



59  
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA 1,4-PIPERAZIN-2,5-DIONA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Q U I M I C O  
P R E S E N T A  
JORGE RAÚL VILLALOBOS VICTORIO



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

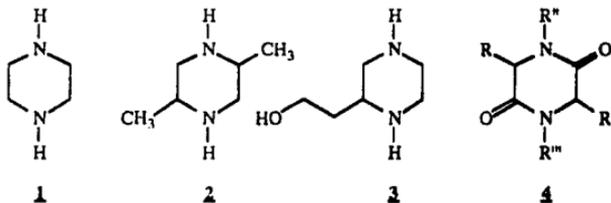
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>PARTE TEÓRICA</b>	<b>3</b>
<b>PROPIEDADES GENERALES</b>	<b>3</b>
<b>TAUTOMERISMO Y RACEMIZACIÓN</b>	<b>3</b>
<b>PROPIEDADES QUÍMICAS</b>	<b>6</b>
Acilación y Alquilación	6
Hidrólisis	6
Oxidación	7
Reducción	8
Reacciones diversas	8
<b>ANTECEDENTES SINTÉTICOS</b>	<b>10</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>EVALUACIÓN DEL MÉTODO</b>	<b>16</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>29</b>

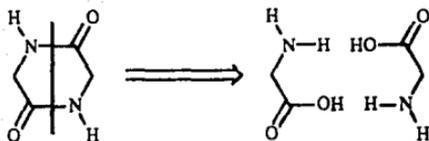
## INTRODUCCIÓN

La piperazina y algunos de sus derivados se han usado ampliamente por presentar propiedades farmacológicas; por ejemplo, la piperazina **1** y la 2,5-dimetilpiperazina **2** se han utilizado como antirreumáticos, en tanto que la b-hidroxiethylpiperazina **3** y sus ésteres actúan como anestésicos o sedantes<sup>1</sup>.



Una discusión por separado se hace necesaria para las piperazin-2,5-dionas (2,5-dioxopiperazinas o 2,5-dicetopiperazinas) **4**, por el hecho de que estos compuestos difieren grandemente de las piperazinas, tanto en sus propiedades químicas y físicas, como en los métodos de preparación.

Debido a su estrecha relación con los amino ácidos, las dioxopiperazinas se clasifican generalmente como anhídridos de los mismos<sup>2</sup>. En realidad, estos compuestos provienen de la condensación de dos moléculas de aminoácido; por ejemplo, el compuesto **5**, el más sencillo de la serie (donde  $R=R'=R''=R'''=H$ ), corresponde al producto de condensación de dos moléculas del aminoácido más simple, la glicina.



5

Las 2,5-dioxopiperazinas son algunos de los derivados peptídicos más comunes encontrados en la naturaleza. Los hidrolizados de las proteínas y polipéptidos, que usualmente se aislan de cultivos de levaduras, líquenes y hongos, a menudo contienen estos anhidrodímeros de los aminoácidos<sup>1</sup>.

Se ha observado que la piperazin-2,5-diona forma parte de la estructura de muchos productos naturales, que frecuentemente presentan propiedades antivirales, antibióticas o anticancerígenas<sup>3</sup>.

Su existencia como un grupo especial de compuestos se reconoció originalmente a principios del siglo XX. La síntesis de los miembros más sencillos se deben a E. Fischer<sup>1</sup>.

Con todo lo anterior, es patente la importancia de la piperazin-2,5-diona y sus derivados como el tipo de compuestos que conforman la estructura de muchas sustancias naturales de interés biológico, tales como polipéptidos, antibióticos y hormonas. Además de las técnicas derivadas en la producción de péptidos sintéticos, que han sido una herramienta vital en la investigación de las proteínas. A todo esto, se contemplo la posibilidad de sintetizar algunos compuestos de este tipo, por una ruta alterna a las reportadas en la literatura.

En este trabajo se reportan los resultados obtenidos de las reacciones de condensación del ácido iminodiacético y cada una de las aminas siguientes: anilina, benzilamina, ciclohexilamina, diisopropilamina, fenetilamina y secbutilamina; como también, el caso donde se uso agua como disolvente, sometidos a las mismas condiciones de reacción.

## PARTE TEÓRICA

### PROPIEDADES GENERALES

Las 2,5-dicetopiperazinas son compuestos con alto punto de fusión y con ciertas características de diamidas. Los compuestos son bases débiles, de constantes de disociación  $7 \times 10^{-14}$  a  $2 \times 10^{-14}$ . El carácter básico de estos compuestos queda de manifiesto por la formación de cloroplatinatos, dipercloratos y otras sales en condiciones anhidras.

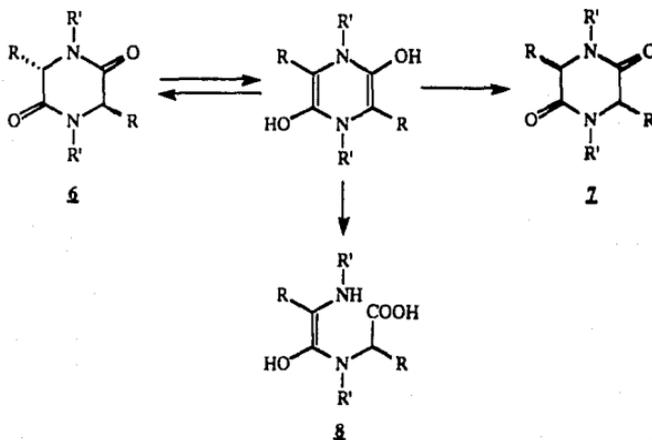
Las distancias entre los enlaces C-O y C-N son los valores predichos en base a la estructura resonante; sin embargo, los valores entre N-CH<sub>2</sub> y C-C son mucho más cortos que los valores normales. Esta discrepancia se disipa utilizando otras técnicas de análisis. Los espectros Raman e infrarrojo presentan evidencias de la resonancia entre C-N y C-O, pero no muestran la estructura resonante con doble enlace entre carbonos adyacentes. Las dicetopiperazinas absorben en el ultravioleta pero muy débilmente.

### TAUTOMERISMO Y RACEMIZACIÓN

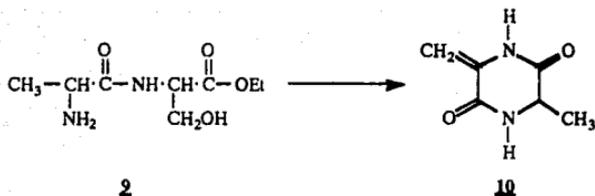
En las dicetopiperazinas se presenta la enolización cuando están en solución acuosa; estas formas enólicas se hidrolizan mucho más rápidamente que las formas normales, produciendo enoles dipéptidos.

La racemización se presenta en las piperazindionas cuando el medio es alcalino. En una solución alcalina 1 N, la hidrólisis de las piperazindionas produce

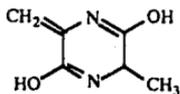
dipéptidos rápidamente sin presentar racemización; por el contrario, con una concentración menor de 1N la hidrólisis se hace lenta y la racemización aumenta, antes que el dipéptido se forme. Por ejemplo, en el caso del compuesto **6** se puede obtener el producto de racemización **7** o el dipéptido **8**, de acuerdo con las condiciones de reacción que se utilicen.



Las formas tautoméricas han sido investigadas en ciertas piperazindiones insaturadas. Tomando por caso al éster de la alanilserina **9**, el cual se trató sucesivamente con cloruro de tionilo y amoníaco, sufrió primero la deshidratación del grupo oxhidrilo de la serina y la ciclización después, generando el producto **10**.

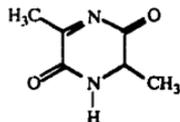


Cuando **10** es tratado con base y se acidula después, se obtienen los compuestos **11** y **12**, que tienen la misma fórmula empírica, pero propiedades diferentes; por lo tanto, entre esos compuestos existe una relación isomérica. Los nombres que se les han dado a tales isómeros son *Iso* y *Alo*.



*Iso*

**11**



*Alo*

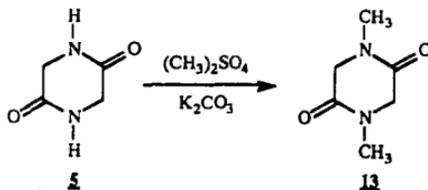
**12**

El isómero *Alo* **12** es obtenido preferencialmente al tratar las dicetopiperazinas con base o por calentamiento en anhídrido acético.

## PROPIEDADES QUÍMICAS

### Acilación y Alquilación

La N-metilación se efectúa con sulfato de metilo. Por ejemplo, con el anhídrido de glicina **5** se obtiene el correspondiente de sarcosina **13**, aunque con bajo rendimiento.



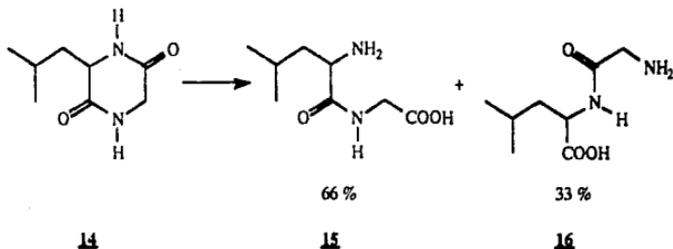
La reacción anterior procede con dificultad y el bajo rendimiento se atribuye a las condiciones básicas, las cuales producen la ruptura del anillo haciendo por esto al método, poco práctico.

En la reacción de acilación de la piperazín-2,5-diona, esta se realiza directamente en el átomo de nitrógeno; pero bajo ciertas condiciones de reacción, es obtenido el ester de la forma enólica.

### Hidrólisis

El caso de la hidrólisis de las dicetopiperazinas, es en general el método de síntesis de dipéptidos. Esta puede efectuarse en medio ácido o alcalino; con la salvedad que en el primero, la reacción sucede más lentamente y también se ha observado que la tendencia a hidrolizarse decrece conforme aumenta el peso molecular. En el caso de las piperazindionas sustituidas simétricamente se obtiene solamente un dipéptido, en cambio cuando no hay simetría en la sustitución se obtiene una mezcla que contiene a los dos posibles dipéptidos; por ejemplo, el

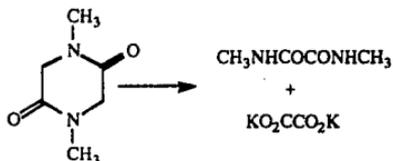
anhidrido de la leucilglicina **14** produce leucil-glicina **15** y glicil-leucina **16** en una proporción de dos a uno.



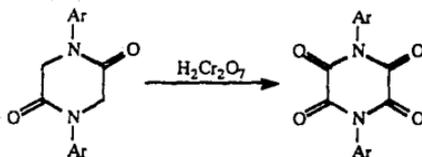
También se ha comprobado que cuando los átomos de nitrógeno se encuentran sustituidos, la velocidad de hidrólisis disminuye.

### Oxidación

Las 2,5-piperazindionas en presencia de  $\text{KMnO}_4$  generan oxamida o sus derivados.



Los N,N'-diaril derivados de la piperazindionas son oxidados a las tetra-cetopiperazinas, por la acción del ácido crómico.



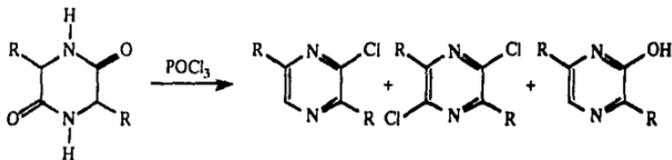
### Reducción

La reducción de las dioxopiperazinas se consigue por varios métodos. Estos comprenden hidrogenación catalítica, reducción electrolítica y también con sodio en alcohol. Este último produce rendimientos muy bajos.



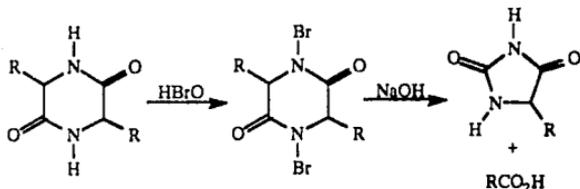
### Reacciones diversas

La halogenación de estos compuestos se obtiene por la acción del oxicluro de fósforo, obteniéndose una mezcla de sus correspondientes mono y dicloro derivados y algunas veces monohidroxipiperazinas.

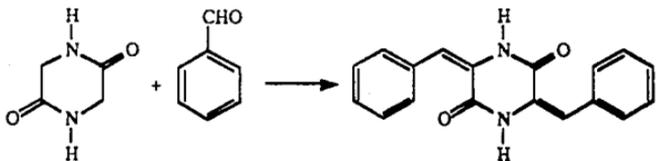


Quando se hacen reaccionar con ácido hipobromoso se obtienen los  $N,N'$ -

dibromo derivados, los cuales en medio alcalino se descomponen.

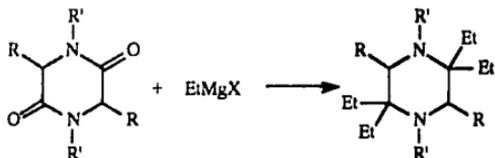


Ya que los metilenos del anhidroímero de la glicina son activos, cuando se calienta una solución de este compuesto en anhídrido acético y en presencia de acetato de sodio, son capaces de reaccionar con aldehídos aromáticos.

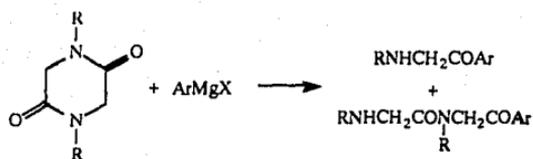


Con los reactivos de Grignard, las dioxopiperazinas pueden reaccionar de dos maneras dependiendo de la naturaleza del reactivo.

1) Con derivados alquílicos, se produce una doble adición y el oxígeno del carbonilo es reemplazado, en producto final, por los radicales alquilo del reactivo.



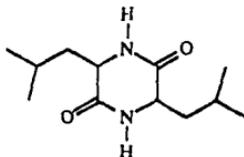
2) En cambio, cuando el reactivo de Grignard es aromático, el anillo de la piperazindiona se rompe.



#### ANTECEDENTES SINTÉTICOS

La síntesis de las 2,5-piperazindionas, ha despertado interés por tratarse de derivados de los aminoácidos, así como por su abundancia en la naturaleza y por sus propiedades farmacológicas. Las dicetopiperazinas simétricas, resultantes de la condensación de dos moléculas de un mismo aminoácido, con la consecuente eliminación de 2 moléculas de agua, son referidas como anhídridos de tales aminoácidos.

La primera piperazindiona conocida, fue el anhídrido de la leucina (3,6-diisobutil-2,5-piperazindiona) 17, la cual se obtuvo por hidrólisis protéica, a mediados del siglo pasado.

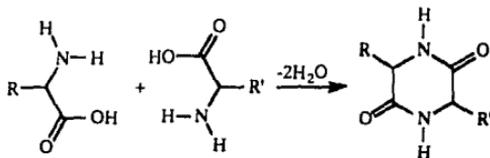


**17**

Este mismo compuesto, como tantos otros miembros de la serie, fueron sintetizados por calentamiento de los correspondientes aminoácidos, en atmósfera de  $\text{CO}_2$  o cloruro de hidrógeno<sup>2</sup>.

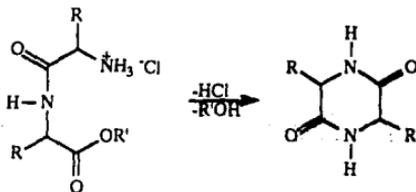
Posiblemente el método más simple para la síntesis de piperazindionas,

sea el utilizado para la obtención de dioxopiperazinas simétricas (en donde  $R=R'$ ), que consiste en calentar a reflujo, en etilenglicol, los aminoácidos correspondientes 5, 6, como se muestra a continuación



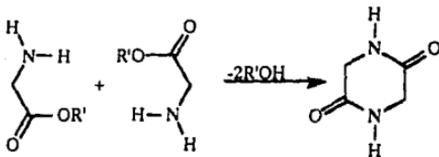
Los rendimientos de dioxopiperazina producidos por este método, normalmente son bastante bajos debido a la descomposición que sufren los aminoácidos por acción del calor.

La existencia de estos compuestos fue reconocida desde los albores del siglo en curso, ya que muchos de los miembros más simples fueron obtenidos por el método de Fischer, el cual consiste en la ciclización del clorhidrato del éster dipeptídico, en medio básico a temperatura ambiente.<sup>7</sup>



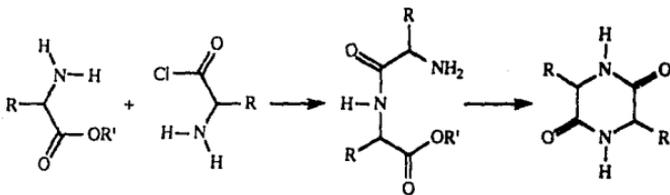
Algunas modificaciones al método anterior fueron realizadas por Mallard<sup>8</sup> y Sannie<sup>6</sup> utilizando glicerol y etilenglicol como disolventes y calentando a temperaturas entre 170 y 175°C.

En la formación de estos anhídridos, se ha observado que la condensación ocurre mucho más fácilmente con los ésteres de los aminoácidos, que con los aminoácidos libres;

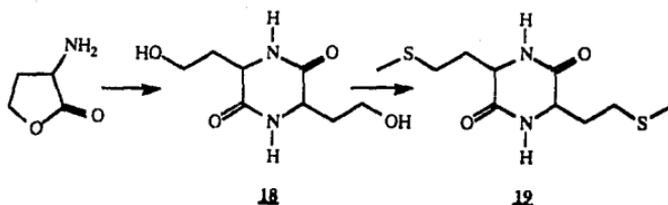


en el primer caso la reacción se realiza con la eliminación de alcohol etílico<sup>9</sup>, en tanto que en el segundo se produce agua.

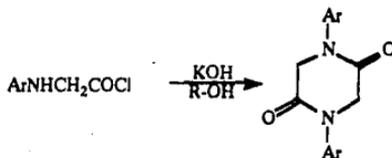
Otro método descrito<sup>10</sup>, consiste en hacer reaccionar el  $\alpha$ -haloácido derivado de un aminoácido con el éster del mismo aminoácido (o de otro aminoácido diferente), tratándolos con una solución amoniacal. Primeramente se forma el éster del dipéptido correspondiente, en cual sufre en seguida una condensación intramolecular para convertirse en una 2,5-piperazindiona.



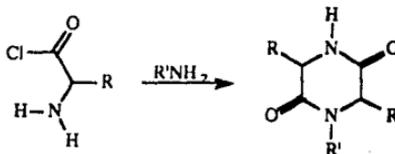
El calentamiento de la  $\alpha$ -aminobutirolactona, en alcohol, produce la 2,5-piperazindiona **18**, que se puede transformar fácilmente en el anhídrido ímero de la DL-metionina **19**.<sup>11</sup>



La preparación de los  $N,N'$ -derivados de las 2,5-piperazindiones, se puede efectuar calentando directamente el aminoácido  $N$ -arilsustituido o realizando la condensación en anhídrido acético a baja temperatura<sup>12-15</sup> o por la autocondensación de  $\alpha$ -haloacilaminas en alcohol, en medio básico.<sup>16</sup>

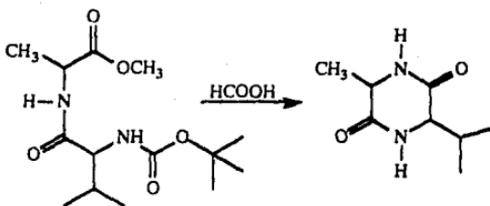


Otra alternativa considera el calentamiento a  $160^\circ\text{C}$  del haloacilaminoácido en presencia de una amina primaria.<sup>17</sup>

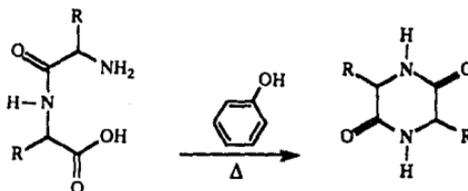


Esta ruta, también puede ser utilizada para la obtención de compuestos simétricamente sustituidos.

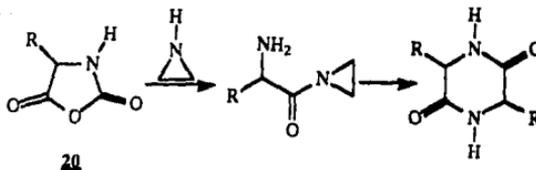
En algunos casos, se han aislado piperazindiones al desbloquear, con ácido fórmico, algunos di péptidos protegidos en forma de *ter*-butiloxycarbonil derivados.<sup>18</sup>



Kopple y Ghazarian describieron la obtención de 2,5-dioxopiperazinas puras, mediante el calentamiento en fenol, de dipéptidos puros o de sus correspondientes bromohidratos.<sup>19</sup>

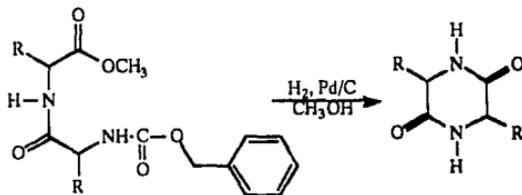


Sin embargo, el método en que se ve favorecida la dimerización, con relación a la polimerización, es en el que se hace reaccionar el anhídrido de Leuch **20** con aziridina. <sup>20</sup>

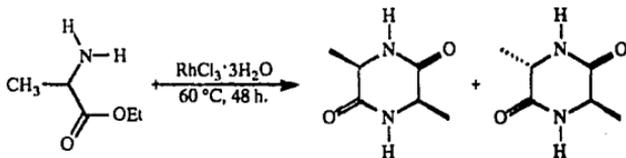


Otra opción de preparar dioxopiperazinas, consiste en la reacción de reducción con Pd/C en metanol, para producir la hidrogenólisis del éster

benziloxycarbonildipeptidilmetílico.<sup>21</sup>

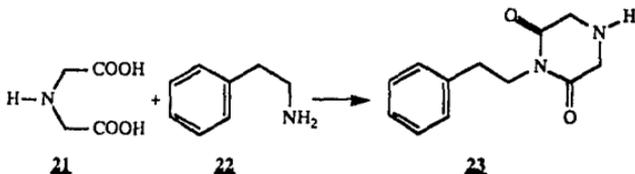


La reacción a bajas temperaturas de los ésteres de aminoácidos, en presencia de  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  como catalizador, también genera derivados de la dioxopiperazina con rendimiento alto.<sup>22</sup>

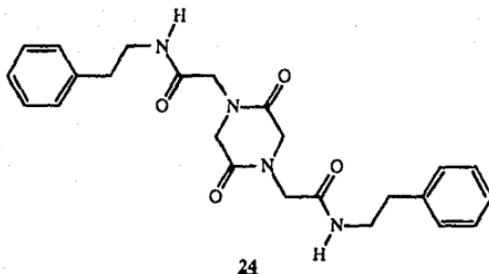


## DISCUSIÓN

El origen del presente trabajo fue la búsqueda de las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la condensación entre el ácido iminodiacético **21** y la fenetilamina **22**, para obtener el correspondiente producto **23**.

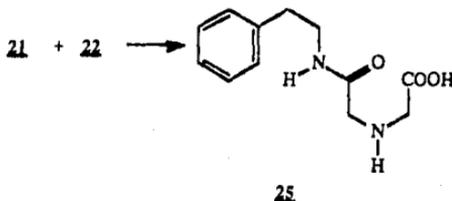


Para tal propósito, se efectuaron ensayos a temperaturas y tiempos distintos, con cantidades equimolares de reactivos. En un primer experimento se sometió la reacción a una temperatura de 150°C y un tiempo de 2.5 h, resultando que no toda la materia prima había reaccionado. El segundo, se realizó a 180°C y un tiempo de 4.5 h, obteniéndose resultados satisfactorios. Un tercer ensayo considerado a 220°C y 6.5 h como condiciones de reacción, se observó que parte del medio de reacción se carbonizaba. Así, para el caso donde la reacción se llevó a cabo a una temperatura de 180°C, dentro de un tubo sellado, se obtuvo como producto un sólido blanco cristalino de p. f. 220-222°C, cuyas características diferían completamente de las de ambos compuestos de partida. La estructura asignada al producto es la siguiente



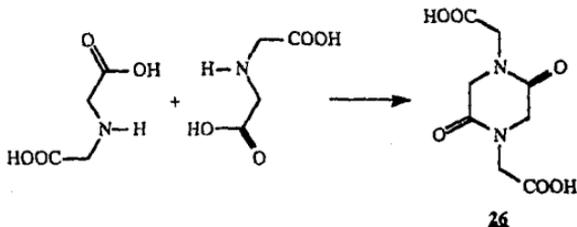
La propuesta estructural estuvo fundamentada en los datos espectroscópicos obtenidos; de ellos, los resultados son los siguientes: en el infrarrojo (IR) presentó bandas de absorción en 3260, 1640 y 1550  $\text{cm}^{-1}$ ; para resonancia magnética protónica (RMP), hay señales en 7.20 (m, 10H), 4.05 (s, 4H), 3.97 (s, 4H), 3.45 (dd, 4H) y 2.85ppm (t,  $J=8$  Hz, 4H). La espectrometría de masas (EM) presenta un ion molecular con una  $m/z$  de 436 (0.6 %), un pico base de 104 y fragmentos importantes de 316 (27 %) y 105 (32%). La confirmación inequívoca de la estructura se hizo por los resultados vertidos del análisis por difracción de Rayos-X de un monocristal.

Como puede verse, dicha estructura fue el resultado de la condensación de dos moléculas de ácido iminodiacético con dos de fenetilamina. El mecanismo de la reacción no se ha establecido aún, pero dos posibilidades que parecen bastante razonables son las siguientes: a) En el primer paso ocurre la condensación de una molécula de ácido iminodiacético **21** con una de fenetilamina **22**, para dar como producto intermedio **25**

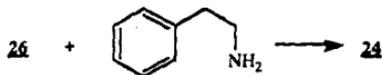


el cual en un siguiente paso se dimeriza para dar origen al producto final, la dicetopiperazina **24**. Cabe señalar que hasta la fecha no ha sido posible aislar, en ninguno de los experimentos realizados, dicho intermediario.

b) Otro mecanismo probable para esta reacción es el siguiente: en primer término, se lleva a cabo la condensación entre dos moléculas del ácido iminodiacético, para producir la dioxipiperazina **26**



que a su vez, en un segundo paso, se condensa con dos moléculas de la amina presente para dar el producto final.



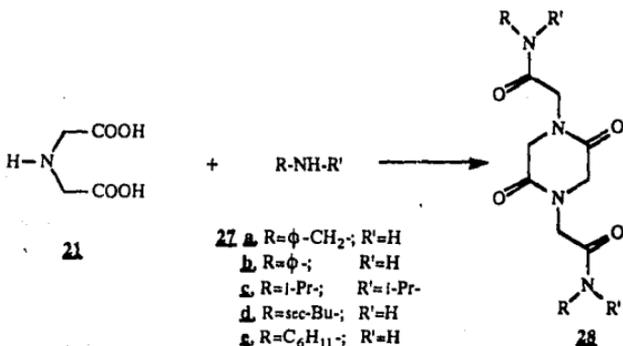
Un apoyo para este segundo mecanismo fue la obtención de la 1,4-bis(carboximetil)-2,5-piperazindiona **26** cuando se sometió al ácido iminodiacético, en ausencia de cualquier amina, a las mismas condiciones de reacción. El producto obtenido fue un sólido blanco cristalino con un punto de fusión de 280-282°C que pudo ser caracterizado convenientemente, utilizando las técnicas espectroscópicas usuales. En el infrarrojo presentó bandas de absorción en 3420, 1740 y 1640  $\text{cm}^{-1}$ ; en espectrometría de masas se observó un ion molecular con una  $m/z$  de 230 (25%) y un pico base de 42 (100%).

Posteriormente se realizaron diversos experimentos con diferentes aminas

(primarias y secundarias; alifáticas, aromáticas y bencílicas), para poder establecer el alcance de la reacción en la síntesis de compuestos análogos. En todos los ejemplos estudiados se observó el mismo patrón de comportamiento, es decir, en todos los casos se obtuvo el producto esperado, aunque los rendimientos no fueron siempre del mismo orden.

De acuerdo con los resultados anteriores, puede decirse que la reacción del ácido iminodiacético con aminas es de tipo general.

En vista de que esta reacción no había sido descrita anteriormente, ésta representa un nuevo método para la preparación de 2,5-dicetopiperazinas y puede plantearse de la siguiente forma general:



Los resultados de las reacciones estudiadas se resumen en la siguiente TABLA

No.	Amina	R	R'	p. f. (°C)	Rend. %
24	$\phi$ -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	$\phi$ -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	H	220-222	37
28a	$\phi$ -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	$\phi$ -CH <sub>2</sub> -	H	238-240	33
28b	$\phi$ -NH <sub>2</sub>	$\phi$ -	H	>300	11
28c	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> -NH	<i>i</i> -Pr-	<i>i</i> -Pr-	103-106	11
28d	<i>sec</i> -Bu-NH <sub>2</sub>	<i>sec</i> -Bu-	H	255-257	17
28e	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> -	H	295-297	11
26	---	---	---	280-283	48

Las notables diferencias en los rendimientos de cada experimento se pueden explicar con el hecho de que todas las reacciones se realizaron bajo las mismas condiciones de temperatura y tiempo (180 °C, 4 h), las cuales pueden no ser las óptimas para cada caso.

Los valores de los parámetros anteriores se establecieron experimentalmente con el primer ejemplo de la serie, es decir, con la fenetilamina. Después de varios ensayos se encontró que bajo tales condiciones se obtenía el máximo rendimiento; se observó que tiempos menores eran insuficientes para que la transformación total de las materias primas y que con tiempos mayores se generaban mezclas de productos de tipo polimérico. La variación de temperatura tuvo resultados análogos.

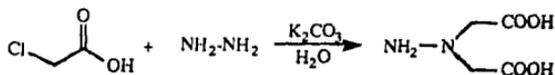
Entre las características comunes a todos los productos obtenidos, tenemos la baja solubilidad y los puntos de fusión elevados. La escasa solubilidad dificultó la purificación y/o la realización de algunos análisis espectroscópicos (EM y/o RMN) en ciertos productos.

Aunque el ácido iminodiacético es un producto comercial, para la realización de estos experimentos fue necesario prepararlo previamente y para ello se hizo una revisión bibliográfica de los métodos existentes.

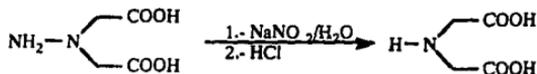
En la literatura química se encuentran descritos varios métodos para producirlo; uno de ellos, se basa en la descomposición del nitrilotriacetato en ácido

sulfúrico, por el paso de corriente eléctrica.<sup>23</sup> Otro más, consiste en la síntesis electroquímica a partir del ácido nitrilotriacético.<sup>24</sup> También se obtiene, como subproducto, de la hidrólisis de un  $\alpha$ -aminonitrilo acuoso en presencia de ZnO o ZnS<sup>25</sup> (los productos principales son los aminoácidos correspondientes). Otro método consiste en la radiólisis de una solución de nitriloacetato de Cerio (III).<sup>26</sup>

El método que resultó más conveniente para ser utilizado en el laboratorio constó de dos etapas: la primera fue la obtención del ácido hidrazinodiacético,<sup>27</sup> a partir de hidrazina y ácido monocloroacético.



y la segunda fue la nitrosación del producto anterior, seguida de una eliminación, según el procedimiento de Barlez y Read.<sup>28</sup>



Las características de los productos obtenidos en los dos pasos de la síntesis, concordaron plenamente con las descritas para el ácido hidrazinodiacético<sup>29</sup> y para el iminodiacético.<sup>30</sup>

## **EVALUACIÓN DEL MÉTODO DESARROLLADO**

Entre los métodos tradicionales de preparación de piperazindionas, se encuentran los que utilizan como reactivos, aminoácidos o ésteres de los mismos. El método es poco práctico, no obstante, es adecuado para obtener polímeros de aminoácidos. Para la preparación de dioxopiperazina, se requiere de uso de altas temperaturas, por lo que las condiciones son drásticas, razón que lleva a la descomposición tanto de reactivos como de productos. Además, el efecto ocasionado por el impedimento estérico de la cadena lateral de los ésteres, explica los bajos rendimientos.

El método donde se emplea el reactivo Leuchs, presenta como desventaja su labilidad en agua, lo que ocasiona su descomposición en bióxido de carbono y el aminoácido correspondiente. No obstante, el método es de gran valor como reactivo monomérico en la síntesis de polímeros de aminoácidos.

Las síntesis basadas en el uso de catalizadores, tanto de rodio como de paladio, presentan grandes ventajas por requerir de bajas temperaturas y producir rendimientos altos; el único inconveniente estriba en el alto costo de los catalizadores y la dificultad para recuperarlos.

En base a los trabajos anteriores, se puede evaluar el método experimental seguido para la realización de esta síntesis, realizando los siguientes puntos importantes:

- Con la utilización del iminodiacético, de alto punto de fusión, se supera la desventaja de los aminoácidos y sus ésteres, de la descomposición por las altas temperaturas de reacción.
- Estableciendo un conjunto de condiciones de reacción y cambiando las aminas, pudieron sintetizarse los compuestos referidos.

- Los requerimientos materiales necesarios para la reacción, son fáciles de cubrir en un laboratorio de química.
- El ligero inconveniente del método, hasta ahora, está en los rendimientos que van desde porcentajes razonables hasta otros bastante pobres; sin embargo, es altamente probable que ajustando las condiciones de reacción para cada caso particular redunde en mejores resultados. Por otro lado, es necesario señalar que los rendimientos que aquí se están reportando, se calcularon con las cantidades obtenidas después del proceso de purificación.

## PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no están corregidos. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina, utilizando cromatoplasmas Merck de silicagel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm, cortadas en piezas de 2.5x5 cm). La detección de las manchas se hizo mediante luz ultravioleta de una lámpara Mineralight UVGL-58 de Ultra-Violet Products, Inc., o revelando con sulfato cérico al 1% (en ácido sulfúrico 2N), con yodo, o ninhidrina.

Los espectros en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 681 o en un Nicolet FT-55X, los de resonancia magnética protónica (RMN<sup>1</sup>H) se hicieron en un aparato Varian FT-80A utilizando tetrametilsilano como referencia interna (los desplazamientos químicos están dados en ppm,  $\delta$ ); los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Hitachi Perkin-Elmer RMU-7H.

### PREPARACIÓN DE LAS MATERIAS PRIMAS

#### **Acido hidrazinodiacético.-**

Una solución de 80 g de ácido monocloroacético (0.84 mol) en 200 mL de agua se trató primero con 58 g (0.42 mol) de carbonato de potasio, que se fue adicionando en pequeñas cantidades. En seguida se agregaron 21 g (0.42 mol) de hidrato de hidrazina, además de 58 g (0.42 mol) de carbonato de potasio gradualmente. La solución se calentó hasta 70 °C, dejándose reposar a temperatura ambiente, después de lo cual se aciduló con ácido clorhídrico a pH 3, precipitándose un sólido blanco que se recristalizó de agua-metanol y se secó al vacío. Se obtuvieron 20 g

(rendimiento de 33 %) de cristales blancos con p. f. 165 °C. EM, Fig. 1, m/z (intensidad relativa), 148 (M<sup>+</sup>, 13%), 103.1 (74.6 %), 44.1(100 %).

#### **Ácido iminodiacético 21.-**

Se disolvieron 2 gr de ácido hidrazinodiacético en 15 ml de agua y se le adicionó lentamente y con agitación constante, una solución acuosa de NaNO<sub>2</sub> (1 g en 5 mL de H<sub>2</sub>O); la mezcla de reacción se aciduló y se concentró. Luego se dejó reposar, precipitándose el ácido como un sólido blanco. Después de recrystalizar de agua-metanol y secar al vacío, se obtuvo 1.2 g (67 %) de cristales blancos de p. f. 217 °C. E.M., Fig. 2, (m/z) 115 [(M<sup>+</sup>-18), 6 %], 88(38.7 %), 42.1 (100 %).

#### **Técnica general para la obtención de los derivados de piperazindiona.**

En tubo de vidrio (1.6 x 22 cm.) se colocó 1.33 g de ácido iminodiacético (10 mmol) y una cantidad equimolecular (10 mmol) de la amina correspondiente. El tubo fue sellado a la flama y luego se calentó en horno eléctrico por 4 h., a una temperatura de 180 °C. Transcurrido ese tiempo, se sacó el tubo y se dejó enfriar a temperatura ambiente. En todos los casos se formó un precipitado. Se abrió el tubo de reacción y se extrajo la mezcla de reacción. En todos los casos, el producto principal se obtuvo satisfactoriamente puro después de varias recrystalizaciones.

#### **1,4-bis(N-fenetilacetamido)-2,5-piperazindiona 24.-**

Fue el producto obtenido de la reacción entre la benzilamina y el ácido iminodiacético en forma de cristales blancos de p. f. 220-222 °C y con un rendimiento de 99 % (0.804g) Espectroscópicamente identificada por: IR (KBr) Fig. 3, 3260 (NH amida), 1640 (C=O) y 1550 cm<sup>-1</sup>; RMN (CDCl<sub>3</sub>, ppm) Fig. 4, 7.2 (10H), 4.05 (4H), 3.97 (4H), 3.45 (m, 4H), 2.85 (t, J=8 Hz, 4H). En EM Fig. 5, (m/z) 436 (M<sup>+</sup>, 0.6 %), 316 (27 %) , 105 (32%). La estructura se confirmó por difracción de Rayos-X, Fig. 6.

#### **1,4-bis(carboximetil)-2,5-piperazindiona 26.-**

El ácido iminodiacético en medio acuoso, a las condiciones de reacción establecidas, dió un producto blanco cristalino con p. f. 280-282 °C y con rendimiento del 48 % (0.55g). Las señales espectroscópicas son: En el IR (KBr) Fig. 7, presentó bandas de absorción en 3420 (COOH), 1740 (C=O, del ácido) y 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=O, lactama); En EM, Fig. 8, ( m/z ) 230 ( $M^+$ , 25 % ), 42 (100 %).

#### **1,4-bis(N-benzilacetamidil)-2,5-piperazindiona 28a.-**

El producto de reacción entre el ácido iminodiacético y la benzilamina fueron cristales blancos de p. f. 238-240 °C obtenido con un 33 % de rendimiento (0.66 g). Presentó bandas de absorción en el IR (KBr) Fig.9, 3300 (NH de amida), 1655 (C=O) y 1545 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; En RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) Fig. 10, presentó señales en 8.45 (2H), 7.2 (10H), 4.4 (4H), 4.15 (4H), 3.7 (4H); En EM Fig. 11, (m/z) 408 ( $M^+$ , 24%), 91 (100%).

#### **1,4-bis(N-fenilacetamidil)-2,5-piperazindiona 28b.-**

En condiciones análogas de reacción, el producto obtenido de la reacción entre el ácido iminodiacético y la anilina, fueron cristales café obscuro de p. f. superior a 300 °C, con rendimiento del 11 % (0.2 gr.). Los análisis espectroscópicos dieron los siguientes datos: en el IR (KBr) Fig. 12, presentó bandas en 3260 (NH, amida), 1660 (C=O) y 1580 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; en RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) Fig.13, presentó señales en 7.5 (10H) 4.25 (4H), 3.25 (4H); en EM, Fig. 14, (m/z) 380 ( $M^+$ , 12.5%), 42.1 (100%).

#### **1,4-bis(N,N-diisopropilacetamidil)-2,5-piperazindiona 28c.-**

La reacción entre el ácido iminodiacético y la diisopropilamina, sometidos a las mismas condiciones de reacción, produjo un polvo blanco de p.f. 103-106 °C con un rendimiento del 11% (0.22 g). Las constantes espectroscópicas observadas fueron en el IR (KBr) Fig. 15, 3440 (NH), 1660 (C=O) y 1570 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ ; En RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) Fig. 16, presentó señales en 2.85 (m, 4H), 2.7 (s, 4H), 1.05 (d, 8H).

#### **1,4-bis(N-sec-butilacetamidil)-2,5-piperazindiona 28d.-**

La reacción entre el ácido iminodiacético y la sec-butilamina, produjo un sólido blanco

con p. f. de 255-257 °C con un rendimiento de 16.5 % (0.28 g). Los datos espectroscópicos más importantes son los siguientes: En el IR (KBr) Fig. 17, presentó bandas en 3300 (NH de amida), 1660 (C=O), y 1560 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . En RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) Fig. 18, presentó señales en 5.7 (s, 2H), 4.15 (s 4H), 3.95 (s, 4H), 1.34 (dd), 1.1 (d, 6H), 0.86 (t, 6H). En EM Fig. 19, (m/z) 340 ( $\text{M}^+$ , 0.17%), 267 (100 %).

**1,4-bis(N-ciclohexilacetamidil)-2,5-piperazindiona 28g.-**

Fue el resultado de la reacción entre al ácido iminodiacético con la ciclohexilamina. Correspondió a un polvo blanco de punto de descomposición de 295-297 °C, obtenido con un rendimiento de 11 % (0.209 g). En el IR (KBr) Fig. 20, 3300 (NH de amida), 1655 (C=O) y 1555 (N-C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . En EM Fig. 21, (m/z) 392 ( $\text{M}^+$ , 9 % ), 293 (100%).

## CONCLUSIONES

El método experimental seguido establece otra ruta sintética, sencilla y accesible, para la preparación de 2,5-dioxopiperazinas simétricas N,N'-disustituidas.

Este método constituye un medio para que, a condiciones de reacción establecidas, puedan prepararse una variedad de compuestos análogos, en condiciones accesibles de trabajo.

Los derivados de la dioxopiperazina obtenidos no se encuentran descritos en la literatura.

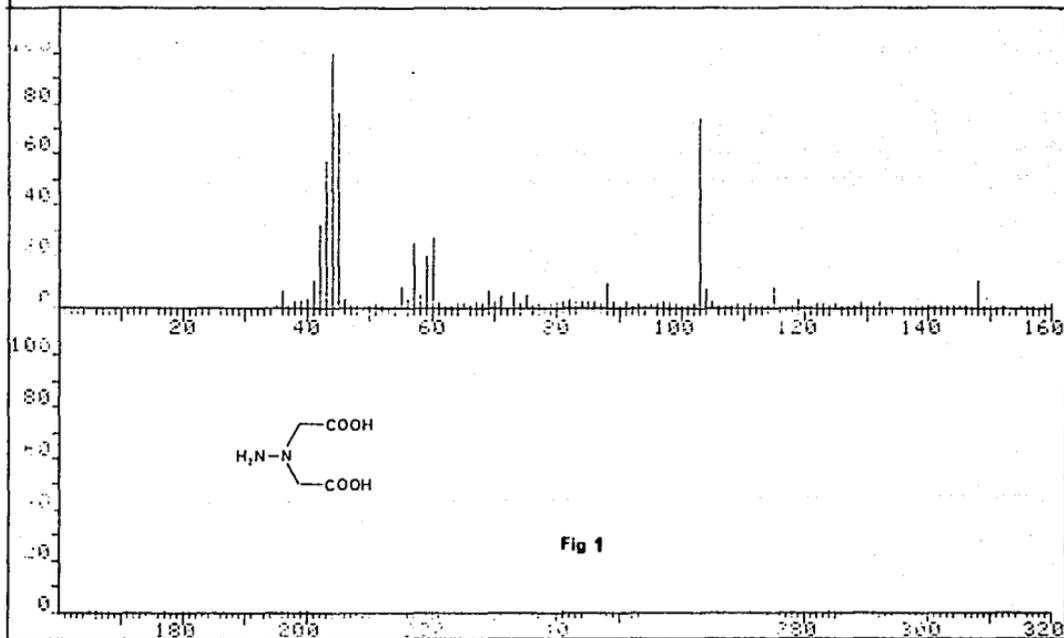
Los productos obtenidos presentaron propiedades similares como altos puntos de fusión y baja solubilidad, características que en algunos casos dificultaron la recristalización y consecuentemente la purificación de la sustancia; por lo tanto, la elucidación de la estructura a través de los análisis de IR, EM, RMN, en algunos de ellos, no fueron del todo satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

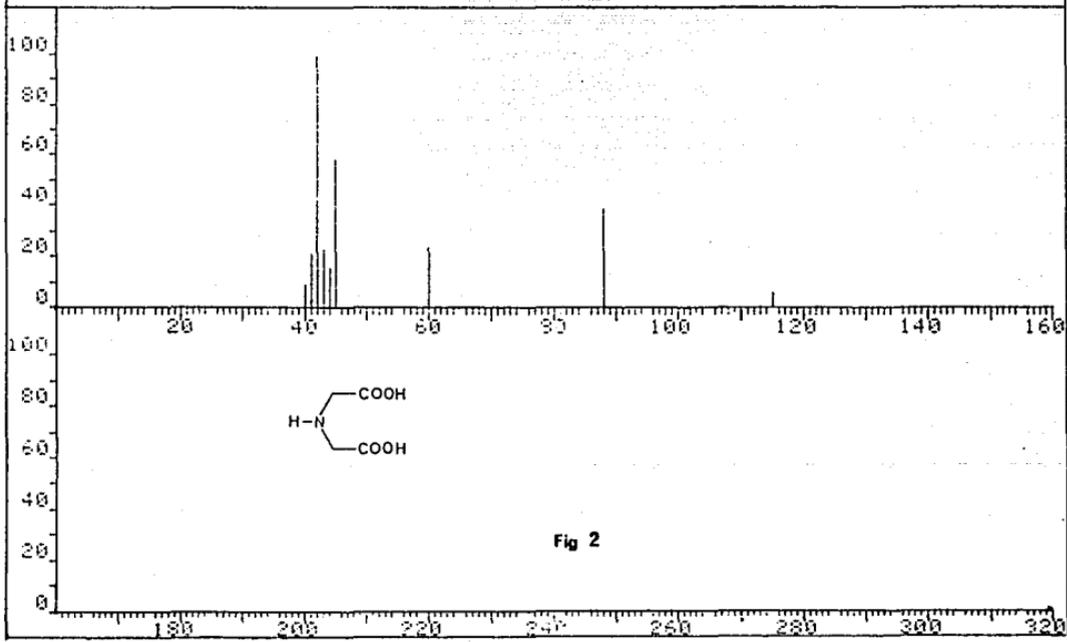
- 1.- Sammes, P. G., *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1975, 32, 5 51.
- 2.- Pratt, Y. T., *Heterocycl. Compd.*, Ed. R. C. Elderfield, Wiley, New, York, 1957, V6, 377.
- 3.- Imanishi, Y., *Adv. Polym. Sci.*, Springer-Verlag, New York 1976, 20.
- 4.- Greenstein, J., Winitz, M., *Chemistry of the Amino Acids*; Wiley and Sons, 1961, V2.
- 5.- Schott H. F. et al, *J. Org. Chem.*, 1947, 12, 490.
- 6.- Sannie, C., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1942, (5)9, 487.
- 7.- Fischer, E., *Chem. Ber.* 1906, 39, 2930.
- 8.- Maillar, C., *Compt. Rend.* 1911, 153, 1078.
- 9.- a) Curtius, T. Goebel, F., *J. Prakt. Chem.* 1888, (2)37, 170; b) Porter, A.E.A., *Compr. Org. Chem. V4, Heterocycl. Comp.* Ed. Sammes, Pergamon Oxford, 1979, 96-97 y 106-107.
- 10.- a) Rosenmund, K. W., *Chem. Ber.* 1909, 42, 4471. b) Fischer E., *ibid.*, 1905, 38, 605.
- 11.- a) Fischer, E., Otto, E., *ibid.*, 1903, 36, 2113; b) Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 2082.
- 12.- Bischoff, C. A., Nastuagel, O., *ibid.*, 1889, 22, 1786.
- 13.- *Ibidem*, 1889, 22, 1886.
- 14.- Bischoff, C. A., Hansdorfer, A., *ibid.*, 1890, 23, 2003.
- 15.- *Ibidem*, 1892, 25, 2270.
- 16.- Bischoff, C. A., *ibid.* 1892, 25, 2942.
- 17.- Abenius, P. W., Widman, O., *ibid.* 1888, 21, 1663.
- 18.- Nitecki, D. E. et al *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 864.

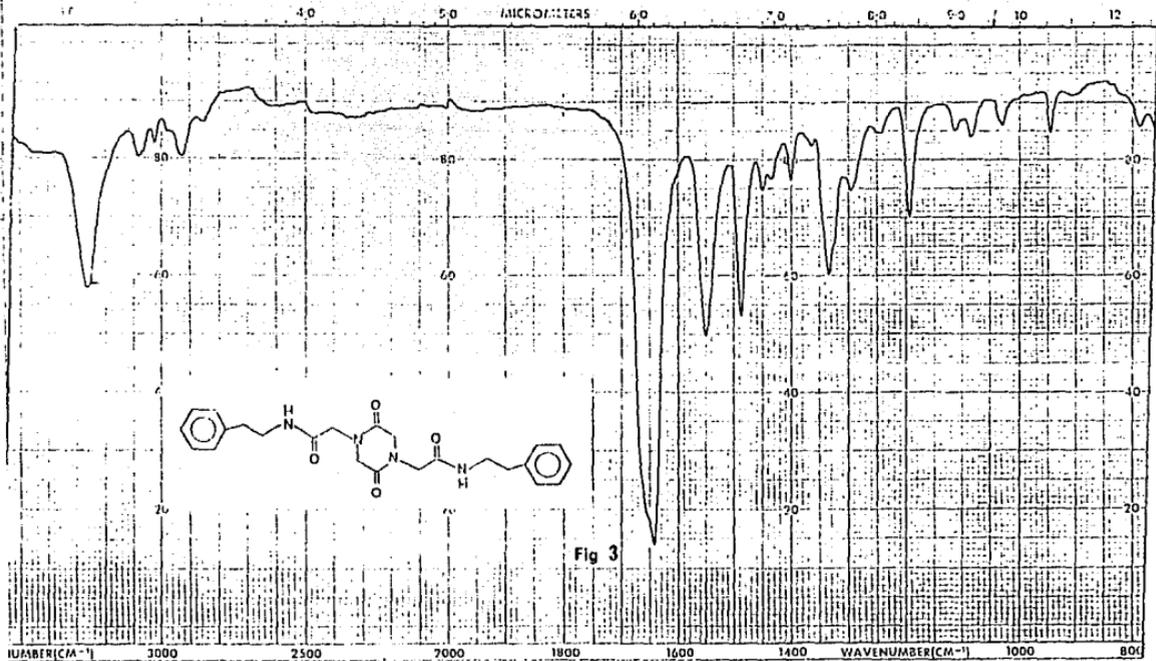
- 19.- Kopple, K., Ghazarian, G. H., *ibid*, 1968, 33, 862.
- 20.- Rosenmund, P., Kaiser, K., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 162.
- 21.- Slater, G. R., *Chem. Ind. (London)*, 1969, 1092.
- 22.- Yamamoto, Y., et al, *J.C.S. Chem. Comm.*, 1980, 835.
- 23.- *C. A.*, 88, P 190105a.
- 24.- *C. A.*, 89, 90041d.
- 25.- *C. A.*, 91, P 57537p.
- 26.- *C. A.*, 102, 36564a.
- 27.- Barlez, J. R., Read, W. T., *J. Am.Chem. Soc.*, 1914, 36, 1747.
- 28.- *Ibidem*, 1914, 36, 1756.
- 29.- Sadtler Research Laboratories, Inc., IR Grating 41182P.
- 30.- Sadtler Research Laboratories, Inc., IR Grating 21300.

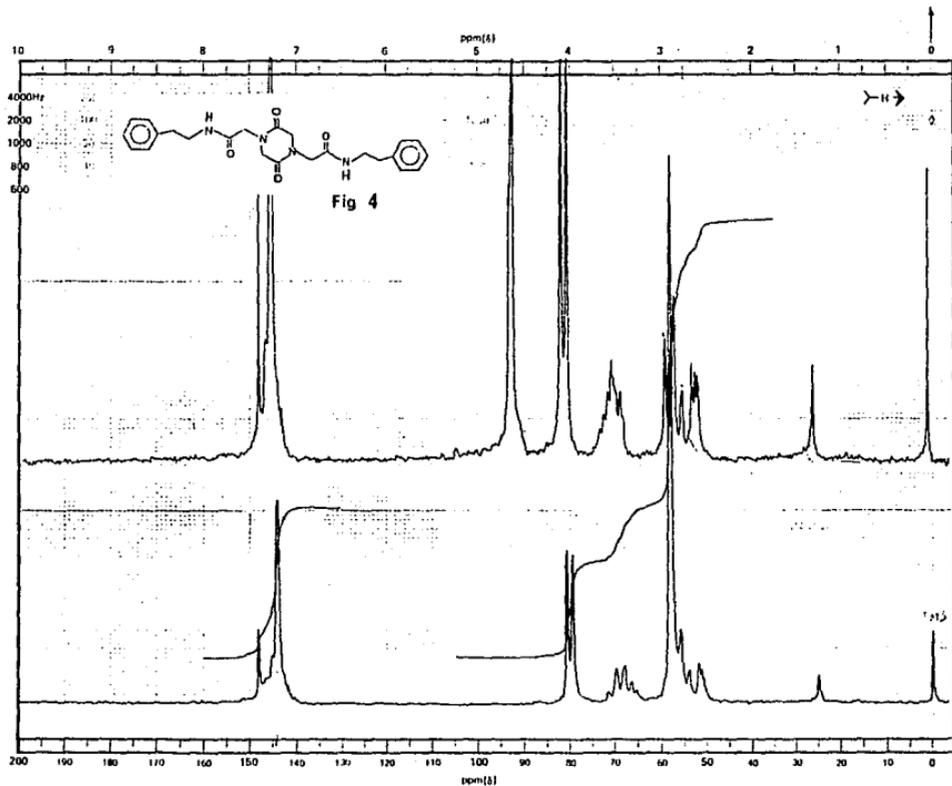
IPN 5054	SPECTRUM 101		RETENTION TIME	8.9
LARGST 4:	44.1, 190.0	45.1, 76.3	103.1, 74.6	43.1, 57.5
LAST 4:	236.3, .4	241.2, .5	257.3, .4	84.3, .6
			PAC: 1	Y = 1.00



FRN 5162	SPECTRUM 63		RETENTION TIME 4.6	
TARGET 4:	43.1, 100.9	45.1, 58.3	88.1, 98.7	60.1, 23.6
LAST 4:	46.1, 59.3	60.1, 23.6	88.1, 98.7	115.1, 6.3
				PAGE 1 Y = 1.00







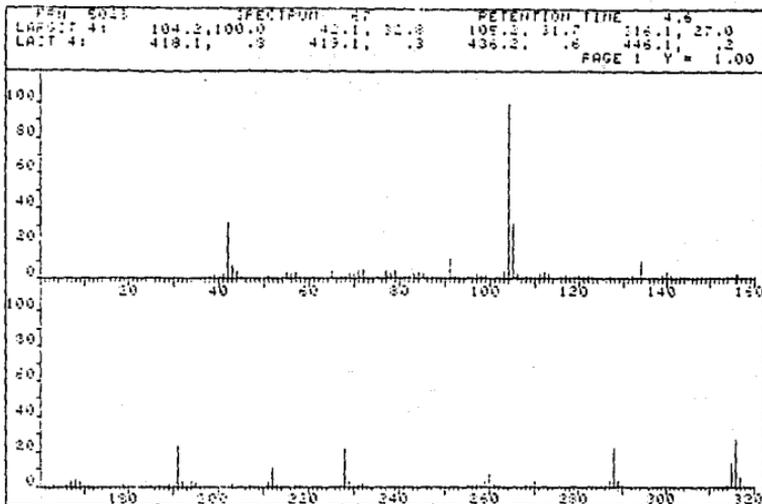
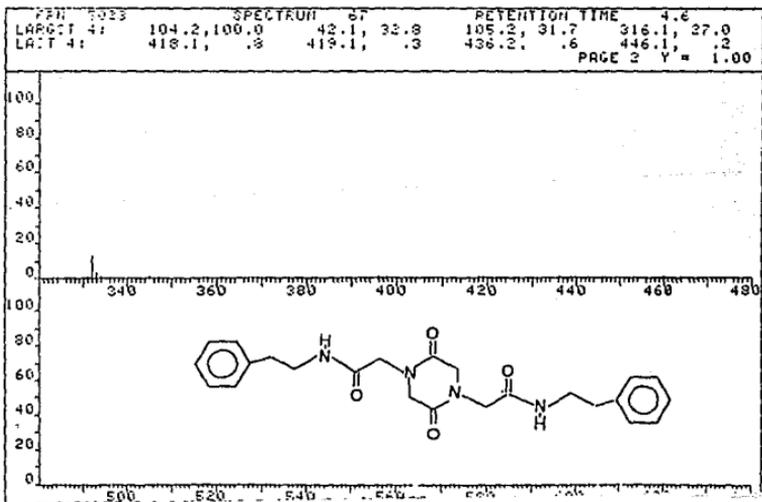


Fig 5



DERIVATOG OČE-1, 4-PIPERAZIN-2, 5-DIČINA -

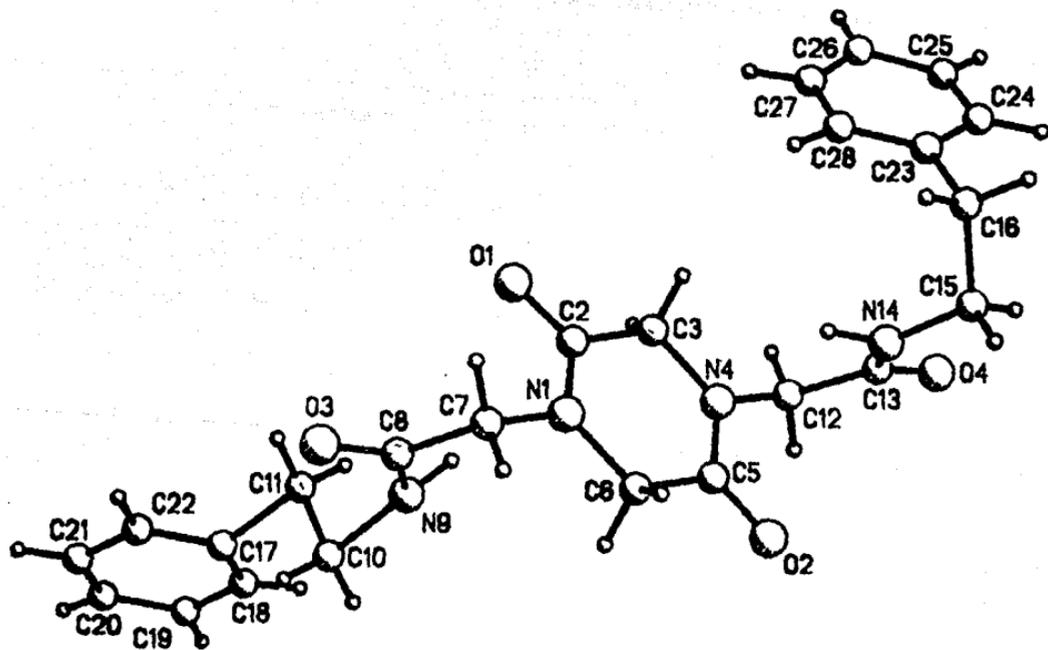
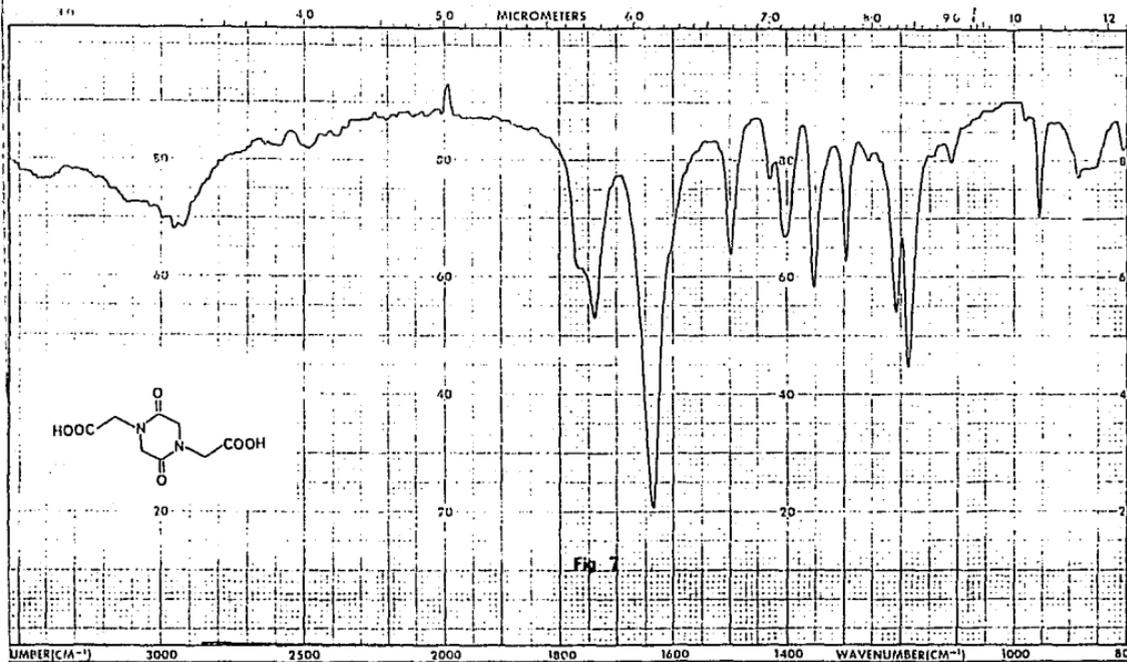


Fig 6



FRN 5311	SPECTRUM 58		RETENTION TIME 3.9	
LARGST 4:	42.1, 0.0	157.1, 52.7	88.1, 38.1	186.1, 21.9
LAST 4:	258.0, .8	384.2, .5	335.2, .5	396.4, .6
PAGE 1 Y = 1.00				

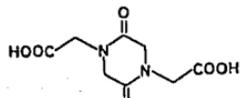
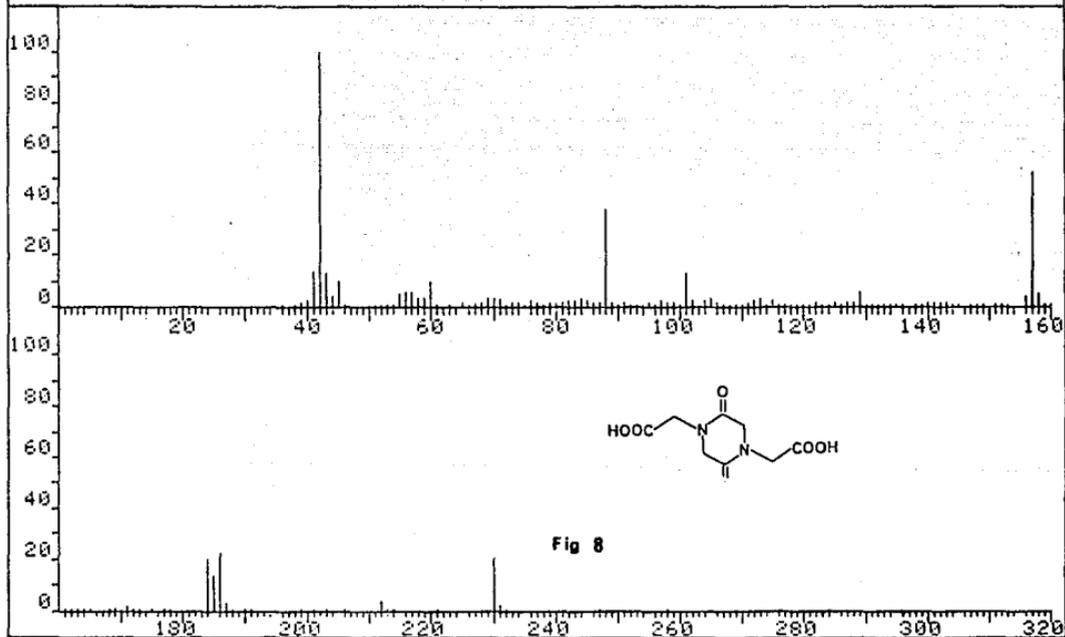
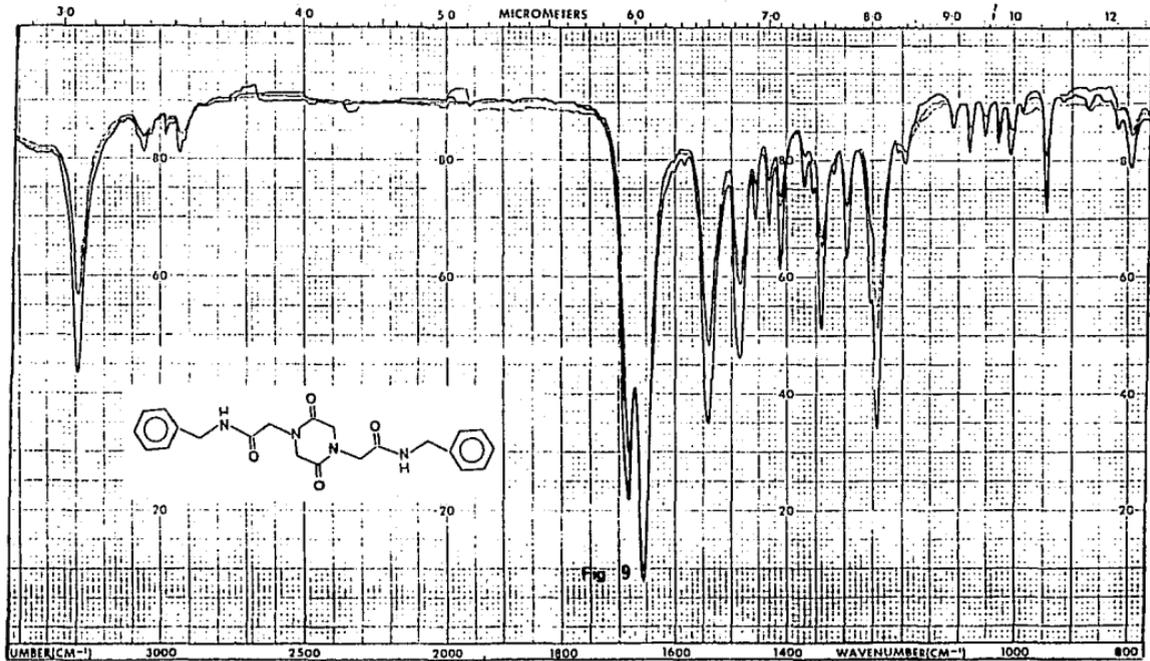
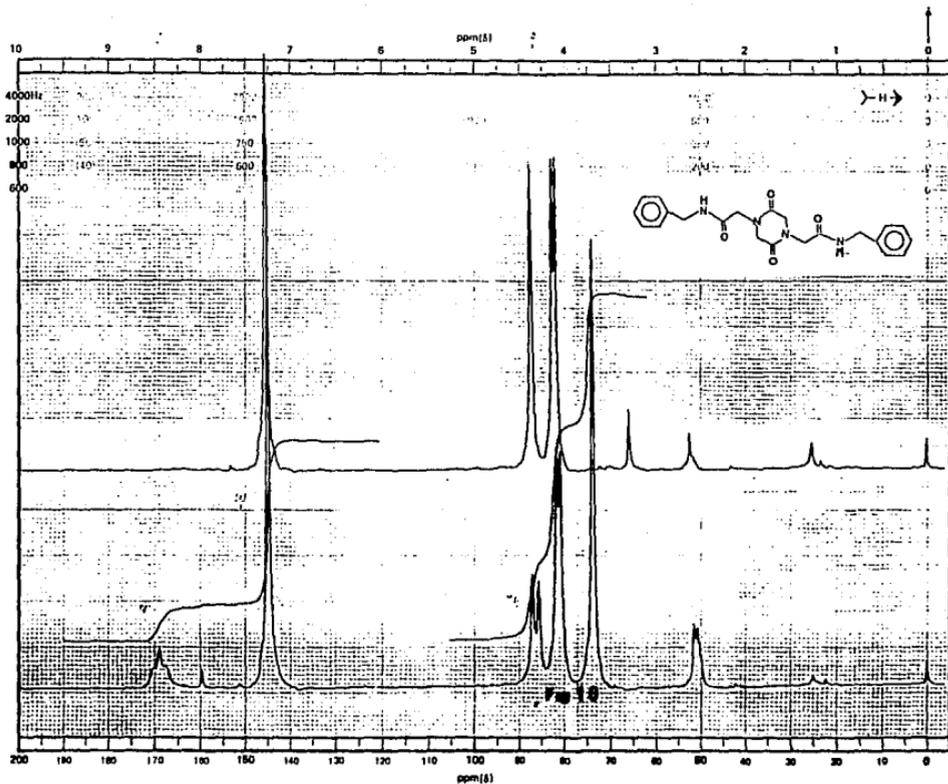


Fig 8





FRN 5108	SPECTRUM 74	RETENTION TIME 6.0
LARGST 4: 91.2, 100.0	106.2, 52.2	42.1, 43.0
LAST 4: 408.3, 2.4	409.3, .6	410.2, .2
		301.2, 16.6
		446.3, .1
		PAGE 1 Y' = 1.00

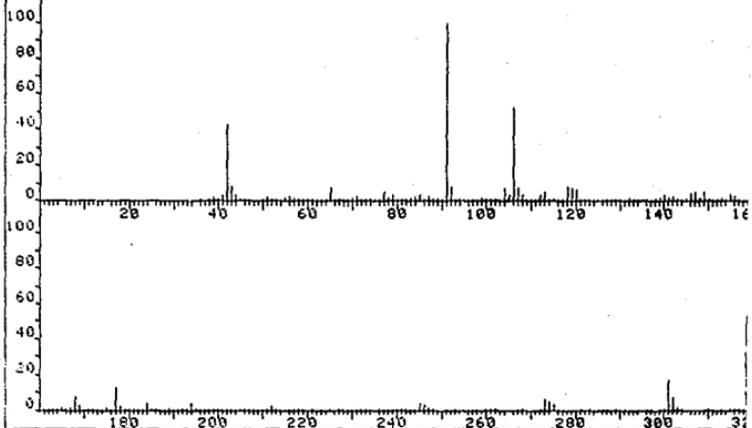
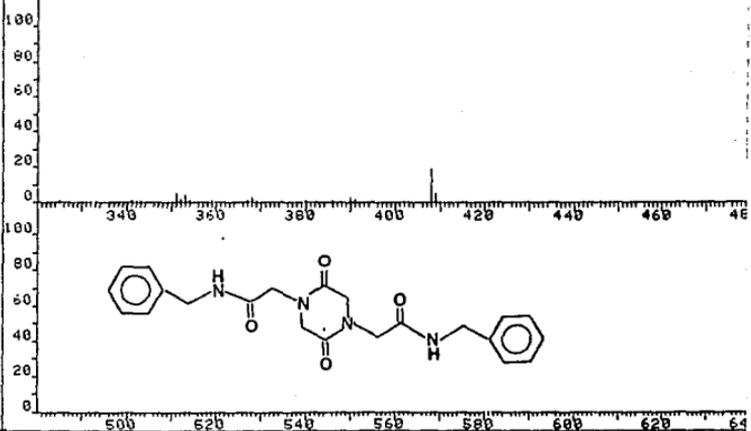


Fig 11

FRN 5108	SPECTRUM 74	RETENTION TIME 6.0
LARGST 4: 91.2, 100.0	106.2, 52.2	42.1, 43.0
LAST 4: 408.3, 2.4	409.3, .6	410.2, .2
		301.2, 16.6
		446.3, .1
		PAGE 2 Y' = 8.00



i

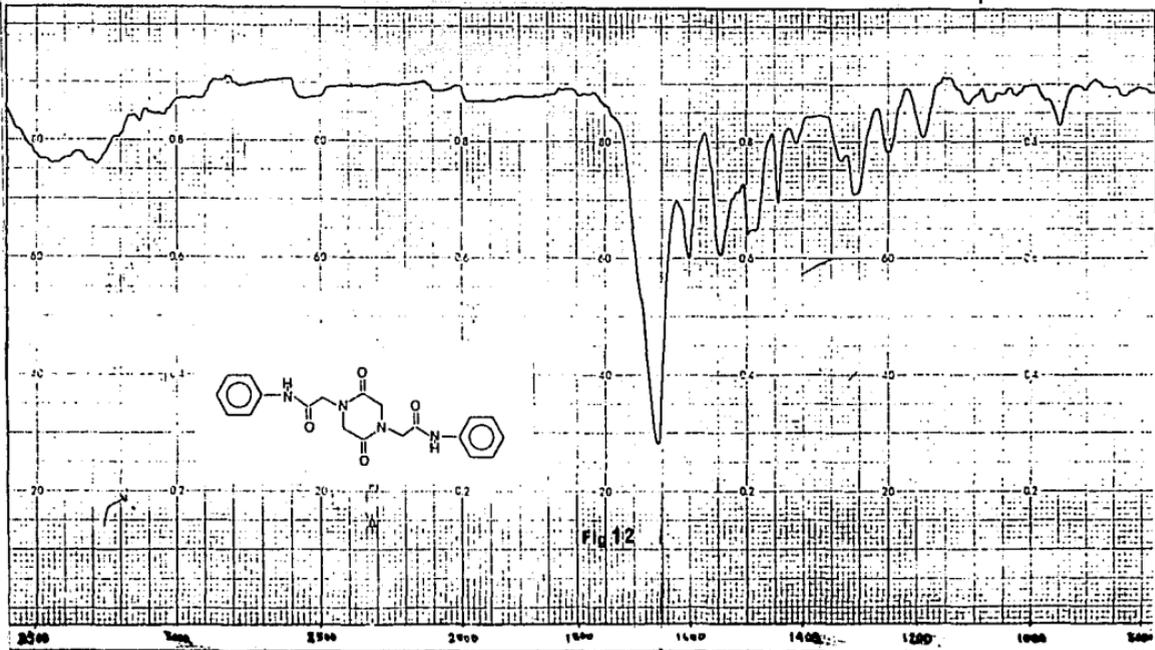
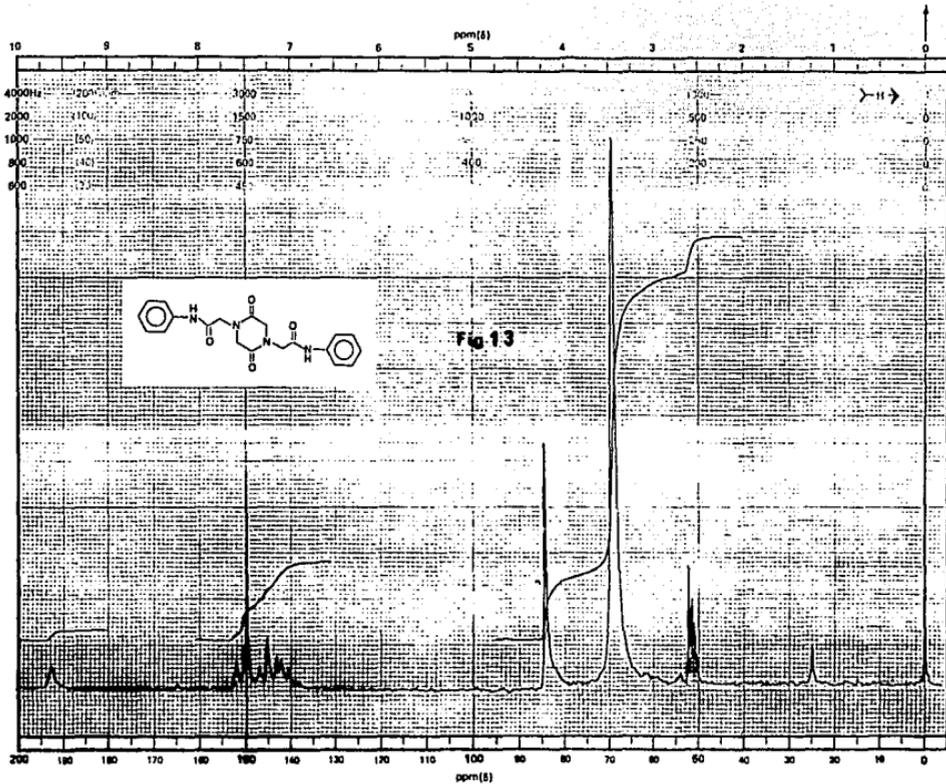


Fig. 12



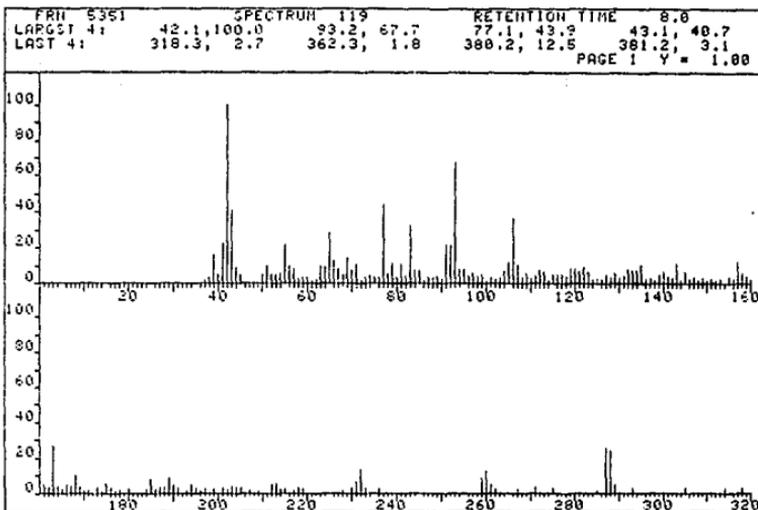
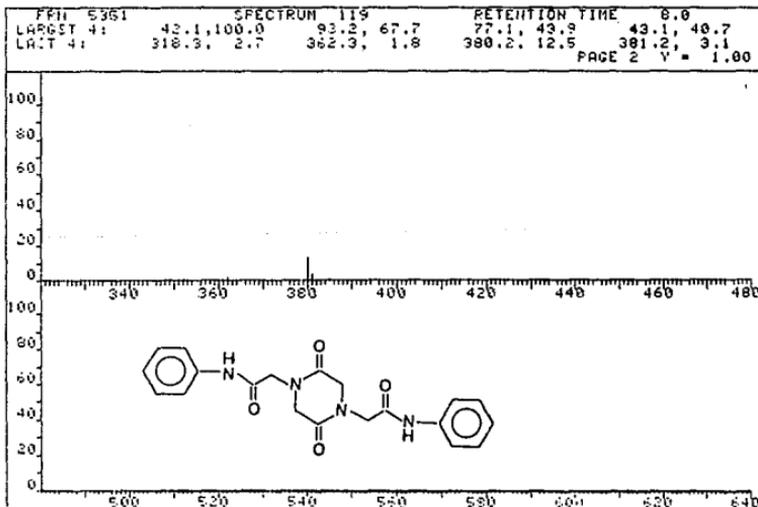
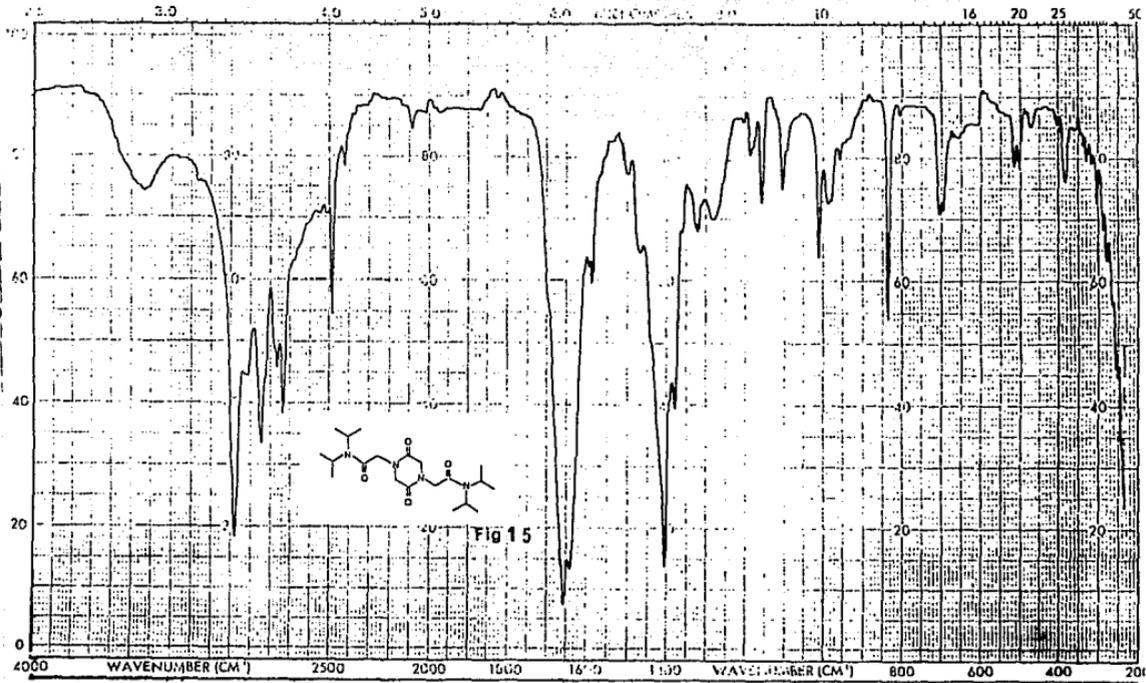
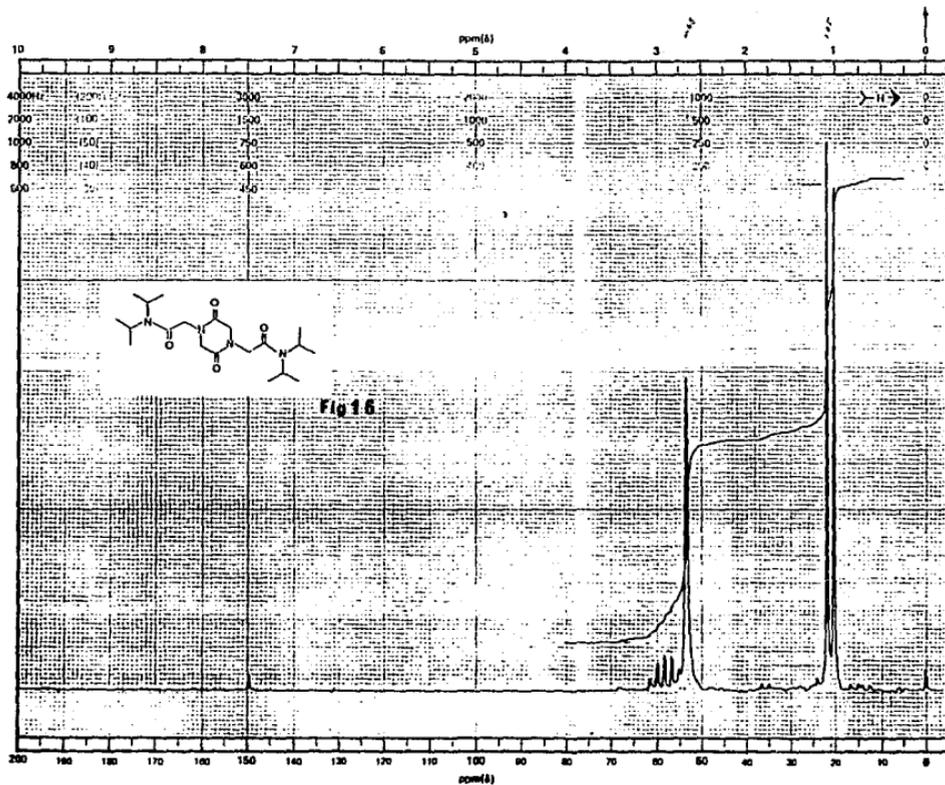
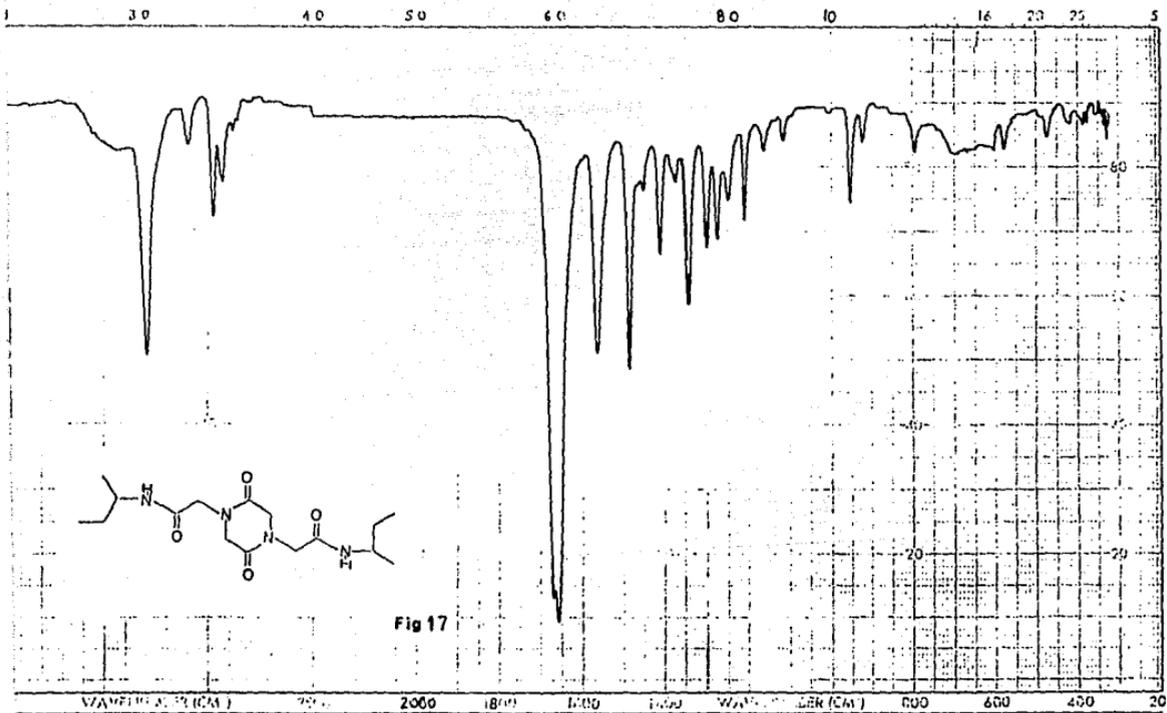


Fig 14



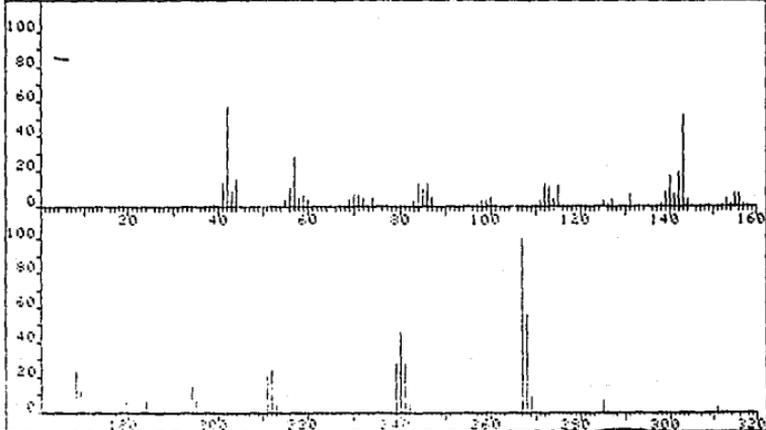




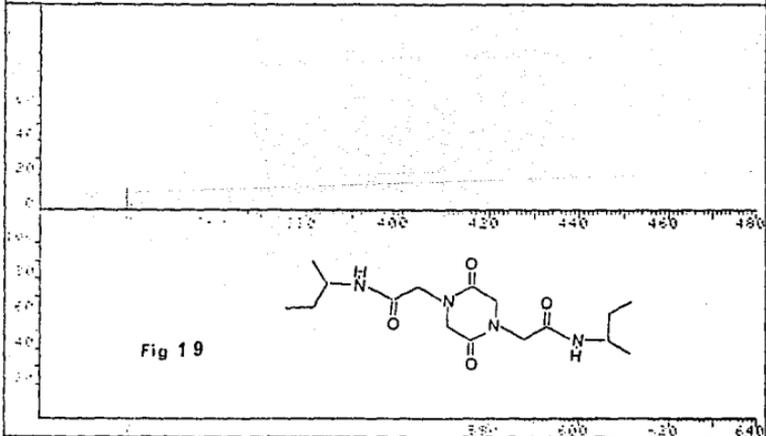




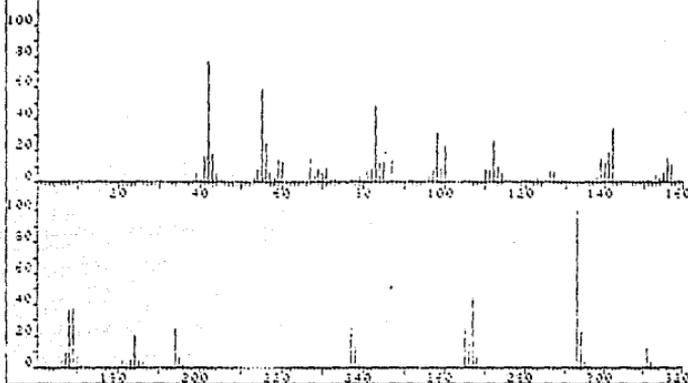
PK#	5143	40.1	51.1	71.1	RETENTION TIME	8.5
LARGST 4:	267.1, 1.00	40.1, 1.00	348.9, 1.3	143.2, 52.2		
LAST 4:	341.3, 1.1	347.1, 1.1	348.9, 1.3	369.4, 1.1		
				PAGE 1	Y = 1.00	



PK#	5143	40.1	51.1	71.1	RETENTION TIME	8.5
LARGST 4:	267.1, 1.00	40.1, 1.00	348.9, 1.3	143.2, 52.2		
LAST 4:	341.3, 1.1	347.1, 1.1	348.9, 1.3	369.4, 1.1		
				PAGE 1	Y = 1.00	



Run	5003	SPECTRUM	66	RETENTION TIME	4.5
LARGST 4:	393.2, 100.0	42.1, 76.3	55.1, 58.3	83.1, 47.4	
LACT 4:	374.4, .2	392.3, 3.8	393.3, 2.0	394.3, .3	
				PAGE 1	7 = 1.00



Run	5001	SPECTRUM	66	RETENTION TIME	4.5
LARGST 4:	393.2, 100.0	42.1, 76.3	55.1, 58.3	83.1, 47.4	
LACT 4:	374.4, .2	392.3, 3.8	393.3, 2.0	394.3, .3	
				PAGE 2	7 = 1.00

