



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN.

CAMPO 1

**SÍNTESIS DE α -CETOTIOAMIDAS A PARTIR DE
ACETOFENONAS SUSTITUIDAS EN 4' CON GRUPO
ELECTRODONADOR**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A N :

**ESCOBAR QUIROZ INGRID NAYELI
NAVARRO MIGUEL JUANA DANIELA**

ASESORES

DR. PENIERES CARRILLO JOSÉ GUILLERMO
cDR. VALDEZ ROJAS JOSÉ ERNESTO

CUAUTILÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN



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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
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 revisamos la Tesis:

Síntesis de acetotioamidas a partir de acetofenonas sustituidas en
4' con grupo electrodonador.

que presenta la pasante: Ingrid Nayeli Escobar Quiroz
con número de cuenta: 40602586-7 para obtener el título de:
Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Junio de 2010

PRESIDENTE	<u>Dr. José Guillermo Penieres Carrillo</u>	
VOCAL	<u>MC. Georgina E. Espinosa Pérez</u>	
SECRETARIO	<u>Q. Aurora Karina Franco Francisco</u>	
PRIMER SUPLENTE	<u>Q. José Guadalupe García Estrada</u>	
SEGUNDO SUPLENTE	<u>MC. Judith García Arellanes</u>	



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



DEPARTAMENTO DE
EXAMENES PROFESIONALES

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
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 revisamos la Tesis :

Síntesis de -cetotioamidas a partir de acetofenonas sustituidas en
4' con grupo electrodonador.

que presenta la pasante: Juana Daniela Navarro Miguel
con número de cuenta: 40607302-6 para obtener el título de :
Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en
el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 11 de Junio de 2010

PRESIDENTE Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

VOCAL MC. Georgina E. Espinosa Pérez

SECRETARIO Q. Aurora Karina Franco Francisco

PRIMER SUPLENTE Q. José Guadalupe García Estrada

SEGUNDO SUPLENTE MC. Judith García Arellanes

**SÍNTESIS DE α -CETOTIOAMIDAS
A PARTIR DE ACETOFENONAS
SUSTITUIDAS EN 4' CON GRUPO
ELECTRODONADOR**

Este trabajo se realizó en las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores
Cuatitlán – UNAM, en el Área de Investigación de Química Orgánica, laboratorio L-121.

Este trabajo se realizó con financiamiento de DGAPA-UNAM Proyecto IN207208-3.

AGRADECIMIENTOS

Ingrid:

A todos los que se han tenido una participación en mi vida.

Familia Amigos Profesores

Daniela:

A mis padres por el apoyo incondicional que siempre me han brindado.

También a aquellas personas con las que he contado a lo largo de mi vida.

Gracias.

Ambas:

UNAM

FESC

cDr. José Ernesto Valdez Rojas por su guía y EM

Señor Draucín Jiménez del taller de vidrio de la FESC-C1

cDr. Hulme Ríos Guerra del equipo de RMN de la FESC-C1

cQ. Josué Solís Huitrón de FESC-C1 y CINESTAV por los EM logrados

Dr. J. López (IQ) por los espectros IR

R. A. Toscano por RX

A la DGPA-UNAM por las becas en el Proyecto IN207208-3

Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

M. en C. Georgina E. Espinosa Pérez

M. en C. Judith García Arellanes

Q. Aurora Karina Franco Francisco

M. en C. José Guadalupe García Estrada

*El auténtico conservacionista es alguien que sabe que
el mundo no es una herencia de tus padres,
sino un préstamo de tus hijos.*

J. J. AUDUBON (1800)

ÍNDICE

1	Resumen
3	Introducción
5	Generalidades
5	Energías alternativas
5	Espectro electromagnético
6	Infrarrojo
9	Aplicaciones de la radiación infrarroja
11	Energía de microondas
14	Aplicaciones de la energía de microondas
16	Energía ultrasónica
19	Aplicaciones de la energía de ultrasonido
21	Arcilla
22	Origen de las arcillas
23	Bentonita

24	Estructura química
26	Propiedades fisicoquímicas
28	Acidez de la bentonita
29	Importancia de la aplicación de las arcillas en reacciones orgánicas
30	Usos de la bentonita en las reacciones orgánicas
32	Química Verde
36	Tioamidas
38	Tioamidas en bioquímica y medicina
41	Uso de las tioamidas en la agricultura
43	Antecedentes
60	Hipótesis
61	Objetivos
63	Materiales
67	Metodología Experimental
70	Resultados
94	Discusión de resultados

1 1 3 Conclusiones

1 1 5 Recomendaciones

1 1 6 Referencias

1 2 1 Apéndice 1

1 2 6 Apéndice 2

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de una serie de α -cetotioamidas sustituidas en posición 4' con grupo electrodonador (ciclohexilo y metoxilo), los cuales son candidatos a precursores de moléculas que puedan presentar actividad biológica.



La síntesis de las α -cetotioamidas se realizó bajo principios de la química verde, como lo son el uso de energías alternativas (infrarrojo -IR-, ultrasonido -US- y microondas -MO-); así como la ausencia de disolventes y el uso de un catalizador.

Cabe mencionar que las α -cetotioamidas han sido poco estudiadas en comparación con las tioamidas, sobre todo en la parte de su síntesis; a manera de ejemplo, tenemos los diferentes usos que presentan las tioamidas por su actividad biológica, agente de protección de las plantas o como medicamentos; también son aplicadas como agentes de vulcanización y flotación, aditivos en aceites y grasas lubricantes, inclusive, un interesante ligante en química de coordinación; se espera que los nuevos productos sintetizados puedan presentar algunas de estas características mencionadas.

En las síntesis de las α -cetotioamidas sustituidas en posición 4' con grupo electrodonador, se obtuvo que las mejores fuentes de energía son el uso de energía de US y de MO como fuente de activación para la reacción, así como el mejor tiempo de reacción es de 90 y 45 min, respectivamente, para los mejores rendimientos.

La parte negativa en estas síntesis fue la purificación de estos nuevos productos, puesto que es bastante laborioso para lograr una alta pureza.

INTRODUCCIÓN

Durante milenios las personas se han dedicado al estudio de su entorno, cómo funciona la naturaleza y de qué forma la podemos aprovechar, cómo funciona el cuerpo humano y cómo protegerlo.

3

La ciencia engloba una variedad de información, la cual se ha agrupado en diferentes vertientes del conocimiento, de entre éstas se encuentra la química, una ciencia dedicada a la constitución de la materia, su interacción y transformación. Además, la misma química, se vuelve a fraccionar en diversos campos, para poder profundizar en cada uno de ellos, de aquí se desprende la química orgánica, rama encargada del estudio de la química de los compuestos con carbono, el cual debe encontrarse enlazado a hidrógeno y/o algunos heteroátomos, como el oxígeno, nitrógeno y azufre, entre otros, para ser estudiado en esta rama.

Pero ninguna rama de la química, o ciencia, está excluida de las demás, de hecho, interactúan de manera complementaria, recordemos que se ha dividido la ciencia en diferentes estudios para un mejor entendimiento al especializarse en una parte de ésta. Lo anterior se pone de manifiesto en la complementariedad de la química orgánica y la bioquímica, pues lo que se descubre en la bioquímica se puede explicar mediante la química orgánica, pues son compuestos de éste tipo los encargados de la estructura y funcionamiento del cuerpo.

Siguiendo con el esquema anterior, las enfermedades han aquejado a la humanidad desde su existencia, pues nos vemos confrontados a factores externos que son capaces de traspasar las barreras naturales que poseemos y de esta manera afectan el equilibrio que nos mantiene saludables, y son los fármacos de origen orgánico, los que nos dan alivio.



La presente tesis propone una novedosa ruta sintética que sea de fácil implementación, así como de alto rendimiento para la síntesis de α -cetotioamidas; ésta propuesta viene enmarcada en las condiciones de reacción suave y amigable con el ambiente.

Como se verá adelante, las α -cetotioamidas pueden presentar ventajas biológicas, al compararlas con moléculas análogas a ellas.

Se presentará una visión de las α -cetoamidas y su comparación con las tioamidas, también se realizará un recuento de las síntesis y usos de éstas más adelante; mientras que para las α -cetotioamidas, se cuenta con poca referencia bibliográfica, lo cual deja ver que es un tema abierto a la investigación y enfatiza la importancia de una nueva y sencilla metodología sintética.

GENERALIDADES

El uso de energías alternativas, como lo es infrarrojo (IR), microondas (MO) y ultrasonido (US), está determinado por la premura de aminorar el impacto ambiental que se suministra por las síntesis químicas que necesitan condiciones térmicas para poder alcanzar la energía de activación; se procede con el uso de una energía alternativa, teniendo como antecedente el uso de MO como sustituto de energía térmica para preparación de α -cetotioamidas.¹ Lo cual viene de la mano con la Química Verde; y para seguir bajo este régimen, no se requiere de disolventes como medio de reacción, por lo que se procurará, en nuestro caso, que una arcilla bentonítica provea medio un de reacción y catalizador, así como por la amina empleada (por estequiometría 7 veces mayor a las demás materias primas) pueda ser medio de reacción.²

ENERGÍAS ALTERNATIVAS

ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

La radiación electromagnética es una forma de energía la cual es descrita como ondas producidas por la oscilación de una carga eléctrica, formada por una componente eléctrica y una magnética.

Las ondas electromagnéticas cubren una gama de frecuencias o de longitudes de onda y pueden clasificarse según su principal fuente de producción de radiación y son representadas a una escala de frecuencias llamada espectro electromagnético, representado en la figura 1.

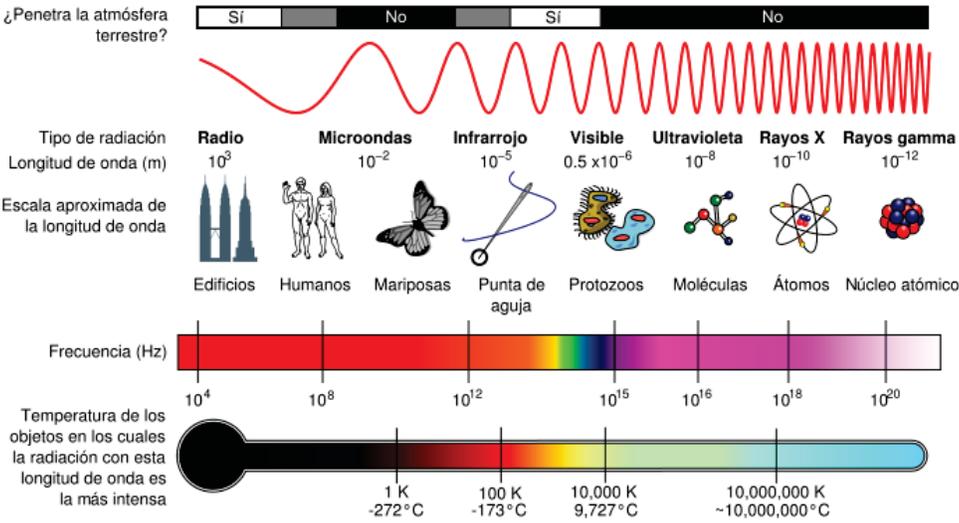


Figura 1. Representación del espectro electromagnético¹

INFRARROJO

Dentro de las fuentes de energía alternativas a la térmica convencional, utilizadas en síntesis orgánica, se encuentra la energía infrarroja (IR).

¹ Figura tomada de Wikipedia

En 1800, el astrónomo alemán William Herschel descubrió la luz IR. Estudiando los efectos del calor sobre los colores del espectro óptico, encontró que la temperatura en los colores crecía según iba del violeta al rojo. Herschel también descubrió que la temperatura continuaba a crecer más allá del color rojo, entrando una región de luz invisible que él llamó "infrarrojo".



La región del infrarrojo (del latín *infra*, quiere decir debajo del rojo) del espectro electromagnético, corresponde a las frecuencias que van desde la región del extremo rojo del espectro visible hasta el de la región de microondas. La acción primaria de la radiación IR es el calor o la radiación térmica.

Una de las características de la luz infrarroja lejana es su habilidad de calentar un objeto directamente sin subir la temperatura del aire que rodea el objeto. En términos técnicos, esto se llama conversión directa de la luz. Puede ser que este fenómeno se demuestre mejor en el exterior, en un día soleado de verano, cuando una nube grande tapa el Sol. En la sombra, no te sientes tan acalorado como cuando estabas expuesto directamente a la energía del Sol. La temperatura del aire no es más fresca que antes de que la nube ensombreciera el Sol, pero poniéndose entre tú y el Sol, la nube ha bloqueado los rayos infrarrojos lejanos del Sol y ya no te alcanzan. Por eso te sientes más fresco aunque pensándolo bien, la temperatura del aire que te rodea no ha cambiado.³

El intervalo de radiación IR se divide en tres regiones:

Tabla 1. Regiones del infrarrojo

Región	Longitud de onda (m)
Infrarrojo lejano	3×10^{-3} a 3×10^{-5}
Infrarrojo medio	3×10^{-5} a 3×10^{-6}
Infrarrojo cercano	3×10^{-6} a 7.8×10^{-7}

8

El término IR cercano se refiere a la parte del espectro IR que se encuentra más próxima a la luz visible y el IR lejano implica a la región cercana a las microondas.

La radiación IR es capaz de generar varios tipos de movimientos internos en una molécula orgánica cuando son expuestas. De estos movimientos, se puede hacer una clasificación en extensiones (figura 2) y flexiones, entendiéndose la primera al cambio continuo en la distancia interatómica a lo largo de los ejes de enlace, pero sin presentar cambios de ángulos, siendo simétricos y asimétricos.



Figura 2. Movimiento de extensión²

² Figura 2 y 3 tomadas de Referencia 21

Las vibraciones dadas por flexión se caracterizan por presentar cambios en los ángulos de los enlaces y se pueden clasificar en cuatro tipos: oscilaciones en el plano, tijereteo, sacudida y torsión, figura 3. Esto se traduce en un incremento energético dentro de los sistemas, que favorece la ruptura y formación de enlaces, además de la producción de calor y, por consiguiente, un incremento de la temperatura de los sistemas expuestos a la energía IR.

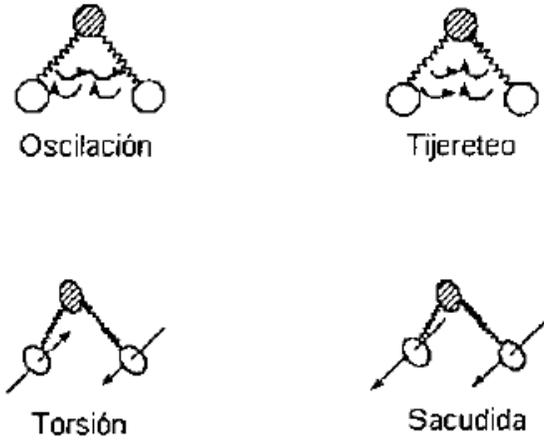


Figura 3. Movimientos de flexión

APLICACIONES DE LA RADIACIÓN IR

Mientras que la gente sigue buscando cremas solares para protegerse de los dañinos rayos ultravioleta del Sol, más y más individuos están acogidos a las nuevas tecnologías para poder beneficiarse de la fuerza de la luz IR lejana (o térmica) en casa, en su tiempo libre. Más conocido entre los productos de consumo que aprovechan de esta tecnología está el sauna IR o habitáculo de terapia calorífica.



Figura 4. Sauna Infrarrojo³

El valor de la luz IR lejana para nuestra salud no debe de ser subestimada. Penetrando tan profundo como 3 hasta 4 cm dentro de nuestros cuerpos, los rayos IR lejanos mejoran la circulación de la sangre, estimulan las endorfinas, bajan el ácido láctico, matan ciertos tipos de parásitos y bacterias, y queman calorías. Con la profunda penetración de energía IR lejana para inducir terapéuticamente temperaturas corporales más altas, ayuda a combatir infecciones y hasta el cáncer. Este argumento está sostenido por el mismo cuerpo humano, que irradia energía infrarroja para calentarse y para reparar los tejidos (recordar que la radiación IR es emitida por cualquier cuerpo cuya temperatura sea mayor que 0 K, es decir, $-273,15\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Otros usos de energía IR han resultado en secadores de cabello, masajes para los pies, almohadas e incluso vendajes para caballos. También, hay cuadros y papel de pared que emiten rayos infrarrojos lejanos que combaten el moho, otro ejemplo son los hornos infrarrojos lejanos de los que se dice matan la bacteria *E. coli*. También se utilizan para

³ Figura tomada de Referencia 3

promover el crecimiento de las plantas, purifica aire contaminado, mantener recién nacidos calientes en los hospitales, tratamiento de atletas lesionados e incluso estimular el crecimiento de cabello nuevo.

Un uso muy común es el que hacen los comandos a distancia (control remoto) que generalmente utilizan los IR en vez de ondas de radio, ya que no interfieren con otras señales como las de televisión; también se utilizan para comunicar a corta distancia las computadoras con sus periféricos y la luz utilizada en las fibras ópticas es generalmente de IR.⁴

ENERGÍA DE MICROONDAS

La energía de microondas (MO) es un fenómeno natural que ocurre cuando la corriente eléctrica fluye a través de un conductor.

Las MO son una forma de radiación electromagnética que es muy similar a la luz solar y a las ondas de radio, es decir, de longitud mayor a las ultravioleta pero menor que las de radio, las frecuencias que abarca se encuentran entre 1 GHz y 300 GHz.

Al incidir sobre un cuerpo la radiación de tipo MO, se ve afectada la rotación de las moléculas de la sustancia que lo forma, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable.

La energía de MO consiste en un campo eléctrico y un campo magnético, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia, con la que dicha radiación entra en contacto.⁵

En el caso de la radiación de MO, la interacción con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa o por extensión de un determinado medio de reacción. Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, el resultado es un sobrecalentamiento localizado de forma instantánea. Los dos mecanismos de transferencia de energía de la radiación de MO para conseguir el calentamiento de una muestra son la rotación dipolar y la conducción iónica.

La rotación dipolar es una interacción en la cual las moléculas polares intentan alinearse sobre sí mismas a medida que el campo eléctrico de la radiación MO cambia. El movimiento rotacional de la molécula intenta orientarse en la dirección del campo, consiguiendo de esta forma una transferencia de energía.

La conducción iónica se da cuando hay especies iónicas libres presentes en la disolución. El campo eléctrico genera un movimiento iónico mediante el cual las especies intentan orientarse al cambio del campo eléctrico de la radiación MO y, de forma análoga a la rotación dipolar, se produce un sobrecalentamiento.

La temperatura de la sustancia también afecta a la conductividad iónica, dado que la temperatura incrementa y la transferencia de energía llega a ser más eficiente. En química, la radiación de MO no afecta a la energía de activación, pero ayuda a alcanzarla más rápidamente (casi de forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.

La radiación de MO no influye en la orientación de las colisiones, ni en la energía de activación. Sin embargo, la energía MO afecta a los parámetros de temperatura descritos en la ecuación de Arrhenius:

$$K = Ae^{-E_a/RT}$$

Un incremento de la temperatura (debido al alto calentamiento instantáneo de las sustancias) causa un movimiento molecular más rápido, lo que repercute en un mayor número de colisiones.

Las ventajas prácticas de la aplicación industrial de esta técnica se pueden resumir en la lista que se relaciona a continuación:

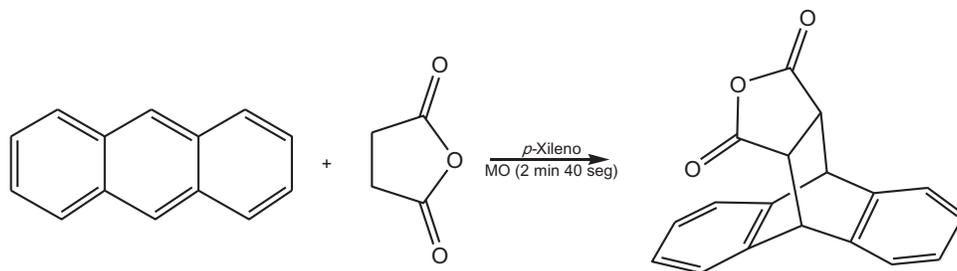
1. Tiene lugar un mecanismo de transferencia de energía en lugar de transferencia de calor, con las correspondientes ventajas económico-ecológicas.
2. Se produce un calentamiento selectivo y orientado del material.

3. El calentamiento es rápido, ya que se alcanzan mayores temperaturas, y por consiguiente velocidades de reacción más elevadas.
4. El calentamiento afecta directamente a las moléculas, lo que asegura una reducción de las reacciones secundarias, la síntesis de productos más puros y, por tanto, rendimientos más altos.
5. Los efectos térmicos son reversibles, ya que el calentamiento empieza desde el interior del material, lo que permite que la radiación microondas presente una mejor eficiencia que los métodos de calentamiento convencionales.
6. Los líquidos iónicos solubles en agua absorben radiación de MO de forma muy efectiva y, por consiguiente, reacciones basadas en este tipo de sustancias pueden ser calentadas rápidamente mediante radiación de MO.
7. El calentamiento por radiación de MO resulta una eficaz vía alternativa a los métodos convencionales respecto al ahorro energético, mejor rendimiento de las reacciones y mayor pureza de los productos. Este proceso representa un sistema basado en la química verde adaptado a la sostenibilidad del medio ambiente.

APLICACIONES DE LA ENERGÍA DE MICROONDAS

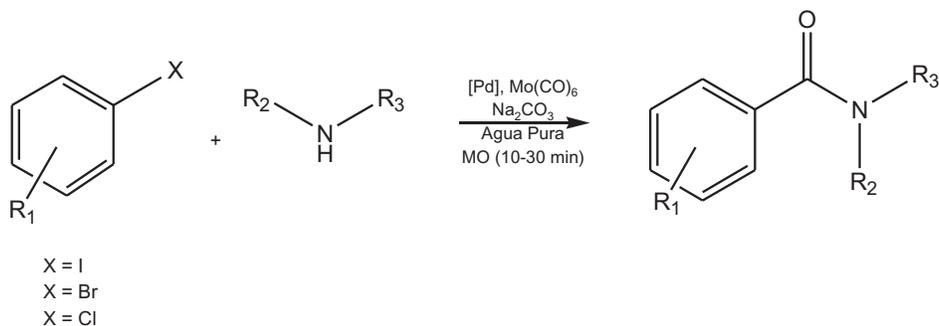
El horno de MO nos sirve para calentar, cocinar y descongelar alimentos. Su función es hacer rotar vigorosamente las moléculas de agua presentes en los alimentos y eso se traduce en calor: Los alimentos se calientan.⁶

En el campo químico, una de las reacciones de formación de anillos más conocidas y estudiadas es la de Diels-Alder (esquema 1), en la cual un dienófilo reacciona con un dieno para generar un compuesto cíclico de seis miembros. Es conocido el uso de microondas como fuente energética, en lugar de la energía térmica.⁷



Esquema 1. Reacción de Diels-Alder

También se ha usado el calentamiento de energía MO controlado como promotor en síntesis rápidas y directas para obtener benzamidas (esquema 2), a partir de arilhaluros en agua pura y su aminocarbonilación con $\text{Mo}(\text{CO})_6$ como fuente de CO con aminas secundarias y primarias, catalizadas por paladio y sin condiciones inertes, con tiempos de 15 minutos y con buenos rendimientos.⁸



Esquema 2. Aminocarbonilación de arilhaluros

La radiación por MO ha sido estudiada en los últimos años de forma efectiva en las siguientes reacciones de polimerización: Polimerizaciones de crecimiento de cadena, polimerizaciones por apertura de anillo, polimerizaciones radicalarias, modificaciones de polímeros y resinas termoestables.

ENERGÍA ULTRASÓNICA

Un hertzio significa un ciclo de compresión o expansión por cada segundo. Un sonido alcanza la clasificación de ultrasonido (US) si su frecuencia supera los 16 kilohertzios, que está fuera del rango normal del oído humano.⁹

Las fuentes que se utilizan en la actualidad para la generación de ondas ultrasónicas se obtienen de materiales como el cuarzo (cristales) o de cerámicas, como por ejemplo de titanato de bario. Estos materiales fundamentalmente presentan una propiedad que se denomina piezoelectricidad, y hace que al aplicar una tensión alterna a una pieza fabricada de este material, ésta comience a vibrar.

Cuando la frecuencia de la señal eléctrica aplicada coincide con la frecuencia de resonancia propia del material, éste puede llegar a producir las máximas contracciones y expansiones posibles, generando las ondas de presión altamente energéticas.¹⁰

Los efectos químicos producidos por el US son derivados de la creación, expansión y destrucción de burbujas pequeñas que aparecen cuando un líquido está siendo irradiado con US. Este fenómeno, llamado cavitación, genera temperaturas altas y presiones en los puntos microscópicos definidos dentro del líquido.

El líquido circundante enfría rápidamente estas partes del medio, por eso una gruta del tamaño de unas micras desaparece en menos de $1/1,000,000$ de segundo, es decir, instantáneamente.

La temperatura de cavitación varía desde 1,000 hasta 10,000 K, más frecuentemente en el rango 4,500-5,500 K. La energía acústica es mecánica (no cuántica) que se transforma en energía térmica. A diferencia de los procesos fotoquímicos, esa energía no se absorbe por las moléculas.

Existe un rango amplio de cavitación, por lo que en los trabajos relacionados con esta energía se debe detallar la explicación del equipo,¹¹ como se realizará en la parte experimental, más adelante en este trabajo.

Los generadores de ultrasonidos eficientes de alta intensidad de laboratorio poseen unas longitudes de onda comprendidas entre los 10 cm y una centésima de mm. Ello significa que su tamaño es muy superior al de las moléculas, por lo que sus efectos no pueden

ejercitarse a través de una interacción física directa entre las ondas y las moléculas que son alcanzadas por ellas.

En teoría, las ondas de ultrasonidos pasan al líquido donde el ciclo de expansión produce una presión tan negativa sobre el líquido que hace que localmente se separen las moléculas del líquido, creando una cavidad. Usualmente, esto tiene lugar en los sitios previamente contaminados de la disolución, aquellos en los que existen pequeñas partículas o microburbujas. Las cavidades así formadas absorben la energía procedente de las ondas ultrasónicas y se forman más o menos rápidamente, según los diversos parámetros y circunstancias conocidos, hasta llegar a un límite. Todo ello es un mecanismo que sirve para concentrar, en forma de energía útil para la química, la energía difusa que portaba la onda ultrasónica.

La influencia de varios factores para el éxito de la aplicación del US puede ser resumido así:¹²

1. **Frecuencia.** El aumento de la frecuencia lleva al descenso de la producción e intensidad de cavitación de los líquidos. Este hecho puede ser explicado así: A frecuencias altas, el tiempo necesario para que una burbuja que aparece como resultado de la cavitación y crezca hasta tamaño suficiente para afectar a la fase líquida, es demasiado pequeño.
2. **Disolvente.** La cavitación produce efectos considerablemente menores en los líquidos viscosos o bien con valores de tensiones superficiales más altas.

3. **Temperatura.** El aumento de la temperatura permite llevar a cabo la cavitación a intensidades acústicas más bajas. Eso es una consecuencia del aumento de presión de vapor del disolvente con el aumento de la temperatura.
4. **Aplicación de gases.** Si se aplican gases (poco o muy solubles en el disolvente), la intensidad de la cavitación disminuye debido a la formación de un gran número de núcleos adicionales en el sistema.
5. **Presión externa.** El aumento de la presión externa lleva al aumento de la intensidad de destrucción de burbujas de cavitación, o sea los efectos del US en este caso son más rápidos y más violentos en comparación con la presión normal.
6. **Intensidad.** En general, el aumento de la intensidad del US fortalece los efectos producidos.

APLICACIONES DE LA ENERGÍA DE ULTRASONIDO

Los usos clásicos del US son soldadores y perforadores ultrasónicos, sonares usados en pesca y navegación, examen de materiales industriales mediante ecopulsos, emulsionado de cosméticos y alimentos, diferentes tipos de ecografías médicas como las utilizadas en la exploración de mujeres embarazadas o en exámenes de diagnósticos, uso de ultrasonidos para disgregar cálculos renales o biliares, baños de limpieza ultrasónica como los utilizados en joyería, fragmentadores celulares en los laboratorios, e incluso pequeños instrumentos domésticos como los ahuyentadores de insectos u otros animales y las alarmas antirrobo o los emisores de señales.

También posee otros usos, ejemplo claro son los desintegradores ultrasónicos, equipos que se utilizan para romper membranas celulares y disgregar aglomeraciones celulares. El mecanismo de disrupción celular por ultrasonido está asociado con el proceso de cavitación. Éste consiste en la formación y crecimiento de burbujas en una zona de baja presión que luego viajan a zonas de mayor presión e implotan, debido a la acción de las intensas ondas sonoras, produciendo un desgaste de la superficie donde colapsan (que es la pared celular). Durante la fase de colapso de las burbujas, una gran cantidad de energía ultrasónica es convertida en energía mecánica en forma de ondas elásticas.

Químicamente, el tratamiento ultrasónico se ha aplicado intensivamente en la síntesis de compuestos organometálicos.¹³ En comparación con las técnicas tradicionales, las condiciones de síntesis son más simples, la duración es más corta y los rendimientos son más altos. Por ejemplo, para sintetizar los compuestos Li y Mg-orgánicos a partir de alquil- o arilhaluros, es necesario tener éter y el THF seco y atmosfera inerte, así como los aditivos de iniciación (I_2, CH_3I). Sin embargo, en la escala industrial estas reacciones son peligrosas, complicadas y poco reproducibles. Al llevar a cabo estas interacciones con el tratamiento simultáneo de US, se pueden obtener los compuestos de interés rápidamente, sin desecación preliminar de los disolventes y en la ausencia de aditivos, los rendimientos alcanzados son de 60-95%.

ARCILLA

Por otro lado, existen diferentes definiciones para el término arcilla; desde el punto de vista técnico, se define como cualquier sedimento natural terroso y de grano fino o depósito mineral que es plástico cuando se humedece, está formado por partículas muy pequeñas cuyo tamaño es inferior a 4 micras, y se compone químicamente principalmente de silicatos de aluminio hidratados y poseen un arreglo laminar.

El sedimento son aquellos minerales naturales que se han depositado en los lechos de lagos y mares por la acción de arrastre de los ríos.

Por lo tanto, se pueden interpretar como un material natural que tienen la composición de un aluminosilicato mezclado, por lo general con una cantidad definida de arena y otros minerales.¹⁴

Las arcillas han sido de interés y de uso por el hombre desde tiempos remotos, ya que se trata de un material tradicionalmente ligado a la arquitectura y la cerámica, debido a la plasticidad que presentan.

Además, presentan diferentes estructuras físicas y composiciones químicas por lo cual se ha encontrado una gran variedad de aplicaciones en la industria, ya sea para la fabricación de porcelanas, lozas, absorbentes, catalizadores en oxidaciones, elaboración de aislantes, intercambio iónico, retención de cationes y aniones en suelos, entre otros.

ORIGEN DE LAS ARCILLAS

La corteza terrestre ocupa aproximadamente los 40 km superiores del planeta y puede ser considerada como una piel semirrígida que cubre la masa del material pétreo y plástico denominado manto.

22

Alrededor del 80% de la corteza terrestre está compuesta principalmente de 8 elementos químicos, como son: oxígeno, silicio, aluminio, hierro, calcio, sodio, potasio y magnesio, además de otros en menores cantidades.

Las arcillas provienen del intemperismo químico de las rocas ígneas, es así que existen arcillas silicadas, las cuales se clasifican de acuerdo a las características de las regiones templadas, y las arcillas no silicadas de óxidos e hidróxidos de hierro y aluminio, encontradas en las zonas tropicales y semitropicales.

Muchos miembros de la familia de las arcillas muestran fuertes propiedades catalíticas, especialmente después de ser sujetas a algunos cambios en su composición y estructura. Los centros catalíticos se encuentran y están uniformemente distribuidos, en los espacios intercapa de estos aluminosilicatos bidimensionales.¹⁵

BENTONITA

La definición más ampliamente aceptada del término bentonita es la dada por R.E. Grim (1972): *La bentonita es una arcilla compuesta esencialmente por minerales del grupo de las esmectitas, con independencia de su génesis y modo de aparición.* Desde este punto de vista, la bentonita es una roca compuesta por más de un tipo de minerales, aunque son las esmectitas (filosilicatos trilaminares) sus constituyentes esenciales y las que le confieren sus propiedades características.

Las esmectitas más comunes en las bentonitas son las de la serie montmorillonita-beidellita (tabla 2), con pequeñas cantidades de hierro.

Tabla 2. Tipos de esmectitas

		Cationes Tetraédricos	Cationes Octaédricos	Interlámina	
DIOCTAÉDRICAS	Montmorillonita	Si ₄	(Al _{2-x} R _x ²⁺)	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O
	Beidellita	(Si _{4-x} Al _x)	Al ₂	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O
	Nontronita	(Si _{4-x} Al _x)	Fe _{2-x} ³⁺ Al _x	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O
TRIOCTAÉDRICAS	Saponita	(Si _{4-x} Al _x)	Mg ₃	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O
	Hectorita	Si ₄	Mg _{3-x} (Li, F) _x	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O
	Estevensita	Si ₄	(Mg _{3-x} R _x ³⁺)	Catión _x	O ₁₀ (OH) ₂ . nH ₂ O

Catión = Ca²⁺, Na⁺, Mg²⁺

R²⁺ = Mg²⁺, Fe²⁺

R³⁺ = Al³⁺, Fe³⁺

ESTRUCTURA QUÍMICA

La bentonita contiene cuando menos el 50% de montmorillonita (recordemos que *la bentonita es una arcilla compuesta esencialmente por minerales del grupo de las esmectitas, siendo las montmorillonita-beidelita la serie más común de ésta última*) en su composición, a continuación se hace su descripción de este componente principal de la bentonita.

24

La montmorillonita (recibe su nombre de la localidad francesa de Montmorillón) es un filossilicato constituido por capas laminares. Cada capa laminar está formada por la unión de dos unidades tetraédricas externas y una octaédrica interna (filossilicato de tipo 2:1 o también tetraédrico-octaédrico-tetraédrico, “tot”, figura 5), existiendo un espacio entre cada capa, el cual se denomina espacio intercapa.¹⁶

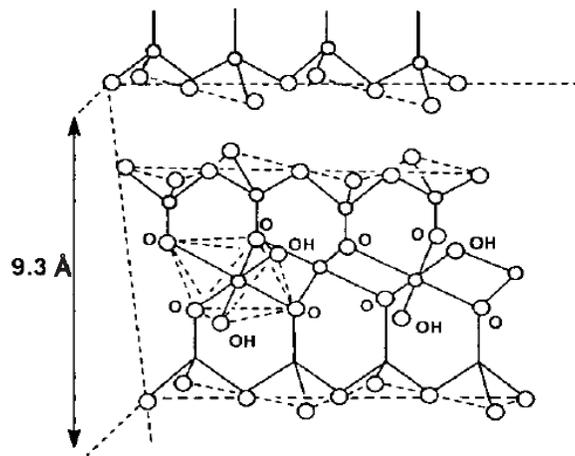


Figura 5. Estructura cristalina de una montmorillonita obtenida por difracción de Rayos X⁴

⁴ Figura tomada de referencia 16

La distancia entre las capas contiguas varía entre 10 y 21 Å. Se produce dilatación de la red cuando la arcilla se impregna de agua u otros líquidos determinados. La montmorillonita secada al aire tiene un espaciamiento de aproximadamente 15 Å.

Cada unidad tetraédrica presenta un arreglo polimérico bidimensional de unidades de SiO_4 unidas por tres vértices a manera de formar anillos hexagonales. La unidad octaédrica es también un arreglo bidimensional pero en este caso de unidades de $\text{Al}(\text{OH})_2\text{O}_4$. Ambas unidades presentan un átomo central. Las primeras tienen silicio y las segundas aluminio. Es así como 9 capas de esta naturaleza forman un cristal de la arcilla. Por ello en una unidad estructural, formada por 20 átomos de oxígeno, y 4 grupos hidroxilo, existen 8 sitios tetraédricos y 6 octaédricos.¹⁷

Para el caso de la bentonita, se ha probado que el silicio de las estructuras externas puede ser reemplazado por aluminio y raramente por hierro, y también el aluminio de la unidad interna puede ser reemplazado por otros átomos, como hierro o magnesio. A este proceso de cambio de los átomos originales por otros de menor valencia se le conoce como Sustitución Isomórfica, lo que origina la formación de una carga negativa neta, la cual es compensada por iones calcio, sodio, potasio e hidronio, generalmente, y se ubican preferentemente en los espacios intercapa. De esta manera es entendible que estos iones puedan ser intercambiados si el mineral es expuesto a soluciones con otro tipo de cationes.

Este cambio de iones metálicos de la red cristalina por cationes de menor estado de oxidación se ha probado que es del orden 8-100 miliequivalentes por 100 g de montmorillonita y que el lugar principal de sustitución isomórfica es la estructura octaédrica. Por lo anterior, se considera que la fórmula estructural ideal de la arcilla corresponde a la siguiente:



PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Las importantes aplicaciones industriales de este grupo de minerales radican en sus propiedades fisicoquímicas. Dichas propiedades derivan, principalmente, de: Su tamaño de partícula (inferior a 2 μm), su morfología laminar (filosilicatos) y de las sustituciones isomórficas, que dan lugar a la aparición de carga en las láminas y a la presencia de cationes débilmente ligados en el espacio interlaminar.

Como consecuencia de estos factores, presentan, por una parte, un valor elevado del área superficial y, a la vez, la presencia de una gran cantidad de superficie activa, con enlaces no saturados. Por ello pueden interactuar con muy diversas sustancias, en especial compuestos polares, por lo que tienen comportamiento plástico en mezclas arcilla-agua con elevada proporción sólido/líquido y son capaces de hinchar y de desarrollar propiedades reológicas en suspensiones acuosas.

Por otra parte, la existencia de carga en las láminas se compensa con la entrada en el espacio interlaminar de cationes débilmente ligados y con estado variable de hidratación, que pueden ser intercambiados fácilmente mediante la puesta en contacto de la arcilla con una solución saturada de otros cationes. A esta propiedad se le conoce como capacidad de intercambio catiónico y es también la base de multitud de aplicaciones industriales (aglomerante en arenas de fundición, absorbentes -camas de gato-, material de sellado, etc.).¹⁸

En ocasiones se procede a someter a las bentonitas a procesos físicos y químicos que tienen por objeto potenciar algunas de sus propiedades para determinadas aplicaciones industriales.

Desde el punto de vista industrial tienen gran importancia los procesos destinados a modificar el quimismo del espacio interlaminar, a dichos procesos se les denomina activación, que puede ser ácida o sódica.

ACIDEZ DE LA BENTONITA

Un factor importante en catálisis por sólidos inorgánicos es la presencia de sitios ácidos de Lewis y/o de Brønsted-Löwry en su superficie o interior poroso. En las arcillas, la actividad catalítica está dada por iones H_3O^+ (más comúnmente conocidos sólo como H^+) ubicados en

la zona de intercapas o más comúnmente por la disociación del agua relacionada con los cationes metálicos intercambiables, según el equilibrio de la siguiente ecuación:



En donde este equilibrio depende de la naturaleza del ión metálico. Se establece que a mayor radio de carga del ión, éste estará más hidratado y, por lo tanto, se retendrá un ácido más fuerte.

La activación ácida consiste en la adición de una mezcla de agua y ácido sulfúrico o clorhídrico (tras el secado y la molienda del material), seguida de agitación, filtrado, secado y pulverizado.¹⁹ Con ella se consigue la disolución de impurezas tales como calcita, el reemplazamiento de iones calcio (divalentes) en posición interlaminar por protones y la eliminación de iones Al^{3+} de la capa tetraédrica y Fe^{2+} , Fe^{3+} , Al^{3+} y Mg^{2+} de la capa octaédrica.

Mediante la activación ácida se consiguen cambios importantes en el mineral. Los bordes de las láminas de arcilla se abren y se separan aumentando la porosidad y el área superficial. Asimismo, aumentan la capacidad de intercambio iónico y la actividad catalítica.²⁰

Igualmente, se puede efectuar una activación sódica, sobre bentonitas cálcicas, tratándolas con carbonato sódico, para obtener bentonitas sódicas.

IMPORTANCIA DE LA APLICACIÓN DE LAS ARCILLAS EN REACCIONES ORGÁNICAS

En los últimos años se ha incrementado el interés del uso de los catalizadores en reacciones orgánicas empleando sólidos inorgánicos en fase heterogénea como son, alúmina, sílica gel, zeolitas y arcillas, en comparación con ácidos utilizados tradicionalmente que son corrosivos y tienen alta toxicidad.

29

El uso de aluminosilicatos en diferentes campos de la catálisis es tan antiguo como el propio concepto de catálisis. Las propiedades catalíticas de las bentonitas son resultado directo de su elevada superficie específica y tipo de centros activos.

Son muchas las aplicaciones de las arcillas como catalizadores y soporte de catalizadores en diferentes procesos químicos. Así, son utilizadas en reacciones de desulfuración de gasolina, isomerización de terpenos, polimerización de olefinas, cracking de petróleo, etc.

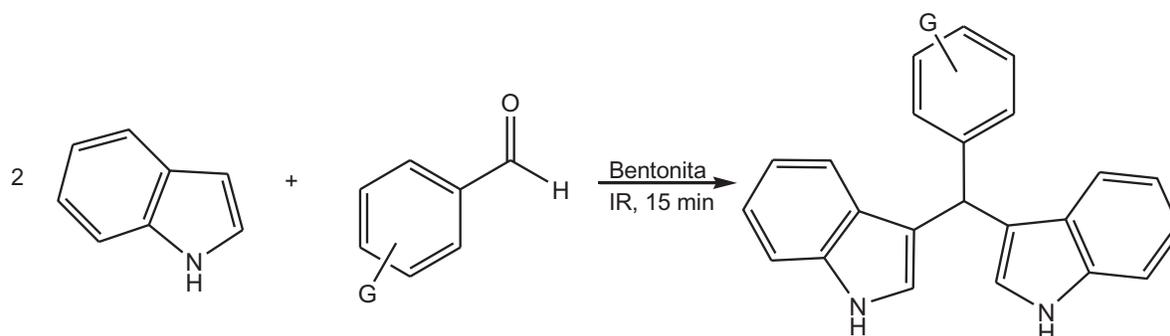
Entre las ventajas que ofrecen los catalizadores en estado sólido son la seguridad y facilidad en su manejo, no son tóxicos, el riesgo de derrames es nulo, no son corrosivos. Además, ofrecen una mayor superficie de área efectiva con la materia prima, sin omitir la posibilidad de ser utilizados nuevamente, aspecto importante para considerarlos como catalizadores ecológicos, sin dejar a un lado el interés económico en donde se reducen costos monetarios, entre otros.

Sobresalen aun más beneficios con el uso de fuentes de energía alternativas como infrarrojo, microondas y ultrasonido en las reacciones químicas.

Experimentalmente se ha observado la disminución de los tiempos de reacción, aumento de rendimiento y la selectividad de las reacciones, además de simplificar los procedimientos experimentales, haciéndolos sencillos y rápidos.

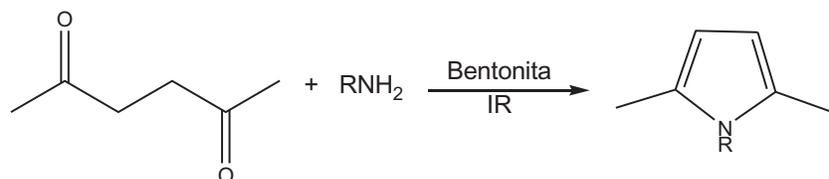
USOS DE LA BENTONITA EN LAS REACCIONES QUÍMICAS

Se encuentran en la literatura varios ejemplos del uso de la bentonita, en síntesis también ha sido tema para varias tesis, ejemplo de esto es la síntesis selectiva de diindolilmetanos,²¹ con rendimientos que van desde 55% hasta 93%, reacción general:



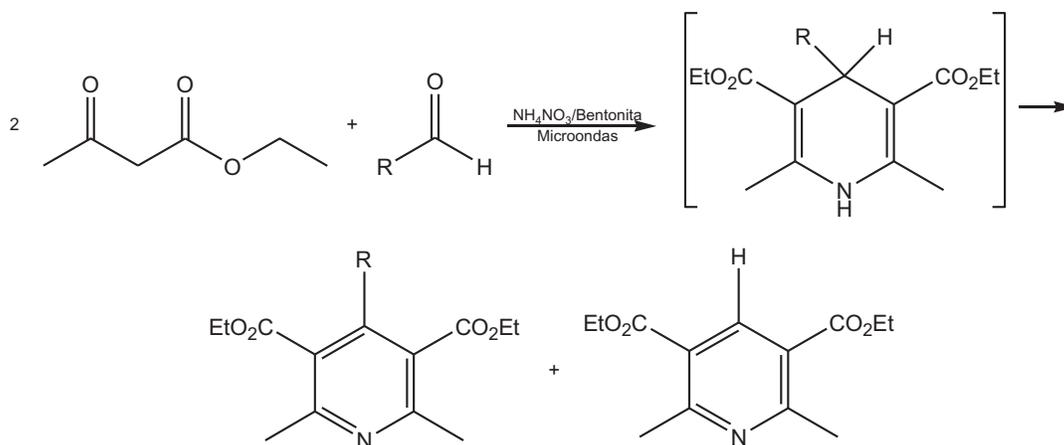
Esquema 3. Síntesis de diindolilmetanos

También se ha utilizado en la síntesis de 2,5-dimetilpirroles N-sustituidos, donde el rendimiento alcanza los 97.6%:²²



Esquema 4. Síntesis de 2,5-dimetilpirroles N-sustituidos

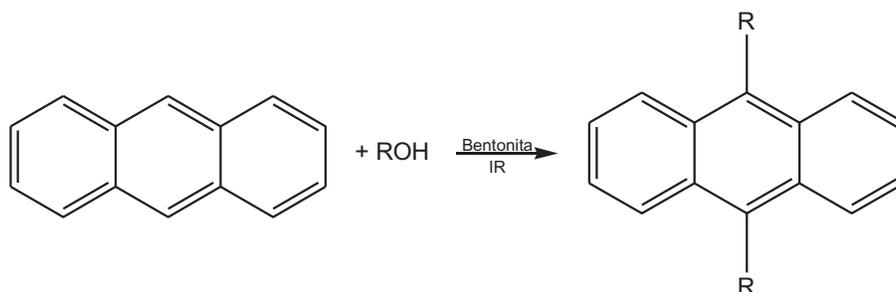
Se reportó, en un trabajo previo,²³ la obtención directa de piridinas vía método de Hantzsch con excelentes porcentajes de conversión en tiempos cortos de reacción, al utilizar una bentonita nacional como catalizador y medio de reacción (esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de Hantzsch con bentonita

La alquilación de Friedel-Crafts sobre antraceno se ha realizado con ayuda de un catalizador natural (esquema 5), obteniendo rendimientos de entre 70 y 80%.²⁴

32



Esquema 6. Alquilación Friedel-Crafts, donde R es ciclohexilo, 3-metilciclohexilo ó etilo

QUÍMICA VERDE

Recién en la última década comenzó a tomar importancia la idea de que la mejor forma de solucionar los problemas originados por los contaminantes es no generarlos.²⁵

En 1991, la OPPT (Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancias Tóxicas) puso en marcha el programa modelo de subvenciones a la investigación “Rutas Sintéticas Alternativas para la Prevención de la Contaminación”. Este programa proporcionó por primera vez la ayuda para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas.

Todas las estrategias preventivas se encuadran en el marco conceptual del desarrollo sustentable cuyo objetivo es *lograr un desarrollo equilibrado con crecimiento económico, equidad social y utilización racional de los recursos naturales con el fin de satisfacer las necesidades de las presentes generaciones sin comprometer la capacidad de futuras generaciones para satisfacer sus propias necesidades.*

Según el código de conducta de la American Chemical Society *los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la polución y proteger el medioambiente.*²⁶

La Química Verde fue concebida en el marco anteriormente expuesto y *se ocupa del diseño de productos o procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas para la salud humana o el medio ambiente.*²⁷

Una de las metas principales del programa de Química Verde es promover la investigación, el desarrollo y la puesta en práctica de tecnologías químicas innovadoras con buenos fundamentos, tanto científicos como económicos.

La promulgación en 1990 en los Estados Unidos del “Acta de prevención de la contaminación”, es la primera y única enfocada a prevenir más que a la típica de tratar y reparar.

La Química Verde es el uso de la química para prevenir la contaminación. En particular, la Química Verde es el diseño de productos o procesos que reducen o eliminan el uso o la producción de sustancias peligrosas para el humano y el medio ambiente. Ofrece alternativas de mayor compatibilidad ambiental, comparadas con los productos o procesos disponibles actualmente, cuya peligrosidad es mayor y que son usados tanto por el consumidor como en aplicaciones industriales, así que promueve la prevención de la contaminación en el ámbito ambiental.²⁸

Para comprender mejor la Química Verde, se enlistan a continuación sus doce principios:²⁷

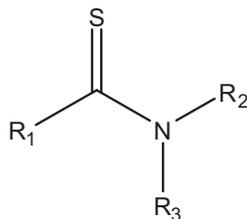
1. Es preferible evitar la generación de un residuo que tratarlo o limpiarlo una vez formado.
2. **Se deben desarrollar métodos que maximicen la incorporación de todos los materiales de un proceso en el producto final.**
3. Cuando sea posible, se deben diseñar sustancias químicas que sean de baja o nula toxicidad para el ambiente o los seres humanos.
4. Las sustancias químicas se deben diseñar de manera que sean eficientes al mismo tiempo que tengan baja peligrosidad.

5. El uso de sustancias auxiliares (disolventes, agentes de separación, etc.) debe ser evitado cuando sea posible y cuando no, se deben utilizar sustancias inocuas.
6. Se deben analizar, y de ser posible reducir, los requerimientos de energía dependiendo de sus impactos ambientales y económicos. Son preferibles los procesos a temperatura y presión atmosférica.
7. Las materias primas deben ser preferentemente renovables.
8. Cuando sea posible se debe evitar la derivatización innecesaria (protección/desprotección, modificaciones temporales de procesos fisicoquímicos, etc.).
9. El uso de catalizadores es preferible al uso estequiométrico de sustancias químicas.
10. Los productos químicos deben diseñarse para que al final de su vida útil no persistan en el ambiente y formen productos de degradación inocuos.
11. Es necesario el desarrollo de metodologías analíticas que permitan el monitoreo continuo de los procesos para verificar y controlar la formación de sustancias peligrosas.
12. Las sustancias utilizadas en los procesos químicos se deben seleccionar de manera que se minimice el potencial de ocurrencia de accidentes químicos (como explosiones e incendios).

Los principios resaltados anteriormente son los considerados en la metodología de esta tesis, esto con la finalidad de fomentar moral e intelectualmente, para no seguir en la mentalidad retrograda de *la dilución es la solución a la contaminación*.

TIOAMIDAS

Es un grupo funcional con la estructura general $R_1CSNR_2R_3$, donde R_1 , R_2 , y R_3 son H, alquilo o arilo, representado en el esquema 7. Una de las tioamidas mejor conocidas es la tioacetamida, que es usada como una fuente de aniones sulfuro y es un bloque de construcción en química heterocíclica.

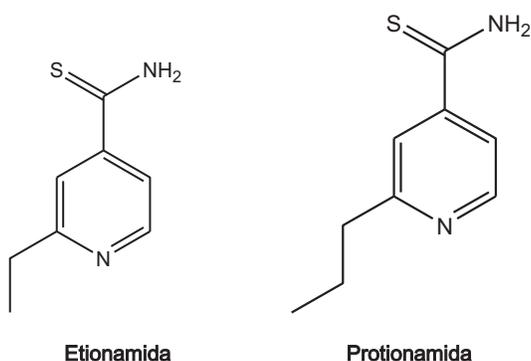


Esquema 7. Estructura general de una tioamida.

TIOAMIDAS EN BIOQUÍMICA Y MEDICINA

Los fármacos anti-tuberculosis llamados de segunda línea, son los utilizados para retratamientos o en caso de toxicidad por los de primera línea, entre los que se mencionan la etionamida (Eto, Trecator ®, 2-etilpiridina-4-carbotioamida, esquema 9) y protionamida (Pto, Trevintix ®, 2-propilpiridina-4-carbotioamida, esquema 9), ambos derivados del ácido tioisonicotínico, moléculas con grupo tioamida.²⁹

38



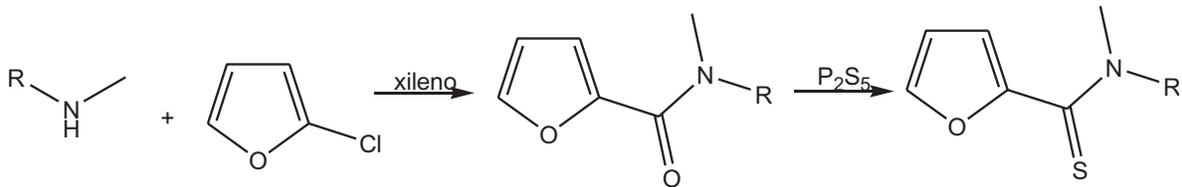
Esquema 9. Derivados del ácido tioisonicotínico

Estos mismos fármacos son utilizados como agentes antileproso, ambos fármacos tienen un efecto débil bactericida contra *M. leprae*. Sus propiedades biológicas y potencia terapéutica son muy similares.³⁰

Ya desde 1955 existían varios esfuerzos para sintetizar tioamidas con mayor actividad anti-tuberculosis, entre ellas tioisonicotinamida, con buenos resultados en ratones (de la cual se puede desprender el Trecator ® ó 2-etiltioisonicotinamida), siendo su síntesis compleja y con utilización del pentasulfuro de fósforo (comenzando con cloruro de 2-

furoilo con metil- o dimetilamina para la obtención de N-sustituido-2-furamidas –en reflujo de xileno o tolueno- y su conversión en tioamidas correspondientes por el tratamiento con pentasulfuro de fósforo, esquema 10).³¹

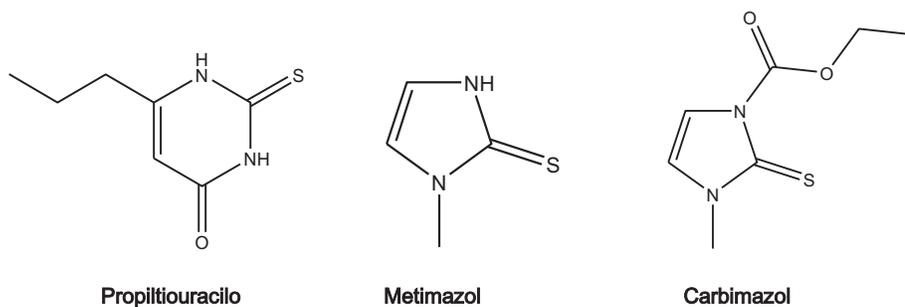
39



R = H o Metilo

Esquema 10. Síntesis de tioamidas a partir de aminas secundarias y cloruro de 2-furoilo

Las tioamidas son también un tipo de fármacos que son usadas para el control de la tirotoxicosis (conocido como hipertiroidismo), tales como el propiltiouracilo (PTU) y metimazol (forma activa convertida por absorción intestinal del carbimazol -Neo Tomizol ®-, esquema 11). Se relaciona con un crecimiento difuso de la glándula tiroides, hiperactividad de la glándula y presencia de anticuerpos contra diferentes fracciones de la glándula tiroides; se manifiesta por pérdida inexplicable de peso a pesar de un apetito elevado.³²



Esquema 11. Fármacos tioamídicos

El hipotiroidismo, también conocido como mixedema en adultos, es una enfermedad endócrina que resulta del déficit de hormonas tiroideas y de sus efectos a nivel tisular. Algunos fármacos antitiroideos tioamídicos (utilizados en el tratamiento del hipertiroidismo) provocan el hipotiroidismo. Las tioamidas inhiben la enzima yoduro peroxidasa en la tiroides, reduciendo la síntesis de triyodotironina y tiroxina; bloquea la recaptura de yodotirosinas del coloide, también bloquea la liberación de yodo de la hormona periférica. Los efectos máximos ocurren sólo después de un mes, dado que el agotamiento de la hormona es causada por una síntesis reducida, que es un proceso lento.

Un efecto adverso de las tioamidas es que penetran la barrera placentaria, entonces se recomienda cuidado cuando se usa durante el embarazo, además presenta reacciones adversas como erupción en la piel, el 10% de los pacientes las reportan como máculas y pápulas, también se puede presentar urticaria, dermatitis, fiebre y artralgia. El 0.03% de todos los pacientes desarrollan agranulocitosis (insuficiencia de la médula ósea para producir suficientes glóbulos blancos -neutrófilos-), un peligroso efecto colateral. Y a causa de su hepatotoxicidad, las tioamidas sólo deben usarse cuando no se disponga de otro tratamiento o no sea conveniente utilizar éste.

Las tioamidas han sido incorporadas en péptidos como isómeros para el enlace amida. Las modificaciones peptídicas son análogas de los péptidos nativos, lo que puede revelar

relaciones estructura-actividad. Las tioamidas inhiben la enzima yoduroperoxidasa en la tiroides, reduciendo la síntesis de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4); bloquea la recaptura de yodotirosinas del coloide.

USOS DE LAS TIOAMIDAS LA AGRICULTURA

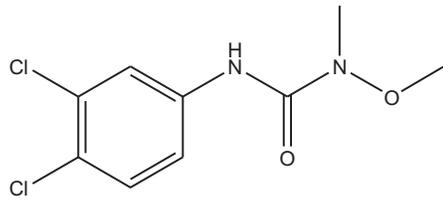
Un herbicida es un producto fitosanitario utilizado para exterminar plantas indeseadas en el cultivo, existen herbicidas selectivos que sólo matan ciertos objetivos, mientras preservan la cosecha relativamente indemne. Algunos actúan interfiriendo con el crecimiento de las malas hierbas y se basan frecuentemente en las hormonas de las plantas. Los herbicidas utilizados para limpiar grandes terrenos no son selectivos y matan toda planta con la que entran en contacto.³³

Los métodos químicos de control de hierbas y maleza tienen su origen en la antigüedad, en que se empleaban cenizas, sal común y otros procedimientos rudimentarios. Pero el verdadero descubrimiento de los herbicidas se produjo cuando en 1932 se encontró el 2-metil-4,6-dinitrofenol (DNOC), el primer herbicida orgánico.

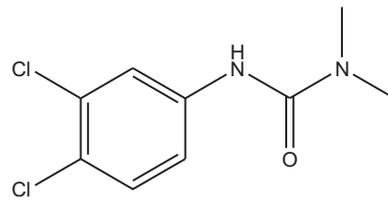
Existen centenares de compuestos químicos con actividad herbicida que se pueden dividir en inorgánicos (menos numerosos y generalmente menos selectivos) y orgánicos (que se clasifican de acuerdo con sus grupos funcionales). Entre los herbicidas orgánicos se

encuentran reportadas los derivados de tioamidas y amidinas (ureas -linuron, fenuron, diuron, monuron-).³⁴

42



Linuron

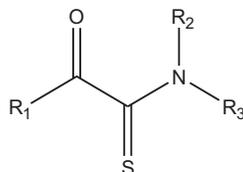


Diuron

Esquema 12. Herbicidas orgánicos

ANTECEDENTES

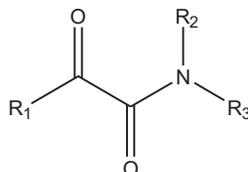
Las α -cetotioamidas son moléculas orgánicas que muestran la siguiente estructura general:



Esquema 13. α -Cetotioamidas, R_1 puede ser alquilo ó arilo, R_2 y R_3 pueden ser H o alquilo alifático o cíclico o heterocíclico

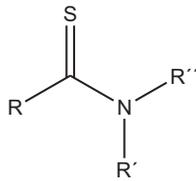
Aunque no se encuentra mucha literatura relacionada con las α -cetotioamidas, existen moléculas análogas, como lo son las α -cetoamidas y tioamidas, las cuales presentan diversos usos, sobretodo en la industria farmacéutica.

Se encuentran patentes relacionadas con α -cetoamidas (esquema 14), moléculas con actividad biológica, en el área farmacéutica para tratar desórdenes mediados por la proteasoma 20s en mamíferos, como inhibidores de proteasa multicatalítica (mcp), inhibidores de proteasas de cisteína y de serina, así como actividad inhibitoria de la proteasa de vhc.³⁵



Esquema 14. α -Cetoamidas, R_1 puede ser alquilo, arilo o heterociclos, R_2 y R_3 pueden ser H, alquilo o heterociclos

Una tioamida es un grupo funcional con la estructura general $RC=SNR'R''$ (esquema 15), donde R, R', y R'' son grupos orgánicos. Son análogos a las amidas, pero exhiben mayor carácter de enlace múltiple en el enlace C-N, resultando en una barrera rotacional mayor.³⁶

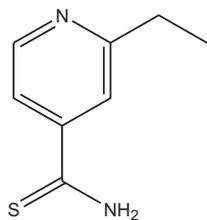


Esquema 15. Estructura general de una tioamida

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, se transmite por vía aérea, al igual que el resfriado común, sólo transmiten la infección las personas que padecen tuberculosis pulmonar.³⁷

Entre los fármacos para tratar la tuberculosis se menciona etionamida y protionamida, que son bactericidas débiles, su dosis recomendada es de 15 mg/(kg/d) y poseen un sabor metálico.³⁸

La marca comercial de la etionamida contra la tuberculosis es Trecator® (esquema 16), como tabletas con 250 mg de etionamida, su nombre IUPAC es 2-etiltioisonicotinamida, compuesto cristalino de color amarillo con un tenue olor a sulfuro y punto de fusión 162 °C, prácticamente insoluble en agua y éter, soluble en etanol y metanol.³⁹



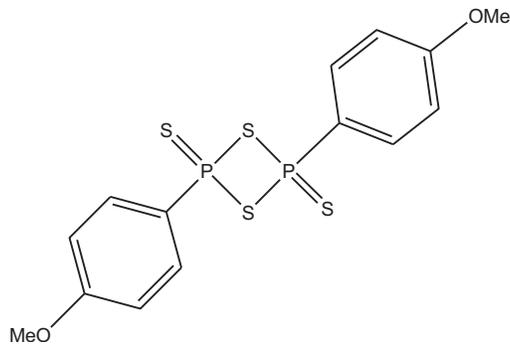
Esquema 16. Trecator®

Las tioamidas son también un tipo de fármacos usados para el control de la tirotoxicosis.

Además, las tioamidas son materia prima para la preparación de heterociclos con importante actividad biológica, ejemplo de esto es su uso en la síntesis de tiazoles por reacción de Hantzsch.

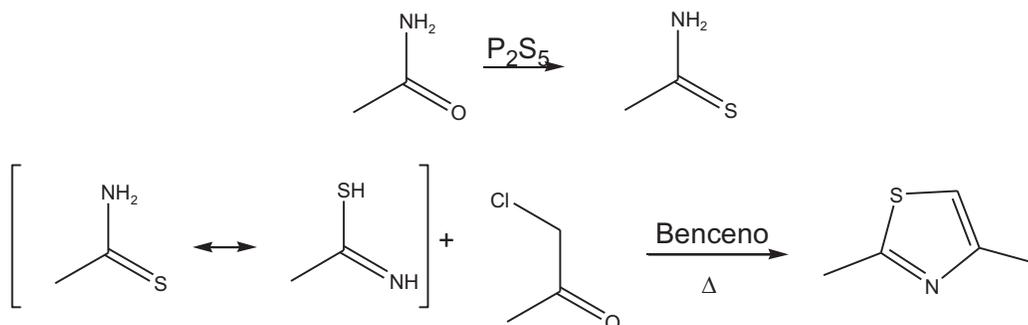
Las propiedades químicas y físicas de las tioamidas están determinadas por dos centros activos, uno de ellos es asociado al par de electrones sin compartir del nitrógeno y el otro se localiza en el grupo tiocarbonilo.⁴⁰

Las tioamidas son preparadas típicamente tratando amidas con sulfuros de fósforo como el pentasulfuro de fósforo y en aplicaciones especializadas el reactivo de Lawesson.



Esquema 17. Reactivo de Lawesson

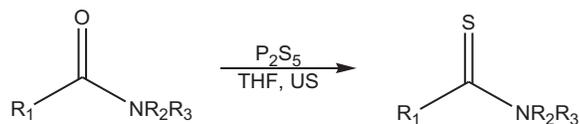
Otra forma de síntesis es la aplicación del pentasulfuro de fosforo, como se indica a continuación: En la síntesis de 2,4-dimetiltiazol (esquema 18), primero la acetamida se hace reaccionar con pentasulfuro de fósforo produciendo tioacetamida y al agregar cloroacetona y colocar en reflujo produciéndose el 2,4-dimetiltiazol (higroscópico), siendo un método conveniente, así como para obtener tiazoles sustituidos.⁴¹



Esquema 18. Síntesis de 2,4-dimetiltiazol

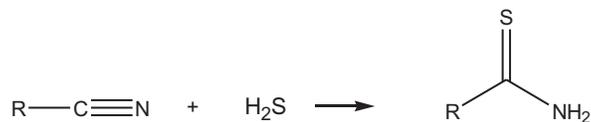
La irradiación de la mezcla de reacción en un baño de ultrasonido, permite suavizar las condiciones con que transcurre la transformación O/S con P_2S_5 disminuyendo los tiempos y las temperaturas de reacción (esquema 19), sin necesidad de utilizar un exceso de reactivo.⁴² Cuando una disolución de amida en THF seco se trata con 1-1.5 equiv. de P_2S_5

y se irradia en un baño de ultrasonido a 30-40 °C durante 1-2 h, se obtienen las tioamidas con excelente rendimiento.⁴³



Esquema 19. Síntesis de tioamidas con pentasulfuro de fósforo

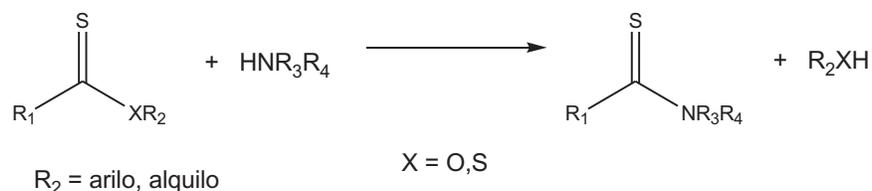
Una ruta alternativa implica la reacción de nitrilos con sulfuro de hidrógeno, mostrado en el esquema 20, reacción que ya había utilizado Gay Lussac en 1815, la reacción se cataliza con bases como la piridina o trietilamina, aunque puede transcurrir a temperaturas y presiones elevadas sin catalizador.⁴⁴



Esquema 20. Síntesis de tioamidas a partir de nitrilos

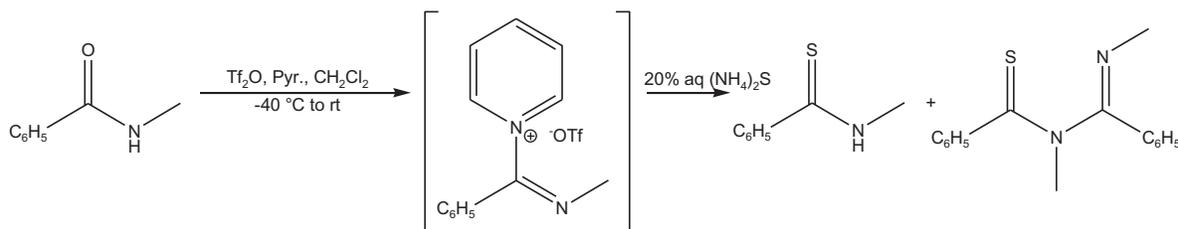
Ambos procesos presentan inconvenientes de tipo condiciones de reacción, como altas temperaturas y tiempos largos, así como toxicidad de los reactivos.

Los ácidos ditiocarboxílicos son agentes tioacilantes activos frente a amoníaco y aminas primarias o secundarias, aunque han sido más utilizados los ésteres derivados de ácidos tío y ditiocarboxílicos:



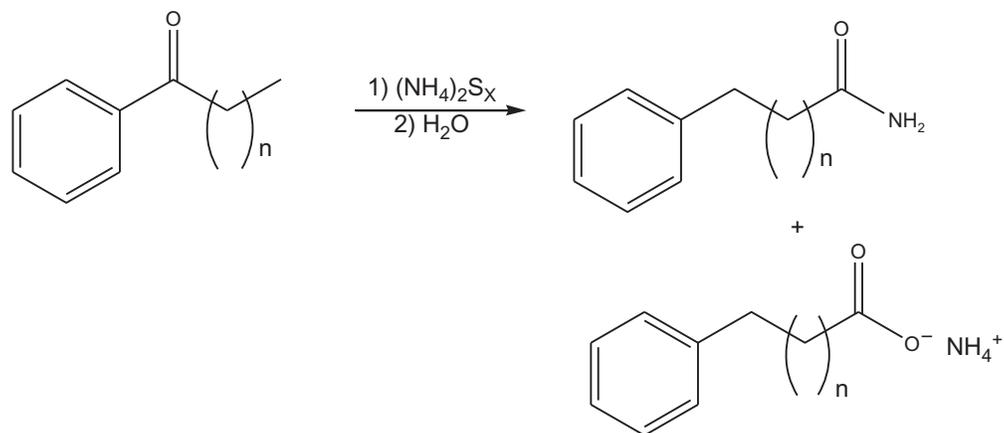
Esquema 21. Síntesis de tioamidas a partir de derivado de ácido tiocarboxílico

El sulfuro de amonio acuoso ha sustituido al sulfuro de hidrógeno para la tiólisis de amidas activadas, ver esquema 22, con altos rendimientos para una amplia gama de sustratos, utilizando dos procedimientos distintos, que son operativamente sencillos y económicos, así como susceptible de preparación a gran escala, con el inconveniente de muchos pasos sintéticos, así como enfriamiento constante de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ a $-5\text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁵



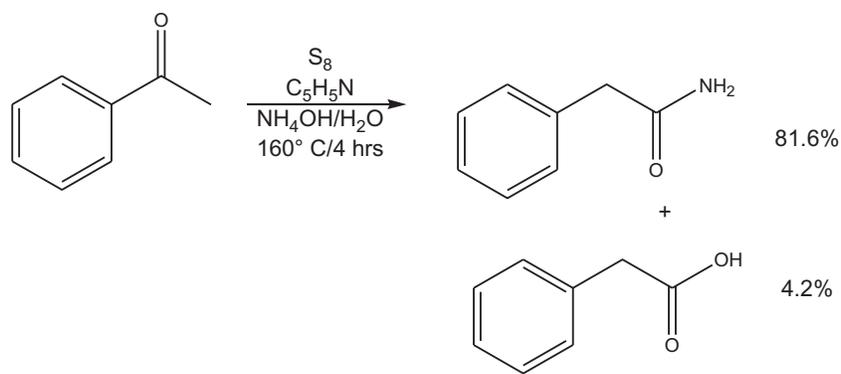
Esquema 22. Tiólisis de amida

Por otro lado, la reacción o transposición de Willgerodt es una reacción orgánica de conversión de arilalquilcetonas a la correspondiente amida por reacción con polisulfuro de amonio (esquema 23).⁴⁶ La formación del correspondiente ácido carboxílico se lleva a cabo por una reacción simultánea. Cuando el grupo alquilo es una cadena alifática (típicamente n de 0 a 5), reacciones múltiples toman lugar con el grupo amida, siempre acabando en el carbono terminal.



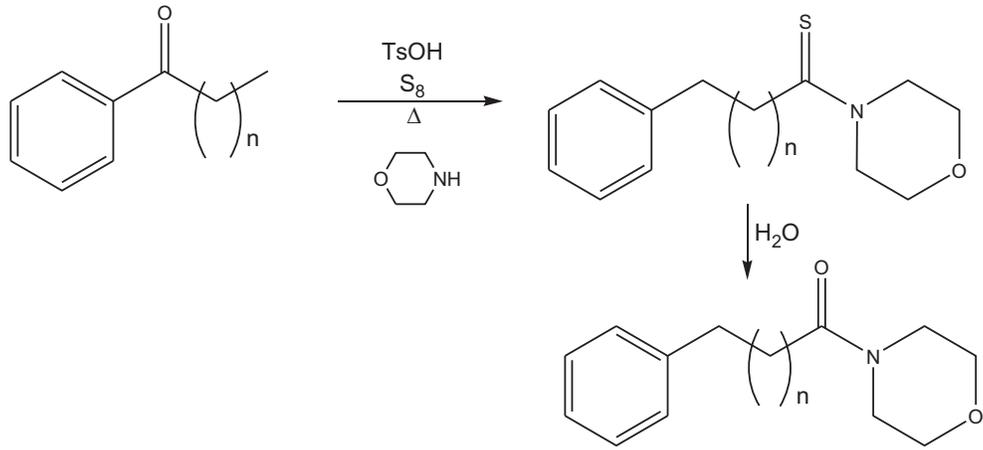
Esquema 23. Reacción de Willgerodt

Una modificación de la reacción de Willgerodt (azufre, hidróxido de amonio concentrado y piridina) es la conversión de acetofenona a 2-fenilacetamida y ácido fenilacético, en donde los reactivos son diferentes:⁴⁷



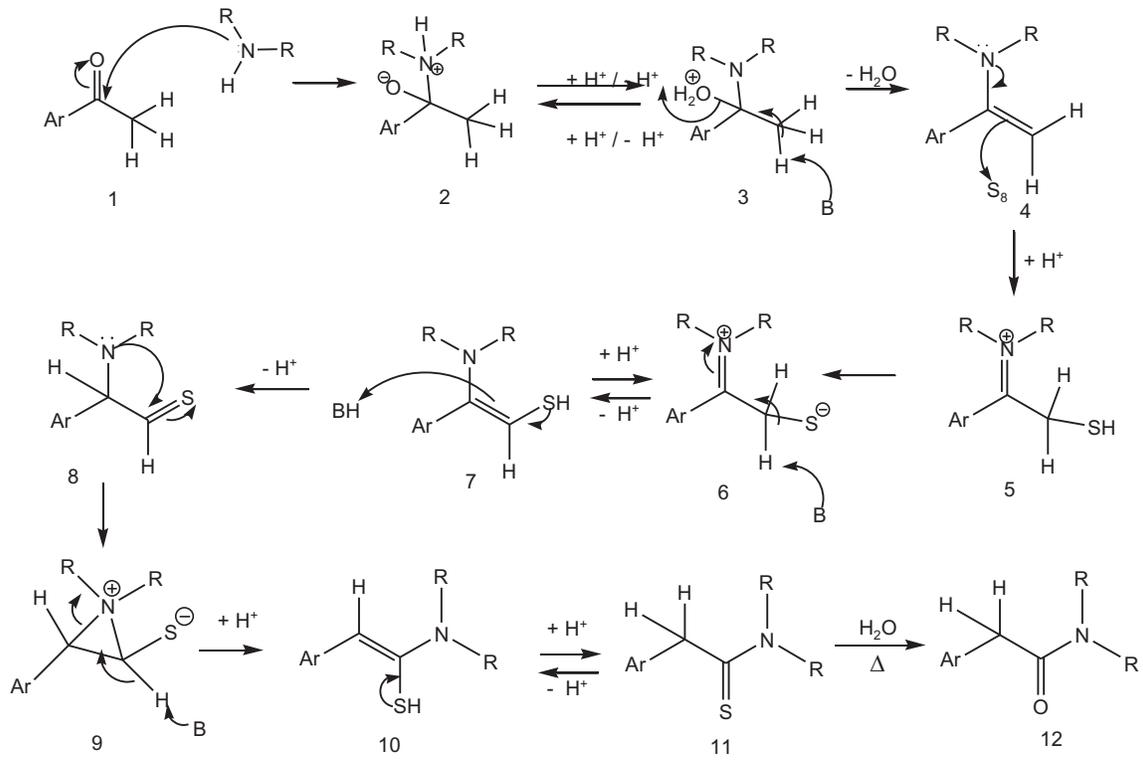
Esquema 24. Modificación de la Reacción de Willgerodt

La reacción de Kindler⁴⁸ sucede con azufre elemental y una amina primaria, secundaria completamente anhidra, obteniendo buenos resultados con morfolina, mostrado en el esquema 25. El producto inicial es su tioacetamida.⁴⁹



Esquema 25. Reacción de Willgerdt-Kindler

El posible mecanismo de reacción para la variación de Willgerdt-Kindler es mostrado a continuación:⁵⁰

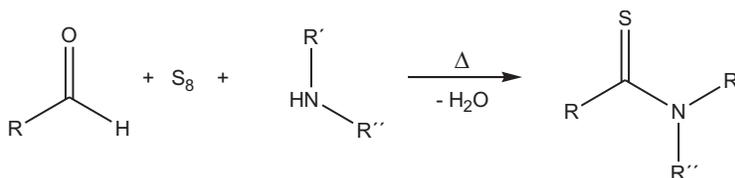


Esquema 26. Mecanismo de reacción para la reacción Willgerdt-Kindler

La primera etapa de la reacción es el ataque de la amina en el grupo cetónico del compuesto 1 y la formación de la enamina (4), la cual reacciona en adición conjugada con azufre que pasa a ser sulfuro. La reacción de transposición toma lugar cuando el grupo amino ataca al tiocarbonilo (8) mediante una adición nucleofílica formando temporalmente un anillo aziridinonio (9) y el movimiento del grupo amino sobre el enlace C-C a la posición *ipso* al azufre (10) y posteriormente un intercambio de protones provoca la tautomerización y la formación de la tioacetamida (11), con su posterior hidrólisis para la obtención de la amida (12).

Existen otros métodos de síntesis de tioamidas de menor importancia que la otorgada a la reacción de Willgerodt-Kindler por ser un proceso de un sólo paso, seguido por la diversidad de compuestos preparados con la simple variación de aldehídos y aminas, sin embargo, han encontrado limitadas aplicaciones por lo largos tiempos de reacción y elevadas temperaturas que son requeridas. En suma, el protocolo es ineficiente por la volatilidad de las aminas o aldehídos que no pueden ser usados sin una autoclave.

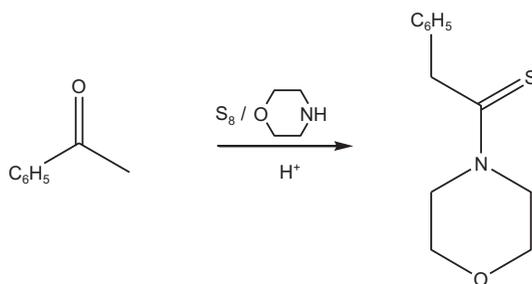
Sin embargo, se ha presentado una variación en la síntesis de tioamidas de Willgerodt-Kindler promovida por energía de microondas, sirviéndose de las ventajas de los reactores sellados y reactores mono-modo (esquema 27).¹



Esquema 27. Esquema general de reacción

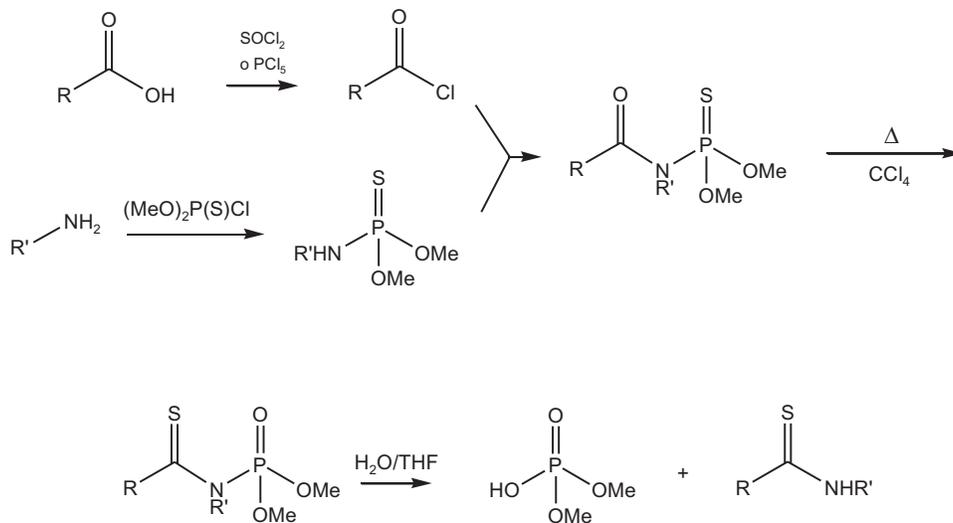
Se realizó la síntesis de tioamidas sustituidas a partir de aldehídos, aminas y azufre elemental usando 1-metil-2-pirrolidina como disolvente, con tiempos de 2 a 20 minutos y temperaturas entre 110-180 °C, con rendimientos promedios de 83% y una pureza mayor al 90%.¹

Es bien sabido que en las condiciones de reacción Willgerodt-Kindler se obtiene la tioamida, ejemplo claro es la morfolida del ácido feniltioacético, esquema 28, obtenido a partir de acetofenona, azufre, morfolina y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado.⁵¹



Esquema 28. Síntesis de tioamida por Willgerodt-Kindler

DeBruin y Boros⁵² han reportado un procedimiento alternativo de síntesis de tioamidas a partir de ácidos carboxílicos (vía cloruros de acilo) y aminas. El procedimiento incluye la derivatización de la amina con fosfoclorotionato, enlace en forma de carboxamida y seguido por la tionación del carbonilo por un arreglo intermolecular. El resultante grupo fosforilo es roto por hidrólisis simple, los rendimientos son de 84-87%. La ruta sintética es esquematizada a continuación:



Esquema 29. Síntesis de tioamidas a partir de de ácidos carboxílicos

Sin embargo, los fosforamidotionatos son potencialmente tóxicos, además, en ciertas ocasiones es necesario condiciones de reflujo o disminución de la temperatura hasta los 0 °C, y en casi todos los pasos sintéticos necesitan disolventes.⁵²

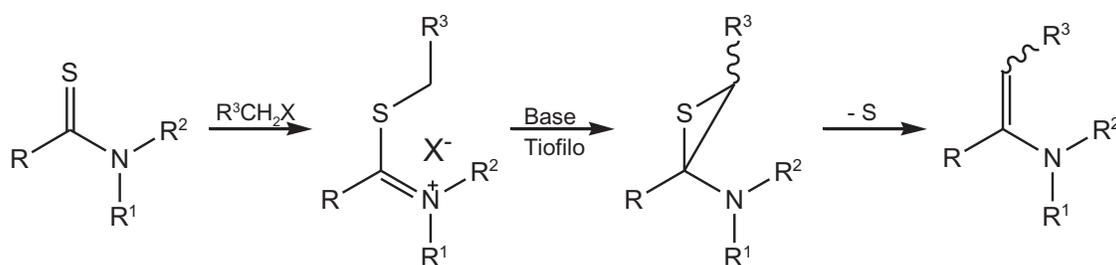
Entre los usos sintéticos que pueden tener las tioamidas se encuentran los mencionados a continuación.

Ampliaciones recientes de la modificación de la reacción de Willgerodt-Kindler han puesto a disposición una variedad bastante amplia de tioamidas por procedimientos relativamente simples; la reducción de tioamidas a aminas ya ha sido efectuada por Kindler, por electrólisis o por la amalgama de aluminio; sin embargo, se ha logrado la aplicación del níquel Raney, en ausencia de hidrógeno gaseoso, a la hidrogenólisis de compuestos orgánicos de azufre, que se ha extendido durante los últimos años para incluir tioureas, mercaptanos, sulfuros, disulfuros, sulfóxidos, sulfonas, tioacetales, y

tiolésteres, así como la desulfuración por níquel Raney de tioamidas para la obtención de aminas.⁵³

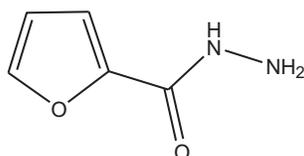
La reacción de acoplamiento de Eschenmoser (esquema 30) comprende la formación de amidas y uretanos vinílicos mediante alquilación de tioamidas secundarias o terciarias con un agente electrofílico, seguida por la eliminación de azufre.⁵⁴

54



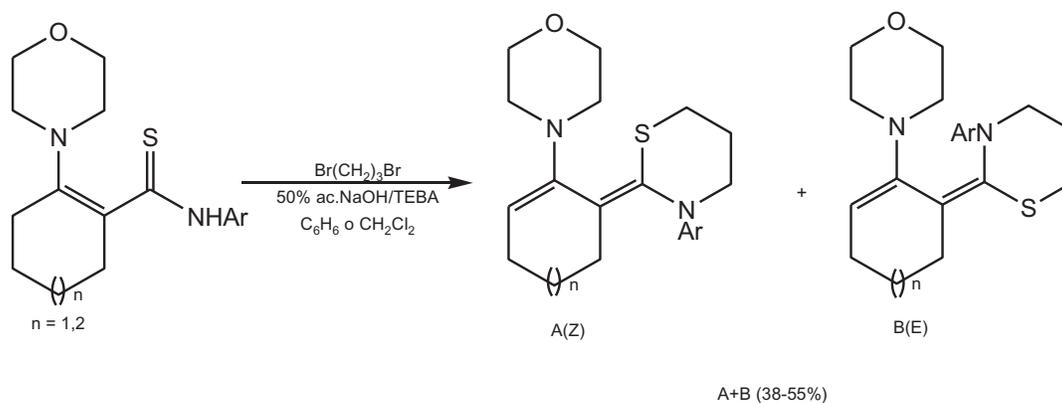
Esquema 30. Acoplamiento de Eschenmoser.

Robert y colaboradores³¹ (1877) observaron la serie de los furanos para la preparación de una serie más completa de tioamidas metiladas, la hidrazida del ácido 2-furóico, esquema 31, ha encontrado actividad antituberculosa importante parecida a la hidrazida de la isonicotina y no se han tenido datos microbiológicos indicando divergencia con la similitud de compuestos de clase tioamida, aunque ninguno de los preparados sobrepasa la actividad antituberculosa presentada por tioisonicotinamida (Trecator ®).



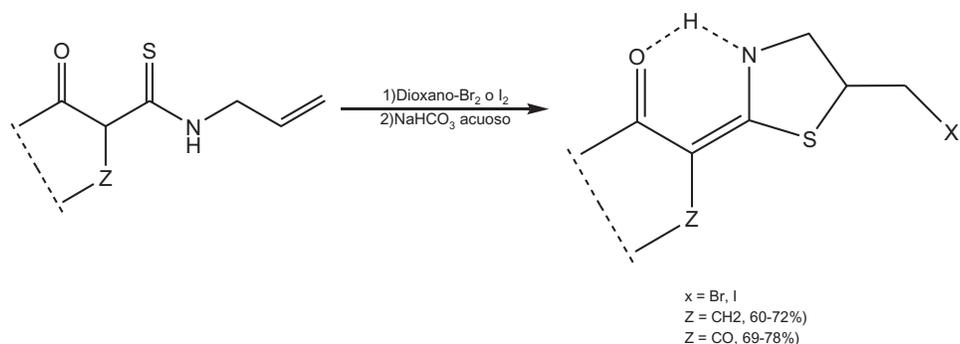
Esquema 31. Hidrazida del ácido 2-furóico.

Las tioamidas son utilizadas para la síntesis de compuestos heterocíclicos, siendo éstas las únicas unidades de síntesis. Por ejemplo, la N,S-alkilación de tioamidas con dihalogenuros de alquilo, realizado en sistema de dos fases con fase acuosa de solución al 50% de hidróxido de sodio y benceno o diclorometano como fase orgánica, y TEBA (cloruro de benciltriethylamonio) como catalizador; en el esquema siguiente se observa la reacción de tioanilidas en tal sistema con 1,3-dibromopropano para dar isómeros de 3-aryl-1,3-tiazinas (A y B):⁵⁵



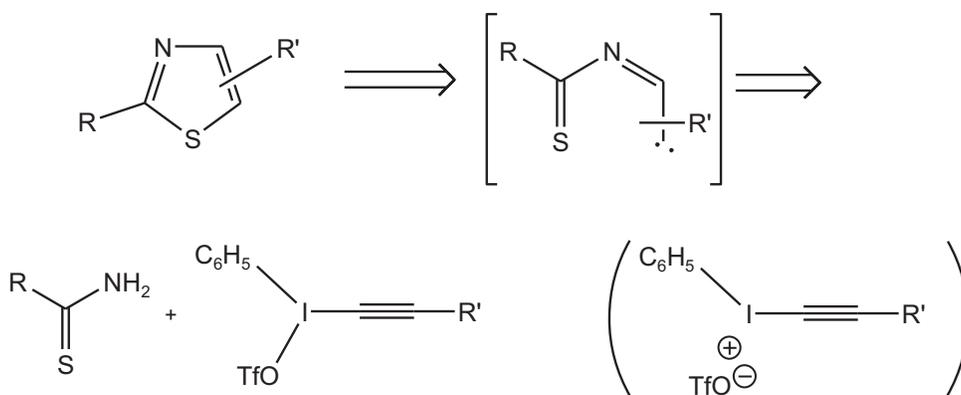
Esquema 32. Tioamida como materia prima en la síntesis de heterociclos

También hay síntesis de heterociclos a partir de tioamidas que contienen un grupo funcional adicional, N-alkiltioamidas derivadas de cetonas cíclicas o dicetonas son cicladas con ayuda de complejo bromo-dioxano o con yodo al correspondiente 4,5-dihidrotiazol (esquema 33), que puede existir en diferentes tautómeros.⁵⁵



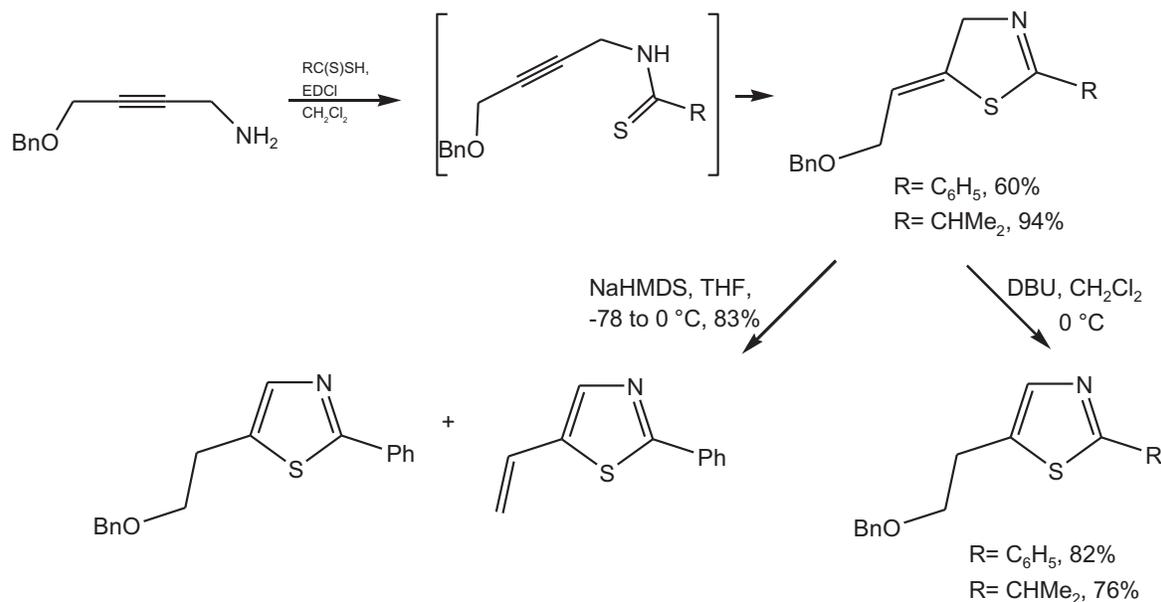
Esquema 33. Síntesis de 4,5-dihidrotiazol a partir de N-aliltioamidas

Peter Wipf y Srikanth Venkatraman⁵⁶ (1996) describen una nueva síntesis de tiazoles por ciclocondensación de tioamidas y agentes alquil(aril)yodonio, reportando rendimientos desde el 34% hasta el 62%. La retrosíntesis es:



Esquema 34. Retrosíntesis de tiazoles

En 1998 (Wipf y colaboradores) se presentó una novedosa ruta sintética de tiazoles a partir de tioamidas N sustituidas con grupo 2'-alquinilo, resultando tanto en mezcla de viniltiazol con tiazol o sólo el tiazol, dependiendo de los reactivos utilizados.⁵⁷

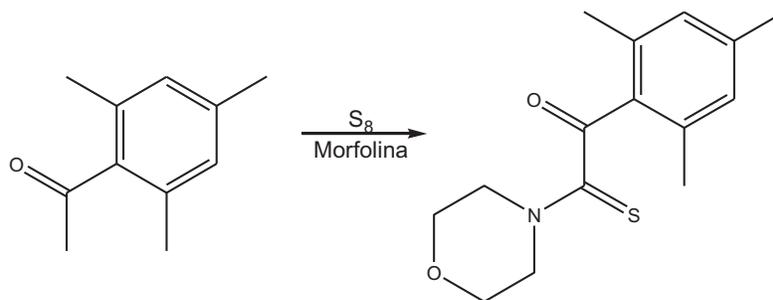


Esquema 35. Síntesis de tiazoles con tioamidas como intermediario de reacción

Las síntesis para tioamidas están bastante estudiadas, además de conocer distintas rutas para sintetizarlas, sin embargo, el caso de las α -cetotioamidas es muy diferente, el poco conocimiento de síntesis para obtenerlas es el motivo de esta tesis. En seguida se muestran las investigaciones relacionadas a éstas.

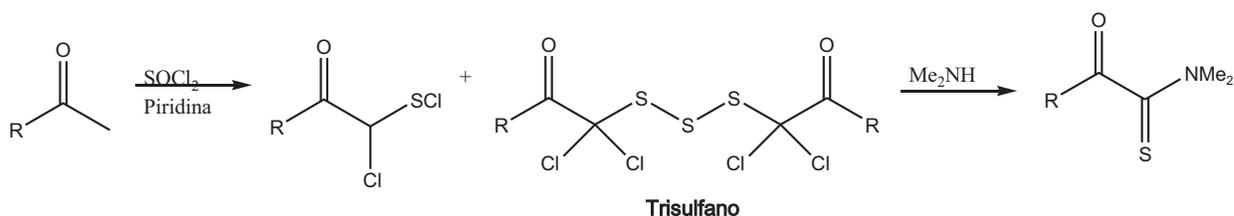
La reacción de Willgerodt con acilmetisilanos (esquema 36) fue investigada por Dauben W. y Rogan J.⁵⁸ en 1956 y encontraron que en todos los casos se obtenían α -cetotioamidas.

Sus resultados sugirieron que la adición y reducción del grupo carbonilo no son pasos necesarios dentro del mecanismo de reacción.



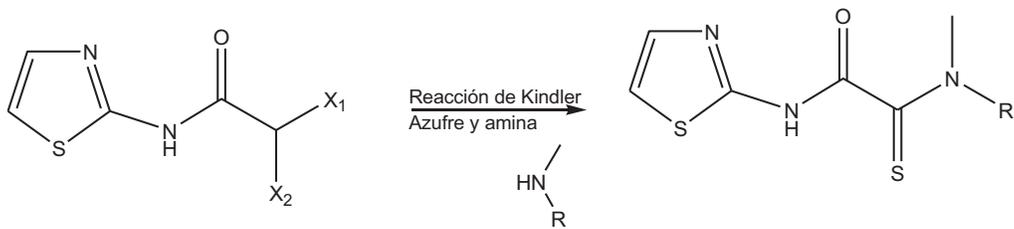
Esquema 36. Síntesis de α -cetotioamidas a partir de acilmetilsilano

Adiwidjaja y colaboradores informaron en 1980 que el tratamiento de cetonas ($R =$ alquilo, arilo) con cloruro de tionilo en piridina produce los cloruros de α -clorosulfenilo y trisulfanos, esquema 37. El tratamiento de esta mezcla con dimetilamina produce α -cetotioamidas, con rendimientos de reacción desde 3% hasta el 85%. Otras aminas secundarias alifáticas, aminas arilalifáticas y ter-butilamina reaccionan similarmente.⁵⁹



Esquema 37. Síntesis de α -cetotioamidas a partir de cetonas

En 1967 se publicó el procedimiento para la obtención de N-(5-nitro-2-tiazolil)oxoamidas que hace referencia a la siguiente síntesis, en donde se conserva el carbonilo alfa al tiocarbonilo:⁶⁰



Donde X₁ y X₂ pueden ser halógenos o
X₂ es hidrógeno y X₁ halógeno

Esquema 38. Síntesis de N-(5-nitro-2-tiazolil)oxoamidas

HIPÓTESIS

Al realizar una reacción tipo Willgerodt-Kindler con una acetofenona sustituida en *para* con un grupo electrodonador débil o medio, bajo criterios de la química verde, se podrá obtener una α -cetotioamida, con mejores rendimientos de reacción al utilizar bentonita como catalizador y medio de reacción.

OBJETIVOS

GENERAL

61

Sintetizar una serie de α -cetotioamidas a partir de 4'-ciclohexil- y 4'-metoxiacetofenona, azufre elemental y aminas heterocíclicas, morfolina y piperidina, por medio de una reacción tipo Willgerodt-Kindler, bajo el criterio de la química verde.

PARTICULARES

Formar α -cetotioamidas usando energías de infrarrojo, microondas y ultrasonido para promover la reacción, en ausencia de disolventes y con el empleo o no de una arcilla como catalizador.

Optimizar las condiciones de reacción para su obtención.

Purificar y cuantificar las α -cetotioamidas obtenidas.

Caracterizar las α -cetotioamidas obtenidas por técnicas espectroscópicas (RMN ^1H y ^{13}C , EM) y difracción de Rayos X de monocristal cuando sea requerido.

Analizar el efecto de un grupo electrodonador débil y otro de mediana fuerza al realizar la síntesis de α -cetotioamidas a partir de acetofenonas sustituidas en la posición 4'.

MATERIALES

Tabla 3. Reactivos, materiales y equipos utilizados

REACTIVOS	MATERIAL	EQUIPOS
4'-Ciclohexilacetofenona	Tubo Pyrex con tapón de rosca 10 mL	Lámpara IR
4'-Metoxiacetofenona	Espátula	Reóstato
Azufre elemental	Pipeta graduada 2 mL	Baño de Ultrasónico
Morfolina	Perilla de hule	Microondas mono-modo
Piperidina	Soporte universal completo	Balanza analítica
2-metil-1,4-naftoquinona	Tubos capilares	Balanza digital
Acetato de etilo	Cámara cromatográfica chica	Rotavapor
Hexano	Cámara cromatográfica grande	Fisher-Johns
Diclorometano	Probeta 5 mL	Espectrofotómetro de RMN
Metanol	Probeta 50 mL	Espectrómetro de Masas
Tetracloruro de carbono	Agitador de vidrio	Difractor de R-X
Tolueno	Embudo de vidrio con pistilo largo	Espectrofotómetro de IR
<i>p</i> -Dioxano	Tripie	
Acetonitrilo	Triángulo de porcelana	
Alcohol isopropílico	Matraz Erlenmeyer 125 mL	
Disulfuro de carbono	Piseta 500 mL	
Sulfóxido de dimetilo	Vial	
Acetona	Cromatografía placa fina 1.5x4 cm	
Bentonita	Placa cromatográfica vidrio 20x20 cm	
Silica para cromatografía en placa	Cinta Teflón	
Sulfato de sodio anhidro	Cubreobjeto circular 1.7 cm	

Los proveedores de los reactivos son: Para el azufre sublimado USP (ensayo del 99.9%), acetato de etilo ACS (99.8%) y hexanos ACS (98.7%) de Fermont. Por Sigma-Aldrich la 4-ciclohexilacetofenona (99%), 4-metoxiacetofenona (99%), 2-metil-1,4-naftoquinona (98%) y morfolina ($\geq 99\%$). De J. T. Baker el diclorometano (99.65%), metanol (99.9%), sulfato de sodio anhidro (99.6%), tetracloruro de carbono (99.9%) y tolueno (99.8%). De MCB *p*-dioxano (99%). De Merck acetonitrilo (99.7%), alcohol isopropílico (99.7%) y piperidina ($>98\%$). Disulfuro de carbono (99.9%) por Productos Químicos Monterrey, S. A. Sulfóxido de dimetilo (99.8%) por Química Dinámica, S. A. de C. V. Y acetona (Farmacia Paris S. A.

de C. V.) La sílica para placa por Macherey-Nagel. La bentonita es de Tonsil Mexicana, S. A. de C. V.

La lámpara IR con la que se llevan a cabo la activación de las reacciones es Osram Treseco S848, de 250 watts; con un reóstato STACO ENERGY Products Co, modelo 3PM1010B; el ultrasonido BRANSON 1510R-MTH (con agua como medio dispersante); la reacción se realiza en tubo de ensaye con tapón de rosca Kimax con capacidad de 8 mL o 20 mL.

Para destilar los disolventes se utilizó un rotavapor Büchi R-215. Lámpara UV para revelado marca Mineralight-Lamp, Upland, modelo UVGL-58 multiband UV-254-3666NM.

Para los cristales obtenidos, así como polvo, se determina el punto de fusión (Pf) con aparato Fisher-Johns ESEVE. Y se utilizó el difractómetro de Rayos X para monocristal Bruker Smart Apex CCD a temperatura ambiente con un monocromador de grafito y radiación de molibdeno, los datos colectados se corrigieron por matriz completa mínimos cuadrados en F^2 .

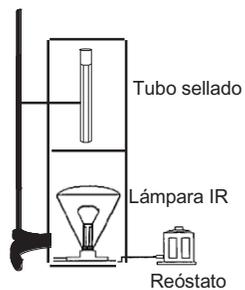
La espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear se realizó en un equipo Varian modelo Mercury a 300 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente y TMS como referencia interna.

Para los espectros de IR se utilizó un espectrofotómetro Perkin-Elmer 283 BO1420 por KBr.

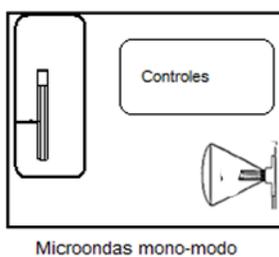
La espectrometría de masas se logró en cromatógrafo de gases modelo 6850 y un espectrómetro de masas modelo 5975C marca Agilent Technologies con detector de masas modelo 5973, empleando una columna capilar J&W HP-5MS (30 m x 0.25 mm i.d., 0.25 μ m de película) con gas acarreador de helio.

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL

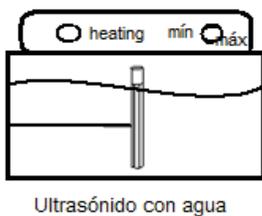
Diagrama de aparato de reacción.



Montaje de equipo para realizar experimento con energía IR



Montaje de equipo para realizar experimento con energía MO

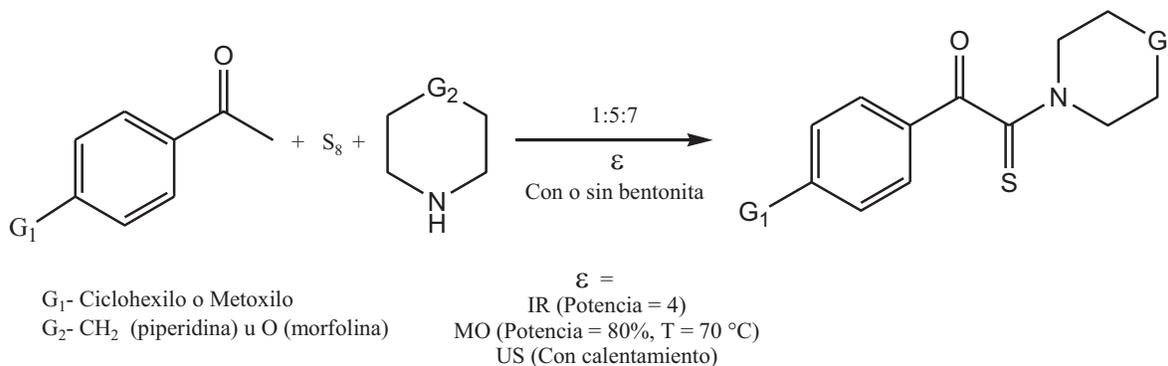


Montaje de equipo para realizar experimento con energía US

Figura 6. Diagramas de montaje de equipos

Reacción y condiciones:

67



Esquema 39. Reacción general de experimentación

Colocar 0.1, 0.5 ó 3 g de la acetofenona y lo correspondiente de azufre y amina en un tubo de ensayo, las reacciones con bentonita llevan 0.4, 2 ó 12 g de bentonita, respectivamente, previamente activada al colocarla por 1 hr en estufa a 100 °C, y cerrar el tubo (cubrir de cinta teflón la rosca).

La estequiometría 1:5:7 se trabajó por referencia en la investigación realizada por Josefina Juárez,⁶¹ donde fue la mejor relación estequiométrica para la obtención de mayores rendimientos de α -cetotioamidas.

Tomar la temperatura al empezar y al finalizar cada tiempo de reacción.

METODOLOGÍA CON EL USO DE ENERGÍA IR

Instalar el tubo en la pinza de tres dedos unida al soporte universal y colocar la lámpara IR debajo, cubrir con aluminio la parte superior de la lámpara, a modo de impedir el escape de la irradiación. Llevar a cabo la reacción en intensidad 4 del reóstato por 15 minutos; dejar enfriar por 15 min para abrir sin desprendimiento de vapores.

METODOLOGÍA CON EL USO DE ENERGÍA MO

Instalar el tubo dentro del microondas mono-modo. Llevar a cabo la reacción potencia de 80% y con temperatura media de 70 °C, por 5 min; dejar enfriar por 5 min para abrir sin desprendimiento de vapores.

METODOLOGÍA CON EL USO DE ENERGÍA US

Instalar el tubo dentro del baño de ultrasonido con agua y calentamiento. Llevar a cabo la reacción por 15 minutos; dejar enfriar por 15 min para abrir sin desprendimiento de vapores.

El seguimiento de reacción se efectúa con cromatografía de capa fina en sistema acetato de etilo/hexano, 3:7. En donde se hizo una prueba para cada tipo de energía para determinar tiempo de reacción y corrida de cromatografía.

La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y se filtra.

Separar y purificar, por cromatografía de capa fina (preparativa), en sistema 3:7 de acetato de etilo/hexano (para purificación de las α -cetotioamidas de morfolina correr hasta 7 veces la placa en el sistema, mientras, para piperidina basta con 3 corridas de la misma placa, aunque estos procedimientos deben repetirse en algunos casos, sobre todo para las reacciones con morfolina, para obtener productos completamente puros). Así como, cristalización (en algunos casos disolver el producto en acetato de etilo y enfriar a 0 °C hasta por 2 días).

Tanto el acetato de etilo (76-77 °C) como hexano (69 °C), deben ser destilados en rotavapor antes de utilizarlos y secados con sulfato de sodio anhidro.

La caracterización de los productos se realizará por RMN ^1H y ^{13}C , EM y de obtenerse cristales, por difracción de Rayos X, así como la medida de punto de fusión con aparato Fisher-Johns.

RESULTADOS

En las primeras dos tablas se mostrará los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados para la optimización en rendimientos de reacción para la obtención de los productos deseados (α -cetotioamidas).

Tabla 4. Condiciones y resultados de reacción con 4-ciclohexilacetofenona

Reacción	Acetofenona	Producto	g de Acetofenona	Amina	Bentonita	Energía	Tiempo (min)	Temperatura máxima (°C)	% Rendimiento α -cetotioamida
1	4'-C	A	0.5	M	No	IR	15	53.0	13.8
2	4'-C	A	0.5	M	No	IR	30	84.4	4.6 *
3	4'-C	A	0.5	M	No	IR	45	91.2	2.6
4	4'-C	A	0.5	M	No	IR	60	88.0	4.9 *
5	4'-C	A	0.5	M	Si	IR	15	81.0	20.4 *
6	4'-C	A	0.5	M	Si	IR	30	99.0	7.0 *
7	4'-C	A	0.5	M	Si	IR	45	132.0	5.1
8	4'-C	A	0.5	M	Si	IR	60	109.0	5.3 *
9	4'-C	B	0.5	P	No	IR	15	81.0	9.6 *
10	4'-C	B	0.5	P	No	IR	30	77.0	3.3 *
11	4'-C	B	0.5	P	No	IR	45	79.0	2.9
12	4'-C	B	0.5	P	No	IR	60	88.0	4.4 *
13	4'-C	B	0.5	P	Si	IR	15	100.0	13.2 *
14	4'-C	B	0.5	P	Si	IR	30	103.0	5.1 *
15	4'-C	B	0.5	P	Si	IR	45	114.0	7.2
16	4'-C	B	0.5	P	Si	IR	60	96.0	6.8 *
17	4'-C	A	3	M	Si	IR	15	107.0	17.3
18	4'-C	B	3	P	Si	IR	15	105.0	12.7
19	4'-C	A	3	M	Si	IR	45	98.0	7.6
20	4'-C	B	3	P	Si	IR	45	97.0	8.1
21	4'-C	A	0.1	M	Si	IR	15	45.0	22.3
22	4'-C	B	0.1	P	Si	IR	15	45.0	14.4
23	4'-C	A	0.1	M	No	MO	45	38.0	25.4
24	4'-C	A	0.1	M	Si	MO	45	50.0	17.0
25	4'-C	B	0.1	P	No	MO	45	31.0	16.4
26	4'-C	B	0.1	P	Si	MO	45	35.0	9.2
27	4'-C	A	0.1	M	No	US	90	24.0	31.9
28	4'-C	A	0.1	M	Si	US	90	31.0	15.8
29	4'-C	B	0.1	P	No	US	90	30.0	35.7
30	4'-C	B	0.1	P	Si	US	90	30.0	28.6

Tabla 5. Condiciones y resultados de reacción con 4-ciclohexilacetofenona

Reacción	Acetofenona	Producto	g de Acetofenona	Amina	Bentonita	Energía	Tiempo (min)	Temperatura máxima (°C)	% Rendimiento α -cetotioamida
31	4 ⁻ M	C	0.5	M	No	IR	15	55.0	15.8 *
32	4 ⁻ M	C	0.5	M	No	IR	30	80.0	7.8 *
33	4 ⁻ M	C	0.5	M	No	IR	45	74.0	12.8 *
34	4 ⁻ M	C	0.5	M	No	IR	60	80.4	10.5 *
35	4 ⁻ M	C	0.5	M	Si	IR	15	96.0	11.4 *
36	4 ⁻ M	C	0.5	M	Si	IR	30	109.6	4.8 *
37	4 ⁻ M	C	0.5	M	Si	IR	45	108.0	3.8
38	4 ⁻ M	C	0.5	M	Si	IR	60	103.0	3.2 *
39	4 ⁻ M	D	0.5	P	No	IR	15	71.0	7.2
40	4 ⁻ M	D	0.5	P	No	IR	30	72.8	2.4 *
41	4 ⁻ M	D	0.5	P	No	IR	45	75.0	5.8
42	4 ⁻ M	D	0.5	P	No	IR	60	98.2	2.3 *
43	4 ⁻ M	D	0.5	P	Si	IR	15	81.0	3.2
44	4 ⁻ M	D	0.5	P	Si	IR	30	114.2	2.9 *
45	4 ⁻ M	D	0.5	P	Si	IR	45	87.4	3.4
46	4 ⁻ M	D	0.5	P	Si	IR	60	115.0	2.3 *
47	4 ⁻ M	C	3	M	Si	IR	15	103.4	16.3
48	4 ⁻ M	D	3	P	Si	IR	15	122.0	5.6
49	4 ⁻ M	C	3	M	Si	IR	45	118.0	7.9
50	4 ⁻ M	D	3	P	Si	IR	45	117.0	10.4
51	4 ⁻ M	C	0.1	M	Si	IR	15	51.0	29.9
52	4 ⁻ M	D	0.1	P	Si	IR	15	57.0	17.4
53	4 ⁻ M	C	0.1	M	No	MO	45	34.0	5.2
54	4 ⁻ M	C	0.1	M	Si	MO	45	46.0	37.4
55	4 ⁻ M	D	0.1	P	No	MO	45	54.0	15.0
56	4 ⁻ M	D	0.1	P	Si	MO	45	49.0	7.9
57	4 ⁻ M	C	0.1	M	No	US	90	29.0	8.7
58	4 ⁻ M	C	0.1	M	Si	US	90	30.0	9.7
59	4 ⁻ M	D	0.1	P	No	US	90	31.0	9.2
60	4 ⁻ M	D	0.1	P	Si	US	90	23.0	17.4

4⁻C = 4'-Ciclohexilacetofenona

4⁻M = 4'-Metoxiacetofenona

M = Morfolina

P = Piperidina

IR = Infrarrojo

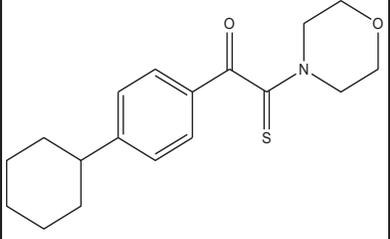
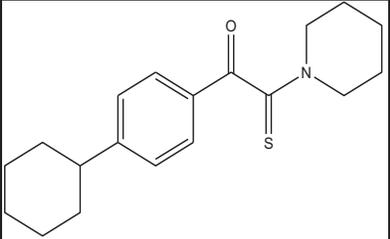
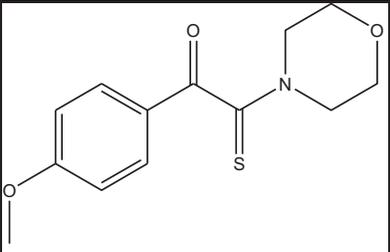
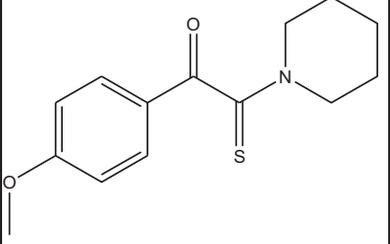
MO = Microondas

US = Ultrasonido

* = Con impurezas

La clave **A**, **B**, **C** y **D** se refieren a los productos que a continuación se describen (α -cetotioamidas).

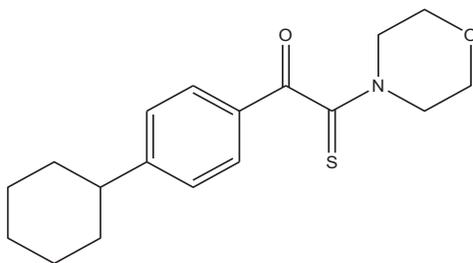
Tabla 6. α -Cetotioamidas sintetizadas

CLAVE	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO (%)	MEJORES CONDICIONES	
			ENERGÍA	TIEMPO (min)
A		22.3	IR ^B	15
		31.9	US	90
		25.4	MO	45
B		14.4	IR ^B	15
		35.7	US	90
		16.4	MO	45
C		29.9	IR ^B	15
		9.7	US ^B	90
		37.4	MO ^B	45
D		17.4	IR ^B	15
		17.4	US ^B	90
		15	MO	45

^B Reacción con Tonsil Actil FF (Bentonita)

Los rendimientos se presentan en el Apéndice 1.

A



2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida

73

Fórmula molecular: $C_{18}H_{23}NO_2S$

PM (g/mol): 317.45

Aspecto: Cristales amarillos en forma rectangular u hojuelas



Figura 7. Producto **A**

Pf (°C): 84

Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.62

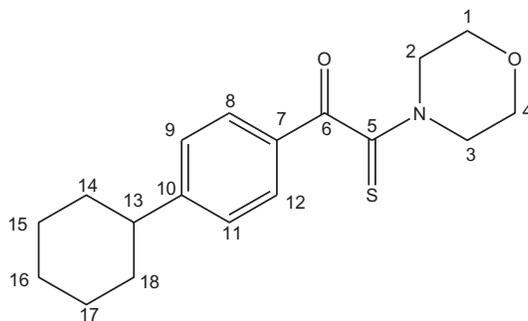


Figura 8. Placa de cromatografía fina para cálculo de Rf de productos

Soluble en: Acetato de etilo, acetona y acetonitrilo

Solubilidad parcial: Metanol

Insoluble en: Agua y alcohol isopropílico



Espectro 1 RMN ^1H (ppm), CDCl_3 , δ ppm: 1.329-1.396 (*m*, 4H, H_{14} y H_{18}), 1.707-1.741 (*m*, 6H, H_{15-17}), 3.356-3.632 (*t*, 4H, H_1 y H_4), 3.82-3.9 (*m*, H, H_{13}), 4.297-4.329 (*t*, 4H, H_2 y H_3), sistema AB aromático = 7.285-7.313 (*d*, 2H, H_9 y H_{11}), 7.873 (*d*, 2H, H_8 y H_{12})

Espectro 2 RMN ^{13}C (ppm), CDCl_3 , δppm : 25.896 (C_1 y C_4), 26.576 (C_{15} y C_{17}), 29.630 (C_{16}), 34.363 (C_{14} y C_{18}), 47.033 (C_{13}), 51.841 (C_2 y C_3), 127.272 (C_9 y C_{11}), 127.545 (C_8 y C_{12}), 130.901 (C_7), 155.410 (C_{10}), 187.826 (C_6) y 196.036 (C_5)

Espectro 3 EM m/z: 317 [M^+], 187 [$\text{M}^+ - 130$], 130 [$\text{M}^+ - 187$], 85 [$\text{M}^+ - 232$]

Espectro 4 IR (cm^{-1}): 3458 (grupo amino de la amida), 3026 (Csp^2), 2925 (Csp^3), 2000-1800 (aromático), 1738 (carbonilo), 1658 ($\text{C}=\text{C}$), 1107 (tioamida)

En todos los espectros RMN ^1H y ^{13}C obtenidos se observa la aparición de ciertas impurezas (I), algunas de estas impurezas son provenientes del disolvente (acetato de etilo) y sílica, otras son productos de reacción ya identificados y señalados como I de impureza y también se observa acetona (proveniente del lavado del tubo para resonancia) en algunos de los espectros.

La explicación efectuada, con respecto a la caracterización espectroscópica, para el compuesto **A** será la única realizada de forma explícita, para los siguientes compuestos sólo se mostraran las señales que identifican a la molécula, siendo un tratamiento similar en todos los casos.

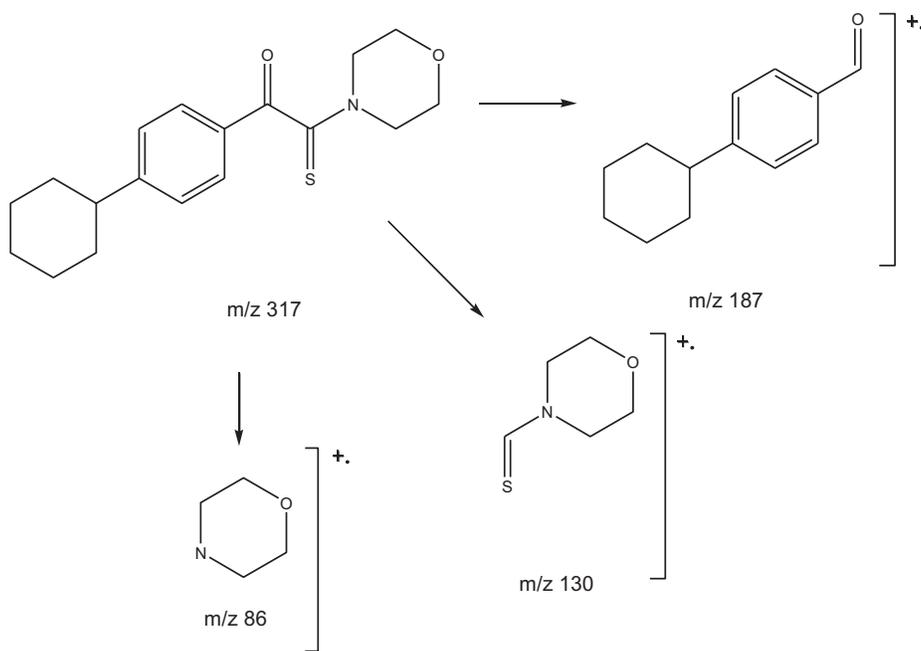
El espectro de ^1H RMN de este compuesto, **A**, muestra las complejas señales múltiples para los hidrógenos (H) 14-18 con valores desde 1.329 hasta 1.741 ppm, mientras el H 13

se ubica en 4.32-4.9 ppm, valores de frecuencia altos por la desprotección del H con respecto al arilo, con otro multiplete. Mientras los H pertenecientes a la morfolina (1-4) se encuentran a campos más bajos, por la desprotección que ejercen el nitrógeno (N) y el oxígeno (O), mostrando desplazamiento desde 3.356 hasta 4.329 ppm. Para el caso de los H del anillo aromático se observa claramente un sistema AB, es decir, un benceno disustituido en posición *para*, con valores comprendidos entre 7.285 a 7.873 ppm de desplazamiento químico.

Para RMN ^{13}C el espectro muestra señales consistentes con las esperadas, el carbonilo se encuentra en 187.826 ppm y el tiocarbonilo en 196.036 ppm, mientras las otras señales en 200 y 170 ppm son del carbonilo del producto Willgerodt-Kindler (producto **E**, del cual no se tiene espectroscopia por razones de cantidad) e impureza, respectivamente. La multiplicidad de los C es confirmada por los DEPT de cada producto mostrados en el Apéndice 2 después del correspondiente espectro de RMN ^{13}C). Los C del anillo aromático se identifican como C saturado 10 en 155 ppm, mientras el C 7 saturado se encuentra a campos más altos, pues la resonancia que presenta con el anillo aromático no lo desprotege. Para los CH aromáticos, su desplazamiento es el esperado alrededor de 127 ppm. Mientras, para los metilenos, del ciclohexilo y morfolina, se encuentran señales más complejas de analizar puesto que es en estos valores de desplazamiento químico donde se presentan una gran cantidad de señales debidas a las impurezas ya ubicadas (\approx 20, 33, 66, 173 ppm), conformeros, así como al compuesto de Willgerodt-Kindler, sin embargo, al comparar con otros espectros de este compuesto en

donde las impurezas se observan más que el compuesto **A**, se puede deducir que señales le pertenecen a la α -cetotioamida.

Para analizar el espectrograma de masas obtenido es necesario aclarar que la técnica utilizada es impacto electrónico. La masa del compuesto es 317 uma, concordando lo calculado con lo obtenido, señalado por el ion molecular. Mientras el pico base se observa en 187 m/z, perdiendo 130 unidades, es decir, la ruptura de la molécula ocurre entre los Csp^2 del carbonilo y tiocarbonilo, observada en el esquema 39, mientras el pico de 130 pertenece al complemento de la molécula de la ruptura anterior, pues la pérdida corresponde a 187 unidades. El fragmento M^+ 85 es perteneciente a la morfolina.

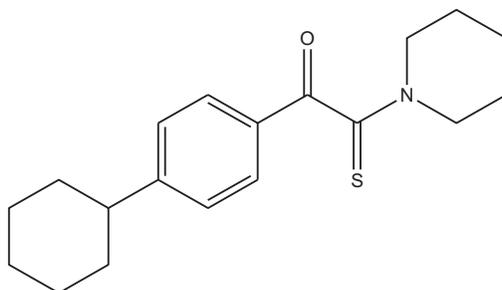


Esquema 40. Fragmentos propuestos de espectrometría de masas

El espectro 4 IR presenta las bandas esperadas para el compuesto, al igual que el espectro 11 IR concuerda con el compuesto **C**, sin embargo, para el espectro 23 IR del compuesto **I** no se observa la característica banda de carbonilo entre 1700 y 1750 cm^{-1} (la banda de este grupo funcional se ha asignado a 1501 cm^{-1} por ser la banda más intensa y próxima a la zona normal de la banda del carbonilo), la posible explicación se debe a la interacción de este grupo con la tioamida, y no se encuentra registro en tablas o en ejemplos de moléculas con carbonilo alfa a una tioamida, mientras que en las moléculas **A** y **C** el carbonilo también está interactuando con el anillo aromático, lo que podría mantenerlo en los límites comunes para éste grupo funcional, la única diferencia consiste en la intensidad de su banda, pues se presenta como una banda de intensidad media.

Los espectros y modelo estructural obtenido por difracción de Rayos X obtenidos para los compuestos se ubican en el Apéndice 2. Mientras las señales aquí mostradas identifican a las moléculas.

B



2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

Fórmula molecular: $C_{19}H_{25}NOS$

PM (g/mol): 315.45

Aspecto: Polvo amarillo



Figura 9. Producto **B**

Pf (°C): 81

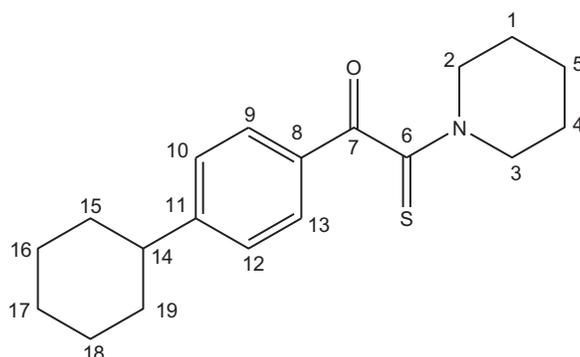
Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.68

Soluble en: Acetato de etilo, acetona y acetonitrilo

Solubilidad parcial: Metanol

Insoluble en: Agua y alcohol isopropílico

80

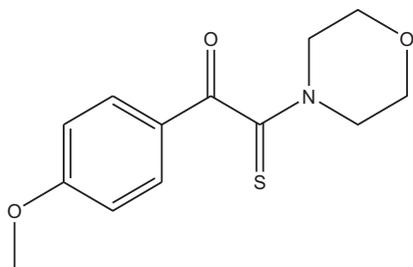


Espectro 5 RMN ^1H (ppm), CDCl_3 , δppm : 1.2 (*m*, 4H, H_{15} y H_{19}), 1.6 (*m*, 6H, H_1 , H_4 y H_5), 1.8 (*m*, 6H, H_{16-19}), 3.525 (*m*, 4H, H_2 y H_3), 4.238 (*m*, H, H_{14}), sistema AB aromático = 7.284-7.311 (*d*, 2H, H_{10} y H_{12}), 7.878-7.906 (*d*, 2H, H_9 y H_{13})

Espectro 6 RMN ^{13}C (ppm), CDCl_3 , δppm : 24.006 (C_1 y C_4), 25.276 (C_{16} y C_{18}), 25.911 (C_5), 26.576 (C_{17}), 33.974 (C_{15} y C_{19}), 44.780 (C_{14}), 52.915 (C_2 y C_3), 127.318 (C_{10} y C_{12}), 129.949 (C_9 y C_{13}), 131.067 (C_8), 155.032 (C_{11}), 187.947 (C_7) y 194.706 (C_6)

Espectro 7 EM m/z : 315 [M^+], 187 [$\text{M}^+ - 128$], 128 [$\text{M}^+ - 187$], 84 [$\text{M}^+ - 231$], 69 [$\text{M}^+ - 246$], 41 [$\text{M}^+ - 274$]

C



2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida

81

Fórmula molecular: $C_{13}H_{15}NO_3S$

PM (g/mol): 265.33

Aspecto: Sólido amarillo



Figura 10. Producto C

Pf (°C): 41

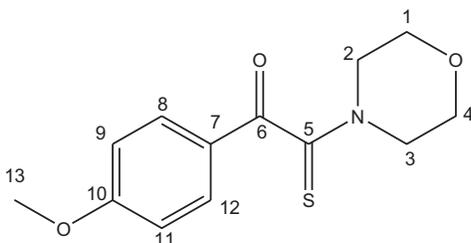
Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.18

Soluble en: Acetato de etilo, acetona y acetonitrilo

Solubilidad parcial: Alcohol isopropílico

Insoluble en: Agua y metanol

82



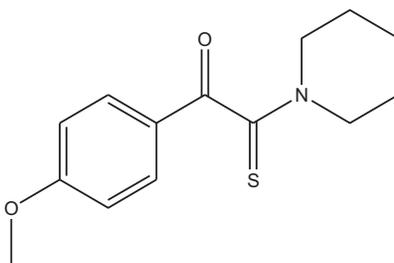
Espectro 8 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm: 4.265-4.335 (*m*, 4H, H₂ y H₃), 3.8 (*m*, 4H, H₁ y H₄), 3.777 (*s*, 3H, H₁₃), sistema AB aromático = 6.932-6.962 (*d*, 2H, H₉ y H₁₁), 7.933-7.963 (*d*, 2H, H₈ y H₁₂)

Espectro 9 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm: 51.826 (C₁ y C₄), 55.213 (C₁₃), 55.591 (C₂ y C₃), 114.256 (C₉ y C₁₁), 128.809 (C₇), 132.282 (C₈ y C₁₂), 164.588 (C₁₀), 187.191 (C₆) y 196.112 (C₅)

Espectro 10 EM m/z: 265 [M⁺], 135 [M⁺ - 130], 107 [M⁺ - 158], 86 [M⁺ - 179], 77 [M⁺ - 188]

Espectro 11 IR (cm⁻¹): 3456 (amina de amida), 3066 (Csp²), 2937 (Csp³), 2000-1800 (aromático), 1738 (carbonilo), 1594 (C=C), 1164 (tioamida)

D



2-(4-Metoxifenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida

Fórmula molecular: $C_{14}H_{17}NO_2S$

PM (g/mol): 263.36

Aspecto: Polvo amarillo



Figura 11. Producto **D**

Pf (°C): 67

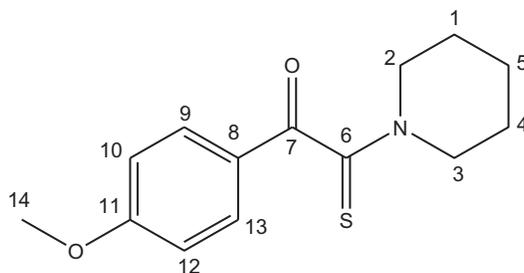
Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.54

Soluble en: Acetato de etilo, acetona y acetonitrilo

Solubilidad parcial: Alcohol isopropílico

Insoluble en: Agua y metanol

84



Espectro 12 RMN ^1H (ppm), CDCl_3 , δ ppm: 1.64-1.7 (*m*, 6H, H_1 , H_4 y H_5), 2.024 (*m*, 4H, H_2 y H_3), 3.854 (*s*, 3H, H_{14}), sistema AB aromático = 6.915-6.945 (*d*, 2H, H_9 y H_{13}), 7.919-7.948 (*d*, 2H, H_{10} y H_{12})

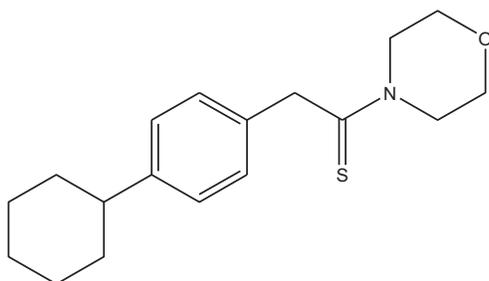
Espectro 13 RMN ^{13}C (ppm), CDCl_3 , δ ppm: 23.976 (C_5), 25.276 y 26.380 (C_1 y C_4), 48.016 y 52.854 (C_2 y C_3), 55.545 (C_{14}), 114.073 (C_{10} y C_{12}), 126.093 (C_8), 132.126 (C_9 y C_{13}), 164.315 (C_{11}), 187.342 (C_7) y 194.721 (C_6)

Espectro 14 EM m/z : 263 [M^+], 135 [$\text{M}^+ - 128$], 84 [$\text{M}^+ - 179$], 69 [$\text{M}^+ - 194$], 41 [$\text{M}^+ - 222$]

Algunos subproductos obtenidos y caracterizados se muestran a continuación.

Clave: **E**

85



Estructura:

Nombre: 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)acetotioamida

Fórmula molecular: $C_{18}H_{25}NOS$

PM (g/mol): 303.16

Aspecto: Aceite traslúcido color paja

Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.75

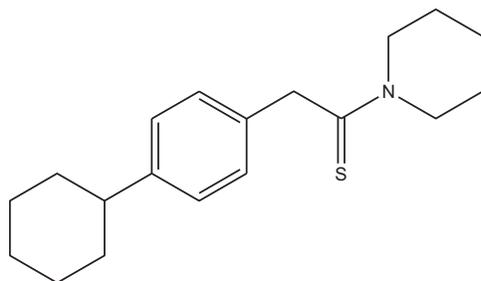
Soluble en: Acetato de etilo, acetonitrilo y acetona

Insoluble en: Agua

% Rendimiento: 8.1% (mayor rendimiento obtenido en la reacción 24, MO por 45 min con bentonita)

Espectro 15 EM m/z: 303 [M^+], 270 [$M^+ - 33$], 216 [$M^+ - 87$], 173 [$M^+ - 130$], 130 [$M^+ - 173$],
112 [$M^+ - 191$], 86 [$M^+ - 217$]

Clave: F



Estructura:

Nombre: 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)acetotioamida

Fórmula molecular: C₁₉H₂₇NS

PM (g/mol): 301.48

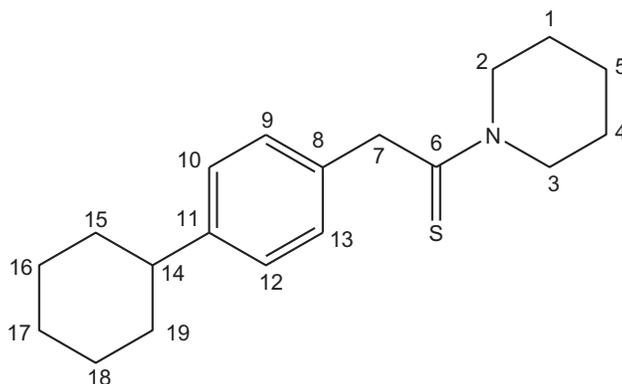
Aspecto: Aceite traslúcido color paja

R_f (3/7 AcOEt/Hex): 0.71

Soluble en: Acetato de etilo, acetonitrilo y acetona

Insoluble en: Agua

% Rendimiento: 12.7% (mayor rendimiento obtenido en la reacción 26, MO con bentonita por 45 min)



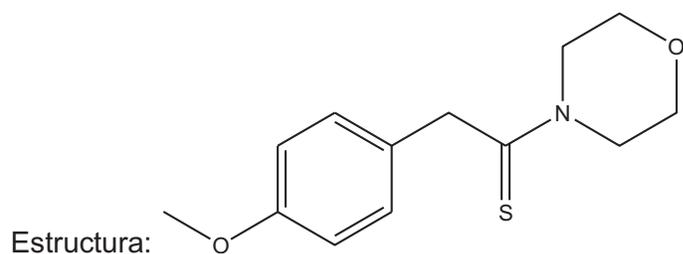
Espectro 16 RMN ^1H (ppm), CDCl_3 , δppm : 1.241-1.979 (*m*, 10H, H_{15-19}), 2.019-2.158 (*m*, H, H_{14}), 2.159 (*s*, 2H, H_7), 3.549-3.567 (*m*, 4H, H_1 y H_4), 4.257 (*m*, 2H, H_5), 4.295 (*m*, 4H, H_2 y H_3), sistema AB aromático = 7.112-7.139 (*d*, 2H, H_9 y H_{13}), 7.212-7.238 (*d*, 2H, H_{10} y H_{12})

87

Espectro 17 RMN ^{13}C (ppm), CDCl_3 , δppm : 23.825 (C_5), 25.216 (C_{16} y C_{18}), 26.077 (C_1 y C_4), 26.818 (C_{17}), 34.393 (C_{15} y C_{19}), 44.780 (C_{14}), 50.556 (C_7), 51.539 (C_2 y C_3), 127.106 (C_{10} y C_{12}), 127.666 (C_9 y C_{13}), 133.305 (C_8), 146.656 (C_{11}) y 198.622 (C_6)

Espectro 18 EM m/z : 301 [M^+], 268 [$\text{M}^+ - 33$], 128 [$\text{M}^+ - 173$], 110 [$\text{M}^+ - 191$], 69 [$\text{M}^+ - 232$], 41 [$\text{M}^+ - 260$]

Clave: **G**



Nombre: 2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolino)acetotioamida

Fórmula molecular: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$

PM (g/mol): 251.34

Aspecto: Aceite traslúcido color paja

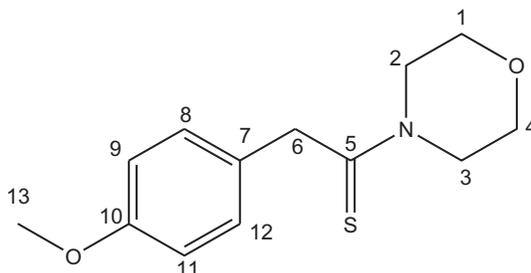
R_f (3/7 AcOEt/Hex): 0.41

Soluble en: Acetato de etilo, acetonitrilo y acetona

Insoluble en: Agua

% Rendimiento: 5.5% (purificado de la reacción 35 -IR, 15 min con bentonita-, producto obtenido en todas las reacciones con 4-metoxiacetofenona y morfolina)

88

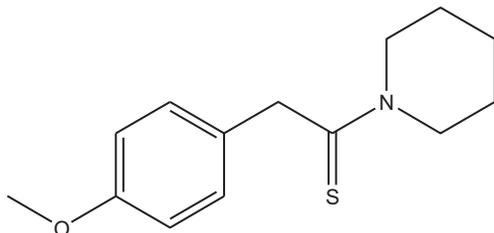


Espectro 19 RMN ^1H (ppm), CDCl_3 , δ ppm: 2.5 (*s*, 2H, H_6), 3.623-3.648 (*m*, 4H, H_2 y H_3), 3.798 (*s*, 3H, H_{13}), 4.286-4.353 (*m*, 4H, H_1 y H_4), sistema AB aromático = 6.840-6.884 (*d*, 2H, H_8 y H_{12}), 7.220-7.274 (*d*, 2H, H_9 y H_{11})

Espectro 20 RMN ^{13}C (ppm), CDCl_3 , δ ppm: 49.760-50.183 (C_2 y C_3), 50.727 (C_6), 55.256 (C_{13}), 67.907 (C_1 y C_4), 114.286 (C_9 y C_{11}), 127.662 (C_7), 128.809 (C_8 y C_{12}), 158.581 (C_{10}), y 200.460 (C_5)

Espectro 21 EM m/z : 251 [M^+], 135 [$\text{M}^+ - 116$], 84 [$\text{M}^+ - 167$], 69 [$\text{M}^+ - 182$], 41 [$\text{M}^+ - 210$]

Clave: H



Estructura:

89

Nombre: 2-(4-Metoxifenil)-1-(piperidin-1-il)acetotioamida

Fórmula molecular: C₁₄H₁₉NOS

PM (g/mol): 249.37

Aspecto: Aceite traslúcido color paja

Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.56

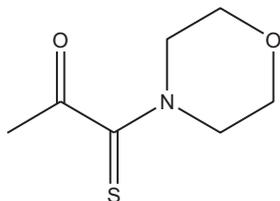
Soluble en: Acetato de etilo, acetonitrilo y acetona

Insoluble en: Agua

% Rendimiento: 9.6% (de reacción 56, energía de MO, 45 min y bentonita)

Espectro 22 EM m/z: 249 [M⁺], 216 [M⁺ - 33], 164 [M⁺ - 85], 128 [M⁺ - 121], 121 [M⁺ - 128],
69 [M⁺ - 180], 41 [M⁺ - 208]

Clave: I



Estructura:

Nombre: 1-(4-Morfolino)-2-oxopropanotioamida

Fórmula molecular: $C_7H_{11}NO_2S$

PM (g/mol): 173.23

Aspecto: Cristales ortorrómbicos incoloros

90

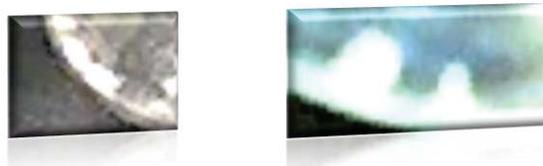


Figura 12. Producto I

Pf (°C): 111-112

Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.59

Soluble en: Acetato de etilo, acetonitrilo y acetona

% Rendimiento: 5.7% (cristales obtenidos en la mezcla de reacción, purificado por lavado con acetato de etilo en las reacciones 1, 4, 7, 17 y 19)

Espectro 23 IR (cm^{-1}): 3051 (C_{sp^2}), 2925 (C_{sp^3}), 1501 (carbonilo), 1109 (tioamida)

Estructura cristalográfica 1 por difracción de Rayos X para monocristal:

Tabla 7. Datos cristalográficos del compuesto I

Datos cristalográficos	
Fórmula	C ₇ H ₁₁ NO ₂ S
Peso molecular (g/mol)	173.23
Tamaño cristal (mm)	0.322 x 0.244 x 0.224
Color	Incoloro
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

Dimensiones de la celda unitaria	
a (Å)	5.260(1)
b (Å)	7.017(1)
c (Å)	23.361(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	862.3(2)
Z	4
D _{calc} (mg/m ³)	1.334
Reflexiones colectadas	7099
Reflexiones independientes (R _{int})	1580 [<i>R</i> (int) = 0.0367]
Método de corrección absorción	Semi-empírico de equivalentes
Máximos y mínimos	0.9352 y 0.9081
Datos/Parámetros	1580 / 0 / 101
Índice final <i>R</i> [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0417, <i>wR</i> 2 = 0.0951
Índices <i>R</i> (todos los datos)	<i>R</i> 1 = 0.0465, <i>wR</i> 2 = 0.0978

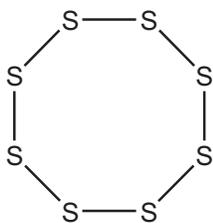
Tabla 8. Distancias de enlace en Å del compuesto I

Enlace	Distancia
S(1)-C(1)	1.663(2)
O(1)-C(7)	1.202(3)
C(1)-N(1)	1.315(3)
C(1)-C(7)	1.519(3)
N(1)-C(2)	1.466(3)
N(1)-C(6)	1.469(3)

Enlace	Distancia
C(2)-C(3)	1.497(3)
C(3)-O(4)	1.416(3)
O(4)-C(5)	1.425(3)
C(5)-C(6)	1.502(4)
C(7)-C(8)	1.491(3)

92

Clave: J



Estructura:

Nombre: Azufre molecular

Fórmula molecular: S₈

PM (g/mol): 31.97 / 255.78

Aspecto: Agujas amarillas o casi incoloras



Figura 13. Producto J

Pf (°C): 105-106

Rf (3/7 AcOEt/Hex): 0.96

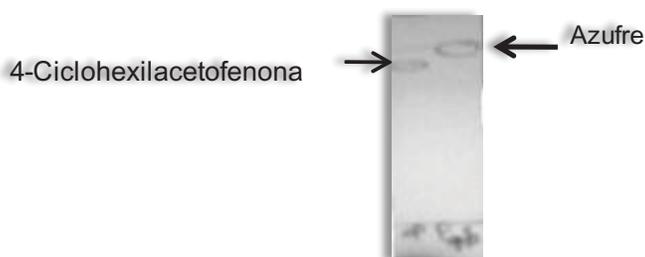


Figura 14. Placa cromatográfica de capa fina para determinación de Rf del producto J

Aunque no es un subproducto de reacción, se ha observado el corrimiento de S₈ en la placa cromatográfica como una mancha que corre con el frente del sistema de disolventes y por arriba de la materia prima.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En las Tablas 4 y 5 se presentan los rendimientos de las α -cetotioamidas respectivas obtenidas en reacciones con diferentes tiempos de reacción, uso de arcilla bentonítica, energías como fuente de activación y concentraciones usadas. A partir de ello se puede mencionar que el comportamiento de las reacciones realizadas no sigue una tendencia clara, que permita realizar una generalización, pero es posible señalar algunos de los resultados obtenidos.

Las observaciones que se pueden realizar de estas tablas es, primero, el tiempo necesario de reacción para la obtención de los mejores rendimientos de reacción, los cuales se resumen en la Tabla 6, en la cual se muestran los rendimientos más altos obtenidos con cada fuente de activación, tiempo necesario para su obtención y el uso o no de bentonita.

Para las α -cetotioamidas obtenidas, se utilizaron diferentes fuentes de energía como son IR, US y MO; además de la presencia de arcilla bentonita así como la ausencia de la misma. Por lo cual a continuación se describe la mejor energía para cada producto reportado, así como el rendimiento obtenido que fue mejor en presencia o ausencia de la bentonita.

Para el producto 2-(4-ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida, **A**, la mejor fuente de energía es la US; el rendimiento obtenido es de 31.9%, mientras que las de IR y

MO tienen un rendimiento menor y son semejantes entre ambas. El producto dio mejor rendimiento en ausencia de bentonita para dos tipos de energía a excepción de la energía IR.

Para el producto 2-(4-ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida (**B**), la mejor fuente de energía resultó ser US, con un rendimiento de reacción de 35.7%, en el caso de las otras fuente de energía el rendimiento es menos de la mitad que el mencionado. El rendimiento del producto fue mejor en ausencia de bentonita, aunque sucede lo mismo que en el producto **A** en presencia de IR.

En caso del producto 2-(4-metoxifenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida (**C**), la fuente de energía idónea es MO, donde el rendimiento calculado es de 37.4%; mientras que para la energía IR su rendimiento es bajo, pero en comparación con la US es mucho mejor, ya que en este último su rendimiento fue de 9.7%. Por otro lado la presencia de bentonita fue necesaria para la obtención de estos rendimientos.

Mientras el producto 2-(4-metoxifenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida (**D**), las fuentes de energía que resultaron adecuadas son IR y US en presencia de bentonita, por el rendimiento determinado de 17.4%, aún así la mejor fuente sería IR debido a que su tiempo de reacción es de 15 min. La energía de MO da un rendimiento menor pero comparable con el anterior y en ausencia de bentonita.

En general, se puede decir que en el caso de US se observa que el rendimiento para las α -cetotioamidas es mayor, en comparación a las otras dos energías, a excepción del producto **C** el cual posee el menor rendimiento. La fuente de energía que continúa con respecto a los rendimientos obtenidos es la MO y por último se encuentra la energía IR, la cual tiene los menores rendimientos para los productos **A** y **B**, pero en el caso de **D** su rendimiento es equivalente al de la energía de US. Para el caso específico del producto **C** el mejor rendimiento se obtuvo con la energía de MO.

Cabe mencionar que los tiempos de reacción más competitivos se obtienen con energía de IR con 15 min, siguiendo la energía de MO con 45 min y, por último, 90 min con energía de US. El tiempo de reacción con fuente IR de energía se determinó el rendimiento de cada 15 min de reacción, mientras en las placas cromatográficas se observa a 45 min una cantidad menor de la acetofenona utilizada, los rendimientos son mejores para 15 min, lo que indica que la demás materia prima se consume para otros subproductos de reacción y no necesariamente para la α -cetotioamida.

Mientras, en US y MO se determinó el mejor tiempo de reacción al no observar cambios en la reacción (seguida mediante cromatografía de capa fina), notándose en la concentración del producto ya identificado como la α -cetotioamida, el cual es el más concentrado en la reacción.

El uso de la arcilla bentonita depende de muchos factores, entre ellos se encuentra la fuente de energía y la acetofenona utilizada; es por ello que su uso catalítico se ve reflejado básicamente en las reacciones que utilizan la energía de IR principalmente. Para el caso de la energía US y MO los beneficios de la arcilla se observan sólo para la 4-metoxiacetofenona.

También se denota la no correlación entre tiempos de reacción y temperaturas para los rendimientos de producto, sin embargo se observa un aumento en la temperatura con las reacciones con bentonita. Este aumento está relacionado con las propiedades de las arcillas de absorber y transmitir el calor, de esta manera también aumenta la conversión en la reacción de las materias primas al producto, pues recordemos que a mayor temperatura se alcanza más rápidamente la energía de activación: $K = Ae^{-E_a/RT}$.

Por lo tanto, por estas dos propiedades de las arcillas, transmisoras de calor y catalizadoras, se les conoce como catalizadores bifuncionales.

Con respecto a las acetofenonas utilizadas como materia prima, tenemos que ambas contienen un grupo electrodonador en 4', de los cuales el sustituyente ciclohexilo es un electrodonador débil en comparación con el metoxilo que es un electrodonador de mediana fuerza. De ello se puede rescatar que los mejores rendimientos pertenecen a las acetofenonas que tienen un grupo electrodonador de mediana fuerza como es el metoxilo, considerando las diferentes fuentes de energía utilizadas.

Las α -cetotioamidas son obtenidas en mayor rendimiento con temperaturas inferiores a los 59 °C logrados por algunas reacciones con MO y US, para el caso de la energía IR se denota la mayor formación de producto con temperaturas, y tiempos, menores. La observación anterior puede deberse a la baja volatilización de las aminas a esas temperaturas.

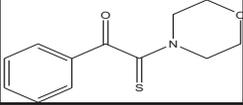
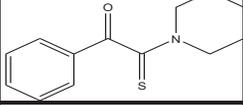
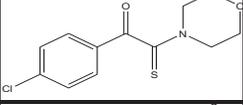
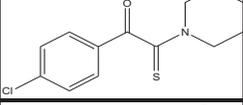
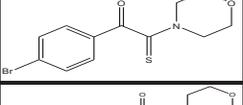
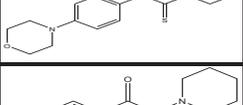
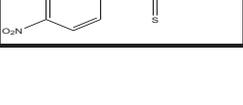
Considerando que las aminas utilizadas en este trabajo son la morfolina, la cual presenta un punto de ebullición (Peb) de 129 °C, mientras que el de la piperidina es de 106 °C, se debe inferir que se esperan mejores rendimientos en el caso de la morfolina en comparación con la piperidina, debido a que posee un punto de ebullición menor; lo cual quedo demostrado en trabajos anteriores, donde se tiene reportado que los mejores rendimientos corresponden a las aminas menos volátiles.^{1, 62}

En nuestro caso el mejor rendimiento corresponde al producto **C** el cual tiene como amina a la morfolina y su rendimiento corresponde a 37.4%. En comparación a la piperidina donde su mejor rendimiento es de 35.7% y corresponde al producto **B**.

Otra característica a notar es la disminución de los rendimientos de las α -cetotioamidas obtenidas al aumentar las cantidades de materias primas utilizadas, como se observa en las Tablas 4 y 5, debido principalmente al azufre que no reacciona y la evaporación de la amina.

De acuerdo a los resultados obtenidos de las α -cetotioamidas, los cuales se muestra en la Tabla 9, los resultados que se observan a continuación han sido obtenidos por miembros de nuestro grupo de investigación:⁶¹

Tabla 9. α -Cetotioamidas reportadas.

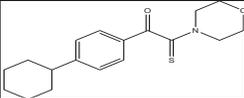
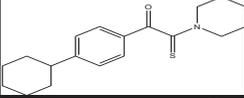
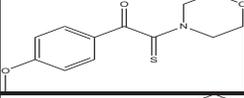
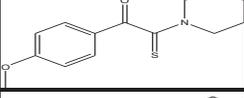
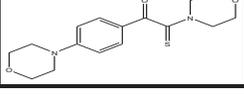
COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO (%)	MEJORES CONDICIONES		PF (°C)
			ENERGÍA	TIEMPO (min)	
1		56.45	IR ^B	60	Aceite
2		49.46	IR ^B	60	53-55
3		11.23	IR ^B	60	86
4		20.00	IR ^B	60	ND
5		18.04	IR ^B	60	84
6		12.40	IR ^B	60	98
7		53.60	IR ^B	60	123-125

Para los compuestos 3, 5 y 6 se necesita el doble de tiempo sin bentonita para obtener el compuesto mencionado.⁶¹

Se puede afirmar que los rendimientos de producto obtenido son mayores cuando se trabaja con la acetofenona con morfolina, compuesto 1, que cuando se trabaja con cualquier otra acetofenona con la misma amina (para este estudio se tomará en cuenta los rendimientos obtenidos para las α -cetotioamidas trabajadas para esta tesis con energía de IR). Para el caso de la 4-nitroacetofenona (el grupo nitro es fuertemente electroatractor) con piperidina, compuesto 7, el rendimiento es mayor que con cualquier otra acetofenona, siguiendo el resultado obtenido para la acetofenona con la misma amina. Lo anterior se confronta tomando en cuenta que las condiciones de reacción no son las mismas, pero son las más favorables para obtener mejores rendimientos en cada caso, como lo es el menor tiempo de reacción para los productos **A**, **B**, **C** y **D**, mientras los compuestos del 1 al 7 necesitaron de 1 hr para obtener el rendimiento reportado.

Con respecto a la siguiente tabla, si sólo comparamos el rendimiento de los compuestos de acetofenonas con grupos electrodonadores en 4', utilizadas como materia prima, se observa rendimientos mayores para los grupos electrodonadores de mediana y débil fuerza, que para uno de fuerza mayor como lo es una amina (morfolina, producto 6):

Tabla 10. α -Cetotioamidas con grupo electrodonador en 4'.

COMPUESTO	ESTRUCTURA	RENDIMIENTO (%)
A		22.3
B		14.4
C		29.9
D		17.40
6		12.40

En resumen, no se puede establecer una la relación entre el mejor rendimiento obtenido según la fuerza del grupo electrodonador en posición 4' de la acetofenona utilizada, sin embargo, podemos concluir por el momento que se obtiene mayor rendimiento con un grupo electrodonador en posición 4' con fuerza:

Media > Débil > Fuerte

Al comparar los rendimientos de las α -cetotioamidas con grupo electrodonador (por efecto +R, es decir, resonante, aunque presenta un efecto inductivo electroattractor) de mediana fuerza (halógenos) con las α -cetotioamidas con sustituyente en 4' con grupo electrodonador, no se manifiesta una tendencia clara; pues los rendimientos de las α -cetotiomorfolidas con grupo electrodonador es mayor en comparación con las sustituidas con grupo electrodonador +R y -I, mientras que se manifiesta el caso contrario para las α -

cetotioamidas obtenidas con piperidina (aunque sólo se cuenta con una referencia, compuesto 4).

Inicialmente las reacciones 1-22 y 31-54, mostradas en las Tablas 4 y 5, respectivamente, son realizadas con energía IR y 0.5 g de acetofenona, con estos resultados se realizó la caracterización a los productos α -cetotioamídicos; después, se realizó la reacción con 3 g para obtener mayor cantidad de producto de cada uno. Las últimas reacciones con realizadas con MO y US se usó 0.1 g de acetofenonas para el cálculo del rendimiento para cada reacción.

Para el lavado y filtrado de las mezclas de reacción se obtuvo como promedio 2 g de reacción, cuando las mezclas eran 0.5 g acetofenona más 0.45 g de azufre en promedio y 1.50 g de amina para sumar 2.45 g de mezcla de reacción inicial, por lo tanto, los 2 g de reacción obtenidos por lavado incluyen bastante cantidad de materia prima, lo cual se pudo comprobar en la separación de los productos de reacción, en las placas cromatográficas corría la acetofenona y el azufre como los productos menos polares, con el sistema 3:7 acetato de etilo/hexano.

La purificación de las α -cetotioamidas se realizó en el sistema 3:7 de acetato de etilo/hexano; para realizar la purificación de los productos fue necesario que en la misma placa preparativa el eluyente pasara de 3 a 5 veces para el caso de 4-ciclohexilacetofenona, mientras que en la 4-metoxilacetofenona fue de 3 a 7 veces. Esto

se llevó a cabo debido a que existen productos de reacción, que en una sola corrida con el eluyente, presentan RF bastante cercanos entre sí.

Para el caso del azufre (J) se observa que corre en la placa cromatográfica y se puede separar de la mezcla de reacción, ya sea por precipitación directa en la mezcla o por recuperación por lavado de acetato de etilo en la sílica. En la mezcla de reacción se precipita en agujas amarillas y recuperado por lavado se precipita como agujas casi incoloras o amarillas.

Con respecto al azufre en la reacción, se sabe que al fundir el azufre se obtiene un líquido que fluye con facilidad formado por moléculas de S_8 (el azufre es isomórfico, presenta diversas estructuras cristalinas dependiendo la temperatura), sin embargo, si se calienta, el color se torna rojizo, y se incrementa la viscosidad, como se observó en las reacciones, este comportamiento se debe a la ruptura de los anillos y la formación de largas cadenas de átomos de azufre, enfriando rápidamente este líquido viscoso se obtiene una masa elástica, de consistencia similar a la de la goma, mientras las reacciones son difíciles de trabajar cuando se encuentran en este estado, las reacciones con bentonita son más fácilmente manipulables, pues no se crea esa masa viscosa.⁶³ Aunque el azufre tiene un Pf reportado de 119.0 °C⁶⁴ y el recuperado presenta un rango de Pf 105-106 °C, éste último dato es consistente con el rango de Pf obtenido para el azufre utilizado como materia prima de 104-105 °C, esta diferencia puede deberse a su grado de pureza.

Las ventajas generales de esta ruta sintética se basan en los principios de la química verde, como lo es el no uso de disolventes como medio de reacción, pero por estequiometría la amina o la bentonita, para las reacciones que la utilizan, toman esta función como propia. Además, la síntesis realizada incorpora todas las materias primas en el producto final, en un solo paso, la acetofenona 4'-sustituida, el azufre y la amina son incorporadas en la α -cetotioamida, resultando ser una reacción multicomponente, la cual es bien vista por la Química Verde.

También debemos puntualizar que la modificación de ausencia de disolvente de la reacción original de Willgerodt-Kindler para obtención de tioamidas es, al parecer, la diferencia entre el favorecimiento del mayor rendimiento para las α -cetotioamidas ante las tioamidas, estas últimas obtenidas en la reacción original en rendimientos mayoritarios ante otros subproductos de reacción.

El uso de catalizador es preferible, en este caso, no es para evitar el uso estequiométrico de sustancias químicas, sino para aumentar el rendimiento de las α -cetotioamidas, en algunos casos. Y las sustancias utilizadas son seleccionadas de manera que se minimice el potencial de ocurrencia de accidentes químicos, sobre todo al no requerir de un disolvente.

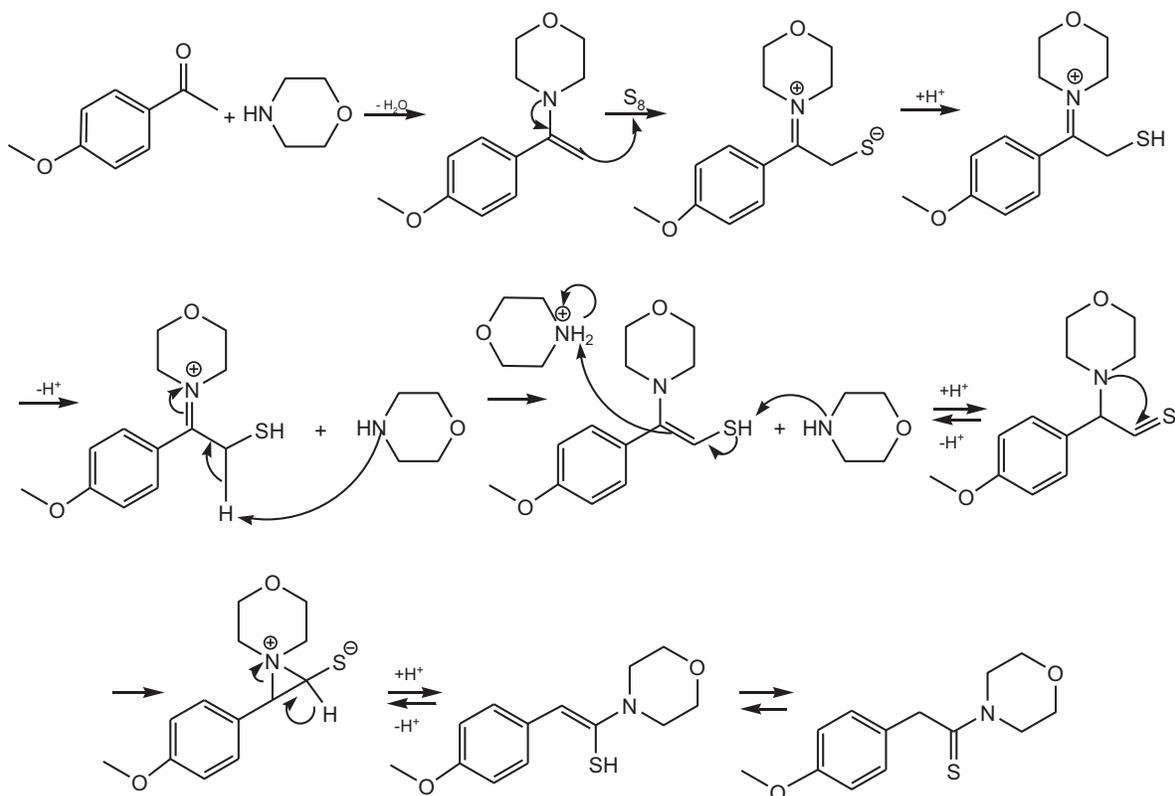
Se redujo el requerimiento de energía, al sustituir la energía térmica convencional por energías de IR, US y MO, así como el tiempo de reacción; pues para la obtención de la

tiorfolidina, por una modificación de la reacción Willgerodt de acuerdo a Schwenk y Bloch, es necesario tres horas de reacción con rendimiento de entre 10 al 75% y fuente de energía térmica.⁶⁵

Se tiene referencia que para las reacciones tipo Willgerodt-Kindler con benzaldehídos sustituidos o no, con piperidina, se necesitan de 2 a 10 min con energía de MO para conversiones cuantitativas (> 95%), con disolvente y temperaturas desde 100 hasta 120 °C.⁶² En nuestras reacciones se llevó hasta 45 min, donde no se observó más avance de reacción o concentración del producto esperado.

Las reacciones, en general, presentan como mínimo 5 productos de reacción y como máximo 14. Los números con 4-ciclohexilacetofenona son mínimo 5 y máximo 9, mientras que para 4-metoxiacetofenona mínimo son 6 y máximo 14 productos de reacción. Entre algunos de ellos se encuentran los compuestos tiamídicos, correspondientes a la reacción Willgerodt-Kindler, mencionados a continuación.

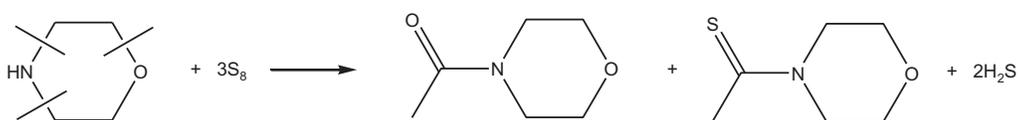
Los subproductos **E**, **F**, **G** y **H** son los tradicionalmente obtenidos en la reacción Willgerodt-Kindler. Para el subproducto **G** tenemos que el mecanismo de Willgerodt-Kindler es:



Esquema 41. Mecanismo de reacción para la obtención del subproducto G

Al proponer el mecanismo de reacción, por el cual se obtiene el producto de Willgerodt-Kindler, se debe considerar un mecanismo diferente para la obtención de la α -cetotioamida; mientras que la gran variedad de subproductos producidos se pueden deber a diferentes reacciones, es decir, mecanismo de reacción paralelos que conllevan la formación de los distintos productos de reacción, como lo es la posibilidad de radicales libres en la reacción que llevarán a distintos productos, tema que será retomado más adelante, y de manera ilustrativa se mencionará a continuación una serie de posibles productos análogos a los que podrían formarse en el curso de las reacciones elaboradas.

El subproducto con clave **I** se obtiene posiblemente por reacción de radicales libres, lo anterior es propuesto por el trabajo de Brace,⁶⁶ donde la morfolina, con azufre elemental, sufre rupturas homolíticas en tubo sellado a 200 °C para dar como productos tioacetomorfolida y acetomorfolida, así como sulfuro de hidrógeno, también se encontró la ditiooxalomorfolida como producto de la tioacetomorfolida con morfolina y azufre, esquema 42. Se han sugerido los radicales $\text{CH}_2\text{S}\cdot$ ó $\cdot\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ y $\cdot\text{CH}_2\text{C}=\text{S}$.



Esquema 42. Escisión y reacción de la morfolina ante azufre elemental

Lo anterior se deriva de los resultados obtenidos por difracción de Rayos X del compuesto **I**, donde obtenemos una estructura de la molécula en la figura 15 y su representación en el esquema 43, así como su celda unitaria (figura 16), en donde se aprecia una α -acetotioamida como los compuestos **A**, **B**, **C** y **D**, con la diferencia que no posee la parte aromática, es decir el benceno *p*-sustituido, por lo que se piensa que su síntesis se efectuó por radicales libres.

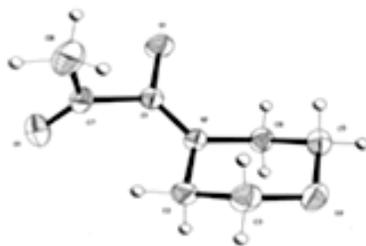
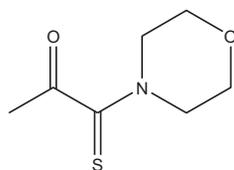


Figura 15. Estructura obtenida por Rayos X en elipsoide



Esquema 43. Representación del compuesto I

108

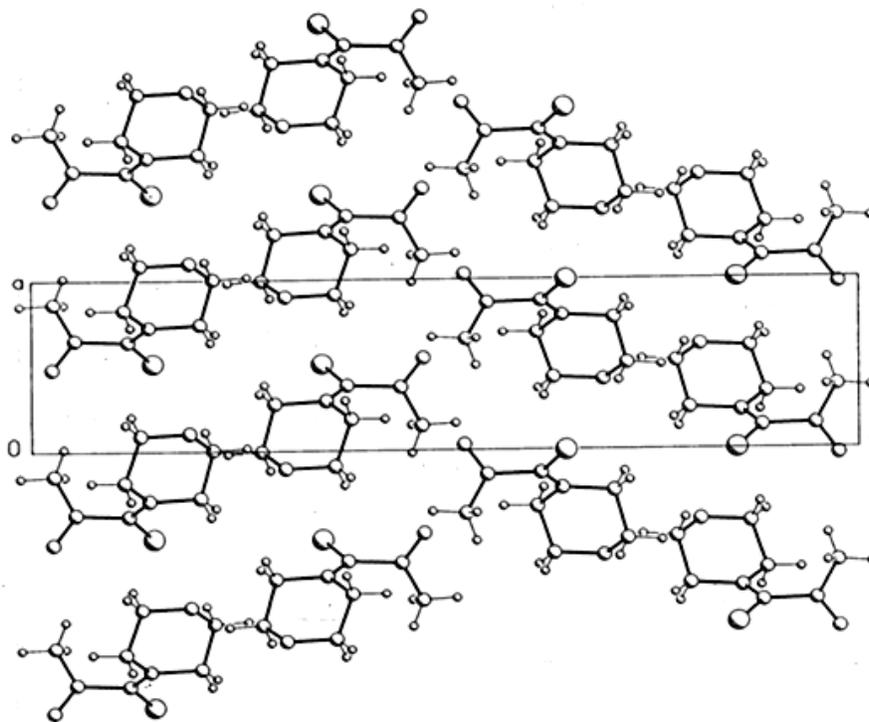


Figura 17. Celda unitaria del compuesto I obtenida por difracción de Rayos X

Por otra parte, las quinonas son conocidas como inhibidores de radicales libres, reaccionando con los radicales en la reacción convirtiéndose en especies no radicalarias o en radicales de muy baja reactividad.⁶⁷ Sin embargo, la quinona puede ser fácilmente reducible cuando sus soluciones alcohólicas son mezcladas con sulfato de amonio amarillo, el color de la quinona ordinaria con sulfato de amonio presenta un color azul-violeta que contiene azufre y nitrógeno, es difícil de purificar y por lo tanto no fue

formulada su estructura.⁴⁶ Por tanto, la prueba realizada con 4'-ciclohexilacetofenona, morfolina, azufre y 2-metil-1,4-naftoquinona como inhibidor de radicales libres no resultó de esa forma, pero se obtuvo un compuesto muy concentrado de color rojo aún no caracterizado.

Además de los productos y subproductos obtenidos y caracterizados, así como los no aislados, se debe hacer notar la formación de líneas fluorescentes bajo luz UV con tonos verdes y azules, pero sin coloración a simple vista, las cuales no se han podido purificar u obtener, lo más probable es que sean productos que se descomponen, pues al querer purificarlos ya no se observan en las placas cromatográficas de capa fina (Figura 18).

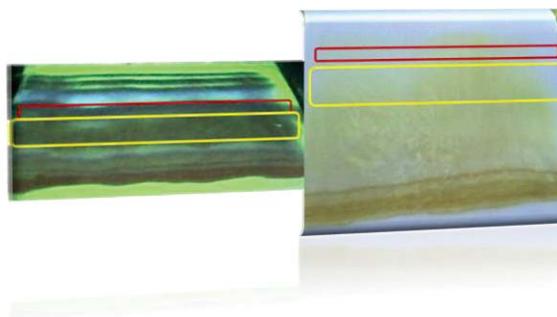
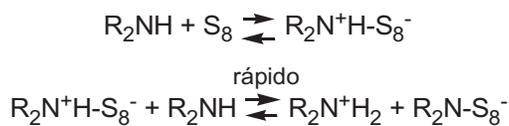


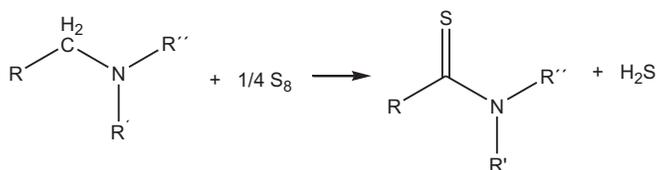
Figura 18. Líneas fluorescentes bajo luz UV

Estos subproductos podrían ser las sales polioamina de amonio (esquema 44) y/o la tiomorfolina podría ser obtenida (reemplazo de los hidrógenos metilénicos con azufre, ver esquema 45), lo anterior se deriva de los artículos que reportan que en soluciones diluidas de morfolina con azufre, las cuales muestran un cambio a tonalidad verdosa, las soluciones son inestables y cambian de color con el tiempo (decrece); los colores

presentados por las aminas con azufre puede deberse a los diferentes aperturas de las cadenas de azufre.⁶⁸

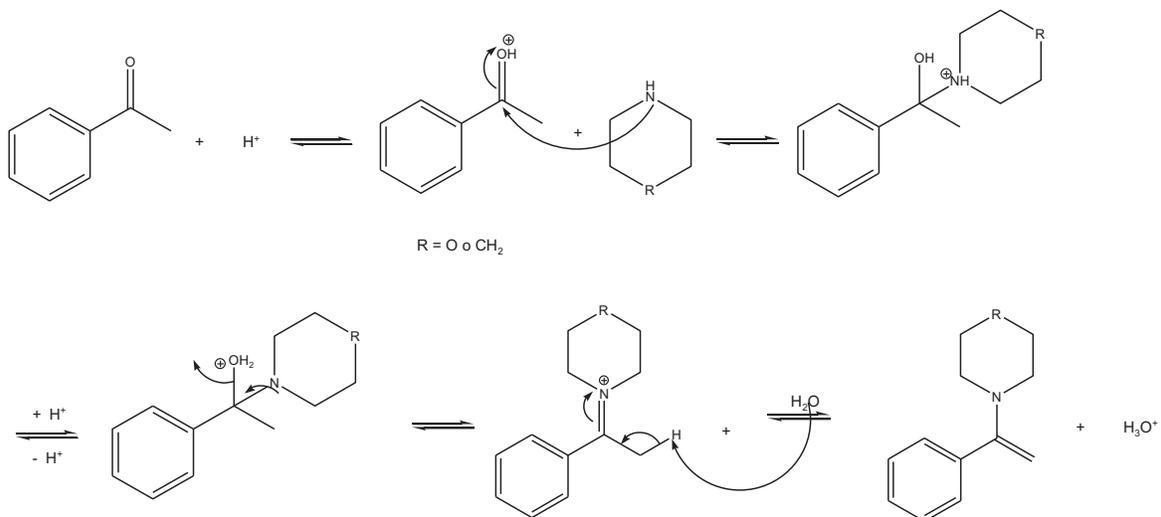


Esquema 44. Sales de poltioamina de amonio



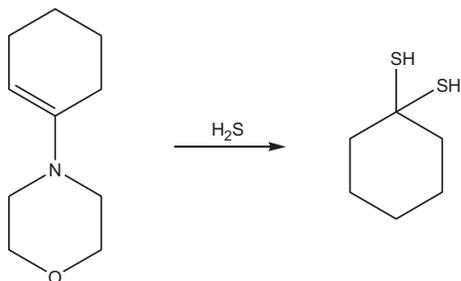
Esquema 45. Reacción entre hidrógenos metilénicos y azufre

Entro los demás subproductos de reacción, no purificados ni caracterizados, se podría tener a los dímeros de las aminas utilizadas, pues las aminas secundarias reaccionan con azufre para dar sulfuro de hidrógeno (aislado como polisulfuro de alquilamonio) junto con tetraalquiltiodiaminas,⁶⁹ así como las correspondientes enaminas (protonación del grupo carbonilo, ataque nucleofílico de la amina secundaria y desprotonación del catión imonio y formación de la enamina, esquema 46).



Esquema 46. Mecanismo de reacción para la obtención enaminas

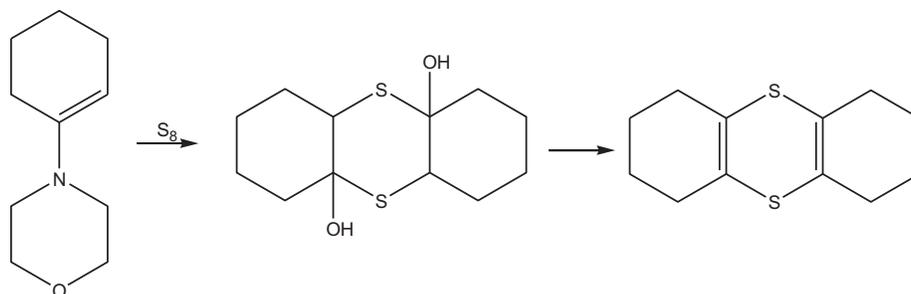
Los demás subproductos de reacción podrían ser *gem*-ditioles, esquema 47, como lo reportó Djerassi de la reacción de enaminas con sulfuro de hidrógeno para dar *gem*-ditioles, de color rosa que se desvanece en pocas horas.⁷⁰



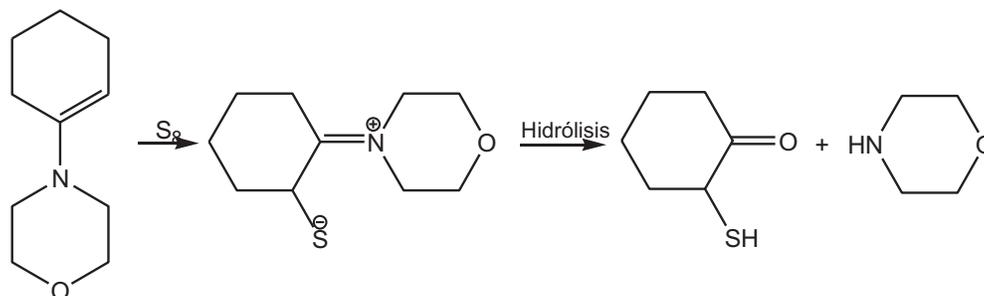
Esquema 47. Síntesis de *gem*-ditiol a partir de enamina

O subproductos de tipo tioéteres o sales⁷¹ pueden ser obtenidos (esquema 48 y 49).

112



Esquema 48. Obtención de tioéteres



Esquema 49. Obtención de sales por reacción de enamina con azufre

Este breve repaso de productos obtenidos en reacciones con condiciones Willgerodt-Kindler, o condiciones de reacción similares, pueden ser la clave para conocer los medios por los cuales se puede evitar su formación, de tal modo, se optimice el rendimiento del producto deseado, también podrían aislarse diferentes subproductos de reacción que permitan dilucidar un mecanismo de reacción de las α -cetotioamidas.

CONCLUSIONES

Se obtuvo una serie de α -cetotioamidas sustituidas en posición 4' con grupo electrononador, una sustituida con ciclohexilo y otra con metoxilo, y siendo morfolina y piperidina la parte nitrogenada de las tioamidas, considerando ésta síntesis como nueva para la obtención de éstas moléculas. Los rendimientos más bajos, con condiciones de reacción optimizadas, oscilan entre 9.7 y 14.4%, siendo 35.7 y 37.4% los mejores rendimientos obtenidos. Los productos fueron purificados y caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas y difracción de RX.

Estas α -cetotioamidas se sintetizaron con condiciones de reacción más favorables para el medio ambiente, como lo son las energías alternativas IR, MO y US; además de la ausencia de disolventes como medio de reacción, actuando la arcilla como medio de reacción en algunos casos, en donde también se obtuvo un efecto catalizador en ciertas condiciones, especialmente con el sustituyente metoxilo.

Se tiene a la energía de US como la mejor fuente de energía para la obtención de mejores rendimientos de reacción, existiendo una excepción para la obtención 2-(4-metoxifenil)-N-morfolino-2-oxoacetotioamida, en donde la energía de MO resultó en mejores rendimientos de este producto. Sin embargo, con IR los tiempos de reacción son más cortos, con un rendimiento equiparable a las demás fuentes de energía.

Se puede definir una pequeña diferencia en los rendimientos de reacción dependiendo la fuerza del grupo electrodonador, siendo el metoxilo, de fuerza mediana, con rendimientos mayores, mientras para el ciclohexilo de fuerza débil los rendimientos fueron ligeramente menores.

RECOMENDACIONES

Se puede generar como tema para trabajos posteriores la caracterización de los subproductos de reacción, que en el mejor de los casos se trata de cuatro productos hasta catorce. Entre los cuales podrían encontrarse los dímeros de la amina, el producto de azufre con la amina, entre otros subproductos de volatilización de reactivos y de reacción, tomando en cuenta que algunos productos se forman por radicales libres, lo cual abre la posibilidad estructural en los productos, así como los ya mencionados en la discusión de resultados.

Aunque no se ha encontrado información sobre α -cetotioamidas, se espera que cuenten con propiedades herbicidas, insecticidas y anti-tuberculosis, por lo tanto, se puede considerar la realización de las pruebas de actividad biológica de las α -cetotioamidas, como son las antituberculosas, anticancerígenas, antifúngicas y herbicidas.

REFERENCIAS

1. Zbruyev, O. I.; Stiasni, N.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 145-148.
(DOI:10.1021/cc0200538)
2. Bruce, C. **Catalytic Chemistry**. John Wiley & Sons, Inc. Singapore, **1992**.
3. <http://www.¿Que Es El Infrarrojo.mht>
4. http://es.wikipedia.org/wiki/Radiación_infrarroja
5. http://www.La quí mica de la radiación de microondas - David Aradilla Zapata, Ramón Oliver Pujol, Francesc Estrany Coda - tecnica industrial_es.mht
6. <http://www.Artículos sobre química con microondas.mht>
7. http://www.09_TP-Diels-Alder.pdf
8. Wu, X.; Ekegren, J. K.; Larhed, M. *Organometallics*. **2006**, *25*, 1434-1439.
(DOI:10.1021/om051044p)
9. http://www.6_3_Química - SONIDOS QUÍMICOS.mht
10. <http://www.ultrasonido.doc>
11. Kharisov, B. I.; Ortíz M., U. *Ingenierías*. **1999**, *2*(5).
12. Mason, T. J.; Lorimer, J. P. **Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry**. Ellis Horwood Limited. John Wiley & Son. New York, **1988**.
13. Luche, J. L.; Damiano, J.C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926.
14. Domínguez, J. M.; Schifter, I. **Las Arcillas. El barro Noble**. Fondo de Cultura Económica. DF, **1992**.
15. Thomas, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1673.

16. Berry, L. G.; B. Mason; Dietrich, R. V. **Mineralogy: Concepts, Descriptions, Determinations 2**. 2ª. W.H. Freeman y Co. San Francisco, 1983.
17. Pinnavaia, T. J. *Science*. 1983, 220 (4595), 365-371.
(DOI:10.1126/science.220.4595.365)
18. Montoya, M. D.; García R., E.; Del Villar, J. L.; Caballero, J. L.; González, M. R. **Arcillas Industriales: Yacimientos y Aplicaciones**. En: **Yacimientos Minerales**. Editorial Centro de Estudios Ramon Areces, S. A. Madrid, 1991.
19. Mokaya, R.; Jones, W. *J. Catal.* 1995, 153. 76-85.
20. Figueras, F. *Catal. Rev. Sci. Eng.* 1988, 30(3), 457-499.
21. Gutiérrez R., José L. **Síntesis selectiva de diindolimetanos**. Tesis de licenciatura (QFB). FES-Cuautitlán, UNAM. 2000.
22. Penieres, G.; Soto, V.; Álvarez, C.; García, O.; García, J. G. *Heterocycl. Commun.*, 1998, 4(1), 31-32.
23. Penieres C., José G. **Síntesis de compuestos heterocíclicos asistida por una arcilla bentonítica en ausencia de disolventes**. Tesis de doctorado (C. Q.). Facultad de Química, UNAM. 2000.
24. Solano A., María C. **Alquilación de Friedel-Crafts en antraceno en presencia de una bentonita como catalizador**. Tesis de licenciatura (QFB). UFM. 2001.
25. <http://www.aqa.org.ar/iyq1.mht>
26. Anastas, P. T.; Warner, J. C. **Green Chemistry: Theory and Practice**. Oxford University Press. New York, 2000.

27. Anastas, P. T.; Warner, J. C. **Teoría y práctica de la Química Verde**. Oxford University Press. New York, **1998**.
28. <http://www2.ine.gob.mx/publicaciones/libros/438/cap3.html>
29. <http://www.6011448-GUIAS-LATINOAMERICANAS-DE-DIAGNOSTICO-Y-TRATAMIENTO-DE-LA-TUBERCULOSIS-FARMACORRESISTENTE-.pdf>
30. <http://www.chemindustry.com/apps/search>.
31. Meltzer, R. I.; Lewis, A. D.; King, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (15), 4062–4066. (DOI:10.1021/ja01620a029)
32. <http://www.Entorno Médico.com>
33. <http://es.wikipedia.org/wiki/Herbicida>
34. <http://www.encyclopediaGER.es>
35. <http://www.patentesonline.com>
36. Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8, 2201-2209.
37. http://www.OMS_Tuberculosis.html
38. Defillo M., B. A. **Farmacología médica. Drogas esenciales. Antiinflamatorios**. Vol. 2. Instituto Tecnológico de Santo Domingo. Santo Domingo, **1985**, pág. 122.
39. <http://www.RxList.mht>
40. <http://www.es.wikipedia.org/wiki/Tioamida.mht>
41. Schwarz, G. *Org. Synth.* **1955**, *3*, 332.
42. Raucher, S.; Kein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3558-3559.
43. [http://www.1341389\[1\].pdf](http://www.1341389[1].pdf)
44. Hurd, R. N.; DeLaMater, G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 45-86.

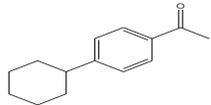
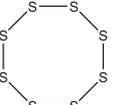
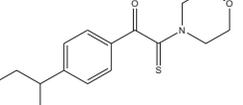
45. Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792-5794.
(DOI:10.1021/jo0344485)
46. Willgerodt, C. *Chem. Ber.* **1887**, *20*, 2467.
47. DeTar, D. F.; Carmack, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (10), 2025-2029.
(DOI:10.1021/ja01214a047)
48. Kindler, K. *Liebigs Annalen.* **1923**, *431* (1), 187-230.
(DOI:10.1002/jlac.19234310111)
49. Rolfs, A.; Liebscher, J. *Org. Synth.* **1998**, *Coll. Vol. 9*, 99.
50. Mundy, B. P.; Ellerd, M. G.; Favalaro, F. G. **Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis.** ISBN 0471228540, pp 690. **2005.**
51. Rolfs, A.; Liebscher, J. *Org. Synth.* **1996**, *74*, 257-263.
52. DeBruin, K. E.; Boros, E. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (25), 6091-6098.
(DOI:101021/jo00312a012)
53. Kornfeld, E. C. *J. Org. Chem.* **1951**, *16* (1), 131-138. (DOI:10.1021/jo01141a020)
54. Fischli, A.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 866.
55. Jagodziński, T. S. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (1), 197-228. (DOI:10.1021/cr0200015)
56. Wipf, P.; Venkatraman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8004-8005.
(DOI:10.1021/jo961681c)
57. Wipf, P.; Rahman, L. T.; Rector, S. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7132-7133.
(DOI:10.1021/jo981542q)
58. Dauben, W.; Rogan, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (16), 4135-4139.
59. Adiwidjaja, G.; Gunther, H.; Voss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 563.

60. http://www.espatentes.com/pdf/0347819_A1.pdf
61. a) Valdez R., J. Ernesto. *Resultados aún no publicados*. Tesis doctoral. b) Juárez R., Josefina. **Nueva ruta sintética de alfa-cetotioamidas con fragmentos heterocíclicos**. Tesis de licenciatura (Q). FES-Cuautitlán, UNAM. 2009.
62. Oleksandr I. Z.; Nikola S.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* 2003, *5*, 145-148.
(DOI:10.1021/cc0200538)
63. <http://www.es.wikipedi.es/Azufre>
64. <http://www.Lenntech.com>
65. a) Shantz, E. M.; Rittenberg, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (10), 2109-2110.
(DOI:10.1021/ja01214a513). b) Schwenk, E.; Bloch, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64* (12), 3051-3052. (DOI: /ja01264a515)
66. Brace, N. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (2), 357-358.
(DOI:10.1021/ja01098a030)
67. www.2Txrj12de14.pdf
68. Earl D., R.; Nakshbendi, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (11), 2085-2090.
(DOI:10.1021/ja00870a017)
69. Olsen, F. P.; Sasaki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 12.
(DOI:10.1021/ja00715a059.pdf)
70. C. Djerassi; B. Tursch, *J. Org. Chem.* **1962**, *27* (3), 1041-1042.
(DOI:10.1021/jo01050a510.pdf)
71. Nomura, Y.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **1963**, *37*(3), 502-504.

APÉNDICE 1

Ejemplo demostrativo de la obtención del rendimiento del producto **A** (2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida) de la reacción 1 (Tabla 4).

121

		+		+		→	
	C₁₄H₁₈O		S₈		C₄H₉NO		C₁₈H₂₃NO₂S
PM (g/mol)	202.29		32.06		87.12		317.45
Estequiometría	1		5		7		
Gramos	0.5		0.3962		1.5073		0.7846
Moles	0.0025		0.0124		0.0173		0.0025
Obtenido							0.1083

Rendimiento

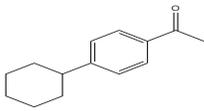
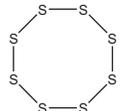
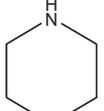
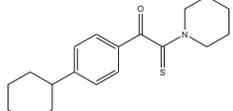
0.7846 g - 100 %

0.1083 g - 13.8 %

Esquema 49. Cálculos de rendimiento del producto **A**.

El mismo tratamiento matemático se realizó para las demás reacciones de 4'-ciclohexilacetofenona con morfolina.

Para el caso de las reacciones de 4'-ciclohexilacetofenona con piperidina, producto **B** (2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida), se realizará el cálculo para la reacción 9 (Tabla 4).

		+		+		→	
	$C_{14}H_{18}O$		S_8		$C_5H_{11}N$		$C_{19}H_{25}NOS$
PM (g/mol)	202.29		32.06		85.15		315.47
Estequiometría	1		5		7		
Gramos	0.5		0.3962		1.4733		0.7797
Moles	0.0025		0.0124		0.0173		0.0025
Obtenido							0.0749

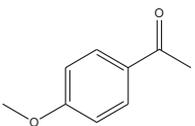
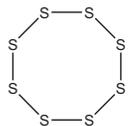
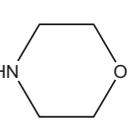
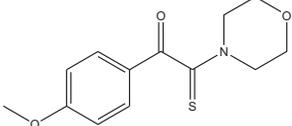
Rendimiento

0.7797 g - 100 %

0.0749 g - **9.6 %**

Esquema 50. Cálculos de rendimiento del producto B

Las reacciones de 4'-metoxiacetofenona con morfolina para la obtención del producto C (2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetamida) se realizará la demostración con la reacción 31 (Tabla 5).

		+		+		→	
	$C_9H_{10}O_2$		S_8		C_4H_9NO		$C_{13}H_{15}NO_3S$
PM (g/mol)	150.17		32.06		87.12		265.33
Estequiometría	1		5		7		
Gramos	0.5		0.5337		2.0305		0.8834
Moles	0.0033		0.0166		0.0233		0.0033
Obtenido							0.1396

Rendimiento

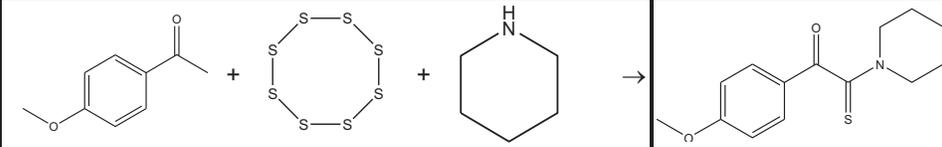
0.8834 g - 100 %

0.1396 g - **15.8 %**

Esquema 51. Cálculos de rendimiento del producto C

La reacción 39 (Tabla 5) es el demostrativo para la obtención del rendimiento del producto

D (2-(4-Metoxifenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida).

	
	C₉H₁₀O₂ S₈ C₅H₁₁N C₁₄H₁₇NO₂S
PM (g/mol)	150.17 32.06 85.15 263.36
Estequiometría	1 5 7
Gramos	0.1 0.1067 0.3969 0.1754
Moles	0.0007 0.0033 0.0047 0.0007
Obtenido	0.0126

Rendimiento

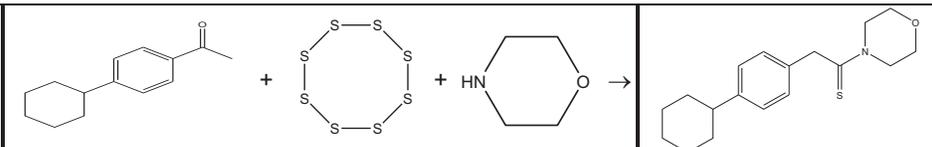
0.1754 g - 100 %

0.0126 g - **7.2 %**

Esquema 52. Cálculos de rendimiento del producto **D**

La reacción 24 (Tabla 4) es el demostrativo para la obtención del rendimiento del producto

E (: 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)acetotioamida).

	
	C₁₄H₁₈O S₈ C₄H₉NO C₁₈H₂₅NOS
PM (g/mol)	202.29 32.06 87.12 303.46
Estequiometría	1 5 7
Gramos	0.1 0.0792 0.3015 0.1500
Moles	0.0005 0.0025 0.0035 0.0005
Obtenido	0.0121

Rendimiento

0.1500 g - 100 %

0.0121 g - **8.1 %**

Esquema 53. Cálculos de rendimiento del producto **E**

La reacción 26 (Tabla 4) es el demostrativo para la obtención del rendimiento del producto **F** (: 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)acetotioamida), tratando esta reacción para el mayor rendimiento de este producto.

	$C_{14}H_{18}O$	S_8	$C_5H_{11}N$	$C_{19}H_{27}NS$
PM (g/mol)	202.29	32.06	85.15	301.49
Estequiometría	1	5	7	
Gramos	0.1	0.0792	0.2947	0.1490
Moles	0.0005	0.0025	0.0035	0.0005
Obtenido				0.0181

Rendimiento

0.1490 g - 100 %

0.0181 g - **12.1 %**

Esquema 54. Cálculos de rendimiento del producto **F**

Para el producto **G** y **H** (esquema 55 y 56, respectivamente), de las reacciones 35 y 56 (Tabla 5) respectivamente, los cálculos son:

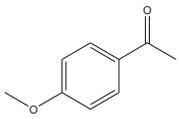
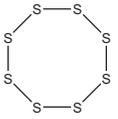
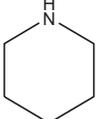
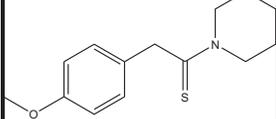
	$C_9H_{10}O_2$	S_8	C_4H_9NO	$C_{13}H_{17}NO_2S$
PM (g/mol)	150.17	32.06	87.12	251.34
Estequiometría	1	5	7	
Gramos	0.5	0.5337	2.0305	0.8369
Moles	0.0033	0.0166	0.0233	0.0033
Obtenido				0.0460

Rendimiento

0.8369 g - 100 %

0.0460 g - **5.5 %**

Esquema 55. Cálculos de rendimiento del producto G

		+ 	+ 	→	
	$C_9H_{10}O_2$	S_8	$C_5H_{11}N$		$C_{14}H_{19}NOS$
PM (g/mol)	150.17	32.06	85.15		249.37
Estequiometría	1	5	7		
Gramos	0.1	0.1067	0.3969		0.1661
Moles	0.0007	0.0033	0.0047		0.0007
Obtenido					0.0159

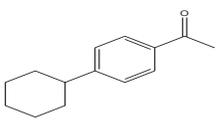
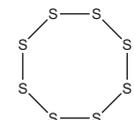
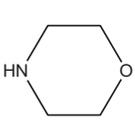
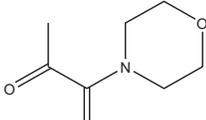
Rendimiento

0.1661 g - 100 %

0.0159 g - **9.6 %**

Esquema 56. Cálculos de rendimiento del producto H

Para el rendimiento del producto I (2-Morfolino-2-tioacetona), tenemos los siguientes cálculos.

		+ 	+ 	→	
	$C_{14}H_{18}O$	S_8	C_4H_9NO		$C_7H_{11}NO_2S$
PM (g/mol)	202.29	32.06	87.12		173.23
Estequiometría	1	5	7		
Gramos	0.5	0.3962	1.5073		0.4282
Moles	0.0025	0.0124	0.0173		0.0025
Obtenido					0.0243

Rendimiento

0.4282 g - 100 %

0.0243 g - **5.7 %**

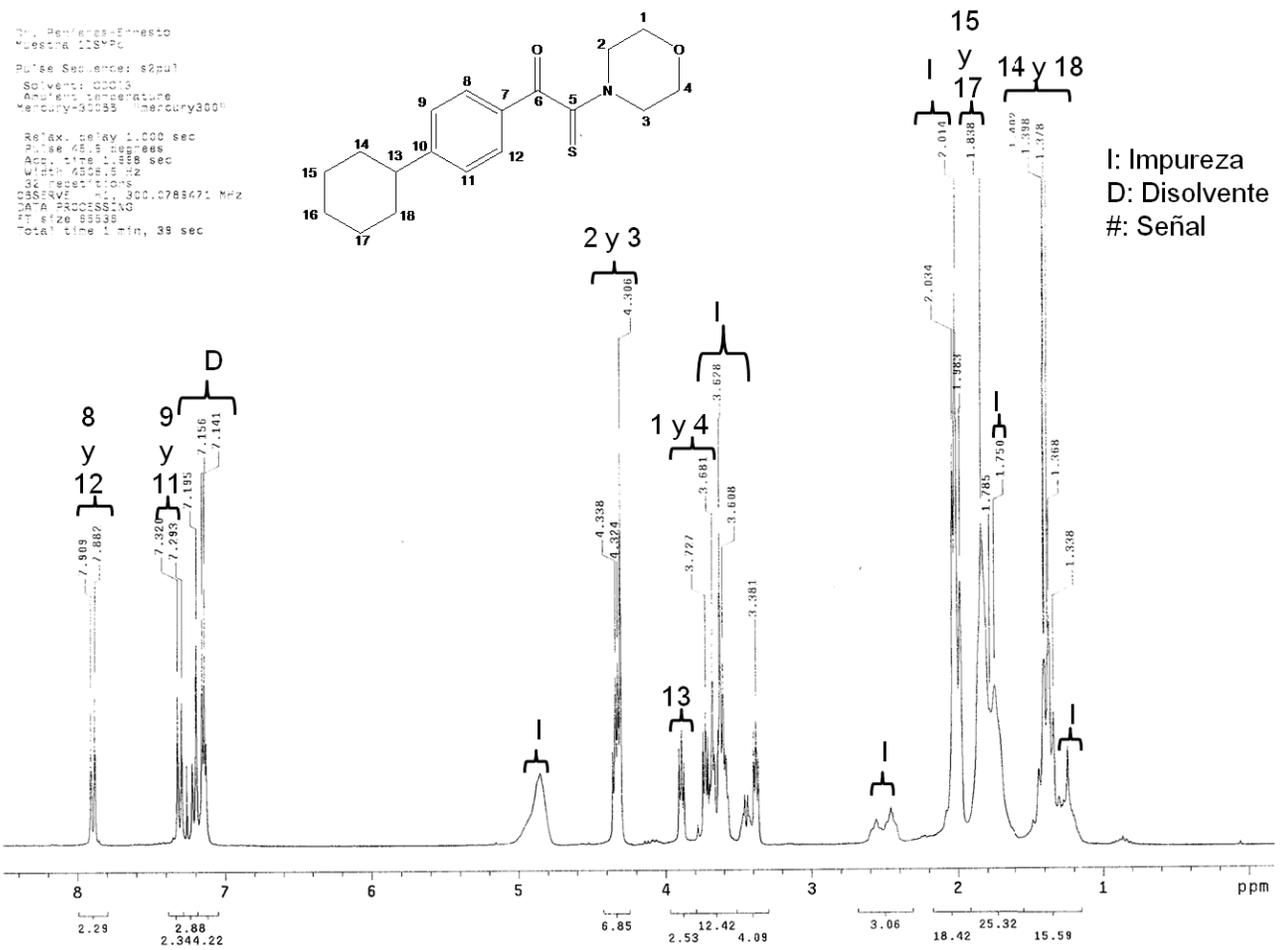
Esquema 57. Cálculos de rendimiento del producto I

APÉNDICE 2

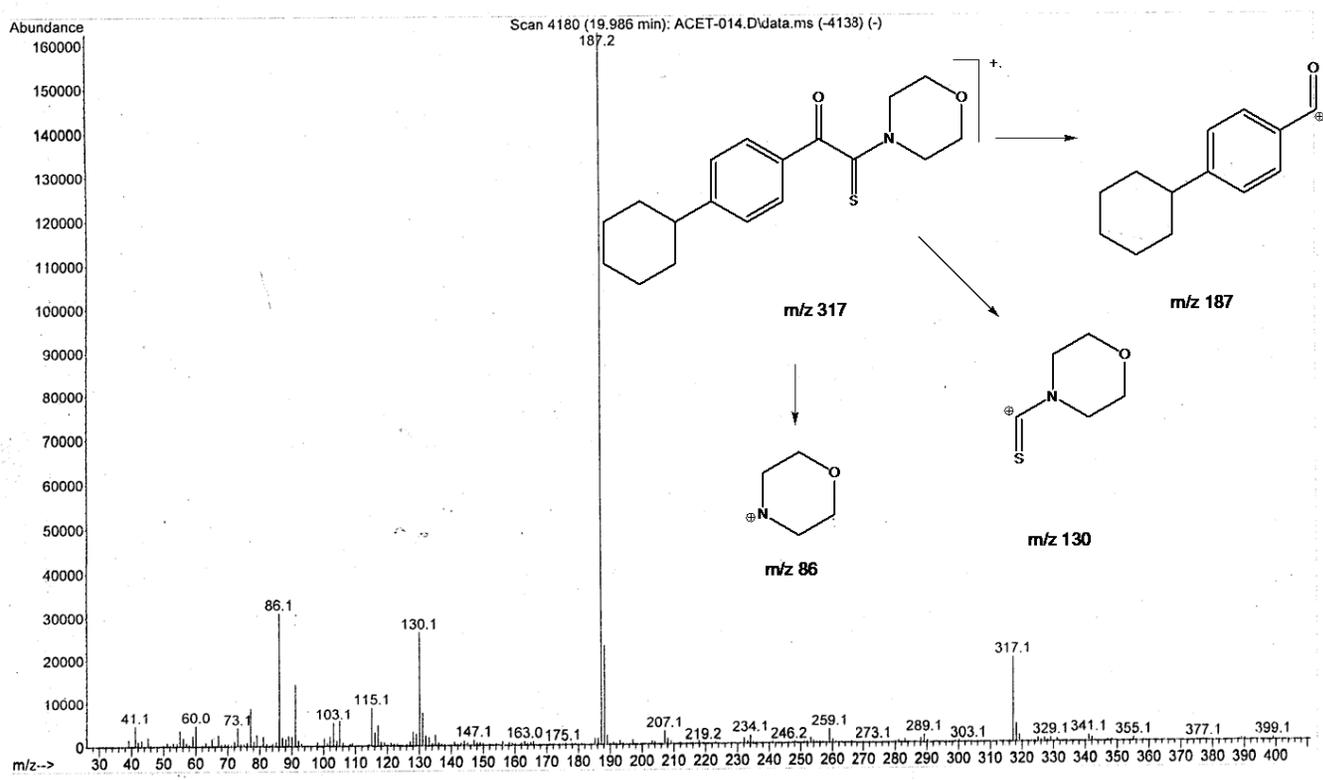
Espectros para el producto **A**, 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida.

Espectro 1 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:

127



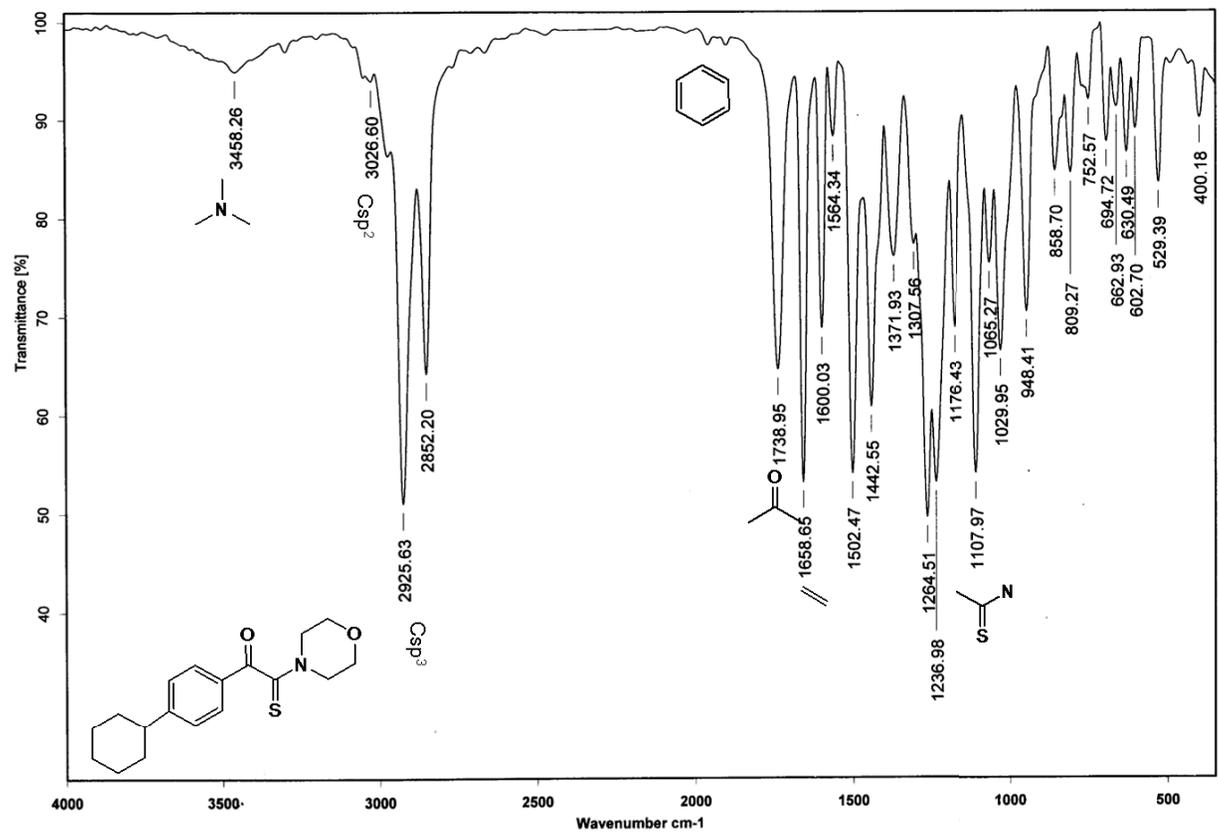
File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-014.D
Operator :
Acquired : 2 Jun 2010 14:15 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: ING-MOR
Misc Info :
Vial Number: 1





Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

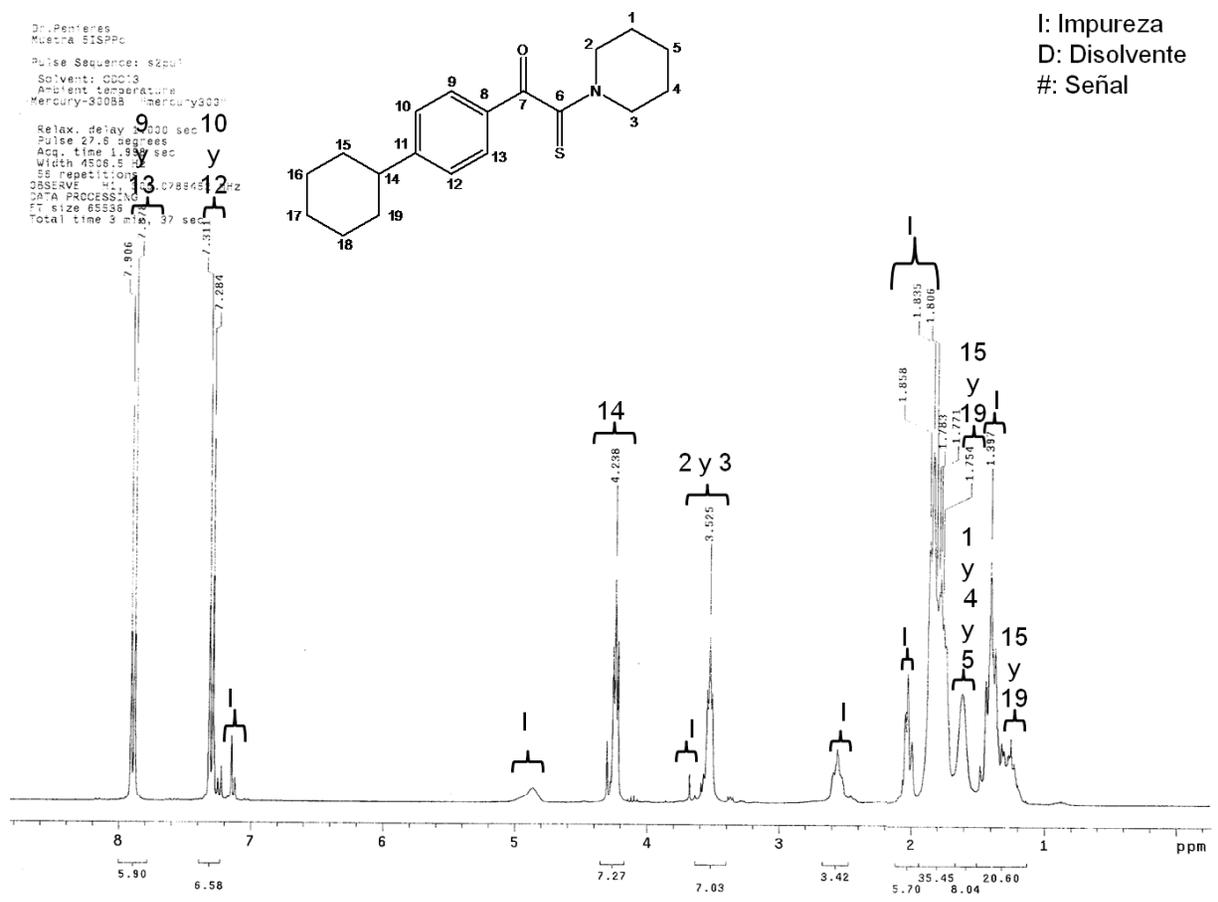


C:\Infrarrojo\AIR-LEP-IQUI-001\888.0 Dr.J.Lopez IM-Pc KBr/Pastilla RPM

19/05/2010

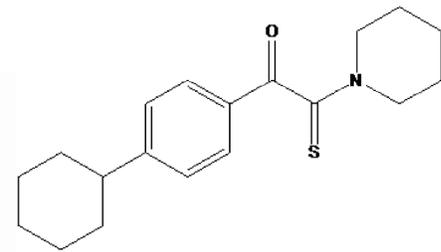
Espectros para el producto **B**, 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)-2-oxoacetotioamida.

Espectro 5 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:

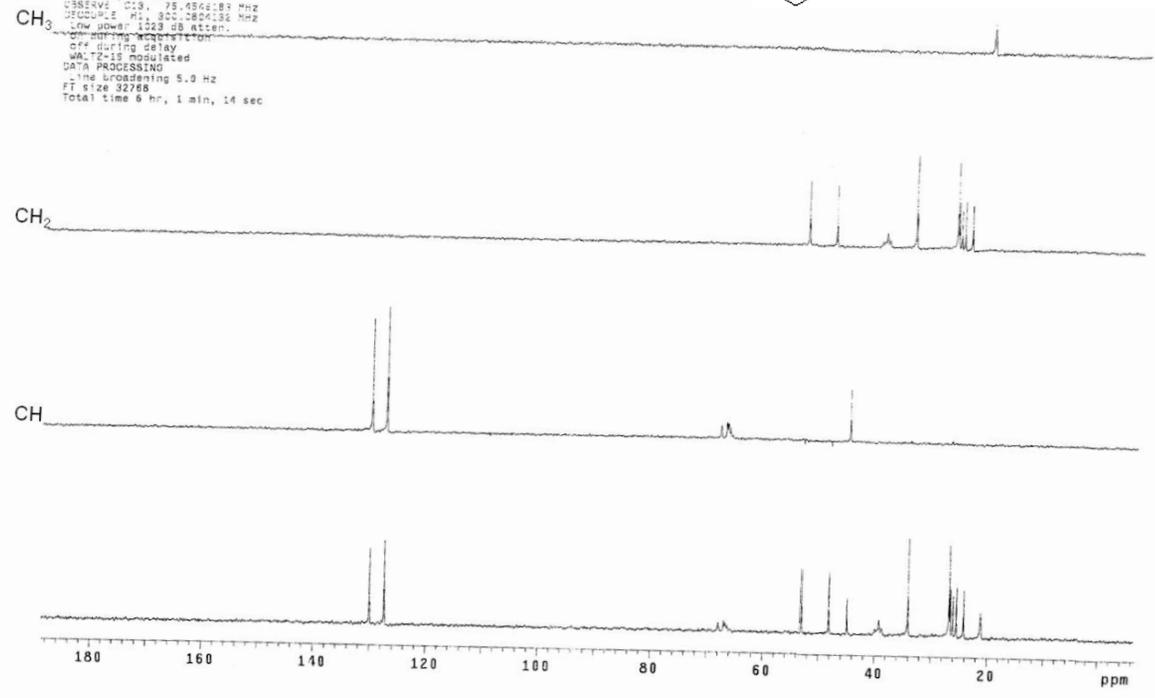


I: Impureza
D: Disolvente
#: Señal

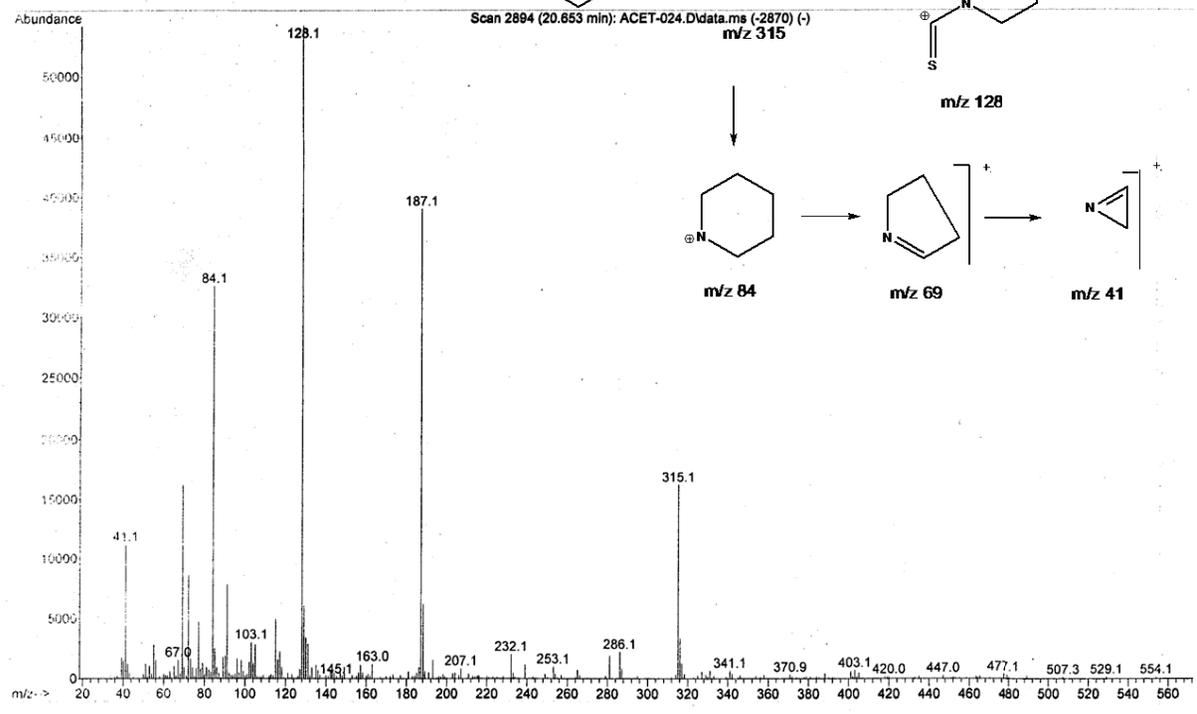
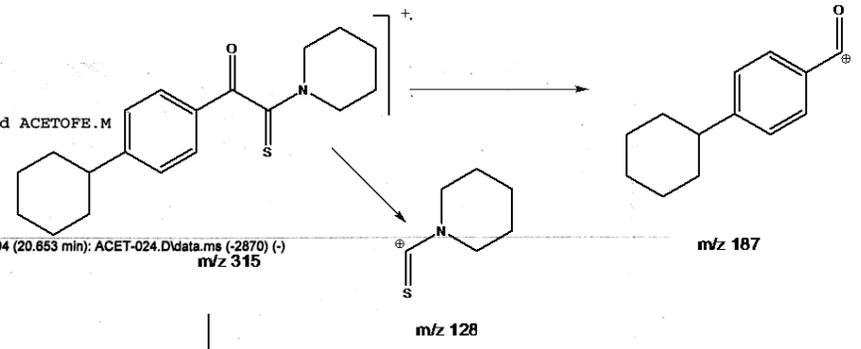
DEPT:



Dr. Pentares
Publ. No. 118890
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Acquisition Temperature
MercuryJ2000 Mercury300
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degree
Acq. time 0.351 sec
F1 F2 10748.3 Hz
SFO 100.628132 MHz
SFO 125.761363 MHz
Observed C13 75.456283 MHz
SFO C13 100.628132 MHz
Low power 120 dB atten.
On during acquisition
Off during delay
WALTZ-16 insulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 6 hr, 1 min, 14 sec

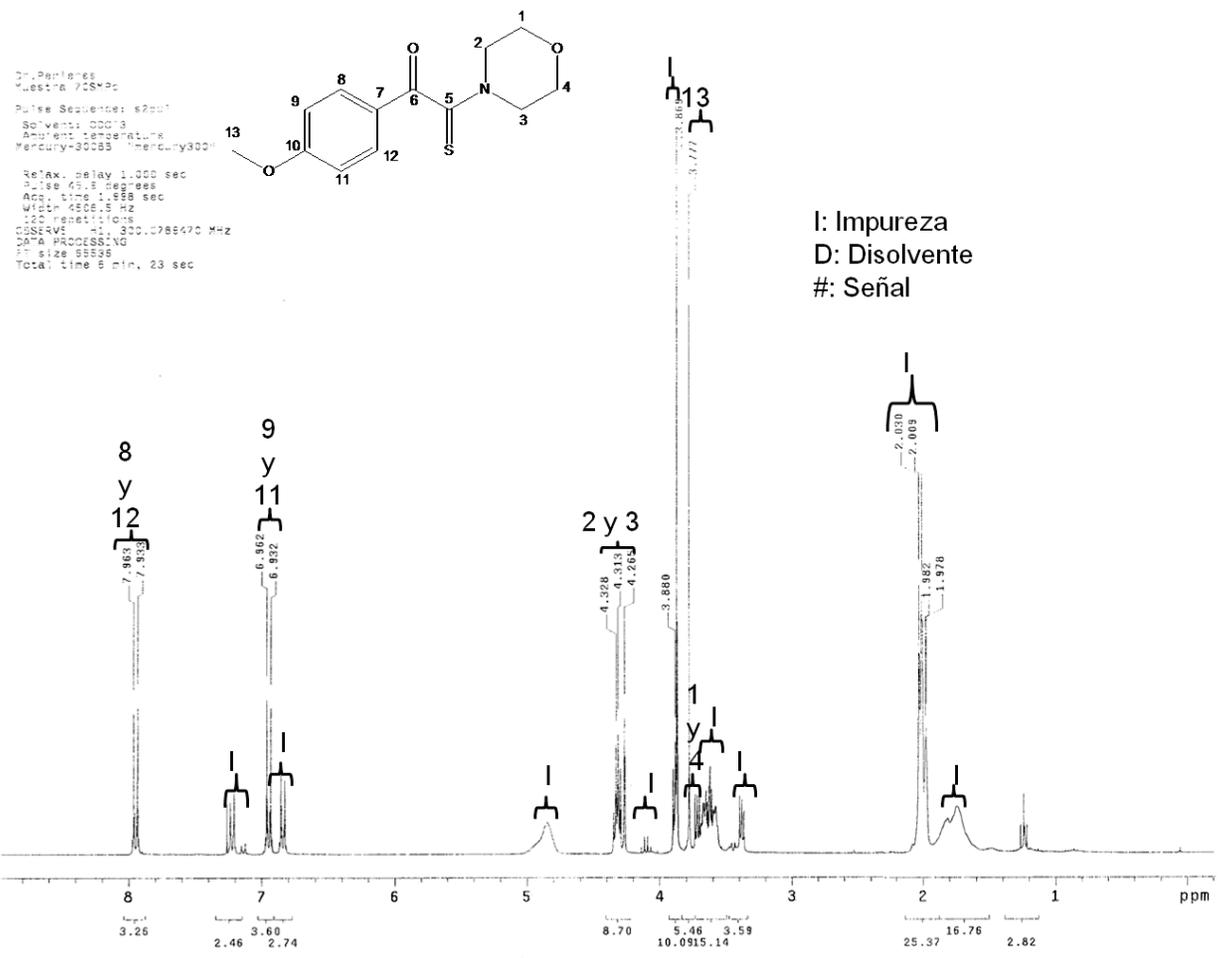


File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-024.D
Operator :
Acquired : 8 Jun 2010 13:38 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: ING-PIP
Misc Info :
Vial Number: 1

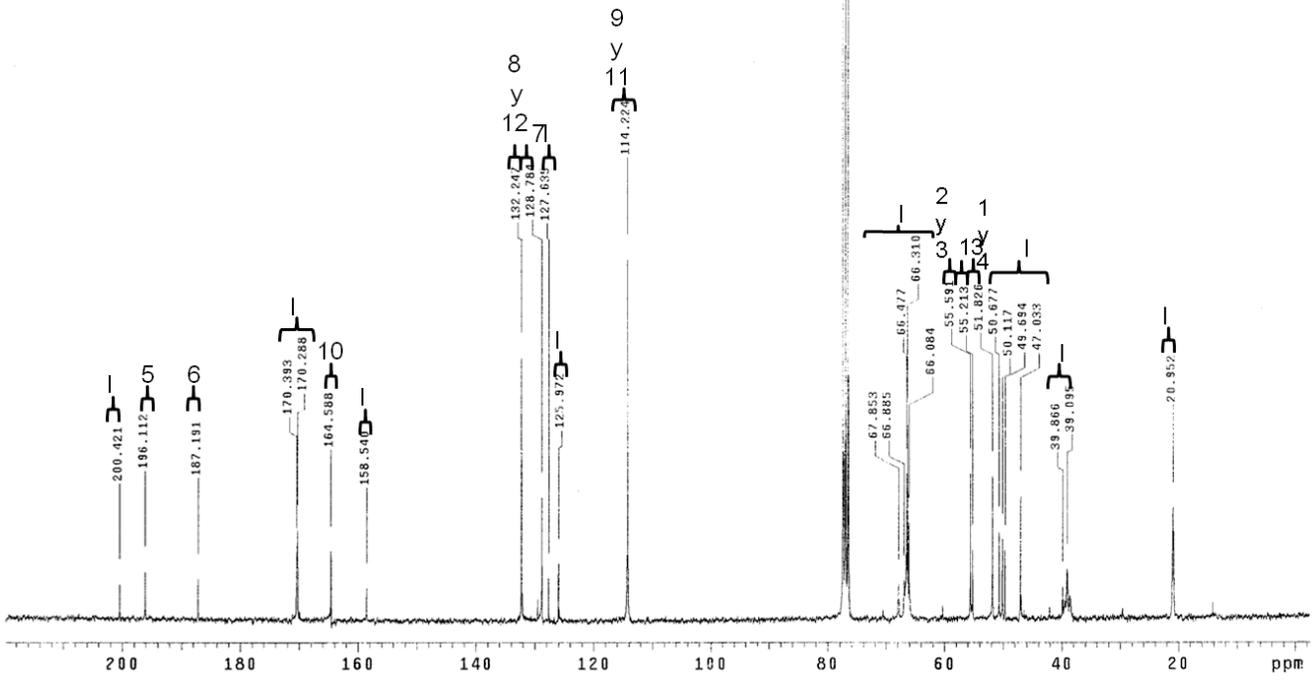
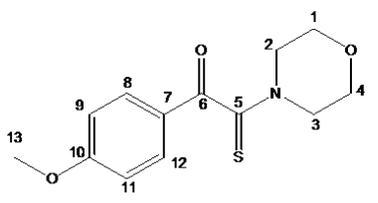


Espectros para el producto C, 2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolino)-2-oxoacetotioamida.

Espectro 8 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:



Dr. Penfies
 Lectra 70SHPc
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30055 "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acc. time 0.301 sec
 Width: 18591.5 Hz
 SFO: 100.628125 MHz
 OBSERVE C13 75.4545145 MHz
 DDCUPLE H1 300.0804132 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 48 min, 35 sec

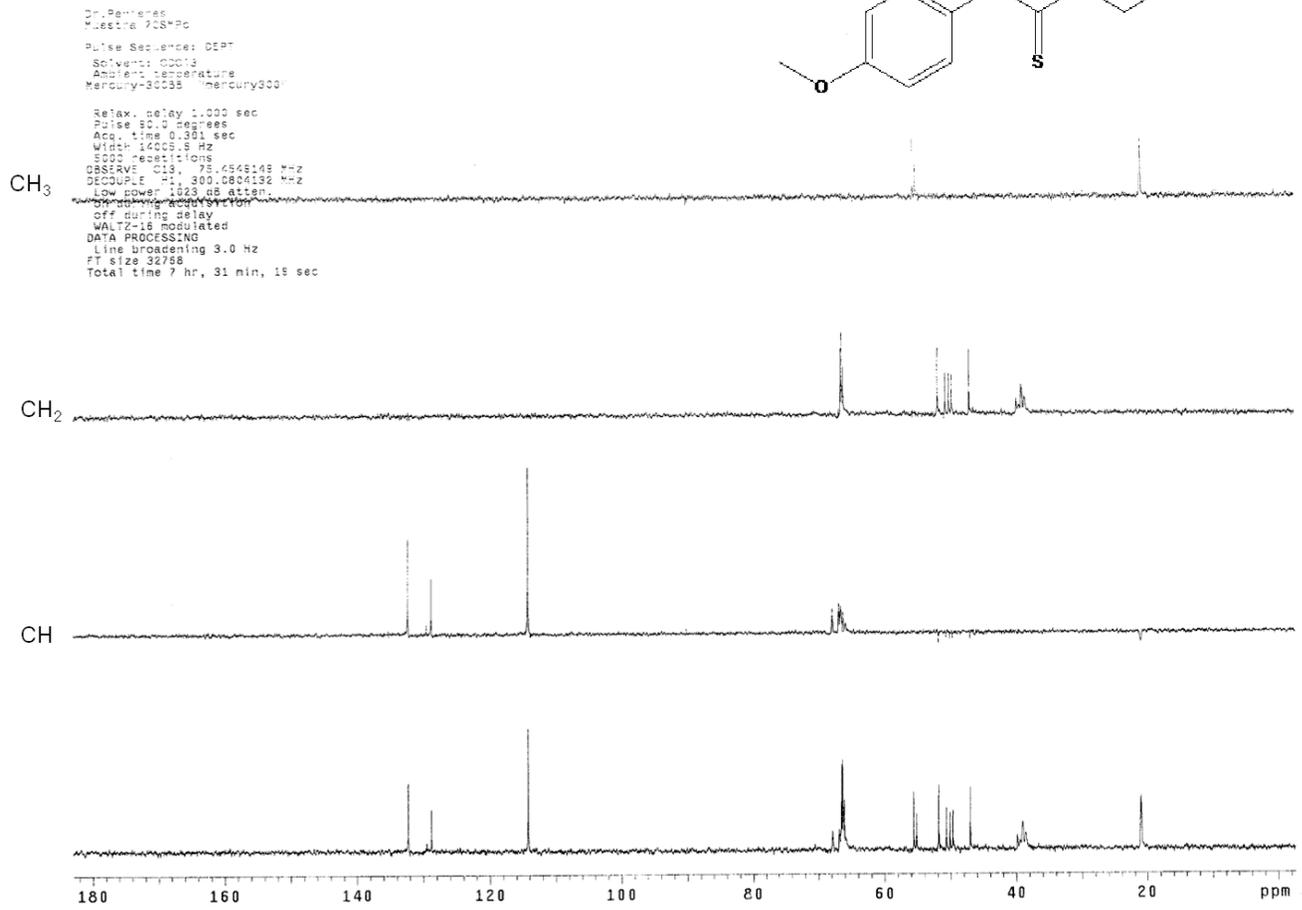
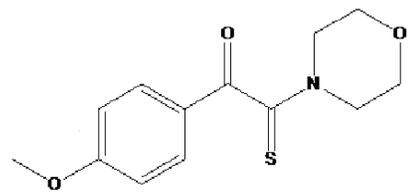


D
 100.628125 MHz
 300.0804132 MHz

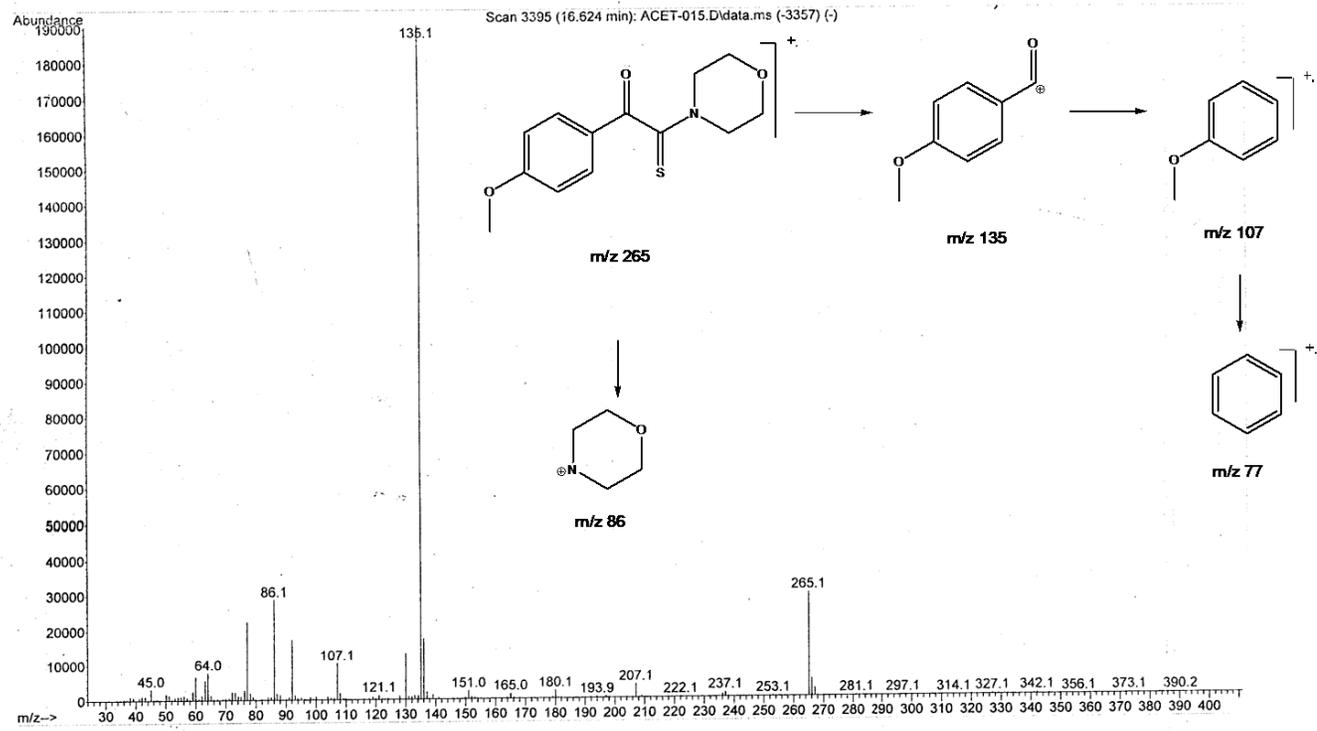
I: Impureza
 D: Disolvente
 #: Señal

Espectro 9 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm:

DEPT:



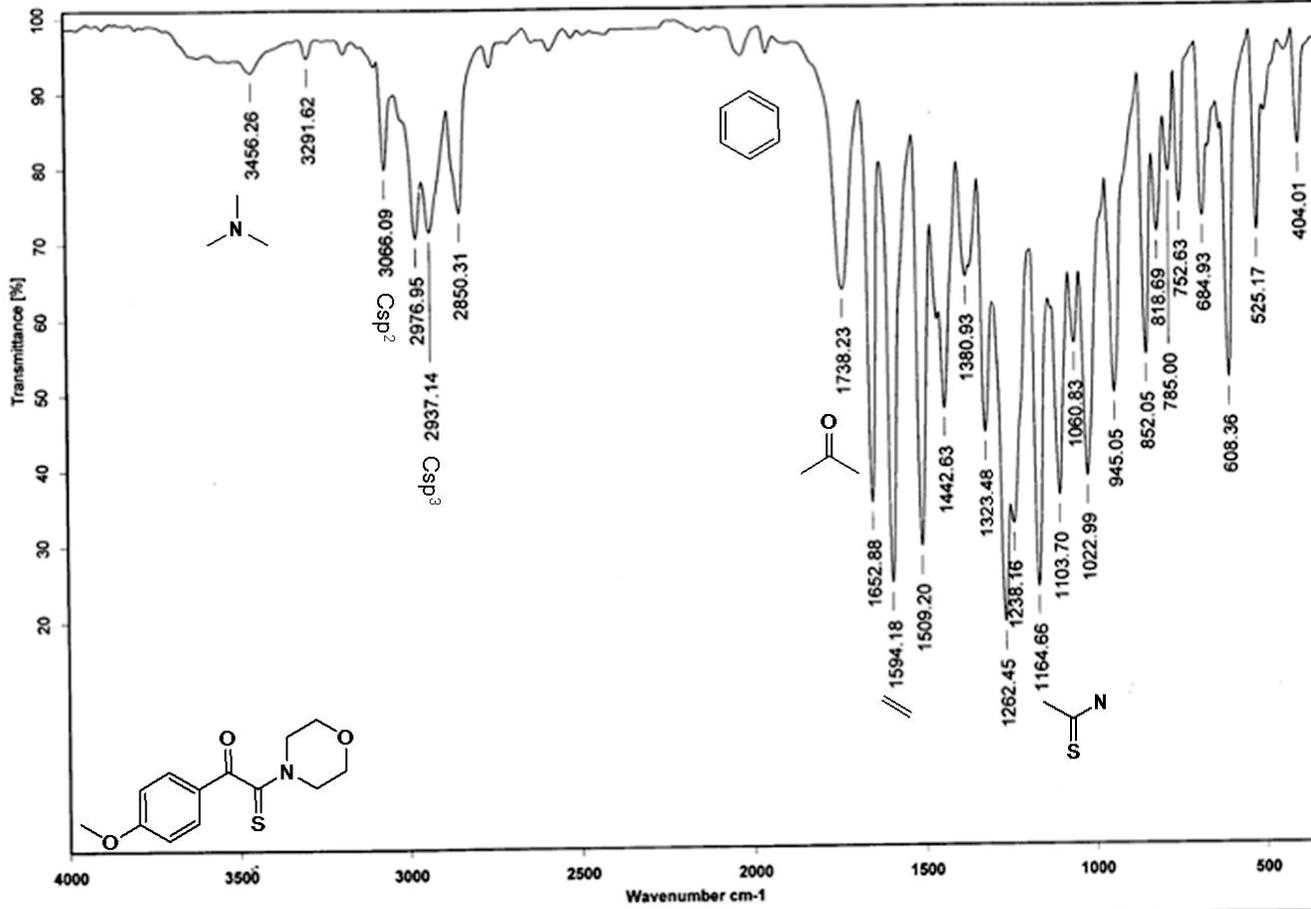
File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-015.D
Operator :
Acquired : 2 Jun 2010 14:49 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name : DAN-MOR
Misc Info :
Vial Number: 1





Instituto de Química, UNAM

Laboratorio de Espectroscopía

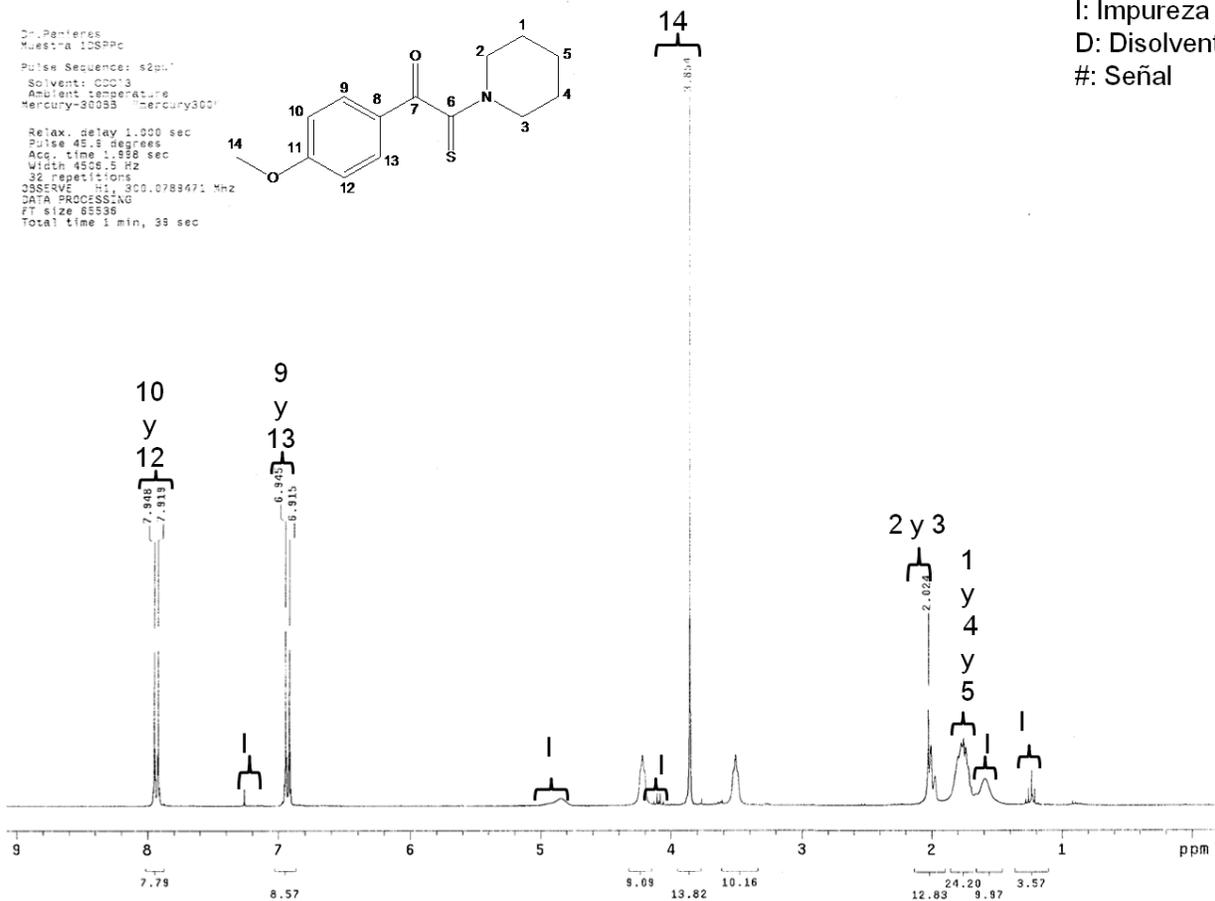


C:\Infrarojo\AIR-LEP-IQUI-001\886.0 Dr.J.Lopez DM-Pc KBr/Pastilla RPM 19/05/2010

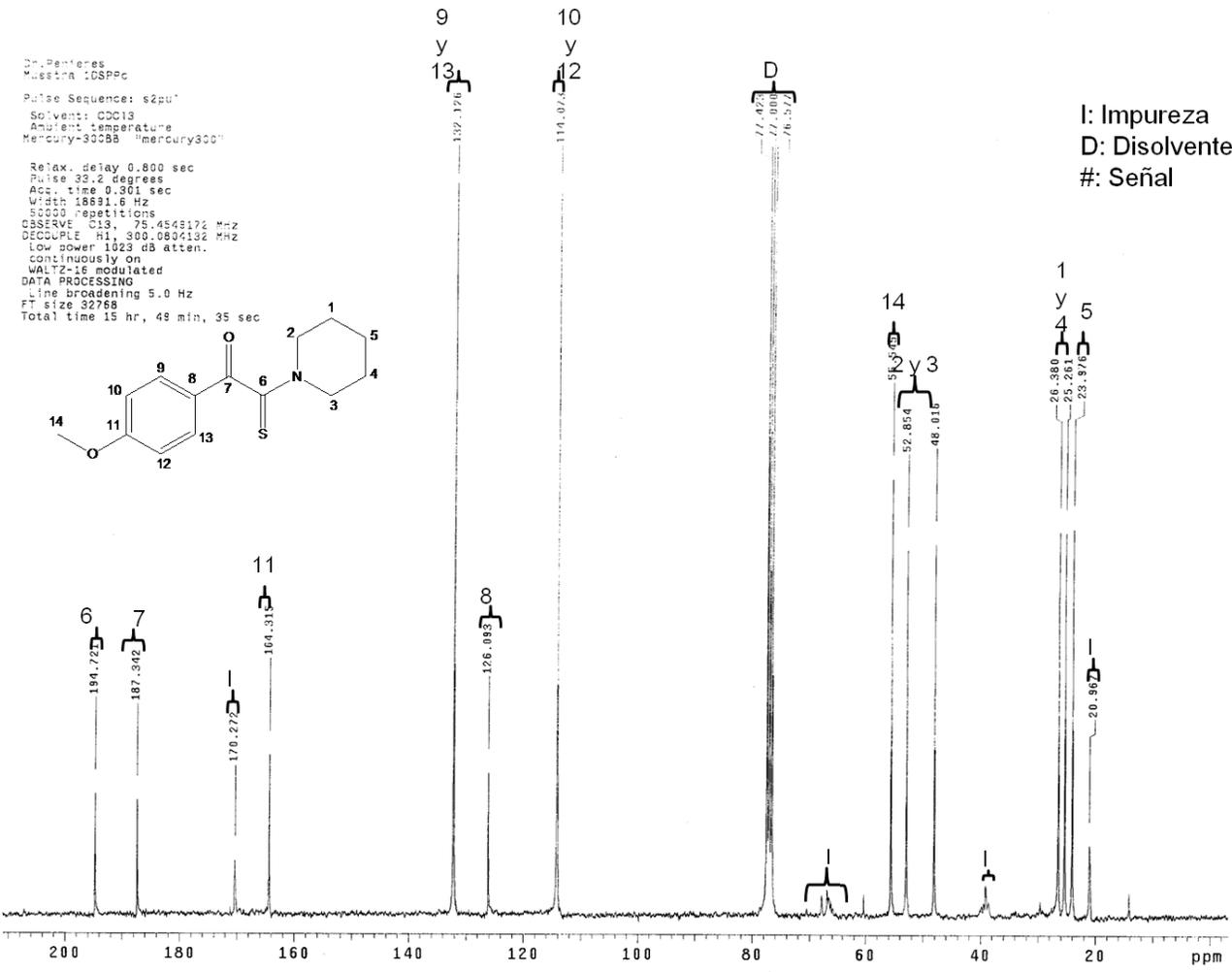
Espectros para el producto **D**, 2-(4-Metoxifenil)-(piperidin-1-il)-2-oxoacetatoamida.

Espectro 12 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:

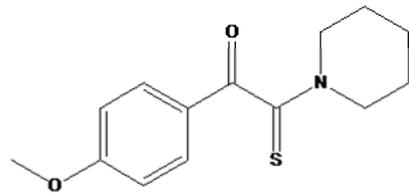
I: Impureza
D: Disolvente
#: Señal



Espectro 13 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm:



DEPT:



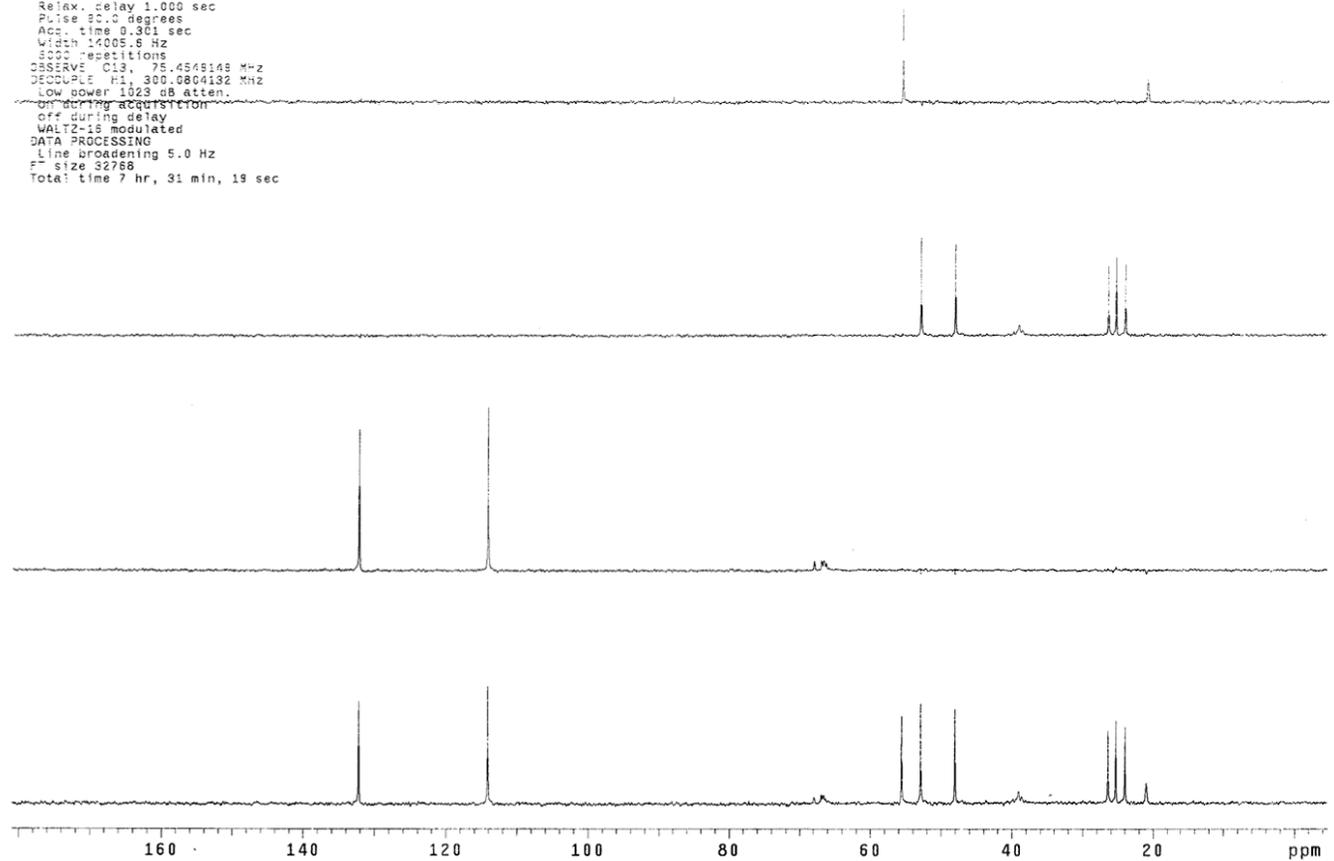
Dr. Penfries
Mestrel 1DSPPc
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-300BB Mercury300

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.361 sec
Width 14005.6 Hz
3000 repetitions
OBSERVE C13, 75.4545148 MHz
DECOUPLE H1, 300.0804132 MHz
Low power 1023 dB atten.
off during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
F2 size 32768
Total time 7 hr, 31 min, 19 sec

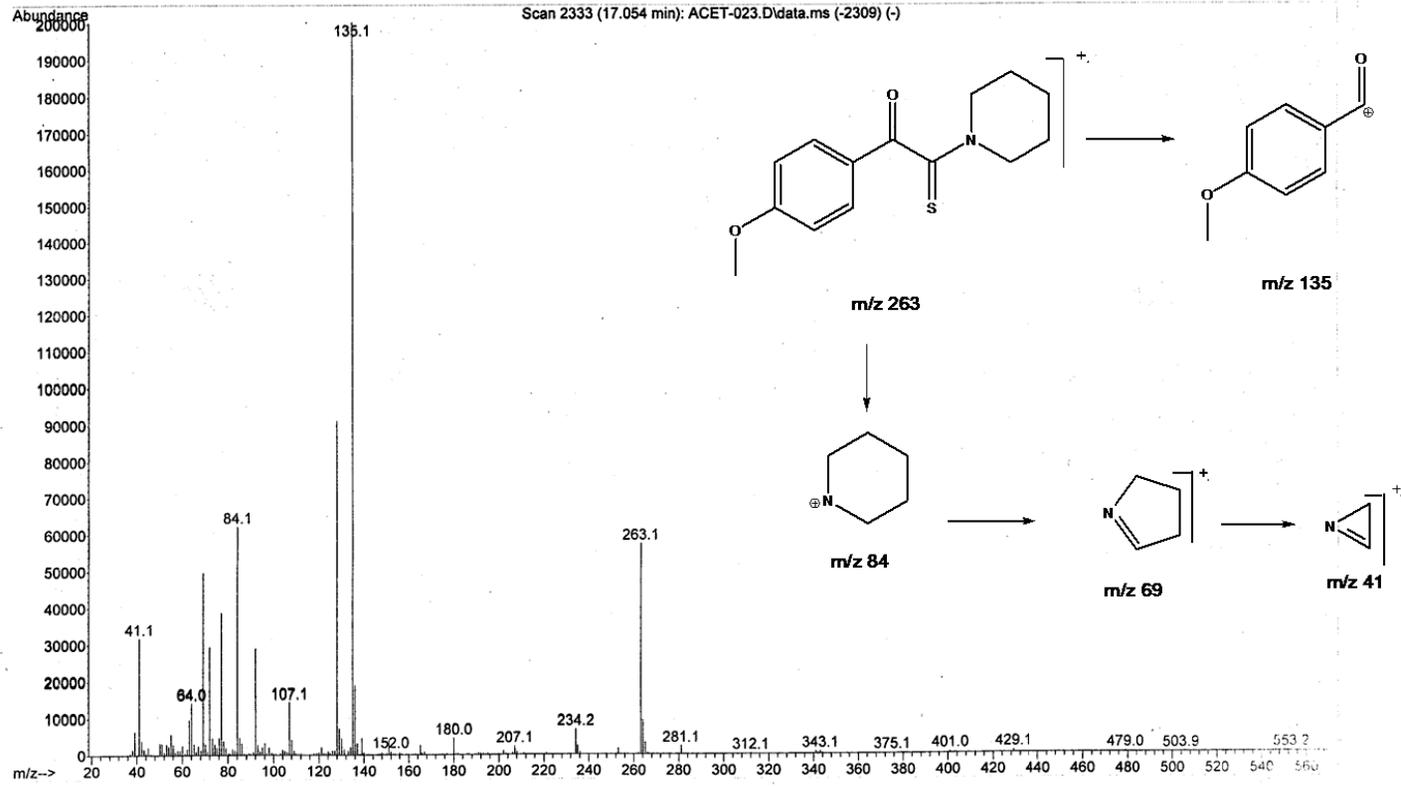
CH₃

CH₂

CH



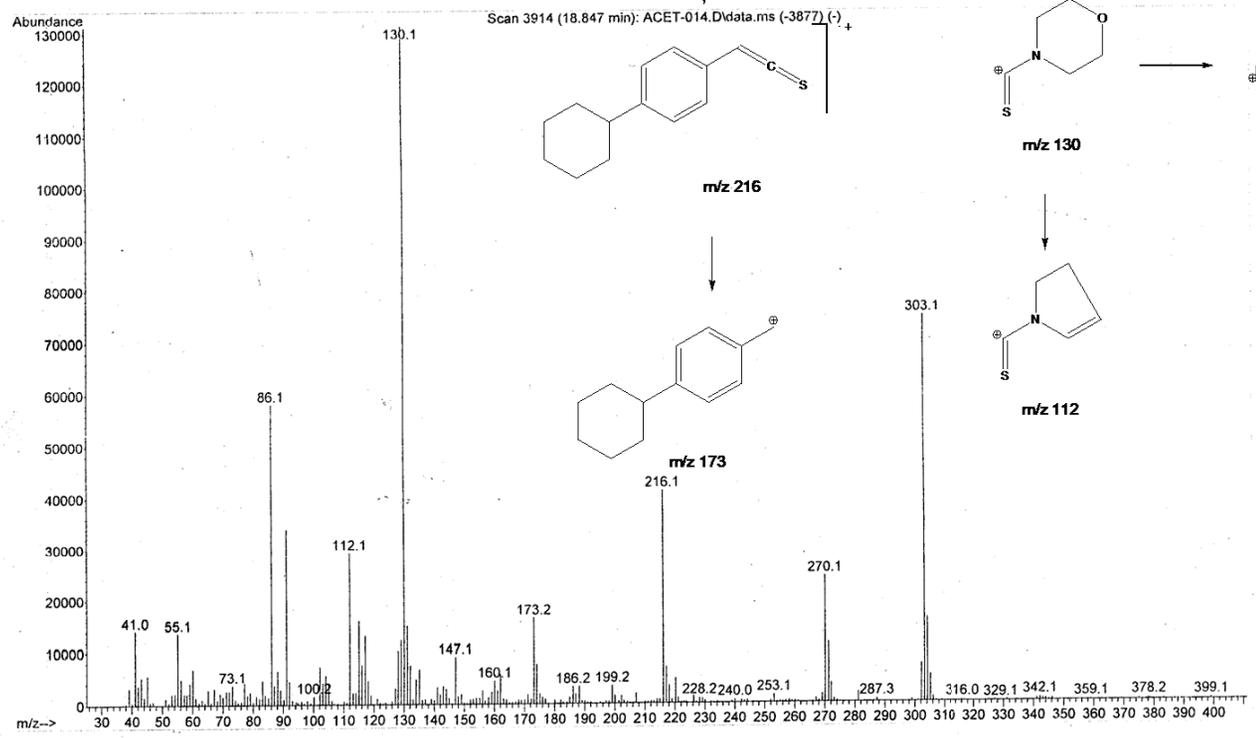
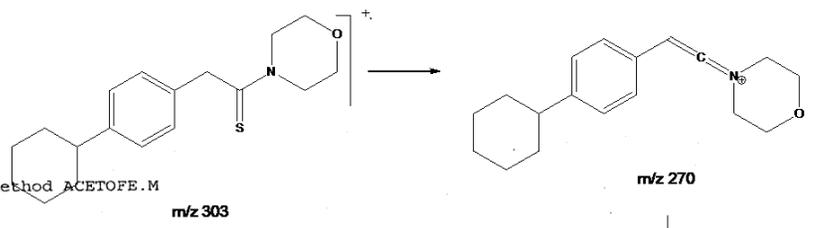
File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-023.D
Operator :
Acquired : 8 Jun 2010 13:13 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name : DAN-PIP
Misc Info :
Vial Number : 1



Espectros para el producto E, 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(4-morfolino)acetotioamida.

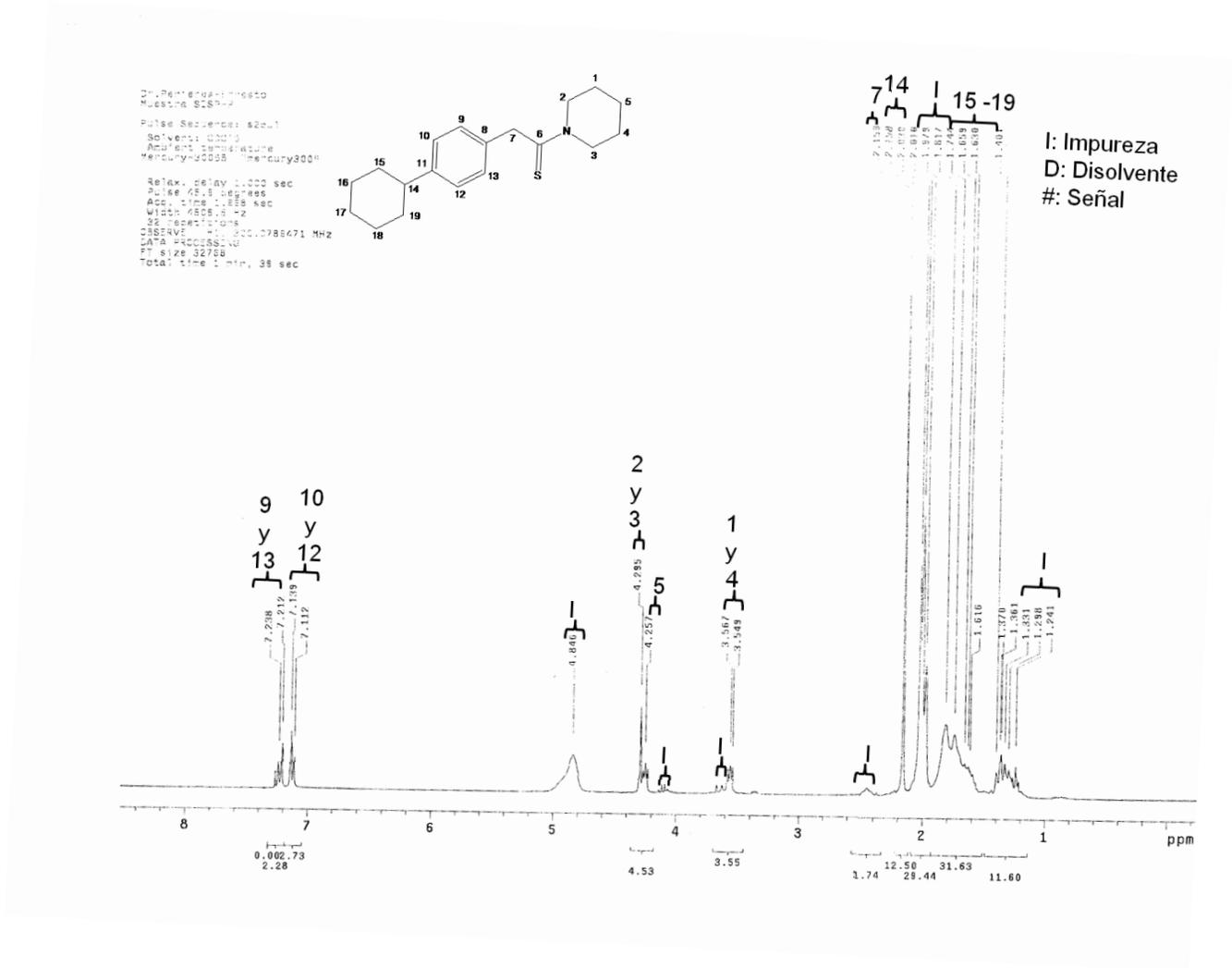
Espectro 15 EM:

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-014.D
Operator :
Acquired : 2 Jun 2010 14:15 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: ING-MOR
Misc Info :
Vial Number: 1

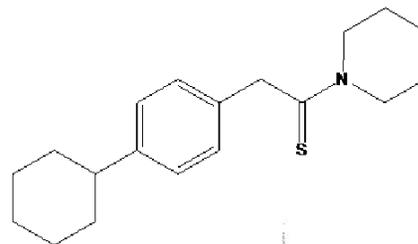


Espectros para el producto F, 2-(4-Ciclohexilfenil)-1-(piperidin-1-il)acetotioamida.

Espectro 16 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:



DEPT:

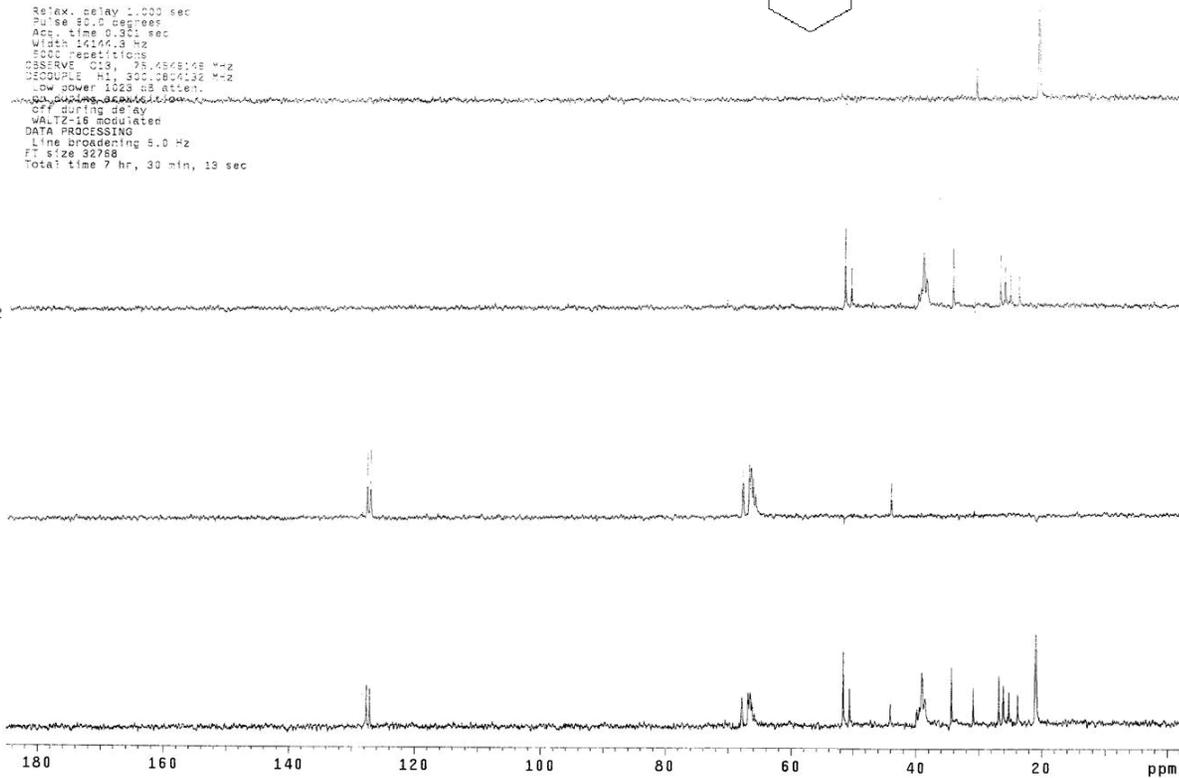


Dr. Penfens-Ernesto
Vuestro STSP-B
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-30035 Mercury300
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 30.0 degrees
Acq. time 0.361 sec
Width 30247.8 Hz
5000 repetitions
OBSERVE G19, 75.000000 MHz
P2PULSE R1, 300.000000 MHz
Low power 1023 dB atten.
OFF during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 7 hr, 30 min, 19 sec

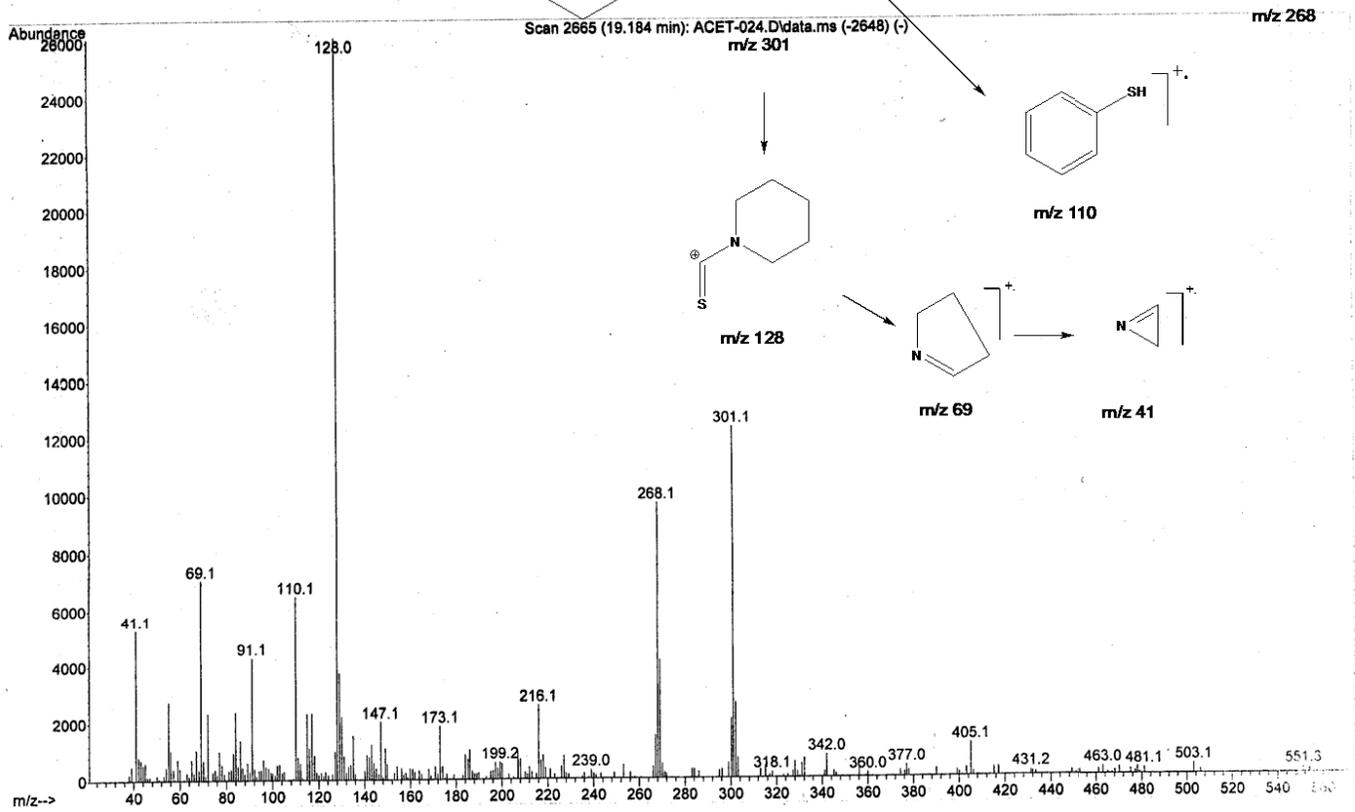
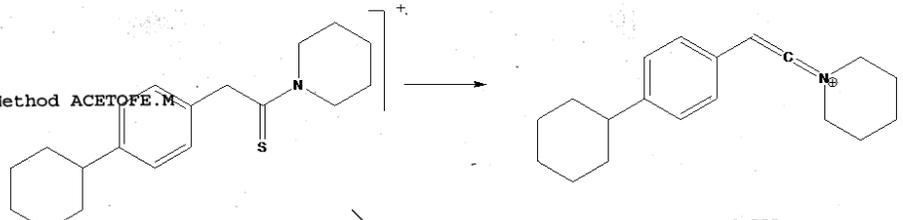
CH₃

CH₂

CH

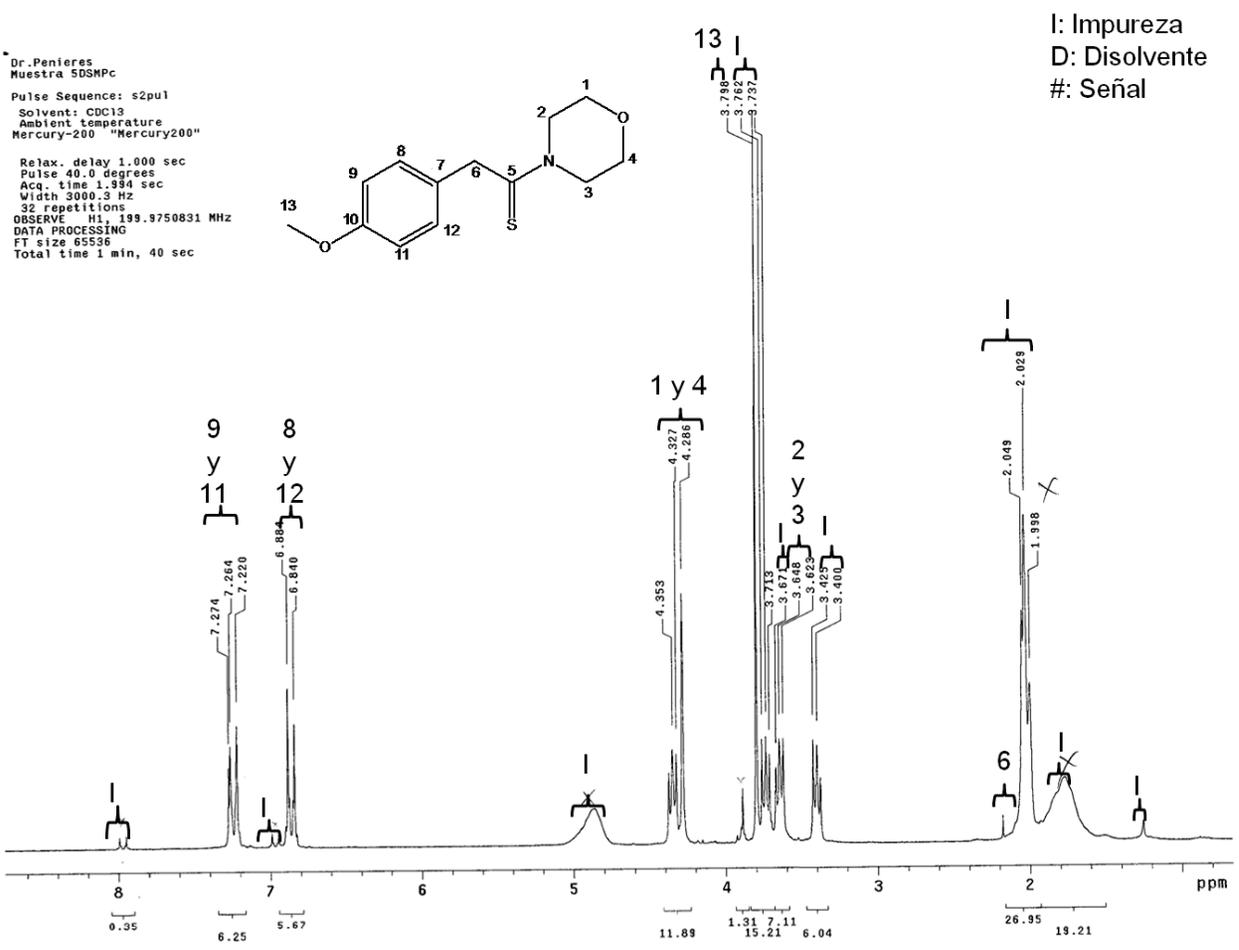


File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-024.D
Operator :
Acquired : 8 Jun 2010 13:38 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: ING-PIP
Misc Info :
Vial Number: 1



Espectros para el producto G, 2-(4-Metoxifenil)-1-(4-morfolino)acetotioamida.

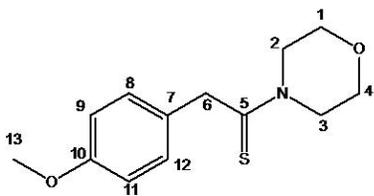
Espectro 19 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:



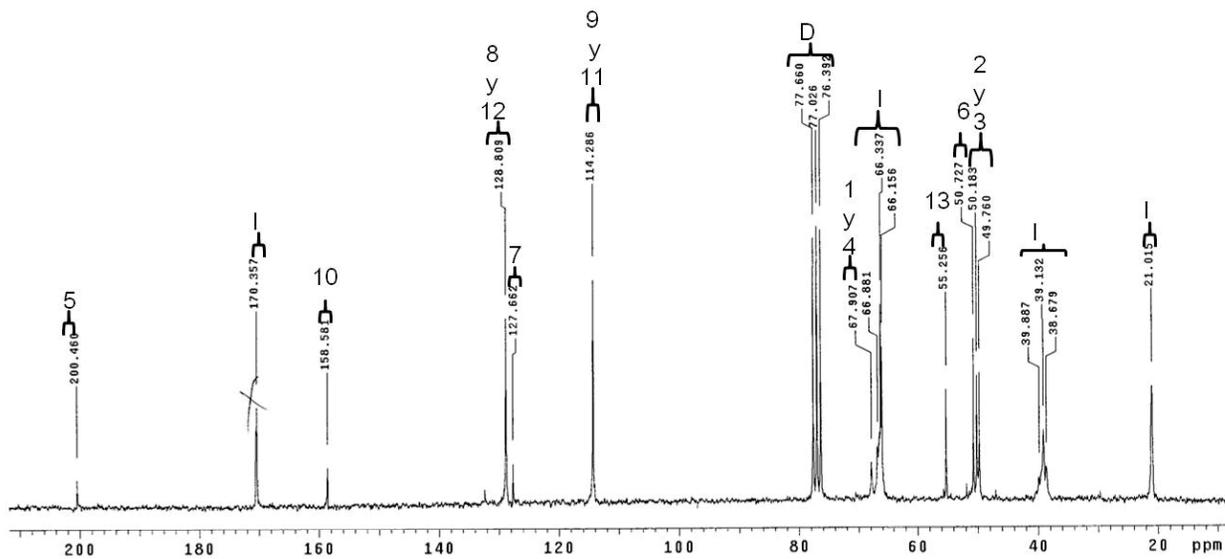
Dr. Penieros
Muestra 5DSMpc
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 40.0 degrees
Acq. time 1.994 sec
Width 3000.3 Hz
32 repetitions
OBSERVE H1, 199.9750831 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 1 min, 40 sec

I: Impureza
D: Disolvente
#: Señal

Dr. Penierres
 Muestra 5DSMPC
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient Temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 25000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2837755 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 7 hr, 11 min, 24 sec

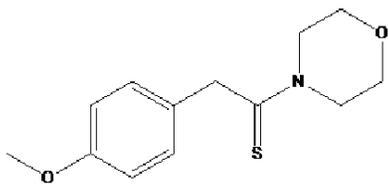


I: Impureza
 D: Disolvente
 #: Señal



Espectro 20 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm:

DEPT:



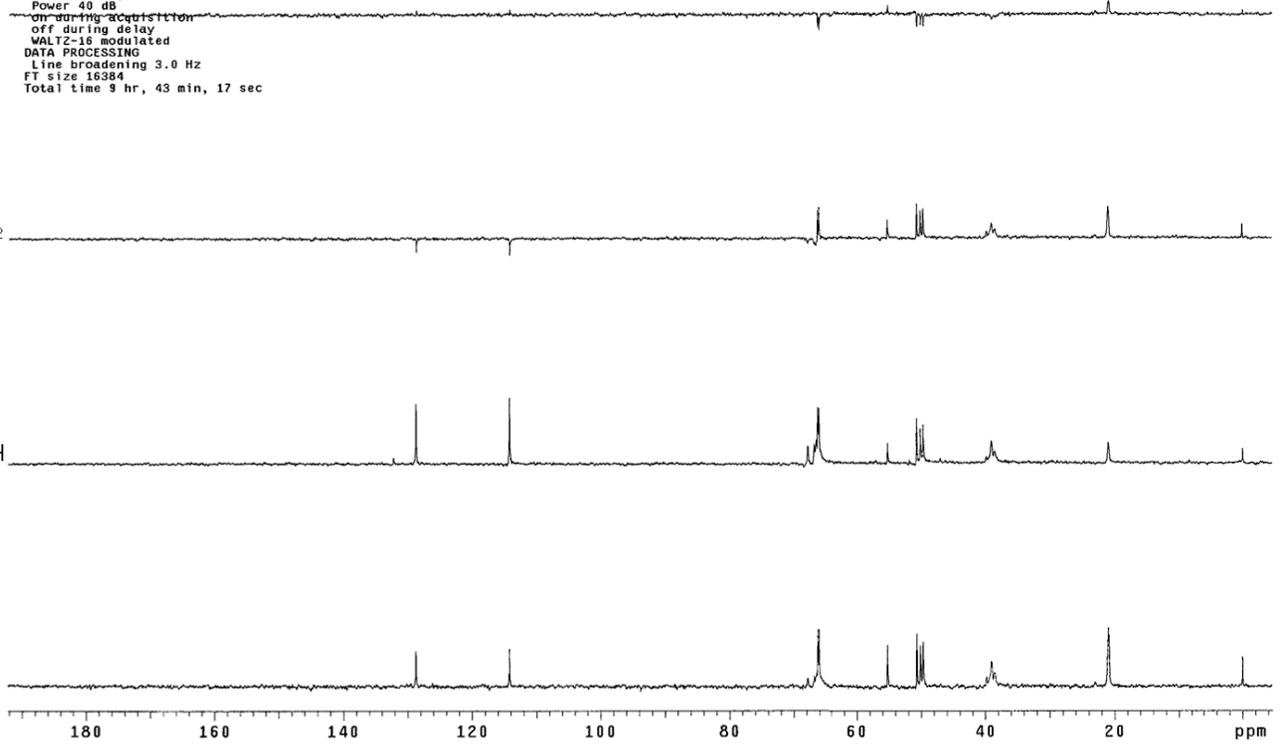
Dr. Penieres
Muestra 5DSMPC
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 9901.0 Hz
7000 repetitions
OBSERVE C13, 50.2837783 MHz
DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
Power 40 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 16384
Total time 9 hr, 43 min, 17 sec

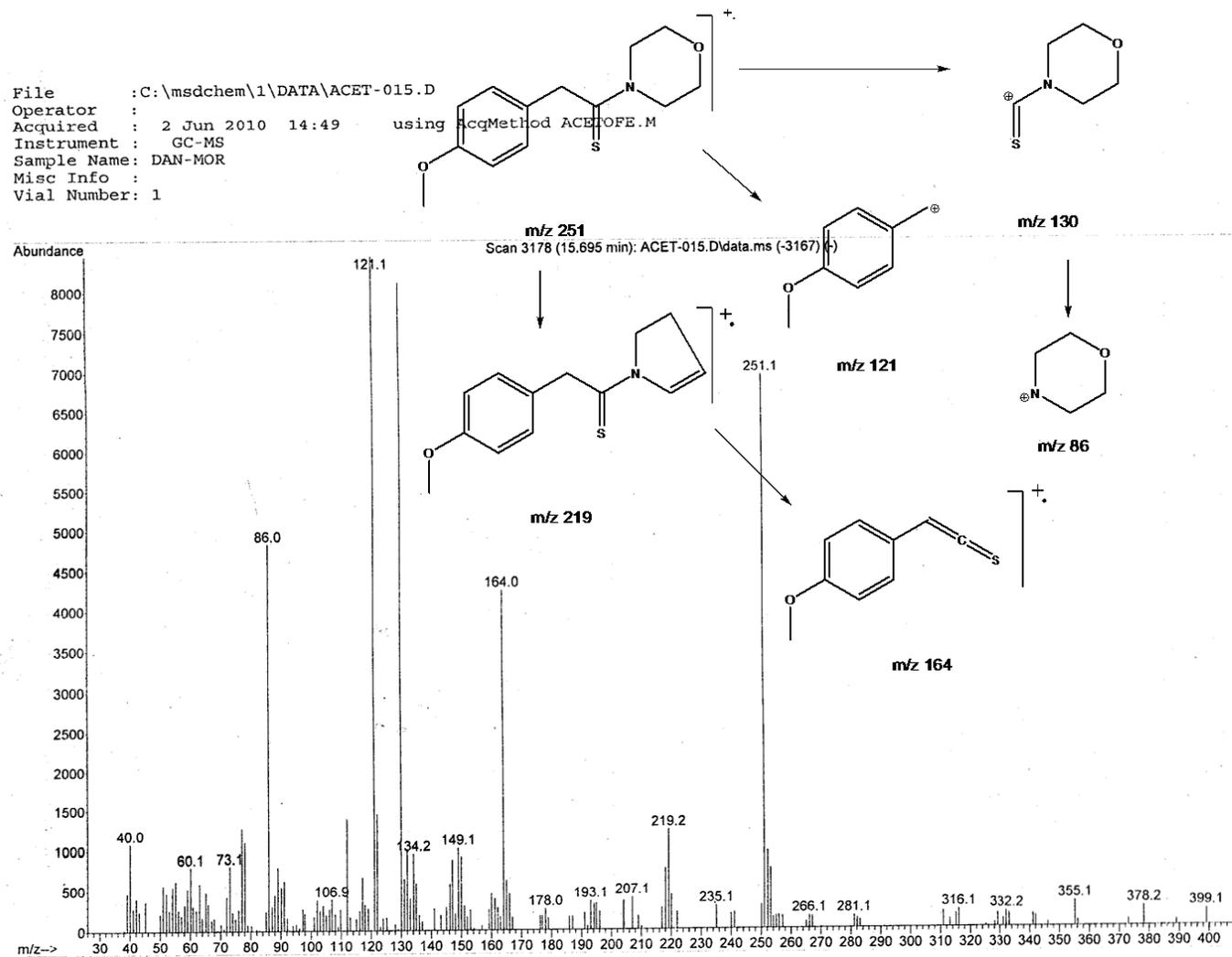
CH₃

CH₂

CH



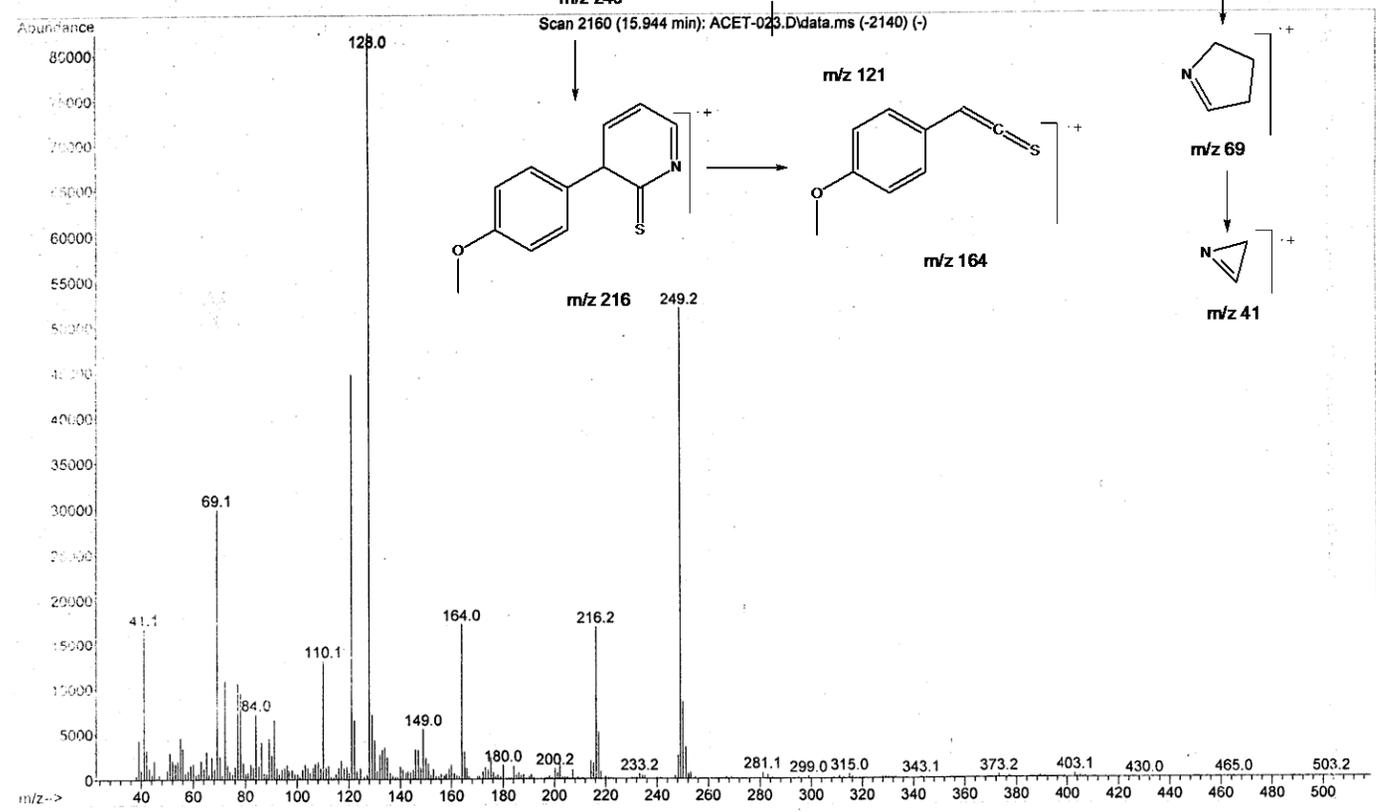
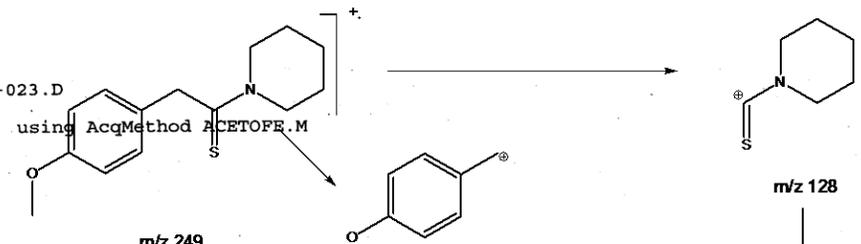
File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-015.D
 Operator :
 Acquired : 2 Jun 2010 14:49 using AcqMethod ACET010FE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name: DAN-MOR
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Espectros para el producto H, 2-(4-Metoxifenil)-1-(piperidin-1-il)acetotioamida.

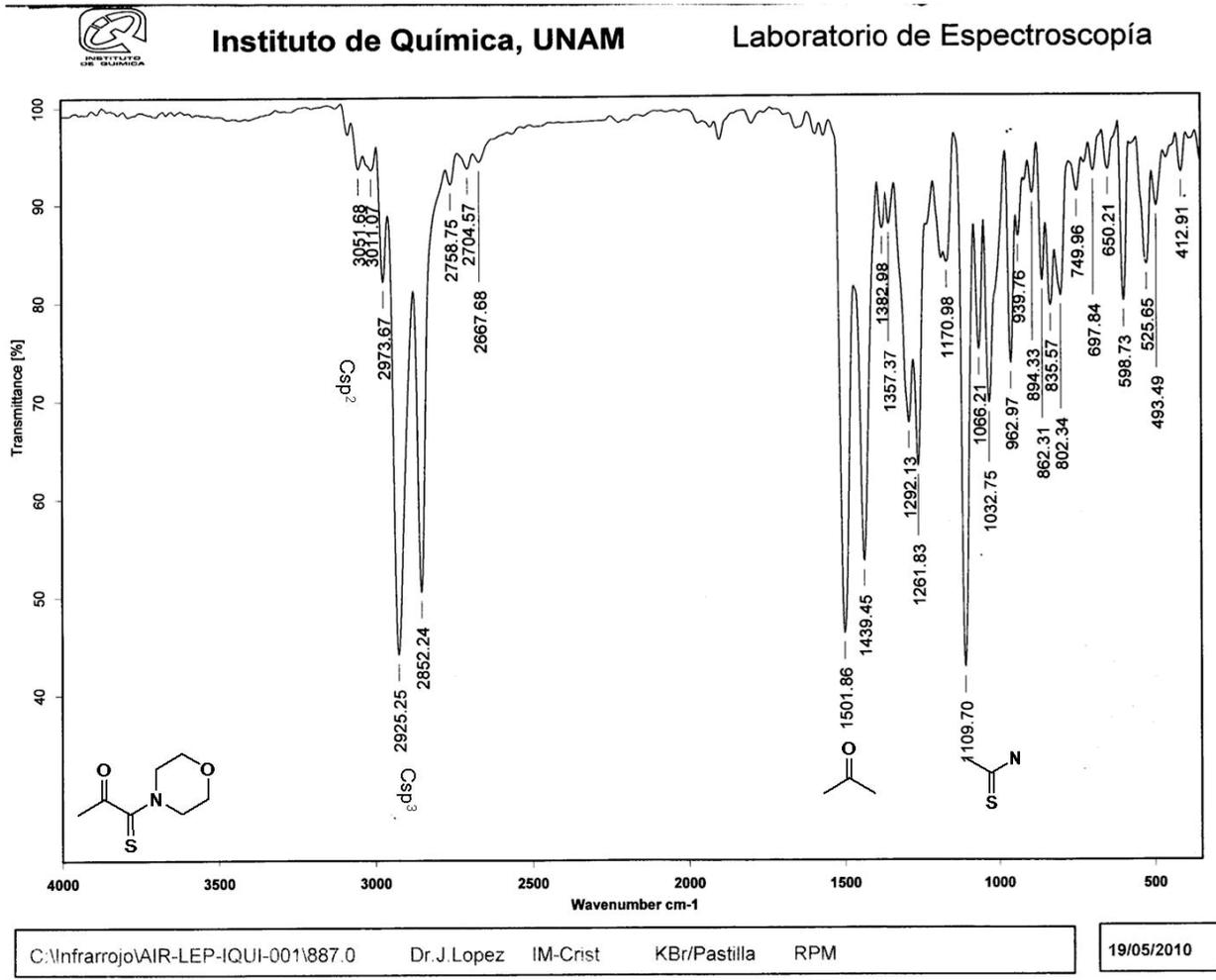
Espectro 22 EM:

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-023.D
Operator :
Acquired : 8 Jun 2010 13:13
Instrument : GC-MS
Sample Name : DAN-PIP
Misc Info :
Vial Number : 1



Espectros para el producto I, 1-(4-Morfolino)-2-oxopropanoamida.

Espectro 23 IR:



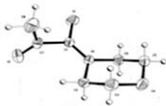
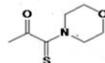


Figura 15. Estructura obtenida por Rayos X en elipsoide



Esquema 43. Representación del compuesto I

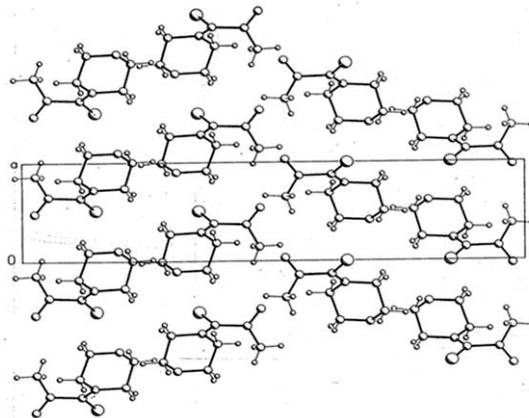


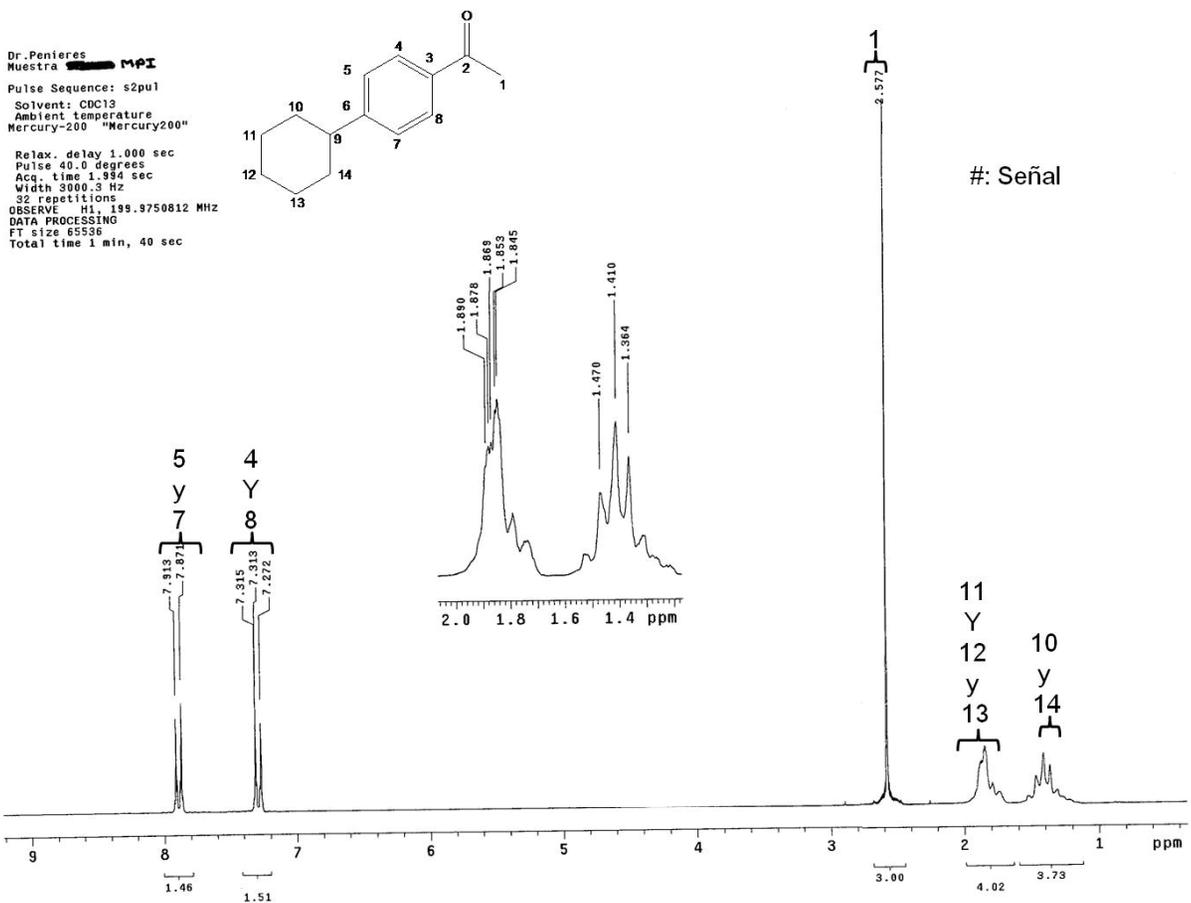
Figura 17. Celda unitaria del compuesto I obtenida por difracción de Rayos X

Table 1. Crystal data and structure refinement for JJR-1Br.		
Identification code	021ATC10 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	JJR-1Br	
Empirical formula	C ₇ H ₁₁ N O ₂ S	
Formula weight	173.23	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 5.260(1) Å	α = 90°
	<i>b</i> = 7.017(1) Å	β = 90°
	<i>c</i> = 23.361(4) Å	γ = 90°
Volume	862.3(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.334 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.327 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	368	
Crystal size / color / shape	0.332 x 0.244 x 0.224 mm / colorless / block	
Theta range for data collection	1.74 to 25.37°	
Index ranges	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 6, -8 ≤ <i>k</i> ≤ 8, -27 ≤ <i>l</i> ≤ 28	
Reflections collected	7099	
Independent reflections	1580 [<i>R</i> (int) = 0.0367]	
Completeness to theta = 25.37°	99.1 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9352 and 0.9081	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	1580 / 0 / 101	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	1.058	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0417, <i>wR</i> 2 = 0.0951	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0465, <i>wR</i> 2 = 0.0978	
Absolute structure parameter	-0.10(11)	
Largest diff. peak and hole	0.285 and -0.144 e.Å ⁻³	

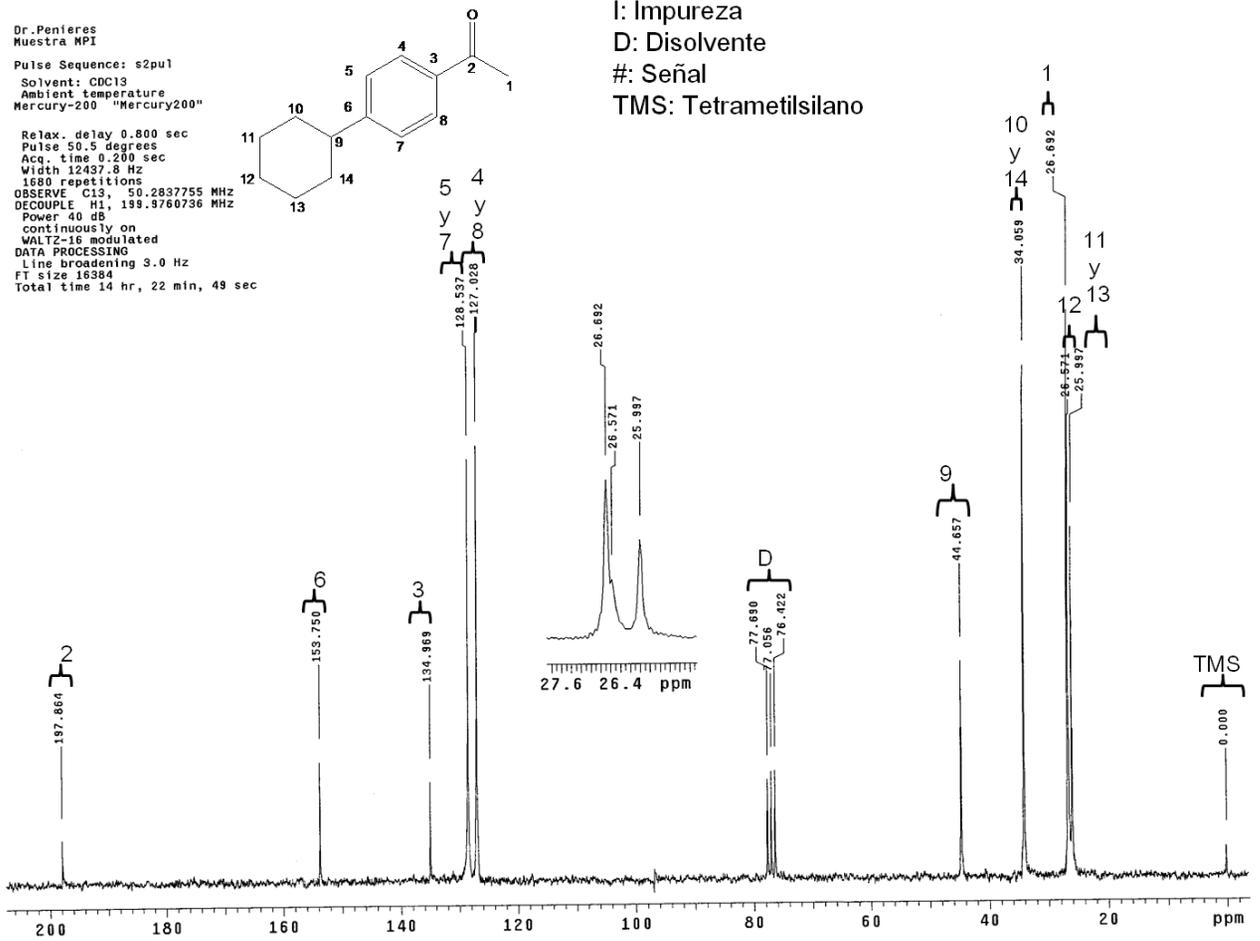
A continuación se muestran los espectros de ¹H y ¹³C para las materias primas.

Espectros para 4-ciclohexilacetofenona.

Espectro 24 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:

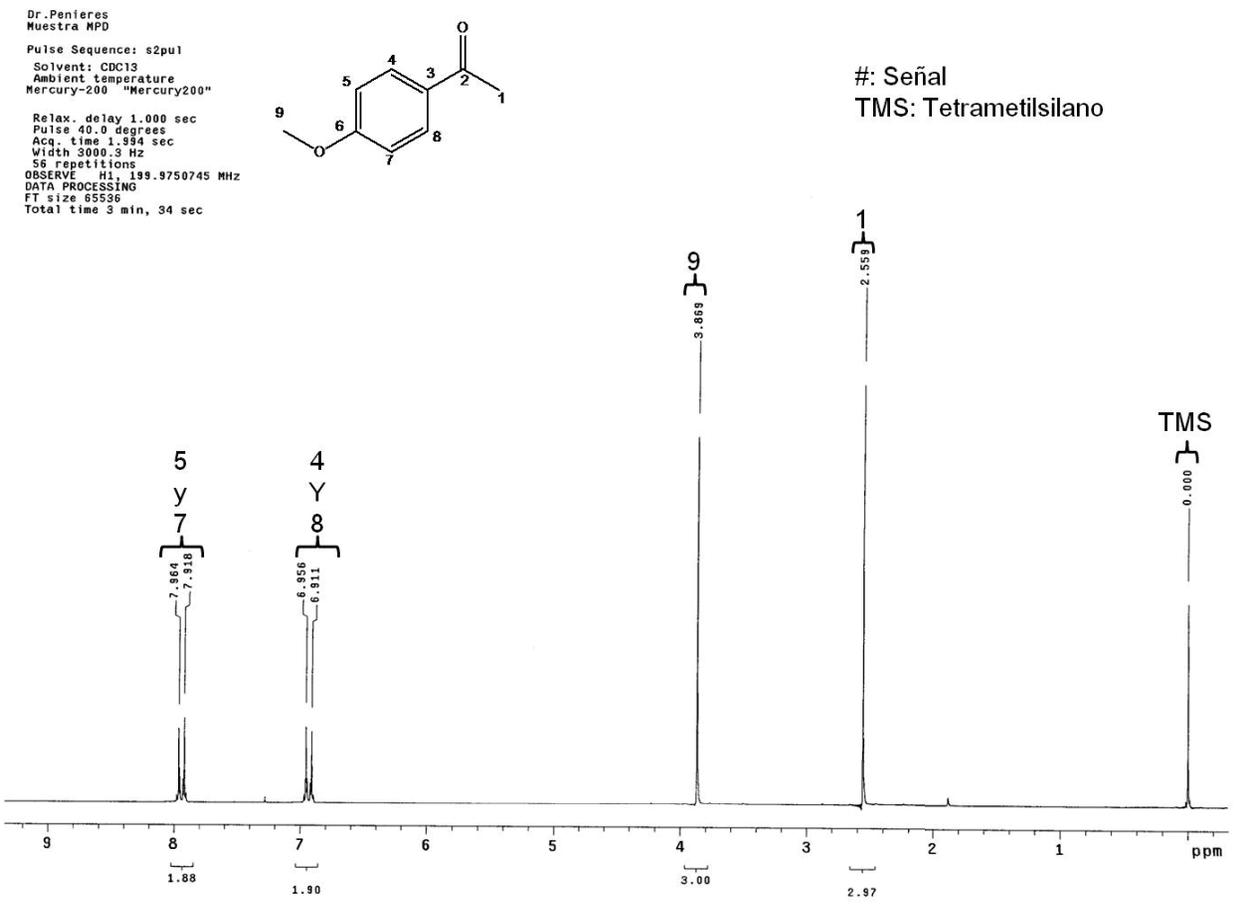


Espectro 25 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm:

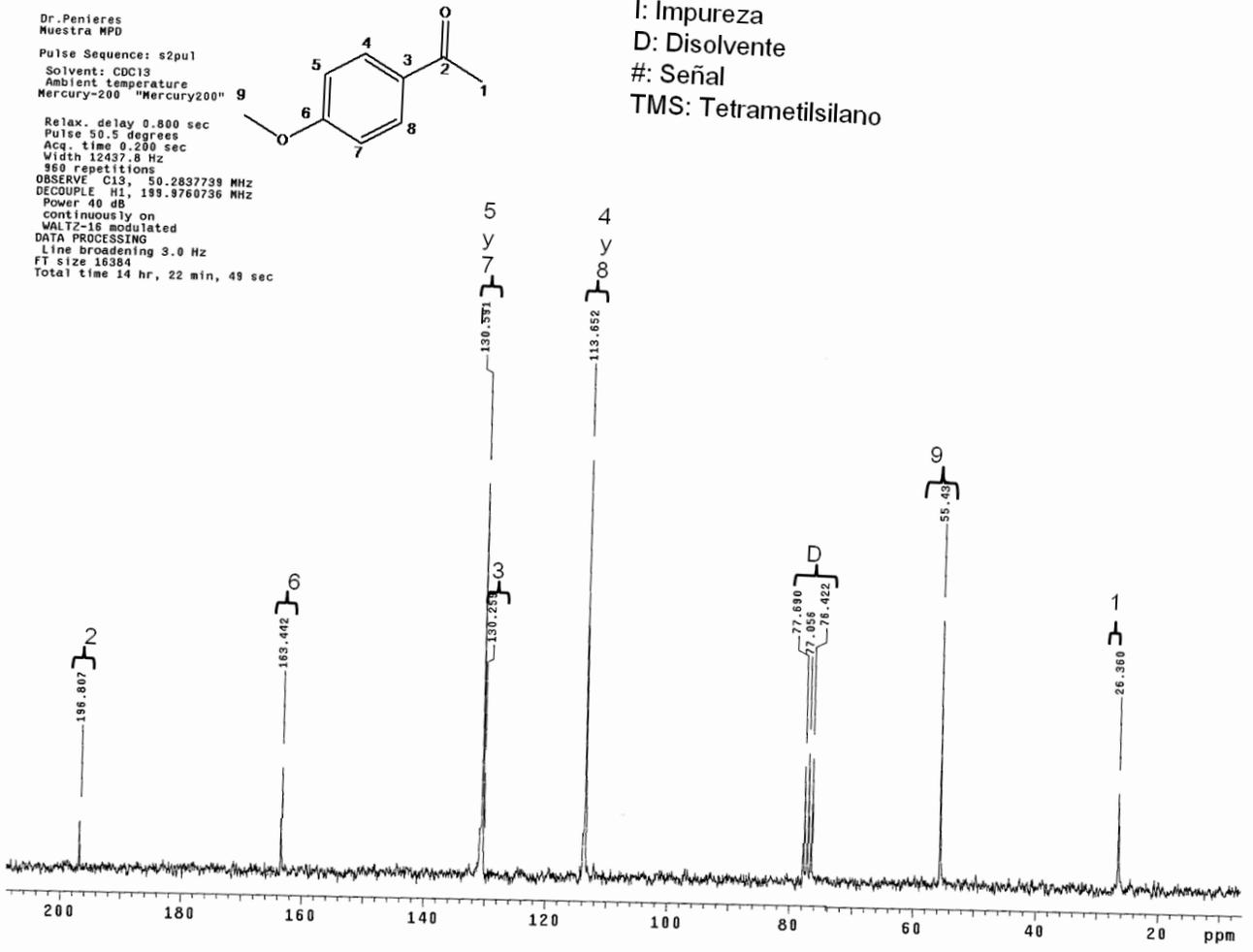


Espectros obtenidos para la 4-metoxifenona.

Espectro 26 RMN ¹H (ppm), CDCl₃, δppm:



Espectro 27 RMN ¹³C (ppm), CDCl₃, δppm:





TESIS Y EMPASTADOS URGENTES

Cerro de Tlapacoyan N° 11 Col. Copilco Del. Coyoacan entre el
metro COPILCO y la escuela de música G. MARTELL

TEL: 47 55 43 66 CEL: (044) 55 85 81 97 08

Contacto: copiasdelsur@hotmail.com