



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

**ESTUDIO ESTRUCTURAL DE AMIDAS
DERIVADAS DE N-(p-TOLUENSULFONIL)
AMINOÁCIDOS Y o-AMINOFENOLES**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS**

P R E S E N T A

M. EN C. LILIANA MIREYA AGUILAR CASTRO

ASESOR: Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides

PACHUCA DE SOTO, HGO.

2008

A mi hijo

CHRISTOPHER AUGUSTO

Gracias, porque siempre al llegar a casa me recibías con una enorme sonrisa, que sin comprender a tu corta edad siempre tuve tu comprensión y tu amor.

Por fin...., después de mucho tiempo, hoy quedan lejanos los comienzos, las luchas, las reacciones no logradas o no repetitivas, los momentos de frustración, las noches de insomnio. Pero también hoy empieza un nuevo camino, nuevos éxitos, nuevas metas, una nueva etapa de mi vida, la cual va enriquecida por todos esos momentos positivos y negativos. Un comienzo que va acompañado de grandes amigos, que se forjaron durante el tiempo de realización de este trabajo. Difícilmente se puede expresar, sin faltar a la integridad, el agradecimiento que debo a cada una de ellas.

Quiero comenzar expresando mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides, por aceptarme en su grupo de investigación durante estos años, por su ayuda, su apoyo, sus consejos durante la elaboración de este trabajo de investigación, así como la valiosa aportación en la corrección de esta tesis.

A la Dr. Margarita Tlahuextl Romero, que siempre fue un punto de apoyo firme, decidida a llegar al final, a pesar de las dificultades. Además de sus constante soporte y sus consejos en momentos difíciles.

A la Dra. Noemí Andrade López, al Dr. José Gpe. Alvarado Rodríguez, al Dr. Francisco Prieto García, a mis compañeros y amigos de trabajo Gaby Haura, Jaime Cuevas, Alfredo Madariaga por alentarme a concluir este trabajo.

A todos ellos, muchas gracias.

A mi familia

Porque en todo momento tuve su apoyo, su constante motivación, sus alegrías, sus sonrisas y su comprensión.

El presente trabajo de investigación se realizó bajo la dirección del Dr. Antonio Rafael Tapia Benavides en el Laboratorio de Química Inorgánica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Este trabajo se realizó gracias al financiamiento por CONACYT (Grant J-46308-Q y 832240 E), y por la beca otorgada 2062 (ID beca) para obtener el grado de Doctor en Ciencias.

Parte de este trabajo se publico en:

Hydrogen bond studies in substituted N-(2-hydroxyphenyl)-2-[(4-methylbenzenesulfonyl)amino] acetamides.

Liliana Aguilar-Castro, Margarita Tlahuextl, Luis H. Mendoza-Huizar, Antonio R. Tapia-Benavides,* y Hugo Tlahuext, ARKIVOC 2008 (v) 210-226.

Caracterización Teórica de una Familia de o-amidofenoles. Elso M. Cruz Cruz, L. M. Aguilar Castro, A. R. Tapia Benavides. Rev. Cubana de Química, 2003, XV, 3, 78-88.

Caracterización teórica de la reactividad química de una familia de benzoxazoles.

Elso M. Cruz Cruz, L. M. Aguilar Castro, A. R. Tapia Benavides. Rev. Cubana de Química, 2003, XV, 3, 89-97.

Parte de este trabajo se presento en:

6th Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, como ponencia oral, intitulado "Estudio de la reactividad de 2-fenolamidas mediante cálculo DFT", Liliana Mireya Aguilar Castro, Rafael Tapia Benavides. La Habana, Cuba del 16-20 de Octubre del 2006.

XXXVI Conferencia internacional de Química de coordinación, "Coordination compounds of sodium and potassium from N-(p-toluensulfonyl)-L-aminoacid-2-phenolamides, Rafael Tapia, Liliana Aguilar-Castro, Margarita Tlahuextl. Mérida, Yucatán, México, del 18-23 de Julio del 2004.

El presente trabajo de investigación se realizó gracias a la
colaboración de la

Dra. Margarita Tlahuextl Romero

LISTA DE ABREVIATURAS

MS	Espectrometría de masas
eV	Electonvolts
M ⁺	Ion molecular
m/e	Relación masa/carga
Pm	Peso molecular
IR	Espectrometría en el infrarrojo
HATR	Reflectancia total horizontal atenuada
vs	Vibración de tensión simétrica
vas	Vibración de tensión asimétrica
δs	Vibración de flexión simétrica
δas	Vibración de flexión asimétrica
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹⁵ N	Resonancia magnética nuclear de nitrógeno
DMSO d6	Dimetilsulfóxido deuterado
δ	Desplazamiento químico
ppm	Partes por millón
Ar	Anillo aromático
Δδ	Variación del desplazamiento químico
ΔT	Variación de la temperatura
K	Grados kelvin
J	Constante de acoplamiento
Å	Ángstrom (10 ⁻⁸ cm)
°	Grados centígrados
Z	Del alemán: zussamen (del mismo lado)
E	Del alemán: eingengen (lado opuesto)
kcal	Kilocalorías
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta presión
HETCOR	Correlación heteronuclear
Hz	Hertz

r_{vdw}	Radios de Van der Waals
pf	Punto de fusión
Anal. Calcd.	Análisis elemental calculado
HF	Método Hartree-Fock
B3LYP	Métodos de gradiente con potencial de intercambio Beckel.
6-31G	Base doble con polarización con tres o seis funciones primitivas en cada una de las funciones de la base mínima que describe el core de los átomos.
6-31G(d,p)	Igual que la anterior pero incluyendo funciones de polarización en los átomos de la primera fila (excepto los hidrógenos)
6-311++G (d,p)	Indica una base mínima de seis componentes para el core, tres funciones contraídas, funciones difusas sp en los átomos de la primera fila, funciones difusas sp en los hidrógenos, funciones de polarización p y d)
DFT	Teoría de los funcionales de la densidad
ARN	Ácido ribonucleico
HOMO	Orbital molecular de mayor energía ocupado
LUMO	Orbital molecular de menor energía desocupado
NBO	Natural Bonding orbitals
AIM	Teoría de Átomos en Moléculas

TABLA DE CONTENIDOS

PREFACIO	i
Objetivos del trabajo	ii

CAPÍTULO 1

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FENOLAMIDAS DERIVADAS DE *N*-(*p*-TOLUENSULFONIL) AMINOÁCIDOS.

1.1. GENERALIDADES	4
1.1.1. Estructura electrónica de las amidas	4
1.1.2. Importancia de los enlaces por puentes de hidrógeno.	8
1.1.3. Naturaleza de los puentes de hidrógeno clásico e impropio, puente de hidrógeno en la zona azul.	11
1.1.4. Métodos de estudio para los puentes de hidrógeno.	14
1.1.4.1. Análisis topológico de la densidad electrónica: $\rho(r)$.	14
1.1.4.1.1. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM).	14
1.1.4.2. Análisis NBO (Natural Bonding Orbitals) de la estructura electrónica.	17
1.1.4.2.1. Interpretación de NBO.	18
1.1.4.2.2. Hibridación como una función de electronegatividad.	19
1.1.4.2.3. Análisis de los Orbitales Moleculares.	20
1.2. JUSTIFICACIÓN	21
1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	23
1.3.1. Síntesis de los compuestos 33-68 .	23
1.3.2. Caracterización estructural.	26
1.3.2.1. Espectroscopia en el infrarrojo (IR) de los compuestos 33-68	26
1.3.2.2. Resonancia magnética nuclear para los compuestos 33-68 .	32
1.3.2.4. Difracción de Rayos-X de los compuestos 33, 38, 48 y 63 .	52
1.4. CONCLUSIONES.	64
1.5. BIBLIOGRAFÍA.	66

CAPÍTULO 2

ESTUDIO TEÓRICO DE INTERACCIONES INTRAMOLECULARES E INTERMOLECULARES DE LAS FENOLAMIDAS DERIVADAS DE *N*-(*p*-TOLUENSULFONIL) GLICINA.

2.1. INTRODUCCIÓN.	74
2.2. METODOLOGÍA.	76
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	77
2.3.1. Detalles estructurales.	77
2.3.2. Frecuencias vibracionales.	84
2.3.3. Cálculos teóricos de RMN.	86
2.3.4. NBO (Natural Bonding orbitals).	97
2.3.4.1. Interacciones donador-aceptor.	97
2.3.4.2. Resonancia.	98
2.3.4.3. Interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno.	98
2.3.5. Análisis topológico según AIM.	106
2.3.5.1. El gradiente.	107
2.3.5.2. Puntos críticos de la $\rho(r)$.	108

2.3.5.3.	<i>Laplaciana de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(r)$).</i>	110
2.3.5.5.	<i>Interpretación del enlace químico según la teoría AIM.</i>	111
2.3.6.	Centros de mayor reactividad.	117
2.4.	CONCLUSIONES.	121
2.5.	BIBLIOGRAFÍA.	122

CAPÍTULO 3

PRUEBAS DE COORDINACIÓN CON LAS FENOLAMIDAS SINTETIZADAS Y LOS *N*-(*p*-TOLUENSULFONIL) AMINOÁCIDOS.

3.1.	INTRODUCCIÓN	128
3.2.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.	130
3.2.1.	Pruebas de coordinación con las acetamidas hacia iones Na ⁺ .	130
3.2.1.1.	<i>Difracción de rayos X del compuesto 45a.</i>	131
3.2.1.2.	<i>Estudio teórico para determinar la naturaleza de las fenola midas.</i>	139
3.2.2.	Pruebas de coordinación con los ligantes 15-20.	142
3.2.2.1.	Espectroscopia IR de los compuestos de coordinación de 15 con los iones Gd ³⁺ , Cu ²⁺ , e In ³⁺ (4000-400cm ⁻¹).	143
3.2.2.2.	Espectroscopia de Raman de los compuestos de coordinación de 15a, 15b, 15c, 16b, 20b (4000-400cm ⁻¹).	148
3.3.	CONCLUSIONES.	150
3.4.	BIBLIOGRAFÍA.	152

CONTRIBUCIONES

4.1.	RESUMEN DE LAS CONTRIBUCIONES	153
4.2.	INVESTIGACIÓN FUTURA	154

PARTE EXPERIMENTAL

5.1.	PARTE EXPERIMENTAL	155
5.2.	BIBLIOGRAFÍA	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.0.	Serie de N-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamidas sintetizadas. _____	3
Figura 1.1.	Estructuras de resonancias de las amidas. _____	4
Figura 1.2.	Esquema del cambio de hibridación del Nitrógeno. _____	5
Figura 1.3.	(a) Las cadenas polipeptídicas se plegan a forma de obtener plegamientos regulares de la cadena, (b) Detalle del enlace peptídico planar paralelo al eje de la hélice, (c) Las cadenas polipeptídicas de 10 átomos adquieren una forma denominada hélice 3_{10} _____	6
Figura 1.4.	Diagrama de una hoja- β de ocho hebras antiparalelas, que está formada por dos zonas de la proteína. _____	7
Figura 1.5.	Isómeros conformacionales de fenolamidas. _____	22
Figura 1.6.	Estructura de la N-(2-hidroxifenil)-2-[(4- metilbencensulfonil) amino] acetamida 1 y A/(3,5-diter-butil-2-hidroxifenil) -2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamida 2 _____	22
Figura 1.7.	Esquema de reacción para la formación de 15-20 . _____	23
Figura 1.8.	Esquema de la reacción para la formación de 21-26 . _____	24
Figura 1.9.	Esquema de la reacción para la formación de las 36 fenolamidas 33-68 . _____	25
Figura 1.10.	(a) Compuesto 1 esquematizando la conformación E,Z y (b) Compuesto 2 esquematizando la conformación Z,Z. _____	43
Figura 1.11.	Representación Ortep del compuesto 33 . _____	53
Figura 1.12.	Representación Ortep del compuesto 38 . _____	54
Figura 1.13.	Interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes en el compuesto 33 . _____	55
Figura 1.14.	Interacciones intramoleculares presentes en el compuesto 38 . _____	56
Figura 1.15.	Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto. 33 . _____	57
Figura 1.16.	Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje c presentes en el compuesto 38 . _____	58
Figura 1.17.	Interacciones /intermoleculares que forman un macrociclo presentes en el compuesto 38 . _____	59
Figura 1.18.	Representación Ortep del compuesto 48. _____	60
Figura 1.19.	Representación Ortep del compuesto 63 . _____	60
Figura 1.20.	Interacciones intramoleculares presentes en el compuesto 48. _____	61
Figura 1.21.	Interacciones intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto 48. _____	62
Figura 1.22.	Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto 63 . _____	63
Figura 2.1.	Serie de fenolamidas utilizadas para su estudio estructura mediante cálculos teóricos. _____	75
Figura 2.2.	Arriba estructura del compuesto 33 obtenida en 6-311++G(d,p), abajo estructura obtenida por difracción de rayos-X. _____	78
Figura 2.3.	Arriba estructura del compuesto 63 obtenida en 6-311 ++G(d,p), Abajo: representación ORTEP de 63 . _____	80

Figura 2.4.	Estructuras de mínima energía obtenidas en B3LYP/6-311++G(d,p). Superior compuesto 39, inferior compuesto 45 .	82
Figura 2.5.	Estructuras de mínima energía obtenidas en B3LYP/6-311++G(d,p). Superior compuesto 51, inferior compuesto 57.	83
Figura 2.6.	Gráficas de correlación de los 8 ¹ H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 33 y 39.	88
Figura 2.7.	Gráficas de correlación de los 5 de RMN de 1H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 45 y 51.	89
Figura 2.8.	Gráficas de correlación de los 5 de RMN de 1H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 57 y 63.	90
Figura 2.9.	Gráficas de correlación de los 5 ¹³ C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 33 y 39.	93
Figura 2.10	Gráficas de correlación de los 5 de RMN de ¹³ C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 45 y 51.	94
Figura 2.11.	Gráficas de correlación de los 5 de RMN ¹³ C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 57 y 63.	95
Figura 2.12.	Representación de los orbitales NBO n(Y)s→*(X-H) que participan en las interacciones intramoleculares de 33 y 39.	101
Figura 2.13.	Representación de los orbitales NBO n(Y)s→*(X-H) que participan en las interacciones intramoleculares de 45 y 51.	102
Figura 2.14.	Representación de los orbitales NBO n(Y)s→*(X-H) que participan en las interacciones intramoleculares de 57 y 63.	103
Figura 2.15.	Correlación de la hibridación sp ⁿ con δ C6 RMN ¹³ C en compuestos 39, 45 , 51, 57 y 63.	105
Figura 2.16.	Interacciones por puente de hidrógeno determinadas por la teoría de Bader. Izquierda densidad electrónica (ρBCP) del enlace. Derecha Laplaciana (∇ ² en a.u.) de la densidad de carga de 33, 39 y 45 .	114
Figura 2.17.	Interacciones por puente de hidrógeno determinadas por la teoría de Bader. Izquierda densidad electrónica (ρBCP), del enlace. Derecha Laplaciana (∇ ² en a.u.) de la densidad de carga de 51, 57 y 63.	115
Figura 2.18.	Valores de las funciones de Fukui (f-) y blandura local (s-) calculados a un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d, p) en los 33, 39, 45 , 51, 57 y 63.	120
Figura 3.1.	Sitio activo de la carboxipeptidasa A.	129
Figura 3.2.	Los centros metálicos forman un entorno hexacoordinado en ^{45a}	131
Figura 3.3.	Vista de las 5 moléculas del ligando con dos centros metálicos de sodio.	133
Figura 3.4.	Interacciones intermoleculares presentes en 45a .	134

Figura 3.5.	Vista del compuesto 45a con respecto al eje a. _____	135
Figura 3.6.	Vista del compuesto 45a con respecto al eje b. _____	135
Figura 3.7.	Vista del compuesto 45a con respecto al eje c. _____	136
Figura 3.8.	Estructura base de las fenolamidas. _____	139
Figura 3.9.	Señales características para la coordinación del nitrato. _____	145

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.	Absorciones características (en cm^{-1}) en el infrarrojo para los compuestos 33-68 . _____	28
Tabla 1.2.	Desplazamiento químico de ^1H dependiente de la temperatura (ppm/K) en DMSO para 33-68 . _____	34
Tabla 1.3.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 33-38 . _____	36
Tabla 1.4.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 39-44 . _____	37
Tabla 1.5.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 45-50 . _____	38
Tabla 1.6.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 51-56 . _____	39
Tabla 1.7.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 57-62 . _____	40
Tabla 1.8.	Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 60-65 . _____	41
Tabla 1.9.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 33-38 . _____	44
Tabla 1.10.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 39-44 . _____	45
Tabla 1.11.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 45-50 . _____	46
Tabla 1.12.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 51-56 . _____; _____	47
Tabla 1.13.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 57-62 . _____	48
Tabla 1.14.	Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 63-68 . _____	49
Tabla 1.15.	Valores de δ ^{15}N en ppm para los compuestos 33-68 . _____	51
Tabla 1.16.	Datos cristalográficos de los compuestos 33, 38, 48 y 63 . _____	52
Tabla 1.17.	Distancias de enlace (Å) más importantes en los compuestos 33, 38, 48 y 63 . _____	65
Tabla 1.18.	Ángulos de enlace ($^\circ$) más importantes en los compuestos _____	65
Tabla 2.1.	Distancias de enlace teórico y experimental para 33 y 63 en el estado basal. _____	78
Tabla 2.2.	Principales frecuencias vibracionales observadas y calculadas en B3LYP/6-31G (d, p) (en cm^{-1}) para los compuestos 33, 39, 45, 51, 57 y 63 . _____	85
Tabla 2.3.	Datos de RMN de ^1H observadas y calculadas en B3LYP 6-311G++ (d, p) (ppm) para los compuestos 33, 39, 45, 51, 57 y 63 . _____	91

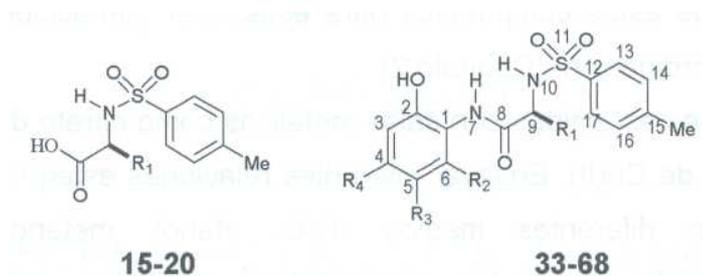
Tabla 2.4.	Datos de RMN de ^{13}C y ^{15}N observadas y calculadas en B3LYP 6-311G++ (d, p) (ppm) para los compuestos 33, 39, 45, 51, 57 y 63.	96
Tabla 2.5.	Interacciones $E(2)n(Y) \rightarrow \sigma^*$ (Kcal mol $^{-1}$) presentes en los compuestos 33, 39, 45 y 63.	98
Tabla 2.6.	Energía de estabilización (en kcal mol $^{-1}$) de las interacciones entre los pares de electrones de átomos aceptores y orbitales de antienlace para los compuestos 31, 39, 45, 51 , 57 y 63	100
Tabla 2.7.	Orbitales teóricos Híbridos Naturales (NHOs), coeficientes de polarización para el enlace aN-H y población del orbital de antienlace* N-H de enlace intramolecular en las amidas 33, 39, 45, 51, 57 y 63.	105
Tabla 2.8	Parámetros topológicos de la densidad de carga.	108
Tabla 2.9.	Propiedades Topológicas, densidad de carga (pBCP en a.u.), Laplaciana (∇^2 en a.u.) de la densidad de carga y elipticidad.	113
Tabla 2.10.	Propiedades Topológicas, densidad de carga (pRCP en a.u.).	116
Tabla 2.11.	La función condensada de Fukui (f) y la blandura (s") para ataques electrofílicos en los compuestos 33, 39, 45, 51, 57 y 63. El calculo fue realizado usando B3LYP en conjunto con una base 6-311G(d, p) y las funciones de Fukui se estimaron en el potencial electrostático (ESP) derivado de las poblaciones atómicas.	119
Tabla 3.1.	Datos cristalográficos del compuesto 45a.	132
Tabla 3.2.	Distancias de enlace (Å) y ángulos ($^\circ$) más importantes en 45a.	137
Tabla 3.3.	Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos equivalentes isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 45a.	138
Tabla 3.4.	Densidades de cargas atómicas, calculadas según el análisis NBO a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(D,P).	141
Tabla 3.5.	Dureza y blandura de los compuestos 69-82 calculadas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(D,P).	141
Tabla 3.6.	Absorciones características (cm $^{-1}$) en el infrarrojo para el compuesto 15a.	146
Tabla 3.7.	Absorciones características (cm $^{-1}$) en el infrarrojo para el compuesto 15b.	147
Tabla 3.8.	Absorciones características (cm $^{-1}$) en el infrarrojo para el compuesto 15c.	147
Tabla 3.9.	Absorciones características de Raman para el compuesto 15c.	148

"La ciencia se compone de errores, que a su vez son los pasos hacia la verdad".

Julio Veme

PREFACIO

En el presente trabajo de investigación se sintetizaron por primera vez una serie de fenolamidas 33-68 derivadas de N-(p-Toluensulfonil)-aminoácidos 15-20 y o-aminofenoles.



Con la intención de contribuir a conocer mejor el comportamiento de estas fenolamidas, en el presente trabajo se realizó un análisis estructural, un análisis teórico y se desarrolló una serie de técnicas para la formación de complejos utilizando diferentes sales metálicas. El desarrollo y desglose de resultados de este trabajo se encuentra distribuido en tres capítulos, los cuales engloban los objetivos del trabajo. Por tanto y en este contexto, los objetivos básicos del trabajo son lo que se enumera a continuación.

Objetivos del trabajo

Los objetivos generales del presente trabajo de investigación se pueden resumir de la siguiente manera:

- 1) Síntesis de las fenolamidas (**33-68**), caracterización estructural por las técnicas espectroscópicas de IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, ^{15}N -RMN y DRX. Estudiar la presencia de interacciones intramoleculares e intermoleculares por RMN y DRX. (Capítulo 1)
 - 2) Estudiar teóricamente la presencia de interacciones intramoleculares e intermoleculares en las amidas (**33-68**) y realizar un análisis de dureza o blandura de estos compuestos para establecer interacciones moleculares para la coordinación. (Capítulo 2)
 - 3) Coordinar estas amidas con sales metálicas como nitrato de Gd, cloruro de In, cloruro de Cu(II). Ensayar diferentes relaciones estequiométricas metal: ligante en diferentes medios (H_2O , etanol, metanol, DMSO). La caracterización de estos compuestos se hará mediante técnicas espectroscópicas y siempre que sea posible, mediante difracción de Rayos X en monocristal. (Capítulo 3)
-
-

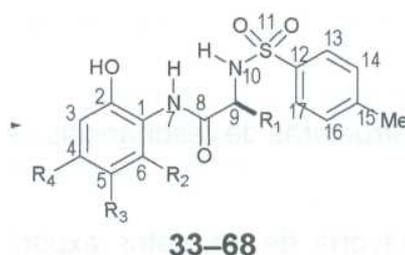
CAPÍTULO 1

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE FENOLAMIDAS DERIVADAS DE *N*-(P- TOLUENSULFONIL) AMINOÁCIDOS.

"El esqueleto de la ciencia son los hechos, pero los músculos y los nervios son el significado que se les confiere, y el alma de la ciencia son la ideas"

Ruy Pérez Tamayo

En el presente capítulo se describe una breve introducción sobre la importancia de los puentes de hidrógeno y se detalla el estudio estructural mediante las técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{15}N , espectroscopia en el infrarrojo y difracción de Rayos-X de los compuestos N-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamidas. También se describe el estudio realizado para las interacciones intramoleculares e intermoleculares utilizando RMN de ^1H y la difracción de Rayos-X.



R_1						R_2	R_3	R_4
glicina	L-alanina	L-valina	L-leucina	L-isoleucina	L-fenilalanina			
H	CH_3	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	NO_2	H	H
33	34	35	36	37	38	NO_2	H	H
39	40	41	42	43	44	H	NO_2	H
45	46	47	48	49	50	H	H	NO_2
51	52	53	54	55	56	H	Cl	H
57	58	59	60	61	62	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	H
63	64	65	66	67	68	H	Cl	NO_2

Figura 1.0. Serie de N-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamidas sintetizadas.

1.1. GENERALIDADES

1.1.1. Estructura electrónica de las amidas

El modelo de resonancia convencional de la amida sugiere la contribución de dos formas canónicas de la estructura de Lewis (I) y de la forma dipolar (II) como se muestra en la Figura 1.1. La forma dipolar representa la deslocalización del par libre del átomo de nitrógeno (N) al orbital π^* del C=O. Este modelo implica la transferencia de carga del átomo de nitrógeno al átomo de oxígeno, una reducción de orden de enlace del C=O, un incremento de orden de enlace del C-N y la presencia de una barrera rotacional alrededor del enlace C-N.

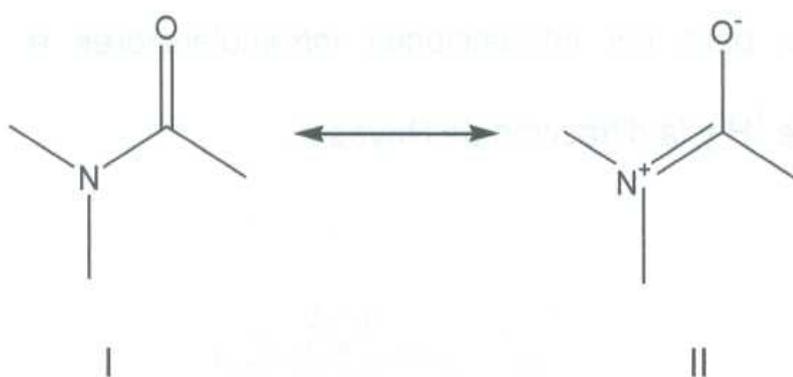


Figura 1.1. Estructuras de resonancias de las amidas.

Este modelo ajusta a la mayoría de los datos experimentales reportados en la literatura¹⁻³. Los datos de cristalografía de Rayos-X y la difracción electrónica muestran que el nitrógeno amídico es plano en vez de que el nitrógeno prefiera una geometría piramidal como la que adopta en el amoníaco¹. Esto muestra que el nitrógeno adopta una hibridación sp^2 colocando su par de electrones libres en un orbital p puro, el cual tiene una simetría apropiada para interactuar con un átomo de carbono deficiente de electrones, a expensas de perder estabilización local del par de electrones en una geometría piramidal (Figura 1.2).

hélice mediante un ciclo de 13 átomos entre el grupo NH de un aminoácido y el grupo CO del tercer aminoácido situado detrás de él (Pauling y col., 1951a) (Figura 1.3 (a) y (b))⁵. Otra estructura conocida es la hélice ω , una hélice integral que contiene 4 residuos por vuelta con un esquema de puentes de hidrógeno similar al de la hélice α . Se ha corroborado con evidencias estructurales, espectroscópicas y termodinámicas que dependiendo de las interacciones por puentes de hidrógeno en las proteínas, existe una preferencia a que las proteínas adopten una conformación del tipo α -hélice, 3_{10} -hélice (Figura 1.3 (c)), u hoja- β ⁶⁻⁸

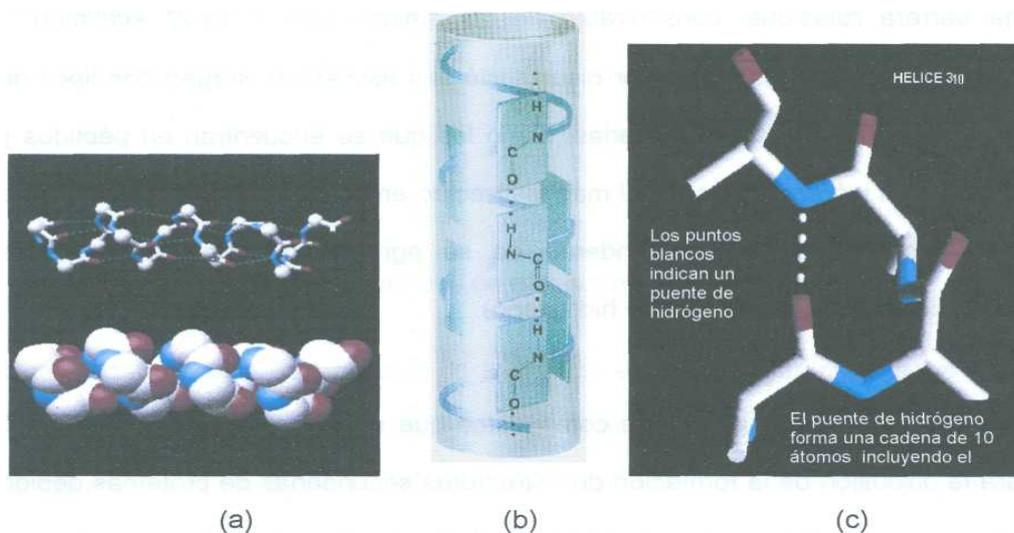


Figura 1.3. (a) Las cadenas polipeptídicas se plegan a forma de obtener plegamientos regulares de la cadena, (b) Detalle del enlace peptídico planar paralelo al eje de la hélice, (c) Las cadenas polipeptídicas de 10 átomos adquieren una forma denominada hélice 3_{10} . El plegamiento más simple es una conformación en espiral conocida como α -hélice.

También se observa en polipéptidos la estructura denominada hoja β donde las cadenas están ligeramente plegadas y unidas entre sí por puentes de hidrógeno originando una estructura laminar⁵ (Figura 1.4). En una hoja- β dos o más cadenas polipeptídicas corren a lo largo una de la otra y están unidas de forma regular por puentes de hidrógeno entre los grupos C=O y N-H de la cadena principal. Por lo tanto los puentes de hidrógeno en una hoja- β son entre diferentes segmentos de la cadena polipeptídica. Esto contrasta con la α -hélice donde los puentes de hidrógeno involucran el mismo elemento de estructura secundaria, es decir una misma zona de la cadena polipeptídica. En la hoja- β los grupos R, o cadenas laterales de los residuos vecinos apuntan en direcciones opuestas.

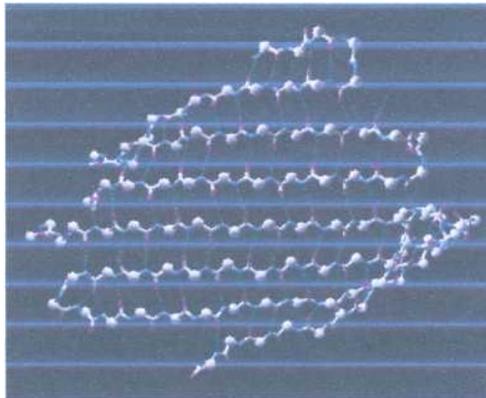


Figura 1.4. Diagrama de una hoja- β de ocho hebras antiparalelas, que está formada por dos zonas de la proteína. Se enfatiza el alto orden y la regularidad de los puentes de hidrógeno entre NH y CO de las cadenas principales de las hebras constituyentes.

Si los grupos amida participan en interacciones de puente de hidrógeno fuertes, la carga estará más polarizada, la contribución de las estructuras de resonancia se incrementa, y por lo tanto, la configuración electrónica cambia en los enlaces peptídicos de 3_{10} -hélice, α -hélice o hoja- β . Las propiedades electrónicas, originadas por el tamaño de las cadenas de proteínas, juegan un rol importante en la estabilidad para producir la formación de una estructura de tipo secundario. Esto sin considerar, los efectos inductivos que proporcionan las cadenas de carbonos, las cuales puede aproximar grupos del tipo C=O y/o N-H⁷⁻⁸.

El grupo amida es capaz de formar puentes de hidrógeno fuertes, pero también tiene la capacidad de formar puentes de hidrógeno débiles o impropios entre los átomos de oxígeno e hidrógenos metilénicos que se analizarán mas adelante⁹.

1.1.2. Importancia de los enlaces por puentes de hidrógeno.

La química supramolecular está basada en interacciones de enlace no covalentes. Este término incluye un amplio intervalo de fuerzas de atracción y repulsión. Las más importantes son los enlaces por puente de hidrógeno, interacciones ion-ion, interacciones ion-dipolo, interacciones $\pi - \pi$, interacciones dipolo-dipolo, y fuerzas de Van der Waals. Estas fuerzas son las responsables del ensamblado de grandes moléculas, del empaquetamiento cristalino y del reconocimiento de patrones biológicos por mencionar algunos.

El enlace por puente de hidrógeno juega un papel importante en la química, física y biología. La importancia de los enlaces por puente de hidrógeno es enorme¹⁰⁻

¹³ Tienen un papel esencial en la estructura. Las propiedades y la función de las

propiedades biológicas así como en muchos procesos químicos y bioquímicos, además de la importancia de estos enlaces en el reconocimiento molecular. Ellos son responsables de muchos modelos de unión entre moléculas, como el apareamiento de los nucleótidos en el ADN, de la estructura y propiedades del agua (como sus propiedades en estado sólido y líquido)²⁰. Así, los puentes de hidrogeno son los responsables en determinar en gran medida la forma, propiedades y funciones de las biomoléculas. Los puentes de hidrogeno formados por interacciones N-H•••N, O-H•••N²¹ y C-H•••O son los responsables del anclaje de los sustratos a los sitios activos de las enzimas como la serina hidrolasa²² y su contribución en la estructura helicoidal de las moléculas de ARN²³ por mencionar algunos ejemplos²⁴⁻²⁶.

El puente de hidrogeno es un enlace entre un átomo de hidrogeno deficiente de electrones y una región de densidad electrónica alta. Con mayor frecuencia, un puente de hidrogeno esta definido por interacciones X•••H•••Y, donde X y Y son elementos electronegativos y Y posee uno o mas pares de electrones libres. Los puentes de hidrogeno que tienen X, Y = F, O y N han sido los mas estudiados^{20, 27-28}. Aunque no son los únicos, en los últimos años han aparecido nuevos tipos de puentes de hidrogeno, es decir, el concepto de puente de hidrogeno se ha extendido a otros complejos²⁹⁻³⁴. Por ejemplo se han determinado interacciones del tipo O-H••• π , interacciones detectadas en complejos del benceno con agua y

metanol y complejos similares de fluorobenceno. Por lo que el concepto de puente de hidrogeno se ha extendido hasta el tipo de enlace C-H...Y.

Los enlaces de hidrogeno F-H...F⁻, O-H...O⁻ y O-H...O son considerados fuertes los cuales involucran el acortamiento de distancias y una mayor direccionalidad, sus energías de enlace son superiores a 41KJ mol⁻¹. En los enlaces débiles H...Y en un sistema X-H...Y (aceptor), la dirección se pierde, las energías de enlace caen por debajo de 20 KJ mol⁻¹ y el enlace X-H se puede observar por el desplazamiento que presente en el infrarrojo entre estos puentes de hidrogeno inusuales se incluyen donadores/aceptores de puente de hidrógeno no convencionales como C-H, distribuciones de carga tipo π o tipo σ , puentes de dihidrógeno puentes de barrera baja entre otros Recientemente Whitfiel y colaboradores han identificado y propuesto dos tipos de puentes de hidrógeno, los impropios, denominados interacciones intercadena que producen un acomodo de cadenas asociadas en hojas planas y los propios³⁵. A éste tipo de estructura establecida por los puentes de hidrógeno se le atribuye la forma de la estructura secundaria de las proteínas que poseen cadenas de polipéptidos en forma de hoja- β ³⁵⁻³⁶.

La mayoría de las moléculas con actividad biológica pueden poseer muchos arados de libertad. Sin embargo, estas moléculas sólo adoptan una conformación preferente, a pesar de todas las posibilidades existentes. Para entender el por qué una molécula adopta una conformación específica involucra entender el balance

de fuerzas que existen en la molécula con otras moléculas y con sus alrededores, Esto en particular es muy importante, por ejemplo, la habilidad de moléculas pequeñas con actividad biológica de anclarse a sitios receptores por interacciones no covalentes para realizar sus funciones³⁷.

El puente de hidrogeno juega un rol muy importante en determinar la estructura y la actividad en un amplio intervalo en los sistemas biológicos³⁸⁻³⁹. Por esta razón, las moléculas que contienen uniones amidicas se han utilizado como modelos moleculares que permiten determinar el impacto de las interacciones por puente de hidrogeno en proteínas. Se sabe que estas interacciones son las causantes de estabilizar las estructuras secundarias y terciarias de polipeptidos⁴⁰.

1.1.3. Naturaleza de los puentes de hidrogeno clásico e impropio, puente de hidrogeno en la zona azul.

Para el caso de los puentes de hidrogeno clásicos, la elongación del enlace X-H incrementa la atracción dipolo-dipolo entre el donador de protón y el aceptor de protón, En este tipo de puente de hidrogeno, las interacciones electrostáticas son las contribuciones preferentes a la de energía de estabilización y el termino de transferencia de carga no aplica⁴¹.

Desde hace un par de años, un numero de estudios experimentales y teóricos han reportado un nuevo tipo de puente de hidrógeno denominado impropio¹⁵⁻¹⁹, originalmente se le conoció como "*anti enlace de hidrogeno*", debido a que la formación del puente de hidrogeno permite que el enlace X-H se acorte y la

vibración de tensión para X-H en el infrarrojo sea un desplazamiento a la zona azul⁴². Este efecto ha sido reportado principalmente en los enlaces C-H y en enlaces N-H⁴³⁻⁴⁵. Esto contrasta con los puentes de hidrógeno convencionales que están caracterizados por un alargamiento del enlace X-H y un desplazamiento de la frecuencia vibracional del enlace hacia el rojo. Los sistemas que poseen este tipo de interacciones tienen el siguiente esquema: C-H... π , C-H...O, C-H...F y C-H...X (X= halógeno).

Hobza y colaboradores⁴², explicaron las diferencias entre los enlaces de hidrógeno clásico ó impropio como un incremento en la dispersión de las interacciones y en los cambios en las partes remotas de la molécula (transferencia de carga por hiperconjugación de un par de electrones libres de un heteroátomo a un orbital de antienlace σ^* (C-H) (interacción $n \rightarrow \sigma^*$ (C-H)).

Scheiner y colaboradores⁴⁶⁻⁴⁷ han demostrado en sus estudios que la formación del enlace de hidrógeno clásico e impropio permite cambios similares en partes remotas del aceptor del enlace de hidrógeno y que no existen distinciones fundamentales entre el mecanismo de formación de los enlaces propio e impropio.⁴⁸ Esto es consistente con los resultados de análisis de AIM (Átomos y moléculas)⁴⁹ de Cubero y colaboradores, quienes no encontraron diferencias entre las distribuciones de densidad electrónica para los enlaces de hidrógeno propio y los impropios¹⁹. Otros estudios que dan fundamento al trabajo de Cubero, son los estudios en las contribuciones electrostáticas del enlace de hidrógeno y el efecto del campo eléctrico sobre la distancia de enlace C-H.⁵⁰ Estudios anteriores a

Cubero, fueron capaces de predecir la naturaleza del enlace de hidrógeno (normal o impropio) basándose sobre los momentos eléctricos y de polarización de los donadores de enlaces de hidrógeno⁵¹⁻⁵⁴.

Recientemente, Dannenberg y colaboradores han demostrado como la densidad electrónica del hidrógeno se mueve hacia el enlace C-H acortándolo o alargándolo,⁵⁵ mientras que Hermansson ha modelado el campo eléctrico del aceptor del enlace de hidrógeno con una alta correlación y concluye que el puente de hidrógeno impropio es *"el signo del momento dipolo derivado con respecto al alargamiento coordinado combinado con un solapamiento de intercambio electrónico en las distancias de enlace moderadas y cortas del puente de hidrógeno"*^{56,57}. Los estudios realizados por Li y colaboradores sugieren que la distancia entre los átomos donador y receptor X-Y en un enlace de hidrogeno impropio es el resultado de la repulsión en interacciones estéricas (Pauli) entre dos moléculas, las cuales balancean las tuerzas de atracción (electrostáticas) a un equilibrio geométrico⁴³. Finalmente, Qian y Krimm analizaron las propiedades dinámicas del grupo donador del enlace de hidrogeno, con un énfasis en particular sobre la tuerza del enlace resultante, Estos investigadores concluyeron que las distancias de enlace A-M se acortan cuando el campo y el dipolo están en posiciones antiparalelos⁵⁸.

De acuerdo a lo expuesto anteriormente se puede establecer que no hay diferencias fundamentales entre los dos tipos de enlace de hidrogeno. El enlace de hidrógeno impropio es una consecuencia lógica de la regla de Bent⁵⁹⁻⁶⁴, la cual

predice un incremento en el carácter "s" de un orbital atómico híbrido X en un enlace X-H a través de la formación de un enlace de hidrógeno X-H...Y, durante este proceso el H se vuelve más electropositivo.

1.1.4. Métodos de estudio para los puentes de hidrógeno.

Existen muchas definiciones para las interacciones por puentes de hidrógeno. Una de las más recientes es: el puente de hidrógeno está definido por interacciones del tipo X-H...Y, propuesta por Popelier³⁴ y está basada en las propiedades topológicas de la densidad electrónica y propiedades inherentes al átomo de hidrógeno.

1.1.4.1. Análisis topológico de la densidad electrónica: $\rho(r)$.

Una vez realizados los cálculos basados en la teoría de orbitales moleculares (OM), y obtenida la función de onda, podemos caracterizar las moléculas mediante un análisis topológico de la densidad electrónica. Este análisis se realiza a través de la teoría de Átomos en Moléculas (AIM) que a continuación se detalla.

1.1.4.1.1. Teoría de Átomos en Moléculas (AIM).

En los años 70 y 80 fue desarrollada la teoría AIM usando las funciones de onda obtenidas a partir de cálculos Hartree-Fock. El hecho de que la teoría AIM^{65,66} se base en la densidad electrónica $\rho(r)$ hace que sea una herramienta muy buena para describir estos sistemas, ya que la densidad electrónica es un parámetro que puede ser medido experimentalmente por difracción de Rayos X.

La teoría de AIM es una herramienta en la interpretación de la densidad de carga aplicada a una gran variedad de conceptos químicos⁶⁷. En la teoría de AIM, la densidad electrónica de un sistema molecular define los átomos y los enlaces. Las propiedades de la distribución de carga están definidas en términos de los puntos críticos. Estos son los puntos donde $\nabla^2\rho(r) = 0$ y la densidad de carga es un máximo, un mínimo o una depresión. Los puntos críticos de enlace (BCP), los cuales son una condición necesaria para la existencia de un enlace, indica que la carga está acumulada entre los núcleos. La densidad de la Laplaciana $\nabla^2\rho(r)$ en BCP provee una medida de la extensión en la cual la densidad de la carga es localmente expandida o comprimida. En el caso en que la concentración local de la densidad de carga, $\nabla^2\rho(r) < 0$; indicará una interacción como un enlace covalente. Cuando la densidad de carga es localmente una depresión, $\nabla^2\rho(r) > 0$; mostrará interacciones de capa cerrada como un enlace iónico, puente de hidrógeno o moléculas de Van der Waals. Adicional a la teoría de Bader (AIM)⁶⁶ se han utilizado los distintos puntos críticos (CPs), los puntos de enlace críticos (BCPs), los puntos críticos de anillo (RCPs), en los cuales recientemente se ha encontrado que la característica de los RCPs, están diseñados para obtener una buena correlación⁶⁸⁻⁷¹ de las distancias del enlace por puente de hidrógeno⁷² intramolecular. Estos parámetros topológicos como los puntos críticos son importantes para describir las uniones típicas de enlaces covalentes entre átomo-átomo presentes en nuestros sistemas de estudio.⁶⁶ Así mismo, como ya se menciono anteriormente es ampliamente utilizada para demostrar la existencia de

interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares⁷³⁻⁷⁶ o intramoleculares⁶⁵⁻⁸⁰

Según Bader no es condición necesaria para afirmar que dos átomos están enlazados cuando $\rho(r)$ sea un máximo respecto al desplazamiento lateral en la superficie interatómica, y un mínimo en la línea de interacción atómica⁶⁵⁻⁷⁷. Es necesaria la condición externa de que sobre los núcleos, desaparezcan todas las fuerzas y no halla ninguna fuerza efectiva, es decir, que exista un mínimo energético. De esta manera queda completamente definida la conectividad de los átomos⁶⁵⁻⁷⁷.

En el punto crítico de enlace se pueden evaluar diferentes propiedades que ayudan a caracterizar y definir el enlace químico. El valor de $\rho(r)$ en dicho punto suele aumentar con el orden de enlace y nos indica la fortaleza de dicho enlace, la acumulación de carga aumentará entre dos núcleos conforme lo hace el orden de enlace. La elipticidad (ε) indica la anisotropía de $\rho(r)$ en dicho enlace, la cual es medida a través de dos curvaturas perpendiculares a la línea de interacción atómica. También se puede resaltar como aumenta el valor de $\rho(r)$ a medida que lo hace el orden de enlace⁶⁵⁻⁷⁷.

El estudio de estas interacciones en los sistemas de enlaces por puentes de hidrógeno provee una herramienta exitosa en la interpretación en la densidad de carga⁷⁸⁻⁷⁹. Por ejemplo, los criterios topológicos propuestos por Koch y Popelier⁸⁰. Los más importantes de estos criterios y los más utilizados son los siguientes:

- La existencia de un BCP para H•••Y (protón aceptor)
- El valor de la densidad electrónica del BCP para H•••Y ($\beta_{\text{H}\cdots\text{Y}}$) es relativamente bajo, el cual está en el intervalo 0.002-0.040 au;
- La laplaciana $\nabla^2\rho(r)$ correspondiente ($\Delta^2\rho_{\text{H}\cdots\text{Y}}$) cuyo intervalo está entre 0.024 – 0.139 au

1.1.4.2. Análisis NBO (Natural Bonding Orbitals) de la estructura electrónica

El análisis por NBO se ha desarrollado para correlacionar de manera adecuada los cambios en las distancias de enlace y provee características que están conectadas de manera cercana a los principios básicos de la química. NBO es usado para generar información en los cambios de la densidad de carga entre un donador y un aceptor, la cantidad de carga transferida será un punto crucial en la elongación del enlace X-H.

La formación de puentes de hidrógeno involucra una transferencia de carga desde el aceptor de hidrógeno hasta el donador del átomo de hidrógeno. Reed, Curtis, y Weinhold⁶⁵ desarrollaron el análisis de NBO para varios sistemas que presentan puentes de hidrógeno, demostrando una transferencia de carga desde los pares libres de los aceptores de protones a los orbitales de antienlace de los donadores de protones. Para que exista una fuerte estabilidad de una interacción donde estén involucrados pares de electrones y un orbital de antienlace, el $n_y \rightarrow \sigma_{\text{X-H}}$ se debe obtener una energía de estabilidad superior a 8.13 kcal/mol. Sin embargo

podemos asumir la presencia de interacciones de puentes de hidrogeno débiles si se encuentran entre 3 – 7 Kcal/mol⁸⁵

1.1.4.2.1 Interpretación de NBO

Los dos grandes efectos de estabilización son (a) la hiperconjugación de la interacción $n(Y) \rightarrow \sigma^*(X-H)$ (la cual también es llamada “componente covalente”, o “transferencia de carga (CT)”), la cual esta asociada con una transferencia electrónica parcial proveniente de un par de electrones libres del átomo Y, $n(Y)$, a un orbital de antienlace X-H y (b) la interacción electrostática entre los dipolos formados y los inducidos. Los factores de desestabilización incluyen al producido por la interacción entre los orbitales llenos y la deformación geométrica que se presente entre el aceptor y el donador del enlace de hidrogeno con respecto a su geometría molecular optima de sus formas aisladas.

El mecanismo electrónico y la reorganización estructural de los enlaces X-H en el proceso de formación del enlace de hidrógeno clásico e impropio, esta dado por la combinación de estos dos efectos: el debilitamiento de la hiperconjugación del enlace X-H y la rehibridación del enlace X-H

La importancia de la interacción por hiperconjugación (CT) de un par libre del átomo aceptor del enlace de hidrógeno al orbital σ^* (C-H) del átomo donador del enlace de hidrogeno permite un incremento en la población del orbital de antienlace C-H, lo que produce la elongación del enlace C-H.⁸⁶ El debilitamiento

de esta hiperconjugación en el enlace C-H es opuesta por un efecto distinto, la importancia del cual radica en el acortamiento del enlace C-H, este efecto es un aumento en el carácter “s” del orbital híbrido del carbono en el enlace C-H el cual ocurre por la disminución de la distancia C-H...Y. El aumento en el carácter “s” es una consecuencia directa de una de las reglas de Bent.⁵⁹ De acuerdo a esto último, la regla de Bent dice: “los átomos tienden a maximizar la cantidad de carácter “s” en sus orbitales híbridos por la presencia de sustituyentes electropositivos y los orbitales híbridos directos con una gran cantidad de carácter “p” se debe a sustituyentes electronegativos”. Esta regla ilustra que la hibridación de los enlaces químicos en las moléculas es una propiedad dinámica dirigida a maximizar el enlace químico.

1.1.4.2.2. Hibridación como una función de electronegatividad.

Una consecuencia de la regla de Bent, la cual es importante en la formación del enlace de hidrógeno, es que la disminución de la electronegatividad del hidrógeno en el enlace X-H permite un aumento en el carácter “s” de los orbitales híbridos de X. Por ejemplo, una disminución en la electronegatividad permite un aumento en la polarización del enlace, esto se observa cuando la distancia entre el hidrógeno y un átomo aceptor disminuye. El aumento en el carácter s está asociado con el acortamiento del enlace, bajo ciertas circunstancias puede contrarrestar el efecto de alargamiento X-H de la interacción $n(Y) \rightarrow \sigma^*(X-H)$ de hiperconjugación.

La idea es básicamente la siguiente, un efecto en direcciones opuestas producido por el fenómeno de rehibridación y de hiperconjugación el efecto observado es un enlace de hidrógeno, en el que las distancias de enlace son un resultado del balance de estos dos efectos intrínsecos. Cuando la hiperconjugación domina, el enlace X-H se alarga. Cuando la hiperconjugación es débil y la estructura del donador del enlace de hidrógeno permite un cambio significativo en la hibridación del enlace X-H, este enlace se acorta.

1.1.4.2.3. Análisis de los Orbitales Moleculares.

La interacción (mezcla) de los orbitales ocupados de un subsistema con los orbitales virtuales de otro subsistema permite observar una transferencia de densidad electrónica inter-sistemas.

En resumen, los criterios para establecer la existencia de puentes de hidrógeno son los siguientes: i) un patrón topológico correcto (la existencia de un punto de enlace crítico denominado en inglés BCP); ii) Un valor apropiado para la densidad electrónica y laplaciana del BCP; iii) La existencia de una penetración entre los átomos H y Y; iv) Un incremento en la carga neta del hidrógeno; v) una desestabilización energética del hidrógeno; vi) una disminución en la polarización dipolar; vii) una disminución del volumen atómico del hidrógeno^{66,81-86}.

1.2. JUSTIFICACIÓN

El grupo amida es importante porque forma la unión en polipéptidos, proteínas y varios polímeros sintéticos y tiene un rol significativo en las propiedades de coordinación y de arreglo conformacional. La planaridad del átomo de nitrógeno en las amidas y la posibilidad que tienen para la formación de puentes de hidrogeno son los responsables de las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas, las cuales son el punto crucial en los procesos biológicos^{38,39}. El estudio de moléculas que presentan interacciones por puentes de hidrogeno son fundamentales y de gran importancia para entender la química observada en los procesos bioquímicos". Todas las interacciones intramoleculares, el puente de hidrogeno clásico e impropio son de especial interés porque son de gran relevancia en los fenómenos bioquímicos, en el reconocimiento molecular y en la síntesis orgánica. Los puentes de hidrogeno impropios pueden estar inducidos por la presencia de hidrógenos de un grupo alifático. Los bencenos sustituidos son ideales como cromóforos para investigar interacciones por puentes de hidrogeno.

Los fenolamidas son compuestos que se utilizan como intermediarios en la síntesis de heterociclos benzoxazolicos, que tienen propiedades químicas y biológicas relevantes^{88- 94}. Son utilizados como fungicidas o herbicidas⁹⁵⁻⁹⁶. Al considerar el carácter parcial de enlace doble del enlace C-N y N-CO se ha determinado que estos compuestos pueden presentar cuatro isómeros conformacionales; los isómeros E,Z; E,E; Z,Z y Z,E⁹⁷ (Figura 1.5).

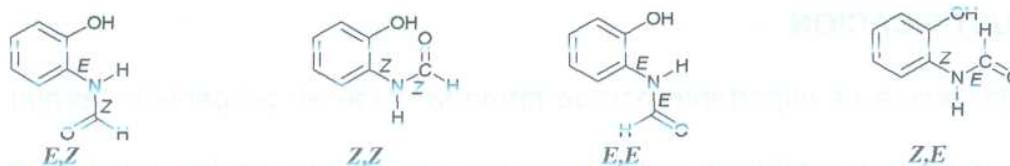


Figura 1.5. Isómeros conformacionales de fenolamidas.

La presencia de grupos sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático de estos compuestos modifica significativamente la densidad electrónica y restringen la conjugación del par electrónico del átomo de nitrógeno amídico⁹⁷⁻⁹⁸. Esto da lugar a estructuras moleculares que fijan su conformación por la presencia de ciertas interacciones intramoleculares e intermoleculares⁹⁹⁻¹⁰⁰. Por lo tanto, la presencia de sustituyentes en el anillo aromático puede influir en la estabilidad de la amida y dará lugar a cambios en sus propiedades de coordinación. En la Figura 1.6 se puede observar un cambio de conformación al comparar el compuesto 1 (el cual no posee sustituyentes en el anillo) con 2 que presenta grupos electrodonadores⁹⁰.

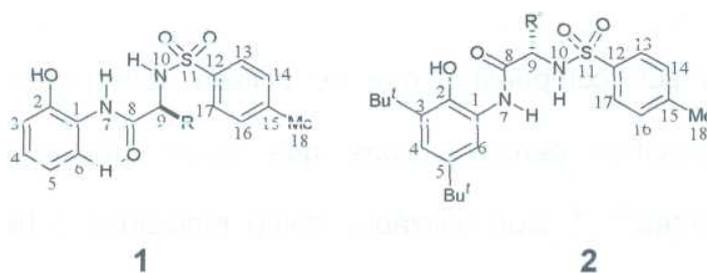


Figura 1.6. Estructura de la *N*-(2-hidroxifenil)-2-f(4-metilbencensulfonil)aminol acetamida 1 y *N*-(3,5-diter-butil-2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamida 2.

Debido al gran interés en la actualidad sobre el diseño de nuevas estructuras orgánicas que mimeticen biomoléculas, surge el interés de desarrollar una serie de compuestos que presenten grupos amidas, sulfonamidas, grupos alquilos y que contengan bencenos con diferentes sustituyentes. Con la finalidad de evaluar los cambios conformacionales por la presencia de grupos electroattractores se sintetizaron una serie de fenolamidas con grupos nitro y cloro, cuyo estudio espectroscópico y conformacional se presenta a continuación¹⁰¹⁻¹⁰².

1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1.3.1. Síntesis de los compuestos 33-68.

En una solución de hidróxido de sodio se disolvieron 1.5 mmol del aminoácido **8-13** y posteriormente se le adicionaron 1.5 mmol de cloruro de tosilo **14**. Después de 30 minutos de agitación, se filtró el exceso de cloruro de tosilo y se procedió a acidificar la solución para inducir la precipitación de los ácidos[(4-metilbencensulfonyl)amino]carboxílicos **15-20** (Figura 1.7).

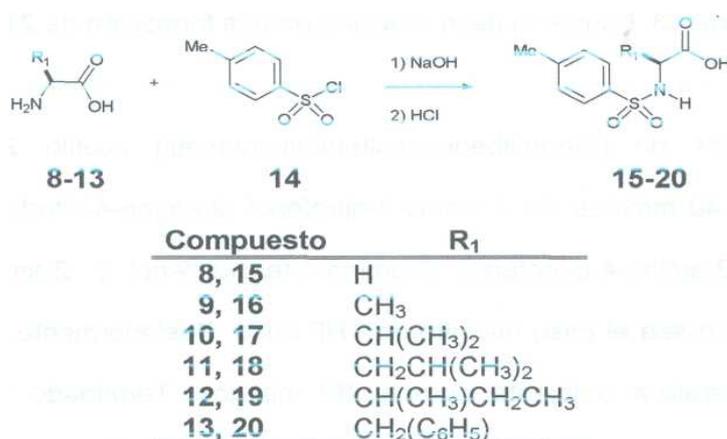


Figura 1.7. Esquema de reacción para la formación de **15-20**.

Se utilizaron 0.40 mmol de los compuestos **15-20** que se trataron con un exceso de cloruro de tionilo (0.1 mol). El exceso del cloruro de tionilo también se utiliza como el disolvente de la reacción. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que la mezcla se tornó homogénea. Al término de la reacción el exceso de cloruro de tionilo se eliminó utilizando presión reducida. La reacción procede como se muestra en la Figura 1.8.

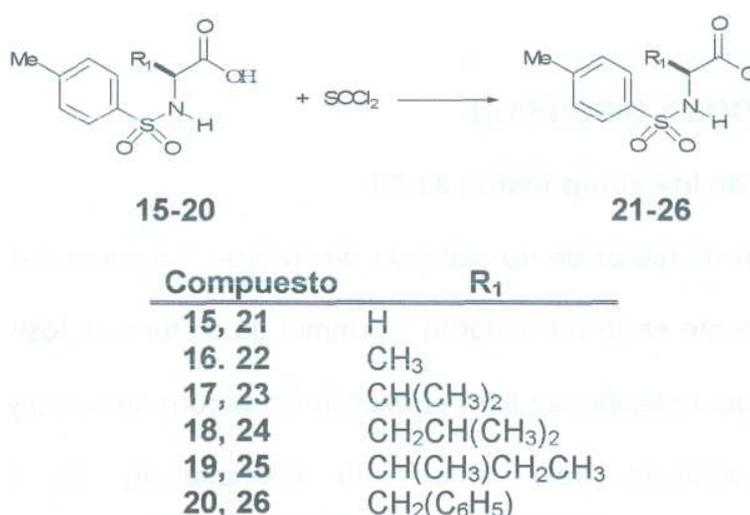


Figura 1.8. Esquema de la reacción para la formación de **21-26**.

A los Cloruros de [(4-metilbencensulfonil)aminometil] acetilo **21-26** se les adicionaron 0.40 mmoles del 2-amino-3-nitrofenol, 2-amino-4-nitrofenol, 2-amino-5-nitrofenol, 2-amino-4-clorofenol, 2-amino-4-ter-butilfenol y 2-amino-4-cloro-5-nitrofenol según sea el caso disuelto en THF seco. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Terminado el tiempo de reacción el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose un sólido café

de aspecto cristalino. En la figura 1.9 se muestra el esquema de reacción para la formación de las amidas **33-68**.

Las amidas obtenidas se lavaron con cloroformo y se purificaron por cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC), empleando una columna semipreparativa zorbax, y una mezcla de acetonitrilo-agua (65:35). Los rendimientos de las reacciones variaron entre 63-73%.

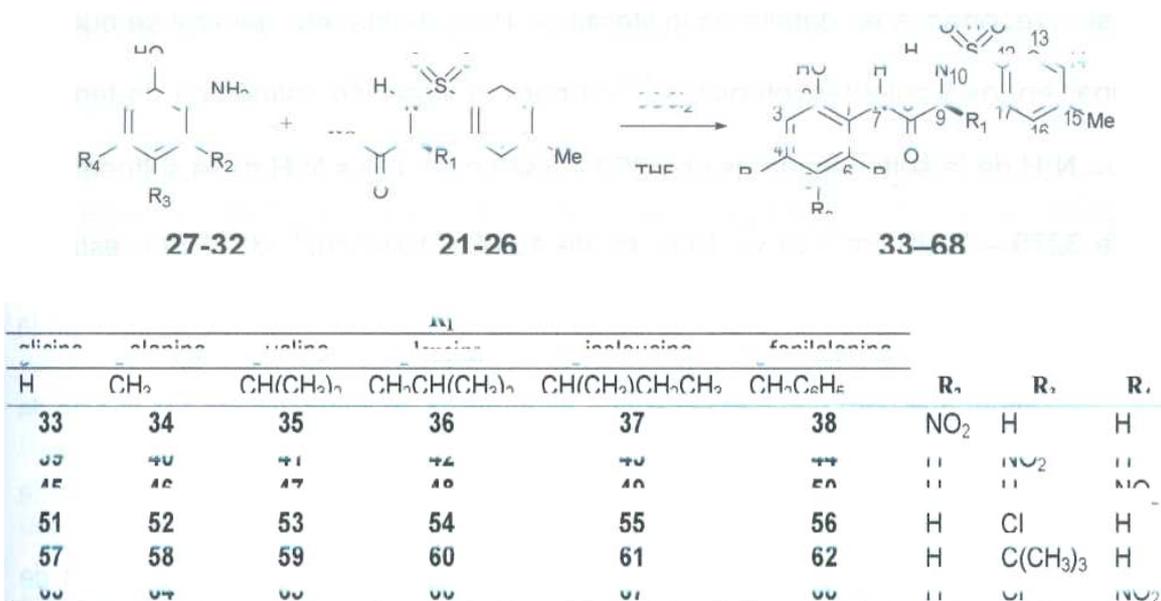


Figura 1.9. Esquema de la reacción para la formación de las 38 fenolamidas **33-68**

1.3.2 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL

1.3.2.1 Espectroscopía en el infrarrojo (IR) de los compuestos 33-68.

En la espectroscopía en el infrarrojo se puede determinar la formación de puentes de hidrogeno ya que la aparición de ciertas señales representan las interacciones intermoleculares e intramoleculares de las que no son puentes de hidrogeno para ciertos grupos funcionales como N-H de amida N-H de sulfonamida y para el grupo O-H. La asignación de varias señales en distintos compuestos, en general, han sido reportados en detalle en la literatura. Pero de manera general se pueden agrupar en los siguientes intervalos¹⁰³ a) para la vibración asimétrica de tensión del ν_{as} N-H de la sulfonamida es de $3390 - 3323 \text{ cm}^{-1}$ b) ν_s N-H de la sulfonamida es de $3279 - 3229 \text{ cm}^{-1}$ c) ν_{as} SO₂ es de $1344 - 1317 \text{ cm}^{-1}$ d) ν_s SO₂ esta en $1187 - 1147 \text{ cm}^{-1}$ y e) ν S-N se ubica en $924 - 906 \text{ cm}^{-1}$. Se ha reportado en la literatura que para una ν SO₂N-H que no participa en interacciones por puente de hidrogeno se observa en los limites superiores del intervalo dado anteriormente de ν_{sn} ¹⁰⁴. Las señales en 3186 cm^{-1} se asignan a la interacción por puentes de hidrogeno NH de la sulfonamida¹⁰⁸.

Las señales características de amida I aparecen en 3293 cm^{-1} 1655 cm^{-1} y 1650 cm^{-1} . amida II esta en 1535 cm^{-1} y 1520 cm^{-1} . la amida III en 1238 cm^{-1} ¹⁰⁵ Para la ν N-H con puentes de hidrogeno esta en el intervalo de $3250-3370 \text{ cm}^{-1}$ para N-H sin participar en puentes de hidrogeno aparece en el intervalo de $3400-3500 \text{ cm}^{-1}$ ^{106 - 109} para polipéptidos con estructura secundaria se le asigna una conformación de α -helicoidal si las señales en el infrarrojo aparecen en $1670 - 1654 \text{ cm}^{-1}$ o de β -

hoja en $1650 - 1635 \text{ cm}^{-1}$ ¹¹⁰⁻¹¹². La señal característica de grupo fenólico libre aparece en el intervalo $3610 - 3645 \text{ cm}^{-1}$ como una señal de forma ancha y de gran intensidad, cuando el grupo O-H participa en interacciones intramoleculares esta señal se desplaza en el intervalo de $3450 - 3600 \text{ cm}^{-1}$ y en la participación en interacciones intermoleculares se desplaza a frecuencias menores al intervalo de $3200 - 3550 \text{ cm}^{-1}$. El cambio drástico en el infrarrojo y la aparición de señales alrededor de los 3690 cm^{-1} sugiere que la estructura tiene un protón transferible con la formación de anillos a través de una red de puentes de hidrogeno ¹¹³

Los espectros de IR se obtuvieron en el intervalo de $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ en donde se presentan las frecuencias vibracionales del grupo amida y sulfonamida características para las fenolamidas **33-68** Los espectros de IR para las fenolamidas **33-68** se observa la señal correspondiente al grupo amida, y no se observan señales del grupo carboxílico que serian características de la materia prima **21-26**. Las vibraciones mas representativas de las acetamidas **33-68** se encuentran reportadas en la Tabla 1.1

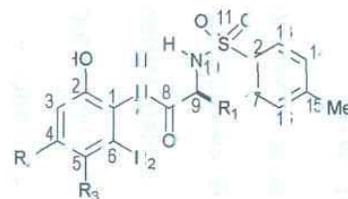


Tabla 1.1. Absorciones características (en cm^{-1}) en el infrarrojo para los compuestos 33-48.

	$\nu_{\text{C-H}}^{\text{ar}}$	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{S-H}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	C=O	AMIDA I	AMIDA II	$\nu_{\text{as}} \text{S-O}_2$	$\nu_{\text{s}} \text{S-O}_2$	AMIDA III	S-H	C=C	C-H _{ar}	
33	3613 3910	3528	3358	3274		1681		1535	1520	1335	1167	1240		1610	1014
34	3510 3919	3450	3361	3253		1678	1345	1541	1524	1332	1165	1259	917	1610	1019
35	3713	3402	3301	3252		1671		1541	1523	1333	1162		923	1609	1015
36		3400	3368 3398		3150	1671		1535	1523	1328	1168	1239	924	1599	1010
37	3816	3434	3314	3252		1670	1347	1541	1522	1345	1165	1232	923	1622	1014
38		3417		3239		1666		1551	1507	1326	1162	1249	933	1600	1015
39	3610		3353	3300		1664	1313	1532	1505	1347	1165	1230	905	1598	1019
40			3366 3366	3301		1664	1313	1544	1500	1342	1162	1236	921	1598	1016
41			3319	3256		1664	1333	1545	1505	1343	1160	1235	921	1603	1012
42			3316		3120	1675	1313	1541	1501	1342	1167	1234	901	1600	1014
43		3397	3324	3256		1662		1541	1503	1344	1161	1248	922	1603	1017
44			3316 3340	3227		1679	1313	1541	1500	1345	1169	1234	941	1602	1014
45	3819 3918 3712	3416	3319		3176	1670	1323	1561	1514	1347	1165	1240	941	1592	1018
46	3710	3418	3357	3238		1672	1325	1543	1517	1336	1162	1241	913	1590	1017

Tabla 1 1. Continuació n...

	$\nu_{\text{O-H}}^{\text{H}}$	$\nu_{\text{O-H}}$	$\nu_{\text{N-H}}$	$\nu_{\text{S-N-H}}$	$\nu_{\text{S-N-H}}^{\text{X}}$	C=O	AMIDA II		$\nu_{\text{as}} \text{SC}_2$	$\nu_{\text{s}} \text{SO}_2$	AMIDA III	S-N	C=C	C-H_{ar}	
47	3700		3364	3143	3100	1663	1631	1552	1517	1349	1161	1247	919	1600	1076
48	3788	3470	3377			1666	1624	1547	1509	1347	1167	1246	931	1592	1086
			3363												
49			3321	3136		1668	1629	1548	1515	1352	1162	1244	925	1602	1090
			3315												
50	3858	3526	3374	3120	3117	1674	1625	1553	1513	1347	1152	1268	917	1588	1090
			3366												
51			3372			1666		1550	1503	1322	1156	1272	917	1611	1091
	3810														
52	3704		3368	3108	3112	1666		1541		1325	1162	1267	926	1607	1090
53	3727	3449	3375	3146		1660		1538	1503	1345	1162	1297	927	1600	1091
54	3635	3465	3340	3153		1663		1536	1502	1318	1161	1247	916	1598	1090
55		3453	3370	3145		1656		1535	1502	1317	1163	1240	929	1600	1091
56	3700	3403	3374		3176	1671		1540	1493	1317	1152	1223	922	1610	1095
57	3863	3446	3377			1656	1617	1542	1505	1325	1155	1219	926	1597	1091
	3800-														
58	3700		3367	3164		1660	1615	1554	1509	1335	1165	1235	920	1593	1090
62	3800	3420		3132		1670	1617	1555	1509	1325	1154	1224	923	1593	1090
	3800-														
63	3700	3488	3340	3147		1680	1612	1555	1523	1348	1147	1215	923	1600	1095
64	3776	3488	3348			1670		1546	1513	1327	1160	1256	922	1582	1093
66	3800		3341	3107		1674	1651	1539	1513	1325	1165	1263	927	1601	1061
67	3800	3486	3329	3153		1666		1542	1517	1324	1163	1263	919	1597	1090
68	3700	3424				1680	1625		1509	1328	1163	1217		1600	1091

Para los compuestos **34, 35, 37, 45-48, 50, 52-54, 56-58, 62, 66 y 68** se observan señales anchas mayores a 3600 cm^{-1} ($3700 - 3900\text{ cm}^{-1}$) correspondientes a la $\nu_{\text{O-H}}$, señales características para aquellos compuestos en los cuales el enlace O-H está participando en la formación de redes de puentes de hidrógeno¹¹³ Así mismo, la $\nu_{\text{O-H}}$ se encuentra desplazada a frecuencias menores como señales finas y de gran intensidad ($3400 - 3528\text{ cm}^{-1}$)¹¹⁴ este desplazamiento corresponde al intervalo donde el OH está formando puentes de hidrógeno intramoleculares, a excepción de los compuestos **33, 39, 54 y 67** cuya señal del $\nu_{\text{O-H}}$ aparece en la zona donde el grupo OH está libre ($3600 - 3635\text{ cm}^{-1}$)¹¹⁴⁻¹¹⁶ Por lo tanto, el grupo O-H está participando en la formación de puentes de hidrógeno de tipo *inter-* y/o intramoleculares.

La vibración $\nu_{\text{N-H}}$ para las aminas normalmente aparece en frecuencias de 3440 cm^{-1} . En todos los compuestos **33-68** solo se distingue una señal el grupo N-H y $\text{SO}_2\text{N-H}$. dicha señal está desplazada a frecuencias menores ($\nu_{\text{N-H}} = 3312 - 3366\text{ cm}^{-1}$), lo cual indica que participan en la formación de interacciones por puente de hidrógeno^{105,114}. Para la $\nu_{\text{SO}_2\text{-N-H}}$ se encuentran en un intervalo $3264 - 3270\text{ cm}^{-1}$. intervalo donde el N-H de la sulfonamida no participa en interacciones intramoleculares a excepción de los compuestos **36, 42, 45, 47, 50, 52 y 56** en los cuales aparece una señal en el intervalo de $3100 - 3186\text{ cm}^{-1}$ lo que indica la presencia de una interacción por puente de hidrógeno del grupo N-H de la sulfonamida¹⁰³. Posiblemente estos grupos formen puentes de hidrógeno de

manera *intra* o *intermolecular* con los grupos carbonilo, amino, hidroxilo y nitro presentes en los compuestos. Las señales del grupo carbonilo aparecen en el intervalo de valores promedio ($1650 - 1655 \text{ cm}^{-1}$) para este grupo funcional amida pero cuando la vibración $\nu_{\text{C=O}}$ se encuentra a valores mayores a 1650 cm^{-1} sugiere la interacción de este grupo en un puente de hidrogeno, En los todos los compuestos la señal de carbonilo está desplazada a frecuencias mayores en el orden de $1656 - 1680 \text{ cm}^{-1}$, lo que estaría indicando una interacción del tipo $\text{C=O} \cdots \text{H}$.

1.3.2.2. Resonancia magnética nuclear para los compuestos 33-68.

La RMN de ^1H y ^{13}C confirman la presencia de los compuestos **33-68**, para la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C se efectuaron experimentos heteronucleares (HETCOR) de dos dimensiones de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$. Así, para H1 en los compuestos **33-50 y 63-68** aparece como una señal simple y ancha, esta señal se encuentra a frecuencia altas ($\delta = 10.7-12.0$ ppm), debido posiblemente a dos causas: 1) A la acción de un efecto de desprotección causado por el grupo nitro (efectos de resonancia y mesoméricos sobre el anillo aromático) dejando a H1 con un carácter ácido mayor en comparación con las fenolamidas 1, 2¹¹⁷⁻¹¹⁸ y 2) H1 ante la presencia del grupo carbonilo de la amida o del nitrógeno amídico favorece la formación de puentes de hidrógeno.^{10,104,117}

Se ha reportado en la literatura que la dependencia de los desplazamientos químicos de RMN ^1H con respecto a la variación de la temperatura ($(\Delta\delta/\Delta T)$) es una herramienta de diagnóstico para elucidar si los átomos de hidrógeno presentan interacciones intra-intermoleculares o con el disolvente¹¹⁹⁻¹²⁰. Conociendo la pendiente obtenida por $\Delta\delta/\Delta T$ se pueden deducir la presencia de estos puentes de hidrógeno. Si el valor de la pendiente es inferior a -3×10^3 ppm/K existe la presencia de un puente intramolecular, pero si el valor que se obtiene es mayor a -3×10^3 ppm/K hay enlaces intermoleculares o bien existen asociaciones con el disolvente¹¹⁹⁻¹²⁰

Se obtuvieron los espectros de **NRMN H** de los derivados de glicina **33, 39, 45, 51, 57 y 63** a diferentes temperaturas para correlacionar el desplazamiento químico de los protones de los grupos N-H, O-H y C-H6 con la temperatura ($\Delta\delta/\Delta T$) en un disolvente polar como el DMSO-d6, con la finalidad de determinar la naturaleza de los puentes de hidrogeno presentes en su estructura molecular. Estas interacciones pueden conducir a la formación de estructuras supramoleculares^{104, 107,108}

La dependencia del $\Delta\delta/\Delta T$ para H1, H7, H10 y H6 se muestra en la Tabla 1.2. Los valores de H7 en **33, 39 y 45** muestran una pequeña variación de los desplazamientos con respecto a la temperatura ($\Delta\delta/\Delta T = -1.11 \times 10^{-3} - 2.32 \times 10^{-3}$ ppm/K), esto indica que H7 se estabiliza con dos anillos de cinco miembros formando una estructura pseudobiciclica. La diferencia de la naturaleza electrónica de los grupos sustituyentes en el anillo bencénico afecta la movilidad de H7. Por ejemplo la amida **51** que tiene un átomo de cloro en C4, y la electronegatividad del átomo de C1 reduce la densidad electrónica del oxígeno fenólico. De esta manera, en **51** no esta presente ninguna interacción intramolecular con H7 ($\Delta\delta/\Delta T = -3.4 \times 10^{-3}$ ppm/K). Por otra parte, la actividad electrodonadora de los grupos terbutilos en la amida **57** incrementa la densidad electrónica del oxígeno fenólico y como consecuencia H7 ($\Delta\delta/\Delta T = -1.1 \times 10^{-3}$ ppm/K) presenta un enlace intramolecular O1...H7 fuerte. La dependencia de H10 con respecto a la temperatura que H10 presenta interacciones intermoleculares en las amidas **33, 39, 45 y 63**. Mientras

que en **51**, H10 tiene interacciones preferentemente intramoleculares. Esto se debe probablemente a que en estos compuestos las interacciones de H10 esta presente con O2. Por lo tanto, **51** tiene conformación distinta a las que presenten las amidas **33, 39, 45 y 63**

Tabla 1.2. Desplazamiento químico de ¹H dependiente de la temperatura (ppm/K) en DMSO para **33-68**

Compuestos	$\Delta\delta/\Delta T$ (10^{-3})		
	N7—H7	N10—H10	O1—H1
33	-1.29	-4.60	—
39	-1.23	-3.50	-5.70
45	-1.99	-3.70	-5.40
51	-3.44	-1.64	-1.60
57	-1.11	-2.60	-0.11
63	-2.10	-4.00	-0.20

H1 en los compuestos **33-50 y 63-68** presenta un carácter ácido mayor y de manera preferente en estos compuestos. Con grupos nitro se favorece la desprotección en H1 y por lo tanto se observa un incremento considerable en la acidez del protón reflejándose en los desplazamientos químicos (Tabla 1.3-1.8). Para los compuestos **51-56** el desplazamiento de H1 es menor ($\delta = 10.3-10,5$ ppm) que el observado en **39-44** ($\delta = 11.8-12.0$ ppm). a pesar que ambos sustituyentes (Cl y NO₂) se encuentran en la misma posición. Se ha determinado por cálculos teóricos HF/6-31G* que el índice de aromaticidad que induce el átomo

de cloro es menor. Así, la aromaticidad presente en el anillo aromático es menor en comparación con el grupo nitro, originando una densidad electrónica menor y H1 presenta un carácter ácido menor¹⁰¹. La presencia de un grupo electrodonador (terbutilo) en los compuestos **57-62** produce una disminución en el carácter ácido de H1, por lo tanto, H1 aparece desplazado a frecuencias menores ($\delta = 9.6-10.0$ ppm)¹⁰¹.

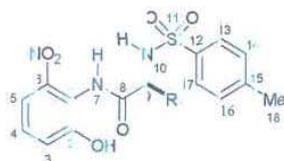
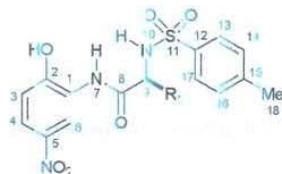


Tabla 1.3. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 33-38.

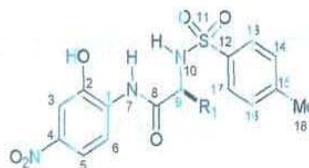
Compuesto	H1	H3	H4	H5	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
33	10.6 s	7.30 d ($^4J=2.0$ $^3J=8.43$)	8.93 dd ($^3J=8.43$)	7.20 d ($^4J=2.0$ $^3J=8.43$)	9.74 s	3.68 t ($^3J=5.86$)	8.0 t ($^3J=6.0$)	7.72 d ($^3J=8.05$)	7.39 d ($^3J=8.05$)	2.38 s			
34	10.7 s	7.22 d ($^4J=4.6$)	6.52 t ($^3J=8.6$)	7.30 d ($^4J=4.6$)	9.82 s	4.19 m ($^3J=5.22$)	8.0 d ($^3J=8.60$)	7.72 d ($^3J=8.05$)	7.35 d ($^3J=8.05$)	2.38 s	1.14 d ($^3J=6.7$)		
35	10.9 s	7.36 d ($^3J=8.24$)	7.24 dd ($^3J=8.24$ y 8.60)	7.38 d ($^3J=8.6$)	9.8 s	4.05 t ($^3J=5.22$)	7.75 d ($^3J=9.15$)	7.67 d ($^3J=7.5$)	7.24 d ($^3J=7.5$)	2.28 s	0.39 d ($^3J=6.4$)		2.0 ($^3J=5.0$)
36	10.8 s	7.22 d ($^4J=4.76$)	7.27 d ($^3J=8.60$)	7.28 d ($^4J=4.76$)	9.88 s	4.12 t ($^3J=8.33$)	7.94 d ($^3J=8.79$)	7.67 d ($^3J=8.05$)	7.27 d ($^3J=8.05$)	2.30 s	0.84 d ($^3J=6.6$)	1.39 t ($^3J=7.1$)	1.65 m
37	11.0 s	7.02 d ($^3J=8.05$)	6.5 t ($^3J=8.05$)	7.46 d ($^3J=8.00$)		4.04 t ($^3J=6.40$)	7.74 d ($^3J=9.34$)	7.74 d ($^3J=7.7$)	7.24 d ($^3J=8.6$)	2.30 s	0.78 t ($^3J=7.13$)	1.69 m 1.45 m	1.10 m
38*	10.8 s	7.3 d ($^4J=4.39$)	7.22 m	7.27 d ($^3J=8.60$)	10.1 s	4.42 t ($^3J=8.78$)	8.09 ($^3J=9.3$)	7.34 ($^3J=8.05$)	7.07 ($^3J=8.05$)	2.35 s		3.02 d ($^3J=2.56$)	
Ar* 7.24 s													

(^1H) δ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).

Tabla 1.4. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 39-44.

Compuesto	H1	H3	H4	H6	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
39	12.0 s	7.15 d ($^3J=8.3$)	7.93 dd ($^4J=2.6$, $^3J=8.8$)	8.90 d ($^4J=2.6$)	9.45 s	3.75 d ($^1J=5.68$)	8.3 s ($^3J=5.68$)	7.75 d ($^3J=8.05$)	7.39 d ($^3J=8.05$)	2.36 s			
40	12.0 s	7.12 d ($^3J=3.59$)	7.92 d ($J=7.67$)	8.8 s	9.5 s	4.12 d ($^3J=6.73$)	8.3 ($^3J=7.9$)	7.73 d ($^3J=7.70$)	7.34 d ($^3J=7.70$)	2.35 s	1.16 d ($^3J=6.56$)		
41	11.8 s	7.2 d ($^3J=8.7$)	7.91 dd ($^4J=1.82$, $^3J=8.7$)	8.6 s	9.6 s	3.9 t ($^1J=7.67$)	8.0 d ($^3J=8.95$)	7.7 d ($^3J=8.0$)	7.30 d ($^3J=8.0$)	2.21 s	0.86 d ($^3J=6.4$)		1.93 m ($^3J=6.8$)
42	11.9 s	7.14 d ($^3J=3.73$)	7.90 dd ($^4J=2.93$, $^3J=8.78$)	8.63 d ($^4J=2.74$)	9.5 s	4.6 t ($^3J=8.0$)	8.30 d ($^3J=8.23$)	7.70 d ($^3J=8.05$)	7.27 d ($^3J=8.05$)	2.36 s	0.83 d ($^3J=6.41$)	1.07 t ($^3J=7.14$)	1.48 m
43	11.8 s	7.12 d ($^3J=8.3$)	7.88 dd ($^4J=2.6$, $^3J=8.8$)	8.53 dd ($^4J=2.6$)	9.47 s	3.92 t ($^3J=8.40$)	8.0 d ($^3J=8.8$)	7.67 d ($^3J=8.05$)	7.21 d ($^3J=8.05$)	2.19 s	0.77 t ($^3J=7.13$)	1.69 m 1.50 m	1.19 m
44*	11.0 s	6.26 d ($^3J=7.14$)	7.05 dd ($^4J=1.68$, $^3J=7.32$)	7.81 d ($^4J=1.38$)	8.8 s	3.53 t ($^3J=4.6$)	7.42 ($^3J=9.15$)	6.60 d ($^3J=7.5$)	6.26 d ($^3J=7.5$)	2.35 s	0.79 d ($^3J=6.60$)	2.12 m 1.91 m ($^3J=4.4$)	
Ar* 6.37 s													

(^1H) δ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).


 Tabla 1.5. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 45-50.

Compuesto	H1	H3	H5	H6	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
45	11.3s	7.72 s	7.72 s	8.24 s	9.5s	3.74t ($^3J=6.04$)	8.27t ($^3J=6.04$)	7.72d ($^3J=8.05$)	7.40d ($^3J=8.05$)	2 34s			
46	11.4s	7.76 s	7.76 d ($^3J=7.5$)	8.4d ($^3J=7.5$)	9.6s	4.14m ($^3J=7.14$)	8.23 ($^3J=8.78$)	7.76d ($^3J=8.05$)	7.58d ($^3J=8.05$)	2 36s	1.26 d ($^3J=6.77$)		
47	11.1 s ($^4J=2.74$)	7.70	7.68d ($^3J=6.04$)	8.02d ($^3J=6.04$)	9.5s	3.93t ($^3J=6.9$)	8.04d ($^3J=6.04$)	7.68d ($^3J=8.05$)	7.25d ($^3J=8.05$)	2 25s	0.82 d 0.77d ($^3J=6.77$)		1.93m ($^3J=6.0$)
48	11.3 s	7.72s	7.7s ($^3J=7.2$)	8.3d ($^3J=7.2$)	9.6s	3.99 m ($^3J=8.79$)	8.1d ($^3J=8.79$)	7.72s ($^3J=7.3$)	7.22d ($^3J=7.3$)	2 27s	0.63d 0.80d ($^3J=5.5$)	1.44 m	1.54 m
49	11.1 s	7.69d ($^4J=2.38$)	7.69d ($^4J=2.38$)	8.03d ($^3J=8.42$)	9.54d ($^3J=9.54$)	3.96 ($^3J=7.87$)	8.03d ($^3J=9.52$)	7.68d ($^3J=8.05$)	7.24d ($^3J=8.05$)	2 23s	0.77t ($^3J=6.75$) 0.75d ($^3J=6.75$)	1.39 m 1.45 m	1.16 m
50*	11.1 s	7.72s	7.69s ($^3J=8.60$)	8.10d ($^3J=8.60$)	9.75s	4.4t ($^3J=4.6$)	8.32 ($^3J=8.8$)	7.42 ($^3J=8.05$)	7.10 ($^3J=8.05$)	2 27s		2.99m 2.74m	

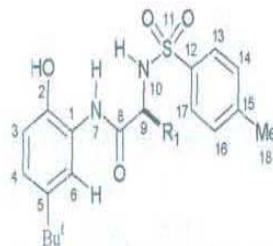
(^1H) δ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).

Tabla 1.6. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 51-56.

Compuesto	H1	H3	H4	H6	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
51	10.5s	6.96s	6.96s	7.97s	9.28s	3.68t ($^3J=5.9$)	8.3d ($^3J=5.7$)	7.73d ($^3J=8.05$)	7.37d ($^3J=8.05$)	2.37s			
52	10.5s	6.95s	6.95s	7.86s	9.31s	4.04 m	8.3d ($^3J=8.05$)	7.72d ($^3J=8.05$)	7.35d ($^3J=8.05$)	2.35s	1.12 d ($^3J=6.7$)		
53	10.3s	6.93d ($^4J=2.38$)	6.90s	7.57d ($^4J=2.88$)	9.3s	3.83t ($^3J=6.8$)	7.95d ($^3J=8.6$)	7.64d ($^3J=8.05$)	7.26d ($^3J=8.05$)	2.3s	0.78 d, 0.83d ($^3J=6.77$)		1.93m
54	10.3s	6.86d ($^6J=8.45$)	6.96dd ($^4J=2.38$, $^3J=8.45$)	7.64s	9.29	3.91m	8.17d ($^6J=8.04$)	7.70d ($^3J=8.05$)	7.31d ($^3J=8.05$)	2.35s	0.80d, 0.65d ($^3J=6.40$)	1.07m	1.40 m
55	10.3s	6.93s	6.93s	7.54s	9.34s	3.84t ($^3J=8.20$)	7.98d ($^6J=8.79$)	7.68d ($^3J=8.05$)	7.25d ($^3J=8.05$)	2.28s	0.77m 0.76m	1.46 m, 1.14 m	1.68 m
56*	10.3s	6.88d ($^6J=8.06$)	6.97dd ($^4J=2.36$, $^3J=8.06$)	7.72d ($^4J=2.36$)	9.44s	4.34t ($^3J=4.56$)	8.25 ($^6J=8.96$)	7.47 ($^3J=8.05$)	7.14 ($^3J=8.05$)	2.30s		2.97m 2.75m	

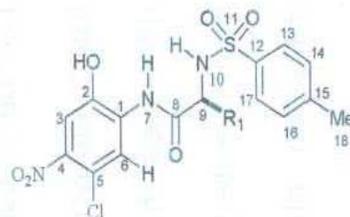
Har* 7.20s

 $(^1\text{H}) \delta$ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).


 Tabla 1.7. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos **57-62**.

Compuesto	H1	H3	H4	H6	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
57	9.92s	6.81 d ($^3J=8.24$)	6.94dd ($^4J=2.20$, $^4J=2.20$, $^3J=8.24$)	7.94 d ($^4J=2.20$)	9.2s	3.60t ($^3J=6.23$)	8.25t ($^3J=6.22$)	7.73d ($^3J=8.05$)	7.39d ($^3J=8.05$)	2.37s	1.22s		
58	9.80 s	6.81 d ($^3J=8.24$)	6.93dd ($^4J=1.83$, $^4J=1.83$, $^3J=8.24$)	7.45 d ($^4J=1.83$)	9.25s	3.95m	8.27d ($^3J=7.66$)	7.73d ($^3J=8.05$)	7.37d ($^3J=8.05$)	2.34s	1.12 d 1.21s ($^3J=6.95$)		
62*	9.56 s	6.76d ($^3J=8.46$)	6.93dd ($^4J=2.38$, $^4J=2.20$, $^3J=8.42$)	7.69d ($^4J=2.20$)	9.38s	4.22 a	8.23 ($^3J=8.6$)	7.44 ($^3J=8.05$)	7.12 ($^3J=8.05$)	2.26s	1.22s	2.99 m 2.76 m	
Har* 7.14s													

(^1H) δ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).

Tabla 1.8. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H de los compuestos 60-65.

Compuesto	H1	H3	H6	H7	H9	H10	H13 H17	H14 H16	H18	CH ₃	CH ₂	CH
63	11.7s	7.64 s	8.27s	9.6s	3.76t ($^3J=3.78$)	8.27	7.72d ($^3J=8.05$)	7.39d ($^3J=8.05$)	2.36s			
64	11.6 s	7.64 s	8.16 s	9.6s	4.18t ($^3J=8.02$)	8.31d ($^3J=8.23$)	7.69d ($^3J=8.05$)	7.34d ($^3J=8.05$)	2.32s	1.14 d ($^3J=7.29$)		
66	11.7 s	7.66 s	7.96 s	9.73s	4.09 a	8.23 a	7.66d ($^3J=8.05$)	7.34d ($^3J=8.05$)	2.30s	0.82d, 0.69d ($^3J=6.40$)	1.34 m 1.37 m	1.54 m
68*	11.8 s	7.75s	8.04s	9.87s	4.47 m ($^3J=4.6$)	8.31d ($^3J=9.15$)	7.44 ($^3J=8.05$)	7.11 ($^3J=8.05$)	2.23s		2.96dd ($^3J=4.6$) 2.75dd ($^3J=10.0$)	
Har* 7.25 s												

(^1H) δ referidos en ppm a la referencia electrónica del TMS, DMSO, J (Hz).

Los desplazamientos químicos de RMN de ^{13}C para estos compuestos **33-68** están enlistados en las Tablas 1.9 - 1.14. Como se puede observar en dichas tablas, los desplazamientos químicos del carbono amídico en estas series de compuestos ($\delta=166.4-176.7$ ppm) se encuentran a frecuencias menores lo que corrobora la presencia de las amidas. Esto indica que el par de electrones del nitrógeno permanece deslocalizado sobre el sistema n del enlace carbonilo adyacente. Las señales correspondientes al fragmento del aminofenol C1-C6 fueron asignadas en comparación con las oxamidas y fenolamidas semejantes⁹⁷. Los desplazamientos químicos de C6 muestran una dependencia con respecto a los sustituyentes en el anillo bencénico. El desplazamiento de C6 aparece a diferentes frecuencias en relación al ambiente químico que propicia cada sustituyente y a su posición relativa en el anillo bencénico. Así, la magnitud de la densidad electrónica presente en C6 es diferente en estas 6 series de amidafenoles¹⁰¹. Por otra parte, C8 presenta desplazamientos comparables con amidas donde el grupo carbonilo está conjugado con el anillo aromático. Este hecho demuestra que la sustitución en el anillo bencénico de 33-68 no se inhibe la conjugación entre el anillo aromático y el grupo carbonilo.

Con estos datos espectroscópicos obtenidos de RMN de protón y carbono se corrobora que los compuestos 39-68 presentan una semejanza con **1** el cual tiene una conformación del tipo *E,Z* (Figura 1.10 (a)), en el cual su arreglo estaría fijo por la posible formación de un pseudobiciclo entre O1-N7-N10.

Mientras que los compuestos **33-38** son similares a **2** presentando una conformación Z, Z (Figura 1.10 (b)).

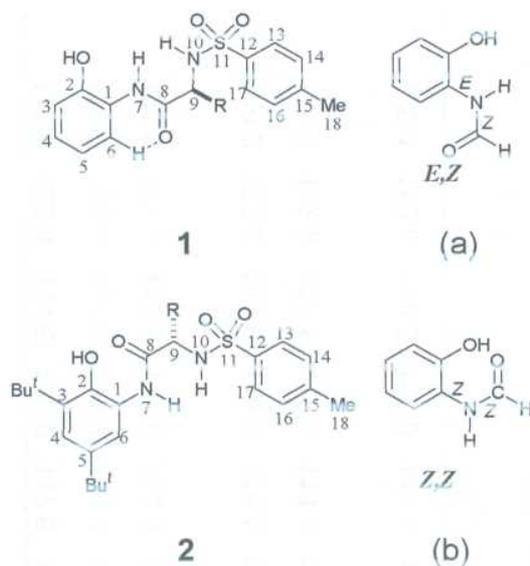
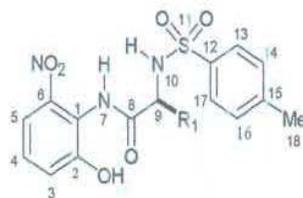


Figura 1.10. (a) Compuesto 1 esquematizando la conformación *E, Z* y
(b) Compuesto 2 esquematizando la conformación *Z, Z*.

Tabla 1.9. Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 33-38.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C12	C13	C14	C15	C18	CH ₃	CH ₂	CH
33	126.4	152.4	114.6	120.0	117.6	146.0	166.7	45.2	137.3	126.5	129.5	142.7	20.9			
34	119.7	152.0	117.0	115.7	114.4	152.0	170.1	51.6	137.0	126.4	129.4	142.4	20.9	18.5		
35	125.9	151.9	119.5	117.8	114.4	145.9	169.3	61.2	138.5	126.5	129.3	142.2	21.0	19.1		31.3
														17.5		
36	126.2	152.2	119.8	118.0	114.0	146.0	170.5	54.8	138.4	126.6	129.5	142.6	21.1	23.3	41.1	23.9
37	126.0	152.0	117.1	115.0	114.4	146.3	169.1	60.5	137.0	126.3	129.1	142.0	20.9	10.9	23.6	37.6
														14.9		
38*	126.1	152.0	119.5	117.8	114.5	145.7	169.7	57.5	137.2	126.0	129.5	141.7	20.8		37.6	

C_{ar}* 138.3, 127.8, 129.0, 125.8.

(^{13}C) δ referidos en ppm DMSO.

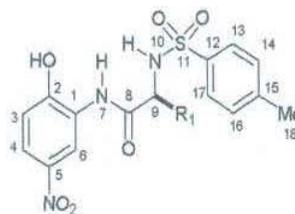


Tabla 1.10. Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos **39-44**.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C12	C13	C14	C15	C18	CH ₃	CH ₂	CH
39	126.1	153.4	114.5	120.6	139.1	115.4	167.3	45.9	137.1	126.7	129.6	142.9	20.9			
40	126.1	153.4	114.4	120.6	139.0	115.4	176.7	52.5	137.5	126.6	129.5	142.8	20.8	18.2		
41	125.9	153.9	114.5	120.6	138.6	116.3	169.8	62.2	137.7	126.7	129.1	142.5	20.7	18.0		30.6
														18.7		
42	126.0	157.7	114.5	120.6	138.9	115.4	170.7	55.5	137.5	126.7	129.2	142.6	21.0	20.7	41.1	23.8
														22.8		
43	125.9	153.7	114.5	120.6	139.0	116.3	169.8	60.9	137.7	126.7	129.0	142.4	20.7	10.5	24.1	36.7
														14.9		
44*	126.1	153.8	114.6	120.6	138.9	116.2	170.1	58.1	137.5	126.4	129.3	142.3	20.8		38.0	

C_{ar}* 136.9 128.0 129.1 126.3.

(^{13}C) δ referidos en ppm DMSO.

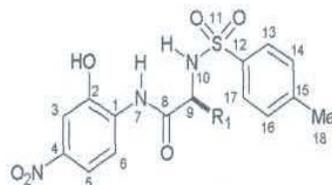


Tabla 1.11. Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos **45-50**.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C12	C13	C14	C15	C18	CH ₃	CH ₂	CH
45	132.8	146.6	109.1	143.1	115.3	118.8	167.0	46.1	137.1	126.5	129.7	142.6	21.0			
46	132.7	146.8	108.9	142.9	115.1	118.7	170.9	52.6	137.4	126.6	129.6	142.5	20.9	25.1		
47	132.6	146.8	108.9	142.5	119.4	114.9	170.2	62.2	137.6	126.6	129.2	142.5	20.8	17.8		30.6
														18.6		
48	132.8	146.8	108.9	142.8	119.1	115.1	171.0	55.7	137.4	126.7	129.4	142.5	20.8	22.8	39.8	23.8
49	132.7	146.8	109.4	142.5	114.9	119.5	170.2	61.1	137.6	126.7	129.2	143.4	20.8	14.9	24.0	40.2
														10.6		
50	132.8	146.8	108.9	142.5	115.0	119.4	170.7	58.2	137.5	126.2	129.3	142.2	20.8		37.8	

C_{ar}* 136.7, 127.8, 129.1, 127.8.
 $(^{13}\text{C}) \delta$ referidos en ppm DMSO.

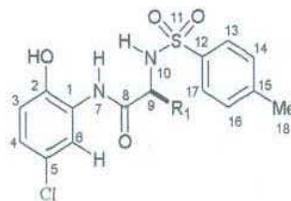


Tabla 1.12. Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos **51-56**.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C12	C13	C14	C15	C18	CH ₃	CH ₂	CH
51	127.0	145.7	116.0	123.4	122.2	119.6	166.8	45.9	137.0	126.6	129.5	143.0	20.8			
52	126.9	145.8	116.0	123.4	122.2	119.6	170.2	52.5	137.5	126.7	129.4	142.8	20.9	18.2		
53	126.7	146.3	116.1	123.6	121.7	120.7	169.4	62.2	137.7	126.8	129.1	142.3	20.8	18.7		30.6
														17.9		
54	126.9	146.1	116.1	123.8	122.1	120.4	170.4	55.6	137.6	126.6	129.5	142.8	20.9	21.0	40.1	50.5
														22.8		
55	126.7	146.3	116.1	123.5	121.7	120.7	172.0	61.1	137.6	126.7	129.1	142.5	20.8	10.6	24.1	36.8
														14.9		
56*	127.0	146.2	116.0	123.6	122.1	120.6	169.7	58.2	137.7	126.4	129.5	142.4	21.0		37.9	
							C _{ar} *	137.0	128.0	129.3	126.4.					

(^{13}C) δ referidos en ppm DMSO.

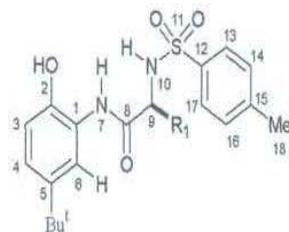


Tabla 1.13. Datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los compuestos 57-62.

Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C8	C9	C12	C13	C14	C15	C18	CH ₃	CH ₂	CH	C	
57	125.1	144.7	114.6	117.7	141.1	120.9	166.4	45.8	137.0	126.6	129.5	142.8	20.9	31.2			33.7	
58	125.3	144.5	114.5	117.3	142.7	120.5	169.8	52.6	137.6	126.6	129.5	141.1	20.9	18.2			33.7	
														31.2				
60	125.6		118.3	115.8	148.4	120.8	171.0	50.5					141.6	21.0	21.7	32.0	22.6	68.5
														30.5				
62*	126.1	145.0	118.3	114.8	142.1	121.2	169.3	58.3	137.7	127.9	129.1	141.0	20.8	31.25	37.1		33.7	

C_{ar}* 136.9 126.2 129.0 125.8.

(^{13}C) δ referidos en ppm DMSO.

El desplazamiento químico de ^{15}N que se muestra en la Tabla 1.15, N7 que corresponde al nitrógeno amídico en los compuestos **33-68** caen dentro de los valores normales de la función amida con puentes de hidrógeno intramoleculares ($\delta = -255$ a -266 ppm).^{101,120} Este desplazamiento químico de N7 es similar en amidas cuyo grupo amídico está deslocalizado para el anillo bencénico¹²¹. Y los valores de las constantes de $^1J_{(N-H)}$ para N7 que dependen del carácter "s" que presenta el átomo de nitrógeno están entre los 90-92 Hz, por esta razón estos hidrógenos están unidos fuertemente al átomo de nitrógeno mostrando una posible geometría plano trigonal y una conformación *cis*, lo que excluye la formación de posibles tautómeros enólicos para estos compuestos^{101,120,122}. N10 en los compuestos 33 - 68 ($\delta = -274$ a -289 ppm) aparece a frecuencias menores [$\Delta\delta = 17-27$ ppm] que los de N7, lo que sugiere la existencia de una densidad electrónica menor en N10. El átomo de azufre ejerce un efecto de protección sobre átomo de nitrógeno impidiendo la deslocalización de su par de electrones libre. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno N10 presenta una geometría piramidal.

Tabla 1.15. Valores de $\delta^{15}\text{N}$ en ppm para los compuestos 33-68.

Compuesto	N7	$^1\text{J}(\text{N-H})$	N10	$^1\text{J}(\text{N-H})$
33	-267	93.1	-289	88.2
35	-264	93.1	-282	86.2
36	-266	92.1	-278	82.2
38	-266	93.6	*	*
39	-257	92.1	-276	85.2
41	-258	93.1	-278	86.2
43	-257	92.1	-278	84.2
44	-259	92.2	-278	80.3
45	-255	92.2	-278	88.0
49	-254	92.8	-278	90.1
51	-261	92.2	-278	87.2
52	-261	92.2	-273	84.2
53	-257	92.2	-279	85.2
54	-258	*	-276	85.2
55	-256	92.2	-278	86.2
56	-259	92.2	-278	87.2
57	-259	91.2	-286	84.2
63	-259	92.1	-278	*

$\delta^{15}\text{N}$ Referido al desplazamiento del nitrometano (-377.5 ppm).

*no se observo

1.3.2.4. Difracción de Rayos-X de los compuestos 33, 38, 48 y 63.

Los datos cristalográficos se muestran en la Tabla 1.16, las distancias y ángulos de enlace más representativos de estas amidas están en las Tablas 1.17-1.19 al final de este capítulo.

Tabla 1.16 Datos cristalográficos de los compuestos 33, 38, 48 y 63.

	33	38	63	48
Fórmula	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₆ S	C ₂₂ H ₂₂ N ₃ O ₆ S	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₃ O ₆ S	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₆ S
Peso Molecular	365.36	456.36	399.80	
Grupo espacial	P2(1)/n	P2(1)/n	Cc	P2(1)/n
a(Å)	16.427(7)	11.8830(10)	31.657(2)	7.3915(7)
b(Å)	5.240(2)	7.3725(6)	7.3658(5)	12.5503(12)
c(Å)	19.632(8)	12.8578(10)	7.7285(6)	11.6109(12)
α(°)	90.00	90.00	90.00	90.00
β(°)	97.976(9)	109.002(2)	101.674(2)	101.333(2)
γ(°)	90.00	90	90.00	90.00
V(Å) ³	1673.4(11)	1065.0(6)	1764.9(2)	1056.0(9)
Z	4	2	4	2
μ(mm ⁻¹)	0.231		0.373	
ρ(g cm ⁻³)	1.450		1.505	
θ limite(Å)	1.74 < θ < 25.0		1.31 < θ < 29.04	
Intervalos de índice hkl	-19.19; -6.6; -23.17		-42.127; -9.10; -10.10	
Reflexiones colectadas	2945(0.1031)		3619(0.00772)	
R	0.0467	0.065	0.0513	0.0516
Rw	0.1049		0.1206	
No de variables	287		256	
GOF	0.976		1.001	
Δρ _{min} (e ⁻³)	-0.321		-0.316	
Δρ _{max} (e ⁻³)	0.255		0.416	

La difracción de rayos-X obtenidas para los compuestos 33 y 38 muestran una conformación similar a la encontrada en solución. La estructura obtenida de los compuestos 33 y 38 se muestra en la Figura 1.11 y 1.12 respectivamente. En ambas estructuras se observa que el grupo fenólico se encuentra orientado

hacia el mismo lado del grupo carbonilo [C8-N7-C1-C2 = -45.0 (4)° para 33 y para C8-N7-C1-C2 = -26.6(1)° 38]. Fijando en el estado sólido una conformación Z,Z, esta conformación es la misma que se deduce en solución con los datos de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C .

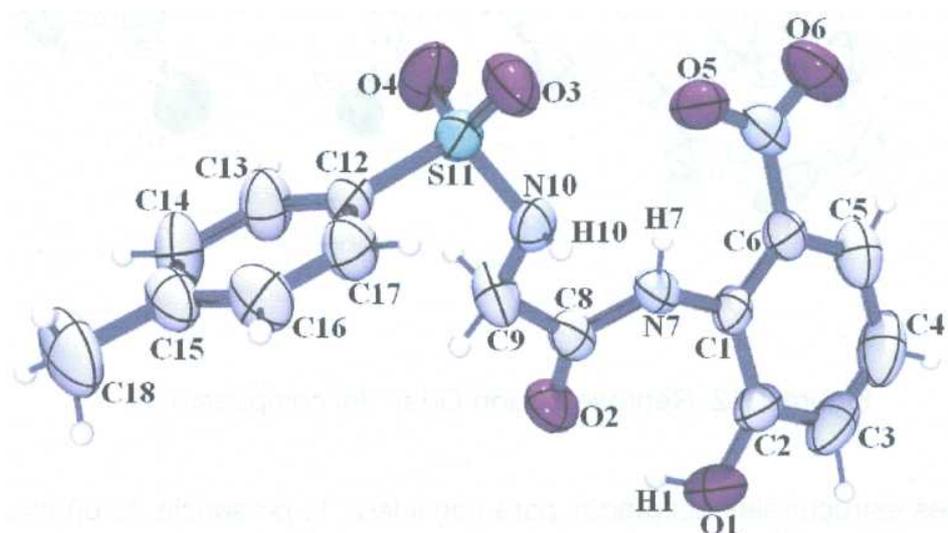


Figura 1.11. Representación Ortepe del compuesto 33.

Esta conformación corrobora con los datos obtenidos en RMN que H7 se encuentra desplazado a frecuencias mayores debido a un efecto inductivo por parte del grupo nitro. N7 presenta una hibridación sp^2 mientras que N10 adquiere una hibridación sp^3 , esto favorece la formación de un pseudo-biciclo entre N10—H7—O5. Los anillos aromáticos en 38 son paralelos entre si.

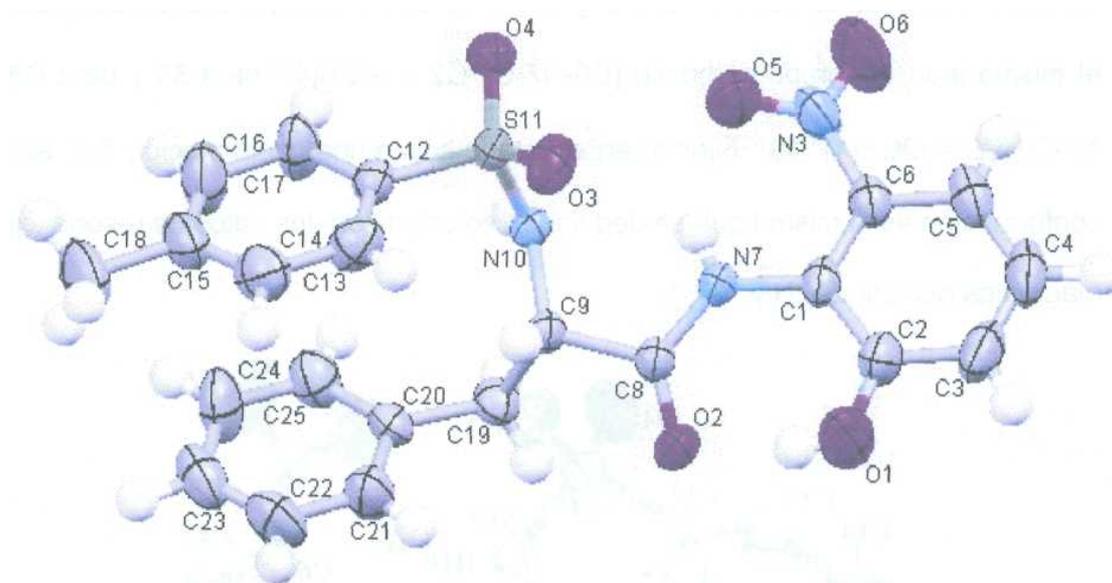


Figura 1.12. Representación Ortep del compuesto **38**.

Los valores estructurales aceptados para considerar la presencia de un puente de hidrógeno $H\cdots O$, están en función de los radios de Van der Waals. Por lo que son aceptadas las longitudes de enlace menores o iguales a 2.90 \AA^{123} Por otra parte, las distancia de enlace entre $O1\cdots O2$ es $2.587(3) \text{ \AA}$ y $2.525(2) \text{ \AA}$ (para 33 y 38 respectivamente) y corrobora la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular, en donde el hidrógeno H1 está interaccionando con el O2. La distancia de enlace $O2\cdots H1$ indica la presencia de un enlace más fuerte ($1.784(5) \text{ \AA}$ para 33 y $(1.793(5) \text{ \AA}$ para 38) y el ángulo $O1-H1-O2$ ($152^\circ(4)$ para 33 y para $165^\circ(2)$ 38) lo cual favorece la formación de un puente de hidrógeno intramolecular. También se observa una interacción intramolecular entre $O5\cdots H7$ -es más débil que la anterior debido a que la distancia de enlace encontrada es mayor ($2.114(3) \text{ \AA}$ para 33 y $1.953(2) \text{ \AA}$

para 38) que la observada en O2•••H1, pero sigue siendo menor a la suma de los radios de Van der Waals. Como se observa en las Figuras 1.13 para 33 y las Figuras 1.14 para 38.

Los átomos de N7 y N10 en 33 están en posición syn [el ángulo de torsión N10-C9-C8-N7 es $-13.9(4)^\circ$ para 33 y $7.9(5)^\circ$ para 38] y por lo tanto se favorece la presencia del puente de hidrógeno intramolecular de N7-H7•••N10. La distancia entre N7 y N10 es $2.726(3) \text{ \AA}$ para 33 y $2.719(3) \text{ \AA}$ para 38, la cuál es menor a la suma de los radios de van der waals de los átomos de nitrógeno ($r_{\text{RVD}} = 3.1 \text{ \AA}$) y corrobora el puente de hidrógeno intramolecular N7-H7•••N10.

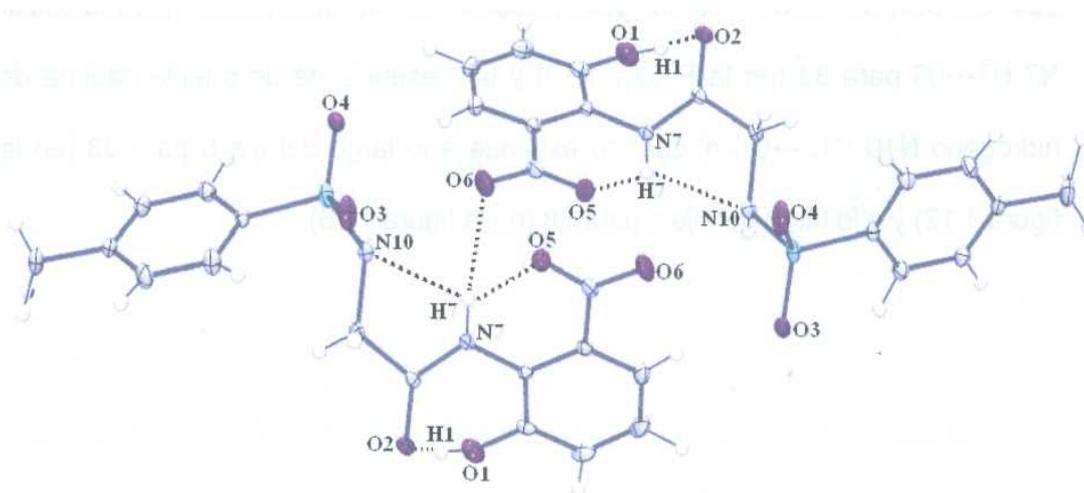


Figura 1.13. Interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes en el compuesto 33.

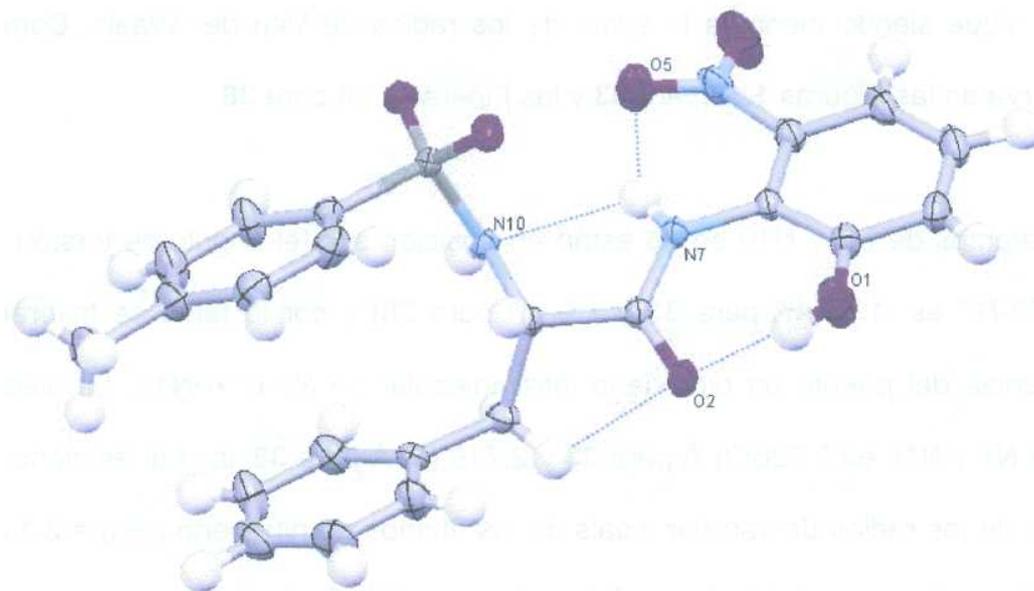


Figura 1.14. Interacciones intramoleculares presentes en el compuesto 38.

Las estructuras están siendo estabilizadas por la interacción intermolecular N7-H7...O6 para **33** (en la Figura 1.15) y la presencia de un puente cadena de hidrógeno N10-H10...O4 el cual se extiende a lo largo del eje b para **33** (en la figura 1.12) y a lo largo del eje c para **38** (en la figura 1.16).

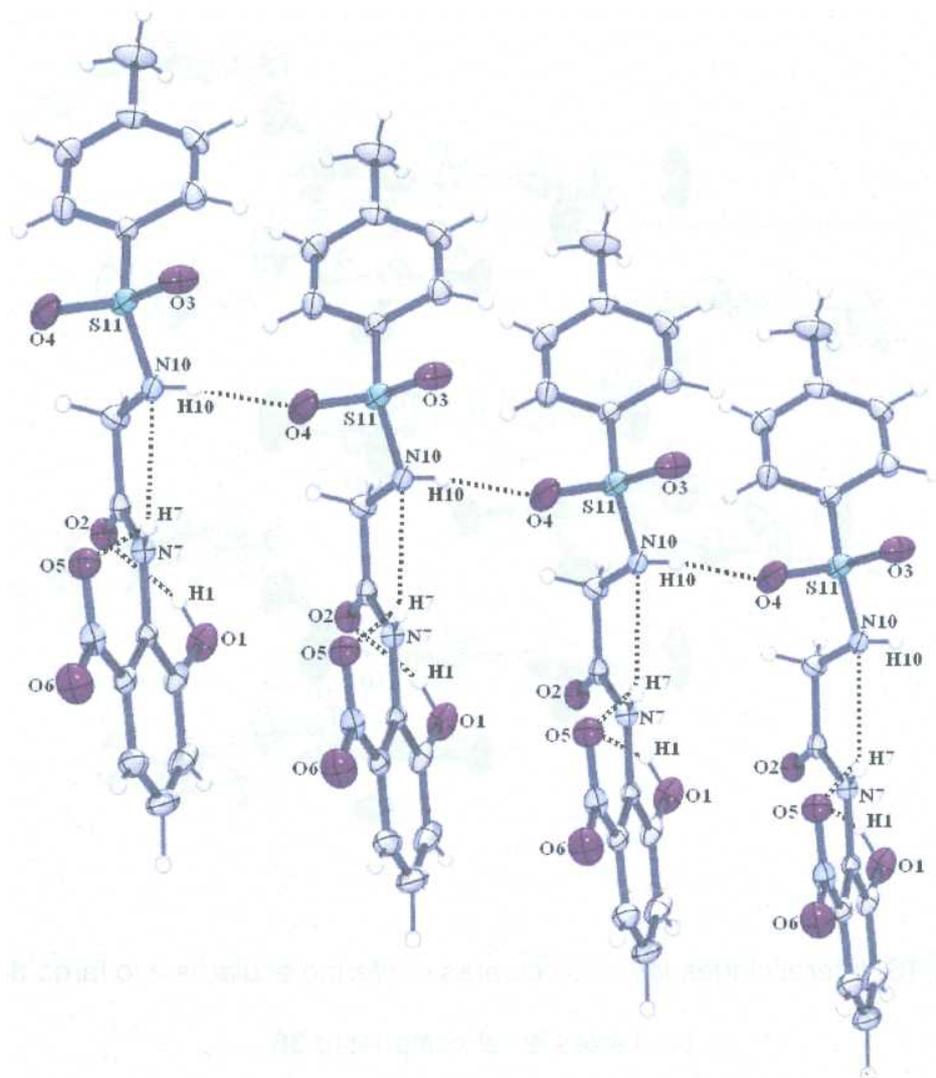


Figura 1.15. Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto. 33.

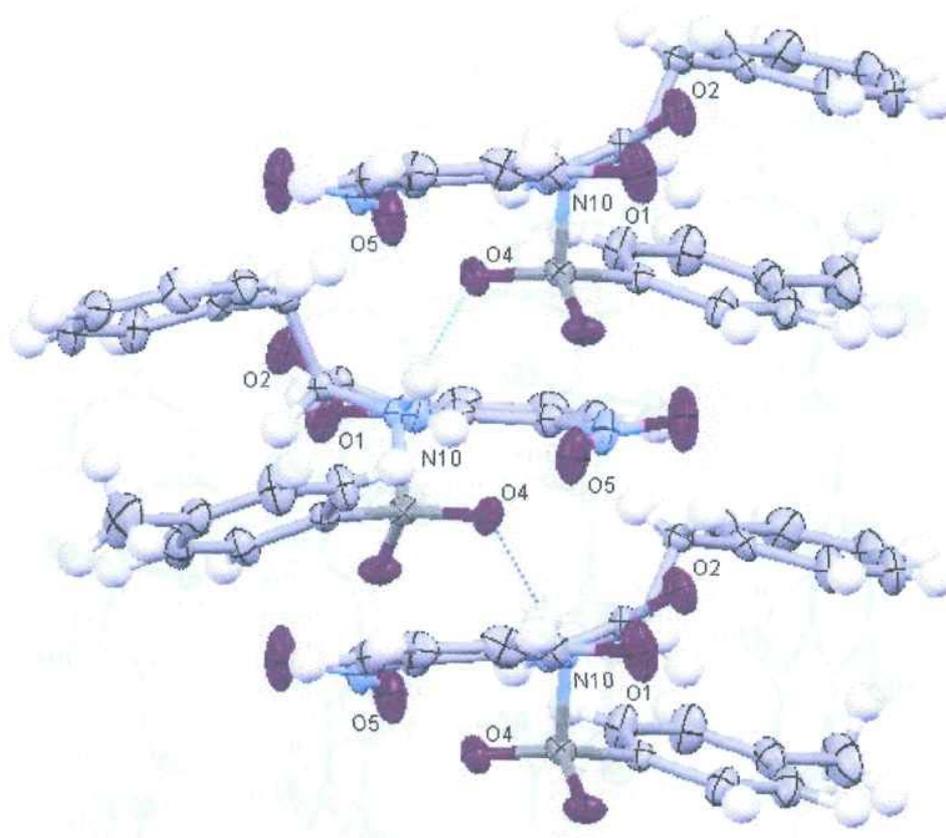


Figura 1.16. Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje c presentes en el compuesto 38.

Para el compuesto 38 también encontramos las siguientes interacciones intermoleculares $O2 \cdots H14$, $O3 \cdots H4$ y $O6 \cdots H18a$ donde participan 3 moléculas y forman un pseudomacrocielo (Figura 1.17). Las distancias encontradas son menores a la suma de los radios de Van der Waas las cuales son 2.582 (3), 2.430 (2) y 2.60 (4) Å respectivamente.

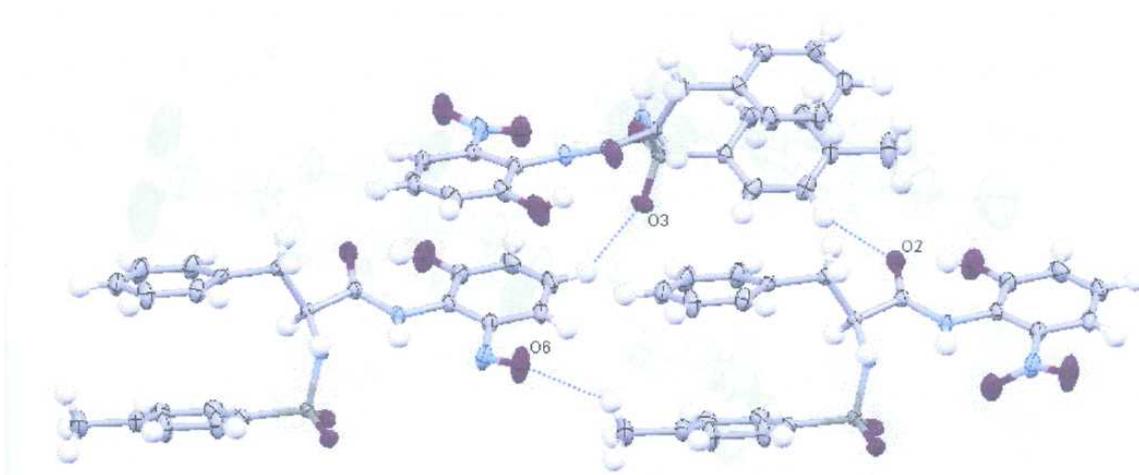


Figura 1.17. Interacciones intermoleculares que forman un macrociclo presentes en el compuesto 38.

La difracción de rayos X en el sólido cristalino de 48 (Figura 1.18) y 63 (Figura 1.19) muestran que estas moléculas tienen conformaciones similares a las encontradas en solución. Estas fenolamidas presentan también una isomería Z en la cual el grupo aromático y el carbonilo están orientados hacia el mismo lado [C1-N7-C8-O2 = $-1.3(4)^\circ$ para **48** y $-1.3(4)^\circ$ para **63**]. Por otra parte, en ambas estructuras encontramos el grupo fenólico orientado al lado opuesto al grupo carbonilo, en la cual está en conformación *endo* con respecto a H6 [C8-N7-C1-C2 = $-175.1(4)^\circ$ para 48 y $-158.4(5)^\circ$ para **64**], a lo cual la isomería presente es del tipo *E*. Por lo tanto, ambas estructuras presentan una conformación *E,Z*.

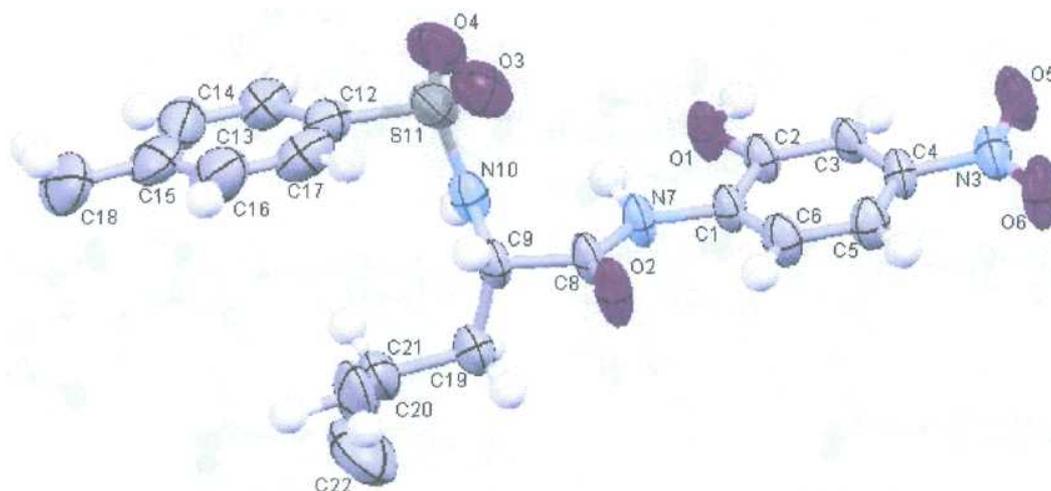


Figura 1.18. Representación Ortep del compuesto 48

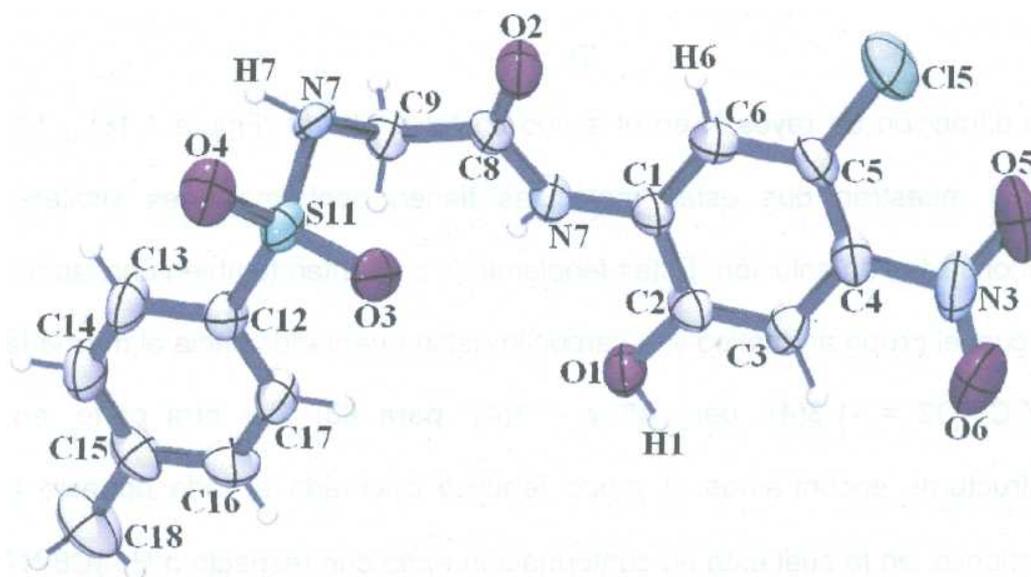


Figura 1.19. Representación Ortep del compuesto 63.

A diferencia de las estructuras de los compuestos 33 y 38, el compuesto 48 presenta dos puentes de hidrógeno intramoleculares distintos a los observados anteriormente. En estos compuestos, H7 tiene un enlace tricéntrico en el cual

participa el oxígeno fenólico 01 y con el nitrógeno N10 (Figura 1.20). Las distancias de enlace 01»»H7 [2.166 (4) Å para 48] y H7»»N10 [2.188 (2) Å para 48], son menores a la suma de los radios de Van der Waals del hidrógeno ($r_{VDW}=1.20$ Å), del oxígeno ($r_{VDW}=1.50$ Å) y del nitrógeno ($r_{VDW}=1.55$ Å).

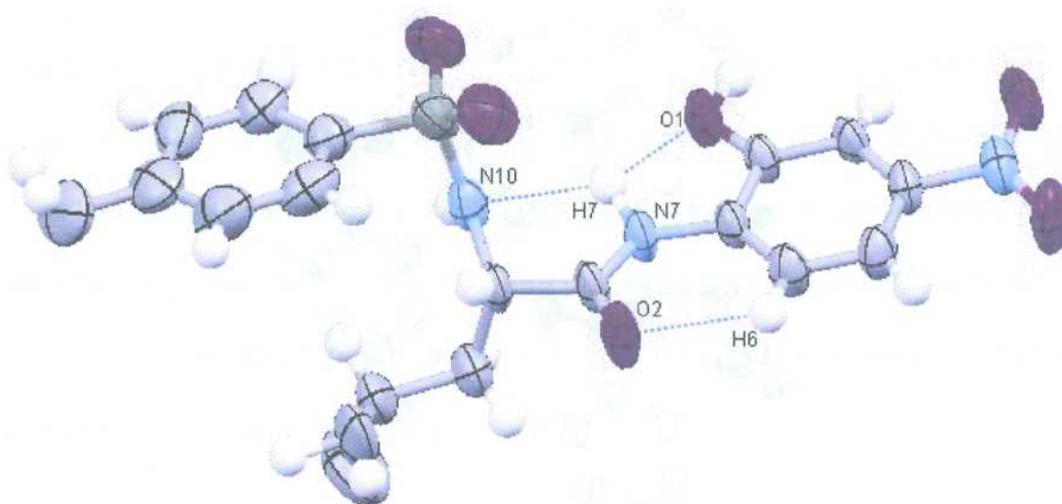


Figura 1.20. Interacciones intramoleculares presentes en el compuesto 48.

El empaquetamiento de 48 se estabiliza por una interacción intermolecular fuerte O1-H1»»O2 cuya distancia es de 1.652 (2) Å y dos débiles, las cuales son C3-H3»»O2 de distancia 2.617 (3) Å y C16-H16»»O4 de distancia 2.464 (3) Å, ambas interacciones corren a lo largo del eje b (Figura 1.21).

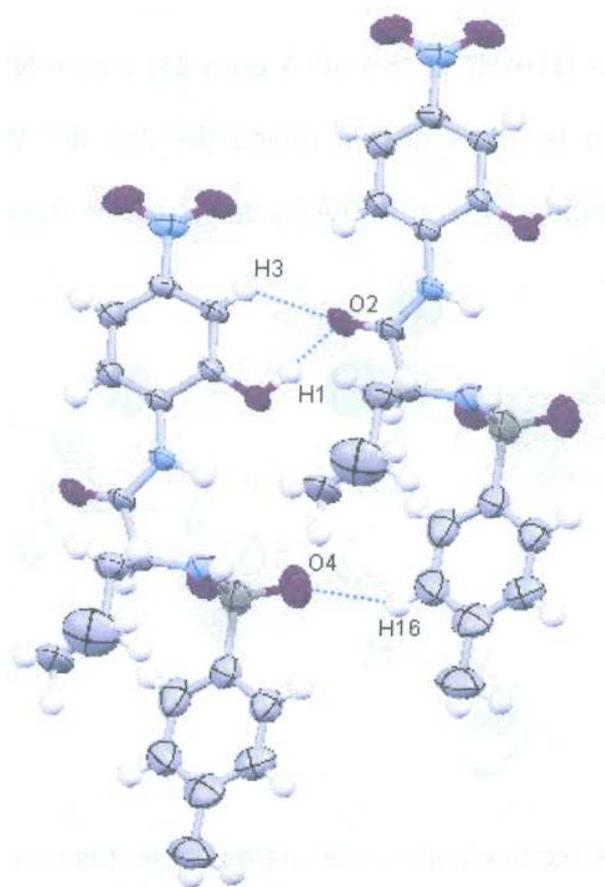


Figura 1.21. Interacciones intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto 48.

Sin embargo, para el compuesto **63** la distancia entre H7...O1 es de 2.614 (6) Å, la cual es menor a la suma de los radios de Van der Waals. La interacción H7...N10 ya no está presente, debido a que la distancia de enlace es superior a la suma de los radios de Van der Waals (3.713 (5) Å). Se puede observar que el grupo nitro se encuentra ligeramente fuera del plano lo que se corrobora con el ángulo diedro O6-N4-C12-C17 y O1-N4-C12-C16 los cuales son 33.8 (6)° y 37.1 (5)° respectivamente.

La distancia de enlace entre C6 y O2 es de 2.861 (8), la cual es menor a la suma de los radios de Van der Waals entre el carbono y el oxígeno ($r_{\text{RVD}} = 3.10 \text{ \AA}$) y muestra la posible presencia del puente de hidrógeno intramolecular C6-H6...O2. También se observa que N7 y N10 están en posición *anti* [N10-C9-C8-N7 es $142.6 (5)^\circ$]. La distancia entre O2 y N10 es de 2.842 (6) \AA , el enlace N10-H10 no está dirigido al O2 y por lo tanto no existe la interacción intramolecular O2...H10-N10. Sin embargo, la distancia entre H7 y O3 (2.34 (5) \AA) muestra la presencia de una interacción intramolecular entre N7-H7...O3. Finalmente el empaquetamiento de 63 también se estabiliza por la interacción intermolecular O1-H1...O2 que corre a lo largo de la cadena del eje b (Figura 1.22).

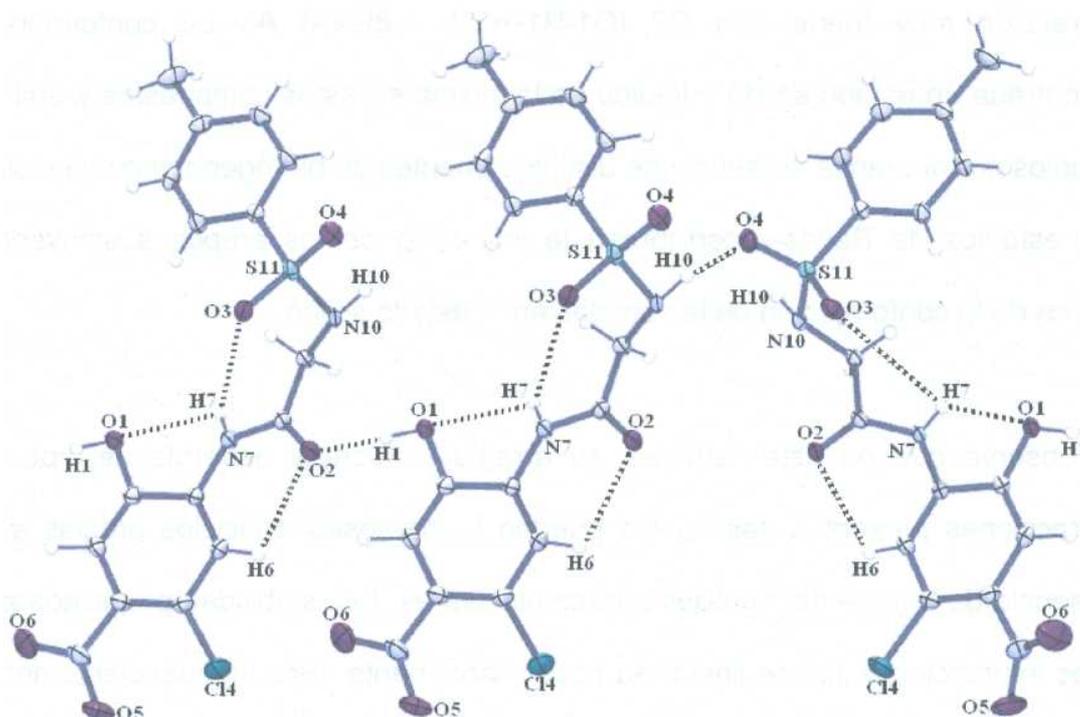


Figura 1.22. Interacciones intramoleculares e intermoleculares a lo largo del eje b presentes en el compuesto 63.

1.4. CONCLUSIONES.

En conclusión, los compuestos 33 y 63 corroboran la influencia de los grupos sustituyentes en el anillo bencénico que afectan la conformación de las amidas. Retomando lo anterior el compuesto 33 adquiere una conformación *Z,Z* donde el grupo hidroxilo y carbonilo se encuentran ubicados del mismo lado [$C8-N7-C1-C2 = -45.0(3)^\circ$], mientras que 63 adquiere una conformación *E,Z* con el grupo hidroxilo y carbonilo que están ubicados en lados opuestos [$C8-N7-C1-C6 = -19.0(1)^\circ$]. Se puede determinar que la presencia (o ausencia) del puente de hidrógeno intramolecular $C6-H6 \cdots O2$ puede determinar la conformación de las amidas. La presencia del grupo NO_2 en $C5$ del compuesto 33 impide la formación de la interacción $C6-H6 \cdots O2$. Sin embargo el hidrógeno fenólico $H1$ tiene una interacción muy fuerte con $O2$ [$O1-H1 \cdots O2: 1.804(4) \text{ \AA}$]. La conformación encontrada en estado sólido y líquido es la misma en estos compuestos y ambos estudios corroboran la presencia de distintos puentes de hidrógeno intramolecular. Los estudios de Rayos-x corroboran la influencia de los grupos sustituyentes acerca de la conformación de las amidas en el estado sólido.

Se observó que en estas amidas, su arreglo estructural depende del tipo de interacciones presentes, las cuales pueden formar pseudo-biciclos gracias a la presencia de puente de hidrógeno intramoleculares. La estabilidad propiciada por estas interacciones puede limitar su poder coordinante, esto independientemente de la presencia de grupos electronegativos que podrían actuar como centros de coordinación.

Tabla 1.17. Distancias de enlace (Å) más importantes en los compuestos

	33	38	48	63
S11-O3	1.4228(2)	1.423	1.404	1.435(6)
S11-O4	1.4331(2)	1.440	1.412	1.428(2)
S11-N10	1.622(2)	1.626	1.634	1.616(4)
S11-C12	1.773(2)	1.746	1.748	1.764(6)
C1-N7	1.406(3)	1.417	1.422	1.424(7)
C2-O1	1.360(4)	1.348	1.337	1.366(7)
C2-C3	1.392(5)	1.398	1.390	1.367(8)
C2-C1	1.406(4)	1.413	1.405	1.406(7)
C6-C1	1.407(3)	1.395	1.372	1.372(8)
C8-O2	1.229 (3)	1.225	1.220	1.212(6)
C8-N7	1.340(3)	1.340	1.423	1.349(6)
C9-N10	1.447(4)	1.462	1.461	1.471(7)

Tabla 1.18. Ángulos de enlace (°) más importantes en los compuestos

	33	38	48	63
O3-S11-N10	106.0 (1)	106.3(1)	106.6(1)	106.0 (2)
O3-S11-C12	107.9 (1)	108.1(2)	107.4 (3)	107.9 (2)
O4-S11-C12	109.3 (2)	108.6(5)	109.5(4)	107.9 (2)
N10-S11-C12	108.0(1)	107.6(1)	105.8(2)	110.0(2)
C6-C1-N7	120.4(2)	120.7(1)	125.3(1)	120.7(2)
C2-C1-N7	124.3(2)	123.1(1)	113.5(1)	124.1 (1)
O1-C2-C3	117.8 (3)	117.0(1)	117.7(2)	117.3(2)
O1-C2-C1	122.6(3)	124.1(3)	123.8(1)	115.4(5)
O2-C8-N7	124.4(3)	125.5(1)	124.0(1)	124.2(5)
O2-C8-C9	119.1 (2)	118.3(1)	119.9(1)	118.3(5)
N10-C9-C8	114.1 (2)	113.3(1)	111.6(1)	112.3 (2)
C9-N10-S11	118.6(2)	121.2(2)	120.6(1)	116.8(4)

1.5. BIBLIOGRAFÍA.

¹ a) Dunitz, J.D.; Winkler, F. K. *Acta Crystallogr.* 1975, B31, 251. b) Brown, R.D.; Godfrey, P. D.; Kleibomer, B. *J. Mol. Spectrosc.* 1987, 124, 34. c) Stevens, E. D. *Acta Crystallogr.* 1978, B34, 544. d) Hirota, E.; Sugisaki, R.; Nielsen, C. J.; Sorensen, G. O. *J. Mol. Spectr.* 1974, 49, 251. e) Schultz, G.; Hargittai, I. *J. Phys. Chem.* 1993, 97, 4966. f) Schultz, G.; Hargittai, I. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 11412. g) Kitano, M.; Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1974, 47(3), 631. h) Kitano, M.; Fukuyama, T.; Kuchitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1973, 46, 384. i) Sugisaki, R.; Tanaka, T.; Hirota, E. *J. Mol. Spectrosc.* 1974, 49, 241.

² a) Neugebauer Crawford, S. M.; Taha, A. N.; True, S. N. *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 4699. b) Bennet, A.J.; Somayaji, V.; Brown, R. S.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 7563. c) Ross, B. D.; True, N. S.; Matson, G. B. *J. Phys. Chem.* 1984, 88, 2675. d) Ross, B. D.; True, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 2451. e) Taha, A. N.; Neugebauer Crawford, S. M.; True, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 1934. f) Feigel, M. *J. Phys. Chem.* 1983, 87, 3054.

³ Stewart, W. E.; Siddall, T. H. *Chem. Rev.* 1970, 70, 517.

⁴ a) Honig, B.; Cohén, F. E. *Folding Des.* 1996, 1, R17; b) Srinivasan, R.; Rose, G. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, 14258; c) Zitzewitz, J. A.; Ibarra-Molero, B.; Fishel, D.R.; Terry, K. L.; Matthews, C. R. *J. Mol. Biol.* 2000, 296, 1105; d) Moran, L. B.; Schneider, J. P.; Kentisis, A.; Reddy, G. A.; Sosnick, T. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1999, 96, 10699; e) Dill, K. A. *Biochemistry* 1990, 29, 7133; f) Honig, B.; Yang, A.-S. *Adv. Protein Chem.* 1995, 46, 27; g) Murphy, K. P.; Gilí, S. *J. Mol. Biol.* 1990, 22, 699; h) Honig, B. *J. Mol. Biol.* 1999, 293, 283; i) Doig, A. J.; Williams, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 338; j) Pace, C. N.; Shirley, B. A.; McNutt, M.; Gajiwala, K. *FASEB J.* 1996, 10, 75; k) Rose, G. D.; Wolfenden, R. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1993, 22, 381; l) Dado, G.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4228.8.

⁵ a) Lesk, A.M. *Protein architecture: a practical approach.* IRL press, Oxford 1991. b) Stemberg, Midnael J.E *Protein Structure Prediction: A practical Approach.* Oxford University Press, c) Lüthy, R.; Bowie, J.U Eisenberg. D. *Nature* 356:83-85 1992.

⁶ Cordier, F.; Grzesiek, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1601.

⁷ Comilescu, G.; Ramírez, B. E.; Frank, M. K.; Clore, G. M.; Gronenbom, A. M.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6275.

⁸ Comilescu, G.; Hu, J.-S.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 2949.

⁹ Allison, S.; Bates, S.; Crain, J.; Martyna, G. ; *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 21319.

¹⁰ Scheiner, S., *Molecular Interactions. From Van der Waals to Strongly Bound Complexes;* Ed.; Wiley: Chichester, 1997.

¹ Adams, H.; Carver, F. J.; Hunter, C. A.; Osborne, N. J. *Chem. Commun.* 1996, 2529.

² Adams, H.; Harris, K. D. M.; Hembury, G. A.; Hunter, C. A.; Ivingstone, D.; McCabe, J. F. *Chem. Commun.* 1996, 2531.

³ Kim, E.; Paliwal, S.; Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 11192.

⁴ Samanta, U.; Chakrabarti, P.; Chandrasekhar, J. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 8964.

- ¹⁵ Tang, T. H.; Hu, W. J.; Yan, D.; Y.; Cui, Y. P. *J. Mol. Struct (THEOCHEM)* 1990, 207, 319.
- ¹⁶ Atwood, J. L.; Hamada, F.; Robinson, K. D.; Orr, G. W.; Vincent, R. L. *Nature* 1991, 349, 683.
- ¹⁷ Suzuki, S.; Green, P. G.; Bumgamer, R. E.; Dasgupta, S.; Goddard, W. A., III.; Blake, G. A. *Science* 1992, 257, 942.
- ¹⁸ Pribble, R. N.; Garret, A. W.; Haber, K.; Zwier, T. S. *J. Chem. Phys.* 1995, 103, 531.
- ¹⁹ Cubero, E.; Orozco, M.; Luque, F. J. *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 315.
- ²⁰ Scheiner, S. *Hydrogen Bonding*; Oxford University Press: N.Y., 1997.
- ²¹ Aparna, V. Rambabu, G. Panigrahi, S. K. Sarma, J. A. R. P. and Desiraju G. R. *J. Chem. Inf. Model.* 2005, 45, 725-738
- ²² Derewenda, Z. S., Derewenda, U.; Kobos, P. M. *J. Mol. Biol.* 1994, 241, 83
- ²³ Auffinger, P. Westhof, E. *J. Mol. Biol.* 1997, 274, 54.
- ²⁴ A. Yokoi, J. Kuromitsu, T. Hawaii, T. Nagasu, N. Hata, K. Yoshimatsu, H. Yoshino, T. Owa, *Molecular Cancer Therapeutics*, 1, 2002, 275.
- ²⁵ R. Desamero, H. Cheng, S. Cahill, M. Girvin, H. Deng, R. Callender, P. Rath, B. Variano, J. Smart, *Biopolymers (Biospectroscopy)*, 67, 2002, 41.
- ²⁶ A. Scozzafava, L. Menabuoni, F. Mincione, Ó. Supuran, *J. Meó. Chem.*, 45, 2002, 1466.
- ²⁷ Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond*, oxford University Press, oxford, 1999.
- ²⁸ Jeffrey, G. A. *An introduction to Hydrogen Bonding*, Oxford university press: NY. 1997
- ²⁹ Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* 1991, 24, 290.
- ³⁰ Desiraju, G.; Kashino, S.; Coombs, M. M.; Glisker, J. *Acta Crystallogr.* 1993, B49, 880.
- ³¹ Kock, U.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem.* 1995, 99, 9747.
- ³² Alkorta, I.; Campillo, N.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 7759.
- ³³ Richardson, T. B.; de Gala, S.; Crabtree, R. H.; Siegbahn, P. E. M. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 12875.
- ³⁴ Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem. A* 1998, 102, 1873.
- ³⁵ Whitfield, T. W. ; Martyna, G. J.; Allison, S. K.; Bates, S. P.; Vass, H.; Crain, J.; *Chem. Phys. Lett.* 2005, 414, 210.
- ³⁶ Whitfield, T. W. ; Martyna, G. J.; Allison, S. K.; Bates, S. P.; Vass, H.; Crain, J.; *J. Phys. Chem. B.* 2006, 110, 3624.
- ³⁷ Florio G. M., Christie R.A. Jordán, K. D., Zwier T. S. *J. AM. CHEM. SOC.* 2002, 124, 10236.
- ³⁸ Fedorov A. V., Cable J. R. *J. Phys. Chem. A*, 2000, 104, 21, 4944
- ³⁹ Saenger, W.; Jeffrey, G. A. *Hydrogen Bonding in Biológica!, Structures*; Springer-Verlag: Berlín, 1991
- ⁴⁰ Hobza, P., Spooner, J. *Chem. Rev.* 1999, 99, 3247
- ⁴¹ Caminati, W.; Melandri, S. ; Moreschini, P. Favero, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1999, 38, 2924.
- ⁴² Hobza, P., Havlas, Z. *Chem. Rev.* 2000, 100, 4253.

-
- ⁴³ Li, X.; Liu, L. Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 9639.
- ⁴⁴ Fang, Y. Fan, J.-M, Lui, L, Li, X.-S, Guo, Q.-X *Chem. Lett.* 2002, 116.
- ⁴⁵ Fan, J. M, Lui, L, Guo, Q-X, *Phys. Lett.* 2002, 365, 464.
- ⁴⁶ Scheiner, S., Grabowski, S. J., Kar, T. *J. Phys. Chem. A* 2001, 105, 10 607.
- ⁴⁷ Scheiner, S., Kar, T. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 1784.
- ⁴⁸ Gu, Y., Kar, T. Scheiner, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 9411.
- ⁴⁹ R. F. W. Bader, *Atoms in molecules. A quantum theory.* Clarendon Press, 1990.
- ⁵⁰ Cubero, E, Orozco, M. Hobza, P., Luque, F. J. *J. Phys. Chem. A* 1999, 103, 6394.
- ⁵¹ Liu, S. Y. Dykstra, C. E., Malik, D. J. *Chem. Phys. Lett.* 1986, 130, 403.
- ⁵² Liu, S. Y. Dykstra, C. E., *J. Phys. Chem.* 1986. 90, 3097.
- ⁵³ Liu, S. Y. Dykstra, C. E., *Chem. Phys. Lett.* 1987, 136, 22
- ⁵⁴ Parish, C. A., Dykstra, C. E., *J. Phys. Chem.* 1993, 97,9374
- ⁵⁵ Masunov, A., Dannenberg, J. J., Contreras r. H. *J. Phys. Chem. A.* 2001, 105, 4737.
- ⁵⁶ Hermansson, K, *J. Phys. Chem. A.* 2002, 106, 4695.
- ⁵⁷ Hermansson, K, *J. Chem. Phys.* 1993, 99, 861.
- ⁵⁸ Qian, W., Krimm, S. *J. Phys. Chem. A.* 2002, 106, 6628
- ⁵⁹ Bent, H. a. *Chem. Rev.* 1961, 61, 275
- ⁶⁰ Baldrige, K. K., Siegel, J. S. *Chem. Rev.* 2002, 124, 5514.
- ⁶¹ Palmer, M. H. *J. Mol. Struct.* 1997, 405, 193.
- ⁶² Joñas V.m, Boehme, C. Frenking G. *Inorg. Chem.* 1996, 35, 2097.
- ⁶³ Kaupp, M., Malkina, O.L *J. Chem. Phys.* 1999, 108, 3648,
- ⁶⁴ Lemke, F. R., Galat, K. J. Youngs, W. J. *Organometallics* 1999, 18, 1419.
- ⁶⁵ Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* 1991, 91, 893,.
- ⁶⁶ Bader, R. F. W. *Atoms in molecules. A quantum theory.* Clarendon Press. (1990).
- ⁶⁷ Mohajeri, A. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 2004, 202, 678, 201-205.
- ⁶⁸ Rybarczyk-Pirek, A.J., Grabowski, S.J. Matecka, M. Nawrot- Modranka, J. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 11956.
- ⁶⁹ Steiner, T. Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4540.
- ⁷⁰ Scheiner, S. S. *"Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective"*, Oxford University Press, New York, 1997.
- ⁷¹ Grabowski, S.J. *J. Phys. Org. Chem.* 2003, 16, 797.
- ⁷² Palusiak, M. Grabowski, S.J. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 2004, 674, 147-152
- ⁷³ Boyd, R.J. Choi, S.C. *Chem. Phys. Lett.* 1985, 120, 80.
- ⁷⁴ Boyd, R.J. Choi, S.C. *Chem. Phys. Lett.* 1986, 129, 62.
- ⁷⁵ Gatti, C. Saunders, V.R. Roeti, C. *J. Chem. Phys.* 1994, 101, 10686.
- ⁷⁶ Alkorta, I. Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1488.
- ⁷⁷ Bader, R.F.W. in *Encyclopedia of Computational Chemistry*: Schleyer, P.v.R (Ed.), Wiley: Chichester, 1998.
- ⁷⁸ Hobza, P. Spöner, J. Cubero, E. Orozco, M. Luque, F.J. *J. Phys. Chem. B*, 2000, 104,6286.
-

- ⁷⁹ Muñoz, J. Sponer, J. Hobza, P. Orozco, M. Luque, F.J. *J. Phys. Chem. B*, 2001, 105,6051.
- ⁸⁰ Koch, U. Popelier, P.L.A. *J. Phys. Chem, A* 1995, 99, 9747.
- ⁸¹ Popelier, P.L.A. "*Atom in Molecules*", Prentice-Hall/Pearson Education Limited, 2000.
- ⁸² Mo', O. Yañez, M. Elguero, J. *J. Chem. Phys.* 1992, 97, 6628.
- ⁸³ Mo', O. Yañez, M. Elguero, J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 1994, 314, 73.
- ⁸⁴ P.L.A. Popoelier, *J. Phys. Chem. A* , 1998, 102, 1873.
- ⁸⁵ Reed, A. E. Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899.
- ⁸⁶ Reed, A. E. Curtiss, L. A.; Winhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 83, 1736.
- ⁸⁷ Shchavlev, A. E.; Pankratov, A. N.; Borodulin, V. B.; Chaplygina O. A.; *J. Phys. Chem. A*. 2005, 109, 10982.
- ⁸⁸ So, Y. Heeschen, *J. J. Org. Chem.*, 1997, 62, 3552.
- ⁸⁹ Villemain, D. Hammadi, M. Martin, B. *Synthetic Communications*, 26(15) 1996, 2895.
- ⁹⁰ Huh, K. Chui, S. *Bull. Korean Chem. Soc*, 1993, 14(4), 449.
- ⁹¹ DeLuca, M. Kerwin, S. *Tetrahedron*, 1997, 53(2), 457.
- ⁹² Ishizone, T. Oka, N. Hirao, A. Nakahama, S. *Macromolecules*, 1996, 29, 528.
- ⁹³ Bráse, S. Gil, C. Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 2415.
- ⁹⁴ Rodríguez, A. D. Ramírez, C. Rodríguez, I. I. González, E. *Org. Letters*, 1999, 1(3), 527.
- ⁹⁵ Kenneth, D. J. Nhochiri, N. E. *Synthesis*, 2002, 7, 850.
- ⁹⁶ Dolle Jr, R. E. Nelson, K. H. *J. Comb Chem*, 1999, 1, 235.
- ⁹⁷ Aguilar, L. M. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 2002.
- ⁹⁸ Aguilar-Castro, L. M. Tlahuextl, M. Tapia-Benavides, A. R. Tlahuext, H. *Heteroatom Chem.*, 2003, 14, 247.
- ⁹⁹ Desamero, R. Cheng, H. Cahill, S. Girvin, M. Deng, H. Callender, R. Rath, P. Variano, B. J. Smart, *Biopolymers (Biospectroscopy)*, 2002, 67, 41.
- ¹⁰⁰ Scozzafava, A. Menabuoni, L. Mincione, F. Supuran, C. *J. Med. Chem.*, 2002,45, 1466.
- ¹⁰¹ Tlahuextl, M. Aguilar-Castro, L. M. Camacho-Camacho, C. Contreras, R. Tapia-Benavides, A. R. *Heteroatom Chem.*, 2004, 15(2), 114-120.
- ¹⁰² Huh, K. Chui, S. *Bull. Korean Chem. Soc*, 14(4), 1993, 449.
- ¹⁰³ Silverstein, R. M. Bassler, G. C. and Morrill, T. C. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*; John Wiley and Sons, New York, 1991.
- ¹⁰⁴ Secondary oligosulfonamides: (a) Gennari, C; Salom, B.; Potenza, D.; Longari, C.; Fioravanzo, E.; Carugo, O.; Sardone, N. *Chem. Eur. J.* 1996, 3, 644. (b) Gude, M.; Piarulli, U.; Potenza, D.; Salom, B.; Gennari, C. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 8589. (c) Gennari, C; Nestler, H.; Salom, B.; Still, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 1763. (d) Gennari, C.; Salom, B.; Potenza, D.; Williams, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1994, 33, 2020. (e) Monnee, M.; Marijne, M.; Brouwer, A.; Liskamp, R. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 7991. (f) Moree, W. J.; Marel, G. A. v. d.; Liskamp, R. J. *J. Org. Chem* 1995, 60, 5157.
- ¹⁰⁵ Yamashita, S.; Yamashita, T. *Proc. Nat. Acad. Sci.* Vol. 72, No. 3, pp. 941^2,

1975

- ¹⁰⁶ Gennari, C; Gude, M; Potenza, D.; Piarulli, U. *Chem. Eur. J.* 1998, 4, 1924.
- ¹⁰⁷ Dado, G.; Gellman. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4228.
- ¹⁰⁸ Gellman S.; Dado, G.; Liang, G.-B; Adams, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 1164.
- ¹⁰⁹ Gardner, R.; Liang, G.-B.; Gellman, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1806
- ¹¹⁰ Arrondo, J. L. R., Castresana, J., Valpuesta, J. M., Guñi, F. M., *Biochemistry* 22, 1994, 11650.
- ¹¹¹ Arrondo, J. L. R., Muga, A., Castresana, J. Guñi, f. M., *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 59, 1993, 23.
- ¹¹² Bañuelos, S. Arrondo, J. L. R., Goñi, F. M, Pifat, G., *J. Biol. Chem.* 270, 1995, 9192.
- ¹¹³ Inokuchi Y, Ohashi K, Honkawa Y, Yamamoto N, Sekiya H, Nishi N , *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 21, 4237
- ¹¹⁴ Conley, R. T. *Espectroscopia en el infrarrojo*, Ed. Alambra, 1979, 127.
- ¹¹⁵ Dessey, H. O. Clou, K. Keuleers, R. Miao, R. Van Doren, v. E. Blaton, *N. Spectrochimica Acta Part A*, 2001, 57, 231.
- ¹¹⁶ Wipf, P. Fritch, P. C *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 4875.
- ¹¹⁷ Stewart, W. E. Sindall, T. H. *Chem. Rev.*, 1970, 70, 517.
- ¹¹⁸ Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 512.
- ¹¹⁹ Dado, G. Gellman, S, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1054.
- ¹²⁰ Martínez, F. J. Padilla, I. Brito, M. Geniz, E. Rojas, R. Saavedra, J. Hopfl, H. Tlahuext, M. Contreras, R. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2*, 1998, 401.
- ¹²¹ Nakanshi, H.; Roberts, J. D. *Org. Magn. Reson.* 1981, 15, 7.
- ¹²² Binsch, G.; Lambert, J. B.M Roberts, B. W.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5564.
- ¹²³ Tapia-Benavides, A. R. Tesis de Doctorado, CINVESTAV-IPN, 1996, 56-57.

CAPÍTULO 2

ESTUDIO TEÓRICO DE INTERACCIONES INTRAMOLECULARES DE FENOLAMIDAS DERIVADAS DE N-(P-TOLUENSULFONIL)- GLICINA

"Las ciencias tienen las raíces amargas,
pero muy dulces los frutos"

Aristóteles

En el presente capítulo se describe el estudio teórico de las interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes en los compuestos *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamidas. El tipo de interacciones encontradas en estos compuestos podría definir el tipo de conformación preferente que adquieren estas amidas. También, es necesario remarcar que el tipo de interacciones encontradas en este análisis dependen del tipo o tipos de sustituyentes presentes en dichos compuestos. El tipo de interacciones intermoleculares e intramoleculares que se encuentran en los compuestos de estudio pueden modificar sus posibles centros de coordinación, es decir, el tipo de interacciones encontradas pueden ser tan fuertes que el posible poder coordinante de los compuestos disminuyan o bien, puede existir una competencia entre la formación del puente de hidrógeno con la formación de un compuesto de coordinación con iones metálicos.

2.1. INTRODUCCIÓN.

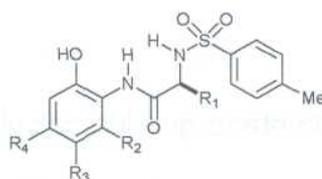
La estructura molecular de las fenolamidas es interesante porque ellos presentan interacciones intramoleculares $O\cdots H\cdots N$ que fijan su geometría con el grupo amida en conformación E,Z' . La presencia de grupos ter-butil en los anillos aromáticos restringen la presencia de enlaces intramoleculares $C6-H6\cdots O2$ ². El grupo amida en estos compuestos es no coplanar con los anillos aromáticos y la conjugación electrónica entre estos grupos es distinta. Así, la presencia de grupos electrodonadores en el anillo bencénico restringe la participación del N-H en las interacciones de enlace de hidrógeno y la conformación $1,1$ es favorecida para estas amidas².

El mecanismo de las interacciones de enlace de hidrógeno ($X-H\cdots Y$) es explicada básicamente en dos factores:

- 1) Si X y Y son átomos electronegativos, la transferencia de carga es dada por los pares de electrones libres de Y al orbital de antienlace del enlace X-H (enlace propio de hidrógeno) y
- 2) Si X no es un átomo electronegativo, pero el átomo es capaz de cambiar en hibridación y polarización, un enlace impropio de hidrógeno es inducido³⁴.

Ambos factores están presentes en todos los tipos de enlaces-hidrógeno, pero la prevalecen de interacciones impropias se observan mejor cuando la transferencia de carga $n(Y) \rightarrow \sigma^*(X-H)$ es débil⁴. Los enlaces C-H son susceptibles a presentar interacciones de enlace de hidrógeno, solo si los grupos sustituyentes presentes, propician a ser un buen aceptor σ o presentar una rehibridación. Así, la

presencia de sustituyentes en el anillo bencénico de los *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino] acetamidas puede modificar su capacidad aceptor-a en el enlace C6-H6 o incrementar la electronegatividad de C6 y promover la aparición del enlace de hidrógeno C6-H6...O2. Para analizar estos factores electrónicos mencionados anteriormente, se realizaron los estudios teóricos respectivos para seis fenolamidas derivadas de la *N*-(*p*-toluensulfonil)-glicina (Figura 2.1).



33-68

H	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
33	H	NO ₂	H	H
39	H	H	NO ₂	H
45	H	H	H	NO ₂
51	H	H	Cl	H
57	H	H	C(CH ₃) ₃	H
63	H	H	Cl	NO ₂

Figura 2.1. Fenolamidas derivadas de la *N*-(*p*-toluensulfonil)-glicina.

2.2. METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio detallado de los compuestos 33, 39, 45, 51, 57 y 63. En todos los casos se optimizaron las geometrías moleculares a un nivel de teoría B3LYP/6-311G++(d,p)⁵⁻⁷. Una vez obtenidas las especies de mas baja energía, se computaron las frecuencias vibracionales para asegurar que la superficie de energía potencial haya alcanzando el mínimo global a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p).

En función de que ha sido aceptado que los cálculos con la teoría de funcionales de la densidad (DFT) proveen una descripción cercana de las propiedades electrónicas y estructurales de las amidas^{8,12}, Los cálculos de los compuestos se realizaron en Gaussian 03/DFT¹³, el análisis y visualización de los resultados se realizaron empleando los programas GaussView versión 2.0¹⁴, Molden 3.6¹⁵ y Moleken¹⁶

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.3.1. Detalles estructurales.

Los cálculos teóricos de las estructuras de **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63** muestran que estas amidas tienen un grupo puntual C1. Los parámetros de la optimización geométrica (distancias y ángulos de enlace) de **33** y **63** se muestran en la Tabla 2.1 y al comparar los resultados con los datos experimentales de Rayos-X, se determinó que son muy semejantes con un R^2 de 0.9841 para **33** y de 0.9880 para **63** en las distancias de enlace y el R^2 para los ángulos es de 0.9726 para **33** y 0.9762 para **63**. En la Figura 2.2 y 2.3 se muestra la estructura **33** y **63** respectivamente, obtenida de manera teórica y su estructura obtenida en Rayos-X.

Tabla 2.1. Distancias de enlace teórico y experimental para 33 y 63 en el estado basal.

Parametros	33		63	
	X-ray	B3LYP/ 6-311++G(d,p)	X-ray	B3LYP/ 6-311++G(d,p)
Distancias de enlace				
O1-C1	1.359(3)	1.348	1.367(7)	1.3704
C1-C2	1.393(4)	1.399	1.361(9)	1.3784
C5-C6	1.408(3)	1.415	1.374(8)	1.3951
C6-C1	1.408(3)	1.415	1.409(7)	1.4113
C6-N7	1.404(3)	1.414	1.421(7)	1.3983
N7-C8	1.342(3)	1.356	1.356(7)	1.3733
C8-O2	1.228(3)	1.230	1.207(6)	1.2156
C9-N10	1.447(3)	1.458	1.490(7)	1.4593
N10-S11	1.623(2)	1.699	1.611(5)	1.7007
S11-C12	1.772(2)	1.799	1.764(6)	1.7966
Ángulos de enlace				
N10-S11-C12	107.9(1)	106.7	109.8(2)	102.037
O1-C1-C6	122.6(2)	123.2	115.2(5)	116.031
N7-C8-O2	124.3(2)	125.5	124.1(5)	124.736
S11-N10-C9	118.6(2)	119.9	116.6(3)	116.481
Ángulos diedros				
N10-C9-C8-N7	-13.9(4)	-18.983	-142.2(5)	-147.105
C8-N7-C6-C5	138.4(2)	143.200	-18.9(10)	3.335
O2-C8-N7-C6	4.9(4)	4.6	0.2(9)	2.875
O2-C8-C9-N10	166.5(2)	162.0	-39.1(8)	36.635
O1-C1-C6-N7	-1.0(4)	-0.7	1.0(9)	0.301

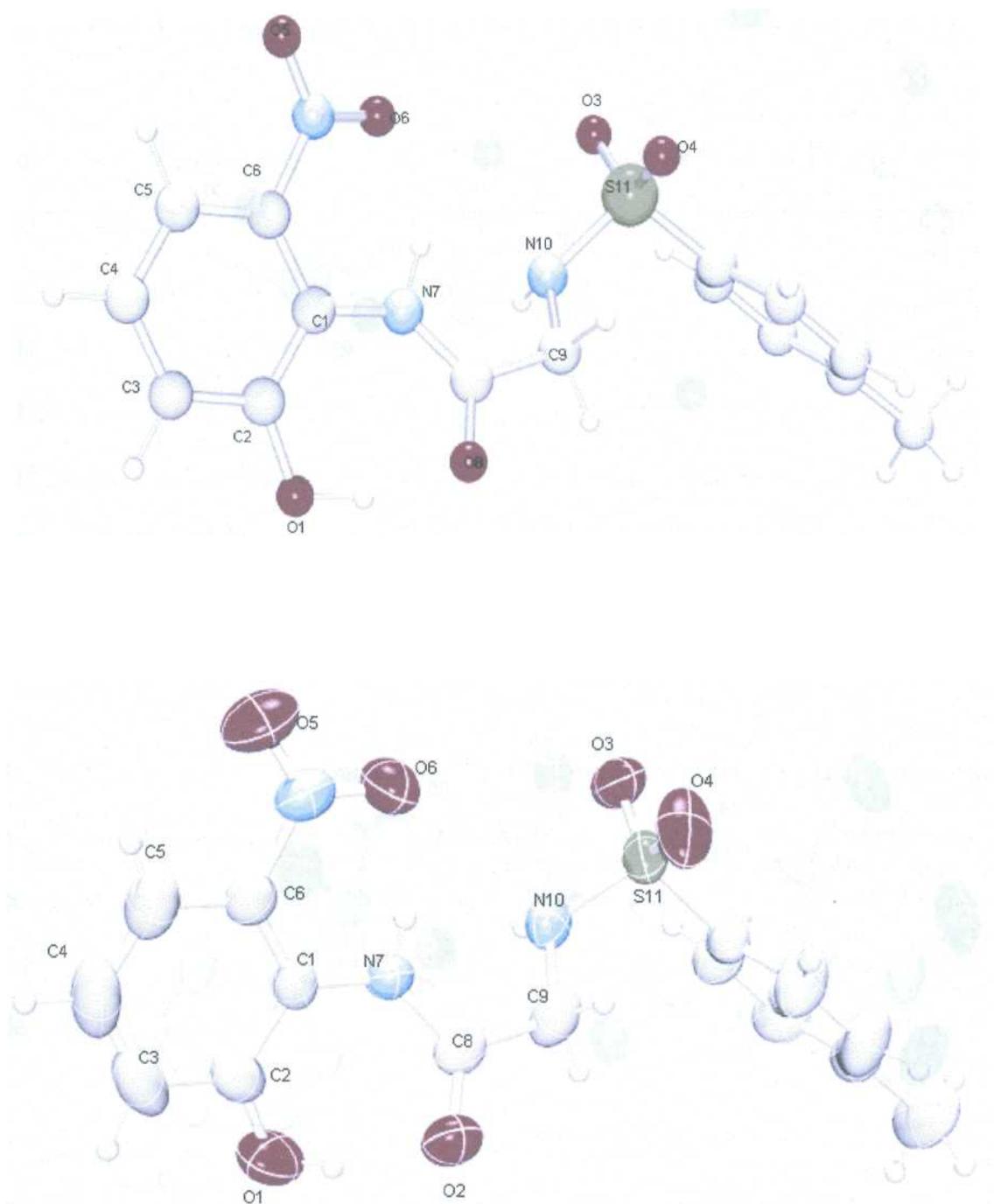


Figura 2.2. Arriba estructura del compuesto 33 obtenida en 6-311++G(d,p) (d, p), Abajo: representación ORTEP de 33.

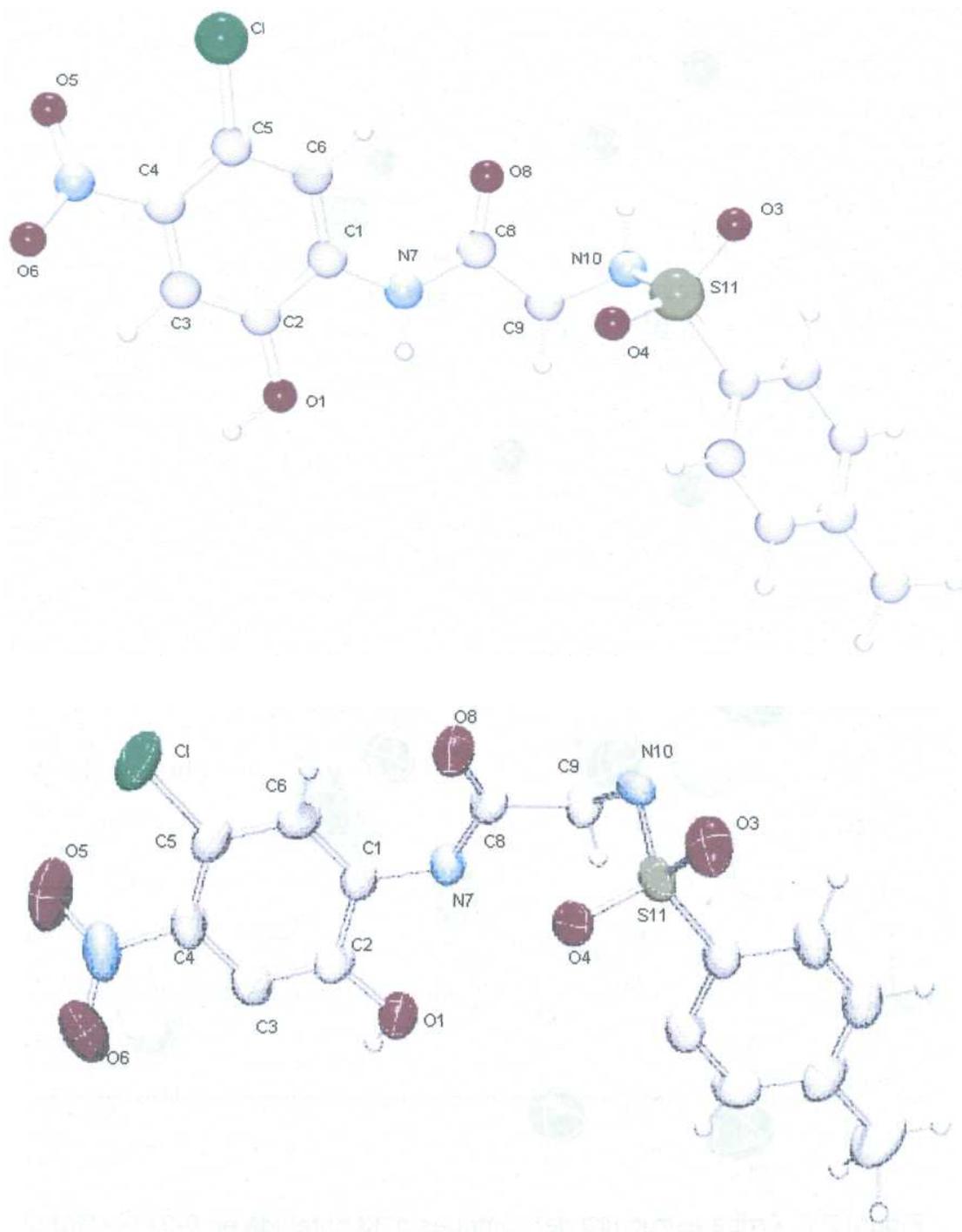


Figura 2.3. Arriba estructura del compuesto 63 obtenida en 6-311 ++G(d,p) (d, p), Abajo: representación ORTEP de 63.

Es interesante enfatizar que a excepción del enlace N10-S11, el error promedio entre las medidas experimentales con los datos teóricos es menor al 2%. Para la estructura 33 el error en el enlace N10-S11 es del 4.7% (Figura 2.2) y para 63 es del 5.6% (Figura 2.3). Es necesario mencionar que la optimización de las estructuras 33 y 63 se obtienen considerándolas en estado gaseoso, y las estructuras experimentales se encuentran en estado sólido. Por lo que el enlace N10-S11 es el más afectado. De este cálculo se puede deducir que este enlace N10-S11 está ligeramente comprimido por un efecto de estado de agregación molecular. En concordancia con la difracción de Rayos-x N7 en estos compuestos presenta una geometría plano trigonal y además es acorde a los desplazamientos químicos encontrados en RMN de ^{15}N . Así mismo, los átomos de N10 presentan una geometría piramidal con carácter tetraédrico (THC) que va del 40.13 al 75.6%.

Se puede concluir que las geometrías B3LYP de los compuestos concuerdan muy bien con los datos experimentales, de esta manera podemos esperar una conformación experimental y teórica similar para los compuestos 39, 45, 51 y 57. Las estructuras las optimizadas 6-311++G(d,p) predicen una conformación estable del tipo *E*, *Z* (Figura 2.4 y 2.5).

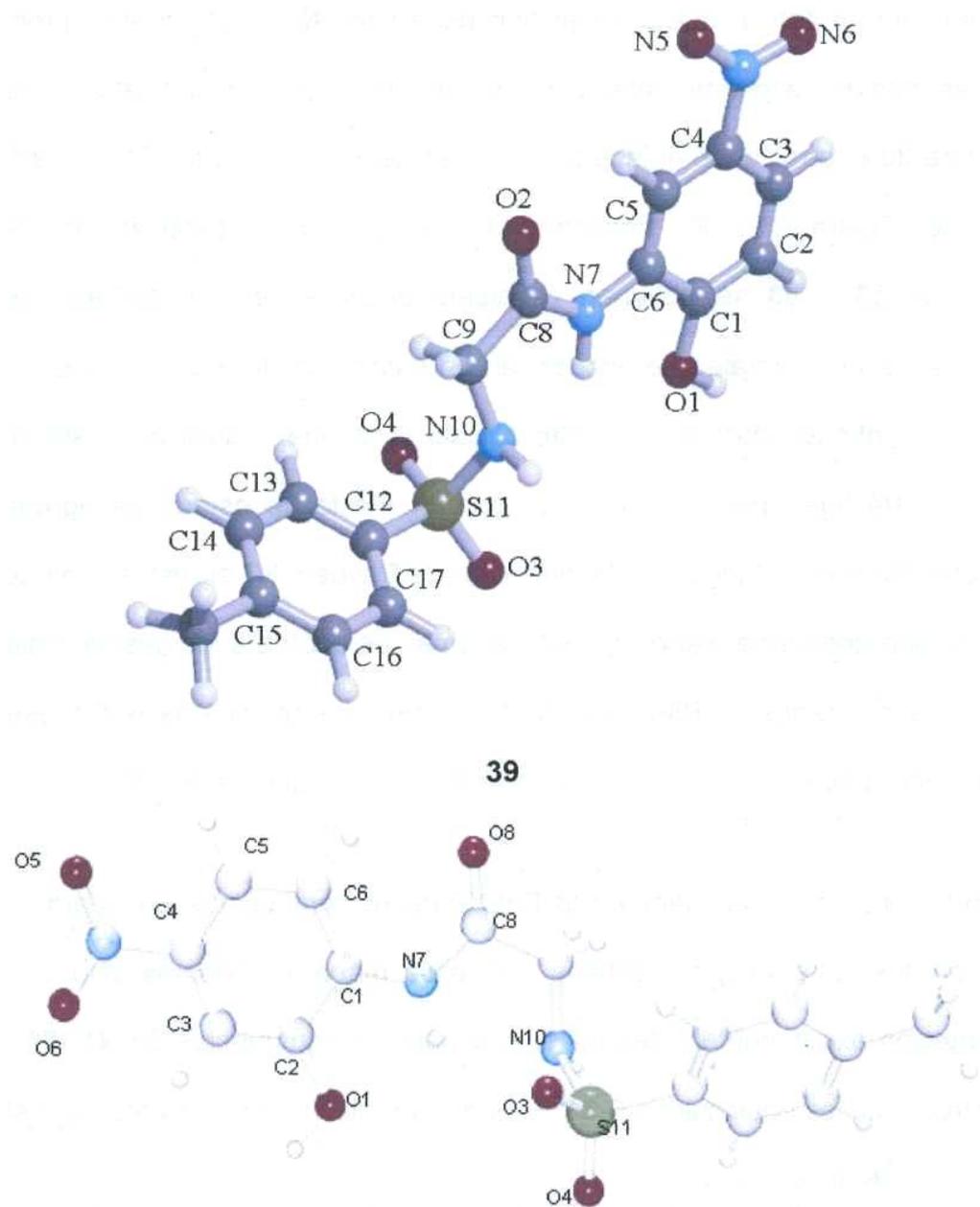


Figura 2.4. Estructuras de mínima energía obtenidas en B3LYP/6-311++G(d,p).
Superior compuesto **39**, inferior compuesto **45**.

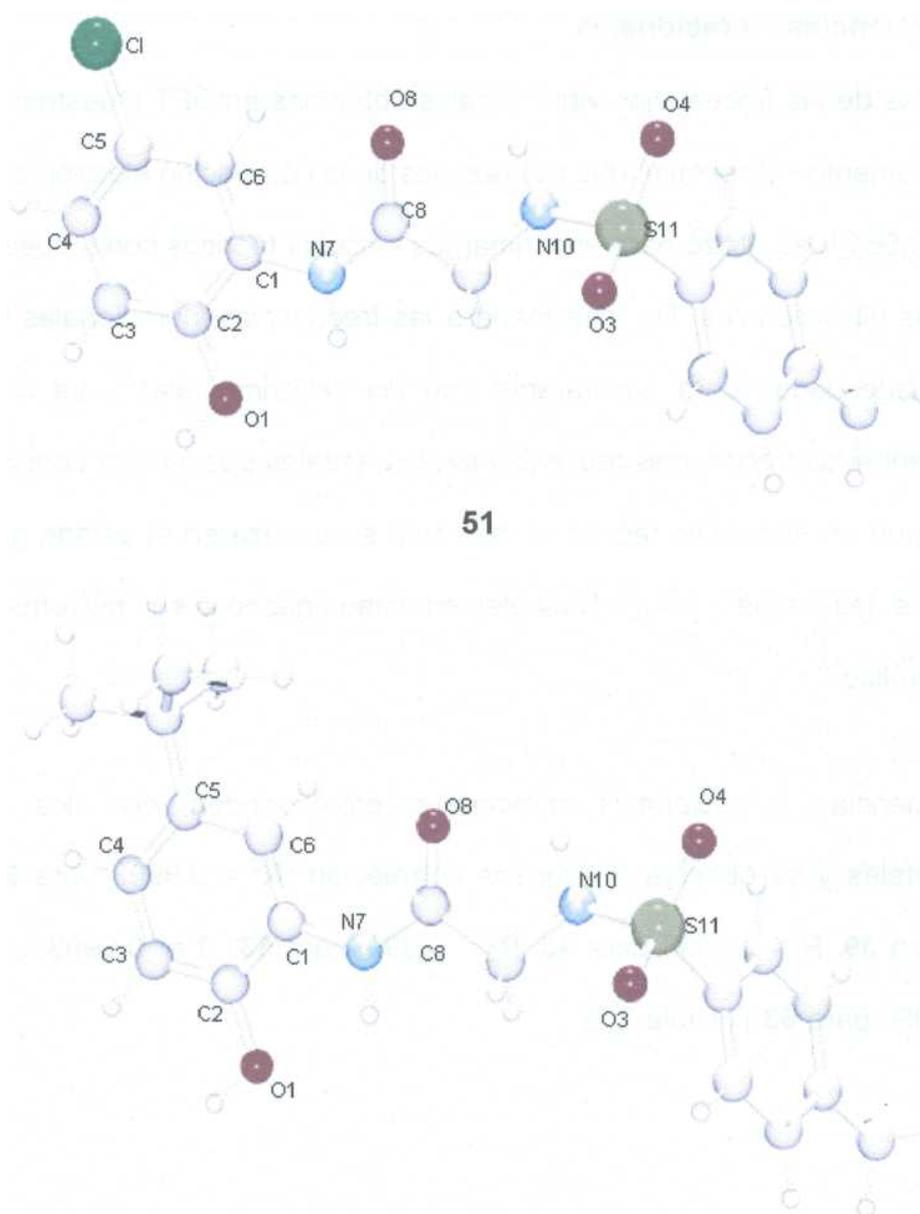


Figura 2.5. Estructuras de mínima energía obtenidas en B3LYP/6-311++G(d,p).
Superior compuesto **51**, inferior compuesto **57**.

2.3.2. Frecuencias vibracionales.

Los cálculos de las frecuencias vibracionales obtenidas en DFT muestran valores significativamente sobreestimados por razones de la correlación electrónica^{17,18}. El factor de 0.9614 se utilizó para aproximar los cálculos teóricos con respecto a las frecuencias vibracionales. De esta manera las frecuencias vibracionales teóricas son más adecuadas para compararse con las experimentales¹⁷. La diferencia pequeña entre las frecuencias teóricas y experimentales pueden ser consideradas debido a que en el estudio teórico la molécula se analiza en el estado gaseoso. Usualmente, las frecuencias vibracionales en estado gaseoso son mayores que en el estado sólido¹⁸.

Las frecuencias vibracionales principales corresponden con los valores experimentales y se observa una buena correlación ($R^2 = 0.9998$ para **33**, $R^2 = 0.9987$ para 39, $R^2 = 0.9996$ para 45, $R^2 = 0.9997$ para 53, $R^2 = 0.99936$ para 57, $R^2 = 0.99996$ para 63,) (Tabla 2.2).

Tabla 2.2. Principales frecuencias vibracionales observadas y calculadas en B3LYP/6-31G (d, p) (en cm^{-1}) para los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63**.

	33		39		45		51		57		63	
	Exp.	B3LYP										
$\nu\text{O-H}$	3528				3446		3366		3446	3336	3488	3480
$\nu\text{N-H}$	3358	3298	3353	3432	3340	3432	3312	3268	3377	3326	3340	3346
AMIDA I												
$\nu\text{C=O}$	1681	1673	1664	1721	1670	1721	1666	1711	1656	1702	1680	1721
$\nu\text{C=C}$	1610	1606	1598	1586	1592	1586	1611	1592	1597	1538	1600	1586
AMIDA II												
δNH	1536	1567	1532	1557	1560	1557	1550	1529	1542	1529	1555	1557
$\nu\text{SO}_2\text{ ASIM}$	1520	1500	1505	1519	1514	1519	1503	1509	1506	1519	1528	1529
$\nu\text{SO}_2\text{ SIM}$	1365	1336	1347	1336	1347	1337	1322	1336	1325	1365	1348	1336
AMIDA III												
$\nu\text{C-H}$	1167	1183	1155	1183	1155	1134	1156	1164	1155	1154	1147	1163
$\delta\text{C-H}$	1240	1220	1290	1279	1240	1279	1272	1280	1219	1279	1215	1269
	1084	1106	1089	1106	1088	1096	1091	1048	1091	1096	1095	1096
Coficiente de correlación		0.9998		0.9987		0.9996		0.9997		0.9994		0.9999

ν Flexión, δ : en el plano.

2.3.3. Cálculos teóricos de RMN.

Para los estudios de RMN se utilizó el método de GIAO, éste evalúa los elementos de la matriz del Hamiltoniano en términos de una base de dependencia de campo para los orbitales atómicos (OA). Las funciones base están explícitamente dependientes al campo magnético por una inclusión de un factor complejo de fase referente a la posición de la función base (usualmente el núcleo). Así, los orbitales atómicos son conocidos como orbitales atómicos de London (LAO)¹⁹ o el *Gauge including Atomic Orbital* (GIAO)²⁰

Los desplazamientos químicos isotrópicos de ¹H, ¹³C y ¹⁵N se han calculado usando el método de funcionales de la densidad (DFT) GIAO como un implemento de Gaussian 03¹³ Se utilizó el funcional híbrido B3 empleado por Lee, Yang y Parr GGA para la correlación (B3LYP), con la base teórica 6-311++G (d, p) para el estudio de estos seis sistemas. La relación estándar $\delta_{iso} = \langle \sigma_{estandar} - \sigma_{iso} \rangle$ se utiliza para referenciar los desplazamientos. Los desplazamientos de ¹H y ¹³C obtenidos son relativos al desplazamiento calculado para el TMS ($\sigma = 35.73$ ppm y $\sigma = 179.14$ ppm respectivamente, el cálculo se realizó en el mismo nivel de teoría y el TMS se optimizó en simetría T_d). Así mismo, el valor de los desplazamientos químicos de ¹⁵N están referenciados al valor calculado para el nitrometano ($\sigma = -157.667$).

En la Tabla 2.3 se muestran los desplazamientos químicos de ¹H teóricos y experimentales, como puede observarse en los gráficos representados en las

Figuras 2.6 a 2.8 se tiene una buena correlación entre estos desplazamientos químicos en los seis sistemas de estudio. Es necesario hacer notar que al existir una interacción por puente de hidrógeno los desplazamientos químicos de los protones se afectan desplazándose a frecuencias mayores, como se observa en $\delta H1$, $\delta H7$ y $\delta H10$. Así mismo, H6 en 39, 45, 57 y 63 está a frecuencias menores, posiblemente por un efecto de protección.

Los 5 de RMN de 1H encontrados para los seis sistemas con respecto a los datos experimentales (ver Tabla 2.3) presentan una buena correlación ($R^2 = 0.9868$ para 33, $R^2 = 0.95199$ para 39, $R^2 = 0.9538$ para 45, $R^2 = 0.9792$ para 53, $R^2 = 0.9872$ para 57 y $R^2 = 0.9320$ para 63), esto sin tomar en cuenta los 8 de los hidrógenos H1, H7 y H10 ya que estos se encuentran desplazados a frecuencias mayores debido posiblemente a su participación en interacciones *inter-* e *intramoleculares*.²¹. En los siguientes gráficos se muestra la correlación de los datos y la tendencia de estos en los seis sistemas (Figura 2.6 a 2.8).

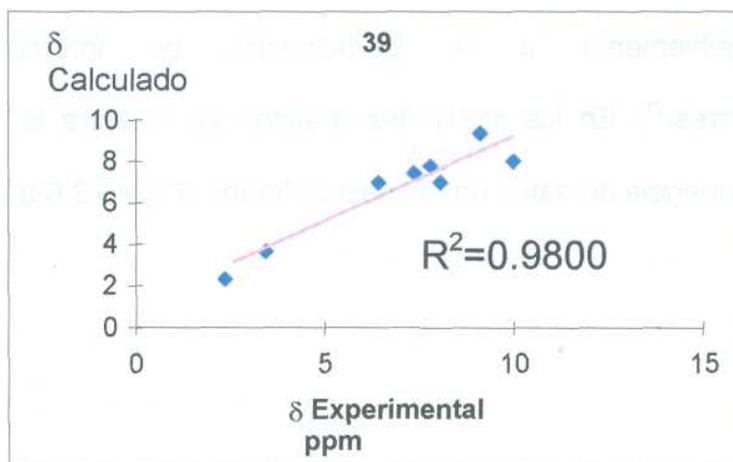
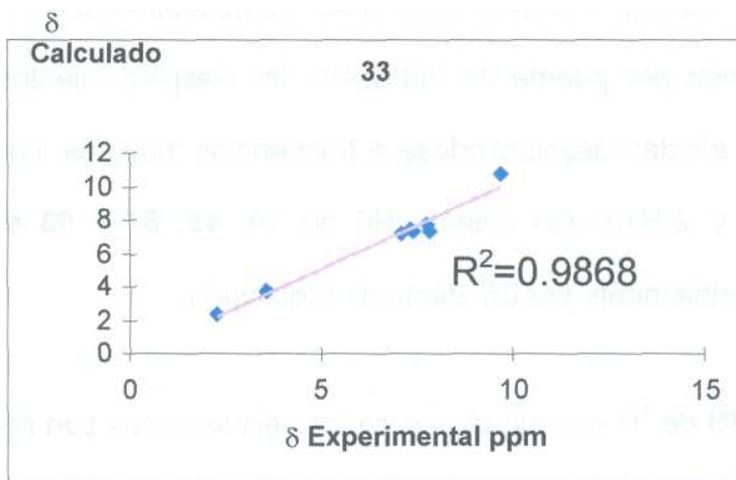


Figura 2.6. Gráficas de correlación de los 5 ^1H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 33 y 39. La línea continúa corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

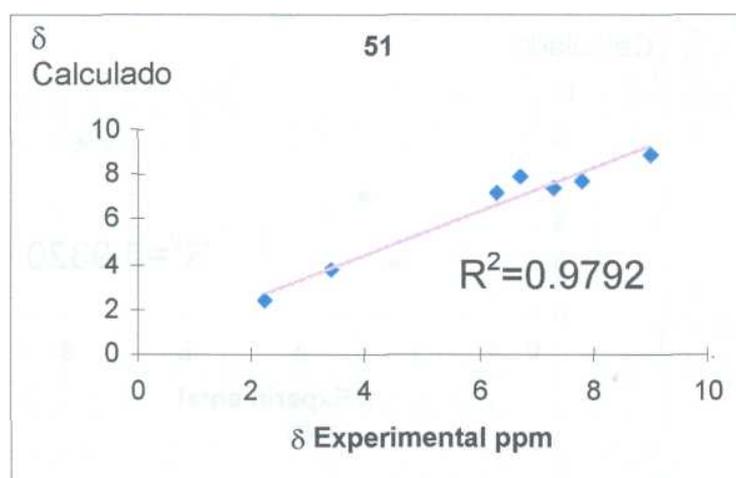
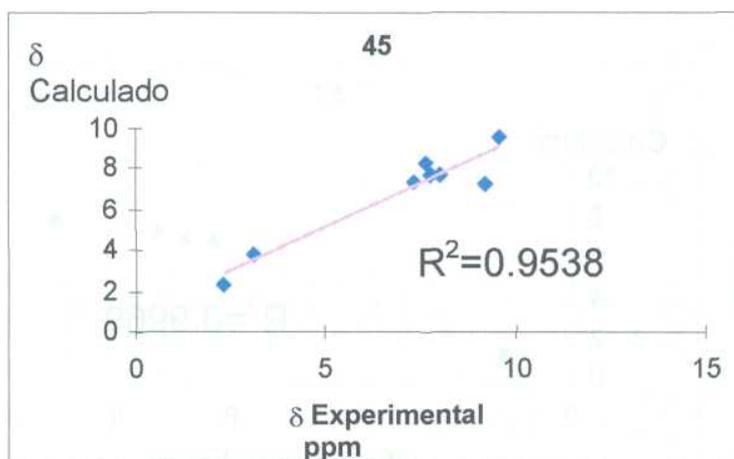


Figura 2.7. Gráficas de correlación de los 5 de RMN de ^1H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 45 y 51. La línea continúa corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

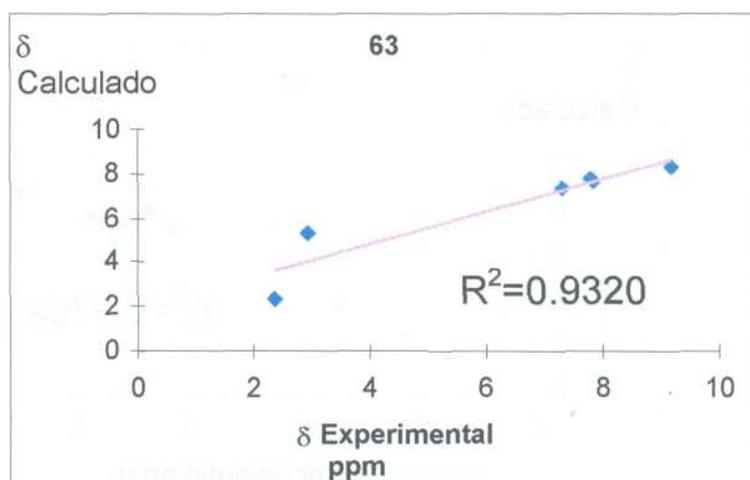
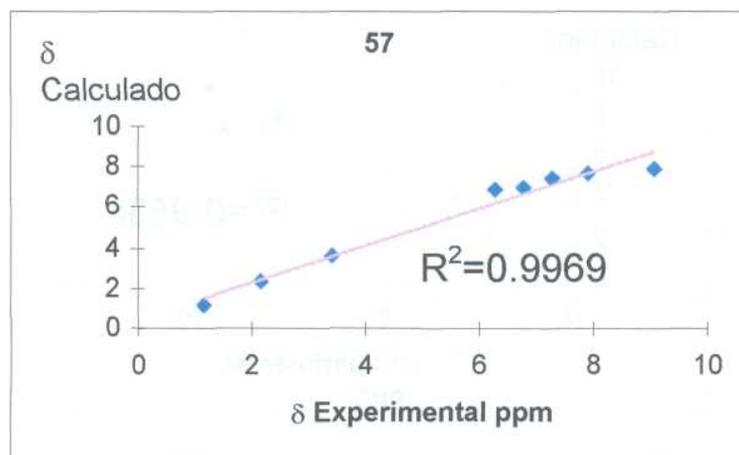


Figura 2.8. Gráficas de correlación de los 5 de RMN de ^1H Experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 57 y 63. La línea continúa corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

Tabla 2.3. Datos de RMN de ¹H observadas y calculadas en B3LYP 6-311G** (d, p) (ppm) para los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63**.

átomo	Exp.	33		39		45		51		57		63	
		B3LYP 6-311G ** (d,p)	Exp.	B3LYP 6-311G ** (d,p)									
H1	10.6	9.6890	12.0	4.4436	11.3	4.2558	10.5	3.6079	9.92	3.5728	11.7	4.0711	
H2	7.30	7.3941	7.15	6.4369	7.72	7.6383	6.96	6.2875	6.81	6.2935	7.64	7.8288	
H3	6.93	7.1193	7.93	8.0344			6.96	6.7319	6.94	6.7936			
H4	7.20	7.8504			7.72	8.0144							
H5			8.90	9.9711	8.24	9.1819	7.97	8.9956	7.94	9.0791	8.27	9.1856	
H7	9.74	12.3524	9.45	9.1371	9.5	9.6031	9.28	7.0892	9.20	7.1626	9.60	7.2515	
		3.1036		2.9953		3.0024		2.8349		3.9865	3.76	2.9306	
H9	3.68	3.9963	3.75	3.8706	3.74	3.1958	3.68	3.9684	3.60	2.8804		2.9647	
		3.5495*		3.4330*		3.0991*		3.4017*		3.4334*		2.9477*	
H10	8.00	3.5427	8.3	3.4991	8.27	3.8981	8.30	4.8372	8.25	4.9545	8.27	5.1156	
H13		7.7416		7.8082		7.8021		7.7710		7.8609	7.72	7.7754	
H17	7.72	7.7960	7.75	7.8082	7.72	7.8021	7.73	7.8449	7.73	7.9985		7.8302	
		7.7688*		7.8082*		7.8021*		7.8078*		7.9297*		7.8028*	
H14		7.2515		7.3982		7.3868		7.2165		7.1787	7.39	7.2304	
H16	7.39	7.4589	7.39	7.2993	7.4	7.3199	7.37	7.3972	7.39	7.3909		7.3914	
		7.3552*		7.3488*		7.3534*		7.3069*		7.2848*		7.3109*	
		2.5618		2.2082		2.1679		1.8867		2.347	2.36	1.9781	
H18	2.38	2.2988	2.36	2.2649	2.34	2.2748	2.37	2.3134	2.37	2.2556		2.4069	
		2.0719		2.6931		2.5139		2.5189		1.9284		2.6764	
ter-butil									1.22	1.1709			

* Promedio de las cantidades encontradas

La espectroscopia de NMR ^{13}C es una herramienta fundamental en la elucidación estructural la cual depende de dos factores: 1) La alta sensibilidad de los desplazamientos químicos de ^{13}C en las propiedades estructurales y electrónicas; 2) La habilidad de medir estos desplazamientos con una buena acumulación y del hardware disponible^{22,23}.

La constante de desplazamiento magnético $\{a\}$ se describe en términos de tres contribuciones: la contribución diamagnética, que depende solamente de la distribución de la densidad electrónica en el estado basal; las contribuciones paramagnéticas, que dependen tanto de los orbitales en estado basal y los orbitales virtuales; y el efecto que produzcan los grupos vecinos. Los desplazamientos químicos de ^{13}C están determinados principalmente por la variación del campo paramagnético. Este generalmente es negativo y se incrementa con el decaimiento de los valores de transición de baja energía, así, si el efecto de protección desciende los desplazamientos químicos se incrementan.²⁴

En la Tabla 2.4 se muestran los valores de ^{13}C encontrados para los seis sistemas en estudio, como puede observarse existe una buena correlación entre los datos experimentales y los calculados. Y esto puede corroborarse con los gráficos representados en las Figuras 2.9 a 2.11, donde se muestra que la correlación de los datos está en el rango de 0.9854 a 0.9980. Se observa que el grupo carbonilo C8 esta ligeramente a frecuencias menores con respecto a las obtenidas teóricamente.

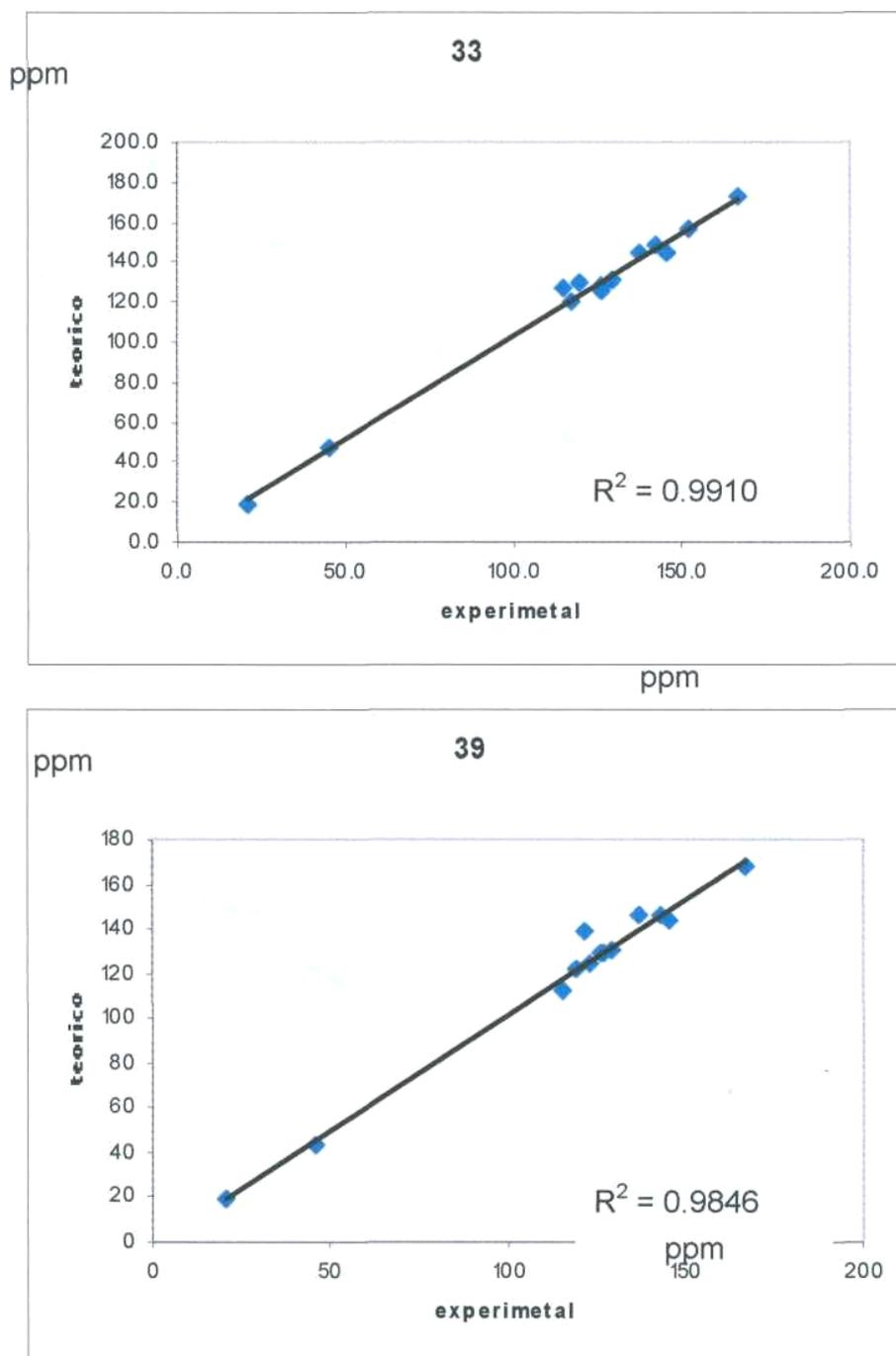


Figura 2.9 Gráficas de correlación de los 5 ^{13}C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 33 y 39. La línea continua corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

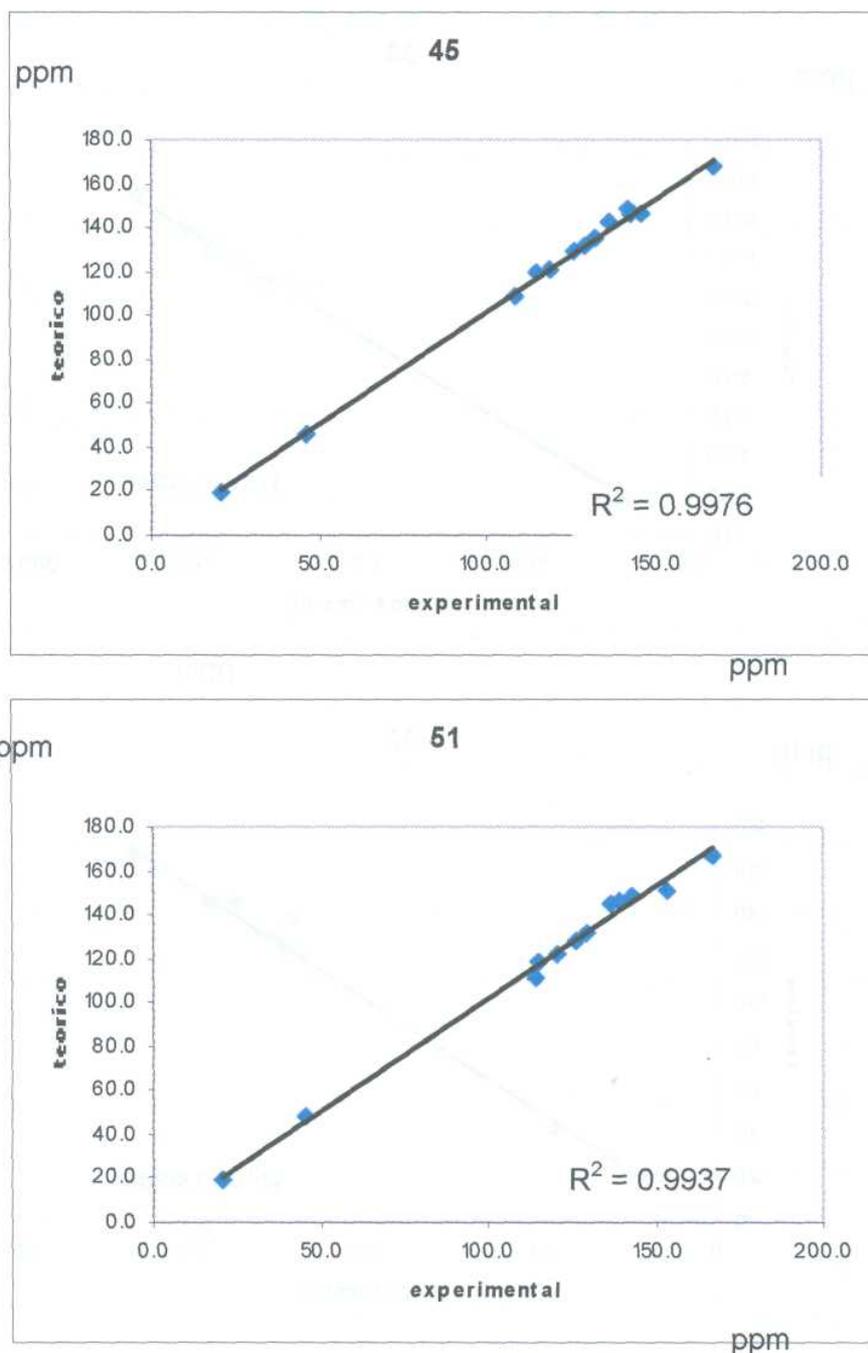


Figura 2.10 Gráficas de correlación de los 5 de RMN de ^{13}C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 45 y 51. La línea continúa corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

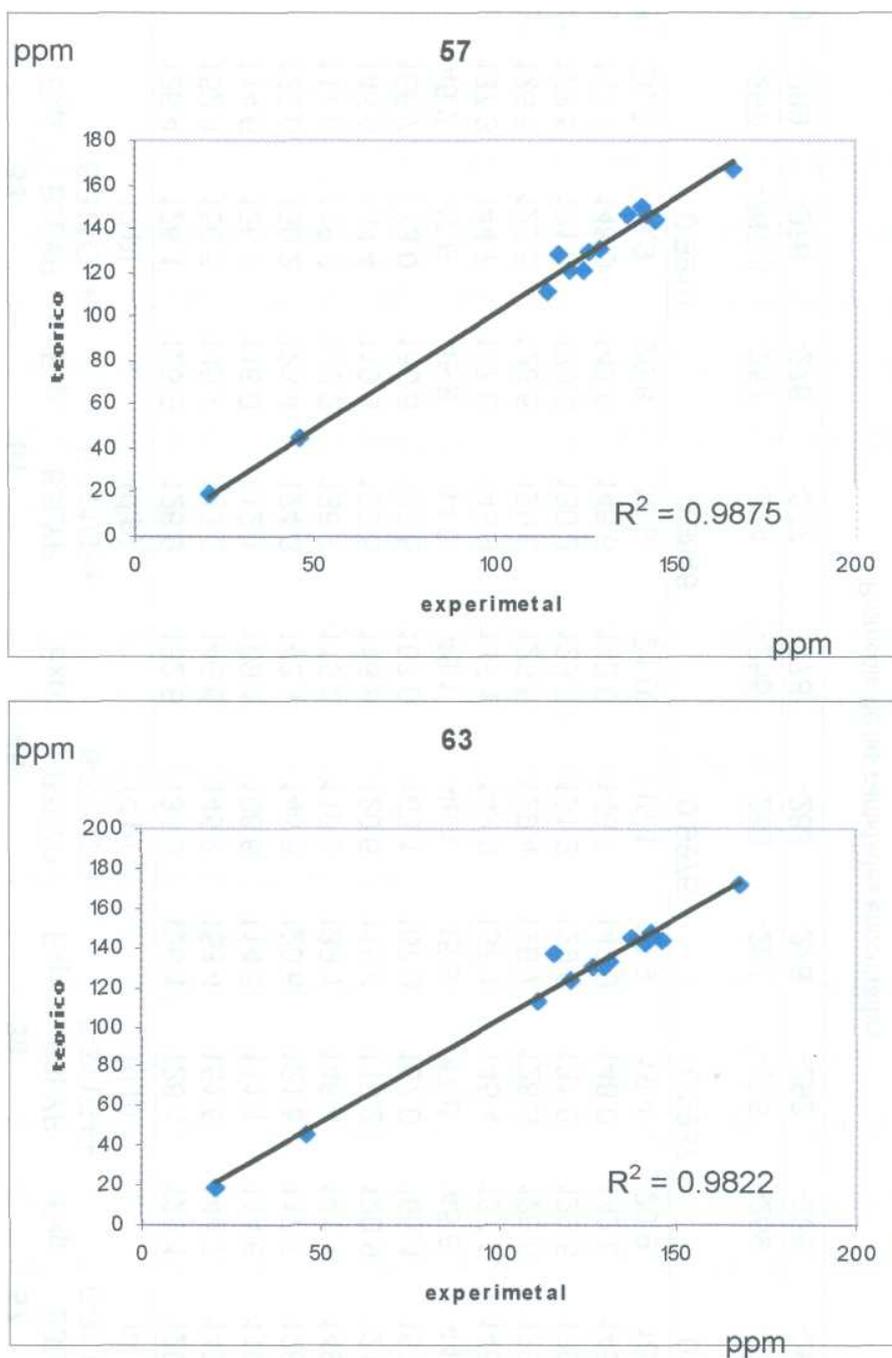


Figura 2.11. Gráficas de correlación de los 5 de RMN ^{13}C experimentales vs. Teóricos (B3LYP/6-311++G (d, p)) para los compuestos 57 y 63. La línea continúa corresponde a la tendencia de los valores calculados. Los puntos azules corresponden a los valores experimentales.

Tabla 2.4. Datos de RMN de ^{13}C y ^{15}N observadas y calculadas en B3LYP 6-311G** (d, p) (ppm) para los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63**.

	33		51		45		39		57		63	
	Exp.	B3LYP 6-311G++ (d,p)										
C1	126.4	126.1	126.9	128.9	132.8	135.3	126.1	128.4	125.1	120.8	131.6	133.3
C2	152.4	156.5	145.7	143.5	146.6	145.7	153.4	151.5	144.7	143.7	145.7	143.9
C3	114.6	126.5	116.0	112.1	109.1	108.6	114.5	111.1	114.6	110.6	111.5	112.5
C4	120.0	130.2	123.4	124.3	143.1	146.5	120.6	121.5	117.7	128.5	141.1	142.2
C5	117.6	119.8	122.2	138.7	115.3	119.2	139.1	146.4	141.1	149.7	115.8	136.3
C6	146.0	144.4	119.6	122.5	118.8	120.6	115.4	118.2	120.9	121.2	120.6	124
C8	166.7	173.0	166.8	167.5	167.6	168.1	167.3	167.0	166.4	167.2	167.8	171.7
C9	45.2	47.6	45.9	44.0	46.1	46.1	45.9	47.8	45.8	44.1	46.0	45.6
C12	137.3	144.7	137.0	145.9	137.1	142.0	137.1	145.4	137.0	146.7	137.1	145.1
C13*	126.5	128.5	126.6	129.6	126.5	129.4	126.7	128.3	126.6	129.6	126.6	129.9
C14*	129.5	131.5	129.5	130.2	129.7	131.2	129.6	131.5	129.5	130.6	129.5	130.5
C15	142.7	148.0	143.0	146.6	142.6	148.7	142.9	148.0	142.8	145.7	142.9	147.5
C18	20.9	18.9	20.8	18.9	21.0	19.1	20.9	19.4	20.9	18.8	20.9	19.2
R2		0.9910		0.9846		0.9976		0.9937		0.9875		0.9822
N7	-267	-267.4	-257	-274	-255	-269	-261	-275	-259	-273	-256	-272
N10	-289	-278	-276	-277	-278	-283	-278	-292	-286	-292	-276	-286

* Promedio de las cantidades encontradas

En la Tabla 2.4 se muestra que los desplazamientos químicos obtenidos de ^{15}N difieren a razón de 0.5 a 17 ppm de los datos experimentales, pero a pesar de esto claramente corroboran la asignación estructural dada a estos compuestos. Los desplazamientos químicos de ^{15}N teóricos varían alrededor de 20 ppm y la causa de estas inequivalencias en los desplazamientos químicos se debe a la diferencia entre interacciones intramoleculares y intermoleculares que los núcleos experimentan de acuerdo a su localización.²⁵

En concordancia con la difracción de Rayos-X, los cálculos mostraron que N7 en los compuestos **33**, **39**, **45,51**, **57** y **63** tiene una geometría trigonal y están acorde con los desplazamientos químicos observados en RMN de ^{15}N .²⁶

2.3.4. NBO (Natural Bonding orbitals).

2.3.4.1. Interacciones donador-aceptor.

Un orbital de enlace (lleno ó vacío) ó un par de electrones de no enlace pueden actuar como donadores. Un orbital de antienlace puede actuar como aceptor. Estas interacciones pueden ser enlaces débiles o fuertes. Una des localización fuerte puede mostrar interacciones donador-aceptor que se caracterizan por tener energías mayores a 84 Kcal mol^{-1} (20 KJ mol^{-1}) como las que se reportan en la Tabla 2.5²⁷⁻²⁸

Tabla 2.5. Interacciones $E^{(2)} n(Y) \rightarrow$ (Kcal mol⁻¹) presentes en los compuestos **33**, **39**, **45** y **63**.

Compuesto	Donador	Aceptor	$E^{(2)} n(Y) \rightarrow \sigma^*$
33	O6	O5 – N6	143.78
39	O6	N5 – O5	157.38
45	O6	O5 – N4	156.88
63	O6	N4 – O5	150.96

2.3.4.2. Resonancia.

El análisis por NBO de este fenómeno le da la importancia en las desviaciones de un par de enlaces electrónicamente localizados. Esto para sistemas donde:

- La ocupancia de enlace sea menor a 2.0.
- Los antienlaces NBOs y/o Interacciones donador-aceptor sean fuertes.

2.3.4.3. Interacciones intramoleculares por puente de hidrógeno.

Para que exista una fuerte estabilidad de una interacción donde estén involucrados pares de electrones y un antienlace, el $n(Y) \rightarrow \sigma^* X-H$ se debe de obtener una energía de estabilidad superior a 8.13 kcal/mol²⁸. Sin embargo, podemos asumir la presencia de interacciones de puentes de hidrogeno débiles si éstas se encuentran entre 3-7 Kcal/mol²⁸.

El análisis de NBO en estos compuestos muestra que el enlace sigma CJN7-H7 tiene una carga de transferencia mayor (interacción de hiperconjugación) en las

amidas **33**, **39** y **45** (Figura 2.12) que en **51**, **57** y **63** (Figura 2.13) ²⁹. A pesar que en el compuesto **33** la energía de estabilización E provenientes del par de electrones libre del **05** hacia el enlace $\sigma^*_{(N7-H7)}$ es mayor $E_{(os) \rightarrow \sigma^*_{(N7-H7)}} = 9.47 \text{ kcal mol}^{-1}$] a la encontrada en los compuestos **39**, **45**, **51**, **57** y **63** cuya energía de estabilización E proveniente del par de electrones **01** hacia el enlace $\sigma^*_{(N7-H7)}$, el cual es menor y similar en todos los casos (Tabla 2.6). Así mismo, el enlace **N7-H7** en las amidas **33**, **39**, y **45** tienen transferencia de carga adicional proveniente de **N10** hacia el antienlace $\sigma^*_{(N7-H7)}$. Esto refleja una diferencia mayor en los coeficientes de polarización de **N7** y **N10** en las amidas **33**, **39** y **45** que la encontrada en las amidas **51**, **57** y **63**. Además, la población de $\sigma^*_{(N7-H7)}$ es mayor en las amida **33**, **39** y **45** (Tabla 2.8).

Estos resultados concuerdan con los desplazamientos químicos encontrados para **H7** con respecto a la suma de las energías de estabilización E de **05** (en **33**), **01** (para **39**, **45**, **51**, **57** y **63**) y **N10** (en **33**, **39** y **45**) contra el enlace $\sigma^*_{(N7-H7)}$, se muestra una dependencia entre el desplazamiento químico y la energía de estabilización. (Figura 2.13 a 2.15). Así, la energía de estabilización se incrementa con el número de puentes de hidrógeno unidos al **N7-H7**, y por lo tanto la señal de **H7** está desplazada a frecuencias mayores.

Tabla 2.6. Energía de estabilización (en kcal mol⁻¹) de las interacciones entre los pares de electrones de átomos aceptores y orbitales de antienlace para los compuestos 31, 39, 45, 51, 57 y 63.

Compuesto	O2→H1-O1	O2→H5-C5	O1→H7-N7	O5→H7-N7	N10→H7-N7	O2→H10-N10
33	20.02			9.47	2.37	
39		1.78	1.19		2.37	
45		1.65	1.27		2.81	
51		1.61	1.16			1.28
57		1.89	1.09			2.60
63		1.76	1.16			

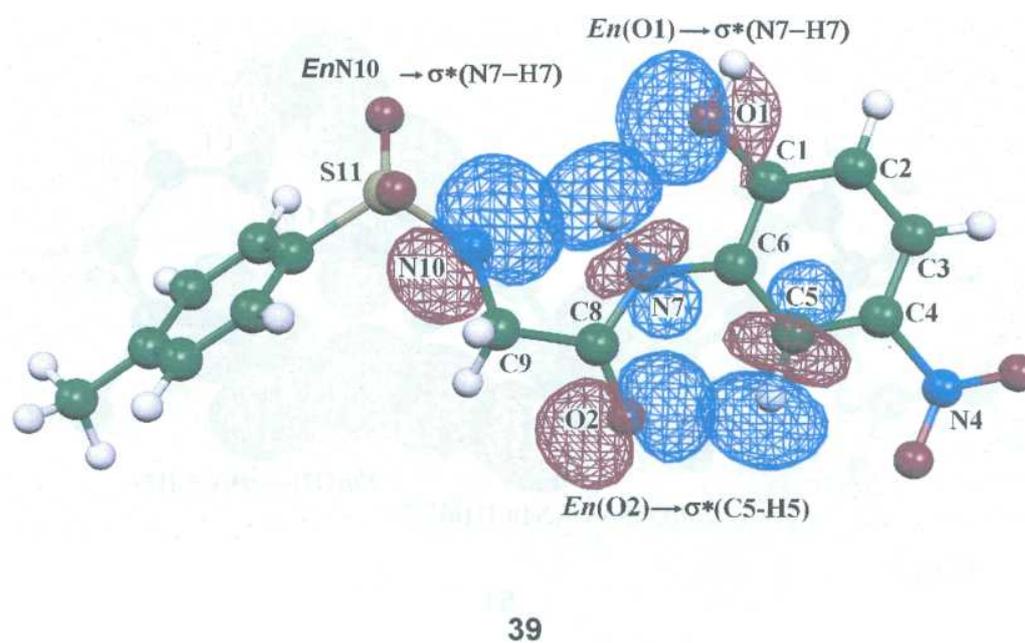
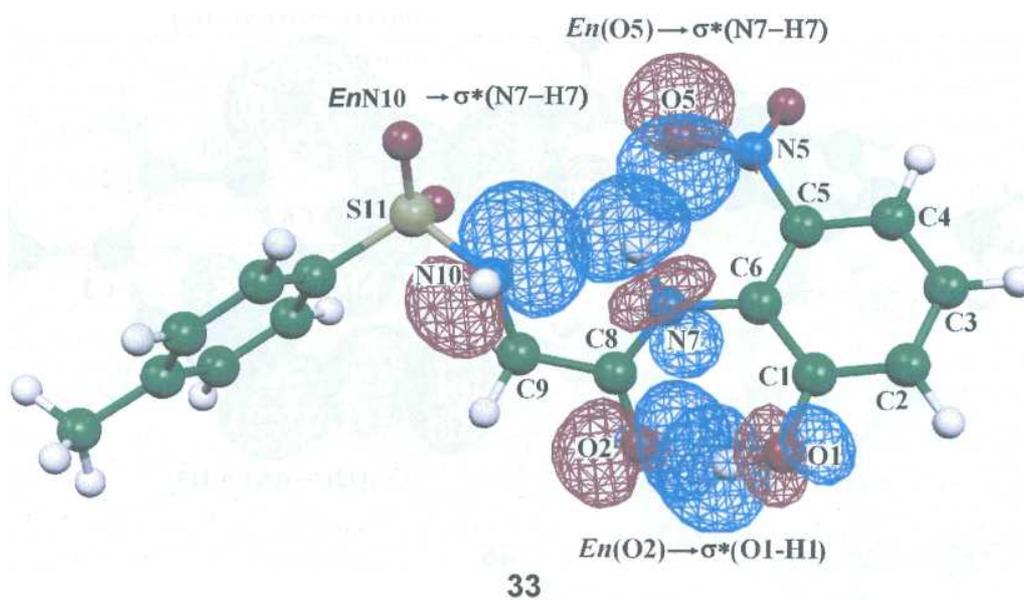
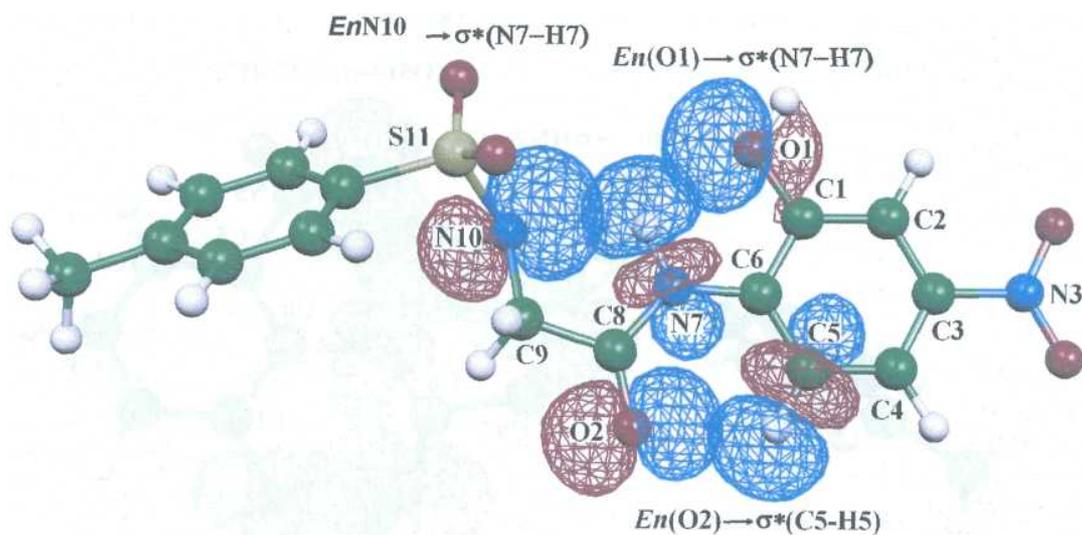
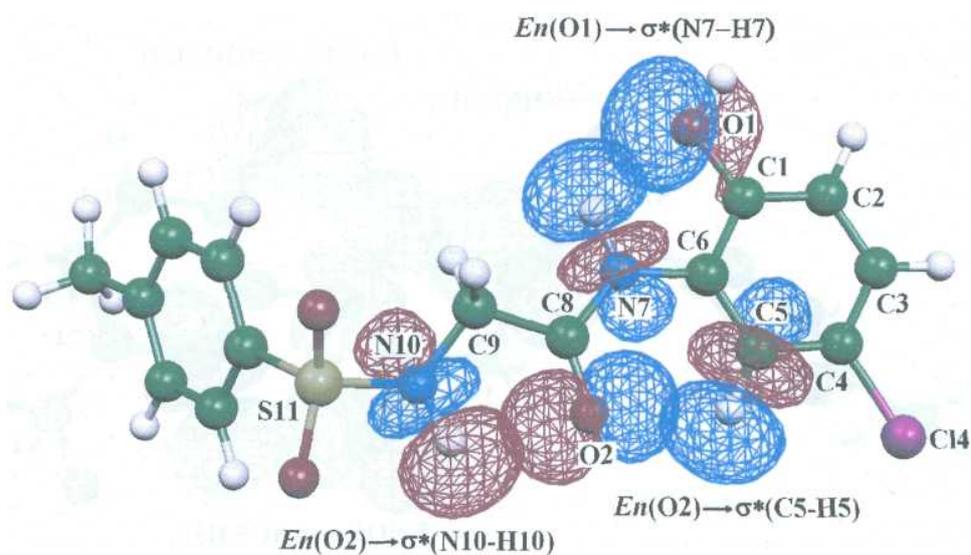


Figura 2.12. Representación de los orbitales NBO $n(Y)\sigma \rightarrow \sigma^*(X-H)$ que participan en las interacciones intramoleculares de **33** y **39**.

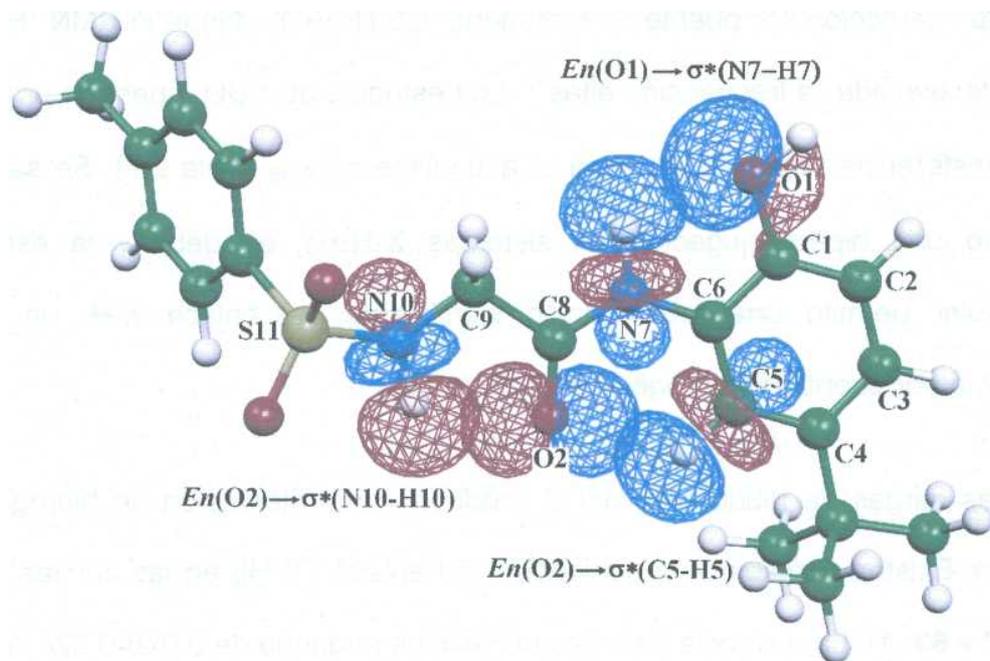


45

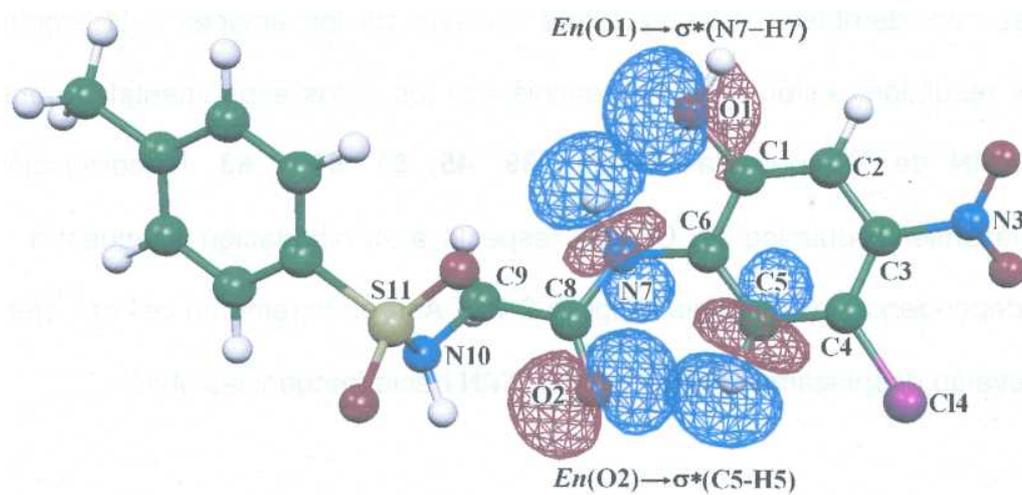


51

Figura 2.13 Representación de los orbitales NBO $n(Y)\sigma \rightarrow \sigma^*(X-H)$ que participan en las interacciones intramoleculares de **45** y **51**.



57



63

Figura 2.14. Representación de los orbitales NBO $n(\text{Y})\sigma \rightarrow \sigma^*(\text{X-H})$ que participan en las interacciones intramoleculares de **57** y **63**.

Los datos experimentales de **39, 45, 51, 57 y 63** muestran una posible presencia de una interacción por puente de hidrógeno C6-H6...O2 donde la RMN ^1H de H6 está desplazada a frecuencias altas³⁰. Los estudios de NBO muestran una carga de transferencia baja del O2 hacia el antienlace $\sigma^*_{\text{C5-H5}}$ (tabla 2.7). Se sabe que cuando una hiperconjugación en sistemas X-H...Y es débil y la estructura molecular permite una rehibridación significativa del enlace X-H, un enlace impropio por puente de hidrógeno es factible³¹.

Así, las cargas de hibridación del C producen una interacción de hidrógeno no clásica. Existen señales de rehibridación del enlace C6-H6 en las amidas **39, 45, 51, 57 y 63**: 1). La distancia de enlace C6-H6 es pequeña de 0.078-0.024 Å que el resto de los enlaces aromáticos C-H en **39, 45, 51, 57 y 63**, 2). El enlace C6-H6 tiene un carácter p substancialmente mayor (de 28.4 a 30.9%), y 3). La carga de H6 es considerablemente mayor que el resto de los enlaces C-H aromáticos. Estos resultados están en concordancia con los datos experimentales obtenidos por RMN de ^{13}C para las amidas **39, 45, 51, 57 y 63**, la correlación del desplazamiento químico del C6 con respecto a su hibridación se muestra como una dependencia exponencial (Figura 2.15). Así, el incremento del carácter p en C6 lleva su desplazamiento químico de RMN hacia frecuencias altas.

Tabla 2.7. Orbitales teóricos Híbridos Naturales (NHOs), coeficientes de polarización para el enlace ON-H y población del orbital de antienlace ON-H de enlace intramolecular en las amidas **33, 39, 45, 51, 57 y 63**.

Compuesto	σ_{N7-H7}	σ^*_{N7-H7}	$\sigma_{N10-H10}$	$\sigma^*_{N10-H10}$
33	$0.8614sp^{2.51}+0.5079s$	0.04059	$0.8384sp^{2.65}+0.5450s$	0.01551
39	$0.8524sp^{2.60}+0.5229s$	0.02397	$0.8381sp^{2.69}+0.5456s$	0.01551
45	$0.8535sp^{2.61}+0.5211s$	0.02585	$0.8396sp^{2.58}+0.5433s$	0.01519
51	$0.8439sp^{2.75}+0.5364s$	0.01714	$0.8490sp^{2.48}+0.5284s$	0.02101
57	$0.8434sp^{2.77}+0.5373s$	0.01700	$0.8503sp^{2.49}+0.5264s$	0.02414
63	$0.8459sp^{2.74}+0.5348s$	0.01750	$0.8439sp^{2.71}+0.5366$	0.01626

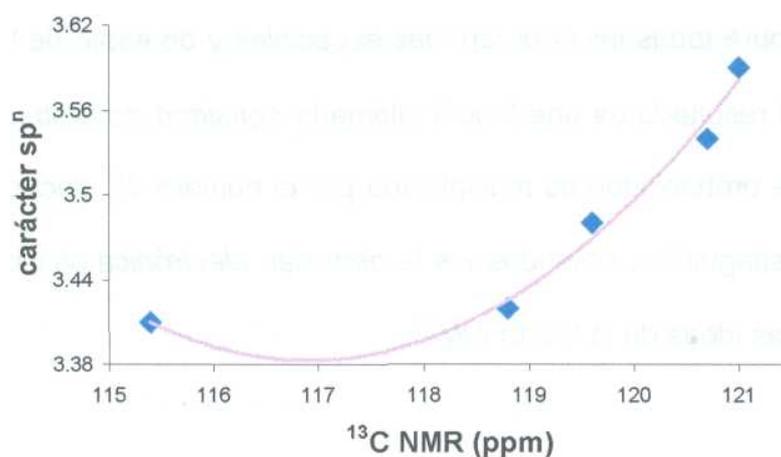


Figura 2.15. Correlación de la hibridación sp^n con δ C5 RMN ^{13}C en compuestos **39, 45, 51, 57 y 63**.

En todos los casos, el antienlace $\sigma^*_{(x-H)}$ participa como un aceptor de electrones y Y con un par de electrones libres como donador de electrones en una transferencia de carga en interacciones intermoleculares, debido a que la

energía de estabilidad $E^{(2)}(n_{(Y)} \rightarrow \sigma^*_{(X-H)})$ es grande. Pero en los compuestos **39, 45, 51, 57 y 63** a pesar de la posible existencia de un puente de hidrógeno, la energía de estabilización es baja, desde que parte de que la densidad de carga del par de electrones libres del átomo aceptor es transferida a los enlaces C-H del aceptor. La energía baja de estabilidad se debe a la competitividad de la transferencia de carga entre $n_{(Y)} \rightarrow \sigma^*_{(X-H)}$ y $n_{(Y)} \rightarrow \sigma^*_{(C-H)}$.

2.3.5. Análisis topológico según AIM.

La función de onda contiene toda la información del sistema mecanocuántico, pero el inconveniente es que no es un observable y por tanto no tiene sentido físico, sin embargo lo que sí tiene sentido físico es el cuadrado de la función de onda. Si se integra y sobre todas las coordenadas espaciales y de espín de los electrones menos una, el resultado es una función llamada *densidad de probabilidad* $P(r)$. Si la densidad de probabilidad es multiplicada por el número de electrones N , como estos son indistinguibles, obtendremos la *densidad electrónica* $p(r)$, crucial para el desarrollo de las ideas de la teoría AIM³².

Existen distintas maneras de representar la densidad electrónica, se pueden hacer mapas de contorno de dos dimensiones, mapas de relieve, y representaciones en 3D. El más empleado suele ser el mapa de contorno, en el que se aprecia la densidad electrónica en la sección de un plano de la molécula a través de líneas de contorno que corresponde a un valor dado del escalar³³.

En principio, no es posible determinar los límites dentro de una molécula que divida el espacio perteneciente a un átomo o a otro, pero se puede hacer una separación topológica basándose en $\rho(r)$. Debido a la atracción electrostática entre electrones y núcleos, $\rho(r)$ habitualmente presenta los máximos en posiciones cercanas a los núcleos, puntos que se denominan atractores. Para cada punto del espacio, si trazamos los caminos de máxima pendiente, todos estos acaban en los atractores.

2.3.5.2. *El gradiente.*

El gradiente es un vector que muestra el camino donde aumenta o disminuye un valor escalar determinado, en este caso será la densidad electrónica $\rho(r)$, representándose dicho gradiente como $\nabla\rho(r)$. Una propiedad característica del gradiente, es que en todo momento su vector es perpendicular a la superficie en la que la $\rho(r)$ adopta un valor constante. En la práctica, se trazan los caminos de gradiente de manera que se dirijan en la dirección creciente de $\rho(r)$. Es decir, se originan en el infinito y termina en los átomos. Estos caminos no se cruzan, y su significado físico, es la separación de los átomos a través de las superficies interatómicas indicadas por la acumulación de líneas de gradiente.³⁴

El vector gradiente es un vector que muestra el camino de máxima variación del campo escalar analizado, que es la densidad electrónica $\rho(r)$. Una propiedad característica del gradiente, es que es perpendicular a la isosuperficie del campo escalar estudiado. Si se trazan los caminos de gradiente de manera que se dirijan

en la dirección creciente de $p(r)$, éstos se originarán en el infinito y terminarán en los átomos. Estos caminos no se cruzan, y, como los puntos del espacio quedan clasificados según el atractor al que están asociados a través de las líneas de gradiente.³⁴

2.3.5.3. Puntos críticos de la $p(r)$.

Las líneas de gradiente se acercan a la zona central donde se supone que se sitúan los enlaces, estas líneas vienen del infinito y se concentran en lo que sería la superficie interatómica. Después giran bruscamente de dirección dirigiéndose a los núcleos, dejando un punto sin líneas de gradiente del cual se alejan. Dicho punto es llamado *punto crítico* o *punto de gradiente cero*, debido a que $\nabla\rho(r)=0$, ya que estas líneas no tocan estos puntos. Otro tipo de *punto crítico* donde resulta evidente que $\nabla\rho(r)$ se anula sería el correspondiente a los núcleos, ya que en ellos convergen todas las líneas de gradiente anulándose.

En la Tabla 2.8 se presentan los puntos críticos o puntos de gradiente 0, evidentemente los núcleos se engloban en ellos ya que en estos el gradiente se anula.

Tabla 2.8 Parámetros topológicos de la densidad de carga.

Parámetro Topológico	Signo λ_i $i=1,2,3$	Número de valores Eigen $\sum_{i=1}^3 \frac{\lambda_i}{ \lambda_i }$	designación
local máximo	-,-,-	(3,-3)	atractor
local mínima	+,+,+	(3,+3)	Punto crítico de caja (CCP)
depresión (anillo)	+,+,-	(3,+1)	Punto crítico de anillo (RCP)
depresión (enlace)	-,-,+	(3,-1)	Punto crítico de enlace (BCP)

Los Hessian valores propios se refieren a la función homeotópica. La primera columna se denominan los objetos topológicos. La segunda columna denota los signos de los valores eigen del Hessian. En la tercera columna se presentan los números de los valores propios y se muestran la suma de los signos de estos, La última columna muestra las designaciones y las abreviaciones correspondientes.

Una breve descripción de estos puntos es:

- (3,-3) Presentan un máximo en tres direcciones, corresponden al máximo local de los atractores (núcleos).
- (3,-1) Presenta dos máximos y un mínimo en la dirección perpendicular al plano formado por las otras direcciones. Este punto crítico se localiza entre átomos enlazados y se llama punto crítico de enlace (BCP).
- (3,+1) Presenta un máximo y dos mínimos. Representa a los puntos críticos de anillo.
- (3,+3) Mínimo local en las tres direcciones. Es un punto crítico de caja.

El punto crítico de enlace, es el más útil a la hora de describir los enlaces químicos, se encuentra en la dirección de unión de dos átomos. Cualquier camino, contenido en la superficie interatómica, que se aleje de dicho punto crítico reduce el valor $p(r)$, respecto al valor que posee dicho punto crítico de enlace (BCP). Mientras que si se aleja en la dirección que marca el gradiente, llamada línea de interacción atómica, $p(r)$ aumentará³⁵⁻³⁶.

No es condición necesaria para afirmar que dos átomos están enlazados que $p(r)$ sea un máximo respecto al desplazamiento lateral en la superficie interatómica, y un mínimo en la línea de interacción atómica. Es necesaria la condición externa de que sobre los núcleos, desaparezcan todas las fuerzas y no halla ninguna fuerza efectiva. En otras palabras, se tendrá un mínimo energético. De esta manera queda completamente definida la conectividad de los átomos.³³⁻³⁶

En el punto crítico de enlace se pueden evaluar diferentes propiedades que ayudan a caracterizar y definir el enlace químico. El valor de $\rho(r)$ en dicho punto suele aumentar con el orden de enlace e indica la fortaleza de dicho enlace, la acumulación de carga aumentará entre dos núcleos conforme lo hace el orden de enlace. La elipticidad (s) indica el grado de anisotropía de $\rho(r)$ en dicho enlace, medida a través de dos curvaturas perpendiculares a la línea de interacción atómica. También podemos resaltar como aumenta el valor de $\rho(r)$ a medida que lo hace el orden de enlace.

2.3.5.4. Laplaciana de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho(r)$).

La información proporcionada hasta ahora por $\rho(r)$ y las líneas de gradiente de la misma no indica nada sobre los pares de electrones no compartidos y las zonas de concentración de carga. La función $\nabla^2\rho(r)$ se obtiene con las derivadas segundas de $\rho(r)$ respecto de la posición, y nos indica como cambia $\rho(r)$ en el espacio. Cuando el valor de $\nabla^2\rho(r)$ se hace positivo en un punto, indica que en esa zona hay dispersión de carga, mientras que si se hace negativo en esa zona presenta una concentración de carga, que recibe el nombre de concentración de carga en la capa de valencia (sus siglas en ingles VSCC, *valence shell charge concentration*). $\nabla^2\rho(r)$, contiene una valiosa información complementaria a la que aporta $\rho(r)$, en la que podemos ver con mucho más detalle la topología de $\rho(r)$. Nos indica donde se acumula la carga y donde no, además se pueden localizar los pares de electrones no compartidos³².

En las zonas donde está concentrada la densidad, $\nabla^2\rho(r)$ toma un valor negativo, y se identifican con zonas que tienen una probabilidad alta de ser ocupadas por un par de electrones. Las líneas continuas corresponden a zonas donde la Laplaciana toma un valor negativo, y las líneas discontinuas, a zonas donde toma valores positivos y existe dispersión de carga³⁷⁻³⁸.

2.3.5.5. Interpretación del enlace químico según la teoría AIM. El punto crítico de enlace (3,-1), es útil a la hora de describir el enlace al que está asociado, ya que se encuentra en la dirección de unión de dos átomos. En éste se pueden evaluar diferentes propiedades que ayudan a caracterizar y definir el enlace químico³⁷⁻³⁹. El valor de $p(r)$ en dicho punto suele aumentar con el orden de enlace y nos indica la fortaleza de dicho enlace, la acumulación de carga aumentará entre dos núcleos conforme lo hace el orden de enlace. La elipticidad (s) en el BCP nos indica el grado de anisotropía de dicho enlace, medida a través de la relación entre las dos curvaturas perpendiculares a la línea de interacción atómica, y se define como:³⁷⁻³⁹

$$s = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1 \quad (37)$$

Otra propiedad a tener en cuenta es la densidad de energía local $E_d(r)$. Fue definido por Bader³⁷⁻³⁹, y es un funcional de la densidad electrónica que se divide en dos componentes:

$$E_d(r) = G(r) + V(r) \quad (38)$$

En donde $G(r)$ y $V(r)$ corresponden a la densidad local de energía cinética y potencial respectivamente. El signo de $E_d(r)$ determina cuándo la concentración de

carga en un determinado punto estabilizante ($E_d(r) < 0$) o desestabilizante ($E_d(r) > 0$). Entonces, un valor de $E_d(r) < 0$ en un BCP puede indicar una interacción covalente, ya que la energía potencial disminuye como consecuencia de la concentración de carga entre los núcleos³⁷⁻³⁹.

Además, se puede considerar si la energía del enlace-H se encuentra entre 4.5 y 5 kcal/mol se considera como una interacción débil. Si los valores de la densidad electrónica $\rho_{\text{H}\cdots\text{Y}}$ se incrementa la interacción del enlace será más fuerte⁴⁰⁻⁴¹.

En la Tabla 2.9 se muestran las propiedades topológicas encontradas para los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63**, donde podemos corroborar la presencia de puentes de hidrógeno intramoleculares donde la densidad electrónica (ρ_{BCP}) del enlace, éste es relativamente bajo. Para el compuesto **33** encontramos la interacción $\text{H7}\cdots\text{O5}$ y $\text{H1}\cdots\text{O2}$, los cuales forman dos pseudobiciclos de siete y seis miembros respectivamente; para **39**, **45**, y **57** tenemos $\text{H6}\cdots\text{O2}$ y $\text{H7}\cdots\text{N10}$, la cual está formando un anillo de cinco miembros, aparte de estas dos interacciones también en **63** encontramos una tercera interacción entre $\text{O5}\cdots\text{H2}$ y para **51** son $\text{H6}\cdots\text{O2}$, $\text{H9}\cdots\text{O3}$, $\text{H10}\cdots\text{O2}$ y $\text{H7}\cdots\text{O1}$. Los valores de ρ_{BCP} están entre los 0.017187 - 0.022551 a.u., estos valores se encuentran dentro del rango establecido para las interacciones por puente de hidrógeno⁴² (Figura 2.16 y 2.17).

Tabla 2.9. Propiedades Topológicas, densidad de carga (ρ_{BCP} en a.u.), Laplaciana (∇^2 en a.u.) de la densidad de carga y elipticidad.

Compuestos	Atractores		ρ_{BCP}	$\rho_{BCP} \nabla^2$	ϵ
33	S11	O3	0.26074	0.3129	0.02332
	O4	S11	-0.2598	0.3026	0.02455
	H7	O4	0.034907	0.1423	0.06039
	H1	O2	0.061693	0.179	0.02154
39	S11	O3	0.25952	0.2997E	0.02431
	O4	S11	0.25982	0.3026	0.02319
	H6	O2	0.017187	0.06532	0.1599
	H7	N10	0.019762	0.07994	0.5417
45	S11	O3	0.25994	0.303	0.02795
	O4	S11	0.25976	0.2982	0.02398
	H6	O2	0.017747	0.06728	0.1172
	H7	N10	0.02019	0.0799	0.3862
51	S11	O3	0.2518	0.4406	0.01803
	S11	O4	0.24877	0.4315	0.01342
	H6	O2	0.017521	0.06394	0.1472
	H9	O3	0.014932	0.05644	1.396
	H10	O2	0.022551	0.08241	0.4186
57	H7	O1	0.018829	0.08374	0.3518
	S11	O3	0.25884	0.2719	0.01399
	S11	O4	0.25556	0.2644	0.01139
	H6	O2	0.017566	0.06664	0.1059
	H7	O1	0.017838	0.08862	0.5961
63	S11	O3	0.25934	0.279	0.01096
	S11	O4	0.25528	0.2626	0.01084
	O5	H6	0.016164	0.06231	0.07507
	H6	O2	0.017854	0.06893	0.1302
	H7	O1	0.017802	0.0884	0.6833

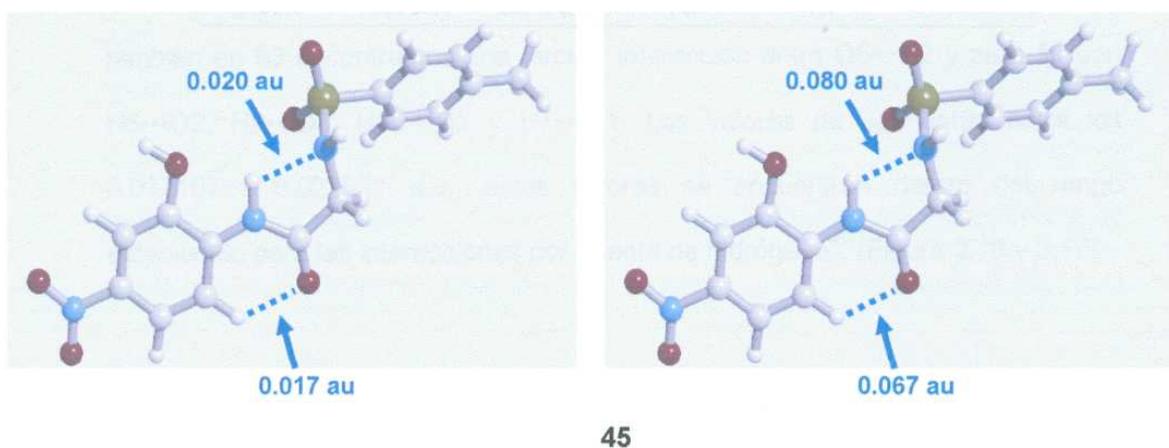
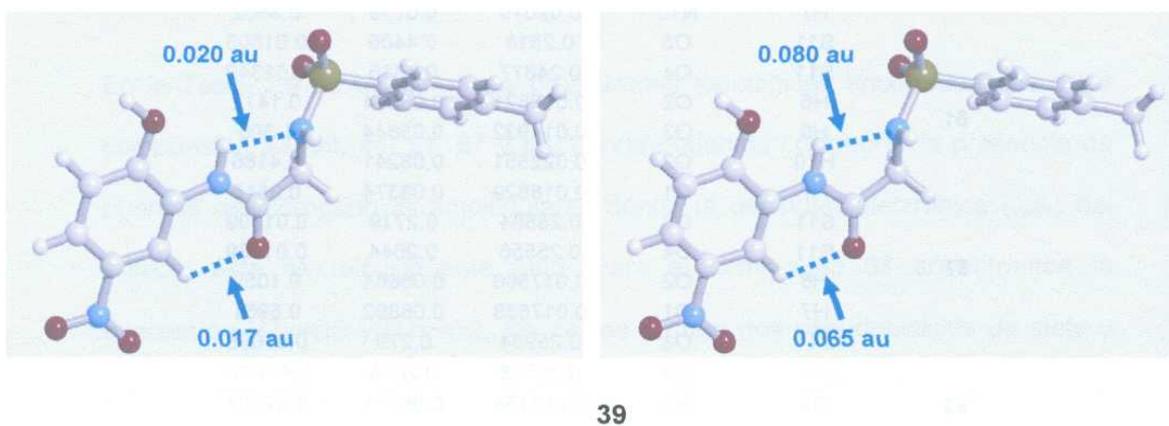
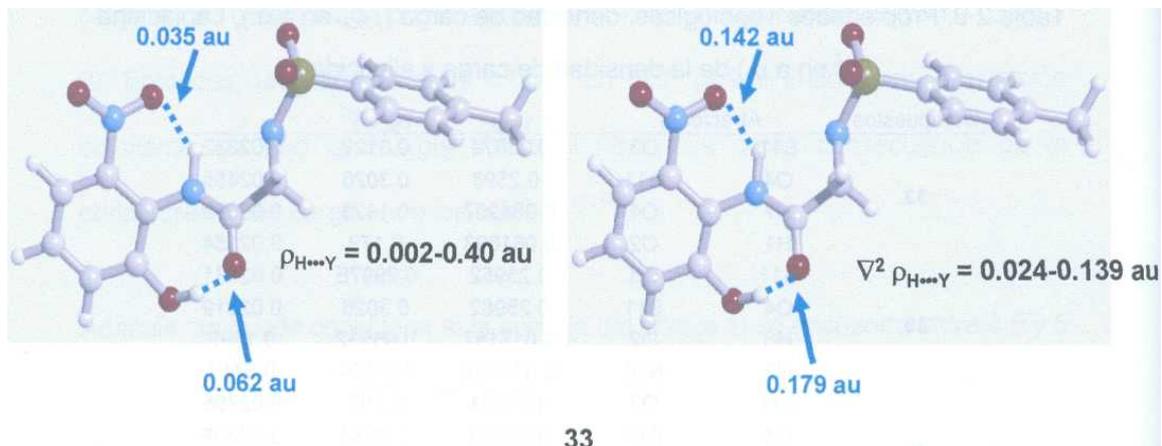


Figura 2.16. Interacciones por puente de hidrógeno determinadas por la teoría de Bader. Izquierda densidad electrónica (ρ_{BCP}) del enlace. Derecha Laplaciana (∇^2 en a.u.) de la densidad de carga de 33, 39 y 45.

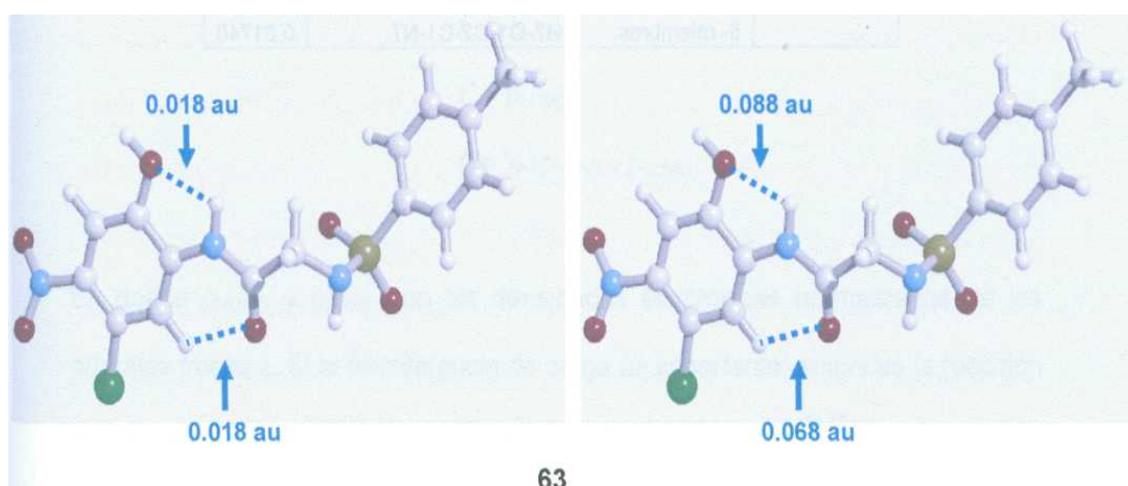
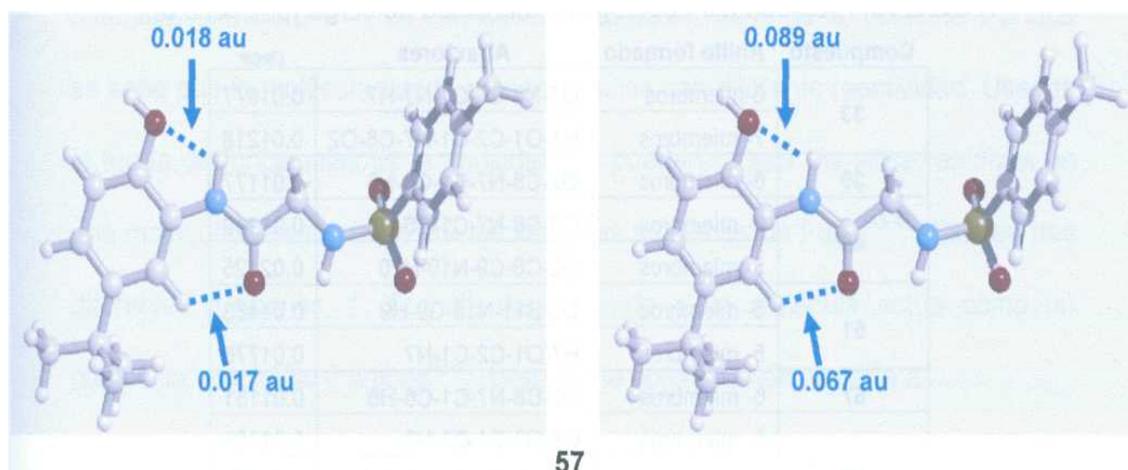
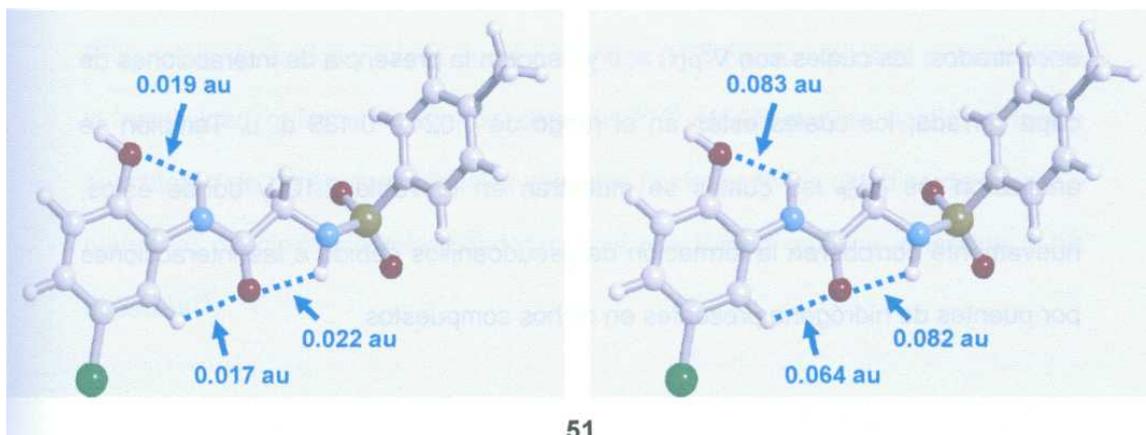


Figura 2.17. Interacciones por puente de hidrógeno determinadas por la teoría de Bader. Izquierda densidad electrónica (ρ_{BCP}) del enlace. Derecha Laplaciana (∇^2 en a.u.) de la densidad de carga de **51**, **57** y **63**.

Estas interacciones también podemos corroborarlas con los valores de $\nabla^2\rho(r)$ encontrados, los cuales son $\nabla^2\rho(r) > 0$ y denotan la presencia de interacciones de capa cerrada, los cuales están en el rango de 0.024 - 0.139 a. u. También se analizaron los PRCP los cuales se muestran en la Tabla 2.10 y donde éstos, nuevamente corroboran la formación de pseudoanillos debido a las interacciones por puentes de hidrógeno presentes en dichos compuestos.

Tabla 2.10. Propiedades Topológicas, densidad de carga (PRCP en a.u.),

Compuesto	Anillo tomado	Atractores	PRCP
33	6-miembros	O5-N3-C6-C1-N7-H7	0.01577
	7- miembros	H1-O1-C2-C1-N7-C8-O2	0.01218
39	6- miembros	O2-C8-N7-C1-C6-H6	0.01177
45	6- miembros	O2-C8-N7-C1-C6-H6	0.01149
	5- miembros	O2-C8-C9-N10-H10	0.02125
51	5- miembros	O3-S11-N10-C9-H9	0.01483
	5- miembros	H7-O1-C2-C1-N7	0.01776
57	6- miembros	O2-C8-N7-C1-C6-H6	0.01151
63	5- miembros	O5-N3-C4-C3-H3	0.01356
	6- miembros	O2-C8-N7-C1-C6-H6	0.01175
	5- miembros	H7-O1-C2-C1-N7	0.01740

2.3.6. Centros de mayor reactividad.

El principio de ácidos y bases duros o blandos (HSAB) ha explicado exitosamente la reactividad química de ciertos sistemas.⁴³⁻⁴⁵ HSAB provee una descripción cuantitativa de parámetros globales y locales (incluyendo los estudios de dureza y blandura) directamente relacionados con la reactividad química inherente a las especies⁴⁶.

Las propiedades globales dadas por χ y n , son propias de toda la molécula. El potencial químico $u = -\chi$ es constante en cualquier parte de la molécula. Aunque se sabe que la molécula puede presentar sitios con diferente reactividad. Usando la teoría de funcionales de la densidad, se puede predecir los sitios reactivos en una molécula determinados por las llamadas funciones de Fukui⁴³⁻⁴⁵. Existen tres diferentes funciones, f^- , f^+ y f^0 , dependiendo si la molécula actúa como un nucleófilo, electrófilo o ambos⁴³⁻⁴⁵. Una buena aproximación, llevaría a:

$$f^- = \rho_{\text{HOMO}}$$

$$f^+ = \rho_{\text{LUMO}}$$

$$f^0 = \frac{1}{2} (\rho_{\text{HOMO}} + \rho_{\text{LUMO}})$$

En donde ρ_{HOMO} y ρ_{LUMO} son las densidades electrónicas normalizadas de los orbitales frontera. Si la transferencia de carga es importante, entonces la reacción química ocurre en el sitio donde f tiene el valor absoluto mayor⁴³⁻⁴⁵.

Para el estudio de los centros de reactividad, todos los cálculos se realizaron con un nivel de teoría B3LYP⁴⁷ y una base 6-311G(d,p). Las energías y las cargas atómicas (q) para N+1 y N-1 fueron calculadas con la optimización de la geometría del sistema N con el fin de obtener las funciones de Fukui. La población electrónica de varios átomos de N, N+1 y N-1 de los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63** calculados utilizando las cargas de Mulliken y el método de potencial electrostático (ESP),⁴⁷ debido a que ESP es un descriptor mejor que deriva las cargas de la distribución de la densidad electrónica en una molécula⁴⁸⁻⁴⁹ y tiene una base con menor dependencia que las cargas de Mulliken.

El principal objetivo es observar como DFT describe la reactividad así como las funciones condensadas de Fukui y los parámetros de blandura local pueden ser usados para predecir el sitio de preferencia para llevarse la coordinación con ciertos iones metálicos (adición electrofílica)⁴³⁻⁴⁵. En la Tabla 2.11 se muestran los valores de la función de Fukui (f^-) para ataques electrofílicos, en donde se muestra la posición del ataque en las áreas donde existe la mayor afinidad local electrónica negativa (éstas son las áreas mas favorables donde hay electrones). Para **39**, **45** y **63** los átomos que estarían participando en una coordinación hacia iones metálicos son los átomos de oxígeno O5 y O6 pertenecientes al grupo nitro y N10 es el sitio mas favorecido para una coordinación en el compuestos 57. Sin embargo, para **33** y **51** los resultados encontrados predicen el una posible reacción de hidrólisis por la acción de iones metálicos, ya que el sitio favorecido para que se lleve acabo el ataque electrofílico es el C9 (Figura 2.18).

Tabla 2.11. La función condensada de Fukui (f^-) y la blandura (s^-) para ataques electrofílicos en los compuestos **33**, **39**, **45**, **51**, **57** y **63**. El cálculo fue realizado usando B3LYP en conjunto con una base 6-311 G++(d, p) y las funciones de Fukui se estimaron en el potencial electrostático (ESP) derivado de las poblaciones atómicas.

Compuesto	átomos	f^-	s^-
33	C9	0.375	5.32
39	O5	0.18	2.29
45	O5	0.164	2.26
	O6	0.162	2.23
51	C9	0.564	6.13
	H1	0.564	6.13
57	N10	1.49	16.46
63	O5	0.997	12.78

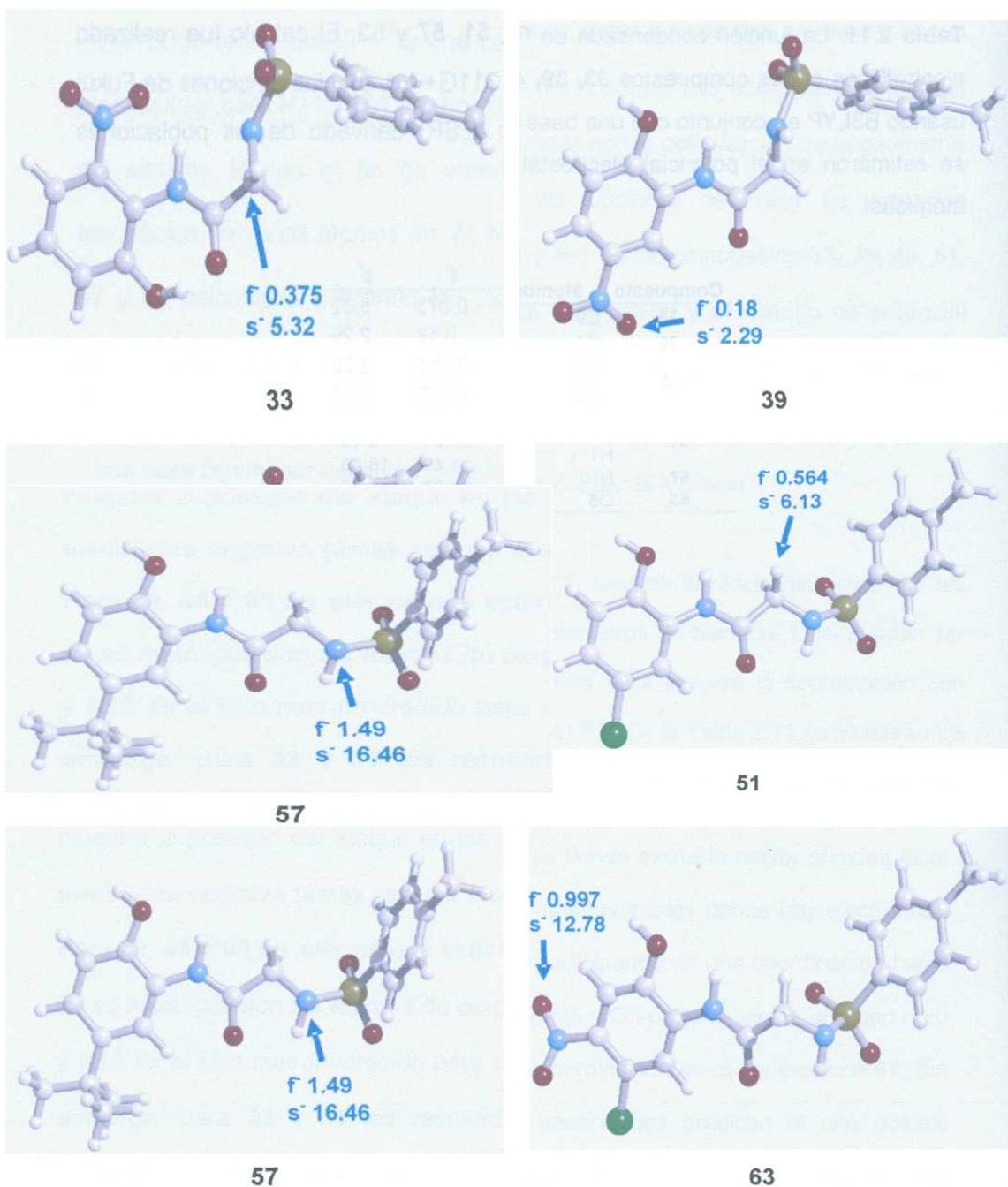


Figura 2.18. Valores de las funciones de Fukui (f) y blandura local (s^-) calculados a un nivel de teoría B3LYP/6- 311G(d,p) en los **33, 39, 45, 51, 57 y 63**

2.4. CONCLUSIONES.

En conclusión, los espectros de FTIR calculados son consistentes con los encontrados experimentalmente. Los estudios teóricos DFT, la RMN y los datos cristalográficos muestran que la presencia de grupos sustituyentes en el anillo aromático modifica la fuerza de las interacciones intramoleculares de los átomos N-H. Así, los métodos teóricos y los datos experimentales demuestran que mientras N7-H7 presentan interacciones clásicas, la interacción de C6-H6 con O2 es del tipo impropia. La energía de estabilización muestra que la transferencia de carga $En(O2) \rightarrow \sigma^*(C6-H6)$ es más importante que $En(O1) \rightarrow \sigma^*(N7-H7)$. También, la hiperconjugación y la rehibridación son de mayor importancia en la interacción C6-H6...O2 que en N7-H7...O1.

El estudio muestra que la fuerza de las interacciones intramoleculares determina la conformación molecular y es posible concluir que el arreglo estructural preferente en las 2-fenolamidas es una conformación *E*, *Z* al darse la presencia de la interacción C6-H6...O2.

La estabilidad de estos compuestos radica en las interacciones intramoleculares que presentan, de ahí, que es más factible la formación de la amida a la formación de un benzoxazol por ciclación. Además, la estabilidad que producen estas interacciones intramoleculares limita la coordinación de iones metálicos con N7, N10, O2.

2.5. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Aguilar-Castro, L, Tlahuextl, M., Tapia-Benavides, A. R. Tlahuext, H., *Heteroatom Chem.* 2003, 14(3), 247.
- ² Tlahuext, M., Aguilar-Castro, L, Camacho-Camacho C, Contreras R., Tapia-Benavides A. R. *Heteroatom Chem.* 2004, 15(2), 114.
- ³ Kolandaivel P. Nórma V. *J. Mol. Struct* 2004, 694, 33-38
- ⁴ Alabugin, I. V., Manoharan M., Peabody S., Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5973-5987.
- ⁵ Becke, A. D., *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.
- ⁶ Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* 1988, 38, 3098.
- ⁷ Lee, C, Yang, W., Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* 1988, 37, 785.
- ⁸ Kupka T., Gerathanassis, I. P., Demetropoulos I. N., *J. Mol Struct. (Theochem)* 2000, 531, 143.
- ⁹ Meng F., Xu, W., Liu Ch., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2004, 677, 85
- ⁰ Avalos M., Babiano R., Barneto J. L, Bravo J. L, Cinatas P., Jiménez J. L, Palacios J. C. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 7275
- ¹ Kang Y. K., *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 2001, 546, 183.
- ² Samdal S., Seip R., *J. Mol. Struct*, 1997, 413¹⁴, 423.
- ³ Gaussian 03, Revisión B.04, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gilí, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. González, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
- ⁴ Nielsen, A. B. Holder, A. J. GaussView, versión 2.0, Gaussian Inc. Pittsburgh, USA, 2003.
- ⁵ Schaftenaar, G. Molden 3.6, CAOS/CAMM Center Nijmegen, Toemoveld, Nijmegen, the Netherlands, 1991.
- ⁶ MOLEKEL 4.0, P. Flükiger, H.P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber, Swiss National Supercomputing Centre CSCS, Manno (Switzerland), 2000
- ⁷ Scott, A.P. Radom, L. Harmonio Vibrational Frequencies: An Evaluation of Hartree-Fock, Moller- Plesset, Quadratic Configuraron interaction, Density Functional Theory and Semiempirical Scale factors, *J. Phys. Chem.* 100, 16502, 1996.
- ⁸ Halls, M. D. Wikovski J. Shlegel, H. B. Harmonio Frequency scaling factors for Hartree-Fock, S-VWN, B-LYP, B3-LYP, B3-PW91 and MP2 with the sadkej pVTZ

electric property basis set, *Theor. Chem. Acc.* 105, 413-421, 2001 (<http://srdata.nist.gov/>).

⁹ London, F., *J. Phys.* Radium 8, 1937, 397

²⁰ Ditchfield, R., *Mol. Phys.* 1974, 27, 789.

²¹ Lampert, H. Mikenda, W. Karpfen, A. Kählig, H. *J. Phys. Chem. A*, 1997, 101 (50), 9610-9617. Kalinowski, H.-O. Berger S. and Braun, S.: *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, John Wiley and Sons, Chichester, 1988.

²³ Pihlaja K. and Kleinpeter E. (Eds.): *Carbon-13 NMR Chemical Shifts in Structural and Stereochemical Analysis*, VCH Publishers, Deer eld Beach, 1994.

²⁴ Vázquez, S. *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 2*, 2002, 2100-2103.

²⁵ Luman, N. R. King, M. P. Augspurger, J. D. *J. Comp. Chem* , 2001, 22 , 366-372

²⁶ Toyota A., Oki M, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1992, 66, 1832.

²⁷ Reed, A. E. Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899.

²⁸ Reed, A. E. Curtiss, L. A.; Winhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 83, 1736.

²⁹ Alabugin, I. V., Manoharan M., Peabody S., Weinhold F., *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 5973.

³⁰ Martínez-Martínez F. J., Padilla-Martínez I. I., Brito M. A., Geniz E. D., Rojas R. C, Saavedra J. B. R., Hópfel H., Tlahuexli M., Contreras R., *J. Chem. Soc, Perkin Trans 2.* 1998,402.

³¹ Kolandaivel P. Nórma V. *J. Mol. Struct.* 2004, 694, 33.

³² Bader, R.F.W. in *Encyclopedia of Computational Chemistry*: Schleyer, P.v.R (Ed.), Wiley: Chichester, 1998.

³³ Atwood, J. L. Hamada, F. Robinson, K. D. Orr, G. W. Vincent, R. L. *Nature* 1991, 349, 683.

³⁴ Susuki, S.; Green, P. G. Bumgamer, R.E, Dasgupta, S. Goddard, W.A. Blake, G. A. *Science*, 1992,257,942.

³⁵ Tang, T.H, Hu, W. J. Yan, D. Y. Cui, Y. P. *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 1990. 207, 319.

³⁶ Pribble, R. N. Garret, A. W. Harber, K. Zwier, T. S. *J. Chem. Phys.* 1995, 103, 531.

³⁷ Bader, R. F. *Chem. Rev.* 1991, 91, 893.

³⁸ Bader, R. F. *Atoms in molecules, A cuantum theory.* Claredon Press, 1990.

³⁹ Mohajeri A. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 2004, 202, 678, 201-205

⁴⁰ Ya'nez, O. Mo', Elguero, J. *J. Chem. Phys.* 1992, 97, 6628.

⁴¹ Ya'nez, O. Mo', Elguero, J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* 314 (1994) 73.

⁴² (a) Rybarczyk-Pirek, A.J. Grabowski, S.J. Matecka, M. Nawrot- Modranka, J. *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 11956. (b) Steiner, T. Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 4540 and references cited therein. (c) Scheiner, S. S. "Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective", Oxford University Press, New York, 1997. (d) Grabowski, S.J. *J. Phys. Org. Chem.* 2003, 16, 797. (e) Palusiak, M. Grabowski, S.J. *Journal of Molecular Structure (Theochem)* 674 (2004) 147-152. (f) Boyd, R.J. Choi, S.C. *Chem. Phys. Lett.* 1985, 120, 80. (g) Boyd, R.J. Choi, S.C. *Chem. Phys. Lett.* 1986, 129, 62. (h) Gatti, C. Saunders, V.R. C. Roeti, *J. Chem. Phys.* 1994, 10686. (i) Alkorta, I. Elguero, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 1488. (j) Hobza, P.

- Sponer, J. Cubero, E. Orozco, M. Luque, F.J. *J. Phys. Chem. B* 2000, **104**, 6286.
- (k) Muñoz, J. Sponer, J. Hobza, P. Orozco, M. Luque, F.J. *J. Phys. Chem. B* 2001, 6051. (l) Koch, U. Popelier, P.L.A. *J. Phys. Chem. A* 99, 1995, 9747. (m) Popelier, P.L.A. "Atom in Molecules", Prentice-Hall/Pearson Education Limited, 2000. (n) Popelier, P.L.A. *J. Phys. Chem. A* 102, 1998, 1873.
- ⁴³ Pearson, R. G. *Hard and Soft Acids and Bases*, Dowden, Hutchinson and Ross, Stroudsville, PA, 1973.
- ⁴⁴ Pearson R. G. and Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 7512.
- ⁴⁵ R. F. Nalewajski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 944
- ⁴⁶ R. G. Parr and W. Yang, *Density-functional theory of atoms and molecules*, Oxford University Press, Oxford, 1989.
- ⁴⁷ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, 1993, 98, 5648.
- ⁴⁸ Proft, F. D. Martin J. M. L. and Geerlings, P. *Chem. Phys. Lett.*, 1996, **250**, 393.
- ⁴⁹ Geerlings, P. Proft F. D. and Martin, J. M. L in *Recent Developments in Density Functional Theory* (vol. 5 in *Theoretical and Computational Chemistry*), ed. S.Seminario, Elsevier, Amsterdam, 1996, pp. 773-809

CAPÍTULO 3

***PRUEBAS DE COORDINACIÓN CON LAS
FENOLAMIDAS SINTETIZADAS Y LOS N-(P-
TOLUENSULFONIL) AMINOÁCIDOS.***

"La ciencia es incapaz de resolver los últimos misterios de la naturaleza, porque en el último análisis, nosotros mismos somos parte de la naturaleza y, por eso, también parte del misterio que tratamos de resolver."

Max Planck

En el presente capítulo se describe todas las pruebas de coordinación realizadas en los compuestos **15-20** y las fenolamidas **33, 39, 45, 51, 57 y 63**. Se realiza el análisis estructural del compuesto de coordinación obtenido de compuesto 45 por medio de las técnicas espectroscópicas de infrarrojo, raman y difracción de Rayos-X.

Se realizó un estudio teórico de una familia de fenolamidas, sustituidas en las posiciones meta y para del anillo fenólico. Las geometrías de cada molécula se obtuvieron a un nivel de teoría B3LYP/6-31G (d, p). Se analizaron las densidades de cargas atómicas NBO y los orbitales de frontera para discutir la reactividad, donde los criterios fueron mediante las diferencias energéticas LUMO - HOMO, la dureza (η) y la blandura (σ).

3.1. INTRODUCCIÓN

Los enlaces C-N y C-O poseen cantidades comparables de carácter de enlace simple y doble. El grupo amida ofrece dos átomos enlazantes potenciales, el oxígeno carbonílico y el nitrógeno amídico para la protonación o coordinación con iones metálicos¹. En todo el intervalo de pH y en ausencia de iones metálicos el grupo amídico puede considerarse neutro, debido a que es un ácido débil el grupo amida no puede perder el protón del nitrógeno para originar especies con carga negativa¹. En soluciones ácidas puede realizarse una protonación en el átomo de oxígeno y el átomo de nitrógeno forma especies cationicas.¹ Está reportado en la literatura que en condiciones ácidas la protonación de una amida neutra ocurre en el átomo de oxígeno y por lo tanto su coordinación con iones metálicos sería por este átomo². La coordinación en el átomo de oxígeno de la amida incrementa el carácter de enlace doble en el enlace C-N y su barrera rotacional. Esta adición de una carga positiva al átomo de oxígeno polariza el enlace C-O aumentando la densidad electrónica en el carbono y haciéndolo más susceptible a un ataque nucleofílico, produciendo así una posible hidrólisis de la amida.

Para que se realice una complejación se requiere de la desolvatación del catión y de la desprotonación del ligante, de un cambio en la conformación del ligante y de la solvatación del complejo ya formado. Para que este complejo sea estable, las interacciones catión-ligante deben ser lo suficientemente fuertes para competir con las fuerzas de solvatación.

La importancia en el estudio de las propiedades de coordinación radica en que a nivel biológico, algunas enzimas como las metalopeptidasas (Figura 3.1) y proteasas requieren de iones metálicos como cofactores, por ejemplo, el sitio activo de la carboxipeptidasa requiere de iones zinc para activarse ante un nucleófilo (generalmente agua) y/o sustrato (un péptido), esto sin contar que se requiere de una transferencia de protones³. Actualmente se requieren moléculas pequeñas para modelar los sitios activos de estas enzimas, cuyos complejos metálicos dependen de la coordinación intramolecular de amidas y de la formación de puentes de hidrógeno.

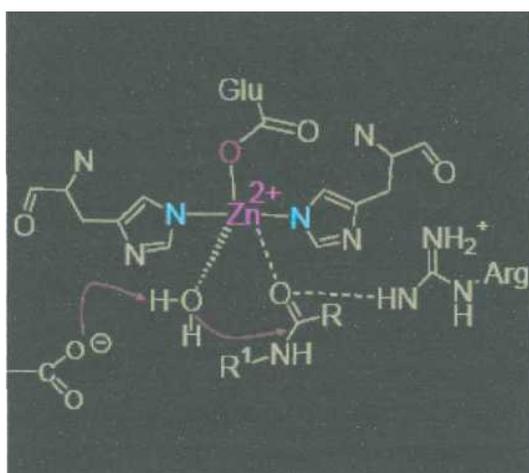


Figura 3.1. Sitio activo de la carboxipeptidasa A.⁴

El uso de moléculas pequeñas es una vía para investigar la influencia que tienen los metales y las interacciones por puentes de hidrógeno en las reacciones que se llevan a cabo en los sitios activos de las enzimas. Por estas razones en los últimos años se han realizado investigaciones sobre la actividad que tienen las amidas para con los iones metálicos.

3.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

3.2.1. Pruebas de coordinación con las acetamidas hacia iones Na^+ .

A) Se pesaron 10 mg del compuesto 45, el cual se disolvió en la mínima cantidad de metanol, se le agregaron 70 microlitros de una solución de NaOH de concentración 1M. Se dejó en agitación y la solución adquirió una tonalidad roja. Se dejó evaporar lentamente y se observaron cristales de color rojo. Estos procedimientos se repitieron con los compuestos **45-51** pero no se obtuvieron cristales.

B) Se pesaron 20 mg del compuesto 33 y se disolvieron en 4 ml_ de isopropanol, posteriormente se le adicionaron 25 mg de $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3:1), disuelto previamente en 1 ml_ de isopropanol. Este procedimiento se repitió con InCl_3 (3:1) y CuCl_2 (2:1), se dejó en agitación por espacio de 30 min y se dejó evaporar el disolvente. Se filtró la solución y se procedió a analizar el filtrado dando la materia prima, en solución quedaron los iones metálicos. Estas pruebas también se realizaron con los compuestos 39, 45, 51, 57 y 63, para estos casos la reacción produce un sólido amorfo en todos los casos.

C) Se repitió toda la serie de reacciones de las amidas 33, 39, **45, 51, 57** y 63 modificando la técnica utilizada, la cual fue, disolver el compuesto en una solución básica de NaOH 0.1 M y posteriormente se le adicionó el ion metálico Gd^{+3} , In^{+3} y Cu^{+2} . No hubo reacción.

D) El compuesto 33 (10 mg) se disolvió en metanol y por otra parte el $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ se disolvió también en metanol, se mezcló y se calentó a reflujo por espacio de 30 min. No hubo reacción.

3.2.1.1. Difracción de rayos X del compuesto 45a.

La unidad cristalográfica independiente del complejo 45a está formada por dos átomos de sodio unidos a dos amidas. El centro metálico está enlazado a seis oxígenos, uniéndose por el oxígeno sulfonamídico a una molécula de 45, por el oxígeno carbonílico de una segunda molécula y por el oxígeno del grupo nitro de una tercera molécula, está coordinado a una molécula de agua, y dos grupos OH, formando un entorno hexacoordinado. Los valores de todas las distancias se encuentran entre la suma de los radios covalentes y la suma de radios de Van der Waals. En la Tabla 3.1 se muestran los datos cristalográficos del compuesto 45a.

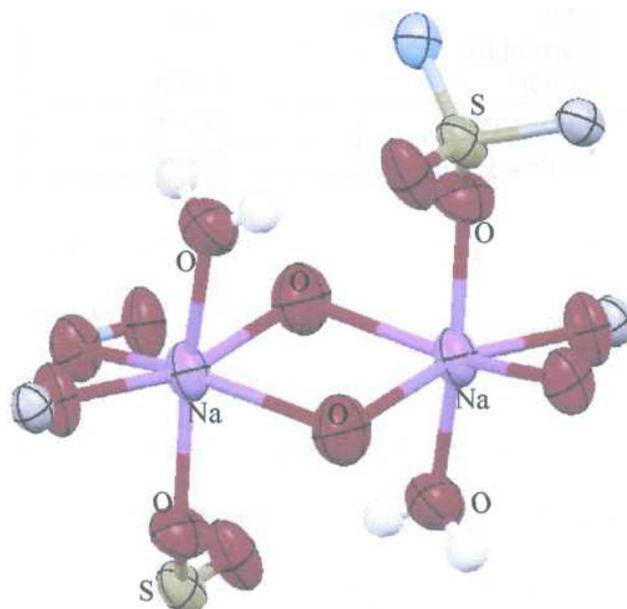


Figura 3.2. Los centros metálicos forman un entorno hexacoordinado en 45a.

Tabla 3.1. Datos cristalográficos del compuesto 45a.

45a	
Fórmula	C ₁₅ H ₂₀ N ₃ O ₈ SNa
Peso Molecular	425.39
Grupo espacial	P-1
a(Å)	8.788(3)
b(Å)	10.545(3)
c(Å)	11.563(4)
α(°)	72.575(8)°
β(°)	84.211(7)°
γ(°)	69.156(8)°
V(Å) ³	955.3(6)
Z	2
μ(mm ⁻¹)	0.241r
ρ(g cm ⁻³)	1.479
Θ limite(Å)	1.85 < Θ < 25.03
Intervalos de índice hkl	-10, 10; -10,12; -13,13
Reflexiones colectadas	3343(0.0496)
R	0.0521
Rw	0.1389
No de variables	322
GOF	1.052
Δρ _{min} (e ⁻³)	-0.346
Δρ _{max} (e ⁻³)	0.404

La celda elemental del compuesto 45a está formada por 5 moléculas de 45 y dos centros metálicos de sodio. Una molécula se genera a partir de la otra aplicando la relación de simetría relativa al centro de inversión (Figura 3.3).

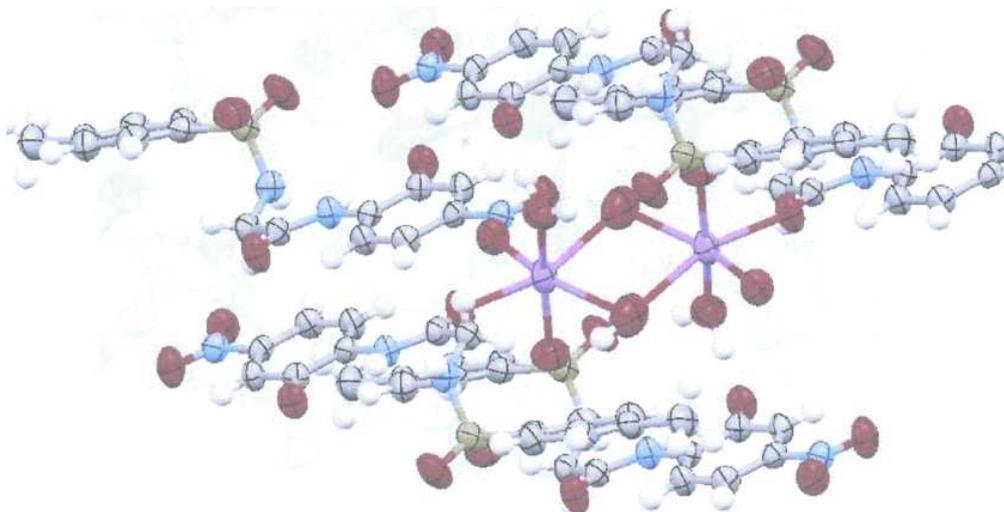


Figura 3.3. Vista de las 5 moléculas del ligando con dos centros metálicos de sodio.

Es oportuno señalar que, al hacer un análisis estructural detallado de la celda elemental, se han dibujado figuras de dicha celda en diferentes direcciones, en las que se ha observado la posibilidad de enlaces de hidrógeno entre la molécula de agua con los oxígenos sulfonamídicos y el oxígeno fenólico. Los valores aceptados para considerar la presencia de un puente de hidrógeno H⁺O, están en función de los radios de Van der Waals. Por lo que son aceptadas las longitudes de enlace menores o iguales a 2.90 Å. En la difracción de rayos X de 45a se encuentran dos distancias interatómicas H-O menores a 2.90Å, interacciones que corresponden para el oxígeno sulfonílico y el oxígeno fenólico con los H de una molécula de agua (2.188 Å y 1.609Å respectivamente) como se muestran en la Figura 3.4.

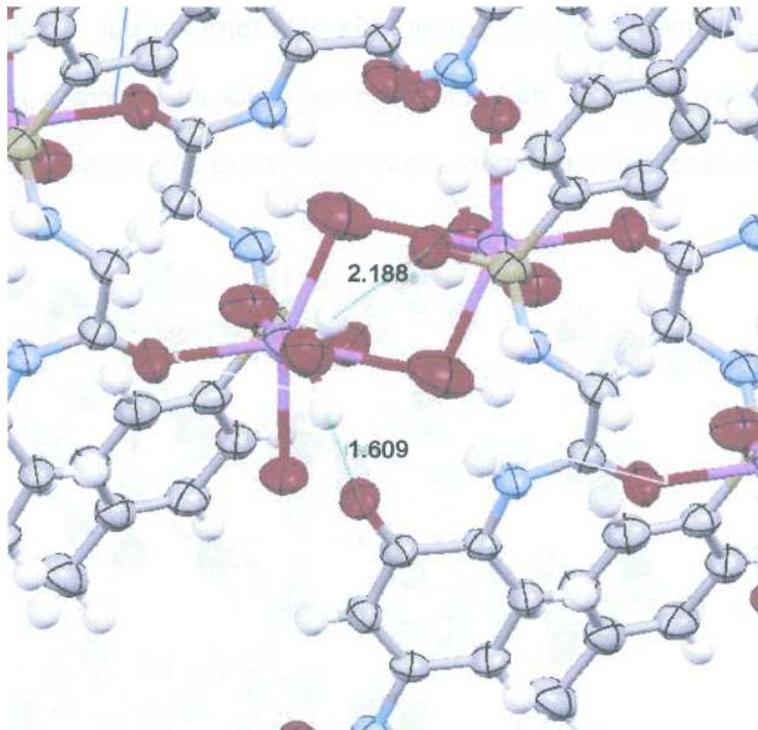


Figura 3.4. Interacciones intermoleculares presentes en 45a.

Así pues, las moléculas consideradas inicialmente discretas, interactúan de manera que cada molécula de una determinada cadena interactúa con otras moléculas pertenecientes a la misma cadena y a las moléculas de la cadena opuesta. Se observan interacciones entre las capas, por lo tanto, como resultado se origina una estructura polimérica tridimensional en forma de capas infinitas paralelas que se extiende a lo largo del eje a, b y c, como se observa en las figuras 3.5-3.7.

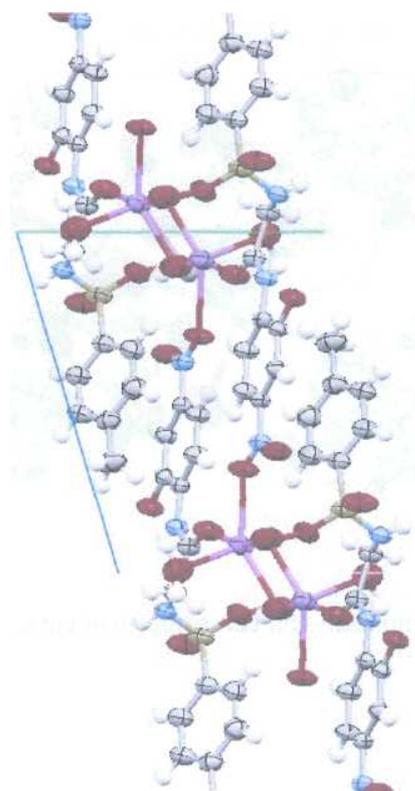


Figura 3.5. Vista del compuesto **45a** con respecto al eje a.

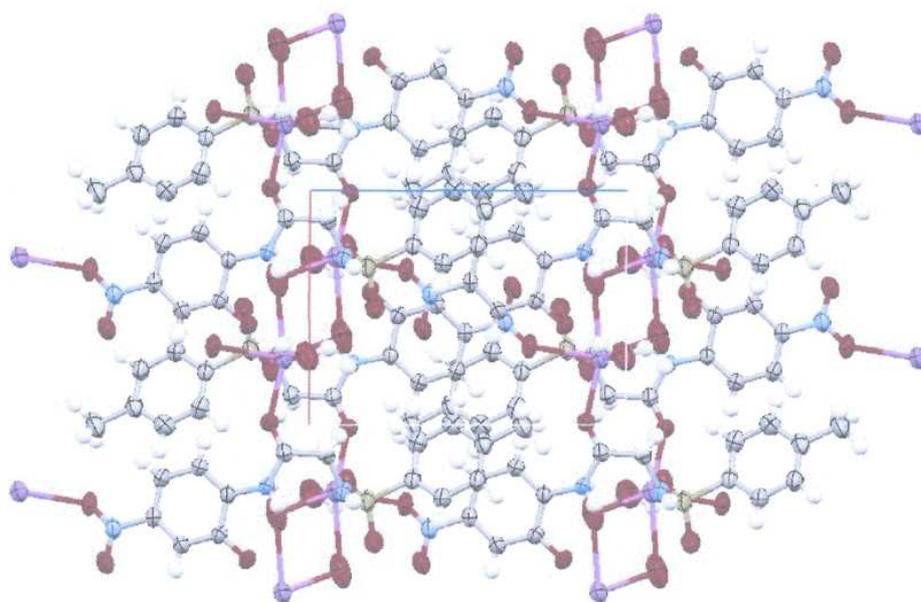


Figura 3.6. Vista del compuesto **45a** con respecto al eje b.

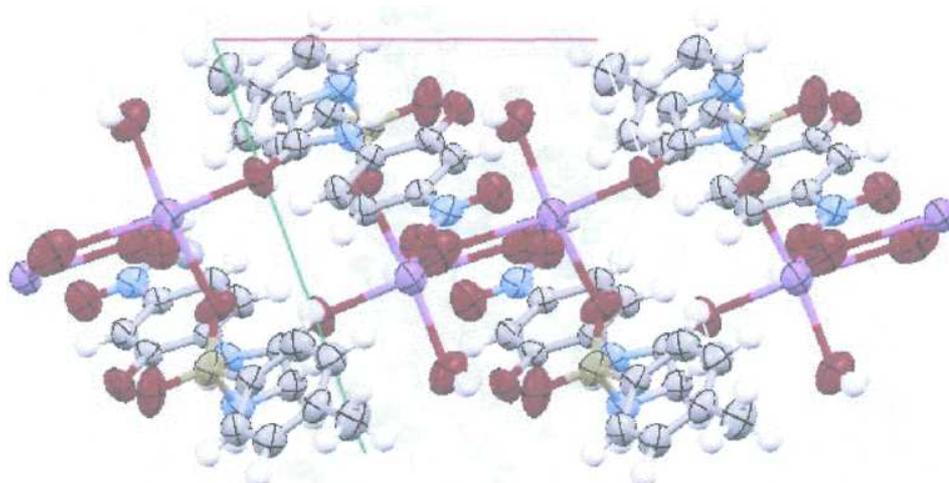


Figura 3.7. Vista del compuesto **45a** con respecto al eje c.

En la Tabla 3.2 se muestran las distancias y ángulos de enlace más característicos del compuesto **45a**.

Tabla 3.2. Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) más importantes en **45a**.

45a	
Distancias de enlaces	
S11-O3	1.434(2)
S11-O4	1.440(2)
S11-N10	1.605(2)
S11-C12	1.765(2)
C1- N7	1.403(3)
C2-O1	1.317(3)
C2-C3	1.397(3)
C2-C1	1.433(3)
C6-C1	1.383(3)
C8-O2	1.222(3)
C8-N7	1.344(3)
C9-N10	1.451(3)
Na-O2	2.309(2)
Na-O _{H2O}	2.335(3)
Na-O3	2.383(2)
Na-O	2.780(4)
Na-Na	4.056(2)
Ángulos de enlace	
O3-S11-N10	106.9(2)
O3-S11-C12	107.5 (1)
O4-S11-C12	108.3(1)
N10-S11-C12	107.9 (1)
C6-C1-N7	119.3 (2)
C2-C1-N7	124.0 (2)
O1-C2-C3	119.4 (2)
O1-C2-C1	121.1(2)
O2-C8-N7	123.9 (2)
O2-C8-C9	119.4(2)
N10-C9-C8	113.6(2)
C9-N10-S11	107.9(1)
Na-O-Na	103.2(1)
N3-O5-Na	142.1(2)
O2-Na-O	89.4(1)
O2-Na-O3	87.8 (9)

Tabla 3.3. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamientos equivalentes isotrópicos ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 45a.

	x	y	z	U(eq)
O μ	3775(4)	5149(3)	-6020(2)	108(1)
C15	802(3)	1155(3)	10528(2)	54(1)
S11	3253(1)	2065(1)	6861(1)	56(1)
N7	2616(3)	2328(2)	3660(2)	46(1)
O1	5729(2)	1655(2)	3070(1)	57(1)
O5	3368(2)	4927(2)	-1946(2)	68(1)
C2	4678(3)	2437(2)	2181(2)	42(1)
N3	4417(3)	4132(2)	-1174(2)	50(1)
O6	5872(3)	3689(2)	-1423(2)	74(1)
O3	2500(3)	3527(2)	6194(2)	74(1)
O2	-127(2)	3318(2)	3749(2)	67(1)
N10	2861(3)	1154(2)	6115(2)	51(1)
C4	3930(3)	3702(2)	88(2)	42(1)
C1	2969(3)	2854(2)	2437(2)	40(1)
C6	2284(3)	4119(3)	345(2)	49(1)
O4	4978(3)	1402(3)	7074(2)	84(1)
C3	5118(3)	2883(2)	921(2)	47(1)
C5	1810(3)	3681(3)	1533(2)	50(1)
C13	3122(3)	601(3)	9235(2)	54(1)
C9	1268(3)	1643(3)	5560(2)	49(1)
C16	-16(4)	2298(3)	9562(3)	61(1)
C8	1178(3)	2528(2)	4234(2)	46(1)
C12	2294(3)	1764(3)	8283(2)	48(1)
C17	723(4)	2619(3)	8450(2)	59(1)
C14	2361(3)	314(2)	10335(2)	57(1)
C18	2(5)	839(5)	11751(3)	77(1)
Na	2855(1)	5753(1)	-4178(1)	57(1)
O _{H2O}	2935(4)	8046(3)	-4918(3)	88(1)

3.2.1.2. *Estudio teórico para determinar la naturaleza de las fenolamidas.* En un estudio teórico realizado en el grupo de trabajo se determinó que la diferencia energética entre los últimos orbitales moleculares ocupados era mínima, especialmente entre el HOMO y el HOMOⁿ¹ y que la parte correspondiente del [(4-metilbencensulfonyl)amino], no influye en los orbitales moleculares presentes en las estructuras, por lo tanto se realizó un estudio teórico para determinar la influencia de los sustituyentes en estas amidas.⁵

	Donde:		R ₁	R ₂
		69	H	H
		70	NO ₂	H
		71	CL	H
		72	OH	H
		73	NH ₂	H
		74	CH ₃	H
		75	H	NO ₂
		76	H	CL
		77	H	OH
		78	H	NH ₂
		79	H	CH ₃
		80	<i>ter</i> Butil	H
		Sustituídos En C8 por un grupo <i>ter</i> Butil	81	H
		82	But ^{<i>ter</i>}	H

Figura 3.8. Estructurábbase de las fenolamidas.

Los resultados muestran que las densidades de cargas negativas se localizan fundamentalmente sobre el O1 (con un valor promedio de -0.722e), el N3 (-0.638e) y el O2 (-0.602e). Por otra parte, el átomo con mayor carga positiva es el C2(+0.511e). El tipo y posición de los sustituyentes en el fragmento fenólico no provocan cambios significativos de las densidades de carga en las amidafenoles (Tabla 3.4), al igual que ocurre en los benzoxazoles.

En todas las moléculas se encontró que existen diferencias energéticas pequeñas (alrededor de 0.192eV). Se debe señalar, que en el caso de las moléculas **70 y 75** (cuyo sustituyente es el grupo nitro), estas diferencias resultaron ligeramente menores (alrededor de 0.155eV). Se calculó la dureza (η) y la blandura (σ) en estos compuestos que son análogos a las amidas sintetizadas, con la finalidad de cuantificar su reactividad.⁶ Los resultados de este estudio⁷ (Tabla 3.5) permiten caracterizar a la familia de compuestos como muy blandos (valores de entre 10.05 y 13.16). Este comportamiento resulta similar al que presentan los benzoxazoles. Experimentalmente estos valores deben ser algo inferiores, debido a la proximidad energética de otros orbitales moleculares ocupados al HOMO, principalmente los HOMO-1 y HOMO-2. Los resultados indican que estas amidas sólo serán reactivas frente a cationes metálicos duros y no deben reaccionar ante los cationes blandos, esto justifica el hecho de que el compuesto **45** solo haya reaccionado al ion Na^+ . El ion Na^+ es considerado como un catión metálico duro, cuya dureza (η) es de 21.1.⁸

Tabla 3.4. Densidades de cargas atómicas, calculadas según el análisis NBO a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(D,P).

	Átomos									
	O2	C8	N7	C1	C6	C5	C4	C3	C2	O1
69	-0.603	0.511	-0.638	0.103	-0.246	-0.251	-0.238	-0.311	0.303	-0.722
70	-0.588	0.515	-0.641	0.112	-0.230	-0.046	-0.214	-0.307	0.323	-0.708
71	-0.596	0.513	-0.639	0.118	-0.263	-0.052	-0.253	-0.299	0.300	-0.719
72	-0.599	0.511	-0.638	0.120	-0.297	0.319	-0.322	-0.295	0.277	-0.726
73	-0.607	0.510	-0.636	0.120	-0.295	0.162	-0.287	-0.294	0.271	-0.729
74	-0.604	0.510	-0.638	0.110	-0.244	-0.042	-0.236	-0.305	0.297	-0.723
75	-0.589	0.516	-0.636	0.135	-0.247	-0.222	-0.055	-0.294	0.308	-0.716
76	-0.600	0.511	-0.638	0.102	-0.235	-0.265	-0.420	-0.326	0.316	-0.717
77	-0.610	0.507	-0.637	0.076	-0.229	-0.333	-0.331	-0.363	0.321	-0.719
78	-0.613	0.505	-0.636	0.070	-0.228	-0.300	-0.174	-0.358	0.322	-0.720
79	-0.605	0.510	-0.638	0.097	-0.240	-0.249	-0.029	-0.308	0.311	-0.722
80	-0.605	0.510	-0.637	0.111	-0.247	-0.036	-0.231	-0.302	0.298	-0.723
81	-0.605	0.510	-0.638	0.111	-0.249	-0.243	-0.239	-0.098	0.309	-0.731
82	-0.607	0.510	-0.637	0.118	-0.250	-0.029	-0.230	-0.089	0.304	-0.731

Tabla 3.5. Dureza y blandura de los compuestos 69-82 calculadas a un nivel de teoría B3LYP/6-31G(D,P).

Compuesto	η	σ
69	0.099	10.101
70	0.079	12.658
71	0.097	10.309
72	0.093	10.753
73	0.087	11.428
74	0.098	10.204
75	0.076	13.158
76	0.097	10.309
77	0.097	10.309
78	0.093	10.753
79	0.097	10.309
80	0.097	10.309
81	0.099	10.050
82	0.097	10.309

3.2.2. Pruebas de coordinación con los ligantes **15-20**.

Para la obtención de los compuestos de Cu(II) del tipo $M(HL)_2Cl_2 \cdot xH_2O$, Gd(III) y In(III) del tipo $M(HL)_3X_2 \cdot xH_2O$ ($X = Cl^-, NO_3^-$) se desarrollaron las siguientes metodologías:

- A) Se preparó una solución de [(4-metilbencensulfonil)amino]ácido acético (Compuesto **15**) de concentración 1 M y se ajustó el pH a 11.08. Se realizó un barrido de pH para encontrar la formación de los compuestos de coordinación con **15** y las sales de $CuCl_2$ para dar **15a**, $Gd(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ para obtener **15b**, y $InCl_3$ para **15c**. Los pH se ajustaron a un intervalo de 11.0 a 4.5, debido a que **15** solo es soluble a pH mayores de 4.0 en medio acuoso. Después de realizar el ajuste de pH a la solución con HCl se le agregó la sal metálica. Inmediatamente precipita un sólido amorfo, la solución se filtró y el sólido se caracterizó por IR y Raman.
- B) El procedimiento descrito anteriormente se repitió utilizando en esta ocasión como medio de solución el etanol y también se experimentó con metanol, posteriormente se adicionó la solución metálica sobre la orgánica. La relación molar utilizada del metal:ligante fue 1:1 y 1:3. Inmediatamente precipitó un sólido amorfo.
- C) Otra de las modificaciones realizadas fue calentar las soluciones por espacio de 30 minutos a una hora. No hubo cambio, el precipitado obtenido fue un sólido amorfo nuevamente.
- D) Se aumentó el tiempo de agitación y se realizaron las pruebas con 30 minutos de agitación constante y 24 horas. El resultado fue el mismo, la precipitación de un sólido amorfo.

- E) Otra variante probada fue realizar la mezcla del ligante y de la sal metálica y posteriormente se procedió a realizar el ajuste del pH con NaOH o HCl. Desafortunadamente se volvió a obtener un sólido amorfo.
- F) Todos los procedimientos mencionados descritos para el compuesto 15 se realizaron también con los compuestos **16-20**. En todos los casos, el producto de la reacción es un sólido amorfo.

3.2.2.1. Espectroscopia IR de los compuestos de coordinación de 15 con los iones Gd^{+3} , Cu^{+2} , e In^{+3} ($4000-400cm^{-1}$).

Se obtuvieron los espectros IR en pastilla de KBr entre el número de onda de 4000 y 400 cm^{-1} de las series de complejos a sus diferentes pH, Todos estos espectros muestran las bandas características del ligante libre, aunque las señales en algunos casos son anchas.

Para realizar un estudio mas detallado, se ha dividido el espectro en varias zonas:

I) Estudio entre $4000-2000\text{ cm}^{-1}$

Estos compuestos no presentan un carácter higroscópico porque no se manifiesta en los espectros de IR. En los espectros no aparece la banda intensa y ancha que se extiende desde los 3700 cm^{-1} hasta los $2500-2400\text{ cm}^{-1}$, al contrario de este hecho se pueden identificar algunas bandas, en particular $\nu(N-H)$, $\nu(O-H)$, $\nu(C-H)$. Para aquellos complejos que en su estructura tienen iones Cl^- se observa una banda intensa desdoblada y aguda a 3158 y 3124 cm^{-1} , en este caso los complejos obtenidos con $InCl_3$, en su espectro no se observa esta señal, lo que nos haría suponer que no hay iones Cl^- en la

estructura del complejo⁹.

Para las señales que aparecen en el intervalo de 3150-2700 cm^{-1} se observan un conjunto de bandas que por su forma y posición pueden asignarse al $\nu(\text{C-H})$ del anillo aromático y alifáticos.¹⁰ Por último las bandas de (O-H) del grupo fenólico o bien de moléculas de H_2O aparecen entre 3500 - 3400 cm^{-1} .

II) Estudio entre 2000-700 cm^{-1}

De los análisis de los espectros, en esta zona se constata para los complejos obtenidos la aparición de una banda en promedio a 1640 cm^{-1} asignable a la vibración de tensión de los carboxilatos $\nu(\text{CO}_2^-)$. Sin embargo, comparando las propiedades del ligante, el cuál como carboxilato es soluble en agua en medio básico, y los complejos precipitan debido a que no son solubles en agua a pH básico. Por estas razones, suponemos que las señales observadas de los carboxilatos corresponden a que el complejo probablemente se encuentra como dímero.¹¹⁻¹²

En el intervalo 1340-1319 cm^{-1} y 1190-1110 cm^{-1} se observan bandas de intensidad y forma comparables a las de los ligantes libres, asignadas de acuerdo con la bibliografía consultada a las vibraciones de $\nu(\text{SO}_2)_s$ y $\nu(\text{SO}_2)_{as}$. Estas bandas están desplazadas hacia frecuencias menores respecto a los ligantes libres. Este hecho es indicativo de la coordinación del metal al ligante.

También aparecen un conjunto de bandas agudas y de gran intensidad entre 1500-1440 cm^{-1} . Respecto al ligando libre, estas bandas tienen un ligero desplazamiento hacia frecuencias bajas para los complejos. Estas bandas se pueden asignar a las vibraciones $\delta(\text{C=C})$.

Por debajo de este intervalo (hasta 1000 cm^{-1}), se observan un conjunto de bandas, de intensidad media. Estas bandas se asignan a las vibraciones $\nu(\text{C-N})$, $\delta(\text{C-N})$ y $\delta(\text{C-H})$ ¹³⁻¹⁵. Entre 804 y 762 cm^{-1} aparecen dos bandas intensas correspondientes a la deformación fuera del plano $\delta(\text{C-H})$ del anillo aromático¹⁴.

III) Estudio entre la zona $1800\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$.

Las bandas correspondientes a los distintos tipos de coordinación del ion nitrato en diferentes complejos se muestran en la siguiente Figura 3.9. Con la presencia o ausencia de estas bandas podemos corroborar la participación de los grupos nitro en una coordinación.

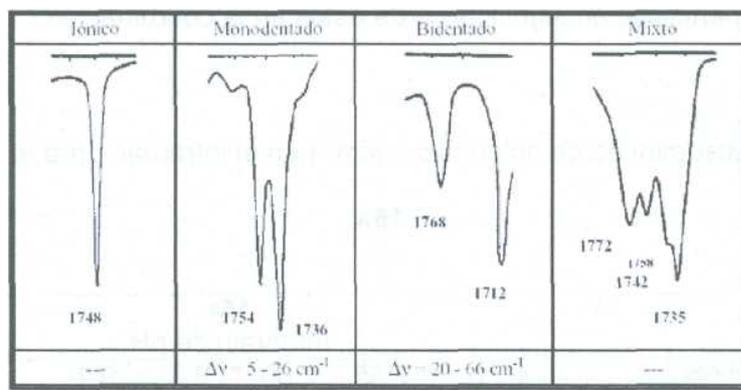


Figura 3.9. Señales características para la coordinación del nitrato¹⁶.

Por lo tanto, si comparamos los espectros de IR de los complejos con lo reportado en la literatura podemos asegurar que al no observarse la banda intensa centrada a 1767 cm^{-1} , parece factible poder descartar los grupos nitrato como parte de la estructura de los complejos.

IV) Estudio entre 700-400 cm^{-1} .

En esta zona los espectros presentan una gran similitud, apareciendo bandas pequeñas, agudas y bien definidas características del propio ligante y de la coordinación metal-ligante. Las señales más significativas son las vibraciones de enlongación que se encuentran cerca de 640 y 400 cm^{-1} para **15a** y de 560 y 530 cm^{-1} para **15b** y 15c, todas ellas correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{M-N})$ ^{H17-19} (Tablas 3.6 - 3.8).

Teniendo en cuenta todos estos estudios, es evidente que los espectros de los complejos presentan modificaciones respecto a los ligantes libres, hecho que implica una participación significativa de éstos en la coordinación^{20,21}.

Tabla 3.6. Absorciones características (cm^{-1}) en el infrarrojo para el compuesto **15a**.

Asignaciones	15	15a					
		Intervalo de pH					
		4.21	7.55	7.80	8.3	9.2	11.4
$\nu(\text{O-H})$	3500 a	3467a	3474	3467a	3548	3547a	3446 ^a
$\nu(\text{N-H})$	3271	3418a	3418	3417a	3475 3416 3273	3474a 3415a	
$\nu(\text{C-H})_{\text{ar}}$	3066	2919	2921	2924	2976	2924	3066
$\nu(\text{C=O})$	1729	1637	1719 1638	1637	1719 1638	1637	1647a
$\nu(\text{C=C})$	1636	1619	1619	1619	1619	1618	
$\delta(\text{C=C})$	1504		1464		1415	1402	1426
$\nu(\text{SO}_2)_s^*$	1319	1143	1328	1180s	1336	1325	1331
$\nu(\text{SO}_2)_{\text{as}}$	1153	1112	1143 1113	1117	1146	1135 1115	1154
$\nu(\text{C-H})$	852 814 753 663	636 627	636 627	626	636 627	636 627	817
$\nu(\text{M-N})$			374			399	393

Tabla 3.7. Absorciones características (cm^{-1}) en el infrarrojo para el compuesto 15b

Asignaciones 15b	15	15b Intervalo de pH		
		4.2	5.0	11.4
v(O-H)	3500 a	3425a	3446	3566
v(N-H)	3271	3272	3312 3271	3311 3270
v(C-H) _{ar}	3066	3055	3007	3050
v(C=O)	1729	1719	1700 1623 ^a	1649
v(C=C)	1636	1619		1596
δ (C=C)	1504	1497	1418	1493
v(SO ₂) _s *	1319	1337	1311	1396
v(SO ₂) _{as}	1153	1157	1157	1369 1157
v(C-H)	852 814 753 663	820 709 663	821 698	871 821 668
v(M-N)		549 527	575 543	569 542

Tabla 3.8. Absorciones características (cm^{-1}) en el infrarrojo para el compuesto 15c.

Asignaciones 15c	15	15c Intervalo de pH		
		3.0	4.0	9.0
v(O-H)	3500 a	3529	3419a	3561
v(N-H)	3271	3259	3260a	3420 3296
v(C-H) _{ar}	3066	3053		3055
v(C=O)	1729	1680	1680	1674
v(C=C)	1636	1629	1578	1578
δ (C=C)	1504	1493	1493	1495
v(SO ₂) _s *	1319	1320	1303	1330
v(SO ₂) _{as}	1153	1305 1153	1150	1148
v(C-H)	852 814 753 663	856 813 662	813 661	922 814 661
v(M-N)		563 548 534	563 540	563

3.2.2.2. Espectroscopia de Raman de los compuestos de coordinación de **15a**, **15b**, **15c**, **16b**, **20b** (4000-400cm⁻¹).

El análisis de la espectroscopia de Raman de los compuestos **15a**, **15b**, **15c**, **16b**, **20b**, muestran la existencia del complejo de coordinación debido a la presencia de una señal que aparece en promedio en 193 cm⁻¹ la cual corresponde según la literatura a una vibración Metal-oxígeno (150-450 cm⁻¹)²² (Tabla 3.9), además en estos compuestos no aparece la señal correspondiente a la vibración del ácido carboxílico. Se puede corroborar la presencia del ligante ya que se observan las señales características de éste, la vibración de flexión del grupo CH₃ aparece en el intervalo de δ_{CH_3} 1378 - 1398 cm⁻¹. También se encuentra la señal de vibración de la amina cuyo valor está en el intervalo de 3253 - 3390 cm⁻¹, la cual se encuentra en el valor promedio según lo reportado en la literatura.²³⁻²⁴

Tabla 3.9. Absorciones características de Raman para el compuesto **15c**.

Asignaciones	Compuestos				
	15a	15b	15c	16b	20b
$\nu_{\text{Xmetal-O}}$	198	192	193	192	192
$\nu_{\text{C=C}}$	1601	1596	1595	1594	1600
ν_{SO_2}	1150	1147	1152	1158	1151
δ_{CH_3}	1398	1388	1389		1378
δ_{CH_2}				1421	1442
ν_{COOH}	-----	-----	-----	-----	-----
$\nu_{\text{C-H}}$	3064	3064	3065	3066	3052
$\nu_{\text{N-H}}$	3325	3253	3309	3269	3390

Debido a que estos complejos son diamagnéticos el espectro de RMN de ¹H, en DMSO, a temperatura ambiente, muestra en la zona de campo bajo una señal muy ancha a ≤ 12.93 debida a los protones fenólicos. La simplicidad y estructura del espectro en la zona de campo bajo está de acuerdo con la

localización del metal quizás en un extremo, así como la presencia de un eje de simetría C, que hace equivalente la estructura posiblemente por la formación de una estructura macrocíclicas o posiblemente la formación de estructuras dimericas²⁵⁻²⁶

También se realizaron las siguientes reacciones utilizando como base el bencimidazol para lograr la cristalización de los complejos.

A) El compuesto 15 se disolvió en una solución de NaOH se le agregó bencimidazol y malaquita en agua, se dejó en tiempos de agitación de 30 minutos y 24 hrs. Esta serie de reacciones también se realizó a diferentes concentraciones 1:1, 2:1, y 3:1.

B) Los compuestos 15-19 se disolvieron en una solución de NaOH se le agregó bencimidazol y CuCl₂ disueltos previamente en agua, y se ajustó el pH a 3, 5, 11. También se utilizaron las sales de LnCb y HgCl₂. En todos los casos precipitó un sólido amorfo.

C) Se repitió el procedimiento anterior variando el disolvente de agua por DMSO. Sin embargo, los resultados son los mismos, la formación de un precipitado amorfo que solamente por IR se puede decir que corresponde a un compuesto de coordinación, no hay más herramientas que nos ayuden por el momento a establecer o proponer una estructura para dichos compuestos.

Desafortunadamente, no se han podido obtener cristales aptos para su estudio por difracción de Rayos-X y únicamente se han caracterizado por IR y RAMAN.

3.3. CONCLUSIONES.

En trabajos anteriores se encontró que las amidas con grupos electrodonadores y una conformación Z,E no favorecían la coordinación con iones metálicos porque su conformación está dada por las interacciones intramoleculares e intermoleculares presentes. Originalmente se pensó que al modificar la conformación base de estas amidas, cambiando el o los sustituyentes en el anillo, con un carácter más electronegativo, favorecería la coordinación, sin embargo esto no sucedió.

Las fuertes interacciones electrostáticas como lo son los puentes de hidrógeno, intramoleculares presentes en nuestros compuestos son los responsables de estabilizar la estructura molecular de estos sistemas amídicos. La presencia de estas interacciones formando ciclos o pseudociclos no permite la desolvatación del ion metálico y una competencia entre las interacciones ligante-metal y los puentes de hidrógeno de la molécula. En general su estructura está completamente estabilizada por las interacciones intramoleculares e intermoleculares, son interacciones de carácter fuerte, que no permite la desprotonación o la coordinación hacia el ion metálico. Los datos teóricos nos indican que los orbitales HOMO, HOMO-1 y HOMO-2 se deslocalizan bastante sobre toda la molécula, resultando difícil señalar un centro coordinante único.

Para los complejos derivados de **15-20**, los estudios de IR son muchas veces incompletos, ya que es muy difícil discernir a partir de estos datos la

coordinación del grupo en estudio, a causa de la superposición de diferentes bandas.

En los casos estudiados hay dos hechos a destacar:

- a) En todos los espectros aparecen las bandas de ligante, con un cierto desplazamiento respecto a los observados en los ligantes libres, hecho indicativo de que los ligantes están coordinados al metal.
- b) Con respecto a los datos recopilados en este estudio, se ve que el grupo nitro no participa en la coordinación de los compuestos.

Por la forma, número de bandas, frecuencias observadas en la espectroscopia de IR y RAMAN de los compuestos analizados, se puede llegar a la conclusión, de que los sólidos amorfos que precipitan al hacer reaccionar los compuestos 15-20 con los diferentes iones metálicos son compuestos de coordinación.

3.4. BIBLIOGRAFÍA.

- ¹ Clement, O. Rapio, B. M., Hay, B. P. *Coordination Chem. Rev.*, 1998, 170, 203.
- ² Sigel, H. Martin, R. B. *Chem. Rev.* 1982, 82, 385
- ³ Lipscomb W. N. and Strater, N. *Chem. Rev.* 1996, 96, 2375
- ⁴ Kramer R. *Coord. Chem. Rev.* 1999, **182**, 243
- ⁵ L. M. Aguilar-Castro, Tesis de maestría, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México, 2002.
- ⁶ Cruz-Cruz, E. M. Aguilar-Castro, L. M. Tapia-Benavides, A. R. *Rev. Cubana de Química*, 2003, vol. XV, 3, 78.
- ⁷ Cruz-Cruz, E. M. Aguilar-Castro, L. M. Tapia-Benavides, A. R. *Rev. Cubana de Química*, 2003, vol. XV, 3, 89.
- ⁸ Pearson, R. G. *J. Chem. Edu.*, 1987, 64, 561.
- ⁹ Plakatouras, J. C. Perlepes, S. P. Mentzaos, D. Terzis, A. Bakas, T. Papaefthymiou, V. *Polyhedron*, 1992, 11, 20, 2657.
- ¹⁰ Gibson, J. G. McKenzie, E. D. *J. Chem. Soc. (A)*, 1971, 1029
- ¹¹ Alexander V., *Chem. Rev.*, 95, 273 (1995).
- ¹² Fenton D. E. y Vigato P. A., *Chem. Soc. Rev.*, 17, 69 (1988).
- ¹³ Rana, V. B. Singh, P. Singh, D. P. Teotia, M. P. *Polyhedron*, 1982, 1,4, 373.
- ¹⁴ Sletten, J. Sorensen, A. Julve, M. Jourmaux, Y. *Inorg. Chem*, 1990, 29, 5054
- ¹⁵ Woon, T. C. McDonald, R. Mandal, S. K. Thompson, L. K. Connors, S. P. Addison, A. W. *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1986, 2381
- ¹⁶ Nakamoto, K. *"Infrared and raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds"*, 4th edition, Wiley Inter Science, 1986.
- ¹⁷ Hulsbergen, F. B. Hoedt, R. W. M. Verschoor, G. C. Reedijk, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, 1983, 539.
- ¹⁸ Clark, J. H. Williams, C. S. *Inorg. Chem.*, 1965, 4, 3, 350
- ¹⁹ Munno, G. Denti, G. Dapporto, P. *Inorg. Chim. Acta*, 1983, 74, 199.
- ²⁰ Geary, W. J. *Coord. Chem.* 1971, 7, 81
- ²¹ Deacon, G. B. Phillips, R. J. *Coord. Chem. Rev.*, 1980, 33, 227.
- ²² Lin-Vien, D. Colthup, N.B. Fateley, W. B. Graselli, J.G. *"The Handbook of Infrared and Raman Characteristic Frequencies of Organic Molecules"* Academic Press: Boston, 1991.
- ²³ Schrader, B. *Raman/Infrared Atlas of Organic Compounds*, 2nd ed. VCH- Verl.-Ges. Weinheim.
- ²⁴ Freeman, S. K. *Applications of Láser Raman Spectroscopy*, Wiley, New York, 1974.
- ²⁵ Lindoy, L. F. *"The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes"*, Cambridge University Press, Cambridge (1989).
- ²⁶ Vogtle, F. *"Supramolecular Chemistry"*, J. Wiley & sons (ed.), England (1991).

4.1. RESUMEN DE LAS CONTRIBUCIONES

- ◆ Los sustituyentes electronegativos presentes en el anillo aromático no influyen en la conformación de *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbensulfonil)amino] acetamidas. Estas dependen del tipo de interacciones *intra* o intermoleculares presentes. El tipo de conformación que adquieran las *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbensulfonil)amino] acetamidas (*E,Z* o *Z,Z*) no depende de los sustituyentes sino de las interacciones intramoleculares e intermoleculares.
- ◆ El análisis teórico y experimental de las interacciones intramoleculares presentes en las *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbensulfonil)amino] acetamidas, las establecen como interacciones muy fuertes de tal manera que impiden la participación de sus posibles centros coordinantes hacia los iones metálicos, ya que los átomos de NH y C=O están participando en la formación de pseudobiciclos por puentes de hidrógeno.
- ◆ Estas estructuras están estabilizadas en una red cristalina por la acción de interacciones intermoleculares. Las cuales están limitando a los átomos de oxígeno a participar como dadores de electrones hacia los iones metálicos. Estas interacciones influyen en el empaquetamiento cristalino generando estructuras supramoleculares y tridimensionales en los casos analizados ya que sus interacciones intermoleculares se están extendiendo a lo largo de toda la cadena.
- ◆ En razón a todo lo expuesto anteriormente las interacciones son muy fuertes tanto que no tienen competencia en el proceso de solvatación y desolvatación de los iones metálicos para llevarse a cabo la coordinación.
- ◆ El estudio teórico también arrojó como resultado que las *N*-(2-hidroxifenil)-2-[(4-metilbensulfonil)amino] acetamidas son

compuestos muy blandos y por lo tanto, de llevarse a cabo una coordinación, ésta sería con átomos muy duros, como el ion sodio.

4.2. INVESTIGACIÓN FUTURA

- ◆ Con respecto a los complejos obtenidos de los ácidos [(4-metilbensulfonil)amino] acéticos, a futuro se pretende realizar estudios mas detallados para obtener la estructura inequívoca de estas estructuras.

- ◆ Se podría detallar más en las condiciones de formación de estos compuestos utilizando variantes como tipo de contraiones con la finalidad de obtener monocristales.

A futuro se pretende realizar un estudio cinético en la formación de los compuestos de coordinación.

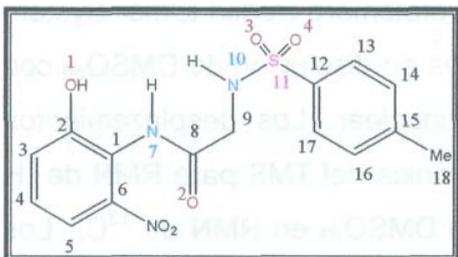
5.1. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los disolventes se destilaron antes de usarse. Los espectros en el infrarrojo fueron obtenidos en pastilla de KBr en un espectrofotómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Los espectros de RMN fueron obtenidos en disolución de DMSO-d₆ con un espectrómetro JEOL Eclipse 400 MHz multinuclear. Los desplazamientos químicos (ppm) son relativos a la referencia electrónica del TMS para RMN de ¹H y se utilizó como referencia el disolvente utilizado DMSO-d₆ en RMN de ¹³C. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Mel. Temp II y no están corregidos. La purificación de los compuestos se realizó en un equipo HPLC con una columna semipreparativa Zorbax ODS C-18. Los análisis elementales se realizaron en un aparato Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400.

Las estructuras moleculares y cristalinas de los compuestos se obtuvieron en un difractómetro Broker Smart 6000 CCD. Después de la alineación óptica, los parámetros de celda se determinaron con una colección de reflexiones en una serie de 20 fragmentos.¹ La colección de los datos se realizó en el modo hemisférico y las correcciones se realizaron por Lorente y efectos de polarización. El método computacional empleado fue SAINT-NT.² Los factores atómicos para C, N, O y H se tomaron de las Tablas de Rayos-X internacionales de cristalografía.³

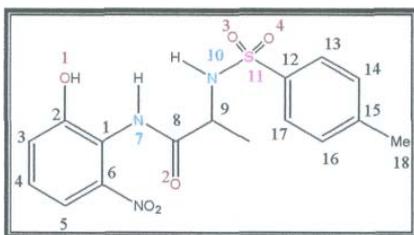
Las estructuras fueron resueltas por métodos directos usando el programa SHELXTL-NT.⁴ Los átomos de hidrógeno fueron calculados y refinados con un factor isotrópico de temperatura. Los factores anisotrópicos fueron introducidos para todos los átomos excepto hidrógenos, el refinamiento de mínimos cuadrados se realizó minimizando $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, donde F_o y F_c son los factores estructurales calculados y observados.

5.2. *N*-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]acetamida 33.



Método general utilizado para prepara las acetamidas. 100 mg (0.43 mmol) de ácido *N*-[(4-metilbencensulfonil)amino]acético, se disolvieron en 1 ml de SOCb, a temperatura ambiente. Después de 1 h de reacción, a la mezcla resultante se le evaporó el exceso de cloruro de tionilo. Al sólido obtenido se le adicionaron 66.26 mg de 3-nitro-2-aminofenol disuelto en THF, con agitación constante y a temperatura ambiente. Después de 30 minutos de reacción, se eliminó del disolvente a presión reducida. El sólido obtenido se purificó en un cromatógrafo de líquidos utilizando una columna semipreparativa con una mezcla (70:30) de acetonitrilo: agua. Rendimiento 70% (110 mg). P.f. 218-219°. IR ν_{\max} (HATR): ν 3603 (OH), ν 3359, 3275, 1536, 1240 (NH-CO), ν 1681 (C=O), ν 1329, 1167 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO_{d6}, 400 MHz): δ 10.7 (1H, s, OH), δ 9.74 (1H, s, H7), δ 7.23(1 H, t, H4), 7.32(1 H, d, H3), 7.32 (1H, d, H5), δ 3.68 (2H, d, H9), δ 8.0 (1H, s, H10), δ 7.39 (1H, d, H14 y H16), δ 7.72 (1H, d, H13 y H17), δ 2.38 (3H, s, H18). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 166.7 (C=O), δ 45.2 (C9), δ 146.0 (C15), 137.3 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.5 (C13 y C17), δ 152.4 (C2), 142.7 (C6), 126.6 (C1), 126.0 (C5), 117.6 (C3), 114.6 (C4). Anal. Calcd, para CisHisNaOeS 0.2CH₃CN C 50.6, H 4.3, N 11.2. Encontrado: C, 50.5; H, 4.4; N, 11.22. *m/z* (EI, 70 eV) 365(M₊), 347(M₊-H₂O), 319(365-NO₂), 184(M₊-C₇H₅N₂O₄), 181(M₊-C₈H₁₀N₂O₂S), 155(M₊-C₈H₈N₃O₄), 154(M₊-C₉H₉NO₃S).

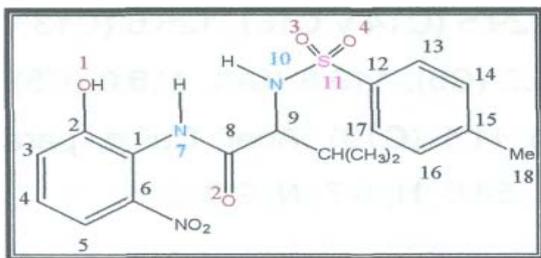
5.3. *N*-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metilacetamida 34.



Ácido *N*-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metilacetámico (100 mg, 0.41 mmol), SOCl₂ 1 ml, 3-nitro-2-aminofenol (63.18 mg, 0.411 mmol).

Rendimiento 60% (93.3 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3500 (OH), ν 1530, 1524 (NH-CO), ν 1678 (C=O), ν 1332, 1129 (SO₂), 2974, 1449 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.7 (1H, s, OH), δ 9.82 (1H, s, H7), δ 7.30 (1H, d, H5), 7.22 (1H, d, H3), 6.52 (1H, t, H4), δ 4.19 (1H, m, H9), δ 8.00 (1H, s, H10), δ 7.35 (1H, d, H14 y H16), δ 7.72 (1H, d, H13 y H17), δ 2.38 (3H, s, H18), δ 1.14 (3H, d, H19). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}): δ 8 170.1 (C=O), δ 51.6 (C9), δ 152.0 (C15), 137.0 (C12), 129.4 (C14 y C16), 126.4 (C13 y C17), δ 152.0 (C2), 142.4 (C6), 117.0 (C4), 115.7 (C5), 119.7 (C1), 114.4 (C3), δ 18.5 (C19). Anal. Calcd, para deH⁴NgOeS C 50.7, H 4.5, N 11.0. Encontrado: C, 50.3; H, 4.4; N, 11.1.

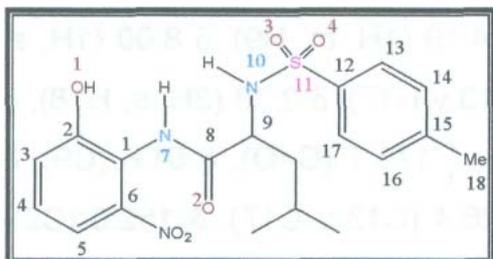
5.4. N-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil-acetamida 35.



Ácido N-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil-acético (100 mg, 0.369 mmol), SOCl₂ 1 ml, 3-nitro-2-aminofenol (56.87 mg, 0.369 mmol). Rendimiento 91% (136.8 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3403 (OH),

ν 1540, 1523 (NH-CO), ν 1672 (C=O), ν 1334, 1134 (SO₂), 2967, 2922, 1455 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.9 (1H, s, OH), δ 9.8 (1H, s, H7), δ 7.24 (3H, m, H3, H4, H5), δ 4.05 (1H, t, H9), δ 7.75 (s, 1H, H10), δ 7.24 (1H, d, H14 y H16), δ 7.67 (1H, d, H13 y H17), δ 2.28 (3H, s, H18), δ 2.00 (1H, m, H19), δ 0.89, 0.83 (6H, d, H20 y H21). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}): δ 169.3 (C=O), δ 61.2 (C9), δ 21.0 (C18), δ 145.9 (C15), 138.5 (C12), 129.3 (C14 y C16), 126.5 (C13 y C17), δ 151.9 (C6), 142.2 (C6), 125.9 (C1), 119.5 (C4), 117.8 (C5), 114.4 (C3), δ 31.3 (C19), δ 17.5, 19.1 (C20 y C21). Anal. Calcd, para C₁₈H₂₁N₃O₆S C 53.0, H 5.2, N 10.3. Encontrado: C, 52.8; H, 5.2; N, 9.7.

5.5. N-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil- acetamida 36.



Ácido N-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-

isobutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol),

SOCb 1 ml, 3-nitro-2-aminofenol (54.06,

0.3507 mmol). Rendimiento 98% (144.9 mg).

IR ν_{\max} (HATR): ν 3369 (OH), ν 1535, 1520

(NH-CO), ν 1671 (C=O), ν 1334, 1134 (SO₂),

2956, 2868, 1456 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.8 (1H, s, OH), δ 9.88

(1H, s, H7), δ 7.28 (1H, d, H5), 7.27 (1H, t, H4), 7.22 (1H, d, H3), δ 4.12 (1H, t,

H9), δ 7.94 (1H, s, H10), δ 7.27 (1H, d, H14 y H16), δ 7.67 (1H, d, H13 y H17), δ

2.30 (3H, s, H18), δ 1.65 (1H, m, H19), δ 1.39 (2H, t, H20), δ 0.84, 0.75 (6H, d,

H21 y H22). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.5 (C=O), δ 54.8 (CH), δ 146.0

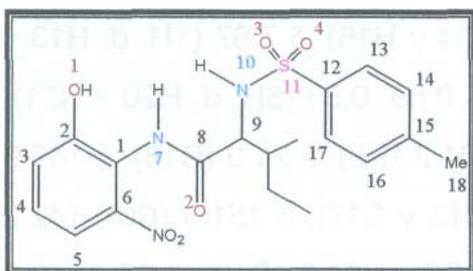
(C15), 138.4 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 21.1 (C18), δ 152.2

(C2), 142.6 (C6), 126.2 (C5), 119.8 (C4), 118.0 (C5), 114.0 (C3), δ 23.3 (C21 y

C22), δ 23.9 (C20), δ 41.1 (C19). Anal. Caled, para C₁₉H₂₃N₃O₆S C 54.1, H 5.5,

N 10.0. Encontrado: C, 54.6; H, 5.7; N, 9.3.

5.6. N-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil- acetamida 37.



Ácido N-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-

secbutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol),

SOCl₂ 1 ml, 3-nitro-2-aminofenol (54.06,

0.3507 mmol). Rendimiento 95% (140.5 mg). IR

ν_{\max} (HATR): ν 3494 (OH), ν 1542, 1522

(NH-CO), ν 1671 (C=O), ν 1345, 1136 (SO₂),

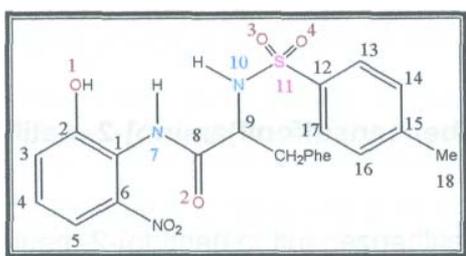
2956, 2868, 1456 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.0 (1H, s, OH), δ no se

observa (1H, s, H7), δ 7.64 (1H, d, H5), 7.23 (1H, d, H3), 6.5 (1H, t, H4), δ 4.04

(1H, t, H9), δ 7.74 (1H, s, H10), δ 7.02 (1H, d, H14 y H16), δ 7.46 (1H, d, H13 y

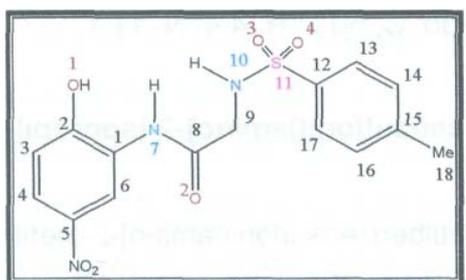
H17), δ 2.30 (3H,s, H18), δ 1.10 (1H, m, H19), δ 1.69, 1.45 (2H, m, H20), δ 0.87, 0.78 (6H, d, H21 y H22). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 169.1 (C=O), δ 60.5 (CH), δ 146.3 (C15), 137.0 (C12), 129.1 (C14 y C16), 126.3 (C13 y C17), δ 20.9 (C18), δ 152.0 (C2), 142.0 (C6), 126.0 (C1), 117.1 (C4), 115.0 (C5), 114.4 (C3), δ 10.9, 14.9 (C20 y C22), δ 37.6(C19), δ 23.6 (C21).

5.7. N-(2-Hidroxi-6-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acetamida 38.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino] -2-bencil-acético. (100 mg, 0.3134 mmol), SOCl_2 1 ml, 3-nitro-2-aminofenol (34.16 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 85% (121.2 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3259 (OH), ν 3063, 1598, 1538 (NH-CO), ν 1660 (C=O), ν 1323, 1159 (SO_2). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.8 (1H, s, OH), δ 10.1 (1H, s, H7), δ 7.12-7.31 (3H, m, H3-H5), δ 4.42 (1H, m, H9), δ 8.09 (1H, d, H10), δ 7.07 (1H, d, H14 y H16), δ 7.34 (1H, d, H13 y H17), δ 2.35 (3H, s, H18), δ 3.02 (2H, d, H19), δ 7.24 (5H, s, H21-H25). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 169.7 (C=O), δ 57.5 (C9), δ 145.7 (C15), 137.2 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.0 (C13 y C17), δ 152.0 (C2), 141.7 (C6), 126.1 (C1), 119.5 (C4), 117.8 (C5), 114.5 (C3), δ 37.6 (C19), δ 138.3 (C20), 129.0 (C22 y C24), 127.8 (C21 y C25), 125.8 (C23). Anal. Calcd, para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ C 58.0, H 4.7, N 9.2. Encontrado: C, 58,2; H, 4.7; N, 8.3.

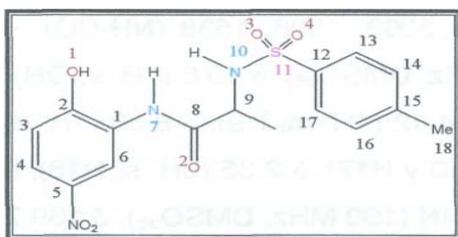
5.8. N-(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-acetamida 39.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino] acético (100 mg, 0.43 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (66.26 mg, 0.43 mmol). Rendimiento 70% (110 mg). P.F. 258-260. IR ν_{max} (HATR): ν 3282 (OH), ν 1536, 1502 (NH-CO), ν 1664 (C=O), ν 1330, 1156 (SO_2). ^1H -RMN (DMSO_{d6} , 400 MHz,): δ 12.0 (1H, s, OH), δ 9.45 (1H, s, H7), δ 7.93(1 H,

d, H4), 7.15(1 H, d, H3), 8.90 (1H, d, H6), δ 3.75 (2H, d, H9), δ 8.30 (1H, s, H10), δ 7.39 (1H, d, H14 y H16), δ 7.75 (1H, d, H13 y H17), δ 2.36 (3H, s, H18). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 167.3 (C=O), δ 45.9 (C9), δ 142.9 (C15), 137.1 (C12), 129.6 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 153.4 (C2), 115.4 (C6), 126.1 (C1), 139.1 (C5), 114.5 (C3), 120.6 (C4). m/z (EI, 70 eV) 365(M⁺), 210 (M⁺-C₇H₇O₂S), 184(M⁺-C₇H₅N₂O₄), 181(M⁺-C₈H₁₀NO₂S), 155(M⁺-C₈H₈N₃O₄), 154(M⁺-C₉H₉NO₃S). Anal. Calcd, para C₁₅H₁₅N₃O₆S 0.2H₂O C 48.8, H 4.2, N 11.2. Encontrado: C, 48.9; H, 4.2; N, 11.22.

5.9. A/(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil- acetamida 40.

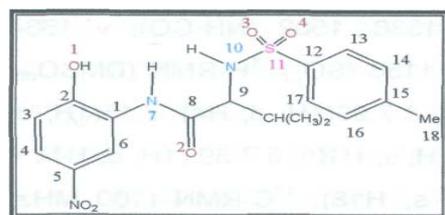


Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil-acético (100 mg, 0.41 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (63.18 mg, 0.411 mmol).

Rendimiento 60% (93.3 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3461 (OH), ν 1543, 1524 (NH-CO), ν 1664

(C=O), ν 1340, 1162 (SO_2), 2974, 1449 (CH_3). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 12.0 (1H, s, OH), δ 9.50 (1H, s, H7), δ 8.80 (1H, d, H6), 7.12(1H, d, H3), 7.92 (1H, t, H4), δ 4.12 (1H, d, H9), δ 8.30 (1H, s, H10), δ 7.34 (1H, d, H14 y H16), δ 7.73 (1H, d, H13 y H17), δ 2.35 (3H, s, H18), δ 1.16 (3H, d, H19). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 176.7 (C=O), δ 52.5 (C9), δ 142.8 (C15), 137.5 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 153.4 (C2), 115.4 (C6), 120.6 (C3), 139.0 (C5), 126.1 (C1), 139.0 (C5), δ 18.2 (C19). Anal. Calcd, para C₁₆H₁₇N₃O₆S C 50.7, H 4.5, N 11.0. Encontrado: C, 50.3; H, 4.4; N, 11.1.

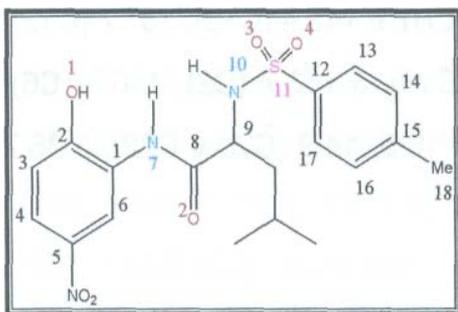
5.10. A/(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil- acetamida41.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil-acético N-(p-toluensulfonil)-L-valina (100 mg, 0.369 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (56.87 mg, 0.369 mmol). Rendimiento 91%

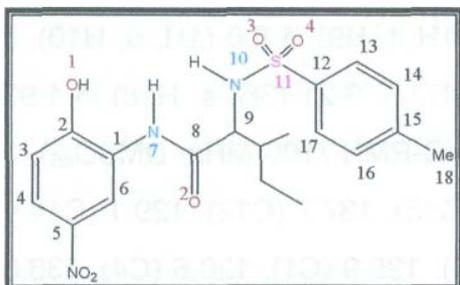
(136.8 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3366 (OH), ν 1543, 1529 (NH-CO), ν 1664 (C=O), ν 1317, 1160 (SO₂), 2963, 2922, 1433 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.8 (1H, s, OH), δ 9.6 (1H, s, H7), δ 7.20 (1H, d, H3), δ 7.9 (1H, d, H4), δ 8.6 (1H, s, H6), δ 3.90 (1H, t, H9), δ 8.0 (1H, d, H10), δ 7.30 (1H, d, H14 y H16), δ 7.70 (1H, d, H13 y H17), δ 2.21 (3H, s, H18), δ 1.93 (1H, m, H19), δ 0.86, 0.82 (6H, d, H20 y H21). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 169.8 (C=O), δ 62.2 (C9), δ 20.7 (C18), δ 142.5 (C15), 137.7 (C12), 129.1 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 153.9 (C2), 116.3 (C6), 125.9 (C1), 120.6 (C4), 138.6 (C5), 114.5 (C3), δ 30.6 (C19), δ 18.0, 18.7 (C20 y C21). Anal. Calcd, para C₁₈H₂₁N₃O₆S C 53.0, H 5.2, N 10.3. Encontrado: C, 52.8; H, 5.2; N, 9.7.

5.11. N-(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutii-acetamida 42.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (54.06, 0.3507 mmol). Rendimiento 98% (144.9 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3320 (OH), ν 15435, 1501 (NH-CO), ν 1674 (C=O), ν 1342, 1159 (SO₂), 2928, 2868, 1456 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.9 (1H, s, OH), δ 9.50 (1H, s, H7), δ 8.63 (1H, d, H6), 7.90 (1H, dd, H4), 7.14 (1H, d, H3), δ 4.6 (1H, t, H9), δ 8.30 (1H, s, H10), δ 7.27 (1H, d, H14 y H16), δ 7.70 (1H, d, H13 y H17), δ 2.36 (3H, s, H18), δ 1.48 (1H, m, H19), δ 1.07 (2H, t, H20), δ 0.83, 0.69 (6H, d, H21 y H22). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.7 (C=O), δ 55.5 (CH), δ 142.6 (C15), 137.5 (C12), 129.2 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 21.0 (C18), δ 157.7 (C2), 115.4 (C6), 126.0 (C1), 120.6 (C4), 138.9 (C5), 114.5 (C3), δ 20.7, 22.8 (C21 y C22), δ 23.8 (C20), δ 41.1 (C19). Anal. Calcd, para C₁₉H₂₃N₃O₆S C 54.1, H 5.5, N 10.0. Encontrado: C, 54.6; H, 5.7; N, 9.3.

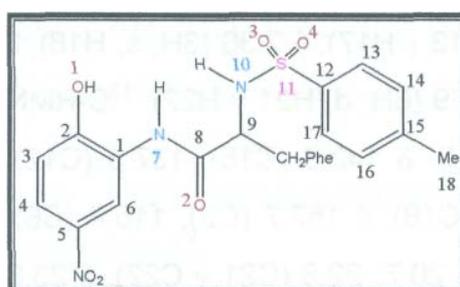
5.12. N-(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil- acetamida 43.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (54.06, 0.3507 mmol). Rendimiento 95% (140.5 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3392 (OH), ν 1538, 1522 (NH-CO), ν 1662 (C=O), ν 1316, 1160 (SO_2), 2933, 2868, 1456

(CH_3). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.8 (1H, s, OH), δ 9.47 (1H, s, H7), δ 8.53 (1H, dd, H6), 7.13 (1H, d, H3), 7.88 (1H, dd, H4), δ 3.92 (1H, t, H9), δ 8.0 (1H, s, H10), δ 7.21 (1H, d, H14 y H16), δ 7.67 (1H, d, H13 y H17), δ 2.19 (3H, s, H18), δ 1.19 (1H, m, H19), δ 1.69, 1.50 (2H, m, H20), δ 0.77, 0.79 (6H, d, H21 y H22). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ 169.8 (C=O), δ 60.9 (CH), δ 142.4 (C15), 137.7 (C12), 129.0 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 20.7 (C18), δ 153.7 (C2), 116.3 (C6), 125.9 (C1), 120.6 (C4), 139.0 (C5), 114.5 (C3), δ 10.5, 14.9 (C20 y C22), δ 36.7 (C19), δ 24.1 (C21).

5.13. N-(2-Hidroxi-5-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil- acetamida 44.

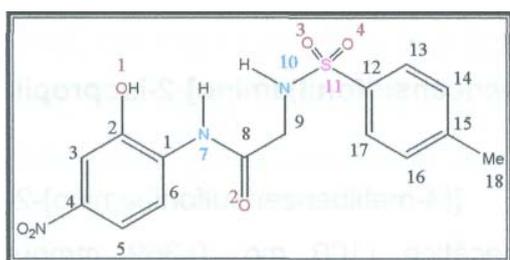


Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acético (100 mg, 0.3134 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-nitro-2-aminofenol (34.16 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 85% (121.2 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3315 (OH), ν 3227, 1543, 1503 (NH-CO), ν 1679 (C=O), ν 1345, 1149 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (400

MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (1H, s, OH), δ 8.80 (1H, s, H7), δ 7.65 (2H, dd, H3 y H4), 7.81 (1H, d, H6), δ 3.56 (1H, t, H9), δ 7.40 (1H, d, H10), δ 6.30 (1H, d, H14 y H16), δ 6.60 (1H, d, H13 y H17), δ 2.35 (3H, s, H18), δ 2.12, 1.91 (2H, d, H19), δ 6.34 (5H, s, H21-H25). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ 170.1 (C=O), δ 58.1 (C9),

δ 142.3 (C15), 137.5 (C12), 129.3 (C14 y C16), 126.4 (C13 y C17), δ 153.8 (C2), 116.2 (C6), 126.1 (C1), 120.6 (C4), 138.9 (C5), 114.6 (C3), δ 38.0 (C19), δ 136.9 (C20), 129.1 (C22 y C24), 128.0 (C21 y C25), 126.3 (C23). Anal. Calcd, para $C_{22}H_{21}N_3O_6S$ C 58.0, H 4.7, N 9.2. Encontrado: C, 58,2; H, 4.7; N, 8.3.

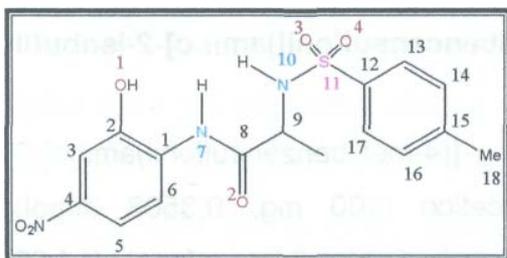
5.14. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-acetamida45.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-acético (100 mg, 0.43 mmol), $SOCl_2$ 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (66.26 mg, 0.43 mmol). Rendimiento 62 % (97.5 mg). P.f. 228-229° IR ν_{max} (HATR): ν 3447 (OH), ν 1592, 1560 (NH-CO), ν 1670 (C=O), ν

1320, 1155 (SO_2). 1H -RMN ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 11.3 (1H, s, OH), δ 9.5 (1H, s, H7), δ 7.72 (1H, d, H5), 8.3 (1H, d, H3), 7.2 (1H, d, H6), δ 3.74 (2H, t, H9), δ 8.27 (1H, s, H10), δ 7.40 (1H, d, H14 y H16), δ 7.72 (1H, d, H13 y H17), δ 2.34 (3H, s, H18). ^{13}C -RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$), δ 167.0 (C=O), δ 40.1 (C9), δ 143.1 (C15), 137.1 (C12), 129.7 (C14 y C16), 126.5 (C13 y C17), 8 146.6 (C2), 118.8 (C6), 132.8 (C1), 115.3 (C5), 109.1 (C3), 142.6 (C4). (EI, 70 eV) no M^+ , 256($M^+-C_7H_9O$), 181($M^+-C_8H_{10}NO_2S$), 91($M^+-C_8H_8N_3O_6S$). Anal. Calcd, para $C_{15}H_{15}N_3O_6S \cdot 0.15H_2O$ C 49.1, H 4.3, N 11.2. Encontrado: C, 48.9; H, 4.2; N, 11.22.

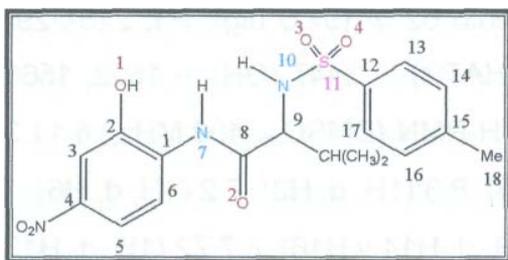
5.15. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil- acetamida 46.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil-acético (100 mg, 0.41 mmol), $SOCl_2$ 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (63.18 mg, 0.411 mmol). Rendimiento 50% (78 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3449 (OH), ν 1549, 1518 (NH-CO), ν 1672 (C=O), ν 1380, 1155 (SO_2), 2974, 1449 (CH_3). 1H -RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.4 (1H, s, OH), δ 9.60 (1H,s, H7), δ 8.40 (1H, d, H6), 7.76 (1H, s,

H3), 8.40 (1H, d, H5), δ 4.14 (1H, m, H9), δ 8.23 (1H, s, H10), δ 7.38 (1H, d, H14 y H16), δ 7.76 (1H, d, H13 y H17), δ 2.36 (3H, s, H18), δ 1.26 (3H, d, H19). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.9 (C=O), δ 52.6 (C9), δ 142.9 (C15), 137.4 (C12), 129.6 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 146.8 (C2), 118.7 (C6), 142.5 (C4), 115.1 (C5), 132.7 (C1), 108.9 (C3), δ 25.1 (C19). Anal. Calcd, para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ C 50.7, H 4.5, N 11.0. Encontrado: C, 49.9; H, 4.4; N, 10.4.

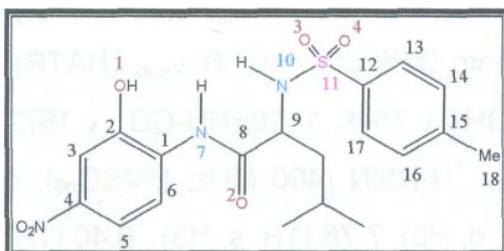
5.16. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil-acetamida 47.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil-acético (100 mg, 0.369 mmol), SOCl_2 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (56.87 mg, 0.369 mmol). Rendimiento 80% (120.2 mg).

IR ν_{max} (HATR): ν 3364 (OH), ν 1555, 1517 (NH-CO), ν 1663 (C=O), ν 1376, 1161 (SO_2), 2924, 1433 (CH_3). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.1 (1H, s, OH), δ 9.5 (1H, s, H7), δ 7.70 (1H, s, H3), δ 7.71 (1H, d, H5), δ 7.71 (1H, d, H6), δ 3.93 (1H, t, H9), δ 8.09 (1H, dd, H10), δ 7.25 (1H, d, H14 y H16), δ 7.68 (1H, d, H13 y H17), δ 2.25 (3H, s, H18), 81.93 (1H, m, H19), δ 0.82, 0.77 (6H, d, H20 y H21). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.2 (C=O), δ 62.2 (C9), δ 20.8 (C18), δ 142.5 (C15), 137.6 (C12), 129.2 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 146.8 (C2), 114.9 (C6), 132.6 (C1), 142.5 (C4), 119.4 (C5), 108.9 (C3), δ 30.6 (C19), δ 17.8, 18.6 (C20 y C21).

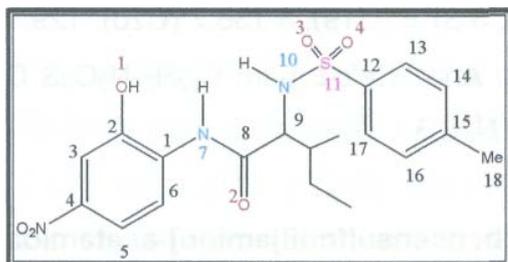
5.17. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acetamida 48.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCb 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (54.06, 0.3507 mmol). Rendimiento 64% (94.5 mg).

IR ν_{\max} (HATR): ν 3500 (OH), ν 1547, 1509 (NH-CO), ν 1666 (C=O), ν 1341, 1167 (SO₂), 2963, 2868, 1425 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.3 (1H, s, OH), δ 9.60 (1H, s, H7), δ 8.30 (1H, d, H6), 8.30 (1H, d, H5), 7.72 (1H, s, H3), δ 3.99 (1H, m, H9), δ 8.10 (1H, d, H10), δ 7.22 (1H, d, H14 y H16), δ 7.52 (1H, d, H13 y H17), δ 2.27 (3H, s, H18), δ 1.44 (1H, m, H19), δ 1.54 (2H, t, H20), δ 0.80, 0.63 (6H, d, H21 y H22). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 171.0 (C=O), δ 55.7 (CH), δ 142.8 (C15), 137.4 (C12), 129.4 (C14 y C16), 126.7(C13yC17), 8 20.8(C18), δ 146.8 (C2), 115.1 (C6), 132.8 (C1), 142.5 (C4), 119.1 (C5), 108.9 (C3), δ 20.7, 22.8 (C21 y C22), δ 23.8 (C20), δ 39.8 (C19). Anal. Caled, para C₁₉H₂₃N₃O₆S 2H₂O C 49.8, H 5.9, N 9.2. Encontrado: C, 49.6; H, 5.8; N, 8.3.

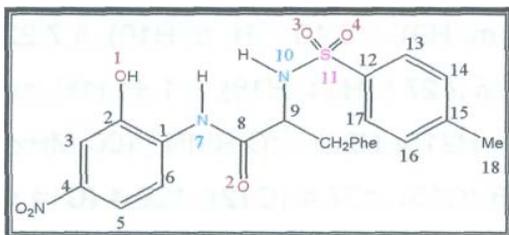
5.18. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil-acetamida 49.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl₂ 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (54.06, 0.3507 mmol). Rendimiento 95% (140.5 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3380 (OH), ν 1548,

1515 (NH-CO), ν 1668 (C=O), ν 1351, 1162 (SO₂), 2931, 2877, 1450 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.1 (1H, s, OH), δ 9.54 (1H, d, H7), δ 8.03 (1H, d, H6), 7.69 (1H, d, H3), 8.03 (1H, d, H5), δ 3.96 (1H, t, H9), δ 8.08 (1H, s, H10), δ 7.24 (1H, d, H14 y H16), δ 7.68 (1H, d, H13 y H17), δ 2.23 (3H, s, H18), δ 1.16 (1H, m, H19), δ 1.69, 1.45 (2H, m, H20), δ 0.77, 0.75 (6H, d, H21 y H22). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.2 (C=O), δ 61.1 (CH), δ 142.5 (C15), 137.6 (C12), 129.2 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 20.8 (C18), δ 146.8 (C2), 119.5 (C6), 132.7 (C1), 143.4 (C4), 114.9 (C5), 109.4 (C3), δ 10.6, 14.9 (C20 y C22), δ 40.2 (C19), δ 24.0 (C21). Anal. Caled, para C₁₉H₂₃N₃O₆S C 54.1, H 5.5, N 10.0. Encontrado: C, 54.2; H, 5.6; N, 9.6.

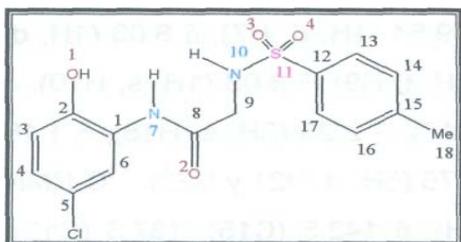
5.19. N-(2-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil- acetamida 50.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acético (100 mg, 0.3134 mmol), SOCl₂ 1 ml, 5-nitro-2-aminofenol (34.16 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 85% (121.2 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3526 (OH), ν 3356,

1553, 1512 (NH-CO), ν 1674 (C=O), ν 1341, 1152 (SO₂). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.1 (1H, s, OH), δ 9.75 (1H, s, H7), δ 7.20 (1H, s, H3), 8.10 (1H, d, H6), δ 4.40 (1H, t, H9), δ 8.32 (1H, d, H10), δ 7.10 (1H, d, H14 y H16), δ 7.42 (1H, d, H13 y H17), δ 2.27 (3H, s, H18), δ 2.99, 2.74 (2H, m, H19), δ 7.20 (5H, s, H21-H25). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.7 (C=O), δ 58.2 (C9), δ 142.5 (C15), 137.5 (C12), 129.3 (C14 y C16), 126.2 (C13 y C17), δ 146.8 (C2), 119.4 (C6), 132.8 (C1), 142.2 (C4), 115.0 (C5), 108.9 (C3), δ 37.8 (C19), δ 136.7 (C20), 129.1 (C22 y C24), 128.0 (C21 y C25), 127.8 (C23). Anal. Calcd, para C₂₂H₂₁N₃O₆S C 58.0, H 4.7, N 9.2. Encontrado: C, 58,3; H, 4.7; N, 8.3.

5.20. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-acetamida 51.

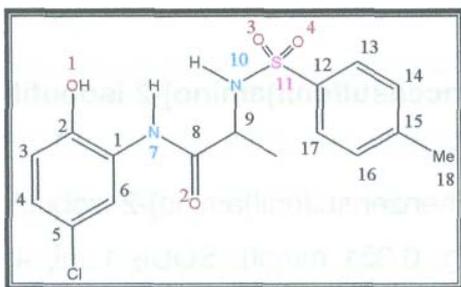


Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-acético (100 mg, 0.43 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (61.5 mg, 0.43 mmol). Rendimiento 62 % (94.4 mg). P.f. 217-219°C. IR ν_{\max} (HATR): ν 3361 (OH), ν 1595, 1550 (NH-CO), ν

1667 (C=O), ν 1344, 1156 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO_{d6}, 400 MHz): δ 10.5 (1H, s, OH), δ 9.28 (1H, s, H7), δ 7.97 (1H, d, H6), 6.96 (2H, s, H3 y H4), δ 3.68 (2H, t, H9), δ 8.30 (1H, t, H10), δ 7.40 (1H, d, H14 y H16), δ 7.74 (1H, d, H13 y H17), δ 2.37 (3H, s, H18). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 166.8 (C=O), δ 45.9 (C9), δ 143.0 (C15), 137.0 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 145.7 (C2), 119.6 (C6), 126.9 (C1), 122.2 (C5), 116.0 (C3), 123.4 (C4). m/z (EI, 70 eV) 354(M⁺),

337(M₊-H₂O), 246(337-C₇H₇O₂S), 184(M₊-C₇H₈NO₂S), 170(M₊-C₈H₁₀N₂O₂S), 91(M₊-C₈H₈N₂O₄S). Anal. Calcd, para C₁₅H₁₅C₁N₂O₄SHH₂O C 48.1, H 4.6, N 7.2. Encontrado: C, 47.7; H, 4.2; N, 7.6.

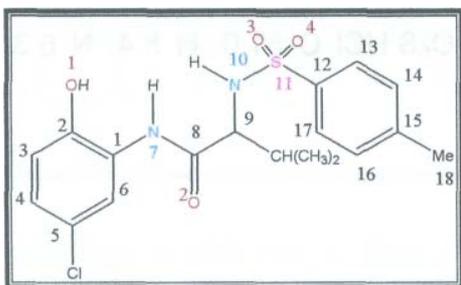
5.21. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil- acetamida 52.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil- acético (100 mg, 0.41 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (58.78 mg, 0.411 mmol). Rendimiento 75% (113.69 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3367 (OH), ν 1541, 1517 (NH-CO), ν 1666 (C=O), ν 1324, 1117 (SO₂), 2960, 1457 (CH₃).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.5 (1H, s, OH), δ 9.31 (1H, s, H7), δ 8.86 (1H, d, H6), 6.95 (2H, s, H3 y H4), δ 4.04 (1H, m, H9), δ 8.30 (1H, d, H10), δ 7.35 (1H, d, H14 y H16), δ 7.72 (1H, d, H13 y H17), δ 2.35 (3H, s, H18), δ 1.12 (3H, d, H19). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.2 (C=O), δ 52.5 (C9), δ 142.8 (C15), 137.5 (C12), 129.4 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 145.8 (C2), 119.6 (C6), 123.4 (C4), 122.2 (C5), 126.9 (C1), 116.0 (C3), δ 18.2 (C19). Anal. Calcd, para C₁₆H₁₇ClN₂O₄SHCl C 47.4, H 4.4,. Encontrado: C, 46.9; H, 4.4.

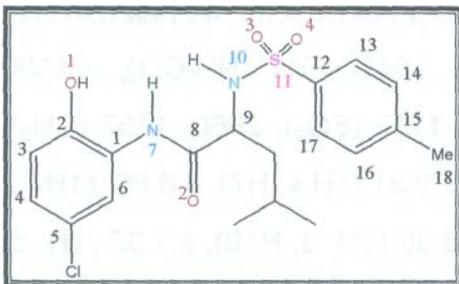
5.22. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil- acetamida 53.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isopropil-acético (100 mg, 0.369 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (52.77 mg, 0.369 mmol). Rendimiento 70% (102.5 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3450 (OH), ν 1538, 1503 (NH-CO), ν 1659 (C=O), ν 1346, 1161 (SO₂), 2952, 1442 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.3 (1H, s, OH), δ 9.3 (1H, s, H7), δ 6.92 (1H, d, H3), δ 6.95 (1H, d, H4), δ 7.57 (1H, dd, H6), δ 3.83 (1H, t, H9), δ 7.95 (1H, d,

H10), δ 7.26 (1H, d, H14 y H16), δ 7.64 (1H, d, H13 y H17), δ 2.30 (3H, s, H18), δ 1.93 (1H, m, H19), δ 0.83, 0.78 (6H, d, H20 y H21). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 169.4 (C=O), δ 62.2 (C9), δ 20.8 (C18), δ 142.3 (C15), 137.7 (C12), 129.1 (C14 y C16), 126.8 (C13 y C17), δ 146.3 (C2), 120.7 (C6), 126.7 (C1), 123.6 (C4), 121.7 (C5), 116.1 (C3), δ 30.6 (C19), δ 17.9, 18.7 (C20 y C21). Anal. Calcd, para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{SHCl}$ C 50.0, H 5.1, N 6.4. Encontrado: C, 50.6; H, 5.0; N, 6.4.

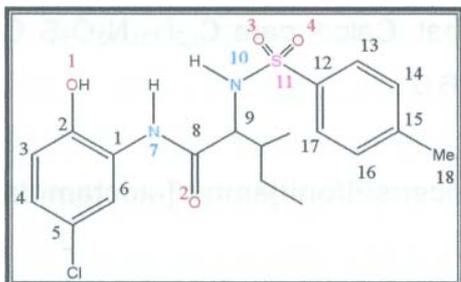
5.23. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acetamida 54.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acético (100 mg, 0.351 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (50.15 mg, 0.351 mmol). Rendimiento 70% (100.78 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3635 (OH), ν 1536, 1503 (NH-CO), ν 1664 (C=O), ν 1340, 1160 (SO_2), 2958, 2873,

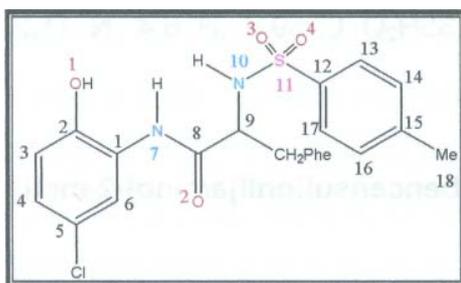
1421 (CH_3). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.3 (1H, s, OH), δ 9.29 (1H, s, H7), δ 7.70 (1H, d, H6), 6.96 (1H, d, H4), 6.86 (1H, d, H3), δ 3.91 (1H, m, H9), δ 8.17 (1H, d, H10), δ 7.31 (1H, d, H14 y H16), δ 7.69 (1H, d, H13 y H17), δ 2.35 (3H, s, H18), δ 1.07 (2H, m, H19), δ 1.40 (1H, t, H20), δ 0.80, 0.65 (6H, d, H21 y H22). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.4 (C=O), δ 55.6 (CH), δ 142.8 (C15), 137.6 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 20.9 (C18), δ 146.1 (C2), 120.4 (C6), 126.9 (C1), 123.8 (C4), 122.1 (C5), 116.1 (C3), δ 21.0, 22.8 (C21 y C22), δ 50.5 (C20), δ 40.1 (C19). Anal. Calcd, para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S HCl}$ C 51.0, H 5.4, N 6.3. Encontrado: C, 51.5; H, 5.3; N, 6.5.

5.24. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil-acetamida 55.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-secbutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (50.15 mg, 0.3507 mmol). Rendimiento 84% (120.81 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3453 (OH), ν 1535, 1502 (NH-CO), ν 1656 (C=O), ν 1317, 1163 (SO_2), 2933, 2880, 1420 (CH_3). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (1H, s, OH), δ 9.34 (1H, d, H7), δ 7.54 (1H, d, H6), δ 6.93 (2H, s, H3 y H4), δ 3.84 (1H, t, H9), δ 7.98 (1H, s, H10), δ 7.25 (1H, d, H14 y H16), δ 7.68 (1H, d, H13 y H17), δ 2.28 (3H, s, H18), δ 1.68 (1H, m, H19), δ 1.14, 1.46 (2H, m, H20), δ 0.77, 0.76 (6H, d, H21 y H22). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ 172.0 (C=O), δ 61.1 (CH), δ 142.5 (C15), 137.6 (C12), 129.1 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 20.8 (C18), δ 146.3 (C2), 120.7 (C6), 126.7 (C1), 123.5 (C4), 121.7 (C5), 116.1 (C3), δ 10.6, 14.9 (C20 y C22), δ 36.8 (C19), δ 24.1 (C21). Anal. Calcd, para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S HCl}$ C 51.0, H 5.4, N 6.3. Encontrado: C, 51.1; H, 5.2; N, 6.6.

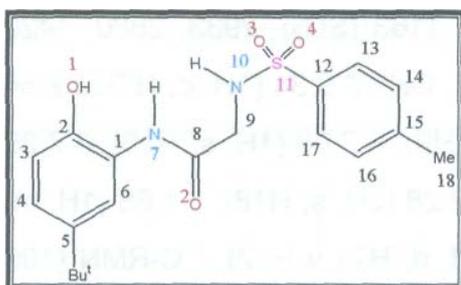
5.25. N-(5-cloro-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acetamida 56.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acético (100 mg, 0.3134 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-cloro-2-aminofenol (44.81 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 95% (128.3 mg). P.f. falta. IR ν_{max} (HATR): ν 3403 (OH), ν 1540 (NH-CO), ν 1671 (C=O), ν 1335, 1153 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.3 (1H, s, OH), δ 9.44 (1H, s, H7), δ 6.97 (1H, s, H3), δ 7.73 (1H, d, H6), δ 4.34 (1H, t, H9), δ 8.25 (1H, d, H10), δ 7.14 (1H, d, H14 y H16), δ 7.47 (1H, d, H13 y H17), δ 2.30 (3H, s, H18), δ 2.97, 2.75 (2H, m, H19), δ 7.20 (5H, s, H21-H25). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ 169.7 (C=O), δ 58.2 (C9), δ

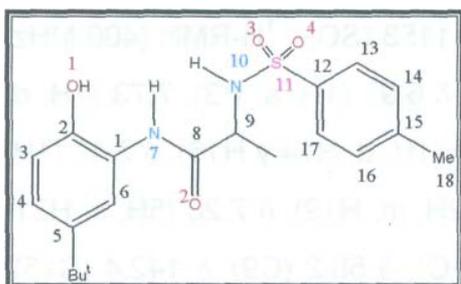
142.4 (C15), 137.7 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.4 (C13 y C17), δ 146.2 (C2), 120.6 (C6), 127.0 (C1), 123.6 (C4), 122.1 (C5), 116.0 (C3), δ 37.9 (C19), δ 137.0 (C20), 129.3 (C22 y C24), 128.0 (C21 y C25), 126.4 (C23). Anal. Calcd, para C₂₂H₂₁N₃O₆S C 54.9, H 4.6, N 5.8. Encontrado: C, 54.3; H, 4.4; N, 6.0.

5.26. N-(5-fer-butil-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-acetamida 57.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-acético (100 mg, 0.43 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-fer-butil-2-aminofenol (70.95 mg, 0.43 mmol). Rendimiento 72 % (116.41 mg). P.f. 193-195°C. IR ν_{\max} (HATR): ν 3320 (OH), ν 1597, 1542 (NH-CO), ν 1674 (C=O), ν 1327, 1155 (SO₂). ¹H-RMN (DMSO_{d6}, 400 MHz,): δ 9.92 (1H, s, OH), δ 9.20 (1H, s, H7), δ 6.94 (1H, dd, H4), 6.81 (1H, d, H3), 7.94 (1H, d, H6), δ 3.60 (2H, t, H9), δ 8.25 (1H, s, H10), δ 7.39 (1H, d, H14 y H16), δ 7.73 (1H, d, H13 y H17), δ 2.37 (3H, s, H18), 1.22 (9H, s, H20). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 166.4 (C=O), δ 45.8 (C9), δ 144.7 (C15), (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 141.1 (C2), 114.6 (C6), (C1), 142.8 (C5), 117.7 (C3), 120.9 (C4), 33.7 (C19), 31.2 (C20-C22). z (EI, 70 eV) no M₊, 283(M₊-C7Hy), 280(M₊-CHsNO3S), 184(M₊-CnHi4NO2), 150(M₊-C9H11N2O3S). Anal. Calcd, para C₁₅H₁₅N₃O₆S 0.35H₂O C 59.6, H 6.4, N 11.2. Encontrado: C, 59.6; H, 6.2.

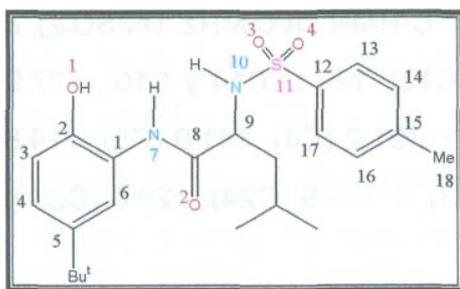
5.27. N-(5-fer-butil-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil- acetamida 58.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil-acético (100 mg, 0.41 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-fer-butil-2-aminofenol (67.8 mg, 0.411 mmol). Rendimiento 60% (96.2 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3368 (OH), ν 1598, 1554 (NH-CO), ν 1660

(C=O), ν 1335, 1165 (SO₂), 2967, 1432 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 9.80 (1H, s, OH), δ 9.25 (1H, s, H7), δ 7.45 (1H, d, H6), 8.81 (1H, s, H3), 6.93 (1H, d, H4), δ 3.95 (1H, m, H9), δ 8.27 (1H, s, H10), δ 7.37 (1H, d, H14 y H16), δ 7.73 (1H, d, H13 y H17), δ 2.34 (3H, s, H18), δ 1.12 (3H, d, H23), δ 1.21 (9H, d, H20-H22). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 169.8 (C=O), δ 52.6 (C9), δ 144.5 (C15), 137.6 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 142.7 (C2), 114.5 (C6), 120.5 (C4), 141.1 (C5), 125.3 (C1), 117.3 (C3), δ 18.2 (C23), δ 33.7 (C19), δ 31.2 (C20-C22).

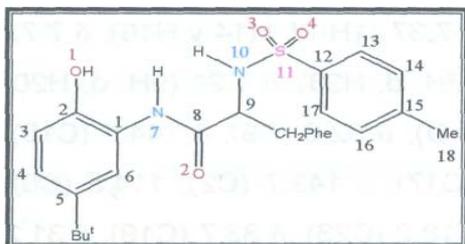
5.28. N-(5-ter-butil-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acetamida 60.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl₂ 1 ml, 4-*t*-butil-2-aminofenol (57.88, 0.3507 mmol). Rendimiento 74% (112.1 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3100 (OH), ν 1550, 1509 (NH-CO), ν 1643 (C=O), ν 1352, 1129 (SO₂), 2957, 2868, 1425

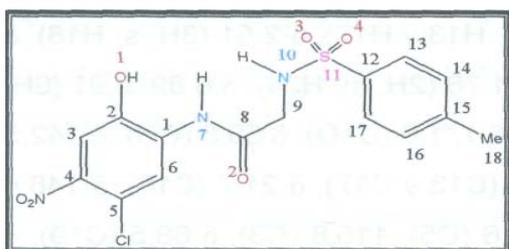
(CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 10.0 (1H, s, OH), δ 9.6 (1H, s, H7), δ 7.46 (1H, d, H6), 7.23 (1H, d, H4), 7.26 (1H, s, H3), δ 3.50 (1H, m, H9), δ 8.52 (1H, d, H10), δ 7.08 (1H, d, H14 y H16), δ 7.46 (1H, d, H13 y H17), δ 2.51 (3H, s, H18), δ 1.66 (1H, m, H23), δ 1.27 (9H, s, H20-H22), δ 1.76 (2H, m, H24), δ 0.89, 0.91 (6H, d, H25 y H26). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 171.0 (C=O), δ 50.5 (CH), δ 142.8 (C15), 137.4 (C12), 129.4 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 21.7 (C18), δ 148.4 (C2), 118.3 (C6), 125.6 (C1), 120.8 (C4), 141.6 (C5), 115.8 (C3), δ 68.5 (C19), δ 30.5 (C20-C22), δ 22.6 (C23), δ 32.0 (C24).

5.29. N-(5-ter-butil-2-Hidroxifenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acetamida 62.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acético (100 mg, 0.3134 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-*t*-butil-2-aminofenol (51.71 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 85% (124.1 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3233 (OH), ν 1598, 1555 (NH-CO), ν 1670 (C=O), ν 1362, 1154 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.56 (1H, s, OH), δ 9.38 (1H, s, H7), δ 6.76 (1H, s, H3), δ 8.69 (1H, d, H6), δ 6.93 (1H, s, H4), δ 4.22 (1H, t, H9), δ 8.23 (1H, d, H10), δ 7.12 (1H, d, H14 y H16), δ 7.44 (1H, d, H13 y H17), δ 2.26 (3H, s, H18), δ 1.22 (9H, s, H20-H22), δ 2.99, 2.76 (2H, m, H23), δ 7.14 (5H, s, H25-H29). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 169.3 (C=O), δ 58.3 (C9), δ 145.0 (C15), 137.7 (C12), 129.1 (C14 y C16), 127.9 (C13 y C17), δ 142.1 (C2), 118.3 (C6), 126.1 (C1), 121.2 (C4), 141.0 (C5), 114.8 (C3), δ 33.7 (C19), δ 31.2 (C20-C22), δ 37.1 (C23), δ 136.9 (C24), 129.0 (C25 y C29), 125.8 (C26 y C28), 126.2 (C27).

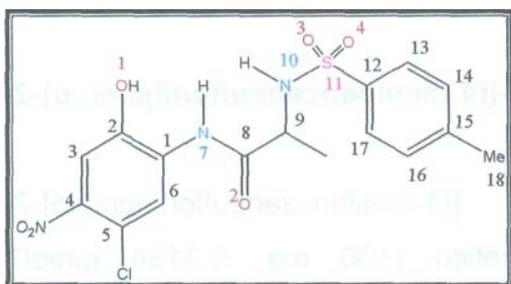
5.30. N-(5-cloro-3-Hidroxi-4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-acetamida 63.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-acético (100 mg, 0.43 mmol), SOCl_2 1 ml, 4-cloro-5-nitro-2-aminofenol (81.1 mg, 0.43 mmol). Rendimiento 62 % (106.6 mg). P.f. 232-233°C. IR ν_{max} (HATR): ν 3489 (OH), ν 1591, 1529 (NH-CO), ν 1683 (C=O), ν 1348, 1187 (SO_2). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 11.7 (1H, s, OH), δ 9.6 (1H, s, H7), 7.64 (1H, s, H3), 8.27 (1H, d, H6), δ 5.31 (2H, t, H9), δ 8.27 (1H, s, H10), δ 7.39 (1H, d, H14 y H16), δ 7.72 (1H, d, H13 y H17), δ 2.36 (3H, s, H18). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, DMSO-d_6): δ 167.8 (C=O), δ 46.0 (C9), δ 145.7 (C15), 137.1 (C12), 129.5 (C14 y C16), 126.6

(C13 y C17), δ 141.1 (C2), 120.6 (C6), 131.6 (C1), 115.8 (C5), 111.5 (C3), 143.0 (C4), 5 20.9 (C18). z (EI, 70 eV) 399(M⁺), 215(M⁺-C₈H₁₀NO₂S), 188(M⁺-C₉H₉NO₃S), 91(M⁺-C₈H₇ClN₃O₆S). Anal. Calcd, para C₁₅H₁₅N₃O₆S 0.5H₂O C 44.5, H 3.6. Encontrado: C, 44.7; H, 3.4.

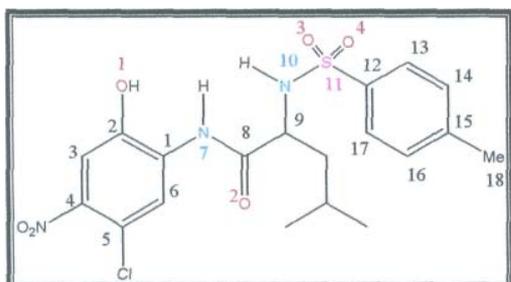
5.31. A/(5-cloro-3-Hidroxi4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2- metil-acetamida 64.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-metil-acético (100 mg, 0.41 mmol), SOCl₂ 1 mi, 4-cloro-5-nitro-2-aminofenol (77.5 mg, 0.411 mmol). Rendimiento 60% (102.0 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3577 (OH), ν 1546, 1512 (NH-CO), ν 1670 (C=O), ν 1326,

1152 (SO₂), 2876, 1451 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.6 (1H, s, OH), δ 9.60 (1H, s, H7), δ 8.16 (1H, d, H6), 7.64 (1H, s, H3), δ 4.18 (1H, m, H9), δ 8.31 (1H, s, H10), δ 7.34 (1H, d, H14 y H16), δ 7.69 (1H, d, H13 y H17), δ 2.32 (3H, s, H18), δ 1.14 (3H, d, H19). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 171.1 (C=O), δ 52.4 (C9), δ 145.7 (C15), 137.4 (C12), 129.4 (C14 y C16), 126.6 (C13 y C17), δ 142.8 (C2), 120.7 (C6), 141.1 (C4), 115.8 (C5), 131.6 (C1), 111.4 (C3), δ 20.9 (C18), δ 18.1 (C19).

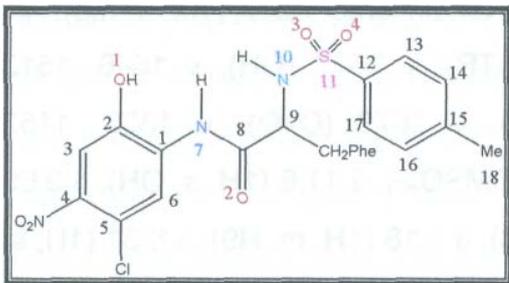
5.32. A/(5-cloro-3-Hidroxi4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2- isobutil-acetamida 66.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-isobutil-acético (100 mg, 0.3508 mmol), SOCl₂ 1 mi, 4-cloro-5-nitro-2-aminofenol (66.14, 0.3507 mmol). Rendimiento 74% (118.5 mg). IR ν_{\max} (HATR): ν 3351 (OH), ν 1539, 1519 (NH-CO), ν 1674 (C=O), ν 1330, 1165 (SO₂), 2963, 2869, 1425 (CH₃). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.7

(1H, s, OH), δ 9.73 (1H, s, H7), δ 7.96 (1H, s, H6), 7.66 (1H, s, H3), δ 4.09 (1H, m, H9), δ 8.23 (1H, d, H10), δ 7.34 (1H, d, H14 y H16), δ 7.66 (1H, d, H13 y H17), δ 2.30 (3H, s, H18), δ 1.34, 1.37 (2H, m, H19), δ 1.54 (1H, t, H20), δ 0.82, 0.69 (6H, d, H21 y H22). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 171.1 (C=O), δ 55.4 (CH), δ 146.1 (C15), 137.5 (C12), 129.2 (C14 y C16), 126.7 (C13 y C17), δ 22.8 (C18), δ 141.1 (C2), 121.1 (C6), 131.5 (C1), 142.6 (C4), 115.4 (C5), 111.5 (C3), δ 20.7, 20.7 (C21 y C22), δ 23.8 (C20), δ 40.7 (C19).

5.33. A/(5-cloro-3-Hidroxi4-nitrofenil)-2-[(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acetamida 68.



Ácido [(4-metilbencensulfonil)amino]-2-bencil-acético (100 mg, 0.3134 mmol), SOCb 1 mi, 4-cloro-5-nitro-2-aminofenol (59.10 mg, 0.3134 mmol). Rendimiento 75% (115.1 mg). IR ν_{max} (HATR): ν 3424 (OH), ν 1553, 1500 (NH-CO), ν 1674 (C=O), ν 1328,

1163 (SO_2). ^1H -RMN (400 MHz, DMSO_{d6}): δ 11.8 (1H, s, OH), δ 9.87 (1H, s, H7), δ 7.75 (2H, s, H3), 8.04 (1H, d, H6), δ 4.47 (1H, t, H9), δ 8.31 (1H, d, H10), δ 7.11 (1H, d, H14 y H16), δ 7.44 (1H, d, H13 y H17), δ 2.23 (3H, s, H18), δ 2.96, 2.75 (2H, dd, H19), δ 7.25 (5H, s, H21-H25). ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO_{d6}), δ 170.5 (C=O), δ 58.0 (C9), δ 146.3 (C15), 137.6 (C12), 129.1 (C14 y C16), 126.4 (C13 y C17), δ 142.3 (C2), 121.3 (C6), 131.6 (C1), 141.2 (C4), 115.3 (C5), 111.6 (C3), δ 38.9 (C19), δ 138.9 (C20), 129.3 (C22 y C24), 128.2 (C21 y C25), 126.3 (C23).

5.2 BIBLIOGRAFÍA

¹ Bruker Analytical X-Ray systems. Smart: Broker Molecular Analysis Research ToolV. 5. 057 c 1997-1998.

² Bruker Analytical X-Ray Systems. SAINT+NT versión 6.01 1999

³ International Tables for X-Ray Crystallography, Vol IV; Kynoch Press, Birmingham.

⁴ Bruker Analytical X-Ray Systems. SHELXTL-NT Versión 5.10 1999

"La ciencia es una actitud innata en el hombre para la adquisición del conocimiento; empezó desde el despunte de la inteligencia humana que tiene un desarrollo continuo, y en este momento todavía desconocemos la mayor parte de la esencia de la naturaleza "

Rosalinda Contreras Theurel