



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
FACULTAD DE QUÍMICA

SÍNTESIS DE OXINDOLES A TRAVÉS DE ISOCIANATOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Joel Iván Badillo Gómez

TUTORA: DRA. MARTHA EUGENIA ALBORES VELASCO
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

MÉXICO, Cd. Mx., MAYO 2016



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.

Este trabajo se realizó en el laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica del Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la asesoría de la Dra. Martha Eugenia Albores Velasco. Con el apoyo económico de:

- **La beca de Maestría otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de becario 338074.**
- **La beca de Maestría otorgada por la DGAPA-UNAM. Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM “Nueva síntesis de isatinas con actividad biológica” (IN216113).**

Los resultados de este trabajo fueron presentados en el:

- **50 ° Congreso Mexicano de Química, Santiago de Querétaro, Querétaro, México.**
- **31 Congreso Latinoamericano de Química, CLAQ-2014, Lima, Perú.**

A mi mamá, mi papá y mi hermano

"Un peu de science éloigne de Dieu, beaucoup de science y ramène"

("Un poco de ciencia aleja de Dios, mucha ciencia devuelve a Él")

Louis Pasteur

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Martha Eugenia Albores Velasco por su gran ayuda, consejos y valiosos conocimientos, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por seguirme brindando la oportunidad de poder estudiar en una de las mejores universidades del país y del mundo.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico de la beca de maestría recibida. Número de becario: 338074.

Agradezco a la DGAPA-UNAM por la beca de maestría recibida. Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM “Nueva síntesis de isatinas con actividad biológica” (IN216113).

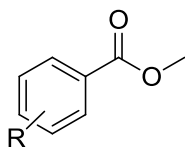
A la USAI por su apoyo en la caracterización de los productos. A la Q. Maricela Gutiérrez por su apoyo en espectroscopia de infrarrojo. A la Q. Alejandrina Acosta y la Q. Irene Aruelo por su apoyo en Resonancia Magnética Nuclear. A la Q. Georgina Duarte y la QFB. Margarita Guzmán por su apoyo en espectrometría de masas.

Al jurado: Dr. Roberto Martínez, Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón, M. en C. Blas Flores Pérez, Dr. Rogelio Jiménez Juárez y Dr. José Luis Arias Téllez; por su revisión y consejos para la mejora de este trabajo.

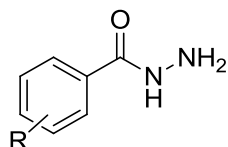
CONTENIDO

ÍNDICE	5
ÍNDICE DE COMPUESTOS	6
ABREVIATURAS Y FORMULAS QUÍMICAS	7
INTRODUCCIÓN	8
ANTECEDENTES	
2.1 Oxindoles	10
2.2 Isocianatos (estructura y reactividad)	17
2.3 Métodos sintéticos para la obtención de isocianatos	
2.3.1 Transposiciones de Curtius, Hofmann y Lossen.	19
2.3.2 Isocianatos a partir de trifosgeno	21
2.4 Hidrólisis de 1,3-ditianos.	23
JUSTIFICACIÓN	27
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	28
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1 Síntesis de fenilisocianatos	29
5.1.1 Transposición de Curtius	30
5.1.2 Fenilisocianato a partir de trifosgeno	31
5.2 Reacción de adición de 1,3-ditianos a fenilisocianatos	32
5.3 Hidrólisis de las 1,3-ditiano-2-(<i>N</i> -fenilcarboxamidas) (5)	34
5.4 Estudio de la ciclación intramolecular de 5a usando Cu(AcO) ₂	36
5.5 Síntesis de 1,3-ditiano-2-alkuil-2-(<i>N</i> -fenilcarboxamidas) (11)	40
5.6 Obtención de las 2-oxo- <i>N</i> -fenilamidas (12)	42
CONCLUSIONES	47
PARTE EXPERIMENTAL	48
BIBLIOGRAFÍA	58
APÉNDICE	62

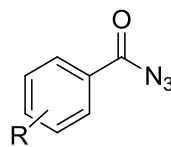
ÍNDICE DE COMPUESTOS



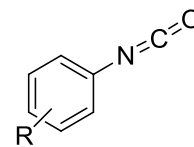
- 1**
a (R=H)
b (R=4-Me)
c (R=3-MeO)
d (R=4-Cl)
e (R=3-Cl)



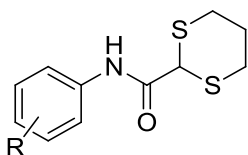
- 2**
a (R=H)
b (R=4-Me)
c (R=3-MeO)
d (R=4-Cl)
e (R=3-Cl)



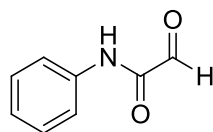
- 3**
a (R=H)
b (R=4-Me)
c (R=3-MeO)
d (R=4-Cl)
e (R=3-Cl)



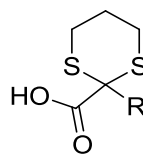
- 4**
a (R=H)
b (R=4-Me)
c (R=3-MeO)
d (R=4-Cl)
e (R=3-Cl)



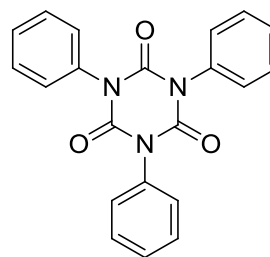
- 5**
a (R=H)
b (R=4-Me)
c (R=3-MeO)



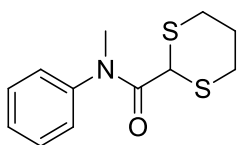
6



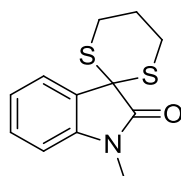
- 7**
a (R=H)
b (R=Me)



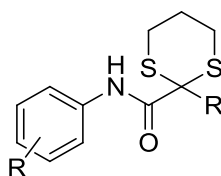
8



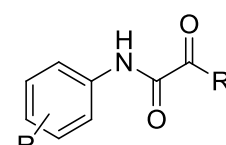
9



10



- 11**
a (R=H, R'=Et)
b (R=4-Me, R'=Et)
c (R=4-Me, R'=Me)
d (R=3-Cl, R'=Me)
e (R=3-NO₂, R'=Bn)



- 12**
a (R=H, R'=Et)
b (R=4-Me, R'=Et)
c (R=4-Me, R'=Me)

ABREVIATURAS Y FÓRMULAS QUÍMICAS

RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno	NaNO₂	Nitrito de sodio
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13	NaOH	Hidróxido de sodio
AgNO₃	Nitrato de plata	nBuLi	Butil litio
Ag₂O	Óxido de plata	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
AIBN	Azobisisobutironitrilo	NCS	<i>N</i> -clorsuccinimida
BF₃(OEt)₂	Boro trifluoroeterato	NEt₂	Dietilamina
BINOL	1,1'-bis-2-naftol	NH₂NH₂	Hidrazina
BOC	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo	O₂	Oxígeno
Bu₃SnH	Hidruro de tetrabutilestaño	SeO₂	Óxido de selenio
CF₃SO₃H	Ácido trifluorometansulfónico	TA	Temperatura ambiente
CH₂Cl₂	Diclorometano	<i>t</i>-BuOOH	<i>ter</i> -butil hidroperóxido
CH₃CN	Acetonitrilo	TFA	Ácido trifluoroacético
Cl	Cloruro	THF	Tetrahidrofurano
cm⁻¹	Número de onda		
Cu(AcO)₂	Acetato de cobre (II)		
CuCl₂	Cloruro de cobre (II)		
Cu(OTf)₂	Triflato de cobre (II)		
DBDMH	Dibromodimetilhidantoina		
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida		
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina		
DMD	Dimetildioxirano		
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida		
DMSO	Dimetilsulfóxido		
eq	Equivalente		
FeCl₃	Tricloruro de hierro (III)		
H₂O	Agua		
H₂SO₄	Ácido sulfúrico		
HCl	Ácido clorhídrico		
Hg	Mercurio		
Hg(AcO)₂	Acetato de mercurio		
HgCl₂	Cloruro de mercurio		
HgO	Oxido de mercurio		
IR	Espectroscopia de infrarrojo		
KOtBu	<i>ter</i> -butóxido de potasio		
<i>m</i>-CPBA	Ácido meta cloroperbenzoico		
m/z	Relación masa-carga		
Me	Metilo		
MeO	Metoxilo		
MeOH	Metanol		

INTRODUCCIÓN

Los oxindoles y las isatinas, heterociclos derivados del indol, se han estudiado ampliamente, debido principalmente a su actividad biológica.

La mayoría de las síntesis descritas para estos compuestos parten de indoles o isatinas. Recientemente se ha implementado el uso de ligantes o catalizadores quirales que emplean metales de transición para llevar a cabo las ciclaciones que dan lugar a oxindoles, sin embargo estas reacciones son específicas a determinado tipo de sustratos o los catalizadores son de difícil adquisición.

En este trabajo se propuso estudiar la posibilidad de obtener isatinas y oxindoles a través de reactivos y materias primas asequibles.

Inicialmente se planteó sintetizar isatinas a través de la hidrólisis de ditianos unidos a *N*-fenilcarboxamidas **5**. Se realizó un estudio de adición del anión de 1,3-ditiano a diferentes fenilisocianatos, sintetizados por el método de Curtius o empleando trifosgeno. Sin embargo, la hidrólisis de los ditianos empleando métodos descritos en la literatura como el uso de sales de Hg hasta agentes halogenantes (NCS, NBS, DBDMH) no resultó como se había planeado; lo que se observó es que estos ditianos no se hidrolizan bajo estas condiciones. Hubo una completa descomposición de la materia prima al usar Hg o AgNO₃. Se logró identificar el ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a** en la mezcla de productos de reacción, debido a la hidrólisis del carbonilo de la amida y no del ditiano.

Trabajos publicados recientemente describen la síntesis de oxindoles partiendo de *N*-fenilcarboxamidas con grupos electroattractores [1], que por tratamiento con oxidantes de cobre (II) y *ter*-butóxido de potasio se puede llevar a cabo una ciclación intramolecular. Sabiendo que en las carboxamidas **5** sintetizadas, los dos azufres del ditiano podrían funcionar como grupos electroattractores, se estudió la posibilidad de ciclarlas utilizando este método.

En un primer intento, se hizo reaccionar la *N*-fenilcarboxamida **5a** con Cu(AcO)₂ (5 % mol), en presencia de oxígeno sin añadir ninguna base, ya que hay descripciones que indican que la base no es necesaria para la reacción [2] [3]. Sin embargo, la reacción no procedió de esta manera. Cuando la reacción se llevó a cabo con 1 equivalente de oxidante, adicionando KOtBu como base, se aisló el trímero del fenilisocianato **8**, producto de la transformación de **5a** en fenilisocianato que se trimerizó.

La alquilación de **5a** con metilo sobre el nitrógeno y su reacción en las condiciones anteriores produjo el oxindol **10**, precursor de isatina en 42 % de rendimiento.

Se planteó entonces la posibilidad de obtener oxindoles utilizando las *N*-fenilcarboxamidas **5** alquilándolas en la posición 2 del ditiano, para obtener 1,3-ditiano-2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11**. Esto se logró a través de una reacción de adición del anión de 1,3-ditiano a diferentes fenilisocianatos, la formación de un segundo anión del ditiano en el mismo matraz de reacción y la sustitución nucleofílica con diferentes haluros de alquilo condujo a cinco diferentes carboxamidas **11**. La reacción de hidrólisis del ditiano en este caso fue exitosa en algunas de las carboxamidas **11**, aunque con bajos rendimientos. Estas 2-oxo-*N*-fenilamidas **12** se han sintetizado anteriormente a partir de anilinas y diferentes ácidos alquil o fenil glioxílicos.

Existen trabajos que describen la conversión de 2-oxo-*N*-fenilamidas **12** a oxindoles a través de ciclaciones intramoleculares, utilizando súper ácidos orgánicos como ácido trifluorometansulfónico [4] o ácido trifluoroacético [5]. En este trabajo se presenta una nueva ruta sintética para la obtención de 2-oxo-*N*-fenilamidas **12**, intermediarios en la síntesis de oxindoles.

ANTECEDENTES

2.1 Oxindoles.

Los oxindoles son compuestos orgánicos aromáticos que se encuentran en fluidos o tejidos del cuerpo de mamíferos y en productos naturales.

La estructura del oxindol contiene un anillo aromático fusionado con un heterociclo de cinco miembros, que contiene un átomo de nitrógeno y un carbonilo en posición 2. (Figura 1)

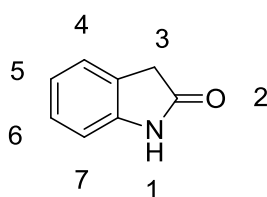


Figura 1. Estructura general de un oxindol.

Los oxindoles se pueden clasificar en tres tipos, cada uno de ellos varía con el tipo de sustituyente en la posición 3, algunos de ellos se conocen como espirooxindoles, 3-alquenil oxindoles y 3-hidroxi oxindoles. (Figura 2)

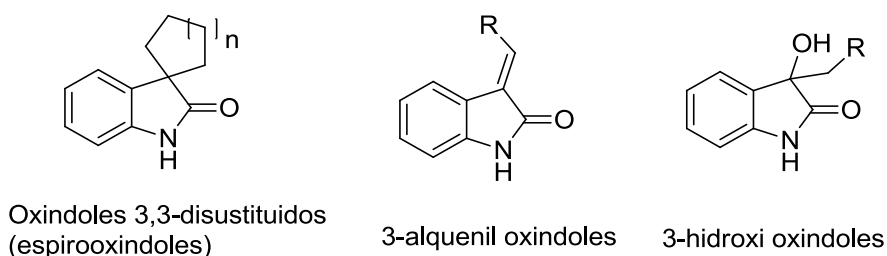


Figura 2. Estructura general de oxindoles 3,3-disustituídos, 3-alquenil oxindoles y 3-hidroxi oxindoles.

Debido a que estos compuestos se pueden emplear como antivirales, antibacteriales, anticancerígenos, antiinflamatorios, antihipertensivos y anticonvulsivos [6], su estudio en síntesis orgánica ha tomado gran importancia.

Los oxindoles 3,3-disustituídos se encuentran en la estructura química de diversos alcaloides. Se caracterizan principalmente por tener un centro quiral en la posición tres del oxindol; por ejemplo, los compuestos I-III son alcaloides que se han aislado de las familias *Apocyanaceae* y *Rubiaceae* [7]. En estos compuestos un anillo de pirrolidina se une a través de un estereocentro a la posición 3 del oxindol. (Figura 3)

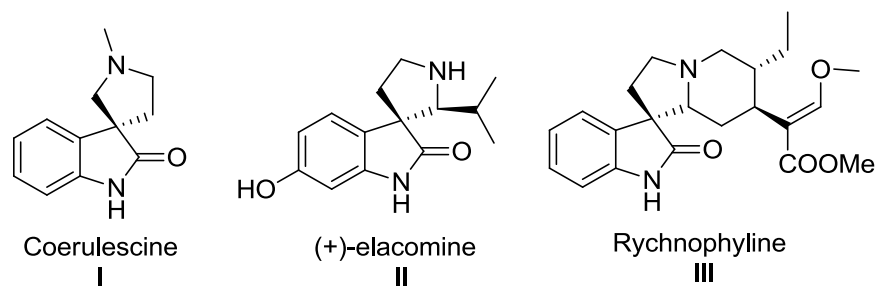


Figura 3. Alcaloides que contienen el fragmento de un oxindol 3,3-disustituído.

También existen oxindoles disustituídos en la posición 3, que no son compuestos espiro. Tal es el caso del compuesto IV, que en la industria farmacéutica es usado como anticancerígeno [7]. El oxindol V que tiene una aril sulfonamida como sustituyente se ha probado como antiproliferativo. El estudio de la relación entre la estructura de estas moléculas y su reactividad ha generado compuestos similares que poseen actividad contra células cancerígenas de pulmón [6]. (Figura 4)

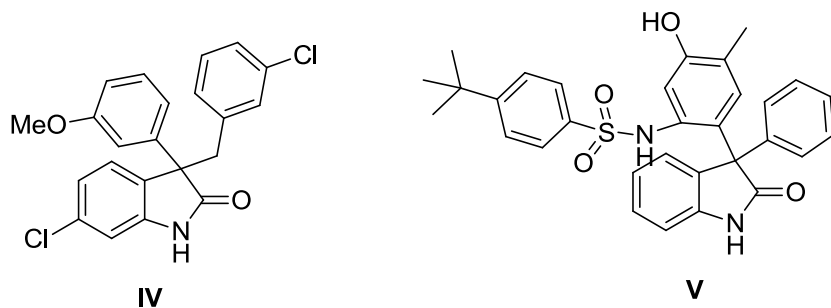


Figura 4. Oxindoles 3,3-disustituídos con actividad anticancerígena.

Los 3-alquenil oxindoles son compuestos que presentan una doble ligadura en la posición tres. El primer 3-alquenil oxindol aislado en el año de 1978 de los rizomas de *Cimicifuga dahurica*, una planta usada en la medicina tradicional china conocida por sus propiedades antipiréticas, fue la 3-(3-metil-2-butenildien)-indolin-2-ona **VI** [8] y el anticancerígeno (sunitinib, SU11248) **VII**, descubierto por Sugen y comercializado por la empresa farmacéutica Pfizer, se prescribe para el tratamiento de carcinoma de células renales, tumores gastrointestinales y aún está en estudio para el tratamiento de otros tumores [9]. (Figura 5)

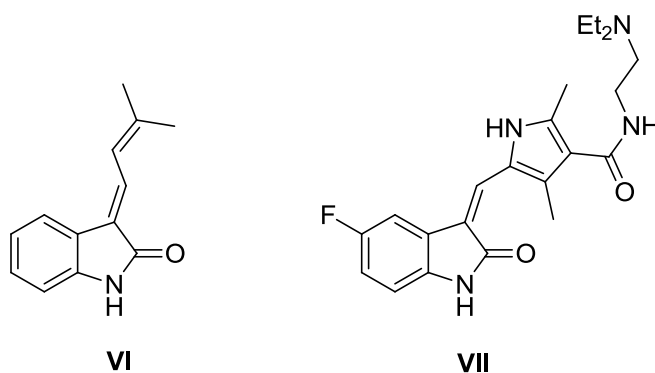


Figura 5. 3-alquenil oxindoles con actividad biológica.

También los 3-hidroxi oxindoles poseen actividad biológica, muchos de ellos se han aislado de fuentes naturales, por ejemplo el oxindol **VIII** se ha aislado de *Hibiscus moscheutos* [10] y el flustramino B **IX** se aisló de briozoos marinos de *Flustra foliacea* [11]. (Figura 6)

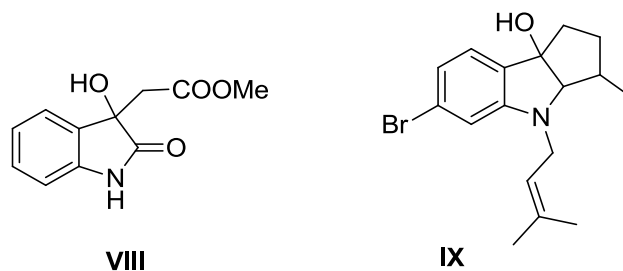
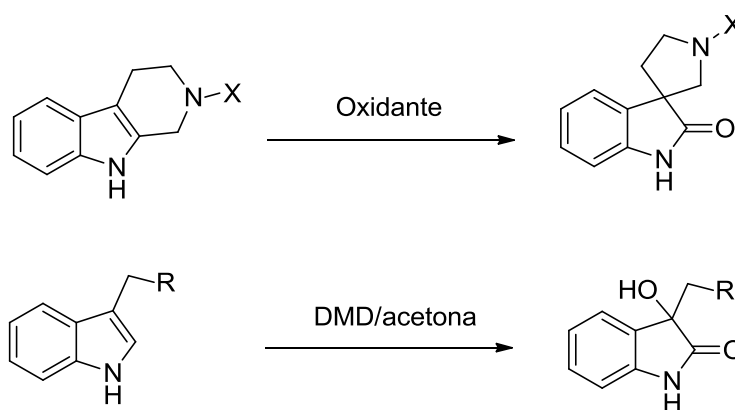


Figura 6. 3-hidroxi oxindoles aislados de fuentes naturales.

La síntesis de estos compuestos por lo general es un reto, debido al carbono quiral que debe generarse durante la síntesis. La gran mayoría de las síntesis descritas usan como materia prima indoles 3-monosustituidos, isatinas u oxindoles 3-monosustituidos.

Los espirooxindoles y 3-hidroxi oxindoles se sintetizan usando oxidantes. En el caso de espiro oxindoles, los oxidantes que se han descrito son *N*-halosuccinimidas, tungstato de sodio, tetraacetato de plomo o tetraóxido de plomo. Todos estos reactivos utilizan como materia prima un tetrahidro-β-carbolinol, el cual se oxida al espiro (pirrolidin-3,3-oxindol) [12]. (Esquema 1)

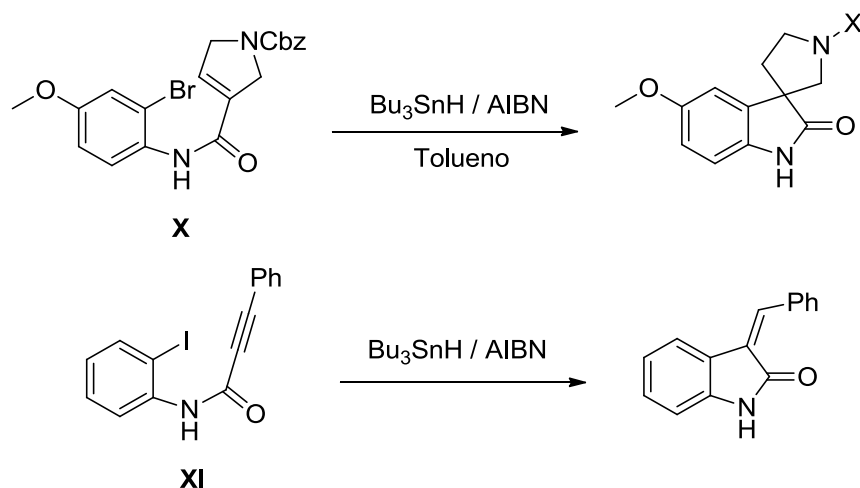


Esquema 1. Síntesis de oxindoles usando agentes oxidantes.

Para la obtención de 3-hidroxi oxindoles se han usado reactivos como *m*-CPBA, H₂O₂, *t*-BuOOH, NBS/SeO₂ y más recientemente dimetildioxirano (DMD) [13]. (Esquema 1)

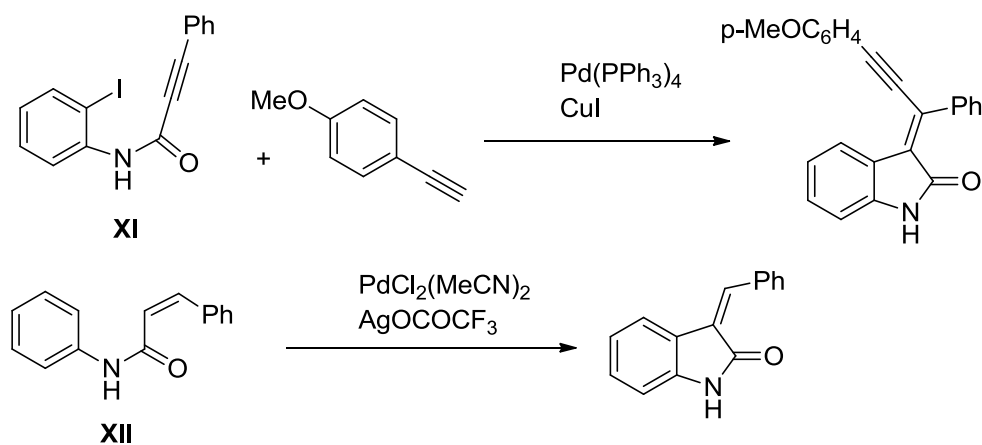
Otros métodos incluyen la formación de enlaces C-C a través de reacciones por radicales libres. Un ejemplo es el uso del compuesto **X**, el cual se prepara a partir de 4-bromometoxianilina y el correspondiente derivado del éster glicílico, que se hace reaccionar utilizando hidruro de tributil estaño y AIBN como iniciador de la reacción [14]. (Esquema 2)

Este mismo método se usa para la obtención de 3-alquenil oxindoles; para ello se hace uso de arilpropionamidas halogenadas **XI**, las cuales reaccionan con hidruro de tributil estaño [15]. Existen también trabajos [16] sobre la activación de enlaces C-H utilizando catalizadores de paladio para aumentar los rendimientos del correspondiente 3-alquenil oxindol, como es el caso del trabajo realizado por Nagasawa [17], quien obtuvo 3-alquenil oxindoles a través de una reacción de Heck usando *N*-acriloilanilinas **XII**. (Esquema 3)

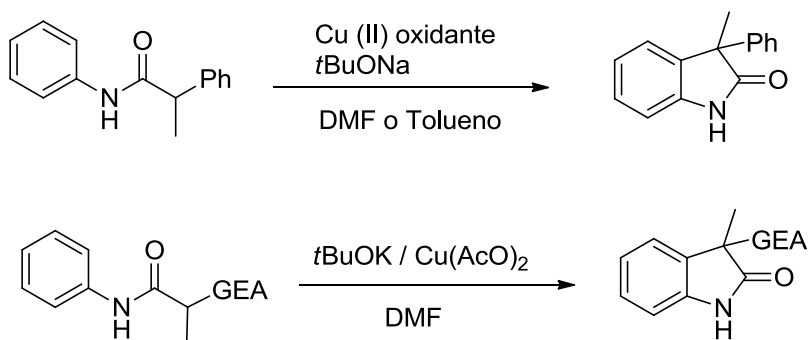


Esquema 2. Síntesis de oxindoles por radicales libres.

Otros trabajos muestran que es posible obtener oxindoles 3,3-disustituídos, activando enlaces C-H de arilos sin el uso de catalizadores de paladio. Xia Jia y colaboradores [18] mostraron que la ciclación de *N*-fenilcarboxamidas puede llevarse a cabo usando diferentes oxidantes como CuCl_2 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, Ag_2O o FeCl_3 en disolventes de alto punto de ebullición, como tolueno o DMF. Complementando este trabajo, Perry y Taylor [1] usaron *N*-fenilcarboxamidas con grupos electroattractores en α al carbonilo y las trataron con *ter*-butóxido de potasio (KOtBu), en presencia de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante en DMF. Con estas condiciones se obtuvieron oxindoles 3,3-disustituídos en buenos rendimientos. (Esquema 4)

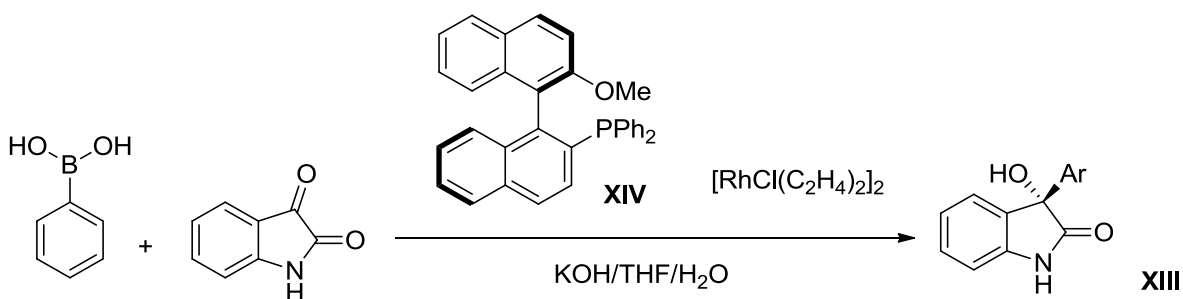


Esquema 3. Síntesis de alquenil oxindoles por activación de enlaces C-C y C-H.



Esquema 4. Síntesis de oxindoles 3,3-disustituidos por activación de enlaces C-H y Ar-H.

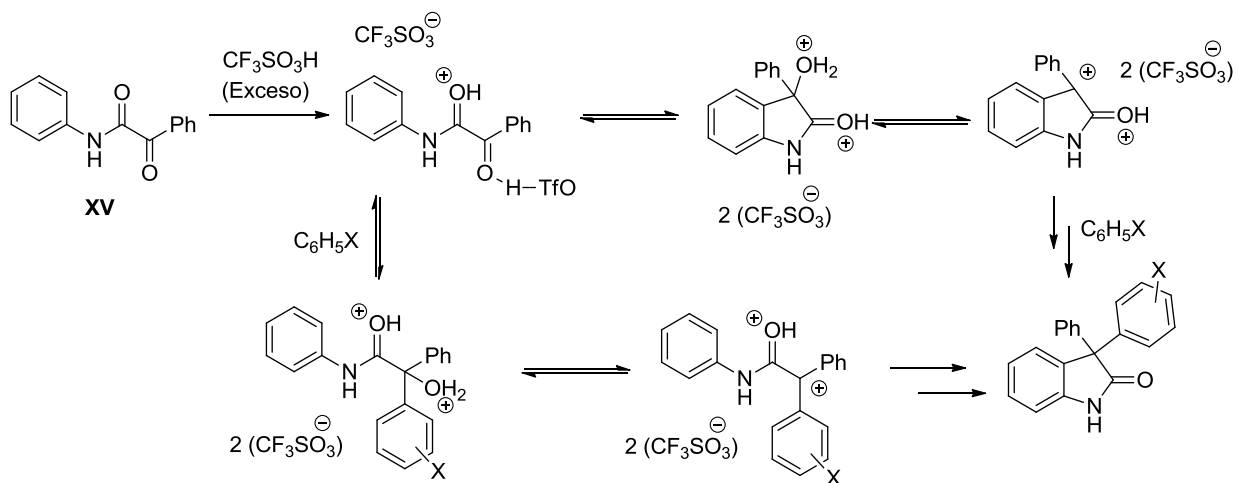
Recientemente se ha hecho uso de síntesis asimétrica para la obtención de este tipo de oxindoles. La gran mayoría de estas síntesis comprende el uso de ligantes quirales como derivados de prolina o derivados de BINOL usando principalmente como sustratos isatinas [7]. Por ejemplo, en el año 2006, Hayashi [19] publicó el primer ejemplo de adición de ácidos aril borónicos y de ácidos alquenal borónicos a isatinas para producir 3-aryl-3-hidroxi-2-oxindoles **XIII**, con un rendimiento del 93 % *ee* usando (*R*)-Meo-mop **XIV** y un catalizador derivado de rodio. (Esquema 5)



Esquema 5. Síntesis de 3-aryl-3-hidroxi-2-oxindoles mediante catálisis asimétrica.

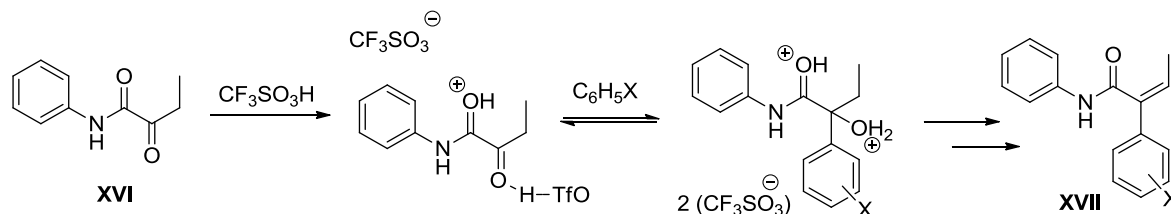
También se ha estudiado la síntesis de oxindoles a partir de 2-oxo-*N*-feniamidas **XV** y **XVI**, a través de una reacción intramolecular de Friedel-Crafts generalmente en medios súper ácidos. En los años 70's se reportaron este tipo de reacciones utilizando ácidos minerales como HCl [20] y H₂SO₄ [21], pero recientemente se han usado súper ácidos orgánicos como catalizadores, por ejemplo, Sai y colaboradores [4] realizaron esta reacción utilizando ácido triflico y adicionando un grupo arilo mono sustituido como nucleófilo para

obtener 3,3-diaril oxindoles. El mecanismo de la reacción procede a través de la protonación de ambos oxígenos de los carbonilos y puede haber dos posibilidades para la ciclación: que primero ocurra una sustitución electrofílica aromática intramolecular del arilo al carbonilo de la cetona, generándose un carbocatión terciario, el cual reacciona con el arilo vía una sustitución electrofílica aromática intermolecular. La segunda posibilidad es que ocurra primero una sustitución electrofílica aromática intermolecular, entonces el alcohol terciario generado conduce a un carbocatión y ocurre una sustitución electrofílica aromática intermolecular. (Esquema 6)



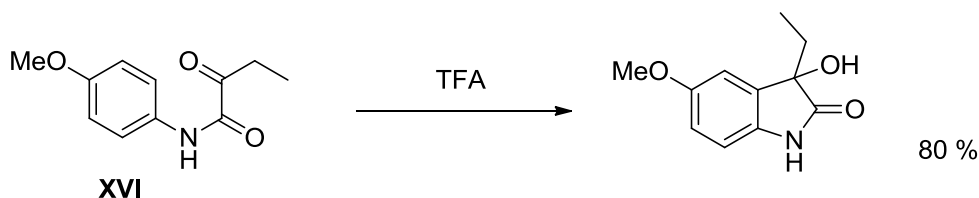
Esquema 6. Mecanismo de reacción para la obtención de 3,3-diaril oxindoles usando ácido trifílico.

El uso de 2-oxo-N-fenilalquilamidas, como **XVI** en este método, genera principalmente compuestos α,β -insaturados **XVII**, debido a que la reacción de eliminación del grupo OH generado compite con la reacción de sustitución nucleofílica. (Esquema 7)



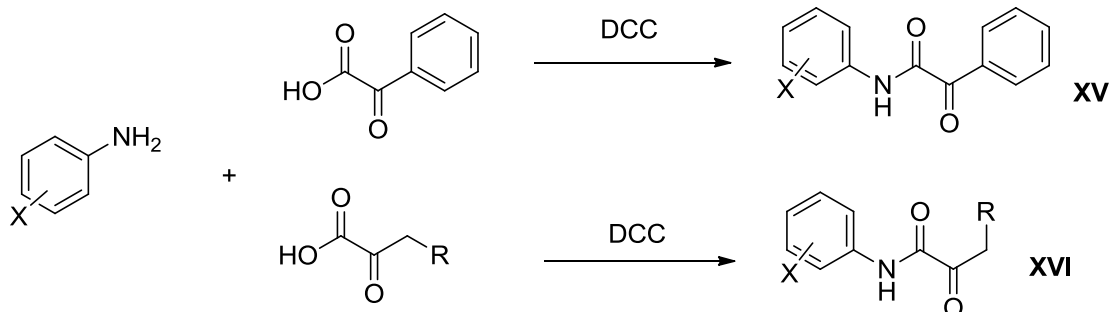
Esquema 7. Obtención de α,β -cetoamidas insaturadas **XVII**.

En el trabajo de Gorkhovik [5] se describe la obtención de 3-hidroxi oxindoles a partir de 2-oxo-*N*-fenilalquilamidas **XVI** usando ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y en un tiempo promedio de seis horas, obteniéndose los oxindoles en rendimientos mayores del 60 %. (Esquema 8)



Esquema 8. Ciclación de 2-oxo-*N*-fenilalquilamidas usando ácido trifluoroacético.

Las 2-oxo-*N*-fenilalquil o arilamidas **XV** o **XVI** se obtienen generalmente de una reacción de adición de la correspondiente anilina al ácido fenilglioxílico o ácido alquilglioxílico, usando DCC como promotor en la reacción de adición [22] [23]. (Esquema 9)



Esquema 9. Síntesis más recurrida para la obtención de 2-oxo-*N*-fenilamidas.

2.2 Isocianatos (estructura y reactividad).

Los isocianatos son compuestos importantes, debido a su amplio uso en productos industriales, principalmente para su aplicación en la síntesis de polímeros (poliuretanos), herbicidas, productos farmacéuticos, etc [24].

Estos compuestos tienen una estructura general $R-N=C=O$, la cual ha sido estudiada desde 1885 y gran parte de la información sobre estos compuestos se ha descrito desde 1900.

Un análisis cualitativo de los isocianatos, a través de orbitales moleculares, muestra que la densidad de electrones es mayor sobre el átomo de oxígeno y menor sobre el átomo de carbono [25].

Debido a la carga positiva en el átomo de carbono, los isocianatos reaccionan fácilmente con nucleófilos. Una de las reacciones más comunes en los isocianatos es la hidrólisis, en donde el primer producto obtenido es una amina y si aún existe isocianato, el producto final es una urea. (Esquema 10)

La adición de haluros de hidrógeno (HCl, HBr, HI) genera haluros de carbamilo. Estos compuestos generalmente son estables a temperatura ambiente, sin embargo pueden disociarse al isocianato y al ácido a temperaturas mayores de 100 °C.

Por otro lado, los compuestos que contienen un enlace N-H, pueden reaccionar con isocianatos. El caso más conocido es la adición de aminas para formar ureas. También las amidas reaccionan para formar acil ureas y las ureas para formar biurets. Las hidroxilaminas reaccionan con dos equivalentes de isocianato, pero se puede hacer que sólo reaccionen con un solo equivalente si se adiciona lentamente el isocianato a una disolución de hidroxilamina a 0°C [26]. Otros compuestos con nitrógeno que también reaccionan con isocianatos son las hidrazinas, las amidinas, las nitroaminas y los diazoamino compuestos.

Compuestos que contienen grupos OH reaccionan con isocianatos. Por ejemplo, todos los alcoholes primarios, secundarios y terciarios reaccionan para dar carbamatos. Los fenoles solo reaccionan en presencia de $AlCl_3$. Los ácidos carboxílicos reaccionan para dar anhídridos los cuales rápidamente se descomponen en amidas [26].

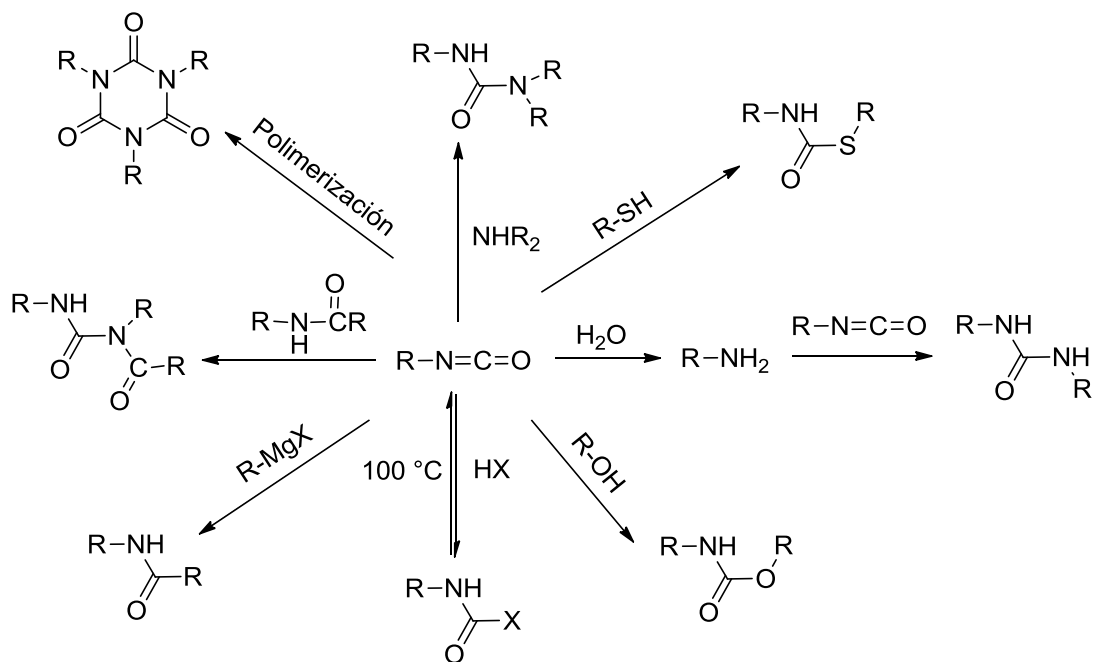
Se sabe que los compuestos de azufre reaccionan de la misma manera que los compuestos con oxígeno.

En cuanto a la velocidad de reacción de estos nucleófilos hacia isocianatos, se ha observado que los compuestos nitrogenados, en especial las aminas secundarias, reaccionan mucho más rápido que los alcoholes [26].

La adición de carbaniones a isocianatos está menos estudiada, pero se sabe que diferentes reactivos de Grignard al reaccionar con isocianatos generan amidas.

Otro tipo de reacciones que son muy frecuentes en los isocianatos son las polimerizaciones. Por ejemplo, fenilisocianatos en presencia de trifenilfosfina forman preferentemente el dímero y el etilisocianato, bajo las mismas condiciones, forma el trímero. También se han estudiado una gran cantidad de catalizadores para la formación

de trímeros de alquil o fenilisocyanatos como acetato de calcio, carbonato de sodio, trietilamina o ácido oxálico. Algunos trímeros pueden regenerarse al isocianato si se calientan a temperaturas altas, pero en otros casos el calentamiento puede favorecer la formación del trímero.



Esquema 10. Principales reacciones de adición a isocyanatos.

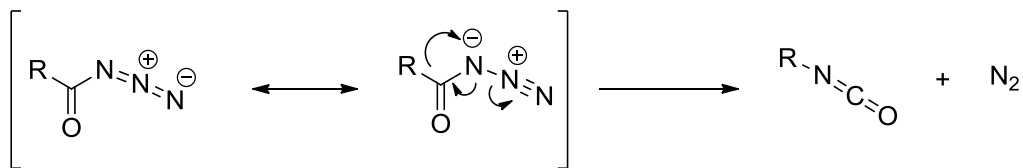
2.3 Métodos sintéticos para la obtención de isocyanatos.

2.3.1 Transposiciones de Curtius, Hofmann y Lossen.

Las reacciones de transposición son muy recurrentes en la síntesis de isocyanatos. Una de las más empleadas es la de Curtius que usa azidas de benzoilo, las cuales mediante una termólisis libera nitrógeno molecular y al mismo tiempo ocurre la transposición [1,2] del sustituyente unido al grupo carbonilo [27]. Este proceso ocurre a través de la formación de un nitreno. (Esquema 11)

Se aísla el isocianato si el compuesto obtenido es inerte al disolvente que se utiliza para la reacción, sin embargo, muy frecuentemente los isocyanatos no se pueden aislar y se utilizan *in situ*, principalmente debido a su alta reactividad ante nucleófilos. Uno de los nucleófilos más comunes es el agua; reacción que produce inicialmente un ácido

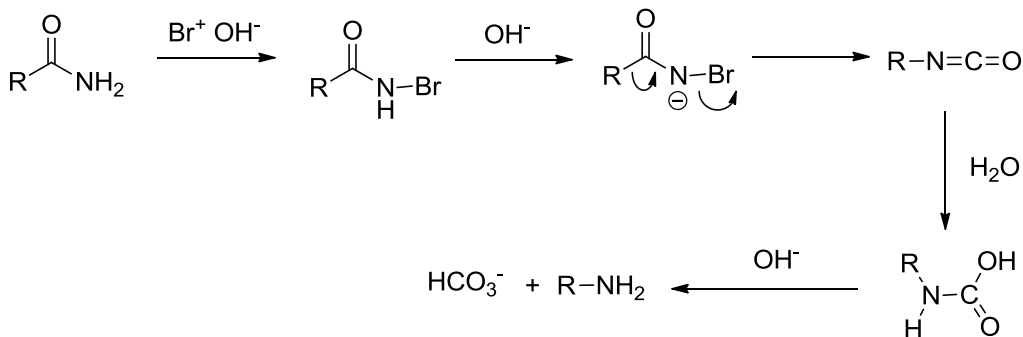
carbámico inestable que termina degradándose a una amina. Por lo tanto, este método representa una buena manera de obtener anilinas a partir de azidas de benzoilo.



Esquema 11. Mecanismo de la transposición de Curtius.

La reacción de transposición se lleva a cabo en condiciones de calentamiento, frecuentemente en disolventes con puntos de ebullición mayores a 80 °C. La transposición de azidas de benzoilo en ausencia de disolvente es peligrosa, sin embargo hay trabajos de algunas síntesis exitosas [28].

La descomposición de las azidas disminuye en el siguiente orden: alquil y aril azidas > azidoformatos y sulfonil azidas > acil azidas [28]. La diferencia en la reactividad se puede explicar en términos de estabilización por resonancia en la molécula. Además el orden del enlace (N-N₂) que se rompe es similar a un doble enlace, este carácter se reduce mediante la introducción de un grupo acilo, éster o sulfonilo en conjugación con el grupo triazo.



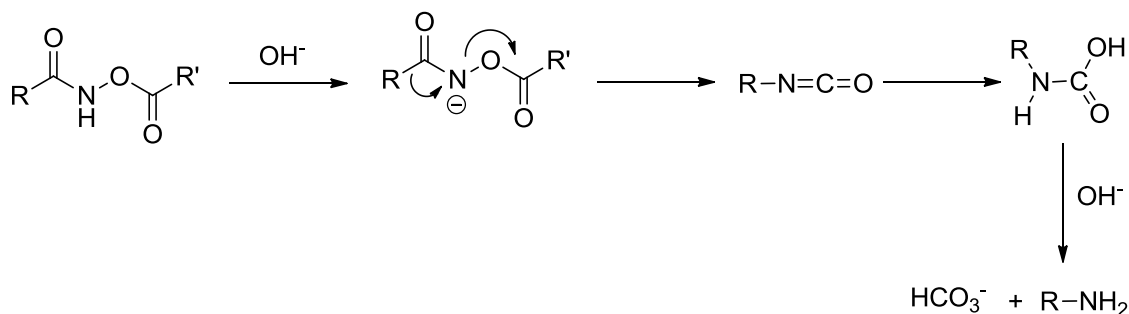
Esquema 12. Mecanismo de la transposición de Hoffman.

En la transposición de Hoffman, se convierte una amida primaria a un isocianato por el uso de hipobromito de sodio en una disolución alcalina, el isocianato no se aísla,

obteniéndose como producto principal de la reacción una amina primaria [29]. (Esquema 12)

El mecanismo de la reacción procede a través de la formación de una *N*-bromo amida, formada entre el hipobromito de sodio y la amida, que se desprotona con NaOH para dar una especie aniónica. El desprendimiento de bromuro al mismo tiempo que migra la especie carbonada al nitrógeno forma el isocianato. Hasta ahora varios estudios sugieren que el mecanismo es concertado [30].

En la reacción de Lossen, un derivado de ácido hidroxámico se trata con una base fuerte y mediante la migración de un grupo R se obtiene el isocianato [31]. Generalmente en estas condiciones básicas, se obtiene una amina primaria como producto principal de la reacción. (Esquema 13)



Esquema 13. Mecanismo de la transposición de Lossen.

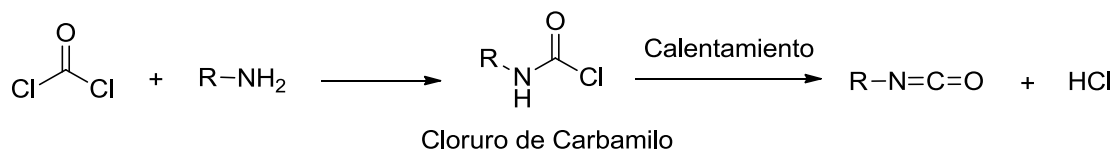
Los ácidos hidroxámicos sin sustituyentes en el oxígeno no reaccionan [32], es necesario tener un grupo aceptor de electrones para favorecer la reacción, por ejemplo un grupo acilo.

Brownstein y colaboradores [33] hicieron reaccionar ácidos hidroxámicos con anhídrido acético o cloruro de acetilo calentando 5 minutos entre 150 y 250 °C en atmósfera inerte. Mukaiyama [34], formó acetoacetatos a partir de ácidos hidroxámicos y dicetenas, los cuales se transformaron en isocianatos a temperaturas aproximadamente a 400 °C.

2.3.2 Isocianatos a partir de trifosgeno.

El fosgeno se utilizó inicialmente a nivel industrial para la preparación de isocianatos, pero ahora se usa para obtener estos compuestos en el laboratorio.

Hentschel mostró en 1894 [35], que un isocianato puede obtenerse a través de fosgeno y una amina. Esta reacción fue modificada por Gattermann y Schmidt [36] al hacer reaccionar cloruro de metilamonio con fosgeno a 250 °C para obtener cloruro de metilcarbamilo, el cual se descompuso durante el calentamiento para dar metilisocianato. Se han utilizado diferentes disolventes (acetato de etilo, tolueno y *o*-diclorobenceno) con los cuales se han obtenido buenos rendimientos. El *p*-nitro fenilisocianato se sintetiza por este método en rendimientos del 85-95 % [37]. No se han logrado sintetizar isocianatos de bajo peso molecular, debido a que se favorece la formación de urea.



Esquema 14. Uso de fosgeno para la síntesis de isocianatos.

Para obtener isocianatos de bajo peso molecular y bajo punto de ebullición, se han tratado cloruros de carbamilo con aminas terciarias a 275 °C [26], pero al destilar el isocianato junto con vapores de ácido clorhídrico y al disminuir la temperatura, se favorece de nuevo la formación del cloruro de carbamilo.

Debido a las restricciones a la industria por el uso de fosgeno, compuesto altamente tóxico, así como a la gran cantidad de ácido clorhídrico que se desprende durante la reacción; en las últimas décadas ha crecido el interés por buscar alternativas al uso de fosgeno para la síntesis de isocianatos, tanto a nivel industrial como a nivel laboratorio. El trifosgeno [bis(triclorometil)carbonato o BTC], es una alternativa al fosgeno en la síntesis de isocianatos.

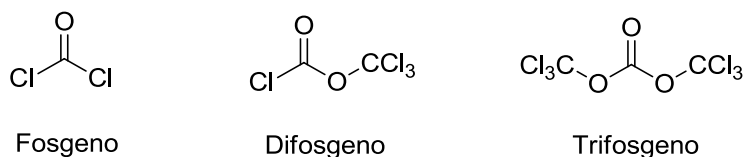
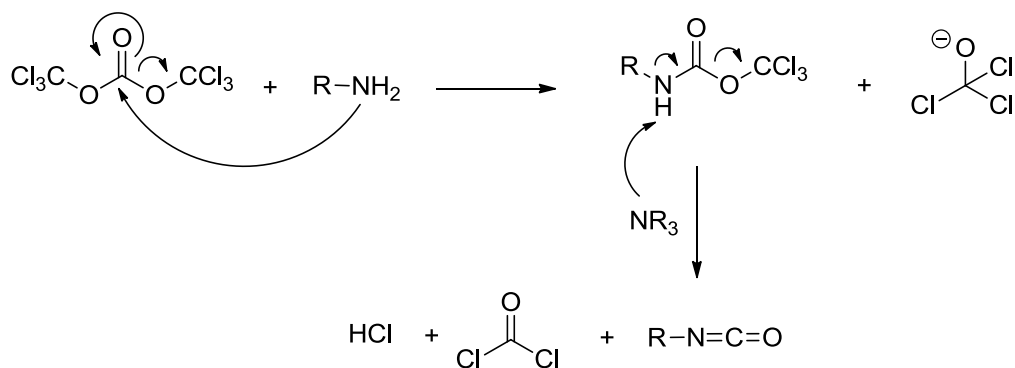


Figura 7. Fosgeno y sus equivalentes químicos (difosgeno y trifosgeno).

La preparación de trifosgeno se remonta al año de 1800 por el químico Councler [38], pero sólo recientemente se ha utilizado como reactivo en la síntesis de isocianatos. El trifosgeno es un sólido cristalino de punto de fusión de 80 °C y punto de ebullición de 206 °C [39]; además de su alta estabilidad lo hace mucho más fácil de manejar, almacenar y transportar, en comparación con sus equivalentes químicos el fosgeno o difosgeno [40]. (Figura 7)

La síntesis de isocianatos usando trifosgeno se ha llevado a cabo, con o sin la presencia de una amina como base; generalmente la presencia de esta amina complica el proceso de separación y disminuye la eficiencia de la misma [41]. En ocasiones, la propia amina funciona como catalizador de la reacción, removiendo el HCl que se forma durante la reacción [41].



Esquema 15. Mecanismo de reacción para la obtención de isocianatos usando trifosgeno.

El mecanismo de la reacción procede a través de la adición nucleofílica de la anilina al carbonilo del trifosgeno; se libera un equivalente de fosgeno y un equivalente de ácido clorhídrico. El producto obtenido reacciona con una amina terciaria y se elimina otro equivalente de fosgeno y ácido clorhídrico; obteniéndose finalmente el isocianato. (Esquema 15)

2.4 Hidrólisis de 1,3-ditianos.

La inversión de la polaridad en los grupos carbonílicos, también denominada “*umpolung*” [42], puede hacerse a través de los S-S-acetales, como los 1,3-ditianos. Es posible realizar diferentes transformaciones en 1,3-ditianos como adición a electrófilos, protección y

desprotección del grupo carbonilo o activación y/o desactivación de metilenos α al carbonilo. (Figura 8)

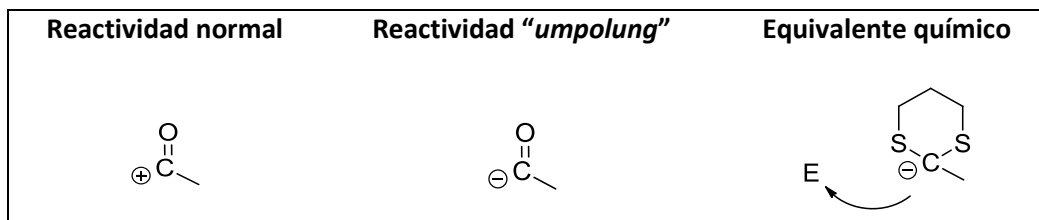
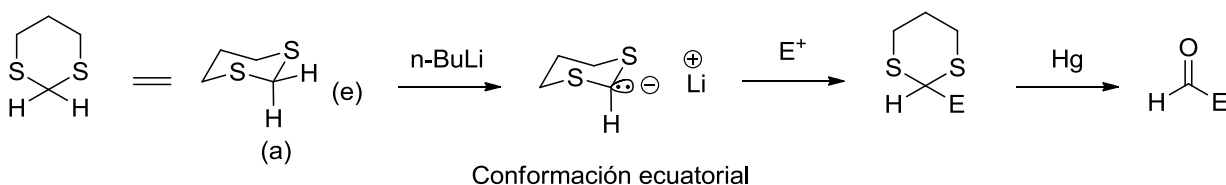


Figura 8. Inversión de la polaridad "umpolung" en un carbonilo.

Los 1,3-ditianos se tratan usualmente con *n*-BuLi en THF a temperaturas entre $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, para generar el anión que posteriormente es tratado con un electrófilo. El origen de la acidez de los hidrógenos adyacentes a los átomos de azufre ha sido objeto de varias investigaciones, la gran mayoría de ellas concluye que los orbitales *d* del azufre no son la razón de la acidez; sino la gran polarizabilidad que el azufre ejerce sobre el enlace C-S [43].

Otro aspecto importante que se ha estudiado en los ditianos es la preferencia de la abstracción del hidrógeno ecuatorial y la estabilidad termodinámica de este anión [44]. (Esquema 16)



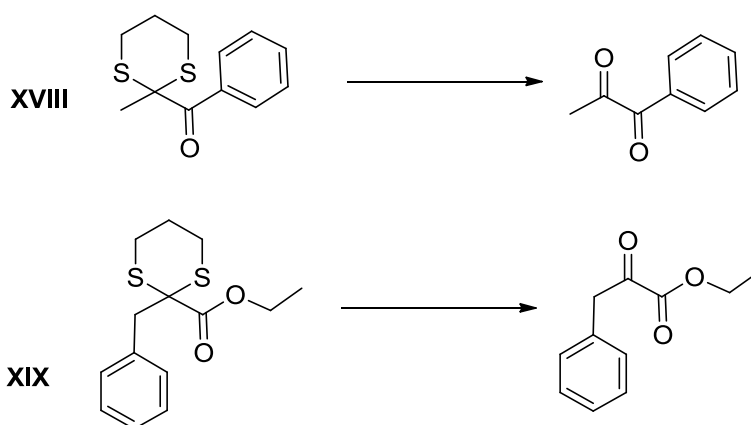
Esquema 16. Formación del anión e hidrólisis de ditianos.

Se han descrito una gran cantidad de electrófilos que pueden reaccionar con el anión de 1,3-ditianos, entre los que destacan haluros de alquilo, epóxidos, aldehídos o cetonas, derivados de ácidos carboxílicos, entre otros más [42].

El grupo ditiano se elimina mediante una reacción de hidrólisis, generalmente usando sales de Hg (II) que han demostrado ser eficientes. Por ejemplo, el HgCl_2 forma un complejo soluble que puede hidrolizar los ditianos en buenos rendimientos cuando se calientan en una disolución acuosa con un disolvente orgánico polar como metanol,

etanol, etilenglicol, tetrahidrofurano, acetona o acetonitrilo, entre 60 y 90 °C, de 1 a 8 horas. También se utilizan bases como carbonato de calcio o carbonato de cadmio con el fin de neutralizar el ácido clorhídrico formado durante la reacción. Además, se han usado ácidos de Lewis como acetato de mercurio, óxido de mercurio con eterato de trifluoruro de boro o nitrato de plata, para promover la hidrólisis de derivados de 1,3-ditianos [45].

En la literatura se han descrito una gran variedad de reacciones para la obtención de cetonas por estos métodos. Sin embargo la síntesis de dicetonas a partir de ditianos no es fácil. Por ejemplo, los ditianos **XVIII** y **XIX** son relativamente resistentes a la hidrólisis con cloruro de mercurio o acetato de mercurio, obteniéndose rendimientos no mayores del 40 %, incluso con un prolongado tiempo de reacción [45]. (Esquema 17)



Esquema 17. Hidrólisis de 2-acil-1,3-ditianos.

El ditiano **XVIII** no reacciona con $\text{HgO}/\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ para dar fenilglicoxal, sino que se obtiene el ácido benzoico en 73 % de rendimiento. Por otro lado, el acetato de mercurio en disolución acuosa de ácido acético se ha utilizado para hidrolizar el compuesto **XIX**, obteniéndose el α-cetoéster en 40 % de rendimiento.

Una alternativa al empleo de estos compuestos es el uso de halógenos como bromo [46], cloro [47] o yodo [48], para llevar a cabo una hidrólisis oxidativa. Los α-acilditioacetales se pueden hidrolizar a α-cetoaldehídos utilizando 2 moles de bromo en una mezcla de ácido clorhídrico/ácido acético para obtener el carbonilo en rendimientos del 75-90 %. Este método es muy útil en la hidrólisis de ditioacetales de azúcares [49]. Aplicando este método en los casos de **XVIII** y **XIX**, los rendimientos que se han obtenido son muy bajos, incluso usando de 2 a 4 moles de bromo [45].

Una alternativa al método anterior es el uso de NBS o NCS en metanol anhídrido, los sulfuros en el ditiano se oxidan a sulfóxidos; la ruptura del enlace C-S es más fácil si se utilizan un exceso de NBS o NCS. Esta última observación sugiere que el uso de N-halosuccinimidas para la hidrólisis de 1,3-ditianos, requiere de algún otro agente que ayude en la ruptura de los enlaces C-S.

Utilizando NCS o NBS en presencia de nitrato de plata el compuesto **XVIII** se ha hidrolizado a la α -diona [45]. En esta reacción el ditiano se adiciona a la disolución de agua/acetoneitrilo al 80% conteniendo nitrato de plata y la N-halosuccinimida. Los rendimientos de la correspondiente α -diona siguen siendo bajos, incluso nulos, cuando sólo se utiliza un mol de la N-halosuccinimida. Un exceso de la N-halosuccinimida (6 moles), la disminución de la temperatura, entre $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y un exceso de nitrato de plata hasta 4 moles, fueron efectivos para la hidrólisis de **XVIII** [45] [50].

También se ha probado realizar esta reacción utilizando bases compatibles con el ion plata y la N-halosuccinimida, con el fin de disminuir la acidez de la reacción. El compuesto **XVIII** se hidrolizó usando NBS en presencia de trietilamina, acetato de potasio o acetato de sodio; en este caso el ditiano se consumió completamente pero la α -diona se obtuvo en bajos rendimientos. El uso de piridina aumentó ligeramente el rendimiento de la reacción.

Las piridinas estéricamente impedidas tienen un ligero efecto sobre la velocidad de la reacción, porque forman complejos con el ion plata, disminuyendo así su concentración [45]. Por ejemplo, el compuesto **XIX** se hidroliza en buenos rendimientos usando 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina.

Existe una gran variedad de métodos para realizar la hidrólisis de 1,3-ditianos, que incluso funcionan bien para diferentes ditianos a 2-acil-1,3-ditianos. Tal es el caso del método descrito por Firouzabadi [51], quien hace uso de sílice, cloruro de tionilo y DMSO como catalizador dentro de un sistema homogéneo en diclorometano anhidro, donde obtienen fácilmente aril cetonas o aril aldehídos. También el uso de peróxido de hidrógeno al 30 % y yoduro de amonio como catalizador, permite obtener las aril cetonas [52].

Otros oxidantes como ácido monoperftálico [53] o 1-clorobenzotriazol [54] generan disulfóxidos, que generalmente no se aíslan y se descomponen a la correspondiente cetona con bases como hidróxido de sodio o etóxido de sodio.

La cloroamina T (*N*-cloro-*p*-toluensulfonamida de sodio) también se ha descrito como un reactivo novedoso para la hidrólisis de ditianos a cetonas. Esta reacción se lleva a cabo en metanol acuoso y requiere de un corto tiempo [55]. Otros métodos incluyen el uso de sales como nitrato de hierro en gel de sílice y hexano como disolvente para obtener dialquil cetonas [56].

JUSTIFICACIÓN

La síntesis de oxindoles es importante ya que son compuestos orgánicos con amplia actividad biológica. Muchos de ellos se emplean como medicamentos, antivirales, antibacteriales, anticancerígenos, antiinflamatorios, antihipertensivos y anticonvulsivos.

Las rutas de síntesis que permiten la obtención de estos compuestos emplean derivados de índoles o isatinas como materias primas y se funcionalizan en la posición tres del heterociclo, mediante reacciones con metales de transición, en presencia de ligantes o bien empleando catalizadores quirales, sin embargo, el uso de dichas reacciones sólo es eficiente para algunos sustratos. Las pocas rutas de síntesis para la obtención de oxindoles que no utilizan metales de transición tales como ciclaciones en medios súper ácidos [4] u oxidantes de cobre (II) [1] se llevan a cabo fácilmente. Estas reacciones parten de 2-oxo-*N*-fenilamidas o *N*-fenilcarboxamidas sustituidas con grupo electroattractores que se sintetizan a través de anilinas y ácidos alquil o fenil glioxílicos.

En este trabajo se propone estudiar la síntesis de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) y 2-oxo-*N*-fenilamidas a través de una nueva ruta de síntesis, a partir de fenilisocianatos y 1,3-ditianos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

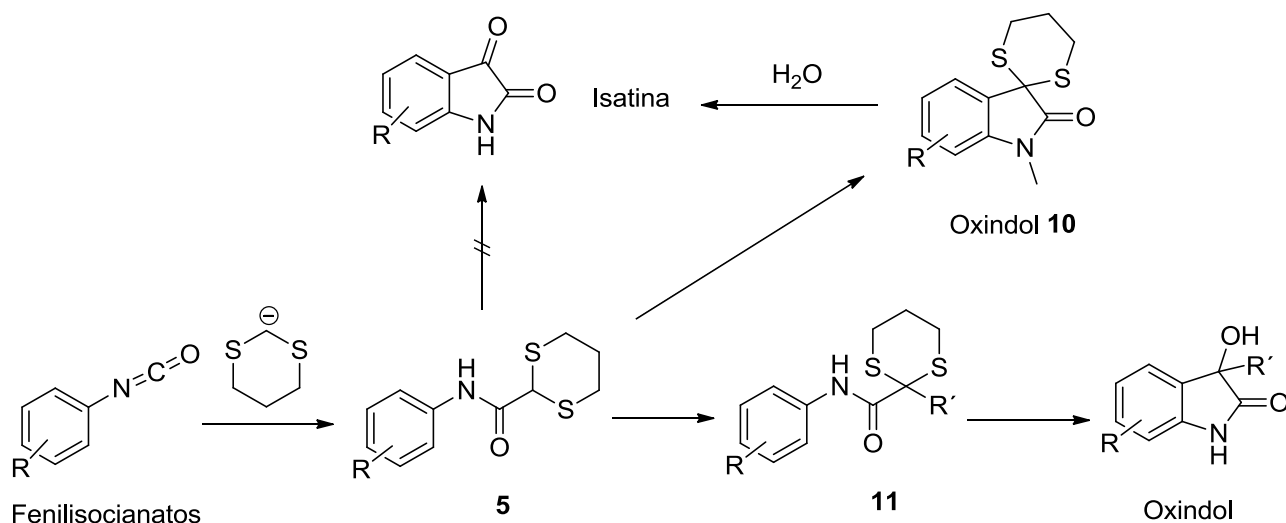
Es posible sintetizar oxindoles o intermediarios para su síntesis, usando 1,3-ditiano y diferentes fenilisocianatos como materias primas.

OBJETIVOS

- Obtener diferentes intermediarios para la síntesis de oxindoles a través de reacciones de adición de 1,3-ditianos a diferentes fenilisocianatos.
- Estudiar la reacción de hidrólisis del grupo ditiano de los diferentes intermediarios sintetizados.
- Estudiar la ciclación intramolecular del intermediario **5a** (1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida)) mediante el uso de $\text{Cu}(\text{AcO})_2$.
- Caracterizar los intermediarios obtenidos mediante técnicas de espectroscopía de IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C y espectrometría de masas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inicialmente se planteó la posibilidad de sintetizar isatinas a través de la formación de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5**, compuestos obtenidos de la adición del anión de 1,3-ditiano a diferentes fenilisocianatos. (Esquema 18) Sin embargo, la reacción de hidrólisis del ditiano de estas *N*-fenilcarboxamias no fue exitosa. Se observó que estos compuestos podían utilizarse como intermediarios en la síntesis de oxindoles. Se planearon dos rutas de síntesis, una de ellas a través de una ciclación intramolecular para obtener el oxindol **10**, precursor en la síntesis de isatinas, y otra ruta a través de la formación de carboxamidas **11** mediante una reacción “one-pot”. La hidrólisis posterior del ditiano en las carboxamidas **11** y su ciclación en medio súper ácido podrían generar los 3-hidroxi oxindoles.



Esquema 18. Problemática a resolver para la obtención de isatinas u oxindoles.

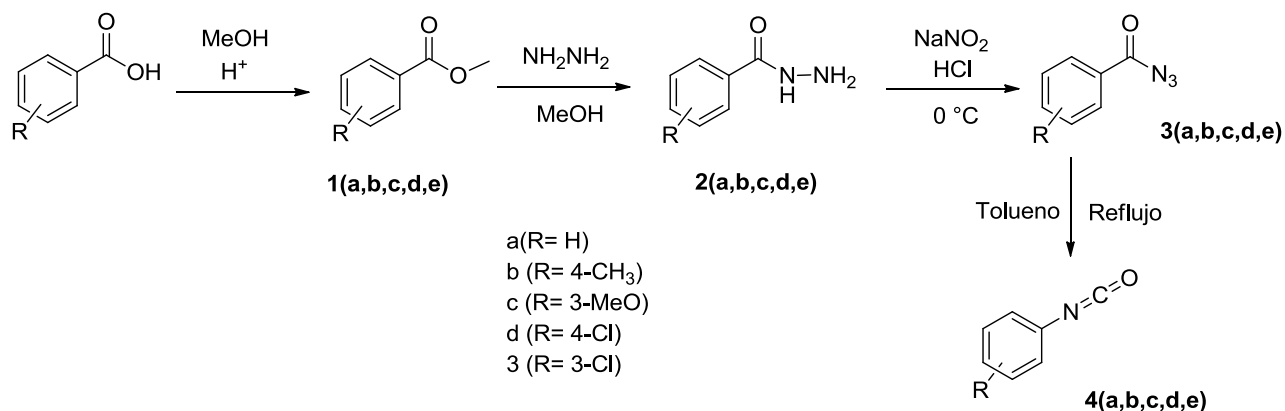
5.1 Síntesis de fenilisocianatos.

Para evaluar la reacción de adición del anión de 1,3-ditiano a fenilisocianatos y observar cómo afectan los sustituyentes en el anillo aromático en el rendimiento de la reacción, se sintetizaron diferentes fenilisocianatos sustituidos con grupos electroattractores o electrodonadores empleando dos métodos: a través de la transposición de Curtius y a partir de aminas y trifosgeno.

5.1.1 Transposición de Curtius.

Se usaron diferentes ácidos benzoicos sustituidos en el anillo aromático que se esterificaron con metanol usando H_2SO_4 como catalizador. Todos los compuestos sintetizados se obtuvieron en excelentes rendimientos, cercanos al 98 %. (Esquema 19)

Los benzoatos de metilo se hicieron reaccionar con hidrato de hidrazina en metanol. Las hidrazidas de benzoilo **2** son sólidos que se recrystalizaron fácilmente de hexano.



Esquema 19. Esquema sintético en la obtención de fenilisocianatos por el método de Curtius.

Las hidrazidas de benzoilo **2** obtenidas se hicieron reaccionar con un exceso de NaNO_2 en HCl diluido a 0°C para obtener azidas de benzoilo **3**. Para la transposición de Curtius las azidas de benzoilo se disolvieron en tolueno seco y se calentaron a reflujo durante tres horas. Los isocianatos **4** se purificaron destilando el compuesto junto con el disolvente de la reacción, en un aparato Kugel-Rohr a 60°C a presión reducida (20 mm Hg). Se usaron dos técnicas para determinar el rendimiento de los isocianatos **4**, en la primera se hizo reaccionar una alícuota de la disolución de **4** con una disolución de dietilamina en dioxano y se tituló la dietilamina residual con una disolución de H_2SO_4 0.1 N. En la segunda técnica se hizo reaccionar una muestra de la disolución de isocianato **4** con un exceso de dietilamina, una vez completada la reacción, se evaporó el tolueno con el exceso de dietilamina y se pesó la urea obtenida. (Tabla 1)

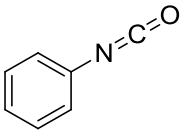
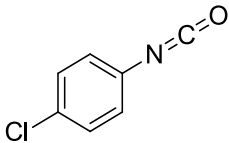
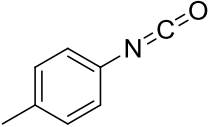
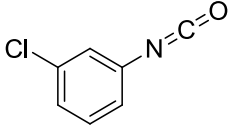
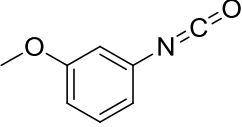
COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
4a 	Líquido incoloro 43 %	4d 	Líquido amarillo claro 81 %
4b 	Líquido incoloro 39 %	4e 	Líquido incoloro 15 %
4c 	Líquido incoloro 54 %		

Tabla 1. Fenilisocyanatos obtenidos mediante la transposición de Curtius.

Los isocyanatos obtenidos se caracterizaron por espectroscopia de IR, en donde cada uno de ellos muestra una banda de gran intensidad alrededor de los 2250 cm^{-1} , señal debida a la vibración de los enlaces -C=N=O . (Espectros 1, 3, 4, 5, 6)

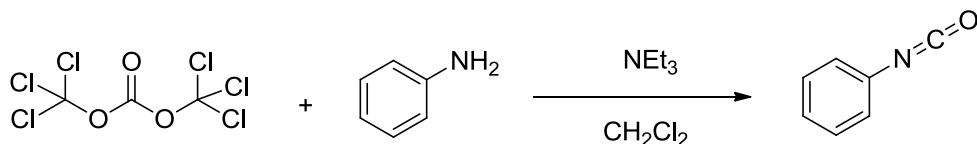
Mediante espectrometría de masas el fenilisocyanato **4a** muestra un ión molecular y un pico base a m/z 119. Además se observa una señal a m/z 91 probablemente corresponda al ión $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$. (Espectro 2)

5.1.2 Fenilisocyanato a partir de trifosgeno. [41]

En esta ruta de síntesis un equivalente de trifosgeno se hizo reaccionar con un equivalente de anilina y 2.5 equivalentes de trietilamina en diclorometano anhidro. La reacción se dejó en reflujo 3 horas y se destiló el isocyanato. El rendimiento que se obtuvo con este método (56 %) es menor que el descrito en la literatura [41]. (Esquema 20)

Knölker [57] propuso un método para sintetizar fenilisocyanatos a partir de anilinas y trifosgeno usando BOC y DMAP, sin embargo ese método sólo funciona con anilinas que tienen grupos electrodonadores. En este trabajo, se decidió adicionar un equivalente de DMAP con 1.4 equivalentes de trifosgeno y uno de anilina en tolueno anhidro. El

rendimiento que se obtuvo esta vez fue de 72 %, el mismo obtenido con la transposición de Curtius.

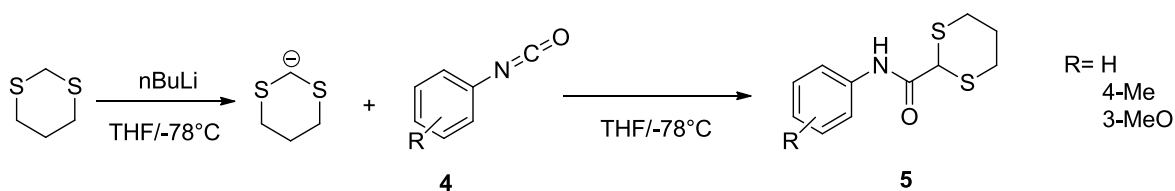


Esquema 20. Síntesis de fenilisocianato usando trifosgeno.

Una de las razones de los bajos rendimientos obtenidos, puede ser la descomposición del isocianato durante el calentamiento necesario para destruir el exceso de fosgeno y trifosgeno presentes en la mezcla de reacción. Además, el calentamiento favorece el desplazamiento del equilibrio en la reacción de formación del cloruro de carbamilo [58] [59], producido por la adición del HCl que se libera durante la reacción al isocianato formado. Se pudo corroborar que se desprendió HCl por el calentamiento de la trampa de humedad con NaOH.

5.2 Reacción de adición de 1,3-ditianos a fenilisocianatos 4.

Una vez sintetizados los fenilisocianatos **4**, se estudió la adición del anión de 1,3-ditiano a dichos compuestos. Se utilizó nBuLi para abstraer un hidrógeno ácido de la posición dos del 1,3-ditiano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Esta reacción se dejó en agitación entre $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora. Una vez formado el anión, se adicionó el correspondiente fenilisocianato **4** a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó que la temperatura alcanzara la del medio ambiente. (Esquema 21)



Esquema 21. Adición de 1,3-ditiano a fenilisocianatos.

De los cinco fenilisocianatos **4** sintetizados, sólo se logró obtener las 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5** con grupos electrodonadores y sin sustituyentes (4-Me, 3-MeO, H). (Tabla 2)

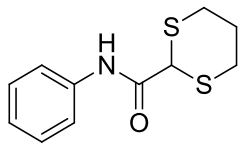
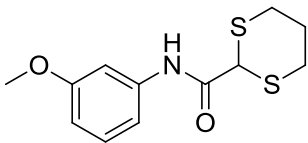
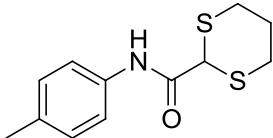
	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO		COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
5a		Sólido blanco pf 148-149°C 44 %	5c		Sólido blanco pf 78-80°C 46 %
5b		Sólido blanco pf 155-157°C 14 %			

Tabla 2. 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5** sintetizadas.

Las tres 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5** mostraron señales similares por espectroscopía de IR; alrededor de 3300-3250 cm^{-1} se observa la presencia de la absorción de estiramiento del enlace N-H, en 1690-1660 cm^{-1} aparece la señal característica del grupo carbonilo de una amida y alrededor de 1250 cm^{-1} la absorción debida al enlace C-S. (Espectros 7, 10 y 12)

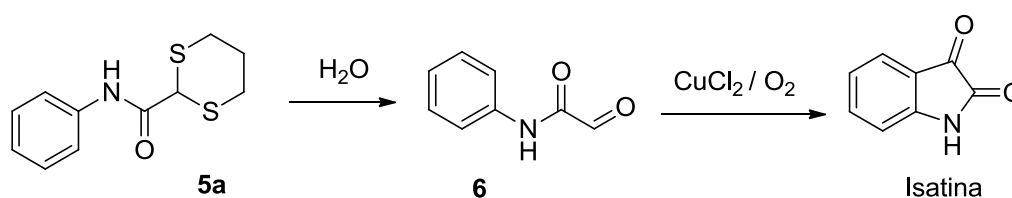
El espectro de RMN ^1H para **5a**, muestra una señal simple en 8.33 ppm que corresponde al enlace N-H. Los hidrógenos aromáticos se dividen en tres señales, una señal doble en 7.52 ppm para los hidrógenos en posición dos al nitrógeno, una señal triple en 7.33 ppm para los hidrógenos en posición tres y una señal triple en 7.15 ppm para el hidrógeno en posición cuatro. El hidrógeno en la posición 2 del ditiano se muestra como una señal simple en 4.53 ppm. Las señales del grupo ditiano aparecen como tres señales; la primera en 3.17 ppm como una señal quintuple, la cual corresponde a los dos hidrógenos axiales en α a los dos azufres, en 2.74 ppm se observa otra señal quintuple debida a los dos hidrógenos ecuatoriales en α a los dos azufres y en 2.09 ppm una señal múltiple que corresponde a los hidrógenos en β a los azufres. En cuanto a los otros dos compuestos, las señales de los hidrógenos de los ditianos se desplazan ligeramente entre ellos, comparados con los del compuesto **5a**. (Espectro 8)

Para el compuesto **5c** se observa una señal simple en 3.85 ppm que corresponde a los hidrógenos del metoxilo y para el compuesto **5b** el metilo sustituyente se observa en 2.38 ppm como una señal simple. (Espectros 13, 11)

En espectrometría de masas se encontró que el compuesto **5a** tiene el ión molecular a m/z 239 y un pico base a m/z 209; también se observan señales en m/z 119 y 164, probables fragmentos del grupo ditiano [60]. (Espectro 9)

5.3 Hidrólisis de las 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) (**5**).

Inicialmente se trabajó en la hidrólisis del grupo ditiano de las 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5**. El objetivo era obtener la *N*-fenil-glioxamida **6**, la cual mediante una ciclación intermolecular con CuCl_2 en presencia de O_2 [61] formarían isatinas. (Esquema 22) Desafortunadamente el trabajo realizado en el laboratorio no fue exitoso.



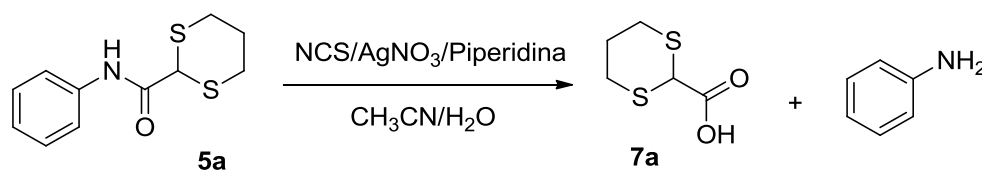
Esquema 22. Obtención de isatinas a partir de **5a**.

Existe una gran variedad de métodos publicados para la hidrólisis de compuestos que contienen el grupo 1,3-ditiano. Se encontró que el uso de NBS o NCS en una mezcla de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ puede hidrolizar diisopropil tioacetales [62] [63], compuestos de estructura similar a nuestras *N*-fenilcarboxamidas **5**. Se utilizó este método en estos tres compuestos, sin embargo después de un día de reacción no se observó cambio alguno, recuperándose la materia prima. Se obtuvieron los mismos resultados usando NBS en DMSO [64] o dibromodimetilhidantoina (DBDMH) [65].

También se ha reportado el uso de NCS con AgNO_3 y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, para hidrolizar 1,3-ditianos de 2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) [66]. Este método se probó en los compuestos **5**. Se observó que la materia prima reaccionó completamente, pero a la vez se obtuvieron una gran cantidad de subproductos de reacción, lo cual hizo muy difícil el análisis de los compuestos obtenidos. Utilizando un espectrómetro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases, se encontró que uno de

los productos mayoritarios contiene un ión molecular a m/z 164, un pico base a m/z 72 y probables señales características de la fragmentación de ditiano a m/z 119 y 90; (Espectro 14) este compuesto se identificó como el ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a**, producto de la hidrólisis de la amida. (Esquema 23)

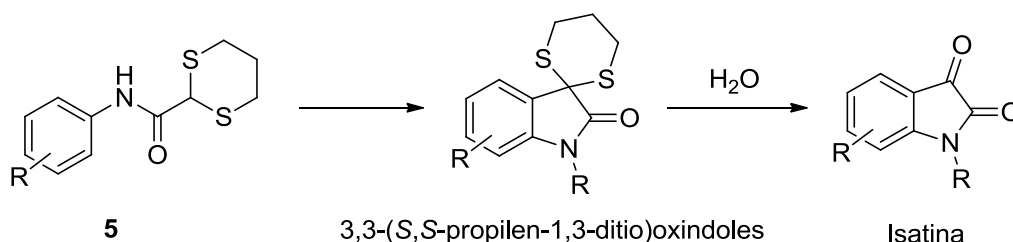
También se probó el uso de compuestos de Hg. Utilizando HgO con $\text{BF}_3(\text{OEt}_2)_2$ en THF/ H_2O [67], así como $\text{Hg}(\text{AcO})_2$ en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ [68] y al final se encontró el compuesto **7a**.



Esquema 23. Productos mayoritarios en la hidrólisis de **5a**.

Se dedujo que, por si solos, los reactivos oxidantes no reaccionan, sin embargo con la ayuda de un metal, en este caso AgNO_3 o utilizando $\text{HgO}/\text{BF}_3(\text{OEt}_2)_2$, se observa que hay reacción, pero el sustrato se descompone en una gran cantidad de subproductos, de los cuales el ácido **7a** es uno de los mayoritarios. Los resultados obtenidos son comparables a los descritos por Corey [45], quien trató de hidrolizar 2-acil-1,3-ditianos con $\text{HgO}/\text{BF}_3(\text{OEt}_2)_2$, obteniendo como compuesto mayoritario el producto de hidrólisis sobre el carbonilo y no sobre el ditiano.

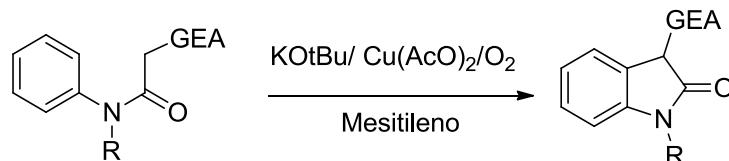
Se decidió estudiar la posibilidad de ciclar las 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5** con el fin de obtener 3,3-(*S,S*-propilen-1,3-ditio)oxindoles, posibles intermediarios en la síntesis de isatinas,. (Esquema 24)



Esquema 24. Síntesis de isatinas mediante la ciclación de **5**.

5.4 Estudio de la ciclación intramolecular de 5a usando Cu(AcO)₂.

Una alternativa descrita en la literatura para la síntesis de oxindoles a partir de *N*-fenilcarboxamidas con grupos electroattractores, es usando una reacción de sustitución homolítica aromática. La reacción se lleva a cabo empleando oxidantes de cobre (II) y bases fuertes como K^tBu en disolventes de alto punto de ebullición.



Esquema 25. Obtención de oxindoles mediante sustitución homolítica aromática.

Los dos primeros trabajos publicados sobre esta reacción se reportaron en el año de 2009 por Yi-Xia Jia [18] y después complementado por Taylor [1], muestran que el Cu(AcO)₂ es el oxidante que mejor funciona y la base más empleada es K^tBu en DMF como disolvente. Un año después Taylor [2] publicó otro trabajo en donde se optimizaron las condiciones de la reacción. Esta vez, el Cu(AcO)₂ se usó en cantidades catalíticas (5 % mol), el disolvente se cambió a mesitileno o tolueno, siendo el primero el que mejor funcionó. Se menciona en el trabajo que no es necesario el uso de alguna base para llevar a cabo la reacción. Además se describe que el uso de oxígeno durante la reacción es esencial para poder regenerar el cobre (II).

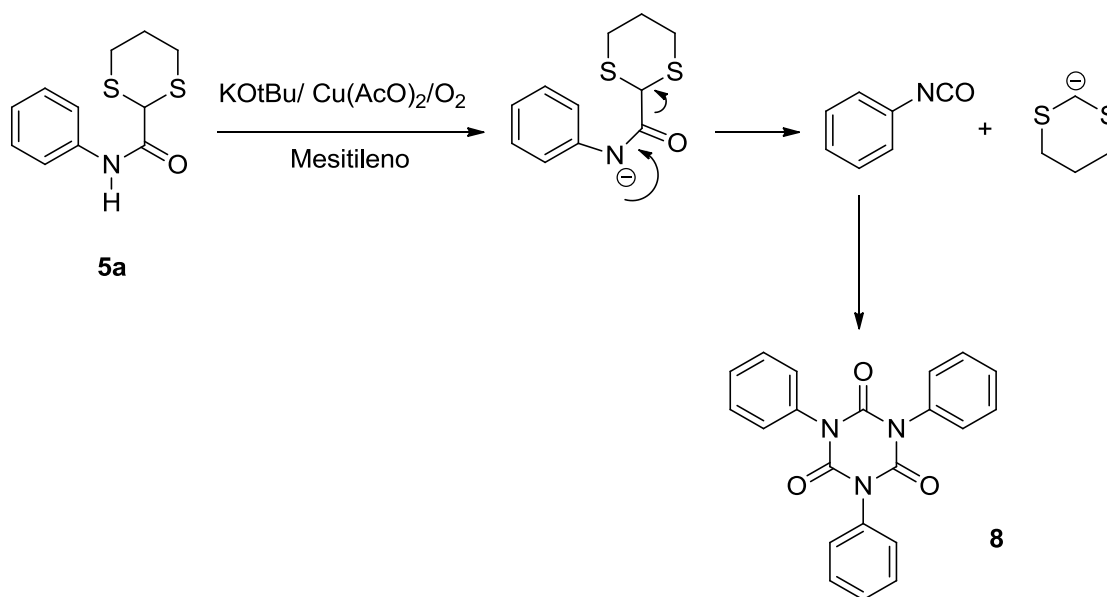
En la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a** se puede considerar que los azufres del grupo ditiano pueden estabilizar aniones, por lo que se pensó que este método podría funcionar para la síntesis de oxindoles.

Se realizó un primer intento de ciclación utilizando **5a** con las condiciones publicadas por Taylor [2], Cu(AcO)₂ (5 % mol) en presencia de oxígeno, usando *p*-xileno en lugar de mesitileno y sin adicionar alguna base. La reacción se dejó a reflujo durante un día, al final se recuperó de nuevo el sustrato.

En un segundo intento, se aumentó la cantidad de oxidante a 1 equivalente, se adicionó K^tBu (1.1 eq), burbujeando oxígeno sobre la reacción y *p*-xileno como disolvente. Después de 1.5 horas se observó la completa conversión de la materia prima a un producto más polar. El compuesto que se aisló fue un sólido blanco de punto de fusión

282-285 °C, que al caracterizarse por espectrometría de masas, IR y RMN ¹H resultó ser el trímero del fenilisocianato (1,3,5-trifenil-1,3,5-triazin-2,4,6-triona **8**). (Espectros 15, 16, 17)

Aparentemente el K⁺O⁻tBu reaccionó con el hidrógeno de la amida y con ayuda del calentamiento se produjo el 1,3-ditiano y fenilisocianato que se polimerizó al trímero **8**.



Esquema 26. Disociación de **5a** y formación del trímero **8**.

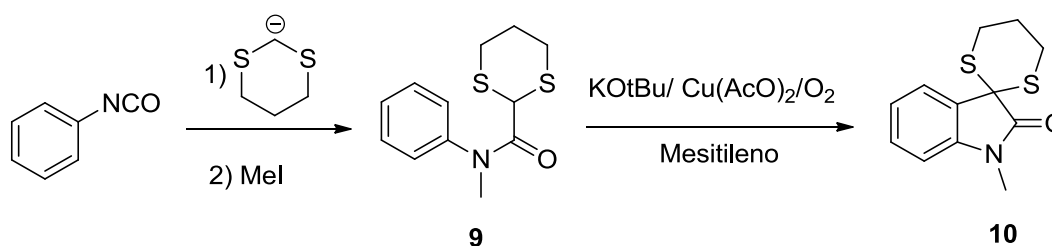
Para evitar esta reacción se metiló la amida **5a** utilizando yoduro de metilo; se adicionó el anión del 1,3-ditiano sobre el fenilisocianato **4a**, y después de una hora de reacción se adicionaron 2 equivalentes de MeI. Se agitó la reacción durante toda la noche y se obtuvo un líquido rojo con un rendimiento de 41 %. (Esquema 27)

Por espectroscopia de IR se observa la ausencia de señales para la vibración del enlace N-H y la vibración del enlace C=O de la amida en 1650 cm⁻¹. (Espectro 18)

En RMN ¹H se observa una señal múltiple entre 7.50 y 7.27 ppm que integra para cinco hidrógenos y que corresponde a los hidrógenos del anillo aromático. En 4.08 ppm se observa una señal simple que corresponde al hidrógeno en posición dos del ditiano, en 3.34 ppm se encuentra una señal simple que pertenece a los hidrógenos del metilo unido a la amida, en 3.67 ppm se observa una señal triple que corresponde a los hidrógenos axiales en α al ditiano, los hidrógenos ecuatoriales en α a los azufres se encuentran en 2.52 ppm como un doble de triples y los hidrógenos en β a los azufres se dividen en dos

señales múltiples, cada una integra para un hidrógeno; en 2.16 ppm se encuentra el hidrógeno axial y en 1.88 ppm el hidrógeno ecuatorial. (Espectro 19). La diferencia en estos últimos dos hidrógenos del ditiano sobre la materia prima **5a** y este último espectro, se puede deber a que se determinó en un aparato de RMN de 400 MHz mientras que las anteriores fenilformamidas se corrieron en un aparato de 300 MHz, donde estos hidrógenos se observaron como una sola señal.

En espectrometría de masas se observa un ión molecular a m/z 253, el cual corresponde a la masa molecular del compuesto y el pico base a m/z 119 que indica la probable presencia de ditiano. (Espectro 20)



Esquema 27. Síntesis del oxindol **10** usando 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9**.

Empleando el compuesto **9** se repitió la reacción en las condiciones anteriores: $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ 1 eq, KOtBu 1.1 eq, burbujeando oxígeno y *p*-xileno como disolvente. Después de tres horas de reacción la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9** reaccionó completamente. Se aisló un sólido de color blanco de punto de fusión 145-148 °C con un rendimiento de 42 %. (Tabla 3)

COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
10 	Sólido blanco pf 145-148 °C 42 %

Tabla 3. Propiedades físicas y rendimiento del oxindol **10**.

Se corroboró que se obtuvo el oxindol **10** deseado al caracterizar el compuesto por espectroscopia de IR, en donde se observa el carbonilo del oxindol en 1697 cm^{-1} . (Espectro 21)

Por RMN ^1H los hidrógenos del anillo aromático se observan como cuatro señales diferentes. La primera es una señal doble en 7.42 ppm, que corresponde al hidrógeno en posición 7 en la molécula del oxindol. En 7.32 ppm hay una señal triple que corresponde al hidrógeno en posición 6. El hidrógeno en posición 5 se observa en 7.08 ppm como una señal triple y el hidrógeno en posición 4 se encuentra en 6.83 ppm como una señal doble. En 4.07 ppm se observa una señal triple que corresponde a los dos hidrógenos axiales en α a los azufres, los hidrógenos ecuatoriales se observan como un doble de triples en 2.60 ppm, el hidrógeno axial en posición β a los azufres se observa como una señal múltiple en 2.30 ppm y el hidrógeno ecuatorial en 2.09 ppm como cuarteto de triples. Los hidrógenos del metilo de la amida se encuentran en 3.20 ppm como una señal simple. (Espectro 22)

En espectrometría de masas se observó el ión molecular a m/z 251 que corresponde a la masa molecular del compuesto y el pico base se observa a m/z 178. (Espectro 23)

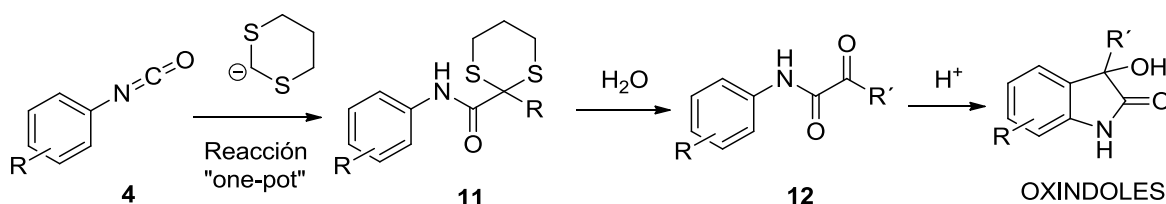
Con este trabajo se logró realizar la ciclación intramolecular de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a**. Se observó que es necesario metilar el nitrógeno, además la presencia de la base en la reacción también es de gran importancia; en comparación con los resultados publicados por Taylor [2] en donde la base no es necesaria para llevar a cabo la ciclación. También, la reacción se puede efectuar en *p*-xileno, disolvente similar al tolueno o mesitileno que se emplean en el trabajo de Taylor [2].

Se podría mejorar el rendimiento del oxindol **10** cambiando el disolvente por mesitileno o tolueno y también se podría intentar usar $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ en cantidades catalíticas (5 % mol) como se ha publicado.

Este oxindol, puede servir como precursor de isatinas mediante la hidrólisis del ditiano, lo cual representaría una nueva ruta de síntesis para la obtención de las mismas.

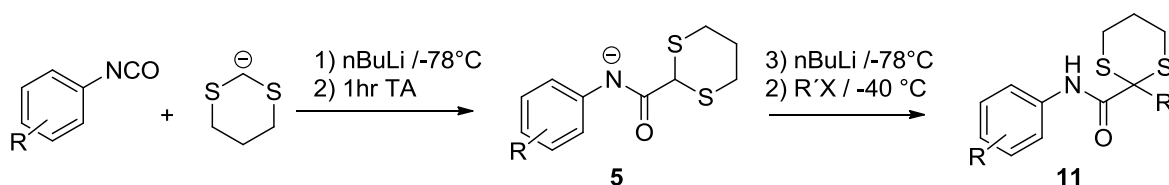
5.5 Síntesis de 1,3-ditiano-2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) (11).

Teniendo el antecedente de que es posible llevar a cabo la reacción de adición del anión de 1,3-ditiano a los fenilisocyanatos **4**, se planteó la posibilidad de realizar la síntesis de 1,3-ditiano-2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11** en un solo matraz de reacción (reacción one-pot). Con el fin de obtener los 3-hidroxi oxindoles, sería necesario realizar la hidrólisis de estas carboxamidas **11** para obtener 2-oxo-*N*-fenilamidas **12**, cuya ciclación en un medio súper ácido [5] permitirá la obtención de los oxindoles deseados. (Esquema 28)



Esquema 28. Síntesis planteada para la obtención de 3-hidroxi oxindoles.

En la reacción “one-pot” había la posibilidad de obtener las 1,3-ditiano-2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11** sin necesidad de aislar las 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5**. (Esquema 29)



Esquema 29. Reacción “one-pot” para la síntesis de 1,3-ditiano-2-alkil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11**.

El procedimiento que se siguió fue obtener el anión de 1,3-ditiano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, reacción que se dejó agitar entre -30 y $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ por una hora. La adición del isocianato se efectuó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ dejando la reacción en agitación por dos horas a temperatura ambiente. En el mismo matraz de reacción se disminuyó la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó otro equivalente de *n*-BuLi. Se dejó elevar la temperatura lentamente hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregaron 2

equivalentes de un haluro de alquilo. Con este procedimiento se obtuvieron cinco 1,3-ditiano-2-alkuil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11**. (Tabla 4)

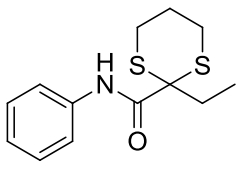
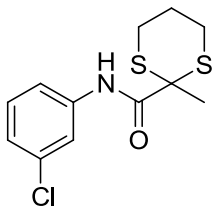
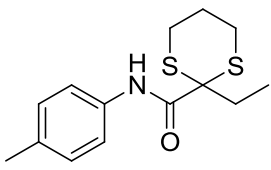
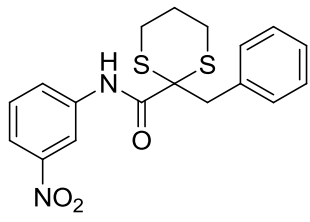
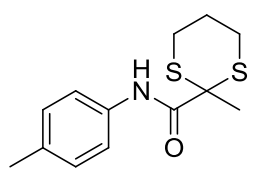
Compuesto	Propiedades y rendimiento	Compuesto	Propiedades y rendimiento
11a 	Sólido blanco pf 63-65 °C 23.05 %	11d 	Sólido blanco pf 125-127 °C 13.77 %
11b 	Sólido blanco pf 55-57 °C 27 %	11e 	Sólido naranja pf 74-76 °C 6 %
11c 	Sólido blanco pf 40-43 °C 41.52 %		

Tabla 4. 1,3-ditiano-2-alkuil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11** sintetizadas.

Los isocianatos que se utilizaron se adquirieron de Aldrich. Se observó que los rendimientos fueron mucho mejores cuando se utilizaron estos isocianatos, que cuando se sintetizaron en el laboratorio.

Las carboxamidas **11** se pudieron identificar por las bandas entre 3400-3300 cm^{-1} en espectroscopia de IR que indican la presencia de un enlace N-H, así como la absorción entre 1700-1640 cm^{-1} debida al enlace C=O de la amida y entre 1250-1200 cm^{-1} la señal debida al enlace C-S. (Espectros 24, 28, 32, 36 y 39)

Las señales de RMN ^1H de todas las carboxamidas presentan desplazamientos similares, por ejemplo, en la carboxamida **11a** se observa el hidrógeno del enlace N-H en 9.22 ppm como una señal simple, los hidrógenos aromáticos se observan como tres señales (una señal doble en 7.59 ppm, una señal triple en 7.35 ppm y una señal triple en 7.14 ppm) cada una integra para dos, dos y un hidrógeno, respectivamente. Los hidrógenos del grupo

ditiano aparecen como tres señales, la primera en 2.99 ppm como un triple de dobles, la segunda como un doble de triples en 2.76 ppm y la última como una señal múltiple en 2.14 ppm, cada una de estas señales integra para dos hidrógenos. El sustituyente etilo del ditiano se observa como dos señales, una señal múltiple en 2.08 ppm la cual corresponde al metileno y una señal triple en 1.12 ppm la cual corresponde al metilo. (Espectro 25)

En cuanto a las carboxamidas **11b**, **11d** y **11e** se observa que el desplazamiento del hidrógeno del NH varia: para **11b** se desplaza a 4.10 ppm, para **11d** a 9.22 ppm y para **11e** es a 4.93 ppm. (Espectros 29, 37, 40). Todas las demás señales del grupo ditiano y el anillo aromático, son muy similares en todos los productos.

Se observó que en la mayoría de las amidas hay una pequeña, casi nula, cantidad de carboxamida alquilada en el nitrógeno de la amida, a excepción de la carboxamida **11c**, en donde la cantidad el producto N-alquilado fue ligeramente mayor que el no alquilado. No se logró separar esta mezcla por cromatografía en columna. (Espectro 33) Esta mezcla se analizó utilizando un espectrómetro de masas acoplado a un cromatógrafo de gases y se encontraron dos compuestos con iones moleculares a m/z 267 y 281, los cuales corresponden a las carboxamidas **11c** no alquilada y a la N-alquilada. (Espectro 34, 35)

A través de espectrometría de masas se observó que para la carboxamida **11a** el ión molecular tiene una señal a m/z 267, el cual corresponde a la masa molecular del compuesto. También se observan probables señales características de la fragmentación de 1,3-ditianos a m/z 149, 164 y 119. (Espectro 27)

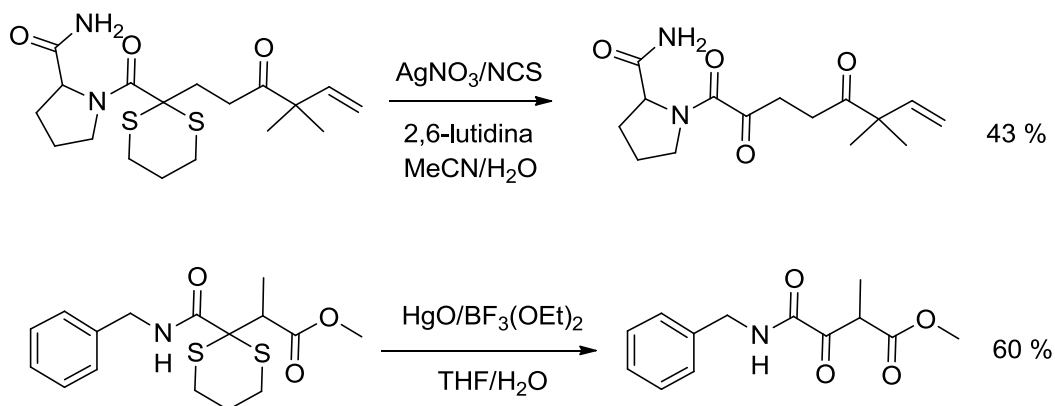
5.6 Obtención de las 2-oxo-N-fenilamidas (12).

En la literatura se ha descrito una gran cantidad de métodos para convertir 1,3-ditianos a aldehídos o cetonas [45]. La gran mayoría de los métodos utilizan compuestos de Hg para llevar a cabo esta reacción.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de métodos para compuestos con estructuras similares a las amidas obtenidas. Se encontraron dos trabajos, en uno de ellos se utiliza AgNO_3/NCS [69] y el segundo descrito por Avendaño y colaboradores [70], el cual utiliza $\text{HgO}/\text{BF}_3(\text{OEt})_2$. En los dos métodos se muestra que es posible realizar la hidrólisis de carboxamidas con rendimientos entre 40 y 60 %. (Esquema 30)

Tomando en cuenta lo anterior, el primer método con el que se trabajó en el laboratorio fue con AgNO_3/NCS y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina como base. Los compuestos **11a** y **11b**

fueron los únicos que pudieron hidrolizarse. Para **11a** el rendimiento fue de 24 % y para **11b** fue de 9 %. (Tabla 5)



Esquema 30. Métodos para la hidrólisis de 1,3-ditianos en carboxamidas.

Se pudo corroborar que se obtuvieron estos productos, ya que en espectroscopia de IR se observan las bandas correspondientes al carbonilo de la cetona en 1717 cm^{-1} para **12a** y en 1725 cm^{-1} para **12b**. (Espectros 42 y 46) Además de las bandas correspondientes al carbono de la amida entre $1683\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ y el enlace N-H alrededor de 3320 cm^{-1} .

En RMN ^1H **12a** se observa una señal múltiple entre 7.52 y 7.21 ppm que corresponde a los cinco hidrógenos aromáticos. En 6.08 ppm una señal simple la cual corresponde al hidrógeno del enlace N-H. En 3.79 ppm una señal cuádruple para los hidrógenos del metileno y en 1.16 ppm una señal triple para los hidrógenos del metilo. (Espectro 43) En RMN ^{13}C el carbonilo de la cetona se observa en 153.93 ppm y el de la amida en 141.02 ppm. Los carbonos aromáticos se observan en 130.25, 128.86, 127, 122.74 y 119.15 ppm. El carbono del metileno esta en 44.78 ppm y en 13.73 ppm el carbono del metilo. (Espectro 44)

Al analizar este compuesto **12a**, por espectrometría de masas, se encontró el ión molecular a m/z 177 el cual corresponde a la masa molecular del compuesto. (Espectro 45)

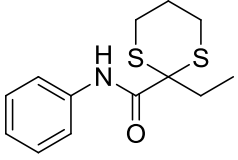
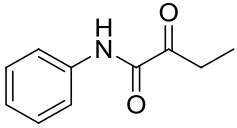
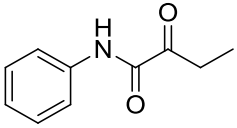
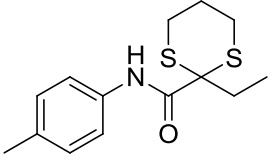
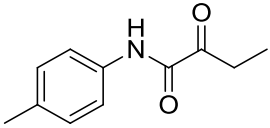
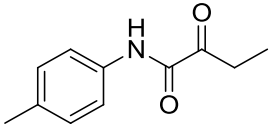
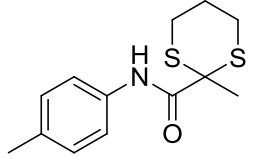
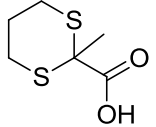
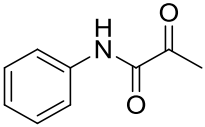
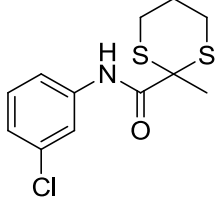
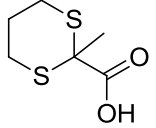
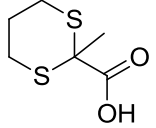
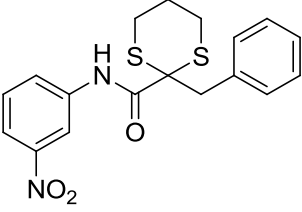
Compuesto	Usando AgNO ₃ /NCS	Usando HgO/BF ₃ (OEt) ₂	Propiedades de 12
11a 	12a  24 %	12a  27 %	Líquido amarillo
11b 	12b  9 %	12b  13 %	Líquido amarillo
11c 	7b 	12c  3 %	Sólido amarillo 94-96 °C
11d 	7b 	7b 	
11e 	No reaccionó	No reaccionó	

Tabla 5. 2-oxo-*N*-fenilamidas obtenidas usando AgNO₃/NCS o HgO/BF₃(OEt)₂.

En cuanto los compuestos **12c** y **12d**, al realizar la reacción se observó que reaccionaron completamente, sin embargo hubo una gran cantidad de subproductos. Uno de los mayoritarios que se obtuvo fue un sólido amarillento, el cual se caracterizó mediante espectroscopía de IR y RMN ¹H como el ácido 2-metil-1,3-ditiano-2-carboxílico **7b**.

(Espectro 51 y 52) El espectro de RMN ^1H del producto de la hidrólisis del compuesto **11c**, mostró que hay mezcla del ácido **7b** con la *p*-metil anilina. Esto vuelve a indicar que la hidrólisis de estos compuestos se lleva a cabo preferentemente sobre el carbonilo de la amida y no sobre el carbono dos del ditiano.

En cuanto al compuesto **11e**, al realizar la reacción no se observó cambio alguno, incluso después de un día en agitación a temperatura ambiente y posterior calentamiento por toda la noche.

Por otro lado, al usar $\text{HgO}/\text{BF}_3(\text{OEt})_2$ sólo se pudieron hidrolizar las carboxamidas **11a**, **11b** y **11c**. El compuesto **12a** se obtuvo como líquido amarillo y el rendimiento aumento a 27 %. El compuesto **12b** es un líquido amarillo que se obtuvo en 13 % de rendimiento y para **12c** se obtuvo un sólido amarillo de punto de fusión de 94-96 °C en un rendimiento del 3 %. (Tabla 5)

Se pudo corroborar que si se obtuvieron estas tres 2-oxo-*N*-fenilamidas **12**, al observar por espectroscopia de IR bandas alrededor de 3330 cm^{-1} para el enlace N-H, alrededor de 1720 cm^{-1} para el enlace C=O de la cetona y las señales correspondientes al carbonilo de la amida entre 1695 y 1650 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **12b** se observó una señal simple a 8.7 ppm, que corresponde al hidrógeno del N-H. En 7.69 y 7.18 ppm se observan dos señales dobles, las cuales integran para dos hidrógenos cada una y corresponden a los hidrógenos aromáticos. Una señal cuádruple en 3.06 ppm para los hidrógenos del metileno y los hidrógenos del metilo en 1.63 ppm como una señal triple. Los hidrógenos del metilo en posición *para* se observan como una señal simple en 2.33 ppm. (Espectro 47)

Por espectrometría de masas se observa que para **12b** el ión molecular se encuentra a m/z 191, el cual coincide con la masa molecular del compuesto y el pico base a m/z 57. (Espectro 48)

En cuanto al compuesto **12c**, se corroboró que el producto obtenido era el deseado al analizarlo mediante espectrometría de masas. El ion molecular se observó a m/z 177, valor similar a la masa molecular del compuesto y el pico base a m/z 106. (Espectro 50)

En la reacción de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(3-clorofenil)carboxamida) **11d**, se obtuvieron los mismos resultados que en la hidrólisis con AgNO_3/NCS . El producto predominante se caracterizó como el ácido 2-metil-1,3-ditiano-2-carboxílico **7b**.

El compuesto **11e** no reaccionó después de dejar la reacción por un día a temperatura ambiente o calentando durante toda la noche; se recuperó la materia prima.

Aunque los rendimientos obtenidos para las 2-oxo-*N*-fenilamidas **12** sintetizadas son bajos, estos compuestos pueden transformarse a los correspondientes oxindoles por ciclación. Los trabajos descritos en la literatura emplean súper ácidos orgánicos como ácido trifluorometansulfónico [4] o ácido trifluoroacético [5].

Se podrían encontrar mejores condiciones para aumentar el rendimiento de la reacción. Por ejemplo, aumentar la electrofilia del carbono dos del grupo ditiano, oxidando los azufres a sulfóxidos y emplear el reactivo que mejor rendimientos dio en esta reacción, HgO/BF₃(OEt)₂.

CONCLUSIONES

- Si es posible sintetizar oxindoles y diferentes intermediarios para su síntesis, usando 1,3-ditiano y diferentes fenilisocianatos.
- Se obtuvieron a través del método de Curtius, cinco diferentes fenilisocianatos **4** con sustituyentes electroattractores y electrodonadores.
- El fenilisocianato **4a** se obtuvo a partir de anilina, trifosgeno y dimetilaminopiridina en 72% de rendimiento.
- Se obtuvieron tres diferentes 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5** mediante la reacción de adición del anión de 1,3-ditiano a fenilisocianatos.
- Se emplearon sin éxito diferentes reactivos para hidrolizar el grupo ditiano de las tres 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **5**. Con algunos de ellos se logró caracterizar el ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a** como uno de los productos, lo que indica la hidrólisis de la *N*-fenilcarboxamida y no del 1,3-ditiano.
- Se pudo sintetizar el oxindol **10** a través de una ciclación intramolecular; usando Cu(AcO)₂, KOtBu, O₂, *p*-xileno como disolvente y empleando la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9** como sustrato.
- A través de una reacción tipo “one-pot”, empleando 1,3-ditiano, fenilisocianatos y diferentes halogenuros de alquilo se obtuvieron cinco diferentes 1,3-ditiano-2-alquil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11**.
- Se logró hidrolizar el grupo ditiano de tres 1,3-ditiano-2-alquil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) **11**, con AgNO₃/NCS y HgO/BF₃(OEt); los mejores rendimientos se obtuvieron con el último método.

PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos utilizados se obtuvieron de Sigma-Aldrich.

THF, tolueno y 1,4-dioxano utilizados se secaron con sodio metálico en presencia de benzofenona como indicador. Diclorometano se secó en mallas moleculares de 4°A.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de Fischer-Johns. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en dos espectrómetros Variant Unity Inova de 300 MHz y 400 MHz. La espectroscopía de infrarrojo se realizó en un espectrómetro FTIR/FIR modelo: Spectrum 400 de Perkin-Elmer, los análisis se realizaron utilizando la técnica de reflectancia (ATR). La espectrometría de masas se efectuó en un espectrómetro de masas-gases Thermo-Electron, modelo: Trace GC Ultra.

7.1 Síntesis de fenilisocianatos a través de la transposición Curtius.

7.1.1 Síntesis general de benzoatos de metilo (1).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se adicionó 1 mmol del ácido benzoico disuelto en 50 mL de metanol. Se agregaron 5 gotas de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo toda la noche. Se evaporó el metanol y el producto se neutralizó con Na₂CO₃, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente.

Benzoato de metilo **1a**: Líquido ligeramente amarillo. Rendimiento: 98 %. (Literatura: Líquido colorido, P.eb. 198 °C) [71]

4-metilbenzoato de metilo **1b**: Líquido ligeramente amarillo. Rendimiento: 98 %. (Literatura: Líquido colorido, P.eb. 211 °C) [72]

3-metoxibenzoato de metilo **1c**: Líquido ligeramente amarillo. Rendimiento: 98 %. (Literatura: Líquido colorido, P.eb. 238 °C) [73]

4-clorobenzoato de metilo **1d**: Sólido amarillo. P.f. 38-39 °C Rendimiento: 98 %. (Literatura: Sólido blanco, P.f. 41 °C) [74]

3-cloro benzoato de metilo **1e**: Líquido ligeramente amarillo. Rendimiento: 98 %. (Literatura: aceite amarillo) [74]

7.1.2 Síntesis general de hidrazidas de benzoilo (2).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se adicionó 1 mmol de los benzoatos de metilo **1** y se disolvieron en 40 mL de metanol. Se adicionaron 2 eq de hidrato de hidrazina se dejó la reacción a reflujo por todo un día. Se evaporó el metanol y se recrystalizó el producto de hexano.

Hidrazida de benzoilo **2a**: Sólido blanco. P.f. 112-114 °C. Rendimiento: 81 %. (Literatura: P.f. 111-113 °C) [75]

4-metilhidrazina de benzoilo **2b**: Sólido blanco. P.f. 110-109 °C. Rendimiento: 78 %. (Literatura: P.f. 116-117 °C) [76]

3- metoxihidrazina de benzoilo **2c**: Sólido blanco. P.f. 75-78 °C. Rendimiento: 62 %. (Literatura: P.f. 86-90 °C) [76]

4-clorohidrazina de benzoilo **2d**: Sólido blanco. P.f. 155-156 °C. Rendimiento: 82 %. (Literatura: P.f. 162-163 °C) [76]

3-clorohidrazina de benzoilo **2e**: Sólido blanco. P.f. 119-122 °C. Rendimiento: 69 %. (Literatura: P.f. 157-158 °C) [76]

7.1.3 Síntesis general de azidas de benzoilo (3).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se disolvió 1 mmol de las azidas de benzoilo **2** en una disolución de HCl (0.1 M) 50 mL. Se adicionó una mezcla de éter/metanol 90:10 (50 ml) al matraz de reacción y se enfrió a 0°C. Se agregó gota a gota una disolución de NaNO₂ (5 eq) en 50 mL de agua. Después de dos horas y una agitación vigorosa, se extrajo la fase orgánica con éter (3 X 10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente.

Azida de benzoilo **3a**. Líquido amarillo. Rendimiento: 91 %. (Literatura: Aceite colorido. P.f. 25 °C) [77]

4-metilazida de benzoilo **3b**: Líquido amarillo. Rendimiento: 53 %. (Literatura: Aceite colorido. P.f. 35 °C) [77]

3-metoxiazida de benzoilo **3c**: Líquido amarillo. Rendimiento: 60 %. (Literatura: Aceite amarillo) [77]

4-cloroazida de benzoilo **3d** Sólido amarillo. P.f. 40-42 °C. Rendimiento: 88 %. (Literatura: Sólido blanco. P.f. 44 °C) [77]

3-cloroazida de benzoilo **3e**: Se obtiene como una suspensión purpura la cual no se aisló. (Literatura: P.f. 24 °C) [78]

7.1.4 Síntesis de fenilisocianatos (4).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se disolvió 1 mmol de las azidas de benzoilo **3** en 15 mL de tolueno seco. La reacción se puso a reflujo por 3 horas. Se destiló la mezcla de reacción en un aparato Kugel Rohr a presión reducida (20 mm Hg) y a 60 °C.

Fenilisocianato **4a**: Disolución de tolueno. Rendimiento: 72 %. IR (cm^{-1}): 3027, 2254, 1598, 1510, 1239, 728. EM m/z (%): 119 $[\text{M}]^+$ (100), 105 (10), 91 (55), 77 (6), 64 (30).

4-metilfenilisocianato **4b**: Disolución de tolueno. Rendimiento: 39 %. IR (cm^{-1}): 3303, 2955, 2271, 1727, 1458, 1277, 754.

3-metoxifenilisocianato **4c**: Disolución de tolueno. Rendimiento: 54 %. IR (cm^{-1}): 3027, 2267, 1604, 1495, 1460, 1081, 1030, 726.

4-clorofenilisocianato **4d**: Disolución de tolueno. Rendimiento: 81 %. IR (cm^{-1}): 2250, 1595, 1576, 1501, 1085, 1073, 776.

3-clorofenilisocianato **4e**: Disolución de tolueno. Rendimiento: 15 %. IR (cm^{-1}): 2248, 1594, 1576, 1501, 1073, 776.

7.1.5 Determinación de fenilisocianato 4a mediante titulación en retroceso [79].

Reactivos: Disolución de dietilamina: 5 mL de dietilamina en 50 mL de dioxano seco. Disolución de ácido sulfúrico 0.1 N. Indicador mixto verde de bromocresol-rojo de metilo: se pesaron 0.002 g de rojo de metilo, 0.10 g de verde de bromocresol y se disolvieron en 10 mL de agua.

Procedimiento:

Se preparó un blanco adicionando 1 mL de la disolución de dietilamina en un matraz Erlenmeyer de 25 mL. Posteriormente se adicionaron 20 mL de agua y tres gotas del indicador. Se tituló el blanco por triplicado con la disolución de H_2SO_4 0.1 N.

La titulación del fenilisocianato **4a** se llevó a cabo haciendo reaccionar una alícuota de 0.2 mL de disolución de isocianato con 1 mL de la disolución de dietilamina por 20 minutos. Una vez completada la reacción se adicionaron 20 mL de agua y se tituló con la disolución de H_2SO_4 0.1 N.

7.1.6 Determinación de fenilisocianato **4a** mediante gravimetría [80].

Una alícuota de 0.2 mL de fenilisocianato **4a** se hizo reaccionar con 0.5 mL de dietilamina por 20 minutos. Una vez terminada la reacción se evaporó el disolvente junto con el exceso de dietilamina del matraz de reacción y se pesó el sólido residual.

7.2 Síntesis de fenilisocianato **4a** usando trifosgeno [41].

En un matraz de bola de 100 mL se pesaron 0.49 g de trifosgeno (1.6 mmol) y se disolvió en 20 mL de CH₂Cl₂ seco. Se adicionaron secuencialmente 0.15 g de anilina (1.6 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ y 0.57 mL de trietilamina (4.12 mmol) a 0°C. La reacción se dejó a reflujo por 3 horas. El producto se destiló en el aparato Kugel Rohr a presión reducida (20 mm Hg) a 60 °C. Fenilisocianato **4a**: Líquido incoloro. Rendimiento: 56 %.

7.2.1 Síntesis de fenilisocianato **4a** usando trifosgeno y DMAP.

En un matraz de bola de 100 mL se pesaron 0.91 g de trifosgeno (3 mmol) y se disolvieron en tolueno anhidro; a esta mezcla se adicionó gota a gota DMAP 0.26 g (2.19 mmol) en tolueno. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente se agregaron 0.20 g de anilina (2.19 mmol) disuelta en tolueno. La reacción se dejó a reflujo por la noche. El producto se destiló en el aparato Kugel Rohr a presión reducida (20 mm Hg) a 60 °C. Fenilisocianato **4a**: Disolución en tolueno. Rendimiento: 72 %.

7.3 Síntesis de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamidas) (**5**).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se disolvió 1 mmol de 1,3-ditiano en THF anhidro y se enfrió la disolución a -78 °C. Posteriormente, se adicionó 1 eq de *n*-BuLi 1.6 M y se dejó en agitación a 0°C por una hora. Una vez formado el anión, se agregó fenilisocianato **4** (1 eq) a la mezcla de reacción a -78 °C, entonces se llevó está a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche. Se adicionó agua y se neutralizó con una disolución de HCl 5%, se extrajo con éter, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Los productos se purificaron por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (90:10).

1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a**: Sólido blanco. P.f. 148-149 °C. Rendimiento; 44.8 %. IR (cm⁻¹): 3292, 2900, 1667, 1596, 1532, 1238, 755. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (NH,

s), 7.57 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.16 (2H, t), 4.53 (1H, s), 3.15 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.08 (2H, m). EM m/z (%): 239 [M]⁺ (4), 209 (100), 135 (14), 119 (18), 91(27).

1,3-ditiano-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **5b**: Sólido blanco. P.f. 155-157 °C. Rendimiento: 14.6 %. IR (cm⁻¹): 3251, 2919, 1649, 1402, 749. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.24 (4H, m), 4.30 (1H, s), 3.02 (2H, m), 2.83-2.63 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.05 (2H, m), 1.58 (NH, s).

1,3-ditiano-2-(*N*-(3-metoxifenil)carboxamida) **5c**: Sólido blanco. P.f. 78-80 °C. Rendimiento: 46 %. IR (cm⁻¹): 3301, 2931, 1682, 1597, 1421, 1205, 1039, 770. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.50 (2H, m), 7.36 (1H, t), 7.13 (1H, dd), 5.12 (1H, s), 3.85 (3H, s), 3.39 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.14 (2H, m), 1.60 (NH, s).

7.4 Reacciones de hidrólisis de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) (**5**).

7.4.1 Hidrólisis con NCS o NBS [62] [63].

En un matraz de bola de 100 ml se disolvieron 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5** en 15 mL de una mezcla de CH₃CN/H₂O (8:2) a 0°C. Se adicionaron lentamente 2.5 eq de NCS o NBS al matraz de reacción. La mezcla se agitó por un día, Se recuperó la materia prima.

7.4.2 Hidrólisis con NBS y DMSO [64].

En un matraz de bola de 100 mL de disolvieron 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5** en 15 mL de una mezcla de CH₃CN/H₂O (8:2) a 0°C. Se agregaron lentamente 2.5 eq de NCS o NBS al matraz de reacción. La mezcla se agitó por un día. Se recuperó la materia prima

7.4.3 Hidrólisis con DBDMH [65].

En un matraz de bola de 100 mL se disolvieron 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5** en 5 mL de CH₃CN. Se adicionaron 4 eq de DBDMH disueltos en 5 mL de agua. La reacción se agitó por un día, se lavó con una disolución de Na₂CO₃ al 5 % y se extrajo con éter. Se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se recuperó la materia prima.

7.4.4 Hidrólisis con NCS/AgNO₃ y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina [66].

En un matraz de bola de 100 mL se disolvieron 4.5 eq de AgNO₃ en una mezcla de 12 mL de CH₃CN/H₂O (85:15) a 0 °C. Secuencialmente se adicionaron 8 eq de 2,2,6,6-

tetrametilpiperidina, 6 eq de NCS y 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5** disuelta en 3 mL de CH₃CN. La reacción se agitó a temperatura ambiente por toda la noche. Se añadió una disolución de NH₄Cl y se filtró en celita. Se extrajo con éter, se lavó con una disolución de Na₂S₂O₃ al 2 %; la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se obtuvo una mezcla de compuestos, de los cuales el mayoritario resultó ser ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a**. EM m/z (%): 164 [M]⁺ (40), 119 (30), 90 (30), 72 (100).

7.4.5 Hidrólisis con HgO y BF₃(OEt₂)₂ [67].

En un matraz de bola de 100 mL se disolvieron 3 eq de HgO en 10 mL de una mezcla de THF/H₂O (85/15). Se agregaron 3 eq de BF₃(OEt₂)₂ y 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5**; la reacción se agitó a reflujo por toda la noche. Se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y el sólido que precipitó se filtró sobre celita. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se obtuvo una mezcla de productos, de los cuales se pudo observar la presencia del ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a**. EM m/z (%): 164 [M]⁺ (40), 119 (30), 90 (30), 72 (100).

7.4.6 Hidrólisis con Hg(AcO)₂ [68].

En un matraz de 100 mL se colocaron 1 mmol de 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5** en 5 mL de una mezcla de CH₃CN/H₂O (85:15). Se adicionaron 2.5 eq de Hg(AcO)₂ y se dejó en agitación a temperatura ambiente una noche. La reacción se separó adicionando diclorometano y el sólido que precipitó se filtró sobre celita. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. Se obtuvo una mezcla de productos, de la cual se pudo observar la presencia del ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a**. EM m/z (%): 164 [M]⁺ (40), 119 (30), 90 (30), 72 (100).

7.5 Ciclación intramolecular usando Cu(AcO)₂.

7.5.1 Ciclación intramolecular usando Cu(AcO)₂ y O₂ [2].

En un matraz de bola de dos bocas se disolvieron 0.15 g (0.65 mmol) de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a** en 20 mL de *p*-xileno. Se adicionaron 0.003 g (0.032 mmol) de Cu(AcO)₂ (5% mol) y se colocó un tapón monohoradado que contenía una pipeta Pasteur de vidrio acondicionada como trampa de humedad (llena de CaCl₂). Se adaptó un refrigerante en posición de reflujo y en la parte superior del mismo se colocó una llave conectada al vacío, con el fin de burbujear aire a través de la pipeta Pasteur sobre la reacción. Después de calentar a reflujo por un día se recuperó la materia prima.

7.5.2 Ciclación intramolecular usando Cu(AcO)₂, O₂ y KOtBu [1].

En un matraz de bola de dos bocas se disolvieron 0.12 g (0.50 mmol) de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a** en 20 mL de *p*-xileno. Se adicionaron 0.06 g (0.55 mmol) de KOtBu y 0.10 g (0.50 mmol) de Cu(AcO)₂, a continuación se adaptó el mismo sistema que en el punto 7.5.1. La reacción se calentó a reflujo por 1.5 horas. El disolvente se destiló a presión reducida y se adicionaron 20 mL de agua al residuo de la destilación. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (85:15). Se obtuvo el trímero de isocianato 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazin-2,4,6-triona **8**: Sólido blanco. P.f. 282-285 °C. Rendimiento: 40 %. IR (cm⁻¹): 3068, 1703, 1388, 1219, 750, 587. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.52-7.25 (15H, m). EM m/z (%): 357 [M]⁺ (10), 238 (3), 119 (100), 91 (87), 64 (17).

7.5.3 Síntesis de la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9**.

En un matraz de bola de 100 mL se disolvieron 0.60 g (5.07 mmol) de 1,3-ditiano en THF anhidro. Se adicionaron 3.17 mL (5.07 mmol) de *n*-BuLi 1.6 M a -78°C y la reacción se dejó agitar por una hora entre -30 y 0 °C. Se añadieron 0.55 mL (5.07 mmol) de fenilisocianato **4a** y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por una hora. Se adicionaron 0.63 mL (10.14 mmol) de CH₃I y se agitó la reacción por toda la noche a temperatura ambiente. Se agregaron 10 mL de una disolución de HCl al 5 %, el producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (90:10).

1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9**: Líquido rojo. Rendimiento del 41 %. IR (cm⁻¹): 3059, 2920, 1650, 1592, 1366, 1297, 1111, 697. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.59-7.21 (5H, m), 4.08 (1H, s), 3.71-3.61 (2H, t), 3.35 (3H, s), 2.55-2.50 (2H, m), 2.15-2.07 (2H, m). EM m/z (%): 253 [M]⁺ (13), 168 (9), 119 (100), 106 (14), 77 (32).

7.5.4 Ciclación intramolecular de **9** usando Cu(AcO)₂, O₂ y KOtBu [1].

En un matraz de bola de dos bocas se disolvieron 0.07 g (0.27 mmol) de la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) **9** en 20 mL de *p*-xileno. Se adicionaron 0.03 g (0.30 mmol) de KOtBu y 0.05 g (0.27 mmol) de Cu(AcO)₂, enseguida se adaptó el mismo sistema que en el punto 7.5.1. La reacción se calentó a reflujo por 3 horas. El disolvente se destiló a presión reducida y se adicionaron 20 mL de agua al residuo de la destilación. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 X 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (90:10).

1-metil-3,3-(*S,S*-propilen-1,3-ditio)oxindol **10**: Sólido blanco. P.f. 145-148 °C. Rendimiento: 42 %. IR (cm⁻¹): 3054, 2915, 1697, 1609, 1491, 1330, 1253, 1087, 750. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.42 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H,t), 6.80 (1H, d), 4.05 (2H, t), 3.20 (3H, s), 2.60 (2H, dt), 2.30 (1H, m), 2.08 (1H, qt). EM m/z (%): 251 [M]⁺ (57), 218 (34), 178 (100), 149 (57), 117 (58), 108 (26), 77 (29), 69 (26).

7.6 Síntesis de 1,3-ditiano-2-alquil-2-(*N*-fenilcarboxamidas) (**11**).

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se disolvió 1 mmol de 1,3-ditiano en THF anhidro y se enfrió la disolución a -78 °C. Se adicionó 1 eq de n-BuLi 1.6 M y se dejó en agitación a 0°C por una hora. Una vez formado el anión se agregó el fenilisocianato **4** (1 eq) a la reacción a -78 °C y se dejó en agitación a temperatura ambiente por dos horas. En el mismo matraz de reacción se colocó otro equivalente de n-BuLi 1.6 M a -78 °C, se dejó que la temperatura se elevara lentamente hasta -40 °C y se añadieron 2 equivalentes de halogenuro de alquilo. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. Se adicionó agua y se neutralizó con una disolución de HCl 5%, se extrajo con éter (3 X 10 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (90:10).

1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-fenilcarboxamida) **11a**: Sólido blanco. P.f. 58-60 °C. Rendimiento: 50.5 %. IR (cm⁻¹): 3323, 2963, 1662, 1596, 1526, 1234, 754. . RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9.21 (NH, s), 7.60 (2H, d), 7.35 (2H,t), 7.14 (1H, t), 2.99 (2H, td), 2.76 (2H, dt), 2.16 (2H, m), 2.06 (2H, m), 1.12 (3H, t). RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 167.86, 137.62, 129.02, 124.96, 124.57, 120.38, 119.50, 61.58, 34.27, 28.46 (2C), 21.87, 8.94. EM m/z (%): 267 [M]⁺ (3), 191 (35), 147 (100), 120 (30), 73 (20).

1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11b**: Sólido blanco. P.f. 55-57 °C. Rendimiento: 33 %. IR (cm⁻¹): 3311, 3028, 2919, 1682, 1511, 1403, 812. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9.15 (NH, s), 7.48 (2H, d), 7.14 (2H, d), 2.99 (2H, td), 2.80 (2H, dt), 2.32 (3H, s), 2.09 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.11 (3H, t). RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 167.62, 135.03, 134.17, 130.31 (2C), 119.49 (2C), 61.50, 34.21, 28.41 (2C), 24.56, 20.77, 8.90. EM m/z (%): 281 [M]⁺ 281 (10), 196 (9), 162 (13), 134 (30), 119 (100), 91 (27), 65 (14).

Mezcla de 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)carboxamida) y 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11c**: Sólido blanco. P.f. 43-45 °C. Rendimiento: 41.5 %. IR (cm⁻¹): 3321, 3028, 2920, 1651, 1513, 1367, 1110, 814. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.18 (8H, m), 4.10 (NH, s), 3.64 (2H, m), 3.53 (2H, td), 3.29 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.70 (2H, dt), 2.64 (2H, dt), 2.37 (2H, s), 2.36 (2H, s), 2.14 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.25 (3H, s).

1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11c** EM m/z (%): 267 [M]⁺ (10), 182 (11), 148 (11), 119 (100), 91 (26), 65 (16).

1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)carboxamida) EM m/z (%): 281 [M]⁺ (3), 174 (4), 160 (5), 133 (100), 120 (10), 91 (18), 59 (45).

1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(3-clorofenil)carboxamida) **11d**: Sólido blanco. P.f. 115-117 °C. Rendimiento: 13.8 %. IR (cm⁻¹): 3270, 3029, 2935, 1646, 1588, 1477, 1202, 1075, 697. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9.21 (NH, s), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.26 (1H, m), 7.13 (1H, dd), 2.94 (2H, td), 2.81 (2H, dt), 2.11 (2H, m), 1.77 (3H, s), 1.44 (3H, s). EM m/z (%): 287 [M]⁺ (3), 133 (100), 99 (5), 75 (6), 59 (67).

1,3-ditiano-2-bencil-2-(*N*-(3-nitrofenil)carboxamida) **11e**: Sólido naranja. P.f. 74-76 °C. Rendimiento: 8 %. IR (cm⁻¹): 3407, 3064, 2958, 1707, 1529, 1344, 1220, 729. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.54 (1H, dd), 7.36 (7H, m), 6.88 (1H, dd), 4.93 (NH, s), 4.39 (2H, s), 1.57 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.99 (2H, m). RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm): 149.35, 148.69, 137.98, 129.72, 128.70, 127.63 (3C), 127.42, 118.66, 112.10, 106.51, 104.92, 66.34, 48.01, 30.82, 19.02, 13.69.

7.7 Síntesis de 2-oxo-*N*-fenilamidas (12).

7.7.1 Hidrólisis con NCS/AgNO₃ y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina [66].

Método general: En un matraz de bola de 100 mL se disolvieron 4.5 eq de AgNO₃ en una disolución de CH₃CN/H₂O (85:15) a 0°C. Secuencialmente se adicionaron 8 eq de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, 6 eq de NCS y 1 mmol de la correspondiente 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-fenilcarboxamida) **11** disuelta en 3 mL de CH₃CN. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por toda la noche. Se adicionó una disolución de NH₄Cl y se filtró en celita. Se extrajo con éter (3 X 10 mL), se lavó con una disolución de Na₂S₂O₃ al 2 % y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente. El compuesto se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo (80:20).

2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**: Sólido amarillo. P.f. 83-85 °C. (Literatura: P.f. 91-92 °C) [81] Rendimiento: 24 %. IR (cm⁻¹): 3641, 3061, 2955, 1717, 1665, 1445, 1227, 1068, 752. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.52-7.24 (5H, m), 6.08 (NH, s), 3.79 (2H, c), 1.15 (3H, t). RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 153.93, 141.02, 138.83, 130.25, 128.86, 128.14, 122.74, 119.15, 44.18, 13.73. EM m/z (%): 177 [M]⁺ (20) 145 (26), 105 (22), 91 (29), 57 (100).

2-oxo-*N*-(4-metilfenil)butanamida **12b**: Líquido amarillo. Rendimiento: 9 %. IR (cm⁻¹): 3322, 3029, 2926, 1725, 1683, 1511, 1270, 814. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (NH, s), 7.54

(2H, d), 7.18 (2H, d), 3.06 (2H, c), 2.33 (3H, s), 1.63 (3H, t). EM m/z (%): 191 [M]⁺ (49), 134 (46), 106 (98), 91 (28), 77 (35), 57 (100).

7.7.2 Hidrólisis con HgO y BF₃(OEt₂)₂. [68]

En un matraz de bola de 100 mL se adicionaron 3.1 eq de HgO y se agregaron 10 mL de una mezcla de THF/H₂O (85/15). Se añadieron 3.1 eq de BF₃(OEt₂)₂ y 1 mmol de la correspondiente 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-fenilcarboxamida) **11**, la reacción se agitó a reflujo por toda la noche. Se adicionó diclorometano a la mezcla de reacción y el sólido que precipitó se filtró sobre celita. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó.

2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**: Sólido amarillo. P.f. 83-85 °C. Rendimiento: 27 %. (Literatura: P.f. 91-92 °C) [81] IR (cm⁻¹): 3641, 3061, 2955, 1717, 1665, 1445, 1227, 1068, 752. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.52-7.24 (5H, m), 6.08 (NH, s), 3.79 (2H, c), 1.15 (3H, t). RMN ¹³C (CDCl₃) δ: 153.93, 141.02, 138.83, 130.25, 128.86, 128.14, 122.74, 119.15, 44.18. 13.73. EM m/z (%): 177 [M]⁺ (20) 145 (26), 105 (22), 91 (29), 57 (100).

2-oxo-*N*-(4-metilfenil)butanamida **12b**: Líquido amarillo. Rendimiento: 13 %. IR (cm⁻¹): 3322, 3029, 2926, 1725, 1683, 1511, 1270, 814. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.72 (NH, s), 7.54 (2H, d), 7.18 (2H, d), 3.06 (2H, c), 2.33 (3H, s), 1.63 (3H, t). EM m/z (%): 191 [M]⁺ (49), 134 (46), 106 (98), 91 (28), 77 (35), 57 (100).

2-oxo-*N*-(4-metilfenil)propanamida **12c**: Líquido amarillo. Rendimiento: 3 %. IR (cm⁻¹): 3333, 3029, 2924, 1722, 1655, 1514, 1257, 1022, 816. EM m/z (%): 177 [M]⁺ (46), 134 (47), 106 (100), 91 (27), 77 (28), 65 (21).

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Perry, J. K. Taylor, *Chem. Commun.*, 2009, 3249.
- [2] J. E. M. N. Klein, A. Perry, D. S. Pugh, R. J. K. Taylor, *Org. Letts.*, 2010, 12, 3446.
- [3] T. E. Hurst, R. M. Gorman, P. Drouhin, A. Perry, R. J. K. Taylor, *Chem. Eur. J.*, 2014, 20, 14063.
- [4] K. K. Solingapuram Sai, P. M. Esteves, E. Tanoue da Penha, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 6506.
- [5] I. Gorokhovik, L. Neuville, J. Zhu, *Org. Lett.*, 2011, 13, 5536.
- [6] S. R. Suman Rudrangi, V. K. Bontha, V. R. Manda, *Asian J. Research Chem.*, 2011, 4, 335.
- [7] F. Zhou, Y. L. Liu, J. Zhou, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, 352, 1381.
- [8] K. Hata, K. Baba, M. Kozawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 2279.
- [9] <http://www.in-pharmatechnologist.com/Industry-Drivers/>, 01/05/2016.
- [10] T. Ohmoto, K. Yamaguchi, K. Ikeda, *Chem. Pharm. Bull.* 1988, 36, 578.
- [11] S. J. Carle, C. J. Christophersen, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3440.
- [12] C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 2209.
- [13] O. R. Castillo, M. Zavala, M. Rodriguez, *Tetrahedron*, 2006, 62, 3040.
- [14] K. Jones, J. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1767.
- [15] W. R. Bowman, H. Heaney, B. M. Jordan, *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 6657.
- [16] D. M. D'Souza, F. Rominger, T. Müller, *Angew. Chem.Int. Ed.*, 2005, 44, 153.
- [17] S. Ueda, T. Okada, H. Nagasawa, *Chem. Commun.*, 2010, 2462.
- [18] Y.-X. Jia, E. P. Kundig, *Angew.Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 1636.
- [19] R. Shintani, M. Inoue, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3353.
- [20] W. Lopatin, C. Sheppard, T. Owen, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 4678.
- [21] V. Bolotov, V. Drugovina, P. Petyunin, *Khim. Farm. Zh.*, 1979, 13, 45.

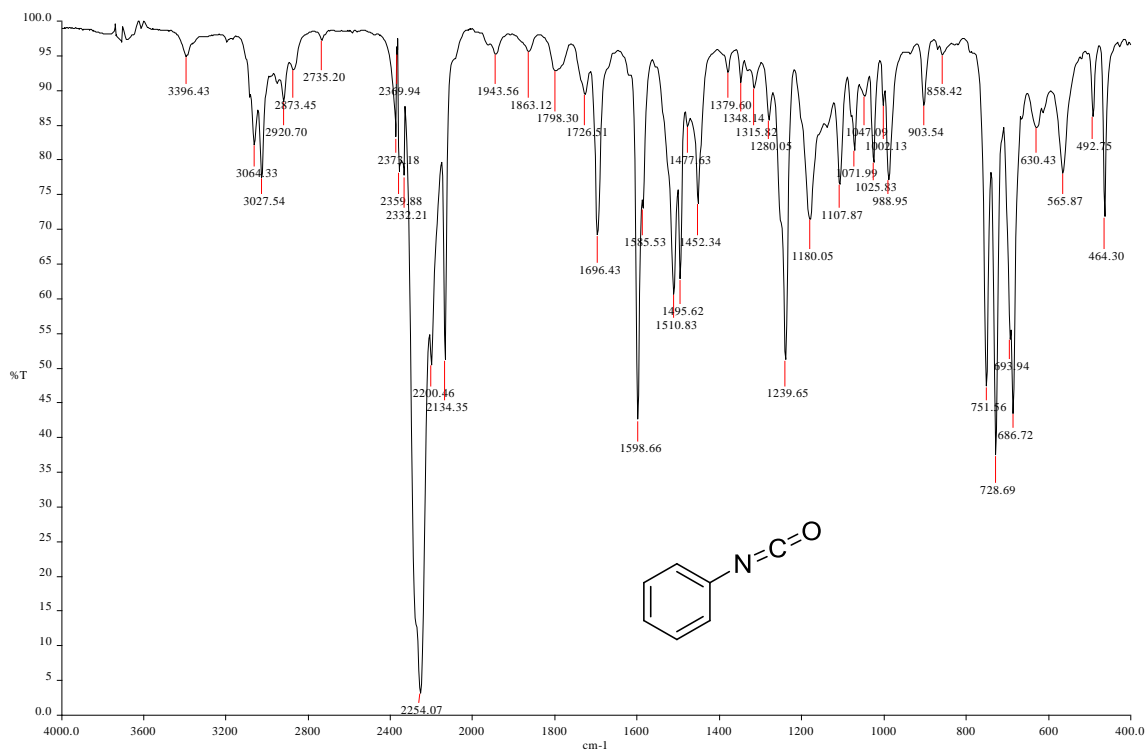
- [22] K. Tani, K. Suwa, E. Tanigawa, *J. Organomet. Chem.*, 1989, 370, 203.
- [23] C. Wu, Y. J. Guo, X. L. Zhang, A.B. Xia, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2015, 607, 215.
- [24] R. Richter, H. Ulrich, *The chemistry of cyanates and their thio derivatives*, Wiley, New York, 1977.
- [25] R. Arnold, J. Nelson, *Chem. Rev.*, 1956, 57, 47.
- [26] J. H. Saunders, R. J. Slocombe, *Chem. Rev.*, 1948, 43, 203.
- [27] R. Bruckner, *Advanced Organic Chemistry*, Elsevier, San Diego, California, 2002.
- [28] R. Adams, *Organic Reactions (Volume III)*, John Wiley & Sons, New York, 1947.
- [29] T. Laue, A. Plagens, *Named Organic Reactions. 2^o Edición*, John Wiley & Sons, Wolfsburg, 2005.
- [30] T. Imamoto, Y. Tsuno, Y. Yukawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 1632.
- [31] H. L. Yale, *Chem. Rev.*, 1943, 33, 209.
- [32] L. Bauer, O. Exner., *Angew. Chem.*, 1974, 86, 419.
- [33] A. Brownstein, *U.S. Patent 3, 465, 024*, 1969.
- [34] T. Mukaiyama, H. Nohira, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 782.
- [35] Hentschel, *Ber.*, 1884, 17, 1284.
- [36] Gattermann, Schmidt, *Ann.*, 1888, 29, 244.
- [37] H. Shirner, *Organics Synthesis, Collective Volume II*, John Wiley and Sons, New York, 1943.
- [38] Cuncler, C. Kohlensaures, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1880, 13, 1697.
- [39] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 894.
- [40] L. Cotarca, P. Delogu, A. Nardelli, *Synthesis*, 1996, 553.
- [41] Y. Charalambides, S. Moratti, *Synth. Comm.*, 2007, 37, 1037.
- [42] B. T. Grobel, D. Seebach, *Synthesis*, 1977, 6, 357.
- [43] A. Streitwieser, S. P. Ewig, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 190.

- [44] M. Fukunaga, T. Sugawara, *Chem. Lett.*, 1972, 55.
- [45] E. J. Corey, B. W. Erikson, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 3553.
- [46] J. C. A. Chivers, S. Smiles, *J. Chem. Soc.*, 1928, 697.
- [47] S. W. Lee, G. Dougherty, *J. Org. Chem.*, 1940, 5, 81.
- [48] G. A. Russell, L. A. Ochrymowycz, *Ibid.*, 1969, 34, 3618.
- [49] F. Weygand, H. J. Bestmann, *Chem. Ber.*, 1958, 91, 1040.
- [50] N. S. Srinivasan, N. Venkatasubramanian, *Tetrahedron Lett.*, 1970, 2099.
- [51] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, H. Hazarkhani, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 2572.
- [52] N. C. Ganguly, P. Mondal, *Synth. Comm.*, 2011, 41, 2374.
- [53] S. J. Daum, R. L. Clark, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 165.
- [54] W. D. Kingsbury, C. R. Johnson, *Chem. Commun.*, 1969, 365.
- [55] W. F. J. Huurdeman, H. Wyberg, D. W. Emerson, *Tetrahedron Lett.*, 1971, 3449.
- [56] M. Hirano, K. Ukawa, S. Yakabe, T. Morimoto. *Synth. Comm.*, 1997, 27, 1527.
- [57] Knölker, K. Hans, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1995, 34, 2497.
- [58] S. J. R., E. Hardy, J. H. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 1888.
- [59] M. E. Sitzmanm, W. H. Gilligan, *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 5879.
- [60] R. H. Shapiro, T. E. McEntee, D. L. Coffen, *Tetrahedron*, 1968. 24, 2809.
- [61] B. Tamg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132, 8900.
- [62] F. Lebon, *Biochem. Pharmacol.*, 2002, 63, 1863.
- [63] D. Qasmi, E. d. Rosny, L. René, *Bioorg. Med. Chem.*, 1997, 5, 707.
- [64] N. Iranpoor, H. Firouzabadi, *Tetrahedron Lett.*, 2003, 44, 4769.
- [65] F. A. Davis, T. Ramachandar, J. Chai, *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47, 2743.

- [66] L. A. Adams, M. W. Valente, R. M. Williams, *Tetrahedron*, 2006, 62, 5195.
- [67] E. Vedejs, P. L. Fuchs, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 366.
- [68] W. G. Wei, Z. J. Yao, *Tetrahedron*, 2003, 59, 6621.
- [69] L. A. Adams, M. W. N. Valente, R. M. Williams, *Tetrahedron*, 2006, 62, 5195.
- [70] C. Avendaño, E. de la Cuesta, L. Huck, I. Ortín, J. F. González, *Arkivoc.*, 2010, (iii), 200.
- [71] <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-flav/details.html?flavId=3982>, 1/05/2016.
- [72] Xu, Liu, Chen, Ma, *Synth. Comm.*, 2001, 31, 2113.
- [73] Z. Muhammad, Z. U. R. Muhammad, *J. Chil. Chem. Soc.*, 2012, 57, 1492.
- [74] T. Miyazaki, S. Kasai, Y. Ogiwara, N. Sakai, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 1043.
- [75] B. Nammalwar, N. Muddala, *Tetrahedron*, 2105, 71, 9101.
- [76] Mehr-un-Nisa, A. M. Munawar, A. C. Fauzia, *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23, 6014.
- [77] F. M. Miloserdov, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. J. Ed.*, 2012, 51, 3668.
- [78] Semenov, *Zh. Org. Khim.*, 1979, 15, 2069.
- [79] S. Siggia, J. G. Hanna, *Anal. Chem.*, 1948, 20, 1084.
- [80] H. E. Stagg, *Analys.*, 1946, 71, 557.
- [81] S. Goudedranche, D. Pierrot, T. Constantieux, *Chem. Comm.*, 2014, 50, 15605.

APÉNDICE

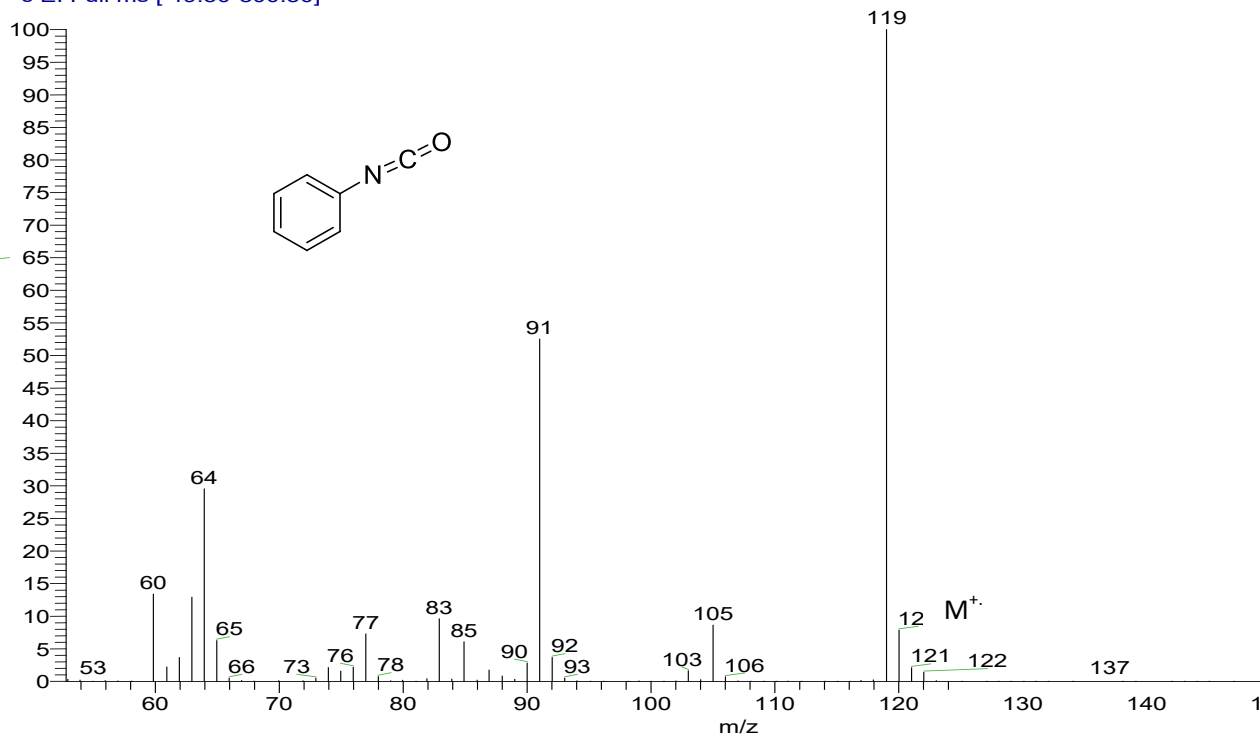
Espectro 1. Infrarrojo del fenilisocianato 4a.



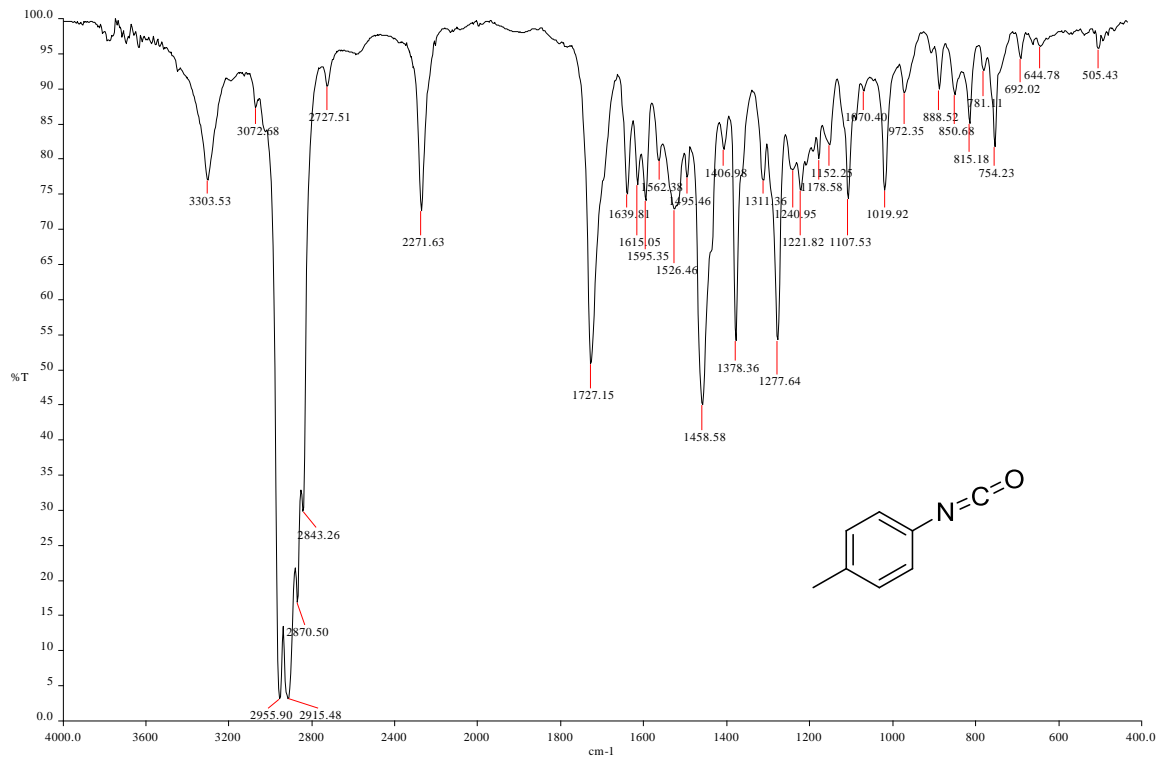
D:\Xcalibur\data\USAIND\OT8432_1 8/28/2012 2:54:37 PM
 szComment **Espectro 2. Espectro de masas del fenilisocianato 4a.**
 OT8432_1 #3-4 RT: 0.41-0.62 AV: 2 SB: 2 1.23-1.44 NL: 2.29E7
 T: + c EI Full ms [49.50-800.50]

ACABH1

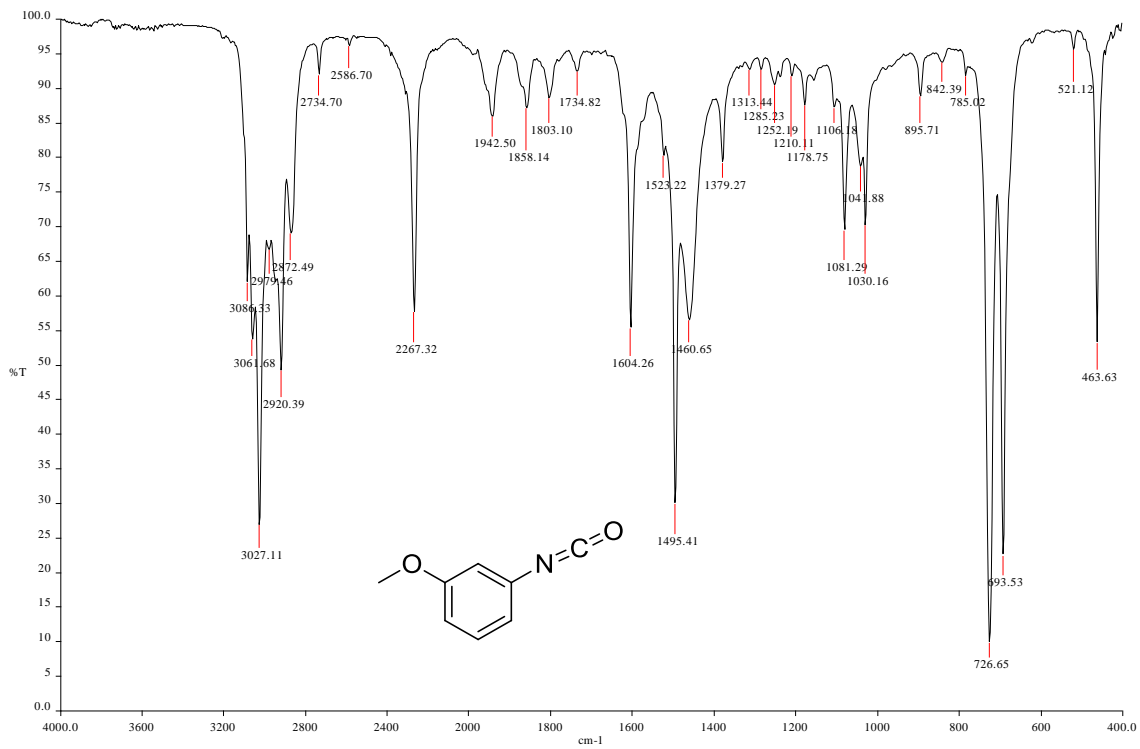
Relative Abundance



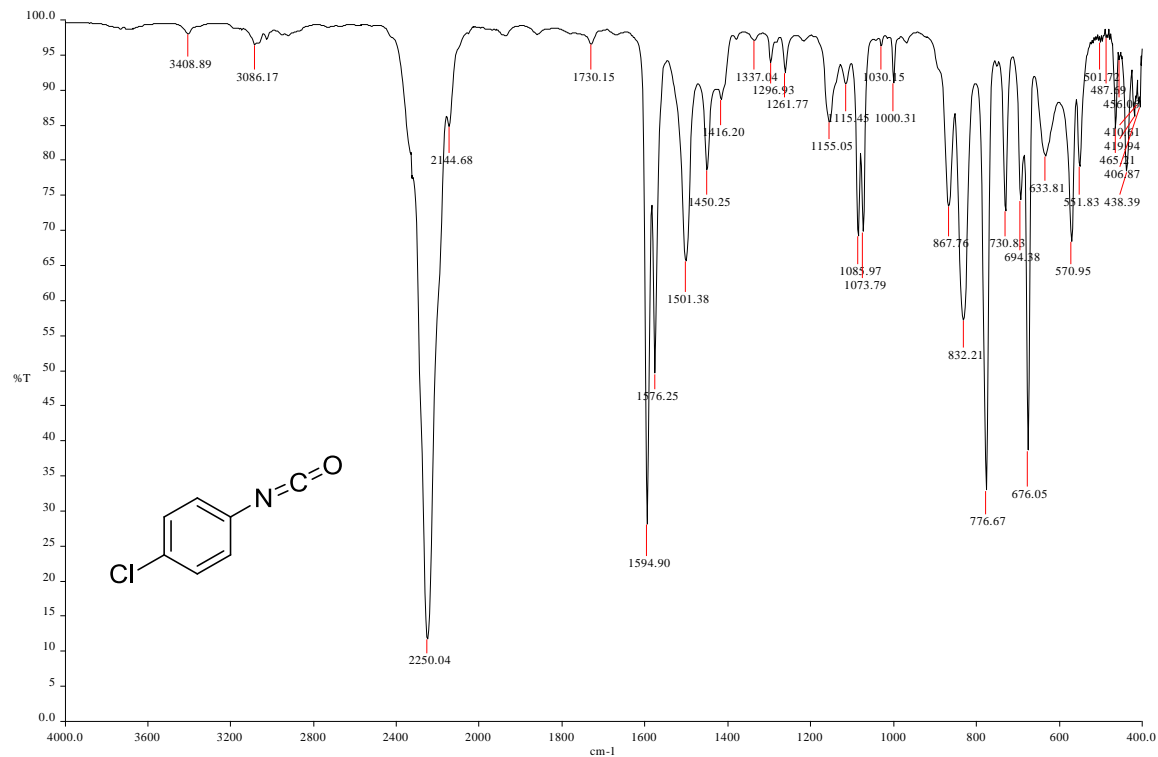
Espectro 3. Infrarrojo del 4-metil fenilisocianato 4b.



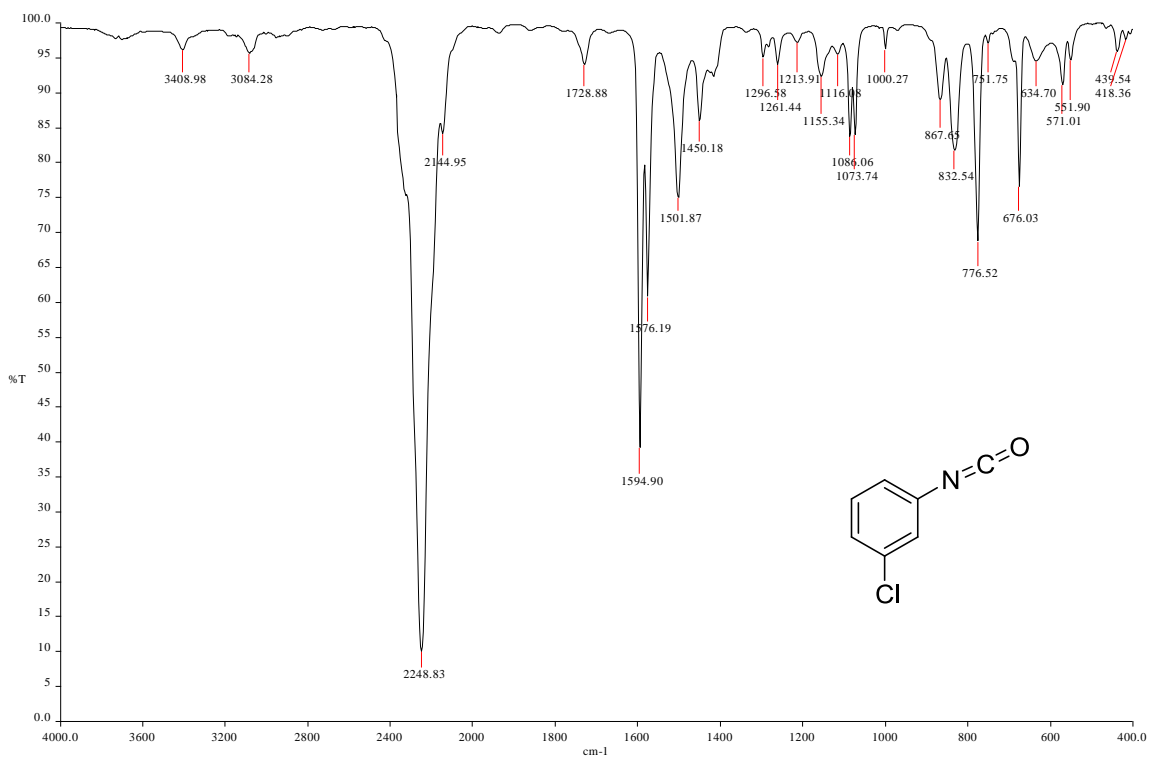
Espectro 4. Infrarrojo del 3-metoxi fenilisocianato 4c.



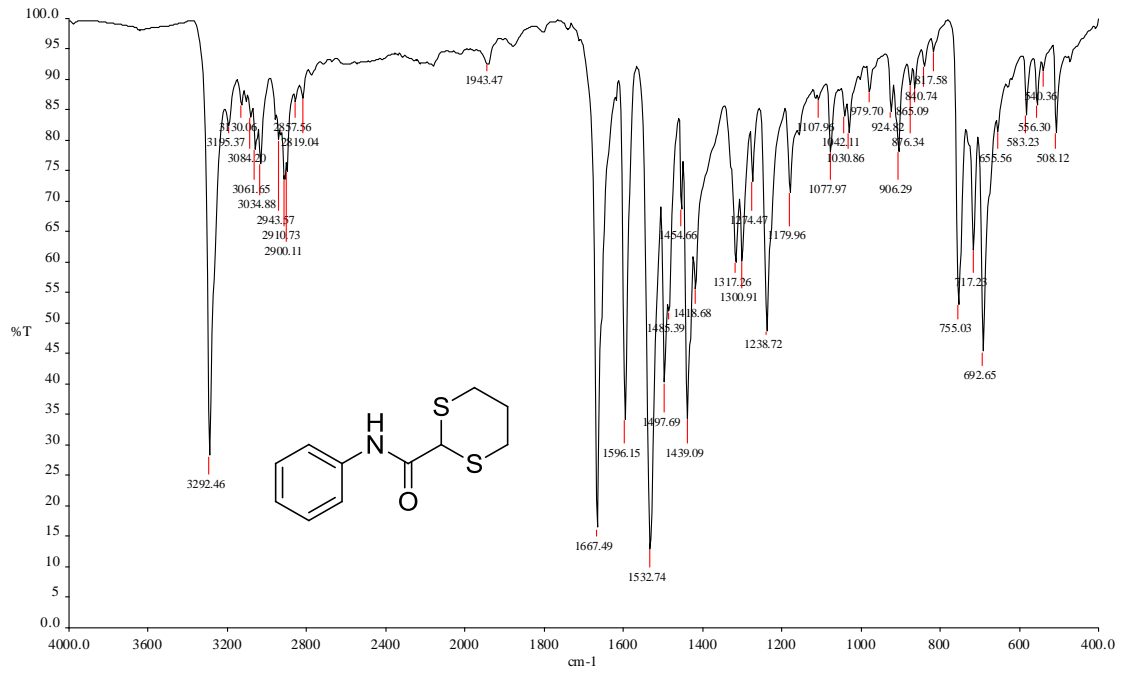
Espectro 5. Infrarrojo del 4-cloro fenilisocianato 4d.



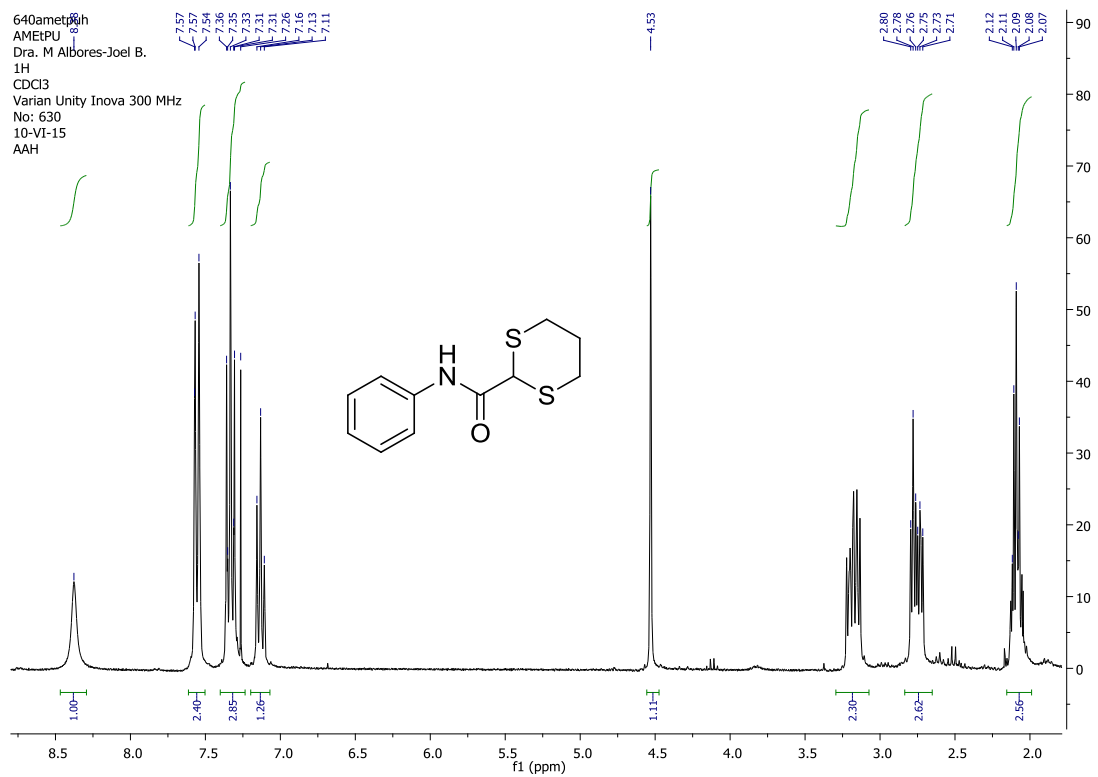
Espectro 6. Infrarrojo del 3-cloro fenilisocianato 4e.



Espectro 7. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) 5a.

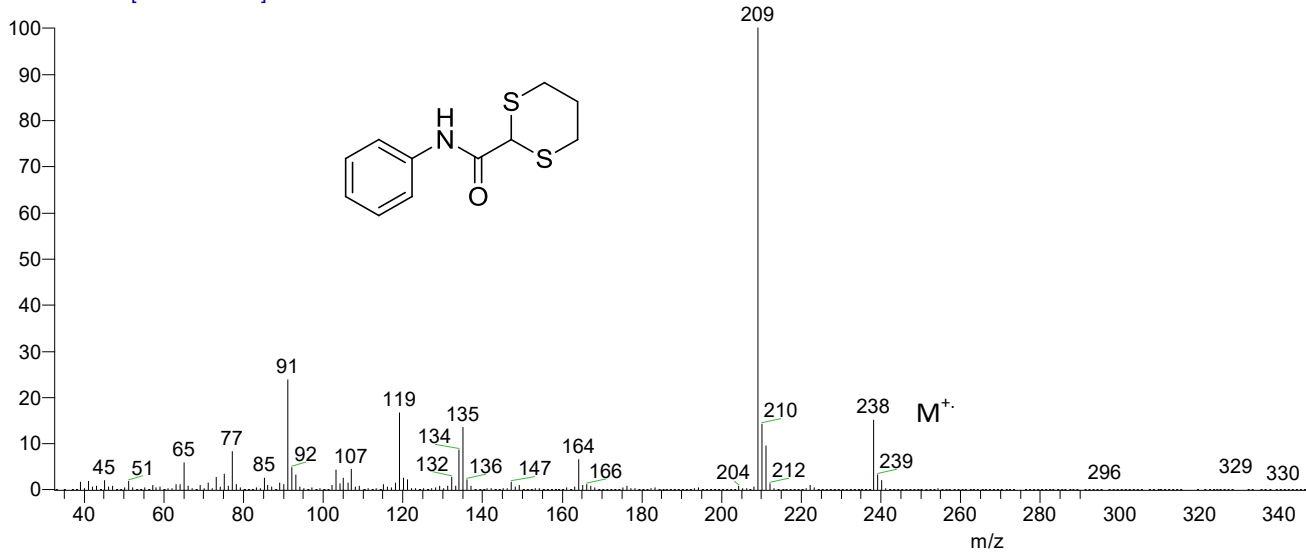


Espectro 8. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) 5a.



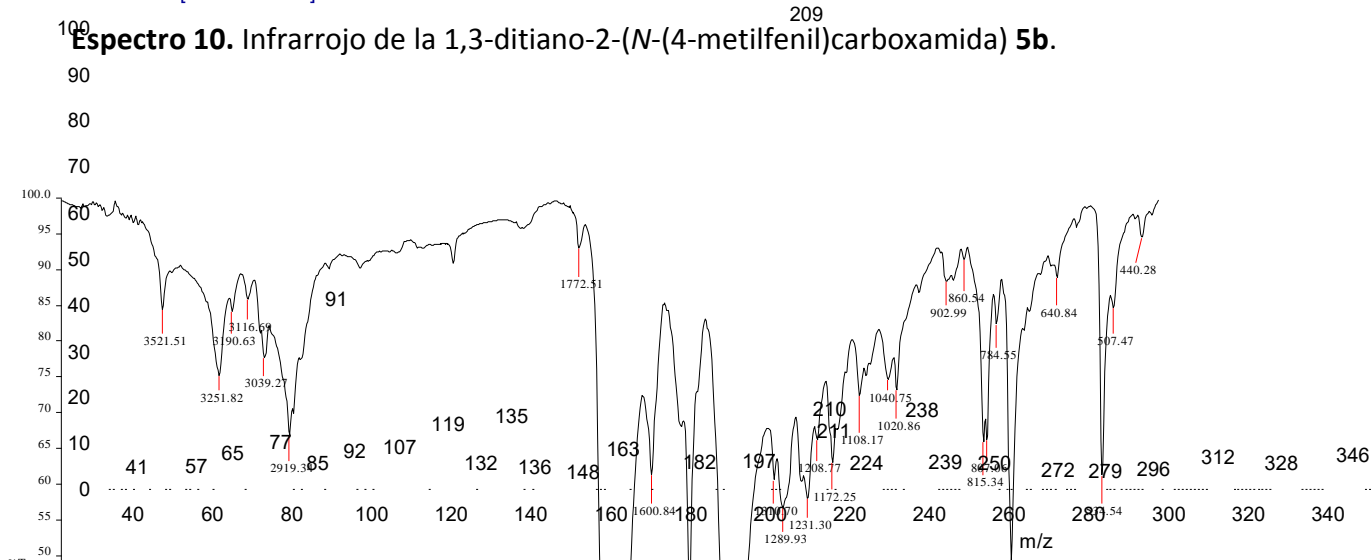
Espectro 9. Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-(*N*-fenilcarboxamida) **5a**. 1.1 1.2 1.3 1.4
Time (min)

AMIDP_1 #2-7 RT: 0.11-0.62 AV: 6 NL: 5.94E6
T: + c EI Full ms [32.50-500.50]

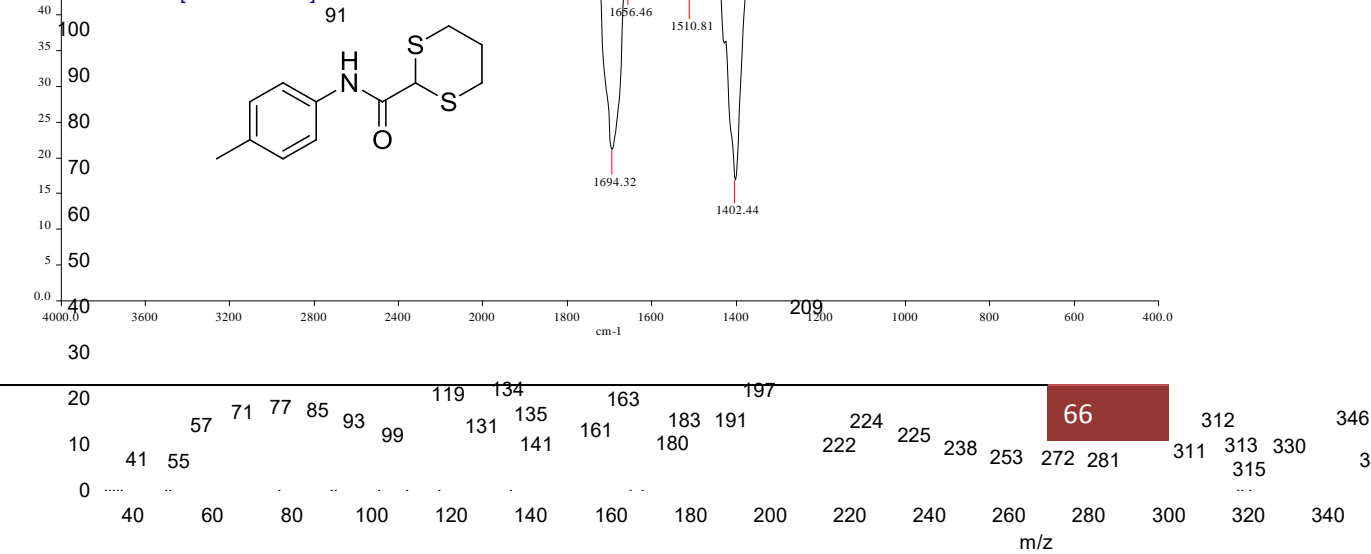


AMIDP_1 #7-10 RT: 0.62-0.93 AV: 4 NL: 3.37E6
T: + c EI Full ms [32.50-500.50]

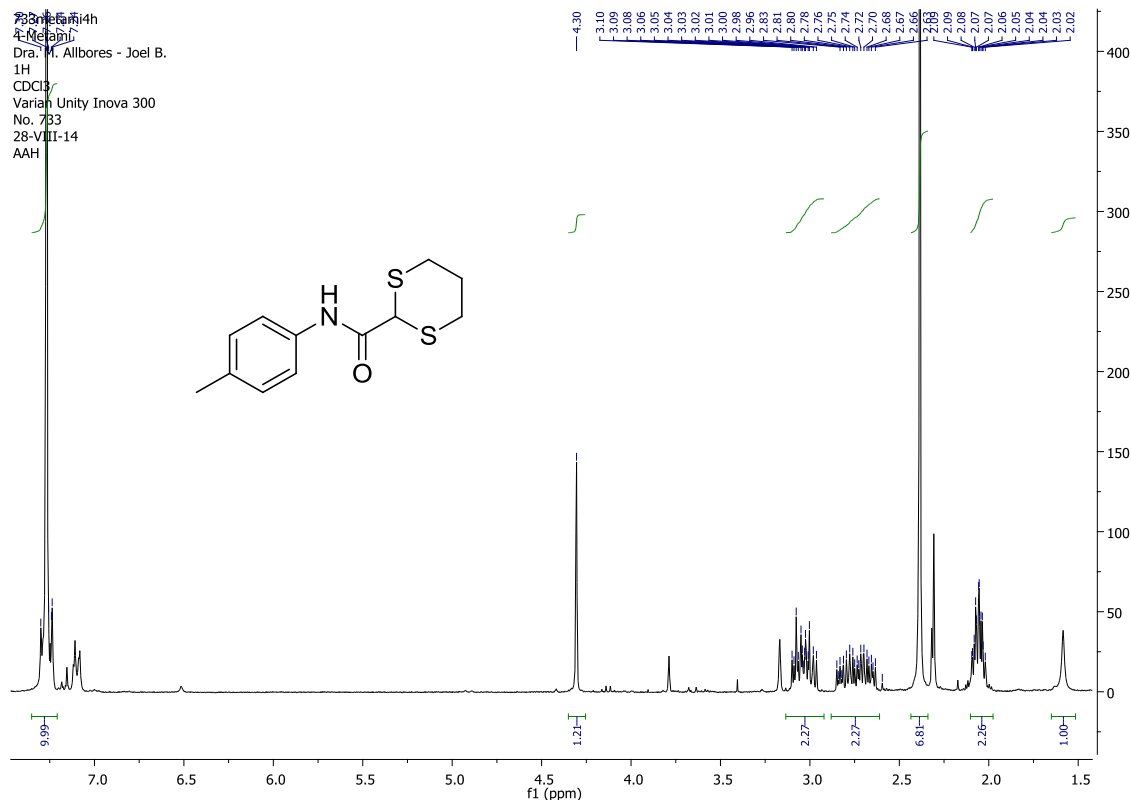
Espectro 10. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **5b**.



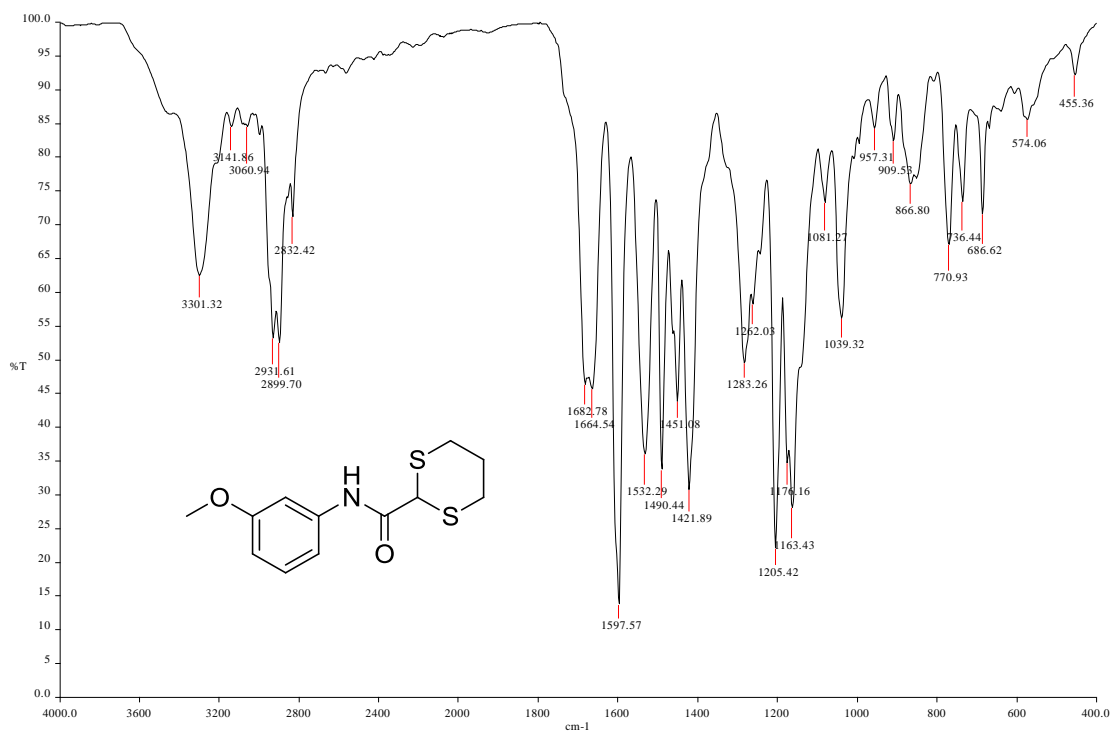
AMIDP_1 #10-15 RT: 0.93-1.44 AV: 6 NL: 1.67E6
T: + c EI Full ms [32.50-500.50]



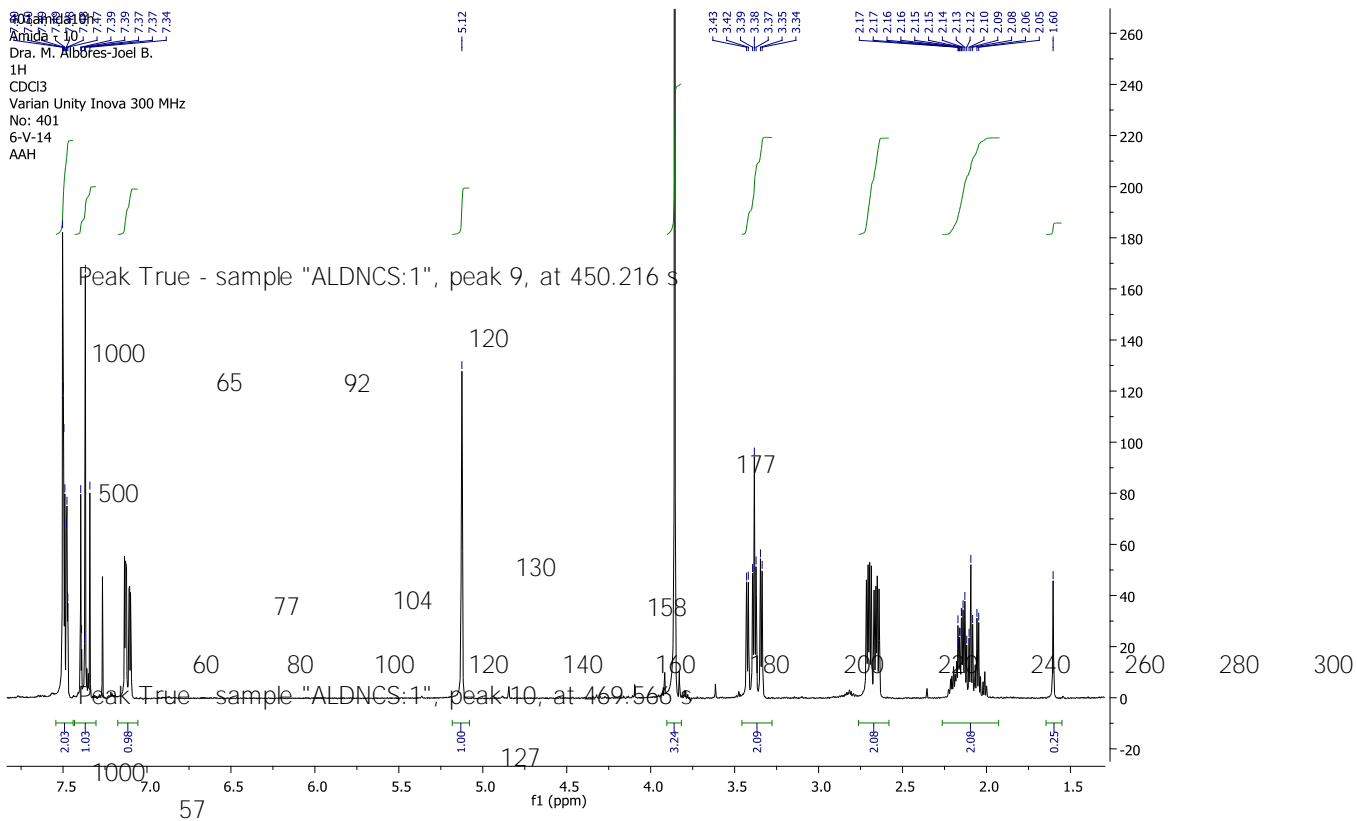
Espectro 11. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) 5b.



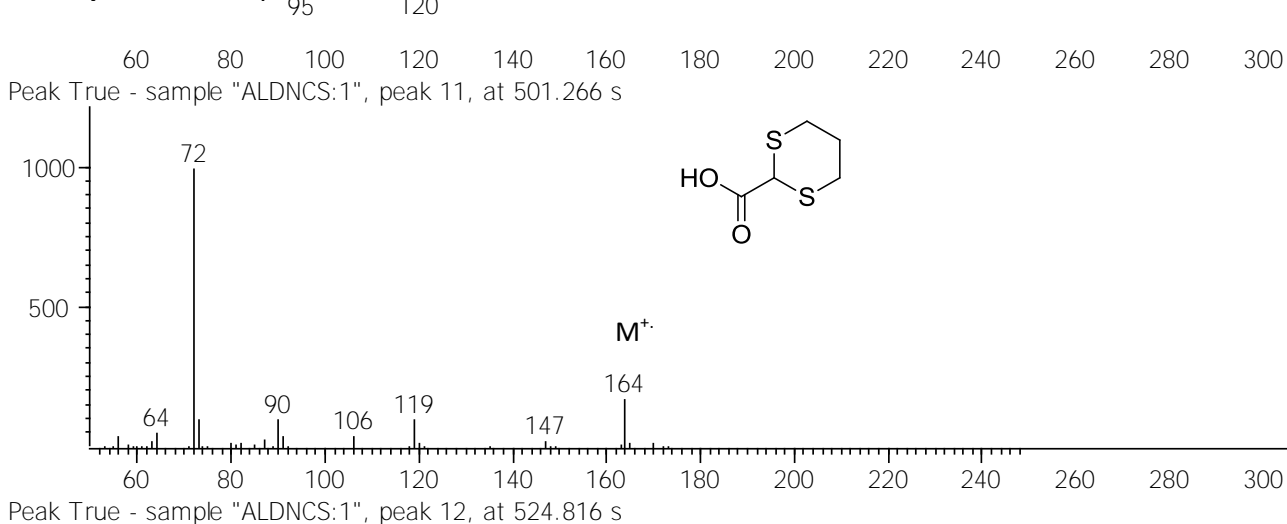
Espectro 12. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-(*N*-(3-metoxifenil)carboxamida) 5c.



Espectro 13. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-(*N*-(3-metoxifenil)carboxamida) **5c**.



Espectro 14. Espectro de masas del ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico **7a**.



Peak True - sample "ALDNCS:1", peak 12, at 524.816 s

1000 158

500 130

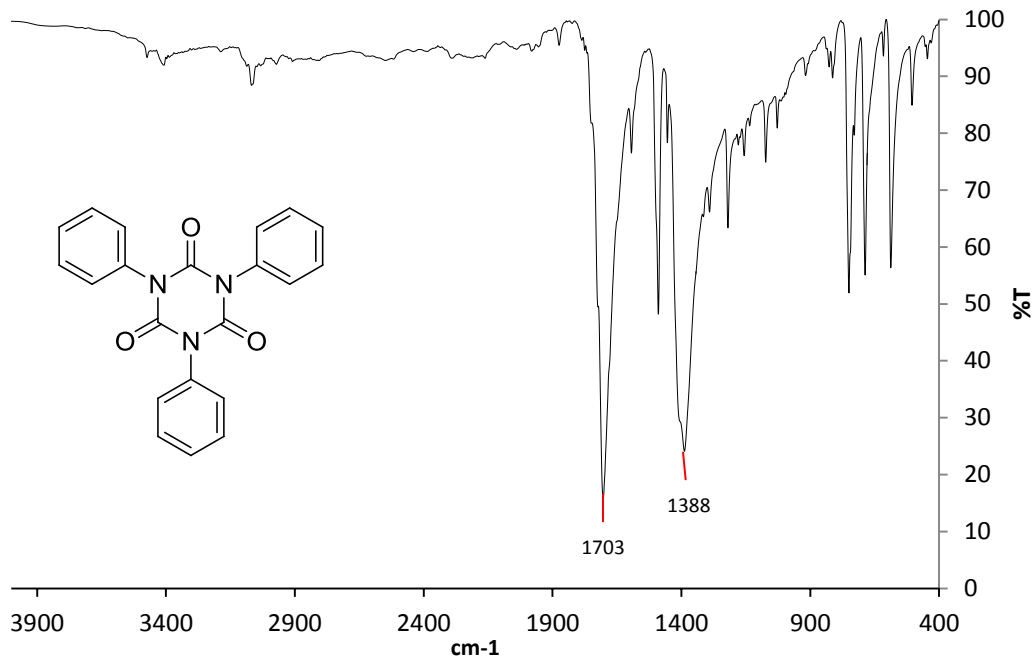
77

65 92 104 117

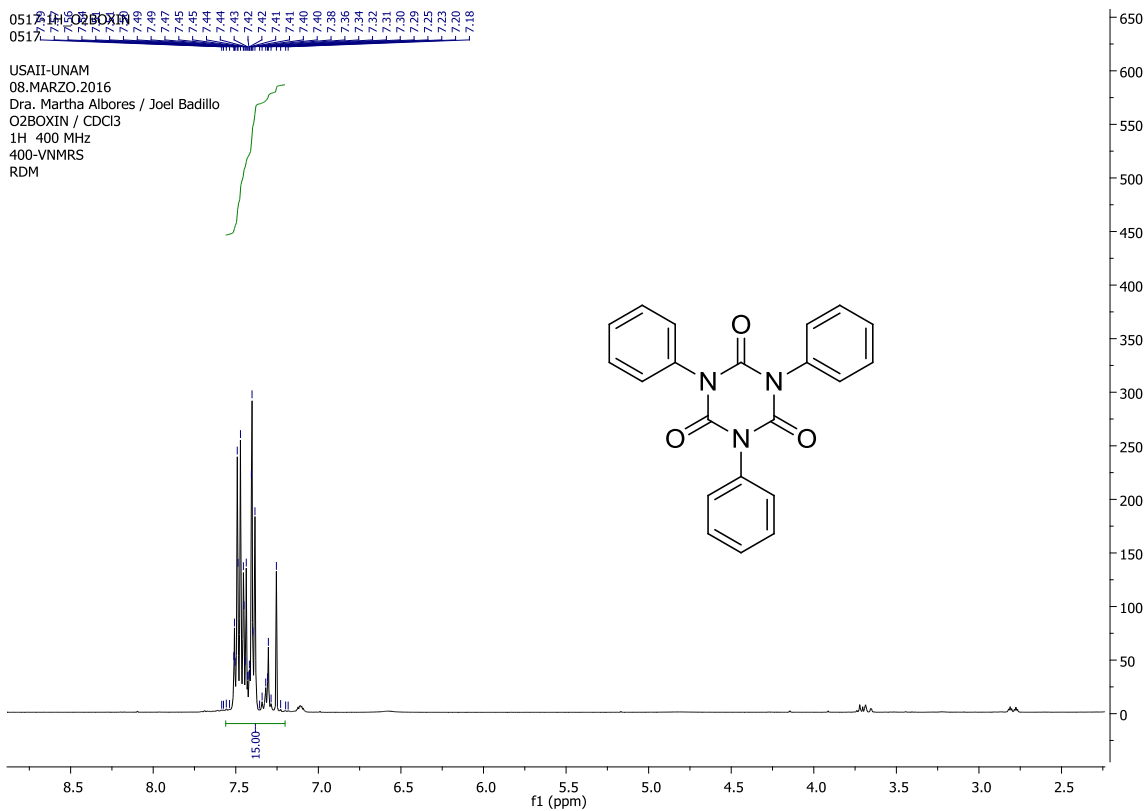
176

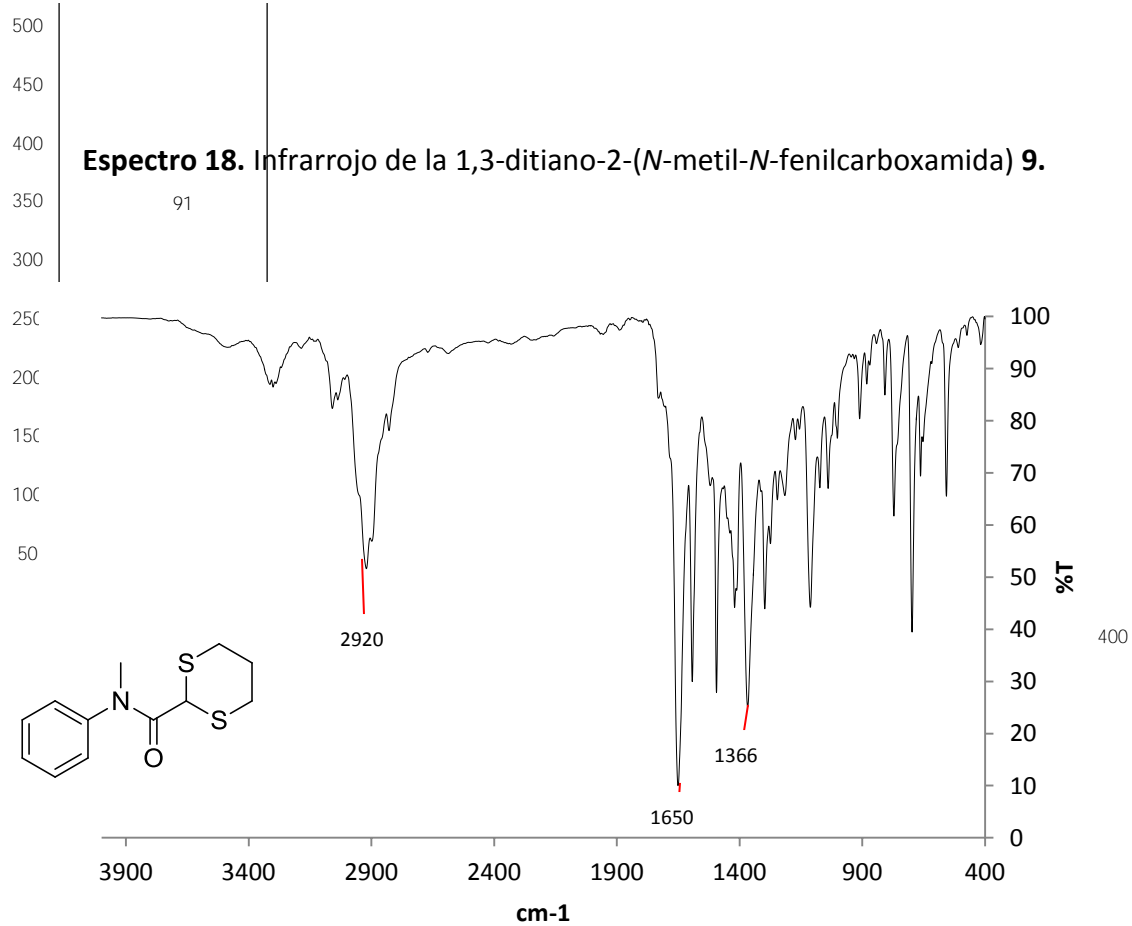
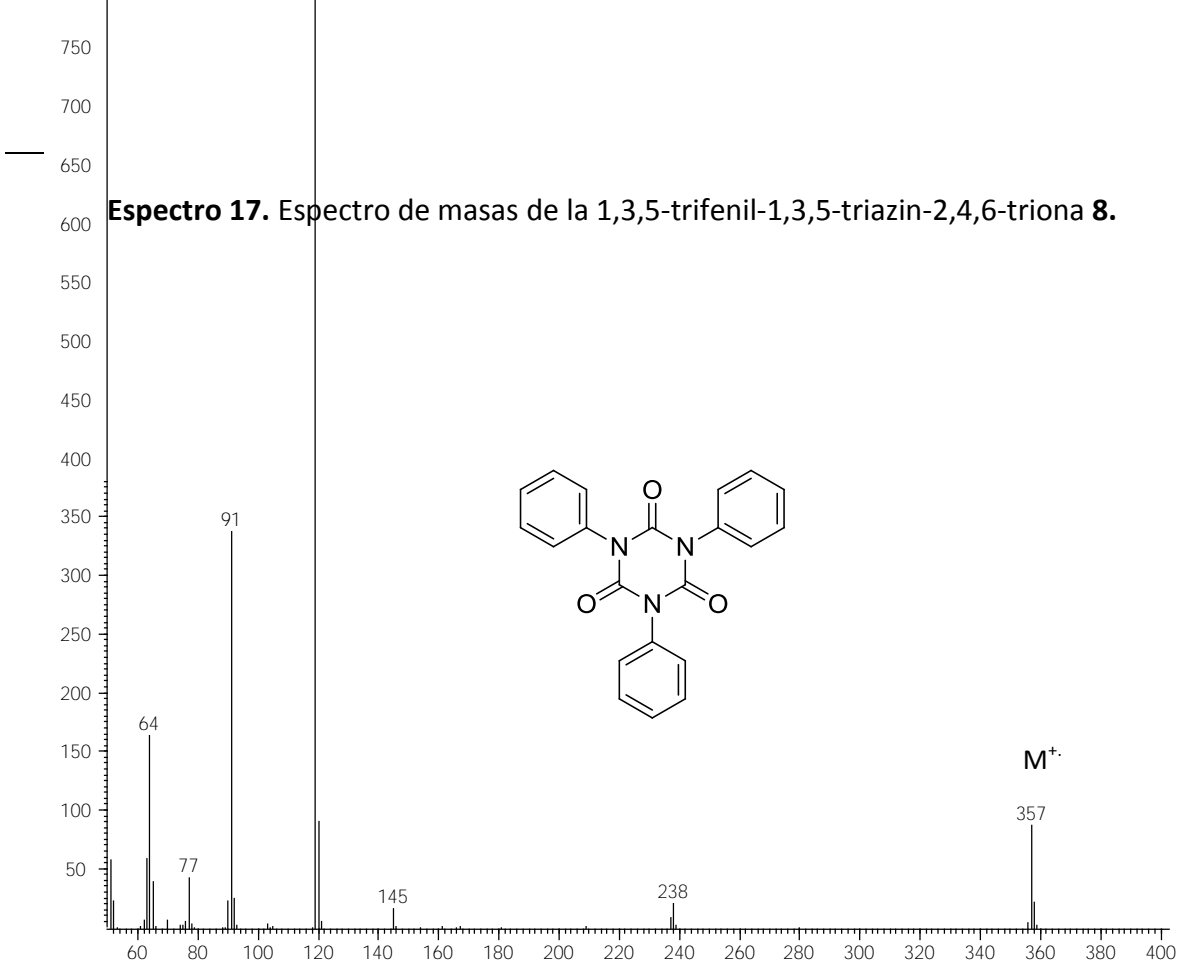
217

Espectro 15. Infrarrojo de la 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazin-2,4,6-triona **8**.

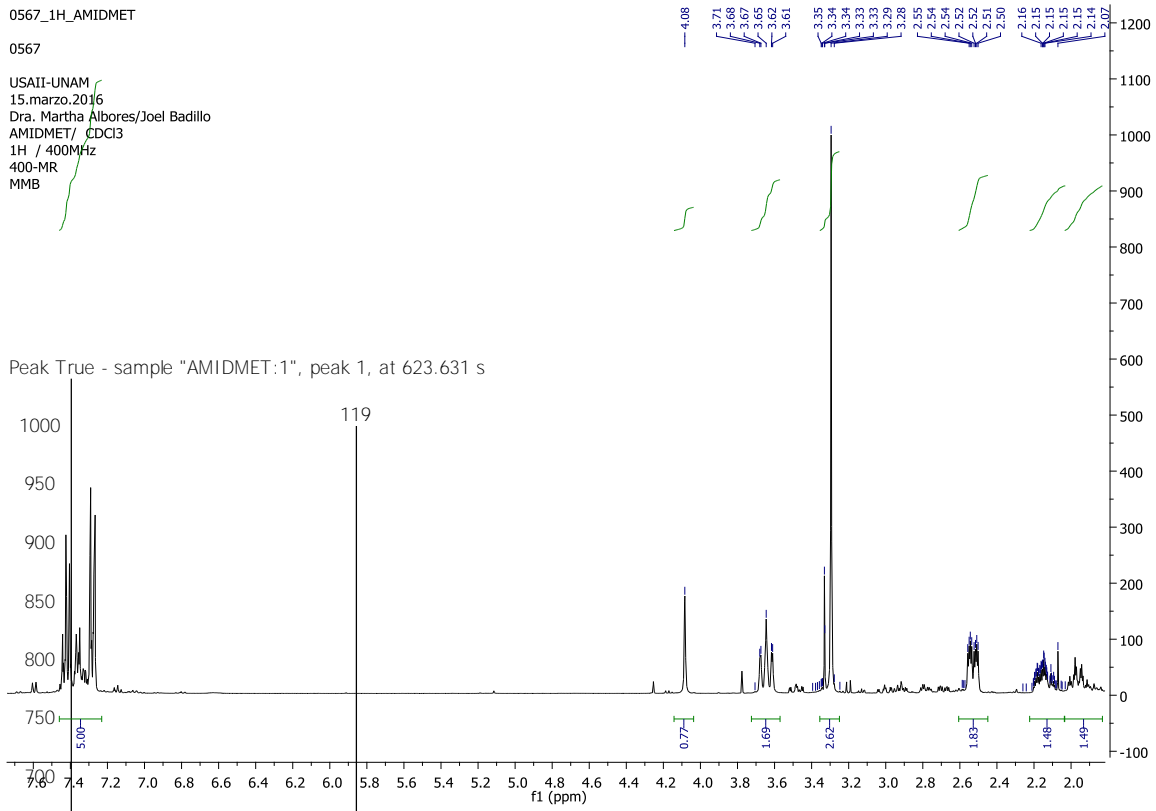


Espectro 16. RMN ^1H de la 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazin-2,4,6-triona **8**.



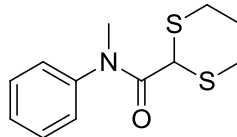
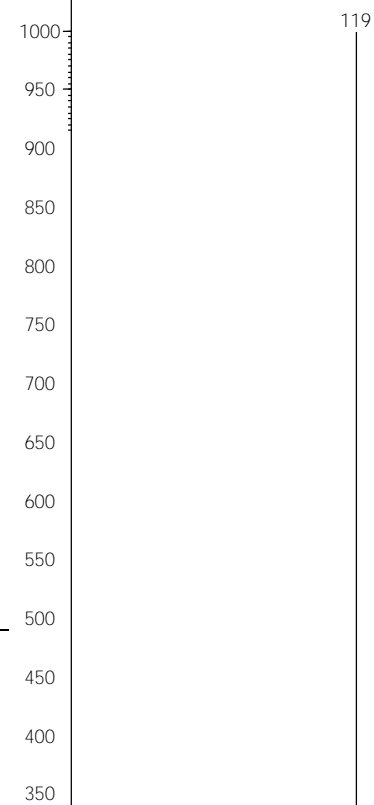


Espectro 19. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) 9.



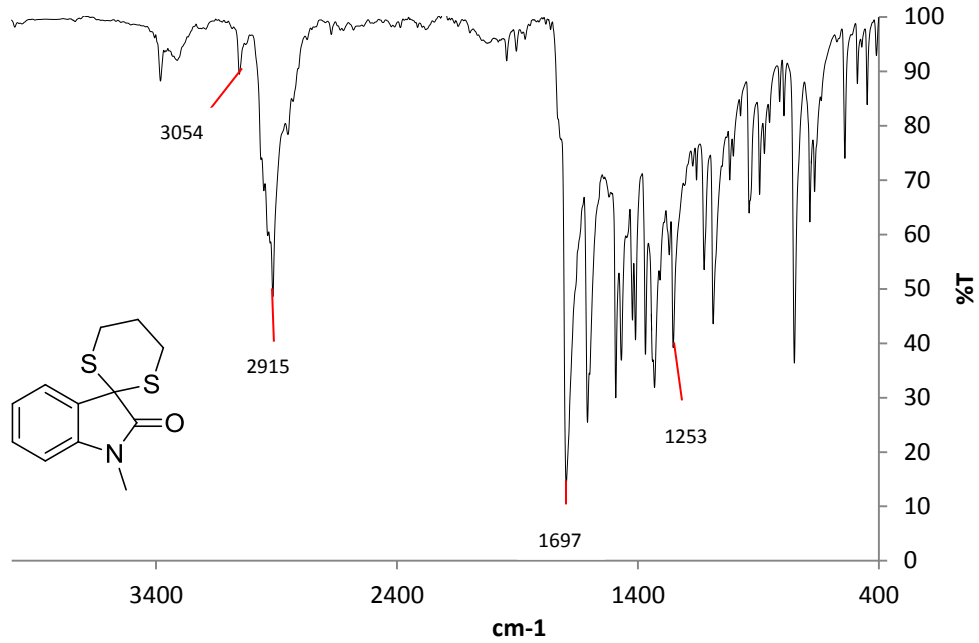
Espectro 20. Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-(*N*-metil-*N*-fenilcarboxamida) 9.

Peak True - sample "AMIDMET:1", peak 1, at 623.631 s

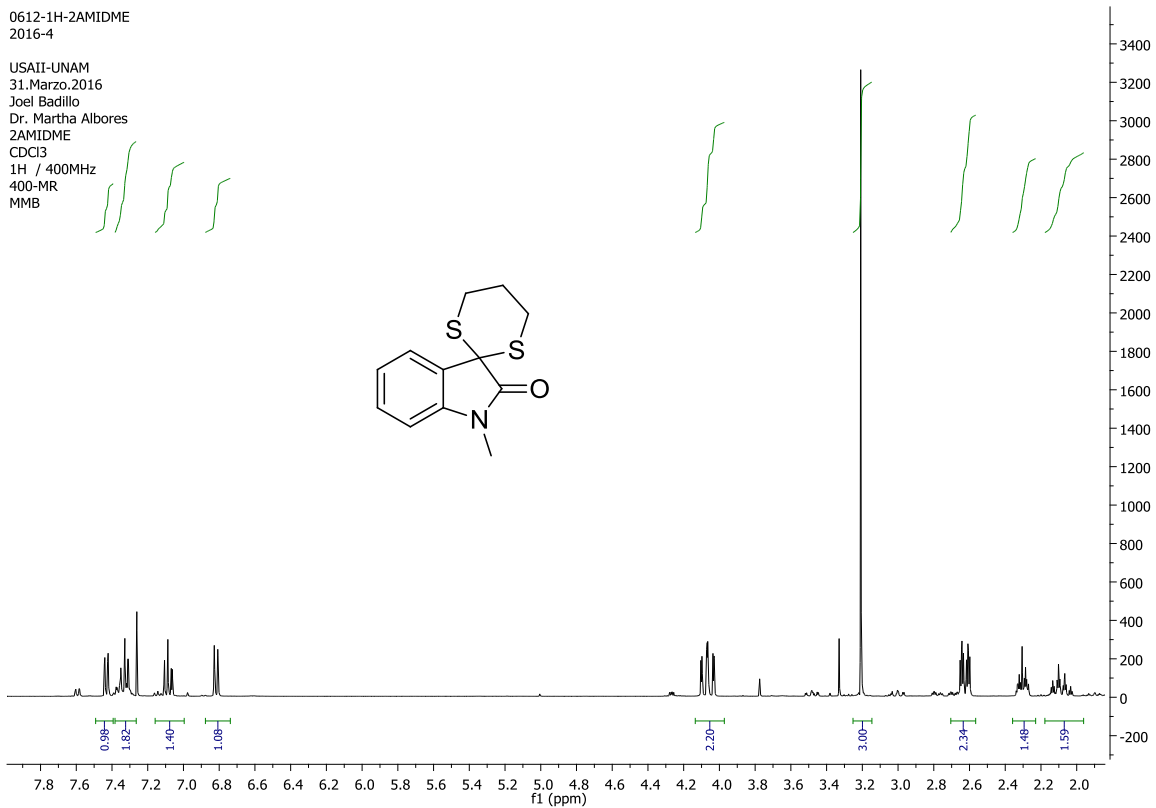


M⁺

Espectro 21. Infrarrojo del 1-metil-3,3-(*S,S*-propilen-1,3-ditio)oxindol **10**.

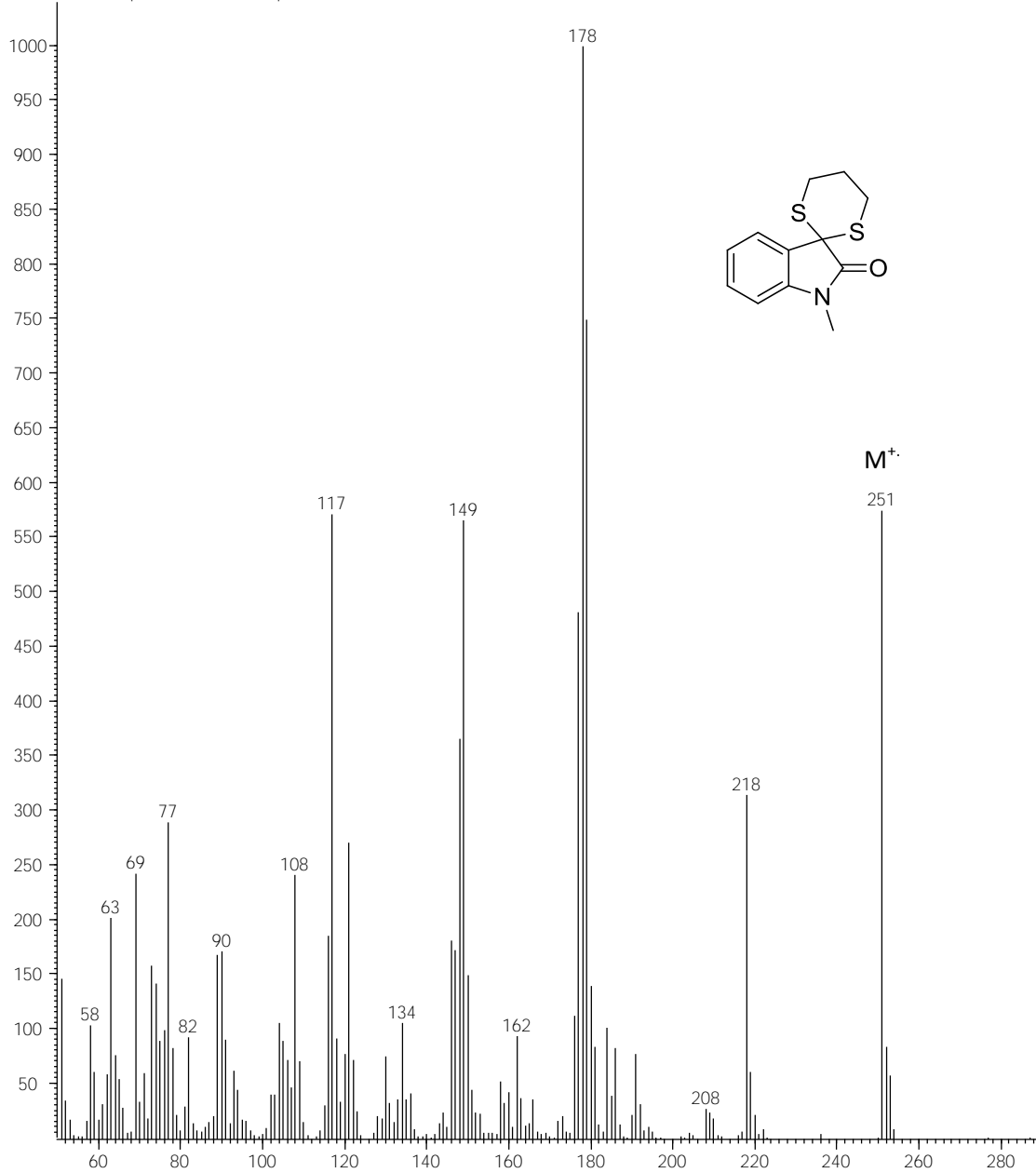


Espectro 22. RMN ^1H del 1-metil-3,3-(*S,S*-propilen-1,3-ditio)oxindol **10**.

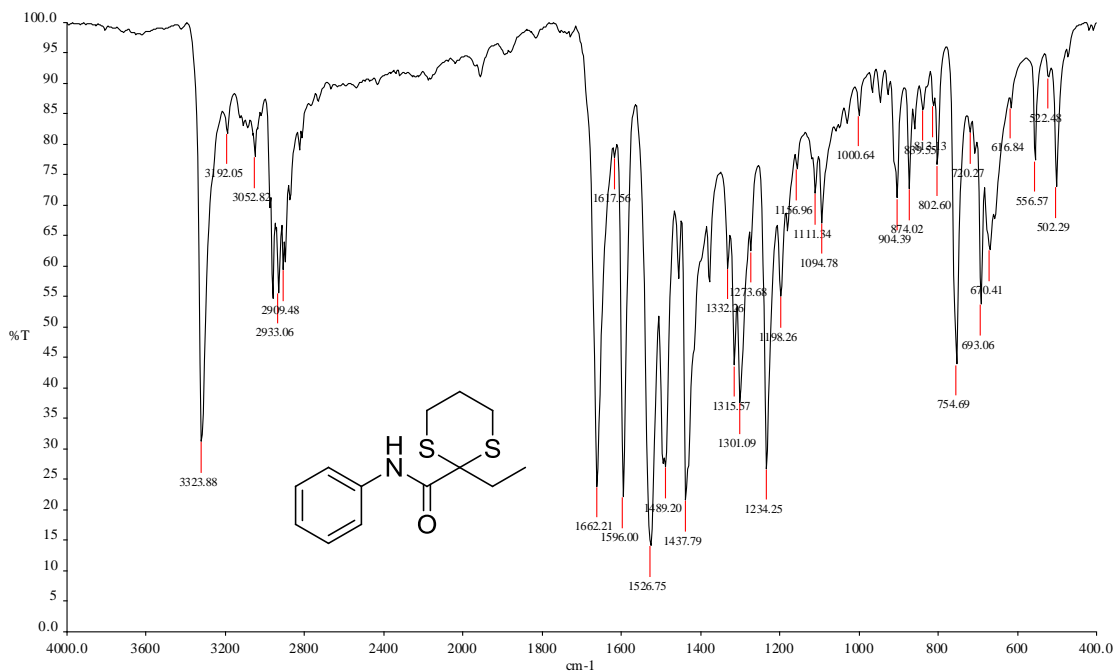


Espectro 23. Espectro de masas del 1-metil-3,3-(*S,S*-propilen-1,3-ditio)oxindol **10**.

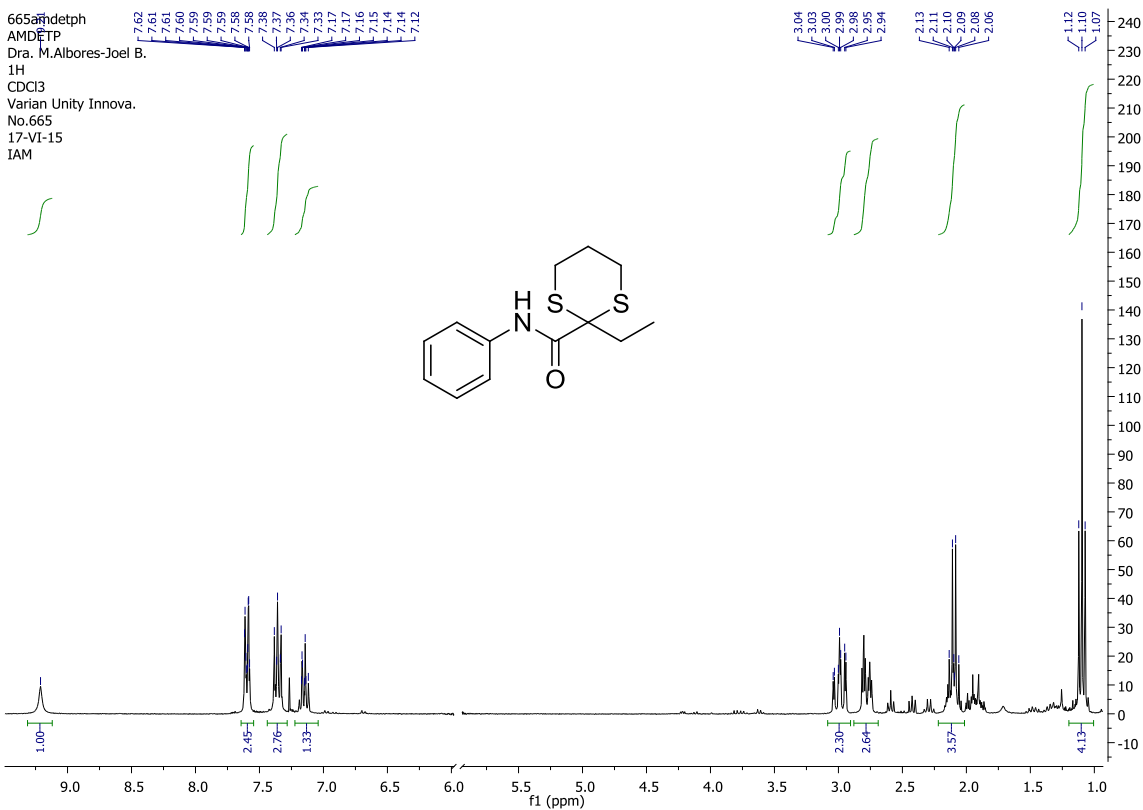
Peak True - sample "2AMIDME:1", peak 1, at 635.815 s



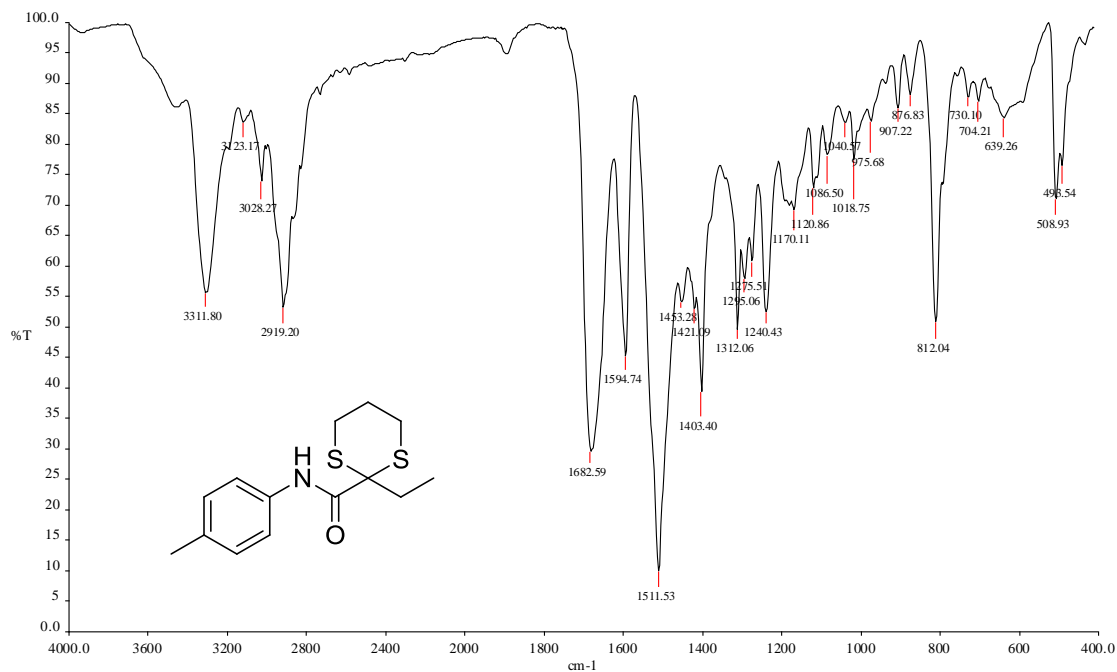
Espectro 24. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-fenilcarboxamida) **11a**.



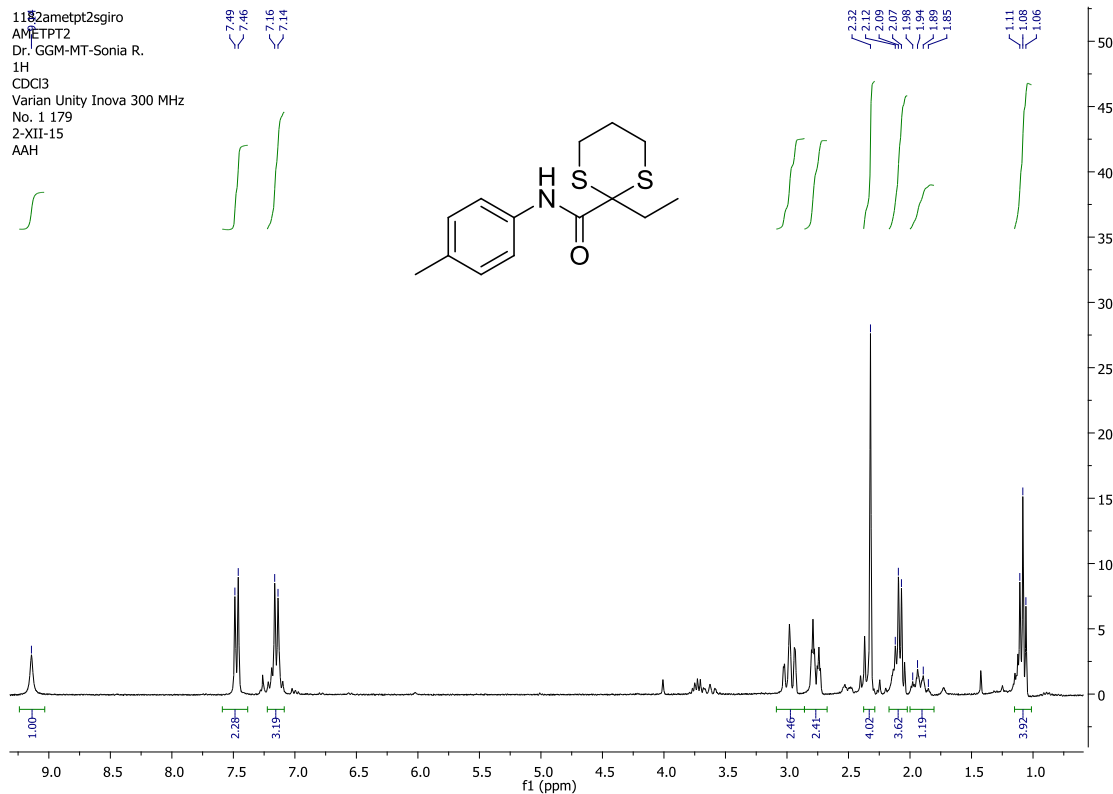
Espectro 25. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-fenilcarboxamida) **11a**.



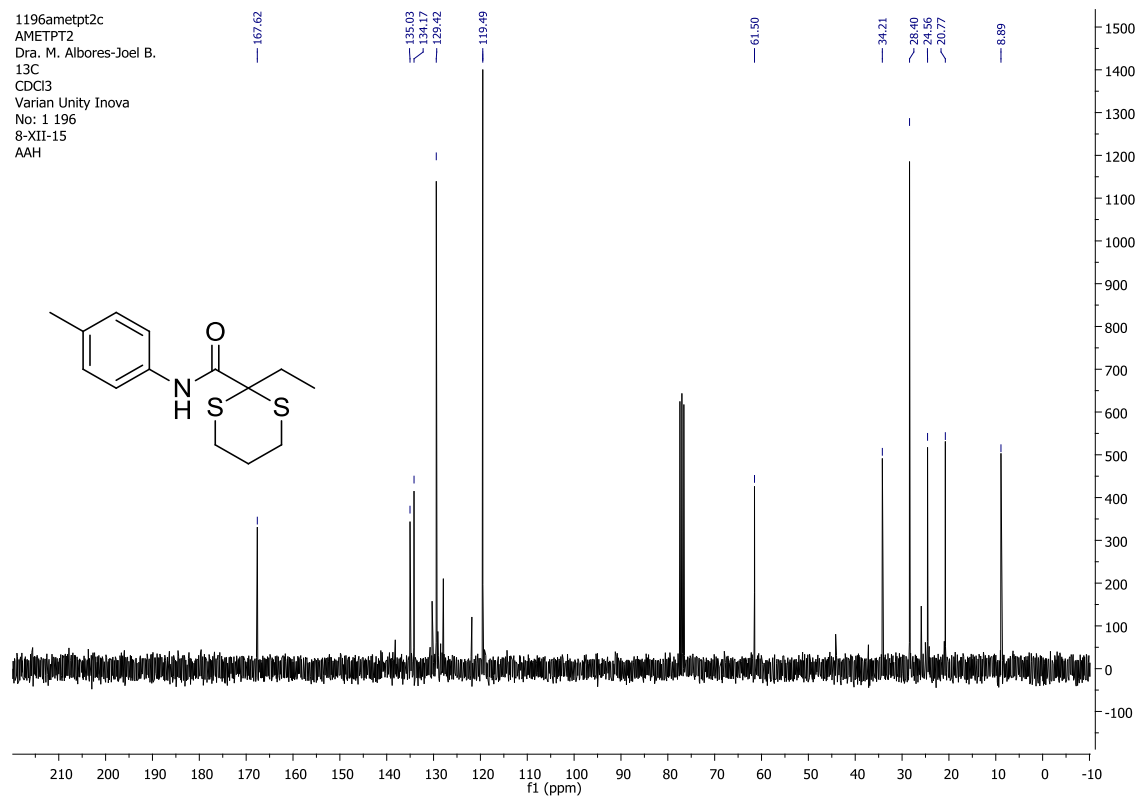
Espectro 28. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11b**.



Espectro 29. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11b**.

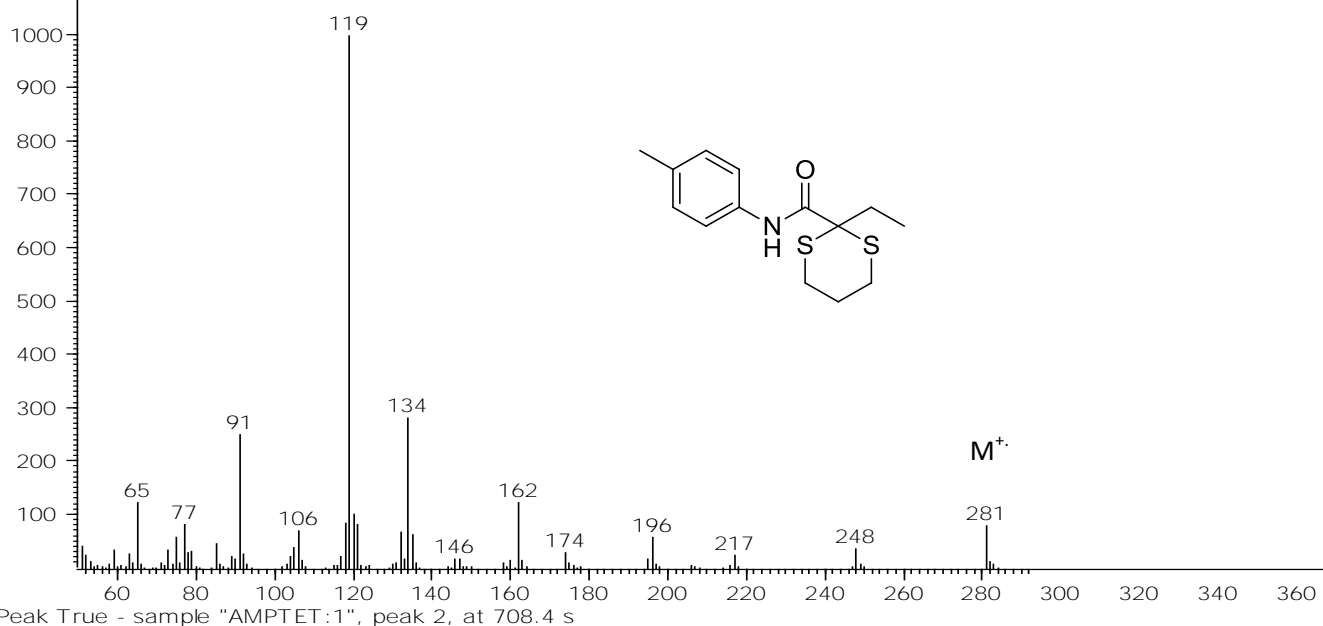


Espectro 30. RMN ¹³C de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11b**.



Espectro 31. Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-etil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11b**.

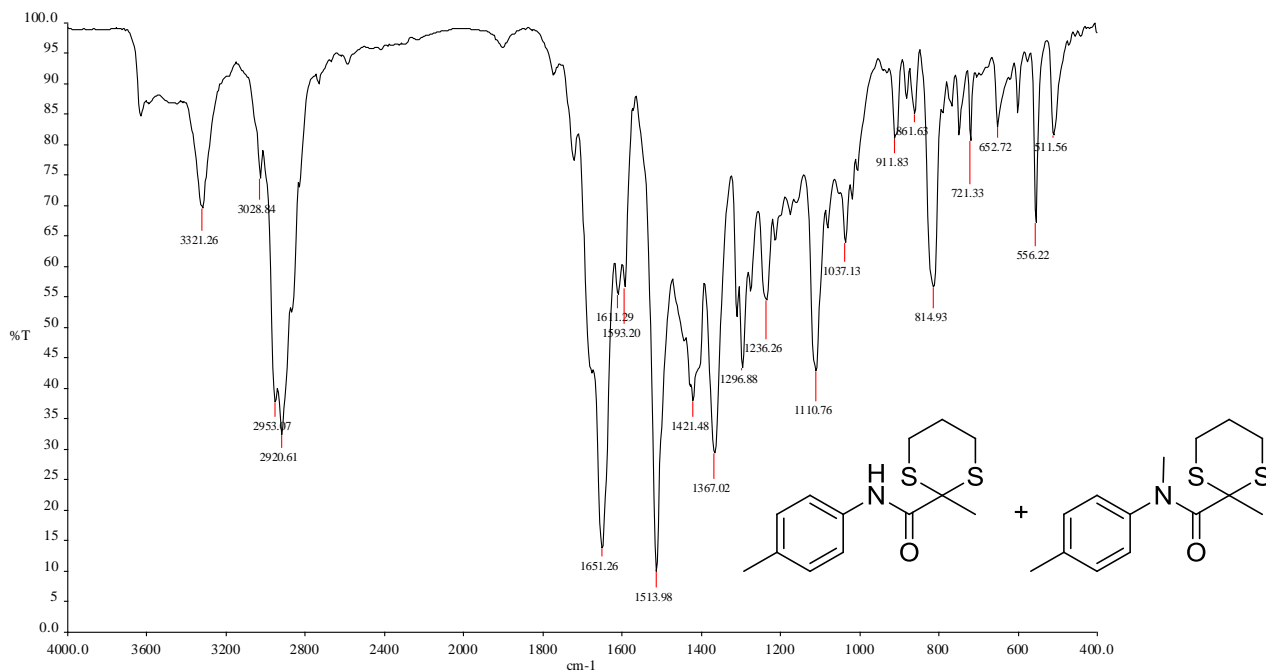
Peak True - sample "AMPTET:1", peak 1, at 661.2 s



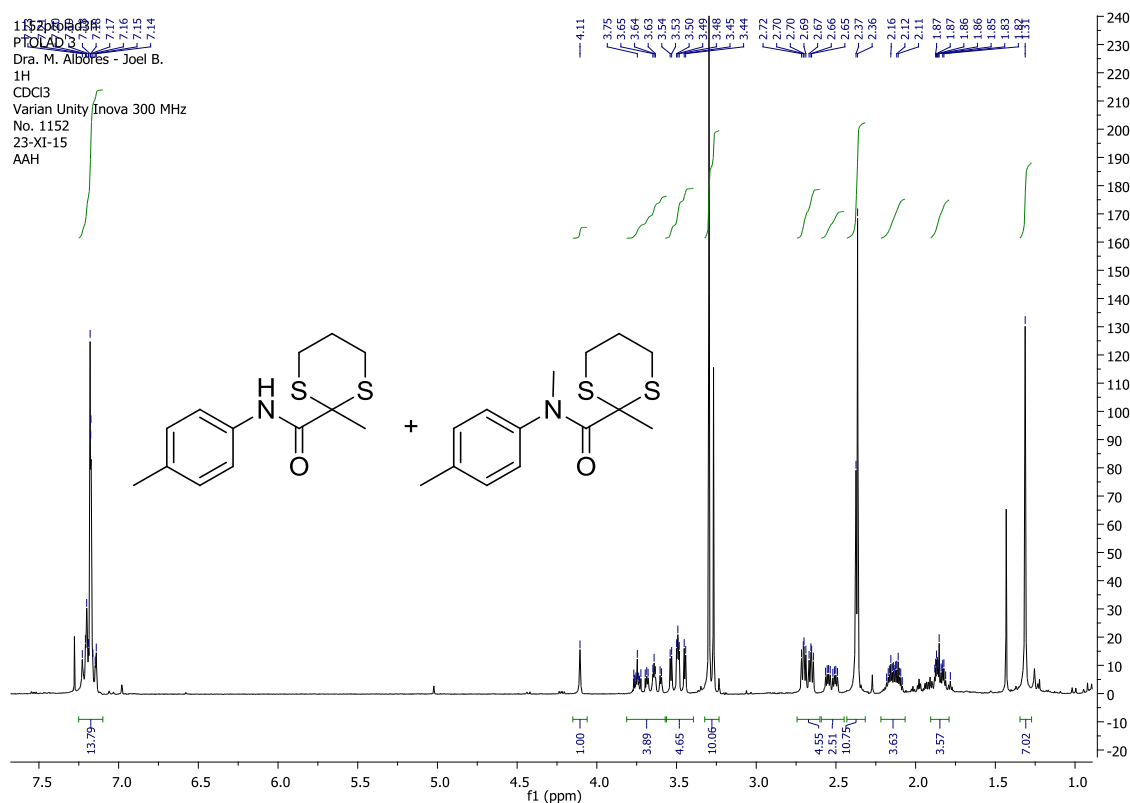
Peak True - sample "AMPTET:1", peak 2, at 708.4 s

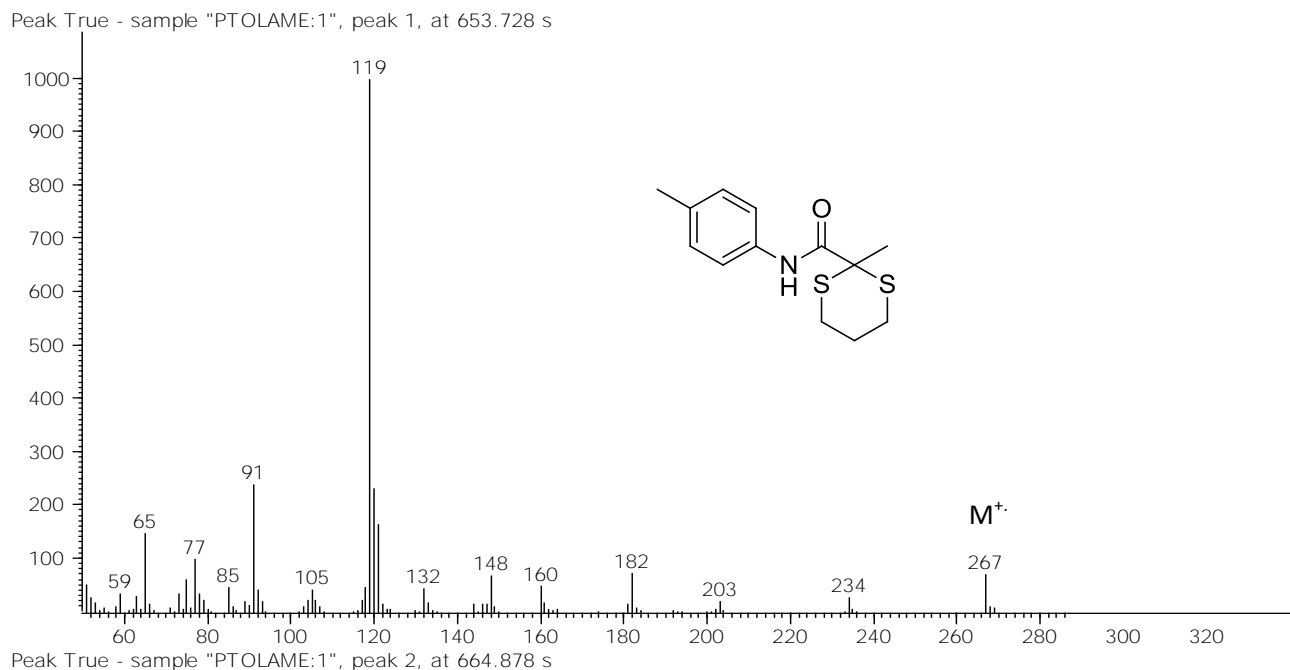
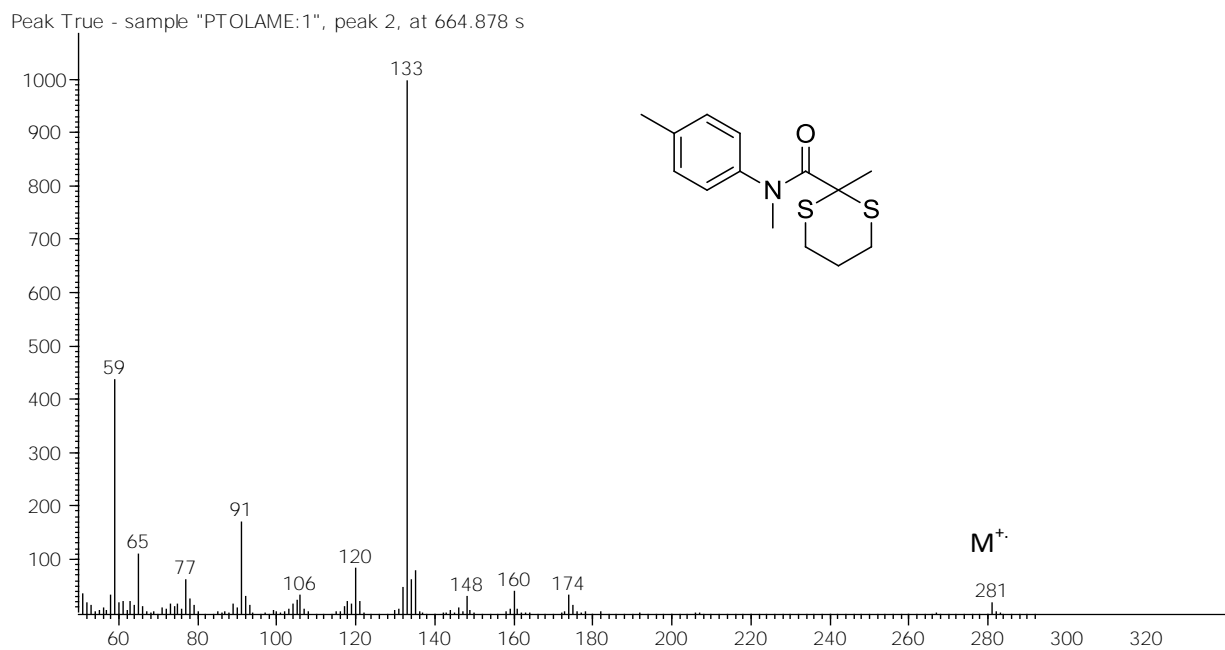


Espectro 32. Infrarrojo de la mezcla de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)carboxamida) y la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11c**.

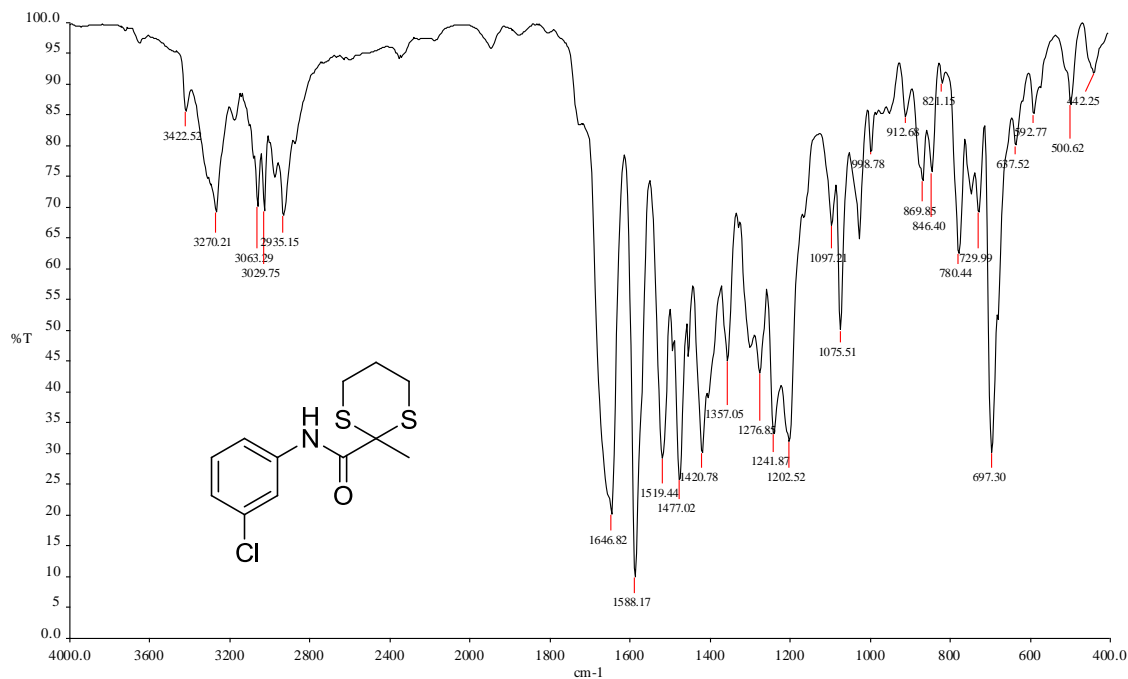


Espectro 33. RMN ¹H de la mezcla de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)carboxamida) y la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida) **11c**.

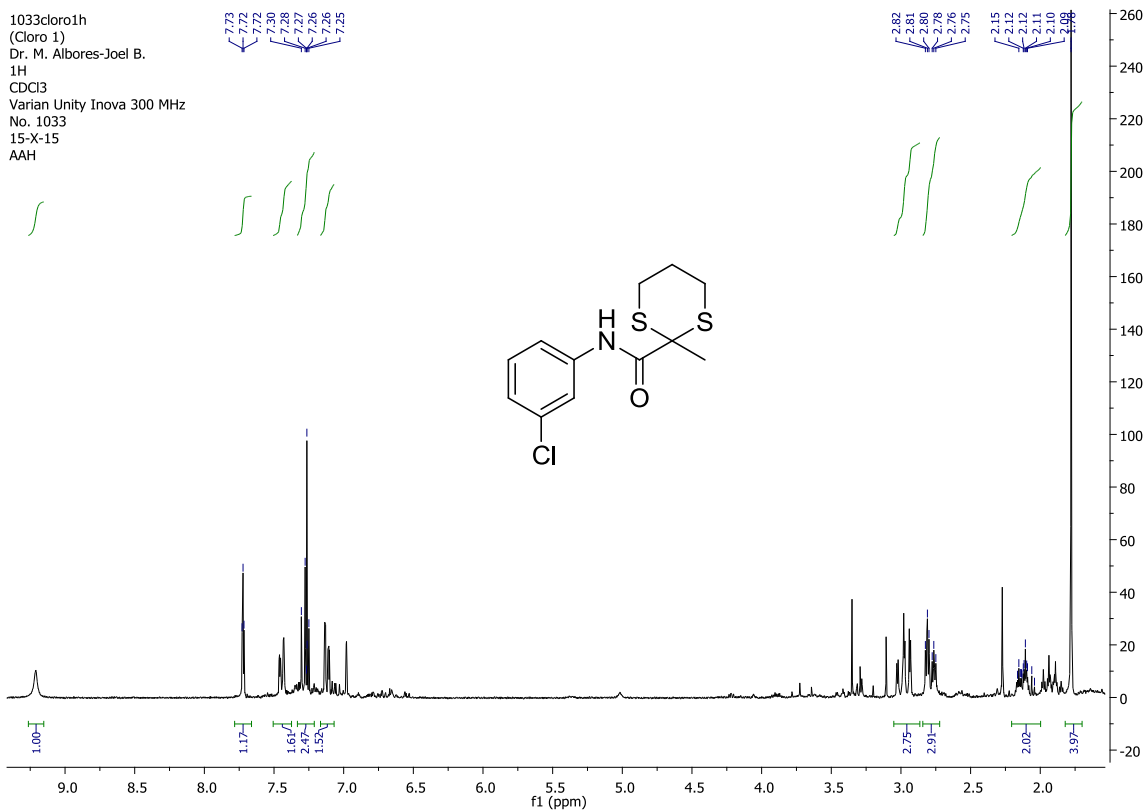


Espectro 34. Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(4-metilfenil)carboxamida)**11c.****Espectro 35.** Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-metil-*N*-(4-metilfenil)carboxamida).

Espectro 36. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(3-clorofenil)carboxamida) 11d.



Espectro 37. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(3-clorofenil)carboxamida) 11d.



Espectro 38. Espectro de masas de la 1,3-ditiano-2-metil-2-(*N*-(3-clorofenil)carboxamida)

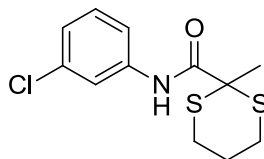
11d.

Peak True - sample "CLORO1:1", peak 1, at 706.615 s

1000 950 900 850 800 750 700 650 600 550 500 450 400 350 300 250 200

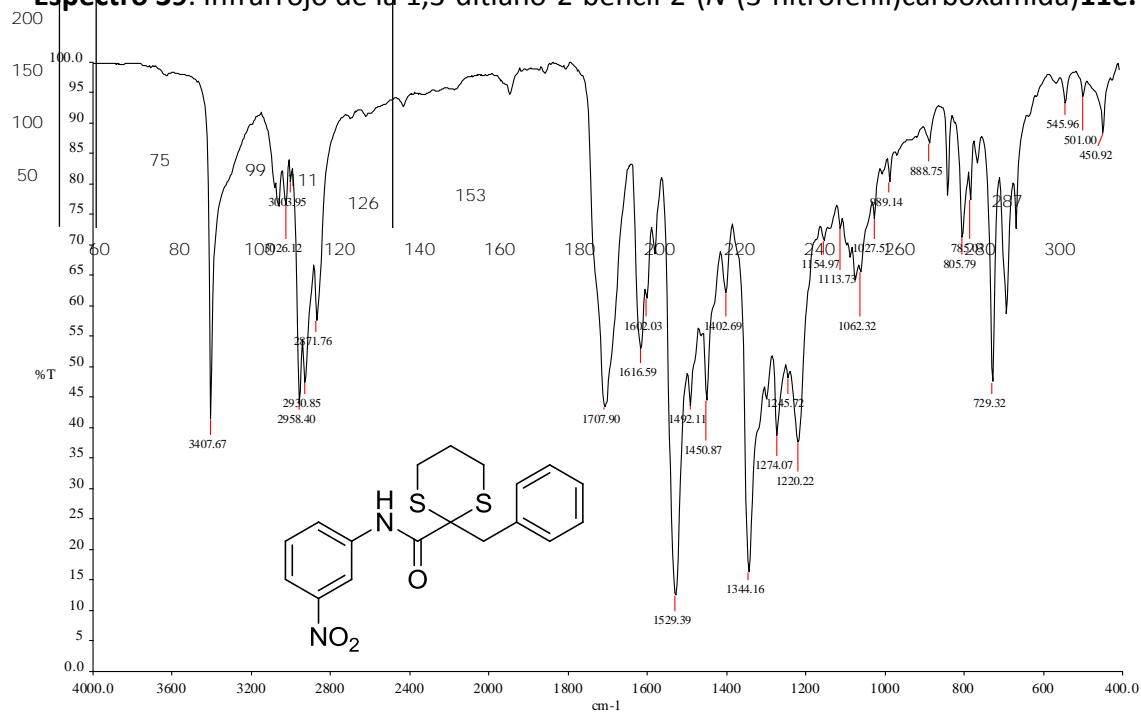
59

59

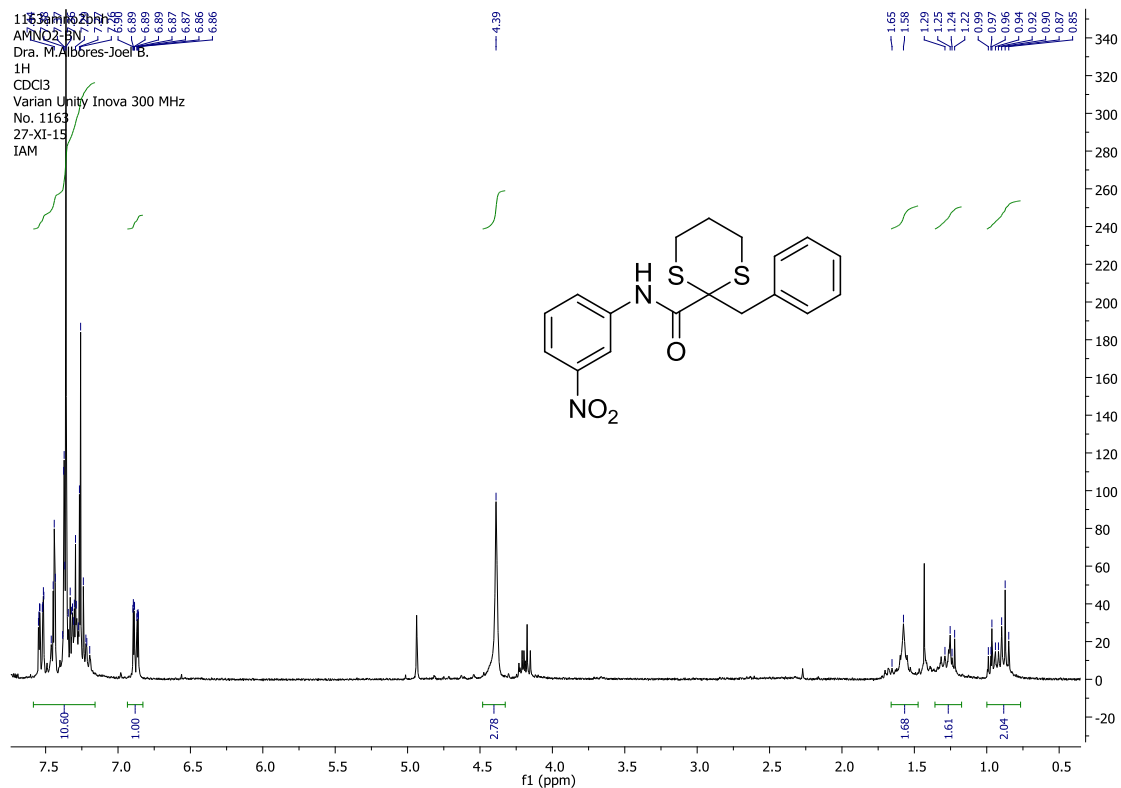


M⁺

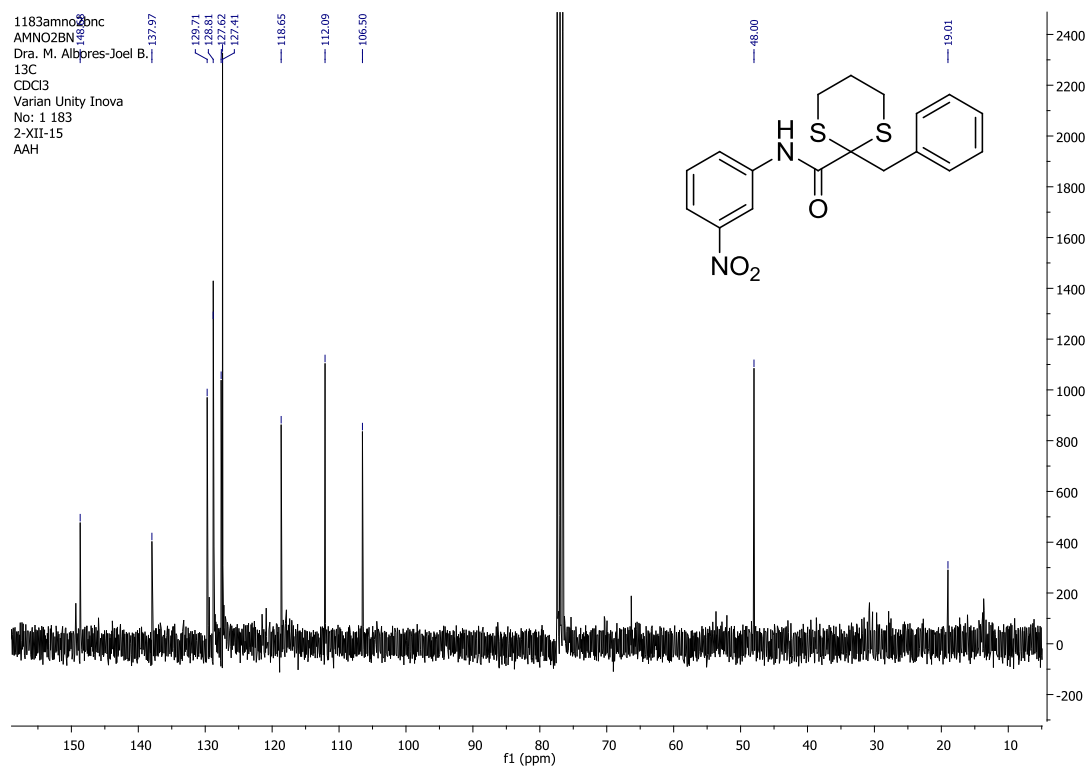
Espectro 39. Infrarrojo de la 1,3-ditiano-2-bencil-2-(*N*-(3-nitrofenil)carboxamida)11e.



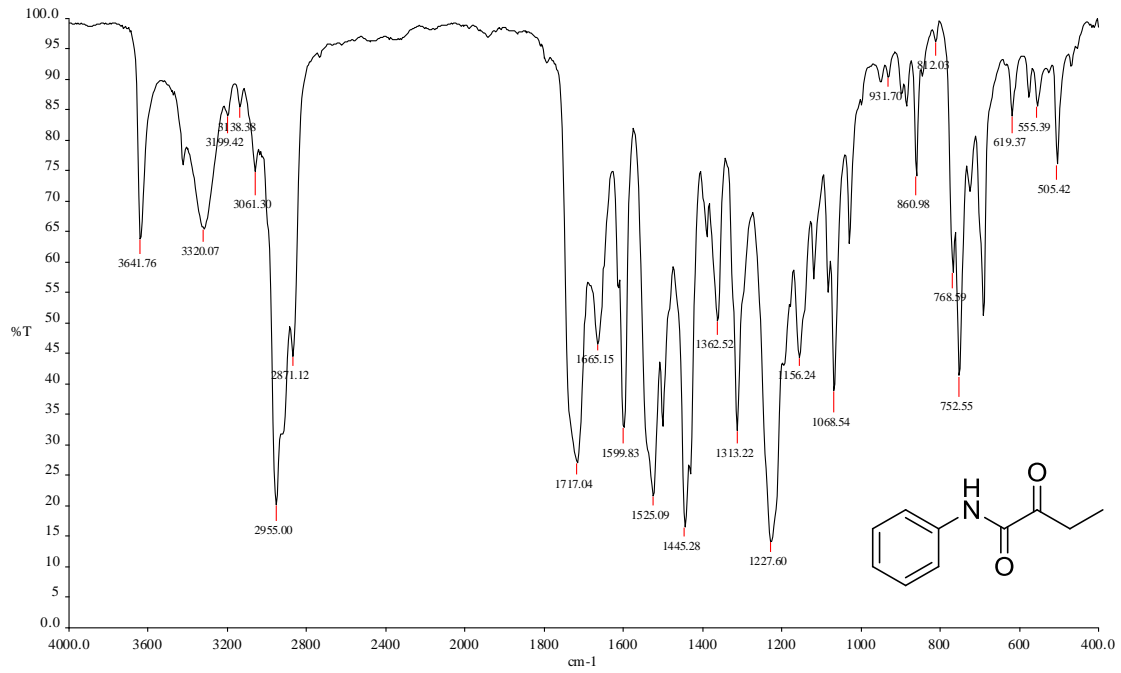
Espectro 40. RMN ¹H de la 1,3-ditiano-2-bencil-2-(N-(3-nitrofenil)carboxamida) 11e.



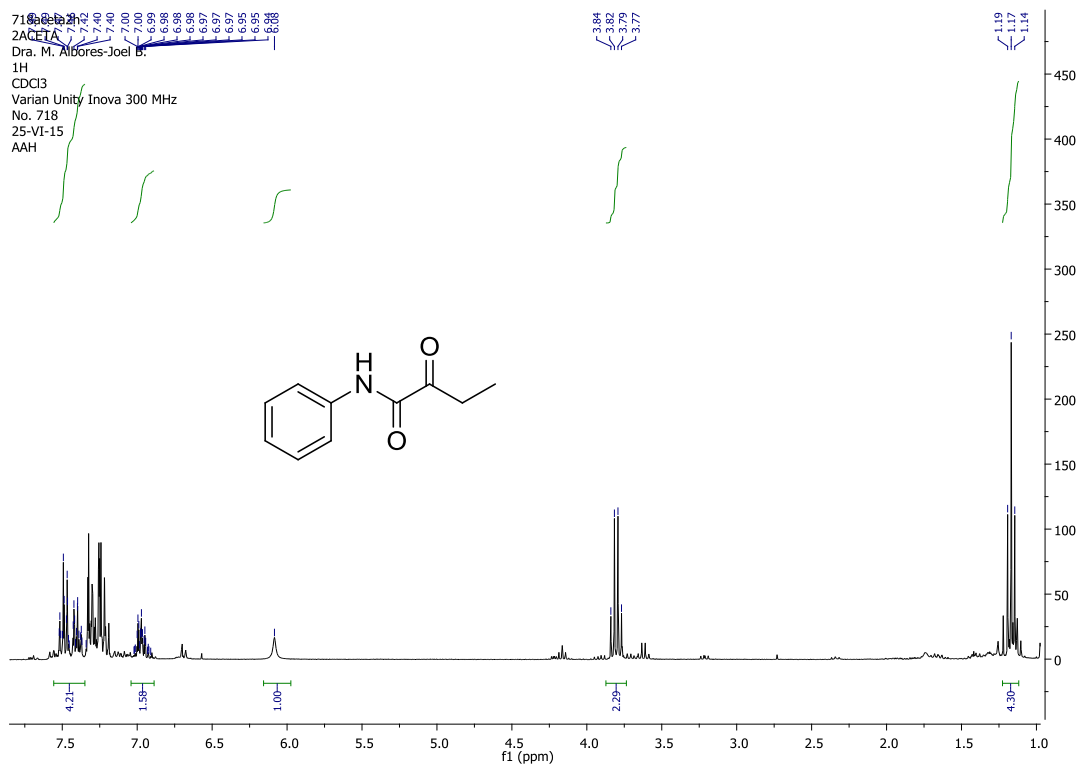
Espectro 41. RMN ¹³C de la 1,3-ditiano-2-bencil-2-(N-(3-nitrofenil)carboxamida) 11e.



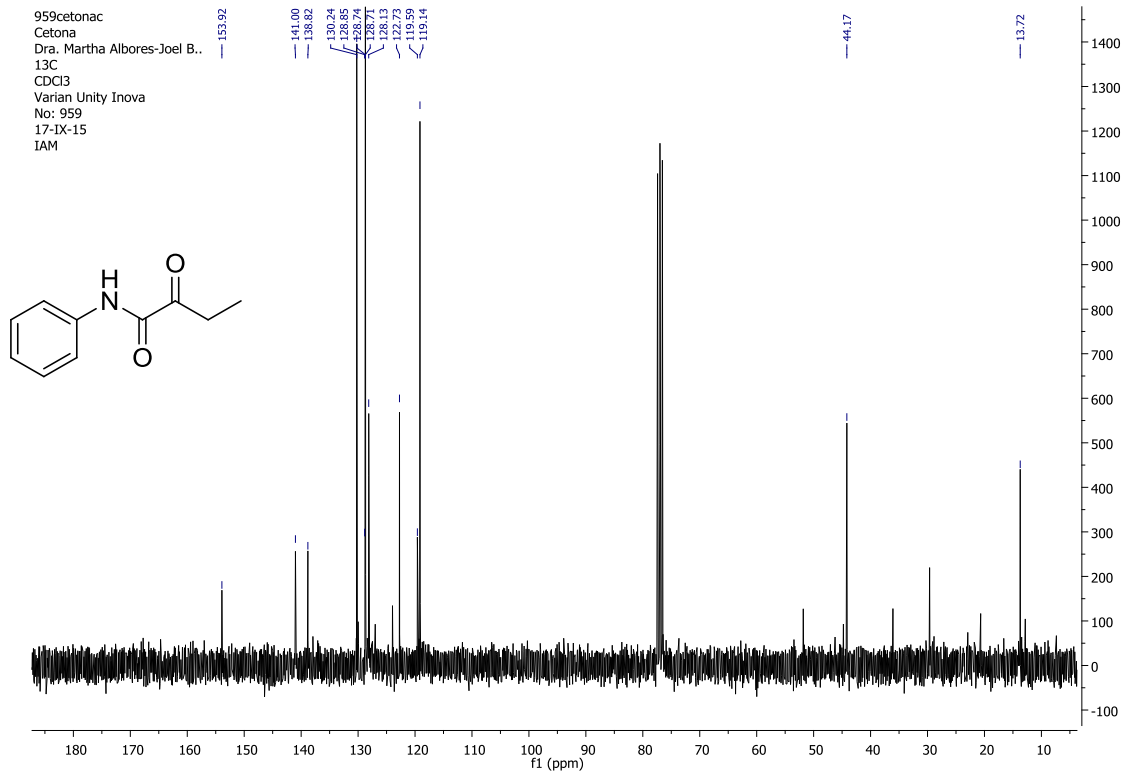
Espectro 42. Infrarrojo de la 2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**.



Espectro 43. RMN ¹H de la 2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**.

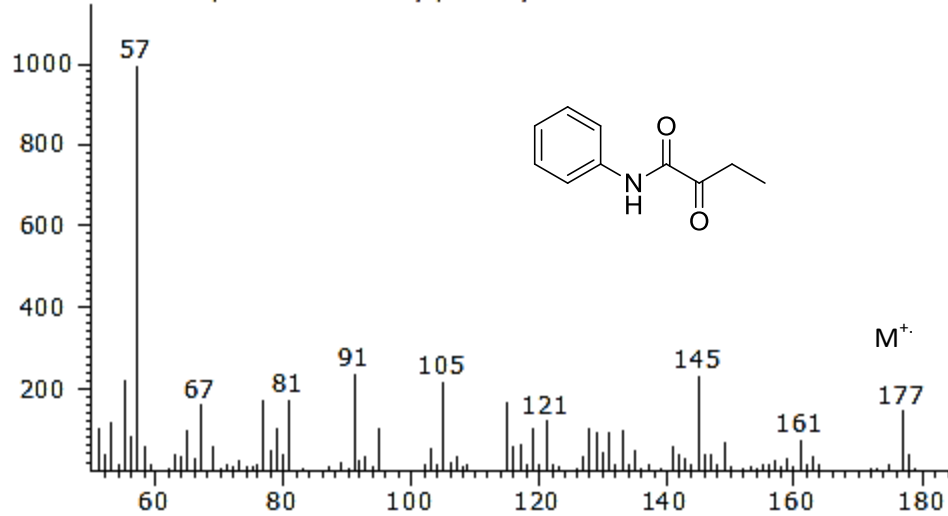


Espectro 44. RMN ^{13}C de la 2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**.

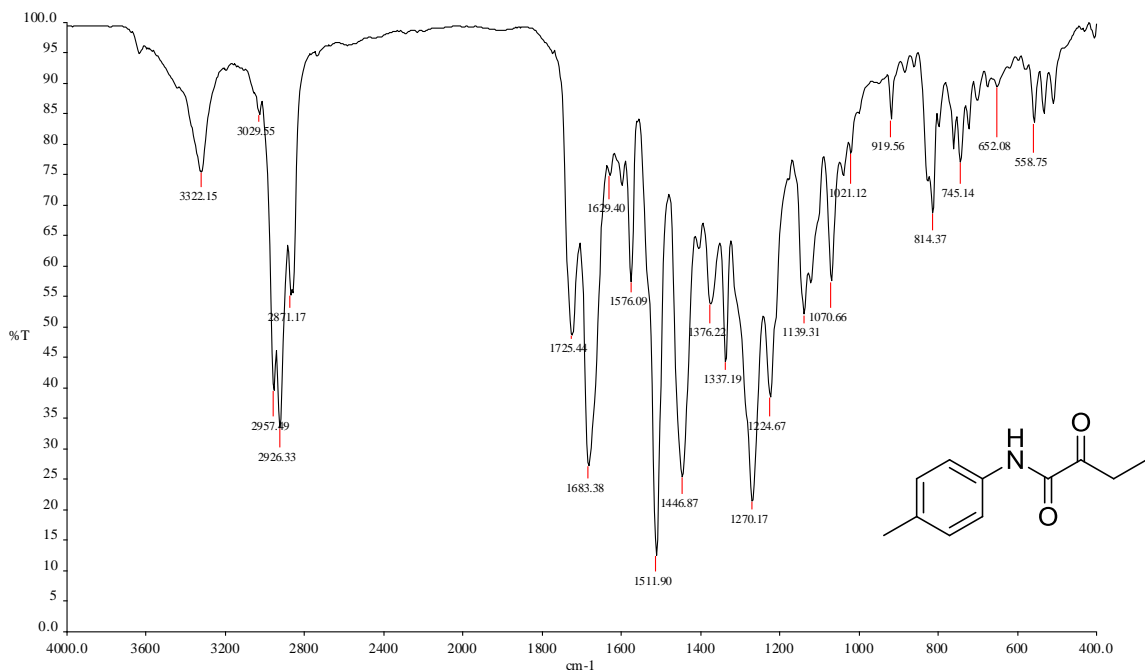


Espectro 45. Espectro de masas la 2-oxo-*N*-fenilbutanamida **12a**.

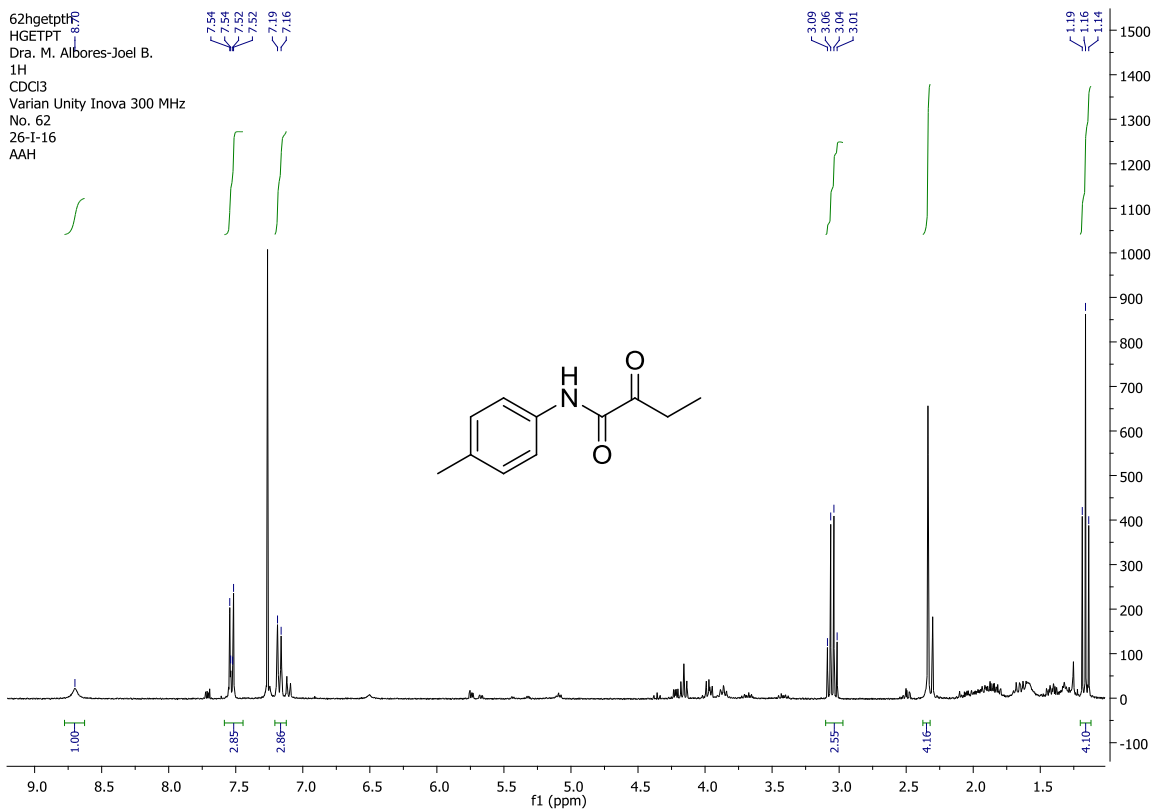
Peak True - sample "KEI0E1:1", peak 2, at 419.75 s



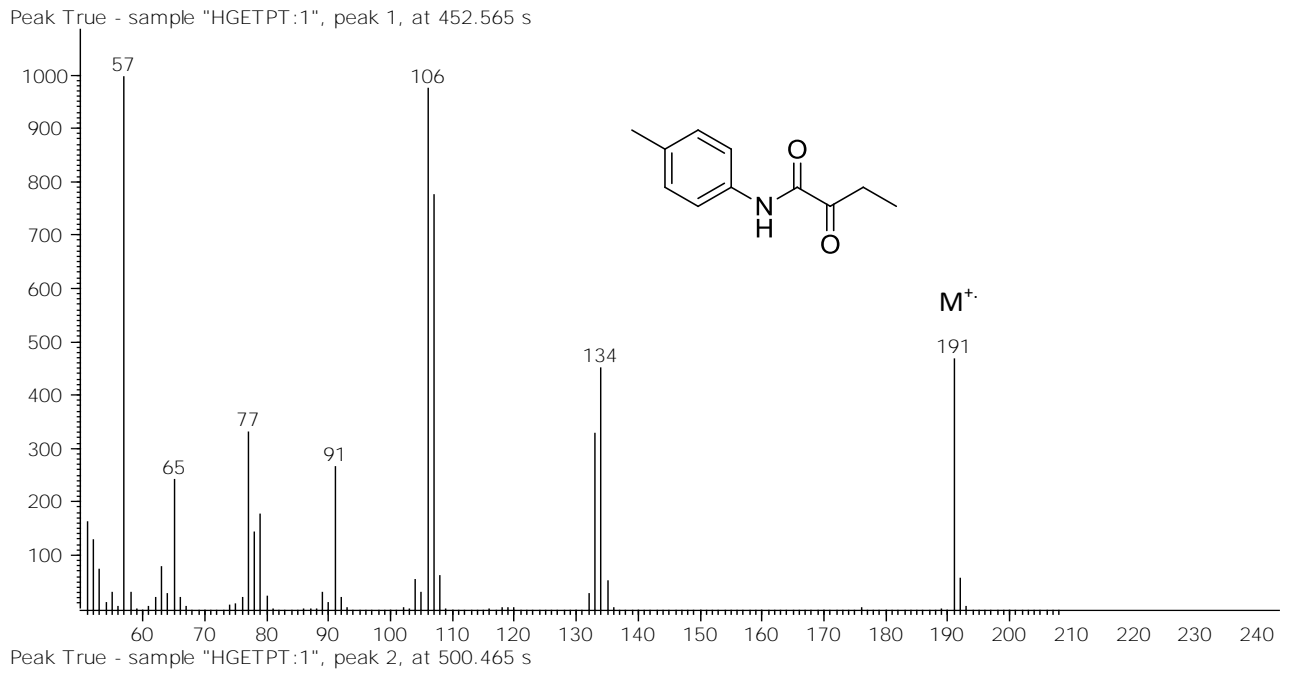
Espectro 46. Infrarrojo de la 2-oxo-*N*-(4-metilfenil)butanamida **12b**.



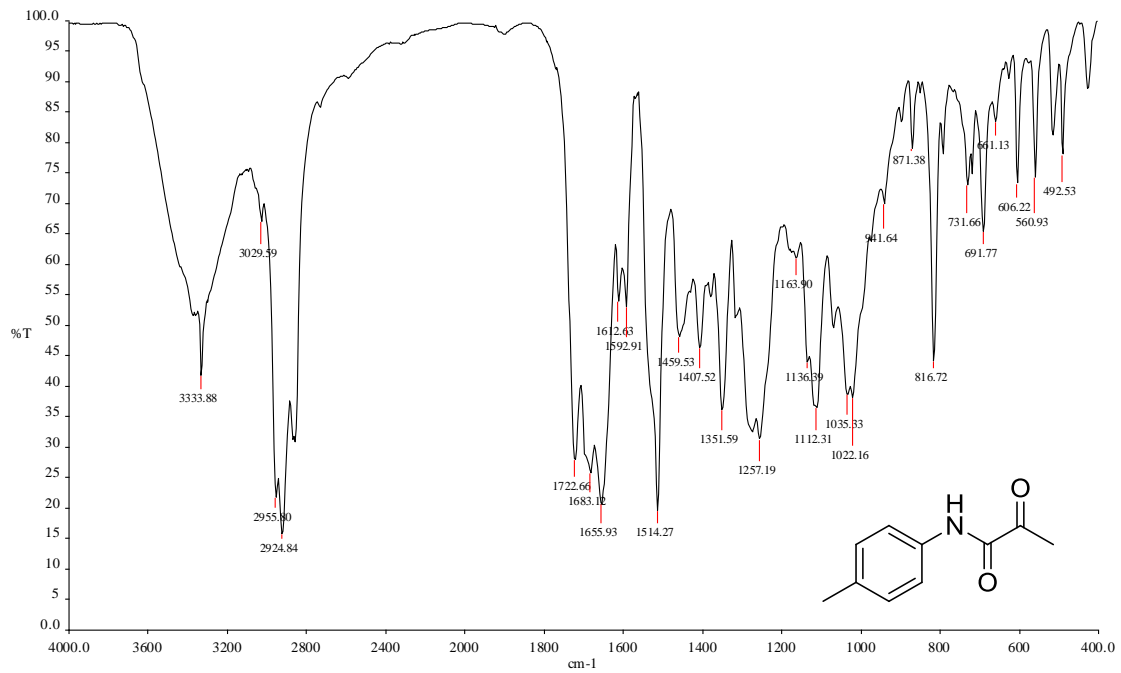
Espectro 47. RMN ¹H de la 2-oxo-*N*-(4-metilfenil)butanamida **12b**.



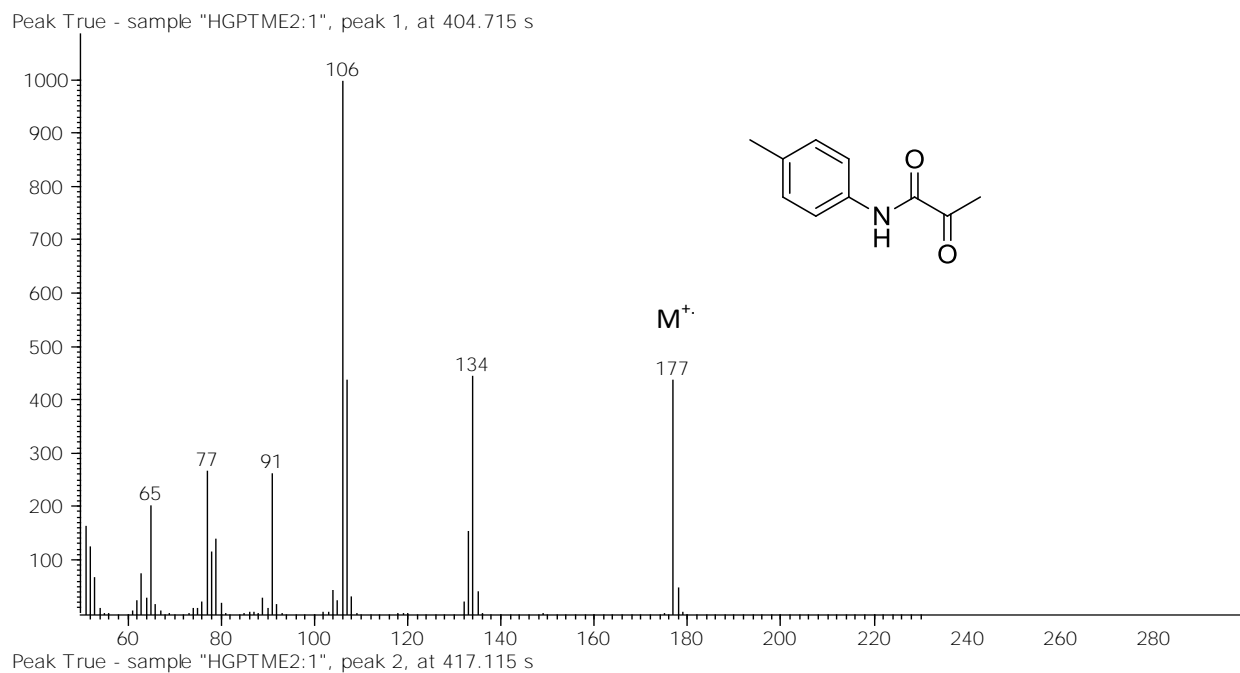
Espectro 48. Espectro de masas de la 2-oxo-*N*-(4-metilfenil)butanamida **12b**.



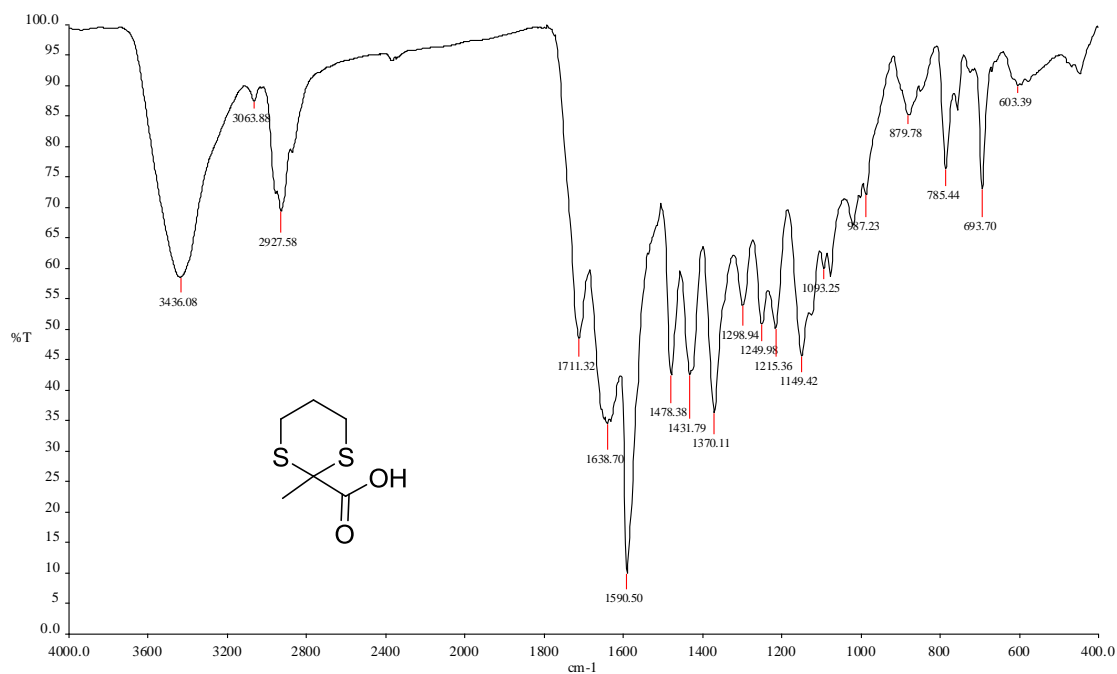
Espectro 49. Infrarrojo de la 2-oxo-*N*-(4-metilfenil)propanamida **12c**.



Espectro 50. Espectro de masas de la 2-oxo-*N*-(4-metilfenil)propanamida **12c**.



Espectro 52. Infrarrojo del ácido 2-metil-1,3-ditiano-2-carboxílico **7b**.



Espectro 52. RMN ^1H de la mezcla del ácido 2-metil-1,3-ditiano-2-carboxílico **7b** y la *p*-metilanilina.

