



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**NUEVO MÉTODO DE SÍNTESIS PARA LA OBTENCIÓN DE ALFA-
CETOTIO(SELENO)AMIDAS**

TITULACIÓN CON TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

JOSÉ ERNESTO VALDEZ ROJAS

TUTOR:

DR. JOSÉ GUILLERMO PENIERES CARRILLO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

MIEMBROS DEL CÓMITE TUTOR:

DR. JOSÉ FRANCISCO DELGADO REYES
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS-IPN

DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA-UNAM

DR. ROBERTO MARTÍNEZ
INSTITUTO DE QUÍMICA-UNAM

MÉXICO, D. F. DICIEMBRE 2012



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.

INDICE

	Página
Agradecimientos	i
Abreviaturas.	iv
Publicaciones y congresos.	vii
Resumen.	x
Abstract.	xi
1. Introducción.	1
2. Generalidades.	3
2.1. Importancia de las tioamidas en los ámbitos industrial y biológico.	3
2.2. Propiedades del grupo tiocarbonilo.	4
2.3. Tioamidas como metabolitos secundarios.	4
2.4. Aplicaciones de las tioamidas.	7
2.4.1. Tioamidas que presentan actividad biológica.	7
2.4.2. Metabolismo de las tioamidas.	9
2.4.3. Tioamidas como intermediarios sintéticos.	10
2.4.4. Tioamidas como insecticidas y agentes anticorrosivos.	13
2.5. Tioamidas en síntesis orgánica.	14
2.6. Selenoamidas.	16
2.6.1. Clasificación y propiedades de los selenocarbonilos.	16
2.6.2. Aplicaciones de las selenoamidas.	19
2.6.3. Selenoamidas en síntesis orgánica.	20
3. Espectro electromagnético.	21
3.1. Infrarrojo.	22
3.2. Interacción de la energía infrarroja con moléculas.	25
3.3. Uso de energía infrarroja en síntesis orgánica.	27
4. Antecedentes.	29
4.1. Reacción de Willgerodt-Kindler.	29
4.2. Mecanismo de reacción	31

4.2.1.	Reacción de Willgerodt-Kindler	31
4.3.	Fuentes alternas de energía y reacción de Willgerodt-Kindler.	37
4.4.	Antecedentes en la síntesis de α -cetotioamidas	39
4.5.	Síntesis de selenoamidas.	43
5.	Hipótesis.	47
6.	Objetivos.	48
6.1.	Objetivo general.	48
6.2.	Objetivos particulares	48
7.	Metodología experimental	49
7.1.	Materiales y reactivos.	49
7.2.	Equipos y condiciones.	49
7.3.	Procedimiento típico para la obtención de α -cetotioamidas mediante el empleo de energía infrarroja bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.	51
7.4.	Procedimiento típico para la obtención de α -cetotioamidas a temperatura ambiente bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.	52
7.5.	Procedimiento típico para la reacción de Willgerodt-Kindler mediante el empleo de energía infrarroja y el uso etil-propilfenilcetonas.	52
7.6.	Procedimiento típico para la obtención de $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas a temperatura ambiente bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.	53
7.7.	Procedimiento típico para la obtención de α -cetoselenoamidas mediante el empleo de energía infrarroja bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.	54
7.8.	Datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos en la síntesis de α -cetotioamidas.	55
7.8.1.	1-Fenil 2-morfolino-2-tioxoetanona.	55
7.8.2.	1-Fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	55
7.8.3.	1-Fenil 2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	56

7.8.4.	1-Fenil 2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	56
7.8.5.	1-Fenil 2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	57
7.8.6.	1-(4-Nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	57
7.8.7.	1-(4-Clorofenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.	58
7.8.8.	1-(4-Clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	58
7.8.9.	2-Fenil-1-(piperidin-1-il)etanotona.	59
7.8.10.	2-(4-Clorofenil)-1-morfolinoetanotona.	59
7.8.11.	1-(4-Morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	60
7.8.12.	1-(4-Bromofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	60
7.8.13.	1-(3-Hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	61
7.8.14.	1-(4-Metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	61
7.8.15.	1-(4-Metoxifenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.	62
7.8.16.	1-(4-Ciclohexilfenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	62
7.8.17.	1-(4-Ciclohexilfenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.	63
7.8.18.	3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona.	63
7.8.19.	1-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropano-1-tiona.	64
7.8.20.	1-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropano-1-tiona.	64
7.8.21.	3-(4-Bromofenil)-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona.	65
7.8.22.	3-(3-Clorofenil)-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona.	65
7.8.23.	4-Fenil-1-(piperidin-1-il)butano-1-tiona.	66
7.8.24.	1-Fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.	66
7.8.25.	1-Fenil 2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.	67
7.8.26.	1-Fenil 2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.	67
7.8.27.	4-(Piperidin-1-il)acetofenona.	68
7.8.28.	1-Fenil-3-(piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.	68
8.	Análisis de resultados	69
8.1.	Síntesis de α-cetotioamidas empleando acetofenonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo como una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.	69
8.2.	Caracterización estructural de las α-cetotioamidas.	73
8.2.1.	Caracterización del producto obtenido al emplear 4-cloroacetofenona, azufre elemental y piperidina mediante cristalografía de rayos X de monocristal.	73

8.2.2.	¹ HRMN de 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	74
8.2.3.	¹³ CRMN de 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	75
8.2.4.	Análisis elemental de 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.	76
8.3.	Análisis de los resultados obtenidos al emplear acetofenonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía infrarroja.	76
8.4.	Estudio del mecanismo de reacción.	81
8.5.	Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de α -cetotioamidas.	81
8.6.	Síntesis de α -cetotioamidas empleando etil(propil)cetonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo.	83
8.7.	Caracterización estructural de las tioamidas provenientes de la reacción de Willgerodt-Kindler.	85
8.7.1.	¹ HRMN de 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.	85
8.7.2.	¹³ CRMN de 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.	86
8.7.3.	EM para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.	87
8.8.	Análisis de los resultados obtenidos al emplear etil(propil)fenilcetonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía infrarroja.	88
8.9.	Caracterización estructural de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.	89
8.9.1.	¹ HRMN de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.	89
8.9.2.	¹³ CRMN de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.	90
8.9.3.	EM acoplada a CG para 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.	91
8.10.	Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de las tioamidas obtenidas al emplear etil(propil)fenilcetonas.	94
8.11.	Síntesis de α -cetosenoamidas empleando acetofenonas, selenio elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo.	95
8.12.	Caracterización estructural de las α -cetosenoamidas.	97

8.12.1. ¹ H RMN de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanova.	97
8.12.2. ¹³ C RMN de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanova.	98
8.12.3. EM de baja resolución de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanova.	99
8.12.4. Espectrometría de masas de alta resolución del producto de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanova.	101
8.13. Análisis de los resultados obtenidos al emplear selenio elemental en la síntesis de α -cetoselenoamidas.	102
9. Conclusiones	104
10. Referencias	106
Apéndice	112
A1. Publicación.	112
A2. Espectroscopia de difracción de rayos-X de monocristal para 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.	119
A3. Espectrometría de masas de baja y alta resolución de las α -cetotioamidas.	123
A4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹ H y ¹³ C de las α -cetotioamidas.	137
A5. Espectrometría de masas de baja y alta resolución de las α -cetoselenoamidas.	166
A6. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹ H y ¹³ C de las α -cetoselenoamidas.	169
A7. Análisis elemental de las α -cetotioamidas.	171

Agradecimientos

Para el desarrollo de este trabajo se agradece a las siguientes instituciones:

- Al CONACYT por el apoyo otorgado para realizar estudios de posgrado a nivel doctorado mediante la beca no. 226777.
- A la UNAM a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con número de proyecto IN207208.
- Al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Así mismo, se agradece a las siguientes personas por la ayuda brindada dentro de las actividades relacionadas con el trabajo de investigación realizado:

- Al Dr. Hulme Ríos Guerra de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM por los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear.
- Al Dr. Cecilio Álvarez Toledano y al Dr. José Guadalupe López Cortés del Laboratorio Inorgánica 4 del Instituto de Química-UNAM.
- Al Dr. Rubén A. Toscano del Instituto de Química de la UNAM por los análisis de difracción de rayos-X de monocristal.
- Al personal de la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 y del Instituto de Química-UNAM.
- A todo el personal que labora en la Sección de Química Orgánica de la FES-Cuautitlán.
- Al MC. Luis Barbo y al Dr. Flores Ortiz de la Unidad de Biotecnología y Prototipos de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (UBIPRO-FESI) por el apoyo brindado en la obtención de los espectros de masas acoplados a cromatografía de gases.
- Al Sr. Draucin Jiménez del taller de vidrio de la FES Cuautitlán por su gran ayuda en la reparación y mantenimiento del material de vidrio.
- Al técnico académico Raymundo Garduño de la Sección de Química Orgánica de la FES Cuautitlán.

Agradecimientos

Por el apoyo y las valiosas aportaciones que realizaron para el desarrollo de este trabajo se agradece al comité tutor conformado por los siguientes académicos:

- Dr. José Francisco Delgado Reyes.
- Dra. Elizabeth Gómez Pérez.
- Dr. Roberto Martínez.

Finalmente, se agradece al jurado encargado de revisar esta Tesis:

- Dr. Moisés Romero Ortega.
- Dr. José Alfredo Vázquez Martínez.
- Dr. René Miranda Ruvalcaba.
- Dra. Elizabeth Gómez Pérez.
- Dr. Alejandro Cordero Vargas.

De igual manera le externo mi completa gratitud a mi tutor el Dr. José Guillermo Penieres Carrillo por haberme brindado su apoyo y por las valiosas aportaciones que contribuyeron a que este trabajo fuera posible.

Este trabajo se realizó en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo Uno de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Abreviaturas

Å	Angstrom.
°C	Grado Celsius.
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina.
ERV	<i>Enterococcus faecalis</i> resistente a la vancomicina.
MIC	Concentración mínima inhibitoria.
CC₅₀	50 % Concentración citotóxica.
GI₅₀	Concentración requerida para inhibir 50% el crecimiento.
HUVEC	Células endoteliales de vena umbilical humana (Human Umbilical Vein Endothelial, por sus siglas en inglés).
HeLa	Henrietta Lacks (Paciente a quien le fueron aisladas este tipo de células de cáncer cervical).
ADME	A bsorción, D istribución, M etabolismo y E xcreción.
Bt	Benzotriazol.
h	Horas.
TV	Televisión.
AM	Amplitud modulada.
FM	Frecuencia modulada.
AC	Antes de Cristo.
NIR	Infrarrojo cercano (Near Infrared, por sus siglas en inglés).
IR	Infrarrojo.
µm	Micrómetro.
mm	Milímetro.
cm	Centímetro.
nm	Nanómetro.
UV	Ultravioleta.
US	Ultrasonido.
T	Temperatura.
t a	Temperatura ambiente.
NMP	1-Metil-2-pirrolidona.

Abreviaturas

<i>ccf</i>	Cromatografía de capa fina.
<i>R_f</i>	Relación con el frente (Ratio to front, por sus siglas en inglés).
<i>W</i>	Watts.
<i>V</i>	Volts.
<i>EM</i>	Espectrometría de masas.
<i>eV</i>	Electronvolt.
<i>CG</i>	Cromatografía de gases.
<i>EMAR</i>	Espectrometría de masas de alta resolución.
<i>HRMS</i>	Espectrometría de masas de alta resolución (Mass Spectrometry of High Resolution, por sus siglas en inglés).
<i>m/z</i>	Relación masa/carga.
<i>a. r.</i>	<i>abundancia relativa</i>
<i>IE</i>	Impacto electrónico.
<i>M⁺</i>	Ión molecular.
<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear.
¹³CRMN	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C.
¹HRMN	Resonancia magnética nuclear de ¹ H.
<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
<i>δ</i>	Desplazamiento químico.
<i>ppm</i>	Partes por millón.
<i>MHz</i>	Megahertz.
<i>DEPT</i>	Mejora sin distorsión por la transferencia de polarización (Distortionless Enhanced Polarization Transfer Spectra, por sus siglas en inglés).
<i>s</i>	Señal simple.
<i>d</i>	Señal doble.
<i>t</i>	Señal triple.
<i>m</i>	Señal múltiple
<i>bs</i>	Singlete amplio (broad singlet).
<i>TMS</i>	Tetrametilsilano.
<i>s. d.</i>	sin disolvente.

Abreviaturas

eq	Equivalente.
Me	Metilo.
Et	Etilo.
THF	Tetrahidrofurano.
p. f.	Punto de fusión.
mg	Miligramo.
mL	Mililitros.
mmol	Milimol.
min	Minutos.
mol	Mol.
pm	Peso molecular.
Ar	Aromático.
R	Sustituyente (alquilo o arilo).
ORTEP	Gráfico de elipsoides térmicos (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot, por sus siglas en inglés).
S_NAr	Sustitución nucleofílica aromática.
psi	Libras cuadradas por pulgada (Pounds square inches, por sus siglas en inglés).
et. al.	y otros (del latín et alii).

Publicaciones y congresos

Publicaciones.

José Ernesto Valdez-Rojas, Hulme Ríos-Guerra, Alma Leticia Ramírez-Sánchez, Guadalupe García-González, Cecilio Álvarez-Toledano, José Guadalupe López-Cortés, Rubén A. Toscano, José Guillermo Penieres-Carrillo. **A study of the Willgerodt–Kindler reaction to obtain thioamides and α -ketothioamides under solvent-less conditions.** *Canadian Journal of Chemistry*, 2012, 90(7), 567-573, 10.1139/v2012-030

Congresos Internacionales.

3rd EuCheMS Chemistry Congress Nürnberg 2010. August 29 - September 2, 2010, Nürnberg / Germany.

Advances in the synthesis of alpha-ketoselenoamides through a multicomponent reaction with solvent-less conditions and employing infrared energy.

Penieres-Carrillo, J.G., **Valdez-Rojas, J.E.**, Aguilar-Domínguez, C., Ríos-Guerra, H., Nolasco-Fidencio, J.J., Hernández-Portilla, L.B., Flores-Ortiz, C.M.

Study and synthesis of alpha-ketothioamides employing acetophenone, elemental sulfur and regioisomers of the methylpiperidine.

Penieres-Carrillo, J.G., **Valdez-Rojas, J.E.**, García-González, G., Aguilar-Domínguez, C., Ríos-Guerra, H., Nolasco-Fidencio, J.J., Hernández-Portilla, L.B., Flores-Ortiz, C.M.

Synthesis of alpha-ketothioamides from acetophenones substituted in 4' with a electrodonor group.

Penieres-Carrillo, J. G., Valdez-Rojas, J. E., Escobar-Quiroz, I. N., Navarro-Miguel, J. D.

22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry. Agosto 2-7, 2009. St. John's, NL. Canada.

Study of a new methodology for the synthesis of alpha-ketochalcogenoamides
José Ernesto Valdez Rojas, José Guillermo Penieres Carrillo, Josefina Juárez Reséndiz, Guadalupe García González.

Publicaciones y congresos

V Congreso Latinoamericano de Física y Química Ambiental y VI Jornadas Chilenas de Física y Química Ambiental. 14-17 de Octubre de 2009. Arica-Chile.

Nueva metodología para la síntesis de alfa-cetochalcogenoamidas en el contexto de la química verde.

José Ernesto Valdez Rojas, Alma Ramírez Sánchez, Josefina Juárez Reséndiz, Guadalupe García González, Betel Pacheco Hernández, José Guillermo Penieres Carrillo.

45° Congreso Mexicano de Química. Septiembre 2010. Riviera Maya, Quintana Roo. Sociedad Química de México A. C.

Estudio y síntesis de alfa-cetotioamidas empleando acetofenona, azufre y regioisómeros de la metilpiperidina.

Guadalupe García González, **José Ernesto Valdez Rojas**, José Guillermo Penieres Carrillo, Hulme Ríos Guerra, Luis Barbo Hernández Portilla. César Mateo Flores Ortiz.

Avances en la síntesis de alfa-cetoselenoamidas vía una reacción de multicomponentes en ausencia de disolventes empleando energía infrarroja.

César Aguilar Domínguez, **José Ernesto Valdez Rojas**, José Guillermo Penieres Carrillo, Hulme Ríos Guerra, Juan Jesús Nolasco Fidencio, Luis Barbo Hernández Portilla. César Mateo Flores Ortiz.

Modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler bajo el protocolo de la Química Verde.

Juan Jesús Nolasco Fidencio, **José Ernesto Valdez Rojas**, Hulme Ríos Guerra, César Aguilar Domínguez, Luis Barbo Hernández Portilla, César Mateo Flores Ortiz, José Guillermo Penieres Carrillo.

Publicaciones y congresos

44° Congreso Mexicano de Química. Septiembre 2009. Puebla, Puebla. Sociedad Química de México A. C.

Nueva ruta sintética de alfa-cetotioamidas conteniendo entidades heterocíclicas.

José Ernesto Valdez Rojas, Josefina Juárez Reséndiz, Guadalupe Eugenia Ramírez Guido, Betel Noemí Pacheco Hernández, José Guillermo Penieres Carrillo.

Resumen

Resumen

La síntesis de Willgerodt-Kindler es una reacción de tres componentes que transforma alquilarilcetonas, aldehídos o estirenos en tioamidas empleando azufre elemental y aminas cíclicas, siendo la morfolina la amina que ofrece mejores resultados para esta reacción de acuerdo a los resultados reportados previamente por varios grupos de investigación. Cuando se emplean alquilarilcetonas como sustratos ocurre una reacción de reducción del grupo carbonilo para formar un grupo metileno y al mismo tiempo, el grupo metilo terminal siempre es oxidado para formar el nuevo grupo tiocarbonilo de la función tioamida.

De acuerdo a los resultados previos, en algunos casos aislados el grupo carbonilo no es reducido y permanece en la estructura de una α -cetotiomida; el producto es obtenido en bajos rendimientos y como condiciones de reacción son requeridos reactivos tóxicos como cloruro de fósgeno, tiempos de reacción prolongados, temperaturas elevadas o reacciones en varios pasos.

Además, junto a la energía térmica para la activación de la reacción de Willgerodt-Kindler, a finales de los años noventa del siglo pasado han sido empleadas las microondas y el ultrasonido como fuentes alternativas de energía para la activación de esta reacción con muy buenos resultados para la generación de los correspondientes productos de Willgerodt-Kindler.

En este trabajo se presenta la síntesis de una serie tanto de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas como los productos principales de reacción en rendimientos de moderados a buenos por una modificación de la reacción de Willgerodt-Kindler con el uso de energía infrarroja como fuente de activación de las reacciones en condiciones sin disolvente.

Abstract

Abstract

Willgerodt-Kindler's synthesis is a three component coupling reaction which transforms alkylarylketones, aldehydes or styrenes to thioamides using elemental sulfur and cyclic amines, being morpholine the amine that offers better results in this reaction according to the results published by several research groups. When alkylarylketones are used as substrates, a reduction reaction of the carbonyl group to form a methylene group takes place and, at the same time, the terminal methyl group is always oxidized to form the new thiocarbonyl group of the thioamide function.

According to previous reports, in some isolated cases, the carbonyl group is not reduced and it remains in the product structure, affording an α -ketothioamide in poor reaction yields and conditions such as toxic reagents as phosgene, long reaction times or elevated temperatures are often required.

Moreover, along with the conventional sources of energy for the Willgerodt-Kindler's reaction activation, at the end of the 1990's microwave and ultrasound irradiation have also been used as alternative energy sources for the activation of these reactions with very good results for the generation of the corresponding Willgerodt-Kindler product.

Hence in this work, the synthesis of a series of both α -ketothioamides and α -ketoselenoamides as the main reaction products in moderate to good reaction yields by a modification to Willgerodt-Kindler's reaction with the use of infrared energy for the activation of the reactions under solvent-less conditions is described.

1. Introducción

Introducción

1. Introducción.

Las tioridas y selenoamidas son compuestos que han presentado importantes propiedades biológicas y son utilizadas en medicina, agricultura y principalmente como intermediarios sintéticos para la obtención de ácidos orgánicos que serían difíciles de preparar por otros métodos de síntesis.

Desde hace más de cien años que se descubrió la reacción de Willgerodt, diversas modificaciones se han llevado a cabo para la obtención de tioamidas, siendo una de las más importantes la realizada por Kindler a finales de la segunda década del siglo pasado, la cual se caracteriza por el empleo de aminas secundarias en sustitución de aminas primarias. Este cambio llevó a que se propusieran varias modificaciones posteriores por diversos grupos de investigación a esta reacción conocida como Willgerodt-Kindler.

Por otro lado, la Química Verde actualmente es un concepto muy útil en síntesis orgánica; ejemplos de esto los podemos encontrar en la literatura química actual en donde se resalta la importancia de emplear fuentes alternas de energía para optimizar condiciones de reacción que por otras metodologías llegan a ser más complicadas, ya que con el uso de éstas, se han logrado disminuir los tiempos de reacción, incrementar rendimientos y una mayor selectividad hacia la formación de productos. No sólo el empleo de fuentes alternativas de reacción han encontrado gran aplicabilidad dentro del marco de la Química Verde, otras herramientas como reactivos soportados en materiales inorgánicos o líquidos iónicos han contribuido a mejorar algunas de las metodologías de síntesis que se conocen hasta ahora debido a que el uso de estos materiales al igual que las fuentes alternas de energía ven reflejada su utilidad en el mejoramiento de los rendimientos, así como la eliminación en algunos casos de materiales auxiliares tales como disolventes o medios de reacción.

Si bien es cierto que la Química Verde presenta ventajas sobre la química tradicional, principalmente a nivel ecológico, también en algunos casos esta herramienta llega a generar compuestos inesperados que de manera convencional su obtención es difícil o se requiere de otras metodologías para su generación; en este sentido, dentro de las modificaciones a la reacción de Willgerodt-Kindler se encuentra el uso de energías alternas para la activación de ésta, siendo las microondas principalmente las que han sido empleadas por varios grupos de investigación, ya que este tipo de energía ha demostrado ser más eficiente para promover la formación de los productos provenientes de esta reacción, además de que las metodologías que utilizan energía de microondas tienden a

Introducción

presentar un acercamiento “verde” para la síntesis de los compuestos objetivo de muchos trabajos.

En los últimos 20 años se ha incrementado el uso de metodologías sintéticas que se encuentran dentro del marco de la Química Verde, de ahí que en este trabajo se propone el empleo de energía de infrarrojo para la activación de la reacción de Willgerodt-Kindler como una modificación a esta reacción, encontrando como principales resultados la formación de compuestos inesperados que podrían aumentar el interés por el estudio de esta reacción.

Así como el uso de metodologías “verdes” se ha venido desarrollando, el empleo de energía infrarroja no ha sido explotada como el uso de las microondas, el ultrasonido y la luz UV, ya que en relación con estas fuentes de energía, el número de trabajos descritos en la literatura hasta la fecha que emplean energía infrarroja no son comparables con las de microondas y ultrasonido, de ahí el interés de nuestro grupo de investigación en explorar el empleo de esta fuente de energía en la reacción de Willgerodt-Kindler ya que de acuerdo a nuestros antecedentes no existen reportes del uso de esta energía para la activación de esta reacción hasta ahora.

Por este motivo, en el presente trabajo se explora la utilidad de la energía de infrarrojo como fuente de activación en síntesis orgánica y se establece un precedente más de la ventaja del empleo de metodologías que empleen esta fuente de energía como una herramienta valiosa en una estrategia sintética, teniendo como resultado principal la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoseleoamidas en un solo paso ya que con el uso de metodologías reportadas previamente no había sido posible su obtención de estos compuestos, siendo que en los casos que se obtenían estas moléculas era mediante metodologías sintéticas que empleaban el uso de reacciones lineales de dos o tres pasos, empleando reactivos peligrosos como lo es el uso de fosgeno, atmosfera inerte, catalizadores, largos periodos de reacción y temperaturas elevadas, de acuerdo a los resultados aquí mostrados y a la metodología empleada se observan ventajas sobre los métodos de síntesis reportados previamente.

2. Generalidades

Generalidades

2. Generalidades

2.1. Importancia de las tioamidas en los ámbitos industrial y biológico.

Los compuestos tiocarbonílicos han sido herramientas sintéticas con propiedades específicas. Aunque algunas tioamidas y tiocetonas fueron preparadas a finales del siglo XIX, recientemente no han recibido la atención adecuada en relación a métodos de síntesis nuevos. En la actualidad, muchos, si no es que todos los compuestos tiocarbonílicos que uno puede imaginar, pueden ser preparados tomando en cuenta el grado de estabilidad de las moléculas que se desean obtener, un ejemplo de esto se tiene en las tioamidas que son relativamente fáciles de sintetizar, hasta los tioaldehídos que son altamente reactivos y usualmente suelen prepararse *in situ*. Entre las tioamidas y los tioaldehídos, se puede encontrar a los ditioésteres y tionoésteres que son generalmente simples de preparar y son relativamente estables. En lo que respecta a las tiocetonas, éstas son moléculas que presentan un modelo razonablemente estable lo que permite trabajar con ellas. Estos esfuerzos sintéticos, principalmente completados en las décadas de 1970's y 1980's, han permitido un uso más amplio de los compuestos que presentan el grupo funcional tiocarbonilo en términos de los presentes retos de la síntesis orgánica: tioacilación, desplazamientos sigmatrópicos, formación de sulfinas, desulfuración de tioamidas, etc. Estos esfuerzos sintéticos han permitido un uso más amplio de los compuestos tiocarbonílicos en términos de los retos actuales de la síntesis orgánica, ya que las investigaciones para alcanzar transformaciones específicas, han demostrado que muchos compuestos tiocarbonílicos no son moléculas altamente inestables y pueden ser preparadas con relativa facilidad.¹

Al encontrarse de manera natural y poder obtenerse por medios sintéticos, las tioamidas han encontrado una amplia gama de aplicaciones, tanto a nivel industrial como en las áreas de medicina y síntesis orgánica. Antes de abordar los principales métodos de síntesis de las tioamidas, se expondrán brevemente algunos aspectos de la importancia que tienen este tipo de compuestos en las áreas mencionadas para la obtención de compuestos que tienen alguna aplicación interesante, para establecer con esto su valor e importancia dentro de la química orgánica.

Las tioamidas son formadas al reemplazar el oxígeno del grupo carbonilo de una amida

por azufre ($\text{R}-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{NR}_1\text{R}_2$), lo que ha sido considerado como un reemplazamiento isostérico,

Generalidades

ya que al realizar este cambio, en algunos casos las tioamidas presentan mejor actividad biológica que las amidas de las cuales provienen. Los biólogos y químicos medicinales emplean la sustitución de amidas por tioamidas en péptidos y otros compuestos que presentan la funcionalidad amida. Varios ejemplos han sido publicados en cuanto a que mejoran la estabilidad en la degradación proteolítica y mejora las propiedades **ADME** (**A**bsorción, **D**istribución, **M**etabolismo y **E**xcreción) de los compuestos que contienen amidas. Además, las tioamidas son usadas en mediciones biofísicas para investigar la estructura, estabilidad y conformación de péptidos.²

2.2. Propiedades del grupo tiocarbonilo.

El átomo de azufre presenta un radio atómico mayor que el de oxígeno y la elongación del enlace C=S (1.67 Å; C=O, 1.20 Å) induce cambios conformacionales y altas barreras rotacionales alrededor del enlace C-N de las tioamidas. Además, la formación de puentes de hidrógeno en las tioamidas es alterada, debido a que el grupo NH es un mejor donador de hidrógenos, pero el grupo C=S es un aceptor más débil de protones en comparación con el grupo carbonilo de las amidas. El grupo C=S en las tioamidas tiene una absorción máxima en UV de 265(±5) nm y una banda en IR de 1120(±20) cm⁻¹, comparado con 220(±5) nm y 1660(±20) cm⁻¹, respecto al grupo C=O de la amida. Sin embargo, los desplazamientos en resonancia magnética nuclear de ¹³C difieren aproximadamente por 30 ppm.² Los datos anteriores, claramente demuestran que la sustitución del átomo de oxígeno del grupo carbonilo por un átomo de azufre le confieren a los compuestos tiocarbonílicos propiedades diferentes a los compuestos carbonílicos, estas diferencias se verán reflejadas en lo que respecta a estabilidad y reactividad de los compuestos tiocarbonílicos.

2.3. Tioamidas como metabolitos secundarios.

De manera notable, hay pocos compuestos conocidos que presentan la función tioamida sobre un número aproximado de 170,000 productos naturales; por ejemplo, (**1**) se cree

Generalidades

que es un producto de degradación de la policarpina (2), mientras que la cicastioamida (3) es de origen vegetal. Por otro lado, la tioviridamida (4) y la *apo*-metanobactina (5), son de origen bacteriano (Figura 1), aislados de *Streptomyces olivoviridis* y *Methylosinus trichosporium*, respectivamente. En cuanto a metabolitos con tioamidas de bacterias anaeróbicas, se conoce muy poco.²

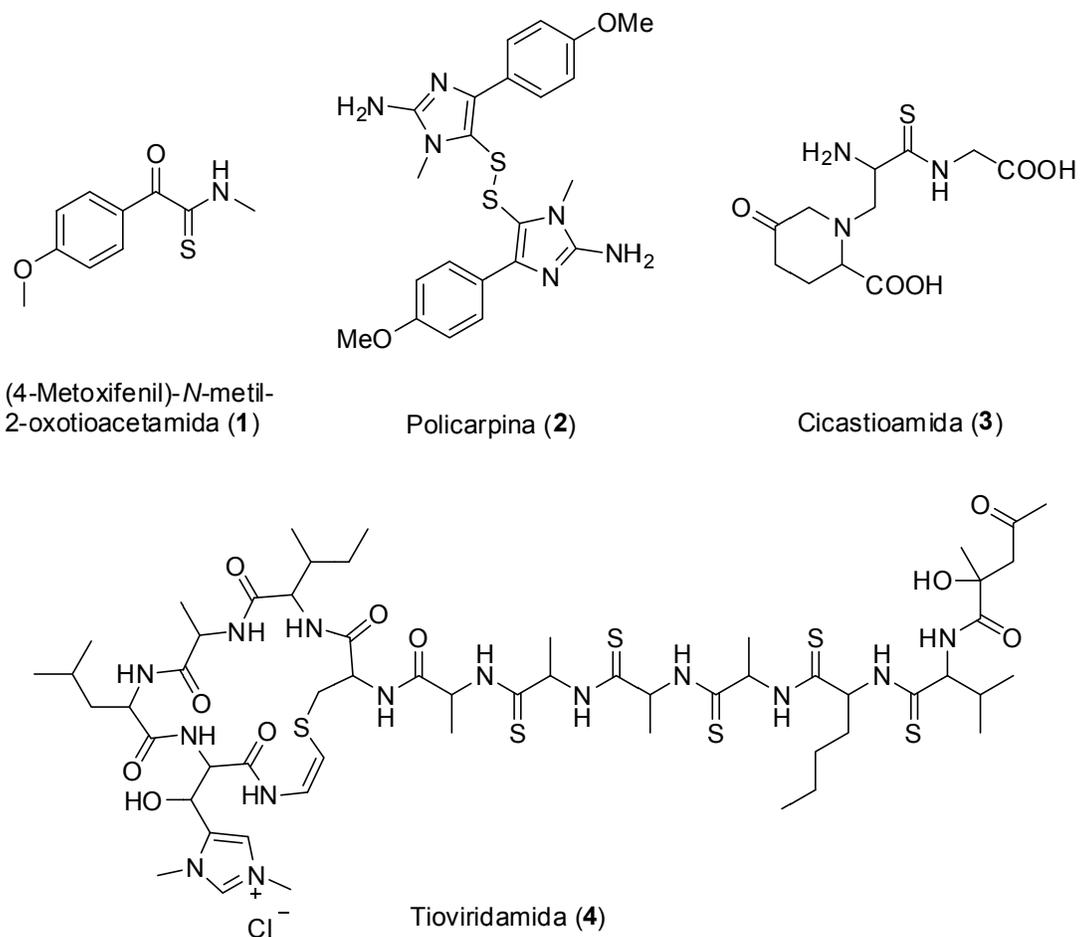


Figura 1. Tioamidas de origen bacteriano.

Generalidades

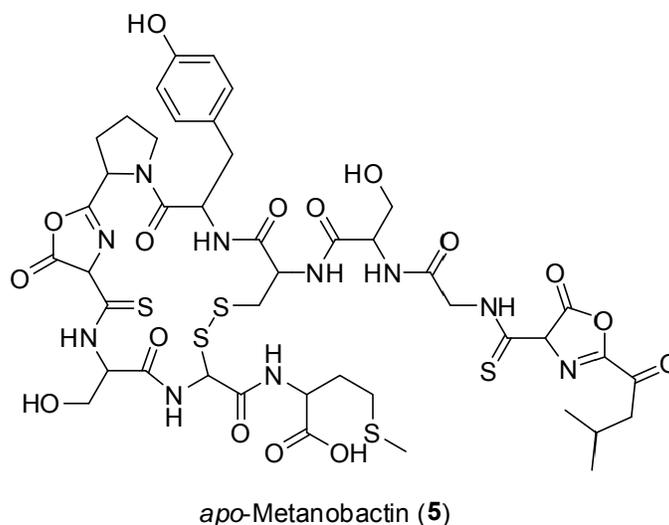


Figura 1. Tioamidas de origen bacteriano (continuación).

Otro ejemplo de metabolitos secundarios con grupo tioamida son los compuestos aislados a partir de *Clostridium cellulolyticum*, una bacteria Gram-positiva que tiene una gran aplicación industrial debido a su capacidad de degradar celulosa cristalina, sin embargo, recientemente fue encontrada por cultivos de laboratorio como metabolito secundario. Esta bacteria tiene su hábitat natural en suelos de composta o pastos, las condiciones naturales fueron inducidas adicionando extractos acuosos del suelo a los cultivos. De esos cultivos, toda una nueva gama de compuestos que poseen la función tioamida han sido aislados y se conocen como clostioamidas (**6**), su estructura fue determinada por métodos espectroscópicos y se encontró que contiene seis grupos tioamida en su estructura (Figura 2).^{2a}

Esta molécula parece ser muy simple y simétrica, similar a la hexatioamida, la cual está formada principalmente por β -alanina y análogos de ácido 4-hidroxibenzoico, presenta actividad antibacteriana ($MIC_{50}=0.58 \mu M$) contra *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina (SARM), y también contra *Enterococcus faecalis* resistente a la vancomicina (ERV). Su actividad antibacteriana sobrepasó a medicamentos tales como el ciprofloxacino contra SARM ($MIC_{50}=0.75 \mu M$)^{2b-2c} y ERV ($MIC_{50}=96.5 \mu M$),^{2d} y debido a esto atrajo más la atención. La Clostioamida (**6**) mostró una toxicidad moderada ($CC_{50}=10.23 \mu M$, HeLa células), así como actividad antiproliferativa ($GI_{50}=9.22 \mu M$, células HUVEC y $GI_{50}=2.16 \mu M$,

Generalidades

células K-562). Los resultados preliminares estimularon más pruebas a su actividad antibacterial.

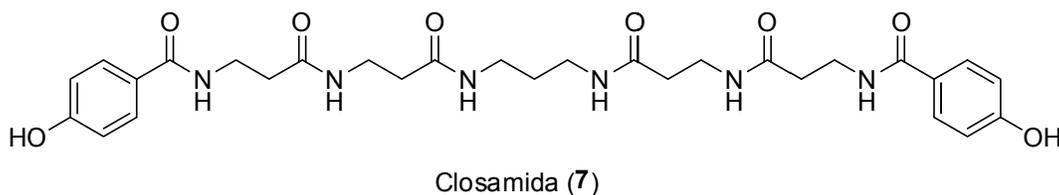
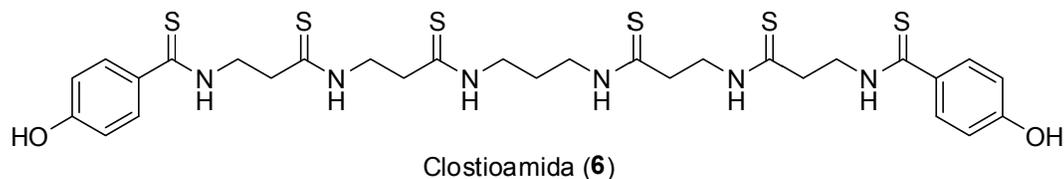


Figura 2. Estructura química de la clostioamida y la closamida.

Posteriormente, fue confirmado que las tioamidas eran la clave de la actividad antibacterial, mediante la síntesis de la amida análoga (7), que no presenta esta actividad.

Las enzimas que contienen azufre en su estructura molecular son abundantes en la naturaleza, sin embargo, no han sido descritas tiosintasas o azufre-transferasas que realicen la sulfuración de las funciones amida.

2.4. Aplicaciones de las tioamidas.

2.4.1. Tioamidas que presentan actividad biológica.

La química medicinal comúnmente emplea tioamidas como una sustitución isostérica para las amidas como una variante a las modificaciones en la búsqueda de compuestos más estables y potentes, como es el caso de péptidos. Sin embargo, sus efectos en los péptidos biológicamente activos, tales como oxitocina, encefalina leucina, dermorfina, entre otros, han sido impredecibles, resultando en un aumento o disminución de la actividad biológica comparada con sus análogos de amida.^{2a}

Generalidades

Medicamentos de segunda línea, como los son la 2-etil/2-propiltiocarbamoilpiridina (etionamida/protionamida) (**8**, **9**) son principios activos que contienen el grupo funcional tioamida y han estado en aplicaciones clínicas por décadas. Sin embargo, sus amidas análogas, tales como 2-etil/2-propilisonicotinamida (**10**, **11**) no tienen actividad contra la tuberculosis y solamente son aisladas como metabolitos. Similarmente, las moléculas basadas en tiourea, tales como la tiacetazona (**12**), etil/propiltiouracilo (**13**) y noxitiolin (**14**), son ejemplos de compuestos tiocarbónicos con aplicaciones médicas, contrastando notablemente con respecto a sus análogos oxigenados y mostrando con esto la importancia que tienen las tioamidas en su bioactividad (Figura 3).³⁻⁶

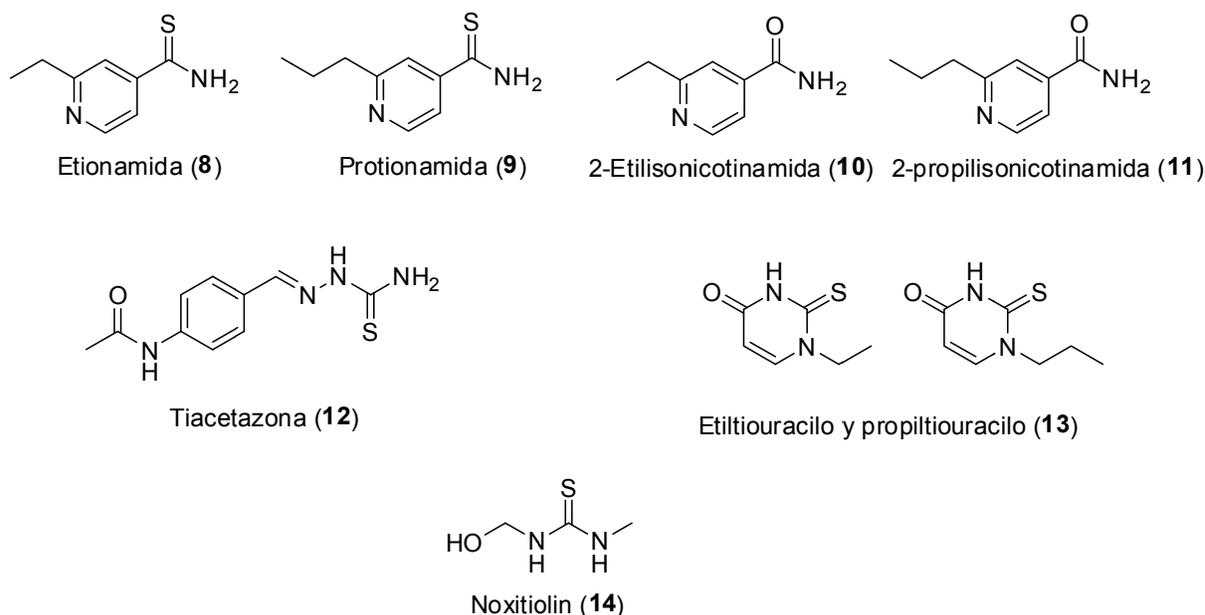


Figura 3. Tioamidas que presentan importante actividad biológica.

Recientemente, se han encontrado algunos fármacos para controlar problemas de salud tales como la diabetes, la hipertensión y enfermedades cardiovasculares, que presentan la funcionalidad tioamida (**15**) y han mostrado tener una mayor efectividad como receptores antagonistas (CB1) que sus análogos oxigenados como lo sería el rimonabant (**16**), (Figura 4).⁷

Generalidades

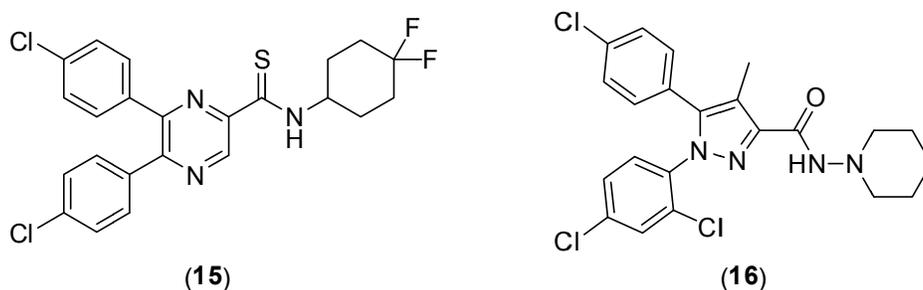


Figura 4. Tioamida con mayor efecto como receptor antagonista (comparada contra Rimonabant (16)).

El grupo tioamida se ha combinado en otros compuestos que presentan actividad biológica conocida, como lo es el caso del 1,2,4-triazol, el cual se conoce que actúa como agente antimicótico. Se ha demostrado que cuando ambos grupos están presentes en una misma molécula como lo sería **17** se incrementa la bioactividad del triazol y se genera un nuevo espectro de protección (Figura 5) en contra de la fusariosis de la espiga de trigo.⁸

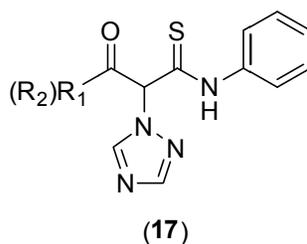


Figura 5. Derivados de triazol y grupo tioamida que presentan actividad antifúngica.

2.4.2. Metabolismo de tioamidas.

Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha tratado de explicar el metabolismo que presentan las tioamidas en bacterias, y se ha propuesto que el mecanismo involucra oxigenaciones consecutivas sobre el átomo de azufre de la tioamida⁹ (Esquema 1). Como

Generalidades

ejemplo de esto se tiene el caso de la tioacetamida (**18**), en donde se lleva a cabo una primera reacción por medio de la enzima oxigenasa (**19**) y oxígeno para generar la tioacetamida S-óxido (**20**), una segunda oxigenación mediante la misma enzima forma la tioacetamida S,S-dióxido (**21**), para finalmente obtener fuentes de nitrógeno y dióxido de azufre en equilibrio con el ión sulfito; adicionalmente, mediante un proceso espontáneo se obtiene el 3,5-dimetil-1,2,4-tiadiazol (**22**) como metabolito.

Esquema 1. Mecanismo propuesto para la degradación de la tioacetamida.

2.4.3. Tioamidas como intermediarios sintéticos.

Actualmente se están desarrollando métodos de síntesis para obtener compuestos que presenten actividad biológica para que puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades neurológicas y desordenes neuropsiquiátricos, en particular la psicosis, demencia, o desorden en el déficit de atención. Para algunos casos se emplean tioamidas

Generalidades

como **23** que comúnmente actúan como intermediarios de síntesis y que después de una serie de reacciones lograr la obtención de medicamentos como **24**, Figura 6.¹⁰

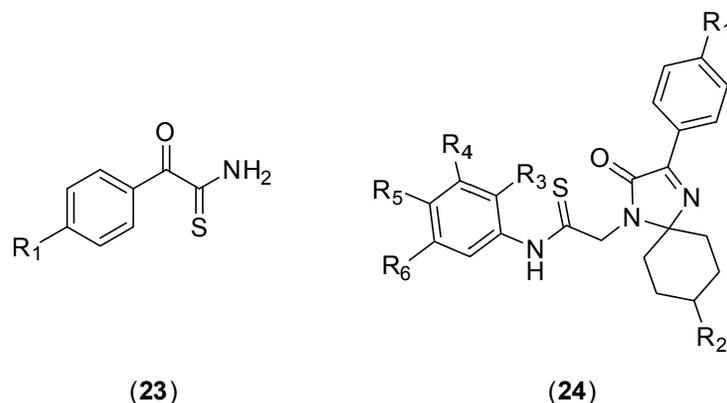


Figura 6. Intermediario (**23**) empleado en la síntesis de fármacos (**24**) para tratar desordenes neuropsiquiátricos.

Por otro lado, en el área de nanomateriales, también han encontrado aplicación las tioamidas, ya que son incorporadas a nanotubos (**25**) y después pueden ser funcionalizadas para generar sitios de unión covalentes para compuestos biológicos activos tales como proteínas, péptidos y aminoácidos,¹¹ (Figura 7) y funcionar como biosensores o como medio para la administración de fármacos.

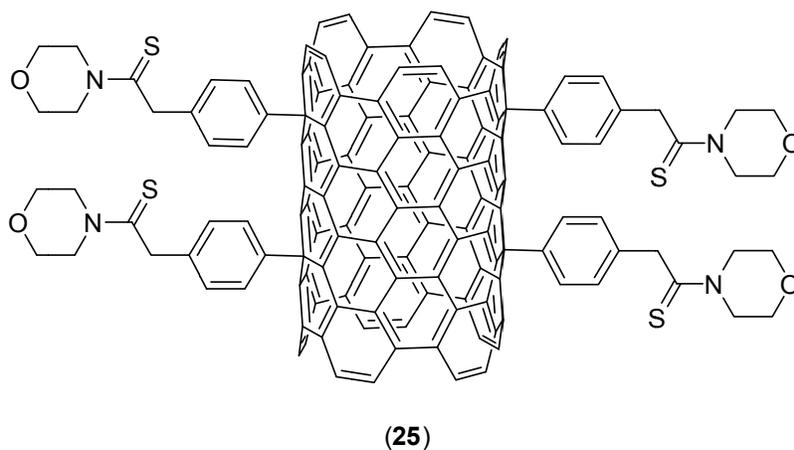
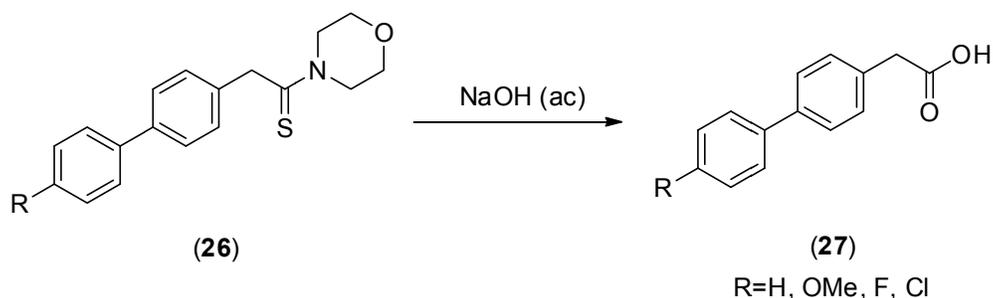


Figura 7. Biosensor que presenta la funcionalidad tioamida.

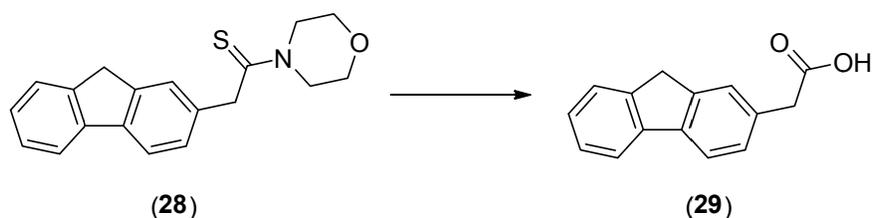
Generalidades

Otra aplicación importante que han encontrado las tioamidas como intermediarios sintéticos (**26**), se encuentra en la síntesis de ácidos bifenilacéticos (**27**) (Esquema 2) los cuales son empleados ampliamente en medicina como analgésicos que de manera tradicional son obtenidos mediante la hidrólisis en medio básico de la correspondiente tioamida.¹²



Esquema 2. Síntesis de ácidos bifenilacéticos (**27**) a partir de una tioamida (**26**) como intermediario sintético.

El ácido 2-(9H-fluoren-2-il)acético (**29**) ha sido sintetizado a partir de varios métodos de síntesis, los cuales reportan procesos de hasta 8 reacciones y bajos rendimientos (7 a 32%), siendo que cuando se emplea una tioamida (**28**) como intermediario sintético y al ser hidrolizada esta en medio básico se obtiene **29** con rendimientos mayores en comparación con otros métodos (57%) y menos pasos sintéticos, la importancia de este ácido y derivados de él estriba en el hecho de que presentan una importante actividad analgésica,¹³ Esquema 3.



Esquema 3. Derivados del ácido fluoreno-2-acético.

2.4.4. Tioamidas como insecticidas y agentes anticorrosivos.

No solo en el área de la medicina han resultado útiles las tioamidas, también se sabe que tienen uso como insecticidas; un ejemplo de esto se tiene en los compuestos piretroides, los cuales son insecticidas botánicos derivados de las flores de piretrum, que han sido ampliamente utilizados como agentes de control de plagas. Compuestos sintéticos similares a la piretrina (**30**) fueron producidos en la década de los 70's como una forma de aumentar la actividad de las piretrinas naturales. Estos compuestos presentan una toxicidad muy baja hacia animales y una mejor y rápida acción contra los insectos característicos sobre los que actúan los piretroides. Adicionalmente estos compuestos son altamente persistentes en los follajes, presentando propiedades acaricidas e insecticidas y, en vista de estas propiedades, este tipo de compuestos han sido muy atractivos para emplearlos en sembradíos, sanitización industrial y para la protección de almacenes donde se resguardan alimentos en contra de insectos¹⁴ (Figura 8).

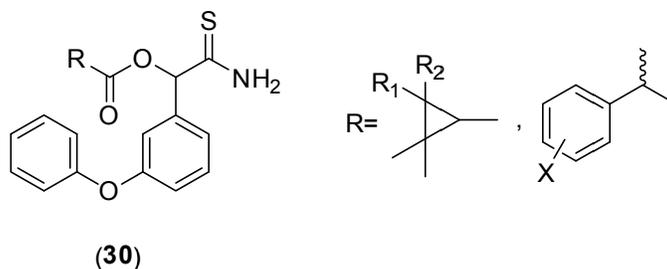


Figura 8. Estructura de una piretrina.

En otro orden de aplicaciones, la tioamida **31** y algunos de sus derivados han sido empleadas como aditivos en aceites lubricantes y los resultados obtenidos han demostrado que disminuyen los procesos de corrosión y que son mejor anticorrosivos que las amidas correspondientes (Figura 9),¹⁵ además han demostrado ser importantes como conductores moleculares, ya que el grupo tioamida tiene muchas ventajas potenciales sobre los sulfuros empleados para tal fin; otras tioamidas como **36** son fácilmente generadas a partir de su nitrilo correspondiente (**33-35**) los cuales son estables a las condiciones de reacción para la síntesis de oligo(fenilenoetileno)s (OPE's), esquema 4.¹⁶

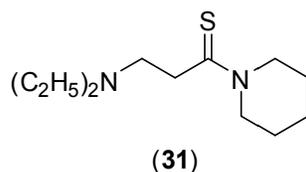
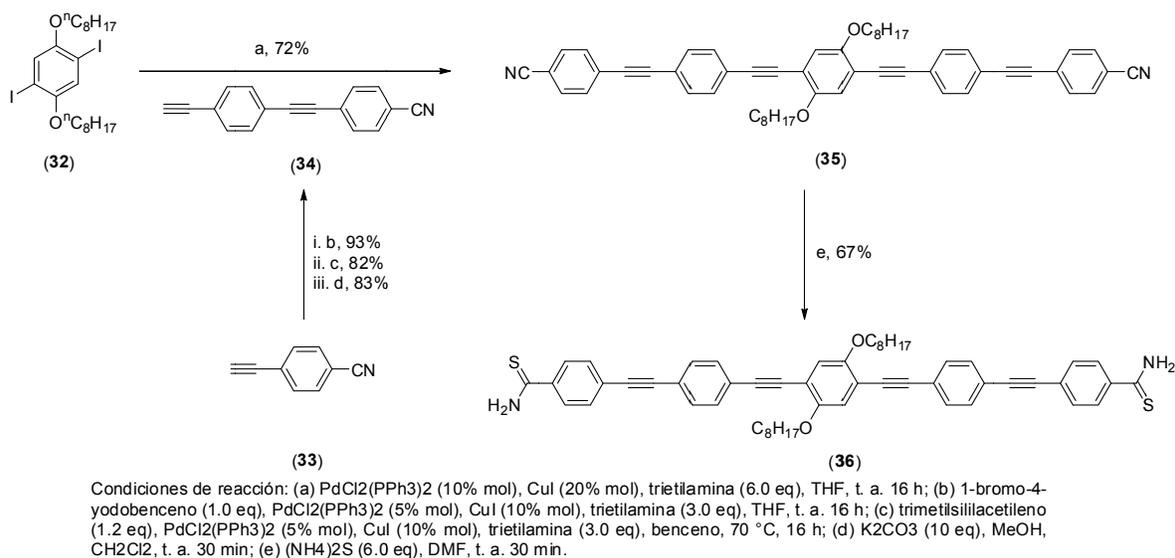


Figura 9. Tioamida empleada como aditivo en aceites lubricantes.

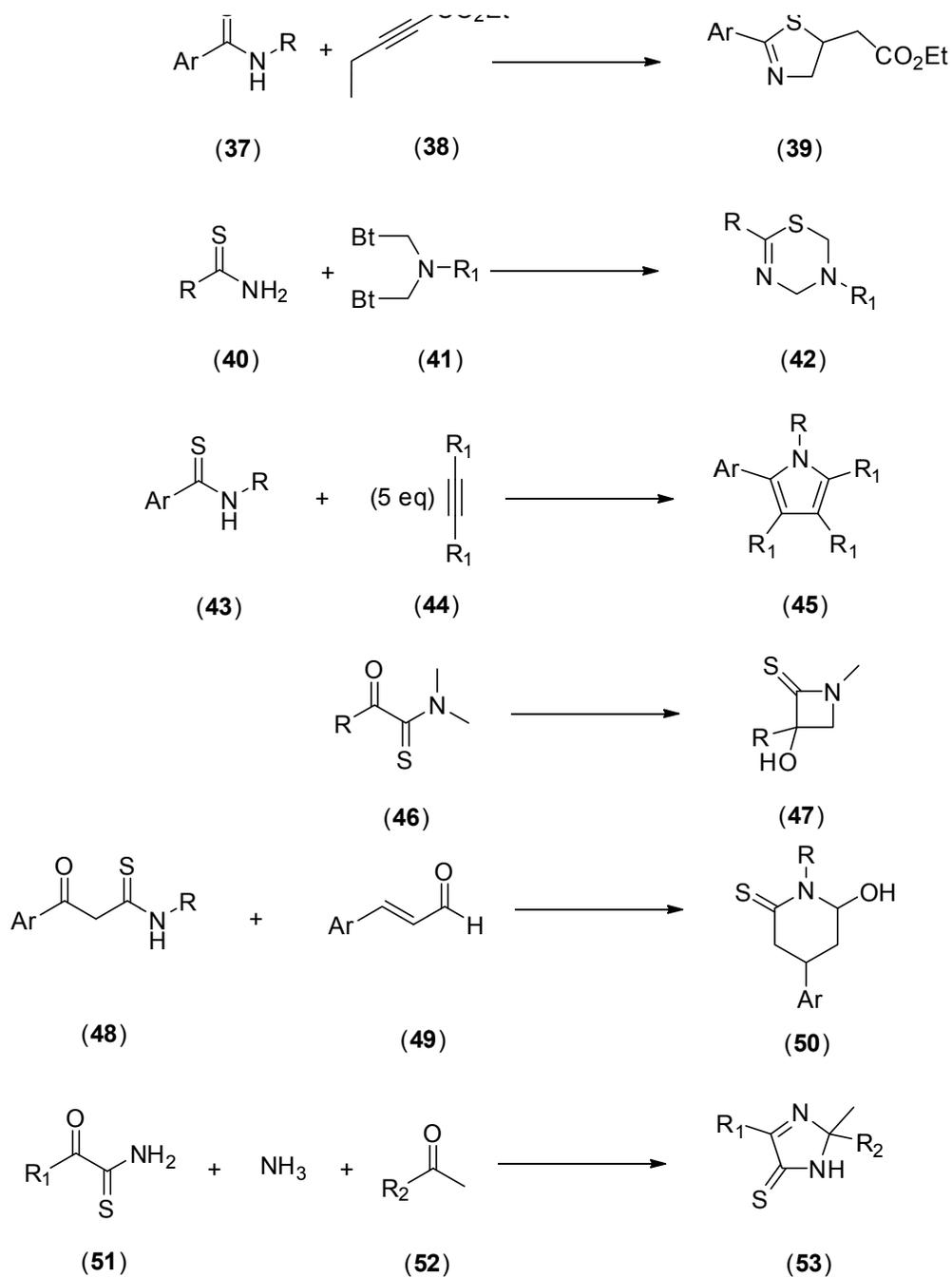


Esquema 4. Tioamida generada en la síntesis de OPE's (36).

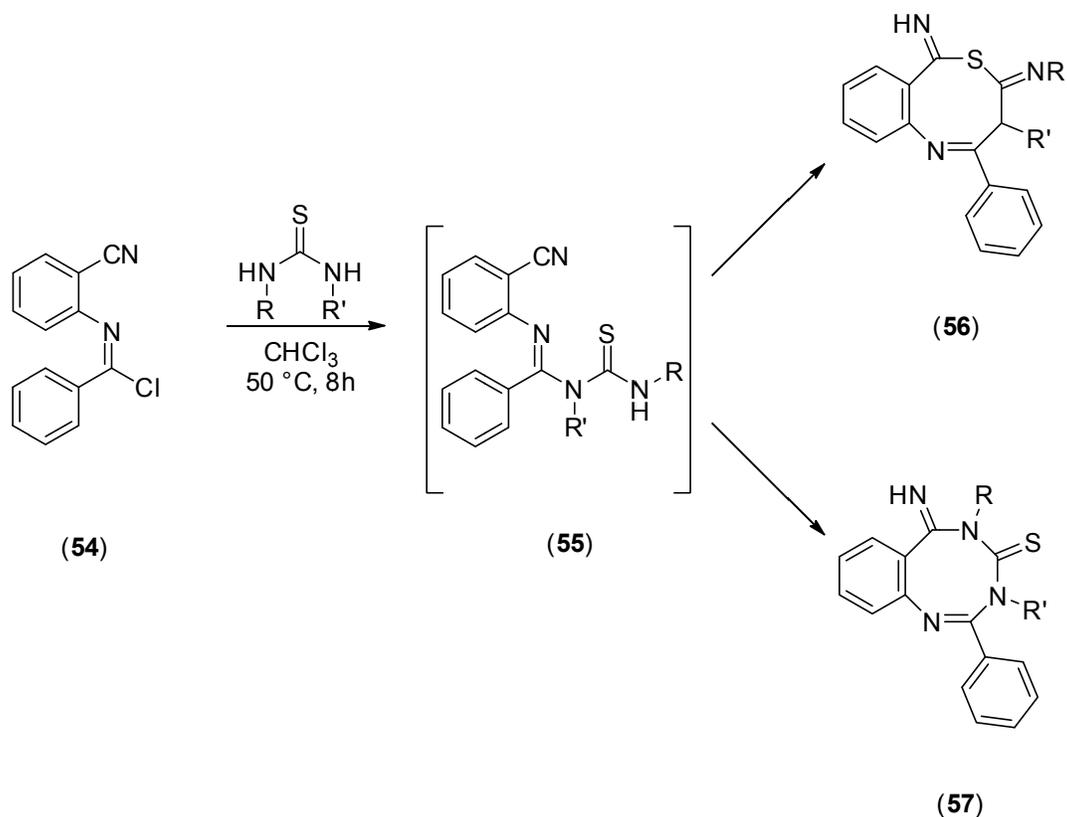
2.5. Tioamidas en síntesis orgánica.

Finalmente, las tioamidas encuentran su mayor aplicación en el área de síntesis orgánica, ya que son empleadas ampliamente en la síntesis de varios compuestos heterocíclicos tales como derivados de 1,3-tiazoles (39),¹⁷ tiazinas (42), pirroles (45), tiolactamas (47), piperidinil-2-tionas (50),¹⁸ imidazolil-5-tionas (53),¹⁹ (Esquema 5), así como derivados de benzotiadiazocinas (56) y benzotriazocinas (57),²⁰ entre otras (Esquema 6).

Generalidades



Esquema 5. Compuestos heterocíclicos obtenidos mediante el uso de tioamidas como intermediarios en síntesis orgánica.



Esquema 6. Síntesis de benzotiadiazocinas (**56**) y benzotriazocinas (**57**) empleadas como estimulantes del sistema nervioso central.

2.6. Selenoamidas.

2.6.1. Clasificación y propiedades de los selenocarbonilos.

Como ya se mencionó anteriormente, el grupo carbonilo es uno de los grupos funcionales más importantes en química orgánica. El reemplazo de un átomo de oxígeno por un átomo más pesado tal como el azufre o el selenio, que están ubicados en el mismo grupo de la tabla periódica, han atraído la atención de los químicos desde hace algún tiempo. En la etapa inicial de investigación de las tio- y selenoamidas (principios de la década de los 20's del siglo pasado), la atención fue puesta en el desarrollo de nuevas metodologías para preparar estas nuevas funcionalidades. En lo que respecta a los compuestos con selenocarbonilos, ha ido en aumento el número de publicaciones desde finales de los 80's

Generalidades

del siglo pasado. En la década de los 90's, la atención fue puesta no sólo en nuevos métodos de síntesis sino que también ha atraído la atención la amplia variedad de reacciones y aplicaciones de los selenocarbonilos.

Los compuestos selenocarbonilos pueden clasificarse en tres categorías con base al sustituyente adyacente al átomo de carbono del grupo selenocarbonilo (Figura 10).

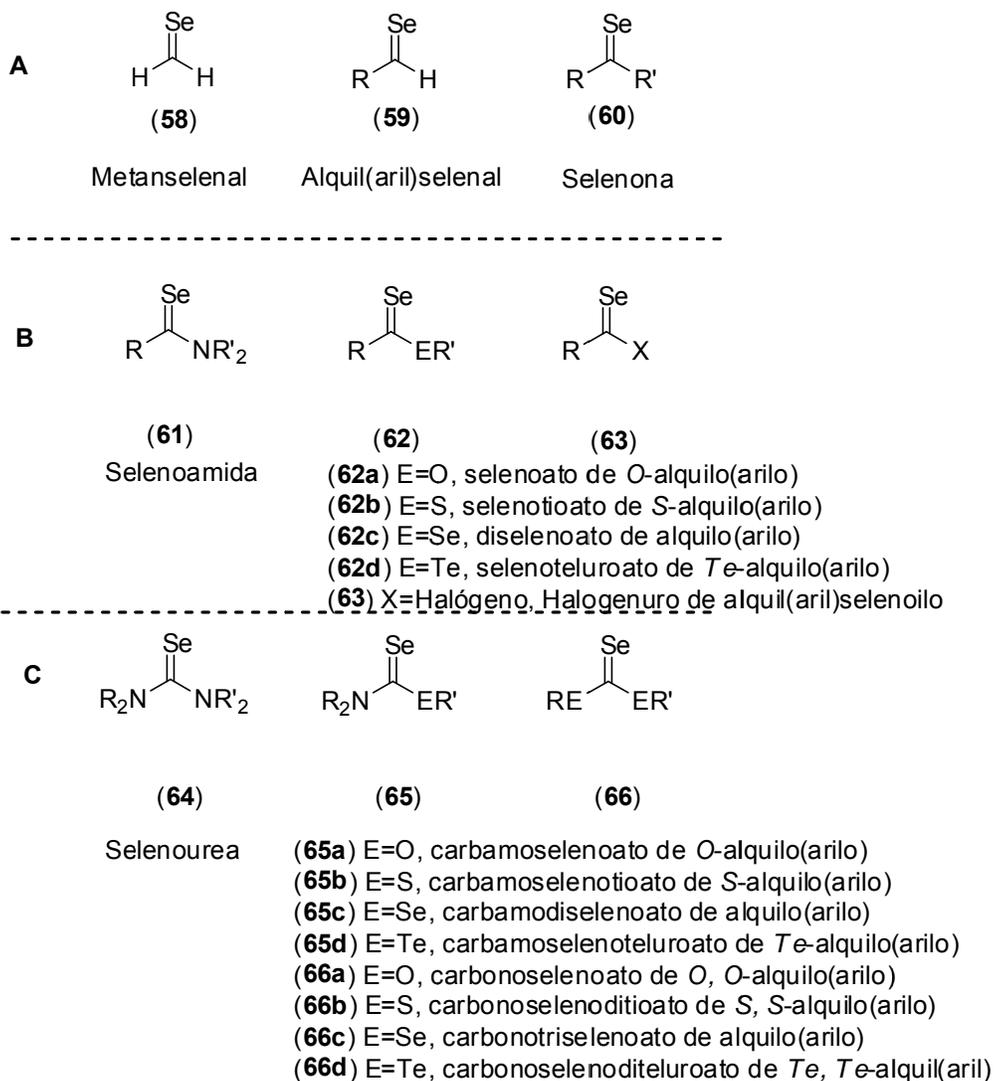


Figura 10. Clasificación de los compuestos selenocarbonilos.

Generalidades

Primero, en la categoría A (compuestos **58-60**), solamente están enlazados átomos de hidrógeno y/o carbono al grupo selenocarbonilo. Segundo, un grupo funcional que contenga un heteroátomo que está unido al grupo selenocarbonilo (categoría B, compuestos **61-63**). Tercero, dos grupos que contienen heteroátomos que se encuentran unidos al grupo selenocarbonilo (categoría C, compuestos **64-66**). La estabilidad de los compuestos que poseen el grupo selenocarbonilo cambia dramáticamente de los compuestos de la categoría A a la categoría C. generalmente, los derivados en la categoría A son inestables. La protección de los grupos selenocarbonilos con sustituyentes estéricamente voluminosos ha demostrado que ayuda a incrementar la estabilidad de los derivados selenocarbonilos, de ahí que las categorías B y C sean más estables a temperatura ambiente y que se hayan podido aislar compuestos en donde el grupo selenocarbonilo está presente.

La longitud de enlace del selenocarbonilo C=Se se ha estimado en un rango entre 1.74-1.79 Å (Figura 11), el cual depende de la naturaleza de los grupos funcionales que se encuentren unidos al grupo selenocarbonilo.

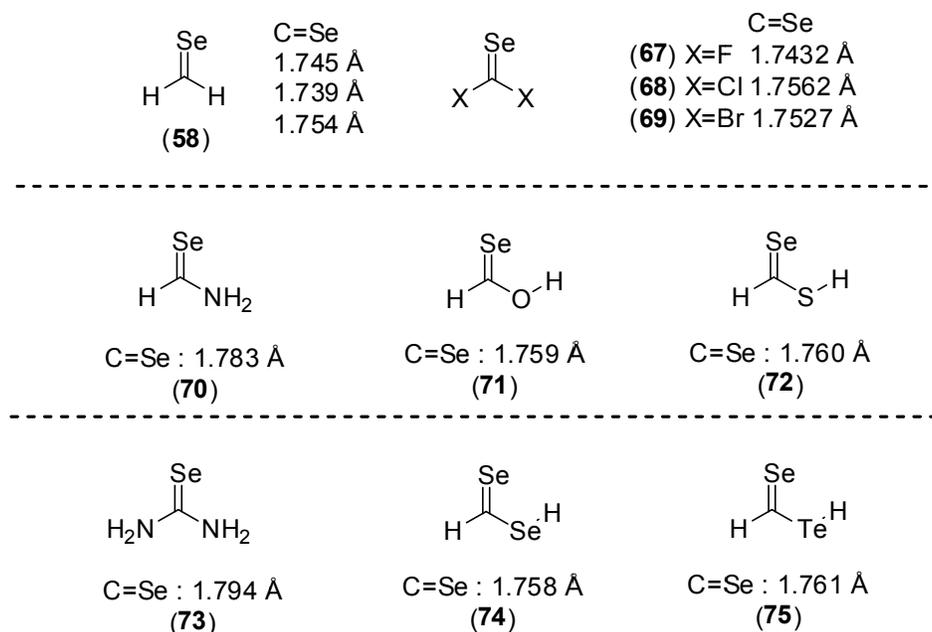


Figura 11. Longitudes de enlaces del grupo funcional selenocarbonilo, para la estructura **58** se presentan diferentes valores calculados para la longitud del enlace C=Se.

2.6.2. Aplicación de las selenoamidas.

Como se mencionó anteriormente, al sustituir el átomo de oxígeno por el de azufre, las propiedades químicas y la actividad biológica que presentan los compuestos obtenidos en algunos casos era mayor que el de su análogos de oxígeno, por lo que el siguiente paso era determinar las propiedades que podrían tener los compuestos al generar selenoamidas.²¹

Algunas selenoamidas han mostrado actividad antimalárica y antileucémica al igual que las tioamidas (Figura 12), en vista de la similitud electrónica del selenio y el azufre, se han sintetizado análogos de compuestos conocidos (**76**, **77**) y probados contra estas enfermedades, los resultados mostraron que el análogo de selenio (**78**) presentó una disminución en su actividad antimalaria, mientras que el compuestos (**79**) tuvo una actividad similarmente comparable a su análogo de azufre, pero presentó una toxicidad menor.²²

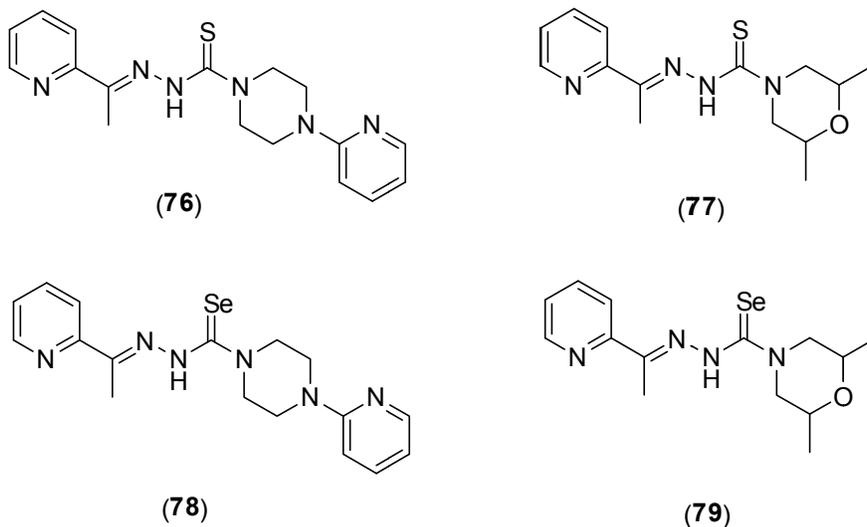


Figura 12. Tioamidas y selenoamidas con actividad antimalaria y antileucemia.

Algunas otras aplicaciones que han encontrado este tipo de compuestos, son como colorantes (Figura 13).²³

Generalidades

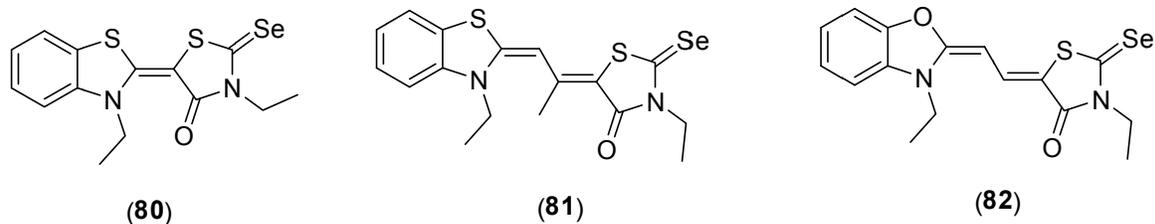


Figura 13. Colorantes que presentan en su estructura selenoamidas.

2.6.3. Selenoamidas en síntesis orgánica.

Al igual que las tioamidas, las selenoamidas han sido empleadas como precursores en algunas síntesis de compuestos heterocíclicos. Se tienen reportadas las síntesis de selenazoles y selenazinas,^{18, 24} otras aplicaciones importantes que tienen son como agentes derivatizantes quirales (**83**), como precursores de semiconductores inorgánicos (**84, 85**) y moléculas orgánicas conductoras (**86**) (Figura 14).²¹

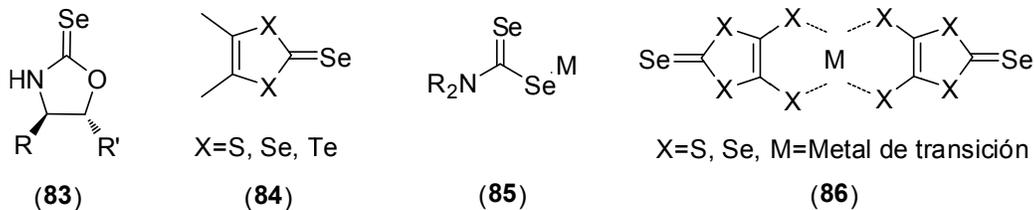


Figura 14. Selenoamidas con aplicación en química inorgánica y orgánica.

3. Espectro electromagnético

Espectro electromagnético

3. Espectro electromagnético.

En tiempos de Maxwell la luz visible y las radiaciones infrarroja y ultravioleta que la acompañan eran los únicos tipos de radiaciones electromagnéticas conocidos. Hoy en día se sabe que el espectro electromagnético, (Figura 15), abarca una amplia gama de diferentes clases de radiaciones provenientes de una gran variedad de fuentes. De acuerdo con la teoría de Maxwell se concluye que si bien estas radiaciones difieren en gran manera en cuanto a sus propiedades, sus medios de producción y las formas en que son detectadas comparten otras características en común: todas pueden describirse en términos de campos eléctricos y magnéticos, y todas viajan a través del vacío con la velocidad de la luz. De hecho, desde el punto de vista fundamental, difieren solo en la longitud de onda o frecuencia. Los nombres dados a las diversas regiones del espectro electromagnético tienen que ver únicamente con la manera en que se producen u observan los diferentes tipos de onda y no tienen nada que ver con cualquier propiedad fundamental de las ondas.

Aparte de la diferencia en sus longitudes de onda, no existe una manera experimental de distinguir una onda en la región visible de otra en la región infrarroja; las ondas tienen formas idénticas y descripciones matemáticas idénticas. No existen espacios en el espectro, como tampoco límites bien definidos entre las diversas categorías (ciertas regiones del espectro electromagnético están asignadas por la ley para usos comerciales u otros usos, tales como la transmisión por TV, AM o FM).²⁵

Como se puede observar en la Figura 15, hacia el extremo derecho se tienen longitudes de onda más cortas y frecuencias más altas, lo que se ve reflejado en una mayor energía, presentan efectos térmicos importantes y la radiación que se genera es de tipo ionizante, hasta la región del ultravioleta. Hacia el lado contrario del espectro se encuentran longitudes de onda más largas y frecuencias más pequeñas de ahí que estas ondas electromagnéticas sean menos energéticas y no ionizantes.

El Espectro Electromagnético

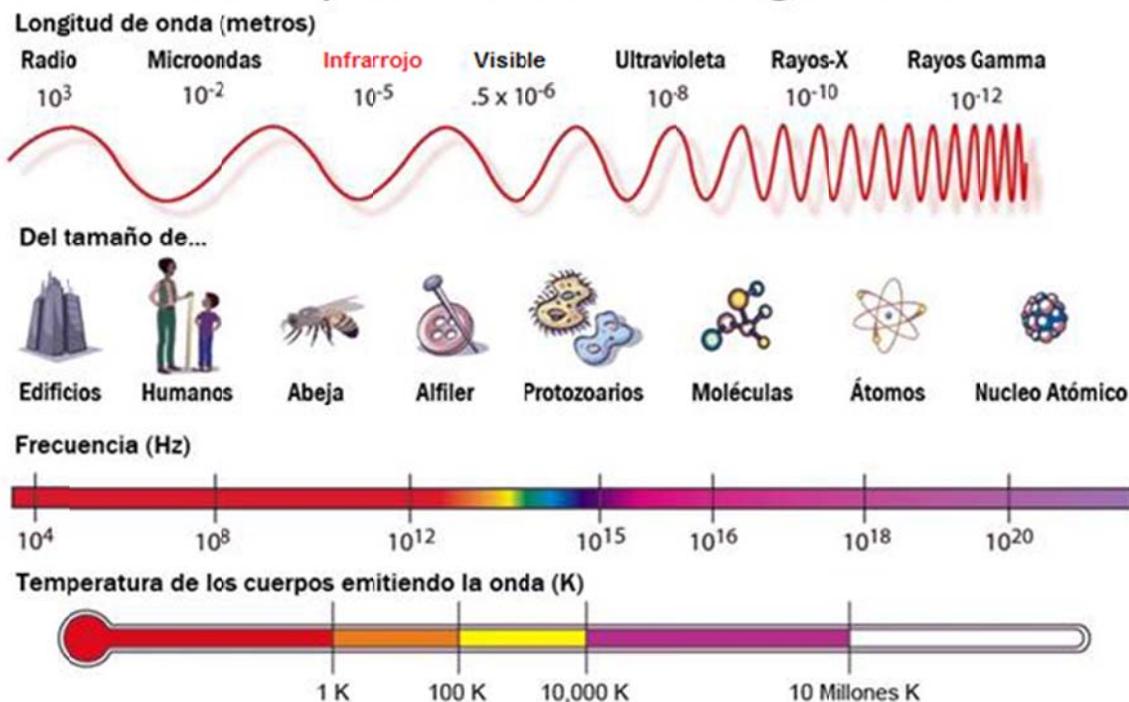


Figura 15. Espectro electromagnético.²⁶

3.1 Infrarrojo.

La interacción de la luz con la materia ha llamado el interés desde los inicios de la humanidad. Algunos datos importantes registrados en la historia muestran que en el año 130 A.C. Ptolomeo tabuló la refracción de la luz para varios materiales transparentes, y en el año 1305, Von Freiburg simuló la estructura del arcoíris empleando esferas de vidrio llenas de agua.

A mediados del siglo XVII, se formularon las leyes de la refracción de la luz a través de los trabajos de grandes científicos tales como Snell, Huygens, Newton, Bradley y Priestly, siendo Herschel quien descubrió la radiación del infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés) lo que fue de gran significancia. En 1800, Herschel escribió dos artículos detallando sus estudios sobre el efecto del espectro de la radiación solar y el calentamiento que es producido por éste, para lo cual empleó un prisma para dispersar la

Espectro electromagnético

luz solar sobre tres termómetros, encontrando que hacia la zona roja final del espectro visible el efecto de calentamiento comenzaba a ser aparente. Sin embargo, detrás del rojo, donde no hay luz visible, la temperatura era más grande en comparación con las demás zonas.

Herschel se refirió a este nuevo descubrimiento como “calor radiante” dándole el nombre de “espectro termoeléctrico”. Erróneamente consideró que esta forma de energía era diferente a la proveniente de la luz, ya que para ese entonces no había un concepto de espectro electromagnético, y la luz visible sólo era parte de éste. En 1830, L Nobili empleó un dispositivo (termopar) basado en el descubrimiento del efecto termoeléctrico en 1826 para medir pequeñas diferencias en temperatura.

No fue sino hasta que en 1835 Ampere empleó un termopar para demostrar que el infrarrojo cercano tenía las mismas características que la luz visible y concluyó que eran el mismo fenómeno. La contribución de Ampere fue importante debido a que introdujo por vez primera, el concepto de un *espectro extendido*.

No hubo mayor progreso para establecer que este tipo de radiación obedecía las leyes de la óptica dentro de los siguientes treinta años posteriores a los descubrimientos hechos por Herschel, conocido actualmente como espectro infrarrojo. Esto se debió principalmente al hecho de que los investigadores estaban impedidos por la falta de mejores detectores que los termómetros ordinarios.²⁷

A comienzos del siglo XX, la naturaleza del espectro electromagnético fue mucho mejor entendida. James Clerk Maxwell había formulado sus cuatro ecuaciones que determinan la propagación de la luz y los trabajos de Kirchoff, Stefan y Wien fueron culminados por las leyes de radiación de Max Planck en 1900.²⁸

La región espectral de la radiación infrarroja se extiende desde la luz visible hasta la región de las microondas. En términos de longitud de onda, desde alrededor de $1 \mu\text{m}$ a un 1 mm (Figura 16), equivalente a un número de onda entre 14000 y 20 cm^{-1}). En uno de los extremos se encuentran los efectos de las transiciones electrónicas en los átomos y moléculas y en el otro, las frecuencias características de los circuitos eléctricos. En la región de la radiación infrarroja se pueden encontrar los efectos causados por las vibraciones moleculares y rotacionales en sólidos y/o líquidos. La división del rango de

Espectro electromagnético

longitudes de onda del espectro infrarrojo se puede establecer de acuerdo a la escala mostrada en la Tabla 1.

La radiación infrarroja, se emite comúnmente cuando un átomo cambia su movimiento vibratorio o rotatorio. Esto ocurre a menudo como un cambio de energía interna del objeto emisor y se observa como un cambio en la energía interna del objeto que detecta la radiación. En este caso la radiación infrarroja es un medio importante de transferencia de calor y a veces es llamada radiación térmica.

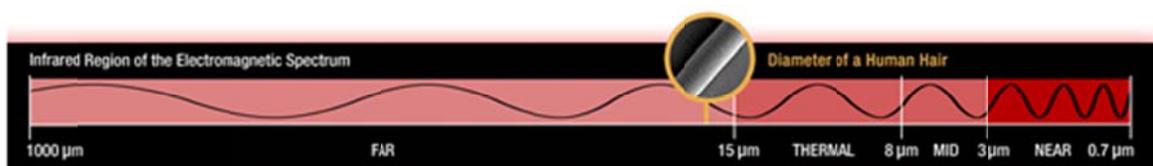


Figura 16. División del espectro electromagnético.²⁹

Tabla 1. División del espectro infrarrojo.³⁰

Zona del infrarrojo	Longitud de onda (μm)
Cercano	0.7-3
Medio	3-8
Lejano	8-1000

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

vibraciones armónicas³¹ y en la cual las vibraciones moleculares pueden ser estudiadas (Figura 16).³⁰

3.2. Interacción de la energía infrarroja con moléculas.

La absorción de radiación infrarroja se limita a aquellas moléculas en las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre sus distintos estados vibracionales y rotatorios, por lo que una molécula que absorba este tipo de radiación experimentará un cambio en sus movimientos rotatorios y vibracionales.

Al irradiar una molécula con energía infrarroja esta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio y como consecuencia cambia su momento dipolar. La excitación pronunciada de este tipo de radiación puede provocar la ruptura de enlaces químicos, sin embargo, las moléculas homonucleares como O₂, N₂, Cl₂, entre otras, no absorben energía infrarroja debido a que sus enlaces moleculares son muy fuertes y por lo tanto difíciles de romper por la energía infrarroja.

Los compuestos orgánicos experimentan diferentes tipos de vibraciones en los enlaces de sus átomos y cuando absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de las vibraciones entre los átomos unidos, es decir, la molécula se sitúa en un estado vibracional excitado. Por lo tanto, diferentes tipos de enlaces como C-H, C-C, C-O, O-H, etc., absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda. Existen diferentes tipos de vibraciones que presentan los compuestos orgánicos los cuales se describen en la Tabla 2.

La energía infrarroja absorbida se disipa posteriormente en forma de calor cuando la molécula regresa a su estado basal. La longitud de onda a la que cierto tipo de enlace presenta absorción depende de la energía requerida para realizar esa vibración.³²

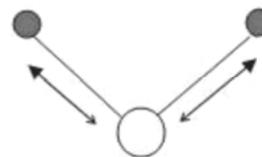
Espectro electromagnético

Tabla 2. Tipos de vibraciones que se presentan al irradiar una molécula orgánica con luz infrarroja.

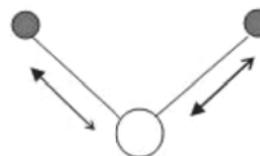
Tipo de vibración:

Representación.

Estiramiento simétrico (del inglés: *stretching*), se refiere al cambio en la longitud del enlace respecto a dos o más átomos conectados a un átomo central debido a su acercamiento o alejamiento.

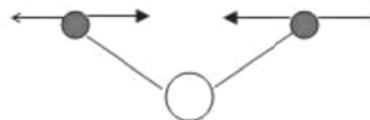


Estiramiento asimétrico: se produce por un cambio en la longitud del enlace favorecido por uno de los átomos conectados al átomo central, es decir, el estiramiento se favorece en uno de los átomos adyacentes al átomo central.

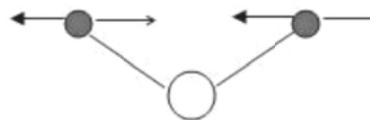


Flexión (del inglés: *bending*), se refiere al cambio en el ángulo entre los enlaces de los átomos unidos a un átomo central o entre ellos, estas flexiones se realizan fuera o dentro del plano y tienen los siguientes nombres:

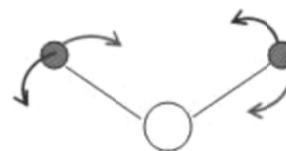
Tijereteo (del inglés: *scissoring*), los átomos adyacentes al átomo central se mueven en el mismo plano y en direcciones opuestas entre ellos.



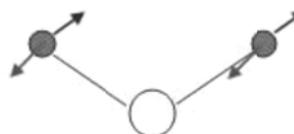
Mecimiento (del inglés: *rocking*); los átomos adyacentes al átomo central se mueven en el mismo plano y juntos hacia la misma dirección.



Torcimiento (del inglés: *twisting*): los átomos adyacentes al átomo central cambian de ángulo, es decir, se mueven fuera del plano y en direcciones opuestas entre ellos.

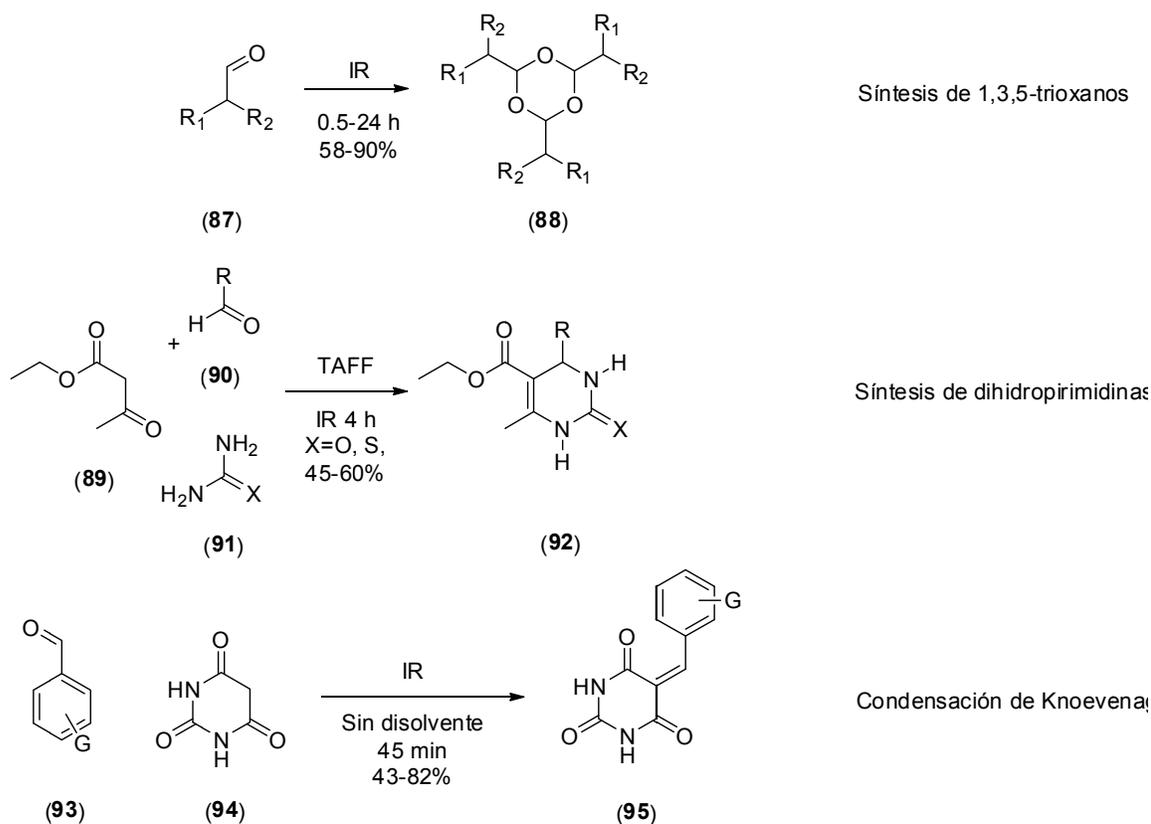


Mecimiento o meneo (del inglés: *wagging*): los átomos adyacentes al átomo central se mueven fuera del plano y hacia la misma dirección.



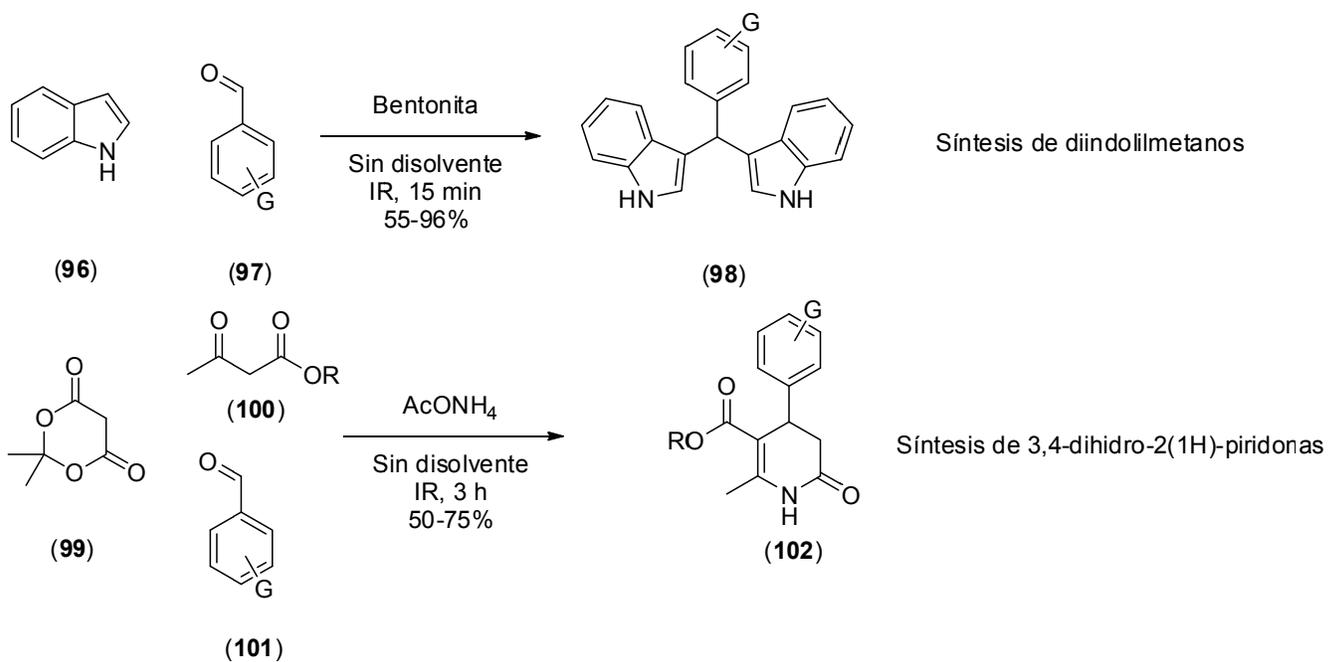
3.3. Uso de energía infrarroja en síntesis orgánica.

Hasta donde tenemos conocimiento, para la obtención de tioamidas a través de una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler no hay reportes que mencionen el uso de alguna fuente de energía alternativa diferente a las microondas o el ultrasonido. En años recientes, la energía infrarroja ha mostrado ser eficiente en síntesis orgánica,³³ ya que se ha reportado la síntesis de 1,3,5-trioxanos,³⁴ reacciones de Biginelli³⁵ y reacciones tipo Knoevenagel,³⁶ síntesis de diindolilmetanos³⁷ y la obtención de 3,4-dihidro-2(1*H*)-piridonas³⁸ (Esquema 7). En algunos casos la energía infrarroja ha demostrado ser más efectiva que las microondas, ultrasonido y calentamiento térmico al ser empleada en transformaciones orgánicas, como ejemplo, se tiene el trabajo de Penieres y colaboradores³⁹ en el cual el uso de esta fuente de energía demostró ser más efectiva que el uso de microondas, ultrasonido y energía térmica en el estudio de la transposición de Beckmann para generar ϵ -caprolactama a partir de ciclohexanona e hidroxilamina, sin empleo de disolventes y con el uso de una arcilla bentonítica como catalizador.



Esquema 7. Reacciones promovidas por energía infrarroja.

Espectro electromagnético



Esquema 7. Reacciones promovidas por energía infrarroja (continuación).

4. Antecedentes

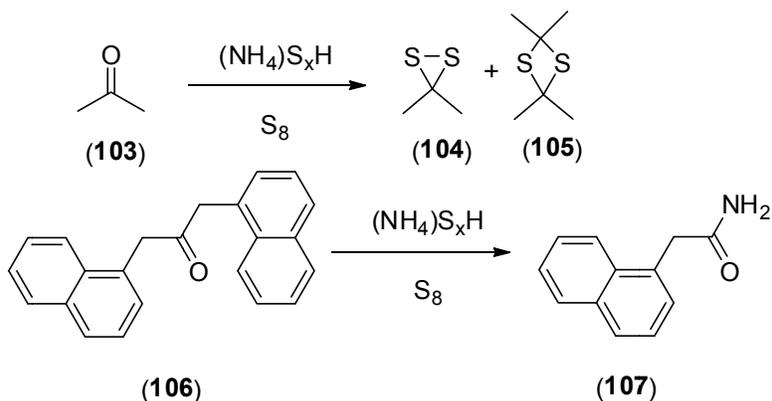
Antecedentes

4. Antecedentes.

4.1. Reacción de Willgerodt-Kindler.

La síntesis de tioamidas y selenoamidas se remonta a finales del siglo XIX, desde entonces hasta la fecha son numerosos los reportes que se tienen de la síntesis de este tipo de compuestos. De manera general se puede establecer que uno de los métodos más importantes para generar este tipo de funcionalidad es el que emplea agentes de tionación o selenación, ya que este tipo de metodologías son de fácil acceso y no requieren en muchas ocasiones de condiciones especiales para su empleo. A continuación se mencionarán algunos de los antecedentes más importantes en cuanto a la síntesis de tioamidas y selenoamidas.

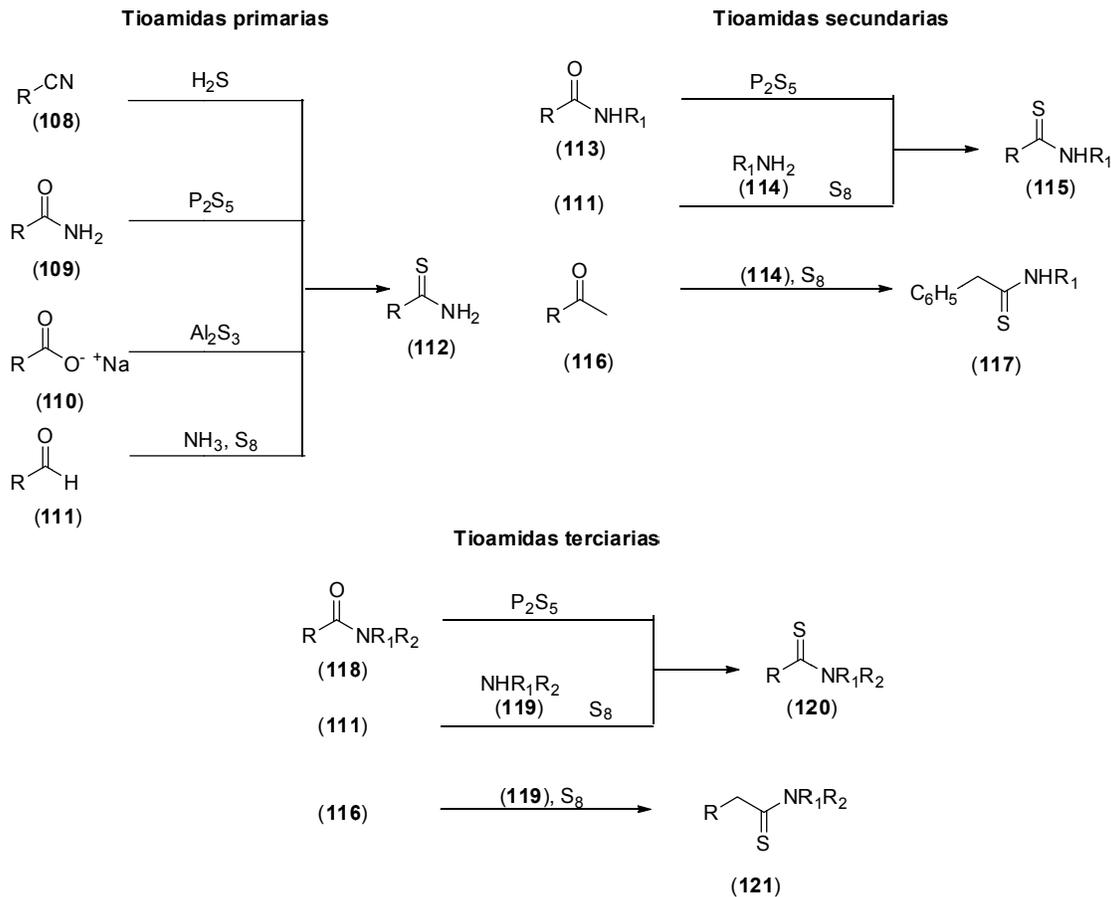
El primer método conocido para la síntesis de tioamidas es el reportado en 1887 por Conrad Willgerodt,⁴⁰ quien publicó la síntesis de varios productos empleando polisulfuro de amonio, diferentes cetonas y quinonas como sustratos, entre los productos obtenidos se mencionan el 3,3-dimetilditiirano (**104**), ditiioacetonas (**105**), así como síntesis de amidas (**107**) (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción de Willgerodt.

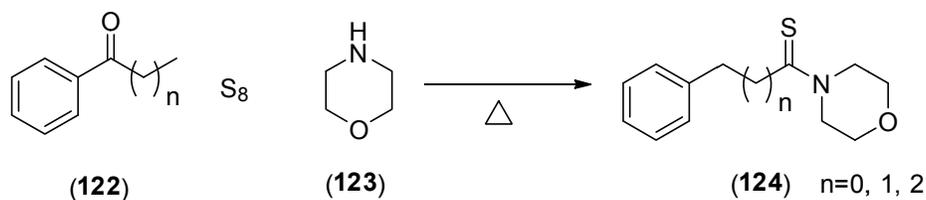
Fue en el año de 1927, cuando Kindler⁴¹ modificó las condiciones de reacción obtenidas por Willgerodt, siendo su principal contribución el emplear aminas primarias (**114**) y secundarias (**119**) en lugar del polisulfuro de amonio para generar tioamidas primarias (**112**), secundarias (**115**, **117**) y terciarias (**120**, **121**) (Esquema 9).

Antecedentes



Esquema 9. Síntesis de tioamidas de Kindler.

Con lo anterior se establecen las bases del proceso que actualmente se conoce como la reacción de Willgerodt-Kindler, la cual se caracteriza por ser un proceso de reducción y oxidación que emplea arilalquilonas (**122**) como compuestos carbonílicos, azufre elemental y una amina cíclica como la morfolina (**123**). La oxidación se lleva a cabo en el grupo metilo que se encuentra al final de la cadena alquímica y la reducción en el grupo carbonilo (Esquema 10) presente en **122** para generar tioamidas (**124**).



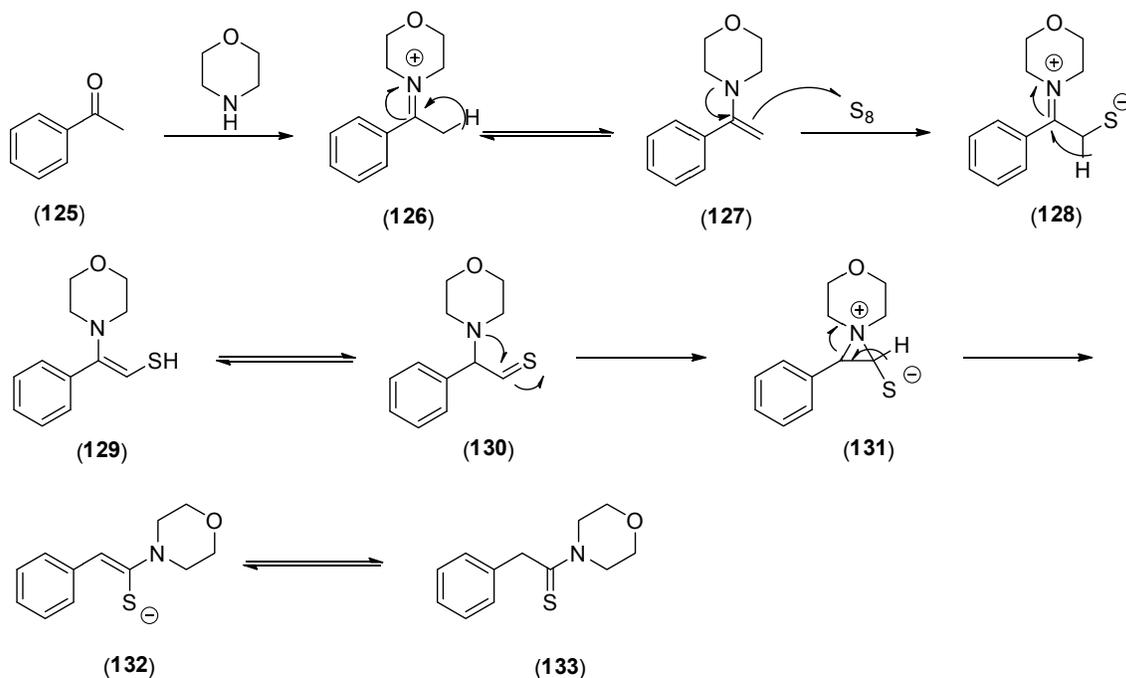
Esquema 10. Reacción de Willgerodt-Kindler.

Antecedentes

4.2. Mecanismo de reacción.

4.2.1. Reacción de Willgerodt-Kindler.

De manera tradicional el mecanismo de reacción que es aceptado para la reacción de Willgerodt-Kindler comienza con la formación de la imina **126** obtenida por la reacción del grupo carbonilo **125** del sustrato empleado (acetofenona principalmente) con la morfolina, esta imina se estabiliza al formar la enamina **127**, el siguiente paso del mecanismo de reacción es la deslocalización del par electrónico del nitrógeno de **127** hacia el doble enlace y llevar a cabo el ataque al anillo de azufre elemental para formar el intermediario de reacción **128**, este intermediario es estabilizado mediante la pérdida de un protón para generar la enamina **129** la cual se encuentra en equilibrio con **130**, la formación del anillo cíclico **131** se lleva a cabo mediante un ataque nucleofílico del nitrógeno hacia el grupo tiocarbonilo de **130** lo que genera posteriormente una transposición de la amina empleada (morfolina en la mayoría de los casos) para formar **132** siendo este el que finalmente lleve a la formación de la tioamida **133** la cual es el producto clásico que proviene de la reacción de Willgerodt-Kindler (Esquema 11).

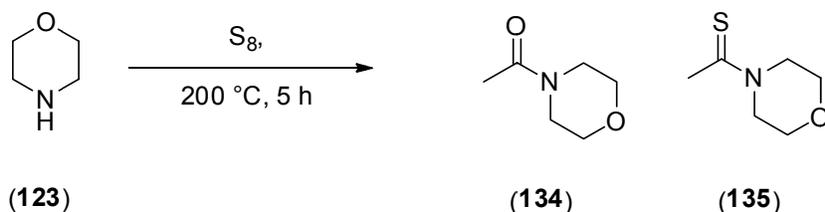


Esquema 11. Mecanismo propuesto para la reacción de Willgerodt-Kindler.

Antecedentes

Tuvieron que pasar varios años para que las condiciones establecidas para la reacción de Willgerodt-Kindler fueran modificadas y con ello generar nuevos métodos de síntesis y la formación de nuevos compuestos. A mediados del siglo XX, los esfuerzos de los investigadores se centraron en tratar de elucidar el mecanismo de reacción por el cual ésta procede.

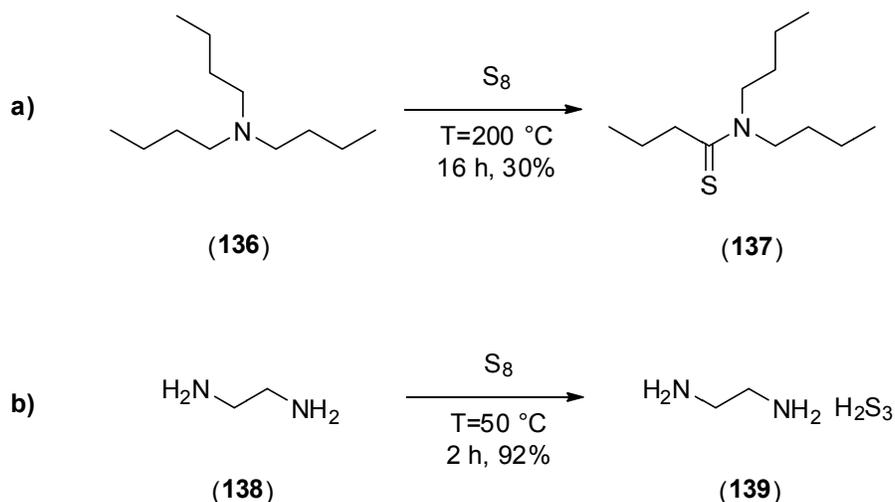
El mecanismo para la reacción de Willgerodt-Kindler hasta la fecha no está esclarecido del todo, aunque existen diversos trabajos descritos en la literatura química que tratan este tema, siendo algunos de los primeros que mencionan este tipo de esfuerzos los que emplean aminas y azufre elemental únicamente como sustratos y dan una explicación de sus resultados obtenidos en función de los productos generados bajo las condiciones de reacción de Willgerodt-Kindler, por ejemplo, a mediados del siglo pasado Brace⁴² estudió la reacción de azufre elemental con morfolina que se lleva a cabo en un tubo cerrado y una temperatura de 200 °C. Los resultados que encontró son la obtención de acetomorfolidas (**134**) y tioacetomorfolidas (**135**) con la generación de ácido sulfhídrico como subproducto. Al llevar a cabo esta reacción bajo condiciones de reflujo, obtuvieron los mismos resultados que encontraron al realizar la reacción en tubo cerrado. Estos resultados son explicados mediante la formación de radicales libres, los cuales reaccionan con **123** para dar los compuestos obtenidos (Esquema 12).



Esquema 12. Obtención de acetotioformolidas y acetomorfolidas empleando morfolina y azufre elemental.

Antecedentes

Davis y Nakshbendi⁴³ reportaron la formación de sales de politioamina al disolver azufre elemental en aminas empleadas como disolventes. De manera similar, Wawsonek y Hansen⁴⁴ estudiaron la reacción entre azufre elemental y aminas cíclicas llegando a la formación de polímeros, disulfuros y productos de oxidación, encontrando que bajo las condiciones empleadas (calentamiento directo o reflujo en xileno) también se genera ácido sulfhídrico. Adicionalmente, como parte de sus resultados reportan la obtención de tioamidas empleando tributilamina y azufre elemental como sustratos (Esquema 13a) bajo las condiciones empleadas al utilizar aminas cíclicas. Posteriormente, Mori y Nakamura⁴⁵ reportan la formación hidropolisulfuros de las aminas empleadas en su trabajo (Esquema 13b).



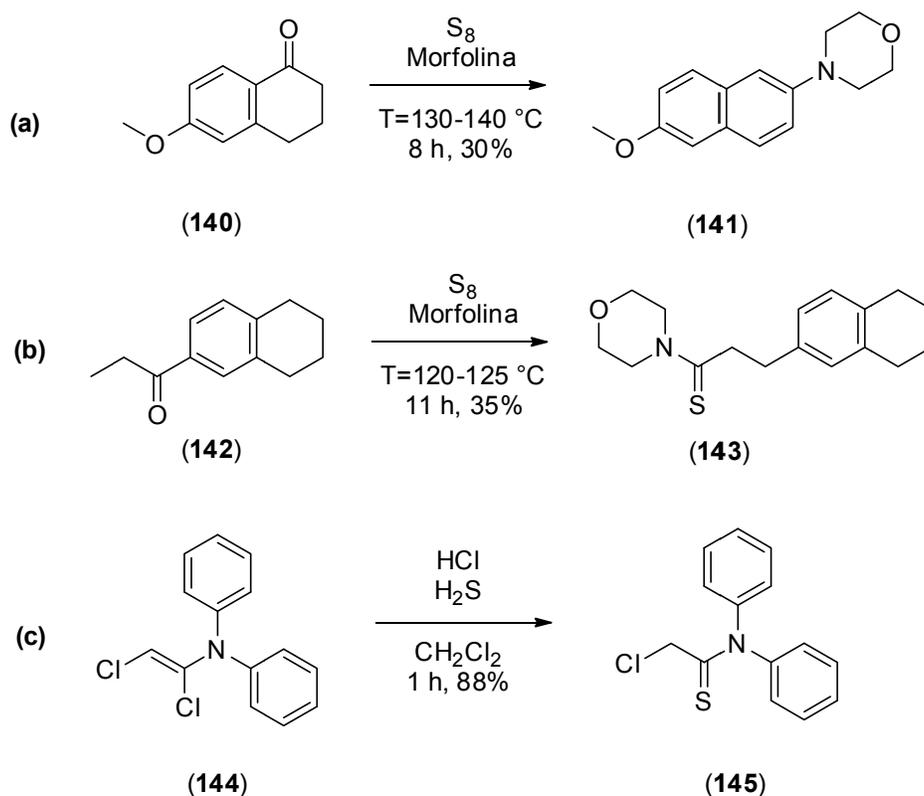
Esquema 13. a) Obtención de tioamidas y b) de hidropolisulfuros de amonio empleando aminas y azufre elemental.

Mientras que para esclarecer el mecanismo de reacción se pueden consultar los trabajos publicados por Dauben⁴⁶ en los cuales se presentan los resultados obtenidos de la reacción de compuestos carbonílicos con azufre elemental y morfolina para obtener naftalenos y tiomorfolidas (Esquema 14a y b).

Asimismo, se tiene el reporte de la formación de tioacetamidas provenientes de la reacción de enaminas con ácido sulfhídrico reportados por Speziale⁴⁷ (Esquema 14c), otros trabajos que explican la reacción de Willgerodt-Kindler son los publicados por

Antecedentes

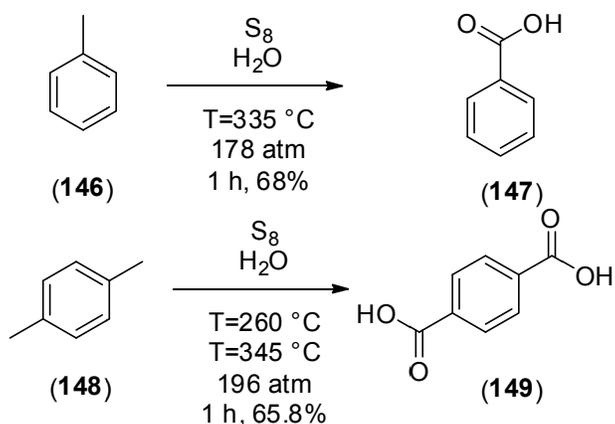
Arnold,⁴⁸ DeTar,⁴⁹ King,⁵⁰ Brown,⁵¹ Shantz,⁵² en los que se realizan algunas variantes a esta reacción y se explican algunos aspectos relacionados con la misma.



Esquema 14. a) Obtención de naftalenos sustituidos en posición 2, b) tiomorfolidas y c) obtención de tioamidas empleando enaminas.

Por otro lado, Toland⁵³ menciona la oxidación de metilbencenos con azufre elemental y temperaturas de reacción entre 200° C y 400° C para obtener los respectivos ácidos carboxílicos, empleando agua y una base como medio de reacción (Esquema 15), mientras que Schlatter⁵⁴ realizó una investigación en relación a la reacción de tioamidas y las reacciones que estas sufrían cuando reaccionan con aminas primarias.

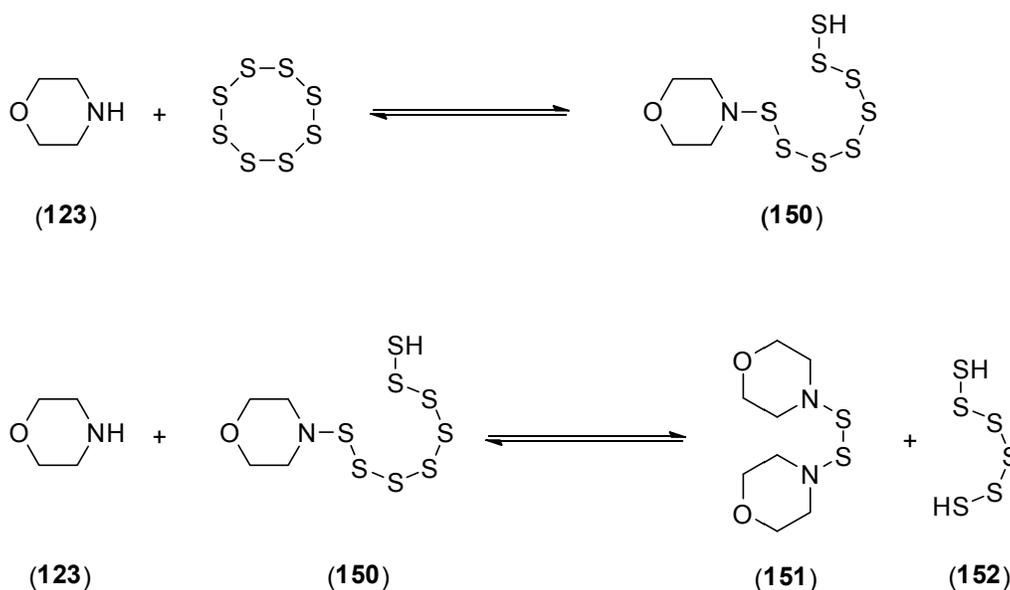
Antecedentes



Esquema 15. Oxidación de alquilbencenos.

Los trabajos mencionados anteriormente muestran claramente que es muy importante la interacción entre el azufre elemental y las aminas que son empleadas para la reacción de Willgerodt-Kindler.

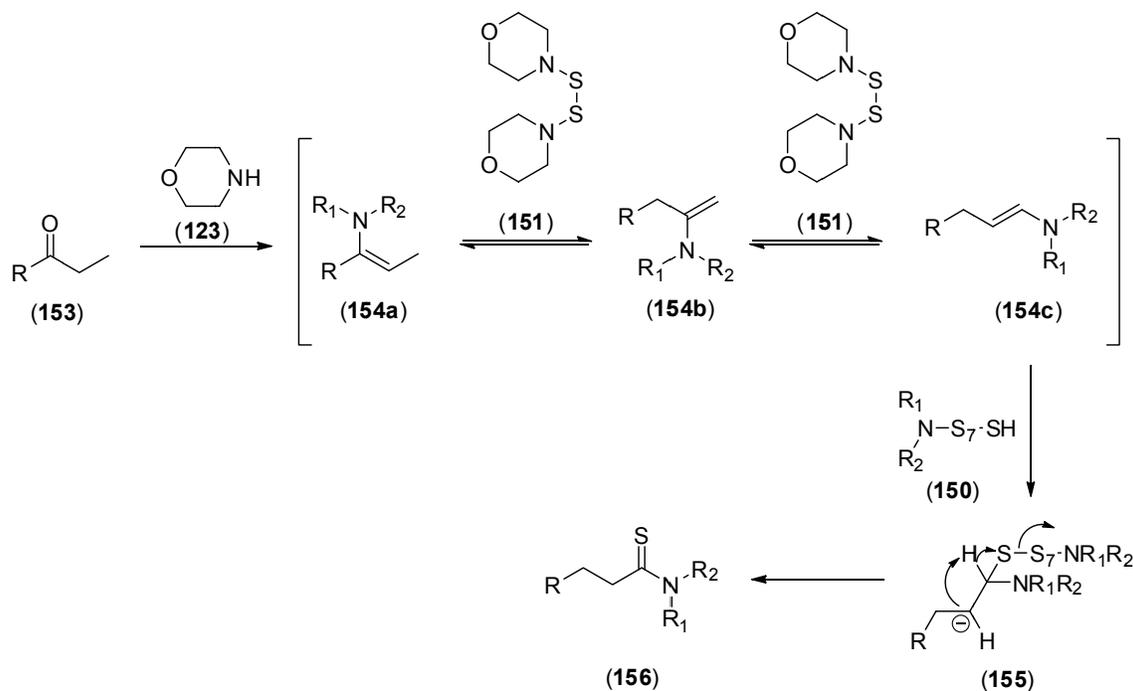
En lo que respecta a la elucidación del mecanismo de reacción están los trabajos reportados por Carmack,^{55, 56} en los cuales se establece como factor principal la formación del intermediario **151** proveniente de la reacción entre la amina empleada y azufre elemental, esquema 16.



Esquema 16. Formación del intermediario que funciona como catalizador en la reacción de Willgerodt-Kindler.

Antecedentes

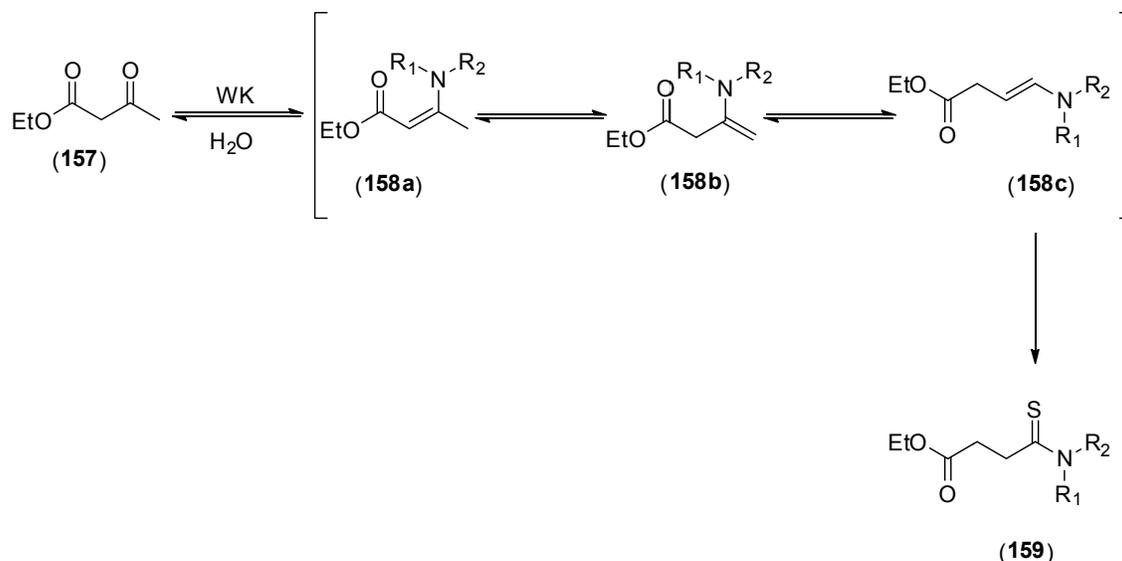
Carmack establece que el compuesto **151** funciona como catalizador para la reacción de Willgerodt-Kindler, y que es el responsable de la oxidación del metilo terminal en la cadena alifática de **153** y la reducción del grupo carbonilo presente en la cetona empleada a través de la isomerización reversible de la enamina, seguida finalmente por una oxidación irreversible de Willgerodt-Kindler (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de reacción propuesto por Carmack para la formación de la tioamida terminal.

Posteriormente, estos trabajos fueron retomados por Darabi⁵⁷ quien empleó 1,3-cetoésteres (**157**) y 1,3-dicetonas, obteniendo como resultado la síntesis de *n*-aciloxitioamidas (**159**) mediante la reacción de Willgerodt-Kindler, y explica los resultados obtenidos basado en los trabajos de Carmack (Esquema 18).

Antecedentes



Esquema 18. Mecanismo de reacción propuesto por Darabi basado en los trabajos de Carmack.

4.3. Fuentes alternas de energía y reacción de Willgerodt-Kindler.

Una de las características más importantes de la reacción de Willgerodt-Kindler es que se requieren tiempos de reacción muy prolongados y temperaturas elevadas como se puede observar en los Esquemas 12-14, el tiempo de reacción en algunos casos llega a ser hasta de 16 horas y la temperatura oscila entre 50 °C y 335 °C, aunado a que en algunos casos (Esquema 15) se requiere del uso de presión.

No fue sino hasta finales de la década de los 90's del siglo pasado que se empezaron a generar nuevas metodologías para la síntesis de tioamidas, aunado a que por esas mismas fechas la Química Verde⁵⁸ comenzaba a tener mayor importancia en el ámbito químico mundial. La minimización del impacto ambiental en una reacción química cada vez fue más común y con esto se dio paso a nuevas fuentes de activación en química orgánica (microondas principalmente), ya que desde sus inicios el calentamiento convencional era empleado en la mayoría de los procesos químicos. Este tipo de herramientas fueron introducidas a la síntesis de tioamidas a través de metodologías que optimizan el impacto energético, haciéndolo menor.

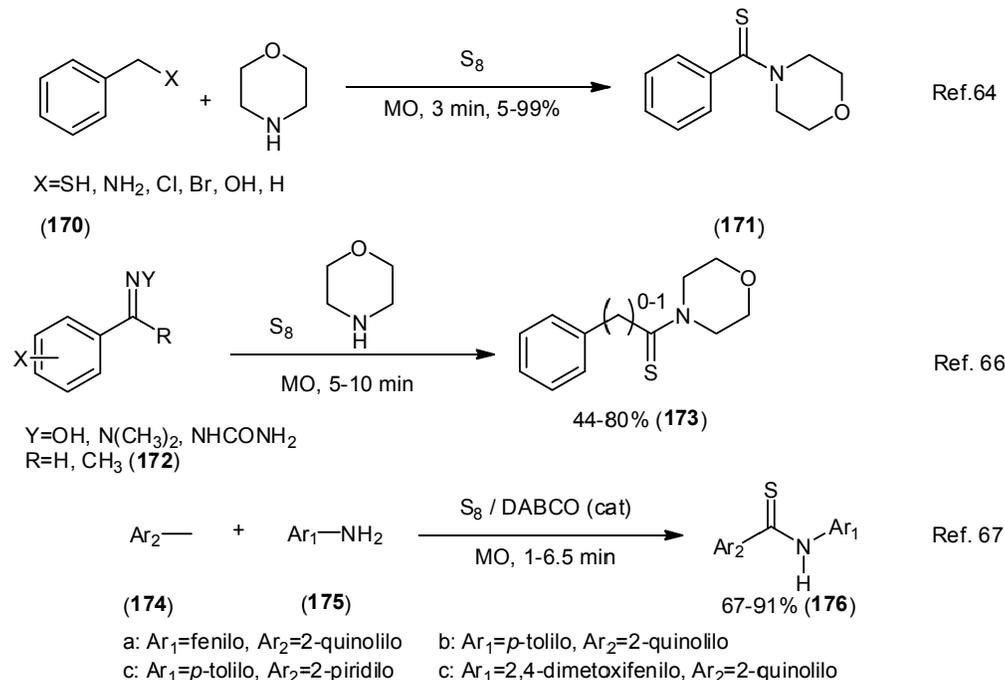
En los últimos 20 años, se han empleado varios sustratos y diferentes fuentes de energía para la reacción de Willgerodt-Kindler, ejemplos de lo anterior se pueden encontrar en el

Antecedentes

empleo de amidas utilizando energía de ultrasonido.⁵⁹ Así mismo, se tienen reportes en los que se establece el uso de alquilarilcetonas (**160**),⁶⁰ cloruros de ácido (**162**),⁶¹ aldehídos (**166**),⁶² cetonas,⁶³ sistemas bencílicos (**170**),⁶⁴ nitrilos,⁶⁵ grupos carbonilo protegidos como lo serían oximas, hidrazonas y semicarbazonas (**172**),⁶⁶ quinaldina y picolinas (**174**) con DABCO como catalizador⁶⁷ y 1,3-cetoésteres,⁵⁷ los cuales son empleados bajo irradiación de microondas⁶⁸ en la reacción de Willgerodt-Kindler, siendo el azufre elemental y la morfolina los reactivos utilizados en la mayoría de los trabajos, (Esquema 19), algunos agentes de tiónación que han sido empleados en esta reacción en lugar del azufre elemental son el decasulfuro de tetrafosforo,⁶⁹ el reactivo de Lawesson,⁷⁰ el tricloruro de fosfortioilo.⁷¹

Esquema 19. Síntesis de tioamidas empleando energía de microondas.

Antecedentes



Esquema 19. Síntesis de tioamidas empleando energía de microondas (continuación).

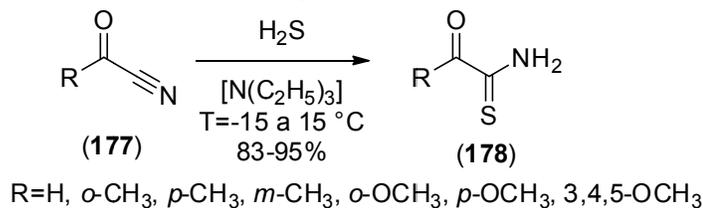
4.4. Antecedentes en la síntesis de α -cetotioamidas.

Las α -cetotioamidas han encontrado una gran aplicación en la síntesis de heterociclos, los cuales llegan a presentar usos importantes como lo serían los imidazoles en el campo de la medicina, entre otras aplicaciones. Debido a lo anterior, varios investigadores han centrado sus esfuerzos en tratar de sintetizar las α -cetotioamidas y ejemplos de esto los podemos encontrar a continuación.

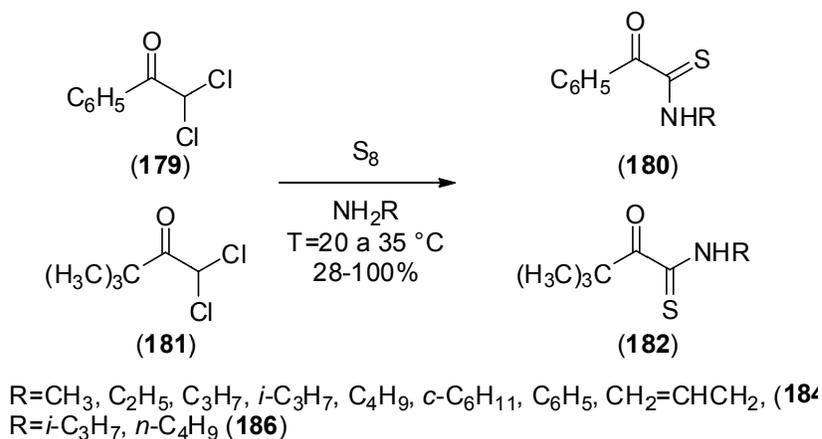
En 1966, Asinger y colaboradores⁷² reportan la síntesis de α -cetotioamidas a partir de α -oxonitrilos (177), ácido sulfhídrico y trietilamina, también reportan la síntesis de este tipo de compuestos utilizando α -oxodichloruros (179, 181), azufre elemental y aminas, (Esquema 20) las α -cetotioamidas posteriormente son empleadas en la síntesis de imidazoles sustituidos (185).

Antecedentes

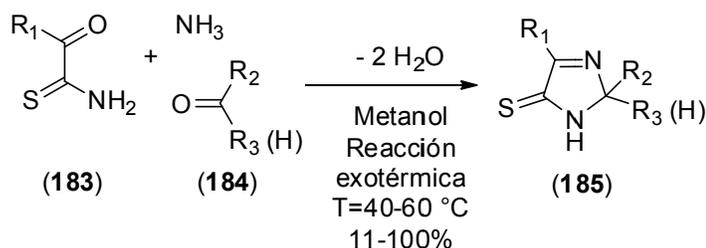
Tioamidas primarias



Tioamidas secundarias



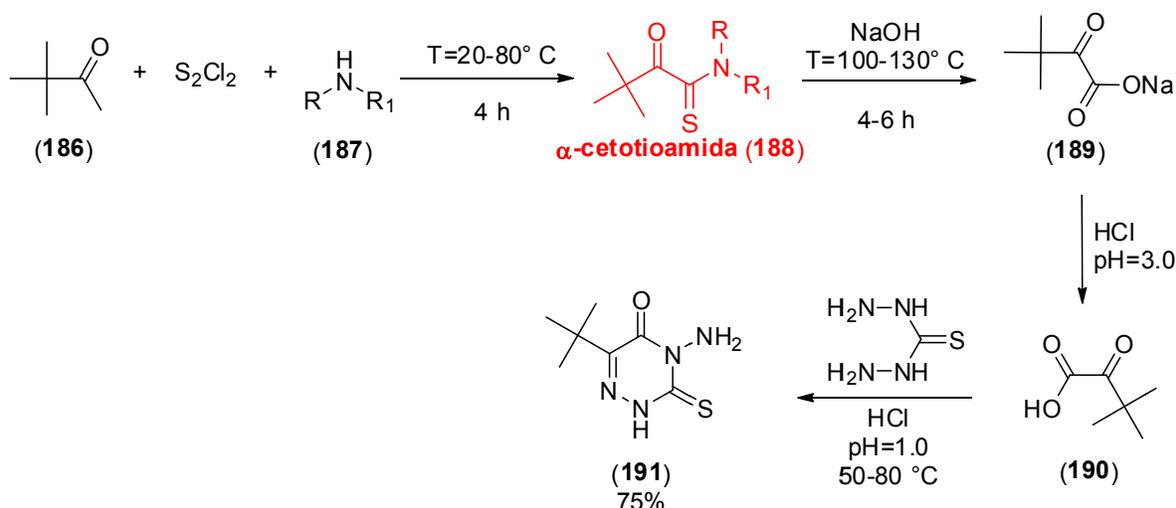
Síntesis de imidazoles sustituidos



Esquema 20. Métodos de síntesis de α -cetotioamidas.

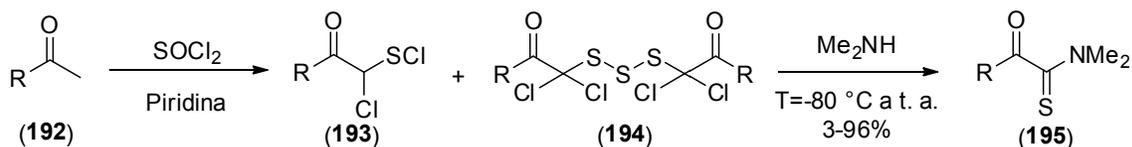
Walter Merz de Bayer desarrolló un proceso para la síntesis del ácido 3,3-dimetil-2-oxobutírico⁷³ (190) el cual es un intermediario para la síntesis de herbicidas y es empleado como materia prima para obtener el 6-*tert*-butil-3-mercapto-4-amino-1,2,4-triazin-5(4H)-one (191),⁷⁴ (Esquema 21).

Antecedentes



Esquema 21. Síntesis de herbicidas mediante una α -cetotioamida como intermediario.

Adiwidjaja y colaboradores⁷⁵ informaron en 1980 que el tratamiento de cetonas (**192**) (R= alquilo, arilo) con cloruro de tionilo en piridina produce los cloruros de α -clorosulfenilo (**193**) y trisulfanos (**194**). El tratamiento de esta mezcla con dimetilamina produce α -oxotioamidas (**195**), con rendimientos de reacción desde 3% hasta el 96%, (Esquema 22). Otras aminas secundarias alifáticas, aminas arilalifáticas y *tert*-butilamina reaccionan similarmente.

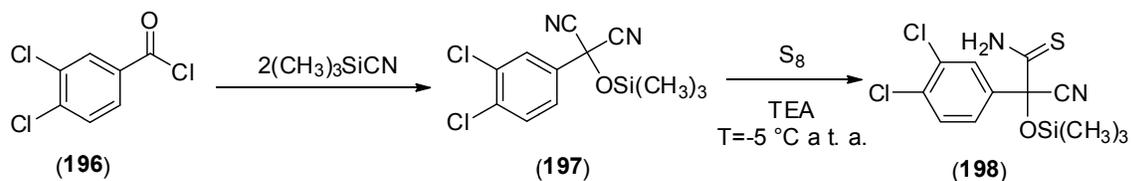


Esquema 22. Síntesis de α -cetotioamidas empleando cloruro de tionilo como agente de tionación.

Fauss et al.⁷⁶ sintetizaron la tioamida del ácido hidroximaloico y derivados de la misma a partir de halogenuros de ácido (**196**) y cianuro de trimetilsililo para formar **197** el cual se hace reaccionar con azufre elemental para generar **198**. Los compuestos formados son

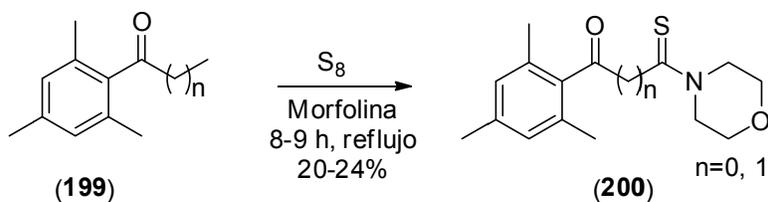
Antecedentes

útiles como pesticidas en especial acaricidas, Esquema 23, cabe mencionar que en esta patente no se establece el rendimiento obtenido por los autores.



Esquema 23. Síntesis de pesticidas empleando α -cetotioamidas como intermediarios.

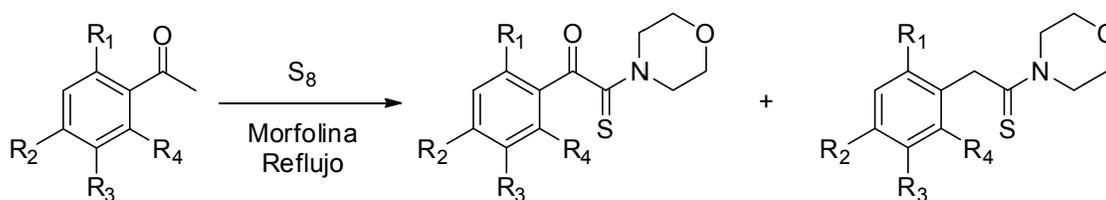
Con lo que respecta al mecanismo de reacción para la generación de este tipo de compuestos, son pocos los trabajos reportados en este sentido. Uno de los primeros antecedentes que trata de elucidar el mecanismo es el trabajo publicado en 1956 por William G. Dauben y Jhon B. Rogan,⁴⁶ en el cual hacen reaccionar acilmesitilenos bajo las condiciones de Willgerodt-Kindler y observan que no necesariamente se produce una reducción del grupo carbonilo con la subsiguiente oxidación del metilo terminal de la cadena alifática, (Esquema 24).



Esquema 24. Resultados obtenidos por Dauben mediante condiciones clásicas de la reacción de Willgerodt-Kindler.

Otros trabajos que reportan la síntesis de α -cetotioamidas son los descritos por Harris,⁷⁷ Harrowven,⁷⁸ y Liu,⁷⁹ en donde hacen reaccionar acetofenona y acetofenonas sustituidas, morfolina y azufre elemental para generar las correspondientes α -cetotioamidas, Esquema 25.

Antecedentes



A. (199) $R_1=R_2=R_4=Me$, $R_3=H$, 8 h	20 % (200a)	0 % (200a')
B. (201) $R_1=OC_6H_5$, $R_2=R_4=H$, $R_3=Cl$, 20 h	0 % (202a)	46 % (202a')
C. (203) $R_1=OMe$, $R_2=Me$, $R_3=R_4=H$, 24 h	10 % (204a)	57 % (204a')
D. (125a) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, 20 h	20 % (133a)	66 % (133a')

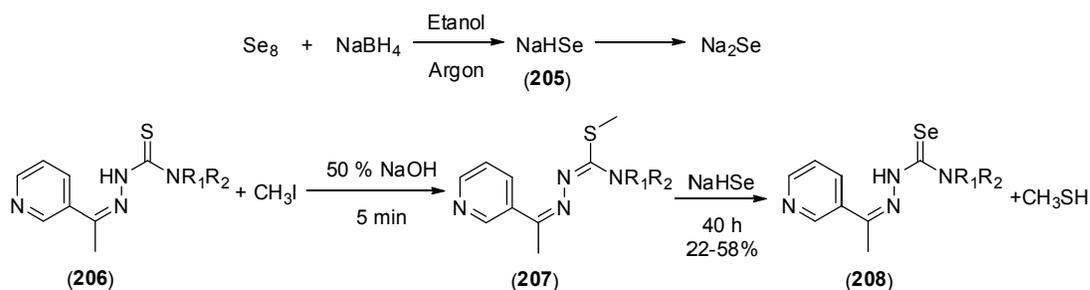
A. Dauben B. Harris C. Harrowven D. Liu

Esquema 25. Productos obtenidos en la reacción de acetofenonas, azufre elemental y morfolina empleando calentamiento convencional como medio de activación.

4.5. Síntesis de selenoamidas.

Para la formación de selenoamidas se han reportado varios métodos de síntesis, siendo los que usan reactivos de selenación los más empleados. La metodología que se utiliza de manera general es a partir de la amida o tioamida de interés y el reactivo de selenación, esta metodología llega a emplear en ocasiones reactivos que son tóxicos o que requieren un mayor control de la temperatura y de las condiciones de reacción. A continuación se presentan algunos ejemplos para la obtención de selenoamidas.

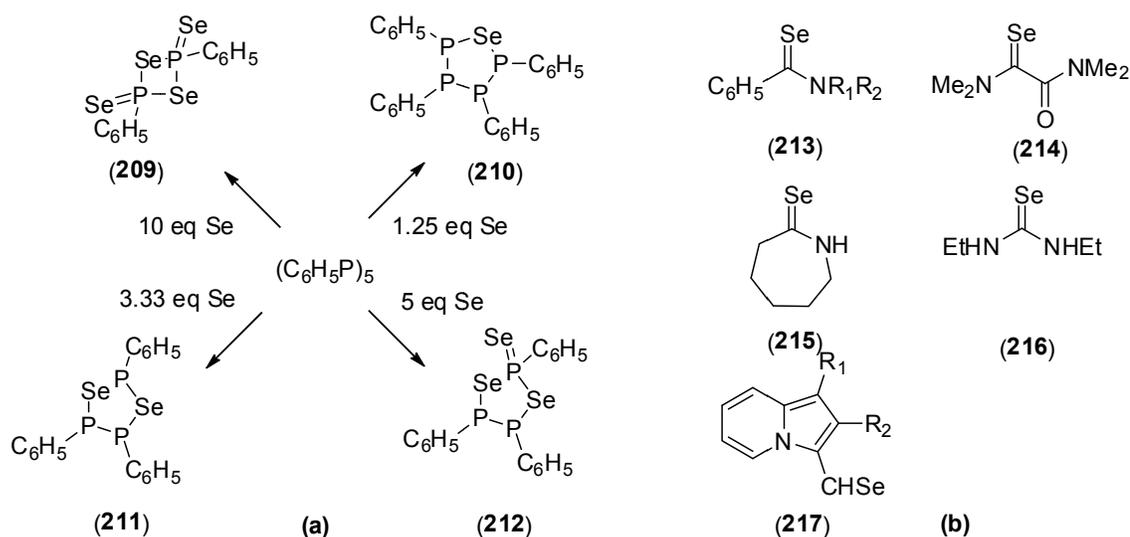
Klayman y colaboradores²² patentaron en 1987 un procedimiento para la obtención de selenoamidas empleando un reactivo de selenación el cual era obtenido mediante la reacción de selenio elemental con $NaBH_4$, para obtener el agente de selenación **205** (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de selenoamidas empleando $NaHSe$ como agente de selenación.

Antecedentes

Bhattacharyya y Woollins⁸⁰ reportaron en 2001 el empleo de un reactivo análogo al reactivo de Lawesson (**209**) para la obtención de selenoamidas (Esquema 27b), el cual es obtenido mediante la reacción de fenilfosfinas y selenio elemental, el reactivo de selenación obtenido (Esquema 27a) por estos investigadores fue caracterizado por medio análisis cristalográfico.



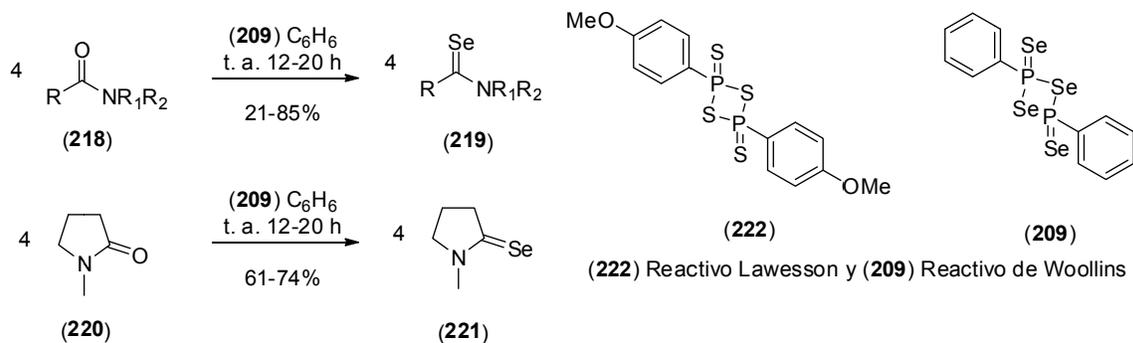
Condiciones de reacción para la obtención de **213-217**, 0.2 mmol de **209**, 0.6 mmol amida o aldehído, tolueno anhidro.
T=130 °C para amidas, 30-70%
T=25 °C para aldehídos, 40-59%

Esquema 27. Síntesis de selenoamidas empleando el reactivo de Woollins (**209**).

(a) Caracterización del reactivo de Woollins. (b) Selenoamidas obtenidas mediante el empleo del reactivo de Woollins.

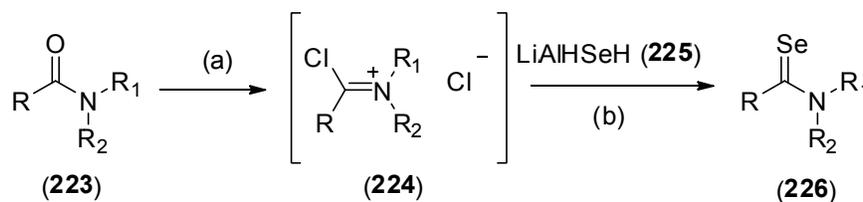
Posteriormente Bethke⁸¹ en 2003 reportó la obtención de selenoamidas (**219**, **221**) empleando el reactivo Woollins (**209**) (Esquema 28):

Antecedentes



Esquema 28. Síntesis de selenoamidas empleando un reactivo análogo al reactivo de Lawesson.

Otro reactivo empleado para la selenación de amidas es el reportado por Koketsu⁸² y colaboradores en 2002 (Esquema 29), el cual emplea un compuesto similar al hidruro de litio y aluminio (225),⁸³ en el cual se intercambian dos hidruros por un átomo de selenio.⁸⁴

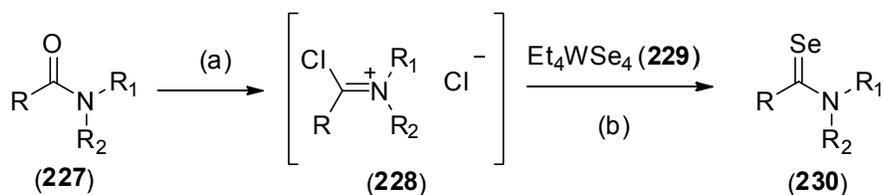


Reactivos y condiciones:
(a) $(\text{COCl})_2$, $(\text{Et})_2\text{O}$, 0°C (1 h) t. a. (3 h);
(b) THF, t. a. (3 h), Trazas-75%
R = Aromático

Esquema 29. Síntesis de selenoamidas realizada por Koketsu.

Resultados similares a los de Koketsu fueron reportados por Saravanan y colaboradores⁸⁵ en 2004 al realizar la conversión de amidas y lactonas mediante el empleo de tetraselenotungstato de tetrametilamonio (229) (Esquema 30).

Antecedentes



Reactivos y condiciones:

(a) (COCl)₂ o POCl₃, CH₂Cl₂, -78 a 25°C, 0.5–5.5 h;

(b) CH₂Cl₂, -78 a 25°C, 0.5 h, 60-95%

Esquema 30. Síntesis de selenoamidas empleando tetraselenotungstato de tetrametilamonio como reactivo de selenación.

Finalmente, después de realizar una exhaustiva revisión hemerográfica, se puede considerar que hasta la fecha no hay en la literatura química referencias en las cuales se mencione la obtención de α -cetotioamidas y α -cetoseleoamidas por medio de modificaciones a la reacción de Willgerodt-Kindler, que sean obtenidas en un solo paso y empleando una fuente de energía diferente a la convencional, por lo que en este trabajo se reporta la síntesis de este tipo de compuestos empleando energía infrarroja como fuente de activación para las reacciones, en ausencia de disolventes y sin el empleo de catalizador como una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.

5. Hipótesis

5. Hipótesis

Si se emplea energía infrarroja como fuente de activación en la reacción de Willgerodt-Kindler sin el empleo de disolvente y en ausencia de catalizadores, podrían ser sintetizadas α -cetotioamidas como principal producto de reacción, en donde el grupo carbonilo original de la molécula no se vería afectado por la reacción de reducción que caracteriza a la reacción de Willgerodt-Kindler. Además, si se hacen reaccionar cetonas, aminas cíclicas y se emplea selenio elemental en lugar de azufre, podrían entonces obtenerse las correspondientes α -cetoseleoamidas provenientes de la modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.

6. Objetivos

Objetivos

6. Objetivos.

6.1. Objetivo general.

6.1.1. Desarrollar una metodología para la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas mediante una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler empleando energía infrarroja como fuente de activación.

6.2. Objetivos particulares.

6.2.1. Sintetizar α -cetotioamidas empleando derivados de acetofenonas, azufre elemental en presencia de aminas cíclicas y ausencia de disolvente y catalizador mediante el uso de energía de infrarrojo como fuente de activación.

6.2.2. Sintetizar α -cetoselenoamidas empleando derivados de acetofenonas, selenio elemental en presencia de aminas cíclicas y ausencia de disolvente y catalizador mediante el uso de energía de infrarrojo como fuente de activación.

6.2.3. Optimizar las condiciones de reacción para la preparación de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas mediante la modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.

6.2.4. Caracterizar por técnicas espectroscópicas convencionales como resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y cristalografía de rayos X de monocristal, cuando sea posible, los productos obtenidos en la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas, así como análisis elemental de C, H y N.

6.2.5. Proponer un mecanismo de reacción en la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas mediante algunas evidencias obtenidas al realizar la modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.

7. Metodología experimental

7. Metodología experimental.

7.1. Materiales y reactivos.

Todos los reactivos se emplearon directamente de su presentación comercial y no se purificaron previamente para su utilización, las cetonas (4-cloroacetofenona, 4-bromoacetofenona, 4-nitroacetofenona, 4-ciclohexilacetofenona, 3-hidroxiacetofenona, 4-metoxiacetofenona, 4-morfolinoacetofenona, propiofenona, 4-cloropropiofenona, 2-bromopropiofenona y butirofenona), las aminas (piperidina, 2-metilpiperidina, 3-metilpiperidina, 4-metilpiperidina y morfolina) y el selenio fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. El azufre elemental empleado fue adquirido de Fermont.

El seguimiento de las reacciones se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina empleado cromatofolios de silica gel marca Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck), diferentes mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente y luz ultravioleta como revelador; la purificación de los productos se realizó mediante cromatografía en placa preparativa y/o cromatografía en columna flash empleando gel de sílice.

Los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, espectrometría de masas de baja y alta resolución, análisis elemental y difracción de rayos X de monocristal cuando se obtuvo el cristal apropiado.

7.2. Equipos y condiciones.

Para la caracterización de los productos mediante resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C, se empleó un espectrómetro Varian Mercury a 200 o 300 MHz, los desplazamientos químicos están reportados en ppm utilizando TMS como referencia interna y las constantes de acoplamiento (*J*) están dadas en hertz.

Para los análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas se empleó un cromatógrafo de gases modelo 6850 y un espectrómetro modelo 5975 C ambos de la marca Agilent Technologies, utilizando una columna capilar J&W HP-5MS.

Metodología experimental

Las condiciones del equipo de cromatografía de gases fueron las siguientes:

- Columna capilar: 30m X 0.25 mm d. i. 0.25 μ m de espesor.
- Gas acarreador: Helio.
- Velocidad de flujo: 35 cm/s.
- Temperatura del inyector: 250° C.

Los datos obtenidos en la espectrometría de masas fueron reportados como relación masa a carga (m/z) y abundancia relativa (% *a. r.*). Los análisis mediante EMAR fueron realizados en un equipo MStation JMS-700 JEOL a 70 eV. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos. Para la cromatografía flash se empleó una equipo Buchi modelo C-610 para el controlador de la bomba y C-601 el módulo de la bomba.

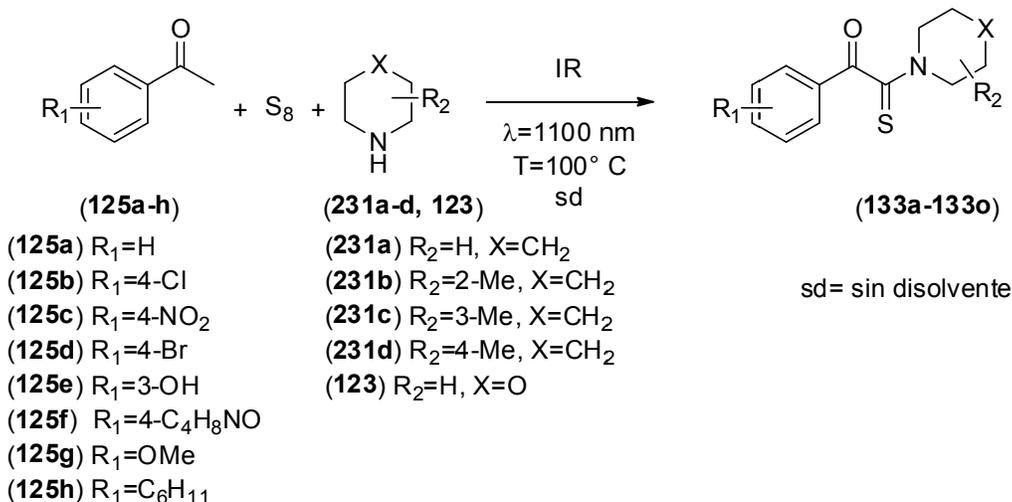
La determinación de C, H y N por medio de análisis elemental fue realizado en un equipo Elementar Vario EL III Element Analyser.

Para llevar a cabo la irradiación de energía infrarroja se empleó un envase cilíndrico de metal vacío en el cual se colocó dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM® modelo THERA-THERM®, 250 W, 125 V, longitud de onda de 1100 nm. Para controlar la temperatura se empleó un reóstato marca DIGI-SENSE (Figura 17).



Figura 17. Equipo empleado para irradiar luz infrarroja. A) Envase cilíndrico conteniendo la lámpara de infrarrojo. B) Control de temperatura y C) Tubo de reacción.

7.3. Procedimiento típico para la obtención de α -cetotioamidas mediante el empleo de energía infrarroja bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.



Esquema 31. Ruta general de síntesis para la obtención de α -cetotioamidas.

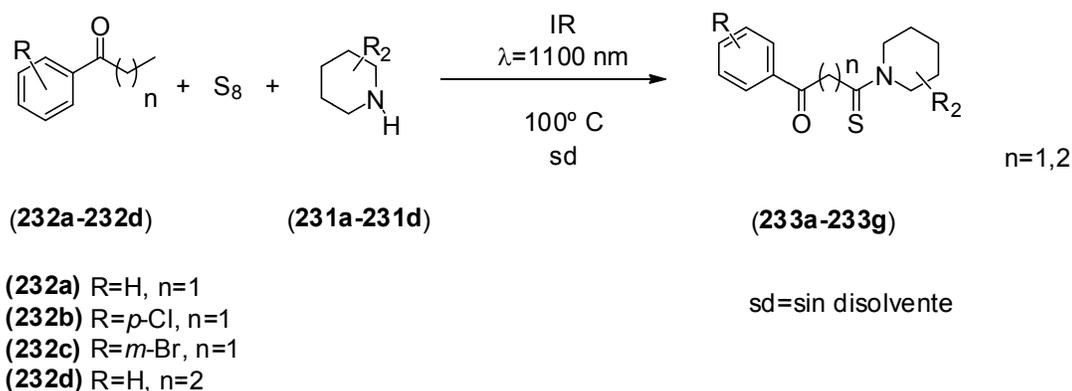
Para la síntesis de las α -cetotioamidas se realizó el siguiente procedimiento: en un tubo fue colocada la acetofenona (100 mg, 0.83 mmol), azufre elemental (27 mg, 0.83 mmol) y la amina (73 mg, 0.83 mmol) (Esquema 31), el tubo fue sellado y colocado dentro del equipo (Figura 17) a una distancia de 3 a 5 cm de la lámpara de infrarrojo. La mezcla de reacción fue irradiada con energía infrarroja a una longitud de onda de 1,100 nm y una temperatura de 100° C por el tiempo necesario (Tabla 3); el avance de reacción se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina. Los productos obtenidos como aceites de color café oscuro fueron purificados empleando cromatografía en placa preparativa o cromatografía flash con sílica-gel como fase estacionaria y mezclas de diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como fase móvil. Los productos puros fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C y por espectrometría de masas. La síntesis de las α -cetotioamidas (**133b-133o**) fue realizada con el mismo procedimiento.

7.4. Procedimiento típico para la obtención de α -cetotioamidas a temperatura ambiente bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.

Para la formación de las α -cetotioamidas, a 184 mg (5.7 mmol) de azufre elemental se le agregaron 500 mg (5.7 mmol) de amina, la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas hasta la disolución completa del azufre en la amina, después, la acetofenona, (690 mg, 5.7 mmol) se agregó a la mezcla azufre-amina y se mantuvo bajo agitación por 48 horas, la mezcla de reacción se monitoreó por *ccf*, y los porcentajes de conversión fueron determinados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Los demás compuestos fueron obtenidos sustituyendo las correspondientes acetofenonas y aminas siguiendo el procedimiento realizado para la obtención de las α -cetotioamidas (Esquema 31).

7.5. Procedimiento típico para la reacción de Willgerodt-Kindler mediante el empleo de energía infrarroja y el uso de etil- propilfenilcetonas.

Para la reacción con etil- propilfenilcetonas, en un tubo fueron colocados 100 mg (7.4 mmol) de propiofenona a los cuales se le agregaron 239 mg (7.4 mmol) de azufre elemental y 635 mg (5.7 mmol) de amina, (Esquema 32), el tubo fue sellado y colocado dentro del equipo (Figura 17) a una distancia de 3 a 5 cm de la lámpara de infrarrojo. La mezcla de reacción fue irradiada con energía infrarroja a una longitud de onda de 1,100 nm y una temperatura de 100° C por el tiempo necesario (Tabla 5); el avance de reacción se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina. Los productos obtenidos como aceites de color café oscuro, fueron purificados empleando cromatografía en placa preparativa o cromatografía flash con sílica gel como fase estacionaria y mezclas de diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como fase móvil. Los productos puros fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y por espectrometría de masas. Las reacciones con las otras etil- propilfenilcetonas fue realizada con el mismo procedimiento.



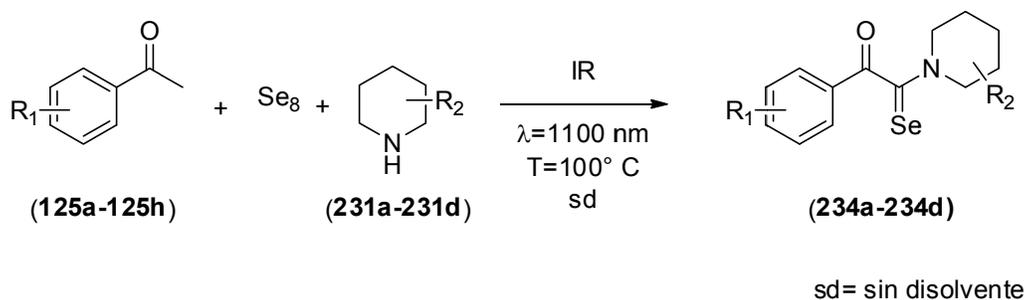
Esquema 32. Síntesis de $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas.

7.6. Procedimiento típico para la obtención de $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas a temperatura ambiente bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.

Se empleó la metodología descrita en la síntesis de α -cetotioamidas a temperatura ambiente, empleando para la formación de las $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas: 184 mg (5.7 mmol) de azufre elemental al cual se le agregaron 500 mg (5.7 mmol) de amina, la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas hasta la disolución total del azufre en la amina; después, propiofenona (765 mg, 5.7 mmol) fue adicionada a la mezcla azufre-amina y se mantuvo bajo agitación por 48 horas, la mezcla de reacción se monitoreó por *ccf*, y los porcentajes de conversión fueron determinados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Para las demás $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas se sustituyeron las correspondientes etil- o propilfenilcetonas y aminas siguiendo el procedimiento realizado para la obtención de **(233a)**, (Esquema 32).

7.7. Procedimiento típico para la obtención de α -cetoseleoamidas mediante el empleo de energía infrarroja bajo condiciones de la reacción de Willgerodt-Kindler.

Para la síntesis de las α -cetoseleoamidas se realizó el siguiente procedimiento: en un tubo fue colocada la acetofenona (100 mg, 0.83 mmol), selenio elemental (65 mg, 0.83 mmol) y la amina (71 mg, 0.83 mmol) (Esquema 33), el tubo fue sellado y colocado dentro del equipo (Figura 17) a una distancia de 3 a 5 cm de la lámpara de infrarrojo. La mezcla de reacción fue irradiada con energía infrarroja a una longitud de onda de 1,100 nm y una temperatura de 100° C por el tiempo necesario (Tabla 6); el avance de reacción se realizó mediante la técnica de cromatografía en capa fina. Los productos obtenidos como aceites de color café oscuro fueron purificados empleando cromatografía en placa preparativa o cromatografía flash con sílica-gel como fase estacionaria y mezclas de diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo como fase móvil. Los productos puros fueron caracterizados por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y por espectrometría de masas. La síntesis de las α -cetoseleoamidas (**234b-234d**) fue realizada con el mismo procedimiento.



Esquema 33. Síntesis de α -cetoseleoamidas.

7.8. Datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos en la síntesis de α -cetotioamidas.

7.8.1. 1-Fenil 2-morfolino-2-tioxoetanona.^{19, 79, 86} (133a)



Rendimiento: 109 mg (56 %); sólido amarillo claro. p. f. 107-109 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.42. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 8.01-7.97 (2H, m), 7.34-7.31 (3H, m), 4.37-4.33 (1H, t, J 9.8 Hz), 3.76-3.71 (1H, t, J 9.8 Hz), 3.65-3.60 (1H, t, J 9.6 Hz), 3.40-3.35 (1H, t, J 9.6 Hz). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 199.9 (C=S), 187.8 (C=O), 135.7, 128.9, 127.7, 127.1, 66.3, 50.7, 50.5, 50.1. EM (IE), m/z (% a. r.): 235 (15) M^+ , 221 (100), 130 (35), 105 (5). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NS}$ 235.0667, encontrado 235.0655, error -5.1 ppm.

7.8.2. 1-Fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.^{19, 87} (133b)



Rendimiento: 97 mg (50 %); sólido amarillo claro. p. f. 53-55 °C. R_f (90% Hex/AcOEt, elución dos veces) 0.48. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.99-7.96 (1H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.50-7.44 (2H, m), 4.25-4.22 (2H, m), 3.54-3.50 (2H, m), 2.16 (2H, s), 1.82-1.73 (2H, bs), 1.62-1.60 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.2 (C=S), 187.9 (C=O), 134.1, 133.2, 129.6, 128.7, 52.9, 48.0, 26.3, 25.2, 23.9; IR (KBr), cm^{-1} : 2944, 2862, 1666, 1590. EM (IE), m/z (% a. r.): 233 (78.1) M^+ , 128 (100), 84 (53.1). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 233.0874, encontrado 233.0873, error -0.6 ppm.

7.8.3. 1-Fenil 2-(2-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona.⁸⁷ (133c)



Rendimiento: 42 mg (20 %); sólido amarillo. p. f. 65-68 °C. R_f (90% Hex/AcOEt, elución dos veces) 0.22. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 8.01-7.94 (1H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 5.43-5.39 (1H, m), 4.09 (2H, m), 3.64-3.57 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.75 (2H, bs), 1.25 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.3 (C=S), 187.5 (C=O), 134.0, 133.4, 129.6, 128.7, 56.3, 49.7, 47.5, 41.9, 30.6, 29.6, 25.9, 25.3, 18.5, 18.3, 16.4, 14.7. IR (KBr), cm^{-1} : 2928, 2860, 1737, 1667. EM (IE), m/z (% a. r.): 247 (64.37) M^+ , 142 (75), 98 (62.5), 18 (100). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ONS}$ 247.1031, encontrado 247.1033, error 0.9 ppm.

7.8.4. 1-Fenil 2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133d)



Rendimiento: 138 mg (67%); sólido amarillo. p. f. 45 °C. R_f (90% Hex/AcOEt, elución dos veces) 0.22. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.99-7.96 (1H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 5.33-5.21 (1H, m), 3.75-3.63 (2H, m), 3.28-3.07 (2H, m), 1.94-1.90 (2H, bs), 1.82-1.68 (2H, bs), 0.82-0.79 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.4 (C=S), 187.8 (C=O), 134.0, 133.3, 129.7, 128.7, 58.9, 53.9, 52.4, 47.5, 32.5, 32.1, 31.2, 25.6, 24.4, 18.9, 18.5. EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ONS}$ 247.1031, encontrado 247.1030, error -0.3 ppm.

7.8.5. 1-Fenil 2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133e)



Rendimiento: 99 mg (48 %); sólido amarillo. p. f. 63-65 °C. R_f (90% Hex/AcOEt, elución dos veces) 0.22. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.98-7.94 (1H, m), 7.60-7.54 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 5.41-5.33 (1H, m), 3.78-3.70 (2H, m), 3.31-3.22 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.92-1.61 (2H, bs), 1.22 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.4 (C=S), 187.9 (C=O), 134.0, 133.3, 129.7, 128.7, 52.0, 47.3, 34.2, 33.2, 30.7, 21.1. IR (KBr), cm^{-1} : 2928, 2860, 1737, 1667. EM (IE) m/z (% a. r.): 247 (64.37) M^+ , 142 (75), 98 (62.5), 18 (100). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ONS}$ 247.1031, encontrado 247.1032, error 0.5 ppm.

7.8.6. 1-(4-Nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133f)



Rendimiento: 91 mg (54 %); sólido amarillo. p. f. 123-125 °C. R_f (66% Hex/acetona) 0.46. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.77-7.74 (2H, m), 6.62-6.59 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.53 (2H, m), 1.77 (2H, bs), 1.74 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 195.5 (C=S), 187.7 (C=O), 152.6, 132.5, 122.8, 113.9, 53.0, 48.2, 26.5, 25.4, 24.1. EM (IE) m/z (% a. r.): 278 (48) M^+ , 150 (6), 128 (100), 84 (96). Anal. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (278.3) $\cdot \frac{1}{4}\text{C}_6\text{H}_{14}$ (86.1): C 58.08, H 5.88, N 9.34; encontrado: C 60.49, H 6.19, N 10.23.

7.8.7. 1-(4-Clorofenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.⁸⁶ (133g)



Rendimiento: 33 mg (19 %); sólido amarillo. p. f. 150-152 °C. R_f (73 % Hex/AcOEt) 0.25. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.94-7.91 (2H, d, J 8.7 Hz), 7.48-7.45 (2H, d, J 9 Hz), 4.33-4.30 (1H, t, J 9.9 Hz), 3.91-3.88 (1H, t, J 9.9 Hz), 3.71-3.68 (1H, t, J 9 Hz), 3.60-3.57 (1H, t, J 9.3 Hz). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.8 (C=S), 186.3 (C=O), 140.9, 131.1, 129.2, 125.7, 66.4, 66.3, 51.9, 47.1. EM (IE) m/z (% a. r.): 269 (12) M^+ , 130 (100), 139 (33), 86 (76). Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$ (269.7) \cdot $\frac{1}{2}\text{AcOEt}$ (88.1): C 53.59, H 5.14, N 4.46; encontrado: C 53.33, H 5.47, N 4.35.

7.8.8. 1-(4-Clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.⁸⁷ (133h)



Rendimiento: 21 mg (12 %); sólido amarillo. p. f. 120-122 °C. R_f (70 % Hex/AcOEt) 0.18. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, acetona- d_6 , Me_4Si) δ_{H} 8.00-7.97 (2H, d, J 9 Hz), 7.61-7.58 (2H, d, J 8.7 Hz), 4.26 (2H, m), 3.63-3.59 (2H, t, J 11.4 Hz), 2 (2H, m) 1.81-1.77 (2H, m) 1.62 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, acetona- d_6) δ_{C} : 194.0 (C=S), 186.9 (C=O), 140.5, 133.3, 132.0, 129.9, 53.5, 48.4, 27.2, 25.9, 24.5. IR (KBr), cm^{-1} : 2949, 2858, 1665, 1586. EM (IE) m/z (% a. r.): 267 (30) M^+ , 128 (36), 138 (17), 84 (100). Anal. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$ (267.7) \cdot 3AcOEt (88.1): C 56.43, H 7.20, N 2.63; encontrado C 58.20, H 7.26, N 2.91.

7.8.9. 2-Fenil-1-(piperidin-1-il)etanotiona. (133b').



Rendimiento: 72 mg (39 %); sólido amarillo claro. p. f. 65-57 °C. R_f (90% Hex/AcOEt, elución dos veces) 0.51. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.33-7.18 (5H, m), 4.32 (2H, s), 4.26-4.23 (2H, m, J 10.5 Hz), 3.57-3.53 (2H, m, J 11.1 Hz), 2.02-1.97 (2H, bs), 1.64-1.61 (2H, m), 1.30-1.26 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 198.1, 136.0, 128.7, 127.7, 126.7, 51.5, 50.9, 26.1, 25.1, 23.7. EM (IE) m/z (% a. r.): 219 (100) M^+ , 128 (75), 91 (80). Anal. calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NS}$ (219.3): C 71.18, H 7.81, N 6.39; encontrado: C 64.47, H 7.01, N 6.34.

7.8.10. 2-(4-Clorofenil)-1-morfolinoetanotiona.⁶⁰ (133g').



Rendimiento: 69 mg (42 %); sólido amarillo. p. f. 125-127 °C. R_f (73 % Hex/AcOEt) 0.31. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.30-7.23 (5H, m), 4.34-4.31 (1H, t, J 9.9 Hz), 4.28 (2H, s), 3.74-3.71 (1H, t, J 9.9 Hz), 3.61-3.58 (1H, t, J 9.6 Hz), 3.43-3.40 (1H, t, J 9.9 Hz). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 199.2, 134.1, 132.8, 129.1, 129.0, 66.2, 66.0, 50.6, 50.0, 49.6. EM (IE) m/z (% a. r.): 255 (100) M^+ , 130 (55), 125 (35). Anal. calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$ (255.7) \cdot 3AcOEt (88.1): C 56.16, H 5.89, N 4.91; encontrado: C 57.07, H 6.33, N 4.75.

7.8.11. 1-(4-Morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133i)



Rendimiento: 22 mg (14 %); sólido amarillo. p. f. 128-130 °C. R_f (70% Hex/acetona) 0.24. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.91-7.87 (2H, d, J 9.2 Hz), 6.88-6.83 (2H, d, J 9 Hz), 4.24 (4H, m), 3.87-3.82 (2H, t, J 10 Hz), 3.53 (4H, m), 3.36-3.31 (2H, m), 2.0 (2H, m), 1.77 (2H, bs), 1.62 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 195.3 (C=S), 187.4 (C=O), 154.8, 132.0, 123.4, 113.1, 66.4, 52.8, 48.1, 47.1, 26.5, 25.3, 24.0. IR (KBr), cm^{-1} : 2942, 2855, 1641, 1598. EM (IE) m/z (% a. r.): 318 (20) M^+ , 205 (5), 190 (100), 149 (7), 132 (5). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$ 318.1402, encontrado 318.1400, error -0.6 ppm.

7.8.12. 1-(4-Bromofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133j)



Rendimiento: 19 mg (12 %); sólido amarillo. p. f. 82-84 °C. R_f (70 % Hex/AcOEt elución dos veces) 0.33. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.93-7.89 (2H, d, J 11.7 Hz), 7.55-7.52 (2H, d, J 8.4 Hz), 4.22-4.21 (2H, m), 3.52-3.48 (2H, t, J 11.1 Hz), 1.78 (2H, bs) 1.23-1.22 (2H, m) 0.91 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.0 (C=S), 186.5 (C=O), 143.3, 130.4, 128.7, 125.9, 52.9, 48.0, 26.3, 25.2, 23.9. EM (IE) m/z (% a. r.): 311 (15) M^+ , 128 (100), 84 (55).

7.8.13. 1-(3-Hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133k)



Rendimiento: 33 mg (18 %); sólido café. p. f. 45-47 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.27. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.49-7.45 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.12-7.10 (1H, m), 7.08-7.06 (1H, m), 5.4 (1H, bs, OH), 4.24-4.19 (2H, m), 3.54-3.49 (2H, m), 1.99 (2H, m) 1.79-1.77 (2H, m) 1.63-1.60 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, acetona- d_6) δ_{C} : 194.0 (C=S), 188.0 (C=O), 156.8, 134.4, 130.0, 121.9, 119.8, 115.9, 53.0, 48.1, 26.3, 25.8, 25.2. EM (IE) m/z (% a. r.): 249 (95) M^+ , 128 (100), 84 (35). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ 249.0823, encontrado 249.0835, error 4.7 ppm.

7.8.14. 1-(4-Metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133l)



Rendimiento: 30 mg (17 %); sólido amarillo. p. f. 67 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.54. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.94-7.91 (2H, d, J 8.7 Hz), 6.94-6.91 (2H, d, J 9.0 Hz), 4.20 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.50 (2H, m), 2.02 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.60 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.7 (C=S), 187.3 (C=O), 164.3, 132.1, 126.0, 114.0, 55.5, 52.8, 48.0, 26.3, 25.2, 23.9. IR (KBr), cm^{-1} : 3066, 2937, 1738, 1594, 1164. EM (IE) m/z (% a. r.): 263 (28) M^+ , 135 (100), 128 (45), 84 (30).

7.8.15. 1-(4-Metoxifenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona. (133m)



Rendimiento: 53 mg (30 %); sólido amarillo. p. f. 41 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.18. $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.96-7.93 (2H, d, J 9.0 Hz), 6.96-6.93 (2H, d, J 9.0 Hz), 4.32 (2H, m), 4.26 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.40 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 196.1 (C=S), 187.1 (C=O), 164.5, 132.2, 128.7, 114.2, 55.5, 55.2, 51.8, 50.1, 47.0. IR (KBr), cm^{-1} : 3066, 2937, 1738, 1594, 1164. EM (IE) m/z (% a. r.): 265 (15) M^+ , 135 (100), 130 (7), 107 (5), 86 (14).

7.8.16. 1-(4-Ciclohexilfenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona. (133n)



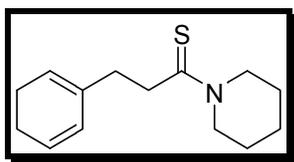
Rendimiento: 22 mg (14 %); sólido amarillo. p. f. 81 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.68. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.90-7.87 (2H, d, J 8.4 Hz), 7.31-7.28 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.23 (2H, m), 3.52 (2H, t), 2.5 (1H, bs), 1.85-1.75 (12H, m), 1.6 (2H, bs), 1.39 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 194.7 (C=S), 187.9 (C=O), 155.0, 131.0, 129.9, 127.3, 52.9, 44.7, 33.9, 26.5, 26.5, 25.9, 25.2, 24.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 315 (29) M^+ , 187 (71), 128 (100), 84 (60).

7.8.17. 1-(4-Ciclohexilfenil)-2-morfolino-2-tioxoetanova. (133o)



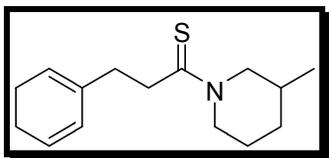
Rendimiento: 35 mg (22 %); sólido amarillo. p. f. 84 °C. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.62. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.90-7.88 (2H, d, J 8.1 Hz), 7.32-7.29 (2H, d, J 8.1 Hz), 4.33 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.40 (2H, m), 2.6-2.4 3.68 (1H, bs), 1.74-1.71 (2H, m), 1.40-1.33 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} 196.0 (C=S), 187.8 (C=O), 155.4, 146.9, 127.4, 127.2, 51.8, 47.0, 34.3, 29.6, 26.5, 25.8; IR (KBr), cm^{-1} : 3026, 2925, 1738, 1658, 1107. EM (IE) m/z (% a. r.): 317 (12) M^+ , 187 (100), 130 (16), 86 (18). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NS}^+$ 318.1522, encontrado 318.1525, error 0.85 ppm.

7.8.18. 3-Fenil-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona. (251a)



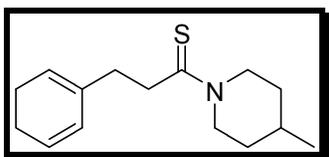
Rendimiento: 78 mg (45 %); aceite café. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.70. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.30-7.21 (5H, m), 4.48 (2H, m), 3.61-3.55 (2H, m), 3.12-3.10 (2H, m), 1.71-1.65 (4H, bs), 1.50 (4H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 200.9 (C=S), 140.5, 128.4, 126.3, 51.5, 50.8, 44.9, 35.5, 26.8, 25.3, 24.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 233 (36) M^+ , 142 (100), 91(21).

7.8.19. 1-(3-Metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropano-1-tiona. (251b)



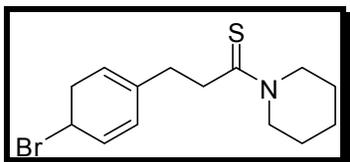
Rendimiento: 55 mg (30 %); aceite café. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.72. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_H : 7.27-7.24 (5H, m), 5.51-5.42 (1H, m), 4.11-3.91 (2H, m), 3.11-3.09 (2H, m), 3.04-2.90 (2H, m), 2.77-2.66 (2H, m), 2.04-1.99 (2H, m), 1.79-1.74 (2H, bs), 0.97-0.94 (3H, d, J 6.6 Hz). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_C : 200.9 (C=S), 140.5, 128.5, 126.4, 126.1, 57.4, 56.9, 51.0, 50.3, 45.0, 44.8, 35.6, 35.2, 33.0, 32.6, 32.3, 31.6, 31.0, 29.7, 25.9, 24.5, 18.9, 18.8. EM (IE) m/z (% a. r.): 247 (35) M^+ , 156 (100), 91(23).

7.8.20. 1-(4-Metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropano-1-tiona. (251c)



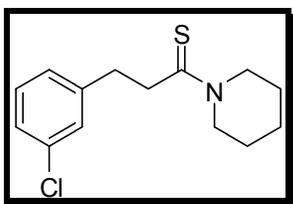
Rendimiento: 72 mg (39 %); aceite café. R_f (70% Hex/AcOEt) 0.76. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_H : 7.26-7.24 (5H, m), 5.65-5.56 (1H, m), 4.15-4.07 (2H, m), 3.12-3.09 (2H, m), 3.05-3.01 (2H, m), 2.96-3.86 (2H, m), 1.79-1.69 (4H, bs), 0.95-0.92 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_C : 200.8 (C=S), 140.3, 128.4, 126.3, 50.7, 49.9, 44.8, 35.5, 34.4, 33.2, 30.5, 21.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 247 (32) M^+ , 156 (100), 91(19).

7.8.21. 3-(4-Bromofenil)-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona. (251d)



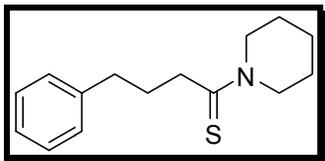
Rendimiento: 38 mg (26%); sólido café claro. p. f. 40-42 °C. R_f (80% Hex/AcOEt) 0.59. ¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.44 -7.39 (2H, m), 7.14 -7.09 (2H, m), 4.29 -4.27 (2H, t, *J* 2.6), 3.61-3.56 (2H, m), 3.07 (2H, bs), 2.05-2.00 (2 H, t, *J* 10.6), 1.72-1.66 (2H, m), 1.56 -1.51 (2H, m), 1.26 (2H, bs). ¹³CRMN (50 MHz, CDCl₃) δ_C: 200.4 (C=S), 139.4, 131.5, 130.2, 120.1, 51.4, 50.8, 44.4, 34.9, 26.6, 25.3, 24.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 267 (36) M⁺, 156 (100).

7.8.22. 3-(3-Clorofenil)-1-(piperidin-1-il)propano-1-tiona. (251e)



Rendimiento: 89 mg (56 %); aceite café. R_f (80% Hex/AcOEt) 0.37. ¹HRMN (200 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.23-7.19 (3H, m), 7.14 -7.12 (1H, m), 4.31-4.24 (2H, t, *J* 13.6), 3.61-3.56 (2H, m, *J* 11), 3.08 (2H, bs), 2.05-2.00 (2H, t, *J* 10), 1.71-1.65 (2H, m), 1.54 -1.49 (2H, m), 1.25 (2H, bs). ¹³CRMN (50 MHz, CDCl₃) δ_C: 200.3 (C=S), 142.5, 134.1, 129.8, 128.5, 126.7, 126.5, 51.4, 50.8, 44.3, 35.1, 26.6, 25.3, 24.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 267 (36) M⁺, 156 (100).

7.8.23. 4-Fenil-1-(piperidin-1-il)butano-1-tiona. (251f)



Rendimiento: 37 mg (22 %); aceite café obscuro. R_f (80% Hex/AcOEt) 0.40. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.28-7.17 (5H, m), 4.26-4.24 (2H, t, J 5.2), 3.56-3.50 (2H, t, J 10.6), 2.91-2.83 (2H, m), 2.75-2.68 (2H, m), 2.06-1.99 (2H, bs), 1.70-1.15 (2H, bs), 1.25 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 201.6 (C=S), 146.3, 141.4, 128.4, 126.0, 51.4, 50.7, 43.2, 35.3, 30.6, 26.9, 25.3, 24.0. EM (IE) m/z (% a. r.): 247 (25) M^+ , 170 (100), 91 (15).

Para la síntesis de α -cetoseleoamidas se obtuvieron los siguientes resultados:

7.8.24. 1-Fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetana. (234a)



Rendimiento: 43 mg (18 %); sólido amarillo. p. f. 75-78 °C. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.97-7.94 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.43-7.41 (2H, m), 4.30-4.28 (4H, t), 3.48-3.45 (4H, t), 1.62-1.59 (2H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 199.2 (C=S), 188.7 (C=O), 133.9, 133.3, 129.6, 128.7, 54.5, 51.9, 26.2, 25.3, 23.8. EM (IE) m/z (% a. r.): 281 (29) M^+ , 176 (18), 105 (18), 84 (100), 77 (15). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ONSe}$ 281.0319, encontrado 281.0318, error -0.2 ppm.

7.8.25. 1-Fenil 2-(3-metilpiperidin-1-il)-2-selenoxoetanona. (234c)



Rendimiento: 49 mg (20 %); sólido amarillo claro. p. f. 77-79 °C. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 8.01-7.98 (2H, m), 7.56 (1H, m), 7.47-7.42 (2H, m), 5.45-5.33 (1H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 2.01-1.88 (2H, bs), 1.80-1.74 (2H, bs), 1.07-1.05 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 199.4 (C=S), 188.7 (C=O), 133.9, 129.6, 128.9, 128.7, 54.0, 51.4, 32.3, 25.4, 24.3, 18.8. EM (IE) m/z (% a. r.): 295 (48) M^+ , 190 (43), 120 (12), 105 (55), 98 (100), 77 (75). EMAR (FAB+): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONSe}$ 296.0548, encontrado 296.0506, error -16.2 ppm.

7.8.26. 1-Fenil 2-(4-metilpiperidin-1-il)-2-selenoxoetanona. (234d)



Rendimiento: 44 mg (18 %); sólido amarillo. p. f. 79-82 °C. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.98-7.96 (1H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 5.50 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.30 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.70-1.68 (2H, bs), 0.96 (3H, d). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 199.3 (C=S), 188.7 (C=O), 133.9, 133.3, 129.6, 128.7, 53.7, 51.1, 34.1, 33.2, 30.5, 29.2. EM (IE) m/z (% a. r.): 295 (17) M^+ , 190 (12), 105 (8), 98 (12), 84 (100), 77 (9). EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ONSe}$ 295.0475, encontrado 295.0470, error -1.8 ppm.

Metodología experimental

En la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetosenoamidas se obtuvo el siguiente resultado al emplear la 4-cloroacetofenona y la 4-bromoacetofenona con piperidina:

7.8.27. 4-(Piperidin-1-il)acetofenona. (239)



Rendimiento: 25 mg (4-cloroacetofenona), 20 mg (4-bromoacetofenona) (19 %); sólido amarillo claro. p. f. 78-80 °C. $^1\text{HRMN}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si) δ_{H} : 7.86-7.83 (2H, d), 6.85-6.82 (2H, d), 3.35-3.33 (4H, m), 2.50 (3H, s), 1.82-1.65 (6H, m). $^{13}\text{CRMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ_{C} : 196.4 (C=O), 154.3, 130.4, 126.5, 113.1, 48.5, 26.0, 25.3, 24.3, 30.5, 29.2. EM (IE) m/z (% a. r.): 203 (2) M^+ , 119 (3), 105 (27), 98 (100), 84 (2), 77 (24).

En la síntesis empleando etilfenilcetonas se obtuvo el siguiente resultado:

7.8.28. 1-Fenil-3-(piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. (258)



Rendimiento: 32 mg (20 %); aceite café. $^1\text{HRMN}$ (200 MHz, Acetona- d_6 , Me_4Si) δ_{H} 7.96-7.91 (4H, d), 7.44-7.40 (5H, m), 7.70-7.64 (1H, d, J 12.4), 6.03-5.97 (1H, d, J 12.6), 3.60 (2H, bs), 3.46-3.43 (2H, bs), 2.80 (2H, bs), 1.87-1.82 (2H, m) 1.67 (2H, bs). $^{13}\text{CRMN}$ (50 MHz, Acetona- d_6) δ_{C} 187.3 (C=O), 153.4, 141.7, 131.3, 128.8, 127.9, 91.2, 55.1, 46.7, 24.7. EM (EI) m/z (% a. r.): 215 (59) M^+ , 198 (100), 138 (22), 110 (40), 105 (34)

8. Análisis de resultados

8. Análisis de resultados.

8.1. Síntesis de α -cetotioamidas empleando acetofenonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo como una modificación a la reacción de Willgerodt-Kindler.

En el desarrollo de la metodología experimental de este trabajo para la síntesis de α -cetotioamidas, al emplear como sustratos para la reacción de Willgerodt-Kindler acetofenona (**125a**), azufre elemental y morfolina en ausencia de disolvente y con el uso de energía de infrarrojo como fuente de activación como una modificación a esta reacción, se observó por cromatografía en capa fina la formación de un producto de reacción (**133a**), el cual al ser purificado y posteriormente caracterizado por métodos espectroscópicos, se determinó que no era el producto clásico que proviene de la reacción de Willgerodt-Kindler (Esquema 34), es decir, no se llevó a cabo la reducción del grupo carbonilo de la acetofenona como era de esperarse de acuerdo a los trabajos reportados previamente en donde estos sustratos son empleados. Este resultado había sido previamente reportado por Dauben,^{46a} Harris,⁷⁷ Harrowven,⁷⁸ y Liu,⁷⁹ pero los rendimientos que reportan van del 3 al 20% y con tiempos de reacción de 8 hasta 24 horas (Esquema 25), empleando calentamiento convencional (reflujo) como fuente de activación para la reacción, considerando los autores a las α -cetotioamidas como subproductos obtenidos en casos aislados siendo el producto principal en todas las reacciones la tioamida de Willgerodt-Kindler.

En el caso del presente trabajo, el producto obtenido (**133a**) fue el compuesto mayoritario con un rendimiento de 56% y en un tiempo de reacción de 60 minutos (Tabla 3); este resultado nos impulsó para continuar con el estudio de una serie de reacciones empleando acetofenonas con diferentes sustituyentes y aminas distintas a la morfolina, la cual como se comentó en los antecedentes, es la amina empleada en la mayoría de los trabajos que utilizan la metodología de Willgerodt-Kindler para la obtención de tioamidas.

Como se puede observar en la Tabla 3, en la mayoría de las reacciones, se observó la formación de una mezcla de productos, siendo el principal producto de reacción la α -cetotioamida correspondiente y como subproducto, en algunos casos, el proveniente de la reacción de Willgerodt-Kindler (Esquema 34).

Análisis de resultados

Tabla 3. Resultados obtenidos para la síntesis de α -cetotioamidas en la reacción de Willgerodt-Kindler empleando energía infrarroja.

α -cetotioamida	Rendimiento (%) ^a	Producto Willgerodt-Kindler	Rendimiento (%) ^a	Tiempo (min)
133a	56 (3) ⁷⁹ (58 ^b) ¹⁹ (94 ^c) ⁸⁶	No formado 133a'	(50-81) ⁶⁰	60
133b	50 (22 ^b) ¹⁹ (11) ⁸⁷	133b'	39	60
133c	20 (26) ⁸⁷	No formado 133c'		150
133d	67	No formado 133d'		60
133e	48	133e'	Trazas	60
133f	54	No formado 133f'		30
133g	19 (83 ^c) ⁸⁶	133g'	42 (40-55) ⁶⁰	60
133h	12 (10) ⁸⁷	133h'	11	60

Análisis de resultados

	14	No formado 133i'	60
133i			
	12		10 60
133j		133j'	
	18		40 60
133k		133k'	
	17		10 60
133l		133l'	
	30		6 60
133m		133m'	
	14		12 60
133n		133n'	
	22		8 60
133o		133o'	

^a Producto aislado. Resultados entre paréntesis fueron reportados anteriormente, referencias 19, 60, 79, 86 y 87.

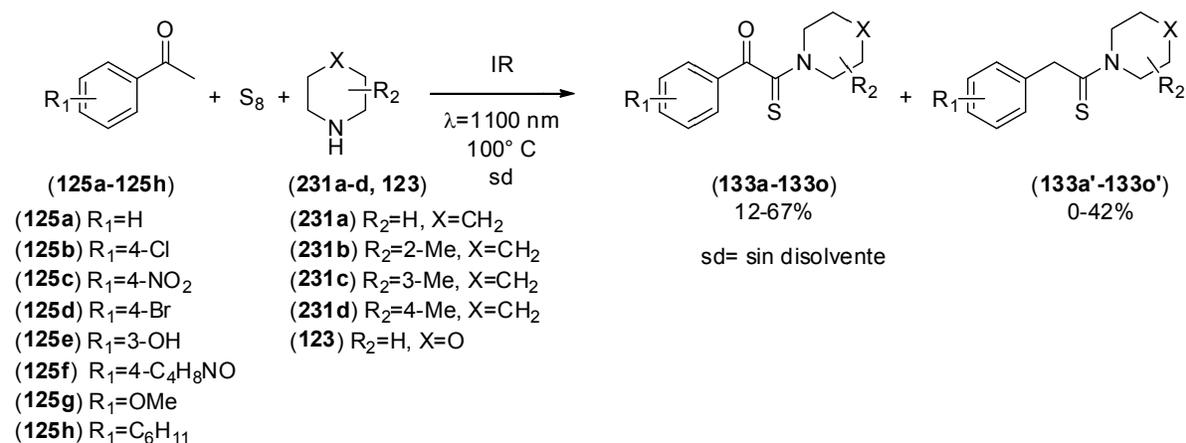
^b A partir de una síntesis lineal (tres pasos), el rendimiento es para el último paso.

^c A partir de una síntesis lineal (dos pasos), el rendimiento es para el último paso.

Como se puede apreciar en la tabla anterior, los resultados obtenidos en este trabajo son similares o en algunos casos mayores a los reportados previamente por otros investigadores, lo que pone de manifiesto la importancia de esta metodología sintética, ya que a diferencia de otros trabajos, los productos fueron obtenidos en un solo paso y sin el

Análisis de resultados

empleo de condiciones especiales tales como atmósfera inerte o el empleo de reactivos peligrosos o tóxicos como lo sería el fosgeno. Por otro lado, para los productos de los cuales ya existe un antecedente sintético, el rendimiento reportado (entre paréntesis) en la tabla 3, es del último paso realizado para la obtención de estos compuestos, en algunos casos parten del producto proveniente de la reacción de Willgerodt-Kindler (reducción del grupo carbonilo para la obtención de un grupo metileno) para posteriormente realizar una reducción del grupo metileno para generar nuevamente el grupo carbonilo,⁸⁶ lo cual es una desventaja para la obtención de estas moléculas; con la metodología empleada en este trabajo se eliminan estas complicaciones disminuyendo así pasos sintéticos para la síntesis de estos productos.



Esquema 34. Ruta de síntesis mediante el empleo de energía infrarroja para la modificación de la reacción de Willgerodt-Kindler.

Con base a los resultados obtenidos, se pueden rescatar las siguientes consideraciones generales:

Se puede apreciar que los mayores rendimientos de α -cetotioamidas se obtienen cuando son empleadas acetofenonas con grupos electroattractores o cuando el anillo aromático se encuentra sin sustituir (**133a-133g**), mientras que los grupos electrodonadores presentes en el anillo aromático de la acetofenona presentan rendimientos menores (**133h-133o**). Con esto se establece que los grupos unidos al anillo aromático tienen gran importancia

Análisis de resultados

ya que dependiendo de su carácter electroatractor o electrodonador, se verá afectada la reactividad del grupo carbonilo de la acetofenona empleada.

En el caso de la 2-metilpiperidina, el rendimiento del compuesto **133c** fue el más bajo comparado con los resultados obtenidos con los otros dos regioisómeros de la metilpiperidina (**133d** y **133e**). Este comportamiento se debe principalmente a un efecto estérico debido al grupo metilo unido en el carbono adyacente al nitrógeno de la piperidina.

8.2. Caracterización estructural de las α -cetotioamidas.

8.2.1. Caracterización del producto obtenido al emplear 4-cloroacetofenona, azufre elemental y piperidina mediante cristalografía de rayos X de monocristal.

Al emplear la 4-cloroacetofenona (**125b**) se obtuvieron cristales de calidad adecuada para un estudio de difracción de rayos X. Los resultados obtenidos por este estudio corroboraron inequívocamente la identidad de la molécula sintetizada (Figura 18).

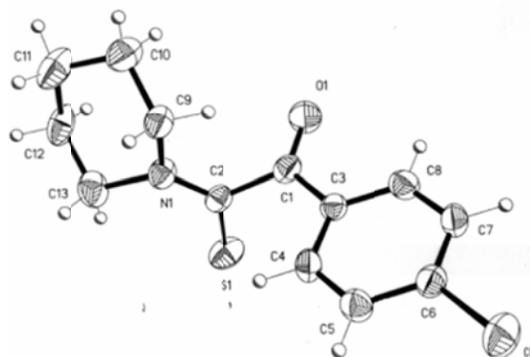


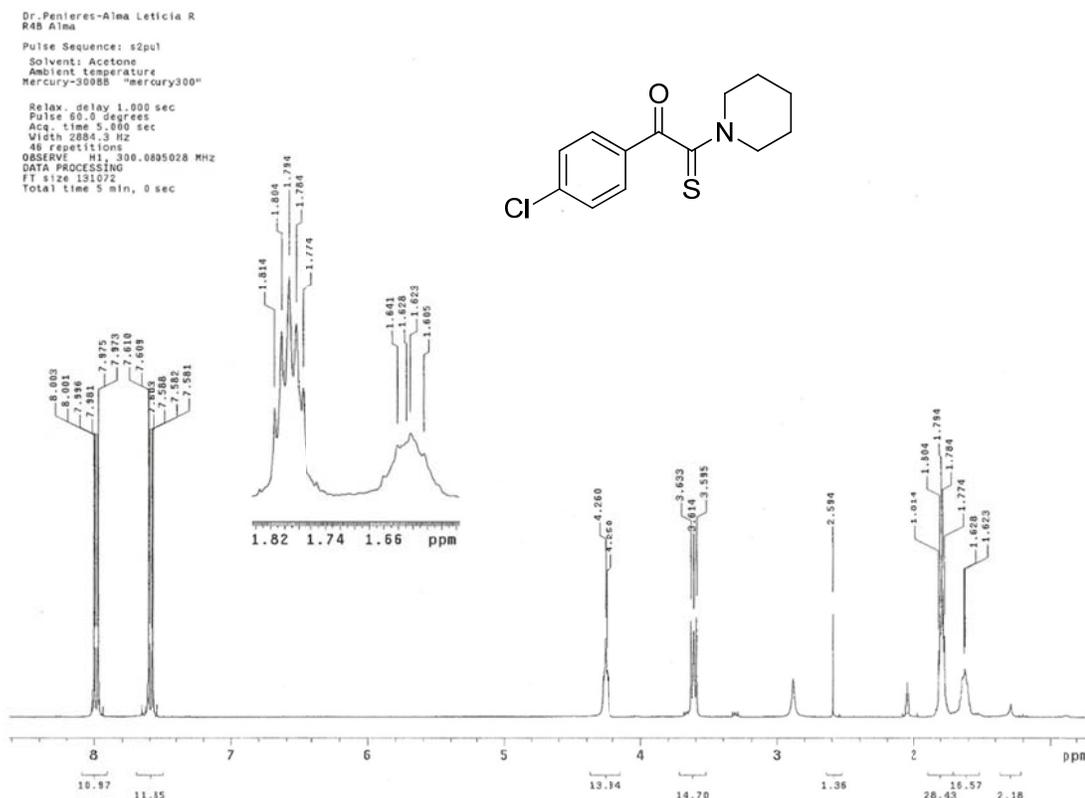
Figura 18. ORTEP para 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioacetona (**133h**), Datos cristalográficos para $C_{13}H_{14}ClNO$ (**133h**): ortorrómbico, $Pn2_1$, $a=7.538(1)$, $b=15.509(1)$, $c=11.265(5)$ Å, $V=1317.0(6)$ Å³, $Z=4$, $D_{calcd}=1.350$ mg/m³, $T=298(2)$ K, $R1=0.0371$, $wR2=0.0643$ para 10474 reflexiones con $I > 2\sigma(I)$.

Análisis de resultados

8.2.2. ^1H RMN de 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

La estructura de 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanona se corroboró de acuerdo a la caracterización realizada por resonancia magnética nuclear. Los resultados obtenidos son los siguientes:

En el espectro de ^1H RMN a campo bajo se observa un sistema AA'BB', de 8.00 a 7.97 ppm una señal doble que integra para dos protones y en 7.61-7.58 ppm otra señal doble que integra para dos protones; las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo piperidinilo aparecen en: 4.26 ppm, señal múltiple que integra para dos hidrógenos, en 3.63 a 3.59 ppm, señal triple que integra para dos hidrógenos, y señales múltiples en 2.00, de 1.81 a 1.77 y en 1.62 ppm las cuales integran cada una para dos protones respectivamente (Espectro 1).

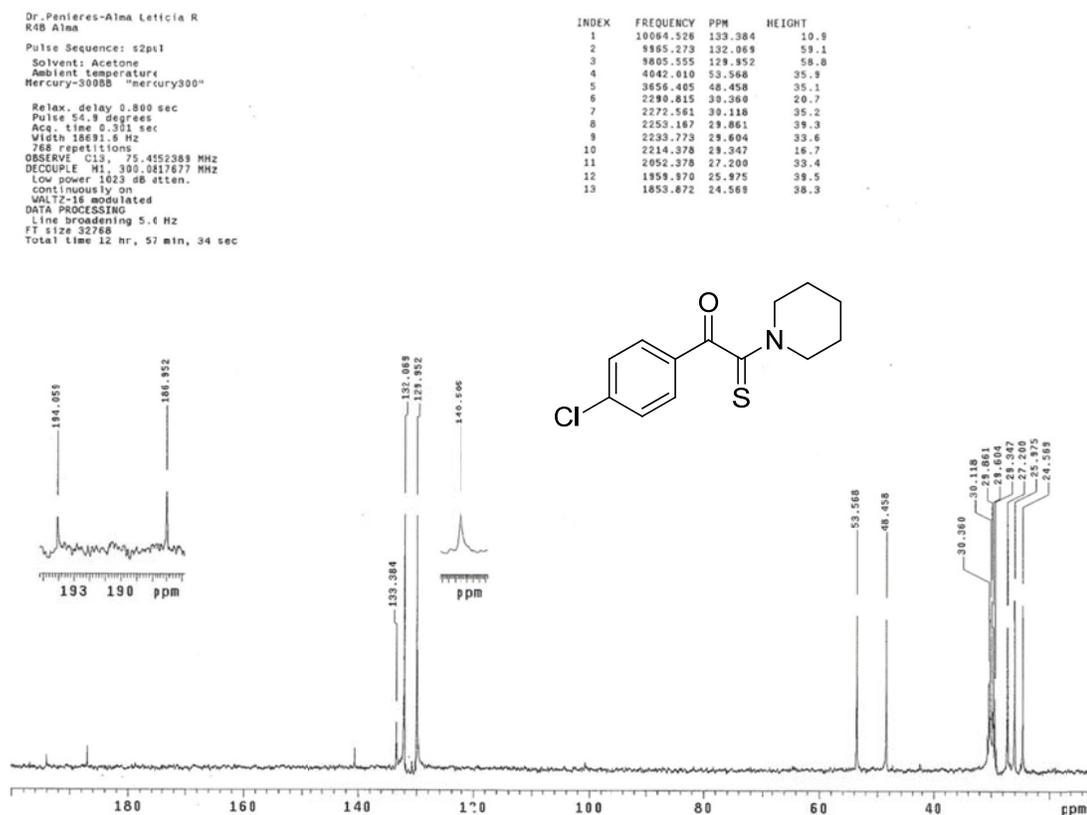


Espectro 1. Espectro de ^1H RMN para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Análisis de resultados

8.2.3. ^{13}C RMN de 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.

En lo que respecta al espectro de ^{13}C RMN para la 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanova se observa a campo bajo en 194.0 ppm una señal debida al tiocarbonilo, en 186.9 ppm la señal debida al carbonilo de la molécula, en la región aromática en 140.5, 133.3, 132.0 y 129.9 ppm se observan las señales atribuidas al grupo fenilo, a campo más alto se observan cinco señales en 53.5, 48.4, 27.2, 25.9 y 24.5 ppm debidas a los metilenos de la piperidina (Espectro 2).



Espectro 2. Espectro de ^{13}C RMN para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.

Análisis de resultados

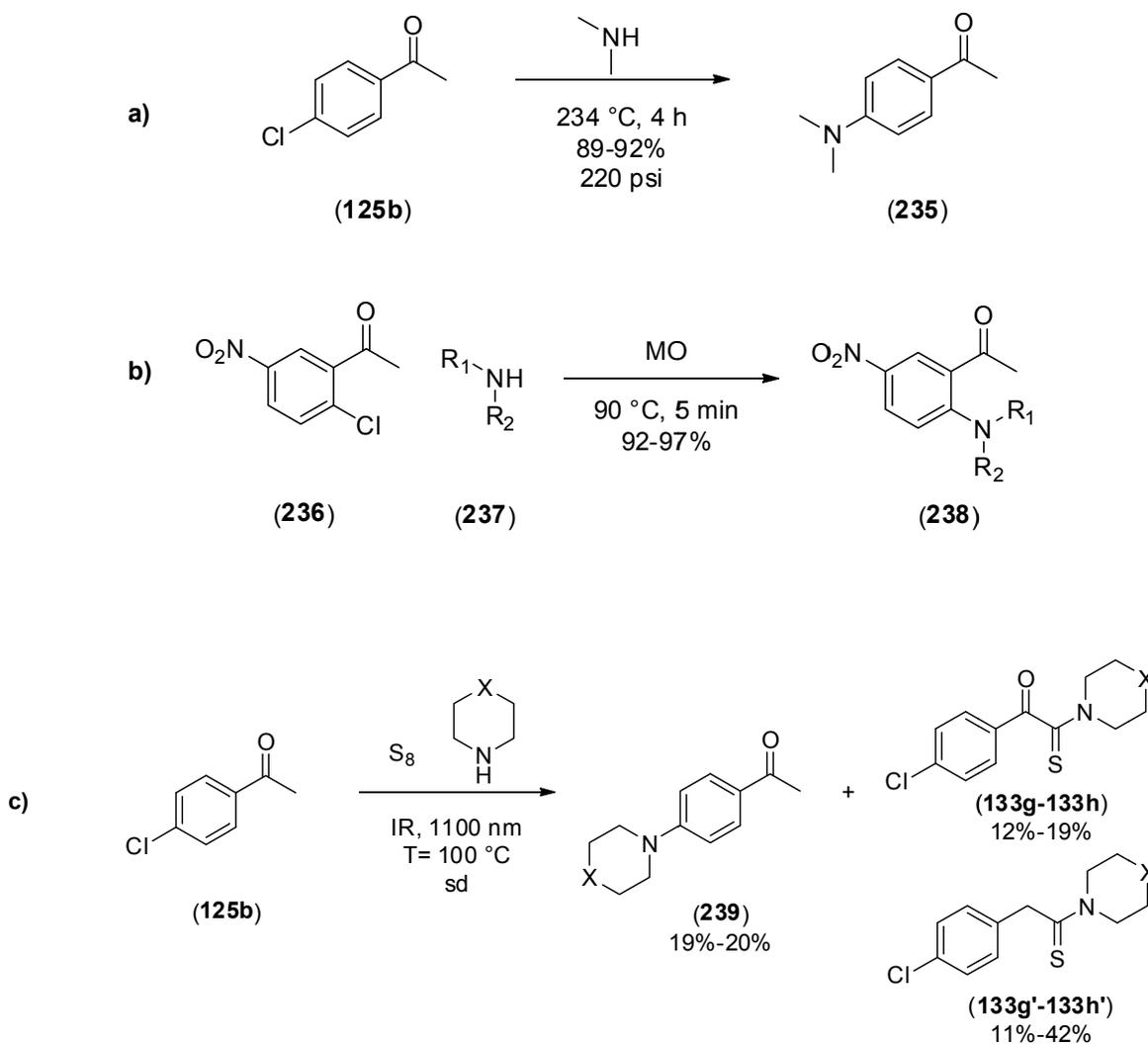
8.2.4. Análisis elemental de 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

El análisis elemental de la molécula arrojó como resultado una composición calculada para $C_{13}H_{14}ClNO_2S$ (267.7): C 58.31, H 5.27, N 5.23 y encontrada: C 58.20, H 7.26, N 2.91, como se puede observar en estos valores hay una diferencia significativa entre los datos calculados y los obtenidos al realizar el análisis elemental de la muestra, esto se debe principalmente al disolvente empleado en el proceso de purificación, después de realizar la cromatografía preparativa de **133h**, se empleó acetato de etilo para extraer el compuesto de la silica gel y este disolvente al no eliminarse completamente contribuye al realizar el cálculo de la composición elemental, adicionando moléculas de acetato de etilo para calcular la composición elemental se aprecia que los datos calculados y los obtenidos experimentalmente son más cercanos entre sí, el valor calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_2S$ (267.7) \cdot 3AcOEt (88.1) es C 56.43, H 7.20, N 2.63, mientras que el valor encontrado fue: C 58.20, H 7.26, N 2.91.

8.3. Análisis de los resultados obtenidos al emplear acetofenonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía infrarroja.

Es importante mencionar que los bajos rendimientos obtenidos al emplear la 4-cloroacetofenonas y la 4-bromoacetofenona (**125b** y **125d**) se deben a una reacción de competición entre la obtención de la α -cetotioamida y una reacción S_NAr , ya que como subproductos de las reacciones se obtuvieron la 4-morfolinoacetofenona, la cual fue confirmada su estructura por métodos espectroscópicos y comparándola con una muestra autentica de este compuesto, y la 4-piperidinilacetofenona con rendimientos de 20 y 19%, respectivamente, junto con la obtención de **133g** y **133h**, estos resultados están de acuerdo con lo reportado por Lundstedt⁸⁸ y Rais⁸⁹ (Esquema 35).

Análisis de resultados



Esquema 35. Sustitución nucleofílica aromática, **a)** Lundstedt y **b)** Rais. **c)** Sustitución nucleofílica aromática al emplear acetofenonas con sustituyente halógeno.

También fueron estudiadas las reacciones para la obtención de **133a-133o** a temperatura ambiente; esto con el fin de determinar la influencia de la temperatura y la fuente de energía infrarroja empleada. Las reacciones fueron monitoreadas por 48 horas por *ccf*, y los porcentajes de conversión fueron determinados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, (Tabla 4), encontrándose que más del 50% de la acetofenona permanecía sin reaccionar en algunos casos (Tabla 4, entradas 7-16). El comportamiento observado en estas reacciones fue similar a cuando se empleó energía infrarroja, es

Análisis de resultados

decir, se obtuvieron mezclas de productos, y al emplear grupos electroattractores o sin sustituyente en el anillo aromático de la acetofenona, el producto principal fue la α -cetotioamida, mientras que para grupos electrodonadores se generaron porcentajes menores de conversión y en la mayoría de los casos el producto principal fue el proveniente de la reacción de Willgerodt-Kindler (**133a'**-**133o'**). Estos resultados claramente demuestran que las reacciones proceden mejor cuando son activadas con energía infrarroja que cuando son conducidas a temperatura ambiente, lo que establece la importancia del uso de energía infrarroja en la síntesis de α -cetotioamidas.

Tabla 4. Resultados obtenidos por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas de la reacción de Willgerodt-Kindler a temperatura ambiente en la síntesis de α -cetotioamidas.

Entrada	Compuesto	Conversión (%) ^a	Compuesto	Conversión (%) ^a	Acetofenona (%) ^b
1	133a	19	133a'	32	39
2	133b	12	133b'	14	33
3	133c	10	133c'	3	18
4	133d	43	133d'	4	14
5	133e	36	133e'	13	18
6	133f	30	133f'	No formado	37
7	133g	9	133g''	12	56
8	133h	9	133h'	10	55
9	133i	4	133i'	2	66
10	133j	No formado	133j'	17	65

Análisis de resultados

11	133k	5	133k'	4	81
12	133l	8	133l'	5	88
13	133m	4	133m'	No formado	96
14	133n	4	133n'	2	91
15	133o	6	133o'	13	81

Para comparar el uso de calentamiento convencional con el empleo de energía infrarroja para la síntesis de α -cetotiomidas, se realizaron las reacciones para la obtención de **133a** y **133b** bajo condiciones de reflujo, empleando la amina como disolvente y reactivo. Así, después de 5 horas de reacción con monitoreo cada hora por *ccf*, la formación de la correspondiente α -cetotioamida no pudo ser detectada. Este comportamiento es consistente con los resultados obtenidos por Liu y colaboradores⁸⁸ para la reacción en donde se emplea acetofenona (**125a**), azufre elemental y morfolina a temperatura de reflujo (129 °C), sin embargo, Liu obtuvo **133a** solamente un 3% de rendimiento después de 20 horas de reacción. En contraste, en este trabajo, el mismo compuesto se obtuvo con un 56% de rendimiento y un tiempo de reacción de 1 hora.

Por otro lado, Carmack y colaboradores⁵⁵ reportaron condiciones de reacción similares a las reportadas en este trabajo (100 °C, azufre elemental, morfolina, y sin disolvente) con el empleo de cetonas lineales y cíclicas alifáticas, empleando calentamiento convencional, obteniendo el producto proveniente de la reacción de Willgerodt-Kindler y productos de isomerización del grupo carbonilo.

Considerando los resultados del presente trabajo y los antecedentes mencionados, se propone que la forma de propagación de la energía infrarroja en las mezclas de reacción es la responsable directa de la formación de **133a-133o** como producto principal y no solo el calentamiento convencional que proviene de la lámpara de infrarrojo empleada en este trabajo. Es decir, que la energía empleada no se conduce por convección sino que penetra directamente al seno de la reacción sin calentar previamente el medio circundante de las mezclas de reacción, produciendo así un sobrecalentamiento en ellas, como se ha propuesto para las reacciones en donde se emplea energía de microondas.

Análisis de resultados

El uso de energía infrarroja proporciona de manera eficiente la transferencia de calor, algo similar a la transferencia calorífica manifiesta en la energía de microondas,⁵⁹ esto es debido a que ambas fuentes de irradiación son ondas electromagnéticas y el comportamiento es similar en ambos casos, por lo que la energía infrarroja en la mezcla de reacción favorece la formación de los productos **133a-133o**.

La ruptura y formación de nuevos enlaces se puede explicar mediante el aumento en la excitación que experimentan éstos, es decir, se incrementa la vibración de los enlaces haciendo que el desplazamiento (estiramiento) de los núcleos atómicos provoquen la ruptura de los enlaces de la molécula con la consecuente disociación de los átomos y formación de nuevos enlaces de las moléculas generadas (Figura 19).⁹⁰ A lo anterior se debe sumar el efecto de rotación molecular, equivalente al que causan las microondas, generando fricción entre las moléculas y, por lo tanto, generando calor adicional.

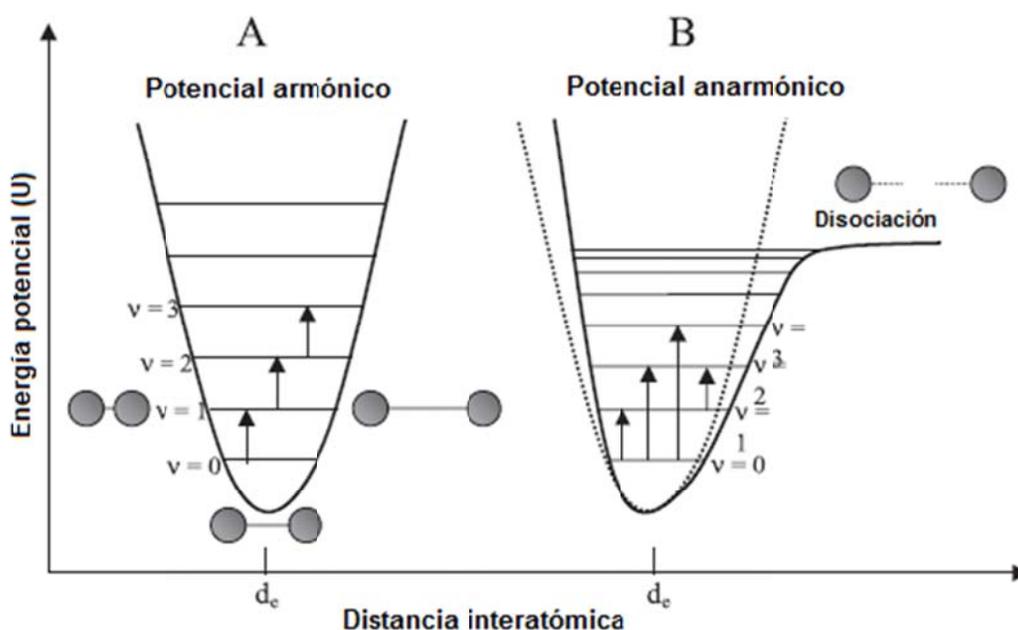


Figura 19. Representación esquemática de los modelos armónico (A) y anarmónico (B) para la energía potencial de una molécula diatómica. d_e =distancia de equilibrio (U=mínimo).

Análisis de resultados

Como se puede apreciar en la Figura 19, al aumentar la energía potencial se incrementa de igual manera la distancia interatómica, lo cual posteriormente generara ruptura de los enlaces en una molécula.

8.4. Estudio del mecanismo de reacción.

De acuerdo a lo expuesto en los antecedentes, los esfuerzos hechos para explicar el mecanismo por el cual procede la reacción de Willgerodt-Kindler no está completamente claro, los resultados obtenidos se dirigen principalmente a la formación del producto clásico de la reacción de Willgerodt-Kindler (**133a'**-**133o'**), pero no explican la obtención de las α -cetotioamidas **133a-133o**.

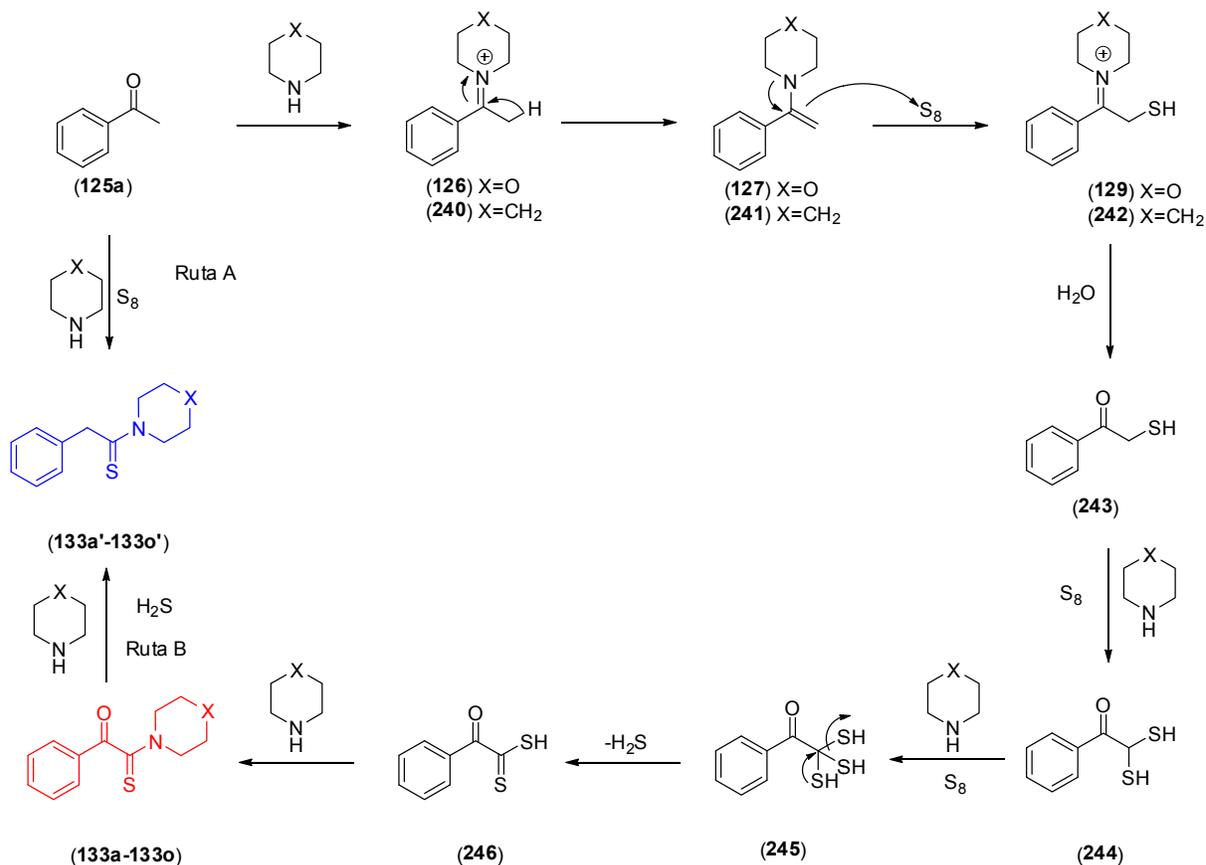
Como se mencionó anteriormente, otros trabajos en donde se obtienen α -cetotioamidas son los reportados por Dauben,^{46a} Harris,⁷⁷ Harrowven,⁷⁸ y Liu,⁷⁹ pero estas publicaciones no explican la propuesta mecanística de la reacción de Willgerodt-Kindler o modificaciones de la misma mediante evidencias experimentales claras que expliquen la formación de las α -cetotioamidas.

8.5. Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de α -cetotioamidas.

Con base a lo anterior, no hay una propuesta concreta que explique la obtención tanto del producto Willgerodt-Kindler como de las α -cetotioamidas. De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo y basados en los trabajos reportados previamente, se propone que el primer paso es la formación de la enamina del compuesto carbonílico, posteriormente se sugiere que esta enamina ataca al anillo de azufre elemental para formar el tiol **243**. Este proceso se repite dos veces más para generar el tritio que finalmente pierde una molécula de ácido sulfhídrico (detectado experimentalmente) para generar el ditioácido **246** que reacciona con la amina presente para generar las α -cetotioamidas (**133a-133o**) (Esquema 36). La formación del tiol **243** y el ditiol **244** previamente han sido reportados por Asinger^{72, 91} los cuales son generados a partir de

Análisis de resultados

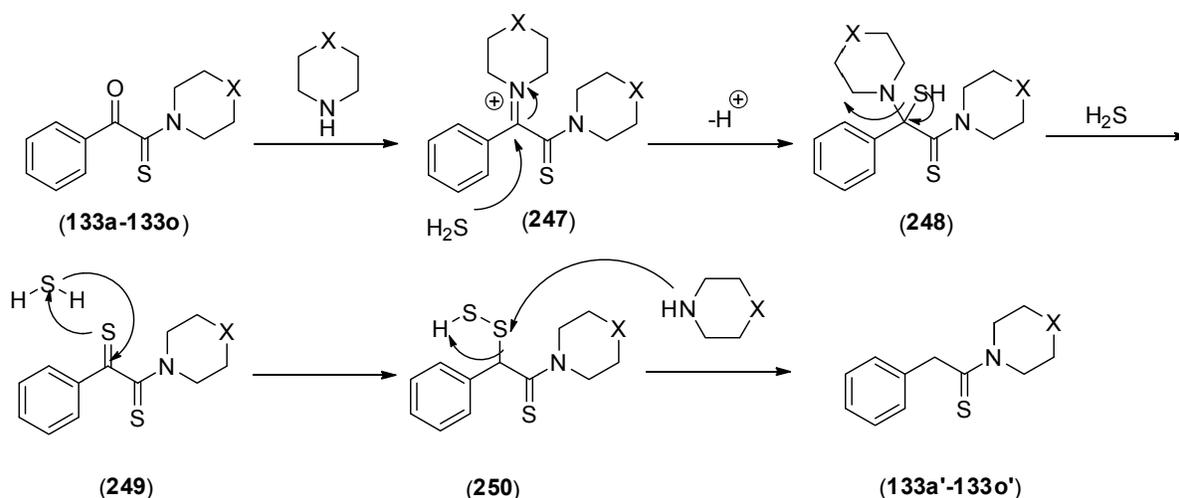
α -cetohalogenuros en presencia de azufre elemental y morfolina, mientras que la obtención del ditióácido ha sido estudiada desde la década de los 50's del siglo pasado e información al respecto la podemos encontrar en el trabajo publicado por Brown,⁹² igualmente, la formación de tioamidas mediante el empleo de ditióácidos como **246** ha sido reportada por este mismo autor⁹² y por Kolakowski.⁹³



Esquema 36. Propuesta de mecanismo de reacción para la obtención de α -cetotioamidas y tioamidas. Ruta A, consultar Darabi⁶³ y Carmack.⁵⁵ Ruta B, consultar Darabi.⁵⁷

De acuerdo a la literatura consultada la formación de la tioamida se propone que es generada mediante el mecanismo de reacción propuesto por Darabi,⁶³ ya que en sus trabajos se establece que al formarse la α -cetotioamida ésta puede sufrir una reacción de reducción del grupo carbonilo por medio del ácido sulfhídrico que se genera en la reacción y la amina presente en la mezcla de reacción (Esquema 37).

Análisis de resultados

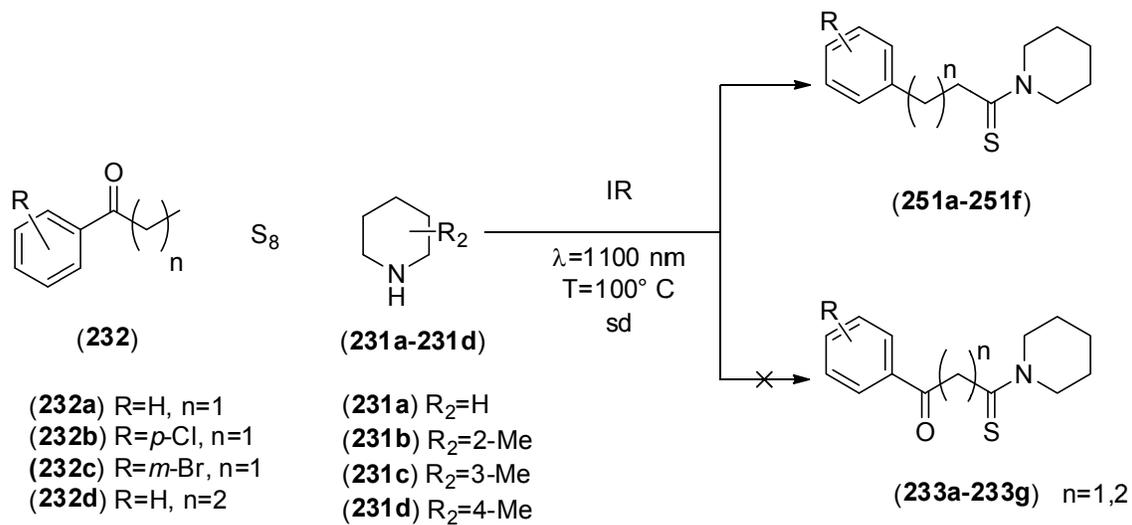


Esquema 37. Reducción del grupo carbonilo mediante la acción del ácido sulfhídrico y la amina presente en la mezcla de reacción.

8.6. Síntesis de α -cetotioamidas empleando etil(propil)cetonas, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo.

Con la intención de evaluar si la formación de α -cetotioamidas a partir de acetofenonas se podría extender para otras alquilfenilcetonas, se realizaron las correspondientes reacciones empleando etilfenilcetona y propilfenilcetona, intentando generar las β - y γ -cetotioamidas, respectivamente (Esquema 38).

Así, de acuerdo a la metodología empleada para la síntesis de **133a-133o** y al caracterizar los productos de reacción obtenidos, se encontró que éstos fueron los provenientes de la reacción de Willgerodt-Kindler (**251a-251g**, Tabla 5) y no las respectivas $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas esperadas (**233a-233g**, Esquema 38). Con estos resultados se decidió evaluar diferentes condiciones de reacción, tales como diferentes proporciones estequiométricas de los reactivos empleados (cetona:azufre:amina 1:2:3 y 1:5:7 que son las reportadas por Darabi⁶⁰), diferentes aminas y temperaturas de reacción.

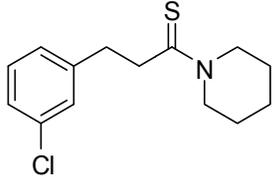
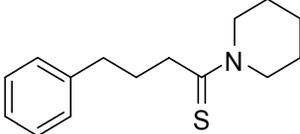


Esquema 38. Síntesis de $\beta(\gamma)$ cetotioamidas.

Asimismo, las reacciones se realizaron empleando una arcilla bentonítica de origen nacional como catalizador, soporte y/o medio de reacción la cual ha sido utilizada en trabajos previos por nuestro grupo de investigación y ha mostrado ser eficiente en procesos de síntesis al emplear fuentes alternas de energía. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron los mismos que se obtienen en la ausencia de ésta. De las aminas empleadas, con la 2-metilpiperidina no se presentó la formación de producto de reacción alguno.

Análisis de resultados

Tabla 5. Resultados en la síntesis de tioamidas empleando etil- y propilfenilcetonas, azufre elemental y piperidina y los regioisómeros metilados de esta con el uso de energía infrarroja como fuente de activación.

Entrada	Estructura	Tiempo (min)	Rendimiento (%) ^a	Conversión (%) ^b
251a		30	45	39
251b		60	50	71
251c		60	59	75
251d		60	26	21
251e		60	52	44
251f		60	22	21

^a Los rendimientos son del producto puro.

^b Determinado por cromatografía de gases.

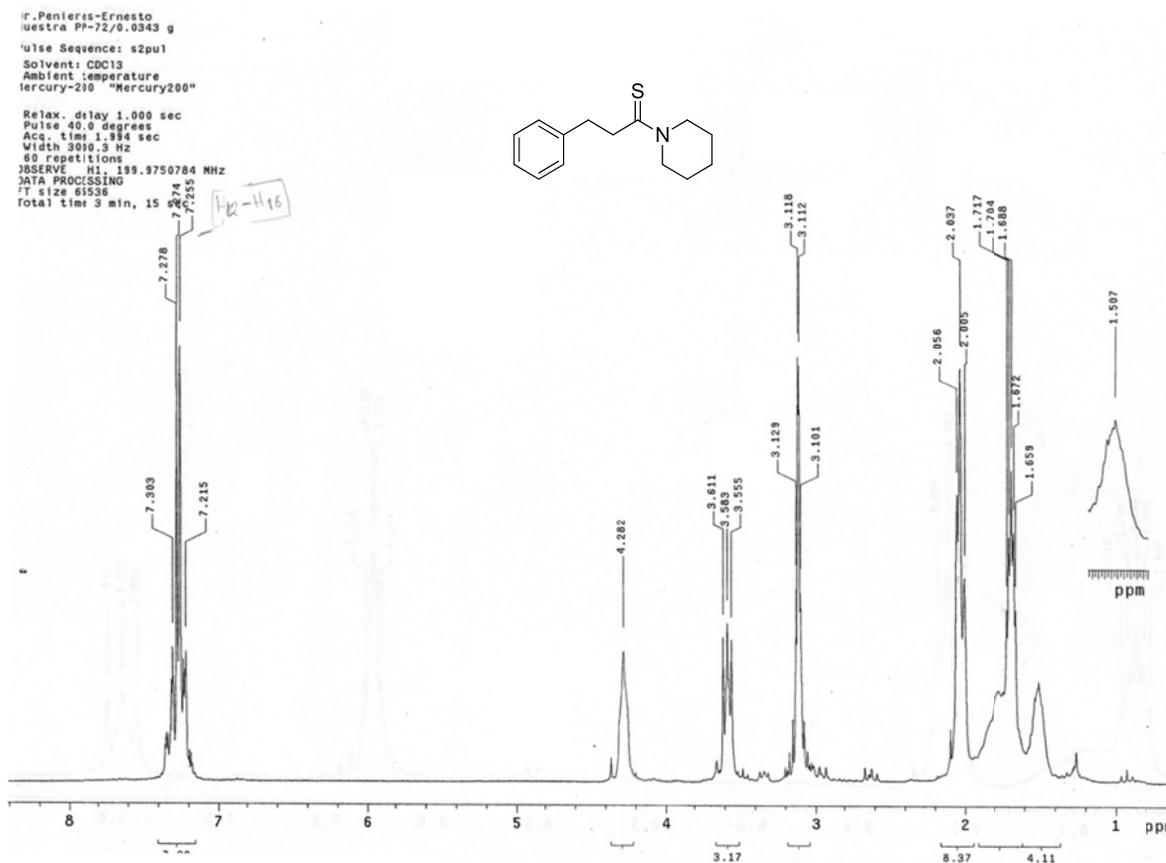
8.7. Caracterización estructural de las tioamidas provenientes de la reacción de Willgerodt-Kindler.

8.7.1. ¹H RMN de 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

La confirmación de la estructura de los compuestos anteriores se realizó por métodos espectroscópicos como a continuación se detalla para el compuesto **251a**.

Análisis de resultados

En el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H , a campo bajo se observa una señal múltiple entre 7.30 y 7.21 ppm la cual integra para cinco hidrógenos los cuales se atribuyen al anillo aromático de la molécula; en 4.48 y de 3.61 a 3.55 ppm se tienen señales múltiples atribuidas a los protones de la cadena alifática. Finalmente entre 3.12 y 3.10 ppm se tiene una señal doble y de 1.71 a 1.65 y 1.50 ppm se observan señales amplias debidas a los metilenos del anillo de la piperidina presente en la molécula sintetizada (Espectro 3).



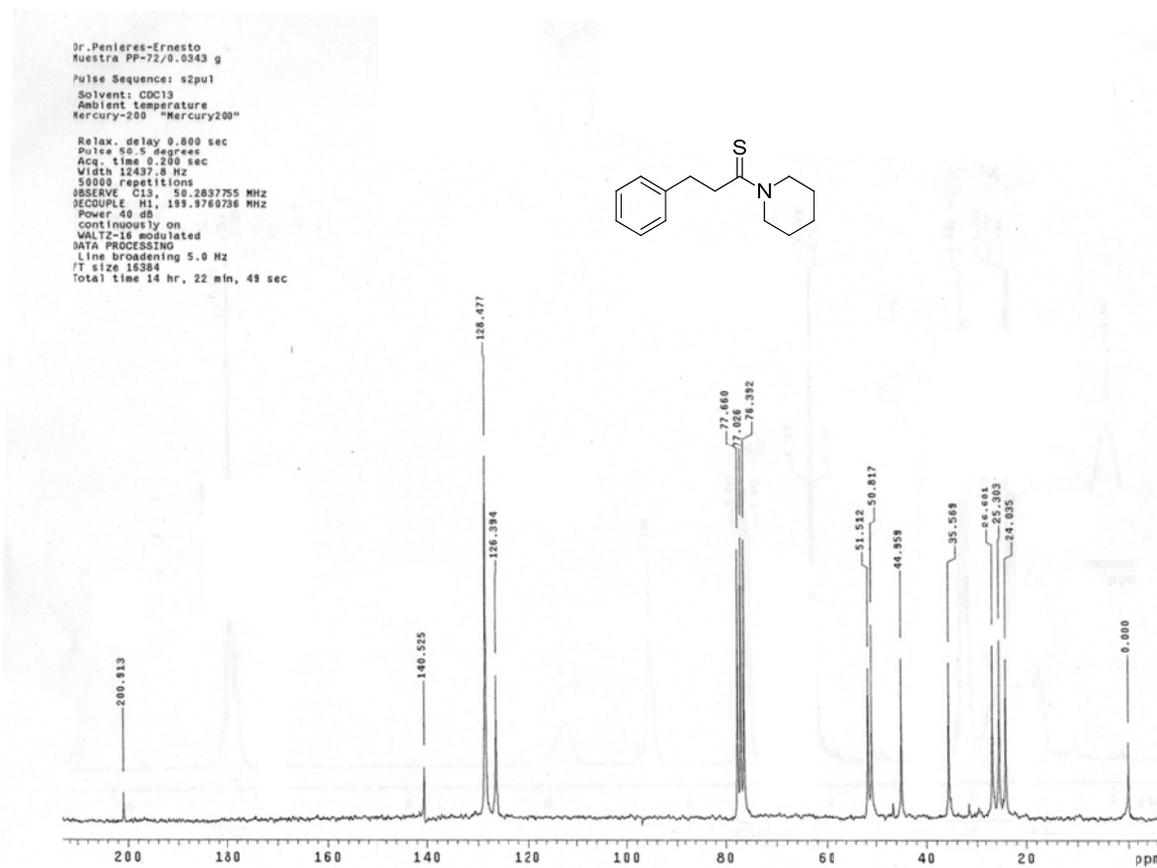
Espectro 3. Espectro de ^1H RMN para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona.

8.7.2. ^{13}C RMN de 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona.

En lo que respecta al espectro de RNM de ^{13}C , a continuación se realiza el análisis del espectro obtenido:

Análisis de resultados

A campo bajo en 200.9 ppm se observa una señal debida al grupo tiocarbonilo de la función tioamida presente en la molécula obtenida, en la región aromática se observan tres señales que se atribuyen a los átomos de carbono del grupo fenilo, y a campo alto en 51.5, 50.8, 44.9, 35.5, 26.8, 25.3, 24.0 ppm se observan las señales de los grupos metileno (Espectro 4).



Espectro 4. Espectro de ^{13}C RMN para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

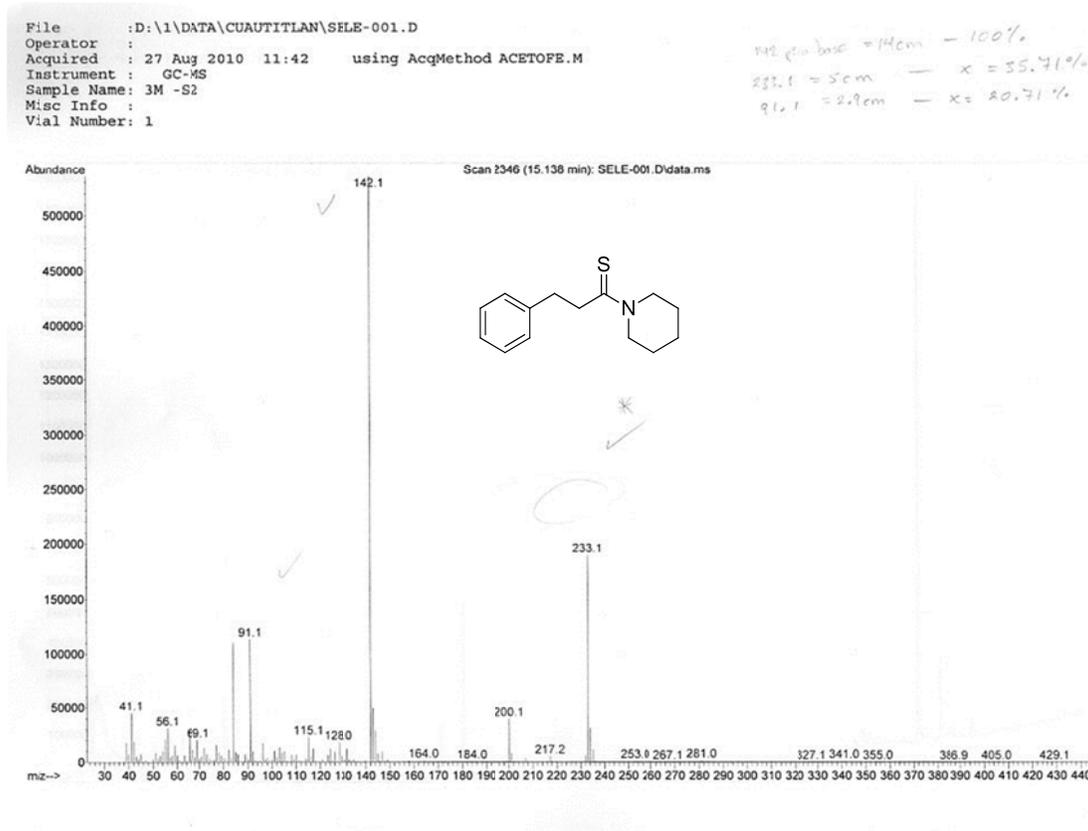
8.7.3. EM para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

El peso molecular de este compuesto se determinó por medio de espectrometría de masas de baja resolución y a continuación se muestra el análisis del espectro obtenido:

Se observa el ión molecular, el cual presenta una relación m/z de 233, que corresponde al peso molecular esperado, y abundancia relativa de 36%. El pico base tiene una relación

Análisis de resultados

m/z de 142, el cual se propone que corresponde a la pérdida del grupo bencilo de la molécula. Con una relación m/z de 91 y abundancia relativa de 21% se tiene un pico el cual se propone corresponde al ion tropilio (Espectro 5).

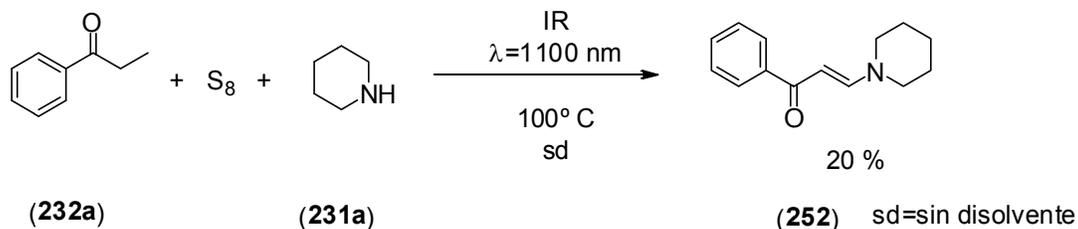


Espectro 5. Espectro de masas de baja resolución por impacto electrónico para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona, 70 eV.

8.8. Análisis de los resultados obtenidos al emplear etil(propil)fenilcetona, azufre elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía infrarroja.

Al introducir sustituyentes en el anillo aromático, o al incrementar el tamaño de la cadena alifática de las cetonas no fue posible sintetizar **233a-233g**, pero dentro de los resultados que se obtuvieron al hacer reaccionar propiofenona, azufre elemental y piperidina se obtuvo el siguiente compuesto, Esquema 39:

Análisis de resultados



Esquema 39: Producto obtenido en la reacción de propiofenona, azufre elemental y piperidina.

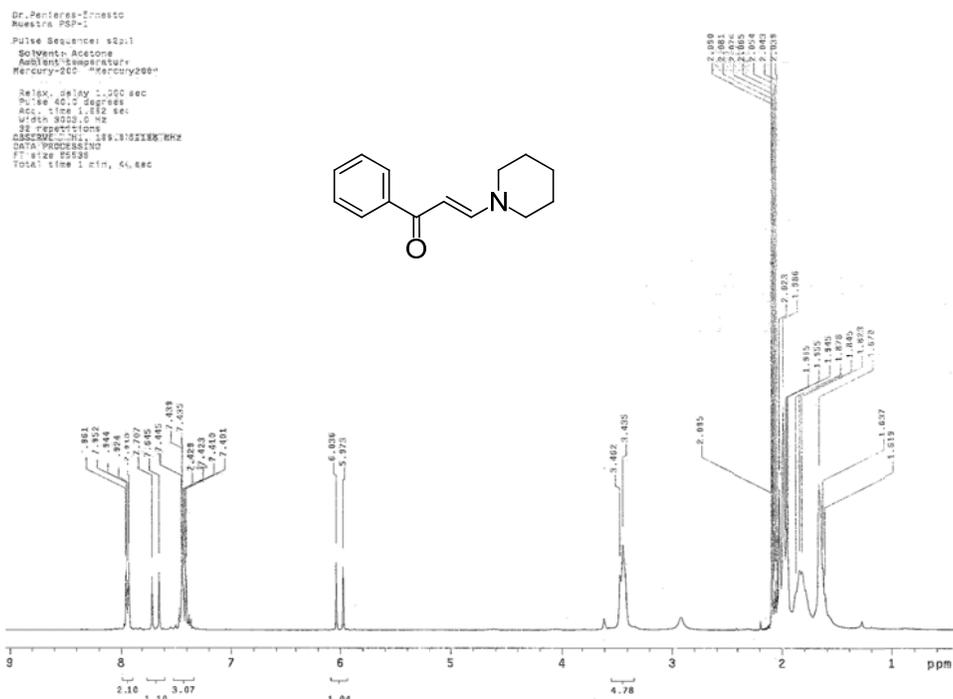
El compuesto **252** se obtuvo en la mezcla de reacción, fue aislado y caracterizado por resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (Espectros 6-8, Cromatograma 1).

8.9. Caracterización estructural de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

8.9.1. ^1H RMN de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

El espectro de ^1H RMN confirmó la estructura del compuesto anterior (Espectro 6). A campo bajo, entre 7.96 y 7.40, se observan las señales debidas a los hidrógenos aromáticos, mientras que en 7.70 y 7.64 ppm se observa una señal doble la cual esta acoplada a la señal que se observa entre 6.03 y 5.97 ppm, ambas con una $J = 12 \text{ Hz}$, las cuales corresponden a los protones vinílicos. Finalmente, entre 3.60 y 1.67 ppm se observan las señales atribuidas a los metilenos de la piperidina presente (Espectro 6).

Análisis de resultados

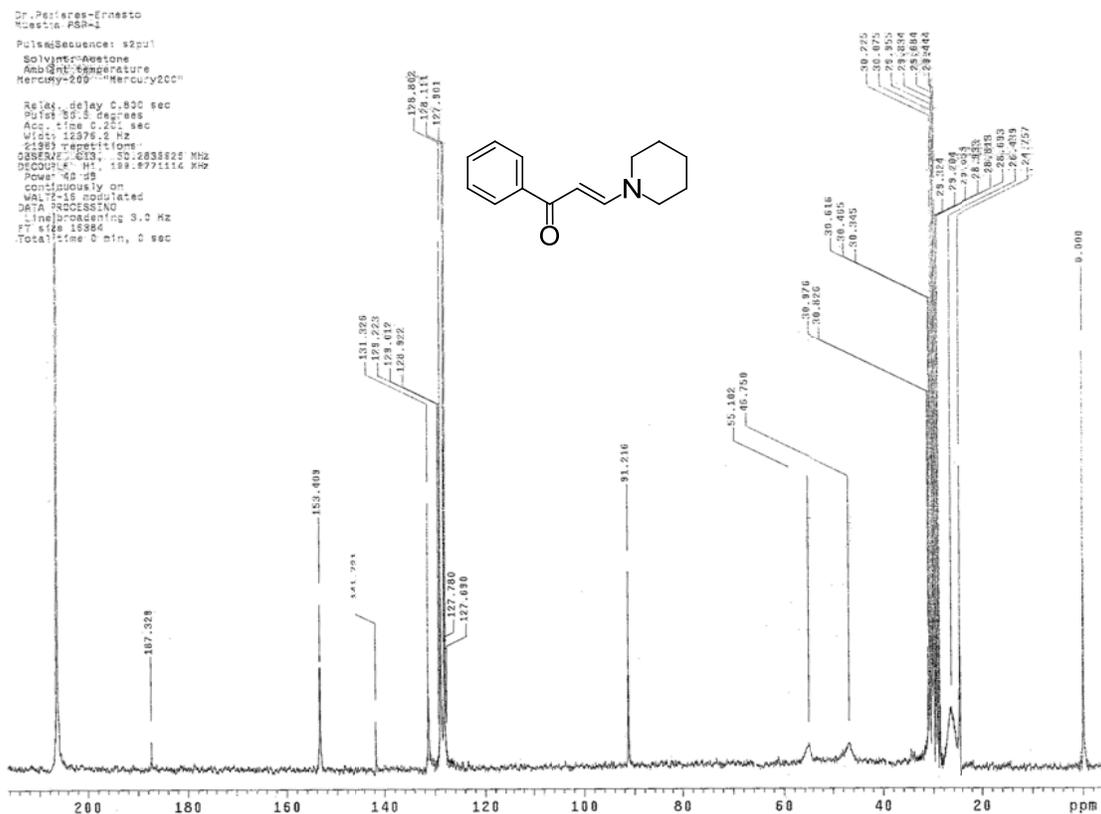


Espectro 6. ^1H RMN para 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

8.9.2. ^{13}C RMN de 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

En lo que respecta al espectro de ^{13}C RMN se tiene una señal en 187.3 ppm la cual corresponde al grupo carbonilo, en 153.4 y 91.2 ppm se tienen la señales de los átomos de carbono vinílicos, los carbonos aromáticos tienen un desplazamiento químico de 141.7, 131.3, 128.8 y 127.9 ppm; por último, en 55.1, 46.7 y 24.7 ppm se tienen las señales de los carbonos pertenecientes a la piperidina (Espectro 7).

Análisis de resultados



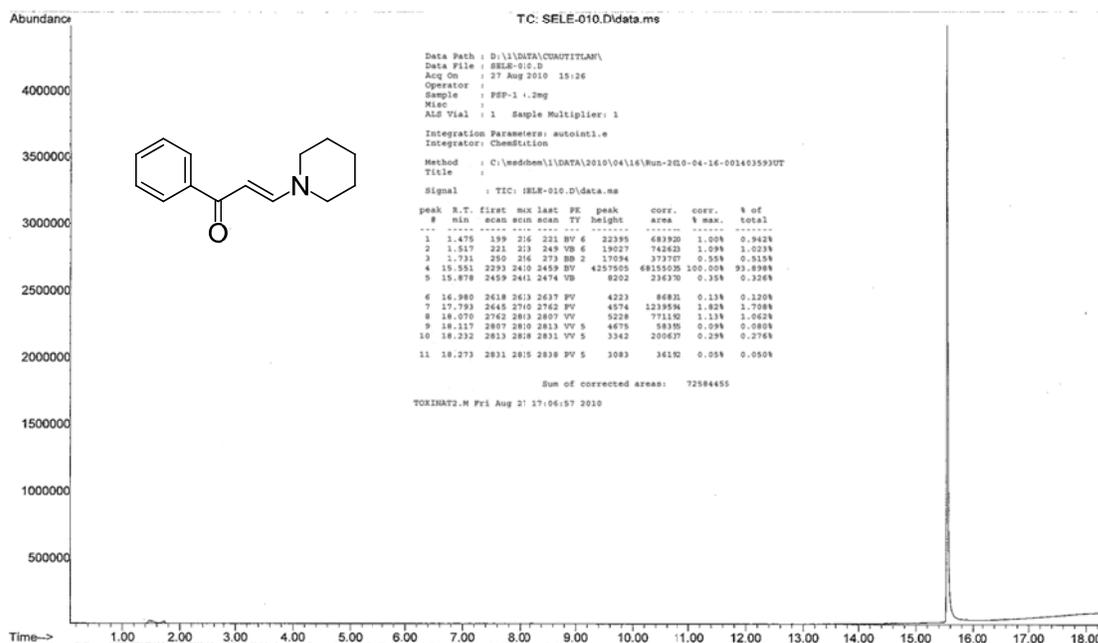
Espectro 7. ^{13}C RMN para 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

8.9.3. EM acoplada a CG para 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

Como se mencionó anteriormente, este compuesto se aisló de la mezcla de reacción y al analizarlo por cromatografía de gases se observó que presenta una pureza del 93%.

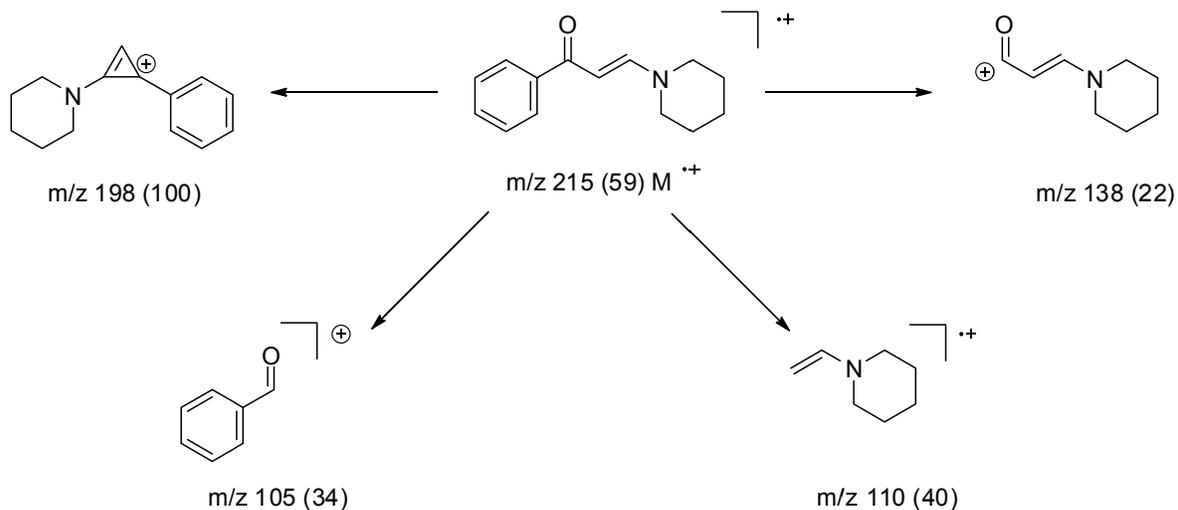
Análisis de resultados

File : D:\1\DATA\CAUTITLAN\SELE-10.D
 Operator :
 Acquired : 27 Aug 2010 15:26 using AcqMethod ACETOFE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name: PSP-1 4.2ng
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Cromatograma 1. Cromatograma obtenido para la 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-en-1-ona.

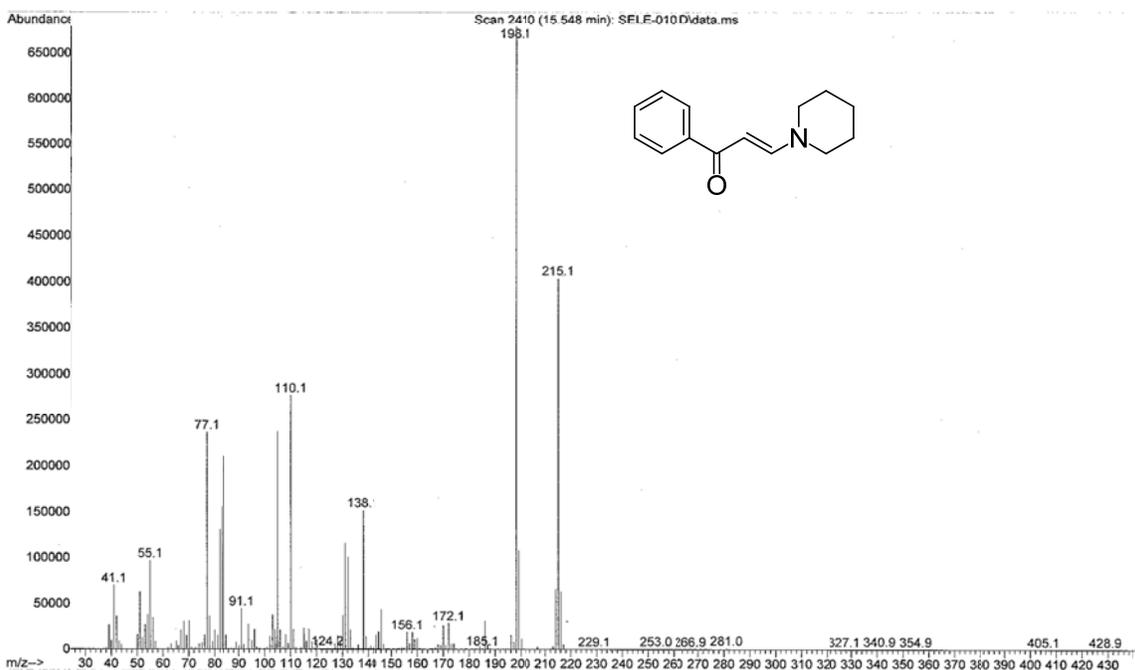
La caracterización de la estructura de este compuesto concuerda con el espectro de masas obtenido de acuerdo a la siguiente propuesta de fragmentación (Esquema 40).



Esquema 40: Propuesta de fragmentación para el 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona.

Análisis de resultados

File :D:\1\DATA\CUAUTITLAN\SELE-010.D
Operator :
Acquired : 27 Aug 2010 15:26 using AcqMethod ACETOPE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: PSP-1 4.2mg
Misc Info :
Vial Number: 1



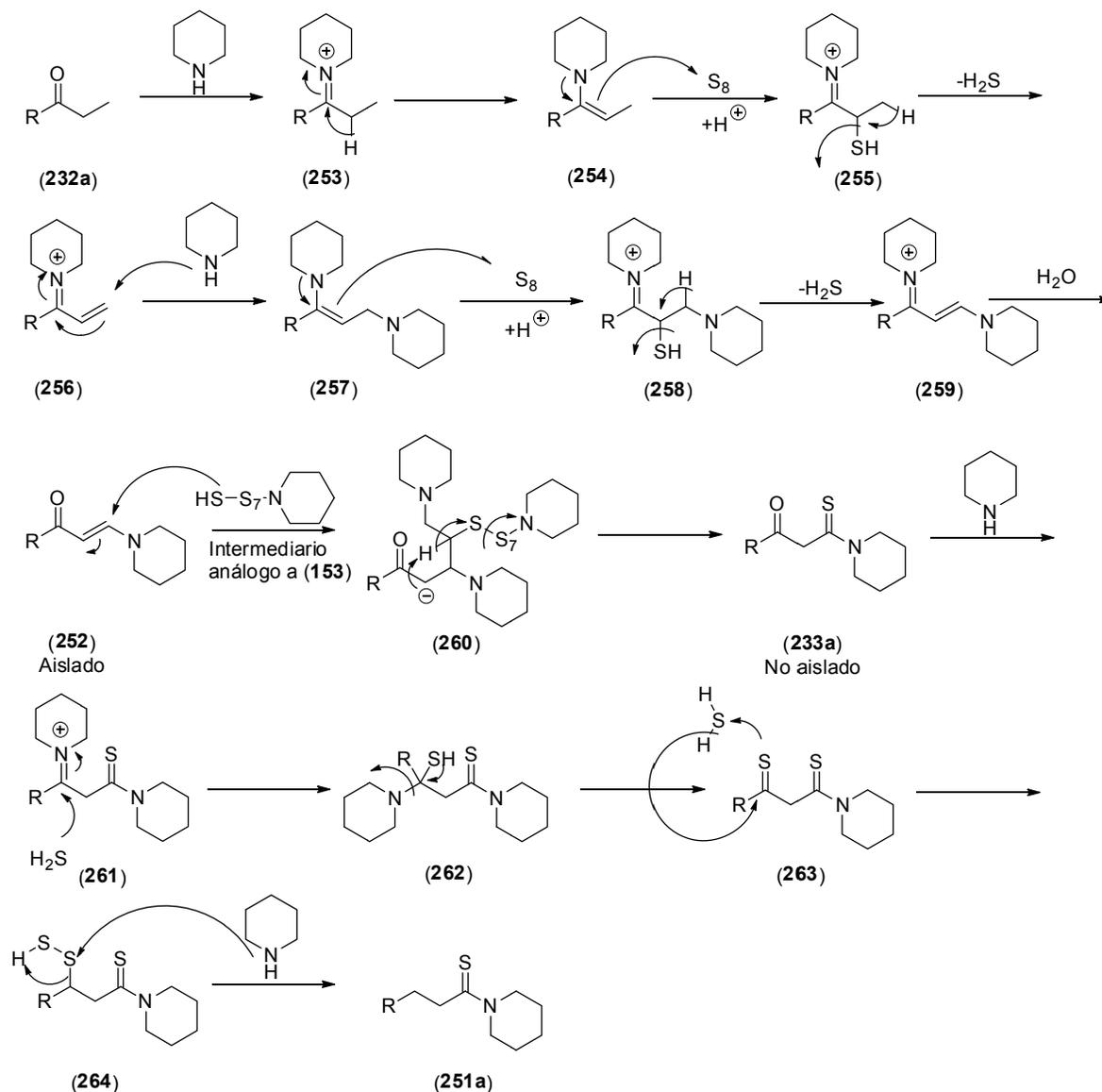
Espectro 8. Espectro de masas por impacto electrónico de la 1-fenil-3-(piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona obtenido a 70 eV.

Como se observa en la propuesta de fragmentación anterior (Esquema 40), los picos generados para este compuesto están de acuerdo con la estructura de **252**, el fragmento con relación m/z de 105 se obtiene en la mayoría de los espectros de masas obtenidos de los compuestos **133a-133o**, a partir de esto se propone que en la fragmentación de **252** este pico corresponda al anillo aromático de la molécula unido al carbonilo original de la cetona empleada como materia prima, por otro lado, el fragmento con m/z de 138 proviene de la pérdida del anillo aromático lo cual correlaciona adecuadamente la propuesta de fragmentación que se propone en el Esquema 40.

Análisis de resultados

8.10. Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de las tioamidas obtenidas al emplear etil(propil)fenilcetonas.

Para la síntesis de los compuestos mostrados en el esquema 38 y tabla 5, el mecanismo de reacción que se propone es el siguiente, (Esquema 41).



Esquema 41. Propuesta del mecanismo de reacción para la síntesis de tioamidas empleando etil(propil)fenilcetonas.

Análisis de resultados

De acuerdo a los trabajos reportados por Asinger,⁹¹ el tior **255** es generado por la presencia del azufre y la amina presente en la mezcla de reacción, posteriormente, se pierde ácido sulfhídrico de **255** para generar el compuesto α , β insaturado **256**, este proceso se repite para generar **259** seguido de la hidrólisis de este por medio de agua para generar **252**, el cual fue aislado y caracterizado por espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C como se mencionó anteriormente, **252** de acuerdo a Carmack y Darabi genera la tioamida mediante el ataque de **153** al doble enlace presente en **252** para formar **233** siendo que este último no fue posible aislarlo de la mezcla de reacción, por último, se lleva a cabo una reducción del grupo carbonilo mediante la presencia del ácido sulfhídrico que se genera *in situ* como fue propuesto por Darabi.⁶³

Esta reducción del grupo carbonilo es clave para que se lleve a cabo la formación de las tioamidas provenientes de la reacción de Willgerodt-Kindler (**251a-251g**) y no de las $\beta(\gamma)$ -cetotioamidas (**233a-233g**) que presentan el grupo carbonilo original en su estructura. Al emplear acetofenonas, azufre elemental y aminas cíclicas para generar las α -cetotioamidas (**133a-133o**), en el medio de reacción hay amina presente, y esto haría posible que se lleve a cabo la reacción para formar la imina (**247**, Esquema 37), la cual no podría ser estabilizada mediante el equilibrio imina-enamina debido a que el carbono adyacente presenta el grupo tiocarbonilo haciendo que la formación de la enamina no se vea favorecida, por otro lado, esta situación no ocurre al formarse la β -cetotioamida (**233a**), como se puede observar en el Esquema 41. Si la β -cetotioamida (**233a**) reacciona con la amina cíclica presente en el medio de reacción puede llegar a formar la enamina la cual a diferencia de cuando son empleadas acetofenonas sí puede estabilizarse mediante un equilibrio imina-enamina, de ahí que se vea favorecida la formación del producto clásico de Willgerodt-Kindler y no la β -cetotioamida (**233a**).

8.11. Síntesis de α -cetoselenoamidas empleando acetofenonas, selenio elemental y aminas cíclicas mediante el uso de energía de infrarrojo.

Al realizar la síntesis de α -cetoselenoamidas se emplearon las mismas condiciones de reacción que las empleadas en la síntesis de las α -cetotioamidas, es decir, una relación

Análisis de resultados

estequiométrica 1:1:1 de acetofenona:selenio:amina y una temperatura de 100° C. Los primeros intentos al realizar esta síntesis mostraron la formación de productos de reacción (Tabla 6) pero principalmente se detectaba materia prima sin reaccionar; así, para incrementar los rendimientos de reacción se modificaron las condiciones de reacción, en primer lugar se probaron diferentes cantidades estequiométricas de los reactivos, siendo 1:3:5 y 1:5:7 (acetofenona:selenio:amina) pero los resultados obtenidos no fueron del todo satisfactorios, ya que los rendimientos no fueron incrementados y las mezclas de reacción se volvían más complejas para su purificación. Por otro lado, se incrementó la temperatura de reacción, siendo las temperaturas de trabajo, 120° C, 140° C y 160° C, temperaturas mayores generaban exceso de presión en los tubos de reacción, lo cual volvía esta metodología más riesgosa. En cuestión de rendimiento, éste no se mejoró, de igual forma, se incrementaron los tiempos de reacción hasta un tiempo total de 12 horas y no hubo cambio significativo en la mezcla de reacción y al igual que en los demás casos se observó materia prima sin reaccionar. Cabe mencionar que al emplear la 2-metilpiperidina, selenio elemental y acetofenona como reactivos e irradiando la mezcla de reacción con energía infrarroja no fue posible obtener la correspondiente α -cetosenoamida (**234b**).

Tabla 6. Resultados obtenidos en la síntesis de α -cetosenoamidas.

Entrada	Estructura	Tiempo (min)	Rendimiento (%) ^a
234a		120	18
234c		120	20
234d		120	18

^aLos rendimientos son del producto aislado.

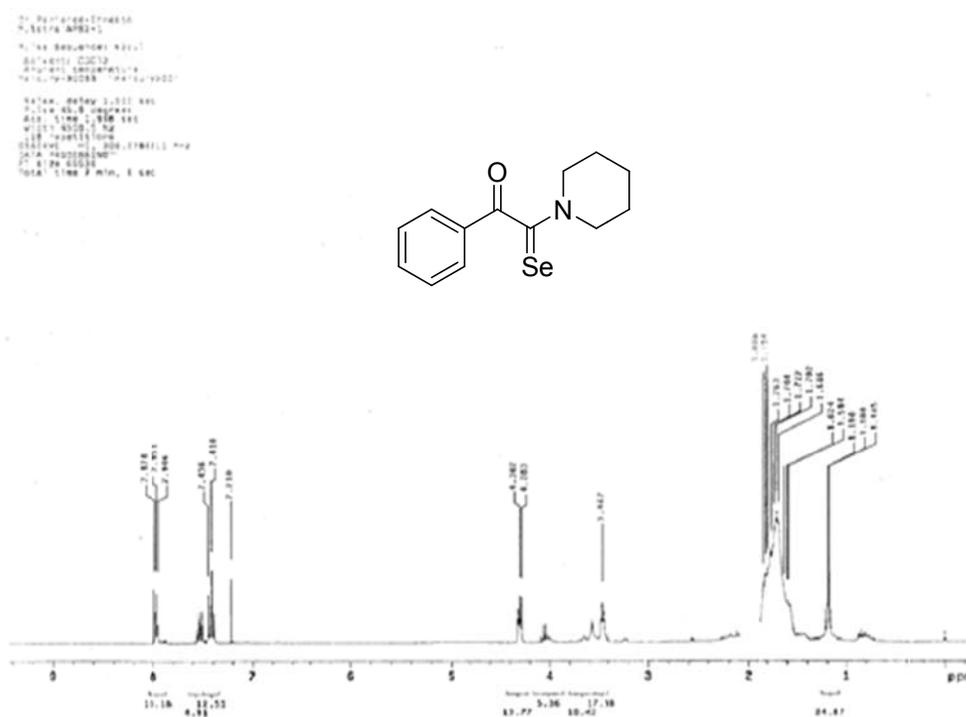
Análisis de resultados

Estas reacciones también se realizaron a temperatura ambiente, la reacción se monitoreó por *ccf* y no se detectó la formación de productos de reacción después de 72 horas.

8.12. Caracterización estructural de las α -cetoseleoamidas.

8.12.1. ^1H RMN de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.

En el espectro de ^1H RMN (Espectro 9) para este producto se observan las siguientes señales:



Espectro 9. ^1H RMN de **234a** (300 MHz, CDCl_3).

A campo bajo en la zona atribuida a los hidrógenos enlazados a un anillo aromático se localiza una señal doble en 7.97 a 7.94 ppm que integra para dos protones, en esta misma

Análisis de resultados

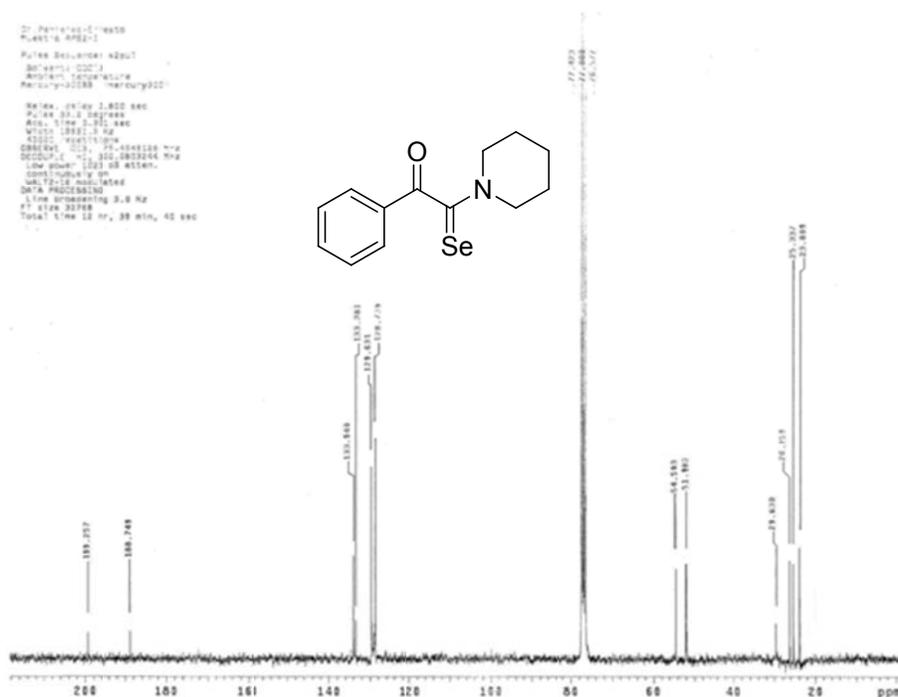
zona se observa una señal múltiple en 7.50 ppm que integra para un hidrógeno; asimismo, se observa otra señal múltiple en la región de 7.43 a 7.41 ppm que integra para dos hidrógenos.

A campo alto, se observa una señal triple en 4.30-4.28 ppm, que integra para cuatro hidrógenos, otra señal múltiple entre 3.48 y 3.45 ppm que integra para cuatro hidrógenos, y en la región comprendida entre 1.62 y 1.59 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos; estas señales corresponden a los protones de la piperidina.

Cabe mencionar que en el espectro 9, se observa una señal amplia, la cual integraría para más de dos hidrógenos, esta señal se debe a contaminación en el disolvente empleado para la purificación de este compuesto.

8.12.2. ^{13}C RMN de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetana.

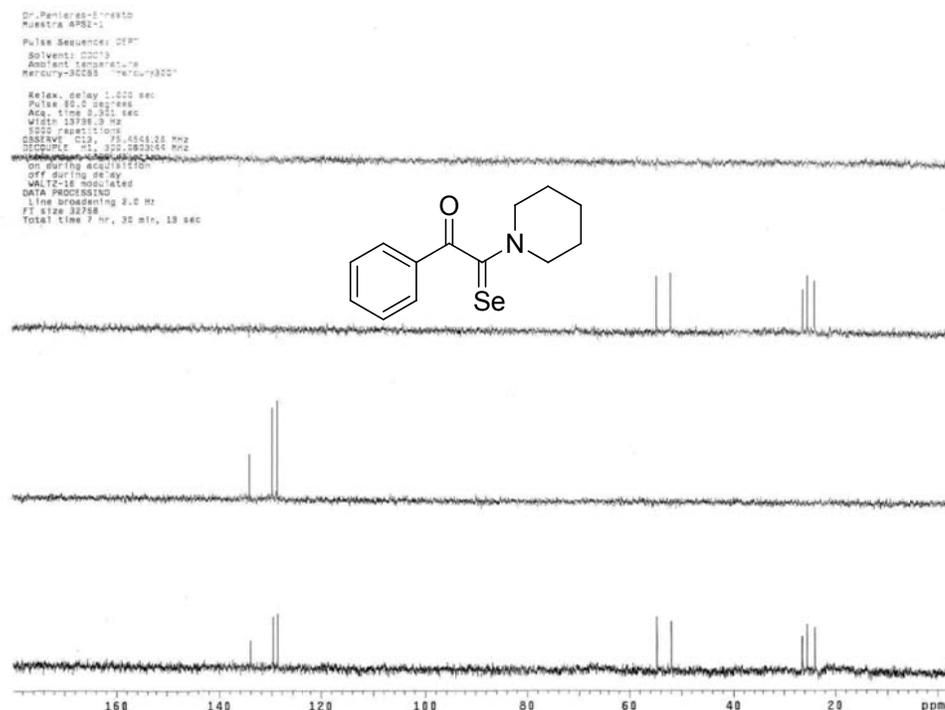
En el espectro de ^{13}C RMN (Espectro 10) del producto **234a**, se observan las siguientes señales:



Espectro 10. ^{13}C RMN de **234a** (300 MHz, CDCl_3).

Análisis de resultados

Desplazado hacia campos bajos se observan dos señales en 199.2 y 188.7 ppm que corresponden a los átomos de carbono al selenocarbonilo y el carbonilo, respectivamente. En la región aromática en 133.9, 133.3, 129.6 y 128.7 ppm se observan las señales asignadas a los átomos de carbono del anillo aromático de la molécula. Las señales atribuidas a los átomos del anillo de la piperidina aparecen desplazados hacia campos altos, observándose en 54.5, 51.9, 26.2, 25.3 y 23.8 ppm. La asignación de las señales se logró establecer mediante un espectro DEPT (Espectro 11).



Espectro 11. DEPT de **234a** (300 MHz, CDCl₃).

8.12.3. EM de baja resolución de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.

En el Espectro 12 en m/z 281 se observa la presencia de un pico que se asigna al ión molecular con una abundancia relativa de 30%, el cual corresponde a la masa molecular del producto 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona, con una fórmula de C₁₃H₁₅NOSe.

Análisis de resultados

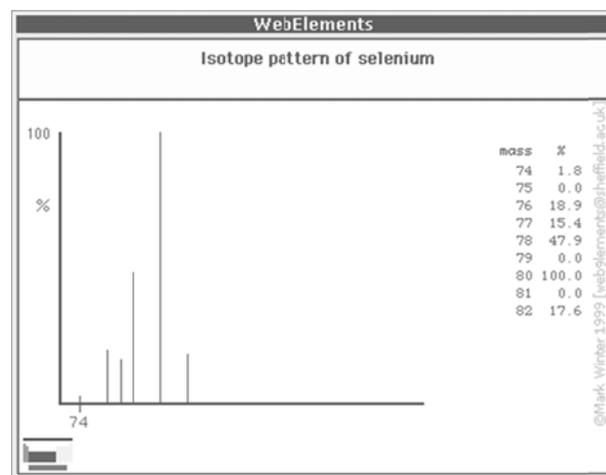
Además, se localiza el pico base correspondiente a una m/z de 84, que se propone sea para el fragmento $C_5H_{10}N^+$.

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

En los fragmentos en donde se encuentra presente el selenio, se puede corroborar la presencia del mismo por medio de la contribución isotópica de este elemento⁹⁵ el cual presenta de manera natural seis isótopos los cuales se presentan en la Tabla 7 junto con su abundancia relativa, en el espectro de masas obtenido para **234a** se aprecia el ión molecular en m/z 281 correspondiente al isótopo de Se^{80} y en m/z 279 con una abundancia relativa del 45% aproximadamente en relación al ión molecular de **234a** se observa otra señal debida al isótopo Se^{78} , también se observa en el espectro la contribución isotópica del isótopo Se^{76} ya que se presenta una señal en m/z 277 con una abundancia relativa del 20 % con respecto a la intensidad del ión molecular, lo anterior es característico de compuestos que presentan selenio en su estructura como se puede observar en la Tabla 7.

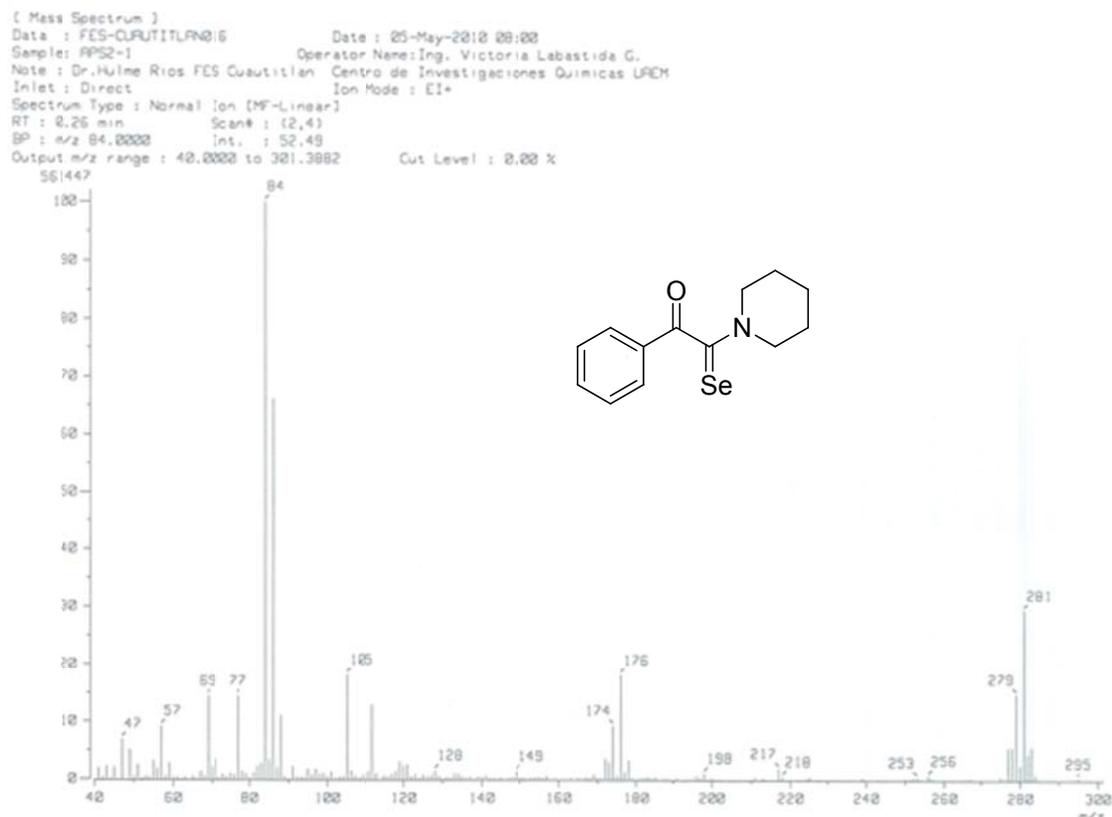
Tabla 7. Isótopos de Selenio

Isótopo	Masa atómica (m_a/u)	Abundancia Natural (átomo %)
^{74}Se	73.9224746	0.89
^{76}Se	75.9192120	9.37
^{77}Se	76.9199125	7.63
^{78}Se	77.9173076	23.77
^{80}Se	79.9165196	49.61
^{82}Se	81.9166978	8.73



Análisis de resultados

Otra prueba de la presencia de selenio se puede corroborar en el fragmento con m/z 176, como se puede observar en el espectro 12, también presenta el mismo patrón de fragmentación que en el caso del ión molecular. En el análisis de los compuestos **234c-234d** se observa este patrón en el ión molecular y en los fragmentos que contienen selenio con la que se establece la presencia de este átomo en los compuestos obtenidos.



Espectro 12. Espectro de masas de baja resolución de **234a**.

8.12.4. Espectrometría de masas de alta resolución del producto de 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona.

En el análisis de espectroscopia de masas de alta resolución, se observó un valor de 281.0318 m/z , siendo la masa calculada del compuesto de m/z 281.0319, la cual corresponde a una composición de $C_{13}H_{15}NOSe$.

Análisis de resultados

8.13. Análisis de los resultados obtenidos al emplear selenio elemental en la síntesis de α -cetoseleñoamidas.

En los equipos de espectrofotometría de infrarrojo, una ventana se usa para separar ambientes de presiones o temperaturas diferentes, permitiendo que pase energía a una longitud de onda electromagnética específica entre los dos ambientes.

Una ventana infrarroja (también conocida como una ventana de visualización, panel de visión, puerto o parrilla) es un término genérico usado para describir un punto de inspección diseñado para permitir que la radiación infrarroja pueda transmitir al ambiente exterior. En términos simples, una ventana infrarroja (IR) es un punto de colección de información para una cámara térmica.

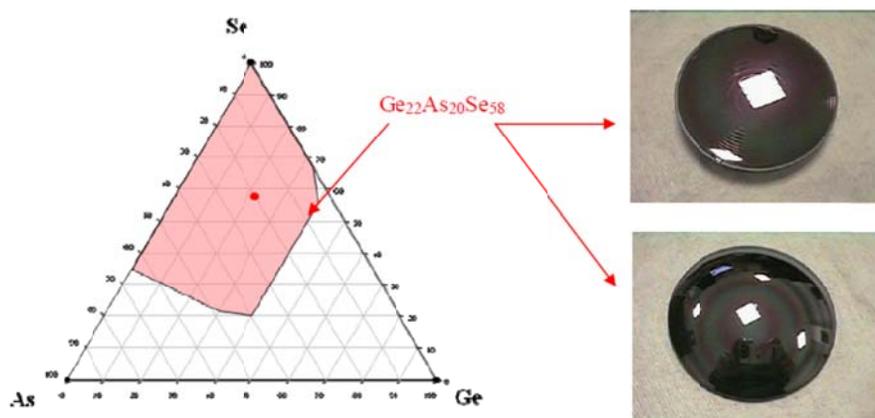


Figura 20. Cristales que contienen selenio empleados como ventadas en equipos infrarrojos.

El selenio es empleado ampliamente como ventana en los equipos de espectroscopia de infrarrojo, estas ventanas se obtienen al fundir el selenio y al enfriarse éste, se forma un compuesto vidrioso el cual es utilizado en estos equipos (Figura 20).⁹⁶

El selenio se utiliza además porque es un material invisible a la irradiación infrarroja, debido a esta propiedad que presenta el selenio, al realizar la síntesis de α -cetoseleñoamidas, los bajos rendimientos de reacción obtenidos y los prolongados tiempos de reacción pueden ser explicados por las características que presenta el selenio al interactuar con la energía infrarroja, es decir, al ser un material transparente a este tipo de radiación, químicamente inerte y resistente a altas temperaturas,³⁰ el empleo de energía infrarroja no provocará que se lleve a cabo una mayor excitación en la vibración

Análisis de resultados

de los enlaces de las moléculas de selenio, de lo anterior se desprende que al no existir un aumento en las vibraciones de estas moléculas, no se llevará a cabo la ruptura de los enlaces en las moléculas de selenio y por lo tanto no se generaron las α -cetoselenoamidas (**234a-234d**) con mayores rendimientos y menores tiempos de reacción como lo fue en la síntesis de las α -cetotioamidas (**133a-133o**).

De acuerdo a lo mostrado a lo largo de este capítulo, se puede establecer que la metodología empleada en este trabajo para la síntesis de α -cetotioamidas (**133a-133o**) puede ser considerada como una herramienta importante en síntesis orgánica, ya que estos compuestos, que se obtienen como subproductos de reacción por otras metodologías, mediante este nuevo método de síntesis fue posible en la mayoría de los casos aquí reportados, obtenerlos con mejores rendimientos en comparación con otros métodos de síntesis existentes.

Por otro lado, cabe mencionar que esta metodología no resultó ser adecuada para la obtención de α -cetoselenoamidas con buenos rendimientos, sin embargo, la importancia de esta nueva forma sintética estriba en que las reacciones son en un solo paso, no se requiere disolvente ni catalizador para realizar la síntesis, además de que se evita el uso de temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados y hasta donde tenemos conocimiento no hay reportes que presenten la obtención de este tipo de compuestos.

En lo que respecta al mecanismo de reacción en la síntesis de α -cetoselenoamidas se propone que sigue una ruta mecanística similar a la presentada para la obtención de α -cetotioamidas.

9. Conclusiones

Conclusiones

9. Conclusiones.

Se ha creado una nueva metodología para la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas, con lo anterior se cumple lo planteado en la hipótesis presentada.

Se logró de forma selectiva la formación de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas ya que en la mayoría de los casos éstas son obtenidas preferentemente sobre el producto clásico de Willgerodt-Kindler.

Los rendimientos de reacción están relacionados directamente con el tipo de sustituyente presente en la acetofenona empleada, al utilizar acetofenonas con sustituyentes electroattractores los rendimientos obtenidos son mayores que en el caso de acetofenonas con sustituyentes electrodonadores.

El empleo de energía infrarroja como fuente de activación en química orgánica es una herramienta valiosa para la síntesis de α -cetotioamidas, ya que fue posible sintetizar 15 α -cetotioamidas con rendimientos que van desde el 18% hasta el 64%, así mismo, fue posible realizar la síntesis de tres α -cetoselenoamidas con rendimientos bajos.

Los resultados presentados establecen un antecedente más de que el empleo de energía infrarroja es de gran utilidad en el campo de síntesis orgánica, ya que el uso de esta fuente de energía permite obtener compuestos que con el empleo de otros medios de activación no ha sido posible sintetizarlos o los rendimientos son menores a los obtenidos en este trabajo.

La propagación de la energía infrarroja en las mezclas de reacción es la responsable directa de la formación de las α -cetotioamidas como producto principal y no solo el calor térmico que proviene de la lámpara de infrarrojo empleada en este trabajo.

La obtención de los productos de reacción se consiguió empleando una metodología amigable al medio ambiente, esto es debido a que se emplearon algunos principios de la química verde como lo son, el diseño de una nueva ruta de síntesis menos peligrosa para la obtención de las α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas ya que no fue necesario emplear atmósferas inertes y/o el uso de presiones diferentes a la atmosférica, se evitó el uso de agentes derivatizantes, de catalizadores y de disolventes en las mezclas de reacción, se disminuyó el gasto energético con el empleo de una fuente alterna de energía (infrarrojo) lo cual se ve reflejado en que no fueron empleados largos periodos de

Conclusiones

reacción y temperaturas elevadas, adicionalmente, se monitoreo en tiempo real el avance de las reacciones, siendo estos puntos principalmente los que contribuyen a que la metodología presentada en este trabajo tenga un buen acercamiento “verde” para la síntesis de α -cetotioamidas y α -cetoselenoamidas.

10. Referencias bibliográficas

Referencias bibliográficas

10. Referencias bibliográficas.

1. Metzner, P. *Top. in Curr. Chem.* **1999**, *204*, 127-181.
2. a) Banala, S.; Sussmuth, R. D. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 1335-1337. b) Smith, S. M.; Eng, R. H. K.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *27*, (5), 688-691. c) Tomc, J. F.; Valera, L.; Minassian, B.; Bonner, D.; Gradelski, E. *J. Antimicrob. Chemother.* **2001**, *48*, 735-748. d) Krause, K. M.; Renelli, M.; Difuntorum, S.; Wu, T. X.; Debabov, D. V.; Benton, B. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, (7), 2647-2652.
3. Sherman, D. B.; Spatola, A. F.; Wire, W. S.; Burks, T. F.; Nguyen, T. M. D.; Schiller, P. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *162*, 1126-1132.
4. Freerksen, E. US Patent. **1977**, 4005207.
5. Wang, F.; Langley, R.; Gulten, G.; Dover, L. G.; Besra, G. S.; Jacobs, W. R.; Sacchettini, J. C. *J. Exp. Med.* **2007**, *204*, 1,73-78.
6. Meltzer, R. I.; Lewis, A. D.; King, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4062-4066.
7. Bostrom, J.; Olsson, R. I.; Tholander, J.; Greasley, P. J.; Ryberg, E.; Nordberg, H.; Hjorth, S.; Cheng, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 479-482.
8. Wei, Q. L.; Zhang, L. Z.; Gao, J.; Li, W. H.; Xu, L. Z.; Yu, Z. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7146-7153.
9. Dodge, A. G.; Richman, J. E.; Johnson, G.; Wackett, L. P. *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 7468-7476.
10. Dean, A. W.; Porter, R. A. US Patent Application. **2008**, 0221185 A1.
11. Darabi, H. R.; Mohandessi, S.; Aghapoor, K.; Mohsenzadeh, F.; Karouei, M. H.; Tahoori, F.; Herges, R. *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 413-418.
12. Gala, D.; Jenkins, S. J.; Kugelman, M. *Org. Proc. Res. Develop.* **1997**, *1*, 163-164.
13. Stiller, E. T.; Diassi, P. A.; Gerschutz, D.; Meikle, D.; Moetz, J.; Principe, P. A.; Levine, S. D. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1029-1032.
14. Searle, R. J. G.; Boyce, C. B. C.; Bay, H. US Patent. **1978**, 4096275.
15. Kuliyeu, A. B.; Akhadov, N. O.; Abdullayeva, M. I. *Petrol. Chem. U. S. S. R.* **1987**, *27*, 66-71. *Neftekhimiya* **27**. **1987**, *2*, 258-261.
16. Dixon, S.; Whitby, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8147-8150.
17. Asinger, F.; Thiel, M.; Kalzendorf, I. *Lieb. Ann. Chem.* **1957**, *610*, 25-32.
18. Koketsu, M.; Ishihara, H. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 15-29.
19. Asinger, F.; Schafer, W.; Baumgarte, G.; Muting, P. F. *Lieb. Ann. Chem.* **1963**, *661*, 95-110.
20. Fathalla, W. M.; Pazdera, P. *Molecules* **2002**, *7*, 96-103.

Referencias bibliográficas

21. Murai, T.; Kato, S. Seleccionados. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *208*, 177-199.
22. Klayman, D. L.; Scovill, J. P. US Patent. **1987**, 4665173.
23. Brooker, L. G. S.; Sprague, R. H. US Patent. **1943**, 2332433.
24. Murai, T. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *251*, 247-272.
25. Valdez-Rojas, J. E. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2004).
26. <http://www.astrofisicayfisica.com/2012/06/que-es-el-espectro-electromagnetico.html>,
[20 /08/2012](http://www.astrofisicayfisica.com/2012/08/20/08/2012).
27. Smith, R. A.; Jones, F. E.; Chasmar, R. P. "The detection and measurement of infrared radiation". Oxford at the Clarendon Press, London, **1958**.
28. Burns, D. A.; Ciurczak, E. W. "Handbook of Near-Infrared analysis". Third Edition, Boca Raton, FL. CRC Press. **2008**.
29. National Aeronautics and Space Administration, Science Mission Directorate. (2010). *Infrared Waves*. 12/05/2012, Mission: Science http://missionscience.nasa.gov/ems/07_infraredwaves.html. Science Mission Directorate. "Infrared Waves" Mission:Science. 2010.
30. Conn, G. K.; Avery, D. G. "Infrared methods. Principles and applications". Academic Press. New York, **1960**.
31. Aguilar-Dominguez, C. E. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2011).
32. Nolasco-Fidencio. J. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. (2011).
33. Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J. O.; Delgado, F. *Educ. Quim.*, **2009**, *20*, 4, 421-425.
34. Camarena, R.; Cano, A. C.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Álvarez, C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6857-6858.
35. Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2001**, *45*, 206-207.
36. (a) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda, R.; García, J. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 753-759. (b) Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4649-4663. (c) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1295-1301.

Referencias bibliográficas

37. Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Toledano, C. *Green Chem.* **2003**, *5*, 337-339.
38. Noguez, M. O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J. O.; Arroyo, G. A.; Pérez, F. J.; Suárez, M.; Miranda, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, 2641-2649.
39. Penieres, G.; Aceves, J. M.; Flores, A.; Mendoza, G.; García, O.; Álvarez, C. *Heterocycl. Commun.*, **1997**, *3*, 507-508.
40. Willgerodt, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2467-2470.
41. Kindler, *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1927**, *265*, 389.
42. Brace, N. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 357-358.
43. Davis, R. E.; Nakshbendi, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2085-2090.
44. Wawzonek, S.; Hansen, G. R. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3580-3582.
45. Mori, K.; Nakamura, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3041-3042.
46. a) Dauben, W. G.; Rogan, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4135-4139. b) Dauben, W. G.; Ciula, R. P.; Rogan, J. B. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 362-365. c) Dauben, W. G.; Reid, J. C.; Yankwich, P. E.; Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 121-124. d) Dauben, W. G.; Reid, J. C.; Yankwich, P. E.; Calvin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2117-2117.
47. Speziale, J.; Smith, L. R. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3492-3496.
48. Arnold, R. T.; Schultz, E.; Klug, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1606-1607.
49. DeTar, D. F.; Carmack, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2025-2029.
50. a) King, J. A.; McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 632-636. b) McMillan, F. H.; King, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4143-4150. c) King, J. A.; McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1369-1373.
51. Brown, E. V.; Cerwonka, E.; Anderson, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3735-3738. b) Cerwonka, E.; Anderson, R. C.; Brown, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 28-30. c) Cerwonka, E.; Anderson, R. C.; Brown, E. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 30-33.
52. Shantz, E. M.; Rittenberg, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 2109-2110.
53. a) Toland, W. G. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2929-2934. b) Toland, W. G.; Hagmann, D. L.; Wilkes, J. B.; Brutschy, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5423-5427.
54. Schlatter, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 2722-2722.
55. Carmack, M.; Behforouz, M.; Berchtold, G. A.; Berkowitz, S. M.; Wiesler, D.; Barone, R. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1305-1318
56. Carmack, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1319-1323.

Referencias bibliográficas

57. Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Balavar, Y.; Mobedi, E.; Farhangian, H.; Mohsenzadeh, F. *Z. Naturforsch.* **2008**, *63b*, 993–997.
58. Anastas, P. T. Warner, J. C. *Green Chemistry: theory and practice*. New York: Oxford University Press, **1998**.
59. Raucher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3558-3559. b) Sanderson, J. M.; Singh, P.; Fishwick, C. W. G.; Findlay, J. B. C. *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3227-3231.
60. Nooshabadi, M.; Aghapoor, K.; Darabi, H. R.; Mojtahedi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7549-7552.
61. a) Olsson, R.; Hansen, H. C.; Andersson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7947-7950
b) Pandey, L. K.; Pathak, U.; Mazumder, A.; Mathur, S. *Indian J. Chem.* **2010**, 1225-1228.
62. a) Moghaddam, F. M.; Ghaffarzadeh, M.; *Synth. Commun.* **2001**, *31*, (2), 317-321.
b) Zbruyev, O. I.; Stiasni, N.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 145-148. c) Holt, J. J.; Calitree, B. D.; Vincek, J.; Gannon, M. K.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2690-2693. d) Poupaert, J. H.; Duarte, S.; Colacino, E.; Depreux, P.; McCurdy, C. R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Element.* **2004**, *179*, 1959-1973.
63. Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Nakhshab, L. *Z. Naturforsch.*, **2004**, *59b*, 601-605.
64. Aghapoor, K.; Darabi, H. R.; Heydar, K. T. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Element.* **2002**, *177*, 1183-1187.
65. Moghaddam, F. M.; Hojabri, L.; Dohendou, M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*(24), 4279-4284.
66. Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4167-4169.
67. Moghaddam, F. M.; Boinee, H. Z.; Taheri, S. *J. Sulfur Chem.* **2004**, 407-412.
68. a) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283. b) Savjani, J. K.; Savjani, K. T.; Patel, B. S.; Gajjar, A. K. *Der Pharma Chemica* **2010**, *2*(1), 342-353.
69. Bergman, J.; Petterson, B.; Hasimbegovic, V.; Svensson, P. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1546-1553.
70. Brain, C. T.; Hallett, A.; Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3808-3809. b) Arévalo, M. J.; Avalos, M.; Babiano, R.; Cabanillas, A.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. C. *Tetrahedron: Asymm.* **2000**, *11*, 1985-1995.
71. Pipko, S. E.; Simurova, V. V.; Shvadchak, V. V.; Bezgubenko, L. V.; Luk'yanenko, S. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 7, 1019-1021.

Referencias bibliográficas

72. Asinger, F.; Saus, A.; Offermanns, H.; Hahn, H-D. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 691, 92-108.
73. Merz, W. Bayer. US Patent 4113767, **1978**.
74. Merz, W. Bayer. US Patent 4151355, **1979**.
75. Adiwidjaja, G.; Gunther, H.; Voss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 563-564.
76. Fauss, R. Bayer. US Patent 4581375, **1986**.
77. Harris, T. W.; Smith, H. E.; Mobley, P. L.; Manier, D. H.; Sulser, F. *J. Med. Chem.* **1982**, 25, 855-858.
78. Harrowven, D. C.; Lucas, M. C. *Tetrahedron.* **1999**, 55, 1187-1196.
79. Liu, W. W.; Zhao, Y. Q.; Xu, R. B.; Tang, L. J.; Hu, H. W. *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 1472-1475.
80. Bhattacharyya, P.; Woollins, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5949-5951.
81. Bethke, J.; Karaghiosoff, K.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6911-6913.
82. Ishihara, H.; Koketsu, M.; Fukuta, Y.; Nada, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8408-8409.
83. Koketsu, M.; Okayama, Y.; Aoki, H.; Ishihara, H. *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 3, 195-198.
84. Koketsu, M.; Ishihara, H. US Patent 2004/0062706 A1.
85. Saravanan, V.; Mukherjee, C.; Das, S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 681-683
86. Moghaddam, F. H.; Mirjafary, Z.; Saeidian, H.; Javan, M. J. *Synlett* **2008**, 6, 892-896.
87. Murata, S.; Suzuki, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 361-365.
88. Lundstedt, T.; Thoren, P.; Carlson, R.; Norin, T.; Mörch, L. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, 8b, 717-719.
89. Rais, A.; Ankati, H.; Biehl, E. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 599-601.
90. Pasquini, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 14, 2, 198-219.
91. Asinger, F.; Offermanns, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 907-913.
92. Brown, E. *Synthesis.* **1975**, 6, 358-375.
93. Kolakowski, R.; Shangguan, N.; Williams, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7, 1163-1166

Referencias bibliográficas

94. a) Olszewska, T.; Pyszno, A.; Milewska, M. G.; Polonski, T. *Tetrahedron Asymmetry*. **2005**, 16, 3711-3717. b) Hu, D. X.; Grice, P.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5198-5202.
95. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Herrera, A.; Martínez, R. Determinación estructural de compuestos orgánicos. Springer-Verlag Berlín Heilderberg New York. **2005**, 19.
96. Bureau, B.; Boussard-Pledel, C.; Lucas, P.; Zhang, X.; Lucas, J. *Molecules* **2009**, 14, 4337-4350.

Apéndice

A study of the Willgerodt–Kindler reaction to obtain thioamides and α -ketothioamides under solvent-less conditions

José Ernesto Valdez-Rojas, Hulme Ríos-Guerra, Alma Leticia Ramírez-Sánchez, Guadalupe García-González, Cecilio Álvarez-Toledano, José Guadalupe López-Cortés, Rubén A. Toscano, and José Guillermo Penieres-Carrillo

Abstract: In this paper, the results obtained in the synthesis of thioamides and α -ketothioamides by a modification of the Willgerodt–Kindler reaction, under solvent-free and noncatalyst conditions using IR energy as a source of activation, are presented. The use of IR energy in these reactions has been shown to lead to a mixture of thioamide and α -ketothioamide as the main products in most cases, with the latter predominating. The yields of α -ketothioamides from most of these reactions are better than those reported previously. To the best of our knowledge, this is the first time that IR energy has been applied to promote the Willgerodt–Kindler reaction.

Key words: Willgerodt–Kindler modification, α -ketothioamides, solvent-less conditions, IR energy, noncatalyst.

Résumé : Dans ce travail, on rapporte les résultats obtenus lors de la synthèse de thioamides et de α -cétiothioamides, par le biais d'une modification de la réaction de Willgerodt–Kindler dans des conditions qui n'impliquent aucun solvant et aucun catalyseur et qui utilisent l'énergie infrarouge comme source d'activation. On a démontré que l'utilisation de l'infrarouge dans ces réactions conduit, dans la plupart des cas, à des mélanges contenant comme produits principaux un thioamide et un α -cétiothioamide : que ce dernier est prédominant. Les rendements en α -cétiothioamides, pour la plupart des réactions, sont meilleurs que ceux rapportés antérieurement. Au meilleur de nos connaissances, c'est la première fois que l'énergie de l'infrarouge a été utilisée pour la promotion de la réaction de Willgerodt–Kindler.

Mots-clés : modification de la réaction de Willgerodt–Kindler, α -cétiothioamides, conditions expérimentales sans solvant, énergie infrarouge, sans catalyseur.

[Traduit par la Rédaction]

Introduction

Thioamides are among the most extensively studied chalcogen-containing compounds. They are known to demonstrate biological activity,¹ are used as synthetic intermediates in organic chemistry,² have been found in natural products, and have many applications in materials science and industrial processes.³ They are also employed as insecticides⁴ because they are well tolerated by plants and have low toxicity in higher animals, and they are used in medical applications, for example, in tuberculosis treatment,⁵ as painkillers,⁶ and as antioxidants.⁷

Currently, it is possible to find several methods for the synthesis of thioamides, most of which employ Lawesson's reagent.⁸ However, there are also publications concerning the Willgerodt–Kindler method for the generation of these com-

pounds,⁹ but this method has some limitations, i.e., long reaction times are required and low yields are achieved. This reaction is characterized by the use of alkyl aryl ketones or aldehydes, elemental sulfur, and amines, with morpholine being the most commonly used amine. When ketones are used in this methodology, the carbonyl group is reduced to a methylene group and the terminal methyl group is oxidized to a thiocarbonyl group (**I**, Scheme 1).

Previous studies using thermal energy for the activation of reactions have yielded some unexpected results, with the most common problem being the failure to reduce the carbonyl group in the alkyl aryl ketone used, leading to the formation of the α -ketothioamide **II** as a reaction byproduct. Dauben and Rogan,¹⁰ Harris et al.¹¹ Hanowven and Lucas,¹² and Liu et al.¹³ encountered this problem and generated **II** in yields of 3%–20% when using reaction times of 8–24 h. In

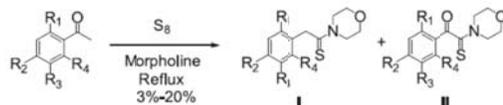
Received 31 October 2011. Accepted 27 March 2012. Published at www.nrcresearchpress.com/cjc on 12 June 2012.

J.E. Valdez-Rojas, H. Ríos-Guerra, A.L. Ramírez-Sánchez, G. García-González, and J.G. Penieres-Carrillo. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-Universidad Nacional Autónoma de México, Sección de Química Orgánica, FESC, Campo 1, Avenida 1 de mayo s/n, Colonia Santa María Guadalupe Las Torres, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, México.

C. Álvarez-Toledano, J.G. López-Cortés, and R.A. Toscano. Instituto de Química-Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México D.F. C.P. 04510, México.

Corresponding author: José Guillermo Penieres-Carrillo (e-mail: penieres@unam.mx).

Scheme 1. General reaction conditions for the synthesis of thioamides. Dauben and Rogan:¹⁰ Acetophenone (2.0 g, 12.3 mmol), elemental sulfur (0.40 g, 12.3 mmol), morpholine (1.08 g, 12.3 mmol); R₁ = Me, R₂ = Me, R₃ = H, R₄ = Me; yield (II) = 20%; 8 h. Harris et al.:¹¹ Acetophenone (5.0 g, 20.4 mmol), elemental sulfur (1.0 g, 31.25 mmol), morpholine (2.82 g, 32.4 mmol); R₁ = OC₆H₅, R₂ = H, R₃ = Cl, R₄ = H; yield (I) = 46%, II not isolated; 20 h. Harrowen and Lucas:¹² Acetophenone (23.3 g, 142 mmol), elemental sulfur (6.8 g, 2.3 mmol), morpholine (18.5 g, 213 mmol); R₁ = OMe, R₂ = Me, R₃ = H, R₄ = H; yield (I) = 57%, yield (II) = 10%; 24 h. Liu et al.:¹³ Acetophenone (12.2 g, 100 mmol), elemental sulfur (4.8 g, 150 mmol), morpholine (11.3 g, 130 mmol); R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H; yield (I) = 66%, yield (II) = 3%; 20 h.



these reports, the reactions were performed at reflux, in the absence of solvent, employing acetophenones, elemental sulfur, and morpholine. However, the methodology developed in these studies cannot be considered to be a general synthetic route to α -ketothioamides II, because this unexpected product of the Willgerodt–Kindler reaction was only generated in isolated cases.

Other published routes to α -ketothioamides have employed α -chloroketones,¹⁴ α -oxonitryl,¹⁵ thioacetomorpholides,¹⁶ pinacolone (3,3-dimethyl-2-butanone),¹⁷ α -chlorosulfonyl and trisulfane intermediates,¹⁸ or *N,N*-(dialkyl)arylmethylamines.¹⁹ However, like the Willgerodt–Kindler reaction, these methodologies are not general for the synthesis of α -ketothioamides. The reaction conditions employed are also dangerous or require expensive reagents and long reaction times. In general, thermal energy is used as the activation source for the Willgerodt–Kindler reaction. The use of alternative energy sources such as ultrasound²⁰ and microwaves²¹ has recently been explored, and microwave activation has attracted particular attention. To the best of our knowledge, however, the use of IR energy as an activation source for the Willgerodt–Kindler reaction has not yet been reported. IR energy has been demonstrated to be useful in organic synthesis,²² and has been used in the synthesis of 1,3,5-trioxanes from aldehydes,²³ in the Biginelli²⁴ and Knoevenagel²⁵ reactions, and for the synthesis of diindolylmethanes²⁶ and 3,4-dihydro-2(1*H*)-pyridones.²⁷ When investigating the synthesis of ϵ -caprolactam from cyclohexanone and hydroxylamine using bentonite clay under solventless conditions, we explored the use of several energy sources for activation of the reaction and found that IR energy performed better than thermal, microwave, or ultrasound energies.²⁸

Results and discussion

We set out to explore the use of IR energy for the activation of the Willgerodt–Kindler reaction, employing acetophenone, elemental sulfur, and morpholine. After extensive experimentation, we found that a stoichiometric ratio for the starting materials of 1:1:1, solvent-less conditions, and irradi-

ation with IR energy at a wavelength of 1100 nm (near-IR) for 1 h at 100 °C²⁹ were optimal conditions for the generation of the corresponding α -ketothioamide. In this way, the desired product was obtained exclusively in 56% yield.

This result encouraged us to study the reaction using other acetophenones and amines, to establish this method as a general route to synthesize α -ketothioamides 3 (Scheme 2).

We found that, under these conditions, this reaction ensured that the α -ketothioamides 3a–3h (Table 1) were generated as the main products in most cases, and the yields were higher than those obtained (3%–20%) by other synthetic methods previously reported in the literature. The Willgerodt–Kindler products 4a–4h were also detected in yields ranging from 0%–42% as a second product. Thus, with the methodology employed in this work, the outcome of the Willgerodt–Kindler reaction can be regarded as unclassical.

The products 3a–3h were obtained in yields close to or higher than 50%, although when 2-methylpiperidine was used as the amine, a yield of only 20% was obtained, which may be attributed to steric factors. In entries 1–5 of Table 1, the products were synthesized from unsubstituted acetophenone, and the amine used was either morpholine, piperidine, or methylated regioisomers of the latter.

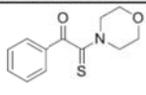
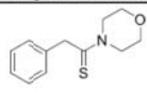
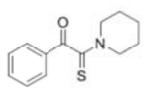
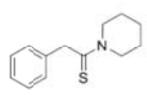
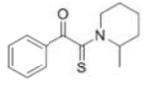
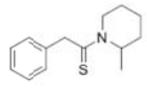
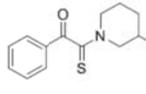
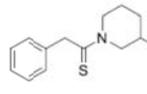
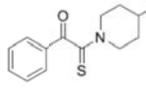
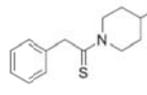
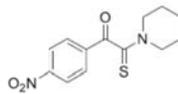
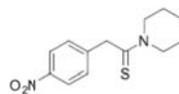
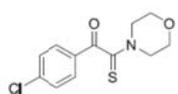
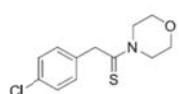
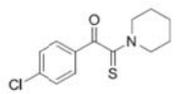
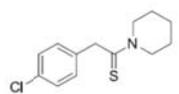
When the reaction was carried out with *p*-chloroacetophenone, a crystalline product was formed, and a single crystal could be used for X-ray diffraction study³⁰ (Fig. 1).

It is important to mention that the low yields of 3 shown in entries 7 and 8 in Table 1 were due to a competitive S_NAr reaction resulting in the formation of *p*-morpholino- or *p*-(1-piperidinyl)acetophenone³¹ in yields of 20% and 19%, respectively, along with the corresponding thioamides from the Willgerodt–Kindler reaction, compounds 4g and 4h (Scheme 2; Table 1).

We also studied the reactions leading to the synthesis of 3a–3h at room temperature, to determine the influence of temperature and energy source on their outcomes. The reactions were monitored for 48 h by TLC, and the conversion percentages were measured by gas chromatography coupled with mass spectrometry (Table 2). More than 50% of the acetophenone remained unreacted in some cases (Table 2, entries 7 and 8), and the behavior of these reactions was similar when IR energy was used. These results clearly demonstrated that the reactions proceeded better when activated with IR energy than when conducted at room temperature, and established the importance of IR energy in the synthesis of α -ketothioamides 3. The formation of 4a–4h was detected and the results are summarized in Table 2.

To compare the use of thermal conditions and IR energy for the synthesis of α -ketothioamides, we performed the reactions to obtain 3a and 3b under reflux conditions. After 5 h of reaction, with hourly monitoring by TLC, no formation of the corresponding α -ketothioamides could be detected. This behavior is consistent with the reported results by Liu et al.¹³ for the reaction employing acetophenone, elemental sulfur, and morpholine at reflux temperature (83–85 °C), whereby 3 was obtained in just 3% yield after 20 h of reaction. In contrast, in the present study, the same compound (Table 1, entry 1) was obtained in 56% yield in a reaction time of 1 h. Moreover, Carmack et al.³² reported similar reaction conditions to those used in the present paper (100 °C, elemental sulfur, morpholine, and solvent-less conditions) for

Table 1. Obtained results from the Willgerodt–Kindler reaction employing IR energy.

Entry	α -Ketothioamide	Yield(%) ^f	Willgerodt–Kindler product	Yield (%) ^f	Time (min)
1	 3a	56; 3; ¹³ 58; ^{b,14} 94 ^{c,16}	 4a	Not formed; 50–81 ^{21a}	60
2	 3b	50; 22; ^{b,14} 11 ¹⁹	 4b	39	60
3	 3c	20; 26 ¹⁹	 4c	Not formed	150
4	 3d	67	 4d	Not formed	60
5	 3e	48	 4e	Trace	60
6	 3f	54	 4f	Not formed	30
7	 3g	19; 83 ^{c,16}	 4g	42; 40–55 ^{21a}	60
8	 3h	12; 10 ¹⁹	 4h	11	60

^aPurified product.^bFrom the linear synthesis (three step); yield is for the last step.^cFrom the linear synthesis (two steps) yield is for the last step.

the reaction of linear and cyclic aliphatic ketones, using thermal energy, and obtained only the Willgerodt–Kindler product and carbonyl group isomerization products. Considering all of these results, it is proposed that IR energy is responsi-

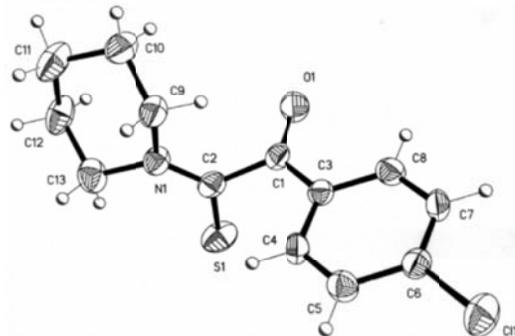
ble for the synthesis of **3** as the principal product, and not the thermal heating that comes from the lamp employed in this work (see the Supplementary data).

The use of IR energy gives very efficient heat transfer similar

Scheme 2. Synthesis of thioamides from acetophenones, elemental sulfur, and heterocyclic amines.



Fig. 1. ORTEP for 1-(4-chlorophenyl)-2-piperidin-1-yl)-2-thioethanone (3h).



to that provided by microwave irradiation because both are electromagnetic waves and the behavior is comparable. The main effect produced by IR energy is thus an overheating in the reaction mixture that favors the formation of **3**. Mechanistically, we are in agreement with the reaction mechanism proposed by Darabi et al.³³

Conclusion

In summary, we have described a new methodology for the synthesis of α -ketothioamides as the principal products, employing a multicomponent reaction activated by IR energy under solvent-less conditions. As far as we are aware, this is the first report of the use of IR energy for activation of the Willgerodt–Kindler reaction. We have established the utility of this method for the generation of α -ketothioamides, a reaction that could not previously be reliably accomplished by the Willgerodt–Kindler protocol when thermal energy was used. In all cases reported in this study, the α -ketothioamides were produced in yields ranging from moderate to good, depending on the substituents on the acetophenone aromatic ring.

This new methodology can be considered as a useful addition to the synthetic organic chemistry tool kit, as, to the best of our knowledge, no method has hitherto been reported to give α -ketothioamides in a one-pot reaction in yields better than those reported here.

Experimental section

General

All reagents were from Sigma–Aldrich and used from its

commercial presentation. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded by use of CDCl₃ or acetone-*d*₆ in Varian Mercury 200 and 300 MHz instruments, chemical shifts were reported in ppm from TMS with the solvent resonance as the internal standard, and coupling constants (*J*) are given in hertz, where *s* was assigned to single, *d* for doublet, *t* for triplet, *m* for multiple, and *br* for broad signals. The GC–MS analyses were conducted with gas chromatograph model 6850 and mass spectrometer 5975C by Agilent Technologies, employing a J&W HP-5MS capillary column. GC conditions: capillary column (30 m × 0.25 mm i.d., 0.25 μ m film), helium as carrier gas at a constant flow velocity of 35 cm/s, and injector temperature 250 °C. MS data were reported as *m/z* (relative intensity). HRMS were recorded in an MStation JMS-700 JEOL at 70 eV. Melting points were obtained on a Fisher-Johns apparatus and are uncorrected. Analytical TLC was performed using Kieselgel 60 F₂₅₄ silica gel plates (Merck, Darmstadt, Germany). A Buchi pump controller C-610 and a Buchi pump module C-601 were employed for flash chromatography. Elemental analyses were carried out with an Elementar Vario EL III element analyser.

IR equipment

The equipment used for irradiation with IR energy was created by employing an empty cylindrical metal vessel in which an Osram lamp (bulb model Thera-Therm, 250 W, 125 V) was inserted. This lamp is special short-wave IR lamp (IR-A) for use in body care and wellness applications, with a maximum radiation at a wavelength of about 1100 nm. The lamp instantly emits a full thermal output as soon as it is switched on. For controlling the temperature, a Digi-Sense variable-time power controller was used. This time controller turned the output load on and off and then repeated the cycle.

Typical procedure for the Willgerodt–Kindler reaction employing IR energy

For the synthesis of **3a**, the following were placed in a tube: acetophenone **1a** (100 mg, 0.83 mmol), elemental sulfur (27 mg, 0.83 mmol), and amine **2a** (73 mg, 0.83 mmol). This tube was then sealed and placed inside of the IR equipment at 3–5 cm above the IR lamp. The reaction mixture was irradiated at a wavelength of 1100 nm with IR energy at 100 °C for the appropriate time (30–150 min according to Table 1) and monitored using TLC. The products obtained as brown dark oils were purified using preparative plates or flash chromatography with silica gel as a stationary phase and a mixture of hexane–ethyl acetate as a mobile phase;

Published by NRC Research Press

Table 2. Conversion percentages using acetophenones, elemental sulfur, and heterocyclic amines at room temperature.

Entry	Compound	Conversion (%) ^a	Compound	Conversion (%) ^a	Acetophenone (%) ^b
1	3a	19	4a	32	39
2	3b	12	4b	14	33
3	3c	10	4c	3	18
4	3d	43	4d	4	14
5	3e	36	4e	13	18
6	3f	30	4f	Not formed	37
7	3g	9	4g	12	56
8	3h	9	4h	10	55

^aPercentage of conversion was measured by GC-MS.^bUnreacted raw material.

recrystallization processes were not necessary and pure products were characterized by ¹H and ¹³C NMR and mass spectrometry. Syntheses of **3b–3h** were carried out with the same procedure. Products **4a–4h** were isolated and characterized from the mixture of the reactions for the synthesis of **3a–3h**.

Typical procedure for the Willgrodt–Kindler reaction at room temperature

For the formation of **3a**, elemental sulfur (184 mg, 5.7 mmol) was added to 500 mg (5.7 mmol) of amine **2a**, the reaction mixture was stirred for 2 h until the sulfur was completely dissolved in the amine, and then acetophenone **1a** (690 mg, 5.7 mmol) was added to the amine–sulfur mixture and stirred at room temperature for 48 h. The reaction was monitored by TLC and the conversion rates were determined by GC-MS. Compounds **3b–3h** were obtained, replacing the corresponding acetophenones **1a–1c** and amines **2a–2e** following the typical procedure for **3a**.

2-Morpholino-1-phenyl-2-thioxoethanone (**3a**)^{13,14,16}

Yield: 109 mg (56%); pale yellow solid, mp 107–109 °C. *R*_f (70% Hex/AcOEt): 0.42. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 8.01–7.97 (2H, m), 7.34–7.31 (3H, m), 4.37–4.33 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.76–3.71 (1H, t, *J* = 9.8 Hz), 3.65–3.60 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.40–3.35 (1H, t, *J* = 9.6 Hz). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C: 199.9 (C=S), 187.8 (C=O), 135.7, 128.9, 127.7, 127.1, 66.3, 50.7, 50.5, 50.1. MS (EI) *m/z*: 235 (M⁺⁺, 15%), 221 (100), 130 (35), 105 (5). HRMS-EI calcd for C₁₂H₁₃O₂NS: 235.0667; found: 235.0655.

1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)-2-thioxoethanone (**3b**)^{14,19}

Yield: 97 mg (50%); pale yellow solid, mp 53–55 °C. *R*_f (90% Hex/AcOEt, eluted twice): 0.48. IR (KBr, cm⁻¹): 2944, 2862, 1666, 1590. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.99–7.96 (1H, m), 7.62–7.56 (2H, m), 7.50–7.44 (2H, m), 4.25–4.22 (2H, m), 3.54–3.50 (2H, m), 2.16 (2H, s), 1.82–1.73 (2H, br), 1.62–1.60 (2H, br). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 194.2 (C=S), 187.9 (C=O), 134.1, 133.2, 129.6, 128.7, 52.9, 48.0, 26.3, 25.2, 23.9. MS (EI) *m/z*: 253 (M⁺⁺, 78.1%), 128 (100), 84 (53.1). HRMS-EI calcd for C₁₇H₂₂O₂N₂S: 233.0874; found: 233.0873.

2-(2-Methylpiperidin-1-yl)-1-phenyl-2-thioxoethanone (**3c**)¹⁹

Yield: 42 mg (20%); yellow solid, mp 65–68 °C. *R*_f (90%

Hex/AcOEt, eluted twice): 0.22. IR (KBr, cm⁻¹): 2928, 2860, 1737, 1667. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 8.01–7.94 (1H, m), 7.60–7.57 (2H, m), 7.51–7.46 (2H, m), 5.43–5.39 (1H, m), 4.09 (2H, m), 3.64–3.57 (2H, m), 1.99 (2H, m), 1.75 (2H, br), 1.25 (3H, s). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 194.3 (C=S), 187.5 (C=O), 134.0, 133.4, 129.6, 128.7, 56.3, 49.7, 47.5, 41.9, 30.6, 29.6, 25.9, 25.3, 18.5, 18.3, 16.4, 14.7. MS (EI) *m/z*: 247 (M⁺⁺, 64.37%), 142 (75), 98 (62.5), 18 (100). HRMS-EI calcd for C₁₄H₁₇ONS: 247.1031; found: 247.1033.

2-(3-Methylpiperidin-1-yl)-1-phenyl-2-thioxoethanone (**3d**)

Yield: 138 mg (67%); yellow solid, mp 45 °C. *R*_f (90% Hex/AcOEt, eluted twice): 0.22. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.99–7.96 (1H, m), 7.62–7.57 (2H, m), 7.50–7.45 (2H, m), 5.33–5.21 (1H, m), 3.75–3.63 (2H, m), 3.28–3.07 (2H, m), 1.94–1.90 (2H, br), 1.82–1.68 (2H, br), 0.82–0.79 (3H, m). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 194.4 (C=S), 187.8 (C=O), 134.0, 133.3, 129.7, 128.7, 58.9, 53.9, 52.4, 47.5, 32.5, 32.1, 31.2, 25.6, 24.4, 18.9, 18.5. HRMS-EI calcd for C₁₄H₁₇ONS: 247.1031; found: 247.1030.

2-(4-Methylpiperidin-1-yl)-1-phenyl-2-thioxoethanone (**3e**)

Yield: 99 mg (48%); yellow solid, mp 53–55 °C. *R*_f (90% Hex/AcOEt, eluted twice): 0.22. IR (KBr, cm⁻¹): 2928, 2860, 1737, 1667. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.98–7.94 (1H, m), 7.60–7.54 (2H, m), 7.49–7.43 (2H, m), 5.41–5.33 (1H, m), 3.78–3.70 (2H, m), 3.31–3.22 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.92–1.61 (2H, br), 1.22 (3H, s). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 194.4 (C=S), 187.9 (C=O), 134.0, 133.3, 129.7, 128.7, 52.0, 47.3, 34.2, 33.2, 30.7, 21.1. MS (EI) *m/z*: 247 (M⁺⁺, 64.37%), 142 (75), 98 (62.5), 18 (100). HRMS-EI calcd for C₁₄H₁₇ONS: 247.1031; found: 247.1032.

1-(4-Nitrophenyl)-2-(piperidin-1-yl)-2-thioxoethanone (**3f**)

Yield: 91 mg (54%); yellow solid, mp 123–125 °C. *R*_f (66% Hex/acetone): 0.46. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.77–7.74 (2H, m), 6.62–6.59 (2H, m), 4.43 (2H, m), 4.23 (2H, m), 3.53 (2H, m), 1.77 (2H, br), 1.74 (2H, br). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 195.5 (C=S), 187.7 (C=O), 152.6, 132.5, 122.8, 113.9, 53.0, 48.2, 26.5, 25.4, 24.1. MS (EI) *m/z*: 278 (M⁺⁺, 48%), 150 (6), 128 (100), 84 (96). Anal. calcd for C₁₃H₁₄N₂O₃S (278.3): C 56.10, H 5.07, N 10.06; found: C 60.49, H 6.19, N 10.23.

Published by NRC Research Press

1-(4-Chlorophenyl)-2-morpholino-2-thioethanone (3g)¹⁶

Yield: 33 mg (19%); yellow solid, mp 150–152 °C. *R_f* (73% Hex/AcOEt): 0.25. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.94–7.91 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.48–7.45 (2H, d, *J* = 9 Hz), 4.33–4.30 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.91–3.88 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.71–3.68 (1H, t, *J* = 9 Hz), 3.60–3.57 (1H, t, *J* = 9.3 Hz). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C: 194.8 (C=S), 186.3 (C=O), 140.9, 131.1, 129.2, 125.7, 66.4, 66.3, 51.9, 47.1. MS (EI) *m/z*: 269 (M⁺, 12%), 139 (33), 130 (100), 86 (76). Anal. calcd for C₁₂H₁₂ClNO₂S (269.7): C 53.43, H 4.48, N 5.19; found: C 53.33, H 5.47, N 4.35.

1-(4-Chlorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)-2-thioethanone (3h)¹⁹

Yield: 21 mg (12%); yellow solid, 120–122 °C. *R_f* (70% Hex/AcOEt): 0.18. IR (KBr, cm⁻¹): 2949, 2858, 1665, 1586. ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆, Me₄Si) δ_H: 8.00–7.97 (2H, d, *J* = 9 Hz), 7.61–7.58 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.26 (2H, m), 3.63–3.59 (2H, t, *J* = 11.4 Hz), 2 (2H, m) 1.81–1.77 (2H, m) 1.62 (2H, m). ¹³C NMR (75 MHz, acetone-*d*₆) δ_C: 194.0 (C=S), 186.9 (C=O), 140.5, 133.3, 132.0, 129.9, 53.5, 48.4, 27.2, 25.9, 24.5. MS (EI) *m/z*: 267 (M⁺, 30%), 138 (17), 128 (36), 84 (100). Anal. calcd for C₁₃H₁₄ClNO₂S (267.7): C 58.31, H 5.27, N 5.23; found: C 58.20, H 7.26, N 2.91.

2-Phenyl-1-(piperidin-1-yl)ethanethione (4b)

Yield: 72 mg (39%); pale yellow solid, mp 55–57 °C. *R_f* (90% Hex/AcOEt, eluted twice): 0.51. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.33–7.18 (5H, m), 4.32 (2H, s), 4.26–4.23 (2H, m, *J* = 10.5 Hz), 3.57–3.53 (2H, m, *J* = 11.1 Hz), 2.02–1.97 (2H, bs), 1.64–1.61 (2H, m), 1.30–1.26 (2H, m). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ_C: 198.1, 136.0, 128.7, 127.7, 126.7, 51.5, 50.9, 26.1, 25.1, 23.7. MS (EI) *m/z*: 219 (M⁺, 100%), 128 (75), 91 (80). Anal. calcd for C₁₃H₁₇NS (219.3): C 71.18, H 7.81, N 6.39; found: C 64.47, H 7.01, N 6.34.

2-(4-Chlorophenyl)-1-morpholinoethanethione (4g)

Yield: 69 mg (42%); yellow solid, mp 125–127 °C. *R_f* (73% Hex/AcOEt): 0.31. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si) δ_H: 7.30–7.23 (5H, m), 4.34–4.31 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 4.28 (2H, s), 3.74–3.71 (1H, t, *J* = 9.9 Hz), 3.61–3.58 (1H, t, *J* = 9.6 Hz), 3.43–3.40 (1H, t, *J* = 9.9 Hz). ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ_C: 199.2, 134.1, 132.8, 129.1, 129.0, 66.2, 66.0, 50.6, 50.0, 49.6. MS (EI) *m/z*: 255 (M⁺, 100%), 130 (55), 125 (35). Anal. calcd for C₁₂H₁₄ClNOS (255.7): C 56.35, H 5.52, N 5.48; found: C 57.07, H 6.33, N 4.75.

Supplementary data

Supplementary data are available with the article through the journal Web site <http://nrcresearchpress.com/doi/suppl/10.1139/v2012-030>. CCDC 819515 contains the X-ray data in CIF format for this manuscript. These data can be obtained, free of charge, via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request> (Or from the Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: 44 1223 336033; or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Acknowledgments

The authors want to thank to Mr. L.B. Hernández Portilla and Dr. C.M. Flores Ortiz for GC–MS experiments done at Unidad de Biotecnología y Prototipos Facultad de Estudios Superiores (UBIPRO FES) - Iztacala Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) and Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIT) for the project support (IN207208). J.E.V.-R. would like to thank CONACYT for support given through Ph.D. grant No. 226777.

References

- (1) Freerksen, E. Synergistic Therapeutic Composition for the Treatment of Mycobacterioses. US Patent 4,005,207, January 25, 1977.
- (2) Tsung-Ying, S.; Dorn, K. P. Jr.; Witzel, B. E. Substituted Biphenyl Acetic Acid Derivatives. US Patent 3,624,142, November 30, 1971.
- (3) (a) Banala, S.; Süßmuth, R. D. *ChemBioChem* **2010**, *11* (10), 1335. doi:10.1002/cbic.201000266; (b) Kramer, W.; Draber, W.; Timmler, H.; Forster, H. Process for the Preparation of α-Oxothiodimethylamide Compounds. US Patent 4,028,409, June 7, 1977; (c) Fusseneger, M.; Weber, W.; Schoenmakers, R. *US Patent Application*. **2011**, *US2011* (0053880), A1.
- (4) (a) Searle, R. J. G.; Boyce, C. B. C.; Bay, H. Thioamide Pesticides. US Patent 4,096,275, June 20, 1978; (b) Fauss, R.; Findeisen, K.; Becker, B.; Hamman, I.; Homeyer, B. Pesticidal Novel Substituted Hydroxymalonic Acid Amide–Thioamides. US Patent 4,581,375, April 8, 1986.
- (5) (a) Meltzer, R. I.; Lewis, A. D.; King, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (15), 4062. doi:10.1021/ja01520a029; (b) Wang, F.; Langley, R.; Gulien, G.; Dover, L. G.; Besra, G. S.; Jacobs, W. R.; Sacchetti, J. C. *J. Exp. Med.* **2007**, *204* (1), 73. doi:10.1084/jem.20062100.
- (6) (a) Stiller, E. T.; Diassi, P. A.; Gerschutz, D.; Meikle, D.; Moetz, J.; Principe, P. A.; Levine, S. D. *J. Med. Chem.* **1972**, *15* (10), 1029. doi:10.1021/jm00280a009; (b) Gala, D.; Stamford, A.; Jenkins, J.; Kugelman, M. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1* (2), 163. doi:10.1021/op960035c.
- (7) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C.; Howes, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (23), 4443. doi:10.1016/S0040-4039(99)00768-6.
- (8) (a) Koketsu, M.; Ishihara, H. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4* (1), 15. doi:10.2174/157017907779981615; (b) Metzner, P. Thiocarbonyl Compounds as Specific Tools for Organic Synthesis. In *Topics in Current Chemistry: Organosulfur Chemistry I*, Vol. 204; Springer: New York, 1999; pp 127–181.
- (9) Willgerodt, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20* (2), 2457. doi:10.1002/cber.18870200278.
- (10) Dauben, W.; Rogan, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78* (16), 4135. doi:10.1021/ja01597a075.
- (11) Harris, T. W.; Smith, H. E.; Mobley, P. L.; Manier, D. H.; Sulser, F. *J. Med. Chem.* **1982**, *25* (7), 855. doi:10.1021/jm00349a018.
- (12) Harrowven, D. C.; Lucas, M. C. *Tetrahedron* **1999**, *55* (4), 1187. doi:10.1016/S0040-4020(98)01096-5.
- (13) Liu, W. W.; Zhao, Y. Q.; Xu, R. B.; Tang, L. J.; Hu, H. W. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24* (10), 1472. doi:10.1002/cjoc.200690278.
- (14) Asinger, F.; Schäfer, W.; Baumgarte, G.; Mütting, P. F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661* (1), 95. doi:10.1002/jlac.19636610108.
- (15) Asinger, F.; Saus, A.; Offermanns, H.; Hahn, H. D. *Justus*

- Liebigs Ann. Chem.* **1966**, *691* (1), 92. doi:10.1002/jlac.19666910114.
- (16) Moghaddam, F. H.; Mirjafary, Z.; Saeidian, H.; Javan, M. J. *Synlett* **2008**, *2008* (6), 892. doi:10.1055/s-2008-1042925.
- (17) (a) Merz, W. Process for the Preparation of Alkali Metal Salts of 3,3-Dimethyl-2-oxo-butyric Acid. US Patent 4,113,767, September 12, 1978; (b) Merz, W. Process for the Preparation of 6-*tert*-Butyl-3-mercapto-4-amino-1,2,4-triazin-5(4H)-one. US Patent 4,151,355, April 24, 1979.
- (18) Adiwidjaja, G.; Gunther, H.; Voss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19* (7), 563. doi:10.1002/anie.198005631.
- (19) Murata, S.; Suzuki, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, (2), 361. doi:10.1039/p1990000361.
- (20) Raucher, S.; Klein, P. J. *Org. Chem.* **1981**, *46* (17), 3558. doi:10.1021/jo00330a041.
- (21) (a) Nooshabadi, M.; Aghapoor, K.; Darabi, H. R.; Mojtahedi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (42), 7549. doi:10.1016/S0040-4039(99)01600-7; (b) Olsson, R.; Hansen, H. C.; Andersson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (41), 7947. doi:10.1016/S0040-4039(00)01360-5; (c) Aghapoor, K.; Darabi, H.; Tabar-Heydar, K.; Nakhshab, L. *Sulfur Lett.* **2002**, *25* (6), 259. doi:10.1080/02786110215846; (d) Zbruyev, O. I.; Stiasni, N.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (2), 145. doi:10.1021/cc0200538; (e) Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4617; (f) Poupaert, J. H.; Duarte, S.; Colacino, E.; Depreux, P.; McCurdy, C. R.; Lambert, D. L. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, *179* (10), 1959. doi:10.1080/10426500490466995; (g) Holt, J. J.; Calitree, B. D.; Vincek, J.; Gannon, M. K.; Detty, M. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (7), 2690. doi:10.1021/jo070086f; (h) Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Balavar, Y.; Mobedi, E.; Farhangian, H.; Mohsenzadeh, F. *Z. Naturforsch.* **2008**, *63b*, 993.
- (22) Miranda, R.; Noguez, O.; Velasco, B.; Arroyo, G.; Penieres, G.; Martínez, J. O.; Delgado, F. *Educ. Quím.* **2009**, *20* (4), 421.
- (23) Camarena, R.; Cano, A. C.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Álvarez, C.; García, O. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34* (43), 6857. doi:10.1016/S0040-4039(00)91813-6.
- (24) Salmón, M.; Osnaya, R.; Gómez, L.; Arroyo, G.; Delgado, F.; Miranda, R. *J. Mex. Chem. Soc.* **2001**, *45*, 206.
- (25) (a) Delgado, F.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Landa, M.; Miranda, R.; García, J. *Synth. Commun.* **1995**, *25* (5), 753. doi:10.1080/00397919508011413; (b) Obrador, E.; Castro, M.; Tamariz, J.; Zepeda, G.; Miranda, R.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (24), 4649. doi:10.1080/00397919808004530; (c) Alcerreca, G.; Sanabria, R.; Miranda, R.; Arroyo, G.; Tamariz, J.; Delgado, F. *Synth. Commun.* **2000**, *30* (7), 1295. doi:10.1080/00397910008087151.
- (26) Penieres-Carrillo, G.; García-Estrada, J. G.; Gutiérrez-Ramírez, J. L.; Álvarez-Tolsdano, C. *Green Chem.* **2003**, *5* (3), 337. doi:10.1039/b211011c.
- (27) Noguez, M. O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Martín, O.; Martínez, J. O.; Arroyo, G. A.; Pérez, F. J.; Suárez, M.; Miranda, R. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* (4), 2641. doi:10.3390/ijms12042641.
- (28) Penieres, G.; Aceves, J. M.; Flores, A.; Mendoza, G.; García, O.; Álvarez, C. *Heterocycl. Commun.* **1997**, *3* (6), 507. doi:10.1515/HC.1997.3.6.507.
- (29) McNally, J. P.; Leong, V. S.; Cooper, N. J. Cannula Techniques for the Manipulation of Air-Sensitive Materials. In *Experimental Organometallic Chemistry*; Wayda, A.L., Darensbourg, M.Y., Eds.; ACS Symposium Series 357, Washington, DC, 1987; Chapter 2, pp 6-33.
- (30) (a) Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Canalli, M. *J. Appl. Cryst.* **1994**, *27*, 435; (b) Sheldrick, G. M. *SHELXL-97, Program for the Refinement of Crystal Structures*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.
- (31) (a) Lundstedt, T.; Thoren, P.; Carlson, R.; Norin, T.; Mörch, L. *Acta Chem. Scand. B* **1984**, *38b*, 717. doi:10.3891/acta.chem.scand.38b-0717; (b) Rais, A.; Ankatl, H.; Biehl, E. J. *Heterocycl. Chem.* **2009**, *46* (4), 599. doi:10.1002/jhet.88.
- (32) Carmack, M.; Behforouz, M.; Berchtold, G. A.; Berkowitz, S. M.; Wiesler, D.; Barone, R. J. *Heterocycl. Chem.* **1989**, *26* (5), 1305. doi:10.1002/jhet.5570260517.
- (33) Darabi, H. R.; Aghapoor, K.; Nakhshab, L. *Z. Naturforsch.* **2004**, *59b*, 601.

A2. Espectroscopia de difracción de rayos-X de monocristal para 1-(4-clorofenil)-2-piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.

Crystal data and structure refinement for 1-(4-Chloro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thio-ethanone.

Identification code	231ATC06 (Solved by: R. A: Toscano)	
Project Title	MeCAS	
Empirical formula	C ₁₃ H ₁₄ Cl N O S	
Formula weight	267.76	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P n a 2 ₁	
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.538(1) Å	$\alpha = 90^\circ$
	<i>b</i> = 15.509(1) Å	$\beta = 90^\circ$
	<i>c</i> = 11.265(5) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1317.0(6) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.350 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.431 mm ⁻¹	
<i>F</i> (000)	560	
Crystal size / color / shape	0.214 x 0.198 x 0.184 mm / yellow / block	
Theta range for data collection	2.23 to 25.34°	
Index ranges	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9, -18 ≤ <i>k</i> ≤ 18, -13 ≤ <i>l</i> ≤ 13	
Reflections collected	10474	
Independent reflections	2408 [<i>R</i> (int) = 0.0432]	
Completeness to theta = 25.34°	99.9 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer	
Absorption correction	Analytical	
Max. and min. transmission	0.9377 and 0.9097	
Refinement method	Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²	
Data / restraints / parameters	2408 / 1 / 154	
Goodness-of-fit on <i>F</i> ²	0.881	
Final <i>R</i> indices [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> 1 = 0.0371, <i>wR</i> 2 = 0.0643	
<i>R</i> indices (all data)	<i>R</i> 1 = 0.0481, <i>wR</i> 2 = 0.0676	
Absolute structure parameter	0.07(7)	
Largest diff. peak and hole	0.264 and -0.113 e.Å ⁻³	

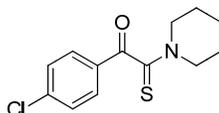


Tabla 8. Datos cristalográficos para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1-(4-Chloro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxo-ethanone. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	1531(1)	7957(1)	4821(1)	85(1)
S(1)	-1044(1)	6522(1)	-1169(1)	78(1)
O(1)	838(2)	5006(1)	535(2)	76(1)
N(1)	2419(3)	6197(1)	-1364(2)	54(1)
C(1)	976(3)	5788(2)	470(2)	53(1)
C(2)	945(3)	6191(2)	-754(2)	52(1)
C(3)	1077(3)	6340(2)	1531(2)	45(1)
C(4)	1499(3)	7211(2)	1448(2)	53(1)
C(5)	1644(3)	7710(2)	2462(2)	58(1)
C(6)	1360(3)	7333(2)	3552(2)	54(1)
C(7)	947(3)	6479(2)	3648(3)	57(1)
C(8)	823(3)	5985(2)	2647(2)	54(1)
C(9)	4140(3)	5940(2)	-880(2)	58(1)
C(10)	4882(4)	5197(2)	-1541(3)	74(1)
C(11)	5010(4)	5389(2)	-2833(3)	92(1)
C(12)	3255(4)	5691(2)	-3333(3)	81(1)
C(13)	2493(4)	6426(2)	-2633(2)	74(1)

Tabla 9. Coordenadas atómicas de 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetana.

Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for 1-(4-Chloro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxo-ethanone.

C(1)-C(6)	1.731(3)	C(3)-C(4)	1.391(3)
S(1)-C(2)	1.653(3)	C(4)-C(5)	1.385(3)
O(1)-C(1)	1.219(3)	C(5)-C(6)	1.377(4)
N(1)-C(2)	1.306(3)	C(6)-C(7)	1.365(3)
N(1)-C(9)	1.463(3)	C(7)-C(8)	1.367(4)
N(1)-C(13)	1.475(3)	C(9)-C(10)	1.481(4)
C(1)-C(3)	1.472(3)	C(10)-C(11)	1.489(4)
C(1)-C(2)	1.515(3)	C(11)-C(12)	1.512(4)
C(3)-C(8)	1.386(3)	C(12)-C(13)	1.501(4)
C(2)-N(1)-C(9)	123.8(2)	C(5)-C(4)-C(3)	120.4(2)
C(2)-N(1)-C(13)	123.0(2)	C(6)-C(5)-C(4)	119.1(2)
C(9)-N(1)-C(13)	113.18(19)	C(7)-C(6)-C(5)	121.2(2)
O(1)-C(1)-C(3)	122.3(2)	C(7)-C(6)-Cl(1)	119.6(2)
O(1)-C(1)-C(2)	117.6(2)	C(5)-C(6)-Cl(1)	119.2(2)
C(3)-C(1)-C(2)	120.0(2)	C(6)-C(7)-C(8)	119.6(3)
N(1)-C(2)-C(1)	117.9(2)	C(7)-C(8)-C(3)	121.1(2)
N(1)-C(2)-S(1)	128.4(2)	N(1)-C(9)-C(10)	111.1(2)
C(1)-C(2)-S(1)	113.56(18)	C(9)-C(10)-C(11)	111.1(3)
C(8)-C(3)-C(4)	118.6(2)	C(10)-C(11)-C(12)	111.7(2)
C(8)-C(3)-C(1)	119.9(2)	C(13)-C(12)-C(11)	112.0(3)
C(4)-C(3)-C(1)	121.5(2)	N(1)-C(13)-C(12)	109.9(2)

Tabla 10. Longitudes y ángulos de enlace para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetana.

Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for 1-(4-Chloro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxo-ethanone. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl(1)	113(1)	89(1)	54(1)	-18(1)	1(1)	-1(1)
S(1)	54(1)	98(1)	83(1)	-19(1)	-14(1)	15(1)
O(1)	102(2)	52(1)	73(1)	-8(1)	11(1)	-9(1)
N(1)	50(1)	70(1)	41(1)	0(1)	-3(1)	7(1)
C(1)	48(2)	52(2)	58(2)	-6(2)	10(1)	-1(1)
C(2)	58(2)	48(2)	50(2)	-14(1)	0(1)	-2(1)
C(3)	41(1)	45(2)	49(2)	1(1)	6(1)	-1(1)
C(4)	58(2)	58(2)	43(2)	2(1)	8(1)	-7(1)
C(5)	68(2)	47(2)	57(2)	1(1)	2(1)	-9(1)
C(6)	54(2)	59(2)	48(2)	-3(1)	2(1)	4(1)
C(7)	62(2)	67(2)	42(2)	7(2)	4(1)	5(1)
C(8)	54(2)	48(2)	60(2)	6(1)	4(1)	0(1)
C(9)	47(2)	82(2)	46(2)	3(1)	0(1)	5(1)
C(10)	64(2)	81(2)	77(2)	-7(2)	3(2)	14(2)
C(11)	75(2)	135(3)	65(2)	-26(2)	10(2)	17(2)
C(12)	72(2)	125(3)	45(2)	-17(2)	6(2)	-5(2)
C(13)	71(2)	100(3)	50(2)	16(2)	-6(2)	5(2)

Tabla 11. Parámetros de desplazamiento anisotrópico para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for 1-(4-Chloro-phenyl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxo-ethanone.

	x	y	z	U(eq)
H(4)	1685	7459	707	63
H(5)	1929	8292	2408	69
H(7)	751	6235	4391	69
H(8)	564	5401	2715	65
H(9A)	4003	5785	-50	70
H(9B)	4956	6422	-926	70
H(10A)	4131	4697	-1422	89
H(10B)	6052	5062	-1234	89
H(11A)	5387	4874	-3252	110
H(11B)	5899	5831	-2960	110
H(12A)	3422	5871	-4150	97
H(12B)	2421	5214	-3329	97
H(13A)	3225	6935	-2739	89
H(13B)	1310	6557	-2919	89

Tabla 12. Coordenadas de hidrógeno y desplazamiento isotrópico para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

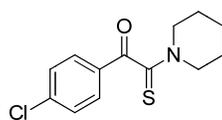
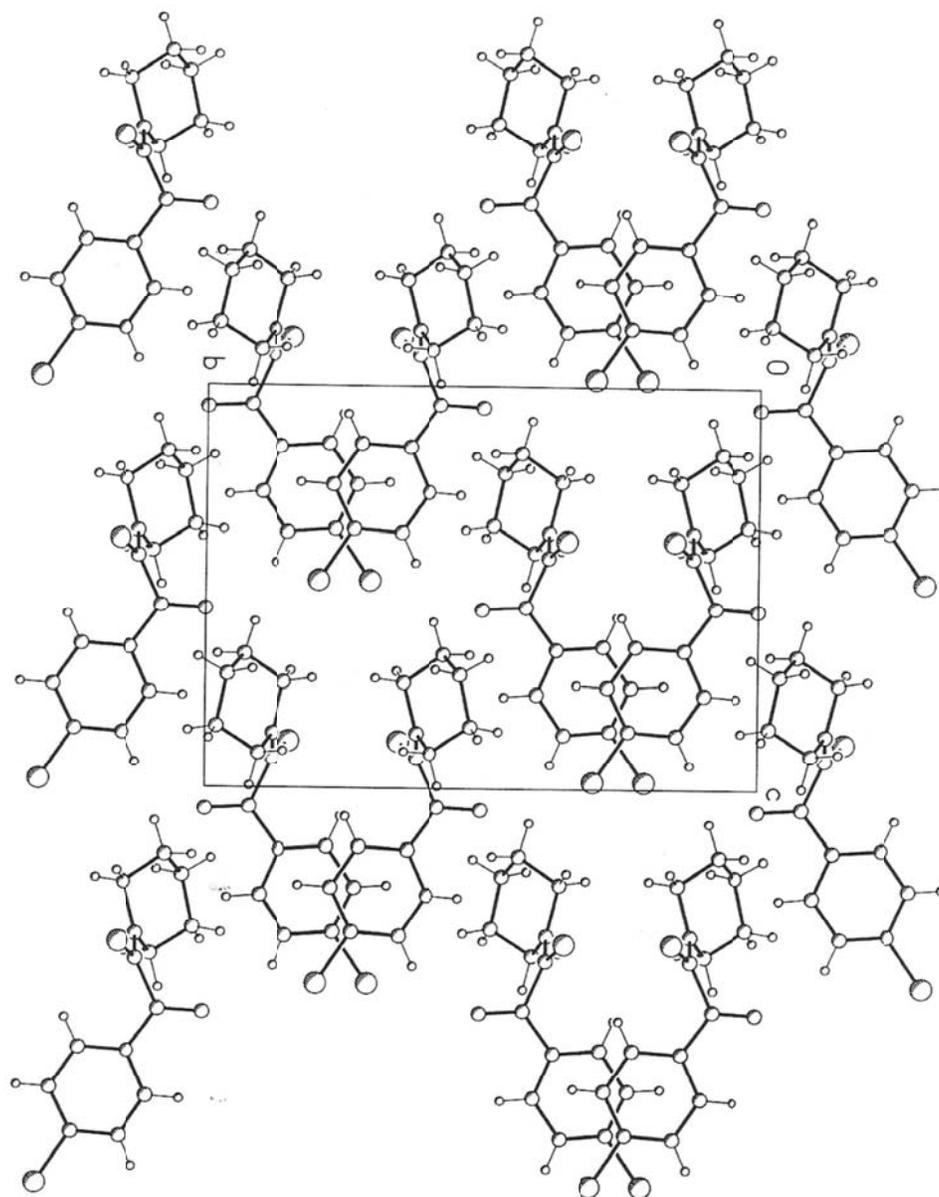
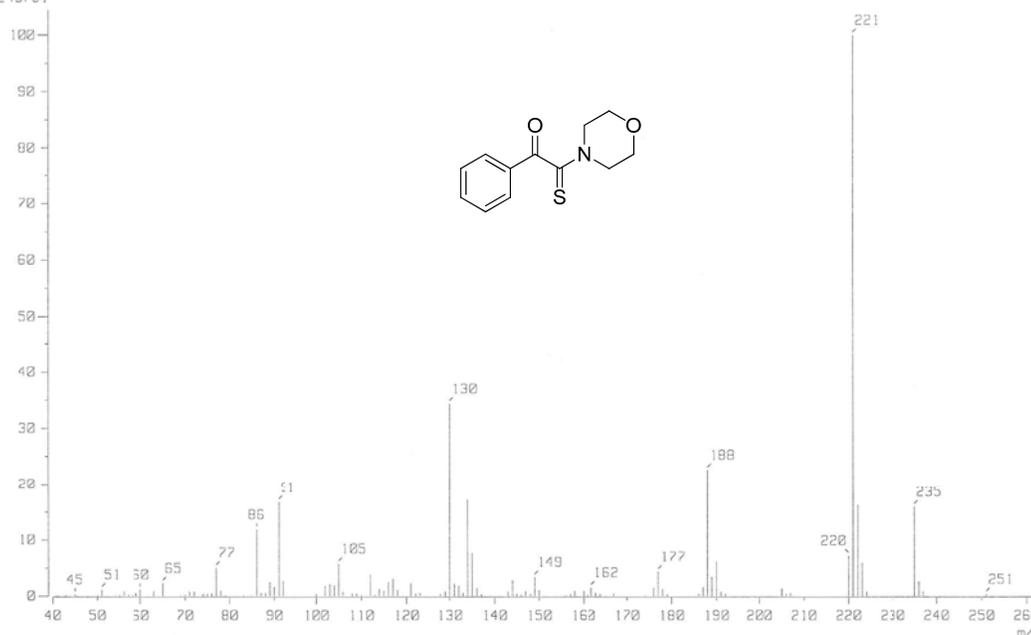


Figura 21. Red cristalina para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanaona.

A3. Espectrometría de masas de baja y alta resolución de las α -cetotioamidas.

[Mass Spectrum]
 Data : FES-CUAUTITLAN023 Date : 04-May-2010 12:27
 Sample: THI-EV-04-PP Operator Name: Ing. Victoria Labastida G
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.26 min Scan#: (2,5)
 BP : m/z 221.0000 Int. : 22.46
 Output m/z range : 40.0000 to 253.3595 Cut Level : 0.00 %
 245761



Espectro 13. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-morfolino-1-fenil-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

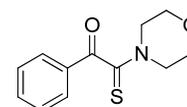


Servicio de Espectrometría de Masas
 MStation JMS-700 JEOL Alta Resolución
 Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Tel. 329-79-97 ext.6013



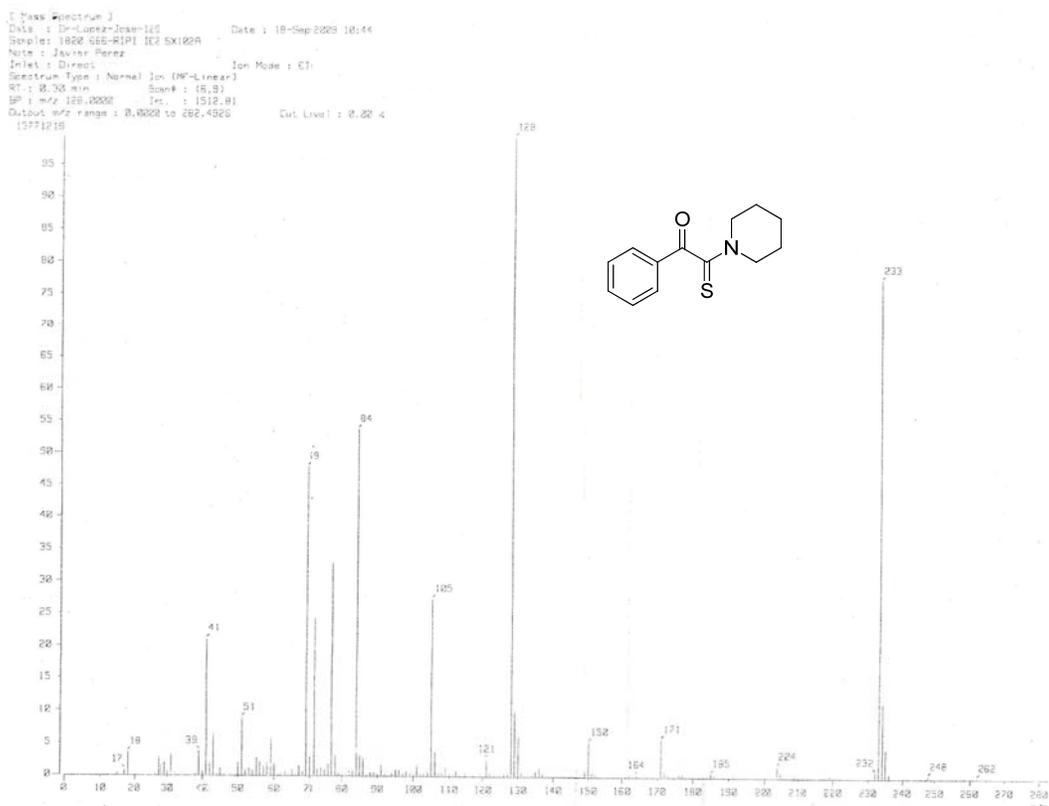
[Elemental Composition]

Data : FES-CUAUTITLAN004 Date : 04-May-2010 12:32
 Sample: THI-EV-04-PP Operator Name: Ing. Victoria Labastida
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlán Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 0.48 min Scan#: 4+(12,15)+(8,13)+(8,14)
 Elements : C 40/0, H 49/0, O 2/0, N 2/0, S 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0



Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
235.0655	24.1	-5.1 / -1.2	8.0 C 12 H 13 O 2 N S

Tabla 13. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 2-morfolino-1-fenil-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.



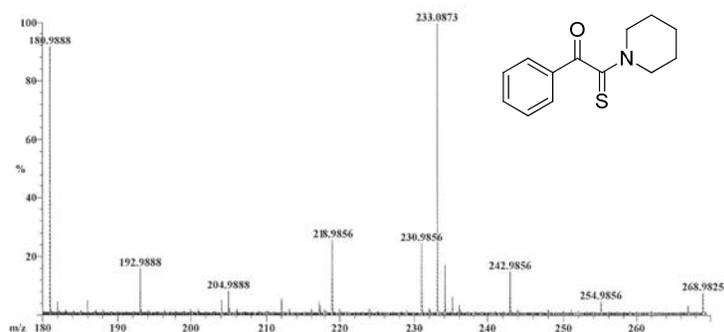
Espectro 14. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

IPN
 8/20/2010

Page 1

File: FDR-Fer-GGG-R1-P1 Date Run: 08-12-2010 (Time Run: 09:23:46)
 Sample: GGG-RIP1
 Instrument: JEOL GCmate
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 29-35 R.T.: .37 #Ions: 1233
 Base: m/z 233; 5.9%FS TIC: 967563

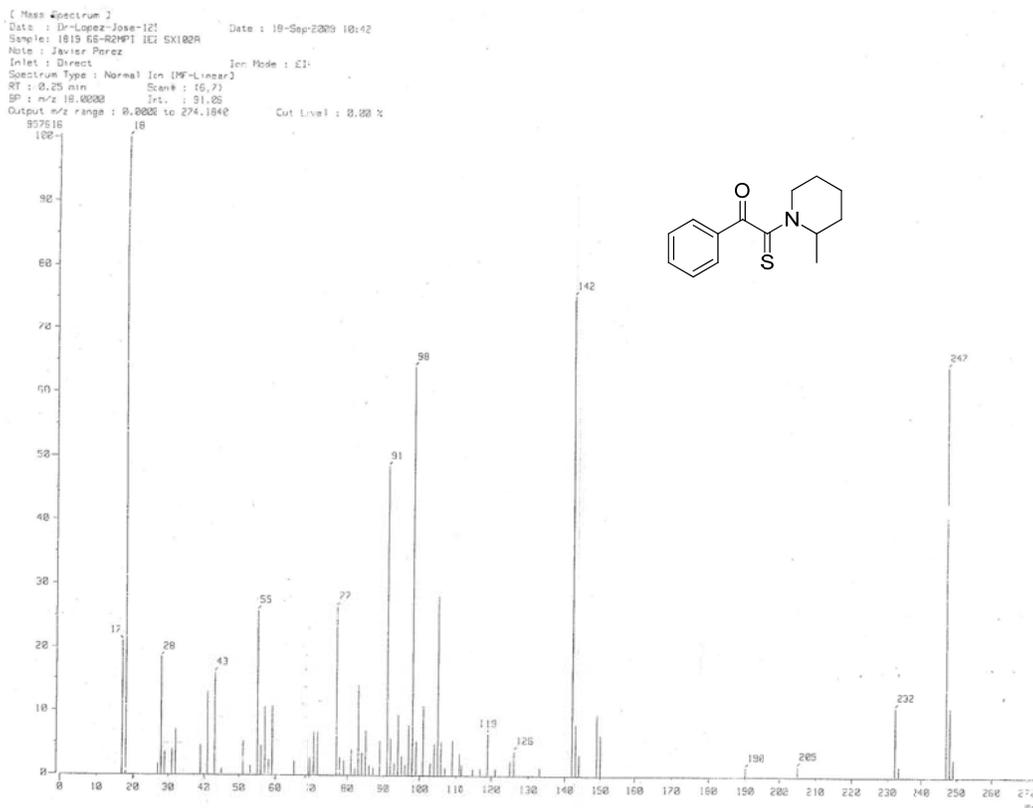


Selected Isotopes: N₀₋₁ D₀₋₁ S₀₋₁ C₀₋₁₃ H₀₋₁₅

Error Limit: 50 ppm

Measured Mass	%Base	Formula	Calculated Mass	Error
233.0873	100.0%	C ₁₃ H ₁₅ NOS	233.0874	-0.6

Espectro 15. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.



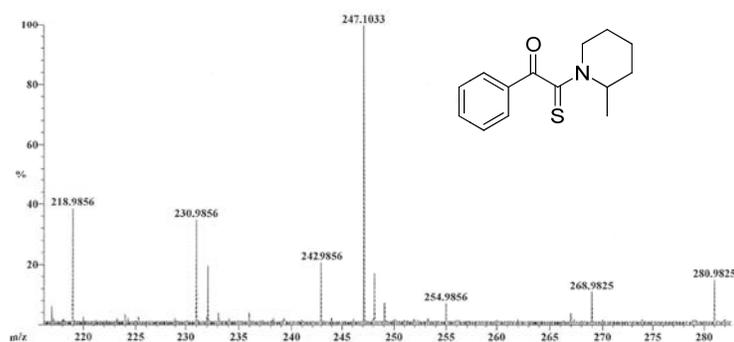
Espectro 16. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetana por impacto electrónico a 70 eV.

IPN
8/20/2010

Page 1

File: FDR-FOJ-GGG-R2MP1 Date Run: 08-12-2010 (Time Run: 13:56:56)
 Sample: GGG-R2/MP1
 Instrument: JEOL GCmate
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 23-68 R.T.: .53 #Ions: 1162
 Base: m/z 247; 4.4%FS TIC: 759600



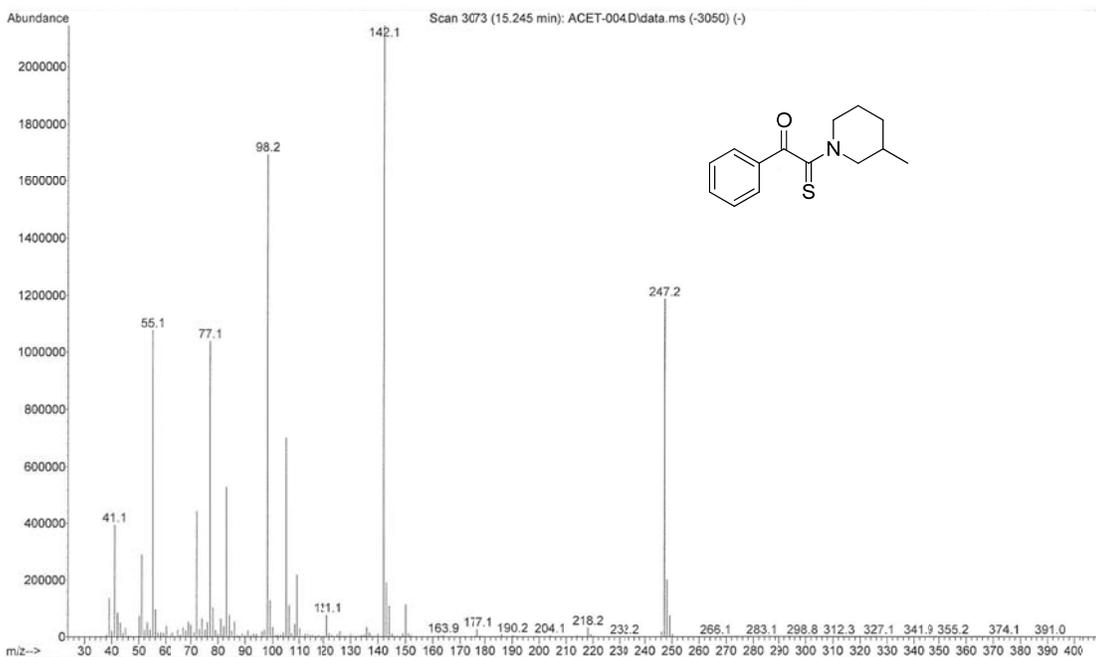
Selected Isotopes : N₀₁O₀₋₁S₀₋₁C₀₋₁₄H₀₋₁₇

Error Limit : 50 ppm

Measured Mass	% Base	Formula	Calculated Mass	Error
247.1033	100.0%	C ₁₁ H ₁₇ NOS	247.1031	0.9

Espectro 17. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetana por impacto electrónico a 70 eV.

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-004.D
 Operator :
 Acquired : 28 May 2010 13:43 using AcqMethod ACETOFE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name : THI-EV-33
 Misc Info :
 Vial Number : 1



Espectro 18. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoethanona por impacto electrónico a 70 eV.

IPN
 8/20/2010

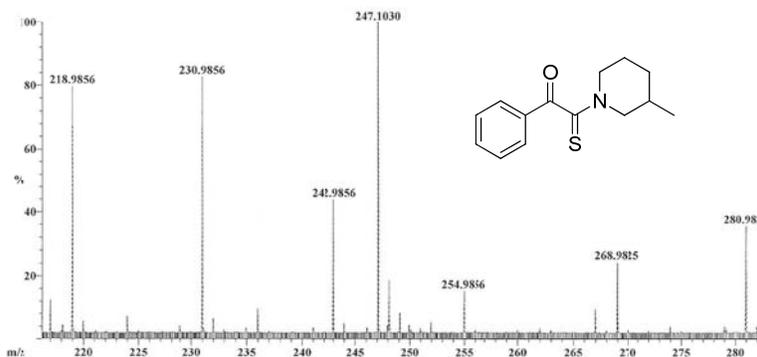
Page 1

File: FDR-FOJ-GGG-R3MP3 Date Run: 08-12-2010 (Time Run: 14:33:19)
 Sample: GGG-R3MP3
 Instrument: JEOL GCmate
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 14-97
 Base: m/z 247; 2.1%FS TIC: 694872

R.T.: .64

#Ions: 1186



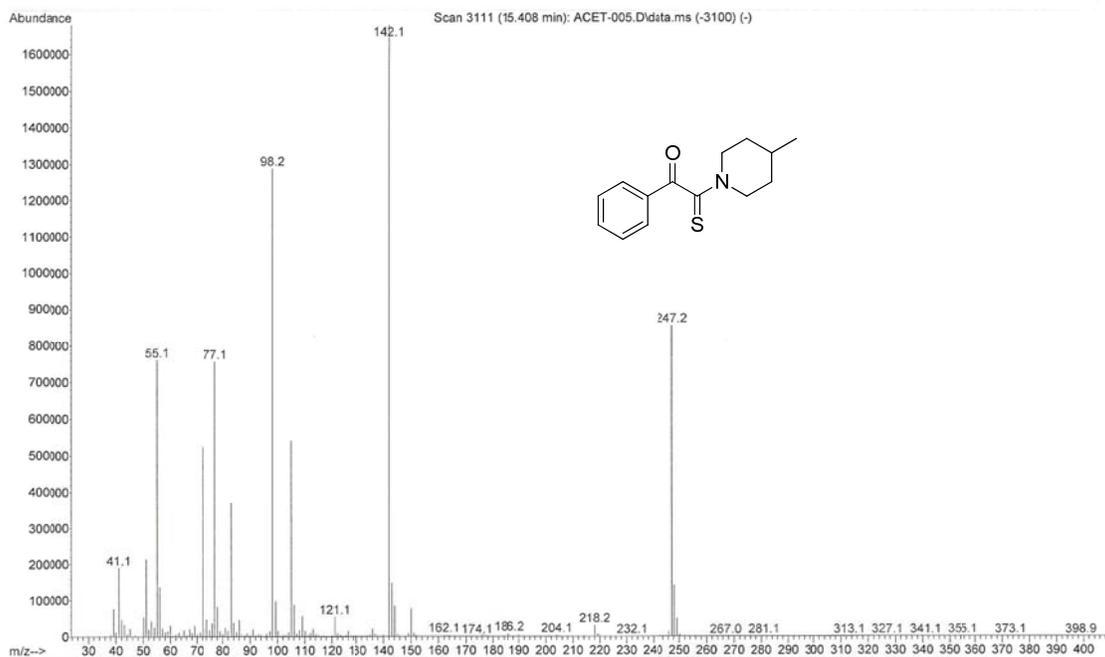
Selected Isotopes : N₀ O₀₋₁ S₀₋₁ C₀₋₁₄ H₀₋₁₇

Error Limit : 50 ppm

Measured Mass	% Base	Formula	Calculated Mass	Error
247.1030	00.0%	C ₁₄ H ₁₇ NOS	247.1031	-0.3

Espectro 19. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoethanona por impacto electrónico a 70 eV.

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-005.D
 Operator :
 Acquired : 28 May 2010 14:06 using AcqMethod ACETOFE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name : THI-EV-14
 Misc Info :
 Vial Number : 1



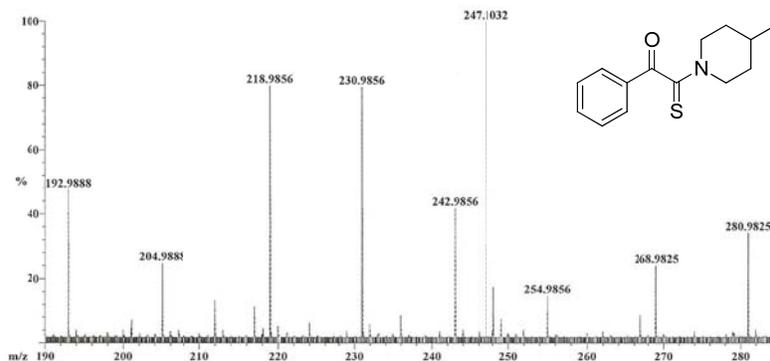
Espectro 20. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

IPN
8/20/2010

Page 1

File: FDR-FER-GGG-R4MP4Date Run: 08-12-2010 (Time Run: 09:49:53)
 Sample: GGG-R4MP4
 Instrument: JEOL GCmate
 Inlet: Direct Probe Ionization mode: EI+

Scan: 34-178 R.T.: 1.22 #Ions: 1137
 Base: m/z 247; 2.5%FS TIC: 688799



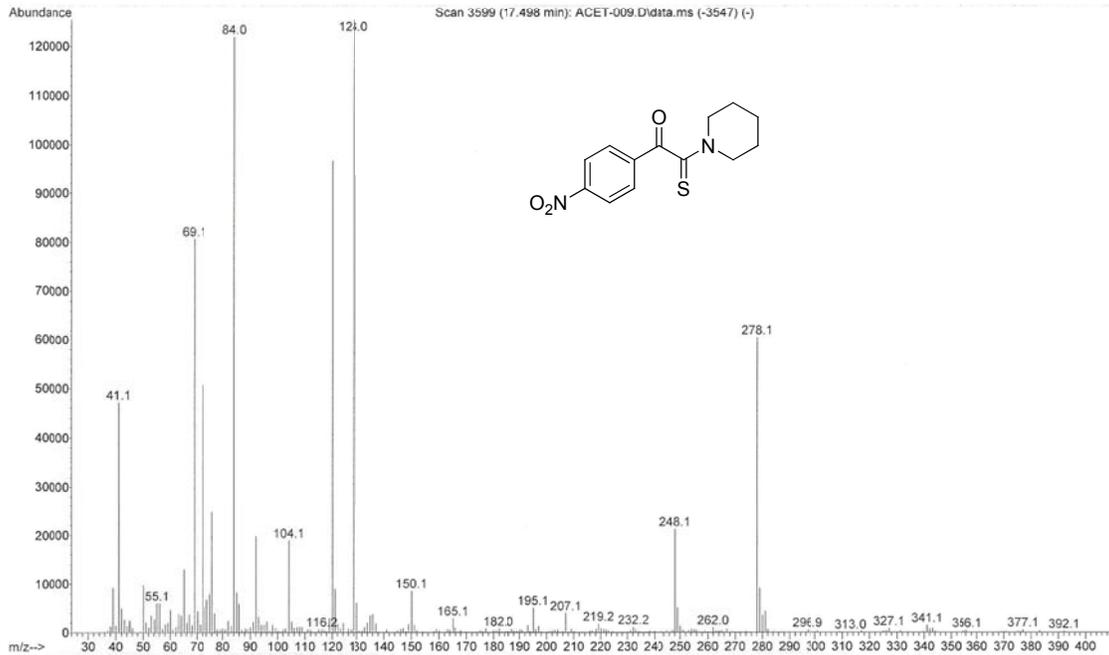
Selected Isotopes : N₀₋₁ D₀₋₁ S₀₋₁ C₀₋₁₄ H₀₋₁₇

Error Limit : 50 ppm

<u>Measured Mass</u>	<u>% Base</u>	<u>Formula</u>	<u>Calculated Mass</u>	<u>Error</u>
247.1032	100.0%	C ₁₄ H ₁₇ NOS	247.1031	0.5

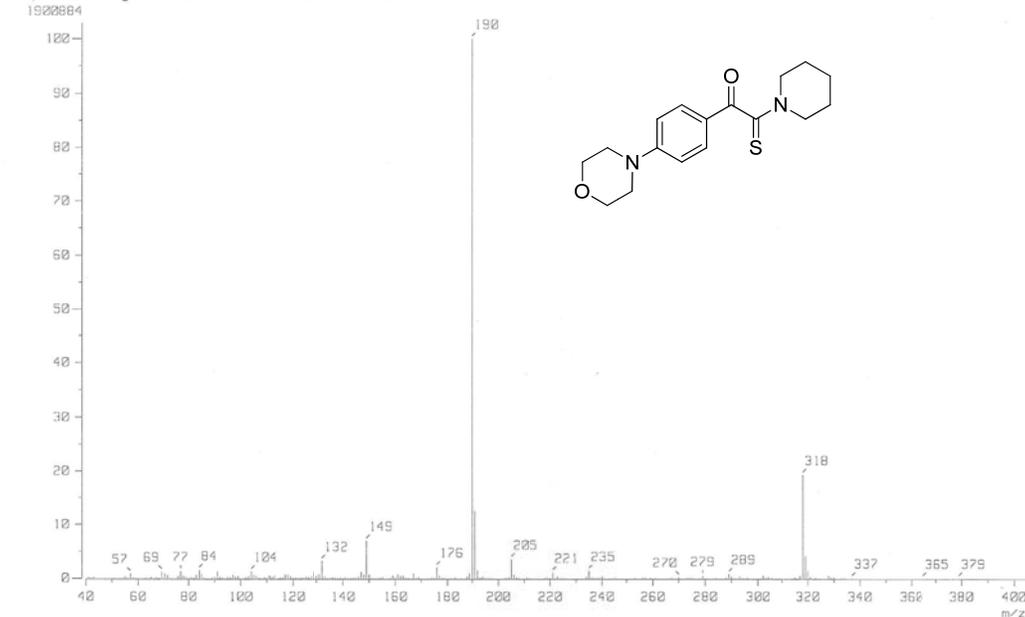
Espectro 21. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-0)9.D
 Operator :
 Acquired : 2 Jun 2010 11:47 using AcqMethod ACETOFB.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name : THI-EV-39
 Misc Info :
 Vial Number : 1



Espectro 22. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

[Mass Spectrum]
 Data : FES-CUPUTITAN201 Date : 04-May-2010 12:15
 Sample: THI-EV-01-03 Operator Name: Ing. Victoria Labastida G
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UREM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.64 min Scan# : (5,7)
 3P : m/z 190.0000 Int. : 176.19
 Output m/z range : 40.0000 to 404.2136 Cut Level : 0.00 %



Espectro 23. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

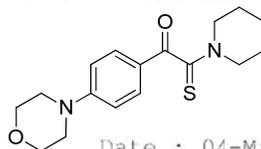


Servicio de Espectrometría de Masas
MStation JMS-700 JEOL Alta Resolución
Centro de Investigaciones Químicas UAEM
Tel. 329-79-97 ext.6013



[Elemental Composition]

Data : FES-CUAUTITLAN002



Date : 04-May-2010 12:16

Sample: THI-EV-01-03

Operator Name: Ing. Victoria Labastida

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

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 1.40 min

Scan#: 12

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

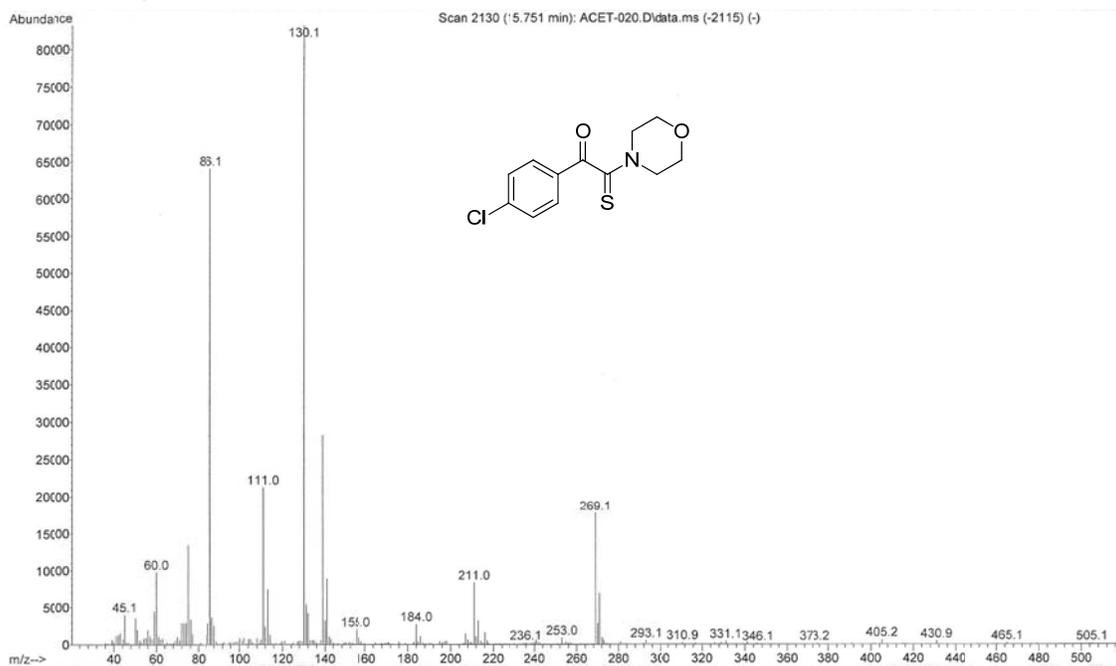
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

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

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S.	Composition
318.1400	100.0	-0.6 / -0.2	9.0	C 17 H 22 O 2 N 2 S

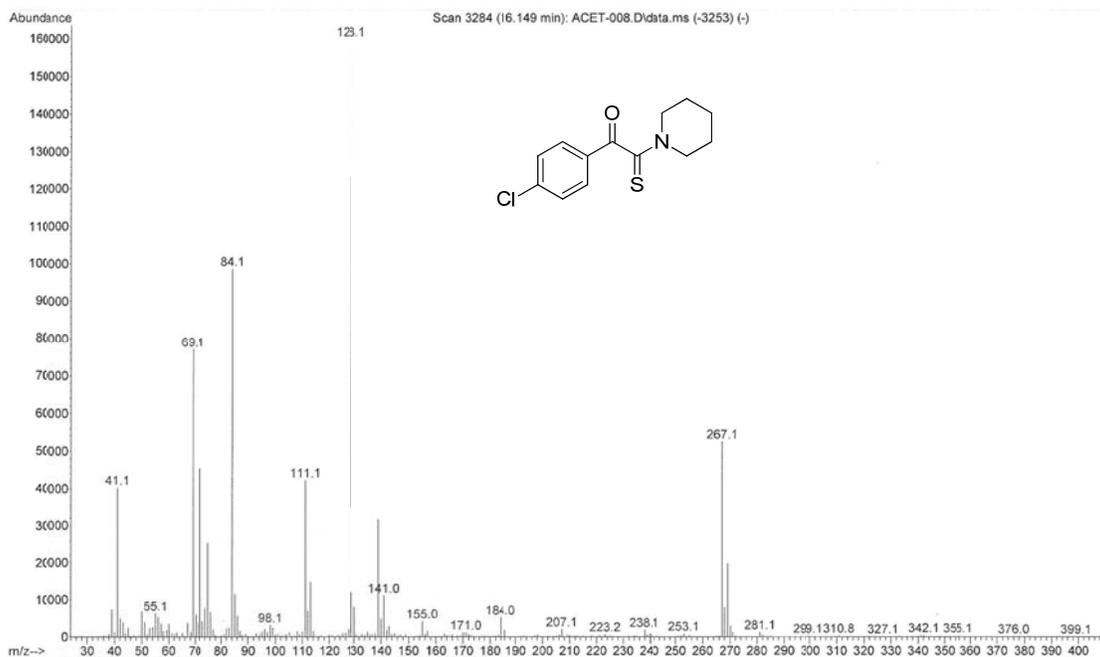
Tabla 14. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 1-(4-morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

File : C:\msdchem\1\DATA\ACET-020.D
Operator :
Acquired : 8 Jun 2010 11:56 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: THI-EV-44
Misc Info :
Vial Number: 1



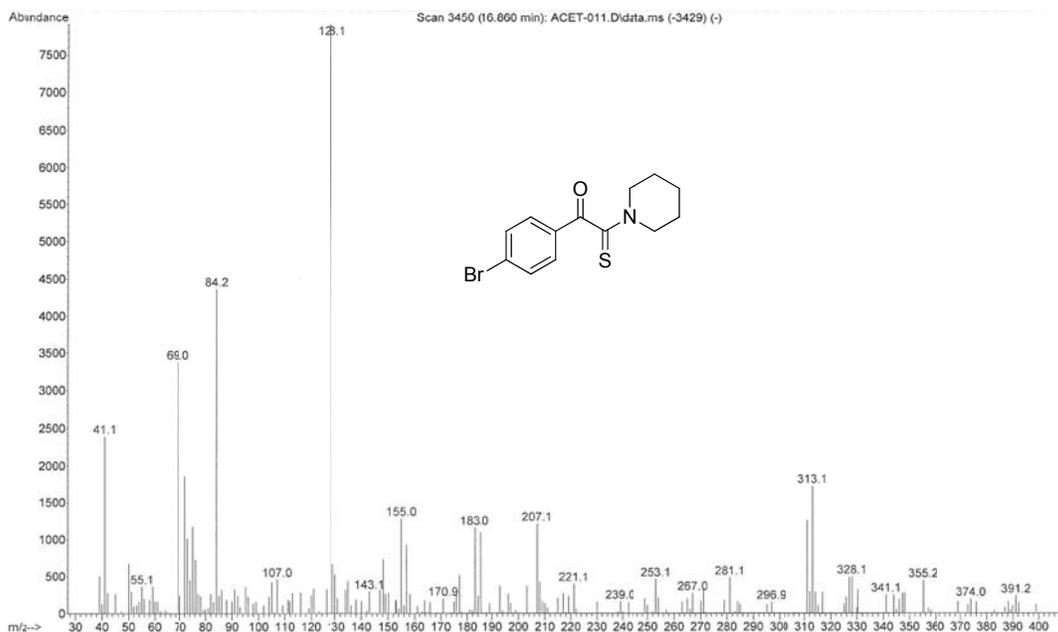
Espectro 24. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-clorofenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

File :C:\msdchem\1\DATA\ACET-008.D
Operator :
Acquired : 2 Jun 2010 11:22 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: THI-EV-38
Misc Info :
Vial Number: 1



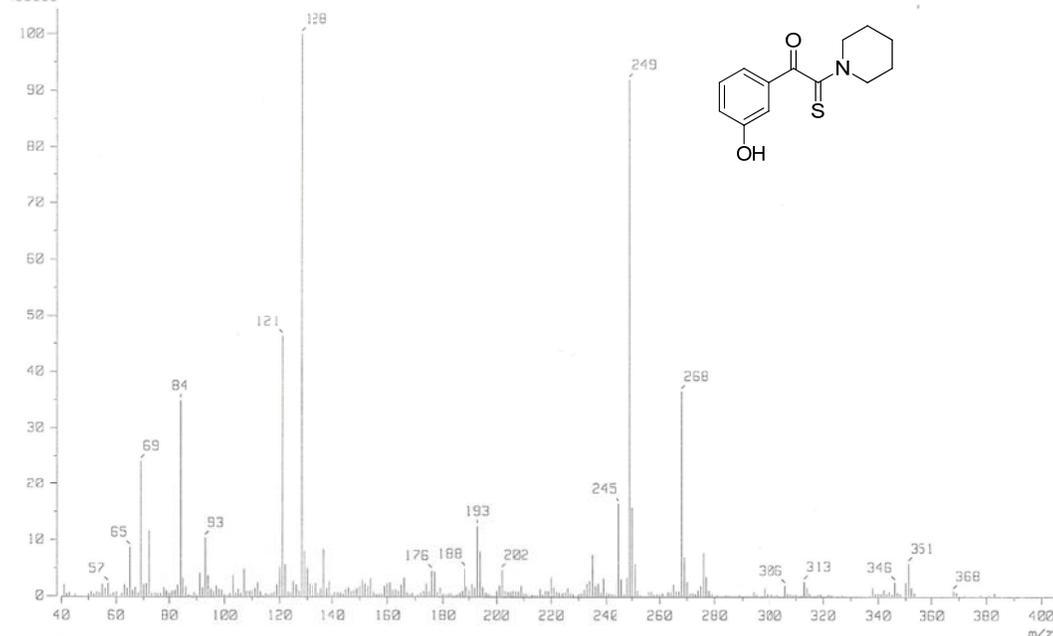
Espectro 25. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

File :C:\msdchem\1\DATA\ACET-011.D
Operator :
Acquired : 2 Jun 2010 12:40 using AcqMethod ACETOFE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: THI-EV-40
Misc Info :
Vial Number: 1



Espectro 26. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-bromofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

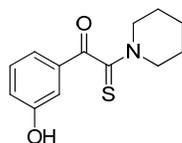
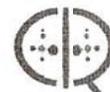
[Mass Spectrum]
 Date : 04-May-2010 13:13
 Sample: THI-EV-17-02 Operator Name: Ing. Victoria Labastida G
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 1.28 min Scan# : (11,12)
 BP : m/z 128.0000 Int. : 44.21
 Output m/z range : 40.0000 to 424.2136 Cut Level : 0.00 %



Espectro 27. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(3-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.



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



[Elemental Composition]

Data : FES-CUAUTITLAN008

Date : 04-May-2010 13:15

Sample: THI-EV-17-02

Operator Name: Ing. Victoria Labastida

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

Inlet : Direct

Ion Mode : EI+

RT : 0.70 min

Scan#: 6

Elements : C 40/0, H 49/0, O 3/0, N 2/0, S 1/0

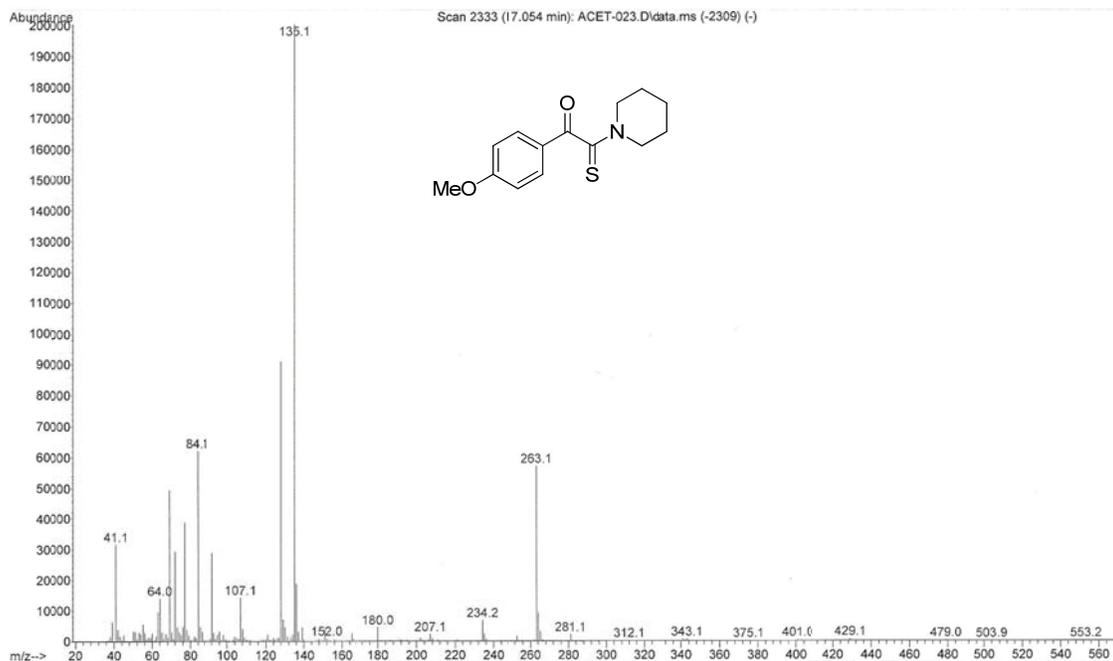
Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5

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

Observed m/z	Int%	Err[ppm / mmu]	U.S. Composition
249.0835	100.0	+4.7 / +1.2	8.0 C 13 H 15 O 2 N S

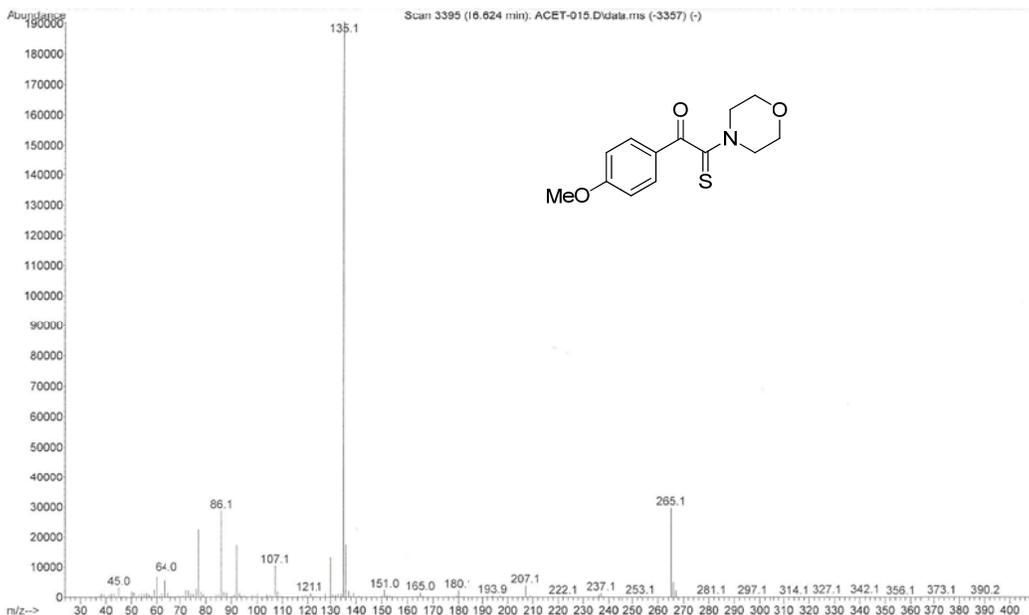
Tabla 15. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 1-(3-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

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



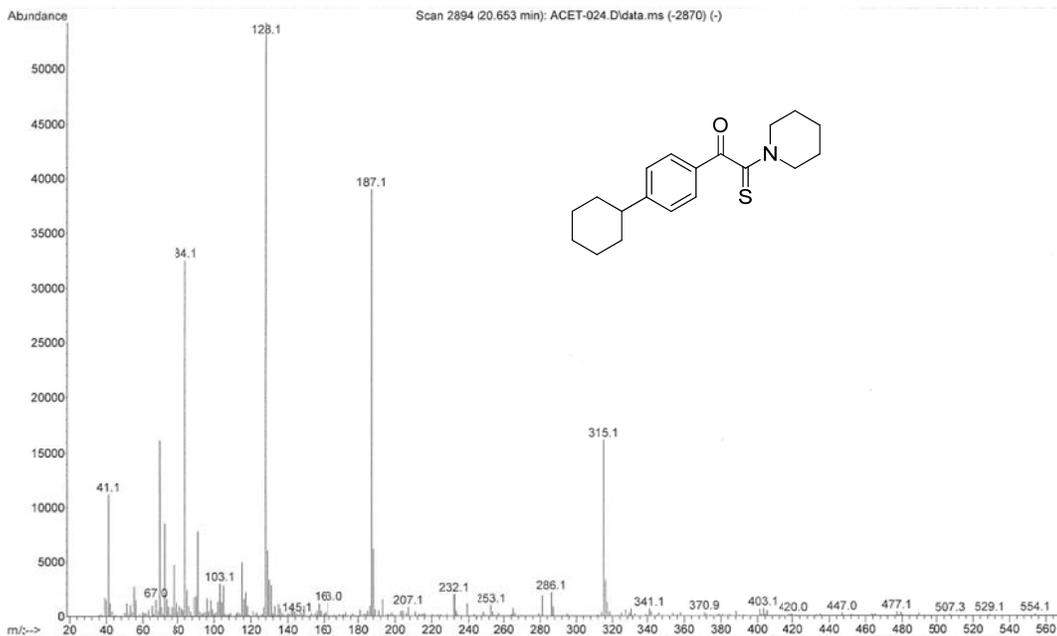
Espectro 28. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

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



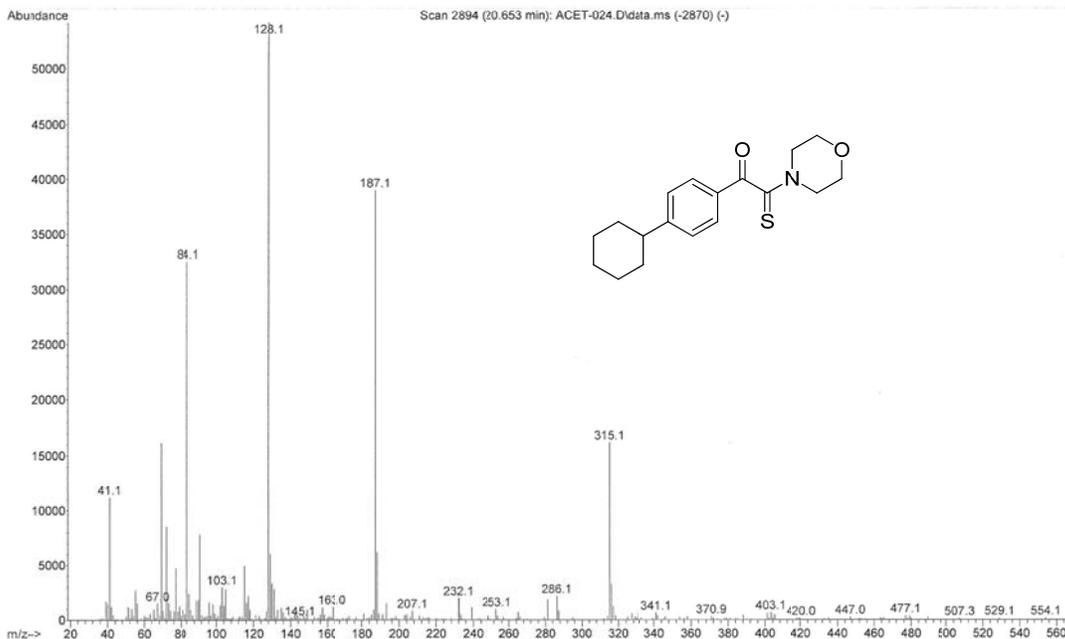
Espectro 29. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-metoxifenil)-2-morfolino-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

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

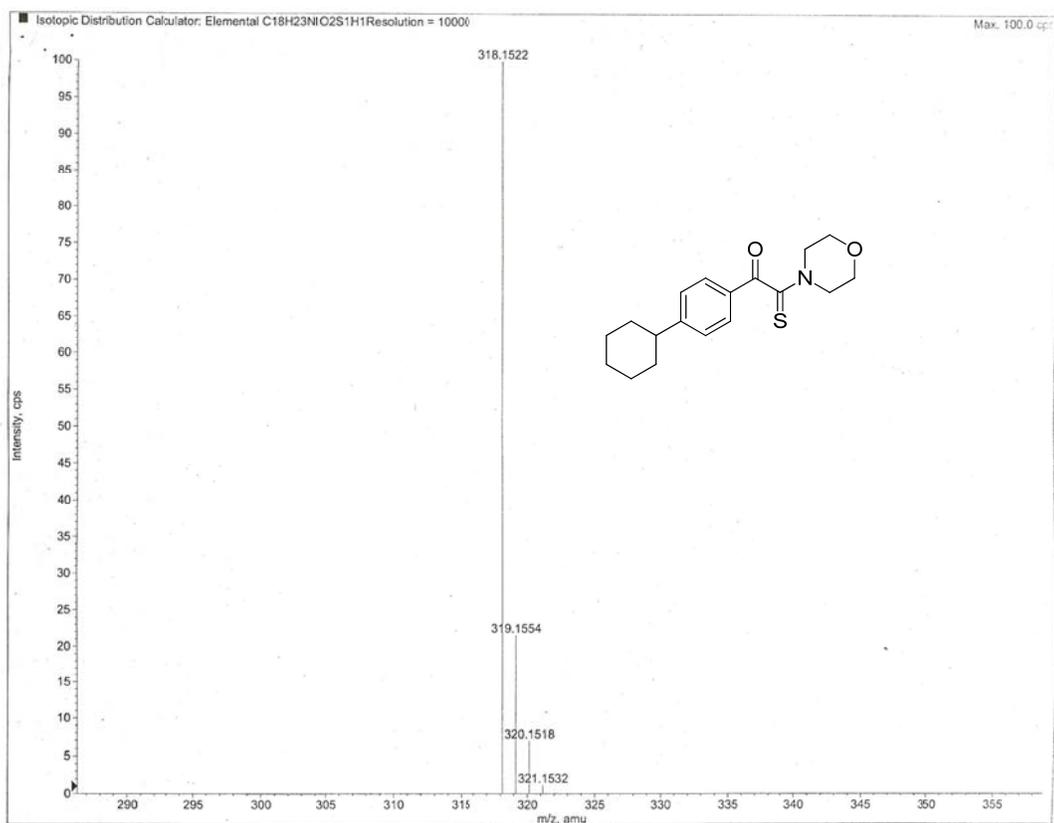


Espectro 30. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

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



Espectro 31. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-morfolino-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.



Espectro 32. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-morfolino-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

Elemental composition calculator

Target m/z: +318.1525 amu
Tolerance: +5.0000 ppm
Result type: Elemental
Max num of results: 100
Min DBE: -0.5000 Max DBE: +100.0000
Electron state: Even
Num of charges: 1
Add water: N/A
Add proton: N/A

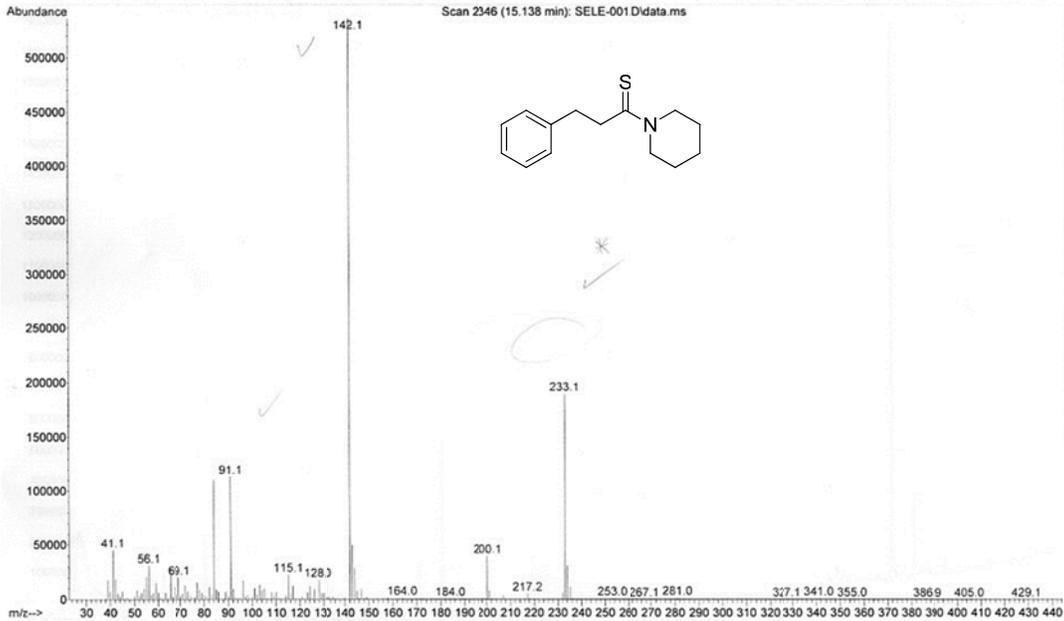
	Elements	Min Number	Max Number
1	C	0	50
2	H	0	50
3	N	0	5
4	O	0	5
5	S	0	2

	Formula	Calculated m/z (amu)	mDa Error	PPM Error	DBE
1 ⁺	C ₁₈ H ₂₄ N O ₂ S	318.1522	0.2725	0.8566	7.5

Tabla 16. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-morfolino-2-tioacetona por impacto electrónico a 70 eV.

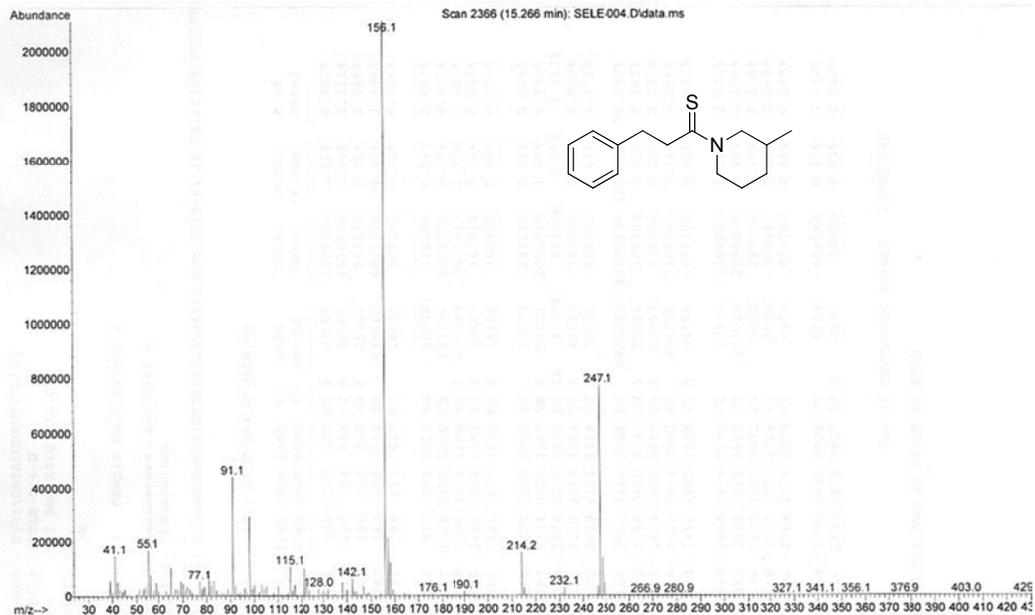
File :D:\1\DATA\CUAUTITLAN\SELE-001.D
 Operator :
 Acquired : 27 Aug 2010 11:42 using AcqMethod ACETOPE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name : 3M -S2
 Misc Info :
 Vial Number : 1

*ME (m) base = 142.1 - 100%
 233.1 = 5.6m - x = 35.41%
 91.1 = 2.9m - x = 20.71%*



Espectro 33. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona por impacto electrónico a 70 eV.

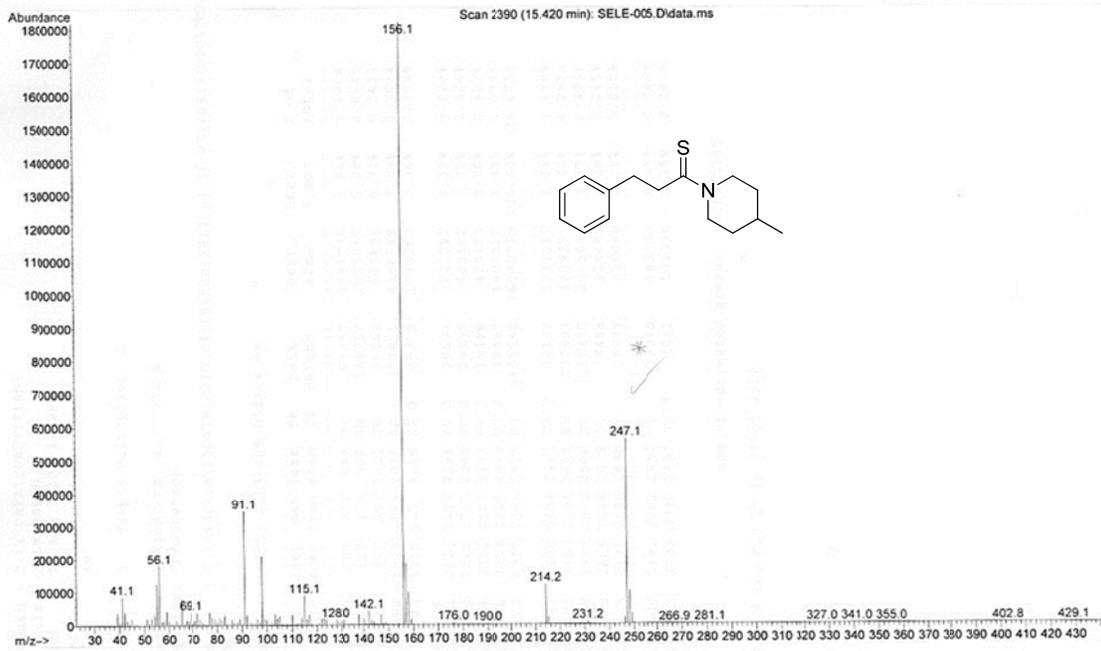
File :D:\1\DATA\CUAUTITLAN\SELE-004.D
 Operator :
 Acquired : 27 Aug 2010 13:03 using AcqMethod ACETOPE.M
 Instrument : GC-MS
 Sample Name : 3M
 Misc Info :
 Vial Number : 1



Espectro 34. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 1-(3-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-tiona por impacto electrónico a 70 eV.

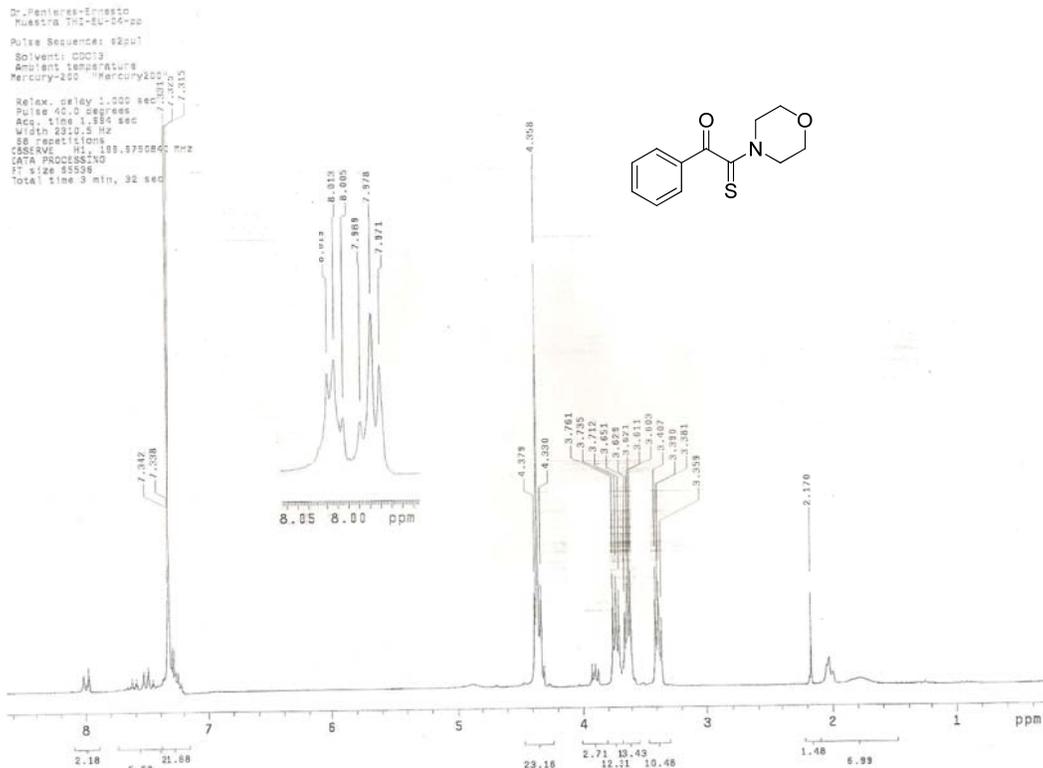
File :D:\1\DATA\CUAUTITLAN\SELE-005.D
Operator :
Acquired : 27 Aug 2010 13:28 using AcqMethod ACETOPE.M
Instrument : GC-MS
Sample Name: 4M
Misc Info :
Vial Number: 1

99.0 Case 156.1 = 14cm - 100%
247.1 = 4.4cm - X = 31.42% *
91.1 = 2.6cm - X = 18.57%

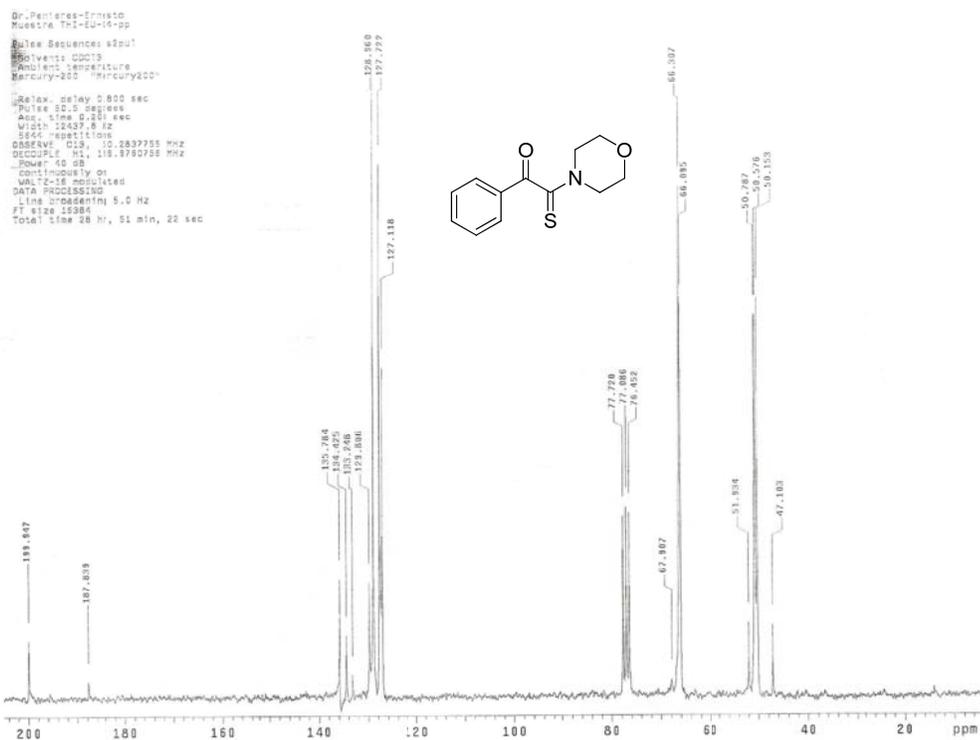


Espectro 35. Espectro de masas de alta resolución obtenido para 1-(4-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-tiona por impacto electrónico a 70 eV.

A4. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C para las α -cetotioamidas.

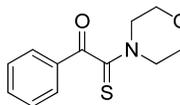


Espectro 36. Espectro de RMN ^1H obtenido a 200 MHz para 2-morfolino-1-fenil-2-tioxoetanona.

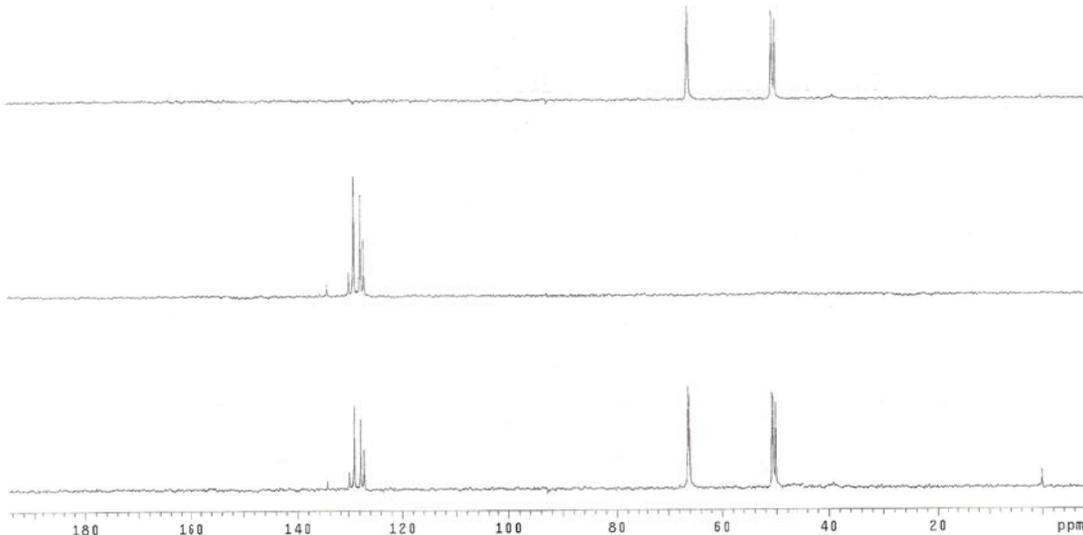


Espectro 37. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 50 MHz para 2-morfolino-1-fenil-2-tioxoetanona.

Dr. Penieres-Ernesto
Muestra TH-6U-04-pp
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"

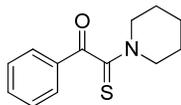


Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 10226.6 Hz
SFO 500
OBSERVE F1, 100.626355 MHz
DECUPLE H1, 199.8780750 MHz
Power 40 dB
Transmitting: acquisition
off during delay
WA 12-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 16384
Total time 6 hr, 57 min, 45 sec

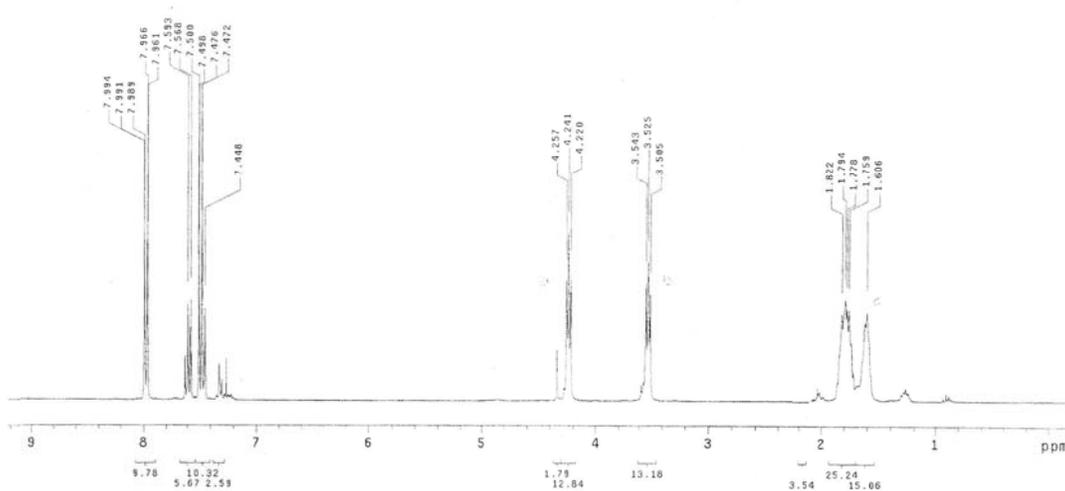


Espectro 38. DEPT obtenido para 2-morfolino-1-fenil-2-tiooetana.

Dr. Penieres
Muestra 000 82P1
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-300BB "Mercury100"

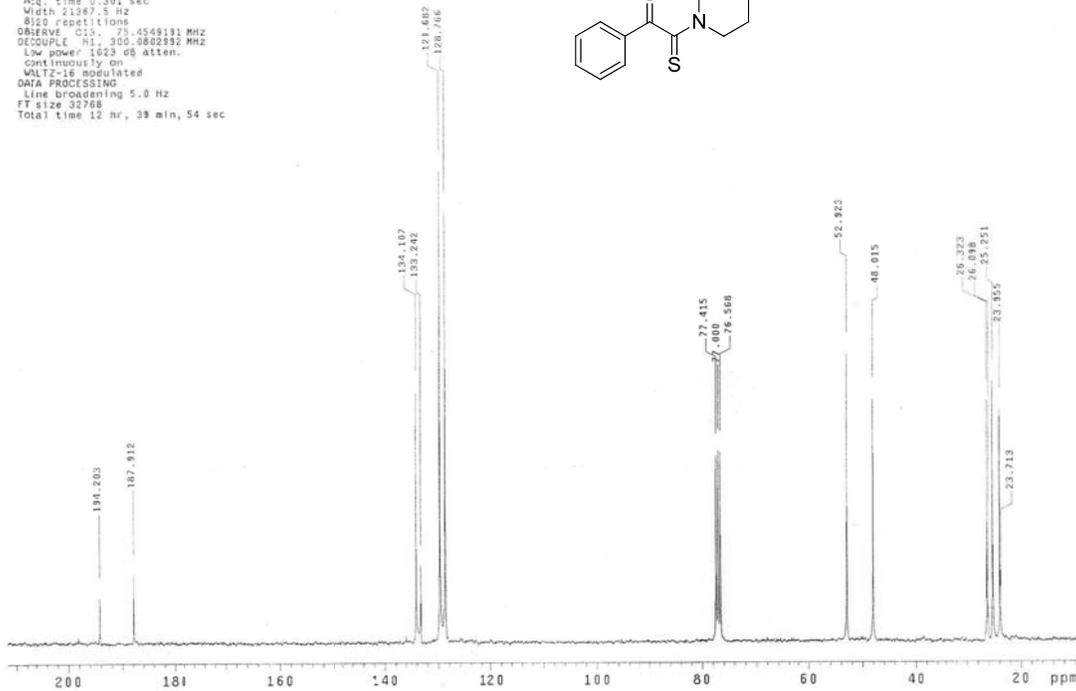
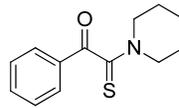


Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.3 degrees
Acq. time 2.001 sec
Width 2832.4 Hz
SFO 120
OBSERVE F1, 300.0789413 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 8 min, 11 sec



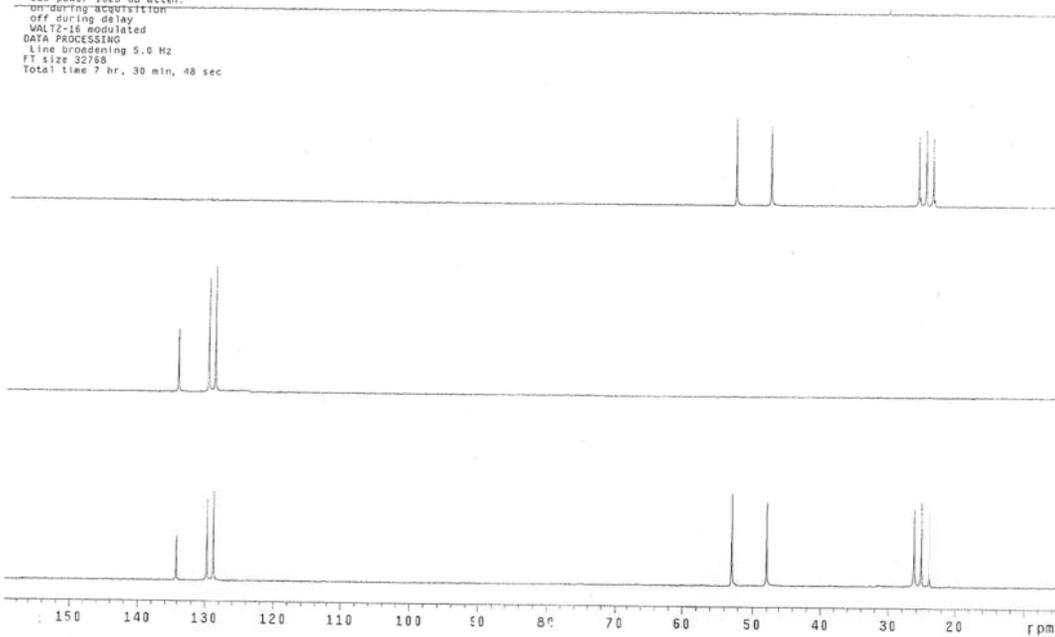
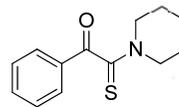
Espectro 39. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tiooetana.

Dr. Penfenes
 Muestra GGG R2P1
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.391 sec
 Width 21367.5 Hz
 8120 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4549191 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0802992 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 12 hr, 39 min, 54 sec

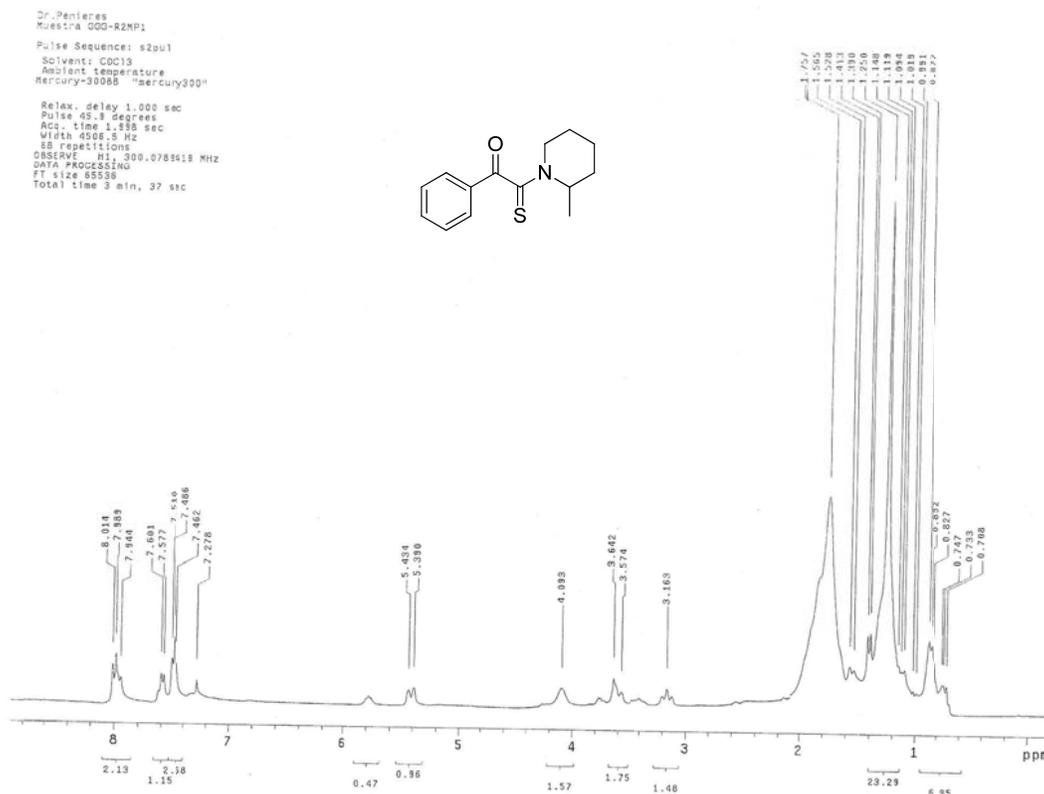


Espectro 40. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetana.

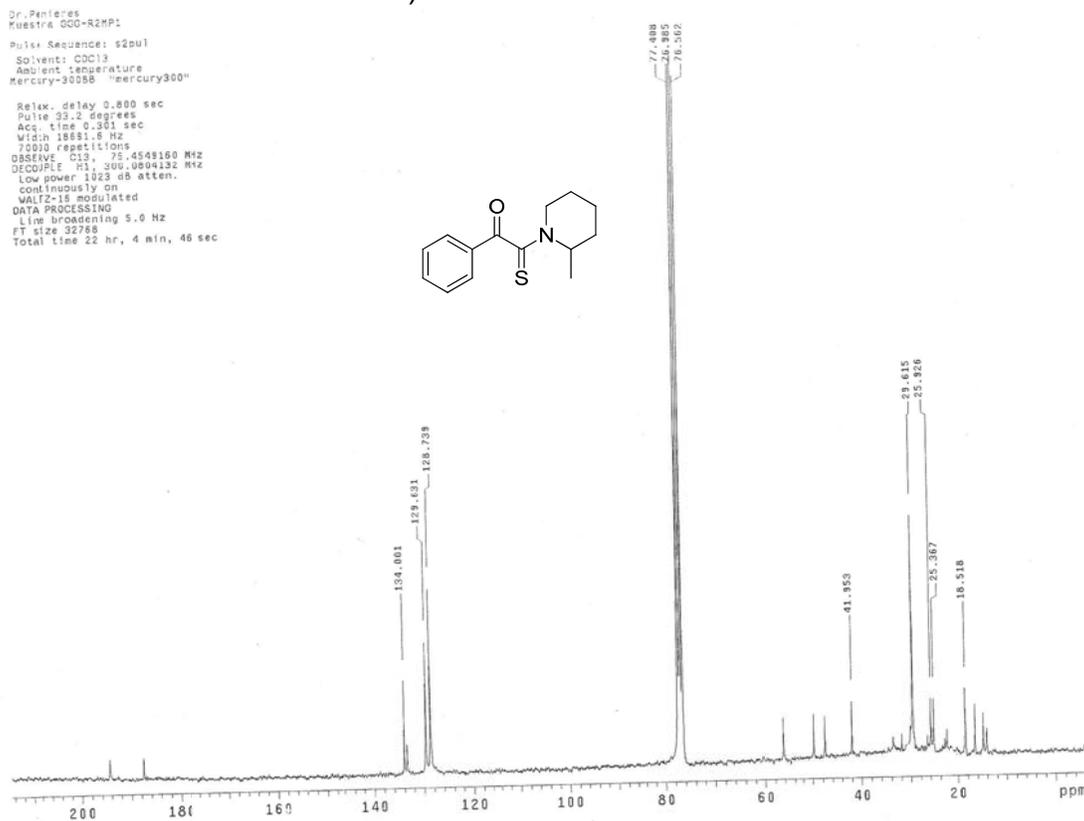
Dr. Penfenes
 Muestra GGG R2P1
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.300 sec
 Width 11682.2 Hz
 5000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4549191 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0802992 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 7 hr, 30 min, 48 sec



Espectro 41. DEPT obtenido para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetana.

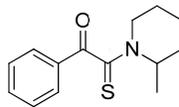


Espectro 42. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tiooctanona.

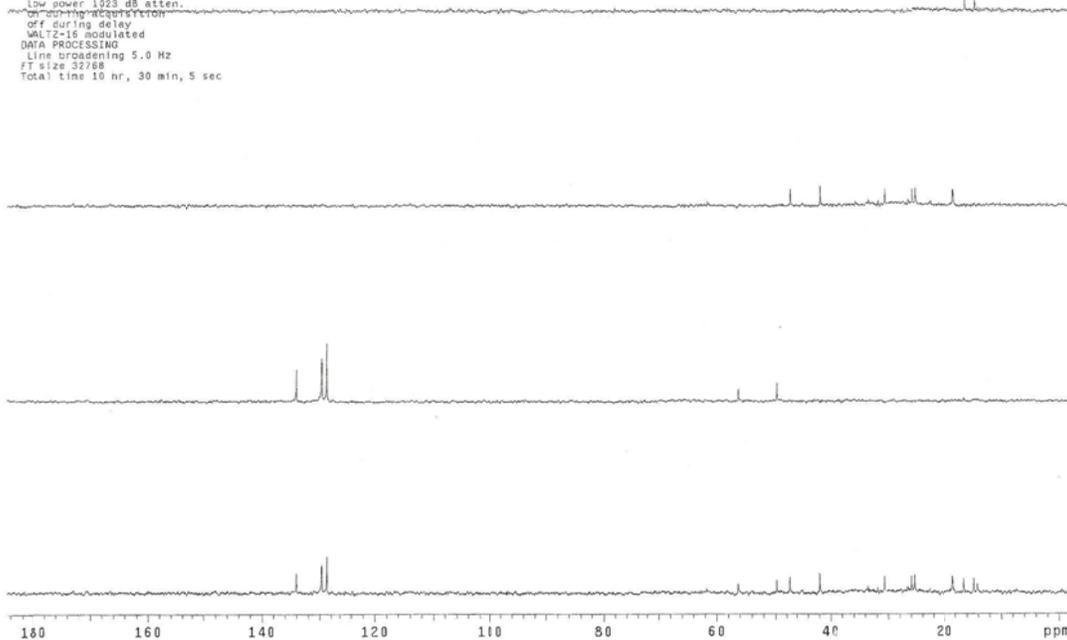


Espectro 43. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tiooctanona.

Dr. Penieros
 Muestra G00-R2MP1
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"

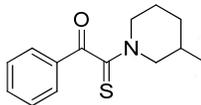


Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 14144.3 Hz
 7000 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4549160 MHz
 DECOUPLE H1, 300.0804192 MHz
 Low power 1923 dB atten.
 On during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 10 hr, 30 min, 5 sec

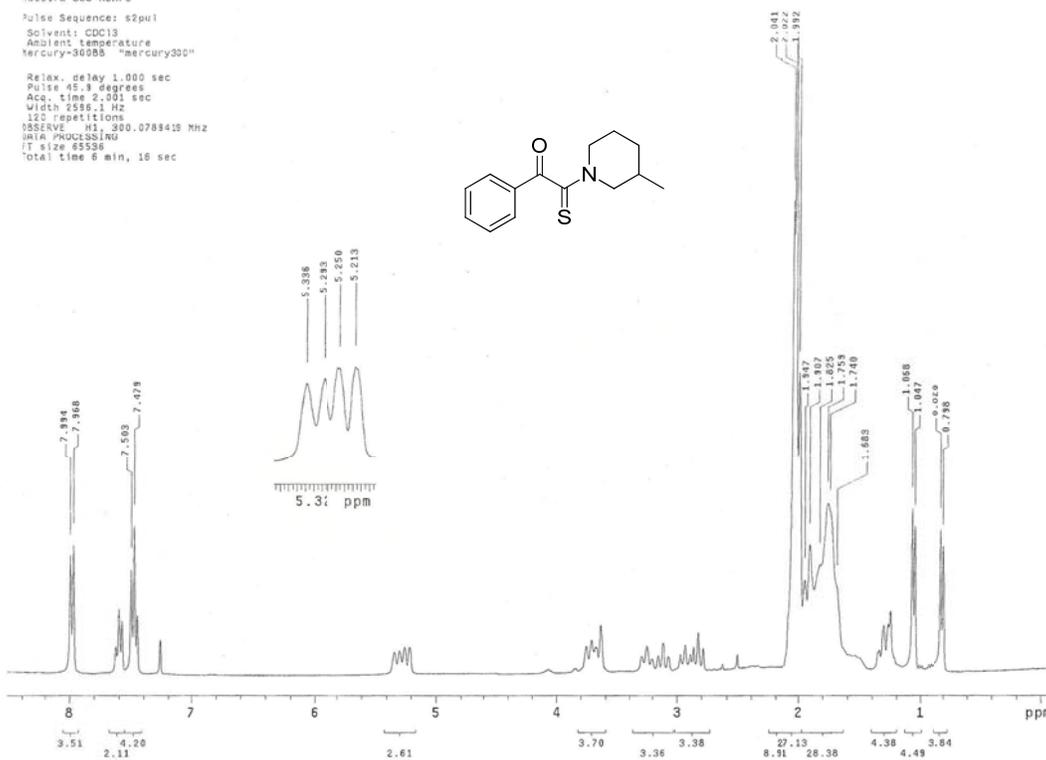


Espectro 44. DEPT obtenido para 2-(2-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioacetona.

Dr. Penieros
 Muestra G00-R3MP3
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-300SB "mercury300"

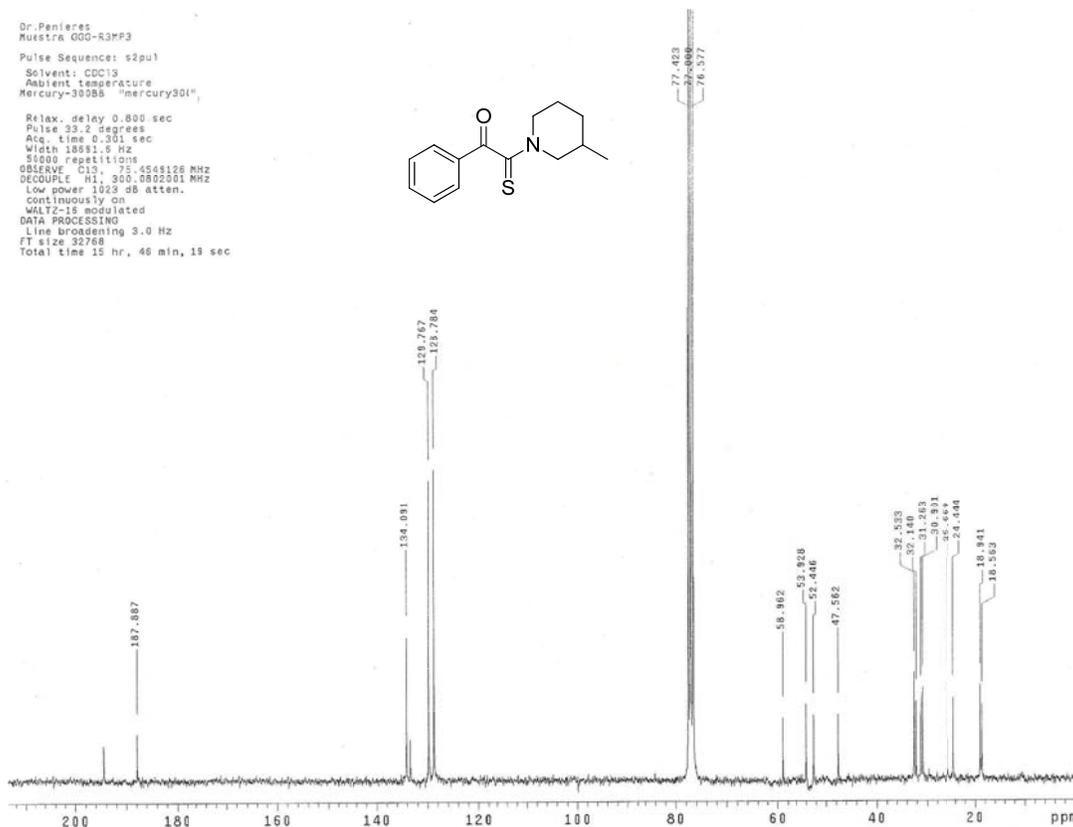
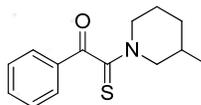


Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.001 sec
 Width 2556.3 Hz
 120 repetitions
 OBSERVE H1, 300.0789418 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 6 min, 16 sec



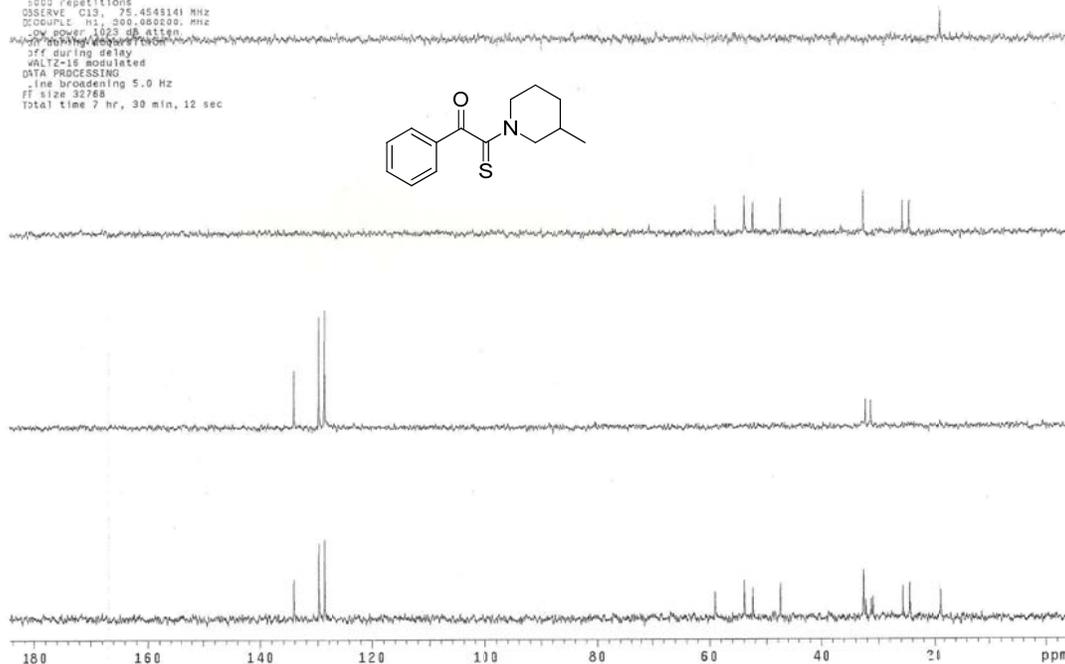
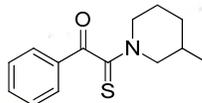
Espectro 45. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioacetona.

Dr. Penieres
 Muestra GGG-R3MP3
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury30"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 10581.5 Hz
 50000 repetitions
 OBSERVE C13 75.4545126 MHz
 DECOUPLE H1 300.0802001 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 15 hr, 46 min, 19 sec

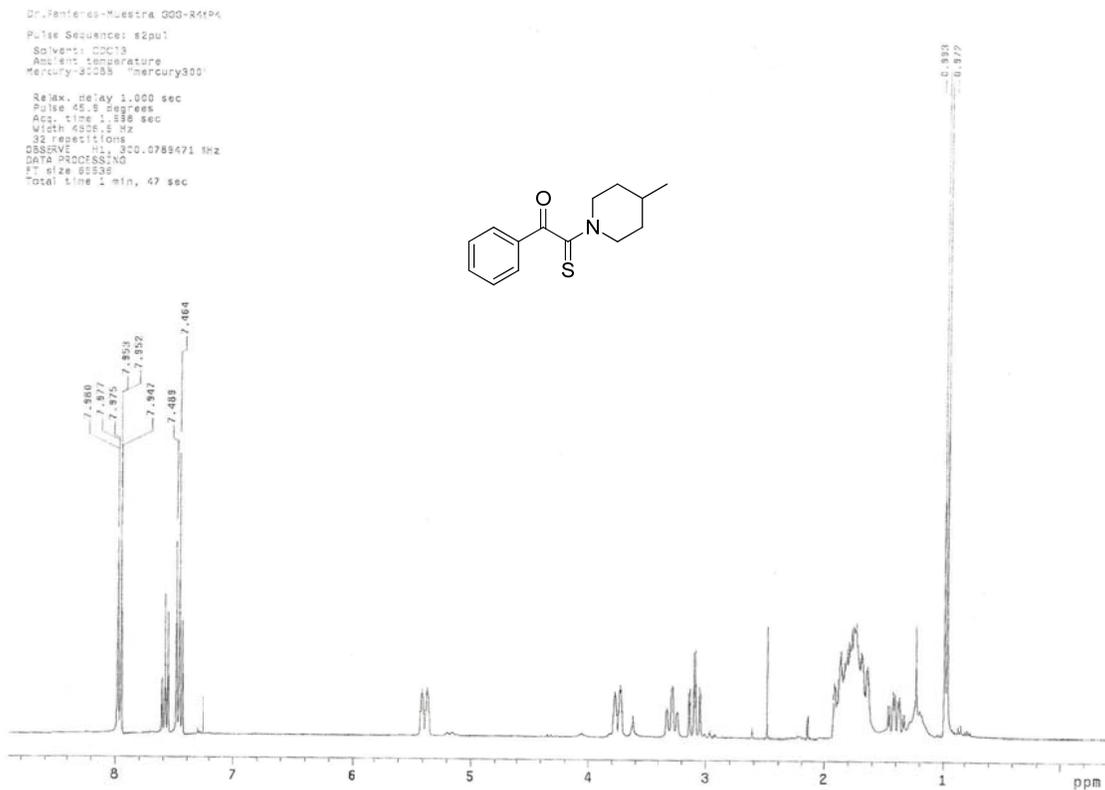


Espectro 46. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioetano.

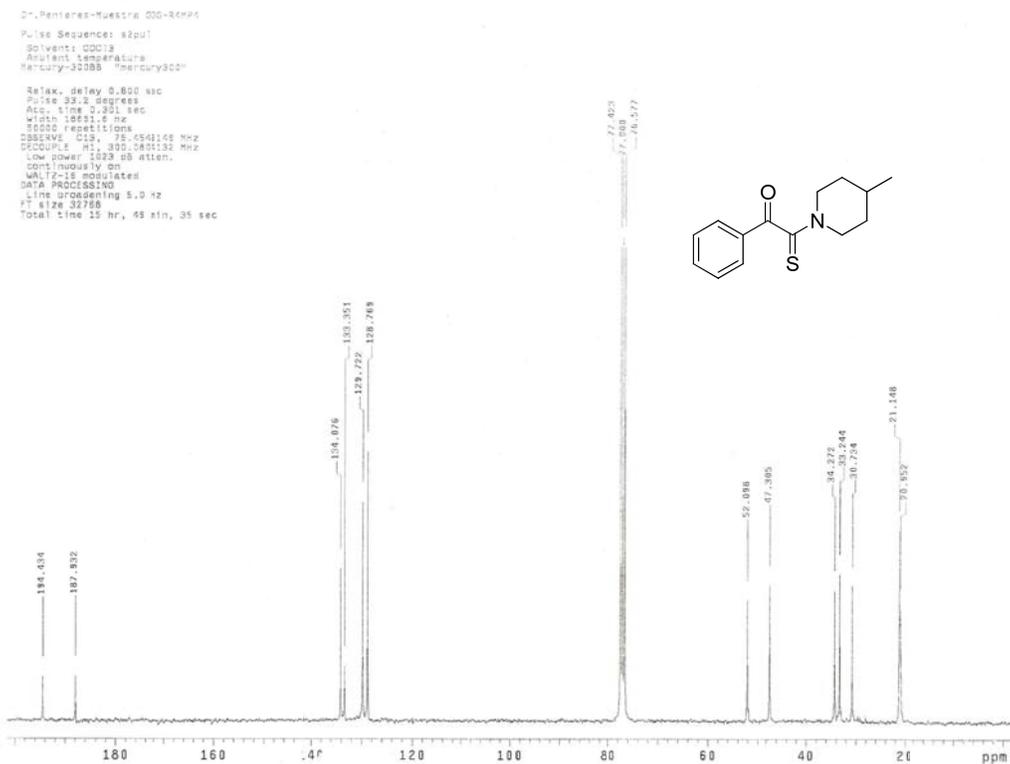
Dr. Penieres
 Muestra GGG-R3MP3
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury30"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 90.0 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 14285.7 Hz
 5000 repetitions
 OBSERVE C13 75.4545141 MHz
 DECOUPLE H1 300.0802000 MHz
 Low power 1023 dB atten.
 ON during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 7 hr, 30 min, 12 sec



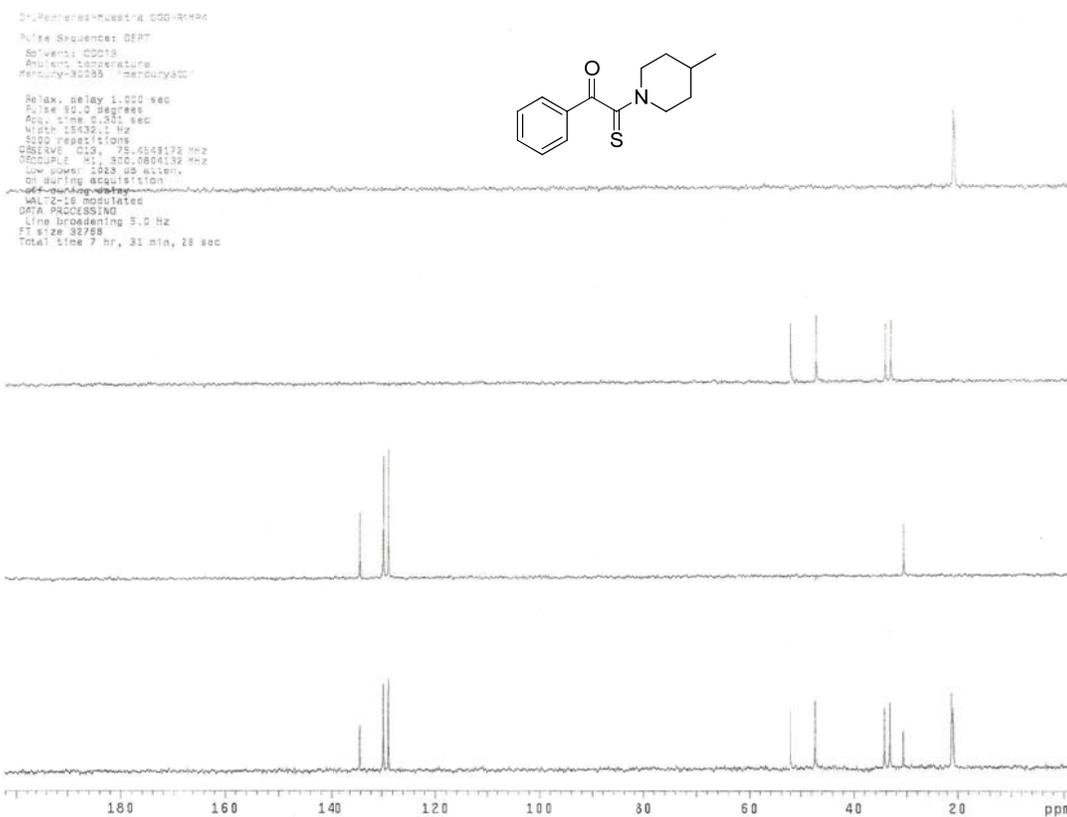
Espectro 47. DEPT obtenido para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioetano.



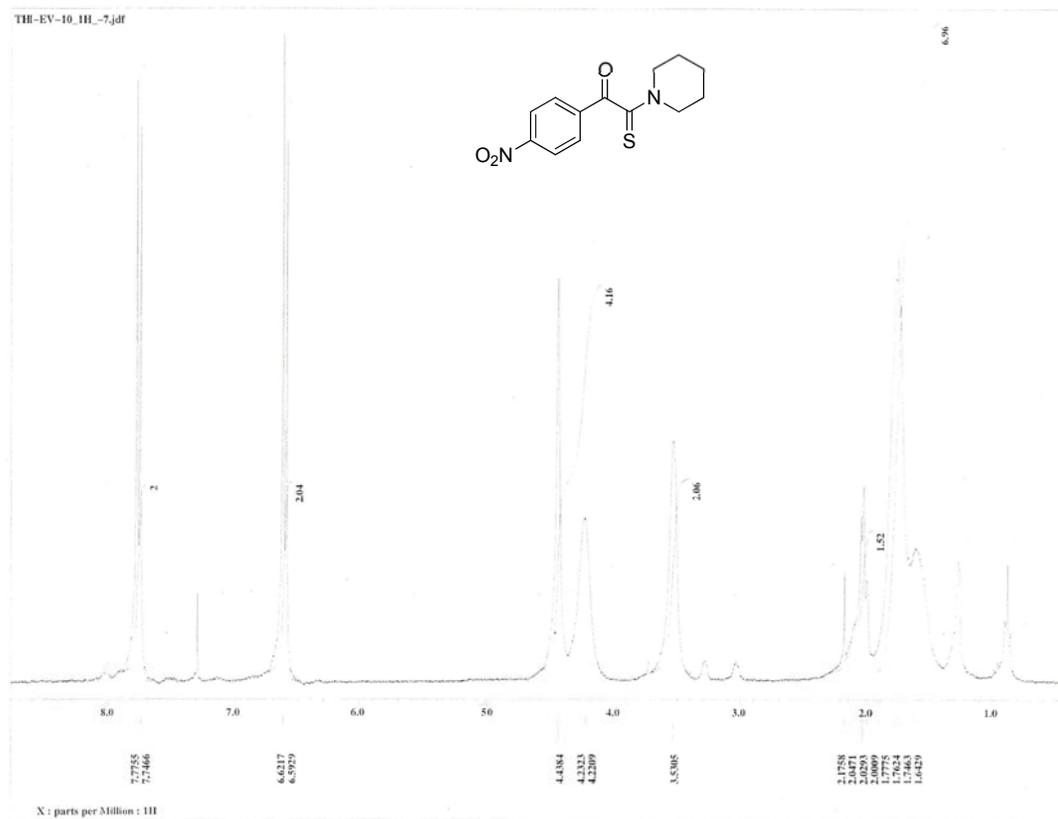
Espectro 48. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetana.



Espectro 49. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetana.

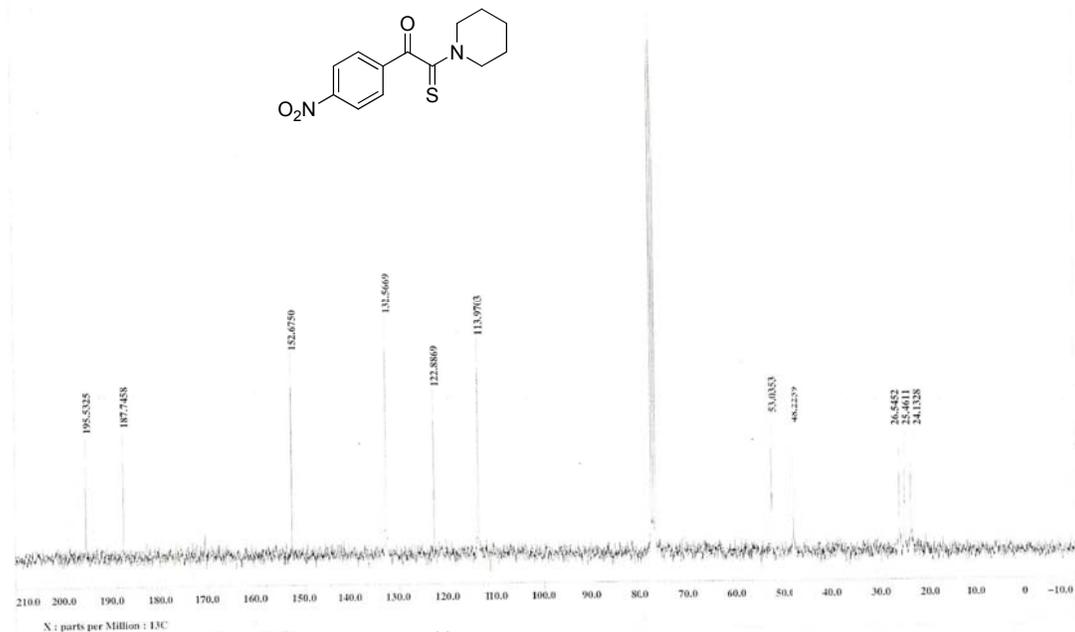


Espectro 50. DEPT obtenido para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-tioxoetanova.



Espectro 51. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 1-(4-nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanova.

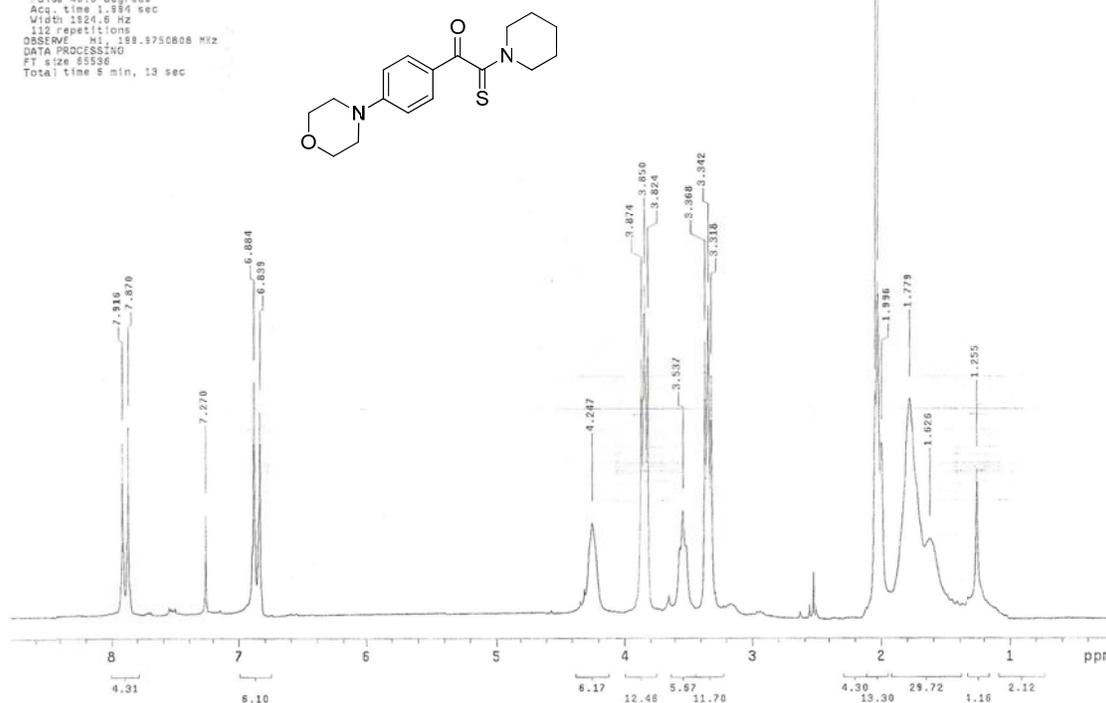
THI-EV-10_C13_3.pdf



Espectro 52. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 75 MHz para 1-(4-nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

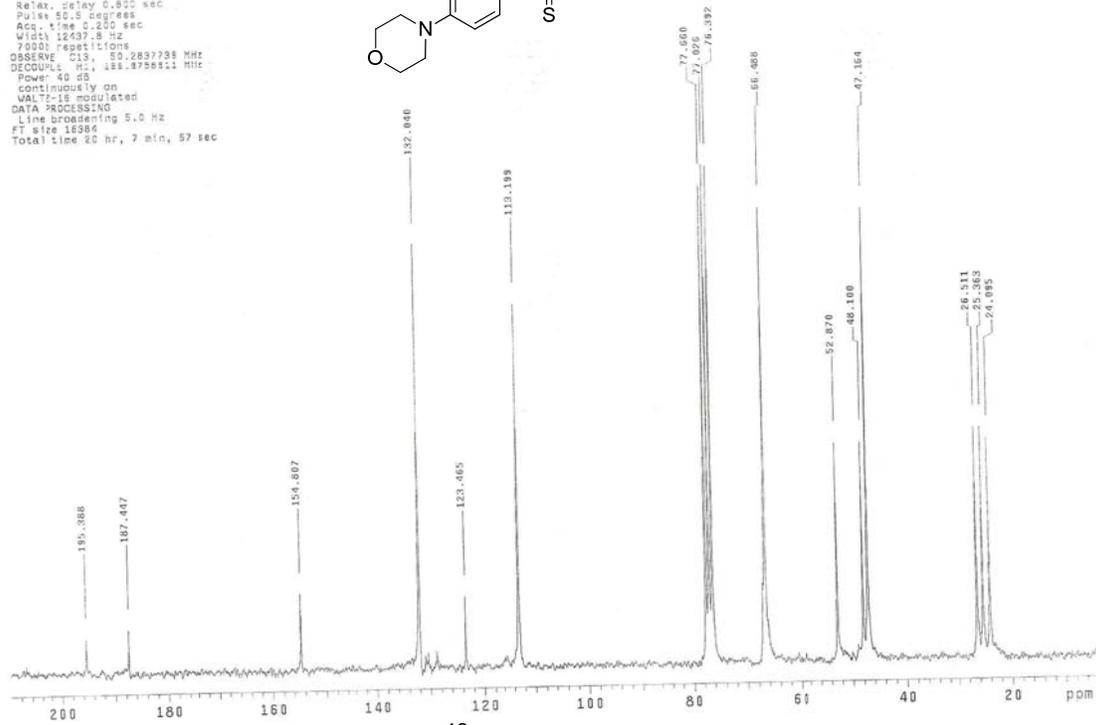
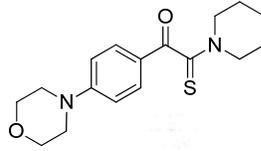
Dr. Penfies-Ernesto
 Hoestra Thi-EU-01-03
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.984 sec
 Width 1324.6 Hz
 112 repetitions
 OBSERVE M1 198.8750808 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 85536
 Total time 6 min, 13 sec



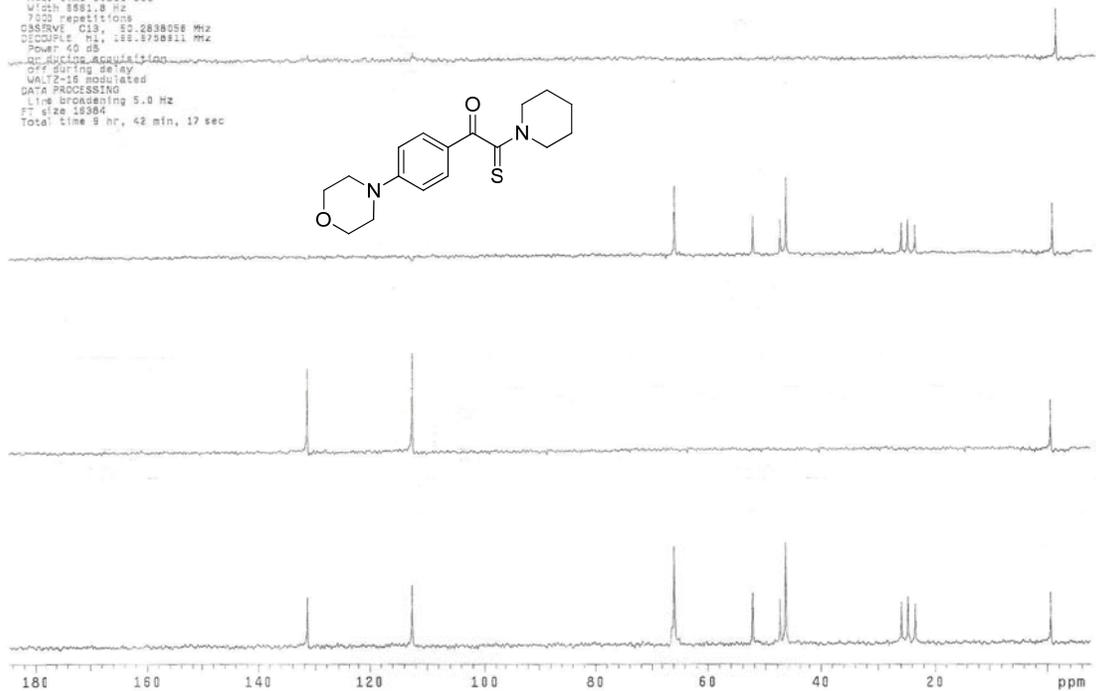
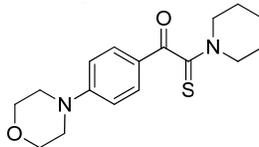
Espectro 53. Espectro de RMN ^1H obtenido a 200 MHz para 1-(4-morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra TH1-EU-01-03
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.0 degree
 Acq. time 0.430 sec
 Width 12437.8 Hz
 7800 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2837738 MHz
 DECOUPLE H1, 125.8758611 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 28 hr, 7 min, 57 sec



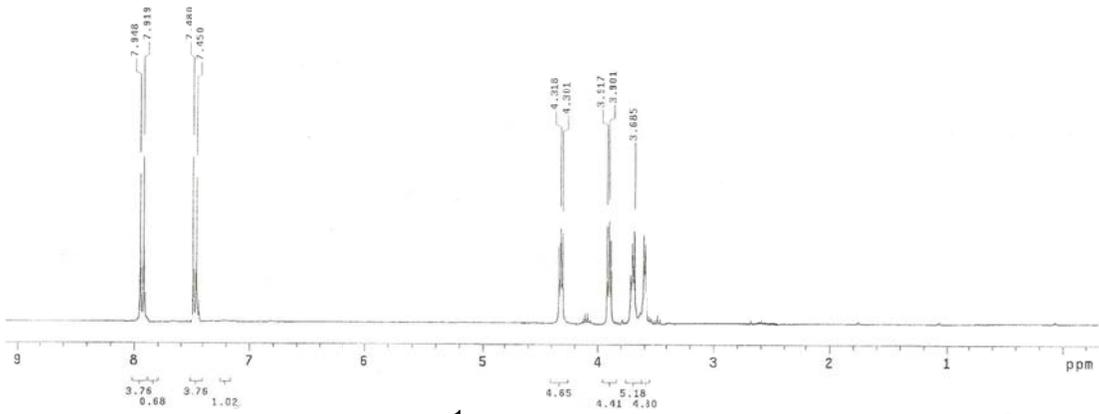
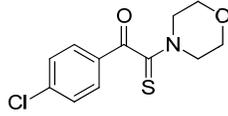
Espectro 54. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-(4-morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra TH1-EU-01-03
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 50.0 degree
 Acq. time 0.200 sec
 Width 8881.8 Hz
 7000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2838058 MHz
 DECOUPLE H1, 125.8758511 MHz
 Power 40 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 19384
 Total time 9 hr, 42 min, 17 sec



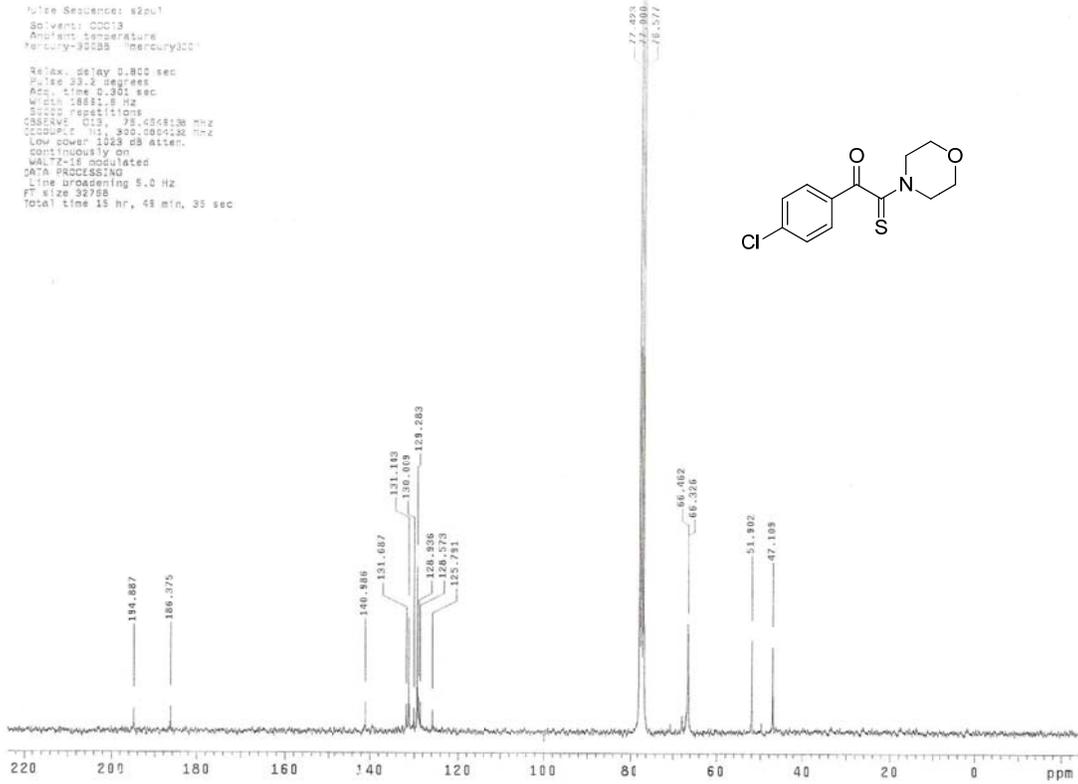
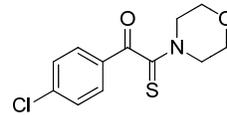
Espectro 55. DEPT obtenido para 1-(4-morfolinofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Dr. Penfades-Ernesto
 Muestra: TH1-EV-27-01
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30005 Mercury300
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 27.6 degrees
 Acq. time 1.958 sec
 Width 4508.8 Hz
 128 repetitions
 OBSERVE F1: 300.0765452 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 85536
 Total time 6 min, 48 sec



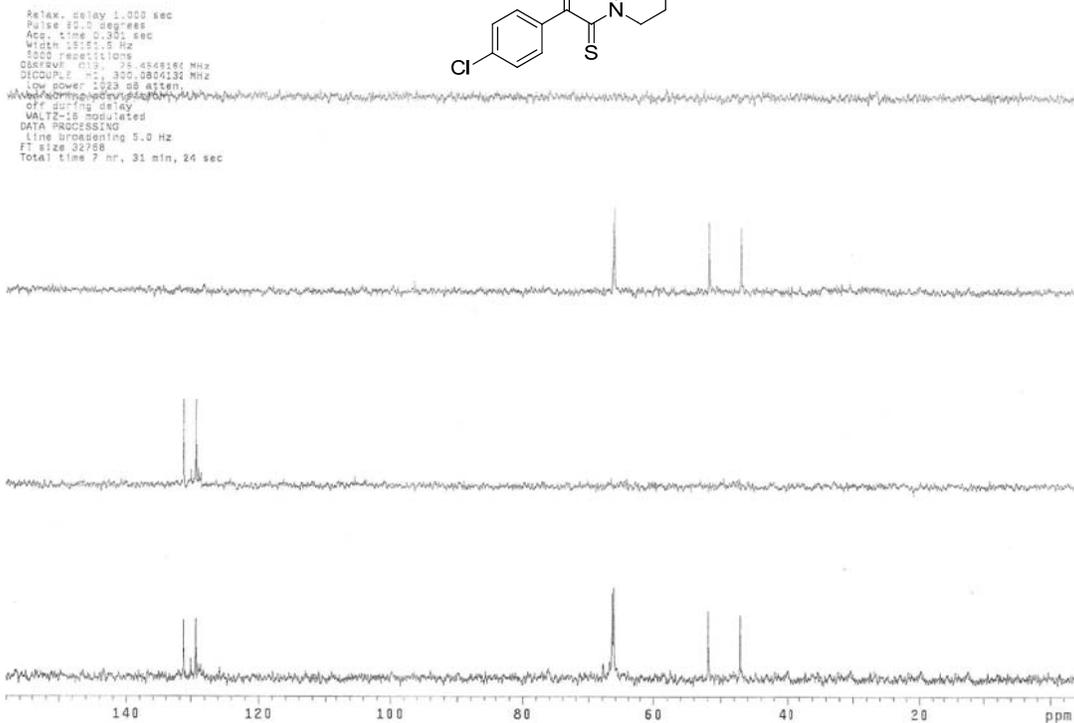
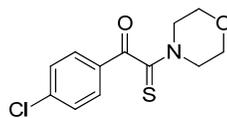
Espectro 56. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 1-(4-clorofenil)-2-morfolino-2-tioxaetana.

Dr. Penfades-Ernesto
 Muestra: TH1-EV-27-01
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30005 Mercury300
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 33.2 degrees
 Acq. time 0.301 sec
 Width 18881.8 Hz
 65520 repetitions
 OBSERVE F1: 76.8466136 MHz
 CDCl3 F2: 300.0004382 MHz
 Low power 1223 dB atten.
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 32758
 Total time 15 hr, 48 min, 35 sec



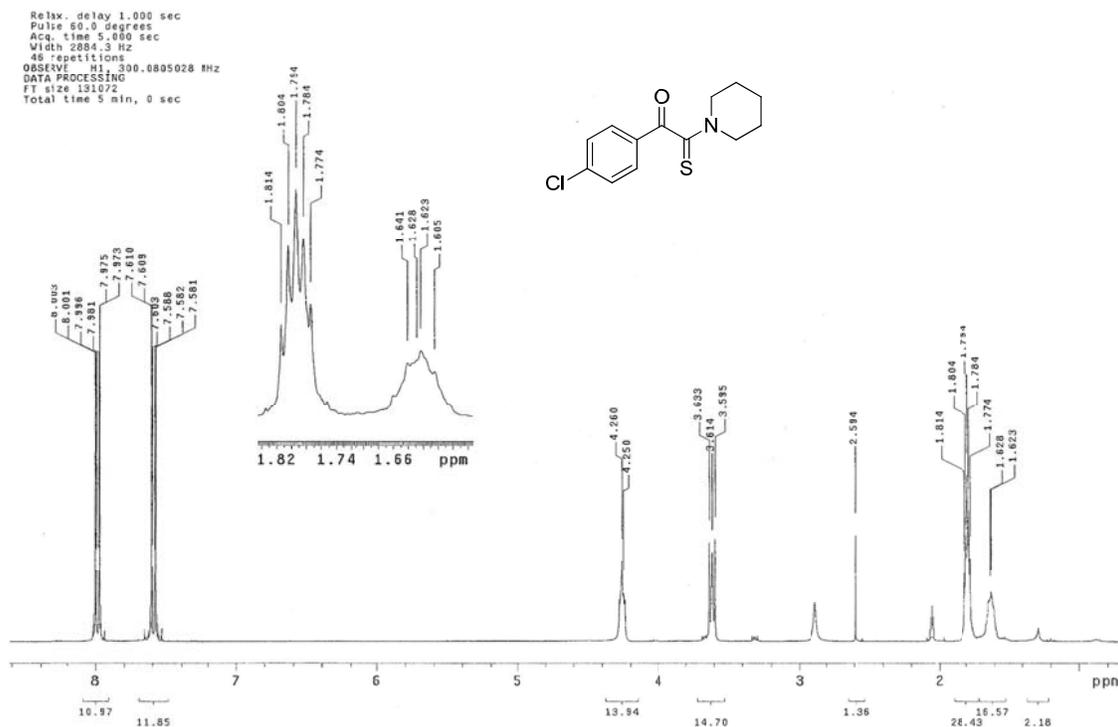
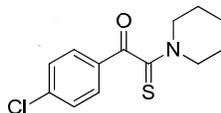
Espectro 57. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-(4-clorofenil)-2-morfolino-2-tioxaetana.

Dr. Penfies-Ernesto
 Muestra T01-EV-27-01
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury300"



Espectro 58. DEPT obtenido para 1-(4-clorofenil)-2-morfolino-2-tioxoetana.

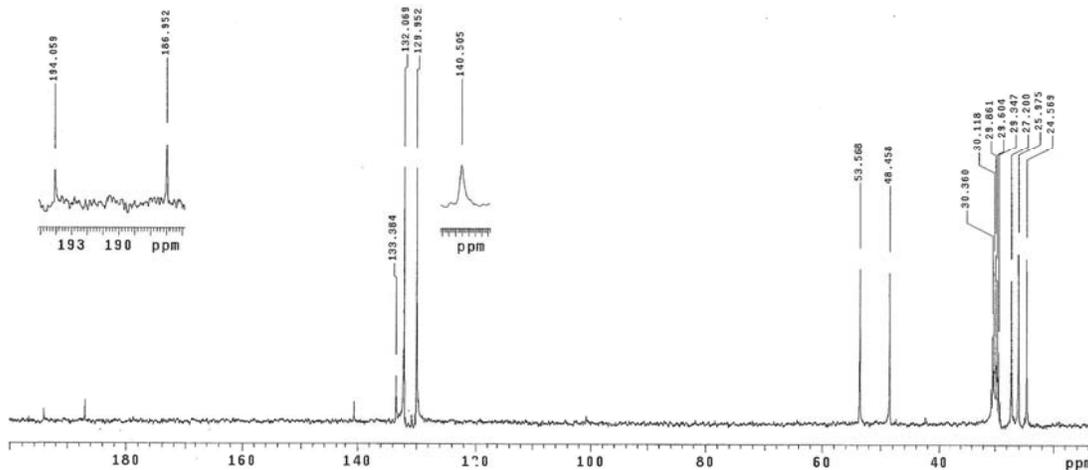
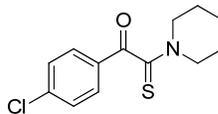
Dr. Penfies-Alma Leticia R
 R48 Alma
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: Acetone
 Ambient temperature
 Mercury-30088 "mercury300"



Espectro 59. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetana.

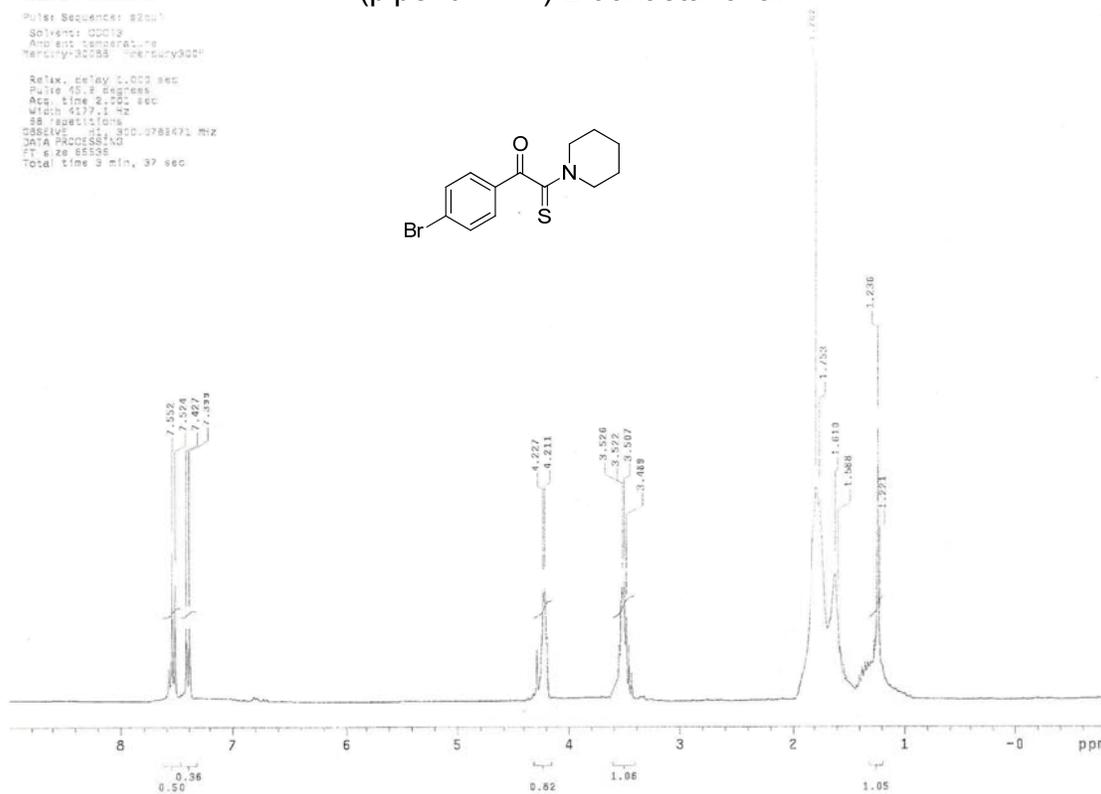
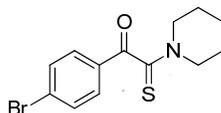
Dr. Penieres-Alma Leticia R
R43 Alma
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: Acetone
Ambient temperature
Mercury-300SB "mercury300"
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 54.9 degrees
Acq. time 0.331 sec
Width 18691.6 Hz
758 repetitions
OBSERVE C13- 75.4552389 MHz
DECOUPLE H1- 399.0617677 MHz
Low power 1029 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 5.0 Hz
FT size 32768
Total time 12 hr, 57 min, 34 sec

INDEX	FREQUENCY	PPM	HEIGHT
1	13064.526	133.384	10.9
2	1365.273	132.069	59.1
3	1805.555	129.952	58.8
4	1042.010	53.568	35.9
5	3656.465	48.458	35.1
6	1289.815	30.360	20.7
7	1272.561	30.118	35.2
8	1253.167	29.861	39.3
9	1233.773	29.604	33.6
10	1214.378	29.347	18.7
11	1052.378	27.200	33.4
12	1959.970	25.975	39.5
13	1853.872	24.589	38.3



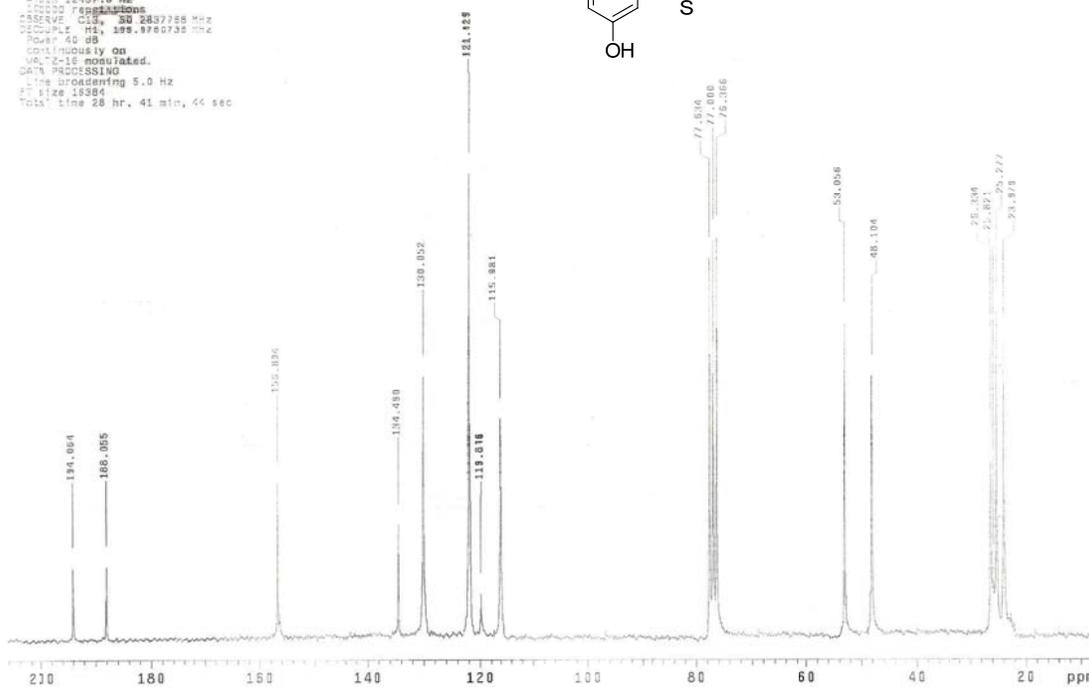
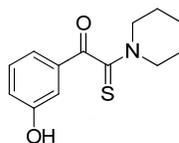
Espectro 60. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 75 MHz para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

Dr. Penieres-Alma Leticia R
R43 Alma
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-300SB "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.9 degrees
Acq. time 2.000 sec
Width 6177.1 Hz
88 repetitions
OBSERVE H1- 300.1360471 MHz
DECOUPLE C13- 75.4552389 MHz
Data Processing
FT size 65536
Total time 3 min, 37 sec



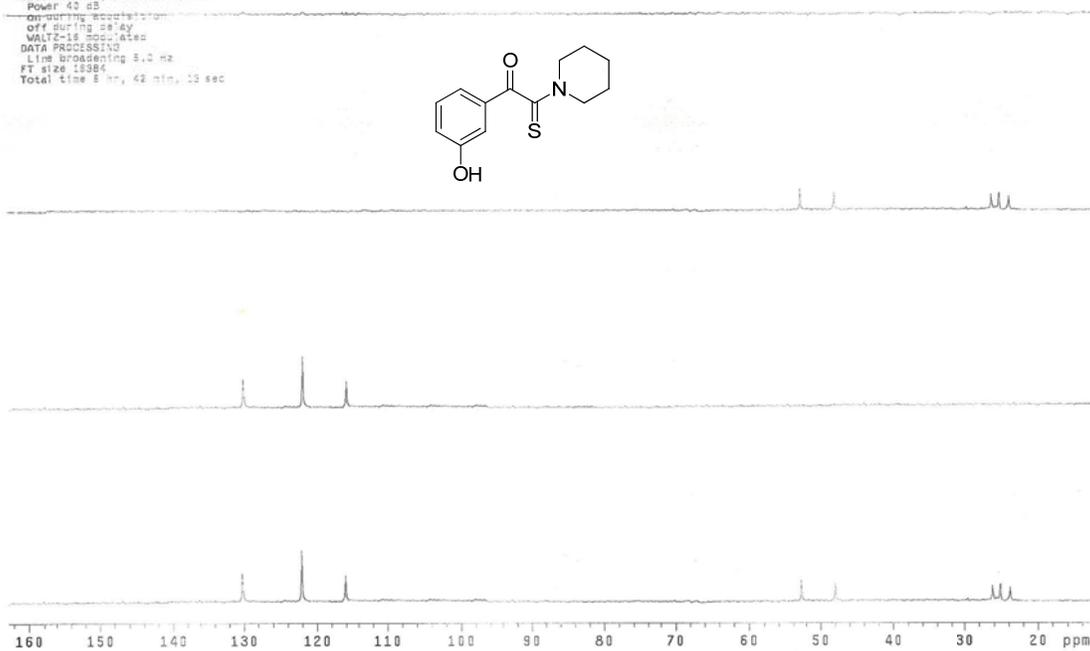
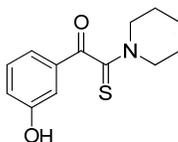
Espectro 61. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 1-(4-bromofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

Dr. Penfenes-~~XXXXXXXX~~
 Nuestra TMI-EV-17-02
 Pulse Sequence: ~~CPDPR~~
 Solvent: ~~CDCl3~~
 Solvent Temp: ~~30.0~~
 Mercury-200
 Relax. delay: 0.000 sec
 Pulse SU: 0 degrees
 Acq. time: 0.200 sec
 Width: 16437.8 Hz
 F2: 75.000 MHz
 7500 resolutions
 OBSERVE CH: 50 2837758 MHz
 DECOUPLE CH: 100 8750738 MHz
 Power: 40 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 5.0 Hz
 FT size: 19384
 Total time: 28 hr, 41 min, 44 sec

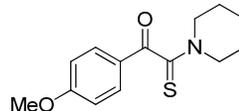
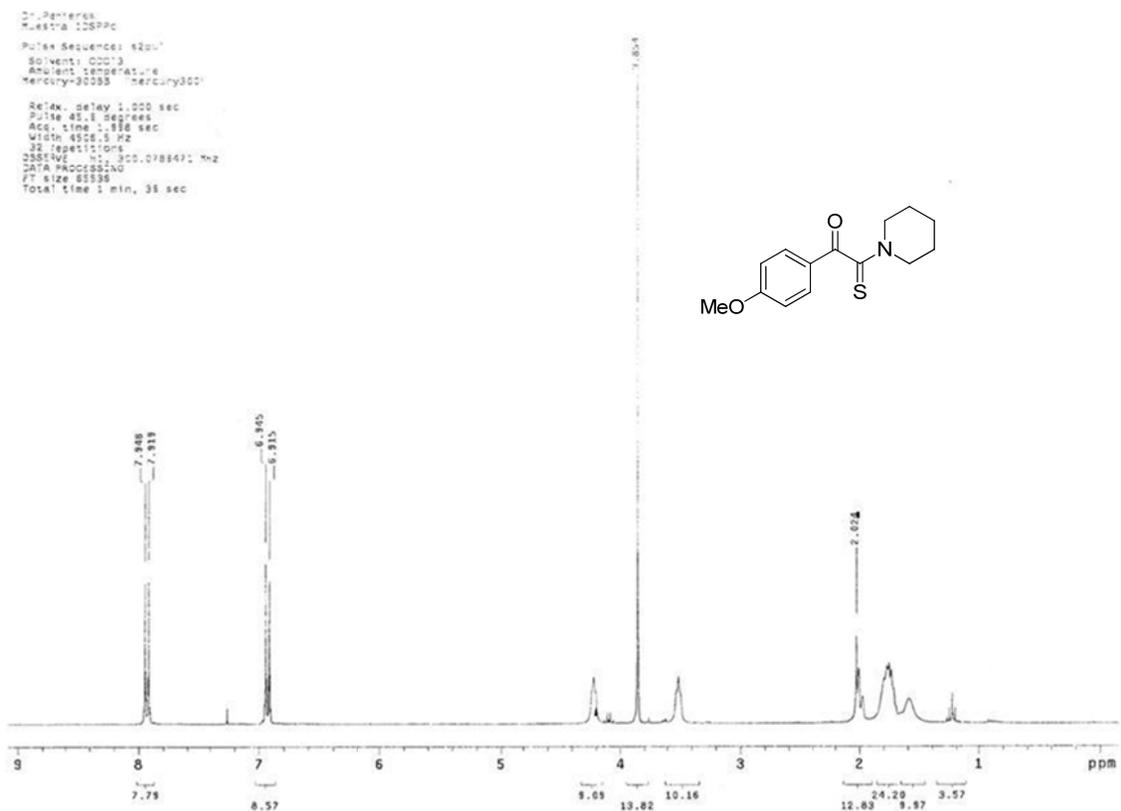


Espectro 64. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-(3-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

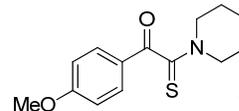
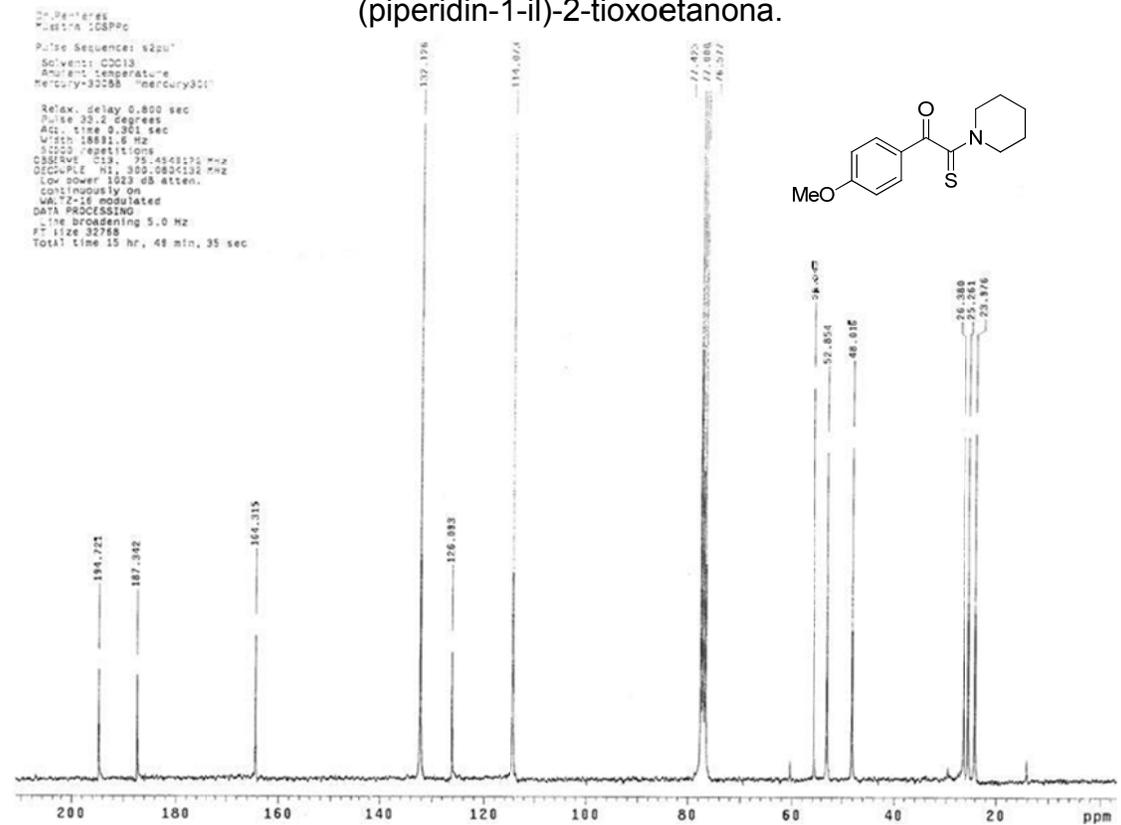
Dr. Penfenes-~~XXXXXXXX~~
 Nuestra TMI-EV-17-02
 Pulse Sequence: ~~CPDPR~~
 Solvent: ~~CDCl3~~
 Solvent Temp: ~~30.0~~
 Mercury-200
 Relax. delay: 1.000 sec
 Pulse SU: 0 degrees
 Acq. time: 0.200 sec
 Width: 8538.8 Hz
 F2: 75.000 MHz
 7500 resolutions
 OBSERVE CH: 50 2837758 MHz
 DECOUPLE CH: 100 8750738 MHz
 Power: 40 dB
 on during acquisition
 off during delay
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening: 5.0 Hz
 FT size: 19384
 Total time: 8 hr, 42 min, 13 sec



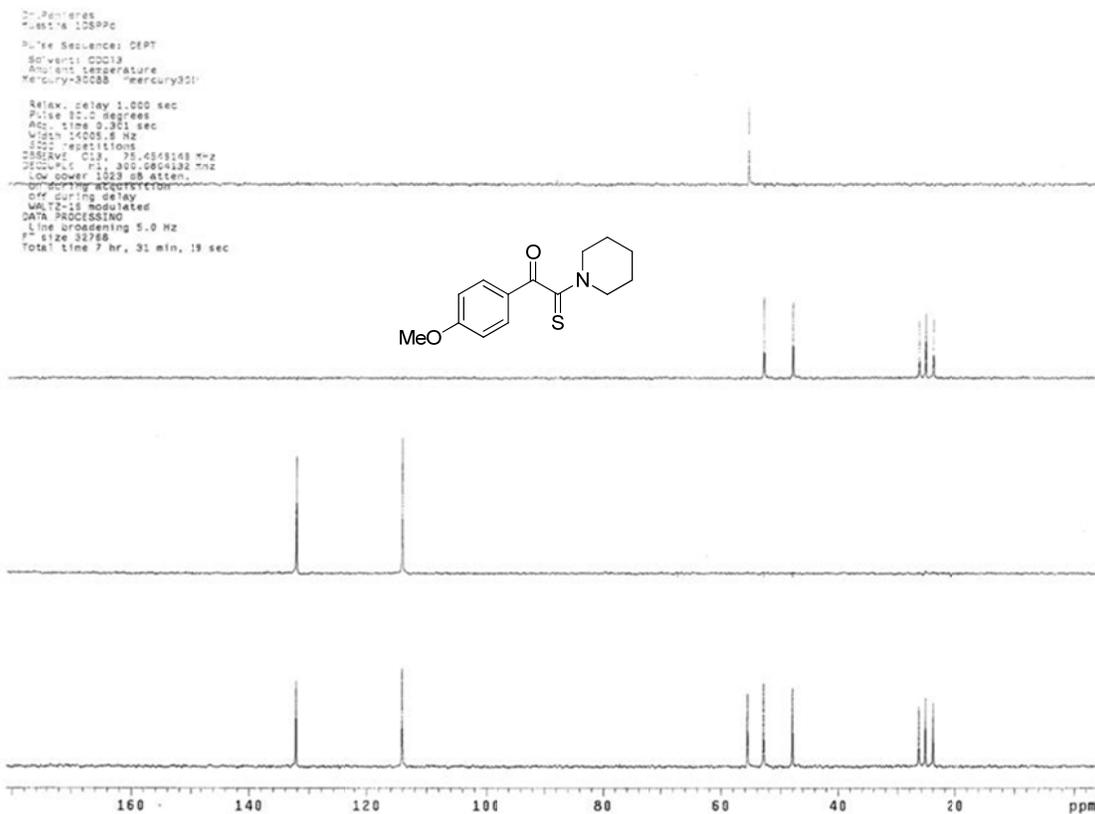
Espectro 65. DEPT obtenido para 1-(3-hidroxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.



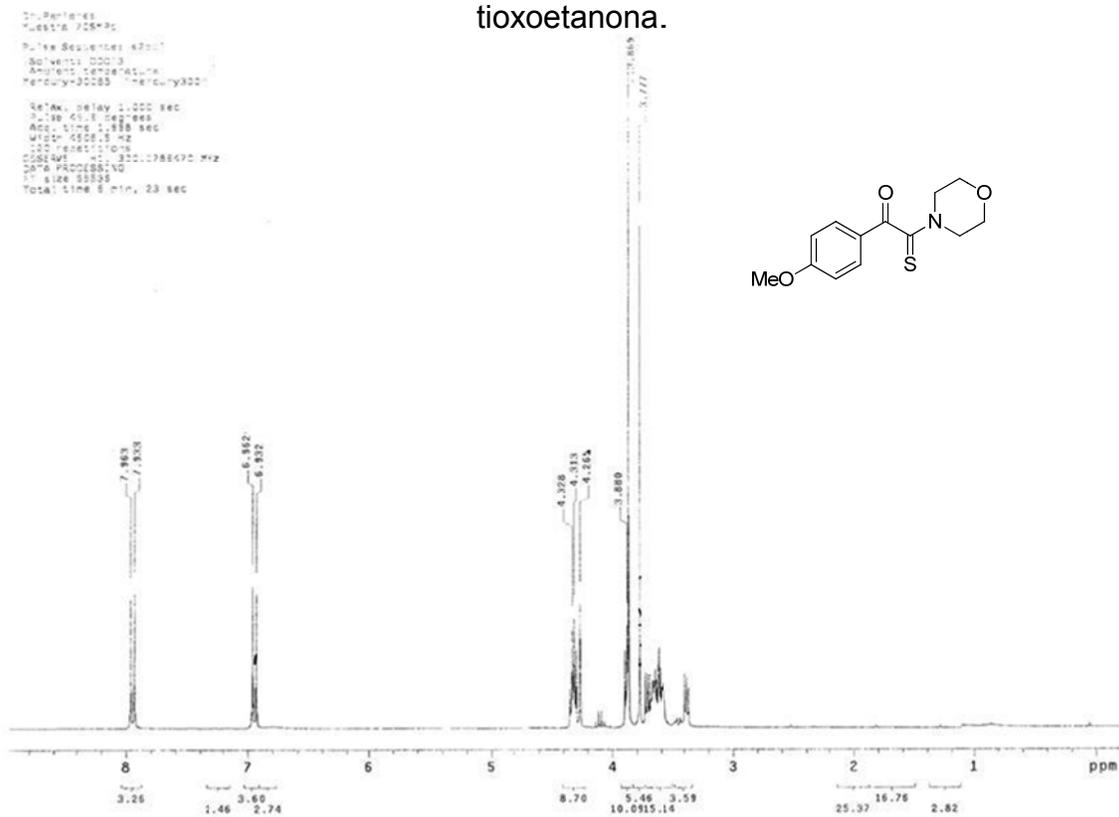
Espectro 66. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 1-(4-metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.



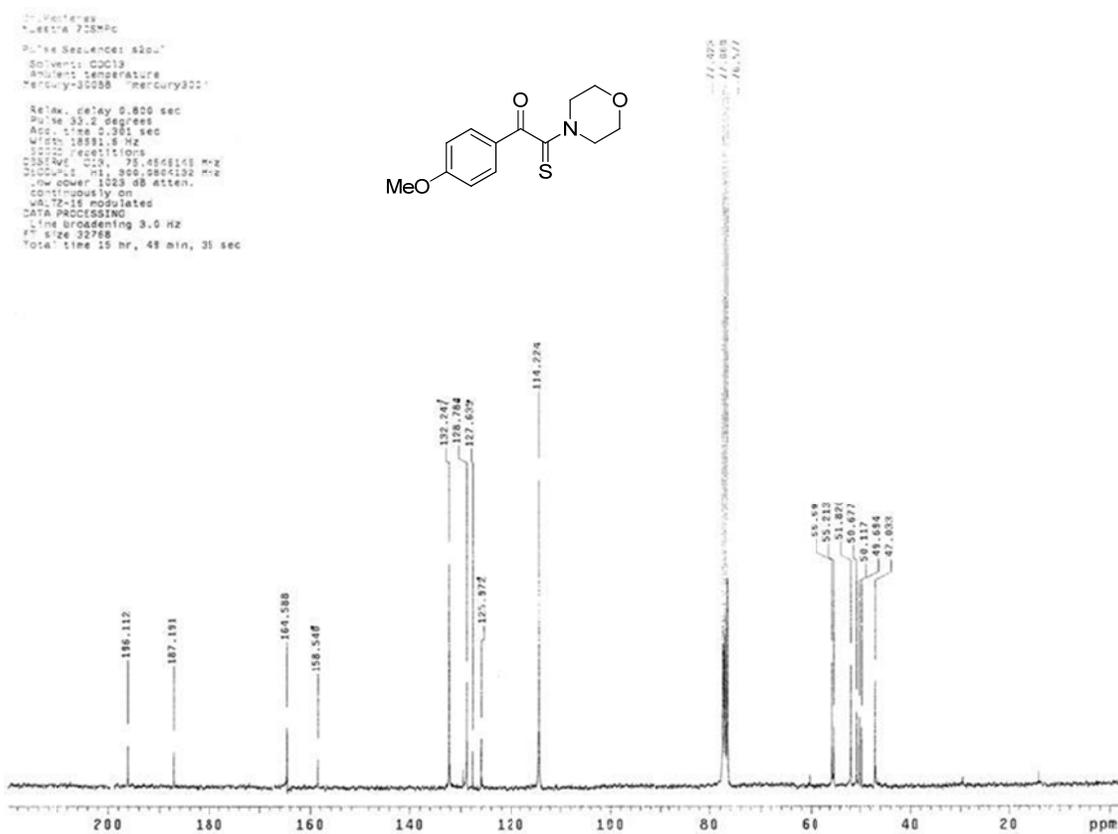
Espectro 67. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 75 MHz para 1-(4-metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.



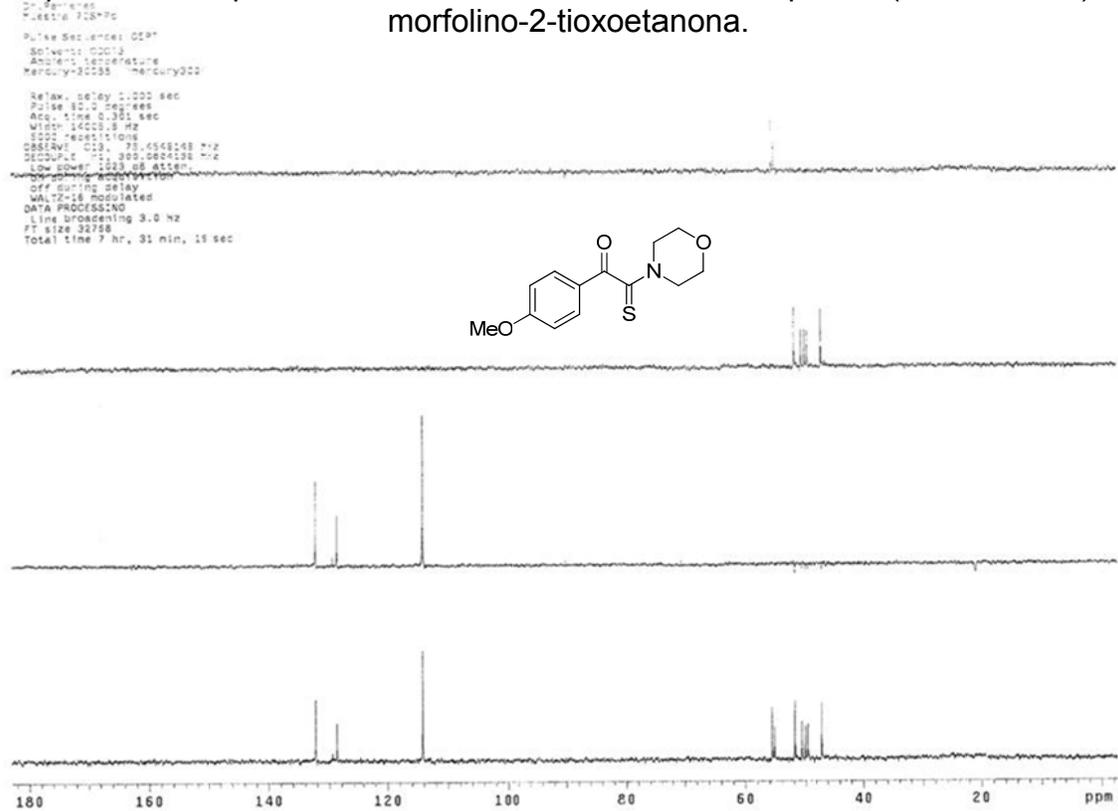
Espectro 68. DEPT obtenido para 1-(4-metoxifenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetanona.



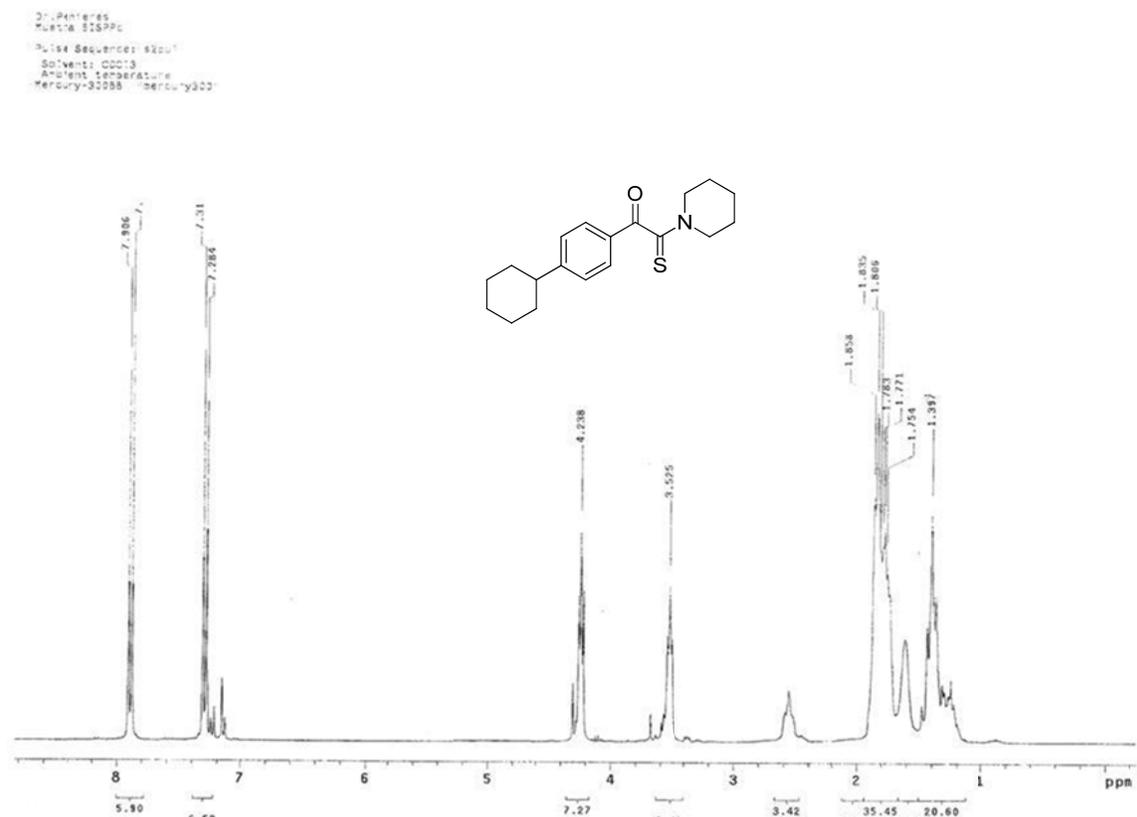
Espectro 69. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 1-(4-metoxifenil)-2-morfolino-2-tioacetanona.



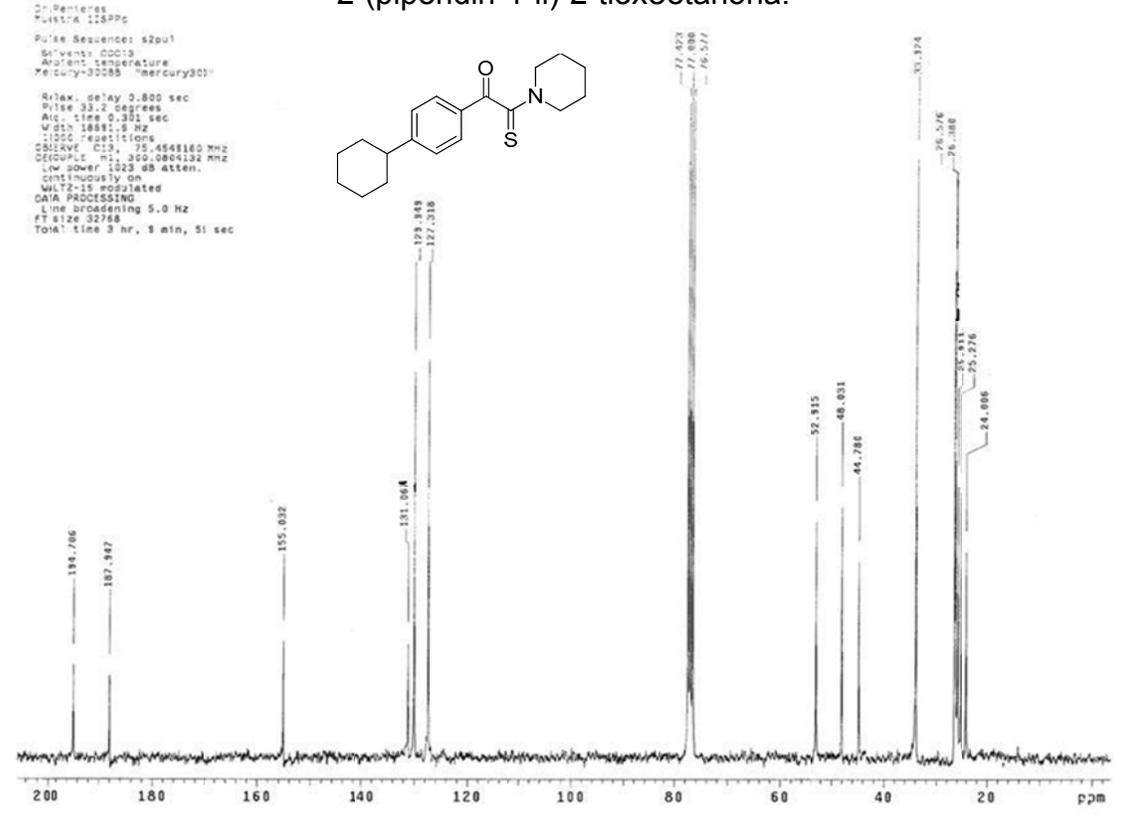
Espectro 70. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-(4-metoxifenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.



Espectro 71. DEPT obtenido para 1-(4-metoxifenil)-2-morfolino-2-tioxoetanona.



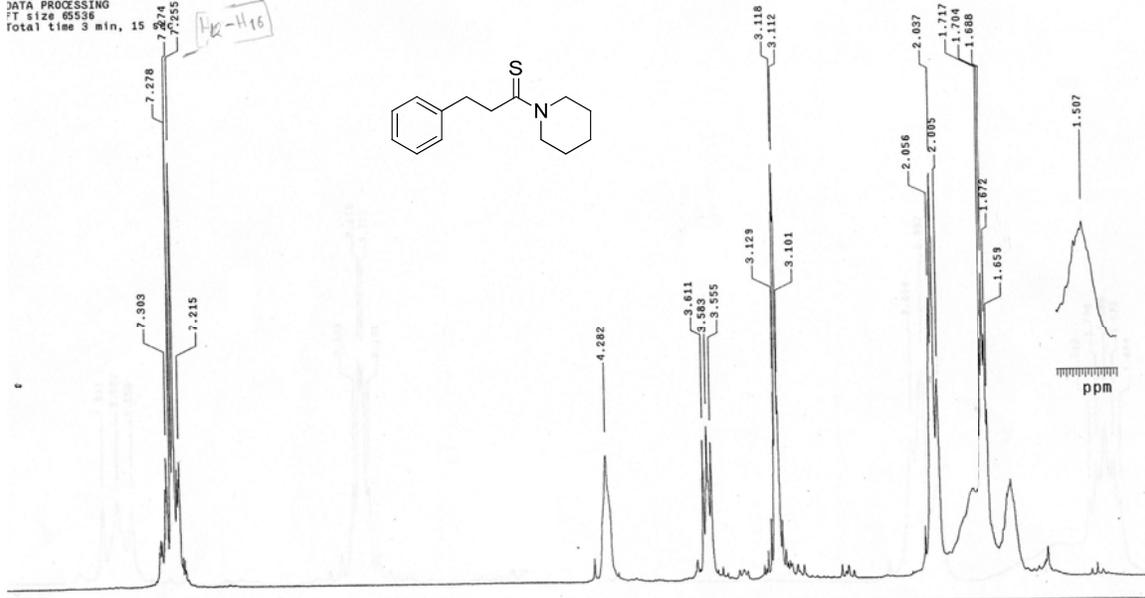
Espectro 72. Espectro de RMN ¹H obtenido a 300 MHz para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.



Espectro 73. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 75 MHz para 1-(4-ciclohexilfenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioacetona.

Dr. Penieris-Ernesto
 Muestra PP-72/0.0343 g
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"

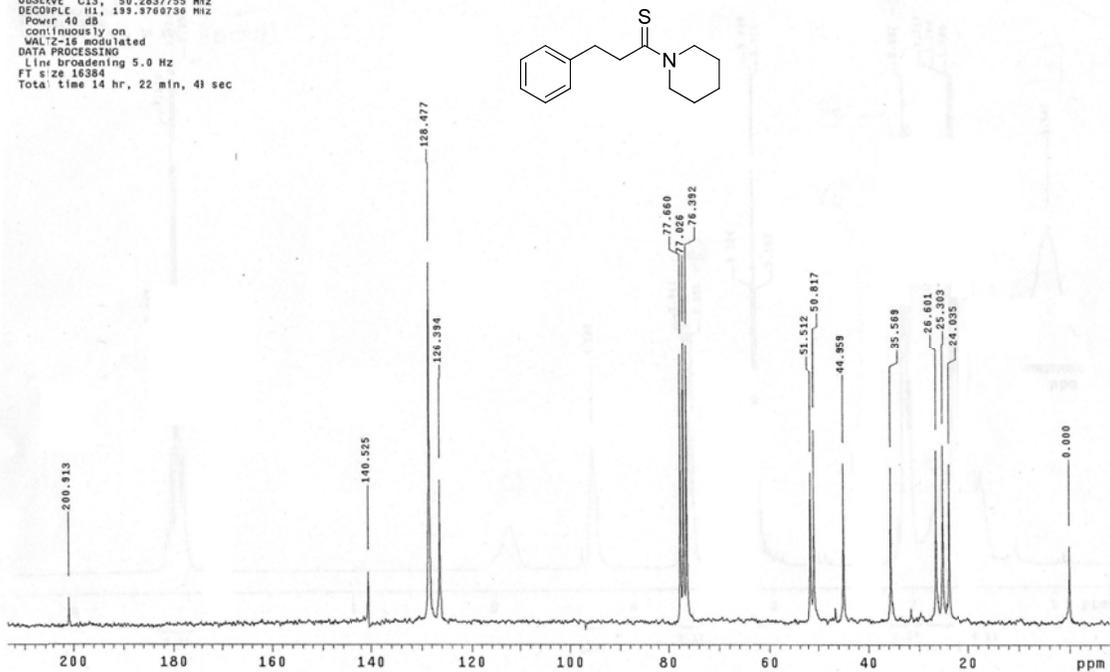
Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.394 sec
 Width 3000.3 Hz
 60 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9750784 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 15



Espectro 78. Espectro de RMN ¹H obtenido a 200 MHz para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

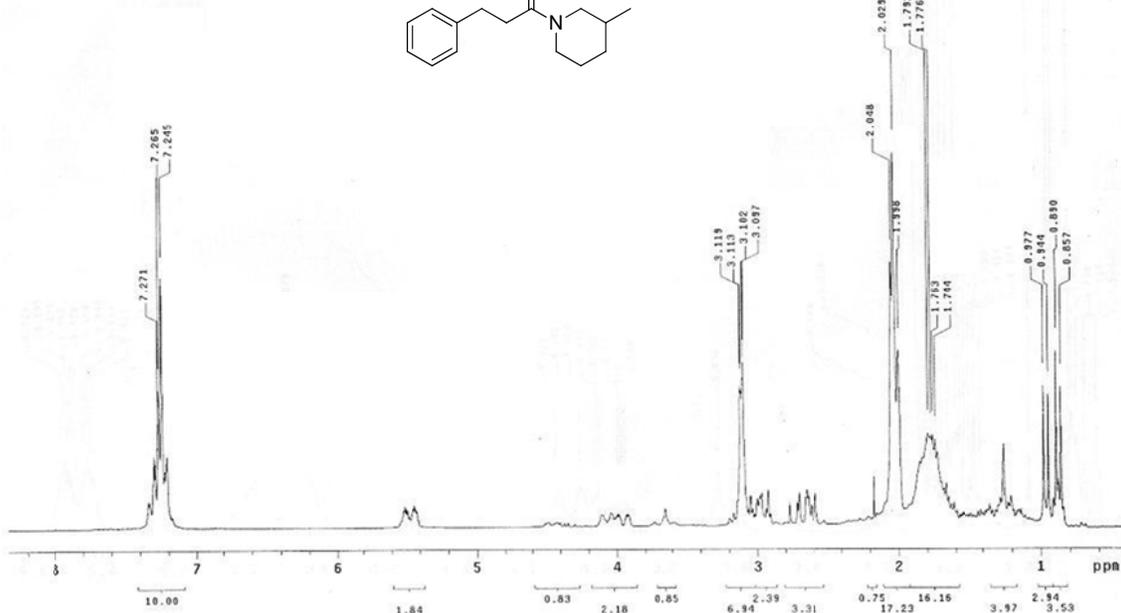
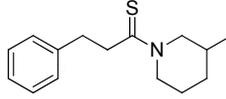
Dr. Penieris-Ernesto
 Muestra PP-72/0.0343 g
 Pulse Sequence: s2pu1
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 5000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2837755 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9769736 MHz
 Power 40 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 14 hr, 22 min, 41 sec



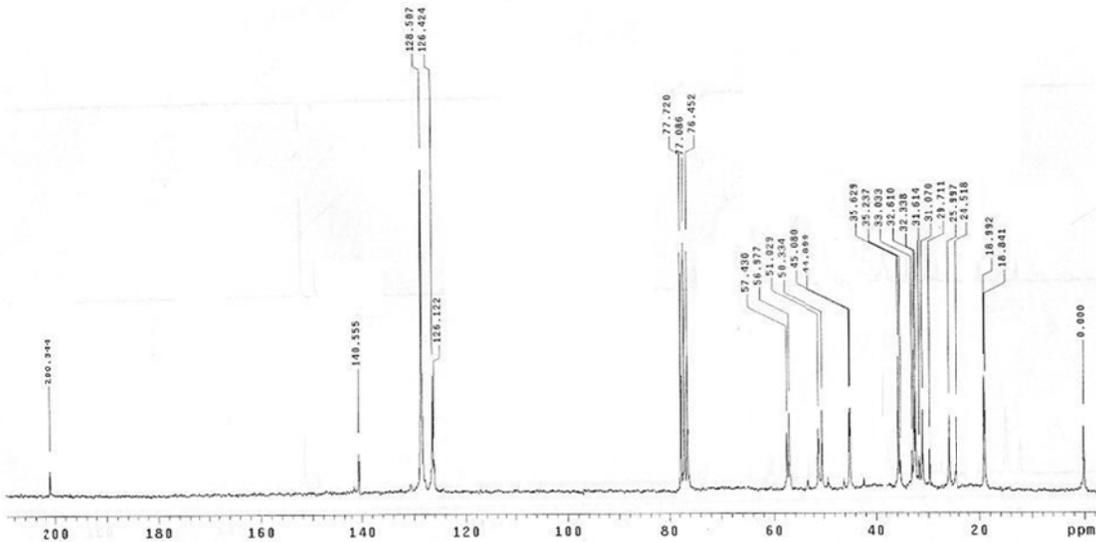
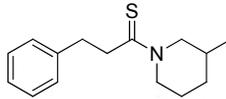
Espectro 79. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 50 MHz para 3-fenil-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

Dr. Peñeres-Fidencio
 Muestra 3M-1/54.8 mg
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.994 sec
 Width 3000.3 Hz
 120 repetitions
 OBSERVE H1, 199.9750730 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 6 min, 31 sec



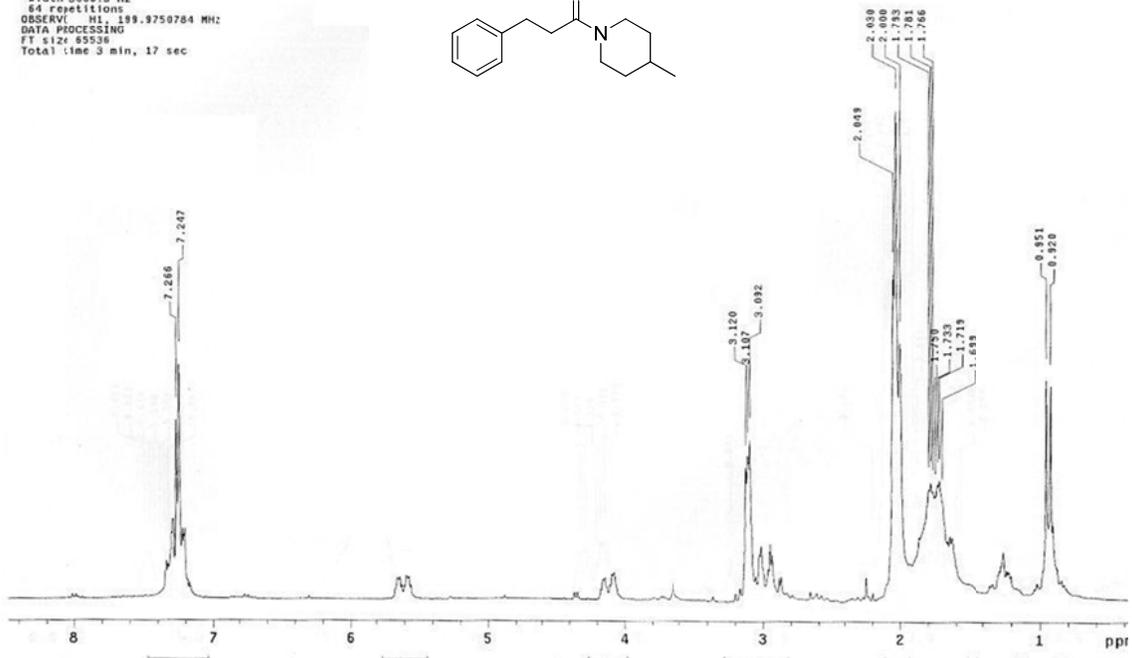
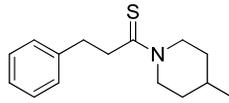
Espectro 80. Espectro de RMN ¹H obtenido a 200 MHz para 1-(3-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona.

Dr. Peñeres-Fidencio
 Muestra 3M-1/54.8 mg
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12437.8 Hz
 5000 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2837739 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 14 hr, 22 min, 41 sec



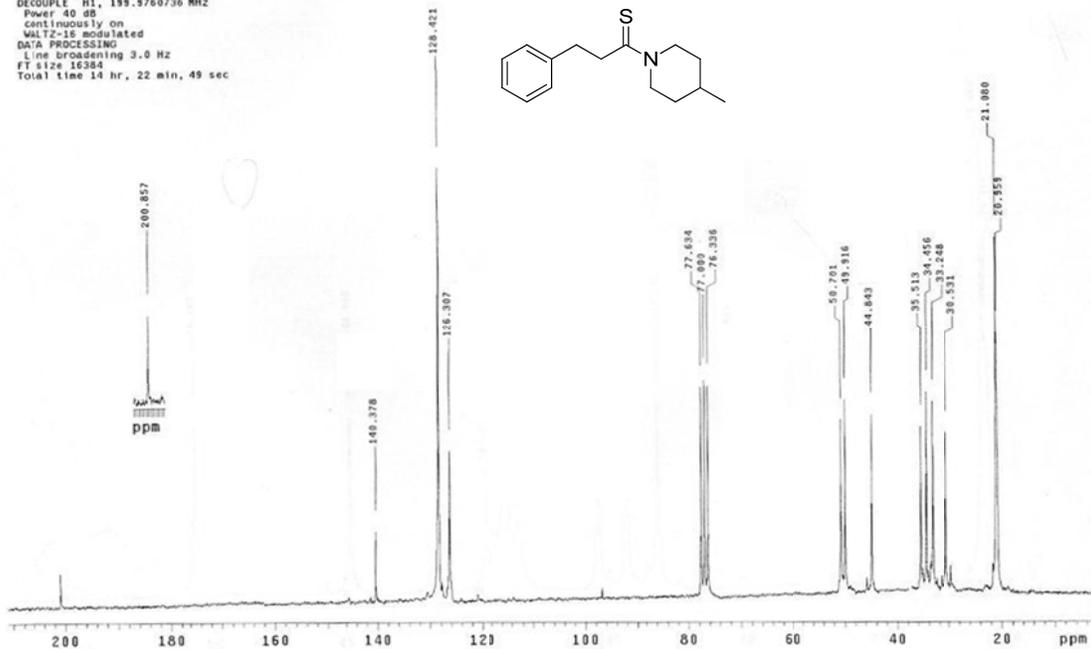
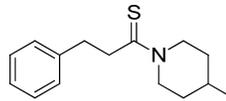
Espectro 81. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 50 MHz para 1-(3-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-ona.

Dr. Penieres-Fidencio
 Muestra 4M-1/70.7 mg
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.394 sec
 Width 3000.3 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE F1, 199.9750784 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 65536
 Total time 3 min, 17 sec



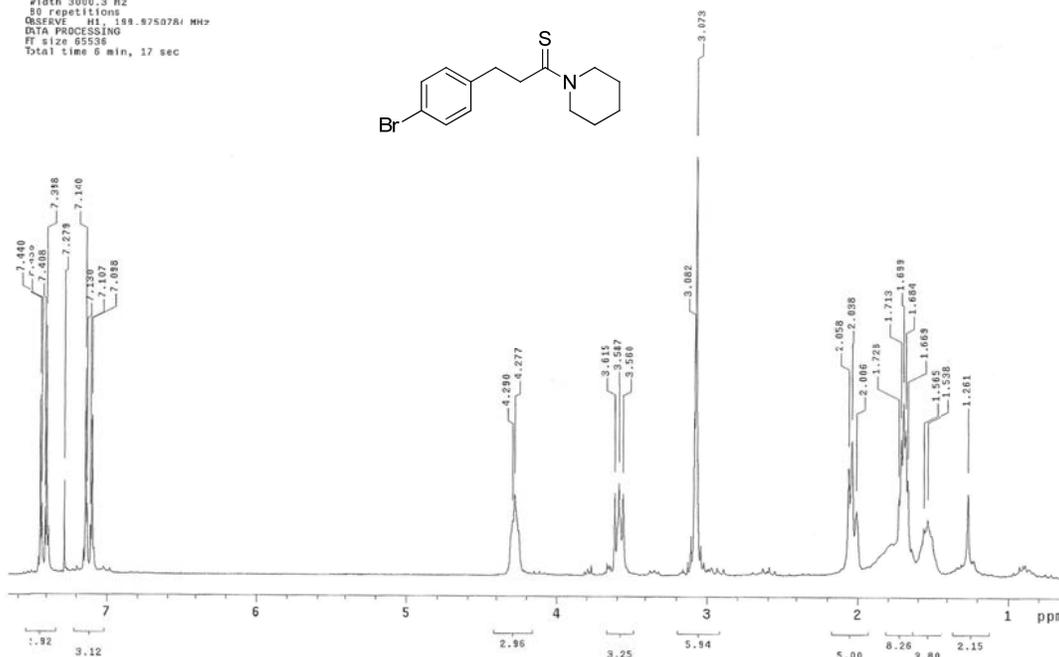
Espectro 82. Espectro de RMN ^1H obtenido a 200 MHz para 1-(4-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-tiona.

Dr. Penieres-Fidencio
 Muestra 4M-1/70.7 mg
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 0.000 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.230 sec
 Width 12437.8 Hz
 51000 repetitions
 OBSERVE C13, 99.2637798 MHz
 DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
 Power 40 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 3.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 14 hr, 22 min, 49 sec



Espectro 83. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 50 MHz para 1-(4-metilpiperidin-1-il)-3-fenilpropan-1-tiona.

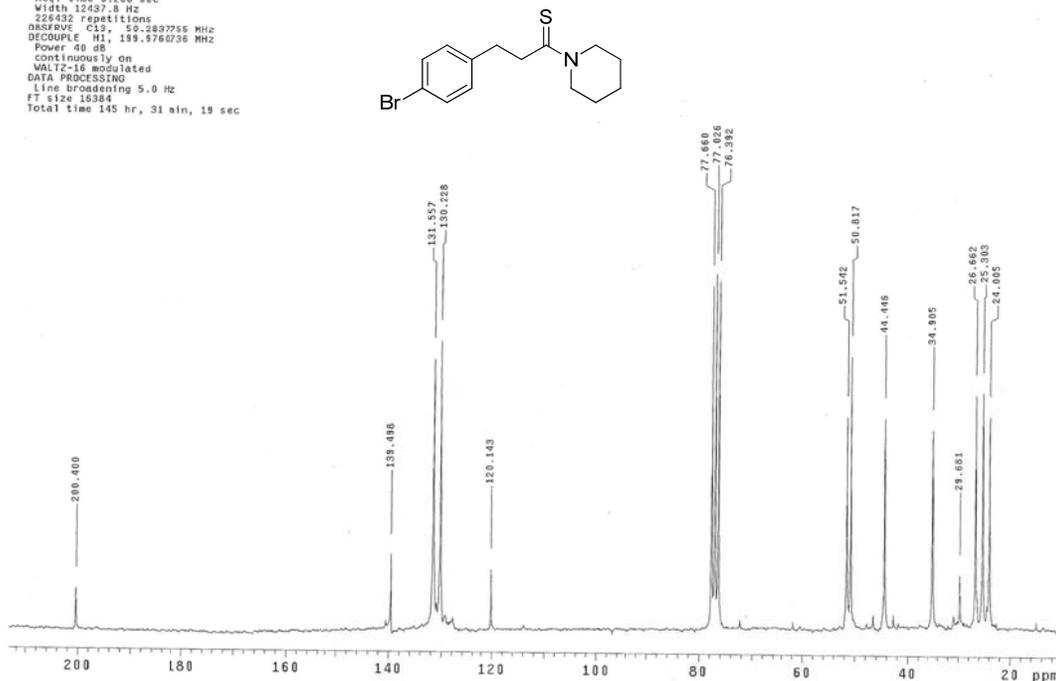
Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra THI-EV-23
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 40.0 degrees
 Acq. time 1.394 sec
 #width 3000.3 Hz
 80 repetitions
 OBSERVE H1, 199.8750784 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 85536
 Total time 6 min, 17 sec



Espectro 84. Espectro de RMN ¹H obtenido a 200 MHz para 3-(4-bromofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona.

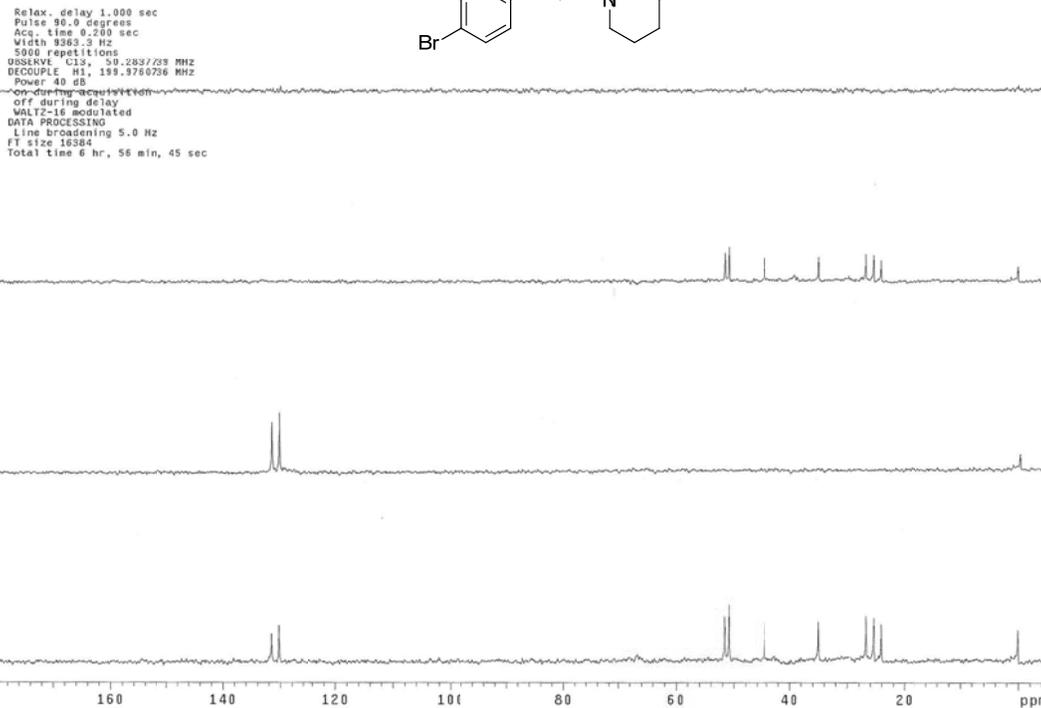
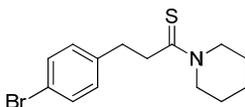
Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra THI-EV-23
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 0.800 sec
 Pulse 50.5 degrees
 Acq. time 0.200 sec
 Width 12487.8 Hz
 225452 repetitions
 OBSERVE C13, 50.2827755 MHz
 DECOUPLE H1, 199.8760736 MHz
 Power 40 dB
 Continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 5.0 Hz
 FT size 16384
 Total time 145 hr, 31 min, 19 sec



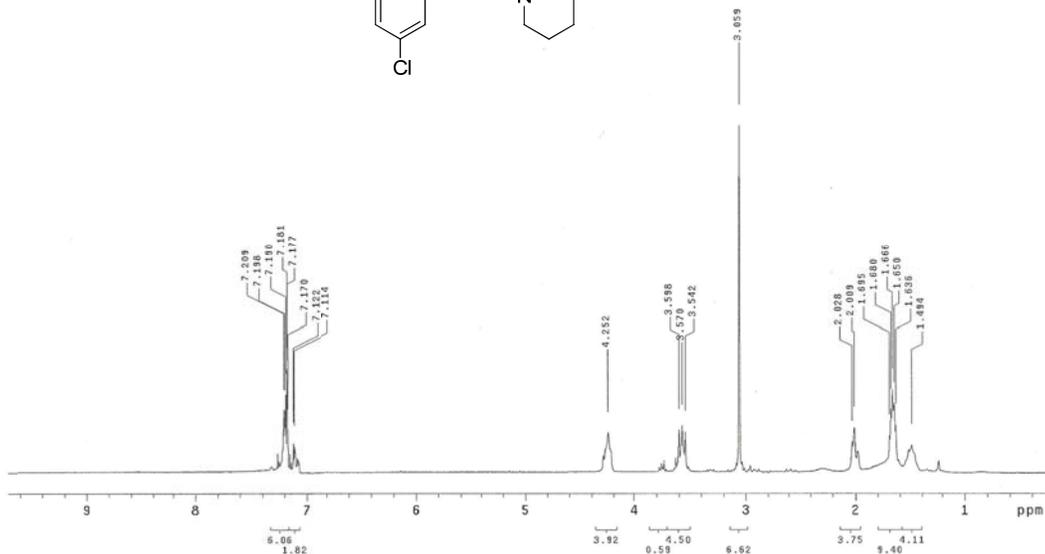
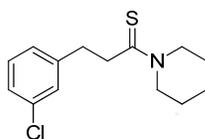
Espectro 85. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 50 MHz para 3-(4-bromofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-ona.

Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra THI-EV-23
 Pulse Sequence: DEPT
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"



Espectro 86. DEPT obtenido para 3-(4-bromofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

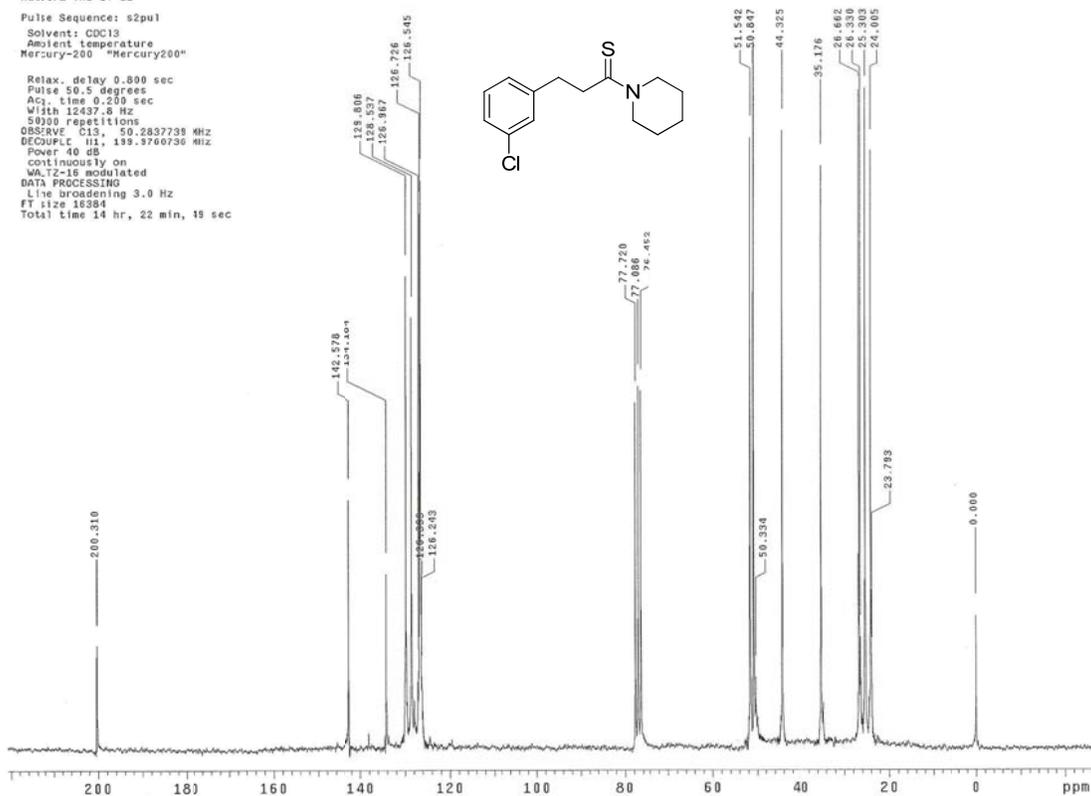
Dr. Penieres-Ernesto
 Muestra THI-EV-22
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-200 "Mercury200"



Espectro 87. Espectro de RMN ^1H obtenido a 200 MHz para 3-(3-clorofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-tiona.

Dr. Penieres-Ernesto
Muestra THI-EV-22
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-200 "Mercury200"

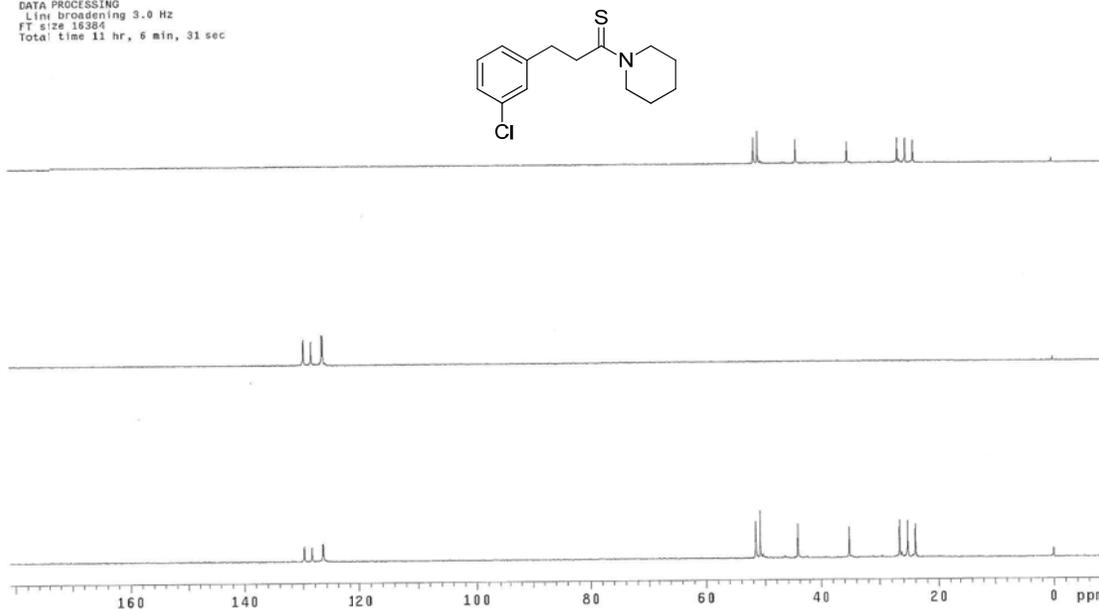
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 50.5 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 12437.8 Hz
5000 repetitions
OBSERVE C13, 50.2837739 MHz
DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
Power 40 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 16384
Total time 14 hr, 22 min, 19 sec



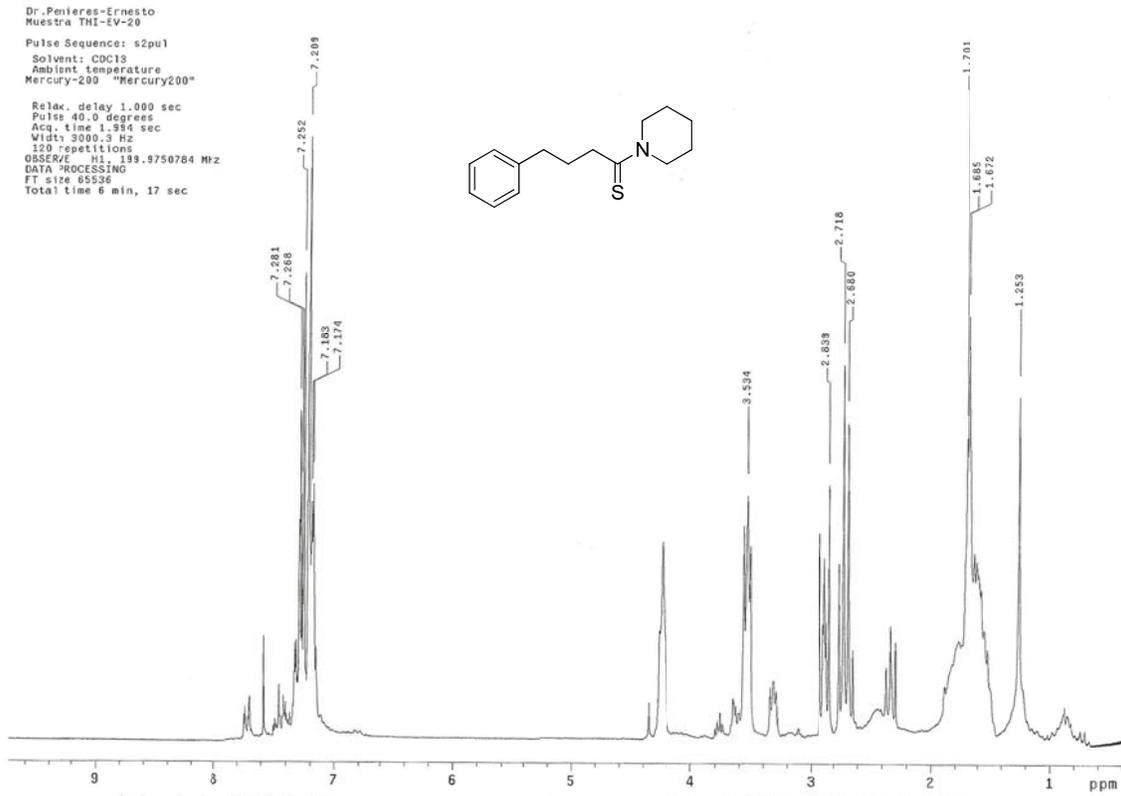
Espectro 88. Espectro de RMN ¹³C obtenido a 50 MHz para 3-(3-clorofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-iona.

Dr. Penieres-Ernesto
Muestra THI-EV-22
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient Temperature
Mercury-200 "Mercury200"

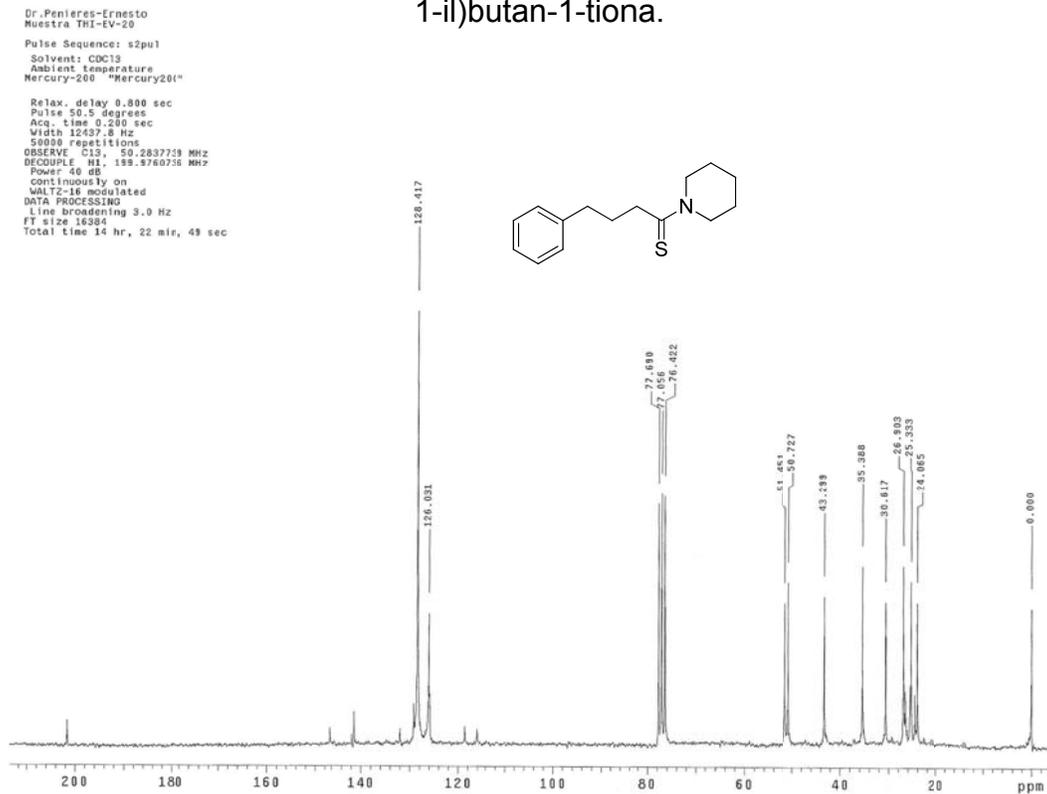
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acq. time 0.200 sec
Width 9578.5 Hz
8001 repetitions
OBSERVE C13, 50.2837755 MHz
DECOUPLE H1, 199.9760736 MHz
Power 40 dB
on during acquisition
off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 16384
Total time 11 hr, 6 min, 31 sec



Espectro 89. DEPT obtenido para 3-(3-clorofenil)-1-(piperidin-1-il)propan-1-iona.



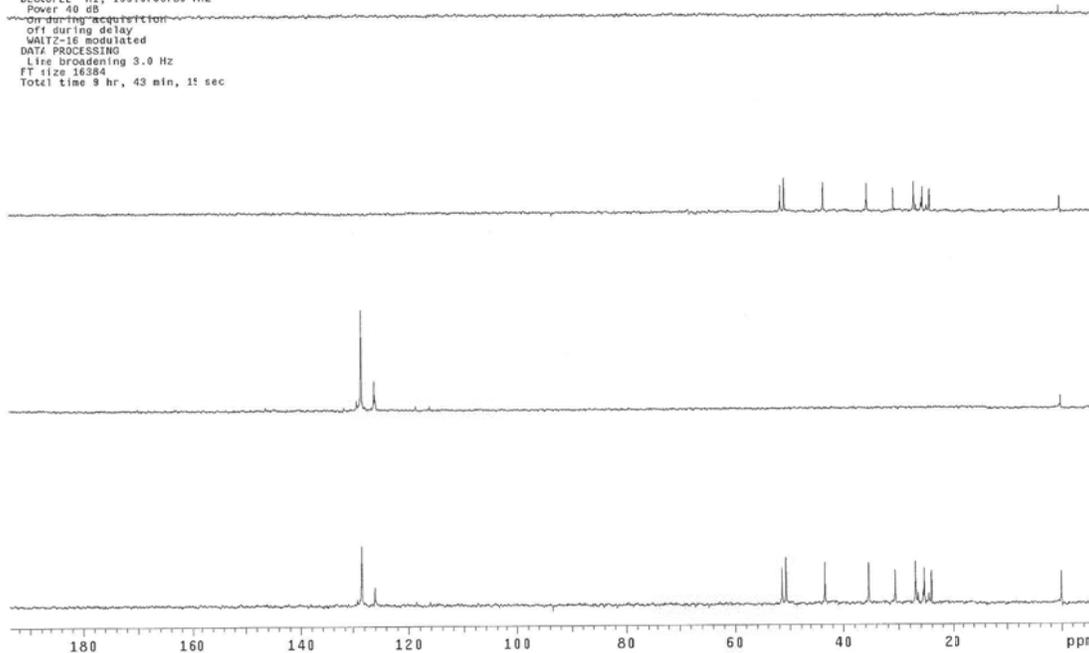
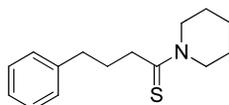
Espectro 90. Espectro de RMN ^1H obtenido a 200 MHz para 4-fenil-1-(piperidin-1-il)butan-1-tiona.



Espectro 91. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 50 MHz para 4-fenil-1-(piperidin-1-il)butan-1-tiona.

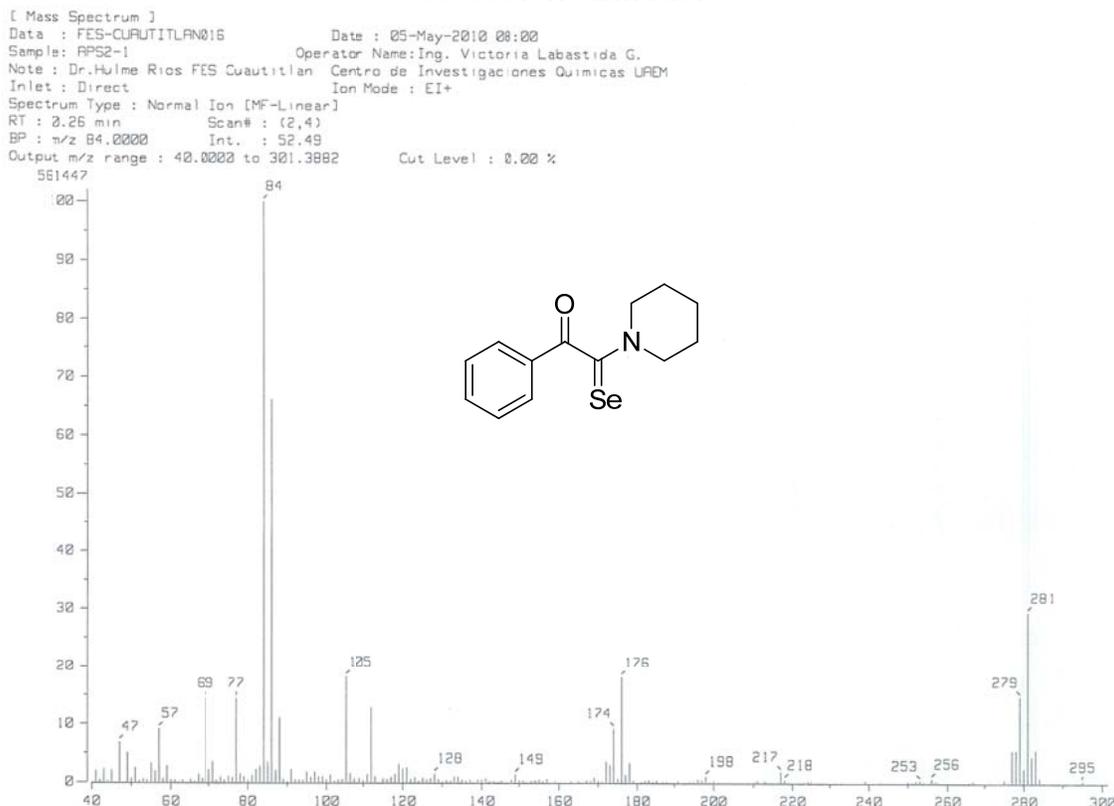
Dr.Fenieres-Ernesto
Muestra TH1-EV-20
Pulse Sequence: DEPT
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-200 "Mercury200"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 90.0 degrees
Acc. time 0.200 sec
Width 10080.6 Hz
780 repetitions
OBSERVE CH1, 50.2837739 MHz
DECUPLE H1, 139.9760736 MHz
Power 40 dB
On during acquisition
Off during delay
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 16384
Total time 9 hr, 43 min, 11 sec



Espectro 92. DEPT obtenido para 4-fenil-1-(piperidin-1-il)butan-1-tiona.

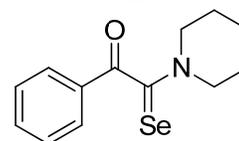
A5. Espectrometría de masas de baja y alta resolución de las α -cetoselenoamidas.



Espectro 93. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.



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



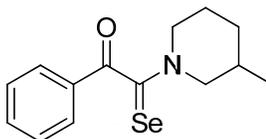
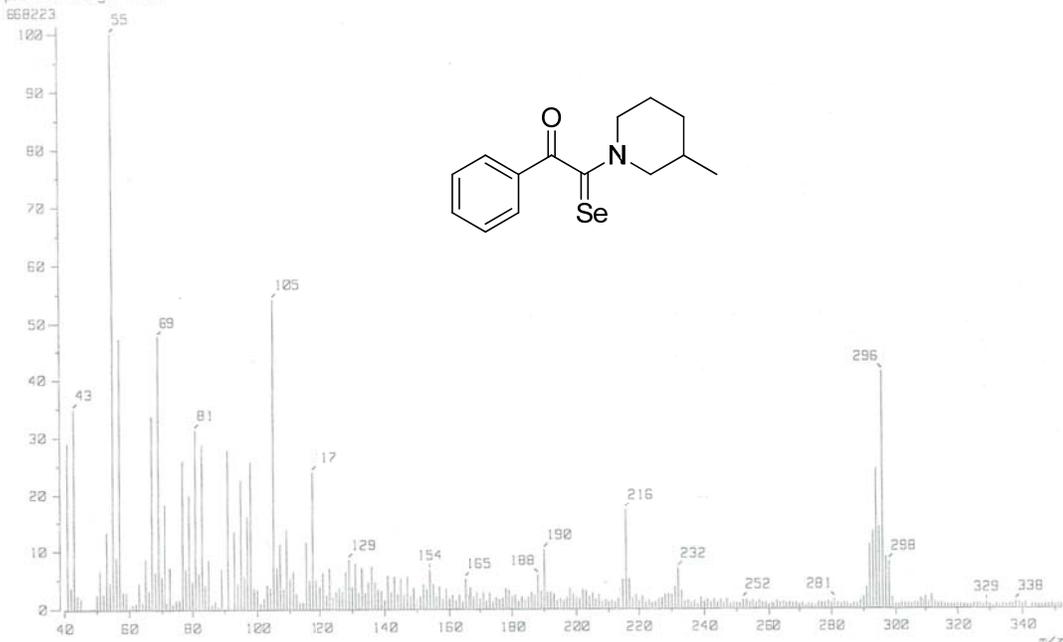
[Elemental Composition]

Data : FES-CUAUTITLAN017 Date : 05-May-2010 08:01
 Sample: APS2-1 Operator Name: Ing. Victoria Labastida G
 Note : Dr. Hulme Ríos FES Cuautitlán Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 2.71 min Scan# : 23
 Elements : C 40/0, H 45/0, O 2/0, N 1/0, Se 1/0
 Mass Tolerance : 1000ppm, 3mmu if m/z < 3, 5mmu if m/z > 5
 Unsaturation (U.S.) : -0.5 - 10.0

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

Tabla 17. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 1-fenil-2-(piperidin-1-il)-2-selenoxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

[Mass Spectrum]
 Date : FES-CUAUTITLAN001 Date : 10-Mar-2011 22:59
 Sample: 3MB Operator name Ing.Victoria Labastida G.
 Note : M.C.Ernesto Valdez Rojas FES-CUAUTITLAN UNAM Centre de Investigaciones
 Inlet : Direct Ion Mode : FAB+
 Spectrum Type : Normal Ion [M⁺-Linear]
 RT : 0.13 min Scan# : 2
 BP : m/z 55.0000 Int. : 62.82
 Output m/z range : 40.0000 to 352.3442 Cut Level : 0.00 %



Espectro 94. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona por FAB+.

[Elemental Composition]

Date : FES-CUAUTITLAN002

Sample: 3MB

Note : M.C.Ernesto Valdez Rojas FES-CUAUTITLAN UNAM Centro de Investigaciones

Inlet : Direct

RT : 0.08 min

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

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

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

Date : 10-Mar-2011 00:58

Operator name Ing.Victoria Labastida G

Centro de Investigaciones

Ion Mode : FAB+

Scan#: 2+(24,26)

m/z 24, 26

Page: 1

Observed m/z	Int%	Err [ppm / mmu]	U.S. Composition
296.0506	44.9	-16.2 / -4.8	7.5 C 14 H 18 O N Se

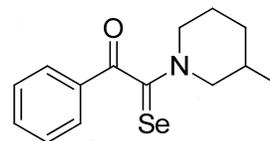
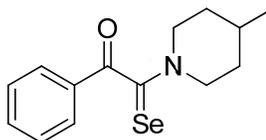
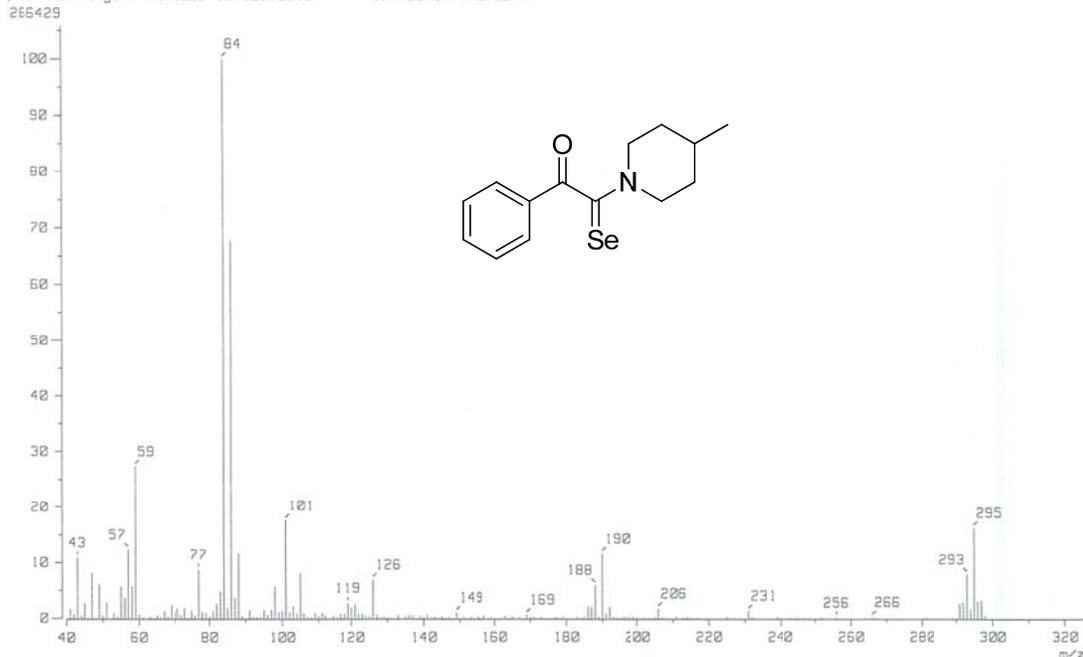


Tabla 18. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona por FAB+.

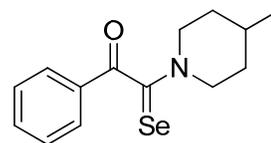
[Mass Spectrum]
 Data : FES-CUAUTITLAN018 Date : 05-May-2010 08:16
 Sample: 4M-2S Operator Name: Ing. Victoria Labastida G.
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 Spectrum Type : Normal Ion [MF-Linear]
 RT : 0.26 min Scan# : (2,5)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



Espectro 95. Espectro de masas de baja resolución obtenido para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.



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



[Elemental Composition]

Data : FES-CUAUTITLAN019 Date : 05-May-2010 08:55
 Sample: 4M-2S Operator Name: Ing. Victoria Labastida G.
 Note : Dr. Hulme Rios FES Cuautitlan Centro de Investigaciones Químicas UAEM
 Inlet : Direct Ion Mode : EI+
 RT : 1.42 min Scan# : (12,13)

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

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

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

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

Tabla 19. Resultado obtenido en espectrometría de masas de alta resolución para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetanona por impacto electrónico a 70 eV.

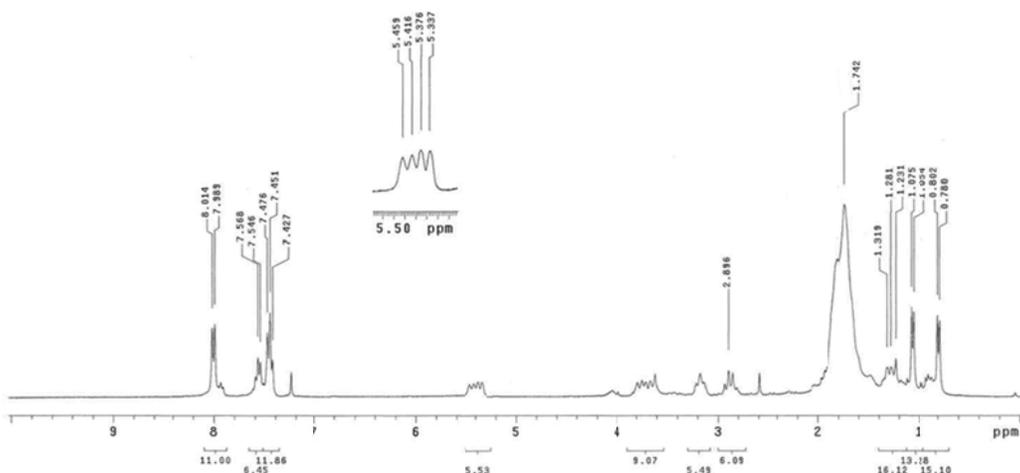
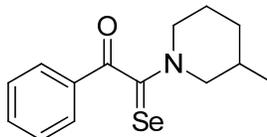
A6. Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C para las α -cetoseleoamidas.

Dr. Penieres-Cesar

Dr. Penieres-Cesar
Muestra 3M8

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-300SB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.3 degrees
Acq. time 1.998 sec
Width 4596.5 Hz
128 repetitions
OBSERVE F1: 300.078526 MHz
DATA PROCESSING
FT size 65536
Total time 7 min, 9 sec



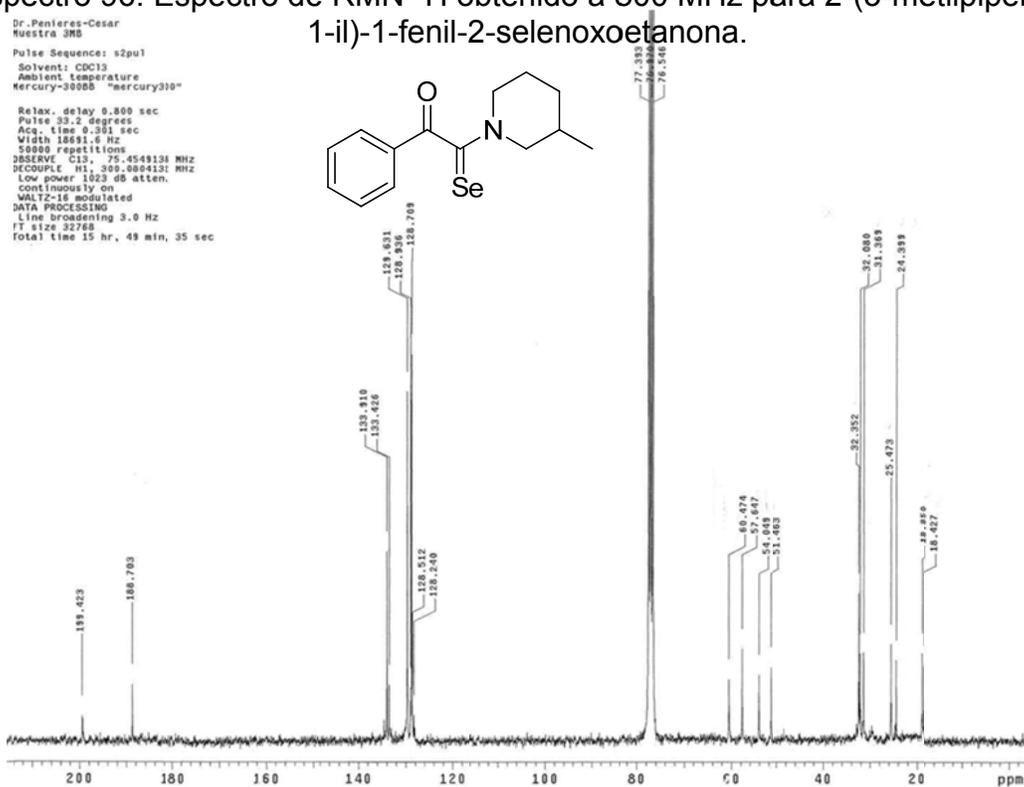
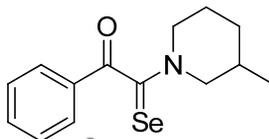
Espectro 96. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoetano.

Dr. Penieres-Cesar

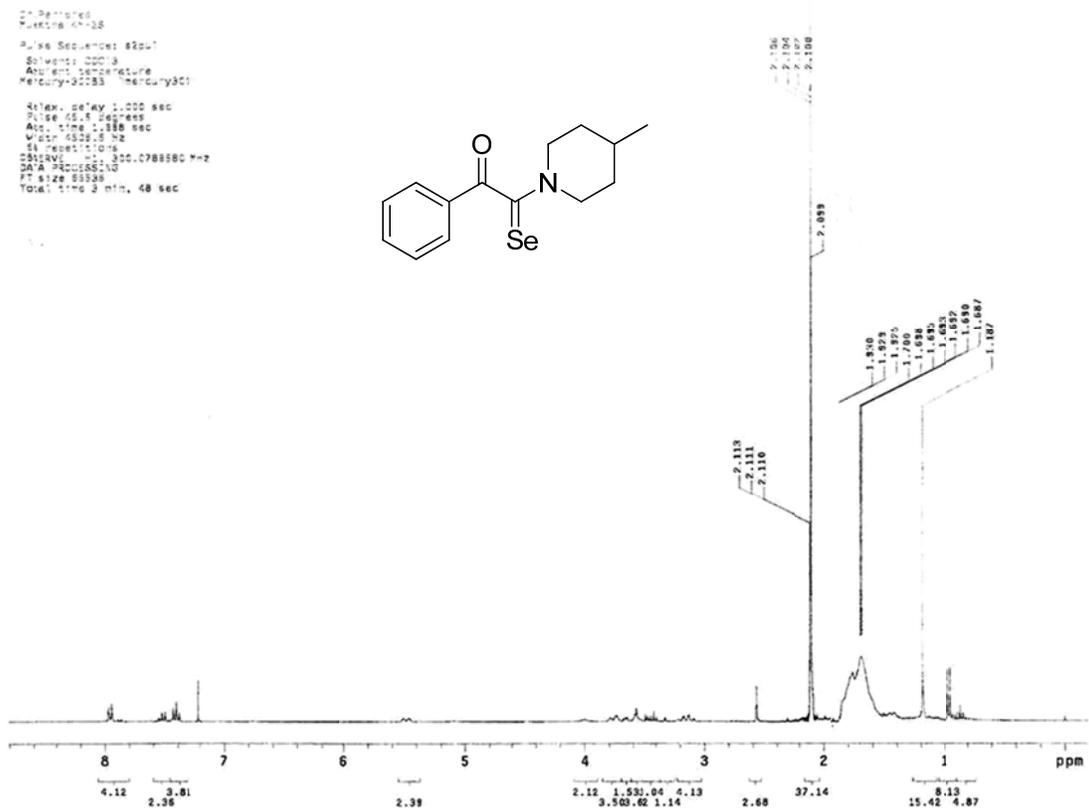
Dr. Penieres-Cesar
Muestra 3M8

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-300SB "mercury300"

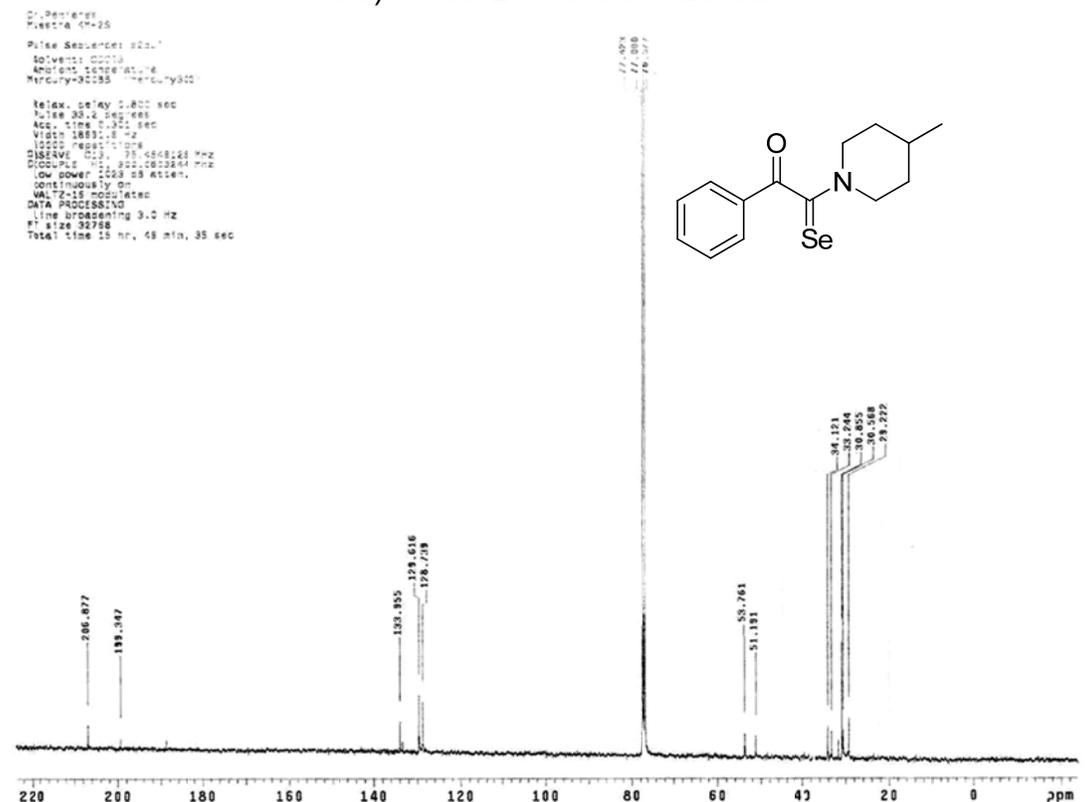
Relax. delay 0.800 sec
Pulse 33.2 degrees
Acq. time 9.301 sec
Width 10691.6 Hz
50000 repetitions
OBSERVE C13: 75.4549133 MHz
DECOUPLE H1: 300.0804133 MHz
Low power 1023 dB atten.
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 3.0 Hz
FT size 32768
Total time 15 hr, 49 min, 35 sec



Espectro 97. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 75 MHz para 2-(3-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoetano.



Espectro 98. Espectro de RMN ^1H obtenido a 300 MHz para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetana.



Espectro 99. Espectro de RMN ^{13}C obtenido a 75 MHz para 2-(4-metilpiperidin-1-il)-1-fenil-2-selenoxoetana.

A7. Análisis elemental de las α -cetotioamidas.

23	THI-EV-27-02	1.8160	12.05.10	13:16	1	12.00	0.000	0.000	N: 4.756	1622	1.8483
									C: 57.07	14366	1.9430
									H: 6.339	4698	2.2314

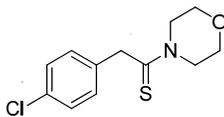


Tabla 20. Análisis elemental para 2-(4-clorofenil)-1-morfolinoetanotiona.

25	THI-EV-29-02	1.4440	12.05.10	13:36	1	19.94	0.000	0.000	N: 2.919	722	1.8483
									C: 58.20	11647	1.9430
									H: 7.261	4279	2.2314

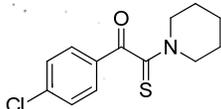


Tabla 21. Análisis elemental para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Análisis Elemental Vario EL III Centro de Investigaciones Químicas UAE 01.12.11
 THI-EV-62-02
 Dr.Hulme Ríos FES Cuautitlán UNAM

No. Name	Weight [mg]	Date	Time	Info	O2 C/N Ratio	User1	User2	Content [%]	Peak Area	Daily Factor	
15	THI-EV-62-02	1.8890	01.12.11	13:04	1	21.10	0.000	0.000	N: 2.569	921	1.7271
									C: 54.20	14291	1.9296
									H: 6.355	3917	2.7910

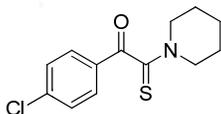


Tabla 22. Análisis elemental para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Análisis Elemental Vario EL III Centro de Investigaciones Químicas UAE 01.12.11
 THI-EV-27-01
 Dr.Hulme Ríos FES Cuautitlán UNAM

No. Name	Weight [mg]	Date	Time	Info	O2 C/N Ratio	User1	User2	Content [%]	Peak Area	Daily Factor	
14	THI-EV-27-01	1.5440	01.12.11	12:54	1	12.24	0.000	0.000	N: 4.356	1329	1.7271
									C: 53.33	11490	1.9296
									H: 5.472	2757	2.7910

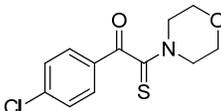


Tabla 23. Análisis elemental para 1-(4-clorofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.

Análisis Elemental Vario EL III Centro de Investigaciones Químicas UAE
GGG-R1TA1
Dr.Hulme Ríos FES Cuautitlán UNAM

01.12.11

No.	Name	Weight [mg]	Date	Time	Info	O2	C/N Ratio	User1	User2	Content [%]	Peak Area	Daily Factor
13	GGG-R1TA1	1.7430	01.12.11	12:45		1	10.16	0.000	0.000	N: 6.348 C: 64.47 H: 7.019	2275 15686 3992	1.7271 1.9296 2.7910

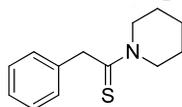


Tabla 24. Análisis elemental para 2-fenil-1-(piperidin-1-il)etanotona.

Análisis Elemental Vario EL III Centro de Investigaciones Químicas UAE
THI-EV-10
Dr.Hulme Ríos FES Cuautitlán UNAM

01.12.11

No.	Name	Weight [mg]	Date	Time	Info	O2	C/N Ratio	User1	User2	Content [%]	Peak Area	Daily Factor
12	THI-EV-10	1.5910	01.12.11	12:35		1	5.913	0.000	0.000	N: 10.23 C: 60.49 H: 6.197	3413 13432 3217	1.7271 1.9296 2.7910

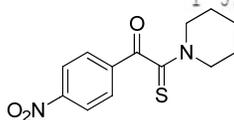


Tabla 25. Análisis elemental para 1-(4-nitrofenil)-2-(piperidin-1-il)-2-tioxoetanona.