UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

"OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO TIOBARBITURICO, MEDIANTE LA PROMOCION DE I.R. COMO NUEVA FUENTE ENERGETICA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C A

P R E S E N T A :

LEONOR REYES DOMINGUEZ

ASESOR: DR. JOSE FRANCISCO DELGADO REYES
COASESOR: DR. RENE MIRANDA RUVALCABA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX. 2000

28256

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

VNIVERSIDAD NACIONAL
AVFNPMA DE
MEXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisámos la TESIS:

"Obtención de derivados del ácido tiobarbitúrico, mediante la Promoción de L.R. como nueva fuente energética".

que presenta la pasante: Leonor Reyes Domínquez
con número de cuenta: 9156047-0 para obtener el TITULO de:
Química.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO

A T E N T A M E N T E.
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 15 de Mayo de 2000

PRESIDENTE M. en C. René Miranda Ruvalcaba

VOCAL M. en C. Guillermo Penieres Carrillo

SECRETARIO M. en C. Enrique Angeles Anguiano

PRIMER SUPLENTE M. en C. Olivia García Mellado

SEGUNDO SUPLENTE Q.J. Guadalupe García Estrada

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN L-1 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLOGICAS DEL I. P. N., BAJO LA DIRECCIÓN DEL DOC. JOSÉ FRANCISCO DELGADO REYES CON EL APOYO ECÓNOMICO DEL PROYECTO CONACyT No. 23281 Y DEL PROYECTO CGPI CON CLAVE 990269 DEL INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Dedico, este trabajo de tesis, que representa mucho para mi, por ser un logro mas a todas aquellas personas que confiaron en mi siempre y me brindaron su apoyo incondicional.

A ustedes Padres: **Sr. Jesús Reyes Cano y Sra. Lucia Domínguez Cruz**, a los que además les debo la vida. gracias por darme todo su amor.

A mis hermanas y hermanos: **Esmeralda, Cristina, Jesús, Carlos y Arnulfo.** por permitirme compartir con ustedes mis alegrías y tristezas.

A mis sobrinos y sobrinas: **Fany, Eli, Bere, Brenda, Jony, Josué e Isaac,** por dejarse consentir y por esas sonrisas invaluables que siempre me brindan.

Los quiero muchisimo a todos ustedes. gracias por ser como son.

Agradecimientos:

A la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán**, por sus aulas, biblioteca, laboratorios y todps sus servicios, pero muy en especial agradezco, a cada uno de los profesores que tuve por compartirme sus conocimientos.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por permitirme ser parte de ella y sentirme orgullosa de ser universitaria.

A la **Escuela Nacional de Ciencias Biológicas**, por brindar sus instalaciones para la realización de este trabajo, asi también, quiero agradecer a todos aquellos con los que compartí el laboratorio L-1 de química orgánica.

A mi querido profesor Doc. Francisco Delgado Reyes a quien debo en gran parte la realización de este trabajo, por la oportunidad, por su paciencia, comprensión, confianza y apoyo incondicional que siempre me brindo.

Gracias, Doc. Francisco.

A mis sinodales, por sus atinadas observaciones y comentarios que fueron de gran ayuda, y muy en especial al **Doc. René Miranda Ruvalcaba**

A la generación 18ª de química por conocerlos y compartir con ellos la carrera, en donde también forje grandes amistades, que hicieron mi estancia muy interesante, agradable y feliz.

Gracias Adriana, Pablo, Hans, Luis, David, Mónica, Lupita, Trini, Boris, Roberto, Eradio, Sergio y Lety, por ser mis mejores amigos.

ÍNDICE

1. Introducción 1

2. Generalidades 4

2.1. Grupo Carbonilo 5

2.2. Ácido Barbitúrico 9

2.3. Reacciones de condensación 14

2.4. Condensación de Knoevenagel 21

2.5. Espectro electromagnético 27

2.5.1. Radiación infrarroja 31

3. Parte experimental 37

4. Resultados y Discusión 41

5. Conclusiones 61

6. Referencias 63

7. Anexo 67

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1a.	Infrarrojo del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.	68
Espectro 1b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.	69
Espectro 1c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.	70
Espectro 1d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.	71
Espectro 1e.	Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.	72
Espectro 2a.	Infrarrojo del Ácido 5-(p-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.	73
Espectro2 b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(p-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.	74
Espectro 2c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(p-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.	75
Espectro 2d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(p-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.	76
Espectro 2e.	Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-(p-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.	77
Espectro 3a.	Infrarrojo del Ácido 5-(p-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico.	78
Espectro 3b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(p-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico.	79
Espectro 3c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(p-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico.	80

Espectro 3d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(p-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico.	81
Espectro 4a.	Infrarrojo del Ácido 5-(p-metilbenciliden)tiobarbitúrico.	82
Espectro 4b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(p-metilbenciliden)tiobarbitúrico.	83
Espectro 4c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(p-metilbenciliden)tiobarbitúrico.	84
Espectro 4d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(p-metilbenciliden)tiobarbitúrico.	85
Espectro 5a.	Infrarrojo del Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.	86
Espectro 5b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.	87
Espectro 5c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.	88
Espectro 5d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.	89
Espectro 5e.	Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.	90
Espectro 6a.	Infrarrojo del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico.	91
Espectro 6b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico.	92
Espectro 6c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico.	93
Espectro 6e.	Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico.	94
Espectro 7a.	Infrarrojo del Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.	95
Espectro 7b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.	96
Espectro 7c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.	97

Espectro 7d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.	98
Espectro 7e.	Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.	99
Espectro 8a.	Infrarrojo del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico.	100
Espectro 8b.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico.	101
Espectro 8c.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico.	102
Espectro 8d.	Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C APT del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico.	103

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

En los albores de la Química Orgánica, las reacciones de condensación se investigaron como parte de un interés puramente sintético dejando por un lado, la aplicación de los productos obtenidos mediante esta reacción; posteriores investigaciones y comparaciones con compuestos que se encontraban presentes en sistemas biológicos, o que en su defecto, presentaban alguna actividad o efecto en funciones vitales, que permitieron darles un uso e incrementar el interés por este tipo de reacciones. Ya que no fue, como es del conocimiento popular, sino hasta 1910 en que nació la Quimioterapia mediante el anuncio de Paul Ehrlich del descubrimiento del compuesto 606 "salvarsan" (arsénico inocuo), dejando al mundo entero maravillado con la conquista de una de las enfermedades más trágicas de la humanidad "la sífilis". La mayoría de las recetas que se extienden actualmente utilizan compuestos que eran desconocidos hace veinte años, y es indudable que están contribuyendo a prolongar la vida del hombre.

En este trabajo de tesis, el objetivo principal es la preparación de derivados del ácido tiobarbitúrico, mediante el estudio de una modificación a la reacción de condensación de Knoevenagel, entre aldehídos aromáticos y ácido tiobarbitúrico. En donde, una de las variantes importantes es la utilización de una fuente energética abiótica diferente a la térmica, como es la radiación infrarroja, de variada utilidad pero con pocas aplicaciones en la síntesis orgánica, que en relación con la ultravioleta no ha sido tomada con el mismo interés debido quizás, a las tendencias de anteriores investigaciones y al poco tiempo de existencia.

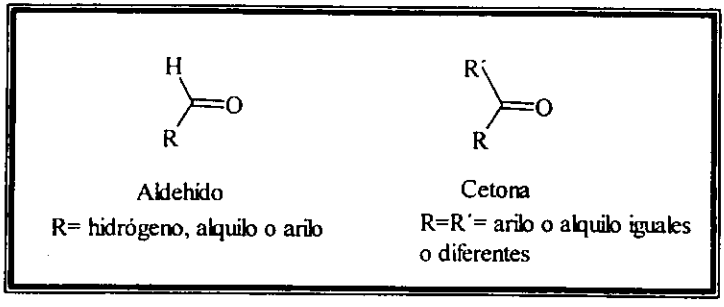
De acuerdo a lo anterior y basándose en que, la reacción de condensación ha tenido una amplia aplicación y uso en la síntesis de compuestos de interés estructural o biológico. En el presente trabajo de tesis el objetivo es la implementación de una nueva metodología para la preparación de derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico, a través de una

modificación a la reacción de condensación de Knoevenagel utilizando irradiación infrarroja como fuente energética, en ausencia de catalizadores y disolventes. Así como, la caracterización estructural de los derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico mediante la interpretación de los datos obtenidos por las técnicas espectroscópicas de espectrofotometría de absorción en el infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN), espectrometría de masas (EM), así como por sus constantes físicas.

2. GENERALIDADES

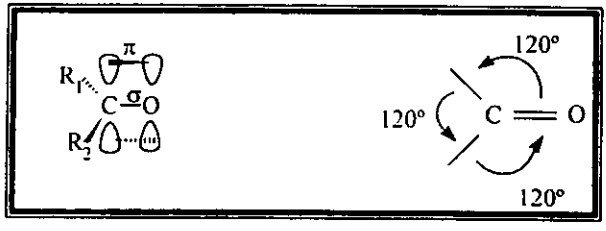
2.1. GRUPO CARBONILO

Los aldehídos y las cetonas son compuestos que se caracterizan por presentar en su estructura un grupo carbonilo C=O, este grupo funcional en el caso de los aldehídos, se encuentra enlazado a uno o dos átomos hidrógeno o a un grupo alquilo o arilo, mientras que, en las cetonas, esta enlazado a dos radicales alquilo o arilo *(Esquema 1)*.



Esquema 1. Estructura de aldehídos y cetonas

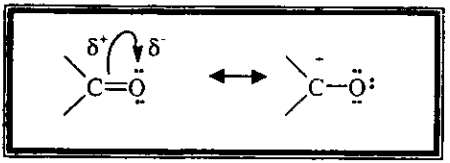
Estructuralmente, un grupo carbonilo esta formado por un átomo de oxígeno con hibridación sp^2 y un átomo de carbono también con hibridación sp^2, unidos mediante un enlace sigma (σ) y un enlace pi (π) *(Esquema 2)*.



Esquema 2. Estructura del grupo carbonilo.

Tanto las cetonas como los aldehídos tienen una gran reactividad química, la cual está asociada con la capacidad del grupo carbonilo para polarizarse, debido a que el

oxígeno es más electronegativo y, por lo tanto, deslocaliza los electrones π del doble enlace hacia él *(Esquema 3)*.



Esquema 3. Estructuras resonantes del grupo carbonilo

Los aldehídos y las cetonas tienen cierta capacidad de asociación molecular, debido a la polarización del grupo carbonilo, por esta razón, sus puntos de ebullición son más elevados que los de los hidrocarburos, pero menores en comparación con los alcoholes de peso molecular similar.

Sus puntos de fusión dependen, como en todas las sustancias, de factores que influyen en la capacidad de acomodo de las moléculas en una red cristalina, y de la magnitud de las fuerzas de atracción entre las moléculas de esa red. Se ha determinado que los factores más importantes que afectan esta propiedad física son: el tamaño, la forma y la polaridad de los compuestos.

En cuanto a su solubilidad, los compuestos más pequeños de cada serie, en los que predomina la polarización del grupo carbonilo sobre la falta de polaridad de la parte hidrocarbonada, son solubles en agua. A esto contribuye también el hecho de que los pares de electrones en el oxígeno del grupo carbonilo pueden servir para la formación de puentes de hidrógeno con moléculas de agua. A medida que aumenta el tamaño de la parte no polar, disminuye dicha solubilidad.

Algunos aldehídos y en particular ciertas cetonas presentan un uso muy importante y extendido como disolventes.

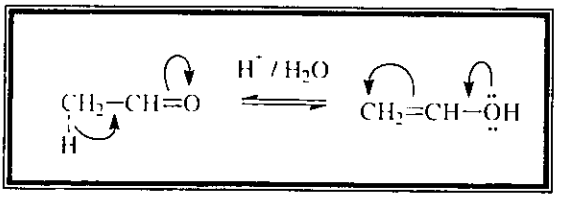
Tanto los aldehídos como las cetonas se encuentran en un estado intermedio de oxidación, en la secuencia de los compuestos del carbono: hacia el lado de menor grado de

oxidación, sus vecinos son los alcoholes (o los alquenos correspondientes) y, hacia el otro lado, son los ácidos carboxílicos. No es de extrañarse, por lo tanto, que muchos métodos de obtención de aldehídos y cetonas se realicen a partir de los "vecinos" mencionados.

Uno de los métodos más fáciles y generales para la obtención de aldehídos y cetonas consiste, en la oxidación o la deshidrogenación catalítica de los alcoholes correspondientes; a partir de un alcohol primario se obtiene un aldehído, en tanto que, a partir de un alcohol secundario se produce una cetona.

Los aldehídos presentan una mayor reactividad química que las cetonas. Por ejemplo, se oxidan con facilidad a ácidos carboxílicos ya sea por el aire (autoxidación) o por otros agentes oxidantes: Reactivos de Tollen, Fehling y Benedict, por mencionar algunos.

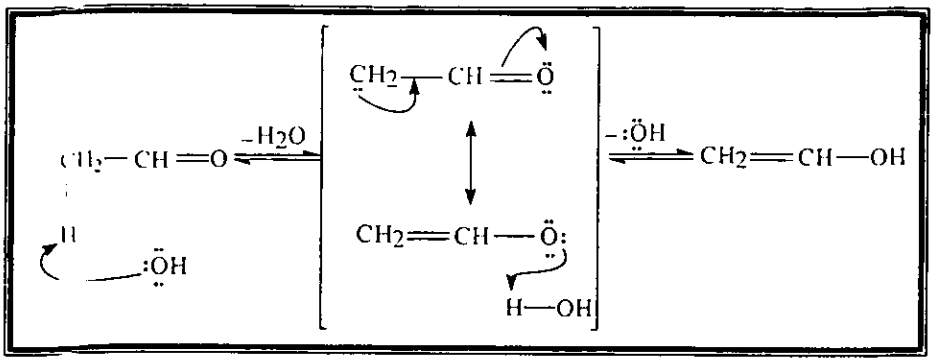
La enolización es una reacción en equilibrio que puede catalizarse en medio ácido o en medio básico *(Esquema 4 y 5)*. De hecho la enolización de un grupo carbonilo puede visualizarse cuando se realiza en presencia de agua pesada (D_2O), en este caso, los hidrógenos en posición α se intercambian por deuterio:



Esquema 4. Enolización en medio ácido del etanal

La enolización es un caso de tautomería prototrópica, fenómeno que consiste en el intercambio de posición de un átomo de hidrógeno, para isómeros estructurales en equilibrio.

En medio básico *(Esquema 5)*, la reacción de enolización ocurre a través del carbanión, que se transforma en el oxianión. La reacción de enolización indica una reactividad especial de los átomos de hidrógeno α.



Esquema 5. Enolización en medio básico del etanal[1].

2.2. ACIDO BARBITÚRICO

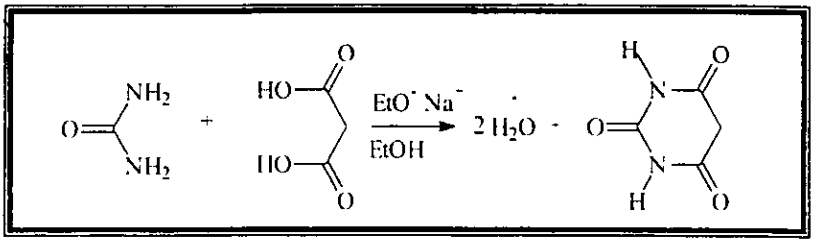
El origen del nombre ácido barbitúrico se ha perdido, hay varias explicaciones asociadas con el día festivo de St. Barbara.

El ácido barbitúrico es también conocido como malonilurea, $C_4H_4N_2O_3$ *(Esquema 7)*, cuyo peso molecular es de 128.09 g/mol y su pf de 248°C. Juntamente con sus derivados forma el grupo de los barbitúricos, que en la actualidad figuran entre los principales productos farmacéuticos sintéticos en producción y valor, se emplean como hipnóticos.

Los barbitúricos son una categoría de drogas relacionadas con las pirimidinas, algunas con amplia diversidad de actividad biológica las cuales están en uso, por ejemplo, fenobarbital, amital y seconal[2].

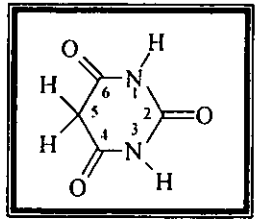
Su carácter ácido se debe a que son disociables los átomos de hidrógenos enlazados a los átomos de carbono y nitrógeno por estar contiguos a dos C=O que lo polarizan fuertemente. Al sustituir estos hidrógenos por sustituyentes hidrocarbonados se manifiestan las acciones depresoras en los seres humanos, ya que el ácido barbitúrico en si no es activo.

Comúnmente, el ácido barbitúrico se obtiene a partir de malonato de dietilo y urea en presencia de etóxido de sodio y empleando como disolvente etanol[3] *(Esquema 6)*.



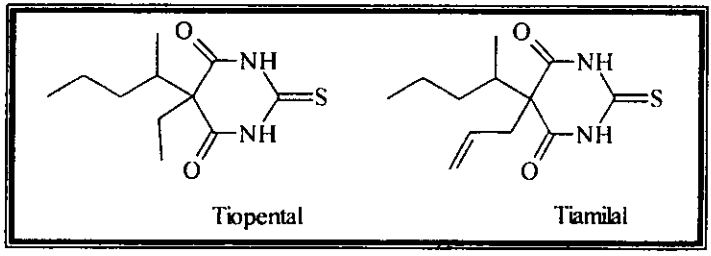
Esquema 6. Obtención del ácido barbitúrico.

El número de derivados que pueden obtenerse a partir de él es muy grande, en general, estos difieren por la naturaleza de los sustituyentes en el C_5, pero también los hay con sustitución en los átomos de nitrógeno *(Esquema 7)*.



Esquema7. Estructura del ácido barbitúrico

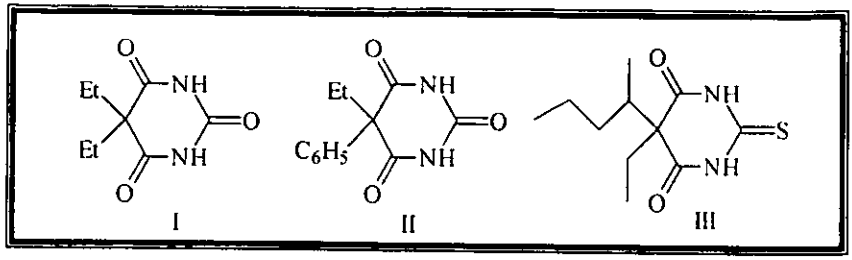
Existen también derivados en los que el átomo de oxígeno cetónico del C_2 está sustituido por un átomo de azufre (S) *(Esquema 8)*.



Esquema 8. Derivados del ácido tiobarbitúrico

El ácido barbitúrico fue sintetizado por primera vez en 1864, por Adolf von Baeyer[4], durante sus estudios sobre la constitución del ácido úrico, posteriormente Conrad y Guthzzait prepararon los primeros derivados dialquílicos, entre ellos obtuvieron el ácido dietilbarbitúrico *(Esquema 9-I)* que fue preparado en 1904 y, Fischer y Von Mehring describieron las propiedades hipnóticas de este compuesto. Poco después, en 1905 se introdujo a la medicina con el nombre de veronal que es usado todavía algunas veces y tuvo un éxito tan notable que empezaron a prepararse un gran número de derivados del ácido barbitúrico. También, el hexobarbital *(Esquema 9-II)* desde 1912 hasta hoy en día, se ha venido utilizando. Varios miles de barbitúricos activos fueron sintetizados

subsecuentemente, pero escasamente una docena de ellos son todavía utilizados, entre estos se encuentra el tiopental *(Esquema 9-III)*.



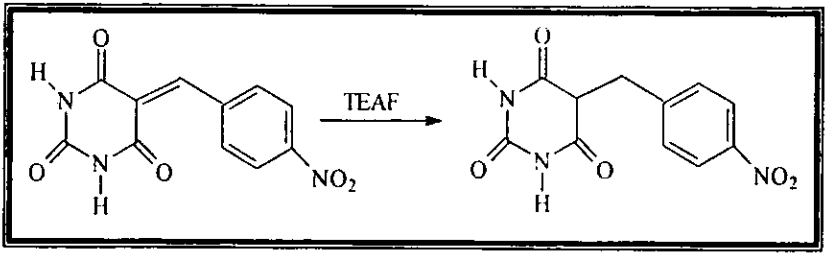
Esquema 9. Derivados alquilbarbitúricos

Entre las propiedades farmacológicas de los derivados del ácido barbitúrico podemos mencionar que tienen una acción deprimente, hipnótica[5], anticonvulsivantes, antiepilépticos[6]. Cabe mencionar que, los derivados del ácido tiobarbitúrico producen un efecto mucho más pasajero, probablemente porque son destruidos con mayor rapidez, que los derivados del ácido barbitúrico.

El tiopental (ácido 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-tiobarbiturico) *(Esquema 9-III)* también llamado pentotal, fue empleado durante la segunda guerra mundial[7] como anestésico, y en la actualidad se emplea en E. U. en operaciones de emergencia.

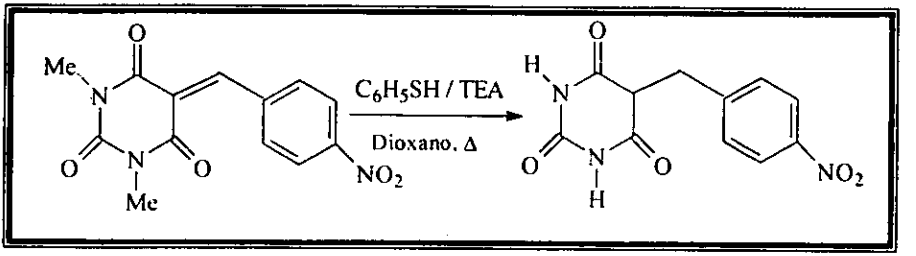
Entre los precursores más importantes para la obtención de compuestos con actividad biológica se encuentran los 5-bencilidentiobarbituricos compuestos obtenidos en este trabajo, ya que estos sufren fácilmente reacciones de reducción bajo diferentes condiciones *(Esquemas 10-13)*.

a) Utilizando formiato de trietilamonio (TEAF)[8].



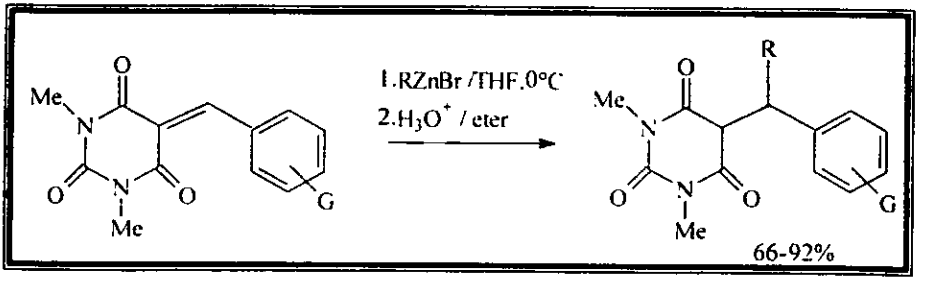
Esquema 10.

b) Por medio de tioles en presencia de trietilamina[9].



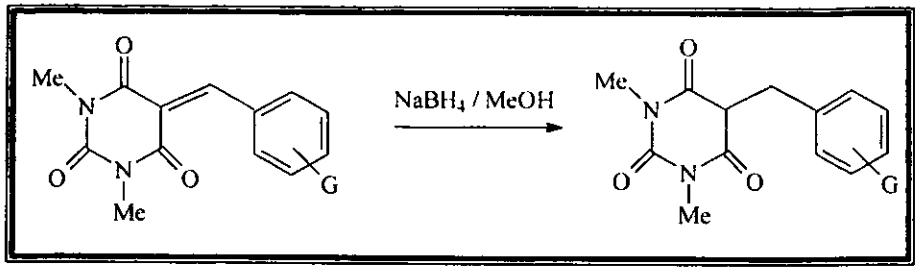
Esquema 11.

c) Con bromuro de bencilzinc o bromuro de alilzinc[10].



Esquema 12.

d) Y con borohidruro de sodio[11].



Esquema 13.

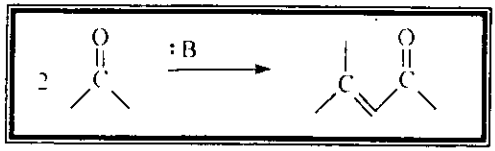
2.3. REACCIONES DE CONDENSACIÓN.

Uno de los principales métodos de formación de un doble enlace carbono-carbono es el de condensación. Hay un gran número de reacciones de condensación que tienen estrecha relación entre sí. Cada una de ellas tiene su nombre propio por ejemplo: Perkin, Knoevenagel, Döebner, Claisen, Dieckmann, y cada una parece ser distinta de la otra. Sin embargo, al igual que en la reacción de condensación aldólica cada una de ellas supone el ataque de un carbanión sobre un grupo carbonílico.

2.3.1. Condensación Aldólica.

La condensación aldólica toma ese nombre introducido por Wurtz[12], quien primero preparó el β-hidroxialdehído del acetaldehído en 1872. La reacción aldólica es una dimerización, es decir, dos moléculas de aldehído se combinan entre sí, produciendo un compuesto carbonílico α, β insaturado. El mecanismo aceptado para esta reacción involucra la adición de una molécula con carácter nucleofílico (carbanión) al grupo carbonilo (electrófilo) de otra molécula *(Esquema 15-18)*.

La reacción de condensación, para formar el óxido de mesitilo descubierta por Kane[13], es un ejemplo conocido como autocondensación de cetonas.



Esquema 14. Condensación de cetonas.

La reacción de condensación aldólica mixta se puede llevar a cabo al reaccionar entre sí, dos compuestos carbonílicos distintos. Sin embargo, pueden resultar mezclas muy

complejas si cada componente puede reaccionar consigo mismo, además de con el otro componente. El número de posibles productos se reduce cuando un componente de una reacción aldólica mixta no posee hidrógenos α, y por tanto, es incapaz de formar el anión enolato.

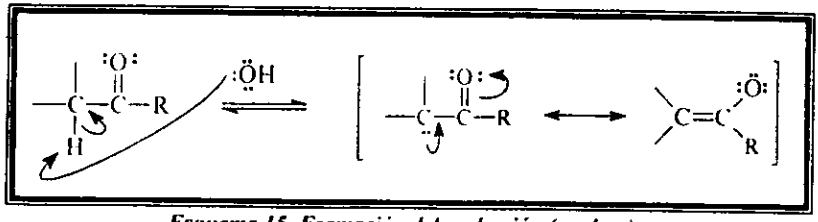
Cuando tiene lugar una reacción aldólica, entre un aldehído y una cetona, casi siempre, el aldehído es el electrófilo, la menor reactividad del carbonilo de la cetona explica este comportamiento.

Los compuestos β-hidroxicarbonílicos que se obtienen en las reacciones aldólicas, se transforman en compuestos carbonílicos α,β-insaturados cuando se calientan en medio ácido o básico. La pérdida de agua, una reacción de eliminación, se encuentra favorecida al formarse un sistema conjugado más estable.

Esta reacción se lleva acabo en presencia de una base diluida o un ácido que involucra dos moléculas de compuestos carbonílicos, dando como producto un β-hidroxialdehído o una β-hidroxicetona según el compuesto carbonílico que se empleé, ya sea un aldehído o una cetona.

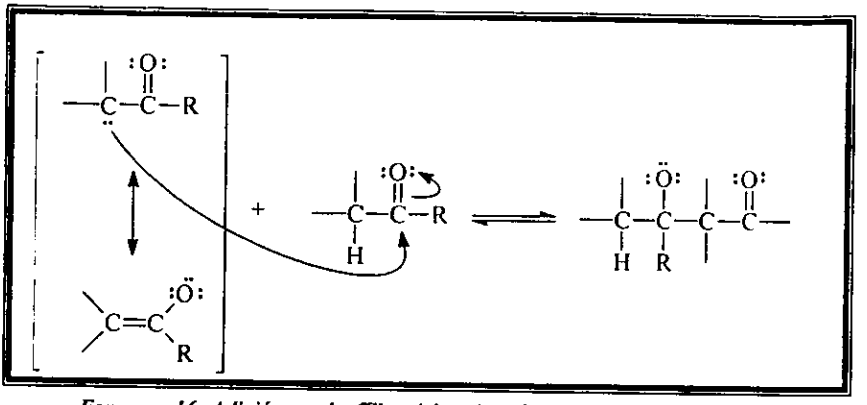
Cuando la reacción es catalizada con bases tiene lugar la sustracción de un Hα, gracias a las propiedades electroatractoras del grupo carbonilo, formando un carbanión, pero favoreciendo al compuesto carbonílico neutro, por lo que, es razonable esperar que la pequeña concentración del carbanión se adicione a otra molécula del compuesto carbonílico, como se muestra a continuación en tres pasos.

Paso 1:



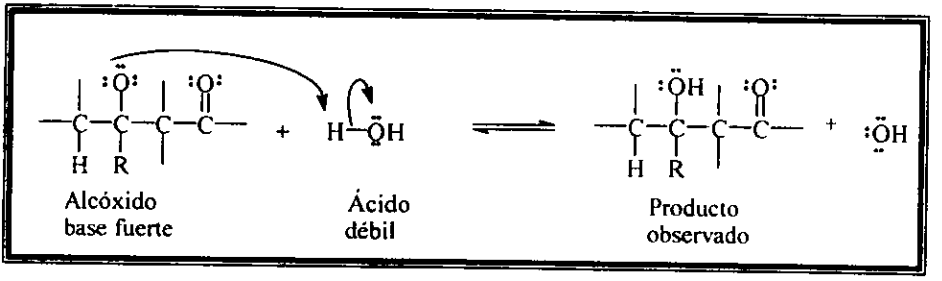
Esquema 15. Formación del carbanión (enolato).

Paso 2:



Esquema 16. Adición nucleofílica del carbanión al grupo carbonilo.

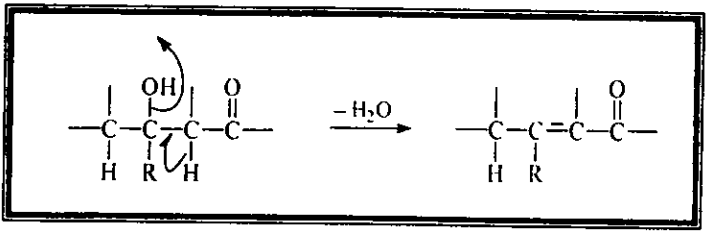
Paso 3:



Esquema 17. Adición de un protón del agua para formar el β-hidroxicarbonilo.

Cuando se condensa una fenilmetilcetona, el hidroxicarbonilo resultante pierde agua inmediatamente, para producir un compuesto carbonílico α,β-insaturado, siendo mas estable por estar conjugado el anillo aromático con el doble enlace carbono-oxígeno.

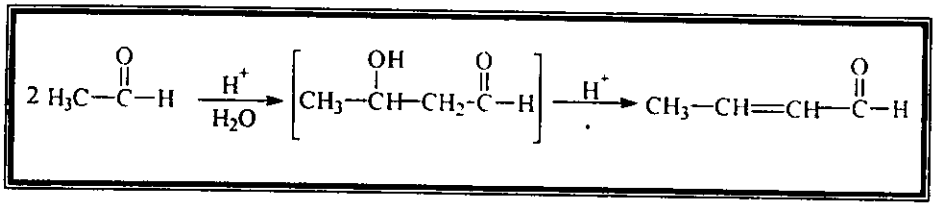
Paso 4:



Esquema 18. Perdida de agua para formar un compuesto α,β-insaturado.

La mayoría de las reacciones del ion enolato tienen lugar a través del átomo de carbono como nucleófilo, y no a través del átomo de oxígeno. Pero también, se sabe que el átomo de carbono carbonílico es electrofílico. La combinación de ambas propiedades, la nucleófilia del carbanión enolato y la electrófilia del carbono carbonílico, conduce a un importante grupo de métodos sintéticos conocidos genéricamente como reacciones de condensación del grupo carbonilo.

Cuando la reacción de condensación es catalizada con ácido, se cree que el mecanismo de la reacción comprende la forma enolica y la forma protonada del compuesto carbonilíco; el β-hidroxialdehído, así formado, experimenta entonces, una deshidratación catalizada por ácido generando un compuesto α,β-insaturado *(Esquema 19)*.



Esquema 19. Condensación catalizada con ácido.

2.3.2. Condensación de Claisen-Schmidt.

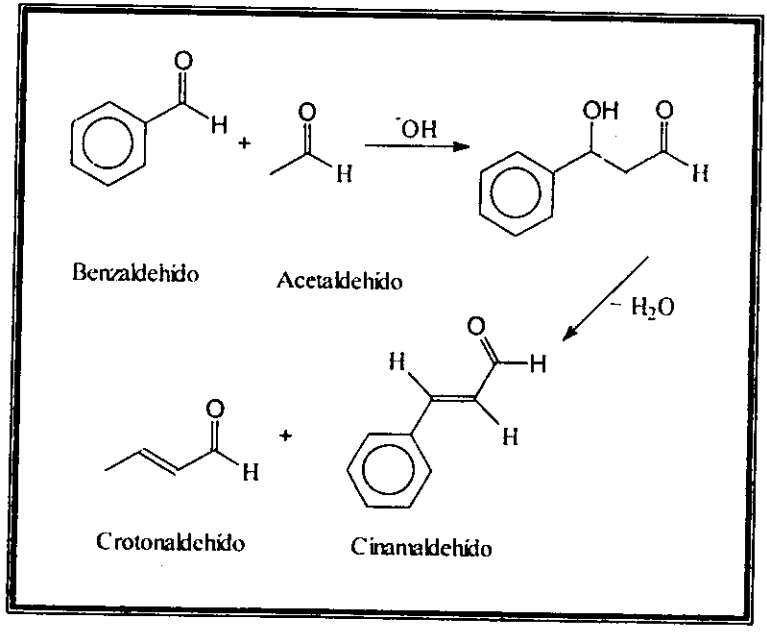
No solo se pueden autocondensar los aldehídos o las cetonas, sino que también se pueden condensar dos compuestos carbonilícos diferehtes, que reciben el nombre de condensaciones aldólicas cruzadas. Estas pueden ser, entre diferentes aldehídos y cetonas con hidrógenos α, entre un aldehído y una cetona que tienen hidrógenos α, entre un aldehído y/o una cetona que no tiene hidrógenos α, conocida también como reacción de Claisen-Schmidt; sin embargo, estas condensaciones no son siempre adecuadas ya que puede resultar una mezcla de cuatro productos.

La condensación de Claisen-Schmidt procede igual a la aldólica, la única diferencia es que, la combinación que se lleva a cabo es entre dos compuestos carbonilicos diferentes. Cabe destacar que dependiendo de la estructura de los sustratos es posible obtener un solo

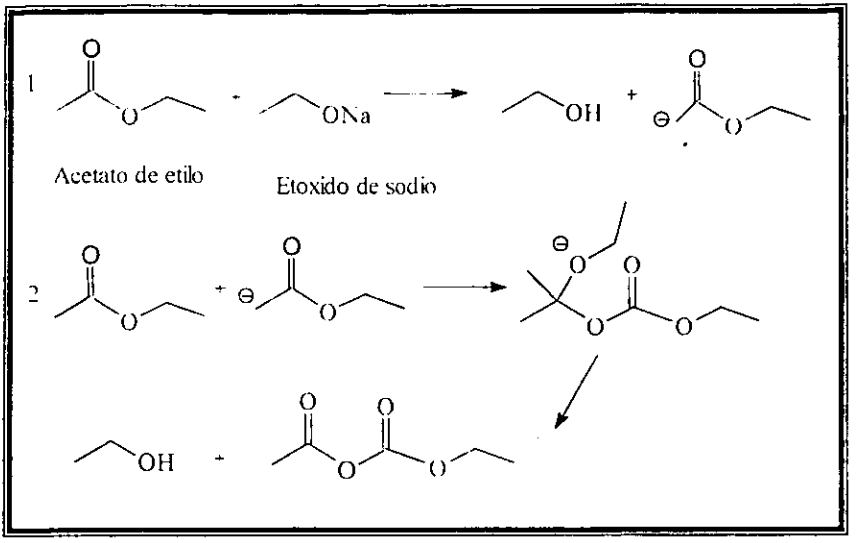
producto, como por ejemplo, cuando uno de los reaccionantes no contiene hidrógenos α este es incapaz de autocondensarse evitando reacciones laterales, y si el otro es un aldehído con hidrógenos α, se obtienen dos productos *(Esquema 20)*.

2.3.3. Condensación de Claisen.

La condensación de Claisen[14], se lleva a cabo mediante carbaniones formados a partir de ésteres y que al igual que las anteriores condensaciones, atacan al carbono carbonilíco de otro compuesto dando, a diferencia de las reacciones anteriores, como producto final una molécula dicarbonílica. La condensación simple es entre un mismo reactivo y la cruzada es entre dos reactivos dicarbonílicos diferentes *(Esquema 21)*.



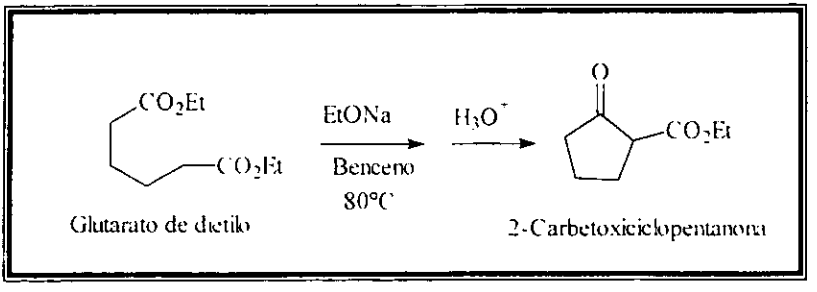
Esquema 20. Condensación de Claisen-Schmidt.



Esquema 21. Condensación de Claisen.

2.3.4. Condensación de Dieckmann.

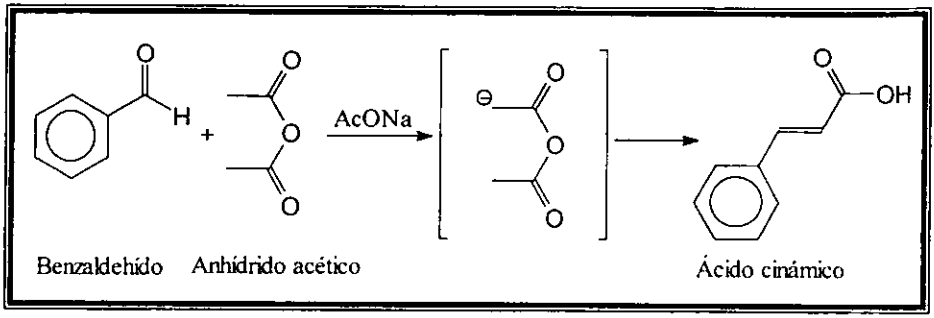
Es una reacción de ciclización comúnmente entre ésteres dicarboxílicos dentro de la misma molecula, es decir, una reacción intramolecular catalizada por una base y que generalmente produce sistemas cíclicos de seis o cinco miembros[15] *(Esquema 22)*.



Esquema 22. Condensación de Dieckmann.

2.3.5. Condensación de Perkin.

La reacción de Perkin[16] depende de la ausencia de hidrógenos α en los aldehídos y el uso de un anhídrido y la base del ácido correspondiente. En la reacción, el ión de la sal actúa como base generadora del anión enolato del anhídrido, que da pie al carbanión que ataca al carbono de un carbonilo de otra molécula *(Esquema 23)*.



Esquema 23. Condensación de Perkin

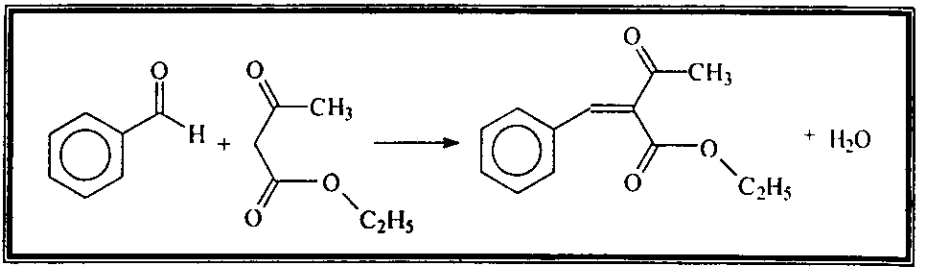
2.4. REACCIÓN DE KNOEVENAGEL

Dentro de las reacciones que tienen gran importancia en síntesis orgánica, son aquellas en las cuales se da lugar a la formación de dobles enlaces carbono-carbono, entre las que destacan, como ya se ha mencionado antes, la condensación aldólica, la de Wittig y la de Knoevenagel.

Una de las primeras conversiones de un grupo carbonilo a olefinas, decenas de años antes del método propuesto por Wittig o McMurry, es la descrita por Knoevenagel[17]

En 1896 Knoevenagel reportó que, el benzaldehído y el acetoacetato de etilo se condensaban a temperatura ambiente en presencia de piperidina para dar un biscompuesto[18], pero cuando la reacción se realizó disminuyendo la temperatura, se obtuvo como producto etilbenzilidenacetatoacetato *(Esquema 24)*.

Siendo este el primer reporte de una condensación con un producto que se deshidrató para dar paso a la formación de una doble ligadura.



Esquema 24. Condensación de Knoevenagel.

En los trabajos posteriores, se fueron variando los compuestos con metilenos activos, ampliando aún más la cantidad de productos y, demostrando la versatilidad de la reacción.

Como un concepto más generalizado para definir la reacción de condensación de Knoevenagel, podemos decir que: es la reacción entre un aldehído o cetona y un compuesto

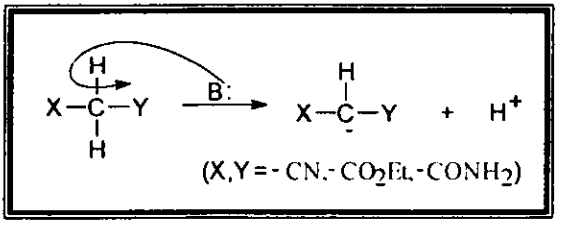
que tenga un grupo metileno activo generando, como producto principal, un compuesto α,β-insaturado.

Esta reacción tan antigua, después de cien años de haber sido reportada, sigue teniendo gran importancia y aplicación en síntesis orgánica, tal como lo demuestra el trabajo realizado por Enders en 1987, quien llevó a cabo reacciones de adición asimétrica de metilcetonas sobre aceptores de Knoevenagel[19].

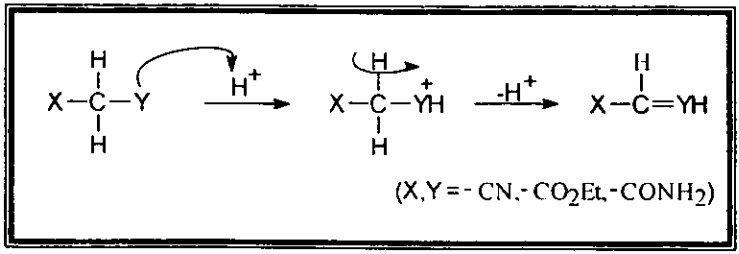
La condensación de Knoevenagel es una reacción típicamente catalizada por bases, siendo posible llevarla a cabo en medios ácidos. Esta condensación es promovida por bases débiles bajo condiciones homogéneas (por ejemplo, piridina y piperidina)[20], o bajo condiciones heterogéneas (Xonotitle/butóxido[21], montmorillonita/sililpropilendiamina[22], tetracloruro de titanio/piridina[23], etc.). Independientemente de las condiciones en que se realice la reacción de Knoevenagel, siempre es necesaria la presencia de un catalizador básico o ácido. Para tal efecto se emplea tradicionalmente amoniaco o una amina terciaria como catalizador[24].

El mecanismo propuesto de la reacción de Knoevenagel se lleva a cabo principalmente en tres etapas[25, 26].

1. Activación del compuesto metilénico, con la formación del nucleófilo *(Esquema 25 y 26)*.

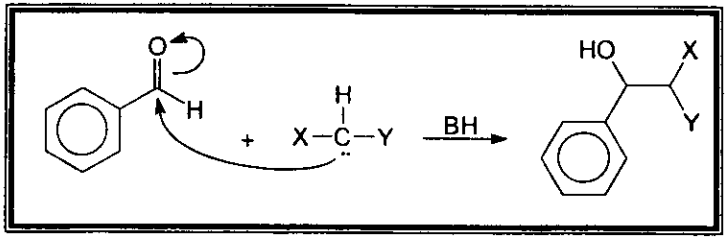


Esquema 25. Formación del nucleófilo en medio básico

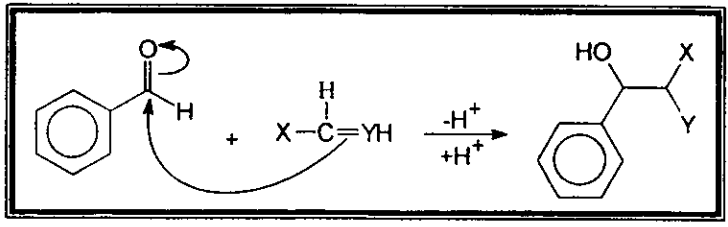


Esquema 26. Formación del nucleófilo en medio ácido

2. Ataque del nucleófilo al carbono deficiente en electrones del grupo carbonilo del aldehído aromático, formando el compuesto β-hidroxicarbonilo *(Esquema 27 y 28)*.

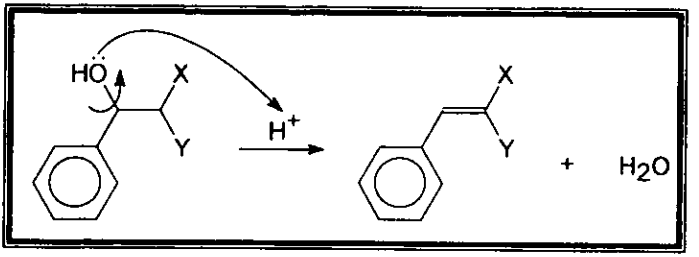


Esquema 27. Formación del compuesto β-hidroxicarbonilo en medio básico.



Esquema 28. Formación del compuesto β-hidroxicarbonilo en medio ácido

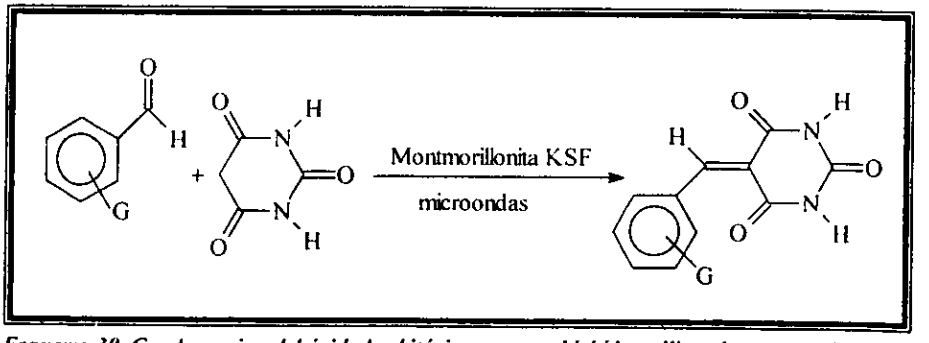
3. Formación del doble enlace por eliminación de agua, generando el producto carbonílico α,β-insaturado.



Esquema 29. Formación del compuesto α,β-insaturado en medio ácido.

No se tiene referencia de algún método de preparación exclusivo para los derivados de ácido tiobarbitúrico, sin embargo por su similitud con los derivados de ácido barbitúrico se tiene las siguientes formas de preparación:

En procedimiento general de Didier Villemin y Eouchta Labiad[27] *(Esquema 30)*; Obteniendo rendimientos del 85 al 98%, dependiendo del aldehído *(Tabla 1)*.



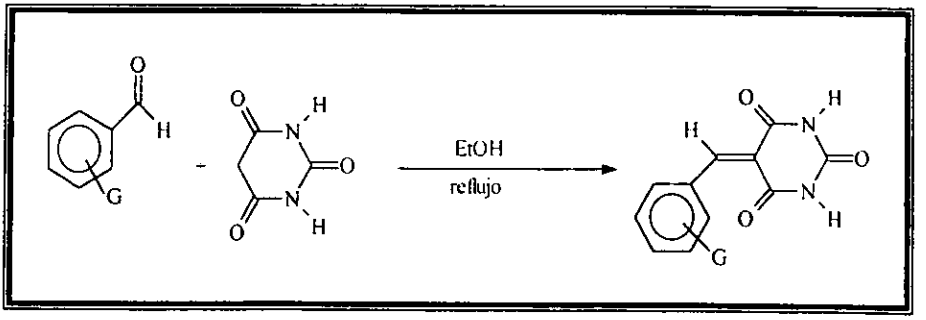
Esquema 30. Condensacion del ácido barbitúrico con un aldehído, utilizando montmorillonita KSF como catalizador, bajo irradiacción de microondas.

Tabla 1. Bencilidenbarbitúricos obtenidos con el método de por Didier Villemin y Eouchta Labiad.

No.	Aldehído	Condiciones del microondas	Rendimiento (%)
1	3,4-metilenedioxibenzaldehído	420 W, 5mm	85
2	3,4,5-trimetoxibenzaldehído	420 W, 5 mm	92
3	4-dimetilaminobenzaldehído	350 W, 5 mm	73
4	4-clorobenzaldehído	560 W, 5 mm	68
5	Tiofeno-2-carboxialdehído	350 W, 5 mm	92
6	2-furaldehído	350 W, 5 mm	86
7	3-(2-furil) acrolein	350 W, 4 mm	95
8	5-nitro-2-furaldehído	350 W, 4mm	98

Minuro Sekiya y Chizuko Yanaihara[28] reportan el procedimiento para la obtención del Ácido 5-arilmetilenbarbitúrico y algunos compuestos análogos *(Esquema 31)*.

Biilmann y Berg[29], sintetizaron el ácido 5-bencilidenbarbitúrico. El rendimiento fué de 88-95%.



Esquema 31. Condensación del ácido barbitúrico con un aldehído, a temperatura de reflujo de etanol.

Vvedenskii,U.M; Makukha[30], M. P. Investigaron la condensación del ácido tiobarbitúrico con oxo compuestos *(Tabla 2)*.

Tabla 2. Datos de los bencilidentiobarbitúricos obtenidos por Vvedenskii y Makukha.

SUSTRATO	PUNTO DE FUSIÓN °C	% DE RENDIMIENTO
Benzaldehído	217	82
p-Nitrobenzaldehído	245	54.9
p-Clorobenzaldehído	240	43
p-Bromo benzaldehído	248 (desc.)	49
p-Dimetilanimabenzaldehído	243	56

2.5. ESPECTRO ELECTROMAGNETICO

Se sabe que, la energía total de una molécula es la suma de sus energías: electrónica, vibracional y rotacional. Las dos primeras están cuantificadas, esto es, pueden cambiar solamente por saltos de energía ($\Delta E = h\nu$). La energía traslacional puede cambiar de manera continúa.

Hay dos modos diferentes de suministrar energía a las moléculas:

1. Al aumentar la temperatura se produce un aumento continuo de energía.
2. La molécula puede absorber un cuanto de energía de un haz de cuantos (un rayo de luz). Estas dos formas de adquisición de energía dan lugar a la química térmica y a la fotoquímica.

En general, para que se produzca una transformación química hay que suministrar energía a las moléculas. Esto es cierto, incluso si la reacción es favorable en el sentido de que su equilibrio esté casi completamente desplazado hacia los productos finales. Las moléculas reaccionantes tienen primero que adquirir suficiente energía para atravesar la barrera energética, que separa los reactivos de los productos, lo que se conoce como energía de activación, la que puede ser tan baja en algunas moléculas, que a temperatura ambiente (aproximadamente 10 Kcal/mol) puede ser cruzada; en tal caso, ocurrirá una reacción espontánea. Cuando la energía de activación de un proceso excede la energía disponible a temperatura ambiente, hay que suministrar más energía al sistema para que pueda ocurrir un cambio químico. Cuando mayor sea la energía de activación, más lenta será la reacción a una temperatura determinada. La energía de activación está intimamente relacionada con la velocidad de una reacción química.

Al elevarse la temperatura, las moleculas pueden adquirir energía vibracional y rotacional, además de aumentar la energía traslacional. Cuando se suministra energía a la molécula, pueden llegar a poblarse los estados rotacionales superiores (v_1, v_2, etc.). Como

está cuantificada sólo puede absorberse la cantidad exacta de energía necesaria para pasar de v_0 a v_1, v_2, v_3, u otro nivel superior. En muchas moléculas orgánicas v_1 está de 2 a 10 kcal/mol por encima de v_0.

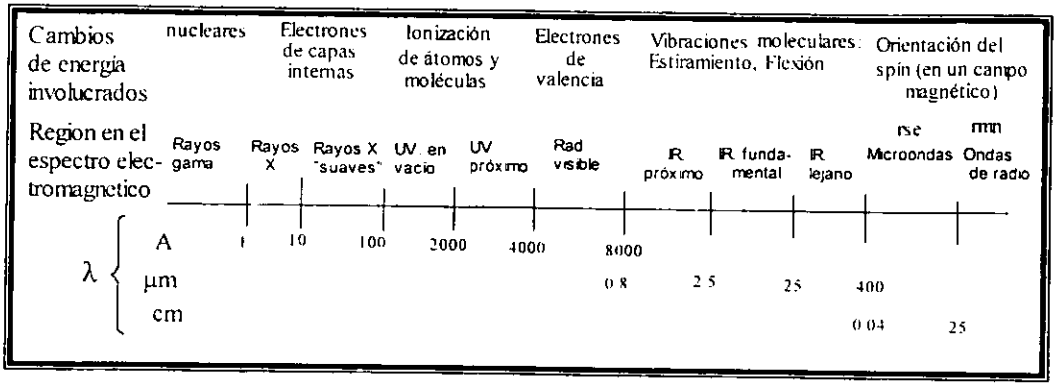
. A temperaturas todavía mayores, se puede absorber suficiente energía vibracional para que se produzca la ruptura de un enlace. La energía mínima que se requiere para esto se conoce energía de disociación de enlace.

Un método de excitación de las moléculas implica la absorción de radiación electromagnética, la cantidad de energía que contiene dicha radiación depende de su longitud de onda, según establece la relación $E = h\nu$, donde E es la energía por molécula, h la constante de Planck, y ν la frecuencia de la radiación que es inversamente proporcional a la longitud de onda λ ($\nu = C/\lambda$).

Cualquier molécula es capaz de absorber radiación electromagnética de diferentes longitudes de onda y reflejar otras. La capacidad de una molécula de absorber luz, o más bien fotones, está dada por el acomodo de los electrones alrededor del núcleo. Los electrones están colocados en orbitales alrededor del núcleo. Los electrones y orbitales más cercanos al núcleo tienen menor energía que los más alejados de éste. Para que un electrón pueda pasar de su orbital a uno de mayor energía, es necesario que reciba cierta cantidad de energía, ya que al salir a un orbital de mayor energía implica alejarse del núcleo, lo que a su vez implica separar a una partícula negativa de una positiva las cuales naturalmente se están atrayendo.

Una fuente de energía, son los fotones que al chocar con los electrones pueden transferirles la energía que poseen. En esto consiste la absorción de energía por un átomo. Cuando los electrones de los átomos están situados en los orbitales de menor energía se dice que el átomo se encuentra en el estado electrónico fundamental: cuando alguno de los electrones ha absorbido la energía de un fotón y por ello ha pasado a un orbital de energía mayor, se dice que el átomo está en estado excitado.

Se ha descubierto que la energía equivalente de un fotón no es fija, sino que depende de la longitud de onda. Los fotones de longitud de onda larga, en el extremo rojo del espectro, tienen la menor cantidad de energía, mientras que los fotones de longitud de onda corta, en el extremo azul del espectro, tiene la mayor cantidad de energía.



Esquema 32. Espectro electromagnético.

Las ondas electromagnéticas forman una gran familia y algunos de sus miembros guardan entre sí apariencias muy distintas, como la hacen la luz, las ondas de radio, las microondas y los rayos X. Cuando estas ondas se consideran en su totalidad, se acostumbra clasificarlas por sus longitudes de onda o por sus frecuencias, siguiendo un orden creciente o decreciente. Al conjunto ordenado de estas ondas se le conoce como el espectro electromagnético *(Esquema 32)*. Por motivos de carácter histórico o tradicional, se han dado nombres particulares a las regiones visible, ultravioleta, de rayos X, etc. Los nombres de estas regiones son arbitrarios y su aceptación es unánime. Sus fronteras varian también, de acuerdo con los criterios de quienes las definen y de los que las emplean. Un ejemplo es llamar microondas a las situadas en una región de la parte de ondas largas parece inadecuado. La razón de esto es que esa región del espectro electromagnético fue explorada primeramente por los ingenieros dedicados a las comunicaciones eléctricas, y para ellos decimétricas son demasiado pequeñas. La división más artificial del espectro aquí presentado es la separación entre las regiones de rayos X y de radiación gamma, pues en su

frontera no hay distinción práctica entre estos dos tipos de fenómenos. Muchos autores extienden esas regiones y consideran una región común para esas ondas.

Desde el punto de vista práctico, lo que distingue notablemente a las distintas regiones del espectro electromagnético es el tipo de emisores que producen las ondas y la clase de receptores necesarios para su detección. Por ejemplo, las ondas de radio se emiten en antenas, algunas de ellas de varios metros de longitud, mientras que la luz se obtiene, en la mayoría de los casos, de cuerpos incandescentes. Por otra parte, nuestros ojos son ciegos a la radiación infrarroja, por eso algunos la llaman luz invisible, mientras que la mayoría de los detectores de infrarrojo son insensibles a las luces azules o de frecuencia mayor.

No hay un emisor universal, sino que hay que usar muy diferentes aparatos para producir ondas de distintas frecuencias. Por otra parte, la naturaleza de los emisores de radiación electromagnética determinan las características de las ondas que proceden.

También, a cada una de estas regiones se les ha dado diferentes usos, entre ellos por ejemplo, se emplean en medicina, para el análisis de la estructura de los materiales sólidos, como germicidas, fuente de vitaminas y en la elucidación de estructura atómica, fotoelectricidad, en análisis químicos, en radares, etc., pero sólo una parte del espectro se ha utilizado como fuente energética en síntesis orgánica. Así, en 1980 Gedye[31] y sus colaboradores emplearon las microondas obteniendo buenos resultados, en 1992 Medina[32] empleo el microondas para la oxidación de alcoholes y en 1995 se utilizó, por primera vez, el infrarrojo[33].

La naturaleza de todas estas regiones electromagnéticas es la misma y todas se desplazan a la velocidad de la luz, la diferencia se encuentra en la frecuencia, la longitud de onda y los efectos que produce sobre la materia; pueden considerarse como constituidas por ondas de energía. En cada una de estas ondas, la distancia entre dos crestas (o valles) consecutivas, es la longitud de onda (λ). El producto de la longitud de onda por la frecuencia (ν) (el numero de ciclos por segundo en unidades hertz, Hz) es la velocidad de la luz ($c=\lambda\nu$). Esencialmente la velocidad de la luz en el vacío, para cualquier medio material,

la velocidad de propagación es inferior a ésta, ya que es directamente proporcional al índice de refracción del medio, n. Entonces, la velocidad a la que viajan es $nc=2,9979X10^{10}$ (cm seg^{-1}).

2.5.1. Radiación Infrarroja

La radiación infrarroja, es una emisión de energía electromagnética que, se encuentra localizada en el espectro electromagnético entre los límites de radiación visible y de microondas.

Por comodidad el intervalo del infrarrojo se subdivide en tres zonas:

Infrarrojo lejano: λ de $3X10^{-3}$ a $3x10^{-5}$ m.

Infrarrojo medio: λ de $3x10^{-5}$ a $3x10^{-6}$ m.

Infrarrojo cercano: λ de $3x10^{-6}$ m a 7800 A.

La espectroscopía infrarroja implica movimientos de torsión, flexión, rotación y vibración de los grupos funcionales de una molécula polar. Al interactuar con la radiación infrarroja, algunas porciones de la radiación incidente se absorben a determinadas longitudes de onda. La multiplicidad de las vibraciones que ocurren en forma simultánea produce un espectro de absorción altamente complejo, que depende de las características de los grupos funcionales constitutivos de la molécula, así como de la configuración total de los átomos.

Los atomos o grupos atómicos de las moleculas están en continuo movimiento unos con respecto a otros.

Para que se verifique la absorción infrarroja deben cumplirse dos condiciones. Primero, la energía de la radiación debe coincidir con la diferencia de energía entre los estados excitado y el normal de la molécula. El grupo funcional de la molécula absorbera entonces la energía radiante, aumentando su vibración natural. En segundo lugar, la vibración debe ir acompañada de un cambio en el momento dipolar eléctrico, que es lo que distingue a la espectroscopía infrarroja de la Raman.

Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe la radiación que provoca un movimiento vibratorio y como consecuencia cambia el momento dipolar de éstas. Las especies homonucleares como: O_2, N_2 o Cl_2, entre otras, no absorben la radiación infrarroja[34].

Cuando una molécula grande contiene un sistema de tres átomos, es posible que existan vibraciones de flexión o deformación. Estas son vibraciones que implican movimientos de átomos que salen del eje del enlace. Se pueden considerar cuatro tipos:

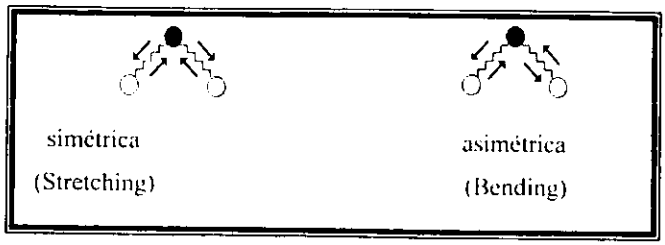
1. Deformación o tijereteo. Los dos átomos conectados a una átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro con deformaciones del ángulo de valencia *(Esquema 33)*.

2. Balanceo o flexión plana. La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de simetría de la molécula *(Esquema 34)*.

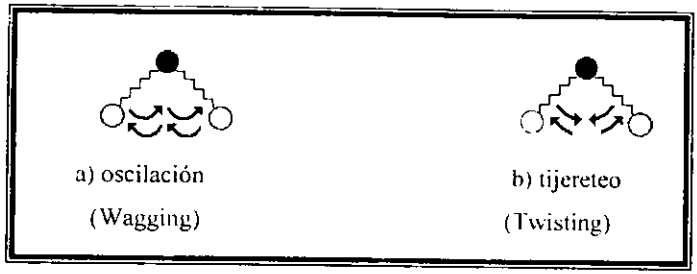
3. Oscilación o flexión espacial. La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en un plano perpendicular al plano de simetría de la molécula *(Esquema 35)*.

4. Torsión. La unidad estructural gira alternativamente en dos direcciones alrededor del plano de simetría de la molécula.

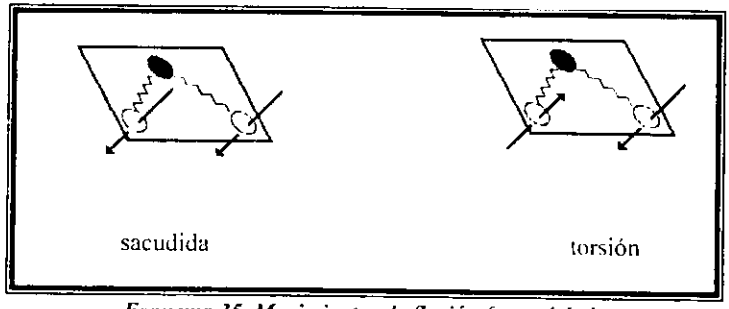
Cuando existen grupos grandes unidos por un átomo central, el cual arbitrariamente se mantiene fijo, se presentan varias flexiones simultaneas debidas a vibraciones planares y espaciales. Las moléculas formadas por varios átomos vibran no sólo de acuerdo a las frecuencias de los enlaces, sino que también queda involucrado el resto de las moléculas.



Esquema 33. Movimientos de extensión.



Esquema 34. Movimientos de flexión en el plano.

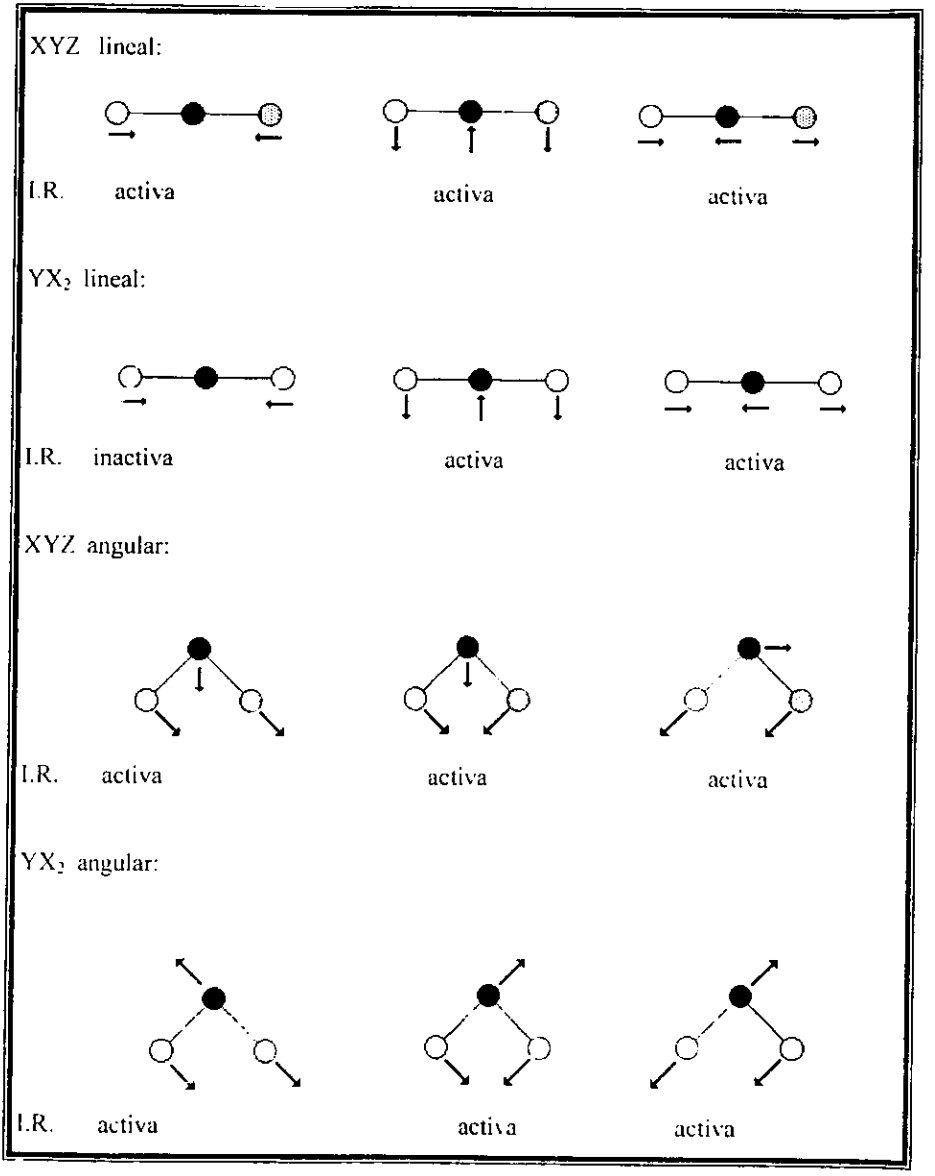


Esquema 35. Movimientos de flexión fuera del plano.

Las moléculas poliatómicas pueden tener diferentes niveles de energía vibracionales y por consiguiente, los modos de vibración son activos desde un punto de vista espectroscópico.

Las frecuencias de las bandas de vibración fundamentales *(Esquema 36)*, en forma general, son iguales a 3n-6 frecuencias clásicas de vibración normales de la molécula, donde 3 es el número de coordenadas y n es el número de átomos, se dice que la molécula

tiene 3n grados de libertad. No todos describen grados de vibración, tres de ellos describen la traslación de la molécula como una unidad rígida[35].



Esquema 36. Naturaleza de las vibraciones normales.

Como se mencionó anteriormente, es poco o nulo el uso de esta fuente energética en síntesis orgánica pero se ha utilizado con otros fines. A continuación mencionamos algunos de ellos:

- Es uno de los principales métodos químicos para elucidación estructural, mediante el cual se pueden observar, de acuerdo a las características de la molécula, flexiones y estiramientos de los grupos funcionales presentes. Abarca un rango de absorción entre 400 y 4000 cm^{-1} (2.5 a 25 μ).

- En Medicina, se utiliza en terapias que requieren aplicar calor a algunas zonas del cuerpo, teniendo cuidado de no broncear o quemar demasiado, para rehabilitamientos musculares. Además, para elaborar diagnósticos sobre condiciones de enfermedades patógenas.

- En Meteorología, es una herramienta para detectar condiciones climáticas.

- Se utiliza en algunas armas portátiles de visión nocturna.

- Como fuente de bronceado, en algunos lugares que se dedican al cuidado y embellecimiento del cuerpo.

- En agricultura, mediante sensibilidad remota por medio de aire y fotografía infrarroja se monitorearon condiciones de cultivo, insectos y hasta deterioros en largas áreas de agricultura.

- El infrarrojo es usado en la fotografía, para tomar distintos objetos en la obscuridad de una atmósfera con bruma, debido a que la luz visible es esparcida por la bruma y la radiación infrarroja no.

- Los astrónomos la emplean para observar estrellas y nebulosas que no son visibles a la luz ordinaria.

- También se utiliza, en la localización de depósitos minerales y satélites artificiales.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. REACTIVOS Y APARATOS

El ácido tiobarbitúrico fue preparado conforme a la técnica tradicional, reportada por primera vez por Kyogoku[36], quien utiliza malonato de dietilo y urea (en este caso solo se sustituyo la urea por la tiourea) adicionándole etanol absoluto y sodio finamente cortado (relación 1:1 molar), la mezcla es agitada vigorosamente y reflujada por 7 horas. Durante la reacción un sólido blanco se separa, el cual es lavado con agua tibia (50°C) y un equivalente de ácido clorhídrico. La solución resultante es filtrada, posteriormente se deja en un baño de hielo toda la noche para que precipite y los cristales resultantes se lavan con agua fría y se secan de 105-110°C, el cual se resguarda a una temperatura de 110-120°C.

Los reactivos para preparar el ácido tiobarbitúrico así como los aldehídos, se utilizaron directamente de su presentación comercial.

El equipo para irradiación infrarroja (*Esquema 3*), consta de:

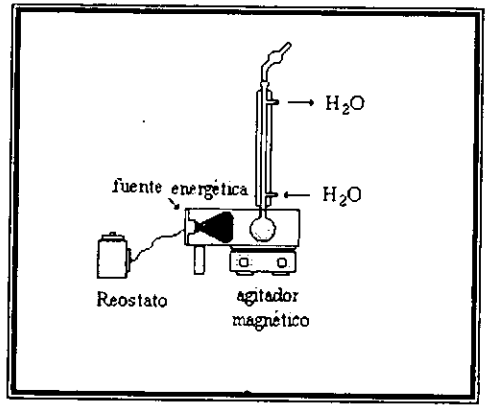
- Una lámpara de infrarrojo comercial, de uso industrial marca Osram, 250 Wats, 127 Volts, adaptada a la parte interna de un cilindro de lámina.

- Un potencióstato encargado de regular la intensidad de la corriente que fluye a la lámpara.

- Un sistema de enfriamiento en la parte externa, que tiene un refrigerante con flujo de agua fría y una trampa de cloruro de calcio para evitar la humedad.

- Un matraz balón de 50 mL, colocado en la parte interna del cilindro.

- Un agitador magnético colocado por debajo del cilindro.



Esquema 37. Equipo de irradiación infrarroja.

Los productos fueron caracterizados por:

1. Espectrometría de masas, utilizando una aparato marca Hewlett Packard 5985 B, por medio de impacto electrónico a un potencial de ionización de 70 eV.
2. Espectrofotometría de absorción infrarroja, en un equipo marca Perkin Elmer 283 B, utilizando KBr para la pastilla.
3. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H y ^{13}C, en un aparato de Varian Germini 300 tomando como referencia interna tetrametilsilano y como disolvente dimetilsulfóxido deuterado. En esta caracterización se utilizaron las ventajas que presenta el equipo, en cuanto a técnicas de secuencia de pulsos, para asignar correctamente las señales y con ello determinar la isomería geométrica de los productos. Las técnicas utilizadas fueron PND (Proton Noise Decoupled), APT (Attached Proton Test), y GATED.
4. Puntos de fusión, fueron obtenidos en un aparto Electrothermal no fueron corregidos.

3.2 TÉCNICA EXPERIMENTAL

- Se adicionan en el matraz balón de 50 ml, 5 mmol de aldehído y su equivalente molar de ácido tiobarbitúrico, lo que se coloca en el aparto anteriormente descrito *(Esquema 37)*.

- Se agita y se irradia controlando la intensidad de corriente con el potencióstato en 80 Watts, durante 1.5 horas. El tiempo se determinó en pruebas piloto, donde se siguió el curso de la reacción por medio de placas de sílica-gel cada 15 minutos usando como eluyente una mezcla de acetato de etilo-hexano, hasta que se observó producto de reacción.

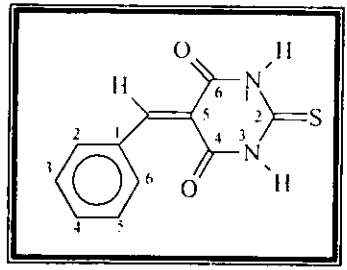
- El producto impuro se extrae del matraz con acetona, filtrando a vació, el disolvente se evapora quedando el crudo de reacción.

- Los productos de reacción se purificaron de acuerdo a su solubilidad, lavando con hexano y agua, en ocasiones con hexano y acetato de etilo y algunas veces con alcohol etílico.

- Los productos puros se secan, se pesan y se envían a determinaciones espectroscópicas para su caracterización e identificación.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. DATOS ESPECTROSCÓPICOS



Producto 1. Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico

Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico.

5- (fenilmetilen)-2-tioxo-4.6-(1H, 5H) pirimidindiona.

Rendimiento: 52.18 % (Lit. 82%)[37]

Sólido

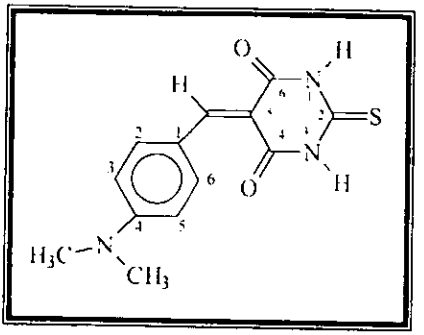
IR (KBR) cm^{-1}: 3400-2800 (NH); 1691 (C=O); 1544.9 (C=C); 1207 (HNCSNH).

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.55 (s, 1H, NH_{trans}), 12.15 (s, 1H, NH_{cis}), 8.85 (s, 1H, HC=C), 7.35 (t, 3H, $H_{2,4,6}$), 7.15 (dd, 2H, $H_{3,5}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 176.5 (C=S), 167 (CO_{trans}), 163 (CO_{cis}), 134 (HC=C) 133.5 (C_1), 133 (HC=C), 129 (C_4), 128.5 ($C_{2,6}$), 127.5 ($C_{3,5}$).

EMIE (70 eV, m/z, ar %): 232 (M^+, 100), 231 (70),172 (20), 129 (10), 102 (25).

pf: 230 °C (Lit. 217 °C)[37], (274.7 °C desc.)[38].



Producto 2. Ácido 5- (p-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico.

5- ((4-N,N-dimetilaminofenil)metilen)-2-tioxo-4,6-(1H, 5H) pirimidindiona.

Rendimiento: 50 % (Lit. 56%)[37].

Sólido

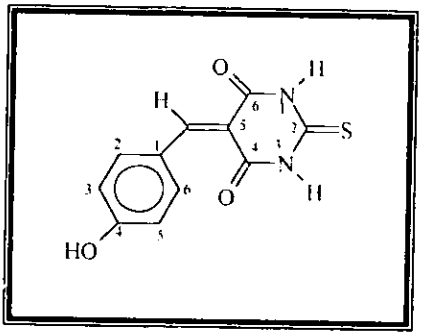
IR (KBR) cm^{-1}: 3600-2850 (NH); 1647.1 (C=O); 1612.4 (C=C); 1236 (HNCSNH);

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.5 (s, 1H, NH_{trans}), 12.15 (s, 1H, NH_{cis}), 8.5 (d, 2H, $H_{2,6}$), 8.15 (s, 1H, HC=C), 6.8 (d, 2H, $H_{3,5}$), 3.15 (s, 6H, 2Me).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 177 (C=S); 163 (CO_{trans}), 160.5 (CO_{cis}), 156 (HC=C), 155 (C_4), 139.5 ($C_{2,6}$), 120.5 (C_1), 111.5 ($C_{3,5}$), 109 (HC=C), 32 (2Me).

EMIE (eV) m/z (%ab. rel.): 275 (M^+, 100), 274 (30), 172 (15), 129 (20), 102 (5).

pf: 247 °C (Lit. 234°C)[30], (247 °C desc)[37], (254.4 °C)[38].



Producto 3. Ácido 5- (p-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico.

5-((4-hidroxifenil)metiliden)-2,6-(1H, 5H)pirimidindiona.

Rendimiento: 26 %

Sólido

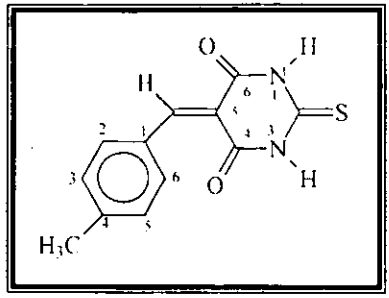
IR (KBR) cm^{-1}: 3500-2800 (NH, OH); 1658.7 (C=O); 1608.6 (C=C); 1167 (HNCSNH).

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.35 (s, 1H, NH_{trans}), 12.25 (s, 1H, NH_{cis}), 8.2 (d, 2H, $H_{2,6}$), 8.2 (s, 1H, HC=C), 6.9 (d, 2H, $H_{3,5}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 178.5 (C=S), 164 (CO_{trans}), 162.5 (C_4), 160 (CO_{cis}), 157 (HC=C), 139 ($C_{2,6}$), 124 (C_1), 115.5 ($C_{3,5}$), 114.5 (HC=C).

EMIE (eV) m/z (% ab. rel.): 248 (M^+, 100).

pf: > 300 °C (Lit. >370°C)[38]



Producto 4. Ácido 5-(p-metilbenciliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico.

5-((4-metilfenil)metiliden)-2-tioxo-4,6-(1H, 5H)pirimidindiona.

Rendimiento: 12.6 %

Sólido color

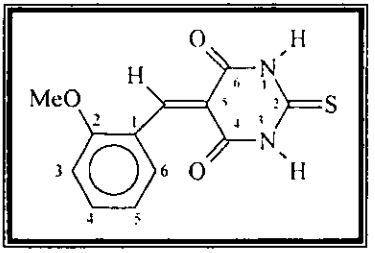
IR (KBR) cm^{-1}:3600-3200 (NH), 1654.8 (C=O), 1521 (C-C), 1055 (HNCSNH).

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.45 (s, 1H, NH_{trans}), 12.30 (s, 1H, NH_{cis}), 8.3 (HC=C), 8.15-7.3 (AA'BB', 4H, $H_{2,3,5,6}$) 2.4(s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 179 (C=S), 162 (CO_{trans}), 160 (CO_{cis}), 158 (HC=C), 144 (C_4), 134 ($C_{2,6}$), 130 (C_1), 129 ($C_{3,5}$), 118 (HC=C), 56 (CH_3).

EMIE (eV) m/z (ab. rel.): 246 (M^+, 100).

pf: 309 °C desc. (305 °C desc.)[38].



Producto 5. Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(o-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.

5-((2metoxifenil)metiliden)-2-tioxo-4,6-(1H, 5H)pirimidindiona.

Rendimiento: 48.7 %

Sólido

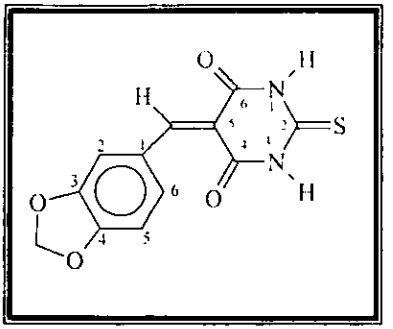
IR (KBR) cm^{-1}: 3200-2750 (NH), 1664.8 (C=O), 1537.2 (C=C), 1249 (HNCSNH).

RMN ^{1}H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.4 (s, 1H, NH_{trans}), 12.25 (s, 1H, NH_{cis}), 8.5 (s, 1H, HC=C), 8.1 (dd, 1H, J = 7.8, 1.6 Hz, H_6), 7.5 (td, 1H, J=8.7, 1.6 Hz, H_4), 7.15 (dd, 1H, J=8.7, 1.6 Hz, H_3), 7.0 (td, 1H, J=7.8, 1.6 Hz, H_5).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 197 (C=S), 161.7 (d $^{3}J_{H-}{}^{13}{}_{C=O}$, 7.5 Hz, CO_{trans}), 159.3 (d, $^{3}J_{H-}{}^{13}{}_{C=O}$, 11.4 Hz, CO_{cis}), 159 (C_2), 150.9 (HC=C), 135 (C_6), 132 (C_4), 121.5 (C_1), 119 (C_3), 118 (HC=C), 110 (C_5), 56 (CH_3).

EMIE (eV) m/z (ab. rel.):262 (M$^+$, 4), 231 (100), 172 (50)

pf. = 300°C.



Producto 6. Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico

Ácido 5- piperonalidentiobarbitúico.

5-((pireronaliden)metilen)-2-tioxo-4,6-(1H. 5H)pirimidindiona.

5-((3,4-metilidendioxo)benciliden)tiobarbitúrico.

Rendimiento: 58.2%

Sólido

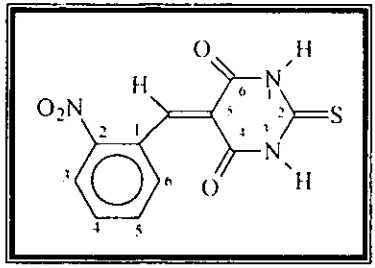
IR (KBr) cm^{-1}: 3200-2800 (NH). 1668.3 (C=O). 1521.8 (C=C). 1209.3 (HNCSNH).

RMN ^{1}H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.4 (s. 1H. NH_{trans}). 12.3 (s. 1H. NH_{cis}). 8.3 (sd. 1H. J=1.5. 1.6 Hz. H_2). 8.25 (s. 1H. HC=C). 7.8 (dd. 1H. J=1.71. 1.6 Hz. H_6). 7.1 (dd. 1H. J=8.25. 1.6 Hz. H_5). 6.2 (s, 2H. CH_2).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 178 (C=S). 162 (CO_{trans}). 160 (CO_{cis}). 156 (C_2). 152.5 (C_3). 147.5 (C_4). 134.5(HC=C). 127.5 (HC=C). 116 (C_1). 112.5 (C_6). 108.5 (C_5). 102.5 (CH_2).

EMIE (eV) m/z (ab. rel.): 276 (M^+. 100). 275 (40). 216 (15). 173 (15).

pf: >260 °C. (Lit. >330°C)[37].



Producto 7. Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(o-nitrobenciliden)tiobarbitúrico.

5-((2-nitrofenil)metiliden)–2-tioxo-4,6-(1H, 5H)pirimidindiona.

Rendimiento: 42 %

Sólido

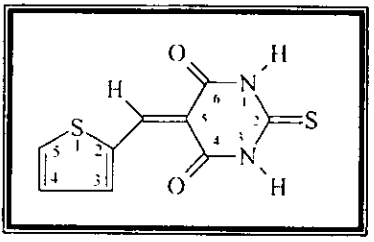
IR (KBR) cm^{-1}: 3300-2700 (NH), 1697.3 (C=O), 1539 (C=C), 1217 (HNCSNH).

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.55 (s, 1H, NH_{trans}), 12.35 (s, 1H, NH_{cis}), 8.65 (s, 1H, HC=C), 7.23 (d, 1H, H_3), 7.8 (t, 1H, H_5), 7.7 (t, 1H H_4), 7.6 (d, 1H, H_6).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 179 (C=S), 162.5 (CO_{trans}), 160.5 (CO_{cis}), 153 (HC=C), 146 (C_2), 133.5 (C_3), 131.5 (C_1), 130.5 ($C_{6,5}$), 124 (C_6), 120 (HC=C).

EMIE (eV) m/z (% ab. rel.): 277 (M^+, 20), 231 (100), 172 (80).

pf: 220 °C desc., (215.1 °C desc.)[38].



Producto 8. Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico

Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico.

5-(2-tieniliden)-2-tioxo-4,6-(1H, 5H)pirimidindiona.

Rendimiento: 41.88 %

Sólido

IR (KBR) cm^{-1}: 3600-2800 (NH), 167 (C=O), 1521 (C=C), 1220 (HNCSNH).

RMN ^1H (300 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 12.4 (s, 1H, NH_{trans}), 12.4 (s, 1H, NH_{cis}), 8.6 (s, 1H, HC=C), 8.35 (d, 1H, H_5), 7.4 (t, 1H, H_4), 7.25 (d, 1H, H_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, C_2D_6SO) δ ppm: 178.2 (C=S), 161.7 (CO_{trans}), 160.8 (CO_{cis}), 146.7 (HC=C), 146.3 (C_5), 143.2 (C_3), 136.4 (C_1), 128.6 (C_4), 111.7 (HC=C).

EMIE (eV) m/z (% ab. rel.): 238 (M^+, 100)

pf: 226 °C desc.

La idea de preparar diferentes ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos, surgió no solo de la importancia biológica que presentan estos compuestos, sino también debido a la versatilidad de las reacciones de condensación de Knoevenagel. En el laboratorio de investigación, se tenía el antecedente de que al realizar la condensación entre el ácido barbitúrico y el benzaldehído, sin catalizador ni disolventes y promovida por irradiación infrarroja, se obtenía el producto esperado y, que además, con esto se estaba haciendo una modificación a la condensación de Knoevenagel, que normalmente usa como catalizador un ácido o una base, como piridina o bien piperidina[39-41].

También, se tomaron en cuenta experiencias que ya se tenían por trabajos realizados anteriormente en el mismo laboratorio con otros compuestos con un metileno activo, usando bentonita como catalizador, en algunos casos usando también disolventes e irradiándolos con infrarrojo. De acuerdo con lo anterior se propuso la forma de trabajar, pero aun así se necesitó de diferentes pruebas piloto, algunas de ellas se indican a continuación:

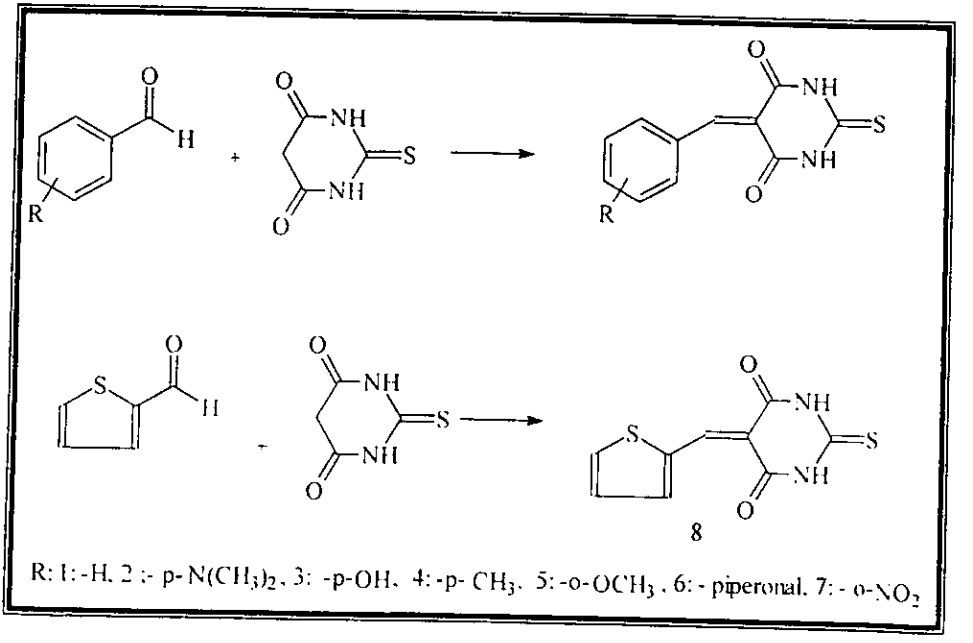
Inicialmente el objetivo era llevar a cabo la reacción de Knoevenagel utilizando la bentonita como catalizador, pero nos encontramos con el inconveniente, de que era necesario utilizar grandes cantidades de acetona para poder extraer el producto que estaba fuertemente absorbido en la bentonita. Lo anterior nos llevó a realizar pruebas en donde se omitió el uso de la bentonita y, afortunadamente se obtuvieron resultados positivos.

Otro de los problemas que se encontraron es que, en la cromatografía de capa fina se apreciaban dos compuestos con diferente Rf, uno en el punto de aplicación y otro que si avanzaba, era el correspondiente al aldehído. Esto fue también un inconveniente, ya que, no sabíamos si se tenía el producto o era solo el reactivo (ácido tiobarbitúrico), por lo que se dejó mas tiempo de reacción para ver si el benzaldehído desaparecía, es decir que reaccionara todo. Sin embargo, esto no sucedió, y a pesar de esto, sé pensó en separarlo ya que observaba un cambio en el color de la mezcla de reacción después de irradiarla.

Finalmente, se obtuvo el espectro de RMN ^1H pudiendo apreciar la presencia del producto correspondiente.

Debido a que el ácido tiobarbitúrico tenía un Rf muy parecido al del producto surgió una pregunta ¿cuál era el tiempo óptimo de reacción?. Por lo que, se realizó otra prueba piloto en la que se decidió irradiar la reacción durante 1 hr. 30 min. Tiempo razonable, en comparación del que se había dejado la primera reacción, 8 hrs. Además de la experiencia obtenida con el ácido barbitúrico[42], de que a los 45 min se forma el producto correspondiente.

Y se podrían seguir citando más experiencias que se tuvieron para obtener cada uno de los productos.



Esquema 38. Reacción llevada a cabo para la obtención de 5-bencilidentiobarbitúricos

Así, los derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico, objeto del presente trabajo de tesis, fueron preparados utilizando una modificación a la metodología reportada por

Knoevenagel, sin catalizador, sin disolventes e inducida mediante irradiación infrarroja durante un tiempo que consideramos óptimo de 1.30 h.

Establecidas las condiciones de reacción, se procedió a realizar cada una de las reacciones entre el ácido tiobarbitúrico y los diferentes aldehídos aromáticos conteniendo grupos electrodonadores y electroatractores, además de un aldehído heterocíclico. En el *Esquema 38*, se simplifica e ilustra cuales fueron los productos obtenidos, en la *Tabla 3* se muestran los resultados de los productos puros.

Tabla 3. Datos de los 5-bencilidentiobarbitúricos obtenidos mediante irradiación infrarroja, en ausencia de disolvente.

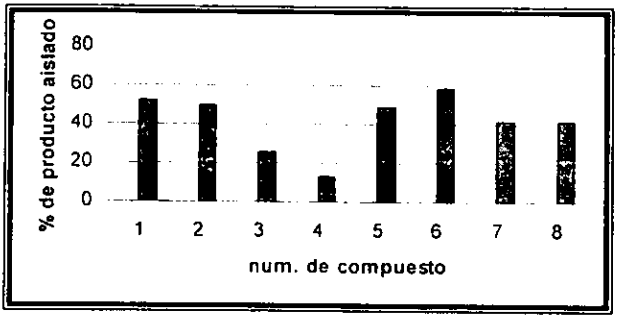
NÚM.	PRODUCTO	PM g/mol	pf (°C)	PRODUCTO AISLADO (%)
1	Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico	232	230*	52.2
2	Ácido 5-*p*-(N, N'-dimetilamino)benciliden-tiobarbitúrico	275	247*	50.0
3	Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico	248	>300	26.0
4	Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico	268	309*	12.6
5	Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico	268	>300	48.7
6	Ácido 5-piperonalidentiobarbiturico	276	300	58.2
7	Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbirúrico	277	220*	42.0
8	Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico	238	226*	41.8

*descompone.

La *Gráfica 1*, muestra los rendimientos de reacción obtenidos contra el tipo de sustituyente (electrodonador o electroatractor) en cada una de las reacciones llevadas a cabo.

De la *Gráfica 1* se puede observar que los rendimientos obtenidos no dependen del grupo sustituyente en el benzaldehído. Es conocido que, en las reacciones de condensación realizadas en fase homogénea, normalmente los aldehídos aromáticos con sustituyentes de carácter electroatractor favorecen la reacción de condensación, mientras que, con

sustituyentes electrodonadores se obtienen menores rendimientos. Esto no se observa en los resultados de la *Tabla 3*, como era de esperarse porque las condiciones de reacción que utilizamos son totalmente diferentes.



Gráfica 1. % de producto aislado

También, los productos con sustituyentes en posición *para* presentaron rendimientos similares con respecto a los correspondientes isómeros con sustituyentes en posición *orto* (electrodonador o electroatractor). Sin embargo, los rendimientos obtenidos en los productos sustituidos en posición *para* son mucho más bajos con respecto a los productos que tienen sustituyentes en posición *orto*, probablemente el efecto estérico es predominante sobre un posible efecto electrónico en esta reacción.

Asimismo, de la *Tabla 1* puede observarse que para todos los productos que tienen sustituyentes en posición *para* presentan los rendimientos más bajos independientemente si el grupo sustituyente es electrodonador o electroatractor. Para el compuesto 2-tienilcarboxaldehído (**8**) el rendimiento obtenido es similar al de los productos con sustituyentes en posición *para*, lo que pudiera atribuirse al menor carácter aromático de este compuesto.

La elucidación estructural de los productos fue realizada con base en los diferentes datos espectroscópicos (IR, RMN, EM) de cada uno de ellos.

Así, los espectros de infrarrojo muestran que efectivamente se llevó a cabo la condensación, ya que no se observa la banda del grupo carbonilo del aldehído aromático **(1710-1685 cm^{-1})**, observándose en los espectros de cada producto cuatro bandas correspondientes a los grupos **NH (3500-2700 cm^{-1})**, **C=O (1690-1650 cm^{-1})**, **C=C (1540-1520 cm^{-1})** y **C=S (1490-1450 cm^{-1})**, pertenecientes a los productos derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico *(Tabla 4)*.

Tabla 4. Bandas características observadas en el IR para los bencilidentiobarbitúricos

No.	PRODUCTO	NH	C=O	C=C	C=S
1	Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico	3400-2800	1691	1546.8	1207
2	Ácido 5-*p*-(N, N'-dimetilamino)benciliden-tiobarbitúrico	3600-2850	1647	1612.4	1236
3	Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico	3500-2800	1658.7	1608.6	1168
4	Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico	3600-3200	1654.8	1521	1055
5	Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico	3200-2750	1664.8	1537.2	1205
6	Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico	3200-2800	1668.3	1521.8	1209.3
7	Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbirúrico	3300-2700	1697.3	1539	1217
8	Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico	3600-2800	1672	1521	1220

Así por ejemplo, el ácido *p*-N, N'-dimetilaminobencilidentiobarbitúrico **(2)** *(Espectro 2a)* muestra una banda intensa correspondiente a los enlaces **N-H** en **3500-2800cm^{-1}**, mientras que en **1647 cm^{-1}** se observa una banda intensa asignada a los enlaces **C=O**, y en **1236 cm^{-1}** la banda al enlace **C=S** y en **1612.4 cm^{-1}** una banda asignada al enlace **C=C**.

Con estos datos espectroscópicos de I.R. *(Tabla 4)* se confirma la presencia de los diferentes grupos funcionales que forman los ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos.

Los datos de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C corroboraron que efectivamente se llevó a cabo la condensación, ya que además de los acoplamientos y señales correspondientes a los

diferentes sistemas aromáticos en los diferentes productos, es posible observar señales significativas que permiten caracterizar los productos obtenidos.

Los espectros de RMN ^{1}H muestran señales características de los derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico, estas señales corresponden a los protones de los enlaces **N-H_{trans} (12.55-12.15 ppm)**, **N-H_{cis} (12.4-12.0 ppm)** y al enlace vinílico **C=CH (8.85-8.2 ppm)**.

Estas señales presentan diferentes desplazamientos químicos, dependiendo del sustituyente en el anillo aromático de los ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos. En la *Tabla 5* se muestran los desplazamientos químicos para los protones de los enlaces **N-H_{trans}**, **N-H_{cis}** y el protón vinílico **C=C<u>H</u>** de los diferentes productos.

Los protones **N-H_{trans}**, **N-H_{cis}** y **C=CH** de los derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico, se encuentran desplazados a campos más bajos cuando tienen un grupo electroatractor, mientras que, con un grupo electrodonador se ven desplazados a campos más altos. Estos desplazamientos químicos pueden ser atribuidos al efecto electrónico del sustituyente.

Es conveniente recordar que los grupos electrodonadores, al ceder densidad electrónica tienen como efecto proteger al protón vinílico, mientras que, los grupos electroatractores presentan un efecto contrario, desprotegiendo al protón vinílico. En consecuencia el desplazamiento químico del protón en los arilidentiobarbitúricos, depende tanto del tipo de sustituyente (electrodonador o electroatractor), como de la posición (*orto* o *para*) en el anillo aromático.

Por ejemplo, el ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobencilidén)tiobarbitúrico **(2)** *(Espectro 2b)*, muestra dos singuletes en **12.15 ppm** y **12.05 ppm** atribuidas al **NH_{trans}** y **NH_{cis}**, respectivamente, en **8.15 ppm** se observa una señal simple asignada al protón vinílico **C=C<u>H</u>**, también, el espectro del compuesto **(2)** muestra un sistema AA'BB' que integra para cuatro hidrógenos, en donde los protones del sistema **AA'** se observan en **6.8 ppm** y

en **8.45 ppm** se asignaron para los protones del sistema BB'. considerando que los hidrógenos en posición *orto* y *para* a un grupo electrodonador se ven protegidos desplazándolos a campos mas altos. Finalmente los hidrógenos de los metilos se encuentran en **3.2 ppm**, que integran para seis hidrógenos, lo cual es inconfundible.

Sin embargo, no es tan fácil para compuestos que tienen un sustituyente en posición *orto* o *para*, como el ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico **(5)** en el espectro *(Espectro 5b)*, donde hay más señales. ante este problema recurrimos a irradiar las señales. observando con quien están acoplados *(Espectros 5f y 5g)* de esta forma se procedió a asignar las señales para el compuesto **(5)** en **12.4 ppm** y **12.2 ppm** para los hidrógenos del NH_{trans} y NH_{cis} respectivamente por estar desprotegidos y ser singuletes. de la misma forma la señal en **8.5 ppm** es atribuida al C=C**H**, en **8.1 ppm** el H_6 porque al irradiarlo la señal que se atribuye al H_5 es un doblete, además de que. este aparece a campos mas altos **7.0 ppm** por estar en posición *para* al metoxi que lo protege. También se irradió la señal en **7.55 ppm** atribuida al H_4 apareciendo como singulete en **7.15 ppm** la señala atribuida al H_3.

Tabla 5. Desplazamiento químico de los protones N-H_{trans}, N-H_{cis} y C=CH, observados en RMN ^{1}H para los ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos

No.	PRODUCTO	DESPLAZAMIENTO (ppm)		
		NH_{trans}	NH_{cis}	C=C**H**
1	Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico	12.55	12.15	8.85
2	Ácido 5-*p*-(N, N'-dimetilamino)benciliden-tiobarbitúrico	12.15	12.05	8.15
3	Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico	12.35	12.25	8.2
4	Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico	12.45	12.3	8.3
5	Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico	12.4	12.25	8.5
6	Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico	12.4	12.3	8.3
7	Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbirúrico	12.55	12.35	8.65
8	Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico	12.4	12.4	8.6

Por otro lado, mediante la Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C, a través de experimentos PND, APT, y GATED es posible observar señales características interesantes para la elucidación de los derivados del ácido 5-bencilidentiobarbitúrico. Así, en los espectros de RMN ^{13}C se muestran el número de carbonos correspondientes a cada producto en forma inequívoca. Y como señales características se encuentran las correspondientes a los carbonos de los enlaces **C=S (180-176 ppm)**, **CO_{trans} (167-161 ppm)**, **CO_{cis} (163-159 ppm)** y **H<u>C</u>=C (156-133 ppm)**. Nuevamente se observa que el sustituyente en el anillo aromático afecta en el desplazamiento químico de estos carbonos.

En la *Tabla 6* se muestran los diferentes desplazamientos químicos del carbono vinílico.

De los espectros de RMN ^{13}C es posible resaltar lo siguiente: el desplazamiento químico del carbono vinílico **H-<u>C</u>=C**, en los 5-arilidentiobarbitúricos no es afectado significativamente cuando el grupo sustituyente es de carácter electroatractor en el anillo aromático, no así cuando el sustituyente es un grupo electrodonador, ya que este carbono se encuentra desplazado a campos más altos, ver *Tabla 6*.

Tabla 6. Desplazamiento químico de los átomos de carbono observados en RMN ^{13}C

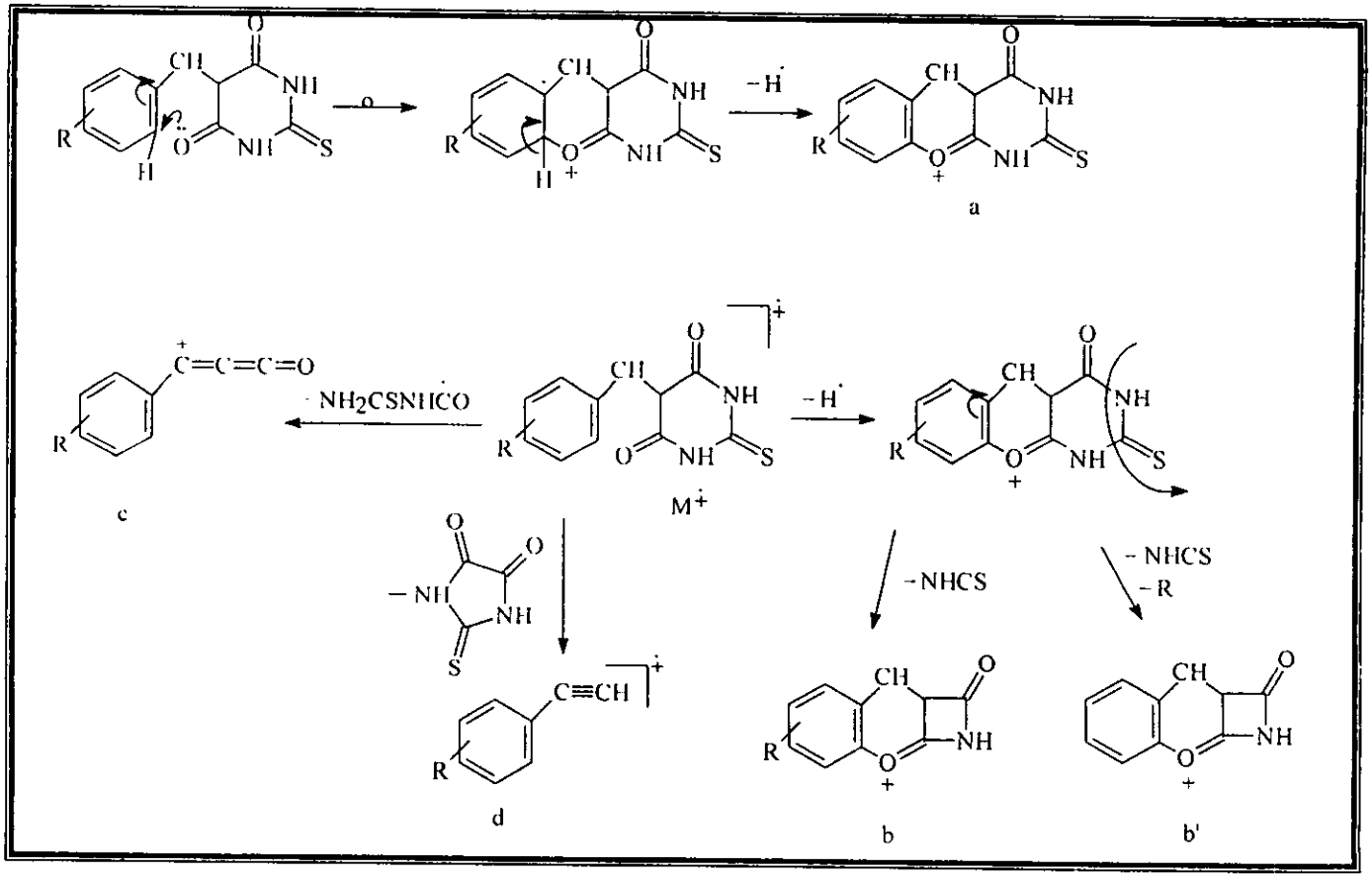
No.	PRODUCTO	DESPLAZAMIENTO (ppm)			
		C=S	C=O	C=O	C=<u>C</u>H
1	Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico	176.5	167	163	134
2	Ácido 5-*p*-(N, N'-dimetilamino)benciliden-tiobarbitúrico	177	163	160.5	156
3	Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico	178	164	160	157
4	Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico	179	162	160	156
5	Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico	197	162	159	150.5
6	Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico	178	162	160	134.5
7	Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbirúrico	179	162.5	160.5	153
8	Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico	178	161.7	160.8	146.7

Así por ejemplo, para el ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico **(3)** tenemos las siguientes señales en el *(Espectro 3c)*, primero en **178 ppm** se observa las señal para C=S, en **164 ppm** la señal para $C{=}O_{trans}$ seguido el $C{=}O_{cis}$ en **160 ppm**, en **157 ppm** la señal para el H<u>C</u>=C y en **162 ppm** la señal del C_4, y una señal en **140 ppm** que es el sistema **AA'** del anillo aromático, en **139 ppm** aparece una señal correspondiente al C_4, seguido del sistema **BB'** en **116 ppm** y finalmente una señal en **114 ppm** para HC=<u>C</u>.

Estas asignaciones se lograron con ayuda de datos que nos proporcionan los diversos experimentos en RMN ^{13}C, PND, GATED y APT. Así, el APT nos ayudo a diferenciar los carbonos CH, CH_3 de los CH_2, C, es decir, en la parte superior (hacia arriba) se observan los carbonos tetrasustituidos y disustituidos mientras en la parte inferior (hacia abajo) aparecen los monosustituidos y trisustituidos; por otra parte el GATED nos permitió identificar al $C{=}O_{trans}$ del $C{=}O_{cis}$ al anillo aromático por medio de las constantes de acoplamiento las cuales presentan el siguiente orden de magnitud $^3J_{H\text{-}C=Ocis} < {}^3J_{H\text{-}C=Otrans}$.

Para el ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico **(5)** asignamos las señales de la siguiente manera: la del C=S es la que aparece en **179 ppm**, el $C{=}O_{trans}$ en **162 ppm**, y en **159 ppm** la del $C{=}O_{cis}$: por sus constantes de acoplamiento que calculamos con los valores que nos dio el experimento GATED *(Espectro 5c)* para el compuesto **(5)** obteniendo una $^3J_{H\text{-}C=Ocis}$= **7.5Hz** y $^3JH_{\text{-}C=Otrans}$= **11.4Hz** no hay que olvidar que su posición *cis* o *trans* es al hidrógeno, y nosotros lo estamos reportando al anillo aromático; continuando con la asignación de señales para este compuesto la señal en **159 ppm** también es atribuida al C_2 por integrar al doble del $C{=}O_{trans}$, en **151 ppm** la del C=<u>C</u>H porque aparece en el APT hacia abajo *(Espectro 5d)* y al estar desprotegido aparece a campos bajo, en **134 ppm** la señal del C_4,en **132.5 ppm** la del C_6, en **121.5 ppm** la del C_1, en **120 ppm** es asignada para C_5, la que aparece en **119 ppm** para el <u>C</u>=CH y finalmente en **111 ppm** y **56 ppm** para las señales del C_3 y <u>C</u>H_3 respectivamente.

Finalmente, la caracterización de los productos obtenidos por técnicas espectroscópicas fue confirmada mediante espectrometría de masas empleando la técnica de Impacto electrónico (EMIE). En la mayoría de los casos el pico base coincide con el ion molecular. La posible fragmentación molecular de los productos, lo muestra el esquema 39.



Esquema 39. Patrón de fragmentación de los ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos[43].

5. CONCLUSIONES

- El método aquí estudiado es una alternativa eficaz para realizar reacciones de condensación y obtener 5-bencilidentiobarbitúricos.

- El uso de la radiación infrarroja en este tipo de reacciones es determinante al favorecer las condiciones de reacción.

- Comparando el rendimiento de los diferentes productos de la reacción, se observa que no dependen de un efecto electrónico, sino más bien de un efecto estérico.

- Las reacciones no siguen el mismo comportamiento que las reacciones en fase homogénea en presencia de disolvente, la reducción en los tiempos de reacción es considerable, además, con la ausencia de un disolvente los costos se minimizan.

- De la misma manera la no utilización de catalizadores ácidos o básicos, hace mucho mas atractiva y económica esta nueva metodología para la obtención de ácidos 5-bencilidentiobarbitúricos.

6. REFERENCIAS

1. Pine, S. H. Y Hendrickson, J. B., *Quimica Organica*. Mc Graw-Hill. México. **1992**, p. 288

2. Burton, D. J. y Joseph I. R. *Quimica orgánica y Bioquímica*. Mc Graw-Hill. México **1977**. p. 111.

3. Speer, J. H. y Dabovich, T. C. "Organic Syntheses" ed., E. C. Horning, John Wiley & Sons Inc., New York **1955**. Col. Vol. 3, p. 39.

4. Kstheleen, M. C., Journal of Chemical Education,. **1991**.

5. Bevan, J. A. Et al., *Fundamentos de farmacología*. Introducción a los principios de accion de los fármacos. Segunda edición , Harla, México **1982**, p. 264.

6. Gilman, A. G., Et al., *Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª edición*. Editorial Medica Panamericana, Herschel 153 /México D. F. **1991**, p. 440.

7. Kirk, R. y Othmer R. F. *Enciclopedia de tecnologia quimica*. tomo 3. ed. Ispanoamericana , **1961**. p. 14.

8. Sekiya M. and Yanaihara C. *Chem. Pharm. Bull*. **1969**, 17, 747-751.

9. Meissner J. W. G., Van der Laan A. C. and Pandit U. K., *Tetrahedrom Lett.*, **1994**, 35, 2757-2760.

10. Frangin, Y. Guimbal C., Wissoc, f., Q., Zamarlik, H., *Synthesis*, **1986**. 1046-1050.

11. Tanaka K., Chen X. and Yoneda F., *Tetrahedron*; **1988**, 44, 3249-3249.

12. Wurtz, A. *Bull. Soc. Chim. France*, **1838**. 2, 436; Ber. **1872**. 5, 326.

13. Kane, R. *Ann. Physik Chem.*, **1838**; 2, 44, 475; Kane, R. J. *Prackt Chem* **1938**. 15, (129).

14. Hauser, C.R.; Swamer, F. W.; Adams, J. T. *Org React*. 8. **1954**,59-196.

15. Streitwieser Jr. A. y Heathcock H.C., "*Quimica orgánica*", Interamericana, D.F., **1995**.

16. Allinger L.N., Cava, P. M., *"Química Orgánica"*, 2da. Ed., reverté, D.F., **1994**, p. 1260.

17. Knoevenagel, L. Ver., **1898**, 31, 2585.

18. Werner, E. .Lous F. F., *Organic Reactions*, **1942**, Roger Adams, Editor in Chief

19. Ender, D.; Demir, S.; Redenbach. *B. Chem.* Ver., **1987**, 120, 1731.

20. a) Pratt. E. F.; Werble, E. J. Chem. Soc., **1950**, 72, 4638. B) Cope, A. A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 2327.

21. Chalais, S., Lazslo, P., Mathy, A., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4453.

22. Subba, Y. V.;Choundary, S. M. *Synth. Commun.*, **1991**, 21, 1163.

23. a) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 29, 635.;b) Lehnert, W. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 54, 1753.

24. Fessenden J. R. y Fessenden J. J., *"Química Orgánica"*, 2da. Ed., Grupo Editorial Iberoaméricana, D.F., **1982**.

25. Zabicky, J. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1961**, 4, 683-688.

26. Patai, S.; Zabicky J., *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4, 2030.

27. Villemin D. and Labiad B., *Synthetic Communications*, **1990**, 20, 3333-3337.

28. Sekiya M. and Yanaihara C., *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, 17, 747-751.

29. *Organic Syntheses* Collective Volumen 3.

30. Vvedenskii, V. M., Makukha, M. P., *Khimiya Geterotsiklikh* Soedinenii, **1969**, 5, 1096-1098.

31. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway.; *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 26, 279.

32. Medina S. A., "Oxidación de alcoholes en estado sólido mediante los métodos de microondas, utilizando MnO_2/Bentonita". Tesis de licenciatura, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, U. N. A. M., **1992**.

33. Delgado, F.; Cano, A. C., Garcia, O., Alvarado, J. Velazco, L.; Alvarez, C.; Rudler, H.; *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2125.

34. Morcillo R. J., "Espectroscopía infrarroja". Organización de los Estados unidos Americanos. Washington, D. C. **1974**. p 11.

35. Herzberg, G., "Infrared and Raman Spectra of polyatomic molecules", Nueva Jersey, 1945-6. p. 79.

36. a) Kyogoku, Y.; Lord R. C.; Rich, A., *Nature Lond*, **1968**. 218, 69. b) Kyogoku, Y; Lord R. C.; Rich, A.; *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **1967**, 57, 250.

37. Wisconsin, M., Aldrich Chemical Company, **1967**, 9710K, 9448.

38. D'yachkov, A. I.; Ivin, B. A., *Zhurnal Organicheskoi Khimii*, **1976**, 12, 1115-1122.

39. Salomón, M.; Miranda , R.; Angeles, E. ; Synth. Commun., **1986**, 16, 1827.

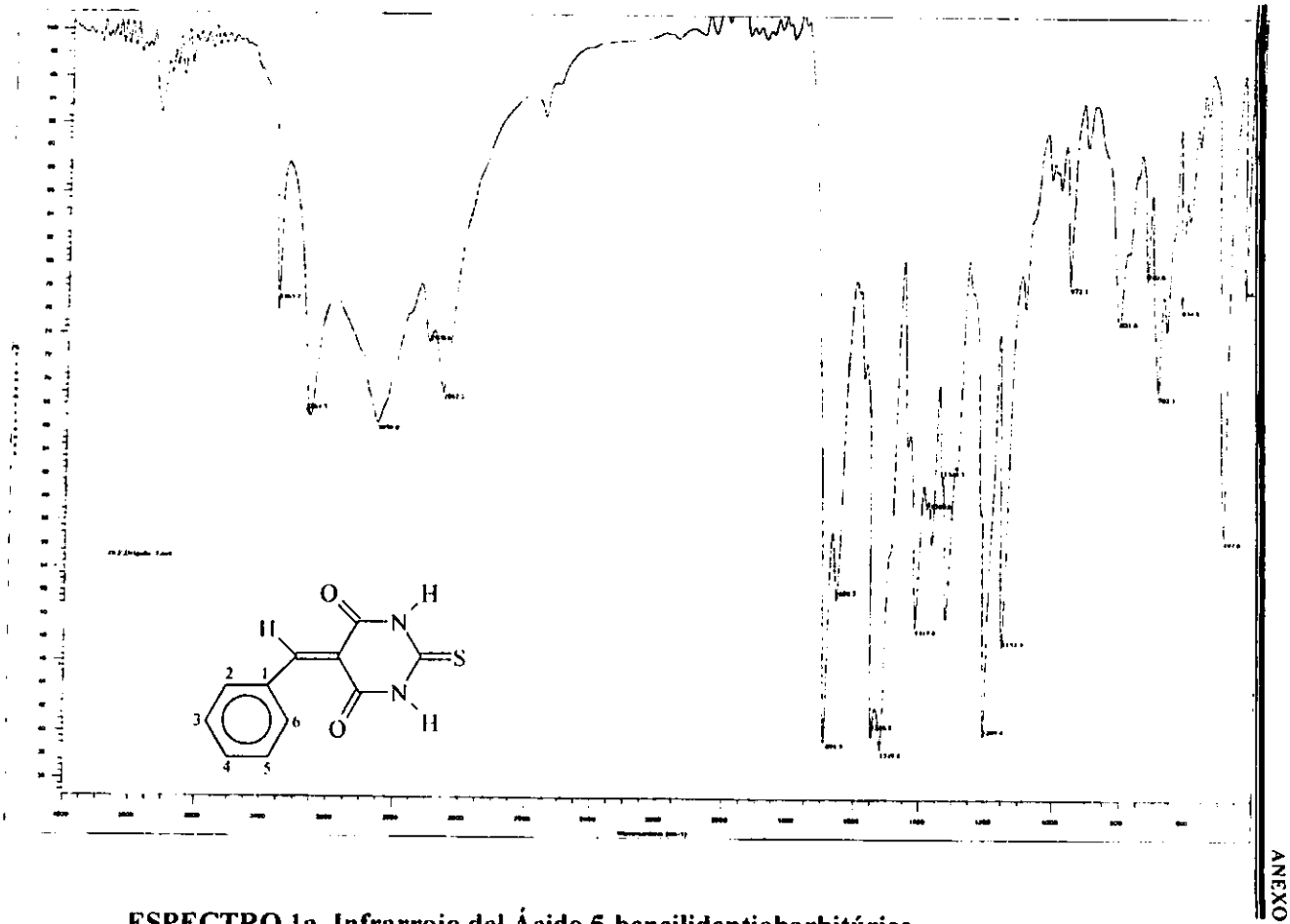
40. Warner, W., Tetrahedrom., **1971**, 27, 1755.

41. Labiad.B, y Villemin, D., Synth. Commun., **1989**, 19, 31.

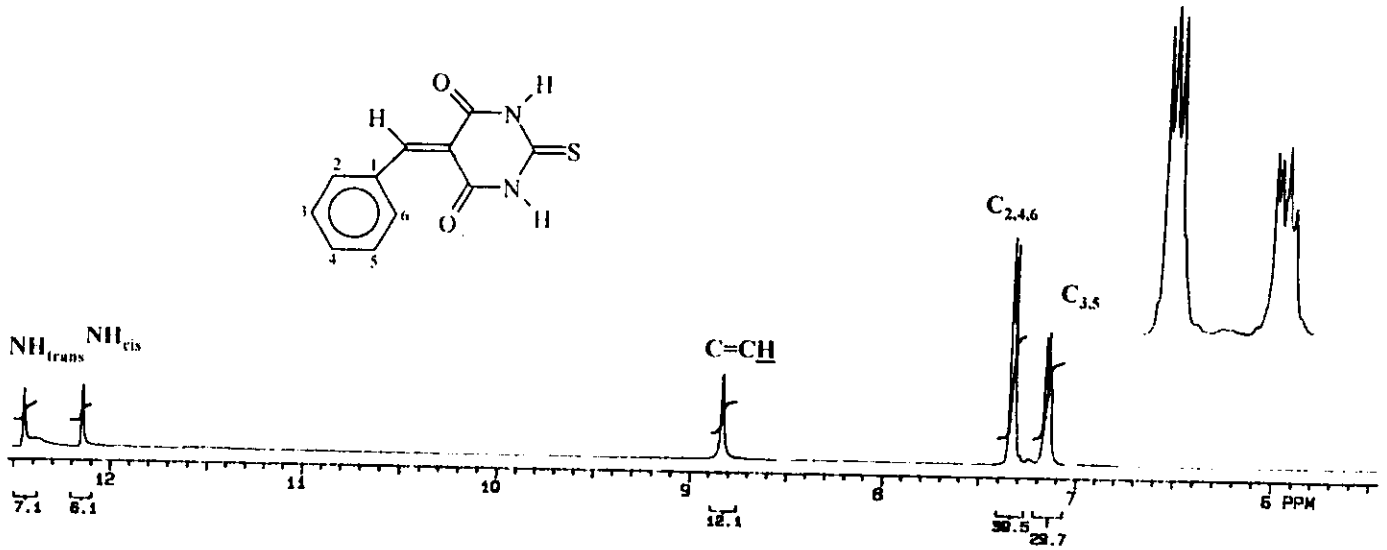
42. Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo G.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1295-1301.

43. Ramana, D. V.; Kasi V. S., Bull. Chem. Soc., **1980**, 53, 3004-300.

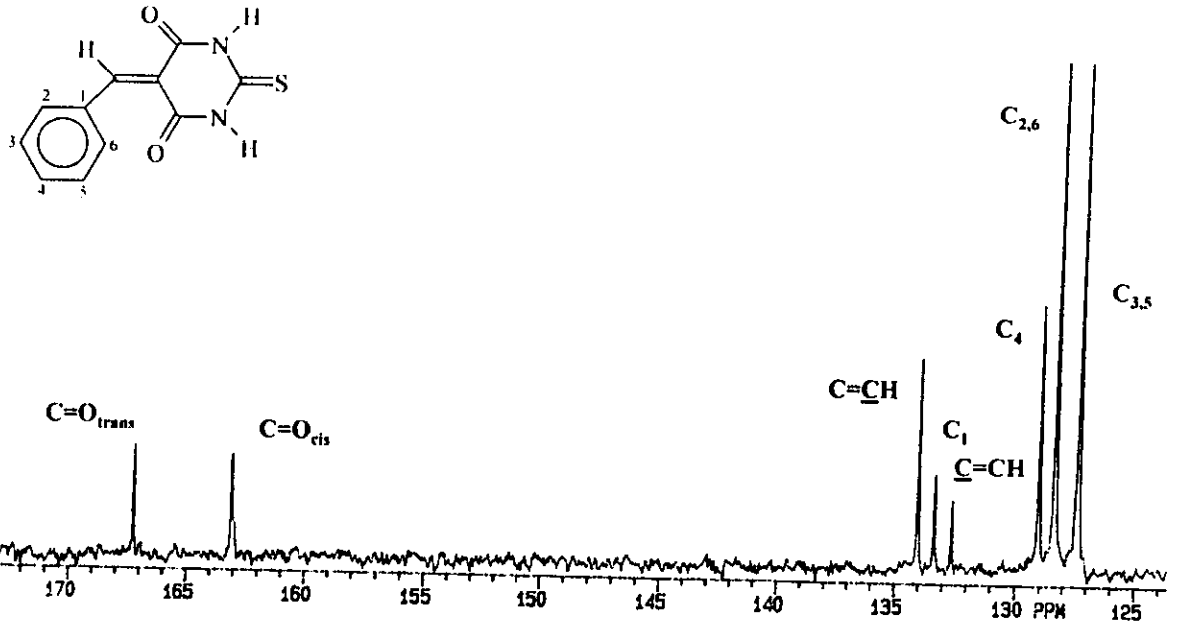
7. ANEXO



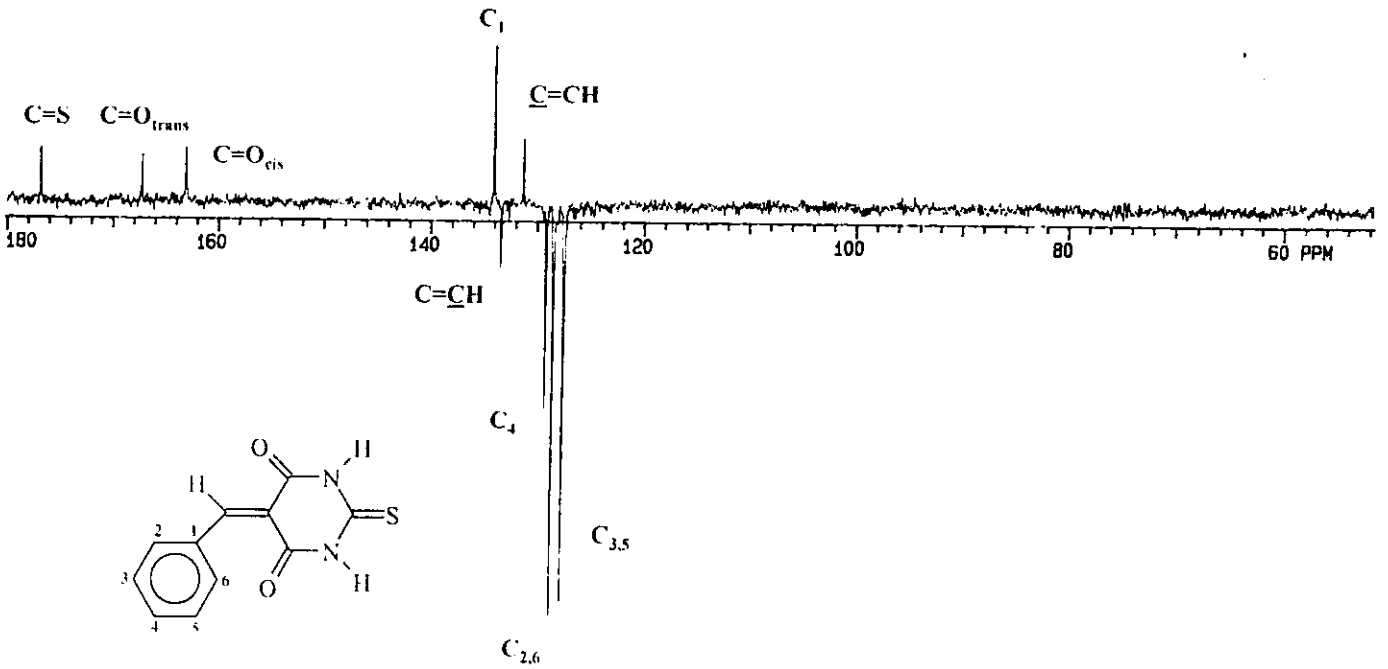
ESPECTRO 1a. Infrarrojo del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico



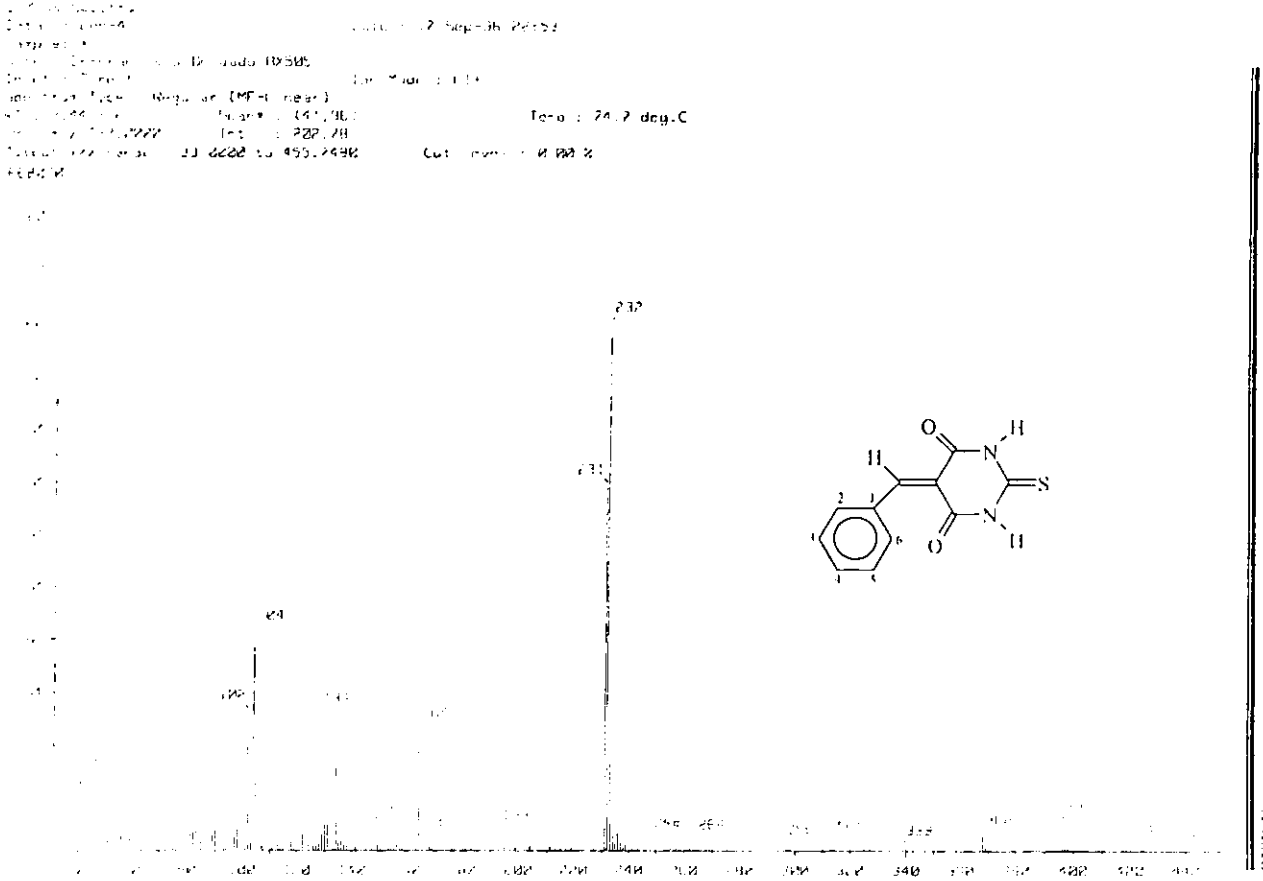
ESPECTRO 1b. Resonancia Magnética Nuclear de ^1H del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico



ESPECTRO 1c. Resonancia Magnética Nuclear de ^{13}C del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico

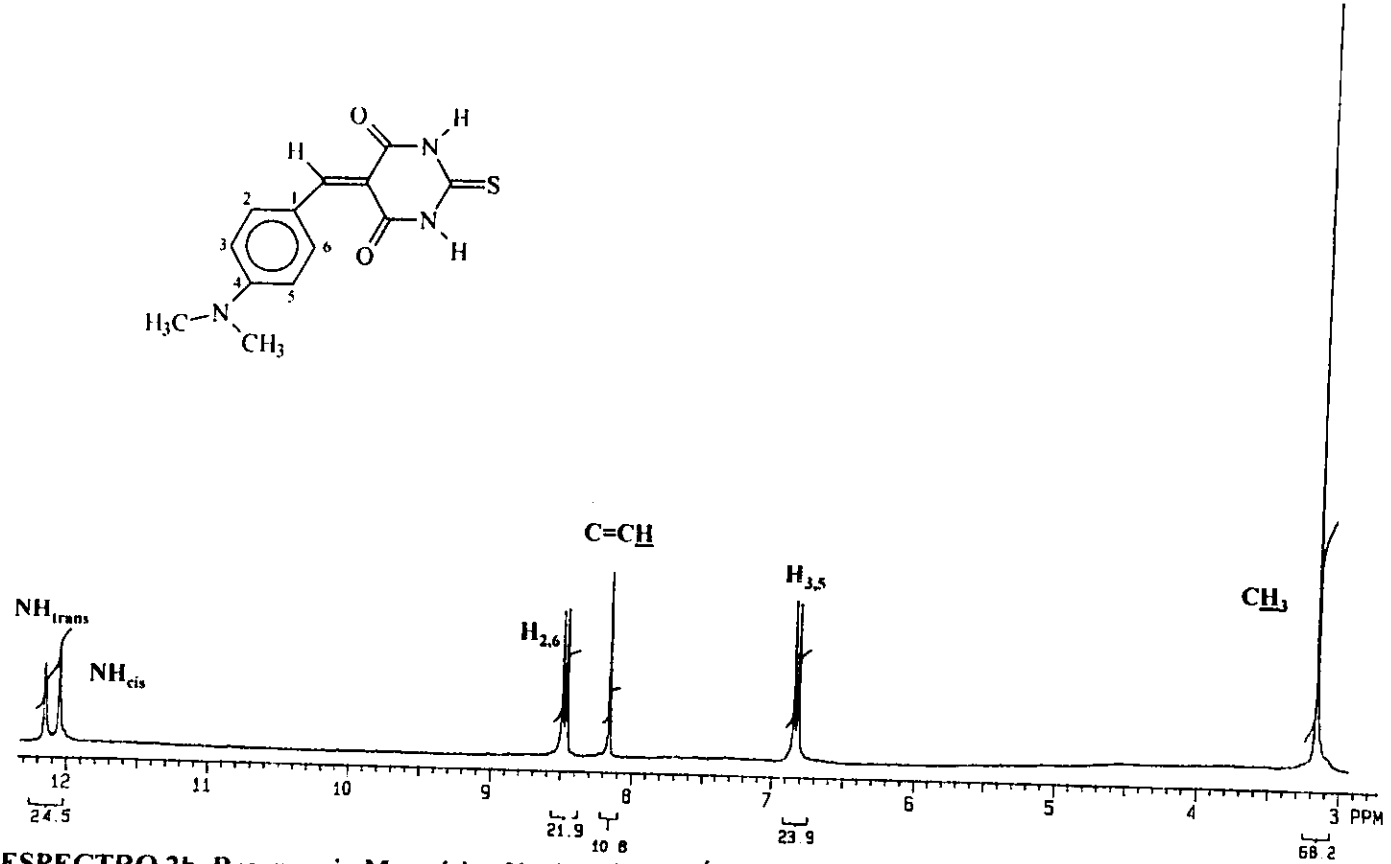


ESPECTRO 1d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico

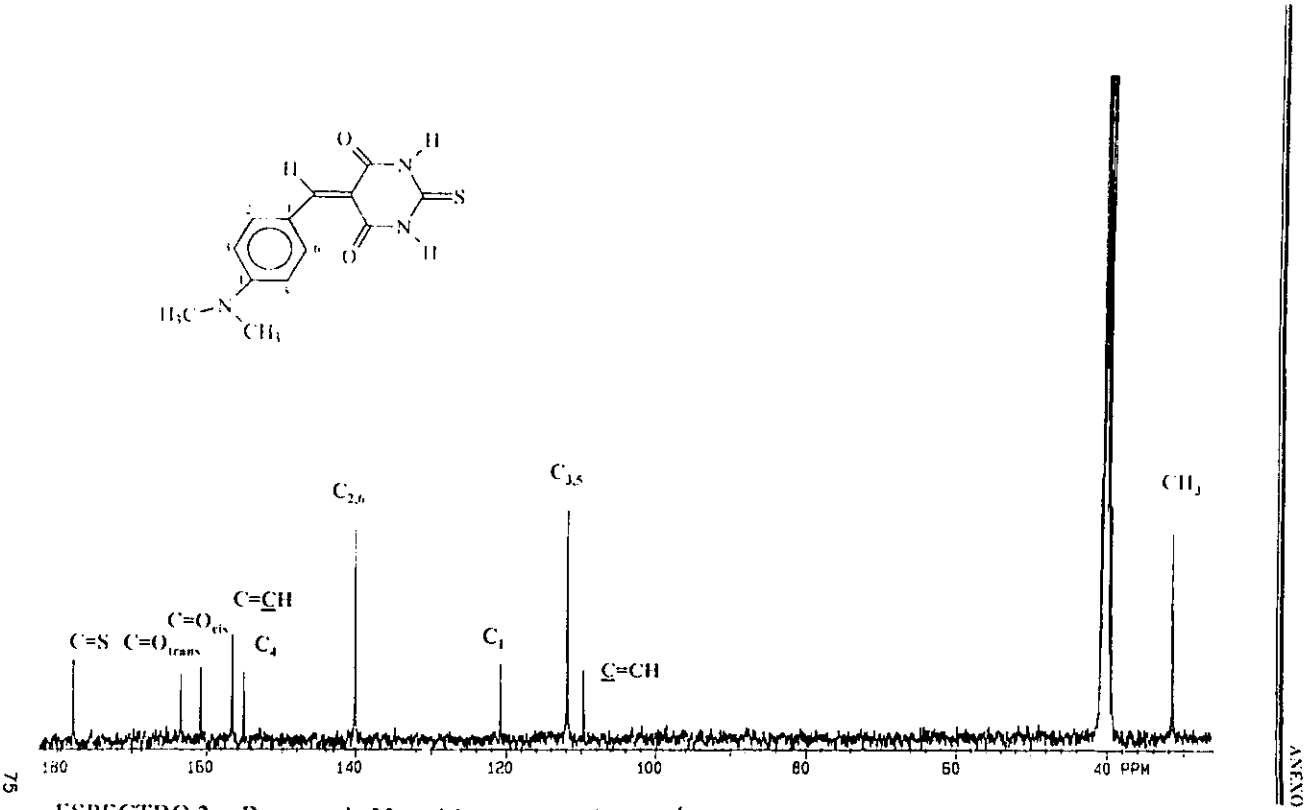


ESPECTRO 1e. Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-bencilidentiobarbitúrico

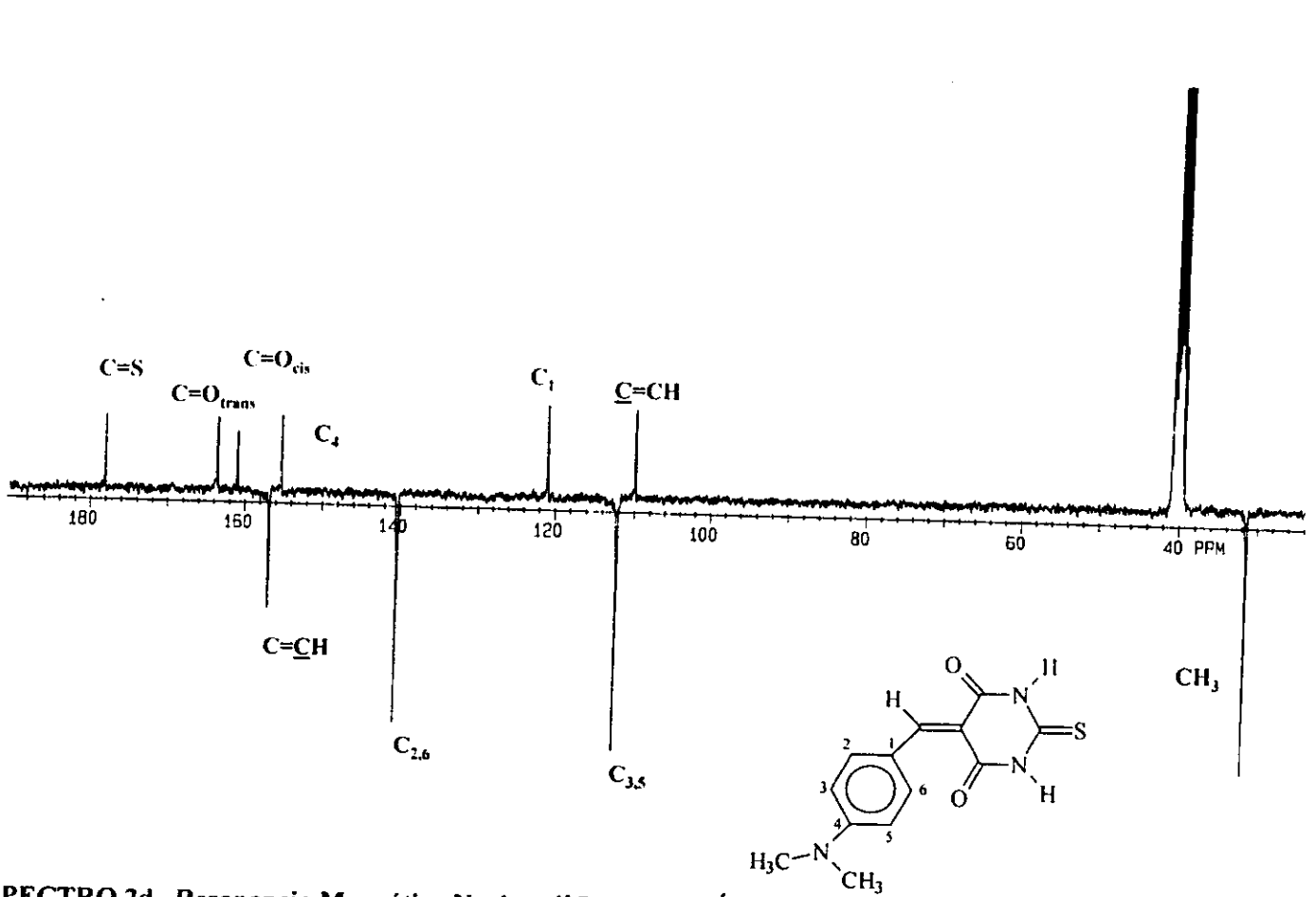
ESPECTRO 2a. Infrarrojo del Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico



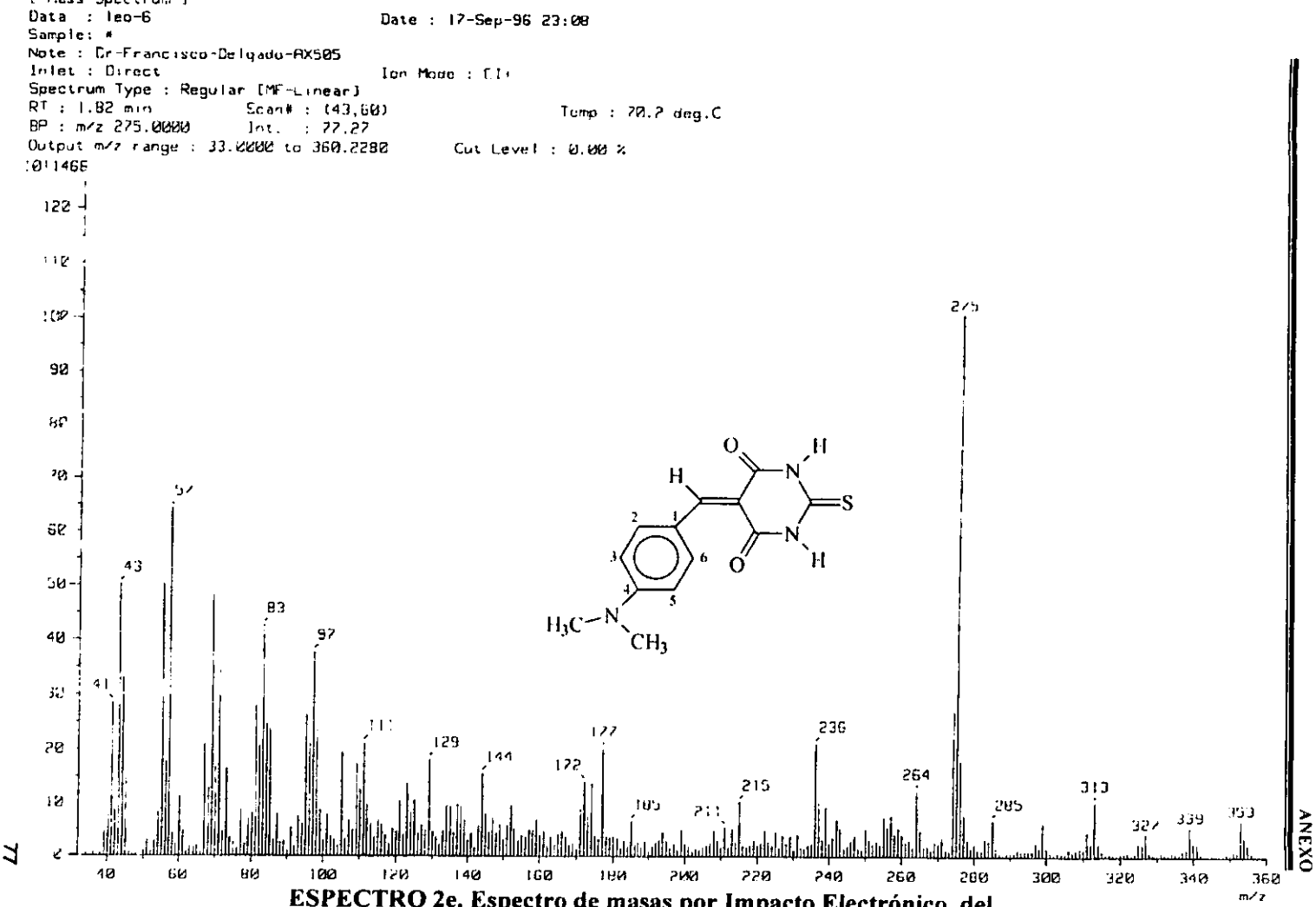
ESPECTRO 2b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico



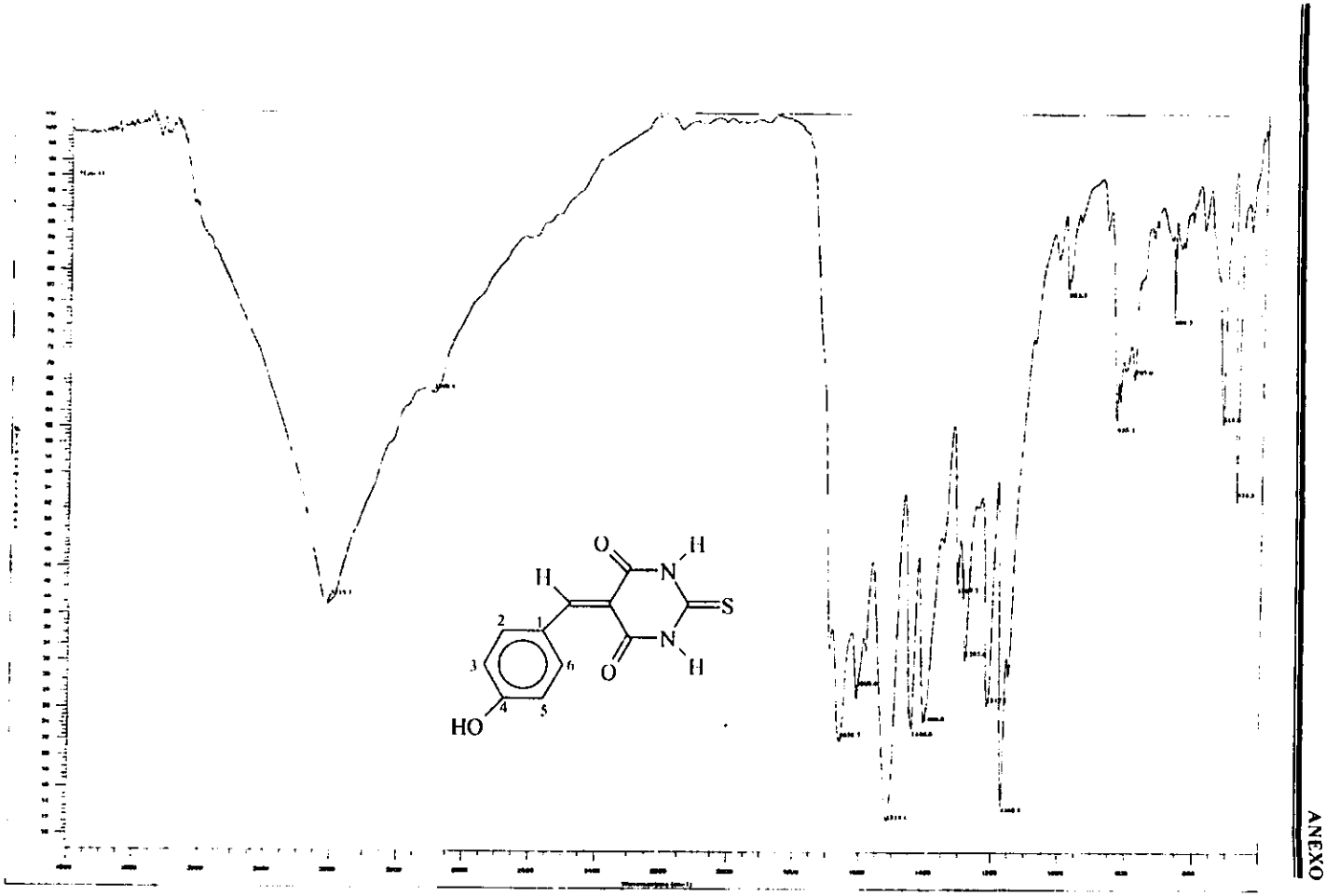
ESPECTRO 2c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico



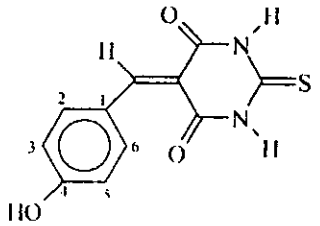
ESPECTRO 2d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico

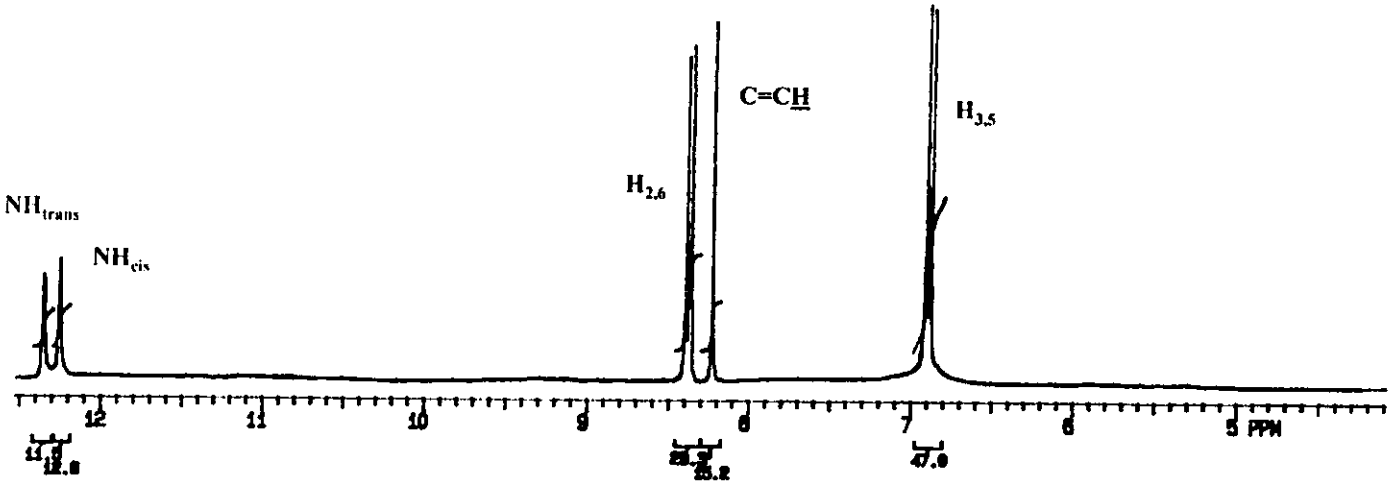


ESPECTRO 2e. Espectro de masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-(*p*-N,N-dimetilaminobenciliden)tiobarbitúrico



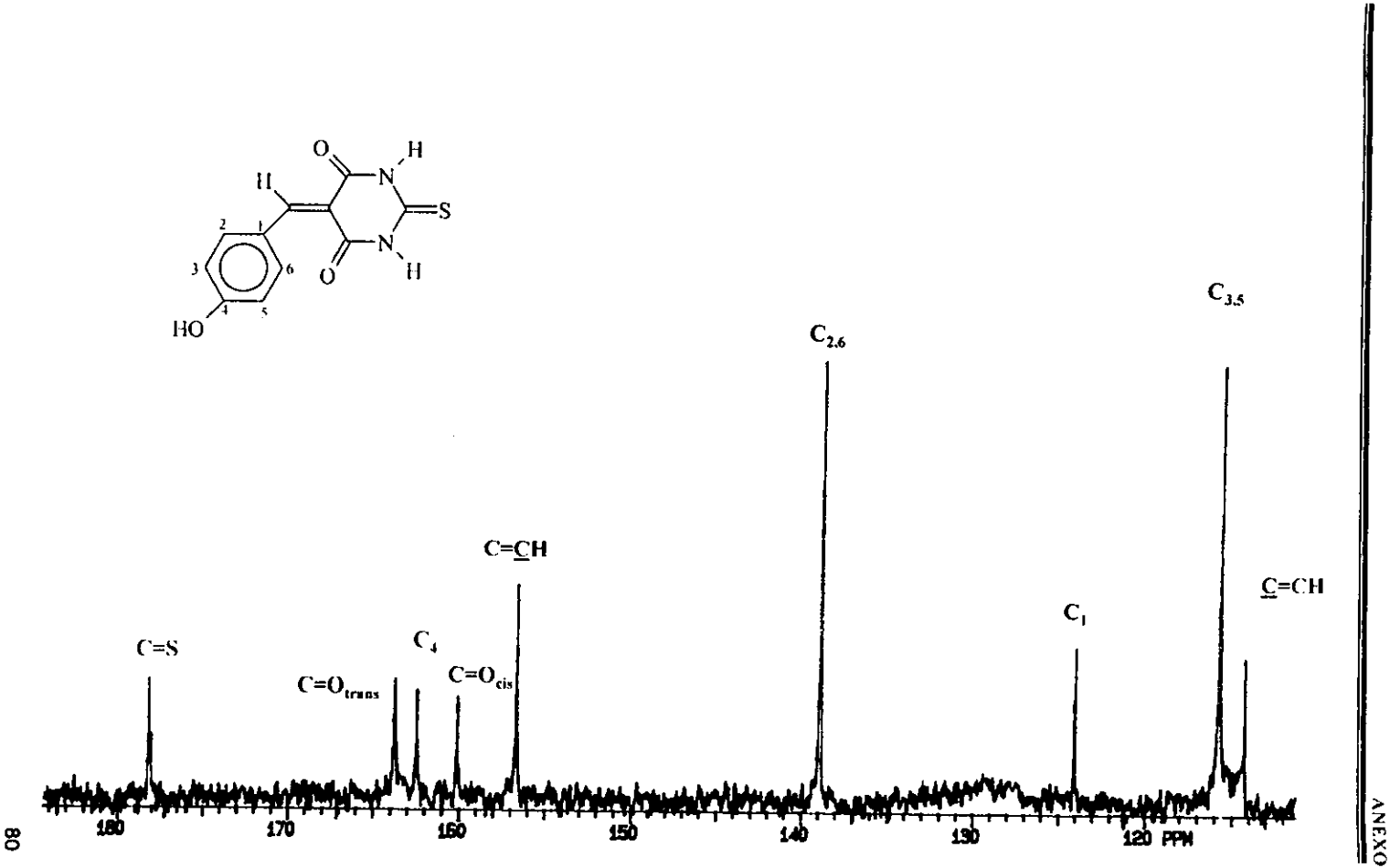
ESPECTRO 3a. Infrarrojo del Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico



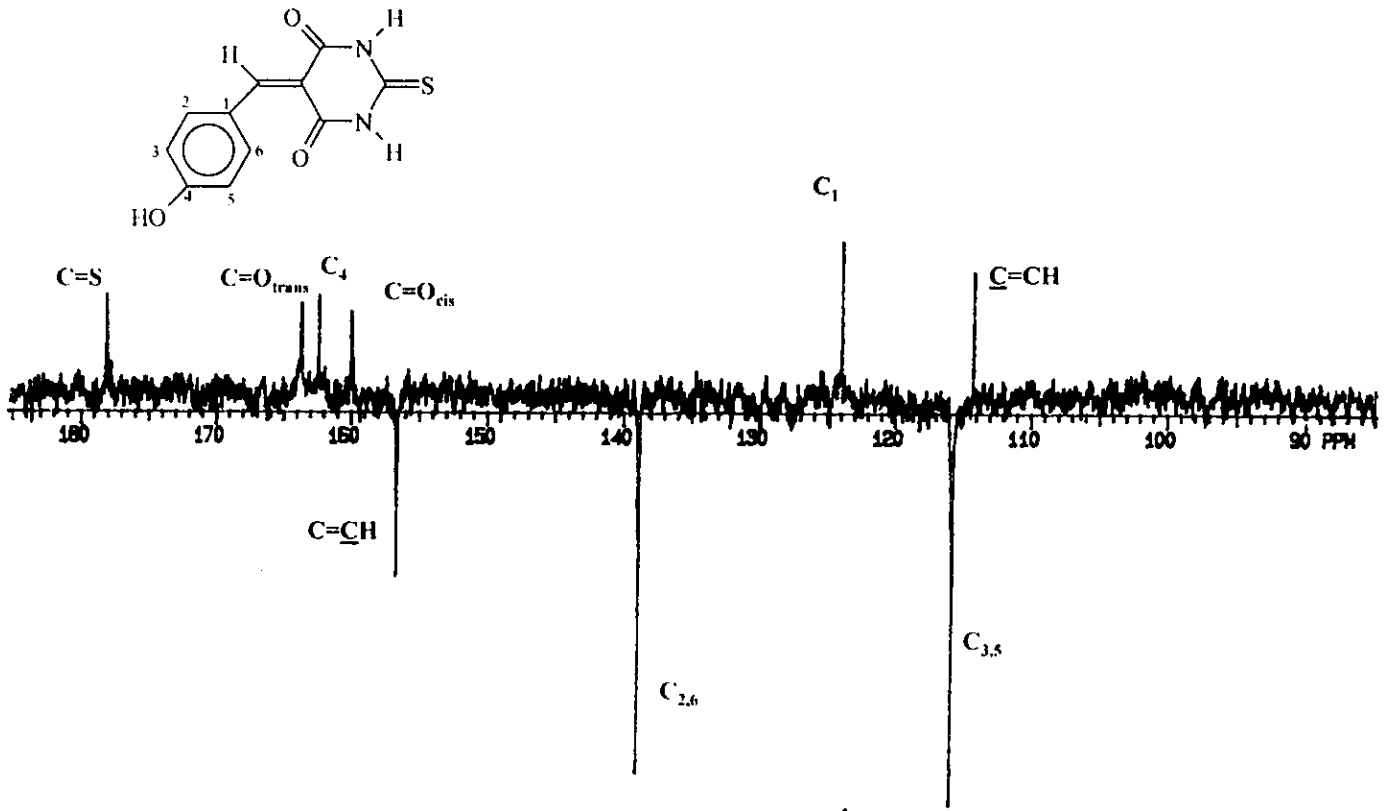


ESPECTRO 3b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico

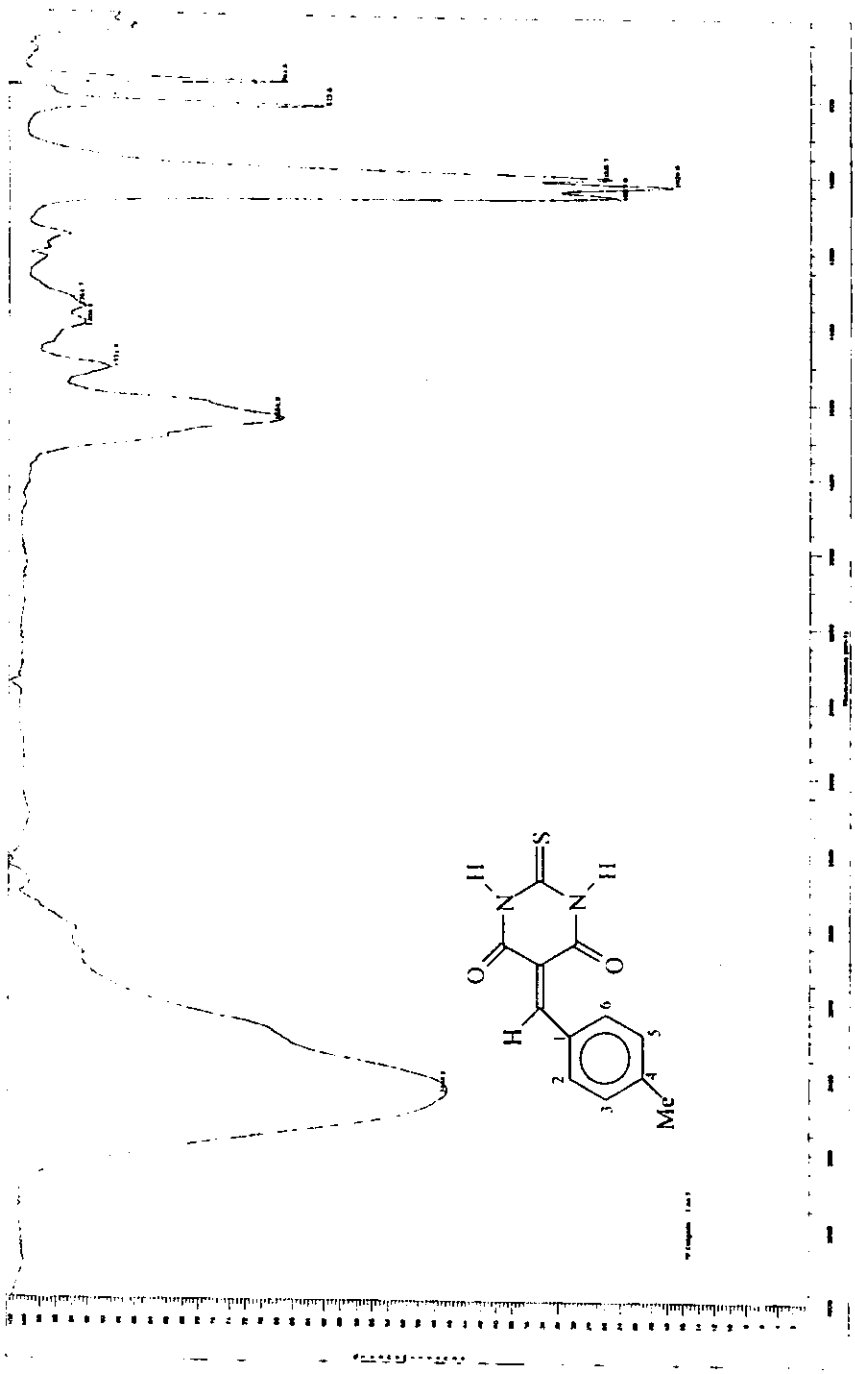
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



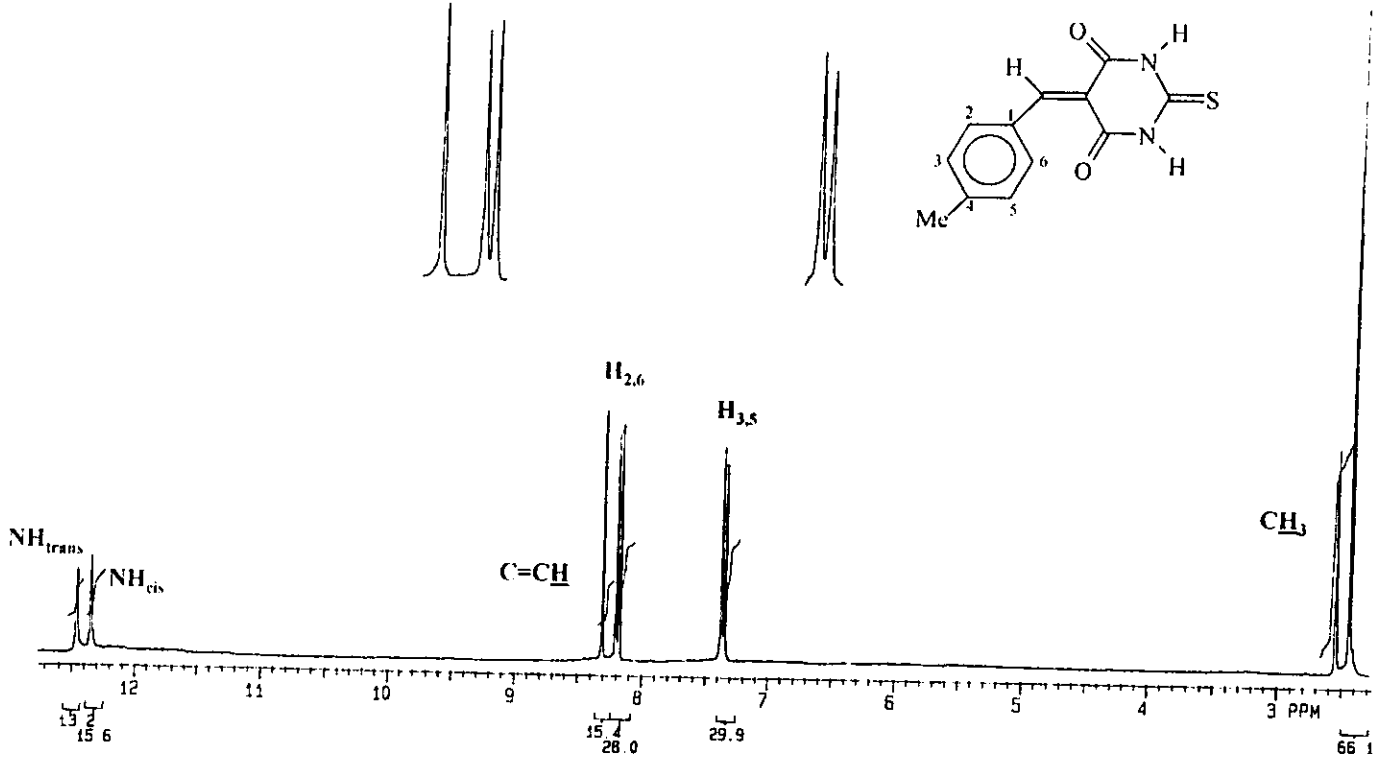
ESPECTRO 3c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico



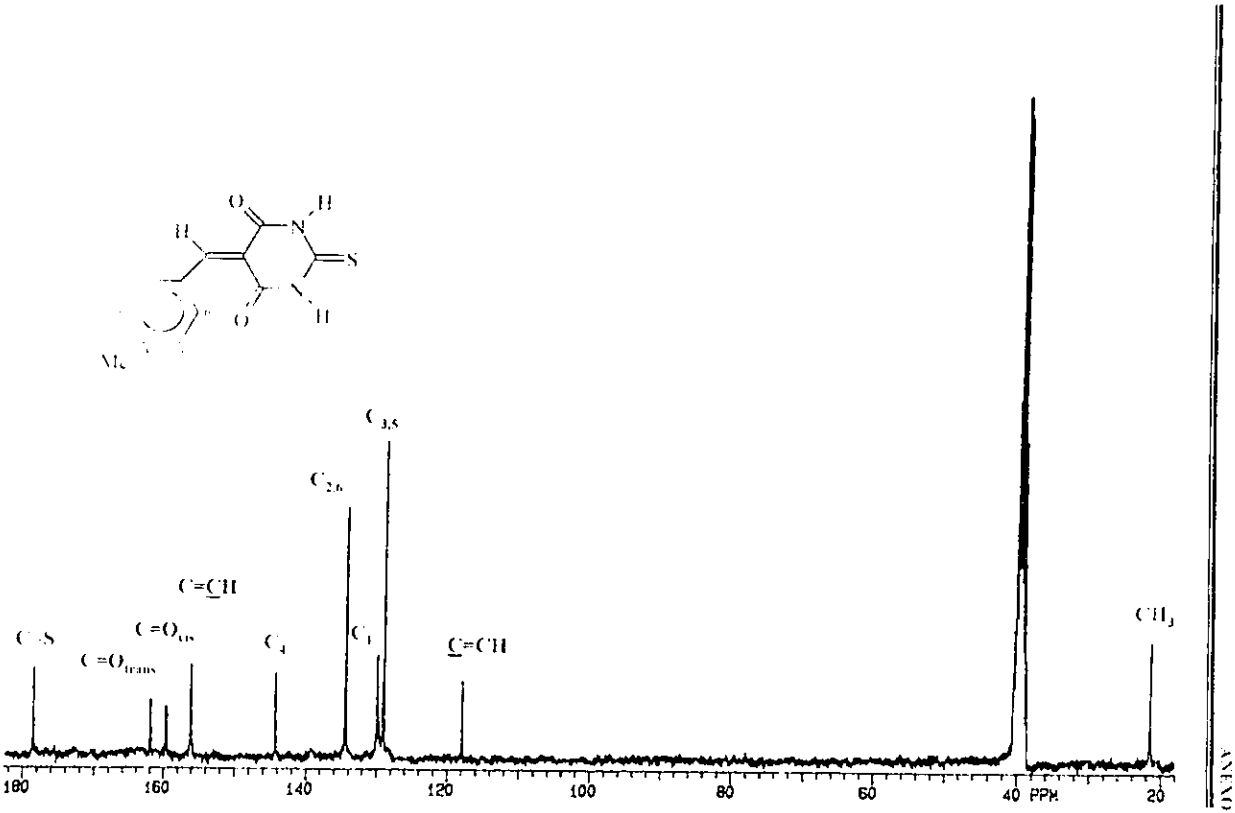
ESPECTRO 3d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(*p*-hidroxibenciliden)tiobarbitúrico



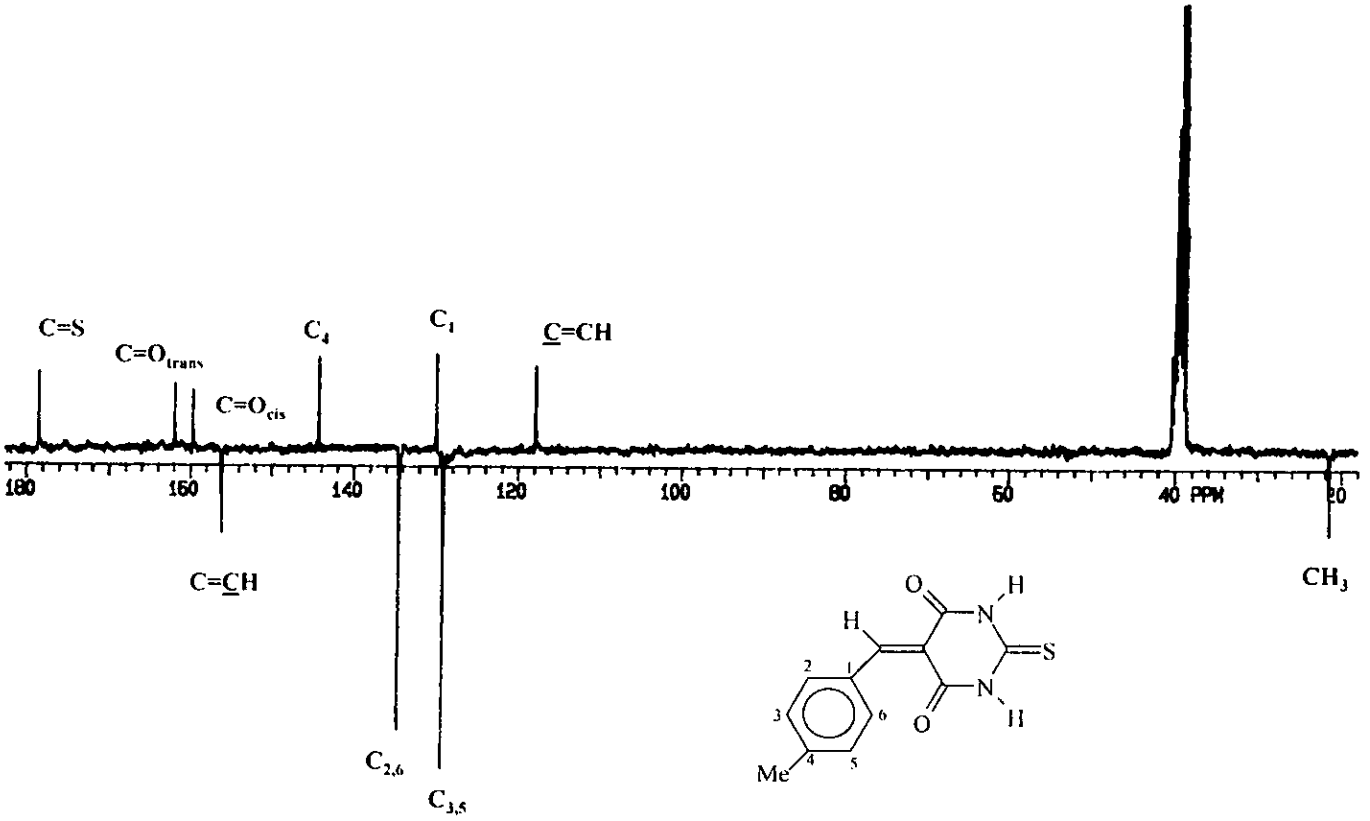
ESPECTRO 4a. Infrarrojo del Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico



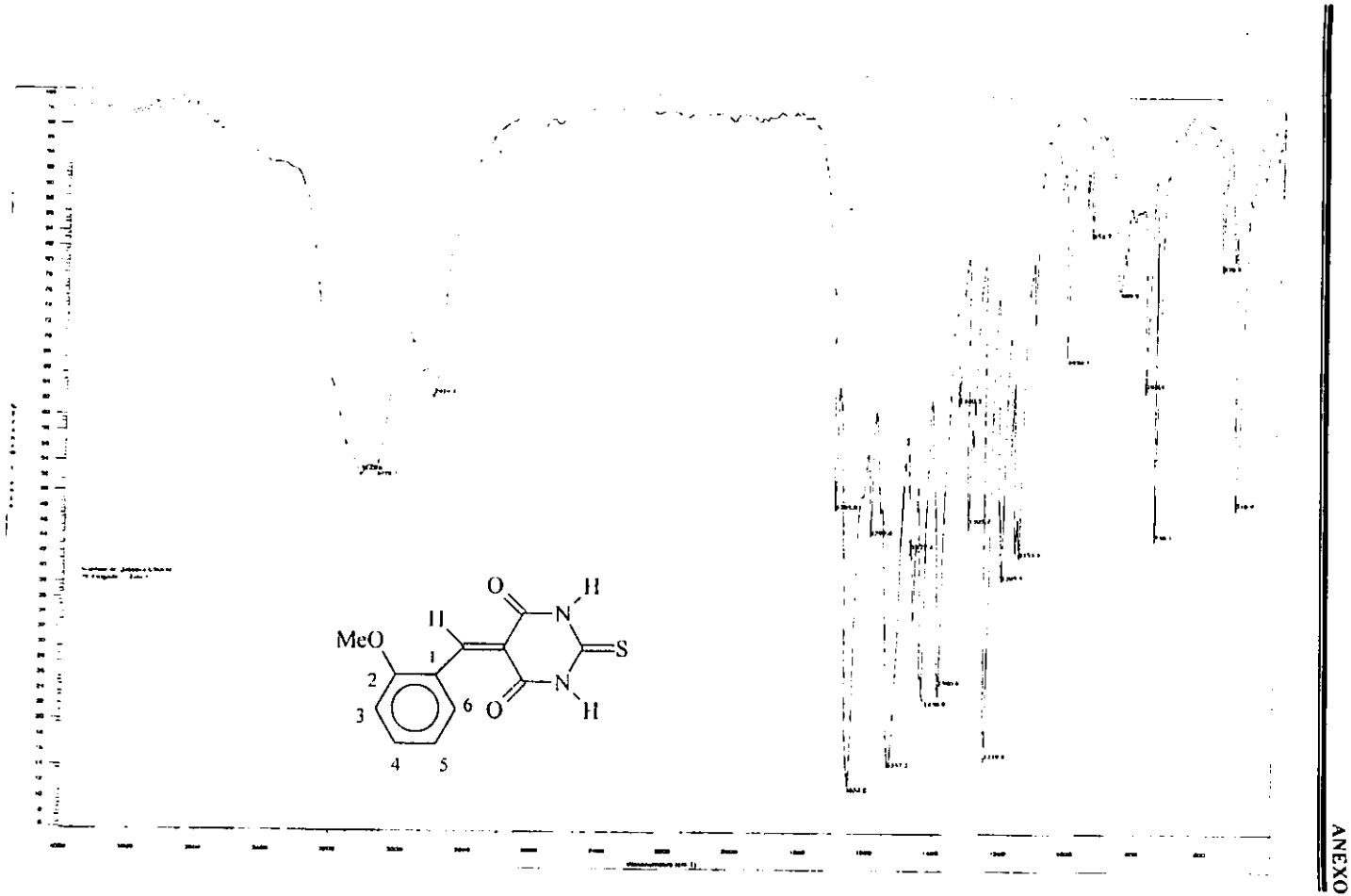
Espectro 4b. Resonancia magnética nuclear ^1H del Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico



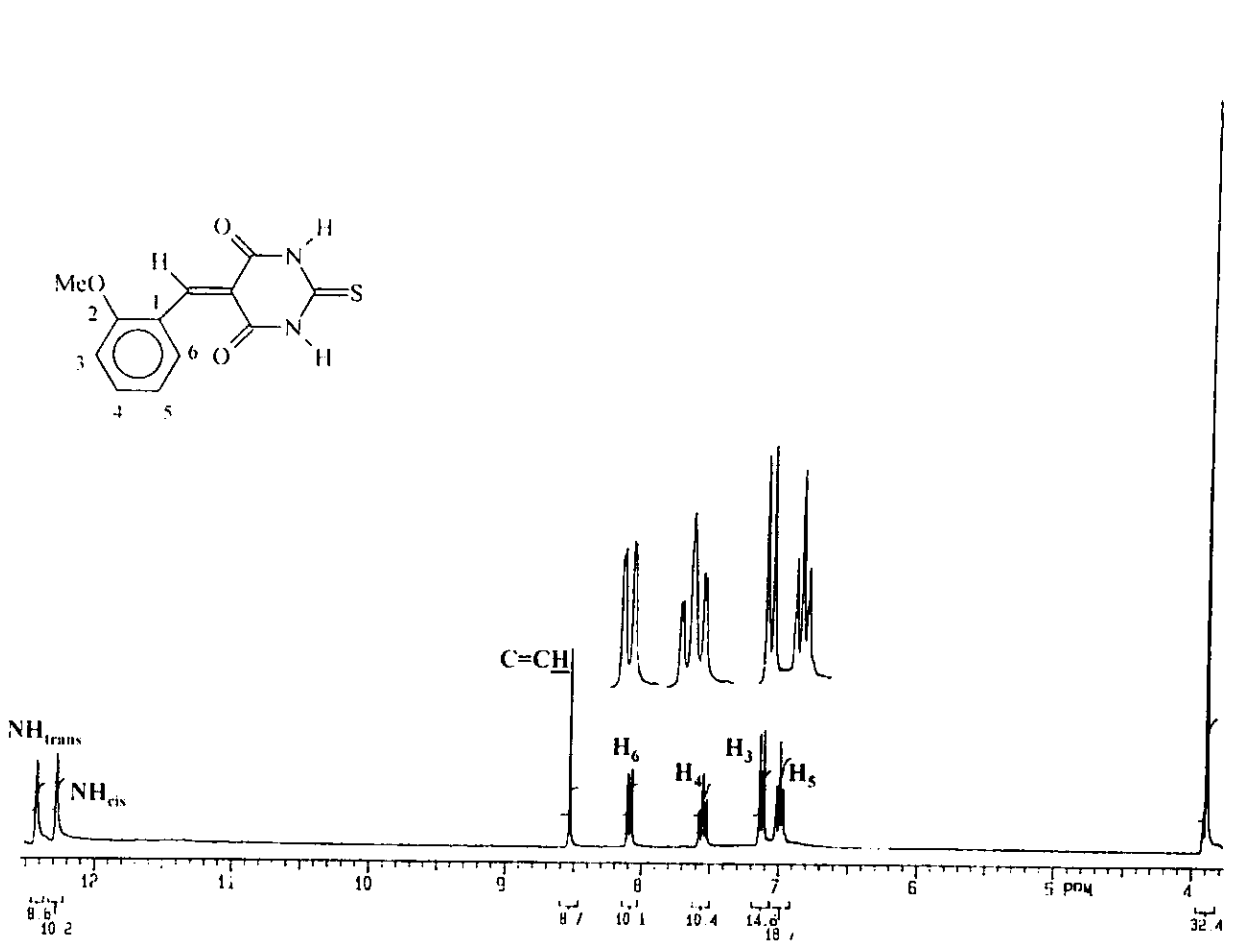
ESPECTRO 4c. Resonancia magnética nuclear ^{13}C del Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico



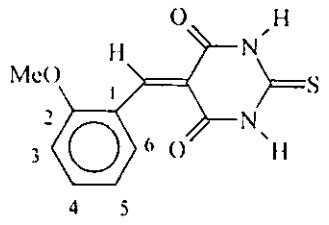
Espectro 4d. Resonancia magnética nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(*p*-metilbenciliden)tiobarbitúrico

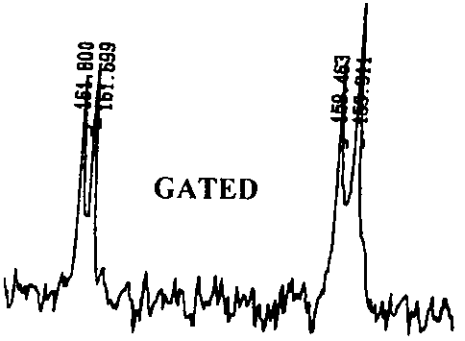


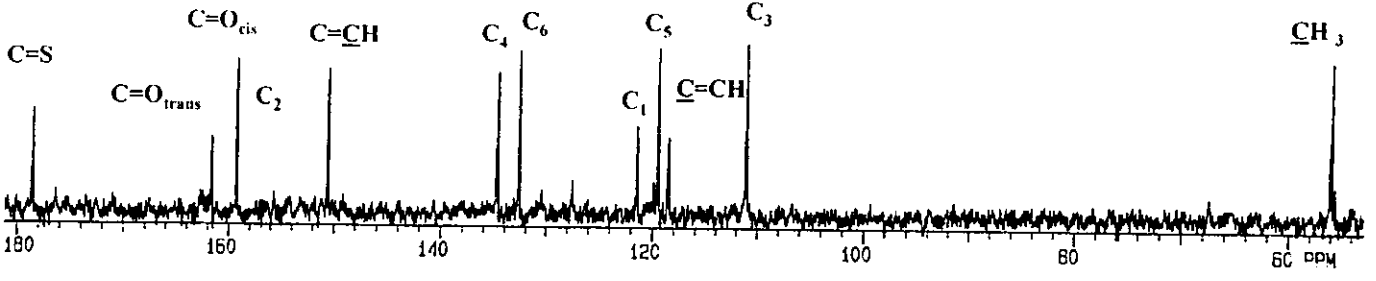
ESPECTRO 5a. Infrarrojo del Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.



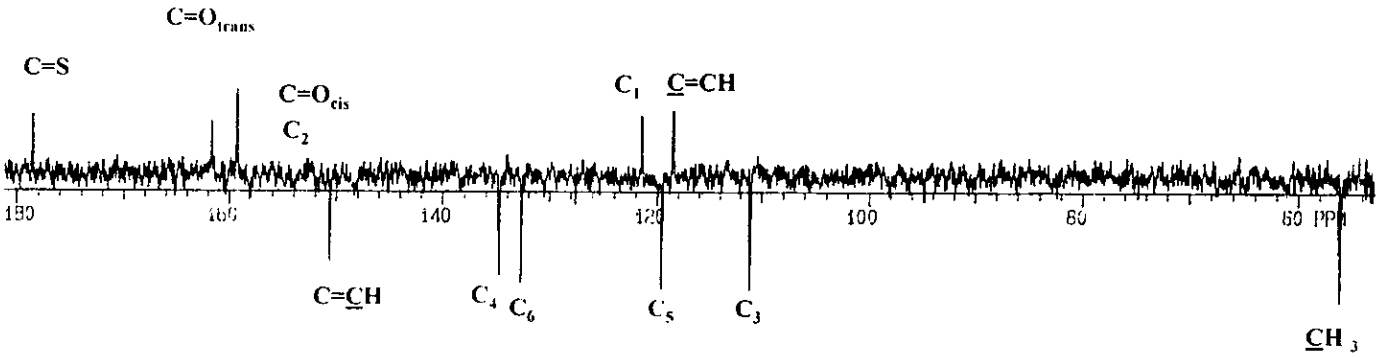
ESPECTRO 5b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico

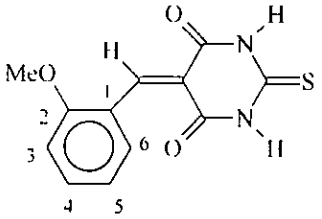




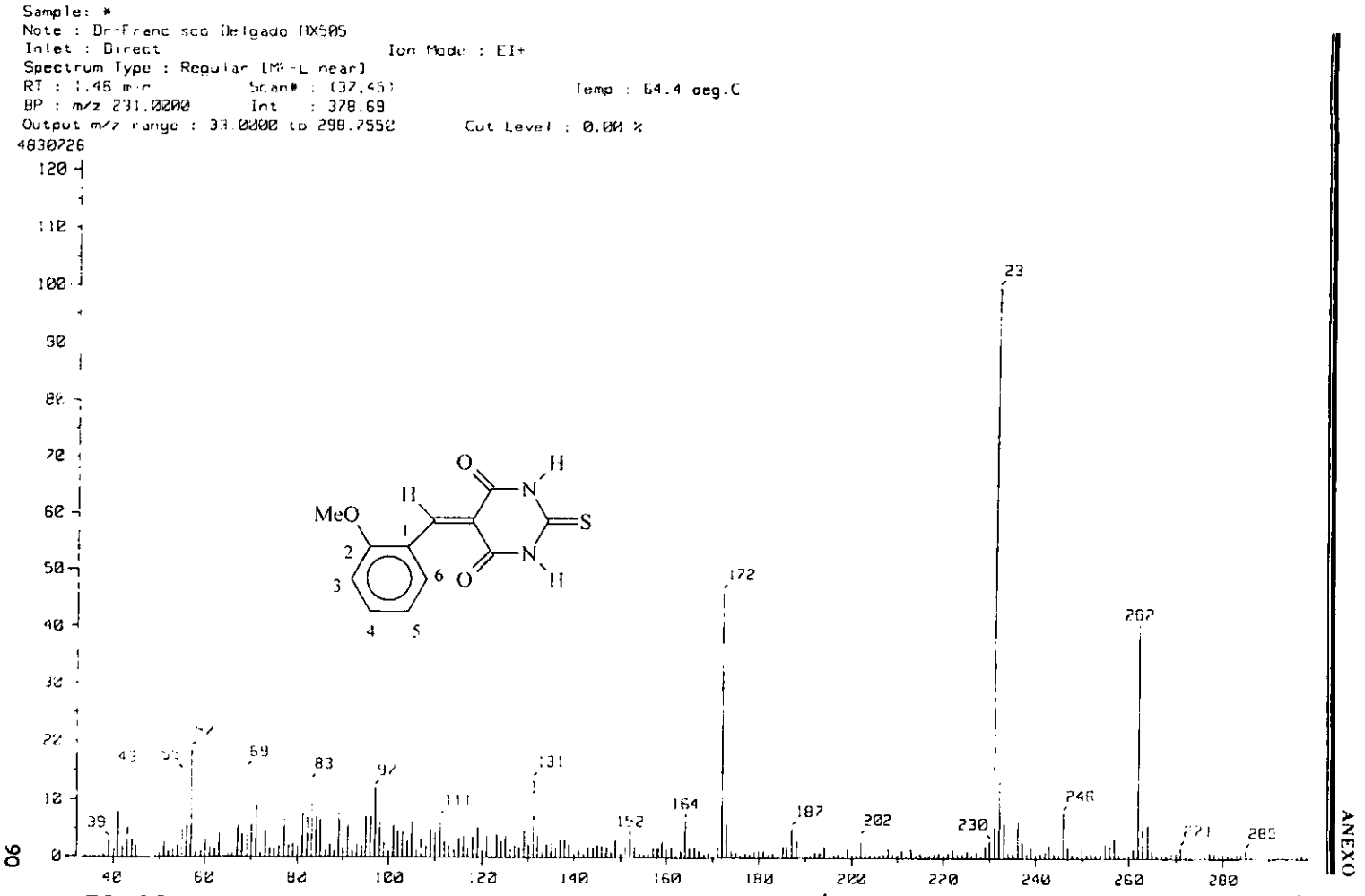


ESPECTRO 5c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C, GATED del Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.



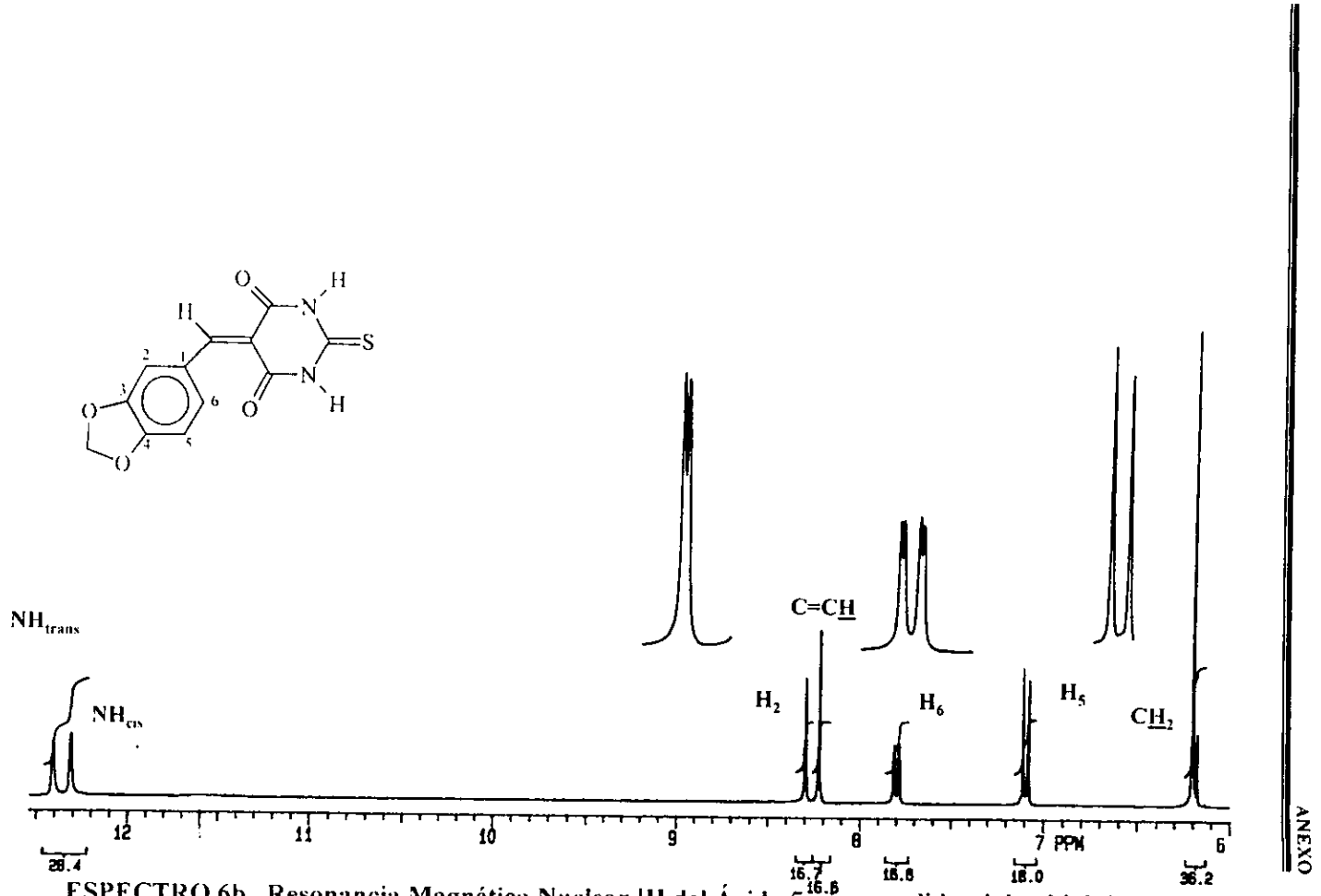


ESPECTRO 5d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitùrico

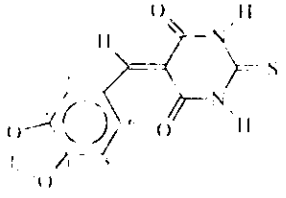


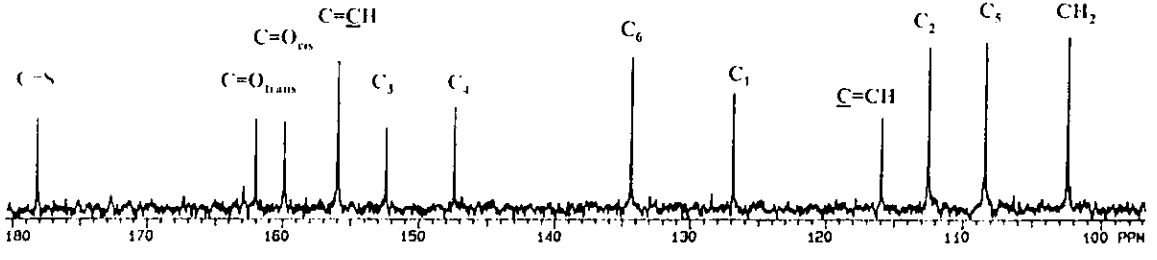
ESPECTRO 5e. Espectro de Masas por Impacto Electrónico del Ácido 5-(*o*-metoxibenciliden)tiobarbitúrico.

ESPECTRO 6a. Infrarrojo del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico

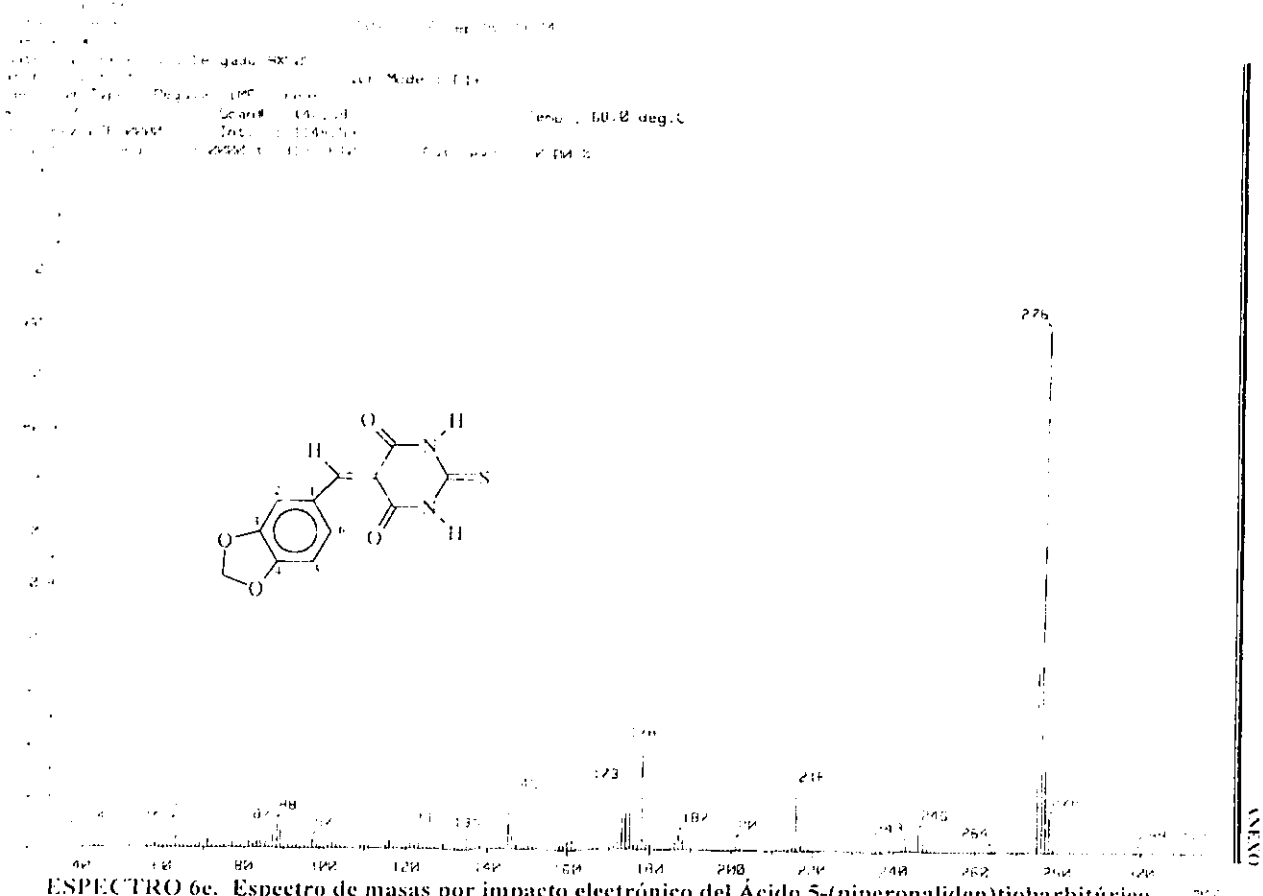


ESPECTRO 6b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico



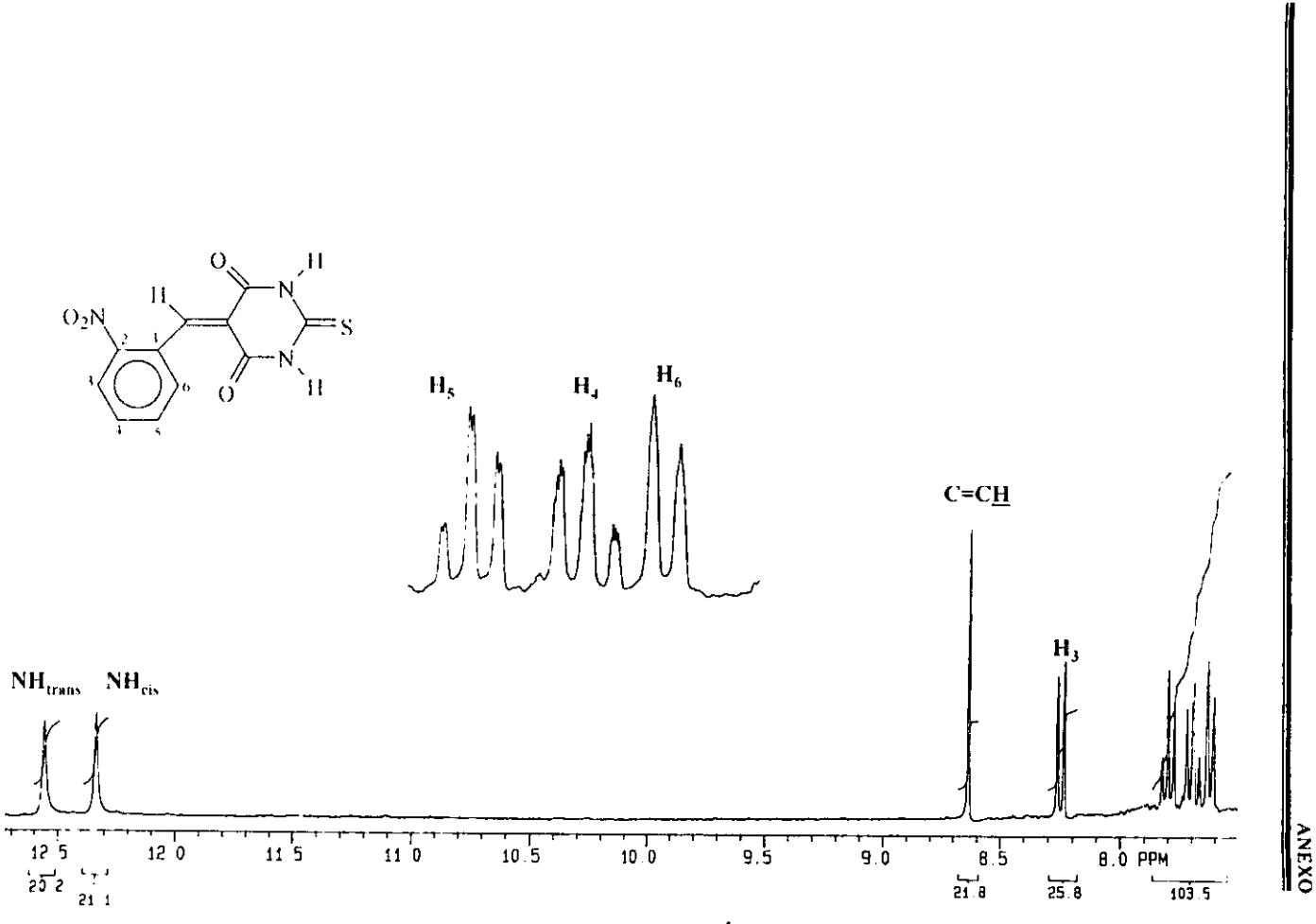


ESPECTRO 6c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Ácido 5-piperonalidentiobarbitúrico

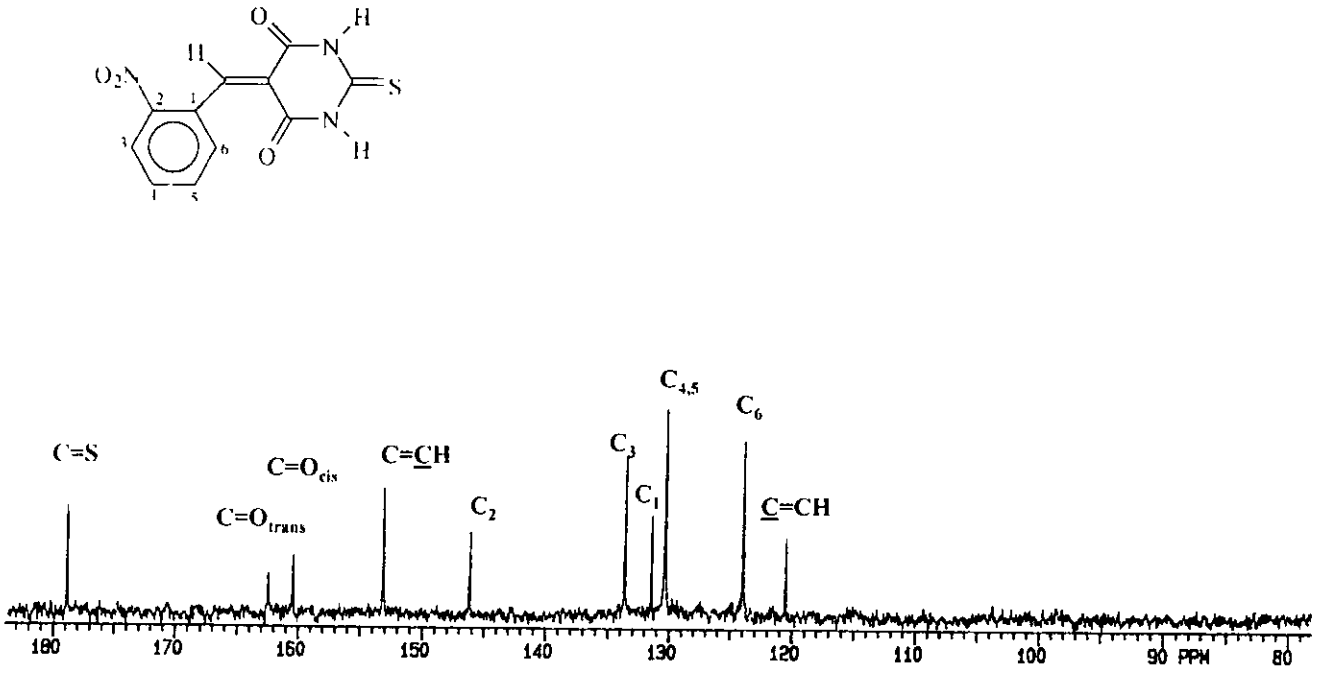


ESPECTRO 6e. Espectro de masas por impacto electrónico del Ácido 5-(piperonaliden)tiobarbitúrico

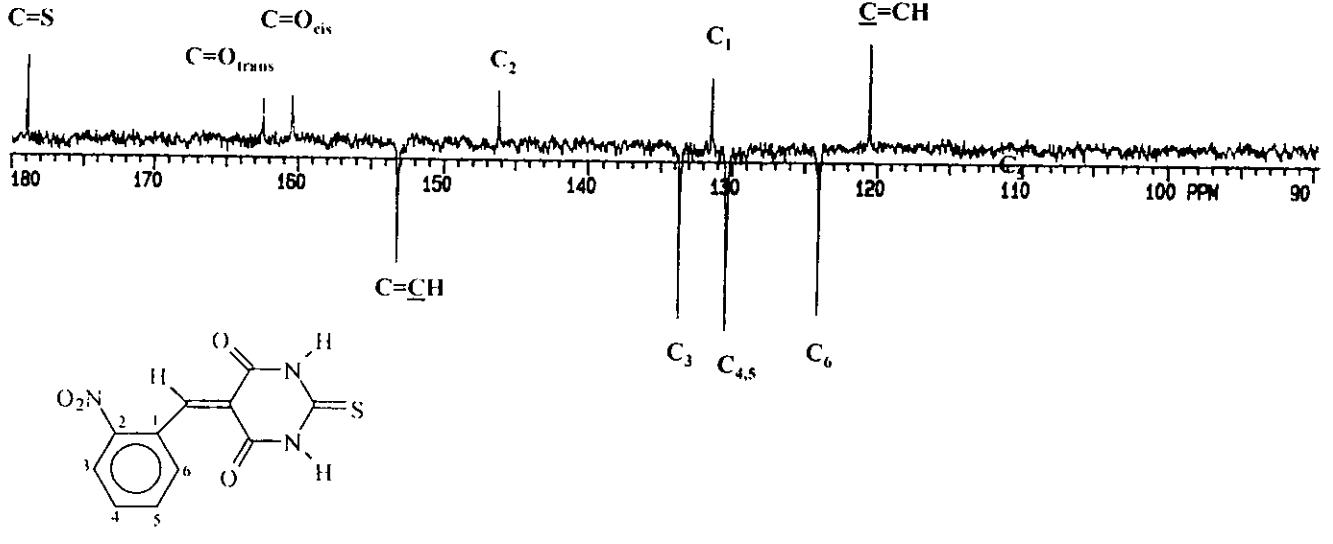
ESPECTRO 7a. Infrarrojo del Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbitúrico



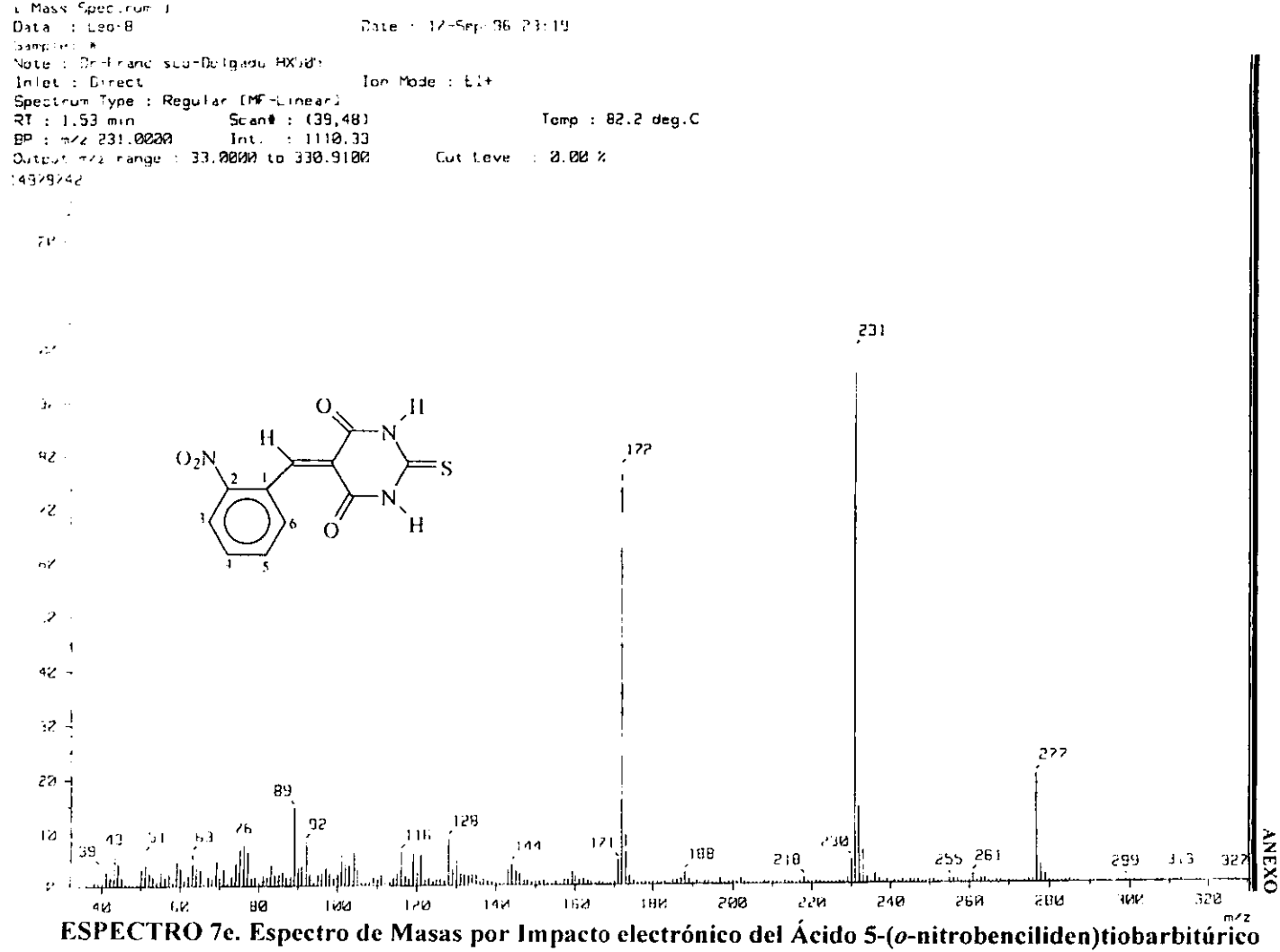
ESPECTRO 7b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbitúrico



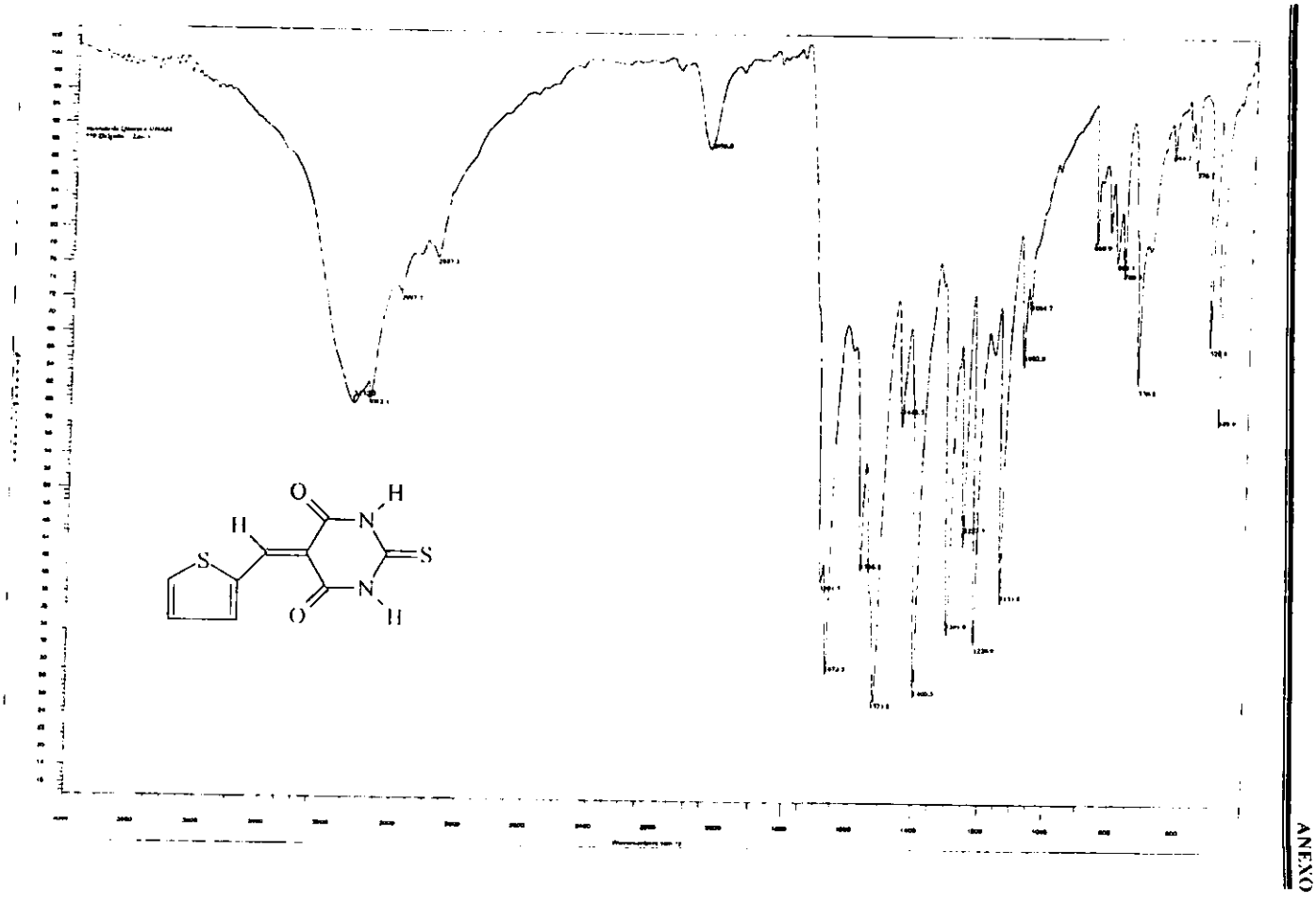
ESPECTRO 7c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbitúrico



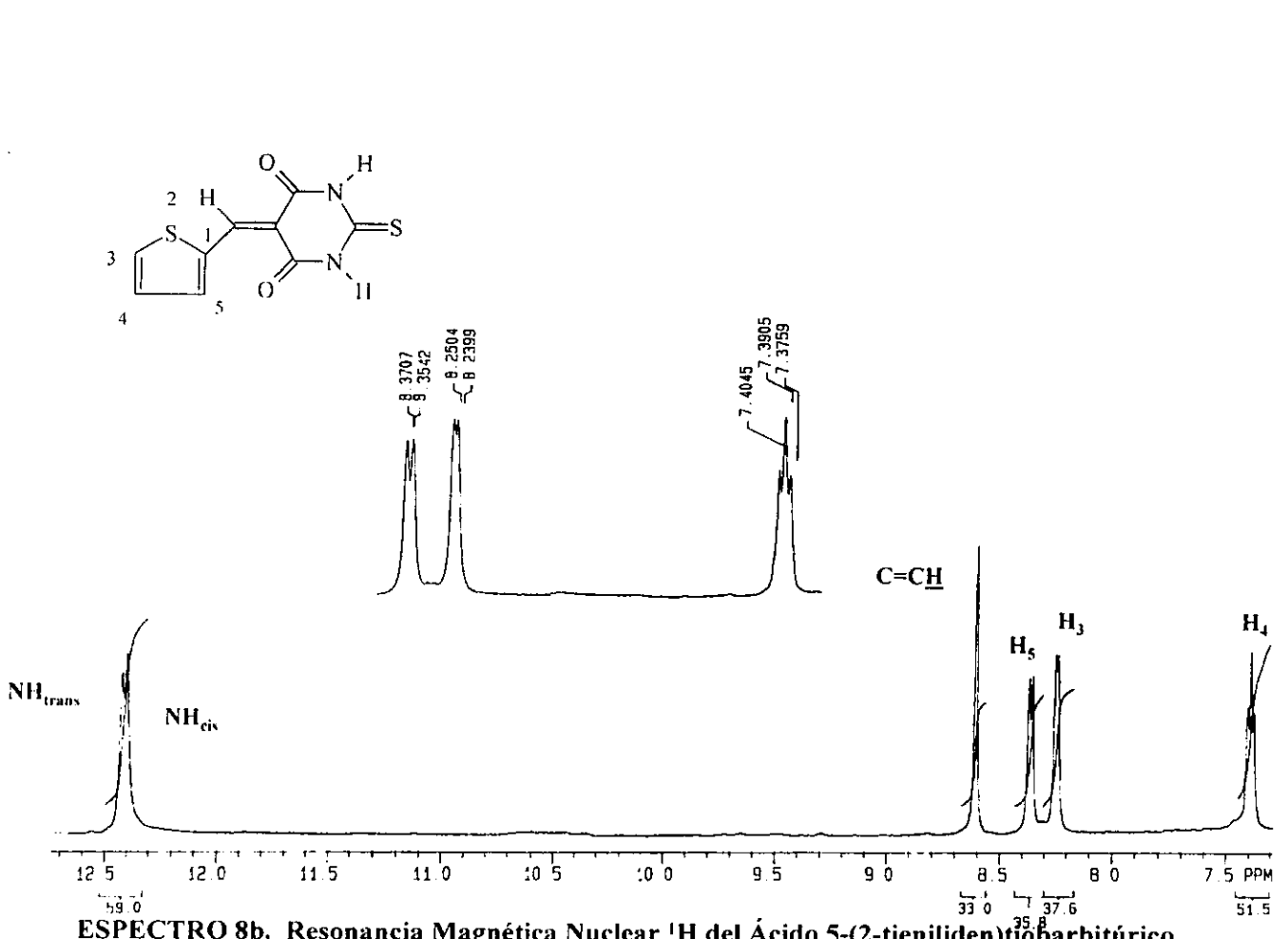
ESPECTRO 7d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbitúrico



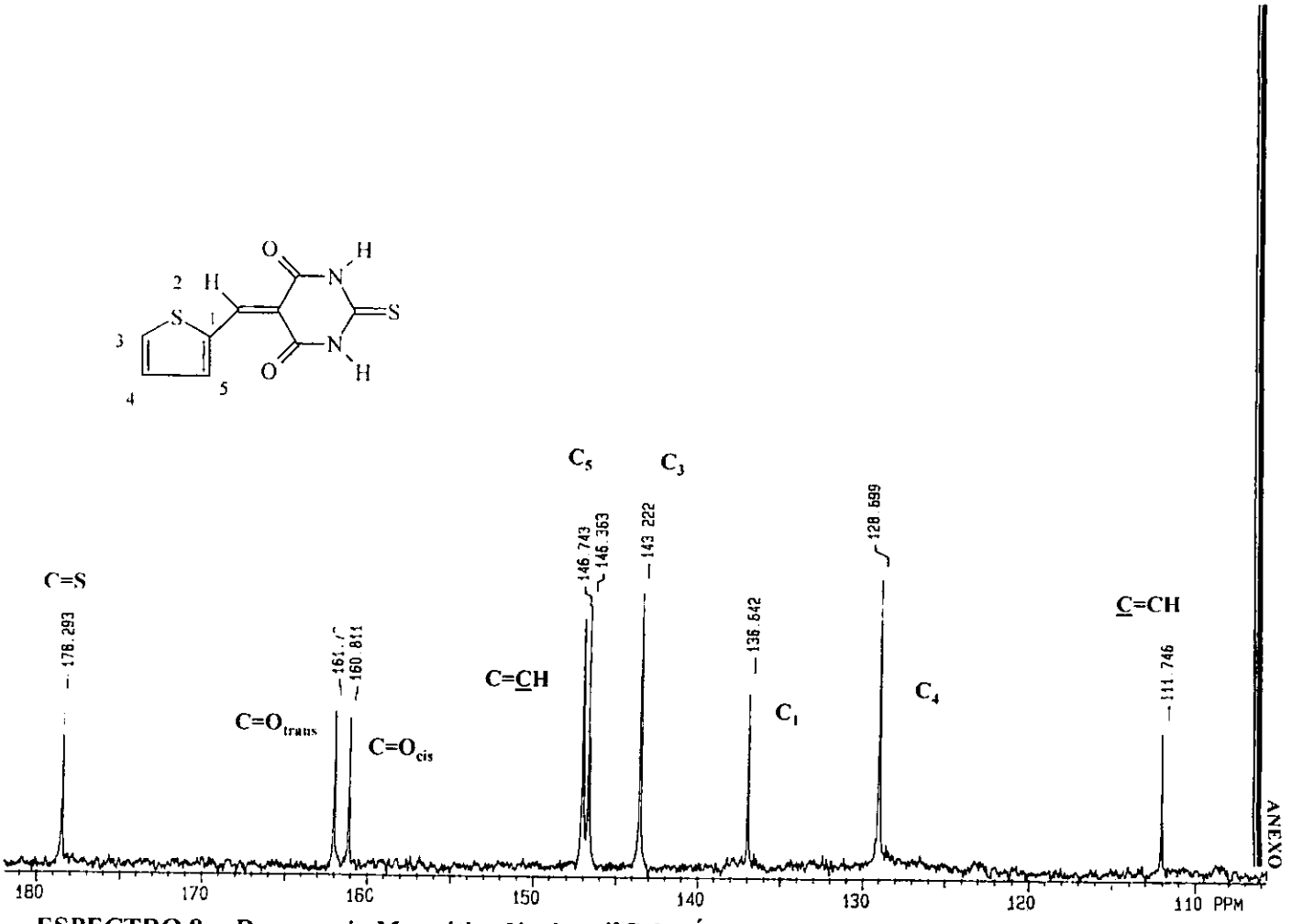
ESPECTRO 7e. Espectro de Masas por Impacto electrónico del Ácido 5-(*o*-nitrobenciliden)tiobarbitúrico



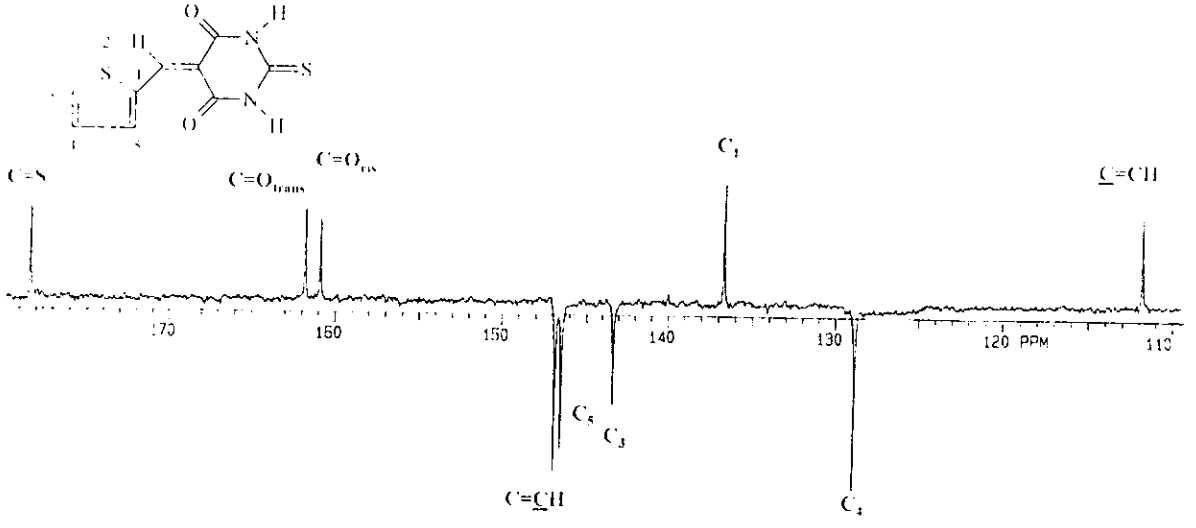
ESPECTRO 8a. Infrarrojo del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico



ESPECTRO 8b. Resonancia Magnética Nuclear ^1H del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico



ESPECTRO 8c. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C del Ácido 5-(2-tieniliden)tiobarbitúrico



ESPECTRO 8d. Resonancia Magnética Nuclear ^{13}C APT del Ácido 5-(2-tenilíden)tiobarbitúrico