, XIIu, XIIv, XIIIq, XIIIu, XVx i XVIIp les quals són més negatives pel mètode MNDO. D'aquestes, XIu, XIIu, XIIv, XIIIq i XIIIu són derivats N-metilats, i XIIu, XIIv i XVIIp són composts hidroxilats, que com es veurà més tard, presenten geometries òptimes diferents per ambdós mètodes.

Els moments dipolars calculats no són gaire diferents pels dos mètodes, corresponent les diferències més sobresortints a les estructures aromàtiques 2-hidroxi i 2-alcoxi substituïdes (estructures del tipus XIII), les quals, com es veurà, tenen geometries òptimes diferents per als grups 2-hidroxi i 2-alcoxi, per tots dos mètodes.

Quant a les geometries calculades com a òptimes pels dos mètodes, les principals diferències són:

- per MINDO/3, els sistemes aromàtics són calculats com totalment plans, en canvi per MNDO són lleugerament no plans*; vegeu, per exemple, les coordenades internes de l'estructura XIIIp (taula 12), i l'apèndix 1.

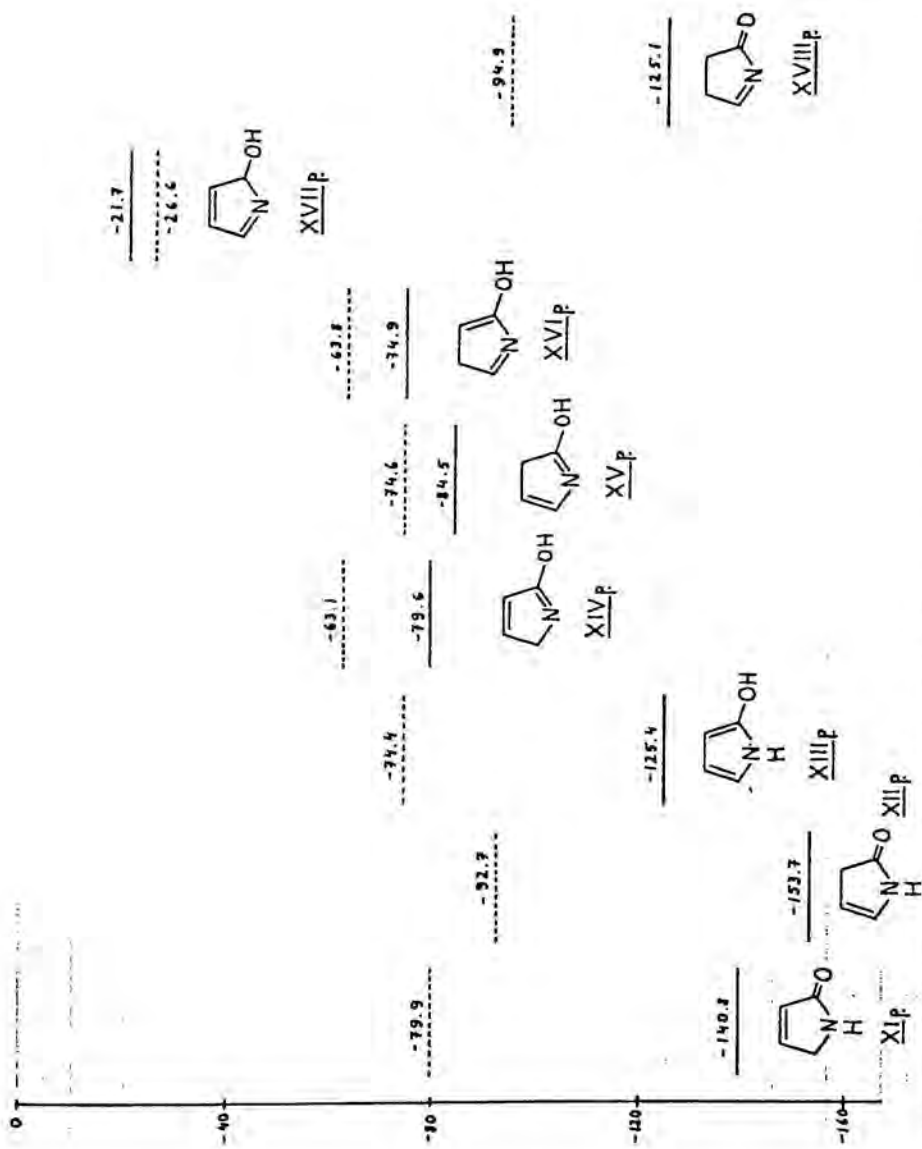
* Aquesta tendència a la no planaritat observada a les geometries òptimes calculades per MNDO és general per tot tipus d'estructures calculades en aquest treball (vegeu apèndix 1). Ara bé, la manca de dades experimentals que permetrien decidir quin dels dos mètodes, MINDO/3 o MNDO, calcula les geometries de forma més apropiada, ens fa fixar l'atenció només en les estructures aromàtiques, les quals evidentment han de ser planes. Per altra banda, alguns treballs com¹⁴⁹ parlen de l'excessiva tendència del MINDO/3 a donar molècules planes.

- en els anells amb estructures de pirrole, els grups 2-hidroxí són periplanars al nitrogen segons el MINDO/3, en canvi són clínals respecte del nitrogen segons el MNDO. En general són syn respecte del nitrogen per MINDO/3 (excepte XIIIt i XIIIu que són anti) i anti per MNDO (excepte XIIIy que és syn).
- en els anells amb estructura de pirrole, els grups 2-alcoxi són synclinals al nitrogen per MINDO/3, mentre que són anticlinals respecte al nitrogen per MNDO.
- en els anells amb estructures de pirrole, els grups H, CH₃ o CHO units al nitrogen són coplanars amb l'anell per MINDO/3, en canvi no són plans (amb angles diedres entre 7° i 15°) per MNDO (excepte XIIIy, que també és coplanar per MNDO).

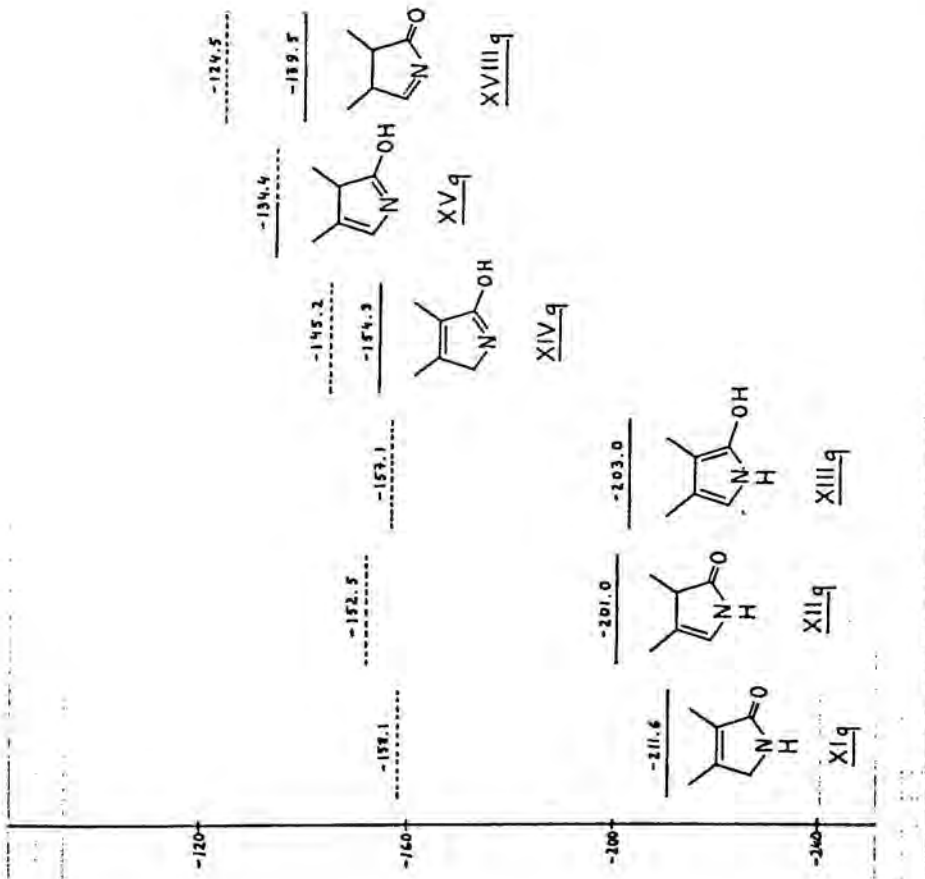
En general, es pot dir que les diferències entre les geometries òptimes calculades per MINDO/3 i les calculades per MNDO són degudes a diferències en els angles d'enllaç, sobre tot en els angles diedres. Les comptades vegades en que s'han observat variacions $\geq 0,04 \text{ \AA}$ en les distàncies d'enllaç, ha sigut sempre en enllaços entre un heteroàtom i un carboni, per exemple en les estructures N-CH₃ i O-CH₃ substituïdes.

L'ordre d'estabilitat dels tautòmers per les estructures no substituïdes de tipus p no és el mateix pels dos mètodes. Però, per als tautòmers més estables de les sèries substituïdes, que són precisament els més apropiats per comparar amb les estructures biològiques, no s'observa diferència en l'ordre d'estabilitat pels dos mètodes.

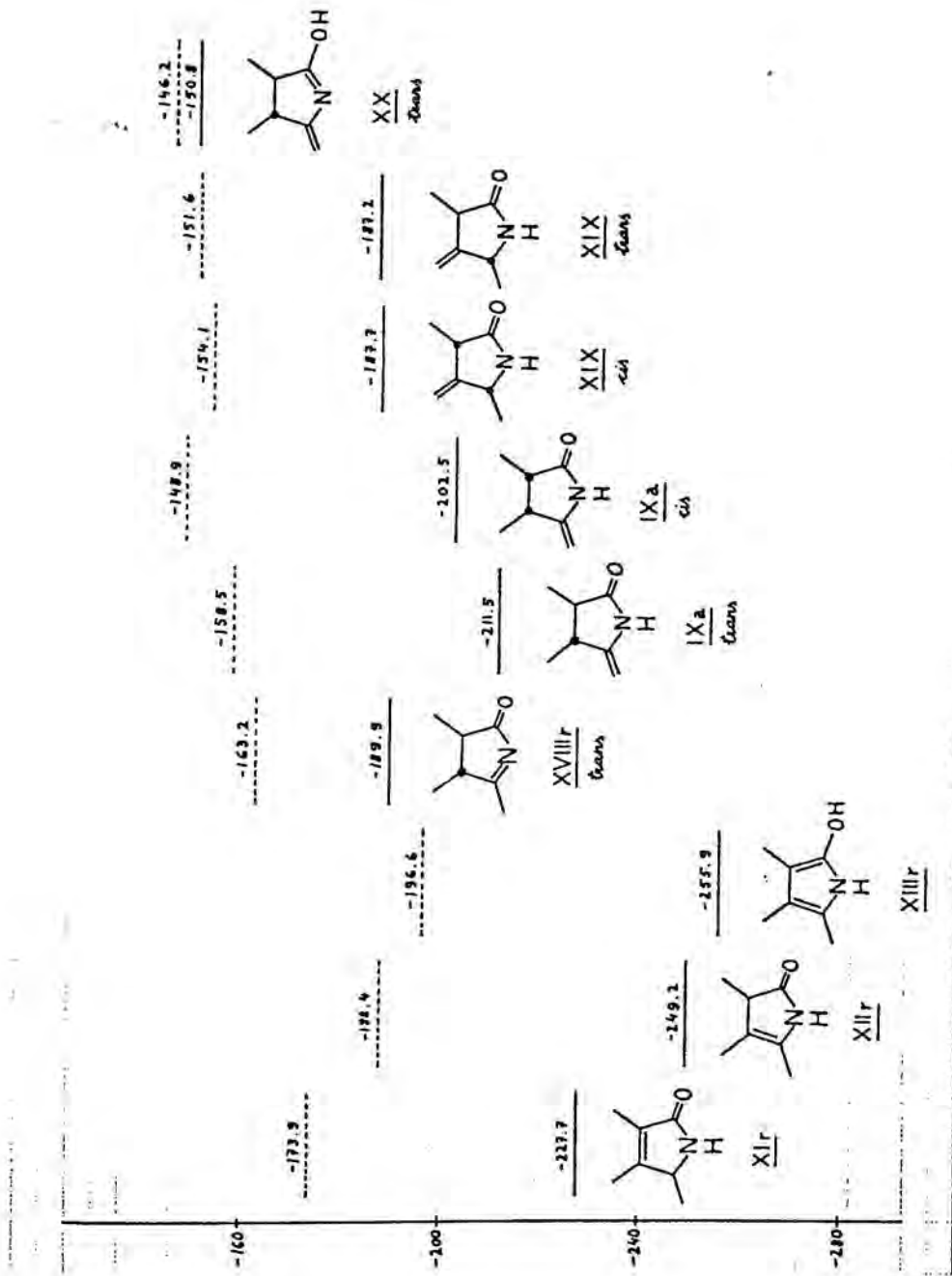
Sembla que el mètode MNDO dóna una estabilitat relativa més gran als dobles enllaços N = C, o bé el MINDO/3 els fa més inestables del compte: vegeu als esquemes 8-13 les estructures XIV, XV, XVI, XVII, XVIII, XX, XXII, XXIII i XXIV, entre les que es troben totes les formes lactima. També és evident, després de contemplar els esquemes 8-13, que el MNDO atribueix a totes les estructures N-metilades una estabilitat relativa molt més gran que el mètode MINDO/3.



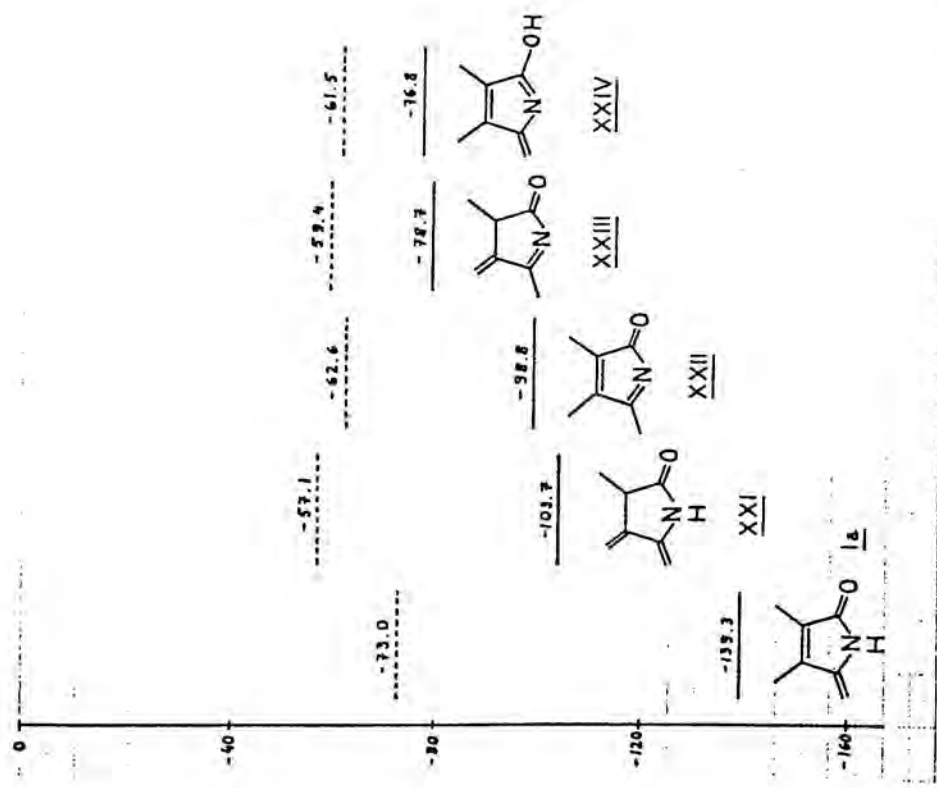
Esquema 8. Valors de ΔH_f° ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) segons els càlculs per MINDO/3 (—) i per MNDO (-----)



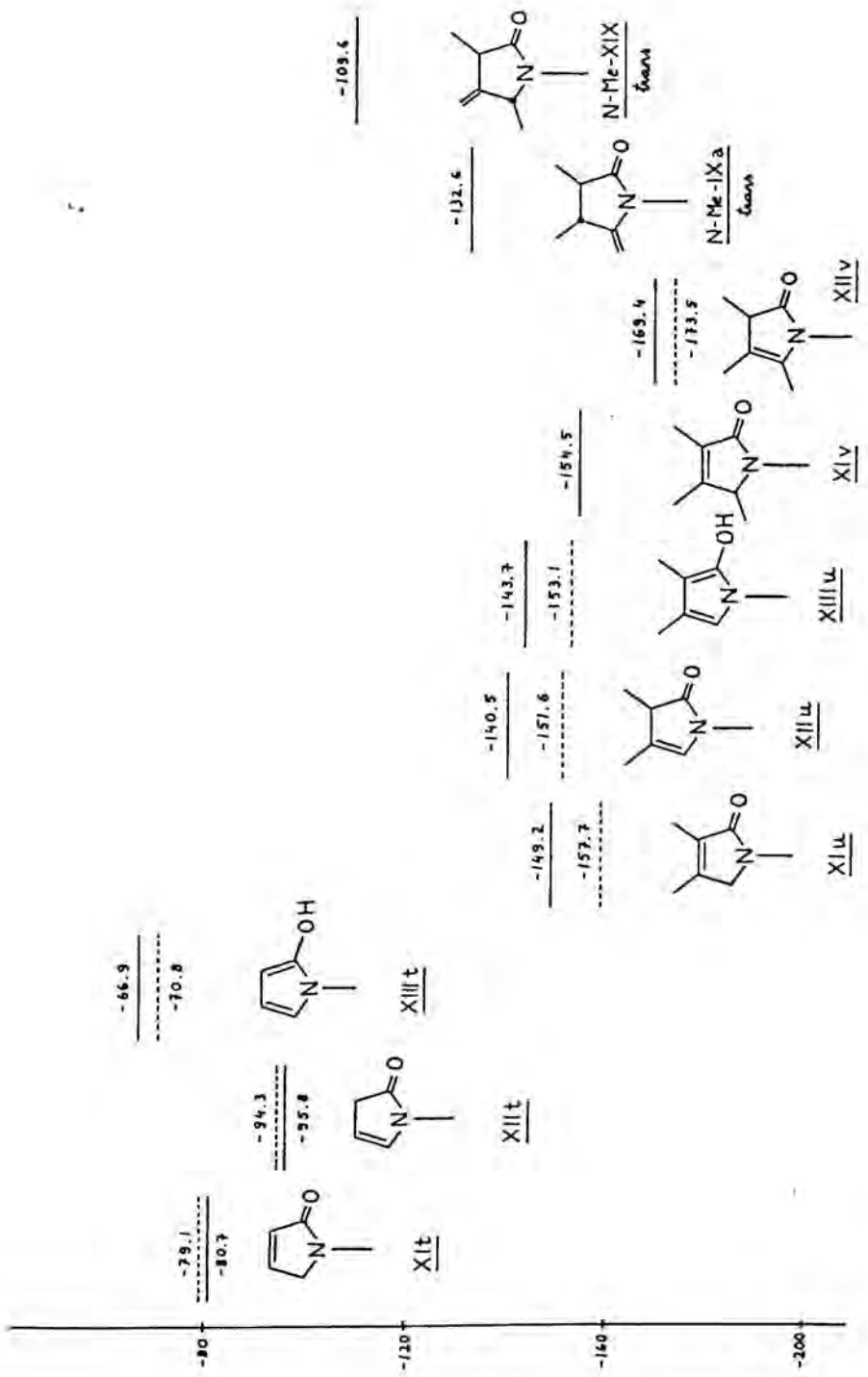
Esquema 9. Valors de ΔH_f° ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) segons els càlculs per MINDO/3 (—) i per MNDO (-----)



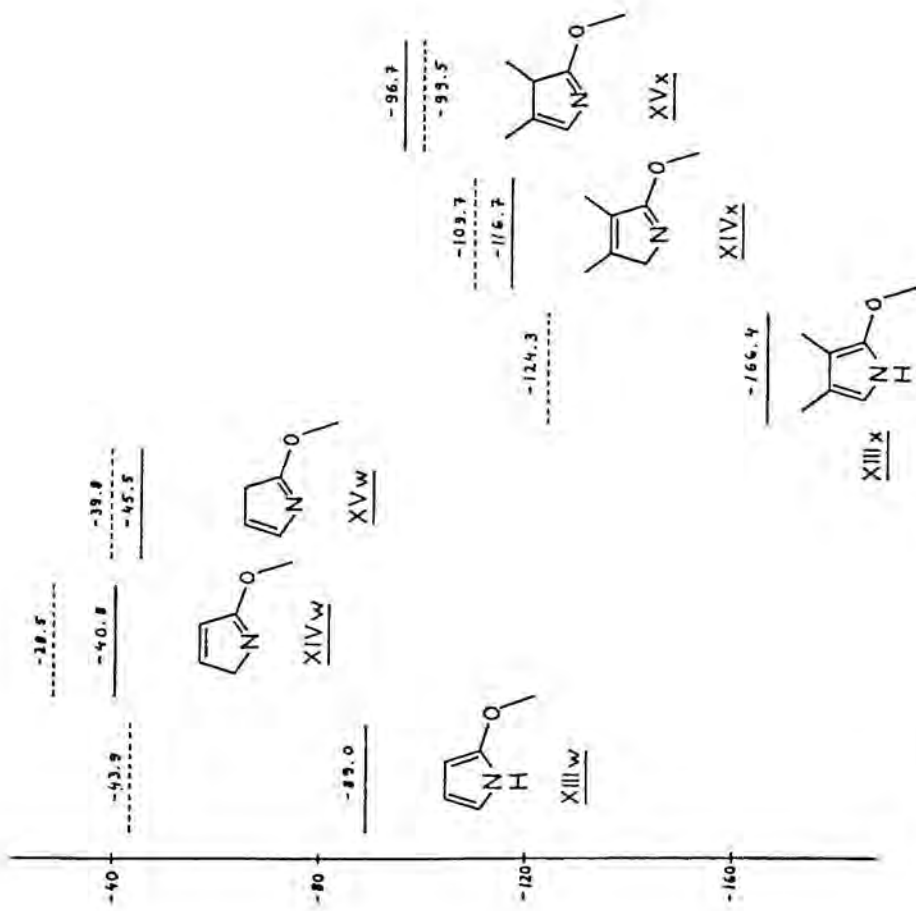
Esquema 10. Valors de ΔH_f^0 ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) segons els càlculs per MINDO/3 (—) i per MINDO (---)



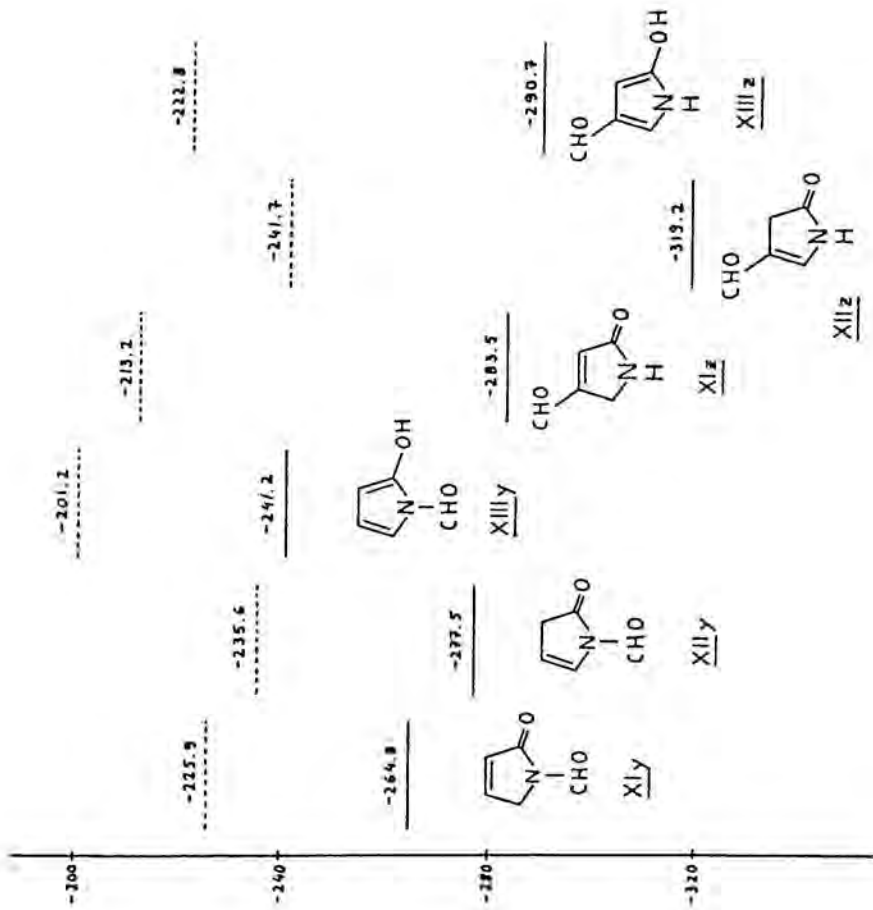
Esquema 11. Valors de ΔH_f^0 (kJ.mol^{-1}) segons els càlculs per MINDO/3 (—) i per MNDO (-----)



Esquema 12. Valors de ΔH_f^0 (kJ.mol^{-1}) segons els càlculs per MINDO/3 (—) i per MNDO (---)



Esquema 12. Continuació



Esquema 13. Valors de ΔH_f^0 (kJ. mol⁻¹) segons els càlculs per MINDO/3 (-----) i per MNDO (.....)

	MINDO / 3				MNDO			
	μ	E_{NHOMO}	E_{HOMO}	E_{LUMO}	μ	E_{NHOMO}	E_{HOMO}	E_{LUMO}
<u>XIp</u>	4.0	-9.8	-9.6	0.5	3.7	-10.7	-10.3	-0.2
<u>XIIp</u>	3.5	-9.8	-8.7	1.1	3.0	-11.0	-9.2	0.5
<u>XIIIp</u>	3.3	-8.9	-7.7	1.6	1.1	-9.5	-8.5	1.0
<u>XIVp</u>	0.9	-9.1	-8.9	0.9	1.5	-10.8	-10.1	-0.1
<u>XVp</u>	0.7	-8.9	-8.4	1.2	1.2	-11.4	-9.2	0.0
<u>XVIp</u>	1.4	-9.1	-8.4	0.9	1.8	-11.5	-9.1	-0.1
<u>XVIIp</u>	1.4	-9.5	-8.9	0.8	1.7	-11.0	-10.2	-0.1
<u>XVIIIp</u>	4.6	-10.5	-9.1	0.5	4.5	-11.8	-10.6	-0.4
<u>XIq</u>	4.0	-9.6	-9.6	0.2	3.7	-10.4	-10.1	-0.3
<u>XIIq</u>	3.2	-9.7	-8.5	1.0	2.8	-11.0	-9.2	0.4
<u>XIIIq</u>	4.0	-8.6	-7.7	1.4	1.4	-9.3	-8.5	0.9
<u>XIVq</u>	0.8	-8.9	-8.8	0.6	1.5	-10.6	-9.9	-0.3
<u>XVq</u>	0.7	-8.9	-8.3	1.0	1.1	-11.4	-9.1	-0.1
<u>XVIIIq trans</u>	4.5	-10.3	-8.9	0.5	4.6	-11.8	-10.5	-0.3
<u>XIr</u>	4.2	-9.6	-9.5	0.3	3.8	-10.5	-10.1	-0.3
<u>XIIr</u>	3.5	-9.6	-8.4	0.8	3.0	-10.9	-9.0	0.3
<u>XIIIr</u>	3.8	-8.6	-7.6	1.3	1.3	-9.3	-8.4	0.8
<u>XVIIIr trans</u>	4.8	-10.1	-8.8	0.4	4.7	-11.6	-10.5	-0.4
<u>IXa trans</u>	3.1	-9.7	-8.8	1.3	2.8	-11.0	-9.2	0.6
<u>IXa cis</u>	3.2	-9.7	-8.8	1.3	2.8	-11.0	-9.2	0.6
<u>XIX cis</u>	3.8	-9.7	-9.4	1.2	3.6	-10.5	-10.2	0.5
<u>XIX trans</u>	3.8	-9.7	-9.4	1.2	3.6	-10.5	-10.1	0.5
<u>XX trans</u>	1.0	-8.8	-8.5	1.4	1.3	-11.1	-9.1	0.2

Taula 11. Moments dipolars (D) i energia (eV) dels orbitals moleculars NHOMO, HOMO i LUMO per als tautòmers del 2-hidroxipirole i alguns derivats substituïts, segons els càlculs MINDO/3 i MNDO .

	MINDO / 3				MNDO			
	μ	E_{NHOMO}	E_{HOMO}	E_{LUMO}	μ	E_{NHOMO}	E_{HOMO}	E_{LUMO}
<u>Ia</u>	3.8	-9.6	-8.8	-0.1	3.5	-10.4	-9.2	-0.8
<u>XXI</u>	3.3	-9.7	-8.7	0.8	3.1	-10.5	-9.1	0.0
<u>XXII</u>	4.7	-9.4	-8.8	-0.4	4.5	-10.7	-10.4	-1.3
<u>XXIII</u>	5.0	-9.8	-8.7	0.2	5.1	-10.5	-10.4	-0.7
<u>XXIV</u>	0.7	-8.7	-8.7	0.2	1.5	-9.7	-9.3	-0.8
<u>XIIt</u>	3.9	-9.7	-9.3	0.5	3.5	-10.6	-10.0	-0.1
<u>XIIIt</u>	3.3	-9.7	-8.6	0.9	2.8	-11.0	-9.1	0.5
<u>XIIIIt</u>	0.7	-8.7	-7.8	1.0	1.5	-9.4	-8.5	1.0
<u>XIU</u>	3.9	-9.6	-9.2	0.2	3.5	-10.2	-10.0	-0.3
<u>XIIU</u>	3.1	-9.6	-8.4	0.8	2.7	-10.9	-9.0	0.4
<u>XIIIU</u>	1.1	-8.5	-7.8	0.9	1.8	-9.2	-8.5	0.9
<u>XIV</u>	4.1	-9.5	-9.2	0.3				
<u>XIIIV</u>	3.3	-9.5	-8.4	0.8	2.8	-10.9	-8.9	0.3
<u>N-Me-IXa trans</u>	3.1	-9.6	-8.7	0.8				
<u>N-Me-XIX trans</u>	3.6	-9.6	-9.2	0.8				
<u>XIIIW</u>	2.4	-9.0	-7.8	0.9	1.5	-9.5	-8.5	1.0
<u>XIVW</u>	1.5	-9.1	-8.8	0.9	1.2	-10.7	-10.0	0.0
<u>XVW</u>	1.2	-8.8	-8.4	0.8	1.1	-11.3	-9.2	0.0
<u>XIIIx</u>	2.9	-8.6	-7.8	0.7	1.9	-9.3	-8.5	0.9
<u>XIVx</u>	1.5	-8.9	-8.8	0.6	1.2	-10.5	-9.8	-0.2
<u>XVx</u>	1.1	-8.8	-8.2	0.7	1.1	-11.2	-9.0	-0.1
<u>XIy</u>	4.0	-10.1	-9.8	0.1	3.1	-11.0	-10.7	-0.5
<u>XIIy</u>	3.3	-9.9	-9.2	0.4	2.3	-11.2	-9.6	0.2
<u>XIIIy</u>	1.8	-9.5	-8.2	0.5	2.7	-9.9	-8.9	0.0
<u>XIz</u>	0.9	-10.0	-9.9	-0.5	1.3	-11.1	-10.6	-1.1
<u>XIIz</u>	4.4	-9.8	-9.2	0.1	4.0	-10.8	-9.6	-0.5
<u>XIIIz</u>	7.2	-9.4	-8.2	1.0	4.0	-10.0	-8.9	0.2

Taula 11. Continuació

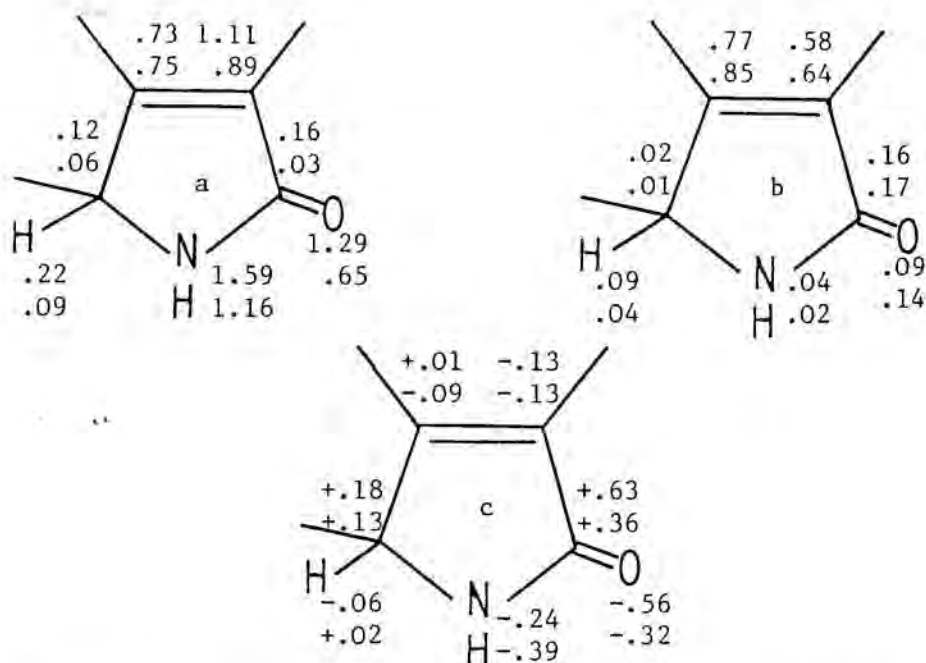


Figura 27. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a) i nucleòfils (b), i distribució de càrregues (c), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XIr. Els paràmetres d'electrofilia han estat calculats com suma dels tres (MINDO/3) o dos (MNDO) últims orbitals moleculars ocupats, degut a la degeneració.

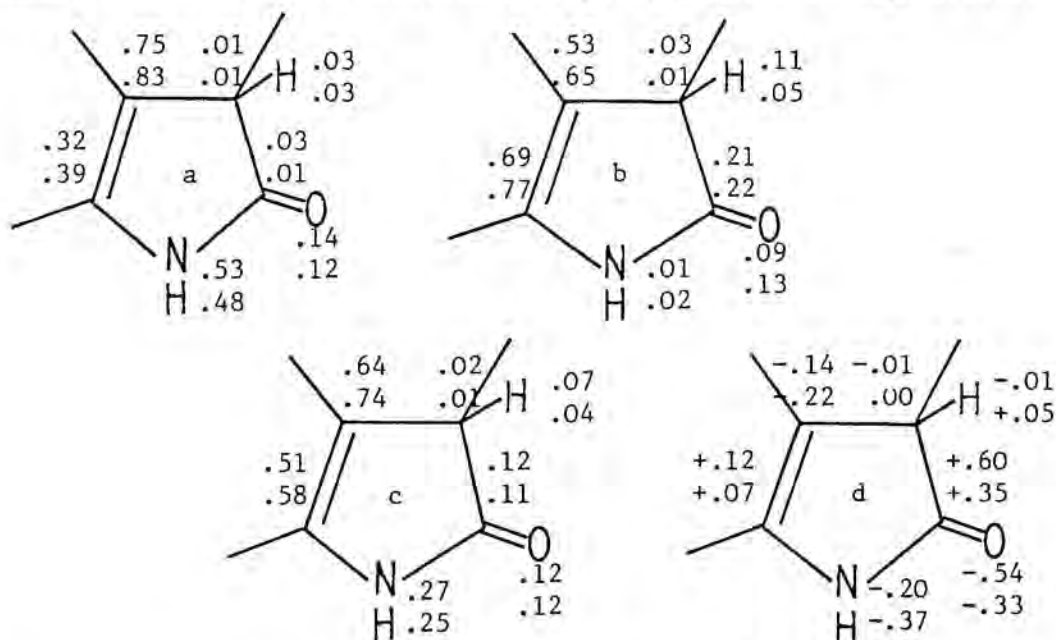


Figura 28. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XIIr.

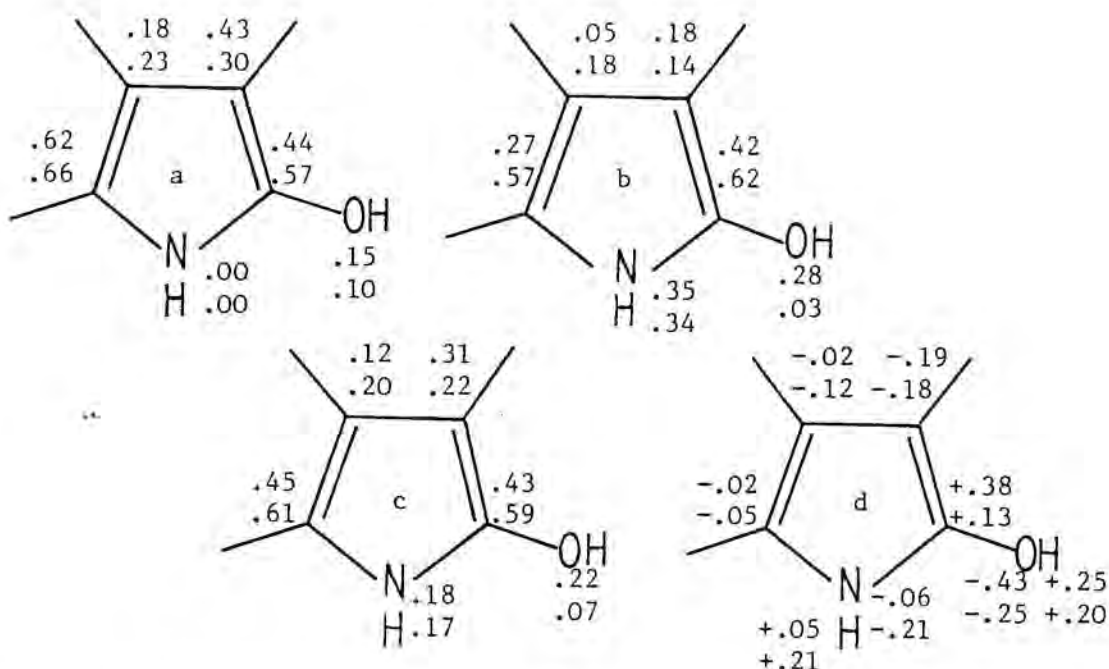


Figura 29. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XIIIr.

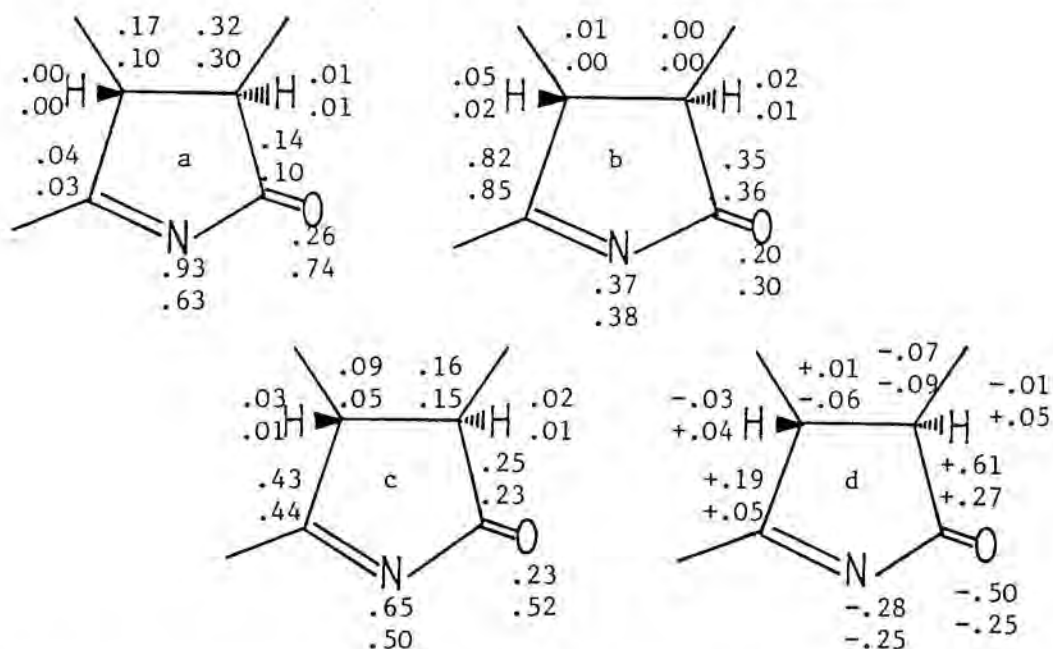


Figura 30. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XVIIIr trans.

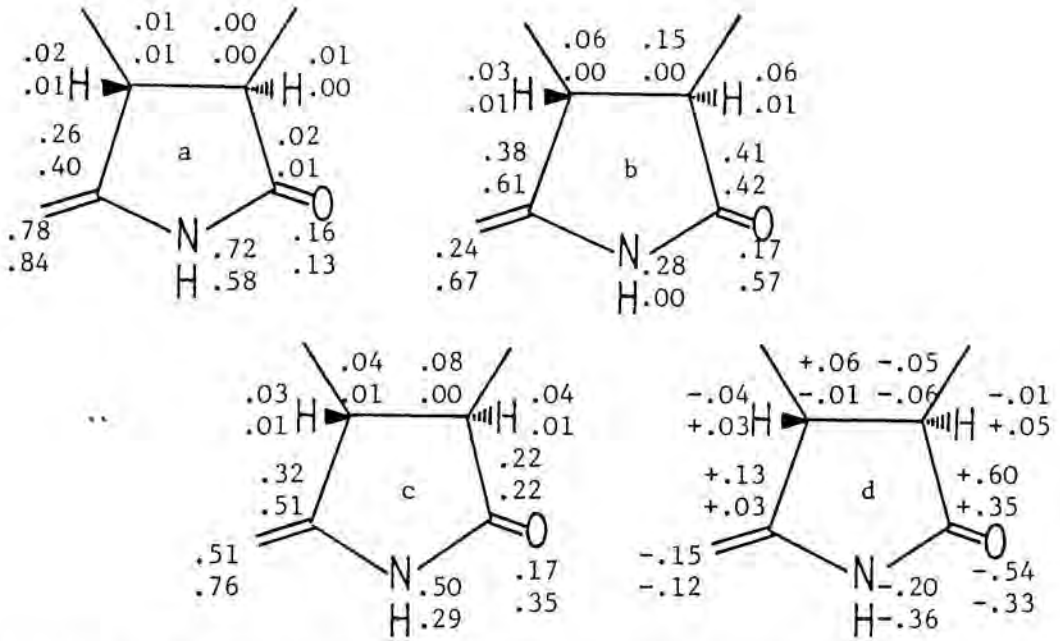


Figura 31. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura IXa trans.

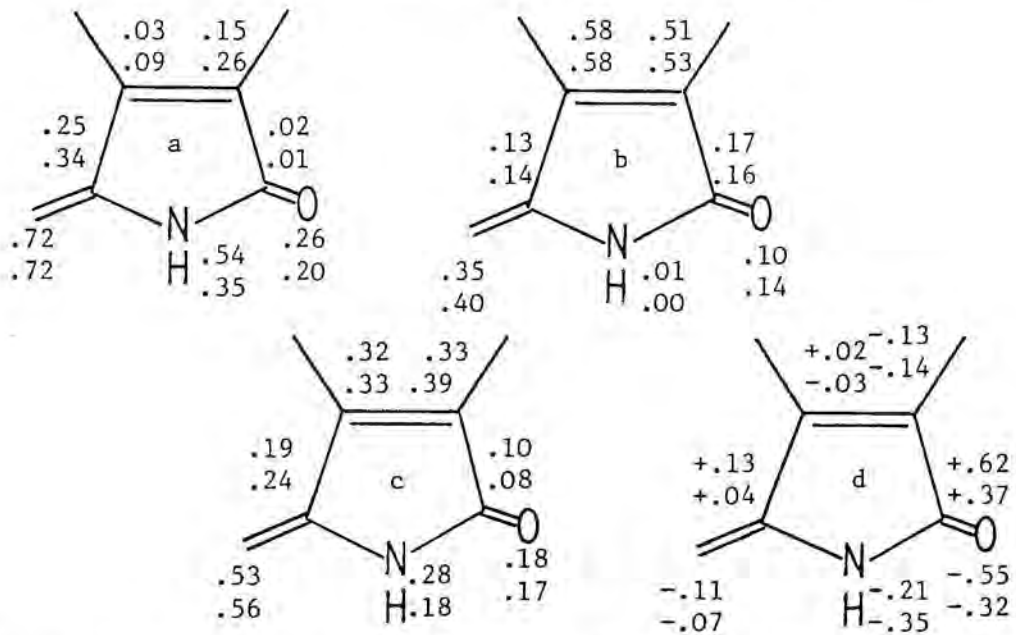


Figura 32. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura Ia.

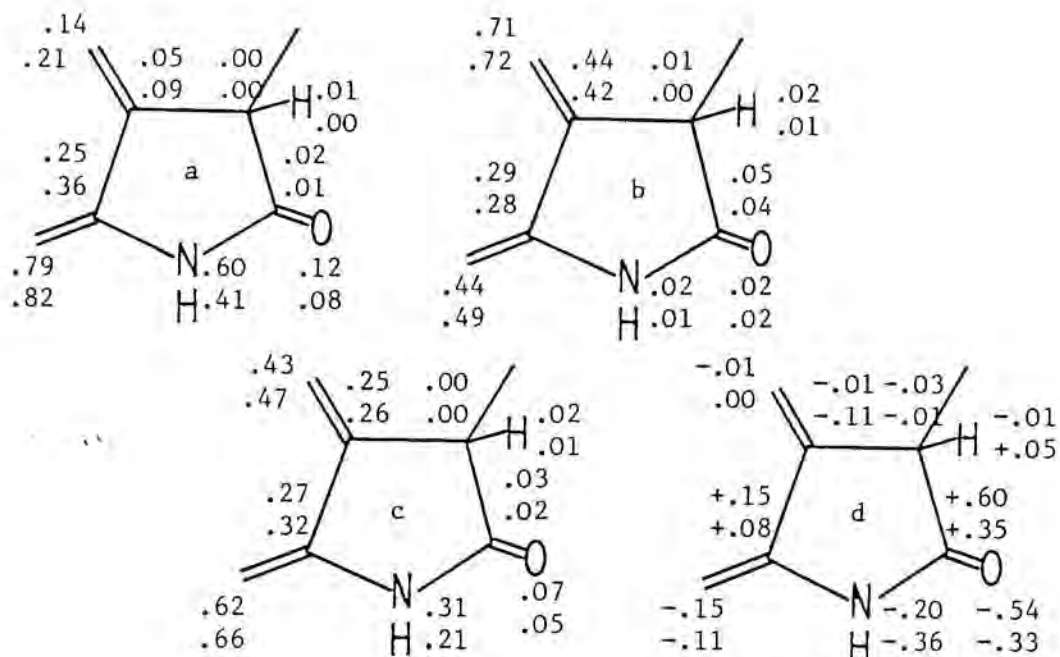


Figura 33. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XXI.

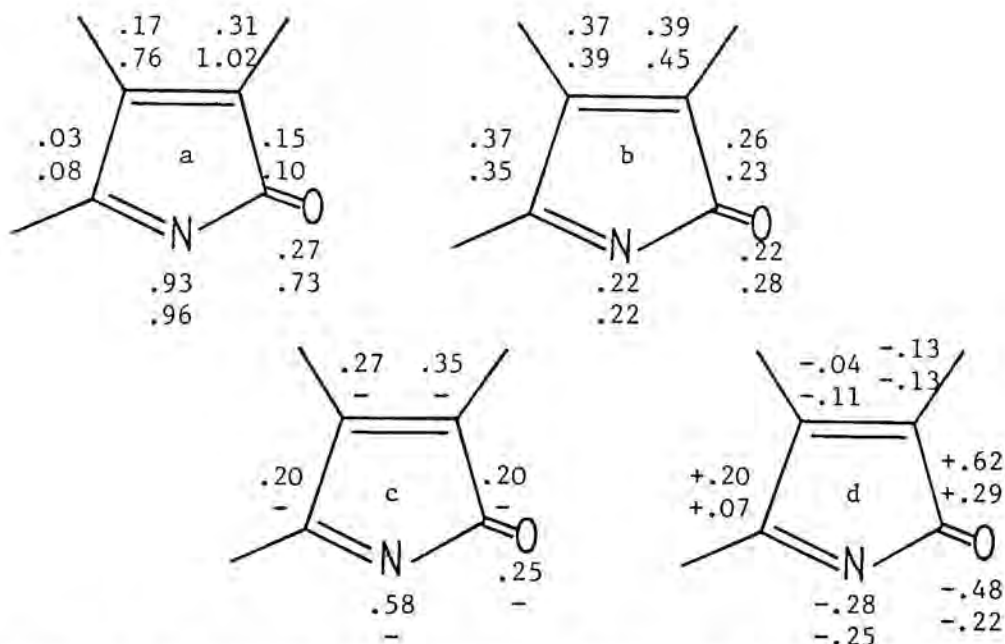


Figura 34. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a), nucleòfils (b) i radicals (c), i distribució de càrregues (d), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XXII. Els paràmetres d'electrofilia per MNDO corresponen a la suma d'HOMO i NHOMO, degut a degeneració.

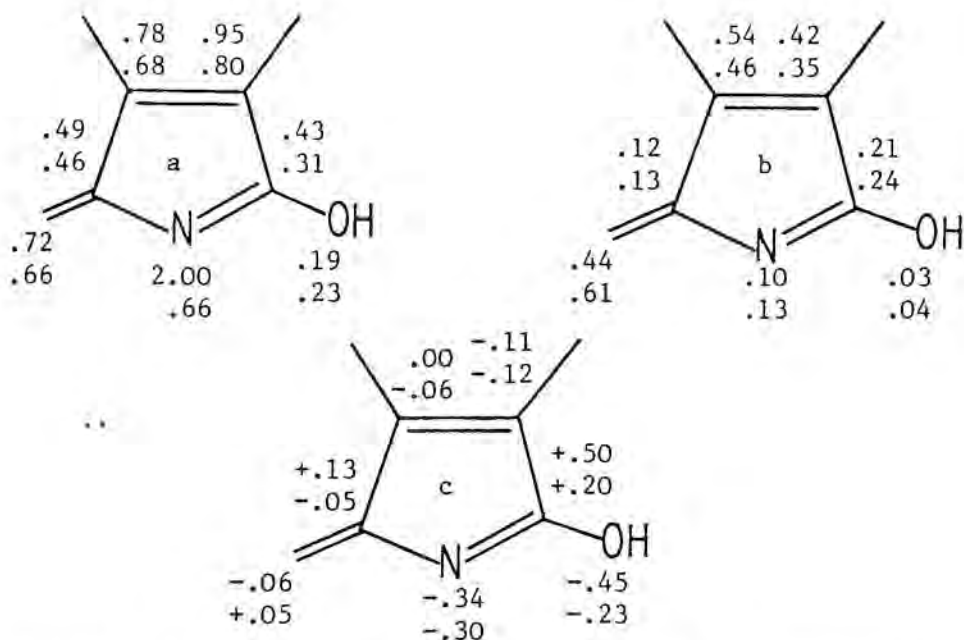
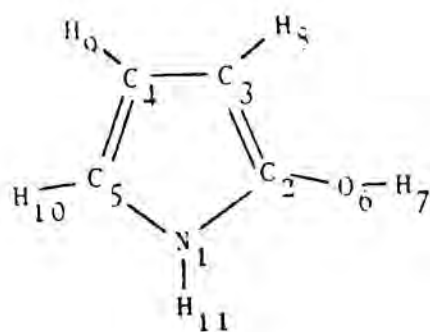


Figura 35. Paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils (a) i nucleòfils (b), i distribució de càrregues (c), segons els càlculs per MINDO/3 i MNDO, per a l'estructura XXIV. Els paràmetres d'electrofilia han estat calculats com suma dels tres (MINDO/3) o dos (MNDO) últims orbitals moleculars ocupats, degut a degeneració.



Distàncies d'enllac

N ₁ -C ₂	1.375 (1.405)
N ₁ -C ₅	1.379 (1.402)
C ₂ -C ₃	1.395 (1.399)
C ₄ -C ₅	1.352 (1.394)
C ₃ -C ₄	1.442 (1.435)
C ₂ -O ₆	1.319 (1.345)
O ₆ -H ₇	0.950 (0.951)
N ₁ -H ₁₁	1.019 (1.000)
C ₃ -H ₈	1.096 (1.080)
C ₄ -H ₉	1.098 (1.080)
C ₅ -H ₁₀	1.102 (1.082)

Angles d'enllac

N ₁ -C ₂ -C ₃	107.3 (108.4)
C ₂ -C ₃ -C ₄	106.7 (107.0)
C ₃ -C ₄ -C ₅	108.1 (107.9)
N ₁ -C ₅ -C ₄	106.8 (108.2)
C ₅ -N ₁ -C ₂	111.1 (108.3)
O ₆ -C ₂ -C ₃	127.2 (133.6)
N ₁ -C ₂ -O ₆	125.4 (118.0)
C ₂ -O ₆ -H ₇	244.2 (111.1)
C ₂ -N ₁ -H ₁₁	126.2 (124.9)
C ₅ -N ₁ -H ₁₁	122.7 (123.9)
C ₂ -C ₃ -H ₈	126.9 (127.0)
C ₄ -C ₃ -H ₈	126.4 (126.0)
C ₃ -C ₄ -H ₉	125.5 (125.6)
C ₅ -C ₄ -H ₉	126.4 (126.5)
C ₄ -C ₅ -H ₁₀	132.6 (130.9)
N ₁ -C ₅ -H ₁₀	120.6 (120.9)

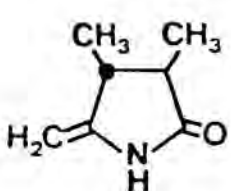

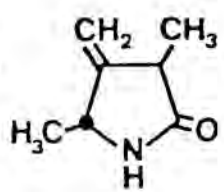
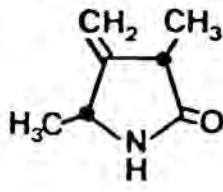
Alguns angles dièdres

N ₁ -C ₂ -O ₆ -H ₇	12.2 (128.0)
C ₅ -C ₄ -C ₃ -C ₂	0.2 (0.4)
C ₃ -C ₂ -N ₁ -C ₅	0.4 (-4.1)
C ₂ -N ₁ -C ₅ -C ₄	-0.3 (4.3)
H ₉ -C ₄ -C ₅ -H ₁₀	0.0 (-1.9)
H ₁₀ -C ₅ -N ₁ -H ₁₁	1.0 (-15.4)
H ₁₁ -N ₁ -C ₅ -C ₄	-179.4 (165.7)
H ₈ -C ₃ -C ₄ -H ₉	-1.6 (0.3)
O ₆ -C ₂ -C ₃ -H ₈	4.1 (4.3)

Taula 12. Paràmetres geomètrics optimitzats per MINDO/3 (MNDO) per el 2-hidroxipirrole.

b) Comprovació dels resultats

La ja comentada manca de dades experimentals sobre calors de formació, moments dipolars o geometries d'aquests composts ens va portar a la realització d'alguns càlculs suplementaris, per tal d'intentar comprovar la fiabilitat d'aquests mètodes, al menys quant als valors relatius de les calors de formació calculades. Així es va trobar que: ($\Delta H_f^\circ / \text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

				
	<u>trans-IXa</u>	<u>cis-IXa</u>	<u>trans-XIX</u>	<u>cis-XIX</u>
MINDO/3	-211,4	-202,5	-187,2	-187,7
MNDO	-158,5	-148,9	-151,6	-154,1

	MINDO/3	MNDO
ΔH_f° <u>trans-IXa</u> - ΔH_f° <u>cis-IXa</u>	- 8,9 kJ mol ⁻¹	- 9,6 kJ mol ⁻¹
ΔH_f° <u>trans-XIX</u> - ΔH_f° <u>cis-XIX</u>	0,5 kJ mol ⁻¹	2,5 kJ mol ⁻¹

Experimentalment¹⁵³ es sap que la diferència d'entalpia entre el trans i el cis-1,2-dimetilciclopentà és de -7,2 kJ.mol⁻¹; els valors de -8,9 i -9,6 kJ.mol⁻¹ trobats per nosaltres pels mètodes MINDO/3 i MNDO, respectivament, són prou correctes, si bé una mica millor el calculat per MINDO/3.

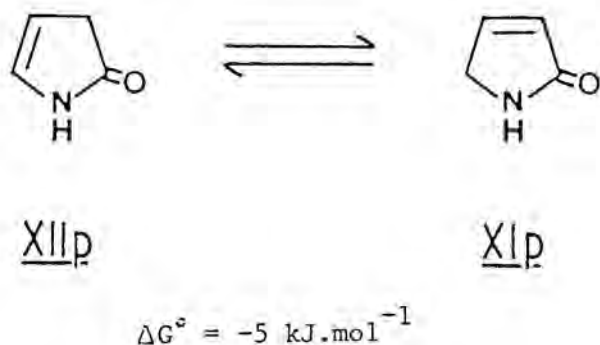
Per als ciclopentans 1,3-dimetilsubstituïts, es sap^{153,154} que l'isòmer cis és 2,2 kJ.mol⁻¹ més estable que l'isòmer trans; els valors de 0,5 i 2,5 kJ.mol⁻¹ trobats per nosaltres pels mètodes MINDO/3 i MNDO, respectivament, semblen doncs correctes, si

bé en aquest cas el càlcul del MNDO és el que s'acosta més al resultat experimental.

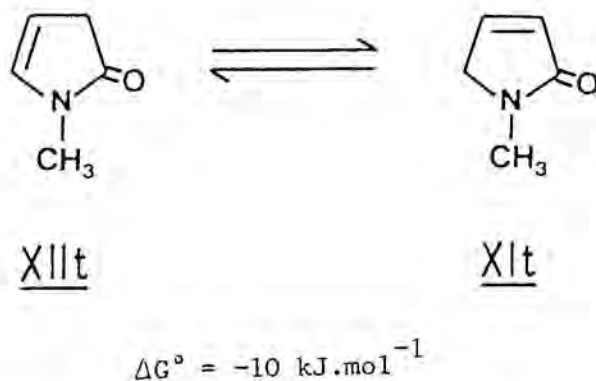
c) Δ^3 -Pirrolinona contra Δ^4 -pirrolinona

Tan el mètode MINDO/3 com el MNDO donen com a més estable la Δ^4 -pirrolinona, en lloc de la Δ^3 -pirrolinona. Les úniques excepcions trobades són XIq - XIIq i XIu - XIIu (vegeu esquemes 8, 9, 10, 11, 12 i 13), que són estructures 3,4-dimetils substituïdes, però en aquests casos XIq i XIu tenen el doble enllaç més substituït.

Els resultats experimentals donen per 17, 20



una diferència d'energia lliure standard de -5 kJ.mol^{-1} , i per 20



$\Delta G^\circ = -10 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Aquests valors estan en marcat contrast amb les diferències d'entalpia deduïdes dels esquemes 8-13: 12-13 kJ.mol^{-1} i 15 kJ.mol^{-1} , respectivament.

També, contràriament als nostres càlculs, és conegut ¹⁹ que XIy és més estable que XIIy.

Però, per altra banda, XIIq no ha estat mai detectat, i això sí està d'acord amb aquests càlculs que el donen com a més inestable que XIq.

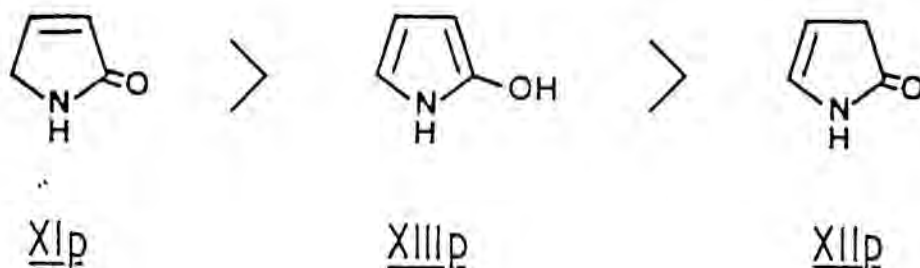
A més, aquests càlculs mostren (vegeu XIz i XIIz, a l'esquema 13) que la presència d'un substituent atractor d'electrons a C-4 augmenta l'estabilitat del tautòmer Δ^4 (XIIz), i és experimentalment conegut que la presència de grups atractors d'electrons com $-\text{CO}_2\text{Et}$ ^{13, 19, 22, 155}, $-\text{COCH}_3$ ¹⁵⁵, $-\text{CN}$ ¹⁵⁵ a la posició 4 de la pirrolin-2-ona confereix a l'isòmer Δ^4 una gran estabilitat, encara que hi hagi un grup alquil present ^{13, 155} a la posició 3, i quan no n'hi ha cap ¹⁵⁵ a la posició 5.

La discrepància entre alguns d'aquests resultats teòrics i les dades experimentals pot ser deguda a interaccions entre les molècules, en estar en fase condensada. Per exemple:

- diferent possibilitat de formar ponts d'hidrogen en els dímers lactàmics per les Δ^3 - que per les Δ^4 -pirrolinones;
- moment dipolar més gran per les estructures Δ^3 (estructures XI a la taula 11), que són les que experimentalment s'obtenen com a més estables. No obstant, XIz té moment dipolar més petit que XIIz, però en aquest cas l'últim és el que experimentalment s'obté.

Podem concloure, per tant, que els mètodes MINDO/3 i MNDO, en calcular molècules aïllades, no són capaços de predir l'ordre correcte d'estabilitat, sobretot en aquests sistemes en els que les diferències d'energia lliure són relativament petites, $\Delta G^0 = 5 - 10 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Però, quan aquesta diferència és incrementada, per exemple per la presència de substituents amb efectes especials, com és el cas dels grups atractors d'electrons en C-4, o la disubstitució alquíllica a 3 i 4, ambdós mètodes, MINDO/3 i MNDO, són prou sensibles i donen resultats correctes.

Dewar¹⁵⁶, per un mètode semiempíric SCF-MO-II, ha estudiat alguns dels tautòmers del 2-hidroxipirrole, trobant que l'ordre decreixent d'estabilitat era:



que no coincideix amb el trobat per MINDO/3 i MNDO: $\text{XIIp} > \text{XIp} > \text{XIIIp}$. Evidentment, el mètode aplicat per Dewar en aquest cas és inadequat, doncs és conegut^{17, 20} que la pirrolin-2-ona, a temperatura ambient existeix en forma d'equilibri $\text{XIIp} \rightleftharpoons \text{XIp}$, $\Delta G^\circ \approx -5 \text{ kJ.mol}^{-1}$, i XIIIp no ha estat mai detectat. Això és degut a que el mètode emprat per Dewar tan sols considera en el càlcul electrons II, mentre que tan el MINDO/3 com el MNDO consideren explícitament tots els de valència.

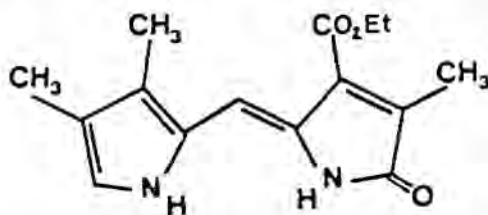
d) 2-hidroxi-1H-pirrole

Des dels temps de H. Fischer, a tots els composts resultants de l'oxidació amb H_2O_2 de pirroles amb una posició α lliure s'els hi assignava una estructura de 2-hidroxi-1H-pirrole, però l'aparició de la resonància magnètica nuclear ha conduït a la seva reassignació definitiva^{11, 13, 14}, donant-los-hi l'estructura de pirrolin-2-ones. Segons els nostres coneixements, una estructura aromàtica de 2-hidroxipirrole no ha sigut mai aïlla-

da*. En canvi els càlculs, tan per MINDO/3 com per MNDO, la donen com una de les més estables (vegeu estructures XIII, esquemes 8-13) i la seva estabilitat va augmentant amb la substitució alquíllica de l'anell, arribant a ser el tautòmer més estable, quan l'anell es troba totalment alquilat (XIIIr). De tota manera, les diferències d'energia entre els tautòmers calculats com a més estables (vegeu esquema 10) es troben dins d'un marge que pot ser influenciat pel fet d'estar en fase condensada; així, la formació de dímers és molt més fàcil en les formes lactàmiques que en el 2-hidroxipirrole, i es sap que l'energia del pont d'hidrogen entre lactames ¹⁵⁷ és d'uns 8 kJ. mol⁻¹.

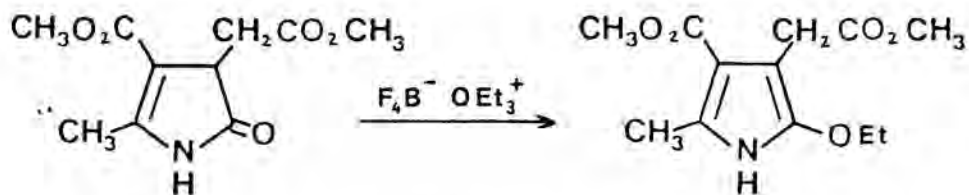
La forma aromàtica 2-hidroxipirrole és també, segons els nostres càlculs, la més estable, quan l'hidrogen hidroxílic es troba substituït per un grup alquil (XIIIw, XIIIx). Però una vegada més aquest últim resultat no està d'acord amb l'experiència, doncs l'alquilació ^{9, 11} amb tetrafluoroborat de trimetiloxoni de la 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XIq) dóna lloc a l'aïllament de XIVx, més inestable que XIIIx segons els nostres càlculs. És possible que la formació de XIVx, obtingut per destil·lació al buit del cru de reacció, sigui deguda a raons cinètiques, i a que XIVx té un punt d'ebullició més baix, com ha de correspondre a conseqüència del seu menor moment dipolar, i de la major dificultat en formar ponts d'hidrogen.

* Un bon candidat seria el compost al que la literatura assigna ¹³ l'estructura



el qual cristal·litza en forma de prismes de color vermell intens.

Només una estructura de 2-alcoxipirrole ha estat sintetitzada¹⁵⁵: l'alquilació amb tetrafluoroborat de trietiloxoni d'una 3,4,5-trisubstituïda-4-pirrolin-2-ona, que era estable en la seva forma Δ^4 a conseqüència de tenir un substituent atractor d'electrons a la posició 4, dóna el 2-etoxi-1H-pirrole, com era d'esperar pels nostres càlculs.



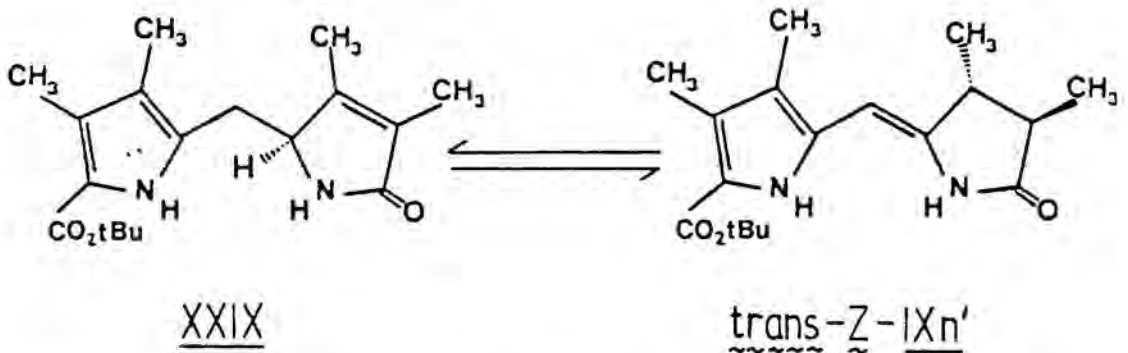
Segons aquests càlculs, les estructures aromàtiques XIII tenen el HOMO més elevat, per tant el potencial d'ionització més baix (vegeu taula 11), i com a conseqüència seran més ràpidament oxidades i reaccionaran més fàcilment amb electròfils i radicals que els altres tautòmers.

e) Tautomeria entre 5-metil-3-pirrolin-2-ones, 5-metil-4-pirrolin-2-ones i 5-metilenpirrolidin-2-ones

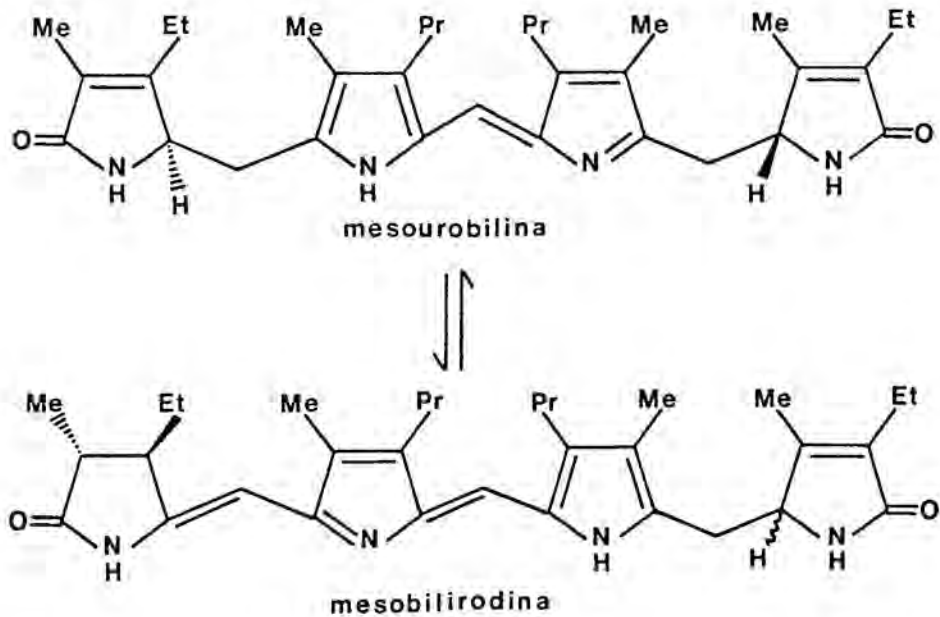
La presència d'un grup alquil a la posició 5 de l'anell de pirrolina implica l'existència d'isòmers amb un doble enllaç exocíclic. Aquests isòmers són models parcials de l'heterocicle terminal 3,4-dihidrogenat a estructures tals com el cromòfor del fitocrom en la proteïna nativa, així com d'altres ficobiliproteïnes, com les ficocianines i les ficoeritrines.

En un pigment biliar, l'estructura trans-IXa, i inclús la cis-IXa, (vegeu l'esquema 10) pot competir amb les estructures XIr, XIIr i XIIIr si es té en compte l'energia de conjugació extra, deguda al sistema tetrapirròlic. De tota manera, les diferències d'energia entre totes elles no són massa grans, i en fase condensada poden variar, degut a la formació de ponts d'hidro-

gen, a la polaritat del solvent,... Malgrat això, la forma lactíma, segons els nostres càlculs, és la més inestable tan per MINDO/3 com per MNDO. Experimentalment s'ha trobat¹⁴⁸ que la transposició catalitzada per base de XXIX

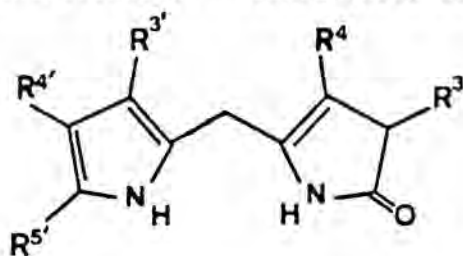


dóna lloc a una barreja de trans-Z-IXn' i XXIX, en relació 29/53. S'ha vist¹⁴⁸ que la relació entre les dues espècies pot arribar a ser 50/50, depenent dels substituents dels dos anells heterocíclics. De la mateixa manera¹⁵⁸ la mesourobilina es transforma en mesobilirodina en medi bàsic, procés que es desplaça en sentit contrari en medi àcid.

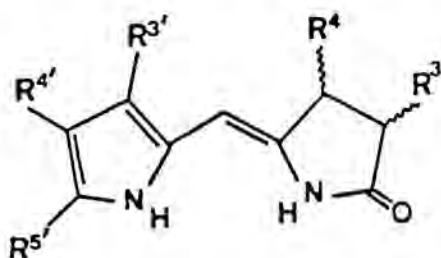
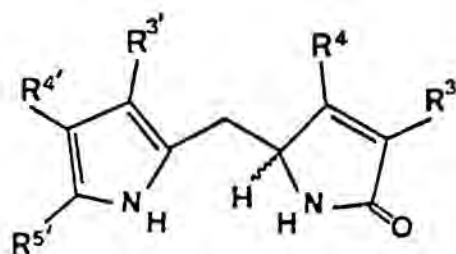


També s'ha comprovat ¹⁴⁸ que en les mateixes condicions cis-Z-IXn' s'epimeritza, donant trans-Z-IXn' amb un rendiment del 80%. Aquest últim resultat, juntament amb els nostres realitzats sobre E-IIId, E-IIe i Z-IIe (vegeu també taula 4, p. 64), corroboren els càlculs teòrics que atribueixen a trans-IXa una estabilitat lleugerament superior que a cis-IXa.

Han sigut sintetitzades ¹⁴⁸ estructures del tipus XIIr com

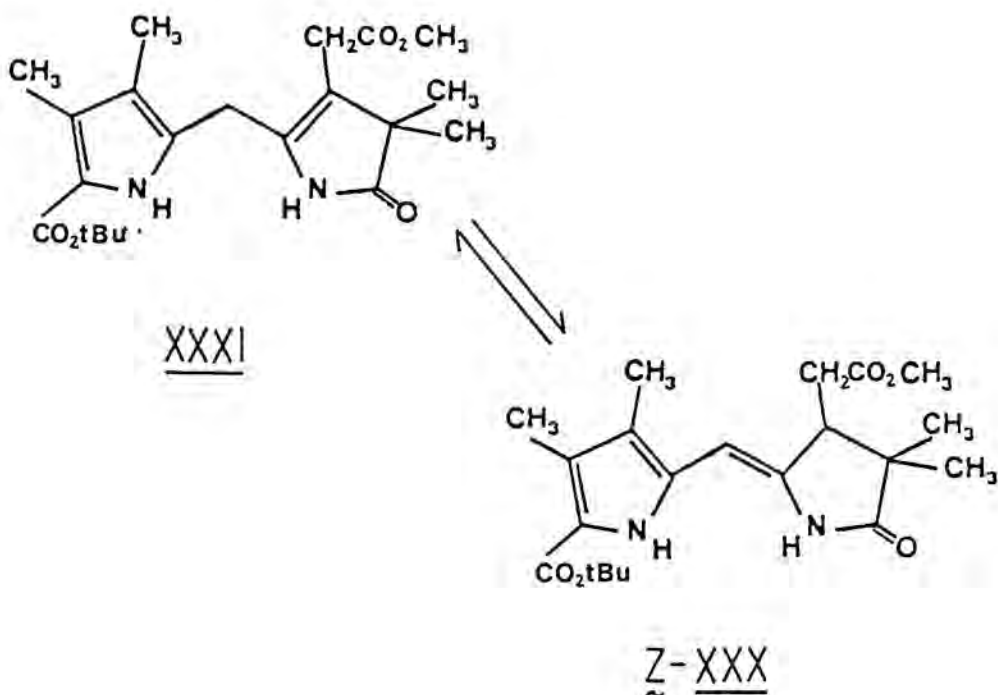


i s'ha vist que es tautomeritzen ràpidament per donar una barreja de



en les que l'anell terminal té l'estructura de XIi i IXa, respectivament.

Per altra banda, estudis ¹³¹ sobre l'estabilitat termodinàmica de composts com



en els que, degut a la presència de dos grups alquil sobre l'àtom 3 de l'anell terminal, és impossible l'existència de tautòmers amb l'estructura XI, han demostrat que l'equilibri entre ambdós tautòmers XXXI i Z-XXX està desplaçat en un o altre sentit, depenent de la polaritat del medi. Així, en medis no polars, Z-XXX és l'isòmer majoritari, mentre que en solvents polars ho és XXXI. L'increment d'energia lliure per aquest equilibri varia entre $\Delta G^{\circ}_{298} = -5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ en Cl_4C , i $\Delta G^{\circ}_{298} = 5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ en H_2O , prenent tots els valors intermedis possibles, depenent del solvent escollit.

Aquesta major estabilitat de XXXI en medis polars és teòricament justificable, doncs, segons els nostres càlculs, el tautòmer XIIr, que podem prendre com model de l'anell terminal de XXXI, té el moment dipolar més gran que IXa (vegeu taula 11).

El tautòmer exocíclic XIX es pot prendre com model de l'anell terminal d'alguns tetrapirroles aïllats en la reducció¹⁵⁹ de la bilirubina, però, quan la reacció es perllonga més temps, l'isòmer aïllat té l'anell terminal amb l'estructura de XIr. Aquest fet està d'acord amb els resultats dels càlculs teòrics, que atribueixen al tautòmer XIX una estabilitat bastant reduïda.

f) 5-metilen-3-pirrolin-2-ones

Aquestes molècules i els seus tautòmers són models parcials dels heterocicles terminals de molts pigments biliars, la biliverdina i la bilirubina en són alguns exemples.

L'esquema 11 ens mostra que l'estructura calculada més estable és la lactama Ia, d'acord amb els resultats experimentals, i també teòrics, de H. Falk⁹, que exclouen la lactima XXIV.

Aquest resultat és concordant pels dos mètodes MINDO/3 i MNDO. Però, en aquesta sèrie de composts, l'ordre d'estabilitat dels restants tautòmers és diferent segons el mètode utilitzat. Com ja hem comentat abans (vegeu p. 93) i més tard insistirem (vegeu p. 122), l'estabilitat relativa que atribueixen el MNDO i el MINDO/3 als dobles enllaços $N = C$ és diferent. De les cinc estructures calculades d'aquesta família, tres tenen un enllaç d'aquest tipus. Així, podem veure que Ia i XXI, que no tenen cap enllaç $N = C$, són els tautòmers més estables segons el mètode MINDO/3, però el MNDO intercala entre aquests els altres tres tautòmers que tenen el doble enllaç $N = C$. Per aquest fet, el tautòmer XXI passa a ser el més inestable dels calculats segons el MNDO.

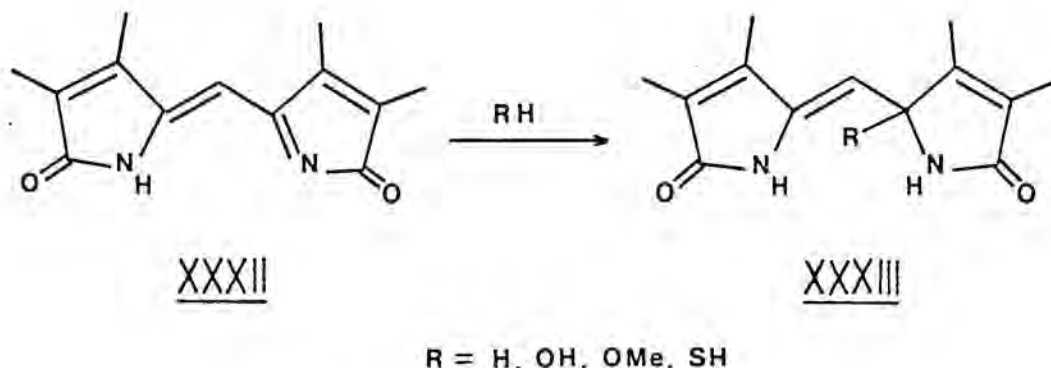
En aquest punt en que hem de triar entre els dos mètodes de càlcul emprats, cal tenir en compte els fets experimentals, si bé aquests són tots en fase condensada.

D'aquestes cinc estructures, les úniques de les que es té una certa evidència de la seva existència són Ia, XXI i XXII. La seva estabilitat relativa segons el mètode MINDO/3 és: Ia > XXI > XXII, mentre que per MNDO és: Ia > XXII > XXI.

L'estructura XXI forma part de l'anell terminal dels cromòfòrs aïllats del fitocrom, la ficoeritrobilina i la ficocianina. També s'ha trobat aquesta estructura en l'aplysioviolina¹⁶⁰ i en la ficobiliviolina¹⁶⁰.

També és conegut que els pigments amb aquesta estructura a l'anell terminal, per tractament en medi bàsic¹⁶¹ la transformen en Ia, confirmant així els càlculs teòrics, que donen XXI com més inestable que Ia.

Per altra banda, l'estructura XXII és atribuïda^{162, 163} a un dels anells del propentdyopent fonamental XXXII, el qual és extraordinàriament reactiu, addicionant aigua i tota classe de composts àcids, donant lloc als adductes XXXIII



Hem de concloure que, al menys quan formen part de pigments biliars o composts semblants, l'estructura XXI és més estable que l'estructura XXII. Per tant, l'ordre d'estabilitats relatives donat pel mètode MINDO/3 sembla més adient amb les dades experimentals.

g) Consideracions finals

Per a que un mètode de càlcul teòric sigui fiable, ha de donar valors de ΔH_f^0 el més apropiats possible als experimentals. Si els càlculs es fan paral·lelament per dos mètodes diferents, i si els dos mètodes emprats són igualment correctes, els resultats de

tots dos mètodes han de ser molt semblants entre si. L'examen dels valors de ΔH_f^0 dels esquemes 8-13 ens demostra que en molts casos la diferència entre els valors calculats per un i altre mètode arriba a ser de l'ordre de 65 kJ.mol^{-1} , si bé en d'altres casos les diferències són molt petites. Els casos en que les diferències són petites són sempre estructures en les quals hi ha present un doble enllaç C=N, o bé es tracta d'un compost N-metilat. Aquest fet prova que al menys un dels dos mètodes de càlcul té errors sistemàtics. A manca de dades experimentals per a poder decidir quin dels dos mètodes és més correcte, o si no ho són cap dels dos, ens hem de limitar a fer una anàlisi crítica basada en estructures químiques el més semblants possibles a les nostres, de les que es coneguin tan les dades experimentals, com els valors calculats per tots dos mètodes.

Degut a la manca de dades experimentals sobre calors de formació de 2-hidroxipirroles i derivats, els càlculs efectuats per Dewar i col. ^{124b, 152b, 164} en la posta a punt dels mètodes MINDO/3 i MNDO, juntament amb les dades experimentals que permeten la seva comprovació, ens possibiliten una valoració crítica de les ΔH_f^0 calculades per nosaltres.

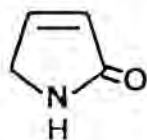
Entre els errors típics en el càlcul de ΔH_f^0 dels mètodes MINDO/3 i MNDO ^{124b, 152, 164, 165-172}, alguns afecten més directament al nostre treball. Tots els composts estudiats per nosaltres són cicles de cinc membres, amb un heteroàtom formant part de l'anell, i un altre heteroàtom (oxigen carbonílic, alcohòlic o éter) veí. Tots ells tenen enllaços C=C, generalment endocíclics, però algunes vegades exocíclics, i gairebé sempre presenten una certa conjugació. Més de la meitat tenen grups metil com a substituents.

Si ens fixem en el fet de que tots ells són relativament conjugats i tenen heteroàtoms, és gairebé segur que tant el MINDO/3 com el MNDO donen uns valors de ΔH_f^0 massa negatius ^{124b, 152b}. Sobretot, això sembla molt evident en el que pertoca al MINDO/3, i concretament per a estructures com Ia i XI, ja que no són gaire diferents de l'anídrid malèic, el qual és $71,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ^{124b} menys

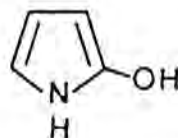
estable del que li atribueix el MINDO/3. En aquest cas, l'error del MNDO és de $27,2 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ^{152b} en sentit contrari.

Ja que el pirrole és comparable al benzè, i com tots els hidrocarburs aromàtics, resulta sempre ^{164, 152b} més inestable que el que experimentalment li correspon, podem pensar que les estructures de tipus XIII són comparables al fenol, el qual es troba per ambdós mètodes més estable que el valor experimental, encara que l'error (MINDO/3 : $22,9 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ^{124b} ; MNDO : $7,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ^{152b}) és més petit que en el cas de l'anídrid malèic.

Atenent-nos a l'ordre d'estabilitat relatiu entre estructures com



XIp



XIIIp

sabem que XIp és $15,4 \text{ kJ.mol}^{-1}$ més estable que XIIIp, segons el mètode MINDO/3, i tan sols $5,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$ segons el MNDO. Si apliquéssim un factor de correcció derivat de les dades de les taules de Dewar ^{124b, 152b, 164}, l'ordre d'estabilitat obtingut pel mètode "MINDO/3 corregit" seria el contrari del sense corregir. En el cas del MNDO, l'ordre d'estabilitat "corregit" seria igual que el no corregit, però, la diferència de ΔH_f^0 entre tots dos composts es veuria accentuada. Per tant, el resultat seria que l'ordre d'estabilitat segons el "MINDO/3 corregit" aniria en sentit marcadament contrari al deduït del "MNDO corregit". Hem de pensar doncs que tal correcció no ha de ser vàlida; o possiblement la comparació de la pirrolinona XIp amb l'anídrid malèic és exagerada.

Més amunt hem comentat el diferent ordre d'estabilitat obtingut, segons s'empri el mètode MINDO/3 o el MNDO, en el càlcul de les estructures Ia, XXI, XXII, XXIII i XXIV. Una de les diferències

més notables és que XXII i XXIV són dues de les estructures més inestables del grup, segons el MINDO/3, en canvi són de les més estables segons el MNDO. Aquesta diferència podria ser deguda a l'estructura azafulvènica que presenten ambdues : encara que el fulvè arriba a ser $86,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ més inestable que el valor experimental per MINDO/3 ¹⁶⁴ (MNDO: $25,4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ en el mateix sentit ^{152b}), la influència de l'heteroàtom podria ser determinant, en el mateix sentit en que el nitrogen ho és, en passar de benzè (MINDO/3: $37,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ¹⁶⁴ , MNDO: $5,8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ^{152b} més inestable que el valor experimental) a piridina (MINDO/3: $2,1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ^{124b} , MNDO: $24,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ^{152b} més estable que el valor experimental). Aquesta comparació amb un azafulvè no seria aplicable a altres molècules que presenten el mateix tipus de comportament "anomal", i que en canvi no tenen estructura d'azafulvè, però que tenen en comú amb XXII i XXIV la presència de dobles enllacos C=N . La manca de dades sobre composts amb aquest tipus d'enllaç no ens permet la comprovació.

Per altra banda, és conegut que la introducció de ramificacions en l'esquelet molecular es tradueix en els valors de ΔH_f^0 calculats tan per MINDO/3 com per MNDO, com un augment molt acusat de la inestabilitat, que no es correspon amb la variació de ΔH_f^0 experimental, ja que experimentalment ^{152b, 164} la ramificació augmenta l'estabilitat. Aquest fet implicaria un altre error sistemàtic en els valors de ΔH_f^0 de totes aquelles estructures que tinguessin grups metil, i sobretot afectaria als càlculs MINDO/3. Ara bé, segons el nostre criteri, aquest error (conegut com "branching error" ^{169, 172}) és realment sistemàtic i important tan sols en els composts acíclics. Pel que fa als composts cíclics, al menys als cicloalcans, aquest error degut a la ramificació es compensa amb l'error degut al fet de ser cíclics, i el resultat, de valor absolut petit, pot anar en un o altre sentit, depenent del nombre de ramificacions. Per a les estructures cícliques insaturades, generalment conjugades, i heteroatòmiques, com és el nostre cas, no hi han dades sobre l'error introduït per les ramificacions. Ara bé, degut a que aquest error és pràcticament quantificable (al menys en els alcans no cí-

clics), i a que com hem dit abans, els composts aromàtics amb heteroàtoms addicionals acostumen a resultar segons els càlculs més estables que els valors experimentals, el "branching error", si bé no totalment, al menys en gran part ha de quedar compensat.

De tots aquests fets podem concloure, quant als valors de ΔH_f^0 dels esquemes 8-13, que tots ells estan subjectes a errors sistemàtics dels mètodes de càlcul emprats, encara que les dades de la literatura^{152b} semblen indicar que, en general, en el MNDO són quelcom menys acusats. Aquests errors sistemàtics, en molts casos són en sentits oposats, i per tant, es possible que al menys en gran part es compensin entre ells.

Degut a que la manca de dades experimentals sobre els composts estudiats no ens permet conèixer amb certesa el grau de compensació dels errors sistemàtics, no és aconsellable realitzar comparacions entre, per exemple, estructures amb diferent nombre de substituents alquílics, i molt menys utilitzar a la vegada dades obtingudes per mètodes de càlcul diferents.

Es per tot això que sempre hem parlat d'ordre relatiu d'estabilitat dins de sèries igualment substituïdes.

A més, de l'examen dels valors de ΔH_f^0 dels esquemes 8-13 i per comparació amb la magnitud dels errors dels mètodes MINDO/3 i MNDO 124b, 152b, 164, podem deduir que les diferències d'energia calculades per als tautòmers més estables són tan petites, que si es toressin a calcular per un altre mètode teòric diferent, el resultat donaria probablement un nou ordre d'estabilitats relatiu. Evidentment, en fase condensada, l'ordre d'estabilitat dels tautòmers pot ser modificat degut als efectes del medi, els ponts d'hidrogen,...

A.3.2.- Assaig de detecció de 3,5-dimetil-4-etil-4-pirrolin-2-ona
(XIIs) i 3,5-dimetil-4-etil-2-hidroxi-pirrole (XIIIs)

En els càlculs d'estabilitat dels diferents tautòmers de 3,4,5-trimetil-3-pirrolin-2-ona (XIr) realitzats per MINDO/3 i MNDO, s'ha trobat que l'isòmer més estable és la forma de 2-hidroxi-1H-pirrole XIIIr. Malgrat la seva estabilitat teòrica, la seva detecció no ha estat mai provada. Per cap 2-hidroxi-1H-pirrole ha estat mai confirmada amb proves concloents la seva detecció. Només s'ha provat positivament l'existència d'alguns ¹⁵⁵2-alcoxi-1H-pirroles i 2-acetoxi-1H-pirroles.

En ordre decreixent d'estabilitat, el següent tautòmer, segons els nostres càlculs (vegeu esquema 10), és la forma 4-pirrolin-2-ona XIIr. Aquesta sí ha estat efectivament trobada en bastants casos ^{13, 17, 19, 155}.

Sabem que l'ordre decreixent de moments dipolars d'aquests tautòmers és XIr > XIIIr > XIIr segons el mètode MINDO/3, i XIr > XIIr > XIIIr segons el mètode MNDO. Encara que tots dos ordres no coincideixen, sí que es compleix per tots dos que el tautòmer més estable en medi polar serà XIr, mentre que XIIr i XIIIr ho seran més en medis apolars.

Donat que en el nostre laboratori es disposa de 3,5-dimetil-4-etil-3-pirrolin-2-ona (XIs), per la que ha de ser aplicable tot el que hem dit anteriorment per XIr, es va partir de XIs per tal d'intentar detectar la presència de XIIs i XIIIs.

Tres mostres de XIs es van dissoldre respectivament en MeOH-d₄, DMSO-d₆ i Cl₄C, es tingueren en solució, en atmosfera d'argó, a temperatura ambient i a les fosques durant 24, 24 i 5 hores, respectivament, i es registraren els espectres de RMN-¹H 200 MHz d'aquestes solucions. (que es troben descrits a la part experimental p. 232). Aquests no registren cap senyal atribuïble a XIIs o XIIIs en el lloc esperat, vegeu taula 13 . (De fet, entre 2,0 i 1,8 ppm s'observen dos senyals poc intensos, però la seva intensitat és la mateixa en tots tres solvents i s'atribueixen a una impuresa no coneguda).

CAPITOL B

REACTIVITAT DE PIRROMETENONES

3, 4 - DIHIDROPIRROMETENONES

I LLURS ANALEGS ARIILICS

B.- Reactivitat de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i
llurs aril anàlegs

Així com les pirrometenones ($\underline{Z-Ik}$ a $\underline{Z-Io}$) i els seus arilanàlegs ($\underline{Z-Ib}$ a $\underline{Z-Ij}$) són models parcials dels sistemes de bilatriens (a,b,c), (verdines), és d'esperar que les 3,4-dihidropirrometenones, tals com $\underline{Z-IXk}$, i els seus arilanàlegs, tals com $\underline{Z-IXc}$, siguin bons models parcials per a estudiar la reactivitat dels cromòfors del fitocrom, ficoeritrobilina i ficocianobilina.

Amb aquest fi es va realitzar l'estudi teòric de la reactivitat de tots aquests models enfront d'electròfils, nucleòfils i radicals.

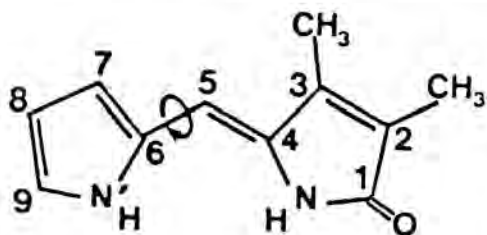
En el cas de les pirrometenones i els seus arilanàlegs, l'estudi experimental de la seva reactivitat ja ha estat realitzat ¹², ³⁶, ¹¹⁵, ¹⁷⁵ (vegeu també part experimental, apartat 3), però en el cas dels 3,4-dihidrocomposts ni tan sols s'havia trobat un camí de síntesi apropiat ¹⁷⁶ en el moment en que es va començar aquest treball.

Si el resultat de l'estudi teòric de la reactivitat de les pirrrometenones i els seus arilanàlegs està d'acord amb els resultats experimentals sobre aquests mateixos composts, és d'esperar que el mateix succeixi amb les 3,4-dihidropirrometenones i els seus arilanaàlegs; d'aquesta forma les dades experimentals sobre la reactivitat de les pirrometenones i els seus arilanàlegs servarien de prova sobre la fiabilitat dels resultats de l'estudi teòric realitzat sobre els nous composts.

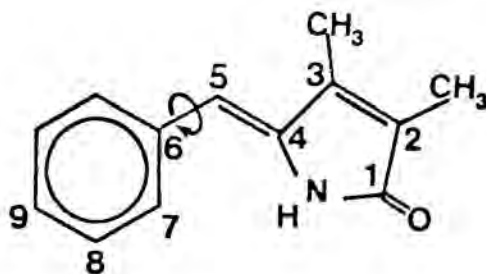
B.1.- Càlculs teòrics, pel mètode MINDO/3, de la reactivitat en funció de l'angle conformational en pirrometenones, arilmetilenpirrolinones, 3,4-dihidro pirrometenones i arilmetilenpirolidinones.

Les prediccions teòriques de reactivitat obtingudes a partir del model dels orbitals frontera de Fukui han sigut ja comparades amb models empírics de reactivitat dels pigments tetrapirròlics 177 . Aquest model senzill ha sigut utilitzat en el cas dels pigments biliars 45 i dels seus models parcials 45, 132 .

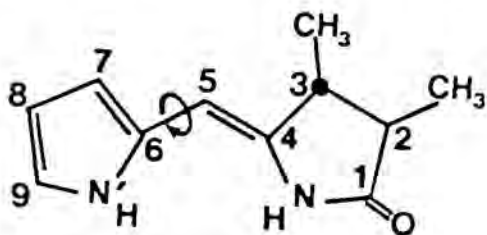
Aquí s'ha aplicat el mateix model en el cas de pirrometenones (Z-Ik), 3,4-dihidropirrometenones (trans-Z-IXk) i els seus respectius arilanàlegs (Z-Ic i trans-Z-IXc)



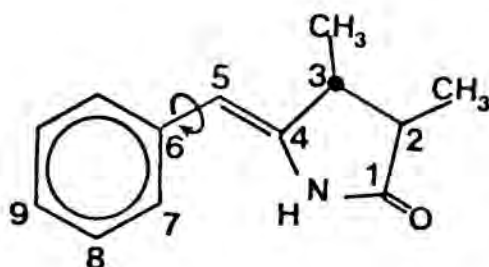
Z-Ik



Z-Ic

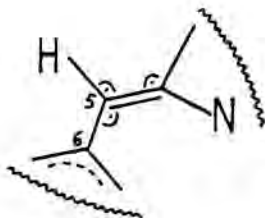


trans-Z-IXk



trans-Z-IXc

Els coeficients dels orbitals atòmics en els diferents orbitals moleculars han sigut calculats pel mètode MINDO/3, utilitzant les geometries prèviament optimitzades de 3,4-dimetil-5-metilen-3-pirrolin-2-ona (Ia) i trans-3,4-dimetil-5-metilen-2-pirrolidinona (trans-IXa), juntament amb les de benzè ¹⁶⁴ i pirrole ^{124b}, permetent tan sols l'optimització de la distància, així com dels angles d'enllaç entre els carbonis indicats amb els números 5 i 6, implicats en el doble enllaç exocíclic.



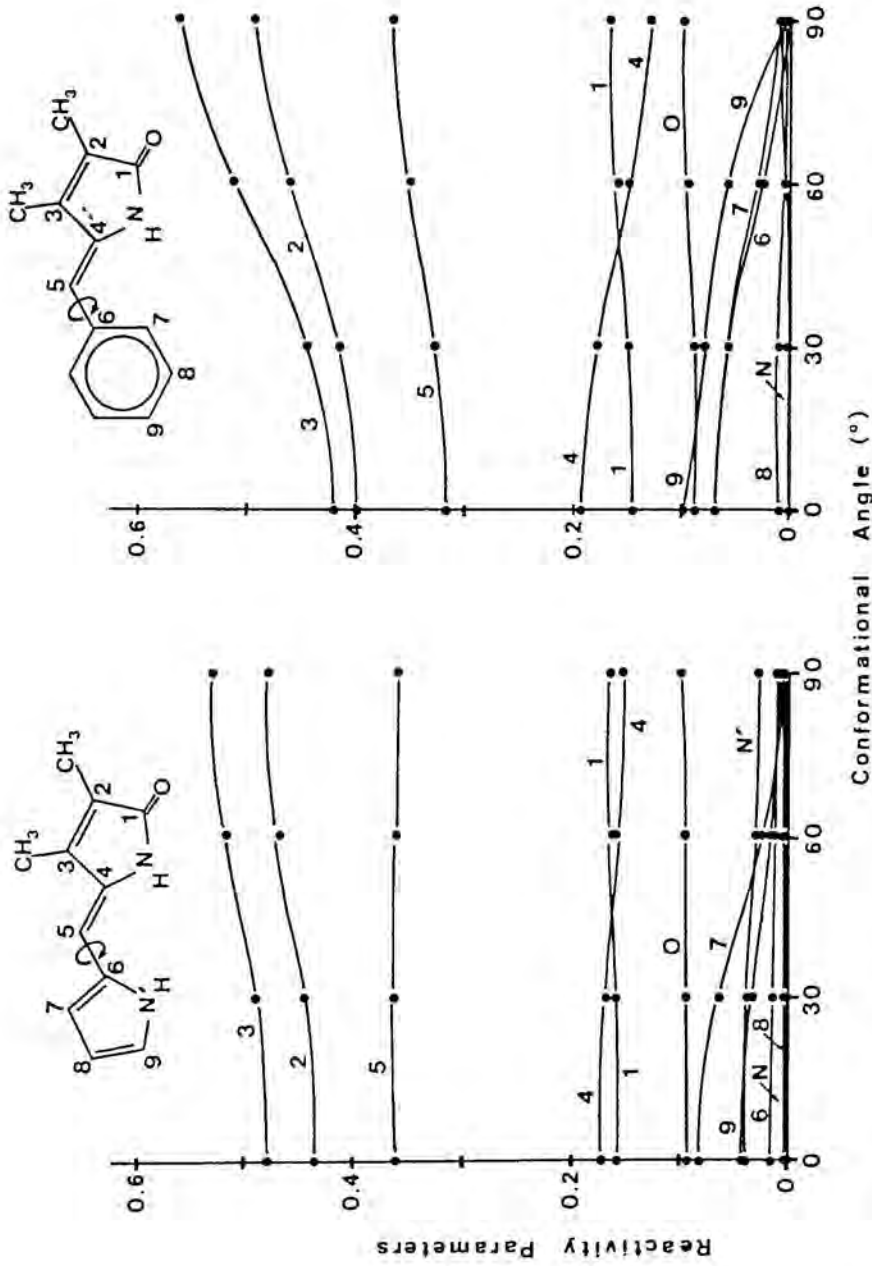
Es conegut que aquest tipus de composts no són plans ^{31-33, 35}, per tant en els càlculs s'ha fet variar l'angle conformacional entorn de l'enllaç 5-6. En el cas dels arilanàlegs, els valors calculats per a aquest angle conformacional han sigut 0°, 30°, 60° i 90°. En els altres dos casos, s'han calculat fins a 180°, si bé els resultats han sigut gairebé simètrics.

Els paràmetres de reactivitat s'han calculat com

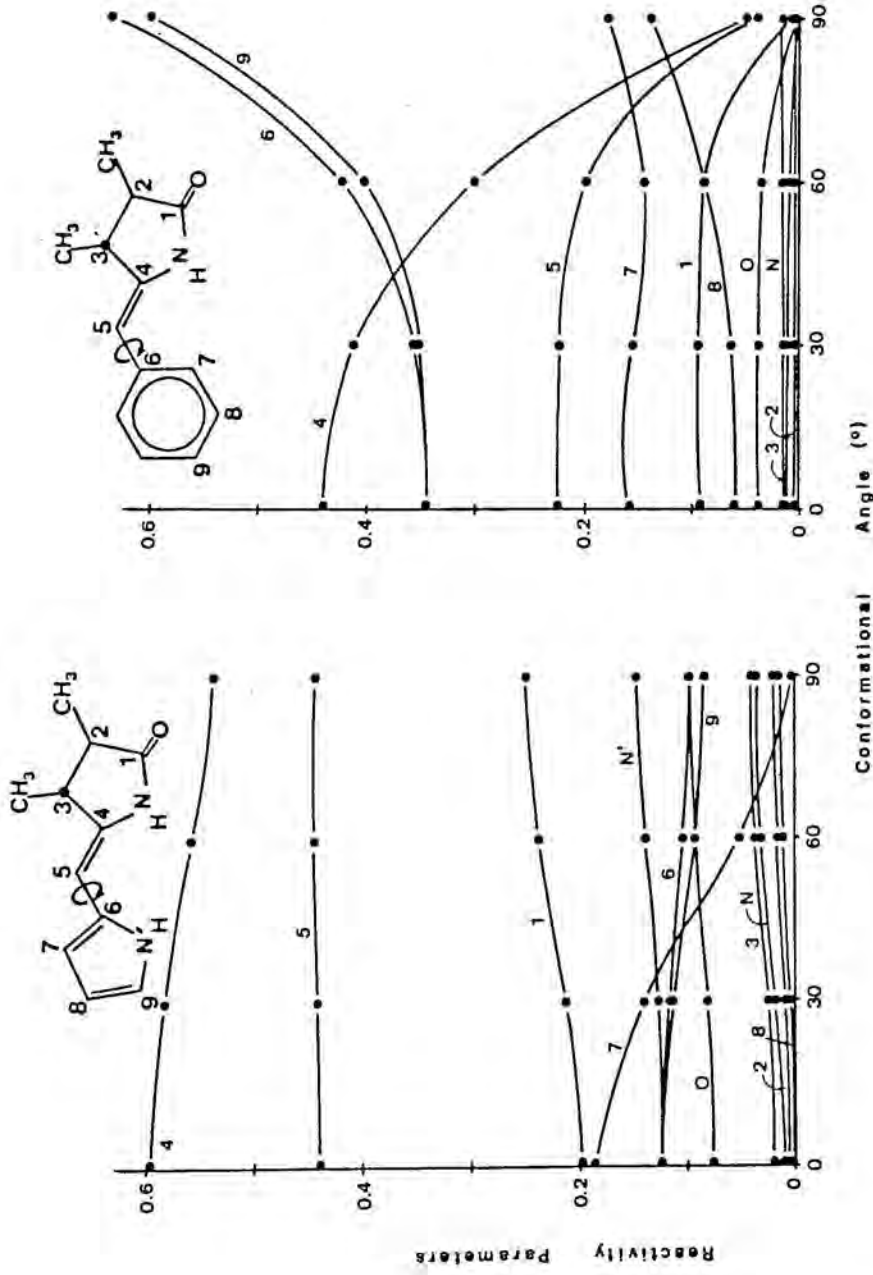
$$2 \sum_k c_{ik}^2$$

significant k els orbitals de valència de l'àtom "i", i c_{ik} els coeficients d'aquests orbitals atòmics en l'HOMO (si es tracta de reactivitat enfront d'electròfils) o en el LUMO (si es tracta de reactivitat enfront de nucleòfils). Els paràmetres de reactivitat enfront de radicals són la semi-suma dels dos paràmetres anteriors.

Les figures 36-47 donen el valor d'aquests paràmetres de reactivitat, en funció de l'angle conformacional.



Figures 36 i 37. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront de nucleòfils, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metil]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ik) i a la (Z)-3,4-dimetil-5-(fenilmetil)-3-pirrolin-2-ona (Z-Ic).



Figures 38 i 39. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront de nucleòfils, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (5Z)-*trans*-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilen]-2-pirrolidinona (*trans-Z-IXk*) i a la (5Z)-*trans*-3,4-dimetil-5-(fenilmetilen)-2-pirrolidinona (*trans-Z-IXc*)

a) Atac per un nucleòfil

La pirrometenona Z-Ik (Fig. 36) i el seu arilanàleg Z-Ic (Fig. 37) presenten una reactivitat teòrica enfront de nucleòfils molt semblant. En tots dos casos l'àtom 3 és el que té el paràmetre de reactivitat més gran, tal com li pertocaria a una cetona α,β -insaturada. Ara bé, aquest àtom es troba ja substituït en els dos composts per un grup metil. Aquest fet implica, a part d'una dificultat termodinàmica a causa de la poca estabilitat del producte final



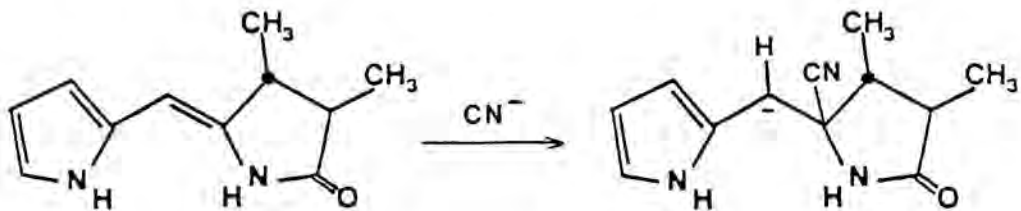
una dificultat addicional a conseqüència de l'impediment estèric que pot exercir el grup metil.

Per a tots dos composts, Z-Ik i Z-Ic, l'àtom no substituït més reactiu enfront de nucleòfils és el carboni pont (àtom 5), independentment de quin sigui l'angle conformacional entre els anells. Els resultats teòrics donen, doncs, com a lloc preferencial d'atac per un nucleòfil el carboni pont.

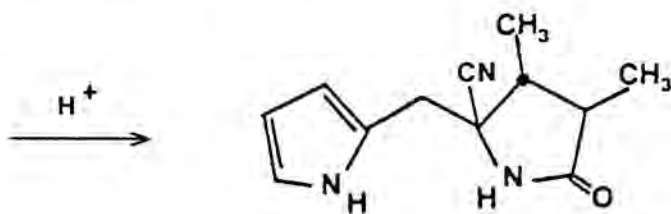
Aquest resultat està totalment d'acord amb els experiments d'addició de HCN per atac de l'ió cianur realitzats sobre pirrometenones (vegeu part experimental, apartat 3), i sobre arilanàlegs de pirrometenones¹⁷⁵ (vegeu també part experimental, apartat 3). Essent el carboni pont el centre que rep l'atac de l'anió.

A mida que l'angle conformational va augmentant de valor, i per tant l'extensió de la conjugació es va veient més dificultada, a l'anell pirròdic de la 3,4-dihidropirrometenona trans-Z-IXk deixa de sentir-se l'efecte atractor d'electrons de l'oxigen, i tan sols es sent l'electronegativitat del propi nitrogen pirròdic (vegeu per exemple el paràmetre de nucleofilia de l'àtom 7 a la Fig. 38). En canvi, a l'anell benzènic de l'arilanàleg trans-Z-IXc, degut a la fàcil polaritzabilitat dels seus electrons, el caràcter positiu de l'àtom 4 arriba a ser compensat i els àtoms 6 i 9 es converteixen en els més reactius enfront de nucleòfils.

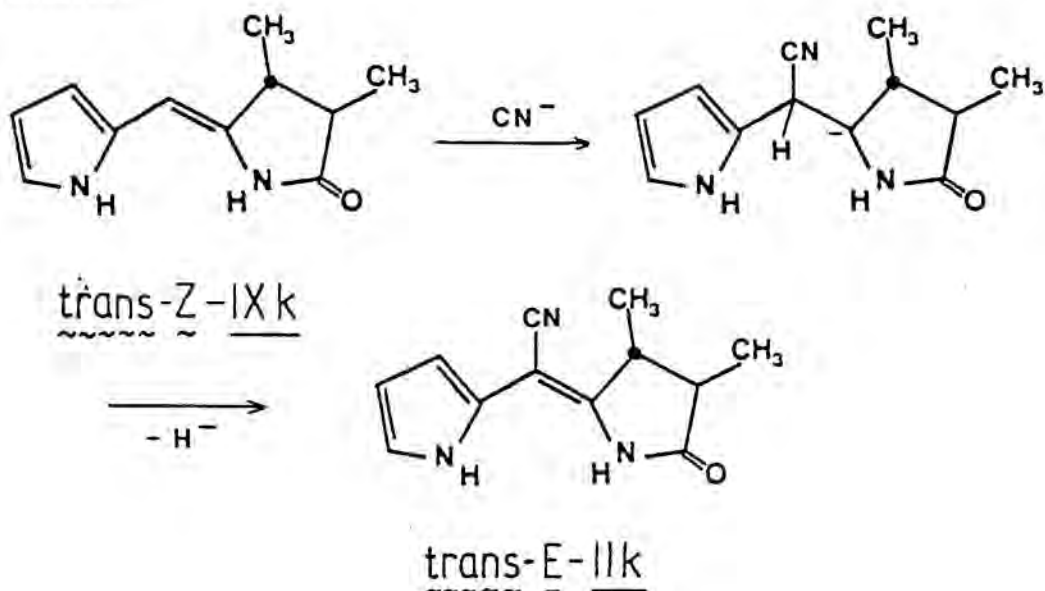
L'àtom 4, però, no dóna fàcilment reaccions de substitució, car no té hidrògens com a substituents i en canvi són possibles les addicions. En el cas de trans-Z-IXk, i pensant en valors dels paràmetres de reactivitat (vegeu també Fig. 42) una addició a 4 i 9 seria factible, però de fet no és d'esperar que es produeixi doncs implicaria la pèrdua d'aromaticitat de l'anell pirròdic. És més admissible una addició a 4 i 5.



trans-Z-IXk

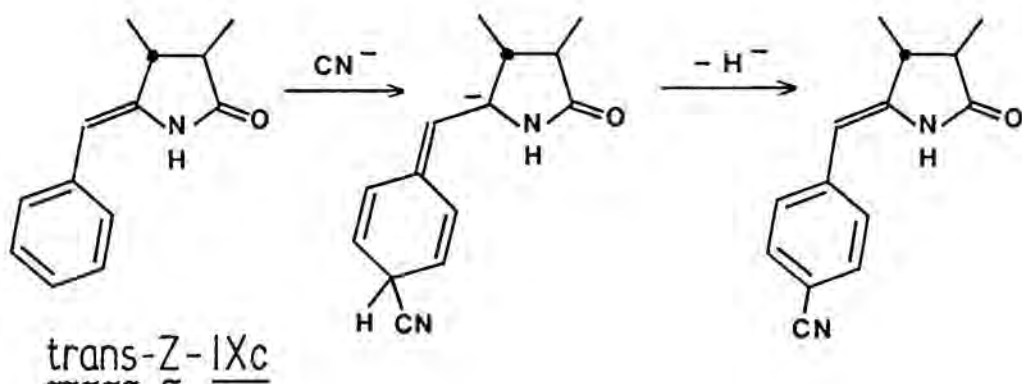


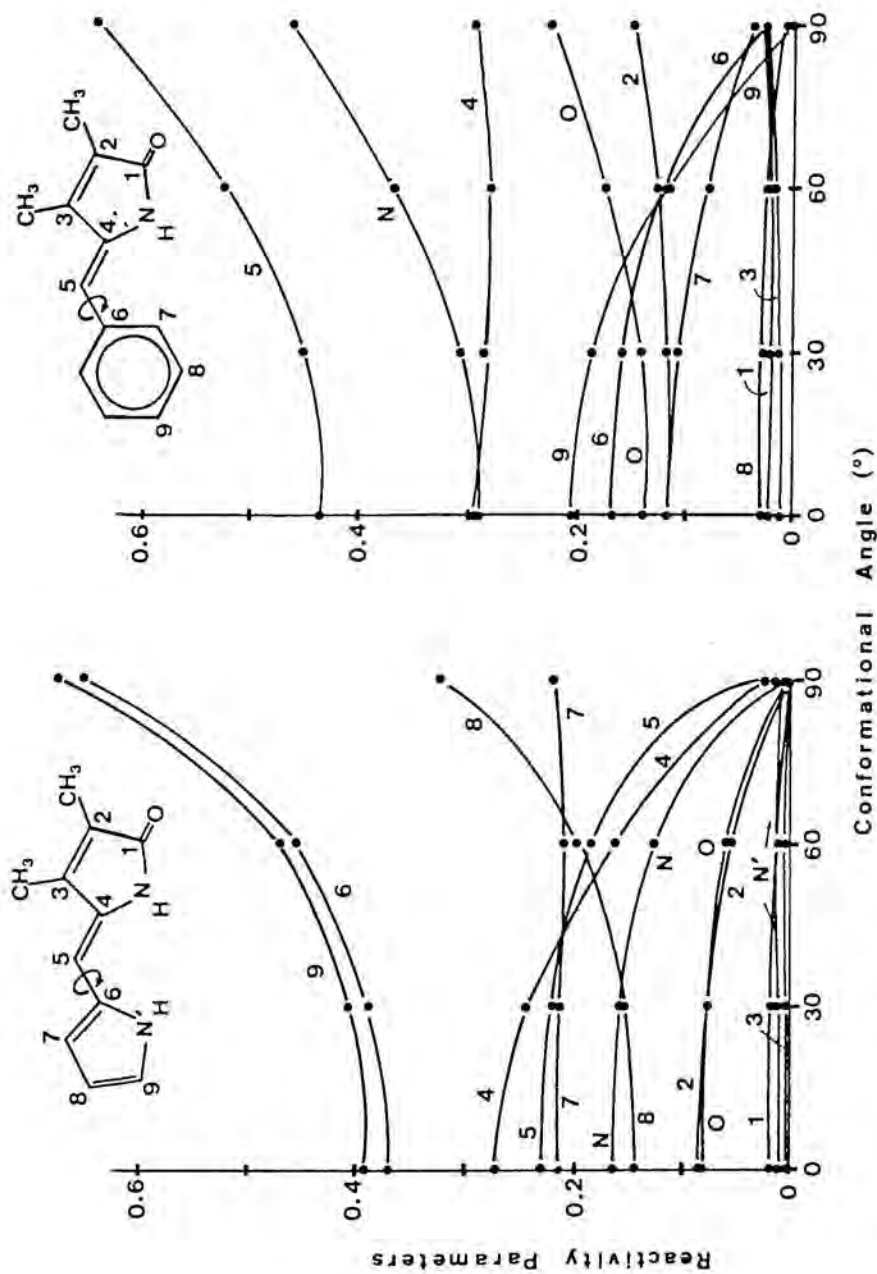
També, degut al alt valor del paràmetre de nucleofília de 5, podria donar-se una substitució al carboni pont, però sembla menys raonable.



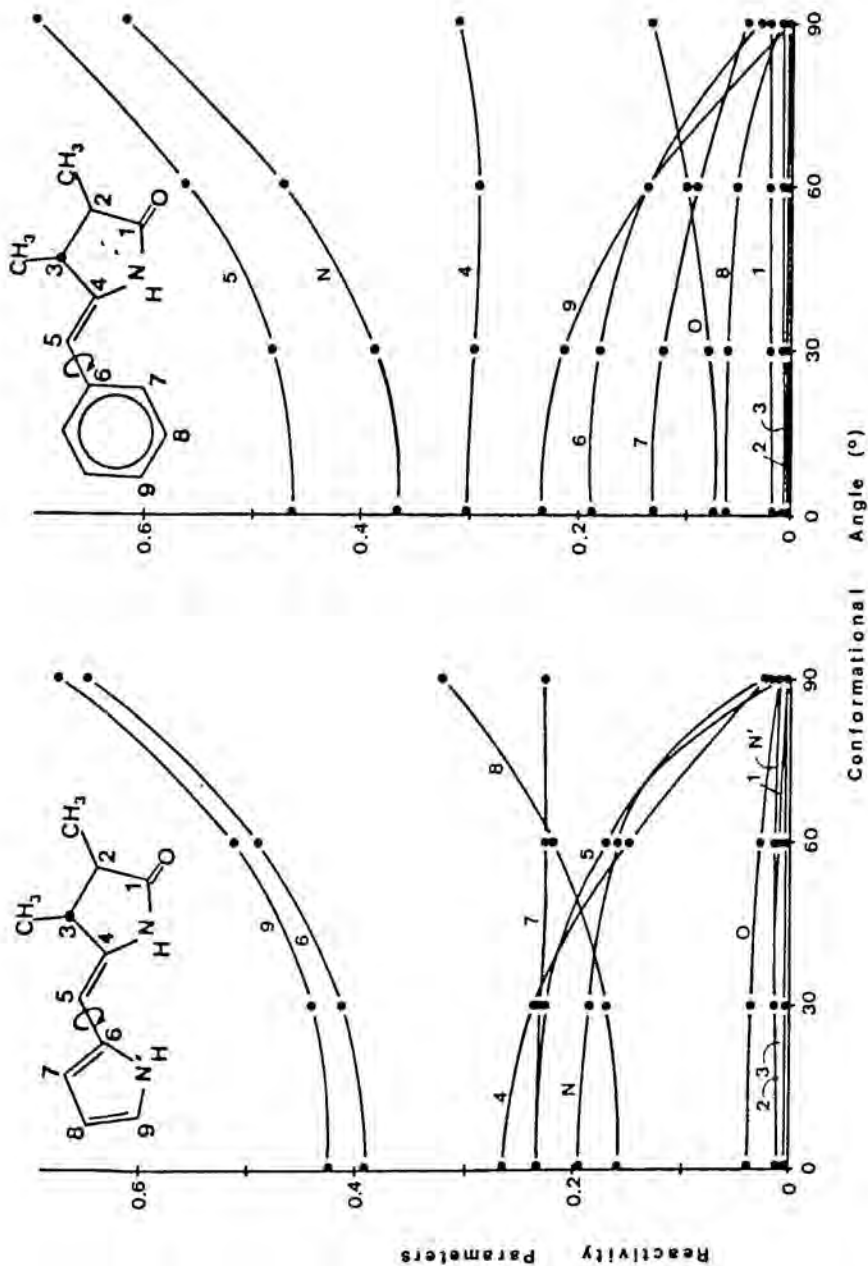
La manca de dades experimentals sobre la reactivitat dels sistemes de 3,4-dihidropirrometenones no permet contrastar experimentalment aquests càlculs.

En un arilanàleg com trans-Z-IXc pla (angle conformacional igual a 0°) també seria de preveure una addició a 4 i 5, o en tot cas una substitució a 9; però, degut a que, de forma semblant als composts com II (vegeu capítol C) o als mateixos arilanàlegs de pirrometenones³¹⁻³³, no és d'esperar que trans-Z-IXc sigui pla, haurem de preveure una substitució nucleòfila a l'àtom 9.





Figures 40 i 41. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilè]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ik) i a la (Z)-3,4-dimetil-5-(fenilmetilè)-3-pirrolin-2-ona (Z-Ic) .

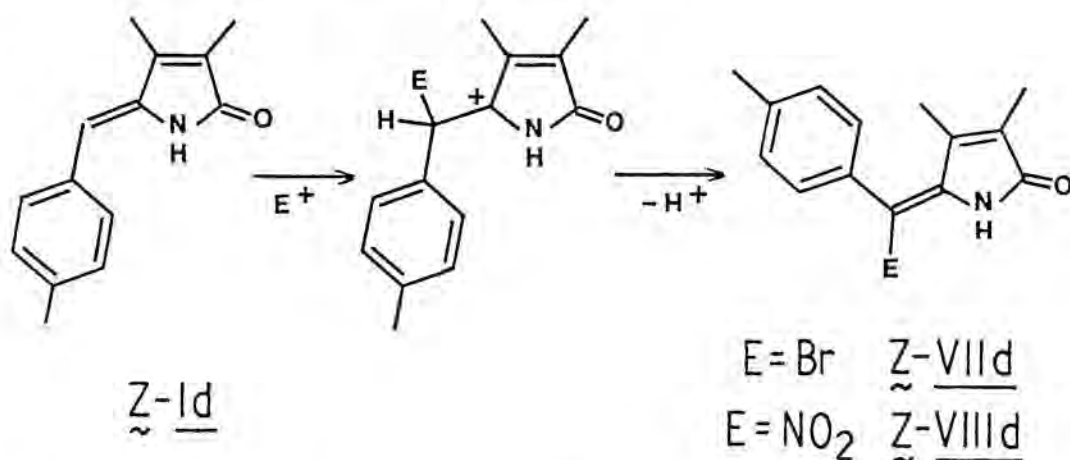


Figures 42 i 43. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront d'electròfils, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (5Z)-trans-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metil]-2-pirrolidinona (trans-Z-IXk) i a la (5Z)-trans-3,4-dimetil-5-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (trans-Z-IXc)

b) Atac per un electròfil

L'arilanàleg Z-Ic (Fig. 41) i l'arilanàleg trans-Z-IXc (Fig. 43) presenten una reactivitat teòrica enfront d'electròfils molt semblant, a tots dos casos l'àtom 5, el carboni pont, té el paràmetre de reactivitat més gran, per tant aquests sistemes es comporten com enamines. Aquest caràcter d'enamina augmenta amb l'angle conformational ja que disminueix la possibilitat de deslocalització de la càrrega per l'anell benzènic.

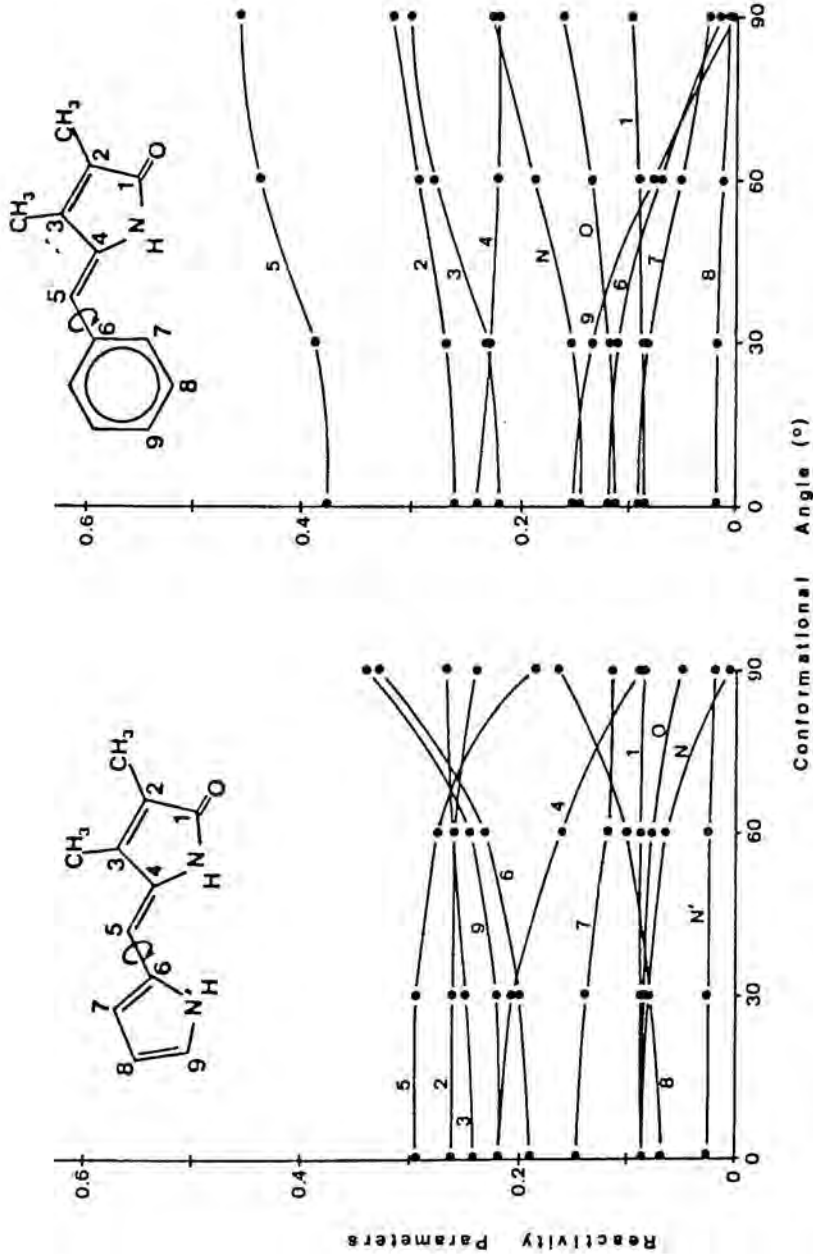
La manca de dades experimentals per a composts de tipus IX no permet contrastar els càlculs, però per al cas de composts de tipus I està ben provat¹¹⁵ que l'atac per un electròfil, com és el Br^+ ($\text{Br}_2 / \text{Cl}_2 \text{CH}_2$) o el NO_2^+ ($\text{NO}_2 \text{BF}_4 / \text{CH}_3 \text{NO}_2$) dóna lloc a la substitució electròfila al carboni pont.



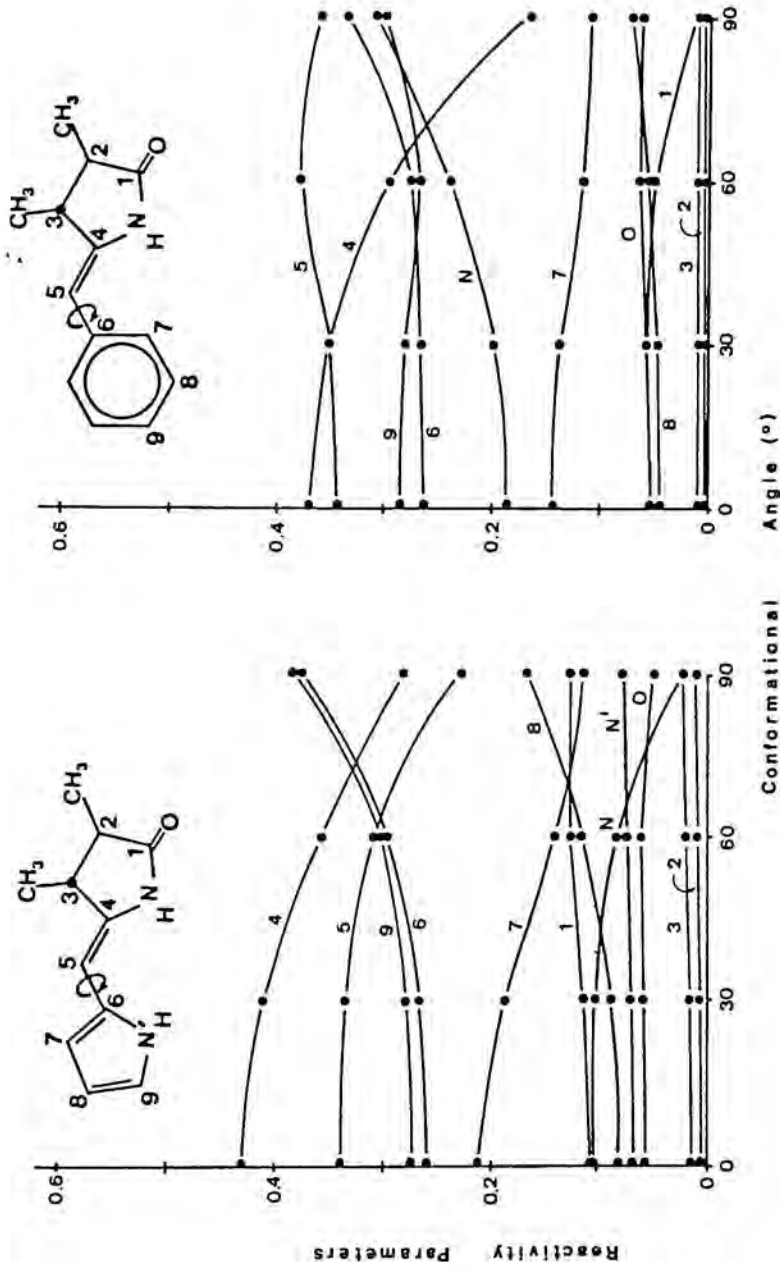
De la mateixa manera el tractament¹² de Z-Ic amb $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{D}$ dóna lloc a Z-IIIId.

Per altra banda la pirrometenona Z-Ik i la 3,4-dihidropirrometenona trans-Z-IXk mostren també una reactivitat teòrica paral·lela (Fig. 40 i 42). A tots dos casos l'àtom 9 té el paràmetre de reactivitat més gran, i aquesta reactivitat del carboni α - del pirole augmenta amb la disminució de la possibilitat de deslocalització de la càrrega per tot el sistema.

Les dades experimentals¹¹⁵ sobre la bromació ($\text{Br}_2 / \text{Cl}_2 \text{CH}_2$)

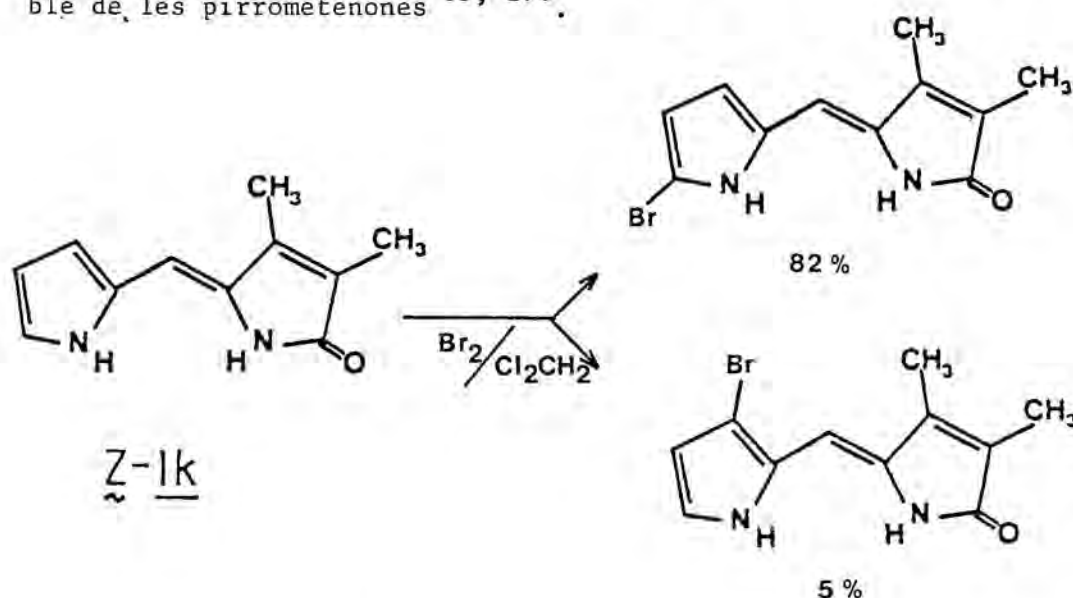


Figures 44 i 45. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront de radicals, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metil]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ik) i a la (Z)-3,4-dimetil-5-(fenilmetil)-3-pirrolin-2-ona (Z-Ic).



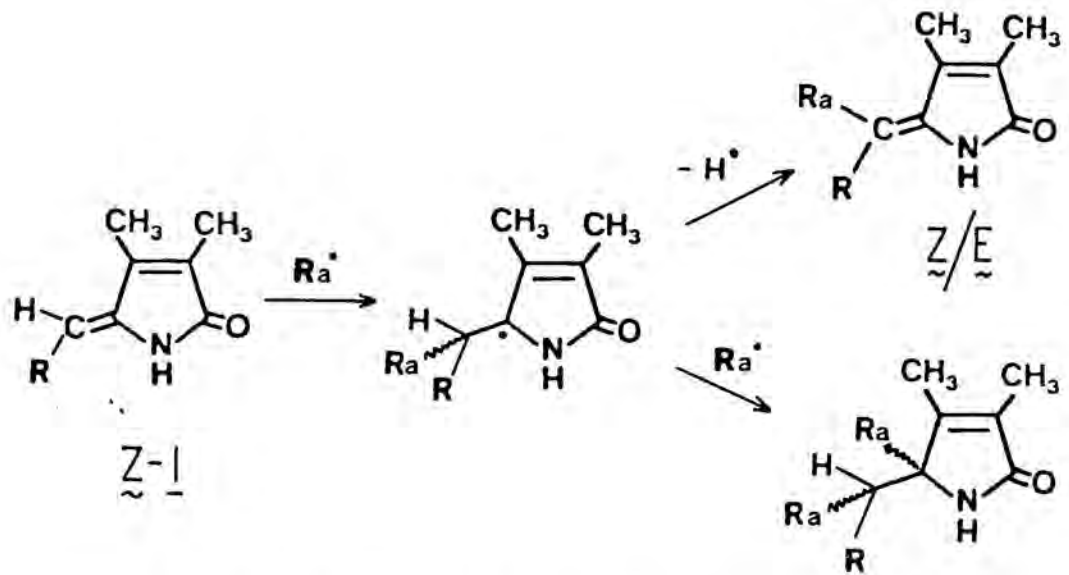
Figures 46 i 47. Representació gràfica de la variació dels paràmetres de reactivitat enfront de radicals, respecte de la variació de l'angle conformational, a la (5Z)-trans-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metil]-2-pirrolidinona (trans-Z-IXk) i a la (5Z)-trans-3,4-dimetil-5-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (trans-Z-IXc) .

de Z-Ik confirmen aquests càlculs. Els resultats experimentals també mostren, en aquest cas, que la posició 7 pot ser substituïda, però amb un rendiment molt baix. A més a més indiquen que el carboni pont no reacciona en cap moment. Aquestes dades estan en total acord amb els nostres càlculs, doncs, per un angle conformational d'aproximadament 40° , l'àtom 7 es converteix en el segon centre reactiu no substituït (vegeu Fig. 40). Aquest angle és precisament l'experimentalment trobat per al conformer més estable de les pirrometenones ^{35, 178}.

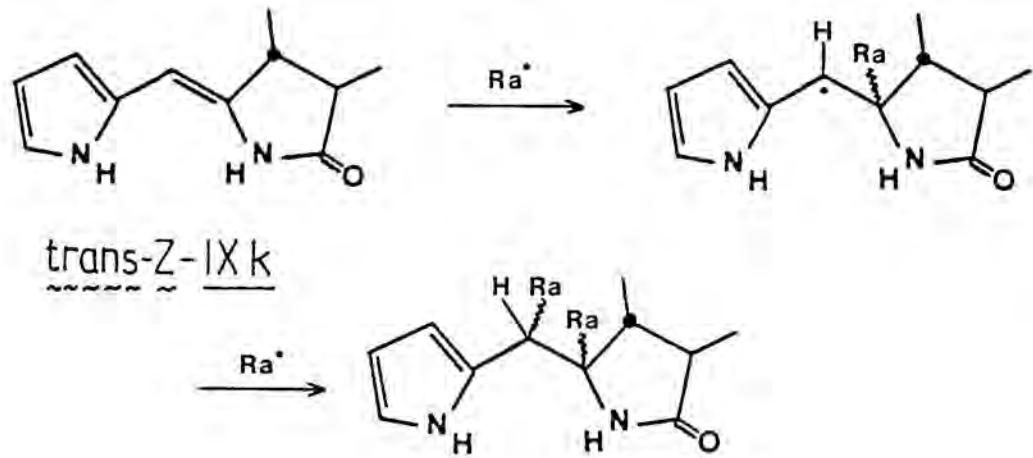


c) Atac per un radical

Excepte en el cas de la 3,4-dihidropirrometenona trans-Z-IXk (Fig. 47) a tots els altres casos l'àtom 5, el carboni pont, és el que presenta un caràcter més reactiu enfront de radicals en un marge més ampli de conformacions, que inclou les pròpies d'aquests tipus de composts ^{33, 35} ($40-60^\circ$). Per tant per Z-Ik, Z-Ic i trans-Z-IXc pot esperar-se una reacció del tipus



En canvi per trans-Z-IXk el centre més reactiu enfront de radicals és l'àtom 4, i per tant les reaccions aniran per un altre camí.



d) Consideracions de caràcter general

La figura 48 dóna una visió esquemàtica de la localització de l'HOMO i el LUMO en aquests composts, indicant a quina meitat de la molècula (5-metilen-3-pirrolin-2-ona o 5-metilen-2-pirrolidiona, o bé benzè o pirrole) es troba localitzat l'orbital, mostrant per tant a quina meitat de la molècula es produirà la reacció.

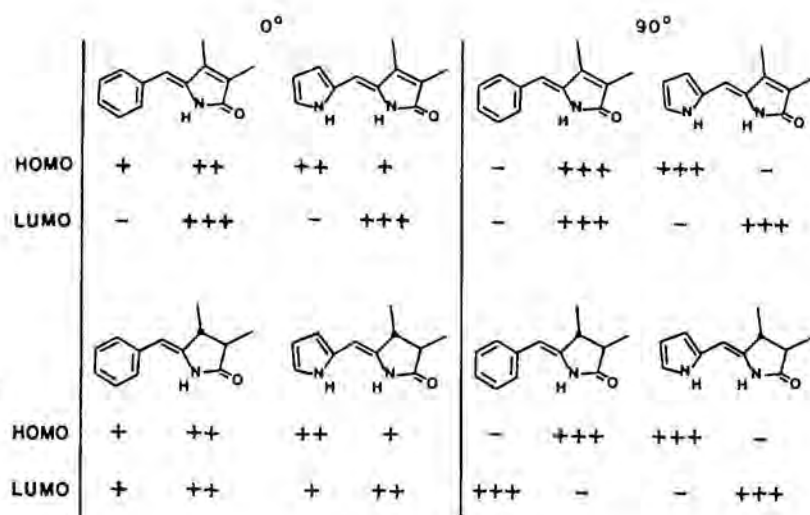


Figura 48. Localització de l'HOMO i del LUMO, per als angles confor-
macionals de 0° i 90°, a Z-Ic, Z-Ik, trans-Z-IXc i trans-Z-IXk.

La representació gràfica dels paràmetres de reactivitat (Fig. 36 a 47) -o bé dels coeficients atòmics en l'HOMO i en el LUMO- mostren en molts casos una disminució o augment agut cap als 50°.

A 90°, l'HOMO i el LUMO de l'arilanàleg Z-Ic corresponen a orbitals totalment localitzats en la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona. En canvi a la pirrometenona Z-Ik, a 90°, l'HOMO es troba sobre l'anell de pirrole (corresponent a un orbital $1A_2$ de 1H-pirrole¹⁷⁹) i el LUMO sobre la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona.

L'observació de la figura 40 , juntament amb la 41 i la 49, ens permet preveure que si a una pirrometenona com Z-Ik se li rebaixa d'alguna forma l'HOMO, per exemple mitjançant un substituent atractor d'electrons en la posició α - de pirrole que es troba lliure, de forma que disminueixi la densitat electrònica sobre l'anell de pirrole, l'HOMO de la nova molècula ha de correspondre a l'HOMO de la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona. Així, aquesta

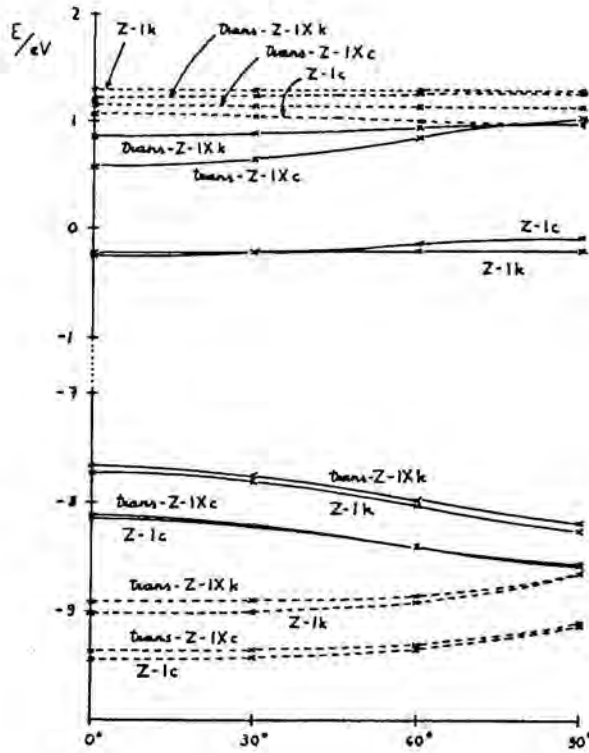


Figura 49. Variació dels valors de les energies orbitàliques de NLUMO (----), LUMO (—), HOMO (· · ·) i NHOMO (· · · ·), per a Z-1k, Z-1c, trans-Z-1Xk i trans-Z-1Xc, en funció de l'angle conformacional, segons el mètode MINDO/3 .

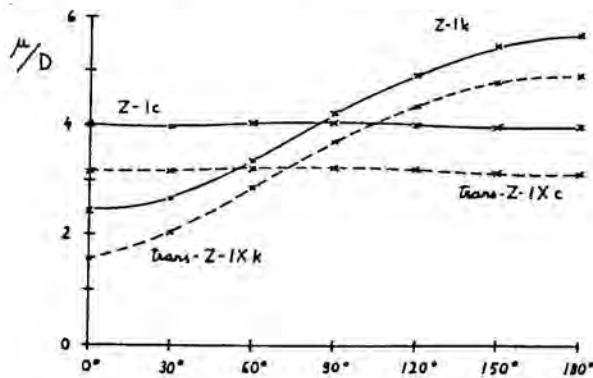


Figura 50. Variació del moment dipolar de Z-1k, Z-1c, trans-Z-1Xk i trans-Z-1Xc, en funció de l'angle conformacional, segons el mètode MINDO/3 .

e) Reactivitat dels pigments tetrapirròlics lineals

Un bilatriè (a,c) com la bilirubina (fig. 1), degut a la interrupció de la conjugació en el pont 10, pot considerar-se a tots els efectes com dos unitats de pirrometenona juxtaposades. Així, reaccions electròfiles com la isomerització amb desproporció, catalitzada per àcid ¹⁸⁰ i la reacció diazo ¹⁸¹, corresponen a la bromació en α de pirrole d'una pirrometenona com $\underline{Z-Ik}$ ¹¹⁵.

Un bilatriè (a,b,c), com ja s'ha vist a la introducció, en l'estudi estructural (fig. 2), pot considerar-se integrat per unitats de pirrometè o pirrometenona. Però, degut a la no interrupció de la conjugació, cada unitat ha de suposar-se substituïda per un grup que tingui els mateixos efectes electrònics que la part simplificada. La figura 51 il·lustra aquestes idees. La reactivitat enfront d'electròfils de l'estructura parcial 2 ha sigut estudiada sobre $\underline{Z-In}$ ^{36, 115} i s'ha vist que correspon a la d'un aril anàleg, com acabem de comentar. La reactivitat de l'estructura parcial 3 ha de correspondre a la d'una pirrometenona com $\underline{Z-Ik}$ (estudiada a ^{115, *}), possiblement amb un HOMO més alt, degut a la donació d'electrons per part de l'enamida. L'estructura parcial 4 és equivalent a una 5-(2-piridil)metilen-3-pirrolin-2-ona (estudiada a ^{12, 115, *}) i aquesta no és més que un aril anàleg amb un pont d'hidrogen intramolecular, com es dedueix de ¹¹⁵. El desplaçament a camps alts del seu protó metilènic (vegeu capítol C) indica l'elevada densitat electrònica en el carboni pont. La comparació dels paràmetres de reactivitat calculats per a cadascuna d'aquestes molècules (vegeu fig. 36, 37, 40 i 41) mostra que el primer punt d'atac per un electròfil ha de ser en el pont 5, seguit del 15, i el punt més reactiu enfront de nucleòfils ha de ser el pont 10 . Aquesta predicció està en total acord amb les dades experimentals de ^{52, 53, 114, 182}.

La concordança dels càlculs teòrics sobre models parcials de

* Part experimental d'aquesta memòria

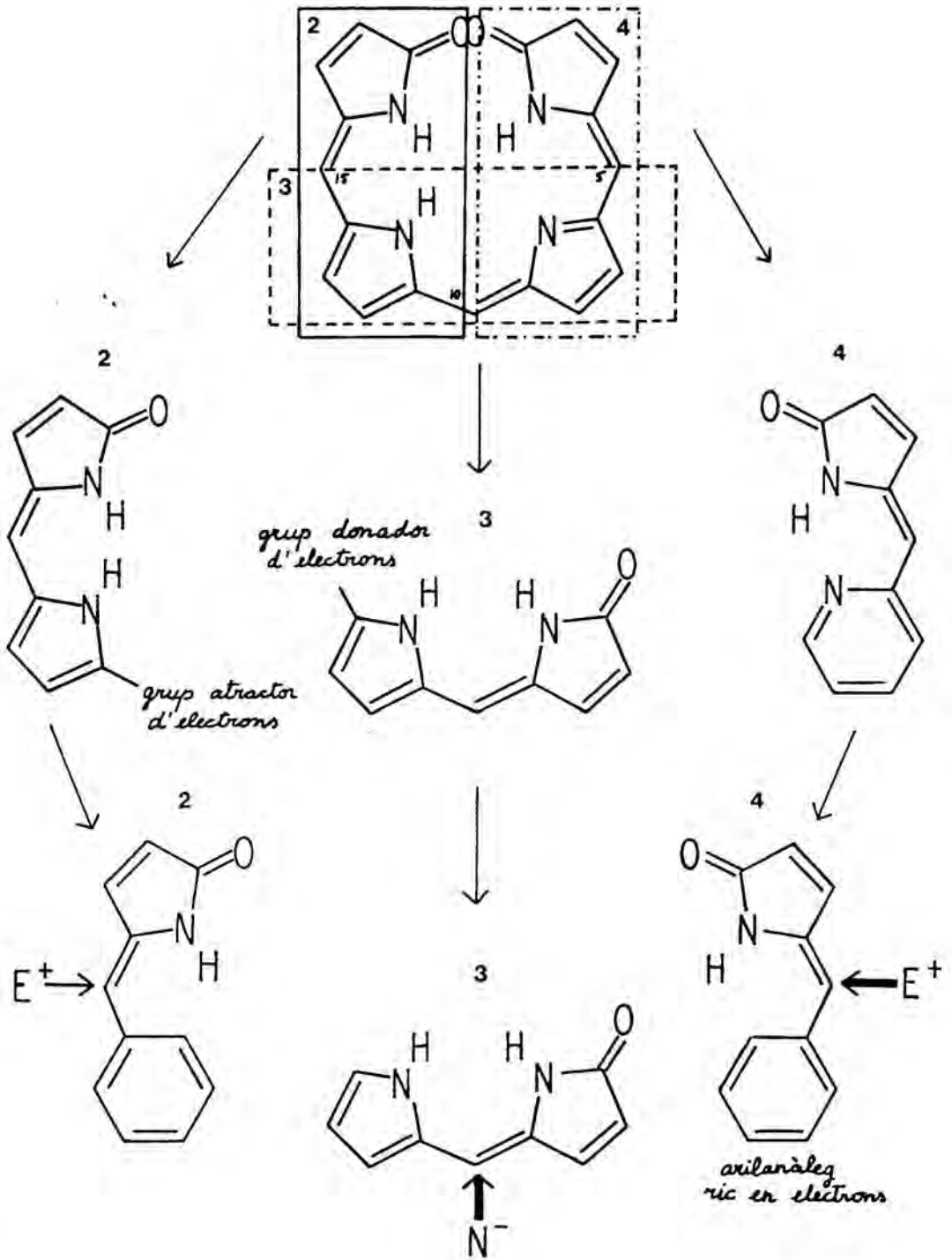


Figura 51. Descomposició d'un bilatriè (a,b,c) en estructures parcials que permeten l'estudi de la seva reactivitat.

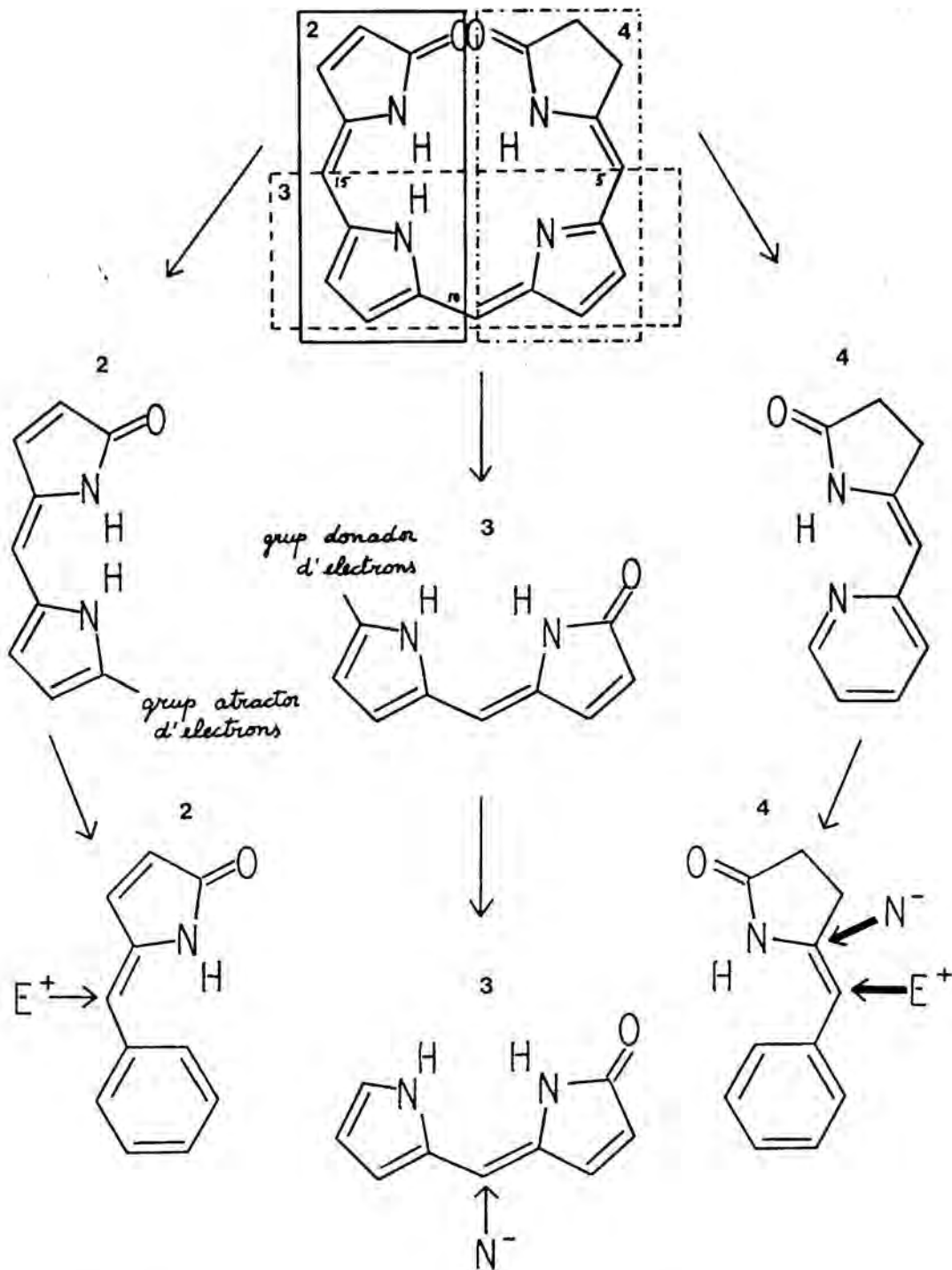


Figura 52. Descomposició d'un 2,3-dihidrobilatriè (a,b,c) en estructures parcials que permeten l'estudi de la seva reactivitat.

bilatriens (a,b,c) amb les dades experimentals, tan sobre els models parcials com sobre els tetrapirroles, ens permeten fer l'estudi de la reactivitat dels 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c) . La seva descomposició en estructures parcials està representada a la figura 52 . L'estudi experimental de la reactivitat dels arilanàlegs de 3,4-dihidropirrometenones no ha estat realitzat. La comparació dels paràmetres de reactivitat calculats (vegeu fig. 36, 37, 39 i 40, 41, 43) prediu que en el pigment tetrapirròlic, el lloc d'atac preferent per un electròfil ha de ser el carboni 5, i el principal lloc d'atac per part d'un nucleòfil ha de ser el carboni 4 . L'atac nucleòfil a C-10 es troba en segona posició, i no pot tenir lloc a menys que C-4 estigui estèricament impedit, o l'angle de torsió de l'enllaç 5-6 sigui superior a $45-50^\circ$. Aquests resultats estan d'acord amb l'observació d'intercanvi per deuteri a C-5, en els cromopèptids de ficocianina ¹⁰⁰ i fitocrom ¹⁰¹, i amb l'atac nucleòfil a C-4 en un 2,3-dihidrobilatriè (a,b,c) sintètic ¹¹³ .

B.2.- Intent de síntesi de (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)
metilen]-2-pirrolidinona (Z-IXk)

Si be la síntesi de 5 (1H)-pirrometenones com Z-Ik -a partir de pirroles, per oxidació a 3-pirrolin-2-ones i condensació amb α -formilpirroles- no ofereix gaires dificultats, l'accessibilitat dels sistemes de tipus 3,4-dihidro-5 (1H)-pirrometenona com Z-IXk ha estat sempre difícil ¹⁸³.

Donat que en el nostre laboratori disposàven de sistemes ja reduïts, com són els cianoderivats II, que en general són accessibles amb bons rendiments, es va intentar la síntesi de Z-IXk a fi de realitzar sobre aquest compost els mateixos estudis de reactivitat realitzats amb les pirrometenones.

Coneixent que H. Falk ¹⁸⁴ havia intentat, sense éxit, l'obtenció de 3,4-dihidro-5 (1H)-pirrometenones a partir dels mateixos derivats cianurats II, per hidròlisi del nitril, seguida de descaboxilació, no podent mai anar més enllà de l'amida; coneixent la possibilitat de descianuracions reductores ¹⁸⁵ de α -aminonitrils amb NaBH₄ i sabent que les pirrometenones no es redueixen ¹⁸⁶ amb NaBH₄, es va intentar la descianuració reductora de Z-IIk per tal d'obtenir Z-IXk.

El solvent emprat va ser diglyme ¹⁸⁷ en lloc d'etanol / piridina ¹⁸⁵, per tal d'afavorir l'eliminació de CN sobre la reducció ¹⁸⁸ del seu doble enllaç conjugat. Per altra banda també es sabia que nitrils en β de nitrogen restaven inalterats per ebullició en piridina ¹⁸⁹ o bé en etanol ¹⁹⁰.

El tractament de Z-IIk amb NaBH₄ en diglyme (part experimental) va donar lloc a la formació de productes molt polars, no identificats, entre els quals no es troba Z-IXk.

C A P I T Ó L C

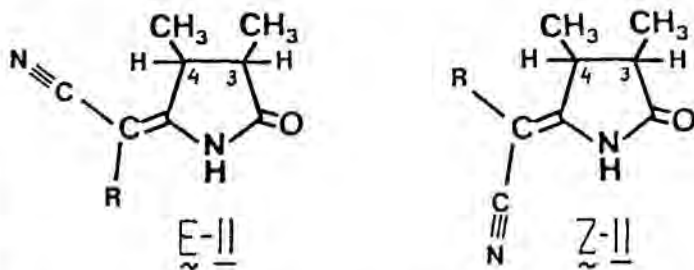
C O N F O R M A C I O E N S O L U C I O D E L S
I S O M E R S G E O M E T R I C S E I Z D E
3,4-D I H I D R O P I R R O M E T E N O N E S ,
P I R R O M E T E N O N E S
I L L U R S A N A L E G S A R I L I C S ,
E N F U N C I O D E L S S U B S T I T U E N T S

C.1.- Identificació dels isòmers geomètrics de les 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II)

Els isòmers geomètrics \underline{E} i \underline{Z} es van identificar per aplicació de la tècnica Efecte Nuclear Overhauser (NOE) sobre els productes aïllats. Les parelles d'isòmers utilitzades van ser \underline{E} - i \underline{Z} -IIg, en un cas, i \underline{E} - i \underline{Z} -IVd en l'altre cas. La irradiació (vegeu part experimental) es va fer sempre sobre els metils o els hidrogens units a l'anell aromàtic, per tal de veure l'increment en el senyal corresponent al metil situat sobre l'àtom de carboní 4 de l'anell lactàmic.

Amb el fi d'assignar tots els senyals, es van realitzar càlculs d'anisotropies magnètiques. L'anisotropia creada pel grup nitril es va calcular segons ¹⁹¹. Les taules 14 i 15 donen, respectivament, els valors de les variacions, originades per la presència del cianur, dels desplaçaments químics dels substituents units als àtoms de carboní 3 i 4 de l'anell de 2-pirrolidinona, i de l'anell de 3-pirrolin-2-ona, depenents de la configuració \underline{E} o \underline{Z} del doble enllaç exocíclic. La seva aplicació a IIa (R = H) va servir de base per a una posterior identificació dels senyals corresponents dels altres composts de la família II, en els quals, a més, s'ha de tenir en compte l'efecte del substituent aromàtic. L'anisotropia d'aquest anell és particularment important en els isòmers \underline{Z} -II i \underline{Z} -IV

	σ_{CN}	
	\underline{E}	\underline{Z}
CH ₃ -3	-0.01	0.04
CH ₃ -4	-0.24	0.14
H-3	0.00	0.06
H-4	-0.13	0.18



Taula 14. Anisotropies magnètiques degudes al nitríl, per als àtoms d'hidrogen indicats. El signe negatiu significa desplaçaments a camps més baixos.

	δ_{CN}	
	<u>E</u>	<u>Z</u>
CH ₃ -3	-0.02	0.04
CH ₃ -4	-0.51	0.14

E-IV

Z-IV

Taula 15. Anisotropies magnètiques degudes al nitril, per als àtoms d'hidrogen indicats. El signe negatiu significa desplaçaments a camps baixos.

Els isòmers cis - trans no han sigut mai separats. La seva identificació, sobre els espectres de RMN, s'ha fet d'acord amb ^{192, 193}, és a dir, tenint en compte el fet de que els senyals corresponents als hidrogens metítics cis surten a camps més baixos que els dels respectius hidrogens trans, mentre que els senyals corresponents als metils cis surten a camps més alts que els dels respectius metils trans. La taula 16 permet comprovar aquest fet, tan en els isòmers E-II com en els Z-II.

Les parelles de senyals metil - meti van ser identificades per experiments de doble ressonància.

L'assignació dels senyals respectius dels isòmers cis i trans va ser confirmada, en el cas de E-IIId i E-IIe, al realitzar l'estudi de l'equilibri termodinàmic en NaCH₃O / CH₃OH i en NaCD₃O / CD₃OH (vegeu A.2.1).

A la taula 16 es pot veure que el valor de la constant d'acoblament entre H-3 i H-4, donat que depèn de l'angle díedre entre aquests dos hidrogens ¹⁹⁴, permet diferenciar també els isòmers cis dels trans. L'impediment estèric entre els substituents sobre C-3 i C-4, al modificar l'angle entre H-3 i H-4, canvia el valor d'aquesta constant d'acoblament. Així, l'aparició d'un senyal per a cadascun dels hidrogens de CH₃-CH₂ a IIIi trans i a IIj trans, es deu a l'impediment estèric entre els etils sobre C-3 i C-4. Aquesta fixació de la conformació dels etils es reflecta també en la disminució de la constant d'acoblament H-3,H-4, indicant que per causa del major volum dels substituents sobre C-3 i C-4, l'angle díedre entre H-3 i H-4 s'acosta més a 90°. La no detecció dels isòmers E- i Z-IIIi cis i E- i Z-IIj cis és

una altra evidència de l'existència d'impediment estèric.

	$\delta_{\text{H-4}}$	$\delta_{\text{H-3}}$	$\delta_{\text{CH}_3\text{-4}}$	$\delta_{\text{CH}_3\text{-3}}$	$J_{\text{H-3, H-4}}$
<u>E-IIa trans</u>	2.80	2.34	1.49	1.31	a
<u>E-IIId trans</u>	3.05	2.37	1.56	1.33	3.4 ± 0.2
<u>E-IIe trans</u>	3.07	2.37	1.59	1.33	3.4 ± 0.1
<u>E-IIf trans</u>	3.08	2.36	1.59	1.32	3.2 ± 0.1
<u>E-IIg trans</u>	3.10	2.38	1.60	1.34	3.2 ± 0.2
<u>E-IIh trans</u>	3.10	2.34	1.56	1.35	2.7 ± 0.1
<u>E-IIi trans</u>	3.04	2.36	2.04 ^b ; 1.83 ^b	1.77 ^b ; 1.63 ^b	2.0 ± 0.1
<u>E-IIj trans</u>	3.10	2.39	2.07 ^b ; 1.91 ^b	1.82 ^b ; 1.67 ^b	2.0 ± 0.1
<u>E-IIk trans</u>	3.02	2.38	1.53	1.33	3.2 ± 0.1
<u>E-IIl trans</u>	a	a	1.57	1.31	a
<u>E-IIm trans</u>	3.05	2.45	1.52	1.30	a
<u>Z-IIa trans</u>	2.69	2.32	1.31	1.29	7.1 ± 0.2
<u>Z-IIId trans</u>	3.09	2.34	0.99	1.33	3.9 ± 0.1
<u>Z-IIe trans</u>	2.76	2.30	0.83	1.30	4.1 ± 0.1
<u>Z-IIf trans</u>	2.43	2.27	0.82	1.27	3.9 ± 0.2
<u>Z-IIg trans</u>	2.44	2.25	0.85	1.28	3.9 ± 0.3
<u>Z-IIh trans</u>	a	a	a	a	a
<u>Z-IIi trans</u>	3.12	2.35	1.41 ^b ; 1.24 ^b	1.85 ^b ; 1.68 ^b	2.4 ± 0.1
<u>Z-IIj trans</u>	2.81	2.33	1.25 ^b ; 1.18 ^b	1.79 ^b ; 1.68 ^b	2.5 ± 0.1
<u>Z-IIk trans</u>	3.07	2.38	1.21	1.32	3.2 ± 0.5
<u>Z-IIl trans</u>	a	a	0.90	1.28	a
<u>Z-IIm trans</u>	a	a	0.90	1.25	a

Taula 16. Desplaçaments químics (δ) referits a TMS intern, i constants d'acoblament (Hz) dels hidrogens indicats. Dissolvent Cl_3CD . a) valor no determinat; b) un hidrogen de $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$.

	$\delta_{\text{H-4}}$	$\delta_{\text{H-3}}$	δ_{CH_3-4}	δ_{CH_3-3}	$J_{\text{H-3, H-4}}$
<u>E-IIa cis</u>	3.42	2.9	a	1.21	a
<u>E-II d cis</u>	3.53	2.93	1.37	1.24	8.4 ± 0.2
<u>E-II e cis</u>	3.57	2.93	1.40	1.22	8.4 ± 0.2
<u>E-II f cis</u>	3.58	2.93	1.41	1.22	8.4 ± 0.2
<u>E-II g cis</u>	3.60	2.94	1.42	1.23	8.5 ± 0.3
<u>E-II h cis</u>	3.58	2.89	1.38	1.27	8.2 ± 0.2
<u>E-II i cis</u>	-	-	-	-	-
<u>E-II j cis</u>	-	-	-	-	-
<u>E-II k cis</u>	3.50	2.93	1.33	1.24	8.4 ± 0.1
<u>E-III cis</u>	a	a	1.39	1.21	a
<u>E-II m cis</u>	3.5	3.05	1.33	1.20	a
<u>Z-II a cis</u>	3.19	2.9	1.30	1.19	a
<u>Z-II d cis</u>	3.55	2.92	0.91	1.18	a
<u>Z-II e cis</u>	3.20	2.88	0.78	1.15	8.5 ± 0.2
<u>Z-II f cis</u>	2.85	2.85	0.77	1.13	a
<u>Z-II g cis</u>	2.86	2.86	0.79	1.14	a
<u>Z-II h cis</u>	a	a	a	a	a
<u>Z-II i cis</u>	-	-	-	-	-
<u>Z-II j cis</u>	-	-	-	-	-
<u>Z-II k cis</u>	3.55	2.92	1.13	1.22	8.8 ± 0.5
<u>Z-III cis</u>	a	a	0.76	1.15	a
<u>Z-II m cis</u>	a	a	a	a	a

Taula 16. Continuació .

C.2.- Determinació de la conformació en solució dels isòmers geomè-
trics E i Z de 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i
de 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II)

A la literatura ^{31-33, 35}, els angles de torsió en solució s'assignen per una combinació de tècniques espectroscòpiques, com són el desplaçament induït per lantànids dels senyals en els espectres

de RMN (LIS), amb l'ajud de programes de càlcul per tal de determinar la posició del lantànid i deduir les coordenades internes dels altres àtoms; comparació dels espectres d'absorció electrònica amb els teòricament esperats, calculats per mètodes semiempírics del tipus PPP; i càlcul d'anisotropies magnètiques sobre les posicions que han d'experimentar una major variació amb l'angle conformacional.

Ara bé, en el nostre cas la utilització de la tècnica LIS no era aconsellable degut a la dificultat de fixació de la posició del lantànid. En els composts de tipus II i IV és possible, a part de la coordinació normal en pirrometenones i arilanàlegs per l'oxigen lactàmic, una coordinació competitiva pel grup ciano. Per altra banda, la presència del nitril sobre el carboni pont, disminueix el número d'hidrogens fàcilment assignables. La utilització del càlcul d'anisotropies magnètiques per a predir l'angle de torsió en els isòmers E d'arilanàlegs de pirrometenones ³¹ (fent la suposició de que la diferència de desplaçament químic entre el senyal corresponent a un determinat hidrogen de l'anell lactàmic de l'isòmer Z, i el corresponent al mateix hidrogen en l'isòmer E, tan sols depèn de l'anisotropia del benzè; i suposant també que en els aril anàlegs de pirrometenona-Z, l'anisotropia del benzè no arriba a fer-se sentir sobre els substituents de les posicions 3 i 4 de l'anell de 3-pirrolín-2-ona) donava lloc a la deducció d'angles de torsió inferiors als obtinguts pel conjunt de les altres tècniques. En el present cas, en el que cal tenir en compte a més l'anisotropia del nitril, és d'esperar que els angles deduïts per aquest mètode siguin encara menys fiables. A més, la no consideració dels efectes electrònics atractors i donadors de càrrega, diferents per l'isòmer E que per l'isòmer Z, en el nostre cas, en el que els substituents del doble enllaç exocíclic són un anell aromàtic i un nitril, pot ser una causa important d'error.

La taula 17 recull el resultat del càlcul de les anisotropies magnètiques per les estructures de 5-arilcianometilen-2-pirrolidionona (II) i 5-arilcianometilen-3-pirrolín-2-ona (IV). Com es pot veure, aquest càlcul prediu angles de torsió entre 40 i 50°

per a tots els isòmers Z-II i Z-IV, independentment de l'impedi-
ment estèric degut a la diferent substitució en orto de l'anell
aromàtic.

	$\delta_{\text{CH}_3-4} \underline{Z}$	$\underline{1} + \sigma_{\text{CN}}$	$\delta_{\text{CH}_3-4} \underline{E}$	$\underline{3} + \sigma_{\text{CN}}$	$\underline{2} - \underline{4}$	angle torsió isòmer <u>Z</u>
<u>II</u> <u>d</u> <u>trans</u>	0.99	1.13 ^c	1.56	1.32 ^d	-0.19	40 - 45°
<u>II</u> <u>e</u> <u>trans</u>	0.83	0.97	1.59	1.35 ^d	-0.38	45 - 50°
<u>II</u> <u>f</u> <u>trans</u>	0.82	0.96	1.59	1.35 ^d	-0.39	45 - 50°
<u>II</u> <u>g</u> <u>trans</u>	0.85	0.99	1.60	1.36 ^d	-0.37	45 - 50°
<u>IV</u> <u>d</u>	1.55	1.69 ^b	2.45	1.94 ^b	-0.25	42 - 47°
<u>IV</u> <u>e</u>	1.38	1.52 ^a	2.47	1.96 ^b	-0.44	45 - 50°
<u>IV</u> <u>g</u>	1.34	1.48 ^a	2.47	1.96 ^b	-0.48	47 - 52°

Taula 17. Desplaçaments químics i correcció de l'anisotropia del
nitril per als metils sobre C-4. Angle de torsió, per als corres-
ponents isòmers Z-II i Z-IV, deduït de l'anisotropia del benzè,
la qual ha estat calculada a ³¹, segons ¹⁹⁵. a) Valors compara-
bles als dels respectius arilanàlegs E-Ie i E-Ig. b) 0.10-0.17
ppm més petits que els dels respectius arilanàlegs Z-Id, Z-Ie, Z-Ig
i E-Id. c),d) Comparables a les 3,4-dihidropirrometenones E (c) o Z
(d).

Per aquests motius en el present cas ha calgut recorre a les
dades existents a la literatura sobre estructures relacionades,
per tal de trobar un altre medi d'assignar la conformació en so-
lució d'aquestes estructures.

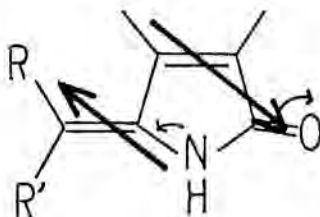
Les dades espectroscòpiques (IR, RMN, UV) sobre arilanàlegs
de pirrometenona, de les que es disposa en l'actualitat, i els
estudis conformacionals ^{31-33, 35} als que abans ens hem referit,
permeten un coneixament bastant profund de la seva estructura.
Aquests coneixaments poden estendre's a composts relacionats per
als quals els estudis estructurals no són tan abundants.

C.2.1.- Relació entre els desplaçaments químics dels hidrogens i l'angle de torsió a derivats de pirrometenones

a) Relació entre els desplaçaments químics dels hidrogens d'aril anàlegs de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i pirrometenones, i l'angle de torsió en solució

El desplaçament químic del senyal corresponent a un hidrogen en l'espectre de RMN depèn dels efectes electrònics (atractors i donadors de càrrega) dels substituents veïns, així com de l'anisotropia magnètica de les funcions químiques amb electrons mòbils que estiguin pròximes en l'espai.

L'abundància de dades sobre desplaçaments químics, tan dels isòmers Z com E, d'arilanàlegs de pirrometenona ^{8, 10, 12, 30-33, 36, 39, 40, 44, 115} en solució de Cl_3CD , permet, com a ^{30, 48}, fer una observació. El senyal corresponent al protó metilènic del carboni pont apareix sempre a camps més baixos en els isòmers E-I que en els Z-I. Aixó tan sols pot ser degut al canvi de situació respecte de l'anell lactàmic, i sembla ser un reflex directe de la posició d'aquest hidrogen --synperiplanar o antiperiplanar, respectivament-- respecte del nitrogen enamídic.



Així, en les 3,4-dihidropirrometenones, la formació de l'anió sobre l'anell lactàmic dona lloc a un fort desplaçament a camps més alts del senyal de l'hidrogen metilènic en l'isòmer Z-IX (aproximadament 0.5 ppm en $DMSO^{98}$), mentre que en el corresponent isòmer E-IX aquest desplaçament és tan sols d'aproximadament 0.1 ppm (en $DMSO^{98}$). L'altra influència que rep el protó metilènic

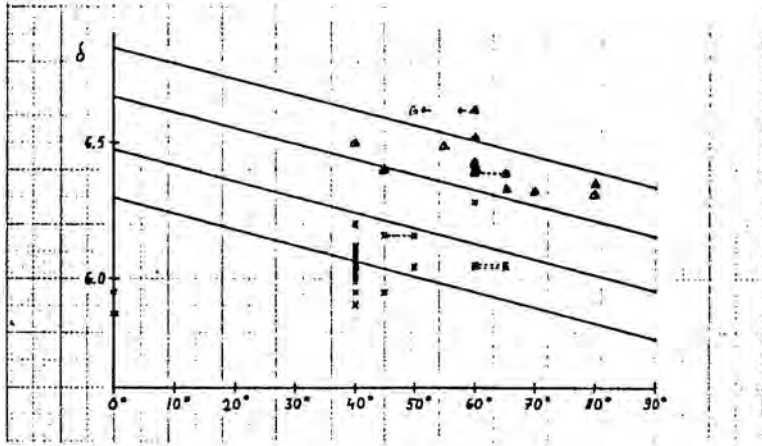


Figura 53. Variació del desplaçament químic del protó metilènic dels arilanàlegs de pirrometenones amb el canvi de l'angle conformational. Isòmers E, zona superior (Δ); isòmers Z, zona inferior (\times).

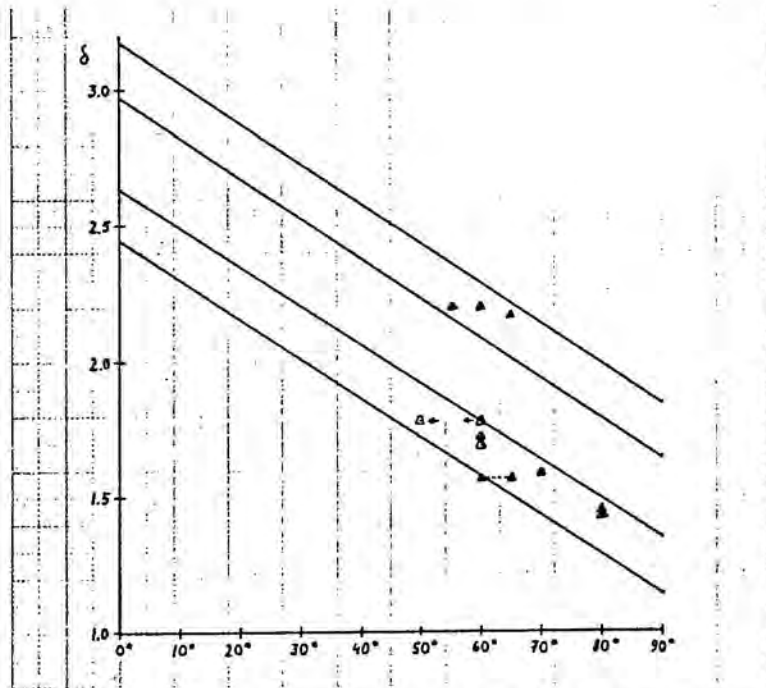
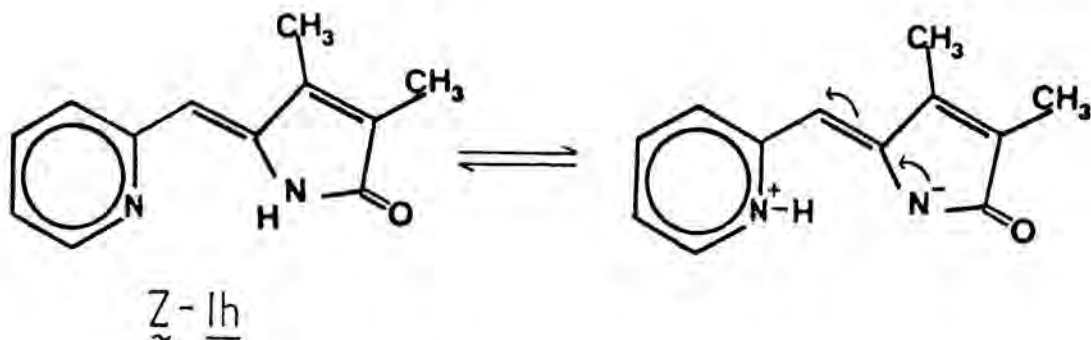


Figura 54. Variació del desplaçament químic dels protons corresponents al metil en C-4 (zona inferior) i al metilè de l'etil en C-4 (zona superior), al canviar l'angle conformational en els isòmers E dels arilanàlegs de pirrometenones.

i que pot modificar el seu desplaçament químic, és la proximitat de l'anell benzènic. L'anisotropia d'aquest anell sobre el protó metilènic, dependrà de l'angle de torsió de l'anell benzènic respecte del pla format per la unitat de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona. Fixada la resta d'influències que aquest protó rep, és a dir, fixada una cofiguració, $\underline{Z-I}$ o $\underline{E-I}$, en el doble enllaç exocíclic i una determinada "disponibilitat d'electrons" del nitrogen enamídic, l'únic factor que pot fer variar el seu desplaçament químic és l'angle de torsió de l'anell benzènic. Així doncs, ha de ser possible trobar una relació directa que lligui, en cada configuració, l'angle de torsió amb el desplaçament químic del protó metilènic.

La figura 53 recull la representació gràfica dels desplaçaments químic del protó metilènic dels arilanàlegs de pirrometenones enfront dels angles de torsió. Aquests angles són els donats per la bibliografia ^{31, 32, 33}. Per la nostra part, hem afegit les dades corresponents a altres composts diferentment substituïts (recullides principalment de ^{8, 10, 12, 30, 36, 39, 40, 44}) per als que l'angle de torsió ha de ser semblant als descrits, en raó, precisament, al tipus de substitució.

En els isomers $\underline{E-I}$, tan sols $\underline{E-Id}$ ($\delta_{H-C=} = 6,62$ ppm en Cl_3CD , $\theta = 60^\circ$ ³³) resulta considerablement desajustat. En els isomers \underline{Z} , la major densitat de dades, a la vegada que la major dispersió, es troba per un angle de 40° . Les dades representades a un angle de torsió de 40° corresponen totes elles a arilanàlegs de pirrometenona amb diferents substituents en para de l'anell benzènic ($4-(CH_3)_2N$, $4-HO-$, $4-CH_3-O-$, $4-CH_3-$, $4-Br-$, $4-Cl-$ i $4-MeO_2C-$ fenil, incluits els derivats 3-piridil- i 4-piridil-substituïts). Aquesta dispersió és un reflex directe dels efectes electrònics (atractors o donadors de càrrega) dels substituents. A un angle de torsió de zero graus estan situats els desplaçaments químic corresponents als derivats 2-piridil-substituïts ^{8, 30}, podent-se observar que presenten una desviació important cap a camps més alts. Aquest desplaçament és expli cable per la formació de pont d'hidrogen intramolecular ⁸.



A $\delta = 6,30-6,28$ ppm^{9, 30}, $\phi = 60^\circ$ ³³ es troba el punt corresponent al desplaçament químic del protó metilènic de N-metil-(Z)-Id. Com abans hem comentat, el fort desplaçament a camps baixos d'aquest hidrogen, comparat amb el d'altres composts d'angle de torsió semblant, es deu a la diferent orientació dels electrons del nitrogen lactàmic, com a conseqüència de la N-alquilació (vegeu fig. 55). Per contra, l'isòmer N-metil-(E)-Id ($\delta = 6,40$ ppm, $\phi = 60^\circ$ ³³) resulta perfectament ajustable, indicant la menor influència de la cessió de càrrega per part del nitrogen lactàmic en els hidrogens metilènics dels isòmers E-I.

Es un fet conegut que en els arilanàlegs de pirrometenones³⁰, així com en els bilatriens (a,b,c)⁴⁸, el substituent en 4 de l'anell de 3-pirrolin-2-ona apareix a camps més alts en els isòmers E que en els Z. Deixant a part els efectes electrònics atractors i donadors de càrrega, diferents per als hidrogens dels substituents en C-4, en els isòmers E que en els Z. Aquest desplaçament a camps alts és degut a que el substituent en C-4 de l'anell de 3-pirrolin-2-ona dóna lloc a un fort impediment estèric en els isòmers E¹⁰, obligant a adoptar un angle de torsió, en l'enllaç simple del metilè pont, major en els isòmers E que en els Z³³. La proximitat de l'anell aromàtic girat produeix un efecte anisotròpic important en els substituents de C-4 (vegeu fig. 55). Sobre aquesta base, també ha de ser possible trobar una relació entre el desplaçament químic del senyal corresponent al metil en C-4 i l'angle de torsió de l'anell benzènic, en els isòmers E-I. La figura 54 recull aquest fet. Igualment ha d'existir una recta semblant per als desplaçaments químics del CH₂, quan el substituent en C-4 és

un etil.

Falk i col.³² havian ja realitzat un estudi de la relació entre l'angle de torsió en l'isòmer E dels arilanàlegs de pirrometenona i el desplaçament químic del substituent sobre la posició 4 de l'anell de 3-pirrolin-2-ona. L'existència en l'actualitat d'un major nombre de dades, ens ha portat a realitzar aquesta revisió.

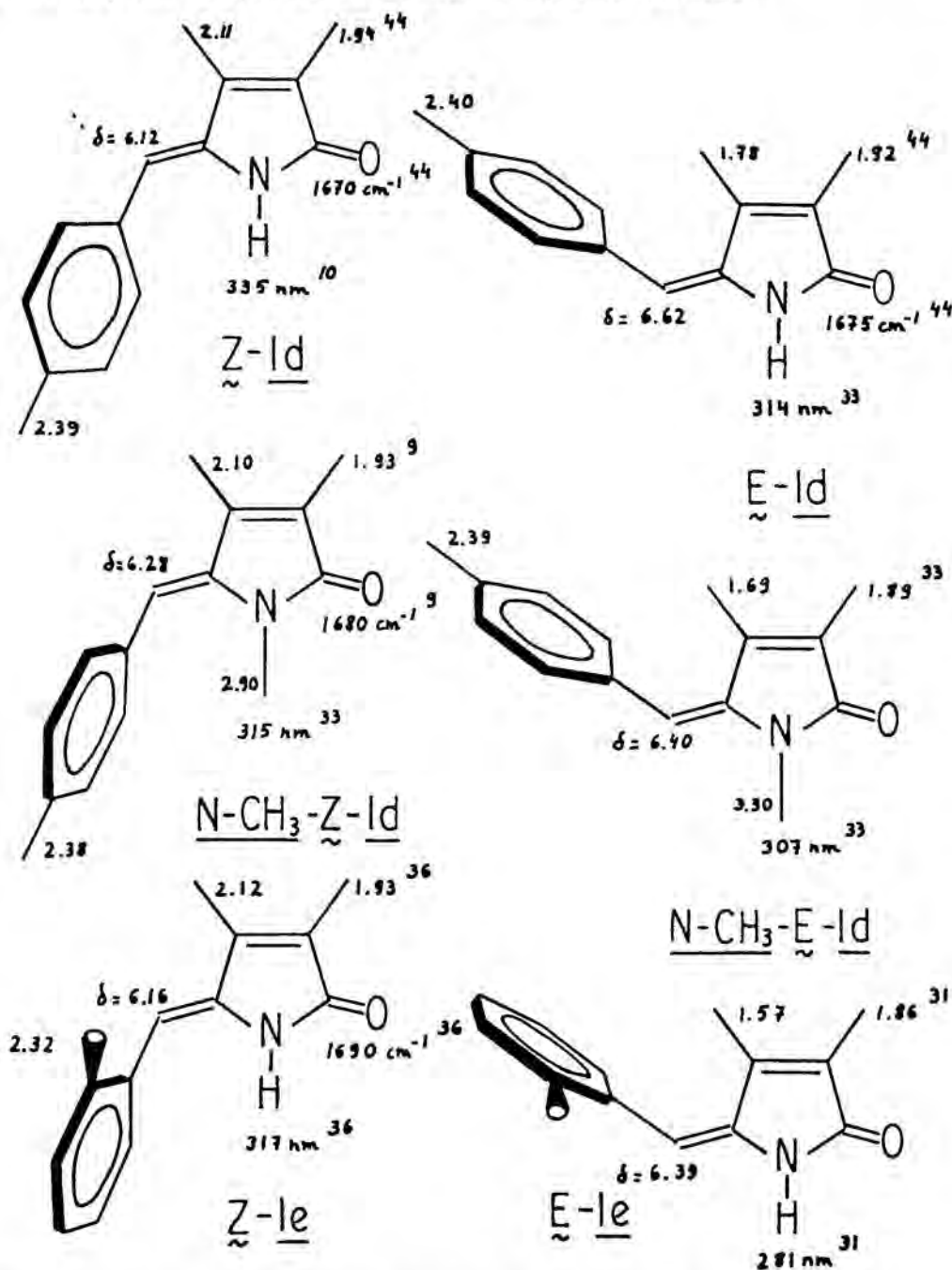


Figura 55. Desplaçaments químics (Cl_3CH) i màxims d'absorció (EtOH) d'arilanàlegs de pirrometenona.

En les 3,4-dihidropirrometenones (dades de RMN i IR recullides de 98, 102, 131, 148, 196-200) també es pot fer el mateix tipus de correlació entre el senyal del protó metilènic i l'angle de torsió entre els dos anells. La figura 56 recull aquest fet. Els angles de torsió han estat assignats seguint criteris generals d'impediments estèrics, exactament els mateixos principis que més endavant s'empraran en els espectres d'ultraviolat. Alguns punts corresponents a composts dels quals els espectres havien estat realitzats en $\text{Cl}_3\text{CD}-\text{CD}_3\text{OD}$ ¹⁴⁸ han sigut senyalats, degut a la diferència de dissolvent.

Com en els arilanàlegs de pirrometenona, també ara ha de ser possible trobar una relació entre l'angle díedre dels isòmers E i el desplaçament químic de l'hidrogen i el metil situats sobre C-4. Però, sent C-4 un carboní sp^3 , la relació en aquest cas no ha de ser una recta entre 0° i 90° . Els angles díedres per als que l'anisotropia ha de ser màxima o mínima, en cada cas, han estat calculats a partir de les geometries optimitzades pel metode MINDO/3 de la trans-3,4-dimetil-5-metilen-2-pirrolidinona (IXa trans) i de l'anell benzènic. Aquest càlcul aproximat indica que el màxim desplaçament a camps baixos de H-4 ha de correspondre a un angle de torsió de l'anell benzènic d'uns 15° , per tant el mínim es trobarà a uns 105° . Mentre que el màxim desplaçament a camps baixos de CH_3 -4 ha de correspondre a un angle de torsió d'uns $(-25^\circ)-(-30^\circ)$, i el mínim a uns $60^\circ-65^\circ$. Es a dir, entre els dos màxims (o entre els dos mínims) hi ha un angle aproximat de $40^\circ-45^\circ$. Les figures 57 i 58 recullen aquestes dades. Les pendents s'han construït paral·leles a la de la figura 54. Aquestes gràfiques (fig. 56-58) són aplicables a la part corresponent a l'anell A i a H-5 dels 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c). Les dades experimentals sobre pigments tetrapirròlics lineals han estat recullides de 96-98, 102, 106, 113, 199-203.

L'aplicació d'aquests mateixos criteris al cas de les pirrometenones (dades de RMN i IR recullides de 35, 39, 47, 96, 175, 178, 199, 201, 204, 205) dóna també una gran dispersió als voltants de 40° . Cau fora de tota lògica el que les pirrometenones es comportin de manera diferent als seus derivats 3,4-dihidrogenats i als seus arilanàlegs. Per tant, les rectes (figura 59) s'han construït paral·leles

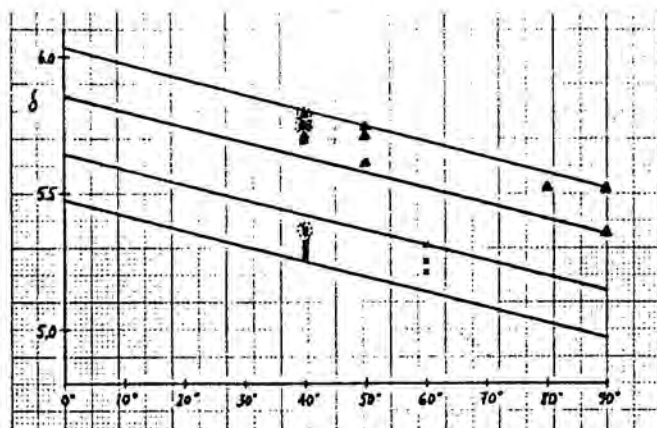


Figura 56. Variació del desplaçament químic del protó metilènic de les 3,4-dihidropirrometenones al canviar l'angle conformational. Isòmers \underline{E} , zona superior (Δ); isòmers \underline{Z} , zona inferior (\times).

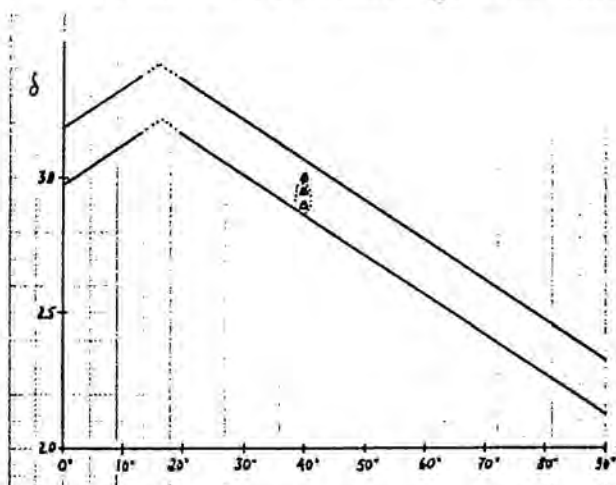


Figura 57. Variació del desplaçament químic del protó unit a C-4 dels isòmers \underline{E} de les 3,4-dihidropirrometenones, al canviar l'angle conformational.

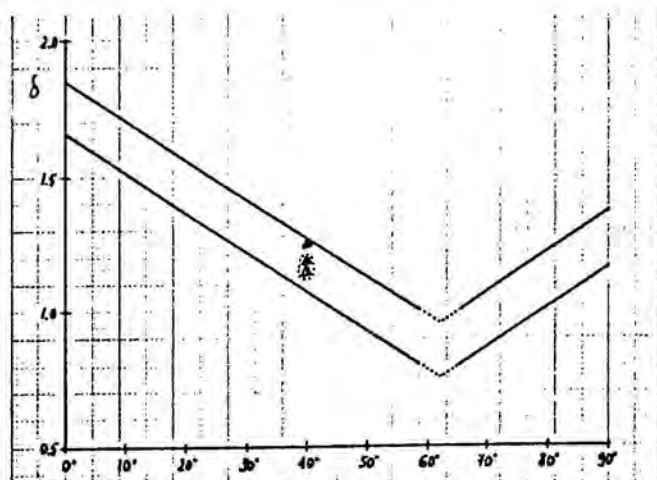


Figura 58. Variació del desplaçament químic dels protons corresponents al metil en C-4 dels isòmers \underline{E} de les 3,4-dihidropirrometenones, al canviar l'angle conformational.

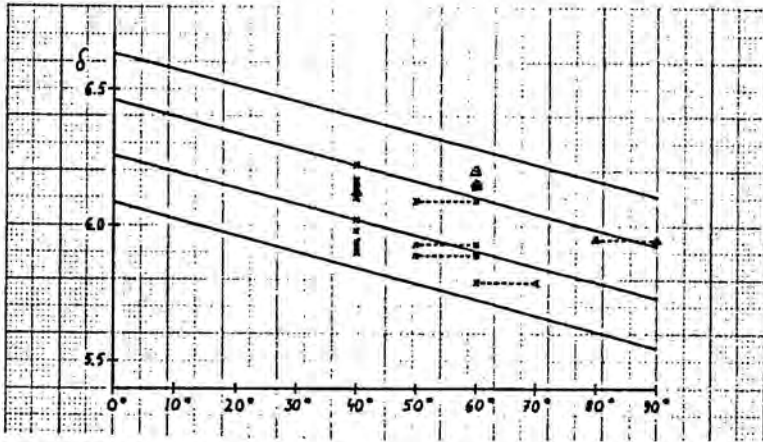


Figura 59. Variació del desplaçament químic del protó metilènic de les pirrometenones al canviar l'angle conformacional. Isòmers E, zona superior (Δ); isòmers Z, zona inferior (λ).

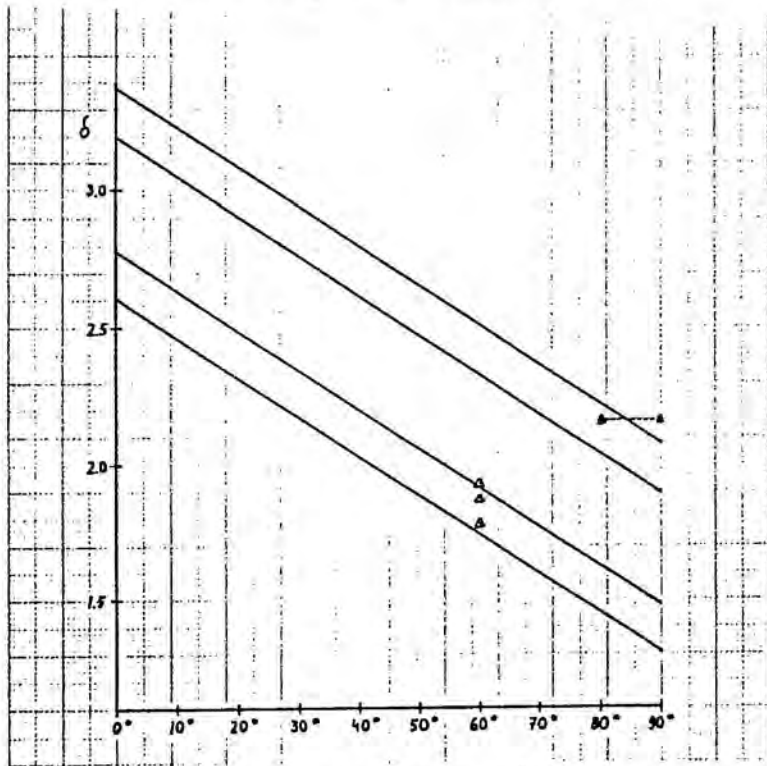


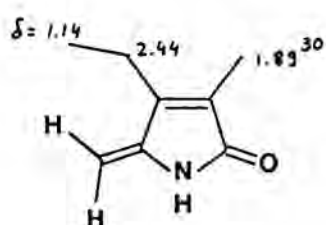
Figura 60. Variació del desplaçament químic dels protons corresponents al metil en C-4 (zona inferior) i al metilè de l'etil en C-4 (zona superior), al canviar l'angle conformacional en els isòmers E de les pirrometenones.

a les de la figura 56 i mantenint les mateixes distàncies, donat que la seva pendent ve determinada per l'anisotropia de l'anell de pirrole, i la seva separació tan sols depèn de la variació de situació respecte del nitrogen enamídic. La recta de la figura 60 s'ha construït paral·lela a la de la figura 54. Aquestes gràfiques són aplicables als bilatriens (a,b,c). Les seves dades de RMN han estat recollides de ⁴⁸, 93, 96-98, 102, 106, 113, 201, 203, 206-208.

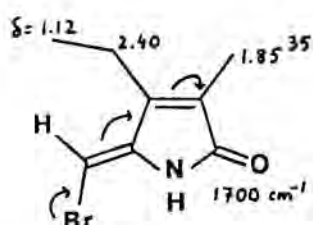
b) Determinació de l'angle de torsió, en solució clorofòrmica, dels isòmers \tilde{Z} de 5-arilbromometilen-3-pirrolin-2-ones (\tilde{Z} -VII), 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (\tilde{Z} -IV), 5-arilnitrometilen-3-pirrolin-2-ones (\tilde{Z} -VIII) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (\tilde{Z} -II), en base als desplaçaments químics en els espectres de RMN

La configuració dels derivats 5-arilbromometilen substituïts VII ha estat establerta per experiments de NOE ²⁰⁹, trobant-se que aquests són sempre \tilde{Z} , excepte quan es tracta de composts N-metilats, en els que l'increment de l'impediment estèric que aquest metil causa en els isòmers \tilde{Z} , fa que l'estabilitat de tots dos isòmers sigui semblant.

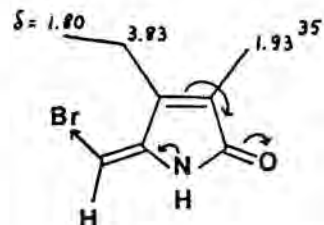
La comparació dels senyals corresponents a l'espectre de RMN de 4-etil-Ia amb els del derivat bromat \tilde{Z} -4-etil-VIIa



4-etil-Ia



\tilde{Z} -4-etil-VIIa



\tilde{E} -4-etil-VIIa

posa de manifest la gairebé nula influència del brom en els desplaçaments químics dels protons senyalats. Aquest fet ens permetrà la com-

paració entre els desplaçaments químics del metil en C-4 de l'anell lactàmic dels derivats 5-bromometilen substituïts dels arilanàlegs de pirrometenona ¹¹⁵ (Z-VII) i els dels propis arilanàlegs E-I. Donat que a la figura 54 hem representat el desplaçament químic del senyal corresponent a aquest metil, en funció de l'angle de torsió de l'anell aromàtic, la interpolació ens donara l'angle de torsió corresponent al derivat Z-VII. L'assignació de l'angle de torsió de Z-VII s'ha fet sobre la figura 60. La taula 18 recull els resultats. S'ha tingut en compte que en els isòmers amb l'anell aromàtic en E del nitrogen lactàmic dels derivats N-metil substituïts (vegeu figura 55), l'increment de la donació d'electrons per part del nitrogen al carbonil, produeix un lleuger augment de la densitat electrònica sobre CH₃-4.

El gran volum del brom i la seva forma esfèrica donen lloc a angles de torsió molt elevats.

	CH ₃ -3	CH ₃ -4	angle torsió	C=O
<u>Z-VII</u> d	1,80	1,44	70-80	1700
<u>N-CH₃-Z-VII</u> d	1,80	1,31	70-80	1695
<u>N-CH₃-E-VII</u> d	1,91	2,36		1695
<u>Z-5-(3-piridil)</u> bromometilen derivat	1,81	1,45	70-80 ^a	1705
<u>Z-5-(4-piridil)</u> bromometilen derivat	1,81	1,49	70-80 ^a	1690
<u>Z-5-(4-metoxifenil)</u> bromometilen derivat	1,83	1,45	70-80 ^a	1695
<u>Z-VII</u> n	1,82	1,48	75-90	1715

Taula 18. Desplaçaments químics (δ) dels protons indicats, en els espectres de RMN en Cl₃CD ¹¹⁵, i bandes d'absorció al IR (cm⁻¹, KBr) ¹¹⁵ dels derivats 5-arilbromometilen substituïts VII. Valor assignat al corresponent angle de torsió entre els dos anell, en base a aquestes dades. a) Aquest valor pot no ser correcte degut a la possibilitat de que els efectes anisotròpics siguin diferents dels dels composts utilitzats com model.

Quant als derivats 5-arilcianometilen substituïts IV, la comparació de les dades de desplaçaments químics dels metils sobre C-3 i C-4 amb les dels corresponents arilanàlegs (vegeu taula 19) indica que la influència del nitril és important sobre el metil de C-4, però la seva presència pràcticament no afecta al senyal del metil sobre C-3. Sobre CH_3 -3 tan sols s'aprecia un lleuger desplaçament (entre 0,00 i 0,06 ppm) a camps més baixos, atribuïble a l'efecte atractor d'electrons del nitril. Donat que aquest efecte mesomèric ha d'afectar encara molt menys al metil en C-4, el desplaçament observat en els senyals del CH_3 -4 dels derivats 5-arilcianometilen substituïts E-IV ha de ser degut a l'efecte anisotròpic del nitril. La correcció de l'anisotropia del nitril * havia sigut ja realitzada a la taula 17. L'aplicació dels desplaçaments químics corregits dels CH_3 -4 dels isòmers Z-IV sobre la figura 54, ens indica l'angle de torsió de l'anell benzènic. Aquestes dades estan recollides a la taula 20. La correlació entre les bandes d'absorció del carbonil al infraroig (vegeu taula 21) no està en contra dels angles de torsió assignats.

La comparació amb els valors deduïts per nosaltres per als angles de torsió dels corresponents arilanàlegs E-I (taula 20) indica un angle lleugerament superior per als derivats 5-arilcianometilen substituïts en els composts estèricament menys impeditos (Z-IVd \rightleftharpoons E-Id), fent-se més petita la diferència a mesura que augmenta l'impediment estèric de l'anell aromàtic. Aquest fet indica que el volum del nitril

* La diferència de 0,16-0,17 ppm, observable a la taula 19, entre els desplaçaments corregits del CH_3 -4 dels isòmers E-IV i els valors dels desplaçaments dels corresponents arilanàlegs Z-I, únicament pot ser deguda a error en el càlcul de l'efecte anisotròpic del nitril. Aquest error serà màxim per als hidrogens més pròxims al nitril, doncs en aquest cas una petita alteració de la geometria dóna lloc a una variació pronunciada de l'efecte anisotròpic. La comparació dels números de les taules 14 i 15, i l'experiència personal, així ho indiquen.

és lleugerament superior, però comparable al d'un hidrogen.

	CH ₃ -3	CH ₃ -4	CH ₃ -4 correcció σ _{CN}		CH ₃ -3	CH ₃ -4	Ref.
<u>E-IVd</u>	1,97	2,45	1,94	<u>Z-Id</u>	1,94	2,11	44
<u>E-IVe</u>	1,97	2,47	1,96	<u>Z-Ie</u>	1,93	2,12	36
<u>E-IVg</u>	1,96	2,47	1,96	<u>Z-Ig</u>	1,90	2,12	12
<u>Z-IVd</u>	1,91	1,55	1,69	<u>E-Id</u>	1,92	1,79	44
<u>Z-IVe</u>	1,89	1,38	1,52	<u>E-Ie</u>	1,86	1,57	31
<u>Z-IVg</u>	1,89	1,34	1,48	<u>E-Ig</u>	1,83	1,45	31

Taula 19. Comparació dels desplaçaments químics dels metils (δ, en Cl₃CD) sobre C-3 i C-4, entre els derivats 5-arilcianometilen substituïts i els corresponents arilanàlegs.

	angle torsió		angle torsió
<u>Z-IVd</u>	50-60°	<u>E-Id</u>	45-55°
<u>Z-IVe</u>	65-70°	<u>E-Ie</u>	60-70°
<u>Z-IVg</u>	65-80°	<u>E-Ig</u>	70-80°

Taula 20. Valor de l'angle de torsió entre els dos anells, deduït de les dades de RMN (Cl₃CD) i comparació amb els dels arilanàlegs corresponents en les mateixes condicions.

	C=O (cm ⁻¹)
<u>E-IVd</u>	1715 *
<u>E-IVe</u>	1712
<u>E-IVg</u>	1715
<u>Z-IVd</u>	1715
<u>Z-IVe</u>	1725
<u>Z-IVg</u>	1710

Taula 21. Bandes d'absorció del carbonil a l'infraroig (film), utilitzant com a referència la banda a 1602 cm⁻¹ del poliestirè.

* KBr

La configuració dels derivats 5-arilnitrometilen substituïts VIII ha estat establerta per experiments de NOE²¹⁰, observant-se que l'isòmer més estable és el Z.

La comparació dels desplaçaments químics dels metils sobre C-3 dels derivats 5-arilnitrometilen substituïts VIII, amb els corresponents arilanàlegs (taula 22), derivats 5-arilcianometilen subs-

tituïts IV (taula 19) i derivats 5-arilbromometilen substituïts VII (taula 18), resumida a la figura 61, ens mostra que l'efecte atrac-tor d'electrons del grup nitro és comparable al dels derivats 5-aril-cianometilen substituïts. Per tant, l'efecte mesomèric sobre CH₃-4 també ha de ser comparable. Donat que en els isòmers Z-VIII, l'ani-sotropia del grup nitro sobre CH₃-4 ha de ser despreciable, podem a-plicar els gràfics de les figures 54 i 60 per a deduir l'angle de tor-sió de l'anell benzènic.

	CH ₃ -3	CH ₃ -4		CH ₃ -3	CH ₃ -4	Ref.
<u>N-CH₃-E-VIIIId</u>	1,95	2,02	<u>N-CH₃-Z-Id</u>	1,93	2,10	9, 33
<u>E-VIIIe</u>	2,00	2,14	<u>Z-Ie</u>	1,93	2,12	36
<u>N-CH₃-E-VIIIe</u>	1,97	2,06	<u>N-CH₃-Z-Ie</u>	1,91	2,10	36
<u>Z-VIIIId</u>	1,88	1,29	<u>E-Id</u>	1,92	1,79	44
<u>N-CH₃-Z-VIIIId</u>	1,87	1,38	<u>N-CH₃-E-Id</u>	1,89	1,69	33
<u>Z-VIIIe</u>	1,91	1,24	<u>E-Ie</u>	1,86	1,57	31
<u>N-CH₃-Z-VIIIe</u>	1,88	1,29				
<u>Z-VIIIg</u>	1,94	1,29	<u>E-Ig</u>	1,83	1,45	31
<u>Z-5-(4-metoxifenil) nitrometilen derivat</u>	1,91	1,31				
<u>Z-5-(4-metoxicarbo- nilfenil) nitrometi- len derivat</u>	1,83	1,20				
<u>Z-VIIIIn</u>	1,89	1,41				

Taula 22. Comparació dels desplaçaments químics dels derivats 5-aril-nitrometilen substituïts VIII (δ , Cl₃CD), amb els dels corresponents arilanàlegs I.

La taula 23 recull els valors trobats per aquests angles de torsió.

La comparació de les bandes d'absorció a l'infraroig dels carbo-nils, entre els derivats 5-arilnitrometilen substituïts VIII (taula 24), 5-arilcianimetilen substituïts IV (taula 21), 5-arilbromometi-len substituïts VII (taula 18) i els respectius arilanàlegs I (fi-gura 55), mostra l'ordre d'electronegativitats NO₂ > CN > Br > H. An-teriorment hem vist que quan el substituent del carboni pont és un

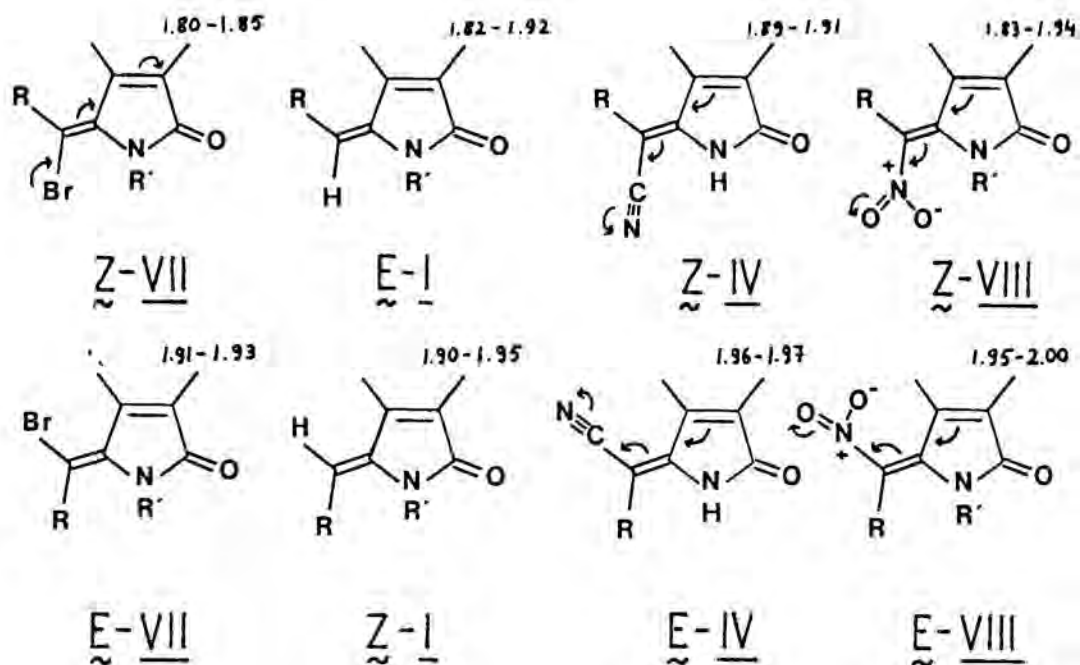


Figura 61. Comparació dels desplaçaments químics dels metils sobre C-3, en funció de la substitució en el carboni pont.

	angle torsió
<u>Z-VIII</u> d	80-90°
<u>N-CH₃-Z-VIII</u> d	75-85°
<u>Z-VIII</u> e	85-90°
<u>N-CH₃-Z-VIII</u> e	80-90°
<u>Z-VIII</u> g	80-90°
<u>Z-5-(4-metoxifenil)</u> nitrometilen derivat	80-90° a
<u>Z-5-(4-metoxicarbo-</u> nilfenil) nitrometi-	85-90° a
len derivat	
<u>Z-VIII</u> n	80-90° b

Taula 23. Valor assignat als corresponents angles de torsió entre els dos anells, en base als desplaçaments químics dels CH₃-4, per als derivats 5-aryl nitrometilen substituïts Z-VIII. a) Aquest valor pot no ser correcte degut a la possibilitat de que els efectes anisotròpics siguin diferents dels dels composts utilitzats com model. b) Valor comparable al trobat⁵³ (77°) per a la (4Z,10Z,15Z)-octaetil-5-nitro-21H,24H-bilin-1,19-diona en estat sòlid.

C=O		
<u>Z-VIII</u> d	1720	Taula 24. Bandes d'absorció del carbonil a l'infraroig (KBr, cm^{-1}) ³⁶ dels derivats 5-arilnitrometilen substituïts <u>Z-VIII</u> .
<u>N-CH₃-Z-VIII</u> d	1730	
<u>Z-VIII</u> e	1730	
<u>N-CH₃-Z-VIII</u> e	1725	

brom (comparació entre 4-Et-Ia i Z-4-Et-VIIa), la seva electronegativitat no es fa sentir sobre el substituent de C-4. Si en el cas dels derivats nitrats Z-VIII, aquesta repercuteix sobre el desplaçament químic de CH_3 -4, els angles de torsió calculats per nosaltres poden tenir error per defecte, però no per excés. Es a dir, els angles de torsió no són més grans del compte.

Quant a les 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones II, la taula 16 mostra els desplaçaments químics dels metils i dels hidrogens sobre C-3 i C-4 , i la taula 25 dóna els valors finals, un cop corregida l'anisotropia del nitril.

La comparació de les dades de desplaçaments químics de metils i d'hidrogens de 3,4-dihidropirrometenones (figura 62) amb els valors corregits de la taula 25, posa de manifest que l'efecte atractor d'electrons del nitril és despreciable sobre el senyal del metil de C-4 tan de E-II trans com de Z-II trans; excepte en el cas de Z-IIk trans, en el que s'observa un considerable desplaçament a camps baixos. Mentre que les dades corresponents als hidrogens metínics, incluídes les de H-3 , no són tan semblants.

A la taula 25 es donen també els valors dels angles de torsió deduïts per a les trans-Z-5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (Z-II trans) a partir dels desplaçaments químics corregits, i aplicant les gràfiques de les figures 57 i 58. Pot veure's que en alguns casos, com Z-IId trans , la diferència és considerable. Els valors dels desplaçaments químics de H-4 estan correguts cap a camps més baixos . Sent aquest el senyal que ha d'estar més influenciat per l'efecte atractor d'electrons del nitril, ens semblen més correctes els valors dels angles de torsió deduïts dels desplaçaments químics dels CH_3 -4 .

L'obtenció d'angles de torsió inferiors per als derivats 3,4-di-

	H-4	H-3	CH ₃ -4	CH ₃ -3	angle torsió segons	
					H-4	CH ₃ -4
<u>E-II</u> d <u>trans</u>	2,92	2,37	1,32	1,32		
<u>E-II</u> e <u>trans</u>	2,94	2,37	1,35	1,32		
<u>E-II</u> f <u>trans</u>	2,95	2,36	1,35	1,31		
<u>E-II</u> g <u>trans</u>	2,97	2,38	1,36	1,33		
<u>E-III</u> i <u>trans</u>	2,91	2,36	--	--		
<u>E-III</u> j <u>trans</u>	2,97	2,39	--	--		
<u>E-III</u> k <u>trans</u>	2,89	2,38	1,29	1,32		
<u>E-III</u> l <u>trans</u>	a	a	1,33	1,30		
<u>E-II</u> m <u>trans</u>	2,92	2,45	1,28	1,29		
<u>Z-II</u> d <u>trans</u>	3,27	2,40	1,13	1,37	~20°	40-50°
<u>Z-II</u> e <u>trans</u>	2,94	2,36	0,97	1,34	40-50°	50-60°
<u>Z-II</u> f <u>trans</u>	2,61	2,33	0,96	1,31	60-70°	65-75°
<u>Z-II</u> g <u>trans</u>	2,62	2,31	0,99	1,32	60-70°	65-75°
<u>Z-III</u> i <u>trans</u>	3,30	2,41	--	--	~20°	---
<u>Z-III</u> j <u>trans</u>	2,98	2,39	--	--	35-45°	---
<u>Z-III</u> k <u>trans</u>	3,25	2,44	1,35	1,36	~20°	25-35°
<u>Z-III</u> l <u>trans</u>	a	a	1,04	1,32	a	45-55°
<u>Z-II</u> m <u>trans</u>	a	a	1,04	1,29	a	45-55°

Taula 25. Correcció de l'anisotropia del nitril en els desplaçaments químics (δ , Cl₃CD) dels hidrogens indicats, utilitzant els valors de la taula 14; angles de torsió deduïts per a aquests composts, en base als desplaçaments químics corregits dels CH₃-4 i dels H-4. a) Valor no determinat.

etil substituïts com Z-IIj trans es deu a la presència d'impediment estèric entre els etils. Tal com haviam vist a la taula 16, la petita constant d'acoblament entre H-3 i H-4 reflexe la variació de la posició dels hidrogens. Per aquest motiu l'anisotropia sobre aquests hidrogens no serà la mateixa que en els derivats 3,4-dimetil substituïts. Lògicament els derivats 3,4-dietil substituïts Z-IIIi trans i Z-IIj trans han de tenir angles de torsió iguals o lleugerament superiors als dels composts 3,4-dimetil substituïts.

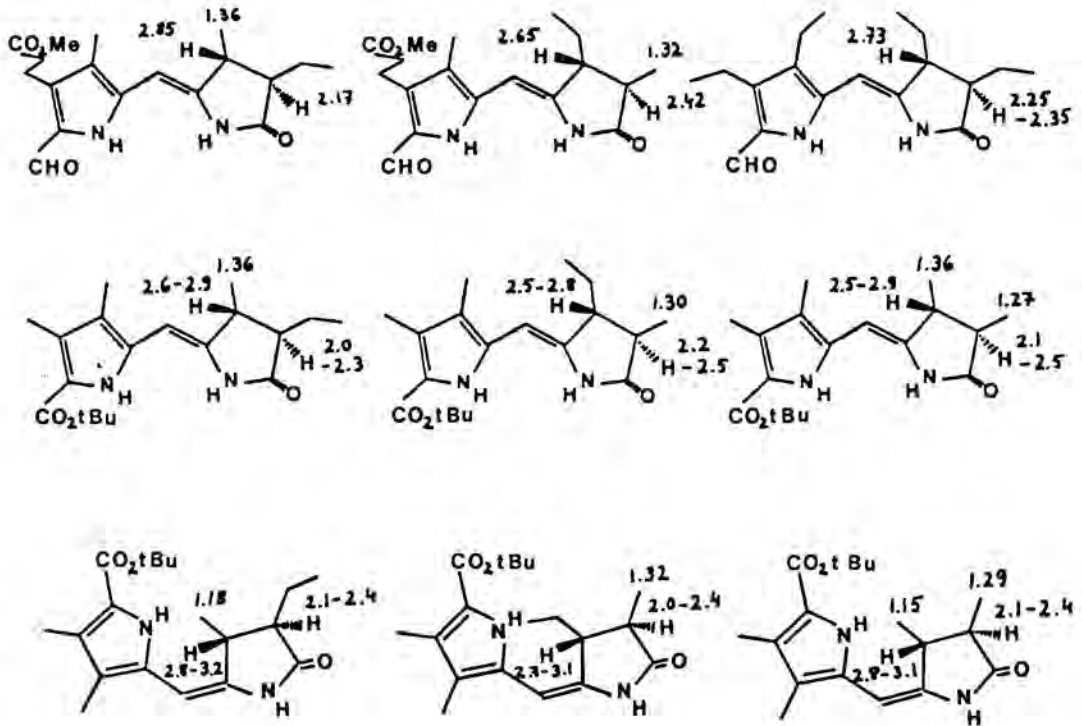
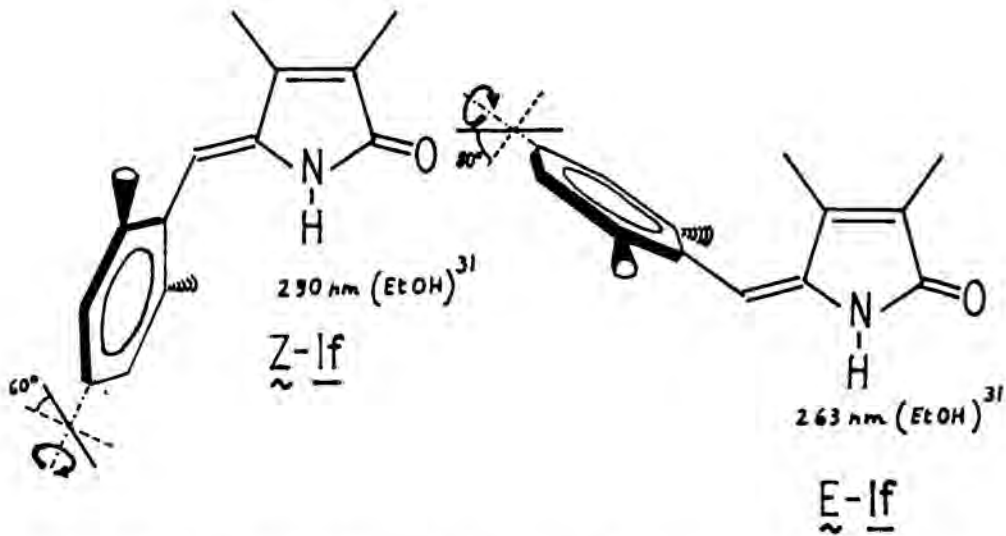


Figura 62. Desplaçaments químics (δ) de metils i d'hidrogens de 3,4-dihidropirrometenones. Alhèdids (Cl_3CD)¹⁰², esters (Cl_3CD , CD_3OD 1:1)¹⁴⁸.

C.2.2.- Relació entre l'espectre electrònic i l'angle de torsió en solució a derivats de pirrometenones

a) Relació entre el màxim d'absorció en l'espectre electrònic i l'angle de torsió, en solució, a arilanàlegs de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i pirrometenones

Es conegut^{31-33, 35} que en els arilanàlegs de pirrometenona, i per extensió en les pirrometenones, l'angle de torsió de l'anell ben zènic o pirròdic, respecte del pla format per la unitat de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona és diferent per a l'isòmer Z-I que per a l'isòmer E-I.



En l'isòmer E-I l'impediment estèric degut al substituent en C-4 de l'anell de 3-pirrolin-2-ona fa que l'anell benzènic o pirròlic prengui una posició més perpendicular. Aquest increment de l'angle de torsió en l'isòmer E-I implica una disminució del grau de conjugació i per tant, una variació en l'espectre electrònic, donant lloc a un desplaçament hipsocròmic del màxim d'absorció ³². Falk i col. ³² utilitzant un mètode de càlcul semiempíric P.P.P. van trobar una corba que relaciona l'angle de torsió i el màxim d'absorció en el cas dels arilanàlegs de pirrometenona. L'existència en l'actualitat d'un major nombre de dades i la necessitat de determinar l'angle de torsió dels derivats 5-arilcianometilen substituïts II i IV, ens ha portat a realitzar un estudi bibliogràfic, per tal d'ampliar aquest tipus de correlacions.

En general, igual tipus de substitució ha de donar lloc a un mateix angle de torsió, ja que aquest depèn marcadament dels impediments estèrics. L'angle de torsió és diferent per a un anell aromàtic de benzè, que per a un anell de pirrole (compareu ³⁵ amb ^{31,33}). En els isòmers Z-I, l'angle conformational depèn de la substitució sobre el nitrogen lactàmic ³³ i sobre les dues posicions orto de l'anell aromàtic ³¹. En els isòmers E-I, l'angle conformational depèn de la substitució a l'àtom C-4 de l'anell lactàmic ^{10, 32}, així com de la substitució sobre les dues posicions orto de l'anell aromàtic ³¹.

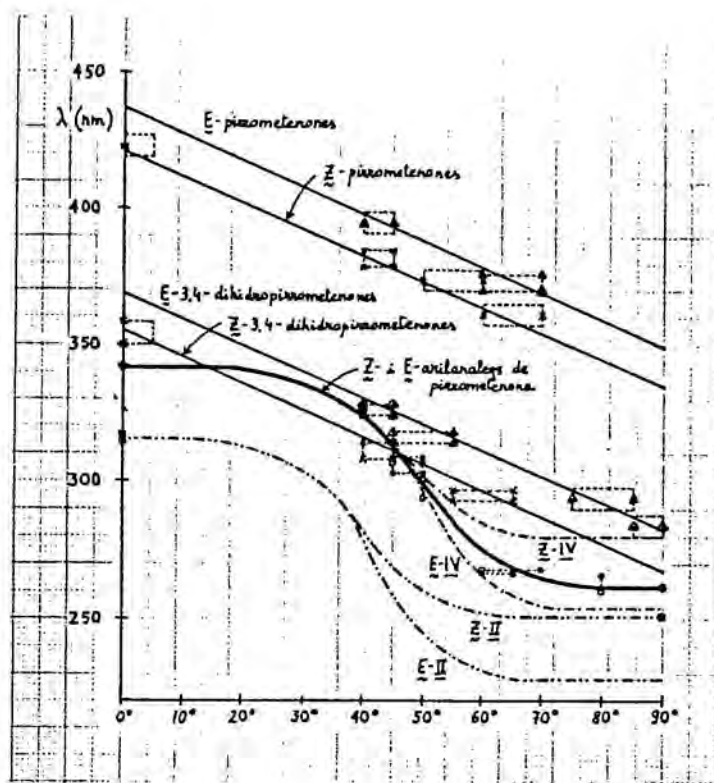


Figura 63. Variació del màxim d'absorció en l'espectre electrònic, en funció de l'angle conformational, a isòmers Z i E de pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones, arilanàlegs de pirrometenona i derivats 5-cianometilen substituïts

El conjunt de dades existents sobre màxims d'absorció d'arilanàlegs de pirrometenona ^{8, 10, 30-33, 39, 40} i els estudis de l'angle de torsió en solució ^{8, 31-33}, ens han permès la construcció de la corba representada a la figura 63. Aquesta corba correspon a la relació entre l'angle de torsió i el màxim d'absorció a l'ultraviolat, tan per als isòmers Z com per als E, ja que la figura 64 mostra que per arilanàlegs de pirrometenona, per als que s'espera un mateix angle conformational a tots dos isòmers Z i E, la posició del màxim d'absorció és també la mateixa. Aquesta corba representa la variació del màxim d'absorció d'un arilanàleg model, com Ic, sense cap substituent en l'anell benzènic, al que es fa variar el seu angle de torsió. L'addició d'un metil, brom o clor, o dos, o tres substituents d'aquests tipus, implica un desplaçament batocròmic de 13, 23 o 30 nm, respectivament. Com màxim d'absorció per l'angle conformational zero s'ha pres el de Z-Ih, en el que l'existència de pont d'hidrogen intramolecular ⁸ indica la seva planaritat. Com absorció

a 90° de l'angle de torsió, s'ha pres l'absorció de la 3-metil-4-etil-5-metilen-3-pirrolin-2-ona ($\lambda_{\text{m\grave{a}x}} = 262 \text{ nm}$, MeOH ³⁰).

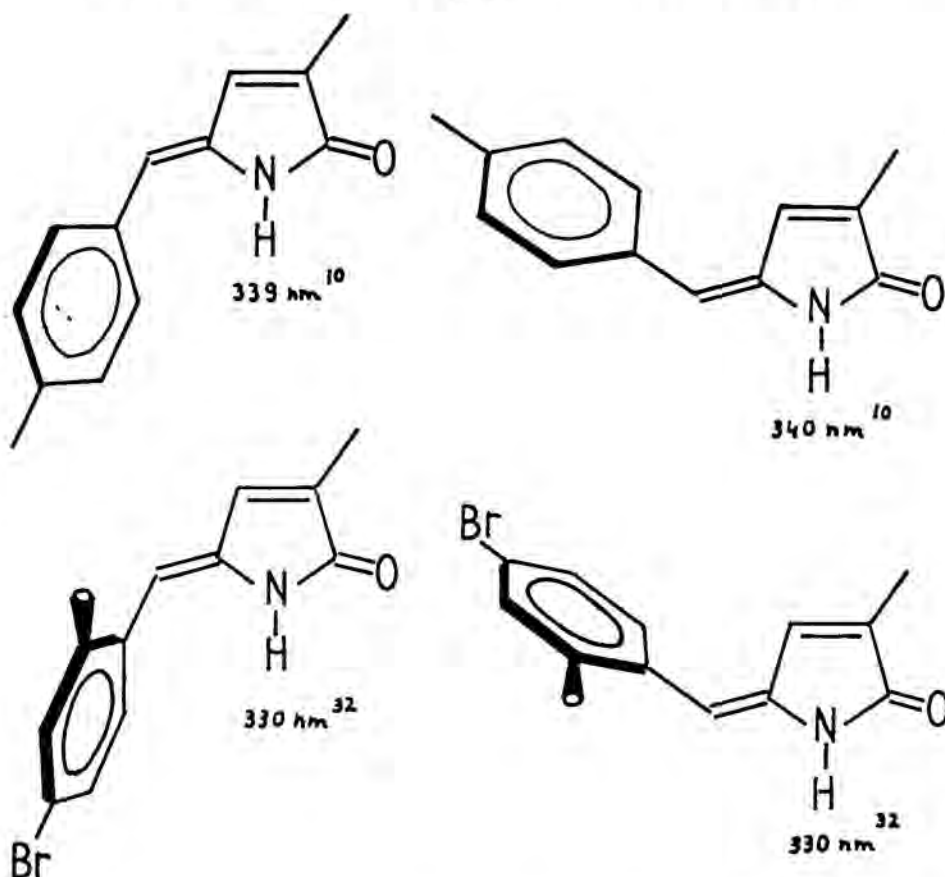


Figura 64. M\grave{a}xims d'absorció (EtOH) d'arilan\`egs de pirrometenona per als que s'espera un mateix angle de torsió en els isòmers Z i E.

En els isòmers E-I, el canvi de l'hidrogen de C-4 per un metil, dóna lloc a una variació substancial del màxim d'absorció i per tant de l'angle de torsió ^{10, 32}. Però, com reflexen les dades de la figura 65, el pas de CH₃-4 a Et-4 implica tan sols una variació petita en la conformació, que és menys important en els casos en els que l'anell aromàtic ja es troba girat degut a l'impediment estèric dels seus propis substituents.

Per a les 3,4-dihidropirrometenones trobades a la literatura ^{98, 102, 113, 131, 148, 197, 199, 200} s'observa que a totes les que tenen un grup ester directament unit a la posició 5', l'angle de torsió en

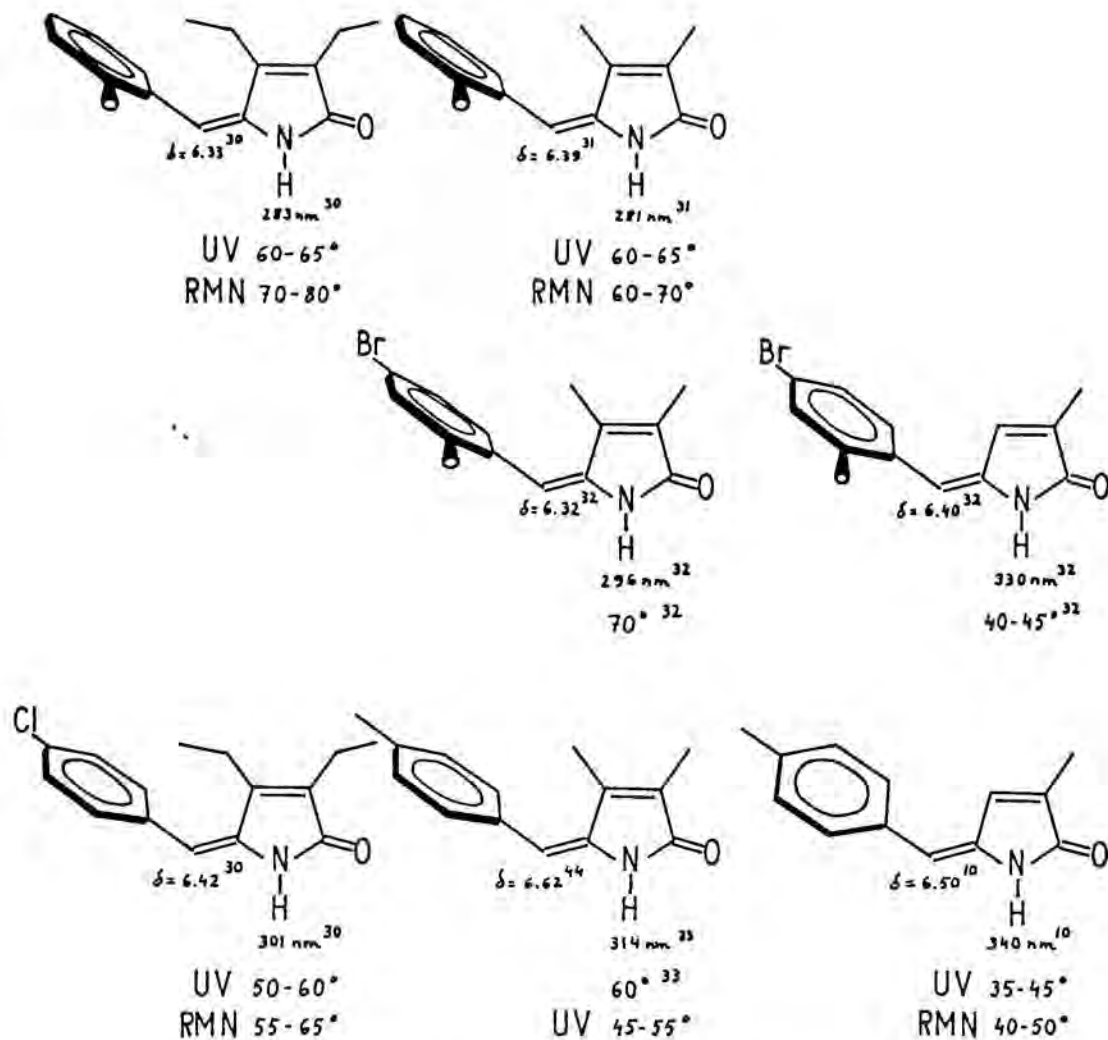


Figura 65. Comparació dels angles de torsió trobats per a alguns isòmers *E* d'arilanàlegs de pirrometenona, en funció del substituent sobre C-4. Els màxims d'absorció corresponen a les solucions alcohòliques.

tre els dos anells i la posició del màxim d'absorció poden ser fàcilment correlacionats, si s'utilitzen els criteris generals d'impediments estèrics.

L'observació de que estructures que han de tenir un mateix angle de torsió en els isòmers *E* i *Z*, com les representades a la figura 66, mostren un desplaçament batocròmic en els isòmers *E*, respecte dels *Z*; mentre que estructures que han de tenir un angle de torsió superior en els isòmers *E*, mostren una mateixa λ_{\max} per a

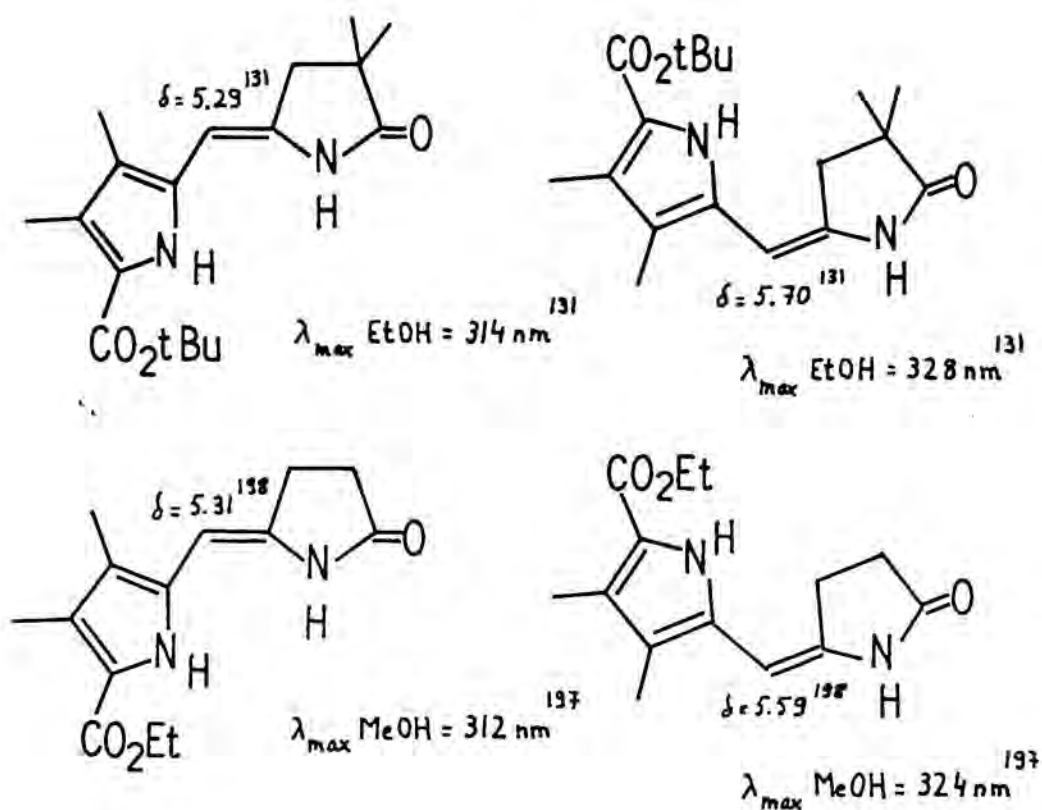


Figura 66. Isòmers Z i E de 3,4-dihidropirrometenones per als que és esperable un mateix angle de torsió.

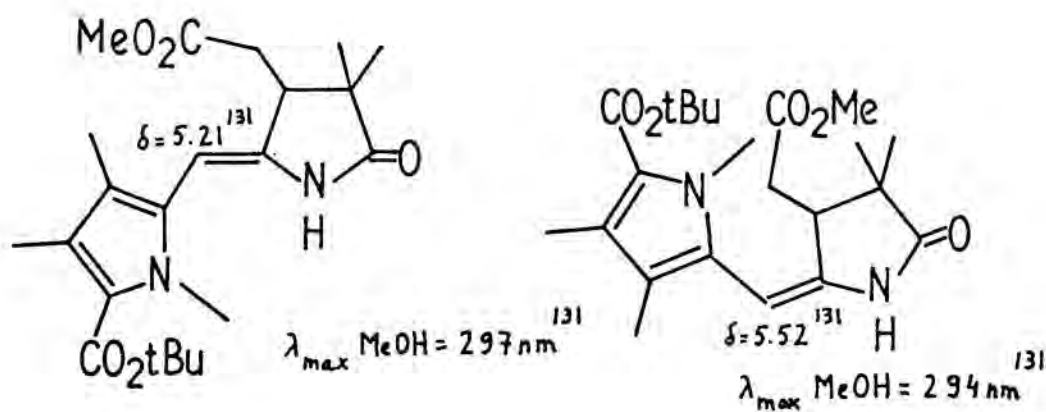


Figura 67. 3,4-Dihidropirrometenones per les que cal esperar un angle de torsió superior a l'isòmer E .

tots dos isòmers \underline{Z} i \underline{E} (figura 67), ens porta a la conclusió de que en el cas de les 3,4-dihidropirrometenones (contrariament als aril-anàlegs de pirrometenona) ha d'existir una correlació entre l'angle de torsió i la posició del màxim d'absorció, diferent per l'isòmer \underline{E} que per al \underline{Z} . A la figura 63 es troben representades aquestes rectes. S'ha pres com màxim d'absorció a un angle de torsió zero, per als isòmers \underline{Z} , el corresponent als complexos de Zn^{2+} .

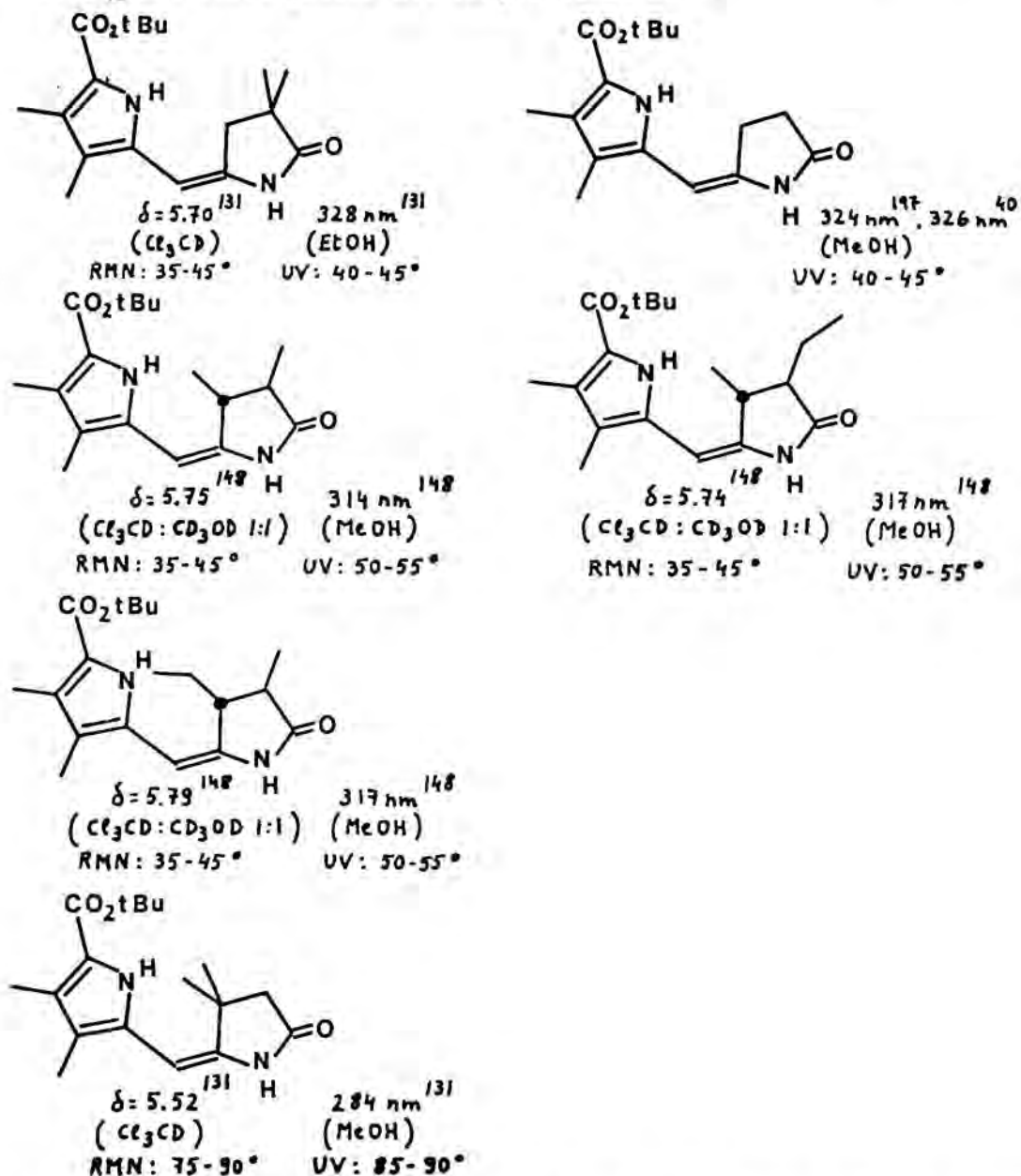


Figura 68. Comparació dels angles de torsió assignats a alguns isòmers \underline{E} de 3,4-dihidropirrometenones, en funció del substituent sobre C-4.

La figura 68 dóna idea de l'impediment estèric degut a la successiva introducció de substituents en la posició 4 de l'anell lactàmic, en els isòmers E. El pas de CH₃-4 a Et-4 no introdueix cap increment en l'impediment estèric.

El canvi del grup ester en 5', en les 3,4-dihidropirrometenones, per un aldehid dóna lloc a una variació considerable de l'espectre d'absorció electrònic ($\Delta\lambda = 54 \text{ nm}$, $\Delta\epsilon \approx 8000$), com pot apreciar-se a la figura 69. En els espectres de RMN no es nota cap variació.

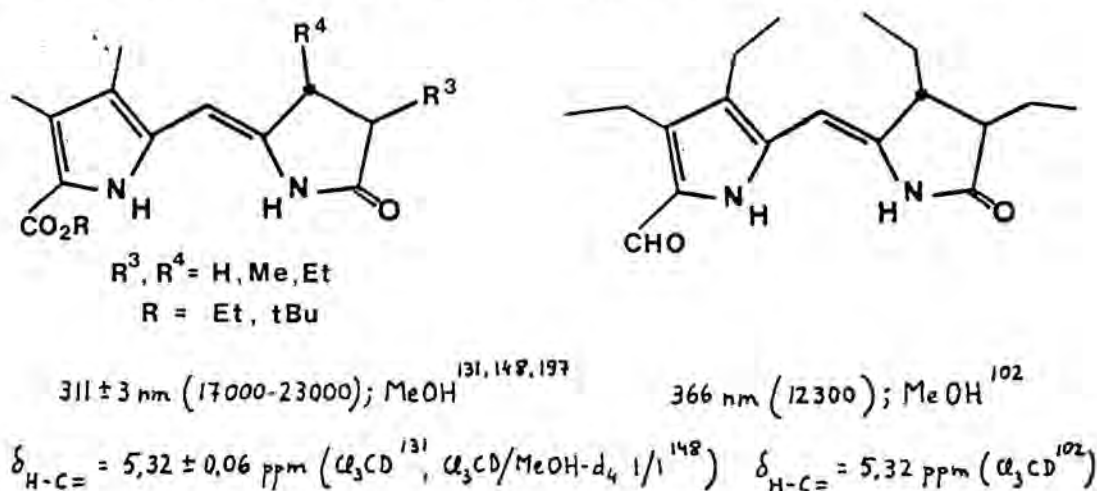


Figura 69. Variació de la posició i intensitat del màxim d'absorció de les 3,4-dihidropirrometenones com a conseqüència de la substitució d'un aldehid per un ester a la posició 5'.

En els màxims d'absorció de pirrometenones trobats a la literatura^{35, 39, 40, 47, 96, 98, 148, 199, 201, 204, 205, 210, 211} pot observar-se que quan s'espera un mateix angle de torsió per a l'isòmer E i per al Z (figura 70), la longitud d'ona d'absorció de l'isòmer E està desplaçada batocròmicament respecte de la del Z. Mentre que a pirrometenones a les que s'espera un angle conformational superior a l'isòmer E (figura 71), ambdós màxims d'absorció coincideixen. Per tant, de forma similar a les 3,4-dihidropirrometenones, ha d'existir una corba de correlació diferent per als isòmers Z que per als E. A la figura 63 està representada la correlació entre l'angle conformational i el màxim d'absorció, per a una pirrometenona mo

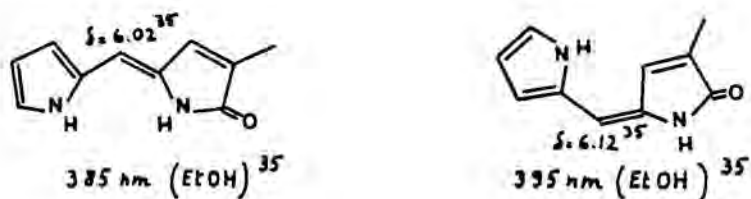


Figura 70. Isòmers Z i E de pirrometenones, per als que s'espera un mateix angle conformational a tots dos.

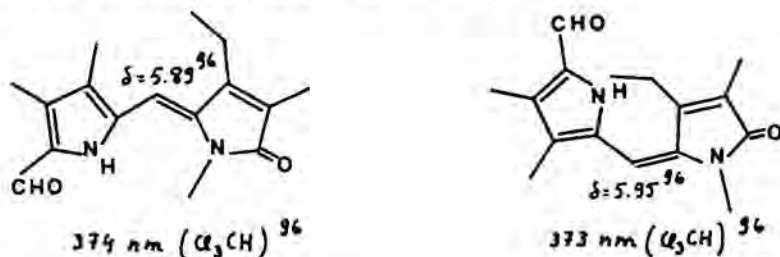


Figura 71. Isòmers Z i E de pirrometenones per als que s'espera un angle conformational superior a l'isòmer E.

del com Ik. La presència de grups alquil sobre les posicions 3', 4' i 5' suposa un desplaçament batocròmic de 30 nm. S'ha pres com màxim d'absorció per a un angle de torsió zero, el d'un complex de Zn^{2+} .

Les rectes corresponents a la correlació entre els màxims d'absorció i els angles conformationals d'isòmers Z i E de pirrometenones i 3,4-dihidropirrometenones, representades a la figura 63, poden ser corbes si els angles de torsió atribuïts per nosaltres no són exactament els corresponents a les solucions alcohòliques. Però, és evident que la corba corresponent als isòmers E sempre està rà desplaçada batocròmicament respecte de la dels Z.

Aquest comportament diferent al dels arilanàlegs de pirrometenona ha de ser degut a la presència de l'anell pirròlic. En els isòmers Z de pirrometenones i 3,4-dihidropirrometenones, els càlculs per MINDO/3 indiquen (vegeu figures 40, 42 i 48) que l'HOMO està situat sobre l'anell de pirrole. En els corresponents isòmers E, és de preveure una mateixa ubicació espacial de l'HOMO, però, degut a la col·locació de l'anell pirròlic, trans respecte del nitrogen

enamídic, la densitat electrònica sobre el pirrole serà superior en els isòmers \underline{E} que en els \underline{Z} . Aquest fet implica un nivell energètic més elevat en l'HOMO dels isòmers \underline{E} i per tant, una longitud d'ona en el màxim d'absorció de l'espectre electrònic superior a la dels corresponents isòmers \underline{Z} , per a un mateix angle de torsió. El nivell electrònic dels corresponents LUMO es pot considerar (vegeu figures 36, 38 i 48) que no resulta afectat per el canvi configuracio-

nal. Tal com la figura 49 permet apreciar, la diferència d'energia entre HOMO i LUMO, és superior en les 3,4-dihidropirrometenones (trans-Z-IXk) que en les pirrometenones (Z-Ik). Aquest resultat del càlcul per MINDO/3, es correspon perfectament amb les longituds d'ona d'absorció superiors en les pirrometenones (figura 63). La presència d'un grup ester en la posició α de l'anell pirròlic de totes les 3,4-dihidropirrometenones estudiades incrementa aquesta diferència d'energia. La figura 72 dóna idea del desplaçament hipsocròmic del màxim d'absorció, en les pirrometenones, com a conseqüència de la introducció d'un grup ester en α del pirrole. Aquest desplaçament correspon a la disminució de l'energia de l'HOMO, deguda a la presència del grup atractor d'electrons. En les 3,4-dihidropirrometenones ha de tenir lloc un fet semblant.

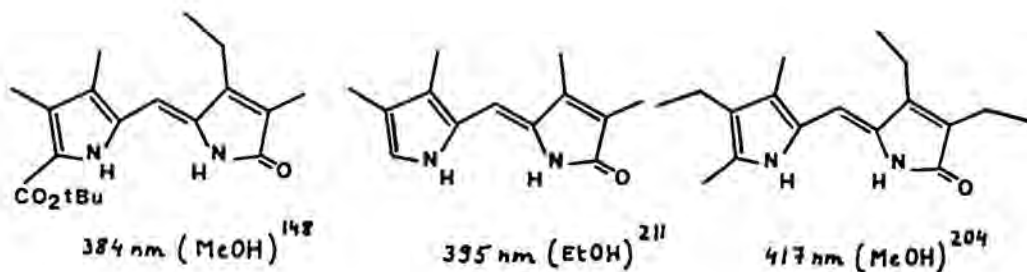


Figura 72. Reflex, en la posició del màxim d'absorció, de l'augment de l'estabilitat de l'HOMO de les pirrometenones com a conseqüència de la presència d'un grup atractor d'electrons en la posició α de pirrole.

En els arilanàlegs de pirrometenona, la ubicació de l'HOMO, so-

bre la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona de la molècula (vegeu figures 41 i 48), i la manca de caràcter atractor d'electrons de l'anell benzènic, fan que el seu nivell energètic no resulti afectat per els canvis configuracionals.

A la figura 49 es pot veure també que la diferència d'energia entre HOMO i LUMO augmenta amb l'angle conformacional per a tots els composts estudiats, tal com cal esperar de les dades experimentals representades a la figura 63.

b) Relació entre el màxim d'absorció a l'ultraviolat i la configuració i conformació, a 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II)

Els criteris generals d'impediments estèrics indiquen que els isòmers \underline{E} de 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones ($\underline{E-IV}$) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones ($\underline{E-II}$) han de tenir el mateix angle de torsió, si la substitució sobre l'anell benzènic és la mateixa. Les dades de la figura 73 mostren que la diferència de λ_{\max} entre isòmers \underline{E} de 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones i de 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones equivalents ($\lambda_{\max} \underline{E-IVd} - \lambda_{\max} \underline{E-IIId} = 55\text{nm}$; $\lambda_{\max} \underline{E-IVe} - \lambda_{\max} \underline{E-IIe} = 32\text{nm}$; $\lambda_{\max} \underline{E-IVg} - \lambda_{\max} \underline{E-IIg} = 24\text{nm}$) no és la mateixa, sinó que disminueix al incrementar-se l'angle conformacional. Aquest fet evidencia que la relació entre l'angle de torsió i el màxim d'absorció en aquests composts ($\underline{E-IV}$ i $\underline{E-II}$), ve donada per corbes (possiblement paral·leles entre si) similars a la dels arilanàlegs de pirrometenones (figura 63). La major diferència de λ_{\max} entre $\underline{E-IVd}$ i $\underline{E-IIId}$ indica que aquests composts es troben en la zona de màxima pendent (angle de torsió de $40-50^\circ$), mentre que $\underline{E-IVg}$ i $\underline{E-IIg}$ han d'estar situats en la zona de pendent mínima (angle de torsió major o igual a $60-65^\circ$). Per consegüent, els composts orto-metil substituïts $\underline{E-IVe}$ i $\underline{E-IIe}$ han de tenir un angle conformacional intermedi ($50-60^\circ$).

S'ha pres com màxim d'absorció per a un angle conformacional de zero graus, el corresponent a $\underline{E-IIh}$. De manera similar a la re-

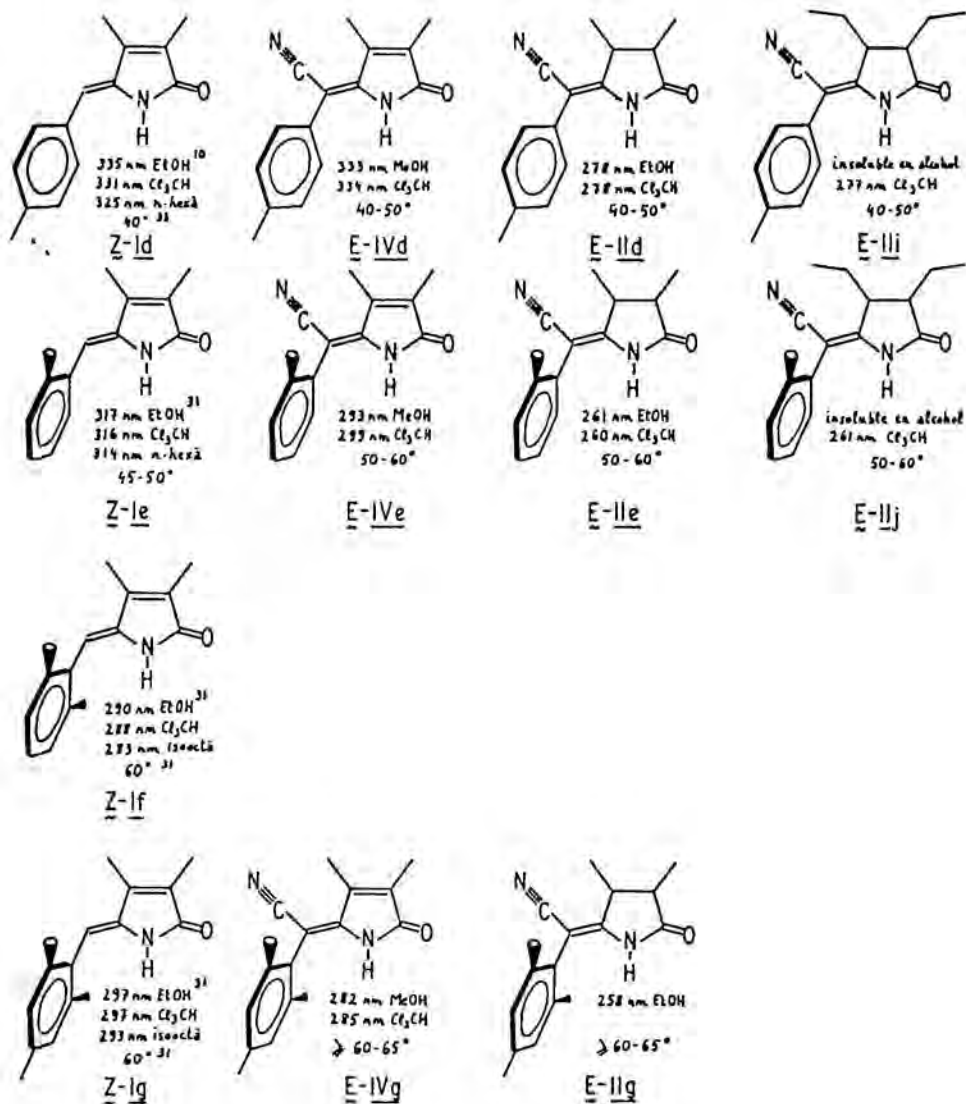


Figura 73. Màxims d'absorció a l'ultraviolat d'arilanàlegs de pirro metenona Z (Z-I), E-5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (E-IV) i E-5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (E-II), i angles conformacionals deduïts a partir d'aquestes dades, per als dos últims.

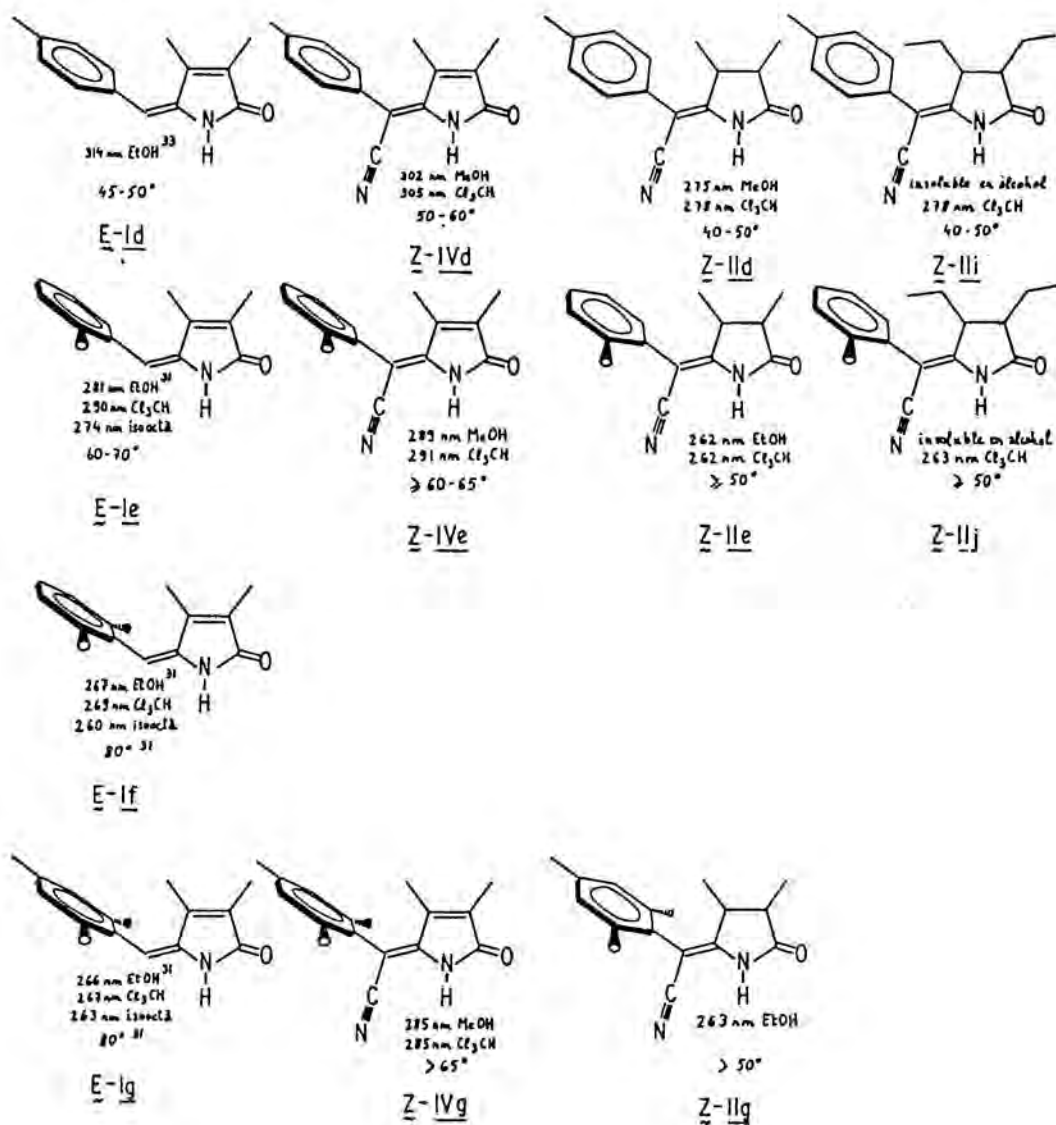


Figura 74. Màxims d'absorció a l'ultraviolat d'arilanèlegs de pirro-
 metenona E (E-I), Z-5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (Z-IV)
 i Z-5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (Z-II), i angles conforma-
 cionals deduïts a partir d'aquestes dades, per als dos últims.

lació existent entre els nivells energètics de l'HOMO a pirrometenones i 3,4-dihidropirrometenones, en els composts de tipus II, l'HOMO ha de ser més estable que en els de tipus IV.

La corba deduïda per als composts E-IV (figura 63) indica que la presència del nitril sobre el carboni pont dóna lloc a HOMOs més estables, respecte dels corresponents arilanàlegs, en els derivats estèricament més impeditos (menys conjugats). Aquest fet és explicable, doncs el caràcter atractor d'electrons del nitril ha d'afectar més a la facilitat d'excitació dels electrons del grup cromòfor, en els composts en els que l'anell benzènic no pugui cedir els seus.

Les dades de RMN indiquen que els angles de torsió dels composts de tipus Z-IV (taula 20) són molt semblants als dels corresponents arilanàlegs. La figura 74 mostra que la presència del nitril augmenta considerablement, respecte dels arilanàlegs amb angle conformacional similar, la longitud d'ona d'absorció dels composts de tipus Z-IV estèricament més impeditos. S'ha pres com màxim d'absorció a un angle conformacional de 90° , en els composts Z-II, el corresponent a Z-IIa .

El contingut energètic més elevat de l'HOMO dels composts Z-II i Z-IV, respecte dels corresponents isòmers E, és explicable perquè en els isòmers E, la situació del nitril (E referit al nitrogen lactàmic) produeix un buit electrònic més gran en el nitrogen lactàmic. L'HOMO dels composts II i IV es suposa situat sobre la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona o 5-metilen-2-pirrolidinona de la molècula, de forma similar als arilanàlegs de pirrometenona (figura 48).

El diferent angle de torsió entre Z-IIe, Z-IIj i Z-IIg no pot ser apreciat en l'ultraviolat, car aquests composts es troben en la part de menor pendent de la corba.

Els angles conformacionals deduïts per als composts Z-II i Z-IV a partir de les dades de RMN (taules 20 i 25) i UV (figura 74) indiquen que l'impediment estèric degut al CH_3 -4 és superior si C-4 té hibridació sp^2 .

CAPITOL D

EQUILIBRI CONFIGURACIONAL
A 3,4-DIHIDROPIRROMETENONES,
PIRROMETENONES I LLURS
ANALEGS ARILICS

D.1.- Equilibri configuracional $E \rightleftharpoons Z$ a 3,4-dihidropirrometenones i llurs anàlegs arílics

La presència en els pigments tetrapirròlics lineals d'origen vegetal, com el fitocrom, d'un anell terminal de 5-metilen-2-pirrolidinona i l'absència de dades sobre l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ en aquestes estructures saturades, va portar a realitzar l'estudi de l'equilibri configuracional $E \rightleftharpoons Z$ sobre composts model.

Els únics composts model d'aquesta sèrie fàcilment assequibles en el nostre laboratori són els derivats 5-cianometilen substituïts II, i sobre ells es va treballar.

D.1.1.- 5-Cianometilen-2-pirrolidinones (II)

Les diferents dissolucions de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIId), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIe), 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIg), 3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIj), 3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIk) i 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (III) en o-diclorobenzè, en presència de NaCD_3O , indicades a la taula 31 (part experimental) es van mantenir a $149 \pm 1^\circ\text{C}$ fins l'establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$.

L'equilibració d'aquestes 5-cianometilen-2-pirrolidinones (II) es va realitzar en medi bàsic degut a que en una prova efectuada amb una solució de \underline{E} -IIg i una altra de \underline{Z} -IIg en o-diclorobenzè amb acid p-totuensulfònic a $149 \pm 1^\circ\text{C}$ durant 7 dies no es va detectar cap canvi, mentre que en presència de NaCD_3O , als tres dies d'iniciada la reacció, la concentració de \underline{Z} -IIg en el tub en el que inicialment era 100 % \underline{Z} -IIg, ja havia disminuït fins a aproximadament un 50 % de \underline{Z} -IIg.

La taula 26 dóna la concentració d'isòmer \underline{Z} en l'equilibri, així com els valors obtinguts per a la constant d'equilibri i la variació d'energia lliure, en cada cas.

	% Z	K = [Z] / [E]	ΔG_{422}° / kJ.mol ⁻¹	temps / dies
<u>IIId</u>	24 ± 5	0,32 ± 0,09	4,0 ± 0,8	6 ± 4
<u>IIe</u>	24 ± 4	0,32 ± 0,08	4,0 ± 0,8	3 ± 1
<u>IIg</u>	22 ± 6	0,28 ± 0,09	4,5 ± 1	50 ± 5
<u>IIj</u>	15 ± 2	0,18 ± 0,03	6,0 ± 0,5	3 ± 1
<u>IIk</u> *	?			
<u>III</u>	20 ± 3	0,25 ± 0,05	4,9 ± 0,7	4 ± 2

Taula 26. Composició de la barreja d'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIId), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIe), 3,4-dimetil-5-[(2,3,4-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIg), 3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIj), 3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIk) i 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (III); valors de les corresponents constants d'equilibri i ΔG_{422}° i temps necessari per l'establiment de l'equilibri. * La ràpida descomposició del producte de partida va impossibilitar l'estudi de l'equilibri.

Per al compost IIk va resultar impossible la determinació de la constant d'equilibri degut a la seva ràpida descomposició, ja que als dos dies d'iniciada la reacció la barreja era totalment negra i no quedava en solució més que aproximadament la meitat del producte IIk, i als cinc dies tan sols hi quedaven traces d'aquest. En el cas del compost III també es va apreciar una ràpida descomposició, però el suficientment lenta com per permetre l'estudi de l'equilibri, així, als 14 dies d'iniciada la reacció, la quantitat de III present era encara considerable.

La detecció (vegeu part experimental) de 3,4-dimetilmaleimida com a principal producte de descomposició, en tots els casos en que aquesta es produeix, juntament amb els possibles E- i Z-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona en el cas concret de E-IIk, i la no detecció de 3,4-dimetilsuccinimida en cap cas, posa

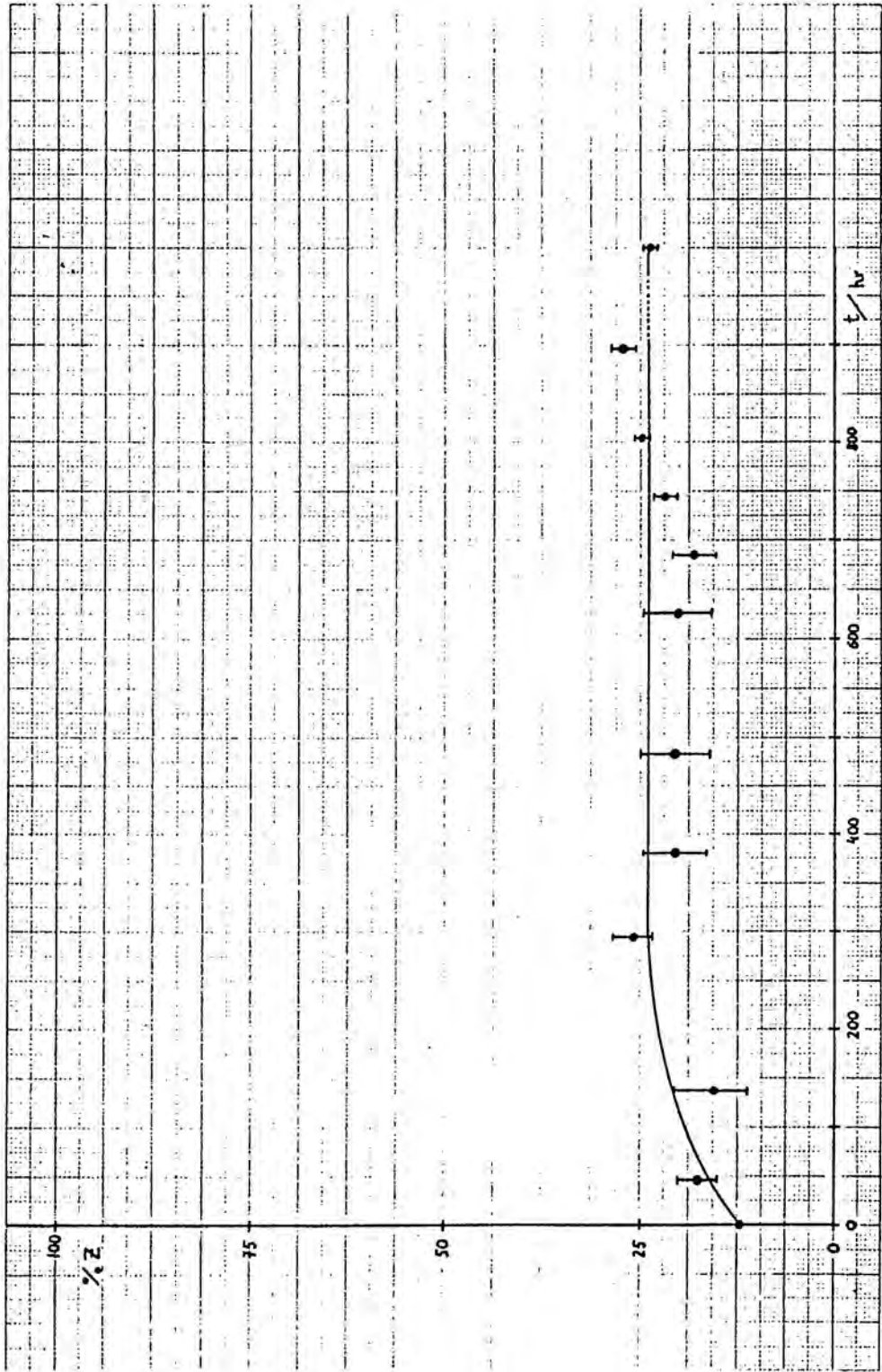


Figura 75. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a IId.

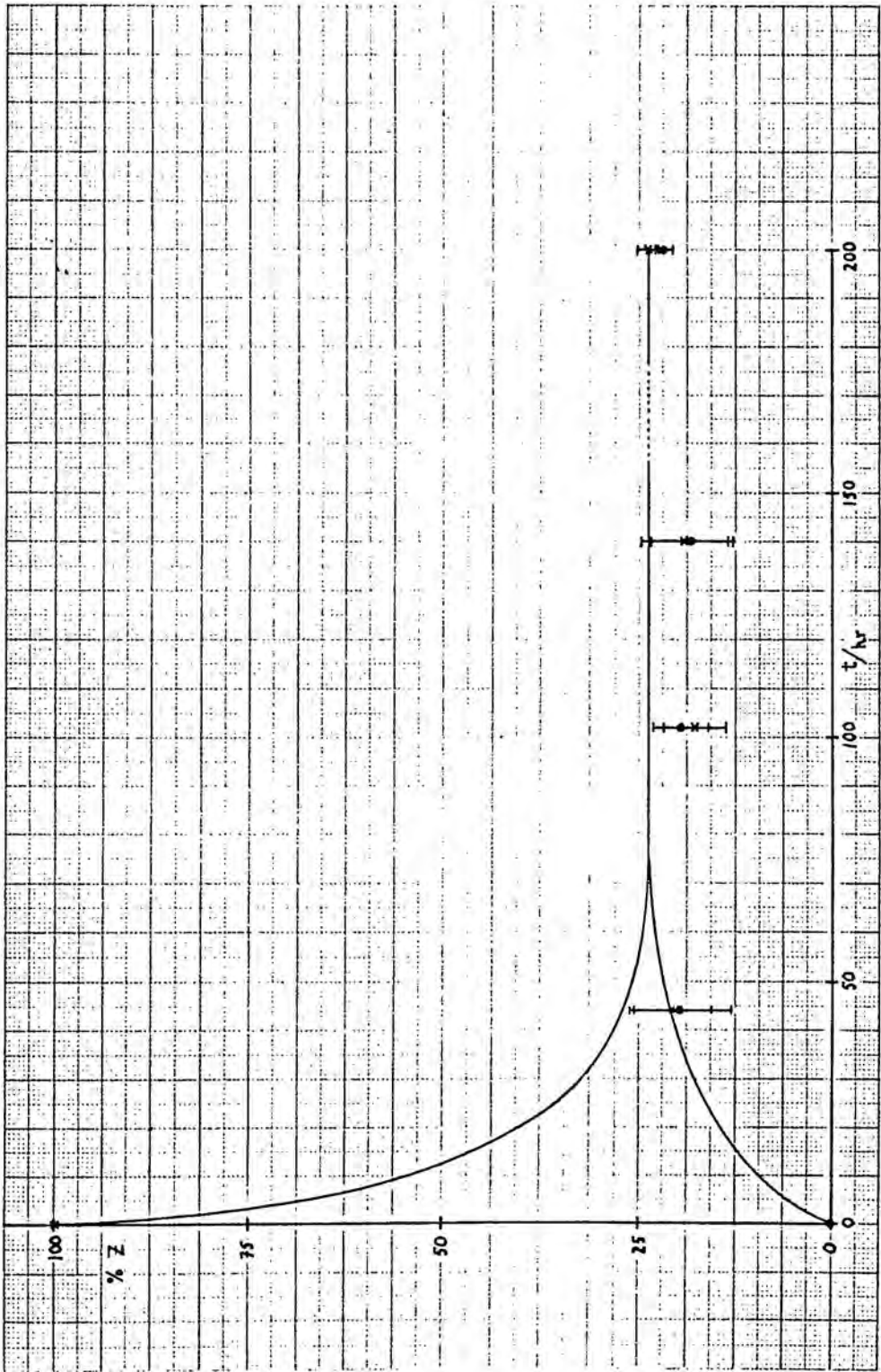


Figura 76. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z + IIE$.

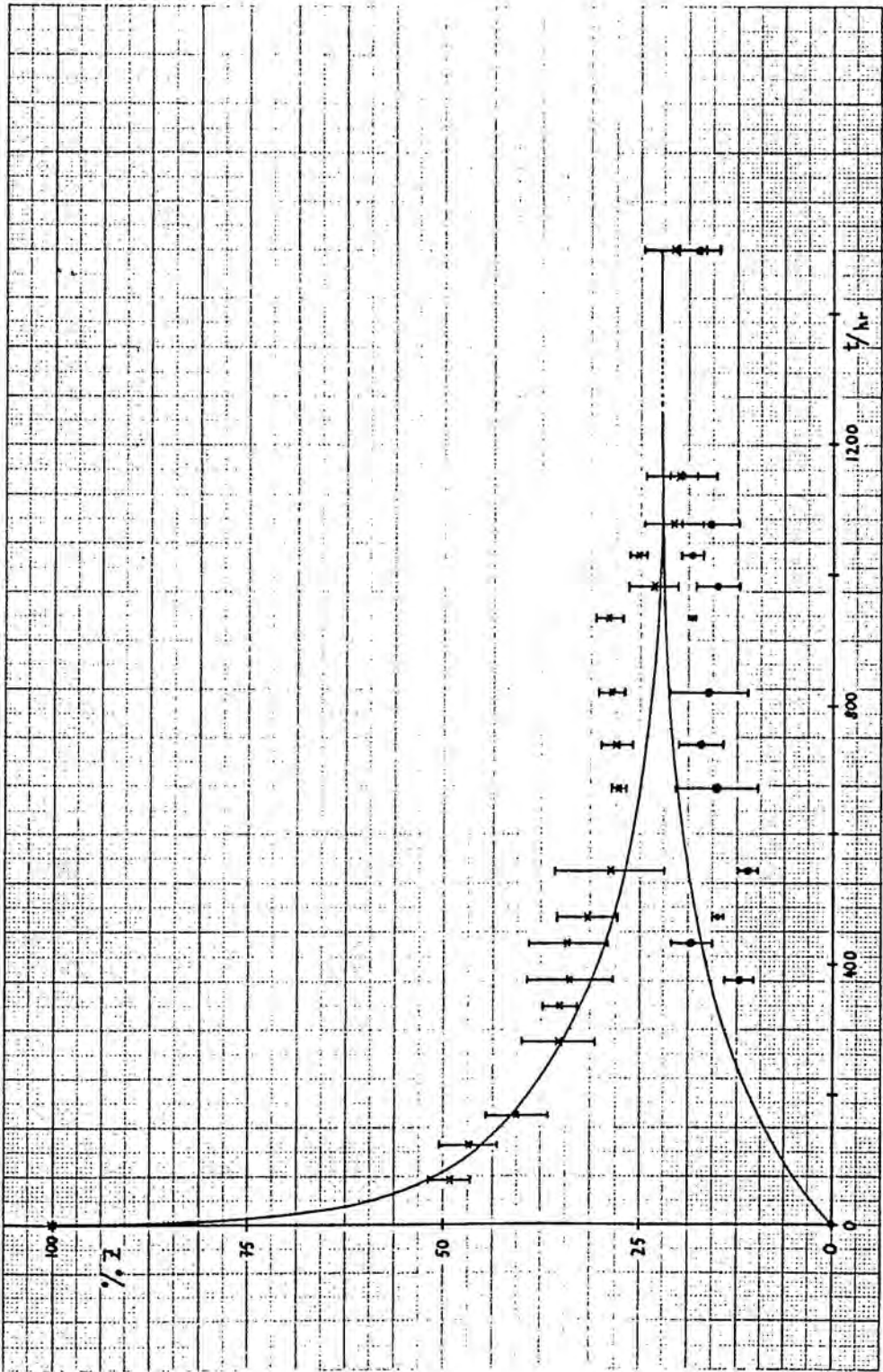


Figura 77. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a IIg.

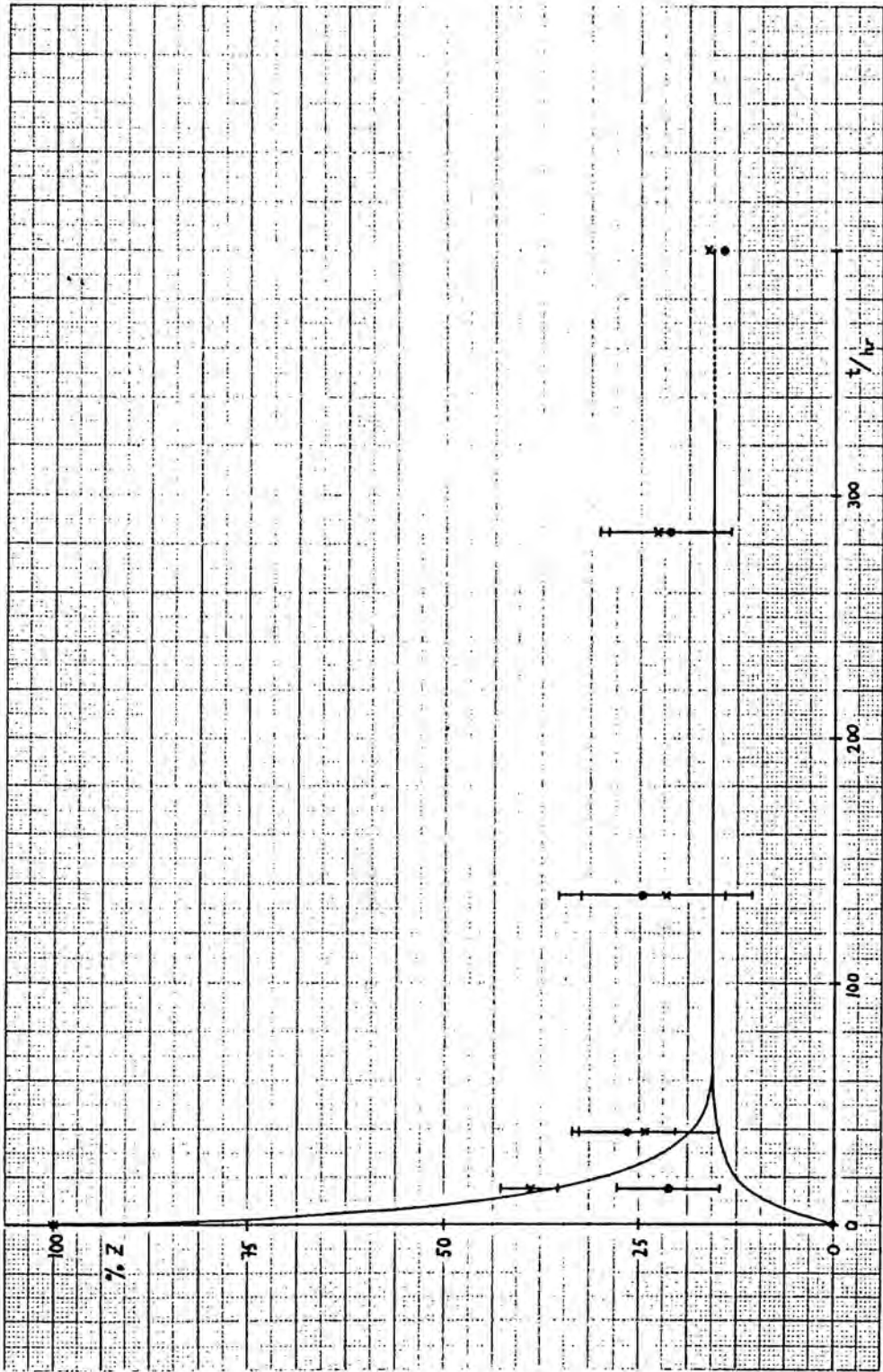


Figura 78 . Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a IIj

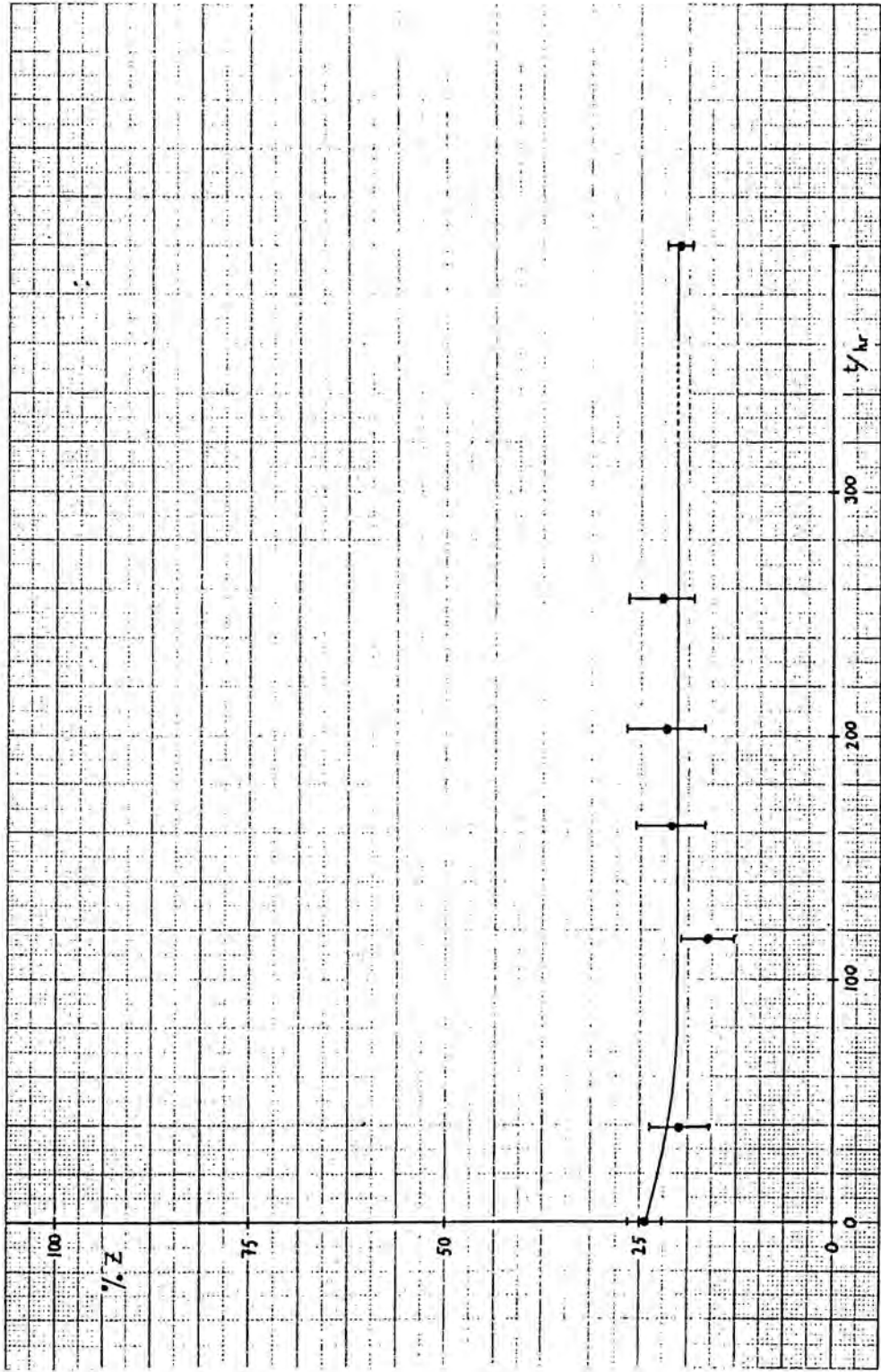
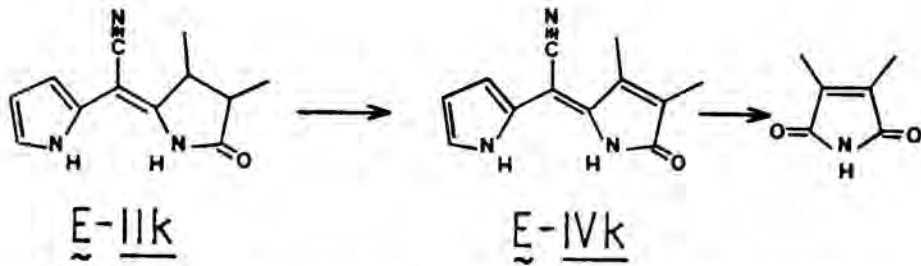


Figura 79. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a 100°C.

de manifest que l'oxidació en les posicions 3-4 és previa a l'atac al doble enllaç meso



Aquest fet està d'acord amb la possibilitat d'obtenció dels composts de la sèrie 5-cianometilen-3-pirrolin-2-ona (IVd, IVe i IVg) a partir de les respectives 5-cianometilen-2-pirrolidinones (IId, IIf i IIf) per tractament amb DDQ, si bé en aquest cas en medi àcid (vegeu part experimental).

La taula 26 permet dir que, donat l'error experimental, no es pot apreciar diferencia entre la composició d'equilibri en els casos de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IId), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIf) i 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIf). Per tant, l'absència o la presència de substituents en orto de l'anell benzènic és indiferent en quant a l'afavoriment d'un determinat isòmer configuracional. A tots tres casos, la major estabilitat relativa de l'isòmer E-II respecte del Z-II es manté constant. Aquest fet manifesta que, al igual que en els arilanàlegs de pirrometenona ^{10, 33}, l'isòmer E-II és el termodinàmicament afavorit donat que permet una major extensió de la conjugació per tot el sistema. En ell, l'increment del número de substituents en orto de l'anell benzènic augmenta l'angle de torsió d'aquest anell respecte del pla de la molècula, disminuint la possibilitat de deslocalització electrònica. En l'isòmer Z-II la compressió estèrica és més acusada, degut a la presència del metil en C-4 de l'anell de pirrolidinona; per aquest motiu, l'angle de torsió de l'anell benzènic és sempre més gran que en el corresponent isòmer E-II, però, l'augment del nombre de substituents en orto del benzè ha de produir una disminució de la conjugació relativa igual a la produïda en l'isòmer E-II, ja que ΔG^0 és la mateixa (dintre dels marges d'error experi-

mentals) per als tres casos.

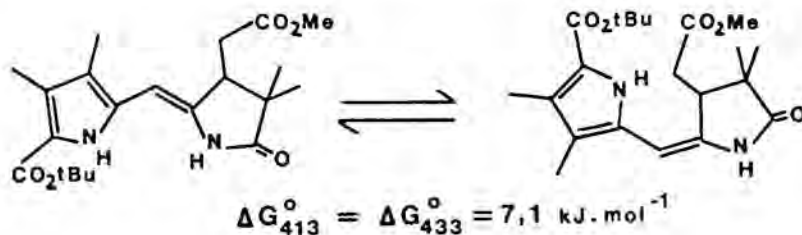
L'absència o la presència de substituents en orto de l'anell benzènic sí afecta, en canvi, a la velocitat d'isomerització. El compost més impedit, IIg, és el que reacciona més lentament.

Quan el metil en C-4 de l'anell de pirrolidinona és substituït per un etil la ΔG° és més positiva, manifestant que l'impediment estèric en l'isòmer Z-II és més important encara, doncs, evidentment la presència d'un etil a C-4 no afecta l'estabilitat de l'isòmer E-II...

El valor intermedi de ΔG° trobat en el cas de la 3,4-dihidropirrometenona III indica que malgrat que aquesta té un metil com a substituent del nitrogen pirròlic, aquest anell pirròlic és més petit que un anell benzènic, permetent una major planaritat en l'isòmer E-III, per tant l'isòmer E-III serà comparativament més estable que E-IIe, mentre que Z-III i Z-IIe seran comparativament iguals.

Per a la realització de l'experiment es va utilitzar la 3,4-dihidropirrometenona III en lloc de IIIm degut a la menor estabilitat d'aquest últim compost, però, es pot preveure que $\Delta G^\circ_{\text{IIIm}}$ serà exactament la mateixa que $\Delta G^\circ_{\text{III}}$.

Aquests resultats estan en concordança amb els trobats per Falk ¹³¹



car ens permeten predir que, en una 3,4-dihidropirrometenona, la introducció d'un etil a C-4 de l'anell de pirrolidinona, al igual que per IIj, augmentarà la inestabilitat de l'isòmer Z-II, però, donat que en aquest cas l'isòmer E-II serà més estable que E-IIj, la ΔG° d'aquesta 4-etil-3,4-dihidropirrometenona serà més positiva que $\Delta G^\circ_{\text{IIj}}$. Quant a la velocitat d'isomerització d'aquesta 4-etil-3,4-dihidropirrometenona cianurada, es pot preveure que serà la mateixa

que per a IIj o III, és a dir, una reacció "relativament ràpida" *.

D.2.- Equilibri configuracional E \rightleftharpoons Z a pirrometenones i llurs anàlegs arílics

Per la més fàcil comparació amb la sèrie 3,4-dihidrogenada es va treballar amb 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV), si bé les dades existents sobre altres famílies de la mateixa sèrie com són 5-àril-[²H]-metilen- (III), 5-arilbromometilen- (VII) i 5-arilnitrometilen-3-pirrolin-2-ones (VIII), així com sobre els arilanàlegs de pirrometenona i les mateixes pirrometenones permeten una generalització dels resultats.

D.2.1.- 5-Cianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV)

Les diferents solucions de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVd), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVe) i 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVg) en o-diclorobenzè, en presència d'àcid p-toluensulfònic **, indicades a la taula 31 (part experimental) es van mantenir a 149 \pm 1°C fins a l'establiment de l'equilibri E \rightleftharpoons Z

La taula 27 dóna la concentració d'isòmer Z en l'equilibri, així com els valors obtinguts per la constant d'equilibri i la variació d'energia lliure en cada cas.

* El terme "relativament ràpida" fa referència a que totes aquestes isomeritzacions són en realitat molt lentes, però, ditre d'aquesta escala de temps, aquesta reacció és de les més ràpides (compareu amb l'apartat D.2.1)

** Els resultats presentats en l'apartat D.1.1 ens haurien tingut que portar també en aquest cas a l'assaig de la catàlisi bàsica.

	% \underline{Z}	$K = \frac{[\underline{Z}]}{[\underline{E}]}$	$\Delta G_{422}^{\circ} / \text{kJ.mol}^{-1}$	temps / dies
<u>IVd</u>	17 ± 2	0,20 ± 0,03	5,6 ± 0,5	25 ± 2
<u>IVe</u>	24 ± 2	0,32 ± 0,04	4,0 ± 0,4	94 ± 7
<u>IVg</u>	27 ± 3	0,37 ± 0,06	3,5 ± 0,6	≥ 273

Taula 27. Composició de la barreja d'equilibri $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$ de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVd), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVe) i 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVg); valors de les corresponents constants d'equilibri i ΔG_{422}° ; temps necessari per l'establiment de l'equilibri.

Aquestes dades (esquematitzades a la figura 84) ens permeten deduir que la diferència de ΔG° entre l'absència o la presència d'un substituent en orto de l'anell benzènic ha de ser deguda a una diferència d'estabilitat entre els respectius isòmers $\underline{E-IV}$, ja que en els isòmers $\underline{Z-IV}$, al igual que en els isòmers $\underline{E-I}$ dels arilanàlegs de pirrometenona³³, ha de preveure's que la presència del metil en C-4 de l'anell de 3-pirrolin-2-ona dongui lloc a una compressió estèrica tal, que ja l'isomer $\underline{Z-IVd}$ (vegeu figura 83), sense cap substituent en orto del benzè, tingui l'anell benzènic amb un angle de torsió el suficientment gran com per impedir la deslocalització electrònica completa per tota la molècula. Per tant, la diferència d'estabilitat entre $\underline{Z-IVd}$ i $\underline{Z-IVe}$ no ha de ser molt acusada (pas de 50-60° a 60-70°). En canvi, en els isòmers $\underline{E-IV}$ un petit increment de l'angle de torsió al passar de $\underline{E-IVd}$ (40-50°) a $\underline{E-IVe}$ (50-60°), degut a l'impediment estèric creat per la presència del metil en orto del benzè (vegeu figura 83), pot ser responsable de la possibilitat o no de deslocalització electrònica. El volum del ciano no ha de ser molt diferent del d'un hidrogen, per tant, és d'esperar que $\underline{E-IVd}$ sigui semblant a $\underline{Z-Id}$ i en aquest la deslocalització de la càrrega és possible. Per la seva banda, $\underline{E-IVe}$ serà semblant a $\underline{Z-Ie}$.

Aquestes dades ens permeten deduir una ΔG_{422}° d'uns 4 kJ.mol⁻¹ per a l'arilanàleg 1,3,4-trimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-

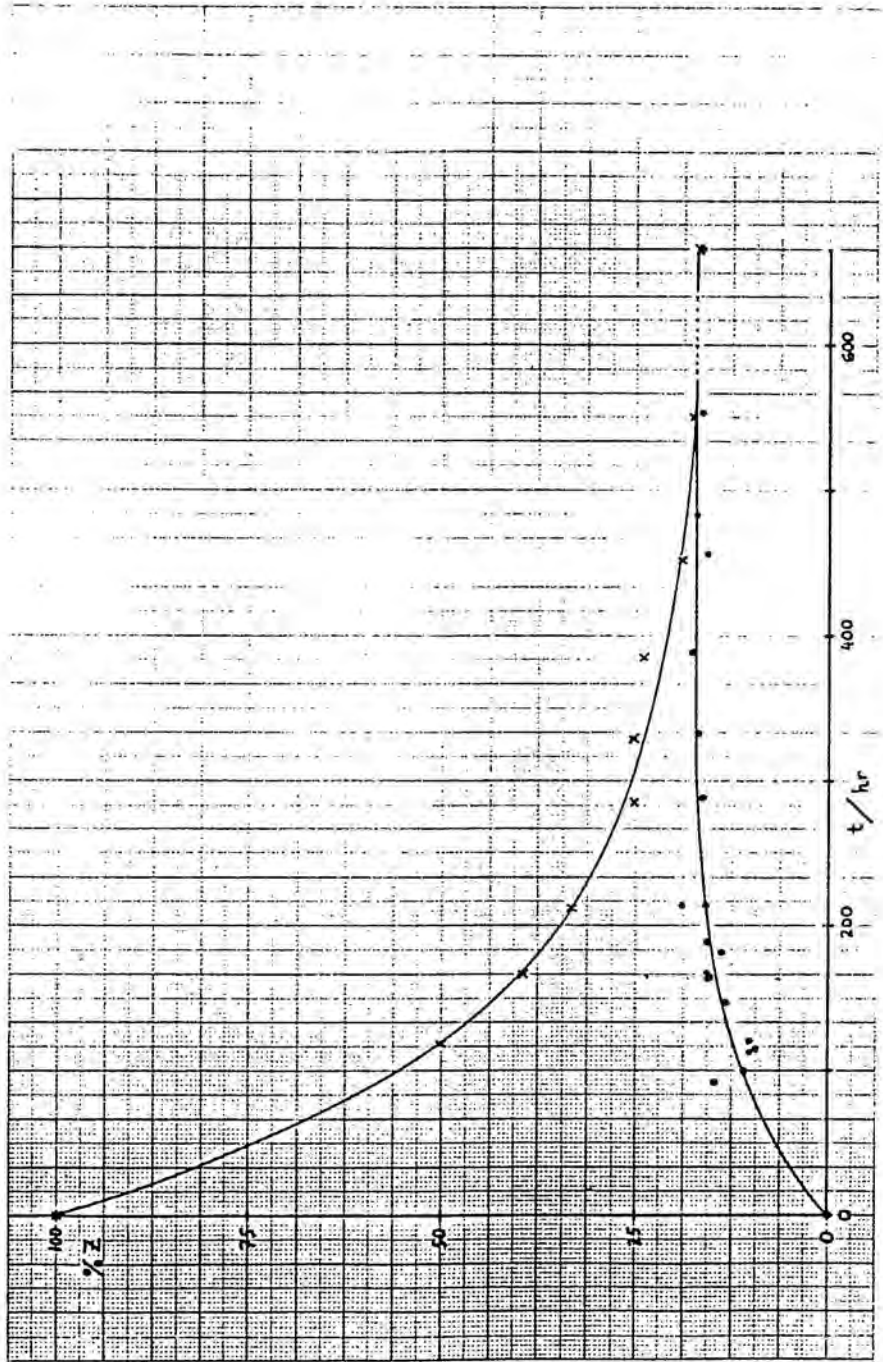


Figura 80. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a IVd .

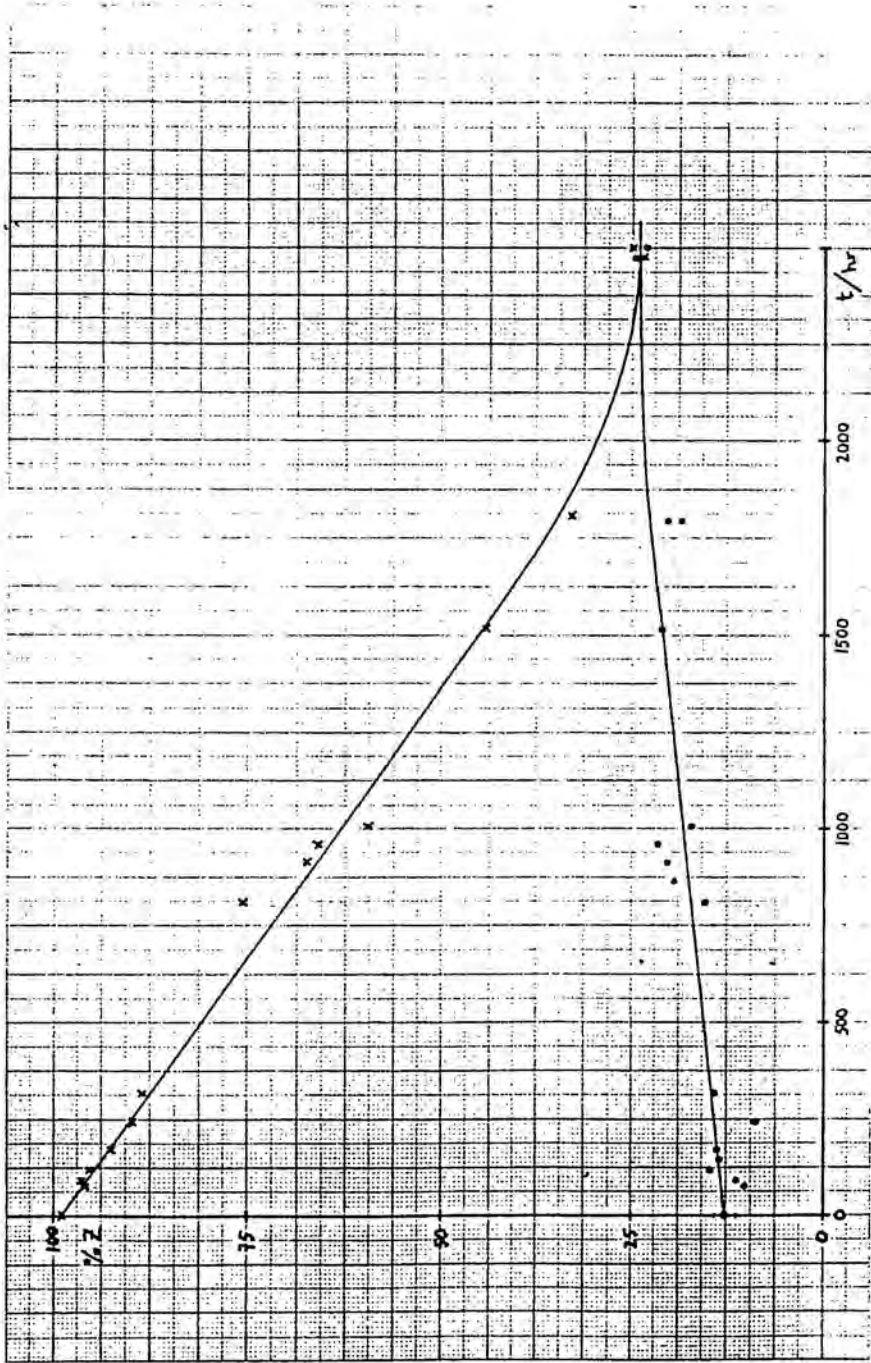


Figura 81. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a IVe.

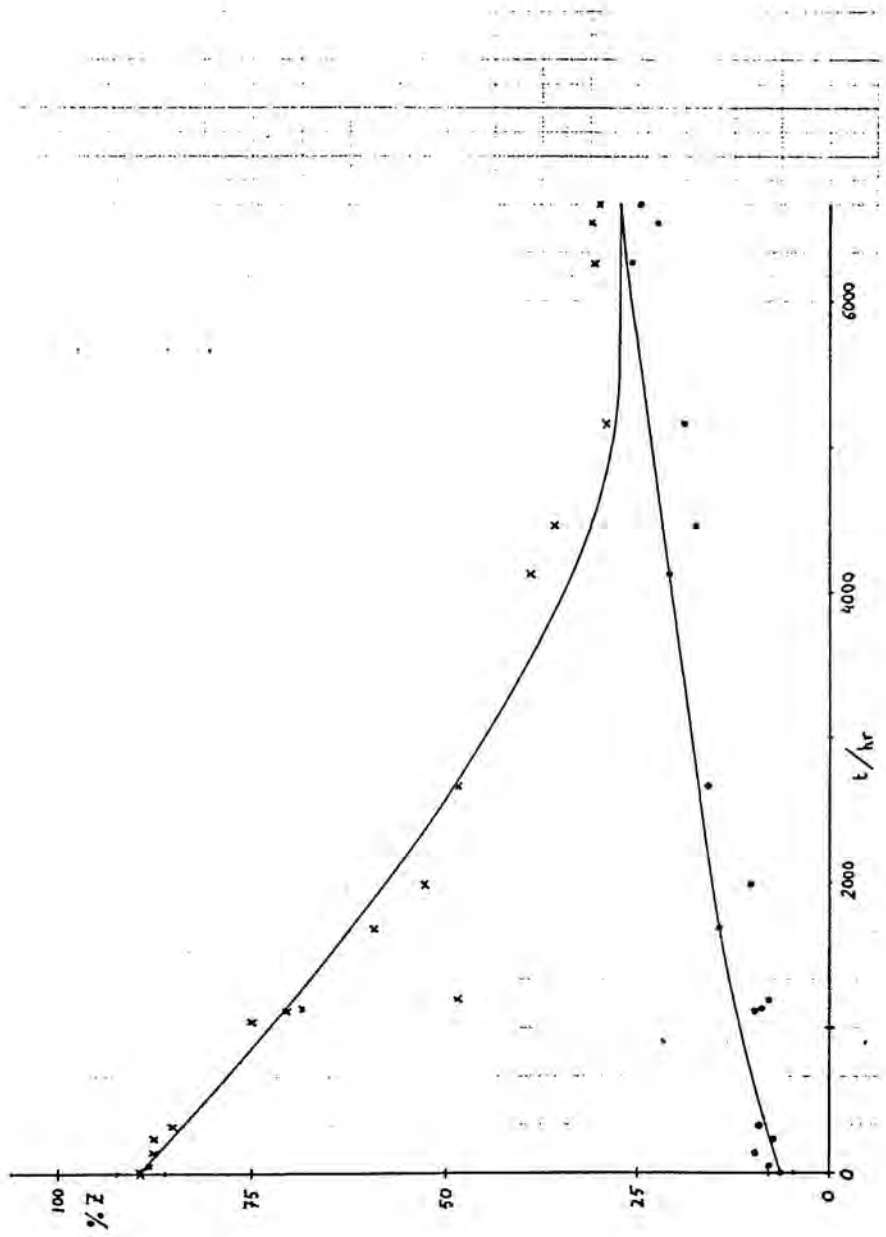


Figura 82. Establiment de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$ a \underline{IVg} .

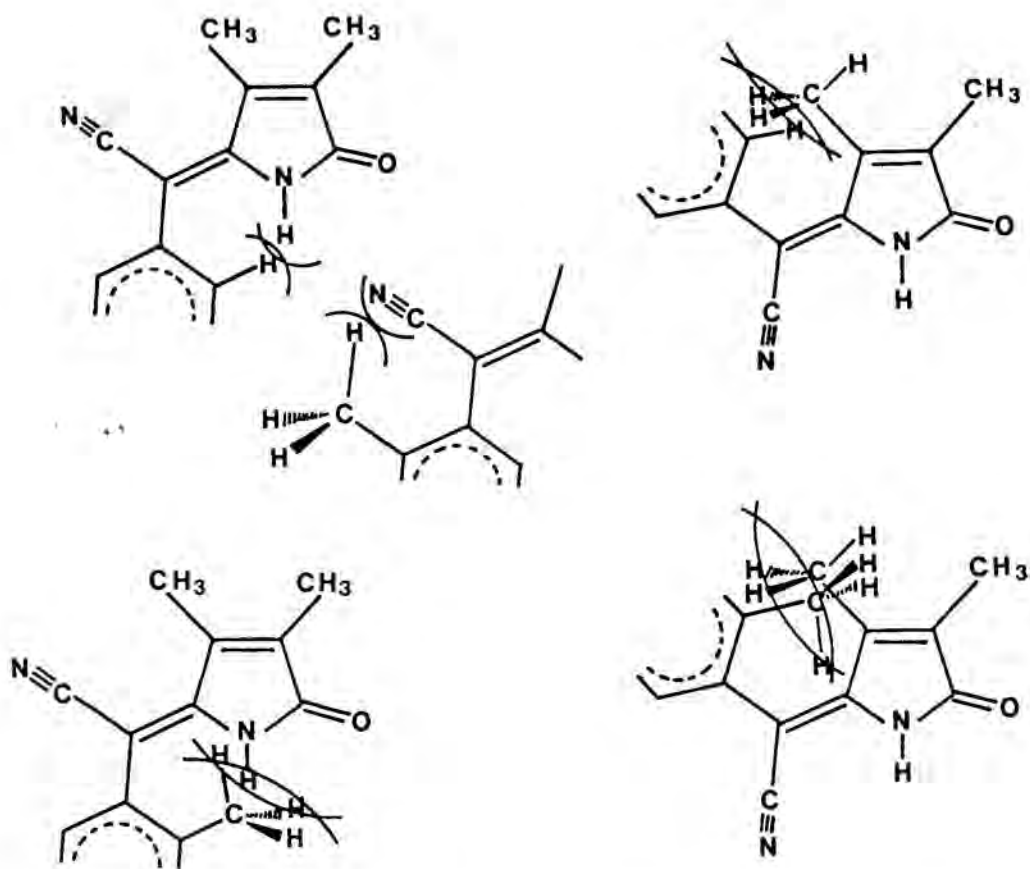


Figura 83. Il·lustració dels impediments estèrics deguts als substituents, presents en les 5-arylcianometil-3-pirrolin-2-ones.

pirrolin-2-ona, el qual és semblant al trobat per Falk ³³ ($\Delta G^{\circ} = 2,1 \text{ kJ.mol}^{-1}$) per al mateix compost no cianurat.

D.3.- Conclusió

La figura 84 recull en forma gràfica els valors experimentals de ΔG_{422}° de les taules 26 i 27, així com les prediccions efectuades en els apartats D.1.1 i D.2.1 . Quant a la diferència d'energia lliure entre els composts, malgrat el coneixement de que l'allargament de les cadenes i l'increment del número de ramificacions dóna lloc a un augment de l'estabilitat de l'ordre de 20-25 kJ.mol^{-1} per carboni afegit ¹⁶⁴, a falta de dades experimentals per aquestes estructures concretes, s'ha fet la simplificació de suposar que l'es-

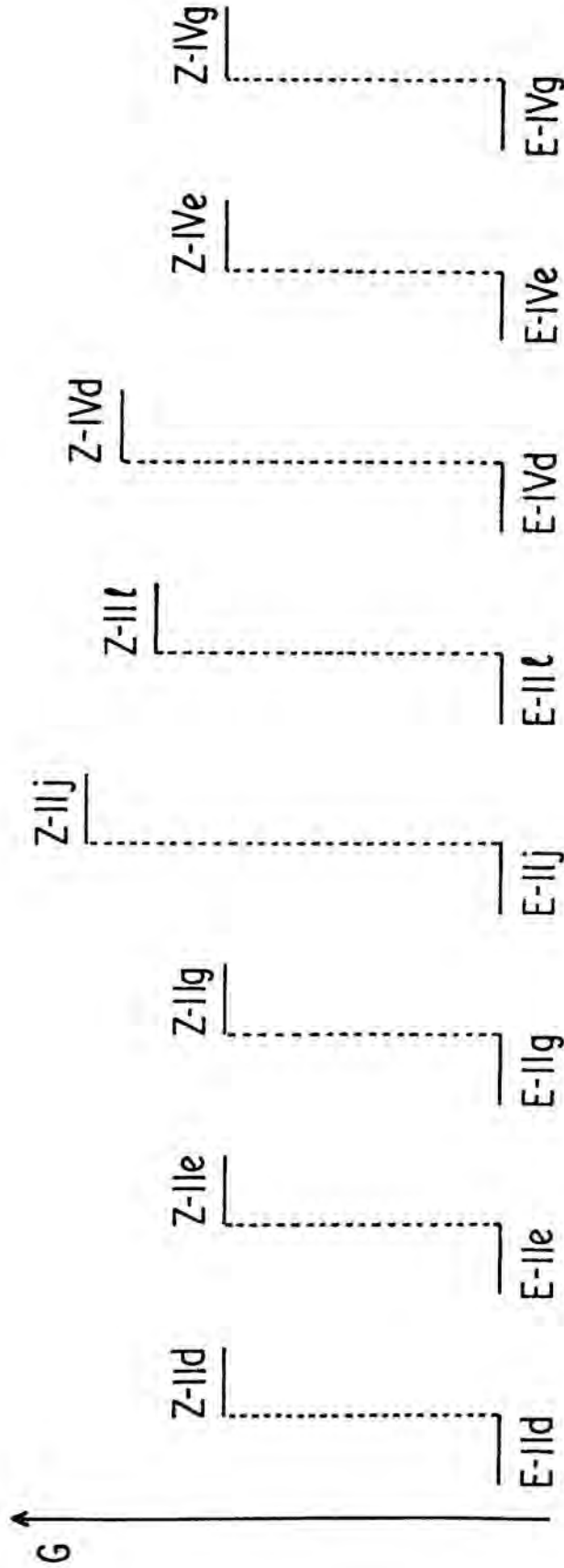


Figura 84. Estabilitat relativa dels isòmers E i Z a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II) i 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV)

tabilitat d'una determinada estructura depenia tan sols de l'angle de torsió del substituent aromàtic. Així $\underline{E-IIe}$, $\underline{E-IIg}$ i $\underline{E-IIj}$, per exemple, s'han situat a un mateix nivell energètic. La introducció d'un doble enllaç a una determinada estructura dóna lloc a un increment molt considerable de la inestabilitat, de l'ordre de 115-120 kJ.mol⁻¹ ¹⁶⁴. Per raons de tipus pràctic, aquest fet tampoc ha sigut considerat.

La comparació de les dades de ΔG_{422}° per \underline{IIId} , \underline{IIe} i \underline{IIg} , per una banda, amb \underline{IVd} , \underline{IVe} i \underline{IVg} , per un altra, esquematitzades a la figura 84, ens possibilita dir que per a estructures amb l'anell aromàtic substituït en orto, el caràcter saturat o insaturat dels carbonis 3 i 4 de l'anell lactàmic, no afecta a l'estabilitat relativa dels isòmers \underline{E} i \underline{Z} . Així, la ΔG_{422}° de \underline{IIe} , \underline{IIg} , \underline{IVe} i \underline{IVg} pot considerar-se per a tots ells aproximadament igual a 4 kJ.mol⁻¹. Aquest fet implica que, donat que el caràcter saturat o insaturat de l'anell lactàmic no ha d'afectar a l'angle conformacional dels isòmers $\underline{E-II}$ i $\underline{E-IV}$, en els respectius isòmers \underline{Z} l'angle de torsió ha de ser semblant també per a cada parella ($\underline{Z-IIe} \approx \underline{Z-IVe}$ i $\underline{Z-IIg} \approx \underline{Z-IVg}$). Per contra, la comparació de ΔG_{422}° de \underline{IIId} i \underline{IVd} indica que l'angle de torsió de $\underline{Z-IVd}$ és superior al de $\underline{Z-IIId}$, i per consegüent, que l'impediment estèric produït per un metil unit a C-4 és més important si C-4 és sp². La no detecció de diferència, en les condicions experimentals en que hem treballat, en el cas dels derivats amb l'anell benzènic substituït en orto, ha de ser deguda a que l'impediment estèric dels mateixos metils aromàtics provoca una desestabilització considerable (angle conformacional gran). Per a angles de torsió grans de l'anell benzènic, el canvi d'un CH₃-4 sp³ a sp², en els isòmers $\underline{Z-II}$ i $\underline{Z-IV}$, implica variacions de conformació relativament petites. En aquestes estructures en les que de per sí, la deslocalització electrònica està impedida, una variació conformacional petita afectarà molt poc a l'estabilitat de la molècula.

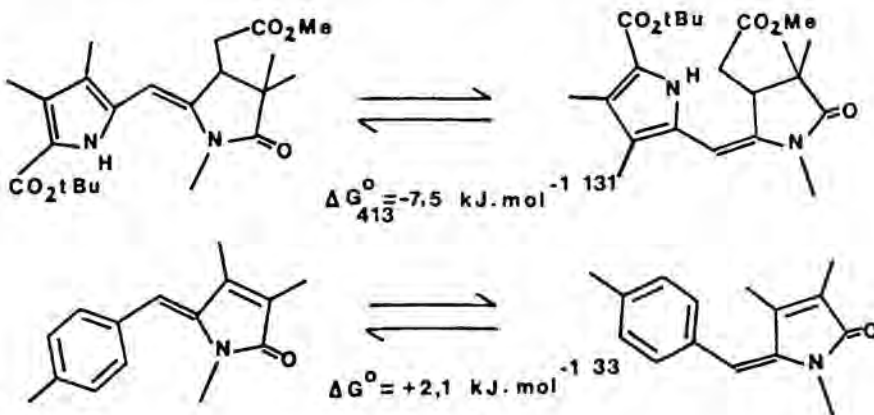
Malgrat la concordança, ja comentada, entre les ΔG° deduïdes per a una 3,4-dihidropirrometenona 5-cianometilen substituïda i el N-metil arilanàleg de pirrometenona 5-cianometilen substituït amb les trobades per Falk ^{33, 131} per a les estructures no cianurades, l'ele

vat valor de ΔG° trobat per a Id ($11,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ³³) comparat amb l'obtingut per a IVd ($5,6 \pm 0,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), implica que la presència del nitril introdueix una desestabilització addicional únicament a determinades estructures.

Es lògic esperar que la presència del nitril no es noti en les estructures amb angles de torsió elevats. Així, no afectara als composts amb metils en orto o sobre el nitrogen lactàmic, tan si són del tipus II, com si són IV. A estructures del tipus II, encara que no tinguin metils en orto, o sobre el nitrogen, degut a que les dades de les taules 20, 25, 73 i 74 indiquen que l'angle conformacional és molt semblant en els isòmers E i Z, la presència del nitril en el compost IId (el més pla de la sèrie) afectarà per igual a tots dos isòmers, per tant no repercutirà en el valor de ΔG° . Tan sols a IVd ha de notar-se la presència del nitril, provocant una disminució del valor de ΔG° , respecte del de Id, car Z-Id és més pla que E-Id.

Per consegüent, la diferència de ΔG° entre els isòmers E i Z de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Id) i de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-2-pirrolidinona (IXd), serà superior a la trobada entre IId i IVd. Aquest fet implica que la compressió estèrica deguda a la hibridació sp^2 del carboni 4, a E-Id, és superior a la deduïda per comparació dels valors de les taules 26 i 27.

La comparació dels valors i els signes de ΔG° a



confirma els resultats trobats per nosaltres. En els isòmers \underline{E} de p_irrometenones l'impediment estèric, i per tant l'angle conformational, serà superior que per als respectius isòmers \underline{E} de 3,4-dihidropirrometenones.

D.4.- Interpretació mecanística de les isomeritzacions $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$

Les taules 26 i 27 mostren que l'energia d'activació necessària per a produir-se la isomerització $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$ depen del grau de substitució en la zona, de l'anell aromàtic, veïna al pont metilènic. Així, la isomerització de les estructures 5-(2,4,6-trimetilfenil) substituïdes és sempre molt més lenta que la de les corresponents estructures 5-(4-metilfenil) substituïdes.

Per a les isomeritzacions $\underline{E-II} \rightleftharpoons \underline{Z-II}$ realitzades en presència de NaCD₃O es pot imaginar un mecanisme de reacció com l'il·lustrat a la figura 85.

El possible perfil d'energia lliure d'aquesta reacció es troba esquematitzat a la figura 86. Les modificacions introduïdes en aquest perfil de reacció com a conseqüència de la presència de dos substituents en orto de l'anell aromàtic, s'hi troben també indicades. L'impediment estèric dels dos metils en orto dificultarà en gran manera el gir de l'anell lactàmic en el pas de I₂ a I₃, produint un increment notable de l'energia d'activació necessària. Aquest requeriment energètic es traduirà en un augment del temps de reacció en els derivats 5-(2,4,6-trimetilfenil) substituïts. La presència d'un únic substituent en orto de l'anell aromàtic no produeix cap modificació del perfil energètic del sistema, ja que és conegut³¹ que la conformació més estable per aquests casos situa al metil aromàtic per la banda contrària del nitrogen lactàmic.

Per a les isomeritzacions $\underline{E-IV} \rightleftharpoons \underline{Z-IV}$ realitzades en presència de pTsOH cal esperar un mecanisme semblant al esquematitzat a la figura 85, però a través de cations. Donada la reactivitat d'enamida del sistema, el nitrogen del nitril sembla el lloc més apropiat per a produir-se la protonació. El perfil d'energia lliure del sistema

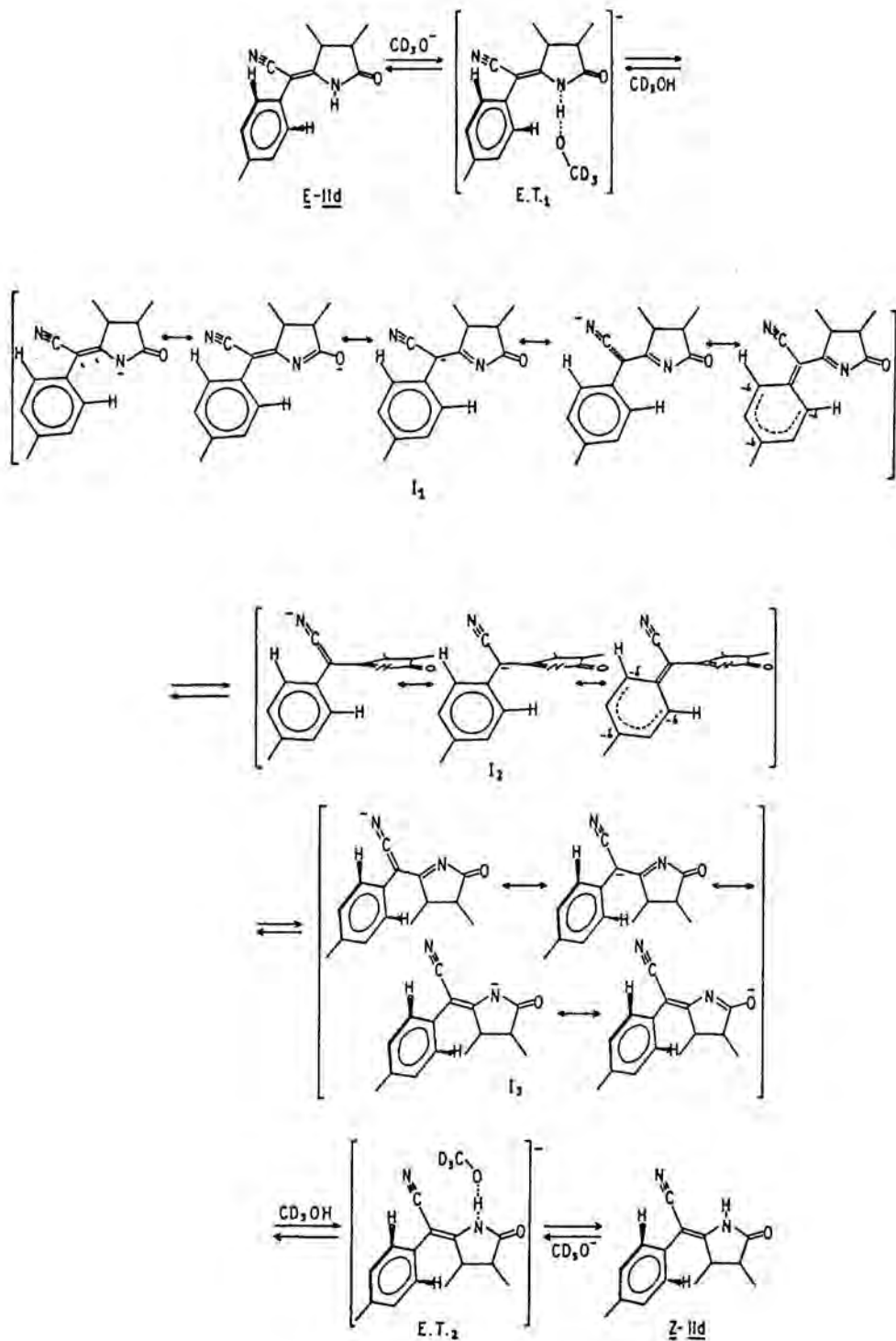
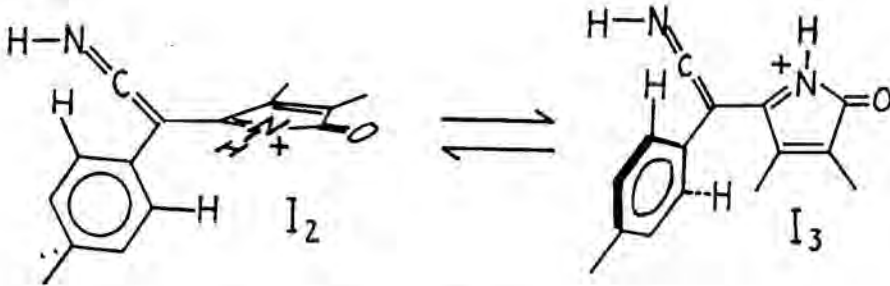


Figura 85. Mecanisme de reacció per a les isomeritzacions $E-II \rightleftharpoons Z-II$

serà semblant a l'indicat a la figura 86. L'increment de l'impediment estèric en l'anell aromàtic afectarà també principalment al pas de I_2 a I_3



En aquest cas la presència d'un únic metil en orto ja suposa un increment de la compressió estèrica.

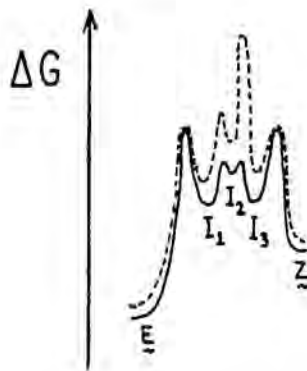


Figura 86. Perfil d'energia lliure per a les isomeritzacions $E-II \rightleftharpoons Z-II$, a on apareix indicada (---) la principal modificació introduïda per la presència de dos substituents en orto de l'anell aromàtic.

D.5.- Equilibri configuracional $E \rightleftharpoons Z$, en funció del substituent en el carboni pont, a 5-arilmetilen-3-pirrolin-2-ones

Com ja s'ha vist en el capítol C, en el nostre laboratori han sigut sintetitzats diversos derivats de pirrometenones i arilanàlegs 5-metilen substituïts, dels que si bé no sempre s'ha fet l'e

quilibració termodinàmica per tal d'obtenir el valor de ΔG^0 entre els isòmers E i Z, la proporció obtinguda de cadascun d'ells al realitzar la síntesi, dóna idea de la seva estabilitat relativa.

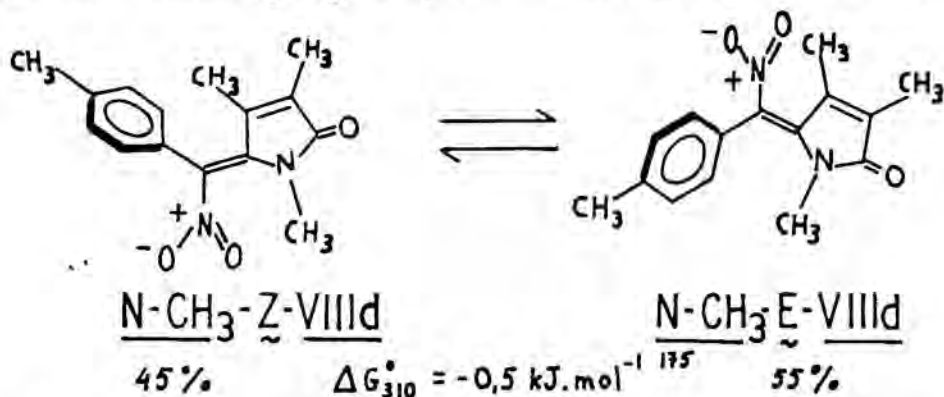
Es conegut ³³ que la configuració preferent del doble enllaç exocíclic en els arilanàlegs de pirrometenones situa l'anell aromàtic en el mateix costat que el nitrogen lactàmic, sempre que a C-4 hi hagi al menys un metil. De la mateixa manera en la sèrie 5- $\left[{}^2\text{H}\right]$ -metilen substituïda ¹⁷⁵ l'isòmer Z és el més estable. La detecció de E-Ig ³¹ i la no detecció de E-IIIf ¹⁷⁵ implica que el volum ocupat per un hidrogen és més semblant a l'ocupat per un anell benzènic disubstituït en orto, que no pas l'ocupat per un deuteri respecte del requerit per l'anell benzènic disubstituït en orto.

A l'apartat D.3 s'ha vist que el volum ocupat per un nitril és lleugerament superior al d'un hidrogen. Però, les dades de la taula 27 indiquen que el substituent més voluminós --l'anell aromàtic-- segueix preferint situar-se del costat del nitrogen lactàmic.

Quan en el carboni metilènic s'introdueix un substituent més voluminós, com és el brom, la seva forma esfèrica obliga a la molècula a preferir situar al brom en el costat menys impedit de l'anell lactàmic ¹¹⁵ (de la banda del nitrogen), i l'anell aromàtic girat, per tal d'ocupar menys volum, pel costat més impedit de l'anell lactàmic.

Quan sobre el pont metilènic es troba un nitro, aquest en principi pot col·locar-se de dues maneres: perpendicular al pla de l'anell de pirrolinona, oferint per tant poc impediment estèric, o bé en el mateix pla de l'anell de pirrolinona. Si existeix hidrogen lactàmic, per tant hi ha possibilitat de pont d'hidrogen intramolecular amb el nitro, aquest prefereix col·locar-se pla i de la mateixa banda que l'hidrogen lactàmic ^{36, 115} (per exemple VIIIId, VIIIe i VIIIIn). Aquesta mateixa configuració és la preferida en els pigments tetrapirròlics lineals amb un grup nitro sobre C-5 ⁵³. Però, si la possibilitat de pont d'hidrogen intramolecular no existeix, degut a la presència d'un metil sobre el nitrogen lactàmic, la situació és diferent. En aquest cas l'anell de pirrolinona ofereix el mateix impediment estèric per les dues bandes (N-CH_3 i

4-CH₃), el grup nitro deixa d'estar pla i ocupa, per tant, el mateix volum que l'anell aromàtic girat. Així, en els composts N-metilats la proporció d'isòmer E i Z és aproximadament 50 % per cadascun.



Es pot deduir, doncs, que l'estabilització energètica produïda per un pont d'hidrogen intramolecular és superior a la deguda a l'extensió de la conjugació amb un anell aromàtic de benzè o de pirrole.

Podem concloure que la possibilitat de formació de pont d'hidrogen intramolecular és tan important com el volum del substituent (cas del brom) a l'hora de determinar quin dels dos isòmers E o Z és el més estable. Per substituents més voluminosos que el nitril (els substituents que poden formar pont d'hidrogen intramolecular presenten de fet un requeriment estèric important, donat que per a que aquest tingui lloc és necessària una certa coplanaritat entre l'anell lactàmic i el substituent) l'anell aromàtic es trobarà sempre en el costat oposat al nitrogen lactàmic.

Aquests resultats poden estendre's a les pirrometenones i als bilatriens (a,b,c): qualsevol reacció de substitució que es produïxi sobre un carboni pont, amb un substituent més gran que un nitril, donarà lloc a una inversió de la configuració del doble enllaç, situant l'anell aromàtic cap al costat oposat al nitrogen lactàmic.

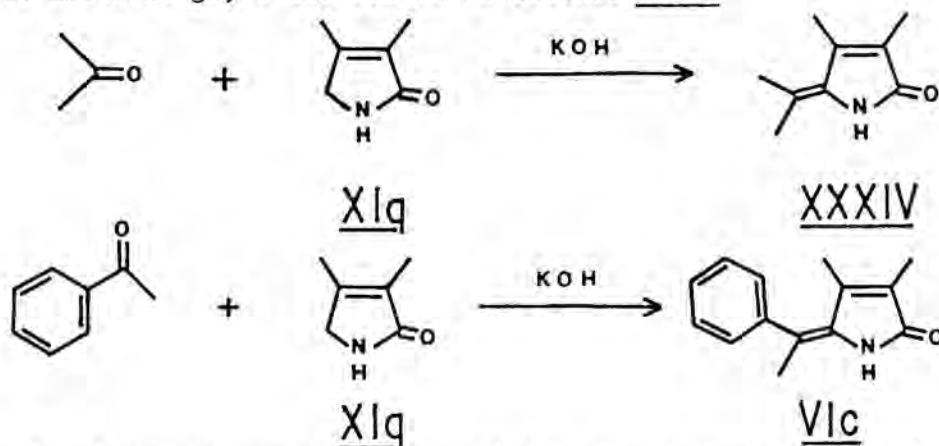
Donada la semblança de ΔG° de les taules 26 i 27, aquesta conclusió pot ampliar-se al cas de 3,4-dihidropirrometenones i 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c), sempre i quan el nitrogen lactàmic no estigui substituït. Si el nitrogen lactàmic es troba substituït, en aquestes estructures la hibridació sp^3 del carboni 4 farà que el costat menys impedit de l'anell lactàmic sigui l'oposat al seu nitrogen. La disubs

titució en aquest C-4 sp^3 torna a invertir els requeriments estèrics de l'anell lactàmic, tal com pot deduir-se del valors experimentals de ΔG^0 de 3,4-dihidropirrometenones trobats per Falk ¹³¹.

D.6.- Intent de síntesi de 3,4-dimetil-5-(1-feniletileden)-3-pirrolin-2-ona (VIc)

Per tal de conèixer el punt límit de requeriments estèrics a partir del qual canvia la configuració més estable del doble enllaç exocíclic de pirrometenones, es va intentar la síntesi d'un arilanèg amb un grup metil sobre el carboni pont, com és el compost VIc, a fi de saber a quin costat de la molècula es trobaria l'anell aromàtic.

La síntesi es va abordar igual que la de pirrometenones i els seus arilanègs, i tal com es va obtenir XXXIV ¹²⁸



En el nostre cas era necessari fer reaccionar una acetofenona, substituïda o no, amb la 3-pirrolin-2-ona XIq. Disposant-se d'acetofenona, aquest va ser el producte de partida emprat per a la síntesi de VIc.

Malgrat el $pK_a = 17,1$ ²⁹ de la 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XIq), les dades de pK_a recollides a la taula 28 ²¹², sobretot pel que fa a la part cinètica, indiquen que la condensació entre l'acetofenona i XIq pot presentar dificultats (compareu amb $pK_a = 20$ i $k_1 = 0,28 \cdot 10^{-7} \text{ min}^{-1}$ per l'acetona ²¹³). Per aquests motius es va preparar

primerament l'anió de la 3-pirrolin-2-ona XIq, amb KOH/EtOH en el sí de benzè sec, en un Dean-Stark, i s'hi va anar afegint l'acetofenona gota a gota. Però, després de 3 h. de reflux es van aïllar els productes de partida inalterats.

Cetona	Velocitat d'intercanvi d'hidrogen x 10 ⁷	pK _a
Diisopropilcetona	0,6	21,8
Isobutirofenona	0,7	19,5
Acetofenona	2200	19,1
Propiofenona	490	
Butirofenona		18,4

Taula 28 ²¹². Comparació entre l'acidesa termodinàmica i la velocitat d'intercanvi d'hidrogen catalitzada per base. Malgrat que no existeix cap correlació evident entre les dades, l'última sembla reflectir l'impediment estèric en l'àtom de carboni ²¹².

C O N C L U S I O N S

1.- L'estudi experimental de l'equilibri $\underline{\text{trans}} \rightleftharpoons \underline{\text{cis}}$ a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II) ha posat de manifest que l'acidesa de l'hidrogen en C-4 de l'anell de pirrolidinona és molt petita, doncs en cap moment ha sigut observat el seu intercanvi per deuteri. L'hidrogen en C-3 s'intercanvia tan en l'isòmer $\underline{\text{cis}}$ com en el $\underline{\text{trans}}$, si bé la velocitat inicial d'aparició de les espècies $\underline{\text{cis}}$ deuterades és superior a la de les espècies $\underline{\text{trans}}$ deuterades.

2.- L'estudi de l'equilibri termodinàmic $\underline{\text{E}} \rightleftharpoons \underline{\text{Z}}$ a 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II), ha permès comprovar que l'isòmer amb l'anell aromàtic en el mateix costat del nitrogen lactàmic (isòmer $\underline{\text{E}}$) és el més estable a totes dugues estructures.

3.- La comparació entre els valors de ΔG° obtinguts per a l'equilibri $\underline{\text{E}} \rightleftharpoons \underline{\text{Z}}$ a 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) amb els existents a la literatura sobre arilanàlegs de pirrometenona ³³ i amb les proporcions d'isòmer $\underline{\text{Z}}$ - i $\underline{\text{E}}$ - trobades a la síntesi de 5-arilbromometilen-3-pirrolin-2-ones (VII) ¹¹⁵ i 5-arilnitrometilen-3-pirrolin-2-ones (VIII) ^{36, 115} ens permeten concloure que el volum del substituent present en el carboni pont és tan important com la possibilitat de formació de pont d'hidrogen intramolecular a l'hora de determinar quin dels dos isòmers $\underline{\text{E}}$ o $\underline{\text{Z}}$ és el més estable.

Aquests resultats poden estendre's a pirrometenones i bilatriens (a,b,c). A més, per comparació amb les dades de ΔG° obtingudes per a l'equilibri $\underline{\text{E}} \rightleftharpoons \underline{\text{Z}}$ a 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II), poden ampliar-se també a 3,4-dihidropirrometenones i 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c). Qualsevol reacció de substitució que es produeixi sobre un carboni pont en la que el substituent sigui més gran que un nitril, donarà lloc a una inversió de la configuració.

4.- L'estudi de l'equilibri termodinàmic $\underline{E} \rightleftharpoons \underline{Z}$ a 5-arilcianometilen-3-pirrolin-2-ones (IV) i 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones (II), juntament amb l'estudi conformacional dels mateixos composts, ha permès constatar que l'impediment estèric d'un substituent unit a un carboni és superior quan aquest té hibridació sp^2 que quan és sp^3 . Així, en els isòmers \underline{E} de pirrometenones l'impediment estèric, i per tant l'angle conformacional, serà superior que per als corresponents isòmers \underline{E} de 3,4-dihidropirrometenones. Aquesta conclusió pot estendre's a bilatriens (a,b,c) i 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c).

5.- L'abundància de dades espectroscòpiques (RMN, UV, IR) sobre pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i arilanàlegs de pirrometenona existents a la literatura, així com els estudis conformacionals sobre arilanàlegs de pirrometenona ³¹⁻³³ i pirrometenones ³⁵ han permès trobar un mètode senzill de correlacionar, en aquestes estructures, l'angle conformacional entre els plans dels dos anells amb el desplaçament químic de l'hidrogen metilènic (en els isòmers \underline{Z} i \underline{E} , respectivament), amb el desplaçament químic dels hidrogens dels substituents sobre l'àtom de carboni 4 de l'anell lactàmic (en els isòmers \underline{E}) i amb la longitud d'ona del màxim d'absorció de l'espectre electrònic (en els isòmers \underline{Z} i \underline{E} , respectivament).

Aquest mètode ha sigut utilitzat per a deduir l'angle conformacional de diversos derivats de 5-arilmetilen-3-pirrolin-2-ones diferentment substituïts en el carboni pont, així com 5-arilcianometilen-2-pirrolidinones. La correlació entre els desplaçaments químics dels protons i l'angle de torsió és aplicable també per a deduir la conformació dels dos anells terminals de bilatriens (a,b,c) i 2,3-dihidrobilatriens (a,b,c), i pot estendre's a tots els pigments pirròlics en general.

- 6.- Les dades espectroscòpiques (posició del màxim d'absorció i desplaçaments químics dels protons) d'isòmers \underline{Z} i \underline{E} de pirrometenones i 3,4-dihidropirrometenones, han permès deduir que, per a un mateix angle conformacional, el màxim d'absorció dels isòmers \underline{E} està desplaçat batocròmicament respecte del dels \underline{Z} , contràriament al cas dels arilanàlegs de pirrometenona, en els quals ambdós isòmers absorbeixen en el mateix lloc, tal com ja havia estat observat ³². Els càlculs teòrics per MINDO/3 sobre els isòmers \underline{Z} d'aquestes estructures, permeten justificar aquest comportament, donada la ubicació espacial de l'HOMO, diferent per a pirrometenones i 3,4-dihidropirrometenones (situat sobre l'anell de pirrole) que per a arilanàlegs de pirrometenona (situat sobre la part de 5-metilen-3-pirrolin-2-ona). En el primer cas, la densitat electrònica de l'HOMO augmenta al passar de la configuració \underline{Z} a la \underline{E} , obtenint-se un HOMO amb major contingut energètic, i consegüentment s'observa un valor més elevat en la posició del màxim d'absorció. En el segon cas, la densitat electrònica, i per tant el nivell energètic, de l'HOMO no varia amb el canvi configuracional.
- 7.- El conjunt de dades espectroscòpiques (RMN, UV) existents sobre pirrometenones, 3,4-dihidropirrometenones i arilanàlegs de pirrometenona indica que el canvi d'un metil per un etil a C-4 en els isòmers \underline{E} gairebé no modifica l'angle conformacional, tan si C-4 és sp^3 com si és sp^2 .
- 8.- La comparació de la reactivitat de pirrometenones i arilanàlegs de pirrometenona calculada per MINDO/3, amb les dades experimentals existents ^{12, 36, 115, 132}, mostra que aquest mètode és molt adequat per a realitzar estudis de reactivitat.
- 9.- Experimentalment s'ha comprovat ^{115, 132} i teòricament es justifica en aquesta memòria, que les pirrometenones 5'-no substituïdes com $\underline{Z-Ik}$, les 5-[(5-etoxicarbonilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ones ($\underline{Z-In}$) i els arilanàlegs de pirrometenona ($\underline{Z-Ic}$) són bons models parcials dels sistemes de bilatriens (a,b,c) pel que fa referència a la reactivitat.

- 10.- L'estudi dels tautòmers del 2-hidroxi-pirrole realitzat pels mètodes de càlcul semiempírics MINDO/3 i MNDO mostra que la diferència entre els valors de ΔH_f^0 calculats per un i altre mètode en molts casos és de l'ordre de 65 kJ.mol^{-1} , si bé en d'altres estructures és despreciable. Quan hi ha present un doble enllaç C=N o bé es tracta d'un compost N-metilat les diferències entre els valors de ΔH_f^0 calculades per tots dos mètodes són petites. Aquest fet indica que al menys un dels dos mètodes de càlcul té errors sistemàtics.
- 11.- En aplicar els mètodes de càlcul semiempírics MINDO/3 i MNDO a l'estudi de l'estabilitat relativa entre els tautòmers dels 2-hidroxi-pirroles en fase condensada s'observa que el moment dipolar és molt important. A causa de les diferències petites de ΔH_f^0 entre els tautòmers més estables, l'efecte de la solvatació, la possibilitat de formació de dímers,....són decisius. A aquesta mateixa conclusió s'arriba al efectuar l'estudi teòric per MINDO/3 de l'acidesa en fase condensada de 3-pirrolin-2-ones i derivats. La influència de la solvatació és fonamental en l'estabilitat dels anions.
- 12.- Els valors dels moments dipolars calculats per MINDO/3 i MNDO per als tautòmers dels 2-hidroxi-pirroles són semblants per tots dos mètodes. Unicament les estructures aromàtiques 2-hidrox i 2-alcoxi substituïdes tenen moments dipolars diferents per tots dos mètodes. Aquesta diferència s'atribueix a la geometria diferent obtinguda per a aquestes estructures per cada mètode.
- 13.- Han sigut obtinguts, aïllats i identificats per primera vegada els composts següents : (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIId), (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIe), (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIe), (E)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIf), (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIf), (E)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfe-

nil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIg), (Z)-3,4-dimetil-5-
- [(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIg),
(E)-3,4-dimetil-5- [(3,4-dimetilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirro-
lidinona (E-IIm), (E)-3,4-dimetil-5- [(4-metilfenil)cianometi-
len]-3-pirrolin-2-ona (E-IVd), (Z)-3,4-dimetil-5- [(4-metilfe-
nil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IVd), (E)-3,4-dimetil-5-
- [(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (E-IVe), (Z)-3,
4-dimetil-5- [(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IV
e), (E)-3,4-dimetil-5- [(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pi-
rrolin-2-ona (E-IVg) i (Z)-3,4-dimetil-5- [(2,4,6-trimetilfenil)
cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IIg).

PART EXPERIMENTAL

Els punts de fusió han sigut determinats amb un microscopi de fusió Kofler-Reichert i no són corregits.

Les cromatografies de capa prima analítiques (CCPA) s'han realitzat sobre folis d'alumini impregnats de gel de sílice o bé d'alúmina neutra (Merck 60F₂₅₄). Les cromatografies de capa prima preparatives (CCPP) s'han realitzat sobre plaques de vidre de 20 x 20 cm impregnades amb una suspensió de gel de sílice (125g de gel de sílice (Merck 60HF₂₅₄) en 250ml d'aigua) de 1mm de gruix, o bé d'alúmina (300g d'alúmina (Merck 60PF₂₅₄) en 300ml d'aigua) de 2mm de gruix. Tots els productes separats per CCPP han estat seguidament purificats per cromatografia en una petita columna, de 5cm d'alçada per 0,5cm de diàmetre, de sílica Merck 60 o d'alúmina neutra Merck d'activitat 90 a fi de separar, per elució amb n-hexà, les substàncies no polars provinents de l'indicador de fluorescència de les CCPP.

Les cromatografies líquides d'alta pressió (HPLC) s'han realitzat amb un aparell Waters Associates Inc. de doble bomba (models 6000A i M45), programador d'elució (model 660), detector de longitud d'ona variable (model 450) i columna Rad-Pak de sílica (10 µm, 100 x 8mm).

Els espectres de IR s'han registrat en un espectròmetre Pye Unicam SP1100, Perkin-Elmer 457 o Perkin-Elmer 681.

Els espectres de UV/VIS s'han registrat en un espectrofotòmetre Hitachi Perkin-Elmer 124.

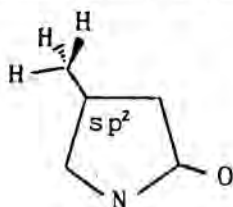
Els espectres de masses s'han registrat en un espectròmetre Hewlett-Packard 5700-A.

Els espectres de RMN - ¹H s'han realitzat en un aparell Perkin-Elmer R12A (60MHz) o en un Varian XL-200 (200 MHz), utilitzant sempre TMS com a referència interna. Els experiments d'efecte Nuclear Overhauser (NOE) s'han realitzat en l'aparell de 200 MHz, amb el programa Delta de diferència d'espectres, a diferents intensitats, o bé simplement per resta entre l'espectre obtingut en irradiar amb una certa intensitat sobre una freqüència determinada corresponent a un dels senyals de l'espectre normal i l'espectre obtingut per irradiació amb la mateixa intensitat, a una freqüència a la qual no apareix cap senyal en l'espectre normal, repetint aquesta operació a diferents intensitats d'irradiació.

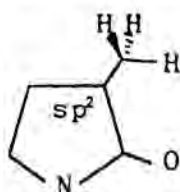
Els càlculs computacionals han estat realitzats amb un UNIVAC 1108 del Centre de Processament de Dades del MEC. Els càlculs han estat fets emprant els mètodes mecanoquàntics semiempírics SCF-MO, MINDO/3¹²⁴ i MNDO¹⁵², en una versió per a 75 orbitals de valència. Les distàncies d'enllaç introduïdes inicialment van ser les calculades per H. Falk⁹. Les optimitzacions de geometria van ser realitzades amb l'única restricció d'igualtat en la longitud dels enllaços CH i en els angles HCH dintre de cada grup metil. La mateixa restricció es va estendre als grups metilè dels anells plans de cinc membres.

Degut a que l'optimització de geometria pels mètodes MINDO/3 i MNDO és incapaç de distingir entre mínims locals de les conformacions dels grups metil, es van tenir en compte les següents consideracions:

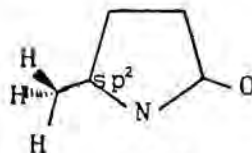
- tan sols s'han calculat les conformacions alternades dels grups metil units a C_{sp³}
- per als grups metil units a C_{sp²} s'han calculat les següents conformacions, depenents de la seva posició a l'anell,



i)

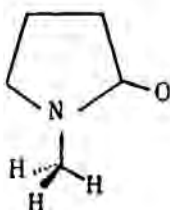


ii)

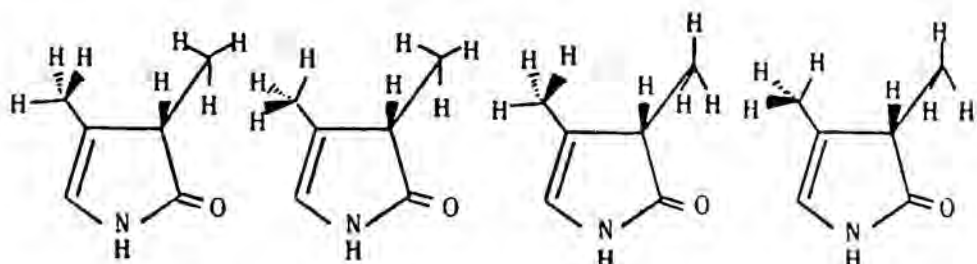


iii)

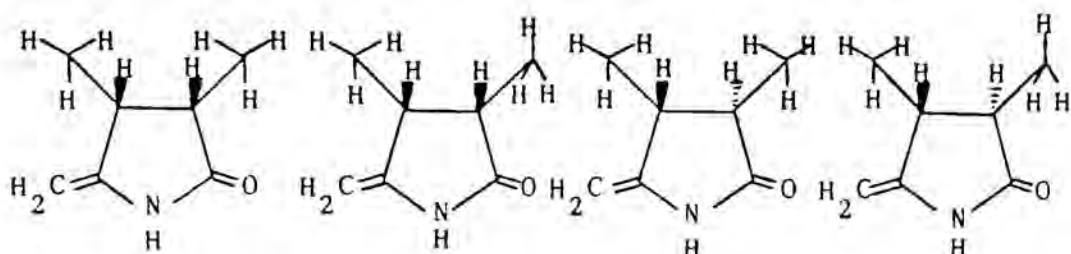
- la conformació calculada per als grups metil sobre l'àtom de nitrogen va ser



Aquestes restriccions respecte de les conformacions dels grups metil es van pendre com a conseqüència dels següents càlculs per MINDO/3:



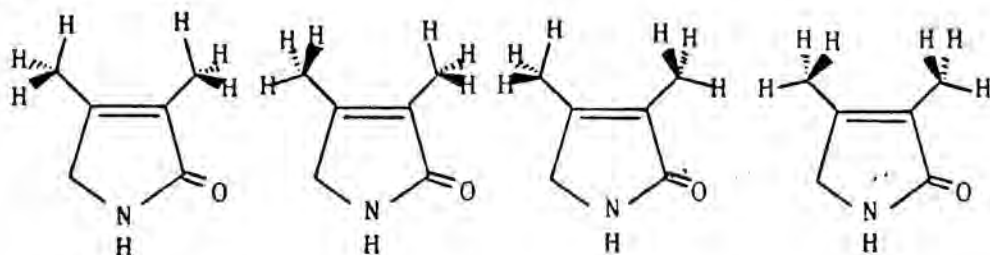
ΔH_f° (kJ mol⁻¹) -200.8 -200.0 -195.0 -194.1



ΔH_f° (kJ mol⁻¹) -202.5 -194.6 -211.3 -205.9

Aquests resultats porten a la restricció a) (5,4-7,9 kJ.mol⁻¹ de diferència en les ΔH_f° entre CH₃-C₃^{sp} alternats i eclipsats) i a la restricció b)i) (0,8-0,9 kJ.mol⁻¹ de diferència en les ΔH_f°)

Respecte de la conformació relativa entre grups CH₃-C_{sp}² veïns, es va veure que les diferències d'entalpia que se'n deriven eren molt petites: per exemple

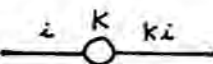
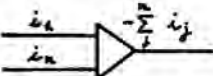
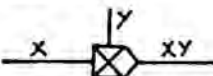
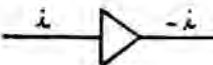
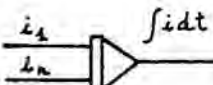
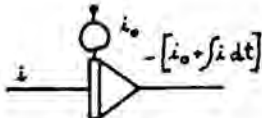


ΔH_f° (kJ mol⁻¹) -210.9 -211.7 -210.0 -210.5

i per tant no es van pendre més restriccions que a) b) i c). De tota manera en els ΔH_f° de les estructures que presentin grups CH₃-C_{sp}² veïns, caldrà tenir en compte una indeterminació de $\pm 0,8$ kJ.mol⁻¹, ja que el confòrmer més estable segons els càlculs no coincideix amb el previst, deduït de les dades experimentals per al Z-2-buté ^{214,215}.

Els càlculs analògics han estat realitzats per R.Juan, en un EAI/680 de l'Escola Tècnica Superior d'Enginyers Industrials de Barcelona. Es van fer servir dos programes de càlcul diferents, corresponents a les dugues possibilitats esmentades a l'apartat A.2.2.b). Els models d'aquests programes estan representats a les figures 87 i 88. Ambdós models A i B són matemàticament idèntics, variant entre ells tan sols l'electrònica utilitzada per a la seva realització física.

La simbologia utilitzada és la usual de la bibliografia especialitzada²¹⁶. La taula 29 mostra les operacions emprades i els símbols que les representen.

Símbol	Nom	Operació
	Potenciòmetre	multiplicació per K
	Amplificador operacional	suma
	Multiplicador de quatre quadrants	multiplicació
	Operacional	multiplicació per -1
	Amplificador operacional realimentat amb una capacitat	integració respecte de la variable independent
	Amplificador operacional realimentat amb una capacitat i connectat a un potenciòmetre	integració respecte de la variable independent fixant el valor inicial

Taula 29. Símbols de les operacions matemàtiques utilitzades en els models dels programes de càlcul analògic.

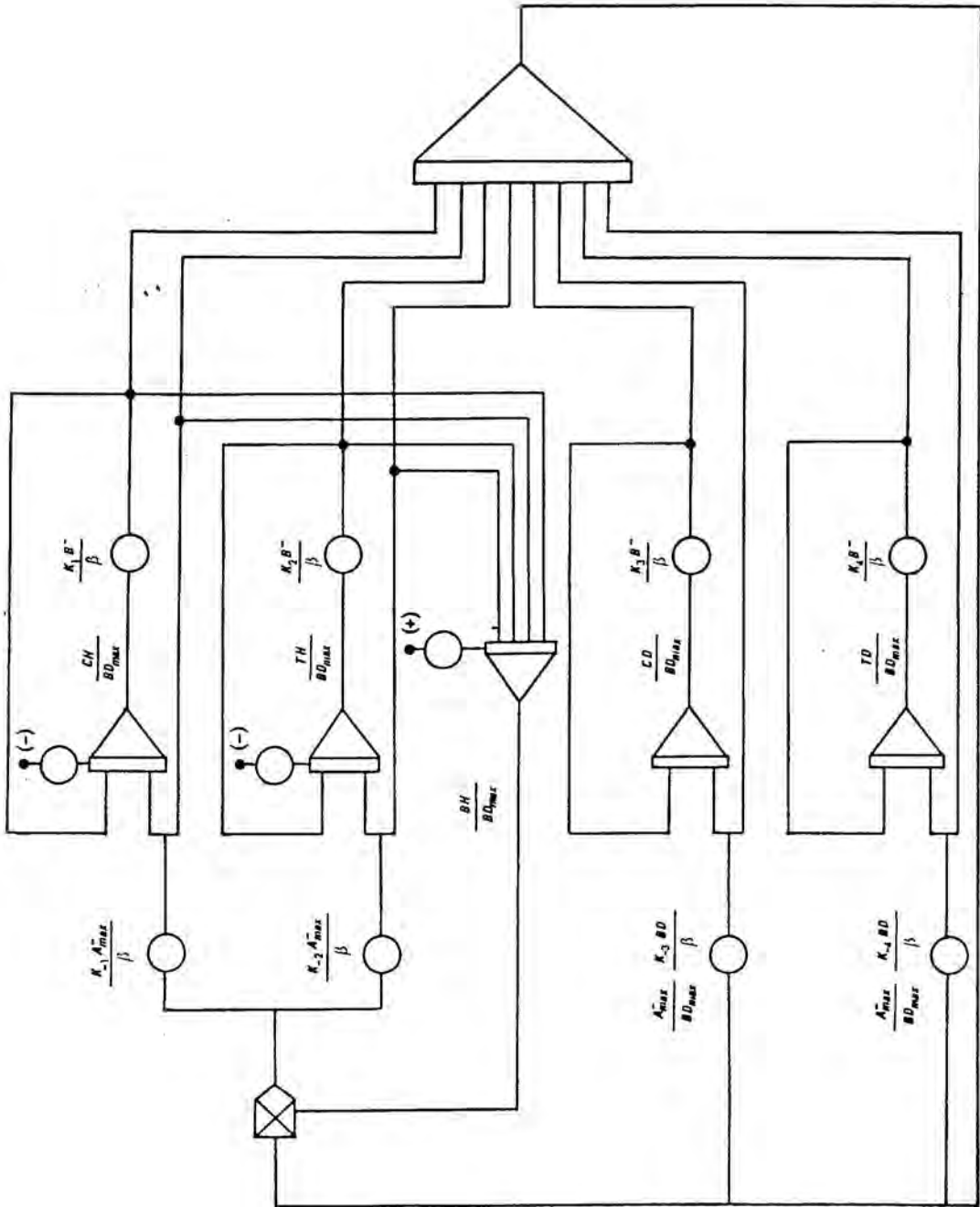


Figura 87. Model A del programa de calcul analògic, amb els balanços massics diferencials (eq. 8 i 9)

1.- Intermedis de síntesi

1.1.- 4-metilbenzoat de metil

Preparat²¹⁷ a partir d'una solució d'àcid 4-metilbenzoic en MeOH : Et₂O 1 : 1 per addició lenta d'una solució etèria de diazometa preparada segons²¹⁸. La reacció es dona per finalitzada quan la solució comença a agafar color groc permanent. El matràs de reacció es deixa destapat a la vitrina durant 30 min.. S'asseca amb Na₂SO₄ anh., es filtra i s'elimina el solvent al rotavapor. S'obté un oli incolor. Rendiment 84 %

RMN -¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 7,60 (centre d'un multiplet, H-Ø), 3,87 (s., CH₃-O), 2,38 (s., CH₃-Ø)

1.2.- alcohol 4-metil-[α-²H₂]-benzífic

Preparat segons²¹⁹ per addició controlada de 1,815g (12,1mmols) de 4-metilbenzoat de metil dissolts en 20ml d'èter sec (destil.lat sobre LiAlH₄) a una solució agitada de 573mg (13,7mmols) de LiAlD₄ en 100ml d'èter sec, en atmosfera d'argó . L'agitació, a temperatura ambient, es perllonga durant 2 hr. S'hi afegeixen lentament i mantenint l'agitació 10g de gel. Passats 30 min. s'afegeix una barreja feta amb 4ml H₂SO₄ al 30% amb 30g de gel. Passats uns altres 30 min. es decanta. La fase aquosa s'extreu amb èter. Les fraccions etèries es renten amb aigua i s'assequen sobre Na₂SO₄. Es filtra i s'elimina l'èter al rotavapor. S'obté un sòlid blanc de pes 1,51 g. Rendiment 100% (lit.²¹⁹94%), p.f. 58°C (lit.²¹⁹58°C)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3350 (OH); 3040, 3020 (H-Ø); 2920, 2860 (C-H, CH₃); 2190, 2130, 2080 (C-D); 1615, 1520 (C=C); 1450, 1400 (C-H, CH₃); 1237 (m); 1210 (m); 1180 (p); 1120 (p); 1095 (f); 1065 (f); 1019 (m); 969 (f); 783 (f); 460 (f).

1.3.- 4-metil-[α-²H]-benzaldehyd

Preparat segons²¹⁹ per oxidació amb Ag₂CO₃ sobre celite (preparat segons²²⁰) de l'alcohol 4-metil-[α-²H₂]-benzífic.

A una solució de 502mg (4,05mmols) d' alcohol 4-metil-[α -²H₂]-benzúlic en 50ml de benzè sec, s'afegeixen 23g (40,3mmols) de Ag₂CO₃ / celite. S'escalfa a reflux en un Dean-Stark, en atmosfera d'argó durant 4 hr. La reacció es segueix per CCPA en C₆H₆ / MeOH 10 / 1. Es filtra el sòlid, es renta amb èter i s'evapora el solvent al rotavapor. S'obtenen 439mg de líquid incolor. Rendiment 90% (lit. 91%)

IR (cm⁻¹, Cl₄C) : 3095, 3040 (H-Ø); 2990, 2930 (C-H , CH₃); 2100, 2060, 2045 (C-D); 1695 (C=O); 1610, 1580 (C=C); 1235 (f); 1211 (p); 1173 (f); 1093 (m); 1064 (m).

1.4.- 2,3-dimetil-2,3-butandiol (pinacol)

Preparat a partir d'acetona seca, seguint el procediment descrit a²²¹, havent assecat a la flama tots els aparells abans de començar la reacció.

La purificació i l'assecat de l'acetona es realitza de la forma següent, contràriament a lo indicat a²²¹: 1l d'acetona es posa a reflux amb permanganat potàssic durant 1 hr. (S'hi afegeix més permanganat si es veu que el seu color desapareix). Es destil·la i es manté durant 1 dia sobre K₂CO₃ anh.. Es filtra ràpidament i es torna a destil·lar recollint-la sobre drierita (preparada a partir de CaSO₄ hidratat assecat a l'estufa a 110°C durant 3 hr i finalment a l'estufa de buit a 160°C, renovant el buit, fins que en el trap no condensi més aigua. Són necessàries generalment més de 12 hr). Es manté sobre drierita durant 12 hr, es decanta i es guarda sobre drierita nova. Són necessaris en total uns 200g de drierita.

El magnesi emprat cal que tingui forma d'encenalls i ha d'esser rentat amb HCl diluit, aigua, EtOH i Et₂O just abans de fer-lo servir. El benzè emprat cal que sigui destil·lat i mantingut sobre sodi.

En el cas de que no s'observi reacció en addicionar la primera fracció d'acetona, s'activa la reacció amb cristalls de iode i calefacció externa.

S'obté pinacol hidratat amb un 40% de rendiment, calculat a partir del magnesi emprat. (Lit.²²¹ 43-50%) P.f. 35-40°C (lit.²²¹ 46-47°C)

RMN-¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 2,0-2,5 (s., OH), 1,22 (s., CH₃)
IR (cm⁻¹, Cl₃CH) : 3625-3580 (OH); 2990 (C-H, CH₃); 1475
(p); 1385 (m); 1375 (m); 1347 (p); 1160 (m); 1102 (m); 955
(m); 885 (m)

1.5.- 2,3-dimetil-1,3-butadiè

Preparat segons²²² per deshidratació amb bromhídric comercial (47%) del pinacol anhidre preparat a partir del hidratat per destil·lació.

S'utilitza una columna de 25cm farcida d'anelles de vidre. La calefacció, contràriament a lo indicat a²²², no cal que sigui amb flama, sempre que es tingui cura de que el destil·lat surti a 20-30 gotes per min. El rendiment es del 48% (lit.²²² 55-60%), P. eb. 68°C (lit.²²² 69-70,5°C)

RMN-¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 5,07 (s. ample, H_Z-C=), 4,99 (s. ample, H_E-C=), 1,94 (s., CH₃)

IR (cm⁻¹, Cl₄C) : 3100, (H-C=); 2980, 2950, (C-H, CH₃); 1792 (m); 1605 (C=C); 1457 (f); 1382 (f); 1185 (m); 1140 (p); 1040 (p); 1002 (p); 895 (f)

1.6.- 3,4-dimetilpirrole

Preparat segons una modificació de ²²³.

A un reactor de 5 boques, de 500ml, equipat amb dos embuts d'addició de 100ml, agitador mecànic, termòmetre i refrigerant de reflux amb tub de CaCl₂, s'afegeixen amb agitació 13,55g (0,1523mmol) de carbamat d'etil i 75ml de benzè sec. Passats 10 min s'inicia l'addició de 24,5ml (23,94g, 0,3030mols) de piridina seca i 10,9 ml (18,06g, 0,1515mol) de clorur de tionil acabat de destil·lar, un per cadascun dels embuts d'addició, gota a gota i de tal forma que no hi hagi mai àcid lliure en el medi. La temperatura ha d'esser inferior a 10°C durant tot el temps que duri l'addició. Un cop finalitzada, es manté l'agitació a temperatura ambient durant 1 hr. S'afegeixen 17,2ml (12,5g, 0,1525mols) de 2,3-dimetilbutadiè d'un sol cop, sense parar l'agitació. S'escalfa a reflux durant 30 min. i es deixa en repòs tota la nit. Es filtra al buit el precipi-

tat de clorhidrat de piridina i es renta amb benzè fins a filtrats incoloros. S'elimina el benzè al rotavapor, obtenint-se en forma d'oli marró el 1-òxid de 2-etoxicarbonil-3,6-dihidro-4,5-dimetil-1,2-tiazina.

A l'oli del cru anterior, en un matràs de 1l de coll llarg, s'hi afegeix una solució de 67,5g de KOH en 150ml de MeOH i s'escafa a reflux durant 2 hr en atmosfera de N_2 . Es destil·la el MeOH i part del EtOH format, fins que la temperatura del destil·lat arriba a 70°C. El residu es destil·la per corrent de vapor d'aigua fins que no es veu sortir més oli en el destil·lat, que es recull en un bany de gel. El destil·lat s'extreu amb èter i s'asseca amb K_2CO_3 . Després de filtrar i eliminar l'èter, el 3,4-dimetilpirrole es destil·la al buit d'aigua, en atmosfera de N_2 . El matràs collector es té en un bany de gel. Cal controlar la temperatura de l'aigua del refrigerant a fi d'evitar que s'obturi. P.eb.¹³ 62,5°C, p.f. 30°C (lit.^{223,224} p.eb.¹⁴ 65,5-66°C, p.f. 33°C). S'obtenen 6,27g (66mmols) de 3,4-dimetilpirrole. Rendiment 42,3% (lit.²²³ 47,7%)

RMN - 1H 60 MHz (δ , Cl_4C): 8,5-6,8 (N-H), 6,20 (d. ample, J= 2,2 Hz, H-2 i H-5), 1,95 (s., CH_3 -3 i CH_3 -4)

1.7.- 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona (XIq)

Preparat segons ¹³ per oxidació del 3,4-dimetilpirrole amb H_2O_2 al 30%, en solució de piridina. El rendiment després de sublimació en Kugelrohr a 90-100°C i 10^{-3} mmHg, és de 42-43% (lit.¹³ 46%). P.f. 122-123°C (lit.¹³ 116-118°C). Recristal·litzat en $\phi H:\phi COCH_3$, p.f. 131-2°.

RMN - 1H 60 MHz (δ , Cl_3CD): 7,9 (s. molt ample, N-H), 3,80 (s. ample, H_2 -2), 2,00 (s., CH_3 -3), 1,82 (s., CH_3 -4)

1.8.- 3,4-dimetil-2-etoxicarbonil-5-formilpirrole

Preparat segons ¹⁷⁵ per oxidació del 2-etoxicarbonil-3,4,5-trimetilpirrole ²²⁵ amb 2 equivalents de tetraacetat de plom en àcid acètic glacial. El precipitat obtingut després d'addicionar aigua-gel es renta amb aigua fins eliminar l'àcid acètic. S'asseca i es recristal·litza amb Cl_2CH_2 / n-hexà 5/1. Un cop cristal·litzat el 5,5'-dietoxicarbonil-3,3',4,4'-tetrametildipirrometà (XXXV) comença a

fer-ho el 3,4-dimetil-2-etoxicarbonil-5-formilpirrole. Per tal de separar aquests dos composts cal tornar a cristal·litzar les fraccions intermitjes. Rendiment 35% (lit.¹⁷⁵ 79%). Per tal de millorar el rendiment en aldehyd cal tenir en compte els següents punts²²⁶:

- no es forma aldehyd fins que tot el α -CH₃ s'ha convertit en α -acetoxi
- es pot posar un gran excés de (AcO)₄Pb sense cap perill de que l'oxidació passi més enllà d'aldehyd
- la presència d'aigua afavoreix la formació de dipirrometà

P.f. 105-109°C (lit.²²⁷ 108°C)

CCPA (SiO₂; Cl₃CH/CH₃CN 5/1) : R_f = 0,60

RMN -¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 9,78 (s., H-C=O), 4,35 (q., J = 6,9 Hz, CH₂-CH₃), 2,27 (s., CH₃-3 i CH₃-4), 1,39 (t., J = 6,9 Hz, CH₂-CH₃)

1.9.- 5,5'-dietoxicarbonil-3,3',4,4'-tetrametildipirrometà (XXXV)

Obtingut com a subproducte a la síntesi de 3,4-dimetil-2-etoxicarbonil-5-formilpirrole amb un rendiment del 11%. P.f. 198-203°C (lit.²²⁸ 198°C)

CCPA (SiO₂; Cl₃CH/CH₃CN 5/1) : R_f = 0,64

IR (cm⁻¹, KBr) : 3360 (N-H); 2980, 2920, 2860 (C-H, CH₂ i CH₃); 1692 (C=O); 1650 (C=C); 1455 (m); 1305 (m); 1277 (f); 1265 (f); 1130 (m); 1105 (m)

RMN -¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 8,8 (m., N-H), 4,25 (q., CH₂-CH₃), 3,82 (s., -CH₂-), 2,22 (s., CH₃-3 i CH₃-3' ó CH₃-4 i CH₃-4'), 1,95 (s., CH₃-4 i CH₃-4' ó CH₃-3 i CH₃-3'), 1,30 (t., CH₂-CH₃)

E.M. m/e (%) : 346 (M⁺, 100%)

1.10.- 4-acetil-3,5-dimetil-2-etoxicarbonilpirrole

Preparat segons^{210,229} per reacció de Knorr a partir del derivat nitrosat de l'acetilacetat d'etil i de l'acetilacetona. Després de recristal·litzar en EtOH, el rendiment, calculat a partir de l'acetilacetat d'etil, és del 59% (lit.²²⁹ 55-60%), p.f. 142-143°C (lit.²²⁹ 143-144°C)

1.11.- 2,4-dimetil-3-etilpirrole (criptopirrole)

Preparat segons^{210,229} a partir del 4-acetil-3,5-dimetil-2-etoxi carbonilpirrole per reducció de Wolf-Kishner i descarboxilació.

Rendiment 43% (lit.²²⁹ 50-58%)

IR (cm^{-1} , film sobre NaCl) : 3370 (N-H); 3070 (H-C=); 2970, 2930, 2875 (C-H, CH_3 i CH_2); 2750 (m); 1700 (f); 1600 (f); 1530 (m); 1455 (f); 1390 (m); 1378 (m); 1311 (f); 1245 (m); 1195 (m); 1101 (f); 1070 (m); 987 (p); 965 (f); 793 (p); 735 (f)

RMN-¹H 60 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,4 (m., N-H), 6,4 (s. ample, H-5), 2,42 (q., $J = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,15 (s., $\text{CH}_3\text{-2}$), 2,05 (s., $\text{CH}_3\text{-4}$), 1,08 (t., $J = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

1.12.- 3,5-dimetil-4-etil-3-pirrolin-2-ona (oxicriptopirrole) (XIs)

Preparat segons^{210,230} per oxidació del 2,4-dimetil-3-etilpirrole amb H_2O_2 al 30%, en solució de piridina. Rendiment 84% (lit.²³⁰ 89%) p.f. 63-74°C (lit.²³⁰ 84°C)

RMN-¹H 60 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,2 (m. N-H), 4,07 (q., $J = 7 \text{ Hz}$, H-5), 2,35 (m., $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2,00 (s. ample, $\text{CH}_3\text{-3}$), 1,27 (d., $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-5}$), 1,08 (t., $J = 7 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

RMN-¹H 200 MHz (δ , MeOH- d_4) : 4,10 (sistema A_3B_3X , $J_{XA} = 1,5 \text{ Hz}$, $J_{XB} = 6,8 \text{ Hz}$, H-5), 2,40 (sistema ABM_3X_3 , $J_{AB} = 15,2 \text{ Hz}$, $J_{AM} = 0 \text{ Hz}$, $J_{BM} = 1,0 \text{ Hz}$, $J_{AX} = J_{BX} = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,75 (sistema AB_3X , $J_{AB} = 1,0 \text{ Hz}$, $J_{BX} = 1,5 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-3}$), 1,24 (d., $J = 6,8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-5}$), 1,11 (t., $J = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

RMN-¹H 200 MHz (δ , DMSO- d_6) : 8,34 i 8,04 (s. i s. ample, N-H), 3,98 (q. ample, $J = 6,9 \text{ Hz}$, H-5), 2,30 (sistema ABM_3X_3 , $J_{AB} = 15,2 \text{ Hz}$, $J_{AM} = 0 \text{ Hz}$, $J_{BM} > 0 \text{ Hz}$, $J_{AX} = J_{BX} = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,63 (s. ample, $\text{CH}_3\text{-3}$), 1,13 (d., $J = 6,9 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-5}$), 1,02 (t., $J = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

RMN-¹H 200 MHz (δ , Cl_4C) : 8,74 (s. ample, N-H), 4,05 (q. ample, $J = 6,8 \text{ Hz}$, H-5), 2,34 (sistema ABM_3X_3 , $J_{AB} = 15,2 \text{ Hz}$, $J_{AM} = 0 \text{ Hz}$, $J_{BM} > 0 \text{ Hz}$, $J_{AX} = J_{BX} = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1,73 (s. ample, $\text{CH}_3\text{-3}$), 1,29 (d., $J = 6,8 \text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{-5}$), 1,10 (t., $J = 7,6 \text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$)

1.13.- (Z)-5-bromometilen-4-etil-3-metil-3-pirrolin-2-ona (Z-VIIa)

Preparat segons^{34,210} per bromació de 3,5-dimetil-4-etil-3-pirrolin-2-ona en una solució de brom en MeOH anhidre. Després de recristal·litzar i sublimar, s'obté un sòlid blanc de p.f. 139-141°C (lit.^{34,231} 140-141°C) amb un rendiment del 33% (lit.³⁴ 54%)

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH / CH₃CN 5 / 1) : R_f = 0,45

IR (cm⁻¹, KBr) : 3180 (N-H); 3115 (p); 3050, 3020 (H-C =); 2975, 2880 (C-H); 1700 (C=O); 1645 (C=C); 1470 (m); 1385 (m); 1215 (m); 1163 (m); 1110 (p); 1062 (p); 990 (p); 771 (p); 749 (m); 731 (f); 700 (p); 679 (m)

RMN - ¹H 60 MHz (δ , Cl₃CD) : 7,6 (m., N-H), 5,94 (s., H-C =), 2,42 (q. ample, J = 8 Hz , CH₂-CH₃), 1,87 (s. ample, CH₃-3), 1,13 (t., J = 8 Hz, CH₂-CH₃)

2.- Pirrometenones i anàlegs

2.1.- 3,4-dimetil-5-metilen-3-pirrolin-2-ona (Ia)

Preparat ¹²⁸ segons la metòdica general ¹⁴ descrita a l'apartat següent, a partir de formaldehid i 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Les dades físiques i espectroscòpiques són les descrites a la literatura ¹²⁸ i el seu espectre electrònic és el descrit a continuació

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; EtOH] : 220 (6100)

2.2.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Id)

Preparat seguint la metòdica general descrita a ¹⁴ per condensació de 333 mg (3mmols) de 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona amb 360 mg (3mmols) de 4-metilbenzaldehyd dissolts en 6 ml NaOH 4 N i 6 ml MeOH. La solució s'escalfa a reflux en atmosfera d'argó durant 20 min. amb bany d'aigua. Es deixa refredar i s'afegeixen 3 ml d'aigua freda,, mantenint-ho tot en un bany de gel. Es filtra el precipitat format i es renta amb aigua-gel. S'asseca al dessecador de buit. S'obtenen 634 mg. Rendiment 99% (lit. ⁴⁴ 68% ; lit. ¹⁷⁵ 93%). P.f. 203-205°C (lit. ⁴⁴ 203-204°C ; lit. ¹⁷⁵ 201-203°C)

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH / CH₃CN 10 / 1) : R_f = 0,27

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; n-hexà] : 325 (22000)

[$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; Cl₃CH] : 331 (23000)

2.3.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)-[²H]-metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IIIId)

Preparat segons la metòdica descrita a l'apartat anterior i mantenint el reflux durant 45 min., a partir de 367 mg (3,3mmols) de 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona i 400 mg (3,3mmols) de 4-metil-[α -²H]-benzaldehyd, dissolts en 8 ml NaOH 2 N i 13 ml MeOH. S'obtenen 280 mg, rendiment 40%, p.f. 195-202°C (lit. ¹⁰ 197-201°C)

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH / CH₃CN 10 / 1) : R_f = 0,30

IR (cm^{-1} , KBr) : 3440, 3220 (N-H); 3035 (H-C=); 2925, 2855 (C-H); 1683 (C=O); 1647 (p); 1610 (p); 1515 (p); 1375 (p); 1345 (p); 1263 (p); 1165 (m); 817 (m); 762 (p)

RMN - ^1H 60 MHz (δ , Cl_3CD) : 8,0 (m., N-H), 7,30 (s. ample, H- \emptyset), 2,35 (s., CH_3 - \emptyset), 2,08 (s. ample, CH_3 -4), 1,92 (s. ample, CH_3 -3)

E.M. m/e (%) : 215 ($\text{M}^+ + 1$, 27 %), 214 (M^+ , 100 %), 213 ($\text{M}^+ - 1$, 11 %), 199 (31 %), 171 (59 %), 104 (53 %), 78 (62 %)

2.4.- 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Ie)

L'isòmer Z-Ie es prepara³¹ per condensació de 2-metilbenzaldehyd amb 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Les seves dades físiques i espectroscòpiques es troben a³¹.

L'isòmer E-Ie s'obté³¹ per separació en CCPP de la barreja d'isòmers (E), (Z) obtinguda en irradiar l'isòmer Z-Ie. Les seves dades físiques i espectroscòpiques es troben a³¹.

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : $t_{\text{R}} \text{Z} = 3,7 \text{ min}$, $t_{\text{R}} \text{E} = 7,2 \text{ min}$

n-hexà / MeOH 97 / 3 : $t_{\text{R}} \text{Z} = 4,9 \text{ min}$, $t_{\text{R}} \text{E} = 5,9 \text{ min}$

UV / VIS E-Ie [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 290 (12800)

2.5.- 3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (If)

L'isòmer Z-If es prepara³¹ per condensació de 2,6-dimetilbenzaldehyd amb 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona.

L'isòmer E-If s'obté³¹ per separació en CCPP de la barreja d'isòmers (E), (Z) obtinguda en irradiar l'isòmer Z-If.

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : $t_{\text{R}} \text{Z} = 3,7 \text{ min}$, $t_{\text{R}} \text{E} = 6,8 \text{ min}$

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 65 / 35 : $t_{\text{R}} \text{Z} = 2,9 \text{ min}$, $t_{\text{R}} \text{E} = 4,7 \text{ min}$

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 55 / 45 : $t_{\text{R}} \text{Z} = 2,6 \text{ min}$, $t_{\text{R}} \text{E} = 3,7 \text{ min}$

UV / VIS E-If [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 269 (15500)

2.6.- 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Ig)

L'isòmer Z-Ig es prepara³¹ per condensació de 2,4,6-trimetilbenzalhid amb 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona.

L'isòmer E-Ig s'obté³¹ per separació en CCPP de la barreja d'isòmers (E), (Z) obtinguda en irradiar l'isòmer Z-Ig.

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R Z = 5,2 min, t_R E = 12,2 min
n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : t_R Z = 3,3 min, t_R E = 6,4 min
n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 65 / 35 : t_R Z = 2,7 min, t_R E = 4,5 min
n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 55 / 45 : t_R Z = 2,4 min, t_R E = 3,6 min
n-hexà / MeOH 97 / 3 : t_R Z = 3,9 min, t_R E = 4,9 min

UV / VIS Z-Ig [λ_{màx} nm (ε) ; isooctà] : 293 (14700)
[λ_{màx} nm (ε) ; Cl₃CH] : 297 (14800)
UV / VIS E-Ig [λ_{màx} nm (ε) ; isooctà] : 263 (13100)
[λ_{màx} nm (ε) ; Cl₃CH] : 267 (14700)

2.7.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-piridil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z - Ih)

Preparat¹⁷⁵ a partir de 2-piridincarbaldhid i 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Les dades físiques i d'espectrometria són les descrites a la literatura¹⁷⁵ i el seu espectre electrònic és el descrit a continuació.

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε) ; EtOH] : 342 (22500), 281 (9200), 220 (7700). [lit.⁸ 340 (14000)]

2.8.- (Z)-3,4-dietil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z - Ii)

Preparat²³² a partir de 4-metilbenzalhid i 3,4-dietil-3-pirrolin-2-ona (preparada segons^{30, 204, 233}). Les seves dades físiques i d'espectrometria són les descrites a la literatura²³².

RMN - ^1H 200 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,47 (s. ample, N-H), 7,23 (m., H- \emptyset), 6,09 (s., H-C=), 2,54 (q., J = 7,6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}4$), 2,39 (q., J = 7,6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}3$), 2,37 (s., $\text{CH}_3\text{-}\emptyset$), 1,22 (t., J = 7,6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}4$), 1,15 (t., J = 7,6 Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}3$). Per irradiació a 6,09 ppm s'observa un increment en l'agudesesa del quadruplet a 2,39 ppm, en el qual cada senyal sembla ser un triplet.

2.9.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z - Ik)

Preparat segons la metòdica general descrita per Z - Id, per condensació entre α -formilpirrole i 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Rendiment 67% (lit.¹⁷⁸ 70%), p.f. 215-216°C (lit.¹⁷⁸ p.f. 215°C)

La mostra utilitzada per HPLC es va preparar per irradiació durant 25 min. amb llum UV freda (500 W) amb agitació i sota atmosfera d'argó, d'una solució de 5,5 mg de Z - Ik en 3ml de metanol, prèviament desgasat per aplicació de buit i saturació amb argó, alternativament.

CCPA (SiO_2 ; Cl_3CH / MeOH 30 / 1) : R_f Z = 0,27 , R_f E = 0,05

(SiO_2 ; Cl_3CH / CH_3CN 5 / 1) : R_f Z = 0,17 , R_f E = 0,04

(SiO_2 ; Cl_3CH / CH_3CN 10 / 1) : R_f Z = 0,09 , R_f E = 0,01

HPLC (2 ml / min, 350 nm) :

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 60 / 40 : t_R Z = 4,7 min, t_R E > 18 min

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 55 / 45 : t_R Z = 4,1 min, t_R E = 18,9 min

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 40 / 60 : t_R Z = 3,4 min, t_R E = 11,4 min

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; EtOH] : 379 (26000)

IR (cm^{-1} , KBr) : 3360 (N-H); 3180, 3120 (H-C=); 2920 (C-H); 1668 (C=O); 1640 (f); 1615 (C=C); 1419 (m); 1177 (m); 1136 (p); 1105 (p); 1040 (m); 942 (p); 850 (p); 805 (p); 750 (m); 715 (m); 695 (m)

RMN - ^1H 60 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,02 (m., H-5'), 6,47 (m., H-3'), 6,32 (m., H-4'), 6,17 (s., H-C=), 2,11 (s. ample, $\text{CH}_3\text{-}4$), 1,95 (s. ample, $\text{CH}_3\text{-}3$)

2.10.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Il)

Preparat segons la metodologia general descrita per Z-Id, per condensació entre 1-metil-2-formilpirrole i 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Rendiment 83% (lit.³⁵ 67%), p.f. 230-232°C (lit.³⁵ 230-232°C)

La mostra utilitzada per fer HPLC es va preparar per irradiació d'una solució de 5 mg de Z-Il en MeOH, tal com està descrit per Ik.

CCPA (SiO₂; Cl₃CH/MeOH 30/1) : R_f Z = 0,47, R_f E = 0,20

(SiO₂; Cl₃CH/CH₃CN 10/1) : R_f Z = 0,21, R_f E = 0,06

HPLC (2 ml/min, 350 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH:MeOH 30:1) 65/35 : t_R Z = 4,3 min, t_R E = 8,9 min

n-hexà / (Cl₃CH:MeOH 30:1) 60/40 : t_R Z = 3,6 min, t_R E = 6,8 min

IR (cm⁻¹, KBr) : 3255 (N-H); 3145 (H-C=); 2920 (C-H); 1673 (C=O); 1650 (C=C); 1438 (p); 1470 (p); 1425 (p); 1170 (m); 1100 (p); 898 (p); 757 (p); 713 (m); 695 (p)

RMN - ¹H 60 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,5 (m., N-H), 6,72 (m., H-5'), 6,32 (m., H-3' i H-4'), 5,92 (s., H-C=), 3,66 (s., N'-CH₃), 2,09 (s. ample, CH₃-4), 1,93 (s. ample, CH₃-3)

2.11.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(3,4-dimetilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Im)

Preparat segons la metodologia general descrita per Z-Id, per condensació de 3,4-dimetil-2-formilpirrole amb 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona. Rendiment 45%, p.f. 250-254°C (descomposició) (lit.²¹¹ p.f. 248-250°C)

CCPA (Al₂O₃; Cl₃CH/MeOH 30/1) : R_f = 0,23

(Al₂O₃; Cl₃CH/CH₃CN 5/1) : R_f = 0,18

(Al₂O₃; Cl₃CH/CH₃CN 10/1) : R_f = 0,15

IR (cm⁻¹, KBr) : 3360 (N-H); 2920 i 2860 (C-H); 1655 (C=O); 1635 (f); 1615 (C=C); 1515 (p); 1272 (m); 1175 (m); 800 (m);

755 (m); 692 (m)

RMN - ^1H 60 MHz (δ , $\text{Cl}_3\text{CD} / \text{MeOH-d}_4$) : 6,79 (s. ample, H-5'), 6,14 (s., H-C=), 2,10 (s., CH_3 -4 i CH_3 -3'), 2,02 (s., CH_3 -4'), 1,90 (s. ample, CH_3 -3)

2.12.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(5-etoxicarbonil-3,4-dimetilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-In)

L'isòmer Z-In preparat¹⁷⁵ per condensació entre 3,4-dimetil-2-etoxicarbonil-5-formilpirrole i 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona en tetraclorur de titani en piridina.

4 mg d'aquest compost (Z-In) dissolts en 3 ml de MeOH, prèviament desgasat per aplicació de buit i saturació amb argó de forma alternativa, es van irradiar durant 25 min amb llum UV freda (500 W), amb agitació i sota atmosfera d'argó, per tal d'obtenir una barreja dels dos isòmers Z-In i E-In.

CCPA (SiO_2 ; $\text{Cl}_3\text{CH} / \text{MeOH}$ 30 / 1) : $R_f Z = 0,43$, $R_f E = 0,17$

(SiO_2 ; $\text{Cl}_3\text{CH} / \text{CH}_3\text{CN}$ 10 / 1) : $R_f Z = 0,12$, $R_f E = 0,05$

HPLC (2 ml / min, 350 nm) :

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 75 / 25 : $t_R Z = 4,7$ min, $t_R \text{ pic 2} = 5,6$ min, $t_R \text{ pic 3} > 20$ min

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 65 / 35 : $t_R Z = 3,1$ min, $t_R \text{ pic 2} = 3,9$ min, $t_R \text{ pic 3} = 12,2$ min

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 60 / 40 : $t_R Z = 2,8$ min, $t_R \text{ pic 2} = 3,4$ min, $t_R \text{ pic 3} = 9,2$ min

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 55 / 45 : $t_R Z = 2,7$ min, $t_R \text{ pic 2} = 3,1$ min, $t_R \text{ pic 3} = 7,8$ min

2.13.- (Z)-4-etil-3-metil-5-[(3,5-dimetil-4-etilpirrol-2-il)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Io)

Preparat per condensació de 204 mg (0,942 mmols) de (Z)-4-etil-3-metil-5-bromometilè-3-pirrolin-2-ona (Z-VIIa) amb 138 mg (1,121 mmols) de 2,4-dimetil-3-etilpirrole, dissolts en 2 ml MeOH anhidre²³⁴, escalfat a reflux en atmosfera d'argó durant 1 hr. Un cop fred, es filtra i es renta amb MeOH. S'en obtenen 175 mg. Rend. 72% (lit.³⁵

59%), p.f. 250-253°C (lit.³⁵ p.f. 248-250°C)

CCPA (Al₂O₃ ; Cl₃CH / CH₃CN 10 / 1) : R_f = 0,10

(Al₂O₃ ; Cl₃CH / CH₃CN 5 / 1) : R_f = 0,20

(SiO₂ ; Cl₃CH / CH₃CN 10 / 1) : R_f = 0,06

IR (cm⁻¹, KBr) : 3370 (N-H); 2972, 2930 i 2870 (C-H); 1663 (C=O); 1635 (f); 1615 (C=C); 1475 (p); 1465 (p); 1455 (p); 1380 (p); 1180 (p); 757 (p); 680 (p)

RMN - ¹H 60 MHz (δ, Cl₃CD) : 6,17 (s., H-C=), 2,42 (q. ample, CH₃-CH₂-4 i CH₃-CH₂-4'), 2,41 (s., CH₃-5'), 2,13 (s., CH₃-3'), 1,95 (s., CH₃-3), 1,18 (t., CH₃-CH₂-4), 1,08 (t., CH₃-CH₂-4')

3.- Addició de HCN a pirrometenones i anàlegs

3.1.- 3,4-dimetil-5-cianometilen-2-pirrolidinona (IIa)

Per tractament¹²⁸ de 3,4-dimetil-5-metilen-3-pirrolin-2-ona (Ia) amb cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el si de dimetilsulfòxid, seguint el procediment indicat per IIId, s'aïlla un sòlid blanc que és barreja dels isòmers E-IIa i Z-IIa, presents ambdós en les seves formes cis i trans.

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ); EtOH]: 251 (18800)

RMN - ¹H 200 MHz (δ , Cl₃CD) : 8,8 (m., N-H), 8,5 (m., N-H), 4,74 (d., J_{ad} = 1,7 Hz, H-C=, E; a), 4,40 (d., J_{bh} = 1,8 Hz, H-C=, Z; b), 3,42 (m., H-4 cis, E; c), 3,19 (m., H-4 cis, Z; d), 2,9 (m., H-3 cis E i H-3 cis Z; e,f), 2,80 (m., H-4 trans E; g), 2,69 (m., J_{hb} = 1,8 Hz, J_{hj} = J_{hl} = 7,1 Hz, H-4 trans Z; h), 2,34 (m., H-3 trans E; i), 2,32 (m., J_{jh} = J_{jn} = 7,2 Hz, H-3 trans Z; j), 1,49 (d., J_{kg} = 7,2 Hz, CH₃-4 trans E; k), 1,31 (d., J_{lh} = 7,1 Hz, CH₃-4 trans Z; l), 1,31 (d., CH₃-3 trans E), 1,30 (d., J_{md} = 7,4 Hz, CH₃-4 cis Z; m), 1,29 (d., J_{nj} = 7,2 Hz, CH₃-3 trans Z; n), 1,21 (d., J_{oe} = 7,4 Hz, CH₃-3 cis E; o), 1,19 (d., J_{pf} = 7,4 Hz, CH₃-3 cis Z; p)

3.2.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-bromofenil)cianometilen]-2-pirrolidinona
(E-IIb)

Preparat¹²⁸ per tractament de (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-bromofenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Ib) amb cianur sòdic, en presència de bromur de liti, en el si de dimetilsulfòxid

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ); EtOH] : 282 (15000), 225 (11600)

3.3.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona
(E-IIId)

151 mg (0,71 mmols) de (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Id) i 91,15 mg (1,87 mmols) de cianur sòdic diluïts en 2 ml de DMSO, en presència de 26 mg (0,30 mmols) de bromur de liti, en atmosfera d'argó, s'escalfen a 138-140°C durant 13 hr.

Un cop fred s'hi afegixen 20ml d'aigua i es deixa en repòs a temperatura ambient durant 3 hr. S'extreu amb cloroform o clorur de metilè (10 ml x 5) i s'asseca sobre sulfat sòdic. Després de filtrar i evaporar el solvent al rotavapor amb trompa d'aigua i finalment amb bomba d'oli, s'obté un sòlid blanc de p.f. 142-145°C (lit.¹⁷⁵ 142-145°C) amb un rendiment del 84% (lit.¹⁷⁵ 35%). Aquest és una barreja dels isòmers E-IIId i Z-IIId presents en relació 98/2. L'isòmer E-IIId es troba com una barreja d'estereoisòmers trans/cis en proporció 74/26, segons es desprèn dels espectres de RMN-¹H.

Si en lloc d'extreure directament amb cloroform, es filtra el sòlid format en afegir aigua, s'aïlla únicament l'isòmer E-IIId amb un rendiment del 22%. Aquest sòlid conté un 57% de l'estereoisòmer cis, segons es dedueix de l'espectre de RMN-¹H.

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,55

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10 : t_R = 6,4 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 3,6 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε) ; EtOH] : 278 (17800), 223 (12200)

[λ_{màx} nm (ε) ; Cl₃CH] : 276 (16600)

RMN-¹H 200 MHz (δ , Cl₃CD) : 7,72 (m., N-H), 7,23 (m., H-Ø), 3,53 (m., J_{ac} = 8,4 Hz, J_{af} = 7,0 Hz, H-4 cis ; a), 3,05 (m., J_{bd} = 3,4 Hz, J_{be} = 7,1 Hz, H-4 trans ; b), 2,93 (m., J_{ca} = 8,4 Hz, J_{ch} = 7,5 Hz, H-3 cis ; c), 2,37 (s., CH₃-Ø), 2,37 (m., J_{db} = 3,4 Hz, J_{dg} = 7,3 Hz, H-3 trans ; d), 1,56 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-4 trans ; e), 1,37 (d., J = 7,0 Hz, CH₃-4 cis ; f), 1,33 (d., J = 7,3 Hz, CH₃-3 trans ; g), 1,24 (d., J = 7,5 Hz, CH₃-3 cis ; h)

3.4.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIId)

Obtingut amb un rendiment del 6% per separació cromatogràfica en HPLC de la barreja de reacció formada a la preparació de IVd.

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,37

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10 : t_R = 9,0 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 4,8 min

UV / VIS [$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; MeOH] : 275 (15600)
 [$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; Cl₃CH] : 278 (14500)

IR (cm⁻¹, film) : 3180 (N-H); 3100 i 3020 (H-C=); 2988, 2935 i 2890 (C-H), 2205 (C≡N); 1730 (C=O); 1627 (f); 1515 (C=C); 1457 (m); 1414 (m); 1375 (m); 1347 (m); 1312 (m); 1278 (p); 1230 (m); 1187 (p); 1115 (p); 1040 (m); 1017 (m); 815 (f)

RMN - ¹H 200 MHz (δ , Cl₃CD) : 8,0 (m., N-H), 7,23 (m., H- \emptyset), 3,55 (m., H-4 cis ; a), 3,09 (m., J_{bd} = 3,9 Hz, J_{bg} = 7,1 Hz, H-4 trans ; b), 2,92 (m., H-3 cis ; c), 2,37 (s., CH₃- \emptyset), 2,34 (m., J_{db} = 3,9 Hz, J_{de} = 7,4 Hz, H-3 trans ; d), 1,33 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 trans ; e), 1,18 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 cis ; f), 0,99 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-4 trans ; g), 0,91 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-4 cis ; h)

E.M. m/e (%) : 241 (M⁺ + 1, 24%), 240 (M⁺, 100%), 225 (29 %), 212 (10%), 211 (10%), 197 (76%), 182 (49%), 167 (27%), 149 (57%), 129 (74%), 125 (43%), 91 (58%), 83 (80%)

3.5.- (E)-3,4-dimetil-5- [(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona
 (E - IIE)

Per tractament de Z - Ie amb 2,5 equivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E - IId, s'obté un sòlid blanc de p.f. 92-132°C amb un rendiment del 92%. Aquest sòlid està format per una barreja d'isòmers E - IIE i Z - IIE, presents cadascun d'ells en forma d'estereoisòmers cis i trans. La seva composició, deduïda de l'espectre de RMN - ¹H és : 75 / 25 E / Z i 75 / 25 trans / cis. La separació per CCPP en placa de sílica eluïda amb Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1 permet aïllar l'isòmer E - IIE pur, amb un rend. del 34% sobre el producte de partida, p.f. 105-110°C.

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,34

HPLC (2 ml / min, 250 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 11,0 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : t_R = 5,2 min

n-hexà / MeOH 97 / 3 : t_R = 13,3 min

UV / VIS [$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; EtOH] : 251 (22700)

[$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 260 (24000)

IR (cm^{-1} , KBr) : 3210 (N-H); 3020 (H-C=); 2975, 2935 i 2875 (C-H); 2205 (C \equiv N); 1742 (C=O); 1636 (f); 1487 (p); 1455 (m); 1375 (m); 1350 (p); 1308 (m); 1252 (m); 1213 (m); 1195 (p); 1009 (p); 756 (m); 726 (p)

RMN - ^1H 200 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,4 (m., N-H), 7,23 (m., H- \emptyset), 3,57 (m., $J_{ac} = 8,4$ Hz, $J_{af} = 7,3$ Hz, H-4 cis ; a), 3,07 (m., $J_{bd} = 3,4$ Hz, $J_{be} = 7,2$ Hz, H-4 trans ; b), 2,93 (m., $J_{ca} = 8,4$ Hz, $J_{ch} = 7,4$ Hz, H-3 cis ; c), 2,37 (m., $J_{db} = 3,4$ Hz, $J_{dg} = 7,5$ Hz, H-3 trans ; d), 2,33 (s., CH_3 - \emptyset), 1,59 (d., $J = 7,2$ Hz, CH_3 -4 trans ; e), 1,40 (d., $J = 7,3$ Hz, CH_3 -4 cis ; f), 1,33 (d., $J = 7,5$ Hz, CH_3 -3 trans ; g), 1,22 (d., $J = 7,4$ Hz, CH_3 -3 cis ; h)

E.M. m/e (%) : 241 ($\text{M}^+ + 1$, 19%), 240 (M^+ , 100%), 225 (34%), 212 (15%), 198 (13%), 197 (33%), 182 (20%), 168 (13%), 155 (23%), 129 (14%), 128 (16%), 115 (12%), 111 (35%), 110 (18%)

3.6.- (Z)-3,4-dimetil-5- [(2-metilfenil) cianometilen] -2-pirrolidinona
(Z - IIe)

Aïllat amb un 19% de rendiment per separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de Z - IIe ; p.f. 143-172°C

CCPA (SiO_2 ; Cl_3CH : CH_3CN 10 : 1) : $R_f = 0,18$

HPLC (2 ml / min, 250 nm) :

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 95 / 15 : $t_R = 12,4$ min (esquenes : 11,8 i 13,6)

n-hexà / (Cl_3CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : $t_R = 5,9$ min (esquena a 6,3 min)

n-hexà / MeOH 97 / 3 : $t_R = 10,8$ min (esquena a 11,6 min)

UV / VIS [$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; EtOH] : 252 (18300)

[$\lambda_{\text{m\grave{a}x}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 262 (20500)

IR (cm^{-1} , KBr) : 3220 (N-H); 3020 (H-C=); 2975, 2935 i 2875 (C-H), 2205 (C \equiv N); 1750 (C=O); 1634 (f); 1487 (p); 1457 (m); 1333 (m); 1348 (m); 1310 (m); 1220 (f); 1012 (m); 770 (m); 753 (m); 728 (m)

RMN - ^1H 200 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,93 (m., N-H), 7,26 (m., H- \emptyset), 3,20 (m., $J_{ab} = 3,5$ Hz, $J_{ah} = 7,3$ Hz, H-4 cis ; a), 2,99 (m., $J_{ba} = 8,5$ Hz, $J_{bf} = 7,4$ Hz, H-3 cis ; b), 2,76 (m., $J_{cd} = 4,1$ Hz, $J_{cg} = 7,1$ Hz, H-4 trans ; c), 2,37 (s., CH_3 - \emptyset), 2,30 (m., $J_{de} = 4,1$ Hz, $J_{de} = 7,4$ Hz, H-3 trans ; d), 1,30 (d., $J_{ed} = 7,4$ Hz, CH_3 -3 trans ; e), 1,15 (d., $J = 7,4$ Hz, CH_3 -3 cis ; f), 0,83 (d., $J = 7,1$ Hz, CH_3 -4 trans ; g); 0,78 (d., $J = 7,3$ Hz, CH_3 -4 cis ; h)

E.N. m/e (%) : les úniques diferències respecte del de E-IIIe són a les intensitats relatives, essent de destacar les següents : 240 (M^+ , 93%), 115 (42%), 111 (100%), 110 (58%)

3.7.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen¹-2-pirroli]dinona (E-III f)

Per tractament de Z-III f amb 2,7 equivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E-III d, s'obté un sòlid blanc format per una barreja d'isòmers E-III f i Z-III f, presents cadascun d'ells en forma d'estereoisòmers cis i trans. La seva composició, deduïda del l'espectre de RMN - ^1H , és : 75/25 E/Z i 77/23 trans/cis. La separació per CCPP en placa de sílica eluïda en $\text{Cl}_3\text{CH}:\text{CH}_3\text{CN}$ 10:1 permet aïllar l'isòmer E-III f pur amb un rendiment del 76%, p.f. 126-141°C

CCPA (SiO_2 ; $\text{Cl}_3\text{CH}:\text{CH}_3\text{CN}$ 10:1) : $R_f = 0,41$

(SiO_2 ; $\text{Cl}_3\text{CH}:\text{CH}_3\text{CN}$ 5:1) : $R_f = 0,55$

IR (cm^{-1} , KBr) : 3210 (N-H); 3070 i 3020 (H-C=); 2970, 2925, 2850 i 2860 (C-H); 2205 (C \equiv N); 1740 (C=O); 1645 (f); 1464 (m); 1377 (m); 1348 (m); 1310 (m); 1258 (p); 1233 (m); 1207 (m); 1007 (m); 903 (p); 775 (m); 727 (p)

RMN - ^1H 200 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,17 (m., H- \emptyset), 6,92 (m., N-H), 3,58 (m., $J_{ac} = 8,4$ Hz, $J_{af} = 7,3$ Hz, H-4 cis ; a), 3,08 (m., $J_{bd} = 3,2$ Hz, $J_{be} = 7,1$ Hz, H-4 trans ; b), 2,93 (m., $J_{ca} = 8,4$ Hz, $J_{ch} = 7,6$ Hz, H-3 cis ; c), 2,36 (m., $J_{db} = 3,2$ Hz, $J_{dg} = 7,6$ Hz, H-3 trans ; d), 2,25 (s., CH_3 - \emptyset), 2,24 (s., CH_3 - \emptyset), 1,59 (d., $J = 7,1$ Hz, CH_3 -4 trans ; e), 1,41 (d., $J = 7,3$ Hz, CH_3 -4 cis ; f), 1,32 (d., $J = 7,6$ Hz, CH_3 -3 trans ; g), 1,22 (d., $J = 7,6$ Hz, CH_3 -3 cis ; h)

E.M. m/e (%) : 255 ($M^+ + 1$, 2%), 254 (M^+ , 8%), 239 (16%), 226 (17%), 211 (13%), 196 (17%), 195 (17%), 181 (20%), 160 (21%), 155 (19%), 145 (17%), 144 (19%), 115 (50%), 111 (100%), 110 (47%)

3.8.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,6-dimetilfenil)cianometilen]-2-pirroli
dinona (Z - IIf)

Aïllat amb un 22% de rendiment per separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de E - IIf

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,25

(SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 5 : 1) : R_f = 0,44

IR (cm⁻¹, KBr) : 3200 (N-H); 3065 i 3020 (H-C=), 2980, 2930, 2880 (C-H); 2205 (C≡N); 1740 (C=O); 1640 (f); 1585 (C=C); 1463 (m); 1378 (m); 1340 (m); 1307 (m); 1238 (m); 1213 (m); 1012 (m); 817 (m); 785 (p); 767 (m); 703 (p); 647 (p)

RMN - ¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 8,00 (m., N-H), 7,16 (m., H-Ø), 2,85 (m., H-3 cis i H-4 cis), 2,43 (m., J_{ab} = 4,1 Hz, J_{ad} = 7,1 Hz, H-4 trans; a), 2,33 (s., CH₃-Ø), 2,27 (s., CH₃-Ø), 2,27 (m., J_{ba} = 4,1 Hz, J_{bc} = 7,5 Hz, H-3 trans; b), 1,27 (d., J = 7,5 Hz, CH₃-3 trans; c), 1,13 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-3 cis), 0,82 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-4 trans; d), 0,77 (d., J = 7,0 Hz, CH₃-4 cis)

E.M. m/e (%) : 255 ($M^+ + 1$, 9%), 254 (M^+ , 45%), 239 (23%), 227 (18%), 212 (13%), 198 (27%), 169 (15%), 144 (18%), 143 (15%), 142 (15%), 129 (25%), 128 (18%), 127 (14%), 124 (13%), 116 (17%), 115 (47%), 112 (15%), 111 (100%), 110 (43%)

3.9.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-
pirrolidinona (E - IIg)

Per tractament de Z - Ig amb 2,7 equivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E - IIc, s'obté un sòlid blanc de p.f.

104-145°C amb un rendiment del 92%. Aquest sòlid està format per una barreja d'isòmers E-IIg i Z-IIg, presents cadascun d'ells en forma d'estereoisòmers cis i trans. La seva composició, deduïda de l'espectre de RMN-¹H, és: 74/26 E/Z i 74/26 trans/cis. La separació per CCPP en placa de sílica eluïda en Cl₃CH:CH₃CN 10:1 permet aïllar l'isòmer E-IIg amb un rendiment del 60%, p.f. 147-153°C

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,44

HPLC (2 ml / min , 250 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 7,5 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : t_R = 4,0 min

n-hexà / MeOH 97 / 3 : t_R = 9,2 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε) ; EtOH] : 253 (25600)

IR (cm⁻¹ , KBr) : 3150 (N-H) ; 3080 i 3020 (H-C=) ; 2965, 2915 i 2872 (C-H) ; 2195 (C≡N) ; 1730 (C=O) ; 1630 (f) ; 1350 (m) ; 1310 (m) ; 1217 (m) ; 1010 (m) ; 992 (m) ; 853 (m) ; 730 (p) ; 620 (m) ; 545 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ , Cl₃CB) : 7,0 (m., N-H), 6,97 (s., H-Ø), 3,60 (m., J_{ac} = 8,5 Hz, J_{af} = 7,7 Hz, H-4 cis ; a), 3,10 (m., J_{bd} = 3,2 Hz, J_{be} = 7,7 Hz, H-4 trans ; b), 2,94 (m., J_{cd} = 8,5 Hz, J_{ch} = 7,7 Hz, H-3 cis ; c), 2,33 (m., J_{db} = 3,2 Hz, J_{dg} = 7,8 Hz, H-3 trans ; d), 2,30 (s., un CH₃-Ø), 2,24 (s., dos CH₃-Ø), 1,60 (d., J = 7,7 Hz, CH₃-4 trans ; e), 1,42 (d., J = 7,7 Hz, CH₃-4 cis ; f), 1,34 (d., J = 7,8 Hz, CH₃-3 trans ; g), 1,23 (d., J = 7,7 Hz, CH₃-3 cis ; h). Per irradiació a 2,24 ppm no presenta efecte Nuclear Overhauser a cap lloc .

E.M. m/e (%) : 269 (M⁺+1, 23%), 268 (95%), 253 (36%), 240 (16%), 225 (13%), 210 (14%), 209 (15%), 196 (14%), 195 (18%), 183 (17%), 169 (15%), 158 (23%), 142 (13%), 141 (15%), 140 (15%), 129 (15%), 123 (23%), 127 (16%), 116 (13%), 115 (33%), 111 (100%), 110 (41%)

3.10.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z - IIg)

Aïllat amb un 20% de rendiment per separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de E - IIg ; p.f. 148-186°C

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CH 10 : 1) : R_f = 0,24

HPLC (2 ml / min, 250 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 9,7 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 75 / 25 : t_R = 5,2 min

n-hexà / MeOH 97 / 3 : t_R = 3,0 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε) ; EtOH] : 263 (23200)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3150 (N-H) ; 2200 (C≡N) ; 1730 (C=O) ; 1637 (f) ; 1370 (m) ; 1334 (m) ; 1300 (m) ; 1230 (f) ; 1010 (m) ; 845 (p) ; 647 (m)

RMN - ¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 8,19 (m., N-H), 6,93 (s. ample, 2,26 (m., H-3 cis i H-4 cis), 2,44 (m., J_{ab} = 4,0 Hz, J_{ac} = 7,1 Hz, H-4 trans ; a), 2,30 (s., dos CH₃-Ø), 2,25 (m., H-3 trans ; b), 2,24 (s., un CH₃-Ø), 1,28 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 trans), 1,14 (d., J = 7,0 Hz, CH₃-3 cis), 0,35 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-4 trans ; c), 0,73 (d., J = 6,5 Hz, CH₃-4 cis). Per irradiació a 2,30 ppm presenta efecte Nuclear Overhauser positiu a 2,36 ppm i a 0,35 ppm.

R.N. m/e (%) : absolutament idèntic al de l'isòmer E - IIg

3.10 bis.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-piridil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E - IIh)

Preparat a ¹⁷⁵, per tractament de 0,5 mmol de Z-Ih amb 0,6 mmol (1,2 equivalents) de cianur sòdic, en presència de bromur de liti, en el sí de DMSO. La separació de la barreja de reacció, per CCPP en placa de sílica eluïda en Cl₂CH₂ : MeOH 30 : 1, permet aïllar l'isòmer E-IIh, el qual és una barreja d'estereoisòmers trans i cis, en relació 75 / 25, respectivament, segons es dedueix de l'estectre de RMN - ¹H.

UV / VIS [λ_{\max} nm (ϵ); MeOH] : 314 (18800), 265 (14600)
 [λ_{\max} nm (ϵ); Cl_3CH] : 317 (19400), 267 (15400)
 IR (cm^{-1} , film) : 3200 (N-H); 2980, 2940 i 2880 (H-C);
 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 1755 (C=O); 1620 (f); 1598 (f); 1563 (m); 1478
 (m); 1440 (m); 1355 (m); 1190 (m); 790 (m); 745 (m).

RMN - ^1H 200 MHz (δ , Cl_3CD) : 8,50 (m., H-Py), 7,77 (m., H-Py), 7,60 (m., H-Py), 7,16 (m., H-Py), 3,58 (m., $J_{ac} = 8,2$ Hz, $J_{af} = 7,3$ Hz, H-4 cis ; a), 3,10 (m., $J_{bd} = 2,7$ Hz, $J_{be} = 7,2$ Hz, H-4 trans ; b), 2,89 (m., $J_{ca} = 8,2$ Hz, $J_{ch} = 7,5$ Hz, H-3 cis ; c), 2,34 (m., $J_{db} = 2,7$ Hz, $J_{dg} = 7,5$ Hz, H-3 trans ; d), 1,56 (d., $J_{eb} = 7,2$ Hz, CH_3 -4 trans ; e), 1,38 (d., $J_{fa} = 7,3$ Hz, CH_3 -4 cis ; f), 1,35 (d., $J_{gd} = 7,5$ Hz, CH_3 -3 trans ; g), 1,27 (d., $J_{hc} = 7,5$ Hz ; h).

E.M. m/e (%) : 228 ($\text{M}^+ + 1$, 8%), 227 (M^+ , 51%), 213 (16%), 212 (100%), 185 (15%), 184 (70%), 143 (23%), 117 (11%), 116 (11%), 115 (12%).

3.11.- (5E)-trans-3,4-dietil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-III trans)

Per tractament de Z-III²³² amb 2,6 equivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el sí de DMSO, seguint el mateix procediment que per E-IIId, s'obté ²³², amb un rendiment del 99%, un sòlid blanc que és una barreja dels isòmers E-IIIi i Z-IIIi. La separació per CCPP en placa de sílica eluïda en $\text{Cl}_3\text{CH} : \text{CH}_3\text{CN}$ 10 : 1 permet aïllar l'isòmer E-IIIi trans amb un rendiment del 77%. Les seves dades físiques es troben a ²³².

UV / VIS [λ_{\max} nm (ϵ); Cl_3CH] : 277 (19800)

RMN - ^1H 200MHz (δ , Cl_3CD) : 8,00 (N-H), 7,21 (s., H- \emptyset), 3,04 (m., $J_{ab} = 2,0$ Hz, $J_{ac} = 3,7$ Hz, $J_{ad} = 8,7$ Hz, H-4 trans ; a), 2,37 (s., CH_3 - \emptyset), 2,36 (m., $J_{ba} = 2,0$ Hz, $J_{be} = 5,3$ Hz, $J_{bf} = 8,1$ Hz, H-3 trans ; b), 2,04 (m., $J_{ca} = 3,7$ Hz, $J_{cd} = 15,8$ Hz, $J_{c,\text{CH}_3} = 7,4$ Hz, un H de CH_3 - $\underline{\text{CH}_2}$ -4 ; c), 1,83 (m., $J_{da} = 8,7$ Hz, $J_{dc} = 15,8$ Hz, $J_{d,\text{CH}_3} = 7,4$ Hz, un H de CH_3 - $\underline{\text{CH}_2}$ -4 ; d), 1,77 (m., $J_{eb} = 5,3$ Hz, $J_{ef} = 12,8$ Hz, $J_{e,\text{CH}_3} = 7,4$ Hz, un H de CH_3 - $\underline{\text{CH}_2}$ -3 ; e), 1,63 (m.,

$J_{fb} = 8,1$ Hz, $J_{fe} = 12,8$ Hz, $J_{f,CH_3} = 7,4$ Hz, un H de CH_3-CH_2-3 ; f),
 1,04 (t., $J = 7,4$ Hz, CH_3-CH_2-3 o CH_3-CH_2-4), 1,03 (t., $J = 7,4$
 Hz, CH_3-CH_2-4 o CH_3-CH_2-3).

E.M. m/e (%) : 269 ($M^+ + 1$, 25%), 268 (M^+ , 100%), 240 (25%),
 239 (56%), 225 (25%), 212 (35%), 211 (86%), 197 (29%), 129
 (33%)

3.12.- (5Z)-trans-3,4-dietil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirro
lidinona (Z-III trans)

Obtingut ²³² per separació per CCPP, a la preparació de E-III trans,
 amb un rendiment del 7%. Les seves dades físiques es troben a ²³².

UV / VIS [λ_{max} nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 278 (14700)

RMN - ¹H 200MHz (δ , Cl_3CD) : 7,9 (N-H), 7,22 (m., H- \emptyset), 3,12
 (m., $J_{ab} = 2,4$ Hz, $J_{ae} = 3,7$ Hz, $J_{af} = 8,4$ Hz, H-4 trans ; a), 2,37
 (s., $CH_3-\emptyset$), 2,35 (., $J_{ba} = 2,4$ Hz, $J_{bc} = 5,0$ Hz, $J_{bd} = 7,2$ Hz, H-3
 trans ; b), 1,85 (m., $J_{cb} = 5,0$ Hz, J_{cd} no determinada, $J_{c,CH_3} = 7,4$
 Hz, un H de CH_3-CH_2-3 ; c), 1,68 (m., $J_{db} = 7,2$ Hz, J_{dc} no deter-
 minada, $J_{d,CH_3} = 7,4$ Hz, un H de CH_3-CH_2-3 ; d), 1,41 (m., $J_{ea} =$
 3,7Hz, J_{ef} no determinada, $J_{e,CH_3} = 7,3$ Hz, un H de CH_3-CH_2-4 ; e),
 1,24 (m., $J_{fa} = 8,4$ Hz, J_{fe} no determinada, $J_{f,CH_3} = 7,3$ Hz, un H de
 CH_3-CH_2-4 ; f), 1,04 (t., $J = 7,4$ Hz, CH_3-CH_2-3), 0,77 (t.,
 $J = 7,3$ Hz, CH_3-CH_2-4)

E.M. m/e (%) : 269 ($M^+ + 1$, 22%), 268 (M^+ , 100%), 240 (25%),
 239 (51%), 212 (34%), 211 (83%), 149 (99%), 129 (60%)

3.13.- (5E)-trans-3,4-dietil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirro
lidinona (E-IIj trans)

Per tractament de Ij (preparat segons ³⁰, 204, 233) amb 2,6 e-
 quivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el sí
 de DMSO, seguint el mateix procediment que per E-IIId, s'obté ²³²,
 amb un rendiment del 91%, un sòlid blanc que és una barreja dels i-
 sòmers E-IIj i Z-IIj presents en relació 68 / 32, respectivament,
 segons es dedueix de l'estectre de RMN - ¹H. La separació per CCPP en

placa de sílica eluida en $\text{Cl}_3\text{CH} : \text{CH}_3\text{CN}$ 10 : 1 permet aïllar l'isòmer E-IIj trans amb un rendiment del 66%. Les seves dades físiques es troben a ²³².

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 261 (19200)
 RMN - ¹H 400 MHz (δ , Cl_3CD) : 7,28 (m., 4H, H- \emptyset i N-H), 7,15 (d., 1H, H- \emptyset), 3,10 (m., $J_{ab} = 2,0$ Hz, $J_{ac} = 3,8$ Hz, $J_{ad} = 8,8$ Hz, H-4 trans ; a), 2,39 (m., $J_{ba} = 2,0$ Hz, $J_{be} = 5,2$ Hz, $J_{bf} = 7,6$ Hz, H-3 trans ; b), 2,33 (s., $\text{CH}_3-\emptyset$), 2,07 (m., $J_{ca} = 3,8$ Hz, $J_{cd} = 13,8$ Hz, $J_{c,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$; c), 1,91 (m., $J_{da} = 8,8$ Hz, $J_{dc} = 13,8$ Hz, $J_{d,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$; d), 1,82 (m., $J_{eb} = 5,2$ Hz, $J_{ef} = 13,6$ Hz, $J_{e,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$; e), 1,67 (m., $J_{fb} = 7,6$ Hz, $J_{fe} = 13,6$ Hz, $J_{f,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$; f), 1,08 (t., $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$ o $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$), 1,05 (t., $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$ o $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$)
 E.M. m/e (%) : 269 ($M^+ + 1$, 18%), 268 (M^+ , 81%), 240 (56%), 239 (69%), 225 (41%), 212 (39%), 211 (100%), 128 (49%)

3.14.- (5Z)-trans-3,4-dietil-5-(2-metilfenil)cianometilen-2-pirro
lidinona (Z-IIj trans)

Obtingut ²³² per separació per CCPP a la preparació de E-IIj trans amb un rendiment del 25%. Les seves dades físiques es troben a ²³².

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ) ; Cl_3CH] : 263 (19200)
 RMN - ¹H 400 MHz (δ , Cl_3CD) : 8,14 (s. ample, N-H), 7,23 (m., H- \emptyset), 2,81 (m., $J_{ab} = 2,5$ Hz, $J = 3,1$ Hz, $J = 8,2$ Hz, H-4 trans ; a), 2,38 (s., $\text{CH}_3-\emptyset$), 2,33 (m., $J_{ba} = 2,5$ Hz, $J = 5,2$ Hz, $J = 7,7$ Hz, H-3 trans ; b), 1,79 (m., J_{cb} i J_{cd} no determinades, $J_{c,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$; c), 1,68 (m., J_{db} i J_{dc} no determinades, $J_{d,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$; d), 1,25 (m., J_{ea} i J_{ef} no determinades, $J_{e,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$; e), 1,18 (m., J_{fa} i J_{fe} no determinades, $J_{f,\text{CH}_3} = 7,5$ Hz, un H de $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$; f), 1,03 (t., $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-3$), 0,74 (t., $J = 7,5$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-4$)
 E.M. m/e (%) : 269 ($M^+ + 1$, 13%), 268 (M^+ , 60%), 240 (38%), 239 (53%), 225 (31%), 212 (32%), 211 (100%), 128 (54%)

3.15.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona

(E - IIk)

Per tractament ¹²⁸ de Z - Ix amb 2,6 equivalents de cianur sòdic en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E - IIId, s'obté un sòlid groc, barreja del compost de partida i del producte cianurat (IIk), present aquest en forma d'isòmers E i Z que a la seva vegada es troben com estereoisòmers cis i trans. El rendiment de la reacció, deduït de l'espectre de RMN - ¹H d'aquesta barreja és del 79%. El producte cianurat IIk és en un 70% l'estereoisòmer E trans. La separació per CCPP en placa de sílica eluïda en Cl₃CH : CH₃CN 5 : 1 permet aïllar l'isòmer E - IIk amb un rendiment del 50%, p.f. 135-143°C (lit. ¹²⁸ p.f. 136-138°C)

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,19

(SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 5 : 1) : R_f = 0,34

HPLC (2 ml / min , 330 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 70 / 30 : t_R = 8,3 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 60 / 40 : t_R = 5,0 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 50 / 50 : t_R = 3,8 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 40 / 60 : t_R = 3,0 min

n-hexà / MeOH 97 / 3 : t_R 28 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε) ; EtOH] : 230 (16500), 313 (13700)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3300 (N-H); 3147 i 3113 (H-C=); 2985, 2945, 2335 i 2860 (C-H); 2215 (C≡N); 1735 (C=O); 1630 (f); 1465 (p); 1420 (m); 1378 (m); 1212 (m); 1120 (m); 730 (m); 607 (m)

RMN - ¹H 200 MHz (δ , Cl₃CD) : 8,57 (m., N-H), 8,20 (m., N-H), 6,34 (m., J_{ab} = 2,7 Hz, J_{ac} = 1,3 Hz, J_{ax} = 2,7 Hz, H-5' ; a), 5,29 (m., J_{ba} = 2,7 Hz, J_{bc} = 2,7 Hz, J_{bx} = 2,7 Hz, H-4' ; b), 5,21 (m., J_{ca} = 1,3 Hz, J_{cb} = 2,7 Hz, J_{cx} = 2,4 Hz, H-3' ; c), 3,50 (m., J_{df} = 8,4 Hz, J_{di} = 7,4 Hz, H-4 cis ; d), 3,02 (m., J_{eg} = 3,2 Hz, J_{eh} = 7,2 Hz, H-4 trans ; e), 2,93 (m., J_{fd} = 8,4 Hz, J_{fh} = 7,4 Hz, H-3 cis ; f), 2,38 (m., J_{ge} = 3,2 Hz, J_{gj} = 7,4 Hz, H-3 trans ; g), 1,53 (d., J = 7,2 Hz, CH₃-4 trans ; h), 1,33 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-4 cis i CH₃-3 trans ; i, j), 1,24 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 cis ; k)

3.16.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIk)

Obtingut amb un 3% de rendiment per separació per CCPP, a la preparació de E-IIk. Si bé, un cop aïllat, dona lloc molt ràpidament a una barreja E/Z.

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,09

(SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 5 : 1) : R_f = 0,20

RMN - ¹H 200 MHz (ε , Cl₃CD) : 2,42 (m., H-1), 3,03 (m., H-H), 6,84 (m., H-5'), 6,23 (m., H-4'), 5,21 (m., H-3'), 3,55 (n., J_{ac} = 3,3 Hz, J_{ah} = 7,2 Hz, H-4 cis ; a), 3,07 (m., J_{bd} = 3,2 Hz, J_{bg} = 7,1 Hz, H-4 trans ; b), 2,92 (m., J_{ca} = 3,3 Hz, J_{cf} = 7,4 Hz, H-3 cis ; c), 2,33 (m., J_{db} = 3,2 Hz, J_{de} = 7,4 Hz, H-3 trans ; d), 1,32 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 trans ; e), 1,22 (d., J = 7,4 Hz, CH₃-3 cis ; f), 1,21 (d., J = 7,1 Hz, CH₃-4 trans ; g), 1,13 (d., J = 7,2 Hz, CH₃-4 cis ; h)

3.17.- 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il) cianometilen]-2-pirrolidinona (III)

Per tractament de Z-II amb 1,1 equivalents de cianur sòdic, en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E-IIId, s'obté una barreja que conté el compost de partida II i el producte de cianuració III. La separació per CCPP en placa de sílica, eluïda en Cl₃CH: CH₃CN 10:1 permet aïllar el producte cianurat III amb un rendiment del 34%. La seva composició, deduïda de l'espectre de RMN - ¹H és 75/25 E/Z, 72/28 trans/cis.

CCPA (SiO₂ ; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f E = 0,32 R_f Z = 0,16

HPLC (2ml/min, 250 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R Z = 11,6 min, t_R E = 14,1 min amb esqueses a 13 min i 15 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 82 / 18 : t_R E = 9,0 min amb esqueses a 9,7 min, 10,3 min i 12 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30:1) 80 / 20 : t_R E = 7,92 min amb esques
nes a 9,2 min i 11,1 min

UV / VIS λ_{màx} nm (ε); EtOH : 241 (14000), 293 (6800)
IR (cm⁻¹, film) : 3250 (N-H); 2985, 2945 i 2890 (C-H);
2210 (C≡N); 1755-1730 (C=O); 1635 (f); 1545 (m); 1490 (m);
1385 (m); 1315 (f); 1225 (f); 1125 (m); 1095 (m); 1060
(m); 1025 (m); 1005 (m); 725 (f); 610 (m)

RMN-¹H 60 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,95 (m., N-H), 6,68 (m., H-5'),
6,12 (m., H-3' i H-4'), 3,62 (s., CH₃-N, E), 3,59 (s., CH₃-N,
Z), 1,57 (d., J = 7,2 Hz CH₃-4 trans, E), 1,39 (d., J = 7,3 Hz,
CH₃-4 cis, E), 1,31 (d., J = 7,3 Hz, CH₃-3 trans, E), 1,28 (d.,
J = 6,9 Hz, CH₃-3 trans, Z), 1,21 (d., CH₃-3 cis, E), 0,90 (d.,
J = 6,9 Hz, CH₃-4 trans, Z), 0,76 (d., J = 7,3 Hz, CH₃-4 cis, Z)

E.M. m / e (%) : 230 (M⁺+1, 21%), 229 (M⁺, 89%), 214
(40%), 200 (18%), 187 (36%), 186 (100%), 172 (37%), 171
(51%), 145 (36%), 119 (43%), 118 (67%)

3.18.- (E)-3,4-dimetil-5-[(3,4-dimetilpirrol-2-il) cianome-
tilen]-2-pirrolidinona (E-IIIm)

Per tractament de Z-Im amb 2,6 equivalents de cianur sòdic,
en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el ma-
teix procediment que per E-IIId, s'obté una barreja que conté el
compost de partida Im i el producte de cianuració IIm present en
forma d'isòmers E i Z. La separació per CCPP en placa d'alúmina,
eluída en Cl₃CH : CH₃CN 25 : 1 permet aïllar E-IIIm amb un rendi-
ment del 25% sobre el compost de partida. La seva relació trans /
cis és 78 / 22, segons es dedueix de l'espectre de RMN.

CCPA (Al₂O₃; Cl₃CH : CH₃CN 25 : 1) : R_f E = 0,49, R_f Z =
0,14

IR (cm⁻¹, film) : 3340 (N-H); 2970, 2925 i 2870 (C-H);
2210 (C≡N); 1735 (C=O); 1632 (f); 1575 (p); 1452 (m);
1379 (m); 1310 (m); 1255 (p); 1218 (m)

RMN-¹H 60MHz (δ , Cl₃CD) : 7,95 (m., N-H); 7,68 (m., N-H), 6,6 (m., H-5'), 3,5 (m., H-4 cis), 3,05 (m., H-4 trans i H-3 cis), 2,45 (m., H-3 trans), 1,98 (s., CH₃-4'), 1,88 (s., CH₃-3'), 1,52 (d., J = 7,2 Hz, CH₃-4 trans), 1,33 (d., CH₃-4 cis), 1,30 (d., J = 7,3 Hz, CH₃-3 trans), 1,20 (d., CH₃-3 cis)
E.M. m / e (%) : 244 (M⁺+1, 24%), 243 (M⁺, 100%), 228 (61%), 200 (81%), 185 (32%), 131 (36%)

3.19.- Tractament de (Z)-4-etil-3-metil-5-[(3,5-dimetil-4-etil-pirrol-2-il) metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-Io) amb cianur

Per tractament de Z-Io amb 2,7 equivalents de cianur sòdic, en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, seguint el mateix procediment que per E-IIId, s'obté una barreja complexa que conté part del compost de partida inalterat. La separació per CCPP en placa d'alúmina, eluïda en Cl₃CH : CH₃CN 25 : 1 permet aïllar una petita quantitat* que per les seves característiques espectroscòpiques s'identifica com la barreja dels isòmers E i Z de 4-etil-3-metil-5-[(3,5-dimetil-4-etilpirrol-2-il) cianometilen]-2-pirrolidinona (IIo), impurificats, segurament, amb un producte de reacció en el carboni α del pirrole, del compost de partida Z-Io

CCPA (Al₂O₃; Cl₃CH : CH₃CN 25 : 1) : R_f E = 0,47, R_f Z = 0,06
IR (cm⁻¹, film) : 3350 (N-H); 2980, 2945 i 2888 (C-H); 2220 (C \equiv N); 1735-1715 (C=O); 1650 (m); 1600 (p); 1575 (m); 1490 (f); 1390 (m); 1232 (m); 1150 (m); 1115 (m); 1031 (m); 957 (p)

* El RMN-¹H 200 MHz (δ , Cl₃CD) correspon a una barreja en la que no s'observa el producte de partida Z-Io, i que per comparació amb els corresponents espectres de E-IIIi, Z-IIIi, E-IIj, Z-IIj i E-IIm s'assigna a la barreja de E-IIo i Z-IIo juntament amb un producte de reacció en el carboni α del pirrole.

E.M. m / e (%) : 286 ($M^+ + 1$, 37 %), 285 (M^+ , 62%), 284 (43%), 283 (64%), 270 (49%), 268 (100%), 258 (35%), 256 (60%), 254 (48%), 231 (65%), 218 (65%), 189 (61%), 161 (56%), 145 (80%)

3.20.- Tractament de (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)-[2H]-metilen]-3-pirrolin-2-ona (Z-IIIId) amb iodur

El tractament de Z-IIIId amb 1,2 equivalents de iodur sòdic, en presència de bromur de liti, en el si de DMSO, en atmosfera d'argó i a 138° durant 9 h, dóna com a resultat l'aïllament del producte de partida Z-IIIId inalterat, segons es desprèn de les dades de p.f., CCPA, IR i RMN- 1H 60 MHz, les quals no permeten deduir que existeixi una variació apreciable de la relació entre els isòmers E i Z.

4.- Oxidacions amb 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona

4.1.- (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil) cianometilen]-3-pi-
rrolin-2-ona (E-IVd)

Per tractament de 100 mg (0,416 mmols) de E-IIId amb 114,8 mg (0,506 mmols) de DDQ i 143,7 mg (0,836 mmols) de àcid p-toluenèsulfònic anhidre (obtingut per solució del hidratat en èter i assecat amb Na_2SO_4) en el si de 2 ml de dioxà (destil.lat de LiAlH_4), en atmosfera d'argó a 110°C durant 15 h, després de filtrar els cristalls de 2,3-dicloro-5,6-dicianohidroquinona, neutralitzar amb KHCO_3 , rentar amb aigua, assecar sobre Na_2SO_4 i evaporar el solvent, s'obté un sòlid negre format per una barreja dels isòmers E / Z del compost de partida IId, presents en relació 78 / 22, i dels isòmers E / Z del producte d'oxidació IVd, en relació 71 / 29. Essent el rendiment de la reacció del 53%, segons es dedueix de l'espectre de RMN- ^1H d'aquesta barreja.

La separació per CCPP en plaques de sílica eluïdes amb $\text{Cl}_3\text{CH} : \text{CH}_3\text{CN}$ 10 : 1, seguida de purificació per HPLC emprant com eluïent n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 90 / 10, permet aïllar l'isòmer E-IVd amb un rendiment del 26% sobre el compost de partida, p.f. 204-212°C (amb sublimació)

CCPA (SiO_2 ; $\text{Cl}_3\text{CH} : \text{Cl}_3\text{CN}$ 10 : 1) : $R_f = 0,49$

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 90 / 10 : $t_R = 3,6$ min

n-hexà / ($\text{Cl}_3\text{CH} : \text{MeOH}$ 30 : 1) 85 / 15 : $t_R = 2,6$ min

UV / VIS [$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ); MeOH] : 333 (12100)

[$\lambda_{\text{màx}}$ nm (ϵ); Cl_3CH] : 334 (12900)

IR (cm^{-1} , KBr) : 3230 (N-H); 3070 i 3035 (H-C =); 2925 i 2860 (C-H); 2210 (C \equiv N); 1715 (C=O); 1613 (m); 1602 (m); 1515 (p); 1442 (p); 1398 (p); 1360 (m); 1346 (m); 1161 (m); 819 (m); 780 (p); 756 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,41 (m., N-H), 7,32 (m., H-Ø), 2,45 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4), 2,40 (s., CH₃-Ø), 1,97 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3). Per irradiació a 7,36 ppm i a 7,28 ppm no s'observa efecte Nuclear Overhauser positiu a cap lloc.

E.M. m / e (%) : 239 (M⁺+1, 20%), 238 (M⁺, 100%), 223 (37%), 209 (42%), 195 (71%), 168 (43%), 167 (28%), 158 (29%), 155 (31%), 129 (47%), 128 (62%), 115 (35%), 103 (72%), 102 (75%), 101 (49%).

4.2.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil) cianometilen]-3-pirro-
lin-2-ona (Z-IVd)

Aïllat a la separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de E-IVd i purificat per HPLC emprant com eluïent n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10. Rendiment 10%, p.f. 166-197° (amb sublimació)

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₂CN 10 : 1) : R_f = 0,28

HPLC (2 ml / min, 300 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10 : t_R = 7,2 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 4,0 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε); MeOH] : 302 (14300)

[λ_{màx} nm (ε); Cl₃CH] : 305 (13900)

IR (cm⁻¹, KBr) : 3230 (N-H); 3070 i 3030 (H-C=); 2930 i 2860 (H-C); 2208 (C≡N); 1715 (C=O); 1603 (m); 1440 (p); 1362 (p); 1160 (p); 1115 (p); 818 (m); 755 (m).

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,71 (m., N-H), 7,24 (s., H-Ø), 2,40 (s., CH₃-Ø), 1,91 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3); 1,55 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4). Per irradiació a 7,24 ppm s'observa efecte Nuclear overhauser positiu a 1,55 ppm.

E.M. m / e (%) : 239 (M⁺+1, 20%), 238 (M⁺, 100%), 223 (34%), 209 (30%), 195 (42%), 168 (20%), 158 (14%), 129 (15%), 128 (17%), 104 (14%), 103 (20%), 102 (17%)

4.3.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil) cianometilen]-3-pi-
rrolin-2-ona (E-IVe)

Per tractament de IIe amb 1,2 mols de DDQ i 2,1 mols d'àcid p-toluensulfònic anhidre, en el si de dioxà, seguint el mateix procediment que per E-IVd, s'obté un residu format per una barreja d'isòmers E / Z del compost de partida IIe, presents en proporció 65 / 35, i del producte d'oxidació IVe, presents aquests en relació 50 / 50. Essent el rendiment de la reacció del 27%, segons es dedueix de l'espectre de RMN-¹H d'aquesta barreja.

La separació per CCPP en plaques de sílica eluïdes amb Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1, seguida de purificació per HPLC emprant com eluïent n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10 permet aïllar l'isòmer E-IVe amb un rendiment del 10%. P.f. 127-132 °C.

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,58

HPLC (2ml / min, 261 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10 : t_R = 4,5 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 2,9 min

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,30 (m., H-Ø), 6,88 (m., N-H), 2,47 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4), 2,36 (s., CH₃-Ø), 1,97 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3)

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε); MeOH] : 293 (14800)

[λ_{màx} nm (ε); Cl₃CH] : 299 (14700)

IR (cm⁻¹, film) : 3200 (N-H); 3060 (H-C=); 2925 i 2860 (H-C); 2210 (C=N); 1710 (C=O); 1620 (f); 1445 (m); 1332 (m); 1155 (m); 1108 (m); 762 (f)

E.M. m/e (%) : 239 (M⁺+1, 6%), 238 (M⁺, 20%), 223 (10%), 210 (27%), 209 (18%), 195 (26%), 168 (25%), 167 (28%), 155 (40%), 140 (31%), 129 (31%), 128 (76%), 127 (38%), 115 (50%), 103 (54%), 102 (100%), 101 (66%) .

4.4.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil) cianometilen]-3-pi-
rrolin-2-ona (Z-IVe)

Aïllat a la separació per CCPP de la barreja de reacció forma
da a la preparació de E-IVe i purificat per HPLC emprant com
eluent n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 10. Rendiment 7%.
P.f. 195-205°C

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,47

HPLC (2ml / min, 261 nm) :

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 90 / 1 : t_R = 7,6 min

n-hexà / (Cl₃CH : MeOH 30 : 1) 85 / 15 : t_R = 3,7 min

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε); MeOH] : 289 (12500)

[λ_{màx} nm (ε); Cl₃CH] : 291 (12200)

IR (cm⁻¹, film) : 3270 (N-H); 2210 (C=N); 1725 (C=O); 1610;

1138; 760 (f)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,64 (m., N-H), 7,28 (m.,
H-Ø), 2,36 (s., CH₃-Ø), 1,89 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3), 1,38
(q., J = 1,2 Hz, CH₃-4)

E.M. m/e (%) : idèntic al de l'isòmer E-IVe.

4.5.- (E)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil) cianometilen]-
-3-pirrolin-2-ona (E-IVg)

Per tractament de IIg amb 1,2 mols de DDQ i 2,1 mols d'àcid
p-toluensulfònic anhidre, en el si de dioxà, seguint el mateix
procediment que per E-IVd, s'obté, en forma d'oli, una barreja
dels isòmers E / Z del compost de partida IIg, presents en rela-
ció 71 / 29, i del producte d'oxidació IVg, presents aquests en
relació 67 / 33. Essent el rendiment de la reacció d'un 33%, se-
gons es dedueix de l'espectre de RMN-¹H d'aquesta barreja.

La separació per CCPP en plaques de sílica eluïdes amb Cl₃CH :
CH₃CN 10 : 1 permet aïllar l'isòmer E-IVg amb un rendiment del
6%. P.f. 197-206°C

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,57

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε); MeOH] : 282 (13900)

[λ_{màx} nm (ε); Cl₃CH] : 285 (14200)

IR (cm⁻¹, film) : 3200 (N-H); 3075 (H-C=); 2930 i 2860 (H-C); 2205 (C≡N); 1715 (C=O); 1622 (f); 1443 (m); 1380 (m); 1340 (m); 1153 (m); 1113 (m); 852 (m); 800 (p); 758 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 6,95 (s. ample, H-Ø), 6,67 (m., N-H), 2,47 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4), 2,31 (s., un CH₃-Ø), 2,23 (s., dos CH₃-Ø), 1,96 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3)

E.M. m / e (%) : 267 (M⁺+1, 22%), 266 (M⁺, 100%), 265 (29%), 251 (48%), 238 (27%), 237 (27%), 226 (22%), 223 (38%), 129 (21%), 128 (22%), 115 (43%), 111 (41%), 104 (25%), 103 (28%).

4.6.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil) cianometilen]-

-3-pirrolin-2-ona (Z-IVg)

Aïllat a la separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de E-IVg. Rendiment 4%. P.f. 156-165 °C

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,41

UV / VIS [λ_{màx} nm (ε); MeOH] : 285 (15500)

[λ_{màx} nm (ε); Cl₃CH] : 285 (15000)

IR (cm⁻¹, film) : 3210 (N-H); 2970, 2925 i 2860 (H-C); 2208 (C≡N); 1710 (C=O); 1620 (f); 1490 (m); 1153 (m); 1103 (m); 852 (m); 802 (m); 792 (m); 765 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 7,60 (m., N-H), 6,94 (s. ample, H-Ø), 2,31 (s., un CH₃Ø), 2,23 (s., dos CH₃-Ø), 1,89 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3), 1,34 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4)

E.M. m / e (%) : 267 (M⁺+1, 22%), 266 (M⁺, 80%), 265 (22%), 251 (42%), 223 (40%), 140 (30%), 129 (31%), 128 (43%), 127 (35%), 116 (34%), 115 (80%), 111 (100%), 110 (43%), 104 (38%), 103 (38%).

4.7.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil) carbamoilmetilen]-
-3-pirrolin-2-ona (Z-Ve)

Aïllat a la separació per CCPP de la barreja de reacció formada a la preparació de E-IVe. Rendiment 6%.

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,22

IR (cm⁻¹, film) : 3475 i 3325 (N-H); 3063 i 3015 (H-C=); 1715 (C=O, lactama); 1660 (C=O, amida); 1615 (p); 1575 (m); 1487 (p); 1333 (m); 1308 (f); 1110 (m); 760 (m); 730 (m); 660 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 10,49 (m., N-H lactàmic), 7,28 (m., H-Ø), 5,64 (m., N-H amida); 5,28 (m., N-H amida), 2,25 (s., CH₃-Ø), 1,85 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3), 1,19 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4). Per irradiació a 7,34, 7,20 i 2,25 ppm no s'observa Efecte Nuclear Overhauser a cap lloc

E.M. m / e (%) : 257 (M⁺+1, 4%), 256 (M⁺, 15%), 241 (5%), 228 (5%), 213 (11%), 212 (12%), 199 (12%), 185 (21%), 171 (18%), 157 (23%), 156 (17%), 155 (29%), 149 (26%), 147 (25%), 143 (20%), 129 (100%), 125 (25%), 115 (34%), 112 (33%), 111 (38%).

4.8.- (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil) carbamoilmetilen]-
-3-pirrolin-2-ona (Z-Vg)

Aïllat a la separació per CCPP de la barreja de reacció obtinguda a la preparació de E-IVg. El producte Z-Vg apareix impurificat amb un altre, el qual per les seves dades espectroscòpiques (E.M. : M⁺ = 286 i RMN-¹H : 1,24 d., J = 7,5 Hz i 0,83 d., J = 7,1 Hz) s'identifica com (Z)-3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil) carbamoilmetilen]-2-pirrolidinona.

CCPA (SiO₂; Cl₃CH : CH₃CN 10 : 1) : R_f = 0,19

IR (cm⁻¹, film) : 3475 i 3300 (N-H); 1715 (C=O, lactama); 1660 (C=O, amida); 1612 (p); 1568 (m)

RMN-¹H 200 MHz (δ, Cl₃CD) : 10,52 (m., N-H lactàmic), 6,96 (s.ample, H-Ø), 5,68 (m., N-H amida), 5,40 (m., N-H amida), 2,32 (s., un CH₃-Ø), 2,15 (s., dos CH₃-Ø), 1,84 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-3), 1,19 (q., J = 1,2 Hz, CH₃-4)

E.M. m / e (%) : 285 (M⁺+1, 0,6 %), 284 (M⁺, 2%) 269 (2%), 241 (4%), 240 (7%), 226 (6%), 224 (6%), 157 (20%), 156 (71%), 155 (100%), 129 (12%), 115 (7%), 111 (6%)

5.- Tractament de (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil) cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIk) amb borohidrur sòdic. Intent de síntesi de (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil) metilen]-2-pirrolidinona (Z-IXk)

El tractament de 1 mol de E-IIk amb 0,5 mols de NaBH_4 , en diglymè a 100° durant 24 h¹⁸³, seguit d'addició de 2 mols d'aigua i posterior acidificació amb HCl, neutralització amb K_2CO_3 i extracció amb benzè no condueix a l'obtenció de Z-IXk, segons es dedueix de les dades de CCPA, IR, RMN i E.M. Es formen tan sols uns productes molt polars, no identificats, que resten a la fase aquosa.

6.- Intent de síntesi de 3,4-dimetil-5-(1-feniletiliden)-3-pirrolin-2-ona (VIc)

Per tractament de 48 mg (0,432 mmols) de 3,4-dimetil-3-pirrolin-2-ona i 2 ml de KOH / EtOH 0,225 N, en 8 ml de benzè sec, a reflux en un Dean-Stark durant 1 h, seguit d'addició gota a gota d'una solució preparada amb 54,1 mg (0,450 mmols) d'acetofenona en 2 ml EtOH i 8 ml benzè; havent mantingut el reflux per 3 h des de l'inici de l'addició, neutralitzat amb CO_2 sòlid, extret amb Cl_2CH_2 i assecat amb Na_2SO_4 , després de l'eliminació dels solvents, s'obté un residu groc format pels propis composts de partida, segons es dedueix de l'espectre de RMN-¹H. L'anàlisi per CCPA (SiO_2 ; Cl_3CH : CH_3CN 5 : 1) mostra l'aparició de nous productes a $R_f \approx 0,40$. Les dades de RMN-¹H 200 MHz i E.M. obtingudes per aquests productes, un cop aïllats per CCPP, indiquen que el compost esperat VIc no hi es present.

7.- Estudis d'equilibri químic

7.1.- Equilibri trans ⇌ cis de (E)-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIId), (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIe), (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-IIe), (E)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-Xd), (E)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-Xe) i (Z)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Z-Xe)

Dissolucions de barrejes no equilibrades dels isòmers trans i cis dels composts indicats a la taula 30 es van mantenir en un tub de RMN, dins d'un dessecador de KOH, a temperatura ambient i en absència de llum directa. El curs de la reacció es va seguir per RMN-¹H 60 MHz.

Un cop assolit l'equilibri, en els experiments realitzats amb E-IIId, E-IIe i Z-IIe en CD₃OD, les barrejes de reacció es van neutralitzar amb CO₂ sòlid i es van realitzar els E.M. per tal de confirmar el grau d'incorporació de deuteri ¹³⁴. Les barrejes de reacció dels experiments realitzats amb E-IIe en CD₃OH i en CH₃OH van ser també neutralitzades i es va repetir l'espectre de RMN - ¹H en CD₃OH i CH₃OH, respectivament, per tal de confirmar la relació de concentracions a l'equilibri, degut a que en aquests casos, en medi neutre la superposició de senyals era menor. L'estat d'equilibri de les barrejes de reacció neutres de E-IIe en CD₃OD i en CH₃OH va ser també confirmat per RMN - ¹H 200 MHz en Cl₃CD amb traces de CD₃OD, confirmant, al mateix temps, l'assignació dels senyals. De la barreja d'equilibri neutra de E-IIe en CD₃OD es va fer l'espectre de IR en solució de Cl₃CH filtrat per Al₂O₃, per tal de comparar-lo amb un de E-IIe realitzat en les mateixes condicions.

[]/mol.l ⁻¹	solvent CH ₃ OH	solvent CD ₃ OH*	solvent CD ₃ OD
	[NaCH ₃ O]	[NaCD ₃ O]	[NaCD ₃ O]
[E-IIc]	0.052±0.002 0.113±0.003	0.056±0.002 0.131±0.003	0.055±0.002 0.125±0.003
[E-IIe]	0.079±0.003 0.240±0.005	0.083±0.003 0.237±0.005	0.079±0.003 0.221±0.005
[E-IIe]			0.079±0.003 0.129±0.003
[E-Xe + E-IIe]		0.079±0.003 0.094±0.003	

Taula 30 . Concentracions inicials dels compostos reaccionants, així com de la base present, en cada experiment realitzat.

La barreja de reacció neutralitzada de l'experiment realitzat amb E-IIe en CD₃OD va ser la utilitzada com producte de partida a la reacció indicada com E-Xe + E-IIe en CD₃OH a la taula 30 . La qual, un cop aconseguit l'equilibri, també va ser neutralitzada i la relació de concentracions va ser confirmada per RMN-H 300MHz en Cl₂CD. Els resultats van ser concordants amb els obtinguts a la deuteració de E-IIe.

Les relacions entre les concentracions dels isòmers trans i cis de les espècies químiques presents en cada cas, un cop establert l'equilibri, es troben a la taula 4 .

* Preparat segons ¹⁴⁰ per tractament de CD₃OD amb deu vegades el seu volumen d'aigua, i destil·lació del CD₃OH format (p.eb.64.5°C). Cal realitzar el procés tres vegades amb aigua nova. El destil·lat es va analitzar per IR, per comparació amb patrons preparats amb el propi CD₃OH al que se li van afegir quantitats conegudes de CD₃OD. El contingut en CD₃OD del CD₃OH preparat, i així analitzat, va resultar <1%.

3.1. m/e (3) de las barrejades de reacció equilibrades i neutralitzades dels experiments realitzats en CD_3OD^+ :

$\underline{E-IIe} \pm \underline{E-Kd}$: 242(22.4%), 241(M_D^+ , 100%), 240(M_H^+ , 15.1%), 226(23.1%), 193(64.3%)

$\underline{E-IIe} \pm \underline{E-Xe}$: 242(26.9%), 241(M_D^+ , 100%), 240(M_H^+ , 13%), 226(36.5%), 193(42.5%), 183(28.3%), 163(21.9%), 156(24.7%), 155(42.8%), 129(32.4%), 123(46.6%), 115(23.8%), 112(59.3%), 111(45.7%), 103(30.1%), 102(45.0%), 101(25.6%)

$\underline{Z-IIe} \pm \underline{Z-Xe}$: 242(32.7%), 241(M_D^+ , 100%), 240(M_H^+ , 17.5%), 226(45.6%), 213(22.3%), 199(20.0%)

Espectre de IR de la barreja de reacció equilibrada i neutralitzada de l'experiment realitzat amb (E)-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona ($\underline{E-IIe}$) en CD_3OD^{**} :

IR (cm^{-1} , solució en Cl_3CH filtrat per Al_2O_3) : 3410(m); 3015(m); 2978(m); 2935(m); 2575(p); 2832(p); 2195(m); 1740(f); 1639(f); 1420(p); 1455(m); 1372(m); 1346(p); 1292(m); 1250(m); 1132(m); 1008(m)

Senyals corresponents als compostos deuterats de la família \underline{X} , deduïts dels espectres de RMN de les barrejades de reacció equilibrades dels experiments realitzats en CD_3OD :

(\underline{E})-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona ($\underline{E-Xe}$)

RMN-¹H 200 MHz (s, Cl_3CH amb traces de CD_3OD) : 7.24(m, H- \emptyset), 3.57 (q, J=7.4 Hz, H-4 cis), 3.03(q, J=7.2 Hz, H-4 trans), 2.33(s, CH_3 - \emptyset), 1.59(d, J=7.2 Hz, CH_3 -4 trans), 1.41(d, J= 7.4 Hz, CH_3 -4 cis), 1.33 (s ample, CH_3 -3 trans), 1.23 (s ample, CH_3 -3 cis)

* M_D^+ representa el pic molecular de l'ió corresponent al compost deuterat de la família \underline{X} ; M_H^+ representa el pic molecular de l'ió corresponent al compost "normal" de la família \underline{II} .

** Les diferències respecte del IR d'una barreja de trans i cis- $\underline{E-IIe}$ no equilibrada relitzat en les mateixes condicions, apareixen subratllades. Aquest presenta a més a més una banda a $1307\ cm^{-1}$ (m).

(Xi)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Xi-Xd)

RMN-¹H 60 MHz (δ , NaCD₃O/CD₃OD) : 7.21(m, H- β), 2.92(q, J=7.2Hz, H-4 trans), 2.31(s, CH₃- \emptyset), 1.46(d, J=7.2 Hz, CH₃-4 trans), 1.30 (d, CH₃-4 cis), 1.26 (s ample, CH₃-3 trans), 1.23 (s ample, CH₃-3 cis).

(Zi)-[3-²H]-3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (Zi-Xe)

RMN-¹H 60 MHz (δ , NaCD₃O/CD₃OD) : 7.25(m, H- \emptyset), 2.59(q, J=7.0Hz, H-4 trans), 2.35(s, CH₃- \emptyset), 1.22(s ample, CH₃-3 trans), 1.03(s ample, CH₃-3 cis), 0.73(d, J= 7.0 Hz, CH₃-4 trans), 0.73(d, J=7.2Hz, CH₃-4 cis).

7.2.- Equilibris Ξ i Z de 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IId), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIe), 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIg), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIj), 3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIk), 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (III), 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVd), 3,4-dimetil-5-[(2-metilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVe) i 3,4-dimetil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (IVg)

Les diferents dissolucions en o-diclorobenzè indicades a la taula 31 es van mantenir en un bany estabilitzat a 149-1°C, en un tub de RMN. El curs de la reacció es va seguir per RMN-¹H, generalment de 60 MHz, però, quan la concentració dels productes o la separació dels senyals era insuficient, es va emprar RMN-¹H 200 MHz.

En els casos en que s'empra una base com catalitzador, aquesta era una solució de NaCD₃O/CD₃OD 3.3-0.2 M, i en els casos en

	$[I] / \text{mol.l}^{-1}$	$[Z]_0$	$[NaClO_3]$	$[p\text{-TsOH}]$	tècnica d'anàlisi
<u>IIId</u>	0.030 ± 0.001		0.009 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz
<u>IIe</u>	0.033 ± 0.001		0.003 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz
		0.036 ± 0.001	0.003 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz
<u>IIg</u>	0.072 ± 0.001		0.008 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz
		0.074 ± 0.001	0.008 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz
<u>IIj</u>	0.075 ± 0.001		0.003 ± 0.001		RMN- ¹ H 200MHz
		0.071 ± 0.001	0.003 ± 0.001		RMN- ¹ H 200MHz
<u>IIk</u>	0.035 ± 0.001		0.006 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz RMN- ¹ H 200MHz
<u>III</u>	0.034 ± 0.004	0.027 ± 0.004	0.003 ± 0.001		RMN- ¹ H 60 MHz RMN- ¹ H 200MHz
<u>IVd</u>	0.030 ± 0.001			0.0003 ± 0.0001	RMN- ¹ H 60 MHz
		0.033 ± 0.001		0.0003 ± 0.0001	RMN- ¹ H 60 MHz
<u>IVe</u>	0.025 ± 0.001	0.003 ± 0.001		0.0019 ± 0.0002	RMN- ¹ H 200MHz
		0.020 ± 0.001		0.0019 ± 0.0002	RMN- ¹ H 200MHz
<u>IVg</u>	0.015 ± 0.001	0.001 ± 0.001		0.0017 ± 0.0002	RMN- ¹ H 200MHz
	0.001 ± 0.001	0.010 ± 0.001		0.0017 ± 0.0002	RMN- ¹ H 200MHz

Taula 31 . Concentracions inicials dels isòmers utilitzats com productes de partida en cada experiment, així com del catalitzador emprat, en els diferents experiments realitzats en o-diclorobenzè a $143 \pm 1^\circ\text{C}$, per l'estudi de l'equilibri $E \rightleftharpoons Z$

que el catalitzador és un àcid aquest era una solució d'àcid p-toluensulfònic anhidre en o-diclorobenzè 0.012 ± 0.001 M.

Un cop establert l'equilibri, cada dissolució va ser neutralitzada, amb CO_2 sòlid o bé solució de NaHCO_3 , segons el cas, i després d'extreure amb cloroform i evaporar els solvents al buit, es va realitzar l'espectre de RMN- ^1H en Cl_3CD de les diferents barrejades equilibrades. La relació entre les concentracions d'equilibri per cada cas es troba a les taules 26 i 27, a on també apareix el temps necessari per a establir l'equilibri.

En el cas de l'experiment realitzat amb (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-2-pirrolidinona (E-IIIk), aquest es va descomposar abans de poder ser determinada la relació de concentracions entre els isòmers E i Z en equilibri. Els productes de descomposició semblen ser 3,4-dimetilmaleimida (m/e 125, pic base del E.M. i $\delta = 1.06$, senyal més intensa del RMN- ^1H 200 MHz en Cl_3CD), (E)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (m/e 213, $\delta_{\text{CH}_3-4}^* = 2.40$ i $\delta_{\text{CH}_3-3}^* = 1.97$) i (Z)-3,4-dimetil-5-[(2-pirrolil)cianometilen]-3-pirrolin-2-ona (m/e 213, $\delta_{\text{CH}_3-3}^* = 1.94$ i $\delta_{\text{CH}_3-4}^* = 1.30$), segons es dedueix dels espectres de la barreja final. Si hi ha 3,4-dimetilsuccinimida present és en quantitat molt petita.

En l'experiment realitzat amb 3,4-dimetil-5-[(1-metilpirrol-2-il)cianometilen]-2-pirrolidinona (III) també es va detectar per E.M. i RMN- ^1H 200 MHz la presència de 3,4-dimetilmaleimida, encara que la seva aparició és molt més lenta, fent possible l'estudi de l'equilibri E-III \rightleftharpoons Z-III. En aquest cas el E.M. no detecta la presència de productes a m/e $11^+ - 2$.

En el experiment realitzat amb 3,4-dimetil-5-[(4-metilfenil)cianometilen]-2-pirrolidinona (IIIc) s'aprecien traces de 3,4-dimetilmaleimida al RMN- ^1H 60 MHz en Cl_3CD de la barreja equilibrada.

* Senyals assignats per comparació amb IVd, IVe i IVg.

BIBLIOGRAFIA

1. R.Schmid, A.F.McDonagh, a "The Porphyrins", Vol.VI, A, Ed. D. Dolphin, Academic Press Inc., 1979, p. 257 .
2. W.S.Sheldrick, J.Chem.Soc.Perkin II, 1457 (1976) .
3. a. R.Bonnett, J.E.Davies, M.B.Hursthouse, G.M.Sheldrick, Proc. R.Soc.London B, 202, 249 (1978) .
b. R.Bonnett, J.E.Davies, M.B.Hursthouse, Nature, 262, 326 (1976) .
4. D.Mauzerall, Israel J.Chem., 21, 321 (1981) .
5. R.McColland, D.S.Berns, Israel J.Chem., 21, 296 (1981) .
6. W.Rüdiger, Struct.Bonding, 40, 101 (1980) .
7. W.Rüdiger, Angew.Chem.Int.Edit.Engl., 9, 473 (1970) .
8. H.Falk, K.Grubmayr, Monatsh.Chem., 108, 625 (1977) .
9. H.Falk, S.Gergely, K.Grubmayr, O.Hofer, Liebigs Ann.Chem., 565 (1977) .
10. H.Falk, K.Grubmayr, O.Hofer, F.Neufingerl, J.M.Ribó, Monatsh. Chem., 107, 831 (1976) .
11. H.Plieninger, H.Bauer, A.R.Katritzky, U.Lerch, Liebigs Ann. Chem., 654, 165 (1962) .
12. J.M.Ribó, F.R.Trull, Monatsh.Chem., 114, 1087 (1983) .
13. J.H.Atkinson, R.S.Atkinson, A.W.Johnson, J.Chem.Soc., 5999 (1964) .
14. H.Plieninger, M.Decker, Liebigs Ann.Chem., 598, 198 (1956) .
15. H.von Dobeneck, E.Brunner, H.Bunke, G.Metzner, R.Schmidt, E.Weil, J.Sonnenbichler, Liebigs Ann.Chem., 410 (1974) .
16. R.Mondelli, V.Bocchi, G.P.Gardini, L.Chierici, Org.Mag.Resonance, 3, 7 (1971) .
17. V.Bocchi, L.Chierici, G.P.Gardini, R.Mondelli, Tetrahedron, 26, 4073 (1970) .
18. G.Fonza, R.Mondelli, E.W.Randall, G.P.Gardini, J.Chem.Soc. Perkin II, 1746 (1977) .
19. J.Bordner, H.Rapoport, J.Org.Chem., 30, 3824 (1965) .
20. J.T.Baker, S.Sifniades, J.Org.Chem., 44, 2798 (1979) .
21. G.Rio, D.Masure, Bull.Soc.Chim.France, 4604 (1972) .
22. R.A.Jones, G.T.Bean, "The Chemistry of Pyrroles", Academic Press, London, 1977, p. 379 .
23. J.Elguero, C.Marzin, A.R.Katritzky, P.Linda, "The Tautomerism of Heterocycles" (Supp. 1 of Advances in Heterocyclic

- Chemistry), Academic Press, New York, 1976, p. 241 .
24. J.H. Atkinson, R.S. Atkinson, A.W. Johnson, J. Chem. Soc. (C), 40, (1966) .
 25. J.M. Ribó, A. Vallés, J. Chem. Research (S), 284 (1983) .
 26. P.L. Southwick, J.A. Fitzverald, R. Madhar, D.A. Welsh, J. Org. Chem., 34, 3279 (1969) .
 27. H. Plieninger, K.-H. Hentschel, R.-D. Kohler, Liebigs Ann. Chem., 1522 (1974) .
 28. A. Gossauer, J.P. Weller, Chem. Ber., 111, 486 (1978) .
 29. J.M. Ribó, M.D. Masip, A. Vallés, Monatsh. Chem., 112, 359 (1981) .
 30. D.A. Lightner, Y.T. Park, J. Heterocyclic Chem., 14, 415 (1977) .
 31. G. Valera, Tesi de Llicenciatura, Depart. Química Orgànica, Facultat de Química Universitat de Barcelona, 1983, p. 50-52 .
 32. H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer, F. Neufingerl, Monatsh. Chem., 106, 991 (1975) .
 33. H. Falk, K. Grubmayr, T. Schlederer, Monatsh. Chem., 109, 1191 (1978) .
 34. J.O. Grunewald, R. Cullen, J. Bredfeldt, E.R. Strobe, Org. Prep. Proced. Int., 7, 103 (1975) .
 35. H. Falk, K. Grubmayr, G. Hollbacher, O. Hofer, A. Leodolter, F. Neufingerl, J.M. Ribó, Monatsh. Chem., 108, 1113 (1977) .
 36. J.M. Ribó, F. Trull, Liebigs Ann. Chem., 1 (1983) .
 37. J.P. Weller, A. Gossauer, Chem. Ber., 113, 1603 (1980) .
 38. H. Falk, K. Grubmayr, F. Neufingerl, Monatsh. Chem., 110, 1127 (1979) .
 39. H. Falk, A. Leodolter, G. Schade, Monatsh. Chem., 109, 183 (1978) .
 40. H. Falk, A. Leodolter, Monatsh. Chem., 109, 883 (1978) .
 41. H. Falk, F. Neufingerl, Monatsh. Chem., 110, 1243 (1979) .
 42. A. Hori, S. Mangani, G. Pèpe, E.F. Meyer, D.L. Cullen, H. Falk, K. Grubmayr, J. Chem. Soc. Perkin II, 1525 (1981) .
 43. H. Falk, S. Gergely, K. Grubmayr, O. Hofer, Z. Naturforsch 32 b, 299 (1977) .
 44. H. Falk, K. Grubmayr, O. Hofer, Monatsh. Chem., 106, 301 (1975) .

45. H.Falk, G.Höllbacher, *Monatsh.Chem.*, 109, 1429 (1978) .
46. H.Falk, N.Müller, *Tetrahedron*, 39, 1875 (1983) .
47. H.Falk, K.Grubmayr, K.Thirring, *Z.Naturforsch.* 33 b, 924 (1978) .
48. H.Falk, K.Grubmayr, E.Haslinger, T.Schleederer, K.Thirring, *Monatsh.Chem.*, 109, 1451 (1978) .
49. H.Lehner, S.E.Braslavsky, K.Schaffner, *Liebigs Ann.Chem.*, 1990 (1978) .
50. H.Falk, K.Thirring, *Z.Naturforsch.*, 35 b, 376 (1980) .
51. H.Falk, N.Müller, A.Purschitzky, *Monatsh.Chem.*, 115, 121 (1984) .
52. H.Falk, T.Schleederer, *Monatsh.Chem.*, 109, 1013 (1978) .
53. J.V.Bonfiglio, R.Bonnett, D.G.Buckley, D.Hamzesh, M.B.Hursthouse, K.M.A.Malik, S.C.Naithani, J.Trotter, *J.Chem.Soc. Perkin I* , 1291 (1982) .
54. A.F.McDonagh, a "The Porphyrins", Vol.VI A, Ed. D.Dolphin, Academic Press Inc., 1979, p. 466 .
55. D.Kaplan, G.Navon, *Israel J.Chem.*, 23, 177 (1983) .
56. W.S.Sheldrick, *Israel J.Chem.*, 23, 155 (1983) .
57. C.Kratky, C.Jorde, H.Falk, K.Thirring, *Tetrahedron*, 39, 1859 (1983) .
58. D.L.Cullen, E.F.Meyer jr., F.Eivazi, K.M.Smith, *J.Chem.Soc. Perkin II*, 259 (1978) .
- 58! R.G.Fisher, N.E.Woods, H.E.Fuchs, R.M.Sweet, *J.Biol.Chem.*, 255, 5082 (1980) .
59. A.N.Glazer, G.S.Apell, C.S.Hixson, D.A.Bryant, S.Rimon, D.M. Brown, *Proc.Nat.Acad.Sci.USA*, 73, 428 (1976) .
60. A.N.Glazer, C.S.Hixson, *J.Biol.Chem.*, 252, 32 (1977) .
61. A.N.Glazer, C.S.Hixson, R.J.DeLange, *Anal.Biochem.*, 92, 489 (1979) .
62. G.Frank, W.Sidler, H.Widmer, H.Zuber, *Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chem.*, 359, 1491 (1978) .
63. P.Freidenreich, G.S.Apell, A.N.Glazer, *J.Biol.Chem.*, 253, 212 (1978) .
64. R.G.Walsh, P.Wingfield, A.N.Glazer, R.J.DeLange, *Fed.Proc.*,

- 39, 1998, (1980) .
65. G.D.Offner, A.S.Brown-Mason, M.M.Ehrhardt, R.F.Troxler, J.Biol. Chem., 256, 12167 (1981) .
66. R.F.Troxler, M.M.Ehrhardt, A.S.Brown-Mason, G.D.Offner, J.Biol. Chem., 256, 12176 (1981) .
67. W.Sidler, J.Gysi, E.Isker, H.Zuber, Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chem., 362, 611 (1981) .
68. D.A.Bryant, C.S.Hixson, A.N.Glazer, J.Biol.Chem., 253, 220 (1978) .
69. S.D.Killilea, P.O'Carra, P.F.Murphy, Biochem.J., 187, 311 (1980).
70. G.Muckle, J.Otto, W.Rüdiger, Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chem., 359, 345 (1978) .
71. R.W.Schoenleber, S.-L.Leung, D.J.Lundell, A.N.Glazer, H.Rapoport, J.Am.Chem.Soc., 105, 4072 (1983) .
72. a. R.D.Vierstra, P.H.Quail, Planta, 156, 158 (1982) .
b. P.H.Quail, J.T.Colbert, H.P.Hershey, R.D.Vierstra, Phil.Trans. R.Soc.Lon.B , 303, 387 (1983) .
73. L.Kerscher, S.Nowitzki, FEBS Letters, 146, 173 (1982) .
74. K.T.Fry, F.E.Mumford, Biochem.Biophys.Res.Comm., 45, 1466 (1971) .
75. V.P.Williams, A.N.Glazer, J.Biol.Chem., 253, 202 (1978) .
76. B.H.Gray, E.Gantt, Photochem.Photobiol., 21, 121 (1975) .
77. B.H.Gray, J.Cosner, E.Gantt, Photochem.Photobiol., 24, 299 (1976) .
78. E.M.Tobin, W.R.Briggs, P.K.Brown, Photochem.Photobiol., 18, 497 (1973)
79. L.H.Pratt, S.C.Cundiff, Photochem.Photobiol., 21, 91 (1975) .
80. W.L.Butler, H.W.Siegelman, C.O.Miller, Biochemistry, 3, 851 (1964) .
81. T.R.Hahn, P.-S. Song, Biochemistry, 20, 2602 (1981) .
82. D.L.Correll, J.L.Edwards, W.H.Klein, W.Shropshire Jr, Biochim. Biophys.Acta, 168, 36 (1968) .
83. D.L.Correll, E.Steers Jr, K.M.Towe, W.Shropshire Jr, Biochim. Biophys.Acta, 168, 46 (1968) .

84. O. Baron, B.L. Epel, Photochem. Photobiol., 36, 79 (1982) .
85. M. Furuya, Phil. Trans. R. Soc. London, B, 303, 361 (1983) .
86. W. Rüdiger, P.O'Carra, C.O'hEocha, Nature, 215, 1477 (1967) .
87. W. Rüdiger, P.O'Carra, European J. Biochem., 7, 509 (1969) .
88. H.P. Köst, W. Rüdiger, D.J. Chapman, Liebigs Ann. Chem., 1582 (1975) .
89. W. Rüdiger, D.L. Correll, Liebigs Ann. Chem., 723, 208 (1969) .
90. G. Klein, S. Grombein, W. Rüdiger, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 358, 1077 (1977) .
91. A. Gossauer, W. Hirsch, Liebigs Ann. Chem., 1496 (1974) .
92. A. Gossauer, J.P. Weller, J. Am. Chem. Soc., 100, 5928 (1978) .
93. W. Rüdiger, T. Brandlmeier, I. Blos, A. Gossauer, J.P. Weller, Z. Naturforsch., 35c, 763 (1980) .
94. a. W.L. Cole, D.J. Chapman, H.W. Siegelman, J. Am. Chem. Soc., 89, 3643 (1967) .
b. W.L. Cole, D.J. Chapman, H.W. Siegelman, Biochemistry 7, 2929 (1968) .
95. D.J. Chapman, W.J. Cole, H.W. Siegelman, J. Am. Chem. Soc., 89, 5976 (1967) .
96. H. Falk, K. Grubmayr, G. Kapl, N. Müller, U. Zrunek, Monatsh. Chem., 114, 753 (1983) .
97. H. Falk, U. Zrunek, Monatsh. Chem., 114, 983 (1983) .
98. H. Falk, U. Zrunek, Monatsh. Chem., 114, 1107 (1983) .
99. A. Gossauer, Tetrahedron, 39, 1933 (1983) .
100. J.C. Langarias, A.N. Glazer, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 101, 5030 (1979) .
101. J.C. Langarias, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 102, 4821 (1980) .
102. R.W. Schoenleber, Y. Kim, H. Rapoport, J. Am. Chem. Soc., 106, 2645 (1984) .
103. W. Rüdiger, F. Thümmel, E. Cmiel, S. Schneider, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 6244 (1983) .
104. F. Thümmel, W. Rüdiger, Tetrahedron, 39, 1943 (1983) .
105. S. Schoch, G. Klein, U. Linsenmeier, W. Rüdiger, Liebigs Ann. Chem., 549 (1976) .

106. A.Gossauer, R.P.Hinze, R.Kutschan, Chem.Ber., 114, 132 (1981) .
107. A.S.Brown, G.D.Offner, M.M.Ehrhardt, R.F.Troxler, J.Biol.Chem., 254, 7803 (1979) .
108. E.Köst-Reyes, H.P.Köst, W.Rüdiger, Liebigs Ann.Chem.,1594 (1975) .
109. P.G.H.Byfield, H.Zuber, FEBS Letters, 28, 36 (1972) .
110. H.L.Crespi, U.H.Smith, Phytochemistry, 9, 205 (1970) .
111. A.S.Brown, R.F.Troxler, FEBS Letters, 82, 206 (1977) .
112. G.Klein, W.Rüdiger, Liebigs Ann.Chem., 267 (1978) .
113. H.Falk, U.Zrunek, Monatsh.Chem., 115, 101 (1984) .
114. H.Falk, N.Müller, T.Schleiderer, Monatsh.Chem., 111, 159 (1980) .
115. A.Daroca, R.Mercè, J.M.Ribó, F.Trull, A.Vallés, Monatsh.Chem., 115, 357 (1984) .
116. R.D.Vierstra, P.H.Quail, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 79, 5272 (1982) .
117. S.Tokutomi, K.T.Yamamoto, Y.Miyoshi, M.Furuya, Photochem.Photo-Biol., 35, 431 (1982) .
118. W.Rüdiger, Phil.Trans.R.Soc.Lon.B, 303, 377 (1983) .
119. P.-S.Song, H.K.Sarkar, H.Tabba, K.M.Smith, Biochem.Biophys.Res. Commun., 105, 279 (1982) .
120. E.M.Tobin, W.R.Briggs, Photochem.Photobiol.,18, 487 (1973) .
121. H.Falk, F.Neufingerl, Monatsh.Chem., 110, 987 (1979) .
122. S.Grombein, W.Rüdiger, H.Zimmermann, Hoppe-Seyler's Z.Physiol. Chem., 356, 1709 (1975) .
123. T.Sugimoto, Y.Inoue, H.Suzuki, M.Furuya, Photochem.Photobiol., 39, 697 (1984) .
124. a. R.C.Bingham, M.J.S.Dewar, D.H.Lo, J.Am.Chem.Soc., 97, 1285 (1975) .
b. idem. 97, 1302 (1975) .
125. J.Castells, "Teoria Orbitalica de las Reacciones Químicas", Alhambra Universidad, Madrid, 1983, p. 62 .
126. M.J.S.Dewar, R.C.Dougherty, "The PMO Theory of Organic Chemistry", Plenum Press, New York, 1974, p. 511 .
127. K.M.Smith, Quart.Rev., 25, 31 (1971) .
128. F.R.Trull, Tesi de Llicenciatura, Depart. Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, 1977.
129. V.Bocchi, G.P.Gardini, Tetrah.Lett., 211 (1971) .
130. M.D.Masip, Tesi de Llicenciatura, Depart. Quim. Org., Facultat

- de Química, Universitat de Barcelona, 1980 .
131. H.Falk, K.Grubmayr, G.Kapl, U.Zrunek, *Monatsh.Chem.*, 113, 1329 (1982) .
 132. J.M.Ribó, F.R.Trull, *Monatsh.Chem.*, 110, 201 (1979) .
 133. J.M.Ribó, A.Vallés, *J.C.S. Chem.Comm.*, 205 (1981) .
 134. H.Budzikiewicz, C.Djerassi, D.H.Williams, "Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry", Vol.1, Ed. Holden-Day, San Francisco, 1964, p. 34-36 .
 135. A.L.McClellan, "Tables of Experimental Dipole Moments", Ed. Freeman, San Francisco, 1963, p. 119 .
 136. S.Olivella, resultats no publicats .
 137. J.W.McIver, A.Komornicki, *J.Am.Chem.Soc.*, 94, 2625 (1972) .
 138. Quantum Chemistry Program Exchange, program no. 136, Chem. Dept., Indiana University, Indiana .
 139. D.R.Stull, E.F.Westrum jr., G.C.Sinke, "The Chemical Thermodynamics of Organic Compounds", Ed. J.Wiley, New York, 1969, p. 95 .
 140. A.Murray, D.L.Williams, "Organic Syntheses with Isotopes", part II, Interscience Publishers, New York, 1958, p. 1338 .
 141. H.J.Kohler, *Z.Chem.*, 19, 235 (1979) .
 142. F.G.Bordwell, H.E.Fried, *J.Org.Chem.*, 46, 4328 (1981) .
 143. J.M.Ribó, A.Vallés, R.Juan, poster presentat al 2nd European Symposium on Organic Chemistry, Stresa (Italia), juny 1981 .
 144. F.G.Bordwell, W.J. Boyle jr., *J.Am.Chem.Soc.*, 97, 3447 (1975) .
 145. E.D.German, A.M.Kurnetsov, *J.C.S. Faraday II*, 76, 1128 (1980) .
 146. F.G.Bordwell, W.J.Boyle jr., *J.Am.Chem.Soc.*, 93, 512 (1971) .
 147. A.Bennet, H.W.Siegelman, "The Porphyrins", Vol.VI A, Ed. D. Dolphin, Academic Press Inc., 1979, p. 493 .
 148. A.Gossauer, M.Blacha-Puller, *Liebigs Ann.Chem.*, 1492 (1981) .
 149. P.Felker, D.H.Hayes, L.A.Hull, *Teor.Chim.Acta*, 55, 293 (1980) .
 150. J.A.Delfina, P.R.Andrews, *Int.J.Quantum Chem.*, 17, 797 (1980) .
 151. A.Karpfen, P.Schuster, H.Berner, *J.Org.Chem.*, 44, 374 (1979) .
 152. a. M.J.S.Dewar, W.Thiel, *J.Am.Chem.Soc.*, 99, 4899 (1977) .
b. idem. 99, 4907 (1977) .
 153. E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal, G.A.Morrison, "Conforma-

- tional Analysis", Ed. J.Wiley, New York, 1967, p. 202 .
154. B.Fuchs, "Topics in Stereochemistry", Vol.10, Ed. E.L.Eliel i N.L.Allinger, Interscience, 1978, p. 44 .
155. H.vonDobeneck, E.Brunner, H.Bunke, G.Metzner, R.Schmidt, E.Weil, J.Sonnenblichler, Liebigs Ann.Chem., 410 (1981) .
156. N.Bodor, M.J.S.Dewar, A.J.Harget, J.Am.Chem.Soc., 92, 2929 (1970) .
157. J.S.Franzen, R.E.Stephens, Biochem. 2, 1321 (1963) .
158. A.Gossauer, H.Plieninger, a "The Porphirins", Vol.VI, A, Ed. D. Dolphin, Academic Press, New York, 1979, p.626 .
159. A.McDonagh, a "The Porphyrins", Vol.VI, A, Ed.D.Dolphin, Academic Press, New York, 1979, p.324 .
160. D.A.Lightner, a "The Porphyrins", Vol.VI, A, Ed.D.Dolphin, Academic Press, New York, 1979, p.567 .
161. cita 54, p.328 .
162. H.vonDobeneck, E.Hagel, F.Schnierle, E.Brunner, Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem., 341, 27 (1965)
163. R.Bonnett, M.J.Dimsdale, G.F.Stephenson, J.C.S.Chem.Comm., 1121 (1968) .
164. R.C.Bindham, M.J.S.Dewar, D.H.Lo, J.Am.Chem.Soc., 97, 1294 (1975) .
165. J.A.Pople, J.Am.Chem.Soc., 97, 5306 (1975) .
166. W.J.Hehre, J.Am.Chem.Soc., 97, 5308 (1975) .
167. M.J.S.Dewar, J.Am.Chem.Soc., 97, 6591 (1975) .
168. S.P.McManus, S.D.Worley, Tetrah.Lett., 555 (1977) .
169. S.D.Beatty, S.D.Worley, S.P.McManus, J.Am.Chem.Soc., 100, 4254 (1978) .
170. S.P.McManus, M.R.Smith, Tetrah.Lett., 1897 (1978) .
171. J.M.Harris, S.G.Shafer, S.D.Woley, J.Comput.Chem., 3, 208 (1982) .
172. S.P.McManus, M.R.Smith, S.G.Shafer, J.Comput.Chem., 3, 229 (1982) .
173. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl, W.Simon, "Tablas para la elucidacion estructural de compuestos organicos por metodos espectroscopicos", Alhambra Ed. Madrid, 1980, p.156 .
174. D.O.Cheng, T.L.Bowman, E.LeGoff, J.Heterocyclic Chem., 13, 1145 (1976) .
175. F.R.Trull, Tesi Doctoral, Depart. Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona, 1982 .

176. X.Serra, Tesi Doctoral, Depart. Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de Barcelona
177. J.H.Fuhrhop, J.Subramanian, Phil.Trans.R.Soc.London, B, 273, 335 (1976) .
178. H.Falk, K.Grubmayr, U.Herzig, O.Hofer, Tetrah.Lett., 559 (1975) .
179. W.L.Jorgensen, L.Salem, "The Organic Chemist's Book of Orbitals", Academic Press, New York, 1973, p.233 .
180. cita 54, p.330 .
181. cita 54, p.356 .
182. H.vonDobeneck, U.Sommer, E.Brunner, E.Lippacher, F.Schnierle, Liebigs Ann.Chem., 1934 (1973) .
183. cita 158, p. 599 .
184. H.Falk, resultats no publicats .
185. S.Yamada, H.Akimoto, Tetrah.Lett., 3105 (1969) .
186. cita 158, p.603 .
187. H.C.Brown, H.M.Bell, J.Org.Chem., 27, 1928 (1962) .
H.M.Bell, H.C.Brown, J.Am.Chem.Soc., 88, 1473 (1966) .
188. S.B.Kadin, J.Org.Chem., 31, 620 (1966) .
A.Hassner, C.Heathcock, J.Org.Chem., 29, 1350 (1964) .
189. M.Fieser, L.F.Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol.3, Ed. Wiley-Interscience, New York, 1972, p.263 .
190. M.Fieser, L.F.Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", Vol.5, Ed. J.Wiley and sons, New York, 1975, p.598 .
191. E.Giralt, F.Lopez, M.Alvarez, Org.Mag.Res., 7, 585 (1975) .
192. H.Plieninger, U.Lerch, Liebigs Ann.Chem., 196 (1966) .
193. H.Brockmann, G.Knoblock, Chem,Ber., 106, 803 (1973) .
194. cita 173, p.108 .
195. C.E.Johnson jr.,F.A.Bovey, J.Chem.Phys., 29, 1012 (1958) .
196. K.Grubmayr, Monatsh.Chem., 113, 1073 (1982) .
197. A.Gossauer, M.Blacha, W.S.Sheldrick, J.C.S.Chem.Comm., 764 (1976) .
198. W.S.Sheldrick, A.Borkenstein, M.Blacha-Puller, A.Gossauer, Acta Cryst., B, 33, 3625 (1977)
199. A.Gossauer, D.Miehe, Liebigs Ann.Chem., 352, (1974) .
200. A.Gossauer, G.Kuhne, Liebigs Ann.Chem., 664, (1977) .
201. H.Falk, K.Grubmayr, K.Magauer, N.Müller, U.Zrunek, Israel J.Chem.,

- 23, 187 (1983) .
202. J.A.S.Cavaleiro, K.M.Smith, J.C.S. Perkin I, 2149 (1973) .
203. W.Kufer, E.Cmiel, F.Thümmeler, W.Rüdiger, S.Schneider, H.Scheer, Photochem.Photobiol., 36, 603 (1982) .
204. D.A.Lightner, G.B.Quistad, C.S.Pak, Synthesis, 335 (1976) .
205. A.Gossauer, M.Blacha-Puller, R.Zeisberg, V.Wray, Liebigs Ann.Chem., 342 (1981) .
206. P.Manitto, D.Monti, Gazzetta Chim.Italiana, 104, 513 (1974) .
207. H.Falk, K.Thirring, Z.Naturforsch., 34b, 1448 (1979) .
208. H.Falk, K.Thirring, Tetrahedron, 37, 761 (1981) .
209. R.Mercé, Tesi de Llicenciatura, Depart.Quím.Org., Facultat de Química, Universitat de Barcelona, 1983 .
210. M.Pujol, Tesi de Llicenciatura, Depart.Quím.Org., Facultat de Química, Universitat de Barcelona, 1983 .
211. H.vonDobeneck, W.Graf, W.Ettel, Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem., 329, 168 (1962) .
212. H.D.Zook, W.L.Kelly, I.Y.Posey, J.Org.Chem., 33, 3477 (1968) .
213. R.G.Pearson, R.L.Dillon, J.Am.Chem.Soc., 75, 2439 (1953) .
214. cita 153, p.19,20 .
215. W.G.Dauben, K.S.Pitzer, "Steric Effects in Organic Chemistry", Ed. M.S.Newman, J.Wiley, New York, 1956, p.59 .
216. Bekey, Kaplus, "Hybrid Computation", Ed. J.Wiley, New York, 1968
D.E.Hyndman, "Analog and Hybrid Computing", Ed. Pergamon Int., New York, 1977 .
Jackson, "Analog Computation", Ed. McGraw Hill, New York, 1960 .
217. H.vonPechmann, Ber., 27, 1888 (1894) .
H.vonPechmann, Ber., 28, 855 (1895) .
218. T.J.deBoer, H.J.Backer, Org.Synth.Coll.Vol.IV, 250 (1963) .
219. M.Fétizon, Y.Henri, M.Moreau, G.Moreau, M.Golfier, T.Prauge, Tetrahedron, 29, 1011 (1973) .
220. M.Fétizon, M.Golfier, Comp.Rendues Acad.Sci., 267, 900 (1968) .
221. R.Adams, E.W.Adams, Org.Synth.Coll.Vol.I, 459 (1944) .
222. C.F.H.Allen, A.Bell, Org.Synth.Coll.Vol.III, 312 (1955) .
223. K.Ichimura, S.Ichikawa, K.Imamura, Bull.Chem.Soc.Japan, 49, 1157 (1976) .

224. H.Fischer, H.Orth, "Die Chemie des Pyrrols", Vol.1, Ed.Akademische Verlagsgesellschaft m.b.H., Leipzig, 1934, (reimpres per Johnson Reprint Corporation, New York, 1968), p.43 .
225. A.W.Johnson, E.Markham, R.Price, Org.Synth.Coll.Vol.V, 785 (1973) .
G.M.Badger, R.L.N.Harris, A.Jones, Aust.J.Chem., 17, 1002 (1964) .
226. J.B.Paine III, "The Porphyrins", Vol.I,A, Ed. D.Dolphin, Academic Press, New York, 1978, p.149,150,168 .
A.Gossauer, J.Endel, "The Porphyrins", Vol.II, B, Ed. D.Dolphin, Academic Press, New York, 1978, p.203,205 .
227. cita 224, p.164 .
228. cita 224, p.341 .
229. H.Fischer, Org.Synth.Coll.Vol.III, 513 (1955) .
230. H.Fischer, P.Hartmann, Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem., 226, 116 (1934) .
231. H.Fischer, T.Yoshioka, P.Hartmann, Hoppe-Seyler's Z.Physiol.Chem., 212, 146 (1932) .
232. A.Daroca, Tesi de Llicenciatura, Depart.Quím.Org., Facultat de Química, Universitat de Barcelona, 1984 .
233. D.Davidson, S.A.Bernhard, J.Am.Chem.Soc., 70, 3426 (1948) .
Y.Oikawa, K.Sugano, D.Yonemitsu, J.Org.Chem., 43, 2087 (1978) .
U.Eisner, A.Lichtarowicz, R.P.Linstead, J.Chem.Soc., 733 (1957) .
H.W.Whitlock, R.Hanauer, J.Org.Chem., 33, 2169 (1968) .
234. A.I.Vogel, "Practical Organic Chemistry", Ed. Longmans, London, 1956, p.169 .