



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE 2-OXO-N-FENILACETAMIDAS A
TRAVÉS DE FENILISOCIANATOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

RUBÉN ALEJANDRO GARCÉS HARO



MÉXICO; D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dra. Martha Eugenia Albores Velasco.

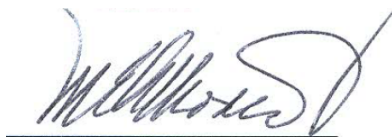
VOCAL: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

SECRETARIO: Lic. Ana Adela Sánchez Mendoza.

PRIMER SUPLENTE: M. en C. Blas Flores Pérez.

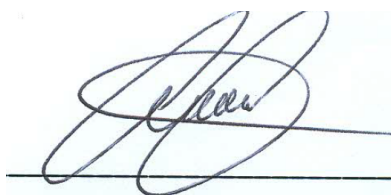
SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Daniel Méndez Iturbide.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio 202 del Departamento de Química Orgánica, en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM.



Dra. Martha Eugenia Albores Velasco

Asesora de Tesis



Rubén Alejandro Garcés Haro

Sustentante

DEDICATORIAS

*A mi madre Susana, mi hermana Mariana y mi familia,
porque desde pequeño me brindaron el amor, el cariño,
los principios y los valores para forjar mi camino
y me enseñaron a no rendirme jamás por conseguir mis objetivos.*

*Los amo con todo mi corazón
y aunque no lo demuestre muchas veces,
no significa que no lo sienta.*

*Dedico también esta tesis a mi Manizales del alma,
a su hermosa gente, sus bellas calles,
sus montañas y sus tradiciones,
porque en Colombia encontré mi segunda casa y nació Alejo,
los recuerdos construyeron un camino que me llegó al corazón
y los llevo conmigo a donde vaya.*

*"Esperas un tren. Un tren que te llevará muy lejos.
Sabes adonde esperas que te lleve ese tren, pero no estás segura de eso.
Pero no importa. ¿Dime por qué?
....Porque estaríamos juntos"*

Christopher Nolan, Inception.

RECONOCIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México y en especial a la Facultad de Química, por permitirme formar parte de tan maravillosa institución y transmitirme los conocimientos necesarios para desarrollarme como persona, ciudadano y buen profesionalista; porto con gran orgullo el escudo de la UNAM.

Agradezco a la Dra. Martha Albores Velasco por haberme permitido formar parte de este proyecto, por haberme encaminado con sus valiosos consejos, sin los cuales no habría logrado realizar esta tesis.

A la DGAPA, que con el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) recibí una beca para la realización del proyecto “Nueva síntesis de isatinas con actividad biológica” (IN216113).

A la USAI, en especial a la Q. Maricela Gutiérrez, la Q. Alejandrina Acosta, la Q. Irene Aruelo y a la Q. Georgina Duarte, por su apoyo para la caracterización de todos los compuestos sintetizados durante mi estancia.

Al M. en C. José Manuel Stivalet y a la Lic. Ana Adela Sánchez, quienes fueron asignados para la revisión de esta tesis, por sus consejos, su apoyo y valioso tiempo brindado.

A María Eugenia Lugo por guiarme y apoyarme en todo momento, te lo agradezco con el corazón.

AGRADECIMIENTOS

A mis mejores amigos, Roberto, José Manuel y Paulina, por todas las vivencias, las risas y las lágrimas que pasé junto a ustedes; gracias por apoyarme en los momentos difíciles y disfrutar conmigo los buenos momentos, los quiero mucho amigos.

A mis amigas, HyeLee, Thania, Ilse y Annette, por todo el cariño brindado, por los grandiosos momentos que paso a su lado; gracias por estar siempre conmigo, las quiero mucho.

Para Nathani e Paula, mesmo estando longe, vocês sempre estarão no meu coração. Porque o valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que acontecem.

A mis hermanas, Azucena, Mónica, Nancy y Belen, porque mi estancia en Colombia no habría sido la misma sin ustedes, es bueno saber que siempre cuento con su apoyo y cariño.

A mis amigos y compañeros de trabajo en Colombia, por todos los buenos momentos que pasamos juntos, gracias por sus consejos y la gran amabilidad que siempre tienen hacia mí, se les extraña.

A mis compañeros de Laboratorio, Enrique, Cecilia, Aarón y Joel, por el tiempo que compartimos juntos y por darme la mano cuando lo necesitaba.

CONTENIDO

Abreviaturas y Acrónimos	9
1. Introducción	11
2. Antecedentes.	12
2.1 Glioxilamidas o 2-oxo-acetamidas.	12
2.1.1 Métodos de obtención de Glioxilamidas.	13
2.1.2 Aplicación de N-fenilglioxilamidas para la síntesis de Isatinas.	14
2.2 Isocianatos.	16
2.2.1 Estructura y Reactividad.	16
2.2.2 Métodos de obtención de Isocianatos.	16
2.2.2.1 Transposición de Curtius.	16
2.2.2.1.1 Acilazidas.	17
2.2.2.2 Transposición de Lossen.	19
2.2.2.2.1 Ácidos Hidroxámicos.	20
2.2.2.2.2 Sulfitos de Benzonitrilo.	22
2.2.2.3 Transposición de Hofmann.	23
2.2.3 Hidrólisis y Polimerización de Isocianatos.	24
2.3 Aplicaciones sintéticas de 1,3-Ditiano.	25
2.3.1 Síntesis de 2-litio-1,3-ditiano y derivados.	26
2.3.2 Hidrólisis oxidativa de derivados de 1,3-Ditiano.	27
3. Justificación e Hipótesis.	29
3.1 Justificación.	29
3.2 Hipótesis.	29
4. Objetivos.	30
4.1 Objetivo Principal.	30

4.2 Objetivos Específicos. _____	30
5. Resultados y Discusión. _____	31
5.1 Síntesis de Ácidos Benzohidroxámicos. _____	31
5.2 Síntesis de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina. _____	33
5.3 Transposición de Lossen de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina. _____	34
5.4 Síntesis de N,O-dibenzoil hidroxilamina. _____	35
5.5 Transposición de Lossen de N,O-dibenzoil hidroxilamina. _____	35
5.6 Síntesis de Sulfito de benzonitrilo. _____	36
5.7 Transposición de Sulfito de benzonitrilo. _____	36
5.8 Síntesis de Benzoil hidrazidas. _____	38
5.9 Síntesis de Benzoil azidas. _____	39
5.10 Síntesis de Fenilisocianatos. _____	41
5.11 Síntesis de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas. _____	44
5.11.1 Análisis computacional de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida. _____	48
5.12 Síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamida. _____	52
6. Parte Experimental _____	56
6.1 Síntesis de Ácidos benzohidroxámicos. ⁴⁹⁻⁵¹ _____	57
6.2 Síntesis de derivados de Ácidos benzohidroxámicos. ⁴⁷ _____	57
6.2.1 Síntesis de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina. _____	57
6.2.2 Síntesis de N,O-dibenzoil hidroxilamina _____	58
6.2.3 Síntesis de Sulfito de benzonitrilo. ^{52 y 55} _____	58
6.3 Experimentos para la síntesis de Fenilisocianato por Transposición de Lossen de derivados de ácido benzohidroxámico. ⁴⁶ _____	59

6.3.1	Descomposición térmica de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.	59
6.3.2	Descomposición térmica de N,O-dibenzoil hidroxilamina.	60
6.3.3	Descomposición térmica de sulfito de benzonitrilo. ⁵⁴	60
6.4	Síntesis de Ésteres metílicos de ácidos benzoicos.	61
6.5	Síntesis de Benzoil hidrazidas. ⁴³	62
6.6	Síntesis de Benzoil azidas. ^{43 y 66}	63
6.7	Síntesis de Fenilisocianatos por transposición de Benzoil azidas. ^{40 y 41}	64
6.7.1	Titulación de Fenilisocianatos. ^{69 y 70}	65
6.8	Síntesis de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.	65
6.8.1	Formación del anión del 1,3-Ditiano. ¹⁶	65
6.8.2	Adición del anión del 1,3-Ditiano a Fenilisocianatos.	66
6.9	Experimentos para la síntesis de la 2-oxo-N-Fenilacetamida.	67
6.9.1	Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida con Nitrato férrico en condiciones heterogéneas. ¹⁸	67
6.9.2	Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante Nitrato cérico amónico. ³⁸	67
6.9.3	Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante N-Bromosuccinimida. ¹⁵	67
6.9.4	Hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante N-Clorosuccinimida y Nitrato de Plata. ¹⁵	68
7.	Conclusiones	69
8.	Referencias	72
9.	Apéndice	75

Abreviaturas y Acrónimos

AcOH	Ácido Acético
AcOEt	Acetato de Etilo
Ac ₂ O	Anhídrido Acético
AgNO ₃	Nitrato de Plata
BuLi	Butil Litio
Bz	Benzoil
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN	Acetonitrilo
(CH ₃) ₂ CO	Acetona
C ₆ H ₅ CH ₃	Tolueno
C ₆ H ₅ COCl	Cloruro de Benzoílo
C ₆ H ₅ Cl	Clorobenceno
C ₆ H ₄ Cl ₂	<i>o</i> -Diclorobenceno
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
d	Señal doble
D	Deuterio
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et ₂ O	Éter Etlíco
EM	Espectrometría de Masas
Fe(NO ₃) ₃	Nitrato férrico
H	Hidrógeno
HCl	Ácido Clorhídrico
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
IR	Espectroscopía de Infrarrojo
m	Señal múltiple
M	Molaridad (mol/L)
M ⁺	Ion Molecular
MeOH	Metanol
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida

NaOH	Hidróxido de Sodio
NH ₂ -NH ₂	Hidracina
NH ₂ OH·HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NaH	Hidruro de Sodio
NaNO ₂	Nitrito de Sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de Sodio
Na ₂ SO ₃	Sulfito de Sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de Sodio
(NH ₄) ₂ Ce(NO ₃) ₆	Nitrato cérico amónico
Ph	Fenilo
Py	Piridina
SiO ₂ Cl	Cloruro de sílice
SOCl ₂	Cloruro de Tionilo
s	Señal simple
t	Señal triple
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina

1. Introducción

En este estudio se exploró una nueva ruta de síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamidas, que pueden ser utilizadas como materia prima para la síntesis de isatinas y una gran variedad de compuestos con diversas funciones en procesos bioquímicos⁵⁻¹⁴. El método de síntesis consiste en la adición del anión del 1,3-Ditiano a fenilisocianatos para formar las respectivas [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas, que por hidrólisis oxidativa generan las 2-oxo-N-fenilacetamidas deseadas.

Inicialmente se estudió la síntesis de fenilisocianatos mediante la Transposición de Lossen de ácidos hidroxámicos, a través de formar derivados^{46-48 y 52-55} que pudieran transformarse a temperaturas más bajas, sin embargo la formación de productos de hidrólisis y polimerización impidieron la síntesis de fenilisocianatos por este método, por lo que se obtuvieron mediante el método conocido como Transposición de Curtius de benzoil azidas^{43 y 63-66}, sintetizadas previamente a partir de las respectivas benzoil hidrazidas. La facilidad de la transposición de benzoil azidas dependió de los sustituyentes presentes en el anillo aromático, de tal manera que se obtuvieron los fenilisocianatos, sin sustituyentes en el anillo, y con sustituyentes 4-metilo, 3-cloro, 4-cloro y 3-metoxilo.

La adición del 1,3-Ditiano a fenilisocianatos no se había estudiado hasta ahora. Esta reacción implica una forma muy atractiva para la formación de derivados que permitan obtener la 2-oxo-N-fenilacetamida con los sustituyentes que se requieran en el anillo aromático. Se obtuvieron las [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas del isocianato sin sustituyentes en el anillo y con sustituyentes 4-metilo y 3-metoxilo, que se caracterizaron por Espectroscopía de Infrarrojo (IR); Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (H^1 -RMN) y/o Espectrometría de Masas (EM). Se estudió la hidrólisis oxidativa de estos compuestos y se obtuvo la 2-oxo-N-fenilacetamida sin sustituyentes en el anillo aromático, que se caracterizó por IR y EM.

En investigaciones próximas se estudiará la reacción de ciclación de los derivados de 2-oxo-fenilacetamida para la síntesis de isatinas con posible actividad biológica⁷⁴⁻⁷⁵.

2. Antecedentes.

2.1 Glioxilamidas o 2-oxo-acetamidas.

Las glioxilamidas o 2-oxo-acetamidas (Figura 1) son sustratos que poseen un grupo oxoamida en su estructura, son sintéticamente versátiles, y en la última década se han sintetizado derivados de éste compuesto que se han probado en diversos procesos bioquímicos.

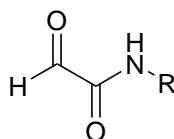
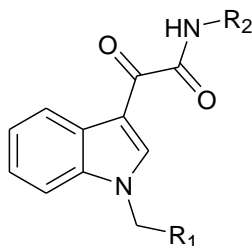


Figura 1. Estructura de la 2-oxo-acetamida.

Desde principios de la década de los setentas se tiene conocimiento acerca de la actividad de las 3-indol-glioxilamidas como depresoras del sistema nervioso central y como agentes anti-depresivos⁵. En 2003 se sintetizaron veintiocho tipos de indolil glioxilamidas N-heterocíclicas (Figura 2) para su evaluación biológica como agentes anticancerígenos⁷, y a partir de aquella investigación se han estudiado otros derivados en diferentes tipos de cáncer⁸⁻¹¹.



R₁ y R₂ son grupos aril, heteroaril o heterocicliil

Figura 2. Estructura general de indolil glioxilamidas N-heterocíclicas con actividad anticancerígena.

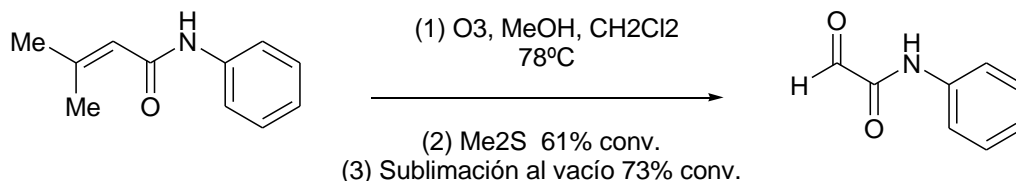
En 1999 Goodson y colaboradores⁶ encontraron que las fenilglioxilamidas son eficaces en la inhibición de la enzima sPLA2 humana, que hidroliza los fosfolípidos de membrana, por lo que

son valiosas en el tratamiento de afecciones inducidas por la sobreproducción de sPLA2, como la pancreatitis, el asma bronquial, la rinitis alérgica y la artritis reumatoide, entre otras.

Además se han realizado estudios acerca de la química de α -oxo-aldehídos y de ácidos glioxílicos que han servido como herramientas de síntesis para la adaptación de estructuras de péptidos o proteínas con nuevas funciones biológicas¹².

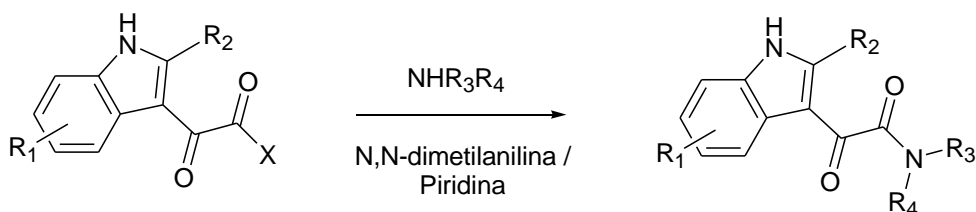
2.1.1 Métodos de obtención de Glioxilamidas.

Las N-fenilglioxilamidas se preparan fácilmente por ozonólisis de la fenilamida del ácido 3-metil-2-butenóico y una posterior deshidratación por sublimación al vacío del hidrato de glioxilamida intermediario (Esquema 3). Este método presenta solo un 45% de conversión total de la olefina.²

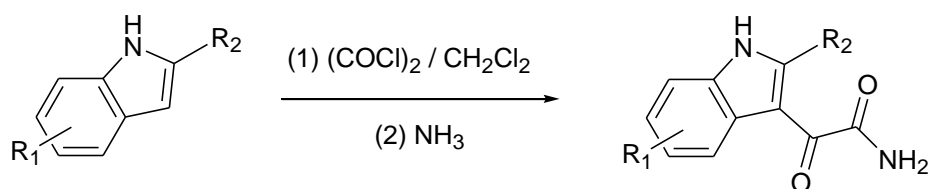


Esquema 3. Síntesis de fenilglioxilamidas.

Los derivados de la 3-indol glioxilamida se preparan comúnmente por reacción de halogenuro de 3-indolglioxalilo con la amina apropiada en presencia de N,N-dimetilanilina o piridina (Esquema 4), o al hacer reaccionar el derivado de indol con cloruro de oxalilo en diclorometano, y seguido por un tratamiento con amoníaco para introducir el grupo glioxilamida en la posición 3.⁴ (Esquema 5)



Esquema 4. Síntesis de 3-indol glioxilamidas.



Esquema 5. Síntesis de 3-indol glioxilamidas.

2.1.2 Aplicación de N-fenilglioxilamidas para la síntesis de Isatinas.

Las isatinas (Figura 3) son compuestos de gran importancia, ya que se pueden utilizar en la síntesis de una gran variedad de heterociclos, como indoles y quinolinas, o para la síntesis de algunas drogas⁷³, además se ha estudiado su función como modulador de procesos bioquímicos⁷².

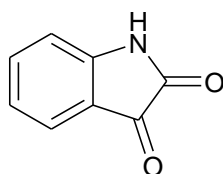
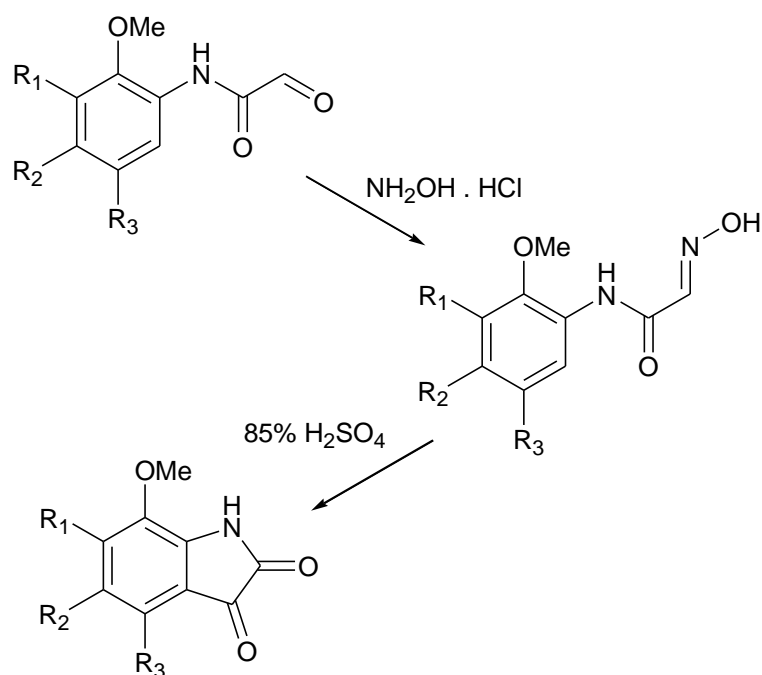


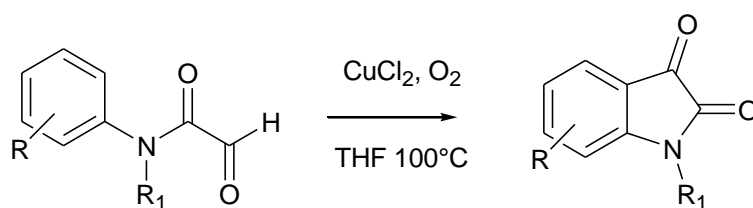
Figura 3. Estructura de la Isatina.

Los métodos más comunes de síntesis de isatinas son la condensación de anilina con dietilcetomalonato (procedimiento de Martinet), con cloruro de oxalilo (procedimiento de Stolle), o con hidrato de cloral (procedimiento de Sandmeyer), sin embargo se han publicado algunas metodologías acerca de la conversión de N-fenilglioxilamidas a isatinas. En 1978, Prinz y colaboradores⁷⁴ trataron N-fenilglioxilamidas con clorhidrato de hidroxilamina para formar 2-hidroxiimino-N-fenilacetamidas, las cuales posteriormente se ciclaron para generar las respectivas isatinas (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de 7-Metoxi-isatinas a partir de N-(2-metoxifenil)-glioxilamidas.

En otra investigación realizada en 2010 por Tang y colaboradores⁷⁵, se estudió una nueva ruta de síntesis de isatinas por oxidación intramolecular de formil-N-arilformamidas, utilizando una sal de cobre como catalizador y O₂ como oxidante (Esquema 2).

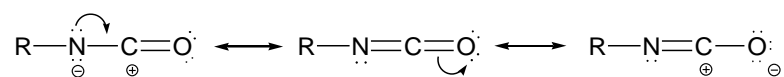


Esquema 2. Síntesis de Isatinas por catálisis con CuCl₂/O₂.

2.2 Isocianatos.

2.2.1 Estructura y Reactividad.

Los isocianatos son compuestos de estructura R-N=C=O que se han estudiado desde 1885, y gran parte de la información con respecto a las propiedades fundamentales de estos compuestos está descrita a principios de la década de 1900. Una consideración cualitativa de la reactividad de los isocianatos desde el punto de vista de la teoría de orbitales moleculares indica que la densidad de electrones es mayor en el oxígeno (la más alta carga neta negativa) y menor en el carbono (la más alta carga neta positiva). En el átomo de nitrógeno se tiene también una carga neta negativa.⁴¹

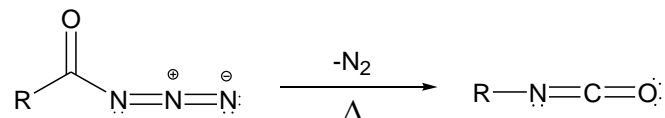


Las reacciones de los isocianatos con nucleófilos implican un ataque sobre el carbono electrofílico del isocianato, y por lo tanto, los efectos electrónicos sobre la reactividad de los isocianatos son de gran importancia.

2.2.2 Métodos de obtención de Isocianatos.

2.2.2.1 Transposición de Curtius.

La transformación de acilazidas a isocianatos y nitrógeno se conoce como la transposición de Curtius (Esquema 6). El método es muy general y puede llevarse a cabo con azidas provenientes de casi cualquier ácido carboxílico, aunque la estructura del ácido o la presencia de sustituyentes pueden afectar algunas etapas de la reacción.



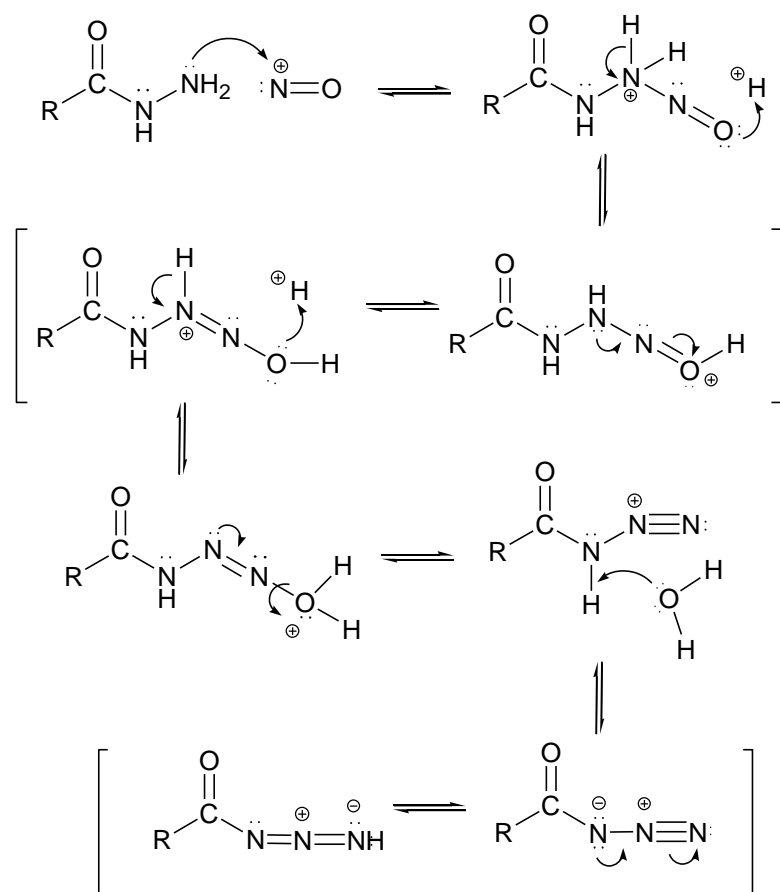
Esquema 6. Reacción de Curtius.

La reacción de Curtius puede llevarse a cabo en condiciones fuertemente ácidas o básicas y aunque la mayoría de azidas se transponen por calentamiento a reflujo en un disolvente de punto de ebullición cercano a los 80°C, es peligroso utilizar un disolvente de punto de ebullición demasiado alto, debido a que la transposición es exotérmica y a veces suficiente para elevar la temperatura a un punto en el que la reacción se hace violenta. La transposición de azidas en ausencia de un disolvente es altamente peligrosa, sin embargo se han realizado algunas síntesis con éxito.⁴³

La temperatura de descomposición de azidas disminuye en el siguiente orden: alquil y arilazidas > azidoformatos y sulfonilazidas > acilazidas⁴³. La diferencia en la reactividad entre azidas de ácido y alquil o arilazidas se puede explicar fácilmente en términos de estabilización por resonancia en la molécula; de acuerdo con las dos estructuras de resonancia del grupo azida, el orden del enlace (N-N₂) que se rompe es de 1.5, este carácter de doble enlace se reduce mediante la introducción de un grupo acilo, éster, o sulfonilo en conjugación con el grupo triazo.

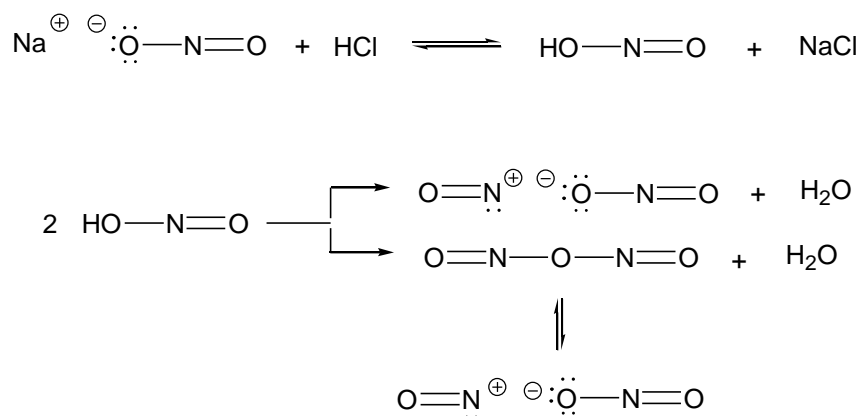
2.2.2.1.1 Acilazidas.

Las acilazidas se preparan por tratamiento de la acilhidrazida con ácido nitroso (Esquema 7). La reacción se lleva a cabo casi siempre en solución acuosa a temperaturas de baño de hielo (0°C), las principales variables son el disolvente y el orden de adición de los reactivos. La azida se puede aislar al extraerla con éter de la solución acuosa y posteriormente evaporar el disolvente, sin embargo las azidas alifáticas se deben manejar solamente en solución, ya que son peligrosamente explosivas.



Esquema 7. Mecanismo de formación de acilazidas.

Para la generación de ácido nitroso se usa nitrito de sodio en presencia de ácido clorhídrico, sulfúrico o nítrico (Esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de formación del ion nitrosonio.

Las acilhidrazidas requeridas para la formación de acilazidas se preparan por la reacción de ésteres con hidracina, o por tratamiento de los cloruros de ácido con azida de sodio. El procedimiento más usado, es tratar ésteres metílicos o etílicos del ácido carboxílico con hidrato de hidracina, esta reacción procede comúnmente a temperatura ambiente, o con calor si la reacción no es espontánea. Las hidrazidas generalmente cristalizan al enfriarse y los cristales secos son de compuestos analíticamente puros.⁴³ El uso de cloruros de ácido en lugar de ésteres de ácidos carboxílicos no es conveniente, ya que con frecuencia da lugar a hidrazida secundaria, e incluso puede ser el único producto obtenido.

2.2.2.2 Transposición de Lossen.

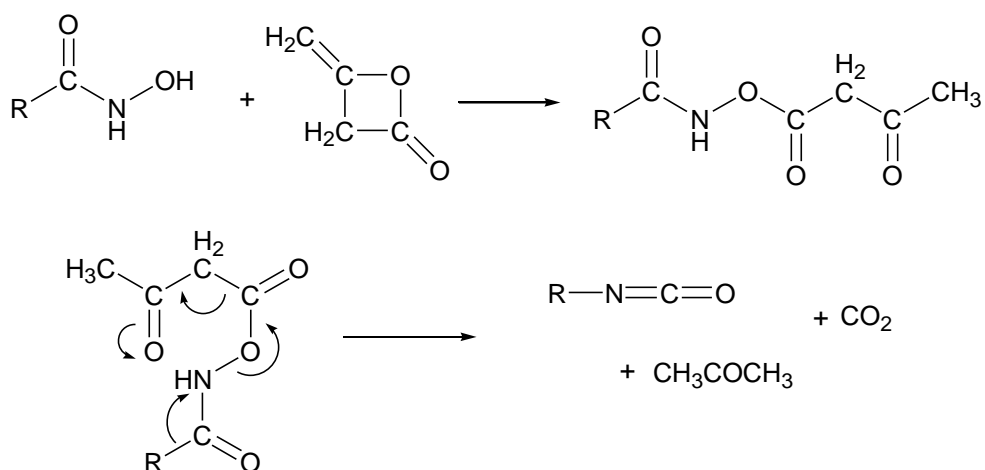
La transposición de Lossen consiste en la descomposición térmica de ácidos hidroxámicos o sus derivados para formar isocianatos (Esquema 9). Lossen encontró que cuando se calentaba benzohidroxamato de benzoílo por encima de su punto de fusión, liberaba una sustancia lacrimógena (isocianato de fenilo), descubriendo así la reacción que ahora lleva su nombre.



Esquema 9. Transposición de Lossen.

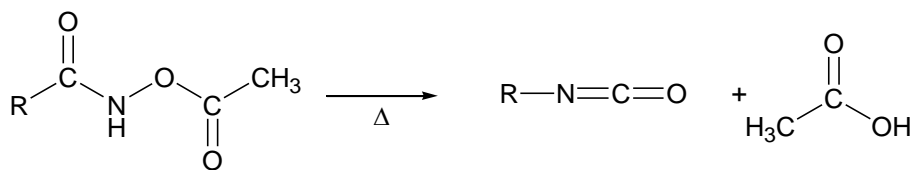
La síntesis de derivados de ácidos hidroxámicos y su respectiva transposición sigue siendo un tema actual de estudio, ya que el principal objetivo es evitar reacciones secundarias indeseables por la reactividad de los isocianatos formados.

Mukaiyama y Nohira⁴⁶ en 1961 describieron un proceso en el cual se hacen reaccionar ácidos hidroxámicos con dicetena para formar los acetoacetatos correspondientes, que se descomponen térmicamente para formar isocianatos, dióxido de carbono y acetona (Esquema 10). Este proceso dio buenos rendimientos, sin embargo no se considera práctico porque se requiere de una alta temperatura de descomposición (aproximadamente 400°C).



Esquema 10. Descomposición térmica de acetoacetatos de ácidos hidroxámicos.

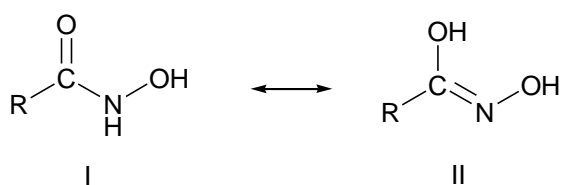
En otro estudio realizado por Brownstein y colaboradores⁴⁵ en 1969, se hicieron reaccionar ácidos hidroxámicos con anhídrido acético o cloruro de acetilo. La descomposición de los ésteres formados se llevó a cabo entre los 150°C y 250°C en atmósfera inerte y en tan solo 5 minutos (Esquema 11). Los productos fueron los respectivos isocianatos y ácido acético, los cuales pudieron separarse.



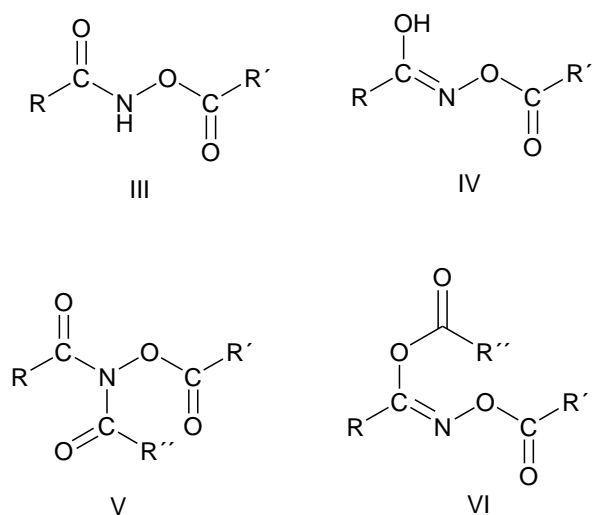
Esquema 11. Descomposición térmica de ésteres de ácidos hidroxámicos.

2.2.2.2.1 Ácidos Hidroxámicos.

Los ácidos hidroxámicos fueron estudiados por primera vez por W. Lossen, en un inicio, él propuso la estructura RC(OH)=NOH, como la correcta, posteriormente Werner y Tiemann propusieron a la hidroxiamida (RCONHOH) como la estructura del ácido hidroxámico. Actualmente se sabe de la existencia de dos especies tautoméricas de los ácidos hidroxámicos (I y II).⁴⁴



Un ácido monohidroxámico (RCONHOH) se forma cuando un grupo acilo sustituye a uno de los hidrógenos unidos al nitrógeno en la molécula de hidroxilamina. La existencia de las especies tautoméricas hizo complejo predecir la estructura que se obtenía de acilar o alquilar ácidos monohidroxámicos, pero ahora se sabe que cuando un ácido monohidroxámico se acila, el primer grupo acilo se une al oxígeno, y están presentes las formas tautómeras III y IV, y el segundo grupo acilo que entra da lugar a dos compuestos isoméricos, V y VI.



Los ácidos monohidroxámicos se preparan por varios métodos⁴⁴, siendo los más generales: La reacción de un éster con hidroxilamina en alcohol absoluto o agua, a temperatura ambiente y en presencia de una cantidad equimolar de alcóxido de sodio o carbonato de sodio; la oxidación de aminas primarias (RCH₂NH₂ y R₂CHNH₂) con ácido persulfúrico (H₂S₂O₈); la oxidación de amidas con peróxido de hidrógeno (aunque este método solo ha sido exitoso para formar ácidos monohidroxámicos de benzamida y toluamida); la reacción entre una amida con clorhidrato de hidroxilamina a temperaturas entre los 20 y 100°C; y por último la reacción de un anhídrido de ácido o haluro de ácido con hidroxilamina.

2.2.2.2.2 Sulfitos de Benzonitrilo.

En el año de 1969, Carlos, Burk y Glenwood⁵² presentaron la preparación de sulfitos de nitrilo (Figura 4) por tratamiento de ácidos monohidroxámicos con cloruro de tionilo. Para la formación de estos compuestos se pueden utilizar temperaturas de reflujo siempre y cuando no se exceda la temperatura de descomposición del sulfito que se sintetice, en general se recomiendan temperaturas alrededor de los 30°C para obtener resultados exitosos.

El cloruro de tionilo, además de ser uno de los reactivos, funciona como disolvente, la reacción se completa generalmente en menos de 2 horas, dependiendo de la temperatura de reacción empleada, y se puede seguir por el desprendimiento HCl gas.⁵³

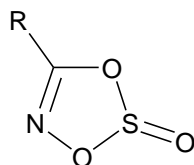
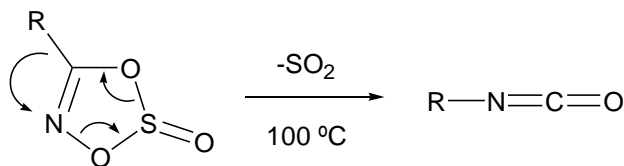


Figura 4. Estructura general de sulfitos de nitrilo.

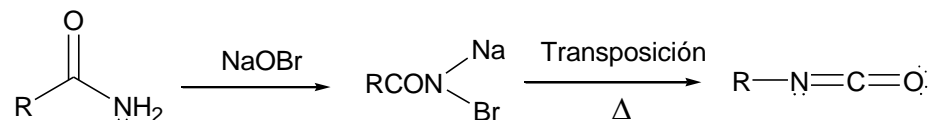
El uso de sulfitos de nitrilo para la preparación de isocianatos proporciona ciertas ventajas sobre otros métodos, por ejemplo, estos compuestos no tienen tendencias explosivas a diferencia de las azidas en el método de Curtius, y se necesita de temperaturas más bajas de descomposición para formar los isocianatos a diferencia del tratamiento térmico de otros derivados de ácidos hidroxámicos. La descomposición térmica de los sulfitos de nitrilo produce isocianatos en presencia de disolventes inertes como benceno, xileno, tolueno o clorobenceno⁵² (Esquema 12).



Esquema 12. Descomposición térmica de sulfitos de nitrilo.

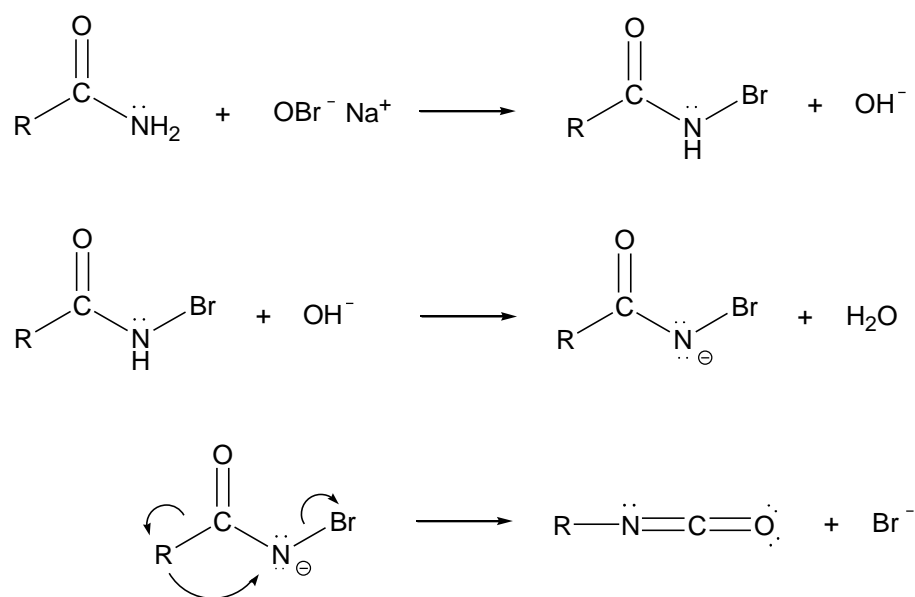
2.2.2.3 Transposición de Hofmann.

En la transposición de Hofmann, una amida primaria se trata con hipobromito de sodio en solución acuosa para generar una amina primaria con un carbono menos que la amida inicial (Esquema 13). El intermediario de la reacción es un isocianato, sin embargo la formación de isocianatos por éste método, solo es eficiente cuando éstos no reaccionan fácilmente con agua⁴⁰.



Esquema 13. Transposición de Hofmann.

El mecanismo de reacción se muestra a continuación (Esquema 14).



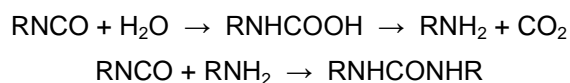
Esquema 14. Mecanismo de Transposición de Hofmann.

El primer paso del mecanismo es una N-halogenación para la formación de la N-bromoamida. El segundo paso es la pérdida de un protón debida a una base, y el tercer paso es la transposición, la cual transcurre con retención de configuración en el grupo que migra, ya que la formación del

enlace carbono-nitrógeno es concertada con la ruptura del enlace carbono-carbono. Solo las amidas primarias (RCONH_2) sufren transposición de Hofmann, al tratar una amida secundaria (RCONHR) se forma la respectiva N-bromoamida, pero ésta no sufre transposición. Por último, debido al medio acuoso, se forma la amina resultante de la hidrólisis del isocianato.

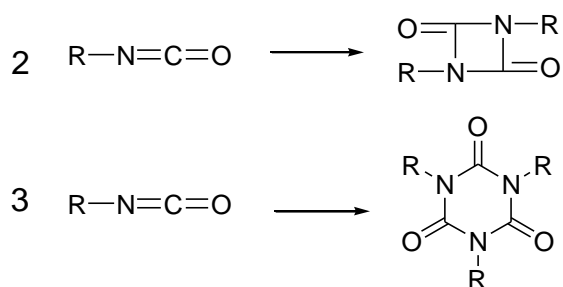
2.2.3 Hidrólisis y Polimerización de Isocianatos.

La hidrólisis de isocianatos forma ureas disustituidas a diferente rapidez según la reactividad del isocianato⁴⁰ (Esquema 15).



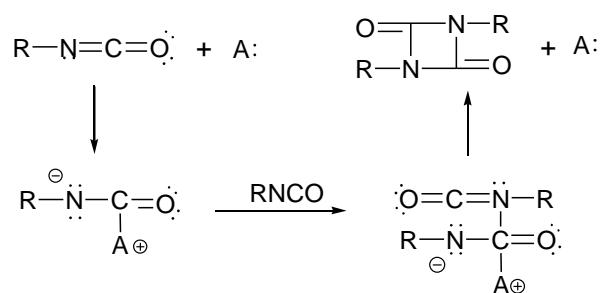
Esquema 15. Hidrólisis de isocianatos.

Otra reacción de interés de los isocianatos es la polimerización⁶⁷⁻⁶⁸. Los productos de polimerización más comunes son el dímero y el trímero (Esquema 16).

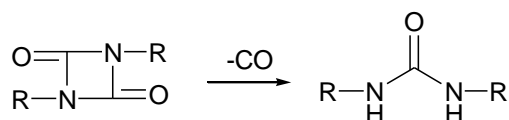


Esquema 16. Productos de polimerización de isocianatos.

La investigación de compuestos que puedan catalizar selectivamente la ciclodimerización y ciclotrimerización de isocianatos es un tema activo en la química orgánica (Esquema 17), pero se sabe que los productos ciclodimerizados del isocianato pueden eliminar fácilmente una molécula de CO para dar lugar a la formación de ureas al igual que la hidrólisis (Esquema 18).

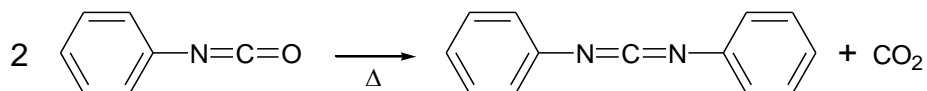


Esquema 17. Ciclodimerización selectiva de isocianato por catálisis.



Esquema 18. Formación de urea.

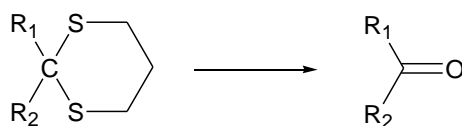
Además se tiene el conocimiento de que al calentar por largos periodos de tiempo y bajo presión, el fenilisocianato produce difenil-carbodiimida (Esquema 19).



Esquema 19. Formación de Difenil-carbodiimida.

2.3 Aplicaciones sintéticas de 1,3-Ditiano.

La protección de moléculas con grupos funcionales y su posterior desprotección es un paso importante en muchas estrategias sintéticas, y en especial el uso de derivados 1,3-ditiano permite la obtención de intermediarios para la síntesis de compuestos carbonílicos (Esquema 20).



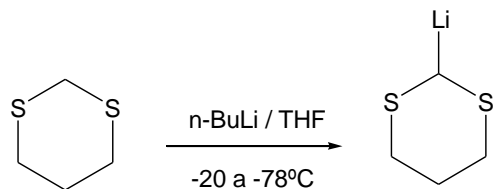
Esquema 20. Desprotección del grupo ditiano.

En la mayoría de las publicaciones relacionadas con 1,3-ditiano, se enmascara un grupo carbonilo que posteriormente se regenera, sin embargo la alquilación de 1,3-ditianos y la reacción entre epóxidos y derivados de 2-litio-1,3-ditianos tienen gran aplicabilidad en la síntesis de productos naturales. Además la síntesis en un solo paso de compuestos β -hidroxi-carbonilo y la síntesis de azúcares a través de reacciones de extensión de cadena se llevan a cabo frecuentemente con ditianos como intermediarios.

2.3.1 Síntesis de 2-litio-1,3-ditiano y derivados.

En 1975 Corey y Seebach desarrollaron un carbanión estabilizado por azufre, el anión del 1,3-ditiano¹⁶. Fueron pioneros en la introducción de un grupo carbonilo por sustitución nucleofílica con 1,3-ditiano como la fuente carbaniónica de un grupo carbonilo.

Los 2-litio-1,3-ditiano se preparan por desprotonación con *n*-BuLi o *t*-BuLi en THF a bajas temperaturas (Esquema 21), y las especies aniónicas obtenidas son capaces de reaccionar con muchos tipos de electrófilos¹⁶. Con 1,3-ditianos sustituidos en posición 2, la reacción con electrófilos debe hacerse en presencia de HMPA (Hexametilfosforamida) o TMEDA (Tetrametiletilendiamina).¹⁷



Esquema 21. Formación del 2-Litio-1,3-Ditiano

Los compuestos 2-litio-1,3-ditiano son especies muy estables, esto se debe en gran parte al efecto de los átomos de azufre en el carbanión adyacente por retro-donación de electrones en los orbitales *d* vacantes del azufre. Los ditianos que contienen diferentes cationes (sodio, potasio, magnesio y cobre) se usan con menor frecuencia, debido a la falta de metodologías generales para la introducción del metal en la unidad de ditiano y a su baja reactividad¹⁷.

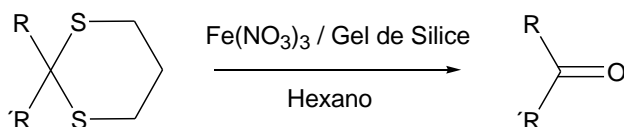
2.3.2 Hidrólisis oxidativa de derivados de 1,3-Ditiano.

La desprotección del grupo ditiano para generar compuestos carbonílicos no es un proceso sencillo, por lo tanto, el desarrollo de alternativas de desprotección ha atraído la atención de los químicos orgánicos en los últimos años.

El método más común para liberar el grupo carbonilo es la hidrólisis en presencia de sales de mercurio(II), que actúan como ácidos de Lewis coordinándose con los átomos de azufre y ayudando a la ruptura de los enlaces carbono-azufre. La sal de mercurio más utilizada es el cloruro de mercurio, el cual forma un complejo con derivados de 1,3-ditiano escasamente soluble, que se hidroliza con buenos rendimientos (60-90%).

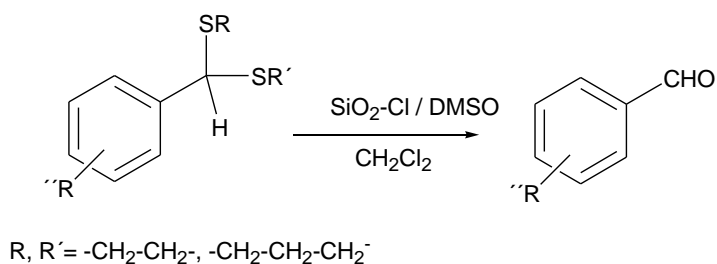
Entre otros de los métodos publicados, se encuentra el estudio realizado por Corey y Bruce¹⁵ en 1971, quienes desarrollaron la hidrólisis oxidativa de derivados de 1,3-Ditiano con N-halosuccinimidas, observando una menor presencia de productos de oxidación exhaustiva.

La desprotección de estos derivados bajo condiciones heterogéneas, en presencia de nitrato de hierro, gel de sílice y hexano como disolvente, se publicó en el año 1997 por Hirano y colaboradores¹⁸, la mezcla se calienta a 40-50°C durante 3 a 30 minutos (Esquema 22).



Esquema 22. Hidrólisis oxidativa de derivados de ditiano (Metodología de Hirano).

Firouzabadi y colaboradores²⁴ han realizado estudios desde el año 2000, donde proponen el uso de cloruro de sílice y DMSO como un sistema heterogéneo eficiente en la desprotección de tioacetales para la formación de aldehídos en diclorometano anhidro a temperatura ambiente (Esquema 23).



Esquema 23. Hidrólisis oxidativa de derivados de ditiano (Metodología de Firouzabadi).

También pueden mencionarse los métodos de Veisi y colaboradores²⁶, quienes desde 2009 han presentado algunas metodologías libres de disolventes; La primera de ellas usando como reactivos PBBS o poli(N,N-dibromo-N-etil-bencen-1,3-disulfonamida), TBBDA o N,N,N,N-tetrabromobencen-1,3-disulfonamida y NBS, a temperatura ambiente, con tiempos de reacción muy cortos (2-5 minutos) y buenos rendimientos²⁷. Y la segunda, utilizando SPSA (Silica phenyl sulfonic acid) en condiciones suaves de reacción a temperatura ambiente.

Tomando en cuenta estos estudios, se infiere que encontrar un método simple, de bajo costo, rápido y eficiente para la desprotección de tioacetales sigue siendo un problema por estudiar, pues la mayoría de los métodos existentes tienen desventajas, entre ellas, las condiciones de la reacción, reacciones secundarias, disponibilidad de los reactivos y el uso de disolventes.

3. Justificación e Hipótesis.

3.1 Justificación.

Las glioxilamidas son compuestos que han tomado gran importancia en la síntesis orgánica durante los últimos años, ya que pueden ser utilizadas como materia prima para la síntesis de una gran variedad de compuestos con diversas funciones en procesos bioquímicos⁵⁻¹⁴.

En la actualidad no se conocen muchas metodologías generales para la obtención de glioxilamidas o 2-oxo-N-acetamidas¹⁻⁴, y las que existen tienen desventajas sintéticas, como la disponibilidad de reactivos, condiciones de reacción y rendimientos. Por ello se propone el estudio de una nueva ruta sintética de estos compuestos. La adición de 1,3-ditiano a fenilisocianatos no ha sido estudiada, y esta reacción implica una forma muy atractiva de poder obtener las 2-oxo-N-fenilacetamidas deseadas.

3.2 Hipótesis.

Es posible la adición del anión de 1,3-ditiano a fenilisocianatos para la formación de derivados [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, que al hidrolizar oxidativamente generarán las 2-oxo-N-fenilacetamidas con los sustituyentes requeridos en el anillo aromático. Estas acetamidas podrán ser intermediarios de la síntesis de isatinas con posible actividad biológica.

4. Objetivos.

4.1 Objetivo Principal.

El objetivo principal de este proyecto consiste en el estudio de una nueva ruta sintética de 2-oxo-fenilacetamidas mediante la adición del anión de 1,3-ditiano a fenilisocianatos.

4.2 Objetivos Específicos.

I. Llevar a cabo la síntesis de ácidos benzohidroxámicos⁴⁹⁻⁵¹ y derivados para el estudio de la formación de fenilisocianatos por Transposición de Lossen.^{46-48 y 52-55}

II. Llevar a cabo la síntesis de benzoil hidrazidas⁴³ con diferentes sustituyentes en el anillo aromático para la formación de benzoil azidas, que por Transposición de Curtius nos permitirá la síntesis de fenilisocianatos.^{43 y 63-66}

III. Estudiar la adición de 1,3-ditiano a fenilisocianato para la obtención del respectivo derivado [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, una reacción de la cual no se tiene conocimiento en la literatura.

IV. Estudiar la hidrólisis oxidativa de las [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas para obtener las 2-oxo-fenilacetamidas.

V. Proponer un método general de síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamidas a través de la adición del 1,3-ditiano a fenilisocianatos.

5. Resultados y Discusión.

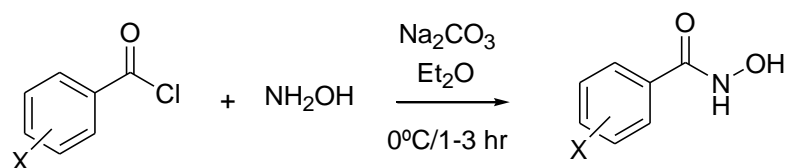
Se tiene conocimiento de varios métodos de síntesis de 2-oxo-acetamidas¹⁻⁴, o mejor conocidas como glioxilamidas, sin embargo, la mayoría de los métodos están descritos sólo para la formación de derivados 3-indol-glioxilamidas^{4, 6, 7, 9, 10}, útiles por su actividad biológica; hasta ahora no se conocen métodos generales para la síntesis de estos compuestos con buenos rendimientos de reacción.

En este trabajo se propuso explorar una nueva ruta de síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamidas, las cuales se utilizan como materia prima para la síntesis de isatinas y una gran variedad de compuestos⁵⁻¹⁴. La nueva ruta consiste en la adición de 1,3-ditiano a fenilisocianatos y la posterior hidrólisis oxidativa de los derivados obtenidos.

Para la síntesis de fenilisocianatos, se propuso inicialmente la transposición de Lossen a partir de derivados de ácidos benzohidroxámicos; ya que los ácidos hidroxámicos se transponen a temperaturas muy altas, se pensó en sintetizar ésteres de ácidos benzohidroxámicos para hacer la transposición más fácil, a través de formar un mejor grupo saliente que indujera la transposición.

5.1 Síntesis de Ácidos Benzohidroxámicos.

La síntesis de ácidos benzohidroxámicos se realizó siguiendo el método descrito por Jones⁴⁹, que consiste en hacer reaccionar el cloruro de benzóilo sustituido con un equivalente de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y un equivalente de Na_2CO_3 en éter etílico con agitación y baño de hielo entre 1-3 horas (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de Ácidos benzohidroxámicos.

A continuación en la Tabla 5.1 se muestran los resultados de síntesis de ácidos benzohidroxámicos; sin sustituyentes en el anillo aromático y con sustituyentes donadores y atractores de electrones.

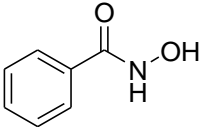
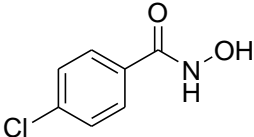
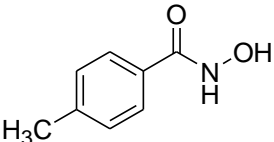
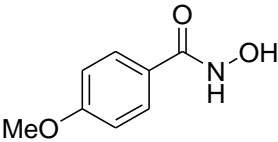
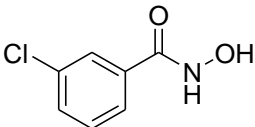
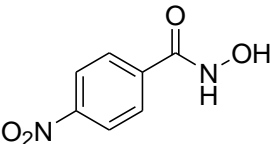
COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
<p>Ácido benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido blanco p.f: 125-127°C Rendimiento: 91.6% Espectro 1</p>	<p>4-cloro benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido blanco p.f: 163-165°C Rendimiento: 56.3% Espectro 4</p>
<p>4-metil benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido blanco p.f: 145°C Rendimiento: 60.2% Espectro 2</p>	<p>4-metoxi benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido rosado p.f: 163-164°C Rendimiento: 37.4% Espectro 5</p>
<p>3-cloro benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido blanco p.f: 131-134°C Rendimiento: 54.4% Espectro 3</p>	<p>4-nitro benzohidroxámico</p> 	<p>Sólido amarillo p.f: 150-152°C Rendimiento: 14.2% Espectro 6</p>

Tabla 5.1. Síntesis de ácidos benzohidroxámicos a partir de cloruros de benzoílo sustituidos con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en Et_2O (0°C).

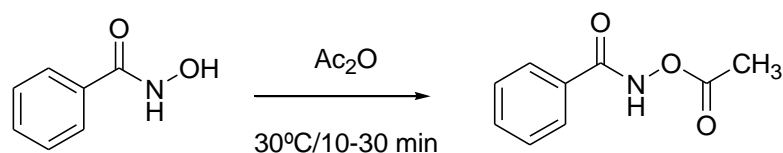
En los espectros 1-6 (págs. 75-77) se pueden observar señales características de los ácidos hidroxámicos: las bandas intensas entre 3240 y 3290 cm^{-1} son características del estiramiento del enlace N-H , y entre 2700 y 2850 cm^{-1} se encuentran bandas debidas al estiramiento del enlace O-H . Se pueden observar también las absorciones de los grupos sustituyentes en el anillo aromático, como la señal en 1513 cm^{-1} debida a un estiramiento asimétrico y dos más en 1348 y 1320 cm^{-1} que se deben a estiramientos simétricos del grupo $-\text{NO}_2$, señales entre 720 y 750 cm^{-1} que indican la presencia del grupo $-\text{Cl}$ y una banda en 1248 cm^{-1} que se observa cuando el grupo $-\text{OMe}$ es el sustituyente en el anillo aromático.

La diferencia en los rendimientos de las reacciones anteriores se puede explicar por el efecto electrónico de los sustituyentes presentes en el anillo aromático; aquellos grupos que donan electrones ($-\text{NO}_2$, $-\text{OMe}$, $-\text{CH}_3$) reducen la carga positiva en el carbono carbonílico y disminuyen la reactividad del cloruro de benzoílo sustituido frente a la hidroxilamina. Por el contrario, los grupos aceptores de electrones ($-\text{Cl}$) aumentan la carga positiva del átomo de carbono y aumentan la reactividad del compuesto.

Una vez sintetizados los ácidos benzohidroxámicos con diferentes sustituyentes se prosiguió a estudiar la síntesis de diferentes derivados que por transposición de Lossen formarían los fenilisocianatos deseados.

5.2 Síntesis de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

El ácido benzohidroxámico se trató con anhídrido acético con agitación y calentamiento ligero por un lapso de 10 a 30 minutos (Esquema 25). El resultado fue un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 125°C y con rendimiento de hasta el 84.2 %.



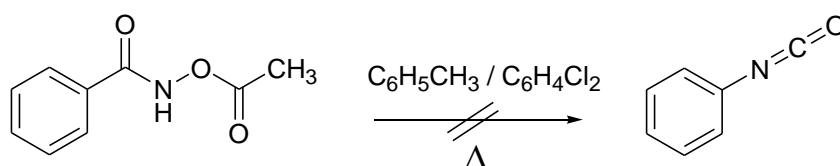
Esquema 25. Síntesis de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

El resultado del análisis por espectroscopía de infrarrojo nos proporcionó el Espectro 7 (pág. 78), donde se pudo confirmar la presencia de un grupo N-H por la señal de intensidad media alrededor de 3145 cm^{-1} , característica del estiramiento de este enlace, además dos señales intensas: la primera en 1645 cm^{-1} , debida al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$ del grupo amida y la segunda en 1789 cm^{-1} , que corresponde al $\text{C}=\text{O}$ del grupo éster. Se observa también una banda en 2959 cm^{-1} de estiramiento asimétrico del enlace C-H que confirma la presencia del grupo metilo.

En $^1\text{H-RMN}$ (Espectro 8; pág. 78), se observa una señal simple en 9.6 ppm que integra para 1 hidrógeno e intercambia con agua deuterada, que indica la presencia del grupo N-H; la señal se presenta a un campo más alto del esperado, debido al efecto del carbonilo y del grupo éster adyacentes. Los hidrógenos aromáticos se observan en tres señales: una señal doble en 7.8 ppm de los hidrógenos en posición *orto*, una señal triple en 7.6 ppm del hidrógeno en posición *para*, y una señal triple en 7.5 ppm de los hidrógenos en posición *meta*. Además se observa una señal simple en 2.3 ppm que integra para 3 hidrógenos, presentes en el metilo del grupo acetato.

5.3 Transposición de Lossen de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

Se realizaron varios experimentos para el estudio de esta reacción (Esquema 26), en los cuales se varió el disolvente (diclorobenceno o tolueno), el tiempo de reacción (10-20 minutos) y la temperatura de reacción en baño de aceite o por microondas (125-150°C). En todos los casos, la mezcla se dejó en agitación y se adaptó un sistema de destilación para separar el ácido acético resultante de la descomposición.

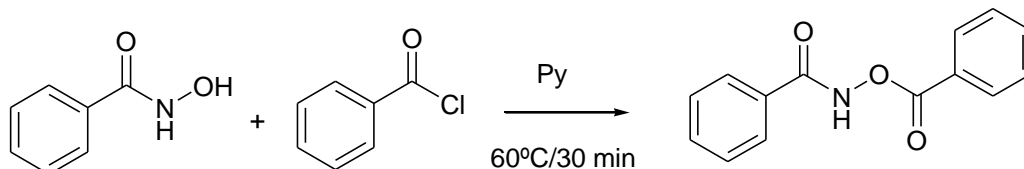


Esquema 26. Descomposición térmica de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

Los resultados no fueron satisfactorios, la descomposición no se completó, ya que se encontraron vestigios de materia prima sin reaccionar al término del tratamiento; para resolver este problema se determinó adicionar al medio de reacción un equivalente de hidruro de sodio para formar el anión sobre el nitrógeno de la amida, lo que promovería la reacción concertada de Lossen; el disolvente elegido fue diclorobenceno y la descomposición se realizó a 130°C por 20 minutos. El análisis de la solución resultante por espectroscopía de infrarrojo mostró la presencia de una banda de pequeña intensidad alrededor de los 2250 cm^{-1} , lo que indica la formación del fenilisocianato, sin embargo no fue posible aislar el producto y nuevamente se encontró materia prima sin reaccionar.

5.4 Síntesis de N,O-dibenzoil hidroxilamina.

El ácido benzohidroxámico se disolvió en piridina y se trató con cloruro de benzoilo con agitación constante y baño de hielo, posteriormente se procedió a aumentar la temperatura a 60°C para completar la reacción (Esquema 27). El resultado fue un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 162°C y con un rendimiento de reacción del 78.0 %.

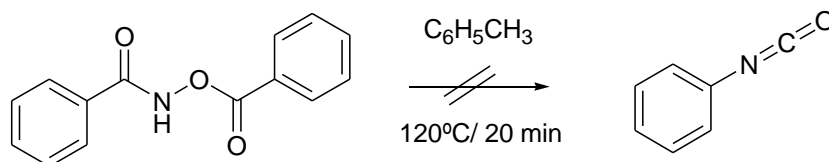


Esquema 27. Síntesis de N,O-dibenzoil hidroxilamina.

El Espectro 9 (pág. 79) muestra el resultado obtenido del análisis por IR, donde se puede confirmar la presencia de un grupo N-H de amida con la señal de intensidad media en 3160 cm^{-1} . Se observan dos señales intensas en 1641 y 1763 cm^{-1} , debidas al estiramiento del enlace C=O de amida y de éster respectivamente. Además se encuentra una banda muy particular en 1235 cm^{-1} de alta intensidad, la cual se puede asociar al estiramiento simétrico y asimétrico de los enlaces C-O y O-Ph en el grupo éster.

5.5 Transposición de Lossen de N,O-dibenzoil hidroxilamina.

Se realizó una prueba de descomposición de N,O-dibenzoil hidroxilamina (Esquema 28), teniendo como disolvente tolueno, con 20 minutos de agitación y calentamiento a 120°C. Se adaptó un refrigerante con trampa de humedad.

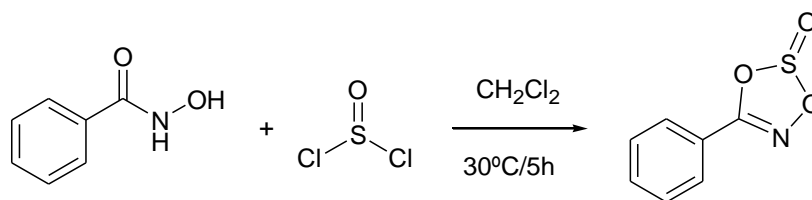


Esquema 28. Descomposición térmica de N,O-dibenzoil hidroxilamina.

El resultado no fue satisfactorio, la descomposición no se completó, se encontró materia prima sin reaccionar y como producto secundario la presencia de ácido hidroxámico, lo que indica la hidrólisis del éster de partida.

5.6 Síntesis de Sulfito de benzonitrilo.

Para la síntesis del sulfito de benzonitrilo se siguió el método publicado por Carlos y Burk⁵². El ácido benzohidroxámico se disolvió en diclorometano y se trató con cloruro de tionilo con agitación constante durante 5 horas a 30°C (Esquema 29). El resultado fue un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 34-36°C y con un rendimiento de reacción del 76.9 %.

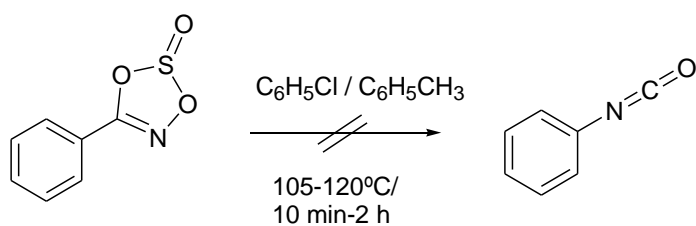


Esquema 29. Síntesis de sulfito de benzonitrilo.

El Espectro 10 (pág. 79), es el resultado del análisis por espectroscopía de infrarrojo de este compuesto, que muestra una absorción de intensidad media en 1605 cm⁻¹, debida al estiramiento del enlace O-C=N en el anillo de cinco miembros, y una señal muy intensa en 1226 cm⁻¹, característica del estiramiento del enlace R-O-SO-O-R.

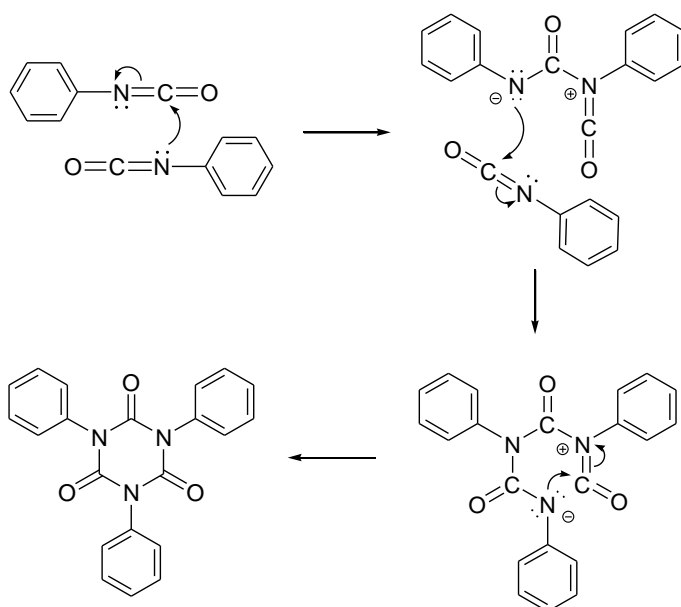
5.7 Transposición de Sulfito de benzonitrilo.

Con base en los estudios de descomposición publicados en la literatura⁵²⁻⁵⁵, se realizaron distintos ensayos para el estudio de esta reacción (Esquema 30), en los cuales se varió el disolvente (clorobenceno o tolueno), el tiempo (45-120 minutos) y la temperatura de reacción (100-120°C). En todos los casos, la mezcla se dejó en agitación y se adaptó un sistema de reflujo con trampa de humedad.



Esquema 30. Descomposición térmica de sulfito de benzonitrilo.

Del tratamiento de sulfito de benzonitrilo se obtuvieron como mayoritarios, productos de polimerización del isocianato, la 1,3-difenil urea (Espectro 12, pág. 80) y un sólido blanco de punto de fusión mayor a los 230°C, que se identificó como 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triona, el trímero del fenilisocianato.



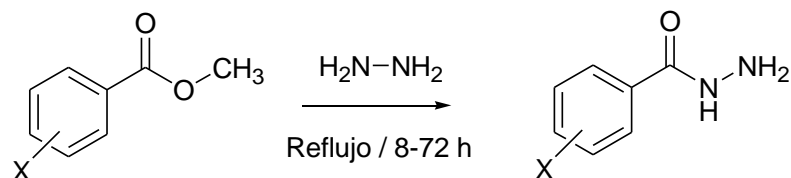
Esquema 31. Mecanismo de formación de la 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazina-2,4,6-triona.

El Espectro 11 (pág. 80), es el espectro de IR del trímero de fenilisocianato, en donde se observa una señal en 3057 cm^{-1} asociada a la vibración del enlace C-H en los anillos aromáticos, una señal en 1706 cm^{-1} , debida al estiramiento del doble enlace C=O y una más en 1593 cm^{-1} , debida a la vibración del enlace C-N.

Ya que la descomposición térmica de derivados de ácidos hidroxámicos no fue exitosa, se decidió cambiar el método para preparar los fenilisocianatos, para ello se propuso la transposición de benzoil azidas por Reacción de Curtius^{43, 63-66}.

5.8 Síntesis de Benzoil hidrazidas.

Siguiendo el método descrito por Adams en Organic Reactions⁴³, el benzoato de metilo sustituido, previamente sintetizado del respectivo ácido benzoico, se trató con hidracina monohidratada usando dioxano como disolvente a reflujo y con agitación constante entre 8 y 72 horas, dependiendo del derivado formado (Esquema 32). Al evaporar el exceso de disolvente e inducir una cristalización con hexano frío se obtuvieron los compuestos puros (Tabla 5.2).



Esquema 32. Síntesis de benzoil hidrazidas.

COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
Benzoil Hidrazida 	Tiempo de reacción: 8h Sólido blanco p.f: 110-112°C Rendimiento: 81.8% Espectro 13	4-cloro Benzoil Hidrazida 	Tiempo de reacción: 48h Sólido blanco p.f: 155-156°C Rendimiento: 82.4% Espectro 17
3-metil Benzoil Hidrazida 	Tiempo de reacción: 30h Sólido blanco p.f: 79-80°C Rendimiento: 84.2% Espectro 14	2,4-dicloro Benzoil Hidrazida 	Tiempo de reacción: 8h Sólido blanco p.f: 151-153°C Rendimiento: 80.5% Espectro 18

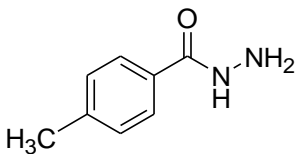
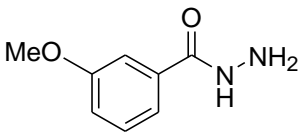
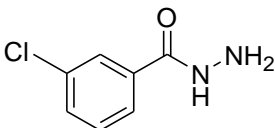
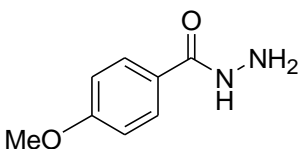
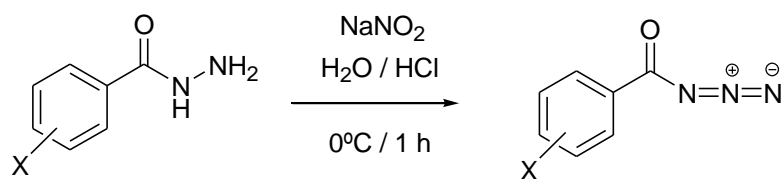
<p>4-metil Benzoil Hidrazida</p> 	<p>Tiempo de reacción: 24h</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p.f: 109-110°C</p> <p>Rendimiento: 78.3%</p> <p>Espectro 15</p>	<p>3-metoxi Benzoil Hidrazida</p> 	<p>Tiempo de reacción: 24h</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p.f: 75-78°C</p> <p>Rendimiento: 62.8%</p> <p>Espectro 19</p>
<p>3-cloro Benzoil Hidrazida</p> 	<p>Tiempo de reacción: 24h</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p.f: 119-122°C</p> <p>Rendimiento: 68.9%</p> <p>Espectro 16</p>	<p>4-metoxi Benzoil Hidrazida</p> 	<p>Tiempo de reacción: 72h</p> <p>Sólido blanco</p> <p>p.f: 132-134°C</p> <p>Rendimiento: 24.3%</p> <p>Espectro 20</p>

Tabla 5.2. Síntesis de benzoil hidrazidas a partir de metil benzoatos sustituidos con $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en dioxano (reflujo).

Los resultados de espectroscopía de infrarrojo nos proporcionaron los espectros 13-20 (págs. 81-84), donde se observan bandas anchas e intensas entre 3180 y 3300 cm^{-1} , características del estiramiento de los enlaces N-H, y una banda alrededor de 1660 cm^{-1} debida al estiramiento del enlace C=O de amida. Además se observan señales de los grupos presentes como sustituyentes en el anillo aromático: bandas en 2913 y 2857 cm^{-1} , relacionadas con las vibraciones generadas por el estiramiento asimétrico y simétrico del grupo $-\text{CH}_3$, una señal alrededor de 1250 cm^{-1} debida al grupo $-\text{OMe}$ y bandas entre 600 y 800 cm^{-1} cuando el sustituyente es el grupo $-\text{Cl}$.

5.9 Síntesis de Benzoil azidas.

Siguiendo el método descrito por Adams en *Organic Reactions*⁴³, las benzoil hidrazidas se disolvieron en una solución de ácido clorhídrico acuoso diluido, y se enfriaron a $0-5^\circ\text{C}$ por medio de un baño de hielo. Se añadió lentamente una solución acuosa concentrada de nitrito de sodio, de tal manera que la temperatura no excediera los 10°C . Inmediatamente después de completada la adición, la solución fría se cubrió con éter etílico para extraer la azida tan pronto como se formara (Esquema 33). Después de separar la fase etérea, se evaporó el disolvente en evaporador rotatorio a temperatura ambiente.



Esquema 33. Síntesis de benzoil azidas.

La reacción de ácido nitroso con hidrazidas es rápida y exotérmica, y un aumento de la temperatura reduce el rendimiento de la reacción por descomposición de ácido nitroso o de la azida. Es importante que la adición tampoco sea demasiado lenta, ya que se daría tiempo suficiente para la interacción de la azida con hidrazida para producir una hidrazida secundaria.

A continuación se muestra una tabla de resultados (Tabla 5.3) de síntesis de Benzoil azidas con diversos sustituyentes en el anillo aromático, tanto grupos donadores como grupos aceptores de electrones.

COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
Benzoil azida 	Líquido amarillo Rendimiento: 91.0% Espectro 21	3-cloro benzoil azida 	Suspensión púrpura No aislada Espectro 24
3-metil benzoil azida 	Líquido amarillo Rendimiento: 83.7% Espectro 22	4-cloro benzoil azida 	Sólido amarillo p.f: 40-42°C Rendimiento: 88.2% Espectro 25
4-metil benzoil azida 	Líquido amarillo Rendimiento: 53.6% Espectro 23	3-metoxi benzoil azida 	Líquido amarillo Rendimiento: 60.4% Espectro 26

Tabla 5.3. Síntesis de benzoil azidas a partir de benzoil hidrazidas sustituidas y NaNO_2 en $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (0°C).

En los espectros de infrarrojo de benzoil azidas con diferentes sustituyentes en el anillo (Espectros 21-26; págs. 85-87), se observan señales características del grupo azida ($-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$) alrededor de los 2130 cm^{-1} , y bandas alrededor de 1680 y 1700 cm^{-1} , debidas al estiramiento del enlace $\text{C}=\text{O}$. Además se observan señales características de los grupos sustituyentes del anillo aromático, una banda en 2953 cm^{-1} , relacionada con la vibración generada por el estiramiento asimétrico del grupo $-\text{CH}_3$, una banda en 1264 cm^{-1} debida al grupo $-\text{OMe}$ como sustituyente en posición 3 y una banda alrededor de los 750 cm^{-1} cuando los sustituyentes son $-\text{Cl}$.

No fue posible obtener la azida de la 2,4-dicloro benzoil hidrazida por el método seguido, ya que la hidrazida es muy inestable con la presencia de agua y se obtiene el ácido 2,4-dicloro benzoico como único producto de la reacción, resultante de la hidrólisis de la hidrazida.

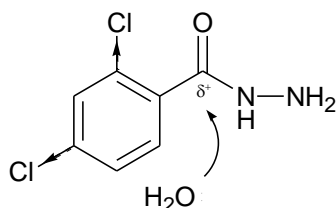
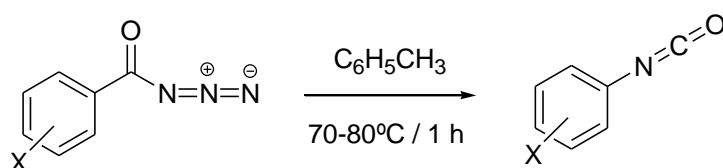


Figura 5. Hidrólisis de la 2,4-dicloro benzoil hidrazida.

La inestabilidad de la 2,4-dicloro hidrazida se debe al efecto de los sustituyentes en el anillo aromático. Se tienen cloruros en posición 2 y 4 con respecto al grupo hidrazida que tienen efecto atractor de electrones, que rebasan el efecto de resonancia, y la cercanía del grupo $-\text{Cl}$ en posición *orto* al carbono carbonílico facilita la hidrólisis de la hidrazida en presencia de agua.

5.10 Síntesis de Fenilisocianatos.

Para la formación de los fenilisocianatos, las benzoil azidas sustituidas se disolvieron en tolueno anhidro y la solución se mantuvo con agitación constante entre 70 y 80°C por aproximadamente 1 hora, evitando la presencia de humedad en el medio de reacción (Esquema 34). Una vez completada la descomposición de la azida, la solución se destiló para extraer el fenilisocianato arrastrado por el disolvente.



Esquema 34. Descomposición térmica de benzoil azidas.

El progreso de la transposición está asociado al desprendimiento de nitrógeno como subproducto de la reacción, por lo que fue posible seguir la formación del isocianato mediante el burbujeo en el disolvente caliente.

Para aislar el isocianato es necesario, en dado caso de que el isocianato tenga un punto de ebullición bajo, destilarlo directamente, separándolo del disolvente. En esta fase, se debe tener cuidado con el calentamiento excesivo, ya que es posible una explosión de la azida que aún quedara sin descomponer. En nuestro caso particular fue difícil aislar por completo el fenilisocianato del disolvente (tolueno), por lo que se procedió a destilar el tolueno con el producto y posteriormente realizar una titulación de la solución destilada por el método de Siggia y Gordon⁶⁹, como se describe a continuación.

Se agregó un exceso de una disolución de dietilamina de concentración conocida a la solución de fenilisocianato en tolueno, para formar la respectiva amida; la dietilamina residual se tituló con una disolución de ácido sulfúrico valorada para determinar la concentración del fenilisocianato por retroceso. Se eligió dietilamina como reactivo, ya que es suficientemente básica para ser valorada con un ácido estándar y su punto de ebullición no es lo suficientemente bajo como para tener problemas con la evaporación (55°C). Además se eligió dioxano como disolvente porque los isocianatos reaccionan fácilmente con agua y alcoholes, y el dioxano al ser miscible con agua, se puede usar un ácido acuoso estándar para la valoración de la dietilamina en exceso.

A continuación se muestra una tabla de resultados (Tabla 5.4) de síntesis de fenilisocianatos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático, tanto grupos donadores como grupos aceptores de electrones.

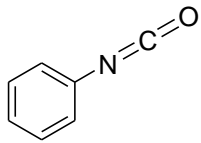
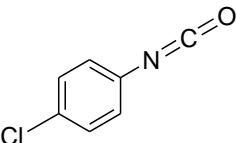
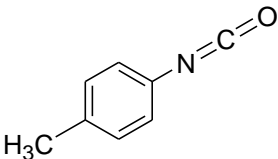
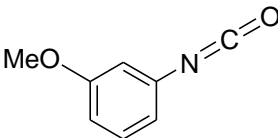
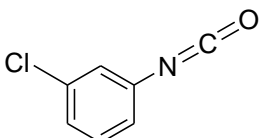
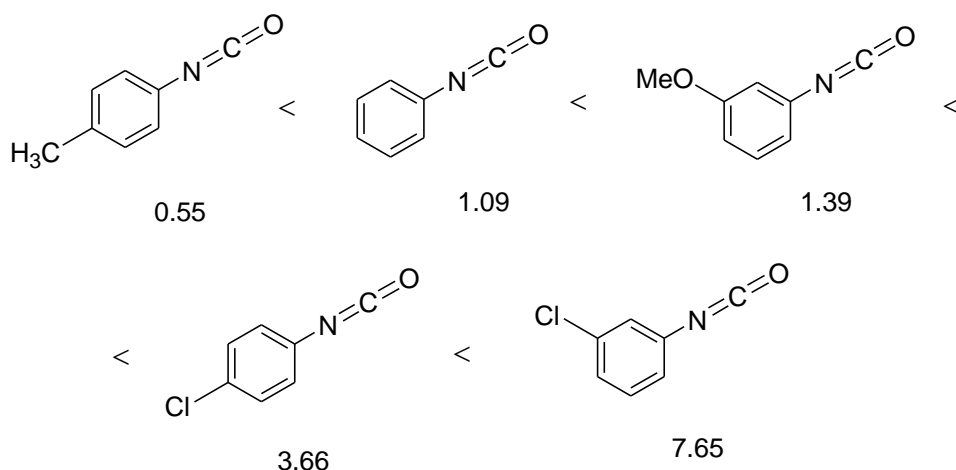
COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO	COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
Fenilisocianato 	Líquido incoloro Rendimiento: 72.5% Espectros 27 y 28	4-cloro fenilisocianato 	Líquido amarillo claro Rendimiento: 81.4% Espectro 31
4-metil fenilisocianato 	Líquido incoloro Rendimiento: 39.0% Espectro 29	3-metoxi fenilisocianato 	Líquido incoloro Rendimiento: 54.7% Espectro 33
3-cloro fenilisocianato 	Líquido incoloro Rendimiento: 15.8% Espectro 30		

Tabla 5.4. Síntesis de fenilisocianatos a partir de benzoil azidas sustituidas.

En el análisis de los espectros de infrarrojo de los productos obtenidos (Espectros 27 y 29, 30, 31, 32 y 33; págs. 88-91), se observan señales características de la vibración por estiramiento asimétrico del grupo isocianato ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$), una banda de alta intensidad alrededor de los 2250cm^{-1} .

El Espectro 28 (pág. 88) es el resultado del análisis de fenilisocianato por espectrometría de masas, en el cual se observa el ion molecular en 119 m/z , que además coincide con ser también el pico base. Además se observa una señal en 91 m/z debida al ion $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}^+$.

Es notable la diferencia en los rendimientos de las reacciones anteriores, esto se debe a que la reactividad de los isocianatos sintetizados es directamente dependiente de los sustituyentes presentes en el anillo aromático. De acuerdo al estudio realizado por Kaplan⁴² en 1961, la reactividad de los isocianatos sintetizados se describe de la siguiente manera:



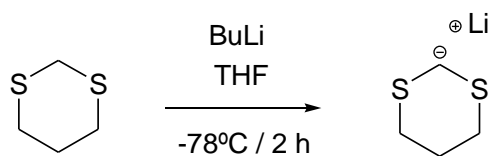
Esquema 35. Constantes de velocidad de reacción de primer orden ($k_1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$) para fenilisocianatos sustituidos más 2-etilhexanol a 28°C.

El 4-cloro fenilisocianato fue el compuesto que se obtuvo con mejor rendimiento (81.4%) bajo las mismas condiciones de reacción, esto se debe a la presencia del grupo cloro en posición *para*, el cual permite que la transposición se lleve a cabo con mayor facilidad. Sin embargo tener grupos atractores como sustituyentes en el isocianato, lo hacen más inestable a la presencia de humedad, así, con los derivados 3-cloro y 4-cloro fenilisocianato, fácilmente se obtuvieron las respectivas ureas (Espectro 32; pág. 90).

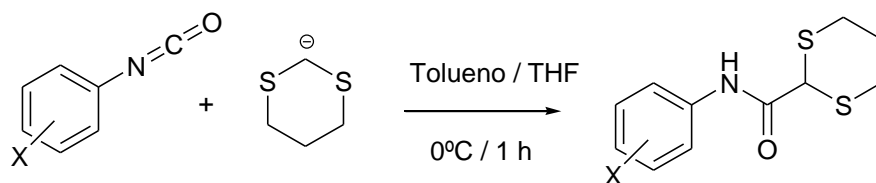
Una vez sintetizados los fenilisocianatos, se estudió la adición del anión del 1,3-ditiano a estos compuestos, ya que la posterior desprotección genera compuestos carbonílicos¹⁵⁻³⁹.

5.11 Síntesis de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas.

La formación del anión del 1,3-ditiano se llevó a cabo haciendo reaccionar 1,3-ditiano con un equivalente de butil-litio en THF anhidro a -78°C durante dos horas, en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se procedió a adicionar el anión a la solución de fenilisocianato en tolueno a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno (Esquema 37). Tras seguir la reacción por TLC, se necesitó una hora de reacción para obtener el producto, el cual se extrajo por tratamiento de la mezcla con una solución acuosa de HCl al 5%, evaporar el disolvente y separar por cromatografía en columna.



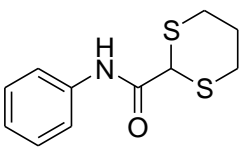
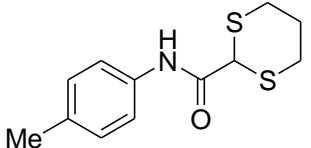
Esquema 36. Desprotonación de 1,3-Ditiano.



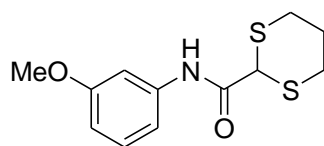
Esquema 37. Síntesis de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

El hidrógeno del átomo de carbono situado entre los dos átomos de azufre es relativamente ácido y el carbanión resultante está estabilizado por deslocalización de la carga sobre los dos átomos de azufre. Este carbanión es un excelente nucleófilo que reacciona con una molécula de isocianato para generar la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

A continuación se muestra una tabla de resultados (Tabla 5.5) de síntesis de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas.

COMPUESTO	PROPIEDADES FÍSICAS Y RENDIMIENTO
[1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida 	Sólido amarillo pálido p.f: 148-149°C Rendimiento: 62.3% Espectros 34, 35 y 36
[1,3]-Ditiano-2-N-(4-metil fenilformamida) 	Sólido blanco p.f: 155-157°C Rendimiento: 14.6% Espectros 38 y 39

[1,3]-Ditiano-2-N-(3-metoxi fenilformamida)



Sólido blanco

p.f: 78-80°C

Rendimiento: 46.5%

Espectros 40 y 41

Tabla 5.5. Síntesis de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas a partir de fenilisocianatos sustituidos.

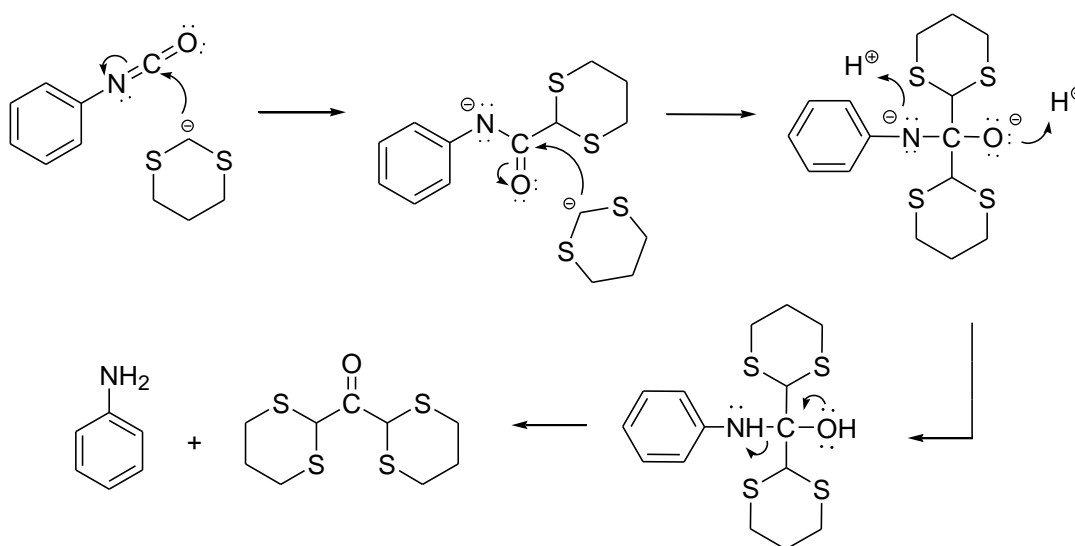
En los resultados de espectroscopía de IR (Espectros 34, 38 y 40; págs. 91, 93 y 94), se puede confirmar la presencia del grupo N-H, por la señal de intensidad media entre 3250 y 3300 cm^{-1} . Se observa también una banda intensa entre 1650 y 1700 cm^{-1} , característica al estiramiento del enlace C=O del grupo amida, y señales debidas al enlace C-S alrededor de los 1250 cm^{-1} .

El Espectro 35 (pág. 92) es el resultado del análisis por ^1H -RMN del derivado sin sustituyentes en el anillo aromático, en él se observa una señal simple a 1.6 ppm que integra para 1 hidrógeno, debida a la presencia del grupo N-H vecino al carbonilo. Los hidrógenos aromáticos se observan como tres señales: una señal doble a 7.4 ppm de los hidrógenos aromáticos en posición *orto* al grupo amida, una señal triple a 7.5 ppm del hidrógeno en posición *para*, y una señal triple a 7.5 ppm de los hidrógenos en posición *meta*. Además, se observan las señales debidas al grupo ditiano, una señal simple a 4.3 ppm debida al hidrógeno unido al carbono situado entre los dos átomos de azufre, una señal múltiple en 3.0 ppm debida a los 4 hidrógenos de carbonos adyacentes a átomos de azufre y otra señal múltiple en 2.1 ppm que integra para 2 hidrógenos, presentes en el carbono más alejado de los átomos de azufre. En los espectros de ^1H -RMN de los derivados con sustituyentes en el anillo aromático (Espectros 39 y 41; págs. 94 y 95) se observan también una señal simple a 1.6 ppm debida al grupo N-H, los hidrógenos aromáticos con la respectiva sustitución en el anillo, los hidrógenos del grupo ditiano y una última señal que integra para 3 hidrógenos, generada por el grupo metilo (una señal simple a 2.4 ppm) y grupo metoxilo (una señal simple a 3.8 ppm).

El Espectro 36 (pág. 92) es el resultado del análisis de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida por espectrometría de masas, en el cual se aprecia el ion molecular en 239 m/z que coincide con el peso molecular del compuesto, el pico base o ion más estable en 119 m/z, probablemente debida

al desprendimiento del grupo ditiano para generar el ion $C_4H_7S_2^+$. Se observan además otras señales características de la fragmentación del derivado de ditiano.

Un producto secundario de la reacción de formación de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, presenta el Espectro de Masas 37 (pág. 93); en él se observa el ion molecular en 268 m/z, y el pico base o ion más estable en 119 m/z, el cual, al igual que en el derivado de ditiano, probablemente se deba al desprendimiento del grupo ditiano para generar el ion $C_4H_7S_2^+$. Con base en el espectro de masas se concluyó que este producto secundario es resultado de una doble adición del anión de 1,3-ditiano a una molécula de fenilisocianato, siguiendo el siguiente mecanismo propuesto (Esquema 38).



Esquema 38. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de la Bis-[1,3]-Ditiano-2-cetona.

La separación de los dos productos obtenidos por cromatografía de gases (CG) permitió deducir que ambos productos se produjeron en proporciones similares (Gráfico 5.1), por lo que se realizó una variación en la técnica de adición, adicionando el anión gota a gota y con agitación vigorosa a la solución de fenilisocianato.

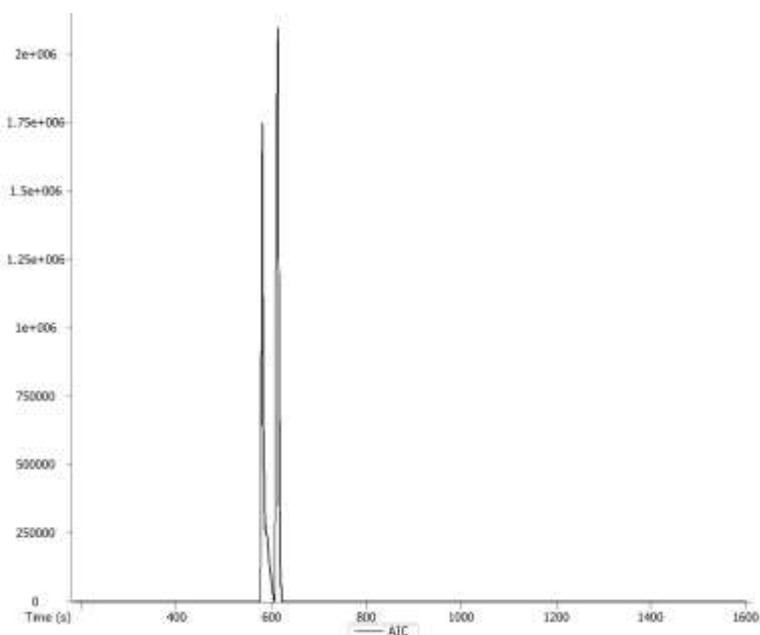


Gráfico 5.1. Cromatograma de separación de derivados de ditiano por CG.

La formación de la [1,3]-Ditiano-2-N-(4-cloro fenilformamida) no fue exitosa; se obtuvo un único producto secundario, que se caracterizó como 4-cloro anilina (Espectros 42 y 43, págs. 95 y 96), debida a la hidrólisis del isocianato o por la doble adición del anión del ditiano al isocianato y su posterior hidrólisis.

5.11.1 Análisis computacional de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

Con el fin de conocer un poco más de las propiedades electrónicas de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida durante la reacción de hidrólisis oxidativa, se decidió hacer uso de la Química Computacional para complementar el trabajo práctico realizado anteriormente. Se determinó utilizar Gaussian 09 como programa de simulación para realizar dicha tarea. El objetivo propuesto era poder determinar la reactividad de distintos sitios dentro de la molécula y poder así interpretar su comportamiento frente a nucleófilos y electrófilos.

Para poder determinar la reactividad de cada átomo dentro de una molécula, se debe realizar un análisis poblacional con el uso de las funciones de Fukui en un punto (f_x); este análisis implica el cálculo de los orbitales atómicos naturales para obtener las cargas naturales de cada átomo.

Puesto que f_x representa una variación del potencial químico inducida por una perturbación externa, mientras mayor sea esta variación más reactivo será el sistema en el punto (x), porque se generará un gradiente de potencial químico que inducirá una mayor transferencia de carga.

La condensación sobre sitios específicos en la molécula produce los índices de Fukui. Según la aproximación de diferencias finitas, las funciones de Fukui de un centro atómico "x" se calculan como diferencias entre las cargas netas en el centro atómico de la molécula neutra y del respectivo ion que se forma cuando se agrega o se retira un electrón.

Funciones de Fukui:

f_x^- = Función de Fukui Nucleofílica.

f_x^+ = Función de Fukui Electrofílica.

f_x^0 = Función de Fukui Radicalaria.

Estas funciones se calculan mediante la diferencia de la carga parcial de un átomo neutro y las cargas en las especies catiónica o aniónica, de la siguiente manera:

$$f_x^- = [q_x(N) - q_x(N-1)]$$

$$f_x^+ = [q_x(N+1) - q_x(N)]$$

$$f_x^0 = [f_x^- + f_x^+]$$

Dónde:

$q_x(N)$ = carga parcial de un átomo "x" en la especie neutra.

$q_x(N-1)$ = carga parcial de un átomo "x" en la especie catiónica.

$q_x(N+1)$ = carga parcial de un átomo "x" en la especie aniónica.

$q_x = Z_x - N_x$; donde Z_x es el número atómico y N_x es la carga natural calculada.

Una vez obtenidos los índices de Fukui se pueden calcular los descriptores duales, de la diferencia de las funciones de Fukui.

$$\Delta f(x) = [f_x^+ - f_x^-] = \text{Descriptor Dual}$$

De acuerdo con la teoría “Si Δf es mayor a cero entonces el sitio será electrofílico, mientras que si Δf es menor a cero este sitio será nucleofílico”.

Teniendo en cuenta esto, se diseñó el modelo de estudio en el visor de Gaussian y se realizaron los cálculos correspondientes para obtener el análisis poblacional deseado.

Modelo de estudio: [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

Método: M062X

Base: 6-31G + (d,p)

Disolvente: THF (solvatación: SMD)

Primer cálculo: Optimización de Geometría para especie neutra.

Segundo cálculo: Análisis poblacional (POP=NPA) para especie neutra.

Tercer cálculo: “Single point” para especie catiónica y aniónica.

Cuarto cálculo: Análisis poblacional (POP=NPA) para especie catiónica y aniónica.



Figura 6. Estructura de bolas y enlaces de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

Se obtuvieron los resultados del análisis poblacional de especies: neutra, catiónica y aniónica (Apéndice, págs. 98-100). Se realizó un tratamiento de los datos obtenidos por los cálculos para conocer los valores de carga parcial para cada átomo (q_x) en la especie neutra, catiónica y aniónica del modelo de estudio (Apéndice, pág. 101).

Utilizando esos datos se pueden determinar los valores de las funciones de Fukui y calcular el valor de Δf , y así se puede predecir el comportamiento nucleofílico o electrofílico de cada átomo de la molécula. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 5.6.

ÁTOMO	fx+	fx-	fx°	Δfx	ÁTOMO	fx+	fx-	fx°	Δfx
C 1	0.14909	0.00229	0.07569	0.1468	O 15	0.01842	0.01037	0.014395	0.00805
C 2	0.22154	0.0088	0.11517	0.21274	S 16	0.00191	0.09685	0.04938	-0.09494
C 3	-0.00239	-0.00905	-0.00572	0.00666	S 17	0.00491	0.66706	0.335985	-0.66215
C 4	0.14142	0.00857	0.074995	0.13285	C 18	0.0022	-0.00736	-0.00258	0.00956
C 5	0.23807	0.00266	0.120365	0.23541	H 19	0.00208	0.02205	0.012065	-0.01997
C 6	-3E-05	0.01577	0.00787	-0.0158	H 20	0.00369	0.01895	0.01132	-0.01526
H 7	0.03855	0.00424	0.021395	0.03431	C 21	-0.00084	-0.01126	-0.00605	0.01042
H 8	0.03293	-0.00037	0.01628	0.0333	H 22	0.00413	0.03638	0.020255	-0.03225
H 9	0.03797	0.00297	0.02047	0.035	H 23	0.00055	0.01938	0.009965	-0.01883
H 10	0.04183	0.00452	0.023175	0.03731	C 24	0.00107	-0.03968	-0.019305	0.04075
H 11	0.03145	0.00485	0.01815	0.0266	H 25	0.00267	0.06949	0.03608	-0.06682
N 12	-0.00701	0.02495	0.00897	-0.03196	H 26	0.00373	0.04841	0.02607	-0.04468
H 13	0.00964	0.00699	0.008315	0.00265	C 27	-0.00399	-0.05174	-0.027865	0.04775
C 14	0.02131	-0.01052	0.005395	0.03183	H 28	0.00512	0.05443	0.029775	-0.04931
						1.00	1.00		

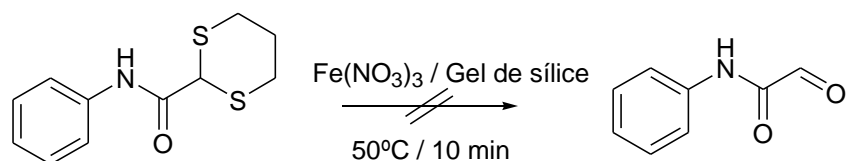
Tabla 5.6. Determinación de funciones de Fukui y descriptor dual.

En la columna de Δf están los valores de la diferencia entre las respectivas funciones de Fukui, en rojo se muestran los sitios con carácter electrofílico, mientras que en azul están aquellos con carácter nucleofílico. Cada átomo posee un valor numérico asociado a su reactividad, y mientras mayor sea este valor numérico (sin importar el signo), mayor será el carácter reactivo que posee. Con estos valores se puede interpretar la reactividad de la molécula de estudio y acercarse al comportamiento real de la molécula en la reacción de interés.

La pregunta desde un inicio era: ¿Cómo se comportaría la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida frente a una hidrólisis oxidativa? Es decir, un ataque nucleofílico de una molécula de agua hacia uno de los carbonos con carácter electrofílico disponibles para la reacción, en este caso, marcados como carbono 14 y carbono 27 (Figura 6). Se puede observar que existe una diferencia significativa entre la electrofilia del carbono 14 y la del carbono 27 (sitio activo durante la reacción de hidrólisis oxidativa del derivado ditiano), el carbono 14 tiene un valor de Δf de 0.03183, mientras que el valor de Δf del carbono 27 es de 0.04775, esto quiere decir que en el carbono 27 existe un sitio más electrofílico que el del carbono 14, por lo que se puede inferir que hay mayor posibilidad de un ataque nucleofílico en ese sitio, y es posible la formación de la 2-oxo-N-fenilacetamida.

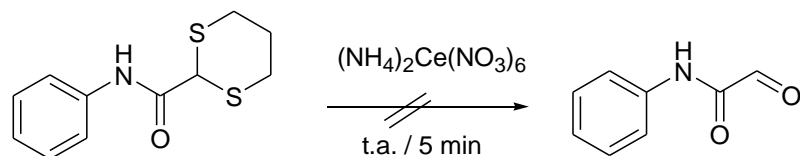
5.12 Síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamida.

Para la formación de la glioxilamida se realizaron cuatro experimentos distintos hasta lograr una exitosa hidrólisis oxidativa del derivado de ditiano. El primero de ellos consistió en el tratamiento de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida con $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ en condiciones heterogéneas (gel de sílice-hexano), método de hidrólisis descrito por Hirano y colaboradores¹⁸ (Esquema 39). La mezcla se calentó a 50°C por 10 minutos y el producto se extrajo con Et_2O , obteniéndose un sólido amarillo oscuro, el cual se identificó como materia prima.



Esquema 39. Hidrólisis oxidativa de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

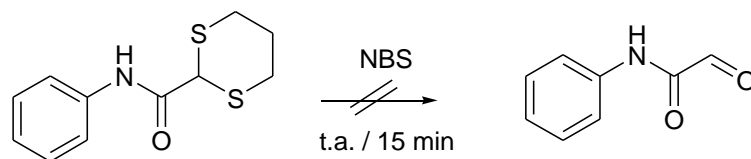
El segundo experimento consistió en seguir el método descrito por Ho y colaboradores³⁸ en 1972 (Esquema 40), un tratamiento con nitrato cérico amónico en CH_3CN acuoso con agitación a temperatura ambiente por 5 minutos, extrayendo el producto de la fase acuosa con Et_2O , sin embargo, no hubo reacción, y el compuesto aislado fue el mismo reactivo inicial.



Esquema 40. Hidrólisis oxidativa de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

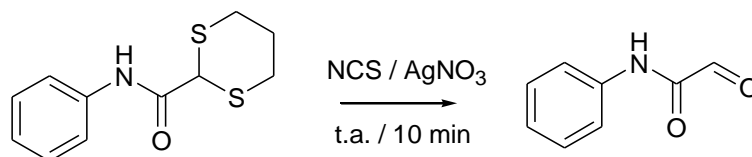
El tercer experimento se basó en el estudio realizado por Corey y Erickson¹⁵ en 1971, quienes hidrolizaron derivados de 1,3-ditiano a compuestos carbonílicos usando N-halosuccinimidas (Esquema 41). Consistió en el tratamiento del derivado de ditiano en agitación constante a temperatura ambiente con NBS en CH_3CN acuoso por 15 minutos y el posterior tratamiento de la mezcla con una solución de Na_2SO_3 . Se separó la fase orgánica y se evaporó el disolvente. Desafortunadamente el único producto recuperado después de este tratamiento fue N-

succinimida, caracterizado por punto de fusión (110-112°C) y espectroscopía de infrarrojo (3148, 3075, 10, 1681, 130, 1291, 1181, 817, 637 cm^{-1}).



Esquema 41. Hidrólisis oxidativa de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

El cuarto y último experimento realizado fue una variante del método de Corey y Erickson¹⁵ (Esquema 42). El tratamiento se realizó con NCS y AgNO_3 en CH_3CN acuoso, y en agitación constante por 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente la mezcla se trató con soluciones saturadas de Na_2SO_3 y Na_2CO_3 , se extrajo el producto con una solución de diclorometano-hexano (1:1), se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose un sólido amarillo claro de punto de fusión de 107-108°C, que se caracterizó como 2-oxo-N-fenilacetamida por distintas técnicas de análisis.



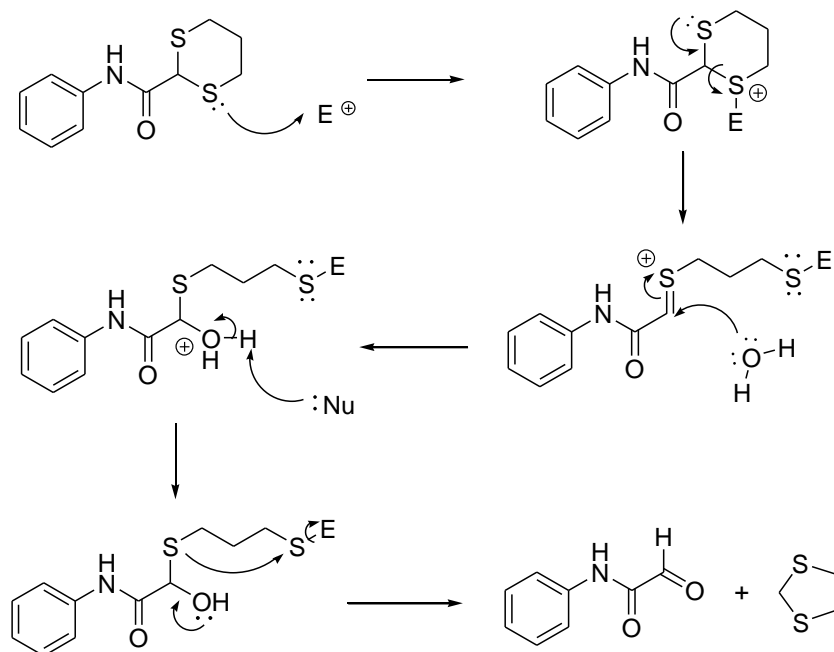
Esquema 42. Síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamida.

El espectro de infrarrojo (Espectro 44, pág. 96), muestra una señal intensa en 2852 cm^{-1} , que puede asociarse a la vibración del enlace C-H en el grupo aldehído. La señal de intensidad media alrededor de 3302 cm^{-1} , se debe a la vibración del enlace N-H, y dos señales más en la región de carbonilos, una en 1702 cm^{-1} , debida al carbonilo de aldehído y otra más en 1685 cm^{-1} debida al carbonilo del grupo amida.

El Espectro 45 (pág. 97) es el resultado del análisis de la 2-oxo-N-fenilacetamida por espectrometría de masas en el cual se aprecia el ion molecular en 150 m/z, que coincide con el

peso molecular del compuesto y el pico base o ion más estable en 74 m/z, debido al desprendimiento del grupo glioxilamida para generar el ion $C_2H_5NO_2^+$.

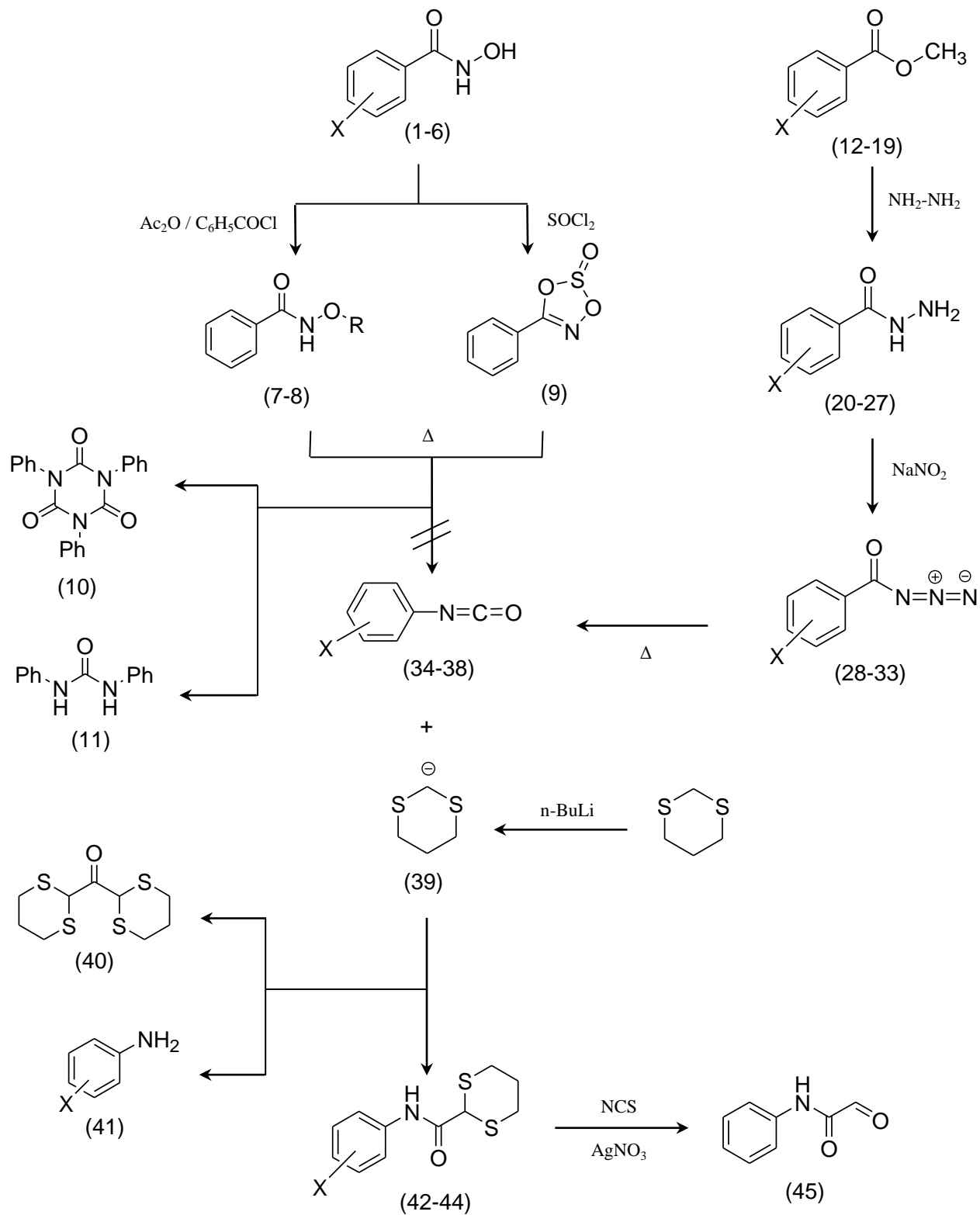
A continuación se propone un posible mecanismo de la reacción de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.



Esquema 43. Posible mecanismo de hidrólisis oxidativa de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

El mecanismo de la hidrólisis oxidativa de derivados de ditiano aún es un tema de estudio. En el caso de las N-Halosuccinimidas, el poder electrofílico es mayor cuanto más electronegativo es el grupo saliente (ion succinimida), y menos lo es el halógeno⁷¹, así, en teoría, se favorece la hidrólisis con NBS en comparación con la NCS, sin embargo la presencia del ion plata (Ag^+) durante la hidrólisis con NCS reduce la concentración del ion cloruro (precipitando como cloruro de plata), esto evita la existencia de iones cloruro que pudieran reaccionar con intermediarios durante la hidrólisis.

Por último, a continuación se presenta un esquema general de cada una de las rutas y reacciones seguidas para la formación de la 2-oxo-N-fenilacetamida, indicando el número de compuestos sintetizados por orden de obtención.



6. Parte Experimental

Reactivos

Todos los reactivos de partida utilizados durante la etapa práctica de este trabajo se obtuvieron de Sigma-Aldrich y se enlistan a continuación:

Anhídrido acético	Ácido 4-metoxi benzoico	N-Clorosuccinimida
Ácido benzoico	Ácido 4-nitro benzoico	Gel de Sílice
Ácido 3-metil benzoico	Butil-litio (Solución 1.6M en hexano)	Nitrato cérico amónico
Ácido 4-metil benzoico	Clorhidrato de hidroxilamina	Nitrato férrico
Ácido 3-cloro benzoico	Cloruro de tionilo	Nitrato de plata
Ácido 4-cloro benzoico	Dietilamina	Nitrito de sodio
Ácido 2,4-dicloro benzoico	1,3-Ditiano	Piridina
Ácido 3-metoxi benzoico	N-Bromosuccinimida	

Disolventes.

El clorobenceno, *o*-diclorobenceno y tolueno utilizados en los tratamientos térmicos para la síntesis de fenilisocianato fueron destilados y posteriormente secados sobre mallas moleculares. El THF utilizado para la formación del anión de 1,3-ditiano, y el dioxano utilizado para la determinación de fenilisocianato se secaron con sodio metálico usando benzofenona como indicador y posteriormente destilados para su uso.

Equipos.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro FTIR/FIR modelo Spectrum 400 Perkin-Elmer, utilizando la técnica de reflectancia ATR. Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno se obtuvieron en un espectrómetro Variant Unity Inova 300 MHz. La espectrometría de masas se realizó en un espectrómetro de masas-gases Thermo-Electron modelo Trace GC Ultra. Los experimentos de transposición por microondas se realizaron con un digestor de microondas para síntesis orgánica Discover CEM.

6.1 Síntesis de Ácidos benzohidroxámicos.⁴⁹⁻⁵¹

Se adicionó gota a gota el cloruro de benzoílo sustituido (1 eq.) a un matraz de bola de 100mL, que contenía $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (1.3 eq.) y Na_2CO_3 (1.3 eq.) en 50mL de Et_2O a 0°C , se mantuvo en agitación y baño de hielo entre una y tres horas. Posteriormente se agregó 3,5mL de agua destilada fría y se mantuvo en refrigeración durante 24 horas, la disolución resultante se filtró y lavó con éter etílico frío obteniendo el producto, el cual se recrystalizó de AcOEt-Hexano.

Ácido benzohidroxámico. A partir de 4,0mL (35mmol) de cloruro de benzoílo, se obtuvieron 4.3911g (32mmol) de un sólido blanco cristalino. Rendimiento: 91.6%. p.f: $125\text{-}127^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3288, 3000, 2731, 1642, 1601, 1555, 1488, 1434 y 688. (Espectro 1)

Ácido 4-metil benzohidroxámico. A partir de 1.5231g (10mmol) de cloruro de 4-metil benzoílo, se obtuvieron 0.9095g (6.0mmol) de un sólido blanco cristalino. Rendimiento: 60.2%. p.f: 145°C . IR (cm^{-1}): 3285, 2913, 2717, 1645, 1610, 1559, 899 y 689. (Espectro 2)

Ácido 3-cloro benzohidroxámico. A partir de 1,2mL (6mmol) de cloruro de 3-cloro benzoílo, se obtuvieron 0.5636g (3.3mmol) de un sólido rosado. Rendimiento: 54.4%. p.f: $131\text{-}134^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3292, 2745, 1654, 1616, 1560, 1172, 725 y 530. (Espectro 3)

Ácido 4-cloro benzohidroxámico. A partir de 1.8752g (10mmol) de cloruro de 4-cloro benzoílo, se obtuvieron 0.9662g (5.6mmol) de un sólido blanco. Rendimiento: 56.3%. p.f: $163\text{-}165^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3288, 2739, 1645, 1595, 1557, 1095, 845 y 531. (Espectro 4)

Ácido 4-metoxi benzohidroxámico. A partir de 0,4mL (3mmol) de cloruro de 4-metoxi benzoílo, se obtuvieron 0.1873g (1.1mmol) de un sólido rosado. Rendimiento: 37.4%. p.f: $163\text{-}165^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3279, 2745, 1640, 1603, 1561, 1248, 1020 y 845. (Espectro 5)

Ácido 4-nitro benzohidroxámico. A partir de 5,8mL (45mmol) de cloruro de 4-nitro benzoílo, se obtuvieron 1.1713g (6.4mmol) de un sólido amarillo. Rendimiento: 14.2%. p.f: $150\text{-}152^\circ\text{C}$. IR (cm^{-1}): 3244, 2851, 1650, 1513, 1348, 1248, 1020, 848 y 712. (Espectro 6)

6.2 Síntesis de derivados de Ácidos benzohidroxámicos.⁴⁷

6.2.1 Síntesis de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

En un matraz de bola de 100mL, se pesó 1.3722g (10mmol) de ácido benzohidroxámico y se adicionó 5,0mL (50mmol) de Ac₂O. La mezcla se dejó en agitación y calentamiento a 30°C hasta disolver completamente; a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertieron 25mL de agua destilada fría, el sólido resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó al vacío. Se obtuvo 1.5072g (8.4mmol) de un sólido blanco cristalino, p.f: 125°C; Rendimiento: 84.2%; IR (cm⁻¹): 3145, 2959, 2815, 1789, 1645, 1528, 1171, 1017, 894 y 693 (Espectro 7); ¹H-RMN: (CDCl₃) δ (ppm): 9.6 ((s) H), 7.8 ((d) 2H), 7.5 ((2t) 3H), 2.3 ((s) 3H) (Espectro 8).

6.2.2 Síntesis de N,O-dibenzoil hidroxilamina

En un matraz de bola de 100mL, se colocó 0.6919g (5mmol) de ácido benzohidroxámico y se disolvió en 3mL de piridina. A continuación se adicionó poco a poco 0,6mL (5mmol) de cloruro de benzoílo en agitación constante y baño de hielo a 0°C; en seguida se elevó la temperatura hasta los 60°C y se mantuvo en agitación por 30 minutos. A la solución resultante se adicionó Et₂O, precipitando un sólido, el cual se filtró y lavó 2 veces con una solución de HCl-Agua 1:1. Se obtuvo 0.9390g (3.9mmol) de un sólido blanco cristalino, p.f: 162°C; Rendimiento: 78.0%; IR (cm⁻¹): 3160, 1763, 1641, 1514, 1483, 1235, 1040, 1021 y 691 (Espectro 9).

6.2.3 Síntesis de Sulfito de benzonitrilo.^{52 y 55}

En un matraz de bola de 100mL, provisto de un refrigerante con trampa de humedad en baño de hielo, se pesó 1.3806g (10mmol) de ácido benzohidroxámico y se disolvió en 15mL de CH₂Cl₂, posteriormente se adicionó con precaución, gota a gota 3,0mL (40mmol) de cloruro de tionilo. La disolución se dejó en agitación durante 5 horas a 30°C. Por último se evaporó el disolvente en evaporador rotatorio a temperatura ambiente hasta sequedad y el sólido obtenido se recrystalizó de hexano. Se obtuvo 1.4080g (7.7mmol) de un sólido blanco de cristales finos, p.f: 34-36°C; Rendimiento: 76.9%; IR (cm⁻¹): 1605, 1326, 1226, 1062, 851, 725 y 668 (Espectro 10).

6.3 Experimentos para la síntesis de Fenilisocianato por Transposición de Lossen de derivados de ácido benzohidroxámico.⁴⁶

6.3.1 Descomposición térmica de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.

Experimento 1. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.4986g (3mmol) de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina, se disolvió en 5mL de *o*-diclorobenceno anhidro. Se adaptó un sistema de destilación para separar el ácido acético formado durante la descomposición. La mezcla se dejó en agitación y calentamiento entre a 150°C por un lapso de 10 minutos.

Experimento 2. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.2963g (1.6mmol) de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina, se adicionó 10mL de tolueno anhidro. Se adaptó un sistema de destilación para separar el ácido acético formado durante la descomposición. La mezcla se dejó en agitación y calentamiento a 130°C por un lapso de 20 minutos.

Experimento 3. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.1001g (0.5mmol) de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina, que se disolvieron en 2mL de *o*-diclorobenceno anhidro, se introdujo en aparato de microondas con trampa fría para separar el ácido acético formado durante la descomposición. La mezcla se dejó en calentamiento por microondas a 125°C por un lapso de 10 minutos.

Experimento 4. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.3072g (1.7mmol) de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina, se introdujo a aparato de microondas con trampa fría para separar el ácido acético formado durante la descomposición. La mezcla se dejó en calentamiento por microondas a 130°C por un lapso de 15 minutos.

En los experimentos 1, 2, 3 y 4, los resultados no fueron satisfactorios, ya que al término de cada tratamiento se encontró materia prima sin reaccionar.

Experimento 5. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.1810g (1mmol) de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina y se disolvió en 5mL de *o*-diclorobenceno anhidro. Una vez disuelto el reactivo se adicionaron 0.0235g (1mmol) de NaH y se calentó a 130°C por 20 minutos con agitación constante. Se adaptó un sistema de destilación para separar el ácido acético formado durante la

descomposición. El resultado por espectroscopía de infrarrojo mostró la presencia de una banda de pequeña intensidad alrededor de los 2250 cm^{-1} , indicio de la formación del fenilisocianato, sin embargo no se aisló el producto ni se determinó el rendimiento.

6.3.2 Descomposición térmica de N,O-dibenzoil hidroxilamina.

Se pesó en un matraz bola de 100mL 0.9375g (4mmol) de N,O-dibenzoil hidroxilamina, se disolvió en 10mL de tolueno y se adaptó un refrigerante con trampa de humedad. La mezcla se mantuvo en agitación y calentamiento a 120°C por 20 minutos. La descomposición no se completó, se encontró materia prima sin reaccionar y como producto secundario, ácido benzohidroxámico, debido a la hidrólisis del éster de partida.

6.3.3 Descomposición térmica de sulfito de benzonitrilo.⁵⁴

Experimento 1. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.4635g (2.5mmol) de sulfito de benzonitrilo y vertieron 10mL de clorobenceno anhidro. Se adaptó un condensador con trampa de humedad y la disolución se dejó en agitación y calentamiento a 120°C durante 2 horas. Al finalizar el tratamiento térmico, la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, observándose la formación de un precipitado, el cual se filtró y lavó con el mismo disolvente en frío. Se obtuvo fenilisocianato en bajo rendimiento y un sólido blanco de cristales finos, p.f: mayor a 230°C ; el cuál se caracterizó como 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazinona-2,4,6-triona (trímero del fenilisocianato); IR (cm^{-1}): 3057, 1706, 1593, 1443, 1179, 686 y 506 (Espectro 11) por comparación de las propiedades físicas y el espectro de infrarrojo publicados en la literatura⁶⁷.

Experimento 2. En un matraz bola de 100mL se pesó 0.2001g (1mmol) de sulfito de benzonitrilo y disolvieron en 5mL de tolueno anhidro. Se adaptó un condensador con trampa de humedad y la disolución se dejó en agitación y calentamiento a 100°C durante 45 minutos. Al finalizar el tratamiento térmico, la disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente, observando la formación de un precipitado; se adicionó hexano frío a la suspensión y se filtró el producto. Se obtuvo fenilisocianato en bajo rendimiento y un sólido blanco de cristales finos, p.f: $135\text{-}137^{\circ}\text{C}$; que se identificó como 1,3-difenil urea (Espectro 12) por comparación de sus propiedades físicas y el espectro de infrarrojo publicado en la literatura⁶⁷.

6.4 Síntesis de Ésteres metílicos de ácidos benzoicos.

Se colocó en un matraz de bola de 100mL un equivalente del ácido benzoico sustituido, se vertieron 50mL de MeOH y 1,5mL de H₂SO₄ concentrado, se adaptó un refrigerante con trampa de humedad y se mantuvo en agitación y a reflujo entre 12 y 48 horas, dependiendo de la reactividad del ácido benzoico utilizado. Posteriormente la disolución se enfrió y se evaporó el disolvente hasta sequedad. En algunos casos el producto formado fue un sólido el cual se cristalizó y separó por filtración.

Benzoato de metilo. A partir de 3.6612g (30mmol) de ácido benzoico se obtuvieron 3,55mL (28.4mmol) de un líquido incoloro después de 12 h de reacción. Rendimiento: 94.6%

3-metil-benzoato de metilo. A partir de 6.8055g (50mmol) de ácido 3-metil benzoico se obtuvieron 6,50mL (46.2mmol) de un líquido incoloro después de 48 h de reacción, p.eb: 112°C (25mmHg). Rendimiento: 92.5%

4-metil-benzoato de metilo. A partir de 10.0470g (74mmol) de ácido 4-metil benzoico se obtuvieron 10.6912g (71.3mmol) de un sólido blanco después de 48 h de reacción, p.f: 28-30°C. Rendimiento: 96.6%

3-cloro-benzoato de metilo. A partir de 7.8256g (50mmol) de ácido 3-cloro benzoico se obtuvieron 6.4023g (37.5mmol) de un sólido blanco después de 24 h de reacción, p.f: 15-20°C. Rendimiento: 75.1%

4-cloro-benzoato de metilo. A partir de 7.1010g (45.5mmol) de ácido 4-cloro benzoico se obtuvieron 7.7132 g (45.2mmol) de un sólido blanco cristalino después de 24 h de reacción, p.f: 40-41°C. Rendimiento: 99.3%

2,4-dicloro-benzoato de metilo. A partir de 9.6120g (50mmol) de ácido 2,4-dicloro benzoico se obtuvieron 4.4361g (21.6mmol) de un sólido blanco después de 12 h de reacción, p.f: 152-155°C. Rendimiento: 43.3%

3-metoxi-benzoato de metilo. A partir de 8.3591g (55mmol) de ácido 3-metoxi benzoico se obtuvieron 8.7880g (53mmol) de un líquido amarillo claro después de 24 h de reacción, p.eb: 248°C. Rendimiento: 96.3%

4-metoxi-benzoato de metilo. A partir de 3.7928g (25mmol) de ácido 4-metoxi benzoico se obtuvieron 3.3347g (20.1mmol) de un sólido blanco cristalino después de 18 h de reacción, p.f: 46-47°C. Rendimiento: 80.4%

6.5 Síntesis de Benzoil hidrazidas.⁴³

En un matraz de bola de 100mL se disolvió el benzoato de metilo sustituido (1 eq.) en 10mL de dioxano, posteriormente se adicionó gota a gota 3,6mL (1.5 eq.) de hidracina monohidratada. Se acopló un refrigerante y se mantuvo en reflujo con agitación constante entre 8 y 72 horas, según el derivado sintetizado. En seguida se evaporó el exceso de disolvente en evaporador rotatorio y se adicionó hexano frío para inducir la cristalización, los cristales resultantes se filtraron y lavaron con hexano frío.

Benzoil hidrazida. A partir de 6,25mL (50mmol) de benzoato de metilo, se obtuvo 5.5667g (41mmol) de un sólido blanco cristalino después de 8 h de reacción, p.f: 110-112°C. Rendimiento: 81.8%; IR (cm⁻¹): 3189, 2940, 1672, 1556, 1480, y 683 (Espectro 13).

3-metil benzoil hidrazida. A partir de 6,50mL (46.2mmol) de 3-metil-benzoato de metilo, se obtuvo 5.8396g (38.9mmol) de un sólido blanco cristalino, después de 30 h de reacción, p.f: 79-80°C. Rendimiento: 84.2%; IR (cm⁻¹): 3294, 3219, 2913, 2857, 1674, 1520, 1329, 648 y 646 (Espectro 14).

4-metil benzoil hidrazida. A partir de 10.6912g (71.3mmol) de 4-metil-benzoato de metilo, se obtuvo 8.3420g (55.6mmol) de un sólido blanco, después de 24 h de reacción, p.f: 109-110°C. Rendimiento: 78.3%; IR (cm⁻¹): 3303, 3196, 3022, 2918, 2876, 1611, 1553, 1342, 716 y 678 (Espectro 15).

3-cloro benzoil hidrazida. A partir de 6.4023g (37.5mmol) de 3-cloro benzoato de metilo, se obtuvo 4.4149g (25.8mmol) de un sólido blanco, después de 24 h de reacción, p.f: 119-122°C. Rendimiento: 68.9%; IR (cm⁻¹): 3302, 3199, 1662, 1555, 1068, 1034 y 612 (Espectro 16).

4-cloro benzoil hidrazida. A partir de 6.3065g (37mmol) de 4-cloro-benzoato de metilo se obtuvieron 5.1972g (30.5mmol) de un sólido blanco, después de 48 h de reacción, p.f: 155-156°C. Rendimiento: 82.4%; IR (cm⁻¹): 3308, 3190, 3009, 1659, 1613, 1552, 1342, 1092 y 837 (Espectro 17)

2,4-dicloro benzoil hidrazida. A partir de 4.4361g (22mmol) de 2,4-dicloro-benzoato de metilo se obtuvieron 3.5762g (17.4mmol) de un sólido blanco, después de 8 h de reacción, p.f: 151-153°C. Rendimiento: 80.5%; IR (cm⁻¹): 3319, 3170, 1646, 1511, 1379, 1094, 784 y 774 (Espectro 18).

3-metoxi benzoil hidrazida. A partir de 8.7880g (53mmol) de 3-metoxi-benzoato de metilo se obtuvieron 5.5403g (33.3mmol) de un sólido blanco, después de 24 h de reacción, p.f: 75-78°C. Rendimiento: 62.8%; IR (cm⁻¹): 3286, 3206, 1637, 1579, 1527, 1249, 1034, y 692 (Espectro 19).

4-metoxi benzoil hidrazida. A partir de 3.3347g (20mmol) de 4-metoxi-benzoato de metilo se obtuvieron 0.8066g (4.85mmol) de un sólido blanco, después de 72 h de reacción, p.f: 132-134°C. Rendimiento: 24.3%; IR (cm⁻¹): 3315, 3190, 1609, 1558, 1251, 1029, y 835 (Espectro 20).

6.6 Síntesis de Benzoil azidas.^{43 y 66}

En un matraz bola de 2 bocas de 250mL equipado con un embudo de adición y un termómetro, se vertieron 50mL de agua destilada y 5mL de ácido clorhídrico concentrado, se adaptó un baño de hielo a 0°C y se mantuvo en agitación por 15 minutos, en seguida se agregó un equivalente de la benzoil hidrazida sustituida, se adicionó gota a gota una solución de NaNO₂ (5 eq.) en 15mL de agua destilada por un lapso de 1 hora, con precaución de no exceder los 10°C. Una vez adicionada la solución de nitrito de sodio, la mezcla se dejó en agitación por 20 minutos más. Por último se extrajo el producto con 3 lavados de 50mL de éter etílico cada uno, se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el exceso de disolvente en evaporador rotatorio a temperatura ambiente.

Benzoil azida. A partir de 1.3578g (10mmol) de benzoil hidrazida se obtuvo 1.3500g (9.2mmol) de un líquido amarillo claro. Rendimiento: 91.0 %; IR (cm⁻¹): 3027, 2133, 1694, 1237, 1177 y 728 (Espectro 21).

3-metil benzoil azida. A partir de 1.5002g (10mmol) de 3-metil benzoil hidrazida se obtuvo 1.3475g (8.4mmol) de un líquido amarillo claro, ligeramente lacrimógeno. Rendimiento: 83.7%; IR (cm⁻¹): 3064, 2953, 2136, 1689, 1263, 1186 y 726 (Espectro 22).

4-metil benzoil azida. A partir de 5.4500g (36.3mmol) de 4-metil benzoil hidrazida se obtuvo 3.1355g (19.5mmol) de un líquido amarillo claro. Rendimiento: 53.6%; IR (cm⁻¹): 3037, 2924, 2130, 1687, 1236, 1174 y 734 (Espectro 23).

3-cloro benzoil azida. A partir de 4.4149g (25.8mmol) de 3-cloro benzoil hidrazida se obtuvo una suspensión de color púrpura, ligeramente lacrimógena, no se aisló el producto y la transposición se realizó “in situ”; IR (cm⁻¹): 3071, 2136, 1692, 1226, 1176, 999, 747 y 725 (Espectro 24).

4-cloro benzoil azida. A partir de 2.5308g (15mmol) de 4-cloro benzoil hidrazida se obtuvo 2.4009g (13.2mmol) de un sólido amarillo claro, p.f: 40-42°C Rendimiento: 88.2%; IR (cm⁻¹): 3094, 2136, 1692, 1592, 1249, 1179, 1090, 993, 828 y 744. (Espectro 25).

3-metoxi benzoil azida. A partir de 4.9715g (30mmol) de 3-metoxi benzoil hidrazida se obtuvo 3.1781g (18.0mmol) de un líquido amarillo claro. Rendimiento: 60.4%; IR (cm^{-1}): 3076, 2136, 1689, 1585, 1264, 1205, 118, 993 y 732 (Espectro 26).

6.7 Síntesis de Fenilisocianatos por transposición de Benzoil azidas.^{40 y 41}

En un matraz bola de 100mL que contenía la solución de benzoil azida se adicionó 20mL de tolueno anhidro como disolvente y se adaptó un condensador con trampa de humedad. La mezcla se dejó en agitación y calentamiento entre 70 y 80°C por aproximadamente 1 hora. Una vez finalizado el tratamiento térmico, el matraz se pasó a un destilador Kügelrohr, el producto destiló junto con el disolvente alrededor de los 55-60°C a presión reducida (20mmHg), extrayendo así el isocianato junto con el tolueno.

Fenilisocianato. A partir de 2.6166g (17.8mmol) de benzoil azida, se obtuvo el producto (12.9mmol) en tolueno como una solución líquida incolora y lacrimógena; Rendimiento: 72.5%; IR (cm^{-1}): 3027, 2254, 1598, 1510, 1239 y 728 (Espectro 27); EM (m/z): 119 (M^+), 105, 91, 77 y 64 (Espectro 28).

4-metil fenilisocianato. A partir de 3.1355g (19.5mmol) de 4-metil benzoil azida, se obtuvo el producto (7.6mmol) en tolueno como una solución líquida incolora ligeramente lacrimógena; Rendimiento: 39.0%; IR (cm^{-1}): 2955, 2915, 2271, 1594, 1727, 1458, 1277 y 754 (Espectro 29).

3-cloro fenilisocianato. A partir de 4.4149g (25.9mmol) de 3-cloro benzoil hidrazida (azida no aislada), se obtuvo el producto (4.1mmol) en tolueno como una solución líquida incolora ligeramente lacrimógena; Rendimiento: 15.8%; IR (cm^{-1}): 2248, 1594, 1576, 1501, 1073, 776 y 676 (Espectro 30).

4-cloro fenilisocianato. A partir de 0.3435g (1.89mmol) de 4-cloro benzoil azida, se obtuvo el producto (1.54mmol) en tolueno como una solución líquida amarilla ligeramente lacrimógena; Rendimiento: 81.4%; IR (cm^{-1}): 2250, 1595, 1576, 1501, 1085, 1073, 776 y 676. (Espectro 31). Como producto secundario se obtuvo un sólido amarillo claro, p.f. mayor a 250°C, que se identificó como 1,3-Bis-(4-clorofenil) urea; IR (cm^{-1}): 3291, 1893, 1630, 1552, 1488, 1082, 821 y 637. (Espectro 32).

3-metoxi fenilisocianato. A partir de 1.5131g (8.5mmol) de 3-metoxi benzoil azida, se obtuvo el producto (4.7mmol) en tolueno como una solución líquida incolora ligeramente lacrimógena;

Rendimiento: 54.7%; IR (cm^{-1}): 3027, 2267, 1604, 1495, 1460, 1081, 1030, 726 y 693 (Espectro 33).

6.7.1 Titulación de Fenilisocianatos.^{69 y 70}

Reactivos:

Disolución de dietilamina: Se diluyeron 5,0mL de dietilamina en 50,0mL de dioxano seco.

Disolución de Ácido sulfúrico 0.1N.

Indicador mixto de verde de bromocresol-rojo de metilo: Se pesaron 0.002g de rojo de metilo y 0.10g de verde de bromocresol y se diluyeron en 10mL de agua destilada.

Procedimiento:

Para la preparación de los blancos se tomó una alícuota de 1,0mL de la disolución de dietilamina preparada anteriormente y se vertió en un matraz Erlenmeyer de 250mL. Al matraz se adicionó 20mL de agua destilada, tres gotas de mezcla de indicadores verde de bromocresol-rojo de metilo y se agitó por unos segundos. Se tituló el blanco por triplicado con la disolución 0.1N de H_2SO_4 .

La titulación del isocianato se llevó a cabo tomando una alícuota de 0,25mL de la solución de isocianato en tolueno, se vertió en un matraz Erlenmeyer de 250mL y se hizo reaccionar con una alícuota de 1,0mL de la disolución de dietilamina, con agitación a temperatura ambiente por 30 minutos. Una vez completada la reacción se adicionó al matraz 20mL de agua destilada y tres gotas de mezcla de indicadores y se tituló el exceso de dietilamina con la disolución 0.1N de H_2SO_4 .

6.8 Síntesis de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.

6.8.1 Formación del anión del 1,3-Ditiano.¹⁶

En un matraz bola de 2 bocas de 250mL seco, se pesó un equivalente de 1,3-ditiano, se disolvió en 30mL de THF anhidro, con corriente de nitrógeno sobre una de las bocas del matraz. Se adaptó un baño de hielo seco-acetona a -78°C . A continuación se agregó gota a gota una solución

1.6M de Bu-Li en hexano (1 eq.), con precaución de mantener la temperatura por debajo de los -70°C . Una vez adicionado el butil-litio, la solución se dejó en agitación y baño de hielo seco-acetona por 2 horas más.

6.8.2 Adición del anión del 1,3-Ditiano a Fenilisocianatos.

Una vez preparado el anión del 1,3-ditiano (1 eq.), éste se adicionó lentamente a la solución de fenilisocianato (1 eq.) en tolueno con baño de hielo a 0°C ; la disolución cambió de coloración durante la adición, pasando de un amarillo claro a rojo y después de unos minutos retornando al amarillo inicial. Al término de la adición, la disolución se dejó en agitación a 0°C . La reacción se siguió por TLC; después de 1 hora y una vez completada la reacción, se retiró del baño de hielo hasta alcanzar temperatura ambiente; a continuación se adicionó una solución de ácido clorhídrico al 5% hasta pH neutro, se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos y se evaporó el disolvente a presión reducida hasta sequedad, evitando un calentamiento exhaustivo. El producto obtenido se separó por columna de gel de sílice con Hexano-Acetato de Etilo en proporción 80:20 como eluyente.

[1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida. A partir de una solución de 10mmol de fenilisocianato, se obtuvo 1.5016g (6.3mmol) de un sólido amarillo claro; p.f: $148-149^{\circ}\text{C}$; Rendimiento: 62.8%; IR (cm^{-1}): 3257, 2924, 1654, 1537, 1442, 1244, 749 y 693 (Espectro 34); $^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3) δ (ppm): 7.4 ((d) 2H), 7.3 ((t) 3H), 4.3 ((s) H), 3.0 ((m) 4H), 2.1 ((m) 2H), 1.6 ((s) H) (Espectro 35); EM (m/z): 239 (M^+), 206, 154, 132, 119, 86, 77 y 65 (Espectro 36).

[1,3]-Ditiano-2-N-(4-metil fenilformamida). A partir de una solución de 7.6mmol de 4-metil fenilisocianato, se obtuvo 0.2786g (1.1mmol) de un sólido blanco; p.f: $155-157^{\circ}\text{C}$; Rendimiento: 14.6%; IR (cm^{-1}): 3251, 2919, 1694, 1510, 1402, 1289, 1231, 749 y 534 (Espectro 38); $^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3) δ (ppm): 7.3 ((m) 4H), 4.3 ((s) H), 3.0 ((m) 2H), 2.7 ((m) 2H), 2.4 ((s) 3H), 2.1 ((m) 2H), 1.6 ((s) H) (Espectro 39).

[1,3]-Ditiano-2-N-(3-metoxi fenilformamida). A partir de una solución de 4.9mmol de 3-metoxi fenilisocianato, se obtuvo 0.6182g (2.3mmol) de un sólido blanco; p.f: $78-80^{\circ}\text{C}$; Rendimiento: 46.5%; IR (cm^{-1}): 3301, 2931, 2899, 1682, 1597, 1532, 1421, 1283, 1205, 770 y 686 (Espectro 40); $^1\text{H-RMN}$: (CDCl_3) δ (ppm): 7.5 ((m) 2H), 7.4 ((t) H), 7.1 ((m) H), 5.1 ((s) H), 3.8 ((s) 3H), 3.4 ((m) 2H), 2.7 ((m) 2H), 2.1 ((m) 2H), 1.6 ((s) H) (Espectro 41).

6.9 Experimentos para la síntesis de la 2-oxo-N-Fenilacetamida.

6.9.1 Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida con Nitrato férrico en condiciones heterogéneas.¹⁸

En un matraz bola de 100mL se pesó 2.5g de gel de sílice y 0.6768g (2.8mmol) de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ y se vertieron 25mL de hexano. Se adaptó un refrigerante y con agitación vigorosa se adicionaron 0.6799g (2.8mmol) de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, la mezcla heterogénea se calentó a 50°C durante 10 minutos. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y la fase sólida se lavó con 2 porciones de 15mL de Et_2O . Se evaporó el disolvente de la fase orgánica y se aisló un sólido amarillo que se identificó como materia prima sin reaccionar.

6.9.2 Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante Nitrato cérico amónico.³⁸

En un matraz Erlenmeyer de 50mL se pesó 0.8671g (1.5mmol) de $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$ y se disolvió en 12mL de acetonitrilo acuoso al 75% en volumen. Una vez disuelto el reactivo, se adicionaron 0.1883g (0.8mmol) de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, disueltos en 2mL de acetonitrilo. Se observó una ligera turbidez en la disolución inmediatamente después de adicionar el derivado ditiano y se mantuvo en agitación por 5 minutos. A continuación se adicionó 10mL agua a la disolución y se extrajo el producto con Et_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente en evaporador rotatorio. Se obtuvo materia prima sin reaccionar.

6.9.3 Intento de hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante N-Bromosuccinimida.¹⁵

En un matraz Erlenmeyer de 250mL se colocó 5,30g (30mmol) de NBS y se disolvió en 50mL de acetonitrilo acuoso al 80% en volumen. Una vez disuelto, se adicionó gota a gota una solución de 1.4293g (6mmol) de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida disueltos en 5mL de acetonitrilo. La mezcla primeramente amarilla, rápidamente oscureció hasta obtenerse una solución de color rojo oscuro, pasados 15 minutos de agitación, se adicionó 30mL de una solución de Na_2SO_3 0.1N, retornando a la coloración amarilla inicial. Posteriormente se adicionó 30mL de diclorometano-

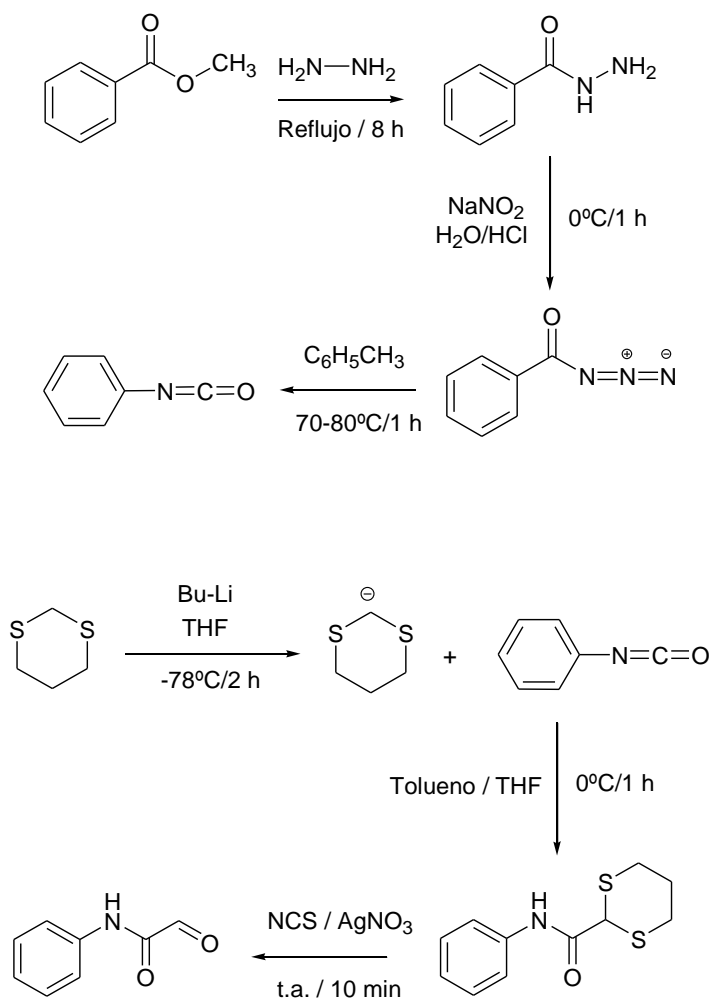
hexano (1:1), se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se obtuvo materia prima sin reaccionar y se aisló un sólido blanco que se caracterizó como N-succinimida.

6.9.4 Hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida mediante N-Clorosuccinimida y Nitrato de Plata.¹⁵

En un matraz Erlenmeyer de 50mL se pesó 0.4160g (3.1mmol) de NCS y 0.5988g (3.5mmol) de AgNO₃, se disolvieron en 20mL de acetonitrilo acuoso al 80% en volumen. Una vez disuelto, con agitación constante se adicionó gota a gota una solución de 0.1861g (0.8mmol) de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida disueltos en 2mL de acetonitrilo. Al adicionar el derivado ditiano se observó la inmediata precipitación de cloruro de plata como un sólido blanco y la fase orgánica se tornó amarilla. La solución se mantuvo en agitación por 10 minutos y continuación se lavó con porciones de 1,0mL de soluciones saturadas de Na₂SO₃ y Na₂CO₃ respectivamente con lapsos de 1 minuto entre cada una. Posteriormente se adicionó 20mL de diclorometano-hexano (1:1) y la solución se filtró a través de celita. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se obtuvo 0.0451g (0.3mmol) de un sólido amarillo claro; p.f: 107-108°C; Rendimiento: 38.7%; IR (cm⁻¹): 3302, 2922, 2852, 1712, 1685, 1598, 1499, 1442, 1028, 753 y 692 (Espectro 44); EM (m/z): 150 (M⁺), 119, 103, 90, 85, 74 y 59 (Espectro 45).

7. Conclusiones

Se presenta una ruta novedosa para la síntesis de 2-oxo-N-fenilacetamidas; el método consiste en la adición del anión del 1,3-ditiano a fenilisocianatos para formar las respectivas [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas, que por hidrólisis oxidativa generan las 2-oxo-N-fenilacetamidas deseadas. A continuación se muestra un esquema general (Esquema 44) de la metodología seguida para la obtención de la 2-oxo-N-fenilacetamida.



Esquema 44. Esquema general de nueva ruta de síntesis de la 2-oxo-N-fenilacetamida a través fenilisocianato.

Esta nueva metodología representa una interesante alternativa para formar una serie de derivados del fenilgloxilamidas con los sustituyentes requeridos en el anillo aromático para posteriormente analizar su posible actividad biológica.

Se estudió la adición del anión de 1,3-ditiano a fenilisocianatos, observando la formación de las [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamidas y la obtención de un producto secundario, debido a la doble adición del anión de ditiano a una molécula de fenilisocianato. La reacción se llevó a cabo con cuatro isocianatos diferentes y la formación de los productos fue seguida por TLC; los productos se aislaron por cromatografía en columna, obteniéndose rendimientos del 62.3% para la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, 14.6% para la [1,3]-Ditiano-2-N-(4-metil fenilformamida) y 46.5% para la [1,3]-Ditiano-2-N-(3-metoxi fenilformamida). La [1,3]-Ditiano-2-N-(4-cloro fenilformamida) no se formó, el producto aislado fue la 4-cloro anilina, debida a la hidrólisis del isocianato de partida o debida a la doble adición del anión del ditiano al isocianato y su posterior hidrólisis.

Se evaluaron cuatro métodos de síntesis de la 2-oxo-N-fenilacetamida por hidrólisis oxidativa de la [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida, concluyendo que el mejor resultado se obtuvo mediante el uso de N-Clorosuccinimida y nitrato de plata.

Por otra parte, se sintetizaron seis ácidos benzohidroxámicos para el estudio de la obtención de fenilisocianatos por descomposición térmica de derivados de ácidos hidroxámicos. Durante el tratamiento térmico de estos compuestos, se obtuvieron productos secundarios de polimerización e hidrólisis del isocianato. En los experimentos de transposición de ésteres del ácido benzohidroxámico se obtuvo el fenilisocianato en bajo rendimiento y materia prima sin reaccionar, mientras que la descomposición térmica de sulfito de benzonitrilo a las condiciones estudiadas produjo el trímero de fenilisocianato y la 1,3-difenil urea.

Se propuso la síntesis de fenilisocianatos por Reacción de Curtius de benzoil azidas, para ello, se sintetizaron ocho benzoil hidrazidas sustituidas en el anillo aromático con buenos rendimientos de reacción, con excepción del derivado 4-metoxi, estas hidrazidas fueron materia prima para la síntesis de benzoil azidas. Se formaron seis benzoil azidas sustituidas, observando buenos rendimientos de reacción para la benzoil azida sin sustituyentes y los derivados 3-metil y 4-cloro,

mientras que las 4-metil y 3-metoxi benzoil azidas se obtuvieron con rendimientos aceptables. La 3-clorobenzoil azida se transpuso "*in situ*". No fue posible obtener la 2,4-dicloro-benzoil azida, debido a la hidrólisis de la hidrazida correspondiente durante el tratamiento. Una vez formadas las benzoil azidas, se sintetizaron cinco fenilisocianatos, sin sustituyentes en el anillo aromático y con sustituyentes donadores y aceptores (4-metilo, 3-cloro, 4-cloro y 3-metoxilo).

Todos los compuestos fueron caracterizados por una o más de las técnicas de análisis empleadas (IR, ^1H -RMN y EM) y se reportaron propiedades físicas y rendimientos de reacción para cada uno de los productos aislados.

8. Referencias

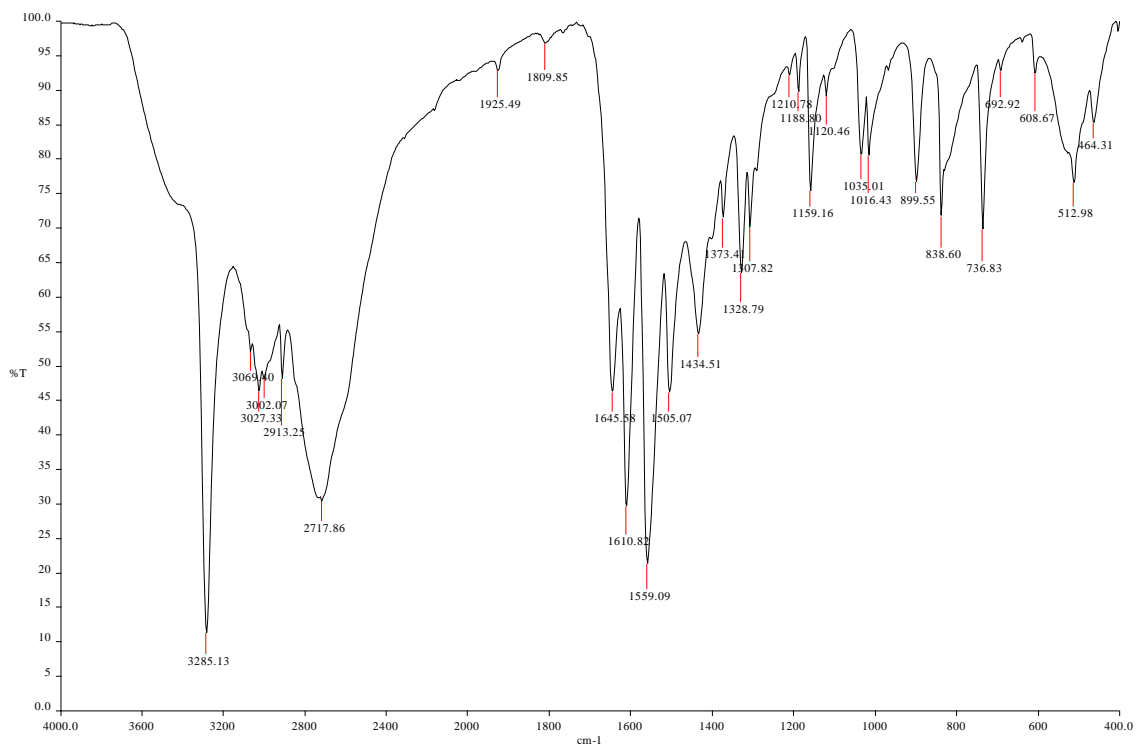
1. Evans, D; Aye, Y. and Wu, J; *Organic Letters*; **2006**, Vol. 8, No. 10, 2071–2073.
2. Evans, D; et al; *J. Am. Chem. Soc.*; **2008**, *130*, 16295–16309.
3. Papanastassiou, Z. and Neumeyer, J; *U. S. Patent 3,691,194*, **1972**.
4. Draheim, S; Bach, N; et al; *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5159–5175.
5. Goodson, T; Harper, R. and Herron D; *U. S. Patent 5,916,922*, **1999**.
6. Li, W; et al; *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1706–1715.
7. Koya, K; Sun, L; Li, H. and Ono, M; *U. S. Patent 0272766 A1*, **2005**.
8. Marchand, P; et al; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*; **2009**, *17*, 6715–6727.
9. Huang, T; et al; *Anticancer Research*; **2011**, *31*, 3407–3416.
10. Jagadeesh, N; Mahadevan, K; Kumara, M. and Prashantha, N; *Int J Pharm Pharm Sci*; **2014**, Vol. 6, Sup. 2, 921–926.
11. Evans, D. and Wu, J; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**, *127*, 8006–8007.
12. El-Mahdi, O. and Melnyk, O; *Bioconjugate Chem*; **2013**, *24*, 735–765.
13. Miller, M; Vogel, J; Tsang, W; Merrit, A. and Procter, D; *Org. Biomol. Chem*; **2009**, *7*, 589–597.
14. Boryczka, S; Suwiriska, K; Le Guillanton, G; Tho Do, Q. and Elothmani, D; *Journal of Chemical Crystallography*; **1998**, Vol. 28, No.7.
15. Corey, E. and Bruce, W; *J. Org. Chem*; **1971**, *36*, 23, 3553–3560.
16. Seebach, D. and Corey, E; *J. Org. Chem*; **1975**, Vol. 40, No.2.
17. Yus, M; Nájera, C. and Foubelo, F; *Tetrahedron*; **2003**, *59*, 6147–6212.
18. Hirano, M; et al; *Syn Comm.* **1997**, *27*, 9, 1527–1533.
19. Seyhan, E; *Química Orgánica; Estructura y Reactividad*; Tomo II; Editorial Reverté; **2000**; 816–817.
20. Gröbel, B. and Seebach, D; *Synthesis*; **1977**, 357–402.
21. Seebach, D; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. IH*; **1979**, 239–258.
22. Komatsu, N; Taniguchi, A; Uda, M. and Suzuki, H; *Chem. Commun*; **1996**, 1847–1848.
23. Nagano, H; Ohkouchi, H. and Yajima, T; *Tetrahedron*; **2003**, *59*, 3649–3663.
24. Firouzabadi, H; Iranpoor, N; Hazarkhani, H. and Karimi, B; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2572–2576.
25. Karade, H; Sathe, M. and Kaushik, M; *Molecules*; **2007**, *12*, 1341–1351.
26. Veisi, H; Sedrpoushan, A; Zolfigol, M; Mohanazadeh, F. and Hemmati, S; *J. Heterocyclic Chem*; **2013**, *50*, E204.
27. Ghorbani-Vaghei, R. and Veisi, H; *General Papers Arkivoc*; **2009**, 44–51.
28. Corey, E. and Crous, D; *J. Org. Chem*; **1968**, Vol. 33, No.1, 298–300.

29. Mitkin, O; Kurchan, A; Wan, Y; Schiwal, B. and Kutateladze, A; *Org. Lett*; **2001**, Vol. 3, No.12.
30. Tobin, P; Basu, S; Grosserode, R. and Wheeler, D; *J. Org. Chem*; **1980**, 45, 1250–1253.
31. White, J. and Jeffrey, S; *J. Org. Chem*; **1996**, 61, 2600–2601.
32. Habibi, M; Tangestaninejad, S; Montazerzohori, M. and Mohamadpoor, I; *Molecules*. **2003**, 8, 663–669.
33. Vedejs, E. and Fuchs, P; *J. Org. Chem*; **1971**, Vol. 36, No. 2, 366–367.
34. Iranpoor, N; Firouzabadi, H. and Shaterian, H; *Tetrahedron Letters*; **2003**, 44, 4769–4773.
35. Ganguly, N. and Mondal, P; *Synthetic Communications*; **2011**, 41, 2374–2384.
36. Varma, R. and Saini, R; *Tetrahedron Letters*; **1997**, Vol. 38, No. 15, 2623–2624.
37. Wei, W. and Yao, Z; *Tetrahedron*; **2003**, 59, 6621–6625.
38. Ho, T; Ho, H. and Wong C; *J.C.S. Chem. Comm*; **1972**, 791.
39. Harrison, C; Krawiec, M; Forslund, R. and Nugent, W; *Tetrahedron*; **2011**, 67, 41–47.
40. Saunders, J; *The Chemistry of Organic Isocyanates*, Monsanto Chemical Company, Alabama; **1948**, 203–206.
41. Arnold, R; Nelson, J. and Verbanc, J; *Recent Advances in Isocyanate Chemistry*, E. I. du Pont de Nemours & Company; **1956**, 47–60.
42. Kaplan, M; *Journal of Chemical and Engineering Data*; **1961**, Vol. 6, No. 2, 272–275.
43. Adams, R; *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, inc. Volume III, New York; **1947**, 337–389.
44. Yale, H; *The Hydroxamic Acids*, Shell Development Company, California; **1943**, 209–211.
45. Brownstein, A. and Sibilica, J; *U. S. Patent 3,465,024*, **1969** to Allied Chemical Corporation.
46. Mukaiyama, T. and Nohira, H; *J. Org. Chem.*, **1961**, 26 (3), 782–784.
47. Boyland, E. and Nery, R; *J. Chem. Soc*; **1966**, 346–349.
48. Anilkumar, R; Chandrasekhar, S; Sridhar, M; *Tetrahedron Letters*; **2000**, 41, 5291–5293.
49. Jones, L. and Hurd, C; *J. Am. Chem. Soc*; **1921**, 43, 2446.
50. Hauser, C. and Renfrow, W; *Org. Syn*; **1943**, Vol. 2, 67–68.
51. Curtius, Bruning and Derlon; *J. prakt. Chem*; **1930**, 125, 63.
52. Carlos, D; Burk, E. and Glenwood III; *U. S. Patent 3,423,447*, **1969** to Sinclair Research.
53. Burk, E; Glenwood III; Carlos, D; *U. S. Patent 3,544,583*, **1970** to Sinclair Research.
54. Franz, J. and Pearl, H; *J. Org. Chem*; **1976**, 41, No.7.
55. Uchida, Y. and Kozuka, S; *Bull Chem. Soc. Jpn*; **1984**, 57, 2011–2012.
56. Sauer, J. and Mayer, K; *Tetrahedron Letters*, **1968**, No.3, 319–324.
57. Peerlings, H. and Meijer, E; *Tetrahedron Lett*; **1999**, 40, 1021–1024.
58. Lynette, M; Grant, P. and Goodman, R; *Tetrahedron Lett*; **2004**, 45, 4769–4771.
59. Minisci, F; Fontana, F; Coppa, F. and Ming, Y; *J. Org. Chem*; **1995**, 60, 5530–5433.
60. Tiger, R; Zabalov, M. and Ptitsyna, N; *Kinetics and Catalysis*, **2009**, 50–3, 377–384.

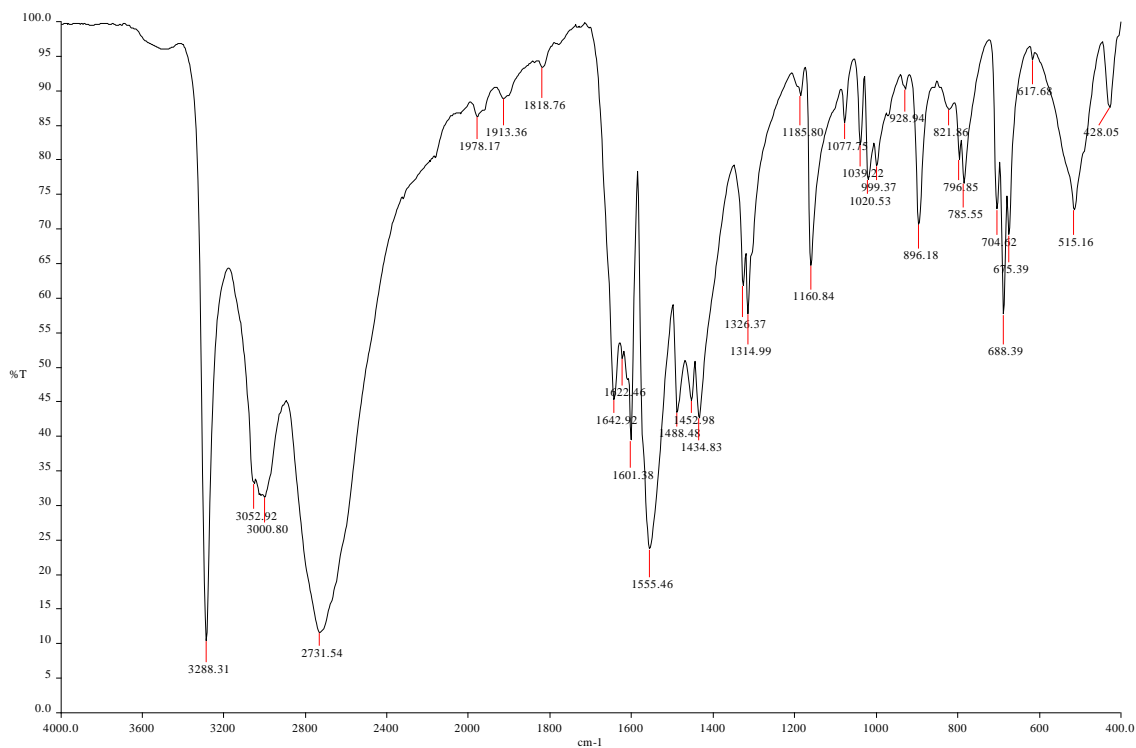
61. Dubé, P; et al; *Org. Lett*; **2009**, 11, 5622–5625.
62. Pagano, A; *U. S. Patent 3,746,746*, **1973**.
63. Charalambides, Y. and Moratti, S; *Syn Comm*; **2007**, 37: 1037–1044.
64. Davis, M; *Syn Comm*; **2007**, 37: 1457–1462.
65. Iranpoor, N; Firouzabadi, H. and Nowrouzi, N; *Tetrahedron Letters*; **2008**, 49, 4242–4244.
66. Siddiki, A; Takale, B; Telvekar, V; *Tetrahedron Letters*, **2013**, 54, 1294–1297.
67. Wang, H; Li, H; Yu, X; Ren, Z. and Lang, J; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1530–1535.
68. Norris, B; Sheppard, D; Henkelman, G. and Bielawski, C; *J. Org. Chem*; **2011**, 76, 301–304.
69. Siggia, S. and Gordon, J; *Analytical Chemistry*, **1948**, 1084.
70. Stagg, H; *Analyst*, **1946**, 71, 557–559.
71. Paztoriza, C. *Estudio del mecanismo de las reacciones de sustitución nucleófila sobre átomos de halógeno*, Universidad de Santiago de Compostela, España, **2011**, 73–84.
72. da Silva, J; Garden, S. and Pinto, A; *J. Braz. Chem Soc*; **2001**, 12, 273.
73. Shvekhgeimer, M; *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*. **1996**, 32, 249.
74. Prinz, W; Kayle, A. and Lavy P; *J. Chem. Research (Synopses)*; **1978**, 3, 116.
75. Tang, B; et al; *J. Am. Chem. Soc*; **2010**, 132, 8900–8902.

9. Apéndice

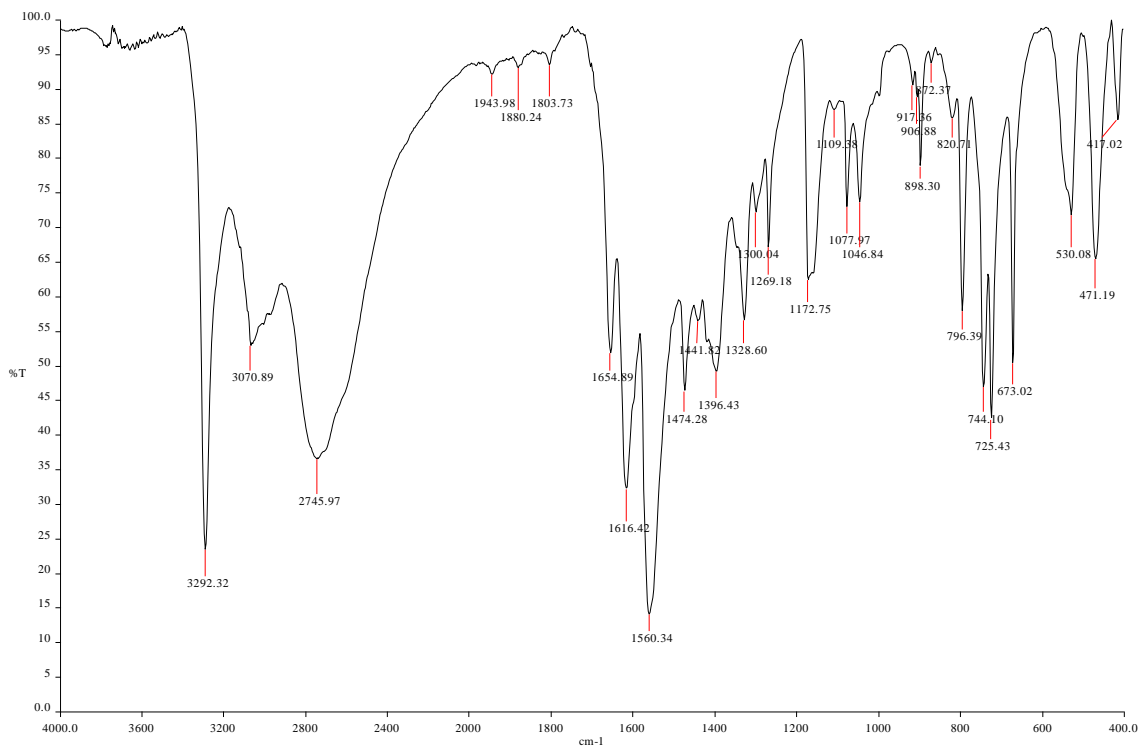
Espectro 1. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido benzohidroxámico.



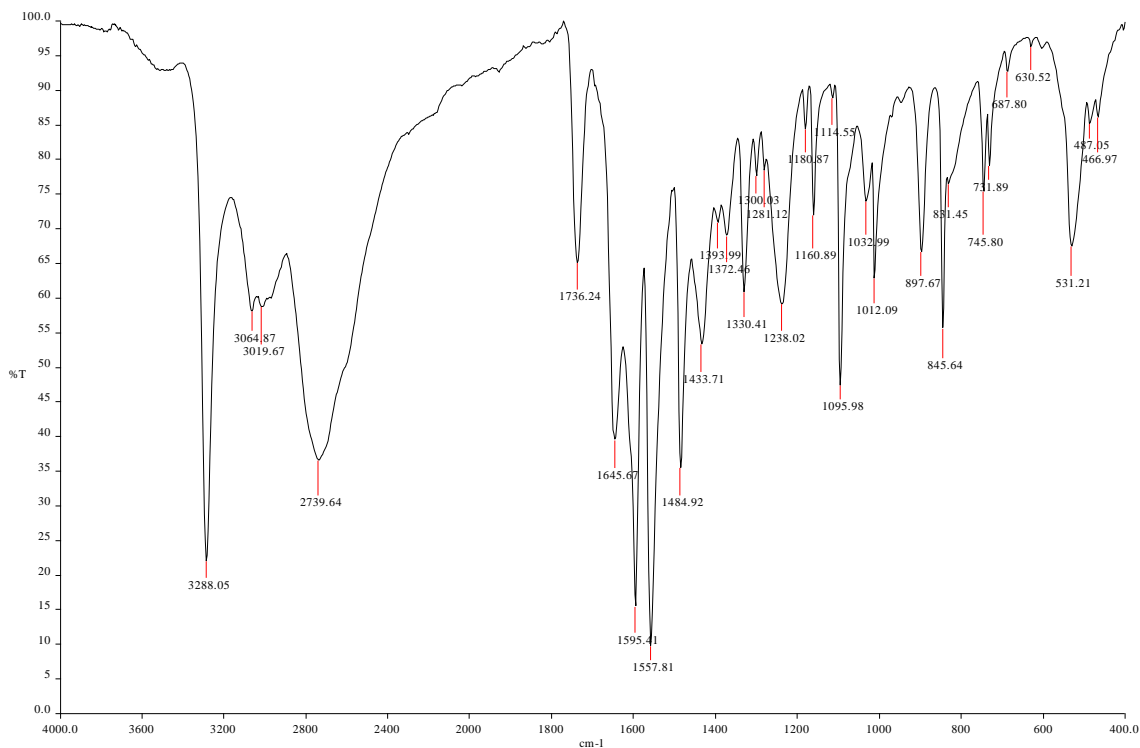
Espectro 2. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido 4-metil-benzohidroxámico.



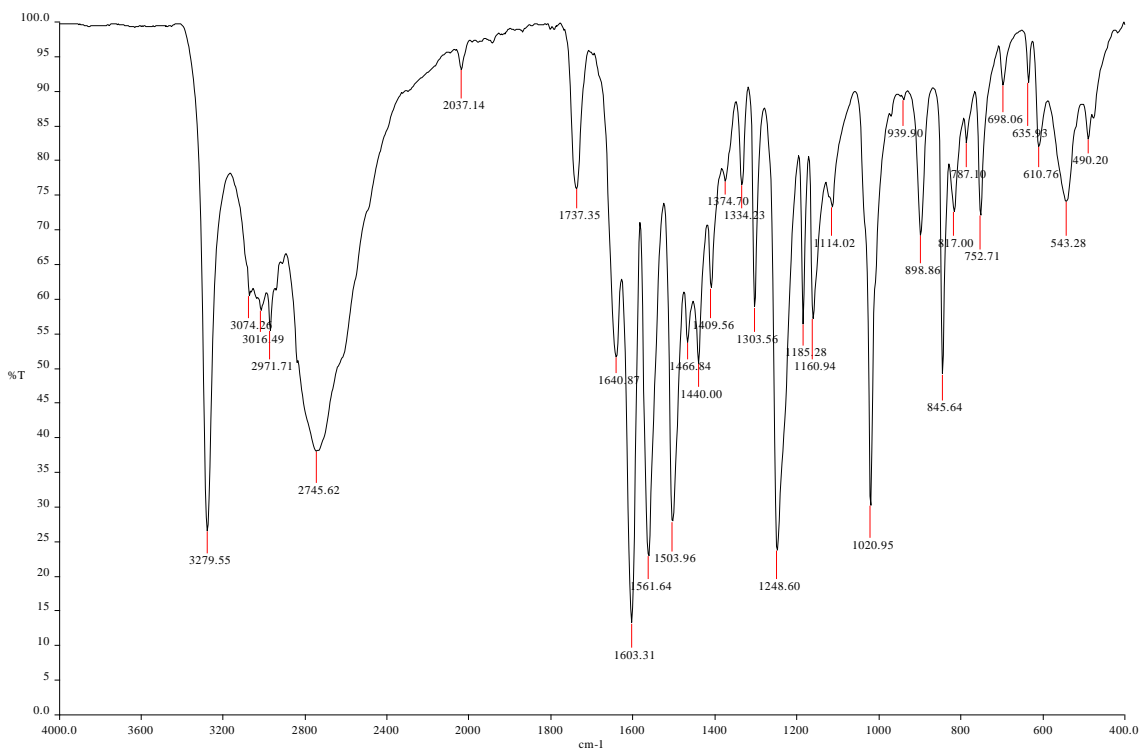
Espectro 3. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido 3-cloro-benzohidroxámico.



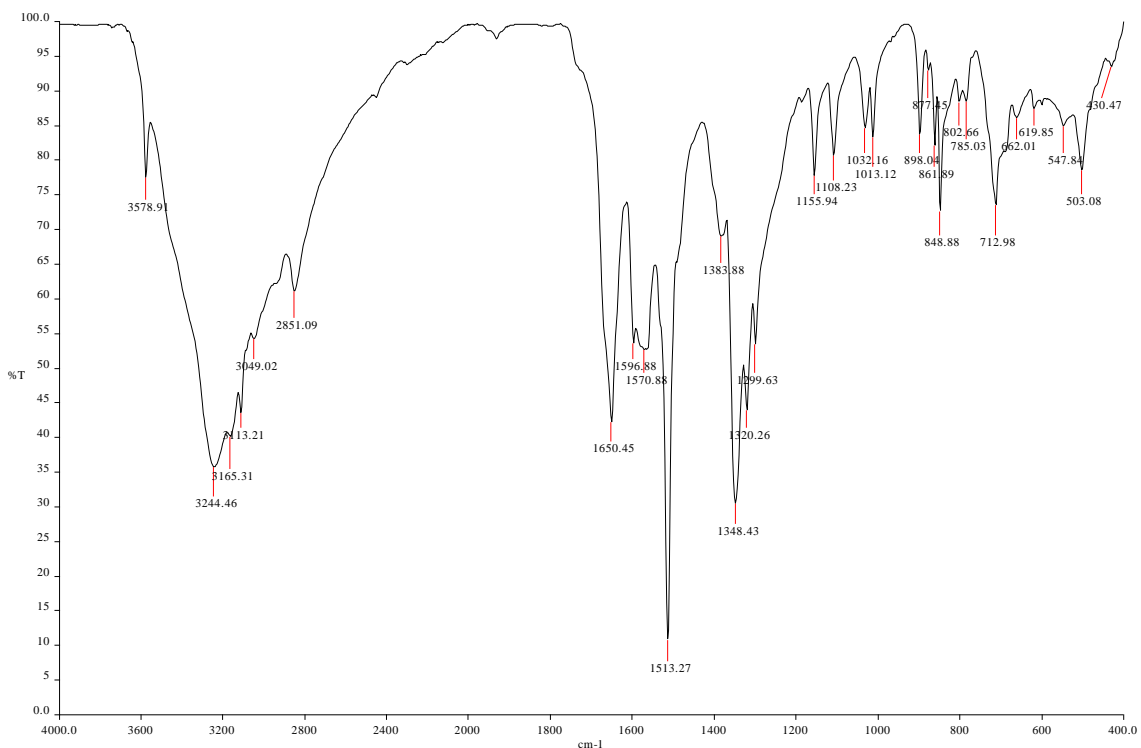
Espectro 4. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido 4-cloro-benzohidroxámico.



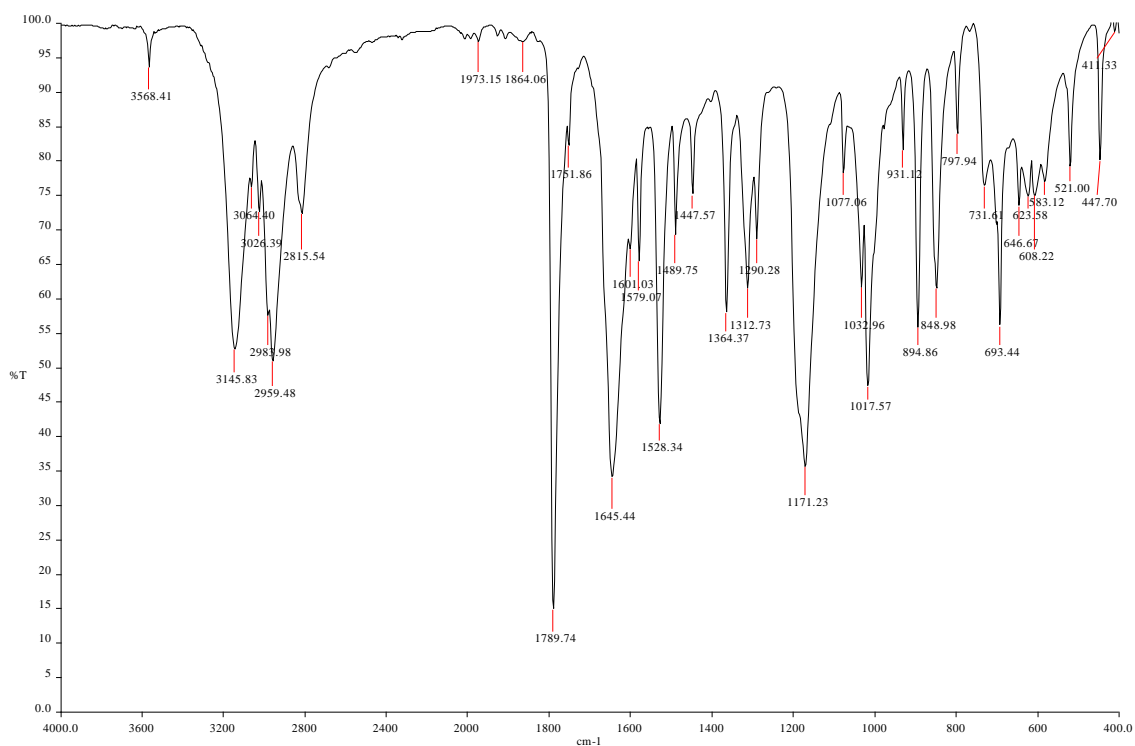
Espectro 5. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido 4-metoxi-benzohidroxámico.



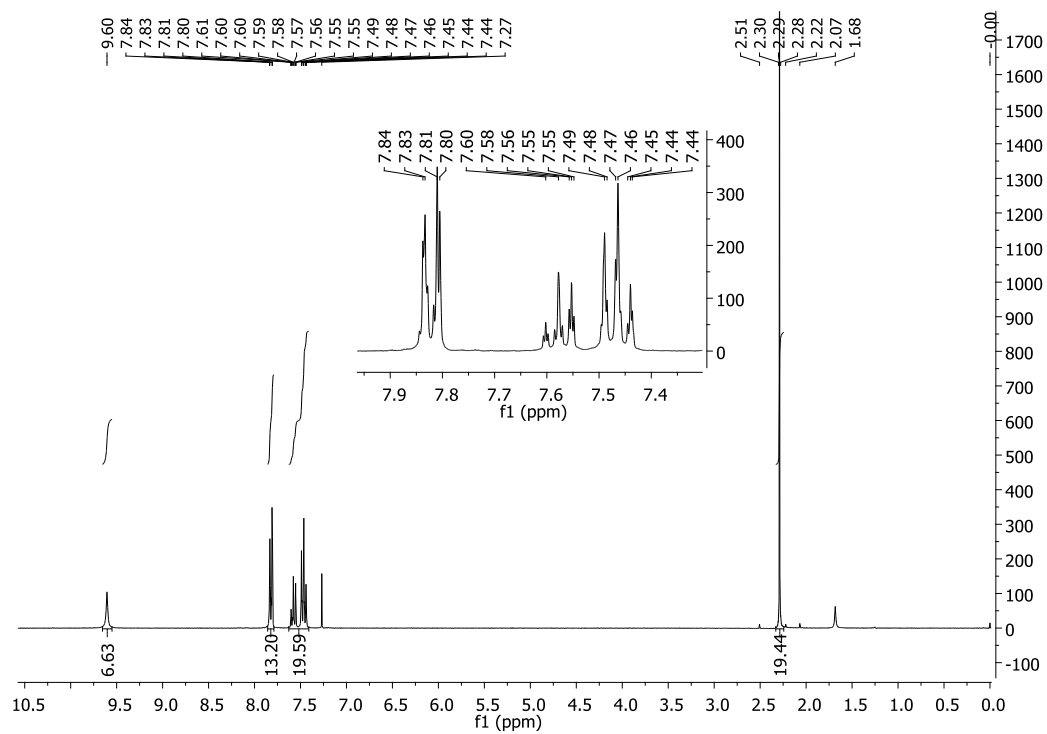
Espectro 6. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Ácido 4-nitro-benzohidroxámico



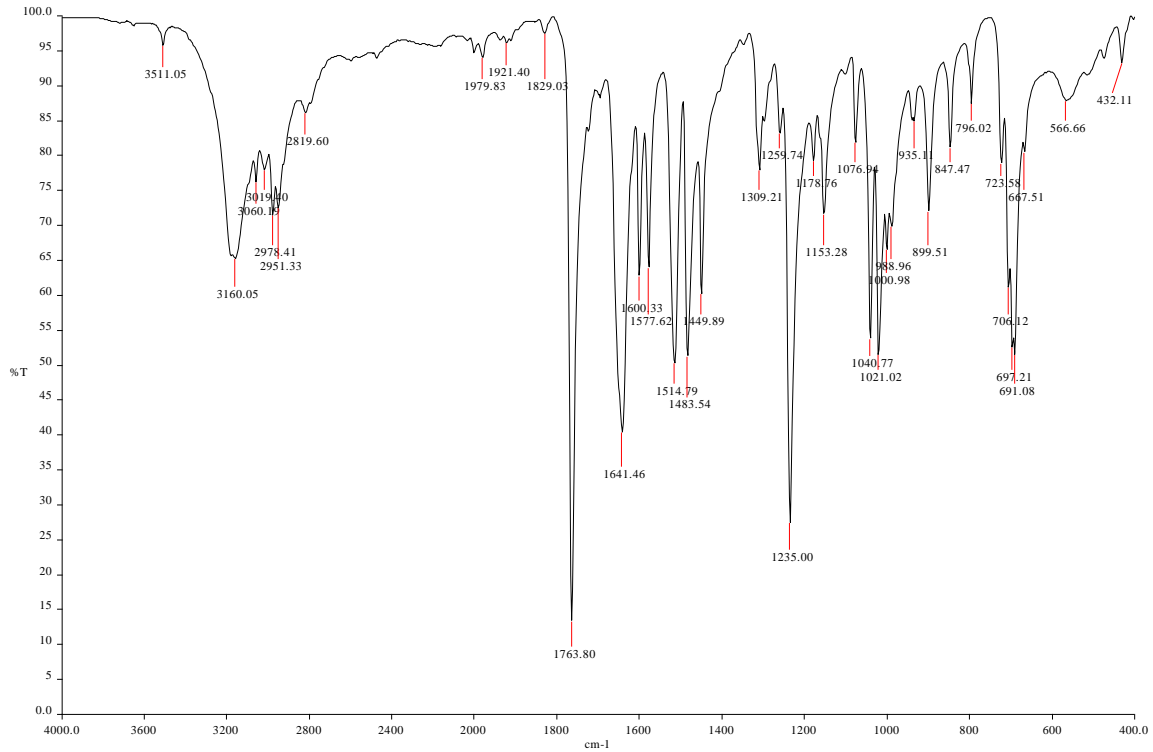
Espectro 7. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.



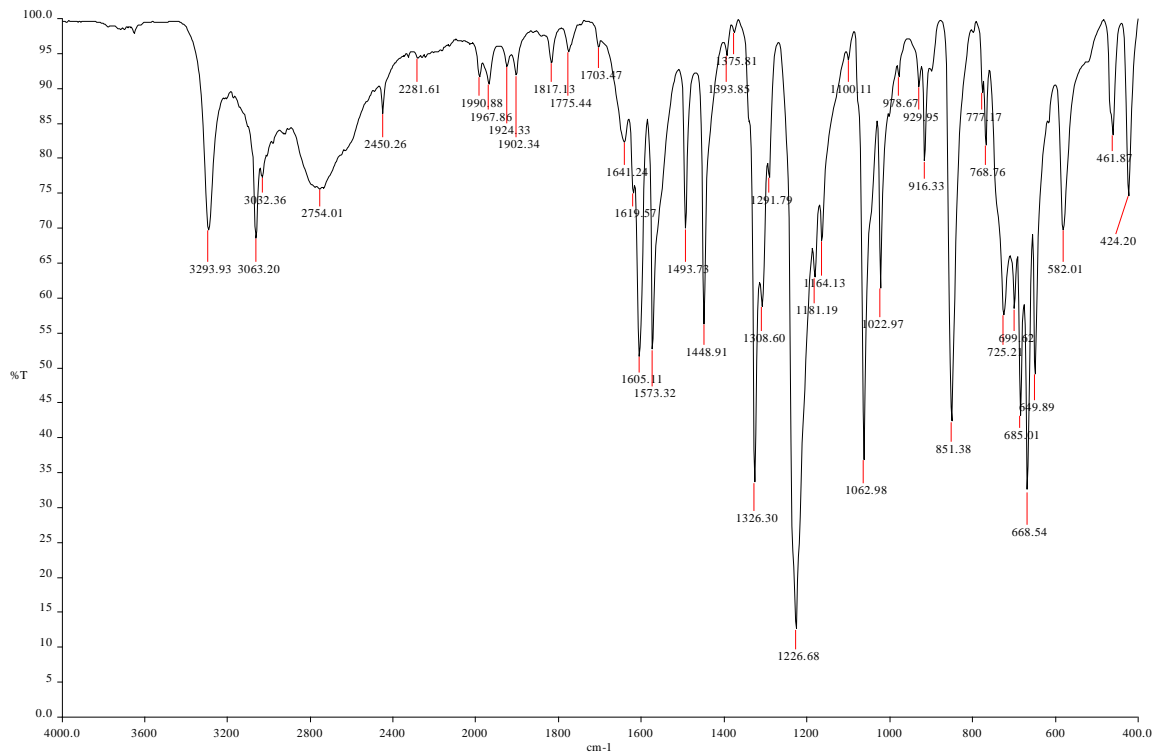
Espectro 8. RMN-H¹ de N-benzoil-O-acetil hidroxilamina.



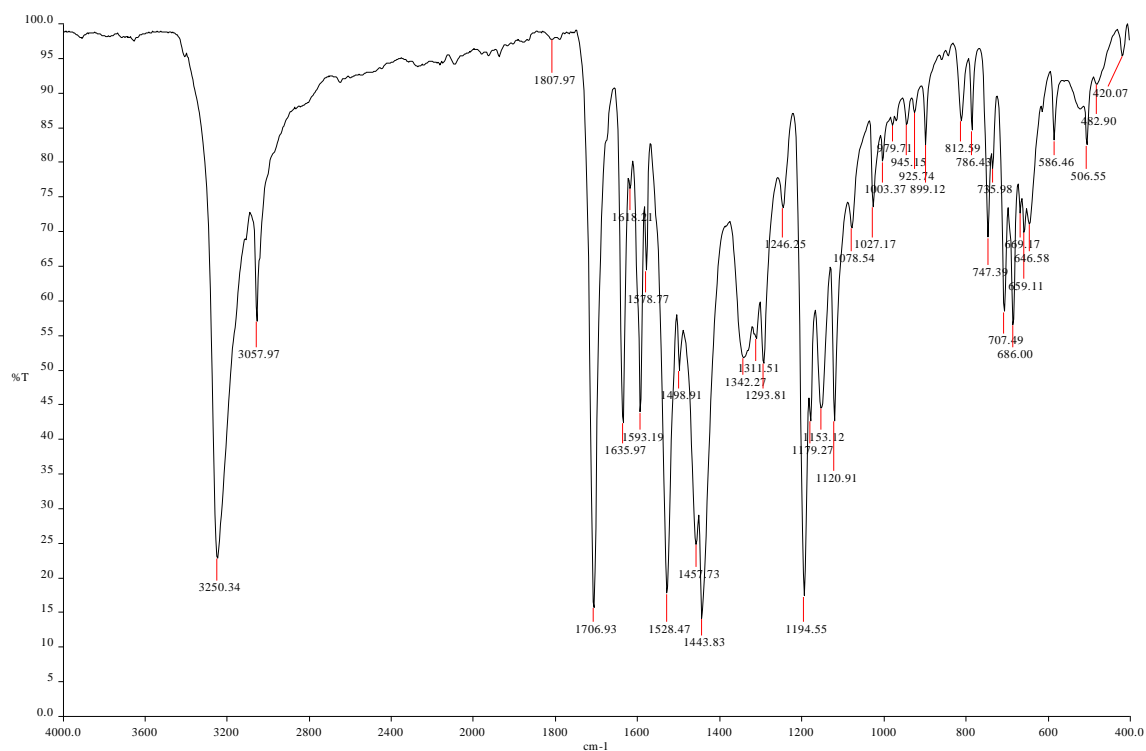
Espectro 9. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de N-O-dibenzoil hidroxilamina.



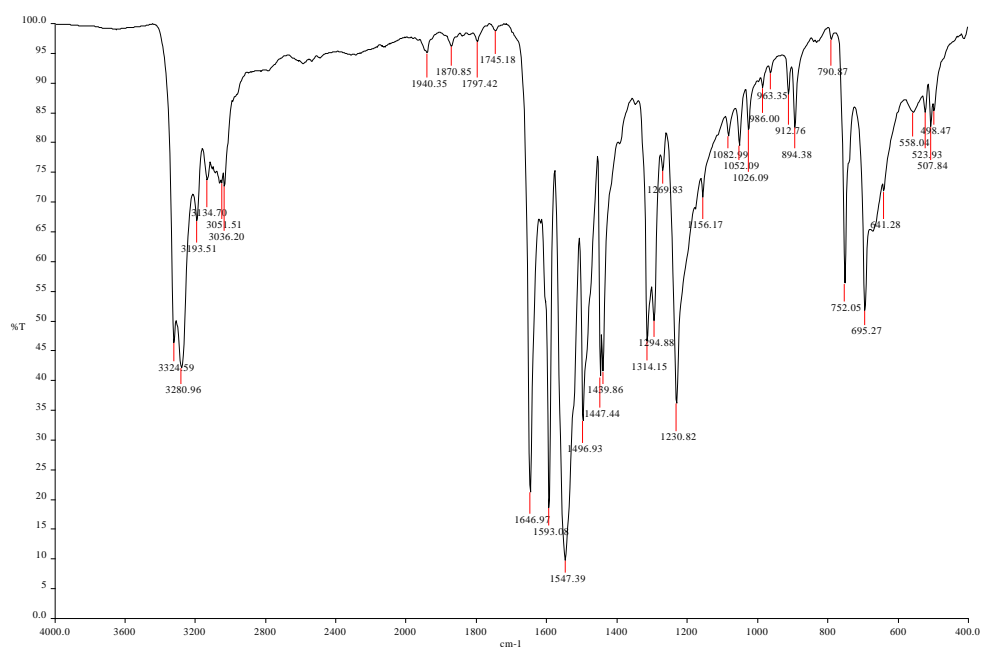
Espectro 10. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Sulfito de benzonitrilo.



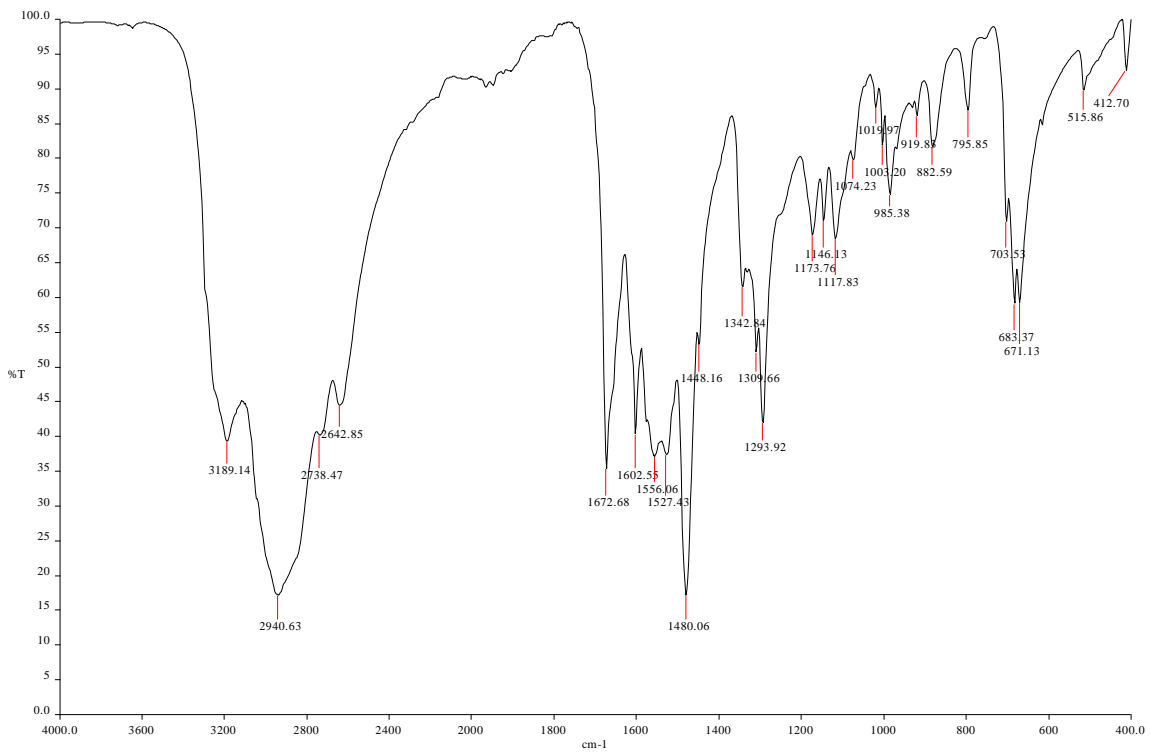
Espectro 11. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 1,3,5-trifenil-1,3,5-triazinona-2,4,6-triona.



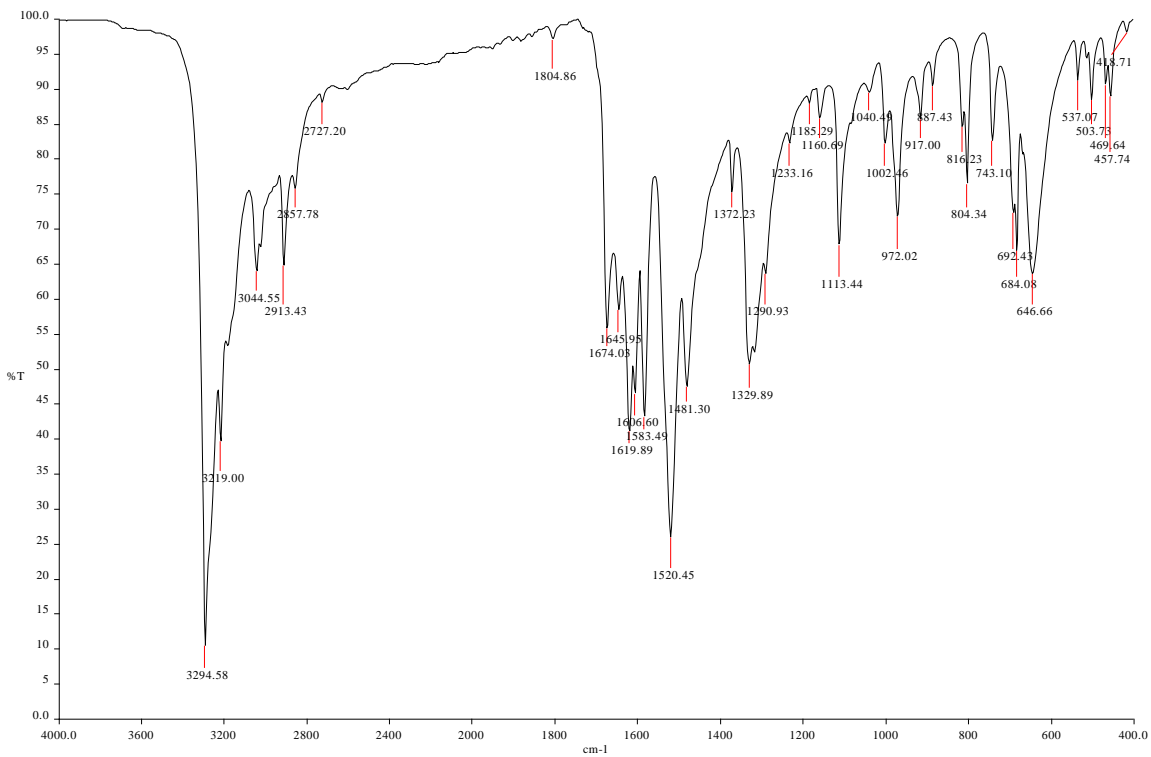
Espectro 12. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 1,3-difenil urea.



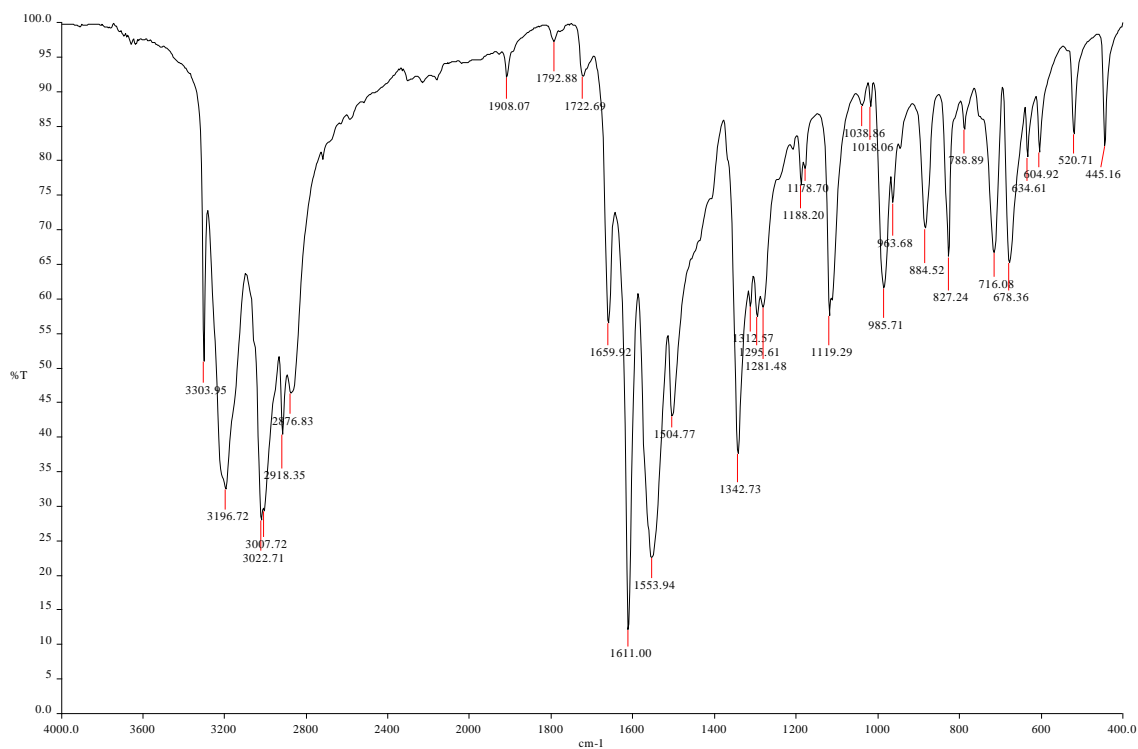
Espectro 13. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Benzoil hidrazida.



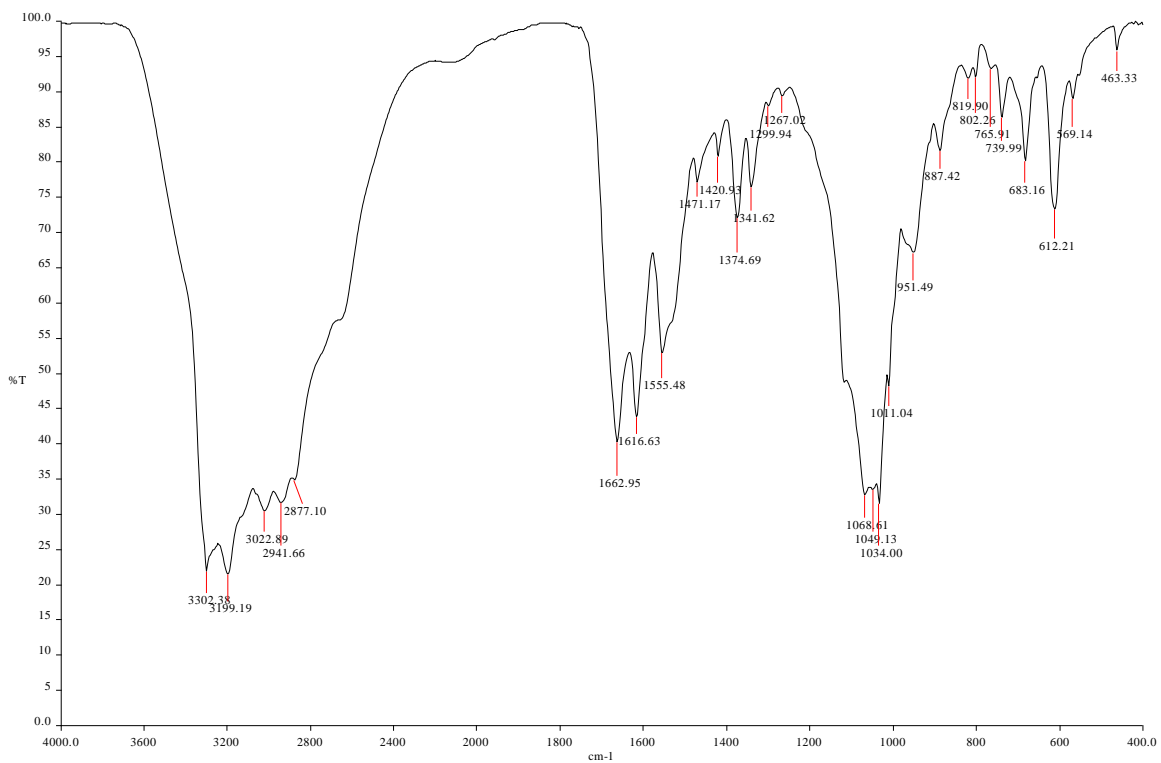
Espectro 14. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-metil-benzoil hidrazida.



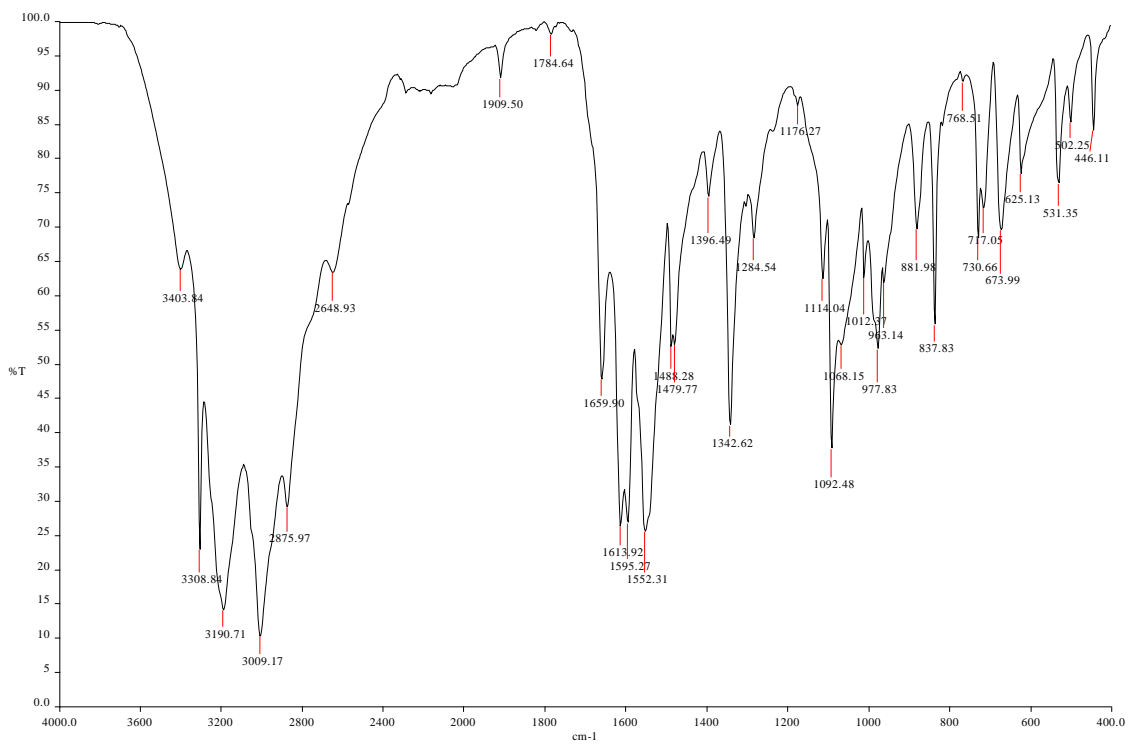
Espectro 15. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-metil-benzoil hidrazida.



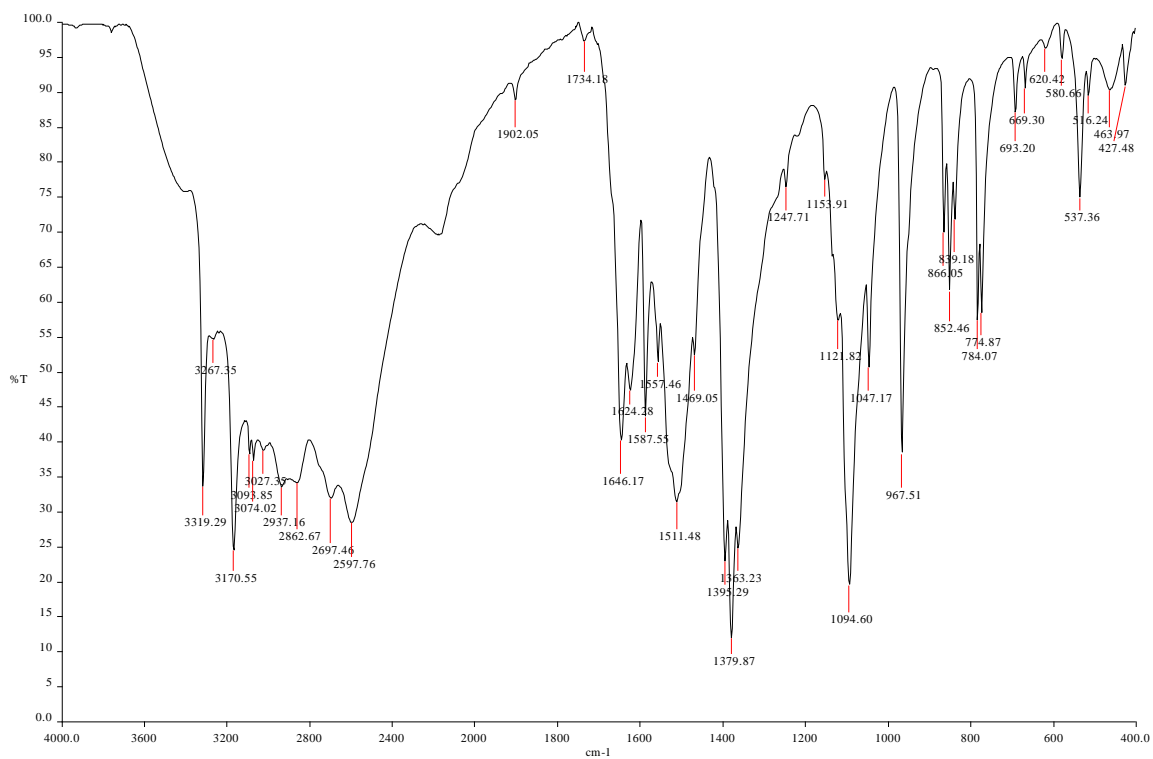
Espectro 16. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-cloro-benzoil hidrazida.



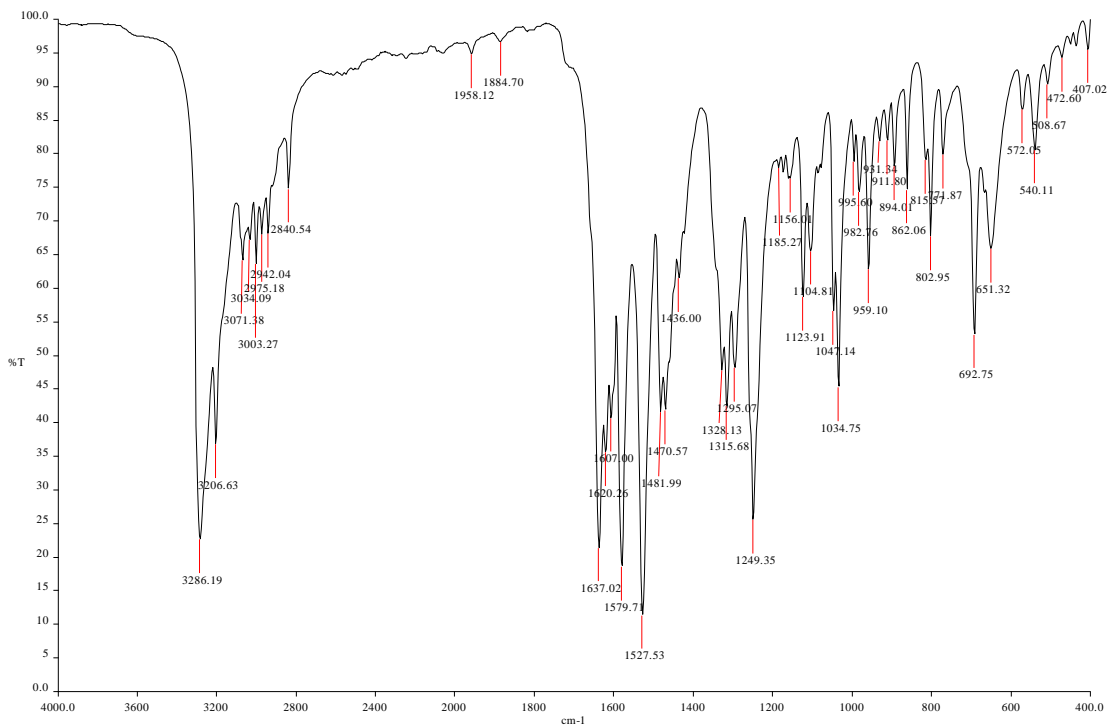
Espectro 17. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-cloro-benzoil hidrazida.



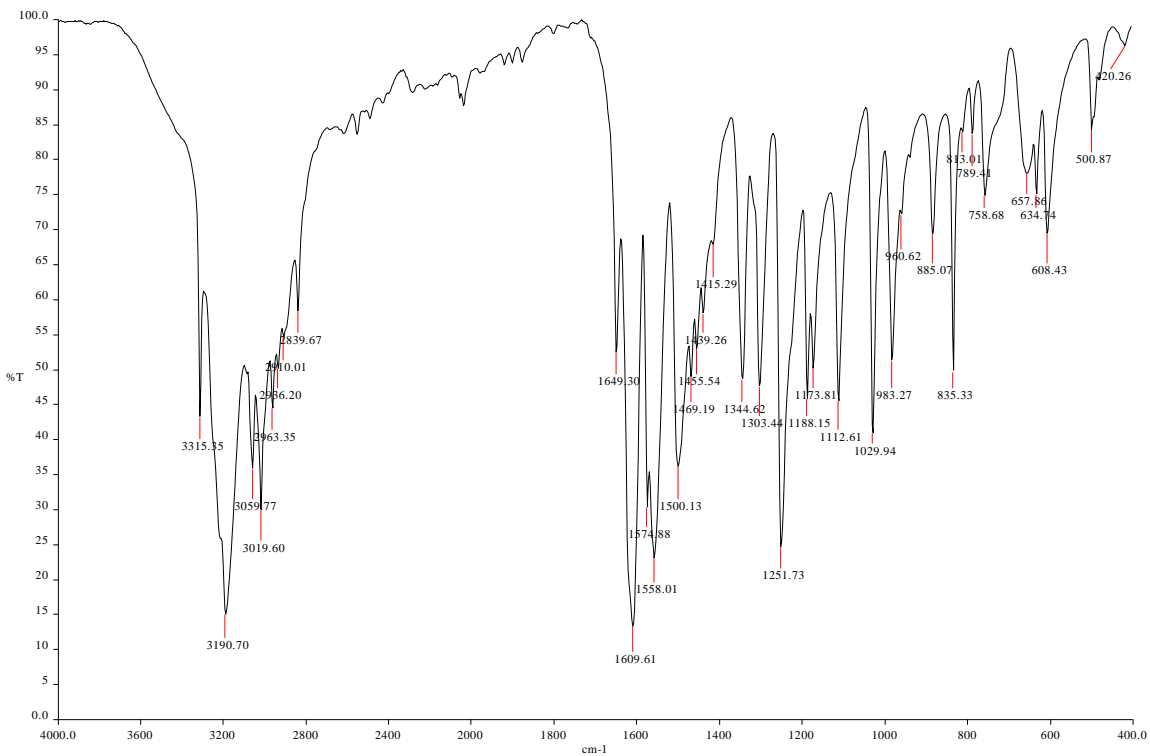
Espectro 18. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 2,4-dicloro-benzoil hidrazida.



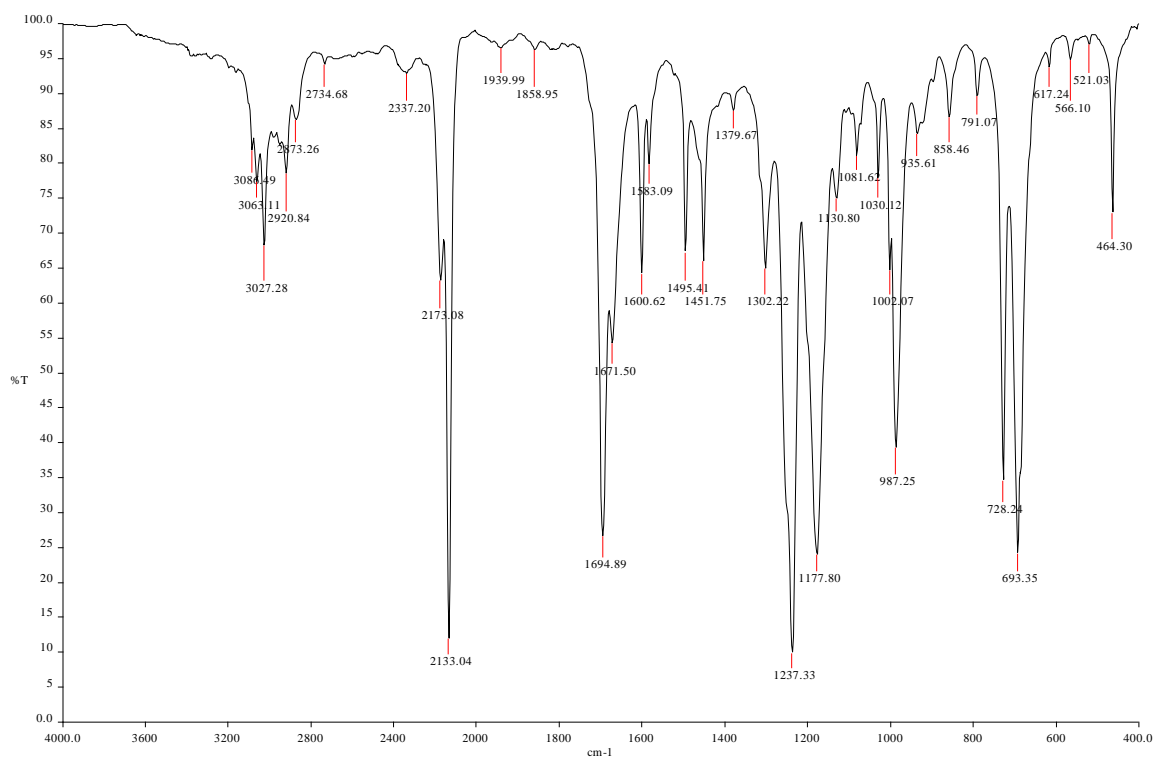
Espectro 19. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-metoxi-benzoil hidrazida.



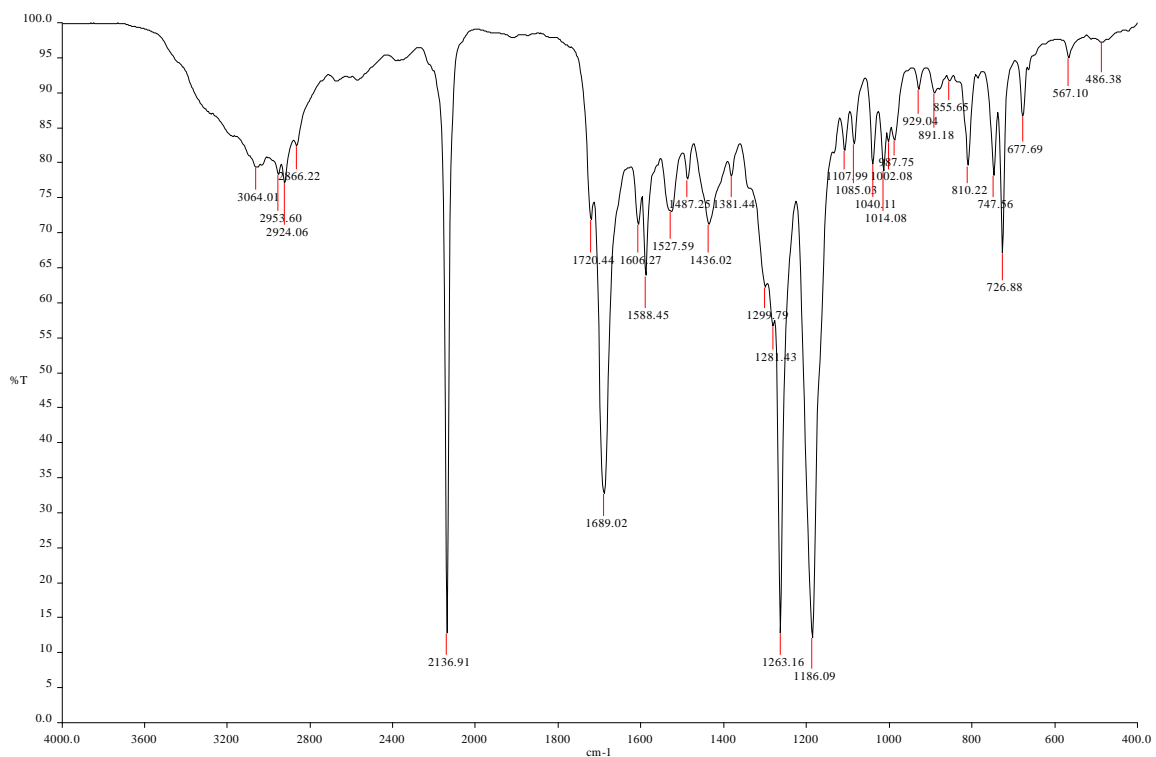
Espectro 20. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-metoxi-benzoil hidrazida.



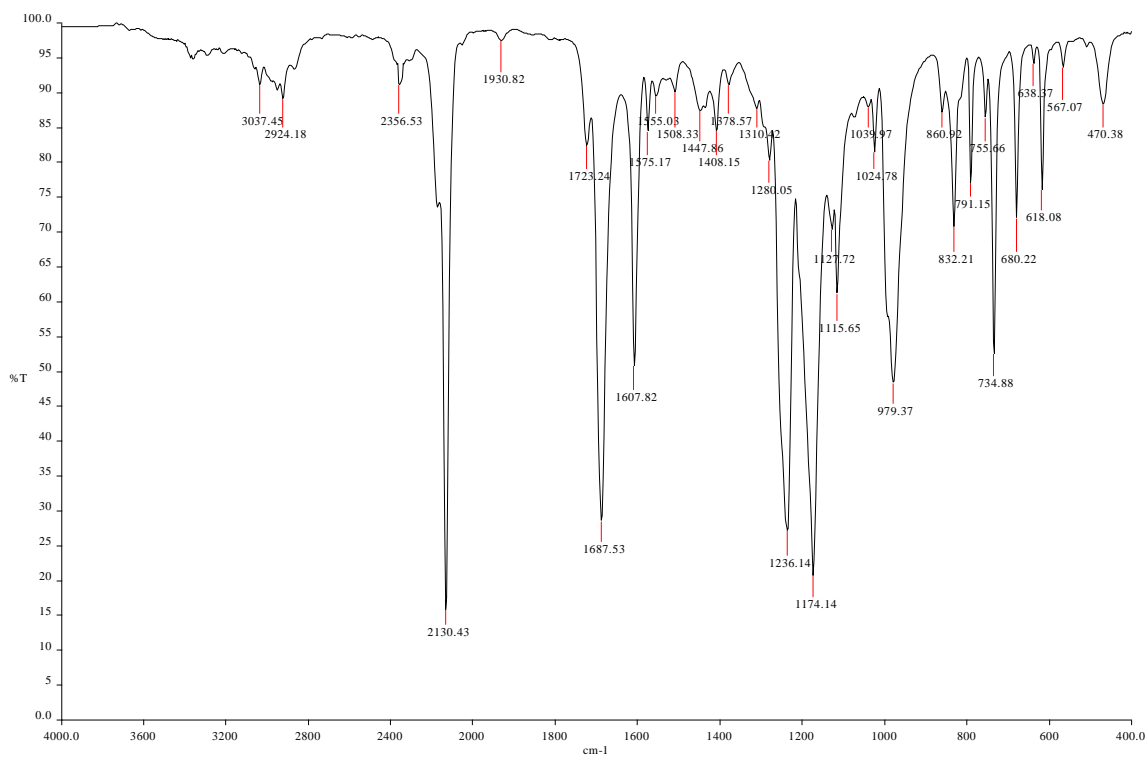
Espectro 21. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Benzoil azida.



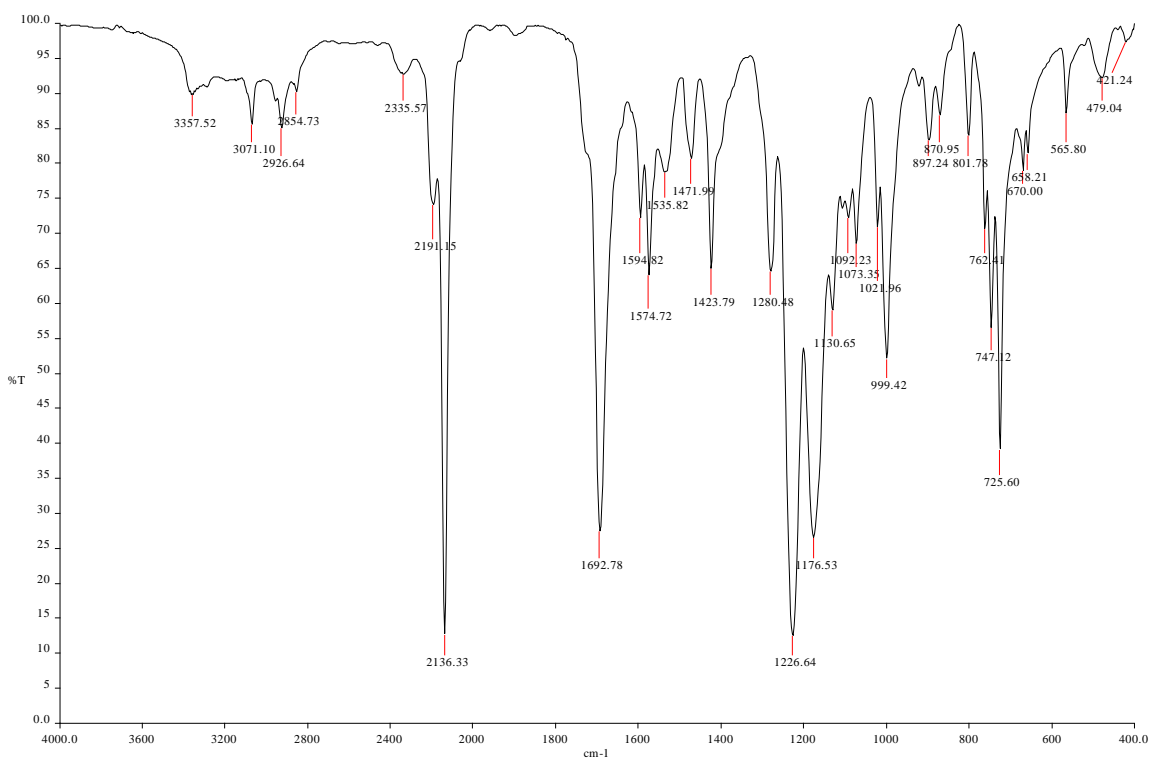
Espectro 22. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-metil-benzoil azida.



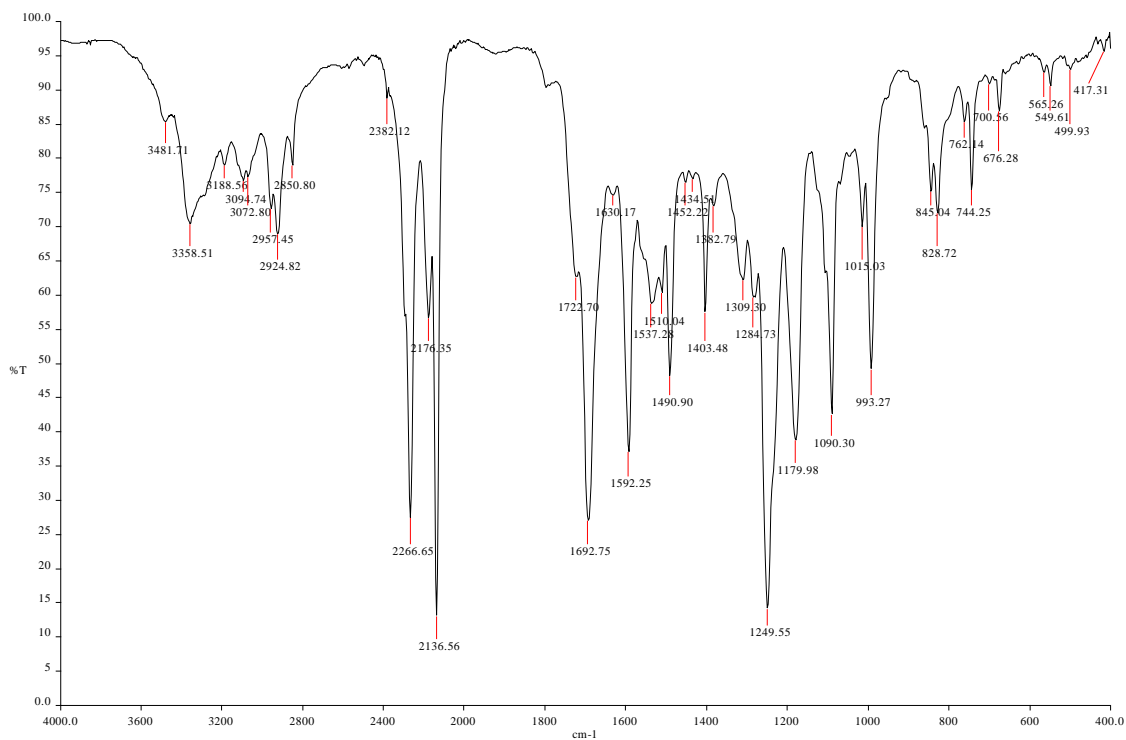
Espectro 23. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-metil-benzoil azida.



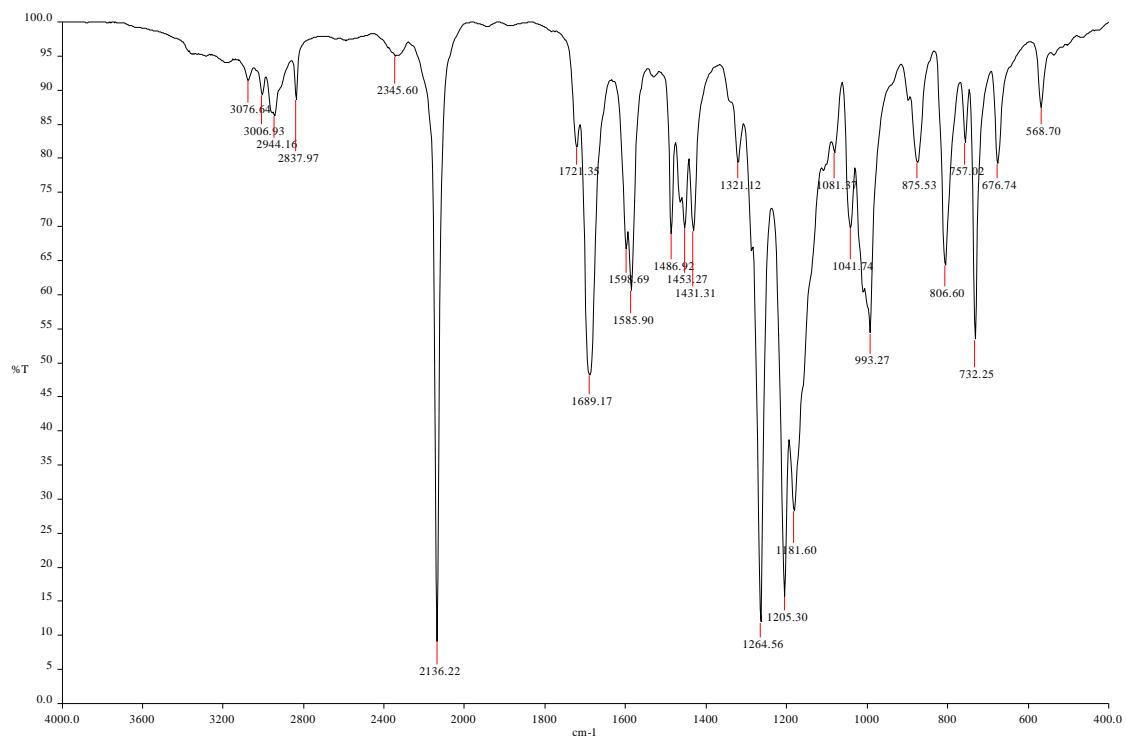
Espectro 24. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-cloro-benzoil azida.



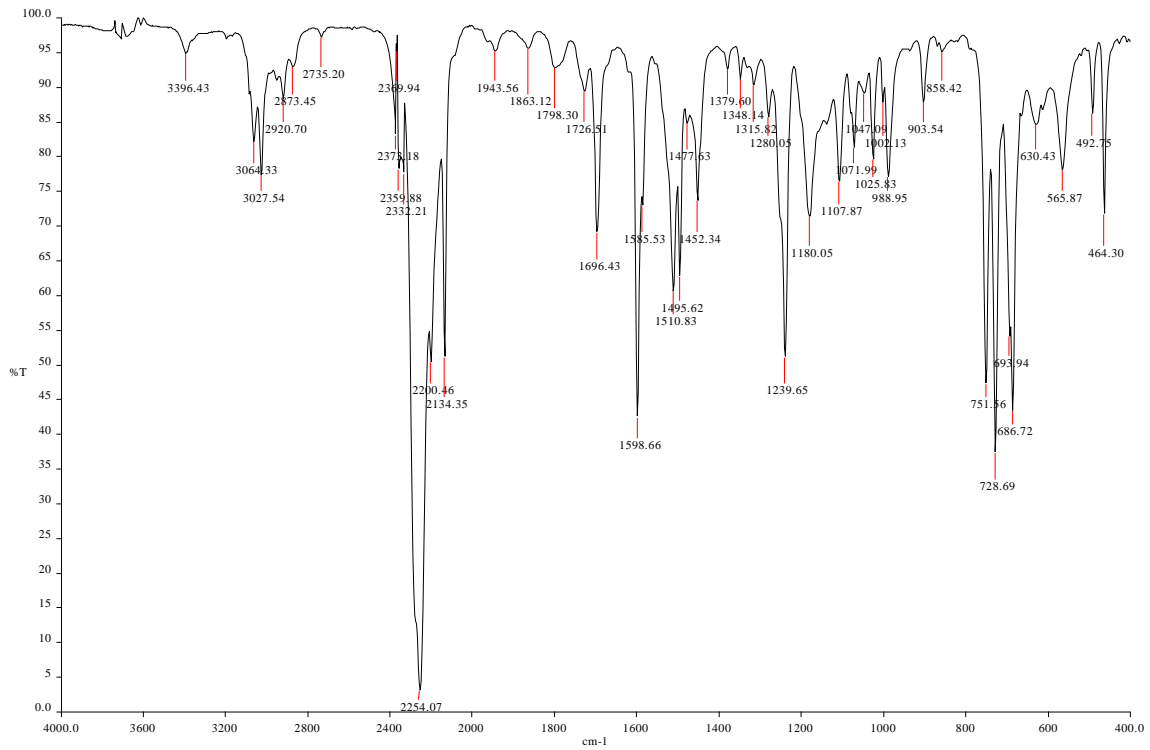
Espectro 25. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-cloro-benzoil azida.



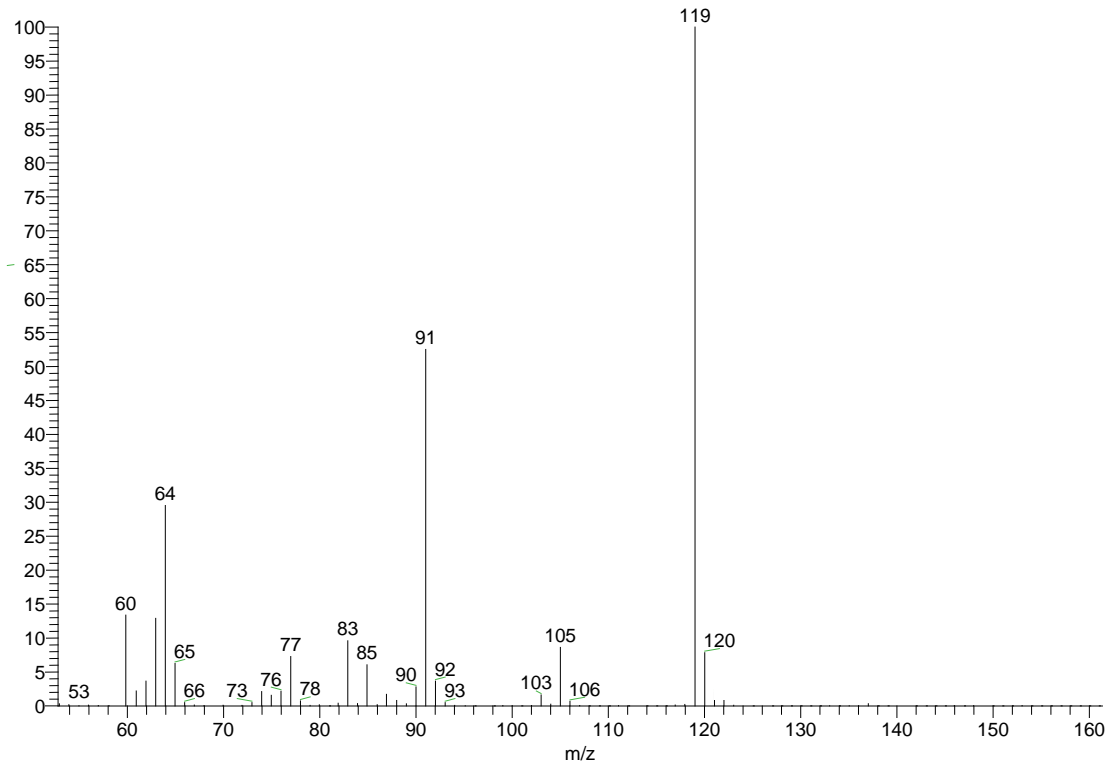
Espectro 26. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-metoxi-benzoil azida.



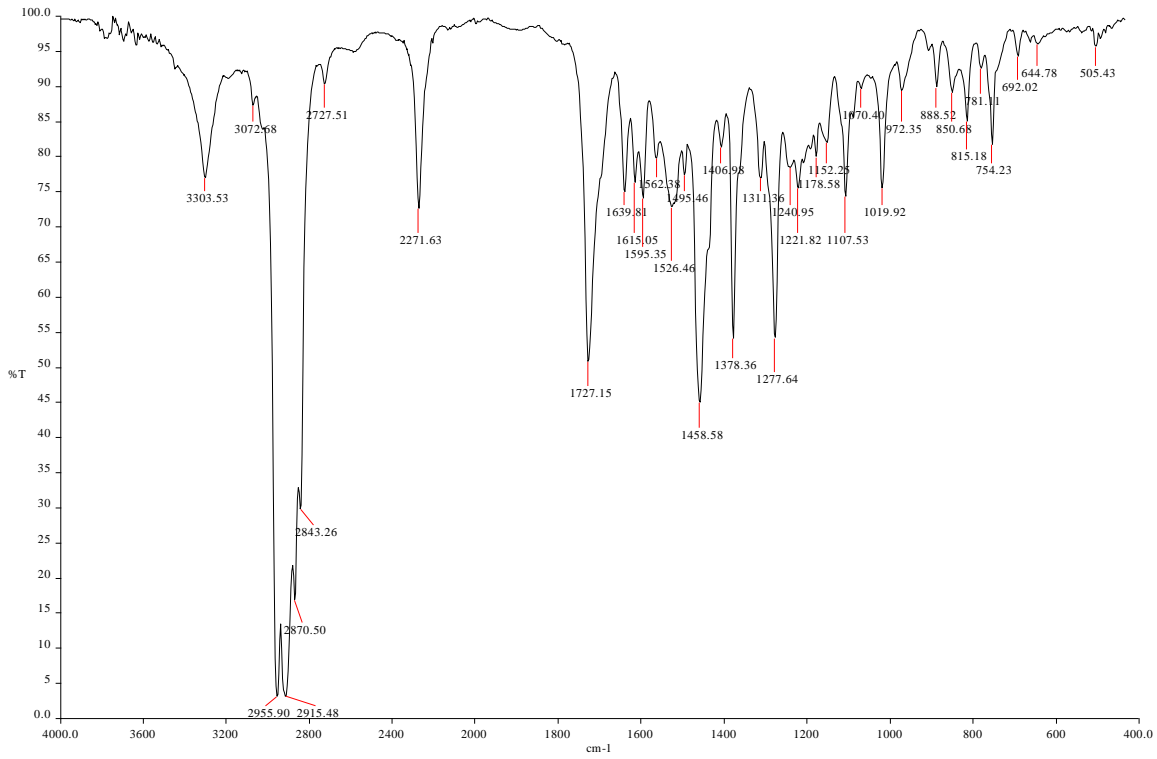
Espectro 27. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de Fenilisocianato.



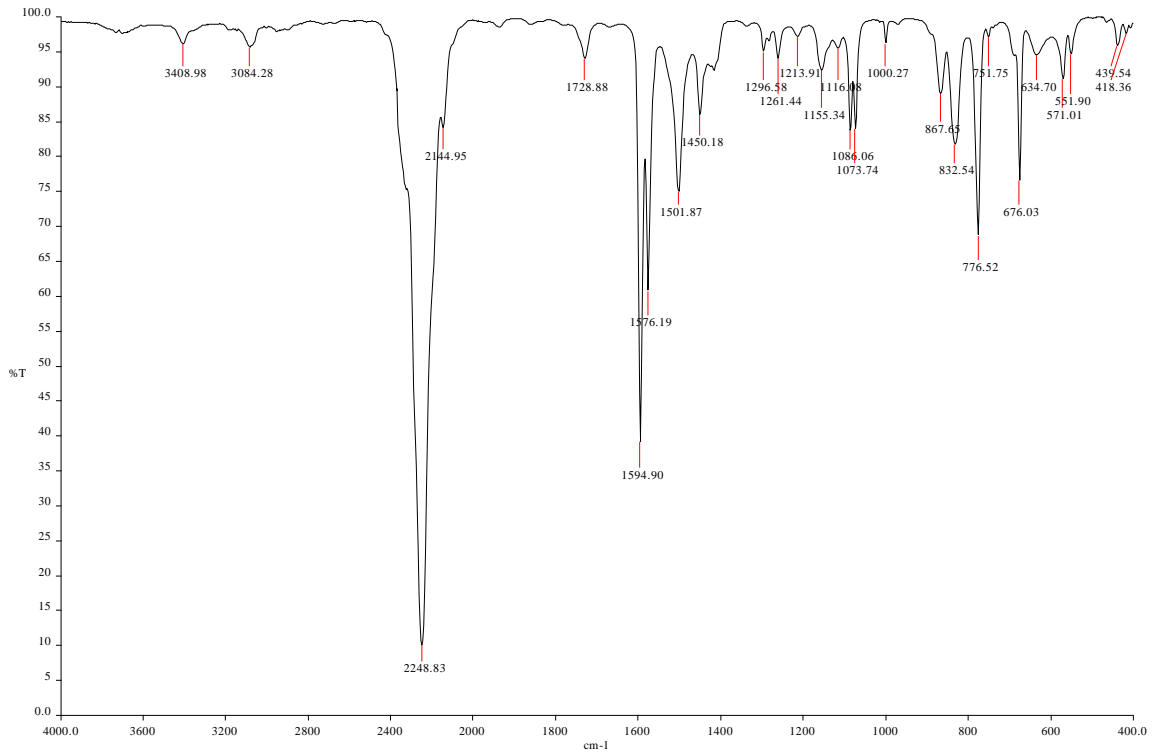
Espectro 28. Espectrometría de Masas de Fenilisocianato.



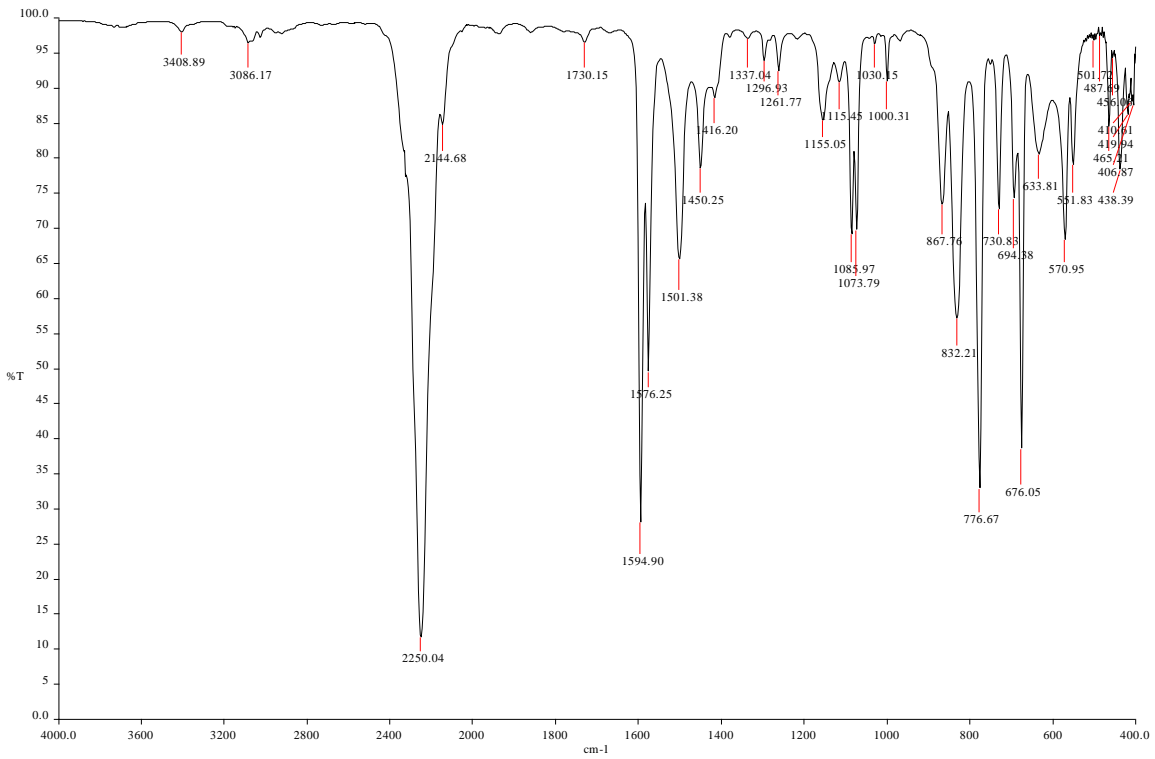
Espectro 29. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-metil fenilisocianato.



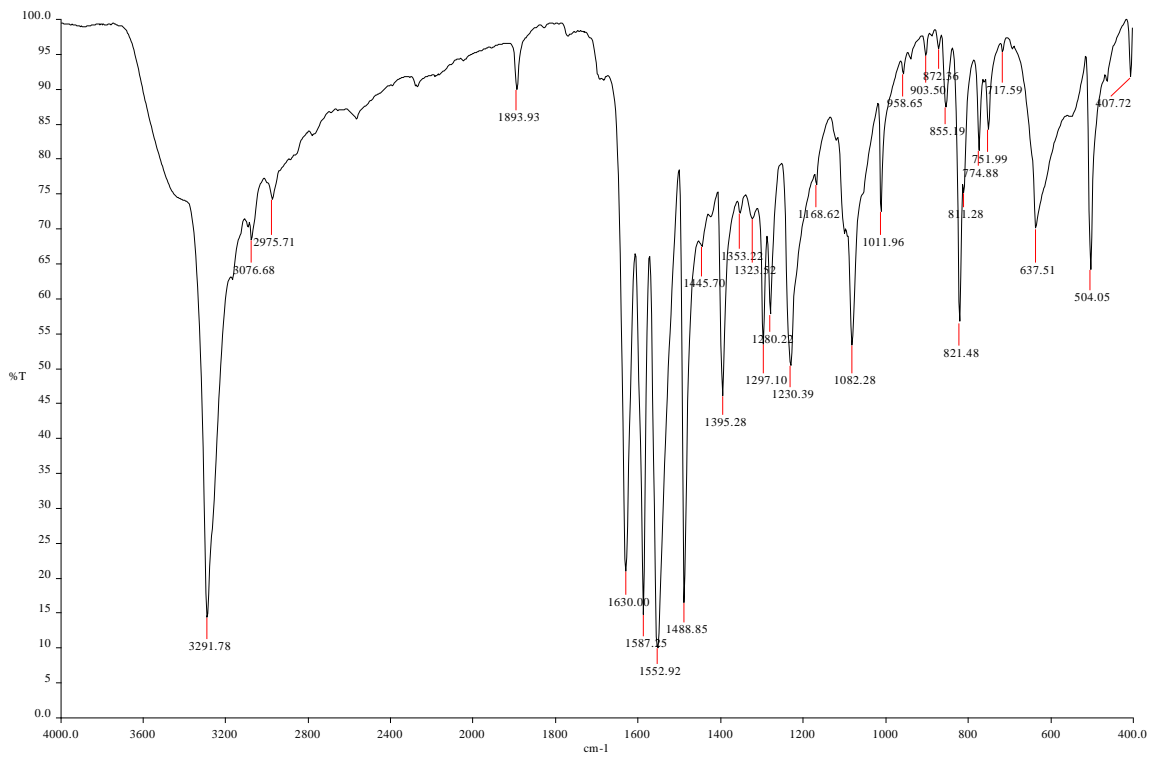
Espectro 30. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-cloro fenilisocianato.



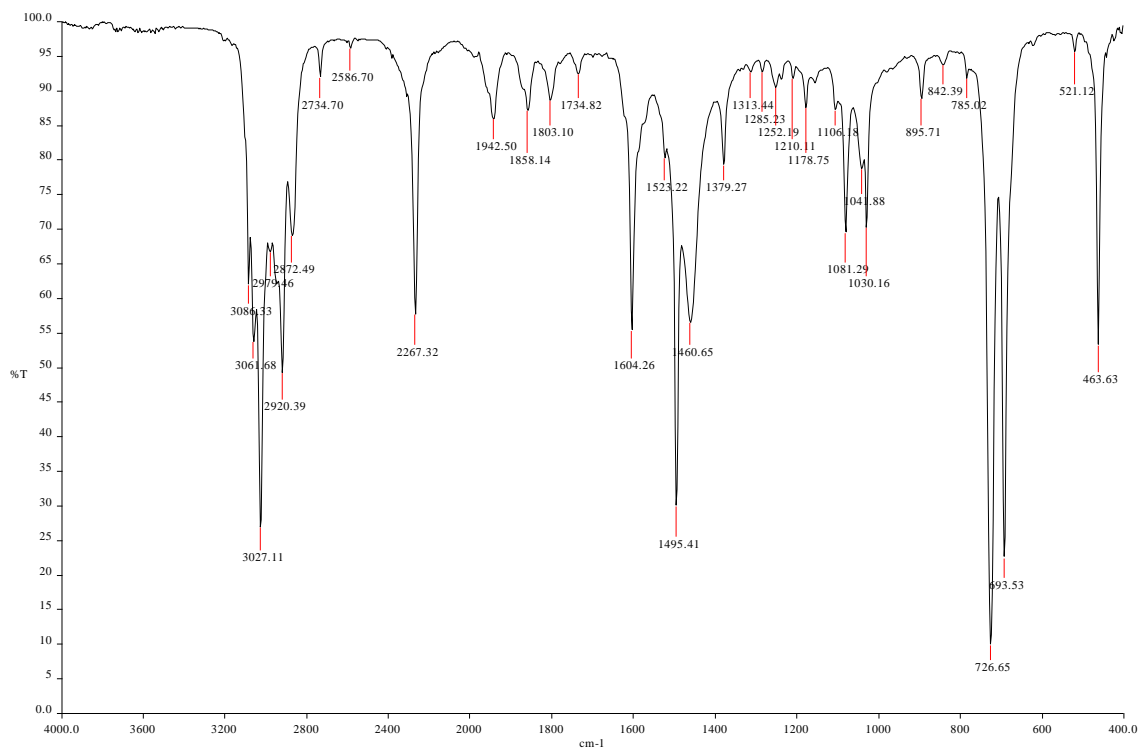
Espectro 31. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-cloro fenilisocianato.



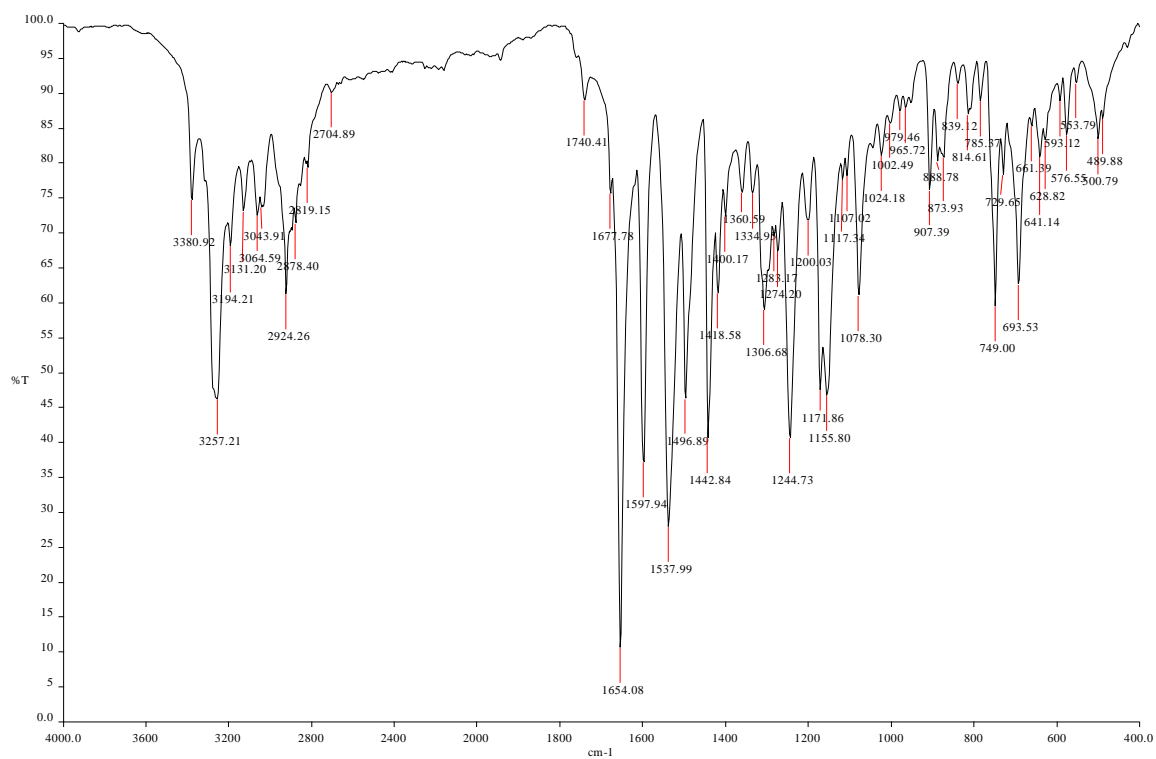
Espectro 32. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 1,3-Bis-(4-clorofenil) urea.



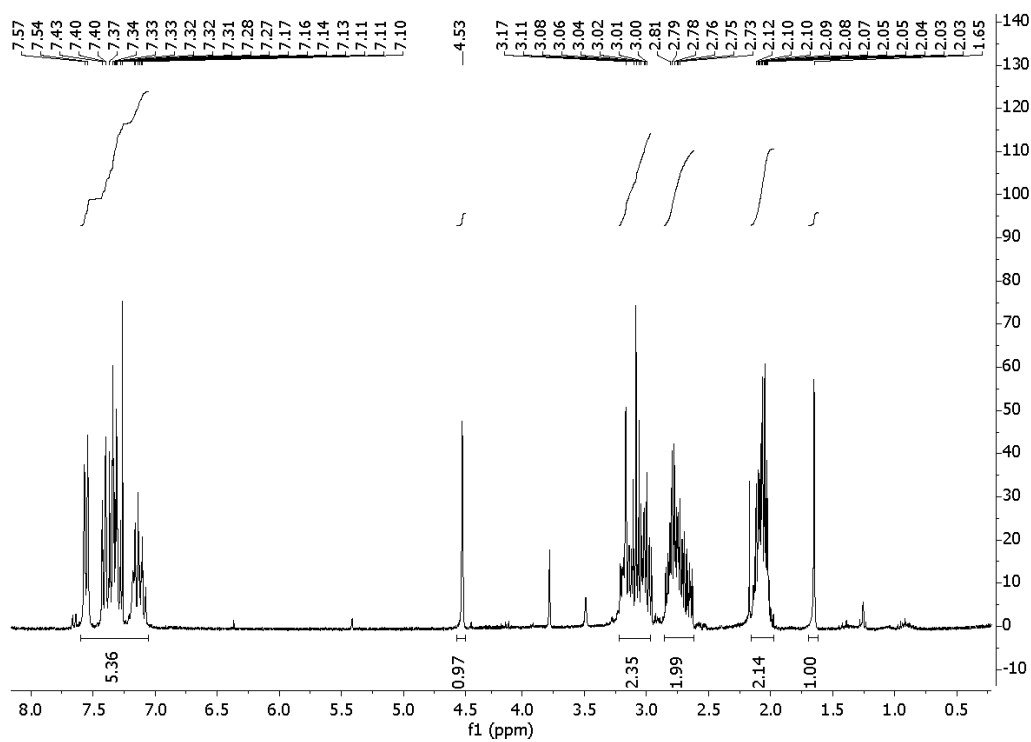
Espectro 33. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 3-metoxi fenilisocianato.



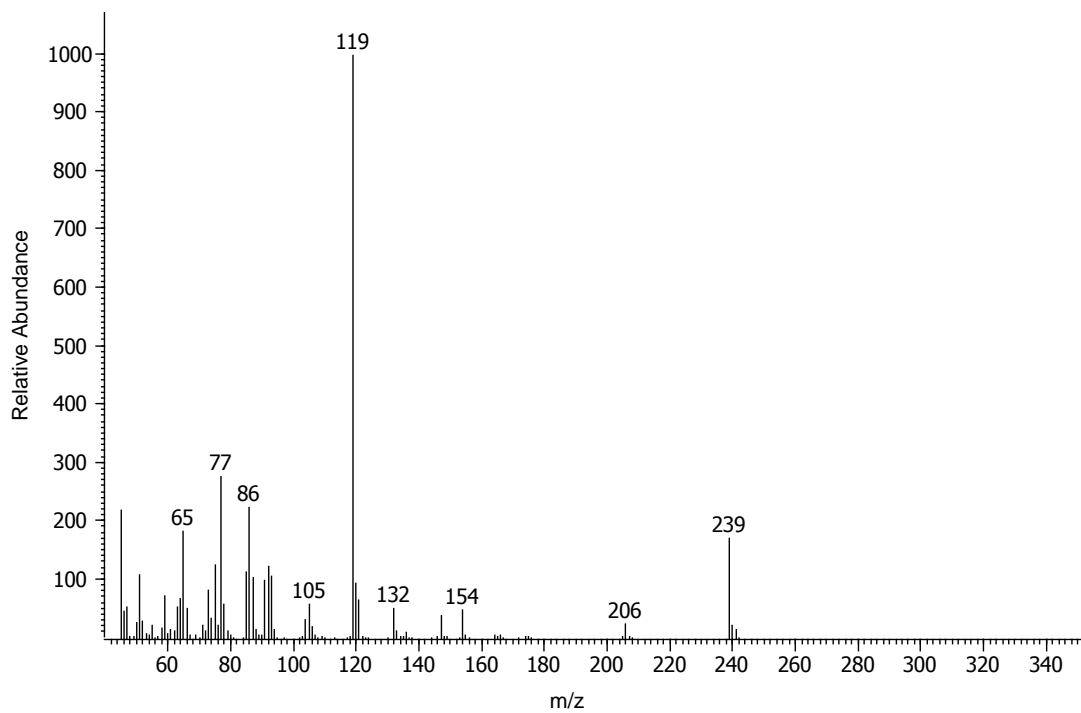
Espectro 34. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.



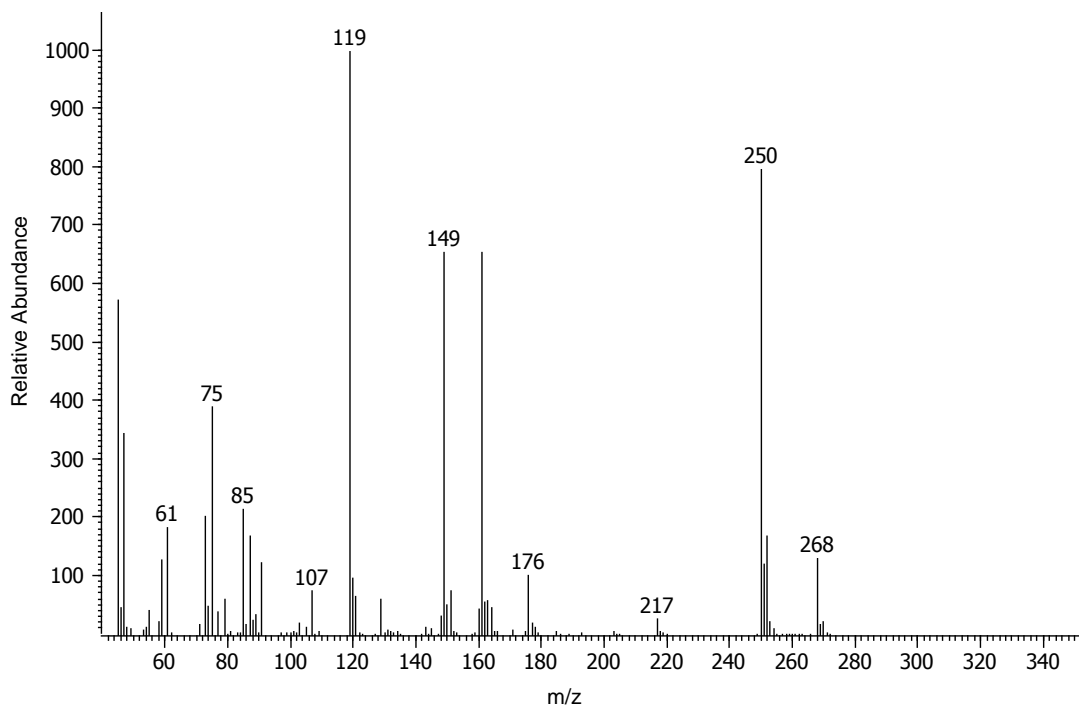
Espectro 35. RMN-H¹ de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.



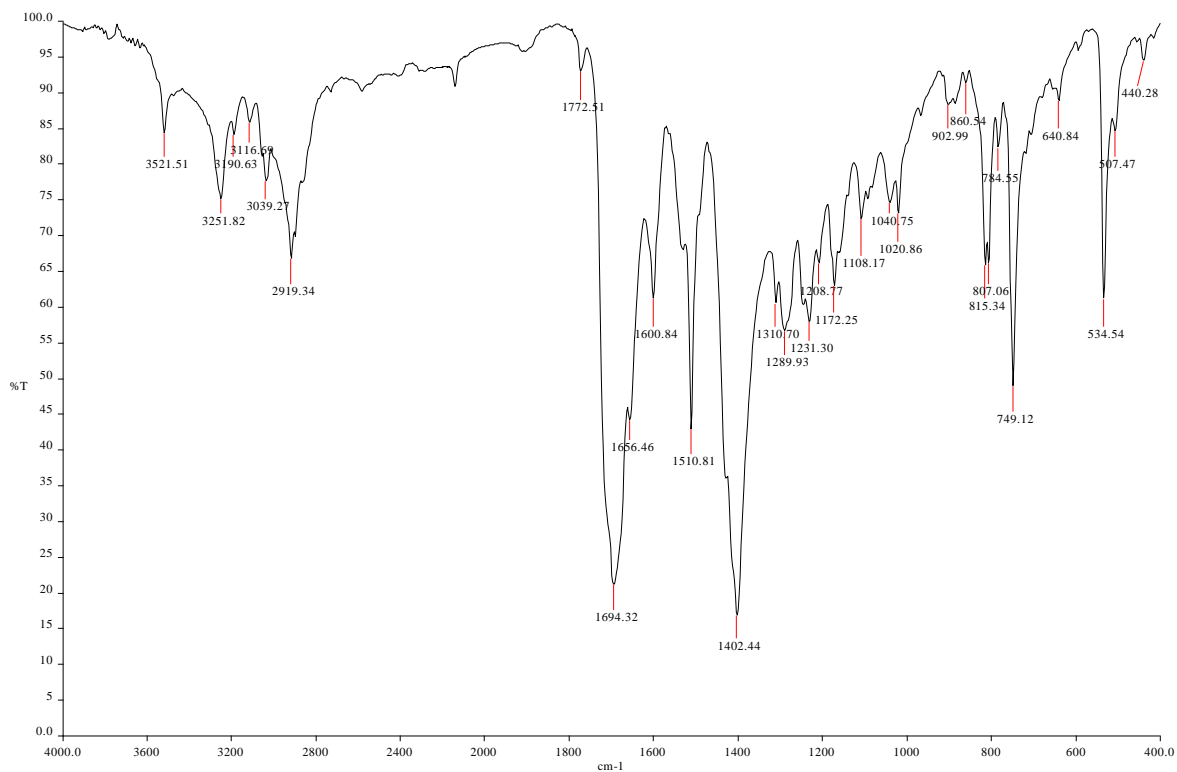
Espectro 36. Espectrometría de Masas de [1,3]-Ditiano-2-N-fenilformamida.



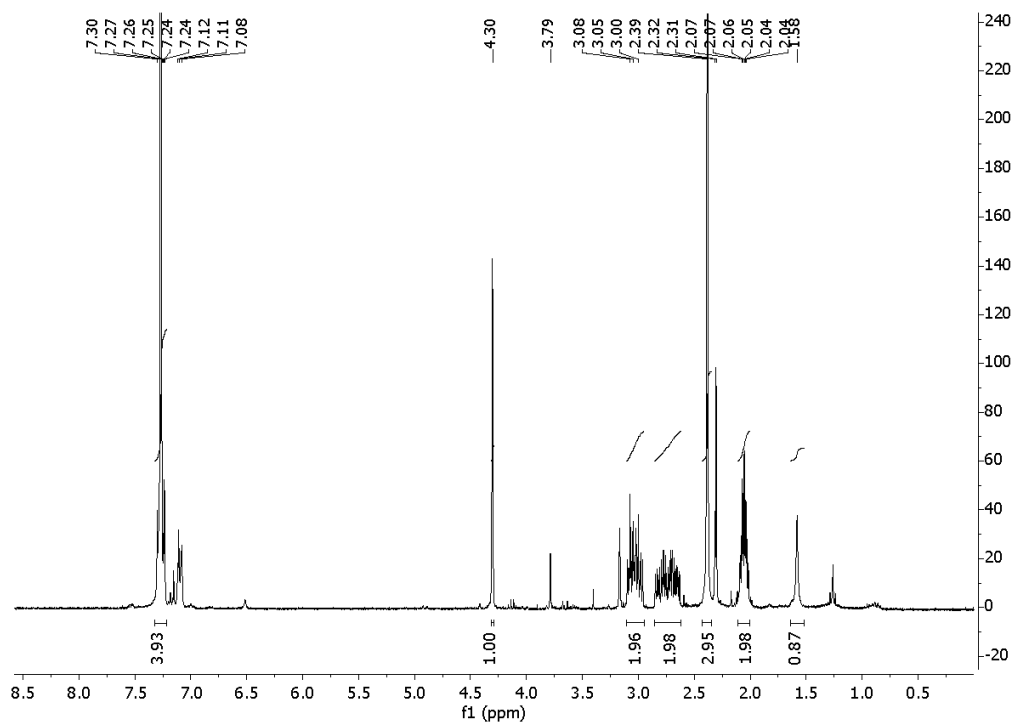
Espectro 37. Espectrometría de Masas de Bis-[1,3]-Ditiano-2-cetona.



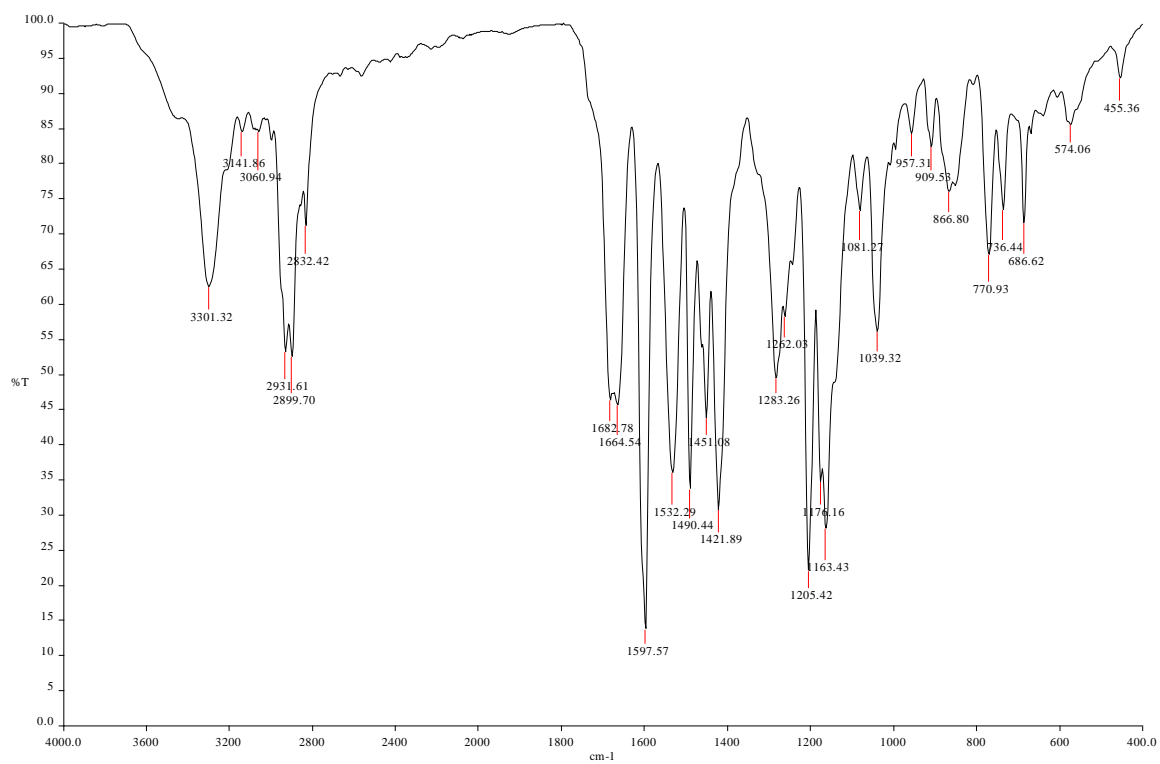
Espectro 38. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de [1,3]-Ditiano-2-N-(4-metil fenilformamida).



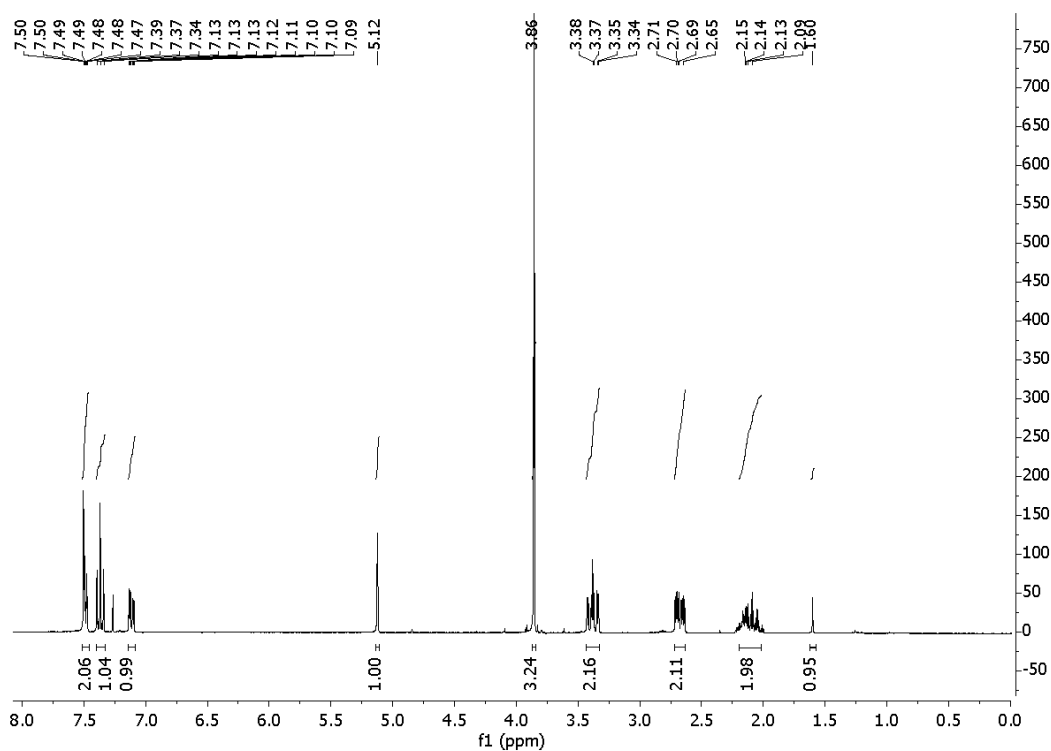
Espectro 39. RMN-H¹ de [1,3]-Ditiano-2-N-(4-metil fenilformamida).



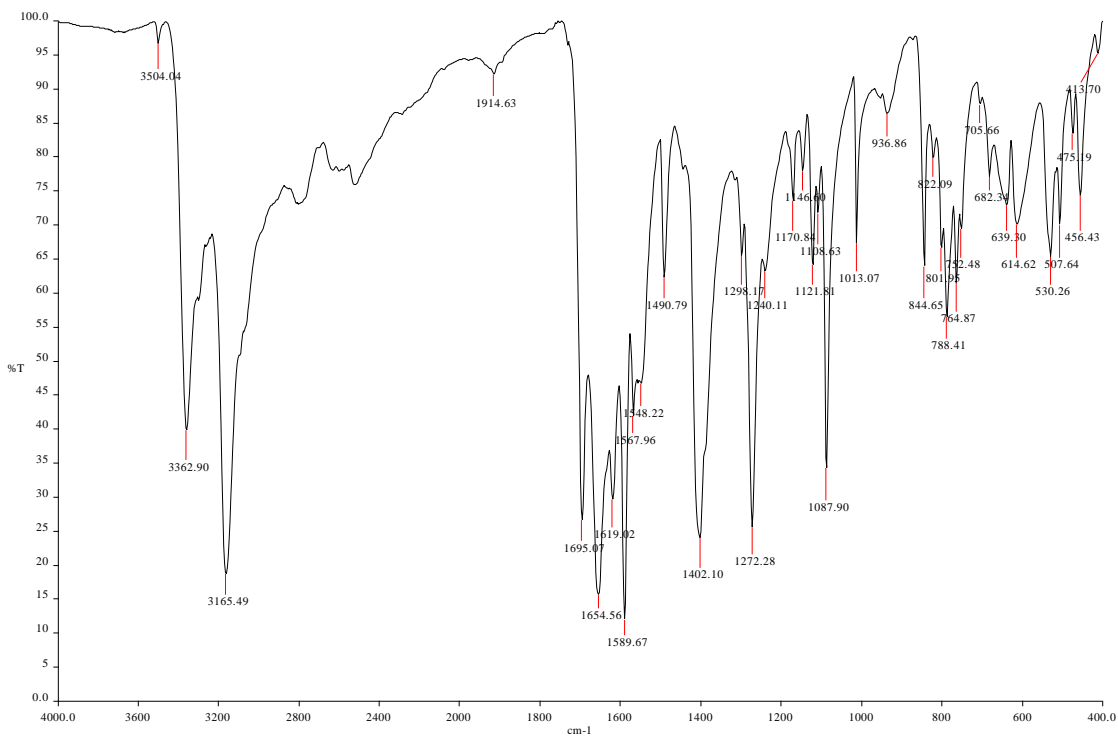
Espectro 40. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de [1,3]-Ditiano-2-N-(3-metoxi fenilformamida).



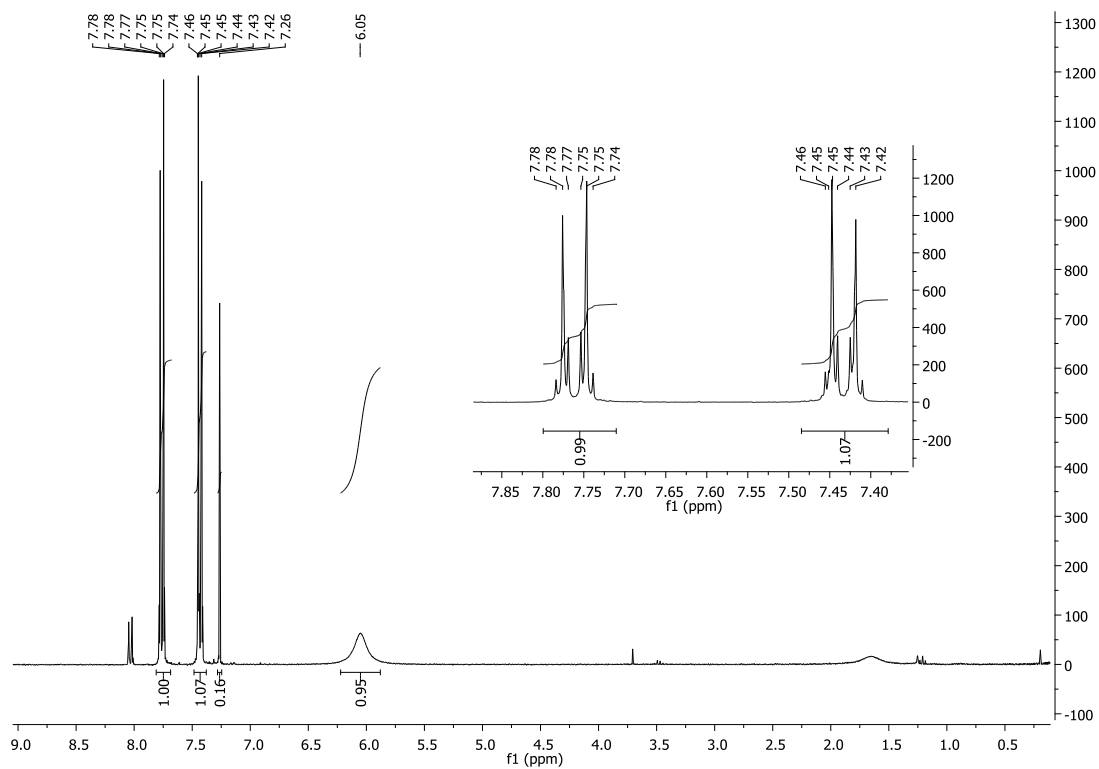
Espectro 41. RMN-H¹ de [1,3]-Ditiano-2-N-(3-metoxi fenilformamida).



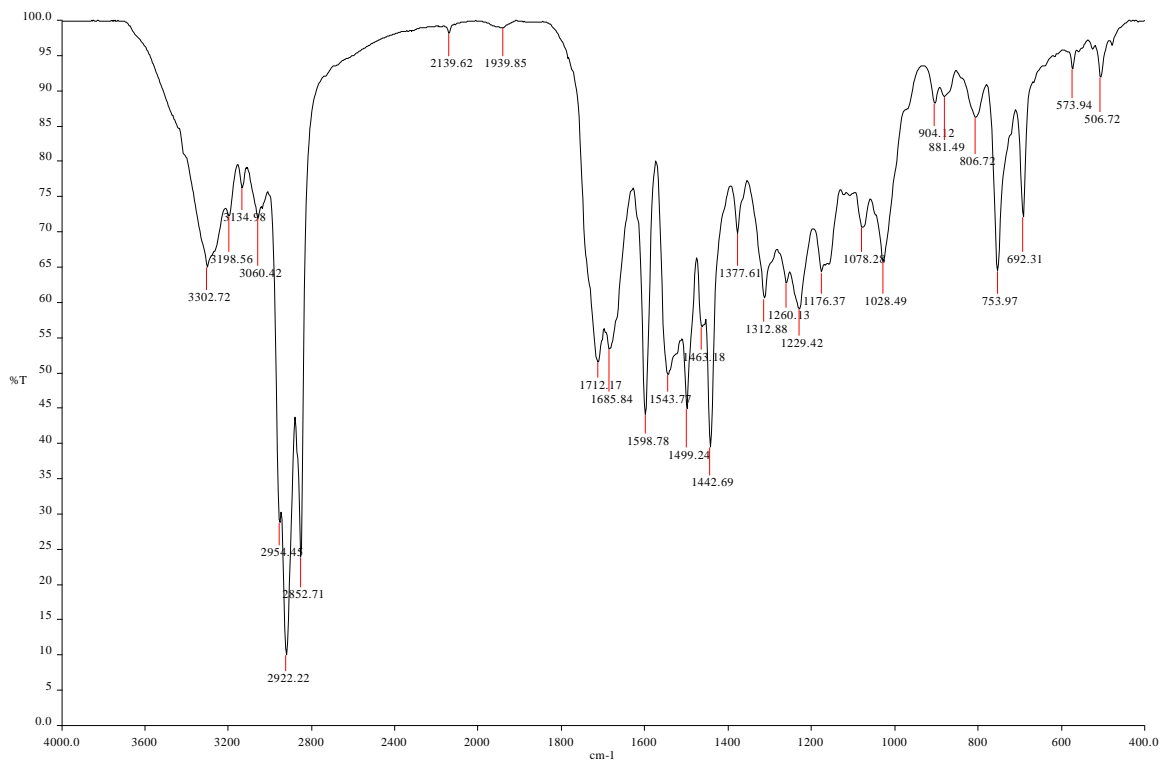
Espectro 42. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 4-cloro anilina.



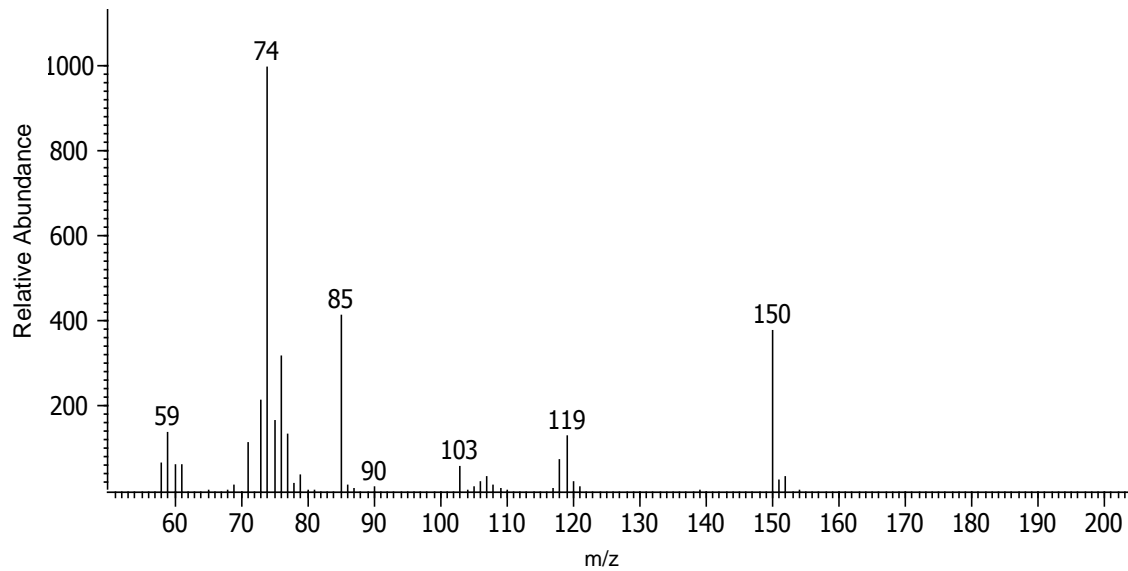
Espectro 43. RMN-H¹ de 4-cloro anilina.



Espectro 44. Infrarrojo FTIR por reflectancia ATR de 2-oxo-N-fenilacetamida.



Espectro 45. Espectrometría de Masas de 2-oxo-N-fenilacetamida.



Sumatoria del Análisis Natural de Población de Especia Neutra.

6-31+g(d,p) pop=npa scrf=(solvent=thf,smd) geom=connectivity m062x

Charge = 0 Multiplicity = 1

 NATURAL ATOMIC ORBITAL AND
 NATURAL BOND ORBITAL ANALYSIS
 *****Gaussian NBO Version 3.1*****

Summary of Natural Population Analysis:

Atom	No	Natural Charge	Natural Population			
			Core	Valence	Rydberg	Total
C	1	-0.24503	1.99918	4.23020	0.01565	6.24503
C	2	-0.28548	1.99909	4.27091	0.01548	6.28548
C	3	0.14448	1.99903	3.83656	0.01994	5.85552
C	4	-0.28022	1.99909	4.26633	0.01479	6.28022
C	5	-0.24787	1.99916	4.23291	0.01579	6.24787
C	6	-0.28097	1.99914	4.26585	0.01598	6.28097
H	7	0.26710	0.00000	0.73172	0.00118	0.73290
H	8	0.28763	0.00000	0.71028	0.00209	0.71237
H	9	0.26634	0.00000	0.73226	0.00141	0.73366
H	10	0.26804	0.00000	0.73076	0.00120	0.73196
H	11	0.26551	0.00000	0.73332	0.00117	0.73449
N	12	-0.66858	1.99933	5.65388	0.01537	7.66858
H	13	0.46470	0.00000	0.53215	0.00315	0.53530
C	14	0.71214	1.99936	3.24627	0.04222	5.28786
O	15	-0.63478	1.99977	6.60995	0.02506	8.63478
S	16	0.20790	9.99927	5.75923	0.03360	15.79210
S	17	0.23154	9.99933	5.73376	0.03537	15.76846
C	18	-0.62053	1.99940	4.60787	0.01326	6.62053
H	19	0.27824	0.00000	0.72045	0.00131	0.72176
H	20	0.28239	0.00000	0.71617	0.00144	0.71761
C	21	-0.51711	1.99939	4.50477	0.01295	6.51711
H	22	0.28329	0.00000	0.71555	0.00116	0.71671
H	23	0.26176	0.00000	0.73652	0.00173	0.73824
C	24	-0.63864	1.99939	4.62504	0.01421	6.63864
H	25	0.26905	0.00000	0.72902	0.00193	0.73095
H	26	0.28767	0.00000	0.71099	0.00134	0.71233
C	27	-0.67018	1.99926	4.65110	0.01982	6.67018
H	28	0.31161	0.00000	0.68617	0.00222	0.68839
* Total *		0.00000	45.98919	79.67999	0.33082	126.00000

Natural Population	
Core	45.98919 (99.9765% of 46)
Valence	79.67999 (99.6000% of 80)
Natural Minimal Basis	125.66918 (99.7374% of 126)
Natural Rydberg Basis	0.33082 (0.2626% of 126)

Sumatoria del Análisis Natural de Población de Especia Catiónica.

6-31+g(d,p) scrf=(solvent=thf,smd) pop=npa geom=connectivity m062x

Charge = 1 Multiplicity = 2

 NATURAL ATOMIC ORBITAL AND
 NATURAL BOND ORBITAL ANALYSIS
 *****Gaussian NBO Version 3.1*****

Summary of Natural Population Analysis:

Atom	No	Natural Charge	Natural Population			
			Core	Valence	Rydberg	Total
C	1	-0.24274	1.99918	4.22796	0.01560	6.24274
C	2	-0.27668	1.99909	4.26238	0.01520	6.27668
C	3	0.13543	1.99902	3.84540	0.02016	5.86457
C	4	-0.27165	1.99909	4.25758	0.01498	6.27165
C	5	-0.24521	1.99917	4.23032	0.01572	6.24521
C	6	-0.26520	1.99914	4.25030	0.01576	6.26520
H	7	0.27134	0.00000	0.72748	0.00117	0.72866
H	8	0.28726	0.00000	0.71072	0.00202	0.71274
H	9	0.26931	0.00000	0.72931	0.00138	0.73069
H	10	0.27256	0.00000	0.72625	0.00118	0.72744
H	11	0.27036	0.00000	0.72852	0.00113	0.72964
N	12	-0.64363	1.99933	5.63084	0.01347	7.64363
H	13	0.47169	0.00000	0.52552	0.00279	0.52831
C	14	0.70162	1.99937	3.25565	0.04336	5.29838
O	15	-0.62441	1.99978	6.59903	0.02560	8.62441
S	16	0.30475	9.99926	5.66225	0.03374	15.69525
S	17	0.89860	9.99891	5.06950	0.03299	15.10140
C	18	-0.62789	1.99940	4.61515	0.01334	6.62789
H	19	0.30029	0.00000	0.69853	0.00118	0.69971
H	20	0.30134	0.00000	0.69739	0.00127	0.69866
C	21	-0.52837	1.99937	4.51477	0.01422	6.52837
H	22	0.31967	0.00000	0.67927	0.00106	0.68033
H	23	0.28114	0.00000	0.71773	0.00113	0.71886
C	24	-0.67832	1.99932	4.66571	0.01329	6.67832
H	25	0.33854	0.00000	0.65983	0.00163	0.66146
H	26	0.33608	0.00000	0.66272	0.00119	0.66392
C	27	-0.72192	1.99920	4.70369	0.01903	6.72192
H	28	0.36604	0.00000	0.63199	0.00196	0.63396
* Total *		1.00000	45.98863	78.68581	0.32556	125.00000

Natural Population	
Core	45.98863 (99.9753% of 46)
Valence	78.68581 (99.6023% of 79)
Natural Minimal Basis	124.67444 (99.7396% of 125)
Natural Rydberg Basis	0.32556 (0.2604% of 125)

Sumatoria del Análisis Natural de Población de Especia Aniónica.

6-31+g(d,p) pop=npa scrf=(solvent=thf,smd) geom=connectivity m062x

Charge = -1 Multiplicidad = 2

 N A T U R A L A T O M I C O R B I T A L A N D
 N A T U R A L B O N D O R B I T A L A N A L Y S I S
 *****Gaussian NBO Version 3.1*****

Summary of Natural Population Analysis:

Atom	No	Natural Charge	Natural Population			Total
			Core	Valence	Rydberg	
C	1	-0.39412	1.99917	4.36276	0.03219	6.39412
C	2	-0.50702	1.99909	4.47053	0.03739	6.50702
C	3	0.14687	1.99901	3.83196	0.02216	5.85313
C	4	-0.42164	1.99909	4.39193	0.03061	6.42164
C	5	-0.48594	1.99917	4.44334	0.04343	6.48594
C	6	-0.28094	1.99914	4.26321	0.01858	6.28094
H	7	0.22855	0.00000	0.76993	0.00152	0.77145
H	8	0.25470	0.00000	0.74282	0.00249	0.74530
H	9	0.22837	0.00000	0.76989	0.00174	0.77163
H	10	0.22621	0.00000	0.77223	0.00156	0.77379
H	11	0.23406	0.00000	0.76455	0.00139	0.76594
N	12	-0.66157	1.99933	5.64662	0.01562	7.66157
H	13	0.45506	0.00000	0.54151	0.00343	0.54494
C	14	0.69083	1.99936	3.26400	0.04581	5.30917
O	15	-0.65320	1.99977	6.62484	0.02859	8.65320
S	16	0.20599	9.99928	5.75941	0.03532	15.79401
S	17	0.22663	9.99933	5.73790	0.03614	15.77337
C	18	-0.62273	1.99940	4.60965	0.01368	6.62273
H	19	0.27616	0.00000	0.72247	0.00137	0.72384
H	20	0.27870	0.00000	0.71983	0.00147	0.72130
C	21	-0.51627	1.99939	4.50401	0.01287	6.51627
H	22	0.27916	0.00000	0.71966	0.00118	0.72084
H	23	0.26121	0.00000	0.73701	0.00178	0.73879
C	24	-0.63971	1.99939	4.62591	0.01441	6.63971
H	25	0.26638	0.00000	0.73160	0.00201	0.73362
H	26	0.28394	0.00000	0.71469	0.00137	0.71606
C	27	-0.66619	1.99925	4.64637	0.02057	6.66619
H	28	0.30649	0.00000	0.69120	0.00232	0.69351
* Total *		-1.00000	45.98918	80.57983	0.43100	127.00000

Natural Population	
Core	45.98918 (99.9765% of 46)
Valence	80.57983 (99.4813% of 81)
Natural Minimal Basis	126.56900 (99.6606% of 127)
Natural Rydberg Basis	0.43100 (0.3394% of 127)

Resultados del análisis poblacional para especies neutra, catiónica y aniónica.

ESPECIE NEUTRA				ESPECIE ANIÓNICA				ESPECIE CATIÓNICA			
ÁTOMO	N _x	Z _x	q _x	ÁTOMO	N _x	Z _x	q _x	ÁTOMO	N _x	Z _x	q _x
C 1	6.24503	6	-0.24503	C 1	6.39412	6	-0.39412	C 1	6.24274	6	-0.24274
C 2	6.28548	6	-0.28548	C 2	6.50702	6	-0.50702	C 2	6.27668	6	-0.27668
C 3	5.85552	6	0.14448	C 3	5.85313	6	0.14687	C 3	5.86457	6	0.13543
C 4	6.28022	6	-0.28022	C 4	6.42164	6	-0.42164	C 4	6.27165	6	-0.27165
C 5	6.24787	6	-0.24787	C 5	6.48594	6	-0.48594	C 5	6.24521	6	-0.24521
C 6	6.28097	6	-0.28097	C 6	6.28094	6	-0.28094	C 6	6.2652	6	-0.2652
H 7	0.7329	1	0.2671	H 7	0.77145	1	0.22855	H 7	0.72866	1	0.27134
H 8	0.71237	1	0.28763	H 8	0.7453	1	0.2547	H 8	0.71274	1	0.28726
H 9	0.73366	1	0.26634	H 9	0.77163	1	0.22837	H 9	0.73069	1	0.26931
H 10	0.73196	1	0.26804	H 10	0.77379	1	0.22621	H 10	0.72744	1	0.27256
H 11	0.73449	1	0.26551	H 11	0.76594	1	0.23406	H 11	0.72964	1	0.27036
N 12	7.66858	7	-0.66858	N 12	7.66157	7	-0.66157	N 12	7.64363	7	-0.64363
H 13	0.5353	1	0.4647	H 13	0.54494	1	0.45506	H 13	0.52831	1	0.47169
C 14	5.28786	6	0.71214	C 14	5.30917	6	0.69083	C 14	5.29838	6	0.70162
O 15	8.63478	8	-0.63478	O 15	8.6532	8	-0.6532	O 15	8.62441	8	-0.62441
S 16	15.7921	16	0.2079	S 16	15.79401	16	0.20599	S 16	15.69525	16	0.30475
S 17	15.76846	16	0.23154	S 17	15.77337	16	0.22663	S 17	15.1014	16	0.8986
C 18	6.62053	6	-0.62053	C 18	6.62273	6	-0.62273	C 18	6.62789	6	-0.62789
H 19	0.72176	1	0.27824	H 19	0.72384	1	0.27616	H 19	0.69971	1	0.30029
H 20	0.71761	1	0.28239	H 20	0.7213	1	0.2787	H 20	0.69866	1	0.30134
C 21	6.51711	6	-0.51711	C 21	6.51627	6	-0.51627	C 21	6.52837	6	-0.52837
H 22	0.71671	1	0.28329	H 22	0.72084	1	0.27916	H 22	0.68033	1	0.31967
H 23	0.73824	1	0.26176	H 23	0.73879	1	0.26121	H 23	0.71886	1	0.28114
C 24	6.63864	6	-0.63864	C 24	6.63971	6	-0.63971	C 24	6.67832	6	-0.67832
H 25	0.73095	1	0.26905	H 25	0.73362	1	0.26638	H 25	0.66146	1	0.33854
H 26	0.71233	1	0.28767	H 26	0.71606	1	0.28394	H 26	0.66392	1	0.33608
C 27	6.67018	6	-0.67018	C 27	6.66619	6	-0.66619	C 27	6.72192	6	-0.72192
H 28	0.68839	1	0.31161	H 28	0.69351	1	0.30649	H 28	0.63396	1	0.36604
			0.00				-1.00				1.00