UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

“ β -cetoamidas: Estudio de Equilibrios Tautoméricos y Reactividad Química.”

Tesista: Lic. Sergio Luis Laurella

Directora: Dra. Patricia Ercilia Allegretti

Co-director: Dr. Jorge Javier Pedro Furlong

Junio 2012

A mi mamá Elena,

por haberme explicado el significado de la palabra "Química",
a mis once años y en palabras simples;

por apoyarme siempre en mi vocación de docente;

y, sobre todo, por haberme regalado una sonrisa
todos los días que estuvo conmigo.

Este trabajo te lo dedico a vos má.

Tu Luisito

" β -cetoamidas: Estudio de Equilibrios Tautoméricos y Reactividad Química."

Sergio Luis Laurella

**Grupo Determinación de Estructuras y Mecanismos de Reacción
Laboratorio de Estudios de Compuestos Orgánicos (LADECOR)
Fac. de Ciencias Exactas – Depto. de Química – UNLP**

Grupo Determinación de Estructuras y Mecanismos de Reacción

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

El **objetivo general** de este trabajo de Tesis Doctoral es el estudio de los equilibrios tautoméricos presentes en una serie de β -cetoamidas en solución y en fase gaseosa a través del estudio espectrométrico de sus estructuras (Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masa).

A fin de concretarlo, se plantearon los siguientes **objetivos específicos**:

- Síntesis de una familia de β -cetoamidas de variada sustitución.
- Estudio por Espectrometría de Masa de los equilibrios tautoméricos presentes. Efecto de la sustitución sobre los mismos. Cálculo de los calores de tautomerización experimentales. Su correlación con cálculos teóricos.
- Estudio por Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C de los equilibrios tautoméricos. Determinación de las constantes de equilibrio de tautomerización en diferentes solventes. Efecto de la sustitución, la temperatura y la concentración sobre los equilibrios tautoméricos.

Índice de Contenidos

	Página
1- Introducción.....	1
1.1- Importancia de las β -cetoamidas.....	2
1.2- Tautomerismo Ceto-enólico General y en β -cetocompuestos.....	4
1.3- Evidencias del Equilibrio Tautomérico por Espectrometría de Masa.....	7
1.4- Evidencias del Equilibrio Tautomérico por Resonancia Magnética Nuclear.....	10
1.5- Evidencias del Equilibrio Tautomérico en β -cetoamidas.....	13
1.6- Estudio del Equilibrio Tautomérico mediante Cálculos Teóricos.....	14
1.7- Referencias.....	15
 2- Parte Experimental.....	 24
2.1-Solventes y Reactivos.....	25
2.1.1- Reactivos Inorgánicos.....	25
2.1.2- Reactivos Orgánicos.....	25
2.1.3- Solventes.....	25
2.2- Síntesis de las Sustancias en Estudio.....	26
2.2.1- Síntesis de β -cetonitrilos.....	26
2.2.1.1- Síntesis de 3-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	27
2.2.1.2- Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	28
2.2.1.3- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo.....	29
2.2.1.4- Síntesis de 2-fenil-3-oxobutanonitrilo.....	30
2.2.1.5- Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo.....	31
2.2.1.6- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanonitrilo.....	32
2.2.1.7- Síntesis de 2,3-difenil-3-oxopropanonitrilo.....	33
2.2.1.8- Síntesis de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	34
2.2.1.9- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	35
2.2.1.10- Síntesis de 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	36
2.2.1.11- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	37
2.2.2- Síntesis de β -cetoamidas.....	38
2.2.2.1- Síntesis de 3-fenil-3-oxopropanamida.....	39
2.2.2.2- Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	40
2.2.2.3- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanamida.....	41
2.2.2.4- Síntesis de 2-fenil-3-oxobutanamida.....	42
2.2.2.5- Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida.....	43

2.2.2.6- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanamida.....	44
2.2.2.7- Síntesis de 2,3-difenil-3-oxopropanamida.....	45
2.2.2.8- Síntesis de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	46
2.2.2.9- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida.....	47
2.2.2.10- Síntesis de 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	48
2.2.2.11- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida.....	49
2.2.2.12- Síntesis de 2,3-dibromo-2-fenil-3-hidroxibutanamida.....	50
2.3- Técnicas de Caracterización e Identificación de los Productos Obtenidos.....	52
2.3.1- Cromatografía Gaseosa-Espectrometría de Masa.....	52
2.3.2- Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear.....	52
2.3.3- Análisis Estadístico.....	53
2.4- Métodos de Cálculo de Química Cuántica Utilizados.....	54
2.4.1- Métodos ab initio.....	54
2.4.1.1- Generalidades.....	54
2.4.1.2- Método de Hartree Fock.....	55
2.4.2- Teoría del Funcional de Densidad (DFT).....	55
2.4.2.1- Generalidades.....	55
2.4.2.2- Métodos DFT.....	57
2.5- Referencias.....	58
3- Resultados y Discusión.....	60
3A- Estudio del Tautomerismo de β-cetoamidas en Fase Gaseosa por MS.....	60
3A.1- Análisis de los Espectros de Masa de las β -cetoamidas Sustituidas I a XI	63
3A.1.1- 3-fenil-3-oxopropanamida (I).....	63
3A.1.2- 3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (II).....	67
3A.1.3- 3-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxopropanamida (III).....	68
3A.1.4- 2-fenil-3-oxobutanamida (IV).....	69
3A.1.5- 2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxobutanamida (V).....	72
3A.1.6- 2-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxobutanamida (VI).....	73
3A.1.7- 2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII).....	74
3A.1.8- 2-fenil-3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII).....	76
3A.1.9- 3-(<i>p</i> -clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX).....	77
3A.1.10- 3-fenil-2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (X).....	78
3A.1.11- 2-(<i>p</i> -clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (XI).....	79
3A.2- Análisis de las Abundancias de Fragmentos Iónicos.....	80
3A.2.1- Grupo 1 (Compuestos I , II , III , IV , V y VI).....	80

3A.2.2- Grupo 2 (Compuestos VII, VIII, IX, X y XI).....	82
3A.3- Efecto de la Temperatura.....	85
3A.4- Cálculos Teóricos a Nivel de DFT en Fase Gaseosa.....	92
3A.5- Referencias.....	100
3B- Estudio del Tautomerismo de β-cetoamidas en Solución por $^1\text{HRMN}$.....	101
3B.1- Análisis del Tautomerismo de 2-fenil-3-oxobutanamida (IV).....	102
3B.1.1- Efecto del Solvente.....	105
3B.1.2- Efecto de la Concentración.....	108
3B.1.3- Efecto de la Temperatura.....	115
3B.2- Análisis del Equilibrio Tautomérico en β -cetoamidas Sustituidas (I a XI).....	127
3B.2.1- Efecto de los Sustituyentes y de la Polaridad del Solvente.....	127
3B.2.2- Efecto de la Temperatura.....	144
3B.3- Pruebas Químicas.....	155
3B.4- Referencias.....	159
 4- Conclusiones Generales.....	 161
4.1- En Fase Gaseosa.....	161
4.2- En Solución.....	162
 5- Apéndice 1: Deducción de la Ecuación 3B.5.....	 165
 6- Apéndice 2: Cálculos de Errores.....	 168
6.1- Cálculo de los ΔH en fase gaseosa por medio de Espectrometría de Masa.....	168
6.2- Efecto de la concentración sobre el equilibrio tautomérico del compuesto IV	169
6.3- Cálculo de los ΔH en solvente CDCl_3 por medio de $^1\text{HRMN}$	169
6.4- Cálculo de los ΔH en solvente DMSO-d_6 por medio de $^1\text{HRMN}$	170
6.5- Cálculo de $\Delta\delta/\Delta T$ para el OH del tautómero Z-enlamida en CDCl_3	170
6.6- Cálculo de $\Delta\delta/\Delta T$ para el NH del tautómero cetoamida en CDCl_3	171
 7- Agradecimientos.....	 172

Índice de Figuras

	Página
Figura 3A.1: Espectro de masa el compuesto I	63
Figura 3A.2: Espectro de masa el compuesto II	67
Figura 3A.2: Espectro de masa el compuesto III	68
Figura 3A.4: Espectro de masa el compuesto IV	69
Figura 3A.5: Espectro de masa el compuesto V	72
Figura 3A.6: Espectro de masa el compuesto VI	73
Figura 3A.7: Espectro de masa el compuesto VII	74
Figura 3A.8: Espectro de masa el compuesto VIII	76
Figura 3A.9: Espectro de masa el compuesto IX	77
Figura 3A.10: Espectro de masa el compuesto X	78
Figura 3A.11: Espectro de masa el compuesto XI	79
Figura 3A.12: Gráfico $\ln(A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ para los compuestos I a VI	87
Figura 3A.13: Gráfico $\ln(A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ para los compuestos VII a XI	88
Figura 3A.14: Puente hidrógeno interno en tautómeros enolamido Z (izquierda) y cetoamido (derecha).....	92
Figura 3A.15: Posibles estructuras con puente hidrógeno interno para la forma Z -enolamido.....	92
Figura 3-16: Confórmeros optimizados a nivel de B3LYP para los tautómeros del compuesto I	93
Figura 3A.17: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C2	97
Figura 3A.18: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C2	98
Figura 3A.19: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C3	98
Figura 3A.20: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C3	99
Figura 3B.1: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en CDCl_3 a 25°C	103
Figura 3B.2: Tautómeros de mayor concentración en solución. Forma Z -enol-amido (izquierda) y ceto-amido (derecha).	103
Figura 3B.3: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en DMSO-d_6 a 25°C	105
Figura 3B.4: Coordinación de moléculas de DMSO alrededor de los tautómeros cetoamido y enolamido.....	106

Figura 3B.5: Contenido enólico porcentual de IV vs porcentaje de DMSO en el solvente a 25°C...	107
Figura 3B.6: Espectros $^1\text{HRMN}$ de IV a 25°C en CDCl_3 a concentraciones totales 0,113M (1), 0,081M (2), 0,063M (3) y 0,051M (4).....	108
Figura 3B.7: Relación entre las concentraciones totales de los tautómeros cetoamido y enolamido a varias concentraciones.....	109
Figura 3B.8: Gráfica de $\ln[\text{enol}]$ vs $\ln[\text{ceto}]$ para el compuesto IV en CDCl_3 a 25°C.....	111
Figura 3B.9: Gráfico de concentración total de cetoamido (Ct) vs la constante experimental $K = [\text{Et}]/[\text{Ct}]$ para el compuesto IV en CDCl_3 a 25°C.....	112
Figura 3B.10: Posibles dímeros entre las formas cetoamida y Z-enolamida.....	113
Figura 3B.11: Forma tautoméricas mayoritarias en solución para IV	113
Figura 3B.12: Variación de δ para los hidrógenos unidos a nitrógeno en función de la concentración total.....	114
Figura 3B.13: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en CDCl_3 a 25°C.....	115
Figura 3B.14: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en CDCl_3 a 35°C.....	115
Figura 3B.15: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en CDCl_3 a 45°C.....	116
Figura 3B.16: Desplazamiento de la señal del OH enólico con la temperatura para el compuesto IV en CDCl_3 a: 25°C (1), 35°C (2) y 45°C (3).....	117
Figura 3B.17: Desplazamiento de las señales de hidrógenos del NH_2 de la forma enolamido ($\delta \approx 5,1\text{ppm}$) y cetoamido ($\delta \approx 6,8$ y $\delta \approx 5,6$) con la temperatura para el compuesto IV en CDCl_3 a: 25°C (1), 35°C (2) y 45°C (3).....	118
Figura 3B.18: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para el compuesto IV en CDCl_3	119
Figura 3B.19: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enolamido de IV en CDCl_3	120
Figura 3B.20: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de IV en CDCl_3	121
Figura 3B.21: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en DMSO-d_6 a 25°C.....	121
Figura 3B.22: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en DMSO-d_6 a 35°C.....	122
Figura 3B.23: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en DMSO-d_6 a 45°C.....	122
Figura 3B.24: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para el compuesto IV en DMSO-d_6	123
Figura 3B.25: Coordinación de moléculas de DMSO alrededor de los tautómeros cetoamido y enolamido.....	124
Figura 3B.26: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enolamido de IV en DMSO-d_6	125
Figura 3B.27: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de IV en DMSO-d_6	125
Figura 3B.28: Espectro $^1\text{HRMN}$ de I en CDCl_3 a 25°C.....	128

Figura 3B.29: Espectro $^1\text{HRMN}$ de I en DMSO-d_6 a 25°C	128
Figura 3B.30: Espectro $^1\text{HRMN}$ de II en CDCl_3 a 25°C	129
Figura 3B.31: Espectro $^1\text{HRMN}$ de II en DMSO-d_6 a 25°C	129
Figura 3B.32: Espectro $^1\text{HRMN}$ de III en CDCl_3 a 25°C	130
Figura 3B.33: Espectro $^1\text{HRMN}$ de III en DMSO-d_6 a 25°C	130
Figura 3B.34: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en CDCl_3 a 25°C	131
Figura 3B.35: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IV en DMSO-d_6 a 25°C	131
Figura 3B.36: Espectro $^1\text{HRMN}$ de V en CDCl_3 a 25°C	132
Figura 3B.37: Espectro $^1\text{HRMN}$ de V en DMSO-d_6 a 25°C	132
Figura 3B.38: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VI en CDCl_3 a 25°C	133
Figura 3B.39: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VI en DMSO-d_6 a 25°C	133
Figura 3B.40: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VII en CDCl_3 a 25°C	134
Figura 3B.41: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VII en DMSO-d_6 a 25°C	134
Figura 3B.42: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VIII en CDCl_3 a 25°C	135
Figura 3B.43: Espectro $^1\text{HRMN}$ de VIII en DMSO-d_6 a 25°C	135
Figura 3B.44: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IX en CDCl_3 a 25°C	136
Figura 3B.45: Espectro $^1\text{HRMN}$ de IX en DMSO-d_6 a 25°C	136
Figura 3B.46: Espectro $^1\text{HRMN}$ de X en CDCl_3 a 25°C	137
Figura 3B.47: Espectro $^1\text{HRMN}$ de X en DMSO-d_6 a 25°C	137
Figura 3B.48: Espectro $^1\text{HRMN}$ de XI en CDCl_3 a 25°C	138
Figura 3B.49: Espectro $^1\text{HRMN}$ de XI en DMSO-d_6 a 25°C	138
Figura 3B.50: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C2.....	142
Figura 3B.51: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C2.....	142
Figura 3B.52: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C3.....	143
Figura 3B.53: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C3.....	143
Figura 3B.54: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para las β -cetoamidas I a X en CDCl_3	146
Figura 3B.55: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para las β -cetoamidas I a VI en DMSO-d_6	148
Figura 3B.56: Efecto de la solvatación de DMSO sobre ΔH para los equilibrios tauoméricos.....	150
Figura 3B.57: Efecto estérico de sustituyentes voluminosos en posición C2 sobre la solvatación del grupo NH_2 en el tautómero enlamido.....	151
Figura 3B.58: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enlamido de los compuestos I a VII en CDCl_3	153

Figura 3B.59: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de los compuestos I a VII en CDCl_3	154
Figura 3B.60: Espectro de masa del compuesto XII	156
Figura 3B.61: Espectro $^{13}\text{CRMN}$ de XII en CDCl_3 a 25°C	157
Figura 3B.62: Espectro $^1\text{HRMN}$ de XII en CDCl_3 a 25°C	157
Figura 3B.63: Asignaciones de los espectros $^1\text{HRMN}$ (recuadrados) y $^{13}\text{CRMN}$ para XII	158

Índice de Tablas

	Página
Tabla 2.1: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 3-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	27
Tabla 2.2: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	28
Tabla 2.3: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo.....	29
Tabla 2.4: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el 2-fenil-3-oxobutanonitrilo.....	30
Tabla 2.5: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo.....	31
Tabla 2.6: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el 2-(4-clorofenil) 3-oxobutanonitrilo.....	32
Tabla 2.7: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 2-metil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	33
Tabla 2.8: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 2-metil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.....	34
Tabla 2.9: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	35
Tabla 2.10: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C para el 3-fenil-2-(4-metoxifenil) 3-oxopropanonitrilo.....	36
Tabla 2.11: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para el 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanonitrilo.....	37
Tabla 2.12: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 3-fenil-3-oxopropanamida.....	39
Tabla 2.13: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	40
Tabla 2.14: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanamida.....	41
Tabla 2.15: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2-fenil-3-oxobutanamida.....	42
Tabla 2.16: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida.....	43
Tabla 2.17: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanamida.....	44
Tabla 2.18: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2,3-difenil-3-oxopropanamida.....	45
Tabla 2.19: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2-fenil-3(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	46
Tabla 2.20: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida.....	47
Tabla 2.21: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 3-fenil-2(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.....	48
Tabla 2.22: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida.....	49
Tabla 2.23: Datos de RMN ^1H y ^{13}C para la 2,3-dibromo-2-fenil-3-hidroxibutanamida.....	50
Tabla 2.24: Estructura y numeración asignada para las β -cetoamidas en estudio.....	51
Tabla 3A.1: Algunos datos espectrométricos para la serie de las β -cetoamidas I , II , III , IV , V y VI	81
Tabla 3A.2: Algunos datos espectrométricos para la serie de las β -cetoamidas VII , VIII , IX , X y XI	83
Tabla 3A.3: Variación del contenido enólico con la temperatura para los compuestos I a XI	85
Tabla 3A.4: Valores de ΔH calculados a partir de las Figuras 3A.12 y 3A.13A.....	88
Tabla 3A.5: Comparación entre los valores de ΔH experimentales y cocientes $A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}}$ a 150°C	91
Tabla 3A.6: Entalpías relativas (en kcal/mol) para las distintas formas tautoméricas	

de las β -cetoamidas seleccionadas.....	94
Tabla 3A.7: Comparación entre las variaciones de entalpía teóricas y experimentales.....	95
Tabla 3A.8: Diferencias de número de onda (en cm^{-1}) de las vibraciones O–H...O=C (enol) y C=O...H–N (ceto) entre las formas tautoméricas con y sin puente hidrógeno.....	96
Tabla 3B.1: Asignaciones de señales de $^1\text{HRMN}$ para los tautómeros mayoritarios del compuesto IV en CDCl_3	104
Tabla 3B.2: Efecto de la polaridad del solvente sobre el equilibrio tautomérico de IV en mezclas CDCl_3 -DMSO- d_6 a 25°C	106
Tabla 3B.3: Concentraciones y porcentajes de las formas Z-enolamido y cetoamido en el equilibrio tautomérico de IV para varias concentraciones totales a 25°C en CDCl_3	109
Tabla 3B.4: Relación entre concentración y δ (en ppm) para los hidrógenos unidos a nitrógeno de IV en CDCl_3	113
Tabla 3B.5: Variación del contenido enólico y K con la temperatura para el compuesto IV en CDCl_3	119
Tabla 3B.6: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto IV en CDCl_3	120
Tabla 3B.7: Variación del contenido enólico y K con la temperatura para el compuesto IV en DMSO- d_6	123
Tabla 3B.8: Valores obtenidos para ΔH , ΔS y ΔG del equilibrio cetoamido-enolamido en el compuesto IV	123
Tabla 3B.9: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto IV en DMSO- d_6	124
Tabla 3B.10: Resumen de los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ obtenidos para IV en CDCl_3 y DMSO- d_6	126
Tabla 3B.11: Variación del contenido enólico con la polaridad del solvente para las β -cetoamidas seleccionadas en CDCl_3 y DMSO- d_6 a 25°C	139
Tabla 3B.12: Contenidos tautoméricos porcentuales y K a 25°C , 35°C y 45°C para las β -cetoamidas seleccionadas.....	144
Tabla 3B.13: Contenidos tautoméricos porcentuales y K a 25°C , 35°C y 45°C para las β -cetoamidas seleccionadas en DMSO- d_6	146
Tabla 3B.14: Valores de las funciones termodinámicas para las β -cetoamidas seleccionadas.....	148
Tabla 3B.15: Dependencia de δ con la temperatura para los compuestos I , II y III en CDCl_3	151
Tabla 3B.16: Dependencia de δ con la temperatura para los compuestos IV , V y VI en CDCl_3	152
Tabla 3B.17: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto VII en CDCl_3	153

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

"La práctica debe siempre ser edificada sobre la buena teoría."

Leonardo Da Vinci

Científico y pintor italiano (1452-1519)

1- Introducción

1.1- Importancia de las β -cetoamidas

Las β -cetoamidas son compuestos orgánicos que presentan la siguiente estructura básica:

Las β -cetoamidas son intermediarios versátiles para la síntesis de heterociclos, por ejemplo, ácidos 3-aciltetrámicos¹ usados en la síntesis total de tirandamicina y otros antibióticos naturales relacionados², piranos³, alcaloides⁴, lactamas y spirolactamas^{5,6}, acetidin-2-onas⁷, pirimidinonas⁸, pirimidinas⁹, aminopirazoles¹⁰, así como también varios hidroxiisotiazoles, bioisoésteres del ácido glutámico y análogos del receptor agonista AMPA¹¹. Recientemente, algunas β -cetoamidas han sido convertidas en γ -cetoamidas, una familia de compuestos relacionados con una amplia variedad de sistemas biológicamente relevantes¹².

Estos compuestos son, además, material de partida para numerosos fármacos, entre los cuales podemos mencionar los inhibidores de captasina K (potenciales preventores de la osteoporosis¹³), inhibidores de la acil-CoA:colesterolaciltransferasa y de HMG-CoA reductasa (preventores de la hipercolesterolemia^{14,15}), y los agonistas del receptor CCR5, entre otros. Por otro lado, los enoles acilados derivados de las mismas son prodrogas de conocidos inhibidores de la elastasa, o son inhibidores de esa enzima en sí mismos, siendo útiles en el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, incluyendo la fibrosis quística y el enfisema¹⁶.

Las β -cetoamidas ópticamente activas son moléculas bifuncionales de gran utilidad sintética, debido al elevado número de modificaciones que se pueden realizar, tanto sobre el grupo carbonilo como sobre el grupo amida.

Más detalles acerca de la importancia de las β -cetoamidas en síntesis de fármacos y sus funciones biológicas en general se encuentran descriptos en la literatura.

Por otro lado, de los numerosos grupos funcionales de utilidad en síntesis orgánica, el grupo amida es uno de los más versátiles. Su importancia se puede ver en diversas reacciones, que podemos clasificar en los siguientes grupos:

- Reacciones de sustitución (hidrólisis ácida y básica, hidroxilaminación).
- Reacciones de reducción a aminas.
- Reacciones de oxidación (degradación de Hofmann).
- Reacciones de deshidratación a nitrilos.

Respecto del grupo carbonilo, es por demás conocida su importancia en Química Orgánica, Bioquímica y Biología, ya que los compuestos carbonílicos se utilizan como reactivos y solventes, forman parte de tejidos, saborizantes, plásticos y medicamentos. Dentro de los compuestos carbonílicos también se incluyen las proteínas, carbohidratos y los ácidos nucleicos, constituyentes de las plantas y animales.

Dado que la finalidad de este trabajo es el estudio de diferentes equilibrios tautoméricos presentes en una familia de β -cetoamidas, se ha realizado una breve recopilación de antecedentes que incluyen:

- Evidencias del estudio de equilibrio tautomérico por Espectrometría de Masa.
- Evidencias del estudio de equilibrio tautomérico por Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear.
- Evidencias del estudio de equilibrio tautomérico en β -cetoamidas.
- Evidencias del estudio de equilibrio tautomérico mediante cálculos teóricos.

1.2- Tautomerismo Ceto-enólico General y en β -cetocompuestos

El tautomerismo juega un rol muy importante en la Química Orgánica, bioquímica, química medicinal, farmacología, biología molecular y en la vida misma¹⁷.

Su nombre proviene del griego: tauto (el mismo) y meros (parte). Es un tipo especial de isomería, en la que se produce una rápida interconversión de una molécula en sus isómeros, involucrando el movimiento de un átomo (H u otro) y dando como resultado cambios en la estructura molecular.

La comprensión del mecanismo de muchas reacciones^{18,19} y procesos bioquímicos, incluyendo aquellos que involucran interacciones específicas con proteínas, enzimas, y receptores^{20,21}, en los que, un sustrato o intermediario activo tautomeriza, requiere una comprensión exhaustiva del proceso de tautomerización.

El tautomerismo explica parcialmente la estructura de los ácidos nucleicos y sus mutaciones y tiene aplicación en el diseño computacional de drogas²². Ocurre frecuentemente en productos naturales, como bioaminas y aminoácidos, bases púricas y pirimidínicas y porfirinas²³⁻²⁵.

Es también muy importante en reacciones de transferencia protónica intramolecular, las que, por definición, se asocian con cambios en la distribución de electrones π . En general, la deslocalización de estos electrones juega un rol preponderante en sistemas tautoméricos y afecta dicho equilibrio, junto a otros factores, tales como, estabilidad de grupos funcionales, aromaticidad, efecto del sustituyente, uniones de H intramoleculares, e influencias externas (luz, temperatura, acidez, solvente, etc.)²⁶.

La generación de enoles simples en solución ha sido de gran interés durante muchos años, y de hecho, existen excelentes métodos de síntesis de los mismos²⁷⁻²⁹. Dichos enoles, los que usualmente son menos estables termodinámicamente con respecto a sus isómeros carbonílicos, se pueden detectar por métodos espectrométricos.

Por otro lado, las formas enólicas de ácidos carboxílicos simples y sus derivados, tales como ésteres, amidas y anhídridos, nunca se han detectado en solución; la relativa inestabilidad de esos enoles se puede atribuir a la estabilización por resonancia de los isómeros ceto.

Los datos de estabilidad y tiempo de vida de los enoles de aldehídos se pueden encontrar en la literatura³⁰. Para el caso de ácidos carboxílicos, es conocida la baja estabilidad de sus enoles^{31,32}, no obstante, algunos de estos tautómeros de corta vida se han podido observar o eventualmente preparar como intermediarios en reacciones orgánicas³³⁻³⁷.

La química de los enoles ha sido objeto de estudio desde dos décadas atrás³⁸, particularmente de los derivados de ácidos carboxílicos, ésteres y amidas^{30, 38-40}. O'Neill y Hegarty sintetizaron y caracterizaron enoles derivados de ácidos carboxílicos y de ésteres utilizando el método de Fuson (desarrollado para cetonas) basado en la desestabilización relativa de la forma ceto a través de la utilización de sustituyentes voluminosos, como por ejemplo C_6Me_5 ⁴¹.

En líneas generales podemos establecer que la posición del equilibrio tautomérico está influenciada por varios factores:

1) Influencias externas, como por ejemplo el solvente⁴².

Respecto del solvente, se puede comprender su efecto sobre la constante de equilibrio tautomérico a la luz de la gran tendencia del tautómero enol hacia la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares, mientras que el tautómero ceto puede formar enlaces de hidrógeno en solventes próticos, los cuales lo estabilizan.

2) Influencias internas debido a características estructurales.

En el caso de β -dicetonas cíclicas, como por ejemplo, 1,3-ciclopentanodiona, los sustituyentes voluminosos favorecen a la forma ceto, mientras que los grupos alquílicos primarios favorecen el tautómero enólico⁴³.

El porcentaje de forma enólica varía de acuerdo a la naturaleza de los sustituyentes en β , probablemente por razones estéricas, pero esto todavía no se encuentra claramente dilucidado. Sustituyentes atractores de electrones en posición β favorecerían el tautómero enólico en solución⁴⁴.

En general, la constante de equilibrio de enolización es mucho más sensible a la naturaleza de los sustituyentes en β en el caso de β -dicetonas que los correspondientes β -cetoésteres o β -cetoamidas⁴⁵.

Un estudio teórico realizado por O'Neill y Hegarty mostró que la diferencia de energía calculada entre el ácido acético y el 1,2-etanodiol es 10 kcal mol^{-1} mayor que entre el acetaldehído y el etanol⁴¹, lo que sugiere que los enoles de los ácidos carboxílicos (y sus derivados) tendrían menor estabilidad que los de los aldehídos y cetonas. Dichos enoles pueden ser fuertemente estabilizados a través de la introducción de grupos voluminosos en el carbono α al grupo carbonilo⁴⁶⁻⁴⁸, en algunos casos el enol puede llegar a ser el tautómero más estable termodinámicamente, pero no desde el punto de vista cinético⁴⁹. Un grupo voluminoso efectivo que brinda la estabilidad necesaria a los endioles (formas enólicas de los ácidos carboxílicos y ésteres) es el grupo pentametilfenilo⁵⁰.

3) Transferencia protónica a través de puentes de hidrógeno.

Dentro de este contexto, es conocida la importancia y rol que juegan los puentes de hidrógeno en la estabilidad intra o inter-molecular de una molécula, en catálisis enzimática⁵¹⁻⁵⁶, apareamiento de bases en DNA⁵⁷⁻⁵⁹, reconocimiento molecular proteína-proteína⁶⁰⁻⁶⁵ y en la creación de dispositivos moleculares⁶⁶, entre otros; no obstante, muchos libros de química general restan importancia al enlace de hidrógeno, describiéndolo como una interacción débil y secundaria de unas pocas Kcal/mol y que difiere de las fuerzas de Van der Waals, principalmente, por su direccionalidad, existiendo casos en que los enlaces de hidrógeno son fuertes, propios de elementos como O, N y F⁶⁷. Recientemente se ha puesto de manifiesto que los enlaces de hidrógeno, sean intra o intermoleculares, no son simétricos ni poseen la misma fuerza. Se pueden clasificar como homonucleares cuando los átomos involucrados en el puente son idénticos y, como héteronucleares, cuando los átomos involucrados son diferentes. Ambos tipos de enlaces pueden a su vez ser asistidos por carga, resonancia o cooperatividad π ^{57,67}.

La transferencia protónica y las uniones por puente de hidrógeno son dos aspectos importantes en la estructura y reactividad de compuestos simples⁶⁸⁻⁷⁰ y complejos⁷¹, desde agua hasta ADN. Los compuestos β -dicarbonílicos exhiben ambas propiedades, por lo que constituyen uno de los mejores grupos para efectuar el estudio del tautomerismo ceto-enólico, combinando en muchos casos un lento proceso de transferencia protónica y una alta concentración de forma enólica, la que es estabilizada por puentes de hidrógeno intramoleculares.

Las uniones por puente de hidrógeno en el caso de tautómeros cis-enol de β -dicetonas son relativamente fuertes (50-100 kJmol⁻¹), no muy cortas (2.45-2.55 Å), no centradas y no lineales, siendo claves para determinar muchas propiedades químicas de compuestos⁷².

Entonces, el puente hidrógeno, como se ha mencionado, juega un rol fundamental en el tautomerismo, tema central de esta tesis que está orientada a estudiar el equilibrio tautomérico en β -cetoamidas.

1.3- Evidencias del Equilibrio Tautomérico por Espectrometría de Masa

El tautomerismo en Química Orgánica ha sido ampliamente estudiado en fase condensada por métodos espectrométricos, especialmente por infrarrojo y ultravioleta. Los estudios por Espectrometría de Masa datan de unos 40 años, época en que comenzó a reconocerse la importancia de los datos obtenidos por esta metodología para el estudio del tautomerismo en fase gaseosa. El primer tautomerismo estudiado por esta metodología fue el ceto-enólico:

La espectrometría de masa representa un método muy sensible para el estudio de equilibrios tautoméricos, dado que es capaz de detectar formas que tengan baja contribución, las que no pueden ser detectadas utilizando otras técnicas.

Además, provee valiosa información en relación al equilibrio tautomérico cuando se llevan a cabo estudios de diversas familias de compuestos orgánicos, dado que factores externos, como efecto del solvente, interacciones intermoleculares, etc, pueden excluirse del sistema en fase gaseosa⁷³.

La importancia de los datos obtenidos reside en varios factores, pero hay dos que pueden considerarse claves:

- Las asignaciones de los fragmentos para cada tautómero específico conlleva a una relación de abundancias que se puede correlacionar con el contenido ceto/enólico.
- Se supone que la ionización en la fuente de iones no ejerce efecto sobre la posición del equilibrio tautomérico, de modo que los resultados reflejan el contenido de cada tautómero en fase gaseosa previo a la ionización.

Se han informado estudios estructurales involucrando el tautomerismo ceto-enólico de diversas familias de compuestos a través del estudio de sus espectros de masa.

Nagraba y colaboradores⁷⁴ investigaron los fragmentos producidos por los tautómeros ceto y enol, y, por otro lado, Holmes y Lossing^{75, 76} estudiaron las energías de los iones positivos de los tautómeros ceto y enol, concluyendo que los iones enólicos son termodinámicamente más estables que sus respectivas formas ceto. Dichos estudios fueron realizados sobre iones producidos en fase gaseosa.

Se ha demostrado que el intercambio de hidrógenos enolizables por átomos de deuterio ocurre en el sistema de inyección de un espectrómetro de masa, lo que indica que el equilibrio ceto-enólico debe establecerse en el sistema de inyección^{77,78}.

MacLeod estudió la posibilidad de la existencia de tautomerismo en los iones moleculares antes y después de la fragmentación inducida por impacto electrónico⁷⁹.

Larsen y colaboradores⁸⁰ encontraron una nueva aplicación de la espectrometría de masa, la cual consiste en el estudio del efecto de la temperatura de inyección sobre el espectro de masa y la correspondiente estimación de los calores de tautomerización.

Otros autores, al llevar a cabo el estudio de algunas β -dicetonas⁸¹⁻⁸⁷ y comparar las diferentes sustituciones, concluyeron que la fragmentación se encuentra influenciada por la magnitud del tautomerismo ceto-enólico de estos compuestos.

Los tautómeros diceto y ceto-enol de 1,3-dicetonas alifáticas pudieron ser separados por cromatografía gaseosa, caso que no es el común para la mayoría de las mezclas de tautómeros⁸⁸.

Orlov y colaboradores⁸⁹ establecieron que la relación de contenido ceto-enólico de una serie de dicetonas no se puede hallar en base a la relación de intensidades de los fragmentos iónicos.

Maquestiau y Flammang, realizaron una importante contribución a la determinación estructural por espectrometría de masa^{90,91}, utilizando diversas técnicas, tales como efectos isotópicos e iones metaestables.

La resonancia ion ciclotrónica provee información cuantitativa acerca del equilibrio tautomérico en fase gaseosa. Los resultados son complementados a menudo con espectrometría de masa de impacto electrónico.

Los equilibrios tautoméricos de 5-triazininonas se estudiaron a través de la comparación con los espectros de masa de sus derivados metilados⁹⁵. Dado que la diferencia de estabilidad entre los distintos tautómeros generalmente no es muy grande, y que los efectos de la introducción de un grupo metilo son difíciles de calcular, los resultados sólo pueden considerarse semicuantitativos para estimar la estabilidad de los tautómeros individuales⁹²⁻⁹⁴. Los resultados obtenidos para la 6-metil-5-triazoninona fueron confirmados por comparación con los espectros generados a partir de los N-etil derivados. Se concluyó que la posición del equilibrio tautomérico depende de la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones 3- y 6-.

Estructura de triazininona.

Estudios de tautomerismo, efectos estéricos y estructurales de β -cetoenimas bidentadas se llevaron a cabo utilizando espectrometría de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa combinada con cromatografía gaseosa⁹⁶.

Estructura de β cetoenimas.

El espectro de masa de iminas fenólicas se puede distinguir fácilmente de sus tautómeros cromenos a través de los picos correspondientes a $[M-NHR]^+$ y $[M-OH]^+$ respectivamente. Los tautómeros o-quinoides podrían excluirse mediante el resultado de las medidas de energías de ionización⁹⁷.

Klyuev y colaboradores realizaron un review con ciento cuarenta y seis referencias acerca de la formulación de aproximaciones para evaluar el tautomerismo prototrópico por espectrometría de masa⁹⁸.

El estudio del espectro de masa por impacto electrónico de una serie de compuestos inducen a la existencia de tautomerismo, el cual depende de la sustitución⁹⁹.

Se ha demostrado en una serie de 1- y 3- acetilacetonas sustituidas¹⁰⁰ y en una gran variedad de compuestos carbonílicos y tiocarbonílicos¹⁰¹⁻¹¹⁸, que no existe significativa interconversión de las formas tautoméricas en fase gaseosa luego de la ionización en el espectrómetro de masa por impacto electrónico. Esto es congruente con los estudios de variación de la temperatura de la fuente (no se observan cambios en los espectros de masa) y del puerto de inyección; estas últimas variaciones presentan influencia en los espectros de masa correspondientes, que pueden ser utilizados para los cálculos de los calores de tautomerización con resultados que se correlacionan con los encontrados a través de cálculos de orbitales moleculares¹¹⁰.

La separación de los tautómeros en las columnas analíticas es muy dificultosa, por lo tanto, los diferentes caminos de fragmentación se pueden utilizar para la identificación de los tautómeros individuales. Para el caso de una serie de β -cetoésteres: se observó separación cromatográfica de los tautómeros, cuya identidad fue confirmada a través del análisis de los correspondientes espectros de masa¹¹⁸.

Se ha probado en diversos trabajos que los cálculos teóricos son de utilidad para correlacionarlos con la asignación de estructuras tautoméricas a través de datos espectrométricos, en particular por espectrometría de masa¹¹⁹.

1.4- Evidencias del Equilibrio Tautomérico por Resonancia Magnética Nuclear

El tautomerismo ceto-enólico ha sido estudiado durante muchos años a través de técnicas tales como titulaciones bromométricas, espectroscopia infrarroja y ultravioleta. La historia de la espectrometría de resonancia magnética nuclear se encuentra íntimamente ligada al tautomerismo desde sus comienzos, ya que constituye una técnica que provee la oportunidad de investigar el equilibrio tautomérico sin afectar la posición del mismo¹²⁰.

A través de la misma se pueden obtener datos definitivos y cuantitativos acerca del mencionado equilibrio¹²¹⁻¹²³, habiéndose publicado datos interesantes de espectrometría de resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C en relación al tautomerismo para el caso de β -dicetonas¹²⁴⁻¹²⁹.

El espectro RMN de alta resolución suministra una amplia variedad de información acerca de sistemas tautoméricos: estructuras químicas y espaciales de los tautómeros, posiciones y longitudes de las uniones de hidrógeno, las cantidades de cada tautómero presentes, así como la velocidad y el mecanismo de su interconversión.

En las publicaciones más antiguas utilizando ^1H RMN el estudio se limita al cálculo de constantes de equilibrio. Ya en 1953 Shoolery estudió el efecto del solvente sobre el tautomerismo ceto-enólico en compuestos β -dicarbonílicos¹³⁰.

Generalmente se considera que las señales de ^1H RMN son estrictamente proporcionales a las cantidades molares de un compuesto^{131,132}. Los estudios de ^1H RMN en fase gaseosa en función de la temperatura proveen información más detallada acerca del equilibrio conformacional y el intercambio químico que el estudio en fase condensada¹³³. Esta afirmación se basa en que los datos obtenidos a través de estudios en fase gaseosa se pueden comparar mejor con cálculos teóricos que los correspondientes en fase condensada.

No obstante, existen severas limitaciones para los estudios en fase gaseosa, como la volatilidad de la muestra, la sensibilidad, etc., que limitan el rango de densidad y temperatura de trabajo.

En caso que el intercambio entre ambos tautómeros sea lento, la opción preferida para el estudio de tautomerismo es el método de integrar las señales. Para tiempos de vida cortos se utiliza el espectro a muy bajas temperaturas, pero no siempre es posible acceder a estas condiciones de trabajo. Con el objeto de salvar estas dificultades, se pueden usar cuatro técnicas alternativas:

- Utilización de las propiedades de los tautómeros individuales mediante la preparación de un derivado (cambiando, por ejemplo, el protón tautomérico por un grupo metilo) efectuando, en los casos que lo ameriten, la corrección por efecto del sustituyente.
- Utilización de compuestos modelo de los cuales se conozca con certeza que existan exclusivamente en una de las dos formas tautoméricas.
- Utilización de propiedades medidas en estado sólido, donde generalmente existe sólo uno de los posibles tautómeros.

➤ Utilización de cálculos teóricos apropiados¹³⁴.

En el caso particular de compuestos β -dicarbonílicos, se han llevado a cabo numerosos estudios acerca del efecto del solvente, así como relaciones entre los valores de las constantes de tautomerización y algunos parámetros empíricos, relaciones denominadas aproximación de relación de energía libre lineal (LFER)^{121,130,135-140}. El rango en las diferencias en la variación de energía libre que se puede estudiar se encuentra limitado por la sensibilidad del método. Si uno asume que la relación de concentración de los dos tautómeros que se pueden detectar por ^1H RMN va desde 2/98 a 98/2 (2%) o desde 1/99 a 99/1 (1%), la diferencia en $\Delta G_{298^\circ\text{K}}$ entre ambos valores extremos es $\delta\Delta G$ 19,3 (2%) a 22,8 kJ mol^{-1} (1%). Obviamente es necesario que el compuesto estudiado sea soluble en el solvente deseado; dado que kT depende también de otras variables, es adecuado trabajar también a diferentes concentraciones y a distintas temperaturas. Se han encontrado efectos de la concentración^{141,142} y de la temperatura¹⁴³⁻¹⁴⁶ que llevaron a determinar valores de ΔH° y de ΔG° .

Existen varios trabajos que muestran la influencia de la estructura molecular sobre el estudio del tautomerismo ceto-enólico¹⁴⁷⁻¹⁵².

Para el estudio del equilibrio ceto-enólico de compuestos β -dicarbonílicos, el corrimiento químico del protón del OH observa una relación lineal con la fracción molar del enol en el equilibrio¹⁵³⁻¹⁵⁶. Cuando la barrera de separación de los tautómeros está en el rango de 100 kJ mol^{-1} , la espectrometría RMN es uno de los mejores métodos para determinar constantes de enolización por simple integración.

En el caso de β -cetoésteres y de β -dicetonas, la sustitución por grupos voluminosos trae aparejado impedimento estérico particularmente en el tautómero enólico, por lo tanto el efecto de los grupos alquilo en la posición α implica una gran reducción en el porcentaje de enol de tales compuestos.

Es probable que la causa sea una combinación de efectos estéricos e inductivos. La densidad electrónica en la vecindad de los protones α se vería aumentada al sustituir H por grupos alquilo en esa posición.

Los grupos atractores de electrones en posición α aumentan el porcentaje del tautómero enólico, para el caso de β -cetoésteres como para β -dicetonas¹⁷⁰.

En el caso del dibenzoilmetano, y de la 1-fenil-1,3-butanodiona, la presencia del anillo aromático se traduce en un aumento de la enolización. La sustitución por un grupo alquílico mayor al etilo o alcoxi al final de la molécula de acetoacetato resulta también en un incremento de la enolización. Esto se puede explicar por la interacción estérica entre el grupo alcoxi y el grupo acetilmetil en el tautómero ceto.

La repulsión electrostática entre los carbonilos en la forma ceto es mayor y por lo tanto el equilibrio se desplaza hacia el tautómero enólico.

Claramunt y col. elaboraron un review que cubre los aspectos metodológicos y las aplicaciones de esta técnica al estudio del tautomerismo, incluyendo cálculo de constantes de equilibrio, de velocidad, efectos isotópicos, tautomerismo en compuestos β -dicarbonílicos y utilización de ^1H RMN. como prueba de interacciones moleculares, entre otros¹²¹.

1.5- Evidencias del Equilibrio Tautomérico en β -cetoamidas

El tautomerismo cetoenólico en β -cetoésteres y β -dicetonas es un tema extensamente estudiado desde diferentes puntos de vista y por medio de una variedad de métodos experimentales¹⁵⁸. Este fenómeno, sin embargo, ha sido mucho menos estudiado para β -cetoamidas¹⁵⁹. Con unas pocas excepciones, es usual describirlas solamente como su forma ceto¹⁶⁰, aunque algunas de ellas han mostrado existir como mezclas tautoméricas en las que el tautómero enol es mayoritario.

El aparente desinterés en este punto contrasta con el reciente reconocimiento de las formas enólicas de las β -cetoamidas como elementos estructuralmente importantes en tetraciclinas y piroxicamas¹⁶¹. O'Neill y Hegarty¹⁶² han sintetizado y caracterizado enoles derivados de ácidos carboxílicos y ésteres, reduciendo el contenido de la forma ceto (respecto de la enol) por medio del uso de sustituyentes muy voluminosos. Las formas enólicas del ácido malónico y metilmalónico han sido obtenidas por medio de reacciones de halogenación y determinando los órdenes de reacción, que son cero respecto del halógeno¹⁶³. Mecanismos de reacción similares pudieron postularse para las correspondientes reacciones con amidas. Los resultados cinéticos son consistentes con un mecanismo que involucra la reacción de un electrófilo con un intermediario derivado de la malonamida, que, se propone, se encuentra en forma enólica¹⁶⁴.

A fin de estimar el contenido enólico en compuestos carbonílicos simples se han evaluado y comparado las constantes de equilibrio en función de los calores de formación de ésteres metílicos y enoléteres y las diferencias entre la energía libre de Gibbs de los mismos¹⁶⁵. En la última década¹⁶⁶, Kresge y colaboradores desarrollaron nuevos métodos para estudiar la interconversión ceto-enólica en el caso de β -cetoésteres y β -cetoamidas.

En contraste con el bajo contenido enólico de las especies monocarbonílicas, en las 1,3-dicetonas a veces predomina la forma enólica sobre la forma ceto correspondiente. Los efectos del solvente en la posición de equilibrio de estos compuestos son pronunciadas, debido a que la forma enol se estabiliza por enlaces de hidrógeno. Este hecho facilita el estudio de la interconversión ceto-enólica y se han realizado estudios extensos de dicho equilibrio tanto en fase acuosa como orgánica¹⁶⁷.

Los equilibrios tautoméricos de algunas β -cetobutanamidas en solución han sido estudiados por medio de espectrometría de resonancia magnética nuclear protónica y de ^{13}C . Los desplazamientos químicos fueron comparados con los de β -hidroxibutanamidas realcionadas, determinándose los porcentajes de las formas ceto y enol y discutiendo los efectos causados por distintos sustituyentes sobre el equilibrio¹⁶⁸.

Las β -cetoamidas son más ácidas que los β -cetoésteres análogos¹⁶⁹. De hecho, los tautómeros ceto de las amidas muestran además una acidez ligeramente mayor a la de los correspondientes β -cetoésteres. Dentro de las series de β -cetoésteres y amidas estructuralmente relacionados, se ha encontrado que $\text{pK}_a(\text{E})$ se correlaciona linealmente con $\text{pK}_a(\text{K})$ ¹⁶⁹.

1.6- Estudio del Equilibrio Tautomérico mediante Cálculos Teóricos

La Química Computacional es una herramienta muy útil que permite obtener información crucial sobre las moléculas y las reacciones en las que ellas están involucradas, y que son imposibles de obtener a través de experimentos de laboratorio¹⁷¹⁻¹⁵⁷. Dentro del campo de la Química Computacional pueden distinguirse los métodos basados en la Mecánica Molecular por una parte y por otra los métodos fundamentados por Teorías sobre Estructura Electrónica. Con ambas clases de métodos se aspira a conseguir los mismos objetivos, esto es, el análisis de la estructura y reactividad de las moléculas. Consecuentemente, con los métodos mencionados se llevan a cabo básicamente los mismos tipos de cálculos, los cuales se describen a continuación:

- Calculan la energía de una estructura molecular particular, caracterizada por una cierta distribución de sus átomos o núcleos, y electrones. También calculan propiedades relacionadas con la energía.
- Realizan optimizaciones de las geometrías moleculares para alcanzar la estructura molecular de mayor estabilidad termodinámica. Estrictamente hablando, debe notarse que las optimizaciones moleculares no siempre conducen o encuentran las estructuras moleculares de mínima energía.
- Calculan las frecuencias vibracionales de moléculas, las cuales principalmente se deben a movimientos e interacciones interatómicas dentro de la propia molécula. Los cálculos de frecuencia son valiosos para predecir el valor de magnitudes termodinámicas. Debe puntualizarse que no todos los métodos de la Química Computacional son adecuados para el cálculo de frecuencias.

Por otro lado, el tautomerismo de compuestos orgánicos ha sido objeto de numerosos estudios teóricos a través del uso de algunas aproximaciones físicas y mecánico-cuánticas. Los valores de energías de tautomerización por cálculos AM1 son satisfactorios y exhiben una buena correlación con los datos experimentales^{171,172}, su uso se recomienda, en particular, para moléculas de alto peso molecular¹⁵⁷.

En el presente trabajo se ha utilizado la Química Computacional para intentar correlacionar sus resultados con datos experimentales de espectrometría de masa en fase gaseosa.

1.7- Referencias

1. Valters, R. E.; Fülöp, F.; Korbonits, D.; *Adv. Heterocycl. Chem.*; 66, 1996, 1–71.
2. Lázár, L.; Fülöp, F.; *Eur. J. Org. Chem.*; 2003, 3025–3042.
3. Lázár, L.; Göblyös, A.; Evanics, F.; Bernáth, G.; Fülöp, F.; *Tetrahedron*; 54, 1998, 13639–13644.
4. Göblyös, A.; Lázár, L.; Evanics, F.; Fülöp, F.; *Heterocycles*; 51, 1999, 2431–2438.
5. Zelenin, K. N.; Alekseyev, V. V.; Ukraintsev, I. V.; Tselinsky, I. V.; *Org. Prep. Proc. Int.*; 30, 1998, 53–61.
6. Zhou, C.; Che, C.; *J. Am. Chem. Soc.*; 2007, 129 (18), 5828–5829.
7. Göblyös, A.; Lázár, L.; Fülöp, F.; *Tetrahedron*; 58, 2002, 1011–1016.
8. Ramanjulu, J. M.; DeMartino, M. P.; Lan, Y.; Marquis R.; *Org. Lett.*, 2010; 12 (10), 2270–2273.
9. Porcheddu, A.; Giacomelli, G.; De Luca, L.; Ruda A. M.; *J. Comb. Chem.*; 2004, 6 (1), 105–111.
10. Dodd, D. S.; Martinez, R. L.; Kamau, M.; Ruan, Z.; Van Kirk, K.; Cooper, C. B. Hermsmeier, M. A.; Traeger, S. C.; Poss, M. A.; *J. Comb. Chem.*; 2005, 7 (4), 584–588.
11. Maloshitskaya, O.; Sinkkonen, J.; Ovcharenko, V. V.; Zelenin, K. N.; Pihlaja, K.; *Tetrahedron*; 60, 2004, 6913–6921.
12. Sinkkonen, J.; Zelenin, K. N.; Potapov, A. K.; Lagoda, I. V.; Alekseyev, V. V.; Pihlaja, K.; *Tetrahedron*; 59, 2003, 1939–1950.
13. Tavares, F. X.; Boncek, V.; Deaton, D. N.; Hassell A. M.; Long, S. T.; Miller, A. B.; Payne A. A.; Miller, L. R.; Shewchuk, L. M.; Wells-Knecht, K.; Willard, D. H. Jr.; Wright, L. L.; Zhou H.; *J. Med. Chem.*; 2004, 47 (3), 588–599
14. Picard, J. A.; Bousley, R. F.; Lee, H. T.; Hamelehle, K. L.; Krause, B. R.; Minton, L. L.; Sliskovic, D. R.; Stanfield, R. L.; *J. Med. Chem.*; 1994, 37 (15), pp 2394–2400
15. Bowles, D. M.; Bolton, G. L.; Boyles, D. C.; Curran, T. T.; Hutchings, R. H. Larsen, S. D.; Miller, J. M.; Park, W. K. C.; Ritsema, K. G.; Schineman, D. C.; Tamm, M.; *Org. Process Res. Dev.*; 2008, 12 (6), 1183–1187

16. Medí, S. P.; Norton, P.; Burkhart, J. P. Solicitante: Hoeschst Marion Roussel, Inc., U. S.; Publicación de la concesión: 16/6/2000; Fecha de solicitud: PCT, 4/11/1996; Fecha Concesión Europea: 2/2/2000; Clasificación principal: A61K 38/55
17. Claramunt, R. M.; Elguero, J.; An. Quím.; 2006, 102 (4), 30.
18. March, J.; Advanced Organic Chemistry, Reaction, Mechanism and Structure, 4th ed.; J. Wiley; New York, 1993.
19. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; Advanced Organic Chemistry, 3rd ed.; Plenum Press: New York, 1993.
20. Saenger, W.; Principles of Nucleic Acid Structure; Springer; New York, 1994
21. Pozarskii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R.; Heterocycles in life and Society; Wiley; New York, 1997.
22. Pospisil, P.; Ballmer, P.; Scapozza, L.; Folkers, G. J.; Recept. Signal Transduction; 2003, 23, 361.
23. Rak, J.; Skurski, P.; Simons, J.; Gutowski, M.; J. Am. Chem. Soc.; 2001, 123, 11695.
24. Day, R.; Thalhauser, C. J.; Sudmeier, J. L.; Vincent, M. P.; Torchilin, E. V.; Sanford, D. G.; Bachovchin, C. W.; Bachovchin, W. W.; Protein Sci.; 2003, 12, 794.
25. Hudáky, P.; Perczel, A.; J. Phys. Chem. A.; 2004, 108, 6195.
26. Raczynska, E. D.; Kosinska, W.; Chem. Rev.; 2005, 105, 3561.
27. House, H. O.; Modern Synthetic Reactions; 2nd Edn., Benjamin, Menlo Park, California, 1972.
28. Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Capponi, M.; Wirz, J.; Helv. Chim. Acta; 1986, 69, 1137.
29. Capon, B.; Zucco, C.; J. Am. Chem. Soc.; 1982, 104, 7567.
30. Toullec, A.; "The Chemistry of Enols", Ed. Z. Rappoport, Wiley, Chichester, 1990, 6, 324.
31. Hegarty, A. F.; Ngien, M. T.; J. Am. Chem. Soc.; 1984, 106, 1552.
32. Kresge, A. J.; Chem. Soc. Rev.; 1996, 25, 275.
33. Andraos, J.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Pojarlieff, J. G.; Schepp, N. P.; Wirz, J.; J. Am. Chem. Soc.; 1994, 116, 73.
34. Chiang, Y.; Jefferson, E. A.; Kresge, A. J.; Popik, V. V.; Kie, R. Q.; J. Phys. Org. Chem.; 1998, 11, 610.

35. Wagner, B. D.; Arnold, B. R.; Brown, G. S.; Luztyk, J.; J. Am. Chem. Soc.; 1998, 120, 1827.
36. Allen, B.; Hegarty, A. F.; O'Neill, P.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 2; 1997, 2733.
37. Frey, J.; Rappoport, Z.; J. Am. Chem. Soc.; 1996, 118, 3994.
38. Kresge, A. J.; Pruszyński, P.; Schepp, N. R.; Wirz, J.; Angew. Chem., Int. Ed. Engl.; 1990, 29, 792.
39. Graham, J.; Williams, D. L. H.; J. Chem. Soc., Chem. Commun.; 1991, 407.
40. Galanski, M.; Kepler, B. K.; Nuber, B.; Angew. Chem., Int. Ed. Engl.; 1995, 34, 1103.
41. O'Neill, P.; Hegarty, A. F.; J. Chem. Soc., Chem. Commun.; 1987, 477.
42. Jarret, H.; Sadler, M.; Shoolery, J.; J. Chem. Phys.; 1953, 21, 2092.
43. Lintvedt, R. L.; Holtzclaw Jr., H. F.; Inorg. Chem.; 1966, 5, 239.
44. Lintvedt, R. L.; Holtzclaw Jr., H. F.; J. Am. Chem. Soc.; 1966, 88, 2713.
45. Bunting, J. W.; Kanter, J. P.; Nelander, R.; Wu, Z.; Can. J. Chem.; 1995, 73, 1305.
46. Rappoport, Z.; Biali, S.; J. Am. Chem. Soc.; 1984, 106, 477.
47. Rappoport, Z.; Biali, S.; J. Am. Chem. Soc.; 1985, 105, 1701.
48. Miller, A. R.; J. Org. Chem.; 1976, 41, 3599.
49. Mukhopadhyaya, J. K.; Sklenák, S.; Rappoport, Z.; J. Am. Chem. Soc.; 2000, 122, 1325.
50. Emsley, J.; Structure and Bonding; 1984, 57, Springer, Berlin.
51. Chen, J.; McAllister, M.; Lee, J.; Houk, K.; J. Org. Chem., 1998, 63, 4611-4619.
52. Reinhardt, L.; Sacksteder, K.; Cleland, W.; J. Am. Chem. Soc.; 1998, 120, 13366-13369.
53. Hellings, H.; J. Am. Chem. Soc.; 1998, 120, 10055-10066.
54. Harris, T.; Zhao, Q.; Mildvan, A.; J. Mol. Struct.; 2000, 552, 97-109.
55. Shan, S.; Loh, S.; Herschlag, D.; Science; 1996, 272, 97-101.
56. Cleland, W.; Frey, P.; Gerlt, J.; J. Biol. Chem.; 1998, 273, 25529-25532.
57. Gilli, G.; Bellucci, F.; Ferretti, V.; Bertolasi, V.; J. Am. Chem. Soc.; 1989, 111, 1023-1028.

58. Gilli, G.; Meng, F.; Xu, W.; Liu, C.; J. Mol. Struct. (Theochem); 2004, 677, 85-90.;
59. Rick, R.; J. Magn. Res.; 2001, 149, 149-153.
60. Kühlmann, U.; Pommer, A.; Moore, G.; James, R.; Kleanthous, C.; J. Mol. Biol.; 2000, 301, 1163-1178.
61. Janin, J.; Biochimie; 1995, 77, 497-505.
62. Janin, J.; Struct.; 1999, 7, R277-R279.
63. Cheng, A.; Chen, W.; Fuhrmann, C.; Frankel, A.; J. Mol. Biol.; 2003, 327, 781-796.;
64. Luisa, B.; Orozco, M.; Sponer, J.; Luque, F.; Shakked, Z.; J. Mol. Biol.; 1998, 279, 1123-1136.
65. Reddy, C.; Das, A.; Jayaram, B.; J. Mol. Biol.; 2001, 314, 619-632.
66. Shimomura, M.; Mitamura, R.; Matsumoto, J.; Ijio, K.; Synth. Met.; 2003, 133-134, 473-475.
67. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G.; J. Am. Chem. Soc.; 2000, 122, 10405-10417.
68. Meyer, K.; Ver. Dt. Chem. Ges.; 1911, 44, 2718.
69. Meyer, K.; Ver. Dt. Chem. Ges.; 1912, 45, 2843.
70. Calvin, M.; Wilson, K. W.; J. Am. Chem. Soc.; 1945, 67, 2003.
71. Holm, R. H.; Cotton, F. A.; J. Am. Chem. Soc.; 1958, 80, 5658.
72. Haddon, C.; J. Am. Chem. Soc.; 1980, 102, 1807.
73. Terent'ev, P. B.; Kalandarishvili, A. G.; Mass Spectrom. Rev; 1996, 15, 339.
74. Nagraba, K.; Moskal, J.; Moskal, A.; Org. Mass Spectrom.; 1978, 13, 629.
75. Holmes, J. L.; Lossing, F. P.; J. Am. Chem. Soc.; 1980, 102, 1591.
76. Holmes, J. L.; Lossing, F. P.; J. Am. Chem. Soc.; 1982, 104, 2648.
77. Budzikiewicz, H.; Djerassi, C.; Chem & Ind.; 1965, 1697.
78. Djerassi, C.; Shapiro, R. H.; Vanderwalle, M.; J. Am. Chem. Soc.; 1965, 87, 4892.
79. MacLeod, J. K.; Thomson, J. B.; Djerassi, C.; Tetrahedron; 1967, 23, 2095.
80. Zamir, L.; Jensen, B. S.; Larsen, E.; Org. Mass Spectrom.; 1969, 2, 49.

81. Bowie, J. H.; Grigg, R.; Lawesson, S. O.; Schroll, G.; Williams, D. H.; Chem. Commun.; 1965, 403.
82. Schamp, N.; Vanderwalle, M.; Bull. Soc. Chim. Belges; 1966, 75, 539.
83. Bowie, J. H.; Williams, D. H.; Lawesson, S. O.; Scroll, G.; J. Org. Chem.; 1966, 31, 1384.
84. Vanderwaalle, M; Schamp, N.; de Wilde, H.; Bull. Soc. Chem. Belges; 1967, 76, 111.
85. Vanderwaalle, M; Schamp, N.; de Wilde, H.; Bull. Soc. Chem. Belges; 1967, 76, 123.
86. Kelly, J. G.; Relihan, C. M.; J. Chem. Soc., Perkin Trans 2; 1997, 1175; 76.
87. Keppler, B. K.; Nuber, B.; Angew. Chem. Int. Ed. Engl.; 1995, 34, 1103.
88. Masur, M.; Grustzmacher, H. F.; Muenster, H.; Budzikiewicz, H.; Org. Mass Spectrom.; 1987, 22(8), 493.
89. Orlov, V. M.; Rashkes, Yu. V.; Siretskaya, T. V.; Takhistov, V. V.; Zh. Obshch. Khim.; 1988, 58(2), 429.
90. Maquestiau, A.; Flammang, R.; Mass Spectrom. Rev.; 1982, 1, 237.
91. Maquestiau, A.; van Haverbeke, V.; Flammang, R.; Mispereuve, H.; Katritzky, A. P.; Cok, M. J.; Page, A. D.; Can. J. Chem.; 1975, 53, 490.
92. Nimlos, M. R.; Kellery, D. F.; Bernstein, E. R.; J. Phys. Chem.; 1989, 93, 643.
93. Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P.; Adv. Heterocycl. Chem. Suppl. I; 1976, 1, 20.
94. Theissling, C. B.; Nibbering, N. M. M.; Cook, M. J.; El-Abbady, S.; Katrtzky, A. R.; Tetrahedron Lett.; 1977, 1777.
95. Cook, M. J.; Katritzky, A. R.; Taagepero, M.; Singh, T. D.; Taft, R. W.; J. Am. Chem. Soc.; 1976, 98, 6048.
96. Daunis, J.; Djousi-Hifdi, L.; Pigiere, C.; Org. Mass Spectrom.; 1981, 16 (8), 8.
97. Dilli, S.; Maitra, A. M. ; J. Chromatography A ; 1986, 358, 337.
98. Klyuev, N.; Izv. Sev-Kavk. Nau Tsentra Vyssh. Shk. Estestv. Nauki; 1989, (3), 50.
99. Plaziak, A. S.; Celewicz, L.; Ciszewski, K.; Golankiewicz, K. ; Org. Mass Spectrom. ; 1991, 26(10), 849.
100. Masur, M.; Nooshabadi, H. F. M.; Aghapoor, K.; Reza Darabi, H.; Mojahedi, M. M. ; Tetrahedron Lett.; 1999, 40, 7549.

101. Allegretti, P. E.; Gavernet, L.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; J. Mol. Struct. (Theochem) ; 2000, 532, 139.
102. Allegretti, P. E.; Labadié, G. R.; González Sierra, M.; Furlong, J. J. P.; Afinidad ; 2000, LVII, 486, 42.
103. Allegretti, P. E.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D.; Castro E. A.; Furlong; J. J. P.; Asian J. Spectrosc.; 2000, 4, 133.
104. Allegretti, P. E.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; J. Mol. Struct.(Theochem); 2000, 409, 121.
105. Allegretti, P. E.; Gavernet, L.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; Asian J. Spectrosc.; 2001, 5, 63.
106. Allegretti, P. E.; Milazzo, C. B.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; J. Mol. Struct. (Theochem); 2002, 589-590,161.
107. Allegretti, P. E.; Cortizo, M. S.; Guzmán, C.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; Arkivoc; 2003, (X), 24.
108. Allegretti, P. E.; Asens, D.; Schiavoni, M. M.; Cortizo, M. S.; Bravo, R. D.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; Arkivoc; 2003, XV, 134.
109. Allegretti, P. E.; Peroncini, V.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P., Int. J. Chem. Sci., 2003, 1 (1), 1.; Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M.; Cortizo, M. S.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; Int. J. Molec. Sci.; 2004, 5, 294.
110. Allegretti; P. E.; Milazzo, C. B.; Furlong; J. J. P.; Eur. J. Mass Spectrom; 2005, 11, 53.
111. Allegretti; P. E.; Namor; F.; Castro, E.; Furlong, J. J. P.; Organic Chemistry: An Indian Journal; 2006, 2, 4.
112. Allegretti, P. E.; Saraví Cisneros, H.; Castro, E.; Furlong, J. J. P.; Trends in Heterocyclic Chemistry; 2006, 11, 81.
113. Allegretti, P. E.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; Eur. J. Mass Spectrom.; 2006, 12 (5), 317.
114. Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M; Guzmán Sampay, C.; Ponzinibbio, A.; Furlong, J. J. P.; Eur. J. Mass Spectrom.; 2007, 13, 291.
115. Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P.; "Tautomeric Equilibria Studies by Mass Spectrometry" (review); Nature Precedings: hdl:10101/npre.2008.1842.1.
116. Furlong, J. J. P.; Schiavoni, M. M.; Castro, E. A.; Allegretti, P. E.; Russ. J. Org. Chem.; 2008, N°12, 44.

117. Allegretti, P. E.; Laurella, S.; Saraví Cisneros, H; Ruiz, D. L.; Furlong, J. J. P.; International Journal of Spectroscopy; en prensa, 2009.
118. Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M.; Di Loreto, H.; Furlong, J. J. P.; Della Védova, C. O.; J.I Mol. Struct.; 2001, 327.
119. Jhonson, R. L.; Taylor, L. C. F.; Org. Mass. Spectrom.; 1993, 28(6), 699
120. Burdett, J. L.; Rogers, M. T.; J. Am. Chem. Soc.; 1964, 86. 2105.
121. Claramunt, R. M.; López, C.; Santa María, M. D.; Sanz, D.; Elguero, J.; Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy; 2006, 49, 169.
122. Duus, F.; Lawesson, S. O.; Ark. Kem.; 1968, 29, 127.
123. Demuynck, C.; Demuynck, M.; Paquer, D.; Vialle, J.; Bull. Soc. Chim. France; 1969, 3327.
124. Shapet'ko, N. N.; Berestova, S. S.; Lukovkin, G. M.; Bogachev, Yu. S.; Org. Mag. Res.; 1975, 7, 237.
125. Shapet'ko, N. N.; Org. Mag. Res.; 1973, 5, 215.; Gorodetsky, L., Z.; Mazur, Y.; J. Am. Chem. Soc.; 1967, 89, 1183.
126. Nonhebel, D. C.; Tetrahedron; 1968, 24, 1869.
127. Poplett, J. F.; Sabir, M.; Smith, J. A. S.; J. Chem. Soc. Faraday Trans 2; 1981, 77, 1651.
128. Chan, S. I. ; Lin, I. ; Clutter, D.; Dea, P.; Proc. Nat. Acad. Sci.; 1970, 65, 816.
129. Isaacson, D.; Morokuma, K. J.; J. Am. Chem. Soc.; 1975, 97, 4453, 12.
130. Jarret, H. S.; Sadler, L. S.; Shoolery, J. N.; J. Chem. Phys.; 1953, 21, 2029.
131. Elguero, J.; Jacquier, R.; Tarrago, G.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1966, 2981.
132. Elguero, J.; Jacquier, R.; Tarrago, G.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1966, 2990.
133. Jameson, C. J.; Chem. Rev; 1991, 91, 1375.
134. Folkendt, M. M.; Weiss-López, B. E.; Chauvel, J. P.; True, N. S.; J. Phys. Chem.; 1985, 89, 3347.
135. Sabir, M.; Smith, J. A. S., J. Chem. Soc. Faraday Trans 2, 1981, 77,.
136. Bahr, N.; Aktiv Kemi.; 1957, 10, 223.

137. Reeves, L. W.; Can. J. Chem.; 1957, 35, 1351.
138. Prettre, C.; Comp. Rend. Acad. Sci. Paris; 1960, 250, 2547.
139. Emsley, J.; Freeman, N. J.; J. Mol. Struct.; 1987, 161, 193.
140. Ergent, M. S.; Phan Tan Luu, R.; Faure, R.; Elguero, J.; An. Quim. Int. Ed.; 1997, 93, 295.
141. Rogers, M. T.; Burdett, J. L.; Can. Chem.; 1965, 43, 1516.
142. Rojas, A.; Pérez-Encabo, A.; Herraiz-Sierra, I.; Blanco, C. A.; Can. J. Chem.; 2001, 79, 448.
143. Allien, G.; Dwek, R. A.; J. Chem. Soc. B; 1966, 161.
144. Bassetti, M.; Cerichelli, G.; Floris, B.; Tetrahedron; 1988, 44, 2997.
145. Bassetti, M.; Cerichelli, G.; J. Chem. Res.(S); 1988, 236.
146. Andresen, B.; Duus, F.; Bolvig, S.; Hansen, P. E.; J. Mol. Struct.; 2000, 552, 45.
147. Forsén, S.; Acta Chem. Scand.; 1964, 18, 1208.
148. Rhoads, S. J.; J. Org. Chem.; 1966, 31, 171.
149. Lintvedt, R. L.; Holzclaw, H. F.; J. Am. Chem. Soc.; 1966, 88, 2713.
150. Bassetti, M.; Cerichelli, G.; J. Chem. Res. (S); 1988, 236.
151. Wallen, S. L.; Yonker, C. R.; Phelps, C. L.; Wai, C. M.; J. Chem. Soc. Faraday Trans.; 1997, 93, 2391.
152. Pulkkinen, J. T.; Aatikainen, R. L.; Vepsäläinen, J. J.; Ahlgren, M. J.; Magn. Reson. Chem.; 1999, 37, 119.
153. Hay, R. W.; Williams, P. P.; J. Chem. Soc.; 1964, 2270.
154. Emsley, J.; Freeman, N. J.; Bates, P. A.; Hursthouse, M. B.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; 1988, 297.
155. Bolvig, S.; Hansen, P. E.; Magn. Reson. Chem.; 1996, 34, 467.
156. Chiavassa, T.; Verlaque P.; Pizzala L. y Roubin P.; Spectrochimica Acta; 1994, Vol 50A, 343.
157. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. R.; Pople, J. A.; Ab Initio Molecular Orbital Theory, Wiley, New York, 1986.

158. (a) J. W. Bunting, J. P. Kanter, *J. Am. Chem. Soc.* 115 (1993) 11705–11715. (b) K. Yamasaki, O. Kajimoto, *Chem. Phys. Lett.* 172 (1990) 271–274.
159. (a) M. J. Hynes, E. M. Clarke, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1994) 901–904. (b) H. Wengenroth H. Meier, *Chem. Ber.* 123 (1990) 1403–1409.
160. M. M. Naoum, G. R. Saad, *J. Solution Chem.* 17 (1988) 67–76.
161. P- E. Hansen, F. Duus, S. Bolvig, T. S. Jagodzinski, *J. Mol. Struct.* 378 (1996) 45–59.
162. P. O'Neill, A. F. Hegarty, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987) 744-745.
163. D. L. Williams, A. Grahlan, *Tetrahedron* 48 (1992) 7973-7978.
164. D. Lyn, H. Williams, L. Xía, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* ; (1993) 1429-1432.
165. Guthrie, J. P.; in: *The Chemistry of the Enols*; Rappoport, Z. Ed.; Wiley; Chichester, England, 1990; pp 75-93.
166. Chiang, Y.; Criesbeck, A. G.; Heckroth, H.; Hellrung, B.; Kresge, A. J.; Meng, Q.; O'Donoghue, A. C.; Richard, J. P.; Wirz, J.; *J. Am. Chem. Soc.*; 2001, 123, 8979.
167. Toullec, J.; in: *The Chemistry of the Enols*; Rappoport, Z. Ed.; Wiley; Chichester, England, 1990; pp 323-398.
168. M. T. Barros, C. F. G. C. Geraldés, C. D. Mavcock, M. I. Silva, *J. of Mol. Struct.*, 142 (1986) 345-438.
169. J. W. Bunting, J. P. Kanter, *J. Am. Chem. Soc.*, 115 (25) (1993) 11705-11715.
170. Ogoshi, H.; Nakamoto, K.; *J. Chem. Phys.*; 1966, 45, 3113.
171. Foresman, J. B.; *Ab Initio Techniques in Chemistry: Interpretation and Visualization*, en M.L Swift and T.J. Zielinski (Eds) *What Every Chemist Should Know About Computing*, ACS Books, Washington, D.C., 1996
172. Szabo, A.; Ostlund, N. S.; *Modern Quantum Chemistry*; McGraw-Hill, New York, 1982.

Capítulo 2

PARTE EXPERIMENTAL

“El hombre es sabio no en proporción de su experiencia, sino de su capacidad para experimentar.”

George B. Shaw

Escritor irlandés (1856-1950)

2- Parte Experimental.

En esta sección se detallarán los procedimientos utilizados para la síntesis de las sustancias en estudio, así como también los métodos analíticos y de cálculo mecanocuántico utilizados.

2.1- Solventes y Reactivos

La mayoría de los reactivos comerciales fueron utilizados sin previa purificación, dado que su grado de pureza se consideró adecuado para los fines sintéticos. Los solventes fueron purificados según técnicas generales presentes en bibliografía¹

2.1.1- Reactivos Inorgánicos: Acido Acético glacial, Carlo Erba, RPH.
Ácido Polifosfórico (PPA), *Sigma Aldrich*, 115% H_3PO_4 , R. G.
Ácido Sulfúrico, *Anedra*, 98%, RA.
Bicarbonato de Sodio, *Carlo Erba*, RPH.
Cloruro de Calcio anhidro, *Fluka purum granulado* 97%.
Sodio metálico, *Riedel de Haen en parafina líquida*, 99%.
Sulfato de Magnesio anhidro, *Carlo Erba*, RPE.

2.1.2- Reactivos Orgánicos: Acetato de Etilo, *Riedel de Haen ACS*, 99%.
Acetonitrilo, *Sintorgan puro*.
Acido Benzoico, *Anedra*, sublimado, p.f. 122,5-123°C.
Acido 4-Clorobenzoico, *Fluka*, puro (98%).
Acido 4-Metoxibenzoico, *Fluka*, puro (98%).
Fenilacetnitrilo, *Aldrich* 98%.
4-Clorofenilacetnitrilo, *Aldrich* 97%.
4-Metoxifenilacetnitrilo, *Aldrich* 97%.

2.1.3- Solventes: Cloroformo-d, *Aldrich* 100%, 99,96 atom % D.
Diclorometano, *Anedra*, RA.
Dimetilsulfóxido-d₆, *Aldrich* 100%, 99,96 atom % D.
Etanol absoluto, *Anedra ACS* (99%).
Eter Etílico, *Carlo Erba RPE*.
Metanol, *Carlo Erba RPE*.

2.2- Síntesis de las Sustancias en Estudio

Los compuestos objeto de estudio de esta tesis, las β -cetoamidas, fueron sintetizadas adaptando las técnicas de síntesis existentes en bibliografía². Los reactivos de partida para dicha síntesis, los β -cetonitrilos, fueron sintetizados asimismo adaptando técnicas de la literatura³. En el Esquema 2.1 puede verse la vía de síntesis seguida.

Esquema 2.1

A continuación se detallan las condiciones en las que fueron sintetizados los diferentes intermediarios y productos de síntesis. Los ésteres de los diferentes ácidos benzoicos sustituidos fueron sintetizados según la literatura⁴.

2.2.1- Síntesis de β -cetonitrilos

La técnica general de síntesis de los mismos consiste en una reacción de condensación³ entre un éster y un nitrilo, como se muestra en los Esquemas 2.2 y 2.3.

Esquema 2.2

Esquema 2.3

2.2.1.1- Síntesis de 3-fenil-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.4)

Esquema 2.4

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio a la salida y ampolla de compensación) se colocaron 2,3 g de sodio metálico y 30 ml de etanol absoluto, con agitación magnética; se calentó a reflujo hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 2,65 ml (2,05 g, 50 mmoles) de acetonitrilo y 8,9 ml (9,3 g, 62 mmoles) de benzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante 3 horas y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente obteniéndose un sólido anaranjado, al que se agregaron 50 ml de agua a fin de disolver la sal sódica.

Posteriormente, se enfrió 15 minutos en un freezer adicionándole gota a gota, y controlando que no varíe la temperatura, 8 ml de ácido acético glacial. El sólido precipitado se filtró por Büchner y se lavó con agua fría. Se secó en tambor de vacío obteniéndose una masa de 6,21 g (p.f: 62-75°C). Se recrystalizó desde mezcla de solventes metanol-agua, obteniéndose 4,90 g de un sólido amarillento de p.f.: 76-77°C (Rendimiento: 68%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.1).

Tabla 2.1: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 3-fenil-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 3,1 (s, 2H (2)); 7,3-7,7 (m, 5H (5,6,7))
^{13}C (CDCl_3): 32,2 (2); 119,8 (1); 127,5 (5,6); 133,2 (7); 138,1 (4); 198,5 (3)

2.2.1.2- Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.5)

Esquema 2.5

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio a la salida y ampolla de compensación) se colocaron 0,32 g de sodio metálico y 3,7 ml de etanol absoluto, con agitación magnética, calentándose a reflujo hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 0,5 ml (0,40 g, 10 mmoles) de acetonitrilo y 1,0 ml (1,18 g, 6 mmoles) de 4-metoxibenzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo y con agitación magnética durante 4 horas obteniéndose una suspensión de un sólido anaranjado. Luego de alcanzar la temperatura ambiente se agregaron 15 ml de agua a los efectos de disolver todo el sólido, se trasvasó a una ampolla de decantación y se lavó con éter etílico (3x10 ml). La fase acuosa fue acidificada con ácido acético glacial hasta $\text{pH} \cong 2$, precipitando un sólido blanco que se extrajo en ampolla de decantación con éter etílico (3x10 ml). Se lavó con 10 ml de agua destilada, luego con 10 ml de solución de bicarbonato de sodio y nuevamente con 10 ml de agua destilada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró el desecante y el solvente fue eliminado en un evaporador rotativo. Se obtuvieron 0,6895 g de un sólido amarillo pálido que se secó en tambor de vacío y se recristalizó desde metanol, el punto de fusión medido fue: p.f: 128-129°C (Rendimiento: 57%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.2).

Tabla 2.2: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 3,0 (s, 2H (2)); 3,5 (s, 3H (8)); 7,2 (d, 2H (6)) 7,9 (d, 2H (5))
^{13}C (CDCl_3): 30,1 (2); 56,3 (8); 114,8 (6); 128,5 (5); 130,1 (4); 134,8 (1); 163,9 (7); 189,5 (3).

2.2.1.3- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.6)

Esquema 2.6

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio a la salida y ampolla de compensación) se colocaron 0,32 g de sodio metálico y 3,7 ml de etanol absoluto. Se calentó a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 0,5 ml (0,41 g, 10 mmoles) de acetonitrilo y 0,95 ml (1,13 gramos, 6 mmoles) de 4-clorobenzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante 3 horas y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, obteniéndose un sólido anaranjado. Se adicionaron 50 ml de agua a efectos de disolver la sal sódica. Luego de 15 minutos de enfriamiento en el freezer se agregó, gota a gota, 8 ml de ácido acético glacial cuidando que no aumente la temperatura. El sólido precipitado se filtró por Büchner y se lavó con agua fría. Se secó en tambor de vacío obteniéndose una masa de 0,8241 g (p.f.: 118-121°C). Se recristalizó desde mezcla de solventes metanol-agua obteniéndose, luego del secado hasta peso constante, 0,6263 g de un sólido amarillento de p.f: 120,5-121,5°C (Rendimiento: 58,3%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.3).

Tabla 2.3: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 3,1 (s, 2H (2)); 7,5(d, 2H (6)); 7,9 (d, 2H (5)).
^{13}C (CDCl_3): 30,2 (2); 129,5 (5,6); 130,9 (7); 133,1 (4); 134,8 (1); 191,5 (3).

2.2.1.4- Síntesis de 2-fenil-3-oxobutanonitrilo (Esquema 2.7)

Esquema 2.7

En un balón de dos bocas se colocaron 12 g de sodio metálico y 140 ml de etanol absoluto con un bazo para agitación magnética. Se adosó un refrigerante (con una bocha con cloruro de calcio) y una ampolla de compensación y se calentó a reflujo hasta disolución del sodio.

En la ampolla de compensación se colocó una mezcla de 46 ml (46,0 g, 400 mmoles) de cianuro de bencilo y 58 ml (52,8 g, 600 mmoles) de acetato de etilo.

A la solución de etóxido de sodio a reflujo se le agregó la mezcla de la ampolla de compensación calentando a 100°C, la mezcla de reacción se tornó translúcida, se mantuvo el reflujo con agitación durante 2 horas y se dejó hasta el día siguiente.

Se enfrió en freezer durante 2 horas, se filtró con Büchner y se lavó con éter etílico frío, obteniéndose un sólido color crema, el que se disolvió en 260 ml de agua destilada a temperatura ambiente. En un baño de hielo y, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C, se adicionaron lentamente 18 ml de ácido acético glacial, logrando así la precipitación del β-cetonitrilo, el que se filtró con Büchner, se lavó con agua y se secó en tambor de vacío. Se obtuvieron 35,6234 g de un sólido de punto de fusión 77-80°C. Se recrystalizó desde metanol, el punto de fusión medido fue: p.f.: 82-83°C (Rendimiento: 52%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C (Tabla 2.4).

Tabla 2.4: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-fenil-3-oxobutanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 2,1 (s, 3H (4)); 5,2 (s, 1H (2)); 7,3-7,6 (m, 5H (6,7,8))
^{13}C (CDCl_3): 14,3 (4); 45,0 (2); 120,0 (1); 127,8 (6, 8); 129,0 (7); 130,4 (5); 206,3 (3).

2.2.1.5- Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo (Esquema 2.8)

Esquema 2.8

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio a la salida y ampolla de compensación) se colocaron 2,3 g de sodio metálico y 30 ml de etanol absoluto, calentándose a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 6,8 ml (7,35 g, 50 mmoles) de 4-metoxifenilacetoniitrilo y 5,9 ml (5,28 g, 65 mmoles) de acetato de etilo. La reacción comenzó inmediatamente (pasó de incoloro a naranja). Con el progreso del goteo se observó la formación de un sólido blanco-crema. Se mantuvo a reflujo durante tres horas con agitación y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de permanecer 2 horas en el freezer se disolvió el sólido con 100 ml de agua destilada y se extrajo con éter etílico (3 x 15 ml). A la fase acuosa se le agregó gota a gota ácido acético glacial hasta neutralidad, obteniendo un sólido amarillo pálido. Se filtró con Büchner (masa de sólido obtenido: 8,8047 g), se recrystalizó con mezcla de solventes metanol-agua; el punto de fusión medido fue: p.f.: 69-70°C (Rendimiento: 82%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C (Tabla 2.5).

Tabla 2.5: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 2,3 (s, 3H (4)); 3,7 (s, 3H (9)); 5,2 (s, 1H (2)); 7,1 (d, 2H (7)); 7,6 (d, 2H (6)).
^{13}C (CDCl_3): 25,6 (4); 43,8 (2); 48,9 (9); 113,9 (7); 119,1 (1); 123,4 (5); 129,2 (6); 157,4 (8); 203,9 (3).

2.2.1.6- Síntesis de 2-(4-clorofenil) 3-oxobutanonitrilo (Esquema 2.9)

Esquema 2.9

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio y ampolla de compensación) se colocaron 0,23 g de sodio metálico y 3 ml de etanol absoluto, calentándose a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 0,63 ml (0,75g, 5 mmoles) de 4-clorofenilacetonitrilo y 0,6 ml (0,55 g, 6,2 mmoles) de acetato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante dos horas con agitación y luego se llevó 2 horas al freezer, se disolvió el sólido con 15 ml de agua destilada y se extrajo con éter etílico (3 x 5 ml). A la fase acuosa se le agregó de a gotas ácido clorhídrico 10% hasta neutralidad, obteniendo un sólido blanco. Se filtró con Büchner (masa de sólido obtenido: 0,7992 g), se recristalizó con metanol obteniéndose un sólido blanco de p.f.: 118,5-119,5°C (Rendimiento: 71%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C (Tabla 2.6).

Tabla 2.6: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-(4-clorofenil) 3-oxobutanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 2,1 (s, 3H (4)); 4,6 (s, 1H (2)); 7,1 (d, 2H (7)); 7,4 (d, 2H (6)).
^{13}C (CDCl_3): 27,2 (4); 47,2 (2); 115,8 (1); 128,0 (5); 129,0 (7); 130,6 (6); 132,7 (8); 205,6 (3).

2.2.1.7- Síntesis de 2,3-difenil-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.10)

Esquema 2.10

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio y ampolla de compensación) se colocaron 2,3 g de sodio metálico y 30 ml de etanol absoluto; se calentó a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 5,7 ml (5,85 g, 50 mmoles) de fenilacetnitrilo y 8,9 ml (9,3 g, 62 mmoles) de benzoato de etilo. La reacción fue inmediata, con formación de un sólido color claro, se mantuvo a reflujo durante 2 horas y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se disolvió en 100 ml de agua, se acidificó con 9 ml de ácido acético glacial y se extrajo con éter etílico, obteniéndose una solución anaranjada. Se evaporó el éter en evaporador rotativo hasta la mitad de volumen, y se filtró con Büchner, obteniéndose 9,0672 g de un sólido anaranjado (p.f.: 88-93°C), que se recrystalizó desde mezcla de solventes metanol-agua, el punto de fusión medido fue: p.f: 94-95°C (Rendimiento: 75%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.7)

Tabla 2.7: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-metil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 5,2 (s, 1H (2)); 7,1-7,6 (m, 10H)
^{13}C (CDCl_3): 45,1 (2); 122,3 (1); 127,5 (5', 7'); 128,9 (5,6); 130,3 (4'); 129,2 (6'); 132,9 (7); 137,9 (4); 198,1 (3).

2.2.1.8- Síntesis de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.11)

Esquema 2.11

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio y ampolla de compensación) se colocaron 1,2 g de sodio metálico y 15 ml de etanol absoluto; se calentó a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 2,7 ml (2,74 g, 23,4 mmoles) de fenilacetnitrilo y 5,6 ml (4,75 g, 26,4 mmoles) de 4-metoxibenzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante 3 horas y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se disolvió en 50 ml de agua, se acidificó con 7 ml de ácido acético glacial y se extrajo con éter etílico, obteniéndose una solución anaranjada. Se evaporó el éter en evaporador rotativo hasta la mitad de volumen, y se filtró con Büchner, obteniéndose 1,4345 g de un sólido amarillo pálido (p.f.: 95-102°C), que se recristalizó desde mezcla de solventes metanol-agua obteniéndose un sólido blanco, el punto de fusión medido fue: p.f: 120-121°C (Rendimiento: 22%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.8)

Tabla 2.8: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-metil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 3,8 (s, 3H (8)); 5,0 (s, 1H (2)); 6,9-7,5 (m, 9H (5,5',6,6',7'))
^{13}C (CDCl_3): 46,1 (2); 56,2 (8); 114,5 (6); 117,8 (1); 126,9 (7') 127,6 (5'); 129,0 (6'); 129,5 (4); 130,9 (5); 132,5 (4'); 165,1 (7); 190,1 (3).

2.2.1.9- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.12)

Esquema 2.12

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio y ampolla de compensación) se colocaron 0,25 g de sodio metálico y 3,2 ml de etanol absoluto; se calentó a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 0,5 ml (0,50 g, 4,3 mmoles) de fenilacetronitrilo y 1 ml (1,19 g, 6,4 mmoles) de 4-clorobenzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante dos horas con agitación y luego se llevó a temperatura ambiente, dejándose reposar hasta el día siguiente. Luego de permanecer 2 horas en el freezer se disolvió el sólido con 15 ml de agua destilada y se extrajo con éter etílico (3x5 ml). A la fase acuosa se le agregó de a gotas ácido acético glacial hasta neutralidad, obteniendo un sólido amarillo pálido que se filtró con Büchner (masa de sólido obtenido: 1,2531 g) y se recrystalizó con mezcla de solventes metanol-agua obteniendo un sólido blanco, de p.f. 123-124°C (Rendimiento: 67%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.9).

Tabla 2.9: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3) 5,3 (s, 1H (2)); 7,2 -7,9 (m, 9H (5,5',6,6',7')).
^{13}C (CDCl_3): 45,9 (2); 117,8 (1); 128,6 (6); 128,8(5); 129,3 (6'); 129,6 (4'); 131,0 (5'); 133,1 (7); 133,2 (7'); 136,7 (4); 190,4 (3).

2.2.1.10- Síntesis de 3-fenil-2-(4-metoxifenil) 3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.13)

Esquema 2.13

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio y ampolla de compensación) se colocaron 2,3 g de sodio metálico y 30 ml de etanol absoluto, calentándose a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 6,8 ml (7,35 g, 50 mmoles) de 4-metoxifenilacetnitrilo y 9,75 g (65 mmoles) de benzoato de etilo. Se llevó a reflujo durante dos horas con agitación constante y se dejó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Luego de permanecer 2 horas en el freezer se disolvió en 30 ml de agua destilada y se extrajo con éter etílico (3 x 15 ml). A la fase acuosa se le agregó de a gotas ácido acético glacial hasta neutralidad, precipitando entonces un sólido amarillento, que se filtró con Büchner (masa de sólido obtenido: 10,373 g) y se recrystalizó desde mezcla de solventes metanol-agua. (p.f.: 81,0-82,0°C, Rendimiento: 82%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por NMR de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.10).

Tabla 2.10: Datos de RMN. ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 3-fenil-2-(4-metoxifenil) 3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 3,8 (s, 3H (8)); 5,3(s, 1H (2)); 6,9 (d, 2H (6')); 7,1 (d, 2H (5)); 7,6-7,9 (m, 5H (5,6,7)).	
^{13}C (CDCl_3): 45,4 (2); 57,8 (8); 114,3 (6'); 121,8 (4'); 124,2 (1); 128,3 (5'); 129,0 (5); 129,2 (6); 132,9 (7); 137,8 (4); 158,6 (7'); 198,2 (3).	

2.2.1.11- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanonitrilo (Esquema 2.14)

Esquema 2.14

En un balón de dos bocas (con refrigerante con bocha de cloruro de calcio a la salida y ampolla de compensación) se colocaron 0,46 g de sodio metálico y 6,0 ml de etanol absoluto, se calentó a reflujo con agitación magnética hasta disolución total del sodio. Desde la ampolla de compensación se agregó lentamente una mezcla de 1,26 ml (1,50 g, 10 mmoles) de 4-clorofenilacetonitrilo y 1,8 ml (1,86 g, 12,4 mmoles) de benzoato de etilo. Se mantuvo a reflujo durante dos horas con agitación y luego se llevó a temperatura ambiente, dejándose en reposo hasta el día siguiente. Luego de permanecer 2 horas en el freezer se disolvió el sólido con 30 ml de agua destilada y se extrajo con éter etílico (3 x 5 ml). A la fase acuosa se le agregó de a gotas ácido acético glacial hasta neutralidad, obteniendo un sólido anaranjado, que se filtró con Büchner (masa de sólido obtenido: 1,7023 g) y se recrystalizó con mezcla de solventes metanol-agua obteniendo un sólido blanco de punto de fusión 99-100°C (Rendimiento: 65 %).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.11).

Tabla 2.11: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para el 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanonitrilo.

^1H (CDCl_3): 5,2 (s, 1H (2)); 7,2 -7,9 (m, 9H (5,5',6,6',7))	
^{13}C (CDCl_3): 45,9 (2); 117,8 (1); 128,6 (6); 128,8(5); 129,3 (6); 129,6 (4'); 131,0 (5'); 133,1 (7); 133,2 (7'); 136,7 (4); 190,4 (3).	

2.2.2- Síntesis de β -cetoamidas

La técnica general de síntesis de las β -cetoamidas consiste en una reacción de hidratación de β -cetonitrilos en presencia de ácido polifosfórico (PPA)² como se muestra en el Esquema 2.15 y cuyo mecanismo se propone en el Esquema 2.16.

Esquema 2.15

Esquema 2.16

2.2.2.1- Síntesis de 3-fenil-3-oxopropanamida (Esquema 2.17)

Esquema 2.17

Se colocaron en un balón 1,0735g de 3-fenil-3-oxopropanonitrilo (7,40 mmol) y 25,8 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 40 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 100-105°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,5672 g de un sólido blanco de p.f. 109-111°C (Rendimiento: 47%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.12)

Tabla 2.12: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 3-fenil-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 3,90 (s, 2H (2)); 7,15 (s, 2H (N)); 7,4-8,0 (m, 5H (5,6,7))
¹³ C (DMSO): 45,3 (2); 128,9 (5); 128,5 (6); 133,1 (7); 136,7 (4); 171,3 (1); 194,2 (3)

2.2.2.2- Síntesis de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida (Esquema 2.18)

Esquema 2.18

Se colocaron en un balón 0,6895g de 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (3,94 mmol) y 14,3 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 20 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 140-143°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,5323 g de un sólido amarillo pálido de p.f. 142-144°C (Rendimiento: 70%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.13).

Tabla 2.13: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 3,78 (s, 2H (2)); 3,84 (s, 3H (8)); 7,1 (s, 2H (N)); 7,05 (d, 2H (6)); 7,93 (d, 2H (5))
<p>Chemical structure of 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropanamide with atoms numbered for NMR assignment. The benzene ring has carbons 4, 5, 6, 7 and a methoxy group (8). The propanamide chain has carbons 3, 2, and 1 (amide).</p>
¹³ C (DMSO): 44,8 (2); 55,8 (8); 114,2 (6); 129,0 (4); 129,8 (5); 165,0 (7); 171,2 (1); 193,5 (3)

2.2.2.3- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanamida (Esquema 2.19)

Esquema 2.19

Se colocaron en un balón 0,6263g de 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanonitrilo (3,49 mmol) y 13,1 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 18 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 144-145°C. Se recristalizó desde etanol obteniendo 0,4412 g de un sólido blanco de p.f. 145-146°C (Rendimiento: 64%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.14).

Tabla 2.14: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 3-(4-clorofenil)-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 3,85 (s, 2H (2)); 7,38 (s, 2H (N)); 7,70 (d, 2H (6)); 7,97 (d, 2H (5))
¹³ C (DMSO): 46,2 (2); 128,7 (6); 130,2 (5); 134,8 (4); 138,7 (7); 171,8 (1); 195,1 (3)

2.2.2.4- Síntesis de 2-fenil-3-oxobutanamida (Esquema 2.20)

Esquema 2.20

Se colocaron en un balón 3,0555 g de 2-fenil-3-oxobutanonitrilo (19,2 mmol) y 65,0 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 100 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 121-123°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 1,8690 g de un sólido blanco de p.f. 124-125°C (Rendimiento: 55%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.15)

Tabla 2.15: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2-fenil-3-oxobutanamida.

¹ H (DMSO): 2,13 (s, 3H (4)); 4,75 (s, 1H (2)); 7,2/7,7 (s, 2H (N)); 7,2-7,4 (m, 5H (6,7,8))
¹³ C (DMSO): 27,3 (4); 65,3 (2); 127,1 (8); 127,8 (6); 128,8 (7); 138,8 (5); 172,7 (1); 206,0 (3)

2.2.2.5- Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida (Esquema 2.21)

Esquema 2.21

Se colocaron en un balón 1,8902 g de 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanonitrilo (10,0 mmol) y 36,4 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 50 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 . Se agregaron 20 ml de CH_2Cl_2 , se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO_4 anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 124-126°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,8280 g de un sólido rosa pálido de p.f. 125-127°C (Rendimiento: 40%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ^1H y ^{13}C . (Tabla 2.16)

Tabla 2.16: Datos de RMN ^1H y ^{13}C (en ppm) para la 2-(4-metoxifenil)-3-oxobutanamida.

^1H (DMSO): 2,10 (s, 3H (4)); 3,85 (s, 3H (9)); 4,73 (s, 1H (2)); 6,97 (d, 2H (7)); 7,26 (d, 2H (6)); 6,0/7,0 (s, 2H (N))
^{13}C (DMSO): 27,1 (4); 56,5 (9); 62,1 (2); 114,4 (7); 130,1 (6); 131,1 (5); 159,1 (8); 171,0 (1); 205,5 (3)

2.2.2.6- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanamida (Esquema 2.22)

Esquema 2.22

Se colocaron en un balón 0,7992 g de 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanonitrilo (4,13 mmol) y 15,2 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 20 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 117-120°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,2010 g de un sólido amarillo pálido de p.f. 121-122°C (Rendimiento: 24%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.17)

Tabla 2.17: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2-(4-clorofenil)-3-oxobutanamida.

¹ H (DMSO): 2,15 (s, 3H (4)); 4,80 (s, 1H (2)); 7,31 (d, 2H (6)); 7,40 (d, 2H (7)); 6,0/7,0 (s, 2H (N))
¹³ C (DMSO): 27,8 (4); 66,3 (2); 128,9 (7); 130,5 (6); 132,7 (8); 136,9 (5); 173,1 (1); 206,2 (3)

2.2.2.7- Síntesis de 2,3-difenil-3-oxopropanamida (Esquema 2.23)

Esquema 2.23

Se colocaron en un balón 2,3204 g de 2,3-difenil-3-oxopropanonitrilo (10,5 mmol) y 35,1 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 50 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 165-169°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 1,3081 g de un sólido blanco de p.f. 170-171,5°C (Rendimiento: 52%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.18)

Tabla 2.18: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2,3-difenil-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 5,75 (s, 1H (2)); 7,2-8,0 (m, 10H (5,5',6,6',7,7'))
¹³ C (DMSO): 60,3 (2); 127,5 (7); 129,4 (6'); 128,0 (5'); 141,0 (4'); 128,2 (6); 128,9 (5); 132,7 (7); 172,1 (1); 195,6 (3).

2.2.2.8- Síntesis de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida (Esquema 2.24)

Esquema 2.24

Se colocaron en un balón 1,3146 g de 2-fenil-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (5,23 mmol) y 19,2 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 30 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 151-156°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 1,0301 g de un sólido blanco de p.f. 157-160°C (Rendimiento: 73%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.19)

Tabla 2.19: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2-fenil-3(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 3,83 (s, 3H (8)); 5,69 (s, 1H (2)); 7,0-8,0 (m, 9H (5,5',6,6',7'))
¹³ C (DMSO): 60,9 (2); 55,6 (8); 114,3 (6); 127,2 (7'); 128,4 (5'); 129,0 (4); 129,3 (6'); 129,8 (5); 140,4 (4'); 165,2 (7); 172,5 (1); 194,1 (3)

2.2.2.9- Síntesis de 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (Esquema 2.25)

Esquema 2.25

Se colocaron en un balón 1,2531 g de 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanonitrilo (4,90 mmol) y 17,5 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 30 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 162-165°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,5235 g de un sólido amarillo pálido de p.f. 165-167°C (Rendimiento: 39%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.20)

Tabla 2.20: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 3-(4-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 5,74 (s, 1H (2)); 7,2-8,0 (m, 9H (5,5',6,6',7'))
¹³ C (DMSO): 61,5 (2); 127,5 (7'); 128,1 (5'); 128,7 (6); 129,2 (6'); 130,4 (5); 135,0 (4); 138,3 (7); 140,5 (4'); 173,2 (1); 195,3 (3)

2.2.2.10- Síntesis de 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida (Esquema 2.26)

Esquema 2.26

Se colocaron en un balón 1,2554 g de 3-fenil-2-(4-metoxifenil)-3-oxopropanonitrilo (5,0 mmol) y 16,8 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 30 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 180-184°C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,672 g de un sólido amarillo pálido de p.f. 185-187°C (Rendimiento: 50%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.21)

Tabla 2.21: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 3-fenil-2(4-metoxifenil)-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 3,73 (s, 3H (8)); 5,68 (s, 1H (2)); 6,9-8,0 (m, 9H (5,5',6,6',7))
¹³ C (DMSO): 60,5 (2); 55,3 (8); 114,8 (6'); 128,4 (6); 128,8 (5); 130,6 (5'); 132,7 (4'); 133,1 (7); 136,7 (4); 159,5 (7'); 171,1 (1); 193,2 (3)

2.2.2.11- Síntesis de 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (Esquema 2.27)

Esquema 2.27

Se colocaron en un balón 1,1256 g de 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanonitrilo (4,4 mmol) y 16,7 g de PPA. La mezcla fue calentada con agitación en baño de agua a 100°C durante 30 minutos. Sobre esta solución se agregaron 23 g de hielo manteniendo la agitación durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se retiró del baño, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃. Se agregaron 20 ml de CH₂Cl₂, se decantaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se juntaron los extractos orgánicos y se lavaron con agua destilada (2x15 ml). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro, eliminando luego el solvente por medio de un evaporador rotatorio. Se obtuvo de este modo un sólido amarillento de p.f. 183-186 °C. Se recrystalizó desde etanol obteniendo 0,5541 g de un sólido blanco de p.f. 187-188°C (Rendimiento: 46%).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.22)

Tabla 2.22: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2-(4-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida.

¹ H (DMSO): 5,79 (s, 1H (2)); 7,3-8,0 (m, 9H (5,5',6,6',7))
¹³ C (DMSO): 61,7 (2); 128,2 (6); 128,7 (5); 129,3 (6'); 131,0 (5'); 133,0 (7'); 133,5 (7); 136,9 (4); 138,5 (4'); 173,0 (1); 195,3 (3)

2.2.2.12- Síntesis de 2,3-dibromo-2-fenil-3-hidroxibutanamida (Esquema 2.28)⁵

Esquema 2.28

Se colocaron en un tubo de reacción 53,5 mg de 2-fenil-3-oxobutanamida (0,302 mmol) y 4 ml de cloroformo. La mezcla fue enfriada en baño de hielo con agitación magnética. Se agregaron gota a gota desde ampolla de compensación 4,0 ml de solución 0,090 M de Br₂ en cloroformo (0,36 mmol). El agregado se hizo en un tiempo total de 10 minutos. Se mantuvo la agitación durante 2 horas en baño de hielo. La solución amarillenta obtenida se lavó con solución acuosa 5% de bisulfito de sodio para eliminar el exceso de Br₂. Se lavó dos veces más con agua destilada, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el cloroformo. Se obtuvo un sólido crudo amarillento (99,7 mg, rendimiento crudo 98%), el cual no fue purificado debido a que se descompuso al utilizar los métodos tradicionales de purificación. Los espectros de masa, ¹HRMN y ¹³CRMN fueron medidos a partir de este sólido crudo, verificando que contenía mayoritariamente una sustancia acompañada de pequeñas cantidades de impurezas (ver sección 3B.3).

La estructura del compuesto sintetizado fue confirmada por RMN de ¹H y ¹³C. (Tabla 2.23)

Tabla 2.23: Datos de RMN ¹H y ¹³C (en ppm) para la 2,3-dibromo-2-fenil-3-hidroxibutanamida.

¹ H (CDCl ₃): 2,42 (s, 3H (4)); 2,7 (s ancho, 1H (O)); 6,87 (s, 2H (N)); 7,3-7,6 (m, 5H (6,7,8))
¹³ C (CDCl ₃): 27,1 (4); 71,7 (2); 77,5 (3); 128,8 (8); 129,0 (6); 129,5 (7); 135,2 (5); 169,9 (1)

En la Tabla 2.24 se detalla la numeración dada a las once β -cetoamidas sintetizadas.

Tabla 2.24: Estructura y numeración asignada para las β -cetoamidas en estudio.

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
I		VII	
II		VIII	
III		IX	
IV		X	
V		XI	
VI			

2.3- Técnicas de Caracterización e Identificación de los Productos Obtenidos

2.3.1- Cromatografía Gaseosa-Espectrometría de Masa

Las determinaciones fueron realizadas inyectando soluciones metanólicas (1 μ l, concentración 5 mg/ml) en un Cromatógrafo Gaseoso HP 5890 acoplado a un detector selectivo de masa HP 5972A bajo las siguientes condiciones:

- Columna: HP5-MS, 30m x 0.25mm x 5 μ m.
- Gas portador: hidrógeno, 0,6 mililitros/minuto.
- Temperaturas seleccionadas:
 - Inyector: 150°C, 175°C y 200°C.
 - Horno: 40°C (5 min), 20°C /min, 290°C.
 - Interfase: 300°C.
 - Fuente iónica: 280°C.
- Energía electrónica: 70 eV.
- La presión en el espectrómetro de masa, 10^{-5} torr, previene reacciones ión-molécula.

2.3.2- Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H fueron realizados utilizando un equipo Bruker 300, de 300,13 MHz para ^1H , grad. Z y controlador de temperatura.

El espectro típico ^1H RMN se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones:

- Ancho espectral: 4000 Hz.
- Scan por espectro: 8-16.
- Tiempo de adquisición: 2 s.
- Resolución digital: 0,39 Hz/punto.
- Concentración de las muestras: entre 20 y 40 mg/ml, dependiendo del caso.
- Temperatura: entre 25°C y 45°C, dependiendo del caso.

Se utilizaron solventes deuterados (CDCl_3 y DMSO-d_6) y tetrametilsilano (TMS) como referencia.

El contenido de cada forma tautomérica fue calculado a partir de la intensidad del pico integrado de las correspondientes señales del metino (o metileno en algunos casos) y del hidroxilo enólico.

Por otro lado, los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C se registraron con un espectrómetro Varian Mercury Plus, 200 MHz, operando a 4,5 T.

Dichos espectros se realizaron a partir de soluciones de DMSO-d_6 a 25°C. Las condiciones espectrales fueron las siguientes:

- Ancho espectral: 10559 Hz.
- Scan por espectro: 512-1000.
- Tiempo de adquisición: 1,303 s.
- Resolución digital: 1,29 Hz/punto.
- Concentración de las muestras: 40 mg/ml.

2.3.3- Análisis Estadístico

Los cálculos de regresión y errores se llevaron a cabo usando el programa Origin 8.0®. Los detalles de dichos cálculos se muestran en el Apéndice 2.

2.4- Métodos de Cálculo de Química Cuántica Utilizados

A continuación se desarrollan de manera breve algunos conceptos de los métodos empleados en el presente Trabajo de Tesis, todos ellos de naturaleza mecano cuántica, ya que todos los métodos utilizados corresponden a la *Teoría sobre Estructura Electrónica*, y no se utilizó ningún método propio de la *Mecánica Molecular*. Los cálculos de las energías de las diferentes formas tautoméricas se llevaron a cabo utilizando el programa Gaussian 03^{®6}, haciendo una pre-optimización de las estructuras usando el programa Gabedit 2.2.0⁷.

2.4.1- Métodos *ab initio*

2.4.1.1- Generalidades

La teoría *ab initio* se basa en el cálculo de la ecuación de Schrödinger sin realizar ningún desprecio matemático, utilizando además un número pequeño de constantes físicas, tales como la velocidad de la luz (c), las cargas (Z) y masas (m) de los electrones y núcleos y la constante de Planck (h). Sin embargo, esta ecuación es tan compleja que es necesario suponer alguna forma explícita para su solución y por lo tanto no se obtiene una forma general como se desea. Estas restricciones hacen que la energía total que se obtiene no sea exacta⁸.

La ecuación de Schrödinger independiente del tiempo se formula como:

$$\mathbf{H}_{\text{tot}} \Psi_{\text{tot}} = E_{\text{tot}} \Psi_{\text{tot}} \quad \text{Ecuación 2.1}$$

Aquí el Hamiltoniano total ($\mathbf{H}_{\text{tot}}$) describe la posición de los núcleos atómicos y todas las interacciones entre los núcleos y los electrones que componen la molécula. En este sentido, el Hamiltoniano es el equivalente matemático de la estructura química de la molécula. La función de onda total (Ψ_{tot}) representa la distribución simultánea de todos los electrones en el campo de todos los núcleos. Finalmente, E_{tot} especifica la energía total del sistema.

Debido a que la masa de los núcleos atómicos es mucho mayor que la de los electrones, Born y Oppenheimer sugirieron separar las contribuciones electrónicas de las nucleares en la ecuación de Schrödinger, donde la parte electrónica de esta ecuación puede ser resuelta para un núcleo atómico estacionario donde la geometría se considera un conjunto de parámetros variables. Las optimizaciones por gradientes de geometría harán variar los parámetros geométricos hasta encontrar la mejor estructura molecular. Si se necesita conocer las características vibracionales, entonces debemos resolver la ecuación de Schrödinger nuclear⁹. Para resolver la ecuación electrónica de Schrödinger es necesario especificar qué

tipo de Hamiltoniano se usa. Generalmente, se usa un Hamiltoniano no relativista que ignora los efectos relativistas que los electrones pueden experimentar, ya que estos efectos se consideran constantes en los electrones y entonces se cancelan entre ellos al calcular diferencias de energía.

2.4.1.2- Método de Hartree Fock

El método denominado Hartree Fock (HF) tiene como premisa la distribución de pares de electrones, uno con spin α y otro con spin β , en los orbitales moleculares disponibles. Se supone que la función de onda total polielectrónica puede construirse a partir de funciones de onda monoeléctricas. Así, la ecuación de Schrödinger, que es una ecuación de onda polielectrónica, se convierte por aplicación de la teoría HF en varias ecuaciones de onda monoeléctricas (ecuaciones HF):

$$\mathbf{F}_i \Phi_i = \varepsilon_i \Phi_i$$

Ecuación 2.2

En las ecuaciones HF el operador de Fock ($\mathbf{F}$) describe las interacciones que un electrón experimenta en el campo generado por el resto de los electrones y los núcleos atómicos. Las funciones de onda ϕ_i son los orbitales moleculares (OM). La energía orbital (ε_i) corresponde a la energía con la cual el electrón está unido a la molécula. El método de Hartree-Fock, aproxima la función de onda como un producto antisimétrico (determinante de Slater) de spin-orbitales monoeléctricos, y proporciona los mejores orbitales espaciales incluidos en los spin-orbitales. Los cálculos de Hartree-Fock se hacen generalmente desarrollando cada orbital como una combinación lineal de funciones de base, y resolviendo iterativamente las ecuaciones de Hartree-Fock¹⁰.

Estos cálculos son realizados utilizando el algoritmo de Roothaan y se lo conoce como proceso del campo autoconsistente (Self Consistent Field o SCF), ya que el campo creado alrededor del electrón por la presencia del resto de los electrones y los núcleos atómicos de la molécula es variado hasta lograr la autoconsistencia.

2.4.2- Teoría del Funcional de Densidad (DFT)

2.4.2.1- Generalidades

Los primeros orígenes de esta teoría se encuentran en el método estadístico desarrollado por Thomas y Fermi en 1920^{11,12}, en donde un sistema de electrones se considera análogo a un fluido homogéneo clásico, y en tal proposición, la densidad electrónica es de fundamental importancia. Posteriormente, en 1964, Hohenberg y Kohn publicaron un trabajo relevante con el que demostraron la siguiente relación entre la

densidad electrónica y el estado de energía fundamental de un gas de electrones inhomogéneo¹³. “Para un gas de electrones con densidad $\rho(r)$ que se encuentra en un campo de potencial $V(r)$, existe un funcional universal de la densidad, $F[\rho(r)]$, independiente de $V(r)$, tal que la expresión:

$$E_0 = \int V(r) \rho(r) dr + F[\rho(r)] \quad \text{Ecuación 2.3}$$

tiene como valor mínimo el estado de energía fundamental asociado a $V(r)$ correcto”. El funcional F no debe confundirse con el operador de Fock, denotado como $\mathbf{F}$.

La Ecuación 2.3 denominada ecuación de Hohenberg-Kohn, es semejante a la ecuación de Hartree-Fock expresada de la forma,

$$E_0 = 2 \sum \sum h_{ji}^{\phi} \rho_{ij} + \sum \sum (2J_{ij}^{\phi} - K_{ij}^{\phi}) \rho_{ij} \quad \text{Ecuación 2.4}$$

ya que en ambas el primer término corresponde a las energías monoeléctricas del sistema químico bajo estudio y el segundo término se refiere a las interacciones electrón-electrón expresadas de manera diferente.

Una diferencia fundamental entre estas dos teorías es que el término funcional de la densidad $F[\rho(r)]$ incluye tanto el intercambio de electrones como la energía de correlación electrónica, que HF no tiene en cuenta. Posteriormente, en 1965, Kohn y Sham¹⁴ publicaron un formalismo que permite obtener $\rho(r)$ y por lo tanto calcular E_0 . La propuesta incluye la solución a las “ecuaciones de Kohn-Sham”

$$h_{eff}^{KS} \psi_i(r) = \varepsilon_i \psi_i(r); \quad i = 1, 2, 3, \dots, n \quad \text{Ecuación 2.5}$$

donde h_{eff}^{KS} es el operador orbital monoeléctrico Kohn-Sham y ε_i las energías orbitales de Kohn-Sham. La densidad se obtiene a partir de $\psi_i(r)$ según:

$$\rho(r) = \sum_i |\psi_i(r)|^2 \quad \text{Ecuación 2.6}$$

Estas ecuaciones muestran una considerable semejanza con las ecuaciones de Hartree-Fock. Sin embargo hay una diferencia profunda entre estas dos teorías y es que el operador KS, a diferencia del de HF, contiene un término que intenta considerar la energía de correlación mediante la ecuación:

$$h_{eff}^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_C(r) + \mu_{xc}(r) \quad \text{Ecuación 2.7}$$

donde $-\frac{1}{2} \nabla^2$ es el operador de energía cinética, $V_C(r)$ es el potencial electrostático compuesto o potencial de Coulomb y μ_{xc} es el potencial de intercambio-correlación. μ_{xc} consta de dos elementos: uno es el

intercambio de electrones tal como se encuentra en la ecuación de HF y el otro es la correlación electrónica, que está ausente en el formalismo de HF.

2.4.2.2- Métodos DFT

La energía de intercambio-correlación es una cantidad que debe obtenerse por aproximación. Durante los últimos años la teoría DFT ha evolucionado sustancialmente. La Aproximación de la Densidad Local (LDA) fue la primera teoría que incluía componentes primitivos del intercambio y la correlación electrónica. Luego Becke incrementó la porción del intercambio en el formalismo LDA con un funcional de gradiente corregido, denominado B88¹⁵. Casi simultáneamente, Lee, Yang y Parr desarrollaron un funcional de gradiente corregido para la correlación denominado LYP¹⁶. Posteriores modificaciones sobre el funcional de la energía de intercambio han incluido consideraciones por los efectos de la energía de intercambio exacta, a partir de lo que se desarrolló un nuevo funcional de energía conocido como “funcional triparametrizado de Becke”¹⁷. Cuando este se combina con el funcional de correlación LYP, resulta el método DFT que se conoce como B3LYP. Este funcional triparametrizado también ha sido combinado con otros funcionales de correlación como los desarrollados por Perdew y Wang^{18,19} (P86 y PW91). A continuación se detallan algunos de los funcionales explicados anteriormente:

LDA	$E_{XC} = [E_X^{LDA} + E_C^{LDA}]$	Ecuación 2. 8
B88	$E_{XC} = [E_X^{LDA} + E_C^{LDA}] + [\Delta E_X^{B88}]$	Ecuación 2.9
BLYP	$E_{XC} = [E_X^{LDA} + E_C^{LDA}] + [\Delta E_X^{B88}] + [\Delta E_C^{LYP}]$	Ecuación 2.10
B3LYP	$E_{XC} = [E_X^{LDA} + E_C^{LDA}] + a_0 [\Delta E_X^{eX}] + a_X [\Delta E_X^{B88}] + a_C [\Delta E_C^{LYP}]$	Ecuación 2.11
8B3PW91	$E_{XC} = [E_X^{LDA} + E_C^{LDA}] + a_0 [\Delta E_X^{eX}] + a_X [\Delta E_X^{B88}] + a_C [\Delta E_C^{PW91}]$	Ecuación 2.12

2.5- Referencias

1. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego; *Pureification of Laboratory Chemicals*; Tercera Edición,, Pergamon Press, 1988.
2. Charles R. Hauser, Charles J. Eby; *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79 (3), 725–727
3. Coan, S. B.; Becker, E. I.; *Org. Synthesis, Coll. Vol. 4*; 1963, 174.; Julian, P. L.; Oliver, J. J.; Kimball, R. H.; Pike, A. B.; Jefferson, G. D.; *Org. Synthesis, Coll. Vol. 2*; 1963, 487.
4. *Vogel's; Textbook of Practical Organic Chemistry*; Fifth Edition, 1989, 1077.
5. *Vogel's; Textbook of Practical Organic Chemistry*; Fifth Edition, 1989, 511.
6. Gaussian 03, Revision B.03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. B.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudin, K.; Burant, J.; Millam, J.; Iyengar, S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, R.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J.; Hratchian, H.; Cross, J.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.; Yazyev, A.; Austin, R.; Cammi, C.; Pomelli, J. W.; Ochterski, P. Y.; Ayala, K.; Morokuma, G. A.; Voth, P.; Salvador, J. J.; Dannenberg, V. G.; Zakrzewski, S.; Dapprich, A. D.; Daniels, M. C.; Strain, O.; Farkas, D. K.; Malick, A. D.; Rabuck, K.; Raghavachari, J. B.; Foresman, J. V.; Ortiz, Q.; Cui, A. G.; Baboul, S.; Clifford, J.; Cioslowski, B. B.; Stefanov, G.; Liu, A.; Liashenko, P.; Piskorz, I.; Komaromi, R. L.; Martin, D. J.; Fox, T.; Keith, M. A.; Al-Laham, C. Y.; Peng, A.; Nanayakkara, M.; Challacombe, P. M. W.; Gill, B.; Johnson, W.; Chen, M. W.; Wong, C.; Gonzalez, R.; Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003.
7. Gabedit.exe 2.2.0; Graphical User Interface to GAMESS-US, Gaussian, Molcas, Molpro, MPQC, PCGameSS and Q-Chem computational chemistry packages; Copyright © 2002-2009 Abdul-Rahman Allouche. All rights reserved.
8. G.N. Zamarbide Tesis Doctoral. UNSL. 1999.
9. Pople, J.A.; Krishnan, R.; Schlegel, H. B.; DeFrees, D.; Binkley, J.S.; Frisch, M.J.; Whiteside, R.F.; Hout, R.F.; Henre, W.J., *Int. J. Quantum Chem., Symp.*; 1981, 15, 269.
10. Levine, I. N.; *Química Cuántica*; Prentice Hall, 5 ed, Madrid, 2001 pp. 467.
11. Thomas, L.H.; *Proc. Cambridge Phil. Soc.*; 1927, 23, 542.
12. Fermi, E.; *Introduzione alla Fisica Atomica*; Zanichelli, Bologna, 1928.

13. Honenberg, P.; Khon, W.; Phys. Rev. B; 1964, 136, 864.
14. Khon, W.; Sham, L. J.; Phys. Rev. A; 1965, 140, 1133.
15. Becke, A.D.; Phys. Rev. A; 1988, 38, 3098.
16. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; Phys. Rev. B., 1988, 37, 785.
17. Becke, A. D.; J. Chem. Phys.; 1993, 98, 5648.
18. Perdew, J. P.; Phys. Rev. B.; 1986, 33, 8822.
19. Perdew, J. .; Burke, K.; Wang, Y.; Phys. Rev. B.; 1996, 54, 16533.

Capítulo 3 – Parte A

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTUDIO DEL TAUTOMERISMO DE β -CETOAMIDAS EN FASE GASEOSA POR MS

*“Lo importante en ciencia no es tanto obtener nuevos hechos
como descubrir nuevas formas de pensar sobre ellos.”*

William Bragg

Físico británico (1890-1971)

3A- Estudio del Tautomerismo de β -cetoamidas en Fase Gaseosa por MS

La relevancia de los datos por espectrometría de masa en el estudio de los equilibrios tautoméricos depende exclusivamente de que no ocurra la tautomerización del ión molecular en fase gaseosa, o que pueda ser ignorada. La importancia de este punto radica en las diferentes propiedades fisicoquímicas de las especies iónicas, radicalarias y neutras, que podría ser la posible razón de la distorsión de resultados y la pérdida del poder predictivo de esta metodología.

Se ha demostrado, en el caso del equilibrio ceto-enólico de una serie de compuestos carbonílicos y tiocarbonílicos¹⁻⁸, que no existe interconversión significativa de las formas tautoméricas en fase gaseosa en el espectrómetro de masa por impacto electrónico (los iones moleculares, M^+ , no sufren tautomerización unimolecular).

Además, en experimentos de GC/MS, una vez que el solvente es separado luego de la inyección en el puerto de inyección del cromatógrafo gaseoso, los mecanismos de tautomerización (inter, bi o unimolecular) no parecerían tener lugar incluso sin haber separación de los tautómeros dentro de la columna cromatográfica (bajo las condiciones experimentales elegidas). Estas conclusiones tienen soporte experimental a través del estudio de cambios de temperatura de la fuente iónica (su efecto es prácticamente nulo) y por cambios de temperatura en el puerto de inyección del cromatógrafo, observándose, en este último caso, un efecto notorio sobre el equilibrio tautomérico, hecho que se vio reflejado en los correspondientes cálculos de los calores de tautomerización^{1,6-8}. De hecho, el tautomerismo tendría lugar muy rápidamente en el puerto de inyección bajo las condiciones de trabajo.

La separación de los tautómeros en las columnas analíticas es usualmente muy dificultosa. Consecuentemente, los diferentes caminos de fragmentación de las distintas formas tautoméricas se pueden utilizar en la identificación de los correspondientes isómeros individuales^{1,6-8}. Por esta razón y debido a la gran similitud entre los espectros de masa (de bases de datos comerciales) y los espectros obtenidos por CG/MS (la separación en CG no contribuiría a la compleja distribución de energía interna de los iones formados en la fuente de iones), la separación analítica no ha sido considerada crítica para el presente trabajo.

Una vez demostrada la utilidad de la espectrometría de masa para el estudio de los equilibrios ceto-enólico y amido-imidol^{1,2}, se procedió a evaluar, a través de esta metodología, la ocurrencia de los diferentes equilibrios tautoméricos presentes en una serie de β -cetoamidas seleccionadas.

Para ello se analizaron exhaustivamente los espectros de masa de las mismas. El Esquema 3A.1 muestra las posibles formas tautoméricas para las β -cetoamidas.

Esquema 3A.1

En el caso de los compuestos **IV**, **V** y **VI** existen además las enolamidas y enolimidos con doble enlace C3-C4, las cuales se denominarán de ahora en más 3-enolamidas y 3-enolimidos (Esquema 3A.2).

Esquema 3A.2

En base a los resultados obtenidos de cálculos teóricos (que se desarrollarán en detalle en la Sección 3A.4), puede estimarse que las formas tautoméricas cetoenamina, enolenamina y enolimol no contribuyen significativamente a los equilibrios, dado el elevado valor de energía relativa que presentan (en todos los casos superior a +17 Kcal/mol). Puede predecirse, entonces, que las especies mayoritarias en los equilibrios tautoméricos considerados son cetoamida, enolamida y cetoimidol.

Respecto de los estereoisómeros (E, Z), se ha demostrado en estudios previos que cuando no existe la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno intramoleculares el isómero E es el más estable¹², debido a la menor interacción estérica presente en esta estructura. De existir esa posibilidad, como es el caso de las β-cetoamidas, el isómero Z sería el favorecido. Asimismo, se han llevado a cabo cálculos DFT a fin de evaluar las estabildades de los diferentes tautómeros, los cuales confirman dicha aseveración (ver Sección 3A.4).

3A.1- Análisis de los Espectros de Masa de las β -cetoamidas Sustituidas I a XI

A continuación, se analizarán en forma individual los espectros de masa de las β -cetoamidas sintetizadas a fin de evaluar la ocurrencia de los diferentes tautómeros y asignarles fragmentos específicos.

3A.1.1- 3-fenil-3-oxopropanamida (I)

La Figura 3A.1 muestra el espectro de masa de la 3-fenil-3-oxopropanamida (I).

Figura 3A.1: Espectro de masa el compuesto I.

Los iones a m/z 86 (pérdida de fenilo por ruptura α), m/z 146 y 118 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 120 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas: cetoamido, enolamido y cetoimidol. (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5)

El pico a m/z 105 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enolamido (Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El pico correspondiente a m/z 129 (pérdida de H_2O y NH_2) sólo puede ser racionalizado a partir del tautómero enolamido (Esquema 3A.4).

El pico a m/z 136 se podría asignar (como se ha hecho previamente en otros trabajos en el estudio del tautomerismo de amidas) a la pérdida de HCN a partir de la estructura cetoimidol^{1,2}. El pico a m/z 135 (M-28) puede atribuirse a la pérdida de CO por medio de una fragmentación inespecífica impulsada por la formación de un producto estable. La baja abundancia del pico m/z 136 sumada a la contribución isotópica del ión m/z 135 hace que no se pueda medir con precisión la contribución del tautómero cetoimidol.

El pico (M-17)⁺ no puede ser considerado únicamente como pérdida de OH, dado que también puede provenir de un reordenamiento de hidrógeno seguido de pérdida de NH₃. En este sentido, los experimentos llevados a cabo con metanol-d₁ no demostraron especificidad en la fragmentación y no se ha considerado a este pico en el presente análisis del equilibrio tautomérico.

Esquema 3A.3

Esquema 3A.4

Esquema 3A.5

3A.1.2- 3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (II)

La Figura 3A.2 muestra el espectro de masa de la 3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (II).

Figura 3A.2: Espectro de masa el compuesto II.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto I.

Los iones a m/z 86 (pérdida de *p*-metoxifenilo por ruptura α), m/z 176 y 148 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 150 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas: cetoamido, enlamido y cetoimidol. (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5)

El pico a m/z 135 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del tautómero enlamido (Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El pico correspondiente a m/z 159 (pérdida de H_2O y NH_2) sólo puede ser racionalizado a partir del tautómero enlamido (Esquema 3A.4).

El pico a m/z 165 puede asignarse a la pérdida inespecífica de CO.

3A.1.3- 3-(*p*-clorofenil)-3-oxopropanamida (III)

La Figura 3A.3 muestra el espectro de masa de la 3-(*p*-clorofenil)-3-oxopropanamida (III).

Figura 3A.2: Espectro de masa el compuesto III.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto I.

Los iones a m/z 86 (pérdida de *p*-clorofenilo por ruptura α), m/z 180 y 152 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 154 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas: cetoamido, enolamido y cetoimidol.

El pico a m/z 139 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del tautómero enolamido (Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El pico correspondiente a m/z 163 (pérdida de H_2O y NH_2) sólo puede ser racionalizado a partir del tautómero enolamido (Esquema 3A.4).

El pico a m/z 169 puede asignarse a la pérdida inespecífica de CO.

3A.1.4- 2-fenil-3-oxobutanamida (IV)

La Figura 3A.4 muestra el espectro de masa de la 2-fenil-3-oxobutanamida (IV).

Figura 3A.4: Espectro de masa el compuesto IV.

En este caso, además de los tautómeros considerados hasta el momento, se tendrá que evaluar la posible existencia del tautómero 3-enolamida (Esquema 3A.2).

Los iones a m/z 160 y 132 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 134 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática pueden justificarse a partir de todas las formas tautoméricas por mecanismos de fragmentación análogos a los planteados para el compuesto I (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El ion a m/z 162 (pérdida de metilo por ruptura α) se puede justificar (por medio de fragmentaciones análogas a las planteadas para I) a partir de tres formas tautoméricas: cetoamido, 2-enolamido y cetoimidol.

El ion m/z 43 puede asignarse las formas tautoméricas cetoamido, cetoimidol (ruptura α a carbonilo) y 3-enolamido (Esquema 3A.6). Otros picos asignables a estas tres formas tautoméricas son m/z 90 y 135 (Esquema 3A.7).

Esquema 3A.6

Esquema 3A.7

El ion m/z 143 (pérdida de 34 uma) puede ser racionalizado únicamente a partir de las formas enólicas 2 y 3 (Esquemas 3A.8 y 3A.9)

Esquema 3A.8

Esquema 3A.9

Puede verse en este caso que la pérdida de CO (m/z 149) es mucho menor a la de los compuestos **I**, **II** y **III**. Esto puede interpretarse considerando la dificultad que impone la presencia del fenilo a dicha pérdida. El pico a m/z 150 se podría asignar a la pérdida de HCN a partir de la estructura cetoimidol, pero su abundancia es baja.

3A.1.5- 2-(*p*-metoxifenil)-3-oxobutanamida (**V**)

La Figura 3A.5 muestra el espectro de masa de la 2-(*p*-metoxifenil)-3-oxobutanamida (**V**).

Figura 3A.5: Espectro de masa el compuesto **V**.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto **IV**.

Los iones a m/z 190 y 162 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 164 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática pueden justificarse a partir de todas las formas tautoméricas por mecanismos análogos a los planteados para el compuesto **I** (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

Los iones m/z 43, 120 y 165 pueden asignarse las formas tautoméricas cetoamido, cetoimidol y 3-enolamido (análogo a lo planteado para **IV**, Esquemas 3A.6 y 3A.7).

El ion m/z 173 (pérdida de 34 uma) puede ser racionalizado únicamente a partir de las formas enólicas 2 y 3 (análogo a lo planteado para **IV**, Esquemas 3A.8 y 3A.9)

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto **IV**, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 179) y a HCN (m/z 180) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.6- 2-(*p*-clorofenil)-3-oxobutanamida (VI)

La Figura 3A.6 muestra el espectro de masa de la 2-(*p*-clorofenil)-3-oxobutanamida (VI).

Figura 3A.6: Espectro de masa el compuesto VI.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto **IV**. Los iones a m/z 194 y 166 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 168 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática pueden justificarse a partir de todas las formas tautoméricas por mecanismos análogos a los planteados para el compuesto **I** (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

Los iones m/z 43, 124 y 169 pueden asignarse las formas tautoméricas cetoamido, cetoimidol y 3-enolamido (análogo a lo planteado para **IV**, Esquemas 3A.6 y 3A.7).

El ion m/z 177 (pérdida de 34 uma) puede ser racionalizado únicamente a partir de las formas enólicas 2 y 3 (análogo a lo planteado para **IV**, Esquemas 3A.8 y 3A.9).

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto **IV**, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 183) y a HCN (m/z 184) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.7- 2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII)

La Figura 3A.7 muestra el espectro de masa de la 2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII).

Figura 3A.7: Espectro de masa el compuesto VII.

Los iones a m/z 162 (pérdida de fenilo por ruptura α), m/z 222 y 194 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 196 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas cetoamido, enolamido y cetoimidol por medio de mecanismos de fragmentación análogos a los del compuesto I (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El pico a m/z 105 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enolamido (análogo a lo ocurrido con el compuesto I, Esquemas 3A.3 y 3A.5).

A diferencia de lo ocurrido con los compuestos I a VI, el ion correspondiente a la pérdida de H_2O y NH_2 no puede asignarse en este caso a las formas enólicas dado que no existen mecanismos racionales que lo permitan. Sin embargo, el ion m/z 101 sólo pudo ser asignado a la forma enolamido por medio de la pérdida de NH_3 , CO_2 y fenilo (Esquema 3A.10)^a. En principio, no quedaría claro cuál de los dos anillos es el

^a Cabe aclarar que en los compuestos I a VI este pico también está presente pero no es exclusivo del tautómero enolamido, ya que también puede provenir de la forma cetoamido por medio de reordenamientos específicos que involucran hidrógenos del CH_2 (I, II y III) o del CH_3 (IV, V y VI).

que se pierde en la última ruptura (el de la posición C2 o el de la posición C3); pero debido a resultados obtenidos al estudiar 2,3-difeniloxopropanamidas sustituidas (compuestos **VIII** a **XI**) puede suponerse que la pérdida de CO₂ y de fenilo se da en un solo paso concertado con pérdida del anillo aromático unido a C2.

Esquema 3A.10

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto **IV**, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 211) y a HCN (m/z 212) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.8- 2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII)

La Figura 3A.8 muestra el espectro de masa de la 2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII).

Figura 3A.8: Espectro de masa el compuesto VIII.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto VII.

Los iones a m/z 162 (pérdida de *p*-metoxifenilo por ruptura α), m/z 252 y 224 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 226 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas cetoamido, enlamido y cetoimidol por medio de mecanismos de fragmentación análogos a los del compuesto I (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El pico a m/z 135 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enlamido (análogo a lo ocurrido con el compuesto I, Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El ion m/z 131 sólo pudo ser asignado a la forma enlamido por medio de la pérdida de NH_3 , CO_2 y fenilo (análogo a lo ocurrido con el compuesto VII, Esquema 3A.10). El ión a m/z 101 (proveniente de la pérdida del *p*-metoxifenilo en posición C3) tiene una abundancia apreciablemente menor al de m/z 131, lo cual apoya la suposición de que el anillo que se pierde es el de la posición C2 (Esquema 3A.10).

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto IV, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 241) y a HCN (m/z 242) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.9- 3-(*p*-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX)

La Figura 3A.9 muestra el espectro de masa de la 3-(*p*-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX).

Figura 3A.9: Espectro de masa el compuesto IX.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto VII. Los iones a m/z 162 (pérdida de *p*-clorofenilo por ruptura α), m/z 256 y 228 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o $\text{HOC}=\text{NH}^+$), m/z 230 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas cetoamido, enolamido y cetoimidol por medio de mecanismos de fragmentación análogos a los del compuesto I (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El pico a m/z 139 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enolamido (análogo a lo ocurrido con el compuesto I, Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El ion m/z 135 sólo pudo ser asignado a la forma enolamido por medio de la pérdida de NH_3 , CO_2 y fenilo (análogo a lo ocurrido con el compuesto VII, Esquema 3A.10). El ión a m/z 101 (proveniente de la pérdida del *p*-clorofenilo en posición C3) tiene una abundancia apreciablemente menor al de m/z 135, lo cual apoya la suposición de que el anillo que se pierde es el de la posición C2 (Esquema 3A.10).

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto IV, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 245) y a HCN (m/z 246) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.10- 3-fenil-2-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (X)

La Figura 3A.10 muestra el espectro de masa de la 3-fenil-2-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (X).

Figura 3A.10: Espectro de masa el compuesto X.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto **VII**. Los iones a m/z 192 (pérdida de fenilo por ruptura α), m/z 252 y 224 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 ($CONH_2^+$ o $HOC=NH^+$), m/z 226 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas cetoamido, enolamido y cetoimidol por medio de mecanismos de fragmentación análogos a los del compuesto **I** (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El pico a m/z 105 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enolamido (análogo a lo ocurrido con el compuesto **I**, Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El ion m/z 101 sólo pudo ser asignado a la forma enolamido por medio de la pérdida de NH_3 , CO_2 y *p*-metoxifenilo (análogo a lo ocurrido con el compuesto **VII**, Esquema 3A.10).

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto **IV**, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 241) y a HCN (m/z 242) tienen abundancias muy bajas.

3A.1.11- 2-(*p*-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (XI)

La Figura 3A.11 muestra el espectro de masa de la 2-(*p*-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (XI).

Figura 3A.11: Espectro de masa el compuesto XI.

La asignación de picos a las diferentes formas tautoméricas es análoga a la realizada para el compuesto VII. El ion a m/z 196 (pérdida de fenilo por ruptura α), m/z 256 y 228 (reordenamiento de hidrógeno, pérdida de NH_3 y posterior pérdida de CO), m/z 44 (CONH_2^+ o HOC=NH^+), m/z 230 (pérdida de CONH) y los correspondientes a la serie aromática se pueden justificar a partir de las tres formas tautoméricas cetoamido, enolamido y cetoimidol por medio de mecanismos de fragmentación análogos a los del compuesto I (Esquemas 3A.3, 3A.4 y 3A.5).

El pico a m/z 105 (ruptura α a carbonilo) puede provenir de las formas cetoamido y cetoimidol, pero no del enolamido (análogo a lo ocurrido con el compuesto I, Esquemas 3A.3 y 3A.5).

El ion m/z 101 sólo pudo ser asignado a la forma enolamido por medio de la pérdida de NH_3 , CO_2 y *p*-clorofenilo (análogo a lo ocurrido con el compuesto VII, Esquema 3A.10). El ión a m/z 135 (proveniente de la pérdida de fenilo en posición C3) tiene una abundancia apreciablemente menor al de m/z 101, lo cual apoya la suposición de que el anillo que se pierde es el de la posición C2 (Esquema 3A.10).

Análogamente a lo ocurrido para el compuesto IV, los picos correspondientes a pérdida de CO (m/z 245) y a HCN (m/z 246) tienen abundancias muy bajas.

3A.2- Análisis de las Abundancias de Fragmentos Iónicos

A fin de evaluar la ocurrencia de los diferentes tautómeros en esta familia de β -cetoamidas, se han asignado fragmentaciones específicas a cada uno de los tautómeros, dividiendo a las sustancias en dos grupos.

En ningún caso se ha observado separación cromatográfica de los tautómeros y sus espectros de masa son el resultado de la superposición de los espectros de masa de los tautómeros individuales (probablemente debido a la rápida velocidad de interconversión bimolecular en el puerto de inyección o intermolecular en la columna cromatográfica). Contrariamente, trabajos previos reportaron separación cromatográfica de formas tautoméricas en β -cetoésteres⁹.

3A.2.1- Grupo 1 (Compuestos I, II, III, IV, V y VI)

En el primer grupo, conformado por los compuestos **I**, **II**, **III**, **IV**, **V** y **VI**, se observa que la pérdida de 34 uma a partir del ion molecular $(M-H_2O-NH_2)^+$ se puede asignar al tautómero enolamida (2-enol o 3-enol), y la ruptura α al tautómero cetoamida. La Tabla 3A.1 muestra datos relevantes de los espectros de masa de esta serie de β -cetoamidas.

A fin de lograr una mejor correlación entre las abundancias relativas de los diferentes compuestos, las mismas fueron calculadas de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Abundancia del ion}}{\sum \text{Abundancias totales}} \cdot 1000$$

Como se había anticipado anteriormente, para los compuestos **I** a **VI** se asignó el pico $(M-H_2O-NH_2)^+$ al tautómero enolamido, mientras que el pico R_1CO^+ fue asignado a la forma cetoamido. El cociente de abundancias $[(M-H_2O-NH_2)^+]/[R_1CO^+]$ podría estar asociado con la relación enol/ceto.

Como se puede observar, la posición de equilibrio depende de la naturaleza sustituyente teniendo en cuenta efectos electrónicos y estéricos^{10,11}.

Tabla 3A.1: Algunos datos espectrométricos para la serie de las β -cetoamidas I, II, III, IV, V y VI.

Compuesto	M^{+}	R_1CO^{+}	$(M-H_2O-NH_2)^{+}$	$(M-NH_2)^{+}$	$\frac{\text{enol}}{\text{ceto}}$
3-fenil-3-oxopropanamida (I)	24,3	238,3	0,52	4,5	2.2×10^{-3}
3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (II)	26,1	231,8	0,21	4,0	0.91×10^{-3}
3-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxopropanamida (III)	18,4	179,4	0,81	4,0	4.5×10^{-3}
2-fenil-3-oxobutanamida (IV)	29,9	108,1	0,28	10,0	2.6×10^{-3}
2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxobutanamida (V)	17,7	129,8	0,17	12,5	1.31×10^{-3}
2-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxobutanamida (VI)	16,9	76,1	0,43	8,02	5.6×10^{-3}

El compuesto **VI** tiene el más alto contenido enólico probablemente debido a efectos estéricos y electrónicos (grupos voluminosos en C2 y aceptor de electrones en el anillo aromático). Mientras que el compuesto **III** no tiene un sustituyente en C2, la presencia de un grupo aceptor de electrones en el anillo aromático aumenta el contenido de enol. El compuesto **IV** es similar al **VI**, pero sin el átomo de cloro en la posición *para* del anillo. El contenido enólico inferior del **IV** puede ser explicado en términos de efectos electrónicos. El átomo de cloro aceptor de electrones en la posición *para* estabiliza la estructura enol en **VI**. El compuesto **I** es similar al **III**, pero sin el cloro en la posición *para* del anillo. El menor contenido enólico puede ser explicado en términos de efectos electrónicos (átomo de cloro aceptor en la posición *para*).

El contenido relativamente bajo de la forma enol observado en el compuesto **V** puede ser explicado en términos electrónicos por la presencia del grupo metoxi donador en la posición *para*.

El contenido enólico inferior del compuesto **II** puede ser explicado en términos de efectos electrónicos y estéricos. La ausencia de un grupo voluminoso, y el aceptor de electrones en la posición *para* se podría traducir en un menor contenido de enol.

Los efectos electrónicos podrían ser la respuesta a la baja proporción $[(M-H_2O-NH_2)^+]/[R_1CO^+]$ (en correlación con la relación de enol / ceto) para el compuesto **V** y **II** (grupo metoxi donador) y el contenido enólico relativamente alto para el compuesto **VI** y **III** (grupo cloro aceptor).

Las razones de este comportamiento serán desarrolladas en la sección 3A.4 con el apoyo de cálculos teóricos.

3A.2.2- Grupo 2 (Compuestos VII, VIII, IX, X y XI)

En el segundo grupo, conformado por los compuestos **VII**, **VIII**, **IX**, **X** y **XI**, se observa que la pérdida de NH_3 , CO_2 y fenilo (o fenilo *p*-sustituido según el caso) a partir del ion molecular se puede asignar al tautómero enólico; y la ruptura α a carbonilo al tautómero cetoamida. La Tabla 3A.2 muestra datos relevantes de los espectros de masa de esta serie de β -cetoamidas.

Para los compuestos **VII** a **XI** se asignó el pico $(R_1C\equiv C)^+$ al tautómero enolamido, mientras que el pico R_1CO^+ fue asignado a la forma cetoamido. El cociente de abundancias $[(R_1C\equiv C)^+]/[R_1CO^+]$ podría estar asociado con la relación enol/ceto.

Como se puede observar, la posición de equilibrio depende de la naturaleza sustituyente teniendo en cuenta efectos electrónicos y estéricos^{10,11}.

Tabla 3A.2: Algunos datos espectrométricos para la serie de las β -cetoamidas **VII**, **VIII**, **IX**, **X** y **XI**.

Compuesto	M^{++}	R_1CO^+	$(R_1C\equiv C)^+$	$(M-NH_2)^+$	$(M-HCN)^{++}$	$\frac{\text{enol}}{\text{ceto}}$
2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII)
2,52	143,2	0,0111	1,44	0,17	$0,78 \cdot 10^{-4}$
2-fenil-3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII)
0,02	237,6	0,0035	0,04	0,04	$0,15 \cdot 10^{-4}$
3-(<i>p</i> -clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX)
0,01	324,1	1,942	0,04	0,035	$49,9 \cdot 10^{-4}$
3-fenil-2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (X)
0,16	190,0	0,0083	0,16	0,10	$0,44 \cdot 10^{-4}$

2-(*p*-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (**XI**)

0,39

169,4

0,059

0,21

0,29

 $3,47 \cdot 10^{-4}$

Los compuestos **IX** y **XI** tienen los más altos contenidos enólicos probablemente debido a efectos electrónicos (aceptor de electrones en el anillo aromático). Puede observarse que el efecto es más pronunciado en la posición C3.

El compuesto **VII** es similar a **IX** y **XI** pero sin el cloro en la posición *para* del anillo. El menor contenido enólico puede ser explicado en términos de efectos electrónicos (átomo de cloro aceptor en la posición *para*).

El contenido enólico inferior de los compuestos **VIII** y **X** puede ser explicado en términos de efectos electrónicos. La presencia del donador de electrones en la posición *para* se podría traducir en un menor contenido de enol. Puede observarse que el efecto es más pronunciado en la posición C3.

Los efectos electrónicos podrían ser la respuesta a la baja proporción $[(R_1C \equiv C)^+]/[R_1CO^+]$ (en correlación con la relación de enol / ceto) para los compuestos **VIII** y **X** (grupo metoxi donador) y el contenido enólico relativamente alto para los compuestos **IX** y **X** (grupo cloro aceptor).

Las razones de este comportamiento serán desarrolladas en la sección 3A.4 con el apoyo de cálculos teóricos.

3A.3- Efecto de la Temperatura

Se ha modificado la temperatura del sistema de inyección al cromatógrafo. La Tabla 3A.3 muestra datos relevantes sobre el comportamiento de los compuestos en estudio. Las determinaciones fueron hechas independientemente y por triplicado.

Tabla 3A.3: Variación del contenido enólico con la temperatura para los compuestos I a XI.

Compuesto	Temperatura	(enol)/(R ₁ CO ⁺)*
I	150°C	0,0022
	175°C	0,0038
	200°C	0,0049
II	150°C	0,00091
	175°C	0,0018
	200°C	0,00315
III	150°C	0,0045
	175°C	0,0055
	200°C	0,0072
IV	150°C	0,0026
	175°C	0,0035
	200°C	0,0042
V	150°C	0,00131
	175°C	0,00230
	200°C	0,00375
VI	150°C	0,0056
	175°C	0,0060
	200°C	0,0071

VII		150°C	0,000078
		175°C	0,000119
		200°C	0,000161
VIII		150°C	0,000015
		175°C	0,000031
		200°C	0,000048
IX		150°C	0,004988
		175°C	0,005444
		200°C	0,006994
X		150°C	0,000044
		175°C	0,000073
		200°C	0,000130
XI		150°C	0,000347
		175°C	0,000482
		200°C	0,00069

* El pico seleccionado para el enol es $(M-H_2O-NH_2)^+$ para los compuestos I a VI y $(R_1C\equiv C)^+$ para los compuestos VII a XI.

La Ecuación 3A.1 permite relacionar las abundancias de los picos asignados a las formas tautoméricas con el valor de ΔG , siendo A_{enol} y A_{ceto} las abundancias de los picos asignados a las formas tautoméricas enolamida y cetoamida respectivamente, asumiendo que f_e y f_c son factores de respuesta constantes para cada una de ellas en las condiciones de trabajo.

$$\ln\left(\frac{A_{\text{enol}}}{A_{\text{ceto}}}\right) = \ln\left(\frac{f_e \cdot [\text{enol}]}{f_c \cdot [\text{ceto}]}\right) = \ln K + C = -\frac{\Delta G}{RT} + C \quad \text{Ecuación 3A.1}$$

Reemplazando $\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$ en la Ecuación 3A.1 y reordenando obtenemos la Ecuación 3A.2, que provee un método simple para determinar el ΔH de tautomerización cetoamida-enolamida para los compuestos en estudio. ΔH y ΔS se suponen constantes en el rango de temperaturas de trabajo.

$$\ln\left(\frac{A_{\text{enol}}}{A_{\text{ceto}}}\right) = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + C' \quad \text{Ecuación 3A.2}$$

Las pendientes calculadas de los gráficos $\ln(A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ pueden usarse directamente para determinar el ΔH de tautomerización de cada compuesto^b.

Las Figuras 3A.12 y 3A.13 muestran los gráficos de $\ln(A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ para las β -cetoamidas en estudio.

Figura 3A.12: Gráfico $\ln(A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ para los compuestos I a VI.

^b Sería ideal poder asignar varios picos a cada una de las formas tautoméricas y así comprobar (como se ha hecho con otras familias de compuestos^{1,2}) que la pendiente de la recta no depende del pico elegido, es decir, el valor de ΔH es el mismo para cualquier asignación. Esto no se pudo lograr en este caso.

Figura 3A.13: Gráfico $\ln (A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}})$ vs $1/T$ para los compuestos VII a XI.

En la Tabla 3A.4 se detallan las variaciones de entalpía obtenidas para los equilibrios cetoamido-enolamido de las β -cetoamidas seleccionadas.

Tabla 3A.4: Valores de ΔH calculados a partir de las Figuras 3A.12 y 3A.13A.

Compuesto	ΔH Experimental (enol-ceto) Kcal/mol
3-fenil-3-oxopropanamida (I)
$6,4 \pm 1,0$

3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (**II**) $9,9 \pm 0,2$ 3-(*p*-clorofenil)-3-oxopropanamida (**III**) $3,8 \pm 0,4$ 2-fenil-3-oxobutanamida (**IV**) $3,9 \pm 0,4$ 2-(*p*-metoxifenil)-3-oxobutanamida (**V**) $8,4 \pm 0,1$ 2-(*p*-clorofenil)-3-oxobutanamida (**VI**) $1,9 \pm 0,5$

2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII)

$5,8 \pm 0,4$ 2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII) $9,3 \pm 1,0$ 3-(*p*-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX) $2,7 \pm 0,8$ 3-fenil-2-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (X) $8,6 \pm 0,6$

2-(*p*-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (XI) $5,5 \pm 0,3$

La Tabla 3A.5 resume los datos de entalpías y cocientes enol/ceto determinados experimentalmente.

Tabla 3A.5: Comparación entre los valores de ΔH experimentales y cocientes $A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}}$ a 150°C.

Compuesto	ΔH (kcal/mol)	enol/ceto
I	6,4	0,0022
II	9,9	0,00091
III	3,8	0,0045
IV	3,9	0,0026
V	8,4	0,00131
VI	1,9	0,0056
VII	5,8	0,000078
VIII	9,3	0,000015
IX	2,7	0,004988
X	8,6	0,000044
XI	5,5	0,000347

Podemos observar que las β -cetoamidas de mayor contenido enólico son también las de menor ΔH , como es de esperarse.

3A.4- Cálculos Teóricos a Nivel de DFT en Fase Gaseosa

Se realizaron cálculos de las diferentes formas tautoméricas utilizando el nivel de teoría DFT (optimización por método B3LYP) y una base 6-31G(d,p). Para este fin se utilizó el programa Gaussian 03®, haciendo una pre-optimización de las estructuras usando el programa Gabedit 2.2.0®.

Se encontró que las formas tautoméricas cetoamido y enolamido Z tienen la posibilidad de formar puentes de hidrógeno interno (Figura 3A.14), y dado que este es un factor estabilizador importante, se calcularon las energías de estas formas tautoméricas en dos conformaciones distintas: una formando puente de hidrógeno y otra sin formar dicho puente^c.

Figura 3A.14: Puente hidrógeno interno en tautómeros enolamido Z (izquierda) y cetoamido (derecha).

Con respecto a la forma Z-enolamida, debe considerarse además la posible formación de otros puentes de hidrógeno distintos al planteado anteriormente, en los cuales la interacción se da entre el OH y el NH₂ (Figura 3A.15). Se calcularon las energías relativas de estas estructuras.

Figura 3A.15: Posibles estructuras con puente hidrógeno interno para la forma Z- enolamido.

A modo ilustrativo, se dan las estructuras optimizadas obtenidas para el compuesto I (Figura 3A.16). Todos los compuestos siguen patrones similares en sus conformaciones más estables.

^c Las formas tautoméricas cetoimidol y enolimidol Z también son capaces de formar puentes de hidrógeno internos. Los resultados aquí expuestos para estos tautómeros fueron calculados considerando dicha interacción. No se calcularon las energías de las formas sin puente debido a su elevado valor, lo cual las hace poco relevantes en este estudio.

Figura 3-16: Conformeros optimizados a nivel de B3LYP para los tautómeros del compuesto I.

En la Tabla 3A.6 se muestran las entalpías relativas en kcal/mol. El cálculo de la energía se realizó siempre en relación a la forma cetoamido con puente hidrógeno interno.

La Tabla 3A.6 claramente apoya el hecho de que las formas cetoamido y enolamido Z, ambos con puente hidrógeno interno, son los tautómeros más estables, y que el resto de las formas tautoméricas (enolamido E, cetoimidol y enolimidol) estarían presentes en concentraciones mucho menores debido a su elevada energía. En todos los casos se observó el siguiente orden:

Tabla 3A.6: Entalpías relativas (en kcal/mol) para las distintas formas tautoméricas de las β -cetoamidas seleccionadas.

Compuesto	ΔH (tautómero-ceto) en Kcal/mol								
	ceto- amida (puente)	ceto- amida	E-enol amida	Z-enolamida (puente)			Z-enol amida	ceto- imidol	enol- imidol
				puente OH...O=C	puente OH...NH	puente HO...HN			
I	0	+4,27	+14,92	-1,43	+9,87	+14,02	+16,22	+18,25	+19,77
II	0	+4,75	+15,73	-0,59	+10,75	+13,03	+17,46	+18,99	+20,81
III	0	+3,92	+14,57	-1,83	+9,36	+12,09	+16,01	+17,48	+18,99
IV	0	+1,50	+9,51	-4,52	+8,83	+11,60	+14,81	+19,84	+22,80
V	0	+1,49	+9,66	-4,45	+8,85	+11,72	+14,89	+20,46	+23,45
VI	0	+1,28	+9,14	-4,58	+8,40	+11,45	+14,66	+19,16	+22,06
VII	0	+3,70	+13,32	-2,38	+10,84	+12,15	+15,22	+20,22	+22,77
VIII	0	+4,01	+14,47	-1,43	+11,40	+11,50	+16,34	+21,34	+23,51
IX	0	+3,41	+13,07	-2,85	+10,35	+11,03	+15,13	+19,70	+22,10
X	0	+3,57	+13,36	-2,30	+11,02	+12,34	+15,26	+21,85	+23,04
XI	0	+3,50	+13,01	-2,41	+10,32	+11,93	+14,95	+19,97	+22,22

Para este equilibrio tautomérico, el orden de los valores de ΔH experimentales (Tabla 3A.4) no es el mismo que el de los ΔH teóricos calculados (Tabla 3A.6). Sin embargo, puede verse que algunas tendencias teóricas y experimentales están en concordancia:

- Un sustituyente aceptor (cloro) favorece a las formas enólicas, un sustituyente donador (metoxi) las desfavorece. El efecto es más pronunciado cuando el grupo fenilo *p*-sustituido está en posición C3 (compuestos **II**, **III**, **VIII** y **IX**)
- Los grupos voluminosos en posición C2 favorecen la forma enólica (comparar **I** con **IV** y **VII**).

La razón de la discrepancia entre los resultados experimentales y los cálculos teóricos para el ΔH ceto-enol podría deberse a la presencia de poblaciones de tautómeros cetoamido y enolamido Z de muy distinta energía (en otras palabras, existe una fracción de moléculas cetoamido y enolamido Z que no forman puente hidrógeno interno y tienen energía más elevada). Los métodos mecanocuánticos aquí utilizados permiten el cálculo de valores de energía para moléculas en un estado único y no consideran las distribuciones de energía entre las moléculas presentes en el sistema, de allí la discrepancia.

Por otro lado, podemos ver que el valor de ΔH experimental se encuentra en todos los casos comprendido entre los valores calculados para cetoamido y enolamido Z con y sin puente hidrógeno (Tabla 3A.7), lo cual es de esperarse si suponemos lo expresado en el párrafo anterior.

Tabla 3A.7: Comparación entre las variaciones de entalpía teóricas y experimentales.

Compuesto	ΔH (ceto-enol) en Kcal/mol		
	Experimental	Calculado (sin puente)	Calculado (con puente)
I	6,4 ± 1,0	16,22	-1,43
II	9,9 ± 0,2	17,46	-0,59
III	3,8 ± 0,4	16,01	-1,83
IV	3,9 ± 0,4	14,81	-4,52
V	8,4 ± 0,1	14,89	-4,45
VI	1,9 ± 0,5	14,66	-4,58
VII	5,8 ± 0,4	15,22	-2,38
VIII	9,3 ± 1,0	16,34	-1,44
IX	2,7 ± 0,8	15,13	-2,85
X	8,6 ± 0,6	15,26	-2,45
XI	5,5 ± 0,3	14,95	-2,37

Podemos observar que las β -cetoamidas de mayor contenido enólico presentan también los valores de ΔH más bajos, lo cual apoya el hecho de que la espectrometría de masa es una metodología adecuada para estudiar este tipo de equilibrios.

En un trabajo sobre puentes de hidrógeno inter e intramoleculares presentes en una serie de diamidas por medio de espectroscopía IR, Gellman y colaboradores¹³ han estudiado la variación de frecuencia de vibración entre hidrógenos que forman dichos puentes y los que no los forman, estableciendo una correlación entre la diferencia de frecuencia entre ellos y la fuerza de la interacción puente hidrógeno (a mayor diferencia de frecuencias, más intensa la interacción).

Tomando en cuenta estos estudios, se calcularon las frecuencias de vibración esperadas para la forma cetoamido (enlace N-H) y enol Z (enlace O-H) con y sin puente hidrógeno para las β -cetoamidas en estudio, encontrando en todos los casos que la frecuencia de vibración de estos enlaces es menor si existe un puente hidrógeno interno y es mayor si el H está libre. Se calcularon las diferencias de frecuencia según

Forma enolamido-Z: $\Delta f_{\text{rec}} = (\text{frecuencia O—H libre}) - (\text{frecuencia O—H} \cdots \text{O})$

Forma cetoamido: $\Delta f_{\text{rec}} = (\text{frecuencia N—H libre}) - (\text{frecuencia N—H} \cdots \text{O})$

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3A.8.

Tabla 3A.8: Diferencias de número de onda (en cm^{-1}) de las vibraciones $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ (enol) y $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ (ceto) entre las formas tautoméricas con y sin puente hidrógeno.

Compuesto	Puente en enol Z	Puente en ceto
	Δfrec	Δfrec
I	868,5	64,0
II	881,8	74,7
III	886,0	56,6
IV	914,8	1,85
V	905,8	2,06
VI	926,0	1,09
VII	1006,7	41,9
VIII	1014,5	51,4
IX	1012,4	37,6
X	992,2	42,1
XI	1010,7	40,0

Puede verse que los sustituyentes producen efectos de refuerzo y debilitamiento sobre los puentes de hidrógeno intramoleculares.

- El puente $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ del enol es reforzado por sustituyentes donores y atractores en C3 (compuestos **II**, **III**, **VIII** y **IX**) y por atractores en C2 (compuestos **VI** y **XI**), lo cual puede verse como un aumento de Δfrec con respecto a los compuestos de referencia sin sustituyentes (**I**, **IV** y **VII**)
- El puente $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ del enol es debilitado por sustituyentes donores en C2 (compuestos **V** y **X**), lo cual puede verse como una disminución de Δfrec con respecto a los compuestos de referencia sin sustituyentes (**IV** y **VII**)
- El puente $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ del ceto es reforzado por sustituyentes donores en C2 o C3 (compuestos **II**, **V**, **VIII** y **X**), lo cual puede verse como un aumento de Δfrec con respecto a los compuestos de referencia sin sustituyentes (**I**, **IV** y **VII**)

- El puente $C=O \cdots H-N$ del ceto es debilitado por sustituyentes atractores en C2 o C3 (compuestos **III**, **VI**, **IX** y **XI**), lo cual puede verse como una disminución de Δf_{rec} con respecto a los compuestos de referencia sin sustituyentes (**I**, **IV** y **VII**)

En base a estas interpretaciones, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- La presencia de grupos fenilo voluminosos en C2 aumenta el contenido enólico (comparar **I** con **IV** y **VII**). Esto puede deberse a efectos estéricos (reducción de la repulsión estérica en el enol) y electrónicos (estabilización del enol por extensión de la conjugación). El mayor contenido enólico de **IV** con respecto a **VII** puede explicarse teniendo en cuenta la repulsión estérica de los dos fenilos en **VII**, la cual se encuentra reducida en el caso de **IV** (el cual presenta un fenilo y un metilo)
- Un donador en posición C2 (compuestos **V** y **X**) debilita el puente hidrógeno del enol desestabilizándolo, y a la vez estabiliza a la forma ceto, lo cual hace que disminuya el contenido enólico. Esto podría deberse a lo siguiente: en la forma ceto el donador aumenta la carga negativa del O del carbonilo y refuerza el puente por un mecanismo electrostático (también disminuye la carga del H del NH_2 , pero el efecto es menor porque está más lejos), mientras que en la forma enol se establece conjugación con el doble enlace y esto hace que el O del OH incremente su carga negativa, disminuyendo (por efecto inductivo) la carga del H y debilitando así el puente hidrógeno (Figura 3A.17).

Figura 3A.17: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C2.

- Un aceptor en posición C2 (compuestos **VI** y **XI**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, y a la vez desestabiliza a la forma ceto, lo cual hace que aumente el contenido enólico. Esto podría deberse a lo siguiente: en la forma ceto el aceptor disminuye la carga negativa del O del carbonilo y debilita el puente por un mecanismo electrostático (también aumenta la carga del H del NH_2 , pero el efecto es menor porque está más lejos), mientras que en la forma enol se establece conjugación

con el doble enlace y esto hace que el O del OH reduzca su carga negativa, aumentando (por efecto inductivo) la carga del H y reforzando así el puente hidrógeno (Figura 3A.18).

Figura 3A.18: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C2.

- Un donador en posición C3 (compuestos **II** y **VIII**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, pero estabiliza aún más a la forma ceto, lo cual hace que disminuya el contenido enólico. Esto podría deberse a lo siguiente: en la forma ceto el donador aumenta por efecto de resonancia (fuerte) la carga negativa del O del carbonilo reforzando el puente hidrógeno; mientras que en la forma enol el O del grupo amida también aumenta su carga negativa por efecto inductivo, pero el efecto es menor porque la carga se reparte entre más átomos. Por eso el efecto de refuerzo es más importante en la forma ceto y su estabilización es mayor (Figura 3A.19).

Figura 3A.19: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C3.

- Un aceptor en posición C3 (compuestos **III** y **IX**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, y a la vez desestabiliza a la forma ceto, lo cual hace que aumente el contenido enólico. Esto podría deberse a lo siguiente: en la forma ceto el aceptor disminuye la carga negativa del O del carbonilo reduciendo la fuerza del puente hidrógeno (Figura 3A.20). El caso de la forma enol no está tan claro, pero puede interpretarse considerando que el cloro es aceptor inductivo, aumenta la carga del H del

OH enólico intensificando el puente hidrógeno (es decir, el efecto sobre el O de la amida es casi nulo para este sustituyente).

Figura 3A.20: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C3.

En la posición C2, los efectos de estabilización de los sustituyentes sobre las formas cetoamido y enolamido serían en última instancia inductivos, por eso en esta posición los efectos son más tenues que en C3, donde además operan efectos de resonancia.

3A.5- Referencias

1. Allegretti P. E.; Milazzo, C. B.; Furlong, J. J. P.; *Eur. J. Mass Spectrom.*; 2005, 11, 53-64.
2. Allegretti, P. E.; Milazzo, C. B.; Castro, E. A., Furlong, J. J. P.; *J. Mol. Struct., Theochem*; 2002, 589-590, 161-170.
3. Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M.; Guzmán Sampay, C.; Ponzinibbio, A. and Furlong, J. J. P.; *European Journal Mass Spectrometry*; 2007, 3, 291-306.
4. Giussi, J. M.; Ponzinibbio, A.; Cortizo, M. S.; Allegretti, P. E.; *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2010,, 77, 367-373.
5. Allegretti, P. E.; Laurella, S. L.; Saraví Cisneros, H.; Ruiz, D. L. and Furlong, J. J. P.; *International Journal of Spectroscopy*; 2009, Vol 2009,, Article ID 408345, 18 pages.
6. Giussi, J. M.; Gastaca, B.; Albesa, A.; Cortizo, M. S.; Allegretti, P. E.; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2011, 78, 868-873.
7. Ruiz, D. L.; Schiavoni, M. M.; Laurella, S. L.; Giussi, J. M.; Furlong, J. J. P.; Allegretti, P. E.; *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*; 2011; 78, 1397-140 and references therein.
8. Saraví Cisneros, H.; Erben, M.; Della Védova, C. O; Laurella, S. L.; Allegretti, P. E. and Furlong, Jorge J. P.; *European Journal Mass Spectrometry*; 2011; 17 (2), 125-143.
9. Allegretti, P. E.; Schiavoni, M. M.; Di Loreto, H. E.; Furlong, J. J. P.; Della Védova, C. O.; *J. Mol. Struct.*; 2001, 560, 327-335.
10. Jarvest, R. L.; Pinro, I. L.; Ashman, S. M.; Dabrowski, G. E.; Fernandez, A. V.; Jennings, L. J.; Lavery, P.; Tew, D. G.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*; 1999, 443-448.
11. Jarvest, R. L.; Pinro, I. L.; Ashman, S. M.; Dabrowski, G. E.; Fernandez, A. V.; Jennings, L. J.; Lavery, P.; Tew, D. G.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 443-448.
12. Rusell, P. B.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1952, 74, 2654.
13. Gellman, S. H., Dado, G. P., Liang, G., Adams, B. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1164-1173.

Capítulo 3 – Parte B

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTUDIO DEL TAUTOMERISMO DE β -CETOAMIDAS EN SOLUCIÓN POR ^1H RMN

“La oscuridad es efectivamente penosa para la mente, como lo es para el ojo, pero sacar la luz de la oscuridad, por el esfuerzo que sea, ha de ser deleitable y producir regocijo.”

David Hume

Filósofo e historiador escocés (1711-1776)

3B- Estudio del Tautomerismo de β -cetoamidas en Solución por $^1\text{HRMN}$

De los equilibrios tautoméricos existentes en β -cetoamidas (ceto-enólicos, amido-imidol), el equilibrio ceto-enol es lo suficientemente lento para la escala de tiempo de RMN, por lo que puede ser medido utilizando RMN protónico.

En este trabajo se ha llevado a cabo, para todas los β -cetoamidas seleccionadas, un estudio exhaustivo del efecto del solvente, de la concentración y de la temperatura sobre el desplazamiento de dicho equilibrio.

3B.1- Análisis del Tautomerismo de 2-fenil-3-oxobutanamida (IV)

En principio se analizará, a fin de mostrar detalladamente las metodologías de estudio empleadas, el tautomerismo presente en el compuesto 2-fenil-3-oxobutanamida (**IV**). La elección del mismo se debe a que sobre él se efectuaron la mayor cantidad de determinaciones.

En principio, los posibles equilibrios tautoméricos para este compuesto son los que se muestran en el Esquema 3B.1

Esquema 3B.1

En la Figura 3B.1 se muestra el espectro $^1\text{HRMN}$ de **IV** en CDCl_3 a 25°C en concentración 0,05M.

Figura 3B.1: Espectro ^1H RMN de **IV** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 1,6 ppm corresponde a agua en CDCl_3 ¹⁴.

El espectro es una superposición de los espectros de los diferentes tautómeros presentes. Las señales pueden dividirse en dos conjuntos de picos cuyas integrales guardan relaciones enteras (picos X, Y y Z por un lado y A, B, C y D por otro, ver Figura 3B.2). Esto se debe a que existen en proporción mayoritaria dos tautómeros. A fin de hacer las asignaciones, las señales se dividieron en dos grupos (Tabla 3B.1). Dichas asignaciones sugieren que las dos especies presentes en forma mayoritaria son los tautómeros cetoamido y Z-enolamido (Figura 3B.2).

Figura 3B.2: Tautómeros de mayor concentración en solución. Forma Z-enolamido (izquierda) y cetoamido (derecha).

Tabla 3B.1: Asignaciones de señales de $^1\text{HRMN}$ para los tautómeros mayoritarios del compuesto **IV** en CDCl_3 .

	δ (ppm)	δ teórico (ppm)	integración	asignación
Grupo 1	1,804	2,24	3,085	3H (X)
	5,1	7,68	2,009	2H (Y)
(Z-enlamido)	7,2-7,5	7,2-7,4	----(*)	5H (aromáticos)
	14,683	16,77	1,000	1H (Z)
Grupo 2	2,261	2,13	0,783	3H (A)
	4,677	4,58	0,262	1H (B)
(cetoamido)	5,598	7,16	0,264	1H (C)
	6,879		0,259	1H (D)
	7,2-7,5	7,2-7,3	----(*)	5H (aromáticos)

(*) Las integraciones de los picos aromáticos no coinciden con las esperadas dado que la señal de H residual en CDCl_3 está superpuesto con dichos picos¹⁴.

Tanto el elevado valor de δ del H hidroxílico de la forma enólica (pico Z) como el desdoblamiento de la señal del grupo NH_2 de la forma cetoamido (picos C y D) sugieren la presencia de puentes hidrógeno internos, los cuales explican estos efectos. Resultados similares se han encontrado en trabajos previos^{13,16}. Estos puentes hidrógeno internos estabilizan a los tautómeros y hacen que sean mayoritarios en solución. A fin de cuantificar el contenido enólico y calcular la constante de equilibrio, se utilizarán las integraciones de los picos del H hidroxílico del Z-enlamido y del H metínico de la forma cetoamido (hidrógenos Z y B de la Figura 3B.2, resaltados en la Tabla 3B.1), según las Ecuaciones 3B.1 y 3B.2.

$$\text{Contenido enólico \%} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración OH}) + (\text{Integración CH})} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3B.1}$$

$$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración CH})} \quad \text{Ecuación 3B.2}$$

En este caso, se tiene:

$$\text{Contenido enólico \%} = \frac{1,000}{1,000 + 0,262} \cdot 100 = 79,2\%$$

$$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]} = \frac{1,000}{0,262} = 3,82$$

Entonces, para el compuesto **IV** en CDCl_3 a 25°C se observa un contenido enólico del 79,2% y una $K = 3,82$.

3B.1.1- Efecto del Solvente

En la Figura 3B.3 se muestra el espectro ^1H RMN de **IV** en DMSO-d_6 a 25°C .

Figura 3B.3: Espectro ^1H RMN de **IV** en DMSO-d_6 a 25°C . El pico a δ 3,3 ppm corresponde a agua en DMSO-d_6 y el pico a δ 2,5 ppm corresponde al H residual de este solvente¹⁴.

En este caso, se tienen los siguientes resultados:

$$\text{Contenido enólico \%} = \frac{0,210}{0,210 + 1,000} \cdot 100 = 17,3\%$$

$$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]} = \frac{0,210}{1,000} = 0,210$$

Puede observarse entonces que en este solvente el contenido enólico es del 17,3% con una K de 0,210. Esto implica que, a comparación de lo observado en CDCl_3 , el contenido enólico es menor, con el consecuente desplazamiento del equilibrio hacia la forma cetoamida.

Estas observaciones pueden interpretarse teniendo en cuenta que la forma Z-enolamida, dado que tiene un grupo NH_2 libre, es capaz de formar dos puentes de H con el DMSO (Figura 3B.4). En cambio, la forma cetoamida tiene un solo H (del NH) libre capaz de formar puentes de H con el DMSO. Esto acarrearía dos consecuencias:

- 1) El ΔH sería más bajo en DMSO debido a las interacciones con el solvente
- 2) El ΔS sería más bajo en DMSO debido a que se necesita acomodar más moléculas de solvente en los productos que en los reactivos.

El valor de ΔG (y por consiguiente el valor de K) dependerá de la competencia de estos dos factores.

Figura 3B.4: Coordinación de moléculas de DMSO alrededor de los tautómeros cetoamido y enolamido.

Estas hipótesis serán apoyadas por determinaciones de parámetros termodinámicos a partir del efecto de la temperatura (Sección 3B.1.3).

Se han efectuado espectros $^1\text{HMRN}$ de **IV** en mezclas CDCl_3 -DMSO- d_6 . Los valores de porcentaje enólico y de K se detallan en la Tabla 3B.2 y Figura 3B.5.

Tabla 3B.2: Efecto de la polaridad del solvente sobre el equilibrio tautomérico de **IV** en mezclas CDCl_3 -DMSO- d_6 a 25°C .

%DMSO	%enol	K
0	79,3	3,82
50	20,0	0,25
57	18,0	0,22
67	18,0	0,22
80	16,7	0,20
100	17,3	0,21

Figura 3B.5: Contenido enólico porcentual de **IV** vs porcentaje de DMSO- d_6 en el solvente a 25°C .

Como puede observarse, hay un progresivo descenso en el contenido enólico a medida que aumenta la polaridad de la mezcla.

3B.1.2- Efecto de la Concentración

Se llevaron a cabo espectros $^1\text{HRMN}$ de **IV** a 25°C en soluciones de diferente concentración usando CDCl_3 como solvente. En la Figura 3B.6 se muestran los espectros de $^1\text{HRMN}$ del compuesto **IV** a cuatro concentraciones distintas en la zona de δ correspondientes a los metilos de la forma ceto y enol (hidrógenos A y X, ver Figura 3B.2)[§].

Figura 3B.6: Espectros $^1\text{HRMN}$ de **IV** a 25°C en CDCl_3 a concentraciones totales 0,113M (1), 0,081M (2), 0,063M (3) y 0,051M (4). Sobre los picos se muestran las integraciones de los mismos.

Se observan los siguientes efectos:

- El contenido enólico disminuye progresivamente con el aumento de la concentración. Esto puede deberse a que la forma ceto forme asociaciones (dímeros, trimeros, etc.) y que la forma enólica no lo haga, o lo haga en menor medida.

[§] Estos espectros fueron realizados en un equipo Varian Mercury Plus 200 MHz, con lo que el H del OH enólico es inaccesible (dado que el equipo mide δ menores a 14 ppm). Es por esto que para estas determinaciones se utilizaron las integraciones de los metilos.

- Cada pico es en realidad la superposición de dos señales (este efecto es particularmente visible para el pico X del CH₃ de la forma enólica, a δ 1,78 ppm), y esto se debe a que los hidrógenos del CH₃ de las formas asociadas están ligeramente más desprotegidos que los de las formas monoméricas. Puede verse que a altas concentraciones el pico desprotegido aumenta de intensidad, lo cual es coherente con lo expuesto dado que, en estas condiciones, las formas asociadas aumentan su concentración.

En la Tabla 3B.3 se muestra la concentración y el porcentaje de cada tautómero en función de la concentración total. Como puede observarse, un aumento significativo de la concentración se traduce en una disminución del contenido enólico. El gráfico de la Figura 3B.7 muestra la concentración del tautómero Z-enolamido en función de la del cetoamido.

Tabla 3B.3: Concentraciones y porcentajes de las formas Z-enolamido y cetoamido en el equilibrio tautomérico de **IV** para varias concentraciones totales a 25°C en CDCl₃.

Concentración total (M)	[enol]	[ceto]	% enol	% ceto	K
0,0514	0,0392	0,0122	76,3	23,7	3,22
0,0627	0,0474	0,0153	75,6	24,4	3,10
0,0807	0,0603	0,0204	74,7	25,3	2,96
0,113	0,0758	0,0372	67,1	32,9	2,04

Figura 3B.7: Relación entre las concentraciones totales de los tautómeros cetoamido y enolamido a varias concentraciones.

A la luz de los resultados obtenidos, se puede observar que en soluciones diluidas (concentración total menor a 0,07M) existe una relación prácticamente lineal entre las concentraciones de forma ceto y enol, lo

cual marca que, a estos valores de dilución, el porcentaje de enol en solución puede considerarse constante. De la regresión cuadrática obtenemos que la pendiente a dilución infinita es $3,93 \pm 0,15$, lo cual correspondería al valor termodinámico de K (pues los coeficientes de actividad tienden a 1) y es coincidente con el valor de $K = 3,82$ calculado anteriormente para este compuesto (página 104). Esto apoya la suposición de que a dichas concentraciones puede calcularse K como $[\text{enol}]/[\text{ceto}]$.

El hecho de observar estos cambios a concentraciones mayores lleva a proponer un cambio en el estado de asociación de los tautómeros, como se muestra a continuación.

A altas concentraciones, tanto el enol como el ceto se encontrarían asociados a otra molécula (ya sea a una de enol o a una ceto), presentándose ambos en una o más formas poliméricas. A medida que la concentración disminuye, la asociación también decrece. A altas diluciones, prácticamente todo el enol y el ceto se encontrarían en la forma monomérica.

La constante de equilibrio, sería entonces, una suma de constantes de equilibrio entre las formas monoméricas y asociadas dada la coexistencia de las mismas. Como primera aproximación, podríamos plantear la constante de equilibrio como en la Ecuación 3B.3¹⁷, donde n es el grado de asociación del enol y m es el grado de asociación del ceto.

$$K' = \frac{m^n [\text{enol}]^m}{n^m [\text{ceto}]^n} \quad \text{Ecuación 3B.3}$$

Podríamos entonces aproximar los grados de asociación graficando $\ln[\text{enol}]$ vs $\ln[\text{ceto}]$, ya que, de acuerdo a la Ecuación 3B.4 (derivada de la Ecuación 3B.3), la pendiente n/m indicaría el cociente entre los grados de asociación.

$$\ln\left(\frac{n^m}{m^n} K'\right) = m \cdot \ln[\text{enol}] - n \cdot \ln[\text{ceto}] \Rightarrow \ln[\text{enol}] = \frac{n}{m} \cdot \ln[\text{ceto}] + Cte \quad \text{Ecuación 3B.4}$$

La gráfica de $\ln[\text{enol}]$ vs $\ln[\text{ceto}]$ resultó una curva y la pendiente de la recta tangente en un punto dado se vio disminuida al aumentar la concentración (Figura 3B.8).

Figura 3B.8: Gráfica de $\ln[\text{enol}]$ vs $\ln[\text{ceto}]$ para el compuesto **IV** en CDCl_3 a 25°C .

El valor de la pendiente n/m de la recta tangente varía, en el rango estudiado, entre 1,0 para la solución más diluida y 0,25 para la más concentrada. Esto indicaría que, a bajas concentraciones, ambas formas tienen un grado de asociación similar (es probable que se encuentren mayoritariamente como monómeros, o sea, $n \approx m \approx 1$); mientras que, en soluciones concentradas, la forma cetoamida tiene un grado de asociación apreciablemente mayor al de la forma Z-enolamido.

Como primera aproximación, podemos pensar que, en solución, las formas tautoméricas existen como monómeros o como dímeros ceto-ceto, enol-enol o ceto-enol. Por lo tanto, podemos plantear un sistema considerando los siguientes equilibrios (Esquema 3B.2):

Esquema 3B.2:

Planteando los balances de masa para cada especie y sustituyendo los valores obtenidos en las ecuaciones de los equilibrios, obtenemos la Ecuación 3B.5. El desarrollo matemático de este cálculo se muestra en el Apéndice 1.

$$C_t = \frac{K_T - K}{K_T(2K_C + K_D K_T) - \left(2K_E + \frac{K_D}{K_T}\right) K^2} \quad \text{Ecuación 3B.5}$$

Donde C_t es la concentración total de la forma cetoamida, K es la constante experimental (enol total/ceto total) y K_D , K_E , K_C y K_T son las constantes de los equilibrios individuales definidas en el Esquema 3B.2.

Se graficó C_t en función de K y se realizó un ajuste no lineal (Figura 3B.9).

Figura 3B.9: Gráfico de concentración total de cetoamido (C_t) vs la constante experiemental $K = [Et]/[Ct]$ para el compuesto **IV** en $CDCl_3$ a 25°C.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

$$K_T = 3,5 \pm 0,1$$

$$K_C + 1,74K_D = 7,2 \pm 0,2$$

$$K_E + 0,28K_D = 1,3 \pm 0,3$$

Se ve que el valor de K_T obtenido coincide aproximadamente con los valores determinados anteriormente. Si bien los valores individuales de K_C , K_E y K_D no pueden determinarse con exactitud, puede concluirse que K_D y/o K_C son superiores a K_E . Es decir, de los dos tautómeros, el que menos tiene tendencia a asociarse es el Z-enolamido.

El hecho de que la forma ceto tenga más tendencia a asociarse que la forma enol podría deberse a que forma dímeros más estables, dado que el enol tiene comprometidos sus H en el puente intramolecular (círculos grises en la Figura 3B.10).

Figura 3B.10: Posibles dímeros entre las formas cetoamida y Z-enolamida. En gris, los oxígenos comprometidos en dos puentes de hidrógeno.

A fin de apoyar la estructura propuesta para estos dímeros, se determinaron los valores de δ asignados a los H unidos a N. Obsérvese que cada forma tautomérica tiene dos hidrógenos unidos a N cuyos δ son diferentes. Se designaron como H₁, H₂, H₃ y H₄ (Figura 3B.11), y sus valores de δ se muestran en la Tabla 3B.4. La Figura 3B.12 muestra la gráfica de δ vs concentración para cada uno de estos cuatro hidrógenos.

Figura 3B.11: Tautómeros mayoritarios de **IV** en solución. Se numeraron de 1 a 4 los hidrógenos unidos a nitrógeno.

Tabla 3B.4: Relación entre concentración y δ (en ppm) para los hidrógenos unidos a nitrógeno de **IV** en CDCl₃.

Concentración	Z-enolamido		cetoamido	
total (M)	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
0,113	5,062	5,481	5,886	6,857
0,0807	5,072	5,334	5,795	6,871
0,0627	5,057	5,293	5,726	6,851
0,0514	5,08	5,275	5,669	6,88

Figura 3B.12: Variación de δ para los hidrógenos unidos a nitrógeno en función de la concentración total.

Podemos ver que los H₁ del enol y los H₄ del ceto no presentan variación significativa de su δ al variar la concentración; en cambio, los H₂ del enol y H₃ del ceto sí cambian su δ con la concentración.

Esto apoya las estructuras diméricas propuestas en la Figura 3B.10, ya que H₄ forma un puente hidrógeno intramolecular (su δ no debe variar con la concentración), H₂ y H₃ participan en puentes de hidrógeno intermoleculares para formar dímeros (su δ debe aumentar con el incremento de la concentración) y H₁ no intervendría en la formación de los mismos (su δ no debe variar con la concentración).

3B.1.3- Efecto de la Temperatura

En las Figuras 3B.13, 3B.14 y 3B.15 se muestran comparativamente los espectros de **IV** en CDCl_3 a 25°C, 35°C y 45°C respectivamente.

Figura 3B.13: Espectro ^1H RMN de **IV** en CDCl_3 a 25°C.

Figura 3B.14: Espectro ^1H RMN de **IV** en CDCl_3 a 35°C.

Figura 3B.15: Espectro ^1H RMN de **IV** en CDCl_3 a 45°C .

Como puede apreciarse, el aumento de la temperatura produce varios efectos. En principio, desplaza el valor de δ del H hidroxílico del enol hacia zonas menos desprotegidas (la reducción es de $\Delta\delta = -0,033$ entre 25 y 45°C , ver Figura 3B.16), lo cual puede deberse a la vibración más intensa del OH reduciendo la efectividad del puente hidrógeno con el carbonilo del grupo amida, sumado a que el aumento de temperatura reduce la cantidad de moléculas con puente hidrógeno internos (debido a que la formación de los mismos es un proceso exotérmico).

Por otro lado, el desdoblamiento de la señal del NH_2 en el enolamido, apreciable a 25°C , deja de observarse a temperaturas mayores (Figura 3B.17). El H del NH_2 puenteado de la forma cetoamido disminuye su δ en $0,110$ ppm mientras que el no puenteado lo hace en menor medida ($0,065$ ppm).

Figura 3B.16: Desplazamiento de la señal del OH enólico con la temperatura para el compuesto **IV** en CDCl_3 a: 25°C (1), 35°C (2) y 45°C (3).

Figura 3B.17: Desplazamiento de las señales de hidrógenos del NH_2 de la forma enolamido ($\delta \approx 5,1\text{ppm}$) y cetoamido ($\delta \approx 6,8$ y $\delta \approx 5,6$) con la temperatura para el compuesto **IV** en CDCl_3 a: 25°C (1), 35°C (2) y 45°C (3).

En la Tabla 3B.5 se muestra el efecto de la temperatura sobre el contenido enólico. Puede observarse que un aumento de temperatura produce una disminución del porcentaje de enol, con un consecuente desplazamiento del equilibrio hacia la forma cetoamido. Esto nos indica que el equilibrio *cetoamido* $\leftrightarrow$ *Z-enolamido* es exotérmico.

Tabla 3B.5: Variación del contenido enólico y K con la temperatura para el compuesto **IV** en CDCl_3 .

Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	% enol	$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]}$
25	79,2	3,82
35	76,0	3,17
45	73,5	2,78

Con los resultados obtenidos se puede hacer un análisis de las funciones termodinámicas, por medio de las relaciones mostradas en la Ecuación 3B.6.

$$\ln\left(\frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]}\right) = \ln K = -\frac{\Delta G}{RT} = -\frac{\Delta H}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S}{R} \quad \text{Ecuación 3B.6}$$

Así, de la gráfica de $\ln K$ en función de $1/T$ (Figura 3B.18), se puede calcular la variación de entalpía a partir de la pendiente de la recta y la variación de entropía a partir de la ordenada al origen.

Figura 3B.18: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para el compuesto **IV** en CDCl_3 .

Así, para el equilibrio *cetoamido* $\leftrightarrow$ *Z-enolamido* del compuesto **IV** en CDCl_3 obtenemos un valor de ΔH de $-3,0 \pm 0,2$ Kcal/mol, un valor de ΔG de $-0,79 \pm 0,06$ Kcal/mol** y un valor de ΔS de $-7,4 \pm 0,8$ cal/mol.K. Podemos observar, en principio, que el equilibrio es exotérmico. Es decir, la forma *Z-enolamida* es más estable que la forma *cetoamida*. Además, el valor negativo de ΔS da la pauta de que para formarse el tautómero *Z-enolamida* debe haber un ordenamiento del sistema.

** El valor de ΔG se calculó como $\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln([\text{enol}]/[\text{ceto}])$, suponiendo una incertidumbre del 5% en las integraciones.

El aumento de temperatura produce el corrimiento de las señales correspondientes a los H que forman parte del puente hidrógeno interno (Figura 3B.2). En la Tabla 3B.6 y las Figuras 3B.19 y 3B.20 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3B.6: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto **IV** en CDCl_3 .

Forma tautomérica	Temperatura	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
25°C	14,665	$-1,6 \pm 0,1$
	35°C	14,650	
	45°C	14,632	
enolamido Z
25°C	6,867	$-6,8 \pm 0,1$
	35°C	6,798	
	45°C	6,731	
cetamido			

Figura 3B.19: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enolamido de **IV** en CDCl_3 .

Figura 3B.20: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de **IV** en CDCl_3 .

Los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ obtenidos concuerdan con los reportados en trabajos anteriores para compuestos similares ($\Delta\delta/\Delta T < 4 \text{ ppb/K}$ para $\text{O—H}\cdots\text{O}$ y $\Delta\delta/\Delta T < 9 \text{ ppb/K}$ para $\text{N—H}\cdots\text{O}$)^{13,16}, corroborando la hipótesis de que los puentes hidrógeno son efectivamente intramoleculares.

También se evaluó el efecto de la temperatura sobre el equilibrio tautomérico de **IV** en DMSO-d_6 . En las Figuras 3B.21, 3B.22 y 3B.23 se muestran en forma comparativa los espectros de **IV** en DMSO-d_6 a 25°C, 35°C y 45°C respectivamente.

Figura 3B.21: Espectro $^1\text{HRMN}$ de **IV** en DMSO-d_6 a 25°C.

Figura 3B.22: Espectro ^1H RMN de **IV** en DMSO-d_6 a 35°C . Figura 3B.23: Espectro ^1H RMN de **IV** en DMSO-d_6 a 45°C .

En la Tabla 3B.7 y en la Figura 3B.24 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3B.7: Variación del contenido enólico y K con la temperatura para el compuesto **IV** en DMSO-d₆.

Temperatura (°C)	% enol	$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]}$
25	17,3	0,210
35	15,7	0,186
45	12,5	0,143

Figura 3B.24: Gráfico lnK vs 1/T para el compuesto **IV** en DMSO-d₆.

Así, para el equilibrio *cetoamido* $\leftrightarrow$ *Z-enolamido* del compuesto **IV** en DMSO-d₆ obtenemos un valor de ΔH de $-3,6 \pm 0,8$ Kcal/mol, un valor de ΔG de $+0,97 \pm 0,06$ Kcal/mol^{††} y un valor de ΔS de $-15,2 \pm 2,5$ cal/mol.K. En resumen, los valores de funciones termodinámicas para el compuesto **IV** en ambos solventes se muestran en la Tabla 3B.8.

Tabla 3B.8: Valores obtenidos para ΔH , ΔS y ΔG del equilibrio cetoamido-enolamido en el compuesto **IV**.

Compuesto	Solvente	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (kcal/mol)
2-fenil-3-oxobutanamida (IV) <chem>CC(=O)C(=O)Nc1ccccc1</chem>	CDCl ₃	$-3,0 \pm 0,2$	$-7,4 \pm 0,7$	$-0,79 \pm 0,06$
	DMSO-d ₆	$-3,6 \pm 0,8$	-15 ± 3	$+0,97 \pm 0,06$

^{††} El valor de ΔG se calculó como $\Delta G = -R.T.\ln([\text{enol}]/[\text{ceto}])$, suponiendo una incertidumbre del 5% en las integraciones.

Observando los valores obtenidos en ambos solventes, no se puede concluir nada respecto a los valores de entalpía (dado que ambos intervalos de error se superponen). Sin embargo, el valor de ΔS es claramente más negativo en el caso del equilibrio en DMSO.

Este hecho puede explicarse considerando que en DMSO hay que acomodar dos moléculas de solvente en el caso de la forma Z-enolamida, pero sólo una en el caso de la forma cetoamida (Figura 3B.25).

Figura 3B.25: Coordinación de moléculas de DMSO alrededor de los tautómeros cetoamido y enolamido.

Esto permite apoyar las observaciones realizadas en la página 106 respecto de las funciones termodinámicas para este equilibrio. En DMSO, el valor de ΔS es más negativo provoca un aumento en el valor de ΔG , desplazando el equilibrio hacia la forma cetoamida.

Si bien en este caso en particular no se pudo analizar el efecto de ΔH , el mismo será explicado cuando se analicen β -cetoamidas sustituidas (Sección 3B.2.2).

Del mismo modo que ocurrió con CDCl_3 , el aumento de temperatura también produce en DMSO-d_6 el corrimiento de las señales correspondientes a los H que forman parte del puente hidrógeno interno. En la Tabla 3B.9 y las Figura 3B.26 y 3B.27 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 3B.9: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto **IV** en DMSO-d_6 .

Forma tautomérica	Temperatura	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
enolamido Z	25°C	15,685	-4,15 $\pm$ 0,08
	35°C	15,642	
	45°C	15,602	
cetamido	25°C	7,678	-5,05 $\pm$ 0,03
	35°C	7,628	
	45°C	7,577	

Figura 3B.26: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enolamido de **IV** en DMSO- d_6 . Figura 3B.27: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de **IV** en DMSO- d_6 .

Los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ corresponden también en este caso a puentes de hidrógeno intramoleculares. En la Tabla 3B.10 se muestran en forma comparativa los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ obtenidos en $CDCl_3$ y en DMSO- d_6 .

Tabla 3B.10: Resumen de los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ obtenidos para **IV** en CDCl_3 y DMSO-d_6 .

Forma tautomérica	Solvente	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
CDCl_3	$-1,6 \pm 0,1$
	DMSO-d_6	$-4,15 \pm 0,08$
enolamido Z
CDCl_3	$-6,8 \pm 0,1$
	DMSO-d_6	$-5,05 \pm 0,03$
cetamido		

En el caso del H hidroxílico en DMSO, se puede observar que el valor de $\Delta\delta/\Delta T$ es mayor que para CDCl_3 , lo cual indica (de acuerdo a trabajos de otros autores^{13,16}) que el puente hidrógeno es más débil en DMSO y más fuerte en CDCl_3 . Esto explica el menor contenido enólico de **IV** en DMSO.

Además, el valor de $\Delta\delta/\Delta T$ del NH cetónico es menor en DMSO, lo cual marca que el enlace H en la forma cetoamida se intensifica en DMSO. Esto puede deberse a que en DMSO el H “libre” forma un puente con el DMSO e intensifica la carga del otro H reforzando el puente.

3B.2- Análisis del Equilibrio Tautomérico en β -cetoamidas Sustituidas (I a XI)

A continuación se detallan los efectos de la polaridad del solvente y la temperatura sobre el equilibrio tautomérico de los compuestos **I** a **XI**. Las metodologías empleadas para evaluar las *K*, los contenidos enólicos y las funciones termodinámicas son análogas a las usadas para **IV** (salvo excepciones que se aclaran específicamente). En todos los casos se encontró que las dos especies mayoritarias son cetoamido y Z-enolamido, ambas presentando un puente hidrógeno interno.

3B.2.1- Efecto de los Sustituyentes y de la Polaridad del Solvente

Se determinaron los valores de contenidos enólicos y constantes de equilibrio a partir de los espectros $^1\text{HMRN}$ de cada compuesto en CDCl_3 y en DMSO-d_6 a 25°C . En el caso de los compuestos **I**, **II** y **III**, los cuales presentan hidrógenos metilénicos en el C2, la *K* y el contenido enólico porcentual se calcularon como se muestra en las Ecuaciones 3B.7 y 3B.8.

$$\text{Contenido enólico \%} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración OH}) + (\text{Integración CH}_2/2)} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3B.7}$$

$$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración CH}_2/2)} \quad \text{Ecuación 3B.8}$$

Para los compuestos **IV** a **XI** (en los cuales la forma cetoamido presenta H metínicos en el C2), la *K* y el contenido enólico se calcularon como se había hecho para **IV** (Ecuaciones 3B.9 y 3B.10).

$$\text{Contenido enólico \%} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración OH}) + (\text{Integración CH})} \cdot 100 \quad \text{Ecuación 3B.9}$$

$$K = \frac{[\text{enol}]}{[\text{ceto}]} = \frac{(\text{Integración OH})}{(\text{Integración CH})} \quad \text{Ecuación 3B.10}$$

En las Figuras 3B.28 a 3B.49 se muestran los espectros de $^1\text{HMRN}$ de los compuestos **I** a **XI** en CDCl_3 y en DMSO-d_6 a 25°C . En la Tabla 3B.11 se resumen los contenidos enólicos y constantes de equilibrio a esta temperatura y en ambos solventes para las once β -cetoamidas estudiadas^{††}. En los mismos se aclaran las integraciones de los picos asignados a la forma cetoamida y enolamida utilizados para los cálculos de constantes de equilibrio.

^{††} En los espectros de las Figuras 3B.28 a 3B.49, el pico a δ 1,6 ppm corresponde a agua en CDCl_3 , el pico a δ 3,3 ppm corresponde a agua en DMSO-d_6 y el pico a δ 2,5 ppm corresponde al H residual de dicho solvente¹⁴.

Figura 3B.28: Espectro ^1H RMN de **I** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,22ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 3,99ppm corresponde a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto.

Figura 3B.29: Espectro ^1H RMN de **I** en DMSO-d_6 a 25°C . El pico a δ 15,31ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 3,90ppm corresponde a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto.

Figura 3B.30: Espectro ^1H RMN de **II** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,31ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 3,93ppm, 3,90ppm y 3,86ppm corresponden a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto, al OCH_3 de la forma ceto y al OCH_3 de la forma enol, respectivamente.

Figura 3B.31: Espectro ^1H RMN de **II** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C . El pico a δ 15,27ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 3,84ppm, 3,80ppm y 3,78ppm corresponden al OCH_3 de la forma ceto, al OCH_3 de la forma enol y a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto, respectivamente.

Figura 3B.32: Espectro ^1H RMN de **III** en CDCl_3 a 25°C. El pico a δ 14,28ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 3,96ppm corresponde a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto.

Figura 3B.33: Espectro ^1H RMN de **III** en DMSO-d_6 a 25°C. El pico a δ 15,31ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 3,86ppm corresponde a los hidrógenos metilénicos de la forma ceto.

Figura 3B.34: Espectro ^1H RMN de **IV** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,68ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,68ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.35: Espectro ^1H RMN de **IV** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C . El pico a δ 15,68ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,75ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.36: Espectro ^1H RMN de **V** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,63ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,61ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.37: Espectro ^1H RMN de **V** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C . El pico a δ 15,67ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,73ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.38: Espectro ^1H RMN de **VI** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,72ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,63ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.39: Espectro ^1H RMN de **VI** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C . El pico a δ 15,79ppm corresponde al OH enólico, mientras que el pico a δ 4,80ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto.

Figura 3B.40: Espectro ^1H RMN de **VII** en CDCl_3 a 25°C. El pico a δ 15,25ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 5,61 ppm y δ 5,53ppm corresponden al hidrógeno metínico de la forma ceto y al hidrógeno unido a N de la forma ceto, respectivamente.

Figura 3B.41: Espectro ^1H RMN de **VII** en DMSO-d_6 a 25°C. El pico a δ 5,75ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto, no observándose picos correspondientes a la forma enol.

Figura 3B.42: Espectro ^1H RMN de **VIII** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 14,31ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 5,63 ppm, δ 5,49ppm y δ 5,31ppm corresponden al hidrógeno unido a N de la forma ceto, al hidrógeno metínico de la forma ceto y a los hidrógenos del NH_2 enólicos, respectivamente.

Figura 3B.43: Espectro ^1H RMN de **VIII** en DMSO-d_6 a 25°C . El pico a δ 5,69ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto, no observándose picos correspondientes a la forma enol.

Figura 3B.44: Espectro ^1H RMN de **IX** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 15,30ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 5,72 ppm, δ 5,54ppm y δ 5,46-5,37ppm corresponden al hidrógeno unido a N de la forma ceto, al hidrógeno metínico de la forma ceto y a los hidrógenos del NH_2 enólicos, respectivamente.

Figura 3B.45: Espectro ^1H RMN de **IX** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C . El pico a δ 5,74ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto, no observándose picos correspondientes a la forma enol.

Figura 3B.46: Espectro ^1H RMN de **X** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 15,22ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 5,66 ppm, δ 5,54ppm y δ 5,38ppm corresponden al hidrógeno unido a N de la forma ceto, al hidrógeno metínico de la forma ceto y a los hidrógenos del NH_2 enólicos, respectivamente.

Figura 3B.47: Espectro ^1H RMN de **X** en DMSO-d_6 a 25°C . El pico a δ 5,68ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto, no observándose picos correspondientes a la forma enol.

Figura 3B.48: Espectro ^1H RMN de **XI** en CDCl_3 a 25°C . El pico a δ 15,32ppm corresponde al OH enólico, mientras que los picos a δ 5,62 ppm y δ 5,58ppm corresponden al hidrógeno unido a N de la forma ceto y al hidrógeno metínico de la forma ceto, respectivamente.

Figura 3B.49: Espectro ^1H RMN de **XI** en DMSO-d_6 a 25°C . El pico a δ 5,79ppm corresponde al hidrógeno metínico de la forma ceto, no observándose picos correspondientes a la forma enol.

Tabla 3B.11: Variación del contenido enólico con la polaridad del solvente para las β -cetoamidas seleccionadas en CDCl_3 y DMSO-d_6 a 25°C.

Compuesto	Solvente	% enol	% ceto	K
3-fenil-3-oxopropanamida (I)
CDCl_3	12,2	87,8	0,139
	DMSO-d_6	29,1	70,9	0,411
3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (II)
CDCl_3	3,8	96,2	0,0393
	DMSO-d_6	14,7	85,3	0,173
3-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxopropanamida (III)
CDCl_3	16,7	83,3	0,200
	DMSO-d_6	39,4	60,6	0,650
2-fenil-3-oxobutanamida (IV)
CDCl_3	79,2	20,8	3,82
	DMSO-d_6	17,3	82,7	0,210
2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxobutanamida (V)
CDCl_3	75,5	24,5	3,09
	DMSO-d_6	16,5	83,5	0,198
2-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxobutanamida (VI)				
	CDCl_3	79,5	20,5	3,88

2,3-difenil-3-oxopropanamida(VII)

DMSO-d ₆	18,0	82,0	0,220
---------------------	------	------	-------

2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII)

CDCl ₃	28,0	72,0	0,389
-------------------	------	------	-------

DMSO-d ₆	0,0	100,0	0,0
---------------------	-----	-------	-----

3-(*p*-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX)

CDCl ₃	9,0	91,0	0,099
-------------------	-----	------	-------

DMSO-d ₆	0,0	100,0	0,0
---------------------	-----	-------	-----

3-fenil-2-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (X)

CDCl ₃	40,6	59,4	0,684
-------------------	------	------	-------

DMSO-d ₆	0,0	100,0	0,0
---------------------	-----	-------	-----

CDCl ₃	25,0	75,0	0,333
-------------------	------	------	-------

DMSO-d ₆	0,0	100,0	0,0
---------------------	-----	-------	-----

2-(*p*-clorofenil)-3-fenil-3-oxopropanamida (**XI**)

CDCl ₃	28,8	71,2	0,404
DMSO-d ₆	0,0	100,0	0,0

Se ha observado en diversos trabajos que siempre que exista la posibilidad de formación de puentes de hidrógeno intramoleculares el contenido enólico aumenta, siendo dicho aumento más notable en solventes no hidroxílicos. Se sugirió entonces que la polaridad del enol se encuentra reducida por la asociación intramolecular.

En la serie de β -cetoamidas estudiadas, podemos observar, como se desprende de la Tabla 3B.11, que en el solvente menos polar (CDCl₃) el contenido enólico es mayor, mientras que en el más polar (DMSO-d₆) se observa una menor concentración de tautómeros enólicos. Una excepción a esta observación son los compuestos **I**, **II** y **III**, los cuales aumentan su contenido enólico en DMSO-d₆. Esta aparente anomalía será explicada a partir de la determinación de los parámetros termodinámicos (ver Sección 3B.2.2).

Debe observarse el notable cambio en el corrimiento químico de las señales en el espectro (en el mismo compuesto con diferentes solventes), principalmente la de los protones que se intercambian en el tautomerismo. Dicho cambio podría atribuirse a las diferentes interacciones del compuesto con el solvente. Al relacionar la estructura con el aumento del contenido enólico en CDCl₃ y en DMSO-d₆ puede concluirse que:

- En CDCl₃, la introducción de un grupo fenilo en lugar de un H en posición C2 aumenta el contenido enólico, probablemente por efectos electrónicos (aumento de la conjugación en el enol) y estéricos (alqueno más sustituido, por lo tanto, más estable). Estos efectos han sido descritos para otras familias de compuestos en solventes no próticos⁴⁶⁻⁴⁸. En DMSO-d₆, el efecto es contrario: la presencia de un anillo en C2 hace que disminuya el contenido enólico. Esto se explica en base a efectos de solvatación (ver Figura 3B.57, página 151).
- Cuando se encuentran presentes dos anillos (compuestos **VII** a **XI**), el contenido enólico es menor que cuando hay un metilo en C3 y un fenilo en C2 (compuestos **IV** a **VI**). Esto puede explicarse teniendo en cuenta la repulsión estérica de los dos fenilos en **VII**, la cual se encuentra reducida en el caso de **IV** (el cual presenta un fenilo y un metilo).

➤ El agregado de un sustituyente aceptor de electrones en posición *para* en el anillo en C2 o en C3 aumenta el contenido enólico, mientras que un sustituyente donador de electrones implica una reducción del mismo. El efecto es particularmente fuerte en posición C3. Esto podría deberse a efectos de dichos sustituyentes sobre la estabilidad de los puentes de hidrógeno intramoleculares. A continuación se detallan las interpretaciones para cada caso:

- Un donador en posición C2 (compuestos **V** y **X**) debilita el puente hidrógeno del enol desestabilizándolo, y a la vez estabiliza a la forma ceto, lo cual hace que disminuya el contenido enólico. Esto puede deberse a que en la forma ceto el donador aumenta la carga negativa del O del carbonilo y refuerza el puente por un mecanismo electrostático (también disminuye la carga del H del NH₂, pero el efecto es menor porque está más lejos), mientras que en la forma enol se establece conjugación con el doble enlace y esto hace que el O del OH incremente su densidad electrónica, disminuyendo (por efecto inductivo) la carga del H y debilitando así el puente hidrógeno (Figura 3B.50).

Figura 3B.50: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C2.

- Un aceptor en posición C2 (compuestos **VI** y **XI**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, y a la vez desestabiliza a la forma ceto, lo cual hace que aumente el contenido enólico. Esto puede deberse a que en la forma ceto el aceptor disminuye la carga negativa del O del carbonilo y debilita el puente por un mecanismo electrostático (también aumenta la carga del H del NH₂, pero el efecto es menor porque está más lejos), mientras que en la forma enol se establece conjugación con el doble enlace y esto hace que el O del OH reduzca su densidad electrónica, aumentando (por efecto inductivo) la carga del H y reforzando así el puente hidrógeno (Figura 3B.51).

Figura 3B.51: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C2.

- Un donador en posición C3 (compuestos **II** y **VIII**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, pero estabiliza aún más a la forma ceto, lo cual hace que disminuya el contenido enólico. Esto puede deberse a que en la forma ceto el donador aumenta por efecto de resonancia (fuerte) la carga negativa del O del carbonilo reforzando el puente hidrógeno; mientras que en la forma enol el O del grupo amida también aumenta su densidad electrónica por efecto inductivo, pero el efecto es menor porque la carga se reparte entre más átomos. Por eso el efecto de refuerzo es más importante en la forma ceto y su estabilización es mayor (Figura 3B.52).

Figura 3B.52: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente donador en posición C3.

- Un aceptor en posición C3 (compuestos **III** y **IX**) refuerza el puente hidrógeno del enol estabilizándolo, y a la vez desestabiliza a la forma ceto, lo cual hace que aumente el contenido enólico. Esto puede deberse a que en la forma ceto el aceptor disminuye la carga negativa del O del carbonilo debilitando el puente hidrógeno (Figura 3B.53). En el caso de la forma enol no está tan claro, pero como el cloro es aceptor inductivo, podría aumentar la carga del H del OH enólico intensificando el puente hidrógeno (es decir, el efecto sobre el O de la amida es casi nulo para este sustituyente).

Figura 3B.53: Efecto sobre los puentes de hidrógeno de un sustituyente aceptor en posición C3.

puente cetoamido: debilitado

puente enlamido: reforzado

En la posición C2, los efectos de estabilización de los sustituyentes sobre las formas cetoamido y enolamido serían en última instancia inductivos, por eso en esta posición los efectos son más tenues que en C3, donde además operan efectos de resonancia.

Todas estas interpretaciones respecto de los puentes de hidrógeno y su influencia sobre la estabilidad de las diferentes formas tautoméricas serán apoyadas por medio de correlaciones con los corrimientos de los δ con la temperatura (ver Sección 3B.2.2).

3B.2.2- Efecto de la Temperatura

Se evaluó el efecto de la variación de la temperatura sobre el contenido enólico y la constante de equilibrio para las β -cetoamidas seleccionadas en CDCl_3 . Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3B.12 y en la Figura 3B.54.

Tabla 3B.12: Contenidos tautoméricos porcentuales y K a 25°C, 35°C y 45°C para las β -cetoamidas seleccionadas^{§§}.

Compuesto	Temperatura	% enol	% ceto	K
3-fenil-3-oxopropanamida (I)	25°C	12,2	87,8	0,139
35°C	11,7	88,3	0,132
	45°C	11,2	88,8	0,126
3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (II)	25°C	3,78	96,22	0,0393
35°C	3,86	96,14	0,0401
	45°C	4,01	95,99	0,0418
3-(<i>p</i> -clorofenil)-3-oxopropanamida (III)	25°C	16,7	83,3	0,200
35°C	16,3	83,7	0,195
	45°C	15,1	84,9	0,179
2-fenil-3-oxobutanamida (IV)	25°C	79,2	20,8	3,82
35°C	76,1	23,9	3,18
	45°C	73,6	26,4	2,78
2-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxobutanamida (V)	25°C	75,5	24,5	3,09
35°C	74,4	25,6	2,91
	45°C	72,5	27,5	2,64

§§ No se muestran los resultados correspondientes al compuesto **XI** debido a que la muestra contenía una gran cantidad de agua.

2-(*p*-clorofenil)-3-oxobutanamida (VI)

25°C	79,5	20,5	3,88
35°C	76,7	23,3	3,29
45°C	72,5	27,5	2,64

2,3-difenil-3-oxopropanamida (VII)

25°C	28,0	72,0	0,389
35°C	27,6	72,4	0,379
45°C	27,2	72,8	0,374

2-fenil-3-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (VIII)

25°C	8,97	91,03	0,0985
35°C	8,93	91,07	0,0980
45°C	8,77	91,23	0,0961

3-(*p*-clorofenil)-2-fenil-3-oxopropanamida (IX)

25°C	40,6	59,4	0,684
35°C	40,0	60,0	0,667
45°C	38,0	62,0	0,613

3-fenil-2-(*p*-metoxifenil)-3-oxopropanamida (X)

25°C	25,0	75,0	0,333
35°C	24,5	75,5	0,324
45°C	23,8	76,2	0,312

Figura 3B.54: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para las β -cetoamidas **I** a **X** en CDCl_3 .

También se evaluó el efecto de la temperatura sobre el equilibrio tautomérico de las β -cetoamidas **I** a **VI** en DMSO-d_6 . Los resultados se muestran en la Tabla 3B.13 y en la Figura 3B.55. En el caso de los compuestos **VII** a **XI**, el contenido enólico no es detectable y por lo tanto no fue posible efectuar este análisis.

Tabla 3B.13: Contenidos tautoméricos porcentuales y K a 25°C, 35°C y 45°C para las β -cetoamidas seleccionadas en DMSO-d_6 .

Compuesto	Temperatura	% enol	% ceto	K
3-fenil-3-oxopropanamida (I)	25°C	29,1	70,9	0,411
	35°C	27,0	73,0	0,370
	45°C	21,9	78,1	0,280
3-(<i>p</i> -metoxifenil)-3-oxopropanamida (II)	25°C	14,7	85,3	0,173
	35°C	13,2	86,8	0,152
	45°C	11,6	88,4	0,131

3-(*p*-clorofenil)-3-oxopropanamida (**III**)

25°C	39,4	60,6	0,650
35°C	37,1	62,9	0,590
45°C	30,1	69,9	0,431

2-fenil-3-oxobutanamida (**IV**)

25°C	17,3	82,6	0,211
35°C	15,7	84,3	0,186
45°C	12,5	87,5	0,143

2-(*p*-metoxifenil)-3-oxobutanamida (**V**)

25°C	16,5	83,5	0,198
35°C	15,2	84,8	0,179
45°C	13,7	86,3	0,159

2-(*p*-clorofenil)-3-oxobutanamida (**VI**)

25°C	18,0	82,0	0,220
35°C	16,0	84,0	0,190
45°C	11,9	88,1	0,135

Figura 3B.55: Gráfico $\ln K$ vs $1/T$ para las β -cetoamidas I a VI en DMSO- d_6 .

Como puede observarse (y es dable de esperar para equilibrios exotérmicos), en ambos solventes el aumento de la temperatura se ve traducido en una disminución del contenido enólico, excepto en el caso del compuesto II en $CDCl_3$.

En la Tabla 3B.14 se muestran los valores de las funciones termodinámicas calculados para las β -cetoamidas en estudio.

Tabla 3B.14: Valores de las funciones termodinámicas para las β -cetoamidas seleccionadas.

Compuesto	Solvente	ΔH (kcal/mol)	ΔS (cal/molK)	ΔG (kcal/mol) ^{***}
I	$CDCl_3$	$-0,92 \pm 0,01$	$-7,02 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,06$
	DMSO- d_6	$-3,6 \pm 0,9$	-14 ± 3	$0,53 \pm 0,06$
II	$CDCl_3$	$+0,5 \pm 0,3$	$-4,9 \pm 0,9$	$1,94 \pm 0,06$
	DMSO- d_6	$-2,7 \pm 0,2$	$-14,4 \pm 0,5$	$1,58 \pm 0,06$
III	$CDCl_3$	$-1,1 \pm 0,3$	-7 ± 1	$0,95 \pm 0,06$
	DMSO- d_6	-4 ± 1	-14 ± 4	$0,26 \pm 0,06$

^{***} Los valores de ΔG se calcularon como $\Delta G = -R.T.\ln([enol]/[ceto])$, suponiendo una incertidumbre del 5% en las integraciones.

IV		CDCl ₃	-3,0 ± 0,2	-7,4 ± 0,7	-0,79 ± 0,06
		DMSO-d ₆	-3,6 ± 0,8	-15 ± 3	0,97 ± 0,06
V		CDCl ₃	-1,6 ± 0,2	-3,0 ± 0,7	-0,67 ± 0,06
		DMSO-d ₆	-2,0 ± 0,2	-10,0 ± 0,5	0,96 ± 0,06
VI		CDCl ₃	-3,1 ± 0,1	-7,6 ± 0,3	-0,80 ± 0,06
		DMSO-d ₆	-5 ± 1	-18 ± 4	0,90 ± 0,06
VII		CDCl ₃	-0,40 ± 0,02	-3,20 ± 0,05	0,56 ± 0,06
VIII		CDCl ₃	-0,23 ± 0,08	-6,7 ± 0,3	1,79 ± 0,06
IX		CDCl ₃	-1,0 ± 0,3	-4 ± 1	0,22 ± 0,06
X		CDCl ₃	-0,32 ± 0,07	-3,3 ± 0,3	0,65 ± 0,06

De los datos obtenidos a partir de las funciones termodinámicas, podemos inferir que:

- Lo observado es consistente con los efectos electrónicos descriptos. Los sistemas de menor ΔH son los que presentan mayor contenido enólico, y poseen un sustituyente atractor de electrones; los de mayor ΔH son los que presentan menor contenido enólico, y poseen un sustituyente donador de electrones.
- Los valores de ΔH son más negativos en DMSO- d_6 que en $CDCl_3$. Esto puede deberse a que la forma enolamido Z con puente hidrógeno puede formar dos puentes de hidrógeno con el solvente y su estabilización es mayor que la de la forma cetoamido, que sólo posee un protón donador de puente hidrógeno (NH). Este efecto se ilustra en la Figura 3B.56.

Figura 3B.56: Efecto de la solvatación de DMSO sobre ΔH para los equilibrios tauoméricos.

- Esta hipótesis también explicaría la mayor disminución de ΔH al pasar de $CDCl_3$ a DMSO en **I**, **II** y **III** (alrededor de 3 Kcal/mol) con respecto a los compuestos **IV**, **V** y **VI** (alrededor de 1 Kcal/mol), en los cuales uno de los H del NH_2 enólico se encuentra menos accesible debido a efectos estéricos del fenilo en C2, lo cual genera tensión al solvatar (Figura 3B.57). Esta baja tan importante en el ΔH es la causante del aumento del contenido enólico en DMSO para los compuestos **I**, **II** y **III**. En el caso de los compuestos **IV** a **XI**, el efecto entrópico es predominante debido a una menor disminución de ΔH , con lo que el contenido enólico disminuye.

Figura 3B.57: Efecto estérico de sustituyentes voluminosos en posición C2 sobre la solvatación del grupo NH₂ en el tautómero enlamido.

- Los valores de entropía son mayores en DMSO, y esto puede deberse a que en este solvente se forman puentes de hidrógeno con el solvente, dos por cada enol y uno por cada ceto. Como en el caso del enol hay que acomodar más moléculas, el ΔS se vuelve más negativo (Figura 3B.56).
- Siguiendo esta línea de razonamiento, los compuestos **VII** a **X** en DMSO presentarían ΔH negativos y relativamente pequeños (alrededor de -1 Kcal/mol) y valores de ΔS similares a los de los otros compuestos (alrededor de -15 cal/molK). Si se dieran estas condiciones, anticiparíamos valores de ΔG del orden de +3 Kcal/mol, con lo cual el contenido enólico sería no mayor al 0,5%. Esto es consistente con la no detección de enol en el equilibrio para los compuestos **VII** a **X**.

A fin de correlacionar los valores de contenido enólico y funciones termodinámicas con la estabilidad de los puentes de hidrógeno intramoleculares, se procedió a evaluar los valores de $\Delta\delta/\Delta T$ para los compuestos **I** a **VII** en CDCl₃. En las Tablas 3B.15, 3B.16 y 3B.17 y en las Figuras 3B.58 y 3B.59 se presentan los resultados obtenidos. En los compuestos **VIII** a **XI** no se pudo efectuar el análisis debido a que el pico NH se superpone con los aromáticos y no es posible determinar su valor con precisión.

Tabla 3B.15: Dependencia de δ con la temperatura para los compuestos **I**, **II** y **III** en CDCl₃.

Forma tautomérica	Compuesto	Temp.	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
enlamido Z	I X = H	25°C	14,223	-1,7 ± 0,2
		35°C	14,208	
		45°C	14,192	
	II X = OCH ₃	25°C	14,228	-1,5 ± 0,5
		35°C	14,205	
		45°C	14,198	
	III X = Cl	25°C	14,260	-1,15 ± 0,03
		35°C	14,248	
		45°C	24,237

I X = H	25°C	7,152	$-5,80 \pm 0,06$
		35°C	7,095	
		45°C	7,043	
	II X = OCH ₃	25°C	7,116	$-5,2 \pm 0,8$
		35°C	7,051	
		45°C	7,012	
	III X = Cl	25°C	6,976	$-6,0 \pm 0,6$
		35°C	6,925	
		45°C	6,856	

cetamido

Tabla 3B.16: Dependencia de δ con la temperatura para los compuestos **IV**, **V** y **VI** en CDCl₃.

Forma tautomérica	Compuesto	Temp.	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
IV X = H	25°C	14,665	$-1,6 \pm 0,1$
		35°C	14,650	
		45°C	14,632	
	V X = OCH ₃	25°C	14,612	$-1,8 \pm 0,2$
		35°C	14,597	
		45°C	14,577	
	VI X = Cl	25°C	14,700	$-1,2 \pm 0,1$
		35°C	14,689	
		45°C	14,675	
enolamido Z
IV X = H	25°C	6,867	$-6,80 \pm 0,06$
		35°C	6,798	
		45°C	6,731	
	V X = OCH ₃	25°C	6,805	$-6,5 \pm 0,6$
		35°C	6,750	
		45°C	6,675	
	VI X = Cl	25°C	6,860	$-7,3 \pm 0,8$
		35°C	6,773	
		45°C	6,715	

cetamido

Tabla 3B.17: Dependencia de δ con la temperatura para el compuesto **VII** en CDCl_3 .

Forma tautomérica	Temperatura	δ (ppm)	$\Delta\delta/\Delta T$ (ppb/K)
25°C	15,280	$-1,55 \pm 0,03$
	35°C	15,264	
	45°C	15,249	
enlamido Z
25°C	7,678	$-4,7 \pm 0,1$
	35°C	7,628	
	45°C	7,577	
cetamido			

Figura 3B.58: Dependencia de δ con la temperatura para el OH del tautómero enlamido de los compuestos **I** a **VII** en CDCl_3 .

Figura 3B.59: Dependencia de δ con la temperatura para el NH del tautómero cetoamido de los compuestos **I** a **VII** en CDCl_3 .

Estudios previos de otros autores^{13,16} han establecido que el valor de $\Delta\delta/\Delta T$ se puede correlacionar con la estabilidad de los puentes de hidrógeno (a menor $\Delta\delta/\Delta T$, mayor la estabilidad del enlace).

Tomando en cuenta este hecho y los datos de las Tablas 3B.15, 3B.16 y 3B.17, se puede concluir que lo observado es consistente con lo expuesto anteriormente respecto del efecto de la fuerza de los puentes de H internos sobre la estabilidad de los tautómeros (página 141 a 143).

3B.3- Pruebas Químicas

Con el objetivo de encontrar una evidencia adicional de la ocurrencia de tautomerismo en solución, se buscó en bibliografía una reacción que pudiera ocurrir únicamente a partir de la forma enolamido, una de las formas tautoméricas mayoritarias en solución.

Se seleccionó entonces una reacción de síntesis de un dibromo compuesto vecinal a partir de un compuesto con enlace doble C=C y Br₂ con CHCl₃ como solvente⁴ (Esquema 3B.3), ya descrita en la página 50 del Capítulo 2.

Esquema 3B.3

Como puede observarse, se obtuvo el producto deseado (**XII**), el cual fue identificado por CG-MS, RMN ¹H y RMN¹³C (Figuras 3B.60, 3B.61 y 3B.62 respectivamente).

Muchos picos del EM de **XII** son coincidentes con los del reactivo de partida **IV** (probablemente debido a que tengan muchos picos en común y a la descomposición de **XII** en el inyector y en la columna cromatográfica para dar **IV**, cuyo espectro se muestra en la Figura 3A.4 de la página 69). Los picos a m/z 335/337, 213/215, 196/198 y 168/170 son compatibles con la estructura planteada (Esquema 3B.4). El pico m/z 80 y 82 pueden asignarse al ión HBr⁺.

Figura 3B.60: Espectro de masa del compuesto **XII**.

Esquema 3B.4

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (Figuras 3B.61 y 3B.62) muestran algunas impurezas en baja proporción, pero esto no fue inconveniente para hacer la asignación de las señales a la estructura de **XII** (Figura 3B.63).

Figura 3B.61: Espectro ^{13}C RMN de **XII** en CDCl_3 a 25°C. Figura 3B.62: Espectro ^1H RMN de **XII** en CDCl_3 a 25°C.

Figura 3B.63: Asignaciones de los espectros ^1H RMN (recuadrados) y ^{13}C RMN para **XII**.

A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que el tautómero enólico se encuentra presente en solución y es detectable por vía química.

3B.4- Referencias

14. Gottlieb, H. E., Kotylar, V., Nudelman, A., *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7512-7515
15. Gellman, S. H., Dado, G. P., Liang, G., Adams, B. R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1164-1173.
16. Lämmermann A., Szatmári I., Fülöp F., Kleinpeter E., *J. Phys. Chem. A*, 2009, 113, 6197–6205
17. Yogev, A.; Mazur, Y.; *J. Org. Chem.*; 1967, 32, 2162.
18. Rappoport, Z.; Biali, S.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1984, 106, 477.
19. Rappoport, Z.; Biali, S.; *J. Am. Chem. Soc.*; 1985, 105, 1701.
20. Miller, A. R.; *J. Org. Chem.*; 1976, 41, 3599.
21. Vogel's; *Textbook of Practical Organic Chemistry*; Fifth Edition, 1989, 511.

Capítulo 4

CONCLUSIONES GENERALES

“Con cada nueva respuesta desplegada, la ciencia ha descubierto al menos tres nuevas preguntas.”

Wernher von Braun

Ingeniero aeroespacial alemán (1912-1977)

4- Conclusiones Generales.

En base a los estudios realizados sobre las β -cetoamidas en estudio, podemos extraer las siguientes conclusiones generales:

4.1- En Fase Gaseosa

- Se han detectado en todos los casos picos correspondientes a los tautómeros cetoamido y enolamido. En el caso de los compuestos que tienen dos hidrógenos enolizables (β -cetoamidas **IV**, **V** y **VI**), se observan picos correspondientes a ambas formas enólicas (2-enolamida y 3-enolamida).
- Podemos concluir que el equilibrio tautomérico de β -cetoamidas en fase gaseosa se encuentra afectado principalmente por factores electrónicos, estéricos y de interacciones intramoleculares.
- Respecto del equilibrio cetoamido-enolamido, podemos afirmar que los grupos aceptores de electrones (caso del grupo cloro) favorecen la forma enólica mientras que los grupos donores de electrones (caso del grupo metoxi) la desfavorecen, lo cual concuerda con estudios anteriores realizados sobre β -cetocompuestos (ver página 5 de la Introducción). Esto se da por efectos electrónicos que estabilizan o desestabilizan a las estructuras tautoméricas y a los puentes de hidrógeno intramoleculares que se forman en ellas.
- Asimismo, los grupos voluminosos en posición alfa favorecen el tautómero enol. Sin embargo, la presencia de dos grupos voluminosos en posiciones vecinas desplazan el equilibrio hacia la forma ceto.
- Los valores experimentales de ΔH para el equilibrio cetoamida $\leftrightarrow$ enolamida son todos positivos, es decir, es más estable la forma cetoamida que la enolamida. Consecuentemente, un aumento de la temperatura conlleva un aumento del contenido enólico.
- Se observa una buena correlación entre el valor de $A_{\text{enol}}/A_{\text{ceto}}$ y el valor de ΔH : cuanto menor es el ΔH , mayor es el contenido enólico.
- Los cálculos teóricos apoyan la hipótesis de que las formas tautoméricas más estables son la cetoamida y la Z-enolamida, ambas presentando puentes de hidrógeno intramoleculares. Le siguen, en orden creciente de energía, las formas E-enolamida, Z-enolamida (sin puente de hidrógeno interno), cetoimidol y enolimidol.
- Si bien no se observa una buena correlación entre los valores experimentales y teóricos de ΔH , algunas tendencias están en concordancia. La razón de la discrepancia podría deberse a la presencia de poblaciones de tautómeros de muy distinta energía que los cálculos no consideran.

4.2- En Solución

- En todos los casos, los tautómeros mayoritarios son cetoamido y Z-enolamido, ambos presentando puentes de hidrógenos internos que estabilizan la estructura. No se observan cantidades apreciables de los otros tautómeros.
- Podemos concluir que el equilibrio tautomérico de β -cetoamidas en solución se encuentra afectado principalmente por factores intrínsecos (electrónicos, estéricos y de interacciones intramoleculares) y extrínsecos (concentración, temperatura y solvente).
- Los grupos aceptores de electrones (caso del grupo cloro) favorecen la forma enólica mientras que los grupos donores de electrones (caso del grupo metoxi) la desfavorecen. Esto se da por efectos electrónicos que estabilizan o desestabilizan a las estructuras tautoméricas. A su vez, se encontró una muy buena correlación entre los contenidos enólicos y la fuerza relativa de los puentes de hidrógeno intramoleculares que se forman, lo cual sugiere que los mismos son fundamentales en la estabilización de las formas tautoméricas.
- Los grupos voluminosos en posición α favorecen el tautómero enol. Sin embargo, la presencia de dos grupos voluminosos en posiciones vecinas desplazan el equilibrio hacia la forma ceto debido a repulsiones estéricas.
- Los valores experimentales de ΔH para el equilibrio cetoamida-enolamida son todos negativos (con excepción del compuesto **II**), es decir, es más estable la forma Z-enolamida que la cetoamida. Consecuentemente, un aumento de la temperatura produce una disminución del contenido enólico.
- Un aumento de la concentración induce a la asociación de ambas formas tautoméricas para formar estructuras intermoleculares (dímeros, trímeros, etc.). La tendencia a la asociación es más importante en la forma cetoamida que en la Z-enolamida. Por ende, un aumento de concentración total produce un incremento de la concentración total de forma ceto.

- El cambio de cloroformo por DMSO (un solvente más polar y aceptor de puentes de hidrógeno) tiene dos efectos: hace más negativo a ΔH (por efectos de solvatación), lo cual favorece a la forma enólica; pero hace más negativo también a ΔS (se requiere un ordenamiento mayor), lo cual favorece a la forma ceto. El desplazamiento del equilibrio dependerá de cuál de estos dos efectos predomine. Si R_2 es pequeño (por ejemplo hidrógeno, compuestos **I** a **III**), un aumento de polaridad del solvente desplaza el equilibrio hacia la forma enólica; en cambio, si R_2 es voluminoso (por ejemplo fenilo, compuestos **IV** a **XI**), un aumento de polaridad del solvente desplaza el equilibrio hacia la forma ceto.
- El tautómero enólico se encuentra presente en solución y es detectable por vía química.

APÉNDICES

5- Apéndice 1: Deducción de la Ecuación 3B.5.

Este apéndice tiene como objetivo detallar la deducción de la Ecuación 3B.5 presentada en la página 111 a partir de los diferentes equilibrios planteados, así como también mostrar las aproximaciones efectuadas. Como primera aproximación, puede pensarse que, en solución, las formas tautoméricas existen como monómeros o como dímeros ceto-ceto, enol-enol o ceto-enol. Por lo tanto, se puede plantear un sistema considerando los siguientes equilibrios:

Esquema 5.1:

A fin de facilitar la escritura, se usarán las siguientes abreviaturas:

E: enol monómero

Ed: enol-enol dímero

Et: enol total (monómero y dímeros)

C: ceto monómero

Cd: ceto-ceto dímero

Ct: ceto total (monómero y dímeros)

D: ceto-enol dímero

Entonces se tienen las siguientes expresiones para las constantes de equilibrio.

$$K_E = \frac{[Ed]}{[E]^2} \quad \text{Ecuación 5.1}$$

$$K_C = \frac{[Cd]}{[C]^2} \quad \text{Ecuación 5.2}$$

$$K_D = \frac{[D]}{[C] \cdot [E]} \quad \text{Ecuación 5.3}$$

$$K_T = \frac{[E]}{[C]} \quad \text{Ecuación 5.4}$$

Los balances de materia para el ceto y el enol dan las siguientes expresiones:

$$[Ct] = [C] + 2[Cd] + [D] \quad \text{Ecuación 5.5}$$

$$[Et] = [E] + 2[Ed] + [D] \quad \text{Ecuación 5.6}$$

Reemplazando las Ecuaciones 5.1, 5.2, 5.3 y 5.4 en las 5.5 y 5.6 se obtienen las concentraciones totales de ceto y enol en función de la concentración de ceto monómero.

$$[Ct] = [C] + 2K_C [C]^2 + K_D K_T [C]^2 \quad \text{Ecuación 5.7}$$

$$[Et] = K_T [C] + 2K_E K_T^2 [C]^2 + K_D K_T [C]^2 \quad \text{Ecuación 5.8}$$

De las Ecuaciones 5.7 y 5.8 (que son cuadráticas respecto de $[C]$) puede despejarse la concentración de ceto monómero en función de Ct y de Et independientemente. Si se hace tal despeje y luego se aproximan las raíces cuadradas por medio de polinomios de Taylor de grado 2 (suponiendo bajas concentraciones) se obtienen las Ecuaciones 5.9 y 5.10.

$$[C] = \frac{-1 + \sqrt{1^2 + 4(2K_C + K_D K_T)[Et]}}{2(2K_C + K_D K_T)} \cong [Ct] - (2K_C + K_D K_T)[Ct]^2 \quad \text{Ecuación 5.9}$$

$$[C] = \frac{-K_T + \sqrt{K_T^2 + 4(2K_E K_T^2 + K_D K_T)[Et]}}{2(2K_E K_T^2 + K_D K_T)} \cong \frac{[Et]}{K_T} - \left(2\frac{K_E}{K_T} + \frac{K_D}{K_T^2}\right)[Et]^2 \quad \text{Ecuación 5.10}$$

Igualando ambas ecuaciones se obtiene la Ecuación 5.11.

$$\frac{[Et]}{K_T} - \left(2\frac{K_E}{K_T} + \frac{K_D}{K_T^2}\right)[Et]^2 = [Ct] - (2K_C + K_D K_T)[Ct]^2 \quad \text{Ecuación 5.11}$$

Si se dividen ambos miembros por Ct y definiendo $K = [Et]/[Ct]$ como la constante de equilibrio experimental, se obtienen las Ecuaciones 5.12, 5.13 y 5.14, que pueden reordenarse para obtener finalmente la Ecuación 5.15.

$$\frac{[Et]}{[Ct]K_T} - \left(2\frac{K_E}{K_T} + \frac{K_D}{K_T^2} \right) \frac{[Et]^2}{[Ct]} = \frac{[Ct]}{[Ct]} - (2K_C + K_D K_T) \frac{[Ct]^2}{[Ct]}$$

Ecuación 5.12

$$\frac{K}{K_T} - \left(2\frac{K_E}{K_T} + \frac{K_D}{K_T^2} \right) K^2 [Ct] = 1 - (2K_C + K_D K_T) [Ct]$$

Ecuación 5.13

$$[Ct] \left((2K_C + K_D K_T) - \left(2\frac{K_E}{K_T} + \frac{K_D}{K_T^2} \right) K^2 \right) = 1 - \frac{K}{K_T}$$

Ecuación 5.14

$$[C_t] = \frac{K_T - K}{K_T (2K_C + K_D K_T) - \left(2K_E + \frac{K_D}{K_T} \right) K^2}$$

Ecuación 5.15

Esta ecuación es la presentada en la página 111 y con la cual se efectuó la regresión no lineal para calcular los valores de las constantes K_E , K_C , K_D y K_T .

6- Apéndice 2: Cálculos de Errores.

Todos los cálculos de errores correspondientes a tablas y gráficos de este trabajo fueron calculados utilizando el programa Origin Pro 8[®]. A continuación se detallan los parámetros estadísticos obtenidos a un nivel de confianza del 90%.

6.1- Cálculo de los ΔH en fase gaseosa por medio de Espectrometría de Masa (Figuras 3A.12 y 3A.13).

Statistics

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Number of Points	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Degrees of Freedom	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Residual Sum of Squares	0,01021	4,71032E-4	0,0015	0,00129	3,92044E-5	0,00211	0,00106	0,00834	0,00551	0,00287	7,80904E-4
Adj. R-Square	0,93903	0,99878	0,97305	0,97791	0,99986	0,8584	0,99202	0,97584	0,82098	0,99024	0,99339

Summary

	Intercept		Slope		Statistics
	Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
I	1,53852	1,27964	-3222,78913	571,49419	0,93903
II	4,76225	0,27487	-4972,76945	122,75705	0,99878
III	-0,98904	0,49036	-1873,70138	218,99858	0,97305
IV	-1,38612	0,45563	-1925,60596	203,48466	0,97791
V	3,31674	0,0793	-4209,71755	35,41511	0,99986
VI	-2,97735	0,58181	-941,31615	259,83969	0,8584
VII	-2,57665	0,41183	-2905,85292	183,92533	0,99202
VIII	-0,02953	1,15661	-4671,08324	516,54711	0,97584
IX	-2,16365	0,94012	-1339,07734	419,86119	0,82098
X	0,17341	0,67831	-4325,33088	302,9366	0,99024
XI	-1,4865	0,35391	-2745,46092	158,05929	0,99339

ANOVA

		DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
I	Model	1	0,32465	0,32465	31,80095	0,11173
	Error	1	0,01021	0,01021		
	Total	2	0,33486			
II	Model	1	0,77296	0,77296	1640,98173	0,01571
	Error	1	4,71032E-4	4,71032E-4		
	Total	2	0,77343			
III	Model	1	0,10974	0,10974	73,20119	0,07407
	Error	1	0,0015	0,0015		
	Total	2	0,11124			
IV	Model	1	0,1159	0,1159	89,55122	0,06702
	Error	1	0,00129	0,00129		
	Total	2	0,1172			
V	Model	1	0,55394	0,55394	14129,55996	0,00536
	Error	1	3,92044E-5	3,92044E-5		
	Total	2	0,55398			
VI	Model	1	0,0277	0,0277	13,12381	0,17146
	Error	1	0,00211	0,00211		
	Total	2	0,02981			
VII	Model	1	0,26394	0,26394	249,61125	0,04024
	Error	1	0,00106	0,00106		
	Total	2	0,265			
VIII	Model	1	0,68201	0,68201	81,77402	0,07012
	Error	1	0,00834	0,00834		
	Total	2	0,69035			
IX	Model	1	0,05605	0,05605	10,17185	0,19343
	Error	1	0,00551	0,00551		
	Total	2	0,06156			
X	Model	1	0,58479	0,58479	203,86148	0,04451
	Error	1	0,00287	0,00287		
	Total	2	0,58765			
XI	Model	1	0,23561	0,23561	301,71053	0,03661
	Error	1	7,80904E-4	7,80904E-4		
	Total	2	0,23639			

6.2- Efecto de la concentración sobre el equilibrio tautomérico del compuesto IV (Figura 3B.7)

Statistics

Et	
Number of Points	5
Degrees of Freedom	2
Residual Sum of Squares	3,45125E-6
Adj. R-Square	0,99787

Summary

Intercept		B1		B2		Statistics
Value	Error	Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
Et -3,41683E-4	0,00129	3,9344	0,14886	-50,57842	3,66449	0,99787

ANOVA

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	2	0,00324	0,00162	939,54907	0,00106
Error	2	3,45125E-6	1,72563E-6		
Total	4	0,00325			

6.3- Cálculo de los ΔH en solvente $CDCl_3$ por medio de 1H RMN (Figura 3B.54).

Statistics

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Number of Points	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Degrees of Freedom	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Residual Sum of Squares	6,42619E-7	4,67272E-4	7,00807E-4	2,35433E-4	1,98712E-4	4,41043E-5	1,39823E-6	3,89711E-5	5,93057E-4	3,19306E-5
Adj. R-Square	0,99973	0,46719	0,82484	0,99066	0,97186	0,99834	0,99685	0,76459	0,82002	0,89816

Summary

Intercept		Slope		Statistics
Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
I -3,53519	0,01746	465,35413	5,37067	0,99973
II -2,47225	0,4707	-240,32316	144,82288	0,46719
III -3,51503	0,57645	572,46789	177,35825	0,82484
IV -3,70243	0,33411	1500,91188	102,79826	0,99066
V -1,51056	0,30695	790,59457	94,4418	0,97186
VI -3,83061	0,14461	1545,4189	44,49309	0,99834
VII -1,6099	0,02575	199,49033	7,92213	0,99685
VIII -3,39241	0,13593	114,50637	41,82379	0,76459
IX -2,10984	0,53028	518,82394	163,15499	0,82002
X -1,65098	0,12304	163,44388	37,8578	0,89816

ANOVA

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	0,00482	0,00482	7507,74328	0,00735
Error	1	6,42619E-7	6,42619E-7		
Total	2	0,00483			
Model	1	0,00129	0,00129	2,7537	0,34527
Error	1	4,67272E-4	4,67272E-4		
Total	2	0,00175			
Model	1	0,0073	0,0073	10,41836	0,19126
Error	1	7,00807E-4	7,00807E-4		
Total	2	0,008			
Model	1	0,05019	0,05019	213,17628	0,04353
Error	1	2,35433E-4	2,35433E-4		
Total	2	0,05042			
Model	1	0,01393	0,01393	70,07759	0,07569
Error	1	1,98712E-4	1,98712E-4		
Total	2	0,01412			
Model	1	0,05321	0,05321	1206,44434	0,01832
Error	1	4,41043E-5	4,41043E-5		
Total	2	0,05325			
Model	1	8,86624E-4	8,86624E-4	634,10251	0,02527
Error	1	1,39823E-6	1,39823E-6		
Total	2	8,88022E-4			
Model	1	2,92116E-4	2,92116E-4	7,49571	0,22294
Error	1	3,89711E-5	3,89711E-5		
Total	2	3,31087E-4			
Model	1	0,006	0,006	10,11205	0,19396
Error	1	5,93057E-4	5,93057E-4		
Total	2	0,00659			
Model	1	5,95159E-4	5,95159E-4	18,63917	0,1449
Error	1	3,19306E-5	3,19306E-5		
Total	2	6,2709E-4			

6.4- Cálculo de los ΔH en solvente DMSO- d_6 por medio de $^1\text{HRMN}$ (Figura 3B.55).

Statistics

	I	II	III	IV	V	VI	H	I	J
Number of Points	3	3	3	3	3	3	--	--	--
Degrees of Freedom	1	1	1	1	1	1	--	--	--
Residual Sum of Squares	0,00592	1,37461E-4	4,82755E-5	0,00395	1,46187E-4	0,00742	--	--	--
Adj. R-Square	0,84808	0,99333	0,99537	0,89757	0,98731	0,88188	--	--	--

Summary

	Intercept		Slope		Statistics
	Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
I	-6,89255	1,67488	1797,33603	515,31918	0,84808
II	-7,91566	0,2553	1358,33693	78,54913	0,99333
III	-4,36337	0,15129	966,17204	46,54953	0,99537
IV	-7,61911	1,36892	1812,81936	421,18177	0,89757
V	-5,02204	0,26328	1013,87558	81,00403	0,98731
VI	-9,20863	1,8754	2303,0969	577,01298	0,88188
H	--	--	--	--	--
I	--	--	--	--	--
J	--	--	--	--	--

ANOVA

	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
Model	1	0,07197	0,07197	12,16483	0,17776
Error	1	0,00592	0,00592		
Total	2	0,07789			
Model	1	0,04111	0,04111	299,04204	0,03677
Error	1	1,37461E-4	1,37461E-4		
Total	2	0,04124			
Model	1	0,0208	0,0208	430,80264	0,03065
Error	1	4,82755E-5	4,82755E-5		
Total	2	0,02085			
Model	1	0,07322	0,07322	18,5255	0,14533
Error	1	0,00395	0,00395		
Total	2	0,07717			
Model	1	0,0229	0,0229	156,65927	0,05076
Error	1	1,46187E-4	1,46187E-4		
Total	2	0,02305			
Model	1	0,11817	0,11817	15,93137	0,15628
Error	1	0,00742	0,00742		
Total	2	0,12559			
Model	--	--	--	--	--
Error	--	--	--	--	--
Total	--	--	--	--	--
Model	--	--	--	--	--
Error	--	--	--	--	--
Total	--	--	--	--	--
Model	--	--	--	--	--
Error	--	--	--	--	--
Total	--	--	--	--	--

6.5- Cálculo de $\Delta\delta/\Delta T$ para el OH del tautómero Z-enolamida en CDCl_3 (Figura 3B.58).

Statistics

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Number of Points	3	3	3	3	3	3	3
Degrees of Freedom	1	1	1	1	1	1	1
Residual Sum of Squares	1,66667E-7	4,26667E-5	16,67	1,5E-6	4,16667E-6	1,5E-6	1,66667E-7
Adj. R-Square	0,99931	0,82679	0,4982	0,99451	0,98649	0,99045	0,99931

Summary

	Intercept		Slope		Statistics
	Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
I	14,26192	0,00104	-0,00155	2,88675E-5	0,99931
II	14,26283	0,0166	-0,0015	4,6188E-4	0,82679
III	0,12192	10,37595	0,49885	0,2887	0,4982
IV	14,70675	0,00311	-0,00165	8,66025E-5	0,99451
V	14,65658	0,00519	-0,00175	1,44338E-4	0,98649
VI	14,73175	0,00311	-0,00125	8,66025E-5	0,99045
VII	15,31858	0,00104	-0,00155	2,88675E-5	0,99931

ANOVA

		DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
I	Model	1	4,805E-4	4,805E-4	2883	0,01186
	Error	1	1,66667E-7	1,66667E-7		
	Total	2	4,80667E-4			
II	Model	1	4,5E-4	4,5E-4	10,54688	0,19016
	Error	1	4,26667E-5	4,26667E-5		
	Total	2	4,92667E-4			
III	Model	1	49,77026	49,77026	2,98562	0,334
	Error	1	16,67	16,67		
	Total	2	66,44026			
IV	Model	1	5,445E-4	5,445E-4	363	0,03338
	Error	1	1,5E-6	1,5E-6		
	Total	2	5,46E-4			
V	Model	1	6,125E-4	6,125E-4	147	0,05239
	Error	1	4,16667E-6	4,16667E-6		
	Total	2	6,16667E-4			
VI	Model	1	3,125E-4	3,125E-4	208,33333	0,04404
	Error	1	1,5E-6	1,5E-6		
	Total	2	3,14E-4			
VII	Model	1	4,805E-4	4,805E-4	2883	0,01186
	Error	1	1,66667E-7	1,66667E-7		
	Total	2	4,80667E-4			

6.6- Cálculo de $\Delta\delta/\Delta T$ para el NH del tautómero catoamida en $CDCl_3$ (Figura 3B.59).

Statistics

	I	II	III	IV	V	VI	VII
Number of Points	3	3	3	3	3	3	3
Degrees of Freedom	1	1	1	1	1	1	1
Residual Sum of Squares	4,16667E-6	1,12667E-4	5,4E-5	6,66667E-7	6,66667E-5	1,40167E-4	1,66667E-7
Adj. R-Square	0,9986	0,95918	0,98511	0,99986	0,98434	0,97368	0,99993

Summary

	Intercept		Slope		Statistics
	Value	Error	Value	Error	Adj. R-Square
I	7,28742	0,00519	-0,00545	1,44338E-4	0,9986
II	7,24167	0,02697	-0,0052	7,50555E-4	0,95918
III	7,129	0,01867	-0,006	5,19615E-4	0,98511
IV	7,03667	0,00207	-0,0068	5,7735E-5	0,99986
V	6,97083	0,02075	-0,0065	5,7735E-4	0,98434
VI	7,03642	0,03009	-0,00725	8,37158E-4	0,97368
VII	7,80442	0,00104	-0,00505	2,88675E-5	0,99993

ANOVA

		DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Prob>F
I	Model	1	0,00594	0,00594	1425,72	0,01686
	Error	1	4,16667E-6	4,16667E-6		
	Total	2	0,00594			
II	Model	1	0,00541	0,00541	48	0,09126
	Error	1	1,12667E-4	1,12667E-4		
	Total	2	0,00552			
III	Model	1	0,0072	0,0072	133,33333	0,055
	Error	1	5,4E-5	5,4E-5		
	Total	2	0,00725			
IV	Model	1	0,00925	0,00925	13872	0,00541
	Error	1	6,66667E-7	6,66667E-7		
	Total	2	0,00925			
V	Model	1	0,00845	0,00845	126,75	0,0564
	Error	1	6,66667E-5	6,66667E-5		
	Total	2	0,00852			
VI	Model	1	0,01051	0,01051	75	0,07319
	Error	1	1,40167E-4	1,40167E-4		
	Total	2	0,01065			
VII	Model	1	0,0051	0,0051	30603	0,00364
	Error	1	1,66667E-7	1,66667E-7		
	Total	2	0,0051			

7- Agradecimientos

"Todavía me emocionan ciertas voces, todavía creo en mirar a los ojos, todavía tengo en mente cambiar algo, todavía y a Dios gracias todavía."

Juan Carlos Baglietto

Quiero terminar este trabajo agradeciendo a todas las personas que estuvieron conmigo durante estos años de investigación ayudándome, apoyándome o simplemente estando ahí; pero también a aquéllos que estuvieron antes y que contribuyeron a mi formación (en todo sentido) y que son igualmente importantes.

Gracias a toda mi familia:

A Florencia, por ser mi compañera de ruta, por tu idealismo que siempre me hace ver que hay soluciones (a pesar de que yo no las vea), por no decirme que sí simplemente para conformarme, por tus gestos de amor que llenan mis días, por dejarme ser. Gracias por este amor, que no será perfecto, pero es nuestro, y es el mejor regalo que me puedes dar. Te quiero mucho Flori.

A mi papá, Tito, porque me bancaste siempre y sin imponerme nada, porque me ayudaste siempre (cuando te fue posible y cuando no, igual me ayudaste). Gracias por enseñarme que todo se logra si se trabaja lo suficiente.

A mi mamá Elena, porque me explicaste el significado de la palabra *Química* a los once años y tuviste la increíble visión de que esa iba a ser mi profesión, porque siempre me apoyaste en mi vocación de docente, porque me quisiste tanto y me dejaste tantas cosas. Gracias por iluminar mi vida todos los días desde aquel lugar en donde estás.

A mi hermano Ariel, porque sos roca firme, porque me mostrás que con sacrificio todo se puede, por los consejos que me dabas cuando éramos chicos, y porque inevitablemente me contagiás tu constancia y optimismo.

A mi hermana Vale, porque sos mi compinche de toda la vida y porque nos entendemos con una mirada, por tu alegría de vivir, por esta relación tan linda que tenemos. Gracias por tu risa y por quererme tanto.

A mis cuñados, Nati y el abejorro Lucas, por la buena onda, los mates, las cervezas, las charlas y todo. Gracias por quererme como un hermano, es recíproco.

A mi nueva familia, gracias por recibirme como uno más, por el cariño, por el aguante y por compartir conmigo momentos tan lindos. Gracias Susana, Norberto, Ceci, Martín, Germán, Andresito, Melisa, Mirta y Gerónimo.

A mi familia "grande", a todos mis tíos, primos (y sus novias y novios), abuelos, sobrinos y padrinos (a los que están y a los que no). Por todos los momentos lindos que pasamos y que seguimos pasando a pesar del tiempo y las distancias, porque siempre estuvieron, están y estarán en mi corazón.

Quiero agradecer también a toda la gente que trabaja conmigo y sin la cual este trabajo no existiría:

A Patricia Allegretti, que no sólo sos mi directora de tesis sino que además fuiste mi profesora durante la carrera y mucho más. Como te digo hace rato: "mi mamá de la Facultad". Gracias Patri por tu apoyo incondicional de siempre, por tu confianza, por tu cariño, por las pequeñas cosas. Gracias también por tus retos, porque sin ellos no hubiera llegado hasta acá. Gracias por esa convicción incansable de que las cosas deben hacerse bien y para el bien. Simplemente gracias.

A Jorge Furlong, mi co-director, por los aportes a este trabajo. Y gracias también por la buena onda.

A Mercedes Schiavoni (Mecha, para los de entre casa), por tu invaluable ayuda durante la parte experimental sin la cual me hubiera ahogado en un vaso de agua, por escucharme, por ser mi psicóloga durante las tardes, por tus ganas de que trabajemos bien. Sos parte muy importante de este trabajo.

A Juan Giussi, porque compartimos mucho tiempo juntos durante el trabajo y creo que es imposible no formar lazos de amistad mientras eso pasa, especialmente porque sos un tipo terriblemente querible. Gracias por contagiar tu empuje, por compartir desinteresadamente todo.

A mis compañeros del LADECOR inferior, gracias por la ayuda que me prestan todos los días, por la buena onda, por tirar todos para adelante (cada uno a su manera, pero todos para adelante). Gracias Danila, Juan, Belén, Dacio, Claudia, Roque, Agustín S., Maricel, Agustín I. y Federico.

A mis compañeros del LADECOR superior, gracias por la ayuda de todos los días, que no se ve, pero está. Gracias Ali, Pedro, Agustín, Lean, Carlitos, Gisela, Cintia, Gustavo, Nico, Leticia y Mariano.

A mis compañeros de cátedra, porque en el día a día me demostraron y me demuestran que se puede trabajar en equipo para que las cosas salgan bien. Gracias Leandro, Gustavo, Luciana, Pablo, Valeria, Valentina, Marianita, Julián, Juan, Danila, Marcos, Tama, Dacio, Romina, Gero, Agustín, Maricel, Gastón y Claudia.

Al Dr. Manuel González Sierra, por dedicar un fin de semana entero para hacer medidas de RMN en Rosario.

A Alberto Albesa y Martín Lavecchia, por iniciarme en los cálculos teóricos. Gracias chicos, su ayuda fue muy importante.

A Nacho, por las medidas de infrarrojo (que todavía no aparecieron, pero están por venir).

A Damián Marino, por la ayuda prestada para el arreglo y mantenimiento del cromatógrafo gaseoso.

Agradezco también a todas las personas que me hicieron crecer:

A mis docentes de la Facultad, por marcarme el camino con dedicación y cariño. Gracias Patricia Allegretti, Mercedes Schiavoni, Jorge Furlong, Juan Carlos Autino, Alicia Cánepa, Susana Cortizo, Agustín Ponzinibbio, Pedro Colinas, Luciana Gavernet, Gustavo Romanelli, Horacio Thomas y Patricia Gilardi. Gracias también a mis docentes de Profesorado: Carlos Espíndola, Leticia Lapasta y Mariano Horgan.

A mis docentes del secundario, por marcarme la pasión por esto que hago. Gracias especiales a Carlos Cebeiro, Chochi Gómez Serra, Román Camacho y el Chino Arribas.

A mis maestras Nora Serral y Norma Palomares, gracias “seños” porque supieron darme la mano para empezar a caminar y supieron soltármela para que empezara a volar.

A todos mis alumnos, porque todos los días aprendo de ustedes y hacen que no me oxide. Porque verlos crecer y avanzar es uno de los regocijos más grandes de un docente.

A mis compañeros y amigos del Colegio María Auxiliadora, gracias por hacerme crecer en mi profesión docente y por regalarme lindos (e inolvidables) momentos. Gracias Graciela, Martina, Claudia C., Claudia F., Carlina, Mercedes, Leti, María del Carmen, Claudia P., Claudia D., Emilio, Roxana y Pablo.

A todos mis compañeros y amigos de EEMN°10, gracias por estar conmigo en momentos difíciles y por no dejarme ir. Gracias especiales a Angi, Tincho y Mirta.

Y reservo los párrafos finales (y no por eso menos importantes) para mis amigos queridos:

A todos los amigos que me regaló la Facu, gracias por ser el consejo, la oreja incondicional, la mano que ayuda. Gracias por regalarme buenos momentos y suavizar los momentos malos. Sencillamente gracias a todos ustedes. Un saludo especial a Valeria, Leandro, Vanesa, Luciano, Carito, Ceci Dini, Leticia L., Maru, Antonela, Gimena, Marcos C., Tamara, Juan, Belén, Claudia, Dacio y Roque.

A los amigos que me regaló la vida, a esa gente linda me fui encontrando y que me alegra los días. Gracias Sergio, Gustavo y Cristian por enseñarme que se puede decir mucho hablando muy poco.

A Julito, gracias cabezón por convencerme de venir a La Plata a estudiar Química, por ser mi compañero de casa durante cuatro años y bancarte todo incondicionalmente. Gracias también por tus puntos de vista, son más que valiosos.

A Juane, gracias petiso por contagiarme tu energía, por ser de fierro y por saber que siempre cuento con vos, como siempre vos contás conmigo. Gracias a vos y a Patri por regalarme a mi ahijado Juani y ser parte de su familia.

A Gianni, por ser mi amigo de toda la vida, por los momentos compartidos, por los viajes, porque todo Newton necesita un Einstein para discutir (vos comprenderás). Sencillamente gracias.