



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

CUAUTILÁN

“ESTUDIO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN  
DE ALFA-CETOSELENO(TELURO)AMIDAS  
EMPLEANDO IRRADIACIÓN INFRARROJA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO**

P R E S E N T A:

**CÉSAR ENRIQUE AGUILAR DOMÍNGUEZ**

ASESORES: DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO

DR. JOSÉ ERNESTO VALDEZ ROJAS



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.



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

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS



**DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE**

**ATN:L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ  
Jefa 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:

Estudio, síntesis y caracterización de alfa-cetoseleno(teluro)amidas empleando  
irradiación infrarroja.

Que presenta el pasante Cesar Enrique Aguilar Domínguez

Con número de cuenta: 403070837 para obtener el título de:  
Químico

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”**  
Cuautitlan Izcalli, Mex. a 21 de febrero de 2011

**PRESIDENTE** Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

**VOCAL** MC. Ofelia Vega Vázquez

**SECRETARIO** Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo

**1er SUPLENTE** Dr. Hulme Ríos Guerra

**2º SUPLENTE** Dr. Fernando Ortega Jiménez

Este trabajo de Tesis se realizó en el Laboratorio L-121 de la Sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), bajo la asesoría del Dr. José Guillermo Penieres Carrillo y del Dr. José Ernesto Valdez Rojas.

## ***Agradecimientos***

*A DIOS, por ser mi principal guía, por darme la fuerza necesaria para salir adelante y lograr alcanzar esta meta, por todas sus bendiciones.*

*A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme la oportunidad de alcanzar los conocimientos para un mejor desarrollo intelectual, profesional y personal.*

*Al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por todo su apoyo, por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo, y así compartir su experiencia y conocimientos, por sus comentarios, sugerencias ya que fueron esenciales para la realización de este proyecto.*

*Al Dr. José Ernesto Valdez Rojas por todos los consejos y el apoyo ofrecido, tanto profesionales como personales, al igual que tu amistad brindada a lo largo del tiempo de conocernos. Sabiendo que jamás encontraré la forma de agradecerte tu constante apoyo y confianza.*

*Al Dr. Hulme Ríos, por todo el apoyo brindado con los espectros de resonancia, y por todos sus consejos y su amistad brindada.*

*Al señor Héctor Hugo Álvarez y su esposa María Concepción Pacheco por todo su apoyo brindado, consejos, y por abrirme las puertas de su hogar.*

*A mis amigos Jessy, Jesús, Neto, Betel, Jhoe, Eugenia, Lupita, Alex, Juan, Raúl, Alfredo, Saúl, por ser mis amigos porque un verdadero amigo es alguien que te conoce tal como eres, comprende donde has estado, te acompaña en tus logros y tus fracasos, celebra tus alegrías, y comparte tu dolor y jamás te juzga por tus errores.*

*A mis profesores de la Facultad que me brindaron las herramientas necesarias para mi futuro y por su amistad, en especial a la Profa. Soledad Carreto, Profa. Ofelia Vega, Profa. María Eugenia.*

## **DEDICATORIAS**

*A mis padres:*

*Mario Aguilar Lemus y Ma. Inés Silvia Domínguez Morales, por enseñarme a luchar para alcanzar mis metas, por su gran corazón y capacidad de entrega, pero sobre todo por enseñarme a ser responsable, gracias a ustedes he llegado a esta meta que con esfuerzos y sacrificios hemos podido sacar adelante juntos a lo largo de este tiempo, por enseñarme a no darme por vencido en los momentos difíciles, espero que comprendan que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también suyos e inspirados en ustedes.*

*A mis Hermanos, Mario, Daniel, Isabel y mis cuñados Eduardo y Lourdes, gracias por su ejemplo, consejos y apoyo, por guiarme en mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles.*

*Con un testimonio de eterno agradecimiento.*

*A ti porque siempre estuviste cerquita cuidándome, alentándome.*

*Intentando sacar sonrisas de mis tristezas.*

*Mostrándome que la vida es bella, que siempre hay algo positivo para rescatar.*

*Por no abandonarme aun en los momentos más difíciles.*

*Por ofrecerme tu hombro y dejarme desahogar.*

*Haciendo este triunfo más tuyo que mío por la forma en la que guiaste mi vida Jessy.*

*A quien jamás encontraré la forma de agradecer su apoyo, comprensión y confianza, por regresar a mi vida alentándome en mi camino, por escucharme, por brindarme tu amistad, porque en la vida hay momentos que son especiales por si solos, pero compartidos con las personas que más quieres se hacen inolvidables*

*Con amor y respeto infinito a Jennifer Corina.*

## ÍNDICE

Abreviaturas y símbolos.

Resumen.	1
Introducción.	2
Capítulo I. Generalidades.	3
I.1.- Espectro electromagnético.	4
I.1.1.-Infrarrojo.	5
I.1.2.- Reacciones promovidas con Infrarrojo.	7
I.2.-. Reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.	9
I.2.1.-Mecanismo de la reacción de Sustitución Nucleofílica Aromática.	10
I.3.- Reacción Multicomponente.	13
I.3.1.- Tipos de Reacción Multicomponente.	13
I.3.2.- Antecedentes de la RMC.	14
I.3.3.- Ejemplos de Reacciones Multicomponente.	16
I.4- Inicó del programa de Química Verde.	18
I.4.1.- Química Verde.	22
I.4.2.- Principios de la Química Verde.	23
I.4.3.-Áreas de enfoque de la Química Verde.	25
Capítulo II. Antecedentes.	26
II.1- Síntesis de Willgerodt.	27
II.2- Síntesis de Kindler.	27
II.3-Síntesis de Willgerodt-Kindler.	28
II.3.1.-Contribución a la síntesis de seleno(teluro)amidas vía el método de Willgerodt- Kindler.	29

Capítulo III.- Hipótesis y Objetivos.	33
III.1.- Hipótesis.	34
III.2.-Objetivo general.	35
III.3.-Objetivos particulares.	36
Capítulo IV. Parte experimental.	37
IV.1.- Materiales y Equipos.	38
IV.2.-Metodología Experimental de Síntesis de $\alpha$ - cetoalcoyogenoamidas	39
Capítulo V.-Resultados y Discusión.	40
V.1.- Resultados.	41
V.2.- Análisis de Resultados.	45
V.3.-Mecanismo de reacción propuesto, ( $\alpha$ -cetoseleoamidas).	79
V.4.-Mecanismo de reacción propuesto, (producto de sustitución).	80
Capítulo VI. Conclusiones.	81
Referencias.	83



## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<i>aq.</i>	Acuoso.
<i>EPA</i>	Agencia de Protección del Medio Ambiente (United States Environmental Protection Agency, por sus siglas en inglés).
<i>Å</i>	Angstrom.
<i>cm<sup>3</sup>/g</i>	Centímetro cúbico sobre gramo.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
<i>ccf</i>	Cromatografía de Capa Fina.
$\delta$	Desplazamiento químico.
<i>HRMS</i>	Espectrometría de masas de alta resolución (Mass Spectrometry of High Resolution, por sus siglas en inglés).
<i>EMIE</i>	Espectrometría de masas por impacto electrónico.
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius.
<i>IR</i>	Infrarrojo.
<i>M<sup>+</sup></i>	Ion molecular.
<i>MHz</i>	Megahertz.
<i>DEPT</i>	Mejora sin distorsión por la transferencia de polarización (Distortionless Enhanced Polarization Transfer Spectra, por sus siglas en inglés).
$\mu\text{m}$	Micrómetro.
<i>mL</i>	Mililitros.
<i>mmol</i>	Milimol.
<i>min</i>	Minutos.
<i>mol</i>	Mol.
<i>nm</i>	Nanómetro.
<i>OPPT</i>	Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancia Tóxicas (Office of Pollution Prevention and Toxics, por sus siglas en inglés).
<i>ppm</i>	Partes por millón.
<i>PM</i>	Peso molecular.
<i>RMC</i>	Reacción Multicomponente.

<b><i>m/z</i></b>	Relación de masa/ carga.
<b><i>RMN <sup>13</sup>C</i></b>	Resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C.
<b><i>RMN <sup>1</sup>H</i></b>	Resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H.
<b><i>RMN</i></b>	Resonancia magnética nuclear.
<b><i>SD</i></b>	Sin Disolvente.
<b><i>S<sub>N</sub>Ar</i></b>	Sustitución Nucleofílica Aromática.
<b><i>Ta</i></b>	Temperatura Ambiente
<b><i>TMS</i></b>	Tetrametilsilano.
<b><i>UV</i></b>	Ultravioleta.

## **RESUMEN**

En Química Orgánica la reacción de Willgerodt-Kindler, es conocida por tener aplicaciones limitadas debido a las altas temperaturas, largos periodos de reacción que ésta requiere y además a los bajos rendimientos que se obtienen.

Siendo que la reacción de Willgerodt-Kindler permite realizar la síntesis de amidas de arilcetonas, es que en el presente trabajo se propone una modificación a esta síntesis.

En esta modificación se propone seguir algunos de los principios establecidos en la Química Verde, a fin de aminorar los tiempos de reacción sin el empleo de solventes, al igual que la utilización de nuevas fuentes de energía.

Esta innovación propone utilizar una amina heterocíclica (piperidina), acetofenona, selenio o telurio elemental en ausencia de disolvente con el uso de irradiación infrarroja como fuente de activación para la formación de  $\alpha$ -cetoseleño(teluro)amidas. La elección de los reactivos en el presente proyecto, particularmente las aminas, se llevó a cabo teniendo conocimiento que muchas de las aminas utilizadas e informadas en previas publicaciones, no contribuyen a mejorar el rendimiento de los productos de reacción.

Es así que mediante el empleo de estas modificaciones se logra desarrollar una nueva forma de síntesis de  $\alpha$ -cetoseleñoamidas, optimizando los tiempos y las altas temperaturas de reacción, mediante el empleo de irradiación infrarroja, y una disminución en el impacto ambiental al aplicar algunos de los principios de la Química Verde.

## ***INTRODUCCIÓN.***

Durante el transcurso de su historia el ser humano, se ha esforzado tratando de mejorar su calidad de vida modificando el medio que lo rodea. Estos esfuerzos han tenido inesperadas consecuencias y efectos muy variados con relación a ellos. Desde que los químicos aprendieron a sintetizar algunos compuestos orgánicos simples, estos importantes descubrimientos precedieron el comienzo de la química orgánica moderna.

Siendo que la química orgánica es una ciencia que aporta una incuestionable contribución a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene y en el desarrollo de nuevos materiales<sup>1</sup>.

Por otro lado, actualmente existen numerosos problemas ocasionados por la contaminación debido a procesos químicos. Esta preocupación por la conservación del medio ambiente ha hecho que en los últimos años surja la Química Verde que tiene todo un enfoque dentro de la química en general; tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, esto propone un paso mucho más allá de lo que sería el simple hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse, sino algo mucho más importante: evitar la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo así como los recursos en la ejecución de este nuevo método de trabajo<sup>2</sup>.

El presente trabajo tiene como objetivo la síntesis de  $\alpha$ -cetoseleño(teluro)amidas mediante una modificación de la reacción Willgerodt-Kindler, a partir de acetofenona, aminas heterocíclicas secundarias ( piperidina y los regioisómeros metilados de ésta), selenio o telurio elemental, en ausencia de disolventes y como fuente de activación la irradiación infrarroja,

***Capítulo 1***  
***Generalidades***

## 1.1.- ESPECTRO ELECTROMAGNÉTICO

En los tiempos de Maxwell la luz, la irradiación infrarroja y la ultravioleta que la acompañan eran los únicos tipos de radiaciones electromagnéticas conocidas. Hoy en día el espectro electromagnético, Figura 1, abarca una amplia gama de diferentes clases de radiaciones provenientes de una variedad de fuentes<sup>3</sup>. En la práctica, el espectro electromagnético es una representación que va de las frecuencias más bajas de radio empleadas en la comunicación, hasta frecuencias altas como las de los rayos gamma, el espectro es continuo y las posiciones exactas de las líneas divisorias entre las distancias es arbitraria.

Hacia el extremo superior del espectro se encuentran las frecuencias más altas, longitudes de onda más cortas y energías más altas. Hacia el extremo inferior se encuentran las frecuencias menores, mayores longitudes de onda y menores energías.<sup>4</sup>

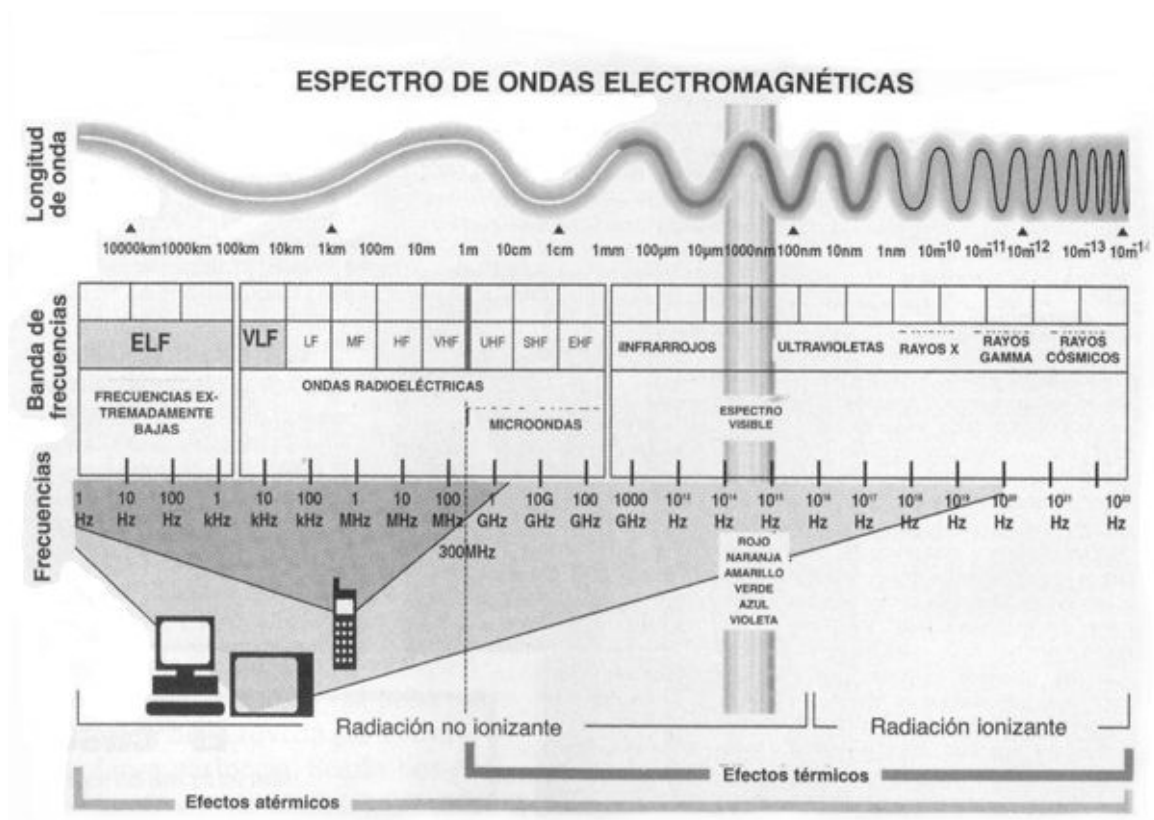


Figura 1. Espectro electromagnético

### ***1.1.1.-INFRARROJO***

La radiación infrarroja, que tiene longitudes de onda mayores que la del visible (desde  $0.7\mu\text{m}$  hasta  $1\text{mm}$  aproximadamente equivalente a un número de onda entre  $14000$  y  $20\text{ cm}^{-1}$ ), se emite comúnmente cuando un átomo cambia su movimiento vibratorio o rotatorio. Este cambio ocurre a menudo como un cambio de energía interna del objeto emisor y se observa como un cambio en la energía interna del objeto que detecta la radiación. En este caso la radiación infrarroja es un medio importante de transferencia de calor y a veces se llama radiación térmica.<sup>3</sup>

La porción infrarroja del espectro electromagnético se divide en tres regiones; el infrarrojo cercano, medio y lejano, así nombrados por su relación con el espectro visible. El infrarrojo lejano (aproximadamente  $400\text{-}10\text{ cm}^{-1}$ ) se encuentra adyacente a la región de microondas, posee una baja energía y puede ser usado en espectroscopía rotacional. El infrarrojo medio (aproximadamente  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ) puede ser usado para estudiar las vibraciones fundamentales y la estructura rotacional vibracional, mientras que el infrarrojo cercano ( $14000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ ) puede excitar vibraciones armónicas.<sup>5</sup>

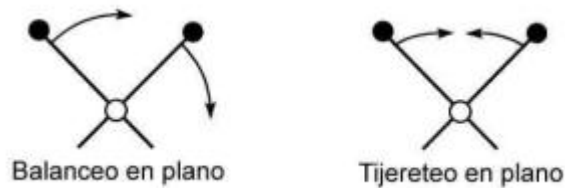
La absorción de la radiación infrarroja se limita en gran parte a las moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotatorios, siendo que cuando una molécula absorbe este tipo de radiación sufre un cambio, teniendo como consecuencia movimientos vibratorios y rotatorios, al igual que es conveniente saber que una excitación pronunciada en la región del infrarrojo puede producir la ruptura de enlaces químicos y que enlaces homonucleares como  $\text{O}_2$ ,  $\text{N}_2$ , y  $\text{Cl}_2$ , entre otras, no absorben radiación infrarroja.<sup>4</sup>

La longitud de onda a la que cierto tipo de enlaces presentan absorción depende de la energía requerida para realizar es vibración, siendo que para una molécula con varios átomos, es posible que existan tres tipos de vibración (Figura 2).<sup>6</sup>

a) Vibraciones de tensión



b) Vibraciones de flexión



c) Vibraciones de torsión



*Figura 2. Tipos de Vibraciones.*

Estiramiento (Tensión): Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos (Figura 2a).

Flexiones sobre el plano (Deformación en el plano): La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo (Figura 2b).

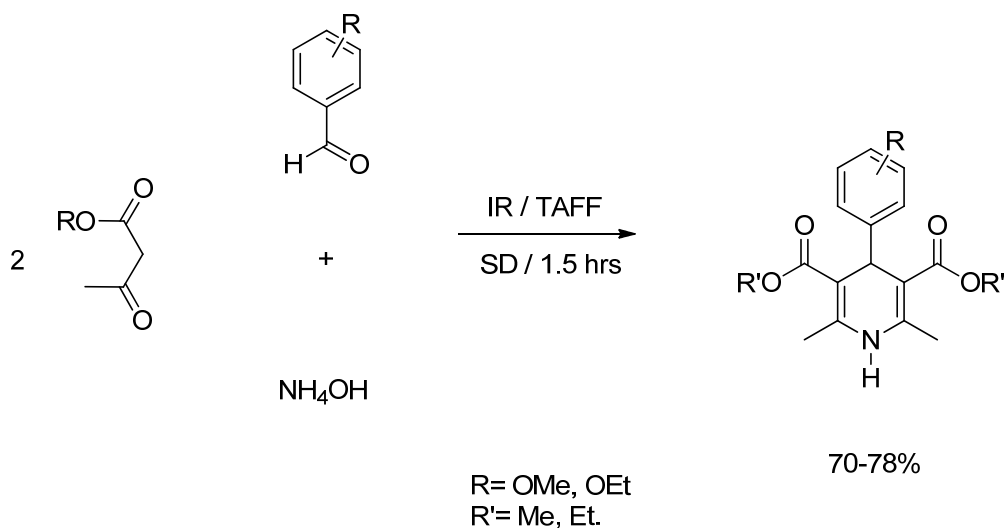
Flexiones fuera del plano (Deformación fuera del plano): La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como sacudida y torsión (Figura 2c).



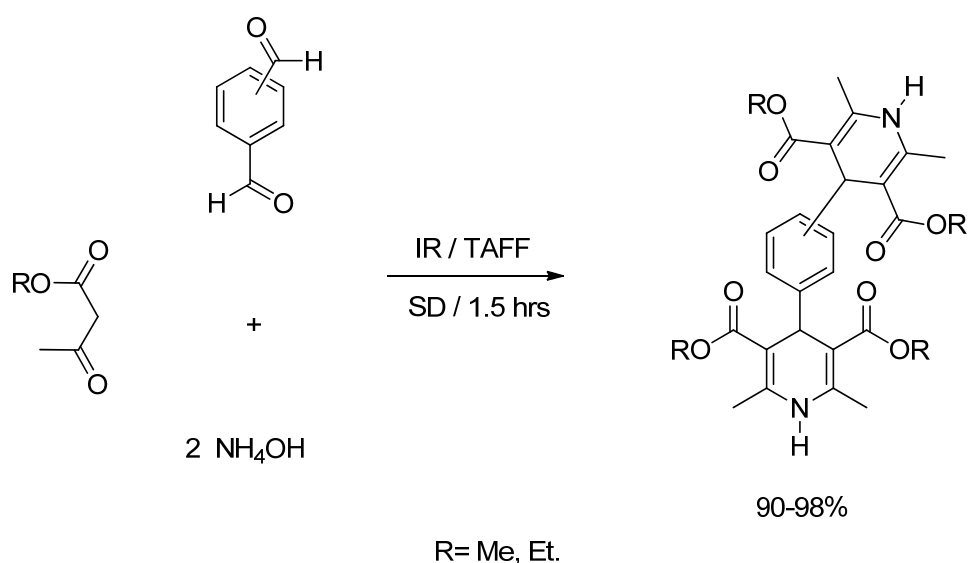
### 1.1.2.- REACCIONES PROMOVIDAS CON INFRARROJO.

Desde el surgimiento de la Química Verde se ha contribuido mucho para tratar de prevenir la contaminación en el medio ambiente, un ejemplo muy claro es la implementación de nuevas formas de activación en las reacciones químicas, sobresaliendo las irradiaciones tales como infrarrojo, microondas y ultrasonido, esto debido a que el requerimiento energético de estas fuentes disminuye el impacto ambiental. Teniéndose como base lo anterior, se han realizado diversas modificaciones a reacciones como condensación de Knoevenagel, reacciones de Biginelli y Hantzsch, así como la obtención de diindolilmetanos, por mencionar algunas<sup>7</sup>, en las cuales se emplean estas formas de energía alterna.

En complemento a estudios anteriores,<sup>8</sup> actualmente se ha validado un método selectivo para la obtención de una serie de 1,4-dihidropiridinas (Esquema 1) y *bis*-1,4-dihidropiridinas<sup>9</sup> (Esquema 2). En estas reacciones de cuatro componentes (benzaldehído, acetato de etilo o metilo), se recurrió al hidróxido de amonio como fuente de amoníaco, para evitar la competencia con la reacción de Biginelli, además de utilizar irradiación infrarroja, en ausencia de disolventes, obteniéndose buenos rendimientos.

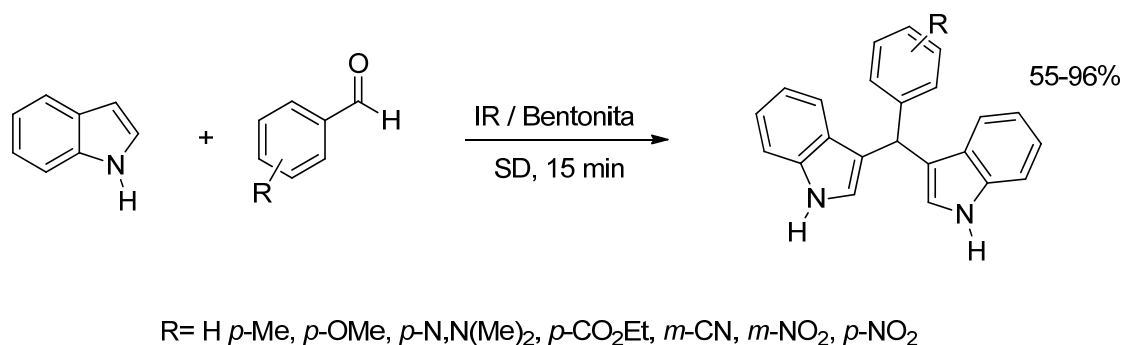


Esquema 1. Síntesis de 1,4-dihidropiridinas.



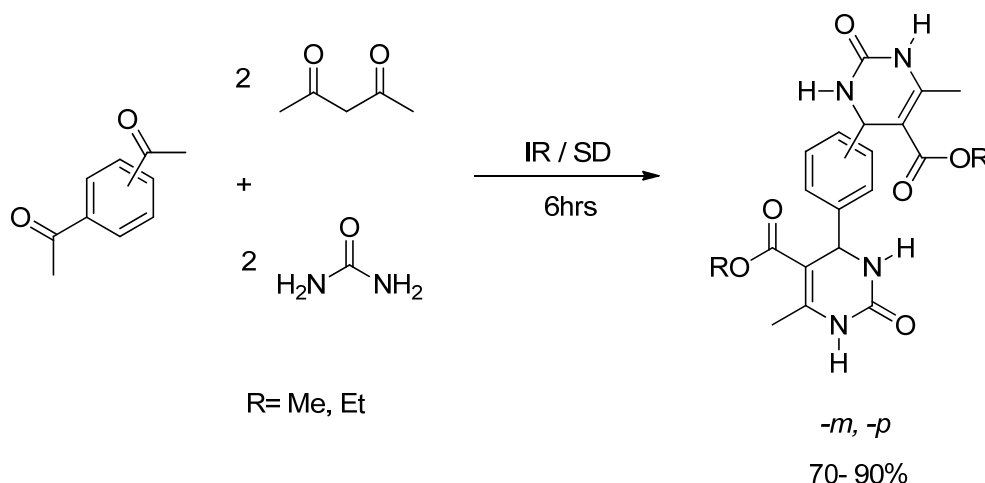
*Esquema 2. Síntesis de bis-1,4-dihidropiridinas.*

En el caso de los diindolilmetanos se estableció una ruta alternativa y ambientalmente benigna para la síntesis selectiva de varios aril-3,3'-diindolilmetanos, a partir del indol y de una serie de aldehídos aromáticos. Las correspondientes reacciones de sustitución electrofílica aromática procedieron con buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos, empleando irradiación infrarroja como fuente de activación y bentonita como catalizador en ausencia de disolventes como se muestra en el esquema 3.<sup>10</sup>



*Esquema 3. Síntesis de Diindolilmetanos.*

Asimismo también se han llevado a cabo la formación de una serie de nuevos ésteres de tipo *bis*-Biginelli, en ausencia de disolventes, usando irradiación infrarroja como una fuente de activación y sin uso de catalizador<sup>11</sup> (Esquema 4).



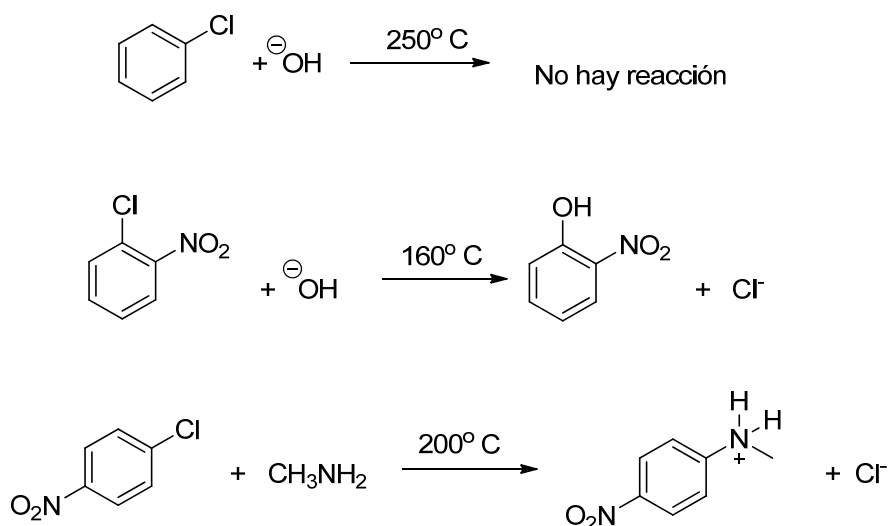
*Esquema 4. Síntesis de esteres de tipo bis-Biginelli*

### ***1.2.- REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.***

Los alquenos, debido a sus electrones  $\pi$ , exhiben reacciones que son predominantemente las de las bases de Lewis; están sujetos a reacción con reactivos electrófilos. Los compuestos aromáticos se comportan de una manera análoga y por la misma razón. La situación más frecuente (el que un alqueno o un compuesto aromático actúe como base de Lewis y experimente una reacción con un electrófilo) puede invertirse en determinadas circunstancias. Si el sistema insaturado lleva uno o más grupos que atraigan fuertemente a los electrones, es posible que el doble enlace no actúe como una base de Lewis sino que se comporte como un ácido de Lewis, es decir, como un electroattractor. En este caso el doble enlace estará sujeto al ataque de especies nucleófilas (bases de Lewis). Los alquenos deficientes en electrones tenderán a dar reacciones de adición nucleófila mientras que los compuestos aromáticos también deficientes en electrones tenderán a dar reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática.

Un halógeno unido a un átomo de carbono saturado suele ser desplazado fácilmente por un nucleófilo adecuado a temperaturas menores de 100° C. Por el contrario, el clorobenceno y el bromobenceno son totalmente inertes a esta reacción en esas condiciones. Reaccionan con el hidróxido sódico en agua, por ejemplo, solo a temperaturas superiores a los 300° C. Por tanto, un átomo de halógeno unido a un anillo aromático (o a un doble enlace olefínico, por ejemplo el bromuro de vinilo) es en general, razonablemente inerte frente a la sustitución por nucleófilos (en cualquiera de sus mecanismos,  $SN_2$  ó  $SN_1$ ). Sin embargo, la

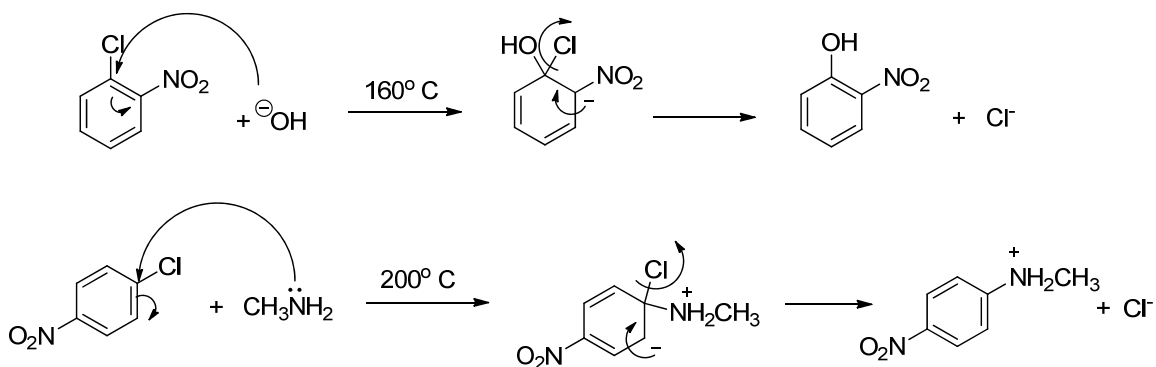
sustitución puede ocurrir muy fácilmente si existe un grupo fuertemente electroatractor unido al anillo aromático en posición *orto* y/o *para* con respecto al átomo de halógeno (Esquema 5).



Esquema 5. Efecto de grupos electroattractores en la reacción  $S_NAr$

### 1.2.1.-MECANISMO DE LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.

El mecanismo de la reacción  $S_NAr$  trata de reacciones de sustitución nucleófila bimolecular; el mecanismo implica la formación de un carbanión intermedio (Esquema 6).



Esquema 6. Formación de carbanión intermediario.

Estos intermediarios aniónicos se denominan complejos de Meisenheimer<sup>12</sup> y han sido aislados varios de ellos, por ejemplo el de la Figura 3.

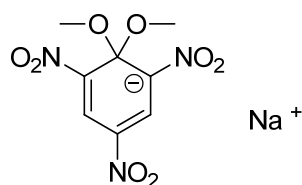
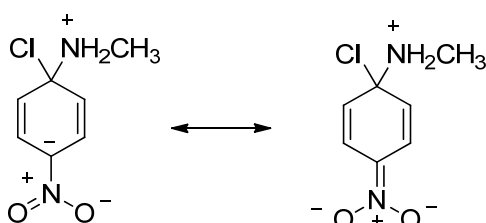


Figura 3. Complejo de Meisenheimer.

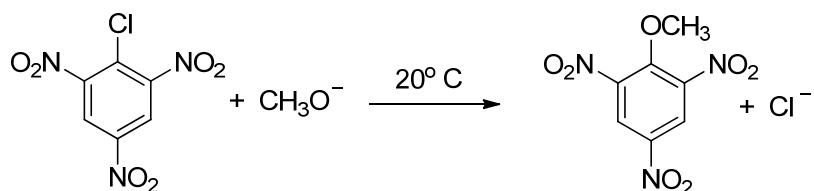
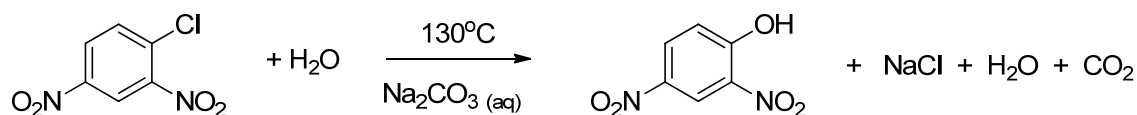
El proceso de adición, al igual que en la sustitución electrófila de un anillo aromático, no concluye sino que en lugar de ello queda desplazado el halógeno, regenerando el sistema aromático. Así que el mecanismo de sustitución nucleófila aromática puede describirse como un proceso de adición-eliminación.

Los grupos electroattractores (los grupos nitro de los ejemplos citados y de la mayoría de los otros casos importantes) estabilizan el intermediario por efecto inductivo y el más importante el efecto de resonancia (Esquema 7).



Esquema 7. Estabilización de intermediario.

Si hay dos o más grupos electroattractores en las posiciones *orto* y/o *para* del anillo aromático, el intermediario es todavía más estable y la reacción de sustitución transcurre aún con mayor facilidad (Esquema 8).

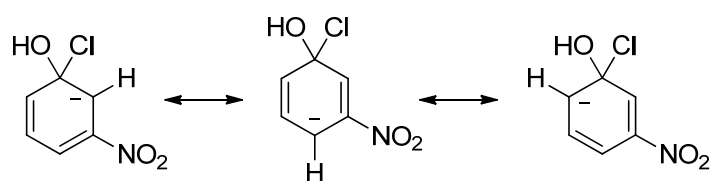


Esquema 8. Reacciones  $S_NAr$  con electroattractores en posición *orto* o *para*

Así que cualquier compuesto aromático que contenga un buen grupo saliente, tal como un halogenuro y un “grupo activante” moderadamente fuerte (o mejor varios) en las posiciones *orto* o *para*, estará expuesto a la sustitución por un nucleófilo aceptablemente eficaz.

Obsérvese que el grupo activante (electroatractor) de la sustitución nucleófila es un grupo con características -I y -R. Esto es lo contrario de lo que se requiere para un grupo activante de la sustitución electrofílica aromática.

El grupo activante debe estar en las posiciones *orto* o *para*; si está en la posición *meta*, posee muy poco efecto activante. El examen de las estructuras resonantes del intermediario se explica en el Esquema 9.



Esquema 9. Efecto del grupo electroatractor en la posición *meta*.

La carga negativa no está deslocalizada en el átomo de carbono que lleva el grupo nitro en ninguna de las estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia. Por tanto, el grupo nitro no ocupa una posición en la que pueda estabilizar la carga negativa del intermediario por resonancia

### ***I.3.- REACCIÓN MULTICOMPONENTE.***

Cuando reaccionan más de dos sustratos en un solo paso y en el producto se conserva la mayoría de los átomos iniciales (Aplicación de la economía atómica), se dice que se trata de una reacción multicomponente, (RMC).<sup>14</sup> Dentro de estas reacciones se tienen tres tipos diferentes como se explica a continuación.

#### ***I.3.1.-TIPOS DE REACCIÓN MULTICOMPONENTE.***

La siguiente tabla esquematiza los tres tipos de reacción mencionados:

*Tabla 1. Tipos de RMC*

<b>TIPO</b>	<b>ESQUEMA GENERAL DE LA REACCION</b>
I	$A + B \rightleftharpoons P^1 + C \rightleftharpoons P^2 + D \dots \rightleftharpoons P^N$
II	$A + B \rightleftharpoons P^1 + C \rightleftharpoons P^2 + D \rightleftharpoons \dots O \rightarrow P^N$
III	$A + B \rightarrow P^1 + C \rightarrow P^2 + D \rightarrow \dots O \rightarrow P^N$

A diferencia de las síntesis multipasos, las RMC requieren un mínimo de trabajo y frecuentemente presentan rendimientos cuantitativos.

La RMC tipo I es aquella cuyos reactivos, intermediarios y productos se encuentran en un equilibrio dinámico, por lo que se establecen diferentes estados de equilibrio y se generan rendimientos variables de 0 – 100%.

En la mayoría de los casos, los productos están mezclados con los intermediarios y/o los materiales iniciales presentando dificultades para su aislamiento y, por lo tanto, para su purificación; además, como la reacción es incompleta genera productos secundarios originando impurezas, sin embargo, este tipo de RMC pasa a una reacción de tipo II cuando el producto se retira en el equilibrio.

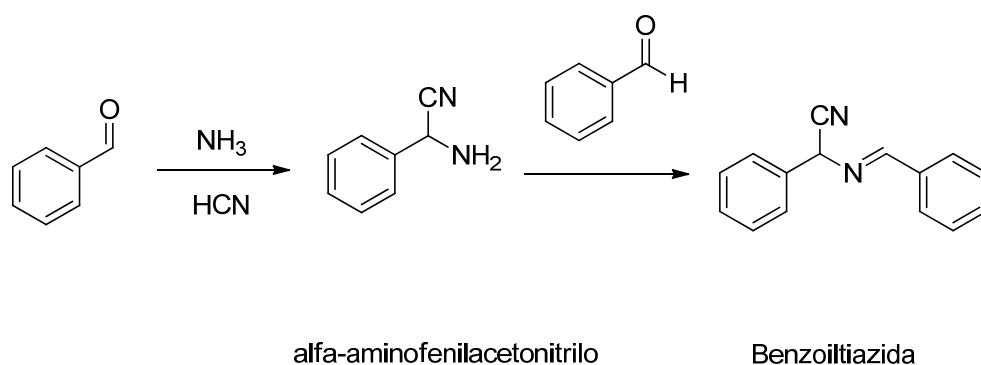
En las RMC tipo II los materiales iniciales están en equilibrio, sin embargo, las reacciones intermedias y las finales son irreversibles, lo que origina que el equilibrio final se desplace hacia los productos.

La RMC de tipo III son secuencias de reacciones irreversibles, éstas rara vez se dan en la química preparativa, presentándose frecuentemente en las reacciones bioquímicas, las cuales son reacciones irreversibles parciales debido a las circunstancias termodinámicas o a la combinación de reacciones endotérmicas con exotérmicas, éstas son catalizadas enzimáticamente y en su mayoría son reacciones altamente selectivas.

Es importante señalar que la clasificación anteriormente descrita es solo una idealización de los tipos de RMC que pueden existir y que muchas reacciones no pueden ser consideradas dentro de un tipo específico.

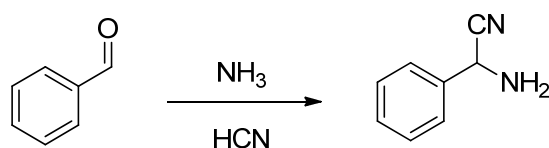
### ***1.3.2.- ANTECEDENTES DE RMC.***

Se ha establecido que en 1838 fue realizada la primera reacción multicomponente por Laurent y Gerhardt,<sup>15</sup> quienes sintetizaron la benzoiltiazida (Esquema 10), a partir de aceite de almendra y amoníaco *vía* benzaldehído y cianuro de hidrógeno.



*Esquema 10. Síntesis de Laurent y Gerhardt (1838).*

Fue a partir de 1850 que oficialmente comenzó la química de las reacciones multicomponente, cuando Strecker<sup>16</sup> realizó la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos (Esquema 11).

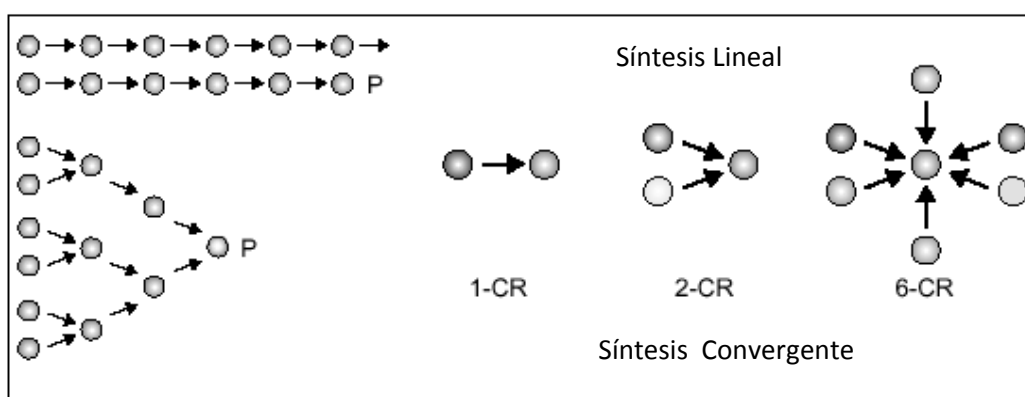


*Esquema 11. Síntesis de Strecker*



En este contexto, la síntesis de compuestos heterocíclicos por RMC fue introducida cerca del año 1880 y a partir de entonces muchas reacciones son conocidas por el nombre de su autor, pero a finales de la década de los 60's, Hellmann y Opitz publicaron el libro  $\alpha$ -aminoalquilaciones en el cual demuestran que estas reacciones clásicas son  $\alpha$ -aminoalquilaciones de nucleófilos, incluyendo la síntesis de compuestos heterocíclicos por RMC.<sup>17</sup>

Nuevas rutas de síntesis han hecho posible de manera más eficiente la formación de enlaces carbono-carbono entre moléculas polifuncionalizadas, pero esta misma complejidad en las moléculas tiene una seria limitación, que estriba en una secuencia de varios pasos acumulados en la síntesis, muchas veces con el uso de grupos protectores. Las desventajas que son encontradas en los métodos de síntesis tradicional para obtener moléculas funcionalizadas se trata de disminuirlas a través del uso de RMC.<sup>18</sup> Las RMC se pueden diferenciar de las reacciones de uno o dos componentes, notando que las RMC son convergentes comparadas con las reacciones lineales que utilizan uno o dos sustratos (Figura 4).



*Figura 4. Síntesis lineales y convergentes.*

Algunas de las ventajas que presentan las reacciones multicomponente son las siguientes:

Procedimientos simples.

Reacciones en un paso (Reducir derivados).

Conservación de la mayoría de los átomos (Economía Atómica).

En tiempos pasados, el principal objetivo de los químicos era el descubrir nuevas reacciones, mientras que actualmente sus esfuerzos van encaminados a otros aspectos tales como: estereoselectividad, catálisis y síntesis de productos naturales complejos, así como la optimización de las reacciones.

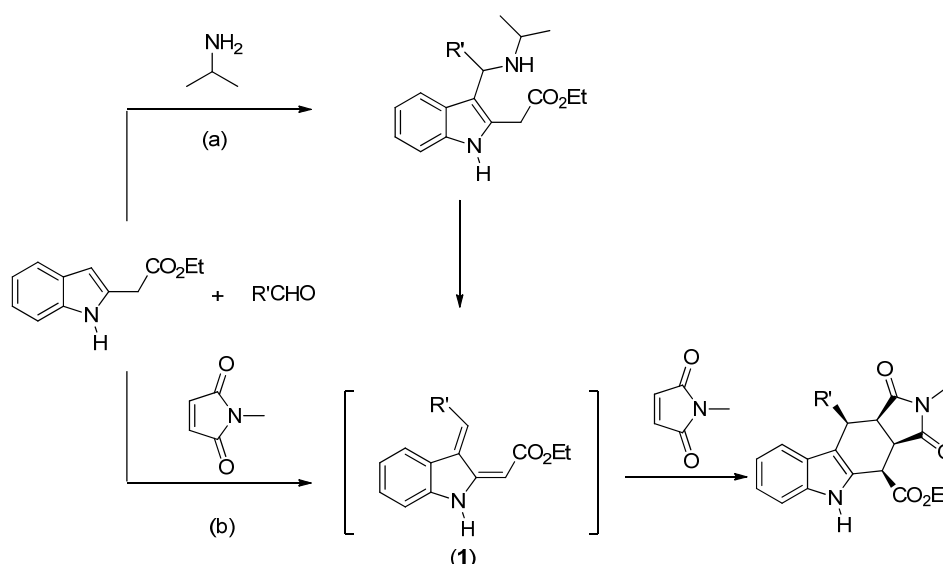
Son muy pocas las nuevas reacciones en la química que utilizan uno o dos sustratos, pero en cambio, se está incrementando el número de publicaciones en nuevas RMC.<sup>19</sup>

### 1.3.3.- EJEMPLOS DE REACCIONES MULTICOMPONENTES.

Actualmente se encuentran reportadas en la literatura química varias reacciones multicomponente, algunas de estas reacciones originalmente fueron conocidas por tener nombre propio, el cual se les asignaba debido al nombre de su descubridor.

La reacción de Mannich es considerada multicomponente debido a que se realiza a partir de tres sustratos, es decir, cumple con el requisito descrito por Ugi,<sup>14</sup> ya que emplea formaldehído, una fuente química de nitrógeno (tal como aminas o amoníaco) y un compuesto que contenga algún hidrógeno activo.

Lévy y colaboradores<sup>20</sup> han explotado exitosamente la inestabilidad térmica de las graminas 2-sustituidas para la generación *in situ* de 2,3-quinodimetanindol (**1**), (Esquema 12), el cual fue empleado como dieno reactivo en reacciones tipo Diels-Alder para dar derivados del 1,2,3,4-tetrahidrocarbazol.

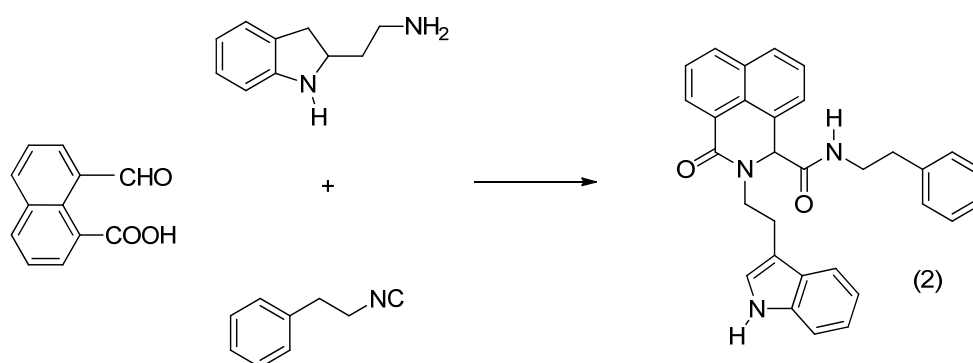


Esquema 12. Ejemplos de reacciones multicomponente, (a) Reacción de Mannich, (b) Reacción de Lévy

### Reacción de Ugi.

Cuando un isocianuro es tratado con un ácido carboxílico y un aldehído o cetona, una  $\alpha$ -aciloxiamida es obtenida, si es adicionado amoniac o una amina a la mezcla de reacción, esto es conocido como la reacción de Ugi, o condensación de cuatro componentes de Ugi, abreviada U-4CR, y el producto correspondiente en una bisamida.<sup>21</sup>

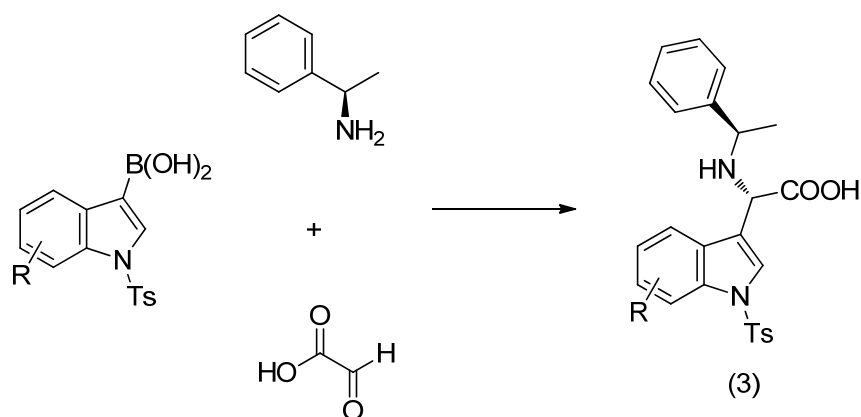
Una versión modificada de la reacción de Ugi<sup>22</sup> de cuatro componentes, utilizando un aldehído bifuncional, triptamina, y un isocianuro como materias primas, ha sido trabajado por Zhang y colaboradores para la síntesis de varias lactamas policíclicas (**2**), (Esquema 13), incluso conteniendo el anillo del indol.



Esquema 13. Síntesis de lactamas policíclicas.

### Reacción de Petasis.

En los 90's, un nuevo método sintético, que involucra ácidos vinilborónicos como nucleófilos en reacciones tipo Mannich, fue desarrollado por Petasis para la preparación de varias alilaminas.<sup>23</sup> Después, esta aproximación fue extendida a la preparación de aminoácidos no naturales. Así, una condensación trimolecular involucra diversos ácidos 3-indolilborónicos, ácido glioxálico, y una amina quiral para la obtención de indolilglicinas sustituidas (**3**), (Esquema 14), con excelente diastereoselectividad (>99%).



*Esquema 14. Síntesis de indolilglicinas. Reacciones tipo Mannich.*

#### ***1.4- INICIO DEL PROGRAMA DE QUÍMICA VERDE.***

El evidente incremento de contaminantes en el planeta, así como los múltiples problemas que se derivan de ello, han obligado al ser humano a preocuparse por la conservación de los ecosistemas; a este respecto, a partir de los años 60's, en Estados Unidos se han implementado una serie de leyes relacionadas a la protección del medio ambiente, iniciándose así, un gran interés por esta filosofía (Tabla 2), mientras que en México a partir de los años 80's la Secretaria del Medio Ambiente y Recursos Naturales (SEMARNAT) ha establecido Normas Oficiales Mexicanas (NOM) y Normas Mexicanas (NMX) para la protección del medio ambiente. (Tabla 3), las cuales procuran disminuir o evitar los riesgos al ecosistema, particularizando en el suelo, tratamiento de aguas y gases contaminantes, entre otras.

Tabla 2. Ejemplos de leyes en pro del medio ambiente en Estados Unidos.

Año	Ley	Observaciones
1970	Ley del aire limpio	Relacionada a la regulación y la emisión de contaminantes a la atmósfera.
1972	<i>Ley del agua limpia</i>	Establece programas de subvenciones para la construcción de plantas de tratamiento de aguas residuales, regula y aplica la ley del vertido de contaminantes sobre las aguas en los Estados Unidos.
	Ley federal de insecticidas, fungicidas y rodenticidas	Regula la distribución, venta y uso de estos plaguicidas, los cuales deben ser registrados (bajo licencia) por la EPA.
	Ley sobre el vertido en los océanos	Restringe la evacuación intencionada de materiales sobre los océanos.
1976	Ley sobre control de sustancias tóxicas	Obliga al análisis, regulación y protección de los productos químicos fabricados e importados para los Estados Unidos
	Ley de la conservación de los recursos y su recuperación	Regula los residuos sólidos y peligrosos desde su protección hasta su eliminación.
	Ley de la investigación y desarrollo sobre el medio ambiente	Autoriza los programas de investigación de la EPA.
1980	Ley sobre la respuesta, compensación y responsabilidad general del medio ambiente (superfondo)	Provee los reglamentos federales para la limpieza de lugares abandonados con residuos peligrosos, vertido accidental y otras descargas de contaminantes al medio ambiente, y medidas de prevención.
	Ley sobre el plan de emergencia y actuación de la comunidad	Obliga a las industrias a informar de la emisión de contaminantes y anima a las comunidades locales para planificar un programa de emergencia en caso de emisión química.
1990	Ley de la prevención de la contaminación	Busca la manera de prevenir la contaminación obligando a que las empresas reduzcan la generación de contaminantes mediante cambios, económicamente efectivos en su producción, operación y uso de materia prima.

Tabla 3. NOM y NMX en pro del medio ambiente<sup>24</sup>

Año	Norma	Observaciones
1984	NMX-AA-024-1984,	Protección al ambiente - contaminación del suelo - residuos sólidos municipales -
	NMX-AA-025-1984	Protección al ambiente, contaminación del suelo, residuos sólidos.
1985	NMX-AA-022-1985	Protección al ambiente - contaminación del suelo - residuos sólidos municipales - selección y cuantificación de subproductos
1986	NMX-AA-023-1986	Protección al ambiente-contaminación atmosférica-terminología.
1993	NOM-039-ECOL-1993 NOM-039-SEMARNAT-1993	Protección al ambiente- niveles máximos permisibles de emisión a la atmósfera de bióxido y trióxido de azufre y neblinas de ácido sulfúrico, en plantas productoras de ácido sulfúrico
	NOM-043-ECOL-1993 NOM-043-SEMARNAT-1993	Protección al ambiente- niveles máximos permisibles de emisión a la atmósfera de partículas sólidas provenientes de fuentes fijas.
	NOM-046-ECOL-1993 NOM-046-SEMARNAT-1993	Protección al ambiente- niveles máximos permisibles de emisión a la atmósfera de bióxido de azufre, neblinas de trióxido de azufre y ácido sulfúrico, provenientes de procesos de producción de ácido dodecilsulfónico en fuentes fijas.
	NOM-057-ECOL-1993 NOM-057-SEMARNAT-1993	Requisitos que deben observarse en el diseño, construcción y operación de celdas de un confinamiento controlado para residuos peligrosos.
1995	NOM-075-ECOL-1995 NOM-075-SEMARNAT-1995	Protección al ambiente- niveles máximos permisibles de emisión a la atmósfera de compuestos orgánicos volátiles provenientes del proceso de los separadores agua-aceite de las refinerías de petróleo.
1996	NOM-001-ECOL-1996 NOM-001-SEMARNAT-1996	Protección al ambiente -Límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales. (aclaración d.o.f. 30-abril-1997

	NOM-002-ECOL-1996 NOM-002-SEMARNAT-1996	Protección al ambiente- límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.
1997	NOM-003-ECOL-1997 NOM-003-SEMARNAT-1997	Protección al ambiente- límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reusen en servicios al público.
2002	NOM-040-ECOL-2002 NOM-040-SEMARNAT-2002	Protección al ambiente- protección ambiental- fabricación de cemento hidráulico-niveles máximos de emisión a la atmósfera
2005	NOM-052-SEMARNAT-2005	Establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos

Poco después de haberse aprobado la Ley de Prevención de la Contaminación en 1990, la Oficina de Prevención de la Contaminación y Sustancia Tóxicas (*OPPT*) de la Agencia de Protección del Medio Ambiente de los Estados Unidos (EPA), empezó a explorar la idea de desarrollar productos y procesos químicos nuevos o mejorar los existentes para reducir el peligro a la salud humana y al medio ambiente. Así, en 1991, la OPPT 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, ayuda para proyectos de investigación que incluyesen la prevención de la contaminación en la síntesis de sustancias químicas, naciendo así el concepto de Química Verde.<sup>25</sup>

#### ***1.4.1- QUÍMICA VERDE.***

Según el código de conducta de la Sociedad Americana de Química (American Chemical Society).

*"Los químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse por la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la comunidad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo y de proteger el medioambiente"*<sup>26</sup>

La química ha tenido un crecimiento enorme desde finales del siglo XIX hasta la actualidad. Este desarrollo se basa principalmente en la explotación del petróleo y sus derivados, así como en la producción de productos químicos finos y farmacéuticos. A finales del siglo XX se han desarrollado numerosas industrias que tienen como base algún proceso químico, entre las que se puede mencionar la producción de nuevos polímeros, materiales semiconductores, productos farmacéuticos y agroquímicos, entre muchos otros. Cabe destacar la aparición reciente de nuevas tecnologías como la nanotecnología, la cual está basada, en gran medida, en la química.

Uno de los mayores inconvenientes de la química y de la industria química es el problema de la generación de residuos y productos que afectan el medio ambiente. Esto ha ocasionado que la química tenga una imagen negativa ante la sociedad, ya que en muchas ocasiones se destacan más los aspectos negativos que los positivos.

Este enfoque comenzó a cambiar por otros más eficientes, como el desarrollo de procesos de producción que disminuyeran o eliminaran la generación de emisiones contaminantes, así como la producción de compuestos con mejores propiedades y que pudieran ser reprocesados o biodegradados a sustancias inocuas para el medio ambiente, esto ha estimulado a los químicos a estudiar la obtención de compuestos que posean las propiedades deseadas en función de su utilidad pero que carezcan de las propiedades dañinas al medio ambiente, así como al desarrollo de procesos de producción que eliminen o minimicen la generación de emisiones contaminantes.

La emisión de contaminantes puede ser reducida de diversas maneras, como el empleo de rutas que reduzcan la generación de subproductos, con la consiguiente maximización del aprovechamiento de las materias primas. Por otra parte, el empleo de catalizadores puede ayudar a reducir la generación de subproductos de desecho, pero además puede ayudar a reducir el consumo de energía de los procesos de producción. De esto se desprende lo que hoy se conoce como “*desarrollo sostenible*” dando origen a la aparición de lo que hoy conocemos como “Química Verde” o “Química Sostenible”.

La química verde es una serie de principios que pretenden reducir o eliminar el uso o generación de sustancias peligrosas en el diseño, manufactura y aplicación de productos químicos. Al ofrecer 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, la Química Verde promueve la prevención de la contaminación a nivel molecular<sup>27</sup>.

#### ***1.4.2.- PRINCIPIOS DE LA QUÍMICA VERDE.***

Los 12 principios de la Química Verde, publicados originalmente por Paul Anastas y John Warner en el libro *Química Verde: Teoría y Práctica (Green Chemistry: Theory and Practice Oxford University Press, Nueva York, 1998)*, proporciona una amplia visión para los químicos de cómo implementar la Química Verde. Basados en este nuevo enfoque de prevención de la contaminación mediante la concientización en el diseño de productos y procesos químicos, el programa de Química Verde de la EPA activó una iniciativa denominada *Diseño para el Programa de Medio Ambiente (Design for the Environment Program)*.

Estos principios abarcan conceptos como: el diseño de procesos que maximicen los rendimientos de la materia prima hacia los productos deseados; el uso de sustancias ambientalmente seguras, incluyendo disolventes, cuando ello sea posible; el diseño de procesos energéticamente eficientes; la mejor forma de disposición de desechos, entre otras.<sup>28</sup>

Los doce principios de la química verde se enumeran a continuación:

##### **1. Prevención:**

Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.

##### **2. Economía atómica:**

Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.

##### **3. Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:**

Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.

#### **4. Generar productos eficaces pero no tóxicos**

Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.

#### **5. Reducir el uso de sustancias auxiliares**

Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

#### **6. Disminuir el consumo energético**

Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientales.

#### **7. Utilización de materias primas renovables**

La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.

#### **8. Evitar la derivatización innecesaria**

Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

#### **9. Potenciación de la catálisis**

Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

#### **10. Generar productos biodegradables**

Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

#### **11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real**

Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

#### **12. Minimizar el potencial de accidentes químicos.**

Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

### ***1.4.3.-ÁREAS DE ENFOQUE DE LA QUÍMICA VERDE.***

Las tecnologías de Química Verde pueden ser clasificadas en una o más de las tres áreas de enfoque siguientes:

La utilización de rutas sintéticas alternativas basadas en Química Verde.

La utilización de condiciones de reacción alternativas basadas en Química Verde.

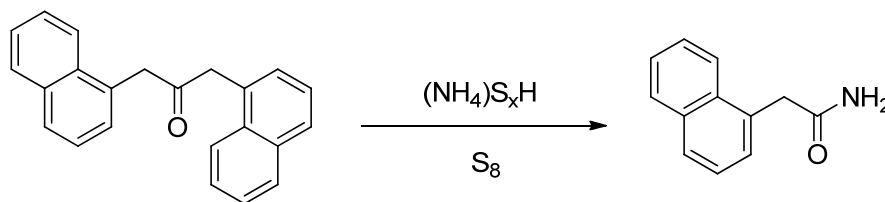
El diseño de sustancias químicas que sean, por ejemplo, menos tóxicas que las disponibles actualmente o inherentemente más seguras con respecto a su potencial de accidentes.<sup>29</sup>

# *Capítulo 2*

## *Antecedentes*

## II. 1- SÍNTESIS DE WILLGERODT.

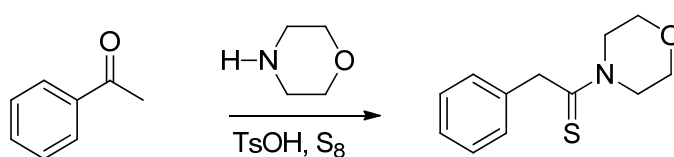
En 1887, Conrad Willgerodt publicó su artículo titulado “Sobre el efecto del polisulfuro de amonio en cetonas y quinonas.”<sup>25</sup> En este artículo publica la síntesis de ditiocetonas y la reducción de grupos carbonilo de las moléculas utilizadas, así como síntesis de amidas y aminoalcoholes<sup>30</sup>. Esquema 15.



Esquema 15. Síntesis de Willgerodt.

## II.2- SÍNTESIS DE KINDLER

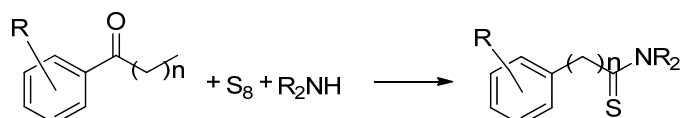
En 1927, Kindler modificó las condiciones de reacción obtenidas por Willgerodt, utilizando aminas primarias y secundarias y azufre elemental para generar tioamidas dando lugar a un proceso de reducción y oxidación cuando se utilizan acetofenonas.<sup>31</sup> El carbono que se oxida es el carbono terminal de la cadena alifática y el carbonilo es el grupo funcional que se reduce, como se muestra en el esquema 16.<sup>28</sup>



Esquema 16. Síntesis de Kindler.

### II.3-SÍNTESIS DE WILLGERODT-KINDLER

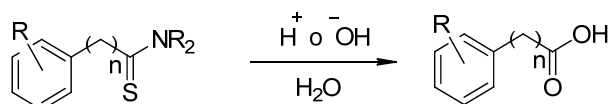
En Química Orgánica es conocida la reacción de Willgerodt-Kindler,<sup>32</sup> que consiste en la transformación de benzaldehídos, acetofenonas o estirenos a tioamidas en presencia de azufre elemental y una amina secundaria, como se muestra en el esquema 17, para el caso de una reacción con alquilarilcetonas:



Esquema 17. Reacción general de Willgerodt-Kindler.

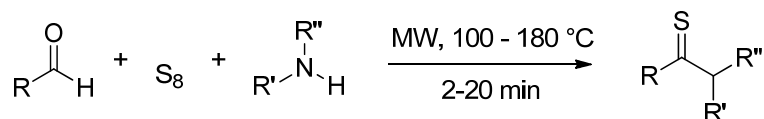
Para este tipo de reacciones, generalmente se ha demostrado que cuando se usa la morfolina, los rendimientos de reacción son mejores que con el uso de otras aminas.<sup>33</sup>

Las tioamidas obtenidas pueden ser transformadas al correspondiente ácido carboxílico cuando son hidrolizadas en soluciones acuosas ácidas o básicas, (Esquema 18).



Esquema 18. Transformación de tioamidas a ácidos carboxílicos.

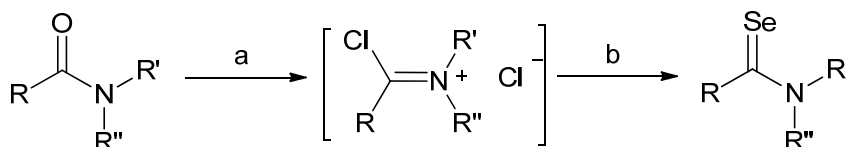
Recientemente Zubruyev ha reportado esta forma de generación de tioamidas empleando aldehídos como sustratos y energía de microondas, bajo el siguiente esquema general, (Esquema 19).<sup>35</sup>



Esquema 19. Generación de tioamidas a partir de aldehídos y con el uso de energía de microondas.

### II.3.1.-CONTRIBUCIÓN A LA SÍNTESIS DE SELENO (TELURO) AMIDAS VÍA EL MÉTODO DE WILLGERODT- KINDLER.

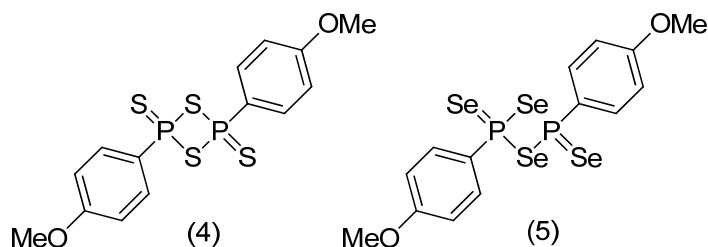
Saravanan y colaboradores<sup>36</sup> publica la síntesis de selenoamidas a partir de aminas y el uso de tetraselenotungstanato de tetrametilamonio  $(Et_4N)_2WSe_4$  como reactivo para transferir selenio. (Esquema 20).



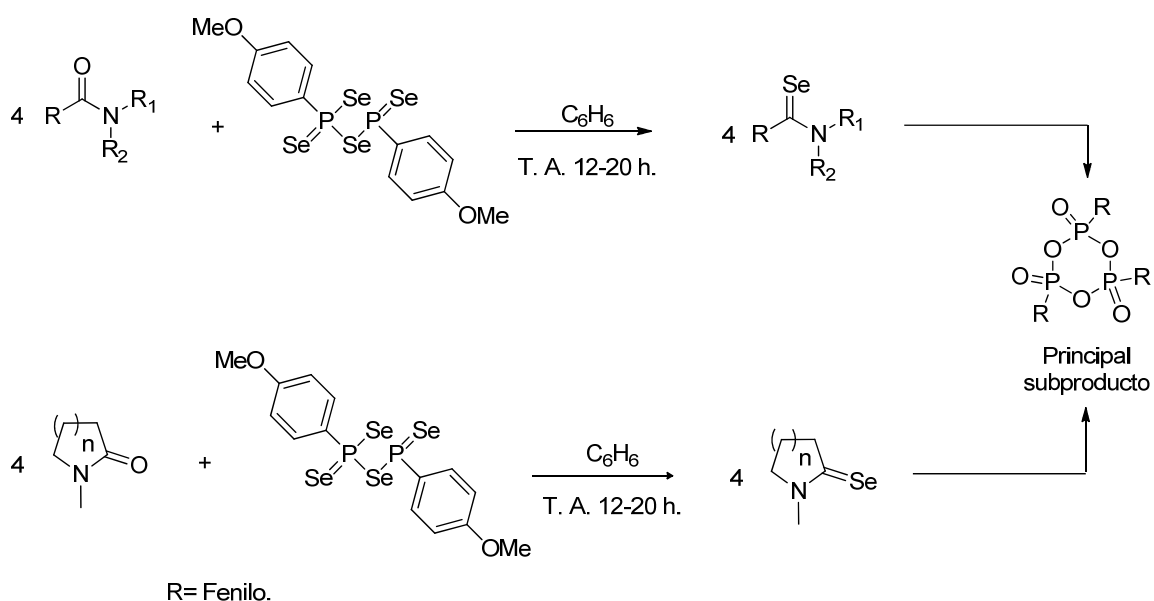
Reactivos y condiciones: (a)  $(COCl)_2$  ó  $POCl_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , -78 a 25° C, 0.5-5.5 h;  $(Et_4N)WSe_4$ , (b)  $CH_2Cl_2$ , -78 a 25° C, 0.5 h, 60-95%.

Esquema 20. Síntesis de selenoamidas.

Bethke John y colaboradores utilizaron un reactivo de selenio análogo (**5**) al reactivo de Lawesson, (**4**), (Esquema21), el cual resultó ser un agente efectivo de selenación.<sup>37</sup> Los autores reportan condiciones suaves de reacción y rendimientos altos (Esquema 22).

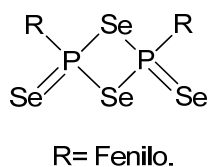


Esquema 21. Reactivo de Lawesson 4 y análogo de selenio 5.



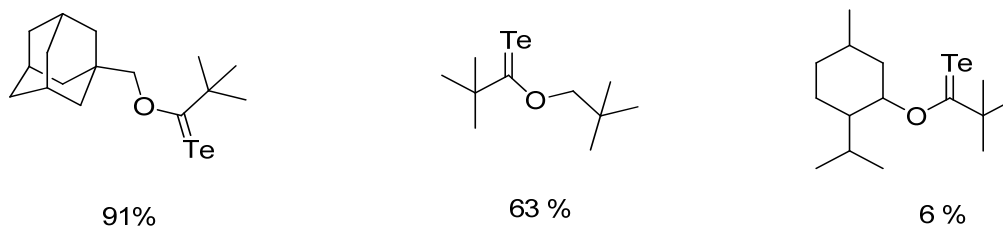
*Esquema 22. Síntesis de Bethke John y colaboradores.*

Pravat Bhattacharyya y J. Derek Woollins en 2001 reportaron la síntesis de selenoamidas utilizando el reactivo de Woollins (Figura 5),<sup>38</sup> el cual es un agente de selenación y se utiliza para intercambiar oxígeno por selenio en aldehídos y amidas.



*Figura 5. Reactivo de Woollins.*

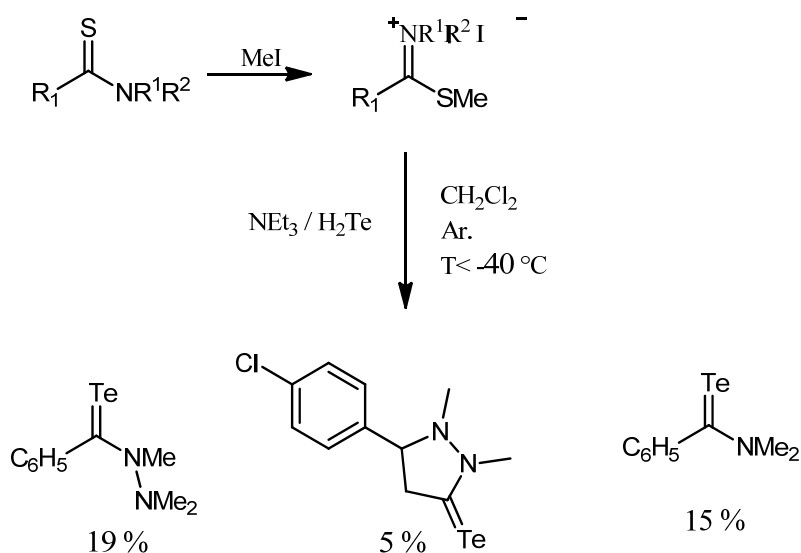
En 1979, Barton y su grupo de investigadores estudiaron la primer síntesis de telurocarbonilos utilizando cloruro de *t*-butil(clorometilen)dimetilamonio con alcoholes y telurato ácido de sodio para obtener *t*-butiltelurocarboniloxialcanos<sup>39</sup> (Esquema 23).



*Esquema 23. Productos de la síntesis de Barton.*



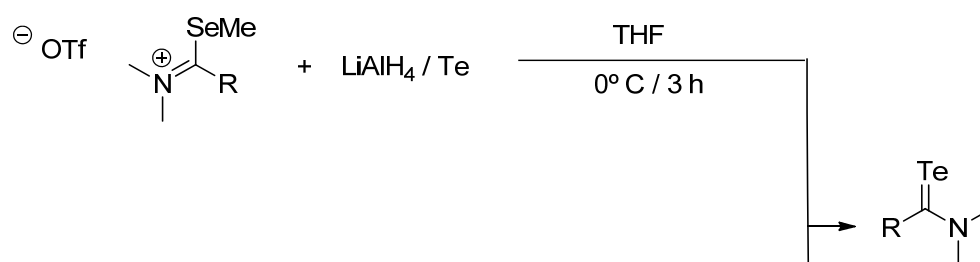
Lerstrup A. y Henriksen en ese mismo año, publicaron la síntesis de teluroamidas utilizando tioamidas seguidas de S-metilación y adición ácido de telurhídrico.<sup>40</sup> Encontraron que los compuestos eran térmicamente estables a temperatura ambiente (Esquema 24).



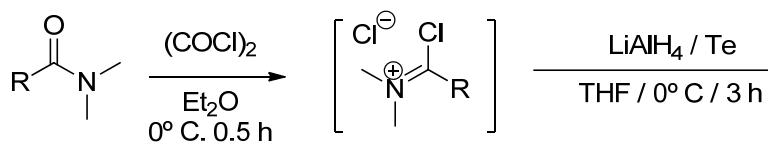
Esquema 24. Síntesis de Lerstrup A. y Henriksen.

En años más recientes Mutoh y colaboradores informaron sobre la síntesis de teluroamidas a partir de sales de cloro<sup>-</sup> y selenioiminio, utilizando un agente telurante derivado de LiAlH<sub>4</sub> y telurio elemental, obteniendo rendimientos que fueron de moderados a buenos<sup>41</sup> (Esquema 25).

Metodo A



Metodo B



R= Fenilo.

Esquema 25. Síntesis de Mutoh et al.

***Capítulo 3***  
***Hipótesis y Objetivos***

### ***HIPÓTESIS:***

Como una modificación a la reacción de *Willgerodt-Kindler*, si se hace reaccionar acetofenona, piperidina (o los regioisómeros metilados de ésta), con selenio o telurio elemental e irradiación infrarroja como fuente de activación, en ausencia de disolventes y siguiendo algunos de los principios de la Química Verde, será posible la obtención de  $\alpha$ -cetoalcalcogenoamidas como un nuevo método de síntesis.

***OBJETIVO GENERAL:***

Desarrollar un método nuevo de síntesis de  $\alpha$ -cetoalcohalogenoamidas utilizando energía infrarroja como fuente de activación, en ausencia de disolventes, como una modificación de la reacción de Willgerodt-Kindler, dentro del contexto de la Química Verde.

***OBJETIVOS PARTICULARES:***

- Desarrollar un nuevo método de síntesis de  $\alpha$ -cetoalcohalogenoamidas basado en los principios de la Química Verde.
- Sintetizar  $\alpha$ -cetoalcohalogenoamidas utilizando distintas acetofenonas sustituidas, así como también diferentes aminas heterocíclicas, selenio y telurio elemental.
- Utilizar energía infrarroja como fuente de activación en la síntesis de  $\alpha$ -cetoalcohalogenoamidas.
- Purificar los productos mediante técnicas cromatográficas.
- Caracterizar de los compuestos obtenidos utilizando métodos espectroscópicos convencionales (RMN de  $H^1$  y  $C^{13}$ , EMIE y HRMS).

***Capítulo 4***  
***Parte Experimental***

#### ***IV.1.- MATERIALES Y EQUIPOS.***

Todos los reactivos utilizados son marca Aldrich, excepto la piperidina que fue marca Merch-Schuchardt, el acetato de etilo y hexano de marca Fermont, se utilizaron sin previa purificación. Para efectuar la técnica de cromatografía en capa fina se utilizaron cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y como fase móvil hexano y acetato de etilo, empleando luz ultravioleta como visualizador. Para desarrollar la técnica de cromatografía en placa preparativa se utilizó gel de sílice G/UV254 como fase estacionaria y como fase móvil la antes mencionada. Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo marca MStation JMS- 700 JEOL Alta resolución, un cromatógrafo de gases modelo 6850 y un espectrómetro de masas modelo 5975C, ambos de la marca Agilent Technologies, empleando una columna capilar J&W HP-5MS, (30m X 0.25 mm i.d., 0.25 µm de película), gas acarreador Helio a una velocidad constante de 35 cm/seg, la temperatura del inyector fue a 250 °C. La temperatura inicial del horno fue de 70°C y se mantiene durante 2 minutos, posteriormente una rampa de calentamiento de 15°C/min hasta 270°C, y una segunda rampa de 10°C/min hasta 290°C y se mantiene durante 1 minuto. Empleando el modo SPLIT con un radio de 51.3:1; y un volumen de inyección de 1µl. Las condiciones del espectrómetro de masas fueron una energía de ionización de 70 eV, la temperatura de la línea de transferencia de 300 °C, la temperatura de la fuente de ionización de 230°C, y la temperatura del cuadruplo fue de 150°C. Empleando un modo de Full scan (barrido completo) de 35 a 600 m/z. Los espectros de RMN de H<sup>1</sup>, C<sup>13</sup> y DEPT fueron obtenidos en un equipo marca Varian modelo Mercury 300, a 300 MHz, usando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y TMS como referencia interna.

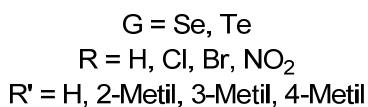
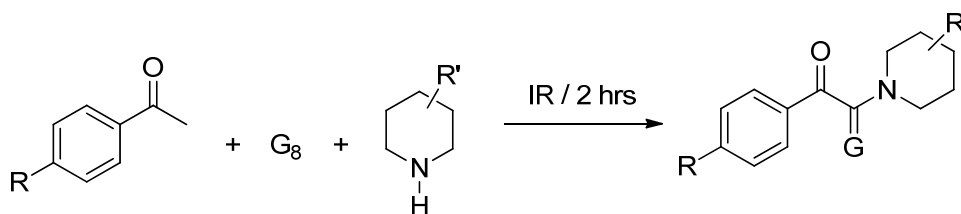
Para llevar a cabo las reacciones se utilizó una lámpara de infrarrojo de uso industrial con un foco de 250 W, un reostato, marca QuimiLab, modelo CMC10, serie 249, Volt 10, Amp 10, Hertz 50/60, el cual se manejó en la posición 4, alcanzando así un intervalo de temperatura de 97° a 102°C, medido con ayuda de un termómetro de infrarrojo marca Oakton infrapro.

Los puntos de fusión están sin corregir y se determinaron utilizando un aparato Fischer Johns marca SEV.



## IV.2.-METODOLOGÍA EXPERIMENTAL DE SÍNTESIS DE $\alpha$ -CETOCHALCOGENAMIDAS.

Un experimento típico consiste en colocar en un tubo reactor 0.1mol de acetofenona con selenio o telurio elemental, piperidina o alguna de sus regioisómeros metilados de ésta en proporciones estequiométricas 1:5:7, (Esquema 26).



Esquema 26. Reacción general para la obtención de  $\alpha$ -cetoalcalogenoamidas

Se sella el tubo reactor y se irradia con luz infrarroja por un periodo de dos horas. El avance de la reacción se hace utilizando la técnica de cromatografía en capa fina utilizando como fase móvil una mezcla de hexano/acetato de etilo en una relación 7:3, respectivamente, y como fase estacionaria silica gel, se utiliza acetato de etilo como disolvente para la extracción.

El producto mayoritario en todas las reacciones se observa por debajo de la acetofenona en la c.c.f. y revela un color morado bajo la luz ultravioleta.

La mezcla de reacción se extrae con aproximadamente 10 mL de acetato de etilo, se filtra, se concentra y se separa por cromatografía de placa preparativa, el disolvente se evapora con ayuda de un rotovapor. Todos los productos son sólidos de color amarillo.

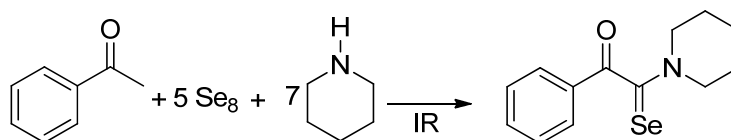
Los productos obtenidos se caracterizan utilizando técnicas espectroscópicas convencionales (RMN de H<sup>1</sup> y C<sup>13</sup>, EMIE, HRMS).

Es de suma importancia enfatizar que no existen publicaciones en donde se emplee selenio y telurio elemental, para la síntesis de los compuestos presentados en este trabajo, siendo el primer trabajo con estas características ya que en todos los antecedentes citados, se lleva a cabo la reducción del grupo carbonilo, siendo así el caso contrario en este trabajo para la síntesis de  $\alpha$ -cetoalcalogenoamidas.

***Capítulo 5***  
***Resultados y Discusión***

## V.1.- RESULTADOS

### Producto A



<b>Nombre</b>	1-Fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona
<b>Fórmula Condensada</b>	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> NOSe.
<b>Peso Molécula</b>	281.0319 g/mol
<b>Estado Físico</b>	Sólido
<b>Color</b>	Amarillo
<b>Soluble en</b>	CH <sub>3</sub> (CO)CH <sub>3</sub> , CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub>
<b>p.f. (°C)</b>	75-78
<b>Rendimiento (%)</b>	18

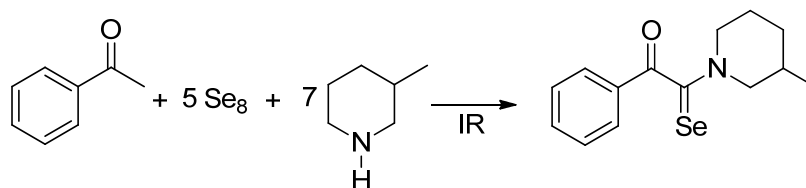
**RMN <sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 1):** 7.97 a 7.94 (H<sub>12</sub> y H<sub>16</sub>), 7.50 a 7.49 (H<sub>14</sub>), 7.43 a 7.41 (H<sub>13</sub> y H<sub>15</sub>), 3.48 a 3.45 (H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>) 1.62 a 1.59 (H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>, H<sub>4</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C. (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 2):** 199.2 (C<sub>7</sub>), 188.7 (C<sub>9</sub>), 133.9 (C<sub>14</sub>), 133.3 (C<sub>13</sub> y C<sub>15</sub>), 129.6 (C<sub>12</sub> y C<sub>16</sub>), 128.7 (C<sub>11</sub>), 54.5 (C<sub>6</sub>), 51.9 (C<sub>2</sub>), 26.2 (C<sub>3</sub>), 25.3 (C<sub>5</sub>), 23.8 (C<sub>4</sub>).

**EMIE. (Espectro 4):** 281 m/z M<sup>+</sup> (29.4%), 176 m/z (18.6%), 105 m/z (18.6%), 84 m/z (100%), 77 m/z (14.7%).

**HRMS:** Valor observado 281.0318 m/z, error de -0.2/-0.1 ppm/ mmu, valor calculado de 281.03189 m/z, composición C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOSe.

### Producto B



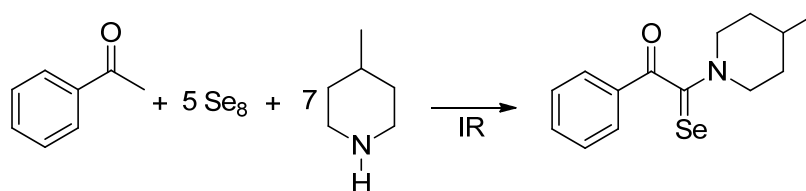
<b>Nombre</b>	2-(3-Metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenooctanona
<b>Fórmula Condensada</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NOSe}$
<b>Peso Molécula</b>	295.0475 g/mol
<b>Estado Físico</b>	Sólido
<b>Color</b>	Amarillo Pálido
<b>Soluble en</b>	$\text{CH}_3(\text{CO})\text{CH}_3$ , $\text{CHCl}_3$ , $\text{CH}_3(\text{CO}_2)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , $\text{CCl}_4$
<b>p.f. (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	77- 79
<b>Rendimiento (%)</b>	20

**RMN  $^1\text{H}$ . (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Espectro 5):** 8.01 a 7.98 ( $\text{H}_{13}$ ,  $\text{H}_{17}$ ), 7.56 a 7.54 ( $\text{H}_{15}$ )  
7.47 a 7.42 ( $\text{H}_{14}\text{H}_{16}$ ), 2.93-2.81 ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_6$ ), 2.01 a 1.74 ( $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_5$ ), 0.80 a 0.78 ( $\text{H}_9$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$ . (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Espectro 6):** 199.4 ( $\text{C}_7$ ), 188.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{15}$ ),  
129.6 ( $\text{C}_{14}$  y  $\text{C}_{16}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{13}$  y  $\text{C}_{17}$ ), 128.7 ( $\text{C}_{12}$ ), 54.0 ( $\text{C}_2$ ), 51.4 ( $\text{C}_6$ ), 32.3 ( $\text{C}_4$ ), 25.4 ( $\text{C}_3$ ),  
24.3 ( $\text{C}_5$ ), 18.8-18.4 ( $\text{C}_9$ ).

**EMIE (Espectro 8):** 295 m/z  $\text{M}^+$  (47.8%), 190 m/z (42.8%), 120 m/z (11.42%),  
105 m/z (54.2%), 98 m/z (100%), 77 m/z (75%).

### Producto C



<b>Nombre</b>	2-(4-Metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona
<b>Fórmula Condensada</b>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> NOSe
<b>Peso Molécula</b>	295.0475 g/mol
<b>Estado Físico</b>	Sólido
<b>Color</b>	Amarillo
<b>Soluble en</b>	CH <sub>3</sub> (CO)CH <sub>3</sub> , CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub>
<b>p.f. (°C)</b>	79-82
<b>Rendimiento (%)</b>	18

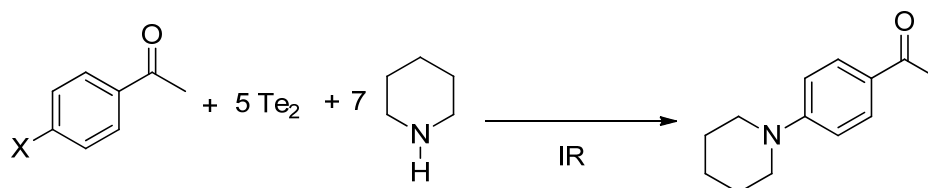
**RMN <sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 9):** 7.98, a 7.96 (H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>), 7.55 a 7.50 (H<sub>15</sub>), 7.44, a 7.38 (H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub>), 3.21 a 3.08 (H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>), 1.70 a 1.68 (H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>), 0.96 a 0.94 (H<sub>9</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C. (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 10):** 199.3 (C<sub>7</sub>), 188.7 (C<sub>10</sub>), 133.9 (C<sub>15</sub>), 133.3 (C<sub>14</sub> y C<sub>16</sub>), 129.6 (C<sub>13</sub> y C<sub>17</sub>), 128.7 (C<sub>12</sub>), 53.7 (C<sub>2</sub>), 51.1 (C<sub>6</sub>), 34.1 (C<sub>3</sub>), 33.2 (C<sub>5</sub>), 30.5 (C<sub>4</sub>), 29.2 (C<sub>9</sub>).

**EMIE (Espectro 12):** 295 m/z M<sup>+</sup> (16.9%), 190 m/z (12%), 105 m/z (8%), 98 m/z (11.5%), 84 m/z (100%), 77 m/z (8.8%).

**HRMS.** Valor observado 295.0470 m/z, error de -1.8/-0.5 ppm/ mmu, valor calculado de 295.04754 m/z, composición C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOSe.

**Producto D:**



X= Cl, Br

<b>Nombre</b>	1-(4-(Piperidin-1-il)feniletanona
<b>Fórmula Condensada</b>	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NO.
<b>Peso Molécula</b>	203.2802 g/mol
<b>Estado Físico</b>	Sólido
<b>Color</b>	Amarillo Pálido
<b>Soluble en</b>	CH <sub>3</sub> (CO)CH <sub>3</sub> , CHCl <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> (CO <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , CCl <sub>4</sub>
<b>p.f. (°C)</b>	78 – 80
<b>Rendimiento (%)</b>	19

**RMN <sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 13):** 7.86 a 7.83 (H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>), 6.85 a 6.82 (H<sub>8</sub>, H<sub>12</sub>), 3.35 a 3.33 (H<sub>6</sub>, H<sub>2</sub>), 2.50 (H<sub>15</sub>), 1.82 a 1.65 (H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C. (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Espectro 14):** 196.4 (C<sub>13</sub>), 154.3 (C<sub>7</sub>), 130.4 (C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>), 126.5 (C<sub>10</sub>), 113.1 (C<sub>8</sub>, C<sub>12</sub>), 48.5 (C<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>), 26.0 (C<sub>15</sub>), 25.3 (C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>) 24.3 (C<sub>15</sub>), 24.3 (C<sub>4</sub>).

**EMIE (Espectro 16):** 203 m/z (1.2%), 119 m/z (3.1%), 105 m/z (26.4%), 98 m/z (100%), 84 m/z (1.8%), 77 m/z (23.8%), 43 m/z (5.6%), 15 m/z (1.2%).

## ***V.2. - ANÁLISIS DE RESULTADOS***

El equipo de investigación en donde se desarrolló el presente trabajo está interesado en el estudio de nuevos métodos alternativos para la síntesis de  $\alpha$ -cetoseleno(teluro)amidas mediante modificaciones en la reacción de Willgerodt-Kindler y bajo el protocolo de la Química Verde.

Con base a esto, se muestra el análisis de resultados sobre el estudio, síntesis y caracterización de  $\alpha$ -cetoseleno(teluro)amidas empleando irradiación infrarroja.

Para explorar la síntesis de  $\alpha$ -cetoseleno(teluro)amidas fue necesario evaluar tiempo, temperatura, y relación estequiométrica de los reactivos con el fin de optimizar las condiciones de reacción. De acuerdo a estudios previos,<sup>38,39</sup> donde se sugiere una relación estequiométrica 1:2:3 (cetona:azufre:amina), este dato se tomó como base considerando el cambio del azufre por el de selenio o telurio. Las mezclas de reacción fueron irradiadas con energía infrarroja, en ambos casos los resultados observados con ayuda del seguimiento por c.c.f, mostraron la formación de pequeñas trazas de productos, por lo tanto se probaron otras relaciones estequiométricas, encontrando que la proporción 1:5:7 (cetona: selenio o telurio: amina) arrojaba mejores resultados; de acuerdo a éstos se decidió trabajar utilizando esta estequiometría. El siguiente paso fue el establecer la temperatura de reacción ya que los primeros experimentos fueron conducidos a la temperatura de reflujo de la amina (>110° C) y la amina se perdía debido a su evaporación, para evitar esto, la reacción fue realizada en tubo reactor sellado y la temperatura fue establecida en un intervalo de 97 a 102°C.

Es importante señalar que en la síntesis de estos compuestos, se cumplieron algunos principios establecidos en la Química Verde como son:

### ***Economía atómica***

La metodología de síntesis incorpora al máximo, todos los reactivos usados durante el proceso en el producto final.

### ***Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida***

En esta metodología de síntesis se utilizaron reactivos tóxicos como el caso de las piperidinas, acetofenonas, así como selenio, o telurio, para la formación de productos no tóxicos como son las alfa-cetoselenoamidas, las cuales presentan actividad como colorantes y agentes antimaláricos, de acuerdo a los antecedentes.

### ***Reducción del uso de sustancias auxiliares***

Se evitó el uso de sustancias que no sean imprescindibles en este caso el uso de disolventes ya que la reacción se llevó a cabo en ausencia de los mismos.

### ***Disminución del consumo energético.***

Los requerimientos energéticos fueron mínimos, y se utilizó una fuente de energía alternativa como es la irradiación infrarroja, disminuyendo los tiempos de reacción.

### ***Evitar la derivatización innecesaria***

No se ocuparon agentes de selenación o derivatizantes.

### ***Desarrollo de una metodología analítica para el seguimiento en tiempo real***

Lo cual fue llevado a cabo por el seguimiento que se le dio a la reacción por medio de cromatografía de capa fina.

### ***Minimizar el potencial de accidentes químicos.***

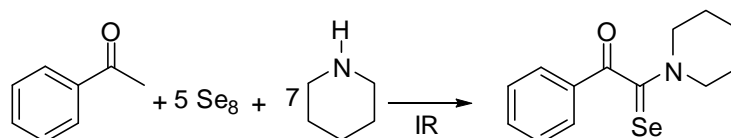
Se minimizó el riesgo de accidentes químicos, al trabajarse en escalas pequeñas, al igual que las emanaciones fueron controladas ya que las reacciones fueron hechas en un sistema cerrado.

Como ya se mencionó todos los productos fueron caracterizados por métodos espectroscópicos convencionales (*RMN*, *EMIE* y *HRMS*). La numeración de las moléculas se dio de una manera arbitraria, como se presenta a continuación en el análisis para cada uno de ellos.



### *Análisis de Producto A*

Se realizó la síntesis de dicho producto a partir de la reacción entre la acetofenona, selenio elemental y piperidina, (Esquema 27), con una estequiometría 1:5:7, respectivamente, obteniéndose así el producto (1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona) con un rendimiento de 18%.



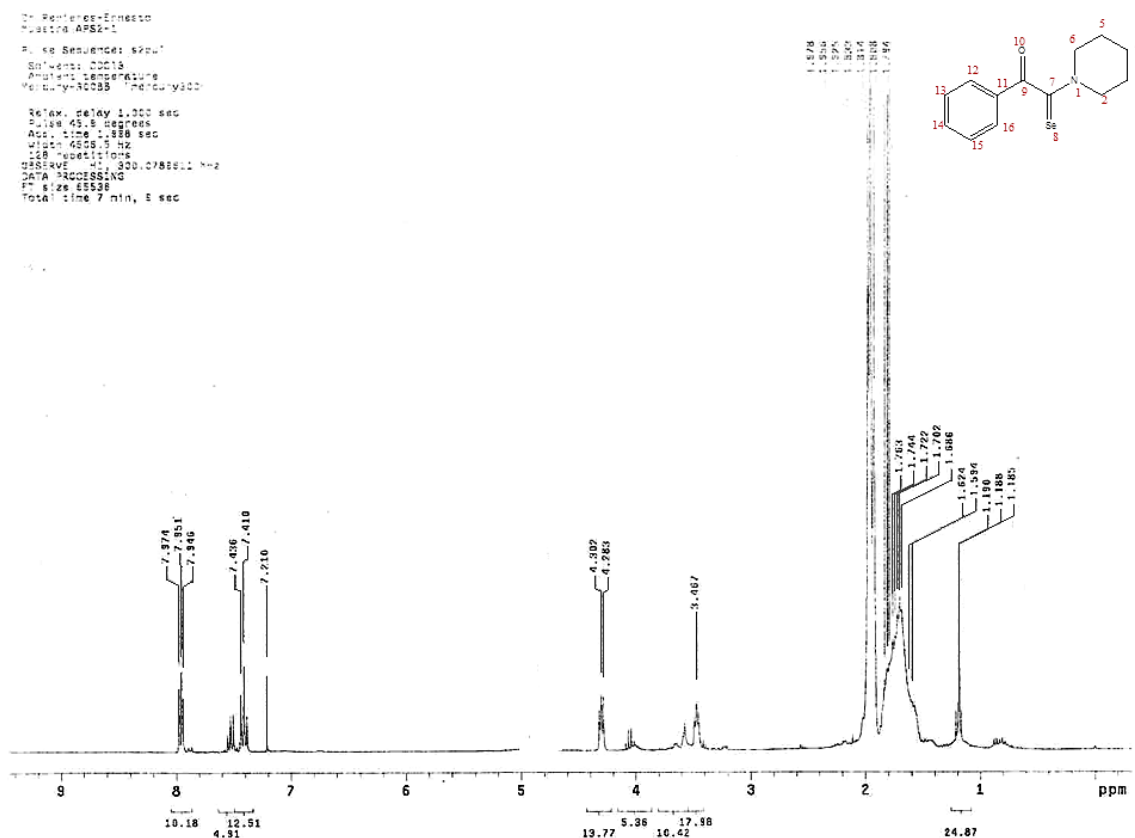
*Esquema 27. Síntesis de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona*

El producto se obtuvo como un sólido color amarillo, soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo, lo que demuestra que dicho compuesto presenta una moderada polaridad, presentando un intervalo de fusión de 75°-78° C.

De acuerdo con los resultados de la reacción y con base a la caracterización del compuesto por métodos espectroscópicos es posible confirmar que corresponde al producto esperado como se explica a continuación de una manera más detallada.

### Análisis de RMN de <sup>1</sup>H producto A.

En el espectro de RMN de H<sup>1</sup> (Espectro1) para el producto A se observan señales que corresponden al número de hidrógenos diferentes presentes en la molécula.



Espectro 1. RMN<sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna) para el producto A.

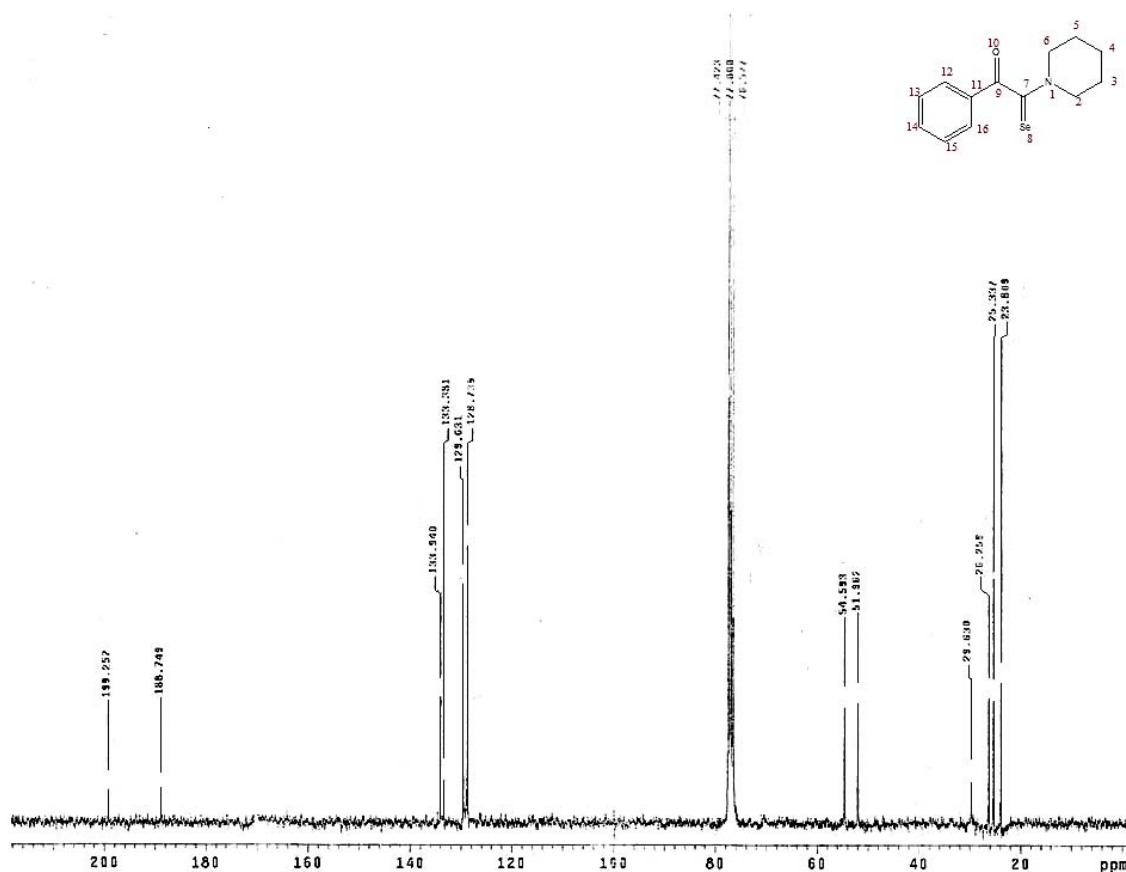
Hacia campos bajos se localiza una señal doble en 7.97 a 7.94 ppm que integra para dos protones que corresponde a los átomos de hidrógeno H<sub>12</sub> y H<sub>16</sub>, en esta misma zona aparece en 7.50 a 7.49 ppm una zona múltiple que integra para un hidrogeno la cual fue asignada para el protón H<sub>14</sub>, otra señal doble que integra para dos hidrógenos, la cual es proporcionada por los hidrógenos H<sub>13</sub> y H<sub>15</sub> en 7.43 a 7.41 ppm.

Desplazada a campos altos, se observa una señal múltiple que se centra en 3.48 a 3.45 ppm que proviene de los hidrógenos H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>, en 1.62 a 1.59 ppm que integran para los protones correspondientes a los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, y H<sub>5</sub> respectivamente; estas señales se encuentran desplazadas a campos bajos debido a la presencia del átomo de nitrógeno de

la piperidina, en comparación al desplazamiento si los hidrógenos pertenecieran a un anillo hidrocarbonado de seis miembros sin el heteroátomo.

### *Análisis de RMN de $^{13}\text{C}$ producto A*

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Espectro 2) del producto A, se observan el número de señales correspondientes al número de átomos de carbono diferentes, presentes en la molécula.



*Espectro 2. RMN de  $^{13}\text{C}$ . (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS como referencia interna) para el producto A.*

Desplazado hacia campos bajos se observan dos señales en 199.2 y 188.7 ppm que corresponden a los átomos de carbono  $\text{C}_7$  y  $\text{C}_9$ , respectivamente.

Este desplazamiento es atribuido a que el átomo de carbono unido al selenio del grupo selenocarbonilo  $\text{C}_7$  se encuentra más desprotegido en comparación del tomo de carbono del grupo carbonilo, comprobándose así la formación de un compuesto  $\alpha$ -cetosenoamida.

A campos más altos aparecen las señales correspondientes al anillo aromático de la acetofenona dadas en la siguiente manera; en 133.3 ppm fue asignada a los átomos de carbono C<sub>13</sub> y C<sub>15</sub>; la señal que pertenecen a los átomos de carbono C<sub>12</sub> y C<sub>16</sub> aparecen en 129.6 ppm, mientras que las señales asignadas al carbono *ipso* C<sub>11</sub> se ubica en 128.7 ppm.

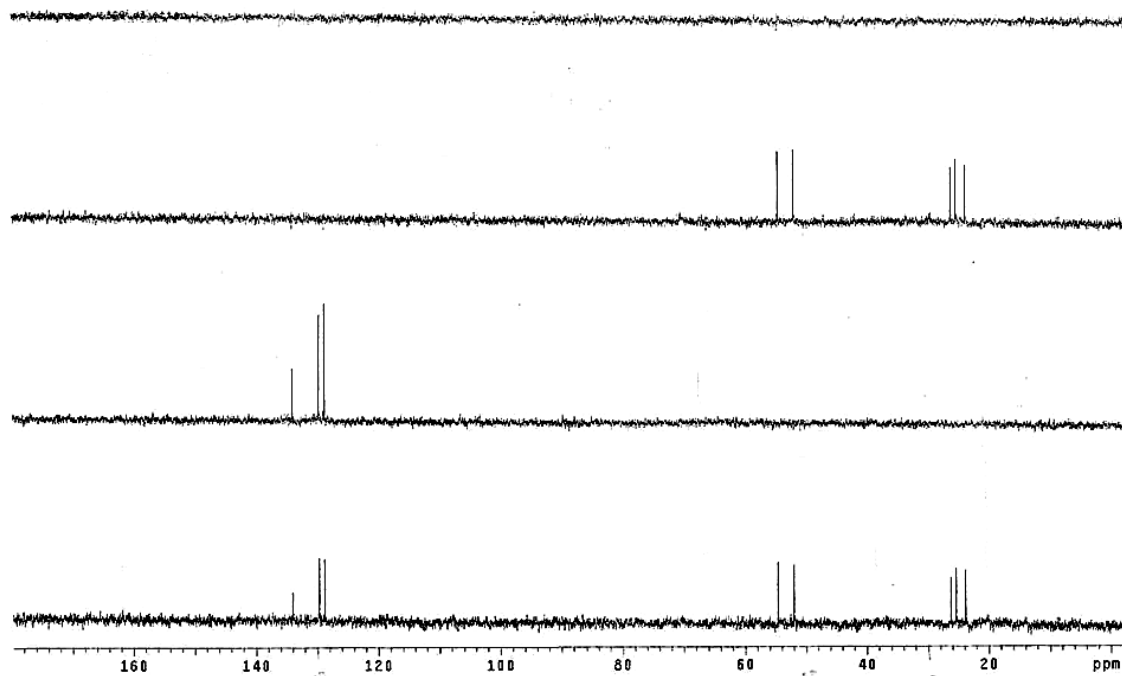
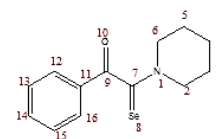
Las señales correspondientes a los átomos del anillo de la piperidina aparecen desplazados hacia campos altos; observándose las señales correspondientes a los átomos C<sub>6</sub> y C<sub>2</sub> en 54.5 y 51.9 ppm, respectivamente; en 26.2 ppm aparece la señal asignada al carbono C<sub>5</sub> y por último la señal correspondiente al átomo de carbono C<sub>4</sub> apareciendo en 23.8 ppm.

La asignación de las señales se logró establecer apoyándose en un espectro DEPT (Espectro 3).

Considerando que en dicho experimento; el espectro se divide en cuatro zonas, la primera correspondiente a la presencia de los grupos CH<sub>3</sub>, la segunda a grupos CH<sub>2</sub>, la tercera a grupos CH, ( de arriba hacia abajo respectivamente) y la última es la unión de todas las anteriores. De esta manera fue posible corroborar la RMN de C<sup>13</sup>.

#### ***Análisis DEPT producto A.***

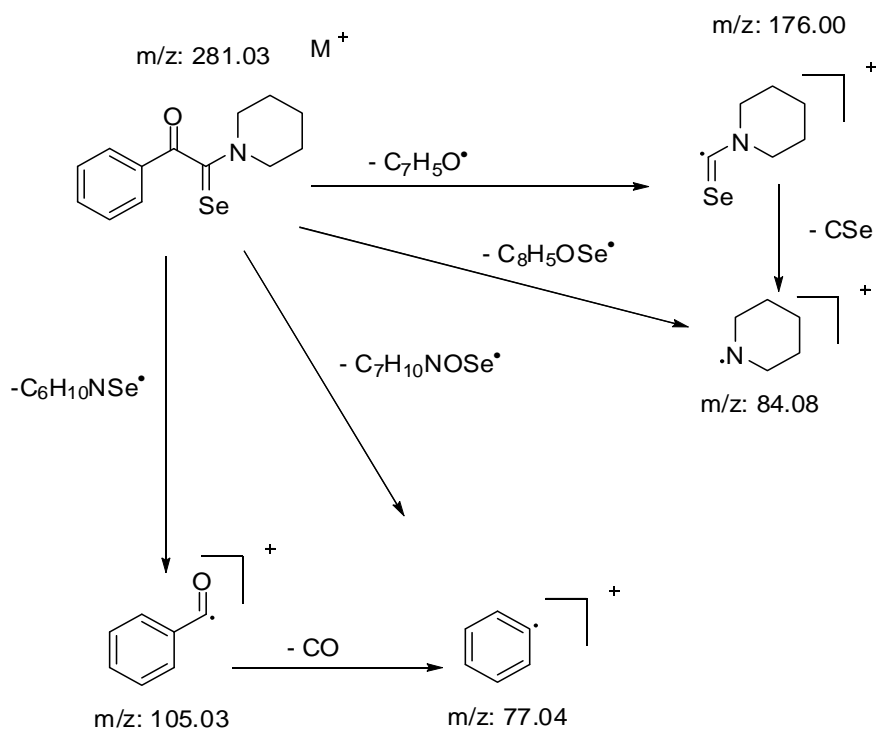
Teniendo lo anterior presente en la zona correspondiente a los CH<sub>2</sub> en campos altos se puede observar las señales correspondientes a los metilenos de la piperidina en la molécula, 54.5 ppm (C<sub>6</sub>), 51.9 ppm (C<sub>2</sub>), 26.2 ppm (C<sub>3</sub>), 25.3 ppm (C<sub>5</sub>) y 23.8 ppm (C<sub>4</sub>), debido a la conformación espacial de la misma. En la zona de CH en campos bajos, se observa tres señales correspondientes a los metinos aromáticos de dicha molécula, 133.9 ppm (C<sub>14</sub>), 133.3 ppm (C<sub>13</sub> y C<sub>15</sub>), 129.6 (C<sub>12</sub> y C<sub>16</sub>). Corroborando de esta manera las señales ya antes mencionadas para el espectro de <sup>13</sup>C.



*Espectro 3 DEPT ((300 MHz,  $CDCl_3$ , TMS como referencia interna) para el producto A.*

### ***Análisis de EM producto A.***

El análisis del EM, es de suma importancia ya que nos permite la asignación de dos picos característicos de una molécula, (i) el ion molecular ( $M^+$ ), el cual corresponde al valor del peso molecular del producto analizado y (ii) el pico base el cual nos indica las proporciones de la abundancia relativa. Para el producto A se propone el siguiente patrón de fragmentación (Esquema 28).



Esquema 28. Patrón de fragmentación propuesto para el producto A.

En los fragmentos en donde se encuentra presente el selenio, se puede corroborar la presencia del mismo por medio de la contribución isotópica<sup>42</sup> de éste, como se muestra en la figura 6, se observan diferentes picos proporcionados por los diferentes isótopos del selenio, teniendo esto como antecedente en todos los análisis de las reacciones con selenio.

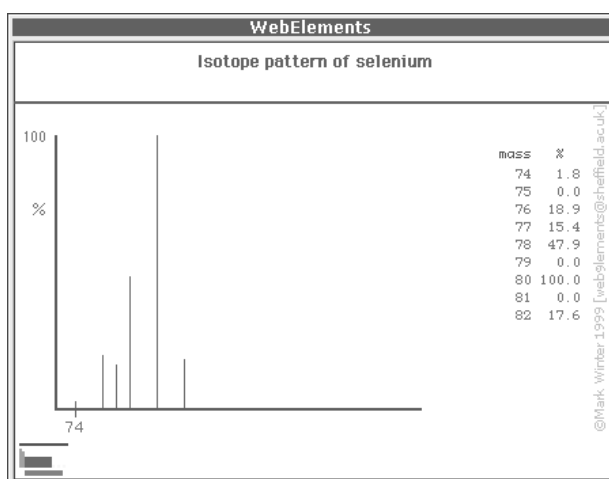
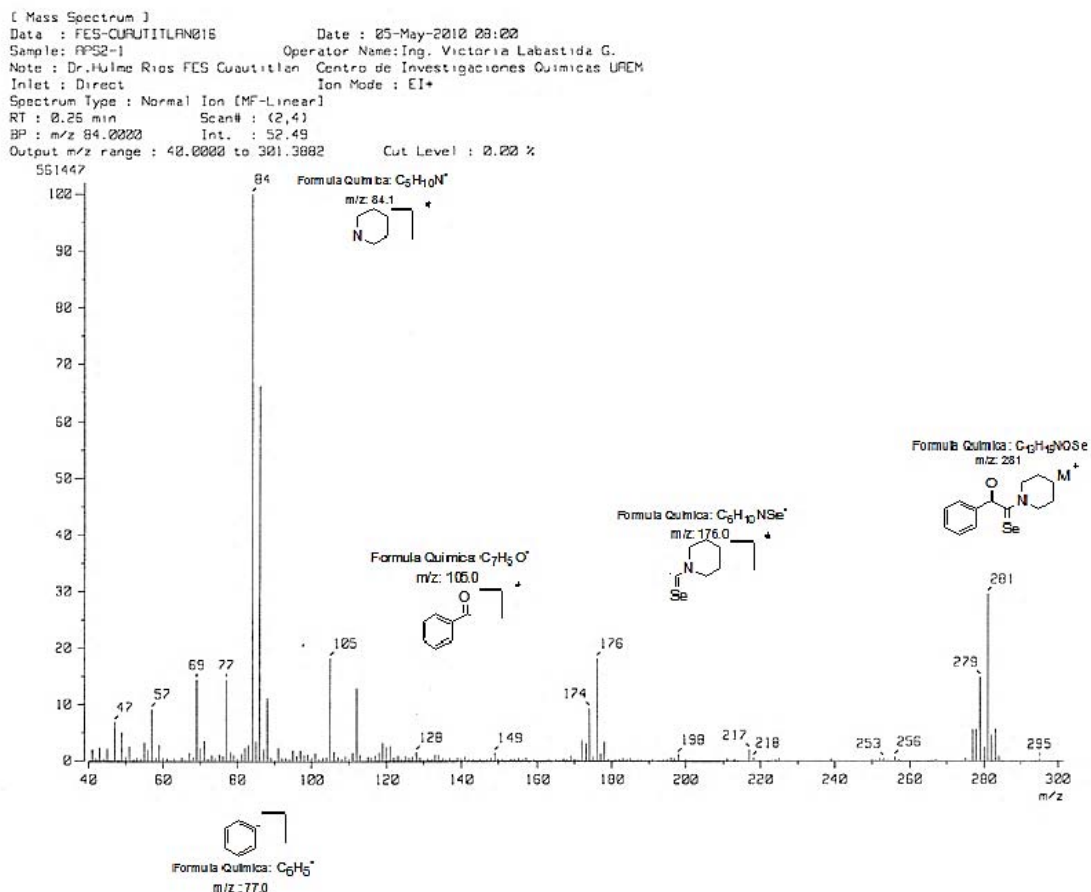


Figura 6. Contribución isotópica del selenio<sup>42</sup>

Analizando el espectro de masas (Espectro 4) se localiza el pico base correspondiente a una  $m/z$  de 84 perteneciente a el fragmento  $C_5H_{10}N^+$ .



*Espectro 4. Espectrometría de Masas de baja resolución para el producto A.*

Primeramente en 281  $m/z$  se observa la presencia del ion molecular en una abundancia relativa de 30% el cual corresponde a la masa molecular del producto A, con una fórmula de  $C_{13}H_{15}NOSe$ .

Se pueden observar dos picos con un 18.6% de abundancia relativa cada uno; en 176  $m/z$  correspondiente al fragmento  $C_6H_{10}NSe^+$  y otra en 105  $m/z$  del fragmento  $C_7H_5O^+$ . respectivamente, otro pico en 77  $m/z$  con un 14.7% de abundancia correspondiente a la fragmento  $C_6H_5^+$ .

*Espectrometría de Masas de Alta Resolución Producto A*

En el análisis de espectroscopia de masas de alta resolución, se obtuvo un valor observado de 281.0318 m/z con un error de -0.2/-0.1 ppm/ mmu, u un valor calculado de 281.03189 m/z, y una composición C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NOSe.



**Servicio de Espectrometría de Masas**  
**MStation JMS-700 JEOL Alta Resolución**  
Centro de Investigaciones Químicas UAEM  
Tel. 329-79-97 ext.6013



[ Elemental Composition ]

Data : FES-CUAUTITLAN017

Date : 05-May-2010 08:01

Sample: APS2-1

Operator Name: Ing. Victoria Labastida G

Note : Dr. Hulme Ríos FES Cuautitlán Centro de Investigaciones Químicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 2.71 min

Scan#: 23

Elements : C 40/0, H 49/0, O 2/0, N 1/0, Se 1/0

Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

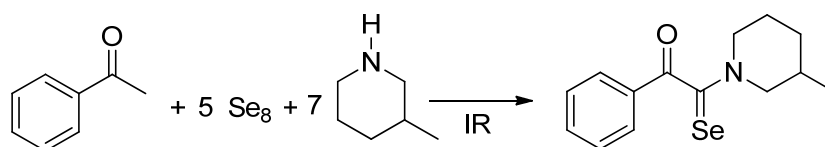
Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S.	Composition
281.0318	100.0	-0.2 / -0.1	8.0	C 13 H 15 O N Se



### ***Análisis de Producto B.***

En esta reacción y en la siguiente efectuadas con selenio, se realizará un análisis semejante al anterior y se propone que las síntesis de dichos compuestos siguen el mismo mecanismo de reacción, al igual que la asignación de la numeración de la molécula se dio me una manera arbitraria.

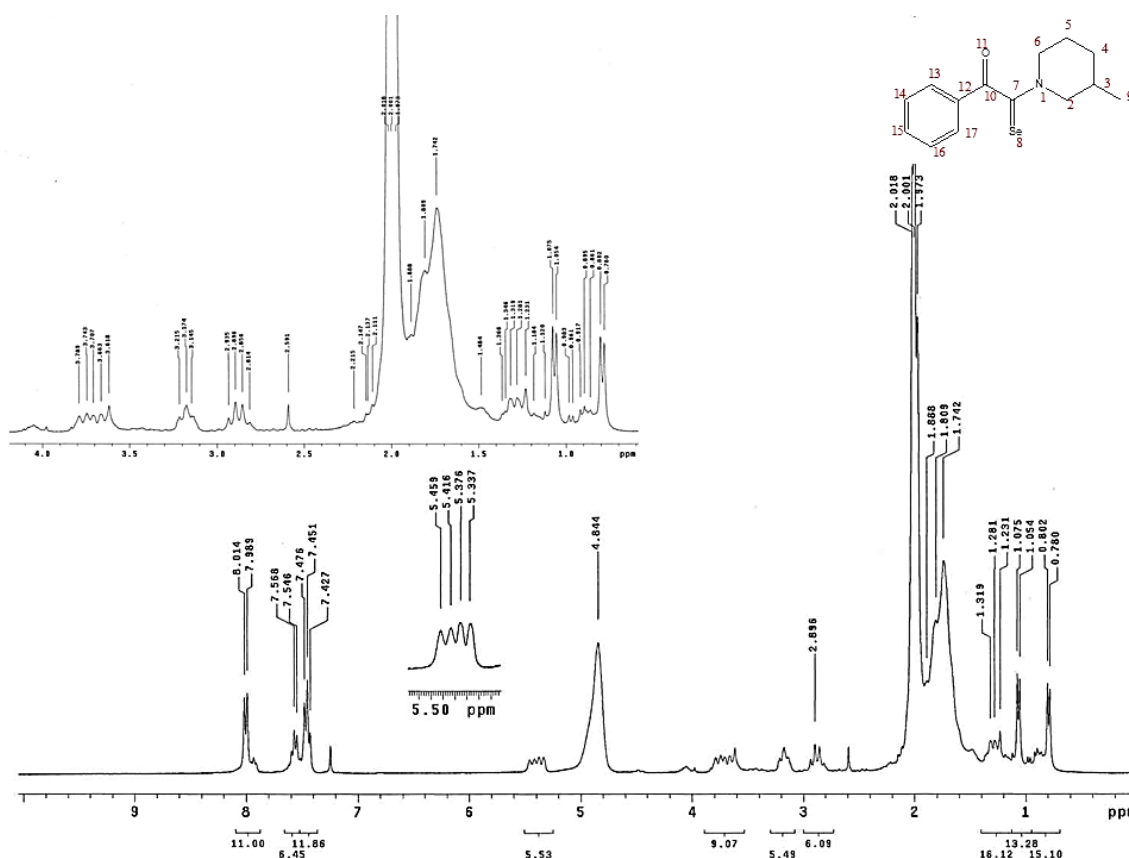


*Esquema 29. Síntesis de 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoetanona*

El producto obtenido es un sólido amarillo pálido, el cual es soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo, lo que demuestra que dicho compuesto presenta una moderada polaridad, presentando un intervalo de fusión de 77°- 79° C.

### ***Análisis de RMN de <sup>1</sup>H producto B.***

En el espectro 5 de RMN de H<sup>1</sup> para el producto B se aprecian las señales que corresponden al número de hidrógenos diferentes presentes en la molécula.



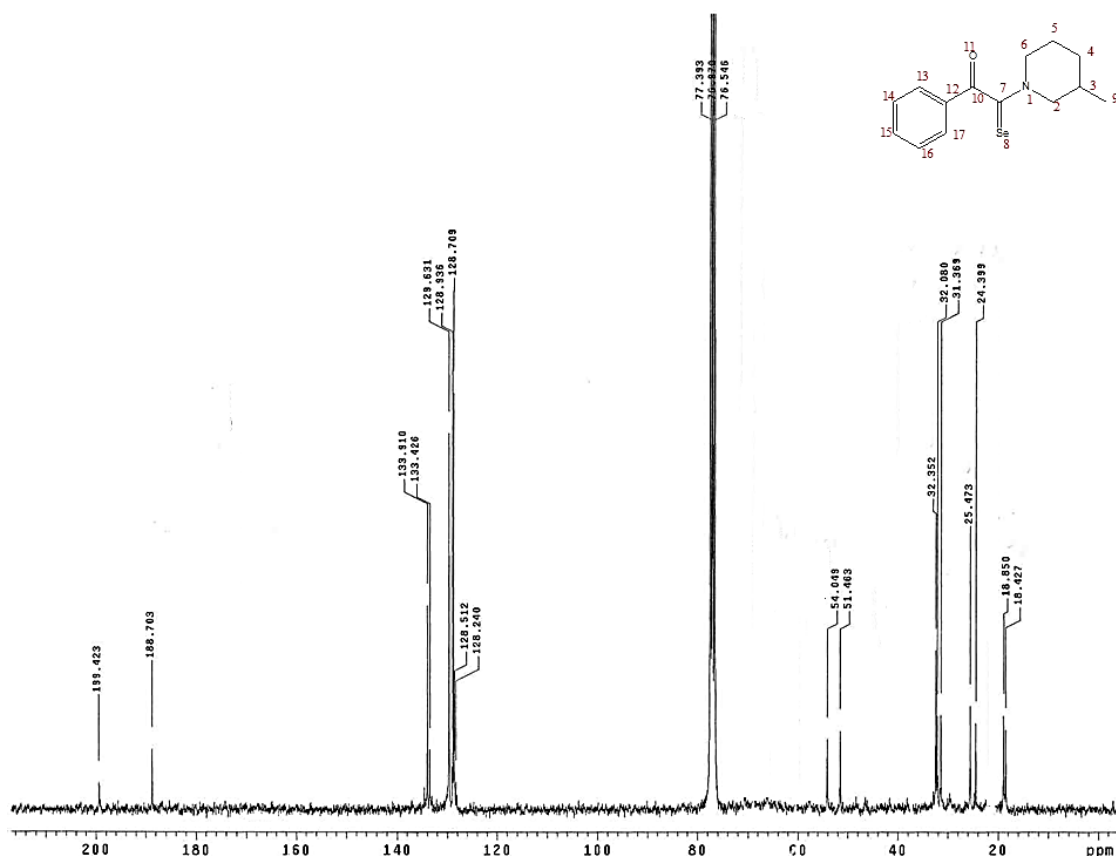
*Espectro 5. RMN<sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna)  
para el producto B.*

Hacia campos bajos se localiza una señal doble en 8.01 a 7.98 ppm que integra para dos protones que corresponde a los átomos de hidrógeno H<sub>13</sub> y H<sub>17</sub>, en esta misma zona aparece en 7.56 a 7.54 ppm una zona múltiple que integra para un hidrógeno la cual fue asignada para el protón H<sub>15</sub>, otra señal doble en 7.47 a 7.42 ppm que integra para dos hidrógenos, la cual es proporcionada por los hidrógenos H<sub>14</sub> y H<sub>16</sub>.

Desplazada a campos altos, se observa una señal múltiple que se centra en 2.93 a 2.81 ppm que proviene de los hidrógenos H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>, en 2.01 a 1.74 ppm que integran para los protones correspondientes a los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, y H<sub>5</sub> respectivamente; estas señales se encuentran desplazadas a campos bajos debido a la presencia del átomo de nitrógeno de la piperidina, en comparación al desplazamiento si los dichos hidrógenos pertenecieran a un anillo hidrocarbonado de seis miembros sin el heteroátomo, y una última señal en 0.80 a 0.78 ppm asignada al el hidrógeno H<sub>9</sub>.

### Análisis de RMN de $^{13}\text{C}$ producto B

De acuerdo a la RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 6**) el análisis se realiza partiendo de campos bajos a campos altos asignando así las señales correspondientes a cada carbono en la molécula, se observa en campo bajo una señal en 199.4 ppm la cual corresponde al grupo selenocarbonilo ( $\text{C}_7$ ) de la molécula y se observa una señal en 188.7 ppm el cual pertenece al grupo carbonilo ( $\text{C}_{10}$ ).



*Espectro 6. RMN  $^{13}\text{C}$ . (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS como referencia interna) para el producto B.*

La asignación de estas señales es debido a que el grupo selenocarbonilo  $\text{C}_7$ , está más desprotegido, absorbiendo a campos más bajos, mientras que el grupo carbonilo,  $\text{C}_{10}$ , se encuentra más protegido por lo cual tiende a absorber a campos más altos.

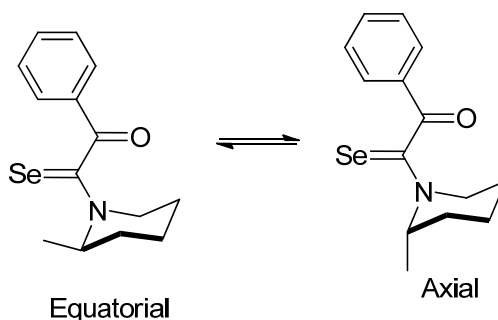
En campos un poco más altos se observa las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático, en 133.9 ppm correspondiente al carbón insaturado  $\text{C}_{15}$ , al

igual que dos dobles señales una en 129.6 ppm asignada para los C<sub>14</sub> y C<sub>16</sub> y otra en 128.9 ppm correspondiente a C<sub>13</sub> y C<sub>17</sub>, y una más en 128.7 ppm asignado al C<sub>12</sub> o *carbono ipso* del anillo aromático.

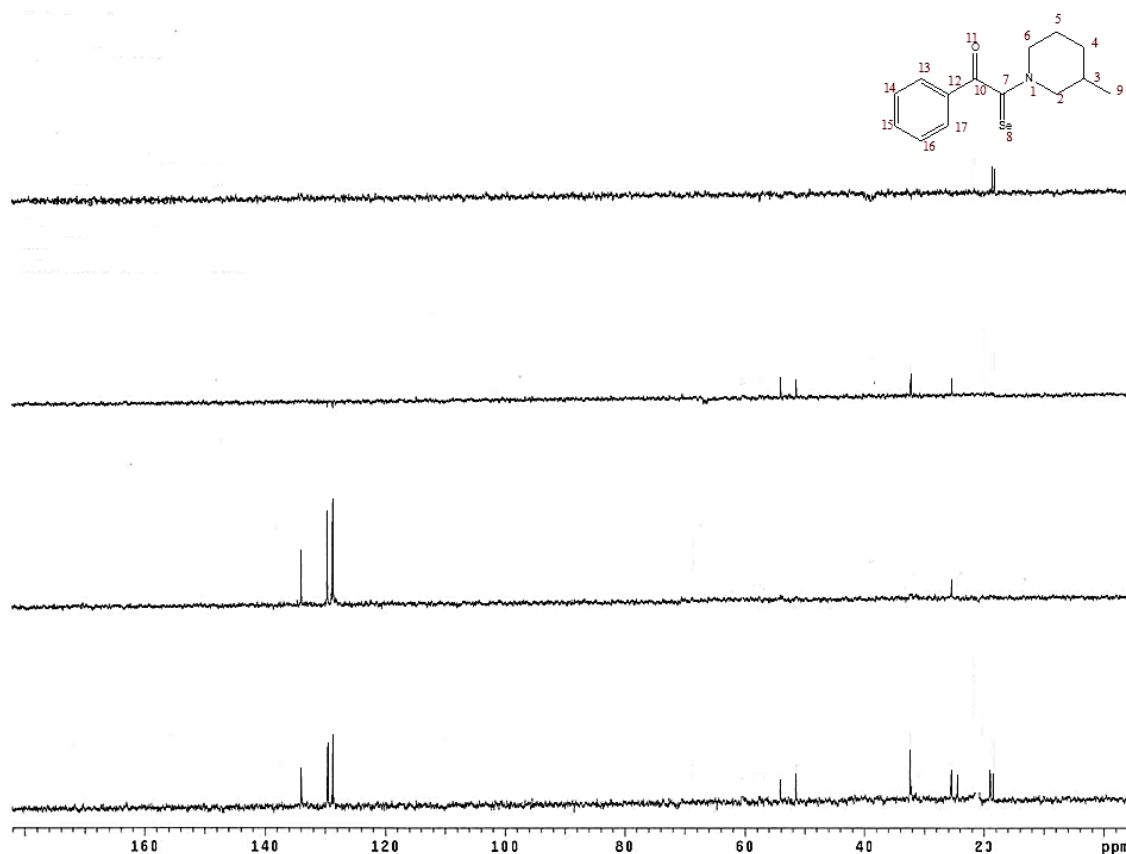
Continuando el análisis en campo altos se puede distinguir las señales atribuidas a los carbonos de la piperidina, en 54.0 ppm para el C<sub>2</sub>, 51.4 ppm para el C<sub>6</sub>, 32.3 ppm para el C<sub>4</sub>, 25.4 ppm para el C<sub>3</sub>, 24.3 ppm para el C<sub>5</sub>, 18.8 y 18.4 ppm para el C<sub>9</sub>.

### ***Análisis DEPT producto B***

Analizando el DEPT, (Espectro 11), en la zona correspondiente a los CH<sub>3</sub> se puede apreciar dos señales correspondiente al metilo de la molécula, debido a que la 3-metilpiperidina adopta una conformación de silla, el metilo se puede situar en una posición axial o ecuatorial provocando así la duplicidad de la señal como se aprecia en el esquema 30.



*Esquema 30. Representaciones Axial y Ecuatorial que presentan el grupo 3-metilpiperidinilo en el producto B.*



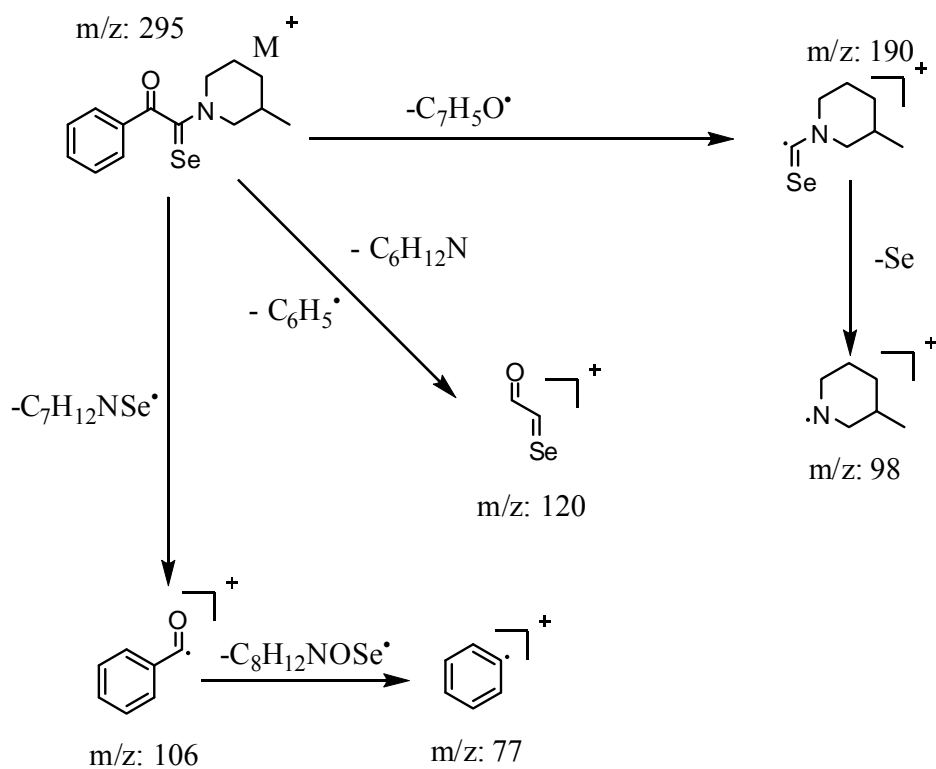
*Espectro 11. DEPT ((300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna) para el producto B.*

En la zona de CH<sub>2</sub> en campos altos se observan múltiples señales, 54.0 (C<sub>2</sub>), 51.4 (C<sub>6</sub>), 32.3 (C<sub>4</sub>), 24.3 (C<sub>5</sub>), provenientes de los metilenos de la misma, en la zona de CH en campos bajos se observa tres señales, 133.9 (C<sub>15</sub>), 129.6 (C<sub>14</sub> y C<sub>16</sub>), y 128.9 (C<sub>13</sub> y C<sub>17</sub>), correspondientes a los metinos del anillo.

#### ***Análisis de EM producto B.***

Al igual que en el análisis anterior, es de suma importancia la asignación de dos picos, como es la localización del ion molecular (M<sup>+</sup>), y el pico base el cual nos da las proporciones de la abundancia relativa

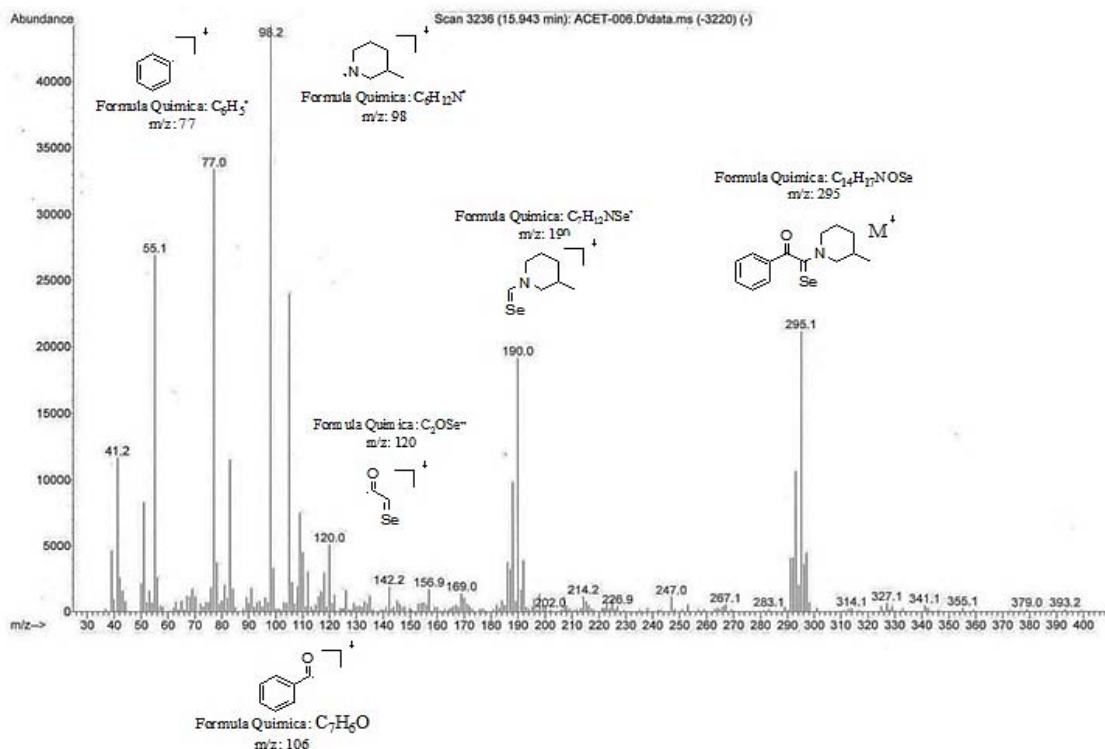
Proponiéndose el siguiente patrón de fragmentación de la molécula (Esquema 31).



*Esquema 31. Patrón de fragmentación propuesto para el producto B.*

Analizando el espectro de masas se localiza el pico base correspondiente a 98 m/z perteneciente a el fragmento  $C_6H_{12}N^+$ .

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-006.D  
 Operator :  
 Acquired : 28 May 2010 14:29 using AcqMethod ACETOPE.M  
 Instrument : GC-MS  
 Sample Name : 3MS  
 Misc Info :  
 Vial Number : 1

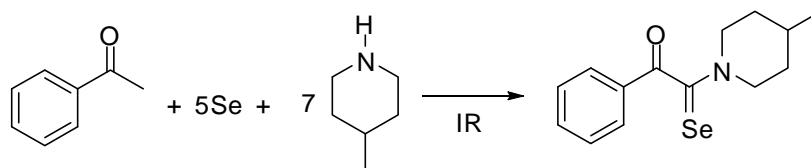


*Espectro 8. Espectrometría de Masas de baja resolución para el producto B.*

Se puede identificar estos fragmentos en el espectro, se manifiesta la señal del ion molecular con un 47% de abundancia y una señal de 295 m/z, con una fórmula de  $C_{14}H_{17}NOSe$ .

Se puede encontrar una señal correspondiente al 42.8% respecto al pico base, con una m/z de 190 correspondiente al fragmento  $C_7H_{12}NSe^+$ , en 120 m/z del fragmento  $C_2OSe^+$ , con un 11.4% de abundancia, otra señal en 105 m/z correspondiente a la fragmento  $C_7H_6O^+$  con un 54.2% de abundancia y otra con 77 m/z correspondiente al fragmento  $C_6H_5^+$ , con un 75% de abundancia.

### ***Análisis de Producto C.***



*Esquema 32. Síntesis de 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoetanona*

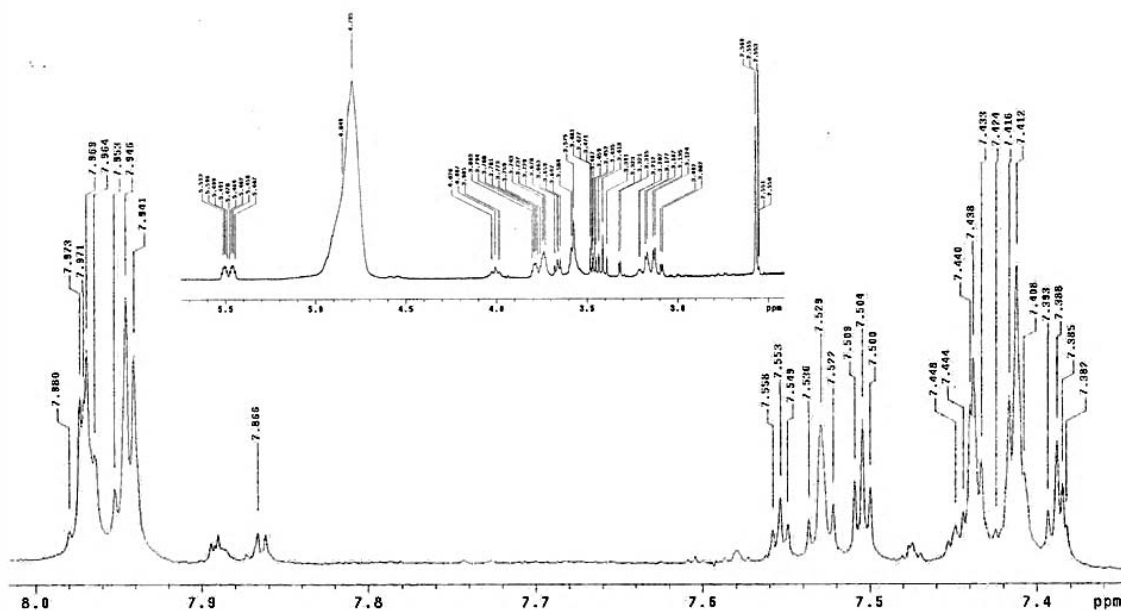
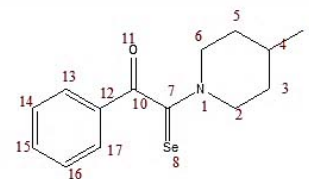
Se obtuvo un sólido amarillo ocre soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo, lo que demuestra que el compuesto presenta una moderada polaridad, con un intervalo de fusión de 79°- 82° C y un rendimiento del 18%.

Se realizó la caracterización del compuesto por métodos espectroscópicos como se explica a continuación de una manera más detallada.

### ***Análisis de RMN <sup>1</sup>H producto C.***

Como se observa en la RMN <sup>1</sup>H (*Espectro 9*) se puede localizar una señales doble en la región de 7.98, a 7.96 ppm, que integra para los protones H<sub>13</sub>, H<sub>17</sub>, al igual que una señal múltiple en la región de 7.55 a 7.50 ppm asignada al protón H<sub>15</sub>, y otra señal doble en 7.44, a 7.38 ppm, que integra para los protones H<sub>14</sub>, H<sub>16</sub> respectivamente.



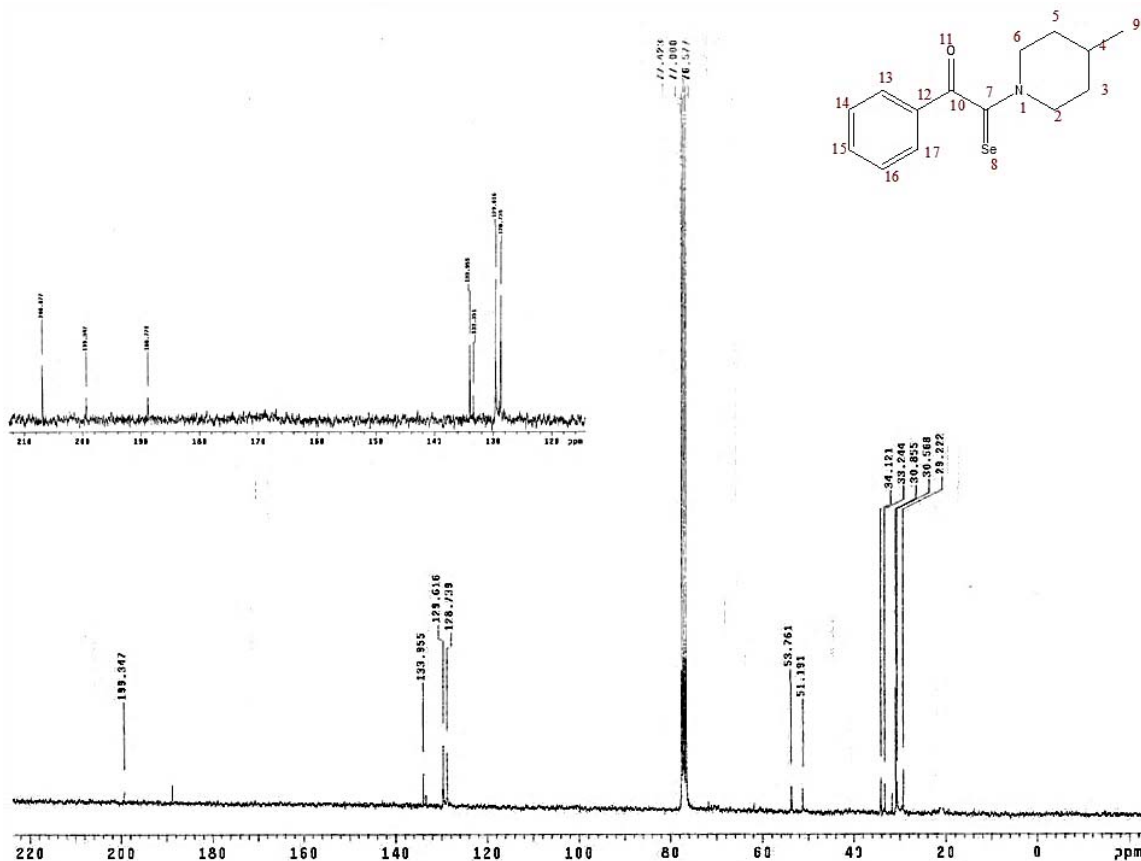


*Espectro 9. RMN <sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna)  
para el producto C.*

Desplazada a campos altos, se observa una señal múltiple que se centra en 3.21 a 3.08 ppm que proviene de los hidrógenos H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>, en 1.70 a 1.68 ppm que integran para los protones correspondientes a los hidrógenos H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, y H<sub>5</sub> respectivamente; estas señales se encuentran desplazadas a campos bajos debido a la presencia del átomo de nitrógeno de la piperidina, en comparación al desplazamiento si los dichos hidrógenos pertenecieran a un anillo hidrocarbonado de seis miembros sin el heteroátomo, y una última señal en 0.96 a 0.94 ppm asignada al el hidrogeno H<sub>9</sub>.

### Análisis de RMN $^{13}\text{C}$ producto C

De acuerdo a la RMN  $^{13}\text{C}$  (**Espectro 10**) obtenido, se observa en campo bajo una señal en 199.3 ppm la cual corresponde al grupo selenocarbonilo ( $\text{C}_7$ ) de la molécula, se observa una señal en 188.7 ppm el cual pertenece al grupo carbonilo ( $\text{C}_{10}$ ), de la molécula.



*Espectro 10. RMN  $^{13}\text{C}$ . (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS como referencia interna) para el producto C.*

Asumiendo que la distribución de estos es debido a que el carbon unido al selenio (grupo selenocarbonilo),  $\text{C}_7$ , está más desprotegido, absorbe a campos más bajos, mientras que el carbón unido al oxígeno (grupo carbonilo),  $\text{C}_{10}$ , se encuentra más protegido por lo cual tiende a absorber a campos más altos.

Desplazándonos a campos un poco más altos se observa las señales correspondientes a los carbonos del anillo aromático, en 133.9 ppm correspondiente al carbón insaturado  $\text{C}_{15}$ , del anillo aromático, al igual que dos dobles señales una en 133.3

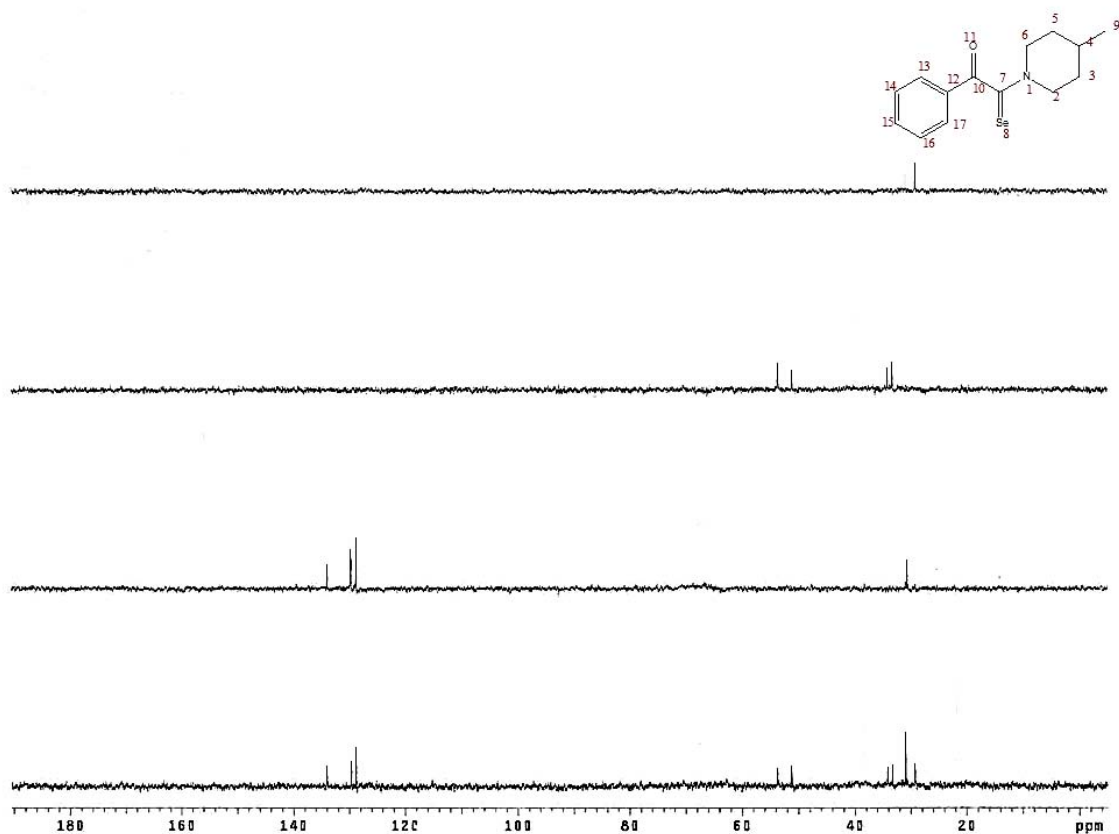
ppm asignada para los  $C_{14}$  y  $C_{16}$  y otra en 129.6 ppm correspondiente a  $C_{13}$  y  $C_{17}$ , y una más en 128.7 ppm asignado al  $C_{12}$  o *carbono ipso* del anillo aromático.

Continuando el análisis en campo altos se puede distinguir las señales atribuidas a los carbonos de la piperidina, en 53.7 ppm para el  $C_2$ , 51.1 ppm para el  $C_6$ , 34.1 ppm para el  $C_3$ , 33.2 ppm para el  $C_5$ , 30.5 ppm para el  $C_4$  y 29.2 ppm para el  $C_9$ .

Los metilenos  $C_2$  y  $C_6$ , que están unidos directamente al nitrógeno y los carbonos contiguos  $C_3$  y  $C_5$  unidos a el  $C_9$  aparecen a campos más bajos, y que el metino  $C_4$ , el cual genera señal a campos más altos, al igual que el  $C_9$  esto tiene su explicación debido a los fenómenos de protección originado la conformación de la piperidina y por el efecto inductivo del metilo hacia el metino  $C_4$ .

#### ***Análisis DEPT producto C***

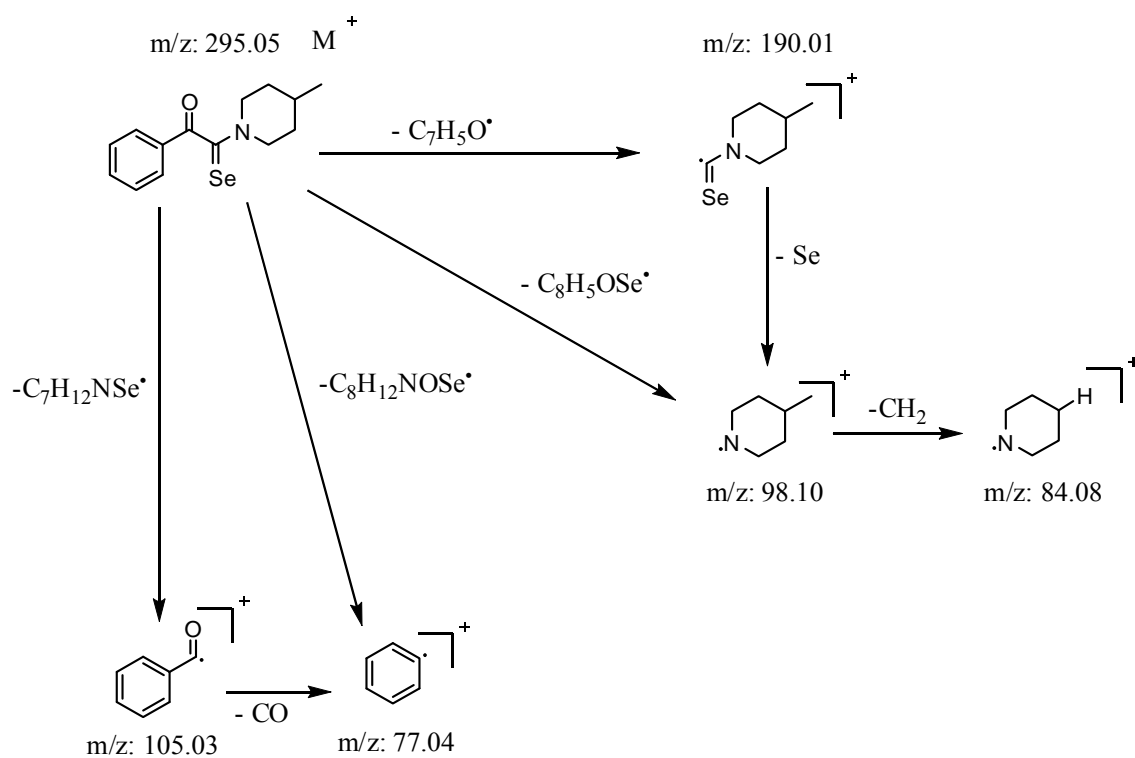
Analizando el DEPT, (***Espectro 11.***), en la zona correspondiente a los  $CH_3$  se puede apreciar la señal correspondiente al metilo de la molécula, al igual que en la zona de  $CH_2$  en campos altos se observan múltiples señales, 53.7 ( $C_2$ ), 51.1 ( $C_6$ ), 34.1 ( $C_3$ ), 33.2 ( $C_5$ ), provenientes de los metilenos de la misma, en la zona de  $CH$  en campos bajos se observa tres señales, 133.9 ( $C_{15}$ ), 133.3 ( $C_{14}$  y  $C_{16}$ ), y 129.6 ( $C_{13}$  y  $C_{17}$ ), correspondientes a los metinos del anillo.



*Espectro 11. DEPT ((300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna) para el producto C.*

***Análisis de EM producto C.***

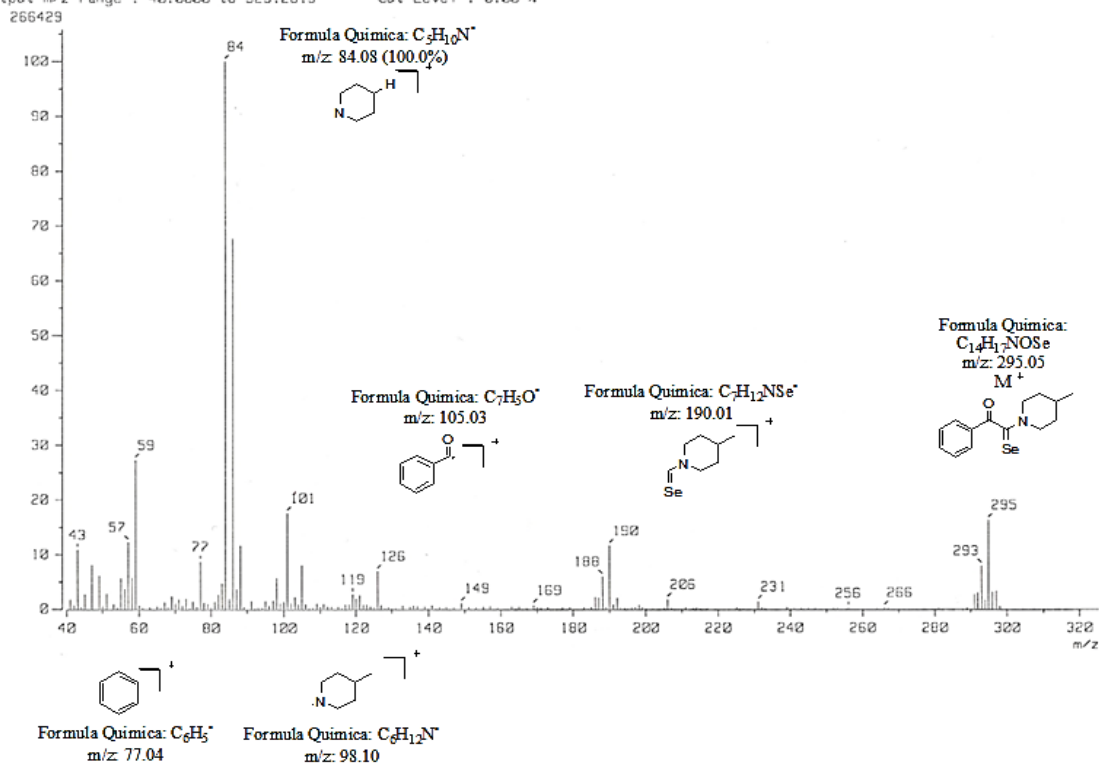
Al igual que en los análisis anteriores de EM, (*Espectro 12*), se propone el siguiente patrón de fragmentación de la molécula (Esquema 33).



*Esquema 33. Patrón de fragmentación propuesto para el producto C.*

Se puede localizar el pico base correspondiente a una  $m/z$  de 84 perteneciente a el fragmento  $C_5H_{10}N^+$ .

[ Mass Spectrum ]  
 Date : FES-CUAUTITLAN018 Date : 05-May-2010 08:16  
 Sample: 4M-25 Operator Name: Ing. Victoria Labastida G.  
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UREM  
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+  
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]  
 RT : 0.26 min Scan# : (2,5)  
 BP : m/z 84.0000 Int. : 24.02  
 Output m/z range : 40.0000 to 325.2819 Cut Level : 0.00 %



*Espectro 12. Espectrometría de Masas de baja resolución para el producto C.*

Se denota también la señal del ion molecular el cual presenta una señal de 295 m/z con un 25% de abundancia y una fórmula de  $C_{14}H_{17}NOSe$  correspondiendo así a la masa molecular del producto.

Se puede encontrar una señal correspondiente al 12% respecto al pico base, de 190 m/z correspondiente al fragmento  $C_7H_{12}NSe^+$ , otra en 105 m/z del fragmento  $C_7H_5O^+$ , con una abundancia del 8%, en 98 m/z del fragmento  $C_6H_{12}N^+$  con una abundancia de 11.5%, y una última señal en 77m/z correspondiente a la fragmento  $C_6H_5^+$ , con un 8.8% de abundancia,

### ***Espectrometría de Masas de Alta Resolución producto C.***

En el análisis de espectroscopia de masas de alta resolución, se obtuvo un valor observado de 295.0470 m/z con un error de -1.8/-0.5 ppm/ mmu, y un valor calculado de 295.04754 m/z, y una composición C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NOSe.



**Servicio de Espectrometría de Masas**  
**MStation JMS-700 JEOL Alta Resolución**  
Centro de Investigaciones Químicas UAEM  
Tel. 329-79-97 ext.6013



[ Elemental Composition ]

Data : FES-CUAUTITLAN019

Date : 05-May-2010 08:55

Sample: 4M-2S

Operator Name: Ing. Victoria Labastida G.

Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlán Centro de Investigaciones Químicas UAEM

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 1.42 min

Scan#: (12,13)

Elements : C 40/0, H 49/0, O 2/0, N 1/0, Se 1/0

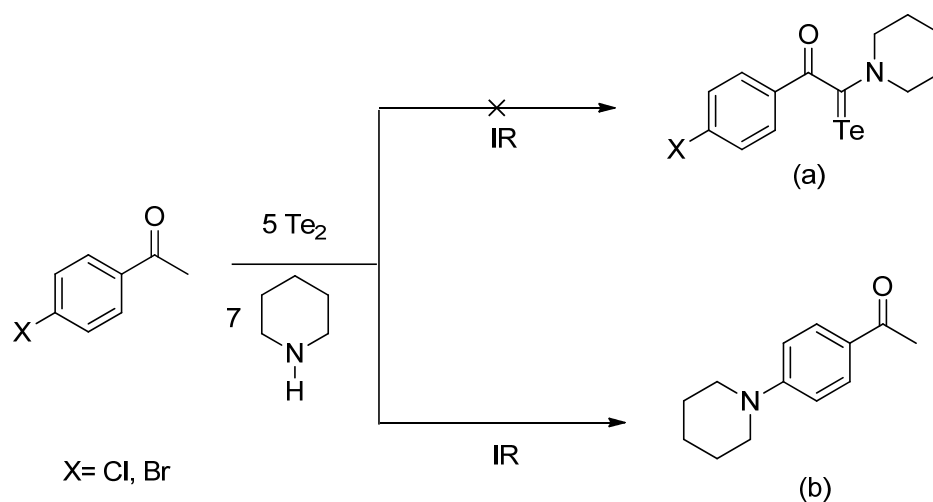
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S.	Composition
295.0470	100.0	-1.8 / -0.5	8.0	C 14 H 17 O N Se

### **Análisis de Producto D.**

Al realizar la reacción entre la 4-cloroacetofenona, telurio elemental y piperidina, con una estequiometría 1:5:7, respectivamente, en lugar del producto esperado **1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-teluroxoetanona** (a), se obtuvo el producto **1-(4-(piperidin-1-il) feniletanona** (b) por medio de una reacción de tipo S<sub>N</sub>Ar entre la 4-cloroacetofenona y la piperidina, (Esquema 31).



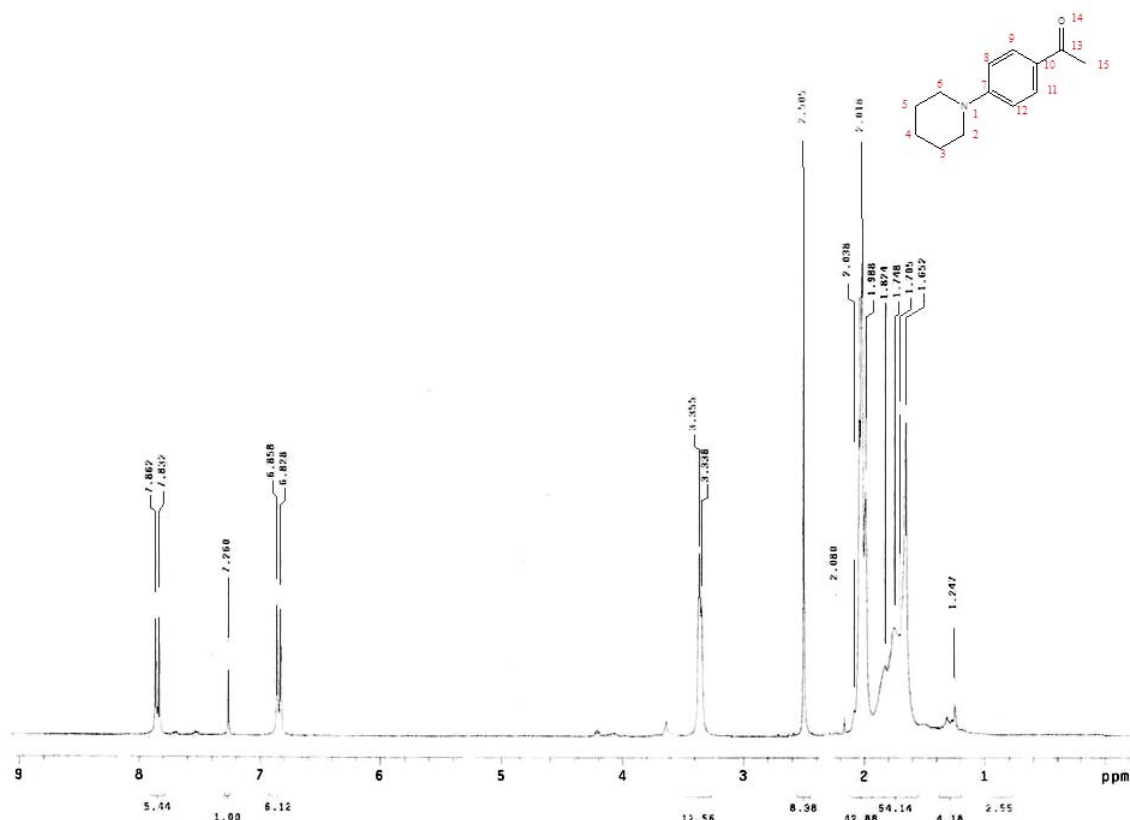
*Esquema 34. Síntesis de 1-(4-(piperidin-1-il)feniletanona*

El producto obtenido es un sólido de color amarillo pálido, el cual es soluble en acetona, cloroformo y acetato de etilo, lo que demuestra que dicho compuesto presenta una alta polaridad, presentando un intervalo de fusión de 78°- 80° C.



### **Análisis de RMN <sup>1</sup>H producto D**

Como se aprecia en la RMN <sup>1</sup>H (*Espectro 13*) se observa una señal doble en 7.86 a 7.83 ppm que esta acoplada a una señal doble en 6.85 a 6.82 ppm las cuales integran para dos hidrógenos y responden a un sistema AA'-BB' de un anillo aromático para disustituido, estas señales son asignadas a los hidrógenos H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub>.

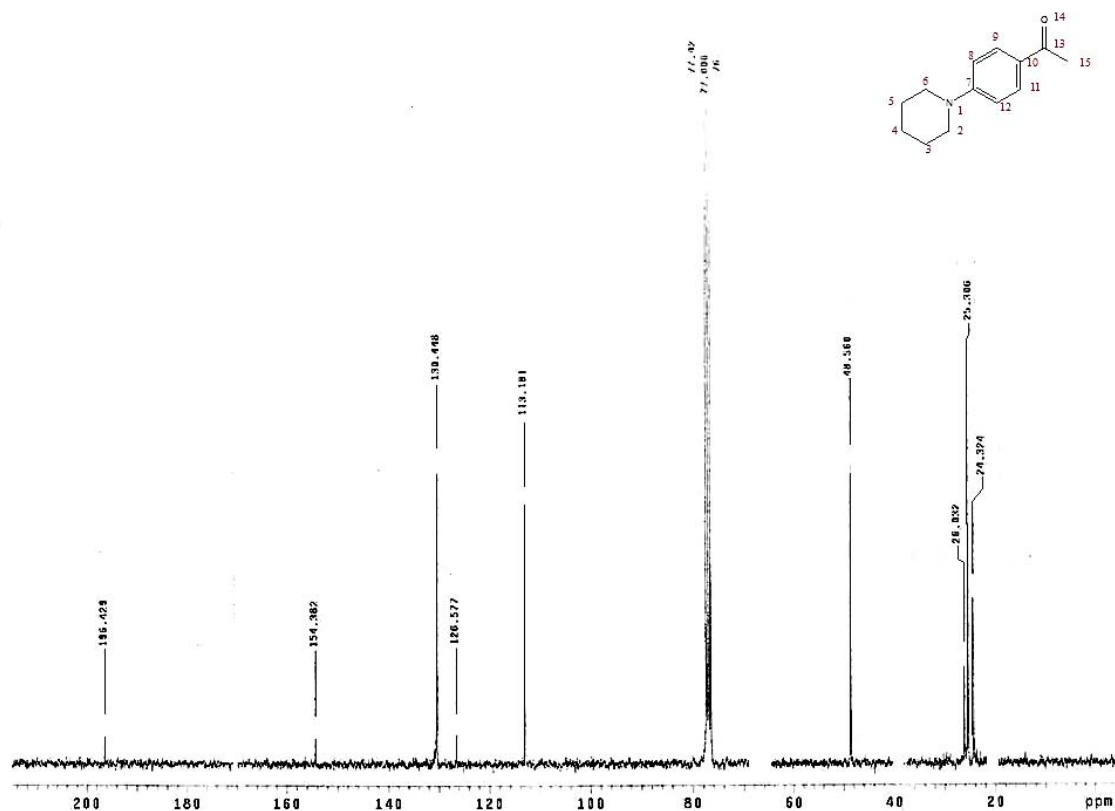


*Espectro 13. RMN <sup>1</sup>H. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna) para el producto D.*

Si siguiendo el análisis a campos más altos se observan una señal en 3.35 a 3.33 ppm que integra para los protones H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub>, en 2.50 ppm una señal que integra para un protón asignado al H<sub>15</sub>, y una última señal múltiple en 1.82 a 1.65 que integra para los protones H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> y H<sub>5</sub>, los cuales conciernen a la piperidina,

### **Análisis de RMN de <sup>13</sup>C producto D.**

De acuerdo a la RMN  $^{13}\text{C}$  (*Espectro 14*) obtenido, se observa en campo bajo una señal en 196.4 ppm la cual corresponde al grupo carbonilo ( $\text{C}_{13}$ ) de la molécula, se observa otra señal en 154.3 ppm el cual pertenece al  $\text{C}_7$ .



*Espectro 14. RMN  $^{13}\text{C}$ . (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS como referencia interna) para el producto D.*

Desplazándonos a campos altos se puede apreciar las señales referentes al anillo aromático, observándose una señal en 130.44 ppm correspondiente a los carbonos insaturados  $\text{C}_9$  y  $\text{C}_{11}$ , al igual que una señal en 126.5 ppm asignada a el  $\text{C}_{10}$  o *carbono ipso* de la acetofenona, una señal en 113.1 ppm correspondiente a los carbonos insaturados  $\text{C}_8$  y  $\text{C}_{12}$ ,

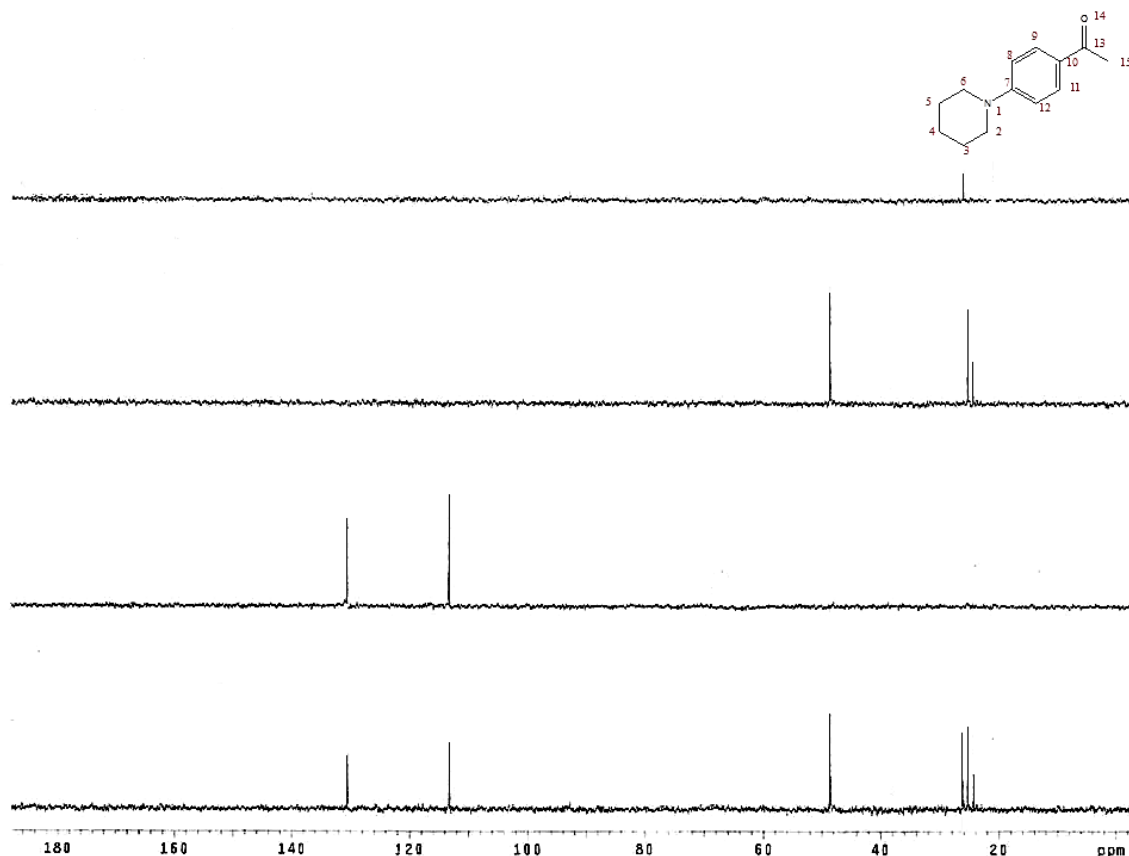
Continuando el análisis encontramos las señales referidas con la piperidina y se puede observar dos señales, la primera en 48.5 ppm correspondiendo a  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_6$ , en 26.0 ppm se encuentra la señal del  $\text{C}_{15}$ , y en 25.3 ppm se puede apreciar la segunda señal

correspondiendo a C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>, en 24.3 ppm se encuentra otra señal del C<sub>4</sub>, estas señales pertenecen a los metilenos de la piperidina,

Los metilenos C<sub>2</sub> y C<sub>6</sub>, que están unidos directamente al nitrógeno y los adyacentes C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub> aparecen a campos más bajos, y que el metileno C<sub>4</sub>, el cual genera señal a campos más altos, teniendo su explicación a los fenómenos de protección y desprotección originados por el nitrógeno.

### ***Análisis DEPT producto D.***

Analizando el DEPT, (*Espectro 15*), en la zona correspondiente a los CH<sub>3</sub> se puede observar la señal correspondiente al metilo proveniente de la acetofenona en la molécula, en la zona de CH<sub>2</sub> se observa tres señales correspondientes a los metilenos de la piperidina, en la zona de CH se tienen dos señales correspondientes los carbonos aromáticos de la molécula.

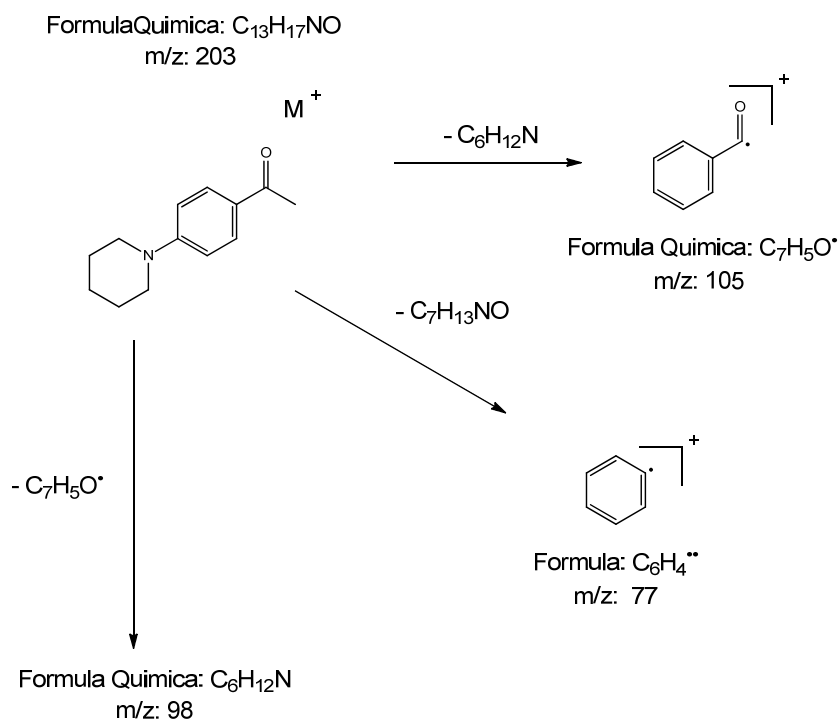


*Espectro 15. DEPT ((300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS como referencia interna) para el producto D.*

### *Análisis de EM producto D.*

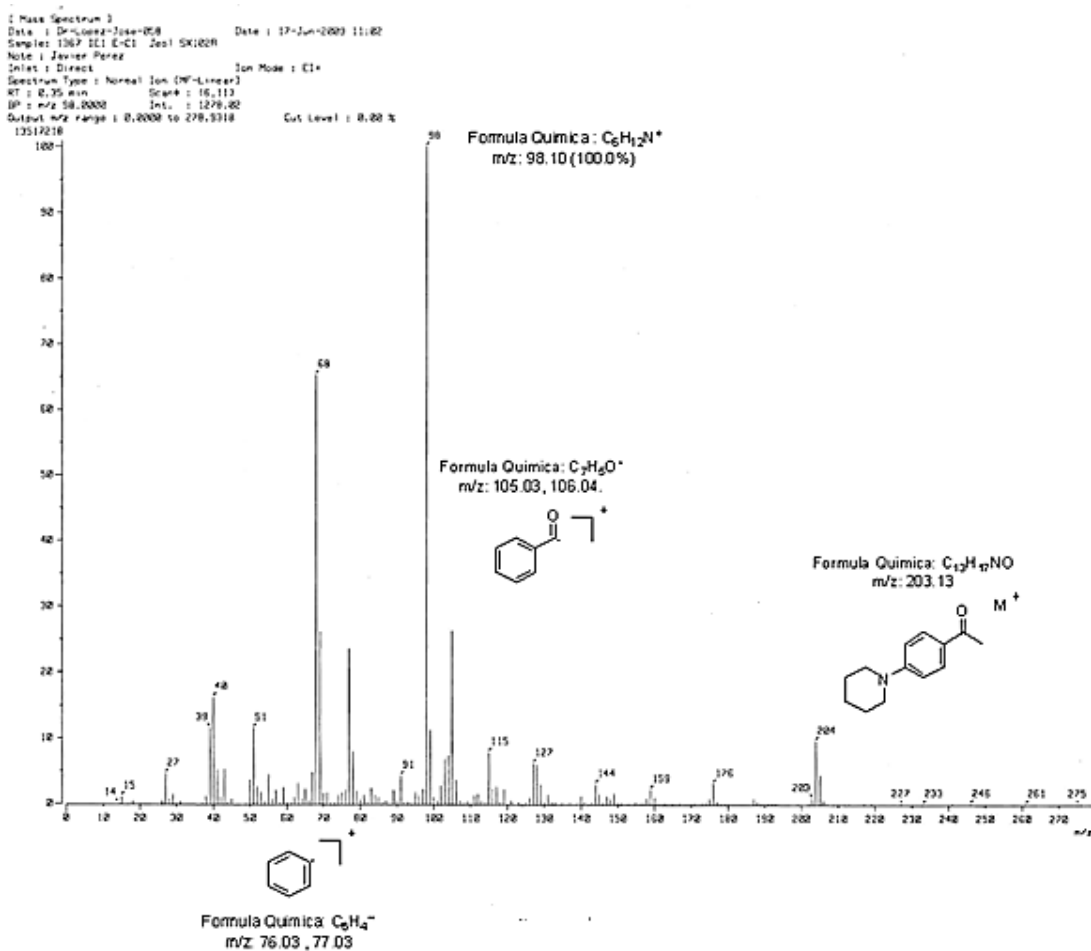
Al igual que en los análisis anteriores de EM, (*Espectro 16*), es de suma importancia la asignación del ion molecular ( $M^+$ ), y el pico base el cual nos da las proporciones de la abundancia relativa respecto al mismo.

Tomando esto en cuenta se propone el siguiente patrón de fragmentación (*Esquema 35*).



*Espectro 16. Espectrometría de Masas de baja resolución para el producto D.*

Analizando el espectro de masas se localiza el pico base correspondiente a una m/z de 98 perteneciente a el fragmento  $C_6H_{12}N^+$ .



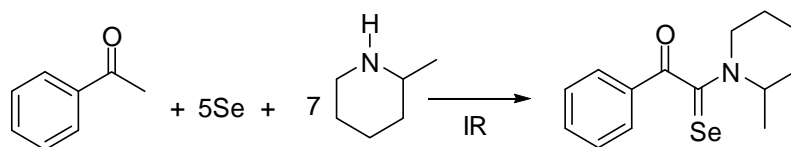
Esquema 35. Patrón de fragmentación propuesto para el producto D.

Se denota la señal del ion molecular el cual presenta una señal de 203 m/z con una fórmula de  $C_{13}H_{17}NO$  correspondiendo así a la masa molecular del producto.

Se puede encontrar una señal correspondiente al 26.4% respecto al pico base correspondiente a  $C_7H_5O^+$  de 105 m/z; en 77 m/z del fragmento  $C_6H_4^+$  con una abundancia del 23.8%, con un 5.6% de abundancia se encuentra el fragmento en 43 m/z correspondiente a la fragmento  $C_2H_3O^+$ .

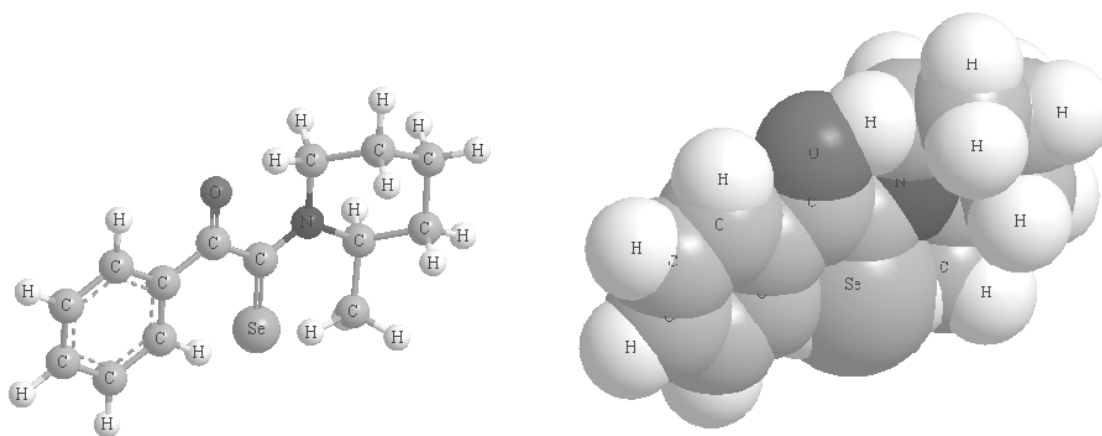
### *Análisis de 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanova*

Tras realizar la reacción entre acetofenona, selenio elemental y 2-metilpiperidina (Esquema 36) con estequiometría 1:5:7 respectivamente, para obtener así el producto, **2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanova**



*Esquema 36. Síntesis de 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanova*

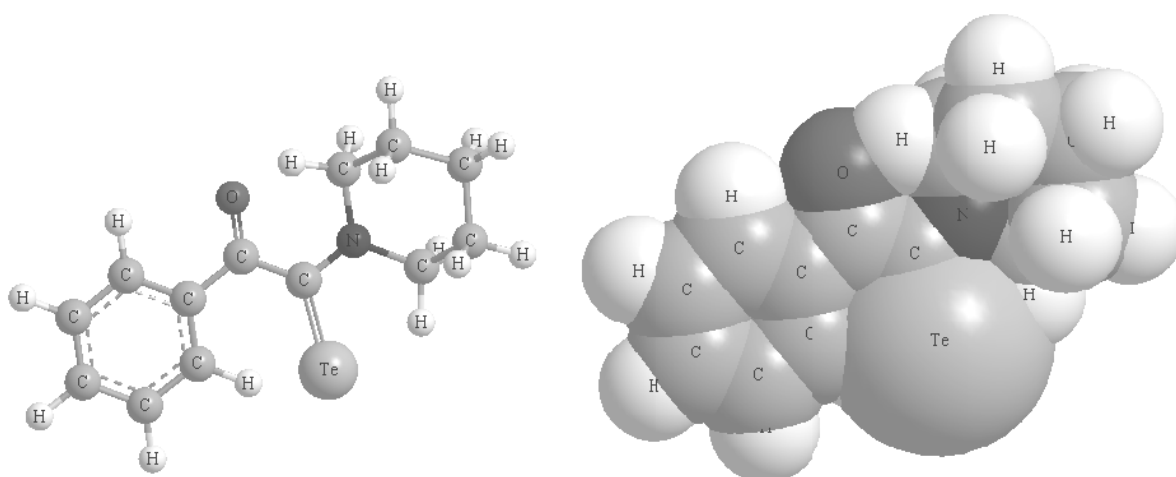
En esta reacción no se logró la síntesis del compuesto esperado, esto se debe en parte a que la amina utilizada presenta cierto efecto estérico (Figura 7), el cual se pone de manifiesto al llevar a cabo el ataque nucleofílico hacia el selenocarbonilo, y no se vea favorecido como en el caso de las otras aminas



*Figura 7. Efecto estérico ocasionado por el metilo de la 2-metilpiperidina*

Al igual que en la reacción anterior, no se obtuvo un resultado en la síntesis de *1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-teluroxoetanova*, esto se puede deber a que el telurio presenta un carácter metálico, aunado a que el enlace C-Te es muy lábil y de acuerdo con la literatura el telurio se encuentra preferentemente como  $\text{Te}_2$  razón por la cual no seguiría un mecanismo de reacción como en el caso del selenio, aunado a que el átomo de telurio es aún más grande que el de selenio, esto contribuye en gran medida a la poca probabilidad

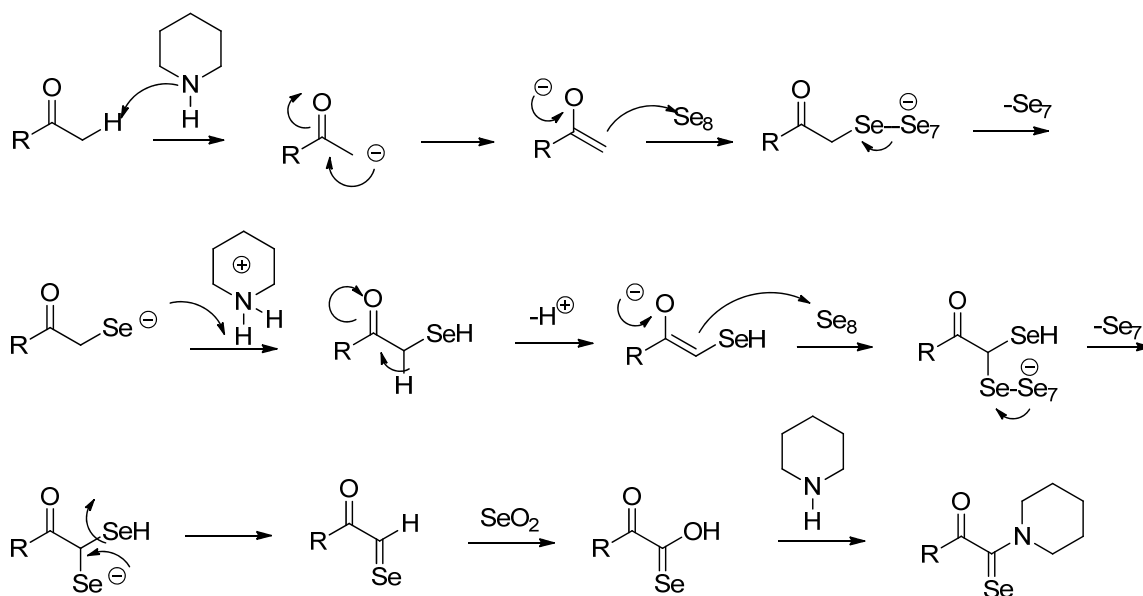
para su formación e inestabilidad de la molécula, ya que el impedimento estérico es muchísimo mayor que en el caso del selenio. Como se puede apreciar en la Figura 8, el tamaño del átomo de telurio es mucho mayor en comparación a los otros átomos presentes en la molécula.



*Figura 8. Impedimento estérico ocasionado por el Te.*

### V.3.-MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO, ( $\alpha$ -cetoselenoamidas)

En la obtención de  $\alpha$ -cetoselenoamidas se propone el siguiente mecanismo de reacción, la piperidina actúa como base y retira un protón de la acetofenona, formando el tautómero enol, lo cual produce que el oxígeno deslocalice su par de electrones, el doble enlace ataca al selenio formándose así un  $\alpha$ -selenol, esto se repite dos veces más para formarse así el diselenoácido y posteriormente la piperidina ataca al selenocarbonilo para formar la  $\alpha$ -cetoselenoamidas, como se muestra en el Esquema 37.

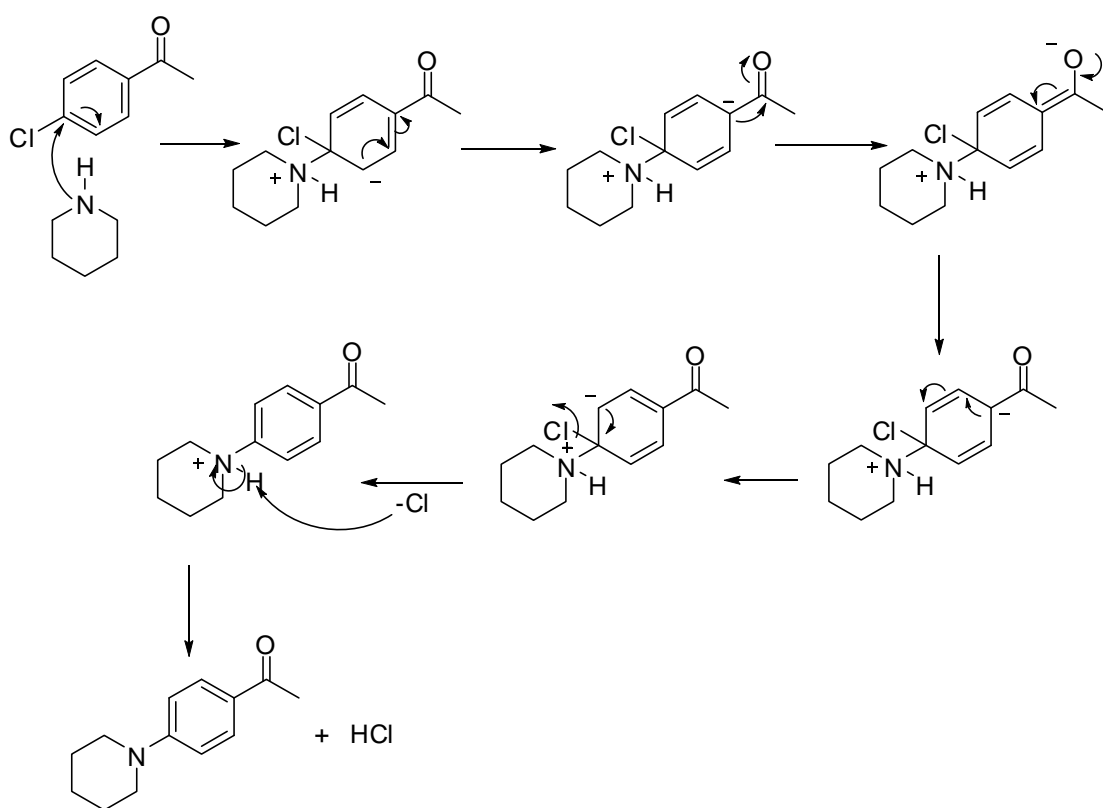


Esquema 37. Mecanismo de reacción propuesto, ( $\alpha$ -cetoselenoamidas)



#### V.4.-MECANISMO DE REACCIÓN PROPUESTO, (PRODUCTO DE SUSTITUCIÓN).

El mecanismo de esta reacción se explica mediante el ataque nucleofílico del nitrógeno de la piperidina, al carbono del anillo aromático que soporta átomo de cloro que es un buen grupo saliente. Esta reacción genera un complejo aniónico. La carga negativa está deslocalizada sobre el anillo aromático que ayuda a deslocalizar la carga negativa por efecto resonante, formando las estructuras de *Meisenheimer*. La pérdida del ión cloruro da como resultado la formación del producto, **1-(4-(piperidin-1-il) feniletanona** como se muestra en el Esquema 38.



Esquema 38. Mecanismo de reacción propuesto, (producto de sustitución).

Por todo lo anterior considero que este nuevo método de síntesis de  $\alpha$ -cetosenoamidas puede seguir siendo estudiado, para lograr una generalización más amplia que la presentada en el presente trabajo de tesis.

# *Capítulo 6*

## *Conclusiones*

## **CONCLUSIONES**

Se estableció un nuevo método de síntesis de  $\alpha$ -cetoseleñoamidas en un solo paso a través de una reacción multicomponente empleando energía de infrarrojo en ausencia de disolvente, de lo cual se obtuvieron los siguientes productos de reacción:

***1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona (Producto A).***

***2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona (Producto B).***

***2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona (Producto C).***

Dichos productos presentan rendimientos que van del 18 al 20 %, de los cuales se logró la caracterización, por medio de métodos espectroscópicos convencionales ( $RMN^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $EM$ ).

Se logró generar una metodología para la síntesis de  $\alpha$ -cetoseleñoamidas, en un menor impacto ambiental al llevar a cabo la reacción en un solo paso y en ausencia de disolventes.

Se encontró que la síntesis de  $\alpha$ -cetoteluroamidas, no es posible debido a factores estéricos de suma importancia que se analizaron.

Se logró establecer un nuevo método de síntesis selectivo para la reacción de sustitución que se lleva a cabo entre la piperidina y la 4-cloroacetofenona ó la 4-bromoacetofenona, obteniéndose el producto D (***1-(4-(piperidin-1-il)feniletanona o 4-(piperidinil)acetofenona***), quedando así asentado que la utilización de acetofenonas halogenadas favorece la formación de un producto de sustitución.

Se sugiere, continuar con el presente trabajo con la finalidad de mejorar los rendimientos obtenidos en el caso de las  $\alpha$ -cetoseleñoamidas, al igual que extrapolar el trabajo a elementos del mismo grupo (VIA), como sería en el caso particular del telurio, con el fin de obtener  $\alpha$ -cetoteluroamidas, teniendo este trabajo como un antecedente para su síntesis.

## *Referencias.*

### **Referencias.**

1. John. McMurry, "Química Orgánica", International Thomson Editores, DF. pag.456, 457, (2005).
2. American Chemical Society, "Química Verde: Experimentos de Laboratorio para un Curso Universitario Químico. M. Kirchoff and M. A. Ryan (Eds).
3. Halliday, Resnick, Krane. "Física". Compañía Editorial Continental S.A de C.V. México, Vol.2 pag. 311,312. (1998)
4. Morcillo, R.J., Espectroscopia infrarroja. Organización de los Estados Unidos Americanos, Washington, 11, (1974).
5. [www.fcq.uach.mx/archivos/espectroscopia/ANTOLOGIA](http://www.fcq.uach.mx/archivos/espectroscopia/ANTOLOGIA)
6. Miranda Ruvalcaba Rene., "Prácticas de laboratorio de Química Orgánica Verde." Editorial Tecnológica de Costa Rica. Cartago., (2010).
7. Miranda R.; Noguez O.; Velasco B.; Arroyo G.; Penieres G.; Martínez J. O.; Delgado F., Educación Química., 4, vol.20, 421 (2009).
8. Osnaya, R., Arroyo, G., Parada, L., Delgado, F., Trujillo, J., Salomon, M., y Miranda, R., *Arkivoc*, xi, 112-117 (2003).
9. Gómez R., Osnaya, R., Zamora, I., et al *J. Mex. Chem Soc.*, 51(4), 181-184, (2007).
10. Penieres, G., García, J.G., Gutierrez J.L. y Álvarez, C., *Green Chem*, 5, 337-339. (2003).
11. Noguez, O., Gracia, A., Ibarra, C., et al., *Trends Organic Chem*, 13, 75-85 (2009).
12. March Jerry *Advanced Organic Chem*, John Wiley & Sons, Inc., USA pp. 501-521. (1992).
13. Allinger, Cava, Jongh, y cia., Química Orgánica, Editorial Reverté, S.A., Barcelona, pp. 578- 581, (1991)
14. Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* (2000), 39, 3168-3210.
15. Laurent. Gerhardt., *Ann. Chimie Phys.* (1838), 66, 181.
16. Strecker., A. Liebigs *Ann. Chem.* (1850), 75, 27.
17. Ugi I., *Pure Appl. Chem.*, (2001), 73, 187-191.
18. Ilan Marek, *Tetrahedron* (2005), 61, 11309.
19. Dömling A., *Curr. Op. in Chem. Biol.* (2002), 6, 306-313.
20. Diker, K.; Döe de Maindreville, M.; Royer, D.; Le Provost, F.; Lévy, J., *Tetrahedron Lett.* (1999), 40, 7463.
21. March, J. Smith, M., *Advanced Organic Chemistry*. 5<sup>ta</sup> Ed. Wiley Inter-Science. USA, (2001), 1252.
22. Zhang, J.; Jacobson, A.; Rusche, J.R.; Herlihy, W., *J. Org. Chem.* (1999), 64, 1074.
23. Jiang, B.; Yang, C-G.; Gu, X-H., *Tetrahedron Lett.* (2001), 42, 2545.
24. <http://www.semarnat.gob.mx/leyesy normas/normas/Pages/normasoficialesmexicanasvigentes.aspx>
25. [http://www.epa.gov/ohr/hispanicoutreach/mou\\_lulac.pdf](http://www.epa.gov/ohr/hispanicoutreach/mou_lulac.pdf)

26. A. S. Matlack, Introduction to Green Chemistry, Marcel Dekker, (2001).
27. Carmen O., Meléndez P./ Camacho D., Química Verde .“La química del nuevo milenio”, Facultad de Ciencias Químicas/Universidad Autónoma de Chihuahua, *Synthesis, Vol. 45 enero- marzo (2008)*.
28. Química Sustentable, N. Nudelman, UNL, (2004), pag 8.
29. P. T. Anastas, J. C. Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press, (2000).
30. Willgerodt, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* (1887), 20, 2467.
31. Kindler, Justus Liebgs. *Ann. Chem.* (1927), 265, 389
32. Masoud Nooshabadi, Kioumars Aghapoor, Hossein Reza Darabi “The Rapid Synthesis of Thiomorpholides by Willgerodt-Kindler Reaction under Microwave Heating” Chemistry & Chemical Engineering Rereh center of Iran, Mohammad Majid Mojtahedi 24 August (1999).
33. E.V. Brown, *Synthesis*, (1975), 358-375;
34. M. Carmack, M.A. Spielman, *Organic Reactions*, (1946), 3, 83-107.
35. O.I. Zubruyev, N. Stiasni, C.O. Kappe, *J. Comb. Chem.*, (2003), 5, 145-148.
36. Saravanan et al. *Tetrahedron Lett.* (2004), 45, 681–683.
37. Bethke, J. et al. *Tetrahedron Lett.* (2003), 44, 6911–6913
38. . Pravat Bhattacharyya J. Derek Woollins. *Tetrahedron Letters.* (2001), 42, 5949–5951.
39. Barton et al. *Chem. Comm.* (1979), 645.
40. Lerstrup A. Henriksen L. *Chem. Comm.* (1979), 1102
41. Y. Mutoh et al. *J. Organomet. Chem.* (2007), 692, 129–135
42. <http://www.webelements.com/selenium/isotopes.html>