



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS AVANZADOS
DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

**UNIDAD ZACATENCO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**“CARBOXIAMIDAS Y SULFONAMIDAS DI-Y TRI-
FUNCIONALIZADAS; ESTUDIO DE SU
ESTRUCTURA Y CAPACIDAD COORDINANTE
CON ELEMENTOS DEL GRUPO PRINCIPAL”**

T E S I S

Que presenta:

Q.A. ANGÉLICA MARÍA DUARTE HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORA EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE:

CIENCIAS QUÍMICAS

Directora de la tesis:

DRA. ANGELINA FLORES PARRA

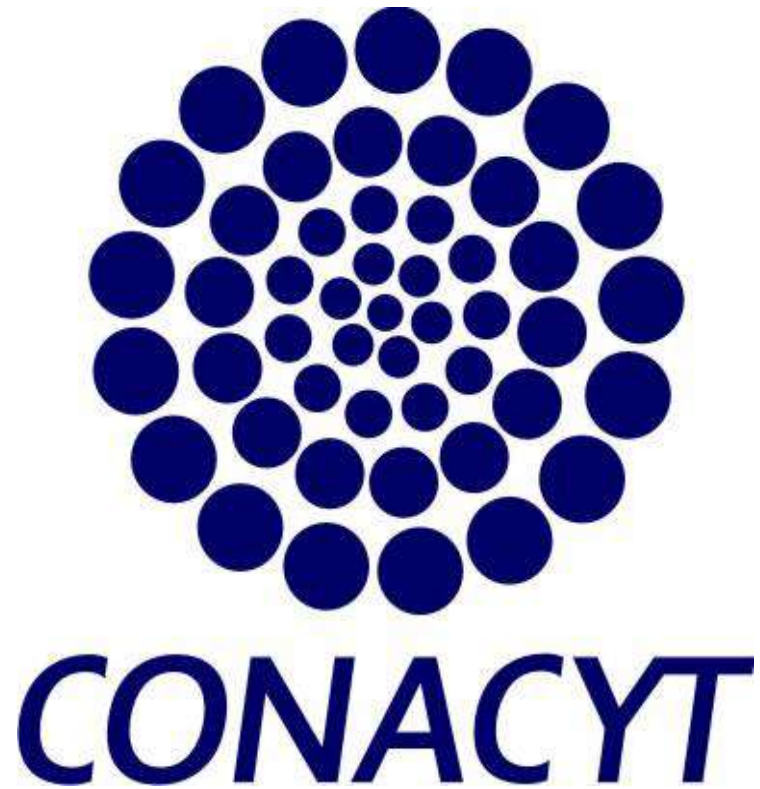
MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2014



Cinvestav

Está investigación se realizó en el departamento de Química del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Unidad Zacatenco; bajo la asesoría de la Dra. Angelina Flores Parra.



Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, por el apoyo económico
brindado para la realización de este proyecto de investigación, a través de la
beca con número de registro 226731, CVU 262184.

Me gustaría expresar mis más sinceros agradecimientos a la **Dra. Angelina Flores Parra**, ya que con su profesionalismo como Investigadora, y a su amplio conocimiento y experiencia en esta área hicieron de mi estancia académica una experiencia muy satisfactoria. Gracias por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y por su constante asesoría durante el desarrollo del proyecto de investigación. De igual manera agradezco a la Doctora por su apoyo incondicional brindado en los momentos difíciles, por su confianza y por todos los sabios conocimientos impartidos en mis años de formación como investigadora.

Quiero mostrar mi más respetuoso agradecimiento a la **Dra. Rosalinda Contreras Theurel**, por ser un pilar de conocimiento en mi trabajo de investigación, por todo su apoyo en mi desarrollo como científica. Su paciencia, su calidad humana y sus consejos me permitieron seguir adelante en uno de los momentos más difíciles de mi vida. Por su humildad, capacidad y generosidad ha sido un ejemplo e inspiración a seguir como científica y como persona.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud y mi más sincero aprecio al **Dr. Felipe González**, por sus valiosas sugerencias y observaciones en el desarrollo de mi tesis, que permitieron incrementar mis conocimientos en este trabajo de investigación. Gracias a su sensatez y pragmatismo se logró una visión más amplia y precisa de esta investigación. No quisiera omitir, que el Doctor González no es solo un excelente científico sino que también es un gran amigo.

Además quiero agradecer a la **Dra. Galdina Vanessa Suárez Moreno** por su constante apoyo, su dedicación, sus oportunos consejos y sus sugerencias en el estudio computacional de este trabajo, los que permitieron un estudio más detallado de éste. Asimismo, me gustaría agradecer a la Dra. Suárez no solo por su apoyo académico sino también por introducirme en la química teórica, y en lo personal por sus palabras de aliento, por su paciencia y por su amistad.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a los miembros del jurado por las sugerencias y observaciones que permitieron un enriquecimiento valioso de esta investigación:

Dra. Norah Barba Behrens

Dra. María de los Ángeles Paz Sandoval

Dra. María de Jesús Rosales Hoz

Dr. Rafael Tapia

Dr. Aarón Rojas Águilar

Dra. María Angelina Flores Parra

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que aportaron su granito de arena para la culminación de esta tesis. A las auxiliares de investigación: L.C.Q. Sonia Araceli Sánchez Ruíz, Q.F.B. Iris del Pilar Ramos García y Aurora Vásquez Badillo por el apoyo experimental (en análisis elemental, en espectrometría de masas y espectrometría en el infrarrojo) y por ser guías en mi trabajo experimental. Al Q. Víctor Manuel González Díaz por la adquisición de espectros RMN en 400 MHz, Q.F.B. María Luisa Rodríguez Pérez por la adquisición de espectros de RMN en 300 MHz. Al I.Q. Geiser Cuéllar Rivera por la adquisición de espectros de masas alta resolución, al Ing. Marco Antonio Leyva Ramírez por su apoyo y paciencia en la difracción de rayos X. Agradezco a la técnico María Guadalupe Arceo Rodríguez por el secado y destilación de disolventes. Agradezco a las secretarias del departamento de química María Teresa Contreras, Gloria León Maturano, Lorena Sánchez

Mendoza y Ma. De Lourdes Murillo Escutia por la colaboración brindada en los trámites institucionales.

Asimismo, quiero agradecer a todos los profesores del Departamento de Química del Cinvestav por contribuir en mi formación como investigadora. A todo el personal de la biblioteca de química: Alicia Hernández Monroy, Belem García Villegas, Gonzalo Trejo Santamaría y Alejandra Rodríguez García por el apoyo brindado en mi estancia doctoral.

Igualmente, quiero agradecer a mis compañeros de laboratorio: Sonia A. Sánchez Ruíz, Víctor M. González Díaz, Aurora Vásquez Badillo, Iris del Pilar Ramos García, Galdina V. Suárez Moreno, Raúl Colorado Peralta, Adriana Esparza Ruíz, Adrian Peña Hueso, Guadalupe Arceo Rodríguez, Héctor J. Rojas Sáenz, Alfonso Xotlanihua Flores, Mäela Ndongó, Pedro Montes Tolentino, Germán Rodríguez por hacer mi estancia en el laboratorio más placentera.

Agradezco a mis grandes amigos, Raulito, Jaqui, Meche, Adriana, Sonia, Galdi, Isma, Victor, Rulo, por su amistad, apoyo y por llenar la ausencia de mis seres queridos. A la familia Estrada Galindo por hacerme sentir como en casa, por brindarme un lugar en su familia, por sus incalculables muestras de cariño y por su apreciable apoyo. A mis mejores amigas Martica, Leidy, Consuelo, Yendi, Wilson, Claudia porque aún en la distancia siguen siendo mi soporte y llenan de alegría mi corazón.

Por último, quiero agradecer a Enrique por su constante apoyo, paciencia y comprensión, que combinados con alegría y optimismo son mi motivo de inspiración para seguir adelante.

A todos muchas gracias!

Dedico esta tesis:

A Dios, por estar conmigo en cada momento, por guiarme por el buen camino, darme fortaleza y sabiduría para finalizar esta etapa de mi vida. Por todo lo que me ha dado, por mi ser y por todos los que me rodean.

A mis Padres, a quienes debo todo lo que soy, porque a pesar de que no están junto a mí siempre me han apoyado incondicionalmente, por sus consejos, amor y por ser el motor de mi vida. Por hacer de mi una persona con valores, principios, coraje y perseverancia para culminar los objetivos que me he fijado en la vida.

A mis hermanos Yudy, Javier, Diana y Liseth por sus constantes palabras de apoyo en este desafío, por sus buenos consejos en los momentos difíciles y sobre todo por creer en mis sueños y ayudarme a concretarlos. A mis sobrinos Juliana, Ángel, Mariana y Sebastián por ser mi motivo de alegría y felicidad en mi vida.

A Enrique, por ser mi amigo, compañero y amor, por toda su paciencia, por su amor, comprensión y apoyo incondicional en cada momento de mi vida, por ser mi inspiración, mi alegría y mi futuro.

Angie.

Los avances de esta investigación se presentaron en los siguientes foros:

The 19th Bruker Area Detector Users Group Meeting
“Polymorphism and atypical angles found in dithiazinane compounds”
University of Wisconsin–Madison, Madison, WI. USA, September. 2011

III Encuentro de Química Inorgánica, EQI 2011
“Compuestos de coordinación con elementos del bloque de amidas di-
funcionalizadas derivadas del ácido mandélico y de la fenilglicina”.
Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco, México. Junio, 2011.

The Organizing Committee of the 40 International Conferences on
Coordination “Polimeric 2-phenyl-2-(p-tolylsulfonylamino) acetic acid tin
compounds”
Chemistry-ICCC40. Valence–Spain 2012.

Simposio, Ángeles Paz Sandoval en sus 30 años de trayectoria científica
“Sales de litio, boro, y aluminio derivadas de tosilamidas”.
México, D. F. Abril 2013.

Artículos publicados durante la estancia doctoral:

Angélica M. Duarte-Hernández, Rosalinda Contreras, Galdina V. Suárez-Moreno, Felipe J. González, Angelina Flores-Parra. New 4-hydroxy-N-(2-hydroxyethyl)butanamides: structure and acidity. *Journal of Molecular Structure Elsevier*. 2014. Aceptado.

Angélica M. Duarte-Hernández, Rosalinda Contreras, Galdina V. Suárez-Moreno, Iris Ramos-García, Pedro Montes-Tolentino, Felipe J. González, Angelina Flores-Parra. (S) 2-Phenyl-2-(p-tolylsulfoylamino)acetic acid. Structure, acidity and its alkali carboxylates. *Journal of Molecular Structure-Elsevier*. 2014. Aceptado.

LISTA DE ABREVIATURAS

RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹¹⁹ Sn	Resonancia magnética nuclear de estaño
1D	Una dimensión
2D	Dos dimensiones
COSY	Correlación homonuclear
HETCOR	Correlación heteronuclear
EM	Espectrometría de masas
ESI	Electrospray
TOF	Analizador de tiempo de vuelo "Time of flight"
A. E.	Análisis elemental
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
ppm	Partes por millón
$\Delta\delta$	Variación del desplazamiento químico
pf	puntos de fusión
m/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ion molecular
HOMO	Orbital molecular ocupado de alta energía
LUMO	Orbital molecular desocupado de baja energía
δ	Desplazamiento químico
Å	Angstrom
°	Grados centígrados
$\Delta\delta$	Variación del desplazamiento químico
ΔT	Variación de la temperatura
°K	Grados kelvin
J	Constante de acoplamiento
kJ	Kilojoules
Hz	Hertz
Σr_{dww}	Suma de radios de van der Waals
HF	Método Hartree-Fock
DFT	La teoría de funcionales de la densidad
6-31+G*	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. Incluye funciones de polarización en los átomos de la primera fila (excepto los hidrógenos)
VC	voltamperometría cíclica
ev	Electronvolts
MOFs	(Metal-Organic Framework), estructuras metal orgánico
v_a	Vibración de tensión asimétrica
v_s	Vibración de tensión simétrica

DMSO- d^6	Dimetilsulfóxido deuterado
ACN	Acetonitrilo
ϵ	Permitisividad específica [$F\ m^{-1}$]
E	Potencial [V]
E_p^a	Potencial de pico anódico [V]
E_p^c	Potencial de pico catódico [V]
V	volumen [μL]
ΔG	Energía libre de Gibbs

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN GENERAL	5

CAPÍTULO I

**DIHIDROXIAMIDAS DERIVADAS DE ETANOLAMINAS Y
γ-BUTIROLACTONAS. SÍNTESIS, ESTRUCTURA Y ENLACES DE
HIDRÓGENO**

1.1	INTRODUCCIÓN	9
1.2	ANTECEDENTES	10
1.2.1	Importancia y propiedades del grupo amídico	10
1.2.2	Reactividad de las carboxiamidas	10
1.2.3	Aplicaciones químicas y farmacológicas de las carboxiamidas	12
1.2.4	Importancia de los enlaces de hidrógeno	12
1.2.5	Naturaleza de los puentes de hidrógeno	12
1.2.6	Métodos de estudio de enlaces de hidrógeno	14
	a. <i>Espectroscopia en el infrarrojo IR</i>	14
	b. <i>Resonancia Magnética Nuclear RMN</i>	14
1.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
1.3.1	Síntesis y estudio estructural de dihidroxiamidas {OH(CHR) ₂ NHCO(CHR) ₃ OH, R = H, CH ₃ , C ₆ H ₅ } 1.1-1.7	15
1.3.2	Caracterización e identificación de las dihidroxiamidas	18
1.3.2.1	RMN [¹ H, ¹³ C] y 2D (HETCOR y COSY) en 1.1-1.7	18
	a. <i>RMN de ¹H</i>	18
	b. <i>RMN de ¹³C</i>	19
1.3.2.2	Espectrometría de masas de alta resolución EM-ESI-TOF	20
1.3.2.3	Espectroscopía en el Infrarrojo.	21
1.3.3	Análisis conformacional y estudio de enlaces de hidrógeno en solución, de 1.1-1.7 , por RMN.	22
1.3.3.1	Estudio conformacional del fragmento etanolamídico por la relación de Karplus	22
1.3.3.2	Enlaces de hidrógeno en solución por experimentos de RMN de ¹ H a temperatura variable	25
1.3.4	Estudio de las interacciones intra- e intermoleculares de 1.1-1.7 en	28

	el estado sólido, por difracción de rayos-X	
1.3.4.1	Análisis de las interacciones intra- e intermoleculares.	29
	a. <i>Estructura cristalina de la (±)-4-Hidroxi-N-[2-hidroxi-2-fenil-etil]butanamida, 1.1(±)</i>	29
	b. <i>Estructuras cristalinas de la 4-Hidroxi-N-[(5S,6R)-1-hidroxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida 1.2 (5S,6R) y 1.2 (±).</i>	30
	c. <i>Estructura cristalina de la (±)-4-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-4-fenilbutanamida 1.3(±)</i>	32
	d. <i>Estructuras cristalinas de la 4-Hidroxi-N-[(6S,5R)-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]-4-fenilbutanamida 1.5 (4R,5R,6S) y 1.5(±).</i>	33
	e. <i>Estructura cristalina de la 4-Hidroxi-N-(1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il-2-metilbutanamida 1.7(2S,5R,6S)</i>	35
1.3.5	Estudio de estructura electrónica por HF/6–31+G* de las amidas 1.1–1.5, 1.8	36
	1.3.5.1 Parámetros de reactividad de hidroxiamidas 1.1–1.5, 1.8 por cálculos <i>ab-initio</i> HF/6–31+G*	40
1.4	CONCLUSIONES	44

CAPITULO II

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE SULFONAMIDAS DERIVADAS DE LA α -FENILGLICINA

2.1	INTRODUCCIÓN	47
2.2	ANTECEDENTES	48
	2.2.1 Importancia y propiedades del grupo sulfonamídico.	48
	• <i>Reactividad de las sulfonamidas</i>	48
	2.2.2 Aplicaciones químicas y farmacológicas de las sulfonamidas	49
	• <i>Usos y aplicaciones de las sulfonamidas</i>	49
	2.2.3 Síntesis de las sulfonamidas.	51
2.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	53
	Síntesis y estudio estructural en solución de las sulfonamidas	
	2.3.1 {Y(CO)CHC ₆ H ₅ NHSO ₄ C ₇ H ₇ ; Y = OH, NHCH(R)C ₆ H ₅ , R = H, CH ₃ } 2.1–2.3.	53
	2.3.2 Caracterización e identificación de las sulfonamidas 2.1–2.3.	55
	2.3.2.1 RMN de ¹ H y ¹³ C y experimentos 2D (HETCOR y COSY) de 2.1–2.3	55
	a. <i>RMN de ¹H</i>	55
	b. <i>RMN de ¹³C</i>	55

	Estudio de la estructura electrónica e interacciones débiles por cálculos <i>ab-initio</i> a nivel Hartree–Fock/6–31+G* de las sulfonamidas 2.1–2.3	56
2.3.3		
2.3.4	Estructura en el estado sólido de 2.1–2.3	61
2.3.4.1	Espectroscopía en el Infrarrojo	61
2.3.4.2	Difracción de rayos-X	62
	a. <i>Pseudo-polimorfos 2.1 (a-d) derivados del ácido 2-fenil-2-(p-tosilsulfonamida)-acético. Estudio en el estado sólido de N-[1-feniletil]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetamida] 2.2 y N-[(1R)-1-feniletil]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetamida] 2.3</i>	62
	b.	66
2.3.5	Parámetros de reactividad de sulfonamidas 2.1–2.3 por cálculos <i>ab-initio</i> HF/6–31+G*.	71
2.4	CONCLUSIONES	75

CAPÍTULO III

ESTUDIO DE LA ACIDEZ DE UNA SERIE DE DIHIDROXIAMIDAS Y SULFONAMIDAS POR VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA Y TITULACIÓN CONDUCTIMÉTRICA

3.1	INTRODUCCIÓN	77
3.2	ANTECEDENTES	78
3.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	80
	Voltamperometría cíclica de hidroxiamidas {OH(CHR) ₂ NHCO(CHR) ₃ OH, R = H, CH ₃ , C ₆ H ₅ } 1.1–1.5 y sulfonamidas 2.1–2.3 {Y(CO)CHC ₆ H ₅ NHSO ₄ C ₇ H ₇ ; Y = OH, NHCH(R)C ₆ H ₅ , R = H, CH ₃ }, 2.4, 2.5 {C ₆ H ₅ (CHR)NHSO ₄ C ₇ H ₇ ; R = H, CH ₃ }.	
3.3.1		80
3.3.2	Cálculos <i>ab-initio</i> 6–31+G* de los aniones derivados de hidroxiamidas y sulfonamidas	90
	a. <i>Hidroxiamidas</i>	90
	b. <i>Sulfonamidas</i>	94
	Energía libre de Gibbs para la reacción de	
3.3.2.1	desprotonación de las hidroxiamidas 1.1–1.5, 1.8 y Sulfonamidas 2.1–2.5	96
	a. <i>Hidroxiamidas 1.1–1.5, 1.8</i>	97
	b. <i>Sulfonamidas 2.1–2.5</i>	99
3.3.3	Titulación conductimétrica de 1.4, 2.1–2.4	103
3.3.4	Estudio por RMN de ¹ H y ¹³ C del mono- y dianión de la hidroxiamida 1.4	117

3.4	CONCLUSIONES	123
-----	--------------	-----

CAPÍTULO IV

POLÍMEROS METÁLICOS ALCALINOS Y ALCALINOTERREOS

4.1	INTRODUCCIÓN	125
4.2	ANTECEDENTES	125
4.2.1	Importancia de los elementos del grupo uno y dos	125
4.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	127
4.3.1	Síntesis de carboxilatos de metales alcalinos y alcalinotérreos	127
4.3.2	Caracterización de los carboxilatos $\{[(M)^+-(O_2CC_{14}H_{14}NSO_2)]\}_{n-sol}$, M = Li, Na, K, Rb] 4.1–4.4 , $\{(2M)^+-(O_2CC_{14}H_{13}NSO_2)\}_{n-sol}$ 4.6–4.9 y $\{(Ba^{2+}-OCH_3)^-(O_2CC_{14}H_{13}NSO_2)\}_{n-sol}$ 4.5 .	129
4.3.2.1	Estudio estructural en solución, por RMN	129
a.	RMN de 1H	129
b.	RMN de ^{13}C	130
4.3.2.2	Espectrometría de masas de alta resolución (EM-ESI-TOF)	131
4.3.3	Estudio estructural en estado sólido de 4.1–4.9	135
4.3.3.1	Espectroscopia en el Infrarrojo	135
4.3.3.2	Difracción de rayos-X	137
a.	<i>Estructura polimérica 2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de litio</i> 4.1	137
b.	<i>Estructura polimérica 2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de sodio</i> 4.2	140
c.	<i>Estructura polimérica del carboxilato metilfenilsulfonamida de potasio</i> 4.8	143
4.3.4	Análisis y compilación de los datos espectroscópicos de los compuestos 4.1–4.9	147
4.4	CONCLUSIONES	150

CAPÍTULO V

COMPUESTOS MONOMERICOS Y POLIMÉRICOS DE ESTAÑO DERIVADOS DEL ÁCIDO 2-FENIL-2-(p-TOSILAMINO)-ACÉTICO

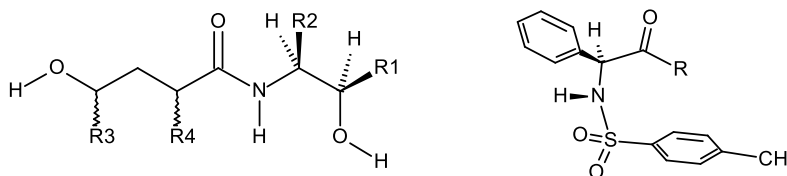
5.1	INTRODUCCIÓN	153
5.2	ANTECEDENTES	153
5.2.1	Importancia y aplicaciones de los organoestaños	153
5.2.2	Modos de enlace de grupos carboxilatos en los organoestaños	154

5.2.3	Métodos instrumentales de caracterización	156
	a. Resonancia Magnética Nuclear RMN de ^{119}Sn	156
	b. Espectrometría de masas (EM-ESI-TOF)	157
	c. Espectroscopía en el infrarrojo (IR)	158
5.3	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	160
	Síntesis de carboxilatos de diorganoestaño	
5.3.1	$\{(\text{RYSn}(\text{O}_2\text{CC}_{14}\text{H}_{14}\text{NSO}_2)_2)\}$ 5.2, 5.4, 5.6, 5.9 y triorganoestaño $\{[(\text{R}_2\text{YSn}(\text{O}_2\text{CC}_{14}\text{H}_{14}\text{NSO}_2))\}$, R = CH ₃ , C ₆ H ₅ ; Y = R, Cl] 5.1, 5.3, 5.5, 5.7 y tetraorganoestaño $\{(\text{Sn}(\text{O}_2\text{CC}_{14}\text{H}_{14}\text{NSO}_2)_4)\}$ 5.8	160
5.3.2	Estudio estructural en solución para 5.1–5.9	162
	5.3.2.1 Caracterización estructural en solución por RMN.	162
	a. RMN de ^{119}Sn	162
	• Carboxilatos de triorganoestaño 5.1, 5.3, 5.5 y 5.7.	163
	• Carboxilatos de diorganoestaño 5.2, 5.4, 5.6 y 5.	164
	• Carboxilatos de tetraorganoestaño PhSnL ₃ 5.8	165
	b. RMN de ^1H	166
	c. RMN de ^{13}C	168
	5.3.2.2 Reactividad de los carboxilatos 5.1–5.9 frente a bases de Lewis.	170
	5.3.2.3 Espectrometría de masas de alta resolución (EM-ESI-TOF) de los compuestos.	171
	a. <i>(S)</i> -2-fenil-2-(<i>p</i> -tolilsulfonilamino)-acetato de trimetilestanoxano 5.1	172
	b. <i>[(S)</i> -2-fenil-2-(<i>p</i> -tolilsulfonilamino)]-acetato de cloro(dimetil)estanoxano 5.3	173
	c. Bis [2-fenil-2-(4-metilfenilsulfonamida)-acetato] de clorometilestanoxano 5.4	173
	d. 2-fenil 2-(4-metilfenilsulfonamida)-acetato de trifenilestanoxano 5.5	174
	e. <i>(S)</i> -2-fenil-2-(<i>p</i> -tolilsulfonilamino)-acetato de cloro(difenil)estano 5.7	175
	f. Bis [2-fenil-2-(<i>p</i> -tolilsulfonilamino)acetato] de dibutilestanoxano 5.9	176
5.3.3	Estudio estructural en estado sólido.	176
	5.3.3.1 Espectroscopía en el infrarrojo (IR)	176
	5.3.3.2 Difracción de rayos-x de los compuestos 5.1 y 5.9	178
	a. Compuesto 5.1	178
	b. Compuesto 5.9	181
5.3.4	Calculos de estructura electrónica de los compuestos 5.1–5.9	183
	a. Carboxilatos de triorganoestaño $\{R_3\text{SnL}$ (R = Me, Ph); $R_2\text{YSnL}$ (R, Y = Me, Ph, Cl)} 5.1, 5.3, 5.5 y 5.7	184

	b.	<i>Carboxilatos de diorganoestaño</i> { R_2SnL_2 ($R = Me, Ph$); $RYSnL_2$ ($R, Y = Me, Ph, Cl$)}	185
5.3.5		Análisis y compilación de los datos espectroscópicos de los compuestos 5.1–5.9	188
5.4		CONCLUSIONES	190
		CONCLUSIÓN GENERAL	193
		SECCIÓN EXPERIMENTAL	197
		INSTRUMENTAL	197
		DESARROLLO EXPERIMENTAL	199
		BIBLIOGRAFÍA	215
		ÁPENDICE A: TABLAS DE RAYOS X	229
		ÁPENDICE B: VOLTAMPEROGRAMAS	243
		ÁPENDICE C: CÁLCULOS <i>ab-initio</i> por HF/6–31+G*	245

RESUMEN

En esta tesis se describe la síntesis de una serie de hidroxiamidas $\{\text{OH}(\text{CHR})_2\text{NHCO}(\text{CHR})_3\text{OH}$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5\}$ y sulfonamidas $\{\text{Y}(\text{CO})\text{CHC}_6\text{H}_5$ $\text{NH}\text{SO}_4\text{C}_7\text{H}_7$; $\text{Y} = \text{OH}, \text{NHCH}(\text{R})\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3\}$, su caracterización y análisis estructural, en solución y en estado sólido.



También se reportan los productos de reacción del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético con compuestos de los grupos 1, 2 y 14. La caracterización estructural de las amidas y de los nuevos compuestos de coordinación se realizó por RMN (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , APT) y 2D (COSY y HETCOR), por análisis de las constantes de acoplamiento $\{^n\text{J}^1\text{H}-^1\text{H}$, $^n\text{J}^{119}\text{Sn}-^1\text{H}$ y $^n\text{J}^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}\}$ y por espectroscopía en el IR, espectrometría de masas de alta resolución TOF, análisis elemental y difracción de rayos-X.

La conformación preferida y la presencia de interacciones intra o intermoleculares (enlace de hidrógeno) se estudió por experimentos de RMN a temperatura variable, por difracción de rayos-X y por cálculos de estructura electrónica *ab-initio* 6-31+G*. Las hidroxiamidas tienen una conformación lineal y las sulfonamidas una conformación plegada en forma de "U", en los dos casos se favorecen principalmente enlaces de hidrógeno de fuerza moderada.

La acidez de los protones lábiles de estos compuestos se estudió por voltamperometría cíclica y por experimentos de titulación conductimétrica, por RMN y por cálculos *ab-initio*. Los resultados mostraron que el protón amídico es el de mayor acidez en las hidroxiamidas, mientras que en el ácido

2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético lo es el protón carboxílico. En las once amidas los valores de pKa en DMSO variaron de 8.0 a 14.5.

En el estado sólido se obtuvieron tres polímeros de coordinación derivados de los carboxilatos de Li, Na y K. Los átomos metálicos en los polímeros son hipervalentes, con números de coordinación poco comunes y con átomos de oxígeno tetraédricos planos y pentacoordinados.

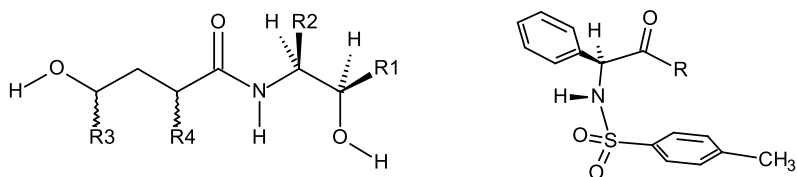
Por último, se reportan los derivados de triorganil y diorganilestaño del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético. En la RMN de ^{119}Sn se estableció que el átomo de estaño en los triorganoestaños es pentacoordinado, mientras en los diorganoestaños es hexacoordinado. Las estructuras se modelaron utilizando cálculos de estructura electrónica *ab-initio*. En el estado sólido, los compuestos forman arreglos poliméricos por interacciones $\text{O}\cdots\text{Sn}$, $\text{Sn}\cdots\text{Sn}$ y enlaces de hidrógeno intermoleculares $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{SO}$, $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$.

El carboxilato del trimetilestaño da cristales en los que el estaño pentacoordinado está unido a dos carboxilatos formando un polímero en zigzag.

Los cristales del carboxilato de dibutilestaño forman un arreglo policíclico basado en cuatro átomos de estaño hexacoordinados y dos oxígenos tricoordinados.

ABSTRACT

The thesis describes the synthesis of a series of hydroxyamides ($\text{OH}(\text{CHR})_2\text{NHCO}(\text{CHR})_3\text{OH}$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$) and sulfonamides ($\text{Y}(\text{CO})\text{CHC}_6\text{H}_5 \text{NHSO}_4\text{C}_7\text{H}_7$; $\text{Y} = \text{OH}, \text{NHCH}(\text{R})\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{H}, \text{CH}_3$) and their characterization and structural analysis in solution and in the solid state. The reaction products of the 2-phenyl-2-(*p*-tosylsulfonamide)acetic acid with reagents derived from the 1, 2 and 14 groups are also reported.



Characterization was performed in solution by NMR (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ^{27}Al) and (APT, COSY and HETCOR), by $^n\text{J}^1\text{H}-^1\text{H}$, $^n\text{J}^{119}\text{Sn}-^1\text{H}$ and $^n\text{J}^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$ coupling constants. In the solid state by IR, high resolution mass spectrometry (TOF), elemental analysis and X-ray diffraction analysis.

Evaluations of preferred conformation and the nature of the hydrogen bonds in solution were performed by VT-NMR experiments and in the solid state by X-ray diffraction analysis. The energy of the different conformers and anions was calculated (*ab-initio* 6-31+G*). It was found that the hydroxyamides have a lineal conformation and that sulfonamides a folded conformation.

The acidity of the labile protons was measured by cyclic voltamperometry and conductrimetric titration. Results showed that the amidic proton is the most acidic in dihydroxyamides, whereas in sulfonamides the carboxylic acid was the most acidic.

Three coordination polymers derived from the Li, Na and K carboxylates of 2-phenyl-2-(*p*-tosylsulfonamide)acetic acid were obtained. The metallic cations are hypervalent, and with tri- tetra- and pentacoordinated oxygen atoms. The later finding was extremely interesting because of the scarce examples of planar tetracoordinated oxygen atoms.

Triorganyl and diorganyltin compounds derived from 2-phenyl-2-(*p*-tosyl sulfonamide)acetic acid were synthesized. The ^{119}Sn NMR showed that the tin atoms were hypervalent. In the solid state the tin compounds form lineal and polycyclic polymers. The structures were also optimized by *ab-initio* calculations.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Las amidas son compuestos derivados de ácidos carboxílicos, en las cuales el grupo hidroxilo ha sido sustituido por un grupo amina. El grupo amida forma parte de proteínas y péptidos [1]. Las amidas dan lugar a polímeros sintéticos (nylon) o porosos [2] y redes de coordinación [3]. Se les encuentra en numerosos productos naturales, biológicos, farmacéuticos e industriales, como en el aspartamo o el acesulfamo-K [4] edulcorantes no calóricos y en un gran número de drogas como analgésicos (paracetamol), anestésicos locales (lidocaína) [5], antiarrítmicos y otros [6].

Hay numerosos ligantes que poseen grupos amidas y son usados en la química de coordinación. El grupo funcional amida (NHC=O) puede ser parte de ligantes mono o polidentados y enlazarse a los metales a través de los átomos de nitrógeno y/u oxígeno [7]. Estos ligantes polifuncionales pueden unir uno o dos átomos metálicos simultáneamente, debido a que las amidas poseen dos sitios de enlace: el grupo NH y el grupo C=O que actúan como donadores de electrones [8]. El nitrógeno desprotonado también puede funcionar como una base de Lewis.

Las sulfonamidas son sustancias ampliamente estudiadas, debido a su uso como drogas en la industria farmacéutica [9]; como catalizadores [10] y como ligantes en química de coordinación. Las sulfonamidas se preparan fácilmente de aminas y cloruro de sulfonilo [11]. Estos compuestos son ligantes bidentados potenciales, debido a que sus electrones pueden ser deslocalizados en los átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, lo cual favorece su enlace en forma bidentada por coordinación de los átomos de nitrógeno y/o de oxígeno con iones metálicos.

En este trabajo se eligió una serie de ligantes que poseen carboxiamidas y sulfonamidas secundarias como grupos coordinantes. Estas amidas pueden

reaccionar de acuerdo a su naturaleza diferente. Las carboxiamidas favorecen una conformación plana ($O-C-N-H \leq 180^\circ$) por el carácter de doble enlace del grupo amida. Esta conformación ha sido estudiada por muchos años. Fue Pauling [12], quien demostró que la rotación del grupo amídico involucra una gran barrera de rotación [13], como en la formamida ($75.2-79.4 \text{ kJ mol}^{-1}$) [14]. Las sulfonamidas en cambio no son planas ($H-N-S-O \leq 90^\circ$) [15], el enlace S-N más largo que el C-N tienen una menor barrera de rotación de $28.22 \text{ kJ mol}^{-1}$ en $HS(O)_2NH_2$ [16]. Otra diferencia notable entre estos dos tipos de amidas, es la mayor acidez del protón sulfonamídico ($NHSO_2$) con respecto al carboxiamídico ($NHC=O$) [17]. Este protón y dos oxígenos aceptores de hidrógeno permiten que las sulfonamidas se involucren en enlaces de hidrógeno [18].

En este contexto, se desarrolló este trabajo de investigación con el propósito de contribuir al entendimiento de la reactividad de una serie de hidroxiamidas ($OH(CHR)_2NHCO(CHR)_3OH$, $R = H, CH_3, C_6H_5$) y sulfonamidas ($Y(CO)CHC_6H_5$, $NHSO_4C_7H_7$; $Y = OH, NHCH(R)C_6H_5$, $R = H, CH_3$). Estas se sintetizaron, y se caracterizó su estructura. Se estudió la reactividad del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosil sulfonamida) acético con compuestos derivados de metales del bloque *s* y *p*.

Los resultados de esta investigación se presentan en seis capítulos. En los tres primeros se reporta la síntesis, caracterización y análisis estructural en solución y en el estado sólido de una serie de hidroxiamidas derivados de etanolaminas y tres sulfonamidas ópticamente puras. Mientras, en los capítulos IV y V se discute la reactividad del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético con compuestos del grupo principal. La exploración de la reactividad de este ligante con algunos derivados de elementos del bloque *s* y *p* permitió obtener compuestos de coordinación de gran diversidad estructural. Es de interés resaltar que los metales del bloque *s* y *p* tienen un papel imprescindible en diferentes procesos biológicos entre estos se encuentran: la síntesis y actividad de numerosas enzimas y proteínas (Mg), en el metabolismo celular de la bomba de sodio-potasio (Na, K), en la permeabilidad de las membranas y la liberación de

hormonas (Ca). Actualmente, los metales del bloque *s* y *p* son empleados en ciencia de materiales debido a que favorecen diferentes números de coordinación y arreglos supramoleculares importantes en la construcción de polímeros de coordinación y en MOFs (estructuras metal orgánicas).

En el primer capítulo se reporta la preparación y caracterización estructural de siete hidroxiamidas. Estas amidas contienen una cadena alifática de nueve miembros portadora de grupos metilos y/o fenilos, protones ácidos (NH, OH) y átomos ricos en pares de electrones libres. La funcionalidad de estas amidas favorece los enlaces de hidrógeno, los intramoleculares pueden generar anillos de cinco, seis y siete miembros. Las hidroxiamidas estudiadas presentan diferentes centros estereogénicos en la cadena alifática que determinan su conformación preferida. La naturaleza de los enlaces de hidrógeno fue evaluada en el estado sólido por difracción de rayos-X y en solución por experimentos de RMN a temperatura variable. En los dos técnicas se analizó la formación de enlaces de hidrógeno y las interacciones débiles del tipo $\pi \cdots \pi$, $C-H \cdots \pi$ y $H_2C-H \cdots \pi$.

En el segundo capítulo se describe el análisis estructural de tres sulfonamidas que tienen en común el grupo α -bencil-tosilsulfonamida. La principal motivación del análisis es la importancia biológica y química del grupo sulfonamídico. Este grupo $NHSO_2$, forma parte de las sulfas (usadas como agentes antibióticos, antitumorales y anticonvulsionantes, etc). Entender la conformación de las sulfonamidas es vital para el diseño de drogas y de catalizadores. En este estudio se analizó la conformación de los ligantes para inferir la posible estructura de sus complejos de coordinación. Por este motivo, se analizaron las estructuras de los compuestos en monocristales por difracción de rayos-X y se calcularon los conformeros de mínima energía en fase gaseosa usando cálculos *ab-initio* por el método HF/6-31+G*. El estudio computacional de las amidas, de las especies aniónicas y de los complejos de coordinación de estaño fue

realizado en colaboración con la Doctora Galdina Vanessa Suarez en su estancia post-doctoral.

En el capítulo tres se discute la acidez de las hidroxiamidas y sulfonamidas consideradas como ácidos débiles. Estos ligantes poseen protones de diferente acidez que pueden ser sustraídos para que el ligante se enlace a los iones metálicos. Resulta interesante estudiar la fuerza de los protones ácidos en las amidas para conocer su capacidad de formar especies aniónicas que se coordinen a metales del grupo principal. En este análisis se utilizó la técnica de voltamperometría cíclica para establecer la fuerza de estos ácidos mediante la determinación del pKa. Los estudios electroquímicos de las amidas fueron realizados bajo la asesoría del doctor Felipe de Jesús Gonzalez Bravo en el laboratorio 46 de electroquímica molecular.

En el capítulo cuatro se reportan los compuestos de coordinación del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético con metales alcalinos y alcalinotérreos. En estos nuevos compuestos se discuten los diferentes modos de enlace del carboxilato (iónico, monodentado, bidentado y puente) y del grupo sulfonamida con centros metálicos (Li, Na, K, Rb y Ba). Además, se describen los diferentes arreglos poliméricos en estado sólido. Se detalla el análisis de cuatro tipos de enlaces encontrados en la formación de los polímeros: coordinación de los grupos carboxilato y sulfonamídico a iones metálicos, interacción metal- π , enlaces de hidrógeno y coordinación de las bases de Lewis usadas como disolventes a los iones metálicos.

En el capítulo cinco se detalla la síntesis de estanoxanos a partir de los carboxilatos de sodio del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético y cloruros de estaño (Me_3SnCl , Me_2SnCl_2 , Ph_3SnCl , Ph_2SnCl_2 , $n\text{-Bu}_2\text{Sn=O}$) en relación equimolar y con dos equivalentes de ligante. Los compuestos se caracterizaron en solución por RMN y en el estado sólido por IR y Rayos-X.

cálculos de estructura electrónica *ab-initio* por el método HF/6-31+G*, permitieron una adecuada descripción de la estructura de las dihidroxiamidas.

1.2 ANTECEDENTES

1.2.1 Importancia y propiedades del grupo amídico.

Las amidas tienen importancia biológica debido a su función conectora en los péptidos, las enzimas, los polímeros, en las estructuras secundarias y terciarias de las proteínas y en otras moléculas biológicas [19]. Un ejemplo de lo anterior es el péptido β -amiloide asociado con la enfermedad de Alzheimer [20]. Este se constituye de 36 a 43 aminoácidos enlazados por enlaces peptídicos. En la figura 1.1 se muestra la secuencia terminal Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser del péptido β -amiloide.

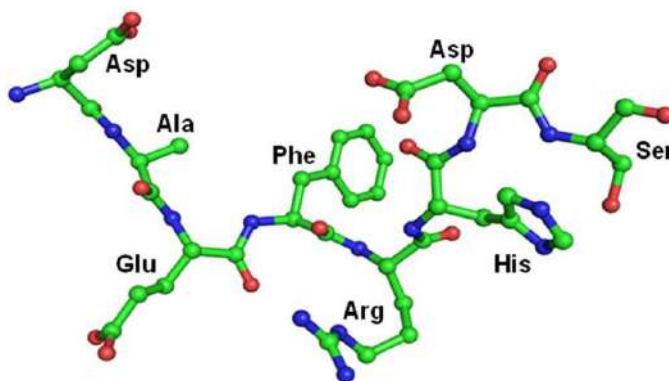
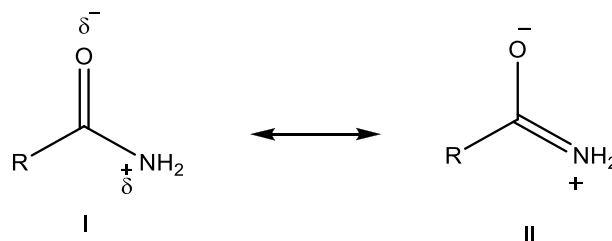


Figura 1.1. Secuencia terminal Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser del péptido β -amiloide [20].

1.2.2 Reactividad de las carboxiamidas

Las amidas tienen un sistema conjugado con dos estructuras canónicas I y II, Esquema 1.2. En la estructura I, el efecto electrotractor del oxígeno polariza el

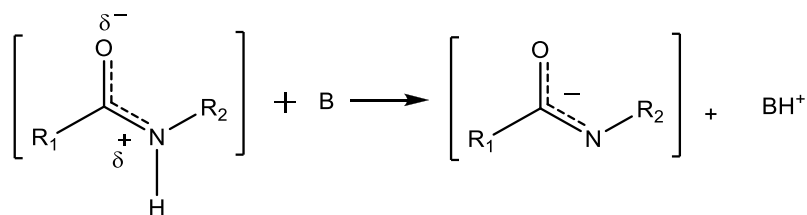
doble enlace C=O y deja una carga parcial positiva en el carbono y otra negativa en el oxígeno. La estructura II se forma por la transferencia de densidad electrónica del nitrógeno al carbono con separación de cargas formales.



Esquema 1.2. Estructuras resonantes de las amidas.

La deslocalización electrónica es la responsable de la estructura plana de las amidas, de la hibridación sp^2 del nitrógeno y de que el enlace C–N parcialmente doble [21] restrinja su rotación libre ($\sim 15\text{--}20$ kcal/mol) [22]. Gracias a este equilibrio es posible explicar el valor de la frecuencia de estiramiento del enlace C–N en el infrarrojo y que las amidas sean menos reactivas en ataques nucleofílicos que otros derivados de ácidos carboxílicos, debido a que el par de electrones del nitrógeno al deslocalizarse disminuye el carácter positivo del carbono carbonilo.

Debido a la deslocalización electrónica, el nitrógeno de las amidas no es una base de Lewis. En consecuencia, se considera que el protón NH amídico es un ácido débil [23]. A un pH básico, el anión formado por desprotonación genera una base estabilizada por resonancia, denominada amidato, Esquema 1.3.



Esquema 1.3. Acidez de amidas.

1.2.3 Aplicaciones químicas y farmacológicas de las carboxiamidas.

Las carboxiamidas tienen uso farmacológico como inhibidores de proteasas del VIH [24], agentes anticonvulsiantes [25] y antitumorales [26]. Además, son usados como catalizadores en la adición enantioselectiva de alquinos a aldehídos [27] y en la reducción asimétrica de cetonas proquirales con borano [28].

En este contexto, las amidas ópticamente activas derivadas de efedrina han sido importantes por su uso en síntesis asimétrica, como agentes catalíticos en química orgánica [29], como bloques de construcción de heterociclos [30] y como ligantes en química de coordinación [31].

1.2.4 Importancia de los enlaces de hidrógeno.

Los enlaces de hidrógeno son las interacciones no covalentes más importantes de la naturaleza. Su conocimiento es fundamental en la ciencia e ingeniería de cristales, en el diseño de medicamentos, en polímeros, en estructuras supramoleculares autoensambladas y en materiales [32].

Estos enlaces juegan un papel primordial en la determinación de la estructura secundaria de sustancias biológicas complejas como geles, almidón, celulosa, azúcares, carbohidratos, clorofila, hemoglobina y generalmente participan en un gran número de procesos bioquímicos como: en el reconocimiento y modelado molecular de sistemas cooperativos, en la agregación molecular y en la conformación de las proteínas y de la doble hélice del DNA, en esta última se considera que los enlaces de hidrógeno unen una cadena complementaria con la otra y permiten la replicación [33].

1.2.5 Naturaleza de los enlaces de hidrógeno.

Los enlaces de hidrógeno han sido descritos desde finales del siglo XIX. Son un tema de continuo estudio debido a su importancia y al desarrollo de nuevos métodos experimentales que proporcionan información más precisa sobre estos.

El enlace de hidrógeno $X-H\cdots A$ es una interacción atractiva y direccional, entre un átomo de hidrógeno y dos átomos de alta electronegatividad X (donador) y A (aceptor) [34]. Este tipo de interacción es mucho más fuerte que una interacción de van der Waals pero más débil que un enlace covalente o un enlace iónico. De acuerdo a la fuerza de estas interacciones, Jeffrey [35] ha clasificado los enlaces de hidrógeno como: fuertes, moderados y débiles, de acuerdo a la Tabla 1.1. Concretamente, los enlaces de hidrógeno fuertes tienen distancias cortas $H\cdots A$ menores a la suma de los radios de van der Waals, con ángulos de enlace $X-H\cdots A$ cercanos a 180° y son de alta energía [36].

Tabla 1.1. Clasificación de Jeffrey de enlaces de hidrógeno.

	Fuerte	moderado	débil
Tipo de interacción	fuertemente covalente	principalmente electrostático	electrostático/dispersión
Longitud de enlace (Å) $H\cdots A$	1.2–1.5	1.5–2.2	>2.2
Alargamiento de $X-H$ (Å)	0.08–0.25	0.02–0.08	<0.02
$X-H$ vs $H\cdots A$	$X-H \approx H\cdots A$	$X-H < H\cdots A$	$X-H \ll H\cdots A$
$H\cdots A$ (Å)	2.2–2.5	2.5–3.2	> 3.2
Direccionalidad	Fuerte	moderada	débil
Ángulos de enlace ($^\circ$)	170–180	>130	> 90
Energía de enlace (kcal mol^{-1})	15–40	4–15	<4
Desplazamiento químico en ^1H (ppm)	14–22	<14	

En un enlace de hidrógeno moderado, los átomos aceptor y donador son neutros y la energía varía entre 4 y 15 kcal mol^{-1} . En particular, para enlaces de hidrógeno débiles los átomos donadores son de baja a moderada electronegatividad y los átomos aceptores normalmente son oxígeno y/o nitrógeno. Algunos ejemplos de este tipo de enlace corresponden a $C-H\cdots O$, $P-H\cdots O$, $C-H\cdots N$, $M-H\cdots O$ ($M = \text{metal}$) e interacciones poco convencionales $C-H\cdots \pi$ [37]. Frecuentemente, los enlaces de hidrógeno débiles son considerados como una interacción entre ácidos y bases débiles y son de gran

importancia por contribuir en la conformación molecular, [38] en el empaquetamiento cristalino y en el autoensamblaje [39].

1.2.6 Métodos de estudio de enlaces de hidrógeno.

En el estudio de enlaces de hidrógeno diferentes técnicas experimentales y computacionales son empleadas. Experimentalmente, las técnicas más usadas son IR, RMN y difracción de rayos-X y computacionalmente se usan métodos *ab-initio* (HF) y la teoría de funcionales de la densidad (DFT) [40].

a. Espectroscopía en el infrarrojo (IR).

Los enlaces de hidrógeno afectan los modos de vibración de los átomos involucrados. En consecuencia las bandas de vibración de los grupos donadores y aceptores se desplazan [41]. En este contexto, es de interés citar el comportamiento del grupo carbonilo en el IR, debido a que se ha demostrado que su participación en la formación de un enlace hidrógeno $X-H\cdots O=C$ origina un cambio en el desplazamiento de la banda de estiramiento $[C=O]$ a frecuencias de menor energía en comparación con el grupo carbonilo libre.

b. Resonancia Magnética Nuclear, (RMN).

La RMN de 1H ha sido una de las técnicas más usadas para la determinación de enlaces de hidrógeno en solución. El átomo de hidrógeno involucrado en el enlace $X-H\cdots A$ está desplazado a frecuencias altas como resultado de la redistribución electrónica con el átomo donador. De este modo, es posible correlacionar el cambio del desplazamiento químico ($\Delta\delta$) con la fuerza del enlace de hidrógeno.

Los experimentos de RMN a temperatura variable son ampliamente empleados en la identificación de la naturaleza de los enlaces de hidrógeno (intra

o intermoleculares) en solución [42]. Este método considera la dependencia de desplazamiento químico de protón con el cambio de temperatura ($\Delta\delta/\Delta T$) en un disolvente de alta densidad como el DMSO- d_6 (1.10 g/mL, a 25 °C). Si el desplazamiento químico del protón no cambia con la temperatura forma parte de un enlace intramolecular, en cambio, si este presenta alguna variación significativa se considera que interacciona con el disolvente o que forma parte de enlaces intermoleculares.

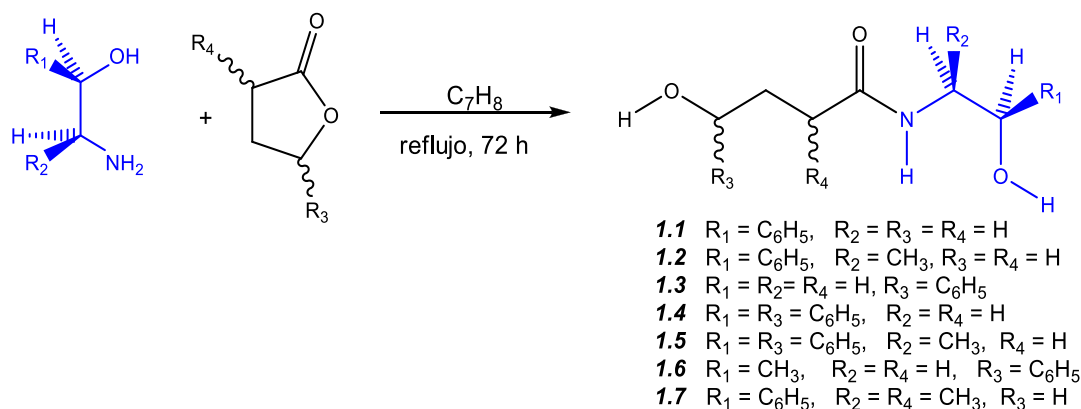
Con el propósito de estudiar el tipo de interacción y su influencia en la preferencia conformacional se sintetizó una serie de dihidroxiamidas derivadas de γ -butirolactonas y aminoalcoholes quirales. En el análisis estructural de estas amidas se analizó el efecto de los centros estereogénicos portadores de sustituyentes en su preferencia conformacional y la naturaleza de las interacciones (intra e intermoleculares), por técnicas de caracterización como: IR, RMN y en las moléculas cristalinas por difracción de rayos-X. Además, se usaron métodos computacionales para complementar el análisis estructural.

1.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.3.1 Síntesis y estudio estructural de dihidroxiamidas $\{\text{OH}(\text{CHR})_2\text{NHCO}(\text{CHR})_3\text{OH}$, R = H, CH₃, C₆H₅} **1.1–1.7.**

Las nuevas dihidroxiamidas se prepararon siguiendo el método de síntesis reportado. El cual consiste en la reacción de aminólisis de lactonas [43]. En este trabajo se sintetizaron seis nuevas hidroxiamidas partiendo de etanolaminas ópticamente puras; la (R)-1-fenil-etanolamina, la (1R,2S)-1-fenil-2-metil-etanolamina, la (1S,2R)-1-fenil-2-metil-etanolamina, (R)-1-metil-etanolamina y de lactonas como la γ -butirolactona y las mezclas racémicas de (\pm)- γ -fenil- γ -butirolactona o (\pm)- α -metil- γ -butirolactona. Además se realizó la síntesis de cuatro hidroxiamidas racémicas a partir de (\pm)-1-fenil-etanolamina, (\pm)-1-fenil-2-metil-etanolamina y de etanolamina con lactonas como la γ -butirolactona y las

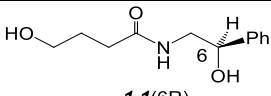
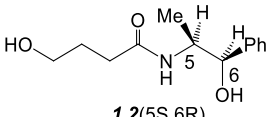
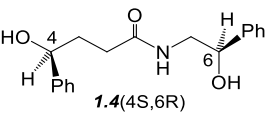
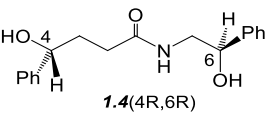
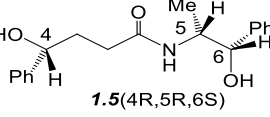
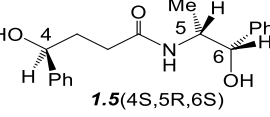
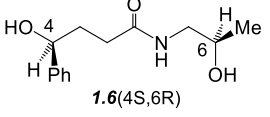
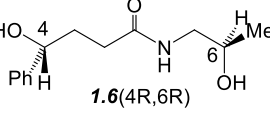
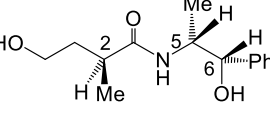
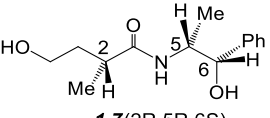
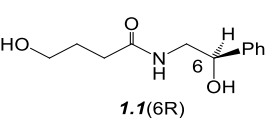
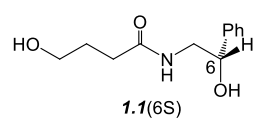
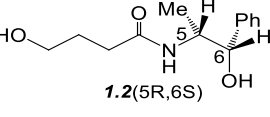
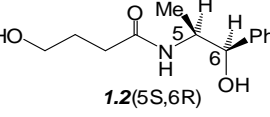
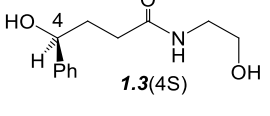
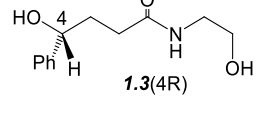
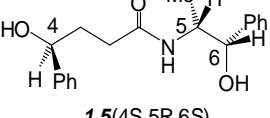
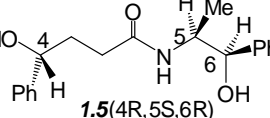
mezclas racémicas de (\pm)- γ -fenil- γ -butirolactona, estas últimas amidas se sintetizaron con el propósito de completar su estudio estructural y hacer un análisis comparativo con las nuevas hidroxiamidas, Esquema 1.4. Los productos de reacción son sólidos blancos o amarillos que cristalizan de CH_2Cl_2 o THF y tienen rendimientos del 71 al 92%.



Esquema 1.4. Síntesis de dihidroxiamidas **1.1–1.7**.

Para determinar la estereoquímica de los productos es importante tener en cuenta la configuración de los reactivos. Las hidroxiamidas enantioméricamente puras **1.1**(6R) y **1.2**(5S,6R) se obtuvieron por la reacción equimolar de la γ -butirolactona con (R)-1-fenil-etanolamina y con (1R,2S)-1-fenil-2-metil-etanolamina, respectivamente. Los pares de hidroxiamidas diastereoméricas **1.4**(4R,6R)–**1.4**(4S,6R), **1.5**(4R,5R,6S)–**1.5**(4S,5R,6S), **1.6**(4R,6R)–**1.6**(4S,6R), provienen de la reacción de la (\pm)- γ -fenil- γ -butirolactona racémica con (R)-1-feniletanolamina, (1S,2R)-1-fenil-2-metil-etanolamina y (R)-1-metil-etanolamina respectivamente. Mientras que los diastereómeros **1.7**(2R,5R,6S)–**1.7**(2S,5R,6S) derivan del (1S,2R)-2-amino-1-fenilpropan-1-ol y de la (\pm)- α -metil- γ -butirolactona. Las hidroxiamidas racémicas **1.1**(\pm) y **1.2**(\pm) se forman por la reacción de (\pm)-1-fenil-etanolamina y (\pm)-2-amino-1-feniletanol con γ -butirolactona, mientras que **1.3**(\pm) y **1.5**(\pm) derivan de la reacción de etanolamina y (\pm)-2-amino-1-feniletanol con (\pm)- γ -fenil- γ -butirolactona. La Tabla 1.2 describe la estereoquímica, puntos de fusión y rendimientos de los compuestos **1.1–1.7**.

Tabla 1.2. Configuración, pf (°C) y rendimiento (R, %) de los compuestos 1.1–1.7.

	Estructura	pf (°C)	Rend. (%)	
Enantiómeros	 1.1(6R)	57–59	81	
	 1.2(5S,6R)	77–78	90	
Diastereómeros	 1.4(4S,6R)	 1.4(4R,6R)	82–84	76
	 1.5(4R,5R,6S)	 1.5(4S,5R,6S)	103–105	71
	 1.6(4S,6R)	 1.6(4R,6R)	79–81	81
	 1.7(2S,5R,6S)	 1.7(2R,5R,6S)	118–120	80
	 1.1(6R)	 1.1(6S)	84–85	80
	Mezclas racémicas	 1.2(5R,6S)	 1.2(5S,6R)	76–78
 1.3(4S)		 1.3(4R)	66–68	90
 1.5(4S,5R,6S)		 1.5(4R,5S,6R)	99–103	84

1.3.2 Caracterización e identificación de las dihidroxiamidas.

1.3.2.1. RMN [^1H , ^{13}C] y 2D [HETCOR y COSY] en **1.1–1.7**.

a. RMN de ^1H

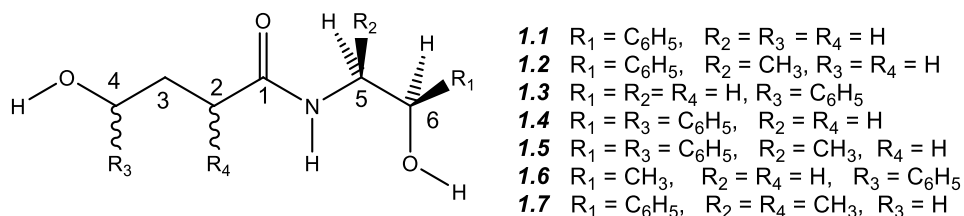
La correcta asignación de las señales en los espectros de ^1H ($\text{DMSO-}d_6$) de los compuestos **1.1–1.7** se basa en experimentos de correlación homonuclear $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY) e irradiaciones selectivas. Los experimentos permitieron la asignación inequívoca y la determinación de las constantes de acoplamiento.

En los espectros de las hidroxiamidas enantioméricamente puras **1.1(6R)** y **1.2(5S,6R)** y de la mezcla racémica **1.3(\pm)** se observa un juego de señales para cada protón. Es de interés notar que en las mezclas diastereoméricas **1.4(4R,6R)–1.4(4S,6R)**, **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** y **1.6(4R,6R)–1.6(4S,6R)** no se distinguen los diferentes isómeros. Lo anterior puede ser explicado por la lejanía de los centros estereogénicos. Esto contrasta con los diastereómeros **1.7(2R,5R,6S)–1.7(2S,5R,6S)** en donde los centros estereogénicos están cercanos y su interacción diastereomérica permite distinguirlos, Tabla 1.3.

Los efectos electrónicos y estéricos en **1.1–1.7** se pueden deducir de los espectros de ^1H . Los protones H4 y H6 de los grupos hidroxilos se desplazan a frecuencias altas (entre 3.24 y 4.60 ppm) por el efecto electroatractor de los átomos de oxígeno y en algunos casos por la presencia de grupos fenilos que incrementan la desprotección.

Los protones H2 y H3 se encuentran en el rango de 1.32 a 2.10 ppm con constantes $^3J[\text{H2-H3}]$ de: 7.6 Hz en **1.1(6R)**, 7.3 Hz en **1.2(5S,6R)**, 7.9 Hz en **1.3(\pm)** y **1.4(4R,6S)–1.4(4S,6R)**, 7.7 Hz en **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** y 6.2 Hz en **1.6(4R,6R)–1.6(4S,6R)**.

Tabla 1.3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de RMN ^1H (DMSO- d_6 , 25°C), de los compuestos **1.1–1.7**.

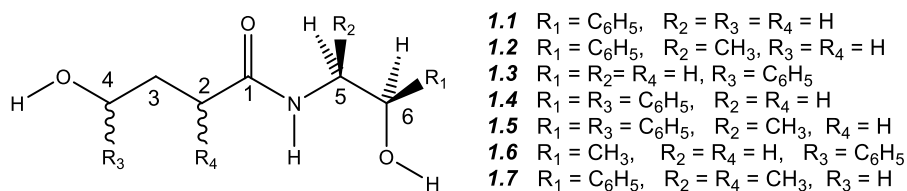


Comp.	H2		H3	H4	H5		OH4	OH6	NH	
	a	b			a	b				
1.1(6R) ¹	2.10t		1.61q	3.35dd	3.27ddd	3.09ddd	4.60dt	4.44ta	5.43d	7.85t
1.1(±) ¹	2.10t		1.61q	3.35dd	3.26ddd	3.10ddd	4.60dt	4.46t	5.45d	7.87t
1.2(5S,6R) ²	2.04d t	2.06d t	1.55tt	3.35t	3.91ddc	----	4.56d	4.47sa	5.53sa	7.82d
1.3(±)	2.10dd		1.79dd d	4.51dd	3.37ddd	3.07ddd	4.37dd	5.24d		7.75t
1.4(4R,6R)	2.10t		1.79ddt	4.57dt	3.33ddd	3.07ddd	4.49t	5.24d	5.43sa	7.74t
1.4(4S,6R) ³										
1.5(4R,5R,6S)	2.05dt		1.72dt	4.54dt	3.91ddc		4.46dd	5.22d	5.34d	7.66d
1.5(4S,5R,6S) ⁴										
1.6(4R,6R)	2.12dd		1.80dt	4.50dt	2.97dd d	2.93ddd	3.60ddt	5.25d	4.62d	7.73t
1.6(4S,6R) ⁵										
1.7(2R,5R,6S)	2.29tc		1.32dt	3.30t	3.92cdd		4.57d	4.36sa	5.40sa	7.64d
1.7(2S,5R,6S)	2.29tc		1.60dt	3.24t	3.92t		4.51d	4.36sa	5.40sa	7.59d

(1) $^2\text{J}(5a,5b) = 13.3$; $R_1 = \text{Ph}$ [δ , 7.31 ppm (sa)]; (2) $R_1 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)], $R_2 = \text{Me}$ [δ , 0.89 ppm (d)]; (3) $^2\text{J}(5a,5b) = 11.2$; $R_3 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)]; (4) $^2\text{J}(5a,5b) = 11.7$; $R_1 = R_4 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)]; (5) $R_1 = R_4 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)], $R_2 = \text{Me}$ [δ , 0.98 ppm (d)]; (6) $^2\text{J}(5a,5b) = 13.3$; $R_1 = \text{Me}$ [δ , 0.98 ppm (d)], $R_4 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)]; (7) $R_1 = \text{Ph}$ [δ , 7.30 ppm (sa)], $R_2 = \text{Me}$ [δ , 0.98 ppm (d)], $R_4 = \text{Me}$ [δ , 0.93 ppm (d)].

b. RMN de ^{13}C

La asignación de las señales en los espectros de ^{13}C de las hidroxiamidas **1.1–1.7** se realizó por comparación con los espectros de las materias primas y considerando los efectos electrónicos y estéricos. La identificación se confirmó con experimentos 2D heteronucleares [$^1\text{H}/^{13}\text{C}$], Tabla 1.4.

Tabla 1.4. Datos de RMN de ¹³C (DMSO-*d*₆, 25°C; δ, ppm) de **1.1–1.7**.

Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	R ₁	R ₂	R ₃ /R ₄
1.1(6R)	173.1	32.7	29.2	60.9	47.5	72.0	144.3		
1.1(±)	173.3	32.9	29.5	61.2	47.7	72.3	144.6		
1.2(5S,6R)	172.0	32.8	29.3	60.9	50.8	74.9	144.2	14.8	
1.3(±)	172.8	35.7	32.4	60.5	42.0	72.3			146.5
1.4(4R,6R)	172.9	35.7	32.4	72.0	47.4	72.3	144.3		146.5
1.4(4S,6R)									
1.5(4R,5S,6S)	171.9	35.6	32.4	72.3	50.7	75.0	144.1	14.8	146.5
1.5(4S,5S,6S)									
1.6(4R,6R)	172.9	35.8	32.4	72.4	47.0	65.8	21.6		146.5
1.6(4S,6R)									
1.7(2R,5R,6S)	175.4	37.4	36.9	59.3	50.7	75.3	144.2	15.0	18.3
1.7(2S,5R,6S)	175.2	37.3	36.9	59.3	50.5	75.1	144.2	15.6	18.3

En todos los compuestos, el desplazamiento químico del carbonilo aparece entre 171.9 y 175.4 ppm, valor característico de un grupo amida. Los carbonos C6 y C4 bases de oxígeno se encuentran a frecuencias altas (59.3–75.1 ppm) por el efecto electroatractor del oxígeno. Los desplazamientos químicos de C4, C5 y C6 indican la sustitución por grupos metilos y fenilos.

1.3.2.2. Espectrometría de masas de alta resolución EM–ESI–TOF.

La espectrometría de masas confirmó la identificación de las nuevas amidas **1.1–1.7**. Los espectros TOF (+) mostraron los iones moleculares protonados [M+H]⁺ y además se observó la especie catiónica [M+Na]⁺ originado en el proceso de ionización por presencia de cationes de Na⁺ en el disolvente de

elución. Lo anterior indica que las amidas tienen la habilidad de formar compuestos de coordinación con átomos de sodio, Tabla 1.5. En general, los cationes de Na⁺, K⁺, o NH₄⁺ se encuentran presentes en los disolventes (grado reactivo) empleados para la elución de las muestras, debido a que estos son almacenados en botellas de vidrio [44].

Tabla 1.5. Masas de los iones observados en los espectros TOF (+) de **1.1–1.7**.

Comp.	Fórmula molecular	m/z calculada	m/z experimental	% Intensidad	Error (ppm)
1.1(6R)	[C ₁₂ H ₁₈ NO ₃] ⁺	224.1286	224.1281	100	0.3566
	[C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ Na] ⁺	246.1106	246.1097	7	
1.2(5S,6R)	[C ₁₃ H ₂₀ NO ₃] ⁺	238.1443	238.1443	100	2.2249
	[C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ Na] ⁺	260.1262	260.1259	13	
1.3(±)	[C ₁₂ H ₁₉ NO ₃] ⁺	224.1286	224.1283	100	0.8028
	[C ₁₂ H ₁₇ NO ₃ Na] ⁺	246.1106	246.1103	13	
1.4(4R,6R)	[C ₁₈ H ₂₂ NO ₃] ⁺	300.1599	300.1594	100	-0.0673
1.4(4S,6R)					
1.5(4R,5R,6S)	[C ₁₉ H ₂₅ NO ₃] ⁺	314.1756	314.1754	100	-0.2237
1.5(4S,5R,6S)	[C ₂₆ H ₃₈ N ₂ O ₆ Na] ⁺	336.1575	336.1575	5	
1.6(4R,6R)	[C ₁₃ H ₂₀ NO ₃] ⁺	238.1443	238.1442	100	1.8050
1.6(4S,6R)	[C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ Na] ⁺	260.1262	260.1260	26	
1.7(2R,5R,6S)	[C ₁₄ H ₂₂ NO ₃] ⁺	252.1599	252.1598	100	1.5060
1.7(2S,5R,6S)	[C ₁₄ H ₂₁ NO ₃ Na] ⁺	274.1419	274.1411	6	

1.3.2.3 Espectroscopía en el Infrarrojo.

Los espectros de IR en KBr confirmaron la presencia de los grupos funcionales OH, NH y C=O de los compuestos **1.1–1.7**, su asignación se basó en la comparación de las bandas reportadas para estos grupos funcionales, Tabla 1.6.

Tabla 1.6. Datos de frecuencias de vibración experimentales en KBr [cm^{-1}], para las hidroxiamidas **1.1–1.7**.

Bandas	1.1	1.1(±)	1.2	1.3(±)	1.4	1.5	1.6	1.7
[O–H6]	3369	3283	3316	3356	3284	3307	3296	3316
[O–H4]	3369	3283	3316	3356	3284	3307	3296	3316
[N–H]	3240	3283	3316	3291	3188	3307	3176	3316
[C=O]	1629	1635	1649	1646	1635	1646	1634	1649
[C–N]	1409		1445	1419	1451	1450	1418	1456

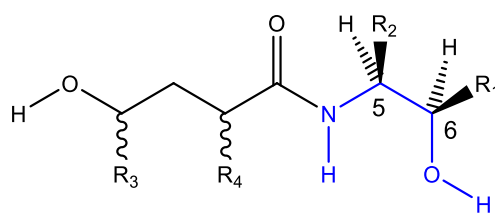
Las bandas de absorción para [O–H] y [N–H] en los compuestos **1.1–1.7** aparecieron entre 3369 y 3175 cm^{-1} , estas son anchas e indican la formación de interacciones intermoleculares. Los desplazamientos de las bandas de estiramiento del grupo carbonilo se encuentran a frecuencias menores (1649–1629 cm^{-1}) con respecto a las amidas no sustituidas, como en la metilacetamida (1680 cm^{-1} [45]). Esto puede ser atribuido a la existencia de enlaces de hidrógeno.

1.3.3 Análisis conformacional y estudio de enlaces de hidrógeno de **1.1–1.7**, por RMN.

1.3.3.1 Estudio conformacional del fragmento etanolamídico por la relación de Karplus.

Las hidroxiamidas estudiadas están constituidas por una cadena alifática de nueve miembros, Tabla 1.2 La flexibilidad de la cadena permite a estos compuestos adoptar diferentes conformaciones, sin embargo, los enlaces de hidrógeno y los sustituyentes disminuyen el grado de libertad de rotación. Esta peculiaridad motivó a investigar la conformación en solución de **1.1–1.7**. El análisis conformacional se inició en el fragmento etanolamídico [HN–C5–C6–OH]. Se graficaron los valores de las constantes de acoplamiento de H5 y H6 $\{^3J [H5,H6]\}$ en la curva de Karplus [46] para definir los ángulos de torsión de este fragmento, Tabla 1.7.

Tabla 1.7. Constantes de acoplamiento ($^nJ[H,H]$ y $^3J[H5,H6]$) y ángulos diedros calculados de la curva de Karplus de los compuestos **1.1–1.7**.



- 1.1** $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R_3 = R_4 = H$
1.2 $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = R_4 = H$
1.3 $R_1 = R_2 = R_4 = H$, $R_3 = C_6H_5$
1.4 $R_1 = R_3 = C_6H_5$, $R_2 = R_4 = H$
1.5 $R_1 = R_3 = C_6H_5$, $R_2 = CH_3$, $R_4 = H$
1.6 $R_1 = CH_3$, $R_2 = R_4 = H$, $R_3 = C_6H_5$
1.7 $R_1 = C_6H_5$, $R_2 = R_4 = CH_3$, $R_3 = H$

Comp.	H (5a)	H (5b)	H(6)	OH(6)	NH	H5-C5-C6-H6
1.1(6R)	5.5; <u>7.7</u> (ddd)	5.5; <u>7.7</u> (ddd)	3.6; 4.1; <u>7.7</u> (dt)	4.1(d)	5.5 (t)	38
1.2(5S,6R)	8.2, <u>4.7</u> ; 6.8 (ddc)		<u>4.7</u> , 5.6 (d)	(sa)	8.2 (d)	135
1.3(±)	5.4; <u>5.2</u> (ddd)	5.4; <u>5.2</u> (ddd)	<u>5.2</u> (t)	sa	(ta)	57
1.4(4R,6R)	<u>5.4</u> ; 5.2	<u>5.4</u> ; 5.2	<u>5.4</u>	(sa)	5.2;	140
1.4(4S,6R)	(dd)	(dd)	(t)		(d)	
1.5(4R,5R,6S)	6.7, 8.1; <u>5.8</u>		<u>5.8</u> , 4.6	4.6	8.1	23
1.5(4S,5R,6S)	(ddc)		(dd)	(d)	(d)	
1.6(4R,6R)	<u>5.4</u> , 7.7	<u>5.4</u> , 7.7	4.5; <u>5.4</u> ,	4.5	5.4	55
1.6(4S,6R)	(dd)	(dd)	6.3 (ddd)	(d)	(t)	
1.7(2R,5R,6S)	6.8, <u>4.5</u> , 8.3 (cdd)		<u>4.5</u> (d)	(sa)	8.3 (d)	126
1.7(2S,5R,6S)	6.3, <u>5.0</u> , 8.1 (cdd)		<u>5.0</u> (d)	(sa)	8.1 (d)	129

Los ángulos diedros calculados por el programa Altona [47] se usaron para construir las proyecciones de Newman del fragmento [HN–C5–C6–OH] de **1.1–1.7**. El análisis de estas proyecciones mostró la presencia de tres conformaciones preferidas:

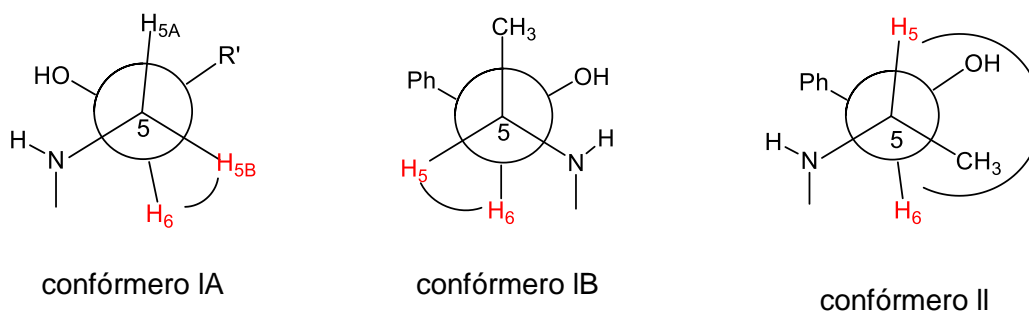
- Los compuestos **1.1(6R)**, **1.3(±)** y **1.6(4R,6R)–1.6(4S,6R)** tienen una constante $^3J[H6,H7]$ de ~4.5 Hz que corresponde a un ángulo diedro de ~50°. Lo anterior indica que la conformación IA es preferida en **1.1(6R)**, **1.3(±)** y **1.6(4R,6R)–1.6(4S,6R)**, Tabla 1.7. Mientras que en las amidas

1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S), la conformación IB es la preferida; en está, la relación entre el grupo hidroxilo y amídico es *syn*.

- Los compuestos **1.2(5S,6R)**, **1.4(4R,6R)–1.4(4S,6R)** y **1.7(2R,5R,6S)–1.7(2S,5R,6S)** tienen una constante $^3J[\text{H}_5\text{–H}_6]$ que varía entre 7.9–6.0 Hz y corresponde a un ángulo diedro de $\sim 130^\circ$, por lo tanto, es posible deducir que adoptan la conformación II con los grupos hidroxilo y amida en una relación *anti*, Tabla 1.8.

Como se discutirá posteriormente (Sección 1.3.4.1), se estableció que en solución las conformaciones deducidas de sus constantes de acoplamiento $^3J[\text{H}_5, \text{H}_6]$ en los compuestos **1.1(6R)**, **1.2(5S,6R)**, **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** y **1.7(2S,5R,6S)–1.7(2R,5R,6S)** tienen una relación entre los grupos NH y OH similar a las establecida en el estado sólido por difracción de rayos-X, *syn* para las amidas: **1.1(6R)**, **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** y *anti* para: **1.2(5S,6R)**, **1.7(2S,5R,6S)–1.7(2R,5R,6S)**.

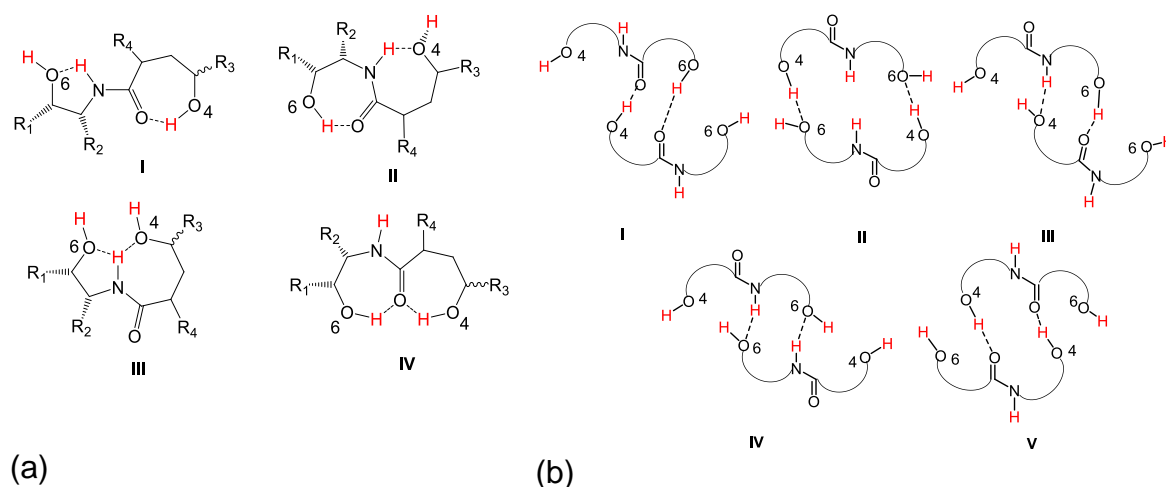
Tabla 1.8. Proyecciones de Newman de las tres conformaciones del fragmento etanolamídico [HN–C5–C6–OH] dado por el ángulos diedro [H5–C5–C6–H6] en los compuestos **1.1–1.7**.



comp.	solución	r-x	comp.	solución	r-x	comp.	solución	r-x
1.1	38	53.3(4)	1.5	23	63.1(3)	1.2	135	164.8(2)
1.3	57	64.9(3)				1.4	140	–
1.6	49	–				1.7	129	167(3)

1.3.3.2 Enlaces de hidrógeno en solución por experimentos de RMN de ^1H a temperatura variable.

Las hidroxiamidas poseen protones ácidos (NH, OH) y átomos ricos en electrones como nitrógeno y oxígeno capaces de formar enlaces de hidrógeno intramoleculares y favorecer estructuras cíclicas de cinco, seis y/o siete miembros, o enlaces de hidrógeno intermoleculares que generan diversas estructuras diméricas, Esquema 1.5. Los experimentos de RMN a temperatura variable de los compuestos **1.1–1.6** permitieron estudiar las estructuras secundarias adoptadas por su capacidad de formación de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares.



Esquema 1.5. Posibles enlaces de hidrógeno: a) intramoleculares, b) intermoleculares en las hidroxiamidas **1.1–1.6**.

El análisis de los espectros permite deducir la naturaleza intra o intermolecular del enlace de hidrógeno a partir de su energía. Este estudio se fundamenta en la determinación del cambio de desplazamiento ($\Delta\delta$) de los protones lábiles en relación a la variación de la temperatura (ΔT , en grados Kelvin K), debido a que el protón del enlace $\text{X}-\text{H}\cdots\text{A}$ es desplazado a frecuencias altas por su redistribución electrónica con el átomo donador. Por lo tanto, es posible correlacionar el cambio del desplazamiento químico ($\Delta\delta$) con la fuerza del enlace de hidrógeno en solución. De este modo, se considera que de manera

aproximada los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ en un disolvente denso como DMSO deben ser mayores para enlaces de hidrógeno intramoleculares (en un intervalo de -1×10^{-3} a -3×10^{-3} ppm/K), mientras que para los enlaces intermoleculares los valores son menores (entre -4×10^{-3} y -12×10^{-3} ppm/K) [48].

Los espectros de RMN de ^1H de las hidroxiamidas **1.1–1.6** se obtuvieron de DMSO- d_6 en un intervalo de temperatura de +293 a +393 K. Un ejemplo del comportamiento de las hidroxiamidas se presenta en la Figura 1.2, el espectro del compuesto **1.2(5S,6R)** muestra un cambio gradual de las señales de los protones NH (flecha marrón) y OH (flechas roja y verde) a frecuencias bajas (OH4, $\Delta\delta = +0.46$ ppm, OH6, $\Delta\delta = +0.49$ ppm y NH, $\Delta\delta = +0.6$ ppm) con el aumento de la temperatura.

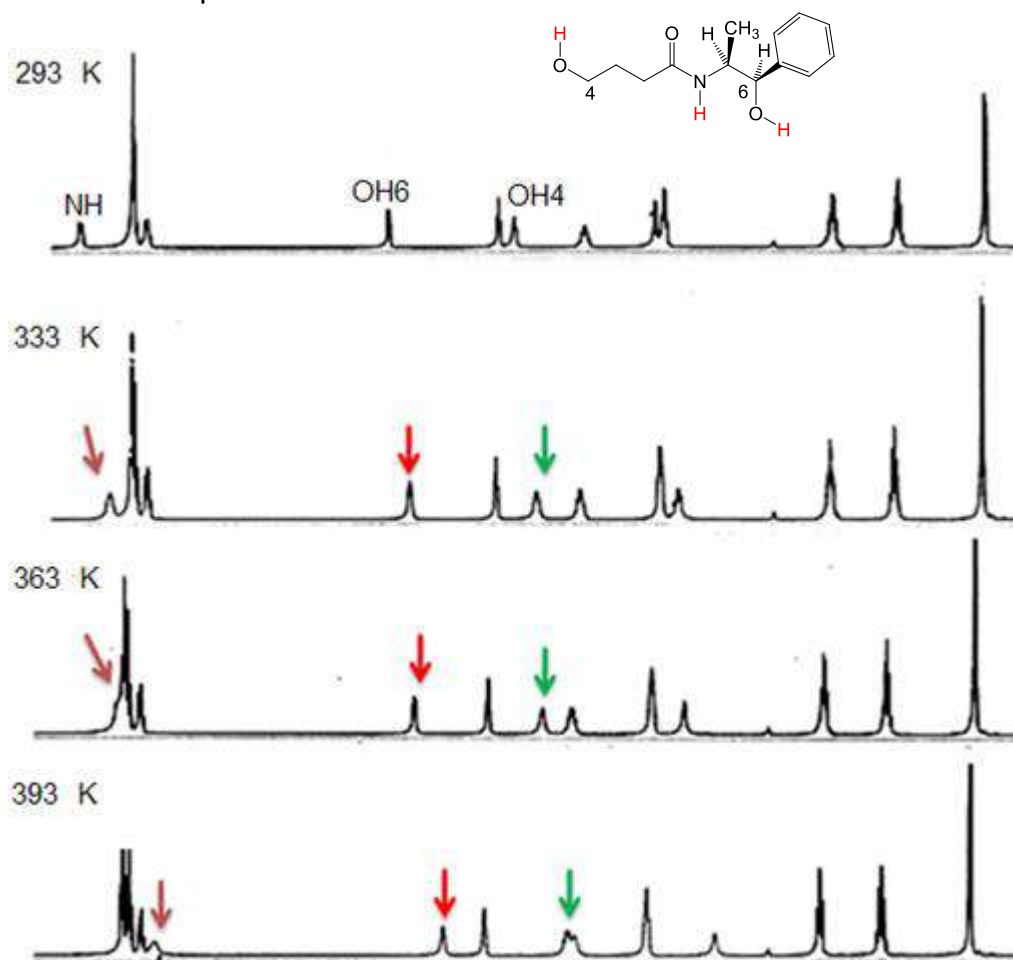
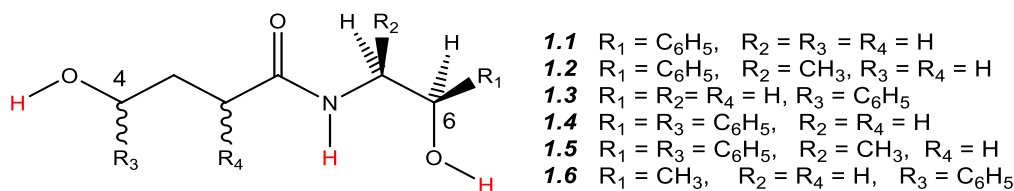


Figura 1.2. Espectros de ^1H (DMSO- d_6) de **1.2(5S,6R)** adquiridos en un intervalo de +293 a +393 K.

Los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ calculados para los protones H4 = -3.8×10^{-3} ppm/K, NH = -5.0×10^{-3} y H6 = -4.1×10^{-3} en **1.2**(5S,6R) se encontraron aproximadamente dentro del intervalo reportado de -4×10^{-3} a -12×10^{-3} ppm/K, esto sugiere que los átomos de hidrógeno H4, NH y H6 forman enlaces intermoleculares. Las hidroxiamidas **1.1**(6R), **1.3–1.6** mostraron un comportamiento similar al de **1.2**(5S,6R), con valores de $\Delta\delta/\Delta T$ mayores a 3.0×10^{-3} ppm/K, Tabla 1.9.

Tabla 1.9. Valores de $\Delta\delta/\Delta T$ para las hidroxiamidas **1.1–1.6**.



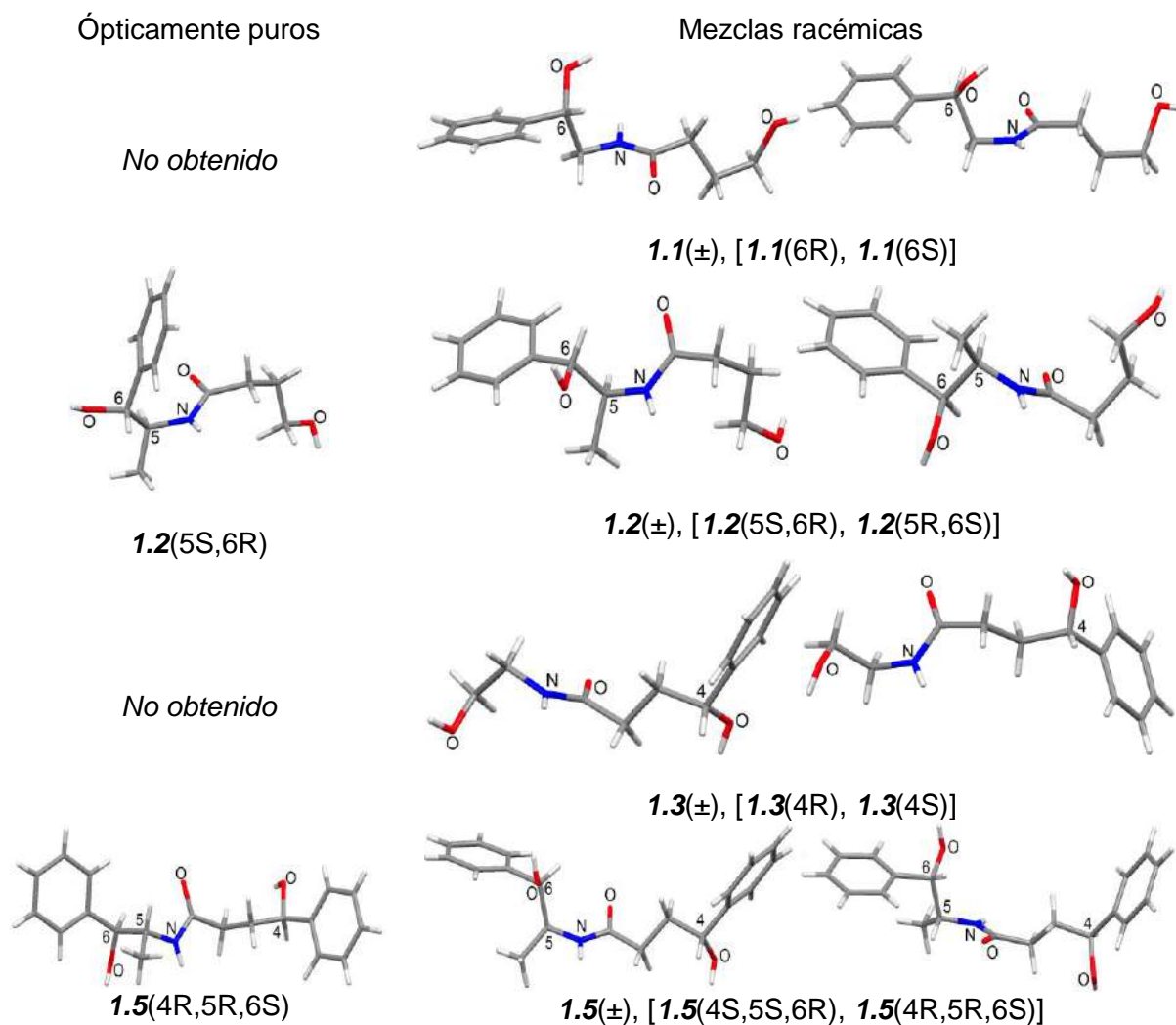
Comp.	NH	H4	H6
1.1 (6R)	4.8×10^{-3}	4.1×10^{-3}	3.8×10^{-3}
1.2 (5S,6R)	5.0×10^{-3}	3.8×10^{-3}	4.1×10^{-3}
1.3 (±)	4.0×10^{-3}	4.4×10^{-3}	4.5×10^{-3}
1.4 (4R,6S)	4.0×10^{-3}	3.0×10^{-3}	3.3×10^{-3}
1.4 (4S,6R)	4.0×10^{-3}	3.0×10^{-3}	3.3×10^{-3}
1.5 (4R,5R,6S)	5.3×10^{-3}	4.1×10^{-3}	4.4×10^{-3}
1.5 (4S,5R,6S)	5.3×10^{-3}	4.1×10^{-3}	4.4×10^{-3}
1.6 (4R,6R)	3.9×10^{-3}	3.1×10^{-3}	3.3×10^{-3}
1.6 (4S,6R)	3.9×10^{-3}	3.1×10^{-3}	3.3×10^{-3}

La tabla 1.9 muestra los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ para los hidrógenos H4, NH y H6 de **1.1–1.6**. Los datos de **1.1–1.3** y **1.5** indican la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares, mientras que los valores de H4 y H6 entre 3.0×10^{-3} y 4.0×10^{-3} ppm/K de **1.4** y **1.6** muestran enlaces débiles que podrían ser de carácter intra o intermolecular. Por otro lado, se espera que las hidroxiamidas **1.4** y **1.6** favorezcan también interacciones intermoleculares.

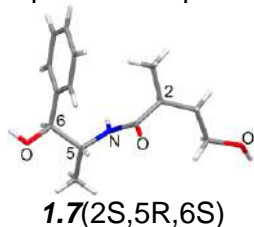
1.3.4 Estudio de las interacciones intra e intermoleculares de **1.1–1.7** en el estado sólido, por difracción de rayos-X.

Los compuestos **1.1–1.3**, **1.5** y **1.7** cristalizaron de soluciones de THF o cloruro de metileno, por evaporación lenta del disolvente a temperatura ambiente. Se obtuvieron cristales únicos de los compuestos ópticamente puros **1.2(5S,6R)**, **1.5(4S,5S,6R)** y **1.7(2S,5R,6S)** y de las mezclas racémicas de **1.1(±)**, **1.2(±)**, **1.3(±)** y **1.5(±)**, para su análisis por difracción de rayos-X, Tabla 1.10. Los datos cristalográficos, distancias, ángulos de enlace y diedros están registrados en las Tablas 1 y 2 en el Apéndice A.

Tabla 1.10. Estructuras cristalinas de las hidroxiamidas **1.1–1.3**, **1.5** y **1.7**.



Ópticamente puros



Mezclas racémicas

No obtenido

1.3.4.1 Análisis de las interacciones intra e intermoleculares.

a. Estructura cristalina de la (\pm)-4-Hidroxi-N-[2-hidroxi-2-fenil-etil]butanamida, **1.1**(\pm).

La hidroxiamida **1.1**(6R) ópticamente pura no cristalizó adecuadamente para el análisis de difracción de rayos-X. Afortunadamente, la mezcla racémica **1.1**(\pm) cristalizó de cloruro de metileno. Estos cristales pertenecen al grupo espacial centrosimétrico C2/c, con una molécula de **1.1** como unidad asimétrica y ocho moléculas en la celda unitaria. La conformación de la cadena etanolamídica N–C5–C6–O6 = 53.3(4)° presenta una relación *syn* entre el grupo hidroxilo O6 y el nitrógeno amídico N, Figura 1.3a. La cercanía de los grupos NH y OH favorece un enlace de hidrógeno intramolecular débil entre O–H6···N = 2.76(5) Å, (ángulo O6–H–N = 87°), Figura 1.3b.

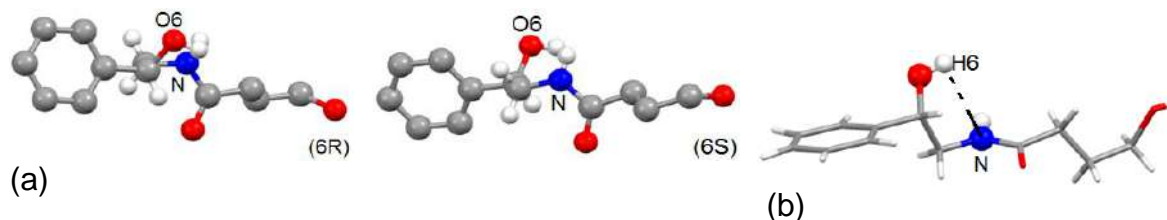


Figura 1.3. Estructura de **1.1**(\pm), (a) Conformación del fragmento etanolamídico, (b) Enlace de hidrógeno intramolecular O–H6···N.

La asociación de pares de enantiómeros en **1.1**(\pm) por enlaces de hidrógeno intermoleculares de fuerza moderada N–H···O6 = 2.17(3) Å [ángulo H–N–O6 = 158(3)°] da origen a anillos de diez miembros [C6–C5–N–H···O6–C6–C5–N–H···O6], Figura 1.4a. Estos dímeros producen un

polímero 2D a lo largo del eje *c*, por interacciones bifurcadas entre los hidroxilos OH6, el carbonilo y el oxígeno O6 y los protones H_o, $O \cdots H6' - O6' = 1.91(4) \text{ \AA}$ [ángulo $O - H6' - O6' = 176(4)^\circ$] y $C - H_o \cdots O6' = 2.68(4) \text{ \AA}$ [ángulo $C - H_o - O6' = 139(3)^\circ$] de cadenas unidimensionales, Figura 1.4b.

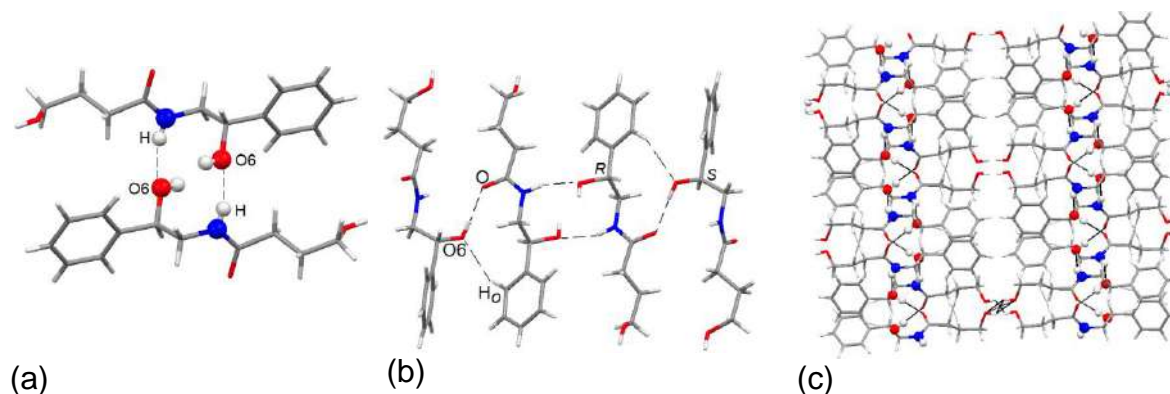


Figura 1.4. Interacciones intermoleculares de **1.1(±)**. (a) Enlaces de hidrógeno cooperativos entre pares de enantiómeros, (b) Crecimiento en 1D y (c) Arreglo cristalino.

Cada estructura 2D se conecta a otra por enlaces de hidrógeno intermoleculares débiles entre los hidroxilos OH4 terminales de cada plano $O4 - H4 \cdots O4' = 2.71(1) \text{ \AA}$ [ángulo $O4 - H4 - O4' = 119(9)^\circ$], Figura 1.4c. En el empaquetamiento cristalino de **1.1(±)**, la parte central y los extremos son hidrofóbicos, constituidos por anillos aromáticos alternados por canales hidrofílicos de átomos ricos en electrones como N y O.

*b. Estructuras cristalinas de la 4-hidroxi-N-[(5S,6R)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]butanamida **1.2** (5S,6R) y **1.2** (±).*

Los compuestos **1.2**(5S,6R) y **1.2**(±) cristalizaron de THF y CH₂Cl₂, en los grupos espaciales P6₁ y P2_{1/a} respectivamente. El análisis conformacional del fragmento etanolamídico N–C–C–O6 en estas dos amidas muestra entre la amida y OH6 una relación *anti* [164.8(2)°] en **1.2**(5S,6R) y *syn* en **1.2** (±) [67.02(2)°], Figura 1.5.

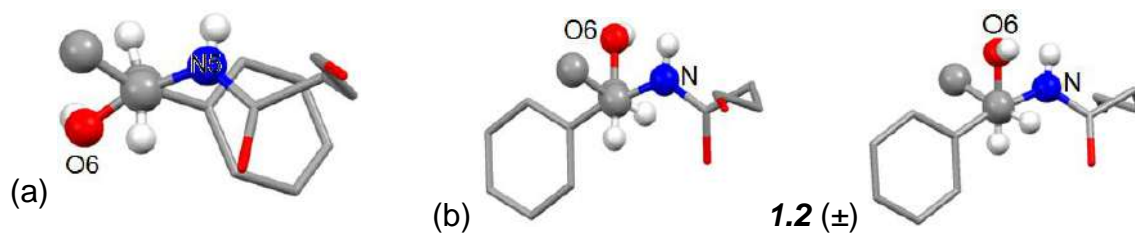


Figura 1.5. Proyecciones de Newman del fragmento etanolamídico N-C-C-O6, de (a) **1.2(5S,6R)** y (b) **1.2(±)**.

En la celda unitaria del cristal ópticamente puro se encuentran cuatro moléculas de la hidroxiamida **1.2(5S,6R)**. Cada molécula interacciona a través de los enlaces de hidrógeno de los grupos hidroxilos (OH4, OH6) con el protón amídico y con el carbonilo de dos moléculas vecinas N-H \cdots O6 2.28(2) Å [ángulo N-H-O6' = 175(3)°], O4-H4 \cdots O1 1.89(5) Å [ángulo O4-H4-O1 = 179(4)°] formando un anillo macrocíclico que se repite a lo largo del eje *b* en un arreglo en 2D. Los anillos se conectan con otras redes mediante enlaces de hidrógeno fuertes entre los grupos hidroxilo O6-H \cdots O4 1.91 Å [ángulo O6-H-O4 = 174(3)°], lo cual origina un arreglo cristalino tipo hélice, Figura 1.6.

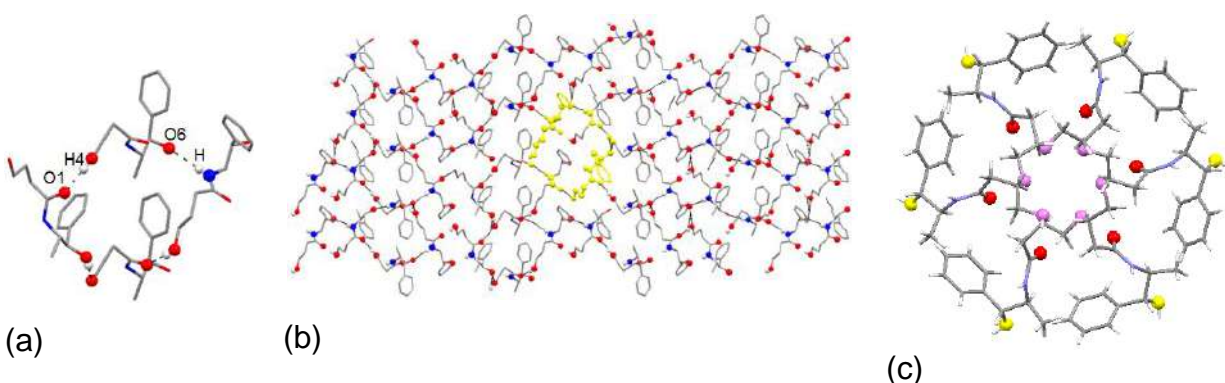


Figura 1.6. Enlaces de hidrógeno intermoleculares de **1.2(5S,6R)**: (a) anillo macrocíclico, (b) arreglo en 2D, (c) Arreglo tipo hélice visto a lo largo del eje *c*, los átomos de oxígeno se representan por esferas.

El arreglo cristalino de **1.2(±)** forma cadenas 1D que crecen por enlaces de hidrógeno O6-H6 \cdots O1 2.04(3) Å [ángulo O6-H6-O1 = 153(4)°] y O4-H4 \cdots O1 2.08(4) Å [ángulo O4-H4-O1 = 169(3)°] de fuerza moderada entre pares enantiómeros, Figura 1.7a. Estas interacciones forman dímeros cíclicos de 14

miembros [C1–C2–C3–C4–O4–H4···O1–C1–N–C5–C6–O6–H6···O1], Figura 1.7b, los cuales originan capas 1D alternadas en forma de cruz, en donde los grupos fenilos se alinean en la misma dirección. Cada cadena 1D en **1.2**(±) crece en dos dimensiones, a través de los enlaces de hidrógeno N–H···O4 = 2.10(3) Å [ángulo N–H–O4 = 174(2)°] y C–H2a···O4 = 2.70(2) Å [ángulo C–H2a–O4 = 145(2)°], Figura 1.7c.

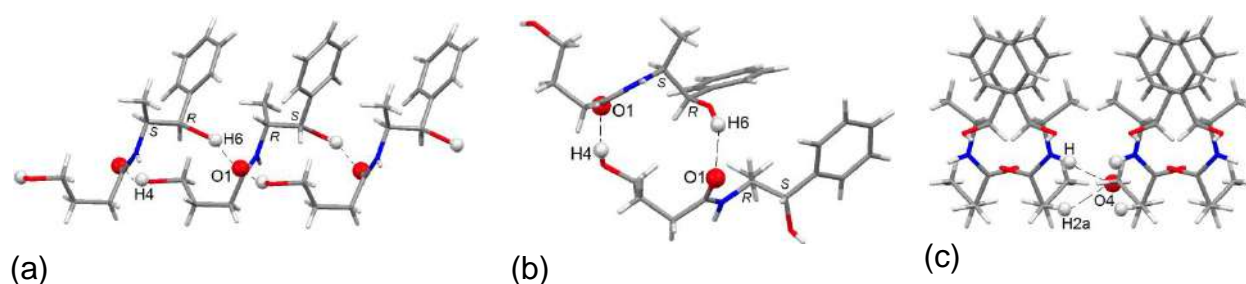


Figura 1.7. Enlaces de hidrógeno intermoleculares de **1.2**(±): (a) Cadena 1D, (b) Dímero y (c) Arreglo en 2D.

c. Estructura cristalina de la (*±*)-4-hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-4-fenil butanamida **1.3**(±).

El compuesto **1.3**(±) cristalizó de THF en el grupo espacial centrosimétrico P2₁/c, con una molécula en la unidad asimétrica y en la celda unitaria dos pares de enantiómeros. Existe una relación *syn* entre el nitrógeno amídico NH y el hidroxilo OH6 del fragmento etanolamídico [N–C5–C6–O6 = 64.9(3)°], Figura 1.8a. En este cristal se observó un acoplamiento por enlaces de hidrógeno fuertes O6–H6···O1 1.75 (3) Å [ángulo O6–H6–O1 = 175(3)°], y N–H···O4 2.04(3) Å [ángulo N–H–O4 = 172(2)°] entre moléculas de la misma configuración que origina anillos de doce miembros [–C–C–O6–H···O1–C–C–C–C–O4···H–N], Figura 1.8b. Estos ciclos se repiten a lo largo del eje b formando cadenas 1D homquirales de **1.3**(4R) o **1.3**(4S), con los grupos fenilos alineados en la misma dirección. También, hay presencia en el arreglo cristalino, de dímeros entre enantiómeros de la misma configuración. Estos se originan por enlaces de hidrógeno bifurcados O4–H···O6 = 1.83(2) y enlaces C–H···O6 = 2.60(2)

[ángulos O4–H–O6 = 172(2)°, C–H–O6 = 147 (2)°] que favorecen la formación de anillos de veinte miembros, Figura 1.8c.

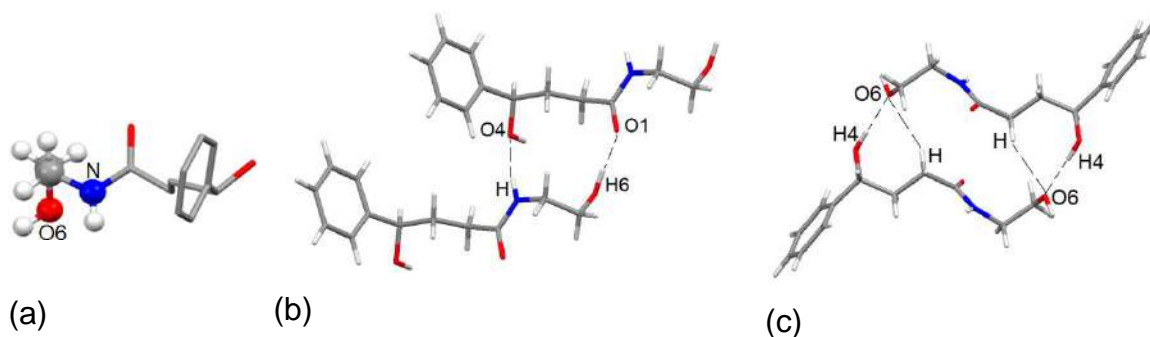


Figura 1.8. (a) Conformación del fragmento etanolamídico de **1.3(±)**, (b) Dímeros entre enantiómeros, (c) Dímero entre moléculas de igual configuración.

d. Estructuras cristalinas de la 4-hidroxi-N-[(6*S*,5*R*)-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]-4-fenilbutanamida **1.5** (4*R*,5*R*,6*S*) y **1.5(±)**.

De la mezcla de diastereómeros **1.5**(4*R*,5*R*,6*S*) y **1.5**(4*S*,5*R*,6*S*) en THF, cristalizó el primer isómero en un grupo espacial quiral C2. El producto de la reacción de (1*S*,2*R*)-2-amino-1-fenil-2-metil-etanol con (±)- γ -fenil- γ -butirolactona, cristalizó de CH₂Cl₂, en un grupo espacial aquiral P21/n. El fragmento etanolamídico N–C5–C6–O6 en las dos amidas mantiene una relación *syn* entre la amida y el hidroxilo, para **1.5**(4*R*,5*S*,6*R*) el ángulo es de 63.1(3)° y en **1.5(±)** de 63.5(2), Figura 1.9.

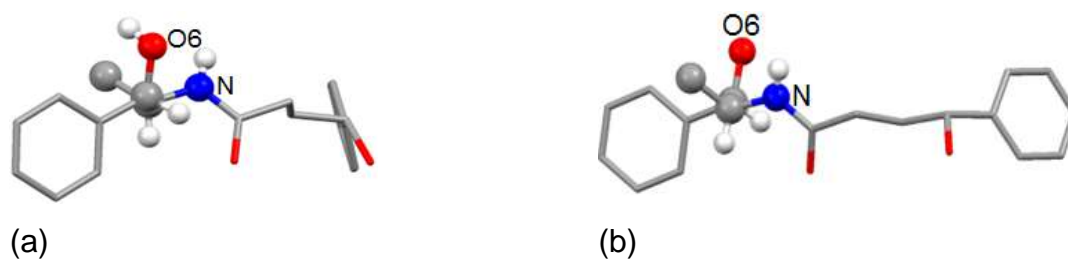


Figura 1.9. Proyecciones de Newman para los compuestos: (a) **1.5**(4*R*,5*R*,6*S*) y (b) **1.5(±)**.

El empaquetamiento cristalino de **1.5**(4R,5R,6S) presenta dos enlaces de hidrógeno de fuerza moderada, uno bifurcado O1⋯H6–O6 1.88(3) Å [ángulo O1–H6–O6 = 163(4)°]; O1⋯H–C 2.621(2) Å [ángulo O1–H–C = 139(3)°]; y otro simple O4⋯H–N 2.25(4) Å [ángulo O4–H–N = 172(3)°]. Estos forman una cadena, que se conecta a otra por enlaces de hidrógeno fuertes O4–H4⋯O6 1.93(2) Å [ángulo O4–H4–O6 = 170(3)°], lo cual da origen a un arreglo supramolecular en 2D, Figura 1.10.

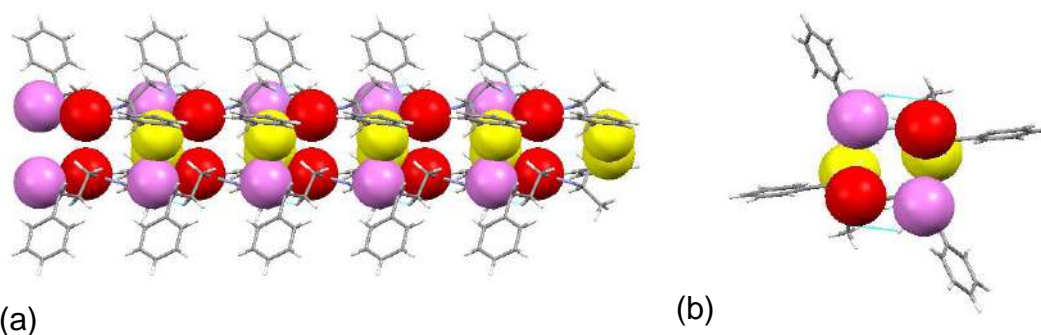


Figura 1.10. Arreglo cristalino en 1D de **1.5**(4R,5R,6S): (a) vista a lo largo del eje c, (b) a lo largo del eje b. Las esferas representan átomos de oxígeno.

En la mezcla racémica **1.5**(±), los pares de enantiómeros forman dímeros con enlaces de hidrógeno bifurcados N–H⋯O6 2.146(1) Å [ángulo N–H–O6 = 169.2°] y C–H2a⋯O6 2.6(1) Å [ángulo C–H2a–O6 = 147.1°], Figura 1.11a.

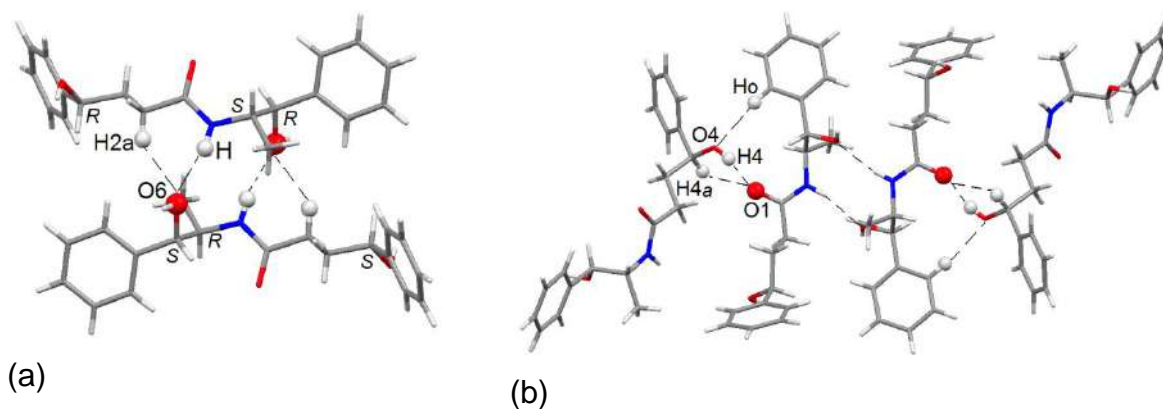


Figura 1.11. Empaquetamiento cristalino de **1.5**(±), (a) diastereómeros unidos por dos enlaces de hidrógeno bifurcados, (b) arreglo en 1D.

El crecimiento cristalino 1D del dímero **1.5**(±) se forma por dos enlaces de hidrógeno, uno bifurcado entre los carbonilos de cada enantiómero con los grupos OH4a y H4 de moléculas vecinas de igual configuración O1...H4a-O4 de 1.879(1) Å [ángulo O1-H4a-O4 = 163.7°], O1...H4-C4 2.575(2) Å [ángulo O1-H4-C4 = 111.9°] y otro entre el hidrógeno orto H_o y el oxígeno hidroxílico O4...H_o-C_o 2.573(1) Å [ángulo O4-H_o-C_o = 171.3°], Figura 1.11b.

e. Estructura cristalina de la 4-hidroxi-N-(1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il-2-metilbutanamida **1.7**(2S,5R,6S).

De la mezcla diastereómerica **1.7** en THF cristalizó el isómero **1.7**(2S,5R,6S) en el grupo espacial P6₅. El fragmento etanolamídico N-C5-C6-O6 presenta una relación *anti* [-167.7(4)°] entre N y O6, Figura 12a. En la estructura cristalina se encontró una interacción intramolecular débil C-H5...O1 2.32(4) [ángulo C-H5-O1 = 106(3)°] y una interacción no clásica C-H...π 3.04 Å [ángulo C-H-π = 141.77°]. En esta última el grupo metilo actúa como un ácido débil dirigido hacia la nube electrónica π del fenilo, Figura 1.12b.

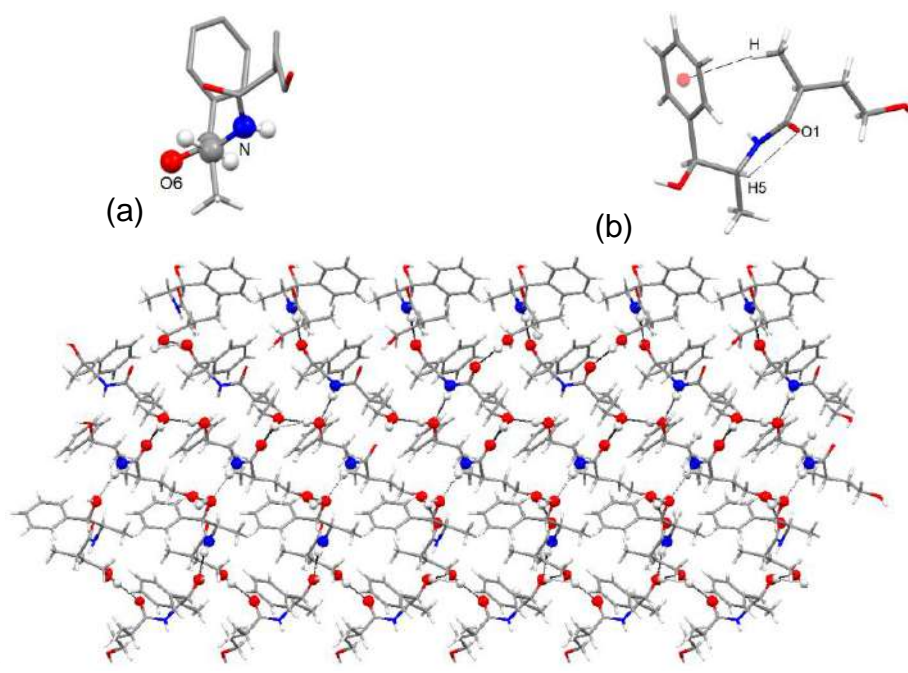


Figura 1.12. Empaquetamiento cristalino de **1.7**(2S,5R,6S): (a) unidad asimétrica, (b) interacciones intramoleculares, (c) arreglo en 2D.

El crecimiento cristalino de la unidad asimétrica en **1.7**(2S,5R,6S) se forma por interacciones intermoleculares entre el grupo carbonilo y los hidroxilos O4–H4···O1 1.92(7) Å [ángulo O4–H4–O1 = 167(8)°]. Estas interacciones generan cadenas 1D en zig-zag. Las cadenas unidas a otras por enlaces de hidrógeno N–H···O6 2.18(3) Å [ángulo N–H–O6 = 167(4)°] favorecen el ensamble supramolecular en 2D observado en el compuesto **1.7**(2S,5R,6S), Figura 12c. La unión de estos planos forma una estructura helicoidal similar a la establecida en el compuesto **1.2**(5S,6R), Figura 1.12c.

Del estudio en el estado sólido se estableció que el fragmento etanolamídico [N–C5–C6–O6] de las hidroxiamidas **1.1–1.7** tiene la misma conformación que en solución, sección 1.3.3.2: “*syn*” para **1.1**(±), **1.3**(±) y **1.5**(±) y “*anti*” para **1.2**(5S,6R), **1.5**(4R,5R,6S) y **1.7**(2S,5R,6S). En los cristales racémicos se encontraron estructuras diméricas, mientras que en los compuestos ópticamente puros **1.2**(5S,6R) y **1.7**(2S,5R,6S) los arreglos supramoleculares son helicoidales. En general, el arreglo cristalino de estas amidas es debido a interacciones intermoleculares tal como se estableció en solución, sección 1.3.3.2.

1.3.5 Estudio de estructura electrónica por HF/6–31+G* de las amidas **1.1–1.5, 1.8**.

El estudio de la estructura electrónica de las amidas **1.1–1.5, 1.8** se realizó a nivel de teoría Hartree-Fock, con una base de calidad doble zeta (6–31+G*). El análisis y visualización de los resultados se hizo con el programa GaussView 5.03. Para llevar a cabo el estudio teórico de las amidas se eligieron los compuestos **1.1–1.5** y además se propuso el estudio de la amida **1.8**. Este compuesto es una hidroxiamida sin sustituyentes, usada como referencia para evaluar los efectos de los sustituyentes en la cadena alifática. Para cada una de las amidas se obtuvieron los confórmeros de mínima energía, confirmados por el análisis de frecuencias y por comparación de las distancias y ángulos de enlaces con los de las estructuras de rayos-X.

En las estructuras optimizadas de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8** se evaluó la conformación del fragmento etanolamídico HN–C–C–OH y las interacciones intramoleculares, Figura 1.13.

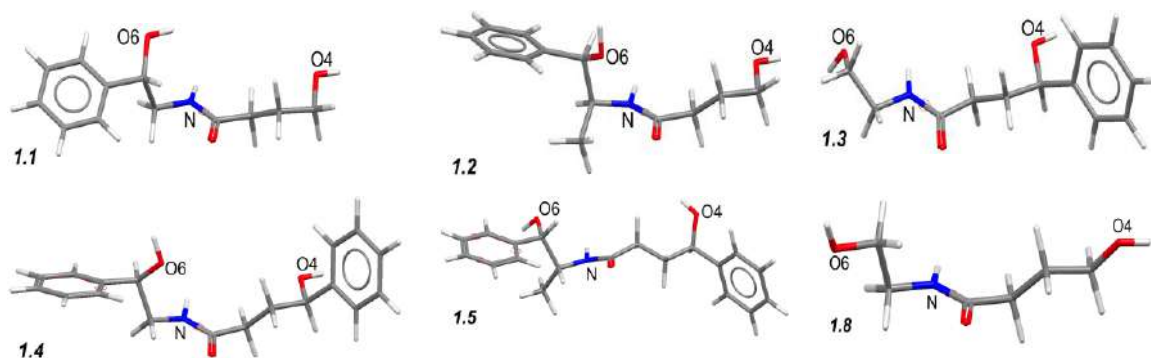
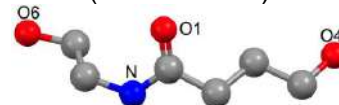


Figura 1.13. Estructuras optimizadas por cálculos *ab-initio* HF/6–31+G* de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8**, a 298.15 °K y a 101.32 kPa.

En los confórmeros de mínima energía calculados de **1.1–1.5** y **1.8** es importante mencionar que los cálculos de estructura electrónica se refieren a moléculas en estado gaseoso, mientras que en los monocristales las moléculas están sujetas a interacciones intermoleculares propias del empaquetamiento cristalino. Las Tablas 1.11–1.13 indican las distancias, ángulos de enlace y diedros encontrados en las estructuras optimizadas **1.1–1.5**.

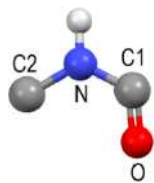
Tabla 1.11. Distancias de enlace de las estructuras optimizadas **1.1–1.3** y **1.5** por (HF/6–31+G*).



Comp.	C1–O1	C1–N	C4–O4	C6–O6
1.1	1.205	1.356	1.408	1.406
1.2	1.202	1.357	1.409	1.399
1.3	1.206	1.350	1.408	1.410
1.5	1.204	1.354	1.410	1.407

El nitrógeno amidico C=ONH presenta una hibridación sp^2 en las estructuras calculadas, similar a la encontrada en el estado sólido y en la formamida [49] y *o*-metilacetanilida [50].

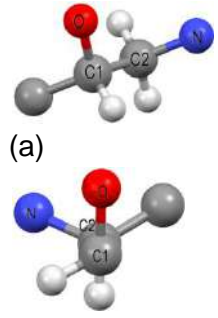
Tabla 1.12. Ángulos de enlace del nitrógeno C2–NH–C1=O en las estructuras optimizadas **1.1–1.3** y **1.5** por HF/6–31+G*.



Com.	C1–N–C2	C1–N–H	C2–N–H	Σ
1.1	122.3	118.2	118.2	359
1.2	129.0	115.6	114.9	359
1.3	122.5	119.4	117.2	359
1.5	122.5	117.8	117.0	357

El arreglo de los confórmeros de mínima energía del fragmento etanolamídico HN–C–C–OH, tiene una relación *syn* entre los átomos de nitrógeno y oxígeno similar a la encontrada en las estructuras de rayos-X, Tabla 1.13. Sin embargo, la diferencia entre las geometrías optimizadas en fase gaseosa y las obtenidas experimentalmente es la esperada, ya que según W. Sun, las etanolaminas presentan varias conformaciones de baja energía por la rotación de los enlaces C–C, C–O, O–H, C–N, N–H [51].

Tabla 1.13. Ángulos diedros del fragmento etanolamídico en estructuras optimizadas **1.1–1.5**, por HF/6–31+G*.



Comp.	O–C1–N–H	N–C2–C1–O	H–N–C2–H2a	H–N–C2–H2b
1.1	–174.6	59.0	129.8	12.0
1.2	176.7	–68.2	36.9	
1.3	–173.6	56.3	–152.5	56.3
1.5	169.1	63.4	175.2	

Representación del fragmento etanolamídico (a) caballete; (b) eclipsada.

Considerando que los enlaces de hidrógeno intramoleculares son un factor importante en la estabilización de la conformación, se compararon las estructuras optimizadas con las obtenidas en el cristal. El estudio demostró una buena correlación entre la estructura calculada y la experimental y además se encontró que los grupos OH, NH y C=O son responsables de la formación de enlaces de hidrógeno, Figura 1.14.

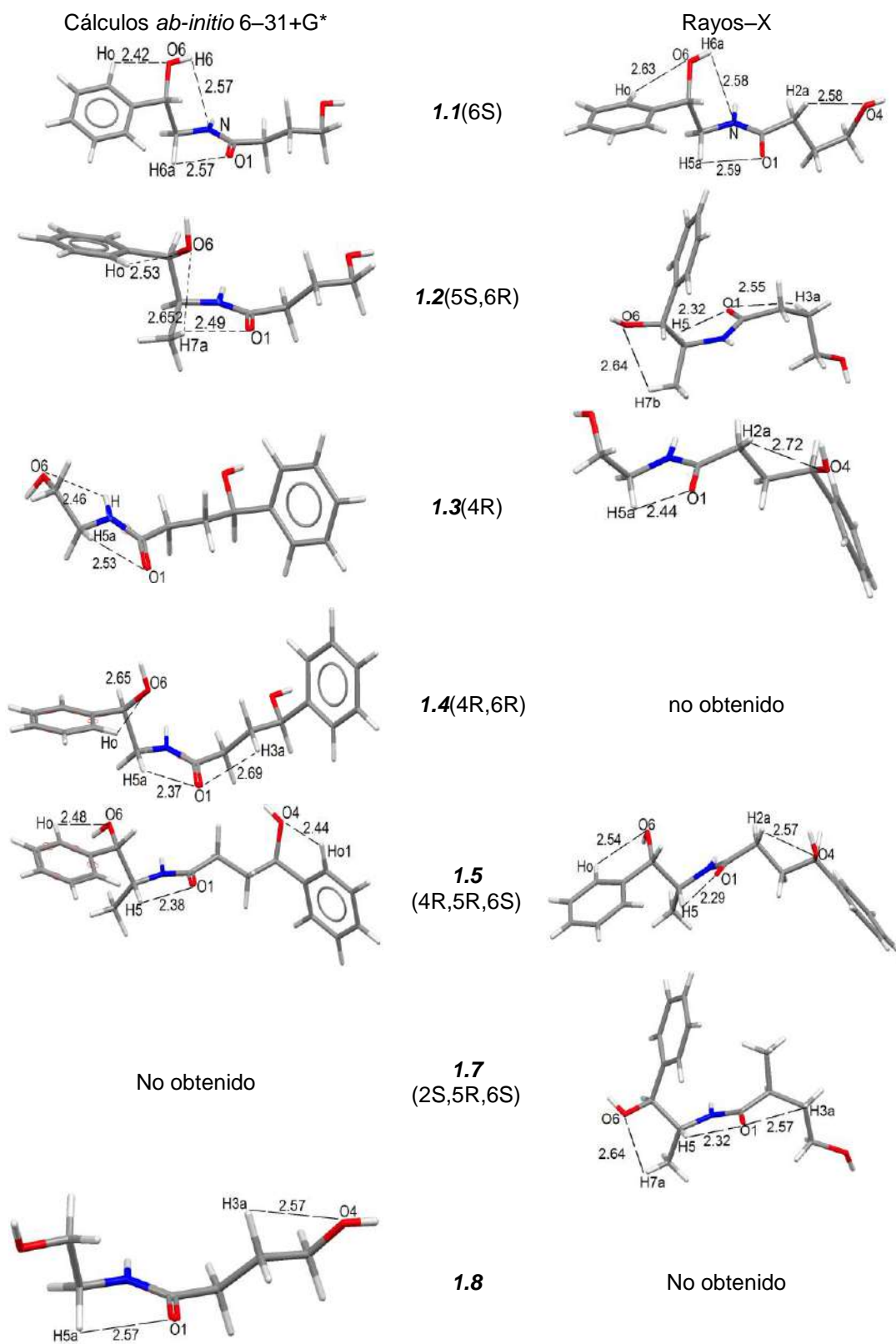
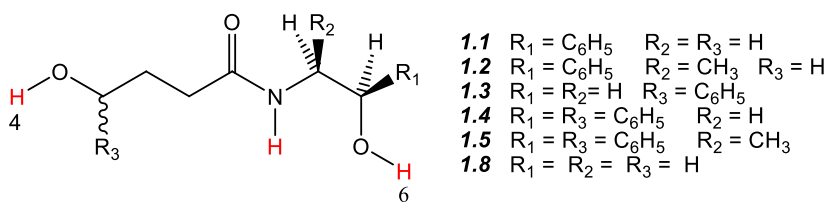


Figura 1.14. Enlaces de hidrógeno intramoleculares en las amidas **1.1–1.8** calculadas en fase gaseosa y por difracción de rayos-X.

1.3.5.1 Parámetros de reactividad de hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** por cálculos *ab-initio* HF/6–31+G*.

A partir de las estructuras optimizadas de **1.1–1.5**, **1.8** se obtuvieron las cargas de Mülliken, los orbitales frontera (LUMO y HOMO) respectivos y el mapa del potencial electrostático que dan información de la distribución de densidad de carga en estas amidas. El estudio poblacional de Mülliken en sistemas moleculares tiene una relación aproximada con los métodos experimentales. Este análisis proporciona información importante de las regiones con mayor carga electrónica (susceptibles a ataque electrofílicos) y de menor carga electrónica (susceptible a ataques nucleofílicos) [52]. Además, aporta información del comportamiento ácido–base en sistemas moleculares [53], que depende del tipo de base o método de cálculo empleado [54].

Las cargas de Mülliken calculadas para las hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8**, Tabla 1.14, mostraron los valores más negativos para los átomos de nitrógeno y oxígeno (O4, N, O6), que corresponden a los sitios de mayor densidad electrónica. Los oxígenos O4 y O6 son más básicos que el nitrógeno, esto último provocado por la hibridación sp^2 del nitrógeno y la menor disponibilidad de su par de electrones. En las hidroxiamidas **1.1**, **1.2**, **1.4** y **1.5**, las cargas de Mülliken indican que el átomo de oxígeno O4 es un sitio más básico que O6 en donde la disminución de carga se atribuye al efecto inductivo del grupo fenilo en la posición 6. Mientras, que en los compuestos **1.3** y **1.8** el oxígeno O6 es el sitio más reactivo en ataques electrofílicos.

Tabla 1.14. Cargas de Mülliken de O4, N, O6, H4, NH y H6 de las hidroxiamidas **1.1–1.8**.

Comp.	O4	N	O6	H4	H	H6
1.1	-0.789	-0.770	-0.780	+0.516	+0.466	+0.544
1.2	-0.789	-0.585	-0.764	+0.514	+0.447	+0.548
1.3	-0.715	-0.654	-0.781	+0.584	+0.475	+0.512
1.4	-0.715	-0.550	-0.702	+0.533	+0.441	+0.543
1.5	-0.749	-0.477	-0.683	+0.527	+0.457	+0.512
1.8	-0.775	-0.680	-0.779	+0.509	+0.447	+0.508

En particular, en **1.1–1.5**, **1.8** los protones de los grupos hidroxilos H4, H6 y el amídico son los átomos con mayor carga positiva, en comparación con los C–H de estas amidas. El protón amídico tiene menor carga electrónica que los hidroxílicos, lo cual indica menor acidez. El análisis de las cargas de Mülliken de los protones hidroxílicos, considerados como buenos donadores de electrones, mostró que la sustitución de los carbonos 4 y 6 por grupos metilos próximos a los grupos hidroxilos incrementa la densidad electrónica en estos protones.

El análisis poblacional de Mülliken de **1.1–1.5**, **1.8** con la base 6–31+G* mostró la distribución de cargas en estos compuestos. Sin embargo, es necesario evaluar otras propiedades químicas en las amidas **1.1–1.5**, **1.8**, para una mejor representación del comportamiento experimental. En este contexto, es de interés conocer la localización de los orbitales frontera HOMO y LUMO de **1.1–1.5**, **1.8** y su energía relativa, ya que da información de la reactividad, el comportamiento de ácido o base [55] y algunas propiedades físicas y estructurales de las moléculas [56] que permiten determinar la forma en la cual interaccionan las moléculas.

En este estudio, se hizo particularmente énfasis en el orbital LUMO, el cual representa el orbital molecular vacío de más baja energía, capaz de aceptar un par de electrones debido a que representa el sitio de mayor acidez en las

moléculas [57]. En las hidroxiamidas **1.1–1.5** los orbitales LUMO están localizados en los grupos hidroxilos y amida, Figura 1.15.

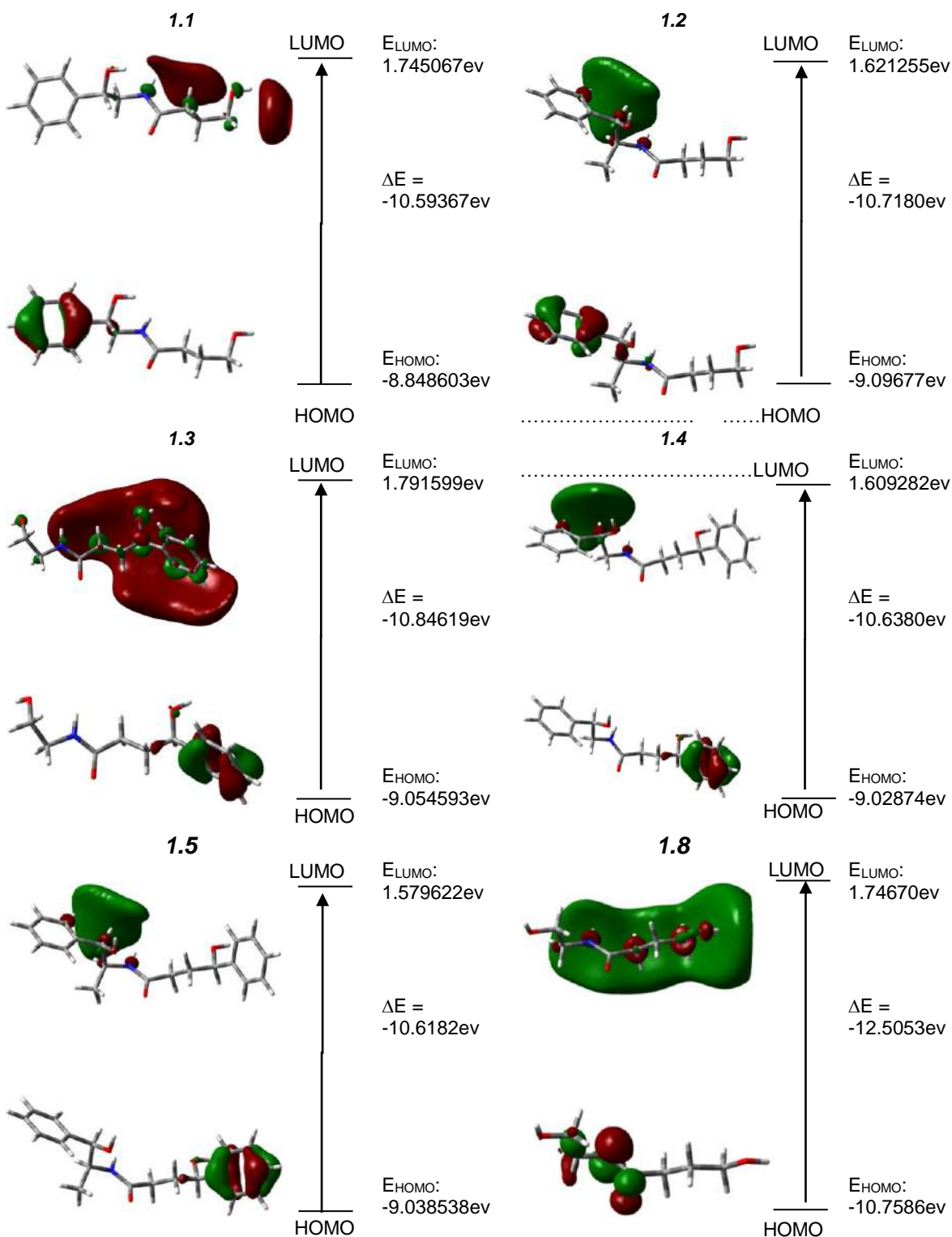


Figura 1.15. Orbitales moleculares LUMO y HOMO de **1.1–1.5, 1.8**. Las fases positivas y negativas están representadas en color rojo y verde respectivamente.

El HOMO denominado como orbital molecular ocupado de mayor energía u orbital donador, es de naturaleza π y se localiza en los enlaces C–C de los anillos aromáticos en estos compuestos. En **1.8** se expande principalmente en el fragmento amídico –NHC=O.

El análisis de la energía de los orbitales HOMO y LUMO es de interés debido que está directamente relacionado con la afinidad electrónica (LUMO) y con el potencial de ionización (HOMO). La determinación de la diferencia de energía entre los orbitales HOMO y LUMO (gap de energía) da información relevante sobre la reactividad química de una molécula [58]. En estas amidas el *gap* de energía (ΔE) es de ~ 11 eV, este valor indica una fácil transferencia de electrones entre el HOMO y el LUMO en **1.1–1.5**, **1.8**.

Finalmente, para completar el estudio de reactividad de las hidroxiamidas se obtuvo el potencial molecular electrostático (MEP) de la hidroxiamida **1.4**, Figura 1.16. Con el estudio de la amida **1.4** se pretende conocer la distribución electrónica en el fragmento etanolamídico y butanólico y realizar un análisis cualitativo de los sitios más reactivos en este compuesto, comportamiento que puede ser aplicado a las demás amidas **1.1–1.3**, **1.5**, debido a su semejanza estructural.

El MEP es una herramienta útil para estudiar la reactividad de las moléculas, debido a que es posible visualizar gráficamente los sitios de mayor densidad electrónica en una molécula y predecir los sitios susceptibles a ataques nucleofílicos o electrofílicos.

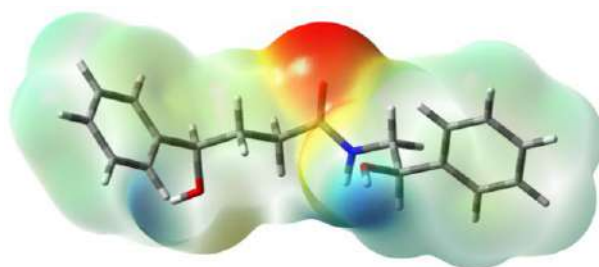


Figura 1.16. Gráfico 3D del potencial electrostático molecular (MEP) en fase gaseosa de la hidroxiamida **1.4**.

El potencial electrostático de **1.4** muestra que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, ubicado en la zona de color rojo, presenta la mayor densidad de carga siendo este el sitio más susceptible de ataques electrófilos. Mientras que los protones hidroxílicos y amídico se localizan en la región positiva (azul) y son por lo tanto los protones más ácidos y los preferidos de los nucleófilos. De acuerdo a estos resultados, al análisis poblacional de Mülliken y de los orbitales moleculares HOMO y LUMO, es posible establecer que en las amidas **1.1–1.5**, **1.8** los protones hidroxílicos y el amídico son los de mayor acidez por lo cual se espera que sean los primeros en ser desprotonados.

Es de interés notar, que en estudios preliminares de reactividad de las hidroxiamidas **1.1–1.7** con compuestos organometálicos de halogenuros de organoestaño (Ph_2SnCl_2 , $n\text{-Bu}_2\text{SnCl}_2$) y $n\text{-Bu}_2\text{Sn}=\text{O}$ se estableció que las hidroxiamidas al desprotonarse se enlazan a los átomos de estaño a través de los átomos de oxígeno, sin embargo, dado la complejidad de los sistemas y de la difícil caracterización estructural de los nuevos compuestos de coordinación, fue omitido el estudio de reactividad de estos compuestos.

1.4 CONCLUSIONES

- Se sintetizaron seis nuevas dihidroxiamidas en buenos rendimientos (71-92%) a partir de la reacción de aminólisis de lactonas y aminas ópticamente puras. De estas amidas, dos son ópticamente activas y cuatro son mezclas diastereómericas. Las propiedades físicas y químicas de las mezclas diastereómericas fueron similares debido a la lejanía de los centros estereogénicos (gamma al carbonilo).
- Las estructuras de las dihidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** optimizadas presentaron parámetros geométricos (distancia, ángulos de enlace y diedros) similares a los de los cristales, lo cual muestra una buena confiabilidad en los cálculos HF/6–31+G*. Estos permitieron evaluar la distribución electrónica en todas las

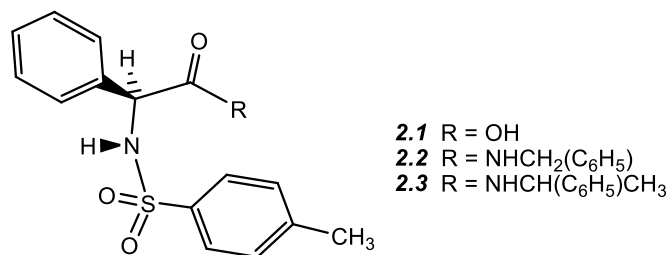
hidroxiamidas y confirmar la conformación preferida de las hidroxiamidas **1.4** y **1.8** no cristalinas.

- Se estableció la preferencia conformacional del fragmento etanolamídico [N–C5–C6–O6] en el estado sólido y en solución de cuatro amidas. En estas hidroxiamidas los grupos hidroxilo OH6 y el grupo amida NHC=O en solución y en el estado sólido presentaron la misma orientación: *syn* para los compuestos **1.1** y **1.5** y *anti* para **1.2** y **1.7**.
- El análisis de los cristales y las estructuras optimizadas muestra que el arreglo conformacional del fragmento etanolamídico es debido a los enlaces de hidrógeno intramoleculares CH $\cdots\pi$, OH \cdots N, CH \cdots O.
- Se encontró que las moléculas **1.1–1.7** prefieren principalmente la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares de fuerza moderada y algunos enlaces fuertes entre grupos hidroxilos. Estos enlaces se forman entre los oxígenos y los protones ácidos O \cdots H–N y O–H \cdots O, pero también existen en el empaquetamiento cristalino, interacciones débiles del tipo C–H \cdots O, C–H $\cdots\pi$.

ESTUDIO ESTRUCTURAL DE SULFONAMIDAS DERIVADAS DE LA α -FENILGLICINA

2.1 INTRODUCCIÓN

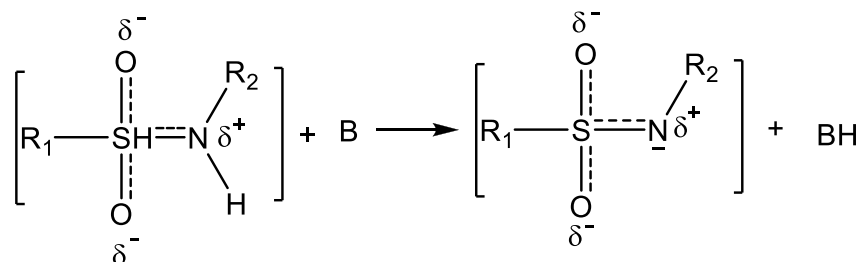
En este capítulo se presenta un estudio teórico y experimental de tres amidas; el ácido (S)-2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético **2.1**, la N-[1-feniletíl]-[(2S)-2-(4-metilfenil-sulfonamida)-2-fenilacetamida] **2.2** y la N-[(1R)-1-feniletíl]-[(2S)-2-(4-metilfenil-sulfonamida)-2-fenilacetamida] **2.3**, Esquema 2.1. Las sulfonamidas **2.1** y **2.2** son conocidas y la **2.3** es nueva, estas amidas son ópticamente activas y tienen en común el grupo α -bencil-tosilsulfonamida. El compuesto **2.1** tiene un ácido carboxílico, mientras que **2.2** y **2.3** poseen además un grupo carboxiamídico. El interés en estas sulfonamidas radica en que pueden ser utilizadas como ligantes quelantes de metales del grupo principal.



Esquema 2.1. Estructura química de las sulfonamidas **2.1–2.3**.

En este capítulo se presenta el análisis estructural de **2.1–2.3**. La caracterización de **2.3** se hizo por RMN (¹H, ¹³C, APT) y 2D (HETCOR y COSY), por espectrometría de masas EM-ESI-TOF, infrarrojo, análisis elemental y por difracción de rayos-X. La estructura de las moléculas se estudió también por cálculos de estructura electrónica por el método HF/6–31+G*.

En las sulfonamidas y carboxiamidas el nitrógeno no es una base de Lewis, debido a la deslocalización de su par libre de electrones, Esquema 2.3. En las sulfonamidas el efecto electroattractor del grupo arilsulfonamida confiere una mayor acidez al protón sulfonamídico (H–NSO₂) en comparación con el protón H–NC=O en las carboxiamidas [59].

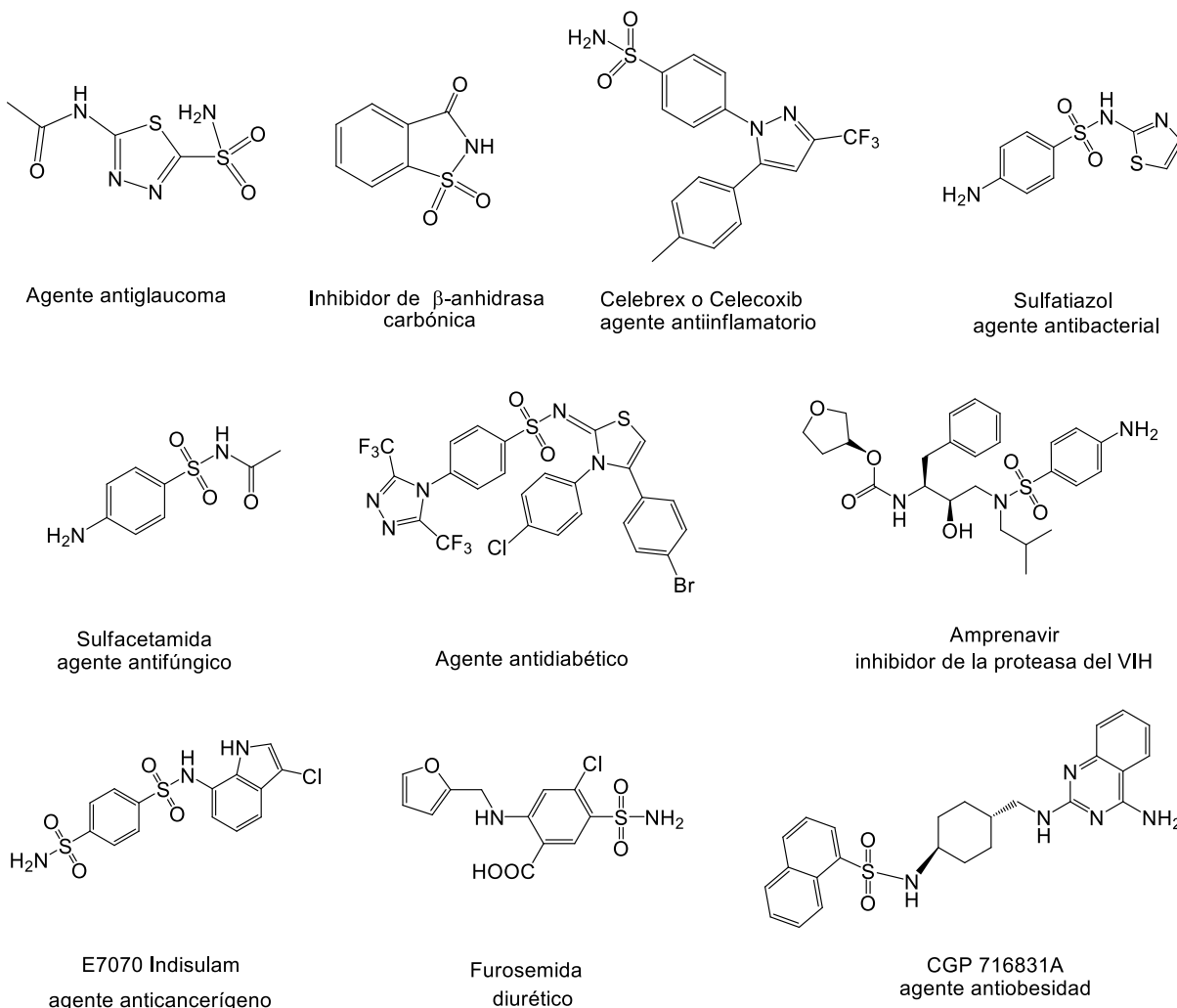


Esquema 2.3. Desprotonación del protón sulfonamídico.

2.2.2 Aplicaciones químicas y farmacológicas de las sulfonamidas.

- *Uso y aplicaciones de las sulfonamidas.*

Desde los años cincuenta, las sulfonamidas tienen aplicación como antibióticos y antibacterianos. Actualmente, constituyen una clase importante de medicamentos [60] usados en el tratamiento de la obesidad [61], del glaucoma [62], como antiinflamatorios [63], antimicrobianos, antidiabéticos [64], antibacterianos (sulfatiazol) [65], diuréticos (furosamida) [66] e hipoglucémicos (glibenclamida) [67]. También, han sido efectivas en el tratamiento del cáncer [(indisulam, N-(3)-cloro-7-indolil)-1,4-benceno sulfonamida] [68], como inhibidoras de metaloproteinas (MMPs) y de algunas enzimas como la proteasa del VIH (Amprenavir) [69], anhidrasa carbónica (acetazolamida) [70], cisteína proteasa y ciclo-oxigenasa [71] importantes en muchos procesos biológicos, Esquema 2.4.



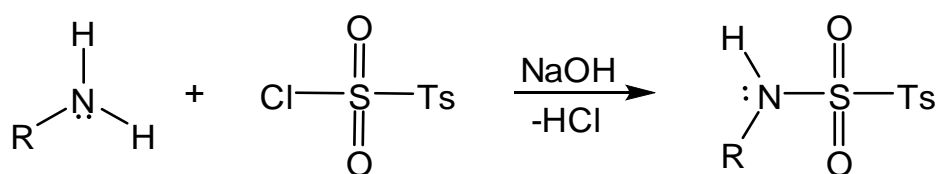
Esquema 2.4. Sulfonamidas usadas como agentes terapéuticos.

La baja solubilidad de algunas sulfonamidas ha limitado su aplicación en la industria farmacéutica, esto ha dado lugar a que se estudie la formación de complejos supramoleculares tipo huésped–hospedero, en donde las sulfonamidas puedan actuar como moléculas huésped u hospedero y así modificar sus propiedades fisicoquímicas como la solubilidad y estabilidad en solución. En ciertos complejos sulfonamida– β –ciclodextrina, la sulfonamida (sulfametoxazola o sulfaguinidina) es la molécula huésped [72], mientras que en la tris(2-aminoetil)amino y sus derivados quirales son moléculas hospederas de aniones (Cl^- , NO_3^- , Br^- , I^-) [73].

En síntesis orgánica, las sulfonamidas han sido empleadas como bloques de construcción de polímeros infinitos y polímeros de coordinación [74] y catalizadores en reacciones Diels-Alder [75], cicloadición de aldehídos y ciclopropagación de alcoholes alílicos [76], polimerización por apertura de anillo de ϵ -caprolactona y *rac*-lactida [77].

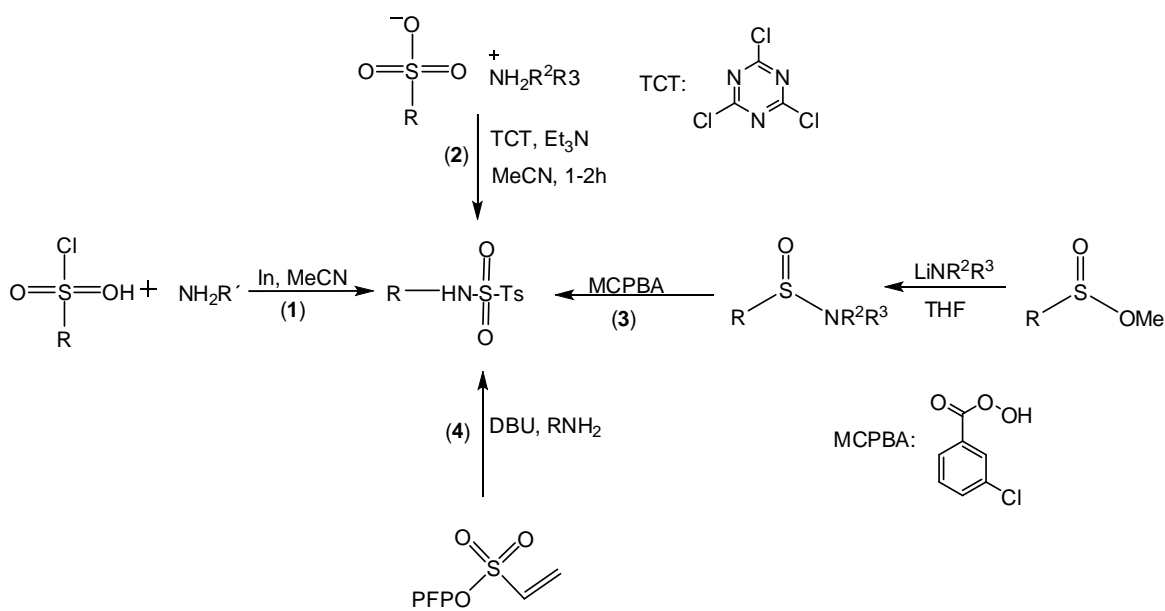
2.2.3 Síntesis de las sulfonamidas.

Las sulfonamidas se preparan por ataque nucleofílico de amoníaco o de aminas (primarias o secundarias) al cloruro de sulfonilo en presencia de una base y/o de un catalizador [78,79], Esquema 2.5.



Esquema 2.5. Síntesis de sulfonamidas.

Otras metodologías han permitido la conversión de alcoholes, ésteres, ácidos o sales sulfónicas a sulfonamidas, por reacción con aminas (primarias o secundarias) [80]. En la transformación de ácidos sulfónicos a sulfonamidas se ha empleado el 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (TCT) en presencia de trietilamina [81]. También, se han sintetizado sulfonamidas a partir de sulfonamidas. Estas se preparan de ésteres, metilsulfonatos y amiduros de litio. La oxidación de las sulfonamidas con ácido 3-cloroperoxibenzóico da las sulfonamidas [82], Esquema 2.6.



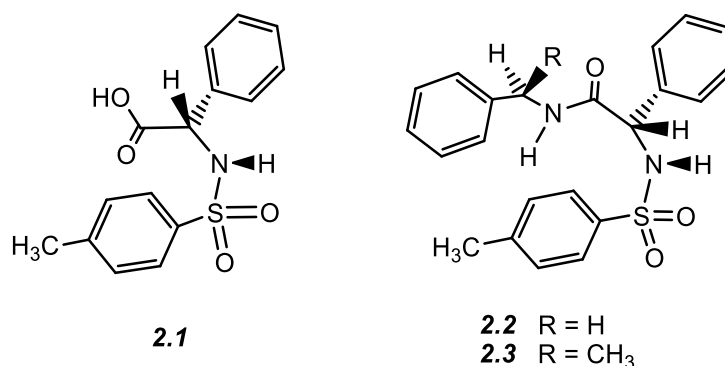
La importancia de estos compuestos y la dificultad de su preparación hacen relevante la exploración de nuevas estrategias que incrementen los rendimientos. Para lo anterior, se han usado agentes acoplantes como el vinilsulfonato pentafluorofenilo [83] o el ditriflato de trifenilfosfina [84] y también se han empleado combinaciones de reactivos de Grignard y 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-octano-bis(dióxido de azufre) (DABSO) [85].

Las sulfonamidas ópticamente activas han sido empleadas ampliamente como auxiliares y catalizadores en transformaciones asimétricas [86]. Dado que las sulfonamidas y sus derivados metálicos tienen un gran potencial de aplicación es de gran relevancia la síntesis y caracterización de las sulfonamidas **2.1–2.3**. Estas amidas son compuestos ópticamente puros, con dos protones de diferente acidez (**2.1** tiene uno carboxílico y otro sulfonamídico, mientras que **2.2** y **2.3** tienen uno amídico y otro sulfonamídico) susceptibles a la desprotonación. En particular, estas sulfonamidas son de interés como ligantes en química de coordinación debido a que poseen átomos de oxígeno donadores de electrones que pueden enlazarse a iones metálicos y formar compuestos de coordinación con metales del bloque *p*, como se discutirá en los capítulos VI y V.

2.3 RESULTADOS Y DISCUSION

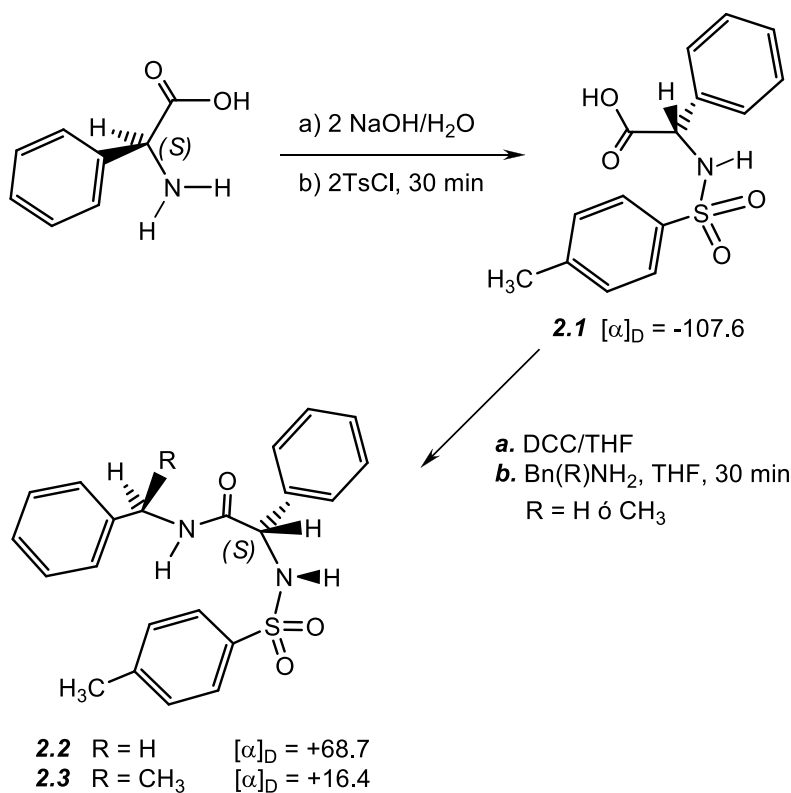
2.3.1 Síntesis y estudio estructural en solución de las sulfonamidas {Y(CO)CHC₆H₅NHSO₄C₇H₇; Y = OH, NHCH(R)C₆H₅, R = H, CH₃} **2.1–2.3**.

En este capítulo se discute la síntesis y caracterización estructural del ácido (S)-2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1**, la N-[1-feniletíl]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenil-acetamida] **2.2** y la N-[(1R)-1-feniletíl]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenil-acetamida] **2.3**. Estas sulfonamidas derivadas de la α -fenilglicina contienen protones ácidos de funciones carboxílicas, carboxiamídicas y/o sulfonamídicas, Esquema 2.7.



Esquema 2.7. Estructura molecular de **2.1–2.3**.

Las sulfonamidas **2.2** y **2.3** se prepararon en dos etapas [87], en la primera se sintetizó el ácido (S)-2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1**, por ataque nucleofílico de la (S)-2-fenilglicina al cloruro de tosilo con rendimiento del 90%, Esquema 2.8. El compuesto **2.1** es un sólido blanco con punto de fusión de 169–170°, soluble en disolventes polares como DMSO, CH₃OH, CH₂Cl₂ y H₂O de donde cristaliza.

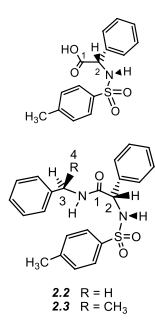


Esquema 2.8. Síntesis de **2.1–2.3** derivados de la α -fenilglicina.

El compuesto **2.1** reacciona con la bencilamina o la (R)-metilbencilamina, en presencia de N,N'-diclohexilcarboimida (DCC) como agente acoplante para dar las diamidas **2.2** y **2.3**. En la síntesis de estas amidas se utilizó el agente acoplante DCC por favorecer las reacciones de amidación y disminuir los tiempos de reacción. Esto es posible debido a que la DCC forma un intermediario altamente electrofílico RCOO-DCC (R, C₁₄H₁₄NO₂S; DCC, C₁₃H₂₂N₂) susceptible a ataques nucleofílicos por parte de la bencilamina o la (R)-metilbencilamina [88]. El problema principal en estas reacciones es la separación de la diciohexilurea que se obtiene como subproducto, debido a que está tiene la misma solubilidad y estado físico que **2.2** y **2.3**. Sin embargo, lavados sucesivos de la mezcla de reacción con acetona:etanol:hexano (relación 3:3:4), favoreció la separación de las diamidas y de la diciohexilurea.

2.3.2 Caracterización e identificación de las sulfonamidas **2.1–2.3**.2.3.2.1 RMN de ^1H y ^{13}C y experimentos 2D (HETCOR y COSY) de **2.1–2.3**.a. RMN de ^1H

Las sulfonamidas **2.1–2.3** se identificaron por sus datos de RMN de ^1H y ^{13}C en DMSO- d_6 , los dos primeros coincidieron con los reportados [88], Tabla 2.1. En los espectros de ^1H (DMSO- d_6), las señales de los protones N–H de las sulfonamidas como se esperaba, aparecen a frecuencias altas (**2.1** 8.65 ppm doblete; **2.2** 8.58 ppm doblete; **2.3** 8.46 ppm señal ancha).

Tabla 2.1. Datos de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 25°C, δ ppm); [^3J] Hz de **2.1–2.3**.


Comp	NH1	NH	Ho-Ts	Hm-Ts	H2	H3a .H3b	H4
2.1		8.65	7.55	7.10	4.95		
		<i>d</i> , [7.9]	<i>d</i> , [8.0]	<i>d</i> , [8.0]	<i>d</i> , [7.9]		
2.2	8.88	8.58	7.13	7.13	5.00	4.30 4.37	
	<i>d</i> , [5.7]	<i>d</i> , [8.0]	<i>m</i>	<i>m</i>	<i>d</i> , [8.0]	<i>dd</i> [15] [5.8]	
2.3	8.57	8.46	7.63	7.28	5.04	4.62	
	<i>d</i> , [7.9]	<i>sa</i>	<i>d</i> , [7.9]	<i>d</i> , [7.9]	<i>s</i>	<i>cd</i> , [7.0] [7.9]	1.15, <i>d</i> , [7.0]

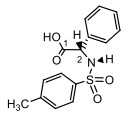
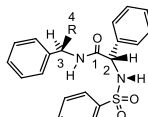
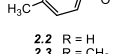
La señal del protón H–NC=O en **2.3** se encuentra a frecuencias más bajas [8.57 ppm, *d*, ^3J 7.9 Hz] que el de **2.2** [8.88 ppm, *d*, ^3J 5.7 Hz] debido a la presencia en este último, del grupo C3–CH₃ que proporciona densidad electrónica a la amida y aumenta el efecto protector en H–NC=O. En los dos compuestos, el protón amídico se acopla con H3.

b. RMN de ^{13}C

En los espectros de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6), el C1 en **2.1** se encuentra más desprotegido que en **2.2** y **2.3**, debido a que es un grupo ácido, Tabla 2.2. En la

amida **2.3**, la presencia del grupo metilo origina un efecto desprotector en C3 ($\Delta\delta$ 5.3 ppm).

Tabla 2.2. RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 25°C; δ , ppm) de **2.1–2.3**.

Comp.	C1	C _r -Ts	C _r -Ph	C2	C3	C4	C17
	171.6	142.9	137.7	60.2			21.5
	169.4	142.7	138.6	60.2	43.0		21.5
	168.4	144.4	143.0	59.9	48.3	22.8	21.5

2.2 R = H
2.3 R = CH₃

2.3.3 Estudio de la estructura electrónica e interacciones débiles por cálculos *ab-initio* a nivel Hartree–Fock/6–31+G* de las sulfonamidas **2.1–2.3**.

Para obtener mayor información de la estructura de las amidas **2.1–2.3** se realizó un estudio teórico de su estructura electrónica. Los resultados de los cálculos revelaron los confórmeros de mínima energía, la frecuencia esperada de las bandas en el infrarrojo y el orden de acidez de los protones lábiles.

El protocolo para determinar el método de cálculo adecuado en el estudio teórico de los compuestos **2.1–2.3** se basó en la parametrización de las distancias (S–N, S=O, S–C) y ángulos de enlace (N–S–C, N–S–O, O=S=O) del grupo sulfonamida, en donde se verificó que los confórmeros optimizados tuvieran valores de frecuencias vibracionales positivos. Se hicieron cálculos de estructura electrónica de **2.1** con las bases 3–21G, LANL2DZ, 6–21G* y 6–31+G*. Los resultados mostraron que las bases 6–31+G* y la 6–21G* [89] reproducen correctamente sus características geométricas [90] y dan una buena correlación de parámetros como distancias y ángulos de enlace, ya que sus valores se encuentran en los rangos experimentales reportados de estructuras cristalinas derivados de sulfonamidas [91].

Para calcular los confórmeros de mínima energía de **2.1–2.3** (6–31+G*) y compararlos con las estructuras cristalinas se hizo girar el enlace N–S para

encontrar los conforméromos de mínima energía del grupo [C2–N–S–C9]. Los resultados mostraron dos mínimos energéticos para la sulfonamida **2.1**: conforméromos A y B, Figura 2.1. En A, asignado como el mínimo global, los grupos carboxílico y tosilo están paralelos, Figura 2.1 a, b; mientras que en el conforméromo B el fenilo se encuentra enfrente del tosilo, Figura 2.1 c, d. El conforméromo A es más estable que el B por 7.4 kJ mol^{-1} , lo cual puede ser explicado por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, presentes también en la estructura cristalina de **2.1**.

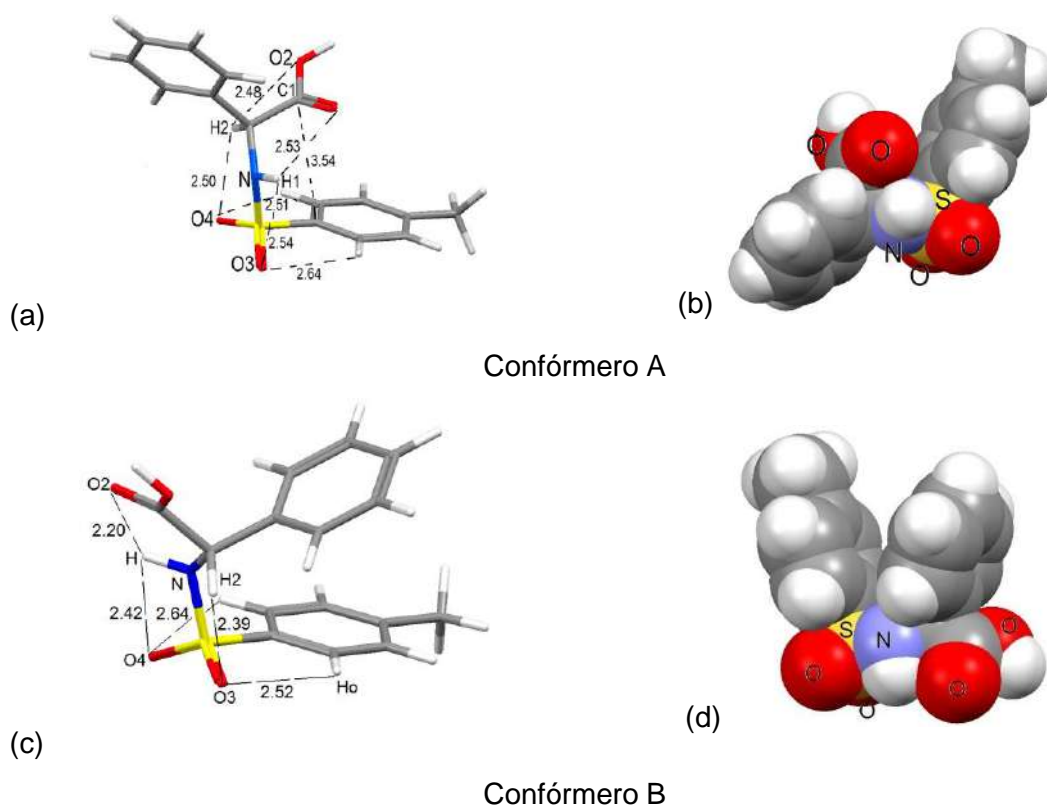


Figura 2.1. Confórmeros de mínima energía de **2.1**, (a) confórmero A, (b) representación en “spacefill” de A, (c) confórmero B, (d) representación en “spacefill” de B.

En la figura 2.2 se muestra el traslape de la estructura calculada y la de rayos-X de **2.1** que indica una buena correlación. En la estructura optimizada el anillo bencílico tiene diferente posición que la encontrada en la de rayos-X, debido a la

ausencia de los enlaces de hidrógeno intermoleculares estabilizantes del estado sólido.

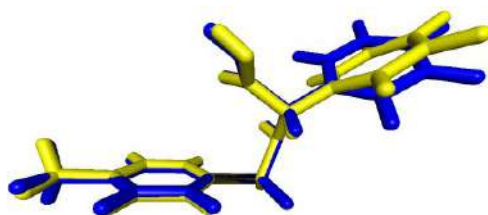


Figura 2.2. Sobreposición de las estructuras del compuesto **2.1** obtenidas por cálculos *ab-initio* HF/6–31+G* (amarilla) y por difracción de rayos-X (azul).

Los conformeros optimizados encontrados como mínimos globales para **2.1–2.3** están representados en la Tabla 2.3. La magnitud de las longitudes de enlace C–N, C–H, S–N, S–C, S=O, C–O, C=O se encuentran en los rangos reportados para sulfonamidas [92] y concuerdan con la de los valores encontrados en el estado sólido.

Tabla 2.3. Longitudes de enlace de las estructuras optimizadas por HF/6–31+G* (298.15 °K y 101.32kPa) y las obtenidas por difracción de rayos-X de **2.1–2.3**.

Comp.		N–S	S–O3	S–O4	C9–S	C1–O1	C1–O2	C1–N1
2.1	(a)	1.639	1.429	1.431	1.771	1.189	1.329	
	(b)	1.625	1.431	1.432	1.766	1.207	1.319	
2.2	(a)	1.636	1.429	1.432	1.773	1.205		1.344
	(b)	1.629	1.430	1.435	1.762	1.225		1.339
2.3	(a)	1.636	1.429	1.429	1.773	1.207		1.338
	(b)	1.624	1.437	1.440	1.765	1.242		1.318

(a) Estructuras optimizadas por HF/6–31+G*, (b) datos cristalográficos de estructuras de rayos-X.

La geometría del átomo de nitrógeno del grupo sulfonamida en **2.1–2.3** es un parámetro importante en la comparación de las estructuras en fase gaseosa y en estado sólido, Tabla 2.4. Los cálculos mostraron que los átomos de nitrógeno de las sulfonamidas (**2.1** 97%, **2.2** 96% y **2.1** 96%) y de las caboxiamidas (**2.2** 99% y **2.1** 100%) son planos con hibridación sp^2 .

Tabla 2.4. Comparación entre ángulos de enlace del nitrógeno amídico C2–NH–C1=O y sulfonamídico NH–SO₂ en estructuras optimizadas y en las cristalinas de **2.1–2.3**.





Comp.	C2–N–S	C2–N–H1	H1–N–S	Σ	C1–N1–C3	C1–N1–H1'	C3–N1–H1'	Σ
2.1	(a)	121.8	115.9	112.6	350			
	(b)	119.9	118.6	110.6	349			
2.2	(a)	121.0	113.9	112.2	347	122.2	117.5	118.5
	(b)	119.8	113.8	110.7	344	123.9	117.1	118.9
2.3	(a)	121.1	112.9	112.1	346	122.7	118.4	122.7
	(b)	121.4	115.7	115.2	352	123.0	111.8	125.1

(a) Estructuras optimizadas por HF/6–31+G*, (b) datos cristalográficos de estructuras de rayos–X.

La disposición espacial del fragmento sulfonamídico y carboxiamídico mantienen la relación *anti* (H2–C2–N–H) entre el hidrógeno sulfonamídico y H2. Los ángulos diedros C2–N–S–C9 y N–C2–C1–N1 son similares a los del estado sólido, Tabla 2.5. En estos compuestos cada grupo sulfonamida tiene una conformación sinclinal similar a la reportada en 1,2-bis(N-bencenosulfonilamina) [93]. La conformación favorece el establecimiento de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el hidrógeno sulfonamídico y el oxígeno sulfonilo cercanos.

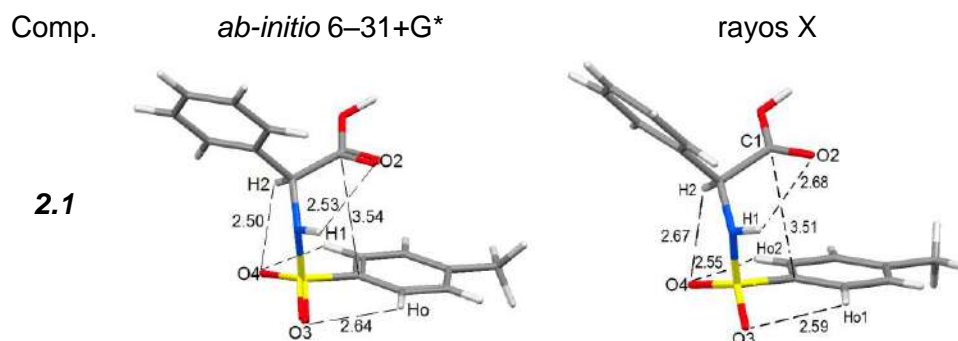
Tabla 2.5. Ángulos diedros del fragmento etanolamídico en estructuras optimizadas (HF/6–31+G*) y cristalinas de **2.1–2.3**.

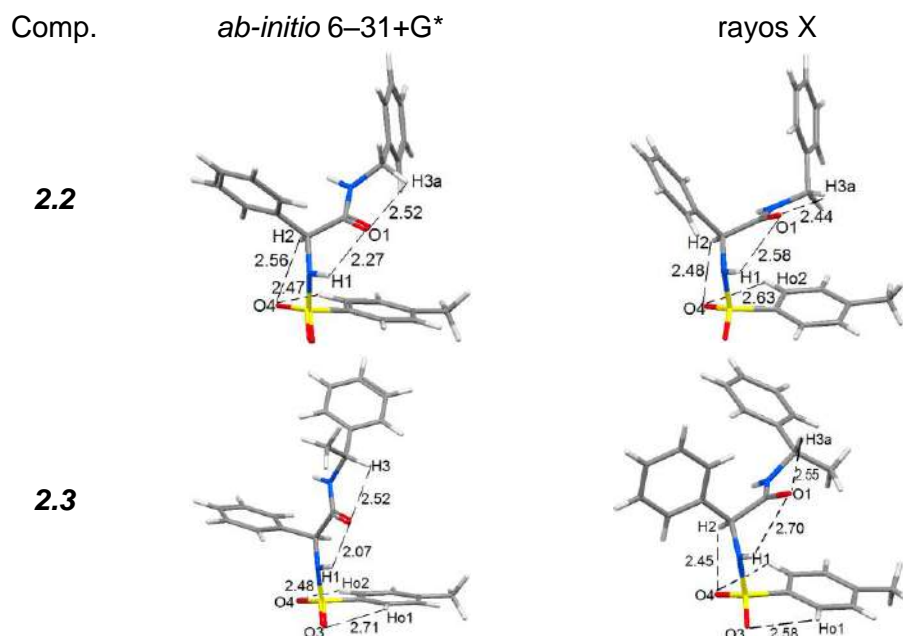
Comp.		C2-N-S-C9	H2-C2-N-H1	O1-C1-N1-H1	N1-C1-C2-N
	2.1 (a)	67.92	164.82		
	(b)	58.32	173.87		
	2.2 (a)	65.47	146.85	-170.74	162.04
	(b)	71.25	160.41	177.57	129.26
	2.3 (a)	64.67	107.23	-174.20	-171.00
	(b)	71.52	170.83	171.05	137.75

(a) Estructuras optimizadas por HF/6–31+G*, (b) datos cristalográficos de estructuras de rayos–X.

En las estructuras optimizadas por cálculos *ab-initio* y las obtenidas por difracción de rayos–X se encontraron enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los grupos NH, SO₂ y C=O e interacciones débiles $\pi\cdots\pi$ y H₂C–H $\cdots\pi$ que estabilizan la conformación doblada en forma de “U” en el estado sólido y en las estructuras calculadas de **2.1–2.3**, Tabla 2.6. En las sulfonamidas **2.1** y **2.2**, los grupos tosilo y carboxilo o carboxiamida están empalmados, mientras que en **2.3** tienen igual dirección, pero no son paralelos.

Tabla 2.6. Enlaces de hidrógeno intramoleculares en los conforméres optimizados y los encontrados en el cristal de **2.1–2.3**.





2.3.4 Estructura en el estado sólido de **2.1–2.3**.

2.3.4.1. Espectroscopía en el Infrarrojo.

En los espectros de infrarrojo de las amidas **2.1–2.3** se identificaron las bandas características de los grupos carboxílico, carboxiamídico y sulfonamídico, Tabla 2.7. La asignación de estas bandas se confirmó con los datos reportados para estos grupos funcionales [94].

Tabla 2.7. Datos de frecuencias de vibración experimentales en KBr (cm^{-1}) para las sulfonamidas **2.1–2.3**.

Comp.	2.1	2.2	2.3
$\nu[\text{O-H}]$	3592		
$\nu[\text{N-H}]^a$	3294	3242	3261
$\nu[\text{N-H}]^b$		3336	3311
$\nu[\text{C=O}]$	1724	1648	1645
$\nu[\text{S=O}]_a$	1325	1325	1329
$\nu[\text{C-O}]$	1461		
$\nu[\text{S=O}]_s$	1167	1167	1163
$\nu[\text{C-N}]$	1091		
$\nu[\text{C-S}]$	571		

a = NH-Ts, b = NH-C=O, f = fuerte, m= media, d = débil, a = ancha.

El análisis de las frecuencias de vibración de los grupos sulfonamídico $\nu[\text{N}-\text{H}(\text{Ts})]$ en $3242\text{--}3294\text{ cm}^{-1}$ y amídico $\nu[\text{N}-\text{H}(\text{C}=\text{O})]$ en $3311\text{--}3336\text{ cm}^{-1}$ sugiere que estos grupos participan en enlaces de hidrógeno intramoleculares, como se ha reportado [88].

2.3.4.2 Difracción de rayos-X.

*a. Pseudopolimorfos **2.1 (a-d)** derivados del ácido 2-fenil-2-(p-tosil sulfonamida)-acético.*

La sulfonamida **2.1** derivada de la fenilglicina es un compuesto que presenta *pseudo*-polimorfismo cristalográfico, debido a que tiene la capacidad de cristalizar en formas diferentes con moléculas de disolvente (CH_2Cl_2 , H_2O , CH_3OH y DMSO) incluidas en su red cristalina. En general, los polimorfos son de interés debido a que pueden tener propiedades físicas (dureza, densidad), químicas (reactividad, solubilidad) y fisicoquímicas (punto de fusión) diferentes [95], por lo anterior estos compuestos son de suma importancia en la industria farmacéutica.

En este estudio se presentan tres cristales polimorfos **2.1a-c**, de grupo espacial $\text{P}2_12_12_1$. Estos se analizaron y compararon con la estructura cristalina de **2.1d** ya reportada [26]. Con excepción de los cristales **2.1a** obtenidos de CH_2Cl_2 , los polimorfos **2.1b-d** co-cristalizan con una molécula de disolvente: **2.1b** con H_2O ; **2.1c** con CH_3OH y **2.1d** con DMSO, Figura 2.3.

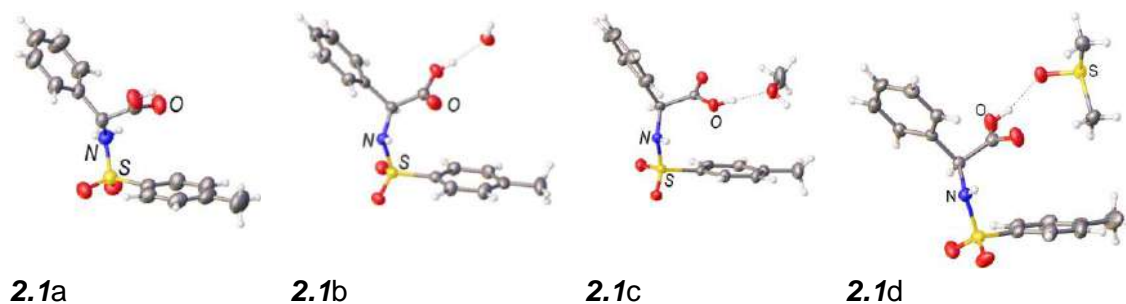


Figura 2.3. Estructuras ORTEP de los polimorfos (a) **2.1a**, (b) **2.1b**, (c) **2.1c**, (d) **2.1d**.

Todos los polimorfos presentan una conformación en “U”, con los grupos tosilo y carboxílico eclipsados, tal como se observa en las proyecciones “*spacefill*” de los polimorfos **2.1a** y **2.1c**, Figura 2.4.

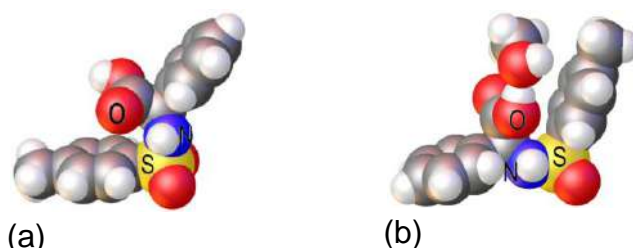


Figura 2.4. Modelo “*spacefill*” de los polimorfos (a) **2.1a** y (b) **2.1c**.

La conformación eclipsada se estabiliza con interacciones π - π entre los grupos tosilo y carboxílico como se deduce de la distancia entre C1...C_i-Ts: 3.376(3) Å (**2.1a**); 3.514(3) Å (**2.1b**), 3.290(2) Å (**2.1c**) y 3.299(3) Å (**2.1d**) y por interacciones del tipo CH π ...O=C: 3.22(3), 3.28(3), 3.49(3) Å (**2.1a**); 3.24(3), 3.33(3) Å (**2.1b**), 2.95(3) Å (**2.1c**) y 2.93(3), 3.372(3) Å (**2.1d**) las cuales fueron menores al valor reportada [CH π ...O=C 3.4469(16) Å] en dibencil-3,6-dimetilpirazina-2,5-dicarboxilatos [96]. Las moléculas tienen también enlaces de hidrógeno intramoleculares débiles, Tabla 2.8.

Tabla 2.8. Enlaces de hidrógeno intramoleculares en los polimorfos **2.1a–2.1d**.

Estructura	Enlaces de hidrógeno intramoleculares	2.1a	2.1b	2.1c	2.1d
	C2–H2...O2	2.46(2)	2.43(2)	2.53(2)	2.40(2)
	C2–H2...O3	2.53(2)	2.49(2)	2.51(2)	2.67(2)
	N1–H1...O1	2.52(3)	2.44(3)	2.58(2)	2.69(3)
	N1–H1...O4	2.43(3)	2.54(3)	2.45(3)	2.43(3)
	Co ₁ –Ho ₁ ...O3	2.55(3)	2.58(3)	2.57(2)	2.55(3)
	Co ₂ –Ho ₂ ...O4	2.69(3)	2.62(3)	2.80(2)	2.59(3)

En el empaquetamiento cristalino de los polimorfos **2.1a–2.1d** se encuentran también enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos carboxílico, sulfonamídico y las moléculas de disolvente. En el polimorfo **2.1a**, el arreglo

cristalino está estructurado por la asociación de tres moléculas de **2.1** a través de dos enlaces de hidrógeno $\text{SNH}\cdots\text{OC}$ 2.45(3) Å [ángulo N–H–O 165(2)°] y $\text{COH}\cdots\text{OC}$ 1.84(3) Å [ángulo H–O–C 171(3)°]. Estos favorecen la formación de anillos de once miembros que al repetirse sucesivamente generan un arreglo en 3D, Figura 2.5.

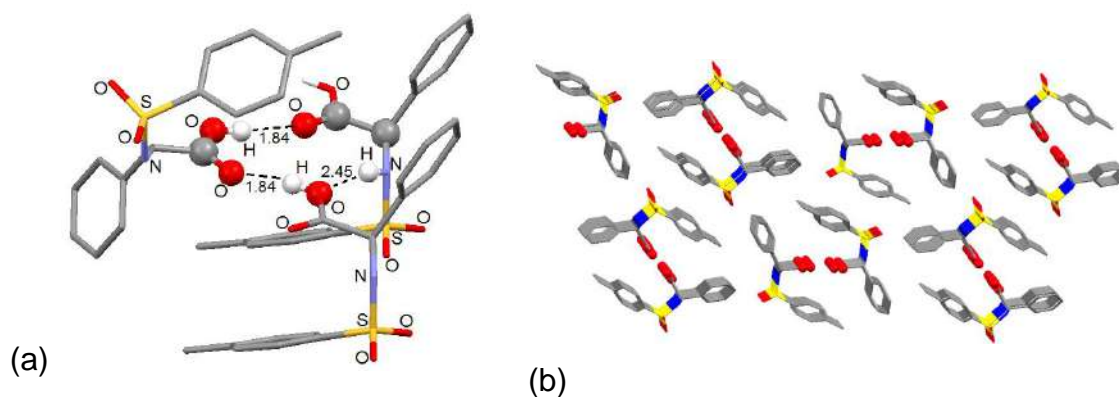


Figura 2.5. Interacciones intermoleculares en **2.1a**: (a) Crecimiento cristalino por enlaces $[\text{SNH}\cdots\text{O}'\text{C}1'$ y $\text{C}1'\text{O}'\text{H}\cdots\text{O}''\text{C}1'']$, (b) empaquetamiento cristalino, los átomos de hidrógeno han sido omitidos para una mayor claridad de la estructura.

Otra interacción intermolecular importante presente en las estructuras cristalinas de los polimorfos **2.1b-2.1d** es el enlace de hidrógeno entre los grupos carboxílicos y el disolvente de cocrystalización. El polimorfo **2.1b** que cocrystaliza con una molécula de agua presenta cuatro enlaces de hidrógeno intermoleculares con cuatro moléculas vecinas de **2.1**; dos, a través de grupos carboxílicos $\text{COH}\cdots\text{O}$ 1.73(3) Å [ángulo O–H–O 165(3)°] y $\text{HOH}\cdots\text{O}1$ 2.24(2) Å [ángulo O–H–O1 145(2)°]. El agua interacciona en forma bifurcada con los oxígenos del grupo sulfonilo de **2.1**: $\text{H}'\text{OH}\cdots\text{OS}$ 2.38(3) Å [ángulo O–H–O 120(2)°], $\text{HOH}'\cdots\text{OS}$ [2.78 Å] y con otra molécula de **2.1** $\text{HOH}'\cdots\text{OS}$ 2.15(3) Å [ángulo O–H–O 171(3)°], Figura 6a. En la figura 2.6b se presenta el empaquetamiento cristalino del polimorfo **2.1b**.

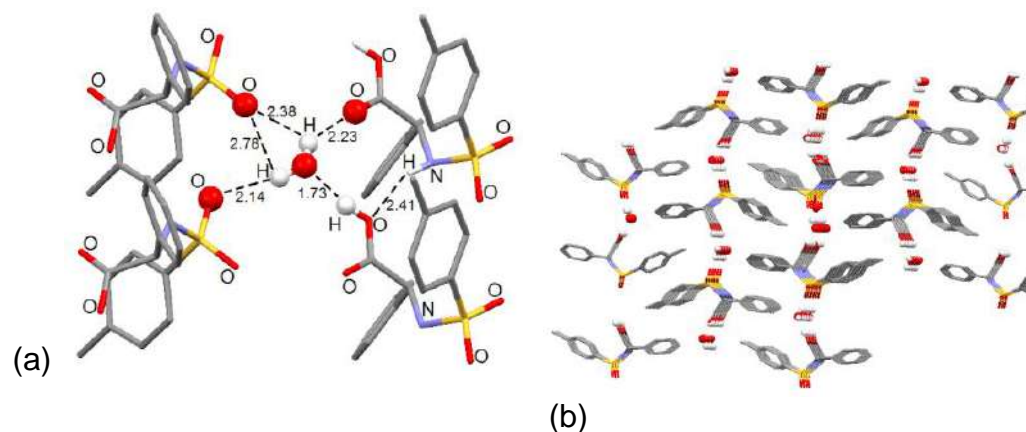
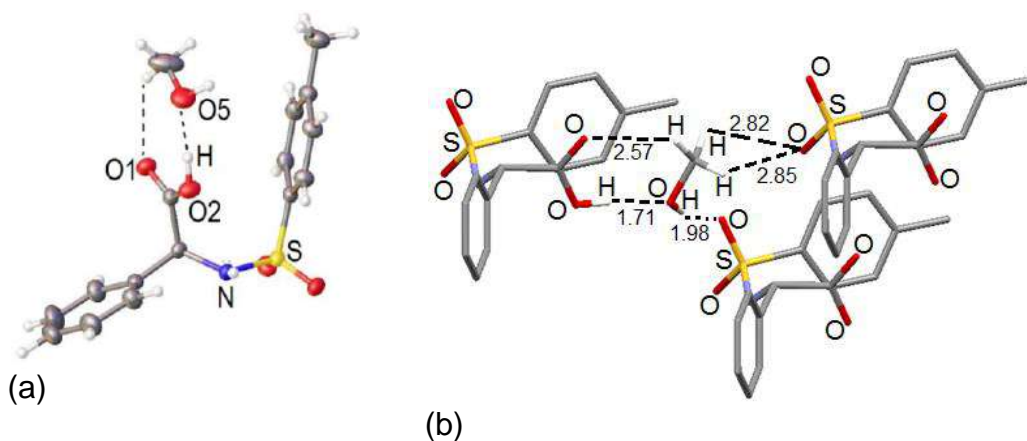
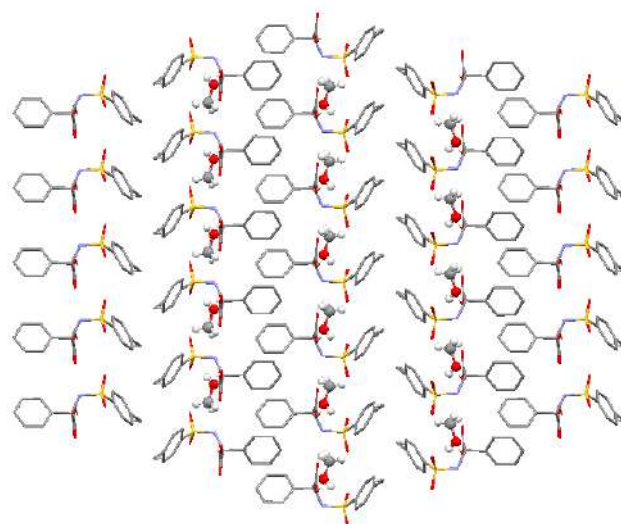


Figura 2.6. (a) Enlaces de hidrógeno intermoleculares entre **2.1** y H₂O, (b) red cristalina.

En el complejo huésped-hospedero **2.1c**, el metanol es la molécula huésped unida por dos enlaces de hidrógeno cooperativos, O2H...O5 1.71(3) Å [ángulo O–H–O5 175(3)°] y CH...O1 2.57(3) Å [ángulo C–H–O1 131(2)°] que forman un anillo plano de siete miembros, Figura 2.7a. Además de estas interacciones, cada molécula de metanol interactúa en forma bidentada con uno de los oxígenos de grupo sulfonilo, CH'...O 2.85(4) Å [ángulo C–H–O 103(2)°], CH''...O 2.82(4) Å [ángulo C–H–O 107(3)°] de una molécula vecina. El metanol establece un enlace de hidrógeno con otra molécula de **2.1** COH...O 1.99(4) Å [ángulo O–H–O 164(4)°], Figura 2.7b. En la figura 7c se describe el empaquetamiento cristalino del polimorfo **2.1c**.

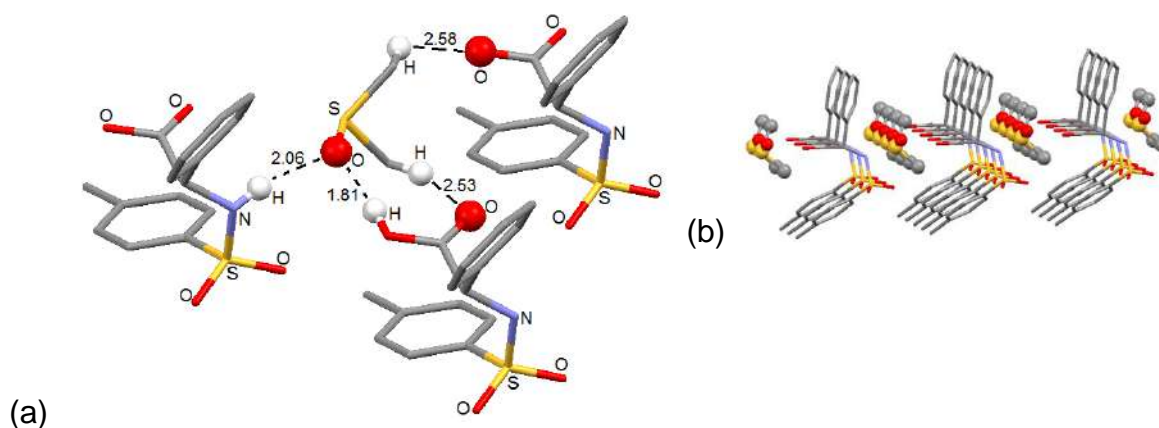




(c)

Figura 2.7. Enlaces de hidrógeno intermoleculares en **2.1c**: (a) interacciones huésped-hospedero, (b) interacciones CH...O, OH...O, (c) empaquetamiento cristalino.

La estructura cristalina de **2.1d** [26] mantiene la conformación en “u” y las interacciones intermoleculares con el disolvente. Se observa también un enlace de hidrógeno entre una molécula de DMSO y tres de **2.1**: SCH...O 2.58(3) Å [ángulo C–H–O 132(2)°], SCH...O' 2.54(3) Å [ángulo C–H–O' 155(2)°]. El oxígeno del DMSO presenta un interacción bifurcada con NH...O 2.07(3) Å [ángulo N–H–O 167(3)°] y COH...O 1.82(3) Å [ángulo O–H–O 166(3)°], Figura 2.8a. En el crecimiento 1D, las estructuras se acomodan formando canales con moléculas de disolvente incluidas, Figura 2.8b.



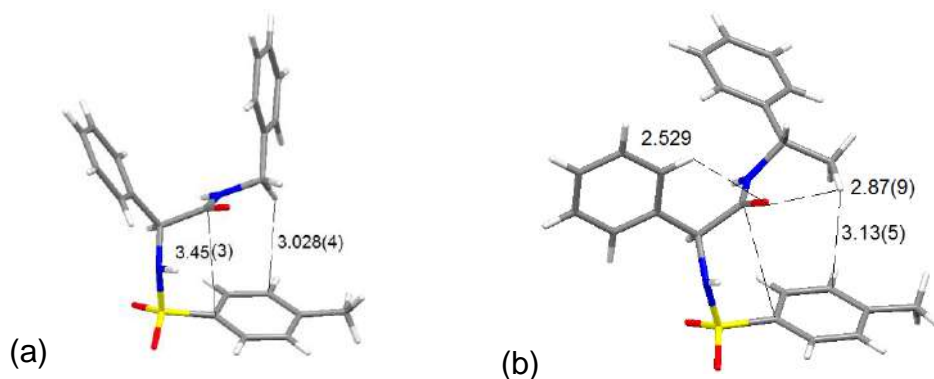
(a)

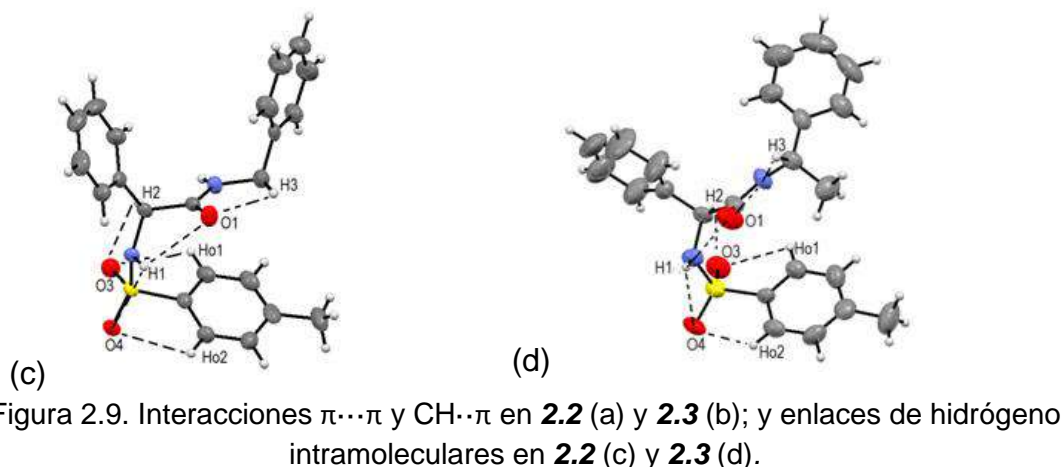
Figura 2.8. (a) Enlaces de hidrógeno intermoleculares entre **2.1** y DMSO, (b) arreglo cristalino de **2.1a**.

b. Estudio en el estado sólido de *N*-[1-feniletil]-[(2*S*)-2-(4-metilfenil sulfonamida)-2-fenilacetamida] **2.2** y *N*-[(1*R*)-1-feniletil]-[(2*S*)-2-(4-metil fenilsulfonamida)- 2-fenilacetamida] **2.3**.

Se presenta el análisis de la estructura cristalina de la sulfonamida **2.3**, (cristalizada de DMSO) y su comparación con la del compuesto **2.2** [27]. Es de interés conocer el efecto que produce en la conformación preferida la presencia de un nuevo centro estereogénico en **2.3** y en consecuencia, la formación futura de compuestos de coordinación.

En el análisis de las estructuras cristalinas de **2.2** y **2.3** se encontró que el grupo carbonilo C=O está casi paralelo al fenilo, esto favorece una interacción $\pi\cdots\pi$ entre C1 y C_i-Bn, **2.2** 3.452(3) Å, **2.3** 3.57(1) Å, Figura 2.9. Además, se observa interacciones débiles CH $\cdots\pi$, en **2.2** una entre un protón metilénico y el carbono meta del grupo tosilo C-H \cdots C_m, 3.028(4) Å [ángulo C-H- π 124.9(4)°] y en **2.3** dos interacciones, una de ellas entre un proton metílico y el carbono meta del grupo tosilo C-H \cdots C_m, 3.13(5) Å [ángulo C-H- π 127(4)°] y una interacción bifurcada entre los protones orto del grupo fenilo y un proton metílico con el grupo carbonilo C-H \cdots O, 2.529 Å [ángulo C-H- π 122.1°] y C-H \cdots O, 2.87(9) Å [ángulo C-H- π 110(6)°], estos valores se encuentran dentro de los valores reportadas para interacciones cortas CH/ π 2.89 \pm 0.14 Å en complejos derivados de β -ciclodextrinas y anillos aromáticos o para interacciones CH/ π de 2,3,6-tris(4-metilfenoxi)-1,3,5-triazina en donde el grupo metilo forma interacciones CH/ π 2.77–3.60 Å [96].



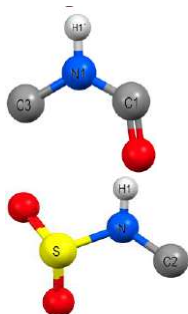


En las sulfonamidas **2.2** y **2.3**, el arreglo conformacional está también estabilizado por tres enlaces de hidrógeno intramoleculares bifurcados: entre el oxígeno $\text{C}=\text{O}1$ y los protones sulfonamídico y bencílico **2.2** $\text{NH}1 \cdots \text{O}1$ 2.585(3) Å [ángulo $\text{N}-\text{H}1-\text{O}1$ 101.9(2)°], $\text{CH} \cdots \text{O}1$ 2.442(2) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}1$ 103.4(3)°]; **2.3** $\text{NH}1 \cdots \text{O}1$ 2.69(6) Å [ángulo $\text{N}-\text{H}1-\text{O}1$ 97(6)°], $\text{C}3\text{H} \cdots \text{O}1$ 2.87(9) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}1$ 110(6)°]. Otra interacción se establece entre $\text{O}3$ del grupo sulfonilo con los protones bencílicos $\text{H}2$ y $\text{H}_{\text{o}1}$ del grupo tosilo, para **2.2** $\text{C}2\text{H} \cdots \text{O}3$ 2.476(3) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}3$ 108.5(2)°] y $\text{C}_{\text{o}1}\text{H}_{\text{o}1} \cdots \text{O}3 = 2.630(4)$ Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}3$ 101.7(3)°]; **2.3** $\text{C}2\text{H} \cdots \text{O}3$ 2.447(4) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}3$ 110.5(2)°], $\text{C}_{\text{o}1}\text{H}_{\text{o}1} \cdots \text{O}3$ 2.626(4) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}3$ 100.6°]. Existe además, una interacción entre $\text{O}4$ del grupo sulfonilo con los protones $\text{H}_{\text{o}1}$ y $\text{H}_{\text{o}2}$, **2.2** $\text{NH} \cdots \text{O}4$ 2.572(2) Å [ángulo $\text{N}-\text{H}-\text{O}4$ 72.0(2)°], $\text{C}_{\text{o}2}\text{H}_{\text{o}1} \cdots \text{O}4$ 2.587(3) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}4$ 102.6(3)°]; **2.3** $\text{NH} \cdots \text{O}4$ 2.56(7) Å [ángulo $\text{N}-\text{H}-\text{O}4$ 74(5)°], $\text{C}_{\text{o}2}\text{H}_{\text{o}1} \cdots \text{O}4$ 2.584(4) Å [ángulo $\text{C}-\text{H}-\text{O}4$ 102.4(2)°], Figuras 9c y 9d. Las distancias de los enlaces de hidrógeno mencionados son menores a la suma de los radios de van der Waals ($\sum r_{\text{vdw}} [\text{O} \cdots \text{H}] = 2.75$ Å).

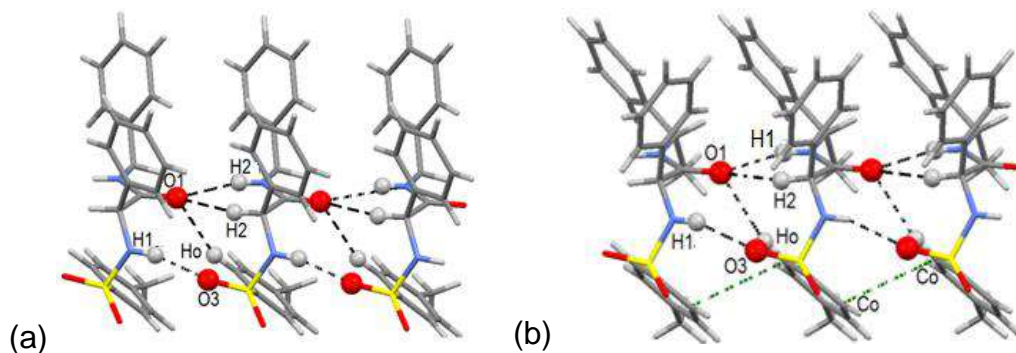
Los átomos de nitrógeno carboxiamídico en **2.2** y **2.3** (100% de hibridación sp^2) y sulfonamídico, **2.2** (95% sp^2) y **2.3** (98% sp^2) presentaron una geometría plana. Lo anterior se calculó considerando una hibridación de 100% sp^2 cuando la suma de ángulos (Σ) alrededor de los átomos de nitrógeno es de 360° y para sp^3 , $\Sigma = 328.8^\circ$, Tabla 2.9.

Tabla 2.9. Ángulos de enlace de los nitrógenos NHSO₂ y NHC=O.

Ángulos de enlace (°)	2.2	2.3
C3-N1-C1	123.9(2)	123.0(7)
H1'-N1-C1	118.6(3)	125.(5)
H1'-N1-C3	117.1(3)	112(5)
Σ	359.6	360
C2-N-S	119.8(2)	121.4(5)
H1-N-S	110.8(2)	116(5)
H1-N-C2	113.8(2)	115(5)
Σ	344	352



El crecimiento cristalino de las sulfonamidas **2.2** y **2.3** comprende un arreglo supramolecular en capas, soportado principalmente por dos tipos de enlaces de hidrógeno: una interacción trifurcada entre el oxígeno carbonílico O1 y los protones amídico H1', bencílico H2 y un hidrógeno orto del tosilo H_o. **2.2** N1H1...O1 2.255(3) Å [ángulo N1-H1-O1 165.3(3)°], C2H...O1 2.479(4) Å [ángulo C-H-O1 153.6(2)°], C_oH_o...O1 2.539(3) Å [ángulo C_o-H_o-O1 160.2(3)°]; **2.3** N1H1...O1 2.15(7) Å [ángulo N1-H1-O1 162(6)°], C2H...O1 2.624(5) Å [ángulo C-H-O1 149.5°], C_oH_o...O1 2.622(5) Å [ángulo C_o-H_o-O1 164.1°], Figura 2.10. La otra interacción intermolecular se da entre el O3 del grupo sulfonilo y el protón sulfonamídico **2.2** NH1...O3 2.013(2) Å [ángulo N1-H1-O3 164.7(2)°], **2.3** NH1...O3 2.15(7) Å [ángulo N1-H1-O3 160(7)°], Además, el compuesto **2.3** presenta una interacción π...π estabilizante entre los C_o del tosilo de dos moléculas, [C_o...C_o' 3.40(1) Å], la cual contribuye al arreglo conformacional y supramolecular en capas.

Figura 2.10. Enlaces de hidrógeno intermoleculares en: (a) **2.2** y (b) **2.3**.

La diferencia principal entre las estructuras cristalinas de **2.2** y **2.3** es su empaquetamiento cristalino. El compuesto **2.2** presenta un ensamble supramolecular 3D poroso, mientras **2.3** lo hace en 2D. Los arreglos supramoleculares son soportados en los dos casos por enlaces de hidrógeno intermoleculares del tipo $\text{CH}\cdots\pi$. En el compuesto **2.2**, las capas se unen por dos interacciones, una entre el protón orto H_o del grupo tosilo y el carbono orto C_o de grupos bencilos $\text{C}_o\text{H}_o\cdots\text{C}_o$ 2.861(4) Å {ángulo $\text{C}_o\text{H}_o\text{C}_o'$ 146.1(3)°} y otra entre el protón metílico H_{4a} y el carbono C_p del anillo bencílico, $\text{C}_4\text{H}_{4a}\cdots\text{C}_p$ 2.757(5) Å {ángulo $\text{C}_4\text{H}_4\text{C}_p'$ 142.2(3)°}. Estas interacciones están de acuerdo con los valores de distancia y ángulos de enlace reportados $\text{CH}\cdots\pi\text{Ph}$ 2.79(2) Å y $\text{C-H}\cdots\pi\text{Ph}$ 142(2)°, en donde el grupo aceptor π es un fenilo [96], Figura 2.11a.

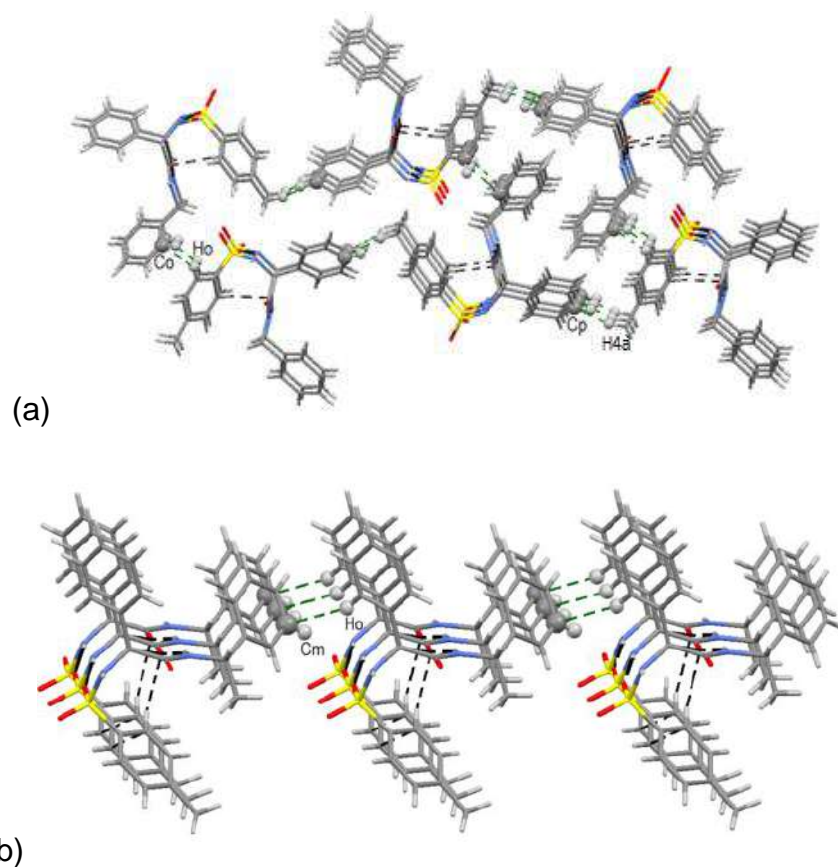


Figura 2.11. Arreglo cristalino en (a) **2.2** y (b) **2.3**.

El arreglo supramolecular en 2D de la sulfonamida **2.3** se basa en cadenas unidas por enlaces de hidrógeno entre $\text{C}_o\text{H}_o\cdots\text{C}_m'$ [2.87(1) Å, $\text{C}_o\text{H}_o\text{C}_m'$ 159.1°],

Figura 2.11b. En particular, en este estudio se considera que los enlaces de hidrógeno no convencionales $\text{CH}\cdots\pi$ contribuyeron significativamente en los diferentes arreglos cristalinos observados en **2.2** y **2.3**. Lo anterior es congruente, con el comportamiento de un gran número de estructuras publicadas en donde se estable que los enlaces de hidrógeno $\text{CH}\cdots\pi$ son responsables de la conformación plegada de las moléculas orgánicas y de la estructura 3D de las proteínas [97].

2.3.5 Parámetros de reactividad de sulfonamidas **2.1–2.3** por cálculos *ab-initio* HF/6–31+G*.

A partir de los confórmeros de mínima energía calculados para **2.1–2.3**, Tabla 2.6, mediante la base 6–31+G*, se obtuvieron las cargas de Mülliken, los orbitales frontera HOMO y LUMO y el potencial electrostático, para evaluar su reactividad y complementar el estudio de estructura electrónica de las especies monoaniónicas y dianiónicas de las amidas **2.1–2.3** abordados en el Capítulo III.

Las sulfonamidas **2.1–2.3** poseen dos protones lábiles de diferente acidez. En el compuesto **2.1**, un hidrógeno carboxílico (que se espera sea el de mayor acidez) y uno sulfonamídico. En las sulfonamidas **2.2** y **2.3** que tienen en su estructura un hidrógeno sulfonamídico y uno carboxiamídico, ambos susceptibles a la desprotonación. En este contexto, el sulfonamídico, con mayor carga de Mülliken es el sitio de mayor acidez, tal como se estableció en el estudio electroquímico (Capítulo III), Tabla 2.10.

Tabla 2.10. Cargas de Mülliken de los hidrógenos COOH , SO_2NH y C=ONH de las sulfonamidas **2.1–2.3**.

Comp.	COOH	SO_2NH	C=ONH
2.1	0.555	0.501	
2.2		0.506	0.477
2.3		0.522	0.490

En las moléculas, el sitio de mayor acidez está directamente relacionado con el orbital molecular no ocupado de más baja energía LUMO [98]. A manera de ejemplo, se presentan en la figura 2.12 y 2.13, el orbital LUMO para las sulfonamidas **2.1–2.3**.

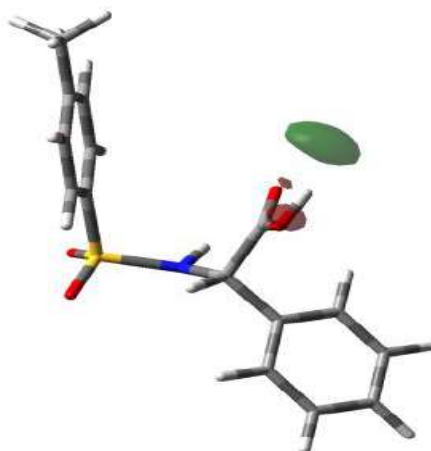


Figura 2.12. Densidad de superficie LUMO calculado con un isovalor de 0.04, la fase positiva del orbital es la región en rojo, mientras la negativa es verde.

En la figura 2.12 se puede observar que en el compuesto **2.1** el orbital LUMO está localizado en el grupo carboxílico y que la carga negativa está distribuida sobre los átomos de oxígeno, siendo este el lugar más susceptible a ataques electrofílicos, mientras que la positiva está en el hidrógeno carboxílico COOH y es el sitio más reactivo a nucleófilos.

Como se mencionó anteriormente, el orbital LUMO representa un orbital que tiene la habilidad de aceptar un electrón, mientras el HOMO puede donar un electrón, la diferencia entre la energía de estos dos orbitales o gap de energía es de importancia ya que proporciona información de la estabilidad cinética, la reactividad química, las propiedades de dureza y blandura de una molécula [99]. Para evaluar la reactividad de las sulfonamidas **2.2** y **2.3** se obtuvieron los orbitales de frontera respectivos, Figura 2.13.

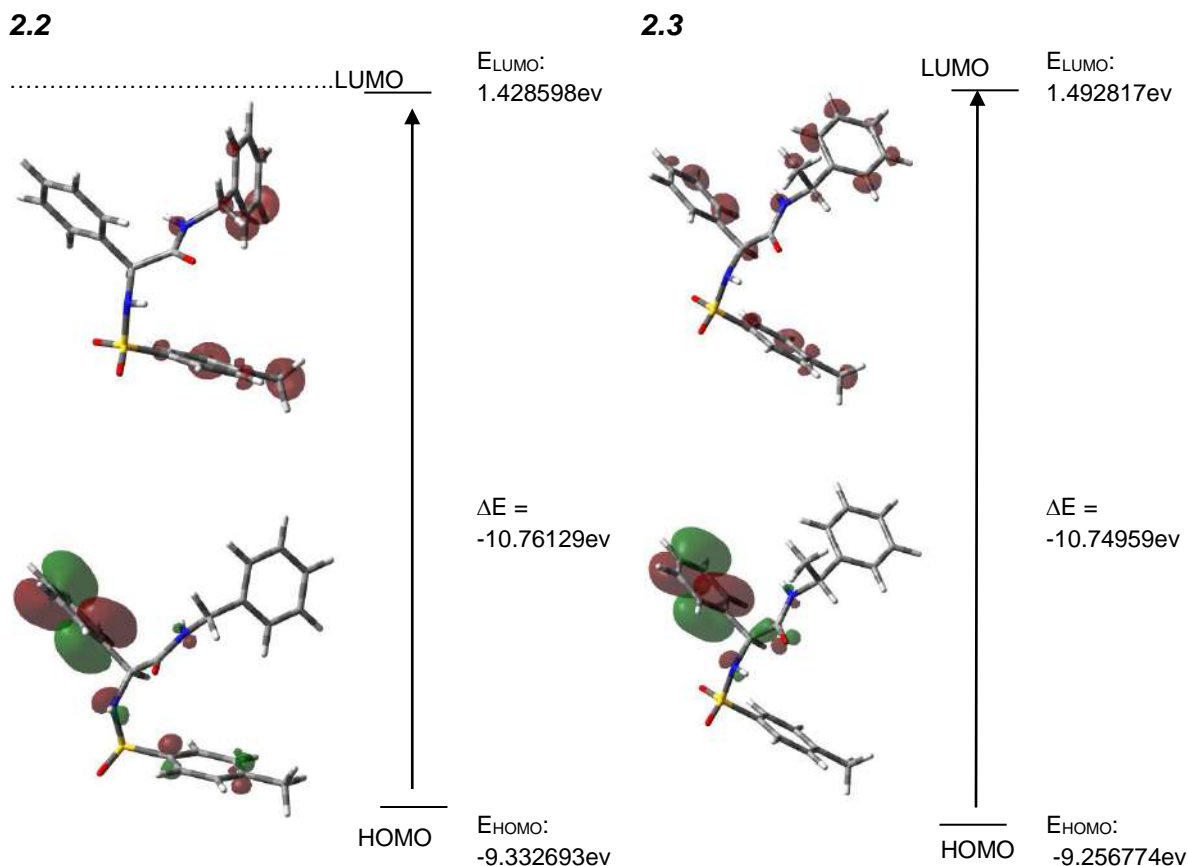


Figura 2.13. Energías de los orbitales HOMO y LUMO en las sulfonamidas **2.2** y **2.3**.

En la figura 2.13, el HOMO de estas amidas está localizado en los anillos aromáticos (fenilo y tosilo en **2.3**) y en los nitrógenos carboxiamídico y sulfonamídico, siendo estos últimos los sitios de mayor reactividad en ataques electrofílicos. El LUMO se localiza en los anillos aromáticos y particularmente en el nitrógeno amídico, el cual se considera el sitio con mayor probabilidad de reaccionar con nucleófilos.

Para estas amidas se calculó el *gap* de energía entre los orbitales HOMO–LUMO, los valores bajos del *gap* de energía sugieren una eventual transferencia de carga del grupo fenilo al tosilo, similar a la del 4-metil-N-(naftaleno-1-il)bencen-sulfonamida [100].

El análisis del potencial electrostático molecular MEP es de crucial importancia debido a que permite determinar el tamaño, la forma y las regiones del potencial

electrostático positivo, negativo y neutro en términos de un gradiente de color [101]. Esta información da una referencia de los sitios de la molécula que son más reactivos a diferentes metales. El potencial electrostático representado por los siguientes colores rojo>naranja>amarillo>verde>azul indica que las regiones con mayor densidad electrónica son de color rojo, mientras las regiones de menor densidad electrónica en las moléculas están de azul. A manera de ejemplo, se presenta el mapa del potencial electrostático calculado para la sulfonamida **2.1**.

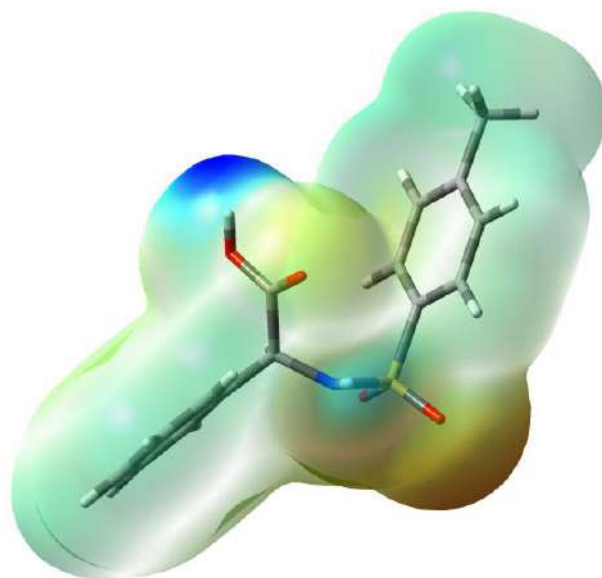


Figura 2.14. Mapa de potencial electrostático para la sulfonamida **2.1**.

La figura 2.14 muestra dos zonas coloreadas de amarillo sobre los átomos de oxígeno los cuales representan las regiones de mayor densidad electrónica en **2.1**. Además, en el MEP, también se observa una región de color azul intenso en el hidrógeno carboxílico, siendo este el sitio de mayor acidez en la molécula.

2.4 CONCLUSIONES

- Se llevó a cabo la síntesis de las sulfonamidas **2.1–2.3** modificando el método reportado para mejorar los rendimientos de reacción.
- Las estructuras cristalinas de las sulfonamidas presentan diferentes interacciones intra e intermoleculares, por enlaces de hidrógeno e interacciones débiles del tipo $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$, los últimos son responsables de los arreglos supramoleculares cristalinos en 2D para **2.3** y en 3D para **2.1** y **2.2**.
- Se determinó que la conformación molecular de las amidas en el estado sólido y en fase gaseosa (HF/6–31+G*) es plegada en forma de “U” con los grupos tosilos y amidas o carboxílicos empalmados.
- Las estructuras optimizadas por cálculos *ab-initio* tuvieron una buena correlación con los datos experimentales. El grupo sulfona en el estado sólido y en fase gaseosa tiene una conformación sinclinal con el hidrógeno sulfonamídico y un oxígeno de la sulfona orientados en la misma dirección lo cual favorece un enlace de hidrógeno intramolecular.
- El análisis de los polimorfos **2.1** (*a–d*) sugiere que el arreglo conformacional de **2.1** juega un papel importante en el reconocimiento molecular, como en los complejos huésped–hospedero **2.1a–c**, en donde las moléculas de disolvente o huésped forman enlaces de hidrógeno intermoleculares fuertes con el grupo carboxílico u hospedero.

ESTUDIO DE LA ACIDEZ DE UNA SERIE DE DIHIDROXIAMIDAS Y
SULFONAMIDAS POR VOLTAMPEROMETRÍA CÍCLICA Y TITULACIÓN
CONDUCTIMÉTRICA

3.1 INTRODUCCIÓN

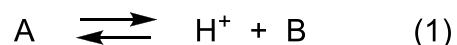
Las hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** y las sulfonamidas **2.1–2.5** son ligantes en química de coordinación de metales del grupo representativo, por lo que es de interés conocer la acidez de los protones lábiles C=ONH, SO₂NH, COOH y OH presentes en estas estructuras. Por esta razón, se obtuvieron los valores de pK_a de estas moléculas en DMSO mediante voltamperometría cíclica. Once ácidos débiles que presentan grupos COOH, CONH y SO₂NH se redujeron a su base conjugada y a hidrógeno en dimetilsulfóxido sobre un electrodo de platino previamente pulido. Los valores de pK_a en DMSO de **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5** variaron de 8.0 a 14.5.

Las bases conjugadas obtenidas por voltamperometría cíclica se estudiaron por cálculos de estructura electrónica *ab-initio* HF/6–31+G*. Los resultados mostraron que los aniones optimizados se estabilizan por enlaces de hidrógeno intramoleculares fuertes, los cuales conducen a arreglos conformacionales cíclicos. La acidez relativa de los hidrógenos lábiles en las hidroxiamidas y sulfonamidas se evaluó por el valor del ΔG en cada desprotonación sucesiva de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8**. En ellas, el protón más ácido fue el amídico CONH, mientras que en la sulfonamida **2.1** es el protón del grupo carboxílico COOH. Los valores experimentales de pK_aDMSO y los valores de ΔG calculados mostraron una buena correlación teórico-experimental.

La valoración de los tres protones ácidos en las hidroxiamidas (dos OH y uno NH) y dos en las sulfonamidas (NH₂SO₂ y/o COOH o NHCO) también se llevó a cabo por titulación conductimétrica con *n*-Bu₄NOH.

3.2 ANTECEDENTES

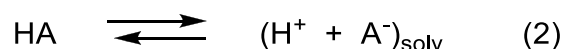
En general, las propiedades ácido-base de algunos compuestos químicos son definidas por el concepto de acidez de Bronsted-Lowry. Los ácidos son sustancias capaces de donar protones mientras que las bases son capaces de aceptarlos. La relación entre un ácido **A** y su base conjugada **B** se expresa por la ecuación 1.



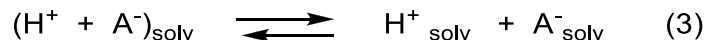
Los equilibrios de disociación de un ácido o una base son caracterizados por una constante ácida (*K*_a) o básica (*K*_b), generalmente expresada como p*K*_a o p*K*_b. En los ácidos o bases fuertes la mayoría de sus moléculas se encuentran disociadas, mientras que en los débiles presentan constantes de ionización pequeñas y son poco disociables [102].

Entre los dos tipos de amidas (carboxiamidas y sulfonamidas) objeto de estudio de este trabajo, se considera que las sulfonamidas son más ácidas que las carboxiamidas debido a la deslocalización efectiva de una carga negativa, en los átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, lo cual tiene como consecuencia un acortamiento del enlace S–N por incremento de la interacción *d*π–*p*π entre ellos. Los valores de p*K*_a de la bencensulfonamida PhSO₂NH₂ (10.1), N-arilsulfonamida PhSO₂NHPh (9.65) y dibencensulfonamida (PhSO₂)₂NH (1.45), varían al cambiar los sustituyentes [103] y son menores que en las carboxiamidas (acetamida 15). En las carboxiamidas, la disociación del enlace N–H provoca una carga negativa en el nitrógeno, la cual puede ser deslocalizada y/o estabilizada por enlaces de

hidrógeno fuertes con moléculas de disolvente [104]. Es importante tener en cuenta que la acidez y/o basicidad de una especie química depende de factores tales como la electronegatividad del átomo unido al protón, los efectos inductivos, los sustituyentes y la resonancia electrónica en las moléculas. Asimismo, la labilidad del protón se afecta por la habilidad del disolvente para solvatar las especies del ácido disociado (H^+ , A^-). El disolvente afecta los procesos de ionización de HA al romper el enlace covalente H–A y la formación del par iónico (H^+ , A^-) [105], Ecuación 2.



En la etapa de disociación, el disolvente forma los iones libres solvatados (H^+ + A^-)_{solv}, Ecuación 3.



En este capítulo, se discute la determinación del pKa por voltamperometría cíclica de seis nuevas carboxiamidas (**1.1–1.5** y **1.8**) y cinco sulfonamidas **2.1–2.5**. El pKa es un dato importante en el estudio de estas moléculas polifuncionales con dos o tres protones lábiles debido a que permite predecir el comportamiento de estos ligantes en la química de coordinación del grupo representativo (capítulos IV–VI).

3.3 RESULTADOS Y DISCUSION

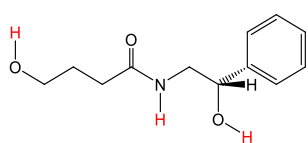
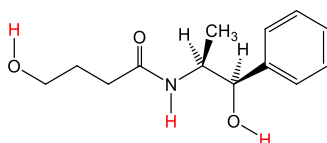
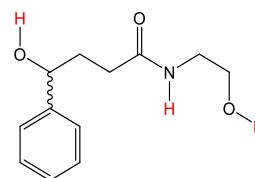
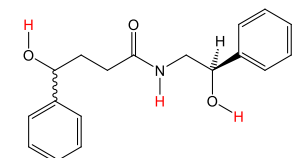
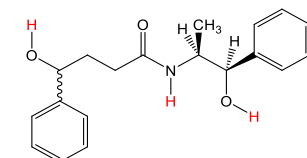
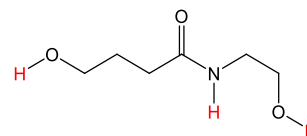
3.3.1 Voltamperometría cíclica de hidroxiamidas {OH(CHR)₂NHCO(CHR)₃OH, R = H, CH₃, C₆H₅} **1.1–1.5** y sulfonamidas **2.1–2.3** {Y(CO)CHC₆H₅ NHSO₄C₇H₇; Y = OH, NHCH(R)C₆H₅, R = H, CH₃}, y **2.4**, **2.5** {C₆H₅(CHR)NHSO₄C₇H₇; R = H, CH₃}.

El principal motivo de estudiar la acidez de una serie de carboxiamidas y sulfonamidas fue conocer su capacidad para formar especies aniónicas que pudieran ser empleadas como ligantes en reacciones de coordinación con elementos del grupo principal. Con esta idea se determinó el pKa de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8** y de las sulfonamidas **2.1–2.5** utilizando la voltamperometría cíclica. En esta sección, se discutirán los procesos de óxido-reducción de las once amidas, considerando que las reacciones de transferencia de electrones podrían estar acopladas con procesos de desprotonación y asociación de las especies aniónicas.

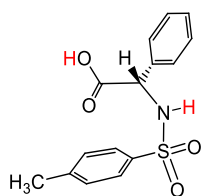
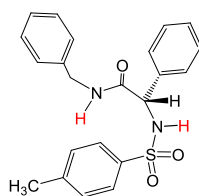
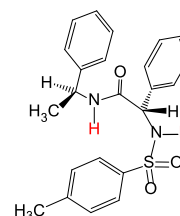
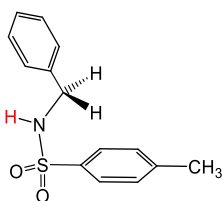
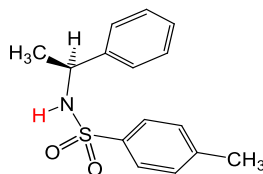
Las hidroxiamidas **1.1–1.5** (capítulo I) presentan una cadena alifática de nueve miembros con diferentes sustituyentes (H, CH₃, C₆H₅) y tres protones lábiles (2OH y NH) de diferente acidez. Con el propósito de tener una molécula modelo de referencia se usó la hidroxiamida **1.8** que es una molécula sin sustituyentes y cuyo valor de pKa es conocido [106]. El protón más ácido (COOH o HNC=O y HNSO₂) en las sulfonamidas **2.1–2.3** (capítulo II) se comparó con el de **2.4** y **2.5** portadoras de un solo protón lábil, Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Estructuras de las amidas estudiadas por voltamperometría cíclica.

Hidroxiamidas

**1.1****1.2****1.3****1.4****1.5****1.8**

Sulfonamidas

**2.1****2.2****2.3****2.4****2.5**

Para realizar el estudio voltamperométrico de estas amidas se utilizó el dimetilsulfóxido como disolvente y un electrodo de platino recién pulido como electrodo de trabajo. Previo al experimento, se demostró que los compuestos no eran electroactivos sobre carbón vítreo y se confirmó el efecto electrocatalítico del platino. Los voltamperogramas de los once compuestos (Apéndice B) muestran la forma típica de la reducción de protones sobre platino [107]. En los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.4–2.5**, los voltamperogramas presentaron picos anchos como en **1.1**, Figura 3.1a, lo cual sugiere que el mecanismo de transferencia de electrones es lento [3]. Sin embargo, los voltamperogramas de **2.1–2.3** presentan señales

más definidas que indican un mecanismo de reducción diferente, como se ejemplifica para **2.2**, Figura 3.1b.

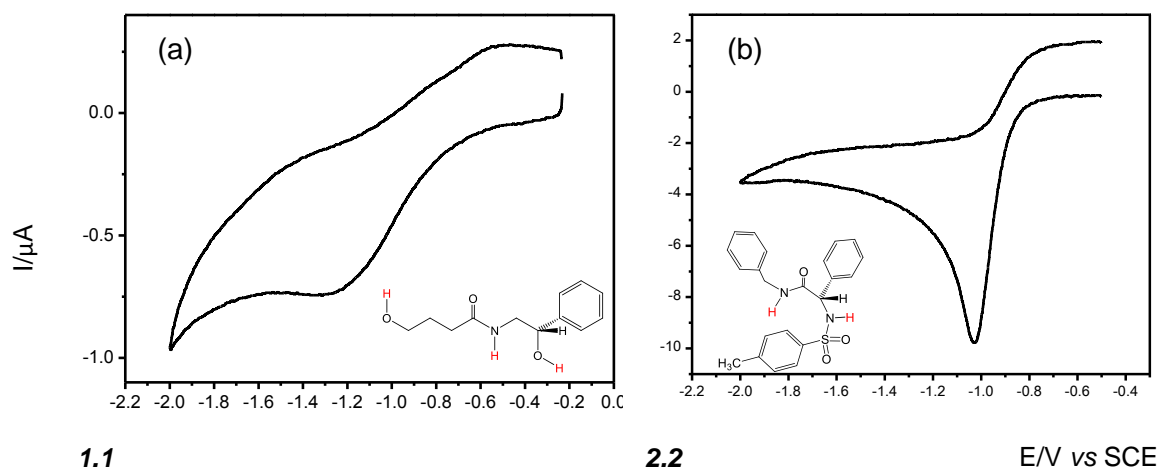


Figura 3.1. Comportamiento voltamperométrico de: (a) **1.1** y (b) **2.2** (2mM), obtenidos en una solución 0.1 M de $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, en DMSO a 0.1 Vs^{-1} .

El comportamiento voltamperométrico de estas amidas provoca dos picos: catódico (I) y anódico (II), Figura 3.2. En el pico I se observa el proceso de reducción, mientras que en II el de oxidación.

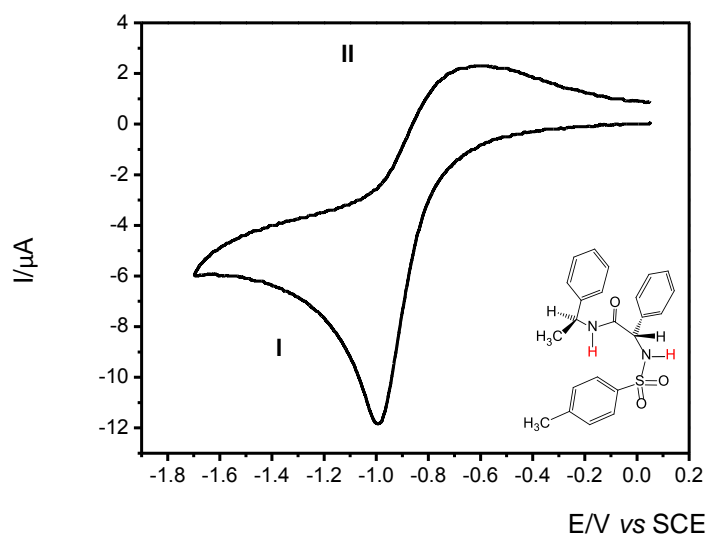


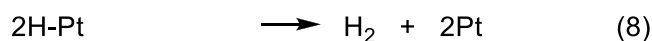
Figura 3.2. Voltamperograma del compuesto **2.3** (2 mM) obtenido en una solución 0.1M de $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ en DMSO a 0.1 Vs^{-1} .

El proceso de reducción (pico catódico) se ha relacionado con el rompimiento del enlace A–H. De acuerdo a los resultados de Treimer y Evans [108] acerca de la reducción de ácidos orgánicos sobre platino, el proceso de reducción depende de la acidez del compuesto y puede ocurrir por los siguientes mecanismos:

- Ácidos con $pK_{aDMSO} < 6$, son reducidos por un mecanismo CE (*Chemical-Electrochemical*), Ecuaciones 4 y 5.



- Ácidos con $pK_{aDMSO} > 6$, son reducidos por un mecanismo, basado en la reducción directa del ácido HA sobre la superficie del electrodo de platino, seguido de un proceso de adsorción de hidrógeno, Ecuaciones 6–8.



Se ha establecido que el ácido dicloroacético, que es el compuesto más ácido estudiado, sigue el segundo mecanismo. Por lo tanto, es de esperar que si las amidas estudiadas en esta sección son menos ácidas que el ácido dicloroacético, los pK_a de la serie de hidroxiamidas y sulfonamidas deberán ser mayores de 6, por lo que seguirían el segundo mecanismo de reducción.

En el estudio de Treimer y Evans, también se demostró que en los compuestos con $pK_{aDMSO} > 6$, el potencial del pico catódico (E_{pc}) varía linealmente con el pK_a , Figura 3.3. Del análisis de regresión lineal de los datos de E_{pc} vs pK_a se obtuvo la ecuación 9, que se empleará en este trabajo para el cálculo del pK_a de los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.4–2.5**.

$$\text{pKa} = (E_{\text{pc}} + 0.710)/(-0.079) \quad (9)$$

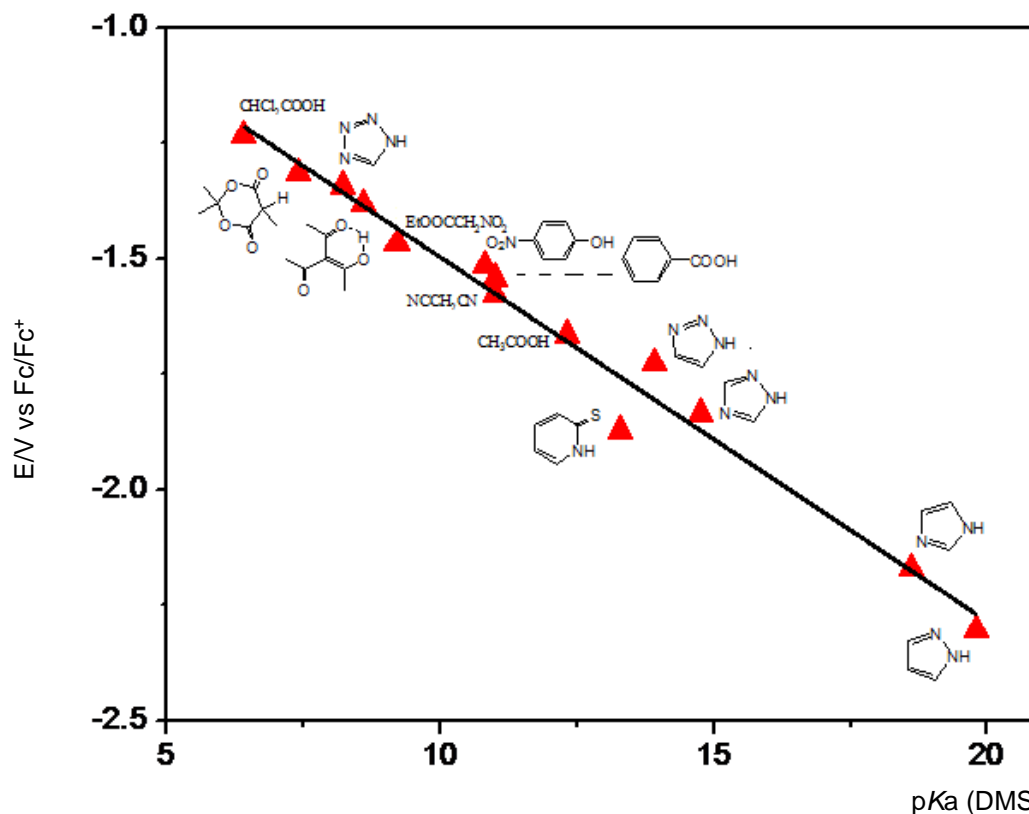


Figura 3.3. Datos de voltamperometría cíclica a 0.1 V s^{-1} de una solución 2 mM de ácidos débiles en DMSO, obtenidos sobre un electrodo de platino. Los triángulos (▲) indican el potencial de pico catódico de cada compuesto y la línea continua representa la regresión lineal ($E_{\text{pc}} = -0.710(\pm 0.041) - 0.079(\pm 0.003) \text{ pKa(DMSO)}$; $r = 0.995$ [2]).

Es importante destacar que de los voltamperogramas de los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.4–2.5**, a 0.1 Vs^{-1} , se determinaron algunos parámetros importantes como: el potencial del pico catódico (E_{pc}), el potencial del anódico (E_{pa}) y la amplitud a media altura ($E_{\text{p}} - E_{\text{p}/2}$), Tabla 3.2. En todos los casos, la separación $E_{\text{pc}} - E_{\text{pc}/2}$ fue de $80\text{--}346 \text{ mV}$, lo que indica que la reducción de los protones ácidos varía desde cuasi-reversible a electroquímicamente irreversible [109]. Con la ayuda de la ecuación 9, los datos de potencial de pico catódico permitieron estimar el valor de pKa de cada uno de los compuestos en DMSO.

Tabla 3.2. Datos de voltamperometría cíclica a 0.1 V s^{-1} , de soluciones 2 mM de los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.4–2.5**, obtenidos sobre un electrodo de platino recién pulido en una solución 0.1 M de $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ en DMSO.

	Compuestos	E_{pc}/V vs Fc/Fc+	E_{pa}/V vs Fc/Fc+	$E_{p/2}-E_{pc}$ (mV)	pKa
Hidroxiamidas	1.1	-1.789	-1.02	333	13.6
	1.2	-1.601	-0.98	267	11.3
	1.3	-1.733	-1.01	271	12.9
	1.4	-1.759	-1.24	294	13.3
	1.5	-1.587	b	222	11.1
	1.8	-1.857	-1.24	346	14.5
Sulfonamidas	2.1	-1.343	-1.11	100	8.0
	2.2	-1.483	-1.13	80	9.8
	2.3	-1.450	b	116	9.4
	2.4	-1.500	-1.14	242	10.0
	2.5	-1.606	-1.13	323	11.3

^aLos $pK_{a\text{DMSO}}$ se determinaron a 0.1 V s^{-1} con un electrodo de platino y son referidos al potencial formal de la pareja ferricinio/ferroceno, ^bNo se determinó.

Los resultados mostraron que los once compuestos estudiados en DMSO presentaron valores de pKa entre 8.0 y 14.5, lo que refleja los diferentes niveles de acidez. En este contexto, fue posible determinar que el mecanismo de reducción de las hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** y sulfonamidas **2.4–2.5** es el mostrado en las ecuaciones 6–8, en donde es indispensable el uso de una superficie catalítica (electrodo de platino) para el proceso de reducción.

Es importante señalar que en el pico anódico (pico II) se propone la oxidación de dihidrógeno para generar H^+ , Ecuación 10, y consecuentemente la regeneración del ácido original HA, Ecuación 11.



En la Tabla 3.2 se presentan los valores de pKa de las hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** (pKa entre 14.5 a 9.1) que son menores a los de las sulfonamidas **2.1–2.5** (pKa entre 11.3 a 8.0). En la Figura 3.4, los voltamperogramas de los ácidos débiles **1.2**, **1.3**, **1.8** y **2.1–2.3** representan, en general, el comportamiento voltamperométrico de las amidas **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5** que indica un mecanismo de reducción por descarga directa sobre el electrodo de platino discutido anteriormente.

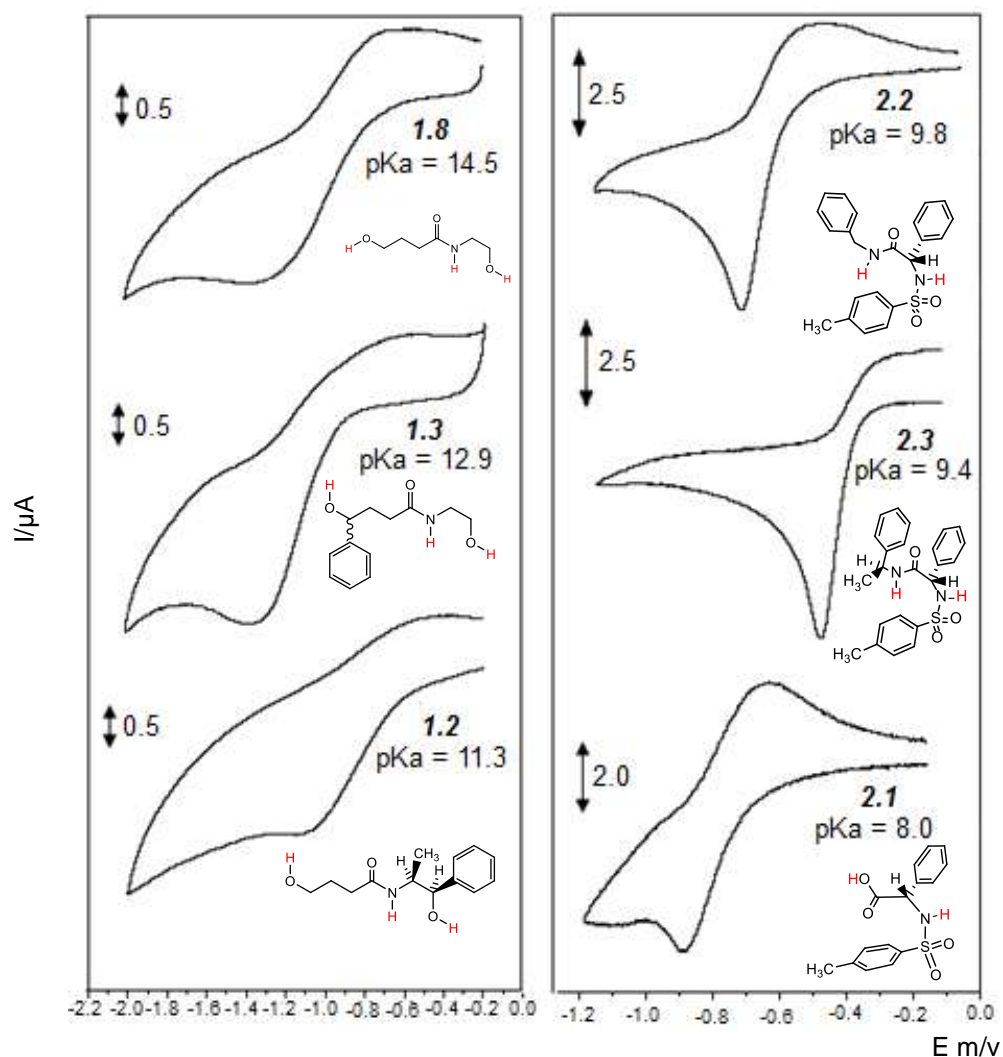


Figura 3.4. Voltamperogramas de las hidroxiamidas **1.2**, **1.3**, **1.8** y las sulfonamidas **2.1–2.3**, en orden decreciente de acidez. Los voltamperogramas fueron obtenidos en una solución 0.1 M de $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$, en DMSO a 0.1 Vs^{-1} .

Como se observa en la Figura 3.4, las amidas presentaron voltamperogramas de diferente forma que proporcionan información importante en relación a la velocidad de reacción (cinética) y a su fuerza motriz ΔG° (termodinámica). En este contexto, la forma ancha de los voltamperogramas se relacionó directamente con el mecanismo electroquímico de transferencia de electrones, que involucra la estabilización de las especies aniónicas por interacciones intra o intermoleculares, el efecto del disolvente y el cambio conformacional generado por la transferencia electrónica.

Así, con el propósito de tener un mejor entendimiento del mecanismo de transferencia de electrones que se da en las amidas estudiadas, se consideraron los aspectos más relevantes de la teoría de Marcus [110] sobre la energía de reorganización (λ) de las moléculas durante la transferencia de electrones, Ecuación 12.

$$\lambda = \lambda_i + \lambda_o \quad (12)$$

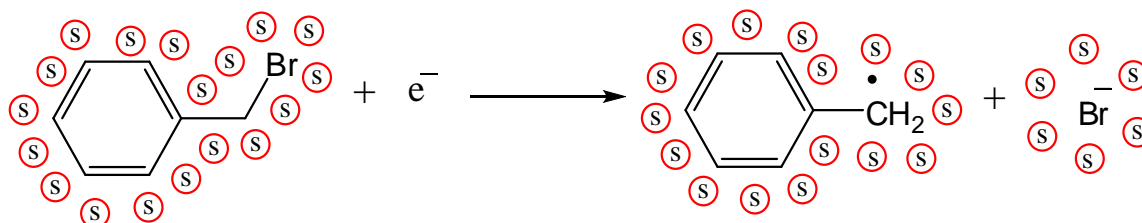
λ_i = energía de reorganización interna

λ_o = energía de reorganización externa

La energía de reorganización (λ) incluye modificaciones en la geometría (esfera interna λ_i) y en el medio circundante ó disolvente (esfera externa λ_o). Esto será ilustrado esquemáticamente con dos ejemplos para entender el comportamiento observado en los voltamperogramas de estas amidas.

El mecanismo de transferencia de electrones por esfera interna se refiere al cambio en la longitud y ángulos de enlace de moléculas ó complejos debidos a la transferencia electrónica. Por ejemplo, en el bromuro de bencilo [111], la transferencia de un electrón produce un rompimiento concertado del enlace Br–C

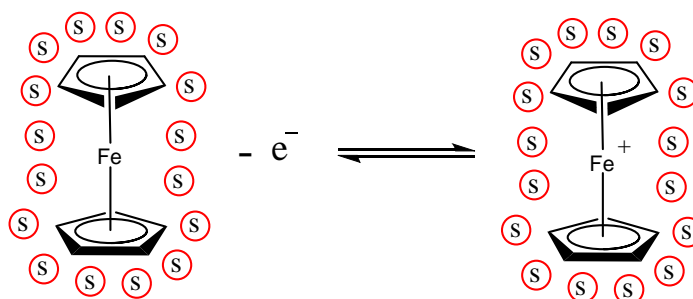
y un cambio en las propiedades electrónicas y de reorganización de las moléculas de disolvente alrededor de los fragmentos (λ_o), Esquema 3.1.



Esquema 3.1. Transferencia electrónica de la esfera interna del bromuro de bencilo.

Por lo anteriormente expuesto, el rompimiento del enlace Br-C genera dos especies (radical bencilo y bromuro) que demandan mayor grado de solvatación que el bromuro de bencilo, lo cual tiene como consecuencia un aumento significativo de las energías de reorganización interna y externa. Esto indica que la reacción de transferencia electrónica será lenta, con tendencia a la irreversibilidad electroquímica, siendo la amplitud a media altura de los voltamperogramas $E_p - E_{p/2} \gg 58$ mV.

Para discutir el mecanismo de transferencia electrónica de esfera externa se tomó como ejemplo la reacción reversible de transferencia de electrones del par ferroceno-ferricinio, Esquema 3.2.



Esquema 3.2. Transferencia electrónica de la esfera externa del par ferroceno-ferricinio.

La oxidación de ferroceno a ferricinio se origina sin rompimiento ni formación de enlaces y sin modificación importante en la esfera de solvatación del ion ferricinio,

Esquema 3.2. En otras palabras, si la energía de reorganización λ depende solo del término λ_0 (reorganización del disolvente), que para este caso es pequeño, las reacciones de transferencia electrónica serán rápidas y tenderán a la reversibilidad Nernstiana, lo cual explica la adquisición de voltamperogramas finos con amplitud de pico a media altura del orden de $E_p - E_{p/2} = 58$ mV.

De acuerdo con los dos mecanismos de transferencia electrónica planteados anteriormente, se analizaron los voltamperogramas de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8** y de las sulfonamidas **2.1–2.5**, con el propósito de conocer el mecanismo de transferencia electrónica. Los voltamperogramas mostraron picos de oxidación pequeños referentes a la oxidación de H_2 y picos de reducción anchos para los protones ácidos con valores de amplitud de pico a media altura mayores a 96 mV. Por lo tanto, con excepción de **2.2** ($E_{p/2} - E_p < 96$ mV), para todas las amidas se propone lo siguiente:

- Los picos anchos de los voltamperogramas de **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5** son consistentes con el mecanismo de transferencia de electrones de esfera interna ó lento, lo que involucra una alta energía de reorganización (λ) para los productos de reducción.
- Las especies aniónicas formadas electroquímicamente, al ser inestables, evolucionan a especies de mayor estabilidad conformacional (alta energía de reorganización interna) que involucra la formación de enlaces de hidrógeno inter o intramoleculares. En las especies monoaniónicas de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8**, los enlaces de hidrógeno se favorecen debido a la longitud y flexibilidad de las cadenas alifáticas.
- Debido a que las mediciones se realizaron en soluciones diluidas, se propone que las especies aniónicas forman únicamente enlaces de hidrógeno intramoleculares.

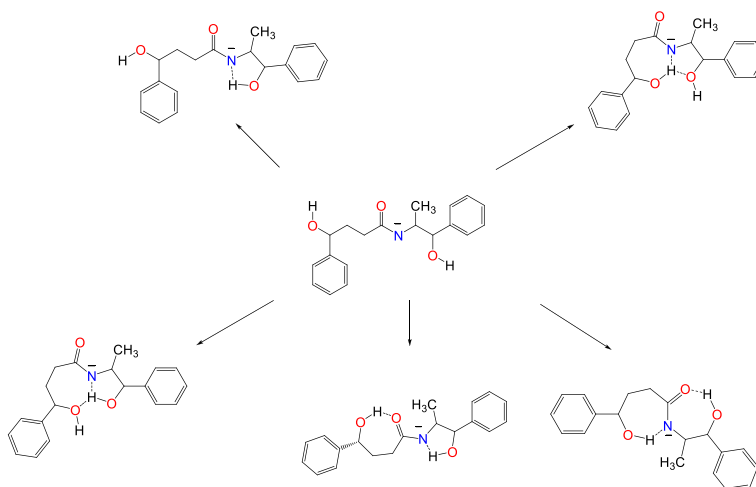
En general, resulta difícil dar una explicación del comportamiento de estos aniones debido a la complejidad de los sistemas, sin embargo, se discutirán los aspectos termodinámicos más relevantes que permitan explicar la estabilidad de

las especies aniónicas y su asociación con los valores de pKa obtenidos de los voltamperogramas de los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5**. Para lo cual, se decidió realizar cálculos de estructura electrónica de los monoaniones de **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5**, que proporcionan mayor información sobre la posible reorganización intramolecular de las especies aniónicas generadas electroquímicamente.

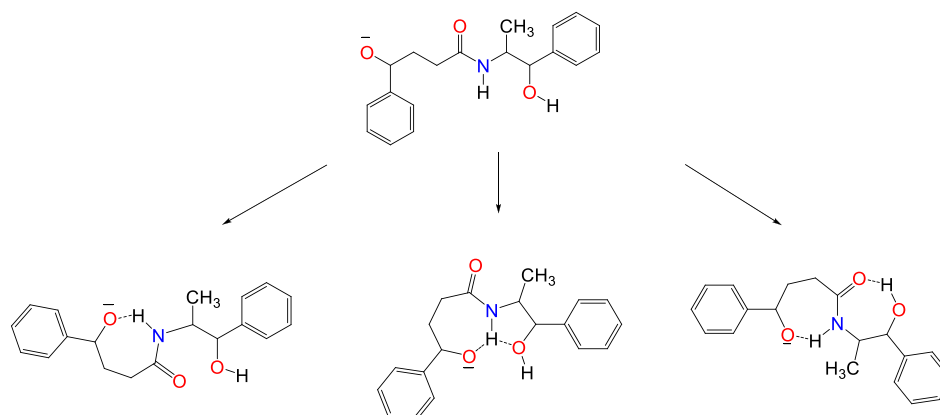
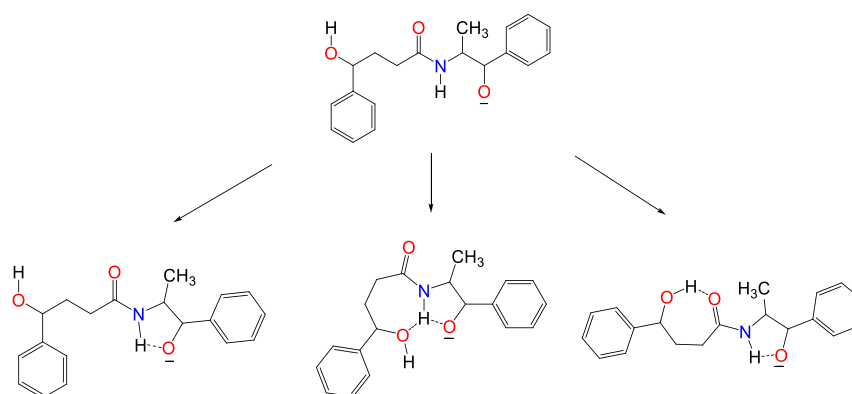
3.3.2 Cálculos *ab-initio* 6–31+G* de los aniones derivados de hidroxiamidas y sulfonamidas.

a. Hidroxiamidas

La conformación de los aniones se obtuvo por desprotonación de las posiciones OH4, NH y OH6 que se calcularon orientando los brazos para formar enlaces de hidrógeno intramoleculares. Aunque la información completa se presenta en el anexo D, aquí se comparan las tres posibles conformaciones de la hidroxiamida **1.5**. Los conformeros se compararon para establecer la estabilidad relativa en base a la suma de energías electrónicas y de punto cero E_{0ZPE} . En los esquemas 3.3–3.5 se muestran las estructuras calculadas.



Esquema 3.3. Conformación calculada de los monoaniones generados por desprotonación del N en la dihidroxiamida **1.5**.

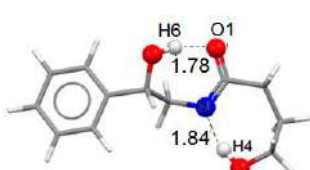

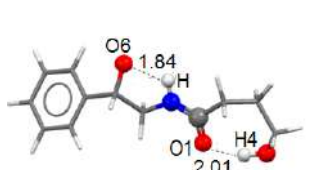
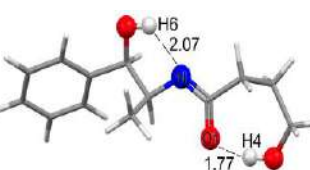
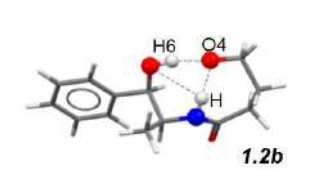
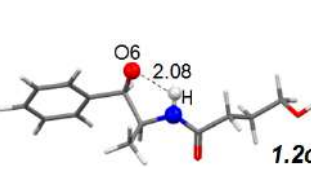
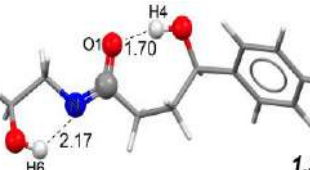

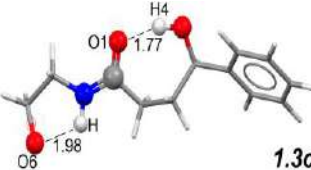
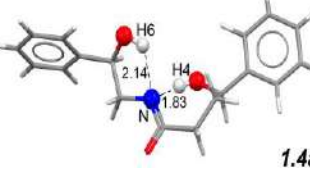
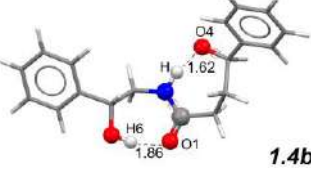

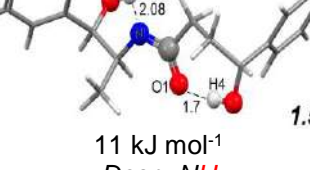
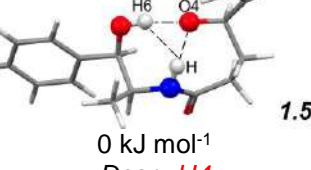
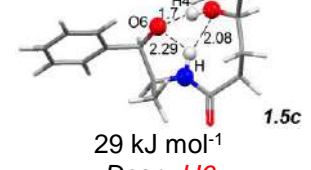
Esquema 3.4. Monoaniones por desprotonación de O4, calculados para el compuesto **1.5**.Esquema 3.5. Monoaniones por desprotonación de O6 calculados para la amida **1.5**.

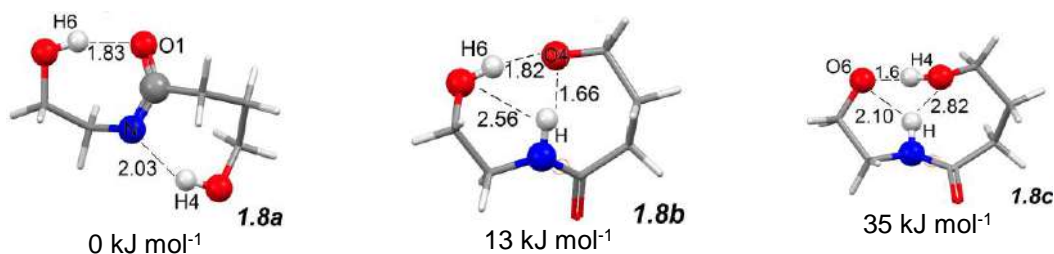
En las estructuras anteriores, se compararon los tres aniones generados al abstraer cada uno de los protones lábiles del compuesto **1.5**. En todos los casos, se observó que los mínimos de energía involucran enlaces de hidrógeno intramoleculares que forman ciclos. De igual forma, las estructuras optimizadas de las especies monoaniónicas en NH **1.1a–1.9a**, H4 **1.1b–1.9b** y en H6 **1.1c–1.9c** presentan un cambio conformacional de lineal a cíclico, por formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares estabilizantes. Los enlaces de hidrógeno juegan un papel importante en la estabilización de los confórmeros y se refleja en las energías de formación de cada anión.

En el estudio teórico de los N monoaniones **a**, los valores de la suma de energías electrónicas y de punto cero E_{0ZPE} de las estructuras optimizadas e

identificados como mínimos globales, se asignaron en relación a un valor de energía cero ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$) por ser los aniones más estables, con excepción del N monoanión **1.5a** que es menos estable que el monoanión en O4 (**1.5b**) por 11 kJ mol^{-1} , Tabla 3.3.

Tabla 3.3. Estructuras optimizadas de los aniones **1.1a–1.8c** y diferencia de energía entre los mínimos ΔE_{OZEP} (kJ mol^{-1}).

<i>Desp. NH</i>	<i>Desp. H4</i>	<i>Desp. H6</i>
 <p>1.1a 0 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.1b 62 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.1c 38 kJ mol^{-1}</p>
 <p>1.2a 0 kJ/mol</p>	 <p>1.2b 17 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.2c 59 kJ mol^{-1}</p>
 <p>1.3a 0 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.3b 7 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.3c 64 kJ mol^{-1}</p>
 <p>1.4a 0 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.4b 12 kJ mol^{-1}</p>	 <p>1.4c 24 kJ mol^{-1}</p>
 <p>1.5a 11 kJ mol^{-1} <i>Desp. NH</i></p>	 <p>1.5b 0 kJ mol^{-1} <i>Desp. H4</i></p>	 <p>1.5c 29 kJ mol^{-1} <i>Desp. H6</i></p>



De las tres diferentes clases de aniones se encontró que los aniones (N^-) en **1.1a–1.4a** y **1.8a** son más estables. El análisis conformacional de estos monoaniones se mostró que el anión en N se estabiliza por enlaces de hidrógeno fuertes con los grupos hidroxilos formando estructuras cíclicas como:

- Un esqueleto bicíclico fusionados de 7 miembros en **1.1a** [$H6 \cdots O1 = 1.787$, $N \cdots H4 = 1.835$ Å] y **1.8a** [$H6 \cdots O1 = 1.833$, $N \cdots H4 = 2.030$ Å].
- Anillos fusionados de 5 y 7 miembros en **1.2a** [$H6 \cdots N = 2.17$ Å, $O1 \cdots H4 = 1.77$ Å], **1.3a** [$H6 \cdots N = 2.17$ Å, $O1 \cdots H4 = 1.70$ Å], **1.5a** [$H6 \cdots N = 2.08$, $O1 \cdots H4 = 1.8$ Å]. En el compuesto **1.4a** se observa una conformación diferente debido a que los dos grupos hidroxilos forman enlaces de hidrógeno con el anión en N [$H6 \cdots N = 2.14$, $H4 \cdots N = 1.83$ Å].

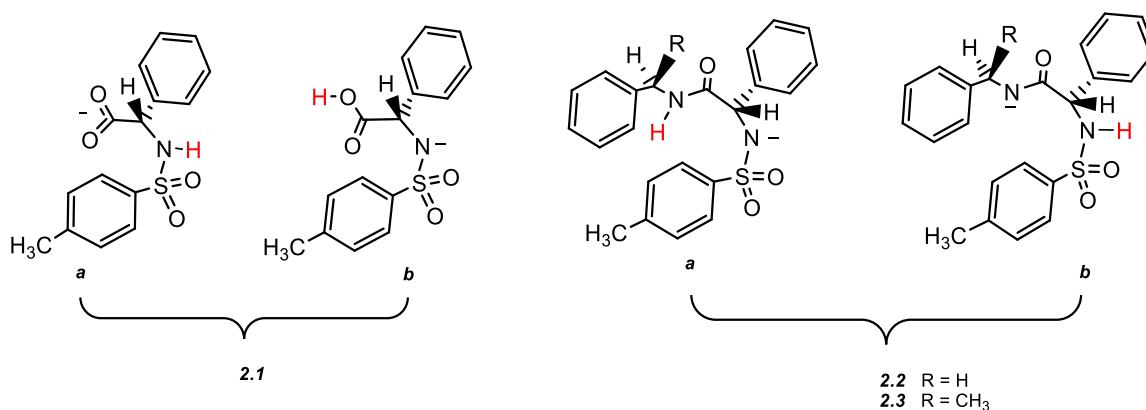
Por otra parte, el análisis de los conformeros obtenidos por desprotonación de los grupos hidroxilos (OH_4 y OH_6 , Tabla 3.3) muestra que los aniones en O_4 (**1.2b–1.5b** y **1.8b**) son más estables que los formados en O_6 , con excepción del anión **1.1b** que es de menor energía ($\Delta E = 24$ kJ mol⁻¹). En los aniones en O_4 se favorece la formación de un mayor número de enlaces de hidrógeno que se atribuye a la flexibilidad de la cadena butanólica que permite una mejor estabilización del anión.

En general, el cambio conformacional encontrado en las especies monoaniónicas involucra un cambio en la energía interna en cada compuesto correspondiente al movimiento aleatorio de las cadenas alifáticas, a las fuerzas de

atracción (enlaces de hidrógeno) y repulsión (impedimento estérico) en las especies monoaniónicas a temperatura constante.

b. Sulfonamidas

Para las sulfonamidas **2.1–2.5** después de elegir el método y base de cálculo HF/6–31+G* a utilizar se evaluaron los diversos conformeros de los monoaniones por comparación de los valores de la suma de energías electrónicas y de punto cero E_{0ZPE} , para establecer el conformero de menor energía. Los conformeros calculados se representan en el Esquema 3.6.



Esquema 3.6. Monoaniones calculados de las sulfonamidas **2.1–2.3**.

El análisis de los conformeros determinados como mínimos globales de energía para los aniones **2.1a–2.1b** mostró que los diferentes aniones son estabilizados por enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los oxígenos de la molécula y los protones amídico, sulfonamídico ó los protones *orto* del anillo aromático formando anillos de cinco miembros, Figura 3.5. En el compuesto **2.1**, el carboxilato es 68 kJ mol⁻¹ más estable que el amiduro.

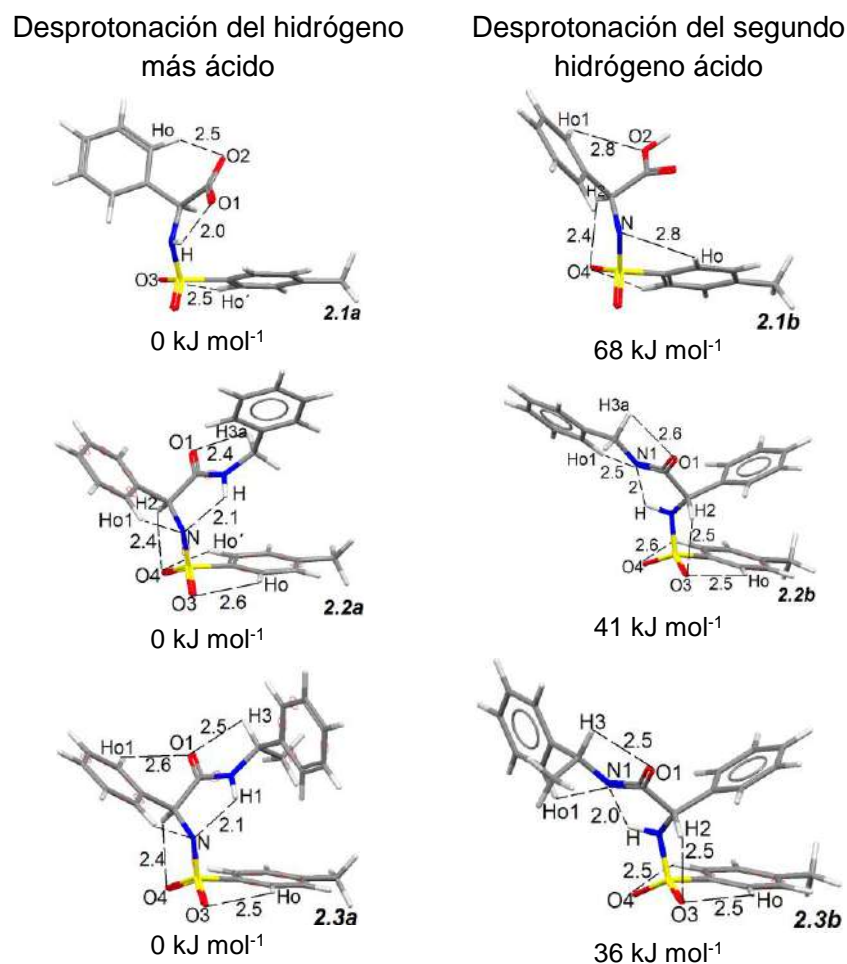


Figura 3.5. Geometrías optimizadas de los aniones obtenidos por desprotonación de los grupos COOH, SO₂NH y CONH en las sulfonamidas **2.1–2.5** respectivamente y diferencia de energía entre los mínimos ΔE_{OZEP} (kJ mol⁻¹).

En los compuestos **2.2a** y **2.3a** (desprotonación de NHSO₂) y **2.2b** y **2.3b** (de C=ONH), los aniones producto de la desprotonación del protón sulfonamídico son más estables que los de la desprotonación de la amida por 41 y 36 kJ mol⁻¹. Esto es explicado por la estabilización del anión, ya que en los aniones **2.2a** y **2.3a** hay una menor reorganización que en los aniones **2.2b** y **2.3b**.

Para obtener los conformeros de mínima energía en los amiduros de **2.4** y **2.5** se propuso la rotación del ángulo diedro CN–SC. Los resultados confirmaron que en todos los casos las estructuras **2.4a** y **2.5a** son las de mínima energía, Figura 3.6.

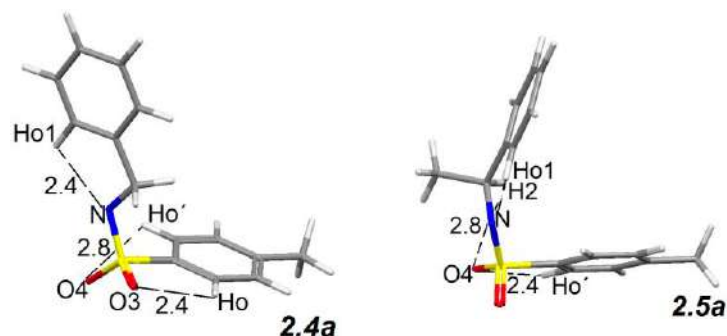


Figura 3.6. Conforméros de mínima energía de las sulfonamidas **2.4–2.5**, de los aniones **2.4a–2.5b** y energías de vibración en el punto cero (kJ mol^{-1}).

3.3.2.1 Energía libre de Gibbs para la reacción de desprotonación de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8** y sulfonamidas **2.1–2.5**.

En general, resulta difícil predecir las constantes de acidez o pK_a mediante cálculos de estructura electrónica *ab-initio* debido a la complejidad de los sistemas, los cuales son constituidos por varios átomos que presentan diversas interacciones con el disolvente. Sin embargo, se calculó la energía libre de Gibbs en fase gaseosa (ΔG°) con el propósito de hacer un cálculo de la constante de acidez. Como estrategia se emplearon los cálculos de las hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8** y sulfonamidas **2.1–2.5** (capítulo I y II) y sus respectivos aniones (capítulo III), para obtener el valor de la energía libre de Gibbs en fase gaseosa (ΔG).

La energía libre de Gibbs considerada como una condición de equilibrio y espontaneidad en una reacción química a presión y temperatura constante, varía en relación a su entalpía y su entropía, Ecuación 13.

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S \quad (13)$$

El termino entálpico en particular para las amidas se relacionó con la cantidad de energía liberada por los monoaniones **1.1a–1.8a** al obtener la conformación de

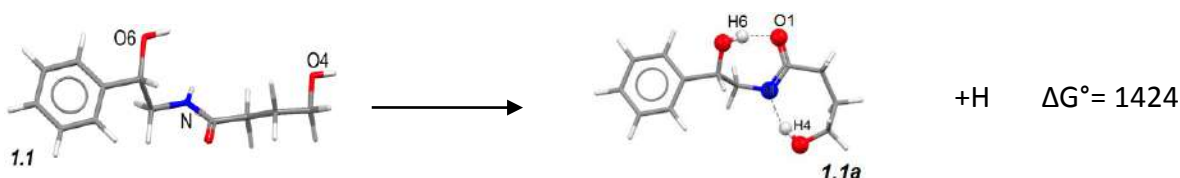
mínima energía. Mientras, el termino entrópico referido al desorden se espera que juegue un papel importante en estos sistemas, debido al cambio en la esfera de solvatación y en la geometría (distancias y ángulos de enlace) de las especies aniónicas en relación a las neutras. De este modo, si se considera que la diferencia en la energía libre de Gibbs (ΔG), Ecuación 14, es determinada por el cambio de una conformación lineal a una cíclica se puede establecer la constante de equilibrio entre estos dos arreglos conformacionales. En fase gaseosa, el cálculo de la energía libre Gibbs (ΔG°) de la reacción de desprotonación se determinó a 298 K y a una atmosfera de presión, Ecuación 14.

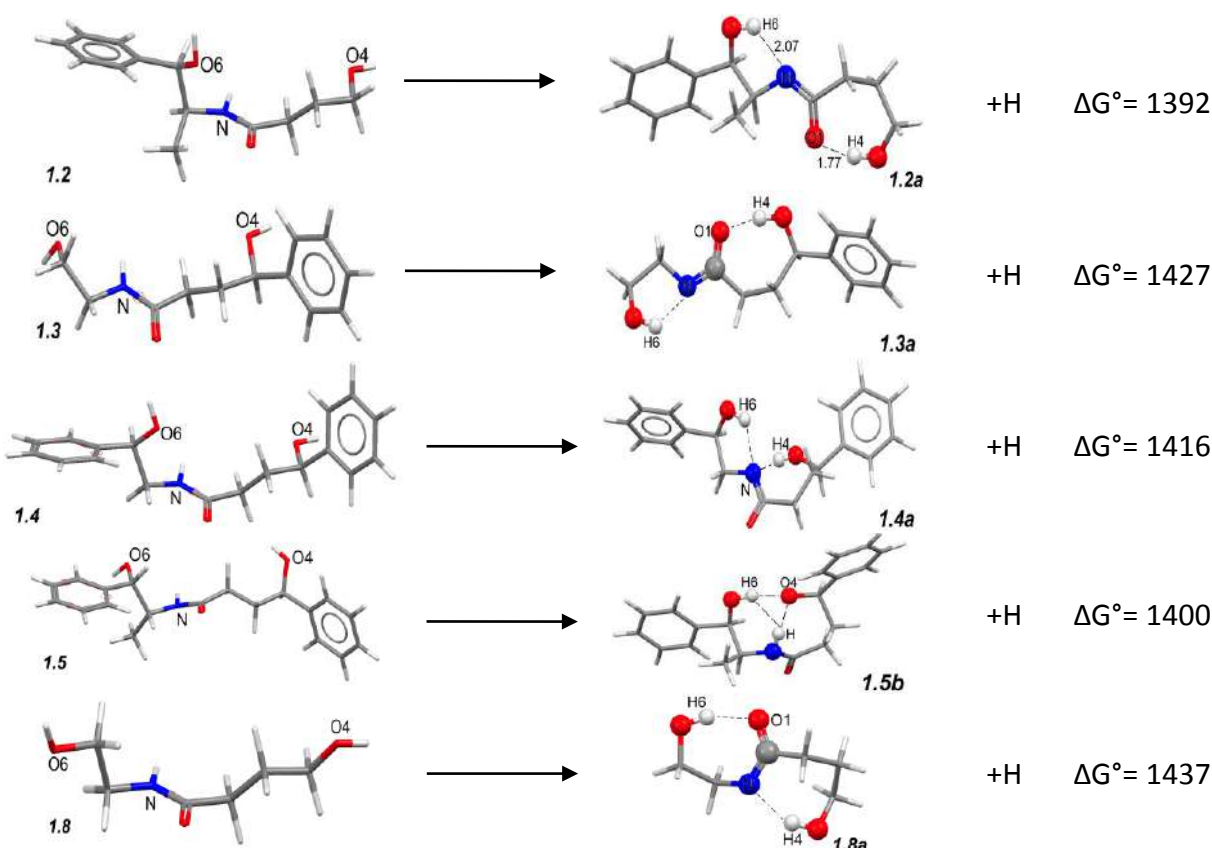
$$\Delta G^\circ = \Sigma G^\circ (\text{productos}) - \Sigma G^\circ (\text{reactivos}) \quad (14)$$

a. Hidroxiamidas **1.1–1.5** y **1.8**

El valor de ΔG° fue determinado por la diferencia de energía entre $G^\circ(\text{productos})$ y $G^\circ(\text{reactivos})$ y el valor de $G^\circ(\text{H}^+, \text{g})$ del protón de ($-26.1918 \text{ kJ mol}^{-1}$ [112]). Los valores de G° tanto de reactivos (amidas **1.1–1.8**) como de productos (aniones **1.1a–1.8c**) se obtuvieron de la información termoquímica obtenida de los cálculos *ab-initio* HF/6–31+G*, considerando las contribuciones de la parte translacional, rotacional y vibracional para la entalpia y entropía. En la tabla 3.4, se presenta la reacción de desprotonación de los aniones más estables **1.1a–1.4a**, **1.8a** y **1.5a**, así como los valores ΔG° para cada reacción.

Tabla 3.4. Reacciones de desprotonación de las amidas **1.1–1.4** y **1.8**, mono-aniones más estables **1.1a–1.4a**, **1.8a** y **1.5b** y valores de ΔG° (kJ mol^{-1}).





En este contexto es importante resaltar que el análisis de la desprotonación del NH en **1.1**, **1.3–1.8** por cálculos *ab-initio* presentó valores de ΔG° más bajo que al desprotonar los hidroxilos OH6 y OH4, por lo tanto, se considera que el NH es el protón de mayor acidez en estas amidas, Tabla 3.5.

Tabla 3.5. Comparación de los valores de ΔG° (kJ mol⁻¹) por cálculos *ab-initio* HF/6-31+G* y valores de pKa experimentales para los monoaniones **1.1-1.4** y **1.8**.

Hidroxiamidas	$\Delta G^\circ(\text{NH})$	$\Delta G^\circ(\text{OH4})$	$\Delta G^\circ(\text{OH6})$
1.1	1424	1480	1445
1.2	1392	1448	1415
1.3	1427	1490	1441
1.4	1416	1445	1431
1.8	1437	1475	1451

El análisis de los valores de ΔG° de los aniones **1.1b–1.4b** y **1.8b** (OH4), **1.1c–1.4c** y **1.8c** (OH6), indican que la desprotonación del grupo hidroxilo OH6 es de más baja energía ΔG° que la de OH4, por consiguiente, se espera que el segundo sitio de mayor acidez en las hidroxiamidas sea el hidrógeno H6.

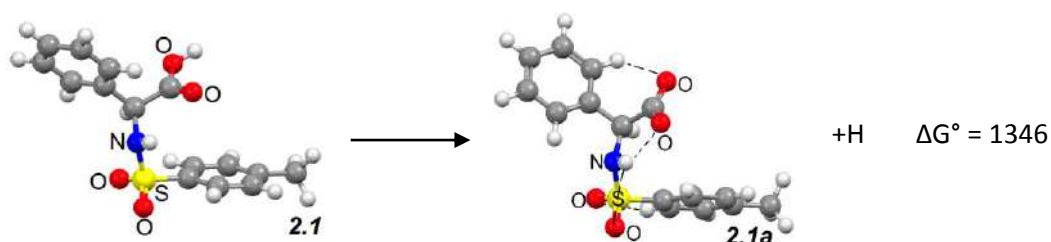
Los valores de ΔG° pueden ser tomados como aproximación a la constante de acidez en base a relación existente entre el ΔG° y el valor de K_a , que frecuentemente se expresa como pKa [113], Ecuación 15. Los valores más bajos de ΔG° referentes a la desprotonación de NH (más ácido) tiene un valor de acidez relativa similar al establecido experimentalmente por voltamperometría cíclica mediante el valor del pKa (capitulo III) **1.8 < 1.1 < 1.4 < 1.3 < 1.2**.

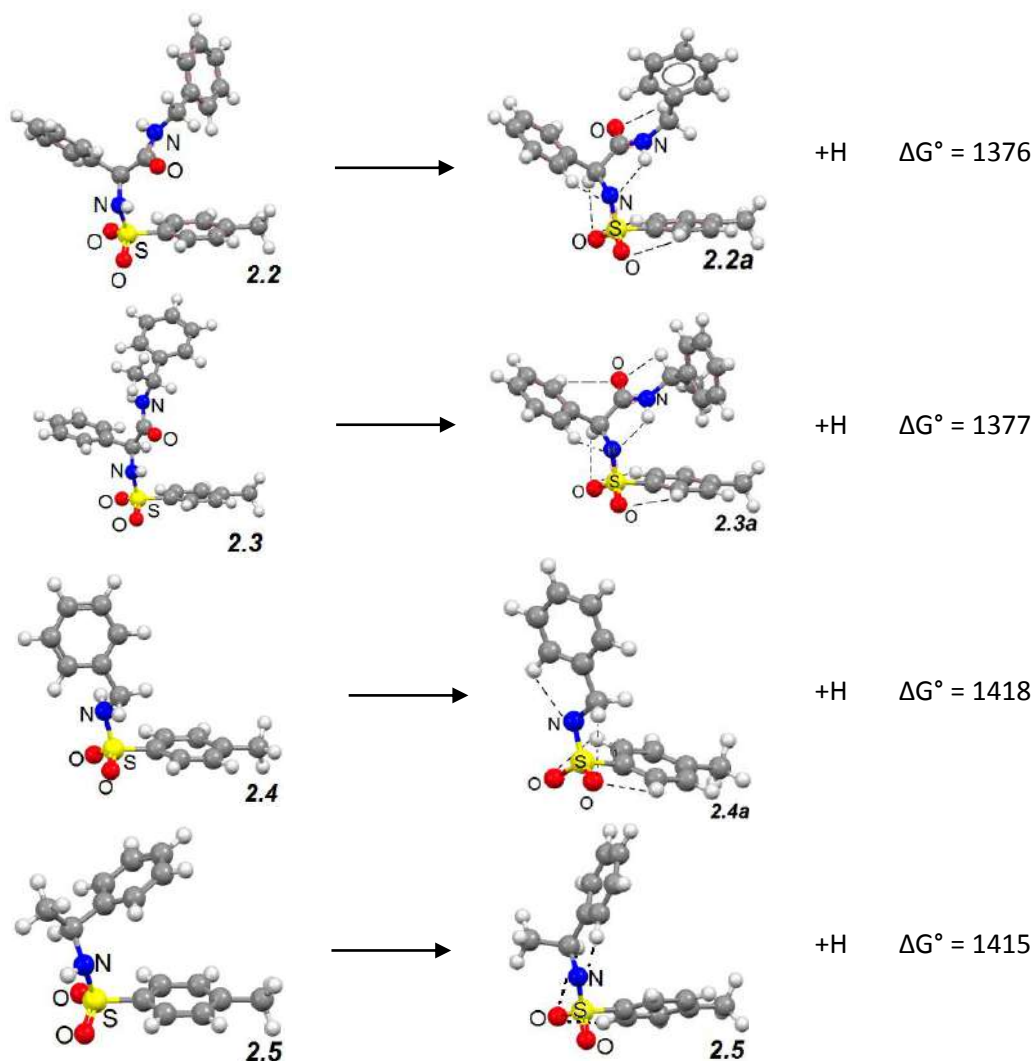
$$\text{pKa} = \frac{\Delta G^\circ}{RT \ln(10)} \quad (15)$$

b. Sulfonamidas **2.1–2.5**.

En la tabla 3.6 se muestran las reacciones de desprotonación de las sulfonamidas **2.1–2.5**. Los valores de ΔG° (kJ mol^{-1}) en fase gaseosa se calcularon con la ecuación 2 y con el uso de las energías libres de Gibbs de las amidas **2.1–2.5** (reactivos) y de los aniones **2.1a–2.5a** (productos) más estables de acuerdo al estudio anterior, más el valor de $G^\circ(\text{H}^+, \text{g})$ del protón ($-26.1918 \text{ kJ mol}^{-1}$). Los valores de G° tanto de reactivos y productos se tomaron de la información termoquímica de los cálculos ab-initio HF/6–31+G*.

Tabla 3.6. Reacciones de desprotonación de las sulfonamidas **2.1–2.5**, monoaniones más estables **2.1a–2.5a** y valores de ΔG° (kJ mol^{-1}).





Específicamente para la sulfonamida **2.1**, la reacción de desprotonación del grupo carboxílico presentó el valor de energía libre de Gibbs más bajo $\{\Delta G^\circ(\text{COOH}) 1346\}$ en comparación con el $\Delta G^\circ(\text{SO}_2\text{NH}) 1401$, por lo tanto, es de esperar que el protón carboxílico sea el primero en ser desprotonado en este compuesto. Para las sulfonamidas **2.2–2.5**, el compuesto **2.2** al presentar el valor de ΔG° más bajo $\{\Delta G^\circ(\text{SO}_2\text{NH}) 1376\}$ se propone como el más ácido, aunque, es importante tener en cuenta que la diferencia entre los valores de ΔG° entre esta amida y **2.3** es solo de 1 kJ mol^{-1} , por tanto es posible experimentalmente desprotonar las dos simultáneamente. Estos resultados coinciden con los obtenidos experimentalmente ya que los valores de pKa para **2.2** y **2.3** de 9.8 y 9.4

son parecidos. Para **2.4** y **2.5**, en donde la diferencia en energía es de 3 kJ/mol se espera un comportamiento similar al planteado anteriormente.

Entre las sulfonamidas estudiadas, los compuestos **2.2** y **2.3** tienen la peculiaridad de presentar en su estructura un protón amídico menos ácido que el sulfonamídico, por esta razón es necesario mayor energía para sacar este protón, tal como se revela en la tabla 3.7.

Tabla 3.7. Comparación de los valores de ΔG° (kJ mol⁻¹) para la mono desprotonación de los grupos carboxílico, sulfonamídicos y amídico en **2.1a–2.5b**.

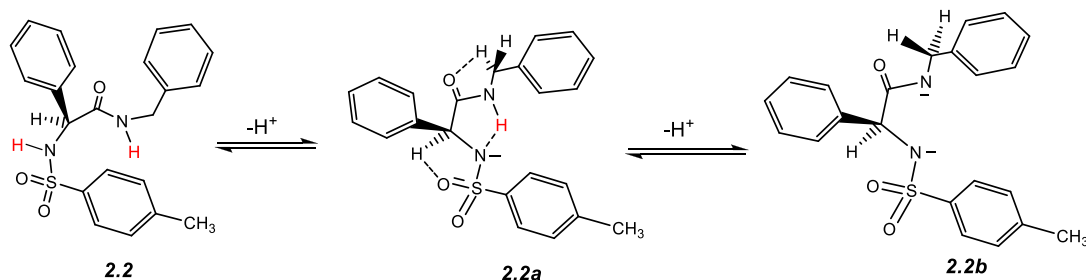
Sulfonamidas	$\Delta G^\circ(\text{COOH})$	$\Delta G^\circ(\text{SO}_2\text{NH})$	$\Delta G^\circ(\text{C=ONH})$
2.1	1346	1401	
2.2		1376	1418
2.3		1377	1412
2.4		1418	
2.5		1415	

La tabla 3.7 muestra los diferentes valores de ΔG° obtenidos para cada uno de los posibles aniones de las amidas **2.1–2.5**. Los valores de ΔG° más pequeños para cada compuesto se asocian con la primera desprotonación obtenida experimentalmente por voltamperometría cíclica. Se observó una buena correlación experimental, ya que para ΔG° pequeños se esperan valores de pKa también pequeños, Tabla 3.8.

Tabla 3.8. Comparación de los valores de ΔG° (kJ mol⁻¹) por cálculos *ab-initio* HF/6-31+G* y valores de pKa experimentales para los monoaniones **2.1a–2.5a**.

Sulfonamidas	ΔG°	pKa
2.4	1418	11.3
2.5	1415	10.0
2.3	1377	9.4
2.2	1376	9.8
2.1	1346	8.0

Con los valores de ΔG^0 de las dos posibles desprotonaciones NHSO_2 y NHCO de las amidas **2.2** y **2.3** se propone el siguiente orden de desprotonación, Esquema 3.7.



Esquema 3.7. Mecanismo de desprotonación de **2.3** basado en los resultados de los cálculos *ab-initio* HF/6-31+G*.

En general, los resultados mostraron que los valores más bajos de energía libre de Gibbs corresponden a la reacción de desprotonación del NH en **1.1–1.4** y **1.8**, mientras en las sulfonamidas, la desprotonación del protón NHSO_2 tiene un valor ΔG menor que el $\text{NHC}=\text{O}$. La comparación entre los valores de ΔG^0 calculados y los valores experimentales de la amplitud de pico a media altura ($E_{pc}-E_{p/2}$), indican que los aniones **2.1a–2.5a** tienen una menor reorganización intramolecular, en contraste con los aniones **1.1a–1.8a** derivados de hidroxiamidas, Tabla 3.9.

Tabla 3.9. Valores experimentales de pKa y $E_{pc}-E_{p/2}$ (mV) y valores de ΔG^0 calculados en fase gaseosa (HF/6-31+G* a 298.15 K) de los monoaniones **1.1b–1.8b** y **2.1a–2.5a**.

Comp.	pKa	$E_{pc}-E_{p/2}$ (mV)	ΔG^0 (kJ mol ⁻¹)
1.1	13.6	333	1424
1.2	11.3	267	1392
1.3	12.9	271	1427
1.4	13.3	294	1416
1.5	11.1	222	1400
1.8	14.5	346	1437
2.1	8.0	100	1346
2.2	9.8	80	1376
2.3	9.4	116	1377
2.4	10	242	1418
2.5	11.3	323	1415

Con el propósito de dar una estimación de la acidez calculada (ΔG°) en relación a la experimental (pKa) se presenta en la figura 3.7, la relación entre los valores de pKa y la energía libre de Gibbs (ΔG°) de los aniones **1.1a–1.4a**, **1.8a** y **1.5b**, y **2.1a–2.5a**. En la gráfica, la mayoría de los compuestos presenta una buena correlación lineal que indica una buena confiabilidad de los valores de ΔG° calculados por el método HF/6–31+G*. Este resultado permitió establecer el orden de desprotonación en las hidroxiamidas y sulfonamidas.

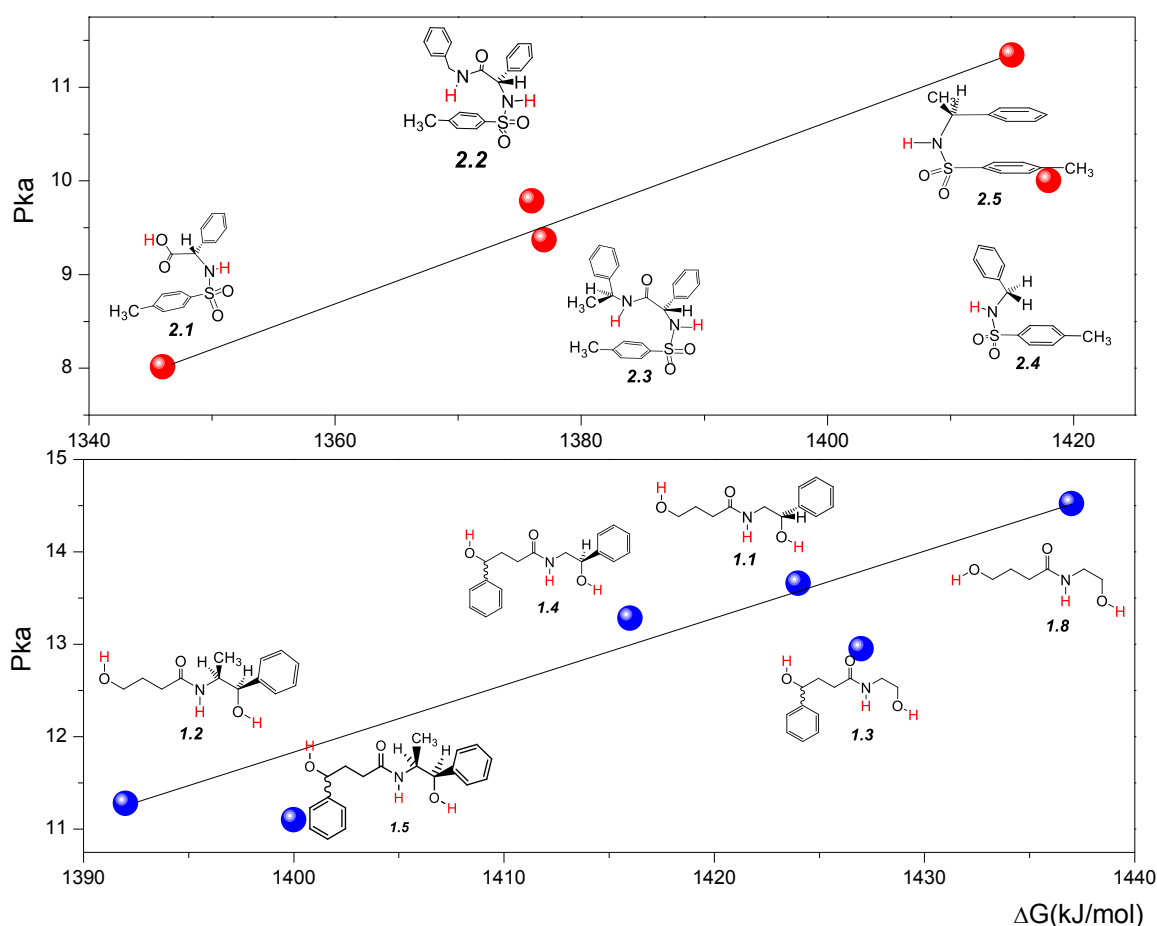


Figura 3.7. Correlación entre valores de pKa experimentales y los ΔG° , calculados por el método *ab-initio* HF/6–31+G* a 298.15 K.

3.3.3 Titulación conductimétrica de **1.4**, **2.1-2.4**

En la voltamperometría cíclica los valores de pKa calculados se refieren al protón más ácido en **1.1–1.5**, **1.8** y **2.4–2.5**, por lo tanto considerando que estas

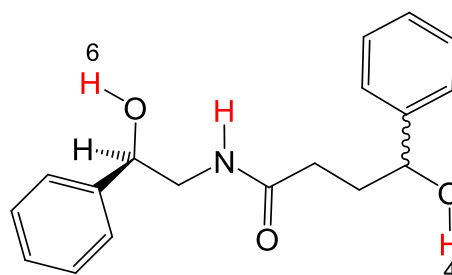
amidas tienen diferentes protones ácidos, se decidió realizar una titulación conductimétrica para establecer su comportamiento y conocer con exactitud el punto de neutralización de cada uno de ellos. Para el estudio se eligieron como modelos, la hidroxiamida **1.4** y las sulfonamidas **2.1–2.4**. La hidroxiamida **1.4** se eligió por mostrar una correlación teórico-experimental buena y presentar en su estructura dos grupos electroattractores próximos a los protones lábiles (OH, NH), esto con el propósito de evaluar la acidez de las hidroxiamidas sustituidas (**1.1–1.3, 1.5**) en el fragmento etanolamídico y/o butanolico.

En el caso de las sulfonamidas, se estudió casi toda la serie de compuestos **2.1, 2.3** y **2.4** debido a que estos tienen diferente tipo y número de protones lábiles. Todas las amidas presentan un protón (NHSO₂) y las diamidas disustituidas **2.1–2.3** además tienen en su estructura un protón carboxílico **2.1** o amídico **2.3**.

La titulación conductimétrica de **1.4** y **2.1–2.4** se realizó con hidróxido de tetrabutilamonio (*n*-Bu₄NOH) en CH₃OH, usando un electrodo de platino. En la titulación se midió el voltaje del electrodo indicador en función del volumen de la base y se alcanzó la diferenciación de los grupos ácidos presentes en **1.4** y **2.1–2.4**. Las curvas de titulación fueron reproducibles y no se observó ningún precipitado durante el proceso.

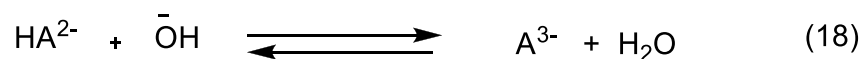
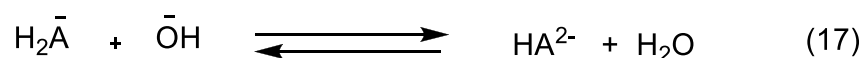
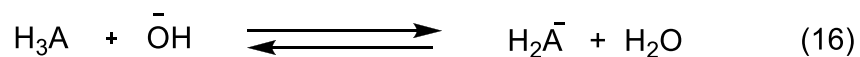
La elección del *n*-Bu₄NOH como agente valorante se basó en el tamaño y volumen del catión tetrabutilamonio que evita la formación de pares iónicos en la mayoría de los disolventes orgánicos polares y la precipitación de las especies orgánicas neutralizadas. Por lo anterior, en lo sucesivo, este catión se considera como espectador y no será representado. Por otro lado, se utilizó metanol en la titulación para favorecer la solvatación por enlaces de hidrógeno intermoleculares y estabilizar las especies aniónicas, además de poseer una constante dieléctrica alta ($\epsilon=33$) adecuada para una solvatación efectiva de las hidroxiamidas y sulfonamidas.

En la titulación conductimétrica, la hidroxiamida **1.4** se considera como un ácido triprótico débil representado como H₃A. Para el experimento se preparó una solución 2 mM de **1.4** en 50 mL de metanol que se tituló gradualmente con alícuotas de 5 μl de una solución 1M de *n*-Bu₄NOH en metanol. La adición se realizó hasta neutralizar los protones ácidos H₆, H₄ y NH, Esquema 3.8.



Esquema 3.8. Protones ácidos (H₆, H₄ y NH) de la hidroxiamida **1.4**.

En la neutralización de **1.4** se consideró que el protón NH es el de mayor acidez. Los valores de pK_a reportados para alcoholes alquílicos son mayores (pK_a 30) [114] que los reportados para las amidas (pK_a 26) [115], por esta razón, el primer punto de neutralización debería corresponder a la neutralización del protón NH y formación de H₂A⁻ con 100 μL, Ecuación 16. El segundo punto se alcanzaría con 200 μL y generaría el dianión HA²⁻, Ecuación 17. Finalmente, la especie A³⁻ se obtendría con la tercera desprotonación y con la adición de 300 μL de *n*-Bu₄NOH, Ecuación 18.



El volumen de la base (en μL) añadido durante la titulación y el potencial (en mV) medido después de cada adición se graficaron, la curva de titulación muestra que la conductividad aumenta con el incremento de la concentración de iones en solución hasta llegar a los respectivos puntos de neutralización, representados por cuatro inflexiones, Figura 3.8.

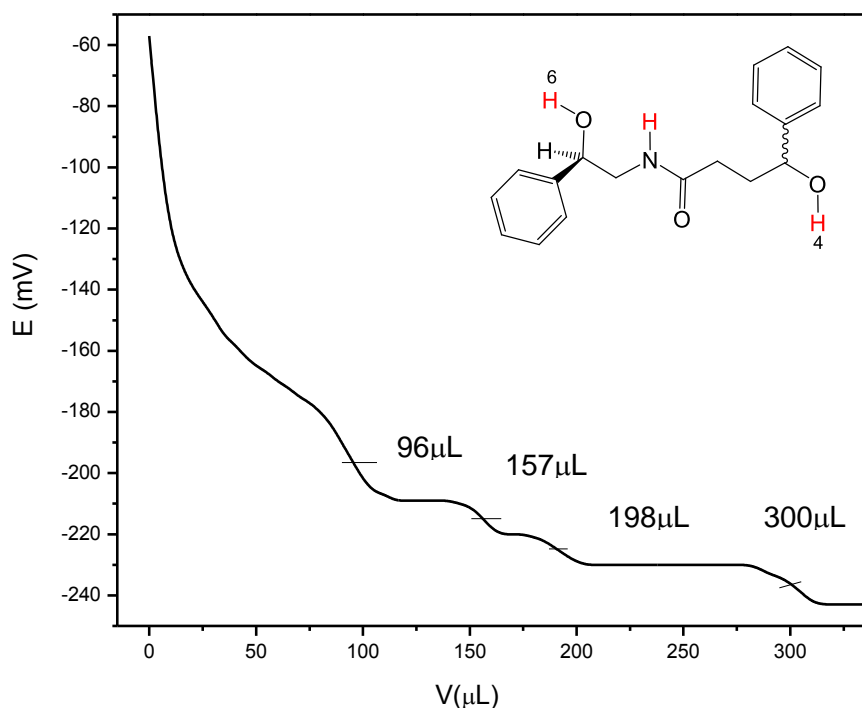


Figura 3.8. Curva de titulación de la hidroxiamida **1.4**, en CH_3OH .

En la curva de titulación de **1.4** se observa que con $96 \mu\text{L}$ aparece la primera inflexión que coincide con el punto de neutralización del protón NH. La desprotonación de **1.4** se confirmó, por reacción de esta amida con hidróxido de cesio en relación molar de [1:1] y [1:2] (sección 3.3.4) y por cálculos de estructura electrónica HF/6-31+G* de los monoaniones de **1.4**, formados por desprotonación de los grupos NH, OH4 y H6, Figura 3.9.

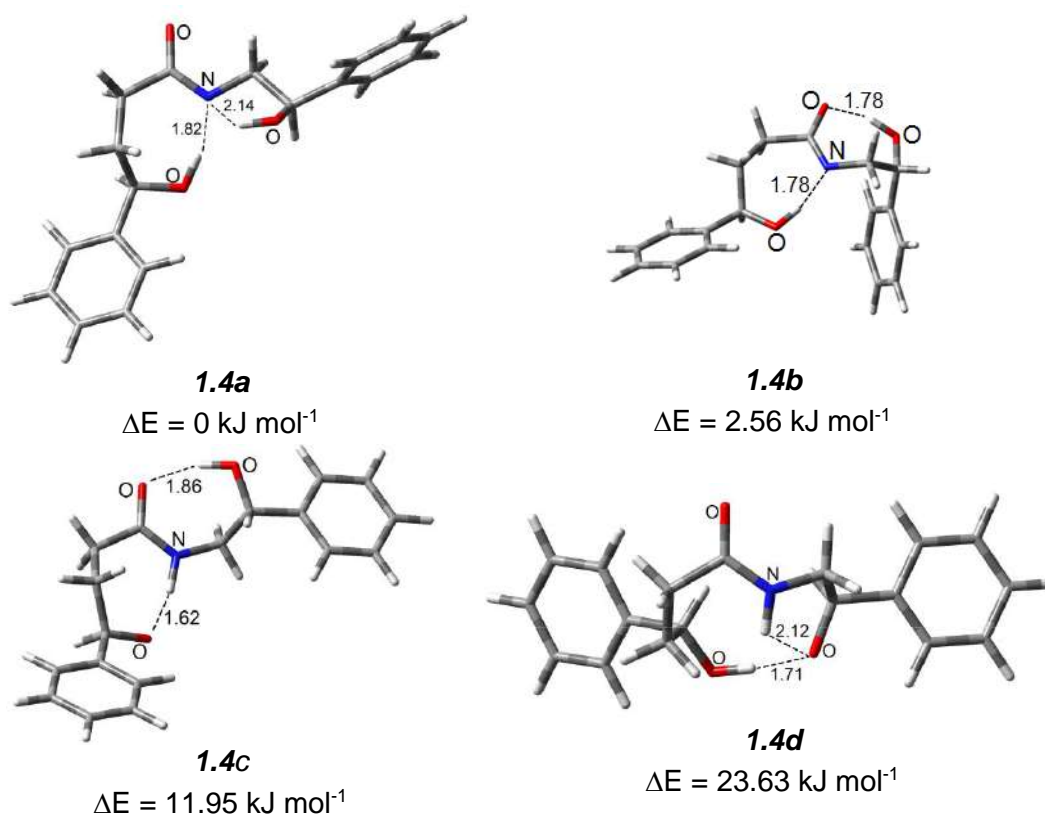
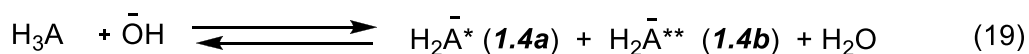


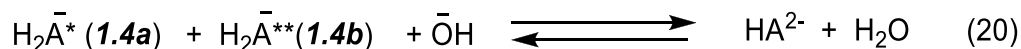
Figura 3.9. Estructuras optimizadas de los monoaniones de **1.4a**–**c**.

El análisis de los diferentes conformeros **1.4a**–**c** obtenidos por cálculos *ab-initio* indica que **1.4a** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$) y **1.4b** ($E = 2.56 \text{ kJ mol}^{-1}$) son los de menor energía, por lo tanto, se confirma que el protón NH es el primero en ser neutralizado. Estos resultados indican que es posible que los dos aniones coexistan en la solución, de este modo la ecuación 15 puede ser reemplazada por la 19.



En la valoración del segundo protón ácido se observa que la curva de titulación presenta dos inflexiones, una con 157 μL y la otra con 198 μL de base, que sugiere que la neutralización del segundo protón ácido O–H4 en la estructura monoaniónica H_2A^- se alcanza en dos etapas. Esto puede ser atribuido a la

coexistencia en solución de los monoaniones H_2A^{-*} (**1.4a**) y H_2A^{-**} (**1.4b**), Figura 3.9. Para explicar las dos inflexiones es necesario sustituir la ecuación 2 por la 20,



Además, de la estructura de **1.4a** se deduce que el anión formado es principalmente estabilizado por dos tipos de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los protones hidroxílicos {OH4 y OH6} y el nitrógeno desprotonado $\text{H4}\cdots\text{N}^-$ 1.82 Å, más fuerte que el $\text{H6}\cdots\text{N}^-$ 2.14 Å. En la primera etapa, obtenida al adicionar 157 μL de *n*-Bu₄NOH, se propone que los protones H4 de la especie H_2A^{-*} (**1.4a**) se neutralizan. Mientras, en la segunda etapa que ocurre con 198 μL de base, uno de los protones H4 ó H6 de la especie H_2A^{-**} es neutralizado. Con el fin de complementar este estudio, se obtuvieron las estructuras optimizadas de los conformeros de menor energía (**1.4e** y **1.4f**) de las especies dianiónicas HA^{2-} , Figura 3.10.

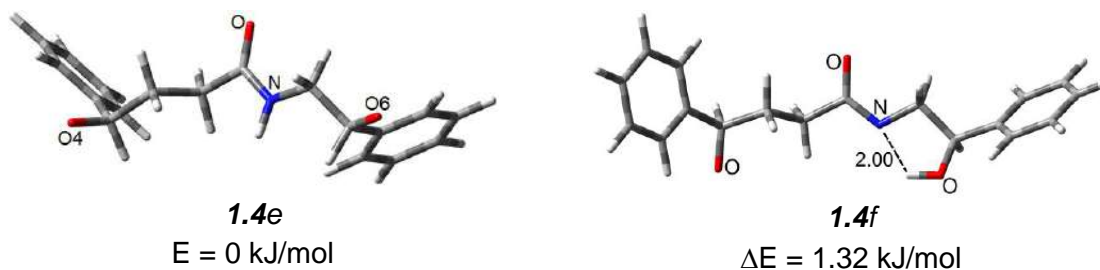


Figura 3.10. Estructuras optimizadas para especies dianiónicas de **1.4**.

Entre estos dos dianiones HA^{2-} , el conformero **1.4e** es el de menor energía ($\Delta E = 1.32 \text{ kJ mol}^{-1}$), muy cercano a **1.4f**. Los enlaces de hidrógeno de las especies monoaniónicas optimizadas [1.82 y 2.56 Å para **1.4a**; 1.78 y 1.78 Å para **1.4b**] y en el dianión [2.0 Å para **1.4f**] fueron menores a suma de los radios de van der Waals [$\sum_{\text{vdW}}, \text{N}\cdots\text{H} = 2.6 \text{ Å}$] y son determinantes en el cambio conformacional.

Finalmente, la neutralización del tercer protón ácido H4 ó H6 que forma la especie trianiónica A^{3-} se alcanza a 300 μL y corresponde a la cuarta inflexión en la curva de titulación, Figura 3.11.

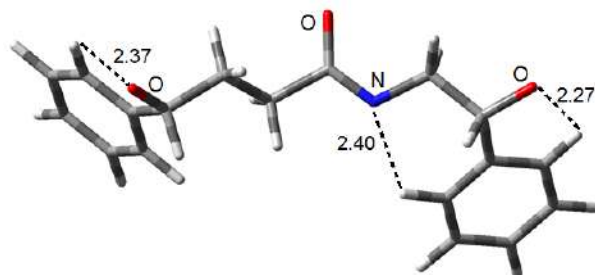
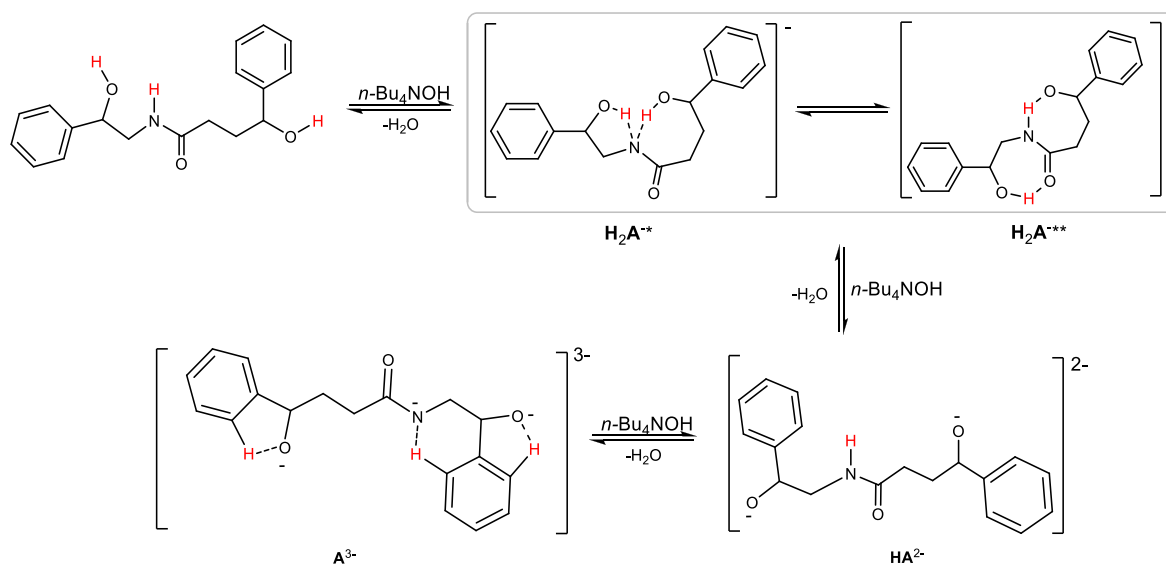


Figura 3.11. Estructura optimizadas para el trianión A^{3-} .

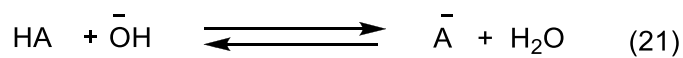
De este experimento se puede concluir que la neutralización de los tres protones ácidos de **1.4** corresponde al número de moles necesarios para su neutralización, siendo los protones NH y H4 los más ácidos. Este comportamiento puede ser extendido a las hidroxiamidas **1.1–1.5**, **1.8** siempre y cuando se considere que la proximidad de estos protones a los grupos electroattractores (fenilos) aumenta la acidez por efecto inductivo, mientras que en los grupos electrodonadores (metilos) el efecto es contrario. De acuerdo con los resultados anteriores se propone el siguiente mecanismo de desprotonación, Esquema 3.9.



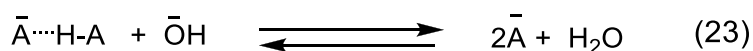
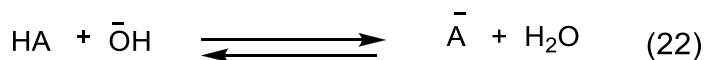
Esquema 3.9. Mecanismo de neutralización de los protones ácidos presentes en **1.4**.

Para las sulfonamidas **2.1–2.5**, el estudio de la acidez de sus protones se inició con la titulación del compuesto **2.5** por ser un ácido débil monoprótico con pKa de 11.3 en DMSO (sección 3.3.3). Al abordar el estudio con este compuesto monoprótico **2.5** se pudo conocer su comportamiento y aportar información para la evaluación de los ácidos dipróticos **2.1–2.3**.

El experimento se realizó titulando una solución 2 mM de **2.5** en metanol con *n*-Bu₄NOH. Para la neutralización total de este ácido monoprótico HA se requiere de 100 μL de la base, Ecuación 21.



El resultado de la titulación permitió visualizar dos inflexiones en la curva de titulación, Figura 3.12. La primera inflexión aparece en 30 μL y corresponde al 30% de neutralización del protón ácido (A⁻). Sin embargo, considerando que la base conjugada A⁻ es fuerte, es posible su asociación por enlaces de hidrógeno intermoleculares con moléculas del ácido HA sin disociar. En consecuencia, el protón sulfonamídico complejado SO₂NH...-NSO₂ presenta menor acidez y es neutralizado totalmente en 130 μL de base (segunda inflexión). Es decir, el equilibrio ácido–base del protón sulfonamídico se desplaza totalmente a la derecha en presencia de un exceso de la base (0.1 moles). Por lo tanto, es necesario sustituir la ecuación 21 por las ecuaciones 22 y 23, con el propósito de explicar la dos inflexiones observados en la curva de titulación de **2.5**.



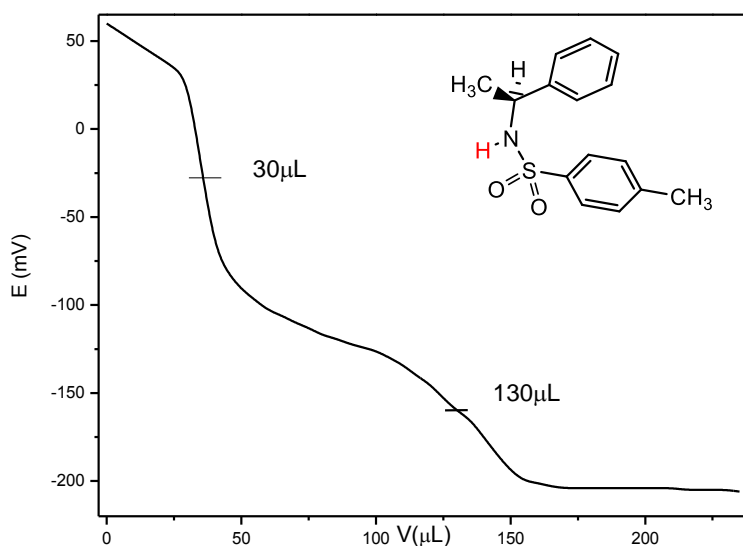
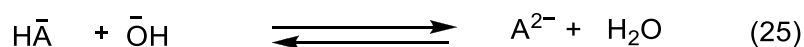
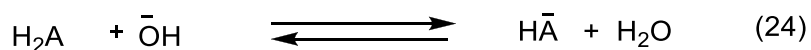


Figura 3.12. Curva de titulación de **2.5** en CH₃OH.

De acuerdo a lo anterior, se establece que para la neutralización efectiva del protón sulfonamídico en **2.1–2.4** también es necesario un exceso de base para desplazar el equilibrio ácido-base. Esto puede ser explicado considerando que el protón NHSO₂ es un ácido débil, cuya ionización no es completa en metanol y es necesario un exceso de base para desplazar totalmente el equilibrio a la derecha. Este comportamiento corresponde al de la mayoría de ácidos y bases débiles, los cuales no son completamente ionizables en agua y muy a menudo favorecen estados de equilibrio [116].

En la segunda parte de este estudio se titularon los ácidos dipróticos H₂A, de **2.1** y **2.2**. El ácido **2.1** tiene dos protones de diferente acidez (RCOOH y RSO₂NH). Del estudio de voltamperometría cíclica en DMSO se determinó un valor de pK_a de 8.0 para el grupo carboxílico. De esta forma, en la titulación conductimétrica de **2.1** se confirmó que el grupo carboxílico se neutraliza a HA⁻ con un equivalente de base (100 μL), Ecuación 24. Mientras el grupo sulfonamídico requiere 130 μL para generar el dianión, Ecuación 25.



La titulación de **2.1** se realizó en metanol, por triplicado, las curvas de titulación mostraron la misma tendencia, una inflexión en 100 μL referida al punto de neutralización del grupo RCOOH, Figura 3.13.

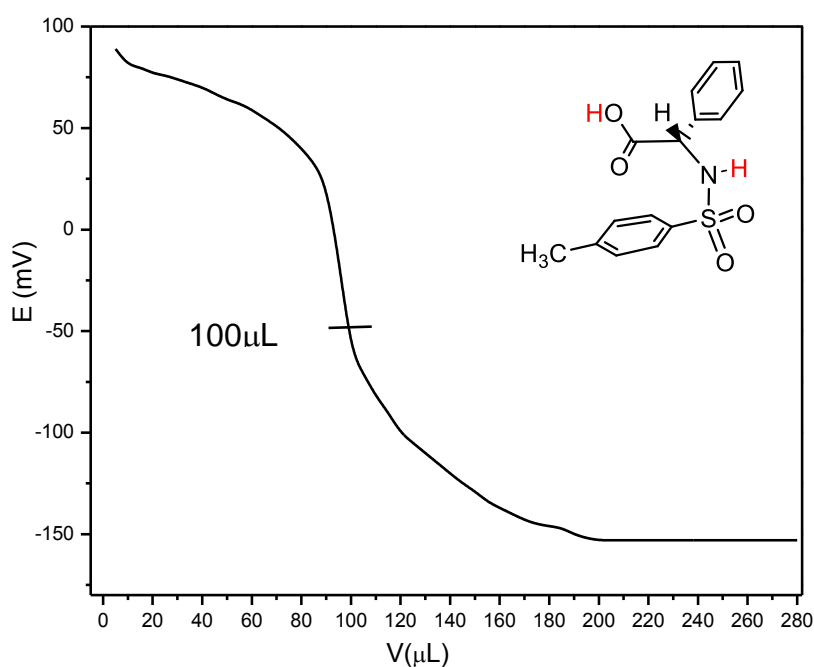


Figura 3.13. Curva de titulación del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida) acético **2.1**, en CH_3OH .

El segundo punto de neutralización esperado en la curva de titulación de **2.1** en MeOH no se observó, debido a que la primera inflexión es lo suficientemente grande para opacar a la segunda, debido a la gran diferencia de acidez de los grupos $-\text{COOH}$ y NHSO_2 . Este comportamiento es comúnmente observado para ácidos débiles ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$) en presencia de ácidos fuertes (HCl) o moderados (COOH), en donde difícilmente es posible observar la inflexión correspondiente al grupo hidroxilo en curvas de titulación conductimétricas [117]. Con el propósito de

visualizar los dos puntos de equivalencia en la curva de titulación de **2.1** se usó acetonitrilo como disolvente (CH_3CN), éste es un disolvente polar aprótico que favorece la disolución de la sulfonamida y evita la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares.

La titulación en CH_3CN se realizó por duplicado, las curvas se reproducen fielmente. Al igual que en el experimento con metanol, no se observó ningún precipitado. El análisis de la curva de titulación conductimétrica de **2.1** mostró dos inflexiones una en $57 \mu\text{L}$ y la otra en $130 \mu\text{L}$, Figura 3.14.

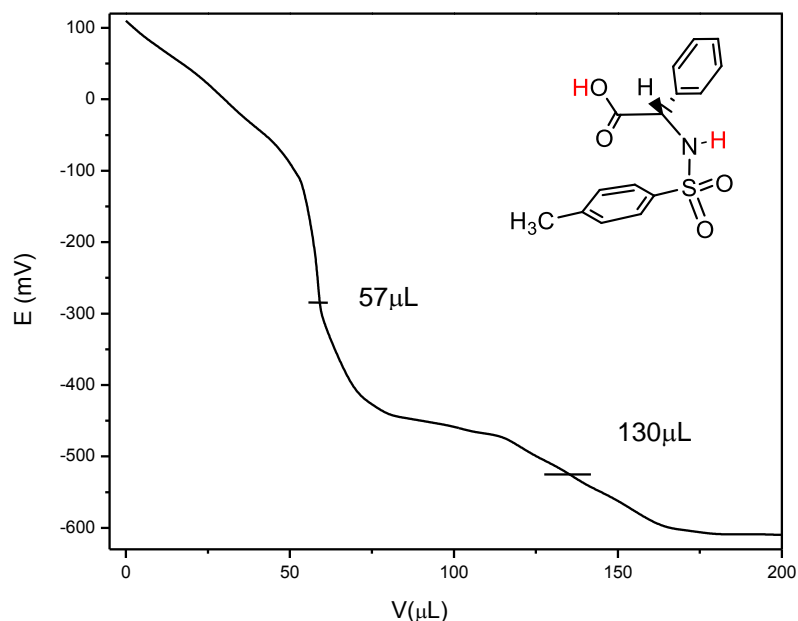


Figura 3.14. Curva de titulación del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida) acético **2.1** en CH_3CN .

La primera inflexión aparece a $57 \mu\text{L}$, valor inferior al requerido para desprotonar totalmente el grupo $-\text{COOH}$ ($100 \mu\text{L}$). Este comportamiento se explica por la formación de un complejo de asociación ácido carboxílico-ion carboxilato favorecido en acetonitrilo. Es decir, este compuesto de asociación se origina por formación de un enlace de hidrógeno intermolecular del grupo carboxilato ($-\text{COO}^-$) con el ácido ($-\text{COOH}$) sin disociar, Figura 3.15.

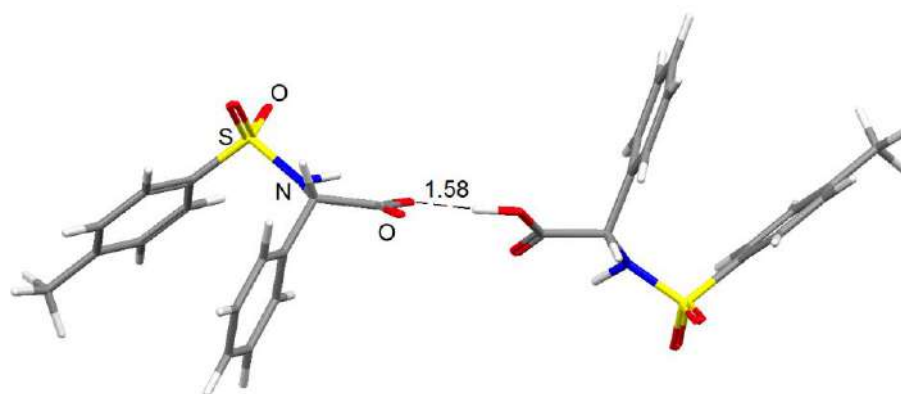
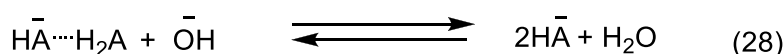
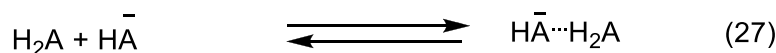
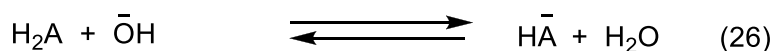


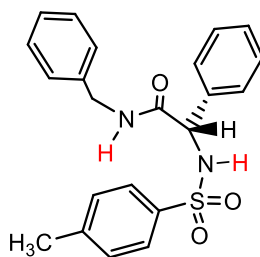
Figura 3.15. Confórmero de mínima energía obtenido por cálculos *ab-initio* HF/6-31+G* para el dímero {COOH...⁻OOC}.

La figura 3.15 muestra el confórmero de mínima energía del dímero {COOH...⁻OOC} obtenido por cálculos *ab-initio*, en donde se observa la formación de un enlace de hidrógeno intermolecular fuerte entre uno de los oxígenos del carboxilato y el protón carboxílico de una molécula de **2.1** {COOH...⁻OOC 1.58 Å, ángulo O-H...-O 175.8°}. Esta estructura dimérica {COOH...⁻OOC} es similar a la reportada por Harlow [118] y por Kolthoff [119] en acetonitrilo y es considerada más estable que los dímeros derivados de ácidos carboxílicos [120]. Finalmente, la neutralización total del ácido carboxílico (segunda inflexión) se alcanza con un exceso de base (0.3 moles). De acuerdo a este comportamiento, es posible pensar que el anión HA⁻ se reparte en dos formas que dan origen a las dos inflexiones observadas. Es decir, una (HA⁻) es el producto de la neutralización del 50% del ácido (COOH) y la segunda (HA⁻...H₂A) corresponde a la neutralización del protón complejado (COOH...⁻OOC). De acuerdo a lo anterior, es posible explicar las dos inflexiones observadas en la curva de titulación en acetonitrilo, por lo tanto, es necesario sustituir la ecuación 24 y 25 por las ecuaciones 26–28.



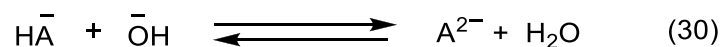
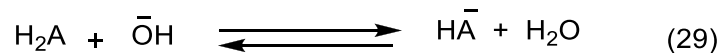
En este experimento tampoco fue posible visualizar la neutralización del protón sulfonamídico que daría lugar al dianión A^{2-} . De las curvas de titulación conductimétrica de **2.1** en CH_3OH ó CH_3CN , se puede concluir que no es posible observar la inflexión de la neutralización del protón sulfonamídico debido a la gran diferencia en acidez entre los dos protones. En los dos disolventes, CH_3OH ó CH_3CN , se alcanzó la valoración del protón carboxílico, con la diferencia de que en la curva de CH_3OH se usó exactamente la cantidad molar calculada de la base para desplazar los equilibrios ácido-base hacia la especie $-COO^-$. Este comportamiento se explica por ser el metanol, un excelente aceptor-donador de protones capaz de solvatar y estabilizar el ion carboxilato y el ácido carboxílico. Mientras que en CH_3CN para desplazar el equilibrio hacia el ion carboxilato es necesario un exceso de 0.3 equivalentes. Lo anterior se explica por la formación de un intermediario iónico $[RCOOH \cdots ^-OOCR]$ en la solución de acetonitrilo.

Así, sabiendo que en metanol se puede obtener con exactitud el punto de neutralización de los protones del grupo $-COOH$ presentes en **1.4**, **2.2** y **2.5** se decidió emplear este disolvente en la neutralización de los protones ácidos SO_2NH- y $-CONH$ del ácido diprótico H_2A **2.2**, Esquema 3.10.



Esquema 3.10. Protones ácidos ($-CONH$ y SO_2NH-) de la sulfonamida **2.2**.

En la titulación de **2.2** se espera que el protón de mayor acidez alcance su punto de neutralización con 30 μL para formar la especie monoaniónica HA^- , Ecuación 29, mientras que la pérdida del segundo protón con 60 μL de nBu_4NOH de origen a la especie dianiónica A^{2-} , Ecuación 30.



La curva de titulación del compuesto **2.2** inicia con potenciales bajos debido a la débil ionización de los protones amídicos. Sin embargo, el aumento del potencial en la curva es provocado por la presencia de iones de tetrabutilamonio ($n\text{Bu}_4\text{N}^+$) y la salida de los protones ácidos (H^+) por rompimiento del enlace N–H. En la curva de titulación conductimétrica se observaron dos inflexiones, una en $30 \mu\text{L}$ y otra agregando $38 \mu\text{L}$ más, Figura 3.16.

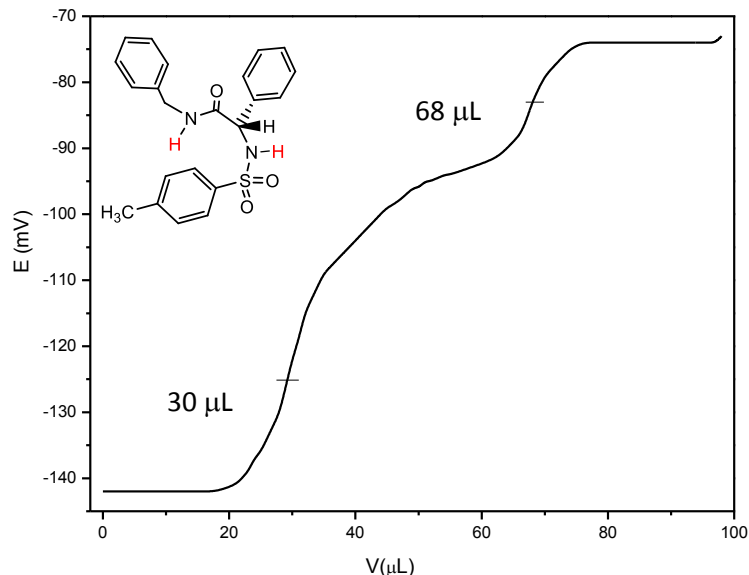


Figura 3.16. Curva de titulación conductimétrica de **2.2** vs [$n\text{-Bu}_4\text{NOH}$] en CH_3OH .

La primera inflexión con $30 \mu\text{L}$ corresponde exactamente a la neutralización del protón de mayor acidez de **2.2**, en este caso el protón sulfonamídico ($-\text{NH}\text{SO}_2$). La asignación se basa en los valores de pK_a de las sulfonamidas en DMSO, reportados (15.16 bencensulfonamida, 15.39 *m*-toluensulfonamida y 15.58 *p*-toluensulfonamidas), los cuales son más bajos que los de las carboxiamidas (24.7 fenilacetamida, 23.35 benzamida) [121]. No obstante, el segundo punto de neutralización correspondiente al protón amídico ($-\text{NHC}=\text{O}$) ocurre a un valor

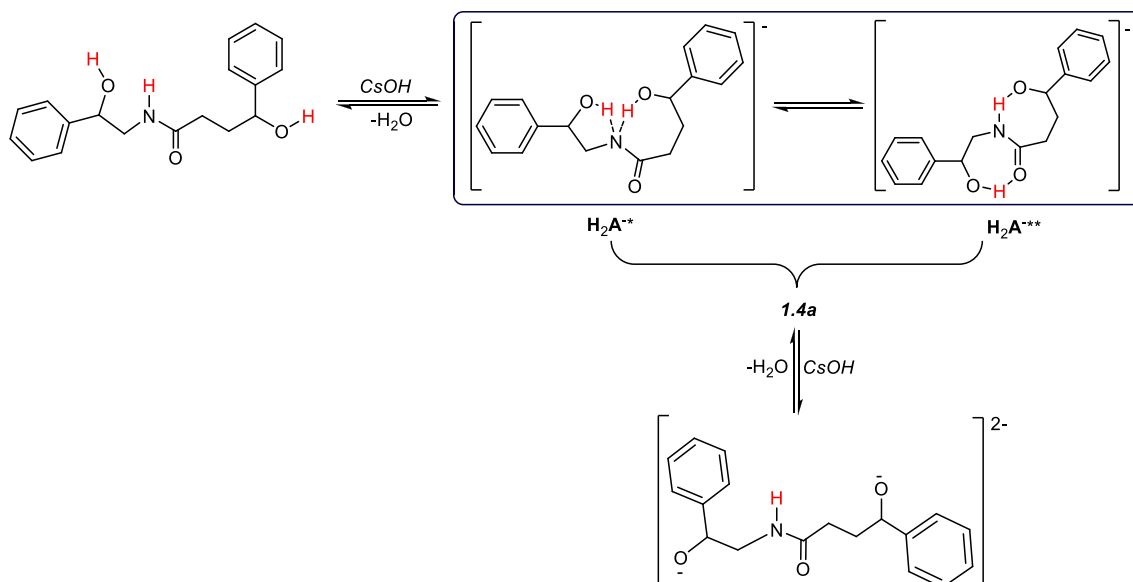
mayor (68 μL) que el esperado (60 μL), indicando que la neutralización total del segundo protón se obtiene con un exceso de 0.8 moles de la base.

Con este estudio se determinó el número de equivalentes necesarios para neutralizar los protones ácidos de **1.4**, **2.1**, **2.2**, **2.5**. Los protones ácidos OH y COOH en **1.4** y **2.1** alcanzaron su punto de neutralización con el valor calculado, mientras que el protón amídico en **2.2** y el sulfonamídico en **2.5** solo se neutralizaron con un exceso de la base.

El uso de acetonitrilo favoreció la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares, lo cual es de interés debido a que permitió determinar la formación de intermediarios importantes en el estudio de la sulfonamida **2.1**.

3.3.4 Estudio por RMN de ^1H y ^{13}C del mono y dianión de la hidroxiamida **1.4**.

Con el propósito de obtener mayor información de la acidez de los protones lábiles (H4, NH, H6) en el compuesto **1.4** (sección 3.3.3) y confirmar que el protón amídico es el más ácido, se realizaron reacciones ácido-base entre **1.4** e hidróxido de cesio en relación [1:1] y [1:2] en CH_3OH a 25°C , Esquema 3.11.

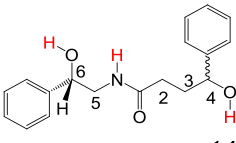
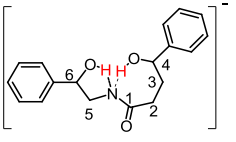
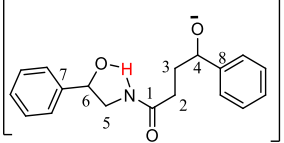


Esquema 3.11. Reacciones ácido-base de **1.4** e hidróxido de cesio en relación [1:1] y [1:2].

Los productos de neutralización con CsOH (el monoanión **1.4a** proveniente de la reacción equimolecular y el dianión **1.4b** formado con dos equivalentes de CsOH) son sólidos incoloros totalmente solubles en acetonitrilo- d_3 . En este disolvente se espera que el catión de cesio se encuentre totalmente dissociado [122] y que los aniones permanezcan libres y puedan ser analizados por RMN en 1D (^1H y ^{13}C) y en 2D (HETCOR y COSY)

La correcta asignación de los protones de la hidroxiamida **1.4** y de los aniones **1.4a** y **1.4b** se basó en el experimento homonuclear $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY) y en los valores de las constantes de acoplamiento vecinales y geminales. En el espectro de ^1H de **1.4a** se observa que los protones H4, H3, H5 y H6 se desplazan a frecuencias bajas con respecto al compuesto neutro **1.4** debido a la pérdida de los protones ácidos NH y/o OH4, Tabla 3.10.

Tabla 3.10. Desplazamiento químico de ^1H (ACN- d_3 , 25°C), δ (ppm) para **1.4**, **1.4a** y **1.4b**.

Comp.	H2	H3	H4	NH	H5		H6	OH4	OH6
					a	b			
 1.4	2.21	1.93	4.61	6.63	3.42	3.27	4.71	3.93	4.00
 1.4a	2.29 2.15	1.74	4.53	--	3.29	3.18	4.65	7.31	7.24
 1.4b	1.79	1.70	4.56	--	3.33	3.07	4.67	7.31	

Es importante notar que en el espectro de ^1H de **1.4a**, los protones OH se encuentran desplazados a frecuencias altas. En el espectro de correlación homonuclear (COSY) se encontró la correlación de dos protones ácidos entre H4 y OH4 (7.31 ppm) y entre H6 y OH6 (7.24 ppm), Figura 3.17. El desplazamiento a

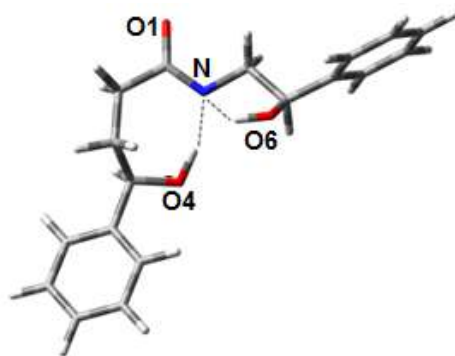


Figura 3.18. Enlaces de hidrógeno intramoleculares N-bifurcados [O4–H···N] y [O6–H···N] en **1.4a**.

En el espectro de **1.4b**, las señales de los protones H2, H3, H4 y H5 también se desplazan a frecuencias bajas, como en **1.4a**. Sin embargo, los protones H2 ($\Delta\delta = 0.42$ ppm) y H3 ($\Delta\delta = 0.23$ ppm) se desplazan más, lo cual indica una segunda desprotonación de OH4 ó de OH6. Además, es de interés resaltar la presencia de un protón ácido (OH4 ó de OH6) en $\delta = 7.30$ ppm. Por lo tanto, basándose en los resultados del análisis de los dianiones HA^{2-} (sección 3.3.2), en donde se establece que **1.4f** es uno de los conforméromos de más baja energía, Figura 3.19, se deduce que son los protones NH y OH4 los retirados por el CsOH.

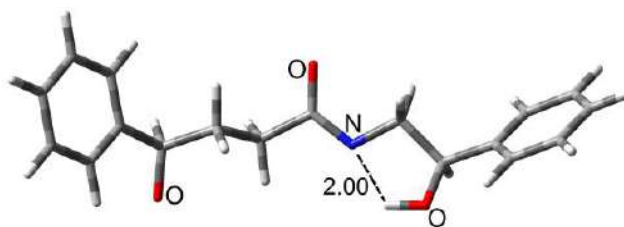


Figura 3.19. Enlace de hidrógeno intramolecular [N ...H–O6] propuesto para **1.4f**.

Los espectros de ^{13}C de **1.4a** y **1.4b** muestran también efectos en los carbonos base de los protones ácidos OH6, OH4 y NH que confirman las estructuras propuestas para **1.4a** y **1.4b**, Figura 3.20.

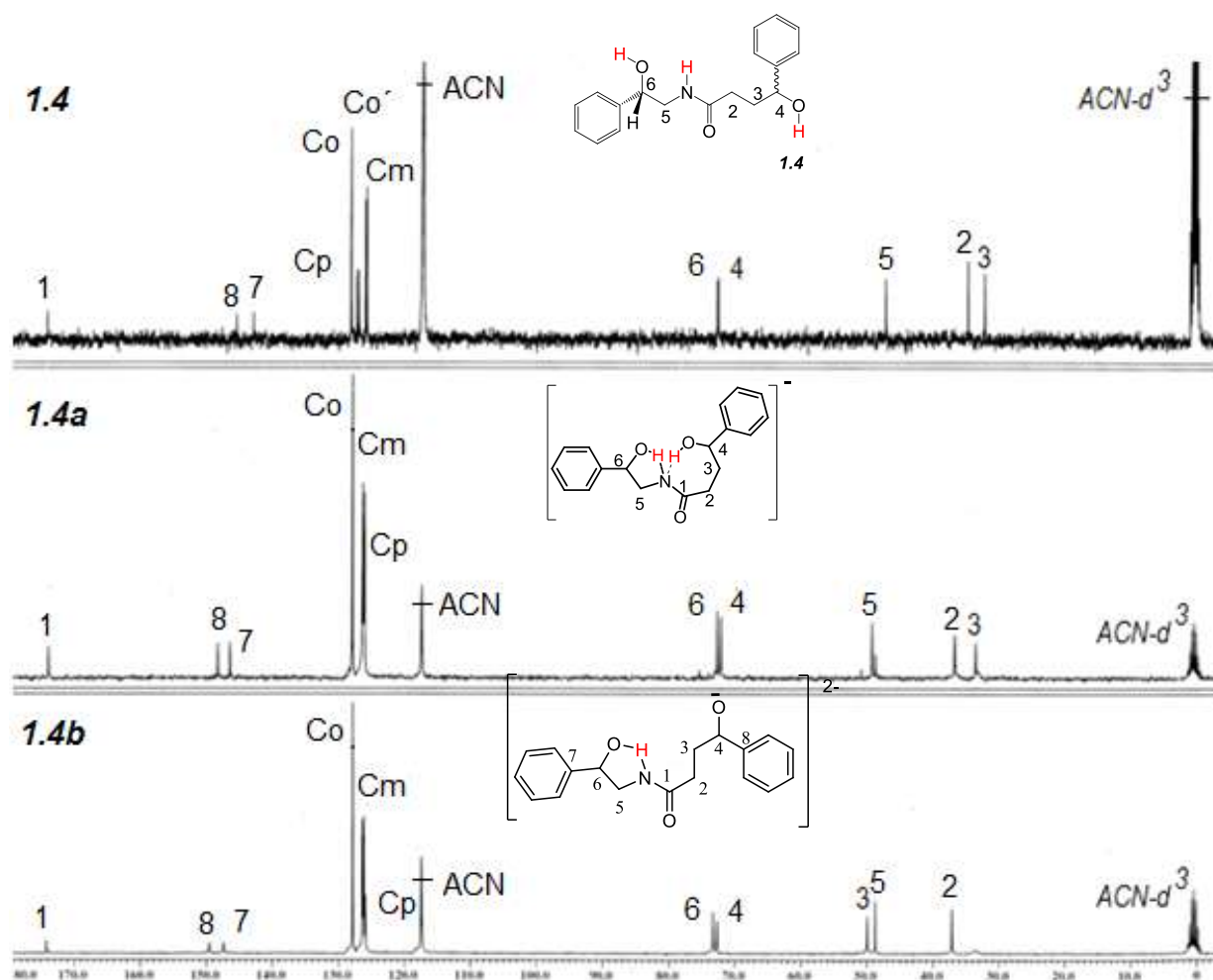
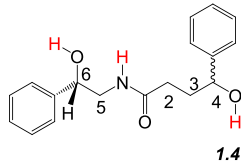
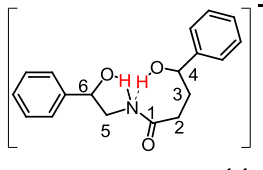
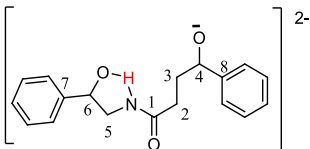


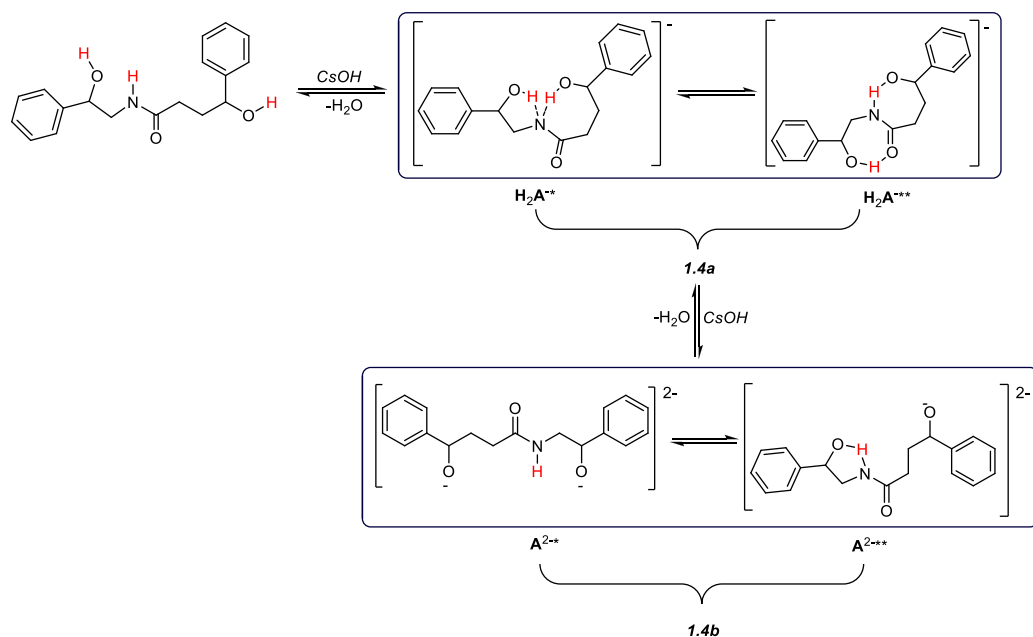
Figura 3.20. Espectros de ^{13}C para: (a) **1.4**, (b) **1.4a** y (c) **1.4b** en ACN-d^3 .

En el espectro de ^{13}C del anión **1.4a** no se observa un cambio significativo en el desplazamiento de los carbonos C4 ni C6, que indique la desprotonación de OH4 ó de OH6 $\{\Delta\delta (\text{C4}, \text{C6}) = 0.5 \text{ ppm}\}$, Tabla 3.11. Mientras que el dianión **1.4b** si tiene un efecto de protección mayor en C4 $[\Delta\delta (\text{C4}, \text{C6}) = 1.4 \text{ ppm}]$, que indica la salida de los protones ácidos N y OH4.

Tabla 3.11. Datos de la RMN de ^{13}C ($\text{ACN-}d_3$, 25°C), δ (ppm) de **1.4–1.4b**.

Comp.	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
	174.2	34.8	32.3	72.7	47.3	72.8	145.6	143.0
	173.9	36.8	33.5	72.7	48.7	72.2	148.3	146.4
	174.2	37.2	33.4	72.7	48.7	73.3	149.5	147.4

Los espectros de RMN del monoanión **1.4a** y del dianión **1.4b** muestran que los protones ácidos OH4 y OH6 tienen un comportamiento dinámico en solución, que puede ser explicado por el siguiente mecanismo, Esquema 3.12.

Esquema 3.12. Mecanismo propuesto para la desprotonación de la hidroxiamida **1.4**.

3.4 CONCLUSIONES

- Se estableció que el mecanismo de reducción de los protones ácidos de las hidroxiamidas y sulfonamidas es lento y procede por transferencia de electrones de esfera interna, lo cual indica que existe una gran reorganización en estas moléculas.
- En los aniones derivados de las hidroxiamidas y sulfonamidas, los enlaces de hidrógeno determinan la conformación molecular preferida. El estudio de la acidez de los protones lábiles y la estructura de los monoaniones se dedujo de los cálculos de estructura *ab-initio* HF/6-31+G*.
- En las hidroxiamidas y sulfonamidas, el sitio de mayor acidez determinado por voltamperometría cíclica y por cálculos de estructura electrónica (por ΔG°) corresponde al protón amídico en las hidroxiamidas, mientras que en **2.2–2.5**, es el sulfonamídico.
- La correlación teórico–experimental obtenida en este estudio, demostró una buena aproximación del comportamiento ácido de estas amidas. Esto indica que el método *ab-initio* HF/6-31+G* empleado reproduce en gran medida el comportamiento ácido evaluado experimentalmente. Sin embargo, para tener una mejor precisión del comportamiento ácido de estas amidas a nivel teórico, es necesario considerar el papel del disolvente en la estabilización de las especies desprotonadas.
- En las amidas **1.1–1.5**, **1.8** se observó un cambio drástico de la conformación, posterior a la desprotonación del grupo NHC=O. Este cambio involucra la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre las especies aniónicas y los grupos OH4 y OH6.

POLÍMEROS METÁLICOS ALCALINOS Y ALCALINOTERREOS

4.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se presenta la síntesis y estudio estructural de una serie de compuestos metálicos derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1** e hidróxidos de metales alcalinos y de bario. Los nuevos compuestos mononucleares $\{(M)^+ \text{ } ^-(\text{OOC}C_{14}H_{14}NSO_2)\}_{n\text{-sol}}$, $M = \text{Li}(\mathbf{4.1})$, $\text{Na}(\mathbf{4.2})$, $\text{K}(\mathbf{4.3})$, $\text{Rb}(\mathbf{4.4})$, dinucleares $\{(2M)^+ \text{ } ^-(\text{OOC}C_{14}H_{13}NSO_2)\}_{n\text{-sol}}$, $M = \mathbf{4.6}(\text{Li})$, $\mathbf{4.7}(\text{Na})$, $\mathbf{4.8}(\text{K})$, $\mathbf{4.9}(\text{Rb})$ y $\{\text{Ba}^+ \text{ } ^-\text{OCH}_3 \text{ } ^-(\text{OOC}C_{14}H_{13}NSO_2)\}_{n\text{-sol}}$ **4.5** se identificaron por RMN (^1H y ^{13}C), infrarrojo (IR), espectrometría de masas (EM-ESI-TOF) y análisis elemental (AE). El análisis por difracción de rayos X de los cristales de **4.1**, **4.2** y **4.8** mostró la formación de polímeros de coordinación originados por enlaces de hidrógeno no convencionales $\{\text{CH}\cdots\text{O}$ y $\text{CH}\cdots\pi\}$, interacciones estabilizantes $\{\text{O}-\text{M}$, $\text{M}-\text{M}$, $\text{M} = \text{Li}$, Na , $\text{K}\}$ y por coordinación de los disolventes de cristalización a los iones metálicos.

4.2 ANTECEDENTES

4.2.1 Importancia de los elementos del grupo uno y dos.

Los metales alcalinos y alcalinotérreos se usan para fabricar numerosos polímeros de coordinación por ser metales ligeros y con una alta entalpía de interacción [123]. Estos metales al enlazarse a ligantes orgánicos multifuncionales emulan propiedades que favorecen el almacenamiento o separación de gases [124] y además son activos en catálisis, en síntesis asimétrica [125] o en reacciones de condensación aldólica [126].

Los ligantes multidentados que contienen grupos carboxilatos [127] se emplean en la construcción de estructuras porosas de materiales denominados MOFs (Metal–Organic Framework) o armazones organometálicos y redes de coordinación (CNs) [128]. Un ejemplo son las sales derivadas del ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (btc) y del piridina-2,5-dicarboxílico (pzc) [129]. En ellos, los grupos carboxilatos tienen la capacidad de enlazarse a metales de transición, del bloque *f* y del bloque *p* de modo iónico, unidentado, bidentado o puente. Un tema de investigación, ha sido el estudio de los metales del grupo I y II [130] en la formación de compuestos de coordinación con gran diversidad estructural, rigidez y con numerosas geometrías de coordinación [131]. Estos compuestos metálicos son importantes para el diseño de nuevos materiales con gran potencial en la absorción de líquidos o gases, en óptica no lineal, en magnetismo y en reconocimiento molecular, Figura 4.1. Un ejemplo de ello son algunos compuestos organometálicos de metales alcalinoterreos hepta u octacoordinados, en donde el grupo carboxilato interactúa con el metal de modo unidentado, bidentado o puente [132].

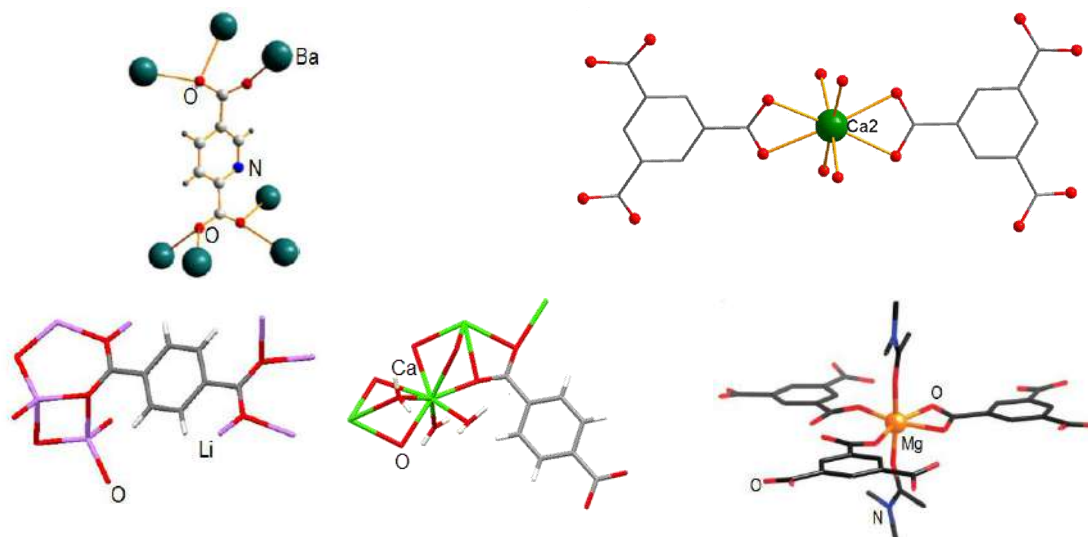


Figura 4.1. Diferentes modos de coordinación de los grupos carboxilatos a iones metálicos alcalinos y alcalinotérreos.

Las sales carboxílicas de metales alcalinos son iónicas, el modo de interacción [carboxilato–metal] puede ser detectado por espectroscopía en el infrarrojo a través de las bandas características del grupo carboxilato: de vibración asimétrica ($\nu[\text{COO}]_a = 1510\text{--}1650\text{ cm}^{-1}$) y de vibración simétrica ($\nu[\text{COO}]_s = 1280\text{--}1400\text{ cm}^{-1}$). El modo de enlace [carboxilato–metal] se refleja en la diferencia de las frecuencias asimétrica y simétrica ($\Delta\nu = \nu_a - \nu_s$). Los modos unidentado y puente son similares, debido a que solo un átomo de oxígeno interacciona con un ión metálico. Los acetatos metálicos unidentados presentan valores de $\Delta\nu$ de $200\text{--}300\text{ cm}^{-1}$, a diferencia del modo puente en donde se espera $\Delta\nu \leq 94\text{ cm}^{-1}$ [133].

4.3 RESULTADOS Y DISCUSION

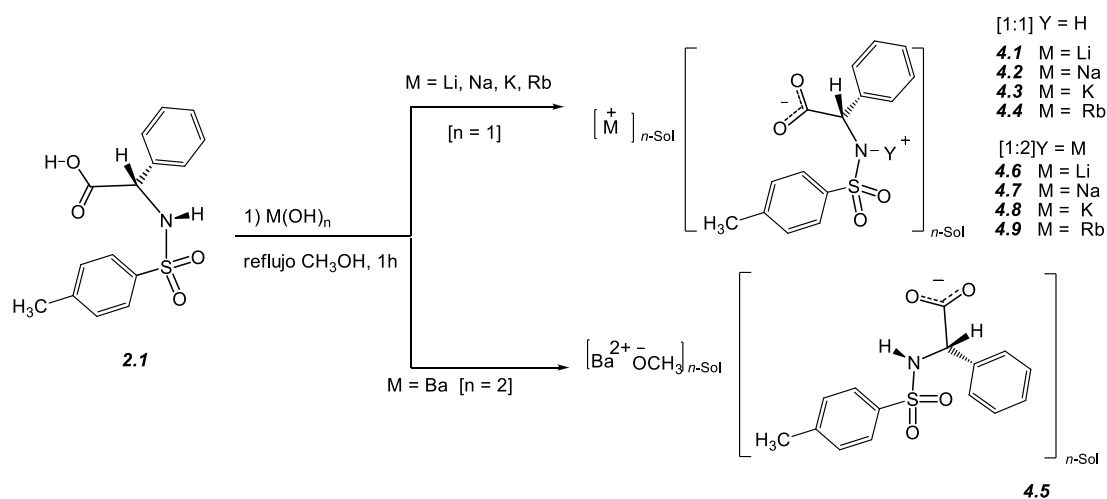
La principal motivación del estudio reportado en este capítulo es complementar el estudio de acidez del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1** abordado en el capítulo III y confirmar la desprotonación efectiva de la función carboxílica y sulfonamídica mediante la preparación de compuestos mononucleares y dinucleares derivados del grupo I y II. Para lo cual se realizaron reacciones ácido-base de **2.1** con hidróxidos metálicos alcalinos y bario en relación molar [1:1] y [1:2] en CH_3OH a 25°C .

4.3.1 Síntesis de carboxilatos de metales alcalinos y alcalinotérreos.

La desprotonación del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1** con $\text{pK}_{\text{aDMSO}} = 8.0$, se realizó con hidróxidos metálicos alcalinos (Li, Na, K, Rb) y alcalinoterreos (Ba). Estas bases se eligieron para garantizar la desprotonación efectiva de la función carboxílica y sulfonamídica, por ser bases fuertes y por su buena solubilidad en disolventes polares (agua, metanol y etanol). En la síntesis de los nuevos compuestos alcalinos y alcalinotérreos derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético se consideró: la relación estequiométrica [metal-

ligante], la acidez de los protones de los grupos $-\text{NHSO}_2$ y $-\text{COO}_2\text{H}$, las condiciones de reacción (tiempo, temperatura y concentración) y de cristalización.

El ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1** se hizo reaccionar con uno y dos equivalentes de los hidróxidos metálicos LiOH, NaOH, KOH, RbOH y Ba(OH)₂, Esquema 4.1. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo de metanol por una hora y se filtró a temperatura ambiente. Las sales mononucleares [Li **4.1**, Na **4.2**, K **4.3**, Rb **4.4**, Ba **4.5**] y dinucleares [Li **4.6**, Na **4.7**, K **4.8**, Rb **4.9**] son sólidos blancos, solubles en disolventes polares (metanol, agua, etanol) y estables al oxígeno y a la humedad.



Esquema 4.1. Síntesis de sales mono y dinucleares **4.1–4.5** y **4.6–4.9** derivadas del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1**.

En el esquema 4.1 se muestra la síntesis de las sales metálicas del grupo I y II. La desprotonación del protón carboxílico con un equivalente de los hidróxidos metálicos forma los compuestos mononucleares **4.1–4.5** y con dos equivalentes de base los binucleares **4.6–4.9** por pérdida de los dos protones lábiles COOH y NHSO₂. En solución, estos compuestos son de naturaleza iónica debido a la gran diferencia de electronegatividad entre los cationes (Li, Na, K, Rb, Ba) y aniones (COO⁻ y/o ⁻NSO₂) en **2.1**. Además, con gran tendencia a formar solvatos $\{[(\text{M})^{+}(\text{OCC}_{14}\text{H}_{14}\text{NSO}_2)]\}_{n\text{-sol}}$, M = Li, Na, K, Rb] para **4.1–4.4**, $\{(2\text{M})^{2+}(\text{OCC}_{14}\text{H}_{13}\text{NSO}_2)\}_{n\text{-sol}}$ para **4.6–4.9** y $\{(\text{Ba})^{2+2-}(\text{OCC}_{14}\text{H}_{13}\text{NSO}_2)\}_{n\text{-sol}}$ para **4.5**. Lo

anterior obedece al papel del disolvente de favorecer la disolución del par iónico, debido a su alta constante dieléctrica (ϵ 33).

A partir de los compuestos **4.1–4.9** (sólidos) se hicieron pruebas de cristalización en metanol, DMSO y agua por evaporación lenta y a temperatura ambiente. Los compuestos mononucleares **4.1**(Li) y **4.2**(Na) cristalizaron de DMSO y el compuesto dinuclear **4.8**(K) de metanol.

4.3.2 Caracterización de los carboxilatos $\{[(M)^{+-(O_2CC_{14}H_{14}NSO_2)}]_{n-sol}, M = Li, Na, K, Rb\}$ **4.1–4.4**, $\{(2M)^{2+-(O_2CC_{14}H_{13}NSO_2)}\}_{n-sol}$ **4.6–4.9** y $\{(Ba)^{2+2-(O_2CC_{14}H_{13}NSO_2)}\}_{n-sol}$ **4.5**.

4.3.2.1 Estudio estructural en solución, por RMN.

a. RMN de 1H

En la tabla 4.1 se enlistan los valores de desplazamientos químicos de 1H de los productos de reacción **4.1–4.9** y de la materia prima **2.1**.

Tabla 4.1. Datos de RMN de 1H (25 °C, δ [ppm]) para el protón H2 de **2.1**, **4.1–4.9**, en CD_3OD .

Comp	H-2
2.1	4.93 (s,1H)
4.1	4.62 (s,1H)
4.2	4.62 (s,1H)
4.3	4.62 (s,1H)
4.4	4.61 (s,1H)
4.6	4.53 (s,1H)
4.7	4.46 (s,1H)
4.8	4.19 (s,1H)
4.9	4.51 (s,1H)
4.5	4.62 (s,1H)

En **4.1–4.4**, el grupo metino (C2-H) es sensible a la desprotonación de las funciones carboxílica $[-CO_2H]$ y amídica $[RNHSO_2]$. La desprotonación provoca el

desplazamiento de la señal de H2 a frecuencias bajas [$\Delta\delta$ ~0.63 – ~0.74] con respecto a la del ligante **2.1** por aumento de la densidad electrónica en ese protón.

En los compuestos **4.6–4.9** hay mayor efecto de protección de H2, esto puede ser atribuido a la doble desprotonación. En el derivado de bario **4.5**, el desplazamiento químico de la señal de H2 ($\Delta\delta$ 0.31 ppm) fue menor que en los compuestos dinucleares. Lo cual sugiere una mono-desprotonación en la función carboxílica y un intercambio del protón sulfonamídico HNSO₄ por deuterio. Esto es confirmado por presencia de CH₃OH sin deuterar (δ (ppm), 4.90, s, OH; 3.30, c, CH₃) en el espectro de ¹H.

b. RMN de ¹³C

En los espectros de RMN de ¹³C (MeOH-*d*₄) de los compuestos **4.1–4.4** se observan cambios en los desplazamientos químicos de C1 (~4.0 ppm) y C2 (~2.0 ppm) a frecuencias altas. Para los compuestos dinucleares **4.6–4.9**, la desprotección es mayor [~10 ppm C1; ~6 ppm C2]. En el derivado de bario **4.5**, el desplazamiento de C1 es de 4.4 ppm a frecuencias altas, Tabla 4.2.

Tabla 4.2. Algunos datos de RMN de ¹³C (CD₃OD, 25°C, δ [ppm]) de los compuestos **4.1–4.9**.

Comp.	C1	C _r -Ph	C2
2.1	171.6	137.2	59.7
4.1	174.4	139.8	62.0
4.2	174.6	139.8	62.0
4.3	174.4	139.7	62.0
4.4	174.4	139.7	62.0
4.6	182.0	142.4	65.9
4.7	182.2	143.8	65.6
4.8	182.1	142.3	65.6
4.9	181.2	142.2	65.6
4.5	176.0	139.8	65.0

[1:1] Y = H
4.1 M = Li
4.2 M = Na
4.3 M = K
4.4 M = Rb

[1:2] Y = M
4.6 M = Li
4.7 M = Na
4.8 M = K
4.9 M = Rb

En el compuesto **2.1** como en los aminoácidos, los cambios en el desplazamiento químico de los carbonos próximos a los átomos desprotonados

dependen del pH. Un ejemplo de ello, es el cambio de desplazamiento de los carbonos 1 y 2 de la alanina en soluciones acuosas: a pH de 0.43 las señales de C1 (174.0 ppm) y C2 (50.1 ppm) se encuentran a frecuencias bajas. El aumento del pH a 4.96 desplaza a C1 (177.0 ppm) y C2 (51.9 ppm) a frecuencias mayores, a un pH de 12.56, las señales se encuentran más desplazadas [185.7 (C1) y 52.7 ppm (C2)] [134].

El análisis de los espectros de ^{13}C de los carboxilatos **4.1–4.4**, revela que C1 y C2 tienen un $\Delta\delta$ de ~ 4 ppm (C1) y ~ 2 ppm (C2) con respecto al ligante **2.1**. Este $\Delta\delta$ es similar al desplazamiento de las señales de la alanina con el incremento del pH. En los compuestos dinucleares **4.6–4.9**, los espectros de ^{13}C muestran un mayor efecto desprotector en los carbonos próximos al sitio desprotonado [$\Delta\delta$, ~ 10 ppm (C1) y ~ 6 ppm (C2)], en comparación con los carboxilatos **4.1–4.4** [$\Delta\delta$, ~ 4 ppm (C1) y ~ 2 ppm (C2)]. Este comportamiento se debe a la formación de los aniones carboxilato COO^- y amiduro $-\text{NSO}_2$ en **4.6–4.9**.

En el derivado **4.5** se observó un cambio en el desplazamiento químico de los carbonos C1 y C2 [$\Delta\delta$, 4.4 y 5.3 ppm respectivamente]. El $\Delta\delta$ de C1, valor intermedio entre los compuestos mononucleares y dinucleares, indica solo una desprotonación de la función carboxílica y para el $\Delta\delta$ de C2 se propone sea efecto de la deuteración del protón sulfonamídico. Es importante mencionar que en el espectro de ^1H de **4.5**, el carbono CH_3 del metanol δ (47.7 ppm) difiere con el valor establecido para CH_3OH δ (49.0 ppm), lo cual indica su interacción con el catión.

4.3.2.2 Espectrometría de masas de alta resolución (EM-ESI-TOF).

Los carboxilatos de metales alcalinos y de bario se caracterizaron por espectrometría de masas usando *electrospray* como fuente de ionización. Los nuevos compuestos son estables y solubles en metanol y agua, lo que permitió usarlos como disolventes. Los espectros de masas de alta resolución TOF se obtuvieron en sus modos positivo y negativo.

En modo positivo, los espectros de los compuestos **4.1–4.9** muestran de tres a cinco fragmentos principales $[L_n + M_{n+1}]^+$ donde ($L = C_{15}H_{14}NO_4S$; $M = Li, Na, K, Rb, Ba$; $n = 1-5$). En **4.1–4.4**, los iones moleculares de los carboxilatos $[(L+M)+H]^+$, en **4.1** ($M = Li$), tienen una relación m/z de 312.0881 uma (17%) [calculado. 312.0876]; **4.2** ($M = Na$) con m/z de 328.0609 uma (100%) [calculado. 328.0609]; **4.3** ($M = K$) de 344.0398 uma (100%) [calculado. 344.0358]; **4.4** ($M = Rb$) con m/z de 389.9837 uma (100%) [calculado. 389.9827]. El compuesto **4.5** ($M = Ba$) tiene un ión molecular de 441.9693 uma (29%) [calculado. 441.9693]. En la figura 4.2 se muestra el espectro de masas TOF (+) de **4.3** en el cual se observa el ion molecular y las diferentes especies m/z encontradas.

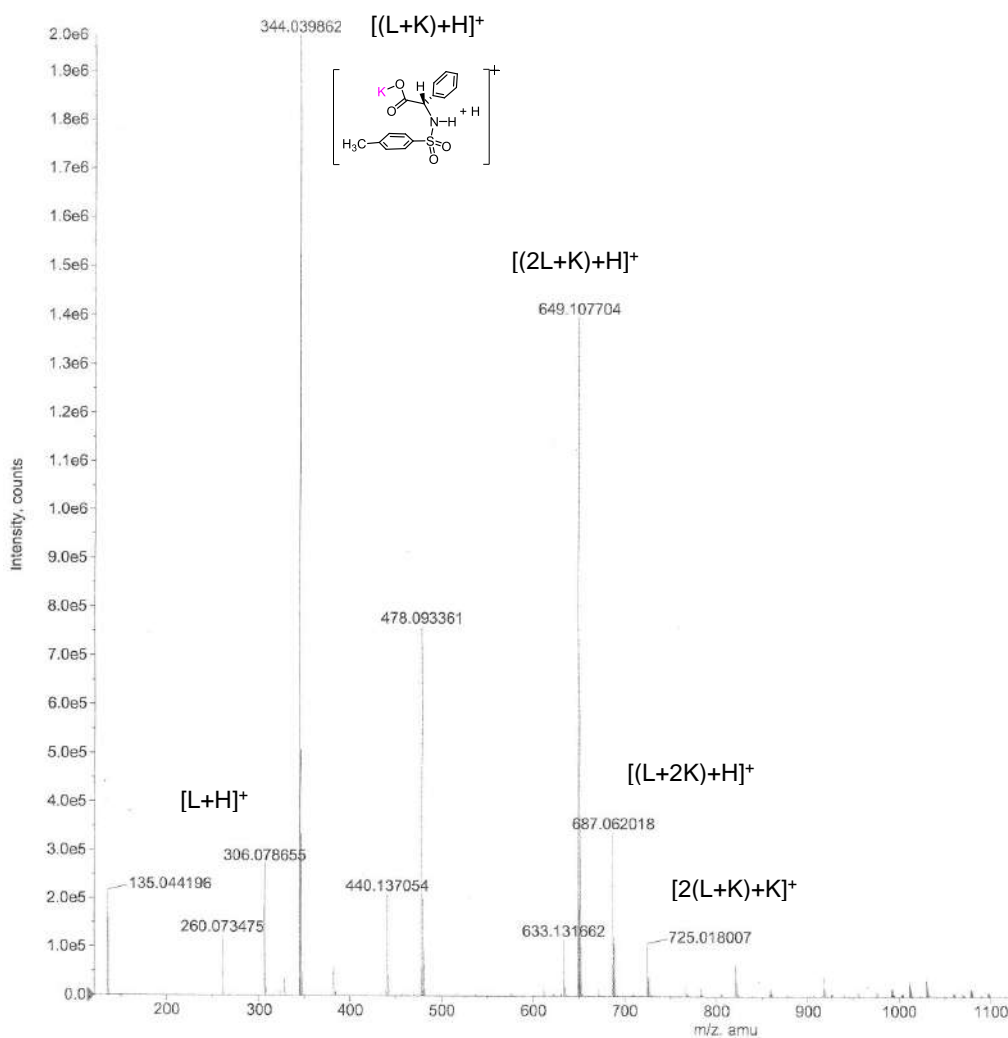


Figura 4.2. Espectro de masas TOF (+) del compuesto **4.3**.

En los espectros de masas de los compuestos dinucleares **4.6–4.9** también se encontró la especie $[(L+M)+H]^+$, propia de los compuestos mononucleares: **4.1** (100%), **4.2** (10%), **4.3** (68%) y **4.4** (93%), En la figura 4.3 se muestra el espectro del compuesto dinuclear **4.8**.

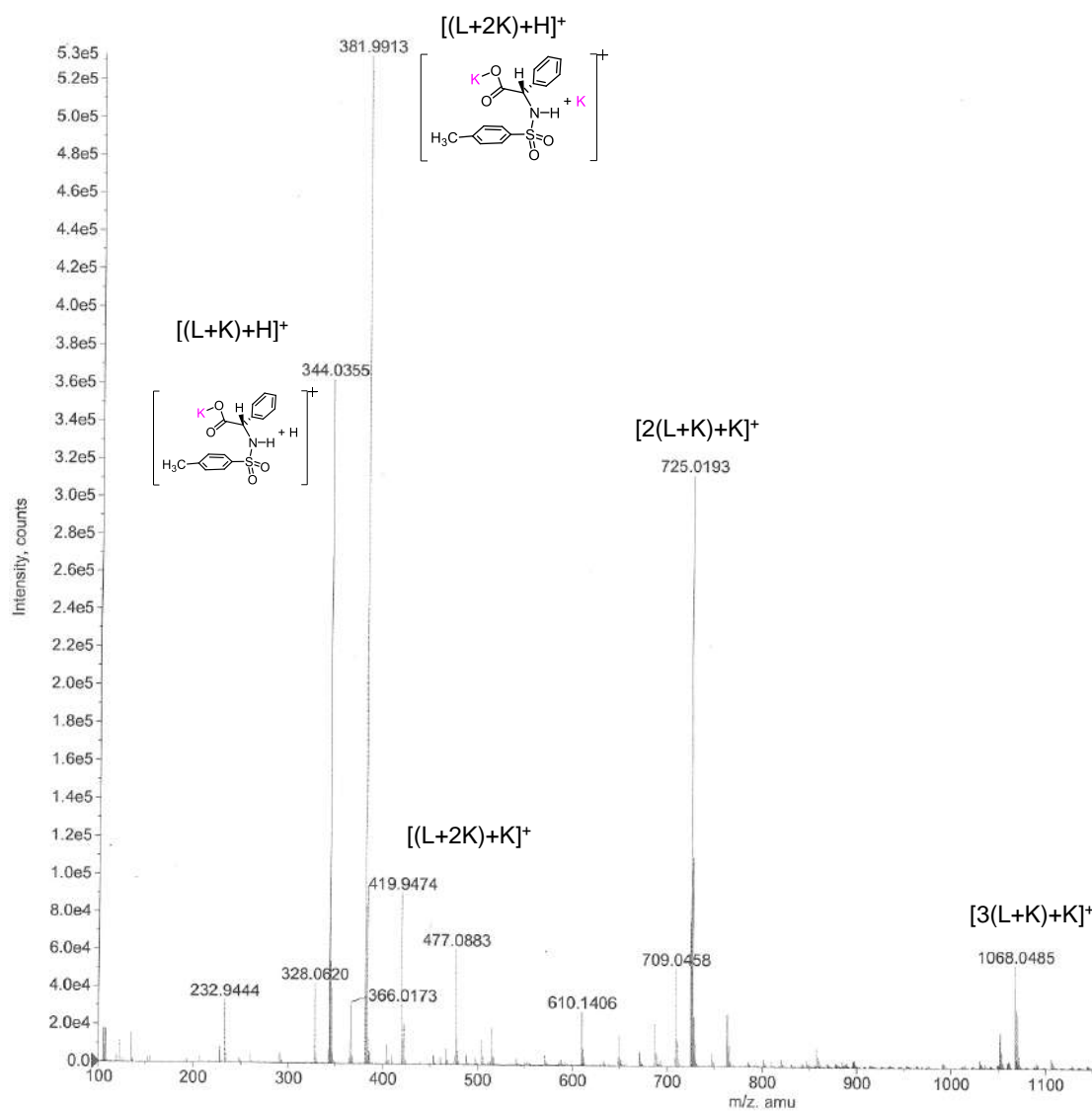


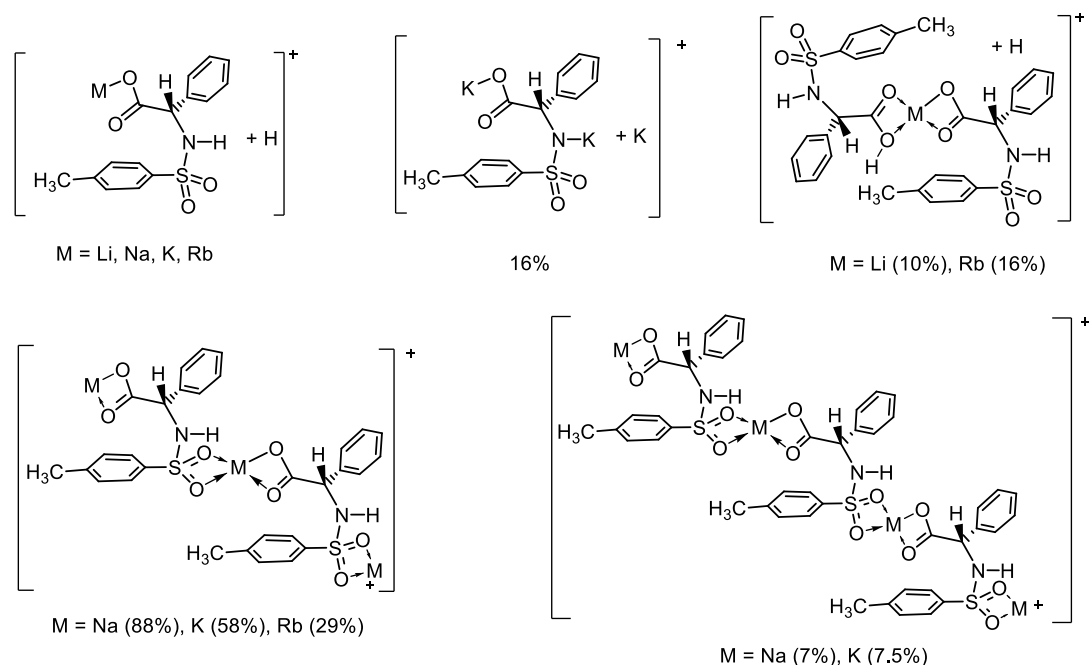
Figura 4.3. Espectro de masas TOF (+) del compuesto **4.8**.

En los espectros de masas TOF (+) de los compuestos **4.6–4.9** se encontraron los iones moleculares $[(L+2M)+H]^+$, en donde $L = C_{15}H_{13}NO_4S$; $M = Li, Na, K, Rb$, Tabla 4.3.

Tabla 4.3. Iones moleculares $[(L+2M)+H]^+$ en (uma) encontrados en los espectros TOF (+) para los compuestos **4.3**, **4.4**, **4.6** y **4.7**.

$[(L+2M)+H]^+$	m/z experimental	m/z calculado	(%)
4.6 (M = Li)	318.0963	318.0963.	25
4.7 (M = Na),	350.0435	350.0433.	100
4.3 (M = K)	381.9913	381.9912.	100
4.4 (M = Rb)	473.8863	473.8874	100

Es importante resaltar que en las condiciones de ionización de las muestras es posible la formación en fase gaseosa de compuestos iónicos, concretamente por asociación de cationes metálicos con aniones orgánicos y moléculas de disolvente [135]. En este estudio se detectaron compuestos iónicos en **4.1–4.9**. En el esquema 4.2 se presentan las estructuras de los picos observados en los espectros de los compuestos dinucleares. La intensidad de la señal de las especies catiónicas se expresa en porcentaje con relación al pico base (100%).



Esquema 4.2. Estructuras propuestas para las especies de los picos en los espectros de masas TOF (+) de los carboxilatos **4.1–4.9**.

En modo negativo se encontraron las especies m/z , $L = C_{15}H_{14}NO_4S$; $M = Li, Na, K, Rb, Ba$; $n = 1-5$.

$[(L+M)-H]^-$: **4.6** (39%), **4.7** (12%).

$[(2L+M)-H]^-$: **4.1** (56%), **4.2** (30%), **4.3** (13%), **4.4** (12%), **4.6** (100%), **4.7** (88%), **4.8** (9%) y **4.9** (12%).

$[(L_3+2M)-H]^-$: **4.1** (14%), **4.6** (20%), **4.7** (4.8%), **4.8** (7.5%).

$[(L_3+M)-H]^-$: **4.5** (39%).

4.3.3 Estudio estructural en estado sólido de **4.1-4.9**.

4.3.3.1 Espectroscopía en el Infrarrojo.

En los espectros de IR de los compuestos **4.1-4.9** se observaron cambios importantes con respecto al del ligante. Para la interpretación de los espectros en KBr se analizaron los cambios en las frecuencias de estiramiento de los grupos funcionales NH, Ph, O=C=O y O=S=O. En la zona entre 3525 y 3373 cm^{-1} aparecen señales anchas asignadas a las bandas de absorción del enlace O-H de moléculas de agua coordinadas al centro metálico [ν (HO-M)], [$L-M \cdot nH_2O$], $M = Li, Na, K, Rb, Ba$].

Para establecer la interacción del carboxilato con los átomos metálicos se analizó la zona entre 1636 y 1380 cm^{-1} y se identificaron las bandas de vibración características del grupo carboxilato $\nu(COO)_a$ y $\nu(COO)_s$ entre 1668 y 1202 cm^{-1} , rango reportado para carboxilatos de metales alcalinos.[136]. Es importante tener en cuenta que la diferencia entre estos dos modos de vibración [$\Delta\nu = \nu(COO)_a - \nu(COO)_s$] permite proponer la forma de interacción del grupo carboxilato (iónico, monodentado, bidentado y puente) con el ion metálico, Tabla 4.4.

Tabla 4.4. Datos de los espectros de IR (KBr, cm^{-1}) de **4.1–4.9**.

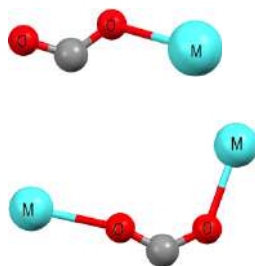
$\nu(\text{cm}^{-1})$	2.1	4.1	4.6	4.2	4.7	4.3	4.8	4.4	4.9	4.5
$\nu[\text{O-H}] \text{H}_2\text{O}$, (a)	3594	3239	3373	3398	3434	3317	3577	3114	3410	3525
$\nu[\text{N-H}]$, (a)	3294	3279		3126		3317		3114		3525
$\nu[\text{C=O}]$, (f,a)	1725	1620	1580	1615	1615	1604	1636	1603	1603	1556
$\nu[\text{Ph}]$, (d)	1601	1620	1580	1615	1615	1604	1601	1603	1581	1556
$\nu[\text{S=O}]_a$, (f)	1326	1334	1401	1313	1385	1303	1330	1314	1385	1258
$\nu[\text{C-O}]$ (m)	1461	1388	1401	1382	1385	1376	1455	1382	1385	1403
$\nu[\text{S=O}]_s$, (f)	1166	1158	1168	1164	1160	1162	1164	1161	1161	1147
$\nu[\text{C-N}]$, (d)	1091	1091	1073	1096	1092	1093	1094	1095	1097	1090
$\nu[\text{S-N}]$, (d)	693	699	698	697	699	698	697	699	689	697
$\nu[\text{C-S}]$, (d)	571	541	552	578	570	595	572	599	599	558

f = fuerte, m = media, d = débil, a = ancha.

En los compuestos **4.1–4.9**, la formación del carboxilato provocó un cambio de la banda $[\text{C=O}]_a$ hacia frecuencias bajas, entre 169 y 89 cm^{-1} , mientras que la banda simétrica se mueve de 2 a 19 cm^{-1} . La diferencia de desplazamientos entre estas dos bandas $[\Delta\nu = \nu(\text{COO})_a - \nu(\text{COO})_s]$, mostró valores $\Delta\nu > 200 \text{ cm}^{-1}$ para los compuestos **4.1–4.4** y **4.9** y valores de $\Delta\nu$ cercanos a 200 cm^{-1} para **4.6–4.8**, lo cual sugiere que los grupos carboxilatos se enlazan a los iones metálicos de manera monodentada. Para estos últimos se propone el mismo modo de enlace, considerando el comportamiento de los demás compuestos. Mientras que en **4.5** el modo de enlace para el carboxilato es bidentado, Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Datos de IR (cm^{-1}) de estiramiento del grupo carboxilato [asimétrico $\nu_a[\text{C=O}]$ y simétrico $\nu_s[\text{C=O}]$, $\{\Delta\nu = \nu_a - \nu_s\}$ en los compuestos **4.1–4.9**.

Comp	$[\text{C=O}]_a$	$[\text{C=O}]_s$	$\Delta\nu$	Modos de coordinación
2.1	1725	1461	357	iónico
4.1	1620	1388	232	monodentado
4.2	1615	1382	233	monodentado
4.3	1604	1376	228	monodentado
4.4	1603	1382	221	monodentado
4.6	1580	1401	179	monodentado
4.7	1615	1385	230	monodentado
4.8	1636	1455	181	monodentado
4.9	1603	1385	218	monodentado
4.5	1556	1403	153	bidentado



Las bandas asociadas a las vibraciones de estiramiento del grupo sulfonilo SO_2 en los espectros de **4.1–4.9** aparecen en la zona de 1401 a 1147 cm^{-1} . En esta región se refleja el efecto de la desprotonación del grupo amídico $[\text{O}_2\text{SN-H}]$ y/o el efecto de la interacción con el metal [137]. La comparación de las frecuencias de $\nu_a(\text{S=O})$ [1326 cm^{-1}] y $\nu_s(\text{S=O})$ [1166 cm^{-1}] del ligante **2.1** con las de **4.1–4.5**, muestran que las frecuencias de $\nu_a(\text{SO}_2)$ se desplazan de 8 a 26 cm^{-1} para **4.1–4.4** y de 59 a 75 cm^{-1} para **4.5–4.9** a valores de mayor frecuencia por la formación del enlace N–M en **4.6–4.9**, mientras en el derivado **4.5** se propone una interacción del grupo sulfonilo al ión metálico $\text{O=S=O}\cdots\text{Ba}$. En los compuestos mononucleares y dinucleares las bandas de estiramiento $\nu_s(\text{SO}_2)$ no presentan cambios importantes ($\Delta\delta$, 2 a 8 cm^{-1}) en relación al ligante **2.1**. La diferencia de frecuencia ($\nu_a-\nu_s$) en estos compuestos es de 141 a 263 cm^{-1}

4.3.3.2 Difracción de rayos-X.

Los compuestos **4.1** y **4.2** cristalizaron de una solución saturada de DMSO y el carboxilato **4.8** de una solución saturada de MeOH.

*a. Estructura polimérica 2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de litio **4.1**.*

El carboxilato de litio **4.1** cristalizó en un grupo espacial $\text{P2}_1\text{2}_1\text{2}_1$, con $Z = 4$. La unidad asimétrica contiene una molécula del ligante **2.1** unida a un átomo de litio [Li-O1 1.97(1) Å] y una molécula de DMSO coordinada [Li-O5 1.92(1) Å], Figura 4.4a. En **4.1**, cada molécula de ligante se coordina a tres átomos de litio (Li1, Li2, Li3) a través del grupo carboxilato de manera $\mu_3-\eta_2:\eta_1$. En el polímero, el oxígeno (O1) tiene un enlace tipo puente $\mu_2-\eta_2$ con los átomos de Li1, Li2, mientras O2 se enlaza de modo $\mu_3-\eta_1$ a Li3, Figura 4.4b.

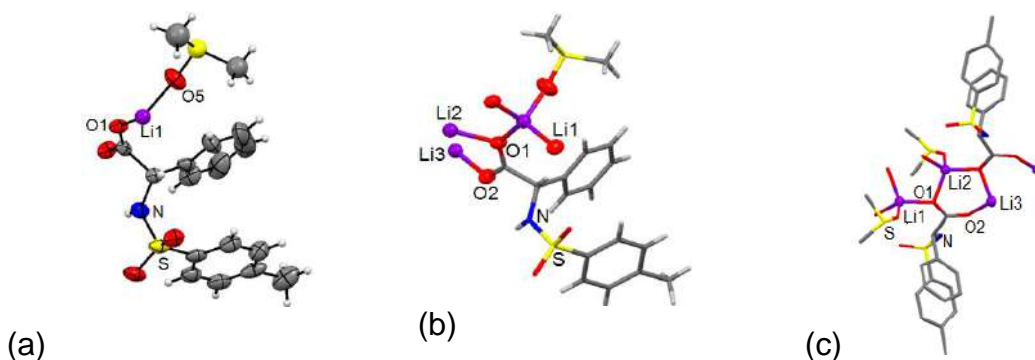


Figura 4.4. (a) Representación ORTEP de la unidad asimétrica de **4.1**, (b) Modos de enlace del grupo carboxilato con los átomos de litio, (c) Crecimiento cristalino de **4.1**.

El ensamble de unidades monoméricas $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{SLi}_3(\text{CH}_3)_2\text{S}=\text{O}]$ forma anillos de seis miembros Li1-O1-C-O2-Li3-O , por coordinación de los oxígenos del grupo carboxilato (O1-C-O2) e iones metálicos de litio, Figura 4.4c. Estos ensambles forman una cadena infinita por coordinación sucesiva de los grupos carboxilato a iones metálicos de litio [Li-O 1.97 (1) Å], Figura 4.5.

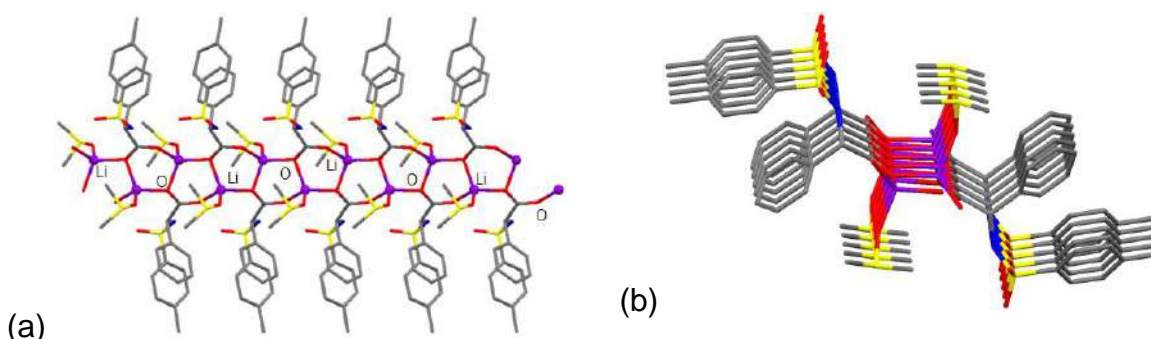


Figura 4.5. Polímero 1D de **4.1** visto a lo largo del eje *c* (a), visto a lo largo del eje *a* (b). Los átomos de hidrógeno se omitieron para simplificar la representación.

En la cadena polimérica 1D, cada ión metálico presenta una geometría tetraédrica [O-Li-O 103.1(5)–112.1(6) Å], geometría que ha sido encontrada en algunas estructuras reportadas [138]. El litio está coordinado por cuatro átomos de oxígeno, tres de los carboxilatos [Li-O 1.97(1) Å] y uno de una molécula de DMSO coordinada [$\text{Li-OS}(\text{CH}_3)_2$ 1.92(1) Å]. Los valores de distancias de enlace [$\text{Li}\cdots\text{O}$] son menores a la suma de los radios de van der Waals [$\Sigma r_{\text{vdW}}(\text{Li},\text{O}) = 3.75$ Å] y

son consistentes con los valores registrados en la literatura [Li–O 2.061(4)–2.446(3) Å] [139].

El análisis cristalográfico de **4.1** mostró que cada polímero 1D se enlaza a otro por dos enlaces de hidrógeno del tipo CH...O y CH... π . Uno de ellos ocurre entre el hidrógeno H3a del DMSO y el oxígeno O3 de la sulfonamida H3a...O 2.79 Å [ángulo C–H3a–O 142.5°] y el otro entre el hidrógeno H3b del DMSO y la nube π [H3b... π 2.75 Å], Figura 4.6a. Estos enlaces de hidrógeno se expanden a lo largo del eje **b** formando una cadena, Figura 4.6b.

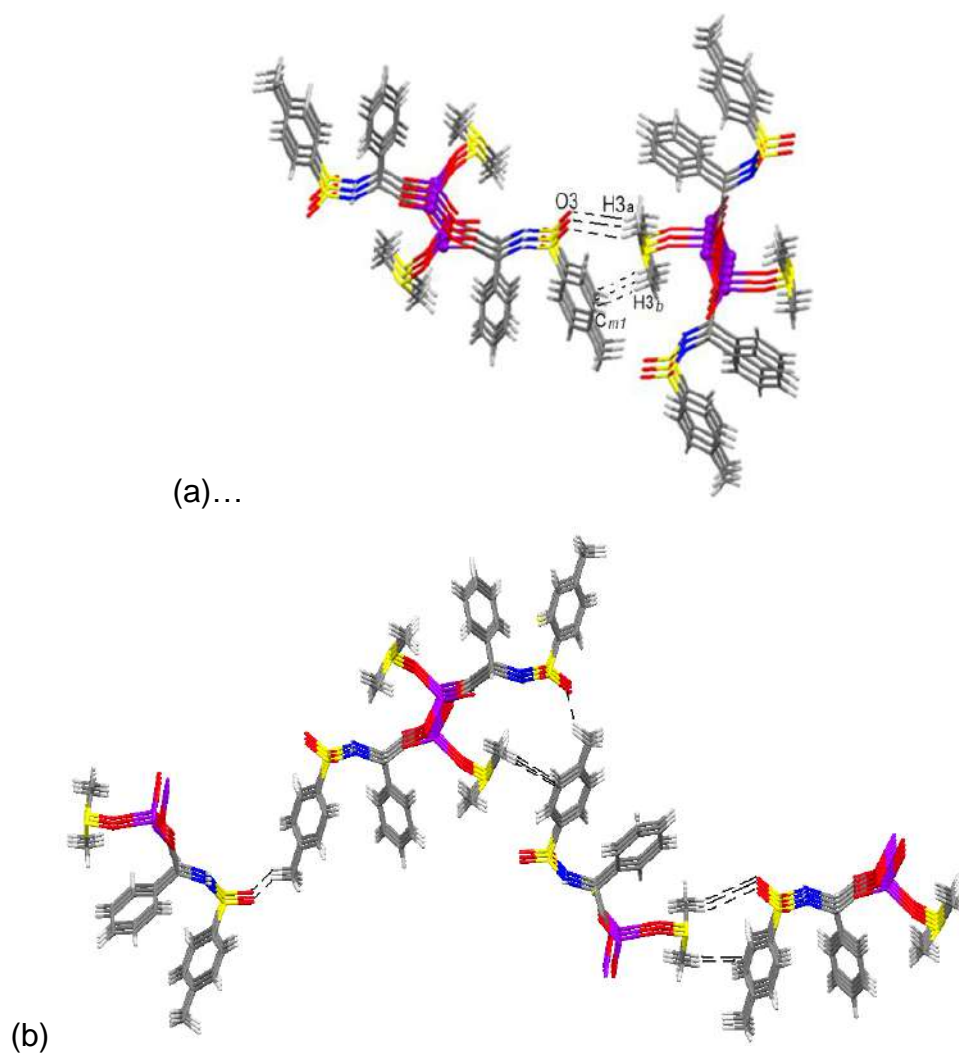


Figura 4.6. Representación en 2D de **4.1** vista a lo largo de eje *c* (a) y del eje *b* (b).

El arreglo polimérico 3D de **4.1** se origina por la interacción $\text{CH}\cdots\pi$ entre un H_ρ y un C_m de grupos fenilos provenientes de dos redes 2D en forma de hélice, Figura 4.7.

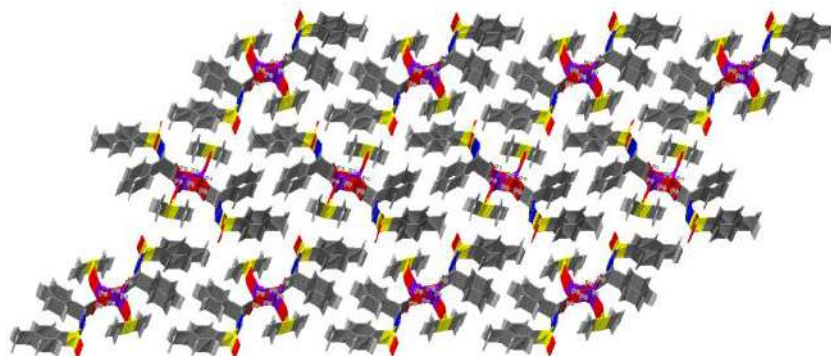


Figura 4.7. Representación en 2D de **4.1** vista a lo largo del eje *b*.

Este polímero 3D presenta una topología hexagonal, con canales hidrofóbicos e hidrofílicos alternados, lo cual es de interés en química de materiales, debido a su topología y estabilidad.

b. Estructura polimérica 2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de sodio 4.2.

El análisis cristalográfico del carboxilato de sodio **4.2** mostró un arreglo supramolecular polimérico en 3D. La unidad asimétrica comprende una molécula del ligante y una de DMSO coordinados a un átomo de sodio hipervalente, Figura 4.8a.

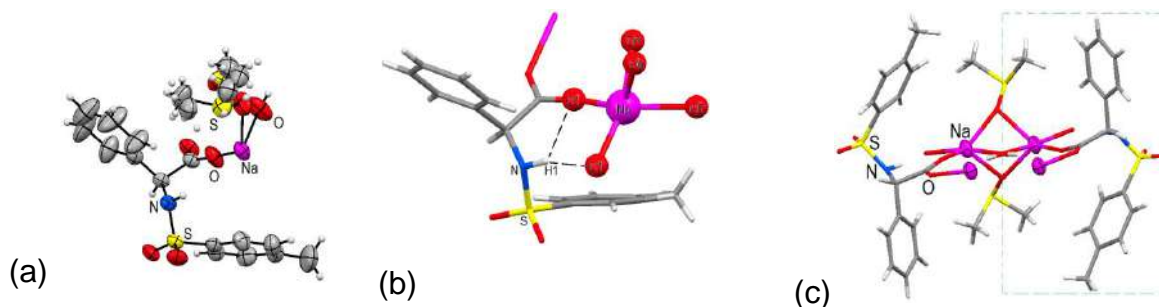


Figura 4.8. (a) Representación ORTEP de la unidad asimétrica de **4.2**, (b) ambiente de coordinación del ion metálico, (c) Estructura monomérica de **4.2**.

La geometría alrededor del ion metálico es de bipirámide trigonal distorsionada, Figura 4.8b, en donde el átomo de sodio se coordina apicalmente a los átomos de oxígeno O1 y O5 del grupo carboxilato ($O1 \cdots Na$ 2.254(4) Å) y de H₂O ($O5 \cdots Na$ 2.408 Å) con un ángulo $O1 \cdots Na \cdots O5$ de 164.8°. La geometría alrededor del átomo de sodio en la posición ecuatorial se debe a los oxígenos O1', O6 y O6', de un grupo carboxilato vecino [$O1' \cdots Na$ 2.314(4) Å] y dos moléculas de DMSO [$O6 \cdots Na$ 2.389(4) y $O6' \cdots Na$ 2.254(4) Å]. Los valores de distancias de enlace [$Na \cdots O$] son menores a la suma de los radios de van der Waals [$\Sigma r_{vdW}(Na, O) = 3.95$ Å] y están de acuerdo con los valores encontrados en la base de datos cristalográfica CSD, 2.40(12)–2.42(12) Å.

El crecimiento polimérico en 1D se debe al ensamble de unidades monoméricas, en donde los grupos carboxilatos se enlazan de modo $\mu_2-\eta^1:\eta^1$ a iones metálicos de sodio, Figura 4.8c. De esta manera, los grupos carboxilatos sirven de puente a otros monómeros por enlaces [$O1 \cdots Na$ 2.314(4) Å y $O2 \cdots Na$ 2.254(4) Å], Figura 4.9.

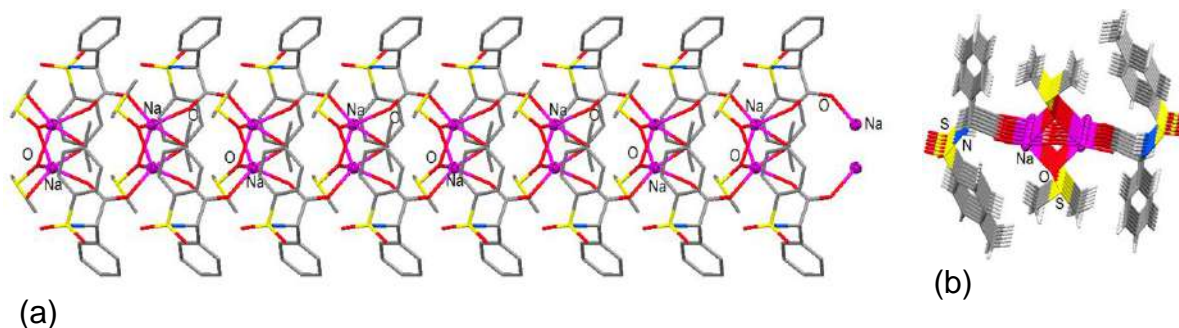


Figura 4.9. Estructura polimérica de **4.2**, vista a lo largo del eje b (a) y del eje a (b).

Un aspecto notable en este polímero es la presencia de oxígenos con una geometría de cuadrado plano distorsionado, sus ángulos de enlace están alrededor de 90° [$H-O-Na$ 90.57°, $H-O-H$ 98.14°, $Na-O-Na$ 80.77°], Figura 4.10. En la literatura hay pocos estudios acerca de esta geometría para el oxígeno. Algunos ejemplos con esta geometría han sido reportados para un cúmulo de

cobre Cu_4O [140], y para un óxido de hiperaluminio Al_4O , en el cual se propone que las interacciones Al-O son principalmente electrostáticas [141].

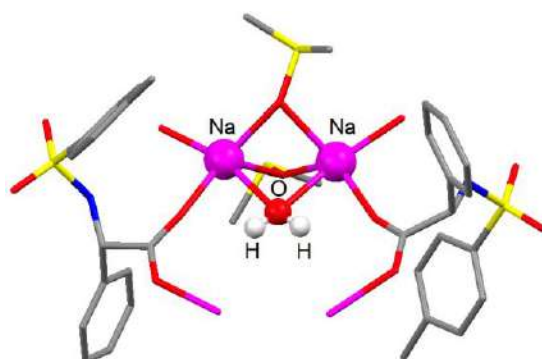
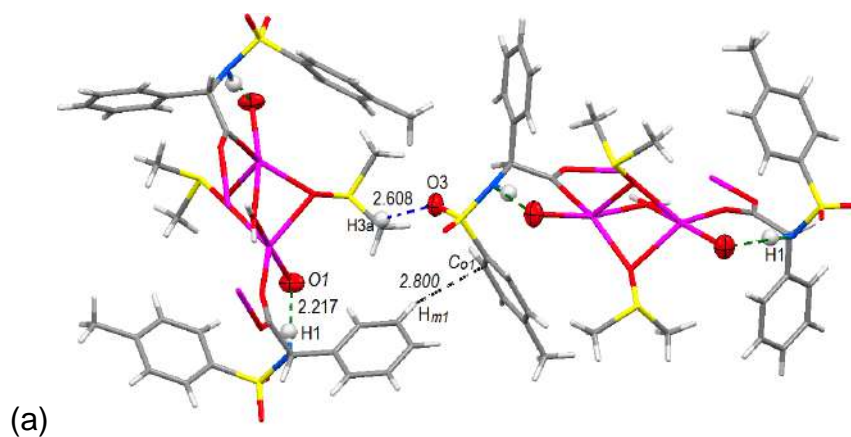


Figura 4.10. Oxígeno tetracoordinado encontrado en el compuesto **4.2**.

La cadena polimérica 1D se caracteriza por tener un canal central rico en electrones y dos capas externas con anillos fenilos que proporcionan un carácter hidrofóbico al polímero. Las uniones de estas cadenas poliméricas forman una red en 2D en forma de cruz, Figura 4.11b. Esta red es originada por dos tipos de enlaces de hidrógeno, uno entre el O_3 de la sulfona y el H_{3a} del DMSO $\text{O}_3 \cdots \text{H}_{3a}$ 2.608(4) Å [ángulo 168°] y otra interacción es del tipo $\text{CH} \cdots \pi$ entre H_{m1} del grupo fenilo y C_{o1} del grupo tosilo [$\text{H}_{m1} \cdots \text{C}_{o1}$ 2.800(4) Å], Figura 4.11a.



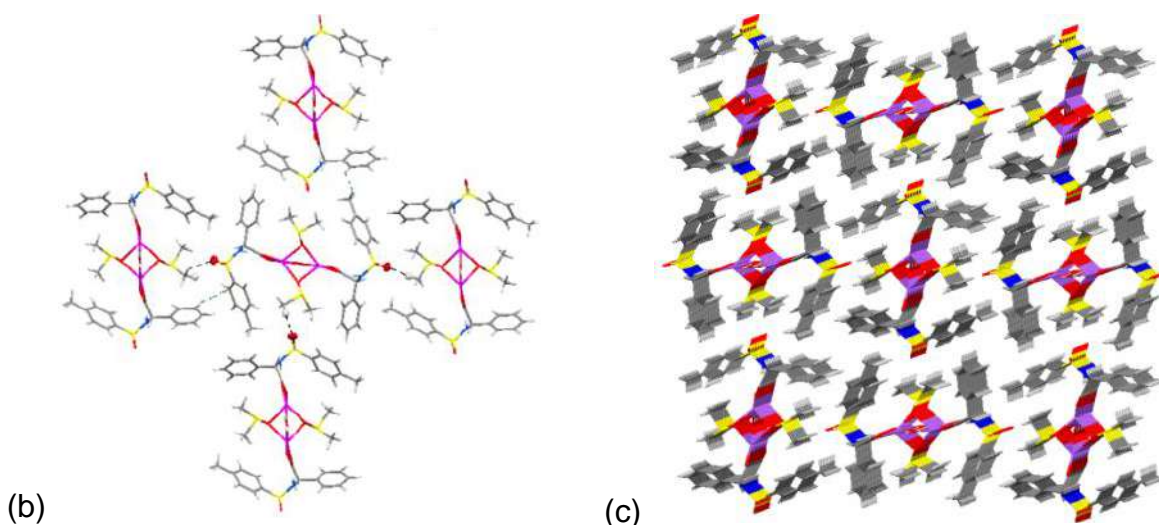


Figura 4.11. (a) Red polimérica de cadenas 1D formada por enlaces de hidrógeno en **4.2**, (b) vista a lo largo del eje a, (c) empaquetamiento cristalino de **4.2**.

En el empaquetamiento cristalino de **4.2** se observa un polímero de coordinación 3D que se caracteriza por tener canales hidrofílicos ricos en electrones, Figura 4.11c. La comparación entre la ensamble cristalino de **4.1** y **4.2** indica que son polímeros 3D, porosos, con diferente topología originada por las diversas interacciones O–M (M = metal) de los grupos carboxilatos con los cationes litio y sodio, enlaces de hidrógeno e interacciones débiles del tipo CH \cdots π .

c. Estructura polimérica del carboxilato(fenil)metil(tosil)amida de potasio
4.8.

El estudio por difracción de rayos-X del carboxilato de potasio **4.8** muestra una estructura polimérica en 2D. La unidad asimétrica contiene una molécula del ligante que interacciona con dos átomos de potasio diferentes y dos moléculas de agua coordinadas a estos, Figura 4.12a. En la estructura, el grupo carboxilato interacciona con cinco átomos de potasio, adoptando un modo de enlace $\mu_5\text{-}\eta_3\text{:}\eta_2$; donde O1 se enlaza a dos átomos de potasio K1 y K2 [K1–O1 3.090(3) Å; K2–O1 2.763(2) Å] y O2 adopta una coordinación puente η_3 enlazando a K1 y K2, [K1–O2

2.741(2) Å; K2–O2 2.795(2) Å y K2–O2' 2.910(2) Å, los valores de distancias de enlace K–O son menores [$\Sigma r_{vdW}(K,O) = 4.35$ Å], Figura 4.12b.

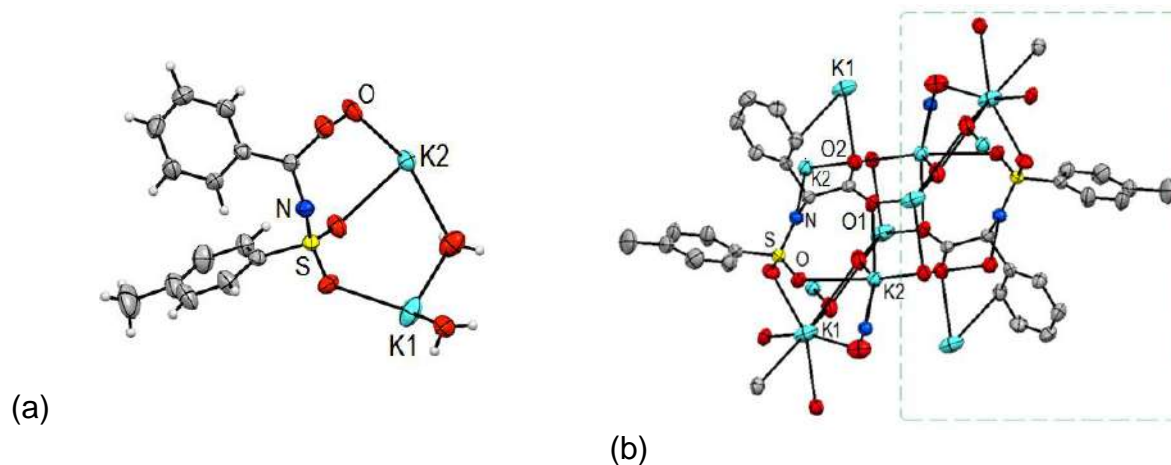


Figura 4.12. Representaciones ORTEP para **4.8**: (a) Unidad asimétrica, (b) Empaquetamiento en la celda unitaria. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos para mayor claridad de la estructura.

En la celda unitaria, los dos átomos de potasio hipervalentes e independientes cristalográficamente tienen coordinaciones diferentes. Los átomos K1 y K2 tienen una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada, Figura 4.13. Geometría similar a la reportada para complejos de potasio $[K(HL)(OH_2)_2]^\alpha$, {L = 4-(4-nitrofenilazo)resorcinol (magneson)} [142]. En K1, los átomos O1 y O5 son pertenecientes a dos moléculas de agua y ocupan las posiciones apicales [O1...K1, 3.090(3), O5...K1, 2.827(3) Å y ángulo O1...K1...O5 de 158.94(8)°]; las posiciones ecuatoriales son ocupadas por cuatro átomos de oxígeno (O6, O6', O4, O2); los O6 y O6' que corresponden a otras dos moléculas de agua [O6...K1, 3.323(3), O6'...K1, 2.929(3) Å], O4 a un oxígeno del grupo sulfonamídico [O4...K1, 2.668(2) Å] y O2 al grupo carboxilato [O2...K1, 2.741(2) Å]. El pentágono de la bipirámide lo completa la interacción π con el anillo fenilo del ligante [C...K1, 3.300(3) Å], Figura 4.13a.

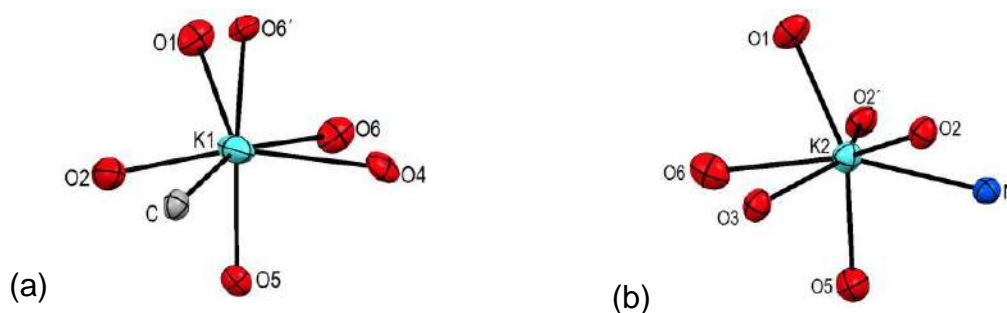


Figura 4.13. Geometría de los átomos centrales K1 (a) y K2 (b).

Las posiciones apicales de la bipiramide de K2 presentan dos átomos de oxígeno, O1 del carboxilato [O1...K2, 2.763(2) Å] y O5 de una molécula de agua [O5...K2, 2.906(2) Å con un ángulo de O3...K2...O2' de 151.82(8)°], Figura 4.13b. En las posiciones ecuatoriales, el átomo de K2 tiene cuatro átomos de oxígeno O2, O2', O3 y O6, tres de ellos son de moléculas de agua coordinadas [O2...K2, 2.795(2), O6...K2, 3.068(3) y [O2'...K2, 2.910(2) Å] [O6...K2, 3.068(3) Å] y O3 del grupo sulfonamida [O3...K2, 2.831(2) Å]. Las distancias [K...O] medidas son menores a la suma de los radios de van der Waals [$\sum r_{vdW}$ (K,O) = 4.3 Å] y se encuentran en el rango de valores de la base de datos de Cambridge CSD 2.81(15) y 2.82(12) Å. Por último, la coordinación del átomo de nitrógeno completa la esfera de coordinación [N1...K2, 2.879(2) Å], Apéndice A, Tabla 10.

Uno de los aspectos más interesantes encontrados en la estructura de **4.8**, fue la presencia de átomos de oxígeno con números de coordinación inusuales, tetracoordinados y pentacoordinados. Estos números de coordinación son posibles para los átomos de oxígeno, por coordinación de sus pares libres de electrones a dos o tres átomos de potasio, Figura 4.14.

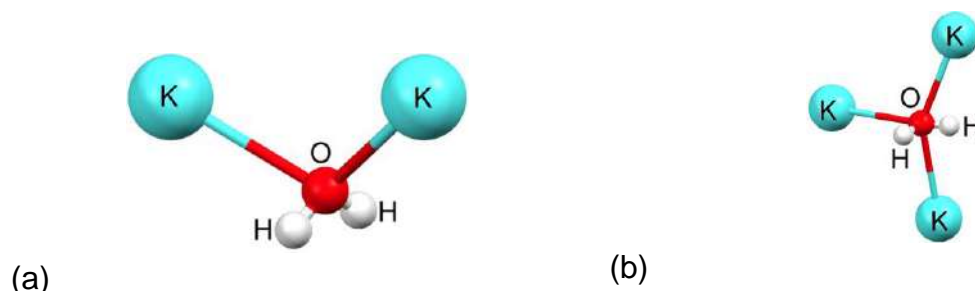


Figura 4.14. Átomos de oxígeno con diferentes números de coordinación, encontrados en la estructura monocristalino del carboxilato **4.8**: a) tetracoordinado, b) pentacoordinado

Es importante resaltar las interacciones metal-metal en la construcción de estructuras poliméricas. En este contexto, la distancia $K2 \cdots K2$ 4.374(1) Å, es menor a la suma de los radios de van der Waals [$\Sigma r_{vdW}(K, K) = 5.6$ Å]. La unión de cadenas forma el polímero 2D, Figura 4.15.

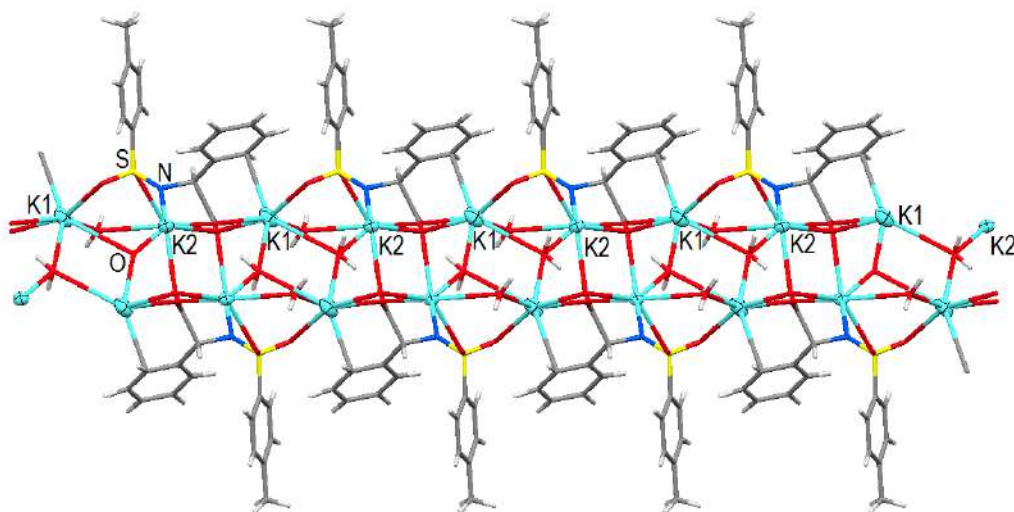


Figura 4.15. Estructura polimérica en 2D para el compuesto **4.8**, vista desde el eje *a*.

Finalmente, el arreglo cristalino se completa con enlaces de hidrógeno de moléculas de agua presentes en el polímero 2D. En este polímero es relevante destacar la presencia de átomos de oxígeno tetra y pentacoordinados. Los oxígenos tetraordinados se forman por interacción de una moléculas de agua con dos átomos de potasio [$O-K1$ 2.829Å, $O-K2$ 2.904 Å], mientras en los oxígenos pentacoordinados interacciona con tres átomos de potasio [$O-K1$ 2.927Å, $O-K2$ 3.069 Å, $O-K3$ 3.324 Å], todos los valores de las distancia [$O \cdots K$] son menores a la $\Sigma r_{vdW}(K, O) = 4.3$ Å.

El empaquetamiento cristalino, en una representación “*spacefill*”, visto desde el eje *a* muestra que las secciones superior e inferior del polímero están formadas por anillos aromáticos que provocan un efecto hidrofóbico y de protección a la capa central, Figura 4.16.

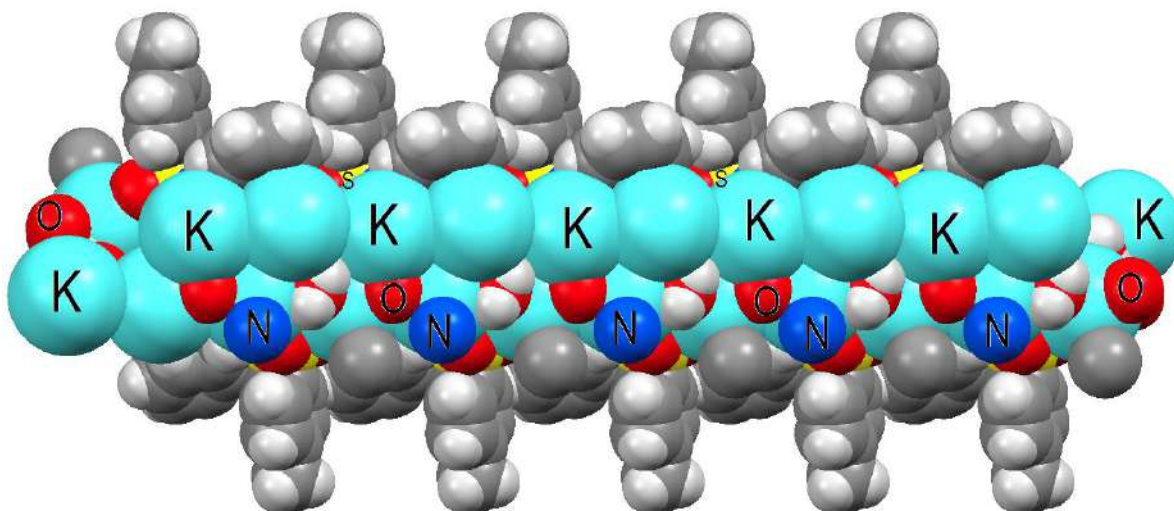


Figura 4.16. Representación en “spacefill” del compuesto **4.8**, visto a lo largo del eje a.

La parte central del polímero está formada por iones metálicos de potasio y átomos electroattractores como N, O y S, que constituyen la parte hidrofílica y dan reactividad al polímero.

Estos resultados revelan que los polímeros de litio, sodio y potasio pueden ser buenos candidatos en química de materiales, debido a sus interesantes topologías y a la estabilidad frente al oxígeno y a la humedad.

4.3.4 Análisis y compilación de los datos espectroscópicos de los compuestos **4.1–4.9**.

En base a los resultados obtenidos se estableció que en solución los carboxilatos mono y binucleares son especies iónicas solvatadas por moléculas de disolvente, lo cual fue confirmado por la presencia de agua en la RMN de ^1H y en el AE, Tabla 4.6.

Tabla 4.6. Recopilación de datos de la caracterización espectral de los compuestos **4.1–4.9**.

Comp.	RMN (ppm)		IR (cm ⁻¹)**	EM (uma) Ion molecular	AE
	¹ H	¹³ C Δδ{C1, C2}			
4.1	(a)	2.8, 2.3	264	[(L+Li)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ SLi·½H ₂ O
4.2	(a)	3.0, 2.3	232	[(L+Na)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ SNa·H ₂ O
4.3	(a)	2.8, 2.3	233	[(L+K)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ SK·½H ₂ O
4.4	(a)	2.8, 2.3	228	[(L+Rb)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ SRb·H ₂ O
4.5	(a), (b)	4.4, 5.3	232	(d)	C ₁₅ H ₁₄ NO ₄ SBaOCH ₃
4.6	(a)	10.4, 6.2	179	[(L+2Li)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ SLi ₂
4.7	(a)	10.6, 5.9	197	[(L+2Na)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ SNa ₂
4.8	(a)	10.5, 5.9	181	[(L+2K)+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₃ NO ₄ SK ₂ ·2H ₂ O
4.9	(a)	9.6, 5.9	153 (c)	[(L+2Rb)+H] ⁺	(d)

(a) Ausencia de protón carboxílico COOH; (b) ausencia del protón sulfonamídico NH₂SO₂; ** modo de enlace monodentado del carboxilato; (c) enlace bidentado del carboxilato al átomo de bario; (d) no obtenido.

La formación del carboxilato en los compuestos **4.1–4.9** se corroboró en RMN de ¹H, por la ausencia del protón carboxílico y en la RMN de ¹³C, por el desplazamiento a frecuencias altas de C1 al formarse el par iónico (M⁺ ...-OOC, M = Li, Na, K, Rb, Ba) y en IR, por el cambio significativo que sufren la bandas de vibración [C=O] y [C–O] a frecuencias menores.

En los compuestos binucleares **4.6–4.9** y **4.5** fue evidente la desprotonación del grupo sulfonamídico (NH₂SO₂), por la ausencia de la señal en los espectros de ¹H y la desprotección que presenta el carbono 2, de 5.3 a 6.2 ppm a frecuencias altas en RMN de ¹³C. En solución, los compuestos **4.1–4.9** se observaron en los espectros de masas de alta resolución TOF (+).

En el estudio por IR en estado sólido se estableció que el grupo carboxilato interacciona con los iones metálicos en forma monodentada en los compuestos **4.1–4.9** y solo en el carboxilato de bario **4.5**, el grupo sulfonamídico interacciona con el mismo átomo metálico.

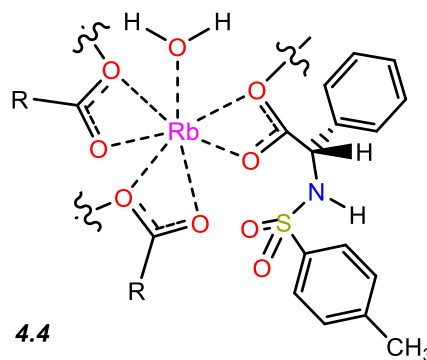
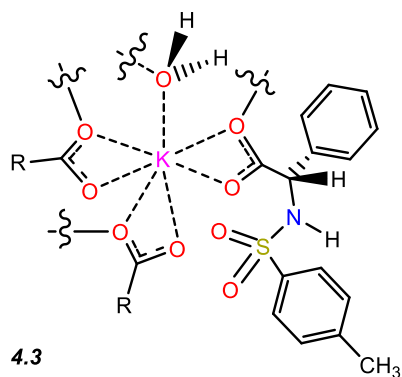
Estructuralmente, las sales establecidas en estado sólido (amorfo ó cristalino) son polímeros de coordinación, en donde el centro metálico aumenta su esfera de

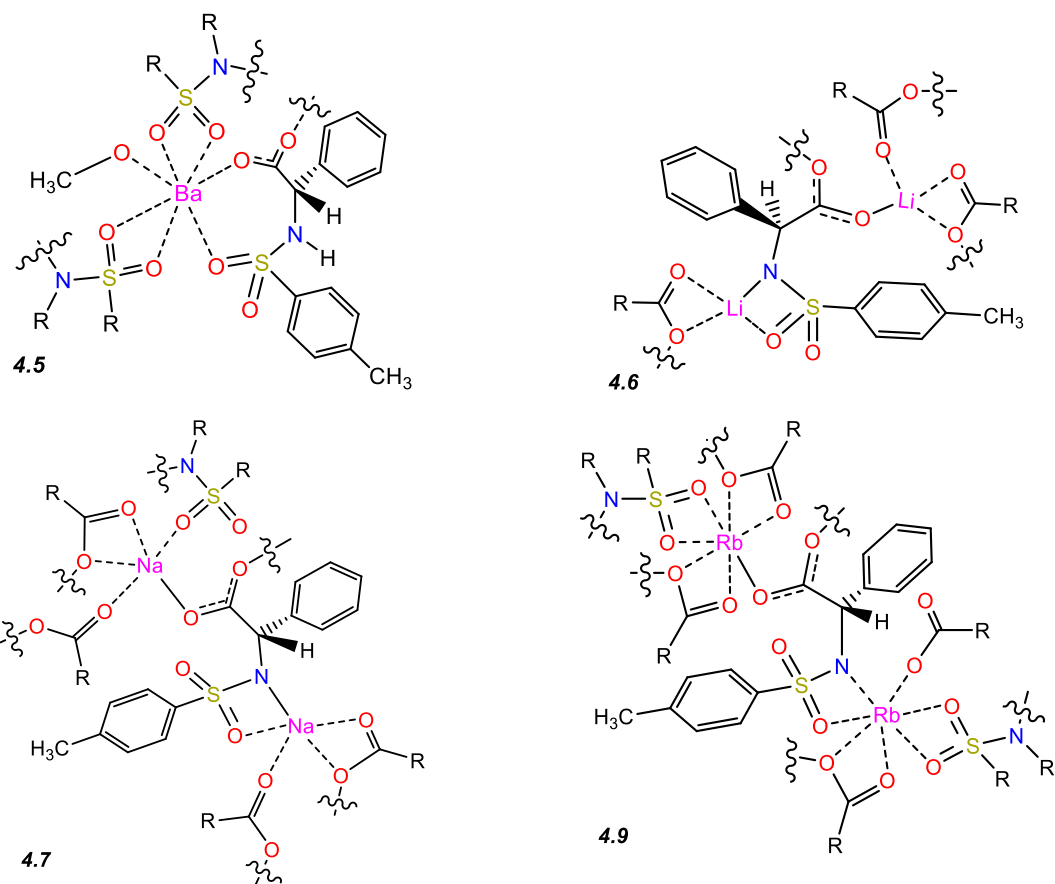
coordinación con el aumento del radio iónico. Lo anterior se corrobora en las estructuras de rayos-X de los carboxilatos **4.1** (Li), **4.2** (Na) y **4.8** (K) en donde los metales presentan geometrías tetra, penta y heptacoordinadas, respectivamente.

Para el carboxilato de rubidio se espera que el centro metálico sea hexa ó heptacoordinado, tal como se ha reportado para la sal dihidratada de rubidio $[\text{Rb}(\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{O}_{11})\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ [143]. En general, esta tendencia ha sido observada también en redes de coordinación de elementos del bloque s, en donde el aumento del radio iónico incrementa la conectividad M–O–M y el contenido de agua en el disolvente de cristalización determina el número de coordinación del ion metálico y la direccionalidad del polímero [144].

En el carboxilato de bario **4.5** se espera un número de coordinación mayor [145], entre seis y doce, debido a que la química de los elementos alcalinotérreos es dominada por el tamaño del ión, la carga y la electronegatividad. En compuestos de bario derivados de aminoácidos (glutamato y aspartato) [146] y ácidos carboxílicos [147] se han encontrado números de coordinación que varían de siete a nueve. Un ejemplo de ello, son los polímeros derivados del bencen-1,4-dioxilacetato de bario de número de coordinación ocho [137].

En el Esquema 4.3 se presenta la estructura de la unidad de los polímeros de coordinación **4.3–4.7** y **4.9**.





Esquema 4.3. Estructuras determinadas para los compuestos **4.3–4.7** y **4.9**.

4.4 CONCLUSIONES

- Una nueva serie de polímeros de coordinación derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético y metales alcalinos y alcalinotérreos han sido sintetizados mediante condiciones controladas de disolvente y relación molar metal:ligante. Estos compuestos tienen la capacidad de retener moléculas de agua y son estables térmicamente hasta -93°C , pero se descomponen arriba de esta temperatura.
- En general, la rigidez del ligante y sus grupos donadores de electrones (N, O) favorecieron diversas interacciones O–M, N–M, enlaces de hidrógeno e

interacciones débiles que permitieron la formación de diferentes polímeros de coordinación. Para los compuestos **4.1–4.9** se demostró la formación de los enlaces O–M y N–M (M = Li, Na, K, Rb, Ba), éste último para los compuestos dinucleares **4.6–4.9** y se estableció el modo de enlace del grupo carboxilato en cada compuesto (monodentado para **4.1–4.4, 4.9** y puente para **4.6–4.8, 4.5**) mediante el estudio por espectroscopía en el infrarrojo.

- Los compuestos **4.1–4.9** son fáciles de sintetizar pero difíciles de caracterizar. Estos son estables térmicamente y en el estado sólido favorecen polímeros de coordinación con gran diversidad estructural, lo cual los hace interesantes para ser aplicados en ciencia de materiales.

COMPUESTOS MONOMERICOS Y POLIMÉRICOS DE ESTAÑO DERIVADOS DEL ÁCIDO 2-FENIL-2-(*p*-TOSILAMINO)-ACÉTICO

5.1 INTRODUCCIÓN

En este capítulo se reporta la síntesis y estructura de nueve carboxilatos de organoestaño derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsufonamida)-acético **2.1** con cloruros de estaño $R_n\text{SnCl}_{4-n}$ ($n = 2, 3$; $R = \text{Me}$ o Ph) o con el óxido $n\text{Bu}_2\text{Sn}=\text{O}$. La facilidad del Sn(IV) a aumentar su esfera de coordinación que aunado a la polifuncionalidad del ligante **2.1** permite obtener una variedad de estructuras. En este estudio, la RMN de ^{119}Sn es una herramienta esencial para establecer el número de coordinación en los nuevos compuestos, debido a que el átomo de estaño puede ser tetra, penta o hexacoordinado. La estructura molecular y arreglos supramoleculares de los estanoxanos monoméricos ó poliméricos cristalinos se estudiaron por difracción de rayos-X.

5.2 ANTECEDENTES

5.2.1 Importancia y aplicaciones de los organoestanoxanos.

Los compuestos organoestanoxanos, derivados de derivados carboxilatos y compuestos organoestananos, son de gran interés por su diversidad estructural, su aplicación como reactivos o catalizadores en química orgánica (en reacciones de esterificación, acilación y desacetilación) [148] así como por su aplicación potencial como pesticidas [149], biocidas [150], antibacterianos [151], fungicidas [152], antiinflamatorios [153], anticancerígenos [154], aun conociendo que algunos de ellos pueden ser tóxicos [155], Figura 5.1.

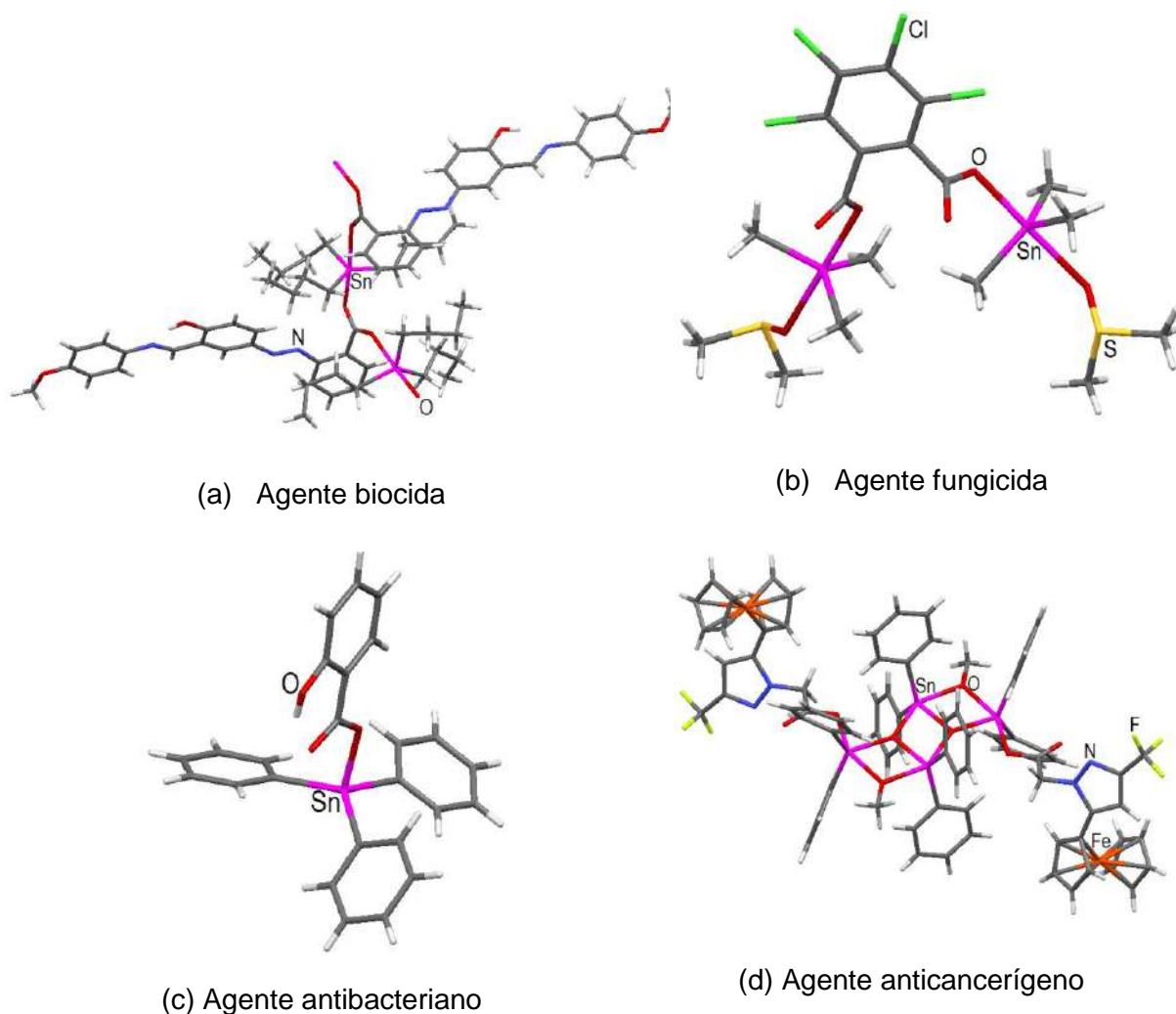
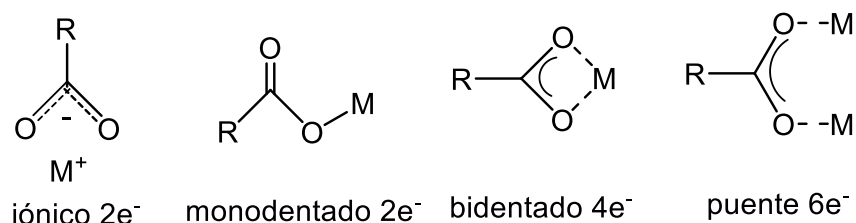


Figura 5.1. Propiedades biológicas de derivados organoestanoxanos.

5.2.2 Modos de enlace de grupos carboxilatos en los organoestanoxanos.

Los carboxilatos de estaño poseen una gran diversidad estructural debido a la habilidad del estaño para adoptar diferentes números de coordinación y geometrías [156] y al carboxilato por los diferentes modos de enlace que presenta con los metales (iónico, monodentado, bidentado o puente) que dependen de la combinación de factores estéricos y electrónicos [157]. En estos sistemas, el carboxilato puede participar con 2, 4 o 6 electrones, Esquema 5.1.



Esquema 5.1. Modos de coordinación del grupo carboxilato con iones metálicos.

Las interacciones monodentada, bidentada o puente pueden originar estructuras mononucleares, polinucleares, jaulas o cúmulos [158]. Particularmente, los carboxilatos de organoestaño forman moléculas discretas [159], dímeros $[(R_2SnO_2CR')_2O]_2$ [160], tetrámeros, polímeros en 1D y 2D [161] o macrociclos [162], Figura 5.2.

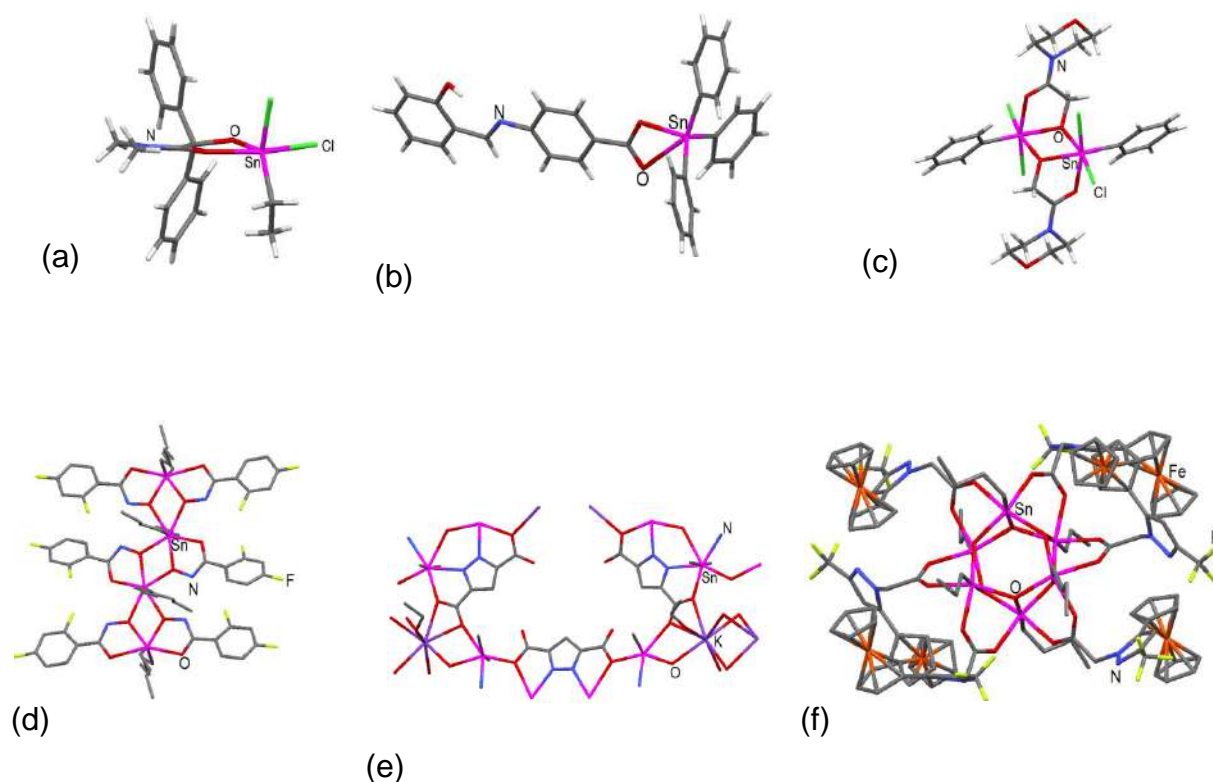


Figura 5.2. Diversidad estructural de carboxilatos de estaño. En las estructuras *d-f* se omitieron los átomos de hidrógenos para mayor claridad.

5.2.3 Métodos instrumentales de caracterización.

a. Resonancia Magnética Nuclear de ^{119}Sn

En especial, la RMN de ^{119}Sn brinda información sobre la naturaleza del átomo de estaño relevante para la determinación de las estructuras. Los desplazamientos químicos del ^{119}Sn y las constantes de acoplamiento a un enlace $^1\text{J}(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$ se afectan significativamente por el número de coordinación y las propiedades electrónicas y estéricas de los sustituyentes [163].

Así, para la detección de las reacciones de desproporción en los compuestos organoestanoxanos, la RMN de ^{119}Sn juega un rol importante. En la correcta identificación de los nuevos compuestos de estaño es importante tener en cuenta las siguientes condiciones.

- 1) Un intercambio de sustituyentes o de conformación rápida en solución, genera una señal de ^{119}Sn que corresponde a un promedio.
- 2) Un reactivo de estaño en exceso sin reaccionar pueden coordinarse al disolvente y dar una señal de ^{119}Sn referida al disolvente coordinado.
- 3) Los desplazamientos químicos en los nuevos estanoxanos puede ser predichos por comparación con los desplazamientos químicos de ^{119}Sn de estanoxanos reportados [164], Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Desplazamientos químicos de ^{119}Sn (δ , ppm, CDCl_3) reportados para triorganoestaños LSnR_3 y diorganoestaños L_2SnR_2 .

LSnR_3	^{119}Sn	L_2SnR_2	^{119}Sn
$\text{Me}_3\text{SnOC(O)Me}$	+129	$\text{Me}_2\text{Sn}[\text{OC(O)R}^1]_2$	-102
$\text{Ph}_3\text{SnOC(O)R}^2$	-84	$\text{PhSnCl}(\text{OCOMe})_2$	-153
$n\text{Bu}_3\text{SnOC(O)Me}$	+96	$n\text{Bu}_2\text{Sn}[\text{OC(O)Me}]_2$	-195

$\text{R}^1 = \text{C}_4\text{H}_4\text{CONHC}_{10}\text{H}_{13}$ [182], $\text{R}^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CONHC}_7\text{H}_7$.

- 4) De acuerdo a los valores de desplazamiento (δ) de ^{119}Sn de estanoxanos, $\text{Me}_3\text{SnOC}(\text{O})\text{Me}$ y $\text{Ph}_3\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CONHC}_7\text{H}_7$ y considerando los δ ^{119}Sn de Me_3SnCl y Ph_3SnCl , se estableció que el intercambio de un sustituyente metilo por un fenilo provoca un $\Delta\delta$ a frecuencias bajas de +35 ppm. El cambio de un átomo Cl por un grupo acetato en derivados MeSn desplaza la señal a frecuencias bajas (~35 ppm), el mismo cambio en derivados PhSn desplaza aproximadamente la señal de 38 a 74 ppm. Mientras que el $\Delta\delta$ por el intercambio de un metilo (~231 ppm) o un fenilo (~65 ppm) por un carboxilato lleva la señal a frecuencias bajas. En base a los valores calculados anteriormente es posible predecir el desplazamiento químico para ciertos carboxilatos de interés, Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Valores calculados de δ ^{119}Sn para compuestos carboxilatos de estaño.

Estanoxanos	^{119}Sn (ppm)
LMe_2SnCl	+99
LPh_2SnCl	-106
L_2MeSnCl	-132
L_3MeSn	-333
L_3PhSn	-250
L_4Sn	-565

b. Espectrometría de masas (EM).

La espectrometría de masas (EM) de ionización por electrospray es un método empleado en compuestos organometálicos y útil para la caracterización de organoestanoanos. El ESI-EM permite determinar la masa de compuestos de alto peso molecular, con enlaces no covalentes y carácter iónico polar [165].

El estaño presenta un patrón isotópico característico en los espectros de masas debido a sus diez isótopos y que facilita su identificación [166], Figura 5.3.

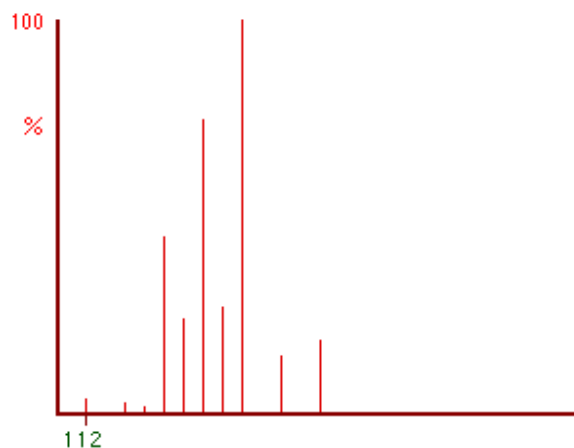


Figura 5.3. Distribución isotópica de estaño en los espectros de masas.

En la interpretación de los espectros de masas para compuestos orgánicos de estaño se debe tener en cuenta, la posible coordinación de los disolventes y que los enlaces más débiles, como los de coordinación, pueden romperse durante la ionización de la muestra [167].

c. Espectroscopía en el IR

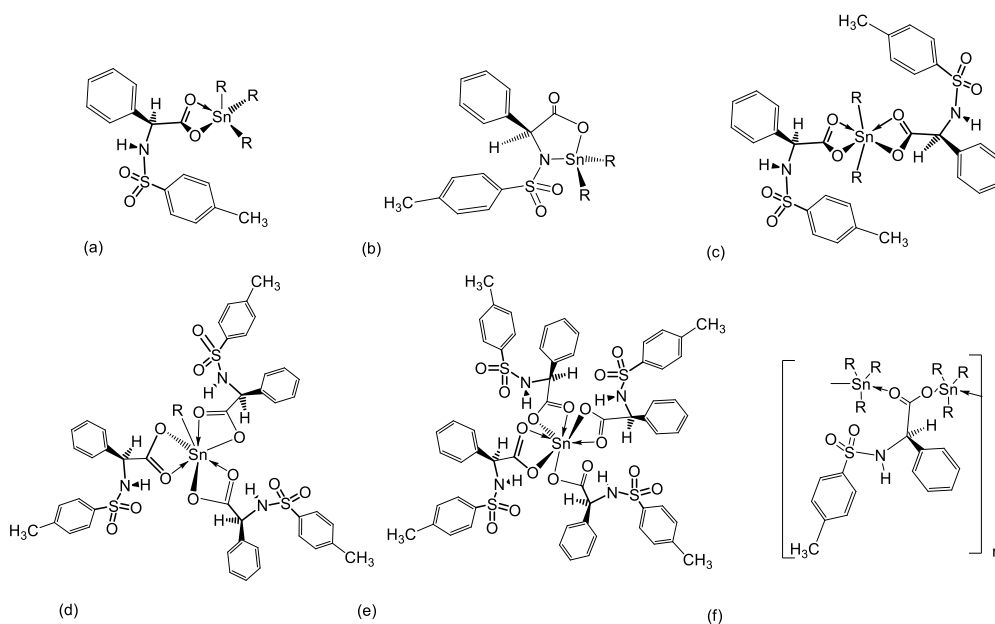
La espectroscopía en el infrarrojo (IR) es una herramienta útil para la identificación de estanoxanos. La aparición de las bandas de estiramiento de los enlaces Sn-C, a frecuencias de 624 a 459 cm^{-1} y las de los enlaces Sn-O, entre 500 y 390 cm^{-1} [168] indica la formación de los estanoxanos. La información sobre el modo de coordinación en los carboxilatos de estaño es provista por las bandas de estiramiento $[\text{OCO}]_a$ entre 1610 y 1550 cm^{-1} y $[\text{OCO}]_s$ de 1403 a 1347 cm^{-1} [169], [170].

En este contexto, la predicción en el IR del modo de enlace del grupo carboxilato al metal se basa en la diferencia entre las frecuencias $[\Delta\nu = \nu_a - \nu_s]$ de las bandas de estiramiento $\nu[\text{OCO}]_a$ y $\nu[\text{OCO}]_s$ [171]. La Tabla 5.3 presenta los rangos de frecuencia en los que pueden vibrar los carboxilatos según el modo de coordinación a un átomo metálico.

Tabla 5.3. Frecuencia de vibración (cm^{-1}) entre $[v_a]$ y $[v_s]$ y la $[\Delta v]$, reportadas para los diferentes tipos de coordinación del grupo carboxilato.

Tipo de coordinación	$[\text{C}=\text{O}]_a$	$[\text{C}=\text{O}]_s$	$[\Delta v = v_a - v_s]$
Monodentado	~ 1700	~ 1400	> 200
Bidentado	1550	1456	< 105
Puente	< 1550	< 1456	> 150

La síntesis de nuevos estanoxanos derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosil sulfonamida)acético **2.1** resulta de gran interés por ser un ligante polifuncional que contiene un grupo sulfonamida y un ácido carboxílico como sitios de coordinación. La polifuncionalidad, quiralidad y la presencia de dos protones lábiles $[-\text{CO}_2\text{H}$ y $-\text{N}(\text{H})\text{Ts}]$ (Capítulo III) puede conducir a una variedad de modos de coordinación y estructuras al reaccionar con compuestos de estaño, en el Esquema 5.2 se representan algunas de las formas.



Esquema 5.2. Posibles modos de coordinación de compuestos de estaño con el ligante **2.1**.

La desprotonación de la función ácida ($-\text{COOH}$) puede conducir a monómeros del tipo **a-e** ó a polímeros como **f**. La obtención de los compuestos **b** y **c** requiere

de la desprotonación de los grupos [COOH] y [SO₂NH] y de la estabilización por deslocalización electrónica en los átomos de nitrógeno y oxígeno.

En este capítulo se discute la síntesis y estructura de nueve estanoxanos derivados del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)acético **2.1** y haluros de estaño R_nSnCl_{4-n} (n = 2, 3; R = Me o Ph) o del óxido *n*Bu₂Sn=O. Las nuevas moléculas se estudiaron en solución por RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn y en estado sólido por espectroscopía en el IR y difracción de rayos-X de los compuestos cristalinos.

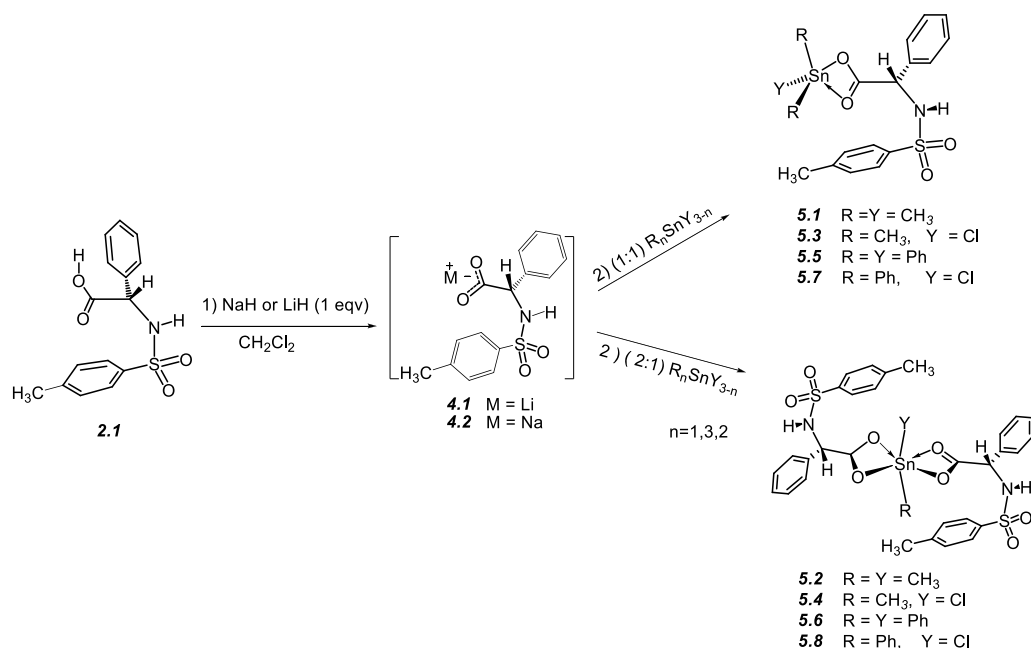
5.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.3.1 Síntesis del carboxilato tetraorganoestanoxano {(Sn(O₂CR)₄} **5.8**, de los diorganoestanoxanos {(RYSn(O₂CR)₂} **5.2**, **5.4**, **5.6**, **5.9** y de los triorganoestano [(R₂YSn(O₂CR)], RC₁₄H₁₄NSO₂, R' = CH₃, C₆H₅; Y = R, Cl] **5.1**, **5.3**, **5.5**, **5.7**.

En la preparación de los carboxilatos **5.1–5.9**, los cloruros de organoestaño R_nSnCl, (R = Me, Ph; n = 2, 3) se hicieron reaccionar con uno o dos equivalentes de los carboxilatos de litio **4.1** o de sodio **4.2** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. De estas reacciones condujeron a ocho nuevos compuestos, cuatro triorganoestanoxanos [(R₂YSn(O₂CC₁₄H₁₄NSO₂), R = CH₃, C₆H₅; Y = R, Cl] **5.1**, **5.3**, **5.5**, **5.7** y cuatro diorganoestanoxanos **5.2**, **5.4**, **5.6**, [(RYSn(O₂CC₁₄H₁₄NSO₂)₂], por desprotonación únicamente de la función carboxílica. Las reacciones de condensación del óxido de dibutilestaño (*n*-Bu₂SnO) con uno o dos equivalentes del ligante **2.1** conducen, en ambos casos, al carboxilato de diorganoestanoxano **5.9**, por desprotonación de la función carboxílica.

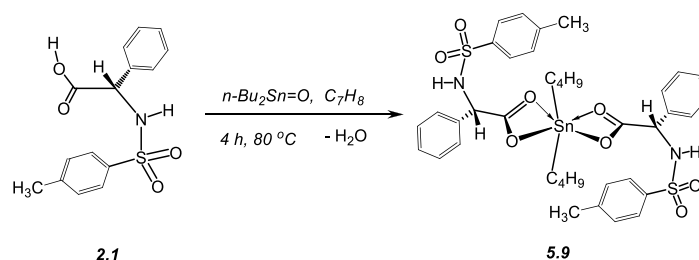
Previo a la reacción de sustitución nucleofílica en los halogenuros de organoestaño se prepararon los carboxilatos de litio **4.1** o de sodio **4.2**. Estas sales se sintetizaron por desprotonación del ligante **2.1** con un equivalente de LiH

o NaH en CH₂Cl₂. Las reacciones en relación molar [1:1] y [2:1] de los carboxilatos de litio o sodio con los cloruros de organoestaño (R_nSnCl_{4-n}; n = 2, 3; R = Me o Ph) y 18 horas de agitación condujeron a los compuestos **5.1–5.8**, Esquema 5.3. Los productos de las reacciones después de evaporar el disolvente se obtuvieron como sólidos (blancos o amarillos claro) sensibles a la humedad y solubles en disolventes polares secos como CH₂Cl₂, CHCl₃ o THF. Los sólidos presentan diferentes puntos de fusión [172–174 (**5.1**), 185–187 (**5.2**), 187–188 (**5.3**), se descompone a 270° (**5.4**), 190–192 (**5.5**), 238–240 (**5.6**), 127–130 (**5.7**) y 138–140 °C (**5.8**)]. Del compuesto **5.1** se obtuvieron cristales que se estudiaron por difracción de rayos-X.



Esquema 5.3. Síntesis de carboxilatos de organoestaños **5.1–5.8**.

El compuesto **5.9** se preparó por la reacción entre el óxido de dibutilestaño y uno o dos equivalentes del ligante **2.1** a 4 h a reflujo, Esquema 5.4. En las dos reacciones, el compuesto **5.9** se obtuvo como un sólido blanco [pf 135–138 °C] y cristalizó de CH₂Cl₂, sección 5.3.3.2. El rendimiento para la reacción [1:1] es del 70% y para la [2:1] es del 100%.

Esquema 5.4 Síntesis del compuesto **5.9**.

5.3.2 Estudio estructural en solución para **5.1–5.9**.

5.3.2.1 Caracterización estructural en solución por RMN.

a. RMN de ^{119}Sn

La RMN de ^{119}Sn se hizo en CDCl_3 y los datos se compararon con desplazamientos químicos de ^{119}Sn reportados en CH_2Cl_2 , CHCl_3 , o en disolventes no coordinantes, Tabla 5.4. El número de coordinación en los nuevos compuestos **5.1–5.9** se determinó en base a los desplazamientos químicos de ^{119}Sn , considerando los valores de δ ^{119}Sn reportados para algunos derivados de ácidos carboxílicos (benzóico, cinámico, malónico, metacrilato, etc).

Tabla 5.4. Desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn (δ , ppm CDCl_3 , 25 °C) de **5.1–5.9**.

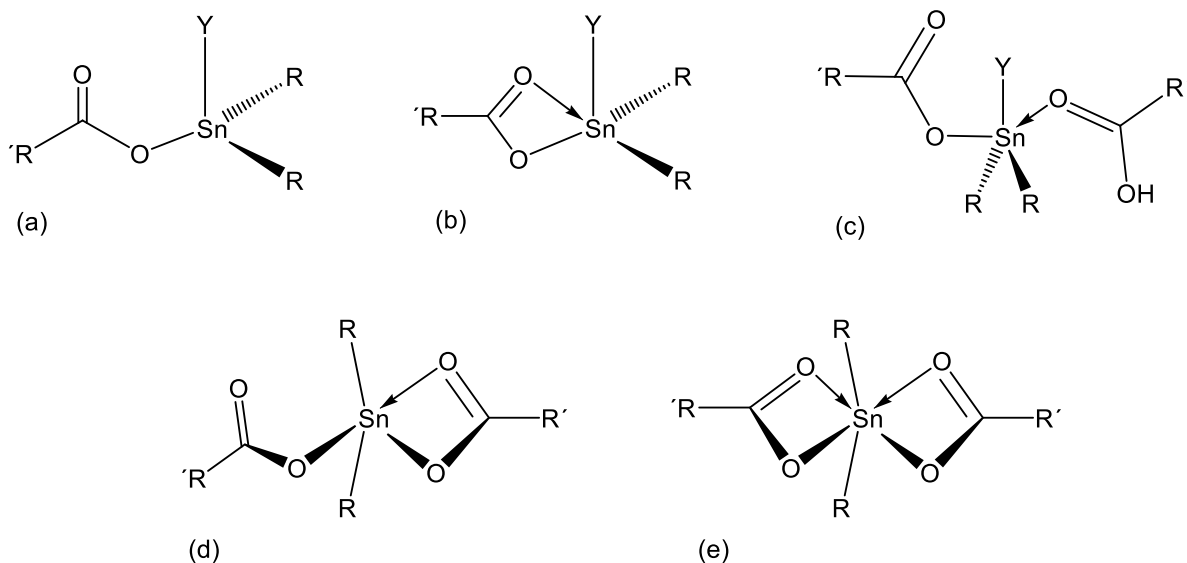
Comp.	^{119}Sn	Referencias	^{119}Sn	Reactivos	^{119}Sn
5.1 LMe_3Sn	+128	$\text{Me}_3\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^1)$ [172]	+129	Me_3SnCl	+16
		$\text{Me}_3\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^2)$ [173]	+123		4
5.3 LMe_2SnCl	+116			Me_2SnCl_2	+13
					7
5.5 LPh_3Sn	-88	$\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^3)$ [174]	-80	Ph_3SnCl	-46
		$\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^4)$ [175]	-84		
5.7 LPh_2SnCl	-147	$\text{Ph}_2\text{SnCl}(\text{O}_2\text{CR}^5)$ [176]	-106	Ph_2SnCl_2	-32
5.2 $\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn}$	-102	$\text{Me}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^3)_2$	-102		
		$\text{Me}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^6)_2$	-113		
5.4 L_2MeClSn	-170				
5.6 L_2SnPh_2	-153	$\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^6)_2$	-149		
5.8 L_4Sn	-536				
5.9 $\text{L}_2n\text{Bu}_2\text{Sn}$	-199	$n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^7)_2$ [177]	-213		
		$\{[n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CR}^8)_2]_2\text{O}\}_2$ [180]	-195		

$\text{R}^1 = \text{C}_7\text{H}_7\text{C}_2\text{H}_2$, $\text{R}^2 = \text{C}_9\text{H}_9$, $\text{R}^3 = \text{C}_4\text{H}_4\text{CONHC}_{10}\text{H}_{13}$ [182], $\text{R}^4 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CONHC}_7\text{H}_7$, $\text{R}^5 = \text{C}_8\text{H}_7\text{CH}_2\text{O}_2$, $\text{R}^6 = \text{C}_6\text{H}_4\text{NHC}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{CH}_3$ [185], $\text{R}^7 = \text{CH}_3$, $\text{R}^8 = \text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{NC}_2\text{H}_4$.

Los desplazamientos químicos de ^{119}Sn de los compuestos **5.1–5.9** se encuentran a frecuencias bajas por el incremento en el número de coordinación y por el efecto de los sustituyentes del estaño.

- Carboxilatos de triorganoestanoxanos **5.1, 5.3, 5.5 y 5.7**.

Específicamente, para los carboxilatos de triorganoestanoxanos los valores de δ ^{119}Sn indican átomos de estaño tetra y pentacoordinados, **5.1** [LMe_3Sn , $\delta = +128$ ppm], **5.3** [LMe_2SnCl , $\delta = +116$ ppm], **5.5** [LPh_3Sn , $\delta = -88$ ppm], **5.7** [LPh_2SnCl , $\delta = -153$ ppm], Esquema 5.5a-c. Mientras que en los diorganoestanoxanos (R_2SnL_2 (R = Me, Ph); RYSnL_2 (R, Y = Me, Ph, Cl)), el ión metálico es penta ó hexacoordinado, Esquema 5.5d,e.



Esquema 5.5. Coordinación del átomo de estaño en los carboxilatos de tri (**5.1, 5.3, 5.5, 5.7**) y diorganoestanoxanos (**5.2, 5.4, 5.6**).

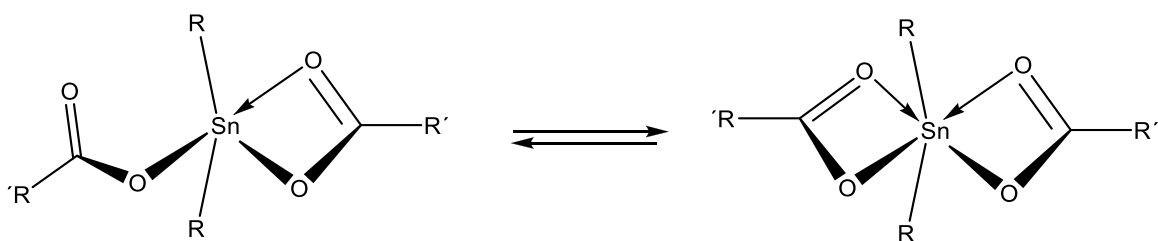
Los valores de δ ^{119}Sn para los carboxilatos de triorganoestaño **5.1** LMe_3Sn , **5.3** LMe_2SnCl , **5.5** LPh_3Sn y **5.7** LPh_2SnCl son consistentes con los reportados para la geometría tetraédrica en derivados de ácidos carboxílicos como: metil-trans-

cinámico $\{(\text{CH}_3)_3\text{SnO}_2\text{CC}_8\text{H}_7, \delta = +129 \text{ ppm}\}$ [172], 2-[(2'-metilfenilamido)-benzónico $\{(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{SnO}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{CONHC}_7\text{H}_7, \delta = -84 \text{ ppm}\}$ [175], metilendioxfenil-propenónico $\{(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{ClSnO}_2\text{CC}_8\text{H}_7\text{O}_2, \delta = -106 \text{ ppm}\}$ [176], Esquema 5.5. Sin embargo, es preciso notar que en solución los carboxilatos pueden cambiar el número de coordinación y favorecer especies de mayor estabilidad. En general, los carboxilatos de triorganoestanoxanos pueden favorecer estructuras poliméricas o discretas, lo cual es dependiente de las condiciones de reacción (temperatura, disolvente y concentración molar) y del modo de enlace del grupo carboxilato (monodentado, bidentado o puente) hacia el ion metálico de estaño [166].

Las señales de ^{119}Sn para los carboxilatos **5.1** LMe_3Sn , **5.3** LMe_2SnCl , **5.5** LPh_3Sn y **5.7** LPh_2SnCl son finas que sugieren estructuras discretas. Las estructuras discretas son usualmente conocidas para carboxilatos de trifenilestaño, en donde el estaño está enlazado covalentemente a tres átomos de carbono y uno de oxígeno [166], [159a].

- Carboxilatos de diorganoestaño **5.2**, **5.4**, **5.6** y **5.9**

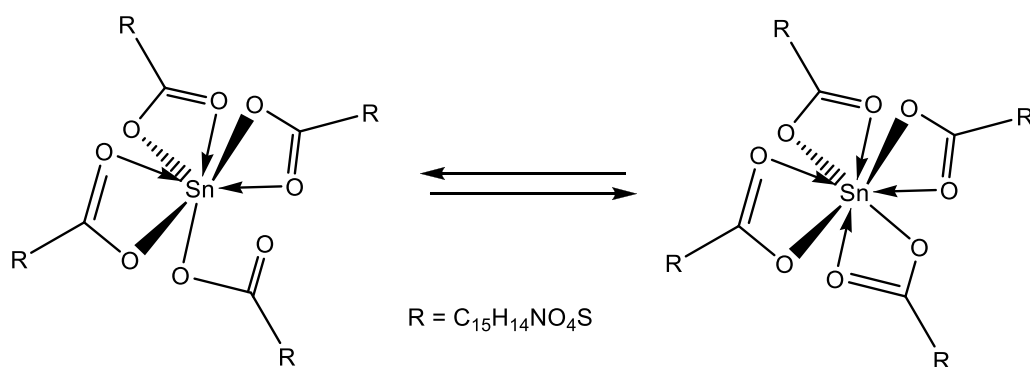
Los compuestos **5.2** $\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn}$ $\{\delta = -102 \text{ ppm}\}$, **5.4** L_2MeClSn $\{\delta = -170 \text{ ppm}\}$, **5.6** L_2SnPh_2 $\{\delta = -153 \text{ ppm}\}$, y **5.9** $\text{L}_2n\text{Bu}_2\text{Sn}$ $\{\delta = -199 \text{ ppm}\}$ tienen señales de ^{119}Sn características de átomos de estaño hexacoordinados. Los desplazamientos químicos de ^{119}Sn son comparables a los reportados para carboxilatos de diorganoestanoxanos derivados de 2-piridinocarboxilato de dimetilcloroestanoxano [178], acetato de dimetilcloroestanoxano [179], $\{\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{NHC}_6\text{H}_2\text{Cl}_2\text{CH}_3)_2, (\delta, -149 \text{ ppm})$ y $n\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OCOMe})_2 (\delta, -195 \text{ ppm})$ [180]}, reportados en solución, en equilibrio entre las especies hexa y pentacoordinadas, Esquema 5.6.



Esquema 5.6. Comportamiento dinámico reportado de los carboxilatos de diorganoestanoxano, en solución de cloroformo.

- Carboxilatos de tetraorganoestanoxanos SnL_3 **5.8**.

Particularmente en el compuesto **5.8**, el espectro de ^{119}Sn muestra dos señales, una a $\delta -44.6$ ppm identificado como el compuesto Ph_3SnCl y una a $\delta -536$ ppm a frecuencias más bajas que en los tri y diorganoestanoxanos, esto indica un aumento en el número de coordinación y una mayor acidez del centro metálico. Por lo tanto, basados en el cálculo de $\delta^{119}\text{Sn}$, para un triscarboxilatofenilestaño $\{\text{L}_3\text{SnPh}, \delta^{119}\text{Sn} -250 \text{ ppm}\}$ y del tetracarboxilato de estaño $\{\text{L}_4\text{SnP}, \delta^{119}\text{Sn} -565 \text{ ppm}\}$, Tabla 5.5 y comparando esos desplazamientos con el del triscarboxilatometilestaño $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OAc})_3\text{-Me}_4\text{N}^+, \delta^{119}\text{Sn} -295 \text{ ppm}]$ [181] se establece que **5.8** corresponde al compuesto tetracarboxilato de estaño (L_4Sn) heptacoordinado. Este último en solución, podría establecer un equilibrio dinámico con la especie octacoordinada Esquema 5.7.



Esquema 5.5. Equilibrio que en solución del compuesto **5.8** se puede establecer.

b. RMN de ^1H

En los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **5.1–5.9**, la señal del protón ácido COOH está ausente, lo cual indica que el protón carboxílico ha sido remplazado por el grupo de organoestaño, mientras que la señal de NH se protege ~ 3.0 ppm y es evidencia de que no está involucrado en interacciones intra o intermoleculares, ni se encuentra enlazado al átomo de estaño, Tabla 5.6. El resto de señales presenta pocos cambios respecto a las del ligante **2.1**.

Tabla 5.6. RMN de ^1H (CDCl_3 , 25 °C) (δ , ppm) y constantes de acoplamiento [$^3J_{\text{C,H}}$] y [$^2J_{\text{Sn,H}}$], Hz] de **2.1** y **5.1–5.9**

Comp.	N-H	H-2	H–C–Sn	$^2J_{\text{Sn,H}}$
2.1 ^a	8.65 (d, 7.9)	4.95(d, 7.9)		
L ₃ SnY ₃	5.1 (L ₃ SnMe ₃)	5.74(sa)	4.96(sa)	0.45 [54]
	5.3 (L ₃ SnMe ₂ Cl)	5.95(d, 5.0)	5.04(d, 5.0)	1.14 [70]
	5.5 (L ₃ SnPh ₂ Cl)	5.87(sa)	5.13(s)	7.21(m)
	5.7 (L ₃ SnPhCl ₂)	5.76(d, 6.2)	5.24(d, 6.2)	7.75–7.73(m)
	5.2 (L ₂ SnMe ₂)	7.23(s)	4.98(s)	0.44 [58]
L ₂ SnY ₂	5.6 (L ₂ SnPh ₂)	5.89(sa)	5.15(sa)	7.36–7.15(m)
	5.4 (L ₂ SnMeCl)	5.95(d, 6.3)	5.04(d, 6.3)	1.09 [71]
	5.8 (L ₄ Sn)	6.08, 5.76(sa)	5.28, 5.02(sa)	7.50(sa)
	5.9 (L ₂ SnBu ₂)	5.83(sa)	4.70 (sa)	0.05, 0.97, 1.24

a = DMSO- d_6

En los compuestos **5.1**, **5.3**, **5.4** y **5.7**, las señales de los protones amídicos se asignaron por experimentos en 2D COSY [^1H – ^1H], al correlacionar los protones N–H y H2. En la Figura 5.4 se presenta el espectro COSY del compuesto **5.1** en donde se señala en rojo dicha correlación.

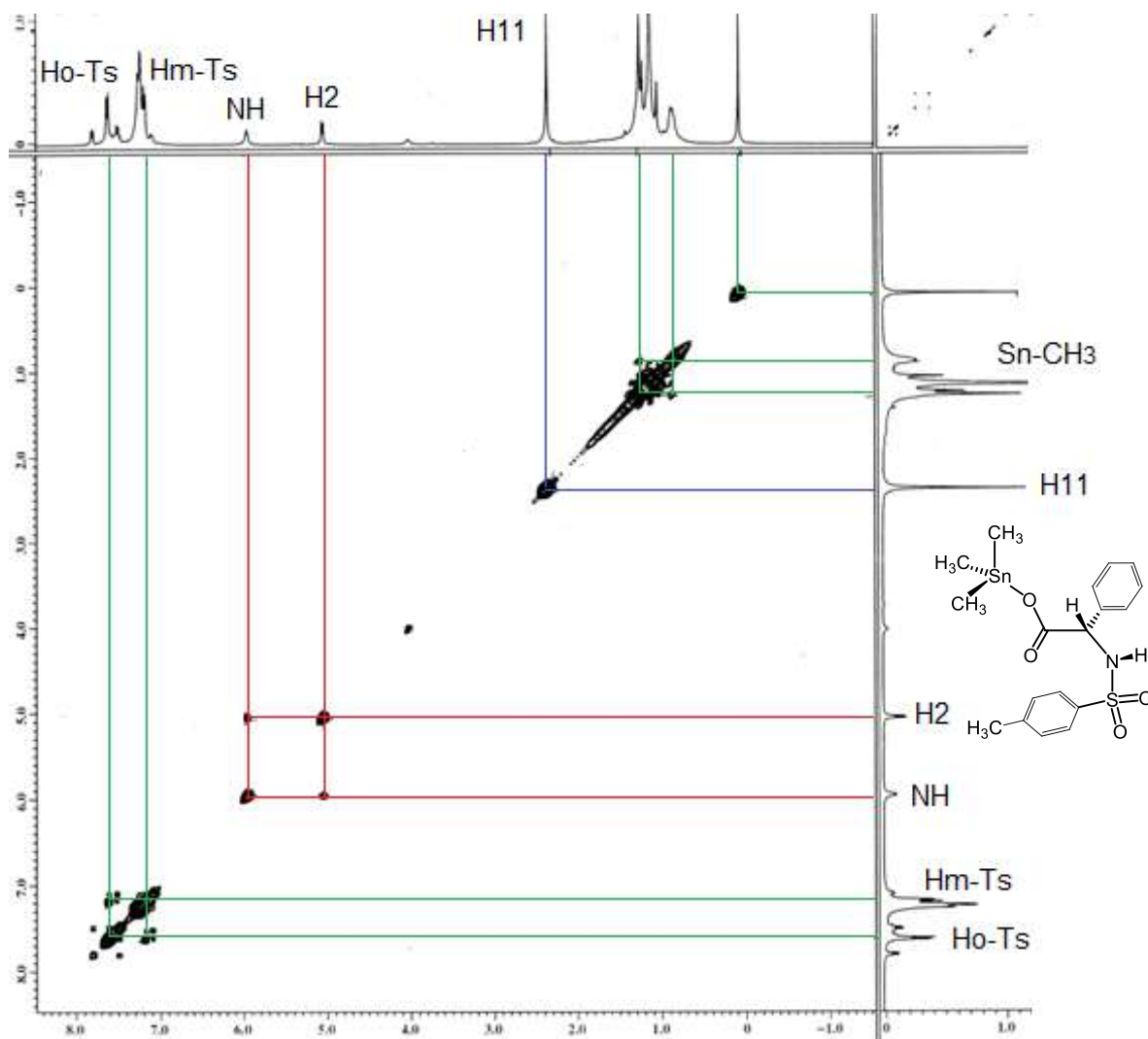
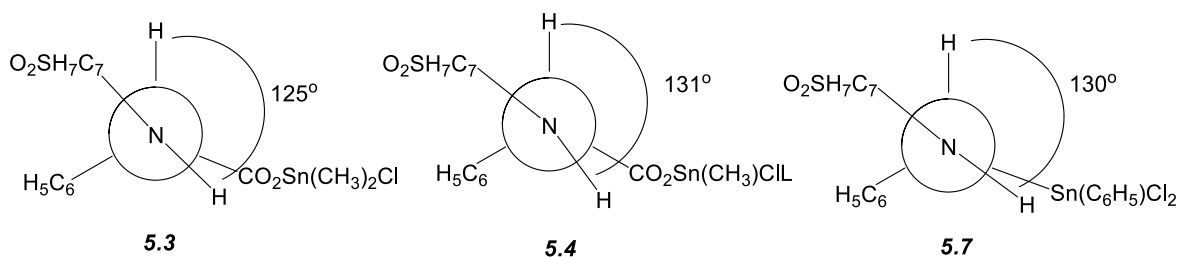


Figura 5.4. Experimento de correlación COSY [$^1\text{H}/^1\text{H}$] del estanoxano **5.1**.

La geometría del átomo de estaño puede predecirse de las constantes de acoplamiento $^2J[^{119}\text{Sn},^1\text{H}]$ [163]. Estas constantes $^2J[^{119}\text{Sn},^1\text{H}]$ se observaron únicamente en los derivados de Me_3Sn **5.1** (54 Hz), **5.2** (58 Hz), Me_2Sn **5.3** (70 Hz) y **5.4** (71 Hz). Los valores indican una geometría tetracoordinada para **5.1–5.3** similar a la reportada para organoestaños derivados de los ácidos 2-[(2,6-dietilfenilamida)]-benzoico y 3-[(2,6-dietilfenilamida)]-propanoico $\{^2J[^{119}\text{Sn},^1\text{H}]$ 55.8 a 79.8 Hz} [182].

Para establecer la relación conformacional de los grupos carboxilato (COOSnR) y tosilo se usó la curva de Karplus [183] que relaciona los valores de $^3J_{\text{H}_1,\text{H}_2}$ con su

ángulo diedro [H1-C-C-H2] y establecer la conformación preferida de este fragmento. En la curva de Karplus se aplicaron los valores de las constantes de acoplamiento ($^3J_{H,H}$) entre los protones NH y H2 de **5.3** (5.0 Hz), **5.4** 5.04 (6.3 Hz) y **5.7** (6.2 Hz) y se calculó el ángulo diedro [H2-C2-N-H], en cada caso. Los valores obtenidos, 125° **5.3**, 130° **5.3** y 131° **5.7**, revelan una relación *anti* entre los protones NH y H2 e igual relación entre los grupos tosilo y carboxilato, Esquema 5.8.



Esquema 5.8. Proyecciones de Newman de los compuestos **5.3**, **5.4** y **5.7** considerando el ángulo diedro H-N-C2-H, calculados por la curva de *Karplus*.

c. RMN de ^{13}C

En los espectros de ^{13}C de los compuestos **5.1-5.9**, el átomo más sensible a la formación del enlace Sn-O y coordinación Sn←O=C es el carbono C1 del grupo carboxilo. Así, en los derivados: de $LSnR_2Y$ (R = Me, Ph; Y = Me, Ph, Cl), C1 se mueve de 2.6 ppm (R = Me) a 9.2 ppm (R = Ph), mientras en L_2SnR_2 (R = Me, Ph; Y = Me, Ph, Cl), el cambio es de 1.8 a 7.2 ppm. El $\Delta\delta$ (ppm) de C1, es proporcional a la acidez del átomo metálico el cual cambia en relación con los sustituyentes del estaño y se refleja en la mayor o menor desprotección de este carbono, Tabla 5.7.

Tabla 5.7. Datos RMN ^{13}C (CDCl_3 , 25 °C) (δ , ppm) y [$^1J_{\text{Sn-C}}$], Hz] de para **2.1** y **5.1–5.9**.

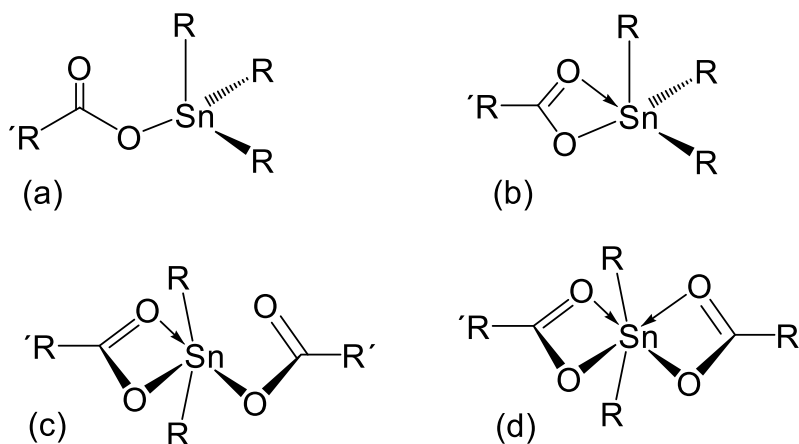
Comp.	C1	C-Ts	C-Ph	C2	C11	C-Sn	$^1J_{\text{Sn-C}}$
2.1 ^(a)	171.5	142.9	137.0	59.9	21.4		
5.1 (LSnMe_3)	174.1	143.3	137.2	59.9	21.6	-2.1	[337]
5.3 (LSnMe_2Cl)	177.2	143.8	136.7	59.4	21.6	6.9	[506]
5.5 (LSnPh_3)	174.9	143.3	137.2	59.9	21.6	136.7	[925]
5.7 (LSnPh_2Cl)	180.7	148.9	146.1	59.2	21.7	137.1	[678]
5.4 (L_2SnMeCl)	176.9	143.7	136.9	59.4	21.6	6.7	[500]
5.8 (L_4Sn)	177.9	143.7	142.9	61.0	21.6		
5.9 ($\text{L}_2\text{Sn}n\text{Bu}_2$)	174.4	143.2	136.9	60.8	21.4	27.1,26.6	[488]
5.2 (L_2SnMe_2)	173.9	143.2	137.0	59.9	21.3	-2.17	[243]
5.6 (L_2SnPh_2)	173.9	144.0	136.2	59.3	21.3	135.4	

(a) $\text{DMSO}-d_6$

Es preciso destacar que las constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}-\text{O}-^{13}\text{C})$ son poco comunes y raramente son reportadas. En este estudio se identificaron las constantes de acoplamiento a un enlace $^1J(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$, por ser un parámetro importante en la caracterización estructural de los compuestos de estaño.

En los derivados de SnMe_3 {**5.1**, 337 Hz} y SnMe_2 {**5.3**, 506 Hz; **5.4**, 500 Hz}, los valores de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ son cercanos a los reportados para los organoestanoxanos $(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})\text{C}_2\text{H}_2\text{CO}_2\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ $^1J\{400 \text{ Hz}\}$ [184] y $(\text{C}_6\text{H}_2\text{ClCH}_3)\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Sn}(\text{CH}_3)_2$ $^1J\{567.4\text{Hz}\}$ [185]. En los derivados de SnPh_3 1J {**5.5**, 925 Hz} y SnPh_2 1J {**5.7**, 678 Hz} las magnitudes de las constantes varían mucho más, comparadas con la de carboxilatos organoestanoxanos $(\text{C}_8\text{H}_7)\text{NHCO}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{CO}_2\text{Sn}(\text{Ph}_3)_3$ $^1J\{640/662 \text{ Hz}\}$ [182] y $(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})\text{C}_2\text{H}_2\text{CO}_2\text{Sn}(\text{Ph}_3)_3$ $^1J\{648.0 \text{ Hz}\}$ [184]. La diferencia entre esos valores de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ puede ser explicado por el comportamiento dinámico que se establecen en solución los derivados RCO_2SnR_3 y $(\text{RCO}_2)_2\text{SnR}$. En los equilibrios, la magnitud de las constantes depende de las concentraciones y por lo tanto de la estabilidad de las especies tetra y pentacoordinados en **5.1–5.4** o penta y hexacoordinados en **5.5–5.9**. En general, los números de coordinación que el estaño puede tener en los

carboxilatos organoestanoxanos son tetra, penta ó hexacoordinados, Esquema 5.9.

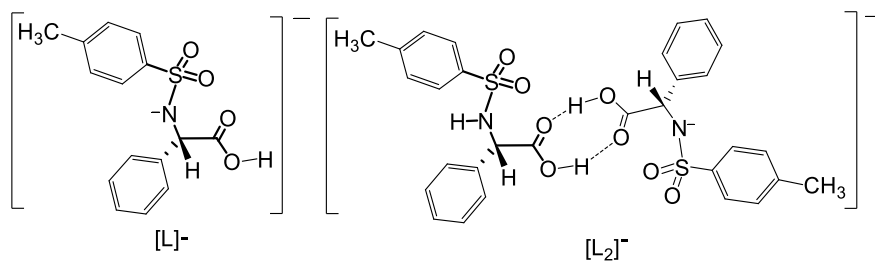


Esquema 5.9. Especies que pueden intervenir en solución, en los equilibrios de **5.1–5.9** establecidos por los valores de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$.

5.3.2.2 Reactividad de los carboxilatos **5.1**, **5.3** y **5.5**.

Basados en la estabilidad de estos carboxilatos en solución de cloroformo y/o cloruro de metileno en condiciones anhidras, se analizó la influencia de una base de Lewis en el número de coordinación de los compuestos **5.1**, **5.3** y **5.5**, al cambiar el CDCl_3 por $\text{THF-}d_8$, un disolvente coordinante. Por RMN de ^{119}Sn , las señales de los compuestos **5.1**, **5.3** y **5.5**, ahora en $\text{THF-}d_8$ se desplazan a frecuencias más bajas que las reportadas en CDCl_3 . La magnitud del $\Delta\delta$ (70, 296 y 85 ppm, respectivamente) indica el aumento en el número de coordinación del estaño al coordinarse el THF y formar los compuestos [**5.10** δ , +58, **5.11** δ , -183, **5.12** δ , -173, ppm], por disminución de la acidez del átomo de estaño, Tabla 5.8.

El estudio por espectrometría de masas de los compuestos **5.1–5.9** fue difícil debido a que estos complejos son sensibles a la humedad y reaccionan dando, en algunos casos, picos sin estaño que corresponden al peso molecular del ligante desprotonado $[L]^-$ (18%, m/z 304.0649 uma) y/o su dímero $[L_2]^-$ (26%, m/z 609.1361 uma), donde $L = C_{15}H_{14}NO_4S$, Esquema 5.10.



Esquema 5.10. Iones moleculares de ligante desprotonado $[L]^-$ y su dímero $[L_2]^-$ observados en los espectros de masas de alta resolución de los compuestos **5.1–5.9**.

a. *(S)*-2-fenil-2-(*p*-tolilsulfonilamino)-acetato de trimetilestanoxano **5.1**.

En el espectro de **5.2**, se observó que el pico base $[(L_2Me_3Sn)]^-$, ($L = C_{15}H_{14}NO_4S$) de masa m/z de 773.1022 uma [calculado. m/z 773.1013 uma] corresponde al producto de asociación del compuesto **5.2** L_2Me_2Sn con una molécula de metano generado *in situ* durante la ionización. Esta especie también se observó en el espectro de masas de **5.1**, en donde se propone que el compuesto **5.1** LMe_3Sn se asocia con una molécula desprotonada del ligante **2.1**, Figura 5.5.

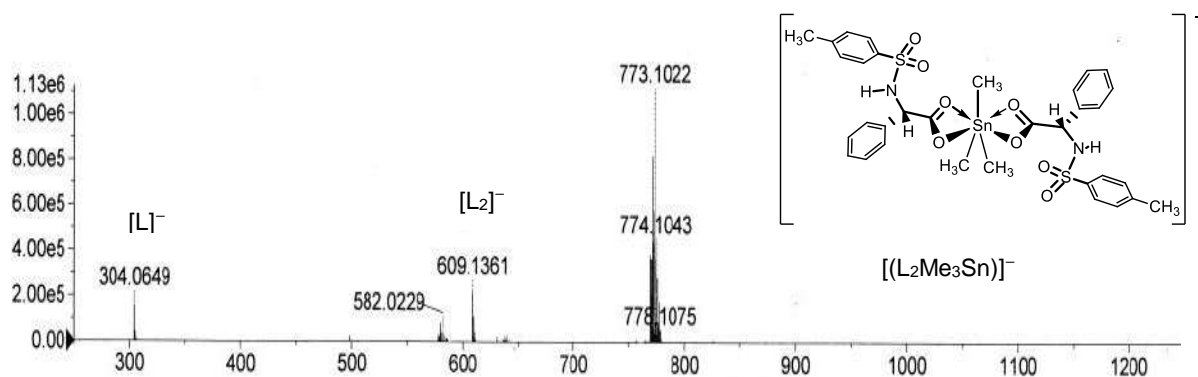


Figura 5.5. Espectro TOF (-) del compuesto **5.2**.

b. [(S)-2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)]-acetato de cloro(dimetil)-estanoxano **5.3**.

Para el carboxilato de organoestaño **5.3**, se obtuvo el ion molecular $[\text{LMe}_2\text{ClSn}]^-$ ($\text{L} = \text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$) en 100%, m/z de 487.9749 uma [calculado m/z 487.9774], correspondiente a la desprotonación de **5.3**. Además, se observaron los picos de m/z $[\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn-H}]^-$ 757.0704 uma (72%) y $[\text{L}_3\text{Me}_2\text{Sn}]^-$ 1062.1434 uma (28%) [calculado. m/z 757.0700 y calculado m/z 1062.1422, respectivamente], productos de asociación de **5.3** con una o dos moléculas de ligante desprotonado, Figura 5.6. Es interesante señalar que este último pico también se encontró en los espectros del organoestaño clorado **5.4**.

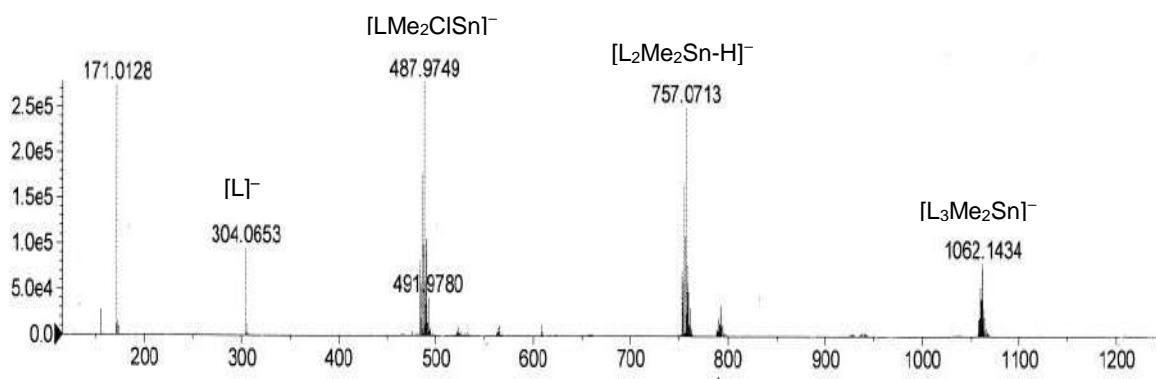
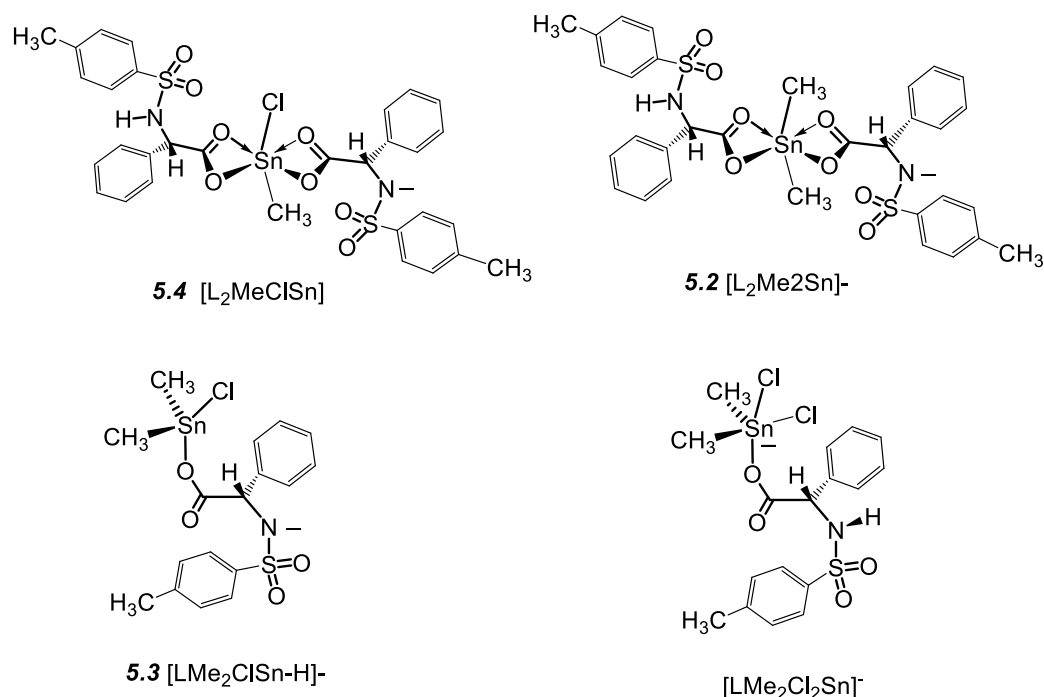


Figura 5.6. Espectro de EM-ESI-TOF (-) del compuesto **5.3**.

c. Bis [2-fenil-2-(4-metilfenilsulfonamida)-acetato] de clorometil-estanoxano **5.4**.

En el espectro de masas TOF(-) del compuesto **5.4** se observaron tres picos m/z generadas *in situ* en la ionización, por fragmentación del compuesto **5.4**, uno de ellos corresponde al compuesto **5.2** desprotonado $[\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn}]^-$, ($\text{L} = \text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$), con m/z de 757.0705 uma; y los otros dos picos, de masas m/z de 487.9770 y 523.9519 uma [calculado m/z 487.9774 y calculado m/z 523.9512, respectivamente] pertenecen al compuesto **5.3** desprotonado $[\text{LMe}_2\text{ClSn-H}]^-$ y la asociación de éste con un átomo de cloro $[\text{LMe}_2\text{Cl}_2\text{Sn}]^-$, Esquema 5.11.



Esquema 5.11. Ión molecular del compuesto **5.4** y especies aniónicas generadas *in situ* en la ionización por EM-ESI-TOF(-) del compuesto **5.4**.

d. 2-fenil 2-(4-metilfenilsultonamida)-acetato de trifenilestanoxano **5.5**.

Para el carboxilato **5.5** se detectaron tres señales: una correspondiente a la especie aniónica [(LPh₃Sn)Cl]⁻ L= C₁₅H₁₄NO₄S, con *m/z* de 690.0517 una [calculado. *m/z* 690.0527] en 88%, formada por asociación de **5.5** LPh₃Sn con un átomo de cloro en la ionización de la muestra, esto es posible debido a la presencia de CHCl₃ en la mezcla de elución (CHCl₃-ACN), Figura 5.7.

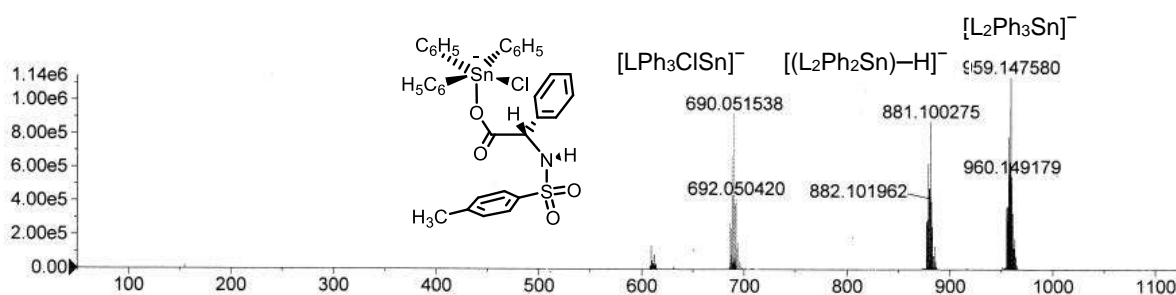
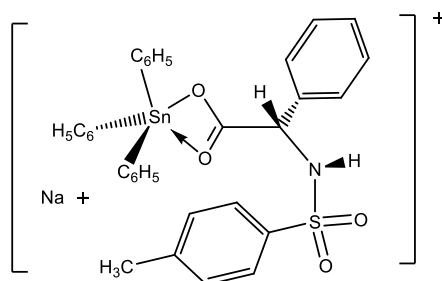


Figura 5.7. Espectro de EM-ESI-TOF (-) del compuesto **5.5**.

Además, se identificaron en el mismo espectro otras dos especies con estaño como: la especie aniónica $[L_2Ph_2Sn-H]^-$ de masa m/z de 881.1003 uma en 80% correspondiente al compuesto **5.6** desprotonado y $[L_2Ph_3Sn]^-$, con m/z de 959.1476 uma en 100% [calculados m/z 881.1013 y m/z 959.1482, respectivamente], producto de asociación de **5.6** y un fenilo. En el espectro TOF (+) del compuesto **5.5**, se detectó el catión $[LPh_3SnNa]^+$ ($L = C_{15}H_{14}NO_4S$), de masa m/z de 678.0730 uma [m/z 678.0737], formado por asociación de **5.5** con un átomo de sodio presente en el disolvente de elución de las muestras, Esquema 5.12.



Esquema 5.12. Cation molecular observado en el espectro de EM-ESI-TOF (+) para **5.5**.

e. *(S)*-2-fenil-2-(*p*-tolilsulfonilamino)-acetato de cloro(difenil)estanano **5.7**.

En el espectro de **5.7** se observaron dos señales con estaño, una en 420.9562 uma, asignada a la especie aniónica $[Ph_3SnCl_2]^-$ y el ion molecular que corresponde al carboxilato **5.7** $[LPh_2SnCl-H]^-$ de masa m/z de 612.0046 uma en 100%, Figura 5.8.

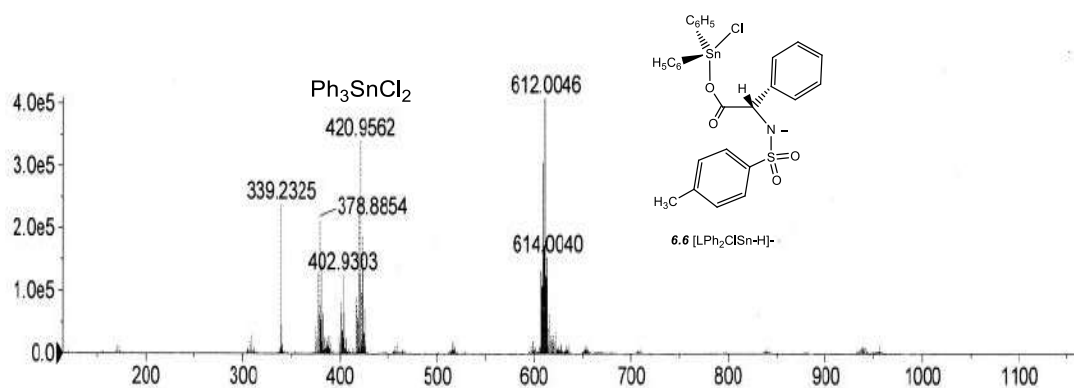


Figura 5.8. Espectro de masas ESI-TOF (-) del compuesto **5.7**.
*f. Bis [2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)acetato] de dibutilestanoxano **5.9***

En el TOF (-) del compuesto **5.9** aparece el pico correspondiente al ion molecular $[\text{LSn}_n\text{Bu}_2\text{-H}]^-$ ($\text{L} = \text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$), de masa m/z de 841.1644 una calculado m/z 841.1639], Figura 5.9.

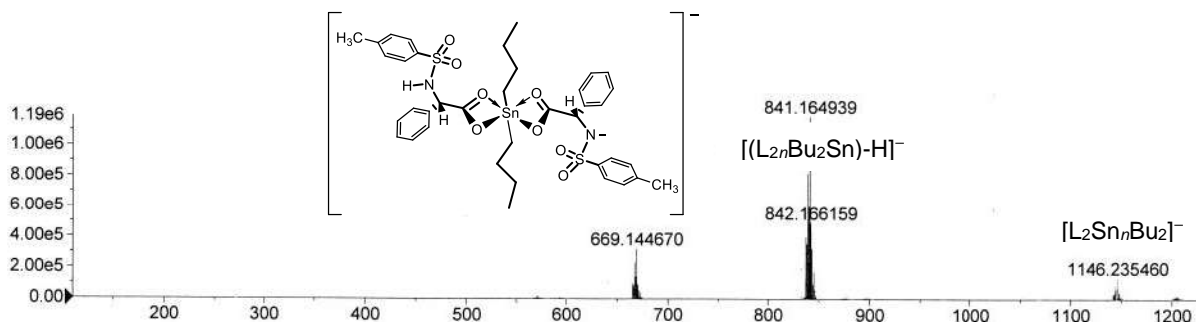


Figura 5.9. Espectro de masas TOF (-) del compuesto **5.9**.

Una característica de los derivados **5.1–5.9** es la labilidad de los enlaces Sn–O, Sn–C y Sn–Cl. En general, el rompimiento de estos enlaces originó diferentes especies iónicas (aniónicas y catiónicas), preferentemente observados por esta técnica como resultado del proceso de ionización y elución de las muestras.

5.3.3 Estudio estructural en estado sólido.

5.3.3.1 Espectroscopía en el infrarrojo.

Los espectros de IR (KBr , $4000\text{--}400\text{ cm}^{-1}$) de los carboxilatos de estaño **5.1–5.9** comparados con los de **2.1** permitieron confirmar el modo de enlace del ligante hacia los diferentes reactivos de estaño, identificados en solución por RMN. Para llevar a cabo el análisis vibracional de los nuevos compuestos se evaluó el cambio de desplazamiento de las bandas de absorción asignadas a los grupos funcionales NSO_2 , CO_2 , ausencia de las bandas de absorción O–H y/o N–H y aparición de nuevas señales O–Sn.

En los espectros de **5.1–5.9** se observaron las bandas $\nu[\text{N-H}]$ a 3355–3232 cm^{-1} , que indican la presencia del protón amídico, tal como se estableció en la RMN de ^1H . Las bandas de estiramiento pertenecientes al grupo sulfona $\nu[\text{S=O}]_a$ y $\nu[\text{S=O}]_s$ se encontraron en un rango de 1347–1316 cm^{-1} y 1169–1157 cm^{-1} respectivamente y presentan poca variación respecto a las bandas del ligante **2.1**, por lo que se deduce que el grupo sulfonilo $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ no interacciona con el átomo metálico, Tabla 5.9.

Tabla 5.9. Datos de IR (ν , cm^{-1}) de los compuestos **5.1–5.9**.

Comp	2.1	5.1	5.2	5.3	5.4	5.5	5.6	5.7	5.8	5.9
[N–H]	3294 ^a	3232 ^m	3239 ^m	3246 ^m	3323 ^m	3355 ^m	3269 ^m	3269 ^m	3334 ^a	3341 ^m
[C=O]	1725 ^f	1643 ^f	1643 ^f	1631 ^f	1691 ^f	1663 ^f	1597 ^m	1593 ^f	1616 ^m	1603 ^m
[S=O] _a	1326 ^m	1316 ^f	1316 ^f	1326 ^f	1346 ^f	1347 ^f	1322 ^f	1327 ^f	1325 ^f	1347 ^f
[C–O]	1461 ^m	1430 ^m	1430 ^m	1433 ^m	1458 ^m	1431 ^m	1404 ^m	1392 ^m	1367 ^m	1379 ^m
[S=O] _s	1166 ^f	1163 ^f	1164 ^f	1167 ^f	1169 ^f	1161 ^f	1157 ^f	1158 ^f	1160 ^f	1162 ^f
[C–N]	1091 ^d	1088 ^d	1086 ^d	1089 ^d	1091 ^d	1092 ^d	1090 ^d	1090 ^d	1094 ^d	1091 ^d
[S–N]	693 ^m	699 ^m	697 ^m	691 ^m	691 ^m	698 ^m	697 ^m	695 ^m	695 ^m	665 ^m
[C–S]	571 ^m	555 ^m	558 ^m	570 ^m	569 ^m	571 ^m	569 ^m	536 ^m	553 ^m	570 ^m
[Sn–C]		535 ^m	534 ^m	534 ^m	590 ^m	546 ^m	662 ^m	536 ^m	606 ^m	570 ^m
[Sn–O]		422 ^m	422 ^m	431 ^m	533 ^m	448 ^m	546 ^m	446 ^m	447 ^m	483 ^m

f = fuerte, m= media, d = débil, a = ancha

El cambio a frecuencias bajas de la banda de estiramiento [C=O] de $\sim 100 \text{ cm}^{-1}$ en **5.1–5.9**, puede ser interpretado como la formación del enlace [COO–Sn]. Sin embargo, es importante resaltar que el grupo carboxilato puede interactuar con el átomo de estaño de manera iónica, monodentada, bidentada o puente, por lo tanto, para predecir el modo de enlace se analizó detalladamente la posición de las frecuencias de estiramiento asimétrica $\nu[\text{COO}]_a$ y simétrica $\nu[\text{COO}]_s$ así como la diferencia ($\Delta\nu$) entre ellas, Tabla 5.10.

Tabla 5.10. Frecuencias de estiramiento $\nu[\text{COO}]_a$ y $\nu[\text{COO}]_s$ y $\Delta\nu$ (cm^{-1}), de **2.1**, **5.1–5.9**.

Comp.	$[\text{COO}]_a$	$[\text{COO}]_s$	$[\Delta\nu = \nu_a - \nu_s]^*$	modo de coordinación
2.1	1732	1375	357	iónico
5.1	1643	1430	212	monodentado
5.2	1643	1430	213	monodentado
5.3	1631	1433	198	monodentado
5.4	1691	1458	233	monodentado
5.5	1663	1431	232	monodentado
5.6	1597	1404	193	monodentado
5.7	1593	1392	201	monodentado
5.8	1616	1367	249	monodentado
5.9	1603	1379	224	monodentado

En **5.1–5.9** los valores de $\Delta\nu$ están en un rango 201–249 cm^{-1} , que describen un enlace monodentado por los grupos carboxilatos. Estos valores están de acuerdo con los reportados $\{\Delta\nu$ de 200 $\text{cm}^{-1}\}$ para una interacción monodentada del grupo carboxilato $\{\nu[\text{COO}]_a$ 1600 cm^{-1} y $\nu[\text{COO}]_s$ 1420 $\text{cm}^{-1}\}$ en compuestos $\text{CH}_3\text{COOSn}(\text{CH}_3)_3$ y $\text{CH}_3\text{COOSn}(\text{CH}_3)_2\text{Cl}$ [186]. En el caso de **5.3** y **5.6**, los valores de $\Delta\nu$ son cercanos a 200 cm^{-1} , por lo que se propone que el modo de enlace del grupo carboxilato al metal es predominantemente monodentado. Las vibraciones $\nu[\text{Sn}-\text{O}]$ y $\nu[\text{Sn}-\text{C}]$ se encontraron entre 546 y 422 cm^{-1} y de 606 a 534 cm^{-1} , respectivamente, similares a los reportados [187].

5.3.3.2 Difracción de rayos-X de los compuestos **5.1** y **5.9**

De los compuestos **5.1** y **5.9** se obtuvieron cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos-X.

a. Compuesto **5.1**

El compuesto **5.1** cristalizó de CH_2Cl_2 en un sistema ortorrómbico y con un grupo espacial $\text{C}2/c$. La unidad asimétrica contiene una molécula, en ella la distancia de enlace $\text{Sn}-\text{O}1$ es de 2.19(4) Å, Figura 5.10.

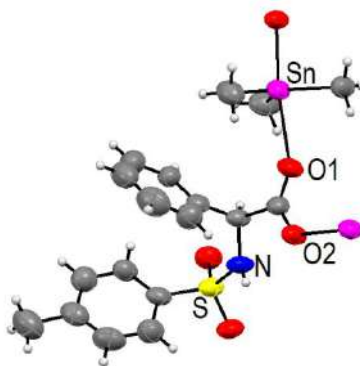


Figura 5.10. Representación ORTEP del compuesto **5.1**

La estructura de **5.1** es polimérica. Los átomos de estaño son hexacoordinados con una geometría de bipirámide trigonal (bpt) distorsionada [O2–Sn–O1, 171.0 (2)° ; O1–Sn–C, de 82.0(3) a 90.3(3)°; O2–Sn–C, de 89.7(3) a 96.6(3) °], Figura 5.11 (Apéndice A, Tabla 12). En las posiciones ecuatoriales de la bpt se colocan los grupos metilos, con distancias de enlace C–Sn de 2.11(1), 2.10(8) y 2.12(9) Å. Las posiciones axiales, las ocupan dos moléculas de ligante unidas al centro metálico por dos átomos de oxígeno. Un carboxilato se une al metal por un solo oxígeno O2 [Sn–O2, 2.19(1) Å], mientras que el otro se coordina por los dos oxígenos [Sn–O1, 2.49(1); 2.19 (1) Å], distancias son menores a $\Sigma r_{vdW}(\text{O}, \text{Sn}) = 3.8 \text{ \AA}$.

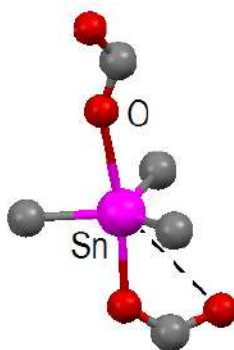


Figura 5.11. Geometría bpt distorsionada del átomo de estaño

La estructura polimérica forma una cadena infinita unidimensional en zig–zag a lo largo de la dirección cristalográfica [001]. Los anillos aromáticos están orientados hacia arriba y abajo de la cadena 1D, Figura 5.12.

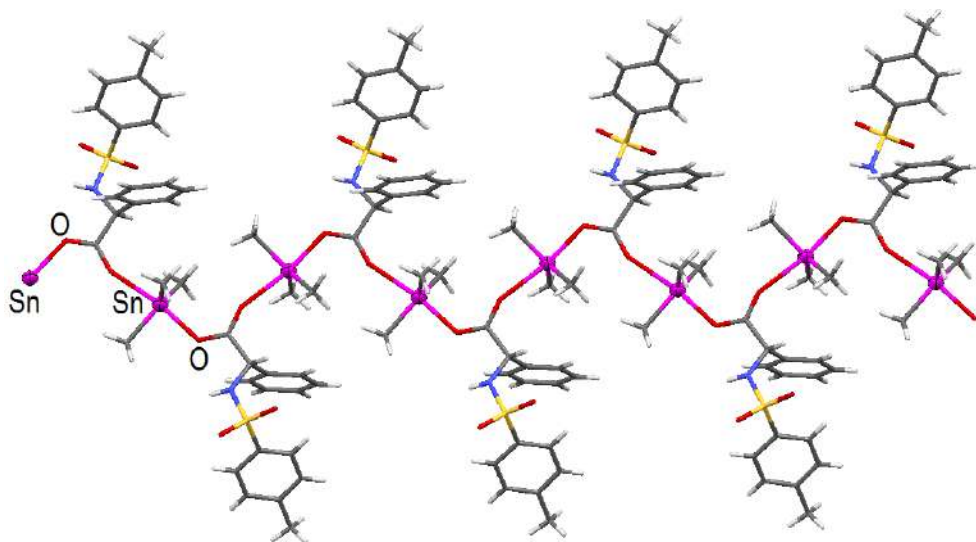


Figura 5.12. Cadena polimérica en 1D del compuesto **5.1** a lo largo de la dirección cristalográfica [001].

Las cadenas poliméricas unidimensionales están unidas entre sí, por interacciones de puentes de hidrógeno intermoleculares del tipo $[N-H\cdots O=S]$, $[O\cdots H]$ de 2.29(5) Å con un ángulo de enlace $O\cdots H-N = 163(5)^\circ$, con distancias menores a la suma de los radios de van der Waals [$\Sigma r_{vdW}(O,H) = 2.8$ Å], Figura 5.13a. Estas interacciones completan la red cristalina en 2D del compuesto **5.1**, Figura 6.13b.

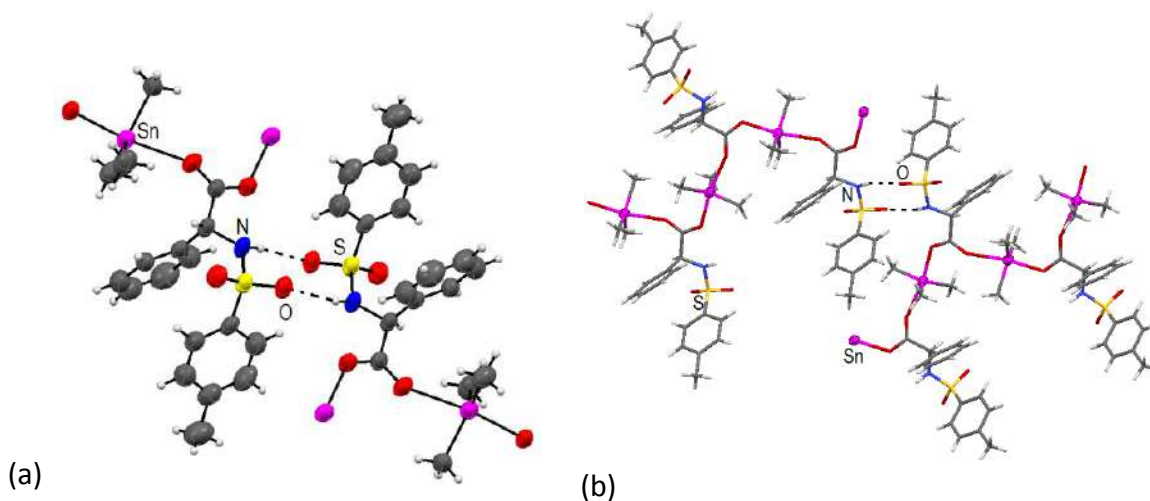


Figura 5.13. (a) Estructura dimérica formada por enlaces de hidrógeno $[N-H\cdots O=S]$; (b) Vista de la red cristalina en 2D de **5.1**, a lo largo de la dirección [001].

b. Compuesto **5.9**

El compuesto **5.9** cristalizó de CH_2Cl_2 en un grupo espacial P2_1 . La unidad asimétrica contiene un dímero de estaño formado por cuatro moléculas del ligante y cuatro fragmentos $n\text{Bu}_2\text{Sn}$, Figura 5.14a. Los dímeros se encuentran unidos entre sí formando un esqueleto heptacíclico, con anillos fusionados de seis y cuatro miembros, Figura 5.14b. Esta estructura tetranuclear es similar al de $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{pac})]_4$ y $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{pac})]_4$ pac = carboxilato de fenilacetileno [188].

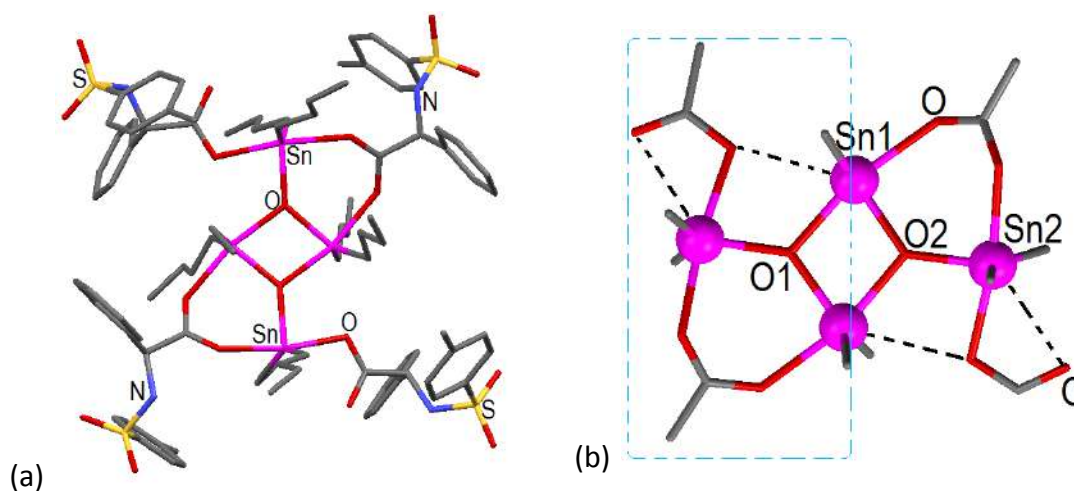


Figura 5.14. (a) Unidad asimétrica de **5.9**, (b) Estructura básica del compuesto **5.9**. En las dos estructuras se han omitido los protones para mayor claridad.

Los ciclos de seis miembros están formados por dos moléculas del ligante que interaccionan en dos diferentes modos de coordinación. Uno de los carboxilatos presenta una interacción puente con distancias $[\text{O}-\text{Sn1}]$ de 2.235(6) y $[\text{O}-\text{Sn2}]$ de 2.307(6) Å en el ciclo {1} y $[\text{O}-\text{Sn1}]$ de 2.266(6) y $[\text{O}-\text{Sn2}]$ 2.271(6) Å en el ciclo {2}. El segundo ligante se une al estaño en forma monodentada, con una distancia $[\text{O}-\text{Sn1}]$ de 2.203(5) Å en el ciclo {1} y de 2.223(6) Å en el ciclo {2}.

Además, el anillo central de cuatro miembros, fusionados a los dos anillos de seis miembros, está formado por dos átomos de estaño y dos de oxígeno (O1 y

O2) provenientes de dos moléculas de agua. Las dos distancias [Sn–O] del ciclo son diferentes [Sn1–O1 y Sn2–O2, 2.047(5); Sn1–O2 y Sn2–O1, 2.155(5) Å; $\Sigma r_{vdw}(O,Sn)$ 3.8 Å]. La distancia Sn1–Sn2 es de 3.2917(8) Å [$\Sigma r_{vdw}(Sn,Sn)$, 4.5 Å].

La estructura de **5.9** descrita contiene cuatro átomos de estaño hexacoordinados, Figura 5.15. Las longitudes de enlace y ángulos alrededor del átomo metálico están en la Tabla 13 (Apéndice A).

Los estaños hexacoordinados tienen una geometría de octaedro distorsionado, la posición axial la ocupan dos átomos de oxígeno de dos moléculas de ligante [O–Sn1] y [Sn1–O] con un ángulo 170.6(2) Å. En la posición ecuatorial están dos átomos de carbono de los grupos *n*-Bu, [C–Sn1] y [C–Sn1] y un átomo de oxígeno en posición ecuatorial [Sn1–O] con ángulos de 147.0(4) y 106.6(3) Å. El átomo de Sn1 completa su esfera de coordinación con una interacción intermolecular de O1 de un grupo sulfónico de otra molécula dimérica; [S=O1...Sn1 = 3.287(7) Å], Figura 5.15.

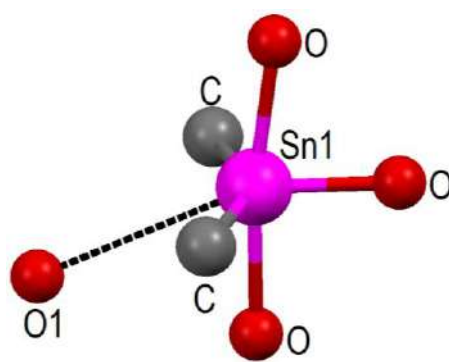


Figura 5.15. Geometría del átomo de estaño en el compuesto **5.9**.

En el otro átomo hexacoordinado, uno de los dímeros forma una interacción intermolecular [S=O1...Sn2 = 3.360(7) Å]. Esta última interacción ayuda a formar una red cristalina polimérica, la cual es estabilizada por otras dos interacciones intermoleculares N–H...O=C = 2.16(6) Å con un ángulo de enlace N–H–O = 159(6)° y 2.21(6) Å, {N–H–O = 166(6) °}, Figura 5.16.

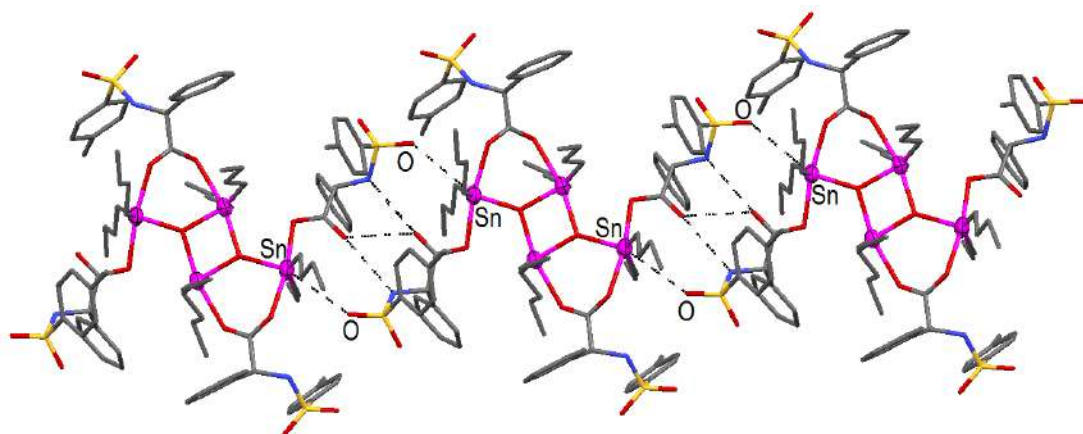


Figura 5.16. Crecimiento polimérico en 1D por enlaces intermoleculares [Sn...O=S] en **5.9**.

Es interesante señalar que: a) en la red polimérica 1D, los átomos de [Sn...Sn] tienen una distancia de 3.2917(8) Å [Σr_{vdw} (Sn,Sn) = 4.5 Å] y b) los grupos fenilos presentan desorden de posición. c) La red cristalina polimérica que se forma tiene dos caras hidrofóbicas dejando una alta densidad electrónica en los heteroátomos del plano central, como se observa en la representación “*spacefill*”, Figura 5.17.

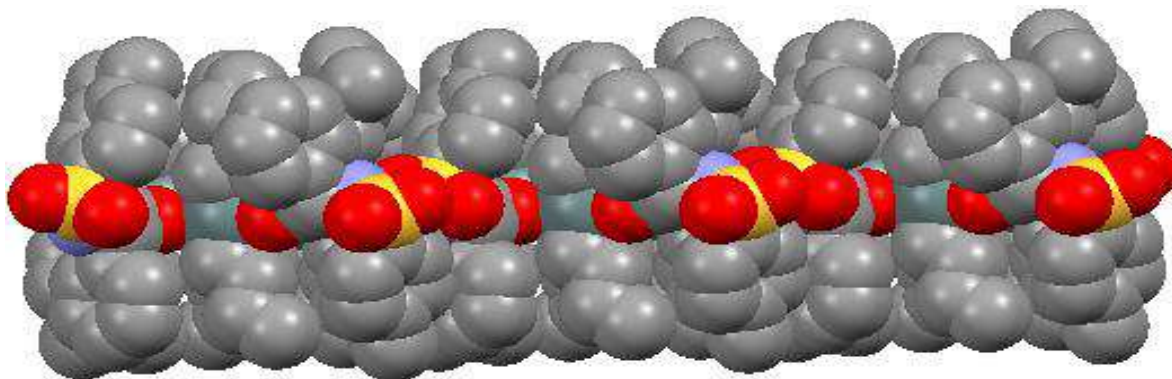


Figura 5.17. Representación “*spacefill*” del compuesto **5.9**.

5.3.4 Cálculos de estructura electrónica de los compuestos **5.1–5.9**.

Para tener un mejor entendimiento del comportamiento de los carboxilatos organoetanoxanos **5.1–5.9**, que con excepción de **5.1**, son sólidos amorfos no

cristalinos, se realizaron cálculos de estructura electrónica *ab-initio* HF/3–21G con el propósito de visualizar las conformaciones más estables para **5.1**, **5.3**, **5.5** y **5.7**.

a. Carboxilatos de triorganoestanoxanos {R₃SnL (R = Me, Ph); R₂YSnL (R, Y = Me, Ph, Cl)} **5.1**, **5.3**, **5.5** y **5.7**.

Los cálculo *ab-initio* de los cuatro estanoxanos sugieren que el grupo carbonilo se coordina débilmente al átomo de estaño {Sn···O (Å), **5.1** (3.07), **5.3** (2.68), **5.5** (3.20), **5.7** (2.41)}. Esto tiene como consecuencia que los enlaces C–O y C=O se alargan por la formación del carboxilato O–Sn···O=C, {C–O, C=O (Å), **5.1** (1.331, 1.212), **5.3** (1.329, 1.223), **5.5** (1.324, 1.217), **5.7** (1.307, 1.244)} con respecto a las del ligante {**2.1**, 1.33, 1.19}, Figura 5.18.

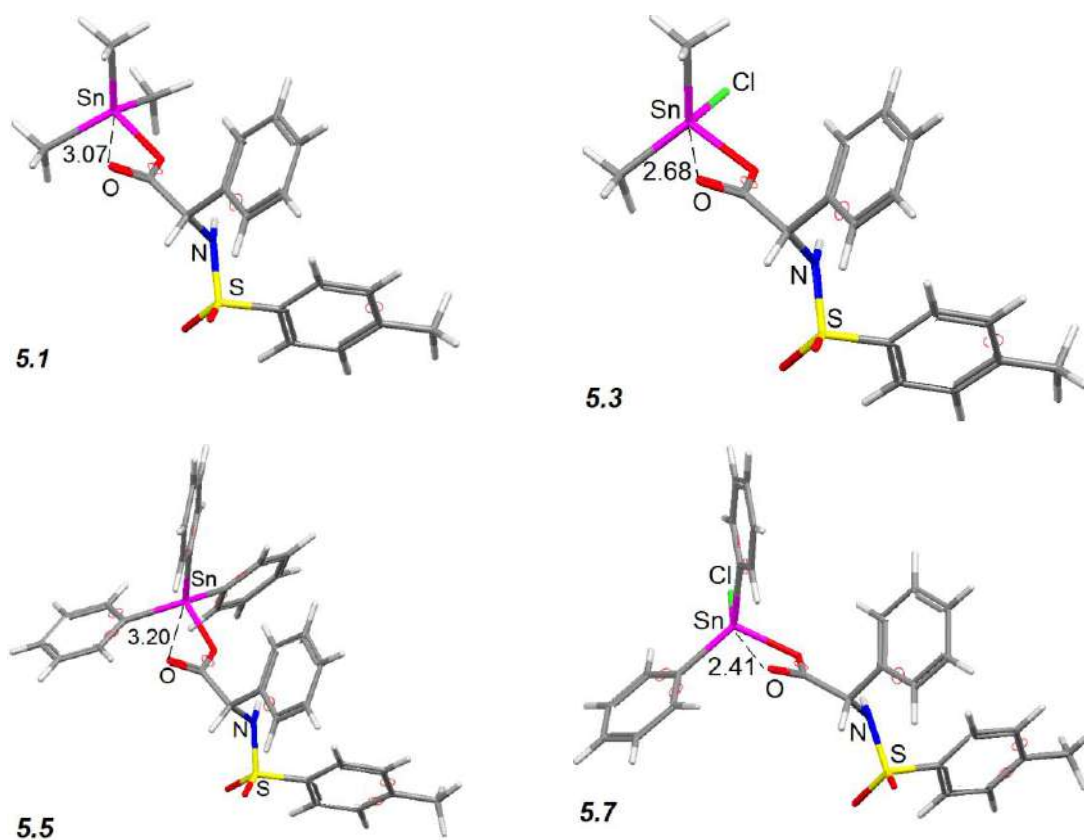
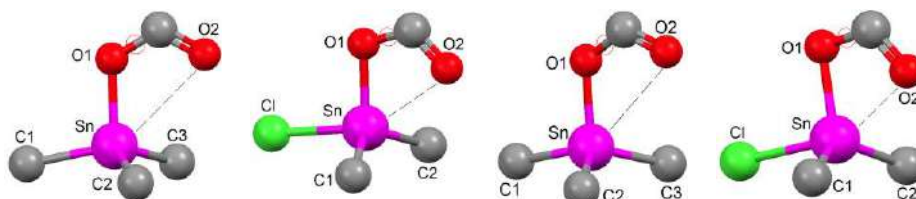


Figura 5.18. Estructuras optimizadas de los carboxilatos de triorganoestanoxanos **5.1**, **5.3**, **5.5**, **5.7**, por cálculos *ab-initio* HF/3–21G.

El átomo de estaño en las cuatro estructuras optimizadas tiene una geometría de tetraedro distorsionado, por coordinación del oxígeno carbonílico C=O al centro metálico, esta coordinación provoca la apertura del ángulo O1-Sn-C1 {**5.1**, O1-Sn-C1 115.30; **5.3** y **5.7**, C1-Sn-C2 125.74 y 128.56 respectivamente; y **5.5**, O1-Sn-C2, 117.61°} respecto a los ángulos de enlace de un tetraedro (95.51°), Tabla 5.11.

Tabla 5.11. Ángulos de enlace (°) para los carboxilatos de triorganoestaño **5.1**, **5.3**, **5.5**, **5.7** obtenidos por cálculos *ab-initio* HF/3-21G.



Comp.	5.1 LMe ₃ Sn	5.3 LMe ₂ SnCl	5.5 LPh ₃ Sn	5.7 LPh ₂ SnCl
R-Sn-O1	101.24	97.37	101.89	95.51
R-Sn-C1	112.77	104.44	110.97	101.51
R-Sn-C2	113.25	105.37	110.92	102.09
O1-Sn-C1	115.30	109.85	105.51	112.57
C1-Sn-C2	106.67	125.74	108.41	128.56
O1-Sn-C2	106.12	109.97	117.61	109.79

R, **5.1** = Me, **5.2** = **5.7** = Cl, **5.5** = Ph

b. Carboxilatos de diorganoestaño {R₂SnL₂ (R = Me, Ph); R₂SnL₂ (R, Y = Me, Ph, Cl)} **5.2**, **5.4**, **5.6** y **5.9**.

Los cálculos de estructura electrónica para los carboxilatos de diorganoestano **5.2**, **5.4**, **5.6** y **5.9** permitieron visualizar la geometría del átomo de estaño en los diorganoestaños observados en RMN, Figura 5.19.

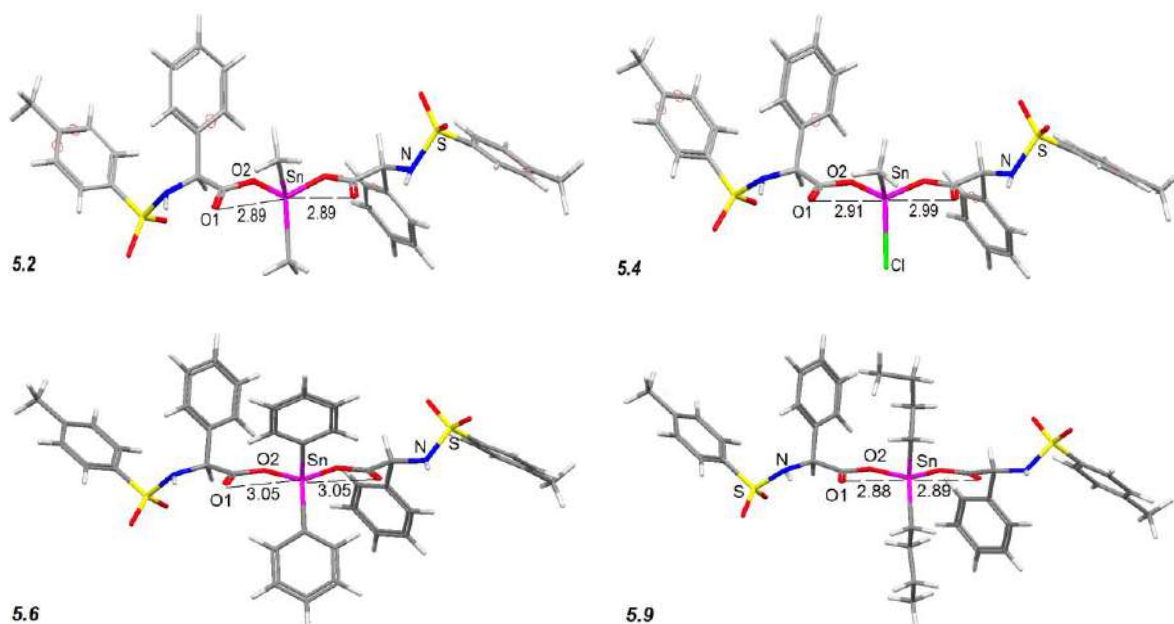


Figura 5.19. Geometrías optimizadas para los carboxilatos de diorganoestaño **5.2**, **5.4**, **5.6**, y **5.9** por cálculos *ab-initio* HF/3-21G.

Los resultados mostraron que las estructuras optimizadas están constituidas por dos ligantes con grupos carboxilatos enlazados de modo quelante al estaño, esto tiene como consecuencia, un cambio en las distancias de enlace del grupo carboxilato C=O y C–O, {**5.2** (1.22, 1.32), **5.4** (1.22, 1.33), **5.6** (1.23; 1.31) Å} y **5.9** (1.22; 1.32) Å}, con respecto a las del ligante {**2.1**, 1.19, 1.33}. En estas estructuras el átomo de estaño está alrededor de cuatro átomos de oxígeno casi coplanares {**5.4** 0.05°, **5.6** 0.15°} a excepción de **5.2** –1.06° y **5.9** –4.18°, Figura 5.20.

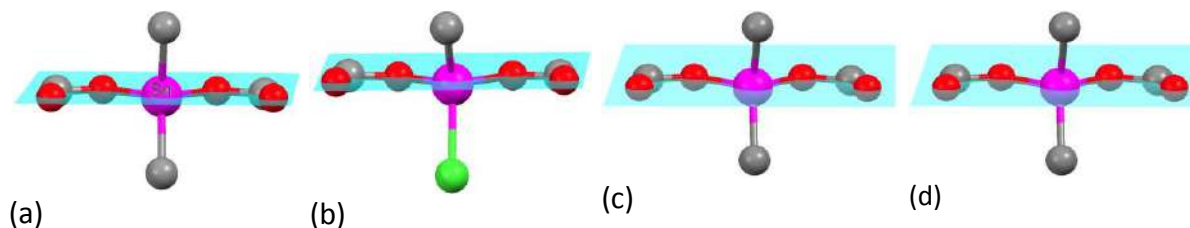


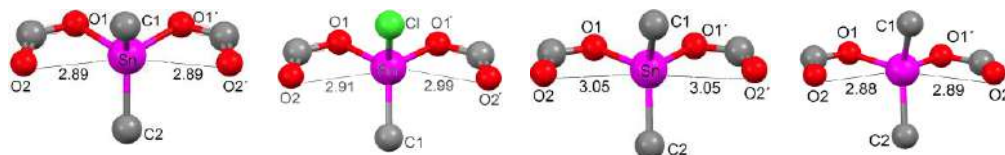
Figura 5.20. Coplanaridad de átomos de oxígenos de los grupos carboxilato alrededor del estaño, en las estructuras optimizadas de: (a) **5.2**, (b) **5.4**, (c) **5.6** y (d) **5.9**.

Las distancias de enlace entre los dos grupos carboxilato unidos al átomo de estaño Sn–O y Sn···O=C, son iguales en **5.2** {2.01, 2.89 Å}, no obstante hay una

ligera variación entre **5.4** {(1.97, 2.98); (1.98, 2.91) Å} y **5.6** {(1.97, 3.68); (2.04, 2.56) Å}, Figura 5.6. Todas las distancias de enlaces Sn–O y Sn···O=C son menores a la suma de los radios de van der Waals $\Sigma r_{vdW}(O,Sn)$ 3.8 Å, lo cual sugiere que los oxígenos de los grupos carboxilatos están enlazados fuertemente al átomo de estaño por un enlace covalente y uno de coordinación.

Es preciso resaltar que en las estructuras optimizadas **5.2**, **5.4**, **5.6** y **5.9** la geometría alrededor del átomo de estaño es una bipirámide trapezoidal distorsionada. Esta geometría es típicamente adoptada en el estado sólido para dicarboxilatos de diorganoestaño de fórmula general $\{R_2Sn(O_2CR')_2\}$ [189] [156]. Las posiciones apicales están ocupadas por los sustituyentes del estaño (metilo, fenilo, cloro), mientras en las ecuatoriales se localizan los grupos carboxilato. Tabla 5.12.

Tabla 5.12. Ángulos de enlace (°) para los carboxilatos de diorganoestaños **5.2**, **5.4**, **5.6** y **5.9** optimizadas (*ab-initio* HF/3–21G).



Comp.	5.2 L ₂ Me ₂ Sn	5.4 L ₂ MeClSn	5.6 L ₂ SnPh ₂	5.9 L ₂ SnBu ₂
C1–Sn–R	126.12	117.18	124.51	130.83
C1–Sn–O2	87.47	83.25	88.80	86.98
R–Sn–O2	86.46	90.05	88.59	87.91
C1–Sn–O2'	86.48	84.71	88.60	87.80
R–Sn–O2'	87.48	89.57	88.81	86.08
O2–Sn–O2'	166.62	166.25	174.42	166.46
C1–Sn–O1	107.94	112.94	108.85	104.60
R–Sn–O1	108.01	105.75	108.58	108.81
C1–Sn–O1'	108.03	116.0	108.62	104.01
R–Sn–O1'	107.97	105.77	108.89	108.58
O1–Sn–O2	49.64	47.83	46.38	49.89
O1'–Sn–O2'	49.68	49.36	46.47	49.80
O1–Sn–O2'	143.74	114.87	139.11	143.66
O1'–Sn–O2	143.71	143.35	139.20	143.70

R, **5.2** = Me, **5.4** = Cl, **5.6** = Ph, **5.9** = *n*-Bu

5.3.5 Análisis y compilación de los datos espectroscópicos de los compuestos **5.1–5.9**.

La caracterización estructural de los compuesto **5.1–5.9** permite establecer que en solución CDCl_3 , los carboxilatos de organoestaño son estructuras monoméricas, mientras en el estado sólido se favorecen polímeros de coordinación. En los monómeros, el grupo carbonilo se enlaza al átomo de estaño en forma quelato, esta deducción es dada en base a la caracterización estructural mostrada en la Tabla 5.13.

Tabla 5.13. Recopilación de datos de la caracterización espectral de los compuestos **5.1–5.9**.

Comp.	RMN en CDCl_3 (ppm)			IR (cm^{-1})**		EM (u.m.a) Ion molecular
	$^1\text{H}^*$	^{13}C $\Delta\delta\{\text{C1}, \text{C2}\}$	$\Delta^{119}\text{Sn}$	$\Delta\nu\{[\text{COO}]_a-[\text{COO}]_s\}$		
5.1	(a)	2.6, 0	+128	212		$[\text{LMe}_3\text{Sn}+\text{H}]^+$
5.2	(a)	2.4, 0	-102	213		$[\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn}+\text{Me}]^-$
5.3	(a)	5.7, 0.5	+116	198		$[\text{LMeClSn}+\text{Me}]^-$
5.4	(a)	5.4, 0.5	-170	233		(b)
5.5	(a)	3.4, 0	-88	232		$[\text{LPh}_3\text{Sn}+\text{Na}]^+$
5.6	(a)	2.4, 0.6	-146	193		$[\text{L}_2\text{Ph}_2\text{Sn}-\text{H}]^-$
5.7	(a)	9.2, 0.7	-153	201		$[\text{LPh}_2\text{SnCl}-\text{H}]^-$
5.8	(a)	6.4, 1.1	-536	249		$[\text{L}_4\text{PhSn}]^-$
5.9	(a)	2.9, 0.9	-199	224		$[\text{LSn}_7\text{Bu}_2]-\text{H}]^-$

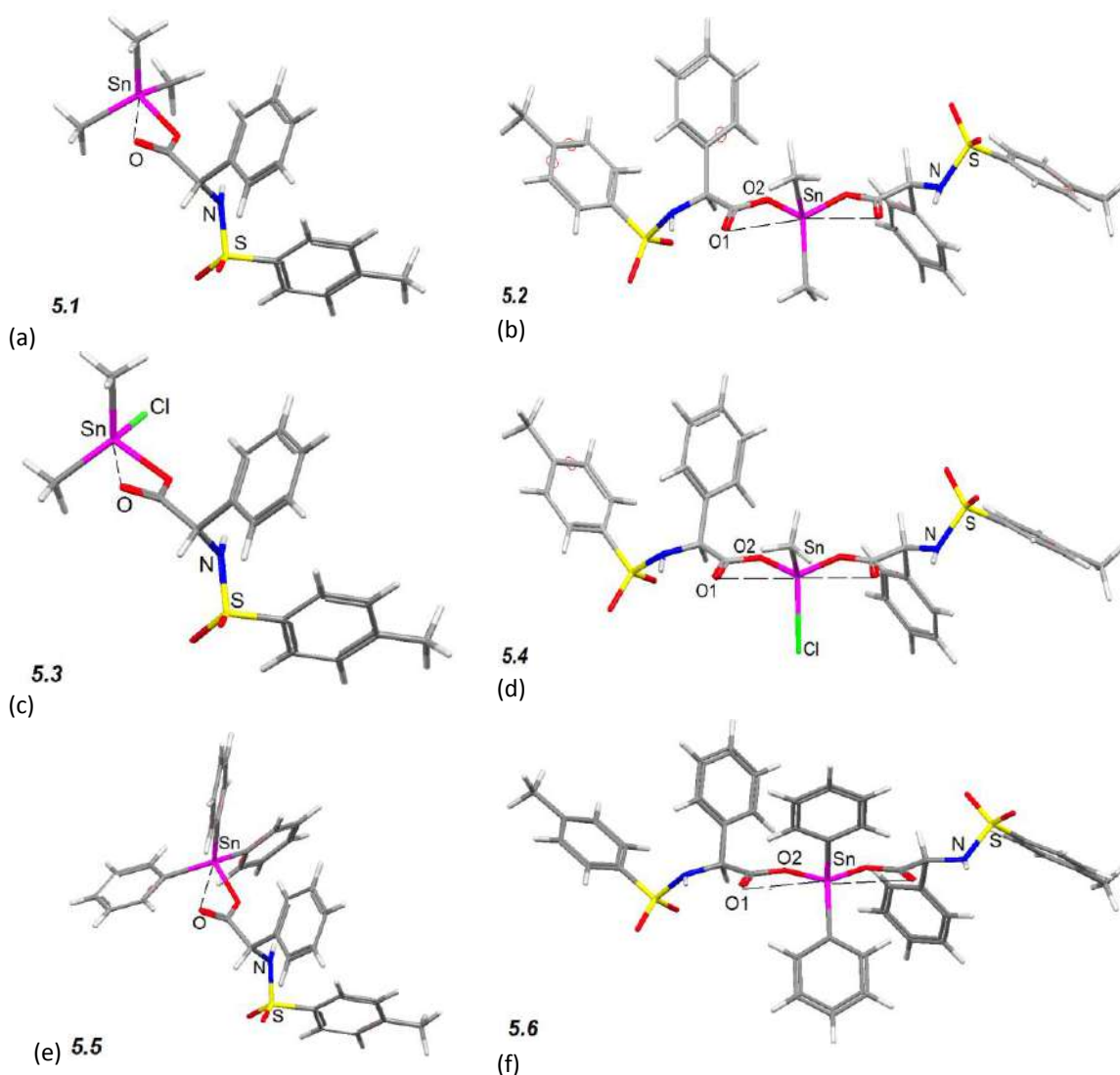
*Ausencia de protón carboxílico COOH (a); ** modo de enlace monodentado del carboxilato, (b) no detectado.

De acuerdo a la tabla 5.13, es posible deducir la formación del carboxilato en los compuestos **5.1–5.9** en base a las siguientes observaciones:

- Ausencia del protón carboxílico COOH en la RNM de ^1H .
- Efectos de desprotección del carbono C1 base del carboxilato $\Delta\delta\{2.4 \text{ a } 9.2 \text{ ppm}\}$, por formación del enlace $\text{COO}-\text{Sn}$, detectado en ^{13}C .

- Cambios en la bandas de estiramiento del grupo carboxilato {[COO]_a-[COO]_s} a valores de menor frecuencia, aparición de bandas [Sn-O] y [Sn-C] y, determinación del modo de enlace monodentado en el IR.

Finalmente, basados en la formación del grupo carboxilato de acuerdo a las deducciones anteriores, a los desplazamientos de ¹¹⁹Sn alrededor del átomo de estaño, al ion molecular encontrado en EM y a los cálculos de estructura electrónica por HF/3-21G se plantea las siguientes estructuras para los compuestos de triorganoestaño y diorganoestaño en solución, Figura 5.21.



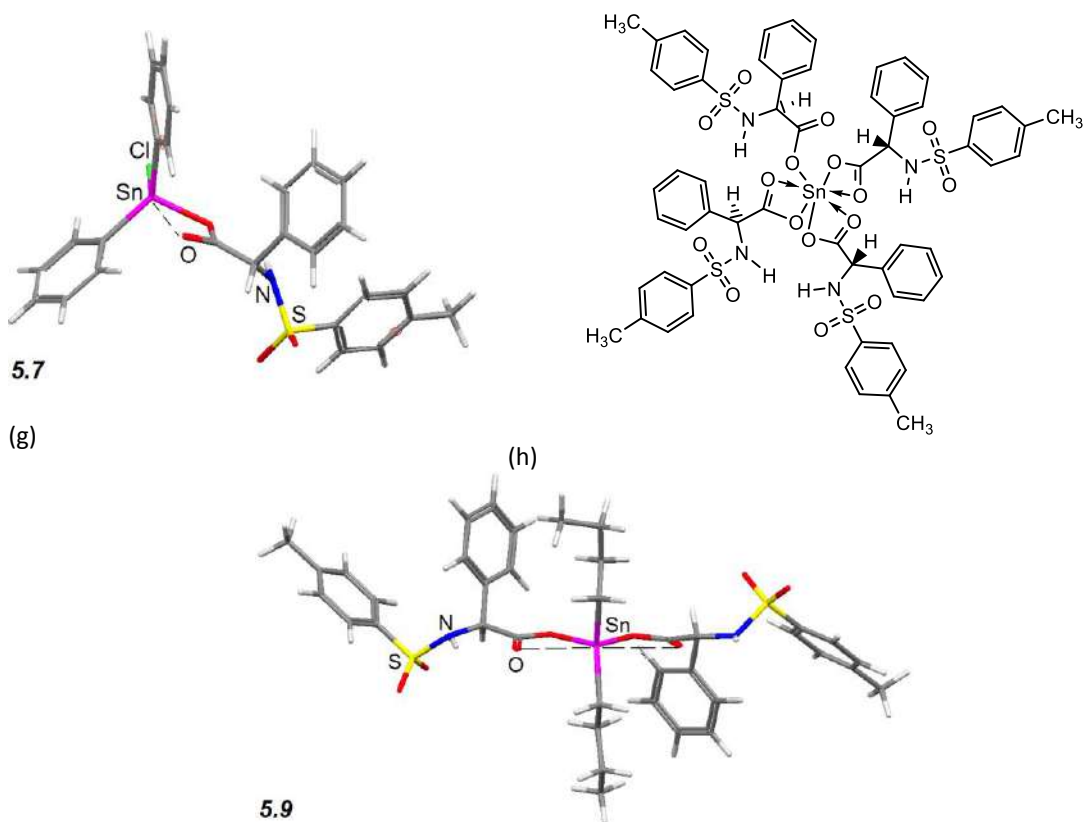


Figura 5.21. Estructuras para los carboxilatos de triorganoestanoxanos $\{R_3SnL, (a), (c), (e), (g)\}$, diorganoestanoxanos $\{R_2SnL_2, (b), (d), (f), (i)\}$ y monoorganoestanoxanos $\{RSnL_3, (h)\}$.

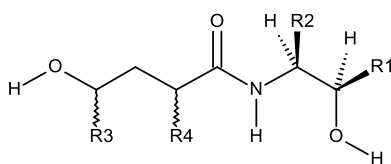
Es interesante notar, que el ligante tiene gran habilidad para enlazarse de diferente forma a los reactivos del bloque principal: en los derivados alcalinos y de bario se demostró la formación de pares iónicos por desprotonación de la función carboxílica y sulfonamídica, en los derivados de organoestaño el ligante se enlaza a través del grupo carboxilato de forma O, O-quelato y el grupo sulfonamida se encuentra como espectador. Mientras, en el derivado de trimetilaluminio el cual no fue presentado en esta tesis se estableció que el ligante se enlaza de modo quelato a través de los átomos de oxígeno y nitrógeno. Particularmente, el estudio de reactividad del compuesto **2.1** con derivados del grupo trece (Al, Ga e In) fue omitido en esta tesis debido a la difícil caracterización estructural y a la fragilidad de los nuevos carboxilatos de organoaluminio, galio e indio frente al oxígeno y a la humedad.

5.4 CONCLUSIONES

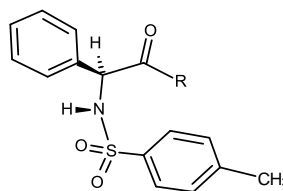
- Los nuevos carboxilatos de organoestaño **5.1–5.9** obtenidos del ligante polifuncional **2.1** presentaron diversidad estructural y átomos de estaño con diferente número de coordinación. En estos compuestos el carboxilato tiene un comportamiento dinámico, lo cual favorece diferentes geometrías alrededor del estaño. Para los compuestos triorganoestanoxanos {**5.1** LMe_3Sn , **5.3** LMe_2SnCl , **5.5** LPh_3Sn y **5.7** LPh_2SnCl } el equilibrio se presenta entre átomos tetra y pentacoordinados, mientras para los diorganoestanoxanos {**5.2** $\text{L}_2\text{Me}_2\text{Sn}$, **5.4** L_2MeClSn , **5.6** L_2SnPh_2 y **5.9** $\text{L}_2n\text{Bu}_2\text{Sn}$ } es entre penta y hexacoordinados y para el compuesto **5.8** L_3SnPh entre hexa y octacoordinados.
- La formación de los aductos **5.10–5.12**, obtenidos por coordinación de THF a **5.1** LMe_3Sn , **5.3** LMe_2SnCl y **5.5** LPh_3Sn , confirmó la presencia de especies discretas que aumentan su número de coordinación debido a que la acidez del centro metálico es inducido por el grupo carboxilato y los sustituyentes del átomo de estaño, incluso en la presencia de grupos donadores de electrones como los grupos metilo o butilo.
- En el estado sólido, se demostró que los compuestos **5.1** y **5.9** son polímeros de coordinación (en 2D y 1D respectivamente), con átomos de estaño de geometría octaédrica. En estos polímeros los grupos carboxilatos actúan como puente, conectando unidades monoméricas (**5.1**) o diméricas (**5.9**). En cada arreglo cristalino es importante resaltar el papel de los enlaces de hidrógeno intermoleculares principalmente entre los grupos sulfonamida y carbonilo, los cuales contribuyeron al crecimiento polimérico observado.

CONCLUSIONES GENERALES

El desarrollo de esta investigación contribuyó al entendimiento de la química, reactividad y análisis estructural de una serie de dihidroxiamidas y sulfonamidas, de está se concluye lo siguiente:



- 1.1** R₁ = C₆H₅, R₂ = R₃ = R₄ = H
1.2 R₁ = C₆H₅, R₂ = CH₃, R₃ = R₄ = H
1.3 R₁ = R₂ = R₄ = H, R₃ = C₆H₅
1.4 R₁ = R₃ = C₆H₅, R₂ = R₄ = H
1.5 R₁ = R₃ = C₆H₅, R₂ = CH₃, R₄ = H
1.6 R₁ = CH₃, R₂ = R₄ = H, R₃ = C₆H₅
1.7 R₁ = C₆H₅, R₂ = R₄ = CH₃, R₃ = H



- 2.1** R = OH
2.2 R = NHCH₂(C₆H₅)
2.3 R = NHCH(C₆H₅)CH₃

Esquema. Moléculas estudiadas en esta investigación.

- Se sintetizaron y caracterizaron diez amidas: siete hidroxiamidas y cinco sulfonamidas, todas ellas portadoras de centros estereogénicos. Se analizó en detalle la estructura. Siete de los compuestos analizados son nuevos. La síntesis de las amidas se realizó optimizando los métodos ya reportados.
- La estructura de los nuevos compuestos se caracterizó empleando una combinación de técnicas experimentales (RMN, IR, espectrometría de masas, análisis elemental, voltametría cíclica, rayos-X) y cálculos de estructura electrónica por métodos *ab-initio* (HF/6-31+G*). Los análisis permitieron un entendimiento más profundo de la estructura molecular, de la conformación, de la reactividad y de las interacciones débiles inter- y/o intramoleculares presentes en las amidas en estado sólido y en solución.
- El análisis de las estructuras cristalinas de las hidroxiamidas mostró que los diferentes arreglos cristalinos de las moléculas racémicas (dímeros y polímeros) y de los compuestos enantioméricos (polímeros helicoidales) se

deben a los enlaces de hidrógeno intermoleculares (fuerza moderada y fuerte: O··H–O, O··H–N) y también a enlaces de hidrógeno no convencionales del tipo C–H··π. Mientras, en las sulfonamidas difuncionales, el ácido carboxílico-sulfonamida **2.1** y las carboxiamida-sulfonamidas **2.2** y **2.3**, se observa una conformación plegada en forma de “U”. Esta es el resultado de enlaces de hidrógeno intra e intermoleculares entre los grupos sulfonilo y los protones ácidos y también a interacciones cooperativas π - π y CH-π.

- En las hidroxiamidas y en las sulfonamidas se determinó que la geometría alrededor del átomo de nitrógeno es trigonal plana, con hibridación sp^2 y que la conformación preferida en las hidroxiamidas es lineal y en las sulfonamidas plegada. Se estableció que en solución (estudio de RMN temperatura variable) y en el estado sólido (difracción de rayos X) se favorecen principalmente enlaces de hidrógeno intermoleculares.
- El estudio de estructura electrónica de las amidas por cálculos *ab-initio* HF/6–31+G*, reproduce en gran medida el comportamiento experimental de estas. Se obtuvieron las estructuras optimizadas de seis hidroxiamidas y cinco sulfonamidas. En los conformeros optimizados se localizaron los sitios de mayor reactividad por el análisis de las cargas de Mülliken, los orbitales frontera HOMO y LUMO y el potencial electrostático. En las hidroxiamidas, el carbonilo resultó ser el sitio más susceptible ataques electrofílicos. A su vez, los protones amídicos e hidroxílicos los preferidos por los nucleófilos. En las sulfonamidas, los protones amídicos, sulfonamídicos y carboxílicos son los más reactivos en ataques nucleofílicos.

El estudio de la acidez de una serie de hidroxiamidas y sulfonamidas permitió obtener la siguiente información:

- Del estudio de acidez de los diferentes protones lábiles (CO₂NH, SO₂NH, COOH y OH) en las carboxiamidas y sulfonamidas se demostró que el protón N-H tiene una acidez inusualmente alta, debido a la estabilización de

sus aniones por formación de enlaces intramoleculares en estructuras cíclicas. Este comportamiento fue explicado con ayuda de las energías electrónicas y en el punto cero de los aniones y los dianiones calculadas por el método *ab-initio* HF/6-31+G*.

- En el estudio de titulación conductimétrica se demostró que la hidroxiamida **1.4** alcanzó la neutralización efectiva de los tres protones lábiles (NH, OH) con el volumen de base establecido teóricamente. Mientras, en las sulfonamidas es necesario un exceso de base para la neutralización del protón sulfonamidico.

Del estudio de la capacidad coordinante del ácido 2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético a reactivos del bloque *s* y *p* se concluye que:

- De la reacción ácido-base del ácido (S)-2-fenil-2-(*p*-tosilsulfonamida)-acético con hidróxidos metálicos del grupo I y II se obtuvieron nueve compuestos de coordinación, por la abstracción de los protones lábiles {COOH y/o NHSO₂}. En solución, estos compuestos son pares iónicos que tienen a su vez moléculas de disolvente coordinadas, mientras que en el estado sólido son polímeros de coordinación (carboxilatos de Li, Na y K) originados por diversas interacciones O-M y N-M, enlaces de hidrógeno fuertes y moderados (O-H...O, N-H...O) e interacciones débiles C-H...π.
- Se encontró que en estos polímeros, el número de coordinación de los átomos metálicos Li, Na, K, Rb y Ba depende del radio iónico. Este resultado fue confirmado por el análisis de las estructuras cristalinas de los carboxilatos de litio, sodio y potasio, el cual revela un centro metálico tetracoordinado para el polímero de litio, uno pentacoordinado para el de sodio y uno heptacoordinado para el de potasio. En estos polímeros se identificó la presencia de átomos de oxígeno tetracoordinados en el polímero de sodio y pentacoordinados en el de potasio, lo cual resultó ser de interés debido a que este número de coordinación para el oxígeno ha sido poco reportado.

- En los carboxilatos de organoestaños, se estableció que en solución los derivados de triorganoestaño tienen átomos de estaño tetra y pentacoordinados, los diorganoestaños presentan especies con geometrías penta- a hexacoordinadas y en el derivado de monoorganoestaño el centro metálico es heptacoordinado. En el estado sólido, se encontró que el empaquetamiento cristalino de los carboxilatos de estaño es polimérico y se origina por interacciones $O\cdots Sn$, $Sn\cdots Sn$ y enlaces de hidrógeno intermoleculares $NH\cdots O=SO$, $NH\cdots O=C$.
- En general, se estableció que las amidas poseen gran potencial para la formación de compuestos de coordinación con elementos metálicos. La pureza enantiomérica de los ligantes les confiere la posibilidad de ser usados en reacciones estereoselectivas.

INSTRUMENTACIÓN

Los reactivos se adquirieron de Sigma–Aldrich Chemical y fueron empleados sin purificación previa. Los disolventes grado reactivo como cloruro de metileno, tolueno y THF se secaron previamente por el procedimiento establecido en la literatura [190] y se mantuvieron en atmósfera de nitrógeno antes de su uso. Los disolventes deuterados CDCl_3 , DMSO-d_6 , THF-d_8 fueron comprados en Aldrich, secados por tamiz molecular activado y se usaron sin purificación previa. Las reacciones anhidras se llevaron a cabo empleando técnicas Schlenk. El material se secó en una estufa para laboratorio a $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 12 h. Los disolventes y reactivos sensibles a la humedad se manipularon con jeringas hipodérmicas y cánulas.

Los puntos de fusión de las muestras sensibles se midieron en tubos capilares sellados en un fusiómetro Gallemkamp Melt–Temp II Laboratory Devices. Los análisis elementales se realizaron en un equipo FLASH(EA) 112 series, Thermo Finningan y los espectros de masas se adquirieron en un equipo HP-5989A MS Engine Hewlett- Packard por inserción directa a 20 eV o por alta resolución utilizando el equipo Agilent Technologies LC/MCD/TOF con fuente de ionización ESI. El poder rotatorio $[\alpha]_D$ se determinó en un polarímetro con lámpara de sodio, Perkin Elmer 241. Los espectros de IR fueron tomados en película, en KBr o en solución (CH_2Cl_2 , THF) usando un espectrómetro FT Spectrum GX Perkin Elmer.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en 1D y en 2D se determinaron en los equipos: Jeol GSX-DELTA 270 MHz [^1H de 270.17 MHz, ^{13}C de 67.94 MHz, ^{15}N de 27.39 MHz], Jeol Eclipse GSX-DELTA 400 [^1H de 399.78 MHz, ^{13}C de 100.53 MHz, ^{15}N de 40.52 MHz] y BRUKER-AVANCE 300 [^1H de 300.13 MHz, ^{13}C de 75.47 MHz, ^{15}N de 27.39 MHz]. Los espectros de ^1H y ^{13}C se adquirieron con referencia de $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ y los de ^{15}N con CH_3NO_2 . Los tubos de resonancia utilizados fueron de 5 mm de diámetro.

Los datos cristalográficos se colectaron en un equipo Nonius Kappa CCD con detector de área usando radiación $\text{K}\alpha$ de molibdeno monocromática (0.71073 \AA), las intensidades se midieron usando barridos en ϕ y ω . Las estructuras se resolvieron usando métodos directos con SHELX-97, Sir 2004. El refinamiento de todas las estructuras (F^2 basado en

todos los datos) se hizo con técnicas de mínimos cuadrados de la matriz completa con Crystals-1287d-2009. Todos los átomos a excepción del hidrógeno se refinaron anisotrópicamente [191].

Para el estudio por voltamperometría cíclica se empleó una celda electroquímica, provista de tres electrodos: un electrodo de trabajo (electrodo de platino de 2 mm de diámetro), en el cual se lleva a cabo la reacción de interés; un electrodo auxiliar (alambre de plata), que permite el cierre del circuito eléctrico y un electrodo de referencia de calomel ($\text{|| Hg}_2\text{Cl}_2$ (saturado), KCl (xM) | Hg) que se encuentra separado por un puente salino que contiene una disolución de 0.10 M de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio ($n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$) en DMSO. Esta celda electroquímica, cuenta además de un burbujeador empleado para mantener la atmósfera inerte durante los experimentos, por degasificación de la solución de trabajo por burbujeo constante de argón a $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$.

En el experimento voltamperométrico las mediciones se hicieron con la superficie del electrodo de platino recién pulido para obtener la reproducibilidad de los resultados. El pulido del electrodo se hizo con polvo de alúmina de $0.3 \mu\text{m}$ de diámetro, seguido de un baño de alcohol etílico en el ultrasonido y secado con una pistola de aire.

La solución de trabajo se preparó con una concentración de 2×10^{-3} M de los compuestos **1.1–1.5**, **1.8** y **2.1–2.5**, 0.1 M de tetrabutilamonio hexafluorofosfato ($n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$) como electrolito y DMSO grado reactivo. La adición del electrolito a la solución de trabajo garantizó la movilidad iónica en la disolución, redujo la resistencia del disolvente y minimizó la caída óhmica. La solución preparada se adicionó a la celda electroquímica, que se purgó previamente burbujeando argón y se mantuvo en atmósfera inerte durante el experimento.

Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron en un potenciostato digital DEA-332 (Radiometer-Copenhague), el equipo se controló con una computadora provista de Windows XP y la programación de los experimentos voltamperométricos empleó un software Voltmaster 32. El procedimiento experimental consiste en compensar la caída óhmica a nivel del potencial de circuito abierto (OCP) ajustando el intervalo de corriente adecuado ($200 \mu\text{A}$ a $2 \mu\text{A}$) con un osciloscopio (Tektronics TDS 430A).

Los resultados se registraron y editaron en el programa OriginPro8, y los potenciales adquiridos se refirieron al potencial formal de ferrocinio/ferroceno en DMSO el cual fue de 0.045.

DESARROLLO EXPERIMENTAL

Procedimiento general de síntesis de hidroxiamidas 1.1–1.7.

En un matraz redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético y un condensador se colocó en una relación equimolar, la amina y la lactona correspondientes disueltas en 25 mL de tolueno. Después de un reflujo de 72 hs, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se lavó tres veces con éter etílico. Las dihidroxiamidas son sólidos que se recrystalizaron en CH₂Cl₂ o THF, a 25°C.

(R)-4-Hidroxi-N-[2-hidroxi-2-fenil-etil]butanamida, 1.1(6R) y 1.1(±):

Los compuestos **1.1(6R)** y **1.1(±)** se prepararon de acuerdo al método general de síntesis, a partir de 5.0 g de (±)-2-amino-1-fenil-etanol o (R)-2-amino-1-fenil-etanol (36.4 mmol) y 2.8 mL de (±)-γ-butirolactona (36.4 mmol). El compuesto **1.1(6R)** se obtiene con un rendimiento de (6.6 g, 81%, pf = 57–59 °C), [α]_D = -0.97 y cristalizó de THF. La mezcla racémica **1.1(±)** se obtiene como un sólido blanco (6.5 g, 80%, pf = 84–85 °C) que cristaliza de CH₂Cl₂. RMN (DMSO-*d*₆, 25 °C), δ¹H (ppm): 1.61 (q, 7.5, 6.6 2H, H₃), 2.10 (t, 7.5, 2H, H₂), 3.35 (dd, 6.6, 4.5, 2H, H₄), 3.27 (ddd, 13.3, 5.5, 7.7, 1H, H_{5a}), 3.09 (ddd, 13.3, 5.5, 7.7, 1H, H_{5b}), 4.60 (dt, 4.1, 7.7, 1H, H₆), 4.44 (ta, 4.5, 1H, O₄H), 5.43 (d, 4.1, 1H, O₆H), 7.85 (t, 5.5, 1H, NH), 7.32 (sa, 2H, H_o), 7.31 (sa, 2H, H_m), 7.32 (sa, 1H, H_p). δ¹³C (ppm): 173.1 (C₁), 144.3 (C_i), 128.5 (C_o), 127.5 (C_p), 126.5 (C_m), 72.0 (C₆), 60.9 (C₄), 47.5 (C₅), 32.7 (C₂), 29.2 (C₃). IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3369 [O–H], 3240 [N–H], 2888 [C–H], 1629 [C=O], 1409 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para [C₁₂H₁₈NO₃]⁺: 224.1286, experimental: 224.1281, error 0.3566 ppm. A. E. Calculado para [C₁₂H₁₇NO₃]: C, 64.55; H, 7.67; N, 6.27, experimental: C, 64.62; H, 7.70; N, 6.50.

4-Hidroxi-N-[(5S,6R)-1-hidroxi-1-fenil-propan-2-il]butanamida, 1.2(5S,6R) y 1.2(±):

Las hidroxiamidas **1.2(5S,6R)** y **1.2(±)** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general, a partir de 2.5 g de (±) o (1R, 2S)-2-amino-1-fenil-2-propanol (16.5 mmol) y 1.3

mL de γ -butirolactona (16.9 mmol). Estos compuestos se obtienen como sólidos blancos que cristalizaron de THF. El compuesto **1.2**(5S,6R) se obtiene con un rendimiento de (3.5 g, 90%, pf 77–78 °C); $[\alpha]_D = -0.14$. La mezcla **1.2**(\pm) cristalizó de CH_2Cl_2 (3.6 g, 92%, pf = 76–78°C). RMN (DMSO- d_6 , 25 °C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 2.04 (dt, 14.4, 7.3, 1H, H2a), 2.06 (dt, 14.4, 7.3, 1H, H2b), 1.55 (tt, 6.6, 7.3, 2H, H3), 3.35 (t, 6.6, 2H, H4), 3.91 (ddc, 8.2, 4.7, 6.8, 1H, H5), 4.56 (d, 4.7, 1H, H6), 0.89 (d, 6.8, 3H, CH_3), 4.47 (sa, 1H, O4H), 5.53 (sa, 1H, O6H), 7.82 (d, 8.2, 1H, NH), 7.30 (sa, 2H, H_o), 7.29 (sa, 2H, H_m), 7.21 (m, 1H, H_p). $\delta^{13}\text{C}$ (ppm): 172.0 (C1), 144.2 (C_i), 128.2 (C_o), 127.1 (C_p), 126.7 (C_m), 74.9 (C6), 60.9 (C4), 50.8 (C5), 32.8 (C2), 29.3 (C3), 14.8 (CH_3). $\delta^{15}\text{N}$ (ppm): -251. IR (KBr); ν (cm^{-1}): 3316 [O–H], 3316 [N–H], 2903 [C–H], 1649 [C=O], 1445 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_3]^+$: 238.1437, experimental: 238.1443, error 2.2249 ppm. A. E. Calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3]$: C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90, experimental: C, 65.39; H, 8.29; N, 5.90.

(\pm)-4-Hidroxi-N-(2-hidroxietyl)-4-fenilbutanamida, 1.3(\pm):

Las hidroxiamidas enantioméricas **1.3**(\pm) se prepararon de 0.5 mL de etanolamida (8.3 mmol) y 1.2 mL de γ -fenil- γ -butirolactona (8.5 mmol). Los isómeros se obtienen como un sólido blanco (1.7 g, 90%, pf 66–68 °C). RMN (DMSO- d_6 , 25 °C), $\delta^1\text{H}$ 2.10 (dd, 13.6, 7.9, 2H, H2), 1.79 (ddd, 13.6, 7.9, 5.6, 2H, H3), 4.51 (dd, 4.3, 5.6, 1H, H4), 3.33 (ddd, 11.7, 5.4, 5.2, 1H, H5a), 3.07 (ddd, 11.7, 5.4, 5.2, 1H, H5b), 3.37 (dd, 5.2, 2H, H6), 5.24 (d, 4.3, 1H, O4H), 4.62 (sa, 1H, O6H), 7.75 (t, 5.2, 1H, NH), 7.30 (sa, 2H, H_o), 7.29 (sa, 2H, H_m), 7.21 (sa, 1H, H_p). ^{13}C : 172.8 (C1), 146.5 (C_i), 128.5 (C_o), 127.2 (C_p), 126.3 (C_m), 72.3 (C4), 60.5 (C6), 42.0 (C5), 35.7 (C3), 32.4 (C2). IR (KBr); ν (cm^{-1}): 3356 [O–H], 3291 [N–H], 2936 [C–H], 1646 [C=O], 1419 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3]^+$: 224.1286, experimental: 224.1283, error 0.8028 ppm. A. E. Calculado para $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3]$: C, 64.55; H, 7.67; N, 6.27, experimental. C, 64.01; H, 7.73; N, 6.12.

(R)-4-Hidroxi-N-(2-hidroxietyl-2-feniletilyl)-4-fenilbutanamida, 1.4(4R,6R)–**1.4**(4S,6R):

La mezcla de diastereómeros **1.4**(4R,6R)–**1.4**(4S,6R) se sintetizaron de 0.2 g de (\pm)-2-amino-1-feniletanol (1.4 mmol) con 0.2 mL de γ -fenil- γ -butirolactona (1.4 mmol). Este compuesto es un sólido amarillo (0.32 g, 76%, pf = 82–84 °C). RMN (DMSO- d_6 , 25 °C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 2.10 (dt, 7.0, 2H, H2), 1.79 (ddd, 7.0, 4.5, 2H, H3), 4.57 (dt, 4.5, 5.6, 2H, H4), 3.33 (ddd, 11.2, 5.4, 5.2, 1H, H5a), 3.07 (ddd, 11.2, 5.4, 5.2, 1H, H5b), 4.49 (t, 5.4, 1H,

H6), 5.24 (d, 4.5, 1H, O4H), 5.43 (sa, 1H, O6H), 7.74 (t, 5.4, 1H, NH), 7.30 (sa, 2H, H_o), 7.29 (sa, 2H, H_m), 7.21 (sa, 1H, H_p). ¹³C: 172.9 (C₁), 146.5 (C_i), 144.3 (C_{i'}), 126.3 (C_m), 126.3 (C_{m'}), 126.5 (C_p), 126.5 (C_{p'}), 128.5 (C_o), 128.5 (C_{o'}), 72.0 (C₄), 72.3 (C₆), 47.4 (C₅), 35.7 (C₃), 32.4 (C₂). IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3284 [O–H], 3188 [N–H], 2934 [C–H], 1635 [C=O], 1551 [Ph]. TOF (+) m/z (uma), calculado para [C₁₈H₂₂NO₃]⁺: 300.1599, experimental: 300.1594, error -0.0673 ppm. A. E. Calculado para [C₁₈H₂₁NO₃]: C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68, experimental: 72.04; H, 7.25; N, 4.62.

4-Hidroxi-N-[(6S,5R)-hidroxi-1-fenilpropan-2-il]-4-fenilbutanamida, 1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S) y 1.5 (±):

Las mezclas diastereómeras **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** y racémica **1.5 (±)** se sintetizaron siguiendo el procedimiento general, se usó 2.0 g de las aminas (1R, 2S)-2-amino-1-fenil-2-metil-etanol (13.2 mmol) o (±)-2-amino-1-fenil-2-metil-etanol con 1.9 mL de la (±)-γ-fenil-γ-butirolactona (13.2 mmol) respectivamente. La mezcla de diastereómeros **1.5(4R,5R,6S)–1.5(4S,5R,6S)** se obtuvo como un sólido blanco (2.9 g, 71%, pf 103–105°C). De esta mezcla de isómeros cristalizó de THF el diastereómero **1.5(4R,5R,6S)**. Las amidas enantioméricas **1.5(±)** cristalizaron de CH₂Cl₂ (3.5 g, 84%, pf 99–103°C). RMN (DMSO-*d*₆, 25 °C), δ¹H (ppm): 2.05 (dt, 6.2, 2H, H₂), 1.72 (dt, 7.4, 6.2, 2H, H₃), 4.54 (dt, 4.1, 7.4, 1H, H₄), 3.91 (ddc, 5.8, 6.7, 8.1, 1H, H₅), 4.46 (dd, 5.8, 4.6, 1H, H₆), 0.98 (d, 6.7, 3H, CH₃), 5.22 (d, 4.1, 1H, O4H), 5.34 (d, 4.6, 1H, O6H), 7.66 (d, 8.1, 1H, NH), 7.30 (sa, 4H, H_o, H_{o'}), 7.29 (sa, 4H, H_m), 7.21 (m, 2H, H_p). ¹³C: 171.8 (C₁), 146.5 (C_i), 144.1 (C_{i'}), 126.7 (C_m), 126.2 (C_{m'}), 127.1 (C_p), 127.1 (C_{p'}), 128.4 (C_o), 128.2 (C_{o'}), 75.0 (C₆), 72.3 (C₄), 50.7 (C₅), 35.6 (C₂), 32.4 (C₃), 14.8 (CH₃). IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3307 [O–H], 3307 [N–H], 2984 [C–H], 1646 [C=O], 1450 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para [C₁₉H₂₄NO₃]⁺: 314.1756, experimental: 314.1754, error -0.223 ppm. A. E. Calculado para [C₁₉H₂₃NO₃]: C, 72.82; H, 7.04; N, 4.47, experimental: C, 72.32; H, 7.05; N, 4.37.

(R)-4-Hidroxi-N-[2-hidroxiopropil]-4-fenilbutanamida, 1.6(4S,6R)–1.6(4R,6R):

Siguiendo el procedimiento general se obtuvieron los diastereómeros **1.6(4S,6R)** y **1.6(4R,6R)** a partir de 2.0 mL de (R)-2-amino-1-metil-etanol (27.7 mmol) y 3.6 mL de (±)-γ-fenil-γ-butirolactona (25.5 mmol). Los isómeros se obtuvieron como un sólido amarillo (4.9 g, 81%). pf = 79–81 °C. RMN (DMSO-*d*₆, 25 °C), δ¹H (ppm): 0.98 (d, 6.3, 3H, CH₃), 2.12 (dd, 7.7, 7.9, 2H, H₂), 1.80 (dt, 7.7, 5.4, 2H, H₃), 4.50 (dt, 4.2, 5.4, 1H, H₄), 2.97 (ddd,

13.3, 5.4, 1H, H5a), 2.93 (ddd, 13.3, 5.4, 1H, H5b), 3.60 (ddt, 4.5, 5.4, 6.3, 1H, H6), 5.25 (d, 4.2, 1H, O4H), 4.62 (d, 4.5, 1H, O6H), 7.73 (t, 5.4, 1H, NH), 7.30 (sa, 2H, H_o), 7.29 (sa, 2H, H_m), 7.21 (sa, 1H, H_p). ¹³C: 172.9 (C₁), 146.5 (C_i), 128.5 (C_o), 127.2 (C_p), 126.3 (C_m), 72.4 (C₄), 65.8 (C₆), 47.0 (C₅), 35.8 (C₂), 32.4 (C₃), 21.6 (CH₃). IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3296 [O–H], 3176 [N–H], 2970 [C–H], 1634 [C=O], 1418 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para [C₁₃H₂₀NO₃]⁺: 238.1443, experimental: 238.1442, error 1.8050 ppm. A. E. Calculado para [C₁₃H₁₉NO₃]: C, 65.80; H, 8.07; N, 5.90, experimental: C, 65.03; H, 8.24; N, 5.95.

4-Hidroxi-N-(1R,2S)-1-hidroxi-1-fenilpropan-2-il-2-metilbutanamida, 1.7(2S,5R,6S)–1.7(2R,5R,6S):

Los diastereómeros **1.7(2S,5R,6S)–1.7(2R,5R,6S)** se prepararon siguiendo el procedimiento general, a partir de 2.0 g de la (1S,2R)-2-amino-1-fenil-2-metil-etanol (13.2 mmol) y 1.9 mL de (±)-α-metil-γ-butirolactona (13.2 mmol). Estos isómeros se obtuvieron como un sólido blanco (2.7 g, 80%, pf 118–120 °C). El isómero **1.7(2S,5R,6S)** cristalizó de THF. RMN (DMSO-*d*₆, 25 °C), δ¹H (ppm): **1.7a**) 2.29 (tc, 6.8, 6.3, 1H, H₂), 1.32 (dt, 6.8, 6.5, 2H, H₃), 3.30 (t, 6.5, 2H, H₄), 3.92 (cdd, 6.3, 4.5, 1H, H₅), 4.57 (dd, 4.5, 6.3, 1H, H₆), 0.98 (d, 6.8, 3H, CH₃), 0.93 (d, 6.3, 3H, CH₃), 4.36 (sa, 1H, O4H), 5.40 (sa, 1H, O6H), 7.64 (d, 8.3, 1H, NH), 7.30 (sa, 5H, H-Ph). ¹³C: 175.4 (C₁), 144.2 (C_i), 128.3 (C_o), 126.8 (C_p), 126.7 (C_m), 75.3 (C₆), 59.3 (C₄), 50.7 (C₅), 37.4 (C₂), 36.9 (C₃), 18.3 (CH₃), 15.0 (CH₃). NMR (DMSO-*d*₆, 25°C, δ ppm) ¹H: **1.7b**) 2.29 (tc, 7.0, 6.7, 1H, H₂), 1.60 (dt, 7.0, 6.7, 2H, H₃), 3.24 (t, 6.7, 2H, H₄), 3.92 (cdd, 6.3, 5.0, 1H, H₅), 4.57 (dd, 5.0, 8.1, 1H, H₆), 0.92 (d, 6.3, 3H, CH₃), 0.98 (d, 6.7, 3H, CH₃), 4.36 (sa, 1H, O4H), 5.40 (sa, 1H, O6H), 7.59 (d, 8.1, 1H, NH), 7.30 (sa, 5H, H-Ph). ¹³C: 175.2 (C₁), 144.2 (C_i), 128.2 (C_o-Ph), 127.2 (C_p-Ph), 126.7 (C_m-Ph), 75.1 (C₆), 59.3 (C₄), 50.5 (C₅), 37.3 (C₂), 36.9 (C₃), 18.3 (CH₃), 15.6 (CH₃). IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3316 [O–H], 3249 [N–H], 2972 [C–H], 1648 [C=O], 1456 [C–N]. TOF (+) m/z (uma), calculado para [C₁₄H₂₂NO₃]⁺: 252.1599, experimental: 252.1598, error 1.5060 ppm. A. E. Calculado para [C₁₄H₂₁NO₃]: C, 66.91; H, 8.42; N, 5.57, experimental: C, 66.42; H, 8.58; N, 5.70.

4-Hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-butanamida, 1.8:

El compuesto **1.8** fue preparado siguiendo el procedimiento general, a partir de 10 mL de 2-amino-etanol (166.3 mmol) y 12.8 mL de γ-butirolactona (166.5 mmol) en 30 mL de

tolueno. El compuesto **1.8** se obtuvo como un sólido amarillo (23.3 g, 95 %, pf 52–55 °C). RMN (DMSO- d_6 , 25 °C, δ ppm) ^1H : 7.78 (t, 5.1, 1H, NH), 2.09 (t, 7.5, 2H, H2), 1.61 (td, 7.3, 2H, H3), 3.35 (dd, 6.3, 2H, H4), 3.09 (t, 5.9, 2H, H5), 3.35 (dd, 5.8, 2H, H6). ^{13}C : 173.3 (C1), 32.6 (C2), 29.0 (C3), 60.4 (C4), 41.9 (C5), 60.9 (C6). A. E. Calculado para $[\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3]$: C, 48.97; H, 8.90; N, 9.52; experimental: C, 48.59; H, 9.18; N, 9.81.

Ácido (S)-2-fenil-2-(p-tosilsulfonamida)-acético, 2.1:

En un matraz redondo de 250 mL se colocó 30 g de L-(+)-fenilglicina (200 mmol) y 7.9 g de una solución 1 N de NaOH (200 mmol) en H_2O destilada (200 mL). La mezcla se dejó en agitación a 25°C. Después de 30 min, a la mezcla se le adicionó el 75.6 g cloruro de tosilo (397 mmol) y se dejó en agitación por 1 h. Las aguas madres se neutralizaron con una solución 1 N de HCl, se filtró el compuesto **2.1** y este se obtuvo como un sólido blanco muy fino (55 g, 90%, pf 169–170°C). $[\alpha]_{\text{D}} = -107.6$. RMN (DMSO- d_6 , 25°C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 2.30 (s, 3H, H11), 4.95 (d, 7.3, 1H, H2), 7.10 (d, 8.0, 2H, H_m-Ts), 7.14–7.22 (m, 5H, H-Ph), 7.55 (d, 2H, 8.0, H_o-Ts), 7.62 (sa, 1H, OH), 8.65 (d, 1H, 7.3, NH). $\delta^{13}\text{C}$ (ppm): 171.6 (C1), 142.9 (C_i-Ts), 137.7 (C_i-Ph), 136.4 (C_p-Ts), 129.3 (C_o-Ts), 128.5 (C_o-Ph), 128.1 (C_p-Ph), 127.4 (C_m-Ts), 127.0 (C_m-Ph), 60.2 (C2), 21.5 (C11). IR (KBr); ν (cm^{-1}): 3594 [O-H], 3294 [N-H], 1725 [C=O], 1601 [Ph], 1461 [C-O], 1326 [S=O]_a, 1166 [S=O]_s, 1091 [C-N], 693 [S-N], 571 [C-S]. TOF (+) m/z (uma), calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}]^-$: 304.0643, experimental: 304.0649. A. E. Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}]$: C, 59.00; H, 4.95; N, 4.59, experimental: C, 58.65; H, 5.09; N, 4.39.

N-[1-feniletil]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetamida], 2.2:

El compuesto **2.2** se sintetizó a partir de 6.0 g del ácido **2.1** (19.6 mmol) disuelto en 50 mL de THF a 5°C. A la mezcla se le adicionó 4.0 g de la diciclohexilcarbodiimida [DCC] (19.6 mmol) y 2.1 mL de la bencilamina (19.6 mmol). Después de 1 h de agitación, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó. Los sólidos se lavaron por triplicado con una mezcla de acetona:etanol:hexano relación 3:3:4 para separar la diciclohexilurea la cual fue menos soluble que el compuesto **2.2**. La diamida **2.2** se obtuvo como un sólido blanco (6.9 g, 89%, pf 180–181°C), $[\alpha]_{\text{D}} = -68.7$. RMN (DMSO- d_6 , 25°C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 2.32 (s, 3H, H11), 4.30 (dd, 15.2, 5.8, 1H, H3a), 4.37 (dd, 15.2, 5.8, 1H, H3a), 5.00 (d, 8.0, 1H,

H2), 7.13 (m, 10H, H-Ph), 8.88 (d, 5.7, 1H, H-NTs), 8.58 (t, 8.0, 1H, H-NCO). $\delta^{13}\text{C}$ (ppm): 169.4 (C1), 142.7 (C_i-Ts), 138.6 (C_i-Ph), 138.3 (C_i-Bn), 137.9 (C_p-Ts), 127.4–130.0 (2C_o-Ph, 2C_m-Ph, C_o-Ts, C_p-Ph, C_m-Ts), 60.2 (C2), 43.0 (C3), 21.5 (C11). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3592 [O-H], 3336 [TsN-H], 3242 [CON-H], 1648 [C=O], 1325 [S=O]_a, 1167 [S=O]_s. A. E. Calculado para [C₂₂H₂₂N₂O₃S]: C, 66.98; H, 5.62; N, 7.10; experimental: C, 66.29; H, 5.52; N, 6.67.

N-[(1R)-1-feniletíl]-[(2S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetamida], 2.3:

La preparación de **2.3** se hizo siguiendo el procedimiento para **2.2**, a partir de 6.0 g del ácido **2.1** (19.6 mmol) en 50 mL de THF, 4.0 g de DCC (19.6 mmol) y 2.5 mL de la bencilmetilamina (19.6 mmol). Este compuesto **2.3** se obtuvo como un sólido blanco (7.1 g, 89 %, pf 183–185 °C), $[\alpha]_{\text{D}} = -16.4$. RMN (DMSO-*d*₆, 25 °C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 1.15 (d, 7.0, 3H, H4), 2.34 (s, 3H, H11), 4.62 (q, 7.9, 7.0, 1H, H3), 5.04 (s, 1H, H2), 7.24–6.98 (m, 10H, H-Ph), 7.63 (d, 7.9, 2H, H_o-Ts), 7.28 (d, 7.9, 2H, H_m-Ts), 8.46 (s, 1H, H-NTs), 8.57 (d, 7.9, 1H, H-NCO). $\delta^{13}\text{C}$ (ppm): 168.4 (C1), 144.4 (C_i-Ts), 143.0 (C_p-Ph), 138.8 (C_i-Ph), 127.2 (C_o-Ts), 127.4 (C_m-Ts), 59.9 (C2), 48.3 (C3), 22.8 (C4), 21.5 (C11). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3261 [TsN-H], 3311 [CON-H], 1645 [C=O], 1329 [S=O]_a, 1163 [S=O]_s. TOF (+) *m/z* (uma) calculado para [C₂₃H₂₅N₂O₃S]⁺: 409.1580, experimental: 409.1577. A. E. Calculado para [C₂₃H₂₄N₂O₃S]: C, 67.62; H, 5.92; N, 6.86; S, 7.85, experimental: C, 67.56; H, 6.32; N, 7.01; S, 7.17.

2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de litio, 4.1:

En un matraz redondo con salida lateral provisto de un agitador magnético se colocaron 0.36 g del compuesto **2.1** (1.2 mmol) y 0.03 g de LiOH (1.2 mmol) en 15 mL de CH₃OH. La solución se dejó a reflujo. Después de una hora, el disolvente se evaporó a presión reducida. Los sólidos se lavaron por duplicado con H₂O destilada. El compuesto **4.1** se filtró y se secó obteniendo un sólido blanco (0.34 g, 94 %, pf 288–290 °C). El compuesto **4.1** cristalizó de DMSO (0.07 g, 20 %). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), $\delta^1\text{H}$ (ppm): 7.61 (d, 8.3, 2H, H_o-Ts), 7.29 (d, 7.5, 2H, H_o-Ph), 7.23 (d, 8.3, 2H, H_m-Ts), 7.16 (d, 7.5, 2H, H_m-Ph), 7.18 (sa, 1H, H_p-Ph), 4.86 (s, H₂O), 4.62 (s, 1H, H2), 2.36 (s, 3H, H11). ⁷Li: –0.01. ¹³C: 174.4 (C1), 143.0 (C_i-Ts), 139.8 (C_i-Ph), 137.8 (C_p-Ts), 129.1 (C_o-Ts), 127.7

(C_o-Ph), 127.2 (C_m-Ph), 126.9 (C_m-Ts), 126.7 (C_p-Ph), 62.0 (C2), 20.1 (C11). IR (KBr),_v (cm⁻¹): 3329 [N-H], 3279 [N-H], 1620 [C=O], 1334 [S=O]_a, 1388 [C-O], 1158 [S=O]_s, 1091 [C-N], 699 [N-S], 541 [C-S]. TOF (+) m/z (uma) calculado para [C₁₅H₁₅NO₄SLi]⁺, (100%) 312.0876, experimental. 312.0881, error 0.1718 ppm; calculado para [C₃₀H₂₉N₂O₈S₂Li₂]⁺ (3%) 623.1668, exp. 623.1669. TOF (-) calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Li]⁻ (56%) 615.1447, exp. 615.1441; calculado para [C₄₅H₄₂N₃O₁₂S₃Li₂]⁻ (14%) 926.2250, experimental. 926.2237. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SLi·1/2H₂O]: C, 56.25; H, 4.72; N, 4.37, experimental: C, 56.49; H, 4.39; N, 4.44.

2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de sodio, 4.2:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.2** se preparó a partir de **2.1** (0.42 g, 1.4 mmol), NaOH (0.055 g, 1.4 mmol) en CH₃OH (20 mL). El compuesto **4.2** se obtiene como un sólido blanco (0.40 g, 89 %, pf = 220 °C). El compuesto **4.2** cristalizó de DMSO (0.08 g, 20 %). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.62 (d, 6.6, 2H, H_o-Ts), 7.30 (d, 7.9, 2H, H_o-Ph), 7.22 (d, 7.9, 2H, H_m-Ph), 7.14 (d, 6.6, 2H, H_m-Ts), 7.14 (d, 7.9, 1H, H_p-Ph), 4.84 (s, H₂O), 4.62 (s, 1H, H2), 2.35 (s, 3H, H11). ¹³C: 174.6 (C1), 143.0 (C-Ts), 139.8 (C_i-Ph), 137.7 (C_p-Ts), 129.1 (C_o-Ts), 127.7 (C_o-Ph), 127.2 (C_m-Ph), 126.9 (C_m-Ts), 126.7 (C_p-Ph), 62.0 (C2), 20.1 (C11). ²³Na: -2.8. IR (KBr), _v (cm⁻¹): 3398 [O-H], 3126 [N-H], 1615 [C=O], 1382 [C-O], 1313 [S=O]_a, 1164 [S=O]_s, 1096 [C-N], 697 [S-N], 578 [C-S]. TOF (+) m/z (uma) calculado para [C₁₅H₁₅NO₄SNa]⁺ (17%) 328.0609, experimental. 328.0609; [C₃₀H₃₀N₂O₈S₂Na]⁺ (100%) 633.1341, experimental. 633.1336, error 0.4169 ppm. TOF(-) [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Na]⁻ (30%) 631.1184, experimental. 631.1159. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SNa·H₂O]: C, 52.17; H, 4.67; N, 4.06, experimental: C, 52.10; H, 4.34; N, 4.07.

2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de potasio, 4.3:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.3** se preparó de **2.1** (0.15 g, 0.49 mmol), de KOH (0.03 g, 0.49 mmol), en de CH₃OH (15 mL). El compuesto **4.3** se obtuvo como un sólido blanco (0.16 g, 92 %, pf 120–123 °C). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.62 (d, 6.5, 2H, H_o-Ts), 7.42 (d, 8.2, 2H, H_o-Ph), 7.23 (d, 6.5, 2H, H_m-Ts), 7.14 (d, 8.2, 2H, H_m-Ph), 7.13 (sa, 1H, H_p-Ph), 4.85 (s, H₂O), 4.62 (s, 1H, H2), 2.36 (s, 3H, H11). ¹³C: 174.4 (C1), 143.1 (C_i-Ts), 139.7 (C_i-Ph), 137.7 (C_p-Ts), 129.3 (C_o-Ph), 127.3

(C_o-Ts), 126.3 (C_p-Ph), 127.3 (C_m-Ts), 126.9 (C_m-Ph), 62.0 (C2), 20.1 (C11). IR (KBr)_v (cm⁻¹): 3317 [O-H], 3317 [N-H], 1604 [C=O], 1604 [Ph], 1303 [S=O]_a, 1376 [C-O], 1162 [S=O]_s, 1093 [C-N], 698 [N-S], 595 [C-S]. TOF (-), m/z (amu): calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂K]⁻ (13%) calculado. 647.0924; experimental: 647.0904. TOF (+), calculado. [C₁₅H₁₅NO₄SK]⁺ (100%) 344.0358; experimental: 344.0398, [C₃₀H₃₀N₂O₈S₂K]⁺, 70%: 649.1080; experimental: 649.1075, error 0.2846 ppm; [C₃₀H₂₉N₂O₈S₂K₂]⁺ (17%) 687.0639; experimental: 687.0620, [C₃₀H₂₉N₂O₈S₂K₃]⁺ (5%) 725.0198; experimental: 725.0180. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SK·½H₂O]: C, 51.12; H, 4.29; N, 3.97, experimental: C, 50.61; H, 4.19; N, 4.01.

2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de rubidio, 4.4:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.4** se preparó a partir de **2.1** (0.14 g, 0.46 mmol), RbOH·H₂O (0.055 g, 0.46 mmol) en CH₃OH (20 mL). El compuesto **4.4** se filtró y se evaporó, obteniendo un sólido blanco (0.14 g, 80 %, pf 102–104°). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.62 (d, 8.2, 2H, H_o-Ts), 7.29 (d, 7.9, 2H, H_o-Ph), 7.23 (d, 7.9, 2H, H_m-Ph), 7.23 (d, 8.2, 2H, H_m-Ts), 7.15 (sa, 1H, H_p-Ph), 4.86 (s, H₂O), 4.61 (s, 1H, H₂), 2.36 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 174.4 (C1), 143.0 (C_r-Ts), 139.7 (C_r-Ph), 137.7 (C_p-Ts), 129.1 (C_o-Ts), 127.7 (C_o-Ph), 126.9 (C_m-Ph), 127.3 (C_m-Ts), 126.8 (C_p-Ph), 62.0 (C2), 20.1 (C11). IR (KBr)_v (cm⁻¹): 3114 [O-H], 3114 [N-H], 1603 [C=O], 1603 [Ph], 1314 [S=O]_a, 1382 [C-O], 1161 [S=O]_s, 1095 [C-N], 699 [S-N], 599 [C-S]. TOF (-), m/z (amu): calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Rb]⁻ (12%) calculado. 693.0401; experimental: 693.0393. TOF (+), calculado para [C₁₅H₁₅NO₄SRb]⁺ (100%) 389.9827; experimental: 389.9837 error 0.8308 ppm. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SRb·H₂O]: C, 44.18; H, 3.95; N, 3.43, experimental: C, 44.45; H, 3.71; N, 3.46.

2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacetato de bario, 4.5:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.5** se preparó a partir de **2.1** (0.044 g, 0.14 mmol), Ba(OH)₂ (0.022 g, 0.14 mmol) en CH₃OH (15 mL). El carboxilato **4.5** se obtuvo como un sólido blanco (0.04 g, 70 %, descompone a 282 °C). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.59 (d, 8.3, 2H, H_o-Ts), 7.27 (d, 7.5, 2H, H_o-Ph), 7.18 (d, 8.3, 2H, H_m-Ts), 7.13 (sa, 7.5, 2H, H_m-Ph), 7.13 (d, 7.5, 1H, H_p-Ph), 4.90, 3.30 (s, c,

CH₃OH), 4.62 (s, 1H, H₂), 2.35 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 176.0 (C₁), 142.7 (C_r-Ts), 139.8 (C_r-Ph), 138.3 (C_p-Ts), 129.0 (C_o-Ts), 127.4 (C_o-Ph), 126.7 (C_m-Ph), 126.7 (C_m-Ts), 126.8 (C_p-Ph), 62.0 (C₂), 20.1 (C₁₁). IR (KBr), ν(cm⁻¹): 3525 [O-H], 1556 [C=O], 1556 [Ph], 1258 [S=O]_a, 1403 [C-O]_s, 1147 [S=O]_s, 1090 [C-N], 697 [S-N], 581 [C-S]. TOF (-), m/z (amu): [C₄₅H₄₂N₃O₁₂S₃Ba]⁻ (6%) calculado. 1050.0982; experimental: 1050.0969. TOF (+), calculado para [C₄₅H₄₅N₃O₁₂S₃Ba]⁺ (100%) 526.5588; experimental: 526.5603, error 2.8589 ppm; calculado para [C₄₅H₄₄N₃O₁₂S₃Ba]⁺ (39%) 1052.1157; experimental: 1052.1091. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₃NOSBaOCH₃]: C, 40.65; H, 3.62; N, 2.96, experimental: C, 40.79; H, 3.27; N, 3.11.

Carboxilato metilfenilsulfonamida de litio, 4.6:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.6** se preparó a partir de **2.1** (0.17 g, 0.56 mmol), LiOH (0.03 g, 1.1 mmol) en CH₃OH (15 mL). El compuesto **4.6** se obtuvo como un sólido blanco (0.17 g, 97 %, descompone 222°C). RMN (D₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.39 (d, 7.7, 2H, H_o-Ts), 7.28 (d, 8.7, 2H, H_o-Ph), 7.03 (d, 7.7, 2H, H_m-Ts), 7.20 (d, 8.7, 2H, H_m-Ph), 7.07 (sa, 1H, H_p-Ph), 4.89 (s, H₂O), 4.47 (s, 1H, H₂), 2.16 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 182.0 (C₁), 142.5 (C_r-Ts), 141.7 (C_r-Ph), 141.7 (C_p-Ts), 129.2 (C_o-Ph), 128.4 (C_o-Ts), 127.8 (C_m-Ph), 126.6 (C_m-Ts), 126.9 (C_p-Ph), 65.9 (C₂), 20.7 (C₁₁). ⁷Li: +0.67. IR (KBr), ν(cm⁻¹): 3373 [O-H], 1580 [C=O], 1580 [Ph], 1401 [S=O]_a, 1401 [C-O], 1168 [S=O]_s, 1073 [C-N], 698 [N-S], 552 [C-S], 468 [Li-O]. TOF (+) m/z (uma) calculado para [C₁₅H₁₅NO₄SLi]⁺ (100%) 312.0881, experimental. 312.0872, error 1.5544 ppm; [C₁₅H₁₄NO₄SLi₂]⁺ (25%) 318.0963, experimental. 318.0963; [C₃₀H₂₉N₂O₈S₂Li₂]⁺ (10%) 623.1685, experimental. 623.1668. TOF (-) [C₁₅H₁₃NO₄SLi]⁻ (39%) 310.0738, experimental. 310.0750; [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Li]⁻ (100%) 615.1441, exp. 615.1453, error -1.9458 ppm; [C₃₀H₂₇N₂O₈S₂Li₂]⁻ (18%) 621.1528, experimental. 621.1556; [C₄₅H₄₂N₃O₁₂S₃Li₂]⁻ (20%) 926.2250, exp. 926.2241. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₃NO₄SLi₂]: C, 56.80; H, 4.13; N, 4.42, experimental: C, 56.73; H, 4.39; N, 4.44.

Carboxilato metilfenilsulfonamida de sodio, 4.7:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.7** se preparó a partir de **2.1** (0.43 g, 1.4 mmol), NaOH (0.12 g, 2.8 mmol) en CH₃OH (20 mL). El compuesto **4.7** se obtuvo como un sólido blanco (0.49 g, 100 %, descompone a 226 °C). RMN (CD₃OD, 25

°C), δ ^1H (ppm): 7.62 (d, 2H, 8.2, $\text{H}_{\sigma}\text{-Ts}$), 7.30 (d, 2H, 6.9, $\text{H}_{\sigma}\text{-Ph}$), 7.09 (d, 2H, 6.9, $\text{H}_{m}\text{-Ph}$), 7.29 (d, 2H, 8.2, $\text{H}_{m}\text{-Ts}$), 7.09 (sa, 1H, $\text{H}_{p}\text{-Ph}$), 5.34 (s, H_2O), 4.56 (s, 1H, H2), 2.32 (s, 3H, H11). ^{13}C : 182.2 (C1), 143.8 ($\text{C}_i\text{-Ts}$), 142.3 ($\text{C}_i\text{-Ph}$), 140.0 ($\text{C}_p\text{-Ts}$), 128.4 ($\text{C}_o\text{-Ts}$), 127.5 ($\text{C}_o\text{-Ph}$), 127.6 ($\text{C}_m\text{-Ph}$), 126.9 ($\text{C}_m\text{-Ts}$), 125.8 ($\text{C}_p\text{-Ph}$), 65.6 (C2), 20.2 (C11). ^{23}Na : +0.80. IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3434 [O-H], 1615 [C=O], 1615 [Ph], 1385 [S=O]_a, 1385 [C-O], 1160 [S=O]_s, 1092 [C-N], 699 [S-N], 570 [C-S]. TOF (+) m/z (uma) calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{SNa}]^+$ (10%) 328.0614, experimental. 328.0632; $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{SNa}_2]^+$ (100%) 350.0433, experimental. 350.0435, error 0.4406 ppm; $(\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}_3)^+$ (32%) 677.0980, experimental. 677.0974, error -0.6946 ppm., $[\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3\text{Na}_4]^+$ (7%) 1004.1521, experimental. 1004.1520. TOF (-), $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SNa}]^-$ (12%) 326.0468, experimental. 326.0472, error 1.0790 ppm; $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}]^-$ (88%) 631.1184, experimental. 631.1219; $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}_2]^-$ (3.6%) 653.1004, experimental. 653.1004; $[\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3\text{Na}_2]^-$ (4.8%) 958,1725, experimental. 958,1712. A. E. Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SNa}_2]$: C, 51.58; H, 3.75; N, 4.01, experimental: C, 51.77; H, 4.31; N, 4.05.

Carboxilato metilfenilsulfonamida de potasio, 4.8:

Siguiendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.8** se preparó a partir de **2.1** (0.34 g, 1.1 mmol), KOH (0.12 g, 2.2 mmol) en CH_3OH (15 mL). El compuesto **4.8** se obtuvo como un sólido blanco (0.42 g, 100%, pf 177 °C). El compuesto **4.8** cristalizó de una solución saturada de metanol. RMN (CD_3OD , 25 °C), δ ^1H (ppm): 7.40 (d, 8.2, 2H, $\text{H}_{\sigma}\text{-Ts}$), 6.99 (d, 8.2, 2H, $\text{H}_{m}\text{-Ts}$), 6.86 (d, 7.4, 2H, $\text{H}_{m}\text{-Ph}$), 6.86 (sa, 7.4, 3H, H_o , $\text{H}_p\text{-Ph}$), 5.39 (s, H_2O), 4.19 (s, 1H, H2), 2.08 (s, 3H, H11). ^{13}C : 182.1 (C1), 143.5 ($\text{C}_i\text{-Ts}$), 142.3 ($\text{C}_i\text{-Ph}$), 139.6 ($\text{C}_p\text{-Ts}$), 128.2 ($\text{C}_m\text{-Ph}$), 127.0 ($\text{C}_m\text{-Ts}$), 127.0 ($\text{C}_o\text{-Ph}$), 126.5 ($\text{C}_o\text{-Ts}$), 125.7 ($\text{C}_p\text{-Ph}$), 65.6 (C2), 20.2 (C11). IR (KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$: 3577 [O-H], 1636 [C=O], 1601 [Ph], 1330 [S=O]_a, 1455 [C-O], 1164 [S=O]_s, 1094 [C-N], 697 [N-S], 572 [C-S]. TOF (-), m/z (amu): calculado. $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{K}]^-$ (9%) calculado. 647.0924, experimental: 647.0814. TOF (+), calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{SK}_2]^+$ (100%) 381.9913, experimental: 381.9912, error 0.2038 ppm; $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{SK}]^+$ (68%) 344.0358, experimental: 344.0398; $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SK}_3]^+$ (16%) 419.9476, experimental: 419.9474; $[\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}_2\text{K}_3]^+$ (58%) 725.0198, experimental: 725.0193; $[\text{C}_{45}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{S}_3\text{K}_2]^+$ (7.5%) 1068.0478, experimental: 1068.0485. A. E. Calculado para $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{SK}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}]$: C, 43.15; H, 4.10; N, 3.35, experimental: C, 42.83; H, 3.68; N, 4.22.

Carboxilato metilfenilsulfonamida de rubidio, 4.9:

Seguendo el procedimiento general de **4.1**, el compuesto **4.9** se preparó a partir de **2.1** (0.15 g, 0.49 mmol), RbOH·H₂O (0.12 g, 0.98 mmol) en CH₃OH (15 mL). El compuesto **4.9** se obtuvo como un sólido blanco (0.23 g, 100 %, pf 189 °C). RMN (CD₃OD/H₂O, 25 °C), δ ¹H (ppm): 7.60 (d, 8.1, 2H, H_o-Ts), 7.26 (m, 2H, H_o-Ph), 7.26 (m, 2H, H_m-Ph), 7.26 (d, 8.1, 2H, H_m-Ts), 7.10 (sa, 1H, H_p-Ph), 5.03 (s, H₂O), 4.51 (s, 1H, H₂), 2.29 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 181.2 (C₁), 143.4 (C_r-Ts), 142.2 (C_r-Ph), 140.4 (C_p-Ts), 129.1 (C_m-Ts), 127.7 (C_m-Ph), 126.9 (C_o-Ph), 127.3 (C_o-Ts), 126.8 (C_p-Ph), 65.6 (C₂), 20.1 (C₁₁). IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3410 [O-H], 1603 [C=O], 1581 [Ph], 1385 [S=O]_a, 1385 [C-O]_s, 1161 [S=O]_s, 1097 [C-N], 689 [S-N], 599 [C-S]. TOF (-), m/z (amu): calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Rb]⁻ (12%) calculado: 693.0401, experimental: 693.0393. TOF (+), calculado para [C₁₅H₁₅NO₄SRb]⁺ (93%) 389.9834, experimental: 389.9833, error -0.3358 ppm; [C₁₅H₁₄NO₄SRb₂]⁺ (100%) 473.8874, experimental: 473.8863, error -2.3329 ppm; [C₃₀H₂₉N₂O₈S₂Rb₂]⁺ (16%) 778.9595, experimental: 778.9587, error -1.1367 ppm; [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Rb₃]⁺ (29%) 862.8635, experimental: 862.8613, [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Rb]⁺ (6%) 693.0410, experimental: 693.0410, error -2.6192 ppm.

(S)-2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)-acetato de trimetilestanoxano, 5.1:

En un matraz redondo de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó el ácido (S)-2-(4-metilfenilsulfonamida)-2-fenilacético (0.2 g, 0.65 mmol), el hidruro de sodio (0.016 g, 0.65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (15 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación bajo atmósfera de N₂ y a 25 °C. Después de 1 h se adicionó cloruro de trimetilestaño (0.13 g, 0.65 mmol) previamente disueltos en CH₂Cl₂ seco (10 mL) y se dejó en agitación por 16 h. La solución resultante se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto **5.1** se obtuvo como un sólido blanco (0.23 g, 76 %, pf 172–174 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ¹H: 7.64 (sa, 2H, H_o-Ts), 7.25 (sa, 2H, H_m-Ts), 7.25 (sa, 5H, H-Ph), 5.74 (sa, 1H, NH), 4.96 (sa, 1H, H₂), 2.39 (sa, 3H, H₁₁), 0.45 (s, [54], 9H, CH₃-Sn). ¹³C: 174.1 (C₁), 143.3 (C_r-Ts), 137.1 (C_r-Ph), 136.9 (C_p-Ts), 129.5 (C_o-Ts), 128.6 (C_o-Ph), 128.0 (C_p-Ph), 127.3 (C_m-Ts), 127.2 (C_m-Ph), 59.9 (C₂), 21.6 (C₁₁), -2.1 ([337], Sn-C). ¹¹⁹Sn: +128 ppm. (THF-d₈, 25 °C) δ (ppm), ¹H: 7.64 (d, 8.1, 2H, H_o-Ts), 7.31 (d, 7.2, 2H, H_o-Ph), 7.21 (d, 8.1, 2H, H_m-Ts), 7.17 (d, 7.2, 2H, H_m-Ph), 7.11 (sa, 1H, H_p-Ph), 7.06 (da, 4.8, 1H, NH), 4.80 (d, 4.8, 1H, H₂), 2.36 (s, 3H, H₁₁), 0.34 (s, [65, 25], 9H, CH₃-Sn).

^{13}C : 173.2 (C1), 142.0 (C_r-Ts), 139.3 (C_r-Ph), 139.2 (C_p-Ts), 129.0 (C_o-Ts), 127.8 (C_o-Ph), 127.0 (C_p-Ph), 127.2 (C_m-Ts), 127.2 (C_m-Ph), 60.4 (C2), 20.5 (C11), -2.6 ([463], Sn-C). ^{119}Sn : +58 ppm. IR (KBr); ν (cm⁻¹): 3232 [N-H], 1643 [C=O], 1430 [C-O], 1316 [S=O]_a; 1163 [S=O]_s, 1088 [C-N], 699 [N-S], 555 [C-S], 535 [Sn-C], 422 [Sn-O]. TOF (+), m/z (uma) calculado para [C₁₈H₂₄NO₄SSn]⁺: 470.0442, experimental: 470.0445; TOF (-) m/z (uma), calculado para [C₃₂H₃₃N₂O₈S₂Sn]⁻: 757.0713, experimental: 757.0705, error 0.9475 ppm. [C₃₃H₃₇N₂O₈S₂Sn]⁻: 773.1008, experimental: 773.1010. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SSn(CH₃)₃]: C, 46.18; H, 4.95; N, 2.99, experimental: C, 45.99; H, 5.22; N, 2.90.

Bis [2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)-acetato] de dimetilestanoxano, 5.2:

Seguendo el procedimiento de síntesis de **5.1**, el compuesto **5.2** se preparó a partir de **2.1** (0.16 g, 0.52 mmol), NaH (0.013 g, 0.52 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL) y Me₃SnCl (0.05 g, 0.26 mmol). Después de la agitación por 16 h, el disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto **5.2** se obtuvo como un sólido blanco (0.15 g, 78 %, pf 185–187 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ^1H : 7.64 (d, 8.1, 2H, H_o-Ts), 7.25 (d, 5.3, 2H, H_o-Ph), 7.24 (d, 8.1, 2H, H_m-Ts), 7.24 (d, 5.3, 2H, H_m-Ph), 7.23 (s, 1H, H_o-Ph), 7.23 (s, 1H, NH), 4.98 (s, 1H, H2), 2.38 (s, 3H, H11) 0.44 (s, [58], 6H, HC-Sn). ^{13}C : 173.9 (C1), 143.2 (C_r-Ts), 137.0 (C_r-Ph), 137.0 (C_p-Ts), 129.4 (C_o-Ph), 128.5 (C_o-Ts), 127.9 (C_p-Ph), 127.2 (C_m-Ts), 127.2 (C_m-Ph), 59.9 (C2), 21.3 (C11), -2.17 (6H, [243] C-Sn). ^{119}Sn : -142 ppm. IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3239 [N-H], 1643 [C=O], 1430 [C-O], 1316 [S=O]_a, 1164 [S=O]_s, 1086 [C-N], 697 [S-N], 558 [S-C], 534 [Sn-C], 422 [Sn-O]. TOF (-), m/z (amu), calculado para [C₃₂H₃₃N₂O₈S₂Sn]⁻ 757.0705; experimental: 757.0704, error -0.2412 ppm; calculado para [C₃₃H₃₇N₂O₈S₂Sn]⁻ 773.1018; experimental: 773.1015, error 0.4951 ppm.

[(S)-2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)]-acetato de cloro(dimetil)estanoxano, 5.3:

Seguendo el procedimiento general de **5.1**, el compuesto **5.3** se preparó a partir de **2.1** (0.2 g, 0.65 mmol), NaH (0.016 g, 0.65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL) y Me₂SnCl₂ (0.14 g, 0.65 mmol). Después de 16 h de agitación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto **5.3** se obtuvo como un sólido blanco (0.21 g, 65 %, pf 187–188 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ^1H : 7.62 (d, 7.6, 2H, H_o-Ts), 7.27 (m, 5H, H-Ph), 7.18 (d, 7.6, 2H,

H_{m-Ts}), 5.95 (d, 5.0, 1H, NH), 5.04 (d, 5.0, 1H, H2), 2.37 (s, 3H, H11), 1.14 (s, [70], 6H, H_3CSn). ^{13}C : 177.2 (C1), 143.8 (C_{r-Ts}), 136.7 (C_{r-Ph}), 135.2 (C_{p-Ts}), 129.7 (C_{o-Ts}), 129.2 (C_{o-Ph}), 128.8 (C_{p-Ph}), 127.3 (C_{m-Ts}), 127.2 (C_{m-Ph}), 59.4 (C2), 21.6 (C11), 6.9 ([483, 506], C-Sn). ^{119}Sn : +116 ppm. (THF- d_8 , 25 °C) δ (ppm), 1H : 7.64 (sa, 2H, H_{o-Ts}), 7.20 (sa, 2H, H_{m-Ts}), 7.20 (sa, 4H, H_{m-Ph} , H_{o-Ph}), 7.29 (sa, 1H, H_{p-Ph}), 7.20 (sa, 1H, NH), 4.98 (sa, 1H, H2), 2.33 (s, 3H, H11), 0.64 (sa, [88], 6H, CH_3-Sn). ^{13}C : 175.4 (C1), 142.4 (C_{r-Ts}), 139.2 (C_{r-Ph}), 137.7 (C_{p-Ts}), 129.1 (C_{o-Ts}), 129.1 (C_{o-Ph}), 128.2 (C_{p-Ph}), 127.1 (C_{m-Ts}), 127.1 (C_{m-Ph}), 59.9 (C2), 20.6 (C11), 7.14 (Sn-C). ^{119}Sn : -183.5 ppm. IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3246 [N-H], 1631 [C=O], 1433 [C-O], 1326 [S=O]_a, 1167 [S=O]_s, 1089 [C-N], 691 [S-N], 570 [C-S], 534 [Sn-C], 431 [Sn-O]. TOF (-), m/z (amu): [$C_{17}H_{19}NO_4SSnCl$]⁻, calculado: 487.9750; experimental: 487.9749, error -0.3697 ppm.; [$C_{32}H_{33}N_2O_8S_2Sn$]⁻, calculado: 757.0700; experimental: 757.0713; [$C_{47}H_{48}N_3O_{12}S_3Sn$]⁻ calculado: 1062.1422; experimental: 1062.1434. A. E. Calculado para [$C_{15}H_{14}NO_4SSn(CH_3)_2Cl$]: C, 41.79; H, 4.13; N, 2.87, experimental: C, 42.08; H, 3.91; N, 3.20.

Bis [2-fenil-2-(4-metilfenilsulfonamida)-acetato] de clorometilestanoxano, 5.4:

Seguendo el procedimiento general de **5.1**, el compuesto **5.4** se preparó a partir de **2.1** (0.16 g, 0.52 mmol), NaH (0.013 g, 0.52 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) y Me_2SnCl_2 (0.057 g, 0.26 mmol). Después de 16 h de agitación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el compuesto **5.4** se obtuvo como un sólido blanco (0.17 g, 86 %, descompone a 270 °C). RMN ($CDCl_3$, 25 °C) δ (ppm), 1H : 7.60 (da, 2H, H_{o-Ts}), 7.22-7.13 (sa, 7H, H-Ph, H_{m-Ts}), 5.95 (sa, 1H, NH), 5.04 (sa, 1H, H2), 2.36 (s, 3H, H11), 1.09 (s, 3H, HC-Sn). ^{13}C : 176.9 (C1), 143.7 (C_{r-Ts}), 136.9 (C_{r-Ph}), 135.3 (C_{p-Ts}), 129.6 (C_{o-Ts}), 129.1 (C_{o-Ph}), 128.3 (C_{p-Ph}), 127.3 (C_{m-Ts}), 127.2 (C_{m-Ph}), 59.4 (C2), 21.6 (C11), 6.7 ([500], C-Sn). ^{119}Sn : -170 ppm. IR (KBr), ν (cm^{-1}): 3323 [N-H], 1691 [C=O], 1458 [C-O], 1346 [S=O]_a, 1169 [S=O]_s, 1091 [C-N], 691 [S-N], 569 [C-S], 590 [Sn-C], 533 [Sn-O]. TOF (-), m/z (amu): calculado para [$C_{17}H_{19}NO_4SSnCl$]⁻ 487.9745; experimental: 487.9770; calculado para [$C_{17}H_{20}NO_4SSnCl_2$]⁻ 523.9512, experimental: 523.9519; calculado para [$C_{32}H_{33}N_2O_8S_2S$]⁻ 757.0705, experimental: 757.0707, error -0.2412 ppm. A. E. Calculado para [$C_{30}H_{28}N_2O_8S_2SnCH_3Cl$]: C, 47.86; H, 4.02; N, 3.60, experimental: C, 48.05; H, 4.54; N, 3.09.

2-fenil 2-(4-metilfenilsultonamida)-acetato de trifenilestanoxano, 5.5:

Siguiendo el procedimiento general de **5.1**, el compuesto **5.5** se preparó a partir del ácido **2.1** (0.24 g, 0.78 mmol), NaH (0.019 g, 0.78 mmol) y Ph₃SnCl (0.3 g, 0.78 mmol) en CH₂Cl₂ seco (25 mL). El compuesto **5.5** se obtiene como un sólido beige (0.46 g, 89 %, pf 225–227 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm): ¹H: 7.58 (da, 7.9, 2H, H_o-Ts), 7.59, 7.46, 7.21 (m, 20H, H-Ph), 6.98 (d, 7.9, 2H, H_m-Ts), 5.87 (sa, 1H, NH), 5.13 (sa, 1H, H₂), 2.23 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 174.9 (C₁), 143.3 (C_r-Ts), 137.2 (C_r-Ph), 137.2 (C_p-Ts), 136.7 ([925] C_r-Sn), 130.6 (C_p-Sn), 129.1 (C_o-Sn), 129.1 (C_m-Sn), 129.1 (C_m, C_o-Ph), 128.4 (C_p-Ph), 128.6 (C_o-Ts), 127.2 (C_m-Ts), 59.9 (C₂), 21.6 (C₁₁). ¹¹⁹Sn: -88 ppm. RMN (THF-*d*₈, 25 °C) δ (ppm): ¹H: 7.73 (sa, [60], 2H, H_o-PhSn), 7.60 (sa, 2H, H_o-Ts), 7.41 (sa, 15H, H-PhSn, H_o-Ph), 7.21 (sa, 2H, H_m-Ph), 7.18 (sa, 2H, H_m-Ts), 7.04 (sa, 1H, H_p-Ph), 7.04 (da, 8.4, 1H, NH), 5.03 (da, 8.4, 1H, H₂), 2.23 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 173.0 (C₁), 142.2 (C_r-PhSn), 140.1 (C_r-Ts), 139.4 (C_r-Ph), 138.2 (C_p-Ts), 129.6 (C_p-PhSn), 136.5 (50, C_o-PhSn), 128.5 (66, C_m-PhSn), 129.6 (C_o-Ts), 126.9 (C_p-Ph), 129.0 (C_o-Ph), 128.1 (C_m-Ts), 127.4 (C_m-Ph), 60.1 (C₂), 20.7 (C₁₁). ¹¹⁹Sn: -173 ppm. IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3355 [N-H], 1663 [C=O], 1431 [C-O], 1347 [S=O]_a, 1161 [S=O]_s, 1092 [C-N], 698 [S-N], 571 [C-S], 546 [Sn-C], 448 [Sn-O]. TOF (+), m/z (uma) [C₃₃H₂₉NO₄SSnNa]⁺ calculado. 678.0736, experimental: 678.0730. TOF (-), m/z (amu); calculado para [C₃₃H₂₉NO₄SSnCl]⁻ 690.0533, experimental: 690.0517, error -2.3633 ppm; calculado para [C₄₂H₃₇N₂O₈S₂Sn]⁻ 881.1013, exp: 881.1003, error -1.7963 ppm; calculado para [C₄₈H₄₃N₂O₈S₂Sn]⁻ 959.1488, experimental: 959.1476, error -1.2855 ppm. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SSn(C₆H₅)₃.NaCl]: C, 57.98; H, 4.28; N, 2.05, experimental: C, 58.30; H, 4.30; N, 2.29.

Bis [2-fenil-2-(bencenosulfonamida)-acetato] de difenilestanoxano, 5.6:

Siguiendo el procedimiento general **5.1**, el compuesto **5.6** se preparó a partir del ácido **2.1** (0.30 g, 0.98 mmol), NaH (0.024 g, 0.98 mmol) y Ph₃SnCl (0.19 g, 0.49 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL). Después de 16 h, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto **5.6** se obtuvo como un sólido beige (0.31 g, 72%, pf 238–240 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ¹H: 7.29 (sa, 2H, H_o-Ts), 7.26–7.15 (m, 15H, H-Ph, H₃CSn). 7.08 (sa, 2H, H_m-Ts), 6.24 (sa, 1H, NH), 5.03 (sa, 1H, H₂), 2.37 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 173.3 (C₁), 143.8 (C_r-Ts), 136.5 (C_r-Ph), 134.7 (C_r-PhSn), 135.2 (C_p-Ts), 130.2 (C_o-Ph), 129.7 (C_o-Ts), 127.2 (C_m-Ts), 129.2 (C_o-PhSn), 128.4 (C_m-PhSn), 127.4 (C_m-Ph), 125.5 (C_p-Ph), 61.0 (C₂), 21.6 (C₁₁). ¹¹⁹Sn: -146. RMN IR (KBr), ν (cm⁻¹):

3269 [N–H], 1597 [C=O], 1404 [C–O], 1322 [S=O]_a, 1157 [S=O]_s, 1090 [C–N], 697 [S–N], 569 [C–S], 662 [Sn–C], 546 [Sn–O]. TOF (–) m/z (uma), calculado para [C₃₆H₃₁N₂O₈S₂Sn][–] 803.0549, experimental: 803.0546, error -0.4141 ppm; calculado para [C₄₂H₃₇N₂O₈S₂Sn][–] 881.1018, experimental: 881.1016, error -0.3209 ppm. A. E. Calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Sn(C₆H₅)₂·0.5NaCl]: C, 55.38; H, 4.21; N, 3.08, exp: C, 55.43; H, 4.55; N, 2.85.

(S)-2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)-acetato de cloro(difenil)estanano, 5.7:

Siguiendo el procedimiento general de **5.1**, el compuesto **5.7** se preparó a partir del ácido **2.1** (0.2 g, 0.65 mmol), NaH (0.16 g, 0.65 mmol) y Ph₂SnCl₂ (0.23 g, 0.65 mmol) en CH₂Cl₂ seco (30 mL). Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró y el compuesto **5.7** fue obtenido como un sólido rosa claro (0.28 g, 69 %, pf 127–130 °C). NMR (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm): ¹H: 7.75–7.73 (m, 4H, H_o–PhSn), 7.56 (m, 15H, H_p–PhSn, H_m–PhSn, H–Ts, H–Ph), 7.0 (sa, 2H, H_o–Ts), 5.76 (d, 6.2, 1H, NH), 5.24 (d, 6.2, 1H, H₂), 2.25 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 180.7 (C₁), 148.9 (C_{Ts}), 146.1 (C_{Ph}), 137.1 (C_p–Ts), 137.1 ([678, 300] C_r–Sn), 135.2 (62, C_o–Sn), 129.9 ([44] C_m–Sn), 135.2 (C_o–Ph, Ts), 132.0 (C_p–Sn), 129.7 (C_m–Ph), 127.1 (C_p–Ph), 127.2 (C_m–Ph), 125.5 (C_m–Ts), 59.2 (C₂), 21.7 (C₁₁). ¹¹⁹Sn: –153 ppm. IR (KBr), ν (cm^{–1}): 3269 [N–H], 1593 [C=O], 1327 [S=O]_a, 1392 [C–O], 1158 [S=O]_s, 1090 [C–N], 695 [S–N], 536 [C–S], 536 [Sn–C], 446 [Sn–O]. TOF (–), m/z (amu); calculado para [C₂₇H₂₄NO₄SSnCl₂][–] 647.9830, experimental: 647.9828; calculado para [C₂₇H₂₃NO₄SSnCl][–] 612.0063, experimental: 612.0046, error -2.9094 ppm. A. E. Calculado para [C₁₅H₁₄NO₄SSn(C₆H₅)₂Cl·NaCl]: C, 48.32; H, 3.60; N, 2.09, experimental: C, 48.18; H, 3.89; N, 2.64.

Tris [2-fenil-2-(bencenosulfonamida)-acetato] de fenilestanoxano, 5.8:

Siguiendo el procedimiento general de **5.1**, el compuesto **5.8** se preparó a partir del ácido **2.1** (0.3 g, 0.98 mmol), NaH (0.024 g, 0.98 mmol) y Ph₂SnCl₂ (0.17 g, 0.49 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 mL). Después de 16 h, la mezcla se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El compuesto **5.8** fue obtenido como un sólido blanco (0.37 g, 69 %, pf 138–140 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ¹H: 7.68 (sa, 6H, H_o–Ts), 7.50 (sa, 15H, H–Ph), 7.25 (sa, 6H, H_m–Ts), 7.18 (sa, 5H, H–CSn), 6.08, 5.76 (sa, 1H, NH), 5.28, 5.02 (sa, 1H, H₂), 2.32, 2.28 (s, 3H, H₁₁). ¹³C: 177.9 (C₁), 143.7 (C_{Ts}), 142.9 (C_{Ph}), 141.6 (C_p–Ts), 136.3 (sa, [247, 176, 48] C_r–Sn), 129.7 (C_o–Ph), 128.8 (C_o–Ts), 128.9 (C_p–Ph), 128.9

(C_o-Sn), 128.8 (C_m-Ts), 128.0 (C_{m,p}-Sn), 127.2 (C_m-Ph), 61.5, 61.0 (C2), 21.6 (C11). ¹¹⁹Sn: -536 ppm. IR (KBr), ν (cm⁻¹): 3334 [N-H], 1616 [C=O], 1367 [C-O], 1325 [S=O]_a, 1160 [S=O]_s, 1094 [C-N], 695 [S-N], 553 [C-S], 606 [Sn-C], 447 [Sn-O]. TOF (-), m/z (amu): calculado para [C₄₅H₄₂N₃O₁₂S₃Sn(C₆H₅)₂]⁻ 1186.1735, experimental: 1186.1712, error 1.2401 ppm; calculado para [C₄₅H₄₂N₃O₁₂S₃Sn(C₆H₅)₂]⁻ 1413.1987, experimental: 1413.1980.

Bis [2-fenil-2-(p-tolilsulfonilamino)acetato] de dibutilestanoxano, 5.9:

Se colocó el ácido (S)-2-fenil-2-(4-metilfenilsulfonamida)-acético **2.1** (0.5 g, 1.63 mmol), óxido de dibutilestaño (0.20 g, 0.82 mmol) en tolueno seco (80 mL) en un matraz redondo de 100 mL provisto de un agitador magnético, al cual se adaptó una trampa de Dean-Stark, un condensador y una trampa de CaCl₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo por 4 h, luego se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtuvo el compuesto **5.9** como un sólido amarillo claro (0.69 g, 100 %, pf 135–138 °C). RMN (CDCl₃, 25 °C) δ (ppm), ¹H: 7.52 (sa, 4H, H_o-Ts), 7.19–7.10 (m, 14H, H_m-Ts, H-Ph), 5.83 (sa, 1H, NH), 4.70 (sa, 1H, H2), 2.31 (s, 3H, H11), 1.24 (sa, 8H, CH₂-Bu), 0.97 (sa, 6H, CH₃-Bu), 0.05 (s, 4H, CH₂-Sn). ¹³C: 174.4 (C1), 143.2 (C_r-Ts), 136.9 (C_r-Ph), 136.9 (C_p-Ts), 129.4 (C_o-Ts), 128.7 (C_o-Ph), 128.3 (C_p-Ph), 127.5 (C_m-Ph), 126.0 (C_m-Ts), 60.8 (C2), 27.1, 26.6 (488, CH₂-Bu), 13.6 (CH₃-Bu), 2.35 (C11), 1.12 (CH₂-Sn), 21.4 (C11). ¹¹⁹Sn: -199 ppm (Δ_{1/2} 407 Hz). IR (CH₂Cl₂), ν (cm⁻¹): 3341 [N-H], 2961 [C-H], 1603 [C=O], 1379 [C-O], 1347 [S=O]_a, 1162 [S=O]_s, 1091 [C-N], 665 [S-N], 570 [S-C], 579 [Sn-C], 483 [Sn-O]. TOF (-), m/z (amu), calculado para [C₃₈H₄₅N₂O₈S₂Sn]⁻ 841.1644; experimental: 841.1649. A. E. Calculado para [C₃₀H₂₈N₂O₈S₂Sn(C₄H₉)₂·H₂O]: C, 53.09; H, 5.63; N, 3.26, experimental: C, 52.83; H, 5.27; N, 3.35. A. E calculado para [C₉₂H₁₂₈N₄O₁₈S₄Sn₄]: C, 50.66; H, 5.91; N, 2.57, S, 5.88, experimental: C, 50.29; H, 5.89; N, 2.51, S, 5.92.

BIBLIOGRAFÍA

-
- [1] K. N. Vijayadas, H. C. Davis, A. S. Kotmale, R. L. Gawade, V. G. Puranik, P. R. Rajamonhanan, G. J. Sanjayan. *Chem. Commun.* 48 (2012) 9747–9749.
- [2] S. Hasegawa, S. Horike, R. Matsuda, S. Furukawa, K. Mochizuki, Y. Kinoshita, S. Kitagawa. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 2607–2614.
- [3] K. Uemura, Y. Kumamoto, S. Kitagawa. *Chem. Eur. J.* 14 (2008) 9565–9576.
- [4] J. Cruz Gardado, M. E. Osuna Sánchez, G. Ávila Garcia, A. Cabrera Hernández. *Química Organica Nomenclatura, Reacciones y Aplicaciones*. 1ed. (2005).
- [5] S. K. Kacker, B. Jagannath, S. H. Maroo, K. R. Patel, V. I. Prajapati, R. U. Ojha. *J. Laryngol. Voice.* 3 (2013) 52–56.
- [6] J. DeRuiter. *Principles of Drug Action*. Spring (2005) 1–16.
- [7] X. Tao, D. W. Stepha, P. K. Mascharak. *Inorg. Chem.* 26 (1987) 754–759.
- [8] (a) H. A. Bent. *Chem. Rev.* 68 (1968) 587–648, (b) P. L. Huyskens. *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 2578–2582.
- [9] E. Yuriev, D. C. Kong, M. N. Iskander. *Eur. J. Med. Chem.* 39 (2004) 835–847.
- [10] (a) Y. Jiang, L. Gong, X. Feng, W. Hu, W. Pan, Z. Li, A. Mi. *Tetrahedron.* 53 (1997) 14327–14337; (b) H. Ai-Ling, Z. Jin-Tang, W. Zhi-Yong. *Arkivoc.* 13 (2006) 41–56.
- [11] J. Balsells, L. Mejorado, M. Phillips, F. Ortega, G. Aguirre, R. Somanatan, P. J. P. Walsh. *Tetrahedron. Asym.* 9 (1998) 4135–4142.
- [12] L. Pauling. *Nature of the Chemical Bond*. 3rd ed. Cornell Univ. Press. Ithaca. NY. (1960).
- [13] (a) W. E. Stewart, T. H. Siddall. *Chem. Rev.* 70 (1970) 517–551; (b) W. D. Phillips. *J. Chem. Phys.* 23 (1955) 1363.
- [14] (a) E. Hirota, R. Sugisaki, R. Nielsen, J. Sorensen. *J. Mol. Spectrosc.* 49 (1974) 251–267; (b) M. Kitano, K. Kuchitsu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47 (1974) 61.
- [15] A. Parkin, A. Collins, J. C. Gilmore, C. C. Wilson. *Acta. Crystallogr. Sect. B.* 64 (2008) 66–71.
- [16] (a) P. V. Bharatam, A. Arti Gupta, D. Kaur. *Tetrahedron.* 58 (2002) 1759–1764; (b) V. V. E. Ramesh, S. S. Kale, A. S. Kotmale, R. L. Gawade, V. G. Puranik, P. R.

- Rajamohanan, G. J. Sanjayan. *Org. Lett.* 20 (2103) A–D; (c) J. L. Radkiewicz, M. A. McAllister, E. Goldstein, K. N. Houk. *J. Org. Chem.* 63 (1998) 1419–1428.
- [17] F. G. Bordwell, H. E. Fried, D. L. Hughes, T. Y. Lynch, A. V. Satish, Y. E. Whang. *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3330–3336.
- [18] (a) J. M. Langenhan, J. D. Fisk, S. H. Gellman. *Org. Lett.* 3 (2001) 2559–2561; (b) R. M. J. Liskamp, D. T. S. Rijkers, J. A. W. Kruijtzter, J. Kemmink. *Chem. BioChem.* 12 (2011) 1626–1653; (c) S. Turcotte, S. H. B. Gervais, W. D. Lubell. *Org. Lett.* 14 (2012) 1318–1321.
- [19] V. R. Pattabiraman, J. W. Bode. *Nature.* 22 (2011) 470–479.
- [20] M. Zeenat, P. G. Vikram, Z. Wei-Zhu. *Int. J. Mol. Sci.* 15 (2014) 4221–4236.
- [21] (a) T.W. Graham, Solomons. *Organic Chemistry*. Von Hoffmann Press, Inc. 5th.ed. (1992) 834–836; (b) J. I. Mujika, J. M. Matxain, L. A. Eriksson, X. Lopez. *Chem. Eur. J.* 12 (2006) 7215–7224; (c) D. Quiñonero, A. Frontera, M. Capó, P. Ballester, G. A. Suñer, C. Garau, P. M. Deya. *New. J. Chem.* 25 (2001) 259–261.
- [22] C. R. Kemnitz, M. J. Loewen. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 2521–2528.
- [23] T. Cohen, D. A. Bennett, A. J. Mura. *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2507–2508.
- [24] (a) K. Ino, S. Goto, S. Nomura, K.I. Isobe, T. Okamoto, Y. Tomoda. *Anticancer Res.* 15 (1995) 2081–2087; (b) B. Malawska. *Curr. Top. Med. Chem.* 5 (2005) 69–85. L. Kirkovsky, A. Mukherjee, D. Yin. J. T. Dalton, D. D. Miller. *J. Med. Chem.* 43 (2000) 581–590.
- [25] V. Pastore, L. Sabatier, A. Enrique, M. Marder, L. E. Bruno-Blanch. *Bioorganic. Med. Chem.* 21 (2013) 841–846.
- [26] (a) A. Mai, S. Massa, R. Pezzi, S. Simeoni, D. Rotili, A. Nebbioso, A. Scognamiglio, L. Altucci, P. Loidl, G. Broshc. *J. Med. Chem.* 48 (2005) 3344–3353; (b) G. S. Sheppard, J. Wang, M. Kawai, N. Y. BaMaung, R. A. Craig, S. A. Erickson, L. Lynch, J. Patel, F. Yang, X. B. Searle, P. Lou, C. Park, K. H. Kim, J. Henkin, R. Lesniewski. *Bioorganic. Med. Chem. Lett.* 14 (2004) 865–868.
- [27] G. Blay, L. Cardona, I. Fernandez, A. Marco-Aleixandre, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 4301–4308.
- [28] M. Azizoglu, A. Erdogan, N. Arslan, Y. Turgut. *Chirality.* 26 (2014) 21–26.
- [29] J. Clayden, L. W. Lai, M. Helliwell. *Tetrahedron.* 60 (2004) 4399–4412.
- [30] J. Clayden, L. Wah Lai, M. Helliwell. *Tetrahedron: Asymmetry.* 12 (2001) 695–698.
- [31] H. Tlhuext, R. Contreras. *Tetrahedron: Asymmetry.* 3 (1992) 127–130.

-
- [32] (a) J. W. Steed, J. I. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. 1969; (b) Galdino-Oliveira. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 37–79.
- [33] L. Pauling, R. Corey. *Arch. Biochem. Biophys.* 66 (1956) 164–181.
- [34] B. Kojić-Prodić, K. Molčanov. *Acta. Chim. Slov.* 55 (2008) 692–708.
- [35] G. A. Jeffrey, W. Saenger. Berlin, Springer-Verlag. (1991).
- [36] C. L. Perrin, J. B. Nielson. *Annu. Rev. Phys. Chem.* 48 (1997) 511–544.
- [37] G. R. Desiraju. *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 565–573.
- [38] T. Niki, M. Okada, R. Noyori. *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 8939–8950.
- [39] A. Arduini, G. Ciorgi, A. Pochini, A. Secchi, F. Ugozzoli. *Tetrahedron.* 57 (2001) 2411–2417.
- [40] T. Steiner. *Angew. Chem. Int.* 41 (2002) 48–76.
- [41] E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D.C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenber, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. *Definition the Hydrogen Bond: An account. IUPAC Technical Report.* (2004) 1–18.
- [42] F. Martínez–Martínez, I. Padilla-Martínez, M. Brito, E. Geniz. R. Rojas, J. Saavedra, H. Höpfl, M. Tlahuextl, R. Contreras. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* (1998) 401–406.
- [43] L. C. González–Hernández, Tesis de Licenciatura, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Veracruzana (2007).
- [44] W. Henderson, J. S. McIndoe. *Mass Spectrometry of Inorganic and Organometallic Compounds*. John Wiley and Sons Ltd. (2005) 96-97.
- [45] (a) E. Arunan, G. R. Desiraju, R. A. Klein, J. Sadlej, S. Scheiner, I. Alkorta, D. C. Clary, R. H. Crabtree, J. J. Dannenber, P. Hobza, H. G. Kjaergaard, A. C. Legon, B. Mennucci, D. J. Nesbitt. *Definiting the Hydrogen Bond: An account. IUPAC Technical Report.* (2004) 1–18; (b) A. Barth. *Biophys. Mol. Biol.* 74 (2000) 141–173.
- [46] (a) M. Karplus. *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2870–2871; (b) M. Karplus, D. H. Anderson. *J. Chem. Phys.* 30 (1959) 6–10.
- [47] C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. DeLeeuw, C. Altona. *Tetrahedron.* 36 (1980) 2783–2792.
- [48] (a) J. W. Steed, J. I. Atwood. *Supramolecular Chemistry*. John Wiley and Sons. (1969); (b) G. Oliveira. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013) 37–79.
- [49] E. Hirota, R. Sugisaki, C. J. Nielsen, O. Sørensen. *J. Mol. Spectros.* 119 (1974) 251–267.
- [50] Y. Wang, S. Saebbar, C. U. Pittman, Jr. *J. Mol. Struct. Theochem.* 281 (1993) 91–98.

-
- [51] W. Sun. *J. Comput. Sci. Eng.* 1 (2011) 55–62.
- [52] C. N. Alves, L. H. Castillo, L.H. Mazo, M. Tabak, A. B. F. da Silva. *Chem. Phys. Letters.* 349. (2001) 146–152.
- [53] (a) C. Arunagiri, A. Subashini, M. Saranya, P. T. Muthiah. *Ind. J. Appl. Res.* 3 (2013) 78–81; (b) K. C. Gross, P. G. Seybold, C. M. Hadad. *Int. J. Quantum. Chem.* 90 (2002) 445–458.
- [54] S. Sudhaa, N. Sundaraganesana, M. Kurt, M. Cinar, M. Karabacak. *J. Mol. Struct.* 985 (2011) 148–156.
- [55] E. J. Alcañiz. Universidad de Alcalá. Curso de química inorgánica (2012) 28.
- [56] V. Arjunan, S. Senthilkumari, P. Ravindran. S. Mohan. *J. Mol. Struct.* 1064 (2014) 15–26.
- [57] W. B. Jensen. *Chem. Rev.* 78 (1978) 1–22.
- [58] K. Fukui. *Science.* 218 (1982) 747–754.
- [59] T. Cohen, D. A. Bennett, A. J. Mura. *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2507–2508.
- [60] A. Mastrolorenzo, C. T. Supuran. *Met. Based. Drugs.* 7 (2000) 49–54.
- [61] (a) L. Juanenea, S. Galiano, O. Erviti, A. Moreno, S. Pérez, I. Aldana, A. Monge. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 4717–4723; (b) T. Biftu, D. D. Feng, G. B. Liang, H. Kuo, X. Qian, E. M. Naylor, V. J. Colandrea, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. Macintyre, R. A. Stearns, C. D. Strader, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber. *Bioorg. Med. Chem.* 10 (2000) 1431–1434.
- [62] F. Mincione, F. Benedini, S. Biondi, A. Cecchi, C. Temperini, G. Formicola, I. Pacileo, A. Scozzafava, E. Masini, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21 (2011) 3216–3221.
- [63] B. C. Andraus, R. Machado, P. Paiva, D. L. Ferreira, W. G. Pimenta, Y. S. Bakhle, J. N. Francischi. *Pharmacol. Research.* 62 (2010) 439–443.
- [64] H. M. Faidallah, K. A. Khan, A. M. Asiri. *J. Fluorine. Chem.* 132 (2011) 870–877.
- [65] R. D. Muir, V. J. Shamleffer, L. R. Jones. *J. Bacteriol.* 44 (1942) 95–110.
- [66] G. M. Paciŕsci. Pedlalí. *Drugs.* M4 (2012) 233–246.
- [67] C. T. Lim, R. Gan, C. L. Chan, A. W. Tan, J. J. Khoo, S. Y. Chia, S. L. Kao. *Reactions.* 1252 (2009) 24–25.
- [68] (a) M. Miriana, A. Zarghib, S. Sadeghia, P. Tabarakic, M. Tavallaeeec, O. Dadrassc, H. Sadeghi-aliabadi. *Iran. J. Pharm. Res.* 10 (2011) 741–748; (b) S. K. C. Lee, S. M. Park, C. I. Korean. *J. Physiol Pharmacol.* 15 (2011) 423–429.

-
- [69] S. R. Turner, J. W. Strohbach, R. A. Tommasi, P. A. Aristoff, P. D. Johnson, H. I. Skulnick, L. A. Dolak, E. P. Seest, P. K. Tomich, M. J. Bohanon, M. M. Horng, J. C. Lynn, K. T. Chong, R. R. Hinshaw, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, S. Thaisrivongs. *J. Med. Chem.* 41 (1998) 3467–3476.
- [70] (a) I. Nishimori, T. Minakuchi, D. Vullo, A. Scozzafava, C. T. Supuran. *Bioorg. Med. Chem.* 19 (2011) 5023–5030; (b) F. Carta, B. Pothen, A. Maresca, M. Tiwari, V. Singh, C. T. Supuran. *Chem. Biol. Drug. Des.* 74 (2009) 196–202; (c) J. Wagner, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, C. T. Supuran, R. McKenna. *Bioorg. Med. Chem.* 18 (2010) 4873–4878.
- [71] M. J. Yelland, C. J. Nicles, N. Mc Nairn, C. B. Del Mar, P. J. Schluter, R. M. Brown. *Rheumatology.* 46 (2007) 135–240.
- [72] (a) S. Seridi, A. Seridi, M. Berredjemb, M. Kadri. *J. Mol. Struct.* 1052 (2013) 8–16; (b) N. Mora–Diez, A. Muñoz–Peña, M. C. Mahedero–García, D. Bohoyo–Gil, F. Cañada–Cañada. *J. Fluoresc.* 17 (2007) 309–318.
- [73] (a) K. Kavallieratos, A. J. Sabucedo, A. T. Pau, J. M. Rodriguez. *J. Am. Soc. Mass. Spectrom.* 16 (2005) 1377–1383; (b) F. Hettche, R. Hoffmann. *New J. Chem.* 27 (2003) 172–177.
- [74] K. Katagiri, T. Ikeda, M. Tominaga, H. Masu, I. Azumaya. *Cryst. Growth. Des.* 10 (2010) 2291–2297.
- [75] (a) A. Kozakiewicz, M. Ullrich, M. Welniak, A. Wojtczak. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 326 (2010) 128–140; (b) S. J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh. *J. Org. Chem.* 70 (2005) 448–455.
- [76] (a) K. Kavallieratos, J. M. Rosenberg, J. C. Bryan. *Inorg. Chem.* 44 (2005) 2573–2575; (b) E. J. Corey, J. Bordner. *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 7938–7939; (c) J. Wu, X. Pan, N. Tang, C. Lin. *Eur. Polym. J.* 43 (2007) 5040–5046; (d) A. D. Schwarz, Z. Chu, P. Mountford. *Organometallics.* 29 (2010) 1246–1260; (e) S. Kato, K. Kimura, K. Nagata, Y. Tsuzuki. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 1582–1584; (f) V. M. Krishnamurthy, B. R. Bohall, C. Y. Kim, D. T. Moustakas, D. W. Christianson, G. M. Whitesides. *Chem. Asian. J.* 2 (2007) 94–105.
- [77] A. D. Schwarz, A. L. Thompson, P. Mountford. *Inorg. Chem.* 48 (2009) 10442–10454.
- [78] L. Zhijian, C. R. Larock. *J. Org. Chem.* 71 (2006) 3198–3209.
- [79] K. Joong–Gon, J. Doo. Ok. *Synlett.* 16 (2007) 2501–2504.

-
- [80] S. M. C. Marcotullio, V. Campagna, S. Sternativo, F. Costantino, M. Curini. *Synthesis*. 16 (2006) 2760–2766.
- [81] L. De Luca, G. Giacomelli, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 3967–3969.
- [82] J. L. García Ruano, A. Parra, F. Yuste, V. M. Mastranzo. *Synthesis*. 2 (2008) 0311–0319.
- [83] S. Caddick, J. D. Wilden, H. D. Bush, S. N. Wadman, D. B. Judd. *Org. Lett.* 4 (2002) 2549–2551.
- [84] S. Caddick, J. D. Wilden, D. B. Judd. *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 1024–1025.
- [85] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis. *Org. Lett.* 13 (2011) 4876–4878.
- [86] D. Minoo, S. Peyman, H. Seddigheh, K. Gholamreza. *Synth. Commun.* 39 (2009) 4350–4361.
- [87] R. Sala-Coronado, A. Vásquez-Badillo, M. Medina-García, J. G. García-Colón, H. Noth, R. Contreras, A. Flores-Parra. *J. Mol. Struct. (Theochem)*. 543 (2001) 259–275.
- [88] R. Sala-Coronado. Tesis-doctoral, CINVESTAV-IPN (1995).
- [89] H. Alyara, A. Unalb, N. Ozbekc, S. Alyard, N. Karacan. *Spectrochim. Acta. A*. 91 (2012) 39–47.
- [90] V. Rassolov, J. A. Pople, M. Ratner, P. C. Redfern, L. A. Curtiss. *J. Comp Chem.* 22 (2001) 976–984
- [91] L. Belvisi, O. Carugo, G. Poli. *J. Mol. Struct.* 18 (1994) 189–202.
- [92] P. V. Bharatam, A. Arit-Gupta, D. Kaur. *Tetrahedron*. 58 (2002) 1759–1764.
- [93] T. Kato, H. Masu, H. Takayanagi, E. Kaji, K. Katagiri, M. Tominagaa, I. Azumayaa. *Tetrahedron* 62 (2006) 8458–8462.
- [94] R. M. Silverstein, F. X. Webster. *Spectrometric Identification of Organic Compounds*. 6th Ed. Wiley (1998) 107–110.
- [95] S. Aitipamula, R. Banerjee, A. K. Bansal, K. Biradha, M. L. Cheney, A. R. Choudhury, G. R. Desiraju, A. G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P. P. Ghogale, S. Ghosh, P. K. Goswami, N. R. Goud, R. R. K. R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A. S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C. M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R. D. Rogers, T. N. G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C. C. Sun, J. A. Swift, R. Thaimattam, T. S. Thakur, R. K. Thaper, S. P. Thomas, S. Tothadi, V. R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D. R. Weyna, M. J. Zaworotko. *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 2147–2152.

-
- [96] a) D. Braga, F. Grepioni, E. Tedesco. *Organometallics*. 17 (1998) 2669–2672; b) J. A. Silva, A. C. Santos, A. T. Marques, M. R. Silva, A. M. Beja, J. F. N. Sobral. *J. Chem. Crystallogr.* 38(2008) 301–303; c) G. R. Desiraju. *Acc. Chem. Res* 35 (2002) 565–573; H. Takahashi, S. Tsuboyama, Y. Umezawa, K. Honda, M. Nishio. *Tetrahedron*. 56 (2000) 6185–6191.
- [97] M. Nishio, Y. Umezawa, K. Honda, S. Tsuboyama, H. Suezawa. *Cryst. Eng. Comm.* 11 (2009) 1757–1788.
- [98] J. M. Islas–Martínez, D. Rodríguez–Barrientos, A. Galano, E. Ángeles, L. A. Torres, F. Olvera, M. T. Ramírez–Silva, A. Rojas–Hernández. *J. Phys. Chem. B*. 113 (2009) 11765–11774.
- [99] M. Govindarajan, M. Karabacak. *Spectrochim. Acta A*. 85 (2012) 251–260.
- [100] K. Sarojini, H. Krishnan, Charles C. Kanakam, S. Muthu. *Spectrochim. Acta. A*. 96 (2012) 657–667.
- [101] J. S. Murray, K. Sen. *Molecular Electrostatic Potentials, Concepts and 399 Applications*. Elsevier, Amsterdam, 1996.
- [102] P. Atkins, J. De Paula. *Elements of Physical Chemistry, Fifth Edition*. W. H. Freeman and Company. New York. (2009) 172–175.
- [103] F. A. Cotton, P. F. Stokely. *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 294–302.
- [104] M. Ludwig, O. Pytela. M. Večeřa. *Collect. Czechoslovak. Cham. Commun.* 40 (1984) 2593–2601.
- [105] K. Izutsu. *Electrochemistry in Nonaqueous Solutions*. Wiley-VCH. (2002). 59–84.
- [106] M. C. Pirrung, F. Zhang, S. Ambadi, T. R. Ibarra-Rivera. *Eur. J. Org. Chem.* (2012) 4283–4286.
- [107] S. E. Treimer, D. H. Evans. *J. Electroanal. Chem.* 449 (1998) 39–48.
- [108] S. E. Treimer, D. H. Evans. *J. Electroanal. Chem.* 455 (1998) 19–28.
- [109] A. J. Bard, I. R. Faulkner. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. New York. 2001.
- [110] D. Astruc. *Electron Transfer and Radical Processes in Transition–Metal Chemistry*. Wiley-VCH. (1995).
- [111] C. P. Andrieux, A. L. Gorande, J. M. Savéant. *J. Electroanal. Chem.* 371 (1994) 191–196.
- [112] (a) D. M. Camaioni, C. A. Schewerdtfeger. *J. Phys. Chem. A*. 109 (2005) 10795–10797; (b) Levine, I. N. *Phys. Chem.*, McGraw Hill: New York, (1996).

-
- [113] (a) S. Hwang, Y. H. Jang, D. S. Chung. *Bull. Korean. Chem. Soc.* 26 (2005) 585–588; (b) K.S. Alongi, G. C. Shields. *Annual Reports in Computational Chemistry*. Elsevier B.V. 6 (2010) 113–138; (c) J. J.Klicic, R. A.Friesner, S.Liu, W. C. Guida. *J. Phys. Chem. A*. 106 (2002) 1327–1335.
- [114] W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell. *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3295–3299.
- [115] F. G. Bordwell, J. A. Harrelson, T. S. Linch. *J. Org. Chem.* 55 (1990) 3337–3341.
- [116] K. Lew. *Essencial Chemistry, Acid and Bases*. Infobase Publishing. New York. 2009
- [117] V. Z. Deal, G. E. A. Wyld. 27 (1955) 47–55.
- [118] G. A. Harlow, D. B. Bruss. *Anal. Chem.* 30 (1958) 1833–1836.
- [119] I. M. Kolthoff, M. K. Chantooni. *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 1376–1381.
- [120] I. M. Kolthoff. *Anal. Chem.* 46 (1974) 1992–2003.
- [121] (a) F.G. Bordwell, G. J. McCollum. *J. Org. Chem.* 41 (1976) 2391–2395; (b) M. Ludwig, O. Pytela, M. Vecera. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 49 (1984) 2593–2596; (c) F.G. Bordwell, D. J. Algrim. *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 2964–2968.
- [122] C. M. Cerda–García–Rojas, L. G. Zepeda, P. Joseph-Nathan. *Tetrahedron. Compt. Method.* 3 (1990) 113–118.
- [123] (a) H. K. Liu, T. H. Tsao, C. H. Lin, V. Zima. *Cryst. Eng. Comm.* 12 (2010) 1044–1047; (b) X. Zhang, Y. Y. Huang, M. J. Zhang, J. Zhang, Y. G. Yao. *Cryst. Growth. Des.* 12 (2012) 3231–3238.
- [124] (a) H. Park, J. F. Britten, U. Mueller, J. Y. Lee, J. Li, J. B. Parise. *Chem. Mater.* 19 (2007) 1302–1308; (b) D. Banerjee, Z. Zhang, A. M. Plonka, J. Li, J. B. Parise. *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 2162–2165; (c) S. Dipendu, B. Zong, J. Feng, D. Shuguang. *Environ. Sci. Technol.* 44 (2010) 1820–1826, (d) K. L. Mulfort, J. T. Hupp. *Inorg. Chem.* 47 (2008) 7936–7938.
- [125] (a) S. Kobayashi, Y. Yamashita. *Acc. Chem. Res.* 44 (2011) 58–71.
- [126] M. Tanmoy, S. Debraj, D. Soma, K. Subratanath. *Eur. J. Inorg. Chem.* (2012) 4914–4920.
- [127] (a) H. F. Zhu, Z. H. Zhang, W. Y. Sun, T. A. Okamura, N. Ueyama. *Cryst. Growth. Des.* 5 (2005) 177–182 ; (b) Pier, G. Daniele, C. Foti, A. Gianaguzza, E. Prenestia, S. Sammartano. *Coord. Chem. Rev.* 252 (2008) 1093–1107; (c) M. Eddaoudi, D. B. Moler, H. Li, B. Chen, T. M. Reineke, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi. *Acc. Chem. Res.* 34 (2001) 319–330.

- [128] (a) Z. Gu, G. Liu, Y. T. Hong, X. J. Hong, X. J. Zhan, Q. C. Zheng, Z. P. Zheng, S. R. Zheng, W. S. Li, S. J. Hu, Y. P. Cai. *Cryst. Growth. Des.* 12 (2012) 2178–2186; (b) J. Lan, D. Cao, W. Wang, B. Smit. *Nano.* 4 (2010) 4225–4237; (c) S. S. Han, W. A. Goddard. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 8422–8423; (d) C. Volkringer, T. Loiseau, J. Marrot, G. Férey. *Cryst. Eng. Comm.* 11 (2009) 58–60.
- [129] (a) R. K. Vakiti, B. D. Garabato, N. C. Webb, J. B. Maddox, A. Celestian, W. P. Pan, B. Yan. *Cryst. Growth. Des.* 12 (2012) 3937–3943; (b) D. Saha, T. Maity, R. Sen, S. Koner. *Polyhedron.* 43 (2012) 63–70; (c) R. P. Davies, R. J. Less, P. D. Lickiss, Andrew J. P. Dalton. *Trans.* (2007) 2528–2535.
- [130] (a) X. Yin, J. K. Cheng, Y. G. Yao. *Inorg. Chem.* 48 (2009) 6517–6525, (b) S. S. Han, W. A. Goddard. *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 8422–8423.
- [131] (a) Y. Wang, B. Breidenkötter, B. Rieger, D. Volkmer. *Dalton Trans.* 6 (2007) 689–696, (b) Z. Dan, L. Peng, L. Yan-Feng, Q. Sen, R. Jun-Ran. *Acta. Cryst.* (2012) E68–m902.
- [132] (a) Y. Yon, J. Guoqing, L. Yi-Zhi, B. Junfeng, P. Yi, Y. Xiao-Zeng. *Inorg. Chim. Acta* 359 (2006) 3257–3263; (b) S. Qi, C. Sanping, G. Shengli. *Inorg. Chim. Acta.* 360 (2007) 1381–1387, (c) G. Yong-Chao, L. Qing-He, Z. Fu-Wei, L. Gang, W. Wen-Yue, L. Hui-Jie. *Polyhedron.* 30 (2011) 1–8, (d) R. Murugavel, V. V. Karambelkar, G. Anantharaman, M. G. Walawalkar. *Inorg. Chem.* 39 (2000) 1381–1390.
- [133] (a) Y. Lu, J. D. Miller. *J. Colloid. Interf. Sci.* 256 (2002) 41–52; D. Martínez, M. Motevallí, M. Watkinson. *Dalton. Trans.* 39 (2010) 446–455; (b) R. Murugavel, V. V. Karambelkar, G. Anantharaman, M. G. Walawalkar. *Inorg. Chem.* 39 (2000) 1381–1390.
- [134] H. O Kalinowski, S. Berger, S. Braun. *Carbon-13 NMR Spectroscopy.* John Wiley & Sons (1991) 227–230.
- [135] S. Ouyang, M. A. Vairavamurthy. *Anal. Chim. Acta.* 422 (2000) 101–112.
- [136] S. E. Cabaniss, L. F. McVey. *Spectrochim. Acta. A.* 51 (1995) 2385–2395.
- [137] (a) B. Kesimli, A. Topacli. *J. Mol. Struct.* 561 (2001) 55–59; (b) M. Jean-Joseph, C. Camille. *J. Phys. Chem. A.* 108 (2004) 3324–3337; (c) P. Thuéry, B. Masci. *Cryst. Growth. Des.* 10 (2010) 4109–4117.
- [138] D. Banerjee, L. A. Borkowski, S. J. Kim, J. B. Parise. *Cryst. Growth. Des.* 9 (2009) 4922–4926.
- [139] X. Liu, G. C. Guo, B. Liu, T. W. Chen, J. S. Huang. *Inorg. Chem. Comm.* 7 (2004) 1261–1263.

-
- [140] Z. Xian-Ming, L. Jin, J. Fang, W. Hai-Shun, J. Haijun, P. R. Schleyer. *J. Am. Chem. Soc.* 133 (2011) 4788–4790
- [141] P. R. Schleyer, A. I. Boldyrev. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* (1991) 1536–1538.
- [142] R. Caballo, A. Castiñeiras, B. Covelo, J. Niclós, E. M. Vázquez-López. *Polyhedron*. 20 (2001) 2415–2420.
- [143] A. Huczyński, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, B. Brzezinski. *J. Mol. Struct.* 888 (2008) 224–229.
- [144] D. Banerjee, J. B. Parise. *Cryst. Growth. Des.* 11 (2011) 4704–4720.
- [145] K. Fischer, H. Puchelt. *Barium*. Springer-Verlag. Berlin. (1972) 56-A, 1–2.
- [146] H. Schmidbaur, H. G. Classen, J. Helbig. *Angew. Chem. Int. Ed.* 29 (1990) 1090–1103.
- [147] Z. Hui-Fang, Z. Zheng-Hua, S. Wei-Yin, O. Taka-Aki, U. Norikazu. *Cryst. Growth. Des.* 5 (2005) 177–182.
- [148] (a) A. Orita, A. Mitsutome, J. Otera. *J. Org. Chem.* 63 (1998) 2420–2421; (b) A. Orita, K. Sakamoto, Y. Hamada, A. Mitsutome, J. Otera. *Tetrahedron* 55 (1999) 2899–2910; (c) S. Durand, K. Sakamoto, T. Fukuyama, A. Orita, J. Otera, A. Duthie, D. Dakternieks, M. Schulte, K. Jurkschat. *Organometallics*. 19 (2000) 3220–3223; (d). A. Orita, Y. Hamada, T. Nakano, S. Toyoshima, J. Otera. *J. Chem. Eur.* 7 (2001) 3321–3327; (e). J. Otera. *Acc. Chem. Res.* 37 (2004) 288–296.
- [149] P. Visoottiviseth, K. Kruawan, A. Bhumiratana, P. Wilairat. *J. Sci. Soc. Thailand.* 18 (1992) 67–72.
- [150] (a) T. S. Basu–Baul, K. Surjit–Singh, M. Holčapek, R. Jirásko, A. Linden, X. Song, A. Zapata, G. Eng. *Appl. Organomet. Chem.* 19 (2005) 935–944; (b) M. Jain, S. Gaur, V. P. Singh, R. V. Singh. *Appl. Organomet. Chem.* 18 (2004) 73–82.
- [151] M. Khawar Rauf, M. A. Saeed, I. Ud–Din, M. Bolte, A. Badshah, B. Mirza. *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 3043–3048.
- [152] J. J. Bonire, G. A. Ayoko, P. F. Olurinola, J. O. Ehinmidu, N. S. N. Jalil, A. A. Omachi. *Met. Based. Drug.* 5 (1988) 233–236.
- [153] A. Jalal, S. Shahzadi, K. Shahid, S. Ali, A. Badshah, M. Mazhar, K. M. Khan. *Turk. J. Chem.* 28 (2004) 629–644.
- [154] (a) M. Gielen. *Appl. Organomet. Chem.* 16 (2002) 481–494; (b) S. Mei–Lan, R. Ban–Feng, Z. Qiong, L. Zhao–Di, L. Sheng–Li, W. Jie–Ying, J. Bao–Kang, Y. Jia–Xiang, Z.

-
- Sheng–Yi, T. Yu–Peng. Pellerito. *J. Organomet. Chem.* 696 (2011) 3180–3185; (c) M. Gielen. *Coord. Chem. Rev.* 151 (1996) 41–51.
- [155] V.G. Kumar Das, N. G. Weng, M. Gielen. Chemistry and Technology of silicon and Tin. Oxford University Press. (2002) 78–92.
- [156] E. R. T. Tiekink. *Appl. Organomet. Chem.* 5 (1991) 1–23.
- [157] (a) K. Itoh, H.J Bernstein. *Can. J. Chem.* 34 (1956) 170–178; (b) D. Martinez, M. Motevalli, M. Watkinson. *Dalton Trans.* 39 (2010) 446–455; (c) G. B. Deacon, R. J. Phillips. *Coord. Chem. Rev.* 33 (1980) 227–250; (d) K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra Coordination Compounds*, 5^o Edition (1997); (e) A. Szorcsik, L. Nagy, A. Deák, M. Scopelliti, Z. A. Fekete, A. Császár, C. Pellerito, L. Pellerito. *J. Organomet. Chem.* 689 (2004) 2767–2769.
- [158] (a) V. Chandrasekhar, S. Nagendran. V. Baskar. *Coord. Chem. Rev.* 235 (2002) 1–52; (b) V. Chandrasekhar, K. Gopal, P. Sasikumar, R. Thirumoorthi. *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 1745–1765; (c) V. Chandrasekhar, K. Gopal, P. Thilagar. *Acc. Chem. Res.* 40 (2007) 420–434; (d) *Organotin Chemistry*, 2nd ed; WILEY–VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany (2004).
- [159] (a) S. Ur–Rehman, S. Ali, A. Badshah, A. Malik, E. Ahmed. J. Guo–Xin, E. R. T. Tiekink. *Appl. Organomet. Chem.* 18 (2004) 401–408; (b) H. D. Yin, Q. B. Wang, S. C. Xue. *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 435–440.
- [160] (a) H. Yin, C. Wang, Y. Wang, C. Ma. *Indian. J. Chem. Sect. A.* 42 (2003) 48–52; (b) Z. Guo–Li, M. Jian–Fang, Y. Jin, L. Yin–Yan, H. Xiang–Rong. *J. Chem. Eur.* 10 (2004) 3761–3768.
- [161] (a) C. Gaina, V. Gaina. *Polym. Lett.* 3 (2009) 352–358; (b) T. V. Hoang, A. Michael, A. Guyot. *Polym. Degrad. Stab.* 17 (1987) 89–102.
- [162] (a) V. Chandrasekhar, R. Thirumoorthi. *Organomet.* 28 (2009) 2096–2106; (b) R. García-Zarracino, H. Höpfl. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43 (2004) 1507–1511; (c) H. Dalil, M. Biesemans, M. Teerenstra, R. Willem, L. Angiolini, E. Salatelli, D. Caretti. *Macromol. Chem. Phys.* 201 (2000) 1266–1272.
- [163] B. Wrackmeyer. *Annu. Rep. NMR Spectrosc.* 38 (1999) 203–264.
- [164] W. McFarlane, R. J. Wood. *J. Organomet. Chem.* 40 (1972) c17–c20.
- [165] R. Jirásko, M. Holčápek, L. Kolářová, T. S. Basu Baul. *J. Mass Spectrom.* 42 (2007) 918–928.

-
- [166] A. G. Davies, M. Gielen, E. H. Pannell, E. R. Tiekink. *Tin chemistry fundamentals, frontiers and applications*. Wiley. (2008).
- [167] W. Henderson; J. Scott McIndoe. *Mass Spectrometry of Inorganic and Organometallic Compound*. Ed. Wiley. (2005).
- [168] M. Jain, S. Maanju, R. V. Singh. *Appl. Organometal. Chem.* 18 (2004) 471–479.
- [169] L. Pellerito, F. Maggio, T. Fiore, A. Pellerito. *Appl. Organomet. Chem.* 10 (1996) 393–404.
- [170] G. Socrates. *Infrared characteristic group frequencies*. John Wiley and Sons. (1980) 65.
- [171] R. C. Mehrotra, R. Bohra. *Metal Carboxylates*, 3 (1983). Academic Press, New York.
- [172] M. Danush, S. Ali, M. Mazhar, A. Badshah, M. I. Choudhary, H. G. Alt, G. Kehr. *Polyhedron*. 14 (1995) 3115–3123.
- [173] M. Mazhar, M. A. Choudhary, S. Ali, X. Qin-Lan, S. Xueqing. *J. Chem. Soc. Pak.* 23 (2010) 103–131.
- [174] A. Ramos–Organillo, C. R. Guzmán–Tiburcio, A. M. Flores–Bustamante, A. Peña–Hueso, J. Guerrero–Álvarez, A. Flores–Parra. *Arkivoc* (2008) 101–114.
- [175] S. Shahzadi, S. Ali, K. Shahid, M. Yousaf, S. K. Sharma, K. Qanungo. *J. Chin. Chem. Soc.* 57 (2010) 659–670.
- [176] M. S. Ahmad, M. Hussain, M. Hanif, S. Ali, M. Qayyum, B. Mirza. *Chem. Biol. Drug. Des.* 71 (2008) 568–576.
- [177] M. I. Khan, M. K. Baloch, M. Ashfaq. *J. Organomet. Chem.* 689 (2004) 3370–3378.
- [178] I. W. Nowel, J. S. Brooks, G. Beech. *J. Organomet. Chem.* 244 (1983) 119–124.
- [179] D. W. Allen, I. W. Nowell. *J. Organomet. Chem.* 219 (1981) 29–34.
- [180] (a) B. Wrackmeyer. *Annual Reports on NMR Spectroscopy 119Sn*. 38 (1999) 204–262; (b) M. Ashfaq, A. Majeed, A. Rauf, A. W. Kham Khanzada, W. U. Shah, M. I. Ansari. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 72 (1999) 2073–2078.
- [181] T. P. Lockhart, J. C. Calabrese, F. Davidson. *Organometallics*. (1987) 2479–2483.
- [182] (a) S. Shahzadi, K. Shahid, S. Ali, M. Bakhtiar. *Turk. J. Chem.* 32 (2008) 333–353; (b) M. M. Amini, A. Azadmehar, H. R. Khavasi, S. W. Ng. *J. Organomet. Chem.* 692 (2007) 3922–3930.
- [183] (a) C. A. G. Haasnot, F. A. A. M, DeLeeuw, C. Altona, *Tetrahedron*. 36 (1980) 2783–2792.

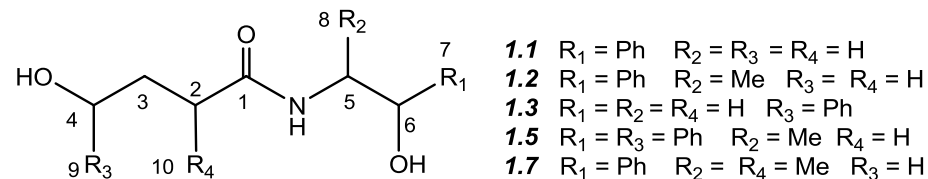
-
- [184] (a) M. Danish, H. G. Alt, A. Badshah, S. Ali, M. Mazhar, N. U. Islam. *J. Organomet. Chem.* 486 (1995) 51–56; (b) L. Tian, Q. Yu, X. Zheng, Z. Shang, X. Liu, B. Qian. *Appl. Organomet. Chem.* 19 (2005) 672–676.
- [185] S. Mahmood, S. Ali, M. H. Bhatti, M. Mazhar, K. Shahid. *Turk. J. Chem.* 28 (2004) 17–26.
- [186] (a) R. F. Pasternack, E. J. Gibbs, J. J. Villafranca. *Bioquímica.* 22 (1983) 2406; (b) J. H. Schneider, J. Odo, K. Nakamoto. *Nucl. Acid. Res.* 16 (1988) 10323–10338; (c) F. Maggio, A. Pellerito, L. Pellerito, S. Grimaudo, C. Mansueto, R. Vitturi. *Appl. Organomet. Chem.* 8 (1994) 71–85.
- [187] (a) M. Jain, S. Maanju, R. V. Singh. *Appl. Organometal. Chem.* 18 (2004) 471–479; (b) Z. Yu. S. Wang. *Heteroatom. Chem.* 7 (1996) 3–8.
- [188] M. Yousefi, F. Tavakolinia, S. M. Hassandeh. *Int. Conf. Biol. Environ. Chem.* (2011) 246–249.
- [189] M. M. Amini. A. Azadmehr, V. Alijani, H. R. Khavasi, T. Hajjashrafi, A. N. Kharat. *Inorg. Chim. Acta.* 362 (2009) 355–360.
- [190] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego. *Purification of Laboratory Chemical.* 3° ed. (1988) Pergamon Press. New York.
- [191] (a) L. J. Farrugia. WinGX: *J. Appl. Cryst.* 32 (1999) 837–838; (b) L. J. Farrugia. Ortep-3: *J. Appl. Cryst.* 30 (1997) 565–566; (c) C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler, J. van de Streek. Mercury: *J. Appl. Cryst.* 39 (2006) 453–457; (d) A. L. Speak. Platon: *J. Appl. Cryst.* 36 (2003) 7–13; (e) G. M. Sheldrick, Shelx-97. *Programs for Crystal Structure Analysis.* University of Göttingen. Germany. Release 97–2; (e) M. C. Burla, M. Camalli, B. Carrozzini, G. L. Casciarano, C. Giacovazzo, G. Polidori, R. Spagna. Sir2002/Sir2004: *J. Appl. Cryst.* 36 (2003) 1103, (f) F. R. Allen. Cambridge Structural Database. *Acta Cryst.* B58 (2002) 380–388.

APÉNDICE A

TABLAS DE RAYOS X

Tabla 1. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento para 1.1–1.3 y 1.5, 1.7.

Compuestos	1.1 (±)	1.2 (R,S)	1.2 (±)	1.3 (±)	1.5 (±)	1.5 (SRR, SRS)	1.7 (S,R,S)
Formula	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃	C ₁₉ H ₂₃ NO ₃	C ₁₄ H ₂₁ NO ₃
Peso molecular (uma)	223.27	273.29	273.29	223.27	313.38	313.4	251.31
Tamaño del cristal/[mm]	0.15×0.1×0.1	0.3×0.2×0.03	0.25×0.15×0.03	0.5×0.5×0.25	0.3×0.1×0.05	0.5×0.25×0.2	0.4×0.3×0.23
Forma del cristal	Prisma	Placa	Prisma	Prisma	Fragmento	Prisma	Prisma
Color del cristal	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico	Hexagonal	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Hexagonal
Grupo especial	C2/c	P6 ₁	P2 ₁ /a	P2 ₁ /c	C2	P2 ₁ /n	P6 ₅
a [Å]	28.4065 (15)	8.577	10.3864 (3)	8.724 (3)	21.3581 (14)	12.5227 (2)	8.7116 (2)
b [Å]	10.5527 (5)	8.577	7.0582 (2)	6.397 (2)	6.5142 (5)	9.0363 (2)	8.7116 (2)
c [Å]	8.0037 (4)	31.018	18.0325 (6)	22.122 (6)	15.9190 (14)	16.8192 (4)	30.8694 (12)
α [°]	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000	90.000
β [°]	99.239(2)	90.000	97.168 (2)	99.21(2)	120.000	108.592 (1)	90.000
γ [°]	90.000	120.000	90.000	90.000	90.0000	90.0000	120.000
Volumen [Å ³]	2368.1 (2)	1976.1	1311.62 (7)	1218.7 (7)	1727.3 (2)	1803.92 (7)	2028.87 (10)
Z	8	6	4	4	4	4	6
D _x [Mg/m ³]	1.252	1.196	1.202	1.217	1.205	1.154	1234
μ coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	0.09	0.09	0.09	0.09	0.08	0.08	0.09
F(000)	960	768	512	480	672	672	816
Temperatura [K]	293	293	293	293	293	293	293
θ Rango de colección	4.1–27.5	3.8–27.5	2.9–27.5	2.9–27.5	0.8–27.5	1–27.5	2.9–27.5
	-36 ≤ h ≤ 36	-10 ≤ h ≤ 9	-12 ≤ h ≤ 12	-10 ≤ h ≤ 10	-25 ≤ h ≤ 25	-16 ≤ h ≤ 15	-11 ≤ h ≤ 11
Rango de los índices	-13 ≤ k ≤ 12	-9 ≤ k ≤ 11	-9 ≤ k ≤ 9	-8 ≤ k ≤ 8	-8 ≤ k ≤ 7	-11 ≤ k ≤ 11	-10 ≤ k ≤ 11
	-9 ≤ l ≤ 10	-40 ≤ l ≤ 36	-23 ≤ l ≤ 23	-28 ≤ l ≤ 28	-20 ≤ l ≤ 20	-21 ≤ l ≤ 21	-40 ≤ l ≤ 17
Reflexiones medidas	8985	12423	5537	4609	7219	25625	6053
Reflexiones independ.	2755	2787	2968	2958	3367	4053	2175
Reflexiones observadas	1156	1607	1276	1375	2226	2081	1251
R (int)	0.135	0.068	0.082	0.072	0.064	0.113	0.141
Parámetros	190	230	230	213	288	208	211
S, Certeza de ajuste	1.03	1.00	0.98	1.07	1.03	1.08	1.02
R [F ² >2σ(F ²)]	0.096	0.048	0.059	0.059	0.063	0.041	0.068
wR (F ²)	0.295	0.087	0.159	0.122	0.127	0.044	0.184

Tabla 2. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para **1.1–1.3** y **1.7**.


Compuestos	1.1 (±)	1.2 (R,S)	1.2 (±)	1.3 (±)	1.5 (±)	1.5 (SRR, SRS)	1.7 (S,R,S)
N–C1	1.334 (5)	1.333 (4)	1.328 (3)	1.328 (3)	1.329 (4)	1.332 (2)	1.341(5)
O1–C1	1.236 (5)	1.230 (3)	1.258 (3)	1.242 (3)	1.238 (5)	1.237 (2)	1.232 (6)
C1–C2	1.505 (6)	1.504 (5)	1.493 (3)	1.502(3)	1.508 (7)	1.501 (3)	1.512 (8)
C2–C10							1.53 (1)
C2–C3	1.430 (7)	1.524 (5)	1.528 (3)	1.533 (3)	1.527 (4)	1.512 (3)	1.512 (6)
C3–C4	1.506 (7)	1.496(5)	1.505 (4)	1.519 (4)	1.526 (6)	1.527 (3)	1.50 (1)
C4–C9				1.512 (3)	1.511 (3)	1.506 (3)	
C4–O4	1.49 (1)	1.418 (4)	1.420 (3)	1.427 (2)	1.431 (3)	1.435 (2)	1.413(6)
N–C5	1.447 (5)	1.462 (4)	1.459(3)	1.453 (3)	1.458 (5)	1.461 (2)	1.453 (6)
C5–C8		1.517 (5)	1.509 (5)		1.517 (4)	1.517 (3)	1.542 (9)
C5–C6	1.509 (5)	1.535 (3)	1.526 (3)	1.498 (3)	1.533 (3)	1.539 (2)	1.534 (7)
C6–C1-7	1.512 (5)	1.504 (4)	1.503 (3)		1.514 (6)	1.517 (3)	1.508(9)
C6–O6	1.423 (5)	1.434 (3)	1.425 (3)	1.418 (3)	1.422 (4)	1.426 (2)	1.431 (6)
C5–N–C1	123.8 (3)	123.2 (2)	124.7 (2)	122.0 (2)	120.7 (2)	123.3 (1)	122.7 (4)
C5–N–H1	117 (2)	114 (2)	120 (2)	120.0 (2)	122 (2)	117.0	119 (3)
C1–N–H1	118.2 (2)	122 (2)	115 (2)	118 (2)	117 (2)	119.4	117 (3)
O1–C1–N–H1	173 (3)	-179 (2)	-173 (2)	180 (2)	177 (3)	177.9	173 (3)
H1–N–C5–H5a	158 (3)	175 (2)	-155 (2)	144 (2)	154 (3)	-139.8	-169 (4)
H1–N–C5–H5b	41 (4)			26 (2)			
N–C5–C6–O9	53.3 (4)	164.8 (2)	-67.0 (2)	64.9 (3)	63.1 (3)	-63.5 (2)	-167.7 (4)

Tabla 3. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento para polimorfos **2.1** (a-d)

Compuestos	2.1a	2.1b	2.1c	2.1d
Formula	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S.H ₂ O	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S.CH ₄ O	C ₁₅ H ₁₅ NO ₄ S.C ₂ H ₆ SO
Peso molecular (uma)	305.34	323.37	337.39	383.47
Tamaño del cristal/[mm]	0.2x0.2x0.2	0.2x0.15x0.1	0.3x0.15x0.08	0.25x0.15x0.03
Forma del cristal	placa	Prisma	Prisma	Placa
Color del cristal	Amarillo	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico	Ortorrómbico
Grupo especial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> [Å]	5.6780 (2)	5.5986 (2)	5.5410 (2)	6.7402 (2)
<i>b</i> [Å]	11.2423 (4)	15.9960 (4)	8.2247 (3)	7.2506 (2)
<i>c</i> [Å]	23.3804 (8) Å	17.1587 (6) Å	35.8710 (14) Å	37.6684 (12) Å
$\alpha = \beta = \gamma$ [°]	90	90	90	90
Volumen [Å ³]	1492.46 (9)	1536.65 (8)	1634.75 (11)	1840.87 (9)
Z	4	4	4	4
D _x (densidad calada) [Mg/m ³]	1.359	1.398	1.371	1.384
μ coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	0.23	0.23	0.22	0.32
<i>F</i> (000)	640	680	680	808
Temperatura [K]	293	293	293	173
θ Rango de colección	2.9–27.5	1.0–27.5	1.0–27.5	1.0–27.5
Rango de los índices	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 5 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -28 ≤ <i>l</i> ≤ 30	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 6 -20 ≤ <i>k</i> ≤ 17 -22 ≤ <i>l</i> ≤ 22	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 6 -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10 -46 ≤ <i>l</i> ≤ 44	-4 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -9 ≤ <i>k</i> ≤ 8 -48 ≤ <i>l</i> ≤ 45
Reflexiones medidas	11345	9653	7014	6954
Reflexiones independientes	3336	3457	3232	3854
Reflexiones observadas	2306	2940	3024	3484
[<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]				
R (int)	0.055	0.056	0.026	0.038
Parámetros	238	255	284	310
S, Certeza de ajuste	1.03	1.05	1.06	1.06
<i>R</i> [<i>F</i> ² >2 σ (<i>F</i> ²)]	0.044	0.045	0.032	0.037
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.101	0.102	0.079	0.077

Tabla 4. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para polimorfos **2.1** (a-d)

Estructuras		2.1a	2.1b	2.1c	2.1d
Distancias de enlace (Å)	C1–O1	1.206 (3)	1.198 (3)	1.208 (2)	1.207 (2)
	C1–O2	1.314 (4)	1.325 (3)	1.318 (2)	1.319 (3)
	C1–C2	1.518 (3)	1.531 (3)	1.529 (2)	1.531 (3)
	C2–N	1.464 (3)	1.460 (3)	1.477 (2)	1.461 (3)
	N–S	1.638 (2)	1.631 (2)	1.626 (1)	1.625 (2)
	S–O3	1.427 (2)	1.425 (2)	1.432 (1)	1.431 (2)
	S–O4	1.433(2)	1.437 (2)	1.443 (1)	1.432 (2)
	S–C9	1.758 (2)	1.768 (2)	1.765 (2)	1.766 (2)
Ángulos de enlace	O1–C1–O2	124.6 (2)	125.3 (2)	124.9 (2)	125.1 (2)
	C2–N–H1	119 (2)	113 (2)	119 (2)	119 (2)
	C2–N–S	119.2 (2)	118.5 (2)	119.4 (1)	119.9 (1)
	H1–N–S	105.6 (2)	110 (2)	108 (2)	111 (2)
	N–S–C9	107.4 (1)	108.2 (1)	108.68 (8)	109.4 (1)
	O3–S–O4	120.4 (1)	119.4 (1)	119.30 (8)	119.9 (1)
	Ángulos diedros (°)	O1–C1–C2–H2	133 (1)	-139 (2)	-151 (1)
O2–C1–C2–H2		-49 (1)	44 (2)	32 (1)	32 (1)
H2–C2–N–H1		-152 (3)	148 (3)	173 (2)	174 (2)
H1–N–S–O3		-42 (2)	53 (2)	42 (2)	31 (2)
H1–N–S–O4		-170 (2)	-179 (2)	170 (2)	159 (2)
C2–N–S–C9		-15.0 (7)	69.5(2)	65.6 (1)	58.3 (2)

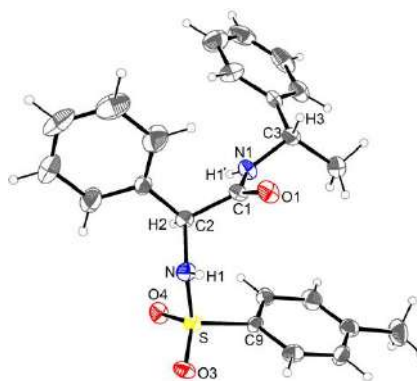
Tabla 5. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento para **2.3**.

Compuesto	2.3
Formula	$C_{23}H_{25}N_2O_3S$
Peso molecular (uma)	408.5
Tamaño del cristal/[mm]	0.3x0.03x0.03
Forma del cristal	Aguja
Color del cristal	transparente
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo especial	$P2_12_12_1$
a [Å]	4.9165(3)
b [Å]	10.5500(12)
c [Å]	41.366(5)
$\alpha = \beta = \gamma$ [°]	90
Volumen [Å ³]	2145.6(4)
Z	4
D_x (densidad calca) [Mg/m ³]	1.265
μ coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	0.18
$F(000)$	864
Temperatura [K]	293
θ Rango de colección	3.0–22.5
	$-3 \leq h \leq 5$
Rango de los índices	$-7 \leq k \leq 11$
	$-26 \leq l \leq 44$
Reflexiones medidas	4149
Reflexiones independientes	2268
Reflexiones observadas [$I > 2\sigma(I)$]	1541
R (int)	0.066
Parámetros	286
GOOF S (Certeza de ajuste)	1.08
R [$F^2 > 2\sigma(F^2)$]	0.063
wR (F^2)	0.119

Tabla 6. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para **2.3**.

Distancias de enlace (Å)	
C1–O1	1.242 (9)
C1–N1	1.32 (1)
C1–C2	1.53 (1)
C2–N	1.462 (9)
N–S	1.624 (6)
S–O3	1.437 (5)
S–O4	1.440 (4)
S–C9	1.765 (7)

Ángulos de enlace (°)	
O1–C1–N1	125.7 (7)
C2–N–H1	116 (5)
C2–N–S	121.4 (5)
H1–N–S	115 (5)
N–S–C9	108.9 (3)
O3–S–O4	120.0 (3)
C3–N1–C1	123.0(7)
C3–N1–H1'	112 (5)
C1–N1–H1'	125 (5)



Ángulos diedros (°)	
O1–C1–C2–H2	164.6
O1–C1–N1–H1'	171 (6)
H2–C2–N–H1	171
H1–N–S–O3	40 (6)
H1–N–S–O4	169.6 (6)
C2–N–S–C9	71.5 (6)
H3–C3–N1–H1'	151 (6)
N1–C1–C2–N	137.7 (7)

Tabla 7. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento para **4.1**, **4.2** y **4.8**.

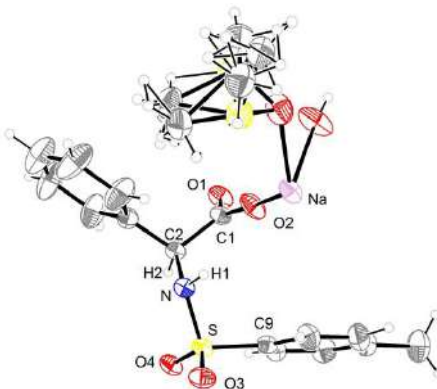
Compuestos	4.1	4.2	4.8
Formula	C ₁₇ H ₂₀ NO ₅ S ₂ Li	C _{33.92} H _{41.77} N ₂ O ₁₁ S _{3.96} NaC	C ₁₅ H ₁₇ NO ₆ SK ₂
Peso molecular (uma)	389.42	826.59	417.57
Tamaño del cristal/[mm]	0.15×0.15×0.05	0.25×0.05×0.05	0.2×0.1×0.03
Forma del cristal	Prisma	Aguja	Placa
Color del cristal	Incoloro	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Ortorrónico	Ortorrónico	Triclínico
Grupo especial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁	<i>P</i> 2 ₂ 2 ₁	<i>P</i> -1
<i>a</i> [Å]	5.1411 (6)	5.4562 (3)	6.0536 (3)
<i>b</i> [Å]	16.093 (3)	18.6251(5)	8.6765 (3)
<i>c</i> [Å]	22.705(3) Å	19.8509(9) Å	18.0464 (9)
$\alpha = \beta = \gamma$ [°]	90.000	90.000	82.707(3)
	90.000	90.000	80.354(2)
	90.000	90.000	75.854(3)
Volumen [Å ³]	1878.5(5)	2017.29(15)	902.46 (7)
Z	4	2	2
D _x (densidad calca) [Mg/m ³]	1.377	1.361	1.536
μ coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	0.31	0.32	0.67
<i>F</i> (000)	816	865.4	432
Temperatura [K]	173	293	293
θ Rango de colección	2.9–27.5	1.0–27.5	2.9–27.5
	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 5	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 7	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7
Rango de los índices	-20 ≤ <i>k</i> ≤ 17	-23 ≤ <i>k</i> ≤ 19	-11 ≤ <i>k</i> ≤ 11
	-20 ≤ <i>l</i> ≤ 29	-25 ≤ <i>l</i> ≤ 19	-23 ≤ <i>l</i> ≤ 23
Reflexiones medidas	6413	14020	17323
Reflexiones independientes	3168	4509	4095
Reflexiones observadas [<i>I</i> >2 σ (<i>I</i>)]	1814	2867	2587
R (int)	0.100	0.060	0.072
Parámetros	226	313	267
S, Certeza de ajuste	1.06	1.04	1.04
<i>R</i> [<i>F</i> ² >2 σ (<i>F</i> ²)]	0.075	0.055	0.052
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)	0.175	0.139	0.135

 Tabla 8. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para **4.1**

Distancias de enlace (Å)		
--------------------------	--	--

Tabla 9. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para **4.2**

Distancias de enlace (Å)		Ángulos diedros	
C1–O1	1.238 (6)	O1–C1–C2–H2	-142 (2)
C1–O2	1.259 (6)	O2–C1–C2–H2	41.2
C1–C2	1.531 (5)	H2–C2–N–H1	158 (4)
C2–N	1.476(6)	H1–N–S–O3	51 (3)
N–S	1.619 (4)	H1–N–S–O4	180 (3)
S–O3	1.423 (3)	C2–N–S–C9	71.9 (3)
S–O4	1.432(3)		
S–Ci	1.767 (4)		
O2–Na		2.314(4)	
Ángulos de enlace (°)		Ángulos diedros	
O1–C1–O2	125.9 (4)		
C2–N–H1	114 (3)		
C2–N–S	119.8 (3)		
H1–N–S	110 (3)		
N–S–C9	108.0 (2)		
O3–S–O4	119.0 (2)		


 Tabla 10. Longitudes (Å) y ángulos de enlace (°) seleccionadas para **4.8**

Distancias de enlace (Å)		Ángulos diedros	
C1–O1	1.251 (4)	O1–C1–C2–H2	174 (2)
C1–O2	1.259 (5)	O2–C1–C2–H2	-8 (2)
C1–C2	1.550 (5)	C2–N–S–C9	-70.7 (3)
C2–N	1.472(4)		
N–S	1.553 (2)		
S–O3	1.448 (3)		
S–O4	1.459(2)		
S–Ci	1.777 (3)		
O2–K2	2.763(2)		
O3–K2	2.832(3)		
O4–K1	2.668(2)		
O5–K1	2.829(3)		
O5–K1	2.927(3)		
Ángulos de enlace (°)		Ángulos diedros	
O1–C1–O2	125.8 (3)		
C2–N–S	116.0 (2)		
N–S–C9	111.1 (1)		
O3–S–O4	114.1 (1)		

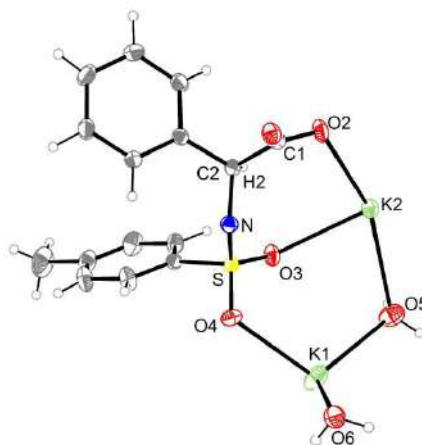
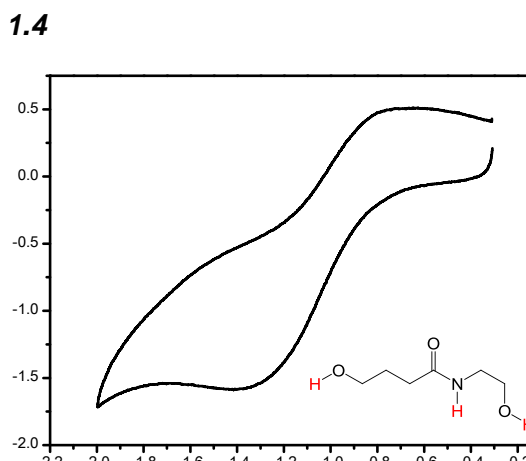
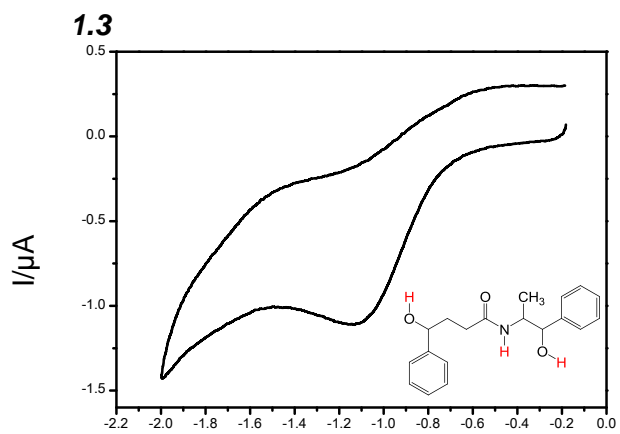
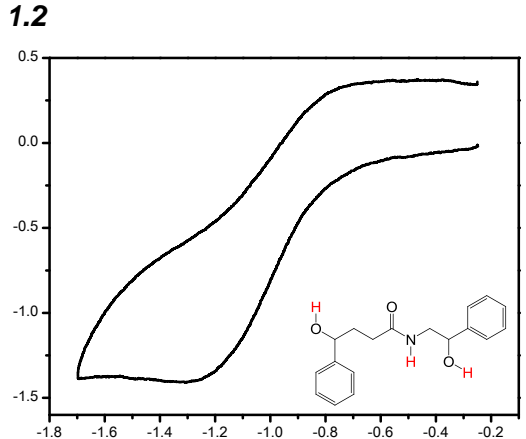
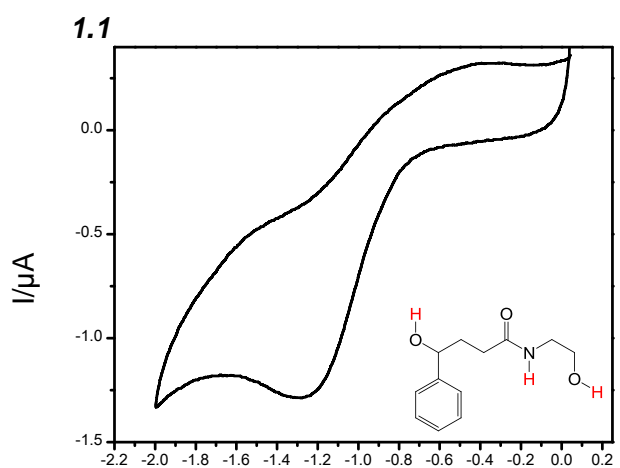
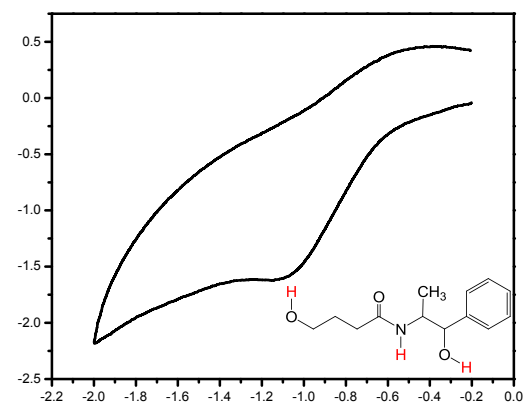
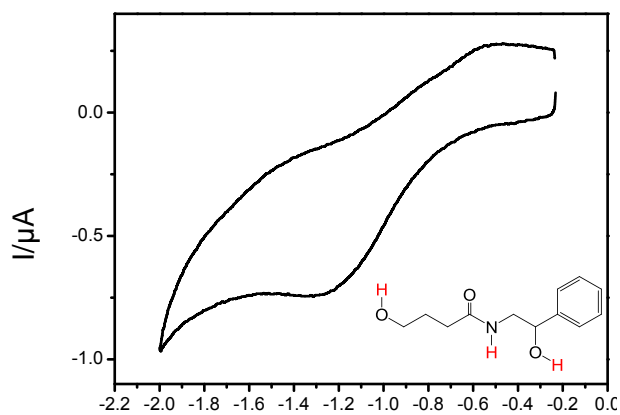


Tabla 11. Datos cristalográficos y detalles de refinamiento para **5.1**, **5.9**.

Compuestos	5.1 LSn(CH ₃) ₃	5.9 L ₂ S ₇ Bu ₂
Formula	C ₁₈ H ₂₃ NO ₄ SSn·1.5 (C _{0.50} H _{0.50} Cl _{1.50})	C ₉₂ H ₁₂₈ N ₄ O ₁₈ S ₄ Sn ₄
Peso molecular (uma)	587.52	2181.11
Tamaño del cristal/[mm]	0.2×0.1×0.1	0.75×0.25×0.18
Forma del cristal	Prisma	Fragmento
Color del cristal	Incoloro	Incoloro
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo especial	C2/c	P2 ₁
a [Å]	27.4144 (9)	13.82700 (2)
b [Å]	10.6513 (4)	27.5390 (5)
c [Å]	21.1838 (9)	14.0935 (3)
α = γ [°]	90.000	90.000
β [°]	123.425(1)	98.2559(10)
Volumen [Å ³]	5162.6 (3)	5310.93 (17)
Z	8	2
D _x (densidad calca) [Mg/m ³]	1.512	1.364
μ coeficiente de absorción [mm ⁻¹]	1.40	1.07
F(000)	2352	2232
Temperatura [K]	293	293
θ Rango de colección	2.7–27.5	2.9–27.1
	-34 ≤ h ≤ 34	-16 ≤ h ≤ 17
Rango de los índices	-13 ≤ k ≤ 13	-35 ≤ k ≤ 33
	-24 ≤ l ≤ 27	-14 ≤ l ≤ 18
Reflexiones medidas	12274	55079
Reflexiones independientes	5208	21209
Reflexiones observadas [I>2σ(I)]	3245	11908
R (int)	0.052	0.070
Parámetros	306	931
S, Certeza de ajuste	1.03	1.01
R [F ² >2σ(F ²)]	0.059	0.056
wR (F ²)	0.150	0.120

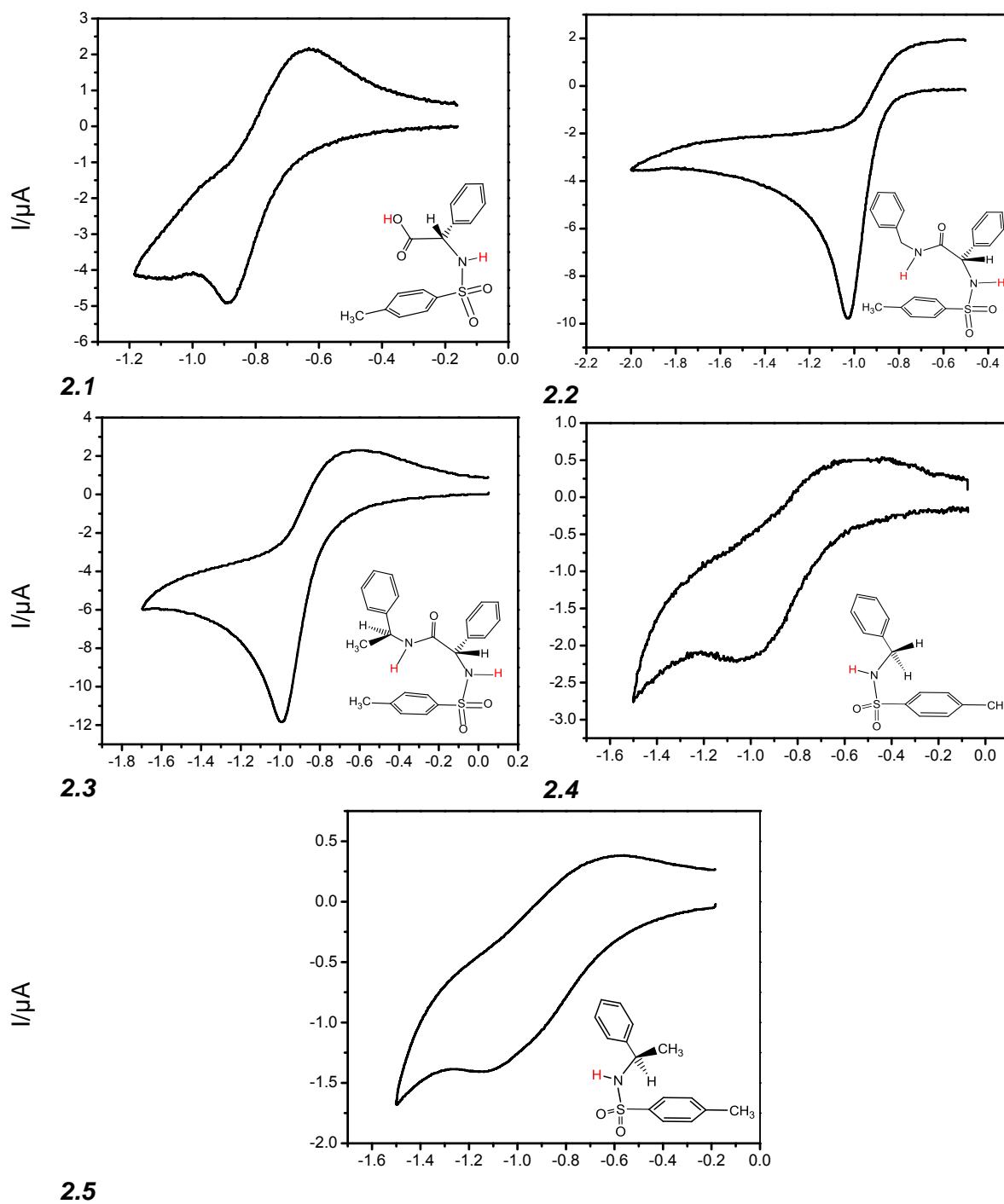
APÉNDICE B

VOLTAMPEROGRAMAS



E/V vs SCE

E/V vs SCE



E/V vs SCE

Figura 1. Comportamiento voltamperométrico de los ácidos **1.1–1.9**, **2.1–2.5** (2mM), obtenidos con 0.1M de $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ en DMSO a 0.1 Vs^{-1} .

APÉNDICE C

Cálculos *ab-initio* por HF/6-31+G*

Tabla 1. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los compuesto **1.1–1.3** (Hartree/Partícula).

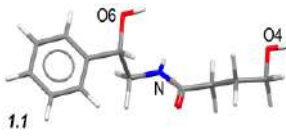
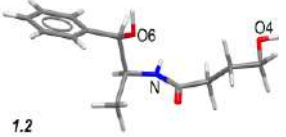
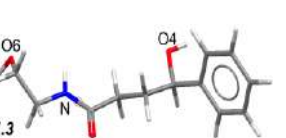
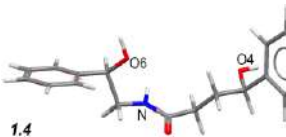
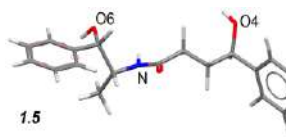
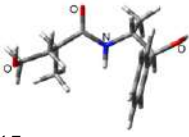
			
Corrección punto cero	0.300357	0.330452	0.300536
Corrección a la energía Térmica	0.316116	0.347407	0.316207
Corrección térmica de entalpía	0.317060	0.348351	0.317151
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.253623	0.282447	0.253464
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-743.083530	-782.076801	-743.083870
Suma de energías térmica y electrónica	-743.067770	-782.059846	-743.068198
Suma de entalpías electrónica y térmica	-743.066826	-782.058902	-743.067254
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-743.130263	-782.124806	-743.130942

Tabla 2. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los compuesto **1.4, 1.5 y 1.7** (Hartree/Partícula).

			
Corrección punto cero	0.387117	0.417308	0.359770
Corrección a la energía Térmica	0.406989	0.438323	0.378383
Corrección térmica de entalpía	0.407933	0.439268	0.379328
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.332205	0.362056	0.309511
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-972.549579	-1011.546260	-821.082294
Suma de energías térmica y electrónica	-972.529708	-1011.525245	-821.063681
Suma de entalpías electrónica y térmica	-972.528764	-1011.524301	-821.062736
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-972.604492	-1011.601513	-821.132553

- Estructuras optimizadas de mono, di, y trianiones derivados de los compuestos **1.1**, **1.2**, **1.4**, **1.8**.

1. Monoaniones

a) Los conformeros optimizados de los tres diferentes monoaniones derivados de los compuestos **1.1** fueron optimizados sin restricciones. La energía total relativa de los monoaniones fue corregida por la energía vibracional en el punto cero. Todas las energías de los conformeros obtenidos por desprotonación de los protones lábiles OH4, NH y O6 son referidas al monoanión más estable **1.1a** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$), Figura 1.

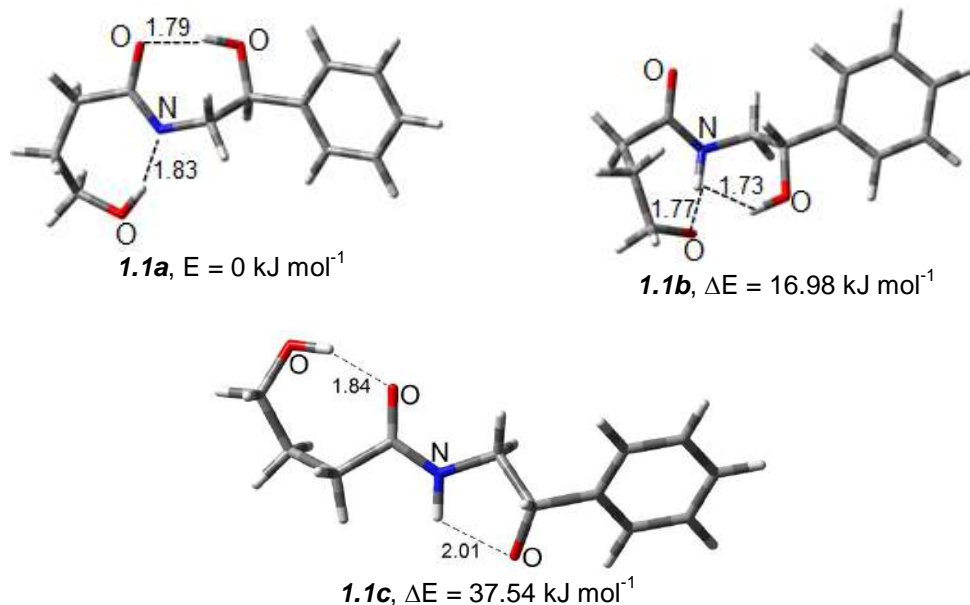
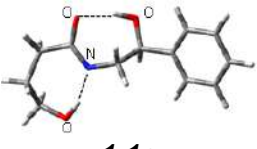


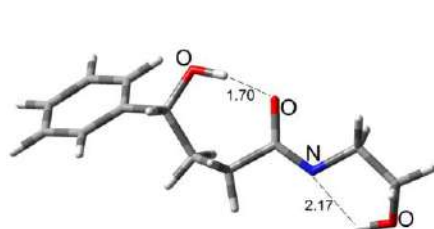


Figura 1. Monoaniones obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles NH, OH4 y OH6 en la hidroxiamida **1.1**.

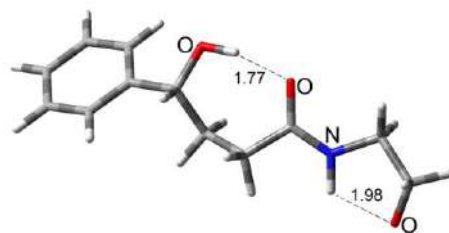
Tabla 3. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los monoaniones **1.1a–1.1c** (Hartree/Partícula).

	 1.1a	 1.1b	 1.1c
Corrección punto cero	0.287097	0.287134	0.286522
Corrección a la energía Térmica	0.301342	0.301073	0.301081
Corrección térmica de entalpía	0.302286	0.302018	0.302025
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.243128	0.244610	0.241597
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-742.533792	-742.527323	-742.519492
Suma de energías térmica y electrónica	-742.519548	-742.513383	-742.504932
Suma de entalpías electrónica y térmica	-742.518604	-742.512439	-742.503988
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-742.577761	-742.569847	-742.564416

b) Confórmeros optimizados sin restricciones de tres diferentes monoaniones derivados del compuesto **1.3**. La energía total relativa de los monoaniones fue corregida por la energía en el punto cero. Las energías son referidas a la molécula más estable en el monoanión **1.3a** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$), Figura 2.


1.3a, $E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$

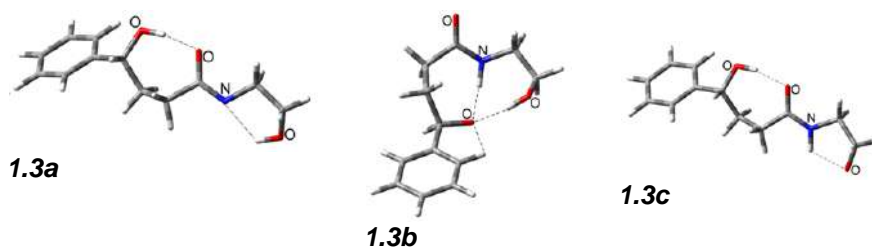
1.3b, $\Delta E = 4.53 \text{ kJ mol}^{-1}$



1.3c, $\Delta E = 63.12 \text{ kJ mol}^{-1}$

Figura 2. Monoaniones obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles NH, OH4 y OH6 en la hidroxiamida **1.3**.

Tabla 4. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los monoaniones **1.3a–1.3c** (Hartree/Partícula).



	1.3a	1.3b	1.3c
Corrección punto cero	0.286647	0.287345	0.287345
Corrección a la energía Térmica	0.301131	0.301426	0.301426
Corrección térmica de entalpía	0.302075	0.302370	0.302370
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.241688	0.244480	0.244480
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-742.532647	-742.530921	-742.530921
Suma de energías térmica y electrónica	-742.518163	-742.516840	-742.516840
Suma de entalpías electrónica y térmica	-742.517219	-742.515896	-742.515896
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-742.577606	-742.573786	-742.573786

c) Los conformeros optimizados de los tres diferentes monoaniones derivados de los compuestos **1.1** fueron optimizados sin restricciones. La energía total relativa de los monoaniones fue corregida por la energía vibracional en el punto cero. Todas las energías de los conformeros obtenidos por desprotonación de los protones lábiles OH4, NH y O6 son referidas al monoanión más estable **1.4a** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$).

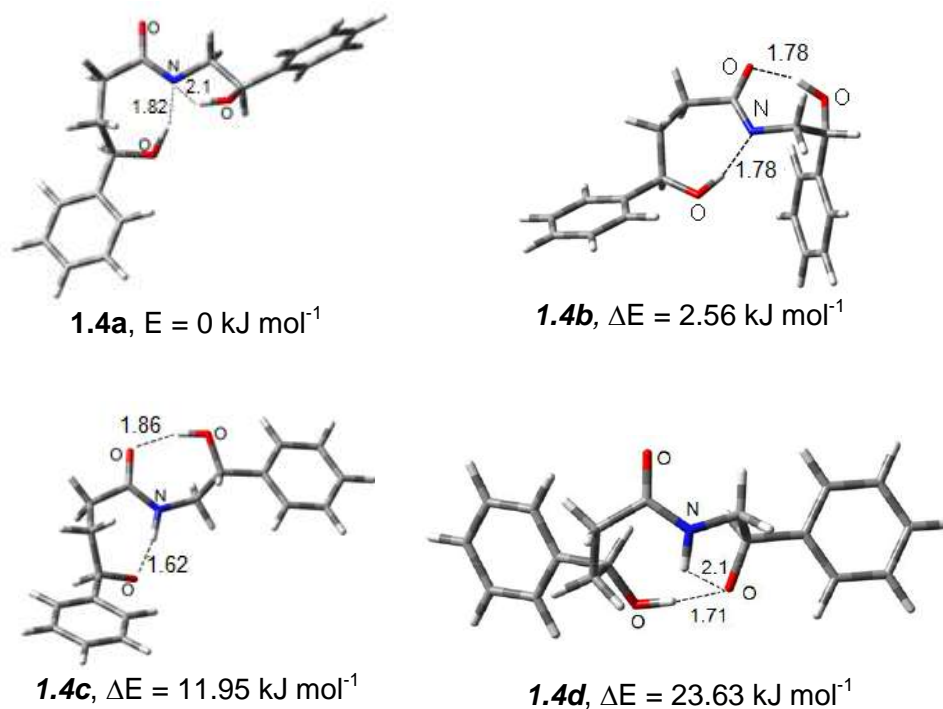


Figura 3. Monoaniones obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles NH, OH4 y OH6 en la hidroxiamida **1.4**.

Tabla 5. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los monoaniones **1.4a–1.4d** (Hartree/Partícula).

	1.4a	1.4b	1.4c
Corrección punto cero	0.372920	0.373560	0.372707
Corrección a la energía Térmica	0.391653	0.391932	0.391158
Corrección térmica de entalpía	0.392597	0.392876	0.392102
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.321038	0.321857	0.321885
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-972.003301	-972.002324	-971.998748
Suma de energías térmica y electrónica	-971.984568	-971.983952	-971.980297
Suma de entalpias electrónica y térmica	-971.983624	-971.983008	-971.979353
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-972.055183	-972.054027	-972.049570

d) Los confórmeros optimizados de los tres diferentes monoaniones derivados de los compuestos **1.1** fueron optimizados sin restricciones. La energía total relativa de los monoaniones fue corregida por la energía vibracional en el punto cero. Todas las energías de los confórmeros obtenidos por desprotonación de los protones lábiles OH4, NH y O6 son referidas al monoanión más estable **1.8a** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$).

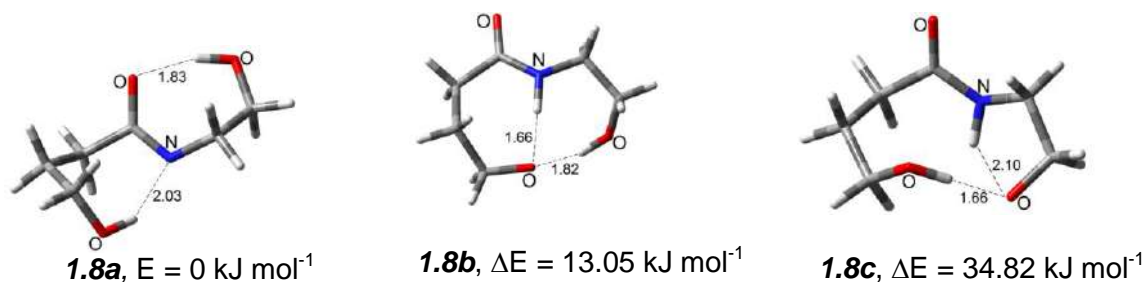


Tabla 5. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los monoaniones **1.8a–1.8c** (Hartree/Partícula).

	1.8a	1.8b	1.8c
Corrección punto cero	0.201184	0.200084	0.200278
Corrección a la energía Térmica	0.211184	0.210005	0.210133
Corrección térmica de entalpía	0.212128	0.210949	0.211077
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.164700	0.163988	0.164861
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-513.057685	-513.052714	-513.044421
Suma de energías térmica y electrónica	-513.047686	-513.042793	-513.034566
Suma de entalpías electrónica y térmica	-513.046741	-513.041849	-513.033622
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-513.094170	-513.088809	-513.079838

2. Dianiones

a) Los confórmeros optimizados de los tres diferentes dianiones derivados del compuesto **1.4**, fueron optimizados sin restricciones. La energía total relativa de los dianiones fue corregida por la energía en el punto cero. Todas las energías de los

conformeros obtenidos 6 son referidas al dianión más estable **1.4e** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$), Figura 4.

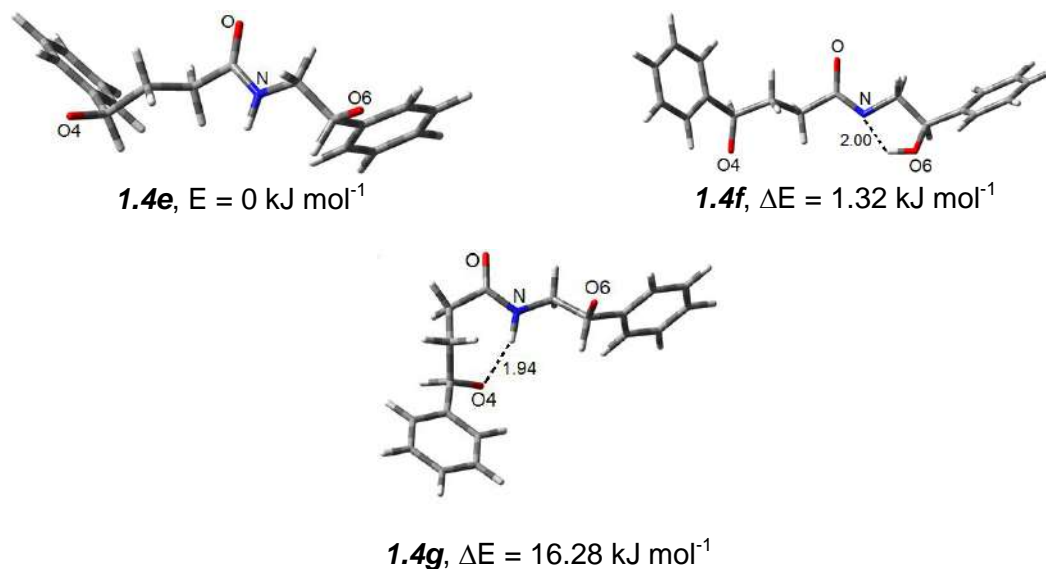


Figura 4. Dianiones obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles en la hidroxiamida **1.4**.

Tabla 6. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los dianiones **1.4e–1.4g** (Hartree/Partícula).

	1.4e	1.4f	1.4g
Corrección punto cero	0.356080	0.355427	0.355870
Corrección a la energía Térmica	0.374888	0.374506	0.374623
Corrección térmica de entalpía	0.375832	0.375450	0.375567
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.303682	0.301986	0.304116
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-971.311613	-971.312114	-971.305912
Suma de energías térmica y electrónica	-971.292804	-971.293035	-971.287159
Suma de entalpías electrónica y térmica	-971.291860	-971.292091	-971.286215
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-971.364010	-971.365554	-971.357666

b) Los conformeros optimizados de los tres diferentes dianiones derivados del compuesto **1.8**, fueron optimizados sin restricciones. La energía total relativa de los dianiones fue corregida por la energía en el punto cero. Todas las energías de los conformeros obtenidos 6 son referidas al dianión más estable **1.4d** ($E = 0 \text{ kJ mol}^{-1}$), Figura 5.

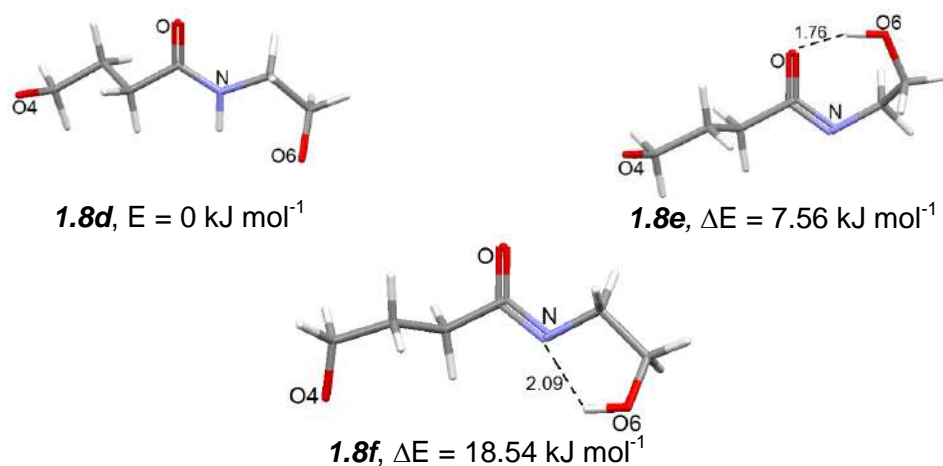


Figura 5. Dianiones obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles en la hidroxiamida **1.8**.

Tabla 7. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* de los dianiones **1.8d–1.8f** (Hartree/Partícula).

	1.8d	1.8e	1.8g
Corrección punto cero	0.181963	0.183077	0.182608
Corrección a la energía Térmica	0.192529	0.193352	0.193041
Corrección térmica de entalpía	0.193473	0.194296	0.193986
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.143745	0.145543	0.144513
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-512.350153	-512.347274	-512.343093
Suma de energías térmica y electrónica	-512.339587	-512.337000	-512.332660
Suma de entalpías electrónica y térmica	-512.338643	-512.336055	-512.331715
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-512.388371	-512.384808	-512.381188

Trianion

El confórmero optimizado del trianion **1.4h** fue optimizado sin restricciones. La energía total relativa del trianion fue corregida por la energía en el punto cero, Figura 6.

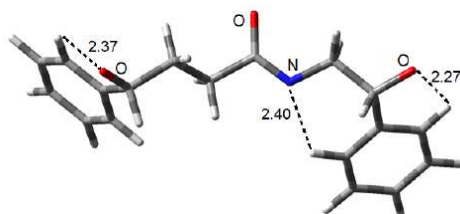
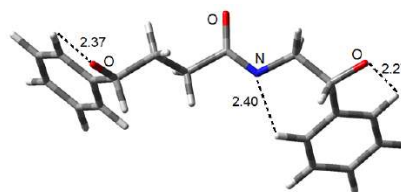


Figura 6. Trianion obtenidos por cálculos *ab-initio* por desprotonación de los protones lábiles en la hidroxiamida **1.4**.

Tabla 4. Información termoquímica por cálculos *ab-initio* del trianión **1.4h** (Hartree/Partícula).



1.4h	
Corrección punto cero	0.339652
Corrección a la energía Térmica	0.358296
Corrección térmica de entalpía	0.359240
Corrección térmica de energía libre de Gibbs	0.288224
Suma de energías electrónica y del punto-cero	-970.528187
Suma de energías térmica y electrónica	-970.509543
Suma de entalpias electrónica y térmica	-970.508599
Suma de las energías libres electrónica y térmica	-970.579615