



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE OXALAMIDAS DERIVADAS DE 1, 2-AMINOALCOHOLES Y ORTO- AMINOFENOLES”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

L I C E N C I A D A E N Q U I M I C A

PRESENTA:

LUZ MARIA ARAGON QUIROZ

ASESORA:

DRA. ANGELA. MARGARITA TLAHUEXTL ROMERO

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO, DICIEMBRE 2008



El presente trabajo de investigación se realizó bajo la dirección de la Dra. Angela Margarita Tlahuextl Romero en el laboratorio de química inorgánica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

Este trabajo de investigación se realizó con el financiamiento de **CONACYT** (Octubre de 2000 a diciembre del 2004) del proyecto: "Síntesis y reactividad de espiroarsoranos y arsoranos tricíclicos" (Ref J-33279-E), y por la beca otorgada (Id beca 7313) para obtener el grado de Licenciatura.

Así también, se utilizó el equipo de computo adquirido en enero de 2005 con los recursos **PROMEP de 1998** y hubo apoyo del proyecto UAEHGO-CA-17 (Acciones encaminadas a conservar y fortalecer la consolidación del CAQB del área académica de química del ICBI de la UAEH) aprobado por el **PROMEP en junio del 2004** para el cuerpo académico de Química Básica.

Parte de esta tesis fue presentada en:

- “En el 5º Taller de Química CINVESTAV “Jóvenes en la investigación” con el nombre de “SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE TIPO OXAMIDA DERIVADOS DE ETANOLAMINAS Y DE ORTOAMINOFENÓLES. Celebrado en la Ciudad de México, del 12 al 14 de noviembre del 2003.

DEDICATORIA

A MÍ

MAMÁ Y PAPÁ

JOSEFINA Y ALFREDO

Por su amor infinito, sus cuidados, sus consejos, su paciencia, por su apoyo incondicional, por su confianza, por haberme dado la libertad de tomar mis propias decisiones.

Mis éxitos siempre serán los suyos.

iiiLos amo!!!

Gracias mamá y papá.

AGRADECIMIENTOS

- A DIOS por darme la vida.
- A la Dra. A. Margarita Tlauextl por todo su apoyo, su tiempo y su infinita paciencia.
- A todos mis maestros de primaria, secundaria, CBTis y Universidad por su conocimiento impartido.
- A mis sinodales M. Araceli, Dr. Rafael, Dra. Noemí, Dr. José, Dra. Susana y Dr. Carlos por su tiempo y atención.
- A mi mamá y papá porque nunca me han dejado sola, gracias por su esfuerzo, por darme la vida, por darme su vida. ¡¡¡LOS AMO!!!
- A mis hermanos: Alfredo, Joaquín, Simón y Yola que han sido mi ejemplo. Los quiero mucho HERMANOS.
- A mis sobrinos: Tonsito, Nino, Mimi, Cokis, Carmelita, Chinito, Chili, yoyo y Ruli. que los quiero tanto, por darme mucha felicidad y ser parte de mi motivación... Siempre serán mis niños...
- A mi amiga Antonia por toda una vida de amistad, de amor, de complicidad, conocimiento, diversión, ataques de risa y muchas cosas más.
- A mis amigos Javier y Osvaldo por su amistad, compartir su vida conmigo, dejarme ser parte de su equipo de trabajo...Gracias amigos su ayuda fue vital para mi formación.
- A mi amiga Raquel. Por su amistad, desveladas, apoyo moral, y todo lo que hemos vivido juntas. Gracias amiga y solo me resta decir... ¡¡¡Lo logramos!!!
- A los amigos que siguieron su camino lejos Pedro, Omar, Héctor, Moisés, Yadira, Alejandra y Yesenia. Gracias amigos donde quiera que se encuentren.
- A Sarita (Biblioteca central) por la sonrisa de cada día y por todo el apoyo...
- A Sra. Poli, Sr. Javier, Judith, Yes, Gera y Yoali. Por su cariño y Hospitalidad.
- Y a JAVIER, el gran regalo que me dio mi universidad: el amor en mi vida, por ser mi apoyo incondicional, por no quitar el dedo del renglón, porque siempre esta a mi lado, por enseñarme que los sueños son para hacerlos realidad, por compartir su vida conmigo... ¡¡¡TE AMO GRF!!!...

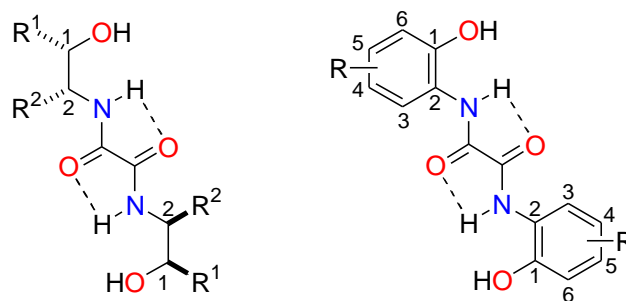
ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. ANTECEDENTES	3
2.1. Síntesis de oxalamidas	3
2.2. Análisis estructural y usos de las oxalamidas	4
2.2.1. Resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{15}N	5
2.2.2. Difracción de rayos X y espectroscopía en el IR	7
2.2.3. Síntesis de compuestos derivados de oxalamidas	8
3. OBJETIVOS	10
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	11
4.1. Síntesis de los ligantes de tipo oxalamida 1-5	11
4.2. Resonancia magnética nuclear de los compuestos 1-5	12
4.2.1. RMN de ^1H de los compuestos 1-5	12
4.2.2. RMN de ^{13}C de los compuestos 1-5	21
4.2.3. RMN de ^{15}N de los compuestos 1-5	24
4.3. Espectroscopía en el Infrarrojo de los compuestos 1-5	25
4.4. Difracción de rayos X del compuesto 5	27
4.5. Espectrometría de masas	30
5. CONCLUSIONES	33
6. PARTE EXPERIMENTAL	34
7. REFERENCIAS	36

1. INTRODUCCIÓN

Las oxalamidas son moléculas orgánicas que en disolución normalmente se encuentran en su forma neutra. Además, estas moléculas tienen diversas aplicaciones en el área de la síntesis química. Por ejemplo, se han utilizado como precursores para la obtención de macrociclos, heterociclos, ligantes polidentados y compuestos de coordinación. Por otra parte, se han realizado estudios de oxalamidas por resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía en el infrarrojo y difracción de rayos X para determinar equilibrios tautoméricos y la existencia de interacciones por puente de hidrógeno *intra* e *intermoleculares*, que determinan la conformación molecular. Así, las oxalamidas podrían servir como modelo en el estudio conformacional de biomoléculas como péptidos, proteínas y otros sistemas bioquímicos¹⁻¹⁰.

En este trabajo se presenta la síntesis de las oxalamidas **1-5** derivadas de etanolaminas y *orto*-aminofenoles (Figura 1). También se llevó a cabo el análisis estructural de **1-5** por resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C, ¹⁵N, y difracción de rayos X de **5**, espectroscopía en el infrarrojo y espectrometría de masas. Los compuestos **1** y **2** ya han sido reportados; sin embargo, no se conocen los estudios en disolución por RMN.



Donde:

- | | |
|---------------------------------------|----------------------|
| 1. $R^1 = R_2 = H$ | 4. $R = CH_3$ en C-3 |
| 2. $R^1 = CH_3$, $R_2 = H$; C-1 (S) | 5. $R = CH_3$ en C-4 |
| 3. $R^2 = H$, $R_2 = CH_3$; C-2 (R) | |

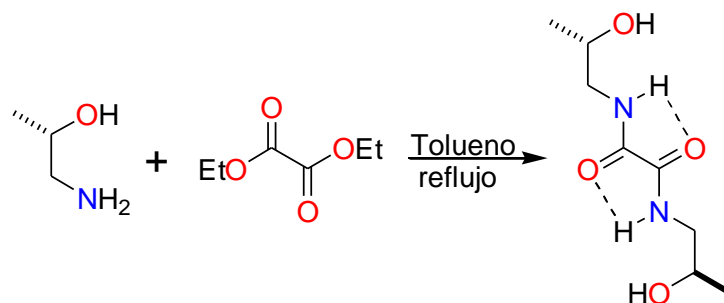
Figura 1. Oxalamidas derivadas de etanolaminas (**1-3**) y *orto*-aminofenoles (**4-5**).

2. ANTECEDENTES

2.1. Síntesis de oxalamidas

Algunas oxalamidas han sido sintetizadas por medio de reacciones de sustitución nucleofílica a partir de dos equivalentes de aminas primarias con un equivalente de oxalato de dietilo¹¹ (Método A) o dicloruro de 2,2-dimetilmanolilo¹² en presencia de dos equivalentes de trietilamina (Et₃N) (Método B), como se muestra en la (Figura 2).

Método A



Método B

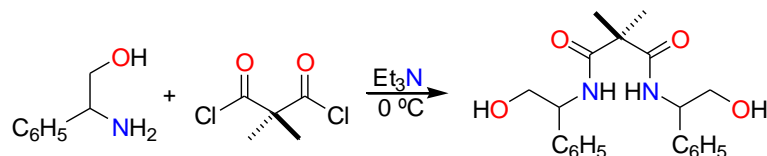


Figura 2. Síntesis de amidas derivadas de oxalato de dietilo (**Método A**) ó dicloruro de 2,2-dimetilmanolilo (**Método B**).

El método de síntesis **A** es usado para sintetizar oxalamidas derivadas de *orto*-aminofenoles con la variante de que la materia prima inicial es la benzoquinona y la etilendiamina, lo que involucra una reacción de aminación, seguida de la reacción de sustitución nucleofílica¹³ (Figura 3).

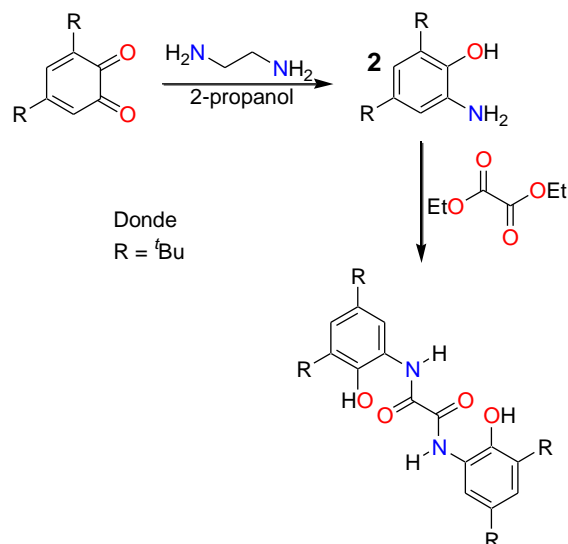


Figura 3. Síntesis del N^1, N^2 -bis(2-hidroxi-3,5-ditercfenil)etandiamida utilizando la 3,5-ditert-butilbenzo-1,2-quinona como precursor.

2.2. Análisis estructural y usos de las oxalamidas.

Diversas oxalamidas derivadas de *orto*-aminofenoles y de *norefedrina* o *norpseudoefedrina* han sido estudiadas por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , análisis por difracción de rayos X y espectroscopía en el infrarrojo^{14,15} (Figura 4). De los estudios realizados se descarta que en estos sistemas exista una contribución importante del tautómero etandiamídico y del confórmero *cis* (Figura 5).

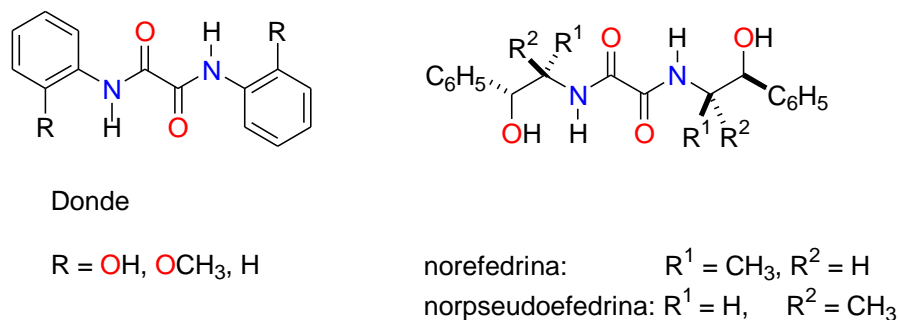


Figura 4. Oxalamidas en su conformación más estable (*trans*).

Por otra parte se ha estudiado la conformación *cis* y *trans* del sistema dicarbonílico por mecánica molecular y se encontró que el conformero *trans* es 9.96 kcal mol⁻¹ más estable con respecto a la conformación *cis*. La conformación *trans* favorecida ha sido atribuida a las interacciones *intramoleculares* por puente de hidrógeno, las cuales conducen a la formación de dos anillos quelato de cinco miembros (Figura 5)¹⁶.

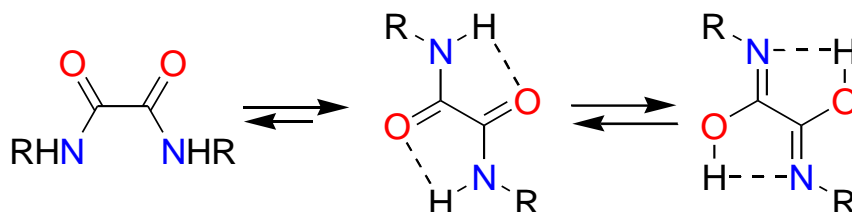


Figura 5. Conformeros *cis* y *trans* de oxalamidas y equilibrio tautomérico oxalamida-ácido etandiamídico.

2.2.1. Resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹⁵N

La RMN de ¹H ha sido utilizada para determinar la existencia de interacciones *intramoleculares* por puente de hidrógeno¹⁷⁻¹⁸. Se ha demostrado que existe una relación directa entre el desplazamiento químico del hidrógeno amídico con la temperatura ($\Delta\delta/\Delta T$)^{17,18}. Si el valor absoluto de la pendiente ($\Delta\delta/\Delta T$) es mayor a 4X10⁻³ ppm/ K, indica que el hidrógeno amídico se encuentra solvatado por el disolvente o formando enlaces de hidrógeno *intermoleculares* con otra molécula, mientras que valores por debajo de 3 X 10⁻³ ppm/ K se atribuyen a la presencia de enlaces de hidrógeno *intramoleculares*²⁹.

La RMN de ¹H de ligantes oxalamida derivados de *orto*-aminofenoles ha mostrado que presentan enlaces de hidrógeno *intramoleculares* tricéntricos (bifurcados) y que este tipo de enlace es favorecido por el arreglo plano que las moléculas suelen adoptar. Cuando las moléculas pierden su planaridad, el enlace de hidrógeno *intramolecular* tricéntrico comienza a debilitarse y sólo se llega a formar un enlace de hidrógeno simple^{14, 15}.

Otro resultado importante ya reportado es el desplazamiento químico (δ) de ^1H a frecuencias altas de los hidrógenos *orto* al grupo oxalamida. El (δ) ^1H se ha atribuido a las interacciones *intramoleculares* entre los hidrógenos *orto* al grupo oxalamida con los oxígenos carbonílicos ($\text{C-H}\cdots\text{O}=\text{C}$) que conducen a que se fije la conformación molecular *Z,Z*^{14,15,20,22} (Figura 6).

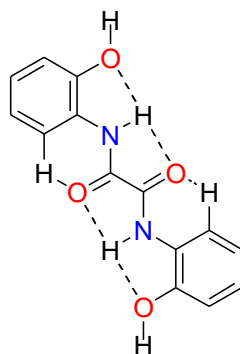


Figura 6. Conformación *Z,Z* del *N*¹,*N*²-bis(2-hidroxifenil)etandiamida.

A diferencia de las oxalamidas derivadas de los *orto*-aminofenoles, las interacciones *intramoleculares* por puente de hidrógeno tricéntrico son menos favorecidas en los compuestos oxalamídicos derivados de etanolaminas. Esto se debe a la estereoquímica y a la conformación de las etanolaminas¹⁴.

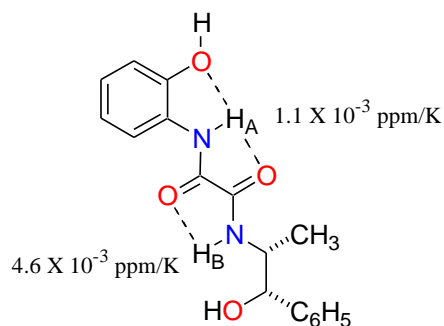


Figura 7. Desplazamiento químico (δ) de los hidrógenos H_a y H_b en función a la temperatura ($-\Delta\delta/\Delta T$).

La RMN de ^{15}N ha sido empleada para determinar el tautómero amida, así los desplazamientos químicos reportados para el grupo amida son de -254 a -266 ppm con valores de constante de acoplamiento $^{15}\text{N} - ^1\text{H}$ de 90 a 92 Hz. Estos datos muestran la geometría trigonal del átomo de nitrógeno y que los hidrógenos residen en los átomos de nitrógeno, por lo que se descarta la existencia del tautómero ácido etandiamídico (Figura 7)³⁵.

2.2.2. Difracción de rayos X e IR

La difracción de rayos X permite corroborar las interacciones *intramoleculares* por puente de hidrógeno observadas en disolución por RMN. Las distancias de enlace que se encuentran por debajo de la suma de los radios de van der Waals son considerados como enlaces de hidrógeno²². Por ejemplo, Hamilton *et al.* han reportado enlaces de hidrógeno *intramoleculares* tricéntricos formando anillos de cinco y seis miembros ($\text{N}\cdots\text{H} = 2.20$ a 2.22 Å y $\text{NH}\cdots\text{OC} = 1.62$ a 2.0 Å)²³ (Figura 8).

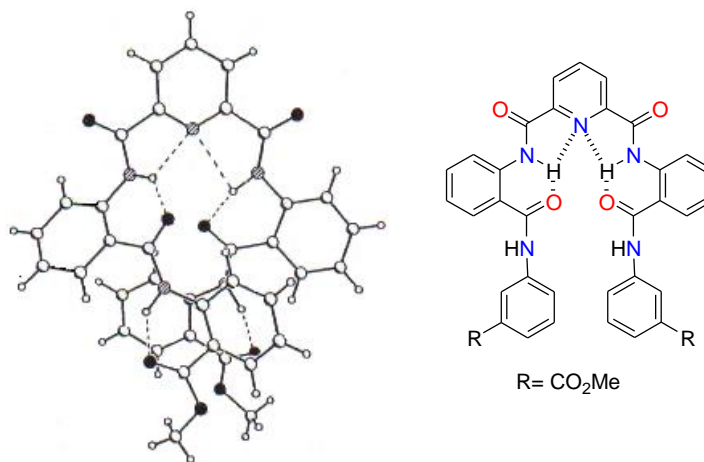


Figura 8. Estructura de rayos X donde se muestra la formación de enlaces de hidrógeno *intramoleculares*.

Así, la distancia de 1.54 Å o de 1.53 Å **OC-CO** es indicativo de que no existe conjugación de tipo π a través del enlace **C-C¹⁵** (Figura 9).

Adicionalmente los espectros de infrarrojo¹⁴ en KBr muestran que la frecuencia de vibración de tensión **C-O** se encuentra entre 1648 y 1680 cm^{-1} y la de **N-H** de 3248 a 3403 cm^{-1}

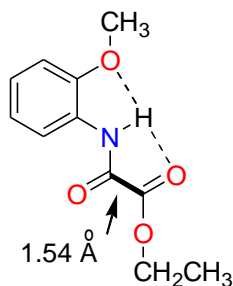


Figura 9. Estructura molecular de oxalamida con distancia de enlace C-C de 1.54 Å.

De los resultados obtenidos por RMN, difracción de rayos X e infrarrojo se concluye que los ligantes oxalamídicos con grupos hidroxilo presentan una conformación adecuada para reaccionar como bases de Lewis (por parte de los átomos de oxígeno y de nitrógeno) o como ácidos de Brønsted y Lowry (por parte de los NH y OH).

2.2.3. Síntesis de compuestos derivados de oxalamidas

Las oxalamidas derivadas de *orto*-aminofenoles y etanolaminas son reactivos utilizados en la síntesis de: halogenuros de alquinoxalamidas (**A** en Figura 10)²⁴ oxazolinas (**B**)^{11,23}, diaminas (**C**)²⁵, oxazaborolidinas (**D**)²⁶, fosforanos tricíclicos (**E**)²⁷, oxafosfolidinas (**F**)²⁸, y compuestos de coordinación (**H, I, J**)^{24,29}. Es importante señalar que para los halogenuros de alquinoxalamida la conformación de los grupos carbonílicos es *trans*, al igual que en los compuestos de coordinación binucleares y las fosfolidinas. Mientras que en el fosforano, los

grupos carbonílicos adquieren conformación *cis*. Esto se debe a la estequiometría y a que termodinámicamente las especies pentacoordinadas de fósforo son más estables.

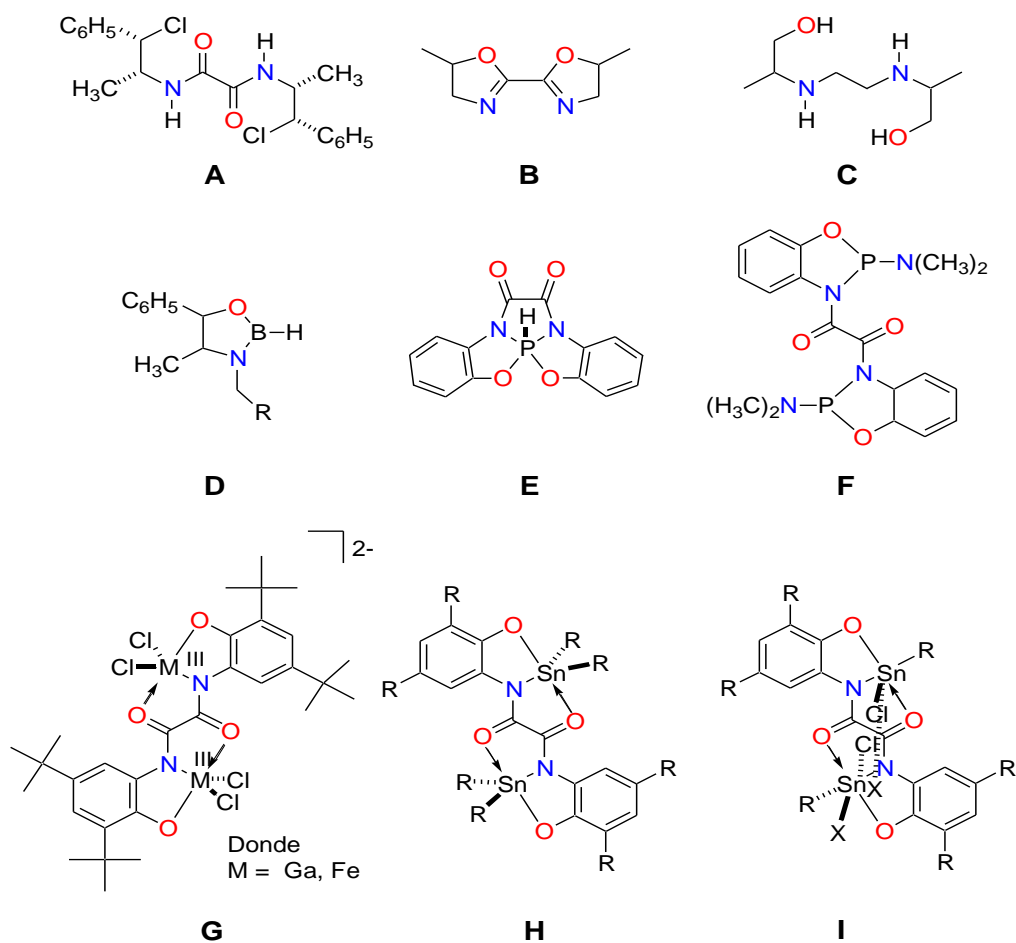
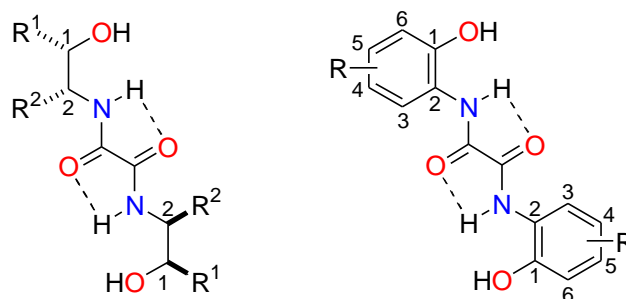


Figura 10. Halogenuro de alquil oxalamida **A**; Oxazolinas **B**; Diaminas **C**; Oxazaborolidinas **D**; Fosforano **E**; Fosfolidina **F**; Compuestos de coordinación con Ga y Fe **G**; Compuestos de estaño **H** : R' = *n*-Bu, R = *t*-Bu o R' = Ph, R = *t*-Bu; R' = *n*-Bu, R = *t*-Bu X = Cl o Ph, R = *t*-Bu, X = EtOH **I** .

Puesto que las oxalamidas tienden a formar puentes de hidrógeno *intra* e *intermoleculares* fácilmente, estos compuestos se constituyen como modelos moleculares útiles para el estudio de las interacciones débiles y cómo modifican las propiedades termodinámicas de las moléculas³¹.

3. OBJETIVO GENERAL

1. Sintetizar los compuestos de tipo oxalamida **1-5** (Figura 11) y caracterizar mediante: la RMN de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , en una y dos dimensiones, espectroscopía en el infrarrojo y en los casos que sea posible la difracción de rayos X de monocristal.



Donde:

- | | |
|---|------------------------------------|
| 1. $\text{R}^1 = \text{R}_2 = \text{H}$ | 4. $\text{R} = \text{CH}_3$ en C-3 |
| 2. $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}_2 = \text{H}$; C-1 (S) | 5. $\text{R} = \text{CH}_3$ en C-4 |
| 3. $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$; C-2 (R) | |

Figura 11. Compuestos de tipo oxalamida **1-5**.

3.1. OBJETIVOS ESPECIFICOS

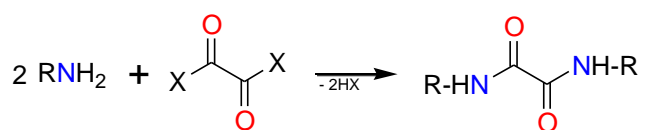
1. Determinar la conformación molecular más estable para los grupos oxamida en los compuestos **1-5**.
2. Determinar la existencia y tipo de enlace de hidrógeno que se pueda formar en los compuestos **1-5**.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A continuación se presenta la síntesis de cinco oxalamidas (**1-5**) y el análisis conformacional por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{15}N , difracción de rayos X de **5** y espectroscopía en el infrarrojo.

4.1 Síntesis de los ligantes de tipo oxalamida 1-5

Los compuestos **1-3** se sintetizaron a partir de la reacción de dos equivalentes de los respectivos 1,2-aminoalcoholes con un equivalente de oxalato de dietilo utilizando tolueno como disolvente. Los compuestos **4** y **5** se obtuvieron a partir de un equivalente de cloruro de oxalilo con dos equivalentes de los respectivos 2-aminofenoles en presencia de dos equivalentes de trietilamina, utilizando diclorometano como disolvente (Figura 12).



Donde: X = Cl, OCH₂CH₃

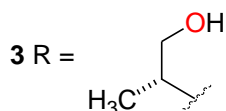
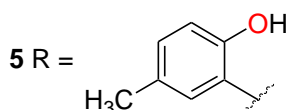
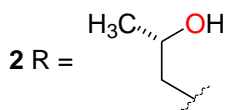
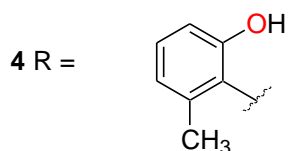
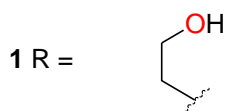


Figura 12. Síntesis de los compuestos **1-5**

4.2. Resonancia magnética nuclear de los compuestos 1-5

Los compuestos **1-5** son moléculas disimétricas y en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se observó únicamente la mitad del número total de señales. La asignación de los hidrógenos de los compuestos se realizó por experimentos de correlación heteronuclear (HETCOR) de $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ y HETCOR $^{13}\text{C}/^1\text{H}$.

4.2.1. RMN de ^1H de los compuestos 1-5

Los hidrógenos hidroxílicos de los compuestos **1-3** presentaron señales de resonancia desplazados a frecuencias bajas (4.73-4.89 ppm) característicos de hidrógenos lábiles,³⁶ mientras que los hidrógenos amídicos de **1-3** (8.31-8.56 ppm) están desplazados a frecuencias altas (Tabla 1, Página 14) respecto al resto de los núcleos de hidrógeno en estas moléculas y en general, de los **N-H** de monoamidas²⁵ reportadas en la literatura. Estos desplazamientos químicos (**N-H**) se atribuyen a interacciones por puente de hidrógeno *intramoleculares* entre el grupo carbonilo y el hidrógeno amídico (**N-H...OC**), similar a lo observado en amidas y oxalamidas derivadas de la norefedrina y norpseudoefedrina¹⁴.

Por otra parte, se hicieron experimentos de temperatura variable de RMN de los compuestos **1-3** y los valores absolutos del cambio de desplazamiento químico con respecto a la temperatura ($\Delta\delta/\Delta T$) para el grupo **NH** se encuentran en el intervalo de 3.3 a 3.8×10^{-3} ppm/ K (Gráfica 1, Página 20), por lo tanto, no es posible establecer interacciones *intramoleculares* de los **N-H** por puente de hidrógeno tricéntrico a partir de éstos resultados. Sin embargo, al analizar los acoplamientos entre los protones en los espectros determinados a temperatura ambiente, se encuentra que los grupos hidroxílicos en los compuestos **1** y **3** se acoplan a tres enlaces del mismo modo que los hidrógenos **N-H** también se acoplan a tres enlaces en **2** y **3**. Por otra parte, para **2** y **3** es evidente la diastereotopía de los hidrógenos **CH₂**, estos núcleos de hidrógeno tienen desplazamientos químicos distintos y por lo tanto presenta entre sí acoplamientos

geminales. Es importante resaltar que a medida que se aumenta la temperatura, los hidrógenos de **OH** y **NH** pierden la multiplicidad y aparecen como señales simples. Así mismo, la multiplicidad de los hidrógenos metilénicos en posición geminal a los grupos **OH** en los compuestos **1** y **3** se simplifica y las señales aparecen simples. Por otra parte, las señales debido a los hidrógenos metilénicos en posición alfa al átomo de nitrógeno mantienen su multiplicidad en los compuestos **1** y **2** (Figuras 14-16, Páginas 15-17). Estos resultados permiten concluir que es posible la interacción *intramolecular* tricéntrica del hidrógeno **NH** en los compuestos **1-3**. Además, esto produce la formación de estructuras moleculares con pseudociclos de cinco miembros (Figura 13).

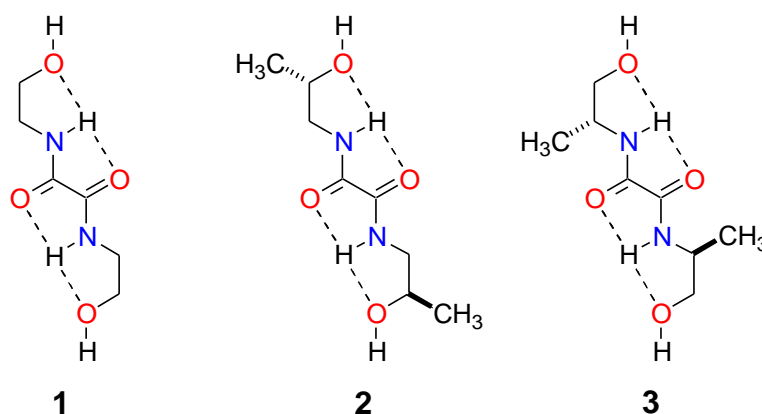
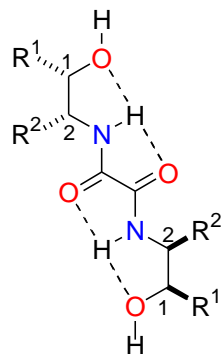


Figura 13. Oxalamidas **1-3** con la presencia de enlaces de hidrógeno *intramoleculares* tricéntricos.

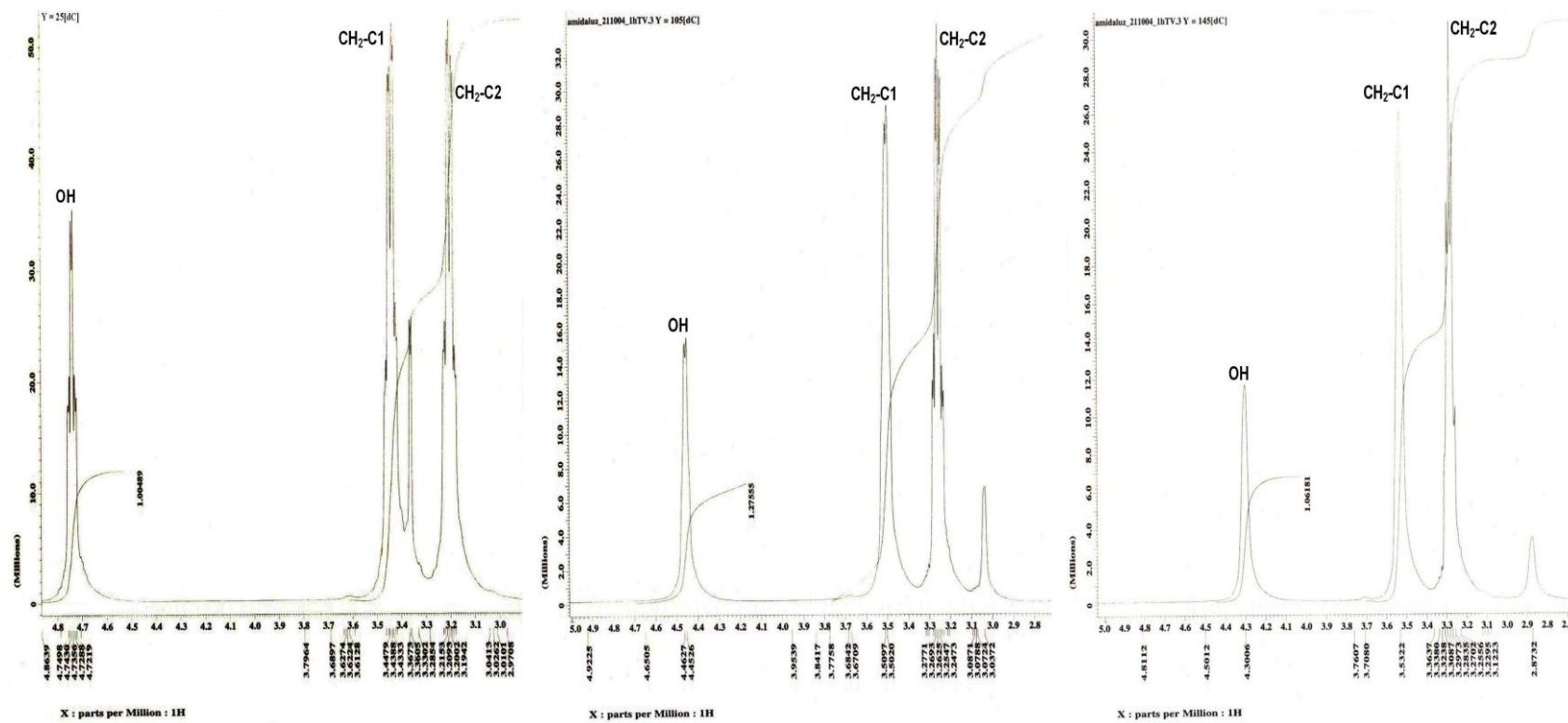
Tabla 1. RMN de ^1H (en ppm) para las oxalamidas **1-3** con DMSO-d6 como disolvente.



Donde

1. $\text{R}^1 = \text{R}_2 = \text{H}$
2. $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$; C-1 (S)
3. $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$; C-2 (R)

Compuesto	Ha-C1	Hb-C1	Ha-C2	Hb-C2	CH ₃	O-H	N-H
1	3.44	3.44	3.20	3.20		4.73	8.56
2	3.72		3.12	3.05	1.01	4.89	8.44
3	3.38	3.33	3.80		1.07	4.77	8.31

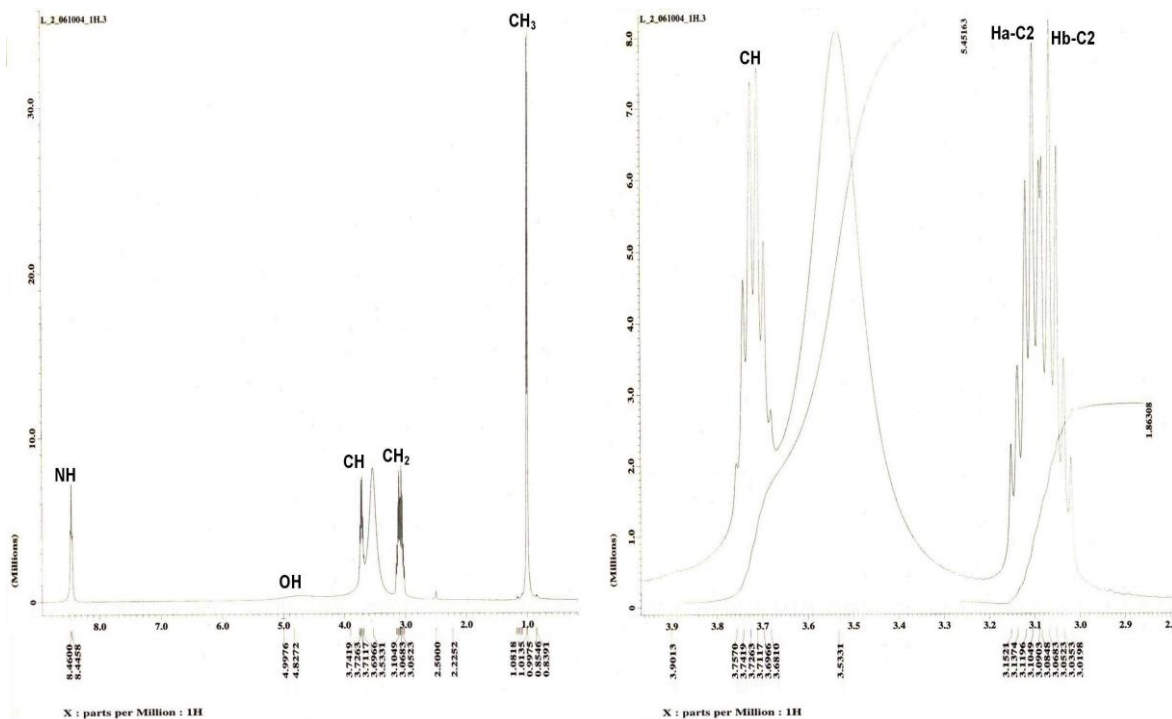


A)

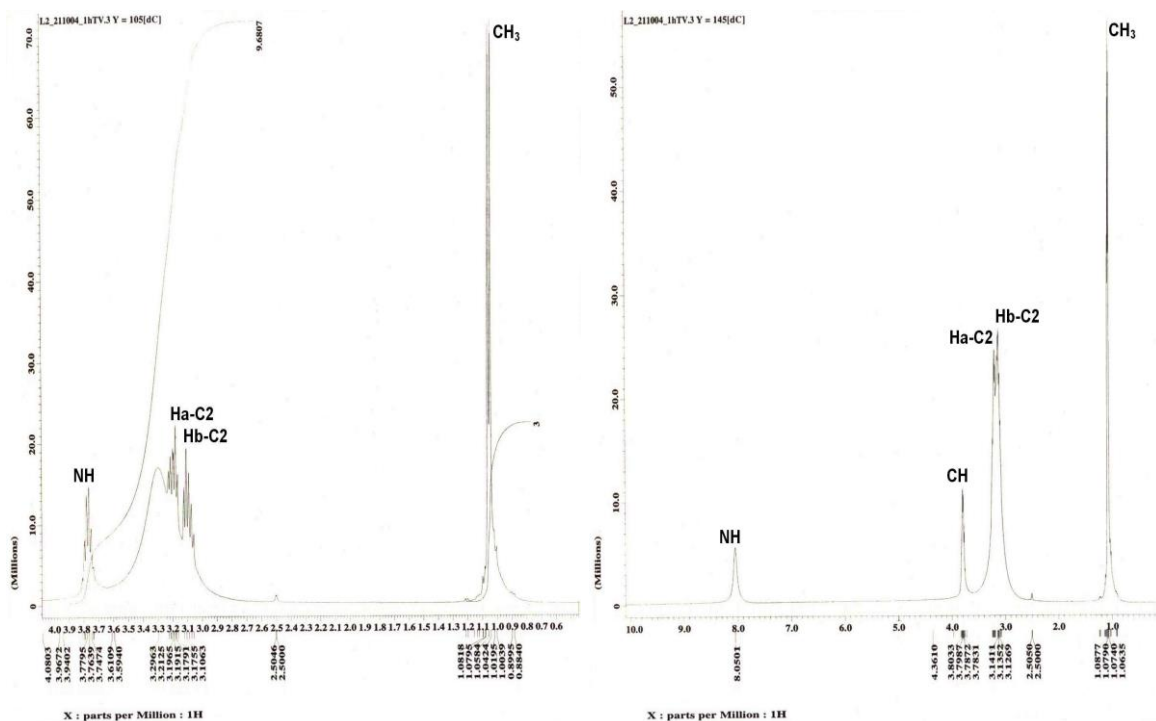
B)

C)

Figura 14. Espectros de RMN de H¹(en DMSO-d₆) del compuesto **1** a diferentes temperaturas. A) 25 °C; B) 105 °C; C) 145 °C.



A)



B)

C)

Figura 15. Espectros de RMN de H¹ (en DMSO-d₆) del compuesto 2 a diferentes temperaturas. A) 25 °C; B) 105 °C; C) 145 °C.

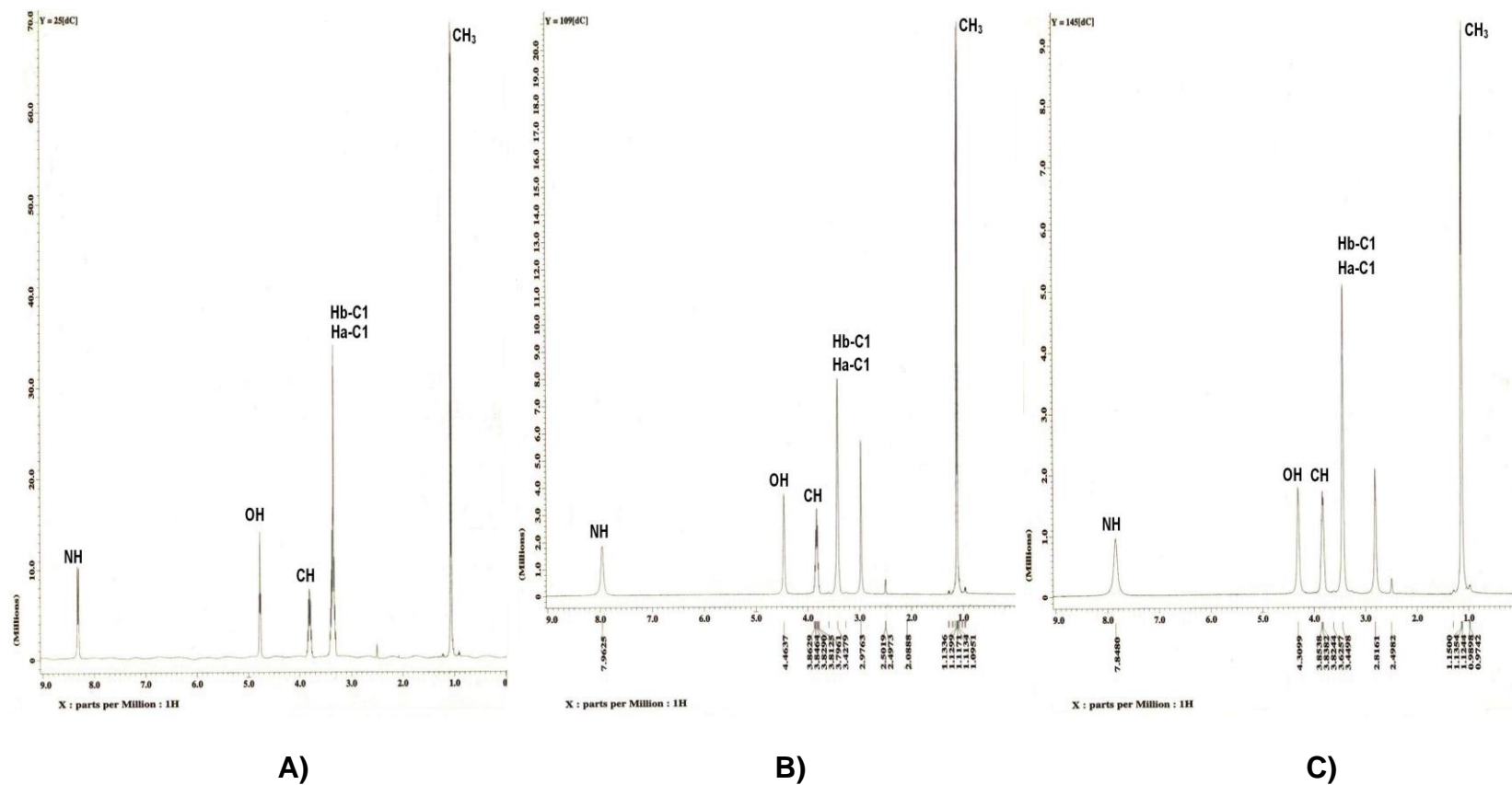


Figura 16. Espectros de RMN de ^1H (en DMSO-d_6) del compuesto **3** a diferentes temperaturas. A) 25 °C; B) 109 °C; C) 145 °C.

Las señales de resonancia de los hidrógenos fenólicos ($\delta = 9.45$ y 10.15) y amídicos ($\delta = 9.77$ y 9.83) en **4** y **5** (Tabla 2, Página 19) se encuentran en los intervalos de sistemas oxalamídicos similares en los cuales hay una interacción *intramolecular* por puente de hidrógeno tricéntrico (interacción de **NH** con el **CO** y el **OH**). Por otra parte, el hidrógeno *orto* al grupo amida en **5** se encuentra desplazado a frecuencias por arriba de 7.0 ppm, lo cual indica que el efecto donador del grupo metilo *meta* al grupo amida no impide la posible interacción *intramolecular* **C3-H---OC** adicional, similar a lo observado en amidafenoles derivados de *N*-(*p*-toluensulfonyl) aminoácidos²¹ ($\delta = 7.53 - 7.20$).

Los experimentos de temperatura variable de **4** mostraron un valor absoluto de 3.2×10^{-3} ppm/ K para $\Delta\delta/\Delta T$ en los hidrógenos **NH** (Gráfica 2, Página 20). Este resultado se encuentra en un valor límite al que normalmente presentan las interacciones de hidrógeno tricéntricas lo que indica que el efecto donador del grupo metilo en posición *orto* al grupo amídico causa que se pierda ligeramente la planaridad de la molécula y la fuerza del enlace de hidrógeno bifurcado disminuya. Sin embargo, para el compuesto **5** se observa un valor absoluto $\Delta\delta/\Delta T = 2.9 \times 10^{-3}$ ppm/ K para el hidrógeno NH (Gráfica 2, Página. 21) lo cual indica que la presencia del grupo metilo no afecta la planaridad de esta molécula y exista un enlace *intramolecular* tricéntrico más fuerte que en **4** (Figura 17).

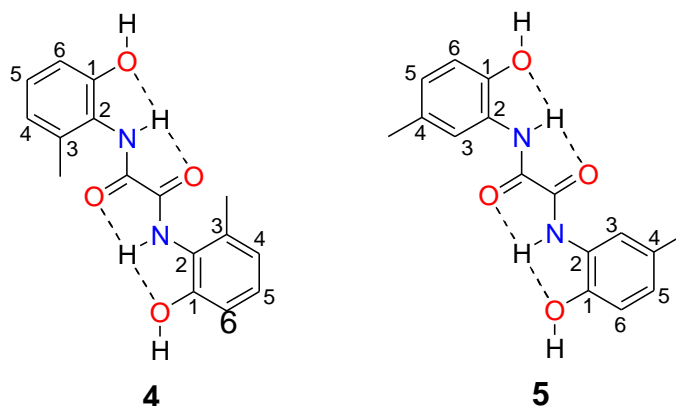
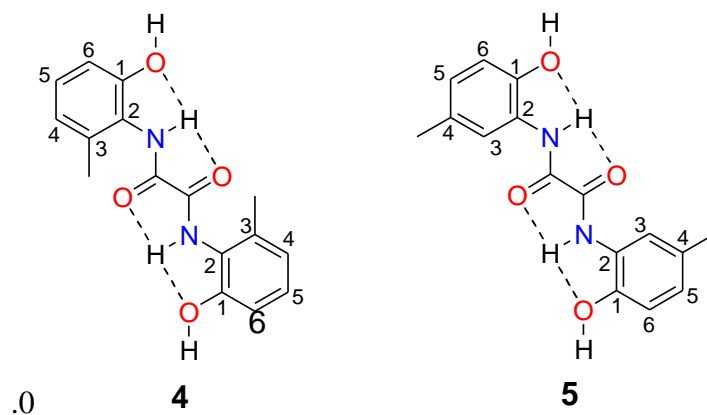
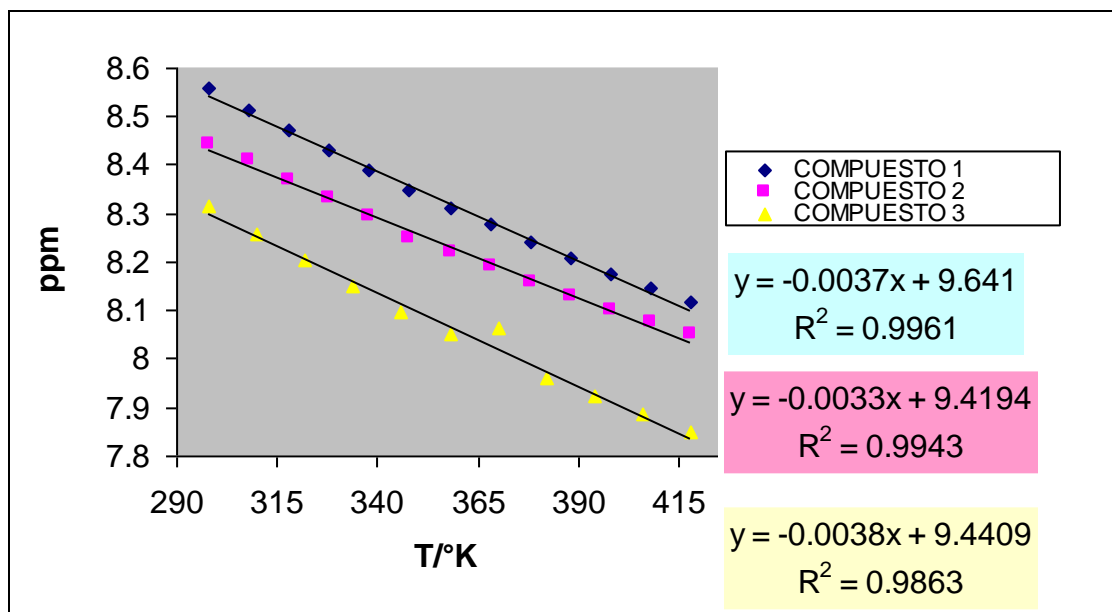


Figura 17. Compuesto **4** y **5** formando puentes de hidrogeno *intramoleculares*

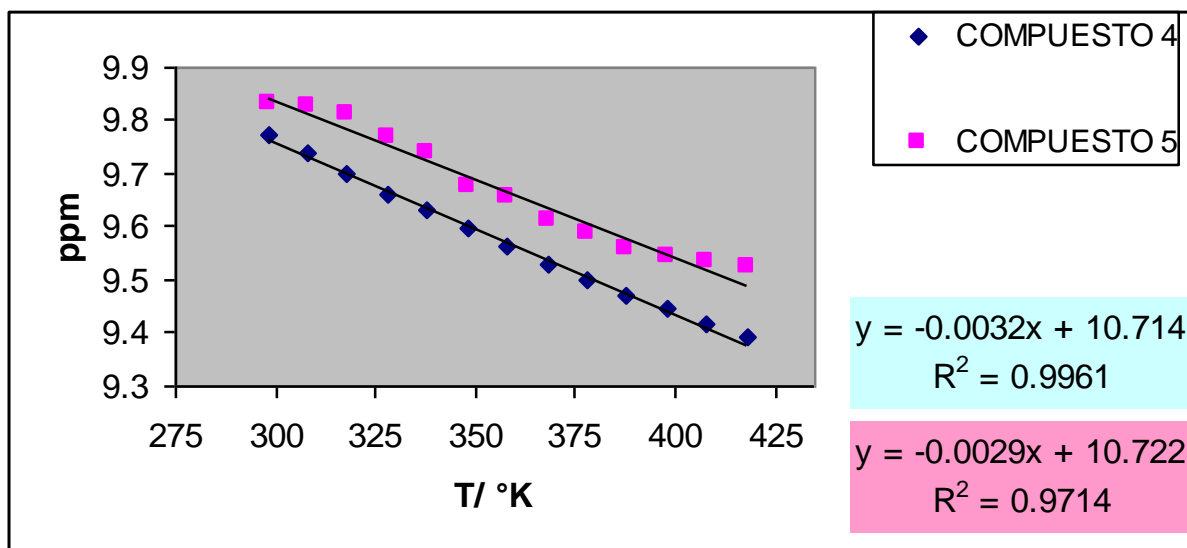
Tabla 2. RMN de ^1H (en ppm) para las oxalamidas **4** y **5** con DMSO- d_6 como disolvente.



Compuesto	H-C3	H-C4	H-C5	H-C6	CH ₃	O-H	N-H
4		6.71	7.03	6.77	2.15	9.45	9.77
5	7.96		6.83	6.83	2.23	10.15	9.83



Gráfica 1. Experimento de temperatura variable ($\Delta\delta/T$) en la RMN de ^1H (NH) de las Oxalamidas 1-3 en DMSO-d₆.



Gráfica 2. Experimento de temperatura variable ($\Delta\delta/T$) en la RMN de ^1H (NH) de las Oxalamidas 4 y 5 en DMSO-d₆.

4.2.2. RMN de ^{13}C de los compuestos 1-5

Los desplazamientos químicos para los compuestos **1-5** del **C=O** ($\delta = 156.90\text{-}160.06$) se encuentran en el intervalo normal para amidas (Tabla 3 y 4), lo cual indica que no existe deslocalización electrónica del par de electrones libres de los nitrógenos hacia el sistema dicarbonílico y que la especie tautomérica favorecida es la oxalamida³² (Figura 18). El desplazamiento químico del **C-3** en **5** corrobora la interacción *intramolecular* **CH---OC** propuesto con la RMN de ^1H . El desplazamiento químico de los carbonos carbonílicos en **5** se encuentra desplazada a frecuencias mayores que los valores esperados en núcleos de carbono amídico en donde no está presente la interacción por puente de hidrógeno³⁶.

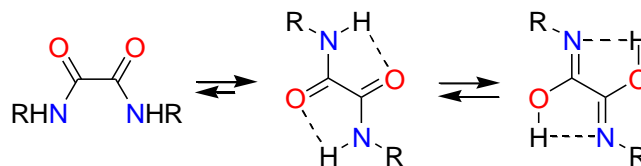
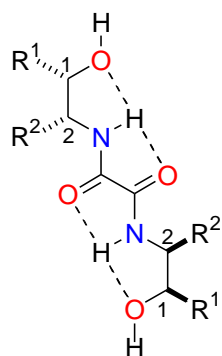


Figura 18. Equilibrio tautomérico favoreciendo la especie oxalamida.

Tabla 3. RMN de ^{13}C (en ppm) para las oxalamidas **1-3** con DMSO- d_6 como disolvente.

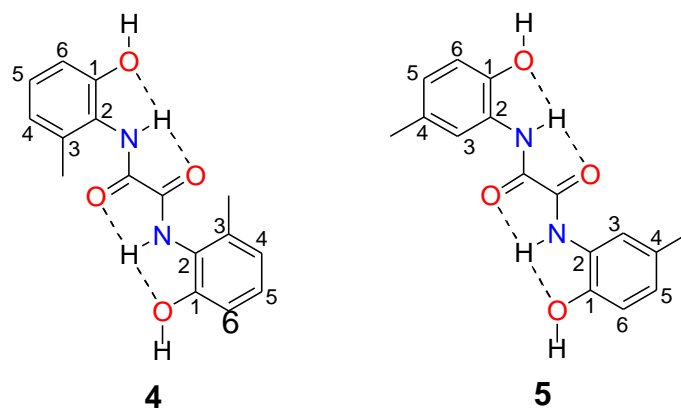


Donde

1. $R^1 = R^2 = \text{H}$
2. $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{H}$; C-1 (S)
3. $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{CH}_3$; C-2 (R)

Compuesto	C1	C2	CH ₃	C=O
1	59.2	41.7		160.1
2	64.6	46.5	20.9	159.8
3	63.9	47.7	16.7	159.5

Tabla 4. RMN de ^{13}C (en ppm) para las oxalamidas **4-5** con DMSO-d₆ como disolvente.



Compuesto	C1	C2	C3	C4	C5	C6	CH ₃	C=O
4	152.9	136.3	122.7	120.7	127.6	113.7	18.0	158.8
5	144.8	127.9	120.2	124.4	125.7	114.8	20.5	157.0

4.2.3 RMN de ^{15}N de los compuestos 1-5

Los desplazamientos químicos para los compuestos **4-5** son característicos para *orto*-aminofenoles con enlaces de hidrógeno *intramoleculares* ^{15,20,21} ($\delta = -259$ a -266 ppm) (Tabla 5). Para las etanoldiamidas se observa que los nitrógenos de **1** y **2** se encuentran desplazadas a frecuencias menores que los de **3-5**, sin embargo las constantes de acoplamiento de **1** y **2** son similares a las de **3-5** ($^1\text{J}_{\text{NH}} = 92$ a 94 Hz) lo cual indica que todos los átomos de nitrógeno tienden a una geometría trigonal y se les puede asignar una hibridación sp^2 .

Tabla 5. RMN de ^{15}N (en ppm) para los compuestos **1-5** con DMSO- d_6 como disolvente.

Compuesto	$\delta^{15}\text{N}$	$^1\text{J}(\text{N-H})$
1	-278	93.7
2	-270	93.7
3	-257	94.3
4	-265	94.3
5	-265	92.0

4.3. Espectroscopía en el Infrarrojo de los compuestos 1-5

Las frecuencias de vibración de tensión del grupo carbonilo(**C=O**) para las oxalamidas **1-3,5** son características de compuestos oxalamídicos en los cuales se favorece el sistema plano de los grupos carbonilo en conformación *trans* y además con interacción de enlace de hidrógeno tricéntrico [**CO---H(N)---OH**]²⁵. La frecuencia de tensión del grupo carbonilo del compuesto **4** se encuentra en valores altos (1677 cm⁻¹) debido a que el grupo metilo en posición *trans* hace que se pierda la planaridad del anillo bencénico respecto al grupo oxalamídico y por lo tanto se debilita el enlace de hidrógeno tricéntrico porque no existe la interacción *intramolecular* **C(3)H---O=C**. Otra de las señales observadas en el infrarrojo es la tensión del **N-H** (3290-3362 cm⁻¹), la cual se encuentra en las frecuencias para **NH** amídicos (3300 cm⁻¹) y amínicos (3200-3500 cm⁻¹) con enlace de hidrógeno **N-H---O**³³. El Tabla 6 muestra las frecuencias de los diferentes grupos funcionales entre las que se encuentran las dos señales correspondientes a **C-N** con carácter de enlace doble para los compuestos **4** y **5**. Así también para **4** y **5** se observaron las señales de **C-H** de flexión fuera del plano y de tensión **C=C** características de grupos bencenos 1, 2, 3 y 1, 2, 4 trisustituidos.

Tabla 6. Datos de Espectroscopía en el infrarrojo (en cm^{-1}) para los compuestos **1-5**

Compuesto Señal	1	2	3	4	5
$\nu\text{N-H}$	3253	3295	3290	3323	3362
$\delta\text{N-H}$	1647	1536	1533	-	-
νCO	1656	1656	1656	1677	1660
$\nu\text{C-N}$	1208	1226	1217	-	-
$\nu\text{C=N}$	-	-	-	1340 1299	1333 1282
$\nu\text{C-OH}$	1058	1092	1106	1246	1243
νCH_3 asim	-	2980	2978	2861	2862
νCH_3 sim	-	2870	2891	-	-
δCH_3		1445	1445	1463	1441
νCH_2 asim	2950	-	-	-	-
νCH_2 sim	2888	2938	2937	-	-
CH_2 flexión	1460 1454	1477	1475	-	-
CH_2 torsion	1243	1241	1252	-	-
C-H flexión fuera del plano	-	-	-	779 716	877 805
$\nu\text{C=H}$	-	-	-	1614 1514	1599 1496

ν es vibración de tensión

δ es vibración de flexión

4.4. Difracción de rayos X del compuesto 5

El compuesto **5** cristalizó en DMSO-d₆ y la estructura fue determinada por difracción de rayos X, donde se observó un sistema monoclinico con un grupo espacial P2(1)/c.

Table 7. Datos cristalinos y de refinamiento del compuesto **5**.

Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	
Peso Molecular	334.38	
Temperatura	273(2) K	
Longitud de Onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclinico	
Grupo especial	P2(1)/c	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 5.6274(4) Å b = 24.0702(18) Å c = 8.9240(6) Å	α = 90° β = 105.288(2)° γ = 90°
Volumen	1166.00(14) Å ³	
Z	3	
Densidad (calculada)	1.429 Mg/m ³	
Coeficiente de Absorción	0.231 mm ⁻¹	
F(000)	528	
Rango de Theta	2.51 to 22.48°.	
Rangos de los Índices	-6 ≤ h ≤ 6, -24 ≤ k ≤ 25, - 8 ≤ l ≤ 9	
Reflexiones colectadas	5560	
Reflexiones independientes	1518 [R(int) = 0.0500]	
Amplitud hasta theta = 22.48°	99.9 %	
Corrección de la absorción	Ninguna	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1518 / 0 / 142	
Confiabilidad sobre F ²	3.421	
Índices R finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.2470, wR2 = 0.6154	
Índices (todos los datos)	R1 = 0.2647, wR2 = 0.6414	
Coeficiente de extinción	0.04(5)	

Los ángulos de torsión muestran la tendencia a una conformación plana de la molécula (Tabla 8), conformación *trans* de los grupos carbonilos y la posición *endo* del **CO** respecto a **C7-H**. Por otra parte, se puede observar la presencia de un enlace de hidrógeno *intramolecular* tricéntrico (Figura 19, Página 29), formado a través del **H(6)** amídico con el oxígeno del grupo carbonilo **O(1A)** y el oxígeno fenólico **O(2)**. La distancia del enlace de **H(6)···O(2)** es de 2.20 Å, que se encuentra por debajo de la suma de los radios de van der Waals del hidrógeno y oxígeno (1.20 Å y 1.50 Å respectivamente), y **H(6)···O(1A)** es de 2.64 Å condición que se debe cumplir para que sea considerado como enlace de hidrógeno³².

La conformación *endo* del grupo carbonilo con respecto a **H(7)** y la distancia de enlace **H7-O1** 2.39 (0.047) Å da lugar a la formación de un segundo enlace de hidrógeno *intramolecular* más débil, entre **C(7)-H(1)···O(1) – C(4)**.

Por otra parte, la distancia de enlace **C-C** y **C-O** muestra que no hay conjugación π de **C4-C4A** y del par de electrones libres del nitrógeno hacia el grupo carbonilo. Estos resultados confirman las interacciones *intramoleculares* del **NH**, del **C-H** y la preferencia del tautómero amídico propuestas por RMN (Tabla 9, Página 29).

Tabla 8. Datos de la difracción de rayos X del compuesto **5**

Ángulo de Torsión	(°)	Distancia de Enlace	Å
C(7)-C(6)-C(4)-O(1)	13.92(0.49)	H(6)···O(2)	2.20(0.044)
H(1)-C(7)-C(6)-N(1)	-0.44(3.31)	H(1)···O(1)	2.39(0.047)

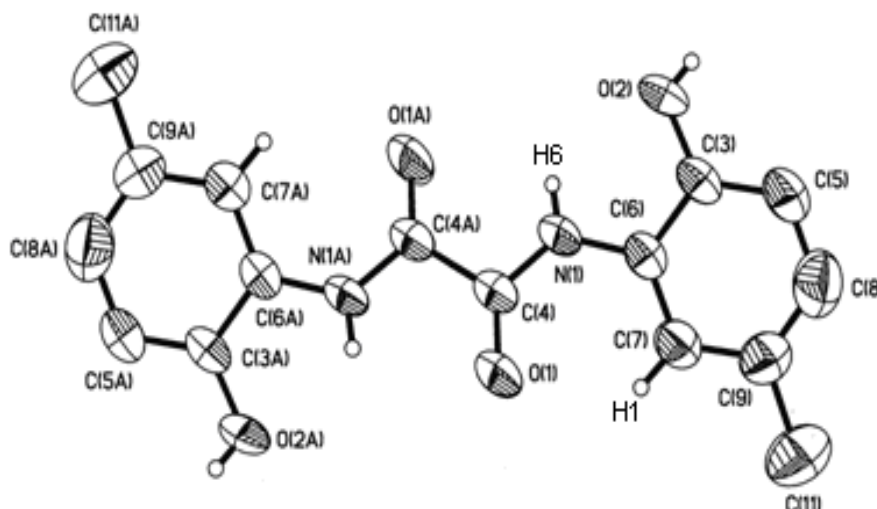


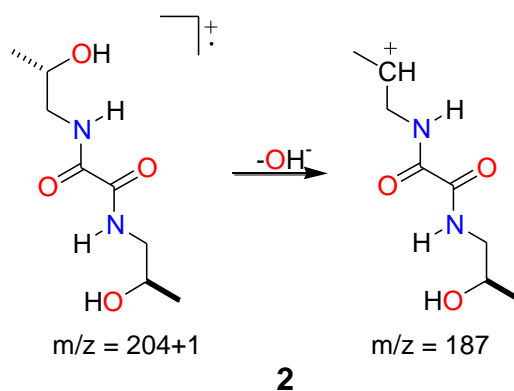
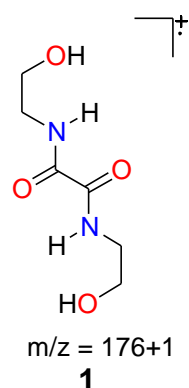
Figura 19. Representación Ortep del compuesto **5** (En la figura sólo se muestran los hidrógenos determinados en la elucidación estructural).

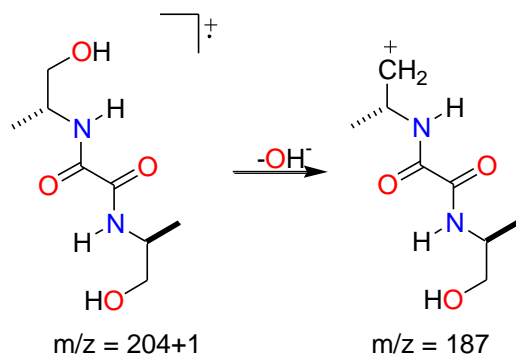
Tabla 9. Ángulos y distancia de enlace más importantes del compuesto **5**

Ángulos de enlace	(°)	Distancia de enlace	Å
C(4)-N(1)-C(6)	128.4(4)	O(1)-C(4)	1.221(5)
O(2)-C(3)-C(6)	117.3(4)	O(2)-C(3)	1.363(6)
O(2)-C(3)-C(5)	123.7(4)	N(1)-C(4)	1.351(6)
C(6)-C(3)-C(5)	119.0(4)	N(1)-C(6)	1.410(6)
O(1)-C(4)-N(1)	127.3(5)	C(3)-C(6)	1.395(6)
C(8)-C(5)-C(3)	120.4(4)	C(3)-C(5)	1.403(7)
C(3)-C(6)-C(7)	120.4(4)	C(4)-C(4A)	1.550(9)
C(3)-C(6)-N(1)	115.5(4)	C(5)-C(8)	1.391(8)
C(7)-C(6)-N(1)	124.1(4)	C(6)-C(7)	1.400(7)
C(6)-C(7)-C(9)	120.1(4)	C(7)-C(9)	1.423(7)
C(9)-C(8)-C(5)	121.6(5)	C(8)-C(9)	1.374(8)
C(8)-C(9)-C(7)	118.6(5)	C(9)-C(11)	1.527(8)
C(8)-C(9)-C(11)	122.7(5)		
C(7)-C(9)-C(11)	118.8(5)		

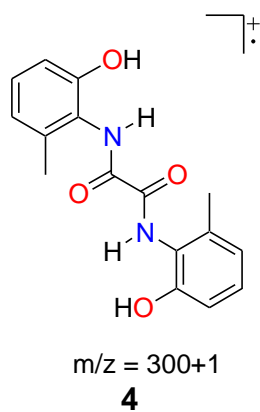
4.5. Espectrometría de masas

En los espectros de masas de las N,N'-bis(hidroxiálquil)oxalamidas **1-3** y de N,N'-bis[(hidroxiálquil)fenil]oxalamidas **4** y **5** se observaron los iones M+1, esto se puede deber a un hidrógeno cedido por el alcohol nitrobenílico que fue usado como matriz para la adquisición FAB del espectro. Además, la gran abundancia del ion M+1 indica que las oxalamidas **1-5** son compuestos termodinámicamente estables. Por otra parte, se sabe que en FAB (10 eV) las fragmentaciones preferidas corresponden a los rearrreglos moleculares. Así, la ruptura favorecida en **2** y **3** corresponde a la pérdida del grupo hidroxilo de manera heterolítica.

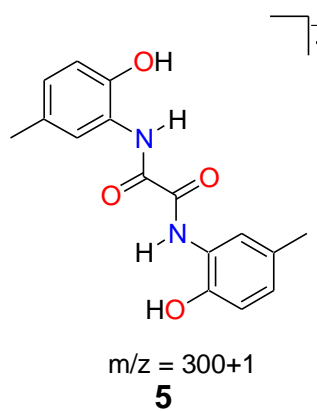




3



4



5

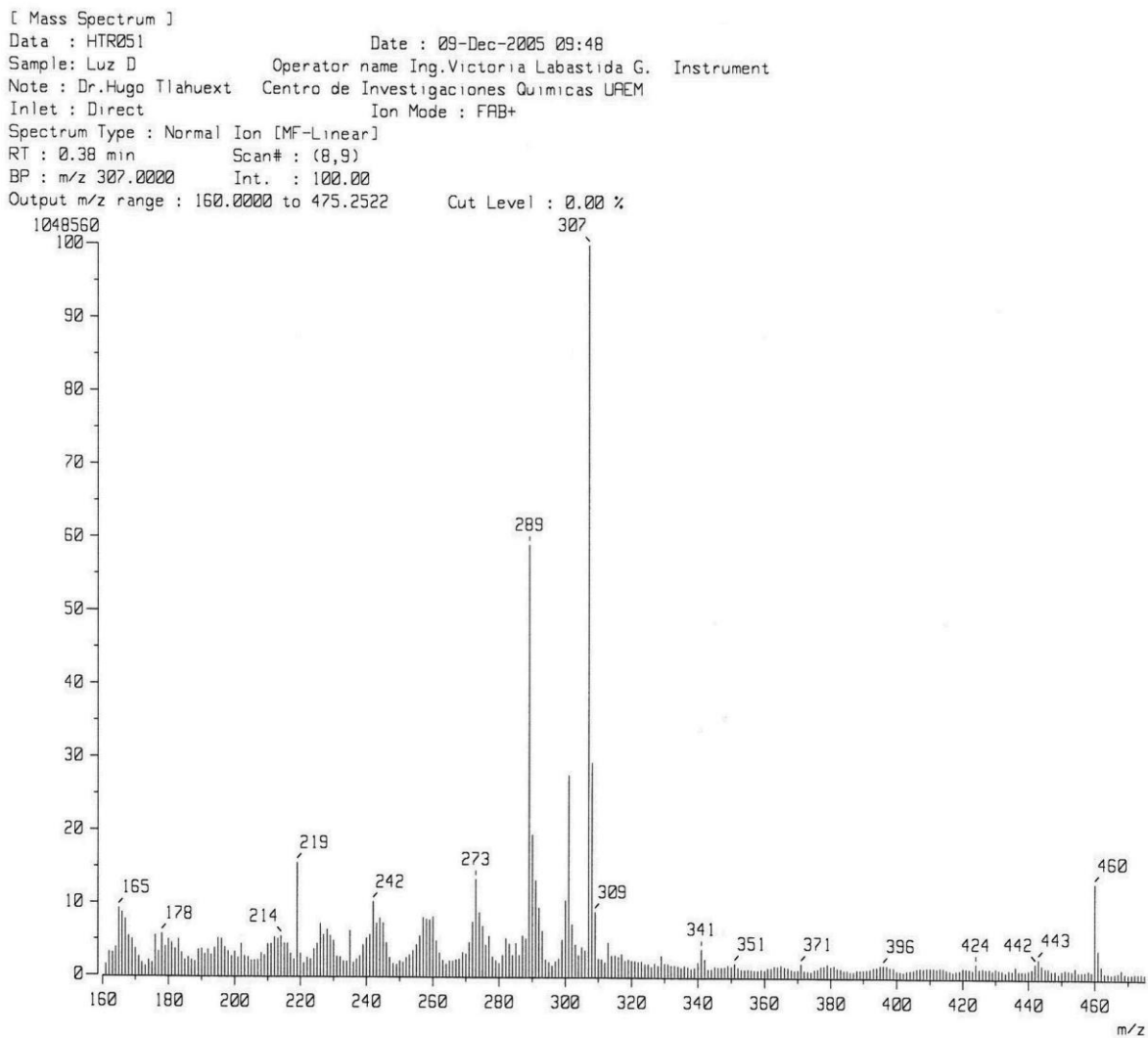


FIGURA 20. Grafico de la espectrometría de masas del compuesto 5.

5. CONCLUSIONES

- Se efectuó la síntesis de las oxalamidas alifáticas y aromáticas **1-5** con rendimientos de reacción favorables para continuar con la caracterización de dichos compuestos.
- Tomando como base los desplazamientos químicos de los grupos **O-H** y **N-H**, sus resultados en los experimentos de temperatura variable y sus acoplamientos, fue posible establecer la presencia de la interacción *intramolecular* tricéntrica del **N-H** en los compuestos **1-3** vía la formación de anillos de cinco miembros.
- En las oxalamidas aromáticas se encontró que los desplazamientos químicos de los hidrógenos amídicos y fenólicos de los compuestos **4** y **5** se encuentran en los intervalos de sistemas oxalamídicos que presentan interacciones *intramoleculares*.
- La RMN de ^{13}C para los compuestos **1-5** indicó que la especie tautomérica más estable es la forma oxalamida. Además permitió confirmar que para **5** existe una interacción *intramolecular* del **C-3-H...OC** propuesto con la RMN de ^1H .
- Los resultados de RMN de ^{15}N indican que todos los átomos de nitrógeno en **1-5** presentan una geometría trigonal y una hibridación sp^2 .
- Lo evidenciado por IR para **1-5** y rayos X para **5** corrobora lo observado en la RMN. Estos resultados confirman la presencia del puente de hidrógeno *intramolecular* en **1-3**, y **5**. Además, se sugiere la formación de una interacción débil **O...H-N** para **4** y confirma la configuración *trans* para los grupos dicarbonilo de **1-5**.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Equipo

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{15}N fueron obtenidos en disolución de DMSO- d_6 con un espectrofotómetro JEOL Eclipse 400 MHz multinuclear, se utilizó TMS (tetrametilsilano) como referencia interna para RMN ^1H , DMSO- d_6 para RMN ^{13}C y CH_3NO_2 para RMN ^{15}N . Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en pastilla de KBr en un espectrómetro Perkin Elmer System 200 FT-IR. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Mel Temp II. La determinación de la estructura por difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Smart 6000 CCD Bruker

Disolventes

Los disolventes tolueno y diclorometano se secaron de acuerdo a las técnicas reportadas en la bibliografía³⁴.

Reactivos

La etanolamina, *S*(+) 3-amino-2-propanol, *R*(-)-amino-1-propanol, *orto*-aminofenol, 2-amino-*m*-cresol, 2-amino-*p*-cresol, malonato de etilo, cloruro de oxalilo y trietil amina se adquirieron comercialmente.

Síntesis de los compuestos 1-5

*N*¹, *N*²-bis-(2-hidroxietyl)etandiamida (1)

Este es el método general para obtener oxalamidas **1-3**. En un matraz balón de 50 mL con dos bocas, provisto de un agitador magnético, condensador y salida lateral conectada a una trampa de Aceite/mercurio, y manteniendo el sistema de reacción en condiciones anhidras, se disuelve 1 mL (16.3 mmol) de etanolamina en 30 mL de tolueno. Posteriormente se adiciona 1.11 mL (8.2 mmol) de malonato de etilo, con agitación constante y se pone a refluir por 2.5 hrs. El sólido obtenido se filtra y así se obtiene el compuesto **1**, sólido blanco con rendimiento del 95% (1.371 g). P.f. 160 °C.

***N*¹,*N*²-bis[(2*R*)-2-hidroxi-1-propanil]etandiamida (2)**

S(+)-2-amino-1-propanol (1 mL, 3.3 mmol), Tolueno (30 mL), malonato de etilo (0.90 ml, 6.6 mmol). Polvo blanco. Rendimiento del 100 % (1.346 mg). P.f. 124°C.

***N*¹,*N*²-bis[(1*S*)-2-hidroxi-1-metiletil]etandiamida (3)**

R(-)-2-amino-1-propanol (1 mL, 13.3 mmol), 30 mL de tolueno, malonato de etilo (0.9 ml, 6.6 mmol). Polvo blanco. Rendimiento del 78% (1052 mg). P.f. 177°C.

***N*¹,*N*²-bis(2-hidroxi-6-metilfenil)etandiamida (4)**

Método general utilizado para sintetizar los fenoloxalamidas **4-5**. En un matraz balón de 50 mL con 3 bocas, provisto de un agitador magnético, embudo de adición, salida lateral conectada a la trampa de aceite/mercurio se disuelve 500 mg (4.05 mmol) de 2-amino-*m*-cresol y 0.5 mL (4.05 mmol) de trietilamina en 5 mL de CH₂Cl₂ a 0°C. Se mantiene condiciones anhidras durante la reacción. Previamente, en el embudo de adición se tiene una solución de 0.2 mL de cloruro de oxalilo (2.02 mmol) y 5 ml de CH₂Cl₂, la cual es adicionada por goteo al matraz de reacción. Una vez terminada la adición se deja en agitación por 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 20 mL de CH₂Cl₂ (1 h de agitación) y 20 mL de agua (5 hrs de agitación). Finalmente se separan las fases, se filtra y el compuesto **4** se recupera. Se obtiene un sólido café. Rendimiento 56% (340 mg). P.f. 274 °C.

***N*¹,*N*²-bis(2-hidroxi-5-metilfenil)etandiamida (5)**

2-amino-*p*-cresol (200 mg, 1.6 mmol), trietilamina (0.2 ml, 1.6 mmol), CH₂Cl₂ (10 ml), Cloruro de Oxalilo (0.08 ml, 0.88 mmol) en 2.5 mL de CH₂Cl₂. Rendimiento 85 % (208 mg). P.f. 271 °C.

7. REFERENCIAS

- ¹Ouyang X., Fowler F., Lauher J., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12400.
- ²Nowick J., Tsai J., Bui Q., Maitra S., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8409.
- ³Schauer C., Matwey E., Fowler F., Lauher J., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10245.
- ⁴Ye Q., Xie S., Huang M., Huang W., Lu J., Ma Z., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13940.
- ⁵Nowick J., Cary J., Tsai J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5176.
- ⁶Nowick J., Lam K., Khasanova T., Kemnitzer W., Maitra S., Mee H., Liu R., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4972.
- ⁷Lauher J., Fowler F., Goroff N., *Accounts of Chemical Research*, **2008**, 41, 1215.
- ⁸Crawford J., Sims G., Simmons F., Wax L., Freedman D., *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 1483.
- ⁹Oslund R., Cermak N., Gelb M., *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4708.
- ¹⁰Morocho A., Karamyshev V., Polushin N., *Bioconjugate Chem.* **2004**, 15, 569.
- ¹¹Butula I., Karlovic G., *Lliebig's., Ann. Chem.* **1976**, 1455.
- ¹²Corey E.J., Imai N., Zhang H.Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728.
- ¹³Jímenez P.V., Camacho C., Güizado M., Nöth H., Contreras R., *J. Organometallic Chemistry.* **2000**, 614, 283.
- ¹⁴Martínez F.J., Ariza A., Tlahuextl H., Tlahuextl M., Contreras R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* **1993**, 1481.
- ¹⁵Martínez F.J., Padilla I.I., Brito M.A., Geniz E.D., Rojas R.C., Saavedra J.B.R., Höpfl H., Tlahuextl M., Contreras R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2.* **1998**, 401.
- ¹⁶Armelin E., Alemán C., Puiggali J., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 8076.
- ¹⁷Gellman S.H., Adams B.R., Dado G.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 460.
- ¹⁸Gellman S.H., Dado G.P., Liang G., Adams B.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1164.
- ¹⁹Kessler H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 512.
- ²⁰Aguilar L., Tlahuextl M., Tapia A.R., Tlahuextl H., *Heteroatom Chemistry.* **2003**, 14,3, 247.

- ²¹Tlahuextl M., Aguilar L., Camacho C., Contreras R., Tapia A.R., *Heteroatom Chemistry*. **2004**, 15, 2, 114.
- ²²Huheey J. E., Química Inorgánica., Harla, 4° ed., **1997**, pp. 318. México.
- ²³Hamuro G., Geib S.J., Hamilton A.D., *Angew Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 446.
- ²⁴Flores A., Suárez P., Sánchez S.A., Tlahuextl M., Jaen-Gaspar J., Tlahuextl H., Salas R., Cruz A., Nöth H., Contreras R., *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, 9, 1661.
- ²⁵Colombo L., Genneri C., Poli G., Scolastico C., *Tetrahedron*. **1982**, 38, 2725.
- ²⁶Tlahuextl H., Contreras R., *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, 3, 727.
- ²⁷Martínez F.J., León J.L., Padilla I.I., Rosales M.J., Contreras R., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **1996**, 115, 217.
- ²⁸Tlahuextl M., Martínez F.J., Rosales M.J., Contreras R., *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **1997**, 123, 5.
- ²⁹Beckmann U., Bill E., Weyhermüller T., Wiegardt K., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1768.
- ³⁰De Beukeleer S.H. J., Janssens J.F., Desseyne H.O., *J. Therm. Anal.* **1997**, 48, 225.
- ³¹Desseyne H.O., Clou K., Keuleers R., Miao R., Van Doren V.E., Blaton N., *Spectrochimica Acta*. **2001**, 57-A, 231.
- ³²Bennet A.J., Somayaji V., Brown R.S., Santarsiero B. D., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7563.
- ³³Conley R.T., Espectroscopia infrarroja de Alhambra, **1979**, pp.166.Madrid.
- ³⁴Perrin D. D., Amarego W. L. F., "Purification of Laboratory Chemicals", Pergamon Press, **1981**. Gran Bretaña.
- ³⁵Rogers M., LaPlanche L., *J. Phys. Chem.*, 1965, **69**, 3648.
- ³⁶Günther H., NMR spectroscopy, John Wiley & Sons, 2da ed., 1995, pp. 69. Chichester.