

31
my

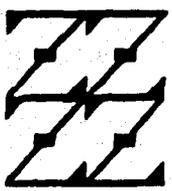


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
PLANTEL: ZARAGOZA**

**SINTESIS DE NUEVOS HETEROCICLOS DE
FOSFORO DERIVADOS DE AMIDAS AROMATICAS.
ESTUDIO ESTRUCTURAL POR RESONANCIA
MAGNETICA MULTINUCLEAR Y DIFRACCION
DE RAYOS X**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
JOSE LUIS LEON ROMO



**LO HUMANO
ES
DE NUESTRA REFLEXION**

MEXICO, D.F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Parte de este trabajo ha sido enviado para su publicación en la revista *Phosphorus, Sulfur and Silicon*.

El presente trabajo de tesis se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigaciones y de Estudios Avanzados del IPN bajo la dirección del Dr. Francisco J. Martínez Martínez y de la Dra. Rosalinda Contreras Theurel.

**SINTESIS DE NUEVOS HETEROCICLOS DE FOSFORO DERIVADOS DE
AMIDAS AROMATICAS. ESTUDIO ESTRUCTURAL POR RESONANCIA
MAGNETICA MULTINUCLEAR Y DIFRACCION DE RAYOS X**

T E S I S QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

JOSE LUIS LEON ROMO

MEXICO D.F. 1996

Agradecimientos:

A la Dra. Rosalinda Contreras por el apoyo, por las enseñanzas, por la amistad, por su honestidad científica y humana, por lo anterior, gracias.

Al Dr. Francisco Martínez M., por la amistad, por las sugerencias, por la obtención de los espectros de RMN de ^{31}P , ^1H , ^{13}C , ^{11}B .

A los profesores Q. Patricia Demaree, M.C. Ignacio Regla y Q.F.B. Adelfo Reyes quienes me han brindado su ayuda, su amistad y que han constituido parte de mi formación académica.

A las profesoras Q. Ma. Teresa Mendoza y M. en Q. Eloisa Auleu por las sugerencias al presente trabajo.

A la Dra. Ma. Rosales de la Hoz por la obtención de las estructuras de difracción de rayos X.

A mis compañeros del presente y pasado.

*...Actuar en nuestra vida de ciudadanos como
herederas de nuestros artistas, creadores,
constructores de nuestra civilización, no
como los depredadores, déspotas y delincuentes
de nuestra incivilización..."*

Carlos Fuentes.

Febrero de 1996

*There's a hardly a thing a man can name
of beauty or use in life's small game,
But you can extract in alembro or jar,
From the physical basis of black coal tar:
Oil and ointment, and wax and wine,
And the lovely colours of aniline:
You can make anything, from salve to Star
(If only you know how), from black coal tar.*

R. Hoffmann "In Praise of Synthesis", American Scientist, 79, 1991

A mis padres Magdalena y Angel,

por el amor.

A mis hermanas y hermanos, por la inpronunciable

A la familia Suarez Souto, por el cariño

CONTENIDO

I. Planteamiento del problema	1
II. Objetivos	2
III. Hipotesis	2
IV. Introducción	3
V. Fundamentación del tema	5
VI. Discusión de resultados	10
6.1. Síntesis de acetanilidas o-substituidas	10
6.1.2. Análisis estructural de las acetanilidas o-substituidas	11
6.1.2.1 RMN de ^1H de las acetanilidas 2a-2c	11
6.1.2.2 RMN de ^{13}C de las acetanilidas 2a-2c	13
6.1.2.3 Correlación heteronuclear $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ de 2a	14
6.1.2.4 Espectroscopía en el I.R. de los compuestos 2a-2c	15
6.2 Síntesis de N-acetilbenzofosfoles	16
6.2.1 Análisis estructural de los N-acetilbenzofosfoles	17
6.2.1.1 RMN de ^{31}P de los compuestos 3a-3c	17
6.2.1.2 RMN de ^1H de los compuestos 3a-3c	18
6.2.1.3 Correlación heteronuclear (HETCOR) de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 3a	19
6.2.1.4 RMN de ^{13}C de 3a-3c	19
6.2.1.5 Espectroscopía en el I.R. de 3a-3c	20
6.2.1.6 Estudio por difracción de rayos X de los compuestos 3a-3c	21
6.3 Síntesis de espirofosforanos	26
6.4 Síntesis del 2-metilbenzimidazol	28
6.5 Síntesis de los aductos de boro 4a-4c	29
6.5.1 Análisis estructural de los aductos 4a-4c	30
6.5.1.1 RMN de ^{11}B de los aductos 4a-4c	30
6.5.1.2 RMN de ^{31}P de los aductos 4a-4c	30
6.5.1.3 RMN de ^1H de los aductos 4a-4c	31
6.5.1.4 RMN de ^{13}C de los aductos 4a-4c	32
6.5.1.5 Espectroscopía de I.R. los aductos de boro 4a-4c	33
VII. Parte experimental	34
7.1 Técnicas experimentales	34
7.2. Condiciones generales de manipulación	34
VIII. Conclusiones	39
IX. Anexo. Espectros de I.R. de los compuestos 2a-4c	40
X. Bibliografía	45

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Esta tesis tiene como objeto la preparación de una serie original de heterociclos de fósforo derivados de amidas aromáticas y el estudio de su estructura y su comportamiento como bases de Lewis.

Las amidas son un grupo funcional importante pues constituyen la base repetitiva de proteínas, fundamentales para los organismos vivos. Su estudio en sistemas sencillos por RMN es relevante, pues estos datos pueden extrapolarse a sistemas más complejos y explicar su comportamiento químico y biológico.

La síntesis de los heterociclos de fósforo ha cobrado gran importancia en la actualidad. Se ha encontrado que pueden funcionar como reactivos en las reacciones de adición de ciclohexanonas α,β -insaturadas y en la síntesis de fosfinas quirales, entre algunas de sus múltiples aplicaciones. En especial no se conocen en la literatura derivados heterocíclicos de amidas por lo que se decidió preparar estos compuestos e investigar su estructura y reactividad, su conformación y su comportamiento dinámico en solución con el fin de poder predecir su comportamiento químico.

Una herramienta básica para este estudio lo constituye la resonancia magnética multinuclear (RMM), que en los últimos años ha experimentado un gran avance gracias al desarrollo de la RMN por transformadas de Fourier y sondas para trabajar en las frecuencias de núcleos diferentes a ^{13}C y ^1H . Particularmente la RMN de ^{31}P se ha constituido en una prueba muy poderosa en la elucidación de la estructura y dinámica de compuestos de fósforo¹ a través de sus desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento.

II. OBJETIVOS

-Sintetizar acetanilidas orto-substituidas que funcionarán como materias primas para la preparación de los heterociclos de fósforo y estudiar su conformación preferencial mediante la resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C .

-Sintetizar varios heterociclos de fósforo originales (benzofosfoles) y conocer su estructura y conformación por resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

-Estudiar la reactividad de los sitios básicos (P, O, N) de los benzofosfoles utilizando al borano como sonda de basicidad y analizar la estructura de los aductos formados por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{11}B .

-Cristalizar y obtener las estructuras de difracción de rayos X de los compuestos sintetizados para determinar los parámetros geométricos como ángulos y distancias de enlace, que permitan conocer la hibridación de todos los átomos pesados para explicar la reactividad de los benzofosfoles.

III. HIPOTESIS

- La formación de los ciclos de fósforo a partir de las acetanilidas o-substituidas es factible a pesar del hecho de que el nitrógeno de la amida es poco básico, la fuerza motriz es sin duda la formación de un ciclo de cinco miembros, con la concomitante formación de enlaces entálpicamente favorecidos. La formación de estos ciclos de fósforo se verá acompañada de una restricción al giro libre del grupo acetilo por razones de naturaleza de tipo estérico. Esto se verá reflejado en el desplazamiento de las señales de RMN de ^1H espacialmente cercanas al grupo acetilo que aparecerán a frecuencias más altas debido al efecto de anisotropía diamagnética del grupo carbonilo.

IV. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo tuvo como meta la síntesis de heterociclos de fósforo tricoordinados derivados de acetanilidas aromáticas y sus aductos de $P-BH_3$. En la literatura se conocen numerosos ejemplos de derivados similares en anilinas pero no se ha explorado la utilización de amidas, por lo que esta tesis es una contribución original en este campo.

Por otro lado los heterociclos de fósforo tricoordinados se empiezan a usar ampliamente como reactivos en síntesis orgánica, especialmente aquellos que utilizan sistemas ópticamente activos para síntesis enantioselectivas, los aductos de $P-BH_3$ pueden ser, por lo tanto, reductores potenciales.

Por otra parte los compuestos aromáticos estudiados en este trabajo resultaron ser modelos excelentes para la aplicación de las técnicas modernas de la resonancia magnética multinuclear para la elucidación de su estructura y su conformación, especialmente las técnicas heteronucleares en dos dimensiones y las resonancias de ^{31}P , ^{11}B y ^{15}N .

Afortunadamente los heterociclos de fósforo pudieron ser cristalizados y sus estructuras en la fase sólida obtenidas por medio de la difracción de rayos X. Estas estructuras coincidieron con las deducidas por RMN lo que permite la evaluación de la geometría del fósforo y por lo tanto establecer con precisión su hibridación. Un punto relevante en este estudio fue la determinación de la preferencia conformacional del carbonilo de la amida, en los productos libres y en los heterociclos.

Este trabajo está dividido en tres partes fundamentales. En la primera se reporta la síntesis, estructura y conformación de una serie de acetanilidas *orto*-sustituidas **2a-2c**. Así mismo, en esta parte del trabajo se discute su espectroscopía de RMN de ^{13}C y de 1H haciendo énfasis en los factores electrónicos y de campo que determinan los desplazamientos de los protones en el anillo de benceno. Se encontró que en estos sistemas la señal del protón H-3 está determinada principalmente por efectos de campo. Esta señal fue una guía para la determinación de la conformación de las amidas **2a-2c**.

En la segunda parte se analiza como se dedujo la estructura de los diferentes heterociclos de fósforo a partir de sus datos de RMN de 1H , ^{13}C y ^{31}P . Nuevamente se encuentra que la señal debida al H-3 de los heterociclos **3a-3c** se ve fuertemente afectada por la presencia del grupo carbonilo, que después de la formación del heterociclo se hace más importante, debido a que la rotación del enlace N-CO se vuelve más restringida.

También se menciona brevemente la síntesis del 2-metilbenzimidazol y los intentos por sintetizar los espirofosforanos correspondientes a partir de los

benzofosfoles. Por último se analizan los datos de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ^{11}B e I.R. de los aductos de boro.

Las estructuras de los benzofosfoles **3a-3c**, que habían sido deducidas por resonancia, fueron confirmadas por un estudio de difracción de rayos X, lo que da cuenta de la gran relevancia de esta técnica no solo para la elucidación de la estructura sino también para su estudio conformacional. Debe mencionarse que el estudio por difracción de rayos X nos dio datos importantes que permitieron comprender la baja reactividad de los benzofosfoles **3a-3c** frente a la transaminación.

La última parte de este trabajo comprende el análisis estructural y conformacional de los aductos de boro **4a-4c** formados a partir de los benzofosfoles utilizando para ello las resonancias de ^{11}B , ^{13}C , ^{31}P y ^1H . Mediante estas resonancias fue posible establecer la coordinación del átomo de boro al átomo fósforo así como la conformación del grupo carbonilo, se observó que el T_1 (tiempo de relajación) de la señal correspondiente al H-3 se modifica después de la coordinación.

V. FUNDAMENTACION DEL TEMA

5.1 Rotación restringida alrededor de un doble enlace parcial

Los enlaces sencillos pueden en general girar libremente, en cambio los dobles enlaces son rígidos. En algunas ocasiones los enlaces tienen un carácter parcial de doble enlace y su giro está restringido. Algunos enlaces pueden tener carácter parcial de doble enlace cuando un grupo electrodonador está conectado a un grupo electrotractor en este caso es muy interesante estudiar su comportamiento conformacional a través de la RMN. Un caso interesante de este tipo de enlace se encuentran en las amidas que por efecto de resonancia este enlace C-N puede adquirir un carácter de doble enlace, como se muestra en las siguientes estructuras canónicas (Figura 1). La estructura plana está estabilizada, por lo que se requiere una energía extra para hacer rotar el enlace C-N.

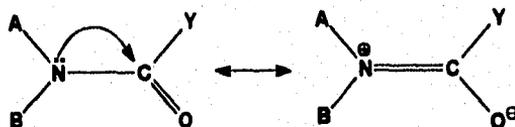


Figura 1. Estructuras de resonancia que muestra la deslocalización del par de electrones del nitrógeno hacia el carbonilo, Y, A y B puede ser H, alquilo.

Las amidas por poseer una barrera de energía rotacional alta entre las dos estructuras planas son accesibles para ser estudiadas por técnicas de RMN sencillas. Como resultado de ello la rotación alrededor del enlace C-N en amidas es el caso más estudiado de topomerización-diastereomerización² (Figura 2, C y D).



Figura 2. Fenómeno de topomerización-diastereomerización de las amidas.

Los valores de energía para la rotación alrededor del enlace $C_{CO}-N$ se han obtenido para una serie de amidas y se ha visto que en amidas aromáticas esta barrera de energía de rotación disminuye debido a una contribución del grupo fenilo a las estructuras canónicas (F) y (G) y también a su efecto electrotractor (Figura 3).

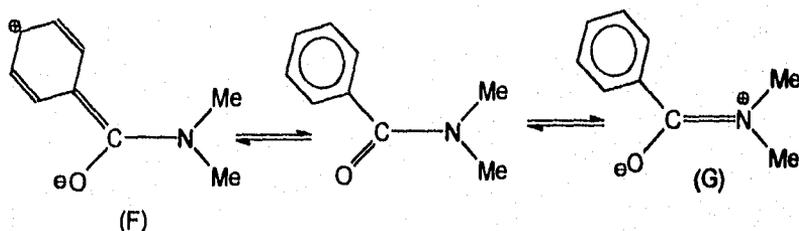


Figura 3. El grupo fenilo disminuye la barrera de rotación CO-N debido a un efecto de resonancia entre el grupo carbonilo y el anillo de benceno.

En el caso de las benzamidas *p*-sustituidas el efecto es predominante electrónico y aumenta a medida que la naturaleza electroatrayente del sustituyente se incrementa. En el caso de la sustitución en *para* el efecto solo es inductivo, pero no así en el caso de la sustitución en *orto* en donde además del efecto inductivo se debe considerar el efecto estérico.²

Otro factor importante que se debe considerar en la magnitud de la barrera rotacional es el efecto del disolvente, a este respecto se tienen ejemplos específicos tal es el caso de la N,N-dimetilacetamida, cuyo valor de la energía libre de Gibbs rotacional se ve poco modificada, no así la energía de activación de Arrhenius (E_a) y la entropía de activación (ΔS^\ddagger) que cambia acorde a la naturaleza del disolvente empleado. Disolventes polares y disolventes que forman enlaces de hidrógeno tienden a aumentar la energía de activación, mientras que disolventes halogenados dan energías de activación más pequeñas que los disolventes polares. Esto se explica considerando la estabilización del estado basal por interacciones dipolares con moléculas de disolventes, pues el estado basal es más polar que el estado de transición.

5.2 Efecto diamagnético anisotrópico del grupo carbonilo de las amidas

Como una consecuencia de la energía de la barrera rotacional del enlace $C_{CO}-N$ en las amidas aromáticas los protones vecinos sentirán la presencia del grupo carbonilo provocando distintos desplazamientos químicos en cada uno de ellos. Esto se debe a la anisotropía diamagnética del grupo carbonilo.

Se ha propuesto un modelo para explicar el efecto anisotrópico del grupo carbonilo 13 (Figura 4).

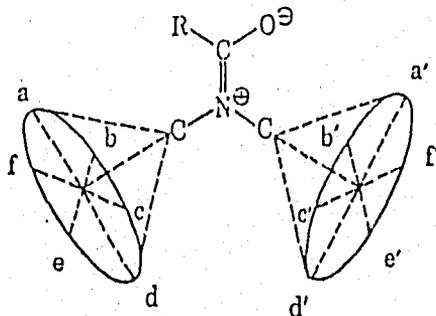


Figura 4. Esquema que muestra la zonas de desprotección y protección de la corriente diamagnética del grupo carbonilo.

Las letras indican las posibles posiciones de los protones. Dos regiones pueden distinguirse: región desprotegida en el plano del grupo de la amida con las posiciones aa' y dd' en el cual a experimenta una mayor protección que a' , y la región fuera del plano, región protegida, en el cual las posiciones c y c' son posiciones opuestas siendo la posición c' más protegida que la c .

A partir de este modelo es fácil predecir los desplazamientos químicos que sufre cada uno de los protones endo y exo al carbonilo.

En el caso de las anilidas *orto*-sustituidas, donde el sustituyente del anillo es capaz de formar un enlace de hidrógeno con el protón de la amida, el anillo de benceno adopta una posición más fija y coplanar al plano de la amida, lo que provoca que el efecto diamagnético anisotrópico del grupo carbonilo sea más importante sobre el protón $H-3'$. La figura 5 muestra este comportamiento para las acetanilidas que se utilizaron durante este trabajo, la numeración corresponde a la utilizada durante este manuscrito.

* La numeración corresponde solo al anillo de benceno, la prioridad número uno ha sido para X.

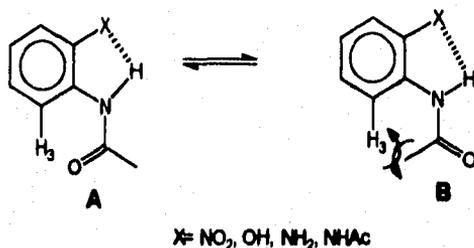


Figura 5. Conforméros posibles para las acetanilidas 2a-2c.

5.3 Benzofosfoles

El interés por los oxazafosfoles y los diazafosfoles, se deriva del hecho de que en estos compuestos se les ha encontrado una gran utilidad como ligantes de algunas sales de cobre para la reacción de adición 1-4 en ciclohexenonas α,β -insaturadas⁴; la de funcionar como intermediarios importantes para la síntesis de fosfinas P-quirales⁵ y algunos análogos de calixrenos^{6,7} cuya utilidad como receptores potenciales de cationes metálicos y acarreadores de sustancias como tolueno y acetonitrilo es importante.

El estudio estructural, conformacional y dinámico de estos sistemas puede realizarse a través de la resonancia magnética multinuclear. Es relevante decir que la RMN de ³¹P se ha convertido en una poderosa herramienta en la elucidación de la estructura y conformación de ácidos nucleicos y complejos de ácidos nucleicos en solución a través de sus desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento.

5.4 Naturaleza del enlace P-B

El borano (BH₃) forma un enlace de coordinación con el fósforo tricoordinado por donación del par de electrones libres del fósforo al boro. La fuerza del enlace depende de la naturaleza y del volumen de los sustituyentes en ambos átomos. La estabilidad del enlace se ha correlacionado con la naturaleza blanda o dura de los átomos.

Existen reportes en los que se trata de correlacionar su fuerza de enlace con la constante de acoplamiento ¹J(P-B)⁸⁶, siendo difícil poder generalizar, pues una modificación ligera en la naturaleza del ácido de Lewis (complejo de boro) cambia la tendencia de la magnitud de la constante de acoplamiento (J).

De cualquier forma, su importancia es tal que constituye una parte fundamental en la síntesis de biomoléculas análogas de boro. Específicamente Spielvogel et al⁹ han encontrado que la introducción de un enlace P-B en algunos nucleótidos y oligonucleótidos le confieren a éstos una gran estabilidad frente a las nucleasas así como a la hidrólisis básica y ácida. Esta estabilidad permite que estos compuestos puedan utilizarse como sustratos para las DNA-polimerasas que pueden ser incorporados enzimáticamente en el DNA (Figura 6).

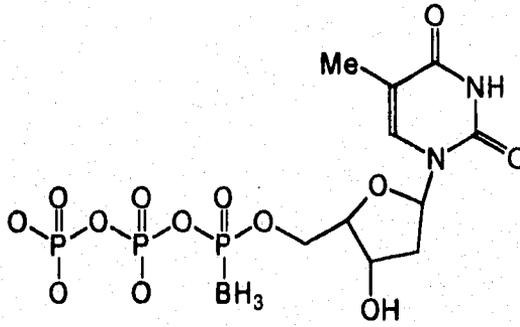


Figura 6. Trifosfato de 5'- α -P-timidinborano.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1. Síntesis de acetanilidas *o*-sustituidas

En este capítulo se describe la síntesis de las acetanilidas **2a-2c** que se utilizan como precursoras de los N-acetilbenzofosfoles **3a-3c**, así como el análisis de los datos espectroscópicos obtenidos de RMN de ^1H , ^{13}C y de dos dimensiones $^{15}\text{N}/^1\text{H}$.

La síntesis de **2a** y **2c**, ya descritas en la literatura¹⁰ están basadas en la reacción de la anilina correspondiente con un exceso de anhídrido acético (Figura 7).

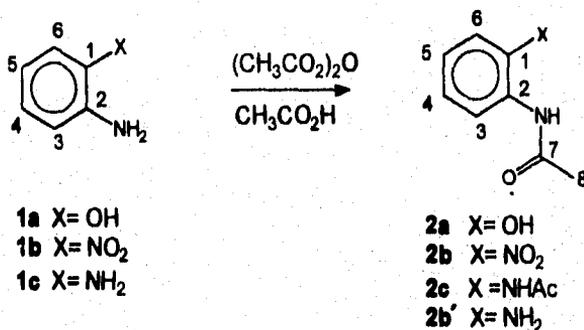


Figura 7. Síntesis de las amidas aromáticas a partir de la anilina *o*-sustituida correspondiente.

La *o*-aminoacetanilida **2b'** se preparó reduciendo la *o*-nitroacetanilida **2b** mediante hidrogenación catalítica (Figura 8).

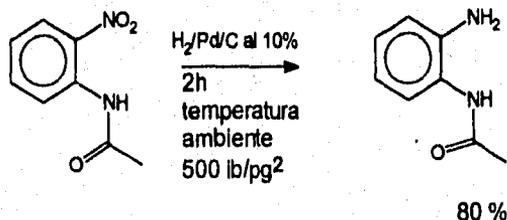


Figura 8. Reducción de la *o*-nitroacetanilida **2b**, mediante hidrogenación catalítica.

Como un ejemplo de la preparación de estas amidas, se describe la síntesis de la *o*-aminoacetanilida **2b'** y su caracterización por RMN de ^1H , ^{13}C comparándola con sus análogos **2a**, **2b** y **2c** y discutiendo el efecto de los diferentes grupos en posición *orto*. Con el fin de asignar inequívocamente el protón N-H de la amida del compuesto **2a** se realizó un experimento de correlación heteronuclear (HETCOR) $^{15}\text{N}/^1\text{H}$.

La *o*-aminoacetanilida **2b'** se sintetizó por reducción del compuesto **2b**, con H_2 y un catalizador de Pd/C en un rendimiento del 80 % del producto puro (Figura 8). La obtención del compuesto **2b'** se intentó por varias rutas que se reportan en la literatura¹¹ sin resultado.

6.1.2. Análisis estructural de las acetanilidas *o*-sustituidas

6.1.2.1. RMN de ^1H de las acetanilidas 2a-2c

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **2b** es conocido¹², presenta una señal sencilla en 2.3 ppm correspondiente al grupo metilo; en 9.25 ppm se presenta la señal ancha del NH. En la zona comprendida entre 8.76 y 7.18 ppm aparecen las señales de los protones aromáticos de los cuales resaltan las señales de los hidrógenos *orto* al grupo nitro en 8.8 ppm (H-6) y *orto* al grupo carbonilo 8.2 ppm (H-3) su desplazamiento a frecuencias altas se debe al efecto diamagnético^{13a,b} de los pares de electrones de los oxígenos. El desplazamiento del H-3 se explica suponiendo una conformación endo y coplanar del carbonilo. Esta conformación puede ser reforzada porque el protón de la amida forma un puente de hidrógeno con el grupo nitro que ancla la estructura (Figura 9).

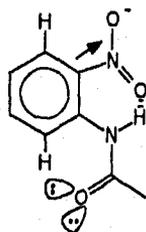


Figura 9 . Formación de puente de hidrógeno entre el protón amídico y el oxígeno del grupo nitro.

La *o*-aminoacetanilida **2b'** presenta cambios interesantes en el espectro de RMN de ¹H (tabla 1): una señal simple en 2.1 ppm que corresponde al metilo y que sufre un $\Delta\delta = 0.13$ ppm hacia frecuencias bajas con respecto al compuesto **2b**; en 4.1 ppm aparece la señal ancha del -NH₂; entre 7.18 y 6.97 ppm aparecen las señales de los protones aromáticos, se observa hacia frecuencias altas el protón H-3 ($\delta = 7.18$ ppm). La disminución en el desplazamiento de la señal en el H-3 se debe principalmente al cambio de disolvente. Se sabe que un disolvente polar compite con la formación de puente de hidrógeno intramolecular, lo que provoca que el carbonilo se desvía del plano del anillo de benceno disminuyendo su efecto diamagnético sobre el protón H-3¹⁴

Tabla 1. Desplazamientos químicos de ¹H de los compuestos **2a-2c**.

compuesto	H-3	H-4	H-5	H-6	OH	-NH	(CO)NH	C(O)Me
2a^a	7.69 (7.9)	6.77(dd) (7.9,7.2)	6.95(dd) (7.9,7.2)	6.89(d) (7.9)	9.62		9.25	2.2
2b^b	8.76 (8.36)	7.18(t) (8.3,8.4)	7.65(t) (8.1,7.4)	8.21(d) (8.59)			9.25	2.25
2b'^b	7.18(dd) (7.9,1.6)	6.67(dt) (7.7,1.3)	6.97(dt) (7.81,3)	6.74(dd) (8.1,1.4)		4.1	9.0	2.12
2c^a	7.6	7.1	7.1				9.3	2.08

a. Los espectros fueron obtenidos en DMSO deuterado

b. Los espectros fueron obtenidos en CDCl₃

Las constantes de acoplamiento están dadas en Hertz

De la tabla 1 se observa que los desplazamientos de las señales de los protones aromáticos están determinados por la naturaleza del sustituyente en la posición *orto*. Es decir que debe tomarse en cuenta no sólo el carácter electrodonador del sustituyente sino los efectos de campo debido a la conformación que adquiere el sustituyente y la naturaleza del disolvente. En el caso de los sustituyentes OH, NH₂ y NHAc el efecto diamagnético anisotrópico del carbonilo sobre la señal del protón H-3 es poco importante en el DMSO debido al efecto del disolvente sobre la conformación del grupo carbonilo, la utilización de disolventes muy polares como el DMSO inhiben la formación de puentes de hidrógeno evitando la coplanaridad del grupo carbonilo con el anillo de benceno.

6.1.2.2. RMN de ^{13}C de las acetanilidas 2a-2c

La RMN de ^{13}C permitió establecer con certeza la estructura de los compuestos **2a**, **2b**, **2b'** y **2c**. La asignación de las señales de los compuestos **2a**, **2b**, **2b'** y **2c** se hizo por comparación con los desplazamientos calculados utilizando tablas de desplazamiento para bencenos sustituidos¹⁵. La RMN de ^{13}C de **2b'** mostró una señal en 21.9 ppm que corresponde al metilo α al carbonilo; en 167.7 ppm una señal correspondiente al carbonilo de la amida; entre 140.2 y 115.8 ppm las señales de los carbonos aromáticos. Al comparar los desplazamientos de ^{13}C del compuesto **2b'** con los de los compuestos **2a**, **2b** y **2c** se puede observar que existen tendencias en los desplazamientos, así tenemos que los desplazamientos de los carbonos C-5 presentan valores muy semejantes (Figura 10), lo cual es explicable puesto que el sustituyente en *para* es el mismo (-NHCOCH₃) para todos los compuestos; los desplazamientos de los carbonos C-4 reflejan la naturaleza del sustituyente, así vemos que para un grupo electroattractor la señal se va a frecuencias más altas, mientras que un grupo electrodonador desplaza el carbono a frecuencias bajas (Figura 10).

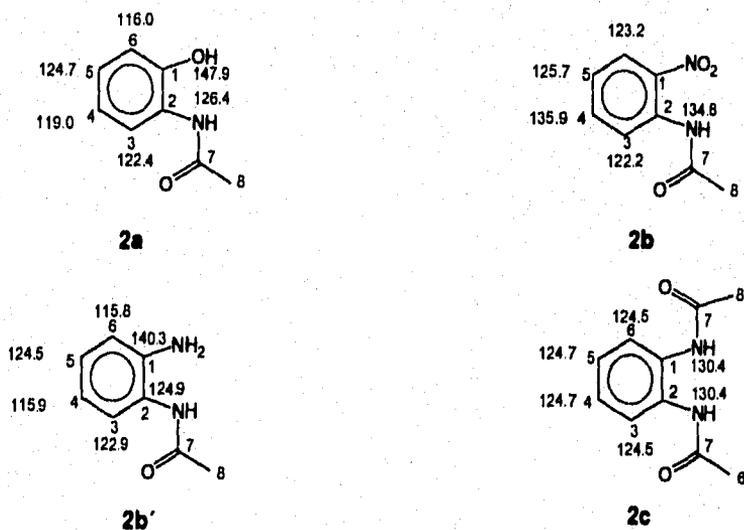


Figura 10. Desplazamientos químicos de ^{13}C de las acetanilidas 2a-2c.

6.1.2.3. Correlación heteronuclear (HETCOR) de $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ del compuesto 2a

El espectro de correlación en dos dimensiones $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ para el compuesto 2a fue de utilidad para la asignación de los protones lábiles OH y NH. En la RMN de ^1H aparece la señal del protón del OH a frecuencias altas ($\delta=9.8$ ppm) y no presenta correlación en RMN de ^{15}N y a frecuencias más bajas ($\delta=9.4$ ppm) la señal que corresponde al NH amídico si presenta correlación en la RMN de ^{15}N . (Figura 11). La asignación exacta de los desplazamientos de los protones es muy útil porque esta información permite utilizar la RMN de ^1H de temperatura variable para calcular la energía de los puentes de hidrógeno.

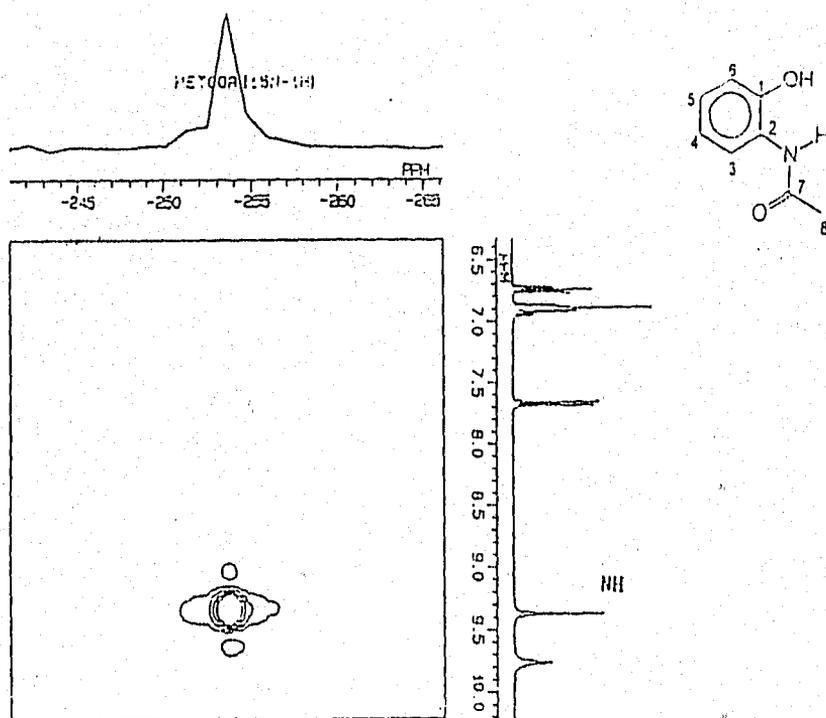


Figura 11. Espectro de correlación heteronuclear $^{15}\text{N}/^1\text{H}$ del compuesto 2a.

6.1.2.4. Espectroscopia en el I.R.

Los datos de IR de los compuestos **2a-2c** nos muestran la señal correspondiente al carbonilo de la amida entre 1658 y 1666 cm^{-1} , las cuales se encuentran en el rango de los carbonilos que forman puentes de hidrógeno y esto es confirmado con las señales que aparecen en el rango de 3450 y 3200 cm^{-1} correspondientes a la banda N-H, que aparece como una banda fina y una banda ancha (ver anexo pag. 40) la cual hace pensar en la existencia de un equilibrio entre la forma asociada y disociada, es decir la que forma puente de hidrógeno y la que no lo hace (Tabla 2). Cabe aclarar que no puede hacerse una relación directa entre los desplazamientos de RMN y los datos de I.R. puesto que los tiempos en los cuales se lleva al cabo el fenómeno de resonancia y el de I.R. son distintos, en el primero por ser más grande existen un promedio de las conformaciones y en el segundo por ser más pequeño se observan las diferentes conformaciones.

Tabla 2. Frecuencias en el I.R. de los compuestos **2a-2c** en estado sólido (KBr)

Compuesto	νCO	$\nu\text{N-H}$	$\delta\text{N-H}$
2a	1658	3404	1548
2b	1662	3236	1517
2b'	1650	3228	1536
2c	1666	3234	1540

Nomenclatura* :

ν : vibración de valencia o de tensión

δ : vibración de flexión o de deformación

* De acuerdo a lo sugerido por Mecke; para una mejor explicación referirse a la bibliografía 19

6.2. SÍNTESIS DE N-ACETILBENZOFOSFOLES

Aquí se describe la síntesis de los benzofosfoles **3a-3c** a partir de acetanilidas aromáticas, la determinación de su estructura por RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P . Para el compuesto **3a** se discute el experimento de correlación heteronuclear (HETCOR) $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ que sirvió de base para la asignación de sus señales de RMN. Esta asignación inequívoca se usó a su vez para la asignación. Durante nuestra investigación se descubrió un método sencillo para la preparación de benzimidazoles sustituidos en la posición 2 a partir de la acetanilida *orto*-sustituida y el $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$. Por otro lado se investigó la preparación de espirofosforanos derivados de las mismas amidas pero no se pudieron preparar debido a la gran estabilidad química de los benzofosfoles.

La preparación de los N-acetilbenzofosfoles **3a-3c** esta basada en la reacción de la hexametilfosforo triamida (HMPT) con la correspondiente acetanilida en una relación 1:1. La reacción es monitoreada titulando la dimetilamina desprendida con HCl en presencia de fenoftaleína como indicador (Figura 12).

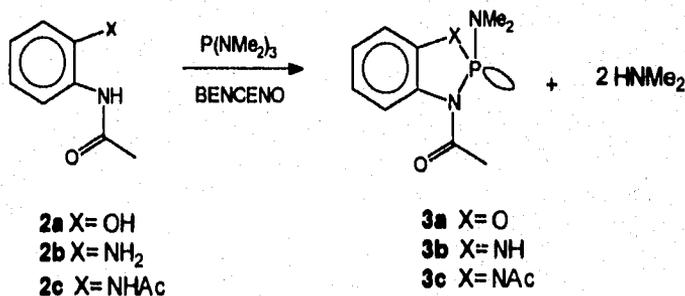


Figura 12. Síntesis de los benzofosfoles a partir de una relación equimolar de amida y hexametiltriamidafosforosa.

A manera de ejemplo discutiré la estructura del N-acetil benzodiazafosfol **3b** en base a su espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{31}P .

6.2.1. Análisis estructural de los *N*-acetilbenzofosfoles

6.2.1.1. RMN de ^{31}P de los compuestos 3a-3c

En la RMN de ^{31}P de **3b** aparece una señal única en 96.4 ppm característica para un compuesto tricoordinado. La constante de acoplamiento $^2J(\text{PNH})=38.2$ Hz permitió saber que estaba enlazado al nitrógeno anilínico (Figura 13).

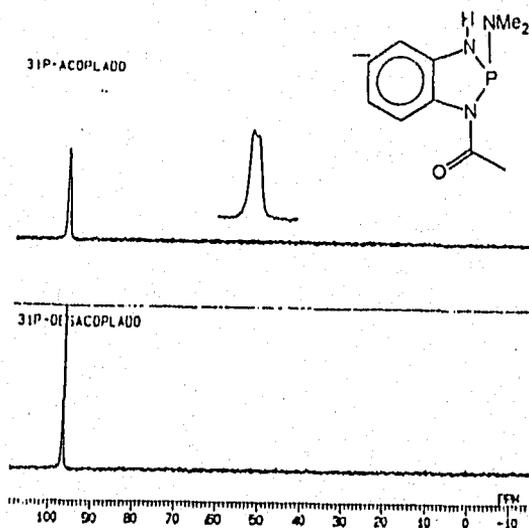


Figura 13. Espectro de RMN de ^{31}P acoplado y desacoplado del compuesto **3b**, que muestra una señal con una constante de acoplamiento a dos enlaces.

Tabla 3. Desplazamientos químicos de ^{31}P de los compuestos **3a-3c**.

compuesto	^{31}P
3a	126
3b	96.4
3c	96.1

Los espectros fueron obtenidos en C_6D_6 .

6.2.1.2. RMN de ^1H de 3a-3c

El espectro de RMN de ^1H del heterociclo **3b** muestra la desaparición de la señal ancha debida al N-H de la amida que en la materia prima aparece en $\delta=9.0$ ppm. El espectro de ^1H mostró el doblete del protón anilínico como una señal doble desplazado hacia frecuencias bajas ($\delta=4.8$ ppm) y con una constante de acoplamiento $^2\text{J}(\text{PNH})=36.2$ Hz característica de un enlace P-N-H, lo que confirma la formación del heterociclo. En 2.5 ppm la señal doble $^3\text{J}(\text{PNCH})=8.7$ Hz se asignó al N-Me, en tanto que la señal en 2.4 ppm $^4\text{J}(\text{PNCCH})=3.74$ Hz es atribuida al metilo α al carbonilo. La asignación se basó en que las constantes de acoplamiento dependen, entre otros factores, de la distancia entre los núcleos que están interactuando y disminuyen a medida que éstos se encuentran más alejados.

Entre 6.38 y 8.68 ppm aparecen las señales correspondientes a los protones aromáticos, en los que nuevamente resalta la señal debido al H-3 la cual se ve desplazada hacia frecuencias altas respecto a las demás, de manera significativa, alrededor de una parte por millón. Este protón indica que la conformación del carbonilo se orienta en forma preferencial endo al H-3 provocando un efecto diamagnético importante sobre este protón (Figura 14).

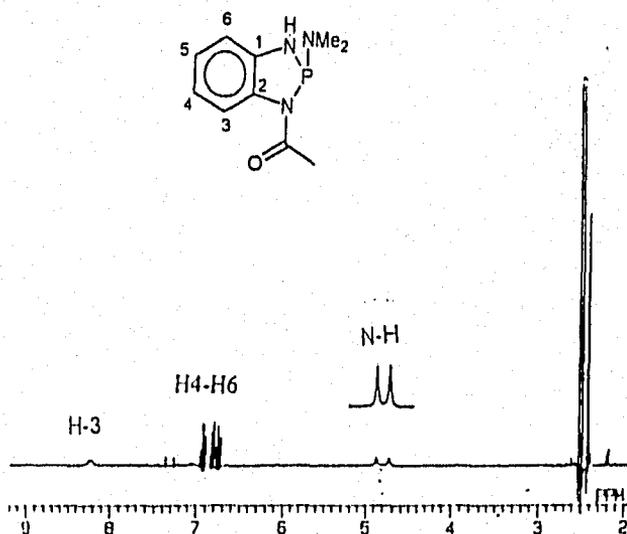


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3b**, el cual muestra la señal del H-3 desplazada hacia frecuencias altas.

6.2.1.3. Espectro de correlación heteronuclear (HETCOR) $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ del compuesto **3a**.

Apartir del espectro de correlación heteronuclear (HETCOR) $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ del compuesto **3a** se asignó de manera inequívoca su estructura y conformación. Esto fue posible mediante la previa asignación del espectro de ^1H del compuesto **3a** a partir de sus constantes de acoplamiento (Figura 15). Por comparación con los datos de **3a** se asignaron a su vez las señales de ^{13}C y de ^1H de **3b** y **3c**.

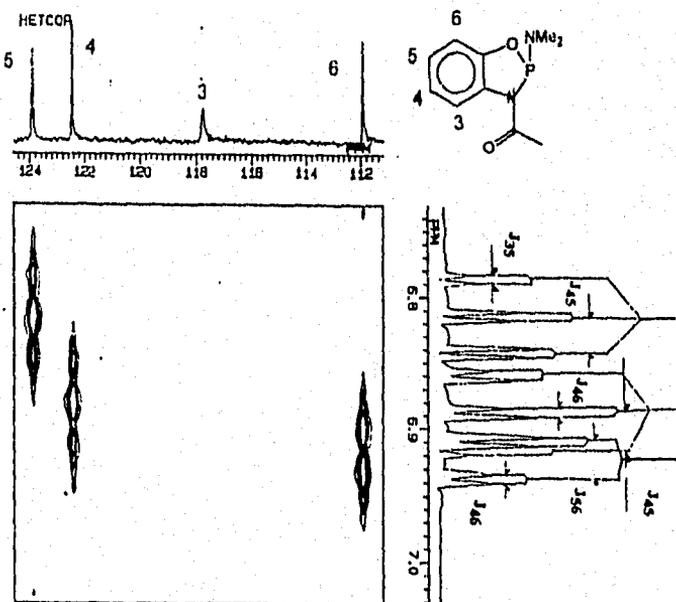


Figura 15. Espectro de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ del compuesto **3a**.

6.2.1.4. RMN de ^{13}C de **3a-3c**

En el espectro de RMN de ^{13}C los cambios importantes que se observan en la formación del heterociclo **3b** son: hacia frecuencias bajas las señales debidas al metilo de la amida que se deslaza de $\delta=21.9$ a $\delta=25.6$ ppm, la nueva señal se presenta como un doblete debido al acoplamiento del carbón con el fósforo; en 36.1 ppm se presenta una nueva señal que corresponde a los N-metilos. En frecuencias altas, entre 110.1 y 138.3 ppm se presentan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, de los cuales los más afectados resultan ser C-3 y C-6 desplazados hacia frecuencias más bajas, en tanto que el C-4 se ve desplazado hacia frecuencias altas y el C-5 se ve poco afectado con la

formación del heterociclo (Figura 16). Estos datos nos indican que la desprotección de los núcleos de carbono se da de manera más importante en el carbón C-4, que es muy sensible a los efectos inductivos del sustituyente en C-1. El oxígeno en **3a**, $\Delta\delta=4.9$ ppm, y la amida en **3c**, $\Delta\delta=5.1$ ppm, producen un efecto electroattractor mayor en el anillo aromático que el nitrógeno anilínico de **3b**, $\Delta\delta=1.8$ ppm.

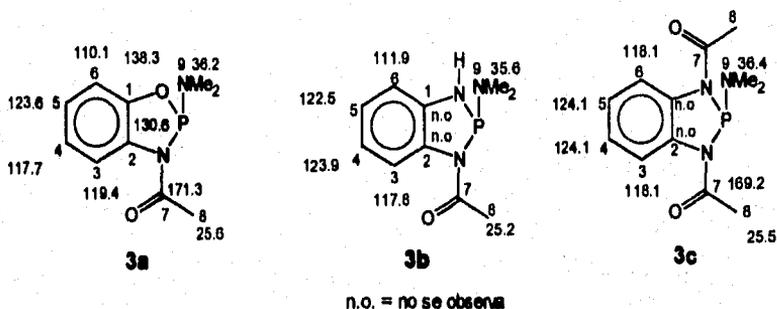


Figura 16. Desplazamientos químicos de ^{13}C de los compuestos **3a-3c**.

6.2.1.5. Espectroscopia en el infrarrojo de **3a-3c**

Los espectros de I.R. de los compuestos **3a-3c** muestran una señal alrededor de $840\text{-}980\text{ cm}^{-1}$, la cual fue asignada, por comparación con la de la literatura^{18,19} a un enlace P-N (ver anexo pag. 40). La banda del carbonilo sufre un desplazamiento hacia frecuencias más altas, ésto se atribuye a un mayor carácter de doble enlace del C=O, producido por un cambio en el efecto inductivo del nitrógeno unido al fósforo y por la pérdida del puente de hidrógeno (Tabla 4), lo que provoca que se requiera una cantidad de energía mayor para la vibración de tensión C-O.

Tabla 4 de frecuencias en I.R. (cm^{-1}) de los compuestos **3a-3c**

compuesto	$\nu\text{P-N}$	$\nu\text{P-O}$	$\nu\text{C-O}$	$\nu\text{N-H}$
3a	976.842	1186	1680	
3b	968.872		1642	3248
3c	980.868		1680	

6.2.1.6. Estudio por difracción de rayos X de los compuestos 3a y 3c

El estudio estructural por difracción de rayos X, es una prueba confirmativa importante en la elucidación de una estructura. En el presente trabajo se logró obtener cristales de los compuestos 3a y 3c los cuales se estudiaron por difracción de rayos X lo que permitió confirmar la estructura en estado sólido y comparar ésta con la conformación obtenida en solución.

Las tablas 5-8 resumen los resultados obtenidos con los compuestos 3a y 3c, en tanto que las figuras 18 y 19 corresponden a las estructuras de estos compuestos con el esquema de numeración atómica.

La estructura de 3a y 3c está caracterizada por tener un anillo bencénico fusionado a un ciclo de 5 miembros. Este último presenta una ligera desviación del plano en forma de sobre en donde el fósforo ocupa la posición apical (Figuras 17 y 18). Esta preferencia ha sido explicada recientemente¹ en base a que en esta posición apical, el HOMO del fósforo posee una menor energía que cuando se encuentra en forma coplanar, confiriendo una mayor estabilidad. Una disminución muy importante en la energía del HOMO se observa cuando el átomo de fósforo no utiliza los orbitales 3s, es decir no presenta hibridación sp^3 , lo que explica que los ángulos alrededor del fósforo sean cercanos a 90° . La forma usual de saber las contribuciones relativas de los orbitales s y p al enlace es considerando sus ángulos de enlace. Supongamos al átomo de fósforo con sus orbitales 3s y 3p como se muestra en la figura 17.

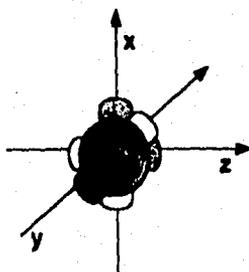


Figura 17. La forma de los orbitales 3s y 3p. Los orbitales p se encuentran en los ejes cartesianos.

Una molécula formada a partir de un átomo de fósforo que utiliza solo orbitales p deberá tener ángulos de 90° . Cualquier ángulo más grande puede ser referido a la situación en la que el fósforo está hibridado. Bajo este sencillo razonamiento se puede hacer el cálculo del porcentaje de hibridación considerando lo siguiente: sp^3 ----- $109.5 \times 3 = 328.5$ (que es la suma de los ángulos vecinos al fósforo) y p----- $90 \times 3 = 270$ (situación ideal en la que participan orbitales p puros)

la diferencia entre las dos situaciones es de 58.5. Este valor es considerado como el 100 %, de una hibridación sp^3 ideal. Un cálculo aproximado del porcentaje de hibridación se realiza por una simple regla de tres (es decir un comportamiento lineal). De esta manera para la molécula **3a** la suma de los ángulos O2-P1-N13 102.5 + O2-P1-N5 (89.5) + N13-P1-N5 (104.5) la diferencia con 270 es de 26.5° esto quiere decir que el átomo de fósforo está en una hibridación intermedia con un 60% de aproximadamente de carácter "p". De la misma manera para el caso de la molécula **3c** la suma de los ángulos N2-P1-N8 (104.5) + N2-P1-N2' (87.3) + N2'-P1-N8 (104.5) da un total de 296.3 lo que nos da un porcentaje aproximado de 64 % de carácter p. La distancia entre el P1 y N13 en la molécula **3a** es de 1.62 Å y de 1.63 Å para la molécula **3c**, esto indica un carácter parcial de doble enlace, que se atribuye a la contribución π - π a través de la cual el par de electrones del nitrógeno son donados a los orbitales d vacíos del fósforo²⁵. Una característica importante en ambas estructuras de rayos X es que el grupo carbonilo se orienta en forma endo al protón H-3 ligeramente desviado del plano del anillo de benceno (aproximadamente 15°) para evitar la repulsión con este protón. En las tablas 5, 6, 7 y 8 se muestran los valores obtenidos de las distancias y ángulos de enlace para **3a** y **3c**, respectivamente.

Tabla 5. Distancias de enlace de la estructura **3a** de rayos X en Angstrons (Å).

ATOMO 1	ATOMO 2	DISTANCIA	ATOMO 1	ATOMO 2	DISTANCIA
P1	O2	1.652(2)	N13	C15	1.475(5)
P1	N5	1.774(2)	C3	C4	1.380(4)
P1	N13	1.621(3)	C3	C9	1.375(4)
O2	C3	1.381(4)	C4	C6	1.385(4)
O12	C10	1.212(4)	C6	C7	1.383(5)
N5	C4	1.415(3)	C7	C8	1.359(5)
N5	C10	1.370(4)	C8	C9	1.384(6)
N13	C14	1.451(6)	C10	C11	1.497(4)
C6	H6	0.95(3)	C14	H14A	0.93(4)
C7	H7	0.84(3)	C14	H14B	0.97(3)
C8	H8	0.96(3)	C14	H14C	0.83(5)
C9	H9	0.99(3)	C15	H15A	0.80(2)
C11	H11A	0.92(3)	C15	H15B	0.85(5)
C11	H11B	1.01(3)	C15	H15C	0.98(3)
C11	H11C	0.92(4)			

Los números en paréntesis son las desviaciones estándar estimadas en la última cifra significativa.

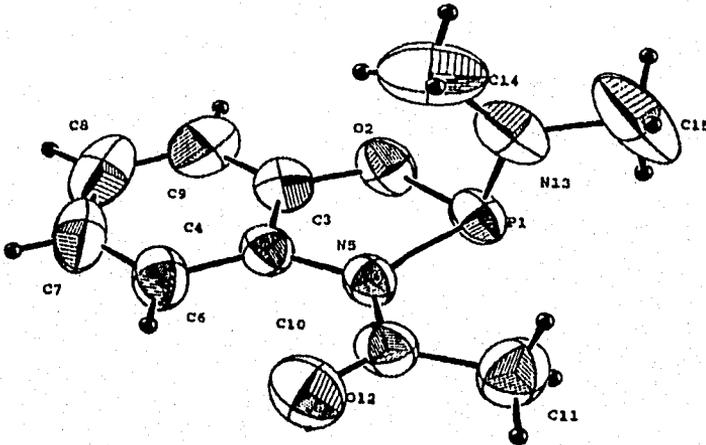


Figura 18. Vista lateral de la estructura de rayos X de 3a.

Tabla 6. Ángulos de enlace del compuesto 3a en grados.

Atomo 1	Atomo 2	Atomo 3	Angulo	Atomo 1	Atomo 2	Atomo 3	Angulo
O2	P1	N5	89.5(1)	C4	C3	C9	122.5 (3)
O2	P1	N13	104.9(1)	N5	C4	C3	109.6 (2)
N5	P1	N13	102.5(1)	N5	C4	C6	130.8 (3)
P1	O2	C31	114.8(2)	C3	C4	C6	119.6 (3)
P1	N5	C4	111.8(3)	C4	C6	C7	117.6 (3)
P1	N5	C10	122.9(2)	C6	C7	C8	122.2 (3)
C4	N5	C10	125.1(2)	C7	C8	C9	120.8 (3)
P1	N13	C14	125.5(2)	C3	C9	C8	117.2 (3)
P1	N13	C15	117.1(3)	O12	C10	N5	122.4 (3)
C14	N13	C15	116.8(3)	O12	C10	C11	121.3 (3)
O2	C3	C4	113.9(2)	N5	C10	C11	121.3 (3)
O2	C3	C9	123.5(3)				

Los números en paréntesis son desviaciones estándar estimadas en la última cifra significativa.

Tabla 7. Angulos de enlace del compuesto **3c** dados en grados.

ATOMO1	ATOMO2	ATOMO3	ANGULO	ATOMO1	ATOMO2	ATOMO3	ANGULO
N2	P1	N2'	87.3(3)	N2	P1	N8	104.5(2)
P1	N2	C3	113.8(3)	P1	N2	C6	122.3(3)
C3	N2	C6	123.2(4)	P1	N8	C9	127.1(5)
P1	N8	C10	119.5(5)	C9	N8	C10	113.5(5)
N2	C3	C3'	111.7(2)	N2	C3	C4	127.2(4)
C3'	C3	C4	121.0(3)	C3	C4	C5	116.9(5)
C4	C5	C5'	122.1(3)	N2	C6	C7	116.9(5)
N2	C6	O1	123.1(5)	C7	C6	O1	120.0(5)
C3	C4	H4	114.9(4)	C5	C4	H4	127.8(5)
C4	C5	H5	122.6(6)	C5'	C5	H5	115.1(4)
C6	C7	H71	107.0(5)	C6	C7	H72	113.4(5)
H71	C7	H72	101.6(6)	C6	C7	H73	108.3(5)
H71	C7	H73	112.4(5)	H72	C7	H73	113.8(6)
N8	C9	H91	114.8(4)	H91	C9	H91'	129.0(8)
N8	C9	H92	117.8(7)	H91	C9	H92	83.8(5)
N8	C10	H101	111.3(5)	H101	C10	H101'	94.9(6)
N8	C10	H102	106.5(7)	H101	C10	H102	116.3(5)

Los números en paréntesis son desviaciones estándar estimadas en la última cifra significativa.

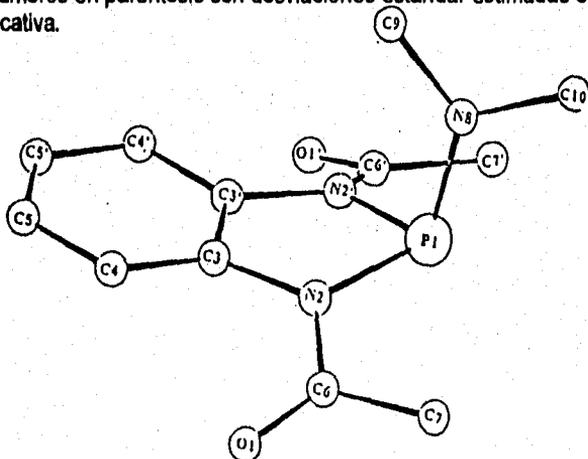


Figura 19. Vista lateral de la estructura de rayos X de **3c**.

Tabla 8. Distancias de enlace del compuesto **3c** en angstroms (Å).

ATOMO 1	ATOMO 2	DISTANCIA	ATOMO 1	ATOMO 2	DISTANCIA
P1	N2	1.752(4)	P1	N8	1.637(6)
N2	C3	1.414(5)	N2	C6	1.368(6)
N8	C9	1.438(9)	N8	C10	1.455(9)
C3	C3'	1.375(9)	C3	C4	1.395(6)
C4	C5	1.375(7)	C5	C5'	1.350(1)
C6	C7	1.502(6)	C6	O1	1.205(6)
C4	H4	1.034(6)	C5	H5	0.890(5)
C7	H71	1.056(6)	C7	H72	0.811(5)
C7	H73	0.999(5)	C9	H91	0.949(3)
C9	H92	0.896(8)	C10	H101	1.096(6)
C10	H102	0.897(8)			

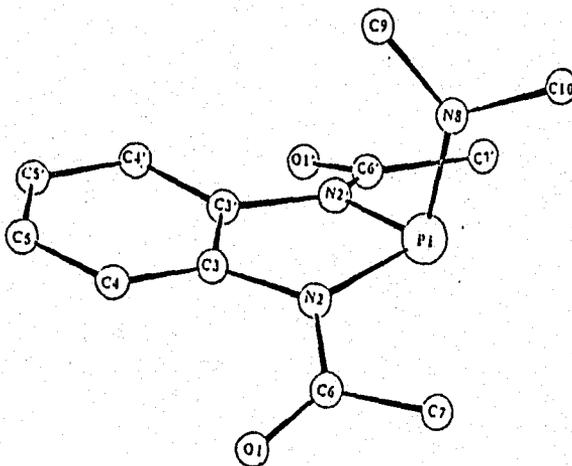


Figura 19. Vista lateral de la estructura de rayos X de **3c**.

6.3 SÍNTESIS DE ESPIROFOSFORANOS

Cuando se hace reaccionar el *o*-aminofenol y la amida fosforosa se obtienen fácilmente dos productos diferentes: el fosfano con un equivalente de *o*-aminofenol y el fosforano cuando se utilizan dos equivalentes (Figura 20). Con la idea de probar la reactividad de los benzofosfoles frente a la transaminación se intentó sintetizar los espirofosforanos correspondientes a partir del benzofosfol y de la propia acetanilida *o*-sustituida. Se probó una serie de condiciones experimentales las que incluyeron las relaciones molares 1.5:1, 2:1 y 3:1 sustrato:compuesto de fósforo a diferentes tiempos de reacción, hasta un máximo de 24 h a reflujo de tolueno (Figura 20).

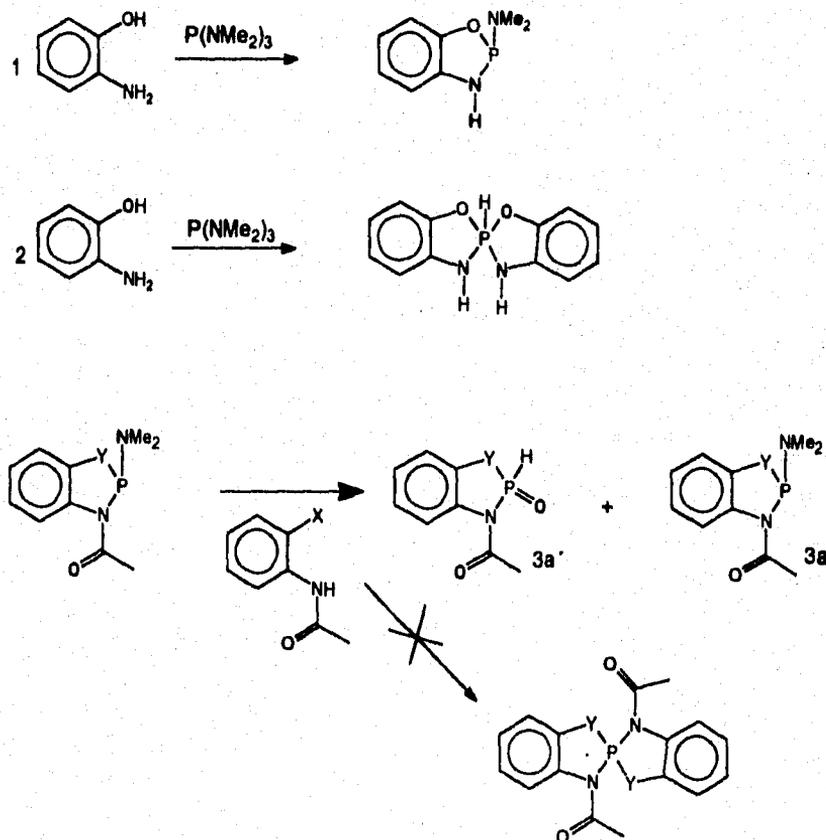


Figura 20. Esquema de reacción de la síntesis de espirofosforanos a partir de los benzofosfoles correspondientes.

El caso en donde se parte de la reacción de la acetanilida correspondiente y la amida fosforosa todas los experimentos condujeron al compuesto tricoordinado; cuando se parte del benzofosfol correspondiente y un tiempo de 24 h se obtuvo una mezcla de compuestos: el benzofosfol **3a** y su análogo oxidado **3a'** cuyo espectro de RMN de ^{31}P (Figura 21) muestra dos señales: una señal única en 124.1ppm que no presenta acoplamiento y que es atribuido al compuesto **3a**; una señal doble en 1.41 ppm ($^1\text{J}(\text{PH})= 641 \text{ Hz}$), cuyo desplazamiento y constante de acoplamiento para este tipo de compuestos nos hace pensar en el compuesto **3a'**. Lo anterior muestra que el benzofosfol **3a** es más estable que el fosforano correspondiente derivado del orto aminofenol y es inerte a una segunda reacción: otra razón de la baja reactividad podría ser una baja basicidad del fósforo como lo muestra la difracción de rayos X, el par libre no está completamente disponible porque no hay una hibridación sp^3 completa. Esto motivó a hacer unas pruebas de basicidad usando el BH_3 -DMS. También puede ser que el enlace P-N exocíclico es lo suficientemente fuerte para evitar una reacción de transaminación.

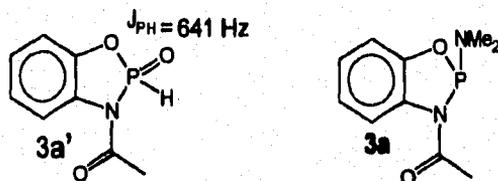


Figura 21. El benzofosfol tetracoordinado **3a'** que presenta una $^1\text{J}(\text{PH})= 641 \text{ MHz}$ característica para compuestos tetracoordinados de fósforo con un enlace P-H.

6.4. SÍNTESIS DEL 2-METILBENCIMIDAZOL.

Con el fin de obtener un heterociclo de boro análogo al benzodiazafosfoi **3b** se llevo al cabo la reacción entre la *o*-aminoacetanilida y el $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ en THF a temperatura ambiente durante 2-3 h. La reacción no condujo al compuesto esperado en cambio produjo la ciclación de la amida dando el bencimidazol correspondiente (Figura 22), que presenta en RMN de ^1H una señal sencilla en 2.8 ppm debida al metilo en la posición 2 del bencimidazol; entre 7.7 y 7.5 ppm se presentan dos señales: a frecuencias más bajas un doble de dobles debido a los protones 7 y 4 con constantes de acoplamiento $^3J = 3.3 \text{ Hz}$ y $^2J = 5.94 \text{ Hz}$ y en campos más altos las debidas a los protones 6 y 5 con los mismos valores de constantes de acoplamiento. Este resultado es importante porque puede ser un método simple para la síntesis de bencimidazoles en condiciones suaves. Esto no se exploró en más detalle porque salía del interés de este trabajo, pero será tema de investigación dentro del grupo de la Dra Rosalinda Contreras.

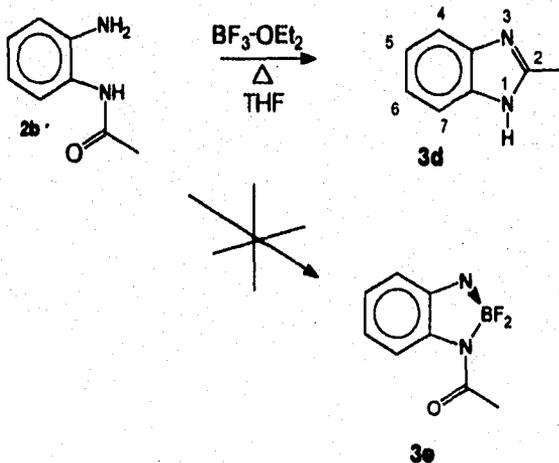


Figura 22. Síntesis del 2-metilbencimidazol a partir de la *o*-aminoacetanilida y el complejo trifluoruro de boro-eter.

6.5. SÍNTESIS DE LOS ADUCTOS DE BORO 4a-4c

En este capítulo se discute la síntesis de los aductos de boro 4a-4c así como el análisis de su estructura por RMN multinuclear. Un estudio de la reactividad de los centros básicos de los benzofosfoles 3a-3c (oxígeno, nitrógeno y fósforo) se realizó utilizando una sonda de basicidad como es el $\text{BH}_3\text{-DMS}$. Este análisis permitió determinar que el átomo de fósforo en los benzofosfoles es el centro más básico, hacia el borano a pesar de que presenta un porcentaje de hibridación sp^3 de 46%.

Los aductos de borano-benzofosfol (Figura 22) se forman fácilmente al reaccionar el correspondiente benzofosfol con el $\text{BH}_3\text{-DMS}$ en una relación 1:1 a temperatura ambiente durante aproximadamente 45 minutos. Sin embargo, si se deja el aducto en solución por tiempos prolongados se polimeriza. De las distintos productos de reacción posibles que se esperaban entre el benzofosfol y el borano sólo el aducto de P-Boro se obtuvo, seguramente, debido a la gran estabilidad del complejo de coordinación (Figura 22).

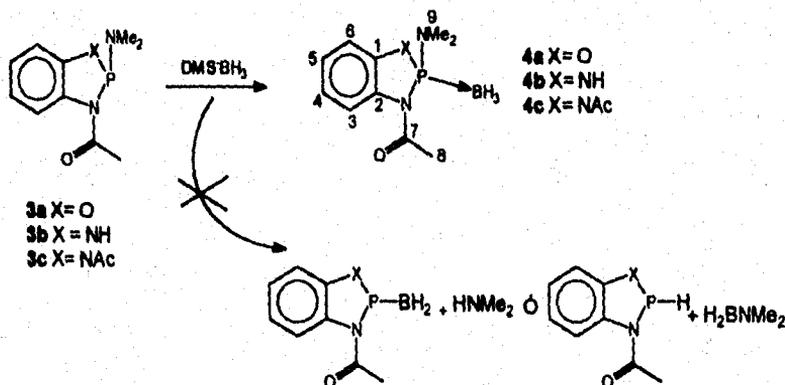


Figura 22. Síntesis de los aductos de boro a partir de los benzofosfoles 3a-3c y un equivalente de borano-dimetilsulfuro.

A continuación se discutirá como se determinó la estructura del compuesto 4b que ilustrará el procedimiento general de análisis de estas estructuras.

6.5.1. Análisis estructural de los aductos 4a-4c

6.5.1.1 RMN de ^{11}B de los aductos 4a-4c

La formación de los aductos de boro se comprobó con los espectros de ^{11}B (Figura 23). La RMN de ^{11}B acoplado con protón del N-acetilbenzodiazafosfol-borano presenta una señal quintuple en -39.05 ppm $^1\text{J}(\text{B-P})=72$ Hz cuyo desplazamiento y constante de acoplamiento corresponden con los de los complejos P-BH_3 ; su multiplicidad se explica por el acoplamiento del boro con los hidruros y con el fósforo que posee también un spin nuclear ($I = \frac{1}{2}$) y cuyas constantes de acoplamiento son similares (71.6 Hz).

El espectro de ^{11}B desacoplado en ^1H presenta una señal doble debido al acoplamiento con fósforo lo cual explica la multiplicidad en el espectro acoplado y permite obtener la constante de acoplamiento P-B (Figura 23).

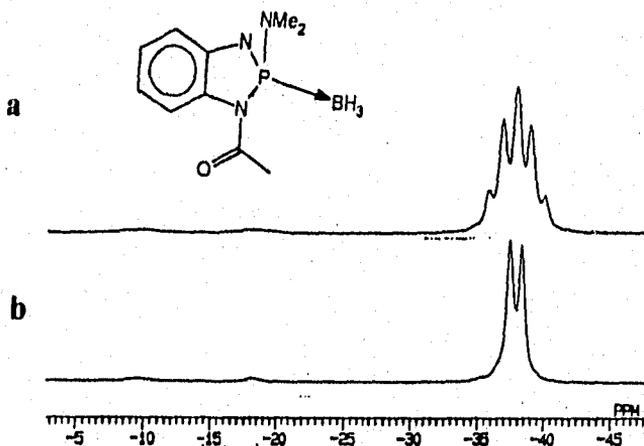


Figura 23. Espectro de boro acoplado (a) y desacoplado (b) del compuesto 4b. La multiplicidad se explica en base a la regla de $2nI+1$.

6.5.1.2. RMN de ^{31}P de los aductos 4a-4c

El espectro desacoplado de fósforo (Figura 24) muestra una señal cuádruple que se debe al acoplamiento P-B cuya multiplicidad se explica en base a la regla $2nI+1$ en donde $I = 3/2$. El valor de la constante de acoplamiento $^1\text{J}(\text{P-B})=72$ Hz apoya la estructura del compuesto 4b, pues este valor cae dentro del rango de las constantes de acoplamiento del enlace P-B reportadas^{16,8}. Los datos de la tabla 9 nos revelan que el boro prefiere coordinarse al fósforo en vez de hacerlo a los átomos de nitrógeno. Esto puede argumentarse en base a la pérdida de la capacidad donadora del nitrógeno al coordinarse con elementos del tercer periodo en los cuales el par de electrones del nitrógeno son cedidos a los orbitales *d* vacíos¹⁷ del fósforo así también porque el boro forma un enlace fuerte con el fósforo^{8a}.

Tabla 9 de desplazamientos y constantes de acoplamiento $^1J_{P-B}$ de 4a-4c

compuesto	^{31}P	^{11}B	$^1J_{P-B}$
4a	125.1	39.0	60.5
4b	101.1	37.9	65.5
4c	113.5	36.8	78.2

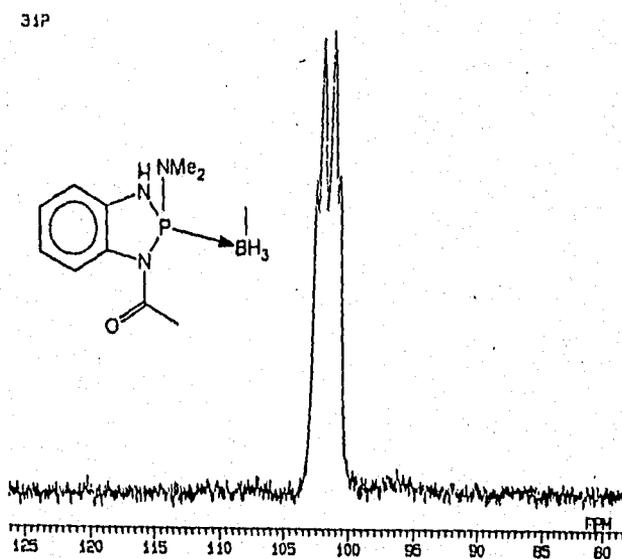


Figura 24. Espectro de RMN de ^{31}P del compuesto 4b desacoplado en protón, que muestra una señal cuádruple debido al acoplamiento P-B.

6.5.1.3. RMN de 1H de los aductos 4a-4c

La RMN de 1H de los compuesto 4a-4c permitió establecer, la conformación preferencial del grupo carbonilo y la coordinación del boro al fósforo, a través de sus constantes de acoplamiento y de los desplazamientos químicos de los distintos protones.

Existen cambios importantes en el espectro de protón (Figura 25) del compuesto 4b después de la coordinación del boro con el fósforo. Hacia frecuencias bajas aparecen las señales de los metilos, como una señal doble en 2.65 ppm $^3J_{PNCH} = 10.9$ Hz, cuyo valor obedece al cambio de hibridación que sufre el fósforo al pasar completamente a sp^3 , en 2.41 ppm aparece una señal sencilla debida al metilo α al carbonilo, cuyo acoplamiento con el fósforo desaparece después de la coordinación con el boro.

Hacia frecuencias más altas, $\delta = 8.1$ ppm, aparece la señal debida al H-3, que por efectos de la coordinación aparece como una señal doble, que muestra un acoplamiento con el fósforo a través de los enlaces $^4J(\text{P-N}(\text{CO})\text{-C2-C3-H})$.

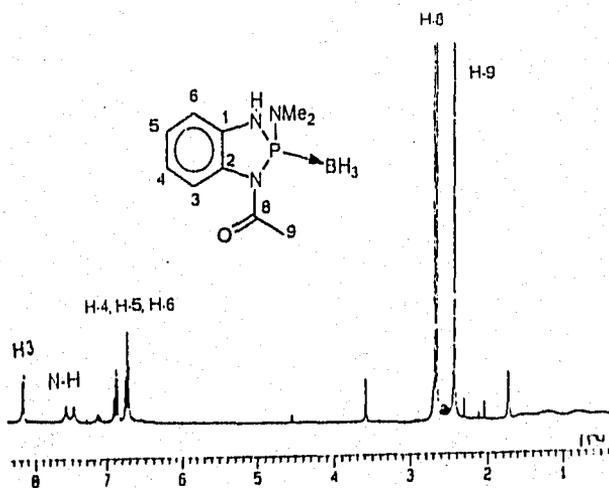
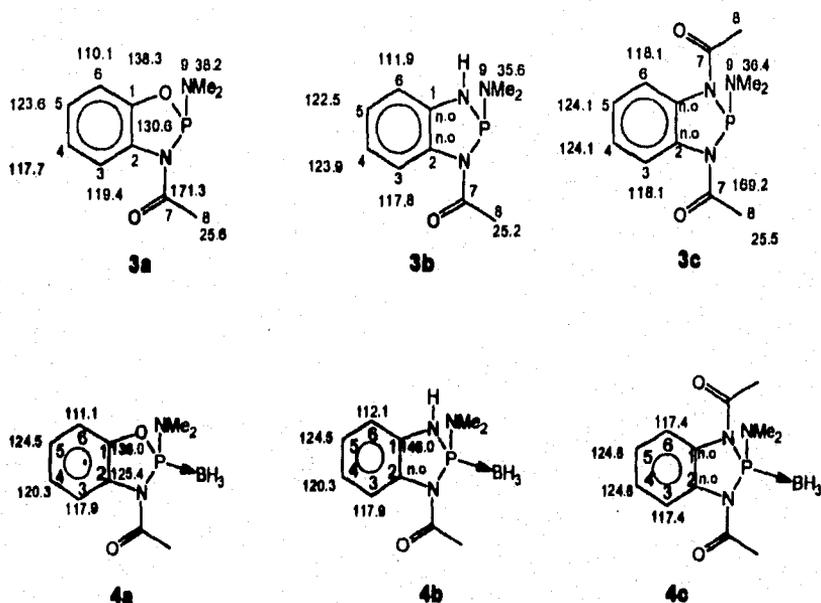


Figura 25. Espectro de RMN de protón del aducto 4b que muestra la señal del H-3 hacia frecuencias bajas. El desplazamiento del H-3 indica que el carbono presenta una conformación dada y que permanece cerca del oxígeno.

6.5.1.4. RMN de ^{13}C de los aductos 4a-4c

En los espectros de resonancia de ^{13}C se observa un desplazamiento hacia frecuencias más altas de los carbonos C-4 y C-5 después de la coordinación del boro con el fósforo y, aunque de manera menos notable los carbonos C-3 hacia frecuencias más bajas al igual que los carbonos C-6. Esto nos puede sugerir que existe un efecto electrónico atractivo a través de los enlaces $\text{P-N}(\text{CO})\text{-C-3}$ que es uno de los fenómenos responsables que pudiesen explicar el desplazamiento hacia frecuencias de los carbonos C-4, sin descartar el fenómeno de resonancia del cual pueden formar parte los sustituyentes en C-1.



n.o = no se observa

Figura 26. Desplazamientos químicos de ^{13}C de carbonos aromáticos de los compuestos 3a-3c y 4a-4c.

6.6.1.1. Espectroscopia de I.R. de los aductos de boro 4a-4c.

En la espectroscopia de IR aparecen dos bandas características debidas al estiramiento del enlace B-H en la zona comprendida entre 2394 y 2450 cm^{-1} (ver anexo, pag. 40). Algo interesante es el desplazamiento hacia frecuencias más altas del grupo carbonilo, lo nos habla de la existencia de un mayor carácter de doble enlace del mismo que es una consecuencia inmediata de la coordinación del boro al fósforo, lo que refuerza de alguna forma la hipótesis que de la resonancia de ^{13}C se había desprendido, en el sentido de que existía un efecto inductivo atractivo a lo largo del enlace P-N(CO)-C-3.

Tabla 10 de frecuencias en I.R. dadas en cm^{-1} de los compuestos 4a-4c

compuesto	$\nu\text{P-N}$	$\nu\text{P-O}$	$\nu\text{C=O}$	$\nu\text{N-H}$	B-H
4a	870, 1004	1226	1702		2450, 2400.
4b	990, 1044		1668	3226	2436, 2390.
4c	988, 1032		1692		2444, 2394.

VII. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 técnicas experimentales

a) Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{11}B se obtuvieron en un espectrómetro JEOL GXS-270. En tubos de 5 mm de diámetro externo, usando tetrametilsilano (TMS) como referencia para los espectros de ^{13}C y ^1H y deutero-cloroformo y deutero-dimetilsulfóxido como disolventes. En los espectros de ^{31}P se utilizó una referencia externa de H_3PO_4 al 85% y deutero-benceno y deutero-tolueno como disolventes, para el caso de los espectros de ^{11}B se utilizó el etearato de trifluoruro boro como referencia externa y deutero benceno como disolvente.

b) Los espectros de I.R. fueron obtenidos en un PERKIN ELMER FT-IR 16F PC en pastillas de KBr.

7.2. Condiciones Generales de Manipulación.

La alta avidez de estos compuestos por el oxígeno así como su alta sensibilidad a la humedad lo que hace difícil su síntesis por lo que la preparación y manejo de los heterociclos de fósforo, se realizó en atmósfera inerte. La purificación requiere también de condiciones anhidras y en atmósfera de nitrógeno.

a) **Condiciones anhidras:** Para obtener condiciones anhidras, el material de vidrio, agujas y jeringas se colocaron en la estufa, por un mínimo de 16 horas a 110°C , se montaron en caliente y se dejaron enfriando con corriente de nitrógeno seco. El material ya ensamblado se conectó a una trampa de mercurio. En todos los casos se empleó agitación magnética.

b) **Atmósfera de nitrógeno inerte:** Se usó nitrógeno de pureza al 99.99%

c) **Destilación:** La purificación de los disolventes usados en las reacciones se realizó a presión atmosférica, previo secado tal como se señala para cada uno de ellos²⁰ se transvasaron a recipientes secos con agujas de doble punta, las cuales fueron purgadas con nitrógeno y enfriadas antes de su uso.

d) Secado : Los sólidos utilizados como materias primas para la síntesis de los benzofosfoles **3a-3c** se secaron en la estufa durante al menos 16 h entre 80 y 110° C

3. Reactivos y disolventes.

a) La o-hidroxianilina **1a**, la o-nitroanilina **1b** y la o-fenilendlamina **1c** fueron utilizadas directamente del producto comercial grado reactivo.

b) Los compuestos **2a-2c** se sintetizaron en el laboratorio y se purificaron por recristalización, se secaron en estufa por más 16 h a una temperatura entre 80 y 110 C.

c) Hexametiltriamidafosforosa

Fue purificada por destilación al vacío (3 mm de Hg) y recolectada en matraces libres de humedad y en atmósfera de nitrógeno a 65 °C.

d) Complejo borano dimetilsulfuro: BH₃-DMS

Se preparó en el laboratorio como se describe en la literatura²¹

e) Benceno y tolueno. Se secaron²⁰ con sodio metálico y se destilaron en presencia de de benzofenona. El destilado se recogió en recipientes secos en atmósfera de nitrógeno.

Síntesis de la o-hidroxiacetanilida 2a. En un matraz balón se colocaron 0.5 g (4.58 mmoles) de o-aminofenol y se disolvieron en 2 ml. de ácido acético glacial, se agregaron lentamente 0.788 ml. (9.16 mmoles) de anhídrido acético a temperatura ambiente. La reacción fue monitoreada por cromatografía de capa fina (ccf) en un sistema hexano-acetato de etilo 60:40 hasta que no se observó materia prima. Se obtuvieron 0.62g (4.1 mmoles, 89 %) de un polvo fino, cuyo punto de fusión es 208-210 °C.

Síntesis de la o-nitroacetanilida 2b. En un matraz balón se colocaron 3 g (21.7 mmoles) de o-nitroanilina, se disolvieron en 4 ml de ácido acético glacial y se agregaron lentamente 3.7 ml de anhídrido acético, se reflujo y se siguió por ccf con un sistema hexano-acetato de etilo 80:20, hasta la desaparición de la materia prima. Se agregaron 2 ml de agua, el producto precipitó. Se obtienen 3.37g (86.27%) de un precipitado amarillo, cuyo punto de fusión (p.f.) es de 87-90.6 °C

Síntesis de la o-aminoacetanilida 2b'. En un aparato de hidrogenación se colocaron 1g de o-nitroacetanilida (5.55 mmoles) y 7 mg de Pd/C al 10% , se suspendieron en 7 ml. de MeOH y se colocaron bajo H₂ a una presión de 500 lb/pg² durante dos horas a temperatura ambiente. Se observó la desaparición del color amarillo intenso de la materia prima, que al paso de unos minutos se tornó de incolora a color marrón pálido. Dicha suspensión se filtró y se concentró. Se obtuvieron 0.67 g (80.4%) de un polvo marrón pálido que cristaliza en metanol, p.f. 122-124 °C :

Síntesis de la N,N' -diacetil-o-fenilendiamina 2c. En un matraz balón se colocó 1g de o-fenilendiamina (9.25 mmoles) y se disolvió en 1 ml de ácido acético se agregó lentamente 1ml (1.08g, 10.58 mmoles) de anhídrido acético y se dejó agitando a temperatura ambiente, la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina en un sistema hexano-acetato de etilo 70:30 hasta la desaparición de la materia prima. El contenido del matraz fue vaciado a un recipiente que contenía hielo, se formó inmediatamente un precipitado blanco cristalino que se filtró y se lavó con agua fría hasta que las aguas filtradas tuvieran un pH entre 6 y 7. El polvo blanco se secó a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.6 g (90.91%), p.f. 206-207 °C.

Síntesis del N-acetilbenzoxazafosfol 3a. En un matraz balón se colocaron 0.5 g (5 mmoles) de o-hidroxiacetanilida, el matraz se colocó en estufa unas 24 hrs a 110° C, se enfrió con corriente de N₂ y el polvo se suspendió en 8 ml de tolueno seco, se le agregaron 0.6 ml de hexametilfosforamida y se calentó a reflujo suave durante 10 h. Se filtró en condiciones inertes y se concentró en alto vacío. Precipitó un compuesto amarillo pálido. La cristalización en tolueno dio 0.65 g (87.3 %) de un compuesto cristalino con punto de fusión de 123° -124 °C. Análisis calculado %: C 52.97, H 5.84, N 12.5; análisis encontrado %: C 52.97, H 5.84, N 12.22.

Síntesis del N-acetilbenzodiazafosfol 3b. En un matraz balón se colocaron 0.5 g (3.33 mmoles) de o-aminoacetanilida, se suspendieron en 8 ml. de benceno seco, y se agregaron 0.6 ml de hexametilfosforamida (3.33 mmoles), se puso a reflujo y se monitoreó por desprendimiento de dimetilamina. El crudo de la reacción se filtró con aguja de doble punta en atmósfera de nitrógeno y se concentró a sequedad, el precipitado formado, se aisló y se recristalizó en benceno seco, se obtuvieron 0.6 g (80.87 %) de cristales amarillos ortorrómbicos con p.f de 89 °C-90 °C. Análisis calculado %: C 53.81, H 6.27, N 18.83; análisis encontrado %: C 51.96, H 6.27, N 17.97.

Síntesis del N,N-diacetilbenzodiazafosfol 3c. En un matraz balón se colocaron 0.5 g (2.66 mmoles) de N,N -diacetil-o-fenilendiamina y se secaron en estufa durante 15 h a 110° C. El sólido se enfrió con corriente de N₂, se le agregaron 0.5 ml de P(NMe₂)₃, la mezcla se calentó en un recipiente con aceite hasta 145-146° C, temperatura a la cual se observó la fusión de la materia prima y la aparición de un líquido color amarillo cristalino. Se dejó en agitación evitando que la temperatura se elevara más de 3-5°C, para evitar que el líquido se tornara amarillo ocre, el cual resultó ser un producto de oxidación. El final de la reacción se indicó cuando el desprendimiento de dimetilamina cesó. El sólido obtenido fue recristalizado en benceno del cual se obtuvieron 0.53 g (76.2 %) de cristales transparentes en forma de bastones con un p.f. de 128.3-129.4 °C. Análisis calculado % : C 54.33, H 6.03, N 15.84; análisis encontrado % : C 54.66, H 6.25, N 16.07.

Reacción del N-acetilbenzoxazafosfol 3a con BH₃-DMS. En un matraz balón secado como se describe previamente se colocaron 0.480 g (2.14 mmoles) de N-acetil-benzoxazafosfol, se suspendieron en 8 ml. de tolueno seco y a la suspensión se le agregaron 2.6 ml. (2.14 mmoles) de BH₃-DMS, se dejó agitando durante una hora, se filtró en atmósfera de nitrógeno y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 0.47 g (92,66%) de un polvo blanco, cuyo punto de fusión es de 88°-89°C. Análisis calculado % : C 50.45, H 6.72, N 11.77; análisis encontrado % : C 49.53, H 6.88, N 11.46.

Reacción del N-acetilbenzodiazafosfol 3b con BH₃-DMS En un matraz balón, secado como se describió anteriormente y enfriado con corriente de N₂ se colocaron 0.284g (1.273mmoles) del N-acetilbenzodiazafosfol, se suspendieron en 5ml de tolueno y se le agregaron 0.71 ml.(1.273 mmoles) de BH₃ -DMS. La suspensión se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró en condiciones inertes y se concentró a sequedad en la bomba de alto vacío. Se obtuvieron 0.270 g (91.7%) de un polvo blanco cristalino con punto de fusión de 79°-80 ° C. Análisis calculado %: C 50.67, H 7.17, N 17.73; análisis encontrado %: C 48.32, H 6.81, N 11.46.

Reacción del N,N'-diacetil-1,3-diaza-benzofosfol 3c con BH₃-DMS. En un vial de tamaño adecuado provisto de agitación magnética y previamente secado como se describe en las condiciones generales de manipulación, se colocaron 250 mg (0.92 mmoles) del compuesto 3c, se pasó una corriente de nitrógeno y se le agregaron 0.3 ml (0.95 mmoles) del complejo BH₃-DMS, se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se concentró a sequedad para eliminar el posible exceso de borano. Se obtuvo una sustancia de consistencia pegajosa que se adhiere a las paredes del recipiente de la cual no pudo determinarse su punto de fusión. Su espectroscopia se obtiene disolviendo la sustancia directamente en el matraz de reacción.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

39

VIII. CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis de las amidas **2a-2c** y de los heterociclos **3a-4c**, y el estudio de la reactividad de sus sitios básicos utilizando el borano como sonda de basicidad.

La determinación de la estructura y conformación de los compuestos **3a-4c** fue realizada mediante las RMN de ^{13}C , ^1H , ^{31}P , y ^{11}B .

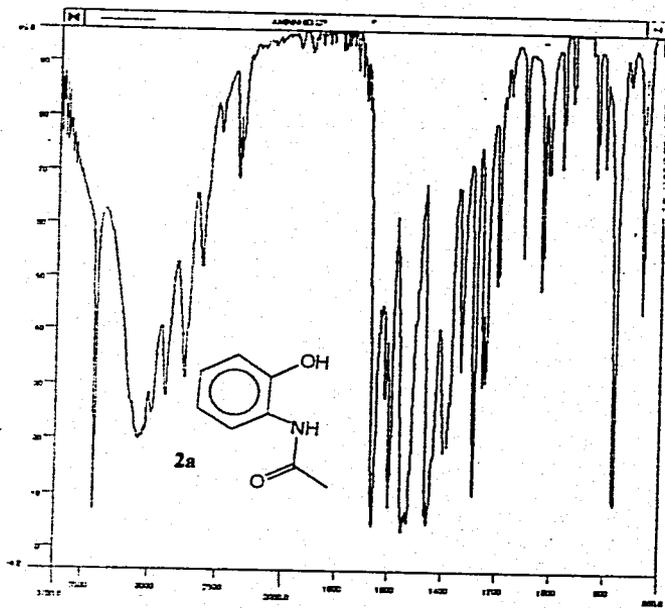
La RMN de ^1H permitió saber la conformación preferencial del carbonilo a través del efecto paramagnético que provoca éste en el protón H-3 al desplazarlo a frecuencias altas. En el caso de los compuestos **3a-3c** este efecto se vio aumentado debido a que el carbonilo se orienta hacia el anillo de benceno, la barrera de rotación N-C-O es mayor en estos compuestos.

La determinación de las estructuras de los compuestos **3a-3c** se confirmó mediante difracción de rayos X que da información sobre la naturaleza de los enlaces. En relación al enlace P-NMe, en el cual se observó un carácter de doble enlace, que justifica la baja reactividad de los compuestos **3a-3c** frente a la transaminación y por ende a la formación de los espirofosforanos.

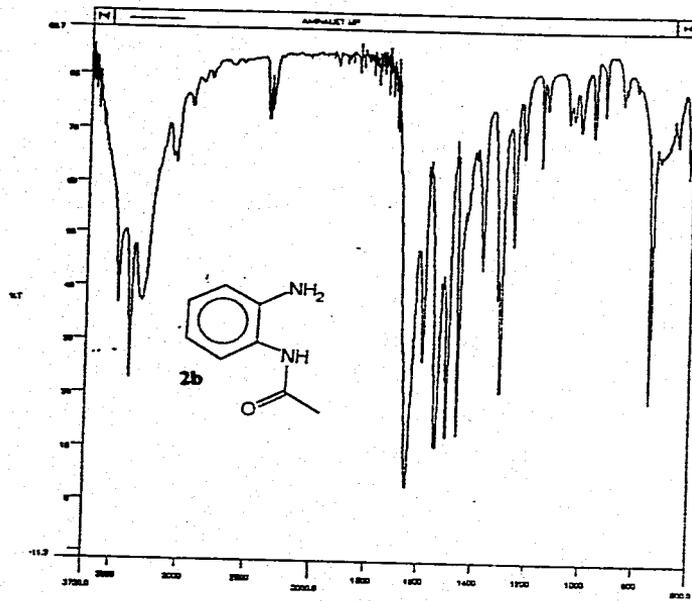
El hecho de que el fósforo ocupe una posición apical con ángulos muy cerrados se explica en una estructura muy estable en la que los orbitales tienen un porcentaje de carácter sp^3 de aproximadamente 46% lo cual nos dice que hay un par de electrones con un carácter parcial sp^3 .

La coordinación preferencial del boro al fósforo se debió a la mayor disponibilidad del par de electrones del átomo de fósforo que el de los átomos de oxígeno y nitrógeno, a pesar de una hibridación parcial sp^3 . La coordinación del borano obliga a pasar a una estructura con hibridación sp^3 , que modifica el T_1 de la señal H-3 de los aductos de borano.

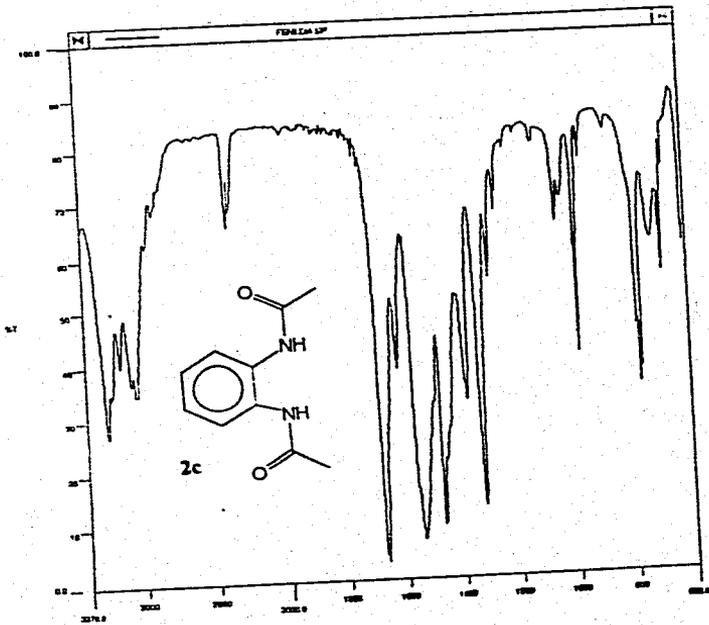
ANEXO
ESPECTROS DE INFRARROJO



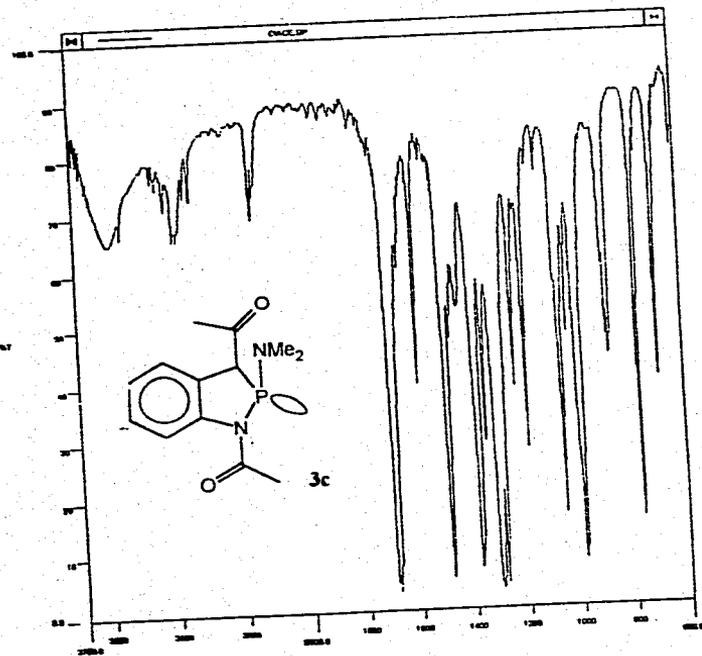
CM-1



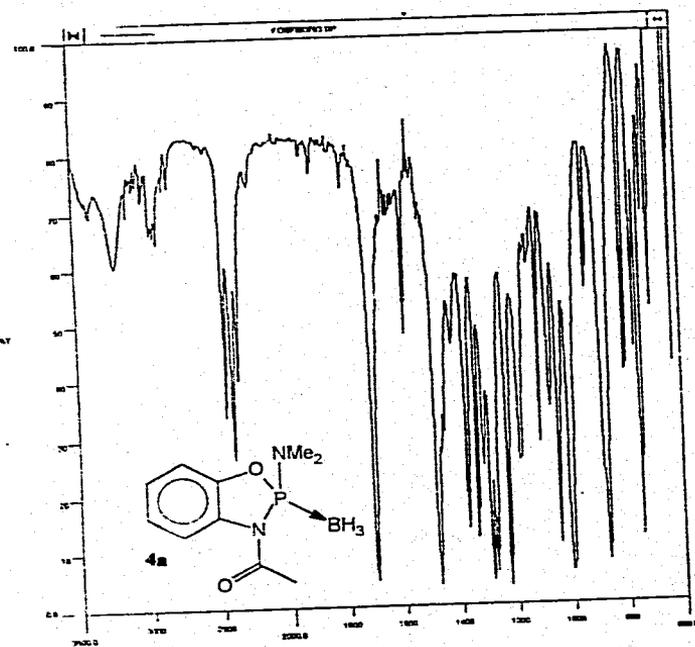
CM-1



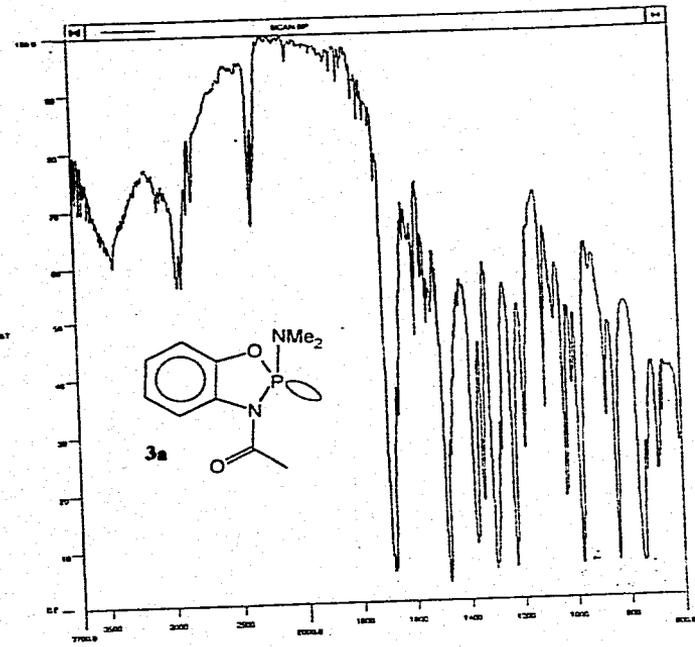
09-1



10

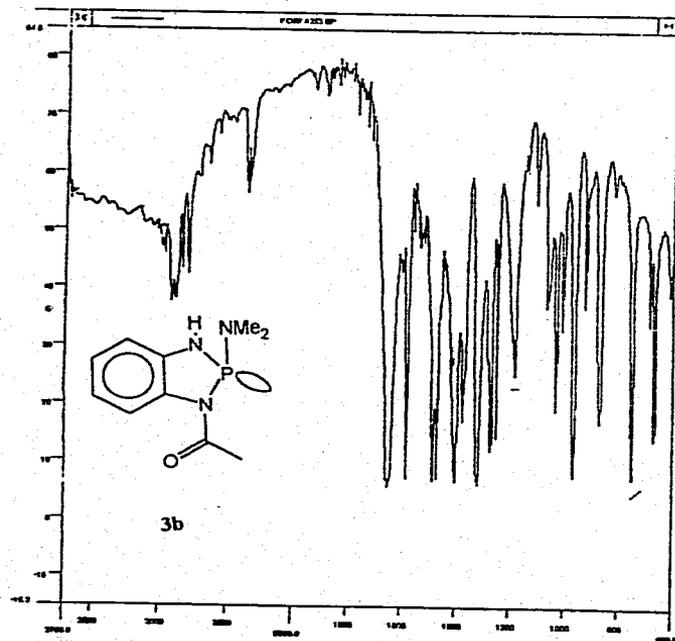
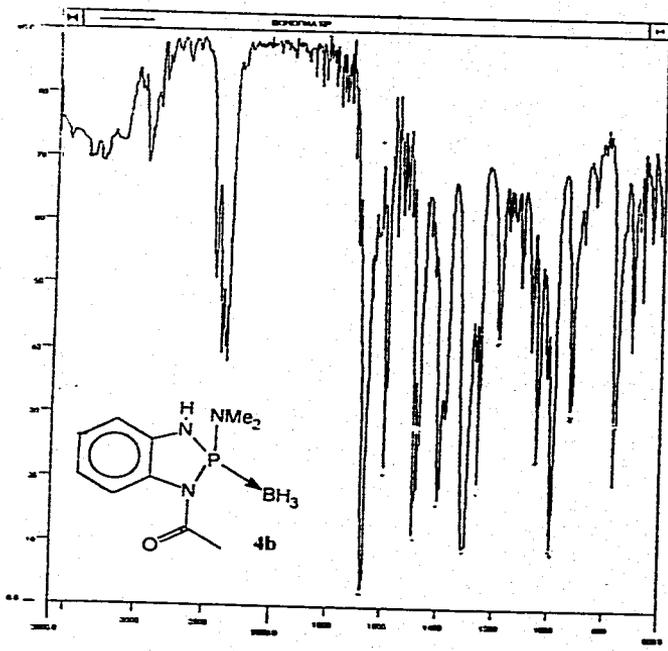


Chem



Chem

43



VIII. Bibliografía

1. Gilheany, G.D., *Chem. Rev.*, **94**, (5), (1994), 1339
2. Oki, M. "Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry", 1985 VCH Publishers Inc., USA, pags. 43-59
3. Contreras, R; Martinez-Martinez, F.J., Ariza-Castolo, A., Tlahuex, H.; Tlahuex, M.J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; (1993), 1481.
4. Alexakis, A., et al ; *Tetrahedron Asymetry*, **4**, (1993), 2427
5. Corey, E.J. *J. Am. Chem Soc.*, **115**, (1993), 11000-11001
6. Pauler, C. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **75**, (1993), 245-248
7. Bent, G.E., *Inorganic Chem*, **29**, (1990), 4310
8. a) Cowley, A.H., Damasco, C.M.; *J. Am. Chem Soc.*, **93**, (1971), 6815; b) Rudolph, R.W., Schultz, C.W.; *J. Am Chem. Soc.*, **93**, (1971), 6821
9. Spielvogel F. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **87**, (1994), 267-276
10. Stegmann, H.B., et al ; *Phosphorus and Sulfur*, **5**, (1978), 159
11. a) Wertheim, E. *Org. Syn Coll. Vol 2*, (1943), 471; b) Natelson, S. G. *J. Am Chem Soc.*, **61**, (1939), 1001 y *J. Am Chem Soc.*, **109**, (1987), 3048; c) Martin, E.L *Org Syn Coll. Vol. 2*, (1943), 501;
12. Cieciuch, R.F.W; *Can. J. Chem.*, **46**, (1968), 2591
13. a) Steward, W. E., Siddal, T. H.; *Chem Rev*, **70**, (1970), 517-550, b) Hamilton, G.H., et al; *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, (1967), 5067
14. Rae, D.I, *Can. J. Chem.*, **46**, (1968), 2589
15. Ewing, F.D.; *Org. Magnetic Res.*, **12**, (1979), 499
16. Wrackmeyer, B. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*, 1978 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Germany, pag. 342-345

17. Riess, G.J., *Phosphorus and Sulfur*, **27**, (1986), 93
18. Bellamy J.L.; *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Vol. 2 , Chapman and Hall, USA 1975, pag 123-136
19. Conley T.R.; *Espectroscopia Infrarroja*, Edit. Alhambra, España 1979 , pags. 12-26, 166-167
20. Perrin D. D.; Amarego W.L.F., "Purification of Laboratory Chemicals", 1981 Pergamon Press, USA.
21. Brown, H.C.; *Organic Synthesis via Boranes*, 1975 Wiley-Interscience, New York.