



**Universidad Nacional Autónoma de
México**

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

**“Síntesis y Caracterización de Nuevos
Compuestos Orgánicos Polifuncionales a través
de Heterociclos de Boro”**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A
MARISOL LÓPEZ MARTÍNEZ**

México D.F.

2004



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.

Este trabajo se realizó en el Departamento de Química del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, bajo la dirección de la Dra. Teresa Mancilla Percino, con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Proyecto 32198E) y como asesor interno el Dr. Adelfo Reyes Ramírez.

A MIS PADRES
Por todo su amor y apoyo

AGRADECIMENTOS

DRA. TERESA MANCILLA PERCINO
Por su interés, experiencia y asesoramiento para la
realización de esta tesis, además de su valiosa
amistad

DR. ADELFO REYES RAMÍREZ
Por sus consejos y su apoyo

Q.F.B. LOURDES CARRILLO GÓMEZ
Gracias por compartir tu tiempo, consejos y
conocimiento

ÍNDICE

	Página
1. ABREVIATURAS	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES	4
3.1. Importancia de los ácidos iminodiacéticos y aminodiacéticos	4
3.2. Método de preparación de los ácidos N-alquiliminodiacéticos	4
3.3. Método de preparación de los ácidos aminodiacéticos α, α' - disustituidos	8
3.4. Métodos de preparación de los ácidos N-alquilaminodiacéticos y N,2-dialquilaminodiacéticos a partir de heterociclos de boro	8
3.5. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	13
3.5.1. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H)	17
3.5.2. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (^{13}C)	18
3.5.3. Resonancia Magnética Nuclear de Boro (^{11}B)	19
3.5.4. Resonancia Magnética Nuclear (HETCOR)	20
3.5.5. Resonancia Magnética Nuclear (COSY)	20
3.6. Espectroscopia Infrarroja	21
3.7. Espectrometría de Masas	22
3.8. Difracción de Rayos X	23
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
5. OBJETIVOS	26
6. HIPÓTESIS	26

7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	27
7.1. Síntesis y caracterización de los (N→B) fenil(N- alquiliminodiacetato-O,O')boranos 2 a 5	27
7.1.1. Datos de RMN de ¹ H de los compuestos 2 a 5	29
7.1.2. Datos de RMN de ¹¹ B de los compuestos 2 a 5	30
7.1.3. Datos de RMN de ¹³ C de los compuestos 2 a 5	30
7.1.4. Datos espectroscópicos en el Infrarrojo de los compuestos 2 a 5	36
7.1.5. Datos de espectrometría de masas de los compuestos 2 a 5	37
7.2. Estudio de la reactividad de los heterociclos de boro 2 a 4	41
7.2.1. Reactividad del (N→B) fenil[N-(fenacil)iminodiacetato,O- O',N]borano 2 con yoduros de alquilo	43
7.3. Estudio de la reactividad del (N→B) fenil[N-metilminodiacetato,O- O',N]borano 6 , con diferentes bromuros de fenacilo	48
7.3.1. Datos de RMN ¹ H de los compuestos 10(a-a') , 11(b-b') y 12(c-c')	58
7.3.2. Datos de RMN ¹³ C de los compuestos 10(a-a') , 11(b-b') y 12(c-c')	62
7.3.3. Datos espectroscópicos en el infrarrojo para los compuestos 10(a-a') , 11(b-b') y 12(c-c')	65
7.3.4. Datos de espectrometría de masas de los compuestos 10(a-a') , 11(b-b') y 12(c-c')	66
7.4. Reactividad del (N→B) fenil[N-metilminodiacetato,O-O',N]borano 6 , con diferentes bromuros de dioxolano 13 a 15	70
8. PARTE EXPERIMENTAL	73
9. CONCLUSIONES	81
11. APÉNDICE	83
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

ABREVIATURAS

THF.....	Tetrahidrofurano
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
ppm.....	Partes por millón
s.....	Señal simple
d.....	Señal doble
t.....	Señal triple
c.....	Señal cuádruple
m.....	Señal múltiple
IR.....	Espectro de Infrarrojo
RMN ¹ H.....	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (¹ H)
RMN ¹³ C.....	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (¹³ C)
RMN ¹¹ B.....	Resonancia Magnética Nuclear de Boro (¹¹ B)
COSY (¹ H- ¹ H).....	Correlated Spectroscopy (¹ H- ¹ H)
HETCOR (¹³ C- ¹ H).....	Heteroscalar Correlation (¹³ C- ¹ H)
v (cm ⁻¹).....	Frecuencia (cm ⁻¹)
%T.....	Por ciento de transmitancia
m/e.....	Masa / carga del electrón
K.....	Escala de temperatura Kelvin
Å.....	Unidad de longitud en Angstrom
eV.....	Electrón volts

INTRODUCCIÓN

En el presente trabajo se estudia la reactividad de heterociclos de boro para su aplicación en la síntesis de compuestos orgánicos polifuncionales.

En la primera parte se presentan los antecedentes bibliográficos acerca de la importancia de los ácidos iminodiacéticos y aminodiacéticos, así como los métodos empleados para su síntesis a través de compuestos orgánicos y heterociclos de boro. Además se incluye el planteamiento del problema, objetivos y la hipótesis.

Posteriormente se describen los resultados y se hace una discusión de la nueva metodología para la síntesis de los (N→B) .fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos **2** a **5** a partir del (N→B) .fenil[iminodiacetato-O,O',N]borano **1** y los siguientes bromuros, 2-bromoacetofenona (C₆H₅COCH₂Br) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona (*p*-ClC₆H₄COCH₂Br) **b**, 2-bromo-4'-fenilacetofenona (*p*-C₆H₅C₆H₄COCH₂Br) **c** y bromuro de bencilo (C₆H₅CH₂Br) **d**, en acetonitrilo (CH₃CN) y en la mezcla de disolventes acetonitrilo/benceno (CH₃CN/C₆H₆) en diferentes proporciones (Fig. 1).

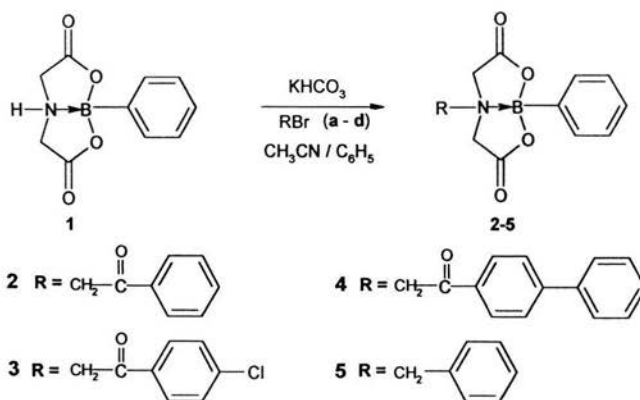


Figura 1. Síntesis de los heterociclos de boro N-sustituídos **2-5**

En esta parte se presentan los resultados y discusión del estudio de la reactividad de los heterociclos de boro **2** a **4** con *n*-BuLi y los yoduros de metilo (CH₃I), etilo (CH₃CH₂I), propilo (CH₃(CH₂)₂I) y butilo (CH₃(CH₂)₃I), respectivamente. Así como el estudio de la reactividad del (N→B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** con los siguientes bromuros de fenacilo, 2-bromoacetofenona (C₆H₅COCH₂Br) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona (*p*-ClC₆H₄COCH₂Br) **b** y 2-bromo-4'-fenilacetofenona (*p*-C₆H₅C₆H₄COCH₂Br) **c**, que conducen a la formación de una mezcla de diastereoisómeros por condensación de los bromuros de fenacilo (Fig 2).

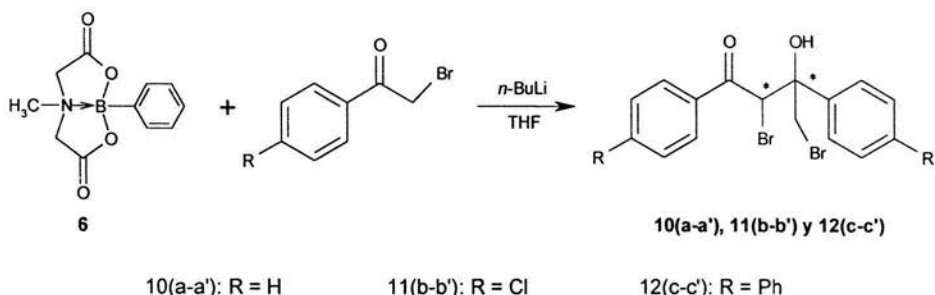


Figura 2. Estudio de la reactividad del compuesto **6** con *n*-BuLi y diferentes bromuros de fenacilo

Por último se dan los resultados y discusión del estudio de la reactividad del (N→B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** con *n*-BuLi y los bromometil dioxolanos **13** a **15** (Fig. 3).

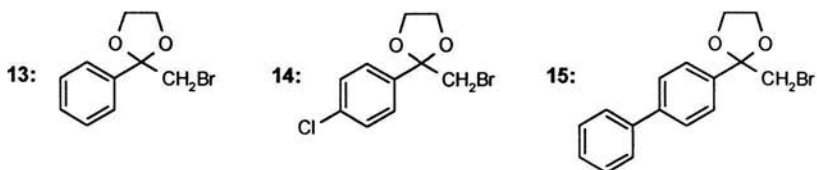


Figura 3. Bromometil dioxolano **13** a **15** para el estudio de la reactividad del compuesto **6**

ANTECEDENTES

3.1. Importancia de los ácidos iminodiacéticos y aminodiacéticos

Los ácidos iminodiacéticos y aminodiacéticos son de gran importancia debido a que han sido utilizados en la síntesis de una serie de complejos organometálicos¹⁻²⁰, de los cuales varios han presentado actividad antitumoral,¹⁻⁸ como por ejemplo, los compuestos diorganoestánicos.⁹⁻²⁰ (Fig. 4) A pesar de la aplicación de estos ligantes en la síntesis de complejos organometálicos, los métodos de preparación son escasos.

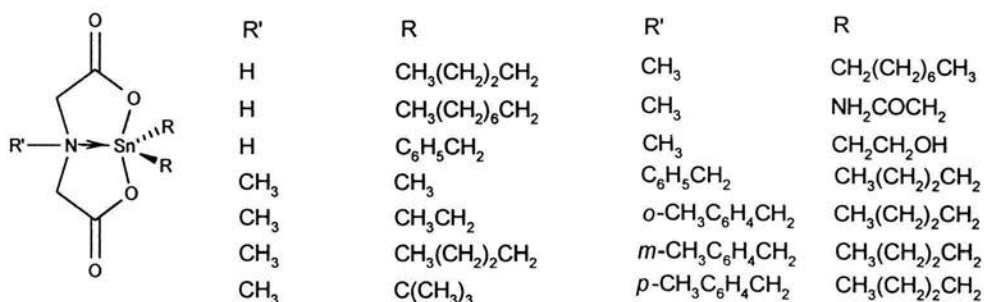
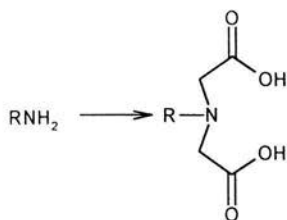


Figura 4. Compuestos diorganoestánicos que han presentado actividad antitumoral

3.2. Métodos de preparación de los ácidos N-alkyliminodiacéticos

En la figura 5 se muestran los métodos de síntesis de los ácidos N-alkyliminodiacéticos a partir de aminas primarias descritos en la literatura.²¹⁻²⁴



A. R= CH₃

B. R= C₆H₅CH₂, C₂H₅

C. R= C₆H₅CH₂, *p*-CH₃C₆H₄CH₂, C₆H₅CH₂CH₂

D. R= CH₃(CH₂)₄CH₂, CH₃(CH₂)₈CH₂, CH₃(CH₂)₁₆CH₂

- A.** 1) ClCH₂CO₂H (2 mol), NaOH acuoso <30°C. 2) CH₃NH₂, <50°C, 2 h. 3) BaCl₂·2H₂O acuoso, 0.5 h, 80°C. 4) H₂SO₄ 5N.²¹
- B.** 1) Clorhidrato de la amina, NaCN, NaOH. 2) CH₂O acuoso, 1 h, 75°C. 3) HCl. *n*-BuOH, 6 h.²²
- C.** 1) ClCH₂CO₂K (2 mol), pH 10-11, 70-90°C, 2 h. 2) HCl pH 3.0-2.5, NaHCO₃, 3) HCl.²³
- D.** 1) ClCH₂CO₂Na (2 mol), (CH₃)₂CHOH, H₂O desionizada, 350-355 K, 1.5 h, pH 8.5. 2) NaOH 30%, 7 h, 350 K, pH 12 por 2.5 h. 3) HCl, pH 1.8. 4) recristalización EtOH, pH 1.9.²⁴

Figura 5. Métodos de síntesis de ácidos N-alquiliminodiacéticos a partir de aminas primarias

Los métodos que se describen en la figura 5 son solo para algunos ácidos N-sustituídos, uno de estos métodos requiere de un reactor, además de cambios de pH en diferentes pasos de la purificación, así como uso de sales que se tienen que trabajar con mucho cuidado para no obtener geles que hacen difícil la purificación de los compuestos.

El ácido N-benciliminodiacético lo sintetiza la compañía Aldrich a partir del iminodiacetonitrilo y cloruro de bencilo (Fig. 6), este ácido así como el derivado N-metilo se encuentran comercialmente disponibles.²⁵

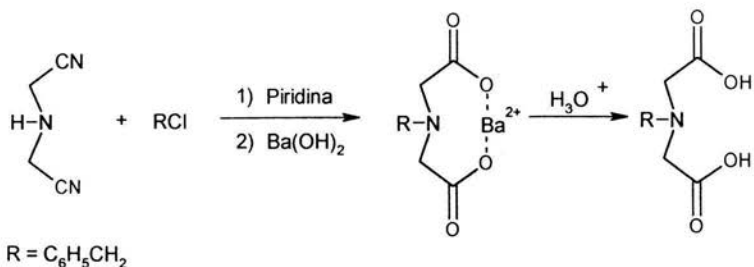
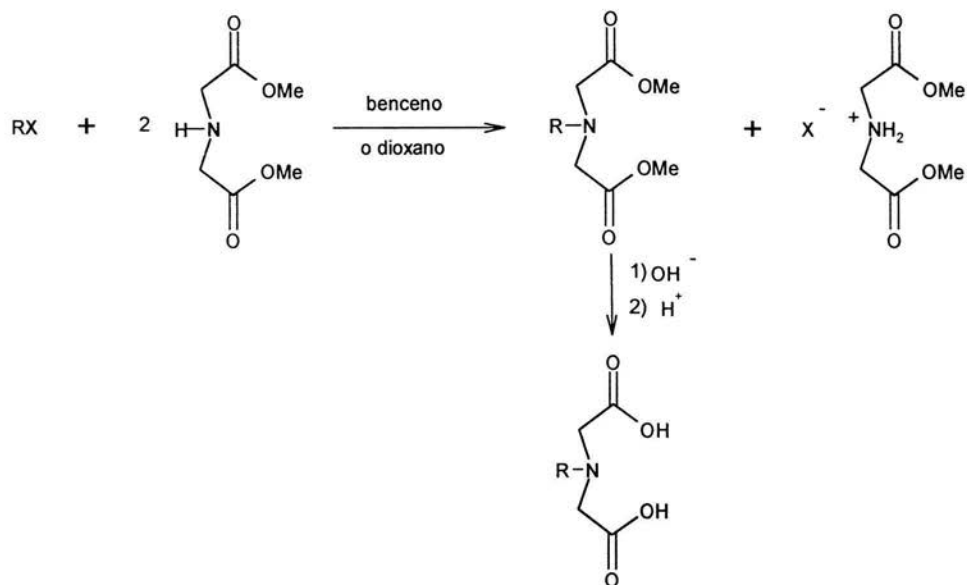


Figura 6. Síntesis del ácido N-benciliminodiacético a partir del aminodiacetonitrilo y cloruro de bencilo

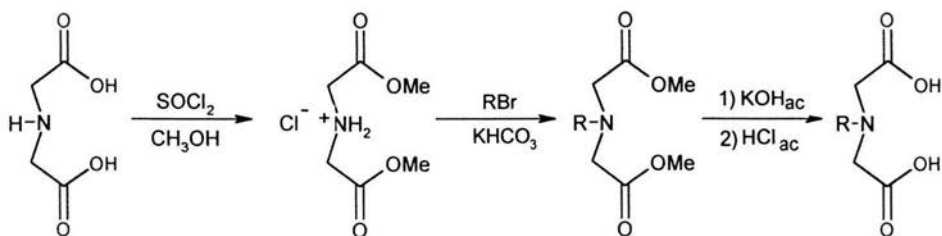
Otro método para la síntesis de los ácidos N-aquiliminodiacéticos, emplea haluros de alquilo con dos moles de iminodiacetato de dimetilo en benceno o dioxano seco y protegido de la humedad (Fig. 7).²⁶



R= grupo bencilo y fenacilo con diferentes sustituyentes en posición meta y para

Figura 7. Síntesis de ácidos N-alkiliminodiacéticos a partir del iminodiacetato de dimetilo en benceno o dioxano

En el laboratorio (Mancilla y colaboradores. 2001) se hizo un estudio sobre la reactividad del ácido iminodiacético para la obtención de los N-alquil derivados correspondientes, a partir de los clorhidratos. Bajo estas condiciones se obtuvieron rendimientos hasta del 98%^{27,28} (Fig. 8).



R = CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂, Br(CH₂)₂CH₂, CH₃(CH₂)₂CH₂, CH₃(CH)
CH₂CH₂CH₂, CH₃(CH₂)₆CH₂

R = C₆H₅CH₂, *o*-CH₃C₆H₄CH₂, *m*-CH₃C₆H₄CH₂, *p*-CH₃C₆H₄CH₂, C₆H₅COCH₂,
p-ClC₆H₄COCH₂, *p*-C₆H₅C₆H₄CH₂, *m*-CH₂N(CH₂CO₂CH₃)₂C₆H₄CH₂,
p-CH₂N(CH₂CO₂CH₃)₂C₆H₄CH₂

Figura 8. Síntesis de los ácidos N-alquiliminodiacéticos a partir del ácido iminodiacético

Las diferencias entre el métodos de las figuras 7 y 8 son que en el primero se parte de dos moles del ácido iminodiacético de los cuales, uno no forma parte del producto, además el rendimiento es hasta del 35%, en este método se utiliza un disolvente polar aprótico, mientras que en el siguiente método el material de partida es un mol del ácido iminodiacético y toda la secuencia de reacciones es en un solo matrás con un rendimiento global mayor, hasta del 98% y se utilizan disolventes de baja polaridad.

3.3. Método de preparación de los ácidos aminodiacéticos α, α' -disustituidos

Los ácidos aminodiacéticos α, α' -disustituidos han sido sintetizados a partir de aminodiesteres y α -haloésteres²⁹ (Fig. 9).

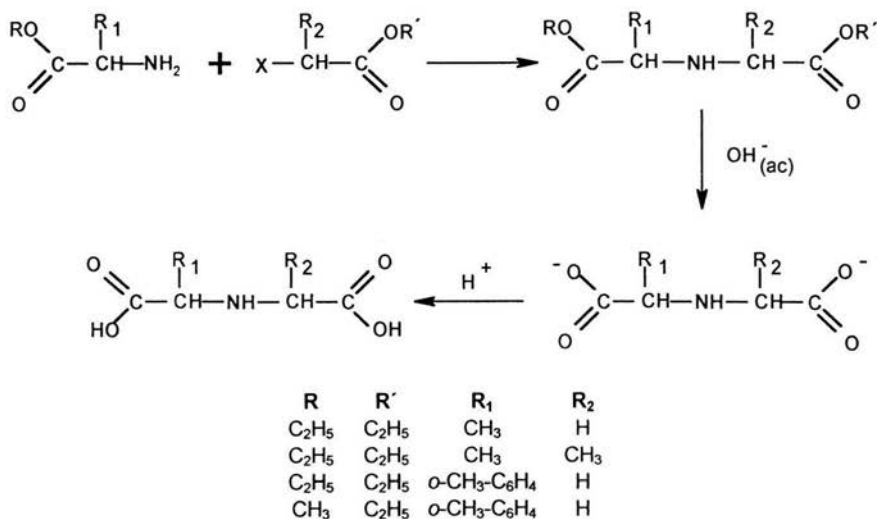


Figura 9. Síntesis de ácidos aminodiacéticos α, α' -disustituidos

3.4. Métodos de preparación de los ácidos N-alquilaminodiacéticos y N,2-dialquilaminodiacéticos a partir de heterociclos de boro

Los métodos descritos en la literatura para la síntesis de los ácidos N-alquilaminodiacéticos y N,2-dialquilaminodiacéticos son limitados como se describe en párrafos anteriores. Estos ligantes han sido utilizados para la síntesis de ésteres de boro bicíclicos^{30,31} (Fig. 10), algunos de éstos han mostrado reactividad frente a metanol e isopropilamina y se encontró que solo liberan el ácido en reflujo de metanol.^{32,33}

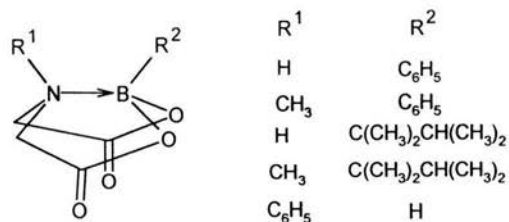


Figura 10. Heterociclos de boro derivados de ácidos iminodiacéticos

Se ha estudiado la reactividad del (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O'N]borano **1** con diversas bases, haluros de alquilo e hidrólisis de los correspondientes heterociclos de boro para la síntesis de ácidos N-alquiliminodiacéticos como se muestra en la figura 11, sin embargo, los rendimientos son moderados^{34,35} hasta del 45%.

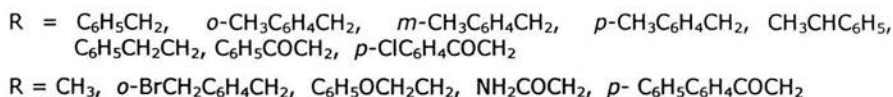
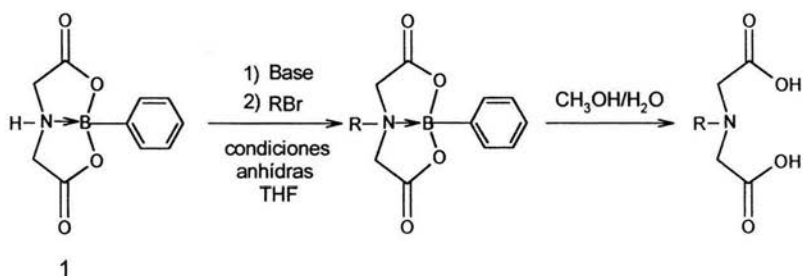


Figura 11. Preparación de ácidos N-alquiliminodiacéticos por N-sustitución del (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O',N]borano **1**

Otra nueva metodología desarrollada en el laboratorio para la obtención de los heterociclos de boro N-sustituidos, como precursores de los ácidos N-alquiliminodiacéticos,³⁸ consiste en la reacción del heterociclo del (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O'N]borano **1** con una base suave como el bicarbonato de potasio (KHCO₃) y bromuros de arilo bajo reflujo de acetonitrilo. Esta metodología no requiere de condiciones anhidras como las utilizadas en la síntesis que se muestra en la figura 11. Bajo estas nuevas condiciones se obtienen rendimientos hasta del 75%, (Fig. 12).

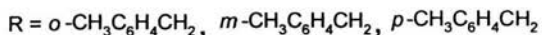
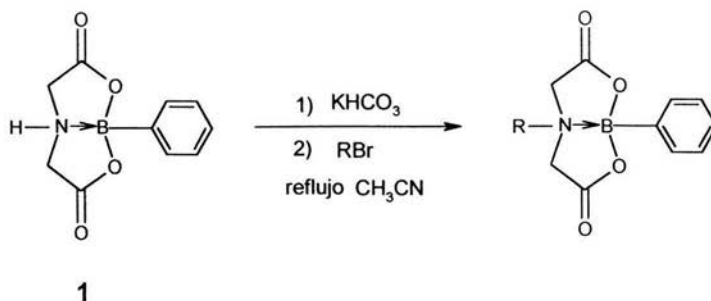


Figura 12. Nueva síntesis de los heterociclos de boro N-sustituídos

Con respecto a la preparación de los ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos son pocos los métodos descritos en la literatura. El método desarrollado en el laboratorio consiste en la α -sustitución de (N \rightarrow B) fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos seguida de hidrólisis.³⁶⁻³⁸ Cabe mencionar, que la α -alquilación de los heterociclos de boro conduce a la mezcla de estereoisómeros *exo* y *endo*. La α -sustitución del heterociclo de boro N-metilado,³⁶ da como producto mayoritario el estereoisómero *exo* mientras que la del heterociclo de boro N-bencilado³⁷ da una mezcla del isómero *endo* y el heterociclo sin coordinación interna N \rightarrow B (Fig. 13).

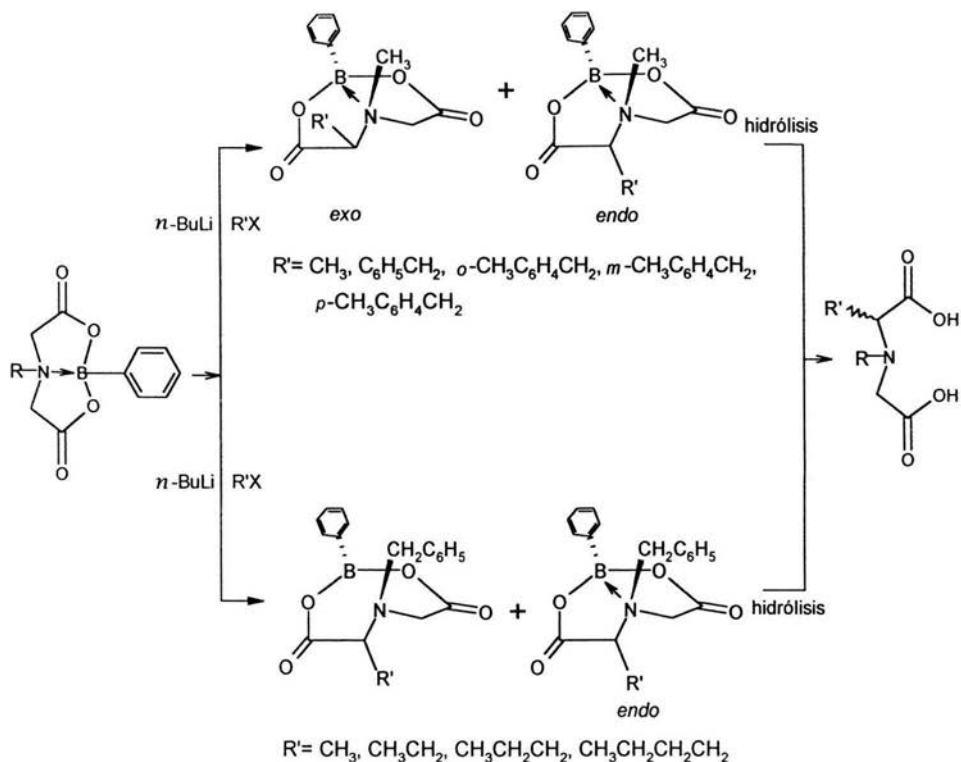
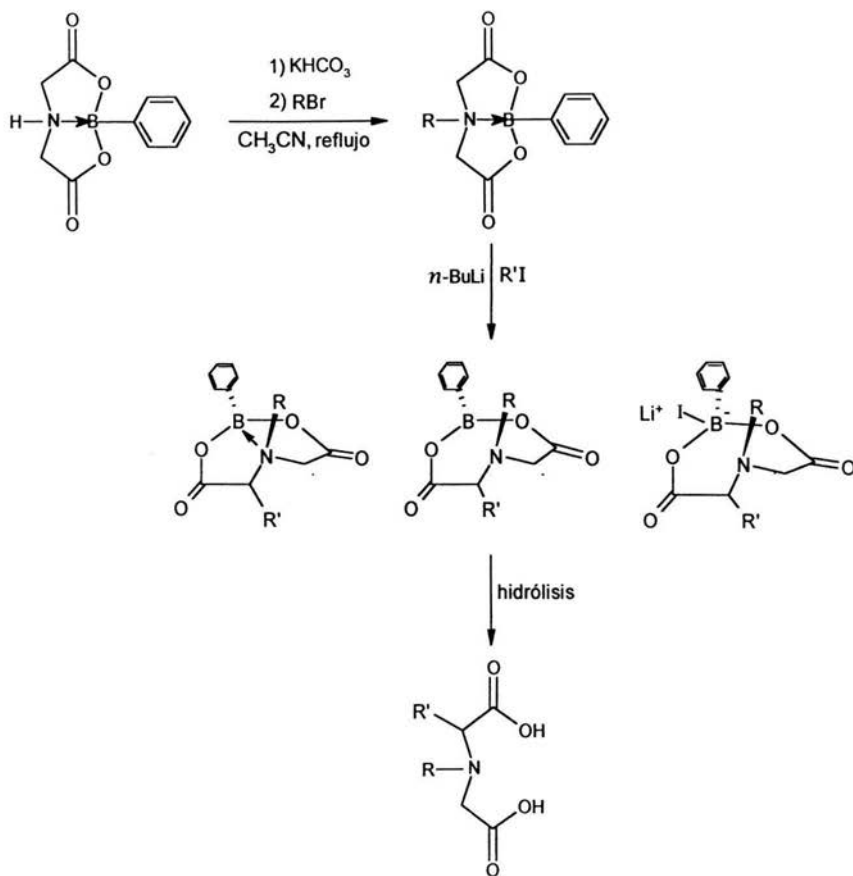


Figura 13. Preparación de ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos

Recientemente en el laboratorio se prepararon los nuevos ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos a partir de la hidrólisis de los fenil[N,2-dialquiliminodiacetato-O,O']boranos donde se obtuvo una mezcla del isómero *exo*, el heterociclo sin coordinación interna N→B y las sales como yodoboratos de litio.³⁸ Los dos últimos resultados mostraron el efecto estérico del sustituyente en el nitrógeno, en la estereoquímica de la reacción de los heterociclos de boro (Fig. 14).



$R = o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2, p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
 $R' = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2$

Figura 14. Síntesis de nuevos ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos a partir de los fenil[N,2-dialquilaminodiacetato-O,O']boranos

3.5. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica poderosa de análisis instrumental que permite obtener información sobre el medio ambiente químico que rodea a un núcleo atómico, el número de átomos que interaccionan y en algunos casos, también proporciona información sobre el número de átomos que forma una molécula.

La RMN es un método espectroscópico de análisis no destructivo, que se basa en la absorción de energía en la zona de radiofrecuencia de los núcleos de gran parte de los átomos, esto se logra al colocar la muestra en un campo magnético intenso y altamente homogéneo.³⁹

El fenómeno fue descubierto simultánea e independientemente en 1946 por dos grupos de físicos, el dirigido por el profesor Purcell de la Universidad de Harvard y el encabezado por el profesor Bloch de la Universidad de Stanford. La importancia de estos descubrimientos fue tan notoria, que 6 años después, ambos investigadores fueron galardonados con el Premio Nobel 1952 de física.⁴⁰

Propiedades de los núcleos

Al analizar las propiedades de los núcleos, hay que considerar aquellas asociadas a fenómenos mecánicos y las asociadas a fenómenos eléctricos.⁴¹

a) Propiedades mecánicas:

Las principales propiedades mecánicas que influyen en el fenómeno de la RMN, son el momento angular y el espín nuclear. El momento angular es el debido al movimiento translacional que tienen las partículas (núcleos) respecto a un punto dado, ocasionado por el movimiento rotacional que tiene todo cuerpo. El movimiento rotacional de los núcleos, en un eje imaginario, se conoce como

espín nuclear (I). Este espín, varía dependiendo de las características masa-carga de los átomos. Los valores que el espín toma están dados por las reglas:

- 1) Núcleos que tengan número de masa non, independientemente de su número de carga, tendrán espín nuclear cuyo valor es un número non dividido entre dos.
- 2) Núcleos con masa par y carga par, no dan señal en la resonancia, ya que a este tipo de núcleos no se les asigna ningún movimiento rotacional.
- 3) Núcleos con masa par y carga non, tendrán valores de espín, en números enteros. Estas tres reglas y algunos ejemplos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Algunas propiedades de los núcleos

Número de masa	Número de carga	Señal	Ejemplo	I
non	non	si	${}^1_1\text{H}^1$	1/2
			${}^{11}_5\text{B}^{11}$	3/2
			${}^{15}_7\text{N}^{15}$	1/2
non	par	si	${}^{13}_6\text{C}^{13}$	1/2
			${}^{17}_8\text{O}^{17}$	5/2
non	par	si	${}^{119}_{50}\text{Sn}^{119}$	1/2
non	par	si	${}^{117}_{50}\text{Sn}^{117}$	1/2
par	par	no	${}^{12}_6\text{C}^{12}$	0
			${}^{16}_8\text{O}^{16}$	0
par	non	si	${}^2_1\text{H}^2$	1
			${}^{10}_5\text{B}^{10}$	3
			${}^{14}_7\text{N}^{14}$	1

I = espín nuclear

b) Propiedades eléctricas

Influyen en la RMN, las siguientes propiedades eléctricas de los núcleos:

- 1) *Carga eléctrica del núcleo.* Es bien sabido que a todo núcleo de cualquier elemento químico está asociada una carga positiva.

- 2) *Momento magnético*. Es el fenómeno ocasionado por el movimiento rotacional de un núcleo que tiene carga. En otras palabras, todo movimiento de una carga origina un momento magnético (μ).
- 3) *Momento eléctrico cuadrupolar*. Una carga puede distribuirse uniformemente o no uniformemente en una superficie dada. Si la superficie de un núcleo es esférica, la carga se distribuye uniformemente. Cuando el núcleo no es absolutamente esférico se dice que presenta un momento cuadrupolar y la distribución de la carga no es uniforme, por lo cual se presentan señales anchas en la RMN.

Podemos concluir que para que exista RMN es requisito indispensable, que un núcleo tenga espín nuclear, y como resultado de este un momento magnético. Es necesario, también, someter estos núcleos a la presencia de un campo magnético. (TEORIA DE LA RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR)

Desplazamiento químico (δ)

El desplazamiento químico se define como la frecuencia de resonancia de los núcleos y depende de la posición de los mismos dentro de la molécula, o para ser más precisos del ambiente electrónico y magnético que rodean a los mismo.⁴² Existen dos fenómenos que afectan principalmente al desplazamiento químico. Estos fenómenos son llamados diamagnético y paramagnético. El efecto diamagnético es un fenómeno de protección sobre el núcleo y esta relacionado con una distribución de carga simétrica, es decir la superficie del núcleo se considera esférica. El efecto paramagnético se considera como un fenómeno de desprotección del núcleo y esta relacionado con una distribución de carga no simétrica, es decir la superficie del núcleo se considera como una esfera imperfecta. Así entre más grande sea el número de electrones que tengan un átomo los núcleos se alejarán más de la idealidad esférica, la contribución paramagnética aumentará y el rango de desplazamiento químico o ventana espectral del mismo será más grande. Por ejemplo el rango de desplazamiento químico para el ^1H que tiene un solo electrón es de

aproximadamente 10 ppm para moléculas orgánicas, en cambio para el ^{13}C que tiene 12 electrones es 200 ppm aproximadamente.

Cabe mencionar que si no existiera esta dependencia de los núcleos sobre la distribución electrónica todos los núcleos de un mismo átomo tendrían la misma frecuencia de resonancia y la RMN no sería de utilidad para los químicos.

Multiplicidad de las señales

La multiplicidad de las señales en un espectro de RMN se debe a las interacciones magnéticas, entre núcleos de diferentes tipos (diferente distribución electrónica) y son conocidas como interacciones espín-espín y a la separación entre picos de una señal múltiple dada, se le llama *constante de acoplamiento* (J), que toma valores según cada caso en particular y es independiente de la fuerza del campo magnético que se este utilizando para la experimentación.⁴¹

Por ser muy laborioso calcular, para cada caso en particular, los arreglos de espín nuclear de un grupo dado, se han postulado reglas para calcular la multiplicidad de las señales de los núcleos en espectros de primer orden:

1. Núcleos de un grupo equivalente no interaccionan entre sí, y consecuentemente, dan una señal simple.
2. La multiplicidad de una banda de grupos equivalentes está determinada por, los núcleos cercanos de espín equivalente, que causan $(2nI + 1)$ bandas, en donde I es el espín nuclear y n el número de núcleos equivalentes.
3. Si hay más de dos grupos no equivalentes interaccionando, la multiplicidad de uno de ellos, será $(2nI + 1)(2n'I + 1)$. en donde n, n', \dots representa el número de núcleos de espín equivalente, que interaccionan.

Cabe mencionar que pueden existir acoplamientos homonucleares (entre núcleos de la misma especie) y heteronucleares (entre núcleos de diferentes átomos).

3.5.1. Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^1H)

Existen tres isótopos de hidrógeno en la naturaleza los cuales son ^1H , ^2H (deuterio) abundancia 0.015% y ^3H (tritio) no se encuentra en forma natural. De éstos el ^1H es el que se observa normalmente en la RMN, debido a que presenta una constante giromagnética alta (por lo tanto un momento magnético alto) y una abundancia isotópica elevada en la naturaleza (99.98%).⁴³ Debido a lo anterior, la técnica de RMN de ^1H es la más utilizada en la investigación química, el hidrógeno está presente en una gran cantidad de compuestos y la observación es relativamente sencilla en comparación con otros núcleos.

La ventana espectral de este núcleo para aproximadamente el 95% de las moléculas orgánicas abarca un rango de 0 a 10 ppm tomando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). El restante 5% lo constituyen moléculas con protones ácidos como son los ácidos carboxílicos, aldehídos, algunos tipos de amidas y sales cuaternarias de aminas. Para este tipo de moléculas la ventana espectral abarca un rango de 0 a 15 ppm.

Del espectro de RMN de protón se puede obtener principalmente la siguiente información:

- 1) El desplazamiento químico de los núcleos (δ), que nos permite tener una idea de la clase de protones que están presentes en la molécula, es decir, el ambiente químico presente.
- 2) Las constantes de acoplamiento (J) homonucleares y en algunos casos heteronucleares (por ejemplo acoplamiento con ^{19}F), las cuales nos

permiten tener una idea de la conformación que guarda la molécula en solución.

- 3) La multiplicidad de los núcleos, lo cual nos permite saber el número de núcleos que se encuentran acoplados al núcleo en estudio.
- 4) El número de núcleos que da origen a cada señal en el espectro de RMN, y en caso de que la molécula no sea simétrica el número exacto de protones que conforman a esta.

Algunas de las principales aplicaciones de la RMN de protón son:

- 1) Análisis cualitativo de protones con un contorno químico determinado empleando la integral (área bajo la curva) de una señal determinada para establecer cuantos protones de un tipo hay en la molécula que se estudia.
- 2) Análisis cuantitativo de mezclas determinadas en fracción mol. Como pueden ser mezclas diastereoméricas, mezclas de isómeros estructurales y mezclas de crudos de reacción.
- 3) Determinación de velocidades de reacción.
- 4) Determinación del número de yodo y peso molecular promedio de aceites grasos naturales.
- 5) Determinación cuantitativa de mezclas de componentes volátiles que provienen de la coexistencia en el equilibrio de fases vapor líquido.
- 6) Análisis de polímeros.
- 7) Análisis de medicamentos.

3.5.2. Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (^{13}C)

Existen dos formas isotópicas de carbono en la naturaleza, las cuales son ^{12}C y ^{13}C , de estas la forma isotópica de ^{12}C es la más abundante (98.9%) pero no presenta RMN debido a que su momento magnético nuclear es cero.

La forma isotópica de ^{13}C es la que se utiliza en la RMN, presenta una abundancia de 1.1% en la naturaleza y su constante giromagnética es cuatro veces menor a la del protón, por lo cual su sensibilidad absoluta es de

aproximadamente 6000 veces menor a la de éste y su detección más difícil y lenta.⁴⁴

Existen dos clases de espectros de ^{13}C que se pueden obtener, acoplado y desacoplado. El espectro desacoplado nos permite observar el tipo de carbonos de que está constituida la molécula y en el caso de moléculas no simétricas el número exacto de carbonos de que está formada la misma.

El espectro acoplado nos permite observar en base a la multiplicidad de cada señal el número de protones que están unidos directamente al carbono en estudio y en base a la constante de acoplamiento la hibridación que presenta el mismo.

Para el desacoplamiento del espectro de ^{13}C se utiliza una irradiación de banda ancha en la frecuencia del protón, por lo cual se presenta una transferencia de polarización y la velocidad de adquisición de esta clase de espectro es mucho más rápida que la de un espectro acoplado.

El desplazamiento químico para moléculas orgánicas normalmente abarca un rango de 0 a 200 ppm tomando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

3.5.3. Resonancia magnética nuclear de Boro (^{11}B)

En la naturaleza existen dos formas isotópicas del átomo de boro, ^{10}B con una abundancia natural del 18.8% y un valor de spin $I = 3$, el ^{11}B se encuentra con una abundancia natural del 81.2% y un valor de spin $I = 3/2$. Por lo tanto la abundancia del isótopo de ^{11}B hace que su detección sea más fácil en la RMN de alta resolución, además de su momento magnético más alto que el de ^{10}B ($^{10}\text{B} \mu = 1.8006$, $^{11}\text{B} \mu = 2.6880$ magnetones nucleares).⁴⁵ Las señales químicas para ^{11}B cubren un amplio rango de desplazamiento, cerca de 250 ppm y estas pueden ser determinadas con una exactitud de ± 0.5 ppm. Como en otros núcleos las señales tendrán un desplazamiento característico

dependiendo de la carga, número de coordinación y naturaleza de los sustituyentes, así los datos obtenidos en los espectros del ^{11}B puede darnos información acerca de la estructura del compuesto, mecanismos de reacción y su composición. Los disolventes anisotrópicos no influyen apreciablemente en los desplazamientos de $\delta^{11}\text{B}$, pero los disolventes básicos pueden causar desplazamientos a campos más altos de las señales de coordinación.⁴⁶

3.5.4. Resonancia Magnética Nuclear (HETCOR)

La espectroscopía de correlación heteronuclear (Heteronuclear Correlation "HETCOR") es una técnica bidimensional usada para determinar cuales hidrógenos en una molécula están enlazados directamente a cada uno de los otros átomos. La correlación heteronuclear más ampliamente usada es la ^1H - ^{13}C pero con la tecnología moderna se pueden hacer correlaciones entre hidrógeno y cualquier otro núcleo cuya frecuencia de resonancia sea conocida.

3.5.5. Resonancia Magnética Nuclear (COSY)

La espectroscopia de correlación homonuclear conocida como HOMCOR o COSY (Correlated Spectroscopy) es una técnica bidimensional donde los dos ejes corresponden a las señales químicas del ^1H . El experimento COSY es una herramienta muy importante que proporciona información acerca de los espines de los núcleos que están directamente acoplados. En el espectro normal COSY aparece a lo largo una línea diagonal, de la cual todas las señales que se encuentran fuera de ésta corresponden a los acoplamientos homonucleares (^1H - ^1H)

3.6. Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía infrarroja se ha convertido en un instrumento indispensable como fuente de datos estructurales de sustancias orgánicas. En sistemas orgánicos, se aplica como técnica analítica cuantitativa y cualitativa. La aplicación analítica de esta valiosa técnica se centra fundamentalmente en el aspecto cualitativo dentro del campo de la Química Orgánica, el químico orgánico utiliza el infrarrojo en forma rutinaria en el estudio de materiales desconocidos, tanto en bruto como en estado puro, para obtener datos sobre grupos funcionales y otras características estructurales. El espectro de infrarrojo de una sustancia orgánica es característico de ella; se advierten enseguida variaciones pronunciadas cuando la sustancia está contaminada con cantidades apreciables de impurezas de otras especies o de compuestos isómeros. En consecuencia, la técnica de infrarrojo resulta útil para la comprobación de la identidad de materias primas en preparaciones orgánicas a gran escala y para el control de procesos de producción continuos.

Es evidente, que la región infrarroja aporta un gran caudal de información en relación con la estructura de las moléculas orgánicas. Un químico experimentado, interesado en un estudio más amplio de la estructura molecular, encontrará en el espectro infrarrojo, en combinación con otros datos químicos y físicos, el más valioso instrumento para la obtención de informaciones estructurales.⁴⁷

Fundamento del IR

Los fotones en la región del infrarrojo no son suficientemente energéticos para provocar la excitación de los electrones, pero sí ocasiona que los átomos de los compuestos orgánicos vibren más rápido en torno a los enlaces covalentes que los conectan, esto es, que los enlaces se estiren y se doblen; es decir, pueden causar vibraciones en las moléculas en las cuales los átomos cambian su

posición relativa. Estas vibraciones están *cuantizadas*, y cuando se presentan, los compuestos absorben energía IR en regiones específicas del espectro.

Los espectrómetros infrarrojos funcionan por un haz de radiación IR que se hace pasar a través de una muestra y se compara constantemente con un rayo de referencia, a medida que se hace variar la frecuencia de la radiación incidente. El espectrómetro traza los resultados como una gráfica que presenta la absorción en la relación con la frecuencia o la longitud de onda.

3.7. Espectrometría de masas

La espectrometría de masas ha sido utilizada como un método rutinario en la determinación o confirmación del peso molecular de los compuestos. El principio básico de esta técnica es la producción, separación y registro de especies iónicas.

El análisis detallado de un espectro de masas da información acerca de las características estructurales y estabilidad relativa de los compuestos. De los numerosos trabajos en este campo se conocen fragmentaciones características que dependen de los grupos funcionales presentes en las moléculas, lo cual facilita la interpretación de los espectros.⁴⁸

Descripción genérica de la metodología de espectrometría de masas

Un espectrómetro de masas es un instrumento que, funcionando al alto vacío (10^{-5} - 10^{-6} mmHg), permite la ionización de una muestra en fase vapor y la separación y detección de los iones formados de acuerdo con su masa y su carga (m/e). Clásicamente, el equipo está integrado por un sistema introductor de muestras, el cual permite el paso de la muestra vaporizada hasta la cámara de ionización del instrumento. En la cámara, los vapores de muestra se someten al "impacto" de electrones procedentes de un filamento

incandescente. Los iones positivos así formados, son acelerados por un par de lentes cargados negativamente (potencial de varios eV), formando un haz de partículas positivas que es forzado a penetrar en un campo magnético homogéneo. Por la acción de este campo magnético, los iones son separados acorde a su valor m/e y cada ion particular penetra a un dispositivo detector (multiplicador electrónico), donde la señal ionica es traducida a corriente eléctrica, la cual una vez amplificada, es registrada en un potenciómetro convencional.

El espectro así obtenido, presenta una serie de líneas dispuestas a diferentes valores de m/e , cuya intensidad representa una medida de la población de iones en la cámara y una medida relativa de la estabilidad del ion particular.

3.8. Difracción de RayosX

Los rayos X se definen como una radiación electromagnética de longitud de onda corta producida por la desaceleración de electrones de alta energía o por transiciones electrónicas de las capas internas de los átomos. El rango de longitud de onda de los rayos X es aproximadamente de 10^{-5} a 100 \AA .⁴⁹

En común con otros tipos de radiaciones electromagnéticas, la interacción entre el vector eléctrico de la radiación X y los electrones de la materia a través de la cual pasa, resulta en una dispersión. Cuando los rayos X son dispersados por la estructura ordenada de un cristal se producen interferencias constructivas y destructivas entre los rayos dispersados, debido a que la distancia entre los centros de dispersión son del mismo orden de magnitud que la longitud de onda de la radiación. La difracción de rayos X es el resultado de este proceso.

Un cristal es una disposición simétrica de átomos, iones o moléculas dispuestos en un modelo tridimensional repetitivo. Si los centros de las unidades

materiales se reemplazan por puntos, el sistema de puntos resultantes se llama red cristalina o reticulado. Utilizando una red de líneas que una los puntos del retículo, una red cristalina puede dividirse en partes idénticas llamadas celdas unitarias.

La difracción de rayos X es una técnica que nos permite conocer la disposición espacial que guardan los átomos en un cristal, hacer un análisis sistemático de las interacciones intermoleculares e intramoleculares que se presentan en el estado sólido, hacer estudios de los efectos que se producen en las longitudes de enlace de una molécula base al cambiar de sustituyentes, inferir mecanismos de reacción y explicar muchas de las propiedades físicas que presentan los sólidos.

Para que un cristal sea útil para difracción de rayos X debe cumplir los siguientes requisitos:

- 1) Poseer una estructura interna uniforme
- 2) Tener la forma y tamaño adecuada
- 3) Ser un cristal solitario (monocristal)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El interés de estudiar la reactividad de los heterociclos de boro con *n*-BuLi y frente a haluros de alquilo y fenacilo, se debe a que se pueden obtener derivados N-sustituídos y/o α -sustituídos, ya que estos compuestos por hidrólisis son precursores de nuevos ligantes para la síntesis de compuestos organometálicos con posible actividad biológica, de los que algunos compuestos diorganoestánicos han mostrado antitumoral.⁹⁻²⁰

A pesar de la importancia de éstos, son pocos los métodos de síntesis que se encuentran en la literatura; además de que son compuestos que han mostrado ser estables frente a condiciones normales de manipulación. Se ha estudiado la reactividad de un análogo sintetizado a partir de la glicina, el cual no reaccionan con agua, ni con ácido trifluoracético; solo se hidroliza con metanol a reflujo liberando el aminoácido.^{32,33} También reacciona en medio básico con yoduro de metilo, obteniéndose el derivado α,α -sustituído.

Por lo tanto, en este trabajo se planteó la alternativa para la obtención de los nuevos heterociclos de boro, mediante las reacciones de α y N-sustitución, con el objetivo de tener una ruta sintética que conduzca a mejores rendimientos y nuevos derivados potencialmente activos.

OBJETIVOS

El trabajo de tesis está dentro de un amplio proyecto de investigación para la síntesis de nuevos ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos, así como el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de los ácidos N-alquiliminodiacéticos, por lo tanto y de acuerdo a los antecedentes previamente descritos, se plantean los siguientes objetivos:

1. Estudiar la reactividad del heterociclo de boro (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O',N]borano **1** con una base débil, haluros de arilo y fenacilo, bajo reflujo de algún disolvente, para la síntesis de los derivados N-sustituídos, como precursores de los ácidos N-alquiliminodiacéticos.
2. Encontrar las condiciones óptimas para obtener los heterociclos de boro N-sustituídos con mejores rendimientos.
3. Estudiar la reactividad de los (N→B) fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos con bases y haluros de alquilo para la obtención de los derivados α -sustituídos.
4. Hidrolizar los (N→B) fenil[N,2-dialquilaminodiacetato-O,O',N]boranos para la síntesis de los ácidos N,2-dialquilaminodiacéticos.
5. Caracterizar los compuestos obtenidos en cada una de la reacciones anteriores por métodos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{11}B (compuestos de boro) y ^{13}C , infrarrojo, espectrometría de masas y por difracción de rayos-X en el caso de obtener cristales adecuados para este estudio.

HIPÓTESIS

Los ésteres de boro se caracterizan por tener protones ácidos α al carbonilo y sobre el nitrógeno, por lo tanto se podrán obtener los derivados N y/o α -sustituídos mediante las reacciones de α -sustitución y N-sustitución al ser tratados con *n*-BuLi y haluros de alquilo, arilo y fenacilo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1. Síntesis y caracterización de los (N→B) fenil[alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos 2 a 5

De acuerdo a la investigación desarrollada en el laboratorio los (N→B) fenil[alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos han sido preparados a partir de la N-alquilación del (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O',N]borano **1**, con bases y haluros de alquilo en condiciones anhidras, se obtienen en rendimientos moderados entre el 34-40%,³⁴⁻³⁵ con el objetivo de obtener mejores rendimientos y evitar el uso de condiciones anhidras se desarrolló un nuevo método de síntesis donde se hizo reaccionar los bromuros de alquilo: bromuro de *o*-metilbencilo (*o*-CH₃C₆H₅CH₂Br), bromuro de *m*-metilbencilo (*m*-CH₃C₆H₅CH₂Br) y bromuro de *p*-metilbencilo (*p*-CH₃C₆H₅CH₂Br) en presencia de bicarbonato de potasio (KHCO₃) (3 equivalentes), bajo reflujo de acetonitrilo (CH₃CN) durante 8 horas, para obtener los correspondientes (N→B) fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos (Fig. 12) con rendimientos del 48 al 73%.³⁸

De los resultados anteriores se decidió utilizar otros haluros de alquilo y de esta manera saber si la técnica se podría generalizar para la obtención de otros derivados y modificar las condiciones de reacción con el fin de mejorar los rendimientos. A continuación se presentan los resultados y discusión.

La reacción del heterociclo de boro **1** con bromuros de arilo y fenacilo, 2-bromoacetofenona (C₆H₅COCH₂Br) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona (*p*-ClC₆H₄COCH₂Br) **b**, 2-bromo-4'-fenilacetofenona (*p*-C₆H₅C₆H₄COCH₂Br) **c** y bromuro de bencilo (C₆H₅CH₂Br) **d**, en presencia de bicarbonato de potasio (KHCO₃) y bajo reflujo de acetonitrilo (Fig.15), efectivamente condujo a los compuestos esperados, sin embargo con rendimientos entre el 34 al 40% los cuáles fueron menores a los heterociclos de boro sintetizados previamente

(Fig. 12). Del análisis de los espectros de RMN de ^1H se observó la presencia del ácido iminodiacético, esto indicó que parte del heterociclo de boro **1** se hidrolizaba debido a la presencia del agua generada como subproducto de la reacción, lo que explicó los rendimientos bajos de las reacciones. Por lo anterior se decidió llevar a cabo las mismas reacciones en presencia de benceno con el fin de eliminar el agua de la reacción, por medio de una trampa de Dean-Stark, además de usar diferentes relaciones de disolventes acetonitrilo/benceno para conocer el efecto de la polaridad del medio en el rendimiento de la reacción. Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando se usó una mezcla de acetonitrilo/benceno (80:20) con rendimientos entre 68 y 80%. Además se llevó a cabo la reacción con el bromuro de bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$) **d**, el cual no contiene el grupo carbonilo, esto para saber si la ausencia de este grupo afectaba el rendimiento. Efectivamente se obtuvo un rendimiento bajo (hasta del 53%), (Tabla 2).

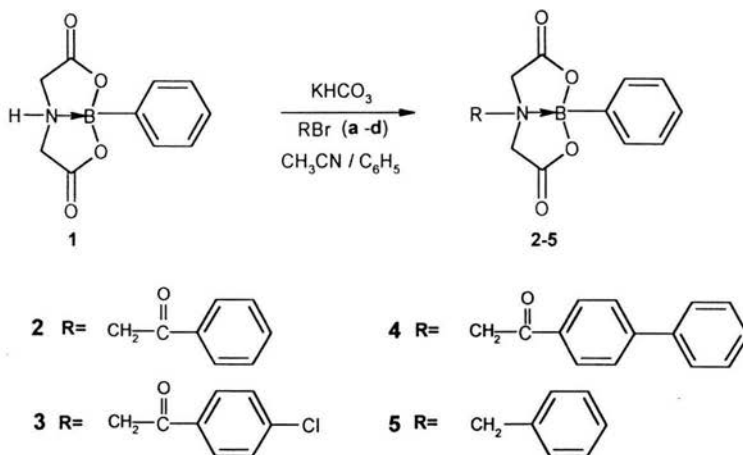


Figura 15. Heterociclos de boro N-sustituídos **2-5**

Tabla 2. Rendimientos de los compuestos **2** a **5** en las diferentes relaciones de disolventes

Compuesto	CH ₃ CN %	CH ₃ CN/C ₆ H ₅ (80:20) %	CH ₃ CN/C ₆ H ₅ (1:1) %	CH ₃ CN/C ₆ H ₅ (20:80) %
2	34	68	52	42
3	36	70	54	45
4	40	80	60	49
5^a		53		

^aLa reacción del compuesto **5** solo se hizo en (CH₃CN/C₆H₆)

Los resultados indican que los factores importantes para lograr incrementar el rendimiento de la reacción de N-sustitución son, la polaridad del medio bajo estas condiciones, la eliminación de agua del medio de reacción; así como el tipo de haluro de alquilo.

Los compuestos **2** a **5** fueron caracterizados por métodos espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹¹B, ¹³C, infrarrojo y espectrometría de masas. Para los compuestos **2** y **5** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X, los datos se muestran en el apéndice.

7.1.1. Datos de RMN de ¹H para los compuestos **2** a **5**

Los datos de RMN de ¹H (Tabla 3), muestran un sistema de acoplamiento AB para los protones metilénicos CH₂COO del sistema bicíclico. Los protones H_A presentan una señal doble entre 4.40 a 4.62 ppm, para los protones H_B otra señal doble en el intervalo 3.90 a 4.36 ppm con una constante de acoplamiento J_{AB} entre 16.5 y 17.5Hz. Los protones metilénicos H₃ muestran una señal simple en el intervalo de 3.80 a 4.53 ppm. Los protones aromáticos muestran las siguientes señales: El compuesto **2** muestra una señal triple para el protón H₈ en 7.63 ppm, una señal triple para H_{7,9} en 7.54 ppm, dos señales

múltiples en 7.48 ppm para los protones $H_{6,10}$ traslapadas con H_o y 7.40 ppm para los protones $H_{m,p}$ del grupo B-fenilo. Para el compuesto **3** presentan un sistema A_2B_2 en $H_{A2} = 7.58$ ppm y $H_{B2} = 7.54$ ppm, para los protones $H_{6,10}$ y $H_{7,9}$ respectivamente con una constante de acoplamiento $J_{A2B2} = 8.7$ Hz. Los protones para B-Ph muestran una señal múltiple para H_o en 7.46 ppm y en 7.39 ppm para $H_{m,p}$. El compuesto **4** presenta un sistema A_2B_2 para los protones H_6 en 7.62 ppm y H_7 en 7.81 ppm con una $J_{A2B2} = 7.2$ Hz, una señal doble para H_{10} en 7.72 ppm. Señales múltiples para H_o traslapadas con H_{11} y H_{12} en 7.49 ppm y para los protones $H_{m,p}$ en 7.41 ppm. El compuesto **5** muestra el traslape de las señales de los protones H_{5-9} con las del grupo B-fenilo como señales múltiples en 7.4 y 7.6 ppm. La figura 16 muestra el espectro de RMN 1H para el compuesto **2**.

7.1.2. Datos de RMN de ^{11}B para los compuestos **2** a **5**

Los datos de RMN de ^{11}B de los compuestos **2** a **5** se muestran en la tabla 3, estos compuestos muestran una señal simple en el intervalo de +11.61 a +12.92 ppm, cuyos valores son característicos para el átomo de boro tetracoordinado.³¹ La figura 17 muestra el espectro de RMN ^{11}B para el compuesto **2**.

7.1.3. Datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **2** a **5**

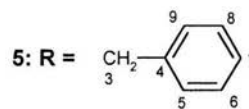
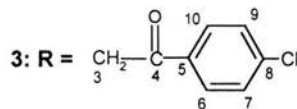
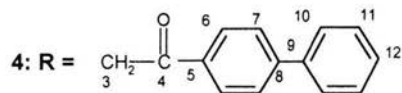
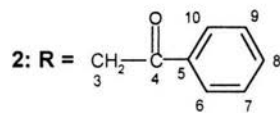
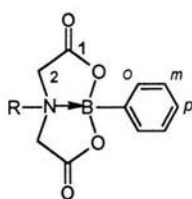
Los datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **2** a **5** se muestran en la tabla 4. La asignación de las señales se realizó por comparación con los datos obtenidos previamente en el laboratorio.^{34, 35} Así el C_1 presenta una señal en el intervalo de 170.37-170.68 ppm, el C_2 en el intervalo de 61.31-61.67 ppm, el C_3 presenta una señal en el intervalo de 65.65-65.84 ppm, el C_4 una señal en el intervalo de 192.60-193.10 ppm. Los carbonos aromáticos del grupo R (C_5 -

C₁₂) así como los del B-Ph (C_o, C_m y C_p) presentan señales entre 127.76 y 146.15 ppm. La figura 18 muestra el espectro de RMN ¹³C para el compuesto **2**.

Tabla 3. Datos de RMN de ¹H y ¹¹B para los compuestos **2** a **5**

Compuesto	CH ₂ C=O	CH ₂ N	B-Ph	H-Aromáticos	¹¹ B
2	H _A : 4.60 (d) H _B : 4.34 (d) J _{AB} = 17.38	4.53 (s)	H _o : 7.48 (m) H _{m,p} : 7.40 (m)	H _{5,7} : 7.48 (m) H _{7,9} : 7.54 (t) J = 7.0 H ₈ : 7.63 (t)	+11.61
3	H _A : 4.59 (d) H _B : 4.33 (d) J _{AB} = 17.4	4.51 (s)	H _o : 7.46 (m) H _{m,p} : 7.39 (m)	H _{6,10} : 7.56 (d) H _{7,9} : 7.54 (d) J _{A2B2} = 8.7	+12.38
4	H _A : 4.62 (d) H _B : 4.36 (d) J _{AB} = 17.5	4.56 (s)	H _o : 7.49 (m) H _{m,p} : 7.41 (m)	H ₆ : 7.62 (d) H ₇ : 7.81 (d) J _{A2B2} = 7.2 H ₁₀ : 7.72 (d) H _{11,12} : 7.49 (m)	+12.92
5	H _A : 4.40 (d) H _B : 3.90 (d) J _{AB} = 16.5	3.80 (s)	H _o : 7.60 (m) H _{m,p} : 7.40 (m)	H _{5,9} : 7.60 (m) H _{6,8} : 7.40 (m)	+12.50

δ (¹H) y δ(¹¹B) en ppm, disolvente DMSO-d₆, J | Hz|

Tabla 4. Datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **2 a 5**

Compuesto	R												B-fenilo		
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C _O	C _m	C _p
2	170.37	61.31	65.51	193.10	134.81	129.38	127.98	134.65	127.98	129.38			133.13	128.29	129.66
3	170.59	61.57	65.60	192.60	139.79	130.17	129.86	133.88	129.86	130.17			133.88	128.61	129.98
4	170.68	61.67	65.84	192.94	146.15	127.76	129.03	139.29	129.51	127.85	129.98	133.91	133.46	128.61	129.51
5	169.10	57.90	60.80	132.80	128.90	129.50	127.60	129.50	128.90				131.60	128.80	130.60

δ (ppm), disolvente DMSO- d_6

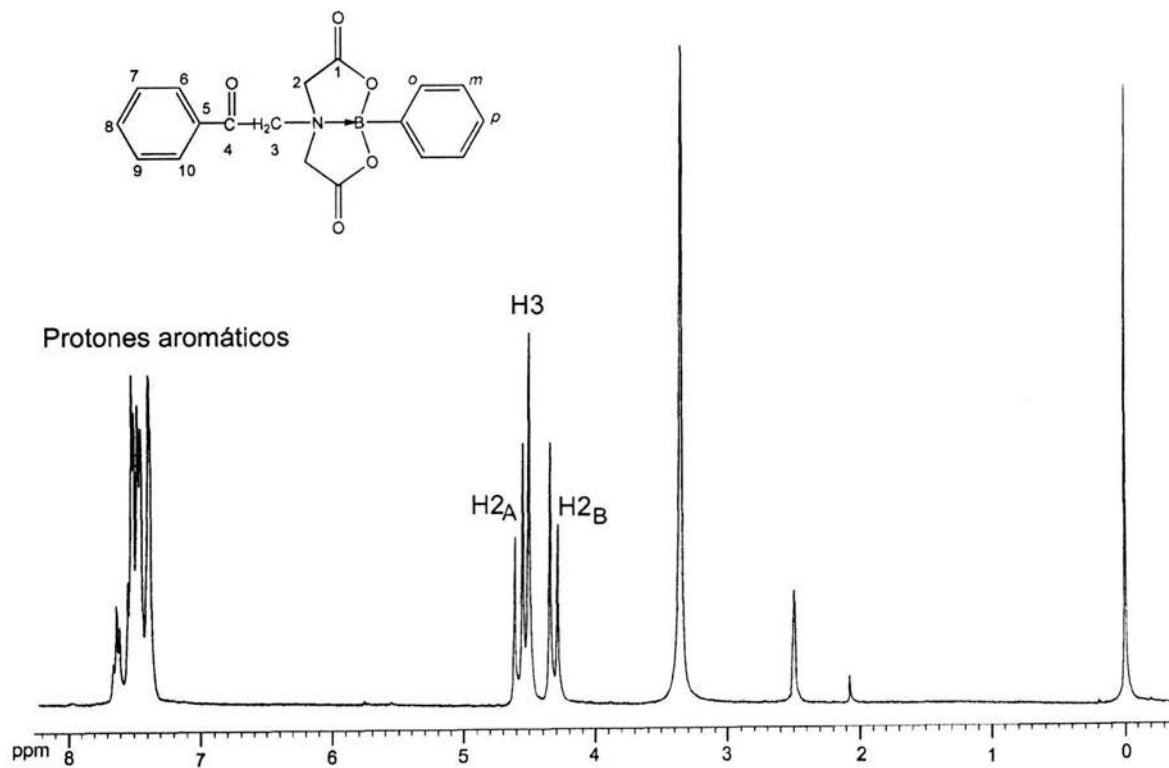


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H compuesto 2

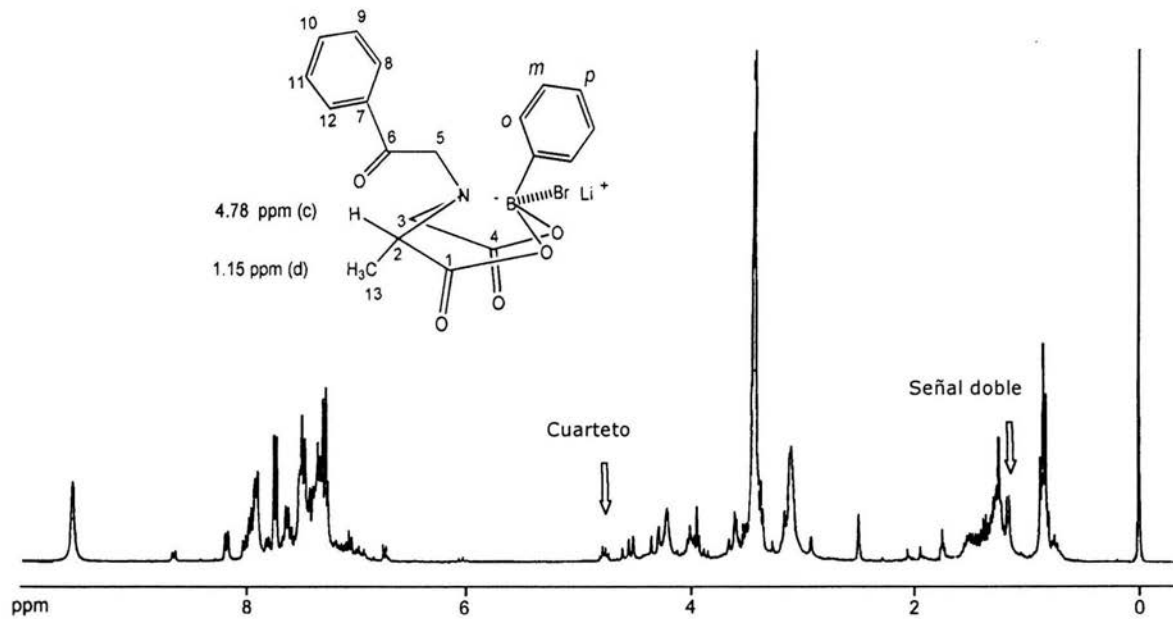


Figura 27 . Espectro de RMN de ^1H , reacción de α -alquilación a 0°C del compuesto **2**

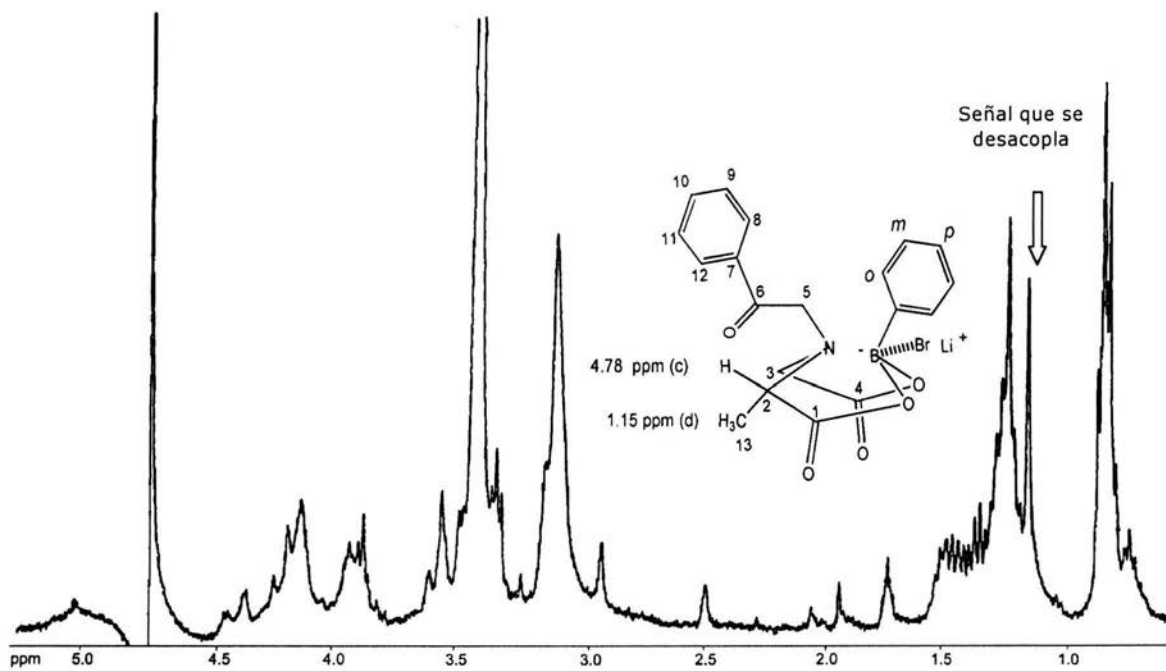


Figura 28. Irradiación del protón H3, simplifica la señal doble del metileno H13 del compuesto **9**

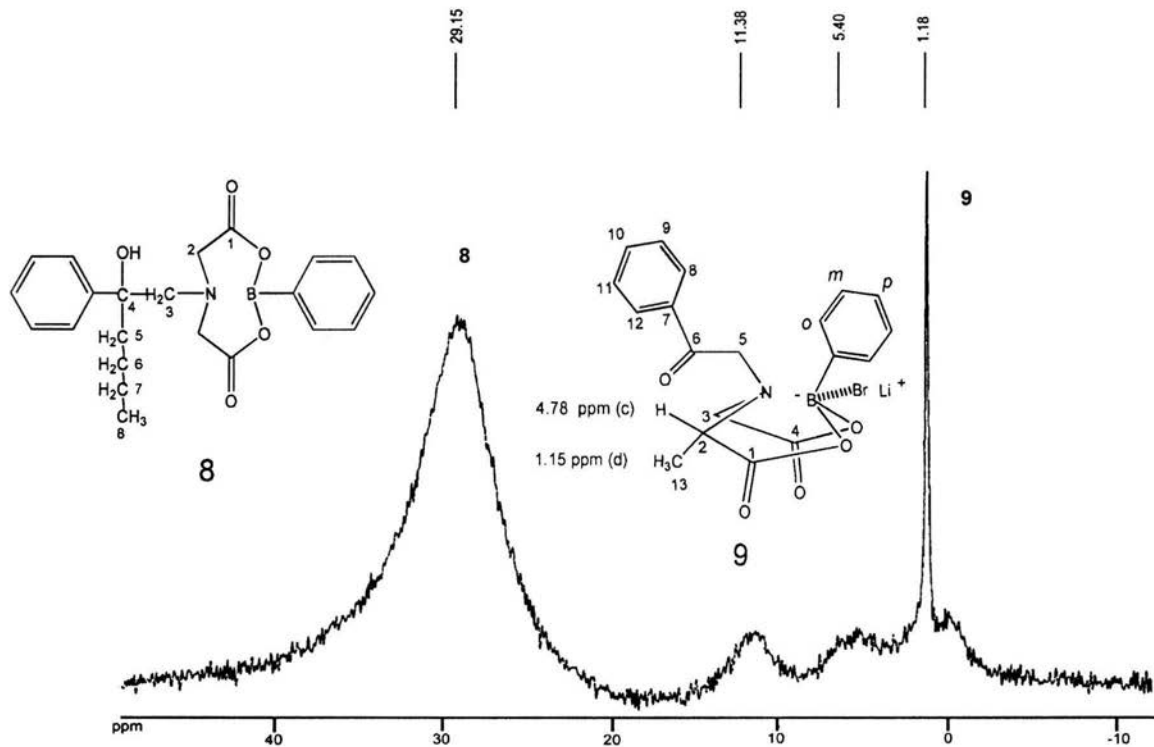
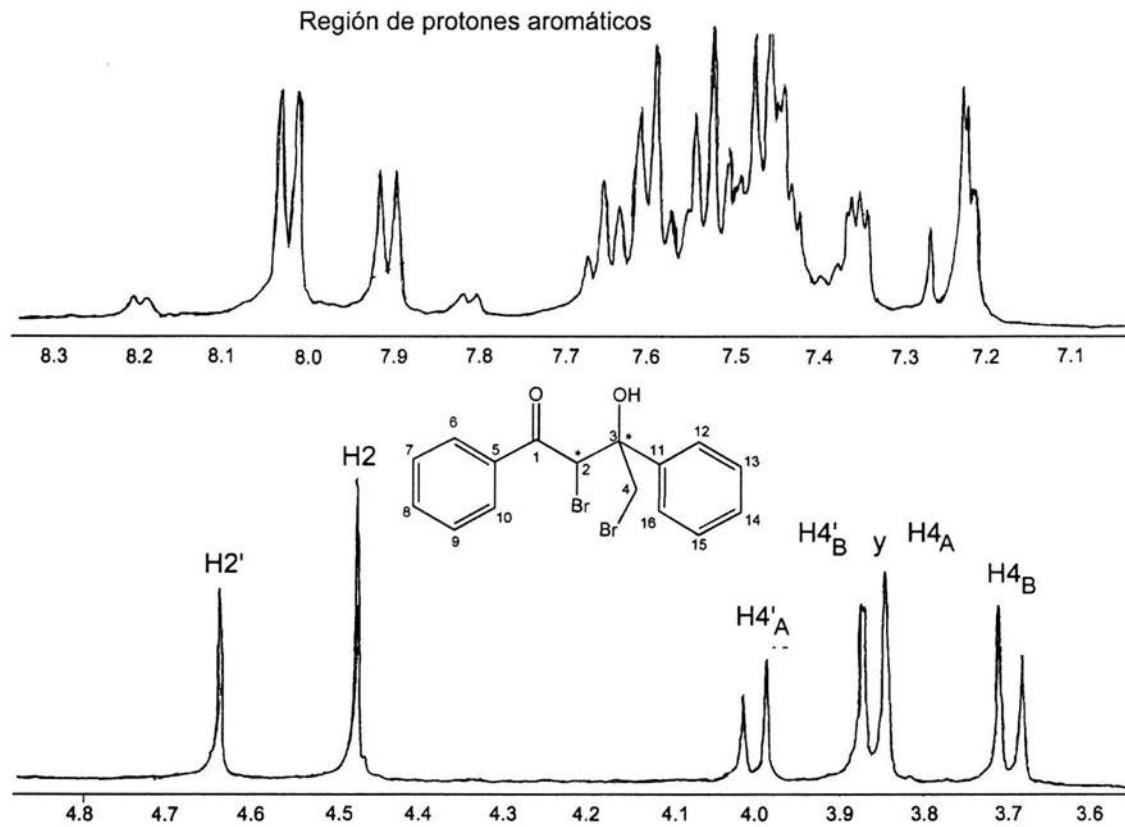


Figura 29. RMN ^{11}B del crudo de reacción que muestra la formación de los compuestos de boro **8** y **9**



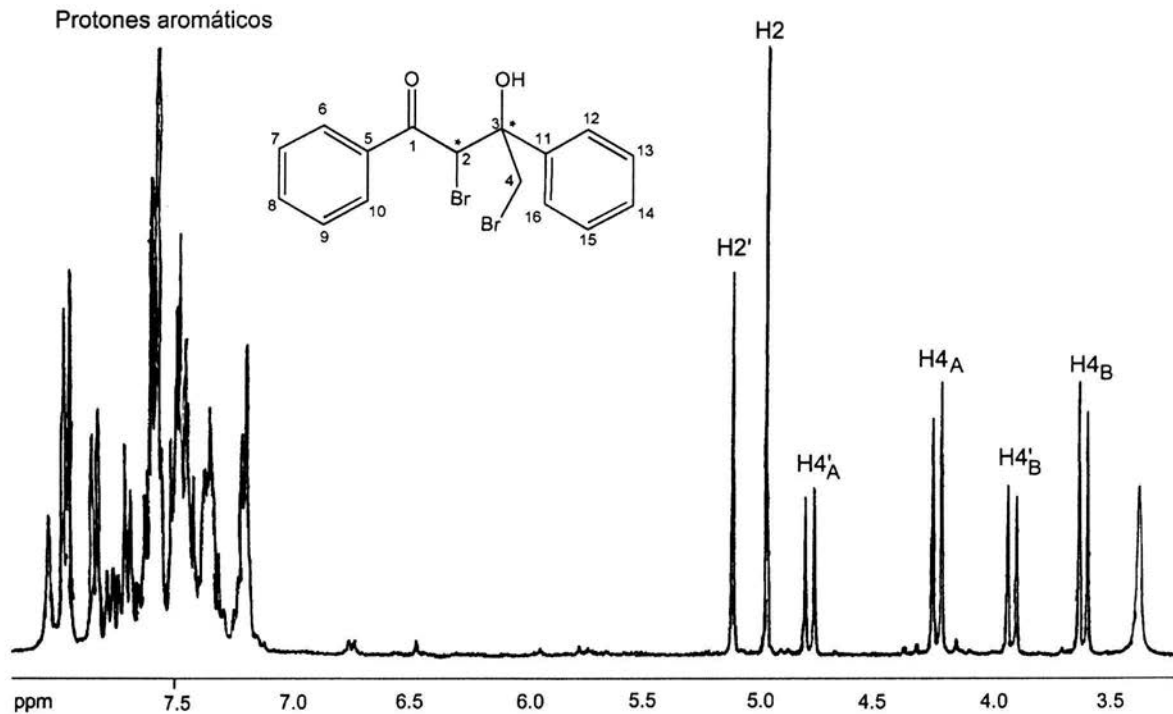


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 de los compuestos **10(a-a')**



Figura 39. HETCOR en DMSO- d_6 zona alifática del compuesto **10(a-a')**

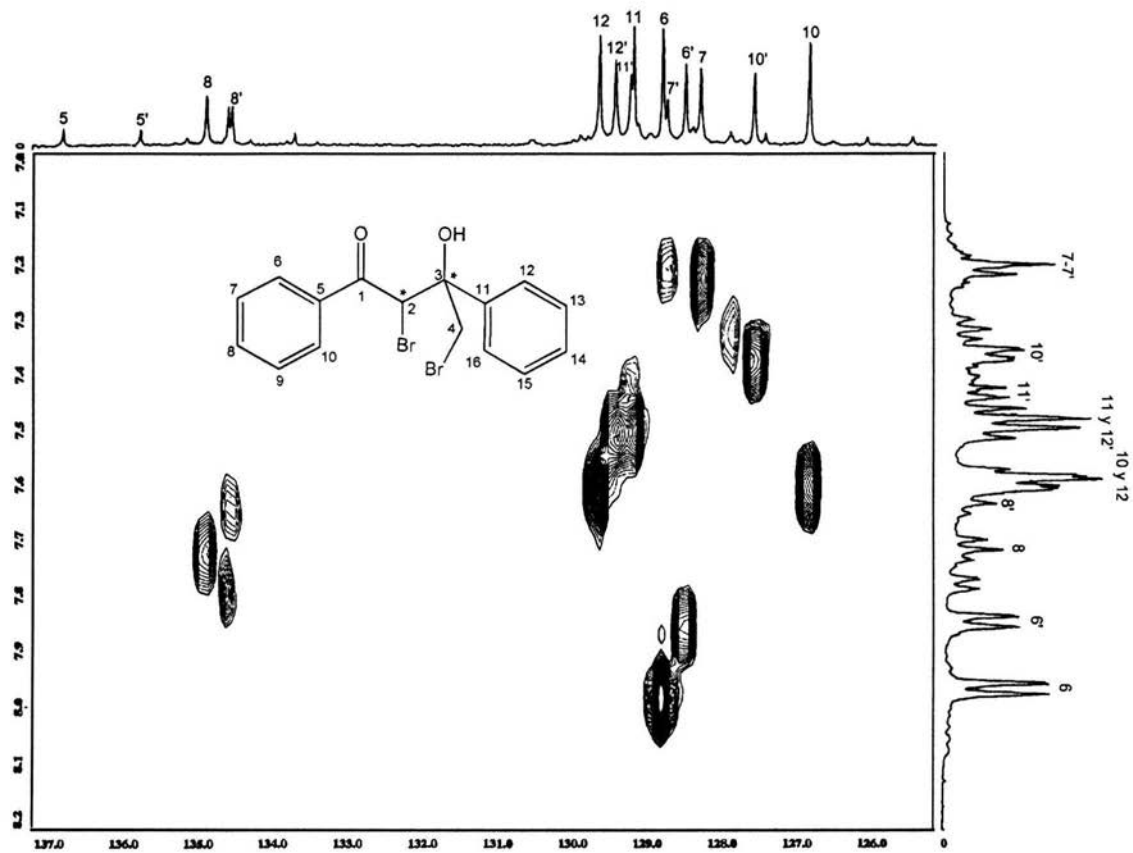
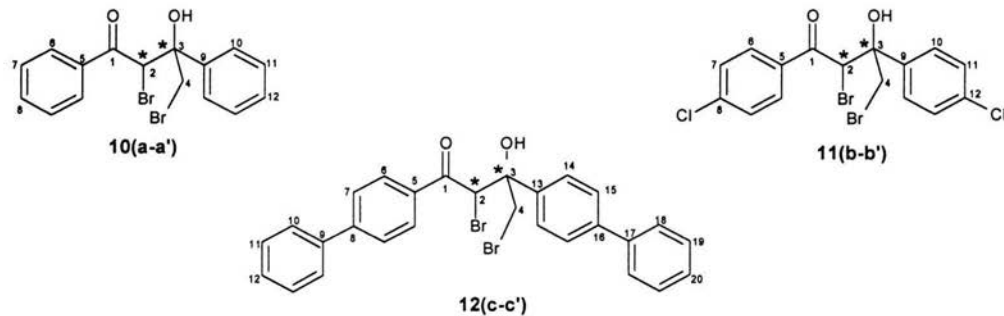


Figura 40. HETCOR en DMSO-d₆ zona aromática del compuesto 10(a-a')

Tabla 9. RMN de ^{13}C para los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Compuesto	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	Aromáticos							
					C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂
10a	192.69	67.72	65.73	33.21	136.84	128.82	128.31	134.92	146.86	126.85	129.21	129.66
10a'	191.34	67.07	65.91	39.31	135.80	128.51	128.75	134.57	146.95	127.58	129.24	129.45
11b^a	190.89	67.09	65.64	31.29	141.45	130.28	129.82	132.61	135.54	127.99	129.52	134.21
11b'^a	190.84	65.72	65.72	36.75	141.10	130.11	129.59	131.79	135.33	128.93	128.96	133.76
12c^{b,d}	190.68	67.75	67.93	39.48		131.09	129.95	131.50	133.94	134.93	128.19	130.85
12c'^{c,d}	191.81	67.15	65.33	33.19		130.75	130.20	130.38	133.01	134.93	128.19	130.85

δ (ppm); disolvente DMSO- d_6 ^adisolvente CDCl_3 . **10a**, **11b**, **12c** Diastereoisómeros mayoritarios. **10a'**, **11b'**, **12c'** Diastereoisómeros minoritarios ^bLos desplazamientos químicos para C13 a C20 son: 139.95, 129.15, C15 no se observa, 134.05, 134.71, 129.73, 130.38, 129.84, respectivamente. ^cLos desplazamientos químicos para C13 a C20 con: 140.23, 129.50, C15 no se observa, 134.36, 136.06, 129.62, 130.07, 128.75, respectivamente. ^dEl desplazamiento químico de C5 no se observa.

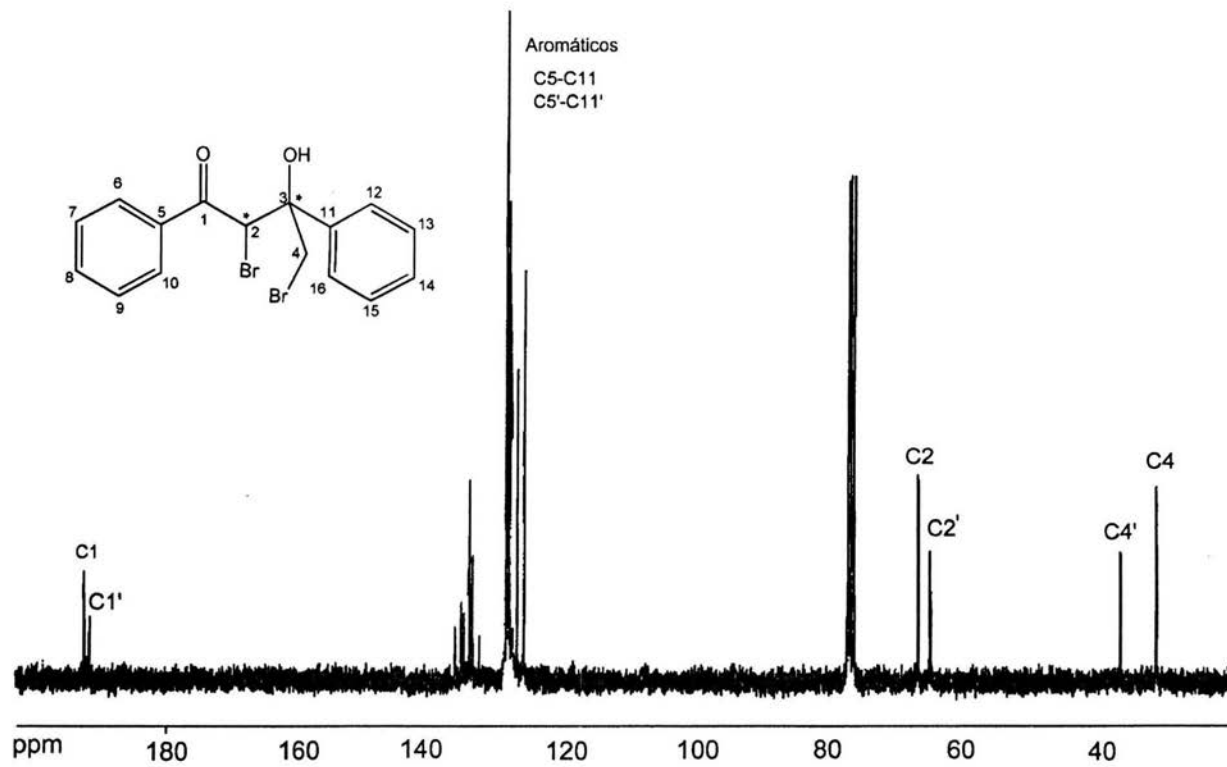
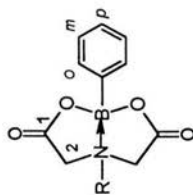
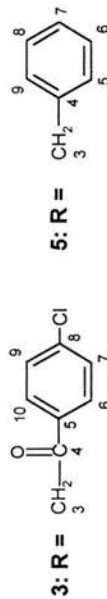
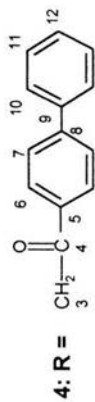


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de compuestos **10(a-a')**

Tabla 4. Datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **2** a **5**

Compuesto	R												B-fenilo		
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C _O	C _m	C _P
2	170.37	61.31	65.51	193.10	134.81	129.38	127.98	134.65	127.98	129.38			133.13	128.29	129.66
3	170.59	61.57	65.60	192.60	139.79	130.17	129.86	133.88	129.86	130.17			133.88	128.61	129.98
4	170.68	61.67	65.84	192.94	146.15	127.76	129.03	139.29	129.51	127.85	129.98	133.91	133.46	128.61	129.51
5	169.10	57.90	60.80	132.80	128.90	129.50	127.60	129.50	128.90				131.60	128.80	130.60

δ (ppm), disolvente DMSO-d₆



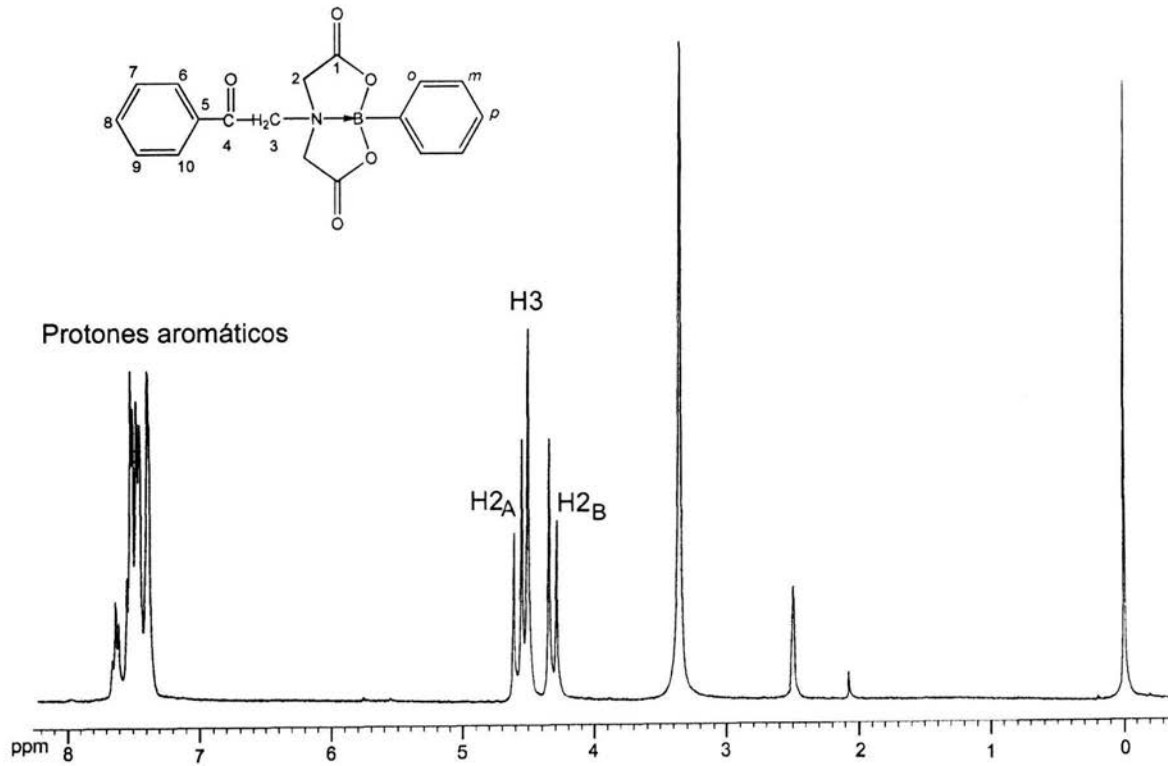


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H compuesto 2

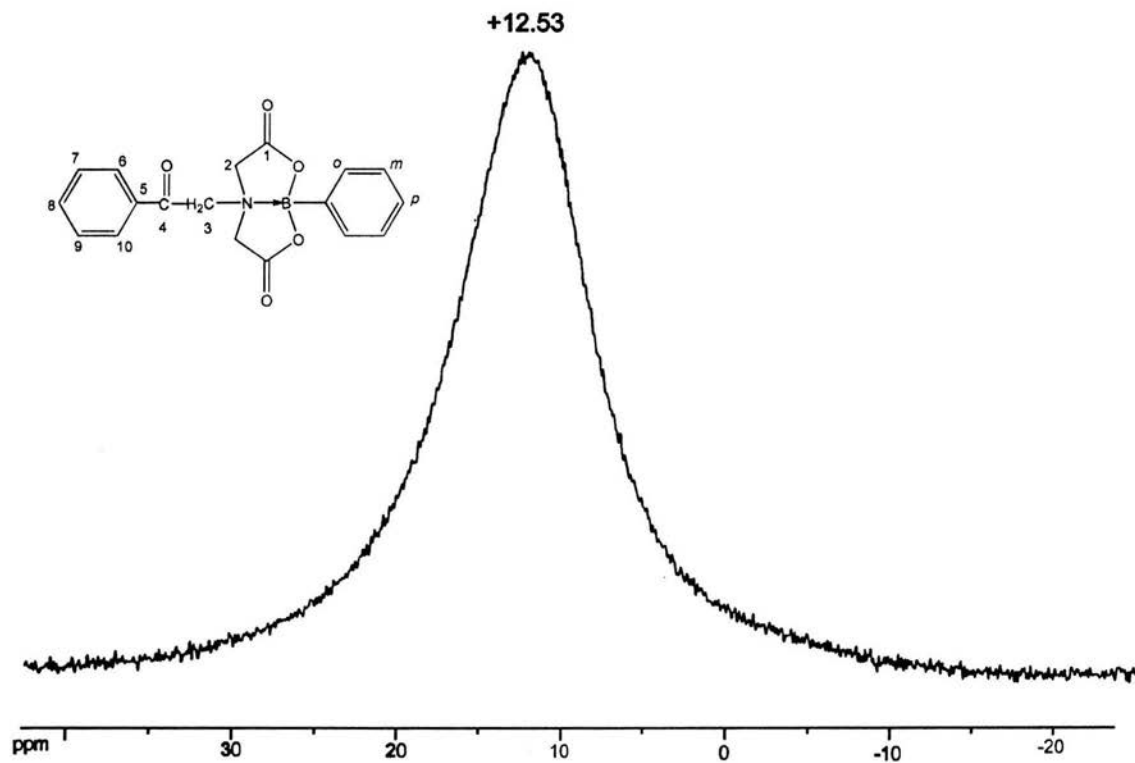


Figura 17. Espectro de RMN de ^{11}B compuesto **2**

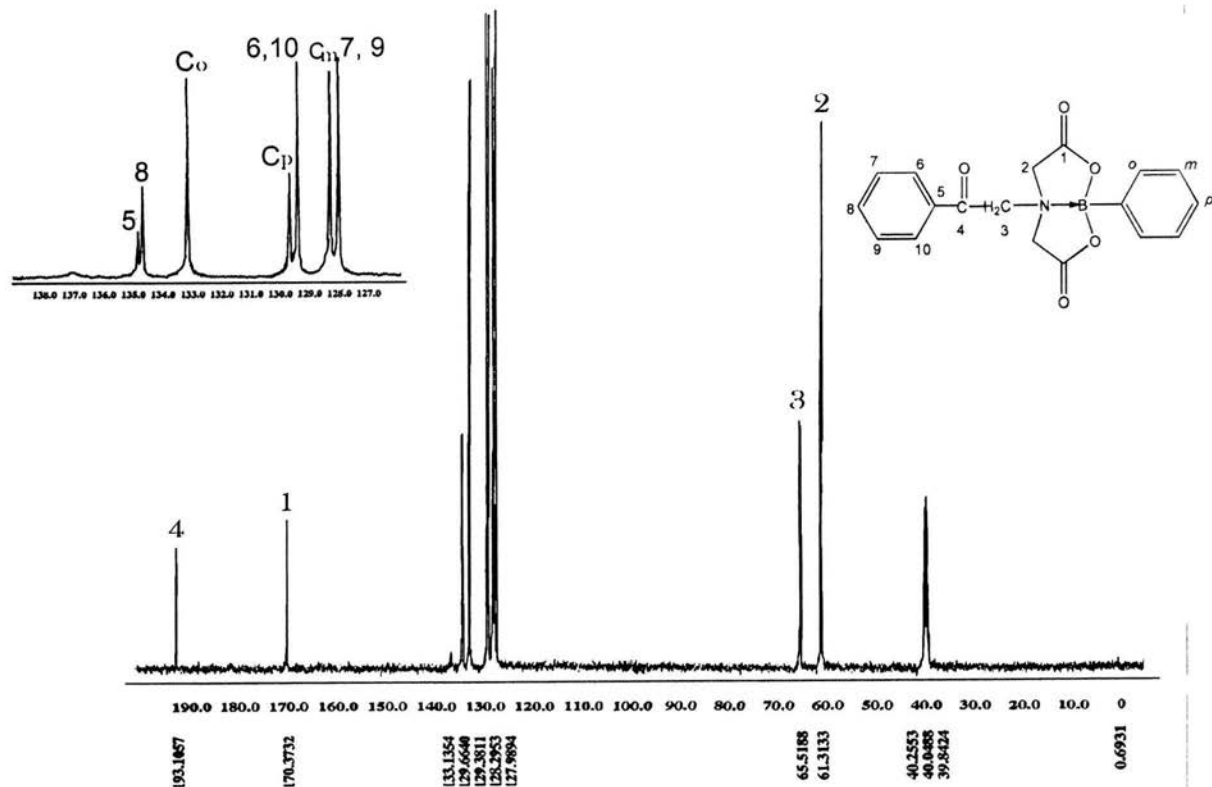


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C compuesto 2

7.1.4. Datos espectroscópicos en el infrarrojo para los compuestos 2 a 5

Los espectros en el infrarrojo de los compuestos **2** a **5** presentan las siguientes bandas de absorción: $\nu_{\text{C-H (aromático)}}$ 3015-3066 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C-H) alifático}}$ 2934-2967 cm^{-1} y $\nu_{\text{(C=O)}}$ 1684-1778 cm^{-1} (Tabla 5).

Tabla 5: Datos de infrarrojo de los compuestos **2** a **5** en KBr

Compuesto	$\nu_{\text{C-H}_{\text{AROM}}}$	$\nu_{\text{C-H}_{\text{ALIF}}}$	$\nu_{\text{C=O}}$
2	3018	2966	1766
			1684 ^a
3	3018	2934	1762
			1694 ^a
4	3015	2967	1763
			1690 ^a
5	3066	2949	1778

$\nu_{\text{(C=O)}}$ ^a del grupo R

La figura 19 muestra el espectro de infrarrojo para el compuesto **2**.

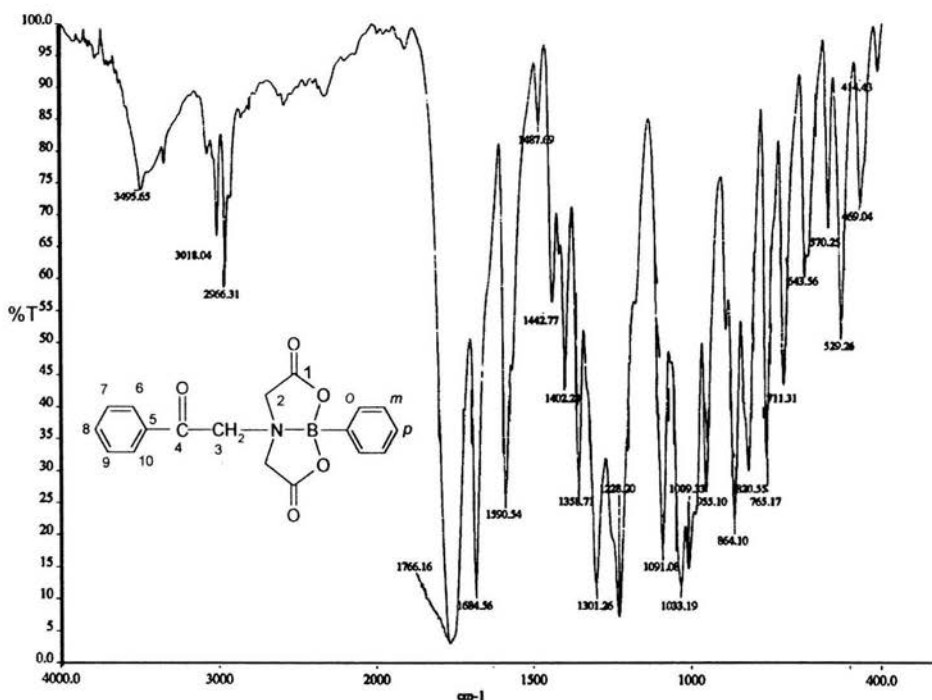


Figura 19. Espectro en el infrarrojo del compuesto 2

7.1.5. Datos de Espectrometría de Masas de los compuestos 2 a 5

Los espectros de masas a 70 eV de los compuestos **2** a **5** muestran el ion molecular en porcentaje bajo. Además se observan los siguientes iones fragmento importantes: de $m/e = 232$ que corresponde a la pérdida de PhCO, *p*-ClPhCO y *p*-PhPhCO para los compuestos **2** a **4** respectivamente, la posterior pérdida de CO del último da el ion fragmento de $m/e = 204$. Otros iones que se observan con la pérdida de CO directamente del ion molecular son: para el compuesto, **2** $m/e = 309$ (5%), **3** $m/e = 344$ (1%), **4** $m/e = 385$ (2%) y **5** de

$m/e = 204$ (8%), otro ión fragmento presente en los compuestos es el de $m/e = 174$ (Fig. 20).

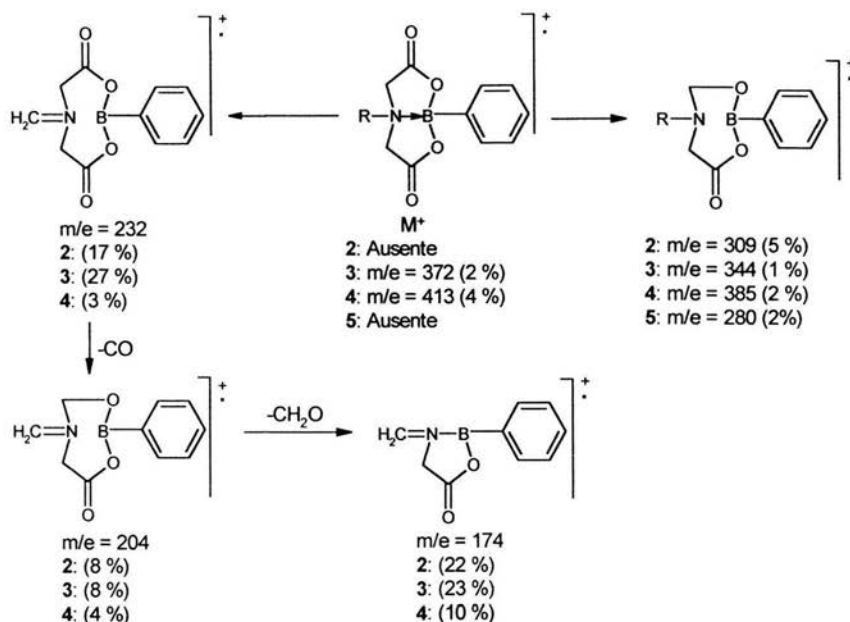


Figura 20. Iones fragmento más importantes de los compuestos **2 a 5**

El compuesto **2** muestra el ion fragmento de $m/e = 105$ y en el compuesto **3** se observan los iones fragmento debidos a los isótopos de ^{35}Cl y ^{37}Cl de $m/e = 139$ y $m/e = 141$, estos corresponden a la pérdida de CH_2 a partir del grupo R, (Fig. 21).

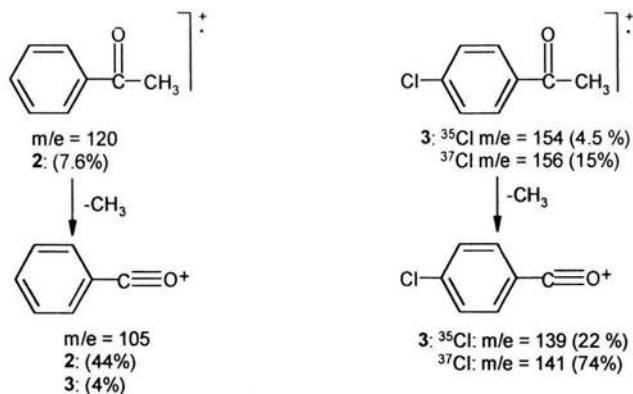


Figura 21. Iones fragmento de los compuestos **2** y **3**

El compuesto **4** presenta el ion fragmento de $m/e = 196$ (25%) que corresponde al ion fragmento del grupo R, éste da origen a los siguientes iones fragmento de $m/e = 181$ (100%) pico base, $m/e = 153$ (16%), (Fig. 22).

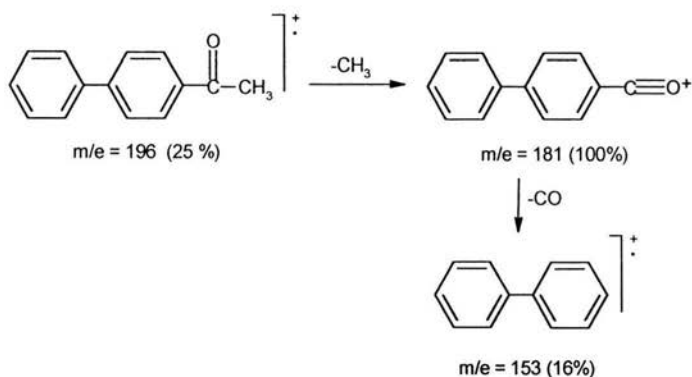


Figura 22. Iones fragmento del grupo R compuesto **4**

Los espectros de masas de los compuestos **2** a **5** también presentan los iones fragmento provenientes del acoplamiento y reordenamiento entre el grupo R y un grupo fenilo (Fig. 23).

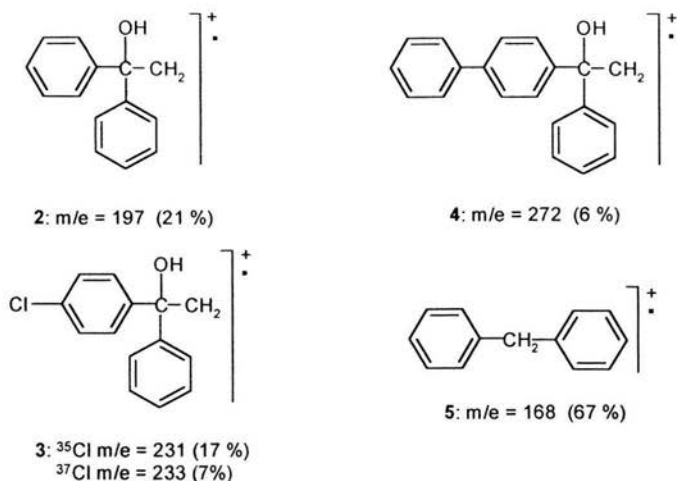


Figura 23. Iones fragmento provenientes del acoplamiento y reordenamiento del grupo R, para los compuestos **2** a **5**

Otros iones importantes son el $m/e = 42$, $m/e = 77$ y $m/e = 91$, el último corresponde al pico base de los compuestos **2**, **3** y **5** respectivamente. Se observa el ion fragmento de $m/e = 65$ (20%) del compuesto **5**. Además el compuesto **3** presenta los iones fragmento de $m/e = 112$ y $m/e = 114$ debidos a los isótopos de ^{35}Cl y ^{37}Cl (Fig. 24).

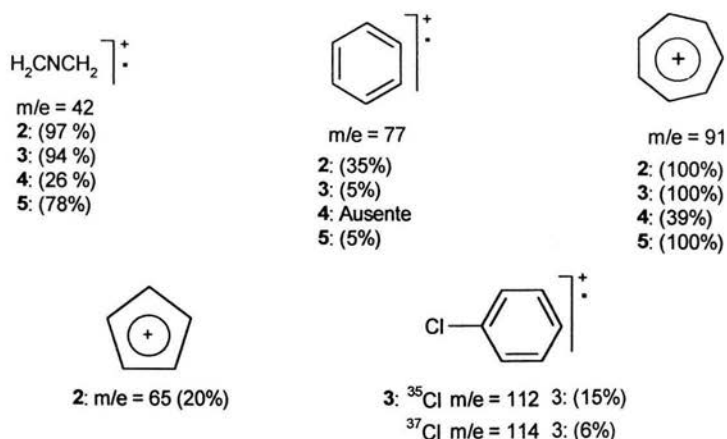


Figura 24. Otros iones fragmento importantes de los compuestos **2** a **5**

7.2. Estudio de la Reactividad de los Heterociclos de Boro 2 a 4

En esta parte del trabajo se presenta la reactividad de los (N→B) fenil[N-alquilaminodiacetato-O,O',N]boranos **2 a 4**, con *n*-BuLi y los yoduros de alquilo **e-h** con el fin de obtener los respectivos heterociclos de boro α -sustituídos **2e-4h** (Fig. 25), los cuales podrían ser precursores de los ácidos N-alquil-2-alquilaminodiacéticos **6e-8h** (Fig. 26).

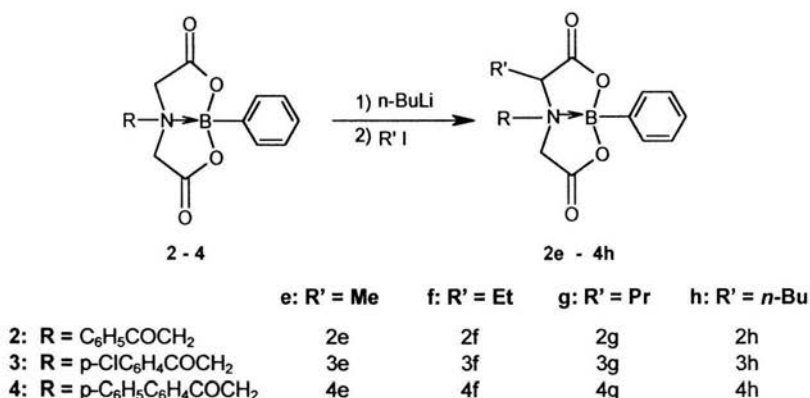


Figura 25. Heterociclos de boro α -sustituídos

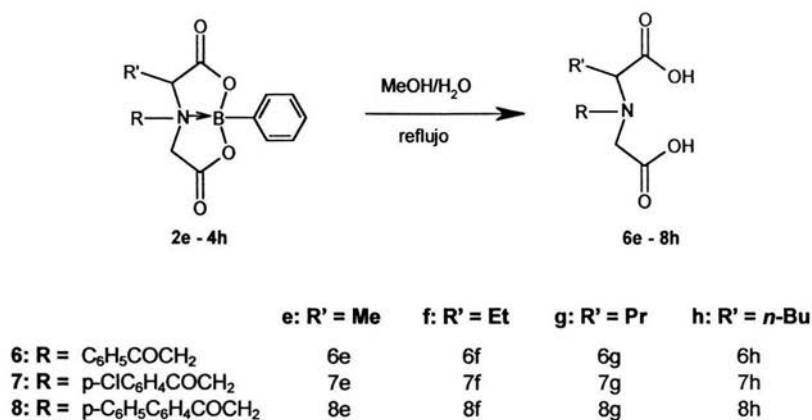


Figura 26. Ácidos N-alquil-2-alquilaminodiacéticos

Los heterociclos de boro **2** a **4** se hicieron reaccionar con *n*-BuLi y los yoduros de alquilo **a-d** bajo las diferentes condiciones de reacción que se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Condiciones de α -alquilación de los compuestos **2** a **4** con yoduros de alquilo

No	Sustrato	t_1 (h)	Haluro	t_2 (h)	Observaciones
1^a	2	1.30	CH ₃ I	24	La RMN de ¹ H del crudo de reacción muestra materia prima 2 en un 54% y una mezcla de compuestos no identificados.
2	2	3.3	CH ₃ I	24	La RMN de ¹ H del crudo de reacción muestra señales correspondientes a los compuestos 8 y 9 de la figura 29.
4	2	3.3	CH ₃ CH ₂ I	24	La RMN de ¹ H del filtrado en CHCl ₃ muestra señales que corresponden mayoritariamente al compuesto 8 (Fig. 30), también se recupera materia prima 2 en un 53%.
5	2	3.3	CH ₃ (CH ₂) ₂ I	24	La RMN de ¹ H del filtrado en CHCl ₃ muestra señales que corresponden mayoritariamente al compuesto 8 (Fig. 30), se recupera materia prima 3 en un 60%
6	2	3.0	CH ₃ (CH ₂) ₃ I	13	La RMN de ¹ H del filtrado en CHCl ₃ muestra señales que corresponden mayoritariamente al compuesto 8 (Fig. 30), se recupera materia prima 2 en un 62%.
7	3	3.0	CH ₃ I	24	La RMN de ¹ H del crudo de reacción muestra solo señales correspondientes a la materia prima 3 .
8	4	3.3	CH ₃ I	24	La RMN de ¹ H del crudo de reacción muestra solo señales correspondientes a la materia prima 4 .

^aReacción a -80°C . t_1 = Tiempo para formación del ion enolato, t_2 = Tiempo de reacción después de la adición del haluro.

7.2.1. Reactividad del (N→B) fenil[N-(fenacil)iminodiacetato,O-O',N]borano **2** con yoduros de alquilo

El espectro de RMN de ^1H en DMSO- d_6 del crudo de reacción del heterociclo de boro **2**, con *n*-BuLi a -80°C y yoduro de metilo (CH_3I), mostró las señales del heterociclo de boro **2**, es decir la materia prima. Por lo anterior se decidió llevar a cabo a 0°C con la finalidad de conocer si se requería de mayor temperatura para llevar a cabo la α -sustitución. La figura 27 muestra el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción, se observa la formación de varias especies, sin embargo, debido a la complejidad de éste no fue posible asignar todas las señales. A pesar de que se trató de separar los compuestos formados, siempre se obtuvieron mezclas de consistencias pastosas e higroscópicas. Los datos mostraron, que efectivamente la reacción debe llevarse a temperaturas mayores. El espectro de RMN ^1H muestra en la región de los protones alifáticos varias señales dentro de las cuales dos dan evidencia del producto de la α -sustitución, estas son: una señal cuádruple en 4.78 ppm con una $J = 7.0$ Hz correspondiente al protón del metino H2, cuyo desplazamiento químico indica que este se encuentra en posición *exo*,³⁷ una señal doble en 1.15 ppm con una $J = 7.0$ Hz asignada a los protones del grupo metilo H13. Para verificar el acoplamiento entre H2 y H13 se irradió la señal de H2, efectivamente la señal de los protones H13 se simplificó (Fig. 28). También se observa un sistema de acoplamiento AB con H_A en 4.58 ppm y H_B en 4.33 ppm con una $J = 17.7$ Hz asignada a los protones de los metilenos H2 y una señal simple en 4.52 ppm para los protones H5 cuyos desplazamientos químicos corresponden a la materia prima **2**. Además se observan otras señales en la región alifática entre 1.1 a 1.3 ppm, una señal triple en 0.87 ppm característica de grupo *n*-butilo que podría dar evidencia de una adición nucleofílica por parte de *n*-BuLi al carbonilo del grupo fenacilo. También, se observa una señal simple en 9.55 ppm característico de un protón ácido. El

espectro muestra además las señales de los protones aromáticos 6.7 a 8.7 ppm como un sistema complejo.

De los datos anteriores sugieren la presencia de por lo menos dos especies además de materia prima sin reaccionar. Las señales de la región alifática de 0.87 a 2.0 ppm son las de mayor intensidad en el espectro, esto sugiere que el producto mayoritario es aquel donde hay una adición nucleofílica del *n*-BuLi al carbonilo del grupo fenacilo. Además se observa que las señales de los protones del metileno de la materia prima con respecto al protón del metino, H₂ producto de la α -sustitución están aproximadamente en una relación 1:1. El resto de las señales no fueron asignadas. Con la finalidad de saber cuantas especies estaban presentes en el crudo de reacción se obtuvo el espectro de RMN de ¹¹B (Fig. 29), el cual muestra 5 señales, donde la señal de +29.15 ppm corresponde al producto mayoritario, este desplazamiento químico es característico para átomos de boro tricoordinados,³¹ este dato junto con los de RMN de ¹H sugiere que se obtiene el compuesto **8** (Fig. 30). La señal en +11.30 corresponde a la materia prima **2** y la señal en +1.10 ppm se asignó al compuesto **9** (Fig. 30), en el cual el boro se encuentra tetracoordinado por formación de la sal de litio y sin coordinación interna N→B.³⁸ las señales en +5.40 ppm y aproximadamente 0 ppm no se asignaron a ninguna especie, aunque estas también pueden ser boratos de litio y esta puede ser la razón por la cual estas especies no se pudieron separar.

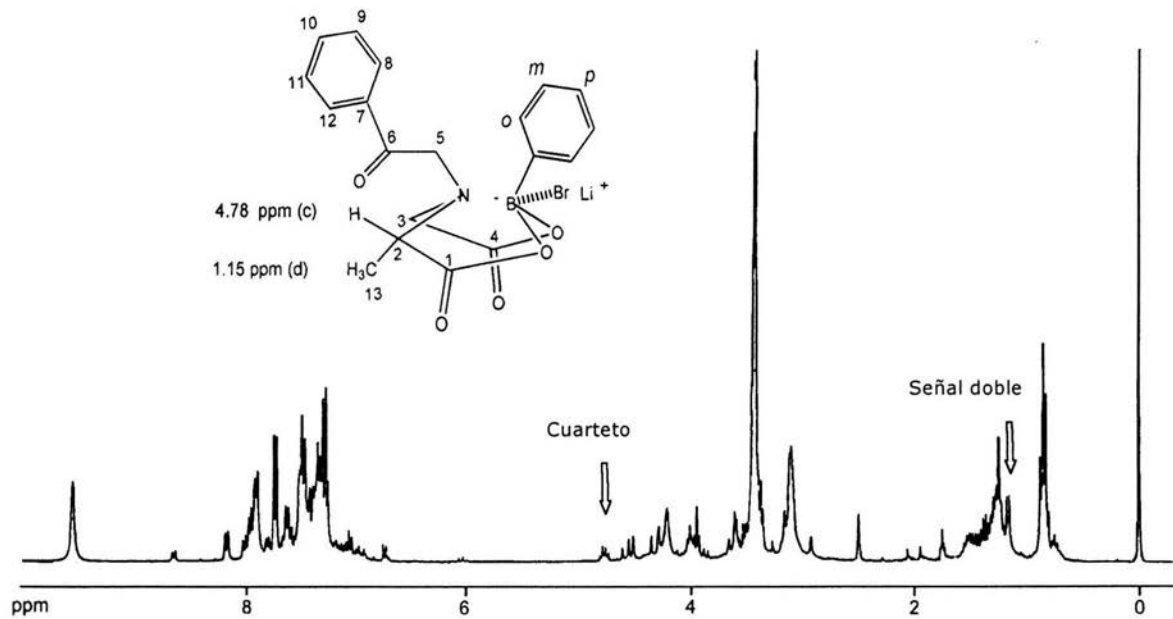


Figura 27 . Espectro de RMN de ^1H , reacción de α -alquilación a 0°C del compuesto **2**

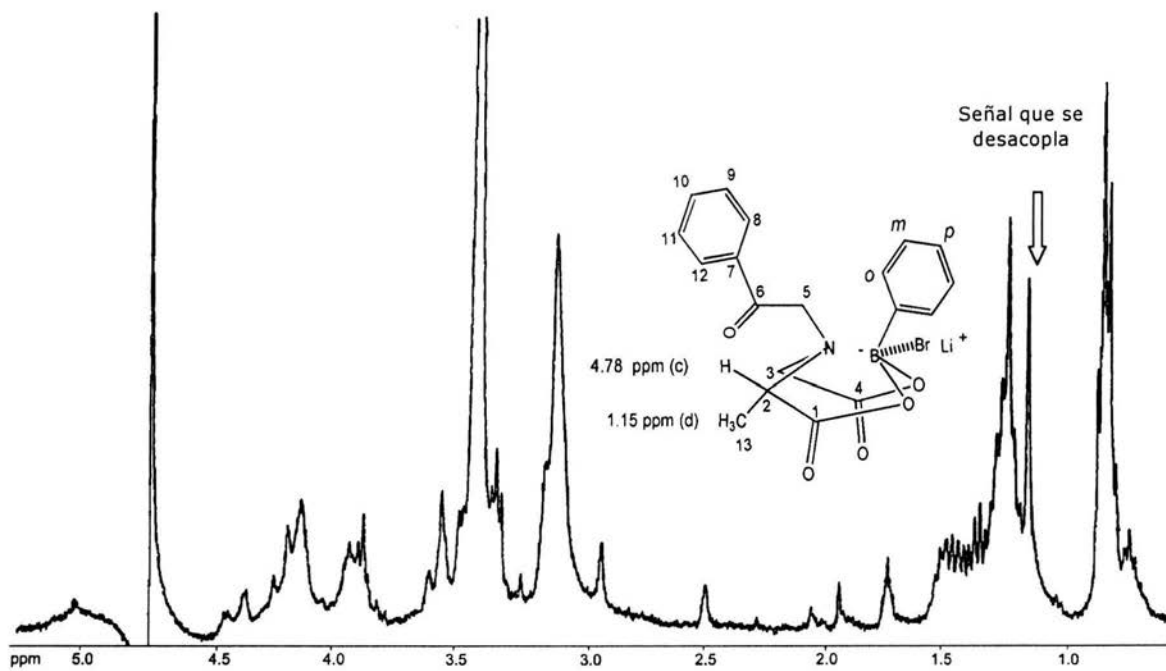


Figura 28. Irradiación del protón H3, simplifica la señal doble del metileno H13 del compuesto **9**

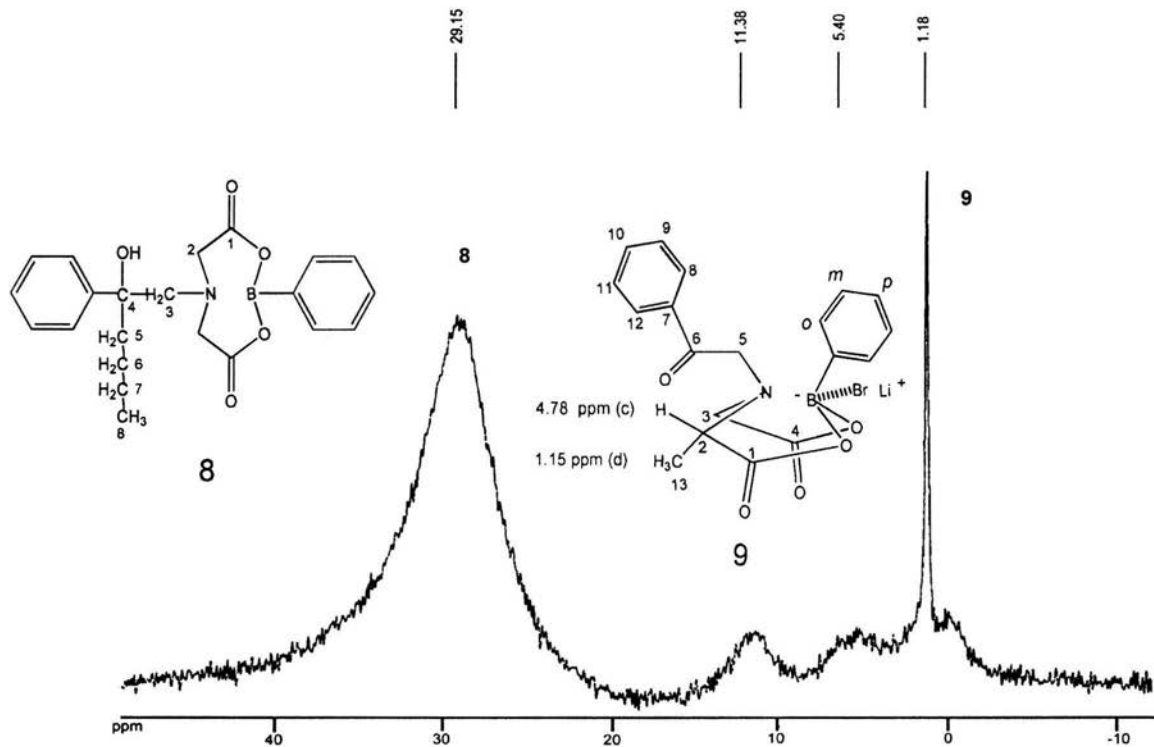


Figura 29. RMN ^{11}B del crudo de reacción que muestra la formación de los compuestos de boro **8** y **9**

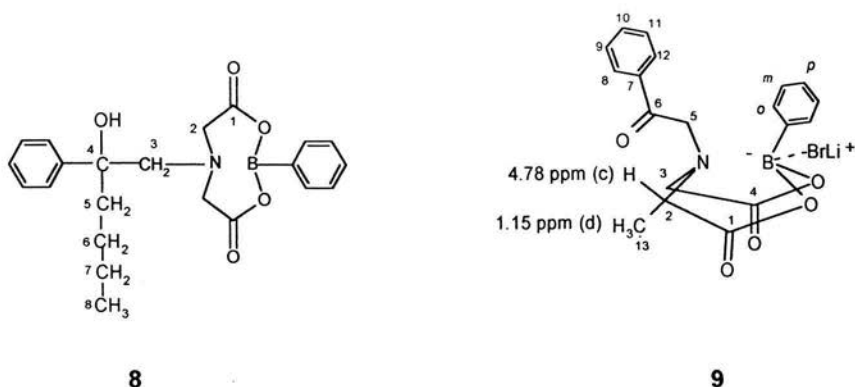


Figura 30. Compuestos de boro obtenidos en la reacción de α -alquilación del compuesto **2**

La reacción se repitió varias veces para tratar de purificar o separar los compuestos, sin embargo, dio una mezcla de compuestos y materia prima en mayor proporción, en ninguna de estas reacciones se volvió a observar el producto de α -sustitución. En la tabla 6 se muestran las condiciones de reacción que se utilizaron para obtener el o los productos α -sustituídos con varios yoduros de alquilo. En todos los casos se recuperó materia prima y con base en los espectros de RMN de ^{11}B se observan las señales obtenidas en la reacción con CH_3I (compuestos **8** y **9**) pero no se obtuvo el producto de la α -sustitución.

7.3. Estudio de la reactividad del (N \rightarrow B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6**, con bromuros de fenacilo

Como se menciona anteriormente, no se obtienen los heterociclos de boro α -sustituídos **2e-4h**, donde el sustituyente en el átomo de nitrógeno es el grupo fenacilo; por lo anterior se decidió realizar la reacción de α -sustitución con el (N \rightarrow B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6**, del cual se sabe que se obtienen los compuestos α -sustituídos.³⁶ Las reacciones se llevaron a cabo

usando los bromuros de fenacilo: 2-bromoacetofenona ($C_6H_5COCH_2Br$) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona ($p\text{-Cl}C_6H_4COCH_2Br$) **b**, 2-bromo-4'-fenilacetofenona ($p\text{-}C_6H_5C_6H_4COCH_2Br$) **c**, para obtener los compuestos α -sustituídos, (Fig.31).

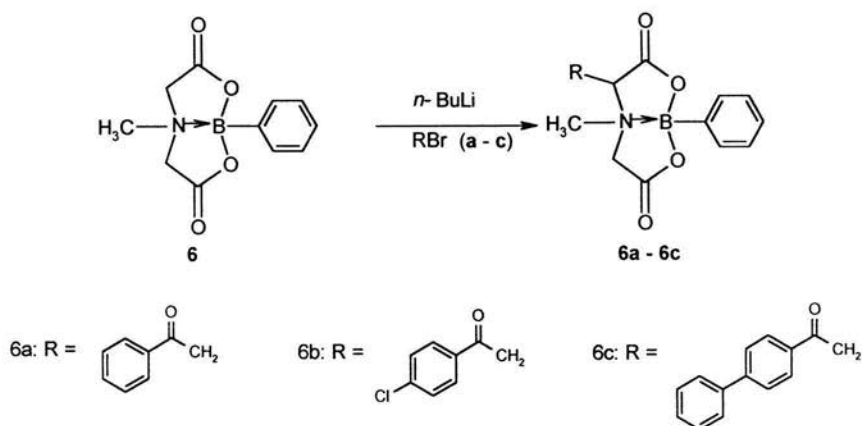


Figura 31. Reacción de α -alquilación del heterociclo de boro **6** con bromuros de fenacilo

El (N \rightarrow B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** se hizo reacción con $n\text{-BuLi}$ a -80°C y los bromuros de fenacilo. Los espectros de RMN de ^1H de los crudos de reacción mostraron la presencia del éster de boro **6**, es decir, la materia prima, el bromuro de alquilo, también dos series de señales con desplazamientos químicos y patrón de acoplamiento diferente al de las materias primas, además no se observa el patrón de acoplamiento esperado para los compuestos **16** a **18**. El crudo de reacción se trató primero con éter etílico para separar el bromuro de alquilo sin reaccionar, el precipitado remanente se trató con cloruro de metileno para separar el heterociclo de boro **6** que es insoluble en este. El disolvente del filtrado se eliminó a presión reducida y se obtuvo un sólido amarillo. A continuación se muestran los datos espectroscópicos.

Los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 muestran tres señales dobles en el intervalo de 4.78 a 3.58 ppm, cuyos valores de las constantes de acoplamiento son iguales y se encuentran en una relación (1:2:1). También se observan dos señales simples en el intervalo 5.11 a 4.37 ppm las que se encuentran en una relación relativa (30:70). En la región de protones aromáticos se observa un sistema de acoplamiento complejo en el intervalo de 8.20 a 7.16 ppm. La tabla 7 muestra los porcentajes relativos de los compuestos separados.

Tabla 7. Porcentajes relativos de los compuestos separados en la reacción de α -alquilación del compuesto **6** con los bromuros de alquilo **a - c**

Reacción con RBr	% recuperado del compuesto 6	% recuperado de RBr	% producto obtenido
a	56	50	39 10 (a-a')
b	60	60	35 11 (b-b')
c	62	60	32 12 (c-c')

De acuerdo a las intensidades relativas de las tres señales dobles y a los valores de la constantes de acoplamiento iguales, se pensó que se trataba de dos sistemas de acoplamiento AB; en donde el desplazamiento químico de H_B de un sistema y H_A del otro es el mismo. Por lo anterior se decidió obtener el espectro en DMSO-d_6 para observar un cambio en el desplazamiento químico de ambos sistemas. Efectivamente, se observan los dos sistemas de acoplamiento en una relación (30:70), cuya proporción también está de acuerdo con las dos señales simples. Además se usaron las técnicas de irradiación y COSY para corroborar los acoplamientos en los sistemas AB (Fig. 32).

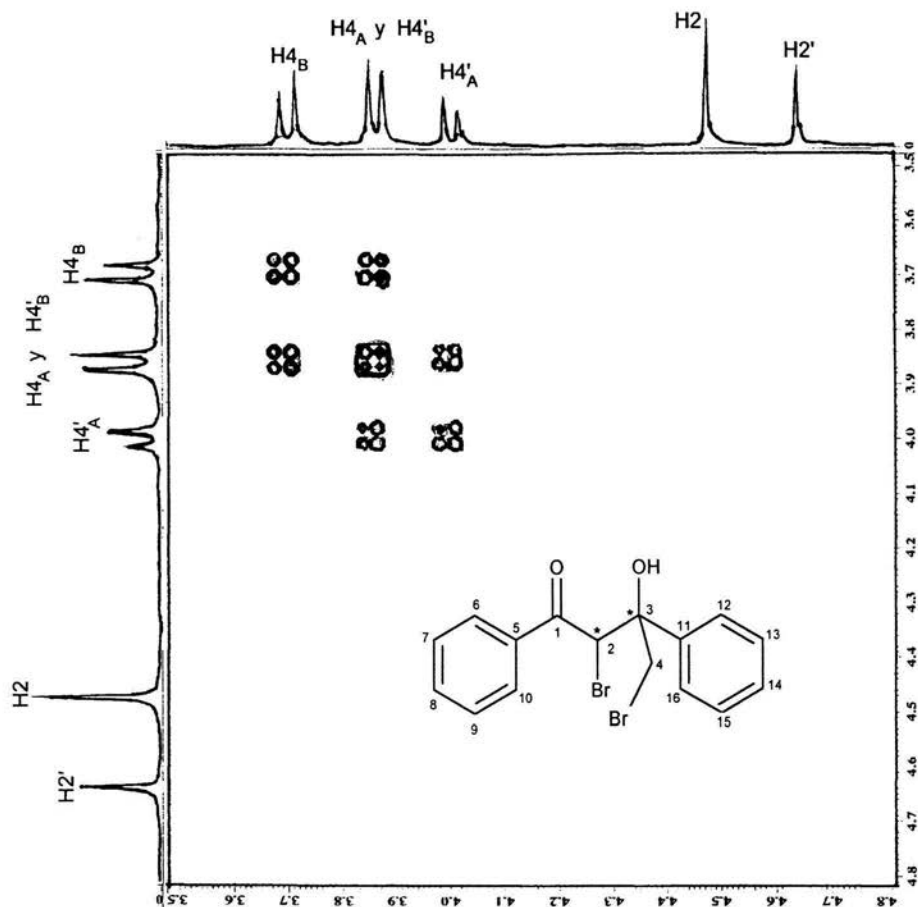


Figura 32. Espectro COSY de la mezcla de compuestos **10(a-a')**

Los datos muestran que en estas reacciones se obtienen las hidroxicetonas como producto de acoplamiento entre dos moléculas del bromuro de fenacilo (Fig. 33), estos presentan un sistema de acoplamiento AB de los protones metilénicos y la señal simple para un protón metínico. Los datos espectroscópicos muestran la obtención de dos diastereoisómeros en una

relación (30:70). Las figuras 34 y 35 muestran los espectros de RMN de ^1H en CDCl_3 y DMSO-d_6 respectivamente para el producto obtenido de la reacción con la 2-bromoacetofenona **a**.

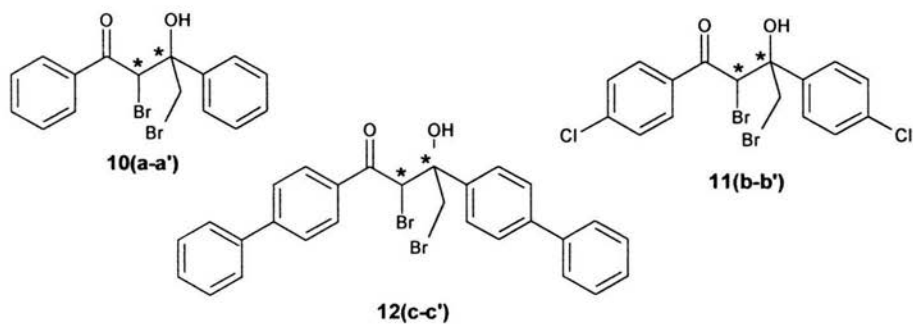


Figura 33. Compuestos de acoplamiento **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

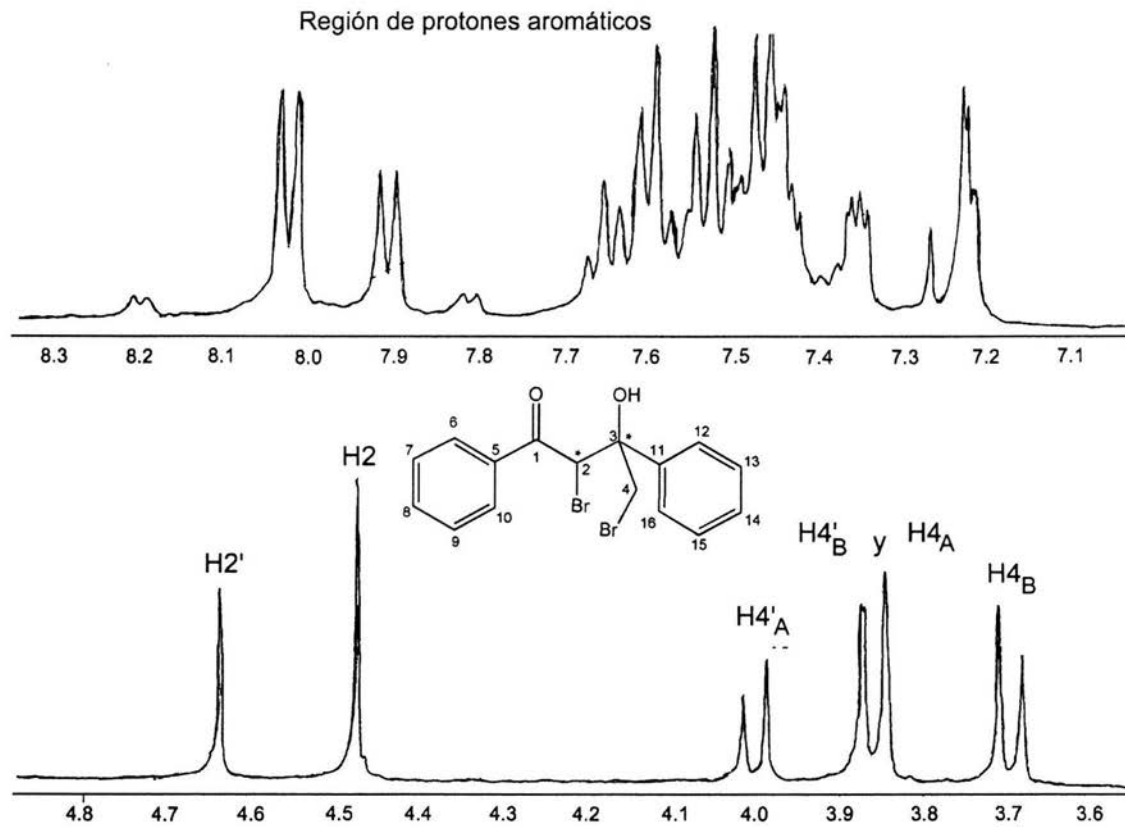


Figura 34. Espectro de RMN ^1H en CDCl_3 del compuesto **10(a-a')**

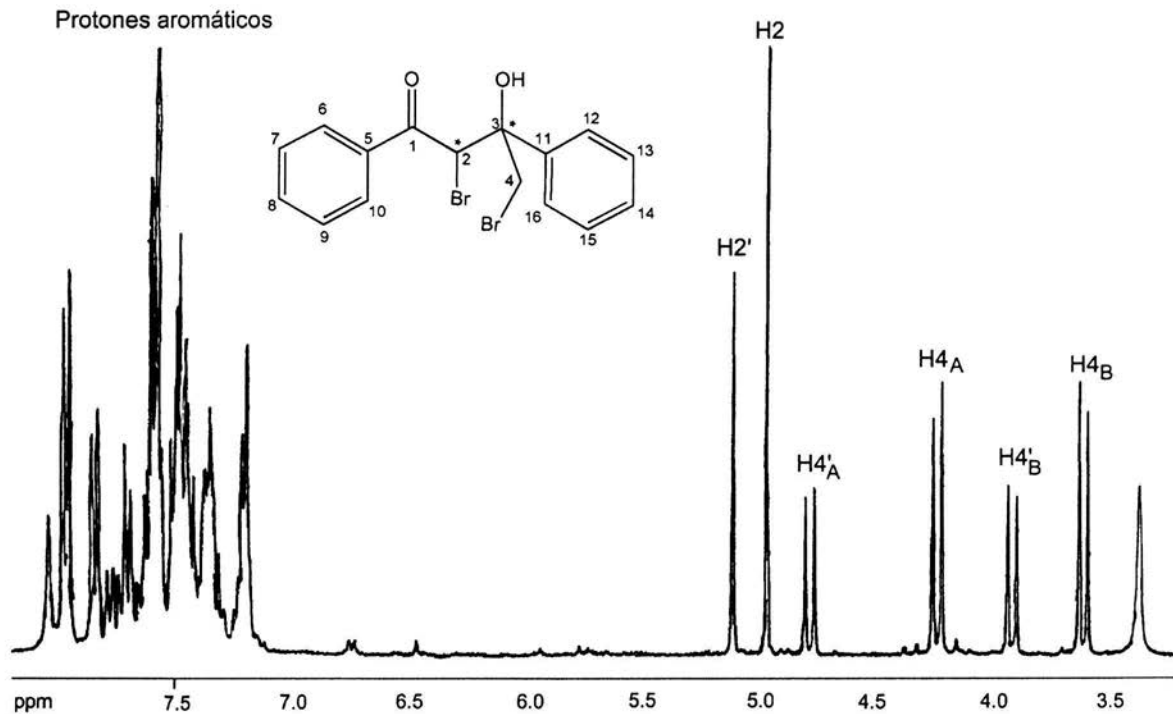


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H en DMSO-d_6 de los compuestos **10(a-a')**

Se propone que los productos de acoplamiento provienen, primero de la formación del carbanión del heterociclo de boro **6** y que éste es el que actúa como base para extraer un protón ácido α al grupo carbonilo de las bromoacetofenonas. Así por un lado regenerándose el heterociclo de boro **6** que se recupera como materia prima y el carbanión generado de la bromoacetofenona, que reacciona con el grupo carbonilo de otra molécula de bromoacetofenona para formar las hidroxicetonas (Fig. 36).

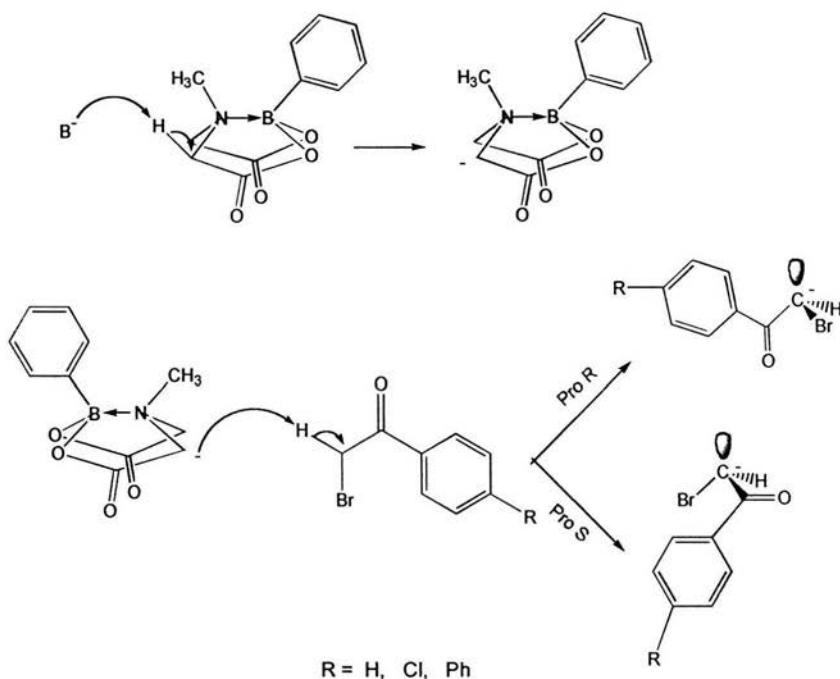


Figura 36. Formación de los carbaniones derivados de la α -bromoacetofenona

Para explicar la obtención de dos diastereoisómeros en diferente proporción, primero se consideró que los protones α al grupo carbonilo son enantiotópicos, es decir uno es pro-R y el otro pro-S (Fig. 37). En segundo, lugar se consideró que cada uno de estos carbaniones pueden reaccionar con el carbonilo de otra

bromoacetofenona por la cara *re* o por la cara *si*, de tal forma que se obtiene el par de diastereoisómeros.

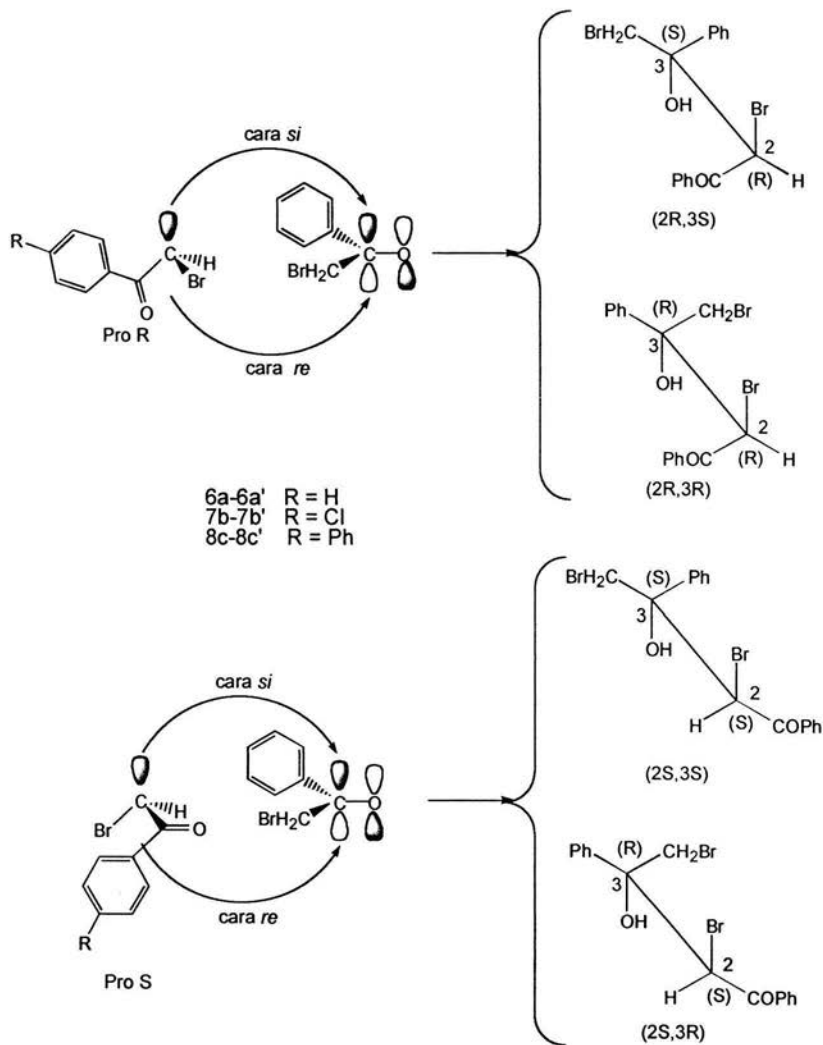


Figura 37. Diastereoisómeros obtenidos por ataque del anión a la cara *re* y cara *si* del carbonilo **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Como se menciona anteriormente, el espectro de RMN de ^1H muestra la mezcla de diastereoisómeros, para asignar las señales a los diastereoisómeros, se llevó a cabo un análisis de las conformaciones de éstos. La figura 38 muestra una de las conformaciones en proyección de Newman del par de diastereoisómeros asignadas como A y B, en las cuales se indican las interacciones intramoleculares de puente de hidrógeno entre los grupos hidroxilo y carbonilo. En la conformación A el grupo bromometilo se encuentra *anti* al grupo fenacilo mientras que en la conformación B se encuentra en posición *gauche* con el mismo grupo. De este análisis se podría esperar que el sistema AB del grupo bromometilo de la conformación A se encuentre a campos más altos que el de la conformación B. Además el protón del metino H2 de los dos diastereoisómeros presentan desplazamientos químicos casi similares, esto se puede explicar de las conformaciones A y B en dónde el protón está *gauche* a grupo fenilo y bromometilo.

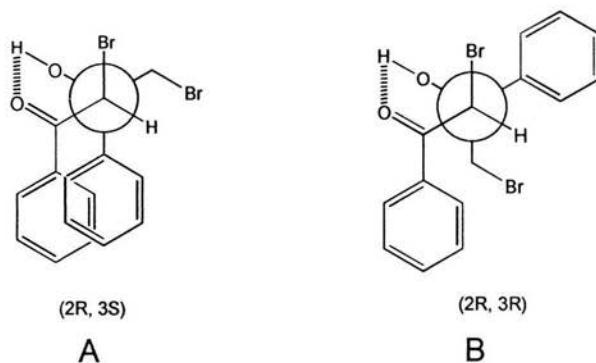


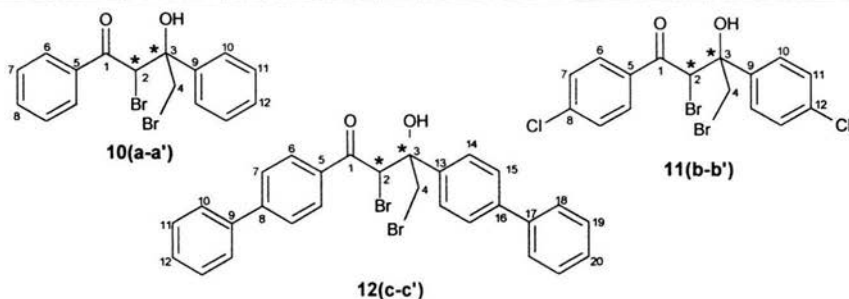
Figura 38. Conformaciones de la mezcla de diastereoisómeros

Las señales de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** se asignaron con base en los datos espectroscópicos de las materias primas y derivados de morfolinoles²⁷ que contienen los mismos grupos aromáticos estudiados en este trabajo, así como las técnicas bidimensionales HETCOR (^1H - ^{13}C) (Figuras 39 y 40), COSY (Fig. 32) y de irradiación.

7.3.1. Datos de RMN de ^1H para los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** muestran una mezcla de diastereoisómeros aproximadamente en una relación (70:30). La serie de señales para los compuestos mayoritarios son: una señal simple en el intervalo 4.73 a 5.17 ppm para el protón del metino H₂ y un sistema de acoplamiento AB en el intervalo de 3.79 a 4.23 ppm para H_{4A} y de 3.58 a 3.65 ppm para H_{4B}. La serie de señales para el producto minoritario son: para el protón del metino H₂ en el intervalo de 4.56 a 5.11 ppm y el sistema AB para H_{4'A} 3.93 a 4.78 ppm y H_{4'B} de 3.73 a 3.90 ppm. Los protones aromáticos presentan un patrón de acoplamiento complejo entre 7.16 a 8.2 ppm, en este sistema se pueden apreciar señales dobles de los protones H_o, así como señales triples de los H_p y señales múltiples de los H_m excepto para la mezcla de compuestos **12(c-c')** donde el sistema de acoplamiento de los protones aromáticos del grupo bifenilo es muy complejo. La señal del protón del grupo hidroxilo no se observa, esto puede ser debido a la formación de puentes de hidrógeno que no permiten detectar la señal ó que esta se encuentre traslapada en la región de los protones aromáticos. La tabla 8 muestra los datos de RMN de ^1H de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**.

Tabla 8. Datos de RMN de ^1H de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**



Compuesto	H4	H2	H _{Aromáticos}
10^a	H _A : 4.23 (d) H _B : 3.60 (d) J _{AB} = 11.0	4.96 (s)	H ₆ : 7.96 (d,d) J = 8.5 H _{6'} : 7.84 (d,d) J = 7.5 H _{7,7'} : 7.20 (m)
10^{a'}	H _A : 4.78 (d) H _B : 3.90 (d) J _{AB} = 11.30	5.11 (s)	H ₈ : 7.71 (t) J = 7.6 H _{8'} : 7.62 (t) J = 7.6 H _{10 y 12} : 7.59 (m) H _{10'} : 7.36 (d) J = 7.0 H _{11 y 12'} : 7.51 (m) H _{11'} : 7.42 (d) J = 7.0
11^{b^a}	H _A : 3.79 (d) H _B : 3.65 (d) J _{AB} = 10.98	4.37 (s)	H ₆ : 7.97 (d) J = 8.5 H _{6'} : 7.86 (d) J = 8.6 H ₁₀ : 7.53 (d) J = 8.8
11^{b^{a'}}	H _A : 3.93 (d) H _B : 3.79 (d) J _{AB} = 11.35	4.56 (s)	H ₇ : 7.52 (d) J = 8.6 H _{7'} : 5.60 (d) J = 8.5 H _{10', 11'} : 7.50 (m)
12^{c^b}	H _A : 4.21 (d) H _B : 3.58 (d) J _{AB} = 11.32	5.17 (s) 4.92 (s)	H ₆ : 7.96 (d) J = 7.9 H _{6'} : 7.88 (d) J = 8.4 H _{10-10'} : 8.00 (m)
12^{c^{b'}}	H _A : 4.62 (d) H _B : 3.73 (d) J _{AB} = 11.49		

δ (^1H) ppm, disolvente DMSO- d_6 , ^adisolvente CDCl_3 , J | Hz|. **10^a**, **11^b**, **12^c** Diastereoisómeros mayoritarios. **10^{a'}**, **11^{b'}**, **12^{c'}** Diastereoisómeros minoritarios ^bLos desplazamientos químicos de los H7', H11-12, H14-15, H18-20 para ambos diastereoisómeros se encuentran traslapadas en señales múltiples.



Figura 39. HETCOR en DMSO-d₆ zona alifática del compuesto **10(a-a')**

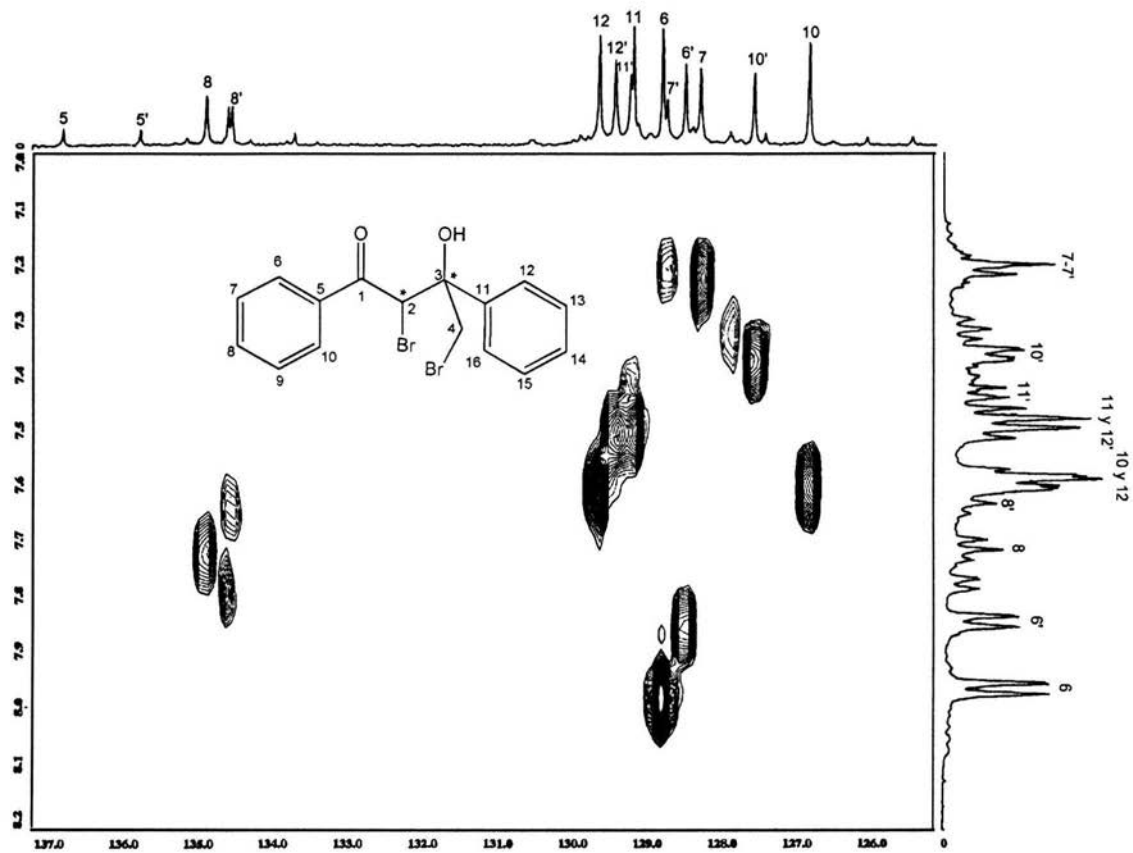
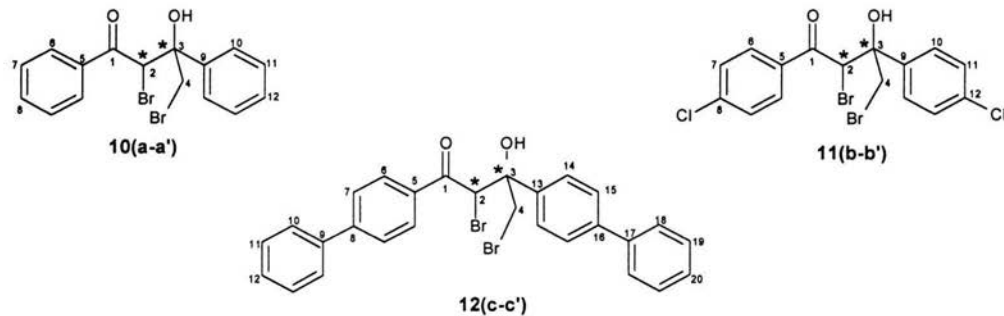


Figura 40. HETCOR en DMSO-d₆ zona aromática del compuesto **10(a-a')**

7.3.2. Datos de RMN ^{13}C para los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Los datos de RMN de ^{13}C de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** en CDCl_3 y DMSO-d_6 se encuentran en la tabla 9. La asignación de la señales se hicieron por comparación con la materia prima, con los morfolinolos²⁷ así como de los espectros HETCOR (Fig. 39 y 40). Los espectros muestran las dos series de señales para los diastereoisómeros. El desplazamiento químico de los carbonos C1 se encuentran en el intervalo de 190.84 a 192.30 ppm. Los desplazamientos químicos de C2 y C3 son muy similares, por lo que su asignación inequívoca se obtuvo de sus espectros HETCOR. Así la señal de los carbonos que correlaciona con la señal del protón del metino H2 se asignó al C2 y la señal que no presentó correlación se asignó a C3. Los espectros HETCOR muestran la correlación de los sistemas AB de los protones H4 con las señales que se encuentran en el intervalo 39.48 a 31.29 ppm, por lo tanto asignadas a C4. En la figura 41 se muestra el espectro de ^{13}C de los compuestos **10(a-a')**.

Tabla 9. RMN de ^{13}C para los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Compuesto	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	Aromáticos							
					C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂
10a	192.69	67.72	65.73	33.21	136.84	128.82	128.31	134.92	146.86	126.85	129.21	129.66
10a'	191.34	67.07	65.91	39.31	135.80	128.51	128.75	134.57	146.95	127.58	129.24	129.45
11b^a	190.89	67.09	65.64	31.29	141.45	130.28	129.82	132.61	135.54	127.99	129.52	134.21
11b'^a	190.84	65.72	65.72	36.75	141.10	130.11	129.59	131.79	135.33	128.93	128.96	133.76
12c^{b,d}	190.68	67.75	67.93	39.48		131.09	129.95	131.50	133.94	134.93	128.19	130.85
12c'^{c,d}	191.81	67.15	65.33	33.19		130.75	130.20	130.38	133.01	134.93	128.19	130.85

δ (ppm); disolvente DMSO- d_6 ^adisolvente CDCl_3 . **10a**, **11b**, **12c** Diastereoisómeros mayoritarios. **10a'**, **11b'**, **12c'** Diastereoisómeros minoritarios ^bLos desplazamientos químicos para C13 a C20 son: 139.95, 129.15, C15 no se observa, 134.05, 134.71, 129.73, 130.38, 129.84, respectivamente. ^cLos desplazamientos químicos para C13 a C20 con: 140.23, 129.50, C15 no se observa, 134.36, 136.06, 129.62, 130.07, 128.75, respectivamente. ^dEl desplazamiento químico de C5 no se observa.

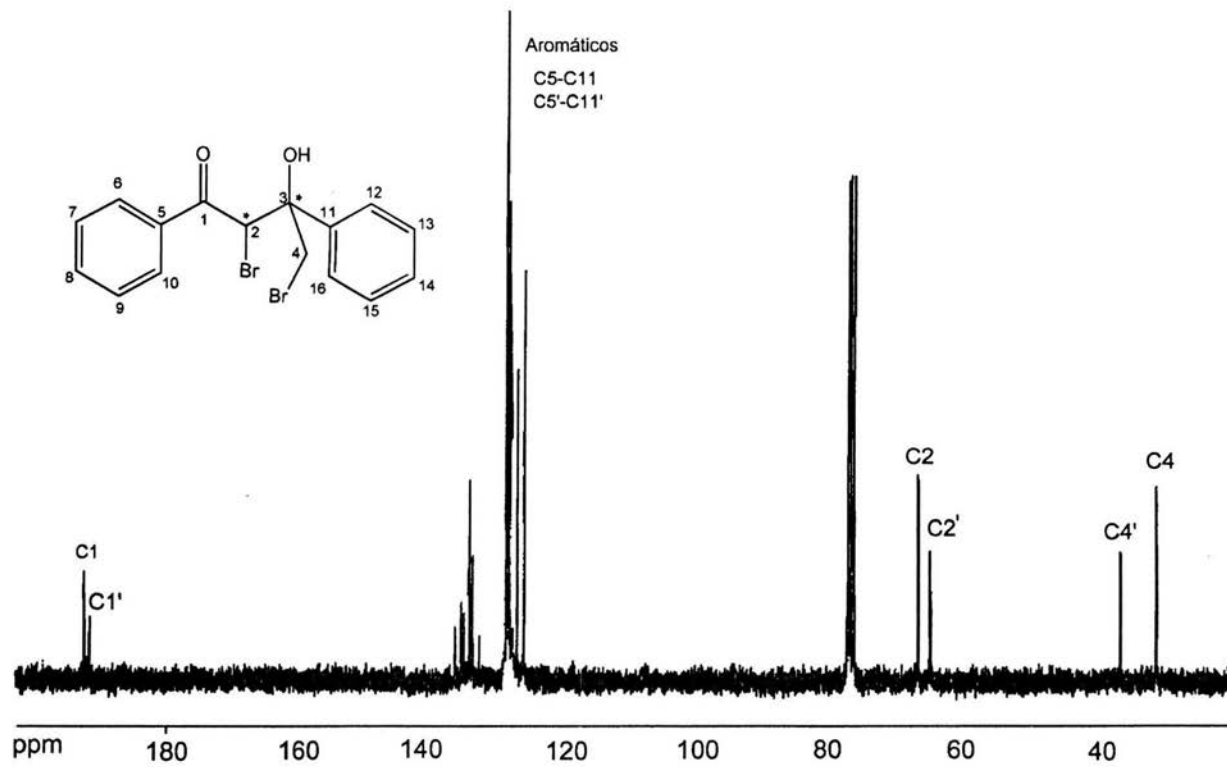


Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C de la mezcla de compuestos **10(a-a')**

7.3.3. Datos espectroscópicos en el infrarrojo para los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Los espectros en el infrarrojo de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** presentan las siguientes bandas de absorción: $\nu_{\text{C-H (aromático)}}$ 3031-3056 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C-H) alifático}}$ 2818-2932 cm^{-1} , $\nu_{\text{(C=O)}}$ 1684-1688 cm^{-1} y ν_{OH} 3414-3426 cm^{-1} (Tabla 10). La figura 42 muestra el espectro de infrarrojo del compuesto **10(a-a')**.

Tabla 10: Datos de infrarrojo de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** en KBr

Compuesto	$\nu_{\text{C-H}_{\text{AROM}}}$	$\nu_{\text{C-H}_{\text{ALIF}}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{OH}
10(a-a')	3056	2932	1684	3420
11(b-b')	3048	2818	1686	3426
12(c-c')	3031	2936	1688	3414

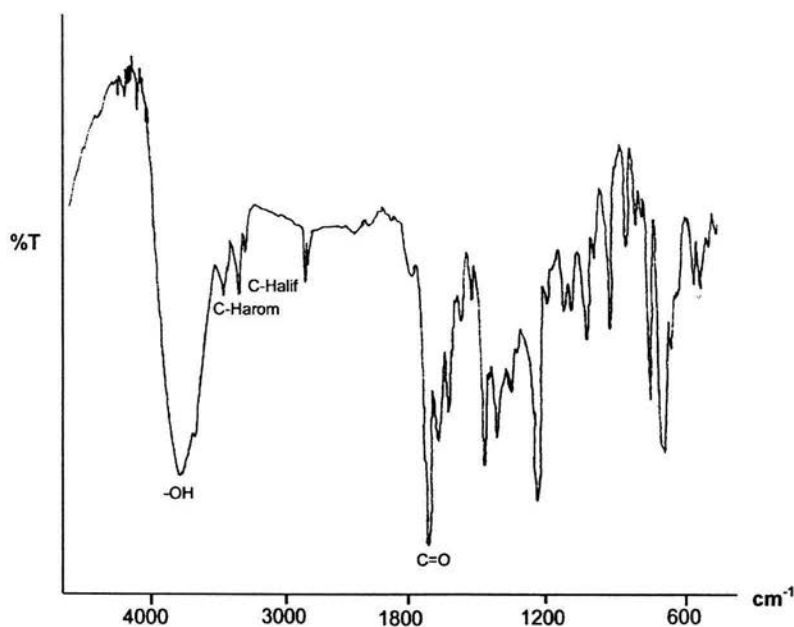


Figura 42. Espectro en el infrarrojo del compuesto **10(a-a')**

7.3.4. Datos de Espectrometría de Masas de los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Los espectros de masas a 20 eV de la mezcla de diastereoisómeros **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** no muestran el ion molecular. Cada uno de los compuestos muestran patrones de fragmentación distintos, los compuestos **10(a-a')** muestra la pérdida del radical bromo a partir del ion molecular, para dar los iones fragmento de $m/e = 18$ (0.2% ^{81}Br) y $m/e = 316$ (0.2% ^{79}Br). A partir de este ion fragmento se observa la pérdida de CH_2Br para dar el ion fragmento de $m/e = 224$ (17%) y la pérdida de un hidrógeno da el pico base de $m/e = 223$ (100%), (Fig. 43).

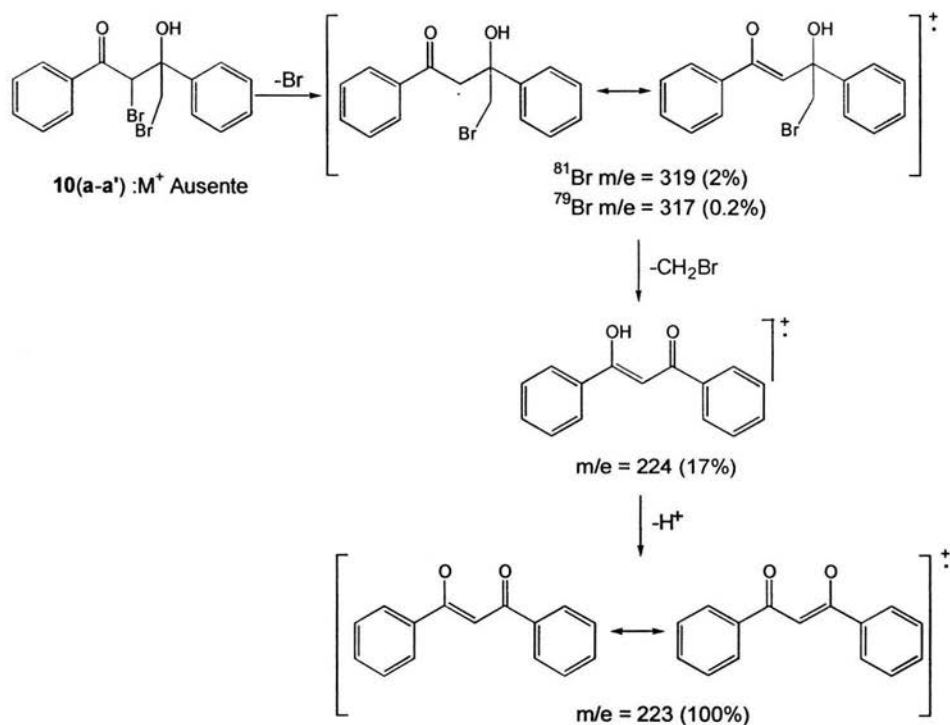


Figura 43. Patrón de fragmentación del compuesto **10(a-a')**

Los compuestos **10(a-a')** y **12(c-c')** muestran otros iones fragmento provenientes de los grupos aromáticos. (Fig. 44).

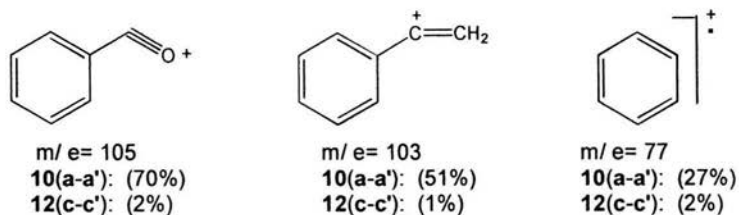


Figura 44. Iones fragmento de los compuestos **10(a-a')** y **12(c-c')**

La mezcla de compuestos **11(b-b')** presenta los iones fragmento m/e = 224 (30% ⁷⁹Br) y m/e = 276 (31%, ⁸¹Br) provenientes de la pérdida de los iones Br y *p*-ClC₆H₄ a partir del ion molecular. Estos dos últimos iones fragmento pierden el grupo metilo para dar los iones fragmento de m/e = 259 (2%, ⁷⁹Br) y m/e = 261 (2% ⁸¹Br). También se observan de los iones fragmento de m/e = 167 (17%, ³⁵Cl) así como los iones provenientes del acoplamiento del grupo fenilo y fenacilo de m/e = 182 (31%) y el pico base de m/e = 181 (100%) proveniente del acoplamiento del grupo fenilo en la posición *para* del grupo fenacilo (Fig. 45).

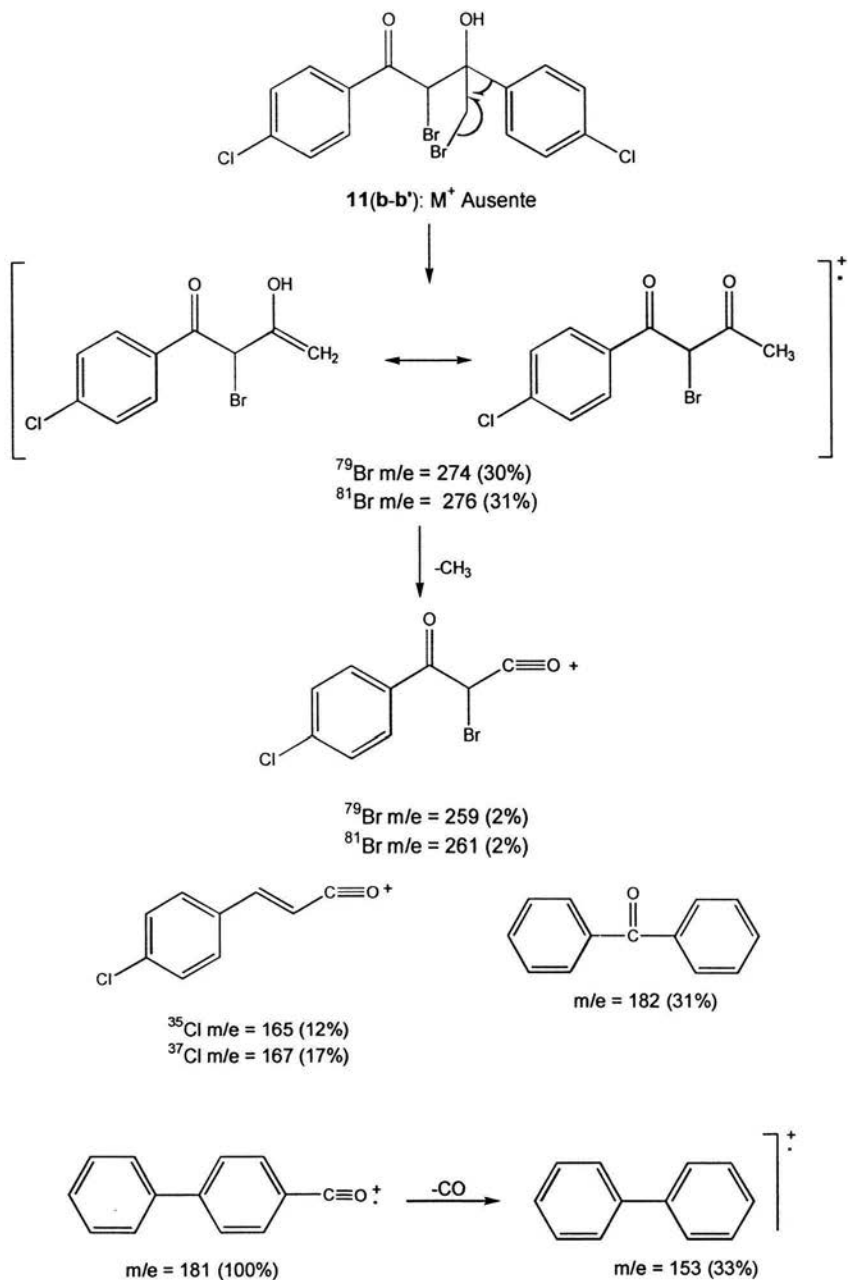


Figura 45. Iones fragmento más importantes del compuesto **11(b-b')**

La mezcla de compuesto **12(c-c')** muestra los iones fragmento de $m/e = 274$ (4% ^{79}Br) y $m/e = 276$ (4%, ^{81}Br), provenientes de la ruptura α, β al grupo carbonilo y rearreglo de un hidrógeno. La pérdida del ion bromo a partir de los últimos iones fragmento genera el ion fragmento de $m/e = 197$ (4%). La pérdida del grupo metilo a partir del último ion fragmento genera el pico base de $m/e = 181$ (100%) y la pérdida de CO da el ion fragmento de $m/e = 153$ (20%). (Fig. 46).

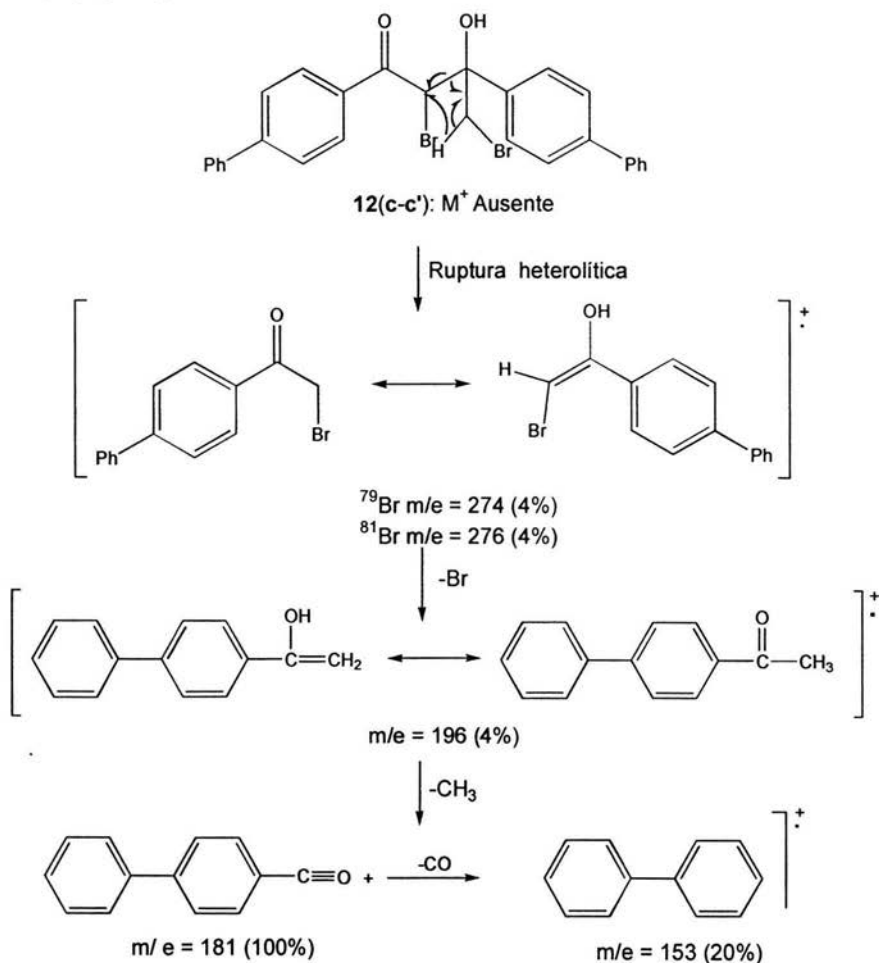


Figura 46. Iones fragmento del compuesto **12(c-c')**

Es importante mencionar que se llevó a cabo la reacción de los bromuros de fenacilo **a**, **b** y **c** con *n*-BuLi en ausencia de heterociclo de boro **6**, para saber si el *n*-BuLi era el responsable de la reacción de acoplamiento de los bromuros de fenacilo y no el carbanión del heterociclo de boro **6**, como se propone en este trabajo. Los espectros de RMN ¹H no mostraron la formación de los diastereoisómeros y además del aspecto físico diferente, es decir, en estas reacciones se obtuvieron compuestos resinosos difíciles de purificar. Por otra parte, se hizo una revisión bibliográfica acerca de los compuestos de acoplamiento, de nuestro conocimiento los compuestos **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** son nuevos y novedosos.

7.4. Reactividad del (N→B) fenil [N-metilminodiacetato,O-O',N]borano **6**, con diferentes bromometil dioxolanos **13** a **15**

Debido a que en las reacciones anteriores se obtuvieron los productos de condensación de los haluros de fenacilo se decidió realizar la reacción del (N→B) fenil[N-metilminodiacetato,-O,O',N]borano **6** con los 2-bromometil-2(*p*-sustituídos-fenil)-1,3-dioxolanos **13** a **15**, de esta manera disminuir la acidéz de los protones α al grupo carbonilo de los bromuros de fenacilo con el objeto de obtener los compuestos **16** a **18** (Fig. 47).

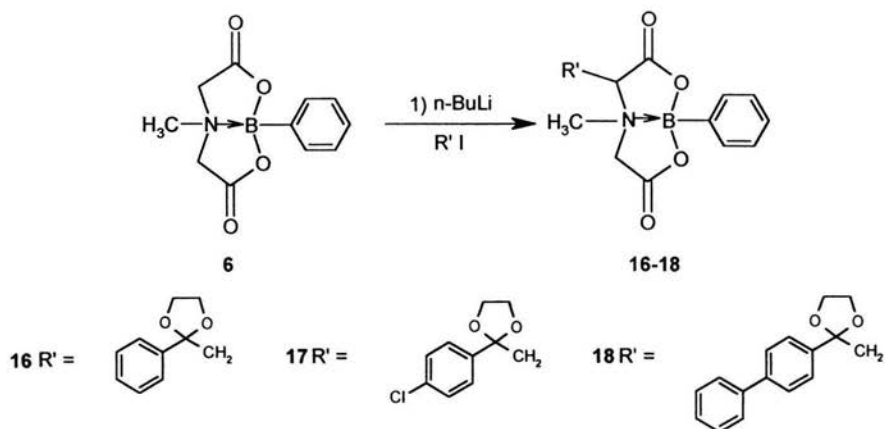
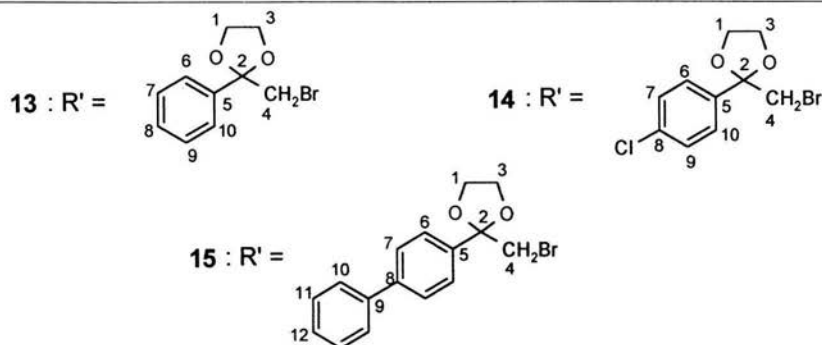


Figura 47. Reacción de α -alquilación con los haluros protegidos, para obtener los compuestos **16** a **18**

Primero se prepararon los bromometil dioxolanos **13** a **15** de acuerdo a los métodos de la literatura, la tabla 11 muestra los datos de RMN de ^1H . Las reacciones de α -alquilación del (N \rightarrow B) fenil [N-metilminodiacetato-O,O',N]borano **6** con los dioxolanos **13** a **15** se llevaron a cabo a -80°C y un tiempo de reacción de 24 horas. Los espectros de RMN de ^1H de las reacciones mostraron que no reaccionó el éster de boro **6** con los dioxolanos **13** a **15**. Se recuperó la materia prima y los bromuros de dioxolano sin reaccionar, lo cual sugiere que posiblemente existe un efecto estérico del grupo dioxolano que evita la reacción.

Tabla 11. RMN de ^1H para los compuestos **13** a **15**



Compuesto	CH ₂ Br	CH ₂ O	H-Aromáticos
13	3.67 (s)	3.90 (m) 4.19 (m)	H _{6,10} : 7.51 (d,d) J = 4.0 H _{7,9} : 7.36 (m)
14	3.62 (s)	3.88 (m) 4.18 (m)	H _{6,10} : 7.45 (d) H _{7,9} : 7.34 (d) J _{A2B2} : 8.5
15	3.71 (s)	3.95 (m) 4.23 (m)	H _{6,7,10} : 7.59 (m) H ₁₂ : 7.36 (t) J = 7.0 H ₁₁ : 7.45 (t) J = 7.3

$\delta(^1\text{H})$ ppm, disolvente CDCl₂; J | Hz |

PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de RMN de ^1H , ^{11}B y ^{13}C fueron obtenidos en los equipos JEOL GLX-270, BRUKER AVANCE 300-DPX y JEOL ECLIPSE-400. Se usaron CDCl_3 , DMSO (d_6) y D_2O como disolventes y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo Hewlett-Packard 59940-A. Los espectros en el Infrarrojo se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 16F PC FT-IR. Los puntos de fusión se determinaron en un equipo Gallenkamp MFB-595 en capilares abiertos y no fueron corregidos.

Se obtuvieron cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos-X para los compuestos **2** y **5** en el difractor Enraf Nonius Kappa-CCD.

Condiciones generales de manipulación

El uso de reactivos altamente sensibles a condiciones de humedad, como lo es el $n\text{-BuLi}$, hace que se requieran de condiciones de manipulación anhidras y atmósfera de nitrógeno.

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 y conectado a una trampa de mercurio.

Secado de reactivos: Los reactivos como los ésteres de boro fueron secados previamente en un baño de agua a 30°C y una bomba de vacío, además de ser colocados en corriente de nitrógeno.

La destilación del THF se realizó en condiciones anhidras, utilizando como agente desecante hidruro de sodio y aluminio. El destilado se recogió en recipientes secos en atmósfera de nitrógeno.

MATERIAL, EQUIPO Y REACTIVOS

MATERIAL Y EQUIPO

- Matraces balón 250 ml
- Matraces balón 500 ml
- Matraces Kitasato
- Matraces Erlenmeyer
- Probetas
- Llaves de sálida
- Trampas de Dean Stark
- Refrigerantes
- Agitadores magnéticos
- Parrillas de calentamiento y agitación
- Mantillas de calentamiento
- Tubos para RMN
- Pipetas Pasteur
- Pipetas volumétrica
- Embudos de filtración rápida
- Embudos Buchner
- Tubos de ensayo
- Jeringas de vidrio
- Tapones
- Termómetro (-120° a 100°C)
- Termómetro (0- 120°C)
- Viales de diferentes capacidades
- Cristalizadores
- Bomba de vacío de alta presión
- Estufa
- Balanza analítica
- Secadora de aire frío y caliente
- Reóstato
- Bombas de recirculación de agua
- Aparato de punto de fusión
- Difractómetro de rayos X
- Equipo de Infrarrojo
- Espectrómetro de Masas
- Equipo de RMN

REACTIVOS Y DISOLVENTES

- Ácido fenilborónico
- Ácido iminodiacético
- Sulfato de sodio anhidro
- Bicarbonato de potasio
- 2-bromoacetofenona
- 2-bromo-4-cloroacetofenona
- 2-bromo-4-fenilacetofenona
- Ácido *p*-toluensulfónico
- Yoduro de metilo
- Yoduro de etilo
- Yoduro de propilo
- Yoduro de butilo
- *n*-BuLi
- Tetrahidrofurano
- Acetonitrilo
- Dimetilsulfóxido
- Etilenglicol
- Benceno
- Metanol
- Cloruro de metileno

Síntesis de (N→B) Fenil[iminodiacetato-O,O',N]Borano **1**

La síntesis del heterociclo de boro **1** se llevo a cabo de acuerdo al método descritos en la literatura³⁴, como se describe a continuación:

En un matraz redondo de 250 mL con salida lateral provisto de agitador magnético y una trampa de Dean-Stark, se colocaron 1.0 g (7.5 mmol) del ácido iminodiacético ($\text{HN}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$), 1.2 g (7.5 mmol) del ácido fenilborónico ($\text{C}_6\text{H}_5\text{B}(\text{OH})_2$), 100 mL de benceno y 20 mL de dimetilsulfóxido ($\text{SO}(\text{CH}_3)_2$).

La mezcla de reacción se dejó bajo reflujo por 8 horas, posteriormente se enfrió la solución y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco el que se recristalizó de cloruro de metileno/acetronitrilo ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$) en una relación (1:0.5) y se precipitó con hexano, se obtuvieron 1.60 g (98%) del compuesto **1** como cristales blancos con p.f. 255-256° C.

Síntesis de los (N→B) Fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos **2 a 5**

El siguiente procedimiento es general para la síntesis de los compuestos **2 a 5**

Síntesis de (N→B) fenil[N-(fenacil)iminodiacetato-O,O',N]borano **2**

En un matraz redondo de 250 mL con salida lateral y provisto de agitador magnético y trampa de Dean-Stark, se adicionaron 1 g (4.5 mmol) de (N→B)Fenil [iminodiacetato-O,O',N]borano **1**, 80 mL de acetronitrilo, 20 mL benceno, 0.9 g (4.5 mmol) de 2-bromoacetofenona **a** y 1.37 g (1.3 mmol) de bicarbonato de potasio (KHCO_3), a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó bajo reflujo por 8 horas. Después del tiempo transcurrido la

mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. Al filtrado se le adicionó sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4), se filtró nuevamente y al filtrado se le evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillo, el que se recristalizó de cloruro de metileno/benceno ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$) (1:1) y se precipitó con éter etílico, se obtuvieron 1.04g (68%) del compuesto **2** como cristales blancos con p.f. 264-265°C.

Síntesis de (N→B) fenil[N-(4-clorofenacil)iminodiacetato-O,O',N]

borano **3**

La reacción de 1.0 g (4.5 mmol) del compuesto **1**, 1.06 g (4.5 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona **b**, produjo 1.19 g (70%) del compuesto **3** como cristales blancos con p.f. 226-227°C

Síntesis de (N→B) fenil[N-(fenacilfenacil)iminodiacetato-O,O',N]

Borano **4**

La reacción 1.0 g (4.5 mmol) del compuesto **1**, 1.25 g (4.5 mmol) de 2-bromo-4'-fenilacetofenona **c** ($p\text{-C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{COCH}_2\text{Br}$), produjo 1.52 g (80%) del compuesto **4** como cristales amarillos con p.f. 248°C.

Síntesis de (N→B) fenil[N-(fenacil)iminodiacetato-O,O',N]borano **5**

La reacción de 0.8 g (3.6 mmol) del compuesto **1**, 0.62 g (3.6 mmol) de bromuro de bencilo **d**, produjo 0.68 g (55%) del compuesto **5** como cristales blancos con p.f. 227°C.

Síntesis de las hidroxicetonas **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**

Esta técnica se empleó para la síntesis original de los (N→B) fenil[N-metil-2-alquilaminodiacetato-O,O',N]boranos **2e-4h**, pero solo se obtuvo la condensación de los bromuros de fenacilo **a**, **b** y **c**, para obtener la mezcla de diastereosómeros **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')**.

Síntesis de 1-fenil-2-bromo-3-hidroxi-3-fenil-4-bromo-butanona **10(a-a)**

En una matríz balón de 100 mL con salida lateral y provisto de un agitador magnético, todo en condiciones anhidras y con corriente de nitrógeno, se colocaron 0.4 g (1.72 mmol) del (N→B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** y 40 mL de THF. La solución se agita a una temperatura de -80°C, se adicionaron 1 mL (1.72 mmol) de una solución de *n*-BuLi 1.6 M, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante un periodo de 30 minutos y 1.30 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -80°C y se adicionaron 10 mL de una solución de 2-bromoacetofenona **a** 0.35 g (1.72 mmol). La reacción se dejó a temperatura ambiente y en agitación por 24 horas. Posteriormente se filtró a vacío en un embudo de vidrio poroso fino, el filtrado se lleva a sequedad y se lava con éter etílico, se separa un filtrado y un precipitado, en el filtrado se extrae el bromuro de fenacilo **a** que no reaccionó, el precipitado se disuelve con cloroformo/acetonitrilo (90:10) y se precipita con hexano, el precipitado se separó e identificó como materia prima **6** se recupera 0.24 g (60%), el filtrado se dejó cristalizar por concentración del disolvente, se obtuvo 0.21 g (39%) de una mezcla de diastereoisómeros **10(a-a')** como cristales amarillos con un p.f. 139-140°C.

Síntesis de 2,4-dibromo-1,3-difenil-3-hidroxi-butanona **11**(b-b')

La reacción de 0.38 g (1.63 mmol) del compuesto **6**, 0.38 g (1.63 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona **b** y THF 38 mL, se recuperó 0.22 g (57%) de materia prima **6** y se produjo 0.16 g (35%) de la mezcla de compuestos **11**(b-b') como polvo amarillo con p.f. 120-122°C

Síntesis 2,4-dibromo-1,3-[di(*p*-clorofenil)]-3-hidroxi-butanona **12**(c-c')

La reacción de 0.38 g (1.63 mmol) del compuesto **6**, 0.38 g (1.63 mmol) de 2-bromo-4'-fenilacetofenona **c** y THF 38 mL, se recuperó 0.22 g (57%) de materia prima **6** y se produjo 0.16 g (35%) de la mezcla de compuestos **12**(c-c') como polvo amarillo con p.f. 120-122°C

Síntesis de los 2-bromometil-2(*p*-sustituidofenil)-1,3-dioxolanos **13** a **15**

La síntesis de los dioxolanos **13** a **15** se llevó a cabo a partir de los bromuros de fenacilo **a-c** y etilenglicol, de acuerdo a los métodos descritos en la literatura⁵⁰⁻⁵³ y en todos los casos se utilizó benceno como disolvente.

A continuación se describe el método general para la síntesis de los compuestos **13** a **15**.

Síntesis de 2-Bromometil-2-fenil-1,3-dioxolano **13**

En un matríz balón de 250 mL equipado con una trampa de Dean-Stark, agitador magnético y un condensador, se adicionaron 1 g (5.02 mmol) de 2-bromoacetofenona **a**, una cantidad catalítica 0.005 g de ácido *p*-toluensulfónico anhídrido, 0.38 g (6.28 mmol) de etilenglicol y 50mL de benceno; esta mezcla se coloca a reflujo continuo por espacio de 8 horas con remoción de agua. Después se enfrió y en un embudo de separación se adicionó una solución saturada de NaHCO₃, se separó la fase orgánica y secó con sulfato de sodio anhídrido (Na₂SO₄). El compuesto se recristalizó de metanol y se precipita con agua. Se obtuvieron 0.65 g (60%) del compuesto **13** como cristales blancos con p.f. 58-59° C.

Síntesis de 2-Bromometil-2-(*p*-clorofenil)-1,3-dioxolano **14**

La reacción de 1 g (4.28 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona **b** y 0.33 g (5.4 mmol) de etilenglicol producen 0.78 g (66%) del compuesto **14** como cristales blancos con p.f. 59.5-60.5°C.

Síntesis de 2-Bromometil-2-(*p*-fenilfenil)-1,3-dioxolano **15**

La reacción de 1 g (3.63 mmol) de 2-bromo-4'-cloroacetofenona **c** y 0.28 g (4.5 mmol) de etilenglicol producen 0.76 g (72%) del compuesto **15** como cristales amarillos con p.f. 79.5-80°C.

Síntesis de los (N→B) Fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos **16 a 18**

En una matríz balón de 150 mL con salida lateral y provisto de un agitador magnético, todo en condiciones anhidras y con corriente de nitrógeno, se colocaron 0.3 g (1.29 mmol) del (N→B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** y 25 mL de THF. La solución se agita a una temperatura de -80°C, se adicionaron 1.6 mL (1.29 mmol) de una solución de *n*-BuLi 1.6 M, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante un periodo de 4 horas. Se adicionó a la mezcla de reacción una solución 0.41 g (1.29 mmol) de 2-bromometil-2-fenil-1,3-dioxolano **13** en 5 mL de THF. La reacción se dejó a temperatura ambiente y en agitación por 24 horas. No hubo reacción por lo tanto se recuperó la materia prima **6**.

CONCLUSIONES

En este trabajo se encontraron las condiciones óptimas para obtener con mejores rendimientos los (N→B) fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos: **2** (68%), **3** (70%), **4** (80%) y **5** (53%) a partir del (N→B) fenil[iminodiacetato-O,O',N]borano **1** con los siguientes bromuros de fenacilo y arilo, 2-bromoacetofenona (C₆H₅COCH₂Br) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona (*p*-ClC₆H₄COCH₂Br) **b**, 2-bromo-4'-fenilacetofenona (*p*-C₆H₅C₆H₄COCH₂Br) **c** y bromuro de bencilo (C₆H₅CH₂Br) **d** en presencia de bicarbonato de potasio (KHCO₃) y bajo reflujo de una mezcla de acetonitrilo/benceno (CH₃CN/C₆H₆) (80:20).

Los datos espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹¹B, ¹³C, infrarrojo y espectrometría de masas dieron evidencia de la estructura bicíclica de los compuestos N-sustituídos. Además las estructuras de los compuestos **2** y **5** fueron confirmadas por sus datos de difracción de rayos-X.

Los compuestos **2** a **5** por hidrólisis conduce a los ácidos N-alquiliminodiacéticos.

Los (N→B) fenil[N-alquiliminodiacetato-O,O',N]boranos **2** a **4** con *n*-BuLi y diferentes haluros de alquilo no mostraron la reacción de α-sustitución posiblemente debido a la formación de un complejo entre el grupo carbonilo presente en el sustituyente sobre el nitrógeno, con el *n*-BuLi, lo cual evitaría la formación del carbanión y como consecuencia la no reactividad con el haluro de alquilo. Es importante, señalar que en los heterociclos de boro análogos N-bencilados los que carecen de este grupo carbonilo sí se observa la reacción de α-sustitución.

La reacción del (N→B) fenil[N-metiliminodiacetato-O,O',N]borano **6** con *n*-BuLi y los bromuros de fenacilo 2-bromoacetofenona (C₆H₅COCH₂Br) **a**, 2-bromo-4'-cloroacetofenona (*p*-ClC₆H₄COCH₂Br) **b**, 2-bromo-4'-fenilacetofenona (*p*-

$C_6H_5C_6H_4COCH_2Br$) **c**, no condujo a los compuestos α -sustituidos como se esperaba ya que se han obtenido con otros haluros de alquilo que no contienen el grupo carbonilo. Esta reacción llevó a la obtención de las hidroxicetonas **10(a-a')**, **11(b-b')** y **12(c-c')** por acoplamiento de los haluros de fenacilo correspondientes, que de nuestro conocimiento son compuestos nuevos.

Se propone que la reacción de acoplamiento de los haluros de fenacilo procede a través de la formación del carbanión del heterociclo de boro que actúa como base para la obtención del carbanión del haluro de alquilo, que este a su vez reacciona como un nucleófilo hacia otra molécula de haluro de fenacilo. Este resultado nos indica nuevamente que el grupo carbonilo juega un papel importante en la reactividad de los heterociclos de boro.

Se prepararon los dioxolanos **13** a **15** derivados de los bromuros de fenacilo **a-d** los cuáles se hicieron reaccionar con el heterociclo de boro **6** en presencia de *n*-BuLi, sin embargo no reaccionó, esto se atribuyó al efecto estérico del anillo dioxolano.

Los compuestos obtenidos en cada una de la reacciones fueron caracterizados por RMN de 1H , ^{11}B , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas. Además se utilizaron técnicas de RMN para la asignación de las señales.

APÉNDICE

Difracción de rayos-X del compuesto 2

El compuesto **2** se recrystalizó en cloruro de metileno (CH_2Cl_2) y se obtuvieron cristales adecuados para su estudio de difracción de rayos-X. La figura 48 muestra la estructura molecular del compuesto, así como la numeración cristalográfica. Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 12. Las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros seleccionados se encuentran en las tablas 13, 14 y 15.

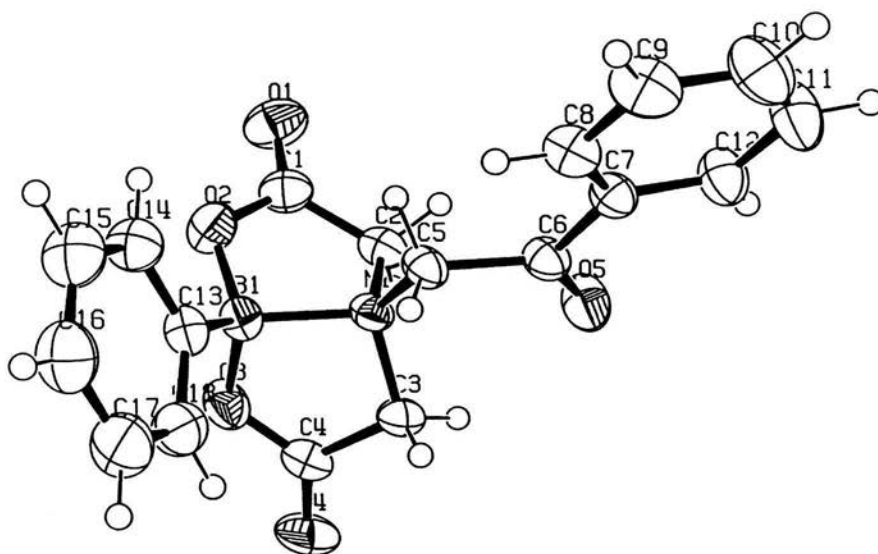


Figura 48. Estructura molecular para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ **2** y su numeración cristalográfica

La estructura cristalina muestra cuatro moléculas en la celda unidad y presenta los siguientes contactos intermoleculares. $\text{O}_1 \dots \text{H}_{2\text{B}}$ 2.6451(14), $\text{O}_2 \dots \text{H}_{14}$ 2.5646(13), $\text{O}_4 \dots \text{H}_{3\text{B}}$ 2.66442(11), $\text{O}_5 \dots \text{H}_{3\text{B}}$ 2.4824(15), $\text{O}_5 \dots \text{H}_{2\text{B}}$ 2.5818(14),

O₅...H₁₂ 2.4867(15), C=O₅...H_{3B} 4824, C=O₅...H_{2B} 2.5818 y C=O₅...H₁₂ 2.4867, estas son significativamente más cortas que la suma del radio de Van der Waals (2.70Å),⁵⁴ la figura 49 muestra la celda unidad con los contactos intermoleculares. Las distancias de enlace O₂-B₁ 1.461 (2) y O₃-B₁ 1.485 (2) están dentro de las distancias O-B de compuestos análogos.⁵⁵

Los anillos del biciclo no son planos como se observa en sus valores de los ángulos de enlace (Tabla 13). Esto se debe en parte a las interacciones O...H que se ve reflejado en el valor del ángulo de torsión de la fusión de los anillos de -29.22° para C₅-N₁-B₁-C₁₃. Los grupos Ph-B y PhCOCH₂-N se encuentran hacia fuera del enlace N→B (Tabla 14) de acuerdo a los siguientes ángulos de torsión: C₁₃-B₁-N₁ de 117.58° y C₅-N₁-B₁ de 113.39 (12). El grupo fenilo unido al átomo de boro se encuentra paralelo al sistema bicíclico, esto de acuerdo a los valores de los ángulos de diedros de -15.04° para C₁₄-C₁₃-B₁-O₂ y de 37.18° para C₁₈-C₁₃-B₁-O₃. Además el fenilo del grupo fenacilo se encuentra casi eclipsado al enlace C₅-C₆ como lo indica el ángulo diedro de 8.57° para C₅-C₆-C₇-C₈. La estructura molecular del compuesto confirma la estructura bicíclica por la presencia del enlace N→B de 1.679 (2) Å.

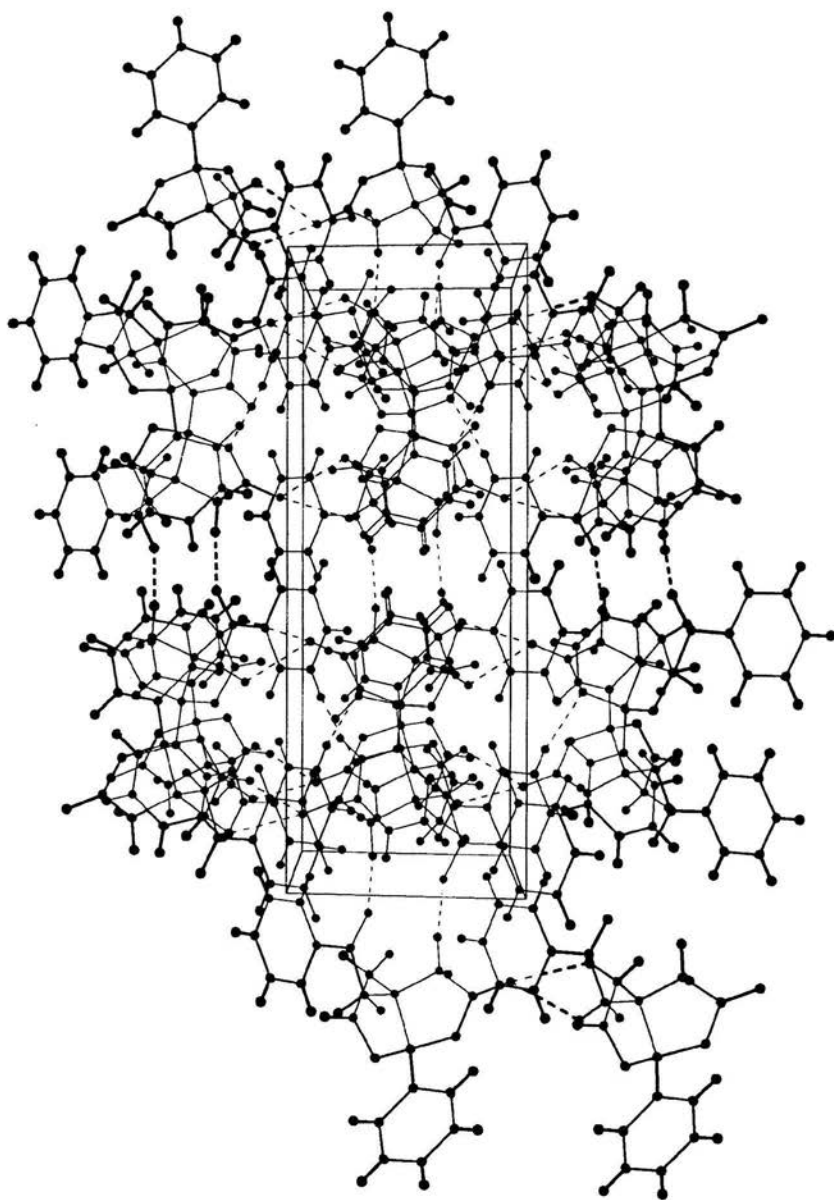


Figura 49. Celda unidad del compuesto $C_{18}H_{16}BNO_5$ **2**, donde las líneas punteadas indican los contactos intermoleculares

Tabla 12. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para el compuesto **2**

Fórmula empírica	C ₁₈ H ₁₆ BNO ₅	
Peso fórmula	337.13	
Longitud de onda		
Temperatura	293(2)K	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Tamaño del cristal	0.348x0.295x0.252 mm	
Grupo espacial	P 2(1)/c	
Dimensiones de la celda unidad	a= 7.14030(10) Å	α = 90.00°
	b= 18.7329(5) Å	β = 97.1300(10°)
	c= 12.3949(3) Å	γ = 90.00°
Volumen	1645.10(6) Å ³	
Z	4	
Densidad (calc.)	1.361 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción (·)	0.099 nm ⁻¹	
F(000)	704	
Reflexiones colectadas	6705	
Reflexiones independientes	3719 (R _{int} = 0.0294)	
Reflexiones observadas	2324 (F > 4σ(F))	
GOF	0.716	
R final con F > 4N(F)	R1 = 0.0430	
wR2	0.1156	
Difractómetro	Enraf-Nonius CCD	
Programa usado	SHELXL-97 (Sheldrick 1997)	

Tabla 13. Distancias de enlace (Å) seleccionadas para el compuesto **2**

O2-B1	1.461(2)	C1-C2	1.509(3)
O3-B1	1.485(2)	C3-C4	1.509(2)
N1-B1	1.679(2)	N1-C2	1.500(2)
O2-C1	1.331(2)	N1-C3	1.492(2)
O3-C4	1.313(2)	B1-C13	1.582(2)
O1-C1	1.200(2)	N1-C5	1.492(2)
O4-C4	1.207(2)	O5-C6	1.218(2)

Tabla 14. Ángulos de enlace (°) seleccionados para el compuesto **2**

O2-B1-O3	110.74	O4-C4-O3	124.18
C1-O2-B1	113.51	O2-B1-C13	113.48
C4-O3-B1	114.50	O3-B1-C13	113.34
O2-C1-C2	110.96	O2-B1-N1	101.79
N1-C2-C1	106.45	O3-B1-N1	98.48
C3-N1-C2	112.61	C2-N1-B1	100.98
N1-C3-C4	104.73	C3-N1-B1	102.92
O3-C4-C3	111.40	C5-N1-C2	111.36
O1-C1-O2	123.74	C5-N1-C3	114.52
O1-C1-C2	125.30	C5-N1-B1	113.39
O4-C4-C3	124.42	C13-B1-N1	117.58

Tabla 15. Ángulos diedros (°) seleccionados para el compuesto **2**

B1-O2-C1-C2	-3.09	B1-N1-C3-C4	24.94
O2-C1-C2-N1	-14.41	C3-N1-B1-O3	-26.94
B1-N1-C2-C1	22.61	C4-O3-B1-N1	20.27
C2-N1-B1-O2	-23.81	C5-N1-B1-C13	-29.22
C1-O2-B1-N1	17.04	C14-C13-B1-O2	-15.04
B1-O3-C4-C3	-5.63	C18-C13-B1-O3	34.17
N1-C3-C4-O3	-14.22	C5-C6-C7-C8	8.57

Difracción de rayos-X del compuesto 5

El compuesto **5** se recrystalizó de cloruro de metileno/hexano y se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X. La figura 50 muestra la estructura cristalina donde se presentan dos moléculas independientes asignadas como **I** y **II** en la celda unidad, así como la numeración cristalográfica. Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 16. En las tablas 17 y 18 se muestran las distancias de enlace y ángulos diedros seleccionados.

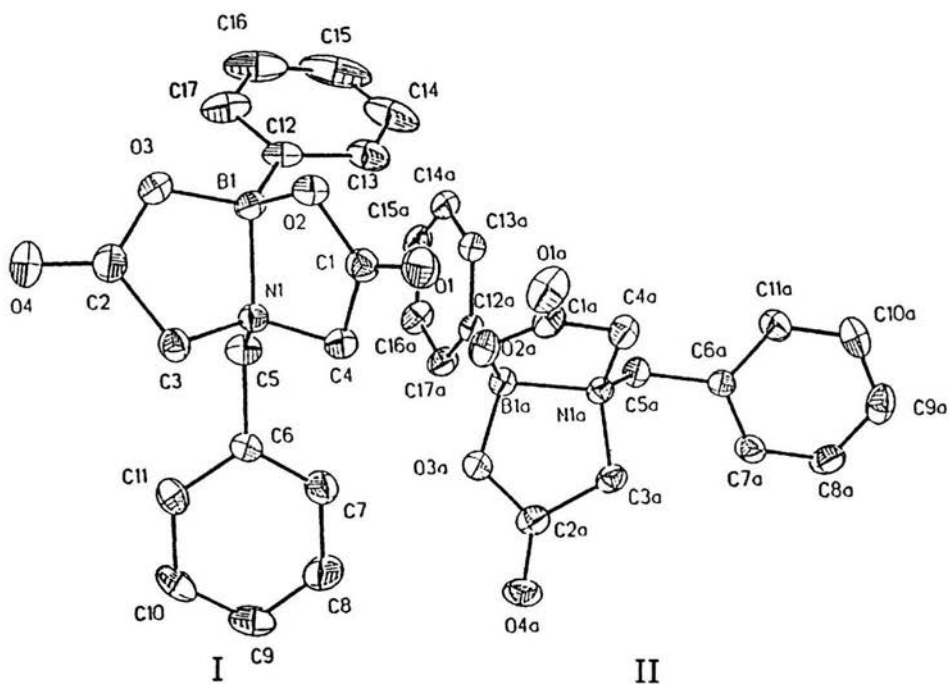


Figura 50. Estructura molecular para $C_{17}H_{16}BNO_4$ **5** y su numeración cristalográfica

Las moléculas muestran los siguientes contactos intermoleculares: $C=O_{4a}$ (**II**)... H_{4b} (**I**) 2.281 Å; $C=O_{4a}$ (**I**)... H_{4a} (**II**) 2.518 y $B-O_3$ (**I**)... H_{17a} (**II**) 2.496 Å (Ho de el grupo B-Ph) y $B-O_{2a}$ (**II**)... H_{7a} (**I**) 2.601 Å, (Ho del grupo bencil),

las cuales son significativamente más cortas que la suma de radio de Van der Waals.⁵⁴ La figura 51 muestra un fragmento de la celda unidad, la cual contiene 8 moléculas con dos moléculas independientes **I** y **II**. Las distancias de enlace en ambas moléculas son muy similares, solo las distancias de enlace B-O en cada caso son diferentes, para **I**, B₁-O₂ es de 1.484 y B₁-O₃ es de 1.454 Å y para **II** B_{1a}-O_{2a} de 1.485 y B_{1a}-O_{3a1} 1.455 Å (Tabla 17).

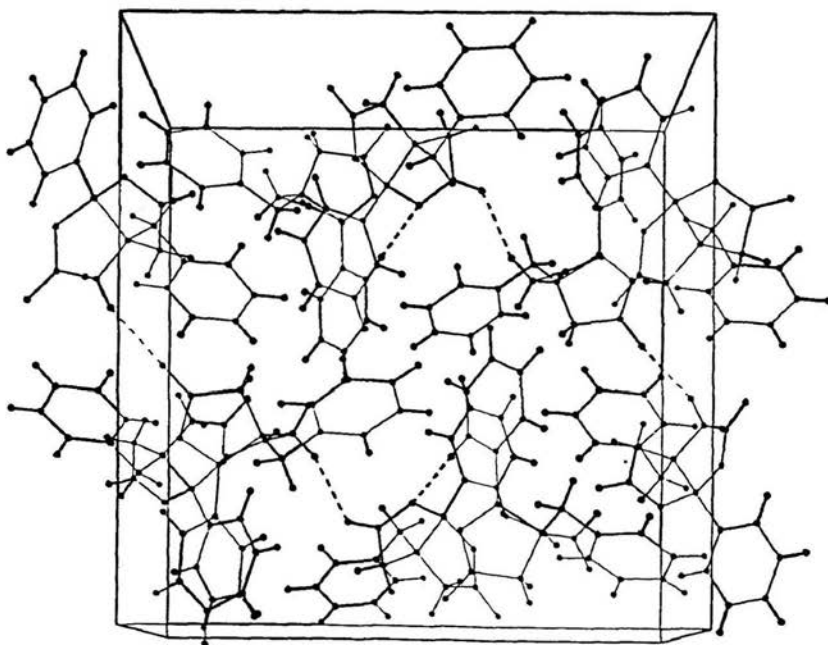


Figura 51. Fragmento de la celda unidad del compuesto C₁₇H₁₆BNO₄, **5**, donde las líneas punteadas indican los contactos intermoleculares

Los grupos Ph-B y N-Bencilo se encuentran hacia fuera del enlace N→B, como indican los valores de los ángulos de torsión (Tabla 17), C₁₂-B₁-N₁ de 117.2° y C₅-N₁-B₁ de 112.8° para **I** y C_{12a}-B_{1a}-N_{1a} de 115.6° y C_{5a}-N_{1a}-B_{1a} de 112.8° para **II**. Estos valores son similares a su análogo N-metilado⁵⁵. La estructura

molecular del compuesto tiene distancias del enlace de coordinación N→B de 1.655(3) Å y 1.663(3) Å, respectivamente.

Las moléculas muestran la estructura de un biciclooctano con ángulos de torsión de 28.7° (C₁₂-B₁-N₁-C₅) para **I** y 21.5° (C_{12a}-B_{1a}-N_{1a}-C_{5a}) para **II**. Las conformaciones de los dos anillos de cinco miembros en ambas moléculas **I** y **II** son diferentes y no son planos, como lo indican los ángulos de torsión (Tabla 18)

Tabla 16. Datos del cristal y refinamiento de la estructura para el compuesto **5**

Fórmula empírica	C ₁₇ H ₁₆ BNO ₄	
Peso fórmula	309.12	
Temperatura	293(2)K	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Tamaño del cristal	0.4x0.3x0.2 nm ⁻¹	
Grupo espacial	P 2(1)/n	
Dimensiones de la celda unidad	a= 10.905(2) Å	α= 90.00°
	b= 16.804(3) Å	β= 100.50(3)°
	c= 17.058(3) Å	γ=90.00°
Volumen	1645.10(6) Å ³	
Z	8	
Densidad (calc.)	1.336 Mg/m ³	
Coefficiente de absorción (·)	0.094 mm ⁻¹	
F(000)	1296	
Reflexiones colectadas	9237	
Reflexiones independientes	4283 (R _{int} = 0.0523)	
Reflexiones observadas	2695 (F>4σ(F))	
GOF	0.994	
R final con F>4N(F)	R1= 0.0360	
wR2	0.0884	
Difractómetro	Enraf-Nonius	
Programa usado	SHELXL-97 (Sheldrick 1993)	

Tabla 17. Distancias de enlace (Å) seleccionadas para el compuesto **5**

Molécula I		Molécula II	
O2-B1	1.484(3)	O2a-B1a	1.485(3)
O3-B1	1.454(3)	O3a-B1a	1.455(3)
N1-B1	1.655(3)	N1a-B1a	1.663(3)
O2-C1	1.319(3)	O2a-C1a	1.313(3)
O3-C2	1.323(3)	O3a-C2a	1.321(3)
O1-C1	1.203(3)	O1a-C1a	1.194(3)
O4-C2	1.194(3)	O4a-C2a	1.200(3)
C1-C4	1.508(3)	C1a-C4a	1.507(4)
C2-C3	1.498(3)	C2a-C3a	1.492(4)
N1-C3	1.492(3)	N1a-C3a	1.497(3)
N1-C4	1.479(3)	N1a-C4a	1.480(3)
B1-C12	1.581(4)	B1a-C12a	1.581(4)
N1-C5	1.507(3)	N1a-C5a	1.510(3)

Tabla 18. Ángulos diedros (°) seleccionados para el compuesto **5**

Molécula I			
N1-B1-O2-C1	-15.9	N1-B1-O3-C2	-15.3
C4-C1-O2-B1	-0.4	C3-C2-O3-B1	-0.7
O2-C1-C4-N1	19.0	O3-C2-C3-N1	18.6
C1-C4-N1-B1	-27.7	C2-C3-N1-B1	-25.6
O2-B1-N1-C4	26.3	O3-B1-N1-C3	24.8
Molécula II			
N1a-B1a-O2a-C1a	-12.3	N1a-B1a-O3a-C2a	-16.0
C4a-C1a-O2a-B1a	-1.6	C3a-C2a-O3a-B1a	-8.0
O2a-C1a-C4a-N1a	16.9	O3a-C2a-C3a-N1a	5.1
C1a-C4a-N1a-B1a	-22.9	C2a-C3a-N1a-B1a	-13.7
O2a-B1a-N1a-C4a	21.2	O3a-B1a-N1a-C3a	17.5

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Crowe AJ. The Antitumor activity of tin compounds. In *Metal-Based Antitumor Drugs*. vol. 1, Gielen M (ed.). Freund Publ. House Ltd, London, 1988; 103-149.
2. Haiduc I, Silvestru C. *Organometallics in Cancer Chemotherapy. Main Group Metal Compounds*, vol 1. CRC Press Boca Raton, FL, 1989.
3. Gielen M. *Coord. Chem. Rev.* 1996; **151**: 41.
4. De Vos D, Willem R, Gielen M, Van Wingerden KE, Nooter K. *Met. Based Drugs*. 1998; **5**: 197.
5. Keppler BK (ed). *Metal Complexes in Cancer Chemoterapy*. VCH, Weinheim, 1993; 351-390.
6. Fisher L, McNeil K, Butzen J, Holme T. *J. Phys. Chem. B*. 2000; **104**: 3744.
7. Tung S, Chang K, Tah S, Liu C. *Chem Abstr*. 1967; **66**: 37990.
8. Crowe AJ, Smith P, Attasi G. *Chem. Biol. Interact.* 1980; **32**: 171.
9. Gielen M, Vanbellinghen C, Gelan J, Willem R. *Bull. Soc. Chim Belg.* 1988; **97**: 873.
10. Mancilla T, Höpfl h, Bravo G, Carrillo L. *Main Group Met. Chem.* 1986; **1**: 307.
11. Mancilla T, Carrillo L, Rivera L. *Appl. Organometal. Chem.* 2001; **15**: 593.
12. Meriem A, Willem R, Meunier P, Biesemans M, Mahieu B, Gielen M. *Main Goup Met Chem.* 1990; **13**: 167.
13. Zha Z, Pan H, Sun R, Willem R, Gielen M. *Appl. Organomet. Chem.* 1991; **13**, 183.
14. Meriem M, Biesemans, Wilem R, Mahieu B, Lelieveld P, Gielen M. *Bull. Soc. Chim.Belg.* 1991; **100**: 367.
15. Castaneira A, Abarca A, De la Cueva I, González J, Nicols J. *J. Coord. Chem.* 1993; 30: 273.
16. Bouâlam M, Willem R, Biesemans M , Gilen M. *Appl. Organomet. Chem.* 1991;**5**: 497.
17. Ross M, Gielen M, Lillieveld D, De Vos. *Anticancer Res.* 1991; **11**: 1089.
18. Meriem A, Gielen M Willem R. *J. Organomet. Chem.* 1989; **365**: 91.
19. Gielen M. Bouâlam M. Meriem A. Mahieu B, Biesemans M, Willem R. *Heteroat Chem.* 1992; **3**: 449.
20. Mancilla T, Carrillo L, Zamudio L. *Appl. Organometal. Chem.* 2001; **15**: 593.

21. Berechet G, Blatt. *Organic Syntheses. Coll*, vol 2, John Wiley & Son. USA, 1943; 397.
22. Ziemplak L, Bullock J, Bersworth F, Martell A. *J. Org. Chem.* 1950; **15**: 255.
23. Bugella E, Coquesillo D, González J, Sánchez M, Marín R, Covelo E. *Inorg. Chim Acta.* 2002; **339**: 160.
24. Hägman L, Lindblad C, Oskarsson H, Ullström A, Persson I. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; **125**: 3631.
25. Aldrich Catalogo. *Manual de Productos Finos.* Beil, 1998-1999; 12: 2, 567.
26. Shtacher G, Tabú W. *J. Med. Chem.* 1966; **9**: 197.
27. Mancilla T, Carrillo L, Zamudio L. Tesis de Doctorado. CINVESTAV del IPN. 2001.
28. Costeño P. Tesis de Licenciatura. Instituto Tecnológico de Tuxtepec. 2001.
29. Garrigues B. *Tetrahedron.* 1984; **7**: 40, 1151.
30. Mancilla T, Contreras R, Wrackmeyer B. *J. Organomet. Chem.* 1989; **1**: 307.
31. Mancilla T, Contreras R. *J. Organomet. Chem.* 1987; **191**: 321.
32. Garrigues B, Mulliez M. *J. Organomet. Chem.* 1986; **314**: 19.
33. Miller N. *Inorg. Chem.* 1974; **13**: 6.
34. Mancilla T, Alarcón ML, Carrillo L. *Heteroat. Chem.* 1994; **5**: 455.
35. Mancilla T, Reducindo MP, Carrillo L, *Polyhedron.* 1996; **5**: 3777.
36. Delgado L. Tesis de Licenciatura. Instituto Tecnológico de Tuxtepec. 2002.
37. Calixto A. Tesis de Licenciatura. Instituto Tecnológico de Tuxtepec. 2002.
38. Flores M. Tesis de Licenciatura. Universidad Veracruzana. 2002.
39. Rahman A. *One and Two Dimensional NRM Spectroscopy.* Ed. Elsevier. 1989; 1.
40. Nathan J. *Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13.* Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, Washington DC. 1970; 1.
41. Nathan J, Torres D. *Elementos de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.* Grupo Editorial Iberoamérica. México DF. 1993; **12**, **13**, 1.
42. Hore P. *Nuclear Magnetic Resonance.* Oxford University Press Inc. New York, 1995; 1.
43. Friebolin H. *Basic one and two Dimensional NRM Spectroscopy,* Weinheim, VCH. 2, 1991.
44. Hans O. Berger S. Braun S. *Carbon-13 NRM Spectroscopy.* John Wiley and Sons. 1991; 1.

45. Emsley J., Feeney J., Sutcliffe L. *High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol 2, Pergamon Press Ltd. New York, 1966.
46. Nöth H., Wracmeyer B. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*. Springer-Verlog, Berlin 1978; 1.
47. Conley R. *Espectrometría infrarroja*. Editorial Alambra, 1979; 1.
48. Biemann K. *Mass Spectrometry Organic Chemical Applicatins*. M Graw-Hill Book Company, Inc. 1962.
49. Skoog D. *Principles of Instrumental Análisis*, Saunders College Publishing, 1985; 463.
50. Crimmins M, DeLoach J. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, **108**: 800.
51. Svoboda J, Palecek J, Dedek V, Mostecky J. *J. Czech. Chem. Común.* 1984; **49**: 1515.
52. Marquet A, Dvolaitzky M, Kagan H, Quannes C, Jaques J. *Bull. Soc. Chim.* 1963; 2568.
53. Patel R, Oneto J. *J. Pharm. Sci.* 1963; **52**: 6, 588.
54. Bondi A. *J. Phys. Chem.* 1964; **68**: 441.
55. Mancilla T, Castillo D, Carrillo L, Farfán N. *Main Group Met. Chem.* 1997; **20**: 1, 31.