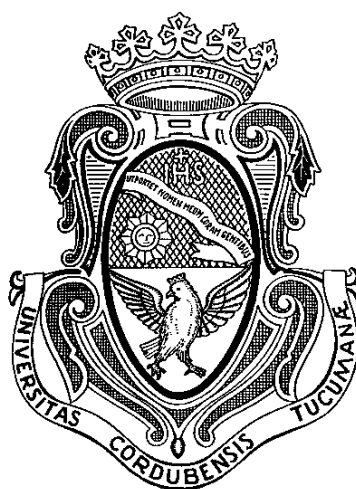




Universidad  
Nacional  
de Córdoba



# **“Estudio de la sustentabilidad y reactividad, espectroscopía y fotoquímica de (halo) acetamidas y compuestos derivados”**



**RODRIGO EZEQUIEL DOMÍNGUEZ**

TESIS DOCTORAL

DEPARTAMENTO DE FISCOQUÍMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES EN FISCOQUÍMICA DE CÓRDOBA

CÓRDOBA, ARGENTINA

2019









Este trabajo de tesis doctoral fue realizado en el Departamento de Físicoquímica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba bajo la dirección de la Dra. Ana G. Iriarte.









**“Estudio de la sustentabilidad y reactividad,  
espectroscopía y fotoquímica de (halo) acetamidas y  
compuestos derivados”**

TRABAJO DE POSGRADO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO  
ACADÉMICO SUPERIOR DE DOCTOR EN CIENCIAS QUÍMICAS

**PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Doctorado en Ciencias Químicas acreditado y categorizado “A” según Resolución N° 709/2013 ante la Comisión Nacional de Acreditación Universitaria (CONEAU). Reconocimiento oficial y título con validez nacional según la Resolución N° 648/2009 del Ministerio de Educación de la Nación.

Dra. Ana G. Iriarte

*Comisión Evaluadora:*

Prof. Dra. Cristina S. Ortiz

Prof. Dr. Juan E. Argüello

Prof. Dr. Gustavo A. Argüello

Dra. Norma L. Robles  
(Evaluadora Externa)







Al Verbo de Vida, mi Dios

A Stefy, mi compañera de viaje

A toda mi familia y amigos









## *Agradecimientos*

---

Pienso que cada momento de la vida es una nueva oportunidad para aprender y mejorar, que cada actividad que se nos presente debe ser aprovechada al máximo y sencillamente permitirnos a nosotros mismos tener el honor de ser agradecidos. Tener esta actitud nos reflejará más con los demás y con nosotros mismos; nos permitirá contemplar la importancia de cada persona, lugar y momento en nuestra vida.

Aunque como dice Cortázar, “las palabras nunca alcanzan cuando lo que hay que decir desborda el alma”, a continuación intentaré expresar brevemente mi agradecimiento a aquellas personas e instituciones que me acompañaron a lo largo de este trayecto.

A la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Nacional de Córdoba por haberme ofrecido una formación gratuita, pública y de calidad tanto en la carrera de grado como en el doctorado.

Al Departamento de Fisicoquímica y al Instituto de Investigaciones en Fisicoquímica de Córdoba (INFIQC) por haberme brindado un lugar en donde desarrollarme tanto profesional como personalmente.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por haberme otorgado el apoyo económico que me permitió realizar esta tesis doctoral.

A mi comisión asesora, los profesores Dra. Cristina Ortiz, Dr. Juan Argüello y Dr. Gustavo Argüello por sus aportes, consejos y dirección durante la escritura y corrección.

A mi directora de tesis, Dra. Ana G. Iriarte, por recibirme con tanto entusiasmo a iniciar este trabajo bajo su dirección y por haberme permitido desarrollar esta tesis.

Al Dr. Walter Peláez, por haber tomado la decisión de enseñarme, de compartir sus conocimientos, de instruir con excelencia y disposición. Gracias por tu motivación, por estar siempre presente y atento a lo que necesitaba, por las largas tardes en el lab, por la pasión y el amor a la ciencia... Gracias por ayudarme con la identificación de productos por EM y con los mecanismos propuestos en este trabajo.

Al Dr. Maxi Burgos, por apostar y creer en mí, por introducirme en el mundo de la Fotoquímica y Química Láser, por el acompañamiento en el manejo y uso de equipos...

Al Dr. Facu García por la ayuda con las mediciones optoacústicas (LIOAS), al Dr. Mati Berasategui con las fotólisis en estado sólido, al Dr. Angel Anzani con los cálculos computacionales y el manejo del PTI, a la Dra. Valeria Pffafen por presentarme el campo de la Quimiometría y por su colaboración en los diseños experimentales y al Dr. Lucas Agazzi por compartir sus conocimientos y reactivos para diferentes ensayos de titulación. Les agradezco a cada uno de manera muy especial y afectuosa por enseñarme y acompañarme.

A la Dra. Carolina Merlo, al Dr. Boris Camiletti y al Dr. Enrique Lucini por abrir las puertas del laboratorio de Microbiología Agrícola y Química Biológica de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Nacional de Córdoba donde realicé los ensayos de bioactividad.

A mi compañero y amigo personal Dr. Martín S. Faillace por compartir tanto tiempo juntos, siempre con buena energía y optimismo. Gracias por compartir tu pasión por avanzar, aprender, descubrir y entender algunos misterios químicos, y otros no tanto... Gracias compa por estar, las páginas no me alcanzarían para agradecerte...

A los compas y amigos del dpto, Nico Arisnabarreta, Tincho Taccone y Franco Zannotto, Ángeles Garavagno, Fede Hernández...

Al equipo de las Tutorías FCQ, en especial a Vane Alvarez, Ana Basso, Nico Passarelli, Mara Parello, Ro Enrico, Euge Marull y Javier Sánchez Rosas que me permitieron acompañar diferentes procesos de aprendizaje, soñar en que siempre se puede mejorar y entender al estudiante como un ser complejo.

A mis amigos incondicionales del *Monse*, Negro Yanka, Lucho Coppié, Gringo Crespi, Guille Carena, Maru Sala, presentes desde hace más de 20 años. ¡Gracias por ser como son!

A mis amigos de la Igle, en especial a Roxi Molina, Romi Molina, Negro David, Negro Chiri, Chin Silveira, Adri Marioni, Juan Gonzalvez, Maxi Tabor, Polchito y Javi Maldonado.

A mamá Vivi por ser la principal promotora de mis sueños, por su amor, apoyo, energía...

A mi viejo, Héctor, por ser mi ejemplo a seguir, por el ánimo y entusiasmo en el estudio...

A mi abu Teté, por todo el apoyo incondicional, su afecto y sus consejos. Gracias por tanto...

A mis suegros, Mir y Rudy por el cariño, animarme y mostrarme la vida desde otro lugar...

A mis hermanas Soni y Fer, a mis tíos, en especial a Tito, Noemí y Peti, primos, sobrinos y cuñados. ¡Gracias por estar! Por llenarme de alegría y por tantos lindos momentos compartidos.

Al amor de mi vida, mi compañera de viaje, mi otra mitad... Gracias a Stefy por tanto amor, cariño y apoyo... Gracias por la paciencia, compañía, ánimo, cuidado, por entenderme, bancarme. ¡Simplemente, TE AMO!

A mi Dios, principio y fin, el que era, es y ha de venir, mi principal apoyo y motivador para continuar cada día, que me acompañó en todo momento y me dio la fuerza para levantarme una y otra vez...

Finalmente, gracias a todas las personas que dieron su tiempo, pusieron el corazón, compartieron sonrisas y creyeron en la realización de esta tesis.

Rodri





<b>CONTENIDO</b> .....	<b>I-VI</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>VII-XI</b>
<b>OBJETIVOS GENERALES</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO 1: ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE LOS PROCESOS FOTOQUÍMICOS DE (HALO) ACETAMIDAS</b>	
<hr/>	
<b>1.1. RESUMEN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>14</b>
1.2.1. RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA (REM) .....	14
1.2.2. PRINCIPIOS DE LA FOTOQUÍMICA .....	15
1.2.3. PROCESOS FOTOQUÍMICOS .....	20
1.2.3.1. Clasificación .....	20
1.2.3.2. Desactivación ( <i>Quenching</i> ) de Estados Excitados .....	22
1.2.3.3. Procesos de Fotosensibilización.....	23
1.2.3.4. Procesos en Presencia de O <sub>2</sub> .....	23
1.2.4. DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO .....	24
1.2.4.1. Actinometría .....	24
1.2.4.2. Actinómetro de Parker.....	25
1.2.5. QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	26
1.2.6. (HALO) ACETAMIDAS: ANTECEDENTES. ....	27
<b>1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>32</b>
<b>1.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>33</b>
1.4.1. REACTIVOS .....	33
1.4.2. IRRADIACIÓN DE SOLUCIONES EN ESTADO ESTACIONARIO .....	33
1.4.3. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS.....	34
1.4.4. ESPECTROMETRÍA DE MASAS .....	34
1.4.5. FLUORESCENCIA .....	34
1.4.6. ESPECTROSCOPIA OPTOACÚSTICA INDUCIDA POR LASER (LIOAS).....	35
1.4.7. FOTÓLISIS LASER DE ESTADO SÓLIDO.....	36
1.4.8. ACTINOMETRÍA .....	37
1.4.9. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE VELOCIDAD OBSERVADA.....	38
1.4.10. MÉTODOS COMPUTACIONALES .....	38
<b>1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
1.5.1. CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE .....	39
1.5.2. CINÉTICA Y FOTOQUÍMICA .....	41
1.5.2.1. Fotólisis Directa de Halocetamidas ( <i>XAC</i> ) en Solución.....	41
1.5.3. ANÁLISIS DE PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE HALOACETAMIDAS .....	44
1.5.3.1. Fotólisis en Agua .....	44

1.5.3.2. Fotólisis en Acetonitrilo.....	44
1.5.3.3. Fotólisis en Metanol .....	47
1.5.4. FOTÓLISIS SENSIBILIZADA DE TCA.....	49
1.5.5. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO.....	50
1.5.5.1. TCA: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo .....	51
1.5.5.2. CDFa: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo.....	53
1.5.5.3. TFA: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo .....	55
1.5.6. CÁLCULOS COMPUTACIONALES .....	57
1.5.6.1. Estructura y Densidad de Estados .....	57
1.5.6.2. Análisis de Orbitales Moleculares .....	61
<b>1.6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>67</b>
<b>1.7. REFERENCIAS.....</b>	<b>68</b>

## **CAPÍTULO 2: DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE HALOACETAMIDAS. ENSAYO DE MTT.**

---

<b>2.1. RESUMEN .....</b>	<b>77</b>
<b>2.2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>78</b>
2.2.1. ANTECEDENTES DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE XAC.....	78
2.2.2. ASPERGILLUS SPP. ....	79
2.2.2.1. <i>Aspergillus flavus</i> ( <i>A. flavus</i> ) .....	80
2.2.2.2. <i>Importancia de Aspergillus flavus en Zea maíz</i> .....	81
2.2.3. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD .....	82
2.2.4. FUNDAMENTO DEL ENSAYO MTT .....	83
<b>2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>84</b>
<b>2.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....</b>	<b>85</b>
2.4.1. AISLADO FÚNGICO .....	85
2.4.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL DEL ENSAYO MTT .....	85
2.4.2.1. <i>Preparación del Medio de Cultivo: Caldo Papa</i> .....	85
2.4.2.2. <i>Preparación de la Siembra</i> .....	85
2.4.2.3. <i>Agregado de MTT a Cultivos</i> .....	86
2.4.2.4. <i>Medición por Espectrofotometría</i> .....	87
<b>2.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>88</b>
<b>2.6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>91</b>
<b>2.7. REFERENCIAS.....</b>	<b>92</b>

## **CAPÍTULO 3: SÍNTESIS SUSTENTABLE DE TIOACETAMIDA. ESTUDIO QUIMIOMÉTRICO.**

---

<b>3.1. RESUMEN .....</b>	<b>99</b>
<b>3.2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>100</b>

3.2.1. TIOACETAMIDA.....	101
3.2.2. QUÍMICA SUSTENTABLE.....	102
3.2.2.1. <i>Definición y Principios</i> .....	102
3.2.2.2. <i>Parámetros Sustentables</i> .....	103
3.2.2.3. <i>Síntesis Asistida por Microondas (SAMO)</i> .....	108
3.2.3. QUIMIOMETRÍA.....	111
3.2.3.1. <i>Definición</i> .....	111
3.2.3.2. <i>Fundamentos</i> .....	111
<b>3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>115</b>
<b>3.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....</b>	<b>116</b>
3.4.1 MATERIALES.....	116
3.4.2. EQUIPAMIENTO: MO.....	116
3.4.3. PREPARACIÓN.....	117
3.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.....	118
3.4.5. EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE REACCIÓN.....	119
3.4.5. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	121
3.4.6. OPTIMIZACIÓN DE RESPUESTA MÚLTIPLE.....	122
<b>3.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
3.5.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES.....	123
3.5.2. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS SUSTENTABLES.....	123
3.5.2.1. <i>Evaluación de Benignidad: “Green Star”</i> .....	123
3.5.2.2. <i>Comparación de la EcoEscala</i> .....	124
3.5.2.3. <i>Parámetros de Incorporación de Masa</i> .....	125
2.5.3. RESULTADO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	127
2.5.3.1. <i>Construcción del Modelo</i> .....	128
2.5.3.2. <i>Análisis de Varianza (ANOVA)</i> .....	130
3.5.4. PARÁMETROS MÁS FAVORABLES.....	133
3.4.5. OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO.....	137
3.5.6. VALIDACIÓN DEL MODELO.....	137
3.5.7. FOTÓLISIS DIRECTA DE TA EN SOLUCIÓN.....	139
3.5.8. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO.....	140
3.5.9. ESTUDIO DE LA REVERSIÓN OXIDATIVA (S/O).....	141
<b>3.6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>143</b>
<b>3.7. REFERENCIAS.....</b>	<b>144</b>
<b>CAPÍTULO 4: TIONACIÓN DE HALOACETAMIDAS. REACTIVIDAD, ESPECTROSCOPIA Y OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS.</b>	
<hr/> <hr/>	
<b>4.1. RESUMEN.....</b>	<b>153</b>
<b>4.2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>154</b>

4.2.1. LA QUÍMICA DE TIOCARBONILOS: TIOAMIDAS .....	154
4.2.2. TIOACETONAS .....	156
4.2.3. SONOQUÍMICA .....	157
<b>4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>158</b>
<b>4.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....</b>	<b>159</b>
4.4.1. MATERIALES .....	159
4.4.2. EQUIPAMIENTO .....	159
4.4.3. PREPARACIÓN .....	159
4.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO .....	160
3.4.5. DISEÑO CENTRAL COMPUESTO DE BOX-WILSON .....	160
<b>4.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>162</b>
4.5.1. TRICLOROTIOACETAMIDA (TCSA) .....	162
4.5.1.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de TCSA</i> .....	162
4.5.1.2. <i>Análisis Multivariable</i> .....	176
4.5.2. CLORODIFLUOROTIOACETAMIDA (CDFSA) .....	183
4.5.2.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de CDFSA</i> .....	183
4.5.2.2. <i>Análisis Multivariable</i> .....	184
4.5.2.3. <i>Cálculo Químico-Cuántico</i> .....	188
4.5.3. TRIFLUOROTIOACETAMIDA (TFSA) .....	192
4.5.3.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de TFSA</i> .....	192
4.5.4. HEXACLOROACETONA (HCA) .....	193
4.5.4.1. <i>Preparación de Hexaclorotioacetona: Tradicional y en MO</i> .....	193
<b>4.6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>195</b>
<b>4.7. REFERENCIAS .....</b>	<b>196</b>

## **CAPÍTULO 5: ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE (HALO)ACETAMIDAS FRENTE A CLOROTALONIL, ETILENGLICOL Y PENTACLORURO DE FÓSFORO.**

<b>5.1. RESUMEN .....</b>	<b>207</b>
<b>5.2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>208</b>
5.2.1. REACTIVIDAD QUÍMICA Y MECANISMOS DE REACCIÓN .....	208
5.2.2. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA .....	210
5.2.3. TEORÍA DE OM DE FRONTERA .....	212
5.2.4. CLOROTALONIL (CT) .....	214
5.2.5. DIOXOLANOS .....	217
5.2.6. N-CARBACILAMIDOFOSFATOS .....	219
<b>5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....</b>	<b>221</b>
<b>5.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....</b>	<b>223</b>
5.4.1. REACTIVOS UTILIZADOS .....	223



5.4.2. TÉCNICAS Y EQUIPOS .....	224
5.4.3. MÉTODOS COMPUTACIONALES .....	225
<b>5.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>225</b>
5.5.1. ANÁLISIS DE REACTIVIDAD DEL CT .....	225
5.5.2. REACTIVIDAD DE CT CON GLYP Y TGAP .....	228
5.5.3. REACTIVIDAD DE CT CON AMIDAS .....	229
5.5.3.1. <i>Reacción con Acetamida</i> .....	230
5.5.3.2. <i>Reacción con Haloacetamidas (XAC)</i> .....	233
5.5.3.3. <i>Reacción con Benzamida (39)</i> .....	235
5.5.3.4. <i>Mecanismo para la Formación de 5,7,8-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo</i> .....	236
5.5.4. PREPARACIÓN DE DIOXOLANOS Y REACTIVIDAD CON CT .....	245
5.5.4.1. <i>Síntesis de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina</i> .....	245
5.5.4.3. <i>Síntesis de XAC-EG</i> .....	246
5.5.4.4. <i>Estudio de la reactividad entre (33) y (57)</i> .....	247
5.5.5. FOSFORILACIÓN DE ACETAMIDAS Y DEGRADACIÓN DE FOSFAZANOS .....	249
5.5.5.1. <i>Síntesis de 2,2,2-tricloroacetil diclorofosforamida (HTCA)</i> .....	249
5.5.5.2. <i>Degradación Térmica: Análisis Termogravimétrico</i> .....	249
4.5.5.3. <i>Fotoquímica</i> .....	250
<b>5.6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>252</b>
<b>5.7. REFERENCIAS .....</b>	<b>253</b>

## ANEXOS

<b>ANEXO A. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>261</b>
A.1. ESPECTRO DE EMISIÓN DE LA LÁMPARA DEL FOTOREACTOR .....	261
A.2. ESPECTRO DE FLUORESCENCIA DE TCA .....	261
A.3 ACTINOMETRÍA QUÍMICA .....	262
A.4. PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE TCA .....	263
A.4.1. <i>En H<sub>2</sub>O</i> .....	263
A.4.2. <i>En CH<sub>3</sub>CN</i> .....	263
A.4.3. <i>En CH<sub>3</sub>OH</i> .....	265
A.5. FOTOPRODUCTOS DE CDFA EN H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH Y CH <sub>3</sub> CN .....	266
A.6. PROGRESIÓN FT-IR DE LA FOTÓLISIS EN FASE SÓLIDA .....	267
A.6.1. <i>De la Fotólisis de TCA</i> .....	267
A.6.2. <i>De la Fotólisis de CDFA</i> .....	268
A.6.3. <i>De la Fotólisis de TFA</i> .....	269
A.6.4. <i>De la Fotólisis de AC</i> .....	270
<b>ANEXO B. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>273</b>
B.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE TIOACETAMIDA .....	273

B.2. CONDICIONES Y GRÁFICOS DE REACCIÓN .....	274
B.3. TABLAS DE ANOVA .....	276
B.4. VALIDACIÓN DEL BBD PARA DIFERENTES CONDICIONES .....	277
B.5. GRÁFICOS DE CONTORNO PARA TIEMPO Y TEMPERATURA .....	278
<b>ANEXO C. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 4.....</b>	<b>281</b>
C.1. CONSTRUCCIÓN DE LA CAJA SECA DE REACCIÓN.....	281
C.2. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE XSAC.....	281
<i>C.2.1. Triclorotioacetamida (TCSA)</i> .....	281
<i>C.2.2. Clorodifluorotioacetamida (CDFSA)</i> .....	286
<i>C.2.3. Trifluorotioacetamida (TFSA)</i> .....	287
C.3. HEXACLORO(TIO)ACETONA .....	288
<i>C.3.1. Caracterización de HCA</i> .....	288
<i>C.3.2. Caracterización de Hexaclorotioacetona (HCS)</i> .....	290
<b>ANEXO D: INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 5.....</b>	<b>293</b>
D.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA .....	293
<i>D.1.1. Clorotalonil (CT)</i> .....	293
<i>D.1.2. Etilmercaptoacetato (TGAP)</i> .....	295
<i>D.1.3. Etil-2-aminoacetato (GlyP)</i> .....	297
<i>D.1.4. Benzamida (Bz)</i> .....	297
D.2. PRODUCTOS DE REACCIÓN .....	299
<i>D.2.1. CT-GlyP</i> .....	299
<i>D.2.2. Reacción CT – TGAP</i> .....	300
<i>D.2.3. Productos de Adición entre AC (XAC) y CT</i> .....	301
<i>D.2.4. Caracterización de 9H-fluoreno[2,3-b]furan-2-amina</i> .....	304
<i>D.2.5. Caracterización de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina (AC-EG)</i> .....	306
<i>D.2.6. Reactividad entre AC-EG</i> .....	307
<i>D.2.7. Reactividad entre AC-EG-CT</i> .....	307
<i>D.2.8. Caracterización de HTCA</i> .....	307
<b>ANEXO E.....</b>	<b>311</b>
E.1. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....	311
<i>E.1.1. Artículos Publicados</i> .....	311
<i>E.1.2. Eventos Científicos-Tecnológicos</i> .....	312
E.2. PROGRAMA DE TUTORÍAS FCQ .....	313

## Abreviaturas

---

<b>°C</b>	Grado Celsius	
<b>Å</b>	Ångström	
<b>A</b>	Especie (átomo o molécula) o reactivo	
<b>A*</b>	Especie excitada	
<b>Abs</b>	Absorbancia	
<b>AC</b>	Acetamida	
<b>AE</b>	Economía del Átomo	<i>Atom Economy</i>
<b>AM</b>	Azul de metileno	
<b>An</b>	Anilina	
<b>AOP</b>	Procesos de Oxidación Avanzada	<i>Advanced Oxidation Processes</i>
<b>AP</b>	Actinómetro de Parker	<i>Parker's actinometer</i>
<b>atm</b>	Atmósfera	
<b>B</b>	Especie (átomo o molécula), Reactivo o reactante	
<b>B3LYP</b>	Becke 3 parámetros Lee-Yang-Parr	
<b>BBD</b>	Diseño Box-Behnken	<i>Box-Behnken Design</i>
<b>Bz</b>	Benzamida	
<b>c</b>	Velocidad de la luz en el vacío	
<b>C</b>	Concentración	
<b>C<sub>0</sub></b>	Punto central del diseño experimental	
<b>CAPh's</b>	N-Carbacilamidofosfatos	<i>Carbacylamidophosphates</i>
<b>CCD</b>	Diseño Central Compuesto (Box-Wilson)	<i>Box-Wilson Central Composite Design</i>
<b>CCF</b>	Cromatografía en Capa Fina	
<b>CDFA</b>	Clorodifluoracetamida	
<b>CDFSA</b>	Clorodifluortioacetamida	
<b>CE</b>	Eficiencia de Carbono	<i>Carbon Efficiency</i>
<b>CFM</b>	Concentración Fungicida Mínima	
<b>CG-EM</b>	Cromatografía gaseosa acoplada a Espectrometría de masas	
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo	
<b>CH<sub>3</sub>OH</b>	Metanol	
<b>C<sup>i</sup></b>	Coficiente de un orbital atómico	
<b>CLOA</b>	Combinación Lineal de Orbitales Atómicos	
<b>CNPT</b>	Condiciones Normales de Presión y Temperatura	
<b>CT</b>	Clorotalonil	
<b>D</b>	Función de Deseabilidad	

<b>DCA</b>	Dicloroacetamida	
<b>DCM</b>	Diclorometano	
<b>DFA</b>	Difluoroacetamida	
<b>DFT</b>	Teoría Funcional de la Densidad	<i>Density Functional Theory</i>
<b>DMF</b>	N,N-dimetilformamida	
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	
<b>DNB</b>	Dinitrobenceno	
<b>DOS</b>	Densidad de estados	<i>Density of States</i>
<b>E</b>	Energía	
<b>e<sup>-</sup></b>	Electrón	
<b>Ec.</b>	Ecuación	
<b>E<sub>G</sub></b>	Diferencia de energía HOMO-LUMO	
<b>EG</b>	Etilenglicol	
<b>EM</b>	Espectro de masa	
<b>EPA</b>	Agencia de Protección Ambiental	<i>United States Environmental Protection Agency</i>
<b>Et<sub>2</sub>O</b>	Acetato de etilo	
<b>EtOH</b>	Etanol	
<b>eV</b>	Electronvoltio	
<b>FT-IR</b>	Espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier	<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>
<b>GlyP</b>	Glicina protegida: 2-aminoacetato de metilo	<i>Methyl 2-aminoacetate</i>
<b>GTE</b>	Grupo tomador de densidad electrónica	
<b>h</b>	Constante de Plank	
<b>h</b>	Hora	
<b>HAc</b>	Ácido acético	
<b>HCA</b>	1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-propanona	
<b>HCS</b>	1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-tiopropionona	
<b>HMDO</b>	Hexametildisiloxano	
<b>HOMO</b>	Orbital molecular ocupado de mayor energía	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
<b>Hz</b>	Hertz (ciclos s <sup>-1</sup> )	
<b>hν</b>	Fotón	
<b>I<sub>0</sub></b>	Intensidad de fuente luminosa	
<b>IC</b>	Conversión interna	
<b>IE</b>	Impacto Electrónico	
<b>ISC</b>	Entrecruzamiento de sistema	<i>Intersystem Crossing</i>
<b>IUPAC</b>	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
<b>k</b>	Constante de velocidad de la reacción	
<b>K</b>	Grado Kelvin	

<b>LASER</b>	Amplificación de luz mediante emisión estimulada de radiación	<i>Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation</i>
<b>LIOAS</b>	Espectroscopía Optoacústica inducida por láser	<i>Laser-Induced Optoacoustic Spectroscopy</i>
<b>LUMO</b>	Orbital molecular desocupado de menor energía	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
<b>M</b>	Tercer cuerpo	
<b>M</b>	Concentración Molar (moles/L)	
<b>m</b>	Masa	
<b>MC</b>	Método convencional de calentamiento	
<b>M<sub>E</sub></b>	Masa molar experimental determinada por EM	
<b>M<sub>T</sub></b>	Masa molar teórica	
<b>MI</b>	Intensidad de masa	<i>Mass Intensity</i>
<b>min</b>	Minutos	
<b>mm</b>	Milímetro	
<b>MO</b>	Microondas	
<b>MP</b>	Productividad de masa	<i>Mass Productivity</i>
<b>MRP</b>	Parámetro de Recuperación de Material	
<b>MTT</b>	Acrónimo para el Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio	<i>Acronym for Tetrazolium dye</i>
<b>n</b>	Número de datos	
<b>N-DBP</b>	Subproductos nitrogenados de desinfección	<i>Nitrogenous Disinfections Byproducts</i>
<b>nm</b>	Nanómetro	
<b>NTO</b>	Métodos de Orbitales Naturales de Transición	<i>Natural Transition Orbital Methods</i>
<b>NuH</b>	Nucleófilo	
<b>O/S</b>	Reacción de tiónación: intercambio oxígeno-azufre	
<b>OLEDs</b>	Diodos Orgánicos Emisores de Luz	<i>Organic Light Emitting Diodes</i>
<b>OM</b>	Orbitales Moleculares	
<b>P</b>	Productos	
<b>P'</b>	Polaridad del solvente	
<b>P.m.</b>	Pirólisis en masa	
<b>PCM</b>	Modelo continuo polarizable autocontenido	<i>Polarizable Continuum Model</i>
<b>phen</b>	Fenantrolina	<i>Phenanthroline</i>
<b>PhMe</b>	Tolueno	<i>Phenylmethane</i>
<b>ppm</b>	Partes por millón	
<b>PTI</b>	Espectrofluorímetro	<i>Photon Technology International</i>
<b>q</b>	Calor	
<b>Q</b>	Quencher o desactivador	
<b>Q</b>	Subproductos de reacción	

<b>R%</b>	Rendimiento porcentual de reacción	
<b>R</b>	Sustrato orgánico	
<b>Ra</b>	Raman	
<b>Ref.</b>	Referencia	
<b>REM</b>	Radiación electromagnética	
<b>R<sub>f</sub></b>	Relación de frente en la CCF	
<b>RL</b>	Reactivo de Lawesson	<i>Lawesson's Reagent</i>
<b>RME</b>	Eficiencia de Masa de Reacción	<i>Reaction Mass Efficiency</i>
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear	
<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>13</sup> C	
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de <sup>1</sup> H	
<b>ROS</b>	Especies Reactivas del Oxígeno	<i>Reactive Oxygen Species</i>
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto	
<b>RSM</b>	Metodología de Superficie de Respuesta	<i>Response Surface Methodology</i>
<b>s</b>	Segundo	
<b>S</b>	Singulete	
<b>S<sub>0</sub></b>	Estado fundamental singulete	
<b>S<sub>1</sub></b>	Primer estado excitado singulete	
<b>S<sub>2</sub></b>	Segundo estado excitado singulete	
<b>S<sub>8</sub></b>	Azufre elemental	
<b>SAMO</b>	Síntesis asistida por microondas	
<b>SEM</b>	Microscopía electrónica de barrido	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
<b>Sens</b>	Sensibilizador	
<b>SEP</b>	Superficie de Energía Potencial	<i>PES, Potential Energy Surface</i>
<b>SF</b>	Factor estequiométrico	<i>Stoichiometric Factor</i>
<b>S<sub>N</sub>Ar</b>	Sustitución Nucleofílica Aromática	
<b>t</b>	Tiempo	
<b>T</b>	Triplete	
<b>T°</b>	Temperatura	
<b>T<sub>1</sub></b>	Primer estado excitado triplete	
<b>TA</b>	Tioacetamida	
<b>tan δ</b>	Tangente de pérdida dieléctrica	
<b>TCA</b>	Tricloroacetamida	
<b>TCSA</b>	Triclorotioacetamida	
<b>TDDFT</b>	Teoría del funcional de densidad dependiente del tiempo	<i>Time Dependent Density Functional Theory</i>
<b>TEA</b>	Trietilamina	
<b>TFA</b>	Trifluoroacetamida	
<b>TFSA</b>	Trifluorotioacetamida	
<b>TGA</b>	Análisis termogravimétrico	<i>Thermogravimetric analysis</i>

<b>TGA</b>	Ácido tioglicólico	<i>Thioglycolic acid</i>
<b>TGAP</b>	Ácido tioglicólico protegido = 2-mercaptoacetato de metilo	<i>Methyl 2-mercaptoacetate</i>
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano	
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano	
<b>TOMF</b>	Teoría de Orbitales Moleculares Frontera	<i>Frontier Molecular Orbital Theory</i>
<b>tr</b>	Tiempo de retención en CG	
<b>u.a.</b>	Unidades arbitrarias	
<b>u.m.a.</b>	Unidad de masa atómica	
<b>US</b>	Ultrasonido	
<b>UV</b>	Ultravioleta	
$\vec{V}$	Velocidad	
<b>Vis</b>	Visible	
<b>VR</b>	Relajación vibracional	<i>Vibrational energy relaxation</i>
<b>VUV</b>	Región espectral UV de vacío	
<b>X</b>	Halógeno	
<b>XAC</b>	Haloacetamidas (TCA, CDFA y TFA)	
$\alpha$	Valores axiales del CCD	
$\beta$	Ángulo torsional	
$\delta$	Corrimiento químico de $^1\text{H}$ o $^{13}\text{C}$ , relativo al TMS (tetrametilsilano)	
$\delta$	Modo vibracional de tijereteo (en el plano)	<i>Scissoring</i>
$\Delta G^\#$	Energía libre de Gibbs de activación	
$\Delta H^\#$	Entalpía de activación	
$\Delta S^\#$	Entropía de activación	
$\epsilon$	Coefficiente de absortividad molar	
$\lambda$	Longitud de onda	
$\mu\text{L}$	Micro litro	
$\mu\text{m}$	Micrómetro	
$\nu$	Frecuencia	
$\tilde{\nu}$	Número de onda	
$\rho$	Modo vibracional de giro (en el plano)	<i>Rocking</i>
$\rho(E)$	Densidad de estados (DOS)	<i>Density of States</i>
$\sigma$	Sección eficaz	
$\tau$	Modo vibracional de torsion (fuera de plano)	<i>Twisting</i>
$\Phi$	Rendimiento cuántico	
$\psi$	Función de onda	
$\omega$	Modo vibracional de aleteo (fuera de plano)	<i>Wagging</i>



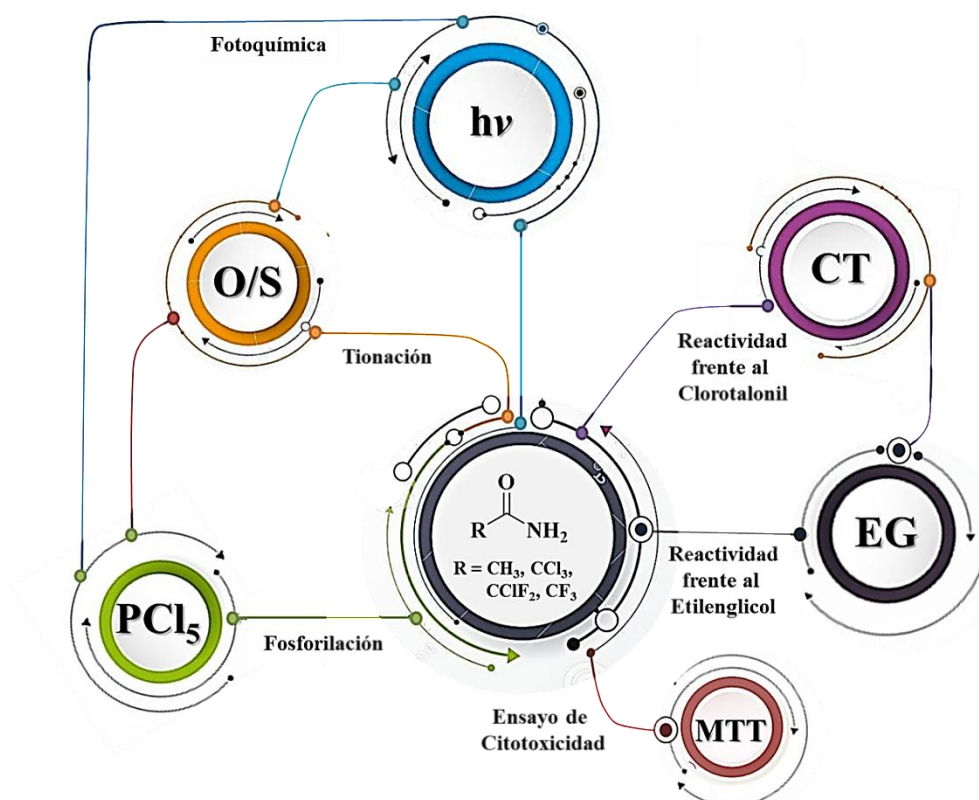


# Objetivos Generales



## Objetivos Generales

El presente trabajo de tesis doctoral tiene como propósito general estudiar los procesos fotofísicos y fotoquímicos de pequeñas acetamidas (acetamida, 2,2,2-tricloroacetamida, 2-cloro-2,2-difluoroacetamida y 2,2,2-trifluoroacetamida) y obtener información sobre la cinética y los mecanismos de degradación. Además, se pretenden evaluar los efectos adversos o benéficos de estos compuestos sobre cultivos fúngicos de importancia agropecuaria e industrial, mediante el ensayo de citotoxicidad de MTT. Así mismo, se propone estudiar la reactividad de estas acetamidas frente a distintos agentes tionantes, clorotalonil, etilenglicol y pentacloruro de fósforo, con el objetivo de generar nuevos compuestos con posible actividad biológica. En particular, se propone estudiar los procesos de tionación, sustitución nucleofílica aromática y fosforilación de estas acetamidas, la optimización de los parámetros de reacción mediante metodología de superficie de respuesta, y finalmente la caracterización espectroscópica y los mecanismos de degradación fotoquímica de los diferentes compuestos eventualmente obtenidos (ver **Esquema O.G.**).



**Esquema O.G.** Objetivos Generales del presente trabajo de tesis doctoral.

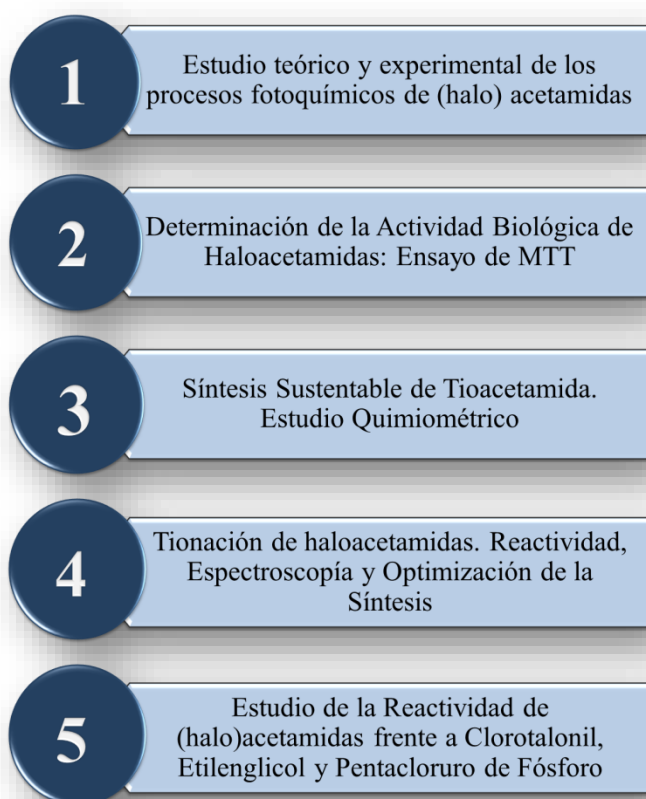


# Resumen



## Resumen

El trabajo de tesis doctoral titulado “*Estudio de la sustentabilidad y reactividad, espectroscopía y fotoquímica de (halo) acetamidas y de compuestos derivados*” se divide en cinco capítulos (**Esquema R.1**). Cada capítulo contiene los aspectos teóricos más relevantes de cada tema a considerar, como así también los métodos experimentales y computacionales empleados. Vale la pena mencionar que cada uno funciona como una unidad independiente, dentro del cual se expone una breve Introducción, Objetivos Específicos, Metodología, Resultados, Discusión y finalmente Conclusiones Parciales.



**Esquema R.1.** Contenido del presente trabajo de Tesis Doctoral.

En el **Capítulo 1** se presenta el estudio fotoquímico de perhaloacetamidas (XAC: 2,2,2-tricloroacetamida (TCA), 2-cloro-2,2-difluoroacetamida (CDFA) y 2,2,2-trifluoroacetamida (TFA), tanto en solución (metanol, acetonitrilo y agua) como en estado sólido. Los procesos de fotólisis en solución se siguieron por espectroscopía UV-Visible y los productos se analizaron por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM); mientras que los procesos de fotodegradación en fase sólida se siguieron por espectroscopía FT-IR. Se determinaron los valores de las constantes cinéticas observadas de cada proceso, como así también el rendimiento cuántico ( $\Phi$ ) en solución mediante actinometría química (Actinómetro de Parker). Además, se evaluaron las

principales vías de desactivación fotofísica y se emplearon cálculos computacionales para corroborar los mecanismos propuestos.

En el **Capítulo 2** se resumen algunos antecedentes informados en bibliografía sobre la determinación de la actividad biológica de haloacetamidas (XAC) y se presentan los resultados preliminares obtenidos de un ensayo de citotoxicidad (MTT) en cultivos de *Aspergillus flavus*, un patógeno fúngico que afecta a la especie *Zea maíz*.

El **Capítulo 3** expone la optimización de los parámetros de reacción para la síntesis sustentable de tioacetamida (TA,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ) a partir de su precursor oxigenado, acetamida (AC,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ) mediante metodología *no convencional*: radiación de microondas (MO). Para ello se evaluaron diferentes condiciones de reacción y se compararon con aquellas informadas en bibliografía. Con la finalidad de obtener las mejores condiciones de síntesis, no sólo en términos de rendimiento sino también de sustentabilidad, en la segunda parte del capítulo se presenta un estudio multivariable para optimizar diferentes respuestas: el rendimiento ( $R\%$ ), la intensidad de masa (MI) y la productividad de masa (PM). Por último, se detalla el estudio de la degradación fotoquímica, continua (254 nm) y pulsada (266 nm), en fase condensada y se evalúa la reactividad de TA en presencia de oxígeno atmosférico.

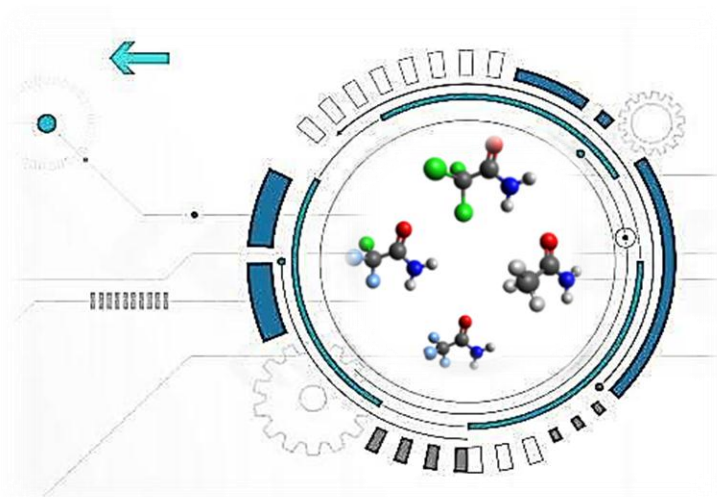
El **Capítulo 4** se centra en la tioración de XAC, la optimización de estos procesos mediante la metodología de superficie de respuesta (RSM) y el estudio espectroscópico (vibracional) de los correspondientes tioderivados (XSAC): 2,2,2-tricloroetantioamida (TCSA), 2-cloro-2,2-difluoroetantioamida (CDFSA) y 2,2,2-trifluoroetantioamida (TFSA). La preparación de estos compuestos se evaluó mediante diferentes metodologías de calentamiento, tiempos y temperaturas de reacción, agentes tiorantes, catalizadores y sistema de solventes.

Por último, en el **Capítulo 5** se describe el estudio de la reactividad de acetamida (AC) y perhaloacetamidas (XAC), frente a 2,4,5,6-tetracloroisoftalonitrilo, conocido comúnmente como clorotalonil (CT). En una segunda instancia, se comenta la reactividad frente a etilenglicol (EG), en vista de sintetizar nuevos compuestos (dioxolanos) con potencial actividad biológica. Posteriormente, se evalúa la síntesis y el estudio de la reactividad de los productos de adición (dioxolanos) frente a CT. En tercer lugar, se discute la derivatización de XAC (TCA) con pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ), para obtener los correspondientes compuestos halofosforonitrogenados, conocidos como N-carbacilamidofosfatos (CAPH's, *carbacylamide phosphates*).



# CAPÍTULO 1

## ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE PROCESOS FOTOQUÍMICOS DE (HALO) ACETAMIDAS



*“There are only two ways to live your life. One is as though nothing is a miracle.  
The other is as though everything is a miracle”*

*Albert Einstein*



## CAPÍTULO 1: ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL DE LOS PROCESOS FOTOQUÍMICOS DE (HALO) ACETAMIDAS

---

<b>1.1. RESUMEN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>14</b>
1.2.1. RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA (REM) .....	14
1.2.2. PRINCIPIOS DE LA FOTOQUÍMICA .....	15
1.2.3. PROCESOS FOTOQUÍMICOS .....	20
1.2.3.1. Clasificación.....	20
1.2.3.2. Desactivación ( <i>Quenching</i> ) de Estados Excitados.....	22
1.2.3.3. Procesos de Fotosensibilización .....	23
1.2.3.4. Procesos en Presencia de O <sub>2</sub> .....	23
1.2.4. DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO .....	24
1.2.4.1. Actinometría .....	24
1.2.4.2. Actinómetro de Parker .....	25
1.2.5. QUÍMICA COMPUTACIONAL .....	26
1.2.6. (HALO) ACETAMIDAS: ANTECEDENTES. ....	27
<b>1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>32</b>
<b>1.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>33</b>
1.4.1. REACTIVOS .....	33
1.4.2. IRRADIACIÓN DE SOLUCIONES EN ESTADO ESTACIONARIO .....	33
1.4.3. ESPECTROFOTOMETRÍA UV–VIS .....	34
1.4.4. ESPECTROMETRÍA DE MASAS .....	34
1.4.5. FLUORESCENCIA .....	34
1.4.6. ESPECTROSCOPIA OPTOACÚSTICA INDUCIDA POR LASER (LIOAS).....	35
1.4.7. FOTÓLISIS LASER DE ESTADO SÓLIDO.....	36
1.4.8. ACTINOMETRÍA.....	37
1.4.9. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE VELOCIDAD OBSERVADA.....	38
1.4.10. MÉTODOS COMPUTACIONALES .....	38
<b>1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
1.5.1. CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE.....	39
1.5.2. CINÉTICA Y FOTOQUÍMICA .....	41
1.5.2.1. Fotólisis Directa de XAC en Solución.....	41
1.5.3. ANÁLISIS DE PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE XAC .....	44
1.5.3.1. Fotólisis en Agua.....	44
1.5.3.2. Fotólisis en Acetonitrilo .....	44

1.5.3.3. <i>Fotólisis en Metanol</i> .....	47
1.5.4. FOTÓLISIS SENSIBILIZADA DE TCA .....	49
1.5.5. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO .....	50
1.5.5.1. <i>TCA: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo</i> .....	51
1.5.5.2. <i>CDFA: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo</i> .....	53
1.5.5.3. <i>TFA: Fotoproductos, Cinética y Mecanismo</i> .....	55
1.5.6. CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	56
1.5.6.1. <i>Estructura y Densidad de Estados</i> .....	57
1.5.6.2. <i>Análisis de Orbitales Moleculares</i> .....	61
<b>1.6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>1.7. REFERENCIAS.....</b>	<b>68</b>

## 1.1. RESUMEN

---

En este capítulo se realiza un análisis detallado del comportamiento que presentan acetamida; 2,2,2-tricloroacetamida; 2-cloro-2,2-difluoroacetamida y 2,2,2-trifluoroacetamida en presencia de radiación ultravioleta, tanto en solución (metanol, acetonitrilo y agua) como en estado sólido.

Se analizaron las propiedades espectroscópicas de manera experimental y computacional, determinando que las transiciones electrónicas corresponden al tipo  $n \rightarrow \pi^*$ .

Los procesos de fotólisis en solución se evaluaron por espectroscopía UV-Visible y los productos se analizaron por cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas (CG-EM); mientras que los procesos de fotodegradación en fase sólida se siguieron por espectroscopía FT-IR. Para los sistemas en solución se determinaron los valores de las constantes cinéticas observadas en función de la desaparición de la señal del reactivo, como así también el rendimiento cuántico ( $\Phi$ ) mediante actinometría química (Actinómetro de Parker).

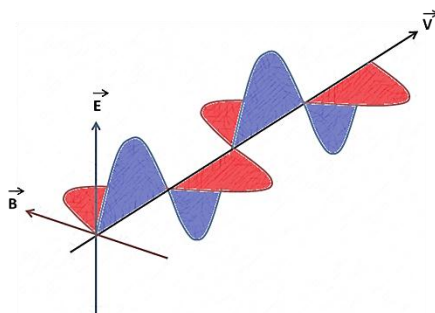
Se evaluaron las principales vías de desactivación fotofísica, tanto radiativa (fotoluminiscencia) como no radiativa (liberación de calor mediante LIOAS, *Laser-Induced Optoacoustic Spectroscopy*), y se emplearon cálculos computacionales para corroborar las transiciones electrónicas observadas en las principales vías de degradación fotoquímica.

## 1.2. INTRODUCCIÓN

En esta primera sección se hará una breve reseña de los aspectos importantes para el completo entendimiento de los procesos analizados a lo largo del capítulo. Se comienza con el análisis de conceptos generales de la fotoquímica, para luego continuar con la descripción de la técnica de actinometría. Por último, se describe el modelo teórico empleado para el estudio computacional.

### 1.2.1. RADIACIÓN ELECTROMAGNÉTICA (REM)

La Teoría Ondulatoria de la Física Clásica define a la radiación electromagnética (REM) como la combinación entre campos eléctricos y magnéticos oscilantes, orientados en planos perpendiculares entre sí, y a la dirección de propagación a través del espacio, transportando energía de un lugar a otro (**Figura 1.1**). La REM se puede caracterizar según varios parámetros: *longitud de onda* ( $\lambda$ , distancia lineal entre dos puntos equivalentes en dos ondas sucesivas); *frecuencia* ( $\nu$ , número de oscilaciones del campo por segundo); *velocidad de propagación* ( $\vec{V}$ , producto de  $\lambda$  y  $\nu$ , **Ecuación 1.1.**), dependiente del medio (en el vacío se conoce como *velocidad de la luz*,  $c$ ); *amplitud* (longitud del vector eléctrico en un máximo de onda); y *potencia*, (energía del haz que alcanza un área determinada por segundo).



**Figura 1.1.** Componentes de REM, en donde  $\vec{E}$  corresponde al campo eléctrico,  $\vec{B}$  al campo magnético y  $\vec{V}$  a la velocidad de propagación.

$$c = \lambda \nu \quad \text{Ec. 1.1}$$

La Teoría Cuántica permite predecir las propiedades y el comportamiento de la REM y de la materia, como también de su interacción a escala atómica - molecular. Describe que la REM es emitida, transmitida y absorbida en unidades discretas llamadas fotones ( $h\nu$ ). Cada fotón presenta un comportamiento dual (onda y partícula) y un valor específico de energía ( $E$ ), cuantizada, directamente relacionada con la frecuencia y definido por la Ley de Planck según la **Ecuación 1.2**:

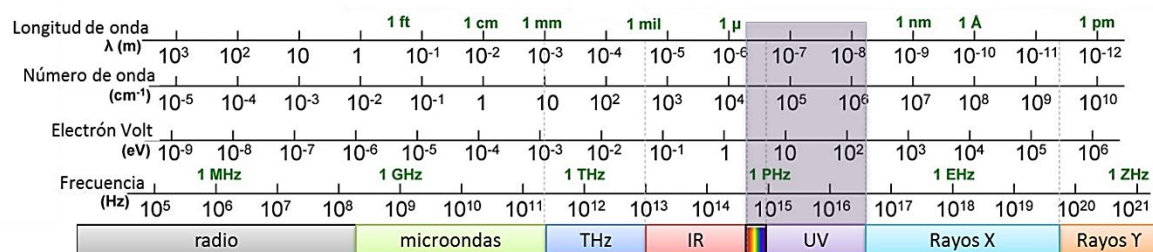
$$E = h \nu = h c / \lambda \quad \text{Ec. 1.2}$$

Donde  $h$  es la constante de Planck ( $6,63 \cdot 10^{-34}$  Js) y  $\nu$  es la frecuencia de oscilación del fotón en Hz ( $1 \text{ Hz} = 1 \text{ s}^{-1}$ ). En ciertas ocasiones los valores de energía se expresan en electronvoltios, eV ( $1 \text{ eV} = 1,602 \cdot 10^{-19} \text{ J}$ ).

### 1.2.2. PRINCIPIOS DE LA FOTOQUÍMICA

Diferentes reacciones fotoquímicas ocurren todo el tiempo a nuestro alrededor, tanto en el medio ambiente como en organismos vivos. Estos procesos se encuentran sujetos a un creciente número de estudios debido al aporte que tienen sobre la calidad de vida en cuestiones de salud, energía y en la búsqueda de soluciones sustentables de algunos problemas del mundo posmoderno.

La fotoquímica es la rama de la química que estudia las interacciones entre la materia y la radiación ultravioleta (UV) o visible (Vis) y los subsiguientes cambios físicos y/o reacciones químicas que se producen a partir del estado excitado formado por absorción de esos fotones. En la **Figura 1.2** se resalta en color violeta la zona del espectro electromagnético involucrado en este capítulo.



**Figura 1.2.** Intervalo de radiación UV-Visible en el espectro electromagnético.

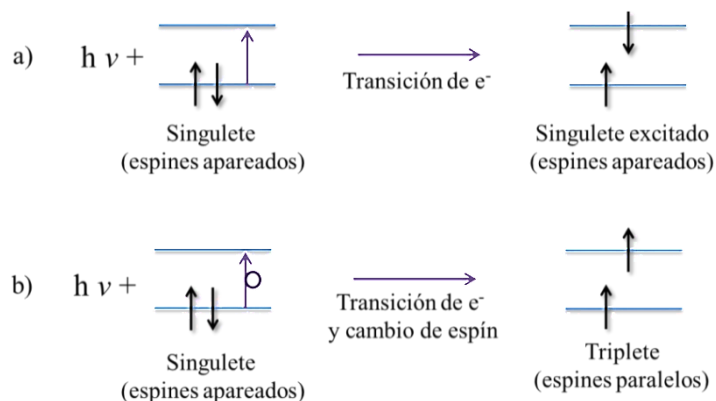
La Teoría Cuántica demuestra que la materia también está cuantizada (es decir que sólo ciertos niveles de energía están permitidos) y esa separación entre los niveles de energía son del mismo orden que la energía de la REM UV-Visible.

El primer proceso de interacción entre la REM y la materia es el de **ABSORCIÓN**, el cual consiste en la interacción de un fotón con una especie A (átomo o molécula) en estado fundamental, generando como resultado la excitación de un electrón ( $e^-$ ) hacia un nivel de mayor energía, produciendo una especie electrónicamente excitada,  $A^*$  (**Ecuación 1.3**). Cada uno de estos estados de mayor energía tiene características y distribución electrónica propia.



Cuando se absorbe un fotón, el proceso más simple consiste en la transición de un electrón desde el orbital ocupado de mayor energía (HOMO, *Highest Occupied Molecular Orbital*) al orbital desocupado de menor energía (LUMO, *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Como resultado de esto, se pueden generar dos estados electrónicos excitados: *singulete*, cuando el par de electrones

está apareado (antiparalelos) con momento de espín magnético nulo (**Figura 1.3.a**) o *triplete*, cuando no están apareados (paralelos) y presentan momento magnético neto (**Figura 1.3.b**).



**Figura 1.3.** Proceso de absorción de REM (las flechas negras representan electrones y el sentido de las flechas representa la orientación de espín para **a**) la formación de singulete y **b**) de triplete.

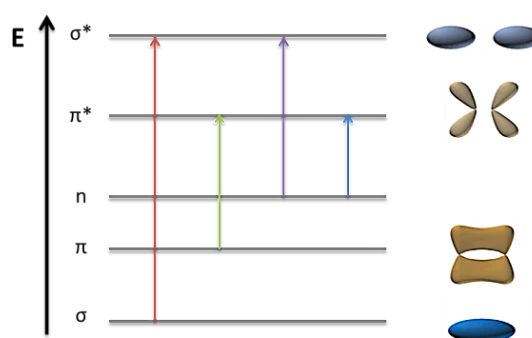
Dos principios fundamentales relativos a la absorción de la luz son la base para la comprensión de las transformaciones fotoquímicas:

- La ley de Grotthuss - Draper establece que sólo la luz absorbida por una entidad química puede producir un cambio fotoquímico. De este modo se relaciona la fotoactividad con el hecho de que un compuesto absorbe sólo a ciertas longitudes de onda.

- La ley de Stark - Einstein establece que el acto primario de la absorción de la luz por una molécula es un proceso de un solo cuanto. Es decir, para cada fotón absorbido sólo una molécula se excita. Esta ley ocurre en la gran mayoría de los casos, pero se producen excepciones cuando se utilizan fuentes de luz muy intensas, como láseres, para la irradiación de una muestra. En estos casos, si la absorción concurrente o secuencial es de dos o más fotones, estamos frente a procesos multifotónicos.

Las bandas de absorción en las regiones UV-Vis que presentan los compuestos orgánicos se asocian con transiciones electrónicas en la capa de valencia. Los electrones involucrados en dichas transiciones corresponden a aquellos más débilmente atraídos por el conjunto de núcleos atómicos que componen la molécula, cuyos estados pueden ser descritos a través de orbitales moleculares (OM) y que se expresan como combinaciones lineales de orbitales atómicos. De este modo, las principales transiciones electrónicas involucran la promoción de los electrones desde los orbitales  $n$  (no enlazante),  $\sigma$  y  $\pi$  del estado fundamental hacia orbitales antienlazantes  $\sigma^*$  y  $\pi^*$  en el estado excitado. Como los electrones  $n$  no forman enlaces, no va a haber orbitales antienlazantes asociados a ellos<sup>1</sup>. En la **Figura 1.4** se representa la distribución energética de los orbitales moleculares de la capa de valencia y las principales transiciones electrónicas presentes en compuestos orgánicos.





**Figura 1.4.** Distribución energética de OM de la capa de valencia y transiciones electrónicas.

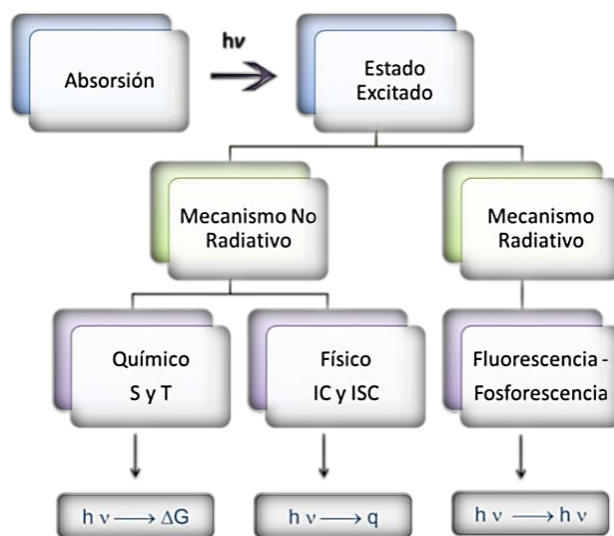
Existen 4 principales transiciones en la región del UV-Visible:

- ✓ Transición  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ : puede ocurrir en todos los compuestos orgánicos y es de gran energía e intensidad (UV de vacío).
- ✓ Transición  $n \rightarrow \sigma^*$ : se presenta en compuestos con heteroátomos (O, N, S, halógenos (X), etc.), generalmente en la región cercana a los 200 nm. La intensidad es variable dependiendo de la naturaleza del orbital  $n$ .
- ✓ Transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ : se manifiesta sólo en compuestos insaturados ya que puede dar lugar a bandas intensas en UV cercano si está presente alguna insaturación conjugada.
- ✓ Transición  $n \rightarrow \pi^*$ : se da en compuestos insaturados con heteroátomos (como por ejemplo en aquellos con grupos carbonilo o tiocarbonilo) y presentan bandas de baja intensidad.

Justo después de la excitación,  $A^*$  puede perder el exceso de energía por medio de procesos fotofísicos o fotoquímicos. Los primeros pueden ocurrir por diferentes mecanismos (radiativos, no radiativos o *quenching*) con cambio en el estado cuántico de la molécula, pero sin modificaciones en su naturaleza química. Aquellos que son radiativos incluyen la emisión de REM desde el estado excitado al fundamental (fotoluminiscencia: fluorescencia y fosforescencia); mientras que aquellos no radiativos (conversión interna, entrecruzamiento de sistemas, relajación vibracional) se desactivan mediante liberación de calor ( $q$ ). La desactivación por *quenching* ocurre por interacción con otra especie  $Q$  (*quencher*) presente en el medio (ver **Sección 1.2.3.2**). De cualquier forma, en estos casos siempre se vuelve al estado fundamental (**Figura 1.5**). Por otra parte, los procesos fotoquímicos se dan a través de una reacción química ya sea desde el estado singulete o triplete (ver **Sección 1.2.3**). El proceso más favorable dependerá de la naturaleza de la molécula y de los estados electrónicos excitados involucrados.

El proceso de **EMISIÓN** puede ocurrir de forma espontánea o estimulada. La emisión espontánea ocurre cuando una especie excitada emite un fotón sin la influencia de otras especies. La energía del fotón emitido es igual a la diferencia de energía entre los dos estados, en tiempos aleatorios y en todas las direcciones (luz incoherente). Por otro lado, cuando un fotón incidente (de energía igual a la diferencia de energía entre los dos estados) interactúa con una especie excitada,

emite fotones que están en fase y viajan en la misma dirección (luz coherente). A este proceso se lo conoce como emisión estimulada y constituye el fundamento de la acción del láser.



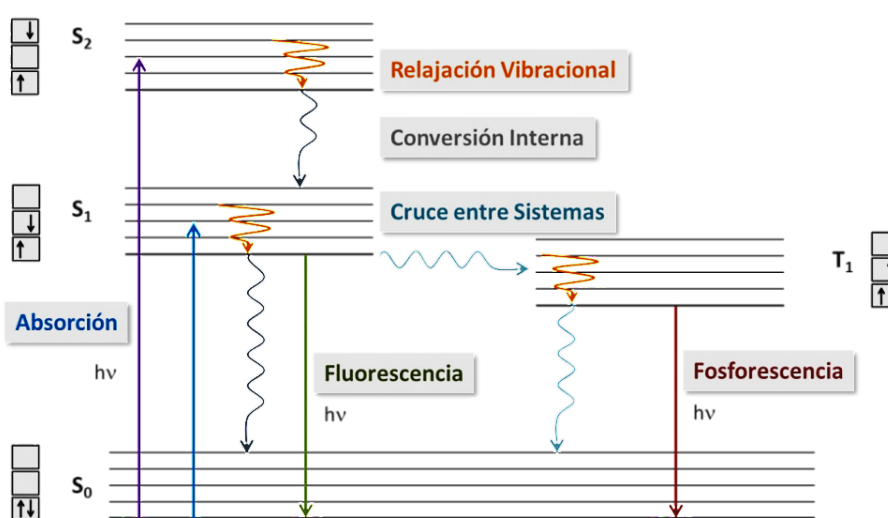
**Figura 1.5.** Principales vías de desactivación del estado excitado.

En la **Figura 1.6** se muestra el Diagrama de Jablonski, en el que se presentan los principales procesos fotofísicos. Aquellos que son radiativos se indican con flechas rectas en el diagrama, entre los cuales se pueden mencionar:

1. Absorción singulete-singulete a  $S_2$  ( $S_0 + h\nu \rightarrow S_2$ ) es una transición radiativa permitida (en color violeta);
2. Absorción singulete-singulete a  $S_1$  ( $S_0 + h\nu \rightarrow S_1$ ) es una transición radiativa permitida de menor energía que la anterior y por eso la banda de absorción aparece a mayores longitudes de onda,  $\lambda$  (en color azul).
3. Absorción singulete-triplete ( $S_0 + h\nu \rightarrow T_1$ ) es una transición radiativa prohibida (no se muestra);
4. Fluorescencia: transición radiativa permitida, la cual consiste en emisión espontánea de radiación por una molécula excitada, con retención de la multiplicidad de espín, singulete-singulete (típicamente  $S_1 \rightarrow S_0 + h\nu$ );
5. Fosforescencia: transición radiativa prohibida por espín, la cual consiste en emisión espontánea de radiación por una molécula excitada, con cambio en la multiplicidad de espín, y típicamente desde el primer estado triplete excitado, triplete-singulete ( $T_1 \rightarrow S_0 + h\nu$ ).

Los principales procesos no radiativos de tipo físico, los cuales se representan con flechas curvas, son:

1. Conversión Interna (IC): son transiciones no radiativas permitidas por espín, isoenergéticas entre dos niveles vibracionales de diferentes estados electrónicos, pero de la misma multiplicidad ( $S_1 \rightarrow S_0 + q$ ).
2. Entrecruzamiento de sistema (ISC): son transiciones no radiativas prohibidas por simetría, entre dos niveles vibracionales isoenergéticos de estados electrónicos de diferente multiplicidad ( $S_1 \rightarrow T_n + q$ ), o bien entre estado triplete y el fundamental ( $T_1 \rightarrow S_0 + q$ ).
3. Relajación Vibracional (VR): incluye todos los procesos por los cuales el exceso de energía vibracional que la molécula ha adquirido por una transición vibrónica (absorción, IC o ISC) es disipada en forma de calor ( $q$ ) entre niveles vibracionales del mismo nivel electrónico. En solución esto ocurre por colisión con las moléculas del solvente.



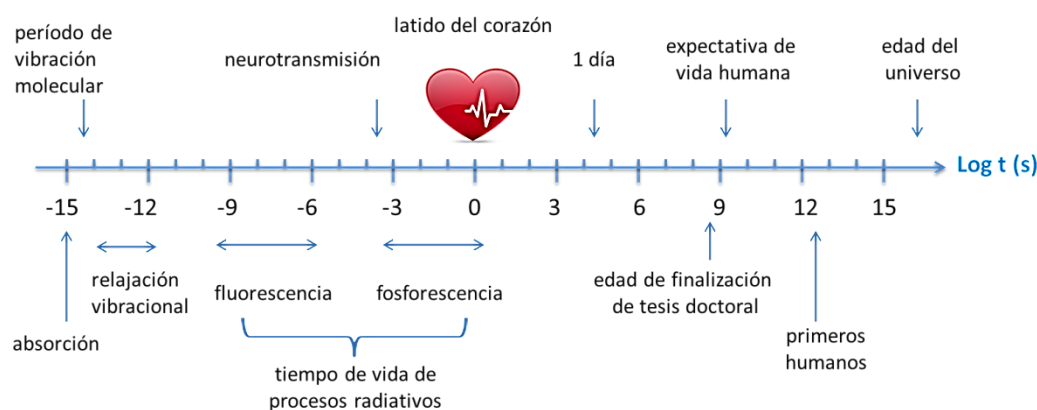
**Figura 1.6.** Diagrama de Jablonski en el que se ilustran los principales procesos fotoquímicos.

El tiempo máximo de interacción para la absorción de un fotón por una molécula es del orden de los femtosegundos ( $10^{-15}$  s). Para el proceso de fluorescencia, el tiempo de vida más largo conocido en moléculas orgánicas es de  $10^{-6}$  s $^{-1}$ , y para de fosforescencia es de 30 s. Los procesos de IC y ISC presentan tiempos de vida comprendidos en los mismos órdenes ( $10^{-12}$  -  $10^{-6}$  s $^{-1}$ ), mientras que el tiempo requerido para que se desplace un cuanto de energía vibracional, depende del medio (solución, fase gaseosa, vacío). En solución o en gases a alta presión, la relajación vibracional ocurre a la frecuencia de las colisiones ( $10^{-13}$  s $^{-1}$  -  $10^{-12}$  s $^{-1}$ ), mientras que en fase gaseosa y baja presión o en vacío, es extremadamente lento. Cuando se comparan estos tiempos con los correspondientes a los movimientos vibracionales en moléculas orgánicas (cuyas frecuencias son de  $\sim 10^{13}$  s $^{-1}$  para una vibración rápida, y de  $\sim 10^{12}$  s $^{-1}$  para una lenta), es posible establecer que durante el tiempo de vida de una molécula electrónicamente excitada se dispone de tiempo suficiente para un elevado número de movimientos nucleares (por ejemplo, durante el período más largo de fluorescencia ( $10^{-6}$  s), una molécula orgánica puede realizar  $10^6$  -  $10^7$  vibraciones). En la

**Tabla 1.1** se resume la escala temporal de estos procesos fotofísicos, que a su vez son competitivos entre ellos<sup>2</sup>. En la **Figura 1.7** se comparan las escalas de tiempo de procesos fotofísicos de interés (desde  $10^{-15}$  s hasta 1s) con diferentes eventos macroscópicos (desde 1s hasta  $10^{15}$  s).

**Tabla 1.1.** Escala temporal de procesos fotofísicos.

Proceso	Escala de tiempo $\tau = 1/k_{(\text{proceso})} \text{ (s}^{-1}\text{)}$
Absorción	$10^{-15}$
Conversión Interna	$10^{-12} - 10^{-6}$
Entrecruzamiento de Sistema (S→T)	$10^{-12} - 10^{-6}$
Entrecruzamiento de Sistema (T→S)	$10^{-9} - 10^{-1}$
Relajación Vibracional	$10^{-13} - 10^{-12}$
Fluorescencia	$10^{-9} - 10^{-7}$
Fosforescencia	$10^{-6} - 10^{-3}$



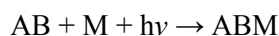
**Figura 1.7.** Comparación de escala temporal de algunos procesos fotofísicos con eventos macroscópicos.

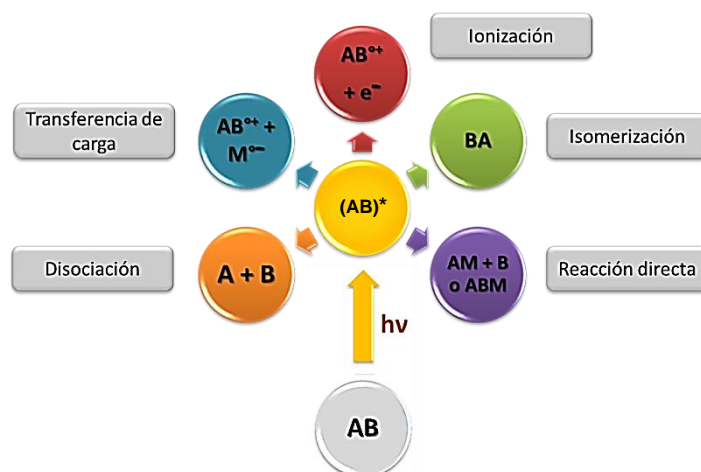
### 1.2.3. PROCESOS FOTOQUÍMICOS

#### 1.2.3.1. CLASIFICACIÓN

Algunos de los principales tipos de reacciones fotoquímicas se ilustran en la **Figura 1.8**, donde A y B representan las sustancias reaccionantes y M a un tercer cuerpo. Entre estos procesos se pueden mencionar: reacción directa, isomerización, ionización, transferencia de carga y fotodisociación.

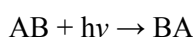
✓ Reacción directa: consiste en la formación de uno o varios productos de reacción con moléculas del medio (solvente, impureza, otros compuestos).



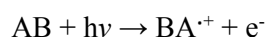


**Figura 1.8.** Principales procesos fotoquímicos.

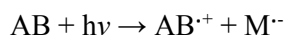
- ✓ **Isomerización:** consiste en la formación de isómeros (no isoelectrónicos) a través de la fotoexcitación producida por la absorción de un fotón:



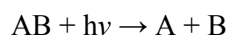
- ✓ **Ionización:** involucra la remoción completa de un electrón, con la consecuente formación de un ion-radical y un electrón. Ocurre en compuestos con baja afinidad electrónica y en solventes polares:



- ✓ **Transferencia de carga:** generalmente de un electrón entre dos sitios de la misma entidad molecular:



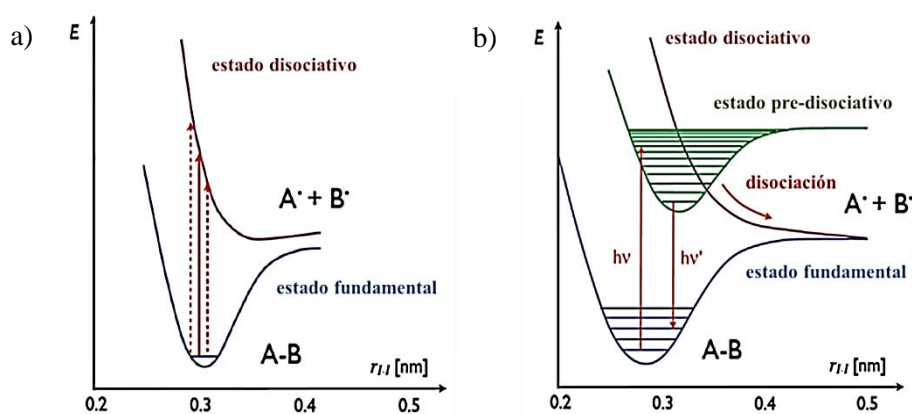
- ✓ **Disociación:** puede ocurrir mediante dos procesos diferentes: fotodisociación y predisociación. El primero involucra la ruptura de un enlace como consecuencia de la excitación de moléculas por encima de su energía de disociación ( $h\nu > E_{dis}$ ), o la excitación electrónica hacia una superficie de energía disociativa, y cuyo exceso de energía es disipado como energía translacional:



El proceso de predisociación ocurre cuando una molécula se excita a uno de los niveles de energía del estado superior cercano al punto de cruce con una superficie disociativa. En este caso hay cierta probabilidad de que pase al estado repulsivo y se disocie antes de alcanzar el límite disociativo del estado electrónico superior. En la **Figura 1.9** se representan los diagramas de Jablonski para ambos procesos.

En el caso de los compuestos alifáticos saturados altamente fluorados o clorados, se sabe que se pueden degradar tras la ruptura homolítica del enlace C-X (carbono - halógeno) durante un

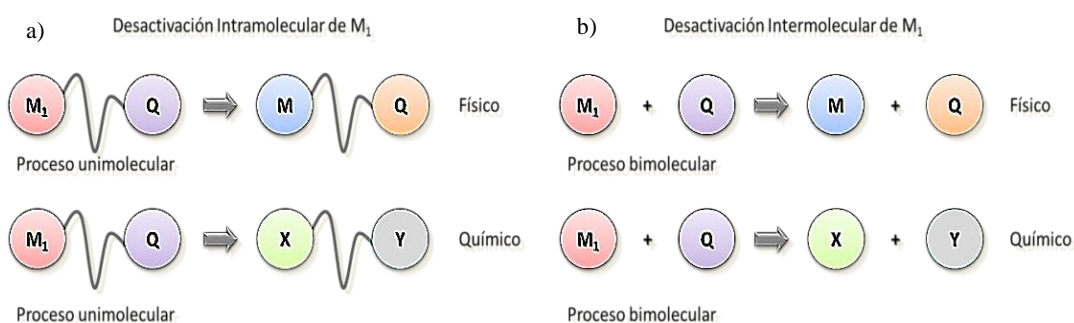
proceso fotoquímico primario. Los dominios de excitación correspondientes son de  $\lambda < 190$  nm para el enlace C-F, y de 210 - 230 nm para el enlace C-Cl<sup>6</sup>.



**Figura 1.9.** Diagrama de Jablonski para el proceso de a) Fotodisociación y b) Predisociación.

### 1.2.3.2. DESACTIVACIÓN (QUENCHING) DE ESTADOS EXITADOS

Se entiende por *quenching* o desactivación de estado excitado a la pérdida de energía de una entidad molecular excitada: intermolecularmente, mediante la influencia externa del entorno (caso de un desactivador) o intramolecularmente, mediante un proceso no radiativo a través de un átomo o grupo de átomos (*Recomendaciones de la Comisión de Fotoquímica de la IUPAC, 1996*). Los distintos tipos de “*quenching*” se pueden clasificar en unimoleculares o bimoleculares, físicos o químicos, los cuales se ilustran en la **Figura 1.10**.



**Figura 1.10.** Procesos de desactivación a) unimolecular y b) bimolecular, físico y químico.

**QUENCHING UNIMOLECULAR:** proceso intramolecular de desactivación radiativa y/o no radiativa, que implica la desactivación de sólo una molécula, por lo que sigue una cinética de primer orden. Este proceso ocurre en ausencia de otro *quencher*.

**QUENCHING BIMOLECULAR:** proceso de desactivación intermolecular de una molécula excitada (A\*) por otra molécula (del mismo o diferente tipo) que actúa como *quencher* (Q). Es decir

que aumenta la velocidad de desactivación de un estado electrónicamente excitado por colisión entre ambas moléculas ( $A^*$  y  $Q$ )

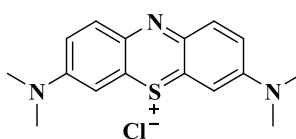
**QUENCHING QUÍMICO:** proceso en el que la desactivación del estado excitado ocurre mediante una reacción química, con cambios en la naturaleza de los reactivos. Generalmente ocurre por transferencia de carga.

**QUENCHING FÍSICO:** proceso en el que la desactivación del estado excitado ocurre sin cambios en las coordenadas nucleares y generalmente por transferencia de energía.

### 1.2.3.3. FOTOSENSIBILIZACIÓN

Es el proceso de iniciación de una reacción química mediante el uso de un fotosensibilizador, que puede ser cualquier átomo o molécula que luego de absorber energía, la transfiere al compuesto de interés para generar un estado electrónicamente excitado. La nueva molécula excitada, durante su tiempo de vida, puede reaccionar con otras especies químicas existentes en el medio dando lugar a productos de reacción. O bien, regresar a su correspondiente estado fundamental tras la liberación del exceso de energía al medio circundante.

El azul de metileno (AM) es un fotosensibilizador de color verde oscuro, soluble en agua, utilizado para la generación de oxígeno singulete<sup>3-5</sup> (**Esquema 1.1**). Las ventajas de su empleo consisten en que presenta intensas bandas de absorción en la zona UV-Vis ( $\epsilon > 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ), largos tiempos de vida en el estado excitado, alto rendimiento cuántico de producción de  $^1\text{O}_2$  ( $\Phi_\Delta = 0,5$ ) y buena estabilidad térmica y fotoquímica. Estas características hacen del azul de metileno un compuesto ideal para ser empleado en la fotólisis de las acetamidas, que presentan largos tiempos de fotólisis, y que se discutirán luego en la sección Resultados y Discusión.

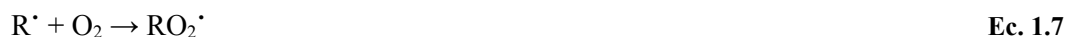


**Esquema 1.1.** Estructura de AM, empleado como sensibilizador para la formación de  $^1\text{O}_2$ .

### 1.2.3.4. PROCESOS EN PRESENCIA DE $\text{O}_2$

Los procesos de degradación oxidativa de compuestos orgánicos realizados mediante el empleo de métodos catalíticos y fotoquímicos se conocen como Procesos de Oxidación Avanzada (AOP, *Advanced Oxidation Processes*). Las reacciones de fotooxidación tras la excitación electrónica del sustrato orgánico (R) (**Ecuación 1.4**) implican, en la mayoría de los casos, una transferencia de electrones desde el estado excitado al oxígeno molecular en el estado fundamental (**Ecuación 1.5**), con posterior recombinación de los iones radicales o hidrólisis del catión radical;

o bien una ruptura homolítica de R (**Ecuación 1.6**) para formar radicales que luego reaccionarían con el oxígeno molecular (**Ecuación 1.7**).



La velocidad de dicha fotooxidación tras la excitación electrónica del sustrato orgánico depende de la sección eficaz de absorción del medio, del rendimiento cuántico del proceso, y de la concentración de oxígeno molecular disuelto<sup>6</sup>.

El dióxígeno en estado fundamental, tiene dos electrones desapareados (estado de multiplicidad *tripleto*:  $^3O_2$ ). El estado excitado de menor energía es el oxígeno singulete ( $^1O_2$ ), que posee dos electrones apareados y un exceso de energía de 94,3 kJ mol<sup>-1</sup> respecto al estado fundamental. Como en este capítulo se presenta la fotólisis directa de acetamida (AC) y XAC (2,2,2-tricloroacetamida, 2-cloro-2,2-difluoroacetamida y 2,2,2-trifluoroacetamida) en solución, en condiciones hipóxicas e hiperóxicas, y como se infiere que la especie  $^1O_2$  participaría activamente en estas reacciones de fotooxidación, es que resulta importante determinar los procesos que ocurren cuando el dióxígeno está presente durante estas reacciones fotolíticas.

#### 1.2.4. DETERMINACIÓN DEL RENDIMIENTO CUÁNTICO

---

##### 1.2.4.1. ACTINOMETRÍA

---

La Actinometría consiste en el estudio de la medición de la intensidad luminosa y los efectos químicos producidos por la interacción entre la REM y la materia, utilizando un actinómetro. Según la IUPAC, “un actinómetro es un sistema químico o dispositivo físico por el cual el número de fotones del haz absorbido en un espacio definido de un reactor químico puede ser determinado integralmente o por unidad de tiempo” (*Glossary of terms used in photochemistry, IUPAC Recommendations, 1996*). Es decir que permite medir el número de fotones que emite una fuente luminosa por unidad de tiempo ( $I_0$ ).

Para determinar la intensidad de irradiación,  $I_0$ , (generalmente en la región UV-Vis) se puede emplear bolómetros, termopilas y fotodiodos, dispositivos físicos que proporcionan una respuesta que puede correlacionarse con el número de fotones detectados. Sin embargo, estas técnicas son poco usadas debido a los problemas de ubicación de los equipos, ya que las mediciones se realizan en lugares diferentes al de la ubicación de la celda, y puede ocurrir que la intensidad de radiación que registre el instrumento no sea equivalente al incidente sobre la celda. Estos inconvenientes son difíciles de superar satisfactoriamente, resultando más fácil medir la intensidad



de radiación ( $I_0$ ) a través de la acumulación de productos o reactivos producida por una reacción inducida por la luz (a una cierta longitud de onda,  $\lambda$ ) para la cual el rendimiento cuántico,  $\Phi_\lambda$ , es exactamente conocido, reproducible y constante en un amplio intervalo de  $\lambda$  (o bien cuya variación con  $\lambda$  es conocida). A esta técnica se la conoce como Actinometría Química, fácilmente adaptable a la misma celda de fotólisis y en la misma posición que la muestra a analizar.

El rendimiento cuántico de una reacción fotoquímica ( $\Phi_\lambda$ ) se define en la **Ecuación 1.8** como el número de eventos (transformaciones inducidas fotoquímicamente) dividido el número de fotones absorbidos en un sistema específico (a una longitud de onda particular y en el mismo período de tiempo).

$$\Phi_\lambda = \frac{\text{cantidad de producto formado (moles o moléculas)}}{\text{cantidad de radiación absorbida (fotones o Einsteins)}} \quad \text{Ec. 1.8}$$

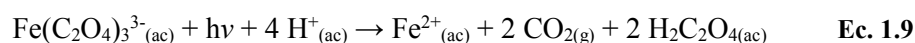
Para la elección del actinómetro se deben considerar varios aspectos, entre ellos: que el sistema fotoquímico sea simple y bien conocido; que la reacción sea reproducible y fácilmente controlable; que el  $\Phi_\lambda$  sea conocido para un amplio intervalo de  $\lambda$ ; que los componentes del material actinométrico sean fáciles de sintetizar, purificar y térmicamente estables; y que los métodos analíticos sean simples. Debido a que los procesos se estudiaron a 254 y 266 nm, el que mejor se ajusta a todos los requerimientos corresponde al Actinómetro de Parker (AP), descrito ampliamente en bibliografía<sup>7-9</sup>.

---

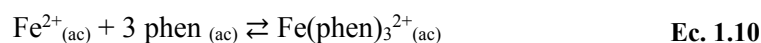
#### 1.2.4.2. ACTINÓMETRO DE PARKER

---

El fundamento del Actinómetro de Parker (AP) consiste en la reducción específica del ion férrico del complejo tris(oxalato) ferrato (III) de potasio trihidrato  $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$  a catión ferroso en solución ácida diluida ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), por medio de la irradiación del sistema en un intervalo de longitudes de onda entre 200 y 577 nm, mediante la siguiente reacción (**Ecuación 1.9**):



Luego se realiza la cuantificación del catión ferroso  $[\text{Fe}^{2+}]$  agregando a una alícuota de solución actinométrica, un exceso de 1,10-fenantrolina (phen) formando un complejo tris-quelato rojo intenso, detectable por su absorción a 510 nm, según la siguiente reacción (**Ecuación 1.10**):



Dentro de las ventajas del AP se pueden mencionar: alta eficiencia de  $\Phi$  en un amplio intervalo de  $\lambda$ , altos valores de  $\Phi$  en la región UV, valores de  $\Phi$  bien conocidos,  $\Phi$  independiente de la temperatura y la concentración, alta sensibilidad y especificidad, rápido y fácil de usar. Entre las desventajas, mencionaremos que no conviene usar este actinómetro durante elevados períodos de tiempos y se debe corregir el índice de refracción cuando se usan solventes distintos al agua.

### 1.2.5. QUÍMICA COMPUTACIONAL

Estudiar la estructura electrónica mediante espectroscopía UV-Visible y métodos computacionales químico-cuánticos es importante no sólo para la interpretación de los espectros, sino también para estimar la redistribución de la densidad electrónica de los diferentes compuestos, lo cual constituye un factor determinante en la reactividad y actividad biológica.

En los últimos años, la química computacional ha sido una herramienta muy valiosa para la investigación de los mecanismos de reacciones fotoquímicas, ya que es una valiosa ayuda para la interpretación de una serie de datos experimentales, tales como tiempos de vida del estado excitado, naturaleza de los fotoproductos, rendimientos cuánticos y bandas de absorción y emisión de las especies.

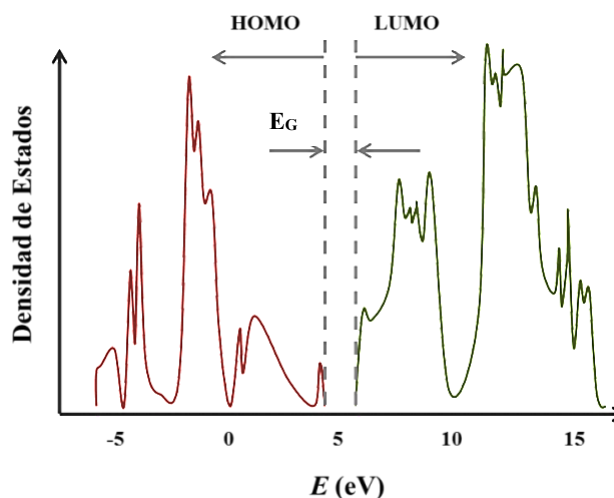
La descripción de los fenómenos químicos en solución es tan difícil como importante para el cálculo preciso de las propiedades moleculares. Para modelar los efectos de la solvatación, se utilizó el modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*), que es un método mecano-cuántico (QM) en el que se utiliza un Hamiltoniano efectivo para el soluto, y la ecuación de Schrödinger correspondiente, generalmente tratada a nivel *ab initio*. PCM hace uso de distribuciones continuas de solventes para describir el potencial de la interacción soluto-solvente, mediante el tratamiento del modelo basado en una descripción dieléctrica isotrópica uniforme del solvente, como también de modelos más complejos que incluyen interacciones de diferentes orígenes físicos y otras funciones de distribución de solventes<sup>10,11</sup>. Modelar el solvente como un continuo polarizable, en lugar de moléculas individuales, hace que el cálculo sea factible.

Por otro lado, para conocer la distribución de estados de un sistema determinado, estimar la ocupación de estados y calcular las probabilidades de transición electrónica durante los procesos de absorción o emisión de REM, se recurre a la función de densidad de estados (DOS, *Density of States*). Esta densidad de estados de un sistema describe el número de estados por intervalo de energía en cada nivel de energía disponible para ser ocupado. Está representado por una función de distribución de densidad. Básicamente esta función  $\rho_{energía}(E)$ , cuando se multiplica por un intervalo de energía ( $dE$ ), proporciona la cantidad total de estados disponibles ( $N$ ) en el sistema en ese intervalo de energía (entre los valores de energías  $E_1$  y  $E_2$ ), como se muestra en la **Ecuación 1.11**.

$$N_{TOTAL} = \int_{E_1}^{E_2} \rho_{energía}(E) dE \quad \text{Ec. 1.11}$$

La densidad electrónica total de estados se descompone en la densidad proyectada de estados asociada a cada OM diferente. Numerosos trabajos publicados consiguen correlacionar la densidad de estados con los correspondientes HOMO-LUMO, y determinar los valores de la

diferencia de energía entre ambos ( $E_G$ )<sup>12-15</sup>. En la **Figura 1.11** se ilustra a modo de ejemplo el gráfico densidad total de DOS para una molécula genérica.



**Figura 1.11.** Gráfico de densidad total de estados electrónicos calculados para una molécula X.

Una DOS alta en un nivel de energía específico significa que hay muchos estados disponibles para la ocupación, mientras que una DOS nula significa que ningún estado puede estar ocupado en ese nivel de energía.

Estos conceptos serán discutidos en detalle en la sección computacional del análisis de Orbitales Moleculares (Resultados y Discusión), en donde se estudiarán las transiciones electrónicas de las especies, en relación a la fotodisociación de las mismas.

#### 1.2.6. (HALO) ACETAMIDAS: ANTECEDENTES.

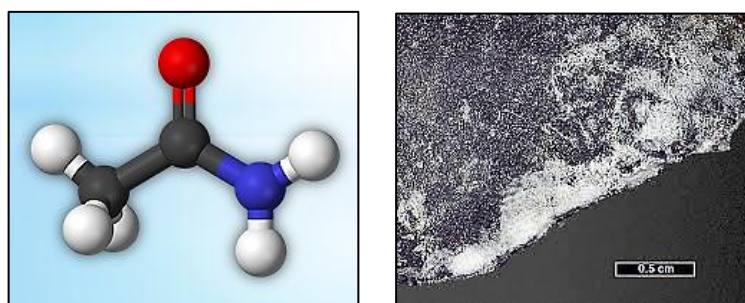
La acetamida (**1**, AC) corresponde a la amida derivada del ácido acético cuya fórmula semidesarrollada es  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  (**Figura 1.12.a**).

Desde las primeras décadas del siglo XX, AC y compuestos derivados han ganado importancia debido a su estrecha relación con la estructura de las proteínas, lo que permitió considerarlas como un modelo útil para el estudio del enlace peptídico<sup>16</sup>. En este contexto, la formamida es uno de los compuestos más estudiados tanto experimental como teóricamente, poniendo especial atención en la planaridad del resto  $-\text{NH}_2$ <sup>17</sup>, las energías implicadas en la miscibilidad<sup>18</sup>, la barrera rotacional interna alrededor del enlace C-N<sup>19</sup>, los campos de fuerza<sup>18,20,21</sup> y datos estructurales y vibracionales<sup>22</sup>.

El primer informe de su síntesis fue en 1923 por Coleman y Alvarado<sup>23</sup>, y desde entonces se produce en el laboratorio por deshidratación de acetato de amonio; y en la industria, por hidrólisis de acetonitrilo. Se lo utiliza en la fabricación de lacas y explosivos, fundentes para soldadura, y como estabilizador, plastificante y solvente<sup>24</sup>. La AC también se utiliza como medio selectivo para

aislar y diferenciar bacterias Gram negativas no fermentativas, específicamente *Pseudomona aeruginosa*<sup>25</sup>. Además, fue recientemente detectada en el espacio interestelar como la molécula que contiene el enlace peptídico de mayor tamaño<sup>26</sup>.

Descubierta naturalmente en 1974 en una mina de carbón en Chervonograd, Ucrania, aparece de forma estacional (ya que se disuelve en ambientes húmedos; a 25 °C la solubilidad es de 2 g/mL) en forma de cristales con lustre vítreo, incoloros y se presentan a nivel macroscópico como pequeñas estalactitas o agregados granulares (con celda unidad tipo trigonal o hexagonal) (**Figura 1.12.b**).

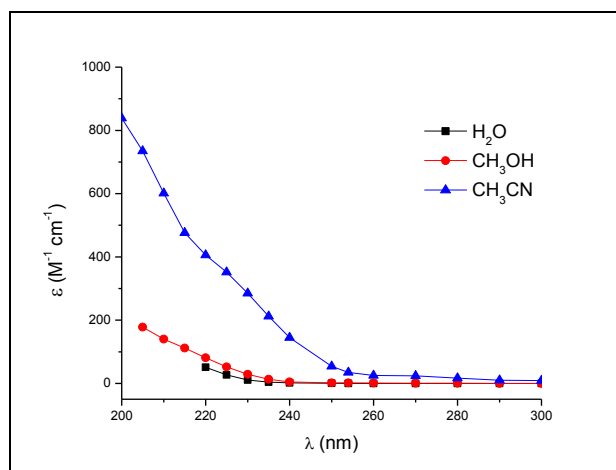


**Figura 1.12. a)** Estructura molecular y **b)** Yacimiento Mineral de AC.

En la **Figura 1.13** se muestra el espectro UV-Visible (coeficiente de absorptividad molar en función de la longitud de onda) de acetamida en agua, acetonitrilo y metanol. En todos los casos se observa que la absorbancia disminuye prácticamente a cero hacia los 260 nm. Se determinaron los máximos de absorción, para los cuales se obtuvieron sus respectivos coeficientes de absorptividad molar (**Tabla 1.2**), determinando en todos los casos bajos valores; por lo tanto, los valores de sección eficaz ( $\sigma$ ) a la longitud de onda de irradiación (254 nm) para AC en los tres solventes también son bajos (del orden de  $10^{-21}$  cm<sup>2</sup>/molécula).

Por otro lado, debido a que la formación y ruptura del enlace peptídico han sido de gran interés, el conocimiento de cómo el enlace peptídico interactúa con la radiación UV tiene importantes implicancias en muchos campos, como la cirugía láser y la fotodegradación de polímeros.

Con el fin de obtener una visión más profunda de la conformación de polipéptidos y proteínas, se llevaron a cabo estudios tanto teóricos como experimentales, sobre AC<sup>27-30</sup>.



**Figura 1.13.** Espectros UV-Visible de AC en H<sub>2</sub>O (en negro), CH<sub>3</sub>CN (en azul) y CH<sub>3</sub>OH (en rojo).

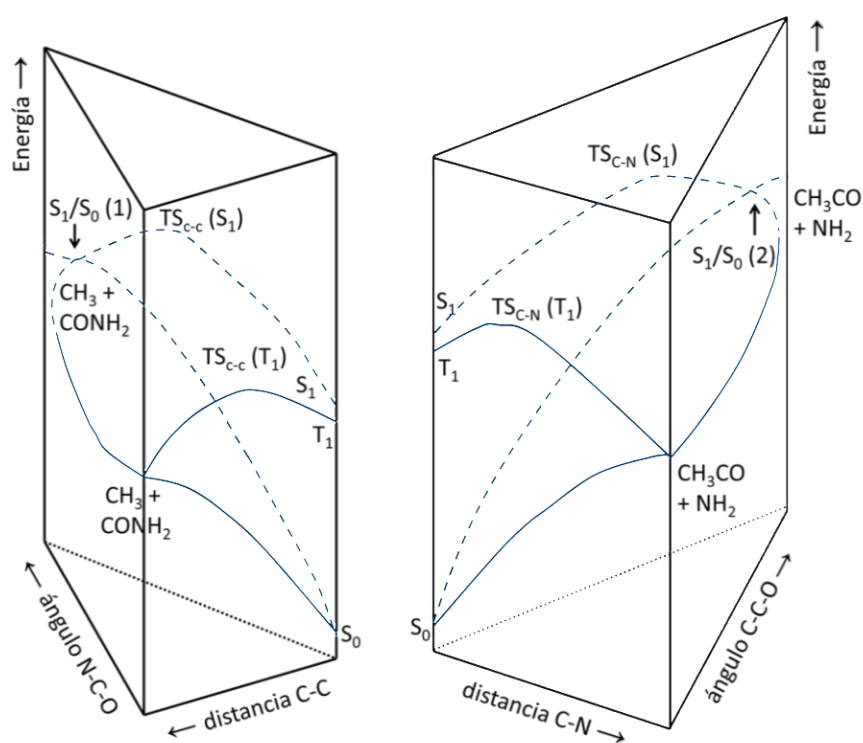
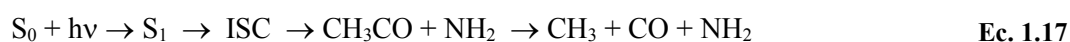
**Tabla 1.2.** Valores experimentales de λ<sub>max</sub> (nm), ε (M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>) y σ (cm<sup>2</sup>/molécula) en diferentes solventes.

Compuesto	Valores Experimentales					
	Solvente	λ <sub>max.</sub> (nm)	ε máx. (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	σ máx. (cm <sup>2</sup> /moléc.)	ε <sub>254</sub> (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )	σ <sub>254</sub> (cm <sup>2</sup> /moléc.)
AC	CH <sub>3</sub> CN	200	839	1,39 10 <sup>-18</sup>	35	5,83 10 <sup>-20</sup>
	CH <sub>3</sub> OH	205	178	2,96 10 <sup>-19</sup>	1	3,22 10 <sup>-21</sup>
	H <sub>2</sub> O	220	51	8,47 10 <sup>-20</sup>	3	1,84 10 <sup>-21</sup>

Volman<sup>31</sup> llevó a cabo la fotólisis de la acetamida en agua y propuso como principal vía de degradación, la formación de los radicales CH<sub>3</sub>CO y NH<sub>2</sub> (**Ecuación 1.12**). Sin embargo, Spall y Steacie<sup>32</sup> encontraron que el proceso primario consistía en la ruptura del enlace C-C con la consecuente formación de los radicales CH<sub>3</sub> y CONH<sub>2</sub> (**Ecuación 1.13**). Bosco *et al.*<sup>33</sup> estudiaron el efecto que causa la sustitución de un átomo de H por un grupo -CH<sub>3</sub> en el mecanismo de fotólisis de formamida y acetamida, y postularon que no hay diferencias relevantes en la velocidad relativa entre los distintos canales de disociación. También informaron sobre la disociación directa de AC en CH<sub>3</sub>CN + H<sub>2</sub>O, y en CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> + CO (**Ecuaciones 1.14 y 1.15**, respectivamente). Duverney *et al.*<sup>34</sup> estudiaron la fotoquímica de AC en matriz de Argón determinando como productos dominantes CH<sub>4</sub> y HNCO (**Ecuación 1.16**, además de los presentados en las **Ecuaciones 1.14 y 1.15**). En función de esta información, los canales primarios para la fotodisociación serían:



Chen *et al.*<sup>35</sup> postularon tres posibles canales de relajación de la especie AC\*: la conversión interna al estado fundamental, el cruce entre sistemas hasta el estado triplete de menor energía, y la disociación directa a lo largo de la superficie del estado excitado S<sub>1</sub> (ver **Figura 1.13**). Cuando el exceso de energía del estado S<sub>1</sub> es menor a 4 kcal/mol, la ruta dominante es IC a S<sub>0</sub> seguida de deshidratación en el estado fundamental (**Ecuación 1.14**). Con un exceso de energía del estado S<sub>1</sub>, entre 4-10 kcal/mol, el proceso de ISC (S<sub>1</sub> → T<sub>1</sub>) se convierte en la ruta predominante. Las moléculas de AC que se relajan al estado T<sub>1</sub> quedan con suficiente energía interna como para superar la barrera de disociación de los enlaces C-C y C-N. Sin embargo, la ruptura del enlace C-N desde T<sub>1</sub> tiene una mayor preferencia por sobre la del enlace C-C. El radical CH<sub>3</sub>CO formado por la fisión del enlace C-N, puede disociarse aún más en CH<sub>3</sub> y CO. Este es el mecanismo más probable que conduce a la formación de monóxido de carbono (**Ecuación 1.17**).



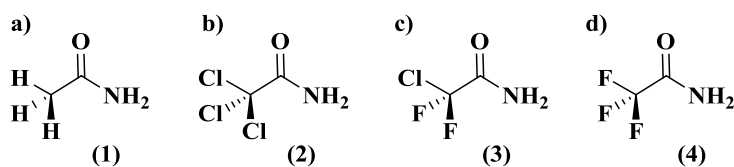
**Figura 1.13.** Esquema del perfil de energía potencial para la ruptura del enlace a) C-C y b) C-N en el estado S<sub>0</sub>, S<sub>1</sub> y T<sub>1</sub>.

De acuerdo a este estudio teórico, y a diferencia de los resultados experimentales, la formación de CO y CH<sub>3</sub> provendría fundamentalmente de la ruptura del fragmento CH<sub>3</sub>CO. Por último, cuando la energía de excitación supera la energía umbral que corresponde a la disociación directa C-N desde S<sub>1</sub>, el ISC (S<sub>1</sub> → T<sub>1</sub>) compite con esta disociación directa, que supera la barrera TS<sub>C-N(S1)</sub> y luego relaja a través del punto S<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>(2) ya sea a la molécula inicial con exceso de energía térmica o a los fragmentos de CH<sub>3</sub>CO y NH<sub>2</sub> en el estado fundamental.

En bibliografía se informa un elevado número de trabajos sobre la degradación fotoquímica en agua de compuestos halogenados, utilizando como fuente de irradiación una lámpara de mercurio de baja presión. Las principales investigaciones se han realizado con el objetivo de evaluar la fotodegradación de los contaminantes orgánicos en los procesos oxidativos. Si bien los resultados demuestran que la simple irradiación no constituye un procedimiento efectivo para la remoción de compuestos orgánicos del agua, especialmente de compuestos alifáticos clorados, resulta interesante estudiar la degradación de estas amidas y analizar los diferentes aspectos cinéticos y mecanísticos de estos procesos.

Como AC es un compuesto del que se conocen muchos aspectos en referencia a su fotoquímica, espectroscopía, degradación térmica, etc., en el presente trabajo de tesis se han realizado estudios complementarios para contribuir a la completa caracterización de la especie, y al estudio de la fotodegradación en solución y en fase sólida. Además, se realizó el estudio de los procesos de fotodegradación de tricloroacetamida (**2**, TCA)<sup>36,37</sup>, que se encuentra en aguas residuales y de red, previamente tratadas con cloro y radiación UV<sup>38-40</sup>, como producto de la reacción de hidrólisis del acetonitrilo<sup>41</sup>. El acetonitrilo es muy usado como solvente en reacciones químicas y en procesos de purificación. La radiación UV es un método muy empleado en la eliminación de microorganismos patógenos por su alta eficacia y ausencia de efectos residuales<sup>6</sup>. Se ha encontrado acetamida en las formas mono- di- o triclorada, y se presume que serían mutagénicos, clastogénicos y/o potenciales agentes cancerígenos<sup>42,43</sup>.

En este capítulo también se presenta el estudio de la fotodegradación de otros compuestos haloderivados de la acetamida: 2-Cloro-2,2-difluoroacetamida (**3**, CDFa)<sup>44,45</sup> y 2,2,2-trifluoroacetamida (**4**, TFA)<sup>46</sup>. En el **Esquema 1.2** se representan las estructuras químicas. Los estudios se realizaron en diferentes sistemas, es decir, variando la naturaleza del disolvente y la temperatura, con el fin de determinar la contribución térmica al proceso de fotodegradación, y en presencia o ausencia de oxígeno molecular.

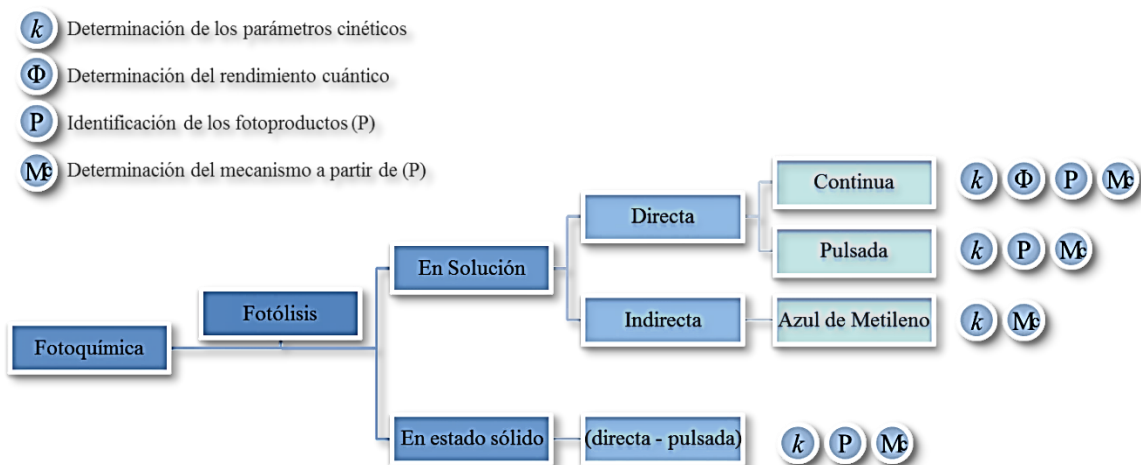


**Esquema 1.2.** Estructura molecular de **a)** AC y XAC: **b)** TCA, **c)** CDFa y **d)** TFA.

### 1.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos específicos planteados en este primer capítulo son:

- ⊙ Estudiar la fotólisis directa tanto continua (254 nm) como pulsada (266nm) de perhaloacetamidas en solución (en solventes orgánicos y en agua).
- ⊙ Seguir los procesos de fotólisis directa, determinar parámetros cinéticos y postular los posibles mecanismos de reacción en función de los productos obtenidos.
- ⊙ Determinar el rendimiento cuántico de cada proceso en solución mediante Actinometría Química.
- ⊙ Estudiar la fotólisis sensibilizada en presencia de azul de metileno.
- ⊙ Estudiar los procesos de fotodegradación directa pulsada de perhaloacetamidas en fase sólida, determinar parámetros cinéticos y postular los posibles mecanismos de reacción en función de los productos obtenidos.
- ⊙ Realizar cálculos computacionales para comprobar el mecanismo más probable.



**Figura O.1.** Representación de los objetivos del presente capítulo.



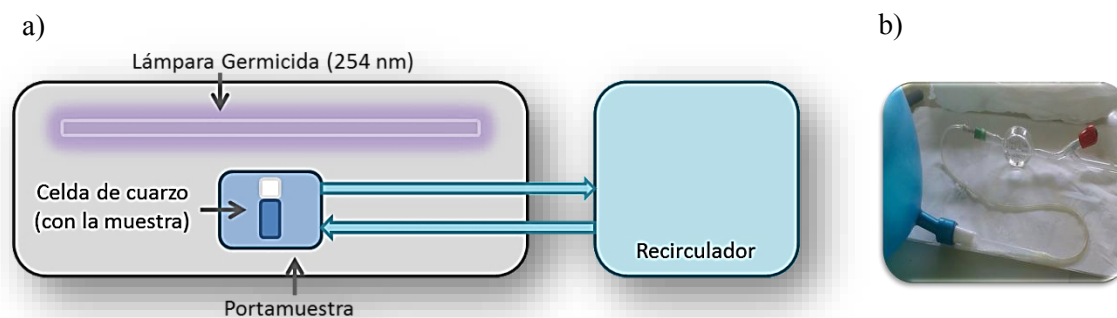
## 1.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 1.4.1. REACTIVOS

TCA, TFA y CDFA se adquirieron comercialmente y su pureza se comprobó por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) y espectroscopías de RMN, IR y Raman. Se prepararon soluciones en acetonitrilo y metanol (grado HPLC), y en agua de calidad MilliQ® con nitrógeno y oxígeno añadido, y mediante la eliminación de gases disueltos usando la combinación de técnicas de desgasificación al vacío y sonicación a presión reducida (a 323 K).

### 1.4.2. IRRADIACIÓN DE SOLUCIONES EN ESTADO ESTACIONARIO

Las soluciones en CH<sub>3</sub>OH, CH<sub>3</sub>CN y H<sub>2</sub>O se irradiaron mediante un haz de luz ultravioleta obtenido de una lámpara de mercurio de baja presión (Yarlux) que emitía a 254 nm. En la **Figura 1.15.a** se muestra el diseño del fotoreactor construido para tal fin, y el espectro de emisión de la lámpara se ubica en el **Anexo A (Figura A.1)**. Se colocó en la trayectoria del haz de luz, a una distancia constante de (10,00 ± 0,02) cm, una celda de cuarzo de (1,00 ± 0,02) cm de paso óptico y (3,00 ± 0,03) mL de capacidad. Las concentraciones de las soluciones madres fueron aproximadamente del orden milimolar (mM), necesario para obtener productos en cantidades adecuadas para su análisis. Los experimentos se realizaron en presencia y ausencia de oxígeno disuelto en las soluciones. Los experimentos con soluciones equilibradas en aire se realizaron en celdas de cuarzo abiertas. Sin embargo, para evitar que el consumo de oxígeno pudiera conducir a condiciones hipóxicas, la irradiación se interrumpió cada 30 minutos y la muestra se burbujegó con aire durante 10 minutos. Las soluciones saturadas con nitrógeno y oxígeno se prepararon mediante gasificación durante 20 minutos. En la **Figura 1.15.b** se muestra el sistema de gasificación de la celda de fotólisis utilizada.



**Figura 1.15.** a) Diseño experimental del fotoreactor y b) Fotografía del diseño experimental para gasificación con N<sub>2</sub> (g) u O<sub>2</sub> (g).

---

### 1.4.3. ESPECTROFOTOMETRÍA UV-VIS

---

Se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible 8354 Agilent, con lámparas de tungsteno y deuterio, y equipado con un accesorio regulador de temperatura (en el intervalo 15-65 °C).

Las curvas de calibración para la obtención de los coeficientes de absorptividad molar, se determinaron en el intervalo de concentración del orden de  $1 \cdot 10^{-4}$  a  $1 \cdot 10^{-6}$  M. Se registraron los espectros de absorción a intervalos regulares de tiempo de irradiación.

---

### 1.4.4. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

---

Los espectros de masas y los cromatogramas se registraron en un equipo Shimadzu GC-MS-QP 5050, equipado con una columna capilar VF-5 (30 m x 0,25 mm x 5  $\mu$ m), empleando helio como gas portador, con velocidad de flujo de 1,1 mL/min. El inyector y la fuente se ajustaron a 280 °C; el horno, a un calentamiento en rampa con una velocidad de 10 °C/min, comenzando en 40 °C hasta 100 °C, y una temperatura de interface de 280 °C. La fuente utilizada en espectrometría de masas (EM) fue de Impacto Electrónico (IE), con energía de ionización de 70 eV, suficiente para la fragmentación molecular, y se empleó un cuadrupolo como detector de los fragmentos.

---

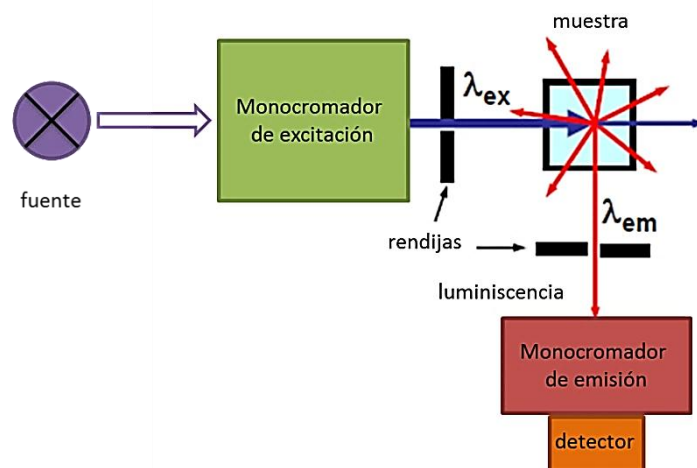
### 1.4.5. FLUORESCENCIA

---

Se realizaron mediciones de fluorescencia en estado estacionario a temperatura ambiente empleando un espectrofluorímetro PTI (*Photon Technology International*) QM2 (Quanta Master 2), el cual posee como fuente de excitación una lámpara de Xenón de 75 W y como detector un contador de fotones. Los solventes utilizados para estudiar la emisión de cada compuesto fueron acetonitrilo y agua; las soluciones se prepararon a concentraciones tales que la absorbancia no fuese superior a 0,8 u.a.

En la **Figura 1.16** se representan los componentes básicos de un espectrofluorímetro: una fuente de REM (permite la excitación del analito en la muestra, generalmente es una lámpara de arco de xenón o de mercurio), un monocromador de excitación, un compartimiento para la muestra, un monocromador de emisión y un detector (en general los más utilizados son los tubos fotomultiplicadores, que registran el número de fotones emitidos por la muestra a la  $\lambda$  seleccionada). También se puede observar que las medidas de fluorescencia se realizan en un ángulo de 90° entre la fuente de radiación y el detector, por lo que el monocromador de excitación y el de emisión se orientan perpendiculares entre sí.

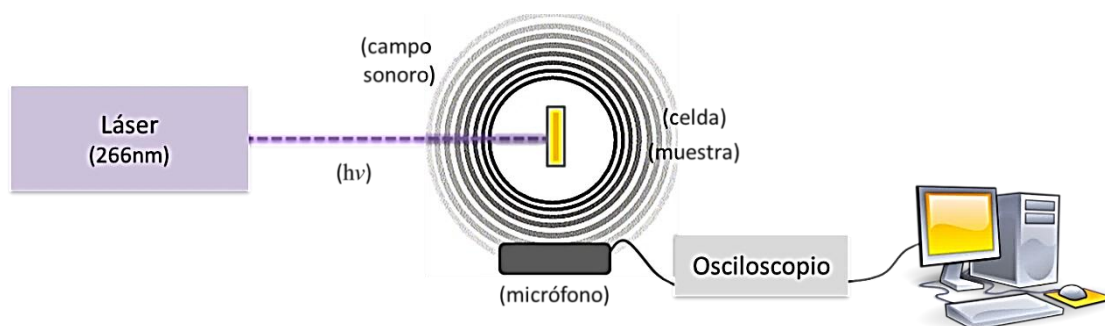
Para las mediciones en solución realizadas durante esta tesis doctoral se utilizaron celdas de cuarzo, de cuatro caras pulidas y de 1 cm de paso óptico.



**Figura 1.16.** Componentes básicos de un espectrofluorímetro.

#### 1.4.6. ESPECTROSCOPIA OPTOACÚSTICA INDUCIDA POR LASER (LIOAS)

Para el registro de la señal optoacústica se prepararon soluciones acuosas de cada amida en concentraciones del orden de mM. Se colocaron en celdas de cuarzo y se irradiaron con una fuente monocromática pulsada (láser de Nd: YAG). La muestra que absorbe radiación, genera un estado excitado que puede relajarse por emisión no radiativa (liberación de calor) generando compresión en el volumen de la solución. Esto último genera una onda acústica proporcional a la concentración del analito en la muestra. Las ondas acústicas producidas en la celda se registran con micrófonos (detector), los cuales en general son piezoeléctricos (dispositivos que se utilizan para medir presión, aceleración, tensión o fuerza, transformando las lecturas en señales eléctricas). Debido a que el cambio de volumen de la solución es muy pequeño, las señales deben ser amplificadas. En nuestro caso, esto último se realizó a través de un osciloscopio. Finalmente, las señales integradas y amplificadas de salida se convierten en señales digitales a alta velocidad y son graficadas por un software en una computadora. El arreglo experimental se esquematiza en la **Figura 1.17**.

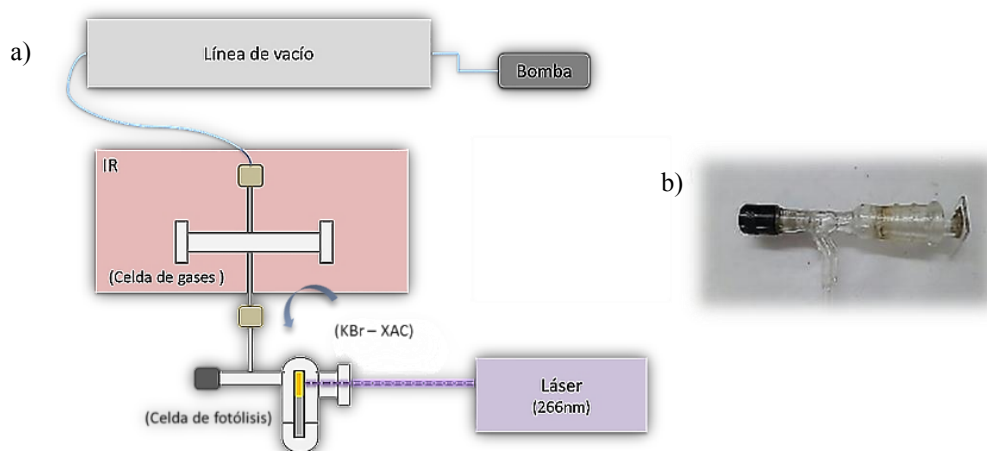


**Figura 1.17.** Diseño experimental montado para registrar la señal optoacústica.

### 1.4.7. FOTÓLISIS LASER DE ESTADO SÓLIDO

Para la determinación de los productos gaseosos de la reacción fotoquímica en estado sólido de las diferentes haloacetamidas, se diseñó un sistema específico de celdas al vacío, cuyo diseño experimental se representa en la **Figura 1.18.a**. Para ello, se prepararon pastillas de KBr conteniendo las diferentes haloacetamidas, las cuales se colocaron en celda de fotólisis de vidrio, con una ventana de cuarzo (volumen = 50 mL), tal como se puede observar en la **Figura 1.18.b**. Esta celda se conectó a otra celda de vidrio para gases con ventanas  $\text{CaF}_2$ , una trayectoria óptica de 230 mm y un volumen de 150 mL. Para la identificación de los fotoproductos se empleó un espectrofotómetro FT-IR (Bruker IFS66V) equipado con un detector MCT fotoconductor. Los espectros infrarrojos en fase gaseosa se adquirieron en el intervalo de  $4200\text{-}650\text{ cm}^{-1}$  con una resolución de  $2\text{ cm}^{-1}$  y una acumulación de 32 interferogramas (solo durante el movimiento hacia delante del espejo). El software OPUS® se usó para analizar y manipular los espectros IR.

Para manipular los compuestos gaseosos, la cámara y la celda IR se conectaron a una línea de vacío equipada con dos medidores de presión de capacitancia variable (0-760 Torr, MKS Baratron; 0-70 mbar, Bell y Howell), tres trampas en U y válvulas de politetrafluoroetileno (Young, Londres). Para las fotólisis se utilizó un láser de Nd: YAG pulsado Q-switched (Quantel, Brilliant B) operado a una velocidad de repetición de 10 Hz con un ancho de pulso de 5 ns (nanosegundos) para iniciar la fotorreacción. El láser Nd: YAG se acopló con el segundo (SHG) y el módulo de generación de cuarto armónico (FHG) para producir pulsos de 532 y 266 nm. Una vez que el sistema alcanzó un vacío adecuado (presión total inferior a 0,01 mbar), el haz láser entró en la cámara a través de la ventana de cuarzo y fotolizó la muestra sólida. Después de 600 pulsos (que corresponden a  $3\text{ }\mu\text{s}$  de irradiación neta durante un lapso de 60 s), el contenido se analizó mediante FT-IR. Este procedimiento se repitió cada un minuto hasta la finalización del experimento (alrededor de 15 minutos).



**Figura 1.18. a)** Diseño experimental montado para el estudio de los procesos fotodegradativos de XAC en estado sólido; **b)** Celda de fotólisis utilizada.

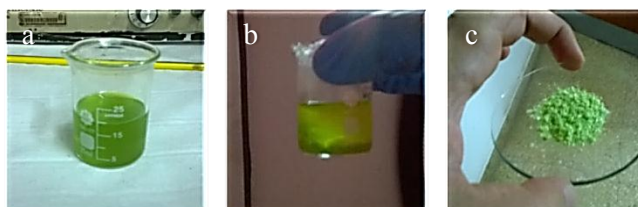
## 1.4.8. ACTINOMETRÍA

## PREPARACIÓN DEL MATERIAL ACTINOMÉTRICO

El tris (oxalato) ferrato (III) de potasio trihidrato ( $K_3[Fe(C_2O_4)_3] \cdot 3H_2O$ ) se preparó siguiendo las especificaciones detalladas en las recomendaciones IUPAC<sup>47</sup>, mediante la adición de una solución 0,4 g/mL de  $FeCl_3$  a una solución conteniendo 6 g de oxalato de potasio en 10 mL de agua, según la **Ecuación 1.18**:



Se observa una inmediata coloración verde (**Figura 1.19.a**). Luego de 15 minutos en baño de hielo se observa la formación de cristales verdes (**Figura 1.19.b**). Se descarta el sobrenadante. Se agregan 10 mL de agua, se resuspenden los cristales y luego se lleva a baño de hielo nuevamente. Se filtra y se lava dos veces con  $CH_3OH$  bien frío. Finalmente, se obtiene el material actinométrico luego de secar en estufa a 85 °C por 45 minutos (**Figura 1.19.c**).



**Figura 1.19.** Preparación del material actinométrico.

Con este actinómetro se puede determinar  $I_0$  mediante la siguiente **Ecuación 1.19**:

$$I_0 = \frac{\Delta A F}{l t \Phi_\lambda \epsilon_\lambda} \quad \text{Ec. 1.19}$$

Donde  $\Delta A$  es la variación de la Absorbancia de la solución irradiada,  $F$  es el factor de dilución del volumen de la solución,  $\epsilon_\lambda$  es el coeficiente de absorptividad molar del complejo  $Fe(phen)_3^{2+}$  correspondiente al máximo valor de longitud de onda ( $\lambda = 510$  nm),  $\Phi_\lambda$  es el rendimiento cuántico para la formación de  $Fe^{2+}$ ,  $l$  es la longitud del paso óptico (1 cm) y  $t$  es el tiempo de irradiación en minutos. Por lo tanto, para determinar el rendimiento cuántico de una determinada reacción ( $\Phi_x$ ) se debe medir la  $I_0$ , la velocidad de formación de producto y calcular el valor de rendimiento cuántico según la **Ecuación 1.20**.

$$\Phi_x = \frac{n_x \Phi_{AC} (1 - 10^{-A_{AC, \lambda}})}{n^{Fe^{2+}} (1 - 10^{-A_{X, \lambda}})} \quad \text{Ec. 1.20}$$

Los rendimientos cuánticos se obtuvieron comparando la reacción en estudio con la fotoreducción del ferrioxalato de potasio (actinómetro de Parker). El rendimiento cuántico para la reducción del ferrioxalato de potasio a 25 °C es de 1,25<sup>7,47</sup>.

#### 1.4.9. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE VELOCIDAD OBSERVADA

---

Los valores de las constantes de velocidad de desaparición del compuesto original para los procesos de fotólisis continua en solución se determinaron monitoreando los máximos de las bandas de los espectros de absorción en función del tiempo. En solución se observó una respuesta lineal entre el logaritmo natural de la absorbancia y el tiempo, indicando un comportamiento de primer orden.

La expresión de velocidad de primer orden está dada por  $\ln(C_0/C) = k t$ , en donde  $C_0$  y  $C$  representan a las concentraciones del compuesto medido a tiempo inicial ( $t_0$ ) y  $t$ , respectivamente, y  $k$  es la constante de primer orden, en unidades de  $s^{-1}$ . La vida media del compuesto se determina como  $t_{1/2} = 0,693/k$ .

En el caso de los procesos en estado sólido, los datos cinéticos derivan del monitoreo del cambio de las señales IR en función del tiempo. La composición química del contenido de la celda se analizó mediante espectroscopía FT-IR, cada un minuto y hasta los 15 minutos de irradiación.

#### 1.4.10. MÉTODOS COMPUTACIONALES

---

La determinación de la estructura en el estado fundamental para las tres moléculas ( $Cl_3C(O)NH_2$ ,  $F_2ClC(O)NH_2$  y  $F_3C(O)NH_2$ ) se realizó con el método de teoría funcional de la densidad, DFT (*Density Functional Theory*) al nivel B3LYP/6-31+G(d,p). Se utilizó el híbrido funcional B3LYP de tres parámetros de Becke, Lee, Yang y Parr<sup>48</sup> con dos conjuntos de bases diferentes para la optimización de la estructura. El efecto del disolvente se examinó utilizando un modelo continuo polarizable autocontenido (PCM)<sup>11,49</sup> como complemento en el programa Gaussian<sup>48</sup> para agua, acetonitrilo y metanol. Las transiciones electrónicas se estudiaron utilizando el método TD-DFT. Para caracterizar los orbitales moleculares implicados en las transiciones electrónicas y para presentar una descripción intuitiva de los estados excitados se utilizaron métodos de NTO (*Natural Transition Orbitals method*)<sup>50</sup> con TD-DFT.

Este trabajo utilizó recursos computacionales del CCAD de la Universidad Nacional de Córdoba (<http://ccad.unc.edu.ar/>), en particular el Clúster Mendieta, el cual forma parte del SNCAD del MinCyT de la República Argentina. 280 cores E5-2680v2, 12 aceleradores NVIDIA Tesla M2090, 8 aceleradores NVIDIA Tesla K20x y 14 aceleradores Intel Xeon Phi 31SP1 constituyen los recursos disponibles, totalizando 40.436 TFLOPS de  $R_{peak}$ .

## 1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

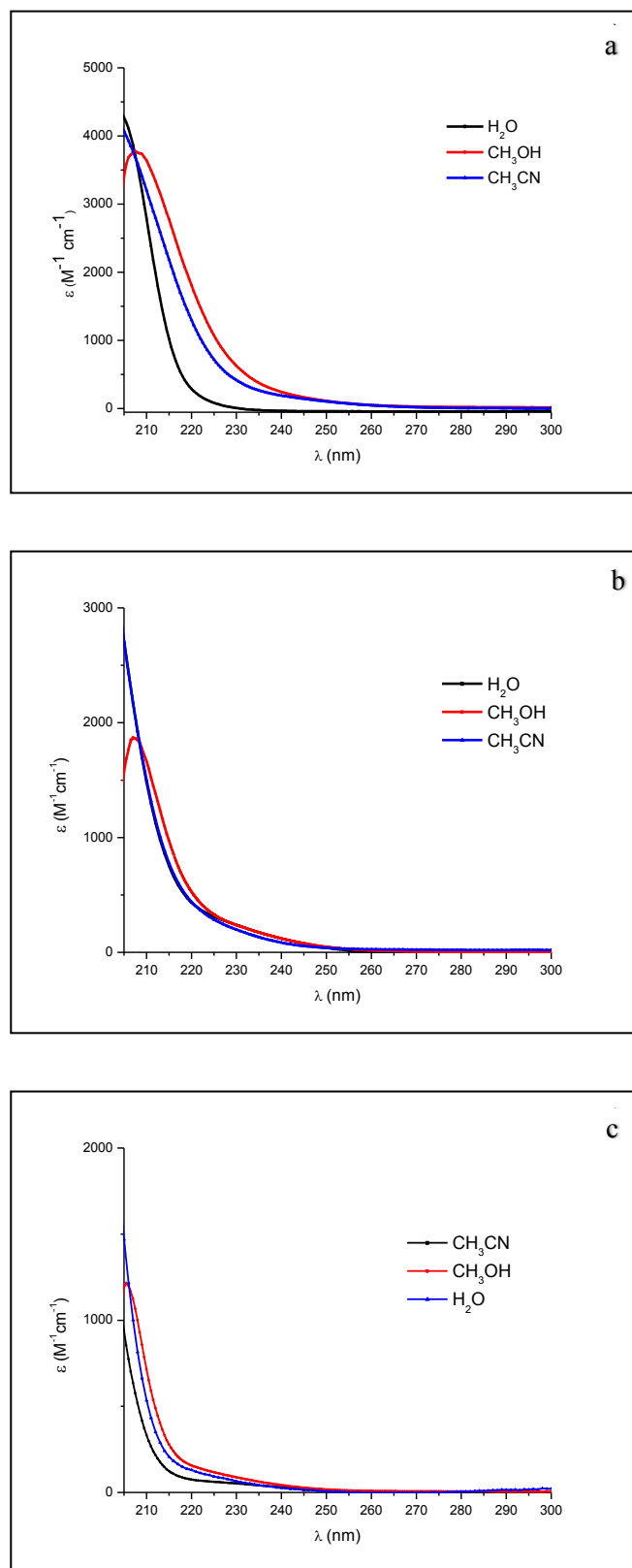
### 1.5.1. CARACTERIZACIÓN POR ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Los espectros de absorción UV-Visible de las acetamidas se determinaron en solventes de polaridad variada ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ) con el fin de registrar información sobre la naturaleza de las transiciones involucradas en las bandas principales. La **Figura 1.20** muestra las curvas espectrales ( $\epsilon$  en función de  $\lambda$ ) para TCA, CDFA y TFA en los tres solventes. En todos los casos, estos compuestos tienen una sola banda de absorción en la región entre 200 y 250 nm, independientemente del disolvente utilizado.

La **Tabla 1.3** muestra los valores de los coeficientes de absorptividad molar ( $\epsilon$ ) y sección eficaz ( $\sigma$ ) a la longitud de onda máxima ( $\lambda_{\text{máx}}$ ) y de 254 nm. En todos los casos se obtuvieron bajos valores de absorptividad molar (del orden de  $10^{-20}$   $\text{cm}^2/\text{molécula}$ ). Si bien no fue factible determinar cada máximo de absorción en  $\text{CH}_3\text{CN}$  ni  $\text{H}_2\text{O}$  debido al límite de medición del equipo y a los valores *cut-off* de los solventes, sí fue posible elucidar la naturaleza de las transiciones electrónicas correspondientes a dichas bandas. Se estimó la tendencia de esos máximos a medida que aumenta la polaridad del solvente,  $P'$  ( $P'_{\text{H}_2\text{O}} = 10,2 > P'_{\text{CH}_3\text{CN}} = 5,4 > P'_{\text{CH}_3\text{OH}} = 5,1$ ), observando un desplazamiento de las bandas de absorción hacia menores longitudes de onda. Este corrimiento hipsocrómico se asocia a transiciones  $n \rightarrow \pi^*$  y generalmente presentan bajos valores de absorptividad molar, confirmando así la transición electrónica característica para este tipo de compuestos (amidas). Si bien esta transición está prohibida según la regla de selección de simetría del orbital, en la práctica se encuentra débilmente permitida debido al acoplamiento vibrónico en la molécula, como resultado de la ruptura de la aproximación de Born-Oppenheimer.

**Tabla 1.3.** Valores experimentales de  $\lambda_{\text{máx}}$  (nm),  $\epsilon$  ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) y  $\sigma$  ( $\text{cm}^2/\text{molécula}$ ) en diferentes solventes.

Compuestos	Valores Experimentales					
	Solvente	$\lambda_{\text{máx}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{máx}}$ ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )	$\sigma_{\text{máx}}$ ( $\text{cm}^2/\text{molécula}$ )	$\epsilon_{254}$ ( $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )	$\sigma_{254}$ ( $\text{cm}^2/\text{molécula}$ )
TCA	$\text{CH}_3\text{CN}$	200	4498,62	$1,72 \cdot 10^{-20}$	76,88	$2,94 \cdot 10^{-22}$
	$\text{CH}_3\text{OH}$	207	3777,65	$1,44 \cdot 10^{-20}$	79,61	$3,05 \cdot 10^{-22}$
	$\text{H}_2\text{O}$	200	4273,04	$1,63 \cdot 10^{-20}$	5,49	$2,10 \cdot 10^{-23}$
CDFA	$\text{CH}_3\text{CN}$	200	4245,61	$1,62 \cdot 10^{-20}$	20,93	$8,01 \cdot 10^{-23}$
	$\text{CH}_3\text{OH}$	207	1872,47	$7,16 \cdot 10^{-21}$	31,16	$1,19 \cdot 10^{-22}$
	$\text{H}_2\text{O}$	200	4179,17	$1,60 \cdot 10^{-20}$	32,07	$1,23 \cdot 10^{-22}$
TFA	$\text{CH}_3\text{CN}$	200	2077,83	$7,95 \cdot 10^{-21}$	9,38	$3,59 \cdot 10^{-23}$
	$\text{CH}_3\text{OH}$	206	1217,15	$4,66 \cdot 10^{-21}$	12,39	$4,74 \cdot 10^{-23}$
	$\text{H}_2\text{O}$	200	3242,19	$1,24 \cdot 10^{-20}$	4,44	$1,70 \cdot 10^{-23}$



**Figura 1.20.** Coeficiente de absorptividad molar en función de la longitud de onda, en agua, acetonitrilo y metanol (desgasificados en vacío) a temperatura ambiente para: **a)** TCA, **b)** CDEA y **c)** TFA.



## 1.5.2. CINÉTICA Y FOTOQUÍMICA

### 1.5.2.1. FOTÓLISIS DIRECTA DE (HALO) ACETAMIDAS EN SOLUCIÓN

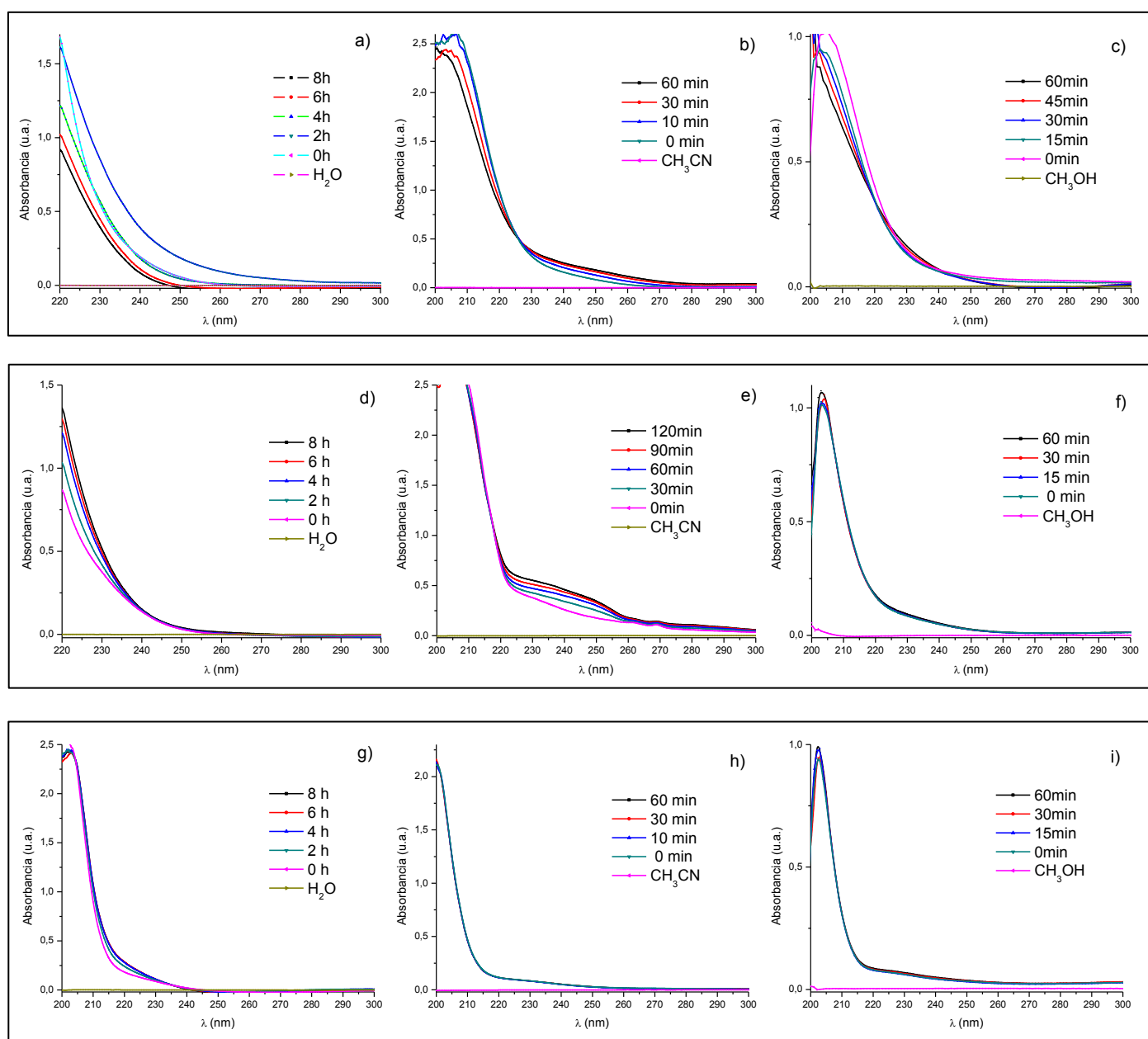
Si bien los procesos de degradación (térmica<sup>51</sup>, fotoquímica<sup>32,35,52,53</sup> y química-hidrólisis<sup>54</sup>) de AC se encuentran ampliamente estudiados, se propone revisar las principales vías de degradación fotoquímica y realizar un estudio comparativo con los derivados halogenados. Cuando se evaluó la fotólisis de estas amidas entre 25 y 65 °C, se determinó que no hay contribución térmica al proceso de degradación en ese intervalo de temperaturas, ya que no se observó cambio significativo en el valor de la constante cinética de degradación observada ( $k'$ ). Se concluye entonces que la temperatura ( $T^\circ$ ) no afecta al proceso de fotólisis en estudio en ese intervalo de temperaturas, por lo que todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Cuando se realizaron las fotólisis directas pulsadas (266 nm) en solución ( $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ ) para cada amida, luego de 30 minutos de irradiación, no se observaron diferencias significativas en los espectros con respecto a los obtenidos con irradiación continua, por lo que sólo se tratarán los espectros correspondientes a estas últimas. Así mismo, se evaluaron estos procesos irradiando a 203 nm, empleando la lámpara de Xenón (Xe) del PTI, pero no se observó reacción, probablemente debido a la baja intensidad de la lámpara.

En general, la variación de las bandas del espectro de absorción a medida que avanza el tiempo de fotólisis en los tres solventes es relativamente baja, tanto para TCA (**Figura 1.21.a, -b y -c**) como para CDFa (**Figura 1.21.d, -e y -f**); mientras que para TFA no se observan cambios significativos en los espectros de absorción a diferentes tiempos de irradiación (**Figura 1.21.g, -h e -i**), encontrando así que ésta última no se degrada bajo estas condiciones. Sin embargo, se puede observar que TCA presenta un punto isobéptico en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{CH}_3\text{OH}$ , mientras que CDFa se observan dos puntos isobépticos en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y muy poca variación del espectro de absorción en  $\text{CH}_3\text{OH}$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Esto estaría indicando la presencia de otras especies absorbentes formadas que se cruzan a una determinada longitud de onda con los reactivos, durante el tiempo de irradiación. Como analizaremos en profundidad en la **Sección 1.5.3**, la presencia de estas especies da indicios de que la fotodegradación ocurriría a través de más de un mecanismo. Por otro lado, resulta interesante destacar que durante la fotólisis de TCA en agua se observa un aumento de la señal (**Figura 1.21.a**) desde el tiempo inicial hacia las 2 horas, a partir del cual la señal disminuye en función del tiempo de irradiación. Esto indicaría la formación de otro compuesto que absorbería en la misma región, y que luego se degradaría.

Los valores de las constantes cinéticas de desaparición de los reactivos ( $k'$ ) respondieron a un comportamiento de primer orden, y se determinaron en el orden de  $10^{-5} \text{ s}^{-1}$  para TCA y CDFa en los 3 solventes (**Tabla 1.4**). Por lo que la velocidad con la cual TCA y CDFa se fotoliza es

baja. Sin embargo, se podría considerar también los diferentes procesos que puede seguir el estado excitado. Por ejemplo, la relajación por la vía radiativa o no-radiativa al estado fundamental puede ser un método efectivo por el cual la molécula pierde el exceso de energía adquirido durante la absorción del fotón sin que tenga lugar la descomposición. Por lo tanto, se procedió a estudiar las posibles vías de desactivación fotofísica de los estados excitados de TCA y CDFA. En el caso de TFA, no se observaron variaciones en los espectros, por lo que no se pudo determinar ningún valor de  $k'$ . Esto se puede entender debido al bajo valor de  $\epsilon_{254}$ , y, por lo tanto, a que no presenta actividad fotoquímica.



**Figura 1.21.** Fotólisis directa de XAC para TCA en a)  $H_2O$ , b)  $CH_3CN$  y c)  $CH_3OH$ ; para CDFA en d)  $H_2O$ , e)  $CH_3CN$  y f)  $CH_3OH$  y para TFA en g)  $H_2O$ , h)  $CH_3CN$  y i)  $CH_3OH$  a distintos tiempos.

**Tabla 1.4.** Valores experimentales de  $k'$ .

$k' \text{ (s}^{-1}\text{)}$			
Compuestos	CH <sub>3</sub> CN	H <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> OH
TCA	5,04 10 <sup>-5</sup>	3,08 10 <sup>-5</sup>	7,45 10 <sup>-5</sup>
CDFA	5,24 10 <sup>-5</sup>	2,4 10 <sup>-5</sup>	9,66 10 <sup>-6</sup>
TFA	-	-	-

A continuación, se evalúan las posibles vías de relajación al estado fundamental y se postulan los mecanismos de fotólisis en distintos solventes a partir de los productos identificados.

En primer lugar, se realizó un barrido de excitación a diferentes longitudes de onda y se midieron los espectros de emisión para TCA, CDFA y TFA (**Anexo A, Figura A.2**). En todos los casos se observó que estos compuestos no presentan un espectro de emisión cuando se excita a  $\lambda > 206$  nm, lo que indica que estas haloacetamidas, no relajan por vía radiativa.

Cuando se excita a 266 nm no se registra ninguna señal de emisión acústica como consecuencia de la expansión sonora dada por la diferencia de presión generada por el cambio en el volumen de la solución, producto de liberación térmica al medio. De este modo se concluye que estas amidas no relajan por la vía física no radiativa.

En resumen, si bien TCA (**2**) y CDFA (**3**) presentan baja absorptividad molar a 254 nm, y habiendo verificado que luego de absorber un fotón no decae al estado fundamental siguiendo un mecanismo radiativo (fluorescencia) ni físico (no radiativo con emisión de calor), se esperaría que la desactivación del estado excitado a S<sub>0</sub> ocurra por medio de un mecanismo químico (no radiativo), es decir, a través de una reacción química. Por otro lado, a partir del espectro de absorbancia de TFA (con un valor de  $\epsilon_{254}$  muy bajo) absorbe poco, no fluoresce ni fosforece, no libera calor y se esperaría que tampoco se formen fotoproductos.

Para la determinación de los valores de rendimiento cuántico de fotólisis de TCA, CDFA y TFA se empleó el actinómetro de Parker. Los detalles experimentales se presentan en el **Anexo A**. Los valores obtenidos se informan en la **Tabla 1.5**, en donde se puede observar que los  $\Phi$  son bajos.

**Tabla 1.5.** Valores experimentales de  $\Phi$  en agua.

Rendimiento Cuántico	
Compuesto	$\Phi$
TCA	0,013 ± 0,002
CDFA	0,007 ± 0,002
TFA	0,005 ± 0,002

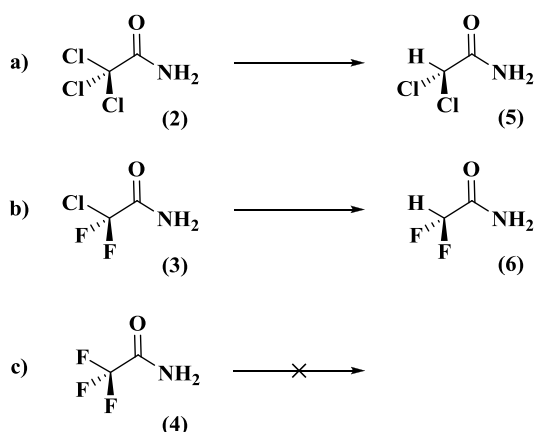
### 1.5.3. ANÁLISIS DE PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE XAC

A continuación, se presentan los productos identificados tanto en condiciones hipóxicas (desgasificación al vacío) como hiperóxicas (elevada concentración de O<sub>2</sub> disuelto en el medio) y se propone un mecanismo para su formación en agua, acetonitrilo y metanol.

#### 1.5.3.1. FOTÓLISIS EN AGUA

Cuando se llevó a cabo la fotólisis directa de TCA (**2**) y CDFA (**3**) bajo condiciones hipóxicas, se encontraron como principales fotoproductos a dicloroacetamida (**5**, DCA - rendimiento de 8%) y difluoroacetamida (**6**, DFA - rendimiento de 2%), respectivamente. En el caso de TFA (**4**), no se detectan fotoproductos (**Esquema 1.3**). Por lo tanto, experimentalmente se determinó que la ruptura homolítica del enlace C-Cl es uno de los procesos fotoquímicos primarios (proceso de dechloración reductiva). La **Figura A.4 (Anexo A)** muestra el cromatograma del crudo de reacción de la fotólisis de TCA, y la **Figura A.5 (Anexo A)**, el espectro de masa del producto principal.

Se conoce que los procesos de fotólisis directa de formamida y acetamida en solución producen radicales libres, que no pueden ser determinados por las técnicas espectroscópicas convencionales<sup>33</sup>. Sin embargo, se podrían identificar numerosos productos de reacción entre los radicales formados a partir de (**2**) y (**3**) y las moléculas de disolvente (acetonitrilo y metanol, como se detalla a continuación).

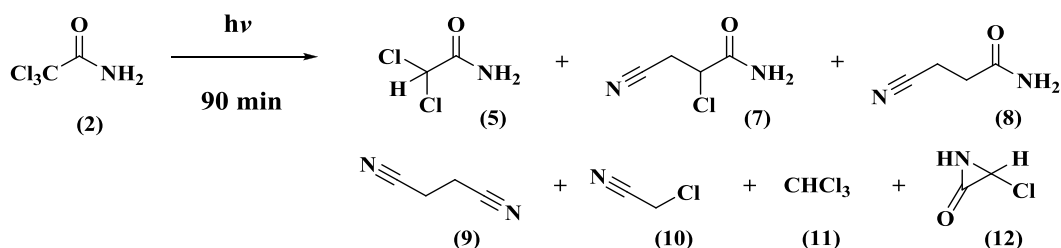


**Esquema 1.3.** Reacción de fotólisis directa para a) TCA, b) CDFA y c) TFA en H<sub>2</sub>O.

#### 1.5.3.2. FOTÓLISIS EN ACETONITRILLO

De los procesos de fotólisis de TCA (**2**), tanto en condiciones hipóxicas como hiperóxicas, se obtuvo el mismo producto primario de dechloración reductiva: DCA (**5**). Además, se observó la formación de otras especies provenientes de procesos fotoquímicos secundarios, formados a partir del radical cloro con el solvente del medio. Por ejemplo, cuando el Cl• reacciona con acetonitrilo

para producir 2-cloro-3-cianopropanamida (**7**), 3-cianopropanamida (**8**), 1,2-dicianoetano (**9**), 2-cloroacetonitrilo (**10**), triclorometano (**11**) y 3-cloroaziridin-2-ona (**12**), según se puede observar en el **Esquema 1.4**. La **Figura A.6 (Anexo A)** muestra el cromatograma del crudo de reacción de la fotólisis de TCA en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , y las **Figuras A.7 – A.12 (Anexo A)** los espectros de masa de los productos identificados.



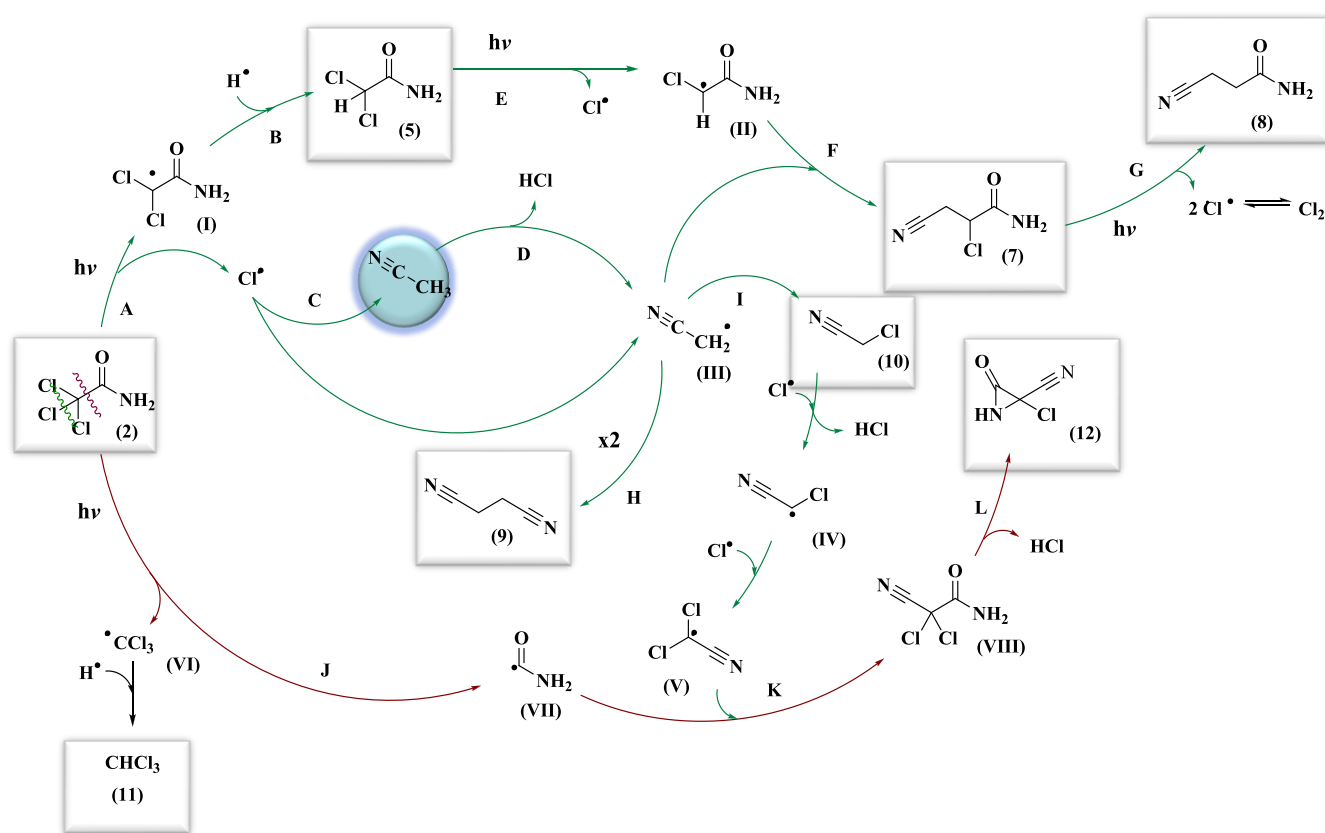
**Esquema 1.4.** Productos de reacción de fotólisis directa de TCA en  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

En el **Esquema 1.5** se presenta el mecanismo propuesto teniendo en cuenta los productos identificados por CG-EM. El proceso comienza con la absorción de un fotón, que produce la ruptura homolítica de (**2**). El enlace C-Cl se rompe para formar (**I**) que, a su vez, después de abstraer un  $\text{H}\cdot$  del entorno, produce (**5**) como producto principal de la reacción (rutas A y B). Por otro lado, la ruptura (en simultáneo) del enlace C-C produce  $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$  y  $\text{H}_2\text{NC(O)}\cdot$ , los cuales terminan formando los productos (**11**) y (**12**), que no siempre se detectan en el crudo de la reacción (rutas J, K y L).

Es importante señalar que el aumento en la cantidad de  $\text{Cl}\cdot$  favorece la formación del radical  $\text{N}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$  (**III**) a través de la abstracción de un  $\text{H}\cdot$  del acetonitrilo (rutas C y D). Como consecuencia de esto, este nuevo radical formado (inestable) reacciona de varias maneras: En primer lugar, podría dar 1,2-dicianoetano (**9**) por autorecombinación (ruta H). En segundo lugar, (**III**) podría combinarse con el radical (**II**), (formado por una nueva absorción de un fotón ( $h\nu$ ), que produce una segunda dechloración reductiva por parte de (**5**), (ruta E)). Por lo tanto, la combinación de estos radicales (**II**) y (**III**) podrían producir (**7**), (ruta F). Sin embargo, como (**7**) aún posee un enlace C-Cl, debe ocurrir una nueva dechloración reductiva inducida por un fotón para dar (**8**), (ruta G). Finalmente, (**III**) podría reaccionar con el  $\text{Cl}\cdot$ , el cual se forma fácilmente por diferentes rutas en la mezcla de fotólisis, para dar a (**10**), (ruta I), que parece ser más susceptible a otras reacciones de oxidación. Experimentalmente (**11**) no siempre se detecta en el cromatograma porque aparece a tiempos de retención muy bajos.

En general, si bien la ruptura del enlace C-Cl estaría ocurriendo preferentemente, es posible observar también la ruptura C-C, la cual está favorecida por el *efecto anomérico*, en el cual los electrones no enlazantes de los átomos de cloro pasan a ocupar OM antienlazantes del enlace C-C, otorgándole menor orden de enlace y favoreciendo este proceso de fotodisociación<sup>55</sup>.

En la **Tabla 1.6** se comparan los porcentajes relativos en los distintos ambientes oxidantes. Si bien la degradación de TCA en presencia de  $O_2$  es menor que en condiciones hipóxicas, esta diferencia representa ~1%. Por lo tanto, el  $O_2$  no estaría participando de manera significativa en los procesos de fotólisis de estas acetamidas. Además, luego de 12 horas de irradiación se identifican los mismos fotoproductos provenientes de la ruptura del enlace C-Cl y C-C, con un 25% de (**2**) sin reaccionar (ver **Tabla 1.6**). Por otro lado, se determinó la acidez de una solución 3,5 mM de (**2**) en  $CH_3CN$  empleando un pH-metro previamente calibrado en  $CH_3CN$  como aproximación de la medida de acidez. Se encontró un valor inicial de 5,50. Luego de irradiar durante 1 hora a 254 nm el valor registrado fue de 0,00. Con esto queda evidenciada la liberación de HCl al medio durante el proceso de fotólisis.



**Esquema 1.5.** Mecanismo propuesto para la fotólisis directa de TCA en  $CH_3CN$ .

**Tabla 1.6.** Porcentajes relativos de los fotoproductos de TCA después de 3 h y 12 h de fotólisis a 254 nm en  $CH_3CN$ , gasificados con  $O_2$  y  $N_2$ , y determinados por CG-EM.

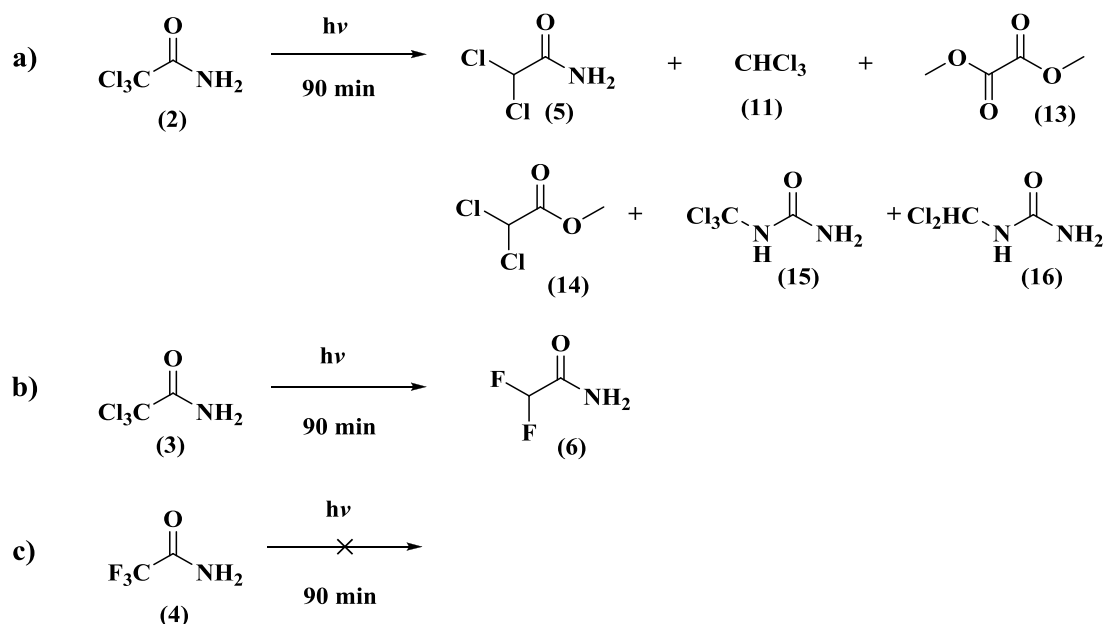
t (h)	Prod. (%)	2	5	7	8	9	10	12
	$t_R$ (min)		21,8	16,0	14,0	8,0	3,3	3,2
3	$N_2$	72	10	5	5	8	<1	<1
	$O_2$	87	1	1	5	4	1	1
12	$N_2$	25	7	33	7	21	3	4

Para CDFA (**3**) (fotólisis directa continua de una solución 5 mM en CH<sub>3</sub>CN, irradiada durante 3 horas a 254 nm en condiciones hipóxicas), los productos identificados corresponden a los provenientes del mismo mecanismo que el propuesto para (**2**) en condiciones similares. Esto es, la dechloración reductiva de (**3**) y la posterior captura de hidrógeno para formar (**6**) en 10 % de rendimiento; y los productos entre Cl• y CH<sub>3</sub>CN, para dar (**9**) en 21%, (**10**) en 7% y (**11**) en 24% de rendimiento, respectivamente. Al final, el 38% del reactivo (**3**) permanece sin reaccionar. Se observó la misma disminución en la acidez que se determinó en (**2**), confirmando de este modo la liberación de HCl al medio. La **Figura A.19** muestra el cromatograma de la fotólisis de (**2**) y la **Figura A.20** el espectro de masa del producto principal. Por último, en cuanto a la fotólisis de (**4**) en CH<sub>3</sub>CN no se observaron productos de degradación.

### 1.5.3.3. FOTÓLISIS EN METANOL

En el **Esquema 1.6** se detallan los productos de fotólisis identificados de (**2**) en metanol (solución 3,5 mM, después de 90 minutos de irradiación a 254 nm, tanto en presencia como en ausencia de O<sub>2</sub>), los cuales son: (**5**), (**11**), dimetiloxalato (**13**), metil-2,2-dicloroacetato (**14**), triclorometilurea (**15**) y diclorometilurea (**16**).

A partir de este análisis se presentan en la **Tabla 1.7** los porcentajes relativos de los fotoproductos (para la fotólisis de TCA en CH<sub>3</sub>OH) se puede concluir que las velocidades de fotooxidación tras la excitación electrónica de (**2**) son lentas (en CH<sub>3</sub>CN y CH<sub>3</sub>OH) debido al bajo valor de sección eficaz de absorción del medio y al bajo rendimiento cuántico del proceso, pese a la elevada concentración de oxígeno molecular disuelto. En ambos casos se observa menor degradación de TCA en presencia de O<sub>2</sub>, el cual desactiva el estado excitado por *quenching*.

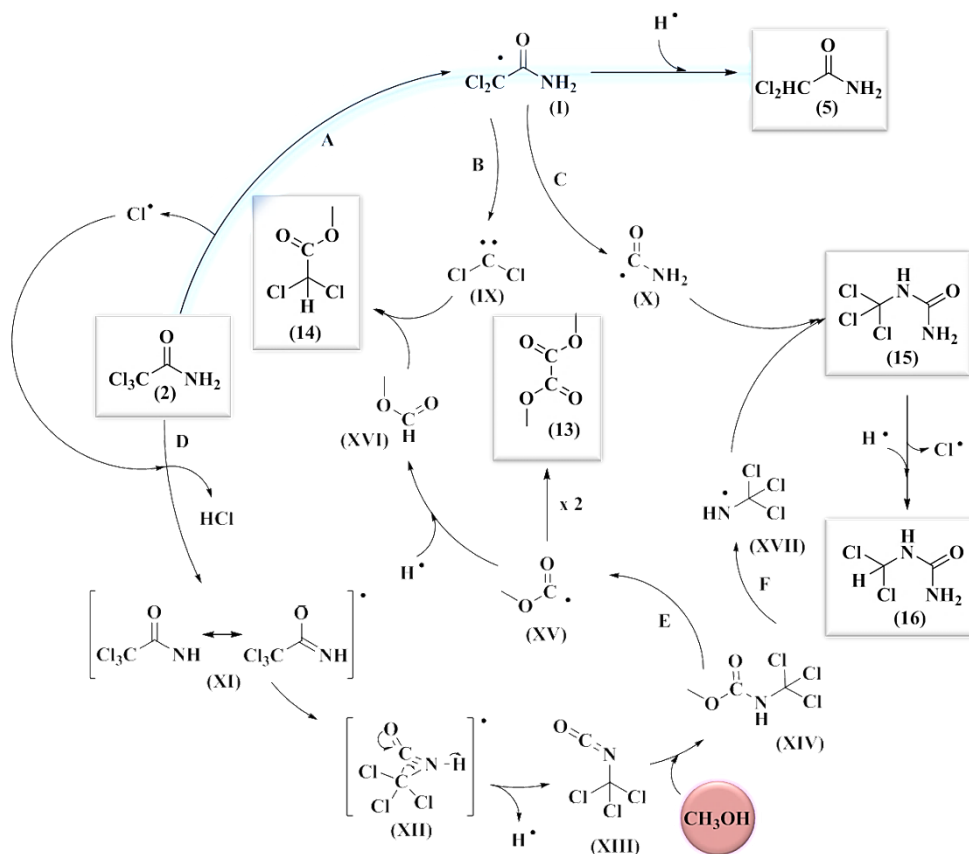


**Esquema 1.6.** Productos de fotólisis para a) TCA, b) CDFA y c) TFA en CH<sub>3</sub>OH.

**Tabla 1.7.** Porcentajes relativos de los fotoproductos de TCA después de 90 min de fotólisis a 254 nm en CH<sub>3</sub>OH, en ambiente de O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub> medidos por CG-EM.

Prod. (%)	2	5	11	13	14	15	16
t <sub>r</sub> (min)	19,0	6,9	2,6	6,0	14,4	9,0	6,2
N <sub>2</sub>	25	3	< 1	25	7	37	3
O <sub>2</sub>	55	10	21	11	1	1	1

En el caso de la fotólisis de **(2)** en metanol, se propone un mecanismo para la formación de los productos (**Esquema 1.7**), identificados y caracterizados por CG-EM a través de sus patrones de fragmentación. Al igual que en acetonitrilo, el proceso también se inicia con una decloración reductiva como consecuencia de la ruptura homolítica del enlace C-Cl luego de absorber un fotón (vía A). Esto genera el radical **(I)** que conduce a la formación de **(5)**, como consecuencia de la abstracción de un H del medio. Además, **(I)** se fragmenta en un carbeno CCl<sub>2</sub> **(IX)** y el radical H<sub>2</sub>N-C≡O **(X)** a través de una ruptura C-C (vía B y C, respectivamente).



**Esquema 1.7.** Mecanismo propuesto para la fotólisis directa de TCA en CH<sub>3</sub>OH.

Por otro lado, el ambiente oxidante promovería la abstracción de H desde **(2)**, para generar de forma continua los radicales **(XI)** y **(XII)**. Éste último termina formando triclorometilisocianato **(XIII)** a través de una reordenación de tipo Hoffman<sup>56-58</sup>. Este isocianato puede reaccionar con metanol para dar otro intermediario **(XIV)**, metil-triclorometilcarbamato) y después de otra



fragmentación posterior, proporcionar dos radicales nuevos (**XV** y **XVII**). Por autorecombinación de (**XV**), se formó (**13**) con un rendimiento del 25%. Al combinar (**XV**) (a partir del cual se forma (**XVI**) por otra reducción) con (**IX**), se formó (**14**) con un rendimiento del 7%. La recombinación de (**X**) con (**XVII**) produce (**15**), el principal fotoproducto, con un rendimiento del 37%. Finalmente, la dechloración reductiva de (**15**) formó a (**16**) como producto minoritario. Al final de la reacción, el 25% de (**2**) permanece sin reaccionar, bajo condiciones hipóxicas (**Tabla 1.7**). El cromatograma del crudo de reacción en CH<sub>3</sub>OH se muestra en la **Figura A.13**, mientras que los espectros de masa correspondientes a todos los fotoproductos, en las **Figuras A.14 – A.18**.

Para el caso de (**3**) sólo se determina como único producto de degradación (**6**) (difluoroacetamida, cuyo espectro de MS se ubica en el **Anexo A**) en un 2% de rendimiento como consecuencia de la ruptura del enlace C-Cl y la consecuente captura de un H<sup>+</sup> del medio (**Esquema 1.6.b**). Debido a la baja cantidad de reactivo fotolizado es que no se observan fotoproductos provenientes del radical cloro con el medio. Finalmente, para (**4**) no se observa la formación de ningún fotoproducto (**Esquema 1.6.c**) por CG-EM.

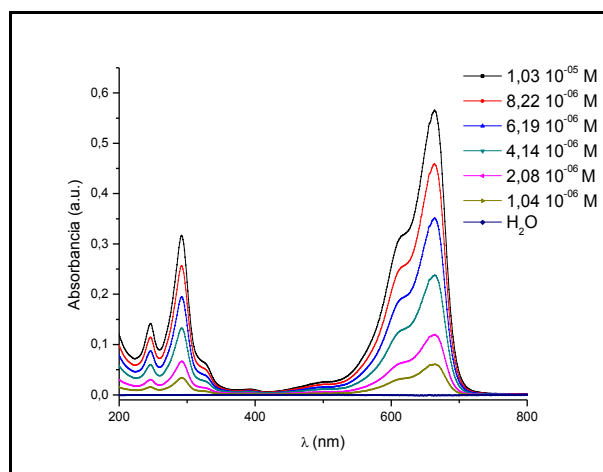
#### 1.5.4. FOTÓLISIS SENSIBILIZADA DE TCA

A continuación, se presenta la curva espectral del azul de metileno (AM) a distintas concentraciones (**Figura 1.22**) y en la **Tabla 1.8** los valores de absorptividad molar en los máximos y a 254 nm. Se puede observar que este compuesto presenta un elevado valor de coeficiente molar a la  $\lambda$  de irradiación.

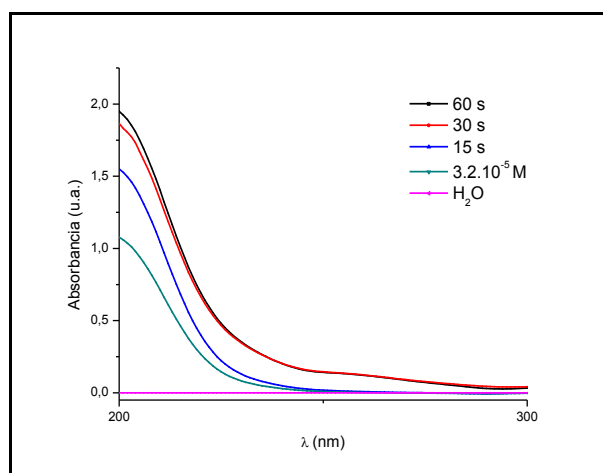
**Tabla 1.8.** Valores de absorptividad molar de AM.

Compuesto	H <sub>2</sub> O	
	$\lambda$ (nm)	$\epsilon$ (M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> )
AM	246	13643
	254	9886
	293	30461
	664	54824

Al realizar la fotólisis en solución acuosa y en presencia de AM (**Figura 1.23**), se observó una marcada variación de las bandas de absorción a los 30 segundos, que se estabilizó y no se modificó luego del minuto de irradiación. De este modo quedó evidenciada la sensibilización de este proceso de manera significativa. El aumento en la señal en función del tiempo de irradiación corresponde a la formación DCA (**5**) como el principal fotoproducto en solución, cuya presencia se confirmó mediante CG-EM. Si se observa la **Figura 1.21.a** se puede comparar con este mismo proceso (en ausencia de AM), en el cual una variación comparable de la absorbancia se da luego de 8 horas de irradiación.



**Figura 1.22.** Espectro UV-Visible de AM.



**Figura 1.23.** Fotólisis sensibilizada de TCA con AM en H<sub>2</sub>O.

### 1.5.5. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO

A continuación, se presenta el estudio de la degradación fotoquímica de las diferentes haloacetamidas (XAC) en estado sólido. El propósito de realizar estudios cinéticos es obtener información relevante al mecanismo de reacción, mediante la variación de la concentración de reactivos o formación de productos en función del tiempo. Además, se plantea calcular los parámetros cinéticos de reacción: la constante de velocidad y orden de reacción,  $n$ .

La noción de "orden de reacción" tal como se entiende en la fase fluida tiene solo aplicabilidad limitada en sólidos. La velocidad específica de degradación de estado sólido puede ser controlada por numerosos factores, incluidos aquellos microscópicos (difusividades, superficies cristalográficas, forma polimórfica y mecanismos de reacción) y sistemas macroscópicos (distribución del tamaño de partícula, forma de partícula, y para aglomerados, tamaño y distribución de los poros)<sup>59</sup>. Vale destacar que no se ha encontrado en bibliografía ningún estudio de fotólisis directa de estas acetamidas en fase sólida.

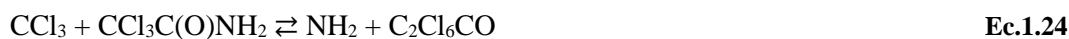
---

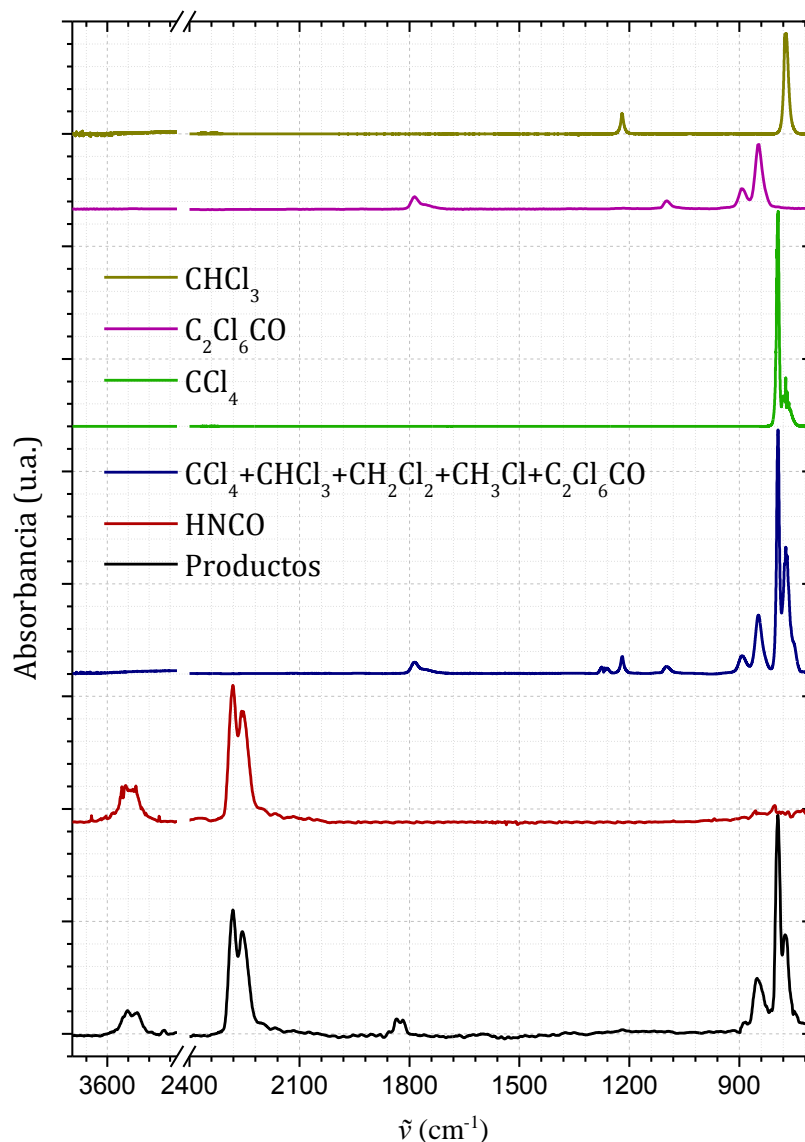
 1.5.5.1. TCA: FOTOPRODUCTOS, CINÉTICA Y MECANISMO
 

---

Después de la irradiación con láser de TCA (sólido) en soporte de KBr durante 15 minutos (45  $\mu$ s de irradiación neta), los productos gaseosos se analizaron mediante espectroscopía FT-IR. La **Figura 1.24** presenta los productos finales de la reacción fotoquímica (en línea negra). Se puede observar una banda importante entre 2230 y 2282  $\text{cm}^{-1}$  y otra (de intensidad media) entre 3518 y 3542  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al ácido isocianico ( $\text{HNCO}$ )<sup>60-63</sup> (línea roja, espectro obtenido de nuestro propio inventario). Se observa una banda aguda e intensa a 795  $\text{cm}^{-1}$ , que se corresponde con el espectro IR del tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ), (línea verde). Una banda media a 850  $\text{cm}^{-1}$  y una pequeña banda a 889  $\text{cm}^{-1}$  corresponden a la hexacloroacetona ( $\text{C}_2\text{Cl}_6\text{CO}$ , línea rosa) y una banda fuerte a 771  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ , marrón claro). El espectro azul resume todas las especies halogenadas detectadas ( $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{Cl}$  y  $\text{C}_2\text{Cl}_6\text{CO}$ ). Todos los espectros de los compuestos halogenados se obtuvieron de la base de datos NIST<sup>64</sup>. La **Figura A.21** muestra la progresión de los espectros FT-IR a 1, 5, 10 y 15 minutos de irradiación con láser.

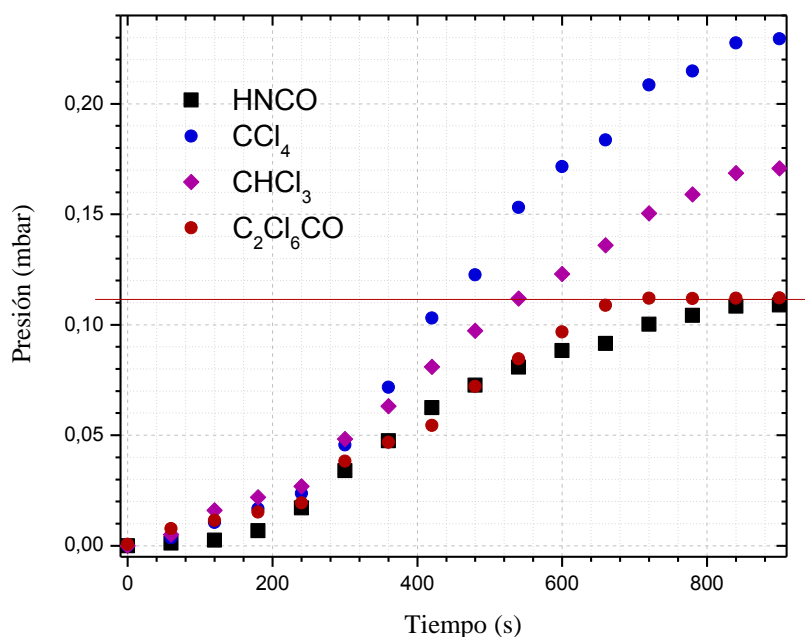
Teniendo en cuenta estos productos, y considerando que sólo se analizan aquellas en estado gaseoso, los mecanismos propuestos para la fotólisis pulsada de TCA en estado sólido comienzan con la excitación seguida de la relajación a través de un canal principal: la ruptura homolítica del enlace C-C, favorecida por el efecto anomérico, formando radicales  $\text{H}_2\text{NCO}$  y  $\text{CCl}_3$ , como se muestra en la **Ecuación 1.21**. El radical  $\text{CCl}_3$  podría abstraer el átomo de H de  $\text{H}_2\text{NCO}$  para formar ácido isocianico y cloroformo (**Ecuación 1.22**); reaccionar con otra molécula de TCA para formar tetracloruro de carbono y radical dicloroacetamida (**Ecuación 1.23**) o hexacloroacetona y un radical  $\text{NH}_2$  (**Ecuación 1.24**). Por otro lado, el  $\text{CHCl}_3$  podría absorber otro fotón para generar un radical de cloro y un radical  $\text{CHCl}_2$  (**Ecuación 1.25**), que luego podría reaccionar con el radical  $\text{H}_2\text{NCO}$  para formar diclorometano y  $\text{HNCO}$  (**Ecuación 1.26**).





**Figura 1.24.** Identificación de los productos de TCA. Todos los espectros se obtuvieron de la base de datos NIST y de nuestro propio inventario. El espectro azul resume todas las especies halogenadas detectadas.

La **Figura 1.25** muestra la gráfica de la presión (mbar) en función del tiempo para los principales productos gaseosos de la fotólisis de TCA: ácido isocianico, tetracloruro de carbono, cloroformo y hexacloroacetona. Estos valores se calcularon a partir de la curva de calibración FT-IR del ácido isocianico usada en trabajos publicados<sup>65,66</sup>. La fotodegradación de TCA no responde a una cinética de primer, segundo o tercer orden, ya que no se obtiene una función lineal cuando se grafica el logaritmo neperiano, la recíproca o el cuadrado de la recíproca de la presión en función del tiempo, respectivamente.

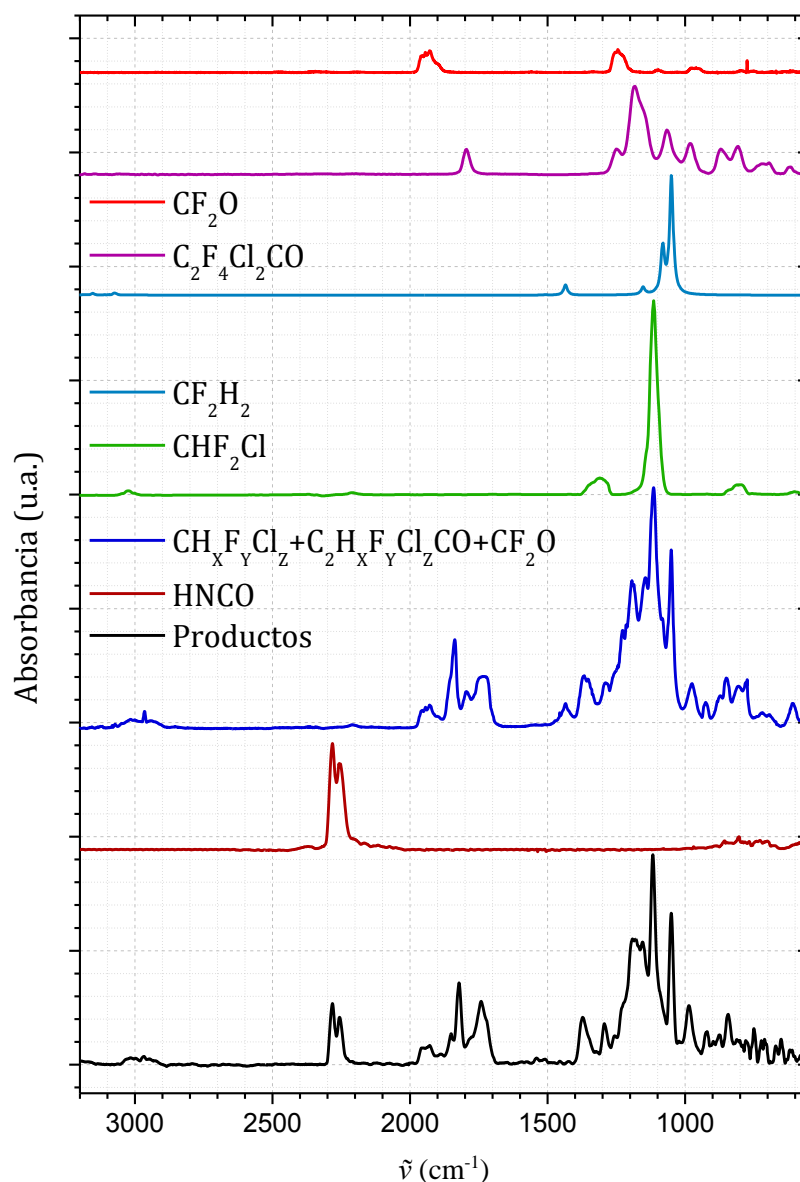


**Figura 1.25.** Gráfico de presión (mbar) en función del tiempo para los principales productos gaseosos de la fotólisis de TCA.

#### 1.5.5.2. CDFA: FOTOPRODUCTOS, CINÉTICA Y MECANISMO

La variación de los espectros FT-IR de los productos gaseosos de CDFA se muestra en la **Figura A.22**. Los espectros FT-IR de los productos de fotólisis láser de CDFA (sólido) después de 15 minutos (45  $\mu$ s de irradiación neta) se presentan en la **Figura 1.26** (línea negra). El ácido isociánico también se identificó como uno de los principales productos (línea roja). La banda muy fuerte a 1117  $\text{cm}^{-1}$  corresponde a clorodifluorometano ( $\text{CHF}_2\text{Cl}$ , línea verde), mientras que la banda fuerte a 1050  $\text{cm}^{-1}$  a difluorometano ( $\text{CH}_2\text{F}_2$ , línea celeste). Se observaron bandas a 1795, 1248, 1183, 1065, 891, 870 y 807  $\text{cm}^{-1}$ , que se corresponden con el espectro IR de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ona ( $\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4\text{CO}$ ) (línea rosa). Finalmente, en el espectro azul se muestra la adición de todos los espectros posibles de los compuestos halogenados ( $\text{CH}_x\text{F}_y\text{Cl}_z$ ,  $\text{C}_2\text{H}_x\text{F}_y\text{Cl}_z\text{CO}$  y  $\text{CF}_2\text{O}$ ), donde se puede observar una excelente correlación con el espectro de los productos finales.

En el caso del mecanismo de fotólisis de CDFA, también propuesto a partir de los productos gaseosos identificados, encontramos que es muy similar al descrito para TCA. Después de que CDFA absorbe un fotón, se relaja rompiendo el enlace C-C para formar radicales  $\text{CF}_2\text{Cl}$  y  $\text{H}_2\text{NCO}$  (**Ecuación 1.27**). El radical  $\text{CF}_2\text{Cl}$  podría eliminar el radical H de  $\text{H}_2\text{NCO}$  para formar ácido isociánico y clorodifluorometano (**Ecuación 1.28**). Este último compuesto puede absorber otro fotón y volver al estado fundamental rompiendo el enlace C-Cl para formar los radicales  $\text{CHF}_2$  y Cl (**Ecuación 1.29**). Entonces,  $\text{CHF}_2$  puede tomar H radical de  $\text{H}_2\text{NCO}$  para generar difluorometano ( $\text{CH}_2\text{F}_2$ ) y HNCO (**Ecuación 1.30**).

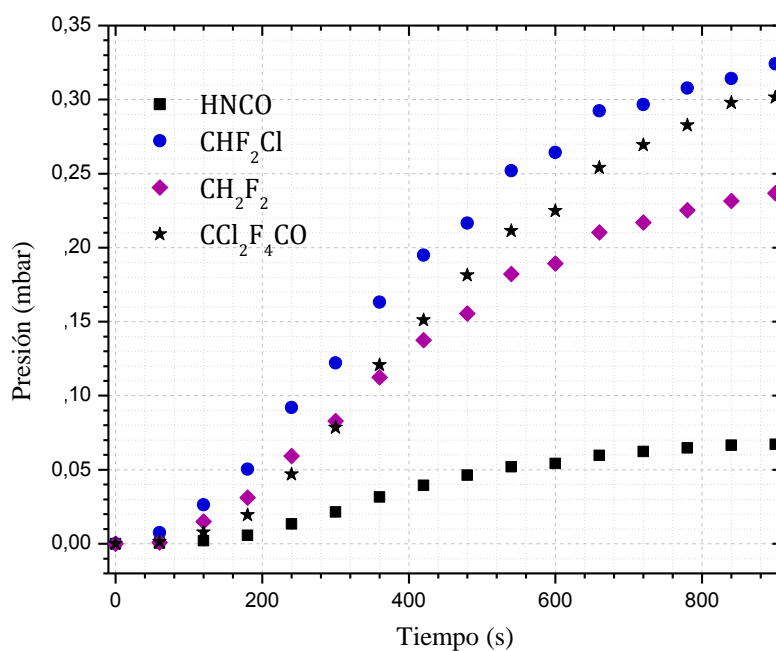


**Figura 1.26.** Identificación de productos gaseosos de CDFA. Todos los espectros se obtuvieron de la base de datos NIST y EPA. Se realizaron cálculos de frecuencia de  $C_2F_4ClHCO$  y  $C_2F_4H_2CO$  a nivel de teoría B3LYP/6-31<sup>++</sup>G(d,p). El espectro azul resume todas las especies halogenadas detectadas.

Además, el radical  $CHF_2$  puede desplazar el grupo amino de otra molécula de CDFA para generar 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ona ( $C_2Cl_2F_4CO$ ), (**Ecuación 1.31**). Por otro lado, el radical  $CHF_2$  puede reaccionar con otra molécula de CDFA para generar 1-cloro-1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ona ( $C_2F_4HClCO$ ), (**Ecuación 1.32**), o reaccionar con este último compuesto para generar el radical  $CF_2Cl$  y 1,1,3,3-tetrafluoropropan-2-ona ( $C_2F_4H_2CO$ ), (**Ecuación 1.33**), o bien reaccionan con HNCO para formar un producto de adición propuesto como  $CHF_2CONH$ , que puede reordenarse para formar el radical  $CF_2CONH_2$ , y es quién terminaría formando  $CF_2O$  y más  $H_2NCO$  (**Ecuación 1.34**).



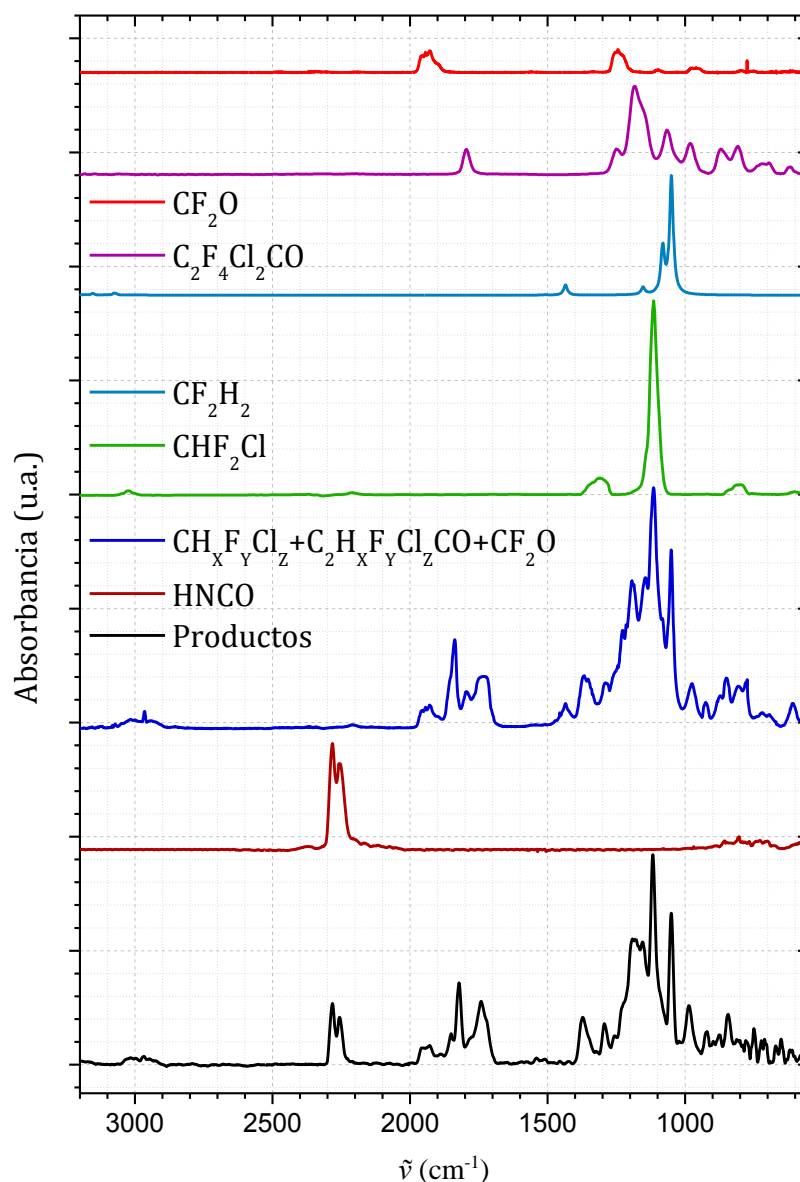
En la **Figura 1.27** se muestra el gráfico de la presión (mbar) en función del tiempo para los principales productos gaseosos de la fotólisis de CDFA. Al igual que en el caso de TCA, la fotodegradación de CDFA tampoco sigue una cinética de primer, segundo o tercer orden.



**Figura 1.27.** Presión (mbar) en función del tiempo para los productos gaseosos de la fotólisis de CDFA.

### 1.5.5.3. TFA: FOTOPRODUCTOS, CINÉTICA Y MECANISMO

La **Figura A.23** compara el espectro FT-IR de fotólisis de TFA después de 1, 5 y 10 minutos de irradiación, con el espectro cuando la muestra no se irradia y con el espectro teórico del reactivo (DFT-B3LYP/6-311<sup>++</sup>G(d,p)) en fase gaseosa. Se puede observar que cuando se irradia TFA, este se volatilizó, pero no se degradó bajo estas condiciones.



**Figura 1.28.** Identificación de productos gaseosos de CDFA. Todos los espectros se obtuvieron de la base de datos NIST y EPA. Se realizaron cálculos de frecuencia de  $C_2F_4ClHCO$  y  $C_2F_4H_2CO$  a nivel de teoría B3LYP/6-31<sup>++</sup>G(d,p). El espectro azul resume todas las especies halogenadas detectadas.

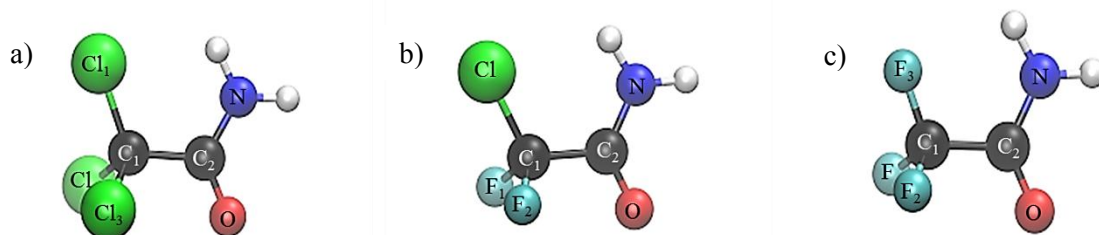
En resumen, el principal mecanismo de fotólisis observado para TCA y CDFA en estado sólido corresponde a la ruptura homolítica del enlace C-C, según los fotoproductos gaseosos identificados. Sin embargo, resulta interesante destacar que el proceso que involucra la ruptura homolítica del enlace C-Cl también ocurre, solo que los productos formados por este mecanismo se encontrarían en estado sólido (en la pastilla remanente).



## 1.5.6. CÁLCULOS COMPUTACIONALES

### 1.5.6.1. ESTRUCTURA Y DENSIDAD DE ESTADOS

En la **Figura 1.29** se muestran las estructuras optimizadas de TCA, CDFA y TFA. Se empleó el método de DFT-B3LYP, con conjunto bases 6-311<sup>++</sup>G(d,p) y cc-pVTZ en fase gaseosa y se utilizó un modelo PCM para las correspondientes en solución. Para corroborar que las estructuras optimizadas se ubican en un mínimo de la Superficie de Energía Potencial (SEP) se realizaron cálculos de frecuencia, sin encontrar ninguna frecuencia imaginaria en ese punto.



**Figura 1.29.** Estructuras optimizadas por DFT (B3LYP) de: **a)** TCA, **b)** CDFA y **c)** TFA.

En la **Tabla 1.9** se presentan algunos de los parámetros estructurales obtenidos con las bases 6-311<sup>++</sup>G(d,p) y cc-pVTZ usando agua como disolvente, así como los datos experimentales informados de los estudios de rayos X<sup>45,46,67-70</sup>. Se puede observar que las estructuras encontradas mediante los cálculos realizados están en concordancia con los datos experimentales. Como los parámetros obtenidos con los diferentes conjuntos de bases y modelos de solventes fueron muy similares, se muestran únicamente los resultados que corresponden a las estructuras en agua.

Los espectros de absorción calculados para las tres XAC se muestran en la **Figura 1.30** donde se puede notar una notable similitud con los experimentales. Además, estos espectros calculados en los diferentes solventes no presentan una variación significativa, por lo tanto, a lo largo de este apartado se hará referencia solamente a aquellos calculados en agua.

Las transiciones electrónicas de absorción de las tres haloacetamidas se estudiaron usando TD-DFT. Para cada molécula (y por requerimientos propios del cálculo), se calcularon los primeros 40 estados excitados de singuletes y tripletes; y se utilizó la densidad de estados (DOS) para las transiciones con mayor fuerza del oscilador para la interpretación de los espectros experimentales. La diferencia de energía HOMO-LUMO ( $E_G$ ) entre los estados ocupados y virtuales en la gráfica de la densidad de estados se correlaciona con las energías observadas en el espectro de absorción, y se explica a continuación.

En los espectros de absorción de las tres moléculas se puede observar que presentan una señal amplia, cuyos máximos se determinan en las cercanías al eje de absorbancias, y que disminuyen prácticamente a cero hacia los ~ 250 nm.

**Tabla 1.9.** Comparación de algunos parámetros estructurales para XAC.

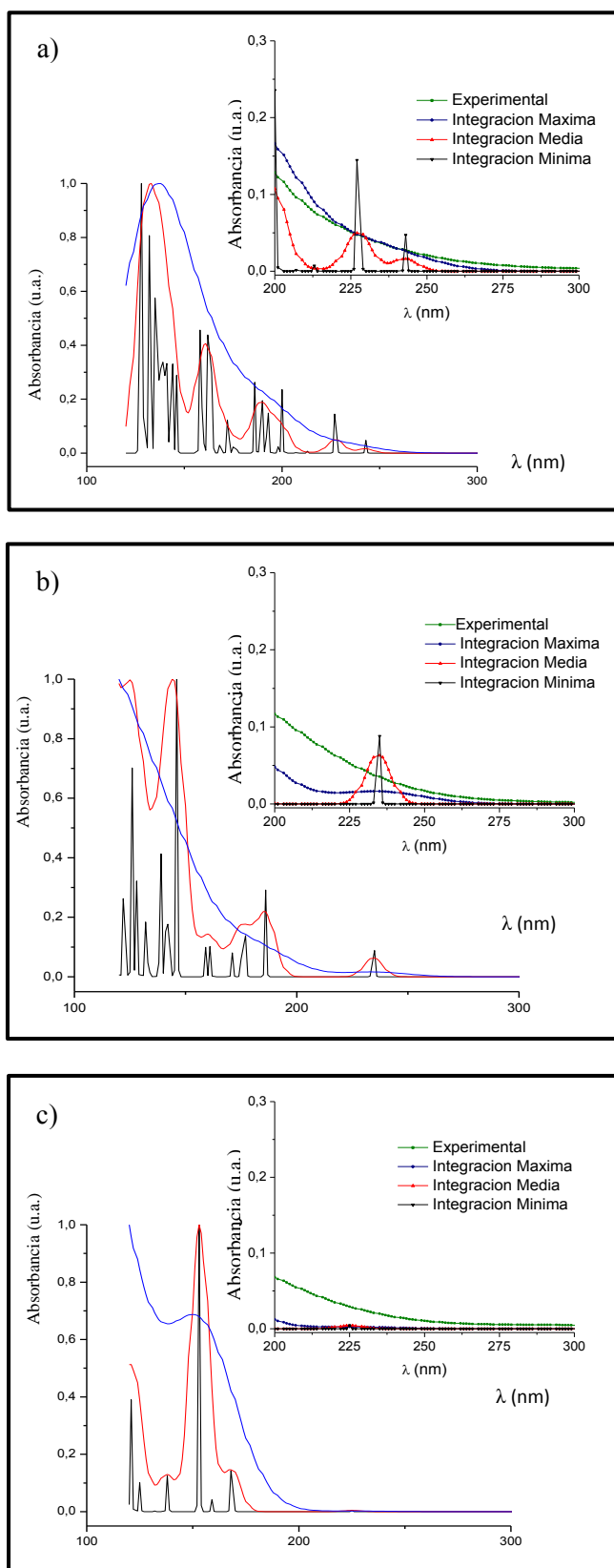
\*Exp. corresponde a valores experimentales.

Amidas	TCA <sup>69</sup>			CDFA <sup>67</sup>			TFA <sup>68</sup>		
	cc-p VTZ	6-311 <sup>++</sup> G <sup>**</sup>	Exp.*	cc-p VTZ	6-311 <sup>++</sup> G <sup>**</sup>	Exp.*	cc-p VTZ	6-311 <sup>++</sup> G <sup>**</sup>	Exp.*
Cl(1)-C(1)	1,790	1,795	1,762	1,800	1,794	1,714	-	-	-
Cl(2)-C(1)	1,793	1,798	1,745	-	-	-	-	-	-
Cl(3)-C(1)	1,796	1,801	1,775	-	-	-	-	-	-
F(1)-C(1)	-	-	-	1,345	1,351	1,335	1,35	1,35	1,29
F(2)-C(1)	-	-	-	1,344	1,350	1,286	1,34	1,34	1,34
F(3)-C(1)	-	-	-	-	-	-	1,34	1,35	1,22
C(1)-C(2)	1,571	1,570	1,550	1,563	1,567	1,567	1,55	1,56	1,54
C(2)-O	1,334	1,337	1,328	1,216	1,218	1,234	1,22	1,22	1,22
C(2)-N	1,214	1,216	1,230	1,332	1,335	1,262	1,34	1,34	1,31
<b>Ángulo de enlace (°)</b>									
Cl(1)-C(1)-Cl(2)	109,8	109,8	110,1	-	-	-	-	-	-
Cl(1)-C(1)-Cl(3)	108,6	108,8	109,0	-	-	-	-	-	-
Cl(2)-C(1)-Cl(3)	108,6	108,8	108,9	-	-	-	-	-	-
Cl-C(1)-F(1)	-	-	-	108,0	108,1	105,3	-	-	-
Cl-C(1)-F(2)	-	-	-	108,0	108,1	113,0	-	-	-
F(1)-C(1)-F(2)	-	-	-	107,5	107,1	105,8	107,8	107,7	97,8
F(1)-C(1)-F(3)	-	-	-	-	-	-	107,7	107,6	111
F(2)-C(1)-F(3)	-	-	-	-	-	-	107,9	107,8	107
Cl(1)-C(1)-C(2)	107,8	107,7	105,6	116,2	116,6	111,2	-	-	-
Cl(2)-C(1)-C(2)	107,3	107,3	110,8	-	-	-	-	-	-
Cl(3)-C(1)-C(2)	114,6	114,4	112,5	-	-	-	-	-	-
F(1)-C(1)-C(2)	-	-	-	108,4	108,2	108,7	113,3	113,3	113,5
F(2)-C(1)-C(2)	-	-	-	108,5	108,3	112,3	110,0	110,1	107,4
F(3)-C(1)-C(2)	-	-	-	-	-	-	110,0	110,1	117,8
C(1)-C(2)-O	117,9	117,8	117,5	116,1	116,2	116,3	118,2	118,0	117,6
C(1)-C(2)-N	116,4	116,6	117,9	117,4	117,3	115,3	115,1	115,0	115,6
O-C(2)-N	127,7	125,6	124,5	126,5	126,5	128,2	126,8	127,0	126,8

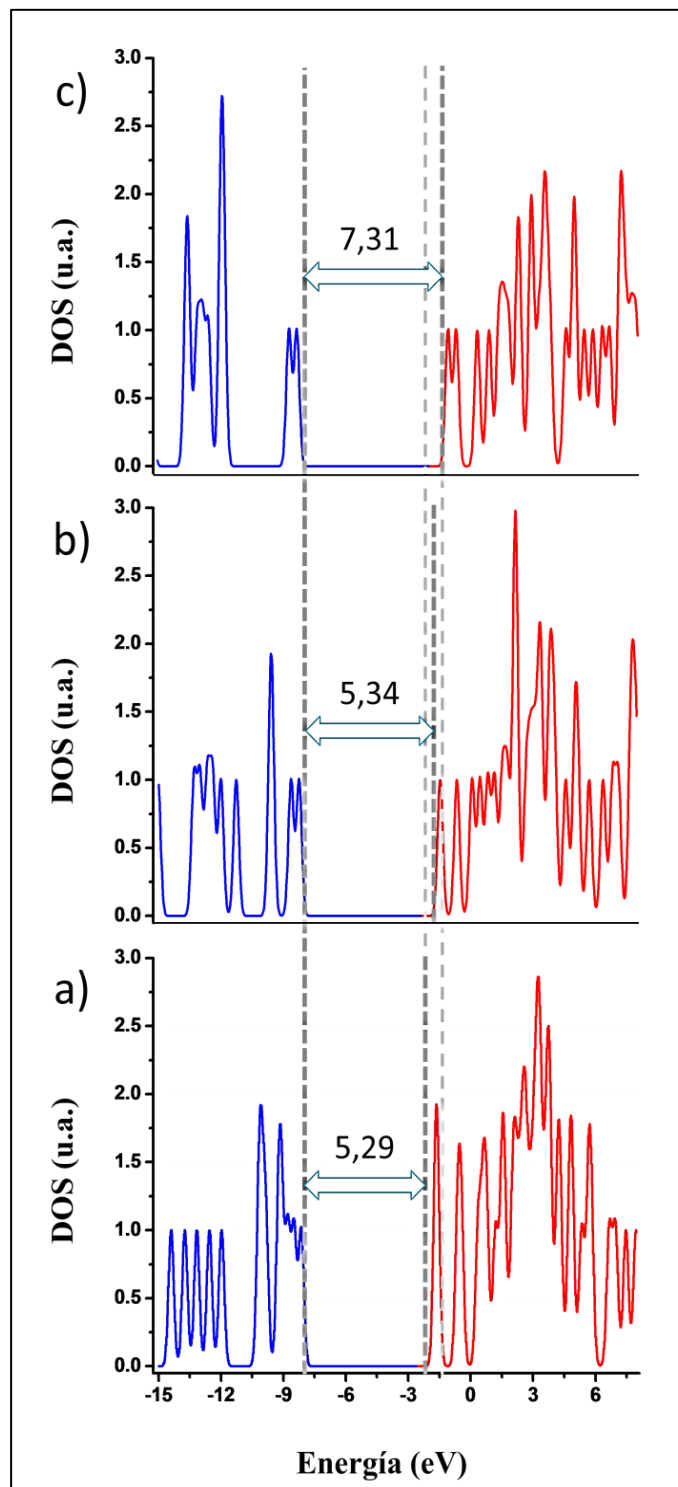
\*Exp. corresponde a valores experimentales.

El DOS calculado para las dos moléculas cloradas presenta un valor de energía HOMO-LUMO promedio de  $\sim 5,31$  eV ( $\sim 240$  nm) que se correlaciona con la disminución experimental de  $\epsilon$  prácticamente a cero en esta longitud de onda (**Figura 1.31**).

Esta diferencia de energía ( $E_G$ ) que aumenta para el caso de TFA a  $\sim 7$  eV ( $\sim 200$  nm), concuerda razonablemente con el espectro experimental observado en el cual, como se mencionó anteriormente, también se puede observar la disminución de la banda a cero, aproximadamente en esta longitud de onda. Además, para las tres moléculas se obtuvo un DOS alto para los orbitales virtuales en el intervalo de energía -1 a 3 eV, que corresponden a transiciones con  $\lambda \leq 200$  nm. Esto último indica un aumento de la absorción de estas energías, de acuerdo con los experimentos observados (absorbe a menores  $\lambda$  que las cloradas).



**Figura 1.30.** Espectro de absorción calculado (TD-DFT/B3LYP/6-311++G(d,p)) para **a)** TCA, **b)** CDFA y **c)** TFA en H<sub>2</sub>O. Se muestra una ampliación de cada espectro en el intervalo de 200 a 300 nm de longitud de onda. Se observa una elevada concordancia con los espectros experimentales (en verde).



**Figura 1.31.** Espectros de densidad del estado de **a)** TCA, **b)** CDFA y **c)** TFA usando el método DFT con el conjunto de bases B3LYP y 6-311<sup>++</sup>G(d,p). Los trazos rojos indican la densidad de estados para LUMOs y los trazos azules para HOMOs.

## 1.5.6.2. ANÁLISIS DE ORBITALES MOLECULARES

Con el fin de identificar la naturaleza de las principales transiciones electrónicas y compararlas con aquellas que conducen a la fotodisociación observada en los ensayos experimentales, se utilizó el método NTO (*Natural Transition Orbital Method*). Este método permite estudiar la redistribución de la densidad electrónica para una determinada transición entre estados electrónicos. Para cumplir con este objetivo, cada molécula se dividió en grupos de acuerdo a su afinidad química. La **Tabla 1.10** muestra los nombres y los átomos que pertenecen a cada grupo, así como la contribución de cada uno al HOMO y LUMO para cada una de las acetamidas (empleando agua como disolvente). TCA se dividió en tres grupos: carbonilo, amino y carbono-cloros; mientras que CDFA se dividió usando los mismos grupos que TCA, pero considerando al átomo de flúor como un grupo separado debido a su alta electronegatividad. Por último, TFA se dividió en los grupos atómicos: carbonos, amino, oxígeno y flúor. En esta última molécula, la presencia de tres átomos de flúor polariza el enlace C=O y es mejor considerar los átomos por separado para la descripción electrónica.

**Tabla 1.10.** División de las moléculas en grupos para el análisis OM y su respectiva contribución porcentual.

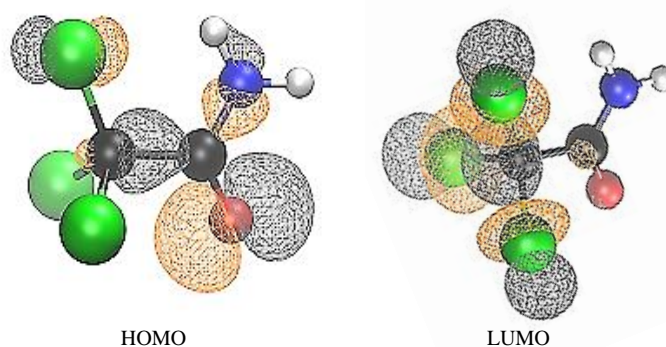
Molécula	Nombre de Grupos	Grupos	Contribución al HOMO (%)	Contribución al LUMO (%)
TCA	Carbonilo	C=O	71	27
	Amino	NH <sub>2</sub>	5	2
	Carbono-cloros	C-Cl <sub>3</sub>	24	71
CDFA <sup>‡</sup>	Carbonilo	C=O	78	36
	Amino	NH <sub>2</sub>	6	9
	Carbono-cloros	C-Cl <sub>2</sub>	13	53
	Flúor	F	4	2
TFA	Carbonos	C-C	15	60
	Amino	NH <sub>2</sub>	5	15
	Oxígeno	O	75	21
	Flúor	F	5	4

<sup>‡</sup>En el caso de CDFA se muestra el orbital LUMO+1, el cual está involucrado en la transición.

En los compuestos TCA y CDFA se observó que los grupos carbonilos contribuyen en mayor proporción al orbital HOMO (~ 75). A su vez, el orbital LUMO tiene estructuras dispares entre ambos compuestos, y se observó una redistribución de la densidad electrónica a los átomos de cloro. En el caso de TFA, la redistribución de la densidad electrónica se desplazó desde el oxígeno hacia el grupo carbonos preferentemente.

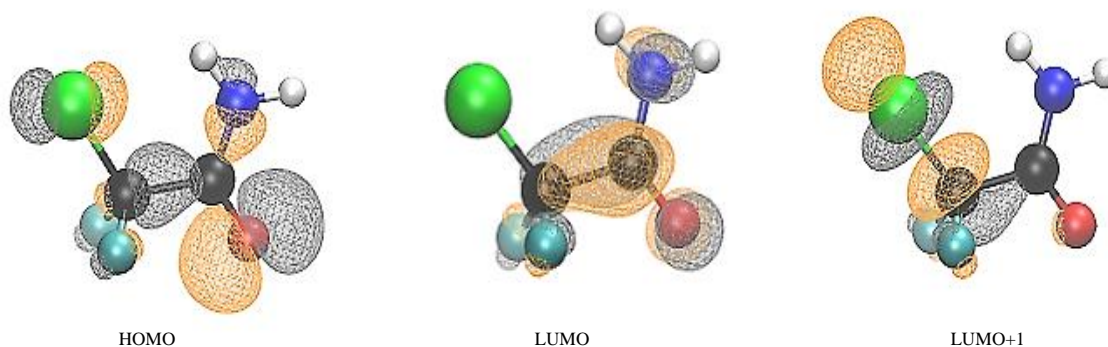
A continuación, se describirá en detalle cada uno de los OM, las transiciones involucradas y su implicancia en los procesos de ruptura en el estado excitado.

La **Figura 1.32** muestra la distribución electrónica para la primera transición determinada en TCA. Se puede observar que la redistribución para esta transición se produce entre el grupo carbonilo, en particular el átomo de oxígeno y cualquiera de los átomos de cloro. El hecho de la no diferenciación de los átomos de cloro se debe a que la densidad electrónica sobre cada uno es equivalente. Como puede observarse, la densidad electrónica del LUMO presenta un nodo entre cada átomo de cloro y el de carbono, por lo que se esperaría que cuando TCA pase al primer estado excitado, se encuentre una elevada probabilidad de que ocurra una ruptura homolítica en el enlace C-Cl, de simetría  $\sigma$  (proceso de fotodisociación con la eliminación de un radical Cl). Este hecho es coherente con la evidencia experimental discutida en la **Sección 1.5.3**, en donde se determinó que uno de los principales canales de disociación consistiría en la ruptura del enlace C-Cl.



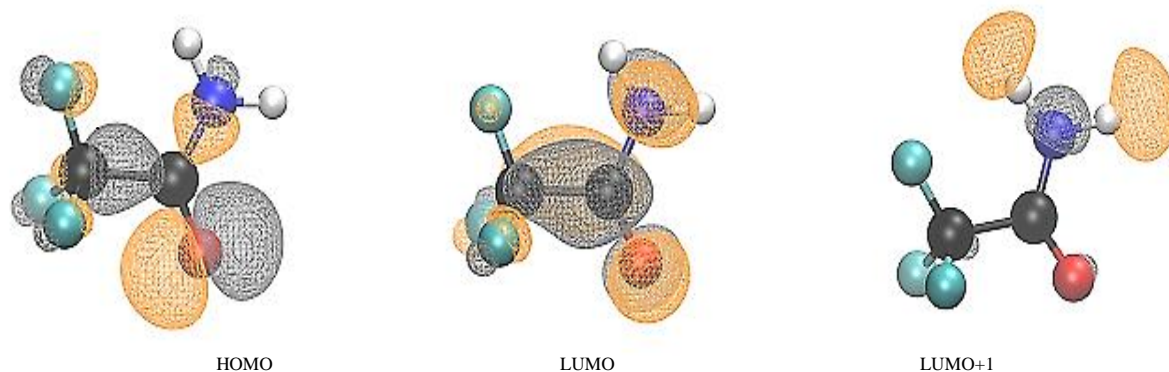
**Figura 1.32.** OM involucrados en la primera transición electrónica de TCA.

La densidad electrónica de HOMO, LUMO y LUMO+1 para CDFA se muestra en la **Figura 1.33**. La redistribución de la densidad electrónica para la transición HOMO-LUMO no produce nodos interatómicos, por lo que se esperaría que dicha transición no conduzca a alguna disociación en la molécula. Sin embargo, en la segunda transición HOMO-LUMO+1, la densidad electrónica se redistribuye preferiblemente desde el grupo carbonilo y el átomo de cloro, produciendo un nodo entre el enlace C-Cl, un comportamiento similar al observado con la molécula de TCA. Por lo tanto, la transición que conduce a la fotodisociación observada en los experimentos debe corresponderse con la transición HOMO-LUMO+1.



**Figura 1.33.** OM involucrados en las primeras dos transiciones electrónicas de CDFA.

La **Figura 1.34** muestra HOMO, LUMO y LUMO+1 para la molécula de TFA. Al analizar las dos transiciones (HOMO-LUMO y HOMO-LUMO+1), se observa que la redistribución de la densidad electrónica para las dos transiciones no presenta carácter antienlazante (**Figura 1.34**). Para la primera transición, la redistribución se produce entre el átomo de oxígeno, que tiene una contribución de  $\sim 75\%$  y los átomos de carbono, con una contribución de  $\sim 60\%$  a dicho OM. Por otro lado, en la segunda transición, la redistribución se produce entre el átomo de oxígeno y el grupo amino, con una contribución de  $\sim 100\%$  de LUMO +1; por lo tanto, TFA no presenta fotodisociación.



**Figura 1.34.** OM involucrados en las primeras dos transiciones electrónicas de TFA.

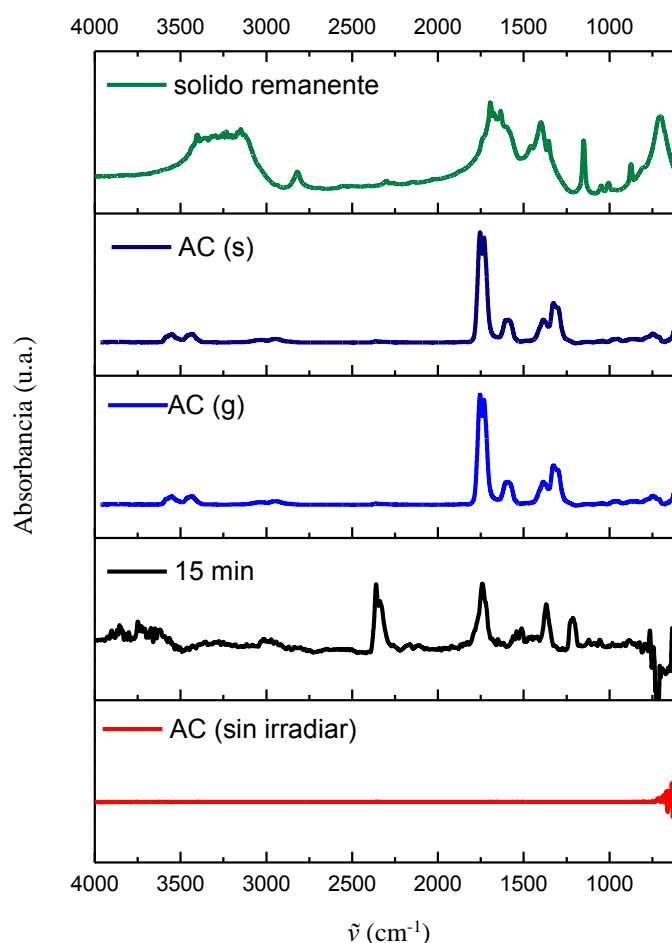
En definitiva, la excitación a 254 nm conduce al primer y segundo estado excitado para TCA y CDFA, respectivamente, produciendo la ruptura del enlace C-Cl. Para TFA no se observa ningún estado asociado, tal como se presentó en el apartado anterior. A pesar de la buena concordancia entre los datos experimentales y los obtenidos del cálculo, se determinó que los últimos no predicen la ruptura del enlace C-C como una vía importante de fotodegradación. Sin embargo, tal como se presentó en las **Secciones 1.5.3** y **1.5.5**, esta ruptura se produce y está muy favorecida por el *efecto anomérico*.

En resumen, para TCA y CDFA se propusieron como principales vías fotoquímicas primarias la ruptura del enlace C-Cl y C-C. La primera se confirmó mediante cálculos computacionales (NTO) y se encontró favorecida en solución, donde el exceso de energía se perdería como consecuencia de las colisiones de TCA\* y CDFA\* con las moléculas del solvente (proceso de relajación vibracional). Por otro lado, la ruptura del enlace C-C predomina en fase sólida y gaseosa ya que está favorecido por el *efecto anomérico*. Los fotoproductos provenientes de la ruptura C-Cl no se observan en fase gaseosa, ya que se hallan en estado sólido.

En relación al estudio de los procesos fotofísicos y fotoquímicos de AC, no se determinó variación significativa de las bandas de absorción UV-Visible en solución (acetonitrilo, metanol y agua) a diferentes tiempos de irradiación; por lo que AC no se degrada bajo las condiciones experimentales presentadas para el estudio fotoquímico de XAC (en solución). Así

mismo, se confirmó la ausencia de formación de fotoproductos por CG-EM. Esto puede explicarse debido al bajo valor de sección eficaz a 254 nm ( $\sim 10^{-21}$  cm<sup>2</sup>/molécula), por lo que se concluye que este compuesto no absorbe a la longitud de onda de excitación, lo que se correlaciona con la ausencia de emisión de fluorescencia y de liberación de calor, corroborados experimentalmente. Sin embargo, hasta el momento no se evaluó la fotólisis en fase sólida, la cual se presenta a continuación.

Los productos gaseosos provenientes de la fotólisis pulsada (266 nm) de AC (sólido) en soporte de KBr (45  $\mu$ s de irradiación neta), se analizaron mediante espectroscopía FTIR. La **Figura A.24** muestra la progresión de estos espectros a 1, 5, 10 y 15 minutos de irradiación con láser. En el proceso de identificación de los fotoproductos gaseosos, en primer lugar, se descarta la vaporización de AC mediante la realización de un blanco (mismas condiciones experimentales, pero en ausencia de irradiación), como se puede ver en la **Figura 1.35** (en línea roja).



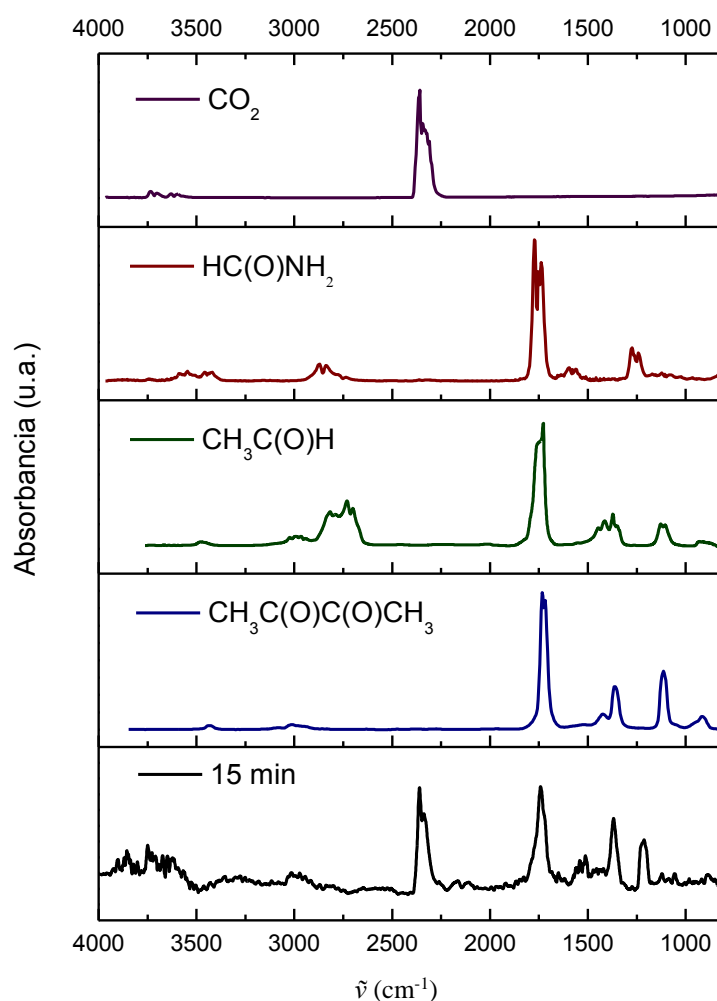
**Figura 1.35** Espectros que muestran la formación de fotoproductos en estado sólido y gaseoso, y la ausencia de AC como productos finales de degradación.

En la misma figura se presentan los espectros correspondientes a los productos finales de la reacción fotoquímica (en línea negra), y el de AC en estado sólido y gaseoso (en azul). Se puede ver la aparición de nuevas bandas que no se corresponden con AC. Finalmente, se muestra el espectro del sólido remanente de la pastilla (KBr) donde se pueden ver la aparición de nuevas



bandas, indicando la formación de otros productos en el estado sólido, y por lo tanto la degradación de AC.

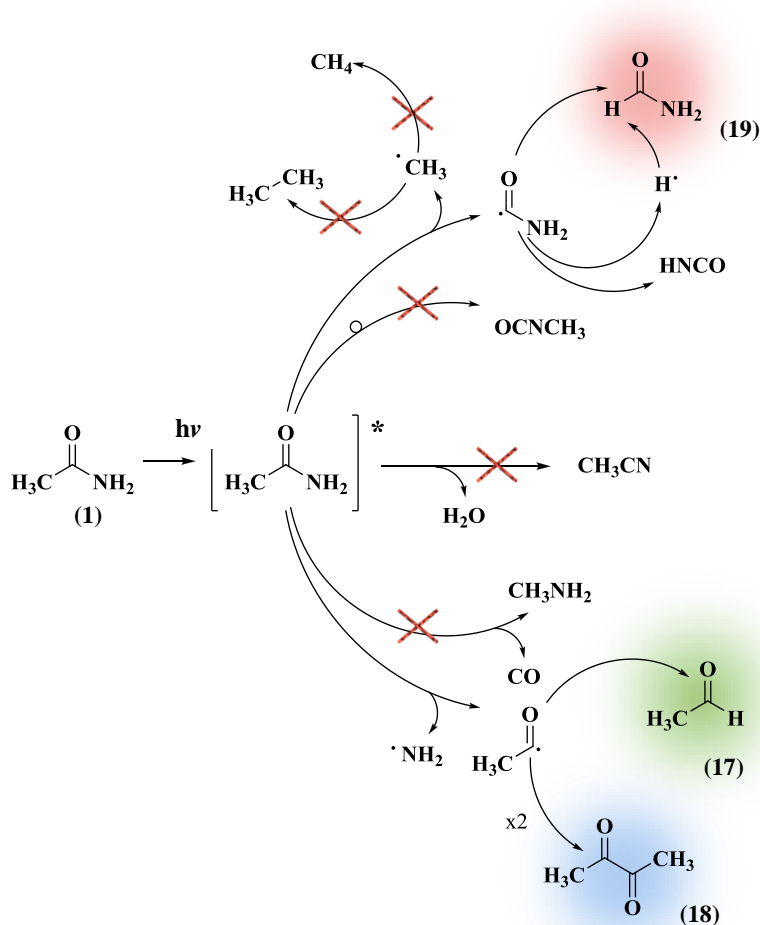
La identificación de los productos gaseosos de AC se muestra en la **Figura 1.36**. Se puede observar una banda importante entre  $1783 - 1703 \text{ cm}^{-1}$  y también dos bandas de media intensidad en los intervalos de  $1390 - 1334 \text{ cm}^{-1}$  y  $1234 - 1190 \text{ cm}^{-1}$  la cual podría corresponder a formamida ( $\text{HC(O)NH}_2$ ), acetaldehído ( $\text{CH}_3\text{C(O)H}$ ) o diacetilo ( $\text{CH}_3\text{C(O)C(O)CH}_3$ , 2,3-butanodiona), en línea roja, verde y azul, respectivamente. Además, se identificó una elevada cantidad de  $\text{CO}_2$  proveniente de la celda (artificio experimental, confirmado por la variabilidad en intensidad de la señal en la **Figura A.24**).



**Figura 1.36.** Identificación de productos gaseosos de AC. Los espectros de los fotoproductos se obtuvieron de la base de datos NIST.

En función de los productos gaseosos identificados y lo informado en bibliografía (presentado en la **Sección 1.2.6**), se propone un mecanismo de fotodisociación (**Esquema 1.8**). Los mecanismos propuestos en bibliografía<sup>33</sup> que involucran un reordenamiento en fase gaseosa para dar metilisocianato ( $\text{H}_3\text{CNCO}$ ), la eliminación concertada de agua para dar acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) y

la pérdida de CO para dar metilamina ( $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ) no fueron observados bajo estas condiciones experimentales. Sin embargo, se identificaron como principales productos al acetaldehído (**17**), como consecuencia de la ruptura homolítica C-N mediante la formación del radical acetato y consecuente captura de radical H, y al diacetilo (**18**), por recombinación de dos radicales acetatos. Por otro lado, también se observó la ruptura homolítica del enlace C-C, el cual condujo al radical  $\text{H}_2\text{NCO}$  quien da formamida como producto estable, mediante la captura de un radical H (**19**). Sin embargo, en este último caso, no se observó presencia de HNCO (por pérdida de radical H desde  $\text{H}_2\text{NCO}$ ) ni la liberación de productos desde el radical metilo (metano o etano).



**Esquema 1.8** Mecanismo de formación de productos gaseosos provenientes de la fotólisis, a 266 nm, de AC en estado sólido. Los productos observados experimentalmente se marcan con sombreado en color.

\*Los resultados presentados en este capítulo han sido objeto de la siguiente publicación: “*Experimental and theoretical study of photochemical processes on  $\text{CCl}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{CCl}_2\text{FC}(\text{O})\text{NH}_2$ , and  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$* ”. R. Domínguez, A. Anzani, M. Berasategui, L. Lanfri, M. Burgos, W. Peláez, G. Argüello y A. Iriarte. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2018 (enviado).

## 1.6. CONCLUSIONES

---

Se determinaron los espectros UV-Visible para XAC (TCA, CDFa y TFA) en acetonitrilo, metanol y agua desgasificados, con valores de sección eficaz del orden de  $10^{-20}$  cm<sup>2</sup>/molécula a 254 nm, para cada solvente. Se calcularon los espectros UV-Visible en fase gaseosa y en los diferentes solventes, no encontrando diferencias significativas entre ellos, con un destacado acuerdo con el espectro de absorción experimental. Por otro lado, se realizó la fotólisis de XAC en solución. Se estableció que el comportamiento degradativo depende del sustituyente halogenado involucrado. Se determinaron los valores de las constantes de degradación observada (del orden de  $10^{-5}$  s<sup>-1</sup>) para el caso de las amidas cloradas, no pudiendo determinarse para TFA. Se determinaron bajos valores de rendimiento cuántico de cada proceso en solución acuosa mediante el empleo del actinómetro de Parker.

Hace varias décadas se conoce que la descomposición fotoquímica de la acetamida involucra la ruptura homolítica del enlace C-C con la formación de radicales CH<sub>3</sub> y CONH<sub>2</sub><sup>53</sup>, y que la sustitución en el átomo de nitrógeno de estos compuestos no cambia este proceso primario, por lo cual se decidió evaluar qué ocurriría en compuestos derivados metil-clorados/fluorados. En los casos de TCA y CDFa, el proceso primario involucró la eliminación del radical cloro, independientemente del solvente utilizado, el cual reaccionó con el solvente (CH<sub>3</sub>CN y CH<sub>3</sub>OH) formando diferentes productos secundarios. Se propuso un mecanismo de degradación que permitió explicar la formación de estos productos. Para TFA no se observaron productos de fotólisis a 254 nm. Este resultado fue consistente con lo esperado, ya que la energía incidente no fue suficiente para romper los enlaces C-F y debido al bajo valor de sección eficaz de absorción a la  $\lambda$  de irradiación. Además, se observó que la naturaleza del solvente empleado no afecta al mecanismo fotoquímico primario en las acetamidas cloradas, ni se determinó contribución térmica al proceso de fotodegradación entre los 20-65° C.

Finalmente, se realizaron los estudios de fotólisis pulsada a 266 nm en fase sólida. Mediante espectroscopía FT-IR se identificó como producto común de degradación de TCA y CDFa al ácido isociánico (HNCO) y diferentes derivados halogenados. Estos fotoproductos se formarían siguiendo una cinética compleja, integrada por distintas vías de formación. Se propusieron como las principales vías fotoquímicas primarias: la ruptura del enlace C-Cl (analizado por NTO en solución, y que no se observó en fase sólida, ya que el principal producto de fotodegradación es sólido), y la ruptura del enlace C-C en fase sólida y gaseosa (favorecido por el *efecto anomérico*). Para el caso de AC, los productos gaseosos identificados provienen de la ruptura homolítica del enlace C-C y C-N, al igual que lo determinado en solución.

---

## 1.7. REFERENCIAS

---

- (1) Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A. Aplicaciones de la espectrometría de absorción molecular ultravioleta/visible. En *Principios de Análisis Instrumental*; MC Graw Hill, 2000; pp 353–380.
- (2) Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*; University science books: Sausalito, California, 1991.
- (3) McGinnis, D. B.; Adams, D. V.; Middlebrooks, J. E. Evaluation of Methylene Blue and Riboflavin for the Photosensitized Degradation of Ethylene Glycol. *Environ. Int.* **1999**, *25* (8), 953–959.
- (4) Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. Methylene Blue as a Photosensitizer and Redox Agent: Synthesis of 5-Hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-ones from Furans. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 1–6.
- (5) Moreira, L. M.; Lyon, J. P.; Romani, A. P.; Severino, D.; Rodrigues, M. R.; Oliveira, H. P. M. de. Phenothiazinium Dyes as Photosensitizers (PS) in Photodynamic Therapy (PDT): Spectroscopic Properties and Photochemical Mechanisms. En *Advanced Aspects of Spectroscopy*; Farrukh, M. A., Ed.; InTech, 2012; Vol. 2, pp 393–422.
- (6) Legrini, O.; Oliveros, E.; Braun, A. M. Photochemical Processes for Water Treatment. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 671–698.
- (7) Hatchard, C. G.; Parker, C. A. A New Sensitive Chemical Actinometer. II. Potassium Ferrioxalate as a Standard Chemical Actinometer. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **1956**, *235*, 518–536.
- (8) Fernández, E.; Figuera, J. M.; Tobar, A. Use of the Potassium Ferrioxalate Actinometer below 254 nm. *J. Photochem.* **1979**, *11*, 69–71.
- (9) Olmsted, J. Preparation and Analysis of Potassium Tris(Oxalato)Ferrate(III)Trihydrate. *J. Chem. Educ.* **1984**, *61* (12), 1098–1099.
- (10) Amovilli, C.; Barone, V.; Cammi, R.; Cancès, E.; Cossi, M.; Mennucci, B.; Pomelli, C. S.; Tomasi, J. Recent Advances in the Description of Solvent Effects with the Polarizable Continuum Model. *Adv. Quantum Chem.* **1998**, *32*, 227–261.
- (11) Scalmani, G.; Frisch, M. J. Continuous Surface Charge Polarizable Continuum Models of Solvation. I. General Formalism. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.1-114110.15.
- (12) Desireddy, A.; Conn, B. E.; Guo, J.; Yoon, B.; Barnett, R. N.; Monahan, B. M.; Kirschbaum, K.; Griffith, W. P.; Whetten, R. L.; Landman, U.; et al. Ultrastable Silver Nanoparticles. *Nature.* **2013**, *501* (7467), 399–402.
- (13) Rangel, T.; Rignanese, G. M.; Olevano, V. Can Molecular Projected Density of States (PDOS) be Systematically used in Electronic Conductance Analysis. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2015**, *6*, 1247–1259.

- (14) Oshikiri, M.; Ye, J.; Boero, M. Inhomogeneous  $\text{RVO}_4$  Photocatalyst Systems (R=Y, Ce, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Lu). *J. Phys. Chem. C* **2014**, *118*, 8331–8341.
- (15) Singh, N. B.; Sarkar, U. Structure, Vibrational, and Optical Properties of Platinum Cluster: a Density Functional Theory Approach. *J. Mol. Model.* **2014**, *20* (12), 2537–2547.
- (16) LaPlanche, L. A.; Rogers, M. T. Cis and Trans Configurations of the Peptide Bond in N-Monosubstituted Amides by Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86* (3), 337–341.
- (17) Wiberg, K. B.; Brenemant, C. M. Resonance Interactions in Acyclic Systems. 3. Formamide Internal Rotation Revisited. Charge and Energy Redistribution along the C-N Bond Rotational Pathway. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (3), 831–840.
- (18) De la Luz, A. P.; Méndez-Maldonado, G. A.; Núñez-Rojas, E.; Bresme, F.; Alejandre, J. A New Force Field of Formamide and the Effect of the Dielectric Constant on Miscibility. *J. Chem. Theory Comput.* **2015**, *11* (6), 2792–2800.
- (19) Vassilev, N. G.; Dimitrov, V. S. Ab initio Study of the Barrier to Internal Rotation in Simple Amides: 1. N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylcarbamic Halogenides. *J. Mol. Structure* **1999**, *484* (1–3), 39–47.
- (20) Puhovski, Y. P.; Rode, B. M. Structure and Dynamics of Liquid Formamide. *Chem. Phys.* **1995**, *190* (1), 61–82.
- (21) Bende, A.; Vibók, Á.; Halász, G. J.; Suhai, S. BSSE-Free Description of the Formamide Dimers. *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, *84* (6), 617–622.
- (22) Kurland, R. J.; Wilson Jr, E. B. Microwave spectrum, Structure, Dipole Moment, and Quadrupole Coupling Constants of Formamide. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27* (2), 585–590.
- (23) Coleman, G. H.; Alvarado, A. M. Acetamide. *Org. Synth.* **1923**, *3*, 3.
- (24) Bern, H. A.; Boyland, E.; Brown, J. B.; Bryab, G. T.; Jull, J. W.; MUbock, O.; Rudali, G.; Sartwell, P.; Vesselinovitch, S. D.; Vessey, M.; et al. Some Antithyroid and Related Substances, Nitrofurans and Industrial Chemicals. *IARC Monogr. Evaluation Carcinog. Risk Chem. to Man* **1974**, *7*, 77–83.
- (25) Hedberg, M. Acetamide Agar Medium Selective for *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl. Microbiol.* **1969**, *17* (3), 481.
- (26) Hollis, J. M.; Lovas, F. J.; Remijan, A. J.; Jewell, P. R.; Ilyushin, V. V.; Kleiner, I. Detection of Acetamide ( $\text{CH}_3\text{CONH}_2$ ): The Largest Interstellar Molecule with a Peptide Bond. *Astrophys. J.* **2006**, *643*, L25–L28.
- (27) Lim, K. T.; Franci, M. M. Stability of Rotational Transition Structures in Amides and Thioamides. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91* (11), 2716–2721.
- (28) Jeffrey, G. A.; Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Mitra, J. Pyramidalization of Carbonyl Carbons in Asymmetric Environments: Carboxylates, Amides, and Aminoacids. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (2), 321–326.

- (29) Hagler, A.; Leiserowitz, L.; Tuval, M. Experimental and theoretical studies of the barrier to rotation about the N-C and C-C' bonds in amides and peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98* (15), 4600–4612.
- (30) Fogarasi, G.; Balázs, A. A Comparative ab initio Study of Amides Part I. Force Fields and Vibrational Assignments for Formamide, Acetamide and N-methylformamide. *J. Mol. Struct. Theochem* **1985**, *133*, 105–123.
- (31) Volman, D. H. The Photochemistry of Acetamide in Water Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (7), 2000–2002.
- (32) Spall, B. C.; Steacie, E. W. R. The Mechanism of the Photolysis of Acetamide. *Proc. R. Soc.* **1957**, *239*, 1–15.
- (33) Bosco, S. R.; Cirillo, A.; Timmons, R. B. Photolysis of Formamides and Acetamides Studied by Electron Spin Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (12), 3140–3143.
- (34) Duvernay, F.; Chatron-Michaud, P.; Borget, F.; Birney, D. M.; Chiavassa, T. Photochemical Dehydration of Acetamide in a Cryogenic Matrix. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9* (9), 1099–1106.
- (35) Chen, X. B.; Fang, W. H.; Fang, D. C. An ab initio Study toward understanding the Mechanistic Photochemistry of Acetamide. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (32), 9689–9698.
- (36) Samdald, S.; Seipb, R. The Molecular Structure, Conformation, Potential to Internal Rotation and Force Field of 2,2,2-trichloroacetamide as studied by Gas Electron Diffraction and Quantum Chemical Calculations. *J. Mol. Struct.* **1997**, *413*, 423–439.
- (37) Kispert, L. D. Trichloromethyl and other radicals in Irradiated Single Crystals of Trichloroacetamide. *J. Chem. Phys.* **1973**, *58* (5), 2065–2070.
- (38) Huang, H.; Wu, Q. Y.; Tang, X.; Jiang, R.; Hu, H. Y. Formation of Haloacetonitriles and Haloacetamides during Chlorination of Pure Culture Bacteria. *Chemosphere* **2013**, *92* (4), 375–381.
- (39) Bond, T.; Huang, J.; Templeton, M. R.; Graham, N. Occurrence and Control of Nitrogenous Disinfection By-Products in Drinking Water - A Review. *Water Res.* **2011**, *45* (15), 4341–4354.
- (40) Liu, W.; Zhang, Z.; Yang, X.; Xu, Y.; Liang, Y. Effects of UV Irradiation and UV/Chlorine Co-exposure on Natural Organic Matter in Water. *Sci. Total Environ.* **2012**, *414*, 576–584.
- (41) National Toxicology Program, N. *NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acetonitrile (CAS N<sup>o</sup>. 75-05-8) in F<sub>344</sub>/N Rats and B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub> Mice (Inhalation Studies)*; 1996.
- (42) Sadiq, R.; Rodriguez, M. J. Disinfection By-Products (DBPs) in Drinking Water and Predictive Models for their Occurrence: A Review. *Sci. Total Environ.* **2004**, *321* (1–3), 21–46.
- (43) Cantor, K. P. Drinking Water and Cancer. *Cancer Causes Control* **1997**, *8* (3), 292–308.
- (44) Iriarte, A. G.; Cutin, E. H.; Della Védova, C. O. Infrared and Raman spectra of 2-chloro-

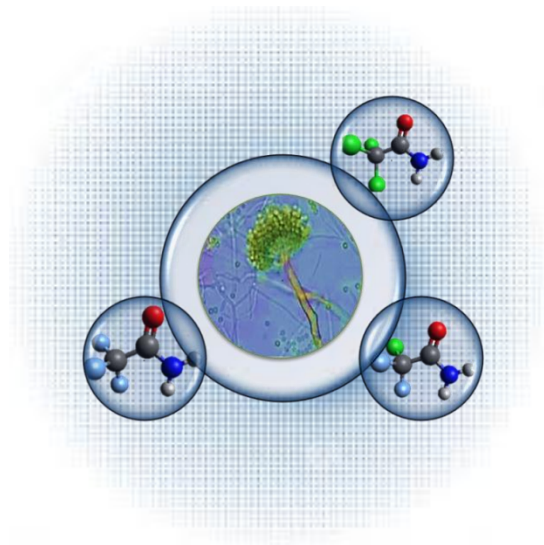
- 2,2-difluoroacetamide ( $\text{ClF}_2\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$ ). *J. Mol. Struct.* **2006**, *800* (1–3), 154–157.
- (45) Gundersen, S.; Novikov, V. P.; Samdal, S.; Seip, R.; Shorokhov, D. J.; Sipachev, V. A. The Molecular Structure, Conformation, Potential to Internal Rotation and Force Field of 2-chloro-2,2-difluoroacetamide applying Gas Electron Diffraction, Quantum Chemical Calculations and two Different Methods of Vibrational Corrections. *J. Mol. Struct.* **1999**, *485*, 97–114.
- (46) Gundersen, S.; Samdal, S.; Seip, R.; Shorokhov, D. J.; Strand, T. G. The Molecular Structure, Conformation, Potential to Internal Rotation and Force Field of 2,2,2-trifluoroacetamide as studied by Gas Electron Diffraction and Quantum Chemical Calculations. *J. Mol. Struct.* **1998**, *445*, 229–242.
- (47) Kuhn, H. J.; Braslavsky, S. E.; Schmidt, R. Chemical actinometry (IUPAC technical report). *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76* (12), 2105–2146.
- (48) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, J. R. C.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; et al. *Gaussian 09W*, Revision A.; 09, G., Ed.; Gaussian 09: Wallingford CT (USA), 2009.
- (49) Scalmani, G.; Frisch, M. J.; Mennucci, B.; Tomasi, J.; Cammi, R.; Barone, V. Geometries and Properties of Excited States in the Gas Phase and in Solution: Theory and Application of a Time-Dependent Density Functional Theory Polarizable Continuum Model. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124* (9), 94107.
- (50) Martin, R. L. Natural Transition Orbitals. *J. Chem. Phys.* **2003**, *118* (11), 4775–4777.
- (51) Aspden, J.; Maccoll, A.; Ross, R. A. Homogeneous Gas-Phase Pyrolysis of Acetamide. *Trans. Faraday Soc.* **1968**, *64*, 965–976.
- (52) Volman, D. H. The Photochemistry of Acetamide in Water Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (7), 2000–2002.
- (53) Bosco, S. R.; Cirillo, A.; Timmons, R. B. Photolysis of Formamides and Acetamides Studied by Electron Spin Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (12), 3140–3143.
- (54) Druet, M. L.; Yates, T. K. Mechanistic Variation in the Reactions of Substituted Acetamides in Aqueous Sulfuric Acid. *Can. J. Chem.* **1984**, *62* (11), 2401–2414.
- (55) Iriarte, A.; Cutin, E.; Argüello, G. 2-Chloro-2,2-difluoroacetamide ( $\text{ClF}_2\text{CC}(\text{O})\text{NH}_2$ ). Thermal Decomposition, Vapour Infrared, Mass Spectrometry, Low-temperature NMR, and Theoretical Studies. Solvent Effects on Conformational Preferences. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 1366–1372.
- (56) Hofmann, A. W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf Amide. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* **1881**, *14* (2), 2725–2736.
- (57) Wallis, E.; Lane, J. The Hofmann Reaction. *Org. React.* **1946**, *3*, 267–306.
- (58) Shioiri, T. Degradation Reactions. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *6*, 795–828.
- (59) De Villiers, M. M.; Van der Watt, J. G.; Lötter, A. P. Kinetic Study of the Solid-State

- Photolytic Degradation of two Polymorphic Forms of Furosemide. *Int. J. Pharm.* **1992**, *88* (1–3), 275–283.
- (60) Herzberg, G.; Reid, C. Infra-Red Spectrum and Structure of the HNCO Molecule. *Discuss. Faraday Soc.* **1950**, *9*, 92–99.
- (61) Reid, C. Rotation-Vibration Spectra of Diatomic and Simple Polyatomic Molecules with Long Absorbing Paths V. The Spectrum of Isocyanic Acid. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18* (12), 1544–1550.
- (62) Teles, J. H.; Maier, G.; Andes Hess, B.; Schaad, L. J.; Winnewisser, M.; Winnewisser, B. P. The CHNO Isomers. *Chem. Ber.* **1989**, *122* (4), 753–766.
- (63) Coffey, M. J.; Berghout, H. L.; Woods, E.; Crim, F. F. Vibrational Spectroscopy and Intramolecular Energy Transfer in Isocyanic Acid (HNCO). *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (22), 10850–10862.
- (64) Stein, S. E. Infrared Spectra by NIST Mass Spec Data Center. In *NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69*; Mallard, E. P. J. L. and W. G., Ed.; National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, 2016; pp 501–516.
- (65) Matsuoka, M.; Tsuchida, J.; Kitamura, T.; Tanaka, K.; Konno, M. The Development of an Accurate Quantitative Measurement Method of Isocyanic Acid for Investigation of Urea Decomposition Process. *J. Stage-Japan Sci. Technol. Agency* **2018**, *49* (2), 235–240.
- (66) Jankowski, M. J.; Olsen, R.; Thomassen, Y.; Molander, P. The Stability and Generation Pattern of Thermally Formed Isocyanic Acid (ICA) in Air-Potential and Limitations of Proton Transfer Reaction-Mass Spectrometry (PTR-MS) for Real-Time Workroom Atmosphere Measurements. *Environ. Sci. Process. Impacts* **2016**, *18*, 810–818.
- (67) Kalyanaraman, B.; Kispert, L. D.; Atwood, J. L. Disordered Crystal Structure of Chlorodifluoroacetamide. *J. Cryst. Mol. Struct.* **1976**, *6* (6), 311–316.
- (68) Kalyanaraman, B.; Kispert, L. D.; Atwood, J. L. The Disordered Crystal Structure of Bromodifluoroacetamide and Trifluoroacetamide. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1978**, *34* (4), 1131–1136.
- (69) Hashimoto, M.; Hamada, K.; Mano, K. Crystal Structure of Trichloroacetamide and Inequivalent Reorientations of CCl<sub>3</sub> Groups in the Crystal. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60* (5), 1924–1926.
- (70) Saito, K.; Yamamura, Y.; Kikuchi, N.; Nakao, A.; Yasuzuka, S.; Akishige, Y.; Murakami, Y. Polarization Reversal by Intramolecular Disordering in Organic Ferroelectrics: Trichloroacetamide. *CrystEngComm* **2011**, *13* (7), 2693–2698.



## CAPÍTULO 2

# DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE HALOACETAMIDAS: ENSAYO DE MTT.



*“Knowledge advances by steps, and not by leaps”*

Thomas B. Macaulay



## **CAPÍTULO 2: DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE HALOACETAMIDAS. ENSAYO DE MTT.**

---

<b>2.1. RESUMEN</b> .....	<b>77</b>
<b>2.2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>78</b>
2.2.1. ANTECEDENTES DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE XAC .....	78
2.2.2. ASPERGILLUS SPP.....	79
2.2.2.1. <i>Aspergillus flavus</i> ( <i>A. flavus</i> ).....	80
2.2.2.2. <i>Importancia de Aspergillus flavus en Zea maíz</i> .....	81
2.2.3. ENSAYOS DE CITOToxicidad .....	82
2.2.4. FUNDAMENTO DEL ENSAYO MTT .....	83
<b>2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>84</b>
<b>2.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>85</b>
2.4.1. AISLADO FÚNGICO.....	85
2.4.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL DEL ENSAYO MTT .....	85
2.4.2.1. <i>Preparación del Medio de Cultivo: Caldo Papa</i> .....	85
2.4.2.2. <i>Preparación de la Siembra</i> .....	85
2.4.2.3. <i>Agregado de MTT a Cultivos</i> .....	86
2.4.2.4. <i>Medición por Espectrofotometría</i> .....	87
<b>2.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>88</b>
<b>2.6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>91</b>
<b>2.7. REFERENCIAS</b> .....	<b>92</b>



## 2.1. RESUMEN

---

En este apartado se comentan algunos antecedentes de actividad biológica de haloacetamidas (XAC) informado en bibliografía, se realiza una breve descripción del género *Aspergillus*, se detallan particularidades de la especie *flavus* y se destaca su importancia en cultivos de *Zea maíz*.

Posteriormente, se presenta una introducción general sobre ensayos de citotoxicidad, luego se resumen los fundamentos del ensayo MTT y finalmente se presentan los resultados obtenidos en cultivos de *A. flavus*.

---

## 2.2. INTRODUCCIÓN

---

---

### 2.2.1. ANTECEDENTES DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE XAC

---

La velocidad de resistencia antimicrobiana está aumentando rápidamente en los últimos años, especialmente por parte de bacterias y hongos, por lo que representa una de las principales preocupaciones para la salud pública, la industria alimentaria y las comunidades científicas de todo el mundo. Desde el punto de vista sanitario, el desarrollo de resistencia fúngica a casi todas las clases de fármacos antimicóticos disponibles en el mercado plantea enormes problemas. La resistencia a múltiples fármacos se ha estado desarrollando en hongos como *Aspergillus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida* y *Cryptococcus*. El interés en la investigación de medicamentos antifúngicos está en continuo aumento ya que existe una necesidad crítica de nuevos agentes para tratar las infecciones fúngicas invasivas que amenazan la vida<sup>71</sup>.

Por otro lado, en el área de la agricultura, los hongos fitopatógenos son causantes de enfermedades pre y postcosecha en cultivos de hortalizas, cereales y frutas, siendo responsables de pérdidas económicas cuantiosas, no sólo en los procesos de producción, sino también como responsables de alteraciones en el crecimiento y desarrollo vegetal. Algunas fuentes estiman que las pérdidas son del orden de 5-25% en países desarrollados y 20-50% en países en desarrollo<sup>72</sup>.

En búsqueda de responder a estas demandas, resulta de interés evaluar la actividad biológica de haloacetamidas (XAC) y estudiar la interacción que puedan presentar con organismos fitopatógenos. En la **Sección 1.2.6** se comentó que haloacetamidas (XAC) pertenecen a una clase emergente de subproductos nitrohalogenados de desinfección (N-DBP), ampliamente detectados en agua potable y con mayor actividad citotóxica y genotóxica que aquellos compuestos sin nitrógeno. Así mismo se ha informado que la mayoría de los XAC clorados son menos citotóxicos y genotóxicos que sus análogos bromados y yodados. Sin embargo, hasta el momento la mayoría de los estudios sobre XAC en agua potable aún se centran en estudios de líneas celulares y principalmente para las especies cloradas.

TCA se encuentra típicamente presente en niveles más altos en el agua tratada que el resto de XAC. Se ha determinado que TCA puede inducir citotoxicidad crónica y genotoxicidad en las células de ovario de hámster chino<sup>73</sup>. Un estudio reciente revela los posibles efectos sobre la salud de TCA en ratones, expuestos a diferentes concentraciones de TCA durante 90 días. Se detectaron cambios transcriptómicos (alteraciones en el transcriptoma hepático) y metabonómicos (alteraciones en el metabonoma sérico), así como parámetros histopatológicos (inflamación hepática, citotoxicidad y hepatotoxicidad)<sup>74</sup>.

Recientemente se ha determinado una buena actividad antifúngica y moderada actividad antibacteriana para N-bencil-2,2,2-trifluoroacetamida. El valor de concentración inhibitoria mínima

(MIC) fue de 15,62 µg/mL contra *Aspergillus flavus* (*A. flavus*). Los resultados de estudios *docking* (acoplamiento molecular) para la inhibición de diversas enzimas dianas de fármacos antibacterianos y antimicóticos prometen un posible desarrollo farmacológico para esta nueva amida sintetizada<sup>71</sup>.

En función de estos escasos estudios realizados, y debido a que no se informan estudios de la evaluación de actividad biológica en cultivos microbiológicos (en especial bacterianos y fúngicos) es que en este apartado se propone, como una primera instancia, evaluar la interacción con el principal fitopatógeno del cultivo de maíz y productor de micotoxinas: *A. flavus* mediante el ensayo colorimétrico de MTT.

A continuación, se describen brevemente aspectos generales del género *Aspergillus*, se comentan particularidades de la especie *flavus* y su importancia en cultivos de *Zea maíz*. Posteriormente se realiza una pequeña introducción a los ensayos de citotoxicidad y finalizando esta sección se presentan los fundamentos del ensayo de MTT.

---

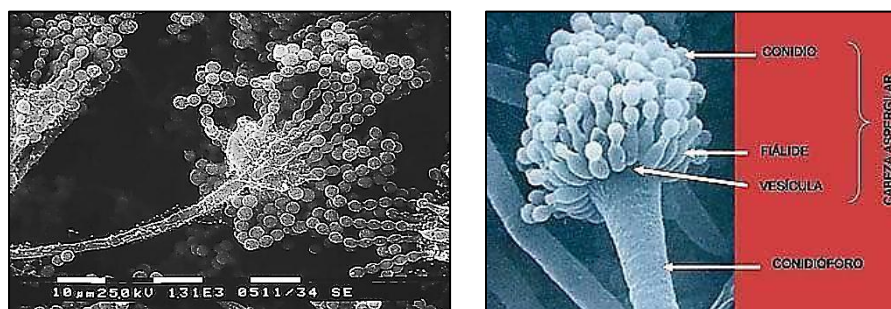
### 2.2.2. ASPERGILLUS SPP.

---

El género *Aspergillus* comprende alrededor de 180 especies, son hongos filamentosos, hialinos, saprófitos y ubicuos, pertenecientes al filo *Ascomycota*. Se encuentra formado por hifas hialinas septadas y puede tener reproducción sexual (con formación de ascosporas en el interior de ascas) y asexual. En este último caso, su estructura se compone de un denso conjunto de conidias, cada una formada por un filamento septado, conocido como conidióforo y una cabeza aspergilar. Estas cabezas se organizan en grupos de fiálides localizadas en un ensanchamiento terminal del conidióforo (vesícula), desde donde nacen cadenas de conidiósporas en arreglo radial o columnar (**Figura 2.1.a** y **b**, respectivamente). Las diferentes especies se diferencian en tamaño, tasa de crecimiento, textura (aterciopelada, granular, algodonosa) y color de la colonia: verde-amarillento (*A. flavus*), negro (*A. niger*), marrón (*A. terreus*). La coloración aparece casi siempre en todas las estructuras aéreas, tanto en el micelio como en las cabezas conidiales.

El interés en su estudio se debe a que *Aspergillus* es uno de los principales hongos productores de micotoxinas, metabolitos secundarios producidos y secretados por el hongo durante el proceso de degradación de la materia orgánica, como mecanismo de defensa frente a otros microorganismos. Por otro lado, varias especies presentan importancia en la fermentación de productos alimenticios o a nivel industrial, en la producción de ácidos orgánicos y/o enzimas<sup>75</sup>.

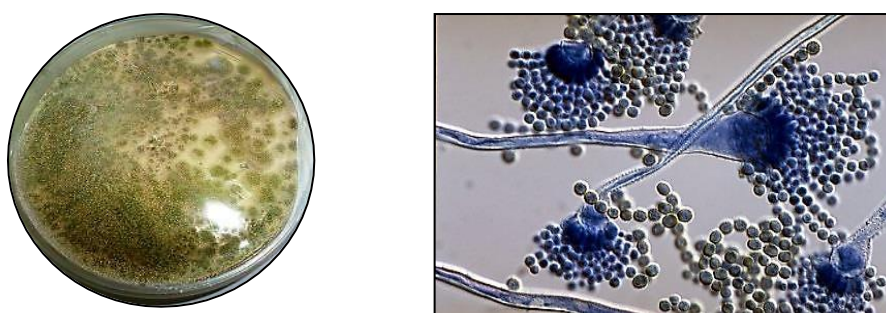
Algunas especies de este género pueden causar enfermedades en humanos y animales por tres mecanismos diferentes: hipersensibilidad, intoxicación (consumo de alimentos contaminados con micotoxinas) o infección. En este último caso actúa como patógeno oportunista, causando infecciones locales y superficiales como micosis (otomicosis, onicomosis, queratitis) y aspergiloma.



**Figura 2.1. a)** Imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM)<sup>i</sup> y **b)** Estructuras de reproducción asexual de *Aspergillus sp.*

#### 2.2.2.1. ASPERGILLUS FLAVUS (A. FLAVUS)

Las colonias de *A. flavus* suelen formar una densa capa de conidias cuando se incuban a 25 °C en agar Czapek (**Figura 2.2.a**). Estas cabezas de conidias son típicamente radiales y se suelen dividir en varias columnas, que macroscópicamente se observan de amarillo verdoso claro a oscuro. Los conidióforos son ásperos y pueden crecer de 1 a 2,5 mm de longitud. Las vesículas tienen diámetros de 25-45 µm. Las fiálides nacen de las vesículas y miden de 6 a 10 µm por 4 a 6 µm (**Figura 2.2.b**). Además, las conidias pueden medir hasta 4 µm de diámetro y presentar color verde pálido<sup>75</sup>. La importancia de evaluar esta especie radica en que es el principal productor de aflatoxina B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>), el carcinógeno natural más potente que existe. AFB<sub>1</sub> se asocia con varias patologías dirigidas principalmente al hígado. Esta micotoxina también tiene importantes repercusiones económicas, ya que contribuye a la pérdida de grandes cantidades de cultivos y de ganado, poniendo en peligro la seguridad alimentaria. La globalización del comercio de alimentos y los cambios climáticos globales han exacerbado aún más la situación.



**Figura 2.2. a)** Fotografía de placa de cultivo de 10 días de incubación de *A. flavus* (BXC01)<sup>ii</sup>; **b)** Fotomicrografía de la morfología del *A. flavus*, (tinción con azul de lactofenol)<sup>iii</sup>.

<sup>i</sup> Imagen obtenida de *Public Health Image Library (PHIL) – Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*. Crédito de la imagen: CDC/ Janice Haney Carr (PHIL 13367), 2017.

<sup>ii</sup> Fotografía obtenida en el laboratorio.

<sup>iii</sup> Imagen obtenida desde Mycology online, 2008.



En la búsqueda por reemplazar los fungicidas y desarrollar estrategias preventivas naturales para minimizar la contaminación de los cultivos por estos metabolitos fúngicos tóxicos, recientemente se ha demostrado que el extracto acuoso de una planta medicinal (*Micromeria graeca*) inhibe por completo la producción de aflatoxinas de *A. flavus* sin reducir su crecimiento<sup>76</sup>.

---

#### 2.2.2.2. IMPORTANCIA DE ASPERGILLUS FLAVUS EN ZEA MÁIZ

---

*A. flavus* es un constituyente normal de la micoflora del suelo en áreas tropicales, subtropicales y templadas, y sus esporas pueden ser transportadas a través del aire. Sin embargo, también es uno de los patógenos fúngicos que afectan el cultivo de maíz causando podredumbre de granos y espigas (**Figura 2.3**). Entre sus cepas existe una amplia variación en cuanto a su habilidad para producir micotoxinas, pero en algunos casos no se detecta su producción, lo que indica que el crecimiento del hongo no implica necesariamente la formación de aflatoxinas.

Los tipos de aflatoxinas determinados (denominados B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> o sus productos metabólicos M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub>) producen principalmente alteraciones hepáticas con daño de tejido, disminución en la producción de huevos, leche y carne, anemia y supresión inmunitaria (aflatoxicosis)<sup>77,78</sup>. Además, se ha demostrado que poseen potente efecto carcinogénico en animales de laboratorio y efectos toxicológicos agudos en humanos. La IARC (*Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer*) considera a la aflatoxinas B<sub>1</sub> como agente carcinogénico en humanos<sup>79</sup>.

Las aflatoxinas, producidas por hongos del género *Aspergillus* conforman un grupo de micotoxinas relevante en Argentina, ya que estudios previos han demostrado contaminación en maíz cosechado y por este motivo muchos mercados han establecido umbrales máximos de contaminación<sup>80-82</sup>. Este hecho es relevante debido a que nuestro país es uno de los principales productores a nivel mundial de maíz, ocupando ininterrumpidamente desde el año 2013 la cuarta posición según los datos estadísticos de la Organización de Agricultura y Alimentos de EE.UU.<sup>83</sup>

El consumo de alimentos contaminados con estas toxinas causa enfermedades en humanos y animales que pueden llegar a ser fatales. La producción de micotoxinas está asociada al proceso de esporulación del hongo, estrechamente relacionado con las condiciones ambientales y la concentración de nutrientes en el medio. A su vez el contenido de agua y la temperatura del grano son factores críticos que afectan la producción de micotoxinas. Hoy en el mercado existe escasa información acerca de la respuesta de cultivares de maíz a *A. flavus* presentes en la provincia de Córdoba<sup>84</sup>, líder nacional en la producción de maíz desde hace varios años (según los datos del Ministerio de Agricultura y Ganadería del gobierno de la Provincia de Córdoba: Unidad Ministerial de Sistema Integrado de Información Agropecuaria y Dirección General de Coordinación de Agencias Zonales del Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentos de la provincia de Córdoba)<sup>85,86</sup>. Esta información es necesaria para desarrollar estrategias de manejo a fin de lograr

bajo nivel de aflatoxinas en grano<sup>87</sup>. En este contexto se llevó a cabo este estudio para evaluar las interacciones (propiedades antifúngicas) de XAC en *A. flavus* mediante el ensayo de MTT.



**Figura 2.3.** Formación de una esporulación verde-amarillenta en mazorca de maíz<sup>87</sup>.

### 2.2.3. ENSAYOS DE CITOTOXICIDAD

---

Los ensayos de toxicidad son bioensayos empleados para reconocer y evaluar los efectos de diferentes contaminantes sobre la biota. En estos casos se puede emplear un tejido vivo, organismo, o grupo de organismos como reactivo para evaluar los efectos de cualquier sustancia fisiológicamente activa. Estos ensayos, básicamente, consisten en la exposición de grupos de organismos a determinadas concentraciones del tóxico, por un tiempo determinado y registran los efectos biológicos observados en cada uno de los grupos control y tratados y, posteriormente, se efectúa un análisis estadístico de los datos obtenidos.

Los efectos tóxicos a evaluar pueden ser: mortalidad, inmovilidad, inhibición del crecimiento de la población, alteración del comportamiento, etc. Se determinan distintas variables como, por ejemplo, la concentración letal 50 (CL 50), que es la concentración letal para el 50 % de los individuos expuestos o la concentración fungicida mínima (CFM) que se define como la menor concentración capaz de eliminar todos estos microorganismos<sup>88</sup>. Mediante los ensayos de toxicidad se estudian las relaciones entre la concentración y el efecto o respuesta (efecto: cambio biológico evaluable por una escala de intensidad o severidad; respuesta: proporción de la población expuesta que manifiesta un efecto definido)<sup>89,90</sup>.

La citotoxicidad celular se define como una alteración de las funciones celulares básicas que conlleva a un daño que puede ser detectado. Diferentes autores han desarrollado baterías de pruebas *in vitro* para predecir los efectos tóxicos de drogas y compuestos químicos, utilizando como modelos experimentales cultivos primarios y órganos aislados como líneas celulares establecidas.

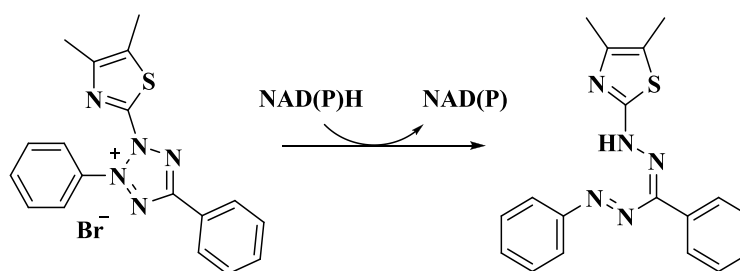
Uno de los principales ensayos utilizados para determinar el efecto citotóxico de una sustancia es el de reducción del bromuro de MTT, cuyo fundamento se presenta a continuación.

### 2.2.4. FUNDAMENTO DEL ENSAYO MTT

Mosmann<sup>91</sup> en 1983 desarrolló un ensayo colorimétrico cuantitativo para evaluar la actividad metabólica celular. Los ensayos con colorante de tetrazolio también se pueden usar para medir la citotoxicidad (disminución de células viables) o actividad citostática (desplazamiento de la proliferación a la inactividad) de posibles agentes medicinales y materiales tóxicos<sup>92</sup>.

El fundamento de esta técnica consiste en la reducción metabólica del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) realizada por la enzima mitocondrial succinato-deshidrogenasa (oxidoreductasa dependiente de NAD(P)H) en un compuesto coloreado de color azul-púrpura (formazano). Esta técnica permite cuantificar en un espectrofotómetro la funcionabilidad mitocondrial de las células tratadas, ya que se ha demostrado que la cantidad de células vivas es proporcional a la cantidad de formazano producido. Por lo tanto, los valores de absorbancia que son inferiores a los de control indican una reducción en la velocidad de proliferación celular; por el contrario, valores mayores indican un aumento proliferativo.

Las ventajas del ensayo colorimétrico son su rapidez y precisión. En 1986 Francois Denizot y Rita Lang<sup>93</sup> introdujeron algunas modificaciones al procedimiento que mejoró la sensibilidad y confiabilidad del método. MTT es un colorante amarillo soluble en agua que es absorbido fácilmente por las células vivas y reducido por la acción de las deshidrogenasas mitocondriales a un formazano insoluble en agua, que luego debe disolverse para la medición colorimétrica (**Esquema 2.1**). El dimetilsulfóxido (DMSO) se considera uno de los disolventes más adecuados para la solución debido a su alta eficacia de solubilización y baja volatilidad<sup>94</sup>.



**Esquema 2.1.** Fundamento del ensayo de MTT.

Si bien el protocolo de ensayo MTT se desarrolló originalmente para determinar la viabilidad de células animales, ahora se usa de forma rutinaria en la investigación biomédica y biológica para medir el crecimiento y supervivencia tanto de bacterias<sup>95</sup> como también de una amplia gama de hongos filamentosos y levaduras<sup>96</sup>.

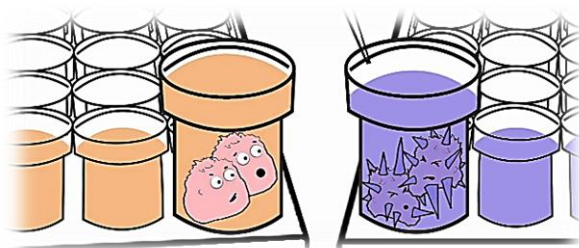
### 2.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

---

Debido a que tanto la reactividad como la toxicidad de los compuestos dependen de la composición elemental y de su estructura, resulta de interés poder determinar esas interacciones estructurales a nivel microbiológico. En esta sección se propone evaluar el método de MTT para determinar el posible efecto citotóxico de haloacetamidas (XAC) sobre cultivos fúngicos.

Se determinará la Concentración Fungicida Mínima (CFM) mediante una técnica que se está desarrollando en los laboratorios de la Cátedra de Microbiología Agrícola y Química Biológica de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad Nacional de Córdoba: Ensayo de viabilidad de MTT en hongos filamentosos de interés agrícola como *Aspergillus flavus*, principal fitopatógeno de *Zea mays*.

Estas determinaciones se encuadran dentro de la problemática de la creciente demanda de encontrar nuevas sustancias con propiedades fungicidas, con un posible impacto directo en el área agronómica y que podrían contribuir a resolver problemáticas asociadas al desarrollo de formulaciones con menor impacto ambiental.



**Figura O.2.** Determinación de viabilidad de *A. flavus* por ensayo de MTT en presencia de XAC.

---

## 2.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

---

---

### 2.4.1. AISLADO FÚNGICO

---

Para la determinación de viabilidad por ensayo de MTT se trabajó con un hongo filamentoso (Reino Fungi) que se ubica dentro de la División *Ascomycota*, Clase *Eurotiomycetes*, Orden *Eurotiales*, Familia *Trichocomaceae*, Género *Aspergillus*, Especie *flavus*, Cepa BXC01. Esta cepa se aisló de muestras de semilla de maíz obtenidas de la provincia de Córdoba y se identificaron según las características morfológicas. Los aislados se mantuvieron a 4 °C en agar de papa dextrosa.

---

### 2.4.2. PROTOCOLO EXPERIMENTAL DEL ENSAYO MTT

---

Si bien se disponen de varios protocolos en bibliografía<sup>95,97</sup>, el que se utilizó fue aquel que se puso a punto en el laboratorio de Microbiología Agrícola y Química Biológica de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad nacional de Córdoba con la colaboración de la Dra. Carolina Merlo, Dr. Boris Camiletti y Dr. Enrique Lucini. A continuación se describe en detalle el protocolo empleado<sup>98</sup>.

---

#### 2.4.2.1. PREPARACIÓN DEL MEDIO DE CULTIVO: CALDO PAPA

---

Para la preparación del caldo papa (*Solanum tuberosum*), se pesan 200 g/L de una papa chica previamente pelada y lavada, y se hierve durante 20 minutos. Luego se filtra con gasa en y se enrasa hasta 500 mL con agua destilada. Posteriormente se lleva a erlenmeyer de 1L y se agregan 20 g de glucosa anhidra/L (~ 22 g de glucosa hidratada/L). Se regula el pH a 4,5 con ácido cítrico al 10%, se fracciona en botellas de vidrio y se lleva a autoclave durante 20 minutos a 121 °C. Se almacena bajo refrigeración.

---

#### 2.4.2.2. PREPARACIÓN DE LA SIEMBRA

---

Para la preparación de la siembra se lleva a autoclave una botella con caldo papa, frasco con tips p100 y p1000, frasco con eppendorfs, 1 frasco caramelo chico con 10 mL agua destilada y 1 frasco caramelo chico con 10 mL de solución 0,5% Tween80 + 0,85% NaCl.

Al mismo tiempo, se prepara la cámara de flujo laminar durante 30 minutos expuesta a radiación UV (254 nm). Por otro lado, en frasco TW80 se siembra un asa de esporas (*A. flavus*) de una colonia de 10 días de incubación. Se agita para homogeneizar las esporas en el detergente y se realiza un recuento en la Cámara de Neubauer (en los 5 cuadrantes diagonales), (**Figura 2.4**). Luego se calcula el volumen de siembra de la siguiente manera: (al resultado se lo

divide por 5, luego por 16 y se lo multiplica por 4000 y por 1000 para obtener el número de esporas/mL =  $x_5$ )<sup>iv</sup>.

$$\frac{x_1}{5} = \frac{x_2}{16} = x_3 \cdot 4000 = x_4 \cdot 1000 = x_5 \quad \text{Ec. 2.1.}$$

$$x_6 = \frac{510^4 \cdot 110^3}{x_5}$$

Se rotulan los eppendorfs y se preparan de la siguiente manera (por quintuplicado):

- › 500 µL caldo papa (control negativo)
- › 15µL hongo + 500 µL caldo papa (control positivo)
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM más baja) + 500 µL caldo papa
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM más baja) + 15 µL hongo + 500 µL caldo papa
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM media) + 500 µL caldo papa
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM media) + 15 µL hongo + 500 µL caldo papa
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM más alta) + 500 µL caldo papa
- › 5 µL de XAC a evaluar (CFM más alta) + 15 µL hongo + 500 µL caldo papa

Posteriormente se incuba en estufa por 48 horas a 28 °C y agitación a 140 rpm (en *Shaker*).



**Figura 2.4.** Esquema representativo para la primera parte del protocolo experimental del ensayo MTT.

#### 2.4.2.3. AGREGADO DE MTT A CULTIVOS

Se prepara la solución MTT en oscuridad (5 mg/mL de agua destilada estéril) y se agregan 25 µL en cada eppendorf (dentro de la cámara de flujo laminar y en condiciones de oscuridad), se homogeniza suavemente y se incuba por 24 horas en oscuridad (cuidar de la exposición lumínica ya que es fotosensible). Finalmente se lleva a estufa a 28 °C durante 24 h.

<sup>iv</sup> Es deseable el agregado de un volumen aproximado de 15 µL, equivalente a ~16 esporas por cada cuadrante grande de la Cámara Neubauer.

#### 2.4.2.4. MEDICIÓN POR ESPECTROFOTOMETRÍA

Para la cuantificación por espectrofotometría UV-Visible, primero se centrifugan los eppendorfs a 13000 rpm durante 5 minutos, se descarta el sobrenadante, se agregan 500  $\mu$ L de DMSO bajo campana de extracción, se vorterea cada eppendorf durante 1 minuto más y se deja reposar por 30 minutos. Se centrifuga nuevamente a 13000 rpm durante 3 minutos y se toma la lectura de absorbancia a 550 nm en espectrofotómetro del sobrenadante (**Figura 2.5**).

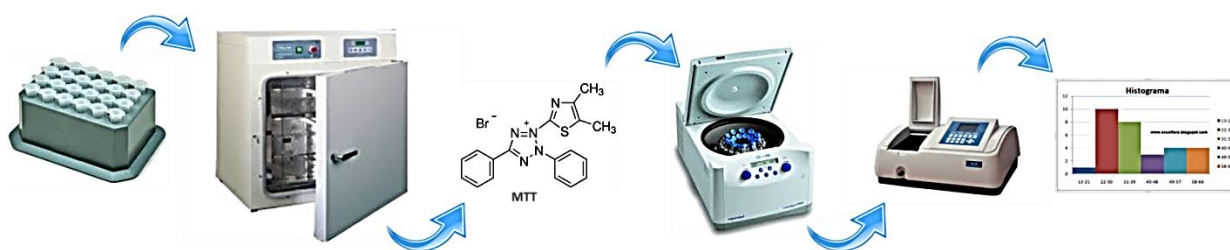
Para la cuantificación se cargan los valores de absorbancia en un procesador de datos, se resta el valor promedio del control positivo (B) al valor promedio del control negativo (A), se calcula el crecimiento porcentual como se muestra en la **Ecuación 2.3**:

$$\text{crecimiento (\%)} = (D - C) \cdot 100\%$$

Donde C y D corresponden a los valores de absorbancia del control en ausencia y presencia del hongo, respectivamente. Finalmente, se determina el valor de CFM mediante la **Ecuación 2.4**.

$$CFM = 100 - \frac{(D - C)}{(B - A)} \cdot 100$$

En este sentido, el valor de concentración inhibitoria mínima (CIM) se definió como la menor concentración en la cual el porcentaje de inhibición del crecimiento fuese igual al 50%. El valor de concentración fungicida mínima (CFM) se definió como la menor concentración en que el porcentaje de inhibición del crecimiento fue igual al 100%<sup>99</sup>.



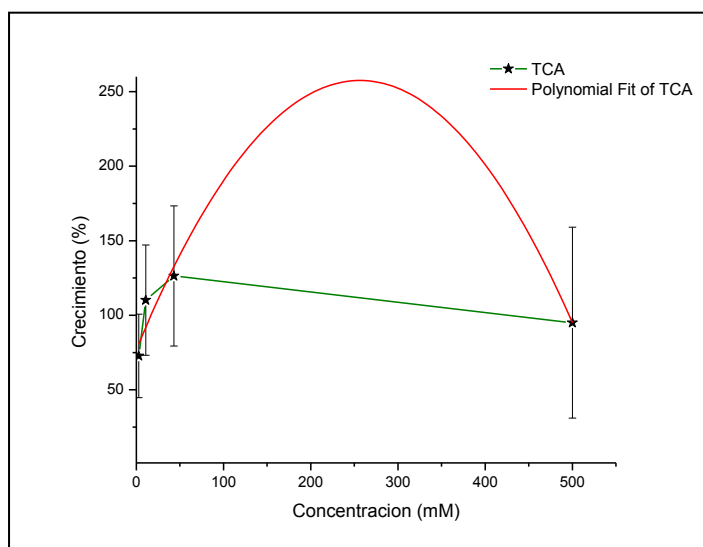
**Figura 2.5.** Esquema representativo para la segunda parte del protocolo experimental del ensayo MTT.

## 2.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **Tabla 2.1** se muestran los valores de crecimiento porcentual de *A. flavus* a distintas concentraciones de TCA (desde ~ 2 mM hasta la saturación de la solución acuosa). Estos valores se representan graficados en la **Figura 2.6**, donde se puede estimar que la presencia de TCA hasta concentraciones menores a 43 mM favorece el crecimiento fúngico (a partir del fiteo polinomial este mismo fenómeno se puede estimar para una concentración menor a ~ 250 mM, curva roja). Por otro lado, a mayores valores de concentración (saturación de la solución acuosa, último punto experimental medido) se observa una leve tendencia de inhibición del crecimiento.

**Tabla 2.1.** Valores de porcentaje de crecimiento fúngico a distintas concentraciones de TCA.

Conc. (mM)	Conc. (ppm)	Abs (n=5)	Crecim. (%)
2,69	438	(0,24 ± 0,02)	(72 ± 28)
10,77	1750	(0,36 ± 0,01)	(110 ± 37)
43,07	7000	(0,42 ± 0,03)	(126 ± 47)
saturación	saturación	(0,32 ± 0,03)	(95 ± 64)



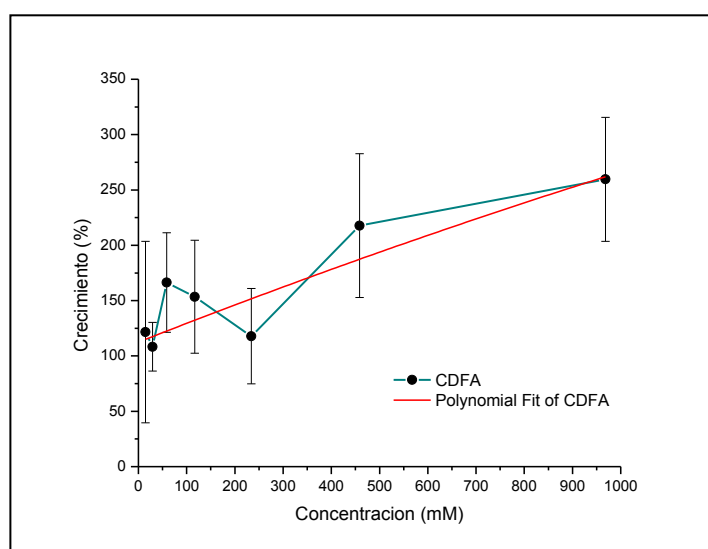
**Figura 2.6.** Gráfico del crecimiento (%) de *A. flavus* en función de la concentración de TCA.

Se evaluó para CDFA el intervalo de concentraciones desde ~15 mM a ~1 M (**Tabla 2.2**). A valores menores de 250 mM no se observa una tendencia en el crecimiento/inhibición del hongo; sin embargo, si se considera la desviación experimental y se grafica una función promedio de estos datos, se puede observar una tendencia de aumento del crecimiento fúngico porcentual a medida que aumenta la concentración de CDFA (**Figura 2.7**, curva roja).



**Tabla 2.2.** Valores de porcentaje de crecimiento fúngico a distintas concentraciones de CDFA.

Conc. (mM)	Conc. (ppm)	Abs (n=5)	Crecim. (%)
14,62	1893	(0,4 ± 0,2)	(121 ± 82)
29,25	3788	(0,3 ± 0,1)	(108 ± 22)
58,49	7575	(0,5 ± 0,1)	(166 ± 45)
116,99	15150	(0,4 ± 0,1)	(153 ± 51)
233,98	30300	(0,4 ± 0,1)	(117 ± 43)
458,7	59402	(0,3 ± 0,2)	(217 ± 65)
968,3	125395	(0,3 ± 0,1)	(259 ± 56)

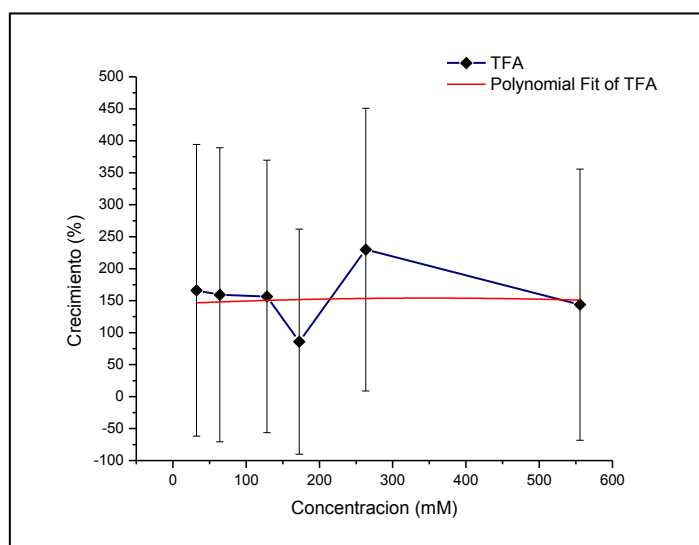
**Figura 2.7.** Gráfico del crecimiento (%) de *A. flavus* en función de la concentración de CDFA.

Finalmente, en el caso de TFA se determinó que en el intervalo de concentraciones comprendido entre 32 y ~550 mM se observa un crecimiento fúngico porcentual promedio de ~150% sin variación significativa en el crecimiento de la cepa evaluada (**Tabla 2.3** y **Figura 2.8**).

La tendencia del aumento en el crecimiento fúngico porcentual promedio en presencia de las acetamidas cloradas se podría deber a que *A. flavus* las utiliza como fuente de carbono y de energía. Este hecho se fundamenta en estudios previos, como por ejemplo aquellos realizados por Shailubhai *et al.*<sup>100</sup>, quien encontró que *A. niger* degrada a derivados clorados del ácido benzoico y fenoxiacético, provenientes de aguas y suelos contaminados con residuos de pesticidas; mientras que Sahasrabudhe *et al.*<sup>101</sup> determinaron que junto a *A. japonicus*, podrían utilizarse en la transformación eficiente de varios hidrocarburos aromáticos clorados de áreas contaminadas.

**Tabla 2.3.** Valores de porcentaje de crecimiento fúngico a distintas concentraciones de TFA.

Conc. (mM)	Conc. (ppm)	Abs (n=5)	Crecim. (%)
32,06	3622	(0,19 ± 0,14)	(166 ± 228)
64,13	7247	(0,18 ± 0,31)	(159 ± 230)
128,25	14492	(0,18 ± 0,14)	(156 ± 213)
172,48	19490	(0,10 ± 0,13)	(85 ± 176)
263,25	29747	(0,26 ± 0,15)	(229 ± 221)
555,75	62800	(0,16 ± 0,14)	(143 ± 212)

**Figura 2.8.** Gráfico del crecimiento (%) de *A. flavus* en función de la concentración de TFA.

Por otro lado, y como resultado de la ausencia de enzimas que degraden compuestos fluorados, se observa la ausencia de variación en el crecimiento con el aumento creciente de concentración de TFA. Sin embargo, resta un largo camino por recorrer en el estudio de los procesos de dehalogenación enzimática de cultivos fúngicos.

## 2.6. CONCLUSIONES

---

Se comparó la susceptibilidad y/o posible actividad antifúngica *in vitro* de *A. flavus*, mediante el ensayo colorimétrico de MTT, frente a cada haloacetamida (TCA, CDFA y TFA). Se observó que estas haloacetamidas no producen efecto fungicida ni fungistático en el intervalo de concentraciones evaluadas (considerando a la solubilidad como límite superior del intervalo de concentración); sino que, por el contrario, para el caso de las amidas cloradas se observa una tendencia a aumentar el crecimiento fúngico a medida que aumenta la concentración del compuesto. Esto se podría deber a la presencia de enzimas (halogenasas) que permitan obtener energía a partir del metabolismo de estos compuestos. Finalmente, no se observa una variación significativa en el crecimiento fúngico a diferentes concentraciones de TFA.

---

## 2.7. REFERENCIAS

---

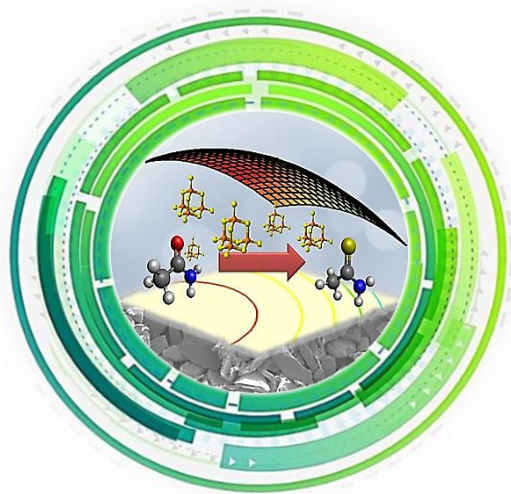
- (71) Balachandran, C.; Kumar, P. S.; Arun, Y.; Duraipandiyan, V.; Sundaram, R. L.; Vijayakumar, A.; Balakrishna, K.; Ignacimuthu, S.; Al-Dhabi, N. A.; Perumal, P. T. Antimicrobial, antioxidant, cytotoxic and molecular docking properties of N -benzyl-2,2,2-trifluoroacetamide. *Appl. Nanociencia* **2015**, *5*, 207–216.
- (72) Juárez-Becerra, G. P.; Sosa-Morales, M. E.; López-Malo, A. Hongos fitopatógenos de alta importancia económica: descripción y métodos de control. *Temas Sel. Ing. Aliment.* **2010**, *4* (2), 14–23.
- (73) Plewa, M. J.; Muellner, M. G.; Richardson, S. D.; Fasano, F.; Buettner, K. M.; Woo, Y.-T.; McKague, A. B.; Wagner, E. D. Occurrence, Synthesis, and Mammalian Cell Cytotoxicity and Genotoxicity of Haloacetamides: An Emerging Class of Nitrogenous Drinking Water Disinfection Byproducts. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 955–961.
- (74) Zhang, Y.; Zhang, Z.; Zhao, Y.; Cheng, S.; Ren, H. Identifying Health Effects of Exposure to Trichloroacetamide Using Transcriptomics and Metabonomics in Mice (*Mus musculus*). *Environ. Sci. Technol.* **2013**, *47*, 2918–2924.
- (75) Verweij, P. E.; Meis, J. F. G. M.; Van Den hurk, P.; Zoll, J.; Samson, R. A.; Melchers, W. J. G. Phylogenetic relationships of five species of *Aspergillus* and related taxa as deduced by comparison of sequences of small subunit ribosomal RNA. *J. Med. Vet. Mycol.* **1995**, *33*, 185–190.
- (76) El Khoury, R.; Caceres, I.; Puel, O.; Bailly, S.; Atoui, A.; Oswald, I. P.; El Khoury, A.; Bailly, J.-D. Identification of the Anti-Aflatoxinogenic Activity of *Micromeria graeca* and Elucidation of Its Molecular Mechanism in *Aspergillus flavus*. *Toxins (Basel)*. **2017**, *87* (9), 1–15.
- (77) Urrego Novoa, J. R.; Díaz, G. J. Aflatoxinas: Mecanismos de toxicidad en la Etiología de Cáncer Hepático Celular. *Rev. la Fac. Med.* **2006**, *54* (2), 1–9.
- (78) Murcia Rodríguez, H. W. Micotoxinas y Aflatoxina B1, un problema en salud animal. *Rev. Teoría y Prax. Investig.* **2010**, *5* (2), 71–78.
- (79) International Agency for Research on Cancer (IARC). Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Human; Lyon, France, 1993; Vol. 56, pp 257–263.
- (80) Etcheverry, M.; Nesci, A.; Barros, G.; Torres, A.; Chulze, S. Occurrence of *Aspergillus* section *Flavi* and aflatoxin B1 in corn genotypes and corn meal in Argentina. *Mycopathologia* **1999**, *147*, 37–41.
- (81) Resnik, S.; Neira, S.; Pacin, A.; Martinez, E.; Apro, N.; Latreite, S. A survey of the natural occurrence of aflatoxins and zearalenone in Argentine field maize: 1983–1994. *Food Addit. Contam.* **1996**, *13* (1), 115–120.
- (82) Torres, A.; Ramirez, M. L.; Reynoso, M. M.; Rodriguez, M. Y.; Chulze, S. Natural co-

- occurrence of *Fusarium* species (Section *Liseola*) and *Apergillus flavus* group species, fumonisin and aflatoxin in Argentinian corn. *Cereal Res. Commun.* **1997**, 25 (3), 389–392.
- (83) Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibye, S.; Lawesson, S. O. Thiotion with 2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane 2,4-Disulfide: N-Methylthiopyrrolidone. *Org. Synth* **1984**, 62, 158–164.
- (84) Camiletti, B. X.; Moral, J.; Asensio, C. M.; Torrico, A. K.; Lucini, E. I.; Pecci, M. de la P. G.; Michailides, T. J. Characterization of Argentinian endemic *Aspergillus flavus* isolates and their potential use as biocontrol agents for mycotoxins in maize. *Phytopathology* **2018**, 108, 818–828.
- (85) Garzón, J. M.; Torre, N. *Monitor Agro de Córdoba N°9. Rentabilidad agrícola esperada para planteos de producción trigo/soja de segunda , soja de primera y maíz en el ciclo 2016/2017.*; Córdoba, 2016.
- (86) Unidad Ministerial de Sistema Integrado de Información Agropecuaria. *Informe de Estimaciones Agrícolas*; Córdoba, 2014.
- (87) Rodríguez, A. *Importancia de Aspergillus flavus en maíz*; Manfredi, Córdoba, 2015.
- (88) Leite, N. F.; Sobral-Souza, C. E.; Matias, E. F. F.; Alencar, L. B. B.; Albuquerque, R. S.; Morais-Braga, M. F. B.; Souza, E. O.; Coutinho, H. D. M. Citoprotective effect of *Eugenia jambolana* and *Psidium myrsinites* against the lipid peroxidation induced by iron II. *Acta Toxicol. Argent.* **2016**, 24 (3), 187–192.
- (89) Buikema, A. L.; Niederlehner, B. R.; Cairns, J. Biological Monitoring Part IV-Toxicity Testing. *Water Res.* **1982**, 16, 239–262.
- (90) Reish, D. L.; Oshida, P. S. Shortterm static bioassays. In *Manual of Methods in Aquatic Environment Research*; 1985; p 62.
- (91) Mosmann, T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55–63.
- (92) Barltrop, J. A.; Owen, T. C. 5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3-(4-sulfophenyl)tetrazolium, inner salt (MTS) and Related Analogs of 3-(4,5-dimethylthiazolyl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) Reducing to Purple water-soluble Formazans as Cell-viability Indicat. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1 (11), 611–614.
- (93) Denizot, F.; Lang, R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival, Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J. Immunol. Methods* **1986**, 89, 271–277.
- (94) Morgan, D. M. L. Tetrazolium (MTT) Assay for Cellular Viability and Activity. *Methods Mol. Biol.* **1998**, 79, 179–183.
- (95) Wang, H.; Cheng, H.; Wang, F.; Wei, D.; Wang, X. An improved 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) reduction assay for evaluating the viability of

- Escherichia coli cells. *J. Microbiol. Methods* **2010**, *82*, 330–333.
- (96) Levitz, S. M.; Diamond, R. D. A rapid Colorimetric Assay of Fungal Viability with the Tetrazolium Salt MTT. *J. Infect. Dis.* **1985**, *152* (5), 938–945.
- (97) Freimoser, F.; Jakob, C.; Aebi, M.; Tuor, U. The MTT assay is a fast and reliable method for colorimetric determination of fungal cell densities. *Applied Environ. Microbiol.* **1999**, *65* (8), 3727–3729.
- (98) Camiletti, B. X.; Asensio, C. M.; de la Pecci, M. de la P. G.; Lucini, E. I. Natural Control of Corn Postharvest Fungi *Aspergillus flavus* and *Penicillium* sp. Using Essential Oils from Plants Grown in Argentina. *J. Food Sci.* **2014**, *79* (12), M2499–M2506.
- (99) Abbaszadeh, S.; Sharifzadeh, A.; Shokri, H.; Khosravi, A. R.; Abbaszadeh, A. Antifungal efficacy of thymol, carvacrol, eugenol and menthol as alternative agents to control the growth of food-relevant fungi. *J. Mycol. Med.* **2014**, *24* (2), 1–6.
- (100) Shailubhai, K.; Sahasrabudhe, S. R.; Vora, K. A.; Modi, V. V. Degradation of chlorinated derivatives of phenoxyacetic acid and benzoic acid by *Aspergillus niger*. *FEMS Microbiol. Lett.* **1983**, *18*, 279–282.
- (101) Sahasrabudhe, S. R.; Amin, A. R.; Modi, V. V. Transformation of chlorinated benzoates and other benzene derivatives by *Aspergillus niger* and *Aspergillus japonicus*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1985**, *21*, 365–367.

# CAPÍTULO 3

## SÍNTESIS SUSTENTABLE DE TIOACETAMIDA. ESTUDIO QUIMIOMÉTRICO.



*“Essentially, all models are wrong, but some are useful”*

George E.P. Box





## CAPÍTULO 3: SÍNTESIS SUSTENTABLE DE TIOACETAMIDA. ESTUDIO QUIMIOMÉTRICO.

<b>3.1. RESUMEN .....</b>	<b>99</b>
<b>3.2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>100</b>
3.2.1. TIOACETAMIDA.....	101
3.2.2. QUÍMICA SUSTENTABLE .....	102
3.2.2.1. <i>Definición y Principios</i> .....	102
3.2.2.2. <i>Parámetros Sustentables</i> .....	103
3.2.2.3. <i>Síntesis Asistida por Microondas (SAMO)</i> .....	108
3.2.3. QUIMIOMETRÍA .....	111
3.2.3.1. <i>Definición</i> .....	111
3.2.3.2. <i>Fundamentos</i> .....	111
<b>3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>115</b>
<b>3.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....</b>	<b>116</b>
3.4.1 MATERIALES .....	116
3.4.2. EQUIPAMIENTO: MO.....	116
3.4.3. PREPARACIÓN .....	117
3.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO .....	118
3.4.5. EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE REACCIÓN .....	119
3.4.5. DISEÑO EXPERIMENTAL .....	121
3.4.6. OPTIMIZACIÓN DE RESPUESTA MÚLTIPLE.....	122
<b>3.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
3.5.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES.....	123
3.5.2. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS SUSTENTABLES.....	123
3.5.2.1. <i>Evaluación de Benignidad: “Green Star”</i> .....	123
3.5.2.2. <i>Comparación de la EcoEscala</i> .....	124
3.5.2.3. <i>Parámetros de Incorporación de Masa</i> .....	125
3.5.3. RESULTADO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.....	127
3.5.3.1. <i>Construcción del Modelo</i> .....	128
3.5.3.2. <i>Análisis de Varianza (ANOVA)</i> .....	130
3.5.4. PARÁMETROS MÁS FAVORABLES.....	133
3.4.5. OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO .....	137
3.5.6. VALIDACIÓN DEL MODELO .....	137
3.5.7. FOTÓLISIS DIRECTA DE TA EN SOLUCIÓN.....	139
3.5.8. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO .....	140

3.5.9. ESTUDIO DE LA REVERSIÓN OXIDATIVA (S/O) .....	141
<b>3.6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>143</b>
<b>3.7. REFERENCIAS.....</b>	<b>144</b>

---

### 3.1. RESUMEN

---

En este capítulo se presenta la optimización de los parámetros de reacción para la síntesis sustentable de tioacetamida (**22**, TA,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ) a partir de su precursor oxigenado, acetamida (**1**, AC,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ) mediante metodología *no convencional*: radiación de microondas (MO).

En la primera parte del capítulo se presenta una revisión general de conceptos, principios y métricas de la *Química Sustentable*, para luego exponer los fundamentos del Análisis Multivariable: *La Quimiometría*.

Para la preparación de TA se evaluaron diferentes condiciones de reacción y se compararon con aquellas informadas en bibliografía. Con la finalidad de obtener las mejores condiciones de síntesis, no sólo en términos de rendimiento sino también de sustentabilidad, en la segunda parte del capítulo se presenta un estudio multivariable para optimizar diferentes respuestas: el rendimiento ( $R\%$ ), la intensidad de masa (MI) y la productividad de masa (MP). En esta sección, se propone una metodología de síntesis y se verifica el diseño experimental, determinando un excelente acuerdo entre los valores predichos y aquellos experimentales.

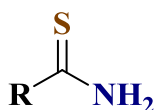
En la tercera parte se evalúa la reactividad de TA con  $\text{O}_2$  en CNPT (condiciones normales de presión y temperatura) y se presenta el estudio de degradación fotoquímica continua (254 nm) y pulsada (266 nm) en fase condensada (en solución y en estado sólido). Las reacciones de fotólisis continua y pulsada en solución se siguieron por espectroscopía UV-Visible mientras que los fotoproductos finales se determinaron por CG-EM. Cuando se fotoliza en estado sólido, la reacción se sigue por espectroscopía FT-IR.

## 3.2. INTRODUCCIÓN

---

Los compuestos organosulfurados son aquellos que contienen un átomo de azufre enlazado a un átomo de carbono y su química ha sido importante no sólo por la amplia variedad de reacciones en las que pueden participar, sino también por poseer muchas propiedades biológicas importantes. La mayoría de estos compuestos presentes en el medioambiente son de origen natural, y se encuentran en lugares tan diversos como el espacio interestelar, las profundidades oceánicas o en zonas volcánicas. Existe una extensa lista para esta familia de compuestos, entre los que se pueden mencionar: aminoácidos (metionina y cisteína), péptidos (glutación), antibióticos (penicilina, cefalosporina, bacitracina), vitaminas y cofactores (ácido lipoico, coenzima A, biotina), proteínas ferrosulfuradas (ferridoxina), entre otros. También se encuentran en plantas y alimentos, como alicina y ajoeno en ajo, cebolla y puerro; y son responsables de repugnantes aromas en secreciones defensivas de varias especies como el zorrino<sup>102</sup>. Por otro lado, los compuestos de azufre también aparecen en menor medida como subproductos en los procesos de fabricación de plásticos y neumáticos, los cuales actúan como contaminantes ambientales.

Si bien las tioamidas presentan una sustitución relativamente conservada respecto de las carboxiamidas (intercambio O/S), difieren en sus propiedades electrónicas, capacidad de interacciones puente de hidrógeno y fotorreactividad<sup>103</sup>. Las propiedades físicas y químicas están determinadas por dos centros activos: uno asociado al átomo de nitrógeno, el cual dispone de un par de electrones no enlazantes y el otro localizado sobre el grupo tiocarbonilo<sup>104</sup>. En el **Esquema 3.1** se muestra la estructura molecular base para estos compuestos, quienes presentan un creciente interés debido a su versatilidad como intermediarios de síntesis orgánica, de compuestos farmacéuticamente activos y otra amplia variedad de aplicaciones, ya sea como agentes fitoprotectores, aditivos de aceites lubricantes y grasas, como ligandos de coordinación, por su interés estructural o para estudios espectroscópicos. En lo que respecta a síntesis orgánica, se incluye en la preparación de péptidos y desarrollo de la química de proteínas<sup>103</sup> y reacciones de heterociclización regio- y estereoselectiva<sup>104</sup>. Por todo lo mencionado, se considera relevante desarrollar métodos prácticos y convenientes para la preparación de tioamidas, de manera eficiente y sustentable.



**Esquema 3.1.** Estructura básica de tioamidas (con R = sustituyente orgánico).

### 3.2.1. TIOACETAMIDA

---

En particular, tioacetamida (**22**, TA,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ ) presenta numerosas aplicaciones, ya que se puede emplear como disolvente orgánico en las industrias de cuero, textil y papel; como un acelerador en la vulcanización del caucho y como un estabilizador del combustible de motor, entre otras<sup>24</sup>. Además, sirve como sustituto de sulfuro de hidrógeno en la síntesis de compuestos orgánicos e inorgánicos<sup>105</sup> y como fuente de aniones sulfuro en el análisis cualitativo de soluciones con iones metálicos (Ni, Pb, Cd, Hg, entre otros)<sup>106</sup>. Actualmente su principal importancia radica en que se emplea como reactivo en diferentes tipos de síntesis de heterociclos. A modo de ejemplo se puede mencionar la preparación de tiazoles, tiantrenos y de compuestos espiroheterocíclicos<sup>104</sup>. Así mismo, TA se utiliza como precursor de azufre en la preparación de nanopartículas de sales metálicas, como por ejemplo de “*microrods*” de  $\text{FeS}_2$ <sup>107</sup>.

El primer registro sobre la síntesis de TA fue realizado por Kindler y Dehn en 1921 mediante la reacción de acetato de amonio y sulfuro de aluminio<sup>108</sup>. Posteriormente se preparó a partir de la reacción de sulfuro de hidrógeno con acetonitrilo y de tiofosfato de tripotasio con acetamida<sup>109,110</sup>. Sin embargo, y con el fin de obtener una comprensión más profunda del proceso de tionación de compuestos carbonílicos, una gran variedad de reactivos han sido evaluados, tales como  $\text{S}_8$  (azufre elemental)<sup>111</sup>,  $\text{CS}_2$ ,  $\text{R}_3\text{OBF}_4/\text{NaSH}$ ,  $\text{R}_2\text{PSX}$ <sup>112</sup>,  $(\text{Et}_2\text{Al})_2\text{S}$ ,  $\text{P}_2\text{S}_5/\text{Na}_2\text{CO}_3$ <sup>113</sup>,  $\text{P}_4\text{S}_{10}$ <sup>114</sup>, reactivo de Lawsson<sup>111,115</sup> (RL) y  $\text{P}_4\text{S}_{10}/\text{HMDO}$  (hexametildisiloxano)<sup>116,117</sup>. En los últimos años, el RL y una combinación de  $\text{P}_4\text{S}_{10}/\text{HMDO}$  han sustituido a  $\text{P}_4\text{S}_{10}$  como reactivo de preferencia para muchos métodos de tionación<sup>103,118–120</sup>. Sin embargo, además del alto valor económico del RL, su utilización da lugar a la formación de subproductos derivados del propio reactivo que no se pueden eliminar fácilmente mediante un procedimiento extractivo y requieren de métodos cromatográficos, elevando aún más el costo del proceso. La combinación de  $\text{P}_4\text{S}_{10}/\text{HMDO}$  (conocido como reactivo de Curphey)<sup>116,121</sup> presenta importantes ventajas en términos de reactividad, pero el uso de HMDO hace que el método sea caro y los subproductos formados necesitan eliminarse por cromatografía en columna.

Con el objetivo de encontrar las mejores condiciones de síntesis de TA en términos sustentables de acuerdo a los principios de la Química Verde, y de disponer de un mayor conocimiento sobre las interacciones entre los diferentes parámetros significativos de reacción, en este capítulo se presenta el análisis multivariable (quimiométrico) para la reacción de tionación de la acetamida.

### 3.2.2. QUÍMICA SUSTENTABLE

---

#### 3.2.2.1. DEFINICIÓN Y PRINCIPIOS

---

Durante el período de la modernidad hubo un gran crecimiento de la ciencia y la tecnología, en donde el progreso, el desarrollo y la producción, así como la forma de vida, se enfocaron en la comodidad del ser humano. Sin embargo, como resultado de lo anterior, se presentaron diversas problemáticas ambientales en todo el mundo. Como consecuencia de la crisis medioambiental, hacia finales del siglo XX se comienzan a construir nuevos paradigmas hacia la sustentabilidad ecológica, entendiendo que “el principio de sustentabilidad emerge en el contexto de la globalización como la marca de un límite y el signo que reorienta el proceso civilizatorio de la humanidad... el concepto de sustentabilidad emerge así del reconocimiento de la función que cumple la naturaleza como soporte, condición y potencial del proceso de producción”<sup>122,123</sup>.

En este marco, las Ciencias Químicas han sido pilares fundamentales en el desarrollo de la sociedad moderna colaborando con la producción de materiales electrónicos, metálicos, medicamentos, pinturas, producción de nuevos productos comerciales, fertilizantes y pesticidas, entre otros. Sin embargo, también ha contribuido significativamente con la contaminación ambiental. Como respuesta a esto, surge una nueva área de la Química conocida como Química Verde o Sustentable que se ocupa de la aplicación de un conjunto de principios que *reducen o eliminan la utilización o generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de productos químicos*. Estos principios fueron propuestos por P. T. Anastas y J. C. Warner<sup>124</sup> (**Figura 3.1**) y se orientan hacia la utilización de materiales de partida que sean naturales, biodegradables y renovables, uso de reactivos inocuos, condiciones de reacción menos dañinas para el medio ambiente, una menor producción de residuos y en propiciar la economía de tiempo, energía y otros recursos. Al mismo tiempo proporciona productos asequibles y servicios a una creciente población mundial, enfocando a los individuos en el desarrollo de soluciones, oportunidades y desafíos innovadores y orientándolos al desarrollo de tecnologías sustentables y alternativas. La aplicación reflexiva de estos principios ayuda al diseño de productos y procesos medioambientales benignos, que protegen y benefician a la economía, a las personas y al planeta, y permite avanzar significativamente hacia un futuro más sostenible.

Si bien es muy difícil llegar a cumplir con todos estos principios, constituyen una guía para la práctica química en el desarrollo y evaluación de una tecnología, un proceso, una síntesis o un compuesto químico hacia metodologías más ecoamigables.



**Figura 3.1.** Los 12 Principios de la Química Sustentable.

### 3.2.2.2. PARÁMETROS SUSTENTABLES

En Química Verde se definen diferentes parámetros (*Green Metrics*) que permiten evaluar la eficiencia y sustentabilidad de una síntesis y la calidad general de un proceso. Se entiende que la eficiencia de un proceso no sólo depende del rendimiento del producto de la síntesis, sino más bien incluye evaluar la formación de residuos. Durante los últimos años se ha estado trabajando en unificar las métricas de reacción debido a que se han propuesto muchas maneras de cuantificar los procesos y productos ecológicos. Estos parámetros se pueden clasificar de varias formas. Una primera clasificación divide a los parámetros en experimentales (rendimiento,  $R\%$ ) y calculables (a partir de los anteriores y de valores de las masas molares de las sustancias involucradas). Otra clasificación consiste en definir parámetros de masa (primeros dos principios) y parámetros ambientales (benignidad ambiental de compuestos y reacciones, considerados en los otros 10 principios verdes). Los primeros dos principios se refieren y describen los parámetros cuantitativos *E factor* y *Atom Economy* (que se definen a continuación). El resto de los principios orientan el diseño de la síntesis química a ser ambientalmente consciente y amigable, enfoque acuñado como “*green-by-design*”<sup>125</sup>. Por lo tanto, la aplicación de estos parámetros permite evaluar la sustentabilidad de un proceso o reacción química, tanto desde el punto de vista cuali- como cuantitativo, y considerando distintas perspectivas.

Siguiendo el trabajo de Ribeiro,<sup>126</sup> Dicks,<sup>125</sup> Constable<sup>127</sup> y Andraos<sup>128,129</sup>, se han determinado varias métricas. Es importante mencionar que en el presente trabajo se realiza un análisis comparativo para la síntesis de TA en términos de diferentes métricas y en comparación a la reacción informada en bibliografía, realizada mediante calentamiento convencional<sup>103</sup>.

A continuación, se definen conceptos y métricas utilizadas en este trabajo de tesis.

### ESTRELLA VERDE (GS)

*Green Star* es un parámetro ambiental semicuantitativo que se utiliza para la evaluación global de sustentabilidad de una reacción química. Permite evaluar la benignidad de un proceso, comparar diferentes procedimientos experimentales alternativos con un simple análisis visual, elegir las mejores condiciones de reacción y mejorar protocolos de síntesis basándose en los 12 Principios de Química Sustentable descritos anteriormente (**Sección 3.2.2.1**). Este objetivo se consigue evaluando la sustentabilidad de la reacción para cada principio, en una escala de 1 a 3 para el máximo valor, en base a criterios predefinidos y representando los resultados en un gráfico radial<sup>126</sup>.

### ECOESCALA

Este parámetro es una poderosa herramienta para comparar varios procedimientos de síntesis del mismo producto, basadas en características económicas, ecológicas y de seguridad. Ecoescala es una herramienta semicuantitativa para evaluar la calidad de la preparación orgánica a escala de laboratorio. El valor más alto en la ecoescala (100 puntos) se refiere a la reacción "ideal" que tiene un rendimiento del 100%, utiliza reactivos de bajo costo, se lleva a cabo a temperatura ambiente, el producto es fácil de purificar y el proceso es seguro tanto para el operador como para el medio ambiente. Si los parámetros de una síntesis real difieren de 'el valor ideal', se asignan los puntos de penalización, disminuyendo la puntuación total por ciertos valores que han sido propuestos por Van Aken *et al.*<sup>130</sup>. El valor de ecoescala permite seleccionar diferentes preparaciones de acuerdo no sólo a su propiedad de sustentabilidad, sino también a sus costos. La principal desventaja de la evaluación de ecoescala es que no proporciona información sobre el tipo de peligros, sino que sólo da una puntuación.

### RENDIMIENTO DE REACCIÓN

Se entiende por *Reactante* aquella sustancia o parte de ella que interactúa con otra/s mediante una reacción química y da lugar a *Producto/s* (P) que presentan propiedades físicas y químicas diferentes a las de partida. En la **Ecuación 3.1** se muestra una reacción química general, en donde A y B representan los reactantes, P el producto de interés y Q el/los subproducto/s o producto/s secundario/s:



Si  $a$ ,  $b$ ,  $p$  y  $q$  representan las masas molares de cada sustancia y  $x$  e  $y$  representan los moles de A y B respectivamente que producen  $z$  moles de P, y Q y  $w$  corresponde al material de partida que no ha reaccionado, la ecuación para el balance de masa (**Ecuación 3.2**) estará dado por:

$$ax + by = qz + pz + w \quad \text{Ec. 3.2}$$



El Rendimiento químico o de reacción ( $R_{\%}$ ) es el parámetro métrico más antiguo e indica la cantidad de producto obtenido en una reacción química<sup>v</sup>. Permite medir la efectividad de un procedimiento de síntesis y se calcula como el cociente entre la masa del producto de interés respecto a la masa de reactivos y productos ( $0 < R_{\%} < 1$ ). El  $R_{\%}$  se define en la **Ecuación 3.3**:

$$R_{\%} = \left( \frac{pz}{ax} \right) \quad \text{Ec. 3.3}$$

#### FACTOR ESTEQUIOMÉTRICO (SF)

El factor estequiométrico (SF) considera las cantidades de reactivos en condiciones de relación no estequiométrica, es decir cuando hay reactivos en exceso (**Ecuación 3.4**).  $SF = 1$  para una estequiometría de reacción completa; en caso contrario  $SF > 1$ .

$$SF = \left( 1 + \frac{p(x-y)}{ax+by} \right) \quad \text{Ec. 3.4}$$

#### ECONOMÍA DEL ÁTOMO (AE)

La economía del átomo (AE) es el cálculo de la cantidad de material de partida convertido en el producto final deseado. Trost<sup>131</sup> la definió como el cociente de las masas molares del producto final respecto a la correspondiente suma de todos los reactivos (**Ecuación 3.5**). Refleja la eficiencia intrínseca de una reacción química balanceada. Para este cálculo, se ignoran el rendimiento, uso de solvente, de catalizador, consumo energético, toxicidad y exceso de reactivos, pero se tiene en cuenta la estequiometría de reacción<sup>vi</sup>. ( $0 < AE < 1$ )

$$AE = \left( \frac{p}{a+b} \right) \quad \text{Ec. 3.5}$$

#### EFICIENCIA DE CARBONO (CE)

CE se define como la cantidad de átomos de carbono ( $^{12}\text{C}$ ) presente en el producto final, respecto a la cantidad total de átomos de carbono presente en los reactivos (**Ecuación 3.6**).

$$CE = \left( \frac{z \cdot \text{n}^{\circ} \text{ átomos de C en P}}{x \cdot \text{n}^{\circ} \text{ átomos de C en A} + y \cdot \text{n}^{\circ} \text{ átomos de C en B}} \right) \quad \text{Ec. 3.6}$$

#### E FACTOR

E-Factor (*environmental factor*) fue definido por Sheldon<sup>132</sup> como la cantidad de desecho generado en un proceso tecnológico o industrial (en Kg) por cada kilogramo de producto (**Ecuación**

<sup>v</sup> Se supone que tanto el solvente de reacción y pos-reacción (purificación), como el catalizador empleado se recuperan o eliminan, por lo que no se consideran sus masas.

<sup>vi</sup> La AE favorece reacciones de adición y reordenamiento, pero no las de sustitución o eliminación.

3.7). Un valor cercano a cero indica una muy baja producción de desechos y la más alta sustentabilidad que el proceso puede alcanzar.

$$\text{E Factor} = \left( \frac{\text{masa total de desechos (Kg)}}{\text{masa de producto (Kg)}} \right) = \frac{qz + w}{pz} \quad \text{Ec. 3.7}$$

---

#### INTENSIDAD DE MASA (MI)

MI tiene en cuenta la eficiencia de la reacción, su estequiometría, cantidad de disolventes, todos los reactivos y las sustancias auxiliares que se han utilizado en la síntesis y purificación. Se calcula según la **Ecuación 3.8**<sup>vii</sup>:

$$\text{MI} = \frac{\text{masa total usada en el proceso (kg)}}{pz \text{ (kg)}} \quad \text{Ec. 3.8}$$

---

#### PRODUCTIVIDAD DE MASA (MP)

Este parámetro se calcula como 1/(MI), y destaca la utilización de recursos. Por ejemplo, un valor de MP de 1,5% en una síntesis indica que se está desperdiciando el 98,5% de la masa total utilizada como reactivo.

---

#### PARÁMETRO DE RECUPERACIÓN DE MATERIAL (MRP)

MRP (*material recovery parameter*) es el parámetro de recuperación de material que considera otros materiales utilizados en la reacción (solventes para calentamiento, preparación) y postreacción (producción y purificación del producto de interés) tales como extracciones y lavados de filtrado ( $0 < \text{MRP} < 1$ );  $c$ ,  $s$ , y  $\omega$  son las masas de catalizador de reacción, disolvente de reacción y todos los demás materiales de postreacción, respectivamente;  $pz$  es la masa del producto de interés (**Ecuación 3.9**).

$$\text{MRP} = \left( \frac{1}{1 + \frac{R_{\%} \text{ AE} (s + c + \omega)}{\text{SF } pz}} \right) \quad \text{Ec. 3.9}$$

---

#### EFICIENCIA DE MASA DE REACCIÓN (RME)

La ecuación para el cálculo de RME dependerá de si se recuperan o eliminan las masas de reactivos, disolventes (calentamiento y purificación), catalizadores y otros materiales utilizados para realizar una reacción química dada, como también de las condiciones estequiométrica o no-estequiométrica de reacción. Si las masas se recuperan o eliminan, entonces RME se denomina de *kernel*, ya que dependen del rendimiento químico intrínseco de una reacción ( $R_{\%}$  y AE). Cuando se está en condiciones no-estequiométricas se llama RME de Curzons (e incluye al parámetro SF). Si,

---

<sup>vii</sup> MI = E Factor – 1.

por el contrario, las sustancias no son recuperadas ni eliminadas, entonces se aplican las definiciones generales de RME<sup>128,133,134</sup> según el caso.

**DEFINICIÓN DE KERNEL:** se define como el producto entre la Economía del Átomo (fácilmente calculable) y el rendimiento de reacción (comúnmente informado), y corresponde al máximo valor posible para este parámetro (**Ecuación 3.10**). Este criterio permite evaluar en una primera instancia, de forma fácil y rápida, si un dado proceso es o no sustentable.

$$\text{RME} = R_{\%} \text{AE} \quad \text{Ec. 3.10}$$

**DEFINICIÓN DE CURZONS:** Se calcula como la masa de los productos dividido la masa total de la suma de los reactivos que aparecen en la ecuación química balanceada y considera el rendimiento de reacción, la relación estequiométrica (SF) y la economía del átomo (**Ecuación 3.11**)<sup>viii</sup>. Se usa en reacciones simples en condiciones no-estequiométricas.

$$\text{RME} = \frac{pz}{\sum m \text{ de reactivos}} = R_{\%} \text{AE} \left( \frac{1}{\text{SF}} \right) \quad \text{Ec. 3.11}$$

**DEFINICIÓN DE ANDRAOS (GENERAL):** Corresponde al cociente entre la masa del producto deseado y la suma de las masas de todos los materiales relevantes en la reacción, es decir que también considera catalizador, solventes y postreacción (**Ecuación 3.12**).

$$\text{RME} = R_{\%} \text{AE} \left( \frac{1}{\text{SF}} \right) \text{MRP} \quad \text{Ec. 3.12}$$

Es importante mencionar que el análisis de un sólo parámetro no siempre refleja el grado de sustentabilidad y eficiencia de un proceso, por lo que se recomienda realizar un análisis multimétrico. Debido a que la ecuación que define a RME incluye varios parámetros de incorporación de masa ( $R_{\%}$ , SF, AE y RMP), es de gran utilidad analizar el efecto que los diferentes factores producen sobre la eficiencia en masa de la reacción (RME). De esta forma, Andraos ha propuesto un algoritmo general para la evaluación de la eficiencia de incorporación de masa (característico para cada proceso y conocido como “*materials usage footprint*”), el cual consiste en representar estos diferentes parámetros en cada vértice de un pentágono (gráfico radial)<sup>135</sup>. Se asigna un valor de cero al centro de la figura y de 1 a los vértices (valor máximo). Se representa cada vértice con una métrica distinta y cuyos valores se acercan a la idealidad mientras más próximo se encuentre al perímetro de la figura. Se considera un proceso ideal en términos de sustentabilidad a aquel que cubre el área total del pentágono.

<sup>viii</sup> Cuando los valores de RME de Kernel y de Curzons son iguales, significa que no hay reactivo en exceso.

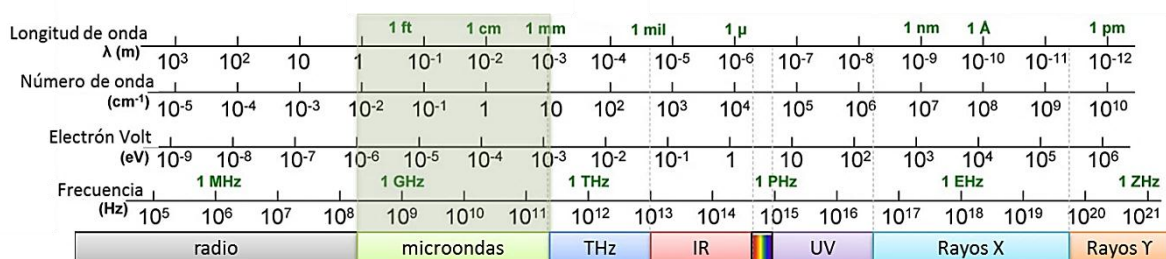
## 3.2.2.3. SÍNTESIS ASISTIDA POR MICROONDAS (SAMO)

## INTRODUCCIÓN: LA QUÍMICA DE RADIACIÓN DE MICROONDAS

Actualmente son numerosas las organizaciones internacionales que aplican y promueven los principios de la Química Verde mediante la investigación y la educación, enfocándose en las reacciones y procesos que se llevan a cabo en la industria química. El incremento de la eficiencia energética mediante el empleo de técnicas renovables y ecológicas es de gran interés, siendo uno de los mayores avances en la Síntesis Orgánica el empleo de *metodologías de calentamiento no convencionales* (irradiación por microondas, ultrasonificación o mecanoquímica) en lugar del calentamiento a reflujo. Nace así una sub-área de la Química Sustentable conocida como Química Asistida por Microondas (*Microwave-assisted Chemistry*) la cual se define como la ciencia que aplica radiación de microondas como fuente de energía alternativa a reacciones químicas.

## FUNDAMENTO

La radiación por microondas es una forma de energía electromagnética situada en el intervalo de frecuencias entre ondas de radio e infrarrojo correspondiente a una longitud de onda de 1 m a 1 mm (300 MHz - 300 GHz). En la **Figura 3.2** se puede observar el intervalo correspondiente a esta radiación dentro del espectro electromagnético. Sin embargo, debido a que gran parte del intervalo de radiación está destinado a radares y telecomunicaciones, con el objetivo de evitar interferencias, las longitudes de onda de los hornos de microondas están restringidas entre 0,9 a 2,45 GHz.

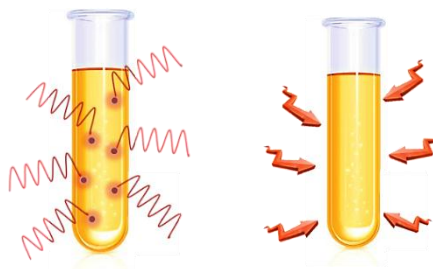


**Figura 3.2.** Radiación de microondas en el espectro electromagnético.

Las microondas (MO) son un tipo de radiación electromagnética no ionizante formadas por un componente eléctrico y un componente magnético y se manifiestan como calor cuando interacciona con un cuerpo (algún medio o material) en los que pueden ser reflejados (metales), absorbidos (disminuyendo la energía de microondas), o transmitidos (buenos aislantes que no absorberán energía térmica). Las reacciones químicas se aceleran debido a la absorción de la radiación MO por moléculas polares; aquellas no polares son inertes debido a la pérdida dieléctrica de la radiación de MO<sup>136</sup>.

### MECANISMO DE CALENTAMIENTO

Mientras que el calentamiento convencional (baño de aceite o plancha eléctrica) no es homogéneo (ya que debe pasar primero a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos en un período de tiempo considerable), la radiación con microondas genera un acoplamiento con las moléculas y se lleva a cabo directamente en el seno de la solución. La **Figura 3.3** ilustra esquemáticamente estos mecanismos.

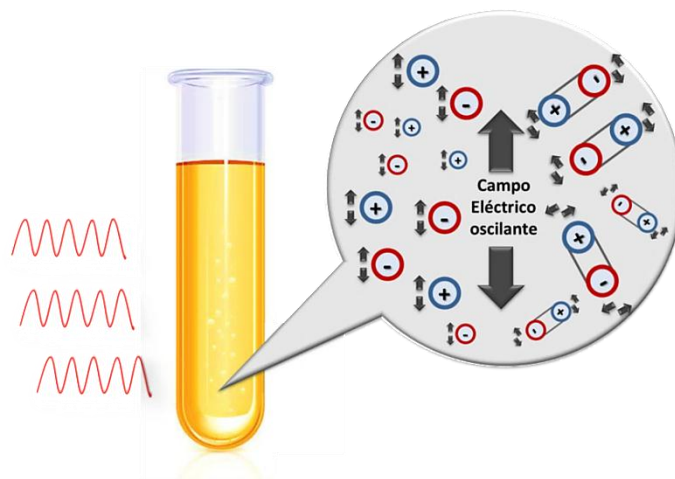


**Figura 3.3.** Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con radiación de microondas (izquierda) y convección térmica (derecha).

La química mejorada por MO se basa en la eficiencia de la interacción de moléculas en una mezcla de reacción (sustratos, catalizadores y solventes) con ondas electromagnéticas generadas por un "efecto dieléctrico de microondas". Este proceso depende principalmente de la polaridad específica de las moléculas. Los solventes polares tienen un buen potencial para absorber las microondas y convertirlas en energía calórica, acelerando así las reacciones en comparación con los resultados obtenidos mediante calentamiento convencional. Esto puede explicarse por dos mecanismos claves: la rotación dipolar y la conducción iónica de las moléculas del solvente<sup>137</sup>.

**ROTACIÓN DIPOLAR.** La rotación dipolar es una interacción en la cual las moléculas polares intentan alinearse con el campo eléctrico oscilante de la radiación de microondas (**Figura 3.4.** derecha). El movimiento rotacional de la molécula intenta orientarse en la dirección del campo, consiguiendo de esta forma una transferencia de energía.

**CONDUCCIÓN IÓNICA.** La conducción iónica se da cuando hay iones o especies iónicas presentes en la solución. El campo eléctrico genera un movimiento iónico mediante el cual las especies intentan orientarse al cambio del campo eléctrico de la radiación microondas, y de forma análoga a la rotación dipolar, se produce un supercalentamiento. La temperatura de la sustancia también afecta a la conductividad iónica, dado que la temperatura se incrementa y la transferencia de energía llega a ser más eficiente (**Figura 3.4.** izquierda).



**Figura 3.4.** Mecanismo de rotación dipolar (derecha) y de conducción iónica (izquierda).

La irradiación de una mezcla de reacción en un medio acuoso por MO da como resultado la rotación dipolar/ conducción iónica de moléculas de solvente y reactivos en el campo eléctrico. Esto causa dos efectos distintivos<sup>137</sup>:

I) Efecto específico de microondas: los efectos electrostáticos polares que producen la interacción del tipo dipolo-dipolo de las moléculas dipolares de solvente y reactivos con el componente eléctrico de MO, da lugar a estabilizaciones de energía de naturaleza electrostática. Este concepto de un efecto específico de MO (no térmico) es controvertido y es objeto de debate en la comunidad científica.

II) Efecto térmico: el calentamiento dieléctrico se produce debido a la fricción molecular de los dipolos (solvente polar y reactivos) como consecuencia de la inversión de campos eléctricos alternos, permitiendo de este modo la disipación de energía en forma de calor. Este efecto permite una distribución más regular de la temperatura de reacción en comparación con el calentamiento por metodología convencional (MC).

La radiación de MO no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales. La radiación microondas no influye en la orientación de las colisiones, ni en la energía de activación ( $E_a$ ). Sin embargo, la energía microondas afecta a los parámetros de temperatura descritos en la ecuación de Arrhenius ( $k = Ae^{-E_a/RT}$ ), causando un mayor movimiento molecular, que repercute en un mayor número de colisiones (donde  $k$  es la constante de velocidad,  $A$  es el factor pre-exponencial asociado al número de colisiones y  $R$  es la constante de los gases ideales).

---

### VENTAJAS DE LA APLICACIÓN DE MO

---

El calentamiento o incorporación de energía por radiación de microondas demuestra importantes mejoras respecto a los métodos convencionales (placas eléctricas o baños de aceites) de acuerdo a los fundamentos de la Química Verde. Se pueden mencionar las siguientes ventajas:

- ✓ Ecológica: consiste en una fuente ecológica de energía.
- ✓ Selectivo: se produce un calentamiento selectivo, homogéneo y orientado del material, sin su posterior destrucción.
- ✓ Limpio: aumenta considerablemente el rendimiento y la pureza de los productos al evitar o disminuir reacciones secundarias, ya que el calentamiento afecta directamente a las moléculas.
- ✓ Controlado: permite controlar los parámetros de reacción (temperatura, rampas de temperatura, presión, potencia y agitación).
- ✓ Rápido: disminuye considerablemente los tiempos de reacción, ya que el inicio de calentamiento es rápido, alcanzando mayores temperaturas y por lo tanto velocidades de reacción más elevadas.
- ✓ Versátil: amplia variedad de reacciones y aplicaciones. Alta compatibilidad con solventes
- ✓ Permite emplear menor cantidad de reactivos y elimina o disminuye el uso de solventes.

---

### 3.2.3. QUIMIOMETRÍA

---

---

#### 3.2.3.1. DEFINICIÓN

---

La *International Chemometrics Society* la define como la “ciencia que relaciona medidas, hechas sobre un sistema o proceso químico, con el estado del sistema mediante la aplicación de métodos estadísticos o matemáticos”. Según D. L. Massart<sup>138</sup> es la “disciplina química que utiliza matemáticas y estadísticas para diseñar o seleccionar procedimientos experimentales óptimos, proporcionar información química de máxima relevancia mediante el análisis de datos químicos y obtener conocimientos sobre los sistemas químicos”. La Quimiometría tiene la finalidad de contextualizar e interpretar de manera correcta una gran cantidad de datos experimentales obtenidos como consecuencia del desarrollo informático y de la automatización de equipamiento en los laboratorios.

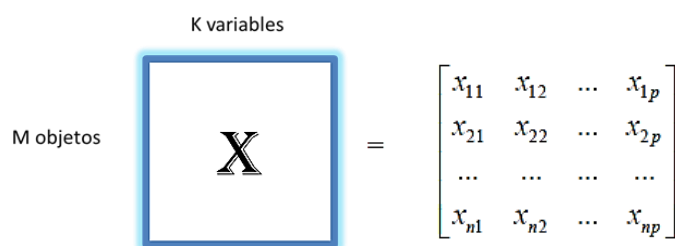
---

#### 3.2.3.2. FUNDAMENTOS

---

Cuando se dispone de una gran cantidad de datos, estos se pueden representar de forma numérica en una matriz como se esquematiza en la **Figura 3.5**. La matriz se construye con M número de *objetos*, muestras u observaciones, cada una de las cuales presentan K parámetros analizados, llamados *variables*. A partir de allí, se pueden realizar diferentes tipos de análisis según el interés particular de estudio: reconocer si el conjunto de objetos es homogéneo, evaluar valores

*outlet* (valores atípicos), determinar qué objetos difieren en sus variables, encontrar alguna variable que sea suplementaria a otras, etc. De este modo se busca minimizar el trabajo analítico en un proceso, es decir, gasto de tiempo y reactivos.



**Figura 3.5.** Representación de la matriz de datos X formada por M objetos, cada uno de ellos caracterizados por K variables.

Esto se consigue mediante la aplicación de lo que se conoce como *pattern recognition* (técnicas de reconocimiento de modelo, formas, pautas, etc.) y donde se representa cada objeto (información contenida en un espacio multidimensional inicial/original para cada K variable) en otro espacio de dimensionalidad reducida. Estas técnicas de representación operan sobre espacios de dimensionalidad elevada, como lo hace una fotografía, que representa en dos dimensiones aspectos retratados en un espacio tridimensional. De hecho, numerosas técnicas quimiométricas combinan adecuadamente varias variables medidas para formar otras nuevas llamadas *factores* que contienen la información original y pueden representar estos datos *multivariados* (múltiples variables medidas que varían simultáneamente).

La Quimiometría permite relacionar una o más variables con otra/s mediante la relación entre las matrices (**Figura 3.6**). Esta relación, por ejemplo entre las matrices X e Y, se establecen mediante un modelo definido por una ecuación matemática, que generalmente se construyen *ad hoc* ya que se adaptan a la estructura de los datos (porque entre las variables X e Y frecuentemente no existen leyes bien establecidas). Por esto los modelos deben siempre ser validados.

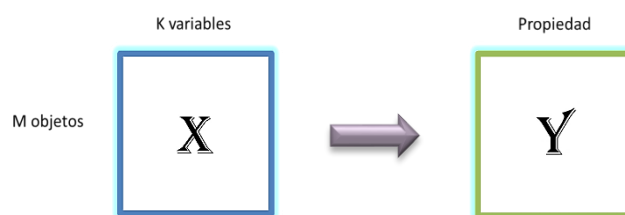
La ecuación  $Y = XZ + E$  representa un modelo en el que las variables Y se relacionan con las variables X mediante la matriz de coeficientes Z. Dado que cada valor medido de las variables de la matriz Y no resulta exactamente de la combinación lineal de las variables de la matriz X, existe una matriz que contiene los errores, E. En caso de relacionar las variables predictoras de la matriz X con una sola variable, ésta toma la forma de vector, representándose mediante letras minúsculas, como en la siguiente ecuación:  $y = x b + e$

Los modelos dan información sobre el valor de los coeficientes, Z. Estos coeficientes expresan la importancia de la relación entre las variables y en muchos casos, explican el comportamiento de la variación existente en los datos. Además, una vez que el modelo ha sido validado, también se puede conocer el valor de la variable y, que ahora recibe el nombre de variable



*respuesta*, toda vez que se han medido los valores de las variables  $x$  para el objeto analizado. De este modo, cuando las variables respuesta de la matriz  $Y$  sean difíciles o caras de medir, a través de las variables de la matriz  $X$  se pueden predecir las de  $Y$  a partir de  $X$ ; siempre y cuando el modelo se haya validado y si es que  $X$  se puede medir fácilmente. El conjunto de técnicas que se utilizan para esta finalidad recibe el nombre de *regresión multivariable*<sup>139</sup>.

Debido a que en la preparación de cualquier compuesto intervienen múltiples factores (como uso de diversos reactivos, solventes, catalizadores, presión, temperatura de reacción, etc.), y con el objetivo de reducir el número de experiencias, y por lo tanto el costo de trabajo, en la **Sección 3.5.2** de este capítulo se presentará el diseño de un modelo multivariable para la preparación de la TA. Como en cualquier modelo, se discutirá el resultado de variar simultáneamente los valores asignados a las variables experimentales. Esta estrategia, opuesta a la variación tradicional de un solo factor en cada experiencia mientras el resto permanece constante, demanda un cierto conocimiento de las técnicas adecuadas, pero a cambio asegura la presencia de información relevante en los datos y una forma mucho más rápida y confiable de obtenerla.



**Figura 3.6.** Representación de la relación entre una matriz de datos  $X$  formada por variables descriptoras de cada uno de los objetos y una matriz  $Y$  que contiene otro tipo de variables

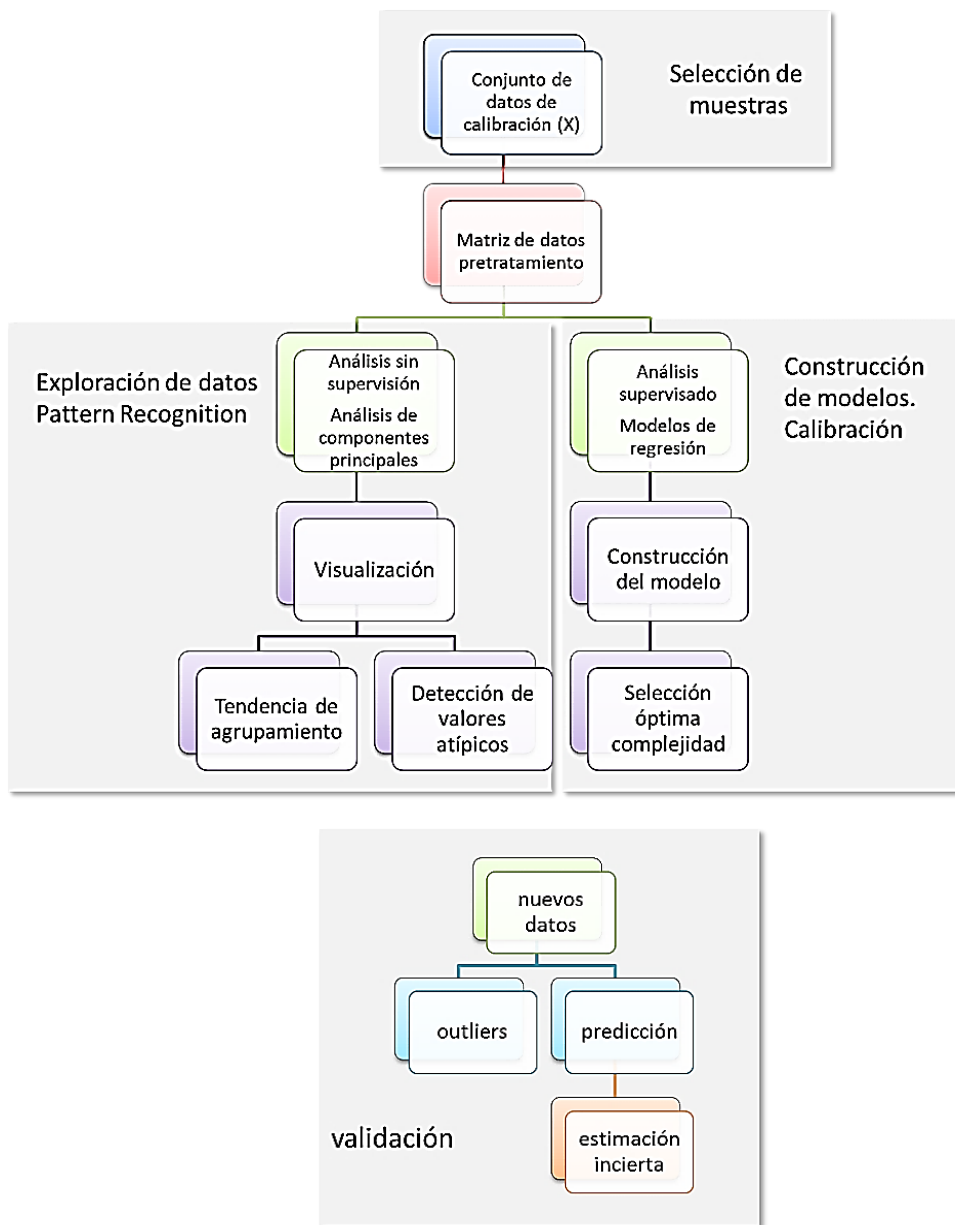


Figura 3.7. Resumen de los pasos constitutivos en un estudio quimiométrico.

### 3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Dado que la Química Sustentable procura optimizar un proceso o reacción con respecto al uso de materiales y energía, reducir la producción de desechos y minimizar los costos en general, el primer objetivo específico de este capítulo consiste en modificar las condiciones de síntesis y mejorar la sustentabilidad del proceso de tiónación de acetamida (para que sea más benigno con el medio ambiente). Para ello es necesario utilizar métricas que permitan evaluar la sustentabilidad del proceso y compararlo con otras metodologías. El segundo objetivo específico se centra en optimizar los parámetros o factores de síntesis más significativos en la respuesta de un diseño multivariable, usando Metodologías de Superficie de Respuesta (RSM). De esta manera, poder profundizar en las interacciones entre distintas variables dará una mayor comprensión del proceso en estudio. A partir de ello, se podrán analizar las mejores condiciones de reacción tanto en términos de rendimiento de producto como de otras métricas sustentables.

Finalmente, se propone estudiar el proceso de reversión oxidativa de TA con oxígeno molecular (reacción de intercambio azufre por oxígeno) y finalmente evaluar la degradación fotoquímica de TA (fotólisis directa) tanto en solución ( $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) como en estado sólido.

Los objetivos específicos de este capítulo se representan en la **Figura O.3**.



**Figura O.3.** Representación de los objetivos del presente capítulo.

### 3.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

---

#### 3.4.1 MATERIALES

---

Acetamida (**1**),  $P_4S_{10}$  (**20**) y  $Al_2O_3$  (**21**) se obtuvieron comercialmente. La pureza de estos reactivos se confirmó por espectrometría de masas, IR y/o RMN. Los reactivos se usaron sin ninguna purificación adicional. Todos los reactivos se adquirieron de Sigma-Aldrich y el disolvente (acetonitrilo) aunque de elevada pureza, se purificó por destilación y se mantuvo seco usando sulfato de sodio.

#### 3.4.2. EQUIPAMIENTO: MO

---

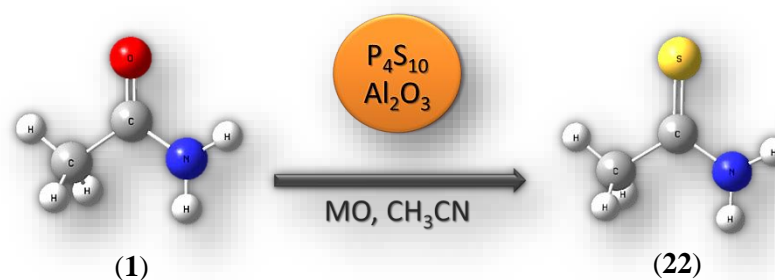
Las reacciones de síntesis se realizaron en un reactor de microondas Monowave 300 de la firma Antor-Paar Monowave 300 (**Figura 3.8**) utilizando viales de borosilicato de 10 mL con tapa de poliéter éter cetona (PEEK). Este equipo presenta la ventaja de poder controlar las condiciones de reacción (tiempo, temperatura y agitación), detalladas en la **Sección 3.2.2.3**. Las condiciones de tiempo y temperatura de reacción se modificaron acorde a cada experiencia, pero con una agitación constante de 1200 rpm.



**Figura 3.8.** Antor-Paar Monowave 300

## 3.4.3. PREPARACIÓN

TA (**22**) se preparó a partir de AC, utilizando acetonitrilo como medio de reacción, anclado en soporte sólido ( $P_4S_{10}/Al_2O_3$ ) bajo irradiación con microondas (MO), (**Figura 3.9**), con agitación constante de 1200 rpm (revoluciones por minuto) y enfriamiento del sistema a 55 °C con aire, sin agregado de  $NaHCO_3$  ni de azufre elemental<sup>ix</sup>. La alúmina y los subproductos se eliminaron de la mezcla de reacción por simple proceso de filtración. Los rendimientos se calcularon a partir de los espectros cromatográficos, tomando AC como referencia. Esta reacción es simple, rápida, limpia y con excelentes rendimientos.



**Figura 3.9.** Reacción de tianación de (1).

El protocolo de síntesis elegido presenta numerosas ventajas en términos sustentables. Entre ellas se puede mencionar el uso de calentamiento *no convencional* más eficiente de la mezcla de reacción respecto al calentamiento a reflujo, lo que permite obtener mejores rendimientos en menores tiempos de reacción y evaluar con menores cantidades de reactivos y solventes<sup>140</sup>. De la gran variedad de reactivos para la conversión de amidas en tioamidas, se ha elegido el  $P_4S_{10}$  fácilmente accesible y económico sobre un soporte sólido (alúmina), el cual también se ha utilizado en la química orgánica durante muchos años<sup>118</sup>. Este reactivo ayuda a simplificar los procesos de purificación, ya que puede ser eliminado de cualquier solución por simple filtración. Dado a que en los últimos años la industria química ha aumentado sus esfuerzos en la protección del medio ambiente, es que los materiales y los procesos "más ecológicos" desempeñan un papel muy importante en este momento. Se ha informado un procedimiento similar para la síntesis de tioamidas con buenos rendimientos, pero con un tiempo de reacción promedio de 9 horas<sup>141</sup>. Así mismo, Polshettiwar *et al.*<sup>103</sup> obtuvieron TA (78% de rendimiento) desde AC ( $P_4S_{10}/Al_2O_3$  en acetonitrilo), pero a reflujo durante 6 horas. En ese trabajo, los autores verificaron el efecto de la alúmina como catalizador sobre estos sistemas, en comparación con  $P_4S_{10}$  sin soporte sólido (70% de rendimiento).

Además de la ventaja del uso de irradiación por microondas y de un soporte sólido, la optimización de los parámetros operativos experimentales (condiciones de síntesis) es otra cuestión

<sup>ix</sup> En bibliografía se informa el uso de azufre elemental o bicarbonato de sodio para mejorar los rendimientos de la tianación, pero en estos sistemas se obtienen menores rendimientos.

interesante desde el punto de vista sustentable. Sería posible disminuir el número de ensayos experimentales si se conoce de antemano el intervalo de valores del parámetro (en el que se obtendrá el mayor porcentaje de rendimiento). Por lo tanto, se ha aplicado la metodología de superficie de respuesta (RSM), ampliamente adaptada para la optimización de diversos parámetros de síntesis<sup>42-45</sup>. Hasta el momento no se ha informado la aplicación de RSM para entender cómo los diferentes parámetros de reacción influyen en la síntesis de TA con  $P_2S_5/Al_2O_3$ .

En la sección de Resultados y Discusión se explorarán nuevos desarrollos con irradiación de microondas y la optimización de la síntesis mediante el uso de RSM para la producción eficiente de tioacetamida. Para ello se utilizan el rendimiento de reacción ( $R\%$ ) y dos parámetros métricos de la química sustentable conocidos como Intensidad de Masa (MI) y Productividad de Masa (PM). Estos parámetros se consideraron como respuestas frente a tres parámetros significativos de reacción: la relación molar de los reactivos, el tiempo y la temperatura. Además, se empleó la función de deseabilidad para la optimización del proceso global con el fin de desarrollar un método eficiente para lograr un rendimiento máximo de producción de tioacetamida y las condiciones sustentables más favorables, mediante una combinación de todos los factores optimizados. Se propuso un modelo de respuesta optimizado y los parámetros obtenidos más favorables del RSM se validaron mediante experimentos.

#### 3.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

---

Se empleó el software Design-Expert 7.0.0 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, EE.UU.) para generar un total de 15 diseños experimentales, incluyendo 12 experimentos factoriales y 3 repeticiones del punto central. El mismo software también se utilizó para el análisis estadístico y para modelar la regresión. La adecuación de los modelos desarrollados se ensayó realizando análisis sobre coeficiente de determinación ( $R^2$ ), coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_{adj}$ ) y coeficiente de determinación predicho ( $R^2_{pre}$ ), y su significación estadística se verificó mediante el test F de Fisher. El nivel de significación se estableció para valores de probabilidad inferior a 0,05. Hasta el momento, no se ha informado el cálculo de los parámetros sustentables para esta reacción de tionación.

### 3.4.5. EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE REACCIÓN

Para la elección de cada reactivo en particular, se debe considerar diferentes factores, tales como el costo de los reactivos, la economía de la reacción (en términos energéticos, temporales, etc.), la facilidad de purificación del producto, la presencia de otros grupos funcionales que puedan afectar negativamente al mecanismo, la desactivación de la reacción por efectos estéricos o electrónicos y la inestabilidad o alta reactividad del producto deseado<sup>x</sup>. Por lo tanto, como primer ensayo para el estudio de esta reacción, se evaluaron las relaciones estequiométricas (AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) durante 1 minuto a 130 °C y 1200 rpm, obteniendo un mejor rendimiento de reacción a menor relación AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (88% cuando la relación molar es de R%, respecto a 68% cuando es de 6).

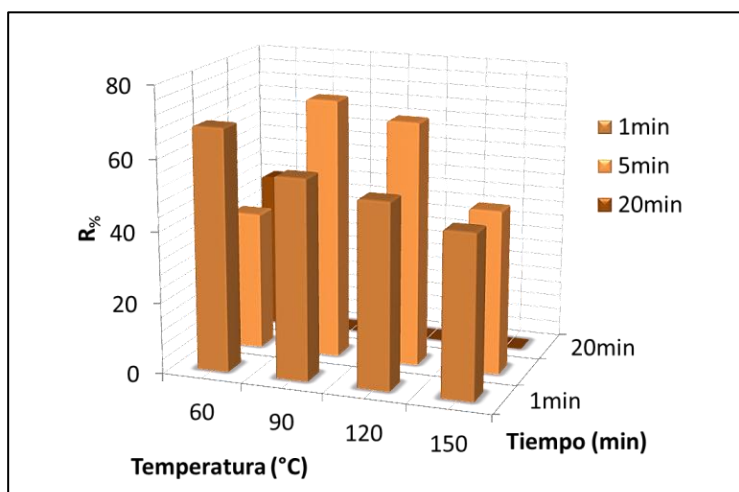
Posteriormente, se evaluó la reacción con agregado de bicarbonato de sodio, dado a que se conoce que la tiónación es más favorable cuando está presente. En la **Tabla 3.1** se muestran las masas de reactivos pesadas, los valores de los parámetros experimentales de reacción y el valor del rendimiento a distintos tiempos (1, 5 y 20 minutos) y temperaturas (60, 90, 120 y 150 °C). En la **Figura 3.10** se muestra la variación del rendimiento en función del tiempo y la temperatura de reacción, en presencia de NaHCO<sub>3</sub>.

**Tabla 3.1.** Reacciones preliminares para evaluación de mejores condiciones de síntesis: NaHCO<sub>3</sub>

AC (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (mmol)	AC/P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> / Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	NaHCO <sub>3</sub> (mmol)	tiempo (min)	Temp. (°C)	R% (%)
1,1	0,4	0,7	3	0,5	0,7	1	60	68
0,9	0,3	0,8					90	56
		0,7					120	52
1,1	0,3		0,7	150	46			
1,3				4	0,4	60	39	
0,9		3		90		73		
	120		69					
1,4	0,3	0,7	3	0,4	0,8	150	46	
					0,9	20	60	44

De la tabla se puede notar que en presencia de bicarbonato de sodio no se obtiene un rendimiento superior al 73% (valor inferior que en su ausencia).

<sup>x</sup> T. J. Curphey, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 6461–6473.

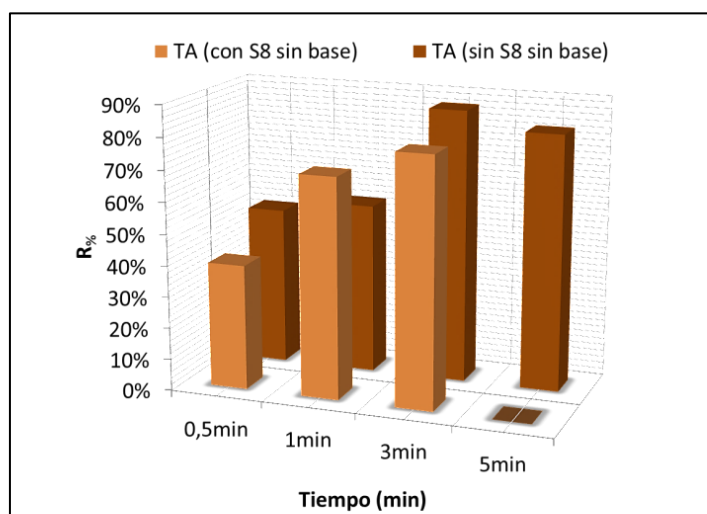


**Figura 3.10.** Ensayos preliminares: bicarbonato de sodio.

Por otro lado, se evaluó la reacción en presencia y ausencia de azufre elemental (agregado al sistema). Los resultados se muestran en la **Tabla 3.2** y **Figura 3.11**, desde donde se puede observar que el mejor rendimiento se obtiene entre 3-5 minutos a 60 °C en ausencia de azufre elemental y bicarbonato de sodio.

**Tabla 3.2.** Reacciones preliminares para evaluación de mejores condiciones de síntesis: S<sub>8</sub>

AC (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (mmol)	AC/ P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> / Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	S <sub>8</sub>	tiempo (min)	Temp. (°C)	R% (%)
1,1	0,3	0,9	4	0,3	-	0,5	60	40
	0,3	0,8	4	0,4	0,6	1		70
	0,4	0,9	3	0,4	-	3		79
	0,3	1,0	4	0,3	-	0,5		50
	0,3	0,9	4	0,3	-	1		54
	0,3	1,0	4	0,3	-	3		87
	0,4	0,9	3	0,4	-	5		81

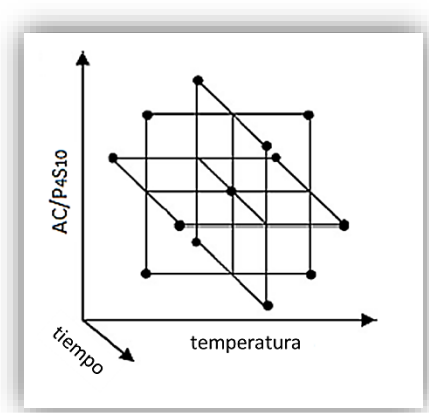


**Figura 3.11.** Ensayos preliminares: azufre elemental.



### 3.4.5. DISEÑO EXPERIMENTAL

Las metodologías de superficie de respuesta (RSMs) consisten en un grupo de técnicas empíricas dedicadas a la evaluación de la relación existente entre un grupo de factores experimentales controlados y sus respuestas medidas de acuerdo con uno o más criterios seleccionados <sup>146</sup>. Box y Behnken<sup>147</sup> sugirieron cómo seleccionar puntos del esquema factorial de tres niveles, que permite una eficiente estimación de los coeficientes de primer y segundo orden del modelo matemático. De esta manera, estos diseños son más eficientes y económicos que sus correspondientes diseños  $3k$ , principalmente para un gran número de variables. En los diseños de Box-Behnken (BBD)<sup>148,149</sup> los puntos experimentales están situados en una hiperesfera equidistante del punto central, como se ejemplifica para un diseño para tres factores en la **Figura 3.12**.



**Figura 3.12.** Diseño de Box Behnken para los tres factores independientes del experimento.

Las principales características de este diseño experimental son:

- (1) Requiere un número de experimentos de acuerdo con  $N = 2k(k-1) + cp$ , donde  $k$  es el número de factores y  $cp$  es el número de puntos centrales.
- (2) Todos los niveles de cada factor deben ajustarse sólo a tres niveles (-1, 0, +1) con intervalos igualmente espaciados entre cada uno.

Como se mencionó anteriormente, el diseño experimental de Box Behnken implica 15 series de ensayos experimentales, consistentes en 12 puntos factoriales y 3 puntos centrales. Esta serie de experimentos aleatorios contienen todas las combinaciones posibles de los parámetros independientes, en todos los niveles. En nuestro caso, el proceso de optimización para maximizar tanto el rendimiento porcentual ( $R\%$ ) como MI y MP del producto (TA) se llevó a cabo teniendo en cuenta tres parámetros independientes: relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (en un intervalo de 2 a 4), temperatura (entre 60 - 150 °C) y el tiempo (en un intervalo de 1 - 15 minutos) de reacción. Los intervalos de estos tres parámetros se eligieron sobre la base de experimentos preliminares y

considerando lo informado en la literatura (Ver **Anexo B, Tablas B.1 y B.2**). Los parámetros de síntesis se codificaron en los niveles -1, 0 y +1, y se muestran en la **Tabla 3.3**.

**Tabla 3.3.** Matriz de variables y sus niveles empleados en el diseño de Box Behnken.

Parámetros	Símbolo	Nivel de Código		
		-1	0	1
relación molar AC/P <sub>2</sub> S <sub>5</sub>	A	2	3	4
temperatura de reacción	B	60	105	150
tiempo de reacción	C	1	8	15

### 3.4.6. OPTIMIZACIÓN DE RESPUESTA MÚLTIPLE

En la siguiente sección se detalla la optimización simultánea de múltiples respuestas ( $R\%$ , MI y MP). Por lo tanto, es importante determinar una condición óptima global y tener un compromiso entre las condiciones óptimas de las respuestas individuales. Para ello, se utilizó una metodología de multicriterio para la optimización simultánea de las variables de respuesta significativa. La función Derringer (función de deseabilidad) es la metodología más utilizada actualmente para definir compromisos óptimos entre el número total de respuestas tomadas en consideración<sup>150</sup>. Cada respuesta estimada se transforma en un valor de deseabilidad individual adimensional ( $d_i$ ) utilizando la función de deseabilidad del programa estadístico, la cual incluía los valores mínimos y máximos aceptables de cada respuesta. Los valores de  $d_i$  varían en el intervalo de  $0 \leq d_i \leq 1$ , aumentando a medida que aumenta la deseabilidad de la respuesta correspondiente. Esta transformación hace posible combinar los resultados obtenidos a partir de respuestas localizadas en diferentes regiones porque se midieron en diferentes órdenes de magnitud.

Las deseabilidades individuales se combinaron para dar una deseabilidad general ( $D$ ) utilizando la **Ecuación 3.13** de media geométrica:

$$D = \sqrt[m]{d_1 d_2 \dots d_n} \quad \text{Ec. 3.13}$$

Donde  $m$  es el número de respuestas estudiadas en el proceso de optimización.

El proceso de optimización simultánea se centró en establecer los niveles de los factores que demostraron la máxima deseabilidad general.

### 3.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

#### 3.5.1. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

---

La estructura de TA se analizó mediante espectrometría de masas y espectroscopía vibracional (IR y Raman), cuyos espectros se muestran en el **Anexo B (Figuras B1 – B.3)**.

En el caso del espectro de masas, los iones más relevantes son:  $m/z = 75$  (ion molecular);  $m/z = 60$  y  $59$ , correspondientes a la eliminación de  $\bullet\text{CH}_3$  y  $\bullet\text{NH}_2$  del ion molecular, respectivamente; y  $m/z = 42$ , pertenecientes al ion M - SH.

La asignación de frecuencias en FT-IR (KBr) es la siguiente: 3295 ( $\nu_{\text{(a)}}\text{NH}$ ), 3080 ( $\nu_{\text{(s)}}\text{NH}$ ), 2977 ( $\nu_{\text{(a)}}\text{CH}$ ), 2945 ( $\nu_{\text{(s)}}\text{CH}$ ), 1650 ( $\delta\text{NH}_2 + \nu\text{CN}$ ), 1390 ( $\nu\text{CN} + \delta_{\text{(a)}}\text{CH}_3$ ), 1361 ( $\delta_{\text{(s)}}\text{CH}_3$ ), 1303 ( $\rho\text{NH}_2 + \nu\text{CC} + \nu\text{CS}$ ), 1025 ( $\rho\text{CH}_3 + \rho\text{NH}_2 + \delta_{\text{(a)}}\text{CH}_3$ ), 972 ( $\rho\text{NH}_2 + \nu\text{CC} + \nu\text{CS}$ ), 760 ( $\tau\text{NH}_2$ ), 719 ( $\nu\text{CS} + \nu\text{CC}$ ), 460 ( $\nu\text{CS} + \delta\text{NCS}$ )  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 3.5.2. ANÁLISIS DE LOS PARÁMETROS SUSTENTABLES

---

A continuación, se presentan los resultados provenientes del análisis de los parámetros sustentables. Se inicia con la determinación de la *Green Star*, que permite realizar una evaluación de la benignidad hacia el medio ambiente, y luego la determinación de la *EcoScale* para el proceso, permitiendo comparar la eficiencia y sustentabilidad con el método informado en bibliografía. La ventaja de estas métricas es que permiten considerar aspectos como: i) eficiencia energética (sexto principio); ii) el uso de materias primas renovables (séptimo principio); iii) reducción de derivados (octavo principio); iv) la utilización de catalizadores y su toxicidad (noveno principio); v) la degradación de las sustancias (décimo principio); vi) y los riesgos para los seres humanos, la salud y el medio ambiente causados por la naturaleza de las sustancias (primer, tercer, quinto, noveno principio).

Con la finalidad de evaluar la eficiencia de la reacción de tioración (de AC para dar TA, mediante una reacción de sustitución (O/S) en la que se intercambia un átomo de oxígeno por uno de azufre) en términos de sustentabilidad, se consideran los parámetros de incorporación de masa.

A continuación, se analiza la benignidad y determinación de los principales parámetros de masa (*green mass metrics*) del proceso.

---

##### 3.5.2.1. EVALUACIÓN DE BENIGNIDAD: “GREEN STAR”

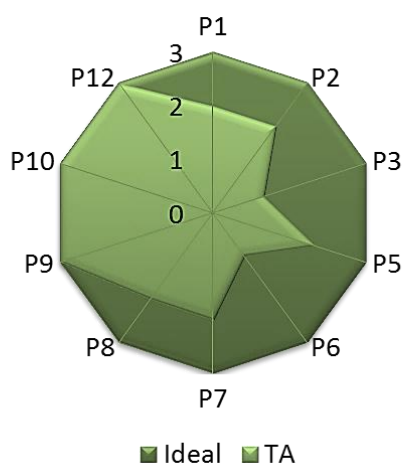
---

En la **Tabla 3.4** se muestran los valores asignados para la construcción de la “*Green Star*” para la síntesis de TA a partir de los criterios preestablecidos. En la **Figura 3.13** se ilustra el gráfico radial correspondiente. Se puede observar el grado de sustentabilidad del proceso en color celeste.

Note que el proceso sostenible ideal es aquel que ocupa toda el área de la figura (en azul). Cabe destacar que no se representa el 4<sup>o</sup> ni el 11<sup>vo</sup> principio debido a que no se prepara un nuevo compuesto.

**Tabla 3.4.** Valores asignados para la construcción de la “Green Star” para la síntesis de TA.

Principios de la Química Sustentable	TA	Principios de la Química Sustentable	TA
P1 – Prevención de residuos	2	P7 – Uso de materia prima renovable	2
P2 – Economía del Átomo	2	P8 – Reducción de derivatización	2
P3 – Síntesis menos peligrosa	1	P9 – Potenciación de la catálisis	3
P4 – Diseño de compuestos benignos	-	P10 – Productos biodegradables	3
P5 – Menos uso de sustancias tóxicas	2	P11 – Análisis en tiempo real (para prevenir la contaminación)	-
P6 – Diseño para la eficiencia energética	1	P12 – Química segura (para prevenir accidentes)	3



**Figura 3.13.** Gráfico Radial de los Principios Sustentables aplicados a nuestro Sistema.

### 3.5.2.2. COMPARACIÓN DE LA ECOESCALA

Van Aken<sup>151</sup> asigna un valor de 100 puntos a la reacción ideal, es decir, aquella en la cual un reactivo A en presencia de otro económico B produce un compuesto P (producto) con un rendimiento del 100% a temperatura ambiente y con un mínimo riesgo para el operador y un mínimo impacto para el medioambiente. El valor de ecoescala para la preparación de un producto en particular de alta pureza (> 98%) consiste en reducir el valor máximo de 100 puntos con los valores de penalización aplicables según intuición y experiencia.

$$Ecoescala = 100 - \Sigma \text{ puntos de penalización}$$

En la **Tabla 3.5** se informan los puntos de penalización para cada uno de los 6 parámetros generales que influyen en la calidad de las condiciones de reacción. Los valores determinados para cada uno de estos parámetros se basaron en escalas preestablecidas, según ponderaciones relativas que consideran las posibles situaciones experimentales en el campo de la síntesis orgánica. Esto quiere decir que los puntos de penalización de nuestro sistema propuesto (la tiónación de AC con  $P_2S_5$  en soporte sólido de alúmina, bajo irradiación de MO) se asignaron considerando los criterios preestablecidos por Van Aken<sup>151</sup>. De este modo, nuestro sistema se clasifica como “excelente” ya que se obtuvo un valor de *Ecoescala* > 75; mientras que el informado por Polshettiwar, como “aceptable” ( $50 < Ecoescala < 75$ ), para un producto con pureza > 98% propuesto por Van Aken, en base a una escala de 0 a 100 (valor < 50 es inadecuado).

**Tabla 3.5.** Comparación de Ecoescala con la metodología informada a en bibliografía.

	<b>Eco Escala</b>	<b>Polshettiwar</b>	<b>Sistema Propuesto</b>
<b>Reacción</b>	Rendimiento	11	0
	Técnica	2	2
	Tiempo y Temperatura	3	2
	Purificación	0	0
<b>AC</b>	Precio de reactivos	0	0
	Seguridad	5	5
<b>P<sub>2</sub>S<sub>5</sub></b>	Precio de reactivos	0	0
	Seguridad	5	5
<b>Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	Precio de reactivos	0	0
	Seguridad	0	0
	<b>Total</b>	26%	14%
	<b>Eco-Escala</b>	64%	86%

### 3.5.2.3. PARÁMETROS DE INCORPORACIÓN DE MASA

Asimismo, se calculó la incorporación de masa de reactivos en productos mediante la evaluación del rendimiento químico ( $R\%$ ) y de los parámetros de masa (*green metrics* definidos en **Sección 3.2.2.2**) para los 15 ensayos del diseño experimental, a partir de los datos experimentales (masas de reactivos, catalizador, solvente y rendimiento real de cada reacción). En la **Tabla B.1** (**Anexo B**) se muestran las cantidades de moles pesadas, las condiciones de reacción y los cromatogramas de algunos ensayos experimentales propuestos por el diseño BBD.

En la **Tabla 3.6** se incluyen los valores de rendimiento y métricas de masa para cada una de las 15 reacciones realizadas bajo condiciones determinadas de relación molar AC/ $P_2S_5$  (A), temperatura (B) y tiempo (C) de reacción propuestas por el modelo experimental de Box-Behnken.

**Tabla 3.6.** Parámetros independientes de síntesis y valores de métricas sustentables<sup>xi</sup>.

Ensayo N <sup>o</sup>	Parámetros			Métricas de Masa									
	A <sup>xii</sup>	B <sup>xiii</sup>	C <sup>xiv</sup>	Rend.	1/SF	AE	CE	RME (kernel)	RME (Curzons)	RME (Andraos)	MRP	MI (Kg/Kg)	MP (%)
1	2	60	8	0,96	0,80	0,27	0,97	0,44	0,35	0,02	0,04	28,66	3,49
2	4	60	8	0,77	0,64		0,79	0,38	0,24		0,05	36,77	2,72
3	2	150	8	1,00	0,84		0,99	0,43	0,36		0,04	29,22	3,42
4	4	150	8	0,99	0,85		0,98	0,41	0,35		0,04	29,80	3,36
5	2	105	1	0,97	0,83		0,97	0,41	0,34	0,01	0,04	31,14	3,21
6	4	105	1	0,78	0,60		0,74	0,39	0,23		0,05	38,29	2,61
7	2	105	15	1,00	0,79		0,86	0,41	0,32		0,04	32,11	3,11
8	4	105	15	0,91	0,62		0,92	0,54	0,33		0,04	30,40	3,29
9	3	60	1	0,84	0,78		0,84	0,35	0,27		0,06	27,64	3,62
10	3	150	1	0,96	0,69		0,96	0,53	0,37		0,05	24,60	4,06
11	3	60	15	0,92	0,72		0,90	0,46	0,33		0,05	25,08	3,99
12	3	150	15	1,00	0,72		1,00	0,55	0,39	0,02	0,04	23,97	4,17
13	3	105	8	0,98	0,70		0,99	0,56	0,39		0,05	24,26	4,12
14	3	105	8	0,99	0,71		1,00	0,55	0,39		0,04	24,28	4,12
15	3	105	8	0,98	0,69		0,94	0,53	0,37		0,05	24,93	4,01

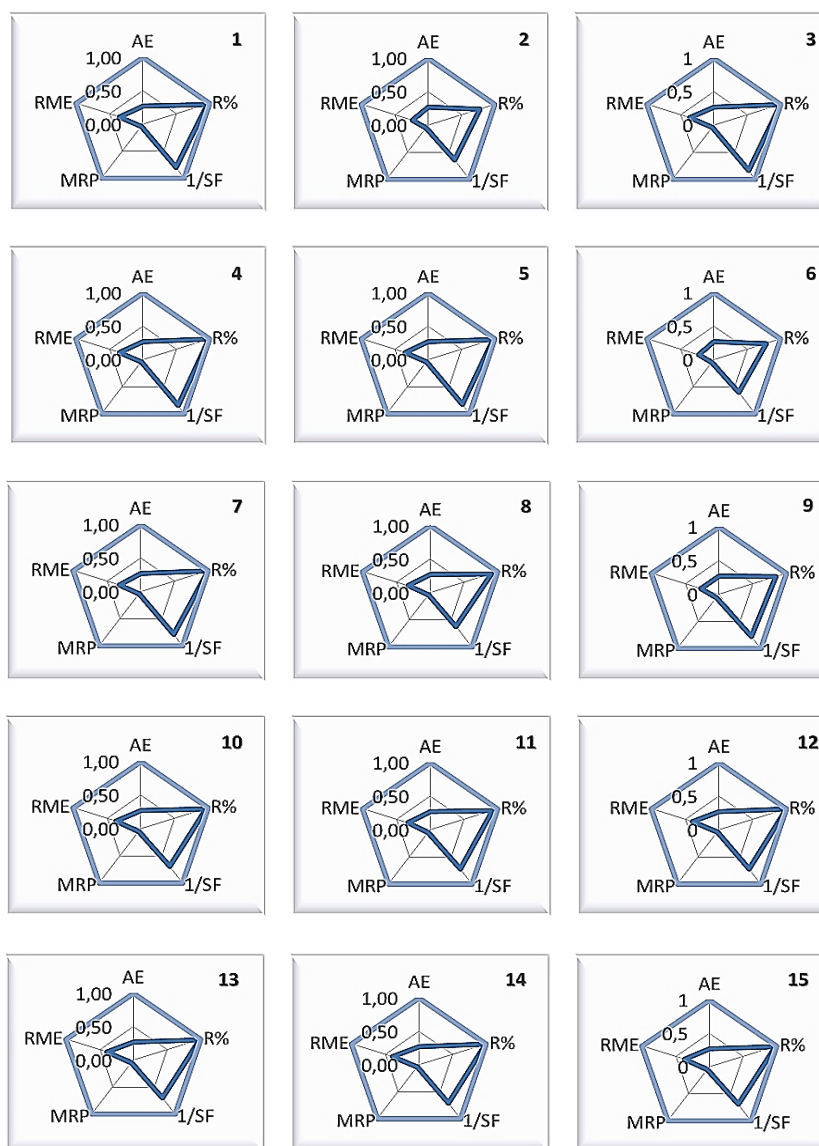
De los valores informados en la **Tabla 3.6** y del análisis de los gráficos radiales (*spider charts*) de la **Figura 3.14**, se puede establecer que AE, CE y MRP no varían significativamente. Estas métricas tienen valores de 0,27; 0,95 (en promedio); y de 0,4 a 0,5; respectivamente. Los bajos valores de AE se corresponden con reacciones de sustitución (reacciones de adición o reordenamiento presentan valores cercanos a la unidad). La variación en CE se debe al error de pesada de los reactivos, ya que el número de átomos de carbono de reactivo a producto no cambia en nuestro sistema. Respecto a MRP, se observa una pequeña variación no significativa ya que el tipo y cantidad de materiales de recuperación son los mismos (varía poco porque depende del R% y de la masa de producto, y en todos los casos se evalúa la misma reacción). RME se puede analizar utilizando estos gráficos porque está relacionado con todas las métricas representadas. SF se evalúa teniendo en cuenta la relación molar. En la **Figura 3.14** se pueden observar los diferentes gráficos radiales y las condiciones que producen mejoras o no en la sustentabilidad del proceso en estudio.

<sup>xi</sup> Las respuestas empleadas en el BBD a ser modeladas por RSM son: Rend. (rendimiento), MI y MP.

<sup>xii</sup> A representa la relación molar entre AC y P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>.

<sup>xiii</sup> B representa la temperatura de reacción (°C).

<sup>xiv</sup> C representa el tiempo de reacción (minutos).



**Figura 3.14.** Gráficos radiales de los 15 ensayos experimentales para algunas métricas de masa.

Sin embargo, al modificar la relación molar, tiempo y temperatura de reacción, se producen cambios en el R% y en las métricas que de él dependen (RME, MI, E factor y MP). Por esta razón, para modelar la superficie de respuesta se utilizará R%, MI y MP.

### 2.5.3. RESULTADO DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Según la matriz BBD descrita en la **Tabla 3.6**, se ajustó un modelo polinomial de segundo orden a los resultados experimentales realizados sobre las bases de los diseños experimentales generados, para predecir la relación matemática entre los factores independientes, es decir entre los parámetros de síntesis y sus respuestas dependientes (R%, MI y MP). Durante el proceso de optimización, la relación entre las respuestas, los principales parámetros e interacciones pueden ser formulados con un modelo cuadrático, que también incluye los términos lineales, según la **Ecuación 3.14**:

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^k \beta_i x_i + \sum_{i=1}^k \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i=1}^{k-1} \sum_{j=2}^k \beta_{ij} x_i x_j + \xi \quad \text{Ec. 3.14}$$

donde Y es la respuesta predicha ( $R\%$ , MI y MP),  $\beta_0$  es un término compensatorio,  $\beta_i$  es el coeficiente de efecto lineal,  $\beta_{ii}$  es el coeficiente de efecto cuadrado,  $\beta_{ij}$  es el coeficiente de efecto de interacción y  $\xi$  corresponde al error aleatorio.

---

### 2.5.3.1. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO

---

Se realizaron los 15 ensayos propuestos por el diseño de Box Behnken, cuyos rendimientos se proporcionan en la quinta columna de la **Tabla 3.6**. Estos resultados demuestran que el rendimiento cambia con la variación de las condiciones de síntesis. Por ejemplo, a la temperatura más baja de reacción ( $60^\circ\text{C}$ ), se alcanza el rendimiento porcentual más alto (96%) para una relación molar de 2; mientras que el rendimiento porcentual más bajo (77%) se obtiene en una relación molar de 4. Es importante mencionar que los valores de MP están de acuerdo con la tendencia observada para el rendimiento. Así, cuando el rendimiento porcentual obtenido es el más alto (100%), el valor MP es el más alto también (4,17); mientras que para el rendimiento más bajo (77%), el valor de MP es uno de los más bajos (2,72). Esto sugiere que, en todo el proceso, el rendimiento está estrechamente relacionado con la utilización de los recursos. En resumen, todos los resultados indican que la concentración de AC es uno de los parámetros más relevantes de la reacción. Con esto en mente, se aplicó el BBD para optimizar las condiciones experimentales y para investigar los efectos que la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, la temperatura de reacción y el tiempo de reacción tienen sobre  $R\%$ , MI y MP.

Las respuestas se trataron con funciones de modelos lineales, cuadráticos y cúbicos, encontrando finalmente que el modelo cuadrático es el que presenta mejor ajuste. Para todos los ensayos, se consideró que los coeficientes con valores de probabilidad menores a 0,05 tenían un efecto estadísticamente significativo en las respuestas. De lo contrario, su influencia sería insignificante y, por lo tanto, eliminado del modelo de regresión. A partir de los resultados obtenidos por las reacciones sugeridas por el modelo (**Tabla 3.6**), la relación empírica entre  $R\%$ , MI y MP con las tres variables independientes (obtenidas por la aplicación de BBD) está dada por:

$$\triangleright R\% = 98,70 - 5,95 A + 5,61 B + 3,31 C + 4,53 AB + 2,45 AC - 3,47 A^2 - 2,18 B^2 - 3,68 C^2 \quad \text{Ec. 3.15}$$

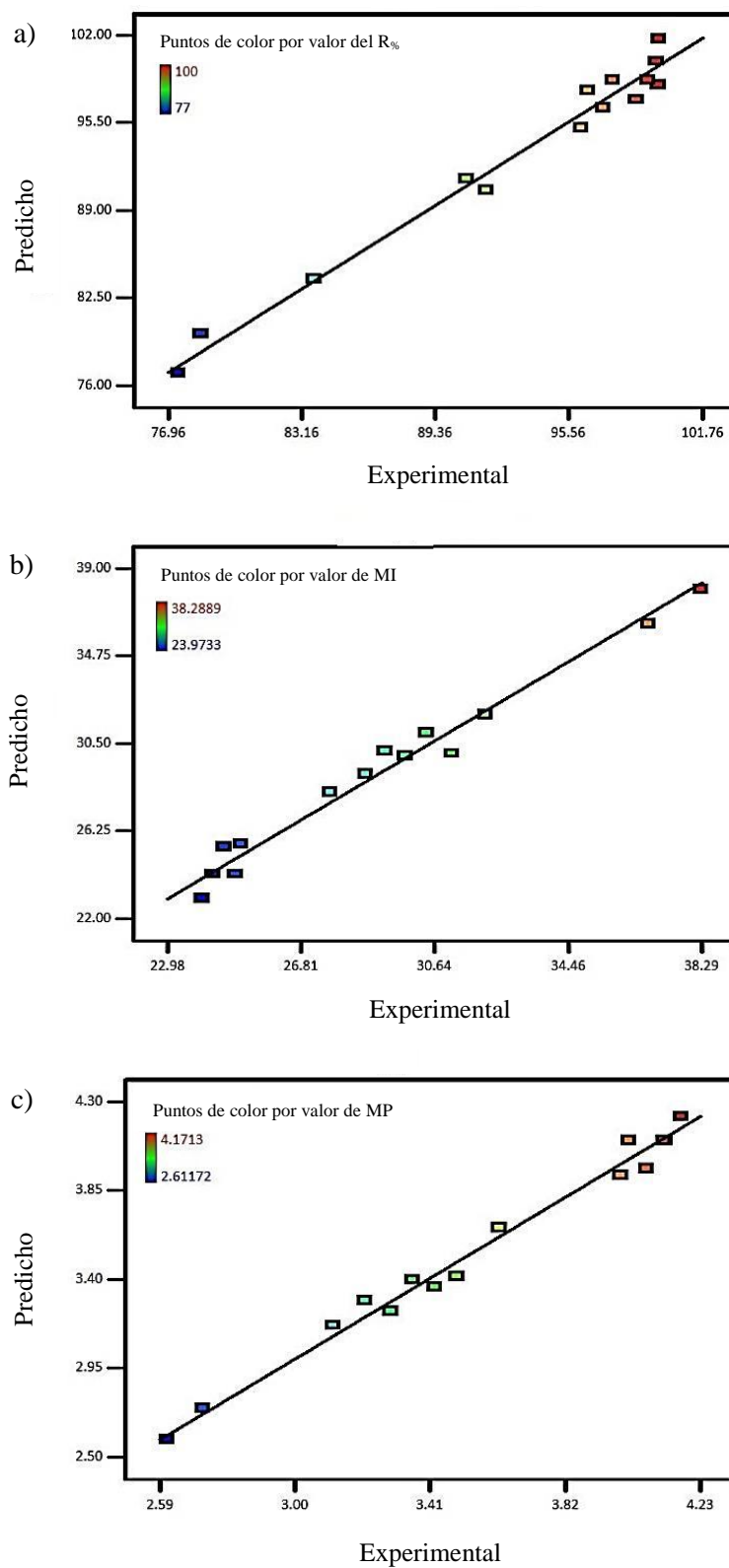
$$\triangleright \text{MI (Kg/Kg)} = 24,17 + 1,76 A - 1,32 B - 1,26 C - 1,88 AB - 2,21 AC + 7,18 A^2 + 1,39 C^2 \quad \text{Ec. 3.16}$$

$$\triangleright \text{MP (\%)} = 4,10 - 0,16 A + 0,15 B + 0,13 C + 0,18 AB + 0,19 AC - 0,87 A^2 - 0,16 C^2 \quad \text{Ec. 3.17}$$

Donde A es el valor codificado de la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, B es el valor codificado de la temperatura de reacción y C es el correspondiente al tiempo de reacción. Los términos positivos



indican un efecto sinérgico en las respuestas, mientras que los negativos señalan un efecto antagónico.



**Figura 3.15.** Gráfico de valores reales en función de los predichos de la regresión para el **a)** R%, **b)** MI y **c)** MP.

Debe señalarse que los modelos polinomiales son aproximaciones razonables de la verdadera relación funcional sobre regiones relativamente pequeñas de las variables independientes del espacio completo. La **Figura 3.15** muestra los gráficos de la regresión entre los valores de los datos predichos en función de los reales, actuales o experimentales para el R% (a), MI (b) y MP (c). La agrupación de puntos alrededor de la línea diagonal indica una correlación satisfactoria, confirmando así la robustez del modelo.

El modelo construido para el rendimiento de la reacción de tianación muestra todo tipo de términos, incluyendo factores lineales, cuadrados y de interacción como significativos, y por lo tanto resulta bastante complejo.

### 2.5.3.2. ANÁLISIS DE VARIANZA (ANOVA)

Para evaluar la validez e idoneidad de los modelos de regresión, se aplicó el análisis de varianza (ANOVA) y el test F. Los resultados de ANOVA para el rendimiento de la reacción se presentan en la **Tabla 3.7**. El análisis estadístico muestra que el valor  $p$  del modelo (ver **Tabla 3.7**) es menor que 0,05, confirmando así su importancia y deseabilidad para la predicción. Por lo tanto, todos los términos son significativos, con excepción del término de interacción entre el tiempo y la temperatura de reacción, el cual presenta un valor de  $p > 0,05$  (las tablas de ANOVA se ubican en el **Anexo B: Tabla B.2 - B.4**).

**Tabla 3.7.** Resumen de los parámetros estadísticos para la Superficie de Respuesta reducida al Modelo Cuadrático.

Respuesta	$p$ Valor del Modelo	$R^2$	$R^2_{adj}$	$R^2_{pred}$	CV (%)	$p$ Valor del LOF
R%	0,0005	0,9794	0,9521	0,7934	1,8	0,1972
MI	0,0004	0,9793	0,9587	0,8607	3,2	0,1188
MP	0,0001	0,9860	0,9719	0,9114	2,4	0,3392

$R^2$ , coeficiente de determinación;  $R^2_{adj}$ , coeficiente de determinación ajustado;  $R^2_{pred}$ , coeficiente predicho; CV, coeficiente de variación; LOF, falta de ajuste (LOF, lack of fit).

La "falta de ajuste" (LOF) no es significativa ( $p$ -valor mayor a 0,05), siendo esto deseable porque puede usarse como una herramienta para confirmar el buen ajuste del modelo. La robustez del modelo puede comprobarse también mediante el coeficiente de determinación ( $R^2$ ). El  $R^2$  es una medida de la proporción de variación alrededor de la media explicada por el modelo completo y el  $R^2_{adj}$  es esta medida ajustada por el número de términos que incluye. El  $R^2_{adj}$  disminuye a medida que el número de términos en el modelo aumenta, si esos términos adicionales no añaden valor al modelo. Por otro lado,  $R^2_{pred}$  es una medida de la cantidad de variación en los nuevos datos explicados por el modelo. En general se acepta que, para estar de acuerdo, los valores para  $R^2_{pred}$  y el  $R^2_{adj}$  deben estar dentro del 20% entre cada uno, ya que de lo contrario puede presentarse un problema con los datos o el modelo. Los coeficientes de determinación ( $R^2$ ) para R%, MI y MP son muy altos, lo que indica que más del 97,94%, 97,93% y 98,60% de las variaciones del rendimiento

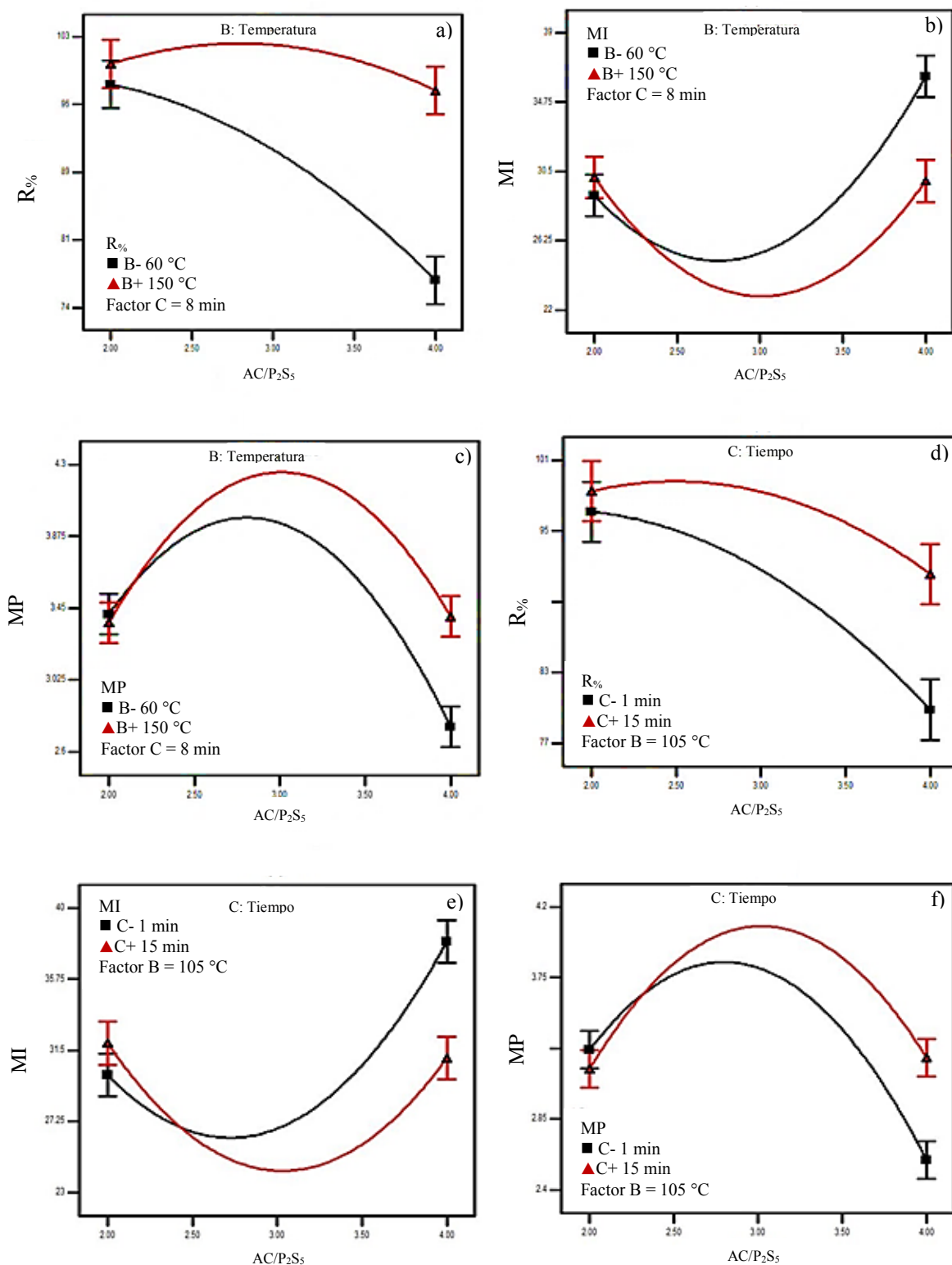
pueden ser explicadas por las variables independientes, respectivamente. Los valores del  $R^2_{\text{adj}}$  son un poco más bajos que  $R^2$ , demostrando nuevamente la importancia del modelo e indicando que no está sobreajustado. Además, los valores predichos ( $R^2_{\text{pred}}$ ) para  $R\%$ , MI y MP son 0,7934, 0,8607 y 0,9114 respectivamente, demostrando un buen acuerdo entre los valores predichos del modelo ajustado y los valores experimentales reales. El coeficiente de variación (CV), que se define como la relación entre la desviación estándar y la media, permite establecer la reproducibilidad del modelo y puede considerarse razonablemente reproducible si su valor es menor al 10%. En los modelos presentados, los valores moderadamente menores del coeficiente de variación (1,8 a 3,2%) poseen una precisión superior y los experimentos realizados son confiables.

En la **Figura 3.16** se muestra la relación entre el  $R\%$ , MI y MP en función de la relación molar AC/ $P_2S_5$ , a las temperaturas extremas (baja y alta) seleccionadas (**Figura 3.16 A, B y C**) y en los tiempos extremos seleccionados (**Figura 3.16 D, E y F**). Es posible observar que en relaciones molares bajas los parámetros de  $R\%$ , MI y MP son independientes de la temperatura y/o del tiempo de reacción. Sin embargo, cuando la relación aumenta, el incremento de la temperatura o del tiempo favorece el rendimiento de la reacción, pero no ocurre lo mismo con el MI y MP. Este hecho podría entenderse debido a la disponibilidad de otros canales de reacción, a temperaturas más altas, que proporcionan átomos de azufre adicionales a la acetamida en una reacción gradual. Esto, a su vez, también podría explicar por qué en tiempos más largos el resultado va en la misma dirección.

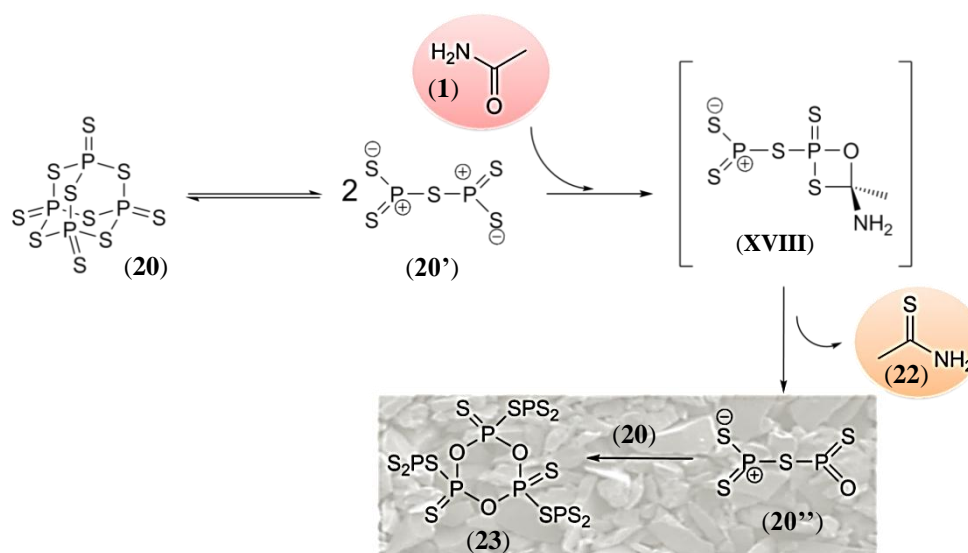
Para el caso de un sistema de tionación que emplee el RL como agente tionante, se supone que la especie reactiva es aquella que proviene de la disociación del mismo<sup>152</sup>. Se sabe que  $P_4S_{10}$  (**20**) también se disocia en  $P_2S_5$  (**20'**, especie reaccionante), la cual se fija al soporte sólido (**21**), permitiendo que se encuentre fácilmente disponible para el primer paso de la reacción. La tionación de AC (**1**) comienza con el ataque nucleofílico del grupo C=O de la acetamida al átomo de fósforo carente de densidad de carga (**Esquema 3.2**). En este paso, la conversión de (**1**) a (**22**) dependería solamente de la disponibilidad de (**20'**). Además, se observó que el rendimiento de tionación usando la combinación de  $P_4S_{10}/Al_2O_3$  (agente tionante con soporte sólido) es mayor que utilizando  $P_4S_{10}$  solo<sup>103,141</sup>. Los politiofosfatos altamente condensados, que se obtienen como subproductos de reacción, son potentes electrófilos capaces de promover reacciones secundarias indeseables en derivados carbonílicos y tiocarbonílicos<sup>103</sup>. Sin embargo, la alúmina (**21**) se une a estas especies altamente electrofílicas y las depura, aumentando así el rendimiento de la reacción. Por lo tanto, el efecto beneficioso de (**21**) se debe básicamente al anclaje de los intermediarios formados durante el transcurso de la reacción, responsables de disminuir el rendimiento.

En el gráfico de efecto de interacción de la **Figura 3.17** es posible comprobar que las variables B (temperatura) y C (tiempo) no presentan una interacción significativa considerando al  $R\%$  como respuesta, dentro del intervalo analizado. Esto significa que, aunque cada variable por

separado presenta una influencia positiva sobre  $R\%$ , no hay sinergia entre ellas. Lo mismo ocurre tanto para MI como para MP.



**Figura 3.16.** Gráficos del efecto de interacción de los diferentes parámetros sobre la síntesis de TA: Relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y temperatura de reacción para a) rendimiento, b) MI y c) MP; Relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y tiempo de reacción para d) rendimiento, e) MI y f) MP.



Esquema 3.2. Mecanismo de tionación de AC.

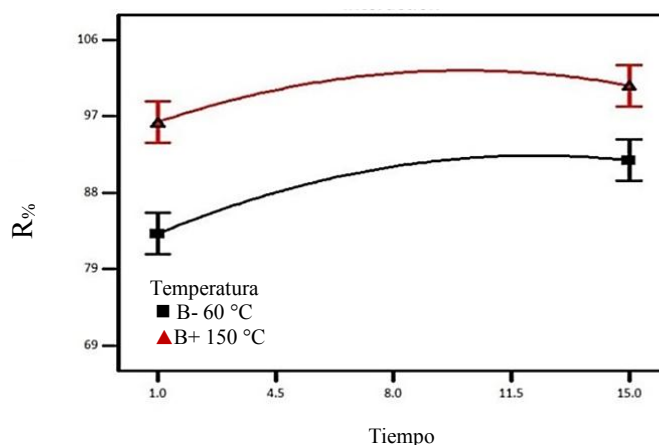


Figura 3.17. Gráfico de efecto de interacción entre tiempo y temperatura para el R%.

### 3.5.4. PARÁMETROS MÁΣ FAVORABLES

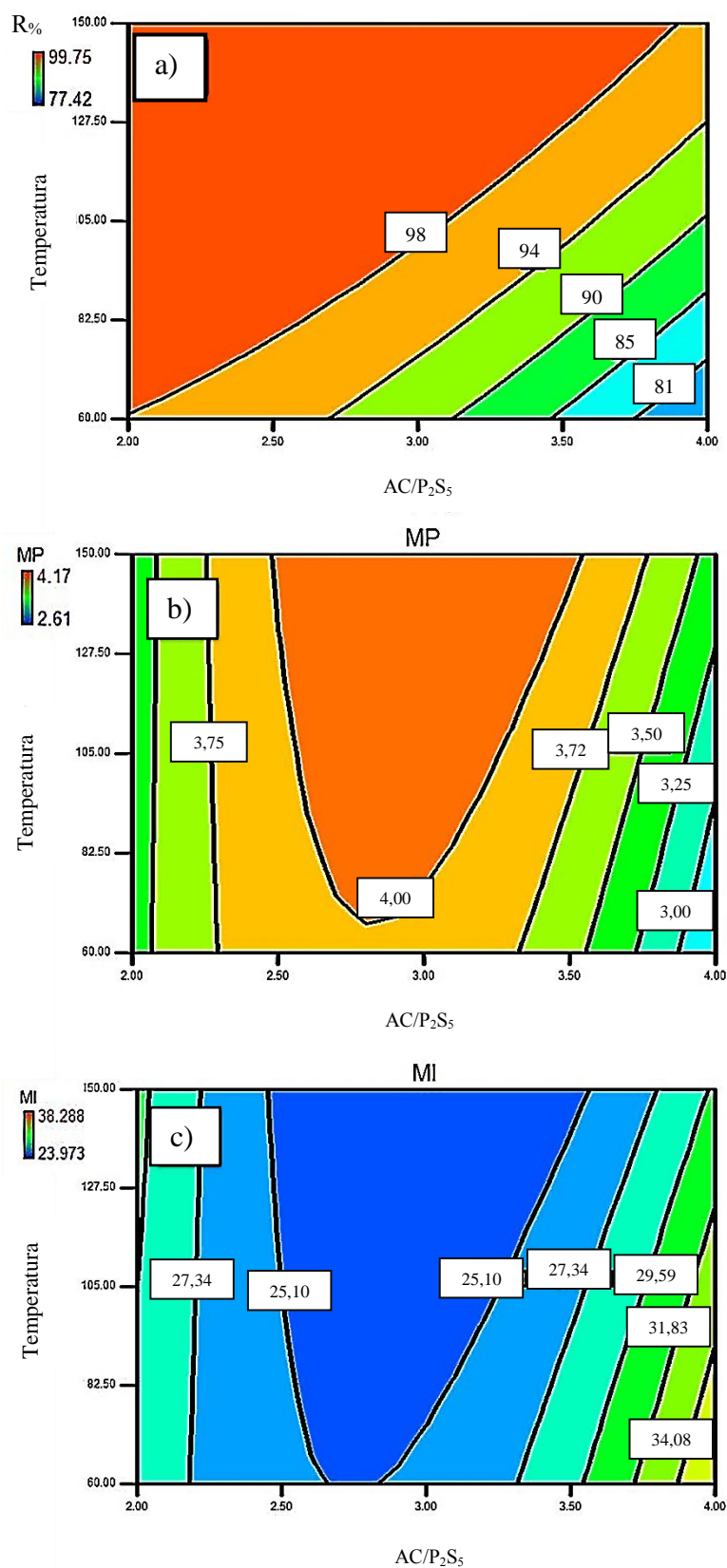
En las Figuras 3.18 y 3.19 se muestran los gráficos de contorno bidimensional. Cada curva de contorno representa la prueba de dos variables con la tercera mantenida constante en su valor central. Se confirma una interacción significativa entre los factores cuando se obtiene un  $p < 0,05$  con un 95% de confianza. Se conoce que contornos circulares denotan una interacción despreciable entre las variables correspondientes, mientras que contornos elípticos simbolizan interacciones significativas entre los parámetros relacionados<sup>142,143,153</sup>. La influencia combinada de la temperatura y la relación molar (Figura 3.18.a, b y c), el tiempo y la relación molar (Figura 3.19.a, b y c) se indican mediante trazos de contorno. El gráfico de contorno para la temperatura y el tiempo se muestra en la Figura B.9.a, b y c.

La interacción entre la relación molar y la temperatura de reacción (AB), a un tiempo de reacción de 8 min, para el rendimiento como respuesta, se muestra en la **Figura 3.18.a**. El efecto de interacción se confirma con el bajo valor de  $p$  (0,0023) (ver **Tabla B.2**) del término de interacción AB. Esto también se evidencia por la forma de elipse de las curvas de contorno bidimensionales. Se puede observar claramente que, a bajas temperaturas de reacción,  $R_{\%}$  es máximo a bajas relaciones, y que a medida que aumenta la relación molar, disminuye el  $R_{\%}$ ; mientras que a altas temperaturas el modelo predice un alto rendimiento prácticamente independiente de la relación molar.

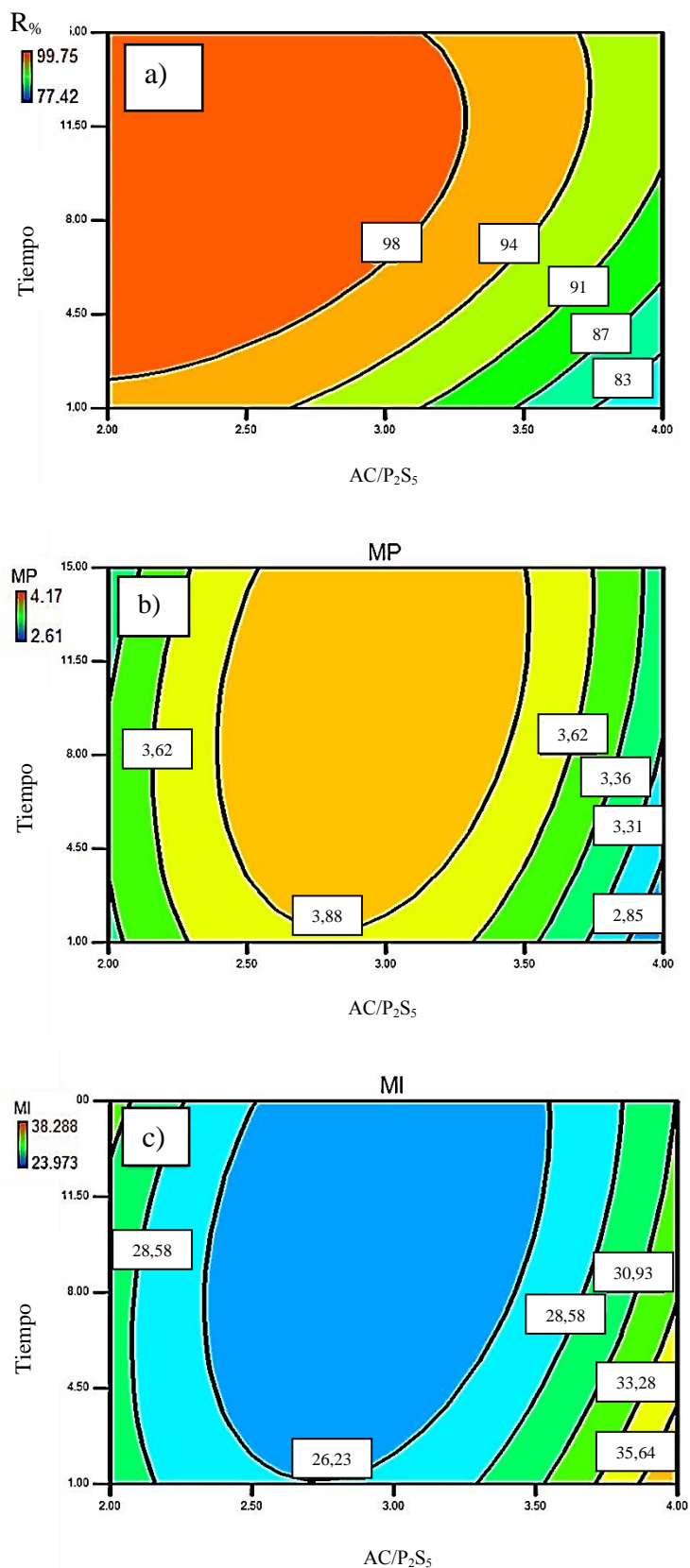
En las **Figuras 3.18.b** y **3.18.c** las formas elípticas de las curvas de contorno son evidentes como consecuencia de una interacción significativa entre AB, con valores de  $p$  de 0,0065 y 0,0083, respectivamente (ver **Tabla B.2** y **B.3**). Es relevante considerar que la región central de los gráficos muestra los valores máximos para MP (**Figura 3.18.b**) y, por lo tanto, los valores mínimos para MI (**Figura 3.18.c**) independientemente de la temperatura ( $MI = 1/MP$ ).

Un análisis similar se podría realizar para los conjuntos de datos de la relación molar y el tiempo de reacción, a temperatura constante de 105°C, en donde se puede observar los máximos en la zona superior izquierda, en la zona media y en las regiones laterales para  $R_{\%}$  (**Figura 3.19.a**), MP (**Figura 3.19.b**) y MI (**Figura 3.19.c**), respectivamente.

Al aumentar el tiempo de reacción y la temperatura (BC) para una relación molar constante, las respuestas  $R_{\%}$  y MP también aumentan, mientras que el MI disminuye (mostrado en **Figura B.9**). Se encontró que la interacción entre la temperatura (B) y el tiempo de reacción (C) no es significativa dentro del intervalo de valores experimentales para un 95% de confianza con valores de  $p$  de 0,2229, 0,3302 y 0,1569 para  $R_{\%}$ , MP e IM, respectivamente (ver **Tablas B.2 - B.4**). A partir de este estudio, determinamos que la relación molar es el término más importante, mientras que la temperatura y el tiempo de reacción son menos significativos. La interacción entre temperatura y tiempo no presenta sinergia en las respuestas, en el intervalo de valores experimentales elegidos.



**Figura 3.18.** Gráfico de contorno del efecto de la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y temperatura de reacción sobre **a) R%**, **b) MP** y **c) MI** (tiempo de reacción de 8 minutos).



**Figura 3.19.** Gráfico de contorno del efecto de la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y tiempo de reacción sobre **a) R%**, **b) MI** y **c) MP** (temperatura de reacción de 105 °C).



### 3.4.5. OPTIMIZACIÓN DEL PROCESO

Debe notarse que la utilidad de la optimización consiste en determinar un buen conjunto de condiciones que cumplan con todos los objetivos, los cuales se pueden combinar en una función de deseabilidad general. La deseabilidad es una función objetiva que va desde cero (fuera de los límites) hasta uno, y es un parámetro ajustable que el programa busca maximizar. Al comenzar desde varios puntos en el espacio de diseño, las posibilidades de encontrar el mejor máximo local son altas. En este estudio, la optimización se basó en la maximización simultánea de rendimiento, MI y MP. Las condiciones óptimas propuestas por el modelo fueron 2,10 para la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, un tiempo de irradiación de 14 minutos y una temperatura de 140°C, con lo cual el rendimiento máximo alcanzado fue del 100%, de MI fue de 29,00 Kg / Kg y de MP de 3,45%.

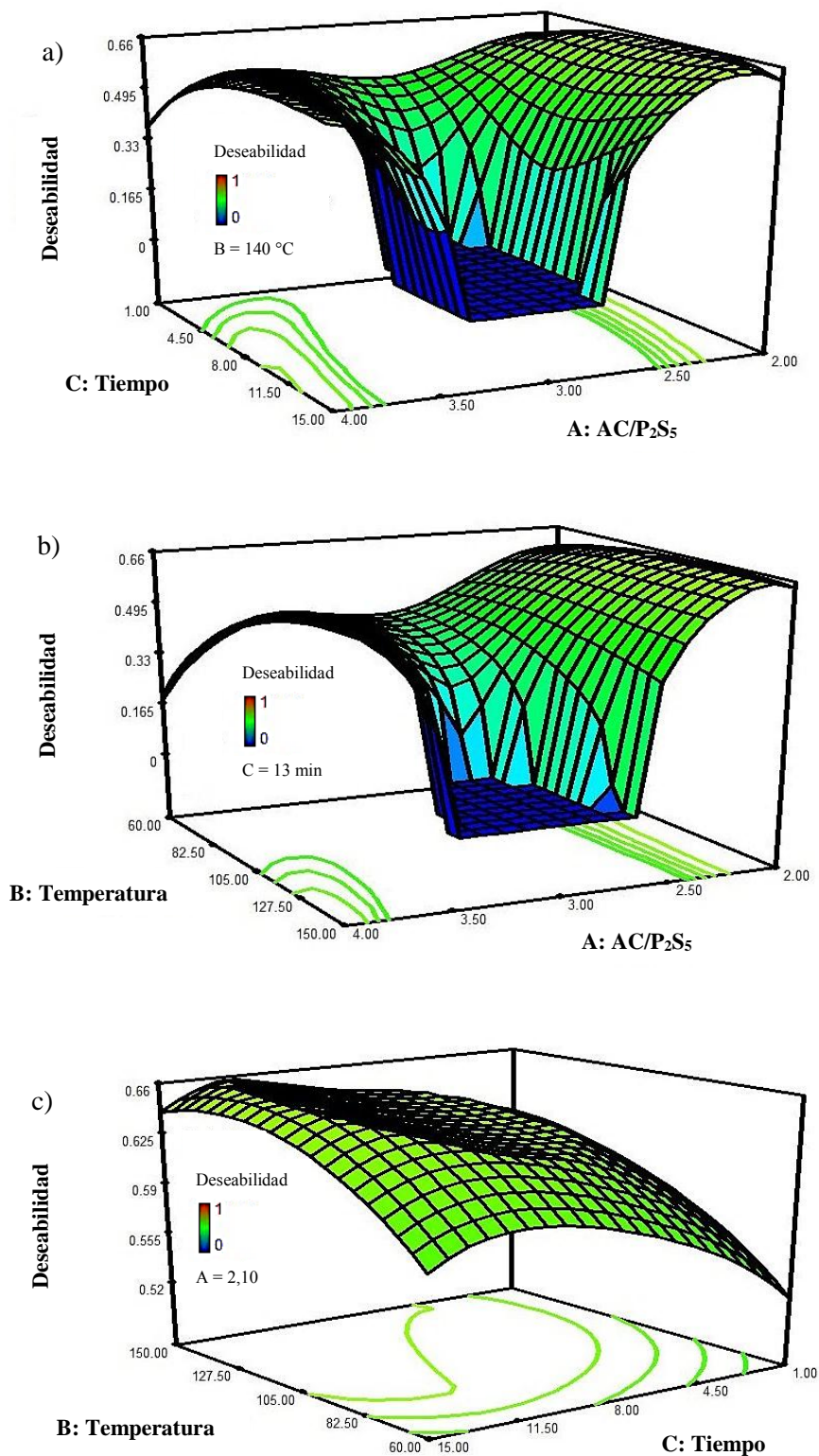
En la **Figura 3.20** se presentan las superficies de la función deseabilidad para los distintos parámetros. Se puede observar que los máximos de la función de deseabilidad se ubican a baja relación AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (A) para todo el intervalo de temperatura (**Figura 3.20.a**) y de tiempo (**Figura 3.20.b**), mientras que los mínimos se localizan a valores intermedios de (A). Al analizar la dependencia de la función deseabilidad (D) con la temperatura (B) y el tiempo (C), (**Figura 3.20.c**), se puede observar que (D) tiende a valores máximos a medida que aumenta (B) y (C), siendo (D) prácticamente constante a valores intermedios de (B) y (C). Es interesante destacar que nunca se llega a valores cercanos a la unidad para la función de deseabilidad debido al compromiso entre MP y MI (definidos por una relación inversa).

### 3.5.6. VALIDACIÓN DEL MODELO

Para verificar la idoneidad del modelo, las ecuaciones y las condiciones optimizadas, se realizó un experimento con los parámetros sugeridos. La **Tabla 3.8** presenta los resultados del experimento realizado en condiciones óptimas, donde los valores experimentales para rendimiento, MI y MP se encontraron en 100%, 29,00 Kg/Kg y 3,45%, respectivamente. Los resultados del análisis indicaron que los valores experimentales presentan un excelente acuerdo con aquellos predichos. Otro conjunto experimental de condiciones respalda esta validación (**Tablas B.5 y B.6**).

**Tabla 3.8.** Verificación de la condición óptima: (A) = 2,10; (B) = 14 minutos y (C) = 140°C.

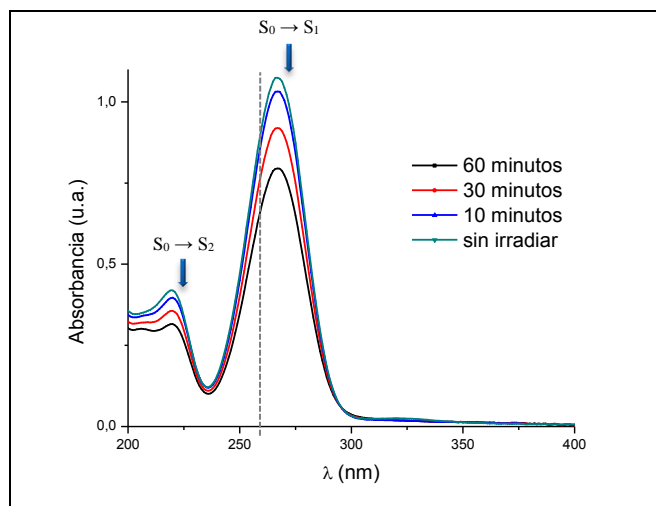
Respuesta	Predicho (%)	Experimental (%)	95% CI bajo	95% CI alto
<b>R%</b>	99,37	100	96,03	102,7
<b>MI</b>	30,34	29	28,6	32,08
<b>MP</b>	3,38	3,45	3,22	3,54



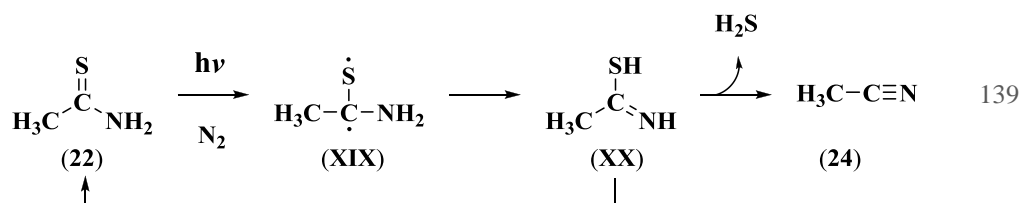
**Figura 3.20.** Efecto de Deseabilidad de a) la relación molar AC/P<sub>3</sub>S<sub>5</sub> y la temperatura de reacción; b) la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> y tiempo de reacción; y c) tiempo y temperatura de reacción.

3.5.7. FOTÓLISIS DIRECTA DE TA EN SOLUCIÓN

Se preparó una solución de TA (**22**), (2 mM) y se irradió durante 1 hora a 254 nm en condiciones hipóxicas (burbujeo con N<sub>2</sub>), empleando como solvente CH<sub>3</sub>CN. La cinética de fotólisis directa se siguió por espectroscopía UV-Visible. En la **Figura 3.21** se muestra el espectro experimental UV de (**22**) en CH<sub>3</sub>CN, el cual presenta una banda de absorción intensa a ~266 nm. Se determinó un valor de absorptividad molar igual a 6115 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> a 266 nm y un valor de 3913 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> a la longitud de onda de excitación. En la misma figura se observa una disminución de la banda de absorción a medida que aumenta el tiempo de irradiación. Se determinó que la degradación sigue una cinética de primer orden con un valor de  $k_{(\text{degradación})} = 7,83 \cdot 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ . Cuando se analizó la solución irradiada por CG-EM, se encontró la formación de CH<sub>3</sub>CN (**24**) y (**22**) sin reaccionar (en relación 3:1). De este modo se confirmó la identidad de los productos formados para el mismo proceso estudiado previamente por Crank y Mursyidi<sup>154</sup>. En base a los estudios realizados sobre la tautomerización tiona-tiol de TA en el estado excitado<sup>155</sup>, el mecanismo aquí propuesto para esta fotorreacción ocurriría mediante una transferencia de protones desde un átomo de nitrógeno en posición alfa con respecto al grupo C=S (**XX**), hacia el átomo de azufre (**Esquema 3.3**), favoreciendo de este modo la eliminación de sulfuro de hidrógeno para formar acetonitrilo. Recientemente se ha propuesto un mecanismo para el proceso intramolecular de transferencia de protones de estado excitado (ESIPT, *excited state intramolecular proton transfer*) de TA, que confirma la formación del tautómero tiol<sup>156</sup>; otra evidencia para el mecanismo propuesto (**Esquema 3.3**).

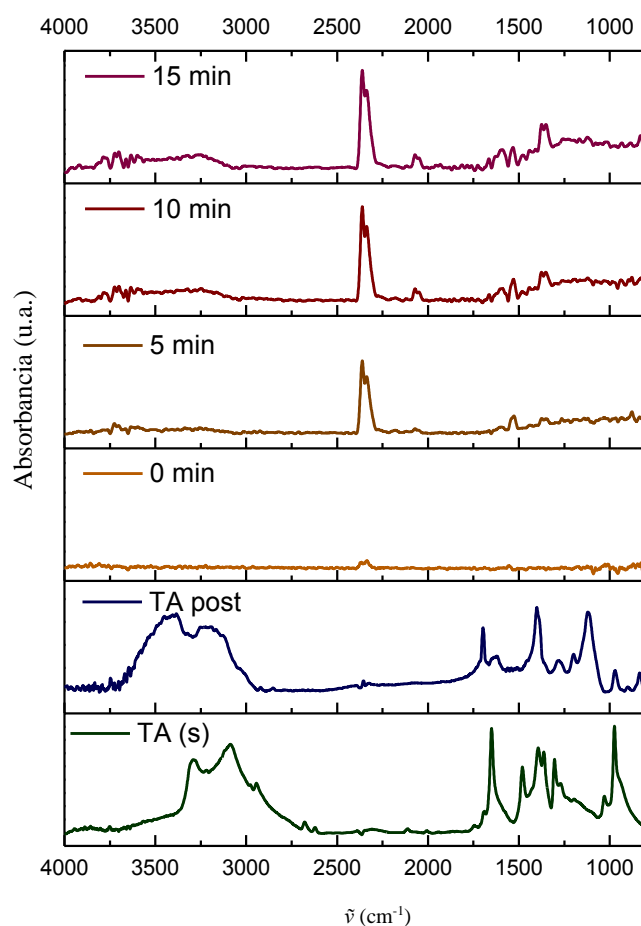


**Figura 3.21.** Seguimiento de la fotólisis continua de TA en CH<sub>3</sub>CN.



**Esquema 3.3.** Reacción de fotólisis en solución.**3.5.8. FOTÓLISIS EN ESTADO SÓLIDO**

Para finalizar este capítulo, en la **Figura 3.22** se muestra la progresión de los espectros FT-IR a 0, 5, 10 y 15 minutos de irradiación con láser (266 nm) para la TA en estado sólido y siguiendo la misma metodología que la presentada en la **Sección 1.4.7**. No se observa formación considerable de fotoproductos gaseosos. El CO<sub>2</sub> se debe a un artificio experimental. Por otro lado, al comparar el espectro de TA en estado sólido (espectro verde) con el correspondiente al de la pastilla luego de la irradiación (TA post, espectro azul) se puede confirmar la fotodegradación de TA (aparición de nuevas bandas de absorción correspondiente a otro/s fotoproducto/s, no identificados, que podrían ser sólidos).



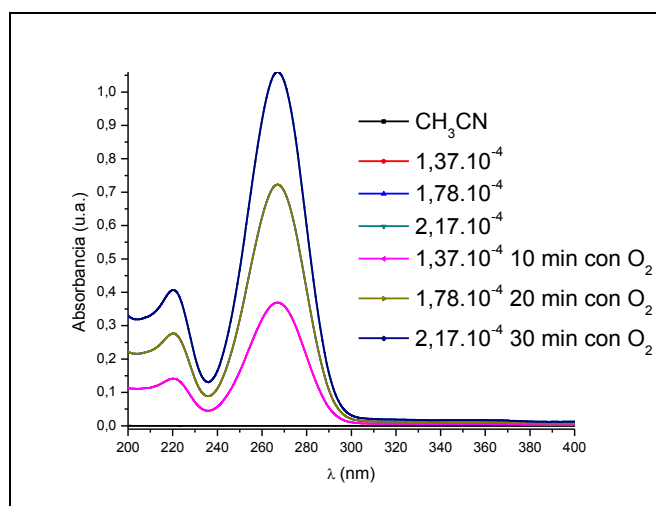
**Figura 3.22.** Comparación de los espectros FT-IR para: la progresión de la formación de productos gaseosos (a 0, 5, 10 y 15 minutos de irradiación láser) y en estado sólido (a tiempo final, comparado con TA).

### 3.5.9. ESTUDIO DE LA REVERSIÓN OXIDATIVA (S/O)

Se estudió la cinética del proceso de reversión oxidativa de TA (intercambio S/O) mediante la realización de dos experiencias. La primera consistió en seguir la variación del espectro de absorción UV-Visible de tres soluciones de TA en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (de diferentes concentraciones) a distintos tiempos de burbujeo con oxígeno molecular, según se comenta a continuación:

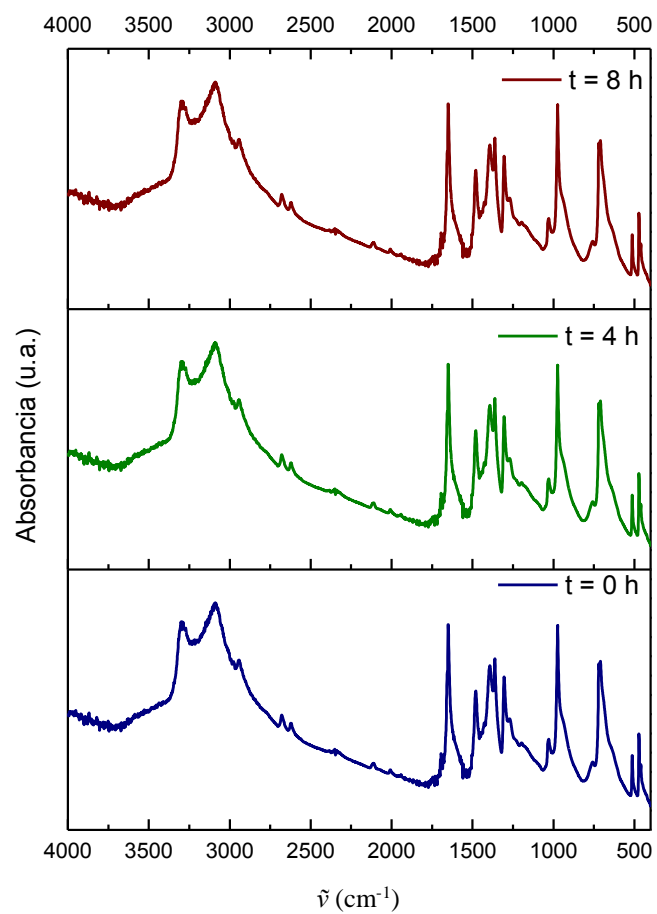
- A la solución (i), de concentración  $1,37 \cdot 10^{-4}$  M, se la burbujó durante 10 minutos con  $\text{O}_2$ ,
- A la solución (ii), de concentración  $1,78 \cdot 10^{-4}$  M, durante 20 minutos y, por último,
- A la solución (iii), de concentración  $2,17 \cdot 10^{-4}$  M por 30 minutos.

Al finalizar cada tiempo de reacción, se tomó nuevamente el espectro UV-Visible, sin encontrar desplazamientos de las bandas de absorción antes y después de haber burbujado con  $\text{O}_2$  (**Figura 3.23**). Es decir, que los espectros UV-Visible preburbujeo coinciden completamente con los correspondientes a la postoxidación.



**Figura 3.23.** Espectro UV a 5, 10 y 15 minutos de burbujeo con  $\text{O}_2$ .

La segunda experiencia consistió en medir el espectro FT-IR de TA (en KBr) a distintos tiempos (sistema abierto). En la **Figura 3.24** se muestran los espectros que resultaron de la exposición al oxígeno atmosférico, a tiempo inicial, 4 y 8 horas. Se puede notar que no hay diferencias entre los espectros a distintos tiempos. De ello se deduce que no ocurre la oxidación ni descomposición de este compuesto bajo estas condiciones experimentales.



**Figura 3.24.** Espectros FT-IR de TA a tiempo cero, 4 y 8 horas de exposición al O<sub>2</sub> atmosférico.

### 3.6. CONCLUSIONES

---

Se utilizó la metodología de superficie de respuesta (RSM) para optimizar los parámetros de la reacción de tianación de tioacetamida a partir de acetamida, empleando pentasulfuro de fósforo como agente tianante, un soporte sólido económico ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) y calentamiento no convencional (SAMO, *Síntesis Orgánica Asistida por Microondas*). Con el objetivo de evaluar la eficiencia en términos sustentables, se maximizaron simultáneamente el rendimiento de reacción ( $R\%$ ), intensidad de masa (MI) y productividad de masa (MP) y se eligieron como variables independientes la relación molar AC/ $\text{P}_2\text{S}_5$ , el tiempo y la temperatura de reacción. Las ecuaciones polinomiales derivadas se usaron para predecir la respuesta. Se derivó un modelo de regresión cuadrática con predicción satisfactoria. La triple optimización con la función de deseabilidad predice un rendimiento máximo del 100%, un MI máximo de 29,00 Kg/Kg y un MP máximo del 3,45% bajo las siguientes condiciones experimentales: relación molar AC/ $\text{P}_2\text{S}_5$  de 2,10, tiempo de irradiación de 14 minutos y temperatura 140°C. Además de validar estas condiciones, se eligió un conjunto con otros parámetros: aquellos cuyo rendimiento predicho es del 100%, así como otros conjuntos que proporcionan cantidades menores de productos (**Anexo D, Tablas D.5 y D.6**). Se validó el método ya que se encontró un excelente acuerdo entre los valores experimentales y los predichos por el modelo.

Por otro lado, se realizó una pequeña reseña bibliográfica sobre la fotólisis directa continua de TA en acetonitrilo y se confirmó la fotodegradación a 254 nm en acetonitrilo y metanol. También se estudió la fotólisis pulsada en estado sólido, sin encontrar formación significativa de fotoproductos gaseosos.

Finalmente, no se observó reversión oxidativa de TA bajo las condiciones experimentales evaluadas (con flujo de oxígeno molecular ni en presencia de oxígeno atmosférico).

\*Los resultados presentados en este capítulo han sido objeto de la siguiente publicación: “*Microwave-assisted conditions for the green synthesis of Thioacetamide: Optimization of reaction parameters using Response Surface Methods*”. R. Domínguez, V. Pfaffen, G. Argüello and A. Iriarte. *Sust. Chem. & Pharmacy*, 2018 (DOI: 10.1016/j.scp.2018.05.004).

---

### 3.7. REFERENCIAS

---

- (102) Block, E. Organic Chemistry: a Series of Monographs. *Org. Chem. A Ser. Monogr.* **1978**.
- (103) Polshettiwar, V.; Kaushik, M. P. Alumina encapsulated phosphorus pentasulfide (P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) mediated efficient thionation of long chain amides. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (14), 2315–2317.
- (104) Jagodziński, T. S. Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (1), 197–227.
- (105) Jue, J.; Huyck, C. L. Thioacetamide I. Substitute for hydrogen sulfide in medicinal chemicals for identity and purity. *J. Pharm. Sci.* **1962**, *51* (8), 773–776.
- (106) Lehrman, L. E. O.; Schneider, P. Thioacetamide as a source of hydrogen sulfide in qualitative analysis. *J. Chem. Educ.* **1950**, *32* (9), 474.
- (107) He, Z.; Yu, S. H.; Zhou, X.; Li, X.; Qu, J. Magnetic-field-induced phase-selective synthesis of ferrosulfide microrods by a hydrothermal process: Microstructure control and magnetic properties. *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16* (8), 1105–1111.
- (108) Kindler, K.; Dehn, W. Reduktion der thioamide zu primären aminen (Zur Kenntnis der Thioamide, II). *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1921**, *54*, 1080–1081.
- (109) Kindler, K. Über Reduktionen unter Mitwirkung von Metallhydriden. *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1923**, *56*, 2063–2064.
- (110) Schultz, O. E.; Ranke, U. Synthese aliphatischer Monothiocarbonsäureamide mit mittlerer Kohlenstoffzahl (zwischen 4 und 10). *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1961**, *294*, 82–89.
- (111) Pedersen, B. S.; Scheibye, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S.-O. Studies on Organophosphorus Compounds XX. Synthesis of Thioketones. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87* (3), 223–228.
- (112) Yde, B.; Yousif, N. M.; Pedersen, U.; Thomsen, I.; Lawesson, S. -O. Studies on organophosphorus compounds XLVII preparation of thiated synthons of amides, lactams and imides by use of some new P,S-containing reagents. *Tetrahedron* **1984**, *40* (11), 2047–2052.
- (113) Ashraf Shalaby, M.; Grote, C. W.; Rapoport, H. Thiopeptide synthesis.  $\alpha$ -Amino thionoacid derivatives of nitrobenzotriazole as thioacylating agents. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (5), 9045–9048.
- (114) Schmidt, U.; Luttringhaus, A.; Trefzger, H. Trithione aus  $\beta$ -Ketoestern. *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *631* (1947), 129–138.
- (115) Cava, M. P.; Levinson, M. I. Thionation reactions of Lawesson's reagents. *Tetrahedron* **1985**, *41* (22), 5061–5087.
- (116) Curphey, T. J. A superior procedure for the conversion of 3-oxoesters to 3H-1,2-dithiole-3-thiones. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (51), 9963–9966.



- (117) Curphey, T. J. Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 371–371.
- (118) Polshettiwar, V.; Kaushik, M. P. A new, efficient and simple method for the thionation of ketones to thioketones using  $P_4S_{10}/Al_2O_3$ . *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (33), 6255–6257.
- (119) Polshettiwar, V.; Kaushik, M. Recent advances in thionating reagents for the synthesis of organosulfur compounds. *J. Sulfur Chem.* **2006**, *27* (4), 353–386.
- (120) Polshettiwar, V.; Nivsarkar, M.; Paradashani, D.; Kaushik, M. P. Thionation of carbonyl compounds using phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane under microwave irradiations. *J. Chem. Res.* **2004**, 474–476.
- (121) Curphey, T. J. Thionation with the reagent combination of phosphorus pentasulfide and hexamethyldisiloxane. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (8), 6461–6473.
- (122) Leff, E. La Geopolítica de la Biodiversidad y el Desarrollo Sustentable: economización del mundo, racionalidad ambiental y reapropiación social de la naturaleza. *Altern. la Glob.* **2005**, 1–18.
- (123) Leff, E.; Sustentabilidad, A. Y.; Crisis, L. Enrique Leff., **2010**, 1–8.
- (124) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Uni.; New York, 1998.
- (125) P. Dicks, A.; Hent, A. *Green Chemistry Metrics. En Green Chemistry Metrics: A Guide to Determining and Evaluating Process Greenness*, Springer U.; Springer US: New York, 2015.
- (126) Ribeiro, M. G. T. C.; Costa, D.; Machado, A. S. C. “Green Star”: a holistic Green Chemistry metric for evaluation of teaching laboratory experiments. *Green Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3* (2), 149–159.
- (127) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. Metrics to “green” chemistry-which are the best? *Green Chem.* **2002**, *4* (6), 521–527.
- (128) Andraos, J. Unification of reaction metrics for green chemistry: Applications to reaction analysis. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (2), 149–163.
- (129) Andraos, J. Unification of reaction metrics for green chemistry II: Evaluation of named organic reactions and application to reaction discovery. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9* (4), 404–431.
- (130) Tobiszewski, M.; Maré, M.; Galuszka, A.; Namiesnik, J. Green chemistry metrics with special reference to green analytical chemistry. *Molecules* **2015**, *20*, 10928–10946.
- (131) Trost, B. M. The Atom Economy - A Search for Synthetic Efficiency. *Science* (80). **1991**, *254*, 1471–1477.
- (132) Sheldon, R. A. The E Factor: fifteen years on. *Green Chem.* **2007**, *9* (12), 1273.
- (133) Andraos, J. On using tree analysis to quantify the material, input energy, and cost throughput efficiencies of simple and complex synthesis plans and networks: Towards a blueprint for

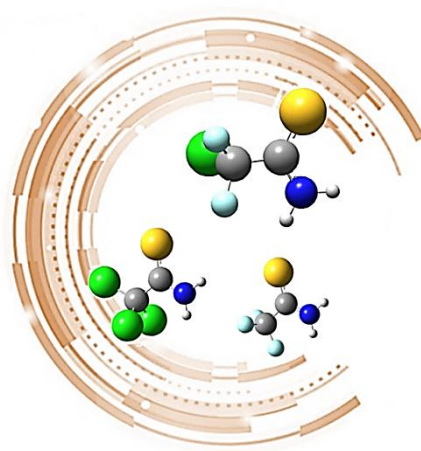
- quantitative total synthesis and green chemistry. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10* (2), 212–240.
- (134) Andraos, J.; Sayed, M. On the Use of “Green” Metrics in the Undergraduate Organic Chemistry Lecture and Lab To Assess the Mass Efficiency of Organic Reactions. *J. Chem. Educ.* **2007**, *84* (6), 1004.
- (135) Andraos, J. Inclusion of environmental impact parameters in radial pentagon material efficiency metrics analysis: Using benign indices as a step towards a complete assessment of “Greenness” for Chemical Reactions and Synthesis Plans. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16* (9), 1482–1506.
- (136) Baig, R. B. N.; Varma, R. S. Alternative energy input: mechanochemical, microwave and ultrasound-assisted organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (4), 1559–1584.
- (137) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Aqueous microwave chemistry: a clean and green synthetic tool for rapid drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (8), 1546.
- (138) Massart, B. D. L.; Vandeginste, B. G. M.; Buydens, L. M. C.; Jong, S. De; Lewi, P. J.; Smeyers-Verbeke, J. *Handbook of Chemometrics and Qualimetrics: Part A*; Elsevier: Amsterdam, 1997.
- (139) Rovira, U.; Espa, T. Quimiometria Una disciplina útil para el análisis químico. **2002**, 1–10.
- (140) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. Nonthermal microwave effects revisited: On the importance of internal temperature monitoring and agitation in microwave chemistry. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (1), 36–47.
- (141) Lagiakos, H. R.; Walker, A.; Aguilar, M.-I.; Perlmutter, P. Thionation of amides using a solid-supported P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> reagent under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (40), 5131–5132.
- (142) Bhalkar, B. N.; Bedekar, P. A.; Patil, S. M.; Patil, S. A.; Govindwar, S. P. Production of camptothecine using whey by an endophytic fungus: standardization using response surface methodology. *RSC Adv.* **2015**, *5* (77), 62828–62835.
- (143) Nandiwale, K. Y.; Galande, N. D.; Bokade, V. V. *Process optimization by response surface methodology for transesterification of renewable ethyl acetate to butyl acetate biofuel additive over borated USY zeolite*; 2015; Vol. 5.
- (144) Ferdosian, F.; Yuan, Z. S.; Anderson, M.; Xu, C. (Charles). Synthesis of lignin-based epoxy resins: optimization of reaction parameters using response surface methodology. *RSC Adv.* **2014**, *4* (60), 31745.
- (145) Rastegar, S. O.; Mousavi, S. M.; Shojaosadati, S. A. Bioleaching of an oil-fired residual: process optimization and nanostructure NaV<sub>6</sub>O<sub>15</sub> synthesis from the bioleachate. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 41088–41097.
- (146) Bezerra, M. A.; Santelli, R. E.; Oliveira, E. P.; Villar, L. S.; Escalera, L. A. Response surface methodology (RSM) as a tool for optimization in analytical chemistry. *Talanta* **2008**,

- 76 (5), 965–977.
- (147) Box, G. E. P.; Behnken, D. W. Some New Three Level Designs for the Study of Variables Quantitative. *Technometrics* **1960**, 2 (4), 455–475.
- (148) Otto, M. *Chemometrics: Statistics and Computer Application in Analytical Chemistry*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Germany, 2016.
- (149) Ferreira, S. L. C.; Bruns, R. E.; Ferreira, H. S.; Matos, G. D.; David, J. M.; Brandão, G. C.; da Silva, E. G. P.; Portugal, L. A.; dos Reis, P. S.; Souza, A. S.; et al. Box-Behnken design: An alternative for the optimization of analytical methods. *Anal. Chim. Acta* **2007**, 597 (2), 179–186.
- (150) Derringer, G. and Suich, R. Simultaneous Optimization of Several Response Variables. *J. Qual. Technol.* **1980**, 12, 214/219.
- (151) Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, 1–7.
- (152) Legnani, L.; Toma, L.; Caramella, P.; Chiacchio, M. A.; Giofrè, S.; Delso, I.; Tejero, T.; Merino, P. Computational Mechanistic Study of Thionation of Carbonyl Compounds with Lawesson's Reagent. *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (17), 7733–7740.
- (153) Nandiwale, K. Y.; Bokade, V. V. Process Optimization by Response Surface Methodology and Kinetic Modeling for Synthesis of Methyl Oleate Biodiesel over H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> Anchored Montmorillonite K<sub>10</sub>. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2014**, 53 (49), 18690–18698.
- (154) Crank, G.; Mursyidi, A. Photochemical reactions of thioamides. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1990**, 53, 301–310.
- (155) Lapinski, L.; Rostkowska, H.; Khvorostov, A.; Nowak, M. J. UV induced proton transfer in thioacetamide: first observation of thiol form of simple thioamide. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1524–1529.
- (156) Chen, X.; Zhao, Y.; Zhang, H.; Xue, J.; Zheng, X. Excited State Proton Transfer Dynamics of Thioacetamide in S<sub>2</sub>(ππ\*) State: Resonance Raman Spectroscopic and Quantum Mechanical Calculations Study. *J. Phys. Chem. A* **2015**, 119, 832–842.



# CAPÍTULO 4

## TIONACIÓN DE HALOACETAMIDAS. REACTIVIDAD, ESPECTROSCOPIA Y OPTIMIZACIÓN DE LAS SÍNTESIS.



*“Success is the ability to move from one failure to another without loss of enthusiasm”*

Winston Churchill



## CAPÍTULO 4: TIONACIÓN DE HALOACETAMIDAS. REACTIVIDAD, ESPECTROSCOPIA Y OPTIMIZACIÓN DE LA SÍNTESIS.

---

<b>4.1. RESUMEN</b> .....	<b>153</b>
<b>4.2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>154</b>
4.2.1. LA QUÍMICA DE TIOCARBONILOS: TIOAMIDAS .....	154
4.2.2. TIOACETONAS .....	157
4.2.3. SONOQUÍMICA .....	157
<b>4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>158</b>
<b>4.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>159</b>
4.4.1. MATERIALES .....	159
4.4.2. EQUIPAMIENTO .....	159
4.4.3. PREPARACIÓN .....	159
4.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO .....	160
4.4.5. DISEÑO CENTRAL COMPUESTO DE BOX-WILSON .....	160
<b>4.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>162</b>
4.5.1. TRICLOROTIOACETAMIDA (TCSA) .....	162
4.5.1.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de TCSA</i> .....	162
4.5.1.2. <i>Análisis Multivariable</i> .....	176
4.5.2. CLORODIFLUOROTIOACETAMIDA (CDFSA) .....	183
4.5.2.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de CDFSA</i> .....	183
4.5.2.2. <i>Análisis Multivariable</i> .....	184
4.5.2.3. <i>Cálculo Químico-Cuántico</i> .....	188
4.5.3. TRIFLUOROTIOACETAMIDA (TFSA) .....	192
4.5.3.1. <i>Estudio de los Procesos de Síntesis de TFSA</i> .....	192
<b>4.6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>195</b>
<b>4.7. REFERENCIAS</b> .....	<b>196</b>





#### 4.1. RESUMEN

---

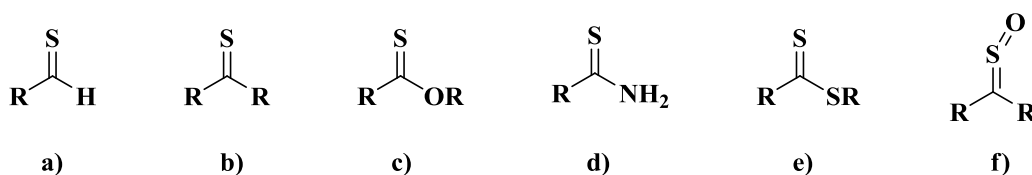
En la primera parte de este capítulo se presentan aspectos generales sobre la química de los compuestos tiocarbonílicos, y en especial de la familia de las *tioamidas*. Luego se realiza una breve descripción de los fundamentos de la *Sonoquímica*, como metodología alternativa en la síntesis orgánica, y se presenta el Diseño Central Compuesto (CCD) para el análisis multivariable a partir de dos factores.

En segundo lugar, se detallan los procesos de la preparación de 2,2,2-tricloroetanoamida (**25**, TCSA), (en la que se evalúan diferentes metodologías de calentamiento, tiempos y temperaturas de reacción, agentes tiorantes, catalizadores, sistema de solventes, entre otras variables); al mismo tiempo se describen las particularidades (ventajas y desventajas) y el mecanismo de tioración de TCA, en cada sistema. Posteriormente, a partir del mejor sistema y considerando el impacto ambiental para la obtención del tioderivado, se presenta la optimización del rendimiento ( $R_{\%}$ ) para alcanzar las mejores condiciones de reacción, mediante la metodología de superficie de respuesta (RSM). Se continúa con un resumen sobre la preparación y optimización de los parámetros de reacción, mediante RSM, para 2-cloro-2,2-difluoroetanoamida (**26**, CDFSA) y luego, con el análisis conformacional por cálculos teóricos. Seguidamente se realiza el análisis y una asignación aproximada del espectro vibracional FT-IR para este compuesto. Al final del capítulo se comparan las metodologías de síntesis de 2,2,2-trifluoroetanoamida (**27**, TFSA) informadas en bibliografía con otros sistemas alternativos.

## 4.2. INTRODUCCIÓN

### 4.2.1. LA QUÍMICA DE TIOCARBONILOS: TIOAMIDAS

Los compuestos tiocarbonílicos son sustancias que tienen un doble enlace carbono azufre (C=S) y que poseen al menos un grupo orgánico enlazado al carbono tiocarbonílico. Algunos miembros que pertenecen a esta familia son: a) tioaldehídos, b) tiocetonas, c) tioésteres, d) tioamidas, e) ditióésteres y f) sulfinas u óxidos tiocarbonílicos (**Esquema 4.1**).



**Esquema 4.1.** Compuestos tiocarbonílicos: **a)** tioaldehídos, **b)** tiocetonas, **c)** tionoésteres, **d)** tioamidas, **e)** ditióésteres y **f)** sulfinas u óxidos tiocarbonílicos.

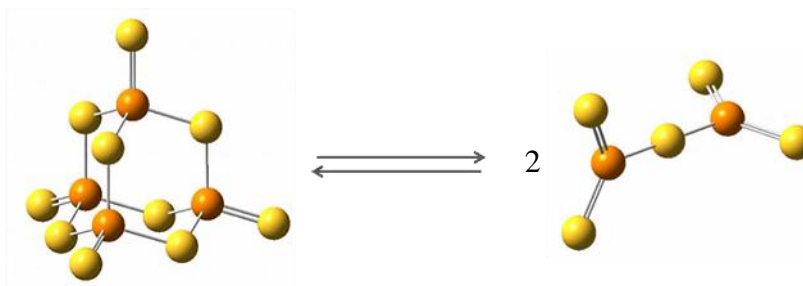
El grupo carbonilo de una amida es en general el de mayor facilidad para tionar de entre los derivados del grupo carbonilo<sup>120</sup>. Sin embargo, la tendencia a la formación de un doble enlace C=S es considerablemente menor que la que corresponde a la formación de doble enlace C=O y C=N. Por ello, en todos aquellos casos en que es posible la existencia de una tautomería o mesomería entre un doble enlace C=O o C=N, por una parte, y un doble enlace C=S por otra, se observa la aparición prácticamente exclusiva de la forma tautomérica con el azufre enlazado por medio de un enlace simple, como sucede en el caso de ácidos tiocarboxílicos. Sin embargo, a pesar de esta menor tendencia a su formación, la capacidad de reacción del doble enlace C=S es considerablemente menor que la del grupo carboxilo, como puede deducirse de la resistencia frente a la hidrólisis de los xantogenatos (sales derivadas del ácido ditiocarbónico: ROC(S)SH) en solución alcalina que contrasta con la fácil hidrólisis de los semiésteres del ácido carboxílico. Los electrones  $\pi$  presentan mayor dificultad para reaccionar que los correspondientes al grupo carbonilo.

Las tioamidas se caracterizan por poseer mayor reactividad que sus análogos (compuestos carbonílicos) y presentan mayor radio covalente respecto al oxígeno (10,5 nm y 7,0 nm, respectivamente). El C=S muestra una energía de disociación menor (115 kcal/mol) que la del C=O (162 kcal/mol). Este tipo de compuestos son coloreados, probablemente por una transición de tipo  $n \rightarrow \pi^*$  y por RMN presentan la característica de que el carbono que está unido al azufre aparece en campo bajo (35-63 ppm) respecto al átomo de carbono del grupo análogo<sup>157</sup>.

La tiónación es el método más adecuado y eficiente para la síntesis de compuestos organosulfurados. Los tiocompuestos son intermediarios importantes en la síntesis de diversas

moléculas biológicamente activas, y también son importantes desde el punto de vista industrial<sup>158</sup>. Tienen varias aplicaciones en campos como la industria farmacéutica, de polímeros y plaguicidas. Dentro de las importantes aplicaciones en síntesis orgánica de los compuestos tiocarbónicos, tenemos la reacción aldólica y la adición tiofílica a ditioésteres<sup>159</sup>, la adición conjugada de enolatos de tioamida, conocida como reacción de Thia-Michael<sup>160</sup>, la desprotonación de acil-tioamidas<sup>161</sup> y la adición de nucleófilos a tionolactonas<sup>162</sup>, entre otras. Por otro lado, se sabe que las especies halogenadas de acetamida son precursores químicos muy importantes de compuestos con actividad biocida<sup>55,163</sup>, por lo que resulta interesante conocer posibles aplicaciones de sus tioderivados.

Durante muchos años, la transformación de un grupo carbonilo en tiocarbonilo ha sido un tema de gran interés en síntesis orgánica. Varios métodos que se informan en bibliografía hacen uso de una variedad de reactivos de tionación<sup>119</sup>. Los más utilizados son el reactivo de Lawesson (RL) y el decasulfuro de tetrafósforo ( $P_4S_{10}$ ). Aunque no es claro el mecanismo de tionación de  $P_4S_{10}$ , generalmente se acepta que este compuesto se disocia en dos unidades de  $P_2S_5$  (**Figura 4.1**), especialmente en reacciones en las que se emplean solventes a reflujo. Por este motivo, a lo largo del capítulo se hará referencia a este reactivo como  $P_2S_5$ .



**Figura 4.1.** Disociación de  $P_4S_{10}$  en  $P_2S_5$ .

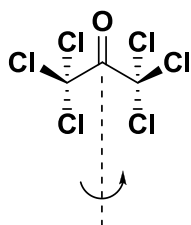
Se ha demostrado que numerosas reacciones de tionación se pueden lograr mediante: el uso de solventes que no representen un elevado riesgo para el medio ambiente, de fuentes de energía más sustentables, y de condiciones de reacción que son modificadas con el fin de obtener mayores rendimientos a muy bajo costo, haciendo del proceso de tionación una importante alternativa en la formación de compuestos tiocarbónicos<sup>164-166</sup>.

Este capítulo se centra en distintos métodos de tionación para la síntesis de tiohaloacetamidas a partir de sus correspondientes acetamidas oxigenadas, el análisis de la reactividad y la optimización de las mejores condiciones obtenidas (en término de rendimiento y sustentabilidad) mediante metodología de superficie de respuesta.

#### 4.2.2. TIOACETONAS

Las tioacetonas o tionas son compuestos orgánicos que se caracterizan por presentar una fórmula molecular del tipo  $R_2C=S$ , ser inestables y tender a polimerizar. En general se obtienen a partir de las correspondientes cetonas, tionando con  $RL$  o con una mezcla de cloruro de hidrógeno con sulfuro de hidrógeno<sup>167,168</sup>.

La tiona menos sustituida corresponde a la 2-tiopropanona ( $H_3C(S)CH_3$ ), y si bien se conocen sus propiedades espectroscópicas<sup>169,170</sup>, es muy escasa la información que se dispone sobre derivados halogenados. En particular, resulta interesante evaluar lo que ocurriría durante el proceso de tionación del derivado perclorado. Por ello, se propone realizar la tionación de 1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-propanona (HCA, CAS: 116-16-5). Este compuesto es un líquido incoloro a temperatura ambiente, ligeramente soluble en agua, y cuya fórmula molecular es  $C_3Cl_6O$  (PM=264,75). Este compuesto es estable en CNPT y existe en fase gaseosa como un conformero de simetría  $C_2$  (**figura 4.21**)<sup>171</sup>.



**Figura 4.21.** Estructura del conformero más estable de HCA.

Si bien HCA se conoce desde hace varias décadas<sup>172</sup>, hasta la actualidad no hay información sobre la existencia de su tioderivado. En este apartado se pretende comentar algunos ensayos de tionación de HCA, realizados con la finalidad de obtener 1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-tiopropanona (HCS) y comparar este proceso con el correspondiente a la preparación de la perclorotioamida (TCSA).

Al finalizar este capítulo, se describe brevemente la tionación de 1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-propanona (HCA) con  $P_2S_5$ /HMDO mediante calentamiento tradicional (en baño de aceite) y de MO. Se obtuvo 1,1,1,3,3,3-hexacloro-2-tiopropanona (HCS) en rendimientos moderados.

### 4.2.3. SONOQUÍMICA

---

El término "*sonoquímica*" se utiliza para describir los procesos químicos y físicos que se producen en la solución a través de la energía proporcionada por el ultrasonido (US, sonido que está más allá del intervalo de escucha del humano, y se encuentra comprendido entre 20 kHz y 2 MHz)<sup>173</sup>.

El uso del ultrasonido en procesos químicos adquirió importancia entre 1980 y 2000, y la literatura correspondiente ha aumentado considerablemente en volumen desde el año 2000 en adelante, informando muchas aplicaciones en diversas áreas<sup>173,174</sup> que incluyen a la química orgánica<sup>175</sup>, sonocatálisis<sup>176</sup>, organometálica, ciencia de materiales<sup>177</sup>, química de alimentos, química de polímeros<sup>178</sup>, conversión de biomasa<sup>179</sup>, remediación ambiental<sup>180</sup> y hasta la búsqueda de nuevos medicamentos<sup>181</sup>.

Si bien el primer informe acerca del efecto del ultrasonido en las reacciones químicas se remonta a 1927, cuando Richards y Loomis<sup>182</sup> estudiaron la hidrólisis básica del dimetilsulfato en presencia de azul de bromotimol (como indicador), y a cuando en 1950 Renaud<sup>183</sup> preparó compuestos organometálicos usando el ultrasonido como fuente de activación, actualmente se siguen desarrollado metodologías en este campo, aplicado a la síntesis orgánica. El empleo de la radiación ultrasónica como fuente de activación evidencia un aumento en la velocidad y en la selectividad de la reacción, una disminución en la formación de subproductos y un proceso de purificación más económico, ya que se evita el uso de solventes dañinos para el medio ambiente y para el químico que los manipule<sup>184</sup>.

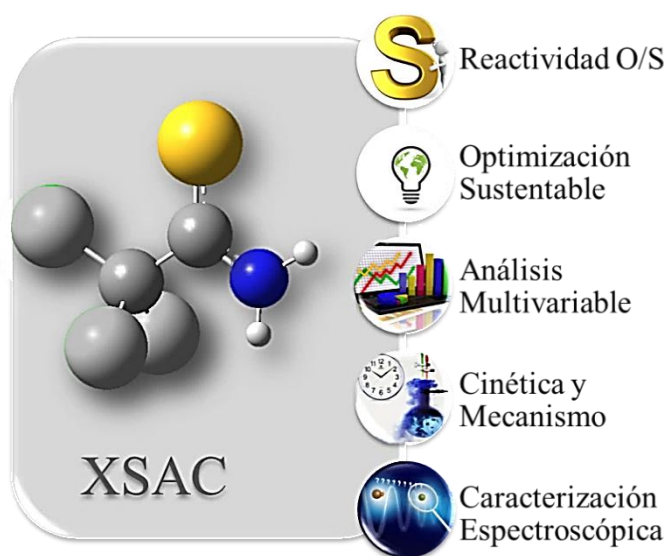
La importancia que tiene el uso de la técnica de ultrasonido en síntesis orgánica se debe a que es una tecnología limpia y amigable con el medio ambiente, que mejora el rendimiento y la selectividad de las reacciones, que minimiza la producción de desechos tóxicos, además de aumentar la recuperación y pureza del producto mediante la aplicación de diferentes procesos de purificación<sup>185</sup>. La sonicación permite el uso de reactivos no activados, así como el uso de agua como disolvente del sistema, por lo que es amigable con la naturaleza. El ultrasonido es ampliamente utilizado para la mejora de las reacciones tradicionales que utilizan reactivos caros, condiciones fuertemente ácidas, tiempos de reacción largos, altas temperaturas, rendimiento insatisfactorio e incompatibilidad con otros grupos funcionales.

La sonoquímica se origina en condiciones transitorias extremas inducidas por el US: el fenómeno de cavitación acústica, el cual consiste en la formación, crecimiento y colapso implosivo de cavidades, que produce puntos calientes únicos que pueden alcanzar temperaturas superiores a 5000 K, presiones superiores a 1000 atmósferas y velocidades de calentamiento y enfriamiento superiores a  $10^{10} \text{ K s}^{-1}$ <sup>186,187</sup>. Estas condiciones son distintas de otras técnicas de síntesis convencionales como fotoquímica, química térmica en solución o pirólisis de llama<sup>188</sup>.

### 4.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Los objetivos planteados en este capítulo de tesis se esquematizan en la **Figura O.4** y se mencionan a continuación:

- ⊙ Evaluar la reactividad de las haloacetamidas (XAC) frente a distintos agentes comúnmente empleados en procesos de tionación de grupos carbonilo para obtener los respectivos tioderivados.
- ⊙ Encontrar el mejor sistema de obtención de trihalotioacetamidas (XSAC) en términos de sustentabilidad y rendimiento.
- ⊙ Determinar las interacciones de los distintos parámetros de reacción mediante metodología de superficie de respuesta (MSR) y optimizar las condiciones de reacción.
- ⊙ Analizar los aspectos cinéticos y mecanísticos de estos procesos, tanto desde el punto de vista teórico como experimental, considerando las rutas energéticamente más favorecidas.
- ⊙ Realizar el análisis vibro-conformacional de los compuestos sintetizados.



**Figura O.4.** Diagrama representativo de los objetivos de este capítulo.

## 4.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

---

### 4.4.1. MATERIALES

---

La pureza del reactivo de Lawesson (RL), azufre elemental ( $S_8$ ), pentasulfuro de fósforo ( $P_2S_5$ ) y hexametildisiloxano (HMDO) utilizados en el estudio de los procesos de tionación se confirmó mediante espectroscopía vibracional (FT-IR y Raman), y se utilizaron sin ninguna etapa de purificación.

Todos los solventes utilizados fueron de calidad analítica. Tetracloruro de carbono ( $CCl_4$ ), tolueno (PhMe), tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM) y acetonitrilo ( $CH_3CN$ ) se utilizaron como medio de reacción. Estos se purificaron de acuerdo a las metodologías informadas en bibliografía<sup>189</sup> y se mantuvieron secos mediante el empleo de tamiz molecular (previamente activado con calor). Además, en las etapas de purificación por cromatografía en columna se usaron *n*-hexano ( $C_6H_{14}$ ), acetato de etilo ( $Et_2O$ ) y acetonitrilo ( $CH_3CN$ ); mientras que, en los procesos de extracción, agua Milli-Q® y acetona.

### 4.4.2. EQUIPAMIENTO

---

El equipo utilizado para las diferentes reacciones SAMO se presentó en la **Sección 3.4.2**. Los espectros infrarrojos se obtuvieron con una resolución espectral de  $2\text{ cm}^{-1}$ , utilizando un espectrofotómetro FTIR-Bruker IFS-28, en el intervalo de  $4000 - 400\text{ cm}^{-1}$ .

La evaluación de reactividad y/o reacciones de síntesis con ultrasonido se realizaron empleando un sonicador Branson 1510, el cual alcanza una temperatura de baño de  $69\text{ }^\circ\text{C}$  y dispone de temporizadores ajustables hasta 60 minutos y una función de "retención" que permite un empleo continuo (**Figura 4.2**).



**Figura 4.2.** Sonicador Branson 1510 Ultrasonic Cleaner.

### 4.4.3. PREPARACIÓN

---

TCSA se preparó mediante diferentes metodologías: convencionales (MC, método convencional por calentamiento a reflujo) y no convencionales (MO, microondas y US,

ultrasonido). Debido a que se evaluó una elevada cantidad de condiciones, cada sistema de obtención y purificación de TCSA se describe en la sección de “Resultados y Discusión”. Las reacciones se siguieron mediante CG-EM y los rendimientos se calcularon a partir de los respectivos cromatogramas. En todos los casos se obtuvo TCSA con rendimientos que dependen del procedimiento y de las condiciones de reacción utilizadas. Las reacciones que se llevaron a cabo en condiciones de atmósfera inerte (presencia de  $N_2$ ) fueron realizadas utilizando una caja seca de reacción, cuya descripción se ubica en el **Anexo C (Sección C.1)**.

---

#### 4.4.4. PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

---

Para el análisis del diseño experimental y el procesamiento de datos se empleó el software Design-Expert 7.0.0 (Stat-Ease, Inc., Minneapolis, EE.UU.) presentado en la **Sección 3.4.4**.

---

#### 3.4.5. DISEÑO CENTRAL COMPUESTO DE BOX-WILSON

---

Como se discutió en el **Capítulo 3 (Sección 3.2.3)**, la Metodología de Superficies de Respuesta (RSM) es un conjunto de técnicas matemáticas utilizadas en el tratamiento de problemas en los que una respuesta de interés (cantidad medible cuyo valor se ve afectado al cambiar los niveles de los factores), está constituida por varios factores (condiciones del proceso que influyen la variable de respuesta) de carácter cuantitativo. El propósito inicial de estas técnicas es diseñar un experimento que proporcione valores razonables de la variable respuesta y, a continuación, determinar el modelo matemático que mejor se ajusta a los datos obtenidos. El objetivo final es establecer la importancia de los factores que optimicen el valor de la variable respuesta.

Debido a que la relación molar AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> evaluada para la reacción de tianación de acetamida fue igual a 2<sup>190</sup>, en el estudio de la reacción de tianación de haloacetamidas (XAC), se considerarán sólo dos factores como parámetros independientes: la temperatura (A) y el tiempo (B) de reacción. Al analizar sólo dos variables experimentales, se emplea otro diseño empírico conocido como Diseño Central Compuesto (CCD, *Central Composite Design*, por sus siglas en inglés).

En 1951, Box y Wilson<sup>191</sup> propusieron el CCD como el adecuado para estimar los parámetros de las ecuaciones de la superficie de respuesta cuadrática. Dichos diseños aparecieron como alternativa a los diseños factoriales 3<sup>k</sup> (con k factores), que requieren un mayor número de experimentos. El CCD es el diseño de superficie de respuesta que más se utiliza. CCD es un diseño factorial o factorial fraccionado con punto centrales, ampliado con un grupo de puntos axiales (también denominados puntos de estrella) que permiten estimar la curvatura. Se puede utilizar un CCD para estimar eficientemente los términos de primer y segundo orden, o para modelar una

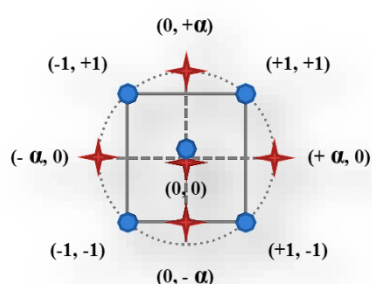


variable de respuesta con una curvatura determinada al agregar puntos centrales y axiales a un diseño factorial previamente ejecutado.

En este capítulo se utiliza al CCD para optimizar la respuesta (rendimiento de reacción) de la síntesis de TCSA y CDFSa. Estos modelos empíricos son diseños de tratamientos factoriales  $2^k$ , donde  $k$  denota el número de factores, con  $2k$  combinaciones adicionales llamadas puntos axiales y  $C_0$  puntos centrales. Por lo tanto, el CCD se conforma por un conjunto de puntos axiales ubicados en algún valor  $\alpha$  y  $-\alpha$ , a lo largo de los ejes coordenados de los niveles de los factores codificados; es decir, que las coordenadas de los puntos axiales de los ejes del factor codificado son  $(\pm \alpha, 0, 0, \dots, 0)$ ,  $(0, \pm \alpha, 0, \dots, 0)$ ,  $\dots$ ,  $(0, 0, 0, \dots, \pm \alpha)$ . Éstos valores se obtienen mediante la siguiente fórmula:  $x_i = 2(A_i - \bar{A})/R_i$ , donde  $A_i$  es el  $i$ -ésimo nivel del factor  $A$ ,  $\bar{A}$  es el nivel promedio del factor  $A$  y  $R_i$  es el intervalo entre el valor más alto y el más bajo del factor  $A$ . Con este procedimiento, se asigna valores  $\pm 1$  a las variables asociadas al arreglo factorial  $2^k$ . Por otro lado, los puntos centrales  $C_0$  son ensayos que toman los valores del centro del diseño en las coordenadas  $(0, 0, \dots, 0)$ ; generalmente se recomienda que se repliquen mediante la realización de tres a cinco ensayos, para obtener una varianza razonablemente estable de la respuesta prevista.

Por lo tanto, el número total de experimentos ( $N$ ) en CCD es igual a  $N = 2k + 2k + C_0$ . Dependiendo de la elección de  $\alpha$  en los puntos axiales y del número de puntos en el centro, el CCD puede tener diferentes propiedades como *ortogonalidad*, *rotabilidad* y *uniformidad*. La *ortogonalidad* se refiere a un diseño de matriz donde sus elementos son ortogonales entre sí (los coeficientes de correlación entre ellos son cero, excepto por las interacciones). Se considerará que la varianza de los valores estimados sea constante en puntos equidistantes al centro del diseño. Esta propiedad llamada *rotabilidad*, que implica confianza en las predicciones y que depende sólo de la distancia al centro del diseño, se logra estableciendo que  $\alpha = (2^k)^{1/4}$ . Así, el valor de  $\alpha$  para un diseño con dos factores es  $\alpha = 1,414^{192-195}$ .

En la **Figura 4.3** se representa el CCD para dos factores, este diseño implicaría la realización de nueve experimentos sin tener en cuenta las réplicas del punto central.



**Figura 4.3.** CCD para dos factores.

## 4.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

En esta sección se presenta la preparación de triclorotioacetamida (**25**, TCSA), clorodifluorotioacetamida (**26**, CDFSA) y trifluorotioacetamida (**27**, TFSA) a partir de las respectivas perhaloacetamidas (XAC), empleando diferentes condiciones experimentales de reacción: agentes tionantes (reactivo de Lawesson (**28**, RL), azufre elemental (**29**, S<sub>8</sub>), RL/S<sub>8</sub>, P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> (**20**), P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/HMDO (**30**)), solventes (tolueno, CCl<sub>4</sub>, THF, DCM, condiciones libre de solventes), atmósfera de reacción (presencia y ausencia de O<sub>2</sub>) y metodologías de calentamiento (MC, MO, US). En función de las mejores condiciones de síntesis, desde el punto de vista de rendimiento y sustentabilidad, se procede a la optimización de los parámetros de reacción empleando el diseño experimental central compuesto (CCD). Luego se realiza un análisis mecanístico, para los procesos de tionación de cada una de las perhaloacetamidas estudiadas. Finalmente se presenta la caracterización espectroscópica (IR, Raman y MS) y el análisis computacional (estructural, vibracional y conformacional, teórico y experimental).

### 4.5.1. TRICLOROTIOACETAMIDA

---

La posibilidad de obtener nuevos compuestos con el grupo C=S y con átomos de halógeno (X) en la misma molécula, es una tarea intrigante. A continuación, se describen los resultados del empleo de diferentes reactivos organotiofosforados y métodos de tionación para obtener triclorotioacetamida (**25**, TCSA, Cl<sub>3</sub>CC(S)NH<sub>2</sub>)<sup>xv</sup> a partir de tricloroacetamida (**2**, TCA). Además se verifica que la sustitución de un átomo de oxígeno de un grupo carbonilo por uno de azufre (reacción de intercambio O,S) es críticamente dependiente de la temperatura, el tiempo de reacción, el solvente y el sustrato<sup>196</sup>.

#### 4.5.1.1. ESTUDIO DE LOS PROCESOS DE SÍNTESIS DE TCSA

---

En esta sección se evaluarán diferentes condiciones de reacción: solventes, métodos, agentes tionantes, relaciones estequiométricas, tiempos y temperaturas de reacción.

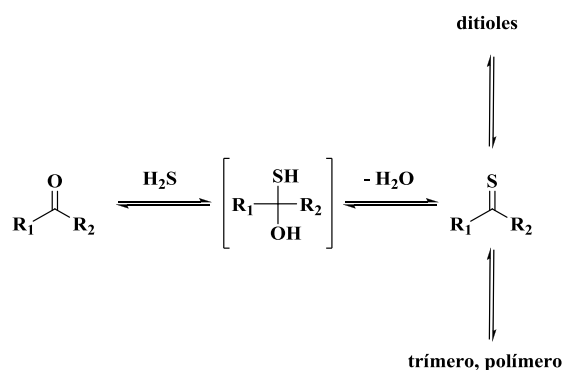
##### 4.5.1.1.1. TIONACIÓN DE TCA CON RL

---

Los intentos de sintetizar tioamidas por reacción de los correspondientes compuestos de carbonilo con sulfuro de hidrógeno, generalmente en presencia de un catalizador ácido, se han realizado desde finales del siglo XIX, pero con éxito limitado. Esto se debe a que frecuentemente se obtienen los correspondientes *gem*-ditioles, trímeros cíclicos y/o materiales poliméricos (**Esquema 4.2**)<sup>197</sup>.

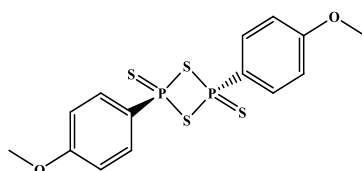
---

<sup>xv</sup> En el **Anexo C (Sección C.2.1.3)** se describe el análisis vibracional aproximado de (**25**).



**Esquema 4.2.** Reacción general de tionación con H<sub>2</sub>S.

Sin embargo, entre los reactivos de tionación más eficaces y utilizados en síntesis orgánica se encuentra 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiodifosfetano-2,4-disulfuro (con fórmula molecular condensada igual a C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>P<sub>2</sub>S<sub>4</sub>), también conocido como reactivo de Lawesson (RL), cuya estructura se representa en el **Esquema 4.3**. Éste presenta numerosas utilidades como agente tionante para la conversión de una amplia variedad de compuestos que contienen al grupo carbonilo (incluyendo a la familia de las carboxiamidas)<sup>197-199</sup>. Entre sus principales ventajas se pueden mencionar que se prepara de forma fácil y segura mediante la reacción de pentasulfuro de fósforo con anisol a reflujo, además de que se dispone comercialmente disponible y reacciona en proporciones cercanas a la equimolaridad con una amplia gama de compuestos carbonílicos para dar, en la mayoría de los casos y con excelentes rendimientos, los respectivos productos sulfurados de fácil aislamiento desde la mezcla de reacción<sup>196</sup>.



**Esquema 4.3.** Estructura del RL.

El primer estudio sistemático sobre el uso del RL en 1978, realizado por Lawesson *et al.*<sup>111</sup>, demostró la importancia fundamental de este reactivo en la tionación, el cual sigue siendo utilizado hasta la actualidad. El método usual de tionación se lleva a cabo a reflujo en benceno, tolueno o xileno como solventes, a la temperatura de reflujo de los disolventes en atmósfera inerte, siendo el tolueno seco el más conveniente<sup>200</sup>.

Si bien Braverman<sup>201</sup> propuso un procedimiento general de tionación de diferentes tricloroacetamidas N-sustituidas (con RL en relación 1:2, en tolueno seco a reflujo, atmósfera inerte, calentando a 90 °C de 2 a 4 horas), para el caso de la reacción de TCA e independientemente tanto de la relación molar TCA/RL como del tiempo de reacción<sup>xvi</sup>, no se observó formación del

<sup>xvi</sup> Para las reacciones 4 a 7 se separa una fracción a distintos tiempos para su cuantificación.

producto deseado (**25**). En la **Tabla 4.1** se resumen las condiciones experimentales ensayadas. Se determinó una elevada cantidad de compuestos, excepto TCSA. Esto se podría deber a que RL no es estable en solución a temperaturas mayores a 110 °C y se descompone térmicamente, a la formación de productos secundarios que polimerizan para formar politiofosfatos<sup>202,203</sup> y/o la ruptura del enlace C-Cl con la consecuente formación de productos secundarios generados por reacciones radicalarias. Para descartar que esto se debiera a la reacción con el solvente, y debido a que en muchos casos, un rendimiento aceptable de tioamida depende de las condiciones específicas de reacción, en especial donde la naturaleza del disolvente constituye un factor crucial<sup>197</sup>, se decidió evaluar la reacción en condiciones de atmósfera inerte empleando otros solventes: CCl<sub>4</sub>, THF y DCM (**Tabla 4.2**).

**Tabla 4.1.** Síntesis de TCSA con RL: MC en PhMe a distintos tiempos.

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL (mmol)	Relación molar	Solvente	t (h)	T° (C°)
1	1,9	1,3	1,5	PhMe	1	110
2	3,8		3		2	
3	2,6		2,3		1	
4	3,4	4				
5		6				
6		12				
7		18				

En la **Tabla 4.2** se puede observar que se obtiene el mayor rendimiento (28%) cuando se realiza la reacción a reflujo en CCl<sub>4</sub> durante 4 horas en atmósfera inerte (globo con N<sub>2</sub>) y en relación molar de 2. En este caso, la reacción es más limpia (menos formación de productos secundarios). Esto se podría entender al descartar reacciones radicalarias con el solvente. Por otro lado, a mayores tiempos se obtiene menor rendimiento (15%), posiblemente por descomposición térmica del RL o bien de TCSA (**25**).

Sin embargo, estos métodos convencionales usualmente requieren un exceso del reactivo de Lawesson (0,5 - 3,0 equivalente molar) en reacciones prolongadas (2 - 25 h) que se llevan a cabo en solventes de hidrocarburos secos a temperaturas elevadas y que dan como resultado la generación de productos secundarios.

**Tabla 4.2.** Síntesis de TCSA con RL: MC en diferentes solventes.

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL (mmol)	relación molar	solvente	t (h)	T° (C°)	R% (%)
8	0,31	0,16	2	CCl <sub>4</sub>	4	75	<b>28</b>
9	6,48	5,85	1		15	75	15
10	3,04	2,74		THF	14	65	-
11	3,14	2,75		DCM	14	55	1

Las ventajas de las transformaciones químicas aceleradas por microondas involucran a reacciones más limpias, tiempos de reacción más cortos y facilidad de manipulación<sup>158</sup>. Esto ocurre como resultado de interacciones de las microondas con el material, que conducen a efectos térmico y específicos (no térmicos)<sup>120</sup>. Para la obtención de TCSA se evaluó el simple, rápido y general protocolo propuesto por Varma y Kumar<sup>158</sup> en el cual el compuesto carbonílico es simplemente mezclado con RL y luego irradiado con MO como fuente de calentamiento en condiciones libres de solvente y sin requerimiento de medio ácido o básico. Al finalizar esta reacción (a distintos tiempos y temperaturas) también se formó una gran cantidad de productos secundarios, del mismo modo que aquellos observados en las reacciones presentadas en la **Tabla 4.1**. Por lo tanto, se decidió seguir este método, pero usando diferentes solventes como medio de reacción. En estos procesos, el compuesto de carbonilo (TCA) simplemente se mezcla con el RL (0,5 equivalente), se agrega el correspondiente solvente y luego se irradia bajo microondas a diferentes tiempos y temperaturas.

En la **Tabla 4.3** se presentan los rendimientos de TCSA en diferentes solventes, tiempos y temperaturas bajo irradiación de MO, en todos los casos con una relación equimolar TCA/RL. Se pueden observar bajos valores de rendimiento en tolueno, incluso luego de 2 horas de irradiación. Sin embargo, al obtener mayores rendimientos que mediante MC, se puede inferir que este método (MO) reduce la degradación térmica de RL y la formación de subproductos.

**Tabla 4.3.** Síntesis de TCSA con RL – MO (diferentes solventes, t y T°)

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL (mmol)	relación molar	solvente	t (h)	T° (C°)	R% (%)
12	0,52	0,46	1	PhMe	1	130	5
13	0,92	0,68			2	100	22
14	0,52	0,52		CCl <sub>4</sub>	3	75	<b>90</b>
15		0,70		THF	1	65	-
16	0,80	0,80		DCM	0,5	100	16
17		0,70			1	100	23

Debido a que TCA y RL presentan amplia diferencia de solubilidad en los solventes empleados, se decidió evaluar la capacidad de las ondas sonoras para inducir y/o aumentar la reactividad de los compuestos de partida (*sonoquímica*, presentado en la **Sección 4.2.3**). Para estas reacciones se utilizó el sonicador descrito en la **Sección 4.4.2**. En la **Tabla 4.4** se puede observar que, para el caso de esta reacción, esta metodología no resultó satisfactoria.

En general, para la mayoría de las reacciones evaluadas no se obtienen altos rendimientos de producto buscado (TCSA) cuando se utiliza solamente RL como agente tiorante, independientemente del método (fuente de calentamiento), medio de reacción (solventes), largos tiempos y altas temperaturas de reacción (condiciones drásticas). Los sistemas en donde se empleó

THF como medio de reacción, inhibieron la formación del producto deseado, posiblemente debido a su higroscopicidad o por presentar un mayor valor de polaridad ( $P'=4,0$  D), respecto a DCM ( $P'=3,1$  D) y PhMe ( $P'=2,4$  D), (con rendimientos de 1% y 5%, respectivamente).

**Tabla 4.4.** Síntesis de TCSA con RL – US (diferentes solventes)

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL (mmol)	relación molar	solvente	t (h)	T° (C°)	R% (%)
18	1,6	1,4	1	PhMe	12	60	5
19	2,25	2,05		THF	7	65	-
20	3,08	2,75		DCM	7	50	1

Hasta ahora el mejor método para la obtención del producto es aquel en el que la reacción se calienta en MO a 130 °C durante 6 ciclos de 30 minutos cada uno (tiempo total de 3 horas) y empleando CCl<sub>4</sub> como medio de reacción (ensayo N° 14). Se observa así que la reacción ocurre mejor en solvente apolar aprótico, donde el rendimiento es de 90%. Sin embargo, durante los últimos años este solvente se ha dejado de comercializar ya que se considera altamente tóxico y un contaminante nocivo para la salud y el medio ambiente<sup>204,205</sup>.

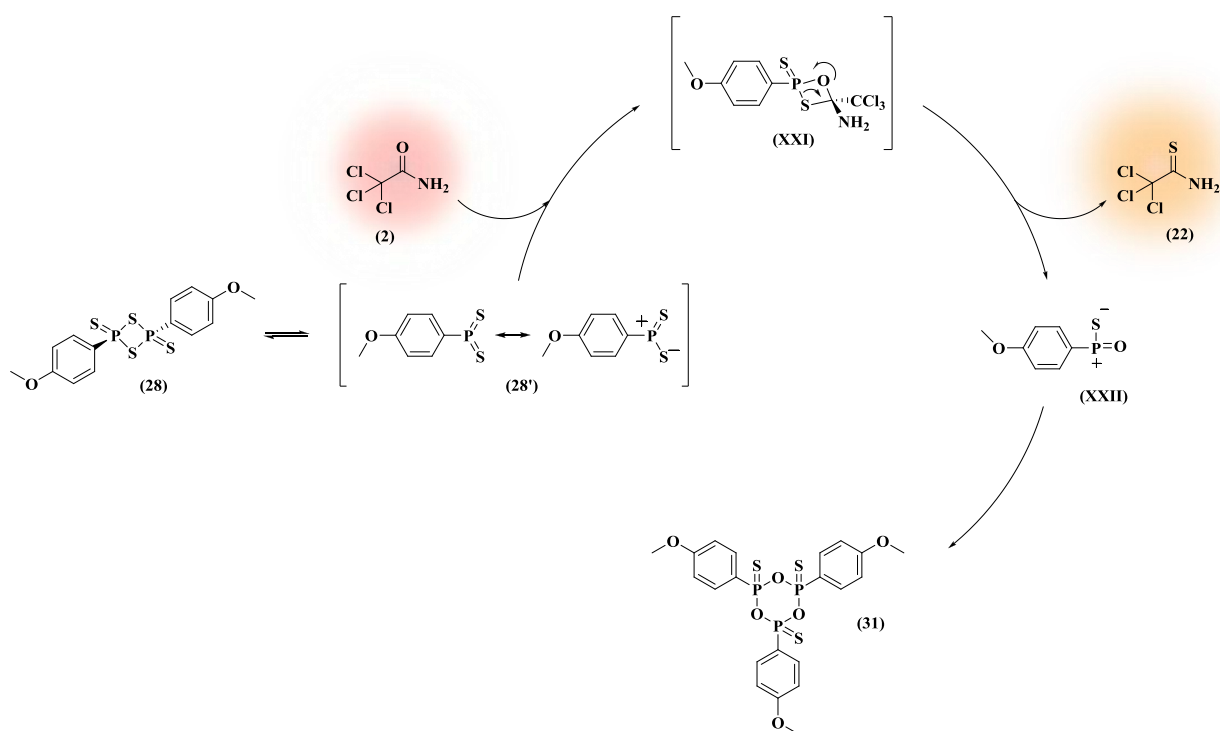
#### MECANISMO DE TIONACIÓN DE TCA CON RL

Durante las últimas décadas, el mecanismo de reacción del reactivo de Lawesson con compuestos carbonílicos ha sido escasamente estudiado. Sin embargo, se ha sugerido que las reacciones del pentasulfuro de fósforo involucran un intermediario altamente polar y han correlacionado con éxito la reactividad en reacciones de tionación con la polaridad del solvente. Además, la posibilidad de un ataque inicial por el oxígeno del carbonilo sobre el fósforo también debe considerarse en estas reacciones. Parece probable que un *iluro* (molécula dipolar eléctricamente neutra que contiene un átomo con una carga formal negativa (comúnmente un carbanión), unido a otro heteroátomo con una carga formal positiva (por lo general un nitrógeno, fósforo o azufre) de ditiofosfina altamente reactivo, en lugar del propio reactivo de Lawesson, pueda ser el agente de tionación activo (**Esquema 4.4**). Basándose en la espectroscopía de <sup>31</sup>P de RL en solución, Lawesson ha sugerido que tal especie dipolar puede estar presente en baja concentración. En concordancia con esta última propuesta, Baxter y Bradshaw han informado que los compuestos con sustituyentes tomadores de electrones conjugados con un éster carbonilo (ejemplo p-nitrobenzoato de metilo, picolinato de metilo) no lograron reaccionar con RL, mientras que los grupos conjugados donores de densidad electrónica aumentaron la velocidad de reacción (ejemplo p-metoxibenzoato de metilo, furoato de metilo)<sup>197</sup>.

La investigación de Lawesson en relación a la estequiometría de reacción ha revelado que, en reacciones sencillas que avanzan a baja temperatura (es decir, con poca variación de la concentración del RL por descomposición térmica), una proporción de 0,5:1 RL/carbonilo

reacciona cuantitativamente hacia la formación de trímero de  $P_2S_4O$  (**31**), aislado como polvo cristalino blanco de baja solubilidad, lo que presta credibilidad al mecanismo propuesto<sup>197</sup>.

El-Rahman propuso que el mecanismo de tionación de compuestos derivados de malonitrilos se explica mejor en términos de interacción con especies monoméricas que existen en equilibrio con el reactivo de Lawesson a temperaturas elevadas. Él también aisló un compuesto cristalino incoloro y demostró que era el trímero cíclico de  $P_2S_4O$  (por IR y masa)<sup>206</sup>.



**Esquema 4.4.** Mecanismo propuesto para la tionación de TCSA con RL.

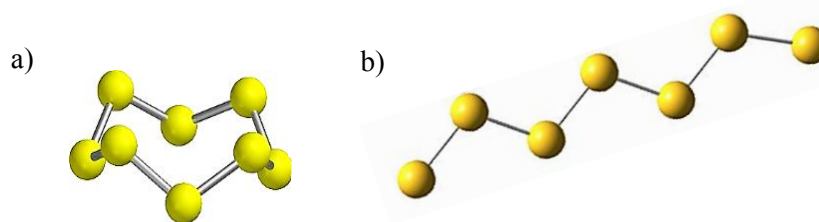
Finalmente, Legnani *et al.*<sup>152</sup> han dilucidado el mecanismo de la reacción de tionación de compuestos de carbonilo con RL utilizando métodos computacionales (DFT) y análisis topológicos. Después de la disociación del RL (i), la reacción tiene lugar a través de un mecanismo de dos pasos que implica (ii) una cicloadición concertada entre un monómero y el compuesto de carbonilo para formar un intermedio de cuatro miembros y (iii) una ciclo-reversión que conduce al derivado de tiocarbonilo y al óxido de fenil(tioxo)fosfina ( $P_2S_4O$ ). Los análisis topológicos confirmaron un proceso concertado asincrónico. El segundo paso es el que limita la velocidad, y todo el proceso se asemeja al mecanismo actualmente aceptado para la reacción de Wittig en ausencia de sal de litio. No se forman intermedios zwitteriónicos durante la reacción, aunque las interacciones electrostáticas estabilizan en etapas iniciales. El óxido de fenil(tioxo)fosfina formado en la reacción de tionación es capaz de realizar una segunda tionación, aunque con barreras energéticas más altas que la primera. La fuerza impulsora de las reacciones de tionación es la formación de trímeros a partir de los monómeros resultantes. También se confirmó que las amidas son las más reactivas

cuando se comparan con ésteres, aldehídos y cetonas, en acuerdo con las observaciones experimentales, y la reacción está ligeramente influenciada por la polaridad del disolvente y por los efectos tanto estéricos como electrónicos de los sustituyentes (**Esquema 4.4**).

#### 4.5.1.1.2. TIONACIÓN DE TCA CON AZUFRE ELEMENTAL

El azufre elemental se utiliza desde la Antigüedad y es una de las materias primas más importantes de la industria química moderna. Forma más de 30 alótropos sólidos, más que cualquier otro elemento<sup>207</sup>. Sin embargo, el análisis por HPLC revela que está constituido por una mezcla en equilibrio entre  $S_8$  (estructura mayoritaria) y  $S_7$ , con pequeñas cantidades de  $S_6$ <sup>208</sup>. El alótropo más conocido es el octasulfuro (anillo de ocho centros,  $S_8$ ) cuya conformación más estable consiste en la conocida estructura en forma de corona (**Figura 4.4.a**). Esta es la forma predominante en fase gaseosa y el constituyente de los dos polimorfos más abundantes, el azufre rómbico y el azufre monoclinico<sup>209</sup>. El azufre rómbico, la forma más estable a baja temperatura, se transforma en azufre monoclinico a  $\sim 95$  °C y el azufre monoclinico funde a  $\sim 120$  °C. La transformación de rómbico a monoclinico consiste, por tanto, en un cambio de estructura cristalina, sin modificación en la constitución molecular, con un bajo valor de entalpía ( $\Delta H = 0,45$  kJ mol<sup>-1</sup>)<sup>210</sup>.

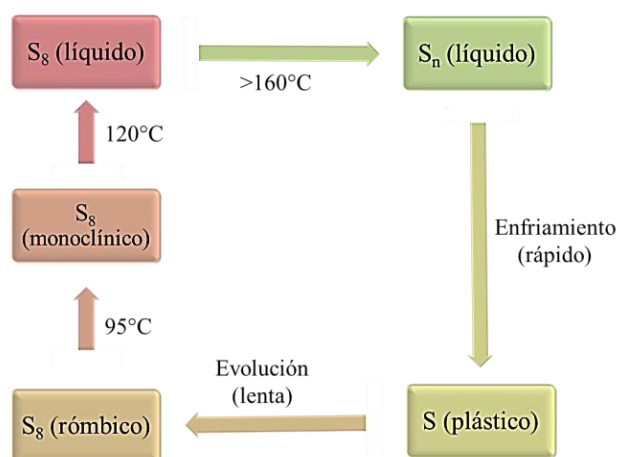
A pesar de esta baja temperatura de fusión, el proceso es lento debido a que el azufre es un pésimo conductor del calor. Conforme aumenta la temperatura, estos anillos comienzan a romperse para formar cadenas diradicalarias (**Figura 4.4.b**), que a su vez pueden combinarse para dar cadenas de mayor tamaño. El aumento progresivo del tamaño de las cadenas confiere al azufre líquido una mayor viscosidad. Finalmente, si se provoca un enfriamiento rápido se forman cadenas helicoidales de longitud variable (*plástico marrón-rojizo*) de aspecto parecido al caucho. Si se deja el tiempo suficiente, se vuelve a la forma rómbica estable. En la **Figura 4.5** se resumen los cambios alotrópicos con la temperatura.



**Figura 4.4.** Estructura de **a)** ciclooctasulfuro y **b)** biradical  $S_7$ .

El azufre elemental presenta usos generales en la preparación de la pólvora negra, la vulcanización del caucho, la síntesis de ácido sulfúrico y otros compuestos sulfurados. En los últimos años, se ha llegado a comprender mejor sus propiedades y se han descubierto nuevas reactividades que pueden explotarse de manera eficiente y aplicarse en síntesis orgánica<sup>211</sup>.





**Figura 4.5.** Ciclo de alótropos del azufre con la temperatura.

Desde hace varias décadas se sabe que el azufre elemental oxida amidas alifáticas secundarias y terciarias a las correspondientes tioamidas en determinadas condiciones<sup>212</sup>. En 1977, Perregaard demostró que el azufre elemental en hexametilfosforamida (HMPA) es un agente de tionación adecuado<sup>203</sup> y para principios de este siglo Janosik logró tionar derivados de bis-indoles con azufre elemental mediante calentamiento a reflujo en DMF durante 48 horas<sup>213</sup>.

Durante los últimos años se ha seguido utilizando en numerosas transformaciones orgánicas ya que es un reactivo simple, económico y versátil<sup>214-216</sup>. A modo de ejemplo se puede citar el trabajo de Musorin<sup>214</sup>, quien obtuvo tioderivados con buenos rendimientos a partir de aminas terciarias mediante calentamiento suave en solvente dipolar aprótico (DMF: DMSO) o la reacción de Willgerodt-Kindler, que es otro método para la síntesis de tioamidas a partir de aldehídos o cetonas con aminas (como la morfolina) en presencia de azufre elemental<sup>217-219</sup>. También, Keglevich *et al.*<sup>220</sup> prepararon diferentes tioamidas aromáticas en moderados a buenos rendimientos por tratamiento con azufre elemental, calentando a 170 °C durante 15 minutos, bajo irradiación de MO y en condiciones libres de solventes.

Nuestro objetivo es estudiar la reacción de TCA con azufre elemental bajo irradiación de microondas (MO). Inicialmente se aplicó el método de Keglevich a nuestro sistema, pero sin obtener el producto deseado, por lo que se evaluó empleando distintos solventes como medio de reacción. En la **Tabla 4.5** se detallan las diferentes condiciones de reacción. Se puede observar que cuando utilizamos azufre elemental como agente tionante, no se observa formación del producto ni en tolueno ni DCM, ya sea a la temperatura de ebullición o a 250 °C.

**Tabla 4.5.** Síntesis de TCSA con S<sub>8</sub> – en diferentes métodos, solventes, t y T°.

Ensayo N°	método	TCA (mmol)	S <sub>8</sub> (mmol)	Relación molar	Solvente	t (h)	T° (C°)
21	MO	0,8	1,6	0,5	PhMe	2	140
22		0,8	1,6	0,5		0,5	<b>250</b>
23		1,0	5	0,2	DCM	2	75
24	MC	3	27	0,1	THF	11	65
25	MO	2	9	-		2	
26	US	2	7	0,3		7	

#### 4.5.1.1.3. TIONACIÓN DE TCA CON RL/S<sub>8</sub>

Se conocen sistemas de tionación de compuestos carbonílicos insaturados en los que se emplea la combinación de RL y azufre elemental como sistema tionante<sup>221,222</sup>. A partir de esto, en primer lugar, se evaluó la relación molar TCA/RL (con azufre elemental en exceso) para este nuevo sistema. Los resultados se muestran en la **Tabla 4.6**, donde se puede observar que se obtiene mayor rendimiento cuando la relación TCA/RL corresponde a la equimolaridad.

**Tabla 4.6.** Evaluación de relación molar TCA/RL en MO.

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL/S <sub>8</sub> (mmol)	Relación molar	solvente	t (h)	T° (C°)	R% (%)
27	0,12	0,5	0,25	PhMe	0,5	130	21
28	0,15	0,3	0,5				46
29	0,4	0,4	1				<b>85</b>

En busca de mejorar el rendimiento de tionación de TCA (sin uso del tóxico CCl<sub>4</sub>) se plantea como sistema tionante a RL/S<sub>8</sub>. En la **Tabla 4.7** se muestran excelentes rendimientos (88%) cuando se calienta 30 minutos a 130 °C en MO, a diferencia del 22% obtenido con un tiempo de irradiación de 2 horas a la misma temperatura, pero en ausencia de azufre elemental (**Tabla 4.3**, ensayo N° 13). Luego de 72 horas en refrigeración (a 4 °C), el ensayo N° 30 se analizó nuevamente por CG-EM obteniendo TCSA en un 80% (ensayo N° 31, **Esquema 4.4**). Esto indica que no es estable bajo estas condiciones y se esperaría que sea menos estable a temperatura ambiente. Cuando el solvente empleado es DCM, el R% disminuye ya que al ser más polar que el PhMe, P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> es menos soluble, y por lo tanto está menos disponible para reaccionar.

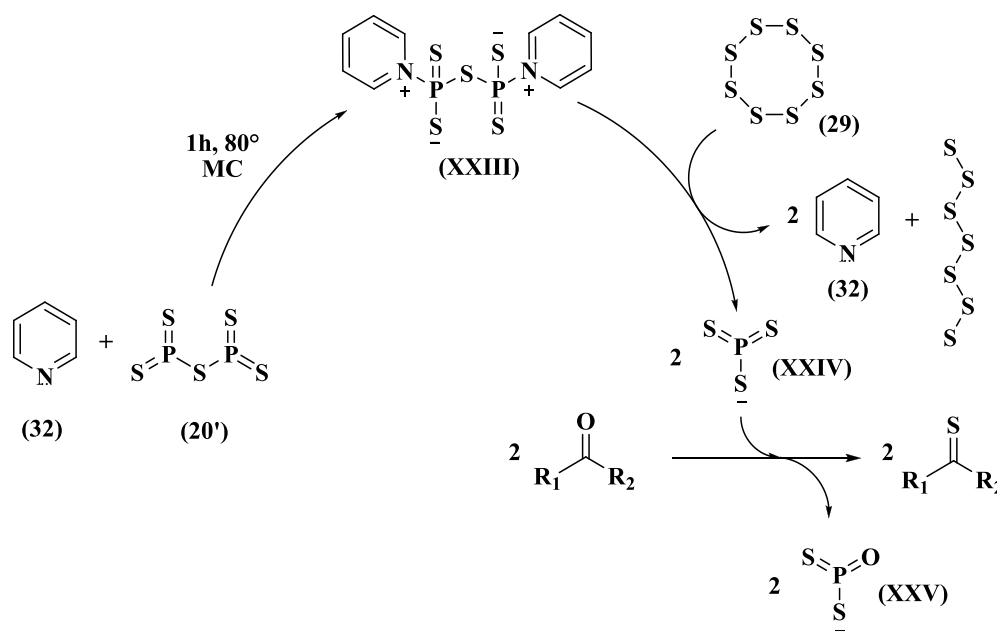
**Tabla 4.7.** Síntesis de TCSA con RL/S<sub>8</sub>, MO y en diferentes solventes.

Ensayo N°	TCA (mmol)	RL/S <sub>8</sub> (mmol/g)	relación molar	solvente	t (h)	T° (C°)	R% (%)
30	0,80	0,7/ 0,05	1	PhMe	0,5	130	<b>88</b>
31					72	4	80
32	1,1	0,5/ 0,16	2	DCM	0,5	75	12

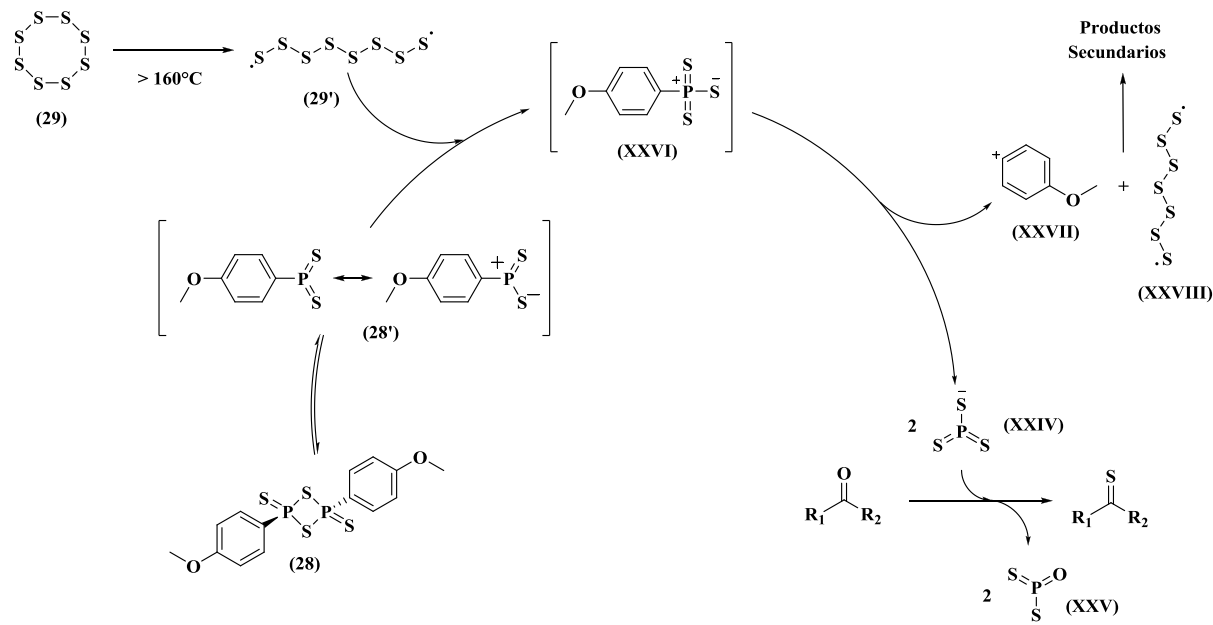
Si bien no se conoce el mecanismo por el cual la tionación está favorecida por la presencia de azufre elemental (27, **Esquema 4.5**), Bergman *et al.*<sup>223</sup> han propuesto que este último favorece la formación de la especie reactiva conocida como tritimetafosfato (XXIV,  $\text{PS}_3^-$ ), a partir del aducto (XXIII) formado por la interacción entre  $\text{P}_2\text{S}_5$  (20') en piridina (32). La especie (XXIV) reacciona con un grupo carbonilo para formar su correspondiente tioderivado, según el mecanismo que se muestra en el **Esquema 4.5**. Este es el caso donde el tratamiento de 3-oxoésteres con la combinación de RL y azufre elemental produce rendimientos generalmente excelentes de ditioltionas.

Del mismo modo en que el azufre diradical favorece la formación de la especie  $\text{PS}_3^-$  en el caso de  $\text{P}_2\text{S}_5$  en piridina, podría ser probable que el RL en tolueno reaccione con el azufre biradical para formar la especie reactiva  $\text{PS}_3^-$  como se ilustra en el **Esquema 4.6**. De este modo, considerando este mecanismo y los cambios alotrópicos del azufre con la temperatura, el azufre biradical (29') reaccionaría con el monómero del RL (28') para formar el intermediario (XXVI), a partir del cual se forma la especie reactiva (XXIV). Esta última es quien participaría activamente en el proceso de tionación del compuesto carbonílico.

Actualmente, se dispone de evidencia suficiente sobre la existencia del anión (XXIV) con número de coordinación de fósforo igual a 3<sup>224,225</sup>.



**Esquema 4.5.** Mecanismo propuesto por Bergman para la formación de  $\text{PS}_3^-$  a partir de  $\text{P}_2\text{S}_5/\text{S}_8$ .



**Esquema 4.6.** Mecanismo propuesto para la formación de  $PS_3^-$  a partir de RL/S<sub>8</sub>.

Sin embargo, debido a que RL tiene la desventaja de que los subproductos derivados del reactivo en sí no pueden eliminarse mediante ningún procedimiento de extracción, deben separarse por cromatografía<sup>83</sup>. Cuando se evaluó la purificación de TCSA por distintos métodos cromatográficos (columna de sílica, chromatotrón, placa preparativa de sílica) se evidenciaron en todos los casos subproductos provenientes del RL. Por lo tanto, la separación del RL de **(25)** implica el uso de columnas con un elevado número de platos teóricos; el procedimiento se vuelve difícil de manejar para cualquier reacción a pequeña escala o en los casos en que los productos de bajo peso molecular se pueden destilar directamente de la mezcla de reacción<sup>83</sup>.

Dado a que el empleo de este reactivo (RL) presenta importantes desventajas en la separación de los productos y una formación importante de subproductos secundarios, elevado costo y difícil recuperación de solventes<sup>119</sup>, se inició la búsqueda de otro sistema que utilizara agentes tionantes más económicos y que presentara procesos de purificación más accesibles y limpios. En este sentido, el reemplazo del RL se convirtió en el principal reto para el estudio de las reacciones de tionación.

#### 4.5.1.1.4. TIONACIÓN DE TCA CON $P_2S_5$

En los últimos años, el RL ha sido desplazado por pentasulfuro de fósforo ( $P_2S_5$ ) muy utilizado en la síntesis orgánica para efectuar la conversión de compuestos de carbonilo a tiocarbonilo bajo una variedad de condiciones tales como el uso de disolventes polares o catalizadores básicos<sup>226</sup>.

El uso de pentasulfuro de fósforo como reactivo para efectuar el intercambio (O/S) ha sido objeto de continuas investigaciones desde que se publicó por primera vez en 1869 por Henry<sup>227</sup> y

Wislicenus<sup>228</sup>. El procedimiento habitual de tionación consiste en llevar el compuesto de interés a reflujo en tolueno, xileno o piridina, en presencia de P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>. Normalmente se requiere un gran exceso de reactivo y largos tiempos de reacción, y se obtienen rendimientos bastante variables. Una investigación reciente ha mostrado que la reacción de compuestos de carbonilo con pentasulfuro de fósforo se puede llevar a cabo ventajosamente en disolventes polares tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano, y en presencia de un catalizador básico.

Introducido ya en 1878 por Hoffman, la tionación de amidas por pentasulfuro de fósforo ha sido el método más utilizado para preparar tioamidas. Esto es un reflejo directo de la estabilidad térmica relativamente alta de estos sistemas, ya que las condiciones de tionación son bastante drásticas, sin embargo se requiere un cuidado especial a altas T° para evitar la descomposición considerable de las tioamidas en nitrilos y H<sub>2</sub>S<sup>197</sup>.

Si bien se sabe que el P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> presenta una serie de desventajas como agente tionante (empleo de tolueno, xileno o piridina, extensos tiempos de reacción y rendimientos variables) se decidió evaluar este agente a diferentes tiempos y bajo radiación de MO. Se procedió a evaluar la mezcla P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/S<sub>8</sub> en PhMe y CH<sub>3</sub>CN, bajo radiación MO, pero se observaron bajos rendimientos (< 15%), independiente de las condiciones experimentales (**Tabla 4.8**).

**Tabla 4.8.** Síntesis de TCSA con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/S<sub>8</sub> en MO.

Ensayo N°	TCA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	relación molar	solvente	t (min)	T° (C°)	R% (%)
33	0,5	0,4	1	PhMe	10	130	1
34					20		13
35					30		10
36					40		5
37		0,3	2	CH <sub>3</sub> CN	10	75	1
38					20		15
39					30		1
40					40		1
41	50				2		
42	60				3		

\*En estos ensayos se utilizó azufre elemental en exceso.

#### 4.5.1.1.5. TIONACIÓN DE TCA CON SOPORTE SÓLIDO

Otro método de tionación de amidas novedoso y eficiente es aquel presentado en el **Capítulo 3**, en el que se combina el uso de soporte sólido y catalítico (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) con irradiación de MO<sup>141,190</sup>. Sin embargo, para el caso de la tionación de amidas halogenadas no se puede utilizar este sistema debido a que los átomos de halógeno quedan retenidos en el soporte de alúmina, imposibilitando obtener el producto tionado de interés (TCSA en este caso).

De igual modo se comprobó la eficiencia de este sistema y se verificó la deshalogenación-tionación de TCA (6 mL CH<sub>3</sub>CN en MO, 1 minuto a 130 °C), determinando la formación de TA con rendimientos moderados (~50%), en un intervalo de relación molar TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> entre 0,5 – 1,5; en presencia y en ausencia del agregado de azufre elemental.

#### 4.5.1.1.6. TIONACIÓN DE TCA CON P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/HMDO

Estudios previos han demostrado que durante la tionación con P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, el medio de reacción se vuelve más electrofílico debido a la sustitución de S por O, produciendo especies altamente electrofílicas capaces de promover reacciones secundarias indeseables con los compuestos tiocarbonilo y dando menor rendimiento<sup>229</sup>. Se ha descubierto que la adición de hexametildisiloxano, (HMDO, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) a P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> forma el conocido reactivo de Curphey, el cual incrementa su poder como agente tionante, al punto de equiparar o aumentar en muchos casos aquellos obtenidos con RL, pero con la ventaja de ser fácilmente removido, junto con los productos secundarios de la mezcla de reacción. Se informan varios estudios preliminares sobre su aplicación, en especial para la obtención de tioamidas<sup>120,121</sup>. Curphey ha demostrado mediante diferentes ejemplos el uso del reactivo que lleva su nombre (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/HMDO) para preparar tioamidas, tiolactamas y tiocetonas, que demuestran la amplia utilidad como agente de tionación<sup>116,117,230</sup>. HMDO actúa como un agente encapsulador de las especies electrofílicas, promoviendo reacciones principalmente selectivas y en tiempos de reacción más cortos<sup>229</sup>. Vale mencionar que el calentamiento con MO permite aumentar la selectividad y los rendimientos del producto aún más<sup>120</sup>.

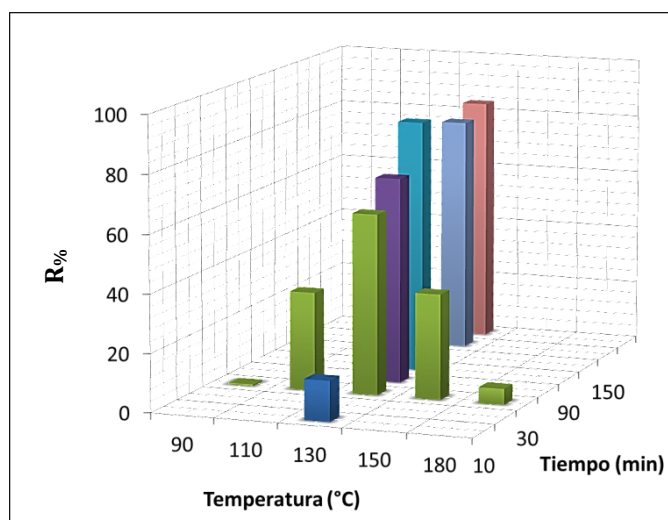
En nuestra continua búsqueda del desarrollo de alternativas ambientalmente amigables, buscamos desarrollar una metodología mejorada que minimizara la reacción en el tiempo, como así también el uso de un reactor de microondas, empleando P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/HMDO en PhMe. Observamos altos rendimientos de producto mediante un proceso rápido, limpio y cuya mezcla de reacción es de fácil purificación empleando extracción con agua (3 lavados de 10 mL) y agregado de acetona (que aumenta la velocidad de partición entre las fases).

En la **Tabla 4.9** se muestran los valores de rendimiento obtenidos cuando se evalúan los posibles parámetros independientes de reacción, a partir de los cuales se definirán los límites del diseño experimental para el análisis multivariable. En los ensayos 43 a 45 de la **Tabla 4.9** se puede observar que el rendimiento de tionación (R%) disminuye de 70% cuando la relación molar TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> es de 2 a 23% para una relación molar de 4. Por lo tanto, a medida que aumenta la relación molar, disminuye el rendimiento. Cuando se analiza el tiempo de tionación, (ensayos 46 a 51) se observa un aumento del R% en función del tiempo. Por ejemplo, R% = 14% a los 10 minutos de calentamiento comparado con R% = 84% a los 180 minutos en MO. Finalmente, en los ensayos 52 a 56 se puede observar que el rendimiento de reacción aumenta con la temperatura hasta un dado valor (~130 °C) a partir del cual disminuye considerablemente (por ejemplo, a un valor R% = 6% a

180 °C). En la **Figura 4.6** se muestra la representación de la variación del rendimiento ( $R\%$ ) en función del tiempo y la temperatura.

**Tabla 4.9.** Síntesis de TCSA con  $P_2S_5$ /HMDO – ensayos preliminares en MO.

Ensayo N°	TCA (mmol)	$P_2S_5$ (mmol)	relación molar	HMDO ( $\mu$ L)	A ( $^{\circ}$ C)	B (min)	$R\%$		
43	0,39	0,18	<b>2</b>	170	150	20	70		
44	0,33	0,11	<b>3</b>				36		
45	0,47	0,11	<b>4</b>				23		
46	0,30	0,14	2		130	30	<b>10</b>	14	
47	0,31	0,14					<b>30</b>	62	
48	0,30	0,14					<b>60</b>	71	
49	0,33	0,18					<b>90</b>	87	
50	0,33	0,14					<b>150</b>	80	
51	0,32	0,13					<b>180</b>	84	
52	0,32	0,14					<b>90</b>	30	1
53	0,30	0,15					<b>110</b>		34
54	0,29	0,14	<b>130</b>		62				
55	0,30	0,15	<b>150</b>		36				
56	0,30	0,14			<b>180</b>	6			



**Figura 4.6.** Representación de la variación del rendimiento en función del tiempo y la temperatura.

---

 4.5.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIABLE
 

---

 4.5.1.2.1. CONSTRUCCIÓN DEL MODELO EXPERIMENTAL
 

---

En base al Diseño Central Compuesto para dos factores se realizaron 12 ensayos experimentales, de las cuales 9 corresponden a puntos axiales y 3 a repeticiones del punto central. Estas formulaciones experimentales consisten en todas las combinaciones posibles de los parámetros independientes, en todos los niveles. En este caso, el proceso de maximización del rendimiento como respuesta fue llevado a cabo considerando dos parámetros independientes: la temperatura de reacción (A) en el intervalo entre 71 – 199 °C y el tiempo de reacción (B) en el intervalo entre 6 – 34 minutos. Estos parámetros se eligieron considerando las experiencias previas presentadas en la **Sección 4.5.1.1.6**. Los parámetros de síntesis se codificaron en los niveles -1, 0 y +1, y se muestran en la **Tabla 4.10**.

**Tabla 4.10.** Matriz de variables y los niveles empleados en el CCD.

Parámetros	Símbolo	Código de Niveles		
		-1	0	1
Temperatura de reacción	A	90	135	180
Tiempo de reacción	B	10	20	30

Los rendimientos de cada ensayo experimental sugerido por el diseño se muestran en la última columna de la **Tabla 4.11**, donde se puede observar que el rendimiento depende fuertemente de las condiciones de síntesis. Por ejemplo, a la menor temperatura de reacción (71 °C) se obtiene el menor rendimiento nulo; mientras que los mayores valores (>55%) se obtiene a 135 °C y a tiempos mayores a 20 minutos. En la **Figura 4.7** se representan los valores de las respuestas ( $R_{\%}$ ) de cada ensayo experimental (de la **Tabla 4.11**). En el **Anexo C (Sección C.2.1.2)** se presentan los cromatogramas de cada ensayo sugerido por el diseño.

Las respuestas se trataron con funciones del modelo lineal, cuadrático y cúbico para conseguir al óptimo. Se determinó que un modelo polinómico de segundo orden fue el que mejor se ajustó a los resultados experimentales realizados sobre la base de los diseños experimentales generados, para predecir la relación matemática entre los factores independientes, es decir, los parámetros de síntesis, y la respuesta dependiente ( $R_{\%}$ ).

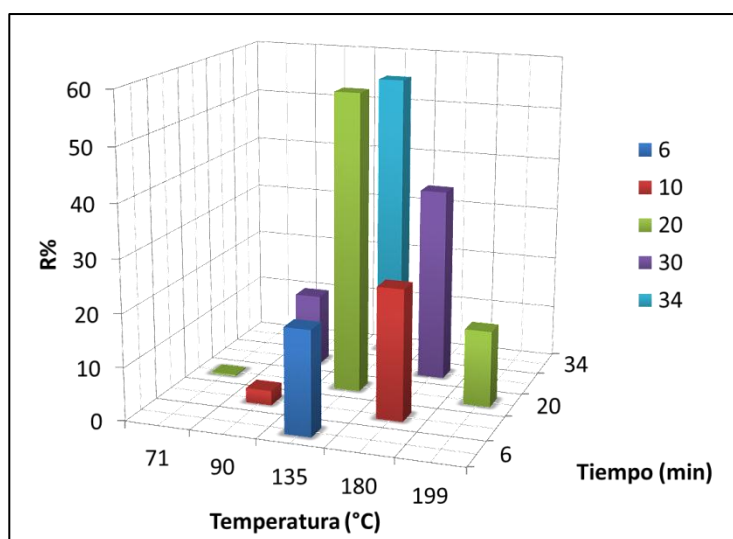
Esto quiere decir que durante el proceso de optimización se pudo formular un modelo cuadrático, que incluye los términos lineales, para la relación entre las respuestas, los parámetros principales y las interacciones.



**Tabla 4.11.** Valores de cantidades de reactivos, parámetros independientes y respuesta para experimento.

Ensayo N°	TCA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	A (C°)	B (min)	R% (%)
57	0,34	0,15	135		53
58	0,33	0,16	199		15
59	0,32	0,14	71	20	0
60	0,33	0,16	135		60
61	0,34	0,18	135		80
62	0,33	0,16	180	30	37
63	0,33	0,18	135	20	60
64	0,33	0,14	135	6	20
65	0,34	0,14	90	30	14
66	0,33	0,14	180	10	25
67	0,34	0,14	135	20	63
68	0,32	0,15	135	34	55
69	0,34	0,14	90	10	3

\*Estos ensayos se realizaron empleando una relación TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>=2 y con el agregado de 170 µL de HMDO.



**Figura 4.7.** Representación gráfica de los datos de la **Tabla 4.11**.

Esta relación empírica entre la respuesta (R%) y las variables (factores actuales) obtenidos por la aplicación del modelo CCD, se describe en la **Ecuación 4.1**:

$$R\% = 62,584 + 8,108 A + 9,133 B - 28,342 A^2 - 13,325 B^2 \tag{Ec. 4.1}$$

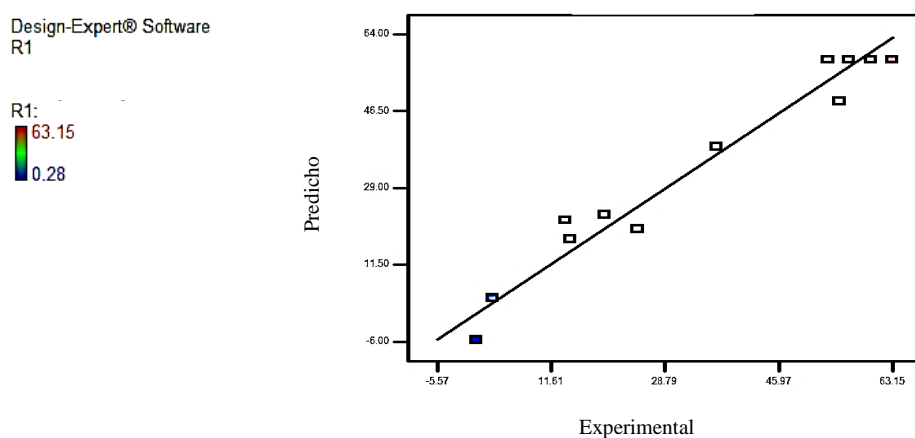
en donde A representa la temperatura y B el tiempo de reacción<sup>xvii</sup>. Al igual que lo presentado en el **Capítulo 3**, los términos positivos indican un efecto sinérgico en la respuesta,

<sup>xvii</sup> Se descarta el valor del ensayo 61 (R%=80%) al considerarlo un punto *outlet*.

mientras que los negativos apuntan a un efecto antagónico. Cabe señalar que los modelos polinomiales son aproximaciones razonables de la verdadera relación funcional en regiones relativamente pequeñas del espacio total de las variables independientes.

La **Figura 4.8** muestra la regresión lineal entre los valores de datos predichos frente a valores reales. La agrupación de puntos alrededor de la línea diagonal indica una correlación satisfactoria para el rendimiento, lo que confirma la robustez del modelo.

El modelo construido para el rendimiento de la tiónación está conformado por términos que incluyen los factores lineales, cuadráticos e interacciones, indicando el tiempo y temperatura como factores significativos.



**Figura 4.8.** Gráfico de regresión lineal de valores reales vs predichos para el rendimiento de TCSA.

#### 4.5.1.2.2. ANÁLISIS DE LA VARIANZA (ANOVA)

El modelo construido para el rendimiento de tiónación de TCA muestra todo tipo de términos, incluidos los factores lineales, cuadrados y de interacción como significativos y, por lo tanto, parece bastante complejo.

Para evaluar la validez de los modelos de regresión, se aplicaron el análisis de la varianza (ANOVA) y la prueba F. Para todos los ensayos se consideró que los coeficientes con valores  $p$  inferiores a 0,05 tienen un efecto estadísticamente significativo en las respuestas; en caso contrario, su influencia sería insignificante y por lo tanto se eliminaría del modelo de regresión. Los resultados del análisis estadístico para  $R\%$  se presentan en la **Tabla 4.12**. El análisis estadístico muestra que el valor  $p$  del modelo (ver **Tabla 4.12**) es menor que 0,05; lo que confirma su importancia y deseabilidad para la predicción.

Los resultados del ANOVA para el rendimiento de la reacción se presentan también en la **Tabla 4.12**. Todos los términos del modelo son significativos excepto por el término de interacción de temperatura y tiempo de reacción (AB), con un valor  $p > 0,05$  (no se muestran en la tabla). El

análisis estadístico muestra que el valor  $p$  del modelo es menor a 0,0001 (ver **Tabla 4.12**), y por lo tanto menor que 0,05. Esto confirma su importancia y deseabilidad para la predicción.

**Tabla 4.12.** ANOVA para el Modelo Cuadrático de Superficie de Respuesta en TCSA.

	Suma de Cuadrados	gl <sup>a</sup>	Promedio de Cuadrados	Valor F	Valor $p$ del modelo
<b>Modelo</b>	5818,29	4	1454,57	42,39	< 0,0001
<b>A-Temperatura</b>	525,91	1	525,91	15,33	0,0058
<b>B-Tiempo</b>	667,23		667,23	19,44	0,0031
<b>A<sup>2</sup></b>	4390,28		4390,28	127,93	< 0,0001
<b>B<sup>2</sup></b>	799,06		799,06	23,28	0,0019
<b>Residual</b>	240,22	7	34,32	-	-
<b>Falta de ajuste</b>	187,43	4	46,86	2,66	0,2236
<b>Error</b>	52,79	3	17,60	-	-

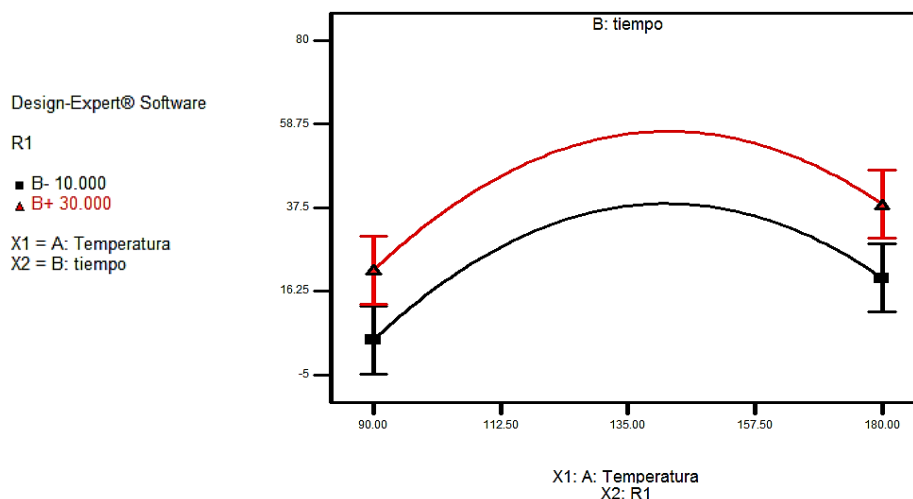
<sup>a</sup> Grados de libertad

El valor F del modelo de 42,39 implica que el modelo es significativo. Sólo existe un 0,01% de posibilidades de que un "Valor F de modelo" tan considerable sea debido al ruido. Los valores de probabilidades inferiores a 0,05 indican que los términos del modelo son significativos; en este caso, A, B, A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup>. Por el contrario, valores superiores a 0,1 indican que los términos del modelo no son significativos. En este último caso, la reducción del modelo podría mejorarlo. Por otro lado, la "falta de ajuste de valor F" de 2,66 implica que no es significativa (valor  $p$  mayor que el intervalo de confianza) en relación con el error. Esto señala que existe una probabilidad del 22,36% de que la "falta de ajuste de valor F" sea tan elevada como consecuencia del ruido. En este caso, se confirma una buena adecuación del modelo.

El modelo también se puede verificar mediante el coeficiente de determinación ( $R^2$ ).  $R^2$  se define como la proporción de la varianza total de la variable explicada por la regresión y refleja la bondad del ajuste de un modelo a la variable que se pretende explicar.  $R^2_{\text{adj}}$  es la cantidad correspondiente ajustada para el número de términos incluidos, mientras que  $R^2_{\text{pred}}$  es la respuesta para nuevos datos. En general, se acepta que el  $R^2_{\text{adj}}$  y el  $R^2_{\text{pred}}$  deben estar dentro de los 0,20 entre sí para estar en acuerdo razonable. Los coeficientes de determinación para el rendimiento de TCSA son elevados (0,96), lo que indica que más del 96% de las variaciones del rendimiento pueden explicarse con las dos variables independientes (A y B). El valor de  $R^2_{\text{adj}}$  (0,94) es menor que  $R^2$ , lo que demuestra nuevamente la importancia del modelo e indica que no está ajustado en exceso. Además,  $R^2_{\text{pred}}$  (0,83) está en acuerdo razonable con  $R^2_{\text{adj}}$  (0,94).

La **Figura 4.9** muestra la relación entre la respuesta ( $R_{\%}$ ) y la temperatura en los tiempos extremos seleccionados (bajo y alto). Es posible observar que las variables A (temperatura) y B (tiempo) no presentan interacción significativa en el intervalo considerado. Eso significa que,

aunque cada variable tiene por separado una influencia positiva sobre el rendimiento, no hay una influencia sinérgica entre ellos. Al aumentar el tiempo de reacción y la temperatura (AB) a una relación molar constante,  $R\%$  también aumenta. Se encontró que la interacción entre la temperatura (A) y el tiempo de reacción (B) no es significativa dentro del intervalo de valores experimentales para un 95% de confianza con un valor  $p = 0,236$ .



**Figura 4.9.** Gráfico de interacción entre tiempo y temperatura.

Se realizó el diagrama de contorno bidimensional (**Figura 4.10**) y el gráfico de superficie de respuesta tridimensional (**Figura 4.11**). Las superficies tridimensionales son la ilustración gráfica de la ecuación de regresión (**Ecuación 4.1**) y cada curva de contorno representa al rendimiento ( $R\%$ ) en función de la variación del tiempo y temperatura de reacción, a relación molar constante (equimolar). En ambas figuras se puede observar que no hay influencia combinada entre la temperatura y el tiempo de reacción debido a que los contornos circulares denotan una interacción insignificante entre las variables correspondientes<sup>142,143,153</sup>.

El mismo comportamiento de interacción entre ambas variables se observó para la tiónación de acetamida (**Capítulo 3**), esto es que no presenta sinergia en las respuestas, en el intervalo de valores experimentales elegidos. Al comparar ambos sistemas de tiónación se puede inferir que la presencia de halógenos sustituyentes en la acetamida (sustitución de grupo  $R=CCl_3$  por  $R=CH_3$ ) no produce ningún efecto en la interacción de los parámetros independientes (A y B) del proceso de tiónación, aunque el sistema de reacción sea diferente (la tiónación de AC se realizó en  $CH_3CN$  y con el uso de soporte sólido, mientras que la de TCA en PhMe y con HMDO).

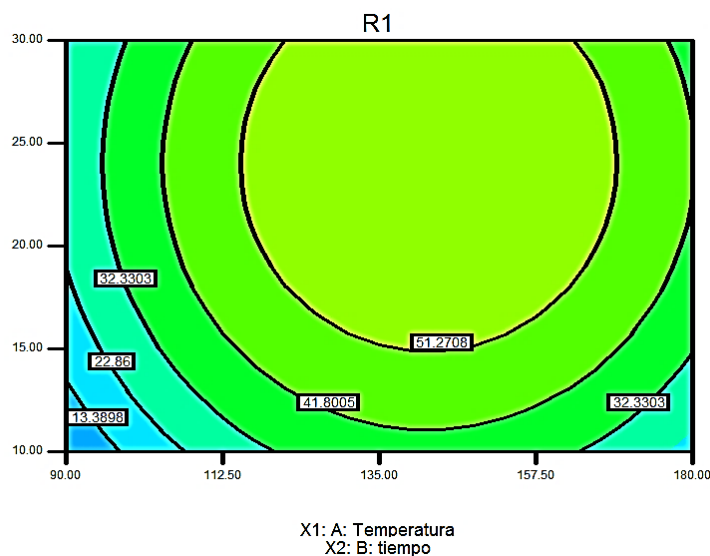


Figura 4.10. Gráfico de contorno para el efecto del tiempo y temperatura sobre R<sub>%</sub>.

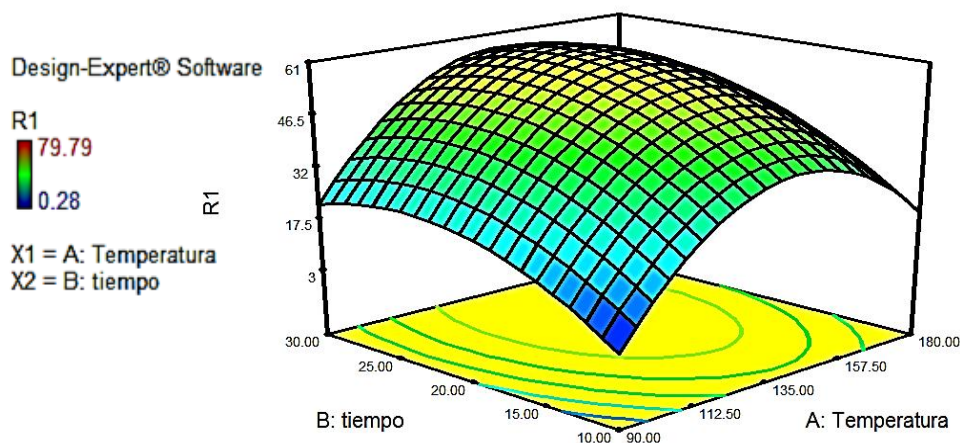


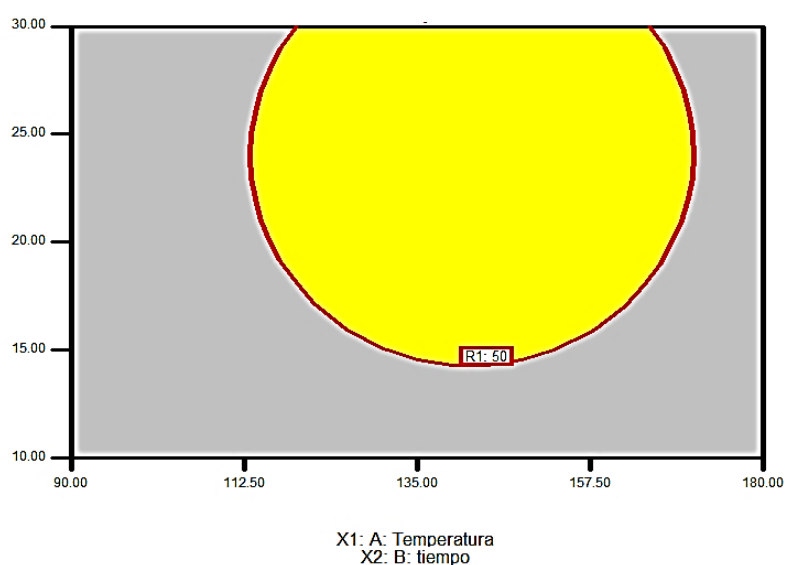
Figura 4.11. Gráfico de Superficie de Respuesta entre tiempo y temperatura de reacción.

#### 4.5.1.2.3. VALIDACIÓN DEL MODELO

A partir de este estudio, se determinó que la temperatura y el tiempo de reacción son evidentemente significativos. Además, la interacción entre la temperatura y el tiempo de reacción no tiene influencia en la respuesta (R%). En este punto, se vuelve importante la posibilidad de evaluar los parámetros más favorables para el proceso de tiónación. Esto significa que, aunque es determinante obtener el mayor rendimiento posible, también es importante alcanzar ese objetivo con el menor costo de energía posible; es decir, con los valores más bajos posibles de temperatura y tiempo de reacción que proporcionan un rendimiento razonable.

La elección de un conjunto de parámetros de reacción que proporcionarían buenos rendimientos para la determinación se logró mediante técnicas gráficas y numéricas, integradas en el software Design-Expert. El método numérico examina el espacio de diseño para establecer

configuraciones de factores que maximicen el rendimiento de TCSA. Se permitió que los tres parámetros independientes variaran entre valores bajos (-1) y altos (+1), mientras que la respuesta ( $R\%$ ) se establece en el valor máximo. La **Figura 4.12** muestra la gráfica de contorno de  $R\%$ . Como se puede observar fácilmente en la figura, hay un buen número de posibles combinaciones de parámetros que aún proporcionan un rendimiento mayor a 50% para valores de tiempos y temperaturas que están circunscritos al área amarilla. Los valores de predicción inferiores al 50% se ubican en la zona gris. Para verificar las predicciones del modelo y pensar en la "economía de la reacción", las condiciones elegidas para validar el método con un rendimiento mayor (zona amarilla de la **Figura 4.12**) o menor al 50% (zona gris) se presentan en la **Tabla 4.13**. Los resultados indican que los valores experimentales están en excelente acuerdo con los valores predichos.



**Figura 4.12.** Gráfico de contorno superpuesto del  $R\%$ .

**Tabla 4.13.** Experimentos de validación realizados según el modelo polinómico de respuesta.

Ensayo N°	TCA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	A (C°)	B (min)	R% Predicho	R% Exp.	95% CI bajo	95% CI alto
70	0,39	0,18	150	20	63	69	56	70
71	0,32	0,16	150	20	63	67	56	70
72	0,31	0,14	130	30	55	57	48	62
73	0,27	0,11	90	20	14	12	9	22
74	0,32	0,14	90	30	20	22	14	27
75	0,28	0,13	110	20	31	34	23	37
76	0,31	0,15	110	30	33	36	25	38

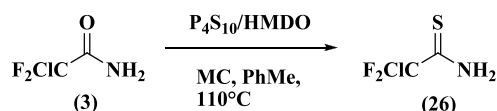
\*Todos estos ensayos se realizaron usando una relación molar TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> de 2 y con agregado de 170  $\mu$ L de HMDO.

#### 4.5.2. CLORODIFLUOROTIOACETAMIDA

Se conoce de bibliografía el comportamiento que estas XAC presentan en solventes próticos y apróticos, y la asignación de los modos vibracionales en función de los espectros IR y Raman. En particular, Iriarte *et al.*<sup>163</sup> realizaron una reasignación del espectro de CDFA en fase gaseosa, y estudiaron la cinética de descomposición térmica en celda de acero inoxidable con ventanas de silicio, detectando como productos de termólisis CO, CHClF<sub>2</sub> y CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>. Así mismo, determinó que la constante de descomposición es de primer orden y que el hierro actúa como catalizador de la reacción<sup>55</sup>. Sin embargo, hasta el momento no se ha realizado la síntesis del correspondiente tioderivado (**26**, CDFSA), el análisis vibracional ni la degradación fotoquímica.

##### 4.5.2.1. ESTUDIO DE LOS PROCESOS DE SÍNTESIS DE CDFSA

Clorodifluorotioacetamida (CDFSA, CClF<sub>2</sub>C(S)NH<sub>2</sub>) se preparó mediante metodología convencional (MC, calentamiento a reflujo, en baño de aceite) usando P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/HMDO como sistema de tionación, en 12 mL de tolueno seco y destilado (PhMe), en atmósfera inerte (los reactivos se pesaron en la caja seca y la reacción se llevó a cabo con globo con nitrógeno) según se muestra en el **Esquema 4.7**. Se tomaron fracciones del crudo de reacción cada una hora durante las primeras 3 horas, y se analizaron por CG-EM, determinando un 33%, 60% y 67% de (**26**) a los 60, 120 y 180 minutos respectivamente.



**Esquema 4.7.** Reacción de tionación de CDFA.

Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se sometió a cromatografía ultrarrápida bajo nitrógeno usando una columna de sílica. El hexano se usó inicialmente como eluyente, y posteriormente se reemplazó por una mezcla de DCM-hexano en la relación 1: 1 (V/V), luego se usó DCM como fase móvil y finalmente DCM-CH<sub>3</sub>CN (1:1). CDFSA se obtuvo en esta última mezcla (verificada mediante CG-EM), en donde precipitan cristales incoloros estables bajo refrigeración. En el **Anexo C (Figura C.17)** se muestran los cromatogramas y el espectro de masas correspondientes.

Conociendo las ventajas de la Química de Microondas, se realizaron algunos ensayos preliminares con el objetivo de establecer las condiciones límites en función de la relación estequiométrica, tiempo y temperatura de reacción, sobre el rendimiento (respuesta). Esto va a permitir realizar el análisis quimiométrico mediante Metodología de Superficie de Respuesta, y evaluar el efecto de la sustitución de un átomo de cloro por uno de flúor, en el grupo -CCl<sub>3</sub>. Al comparar los ensayos 77 y 78 (relación molar CDFA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> igual a 1) o bien el 80 y 81 (relación

molar igual a 2), se observa que cuando aumenta el tiempo, aumenta el rendimiento. Lo mismo ocurre si se aumenta la temperatura de 130 °C a 180 °C (ensayos 79 y 80) con valores de tiempo (15 minutos) y relación molar (2) constantes. Finalmente, al analizar la relación molar se determina mayor rendimiento a relación de 2 (ensayos 77 y 79), con las variables tiempo (15 minutos) y temperatura (180 °C) de reacción constantes. Por lo tanto, definimos como factores del diseño al tiempo (B) y temperatura (A) de reacción entre los límites de 10 a 30 minutos y 90 a 180 °C, manteniendo la relación molar de 2 y la cantidad de HMDO constante y en exceso (**Tabla 4.14**). Para evaluar la respuesta ( $R_{\%}$ ), la interacción entre el tiempo y la temperatura del proceso de tiónación de CDFFA, y para comparar el efecto de la sustitución del grupo  $-\text{CF}_2\text{Cl}$  respecto al grupo  $-\text{CCl}_3$  de TCA, se utilizó el mismo diseño experimental empleado en la optimización de la síntesis de TCSA.

**Tabla 4.14.** Ensayos preliminares: definición de condiciones límites.

Ensayo N°	CDFFA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	relación molar	t (min)	T° (C°)	R <sub>%</sub> (%)
77	0,10	0,10	1	15	180	30
78	0,12	0,11		30		66
79	0,41	0,20	2	15	130	65
80	0,20	0,10				30
81				30		61

\*Estos ensayos se realizaron con el agregado de 170 µL de HMDO.

#### 4.5.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIABLE

En la última columna de la **Tabla 4.15** se muestran los valores de rendimiento de CDFSA (respuesta) para cada una de las condiciones sugeridas por el diseño experimental, dentro de los límites definidos para cada variable. Se observa un rendimiento bajo (1%) a baja temperatura (71 °C), mientras que aumenta su valor (53%) cuando la temperatura aumenta (199 °C), y el tiempo (20 minutos), la relación molar CDFFA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (2) y la cantidad de HMDO (en exceso) se mantienen constantes. En la **Figura 4.13** se muestra la representación gráfica del rendimiento de la tiónación de CDFFA en función de los parámetros independientes. Los resultados del ANOVA para el rendimiento de la reacción se presentan en la **Tabla 4.16**. Todos los términos del modelo son significativos excepto el término de interacción de temperatura y tiempo de reacción (AB), A<sup>2</sup> y B<sup>2</sup> con  $p$  valor > 0,05 (no se muestran en la tabla).

Esta relación empírica entre la respuesta (rendimiento,  $R_{\%}$ ) y las variables (factores actuales) obtenidos por la aplicación del modelo CCD, se define en la **Ecuación 4.2**:

$$R_{\%} = 26,60 + 21,88 A + 9,36 B \quad \text{Ec.4.2}$$

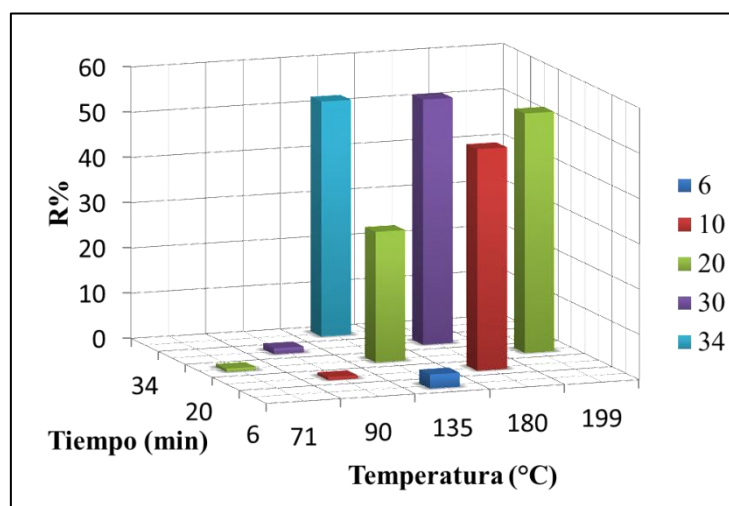
en donde A representa la temperatura y B al tiempo de reacción.



**Tabla 4.15.** Parámetros independientes y valores de respuesta de CDFSA.

Ensayo N°	CDFA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	A (C°)	B (min)	R% (%)
82	0,36	0,18	135		29
83	0,34	0,14	199		53
84	0,36	0,15	71	20	1
85	0,21	0,12	135		28
86	0,22	0,13	135		19
87	0,24	0,11	180	30	54
88	0,21	0,11	135	20	30
89	0,22	0,11	135	6	3
90	0,23	0,12	90	30	1
91	0,23	0,11	180	10	49
92	0,21	0,11	135	34	52
93	0,29	0,13	90	10	1

\*Relación molar TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> = 2 y 170 µL de HMDO.



**Figura 4.13.** Representación gráfica de los datos de la **Tabla 4.15.**

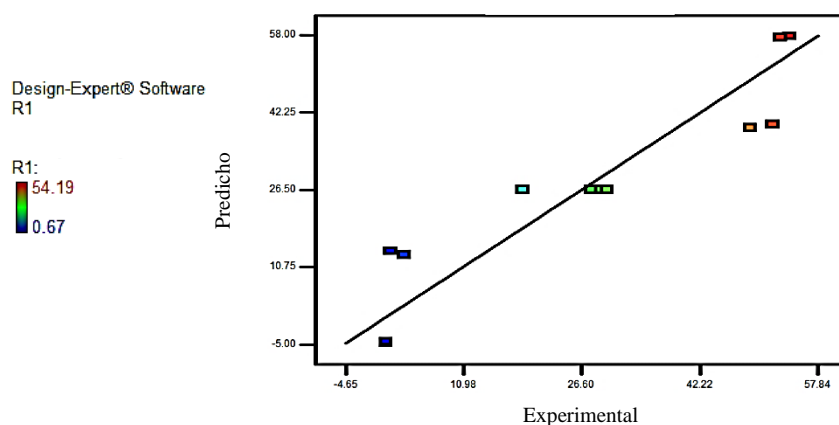
**Tabla 4.16.** ANOVA para el Modelo Cuadrático de Superficie de Respuesta en CDFSA.

	Suma de Cuadrados	gl <sup>a</sup>	Promedio de Cuadrados	Valor F	Valor p
<b>Modelo</b>	4531,72	2	2265,86	30,77	0,0001
<b>A-Temperatura</b>	3830,24	1	3830,25	50,84	0,0001
<b>B-tiempo</b>	701,47	1	701,47	9,31	0,0138
<b>Residual</b>	678,03	9	75,34	-	-
<b>Falta de ajuste</b>	599,71	6	99,95	3,83	0,1489
<b>Error</b>	78,32	3	26,11	-	-

<sup>a</sup> Grados de libertad

El valor F del modelo de 30,77 implica que el modelo es significativo. Solo existe un 0,01% de posibilidades de que un "Valor F de modelo tan considerable pueda ocurrir debido al ruido. Los  $p$  valores superiores a 0,1 indican que los términos del modelo no son significativos, por lo que en este caso A y B son términos significativos en el modelo. El "valor F de falta de ajuste" de 3,83 implica que la falta de acuerdo no es significativa en relación con el error puro. Existe una probabilidad del 14,89% de que un "Valor F de falta de ajuste" tan elevado pueda ocurrir debido al ruido (la "falta de ajuste" no significativa es deseable).

Los coeficientes de determinación para el rendimiento de CDFSA es alto (0,87), lo que indica que más del 87% de las variaciones del rendimiento pueden explicarse con las dos variables independientes (A y B). El valor de  $R^2_{\text{adj}}$  (0,84) es menor que  $R^2$ , lo que demuestra nuevamente la importancia del modelo e indica que no está ajustado en exceso. Además,  $R^2_{\text{pred}}$  (0,72) está en acuerdo razonable con  $R^2_{\text{adj}}$  (0,84). Por último, el valor de la "Precisión Adecuada" (que mide la relación señal ruido, la cual es deseable para una relación mayor a 4) es de 14,40, lo cual indica que el modelo es confiable en todo el espacio del diseño. En la **Figura 4.14** se puede observar una buena correlación entre los valores reales y los predichos, indicando una robustez moderada del modelo.

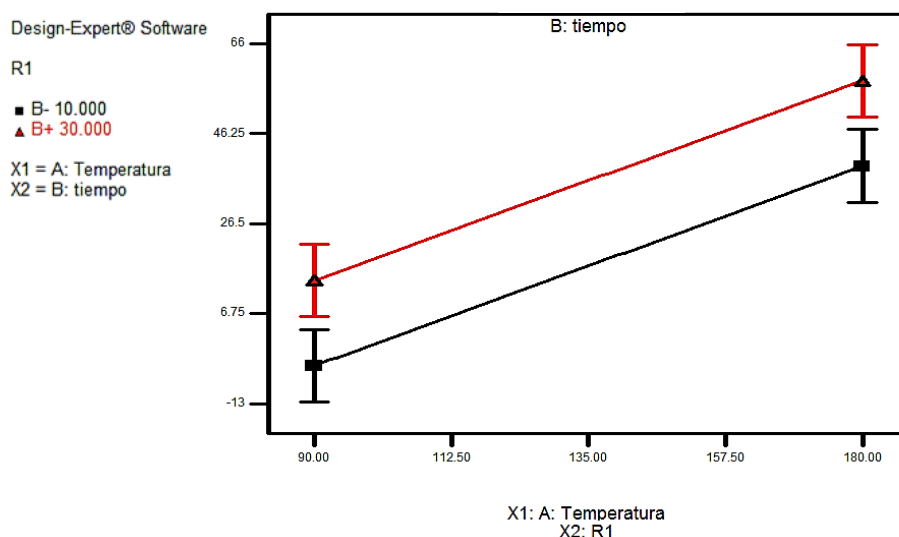


**Figura 4.14.** Gráfico de regresión lineal de valores reales vs predichos para el rendimiento de CDFSA.

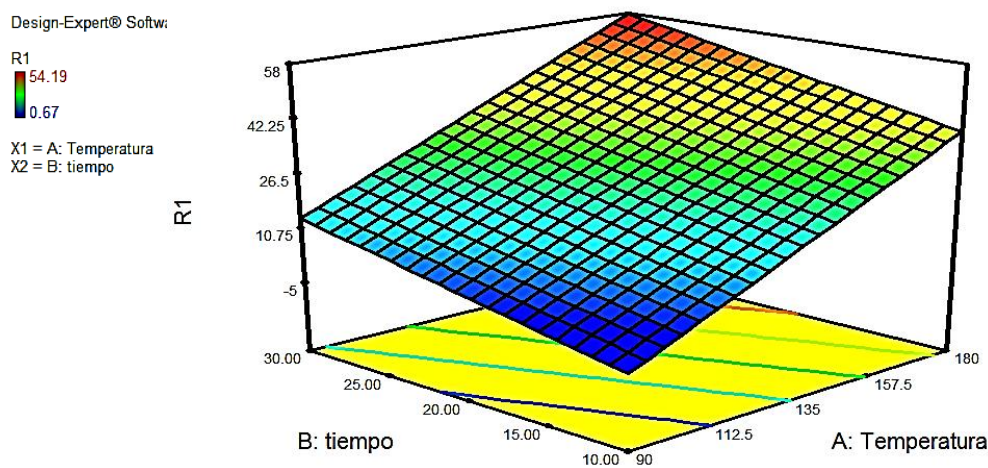
La relación entre la respuesta ( $R_{\%}$ ) y la temperatura en los tiempos extremos seleccionados (bajo y alto) se presenta en la **Figura 4.15**. Es posible observar la misma interacción entre las variables que las observadas para los procesos de tiónación de TA (**Sección 3.5.3**) y de TCA (**Sección 4.5.1.2**). Por lo tanto, las variables A (temperatura) y B (tiempo) no presentan interacción significativa en el intervalo considerado. Eso significa que, al aumentar el tiempo y la temperatura de reacción (AB) a una relación molar constante, la respuesta ( $R_{\%}$ ) también aumenta.

El gráfico de superficie de respuesta tridimensional (**Figura 4.16**) ilustra gráficamente la ecuación de regresión (**Ecuación 4.2**), en donde cada curva de contorno representa la experiencia de dos variables, a relación molar constante (equimolar). La interacción no significativa entre la temperatura y el tiempo de reacción queda manifiesta en la **Figura 4.16** ya que los contornos son lineales (no circulares).

Por último, en la **Tabla 4.17** se muestran los resultados de dos experiencias que validan el modelo, en donde se puede observar que la respuesta responde a la predicción del mismo. Por ejemplo, se obtiene (26) en un 16% cuando la reacción se realiza durante 15 minutos a 130 °C, o en un 38% cuando se calienta a 180 °C durante el mismo período de tiempo.



**Figura 4.15.** Gráfico de interacción de los parámetros independientes.



**Figura 4.16.** Gráfico de Superficie de Respuesta entre tiempo y temperatura de reacción.

**Tabla 4.17.** Validación del modelo experimental.

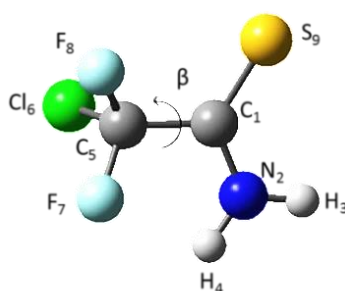
Ensayo N°	TCA (mmol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mmol)	relación molar	HMDO (µL)	A (C°)	B (min)	R% Predicho	R% Exp.	95% CI bajo	95% CI alto
94	0,2	0,1	2	170	130	15	20	16	13	26
95	0,4	0,2	2	170	180	15	43	38	34	53

## 4.5.2.3. CÁLCULO QUÍMICO-CUÁNTICO

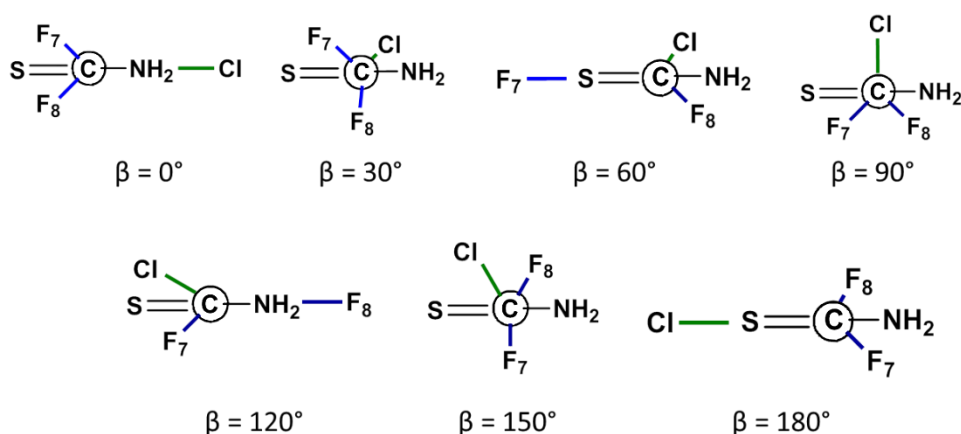
Debido a que CDFSA no se conoce en bibliografía, se realizó el análisis espectroscópico (experimental, en pastillas de KBr, y teórico) y conformacional (teórico). Se compararon los resultados calculados con los experimentales (considerando tautómeros y conformeros) y analizó el grado de ajuste observado entre ellos.

Los parámetros geométricos obtenidos del cálculo a diferentes niveles de aproximación (HF/6-31G\*, 6-311<sup>++</sup>G\*, B3LYP/6-31G\* y B3LYP/6-311<sup>++</sup>G\*\*) se cotejaron con los experimentales y compararon con los correspondientes al precursor oxigenado (CDFA)<sup>44,55</sup>.

Para el análisis de superficie de energía potencial (SEP) se consideraron los diferentes arreglos espaciales posibles en torno a la rotación del ángulo torsional N-C-C-Cl ( $\beta$ ). En la **Figura 4.17** se presenta la numeración de los átomos y definición de  $\beta$ , mientras que en la **Figura 4.18** se identifican las diferentes conformaciones posibles obtenidas por la variación del ángulo  $\beta$ . Estas conformaciones se representan mediante las proyecciones de Fischer, visualizadas a través del enlace C-C, y en color se resaltan los grupos unidos al carbono posterior.

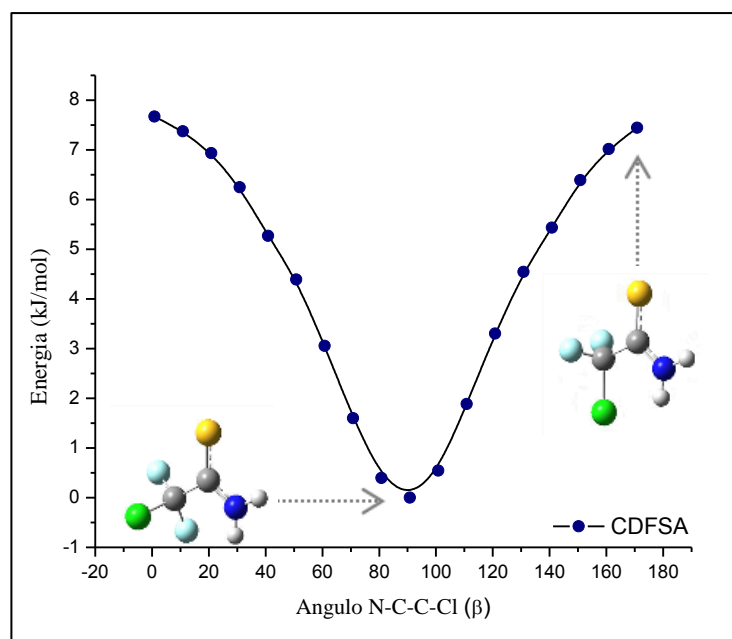


**Figura 4.17.** Numeración atómica y definición del ángulo torsional  $\beta$ .



**Figura 4.18.** Conformaciones que puede adoptar la molécula conforme varía el ángulo  $\beta$ . Se identifican las conformaciones *syn* ( $\beta = 0^\circ$  y  $360^\circ$ ), *gauche* ( $\beta = 90^\circ$  y  $270^\circ$ ) y *anti* ( $\beta = 180^\circ$ ).

El análisis de la curva de distribución de energía potencial realizado con el método B3LYP y el conjunto de bases 6-311<sup>++</sup>G\*\* muestra el mínimo de energía para una estructura correspondiente al valor del ángulo  $\beta$  de  $91,8^\circ$  (**Figura 4.19**).



**Figura 4.19.** Curva de energía potencial obtenida por la variación del ángulo diedro  $\beta$  empleando el cálculo B3LYP/6-311<sup>++</sup>G\*\*.

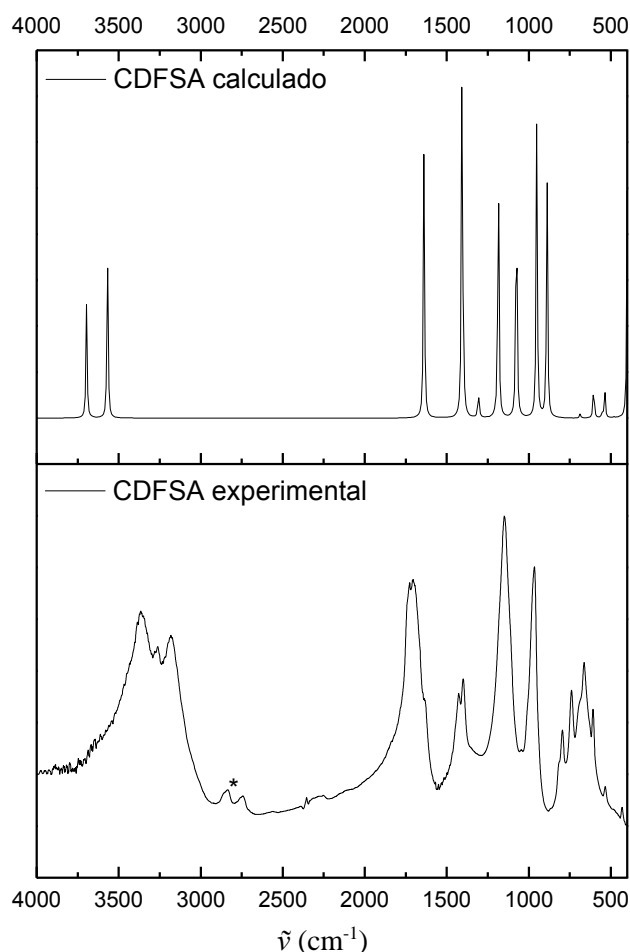
Todos los métodos de cálculo concluyen en una estructura que posee el enlace C-Cl orientado en posición escalonada respecto al enlace C-N y con el grupo NH<sub>2</sub> contenido en un plano. Esto concuerda con los valores experimentales de Rayos X y con la geometría de CDFA<sup>67</sup>.

#### ANÁLISIS VIBRACIONAL

La combinación de métodos espectroscópicos con cálculos DFT es una herramienta poderosa para comprender las propiedades vibracionales y la estructura electrónica de los compuestos. El espectro FT-IR se registró y analizó con el complemento de los resultados derivados de los cálculos computacionales (**Figura 4.20**). Por lo tanto, los efectos de deslocalización y las energías de estabilización se calcularon para esta molécula y también se propuso una asignación tentativa. La **Tabla 4.18** enumera los números de onda ( $\tilde{\nu}$ ) experimentales y calculados junto con una asignación tentativa de las señales observadas en el espectro infrarrojo.

Para la asignación de los 21 modos normales de vibración, se consideró lo realizado para su correspondiente compuesto carbonílico (CDFA)<sup>45,55</sup> y compuestos similares oxigenados (TCA, TFA)<sup>36,46</sup> y tionados (TA)<sup>231</sup>.

**Modo de estiramiento NH<sub>2</sub>:** Los picos que aparecen a **3369** y **3185** cm<sup>-1</sup> del espectro FT-IR se adjudicaron a los estiramientos antisimétrico y simétrico del grupo, respectivamente. Estos modos se determinaron en el intervalo entre 3550 y 3100 cm<sup>-1</sup> para moléculas de estructura similar: TCA (3350 y 3210 cm<sup>-1</sup>), CDFA (3355 y 3178 cm<sup>-1</sup>), TFA (3350 y 3210 cm<sup>-1</sup>) y TA (3295 y 3080 cm<sup>-1</sup>). Se observó una excelente correlación con los correspondientes valores en CDFA.



**Figura 4.20.** Espectro IR (experimental y calculado) de CDFSA (\*impureza).

**Modo de estiramiento N-C-S:** La señal a  $1386\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento antisimétrico del grupo N-C-S, mientras que a  $1279$  y  $760\text{ cm}^{-1}$  aparece el estiramiento simétrico del grupo. El modo simétrico se acopla al estiramiento C-C (en el primer caso,  $1279\text{ cm}^{-1}$ ) y C-Cl (en el segundo,  $760\text{ cm}^{-1}$ ).

El estiramiento C-N en TA se observa a  $1650$  y  $1390\text{ cm}^{-1}$ ; mientras que en compuestos carbonílicos este modo se informa a  $1100$  y  $1464\text{ cm}^{-1}$  para TCA y TFA, respectivamente. Por otro lado, el estiramiento C=S en TA se observa a  $1301$  y  $972\text{ cm}^{-1}$ , contribuyendo a la señal también atribuida al estiramiento C-C y al balanceo en el plano del  $\text{NH}_2$ .

**Modo de estiramiento C-C:** El estiramiento C-C se asigna a las señales ubicadas a  $1279\text{ cm}^{-1}$  (acoplada al estiramiento simétrico N-C-S) y  $1041\text{ cm}^{-1}$  (acoplada al estiramiento antisimétrico de  $\text{CF}_2$  y al balanceo en el plano del grupo  $\text{NH}_2$ ). En el caso de TA, este modo se observa a  $1279$ ,  $972$  y  $719\text{ cm}^{-1}$ .

**Modo de estiramiento C-F<sub>2</sub>:** El estiramiento antisimétrico de  $\text{CF}_2$  se observa a  $1168\text{ cm}^{-1}$  (acoplado a la deformación N-C-C) y a  $1041\text{ cm}^{-1}$  (acoplado al estiramiento C-C y al balanceo en el plano de  $\text{NH}_2$ ). La señal a  $954\text{ cm}^{-1}$  corresponde al estiramiento simétrico  $\text{CF}_2$  (acoplado al

movimiento de aleteo fuera del plano de NH<sub>2</sub>). Estos modos se circunscriben próximos a los valores asignados para el caso del predecesor oxigenado ( $\nu_{(a)} = 1171$  y  $\nu_{(s)} = 1101$  cm<sup>-1</sup> en CDFa).

**Modo de estiramiento C-Cl:** El valor de **760** cm<sup>-1</sup> se asigna al estiramiento C-Cl, cuya señal está acoplada al estiramiento simétrico N-C-S. En CDFa se observa a 970 cm<sup>-1</sup>.

**Tabla 4.18.** Números de onda y asignación aproximada de los modos fundamentales de (24).

Modo	Descripción aproximada <sup>4</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	DFT-B3LYP/ 6-311 <sup>++</sup> G(d,p) (cm <sup>-1</sup> )
$\nu_1$	$\nu_{(a)}$ (NH <sub>2</sub> )	3369	3696
$\nu_2$	$\nu_{(s)}$ (NH <sub>2</sub> )	3185	3568
$\nu_3$	$\delta$ (NH <sub>2</sub> )	1634	1639
$\nu_4$	$\nu_{(a)}$ (NCS)	1386	1406
$\nu_5$	$\nu_{(s)}$ (NCS) + $\nu$ (CC)	1279	1307
$\nu_6$	$\nu_{(a)}$ (CF <sub>2</sub> ) + $\delta$ (NCC)	1168	1186
$\nu_7$	$\nu_{(a)}$ (CF <sub>2</sub> ) + $\nu$ (CC) + $\rho$ (NH <sub>2</sub> )	1041	1076
$\nu_8$	$\nu_{(s)}$ (CF <sub>2</sub> ) + $\omega$ (NH <sub>2</sub> )	954	951
$\nu_9$	$\nu$ (CCl) + $\nu_{(s)}$ (NCS)	760	889
$\nu_{10}$	$\rho$ (NCS)	712	688
$\nu_{11}$	$\tau$ (NH <sub>2</sub> )	638	605
$\nu_{12}$	$\rho$ (NCS) + $\tau$ (NH <sub>2</sub> )	568	554
$\nu_{13}$	$\delta$ (NCS)	519	537
$\nu_{14}$	$\tau$ (CCIF <sub>2</sub> )	-	479
$\nu_{15}$	$\omega$ (CCIF <sub>2</sub> )	-	416
$\nu_{16}$	$\omega$ (NH <sub>2</sub> )	-	399
$\nu_{17}$	$\rho$ (NH <sub>2</sub> )	-	355
$\nu_{18}$	$\tau$ (CCIF <sub>2</sub> )	-	320
$\nu_{19}$	$\omega$ (CCIF <sub>2</sub> )	-	232
$\nu_{20}$	$\tau$ (esqueletal)	-	182
$\nu_{21}$	$\tau$ (CCIF <sub>2</sub> )	-	42

<sup>4</sup> $\nu$  es estiramiento; Def. es deformación:  $\delta$  es tijereteo en el plano,  $\rho$  es balanceo en el plano,  $\omega$  es aleteo fuera del plano,  $\tau$  es torsión fuera del plano;  $s$  es simétrico y  $a$  es asimétrico.

**Modos de deformación del grupo NH<sub>2</sub>:** El modo de deformación simétrico en el plano del grupo NH<sub>2</sub> ( $\delta$ , *scissoring* o tijereteo) se localiza a **1634** cm<sup>-1</sup>. Estos valores de frecuencia se corresponden con los informados en literatura (1685 cm<sup>-1</sup> para TCA, 1690 cm<sup>-1</sup> para CDFa y 1670 cm<sup>-1</sup> para TFA). El movimiento de balanceo en el plano ( $\rho$ , *rocking* o balanceo) se observa a **1041** cm<sup>-1</sup>, (acoplado al  $\nu$ C-C y al  $\nu_{(a)}$ CF<sub>2</sub>), en tanto que el modo de deformación fuera del plano ( $\tau$ , *twisting* o torsión) se observa a **638** cm<sup>-1</sup> y **568** cm<sup>-1</sup> (ésta última señal acoplada a la deformación N-C-S). La otra deformación fuera del plano ( $\omega$ , *wagging* o aleteo) se observa a 954 cm<sup>-1</sup>. Además,

los cálculos mecano-cuánticos también predicen señales a **399** y **355**  $\text{cm}^{-1}$  para *wagging* y *rocking* del grupo  $\text{NH}_2$ .

Para CDFa se informan  $\tau = 609 \text{ cm}^{-1}$  (IR) y  $\omega = 279 \text{ cm}^{-1}$  (Ra); mientras que para TFA  $\rho = 1145 \text{ cm}^{-1}$  (IR),  $\tau = 609 \text{ cm}^{-1}$  (IR) y  $\omega = 279 \text{ cm}^{-1}$  (Ra). Finalmente, para TA se determina que  $\delta = 1650 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\rho = 1300$  y  $972 \text{ cm}^{-1}$  (IR) y  $\tau = 760 \text{ cm}^{-1}$  (IR). Por lo tanto, se observa una buena relación con los valores experimentales asignados en CDFSA.

**Modos de deformación del grupo N-C-S:** Los picos correspondientes a los movimientos de deformación en el plano y fuera de él, se ubican centrados a **712**, **568** y **519**  $\text{cm}^{-1}$  en el espectro FT-IR. La señal de  $568 \text{ cm}^{-1}$  se acopla al *twisting* de  $\text{NH}_2$ .

**Modos de deformación del grupo del grupo  $\text{CClF}_2$ :** Según los cálculos, se predicen cuatro deformaciones que corresponden al grupo  $\text{CClF}_2$ . El *twisting* se predice a **479** y **320**  $\text{cm}^{-1}$ ; mientras que el *wagging*, a **416**  $\text{cm}^{-1}$  y **232**  $\text{cm}^{-1}$ . Por otro lado, en CDFa se diferenciaron cinco deformaciones para este grupo ( $\delta_{(s)} = 662 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\rho = 534 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{(a)} = 428 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\omega = 395 \text{ cm}^{-1}$  y  $\tau = 343 \text{ cm}^{-1}$ ).

### 4.5.3. TRIFLUOROTIOACETAMIDA

---

#### 4.5.3.1. ESTUDIO DE LOS PROCESOS DE SÍNTESIS DE TFSA

---

La 2,2,2-trifluorotioacetamida o 2,2,2-trifluoroetanoamida (**27**, TFSA, CAS: 421-52-3), se preparó por primera vez a partir de la reacción entre trifluoroacetnitrilo y sulfuro de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{S}$ ) a temperatura ambiente<sup>232</sup>. Posteriormente, se preparó TFSA a partir de TFA empleando RL como agente tionante, en tolueno a reflujo por 12 horas (62 - 98 % de rendimiento). Por otro lado, diferentes trifluorotioacetamidas N,N-disustituidas han sido preparadas a reflujo en DCM o TEA a temperatura ambiente, también empleando RL como agente tionante<sup>233</sup>.

En función de esto, TFA (2,5 mmol) se hizo reaccionar con RL (1,2 mmol) en tolueno a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  y en condiciones de atmósfera inerte (globo con  $\text{N}_2$ ). Se determinó un bajo valor de rendimiento ( $\sim 10\%$ ) para la formación de (**27**), según se puede observar en la **Tabla 4.19**, ensayo 96.

Luego, se procedió a evaluar el sistema  $\text{P}_2\text{S}_5/\text{HMDO}$  a reflujo (ensayo 97) obteniendo TFSA en excelentes rendimientos (84%). Finalmente se realizó esta última reacción, pero bajo radiación de MO en distintas condiciones experimentales (tiempo, temperatura y relación molar TFA/HMDO, ensayos 98 - 100). En la **Tabla 4.19** se puede observar que la mejor condición es a  $180 \text{ }^\circ\text{C}$  por 30 minutos y con una relación molar de 1 (ensayo 100).



**Tabla 4.19.** Condiciones de reacción para obtención de (27).

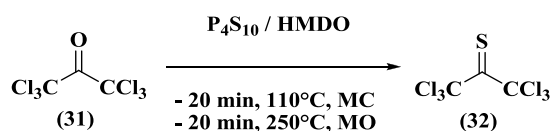
Ensayo N°	Método	TFA (mmol)	Agente Tionante (mmol)	HMDO (μL)	relación molar	t (h)	T° (C°)	R% (%)
96	MC	2,5	RL (1,2)	-	2,1	10	100	10
97			P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (1,0)	1000	1,5	6	110	84
98	MO	0,2	0,12	200	2	30	150	84
99		0,1	0,10			15	180	84
100			0,11		30	180	<b>90</b>	

La purificación de TFSA se realizó mediante precolumna rápida de sílica (con flujo de nitrógeno). En primer lugar, se realizaron varios lavados con hexano (3 lavados de 10 mL) para eliminar todas las impurezas apolares y restos de solvente (PhMe). Luego se agregaron los siguientes solventes/mezclas en orden continuado: hexano/Et<sub>2</sub>O (1:1), Et<sub>2</sub>O (20 mL), Et<sub>2</sub>O/ CH<sub>3</sub>CN (1:1) y finalmente CH<sub>3</sub>CN (20 mL). El cromatograma de esta última fracción se muestra en la **Figura C.22 (Anexo C)**. La asignación vibracional de (27) se informa en bibliografía<sup>234</sup>.

#### 4.5.4. HEXACLOROACETONA (HCA)

##### 4.5.4.1. PREPARACIÓN TRADICIONAL Y EN MO

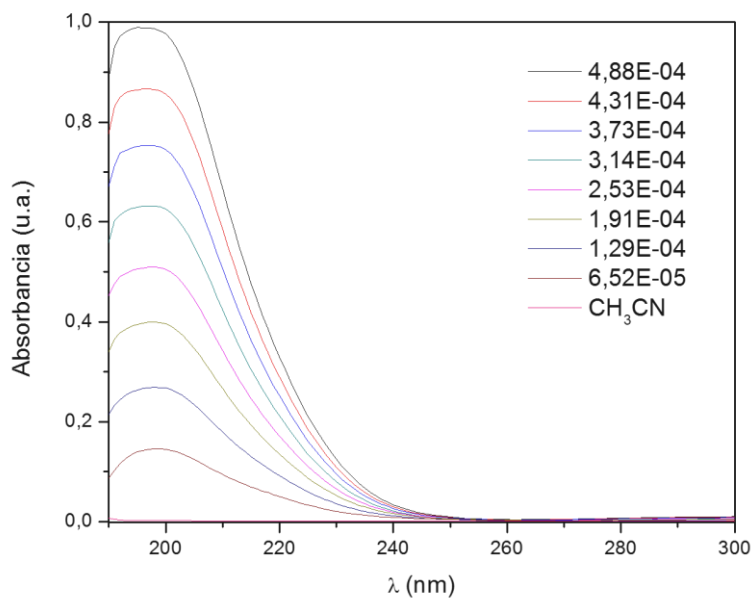
Para la obtención de HCS (32) a partir de HCA (31), se utilizó el sistema de tiónación optimizado para TCSA, según se muestra en el **Esquema 4.8**.

**Esquema 4.8.** Síntesis de HCS por MC y MO.

La reacción fue evaluada tanto por metodología convencional (MC, calentamiento a reflujo en baño de aceite) como por MO. Se obtuvo HCS en un 38% y 45% de rendimiento, respectivamente.

Se conoce que los espectros UV-Visible en el estado de vapor y en disolventes no polares (como isoootano) para HCA no evidencian diferencias notables, y presenta un máximo de absorción a ~298 nm<sup>235</sup>. Sin embargo, en CH<sub>3</sub>CN el máximo se desplaza hacia menores longitudes de onda (~200 nm), como se ve en la **Figura 4.23**.

HCA presenta un  $\epsilon_{(\lambda=200\text{nm})} = 1972 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma_{(\lambda=200\text{nm})} = 3,3 \cdot 10^{-18} \text{ cm}^2/\text{molécula}$ ) y un  $\epsilon_{(\lambda=254\text{nm})} = 5,8 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma_{(\lambda=254\text{nm})} = 9,6 \cdot 10^{-21} \text{ cm}^2/\text{molécula}$ ).



**Figura 4.23.** Espectro de absorción UV-Visible de HCA en CH<sub>3</sub>CN a distintas concentraciones (M).

En el **Anexo C (Figuras C.24 – C.29)** se muestra la caracterización espectroscópica y los espectros de masa para HCA y HCS.

## 4.6. CONCLUSIONES

---

Se evaluaron diferentes condiciones experimentales para la obtención de TCSA (**25**), considerando: i) distintos agentes tionantes (reactivo de Lawesson (**28**, RL), azufre elemental (**29**, S<sub>8</sub>), RL/S<sub>8</sub>, P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (**20'**), P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>/HMDO (**30**)), ii) diferentes solventes (PhMe, CCl<sub>4</sub>, THF, DCM, condiciones libre de solventes), iii) diferentes atmósferas de reacción (presencia y ausencia de O<sub>2</sub>) y iv) diferentes metodologías de calentamiento (MC, MO, US). Si bien en varios sistemas se obtuvo (**25**) en excelentes rendimientos (~ 90 %), desde el punto de vista de la sustentabilidad de la reacción y de la simplicidad del proceso de purificación, se definió como mejor sistema al que utiliza el reactivo de Curphey, en relación equimolar TCA/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, empleando tolueno como medio de reacción, presencia de O<sub>2</sub> y calentamiento en MO. Se optimizaron los parámetros de reacción empleando el diseño experimental central compuesto (CCD), ponderando tiempos cortos de reacción (< 30 minutos). A partir de ello, se determinó que las mejores condiciones para obtener (**25**) en moderados rendimientos (> 50 %) consistió en tiempos mayores a los 15 minutos y temperaturas superiores a 130 °C. Además, se realizó un análisis del mecanismo de tionación para los distintos sistemas.

En el caso de CDFSA (**26**), se optimizaron los mismos parámetros de tionación (tiempo y temperatura de reacción que para (**25**) con el objetivo de comparar ambos sistemas y evaluar el efecto de la presencia de flúor como sustituyentes en la haloacetamida. Se observó que para obtener rendimientos moderados se necesitan condiciones más drásticas (mayor tiempo y temperatura de reacción). Así mismo se realizó un análisis estructural, vibracional y conformacional de este nuevo e interesante compuesto. Finalmente, se presentó brevemente la preparación de TFSA (**27**) y se comparó con las metodologías informadas en bibliografía.

En resumen, se evaluó un protocolo asistido por microondas y efectivo para la tionación de algunas perhaloacetamidas, en condiciones de reacción moderadas. Si bien este trabajo contribuye de alguna manera al conocimiento sobre diferentes sistemas de tionación (en particular de compuestos halogenados), es necesario dar continuidad a la investigación básica y el trabajo aplicado en el desarrollo de otros métodos de tionación que sean más sustentables y eficientes.

---

#### 4.7. REFERENCIAS

---

- (157) Vargas Sánchez, Y. L.; Cubillos Lobo, J. A. Thiocarbonyl Compounds: New Developments in C=S Bond Formation. *Cienc. en Desarro.* **2012**, *4* (1), 203–218.
- (158) Varma, R. S.; Kumar, D. Microwave-accelerated solvent-free synthesis of thioketones, thiolactones, thioamides, thionoesters, and thioflavonoids. *Org. Lett.* **1999**, *1* (5), 697–700.
- (159) Meyers, A. I.; Babiak, K. A.; Campbell, A. L.; Comins, D. L.; Fleming, M. P.; Henning, I. R.; Heuschmann, M.; Hudspeth, J. P.; Kane, J. M.; Reider, P. J.; et al. Total Synthesis of (-)-Maysine. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5015–5024.
- (160) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Acyclic Stereocontrol in Michael Addition Reactions of Enamines and Enol Ethers*; 1991; Vol. 20.
- (161) Creary, X.; Zhu, C. Formation and Cyclization of Acyl Thioamides. A Novel  $\beta$ -Lactam Forming Process. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5859–5860.
- (162) Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Somers, P. K.; Kim, B. H.; Ogilvie, W. W.; Yiannikouros, G.; Prasad, C. V. C.; Veale, C. A.; Hark, R. R. Synthesis of Medium-Sized Ring Ethers from Thionolactones. Applications to Polyether Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (17), 6263–6276.
- (163) Iriarte, A. G.; Cutin, E. H.; Della Védova, C. O. Infrared and Raman spectra of 2-chloro-2,2-difluoroacetamide (ClF<sub>2</sub>CC(O)NH<sub>2</sub>). *J. Mol. Struct.* **2006**, *800*, 154–157.
- (164) Coats, S. J.; Link, J. S.; Hlasta, D. J. Alternative solvents for elevated-temperature solid-phase parallel synthesis. Application to thionation of amides. *Org. Lett.* **2003**, *5* (5), 721–724.
- (165) Goswami, S.; Maity, A. C.; Das, N. K. Advanced reagent for thionation: Rapid synthesis of primary thioamides from nitriles at room temperature. *J. Sulfur Chem.* **2007**, *28* (3), 233–237.
- (166) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. Microwave-Assisted Organic Synthesis and Transformation using Benign Reaction Media. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (5), 629–639.
- (167) Kroto, H. W.; Landsberg, B. M.; Suffolk, R. J.; Vodden, A. The photoelectron and microwave spectra of the unstable species thioacetaldehyde, CH<sub>3</sub>CHS, and thioacetone, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CS. *Chem. Phys. Lett.* **1974**, *29* (2), 265–269.
- (168) McGregor, W. M.; Sherrington, D. C. Some recent synthetic routes to thioketones and thioaldehydes. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22* (3), 199–204.
- (169) Lipscomb, R. D.; Sharkey, W. H. Characterization and Polymerization of Thioacetone. *J. Polym. Sci. Part A-1* **1970**, *8*, 2187–2196.
- (170) Judge, R. H.; Moule, D. C. Thioketone Spectroscopy: An analysis of the lower electronic transitions in thioacetone and thioacetaldehyde. *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *102* (4), 385–389.
- (171) Johansen, T. H.; Muren, S.; Hagen, K. Hexachloroacetone (Cl<sub>3</sub>C(=O)CCl<sub>3</sub>): conformational

- structure, and the matter of C<sub>2</sub> equilibrium symmetry, reinvestigated by gas-phase electron diffraction and ab initio molecular orbital calculations. *J. Mol. Struct.* **2001**, 567, 113–126.
- (172) Davis, H. W.; Whaley, A. M. Preparation of 1,1,1,3,3,3-hexachloropropane. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73 (5), 2361–2361.
- (173) Cravotto, G.; Cintas, P. Power ultrasound in organic synthesis: Moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 180–196.
- (174) Chatel, G.; Colmenares, J. C. Sonochemistry: from Basic Principles to Innovative Applications. *Top. Curr. Chem.* **2017**, 375 (1), 1–4.
- (175) Maleki, A.; Rahimi, J.; Demchuk, O. M.; Wilczewska, A. Z.; Jasiński, R. Green in water sonochemical synthesis of tetrazolopyrimidine derivatives by a novel core-shell magnetic nanostructure catalyst. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 43, 262–271.
- (176) Gao, R.; Song, G.; Guo, Y.; Chen, X.; Li, G. Comparative study for the sonocatalytic degradation of methylene blue by using silicon carbide and titanium dioxide. *J. Adv. Oxid. Technol.* **2018**, 21 (2), 201707015.
- (177) Sun, Y.; Shi, C.; Yang, J.; Zhong, S.; Li, Z.; Xu, L.; Zhao, S.; Gao, Y.; Cui, X. Fabrication of folic acid decorated reductive-responsive starch-based microcapsules for targeted drug delivery via sonochemical method. *Carbohydr. Polym.* **2018**, 200, 508–515.
- (178) Chen, F.; Cao, Q.; Dong, C.; Shao, B.; Zhai, W.; Ma, X.; Wei, B. Ultrasonic polymerization of CuO-PNIPAM and its temperature tuning glucose sensing behavior. *Ultrason. Sonochem.* **2018**, 49, 190–195.
- (179) Ayala-Parra, P.; Liu, Y.; Sierra-Alvarez, R.; Field, J. A. Pretreatments to Enhance the Anaerobic Biodegradability of *Chlorella Protothecoides* Algal Biomass. *Environ. Prog. Sustain. Energy* **2018**, 37 (1), 418–424.
- (180) Wang, W.; Li, G.; An, T.; Chan, D. K. L.; Yu, J. C.; Wong, P. K. Photocatalytic hydrogen evolution and bacterial inactivation utilizing sonochemical-synthesized  $\gamma$ -C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> red phosphorus hybrid nanosheets as a wide-spectral-responsive photocatalyst: The role of type I band alignment. *Appl. Catal. B Environ.* **2018**, 238, 126–135.
- (181) Golda-Cepa, M.; Chytrosz, P.; Chorylek, A.; Kotarba, A. One-step sonochemical fabrication and embedding of gentamicin nanoparticles into parylene C implant coating: towards controlled drug delivery. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol. Med.* **2018**, 14 (3), 941–950.
- (182) Richards, W. T.; Loomis, A. L. The chemical effects of high frequency sound waves I. A preliminary survey. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 3086–3100.
- (183) Renaud, P. Note de laboratoire sur l'application des ultrasons à la preparation de composés organo-metalliques. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1950**, 17, 1044–1045.
- (184) Cains, P. W.; Martin, P. D.; Price, C. J. The use of ultrasound in industrial chemical synthesis and crystallization. 1. Applications to synthetic chemistry. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2,

- 34–48.
- (185) Singh, J.; Kaur, J.; Nayyar, S.; Bhandari, M.; Kad, G. L. Ultrasound mediated synthesis of a few naturally occurring compounds. *Indian J. Chem. Sect. B Org. Med. Chem.* **2001**, *40B*, 386–390.
- (186) Suslick, K. S. The Chemical Effects of Ultrasound. *Sci. Am.* **1989**, *260* (2), 80–87.
- (187) Xu, H.; Zeiger, B. W.; Suslick, K. S. Sonochemical synthesis of nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2555–2567.
- (188) Suslick, K. S. Sonochemistry. *Science* (80 ). **1990**, *247*, 1439–1445.
- (189) Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th Edition.; Butterworth Heinemann: Oxford, 1996.
- (190) Domínguez, R. E.; Pfaffen, V.; Argüello, G. A.; Iriarte, A. G. Microwave-assisted conditions for the green synthesis of thioacetamide. Optimization of reaction parameters using response surface methodology. *Sustain. Chem. Pharm.* **2018**, *9*, 51–62.
- (191) Box, J.; Wilson, W. Central composites designs. *J. R. Stat. Soc.* **1951**, *1*, 1–35.
- (192) Massart, D. L.; Vandeginste, B. G. M.; Buydens, L. M. C.; Jong, S. De; Lewi, P. J.; Smeyers-Verbeke, J. *Handbook of chemometrics and qualimetrics.*; Amsterdam, 1997.
- (193) Ryan, T. P. *Modern engineering statistics*, John Wiley.; John Wiley & Sons, I., Ed.; John Wiley & Sons, Inc: Hoboken, NJ, 2007.
- (194) Ebrahimi-Najafabadi, H.; Leardi, R.; Jalali-Heravi, M. Experimental design in analytical chemistry -Part I: Theory. *J. AOAC Int.* **2014**, *97* (1), 3–11.
- (195) Hamedpour, V.; Leardi, R.; Suzuki, K.; Citterio, D. Fabrication of paper-based analytical devices optimized by central composite design. *R. Soc. Chem.* **2018**, *143*, 2102–2108.
- (196) Cherkasov, R.; Kuttyrev, G.; Pudovik, A. Organothiophosphorus reagentws in organic synthesis. *Tetrahedron* **1985**, *41* (13), 2567–2624.
- (197) Cava, M. P.; Levinson, M. I. Thionation Reactions of Lawesson's Reagents. *Tetrahedron* **1985**, *41* (192), 5061–5087.
- (198) El-barbary, A. A.; Lawesson, S.-O. Studies on Organophosphorus Compounds-XXXVI'. Simple New Routes to Phosphorins from 2-hydroxi-2-mercapto-, and 2-aminobenzoic acids and their derivatives. *Tetrahedron* **1981**, *37* (15), 2641–2646.
- (199) Heathcock, C. H.; Sanner, M.; Rosen, T. Thiation With 2,4-Bis(4-Methoxyphenyl)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane 2,4-Disulfide: N-Methylthiopyrrolidone. *Org. Synth. Coll.* **1990**, *7*, 372.
- (200) Schmidt, U.; Lüttringhaus, A.; Hübinger, F. Über Trithione, XIII\* Kondensationen der Trithioniumsalsze mit NH<sub>2</sub>-Verbindungen. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *631* (129), 138–143.
- (201) Braverman, S.; Cherkinsky, M.; Kedrova, L. Preparation of trichlorothioacetamides and their unexpected rearrangement to thiooxamides. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9259–9262.
- (202) Lecher, H. Z.; Greenwood, R. A.; Whitehouse, K. C.; Chao, T. H. The phosphonation of

- aromatic compounds with phosphorus pentasulfide. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5018–5022.
- (203) Perregaard, J.; Scheibye, S.; Meyer, H. J.; Thomsen, I.; Lawesson, S.-O. Studies on organophosphorus compounds XVIII. Oxidation of tertiary alicyclic amines with elemental sulfur in hexamethylphosphoric triamide (HMPA). Oxidative rearrangements of hexahydroazepines and octahydroazocines to bis-(3-pyrrolyl)polysulfides. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1977**, *86* (9), 679–691.
- (204) Recknagel, R. O.; Glende, E. A.; Dolak, J. A.; Waller, R. L. Mechanisms of Carbon Tetrachloride Toxicity. *Pharmacol. Ther.* **1989**, *43*, 139–154.
- (205) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Carbon Tetrachloride*; 2005.
- (206) El-Rahman, N. M. A. The behaviour of arylidenmalononitriles towards certain thiating phosphorus reagents. *Heterocycl. Commun.* **2002**, *8* (5), 465–468.
- (207) Steudel, R.; Eckert, B. Solid Sulfur Allotropes. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *230*, 1–79.
- (208) Tebbe, F. N.; Wasserman, E.; Peet, W. G.; Vatvars, A.; Hayman, A. C. Composition of Elemental Sulfur in Solution: Equilibrium of S<sub>6</sub>, S<sub>7</sub>, and S<sub>8</sub> at Ambient Temperatures. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (18), 4971–4972.
- (209) Rettig, S. J.; Trotter, J. Refinement of the Structure of Orthorhombic Sulfur,  $\alpha$ -S<sub>8</sub>. *Acta Crystallogr. Sect. C* **1987**, *43* (12), 2260–2262.
- (210) Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the elements*, 2nd editio.; Oxford, 1997.
- (211) Nguyen, T. B. Recent Advances in Organic Reactions Involving Elemental Sulfur. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1066–1130.
- (212) Meyer, B. Elemental Sulfur. *Chem. Rev.* **1976**, *76* (3), 367–388.
- (213) Janosik, T.; Bergman, J.; Stensland, B.; Stalhandske, C. Thionation of bisindole derivatives with P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> or elemental sulfur. *J. Chem. Soc.* **2002**, *1*, 330–334.
- (214) Musorin, G. K. Reactions of Tri(1-propenyl) amine with Elemental Sulfur. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38* (4), 591–592.
- (215) Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, W.; Hou, Z.; Xi, Z. Efficient One-Pot Synthesis of 2,3-Dihydropyrimidinthiones via Multicomponent Coupling of Terminal Alkynes , Elemental Sulfur , and Carbodiimides. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15108–15109.
- (216) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. Practical and highly selective sulfur ylide mediated asymmetric epoxidations and aziridinations using an inexpensive, readily available chiral sulfide. Applications to the synthesis of quinine and quinidine. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828–1830.
- (217) Poupaert, J. H.; Bouinidane, K.; Renard, M.; Lambert, D. M.; Isa, M. Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis. Base catalysis in the Willgerodt-Kim)Ler reaction. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33* (4), 335–340.

- (218) Zbruyev, O. I.; Stiasni, N.; Kappe, C. O. Preparation of Thioamide Building Blocks via Microwave-Promoted Three-Component Kindler Reactions. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5* (2), 145–148.
- (219) Okamoto, K.; Yamamoto, T.; Kanbara, T. Efficient synthesis of thiobenzanilides by Willgerodt-Kindler reaction with base catalysts. *Synlett* **2007**, No. 17, 2687–2690.
- (220) Milen, M.; Ábrányi-Balogh, P.; Dancsó, A.; Keglevich, G. Microwave-assisted synthesis of thioamides with elemental sulfur. *J. Sulfur Chem.* **2012**, *33*, 33–41.
- (221) Pedersen, B. S.; Lawesson, S.-O. Studies on organophosphorus compounds—XXVIII: Synthesis of 3H-1,2-dithiole-3-thiones and 4H-1,3,2-oxazaphosphorine derivatives from the dimer of p-methoxyphenyl-thionophosphine sulfide and derivatives of 3-oxo carboxylic acids. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2433–2437.
- (222) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Testa, maria G.; Purello, G. The reaction of unsaturated carbonyl compounds with activated sulfur. *Heterocycles* **1993**, *36* (2), 223–229.
- (223) Bergman, J.; Pettersson, B.; Hasimbegovic, V.; Svensson, P. H. Thionations using a P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>-pyridine complex in solvents such as acetonitrile and dimethyl sulfone. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1546–1553.
- (224) Roesky, H. W.; Ahlrichs, R.; Brode, S. Trithiometaphosphate PS<sub>3</sub>-an Anion with Phosphorus of Coordination Number 3. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1986**, *25* (1), 82–83.
- (225) Pyykkö, P. Calculated properties of PS<sub>2</sub><sup>+</sup> and PS<sub>3</sub><sup>-</sup>. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, N<sup>o</sup>. 13, 933–934.
- (226) Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; J. Wiley & Sons, Ed.; New York, 1995.
- (227) Henry, L. Ueber eine neue Bildungs- und Darstellungsweise der Nitrile. *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *152*, 148–152.
- (228) Wislicenus, J. Vorläufige Mittheilungen. *Z. Chem.* **1869**, *12*, 324–326.
- (229) Cho, D.; Ahn, J.; De Castro, K. A.; Ahn, H.; Rhee, H. P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>/dimethicone tandem: Efficient reagent for thionation of various aromatic amides and esters. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5583–5588.
- (230) Curphey, T. J. Thionation with the Reagent Combination of Phosphorus Pentasulfide and Hexamethyldisiloxane. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461–6473.
- (231) Ray, A.; Sathyanarayana, D. N. A Reinvestigation of the Normal Vibrations of Thioacetamide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47* (3), 729–731.
- (232) Lindner, E.; Kunze, U. Präparative und komplexchemische Untersuchungen an der Trifluordithioessigsäure und einiger ihrer Derivate. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3347–3356.
- (233) Laduron, F.; Nyns, C.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. Synthesis and Reactivity of Trifluorodithioacetates Derived from Trifluorothioacetamides. *J. fur Prakt. Chemie C*

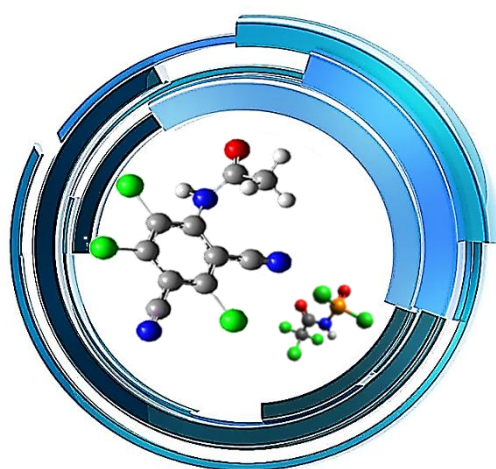


- hemiker-Zeitung* **1997**, 339, 697–707.
- (234) Lindner, E.; Kunze, U. IR- und Raman-spektroskopische Untersuchungen an der Trifluordithioessigsäure und einigen ihrer Derivate. *Zeitschrift für anorganische und Allg. Chemie* **1971**, 383, 255–262.
- (235) Mountcastle Jr, W. R.; Smith, D. F.; Grove, E. L. The ultraviolet absorption spectra of a series of alkyl-, cicloalkyl- and chloro-substituted ketones. *J. Phys. Chem.* **1960**, 64 (9), 1342–1343.



# CAPÍTULO 5

## ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE (HALO) ACETAMIDAS FRENTE A CLOROTALONIL, ETILENGLICOL Y PENTACLORURO DE FÓSFORO.



*“Science is not only a disciple of reason but, also, one of romance and passion”*

Stephen Hawking



## CAPÍTULO 5: ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE (HALO)ACETAMIDAS FRENTE A CLOROTALONIL, ETILENGLICOL Y PENTACLORURO DE FÓSFORO.

<b>5.1. RESUMEN</b> .....	<b>207</b>
<b>5.2. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>208</b>
5.2.1. REACTIVIDAD QUÍMICA Y MECANISMOS DE REACCIÓN .....	208
5.2.2. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA .....	210
5.2.3. TEORÍA DE OM FRONTERA .....	212
5.2.4. CLOROTALONIL (CT).....	214
5.2.5. DIOXOLANOS .....	217
5.2.6. N-CARBACILAMIDOFOSFATOS.....	219
<b>5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>221</b>
<b>5.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL</b> .....	<b>223</b>
5.4.1. REACTIVOS UTILIZADOS .....	223
5.4.2. TÉCNICAS Y EQUIPOS.....	224
5.4.3. MÉTODOS COMPUTACIONALES .....	225
<b>5.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>225</b>
5.5.1. ANÁLISIS DE REACTIVIDAD DEL CT .....	225
5.5.2. REACTIVIDAD DE CT CON GLYP Y TGAP .....	228
5.5.3. REACTIVIDAD DE CT CON AMIDAS .....	229
5.5.3.1. <i>Reacción con Acetamida</i> .....	230
5.5.3.2. <i>Reacción con Haloacetamidas (XAC)</i> .....	233
5.5.3.3. <i>Reacción con Benzamida (39)</i> .....	235
5.5.3.4. <i>Mecanismo para la Formación de 5,7,8-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo</i> .....	236
5.5.4. PREPARACIÓN DE DIOXOLANOS Y REACTIVIDAD CON CT .....	245
5.5.4.1. <i>Síntesis de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina</i> .....	245
5.5.4.3. <i>Síntesis de XAC-EG</i> .....	246
5.5.4.4. <i>Estudio de la reactividad entre (33) y (57)</i> .....	247
5.5.5. FOSFORILACIÓN DE ACETAMIDAS Y DEGRADACIÓN DE FOSFAZANOS .....	249
5.5.5.1. <i>Síntesis de dicloruro de 2,2,2-tricloroacetilfosforamida (HTCA)</i> .....	249
5.5.5.2. <i>Degradación Térmica: Análisis Termogravimétrico</i> .....	249
5.5.5.3. <i>Fotoquímica</i> .....	250
<b>5.6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>252</b>
<b>5.7. REFERENCIAS</b> .....	<b>253</b>



## 5.1. RESUMEN

---

En este capítulo se describe el estudio de la reactividad, tanto desde el punto de vista experimental como computacional, de acetamida (AC) y perhaloacetamidas (XAC) frente a 2,4,5,6-tetracloroisofталонitrilo, conocido comúnmente como clorotalonil (CT), para obtener derivados de benzonitrilos. Así mismo, se pretende evaluar la reactividad de estas acetamidas frente a etilenglicol (EG) en vista a sintetizar nuevos compuestos (dioxolanos) con potencial actividad biológica. Finalmente, se evalúa la síntesis y el estudio de la reactividad de los productos de adición AC-EG frente a CT.

En la primera parte se presentan aspectos generales sobre las familias de compuestos de benzonitrilos y dioxolanos, como también una breve descripción de los temas más relevantes encontrados en la literatura sobre cinética y mecanismos, con especial énfasis en la Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ ), la Teoría de Orbitales Moleculares Frontera (TOMF) y la Química Computacional aplicada a mecanismos de reacción. Posteriormente se describen los métodos experimentales, técnicas y equipos utilizados en las reacciones estudiadas.

En la segunda parte se presentan los resultados experimentales y teóricos. Se analiza la reactividad de estas amidas frente a CT y EG mediante el empleo de diferentes metodologías de síntesis, que involucran un calentamiento convencional y no convencional, condiciones experimentales de reacción (co-reactivos, solventes, catalizadores) y métodos computacionales.

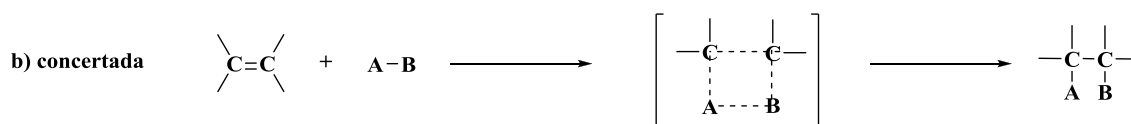
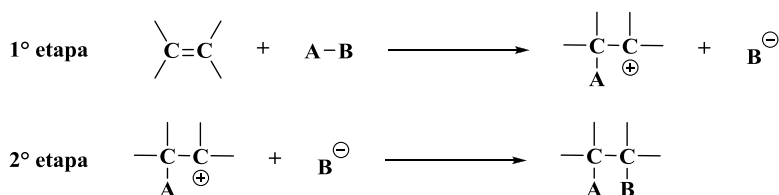
## 5.2. INTRODUCCIÓN

### 5.2.1. REACTIVIDAD QUÍMICA Y MECANISMOS DE REACCIÓN

Cada transformación química implica un cambio en la conectividad de los átomos en una molécula, en donde se rompen algunos enlaces y se forman otros nuevos. Desde el punto de vista de la reactividad, no sólo interesa analizar los reactivos y productos de una reacción, sino también el orden de los procesos de ruptura y formación de enlaces, las velocidades de reacción y cómo todo esto varía en función de las condiciones experimentales. A partir de estas observaciones se postula la ruta o mecanismo de reacción que los reactivos siguen durante su transformación en productos.

Según la manera en la que se rompen y forman los enlaces, las reacciones se clasifican en “reacciones en pasos (*no concertadas*)” y “*concertadas*” (**Esquema 5.1.a** y **b**, respectivamente). Los procesos de ruptura y formación de enlaces se producen en etapas separadas, formando especies intermediarias relativamente estables en las reacciones *no concertadas*; mientras que en aquellas *concertadas* se producen de manera simultánea.

**a) no concertada**



**Esquema 5.1.** Mecanismo de reacción **a)** en pasos y **b)** concertada

En función del tipo de ruptura, el mecanismo se clasifica como homolítico cuando cada fragmento del enlace que se rompe queda con un electrón desapareado formando radicales libres; heterolítico, cuando el par de electrones del enlace queda en uno de los fragmentos formando iones luego de la ruptura, o bien pericíclico cuando los electrones se desplazan en un anillo cerrado.

No se dispone de una metodología general para la determinación del mecanismo de una reacción, por lo que es fundamental conocer si la reacción transcurre por un mecanismo homolítico, heterolítico o pericíclico, identificar todos los productos de reacción y tener en cuenta los aspectos energéticos, electrónicos y estereoquímico<sup>236</sup>.

Para que una reacción tenga lugar espontáneamente, la energía libre de los productos debe ser menor que la energía libre de los reactivos ( $\Delta G < 0$ ), y sólo puede ocurrir en la dirección inversa



si se interviene sobre el sistema. La energía libre se compone de entalpía (H) y entropía (S), funciones de estado relacionadas por la **Ecuación 5.1**:

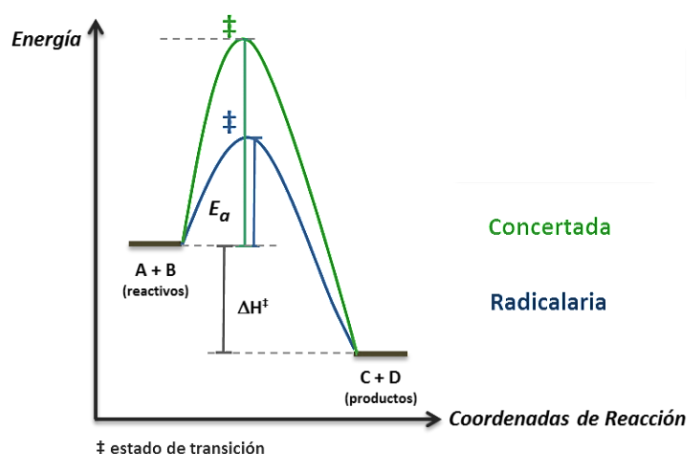
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ec. 5.1}$$

El cambio de entalpía en una reacción es esencialmente la diferencia en las energías de enlace (incluidas las energías de resonancia, tensión y solvatación) entre los reactivos y los productos. El cambio de entropía se refiere al desorden o aleatoriedad del sistema. Cuanto menos orden hay en un sistema, mayor es la entropía.

Si bien un valor negativo de  $\Delta G$  es necesario para que una reacción ocurra espontáneamente, no es suficiente, ya que también se debe considerar el valor de la energía libre de activación ( $\Delta G^\ddagger$ ). En la **Figura 5.1** se representa el perfil de energía para una reacción exotérmica de un solo paso y sin intermediarios, del tipo general:  $A + B \rightarrow C + D$ ; en donde el eje vertical representa la energía potencial total de todas las especies involucradas en la reacción; mientras que el eje horizontal simboliza el progreso de la reacción, que va desde los reactivos hacia los productos (conocido como coordenada de reacción). Las reacciones a menudo avanzan a través de una secuencia de pasos que implican la formación de una serie de intermediarios que eventualmente llegarán a productos. La secuencia de etapas de reacción e intermediarios implicados en la transformación global es el mecanismo de reacción. Los reactivos, intermediarios y productos corresponden a los mínimos de energía en el diagrama de energía y están separados por los estados de transición, que son las disposiciones moleculares (geometría definida por las posiciones de los núcleos y electrones) que tienen un valor de energía máximo local para cada paso sucesivo del mecanismo de reacción. En este estado los enlaces reaccionantes se encuentran parcialmente en formación y/o ruptura.

La energía requerida para la reorganización de los enlaces se refleja en el mayor contenido de energía del estado de transición y corresponde a la entalpía de activación  $\Delta H^\ddagger$ , es decir que corresponde a la diferencia en las energías de enlace (incluidas las energías de tensión, resonancia y solvatación) entre los compuestos de partida y el estado de transición. La entropía de activación  $\Delta S^\ddagger$ , es una medida del grado de organización resultante de la formación del complejo activado, es decir que corresponde a la diferencia de entropía entre los compuestos de partida y el estado de transición, y adquiere importancia cuando dos moléculas que reaccionan deben acercarse entre sí en una orientación específica para que la reacción tenga lugar. Si se pierden grados de libertad de traslación, vibración o rotación al ir al estado de transición, hay una disminución en la entropía total del sistema. Para las reacciones en solución, la organización del disolvente contribuye a la entropía de la activación.

La energía libre de activación  $\Delta G^\ddagger$  (**Ecuación 5.2**), se relaciona directamente con la energía de activación y la temperatura, según la **Ecuación 5.3**:



**Figura 5.1.** Comparación del diagrama de energía para una reacción exotérmica concertada y radicalaria.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \Delta S^\ddagger \quad \text{Ec. 5.2}$$

$$\Delta G^\ddagger = E_a + RT \quad \text{Ec. 5.3}$$

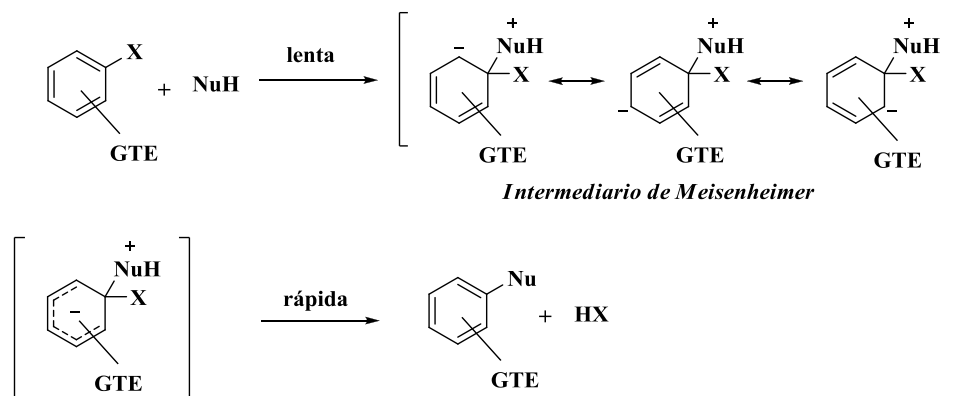
Las etapas intermedias entre reactivos y productos son las que determinan la velocidad de la reacción. En general se conoce que los valores de energías de activación de los mecanismos radicalarios son menores que aquellos correspondientes a los concertados, como se muestra en la **Figura 5.1**. Esto se deduce de la **Ecuación 5.2**, ya que los procesos radicalarios presentan elevados valores de  $\Delta S^\ddagger$  y por consiguiente (para un mismo valor de  $\Delta H^\ddagger$ ) los valores de  $\Delta G^\ddagger$  y  $E_a$  serán menores. Por el contrario, un proceso concertado presenta valores de  $\Delta S^\ddagger$  muy negativos, y eso hace que los de  $\Delta G^\ddagger$  sean mayores. Si se requiere un valor de  $\Delta G^\ddagger$  grande, se espera que la reacción sea lenta debido a que presentará un valor de  $E_a$  también elevado, **Ecuación 5.3**<sup>237</sup>.

### 5.2.2. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA

Las reacciones de sustitución en sistemas aromáticos revisten considerable importancia desde el punto de vista sintético, siendo por ello las representantes de modelos de reacción que más detalladamente se han estudiado desde el punto de vista mecanístico y que seguiremos estudiando a lo largo del capítulo.

El mecanismo de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) por la vía de la adición-eliminación utiliza uno de los orbitales  $\pi^*$  (antienlazante) desocupado para la interacción de unión con el nucleófilo (NuH). Esto permite la adición del nucleófilo al anillo aromático sin desplazar ninguno de los sustituyentes existentes, en una primera etapa cinéticamente lenta, para formar un intermediario de adición cargado negativamente (*Intermediario de Meisenheimer*). Si ocurre un ataque en una posición ocupada por un grupo potencialmente saliente (GTE, grupo

tomador de electrones), la sustitución puede ocurrir en una segunda etapa rápida, en la cual el grupo saliente es expulsado, regenerando la aromaticidad de anillo (**Esquema 5.2**)<sup>237</sup>.



**Esquema 5.2.** Mecanismo de Sustitución Nucleofílica Aromática por Adición-Eliminación ( $S_NAr$ )

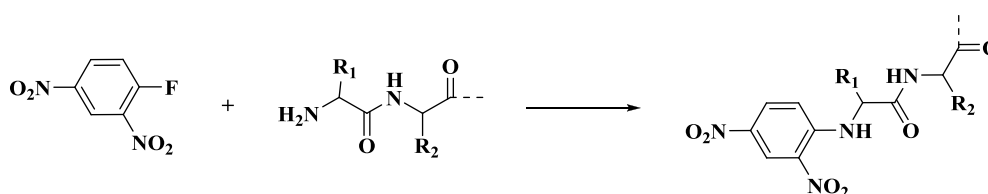
El intermediario es fuertemente estabilizado por un GTE en posición *orto* o *para* al sitio de sustitución. El efecto más fuerte es aquel ejercido por un grupo nitro, aunque los grupos ciano y carbonilo también activan al anillo para la sustitución nucleofílica.

En una  $S_NAr$ , la formación del intermedio de adición es por lo general el paso determinante de la velocidad de la reacción. Los enlaces con mayores momentos dipolares, asociados con los halógenos más electronegativos, favorecen la primera etapa de adición y por lo tanto aumentan las velocidades globales de reacción. Esto se conoce como *efecto polar del halógeno*, cuyo orden de reactividad suele ser  $F > Cl \approx Br > I$ .

Cuando el nucleófilo es una amina relativamente voluminosa y el grupo saliente (X) es relativamente débil (p. ej., OR), la reacción puede ser catalizada, en la etapa 2, por una base.

Además, se ha demostrado que pequeños incrementos de base aumentan rápidamente la velocidad hasta que se alcanza una determinada concentración, después de la cual un nuevo agregado ya no afecta en gran medida la velocidad<sup>238</sup>.

Uno de los ejemplos más significativos de  $S_NAr$  es la reacción de aminas con 2,4-dinitrofluorobenceno, utilizada por Sanger para desarrollar un método para la identificación del aminoácido N-terminal en proteínas<sup>239</sup>. En el **Esquema 5.3** se puede observar que el grupo amino en posición beta al carbonilo es quien actúa como nucleófilo sobre el carbono electrofílico.



**Esquema 5.3.** Ejemplo de  $S_NAr$ .

### 5.2.3. TEORÍA DE OM DE FRONTERA

La *ecuación de Schrödinger* describe la evolución temporal de una partícula subatómica de naturaleza ondulatoria y no relativista, según la **Ecuación 5.4**:

$$\frac{\delta^2 \psi}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 \psi}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 \psi}{\delta z^2} + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - V)\psi = 0 \quad \text{Ec. 5.4}$$

donde  $m$  es la masa de la partícula subatómica,  $E$  es su energía total,  $V$  es su energía potencial y  $h$  es la constante de Planck. En términos físicos, el cuadrado de la función de onda  $|\psi|^2$  expresa la probabilidad de encontrar al electrón en cualquier posición definida por las coordenadas  $x$ ,  $y$  y  $z$ , cuyo origen está en el núcleo. Para sistemas que contienen más de un electrón, la ecuación es más compleja.

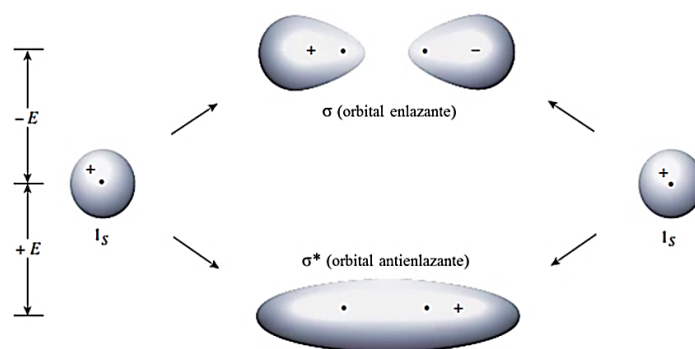
El método de orbital molecular considera que el enlace covalente surge de la superposición de orbitales atómicos. Cuando un determinado número de orbitales atómicos se superponen, se combinan para formar un número igual de nuevos orbitales moleculares (OMs). En enlaces localizados, el número de orbitales atómicos que se superponen es dos (cada uno contiene un electrón), por lo que se generan dos OM: uno de estos, llamado orbital enlazante, tiene una energía más baja que los orbitales atómicos originales, mientras que el otro es llamado orbital antienlazante, y tiene un valor de energía superior.

En los cálculos de orbitales moleculares se formula una función de onda que resulta de una combinación lineal de los orbitales atómicos que se han superpuesto (método de combinación lineal de orbitales atómicos, o CLOA). La adición y sustracción de dos orbitales atómicos da como resultado un orbital molecular de enlace y otro de antienlace, como se muestra en la **Figura 5.2** y como se representan en las **Ecuaciones 5.5** y **5.6**, respectivamente:

$$\psi = c_A \psi_A + c_B \psi_B \quad \text{Ec. 5.5}$$

$$\psi = c_A \psi_A - c_B \psi_B \quad \text{Ec. 5.6}$$

en donde las funciones  $\psi_A$  y  $\psi_B$  representan las funciones de onda de los orbitales atómicos de los átomos A y B, respectivamente;  $c_A$  y  $c_B$  representan los factores de ponderación.



**Figura 5.2.** La superposición de dos orbitales  $1s$  da lugar a un orbital enlazante  $\sigma$  y  $\sigma^*$ .

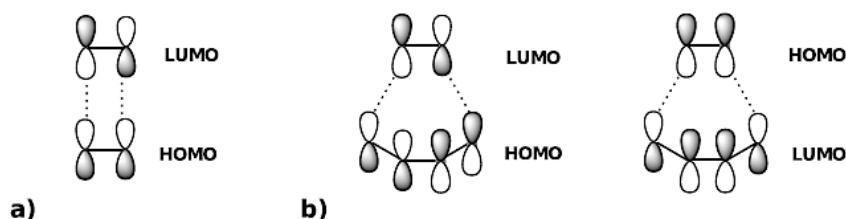
La teoría de los orbitales moleculares de frontera (FMOT, *Frontier Molecular Orbital Theory*) fue inicialmente desarrollada por Kenichi Fukui<sup>240-242</sup>, quien se concentró en el efecto de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) sobre los mecanismos de reacción, especialmente de hidrocarburos aromáticos. La aproximación de que HOMO y LUMO sean los orbitales con mayor probabilidad de estar involucrados en la reactividad química, se fundamenta en que, como las reacciones químicas implican la redistribución de electrones, es más fácil donar densidad electrónica para formar un enlace desde HOMO, y a la vez, el LUMO se ubica energéticamente más próximo a este orbital. Se debe considerar que no siempre estos son los OM participantes, y que también la simetría del orbital es un factor importante en la reactividad.

En este método, el estado de transición de una reacción bimolecular se trata como una perturbación a los reactivos, y por lo tanto la energía de activación del proceso está dada por la teoría de las perturbaciones de segundo orden<sup>243</sup>. De este modo, se considera que la principal contribución a la energía de activación procede de las interacciones entre el HOMO de un componente y el LUMO del otro componente, es decir de los denominados orbitales frontera, despreciando los términos de orden superior. Esta consideración es consecuencia de tener en cuenta que los términos que implican interacciones entre un orbital lleno de un fragmento y un orbital vacío del otro son los únicos términos que suponen la reducción de la energía del sistema y valoran además que la magnitud de la interacción entre dos orbitales es inversamente proporcional a la diferencia de energía entre ellos. Así, para aplicar la teoría de orbitales frontera, se considera que la variación de energía que se produce cuando dos moléculas A y B interactúan está dada por la **Ecuación 5.7**:

$$\Delta\varepsilon = 2 \frac{(\sum_i C_a^i C_b^i H_{ab}^i)^2}{\varepsilon_{HOMO(a)} - \varepsilon_{LUMO(b)} - Q} + 2 \frac{(\sum_i C_a^i C_b^i H_{ab}^i)^2}{\varepsilon_{HOMO(b)} - \varepsilon_{LUMO(a)} - Q} \quad \text{Ec. 5.7}$$

Donde  $C_a^i$  y  $C_b^i$  son los coeficientes de los orbitales atómicos en los puntos de solapamiento,  $H_{ab}$  es la integral de resonancia que se considera aquí proporcional a la integral de solapamiento  $S_{ab}$  (de modo que  $H_{ab} = kS_{ab}$ , siendo  $k$  una constante de proporcionalidad) y  $Q$  es un término de corrección que se introduce para compensar el efecto de proximidad de las moléculas.

Esta teoría permite predecir y explicar diversos aspectos de reactividad y selectividad, mediante el análisis de la interacción entre el HOMO y LUMO de menor diferencia energética de los dos reactivos reaccionantes. Por lo tanto permite establecer que si se consigue un solapamiento favorable entre el HOMO de uno de los reactivos y el LUMO del otro, la reacción se considera permitida; mientras que en caso contrario, prohibida (ver **Figura 5.3**)<sup>244</sup>.



**Figura 5.3.** a) Solapamiento desfavorable HOMO-LUMO de dos fragmentos etileno para la cicloadición prohibida [2+2]. b) Solapamientos favorables HOMO-LUMO entre el etileno y el butadieno para la cicloadición permitida [4+2]<sup>245</sup>.

#### 5.2.4. CLOROTALONIL (CT)

El tetracloroisoftalonitrilo o 2,4,5,6-tetracloro-1,3-benzenodicarbonitrilo (CAS<sup>xviii</sup>1897-45-6) también conocido como clorotalonil (CT), es un compuesto aromático organoclorado, cuya estructura se representa en el **Esquema 5.4**. Cuando se dispone en estado puro es un sólido cristalino incoloro e inodoro, poco soluble en agua (0,81 mg/L a 25 °C), pero ligeramente soluble en solventes orgánicos (acetona o xileno, con valores de solubilidad de 20 y 80 mg/L a 25 °C, respectivamente), y que se adsorbe fuertemente en el suelo y sedimentos<sup>246</sup>.

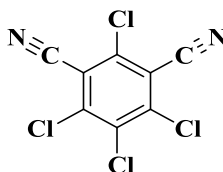
Este compuesto presenta una importante actividad fungicida de amplio espectro, y es principalmente utilizado en la prevención y control de enfermedades fúngicas foliares de frutas, vegetales y cultivos ornamentales. También se usa como agente protector de madera (antimoho), bactericida, alguicida, insecticida y acaricida<sup>247</sup>. Una vez aplicado, se libera lentamente a las vías fluviales y potencialmente contamina los cuerpos de agua superficiales<sup>248</sup>. Debido a su baja solubilidad en agua, el potencial para impactar las aguas subterráneas es bajo, pero es altamente tóxico para peces, moluscos y otros invertebrados, aunque presenta baja toxicidad en la fauna silvestre (US EPA 1999). Si bien no hay indicios de que el CT sea un carcinógeno humano, existe evidencia suficiente de estudios en animales para clasificarlo como un probable carcinógeno<sup>249,250</sup>.

A pesar de ello, el uso de este producto está permitido en Argentina. Las disposiciones legales sobre el uso de este principio activo aplicado en nuestro país, (SAGPyA-INFOLEG de la Guía de Productos Fitosanitarios de 2005 y el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria, en la Resolución 40/2012) clasifica al CT como fungicida de categoría IV, es decir “producto que normalmente no ofrece peligro” cuando se aplica de acuerdo a lo establecido para cada cultivo.

Este benzonitrilo clorado posee diferentes centros electrofílicos y, por lo tanto, es altamente reactivo frente a grupos tioles. De este modo, su actividad fungicida se atribuye a la inactivación

<sup>xviii</sup> *Chemical Abstracts Service registry number*

de enzimas sulfhidrilo, por lo que puede reaccionar y consumir al glutatión celular o bien inhibir la glucólisis al unirse al gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH)<sup>251–253</sup>.



**Esquema 5.4.** Estructura química del CT.

#### ANTECEDENTES DE REACTIVIDAD CON CT

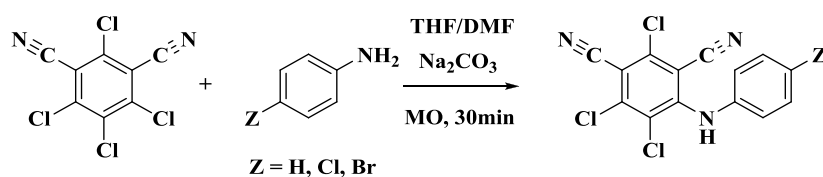
El creciente interés en la síntesis y en las nuevas alternativas tecnológicas para la obtención de compuestos biológicamente activos se ve reflejado en las numerosas publicaciones científicas realizadas durante la última década, y en la necesidad por parte de las industrias química-farmacéutica y agroquímica de poseer rutas sintéticas apropiadas para obtener diferentes compuestos activos. Una posible vía para encarar este desafío consiste en la incorporación de grupos halogenados, muy utilizado últimamente en el desarrollo de fármacos y agroquímicos modernos, en búsqueda de que presenten una óptima eficacia, seguridad ambiental, facilidad de uso y viabilidad económica. Las complejas relaciones estructura-actividad asociadas con moléculas biológicamente activas significan que la introducción de halógenos puede conducir a un aumento o una disminución en la eficacia de un compuesto, dependiendo tanto de las propiedades fisicoquímicas como de la interacción, susceptibilidad y transformación metabólica<sup>254</sup>.

En la actualidad, alrededor de dos tercios de todos los agroquímicos conocidos contienen restos arilo y heteroarilo-sustituídos con halógenos. La incorporación de flúor, cloro, bromo, yodo y/o sustituyentes que contienen halógenos en moléculas biológicamente activas, se debe a que pueden actuar como donores o aceptores de interacciones puente hidrógeno<sup>255,256</sup>. Por ejemplo, un patrón estadístico respecto al grado de fluoración en compuestos agroquímicos resume que a menudo los fungicidas tienen aproximadamente dos átomos de flúor, mientras que los insecticidas o herbicidas tienden a contener tres o más<sup>257</sup>.

En particular, la presencia del sustituyente trifluorometilo en moléculas orgánicas incrementa ciertas propiedades farmacológicas, como solubilidad lipídica, estabilidad metabólica y biodisponibilidad, especialmente cuando los sustratos aromáticos están funcionalizados con este sustituyente<sup>258</sup>. Todo esto indica que se espera un incremento cuantitativo para productos órgano-halogenados a lo largo de este siglo.

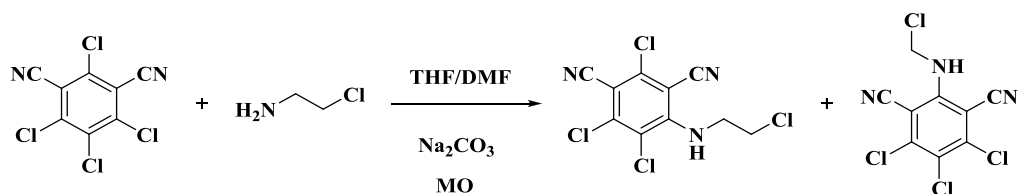
Durante estos últimos años se han preparado diferentes derivados aromáticos y alifáticos sobre el núcleo de clorotalonil (CT) por reacción nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ). A modo de ejemplo de derivados aromáticos, en el **Esquema 5.5** se muestra la reacción de CT con anilina, p-cloroanilina y p-bromoanilina. Estas reacciones se estudiaron mediante metodología

convencional (calentamiento a reflujo), encontrando tiempos extremadamente largos de reacción (hasta 18 horas) y rendimientos con valores entre 78 a 93 %<sup>259,260</sup>, como también por irradiación con microondas (MO). Respecto a esta última metodología, se optimizaron las condiciones de reacción en cuanto a tiempo y temperatura, y se mejoraron los rendimientos de reacción. Por ejemplo, en el caso de la adición de anilina (An), y cuando la reacción se realiza en THF/DMF y empleando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como catalizador, se observó que las mejores condiciones de temperatura y tiempo de reacción resultaron ser 85°C por 30 minutos, disminuyendo considerablemente los tiempos de reacción con respecto a la metodología convencional<sup>261</sup>.



**Esquema 5.5.** Síntesis de derivados aromáticos de CT con anilina, p-cloroanilina y p-bromoanilina, obteniendo un 94%, 95% y 94% de rendimiento, respectivamente.

Respecto a derivados alifáticos de CT, se puede mencionar la SAMO empleando 2-cloroetilaminas, 2-aminoetilamina y 2-tioetilamina como nucleófilos en la S<sub>N</sub>Ar. En el caso del primero, se optimizaron las condiciones de tiempo y temperatura, determinando el mayor rendimiento (86%) cuando se calienta a 75 °C durante 45 minutos. Es interesante mencionar que además se diferenció un subproducto de reacción proveniente del ataque nucleofílico al carbono que se ubica entre los dos grupos ciano, el cual también está activado para la sustitución nucleofílica, pero en menor medida debido al impedimento estérico de estos grupos (**Esquema 5.6**). En el caso de 2-aminoetilamina y 2-tioetilamina no se detectaron productos de adición nucleofílica a CT, probablemente debido a que presenta una mayor polaridad que 2-cloroetilamina y por lo tanto, son insolubles en THF<sup>261</sup>.



**Esquema 5.6.** Síntesis de derivados alifáticos de clorotalonil con 2-cloroetilamina.

Debido a que CT desactiva el grupo tiol del glutatión y de la Coenzima A<sup>262</sup>, quienes también poseen grupos -NH<sub>2</sub> disponibles, resulta de gran interés estudiar las posibles interacciones con diferentes compuestos que presentan el grupo -NH<sub>2</sub>, -SH o ambos, sus características electrónicas y la interacción con este potente fungicida.

En esta primera parte del capítulo se presenta el estudio de la reactividad del CT con diferentes aminas, amidas y tioles. En particular, se abordará el estudio con acetamidas halogenadas

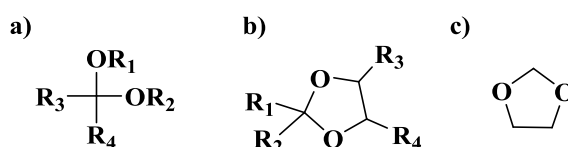


(XAC) con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre estas versátiles estructuras que pueden ser utilizadas como “*building blocks*” en la síntesis de compuestos más complejos, y en la búsqueda de derivados que presenten posible aplicabilidad en la industria alimentaria (herbicidas, fungicidas), veterinaria (antiparásita, pesticida) o farmacéutica (medicamentos).

Para cada uno de los compuestos obtenidos se estudiaron las propiedades fisicoquímicas empleando métodos espectroscópicos (IR, Raman, UV-Visible y RMN) y espectrometría de masas. Por otro lado, se emplearon herramientas de la química computacional para determinar las principales conformaciones presentes en fase gaseosa o en solución y, a partir de las mismas, se calcularon los espectros que ayudaron a interpretar aquellos experimentales. Estos estudios se realizaron con el propósito de entender mejor el comportamiento estructural de los compuestos analizados y para poder emplearlos posteriormente en la construcción de moléculas de mayor tamaño.

### 5.2.5. DIOXOLANOS

Un acetal es una molécula con dos grupos alcoxi unidos a un mismo átomo de carbono (**Esquema 5.7.a**). Los acetales heterocíclicos de cinco miembros forman una familia de compuestos conocidos como dioxolanos (**Esquema 5.7.b**). El compuesto más simple corresponde al 1,3-dioxolano (CAS 646-06-0), también conocido como 1,3-dioxociclopentano o formalglicol (**Esquema 5.7.c**), el cual se utiliza como disolvente para pinturas, ésteres de celulosa y en síntesis orgánica. También se emplea como extractante para ceras, grasas y aceites, estabilizante para hidrocarburos halogenados y comonomero en la preparación de poliacetales. En reacciones de polimerización, actúa como un regulador de la longitud de la cadena y un agente de transferencia de cadena<sup>263,264</sup>.

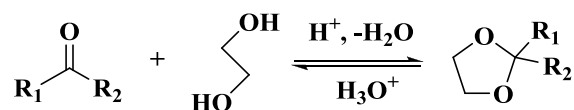


**Esquema 5.7.** Estructura de **a**) acetal, **b**) acetal cíclico (dioxolano) y **c**) 1,3-dioxolano.

La acetalización se lleva a cabo mediante el tratamiento del compuesto carbonílico con un alcohol y/o su ortoformiato correspondiente en presencia de un catalizador ácido. Esta reacción es utilizada para proteger compuestos orgánicos que contienen grupos carbonilo y de este modo, mediante la formación de acetales, evitar que experimenten reacciones indeseadas durante las transformaciones de otros grupos funcionales que puedan estar presentes. Los acetales son estables en condiciones reductoras, básicas, nucleofílicas y oxidantes (no ácidas)<sup>265</sup>.

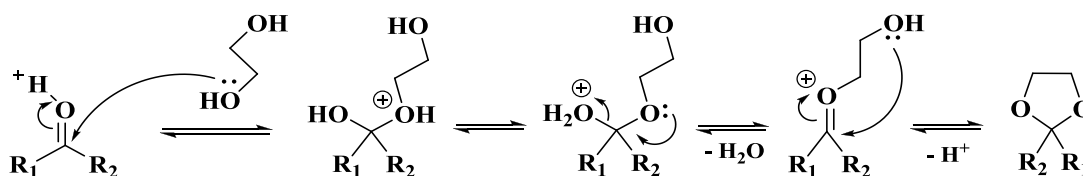
Se conocen varios métodos en la literatura para la protección de grupos carbonilo de aldehídos y cetonas a sus correspondientes acetales acíclicos o cíclicos (1,3-dioxolanos), de elevada significancia en transformaciones sintéticas. Sin embargo, se conocen pocos métodos para la síntesis de dietil-acetales, entre ellos:  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}/\text{HCl}$ ,  $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}/\text{FeCl}_3$  en etanol a reflujo y  $\text{ZrCl}_4$ . Además, se han desarrollado métodos más eficientes para la formación de acetales, que no requieren catálisis en medio ácido (condiciones casi neutras)<sup>266</sup>.

En general, la síntesis de 1,3-dioxolanos es fácilmente preparada desde compuestos carbonílicos por acetilación de aldehídos o cetonas con etilenglicol y catalizado en medio ácido (**Esquema 5.8**)<sup>267</sup>. La acetalización es naturalmente reversible, y el uso de alcohol en exceso y/o la eliminación eficiente de agua del sistema se vuelven importantes para impulsar la reacción hasta productos.



**Esquema 5.8.** Formación de acetales cíclicos.

La reacción inicia con la protonación del grupo carbonilo, seguido por la formación de un hemiacetal como consecuencia del ataque nucleofílico del diol al carbono electrofílico del carbonilo. Este hemiacetal está en equilibrio ácido-base con su forma éter, desde donde se favorece la eliminación de agua. Un segundo ataque nucleofílico cicla intramolecularmente para dar el acetal cíclico, luego de una desprotonación (**Esquema 5.9**)<sup>268</sup>.

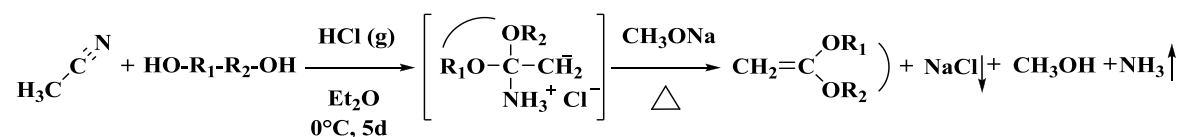


**Esquema 5.9.** Mecanismo para la formación de acetales cíclicos.

Sin embargo, es escasa la información referida a los procesos de acetalización de compuestos nitrogenados, en especial de amidas. Una modificación del grupo funcional donde un nitrilo reacciona con un alcohol bajo catálisis ácida se la conoce como reacción de Pinner<sup>269-272</sup>. En general se forma una sal de iminoéster (sal de imidato de alquilo), la cual puede ser sometida a diferentes adiciones nucleofílicas: en presencia de un exceso de alcohol forma un ortoéster, en presencia de amoníaco o amina, forma amidina, mientras que en exceso de agua forma un éster<sup>273,274</sup>.

Argade y Joglekar<sup>275</sup> estudiaron la reacción de acetonitrilo con 2 equivalentes molares de alcoholes o 1 equivalente molar de dioles en presencia de cloruro de hidrógeno anhidro a 0 ° C en agitación por 5 días. Identificaron una sal intermediaria mediante espectroscopía FT-IR, observando

la frecuencia característica de  $-\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$  a  $3050 - 3150 \text{ cm}^{-1}$ , que luego del calentamiento con 2,5 equivalentes molares de metóxido de sodio anhidro, permitieron obtener los acetales de ceteno correspondientes en moderados a buenos rendimientos (**Esquema 5.10**).



**Esquema 5.10.** Síntesis de Acetales Cíclicos de Ceteno.

La importancia de este tipo de compuestos radica en la fácil polimerización catiónica. A lo largo de estos últimos años se han preparado varios derivados de estos acetales cíclicos de ceteno<sup>276-278</sup>.

Por otro lado, Boiko *et al.*<sup>279</sup> estudiaron las reacciones de tricloroacetoniitrilo y trifluoroacetoniitrilo con etilenglicol y 1,2-bencenodiol en presencia de un catalizador, obteniendo 2-amino-1,3-dioxolanos y 2-amino-1,3-benzodioxol con buenos rendimientos.

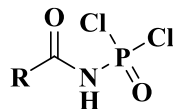
Debido a que es escasa la información sobre la preparación de dioxolanos metilen-sustituídos, sus propiedades y aplicaciones, es que se decidió profundizar en estos compuestos, con especial énfasis en la acetalización de amidas. Se presenta una caracterización espectroscópica más detallada de la sal intermediaria, el suave tratamiento básico para la neutralización de la sal y el estudio de la reactividad entre acetamida y etilenglicol para la obtención del correspondiente dioxolano. Finalmente se presenta la preparación de derivados halogenados a partir de TCA, CDFA y TFA, esto es, el estudio de la reactividad de perhaloacetamidas en presencia de etanodiol. Finalmente se presenta el estudio de los procesos de síntesis y reactividad de estos derivados halogenados de dioxolanos frente al CT.

### 5.2.6. N-CARBACILAMIDOFOSFATOS

La familia de compuestos conocidos como fosfazanos se caracteriza por presentar un átomo de nitrógeno covalentemente unido a un átomo de fósforo por un simple enlace (N-P). En particular, estos compuestos conocidos como N-carbacilamidofosfatos (HXAC) se obtienen a partir de la fosforilación de amidas con  $\text{PCl}_5$ . Estos compuestos de fórmula molecular  $\text{RCC(O)NHP(O)Cl}_2$  (CAPH's, **Esquema 5.11**) son interesantes por actuar como ligantes en la formación de compuestos de coordinación<sup>280</sup>, por presentar actividad antimicrobiana<sup>281</sup>, y por sus particulares conformaciones<sup>282</sup>.

En la sección de Resultados y Discusión se presenta la reactividad de TCA con el pentacloruro de fósforo para obtener [tricloroacetil] diclorofosforamida (HTCA) y se evalúa su síntesis mediante calentamiento no convencional (MO). Por otro lado, debido a la escasa

información que se dispone acerca de la fotoquímica de los CAPH's, N-carbacilamidofosfatos, significativos en síntesis orgánica, se realiza el estudio del proceso de fotólisis directa y continua a 254 nm de HTCA en acetonitrilo. Finalmente se comenta brevemente los resultados del análisis termogravimétrico para este compuesto.



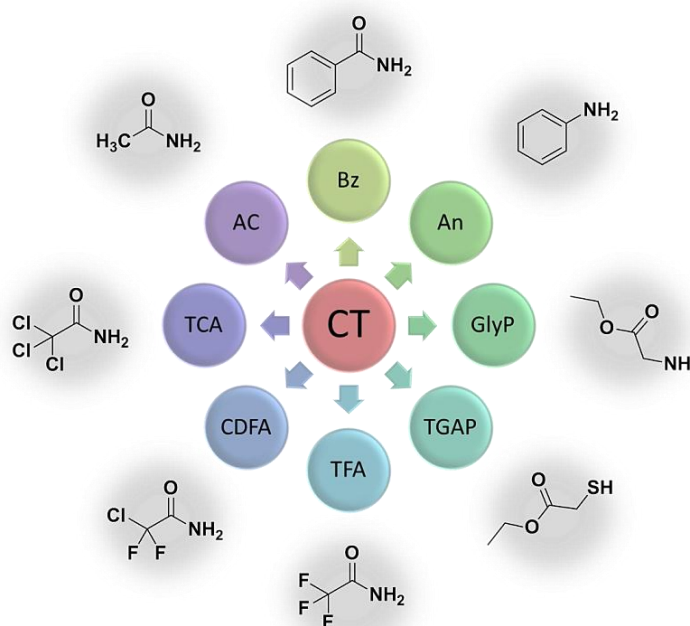
**Esquema 5.11.** Fórmula general de compuestos CAPH's, evaluados en esta tesis.

### 5.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

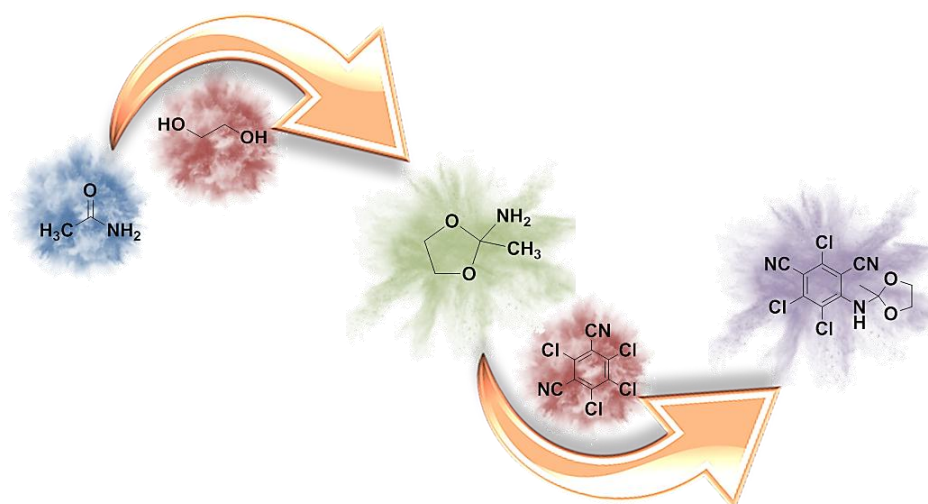
Estudiar la reactividad como nucleófilo de una amida alifática (**1**, AC) y sus derivados halogenados (TCA, CDFA y TFA) frente al núcleo de 2,4,5,6-tetracloroisofalonnitrilo (**33**, CT). Además, se propone comparar la reactividad de estos nucleófilos con amidas aromáticas (Bz), y aminas (GlyP) y tioles (TGAP) alifáticos (**Figura O.5.1**).

Por otro lado, considerando las potenciales aplicaciones de nuevos compuestos heterocíclicos que presenten posible actividad biológica, y la necesidad de proponer nuevas rutas sintéticas que permitan acceder a nuevos tipos de derivados, es que en la segunda parte de este capítulo se pretende evaluar la reactividad de las acetamidas frente al etilenglicol (EG). Se intentará sintetizar, purificar y caracterizar a estos productos, conocidos como dioxolanos, para luego evaluar su reactividad frente al CT (**Figura O.5.2**).

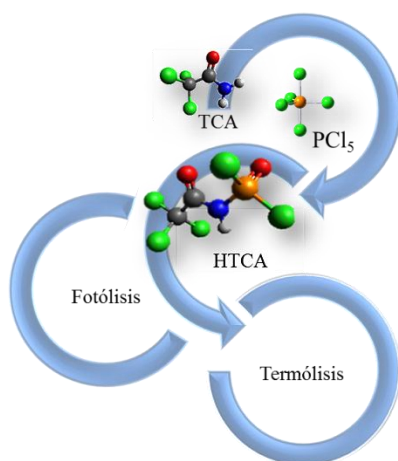
Finalmente, se propone evaluar la reactividad de TCA frente a pentacloruro de fósforo ( $\text{PCl}_5$ ) para obtener el correspondiente CAPH's, (HTCA), optimizar esta reacción mediante metodología no convencional (MO), y estudiar la degradación térmica y fotoquímica de este compuesto fósforonitrogenado (**Figura O.5.3**).



**Figura O.5.1.** Diferentes compuestos (abreviación y estructura molecular) empleados para estudiar la reactividad frente al CT.



**Figura O.5.2.** Síntesis de dioxolanos a partir de AC y EG. Estudio de la reactividad frente al CT.



**Figura O.5.3.** Preparación de HTCA a partir de TCA y  $\text{PCl}_5$  y el posterior estudio de su degradación (fotólisis y termólisis).

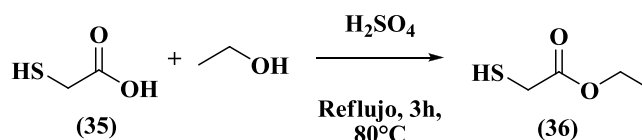
## 5.4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 5.4.1. REACTIVOS UTILIZADOS

El clorotalonil utilizado en las síntesis se obtuvo puro a partir de una formulación comercial conocida como Odeón 82 (suministrado por la empresa ADAMA S.A.) mediante extracción con Soxhlet, obteniendo una pureza del 97%. En el **Anexo D** se muestran los espectros de masas, RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y vibracionales (IR y Raman) del CT purificado (**Figuras D.1 – D.3**). Se determinó una excelente correlación cuando se compararon los espectros vibracionales, experimentales y calculados, con los informados en bibliografía<sup>283</sup>.

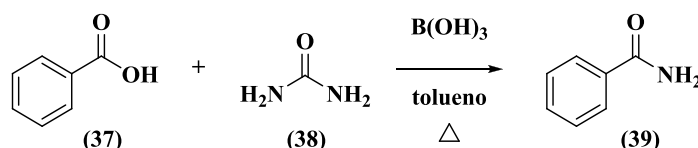
Los diferentes compuestos a ser evaluados como posibles nucleófilos en el estudio de reactividad frente a CT fueron: AC, TCA, CDFA, TFA, glicina protegida (**34**, GlyP), ácido tioglicólico (**35**, TGA) y benzamida (**39**, Bz). Las especificaciones sobre AC y XAC (haloacetamidas) utilizadas y sus espectros se presentaron en el Capítulo 1 (**Sección 1.4.1**). GlyP empleada fue de grado analítico (Cicarelli).

Ácido Tioglicólico Protegido (**36**, TGAP): Debido a que las reacciones de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  son catalizadas en medio básico, en donde se favorece la descomposición del ácido tioglicólico (**35**), es que se protegió dicho reactivo por medio de la esterificación de Fischer con etanol<sup>284</sup>. Esta reacción (**Esquema 5.12**) se realizó a reflujo en baño de aceite durante 3 horas a 80 °C en medio ácido ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) en proporción 1:6 de (**35**) y etanol, respectivamente. El producto TGAP se purificó mediante extracción en cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ) con lavados de agua saturada en  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .



**Esquema 5.12.** Reacción de Esterificación de Fischer.

Benzamida (**39**) se preparó a partir de la reacción entre ácido benzoico (**37**) y urea (**38**) mediante calentamiento a reflujo en tolueno y catalizada por ácido bórico (**Esquema 5.13**)<sup>234-236</sup>.



**Esquema 5.13.** Síntesis de benzamida desde ácido benzoico y urea.

Los solventes utilizados fueron tetrahidrofurano (THF) y N,N-dimetilformamida (DMF) de Cicarelli y UBC, respectivamente; y para la esterificación de Fischer se utilizó etanol proveniente de Merck.

Los productos de las síntesis se purificaron por medio de cromatografía de columna o por cromatografía circular (chromatotrón) y se analizaron por diferentes técnicas espectroscópicas a fin de determinar su estructura. La caracterización de los compuestos preparados se presenta en el **Anexo D**, (**Figuras D.4 – D.11**).

---

## 5.4.2. TÉCNICAS Y EQUIPOS

---

### 5.4.2.1. FUENTE DE CALENTAMIENTO

---

Los procesos de preparación y estudio de reactividad se realizaron mediante calentamiento de las soluciones a reflujo (en baño de aceite), bajo radiación de microondas (**Sección 3.4.2**) o bien, en el reactor de microondas u horno de pirólisis en condiciones libres de solvente.

### 5.4.2.2. CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA (TLC)

---

La evolución de estas reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) en cromatofolios de gel de sílice 60. Para el revelado se utilizó luz ultravioleta de 254 nm. Las placas se visualizaron dentro de una recámara que contenía una fuente de luz UV.

### 5.4.2.3. EQUIPO DE CG-MS

---

Los crudos de reacción se analizaron empleando un equipo CG-MS Clarus 560S PERKIN ELMER para cromatografía gaseosa con sistema de detección por espectrometría de masas, mediante un sistema manual de inyección de muestras con jeringa para líquidos.

Las determinaciones de MS se realizaron por inyección de soluciones en acetona o THF según la solubilidad del compuesto (~ 1 µL). Se utilizó una columna capilar HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 5 µm) con hidrógeno como gas transportador (0,6 ml / min). Los ajustes de temperatura fueron de: 280 °C en el inyector Split, 280 °C en la interfaz y 185 °C en la fuente de iones, mientras que en el horno la rampa se inició entre 200 °C y 280 °C, con una velocidad de calentamiento de 15 °C/min. La energía de los electrones fue de 70 eV con un intervalo de masas de 35 a 350 u.m.a. y una presión inferior a 10<sup>-5</sup> Torr.

### 5.4.2.4. ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

---

Se empleó un espectrómetro Bruker Advance II 400MHz, adquiriendo los espectros de RMN-<sup>1</sup>H a una frecuencia de 400 MHz y los RMN-<sup>13</sup>C a 100 MHz. Las muestras se prepararon con el agregado de 1 mg (en caso de líquido) o solución (se agrega 0,5 mL) de cada compuesto en tubos de RMN de 5 mm de diámetro, disueltas en 0,5 mL de solvente deuterado (acetona-d<sub>6</sub>) aproximadamente.



Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en ppm para los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , relativos a la señal del tetrametilsilano (TMS;  $\delta = 0$  ppm) y/o referenciados mediante la señal residual del solvente deuterado. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se informan en Hz, siendo  $s$ ,  $d$ ,  $dd$ ,  $t$ ,  $q$  y  $m$  los símbolos usados para indicar las multiplicidades: singlete, doblete, doble doblete, triplete, cuartete y multiplete, respectivamente.

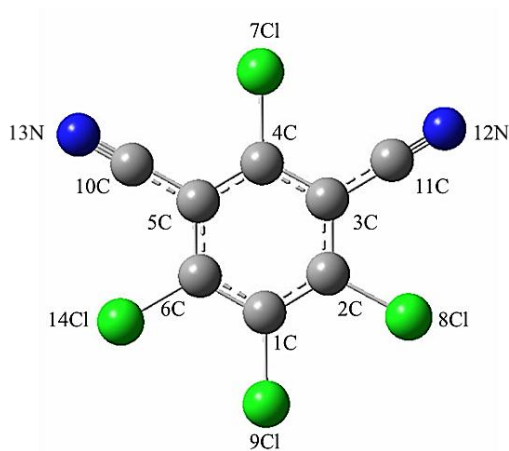
### 5.4.3. MÉTODOS COMPUTACIONALES

Los cálculos computacionales se realizaron utilizando el paquete de programas de Gaussian 09 para Windows<sup>48</sup> y los resultados se visualizaron utilizando el programa Gauss View 5.0. Se utilizó el modelo B3LYP de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y los conjuntos de funciones base usadas en estos cálculos fueron las llamadas funciones de Pople.

## 5.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.5.1. ANÁLISIS DE REACTIVIDAD DEL CT

Se optimizaron los parámetros geométricos de CT en fase gaseosa con un nivel de teoría DFT/B3LYP 6-311<sup>++</sup>D(d,p), en el estado fundamental ( $S_0$ ). Los valores calculados se compararon con los resultados de difracción de rayos X<sup>288</sup>. Los parámetros geométricos experimentales y calculados concuerdan bien en todos los valores, tal como se puede observar en la **Tabla 5.1**, coincidente con lo informado en bibliografía<sup>283</sup>. Las diferencias numéricas se podrían atribuir a que se comparan valores en fase gaseosa con aquellos correspondientes a la estructura cristalina. En la **Figura 5.4** se muestra la estructura optimizada del CT empleando el mismo nivel de teoría, obteniendo una estructura plana con simetría  $C_{2v}$ .

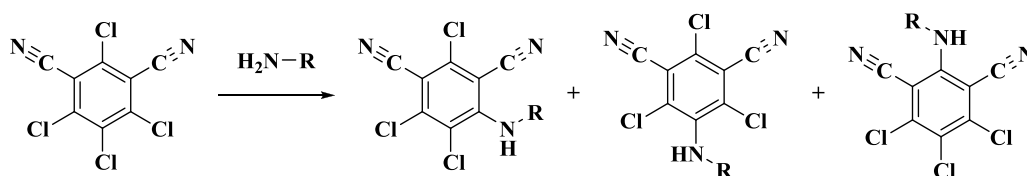


**Figura 5.4.** Estructura optimizada de CT (DFT/B3LYP 6-311<sup>++</sup>G(d,p)).

**Tabla 5.1.** Parámetros geométricos optimizados del CT (DFT/B3LYP 6-311++D(d,p)).

Longitudes de enlace (Å)	Ángulos de enlace (°)		Ángulos diedros (°)			
	Calc.	Exp.	Calc.	Exp.		
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1,401	1,394	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	120,8 119,9	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	0,0 0,3
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1,408	1,392	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	119,4 119,8	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	0,0 -0,4
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1,403	1,396	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120,5 120,1	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	0,0 0,4
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1,403	1,391	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	119,4 120,1	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(7)</sub>	-180,0 179,7
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1,408	1,387	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -Cl <sub>(7)</sub>	119,7 120,3	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(14)</sub>	-180,0 179,3
C <sub>(1)</sub> -Cl <sub>(9)</sub>	1,730	1,708	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(9)</sub> -Cl <sub>(14)</sub>	120,5 120,3	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -Cl <sub>(9)</sub>	-180,0 -179,7
C <sub>(2)</sub> -Cl <sub>(8)</sub>	1,728	1,711	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -Cl <sub>(9)</sub>	120,4 120,2	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(8)</sub>	-180,0 179,7
C <sub>(4)</sub> -Cl <sub>(7)</sub>	1,728	1,708	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(9)</sub>	120,4 120,2	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(10)</sub>	-180,0 179,0
C <sub>(6)</sub> -Cl <sub>(14)</sub>	1,728	1,711	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -Cl <sub>(8)</sub>	120,5 119,7	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(10)</sub> -N <sub>(13)</sub>	180,0 91,6
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	1,427	1,447	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(10)</sub>	120,3 120,2	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	180,0 179,0
C <sub>(11)</sub> -N <sub>(12)</sub>	1,154	1,130	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(10)</sub> -N <sub>(13)</sub>	179,9 178,9	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub> -N <sub>(12)</sub>	-178,9 -87,7
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(10)</sub>	1,427	1,447	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub>	120,3 119,8	-	- -
C <sub>(10)</sub> -N <sub>(13)</sub>	1,154	1,130	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(11)</sub> -N <sub>(12)</sub>	179,9 178,9	-	- -

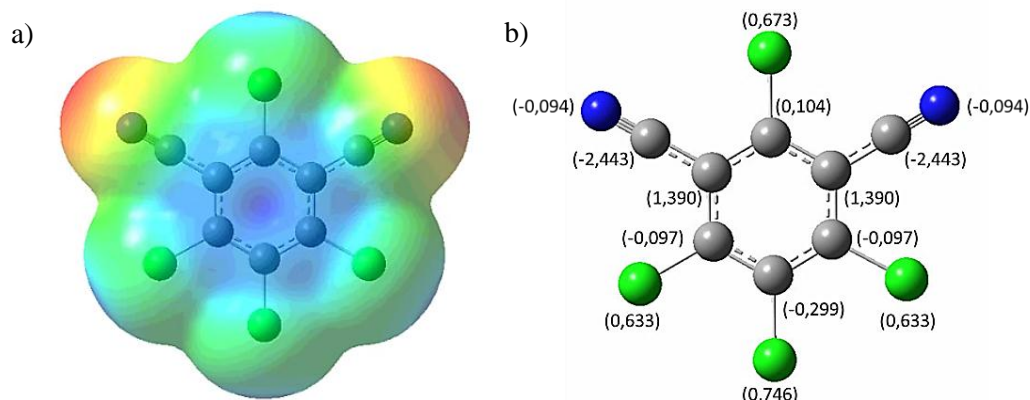
En el **Esquema 5.14** se muestran los posibles productos de adición al CT, en el carbono 2 (posición 2 del anillo, en *orto* a un CN y *para* al otro CN), carbono 1 (*meta* a ambos grupos CN) y en carbono 4 (entre los dos grupos CN).

**Esquema 5.14.** Posibles productos de adición al CT por S<sub>N</sub>Ar.

Con la finalidad de establecer la distribución de densidad de carga para determinar la interacción molecular y los centros de reactividad, se recurrió al análisis de las superficies electrostáticas de energía potencial (SPE). Estos mapas nos permiten visualizar regiones con carga variable de una molécula en tres dimensiones. En la **Figura 5.5.a** se puede observar una menor densidad de carga (en azul) sobre los átomos de carbono del CT.

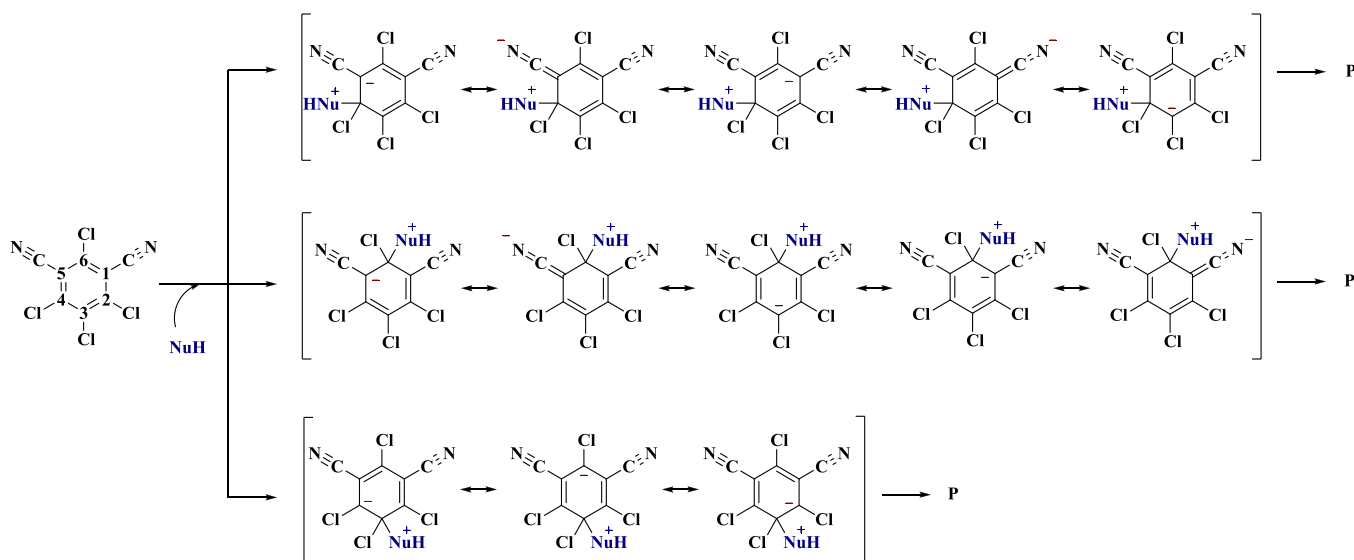
Del análisis de distribución de carga (*Mulliken population analysis*) sobre los átomos de carbono electrofílicos (unido a GTE o grupo saliente, Cl), se puede observar que el átomo 1C es el carbono aromático que presenta la mayor densidad de carga relativa (-0,299), seguido por 2C (-0,097) y luego por 4C (0,104). Si bien este análisis consiste en dividir la carga total entre los

átomos de la molécula mediante un esquema arbitrario de asignación, permite evaluar la electrofilicidad de los diferentes centros en el anillo (**Figura 5.5.b**).



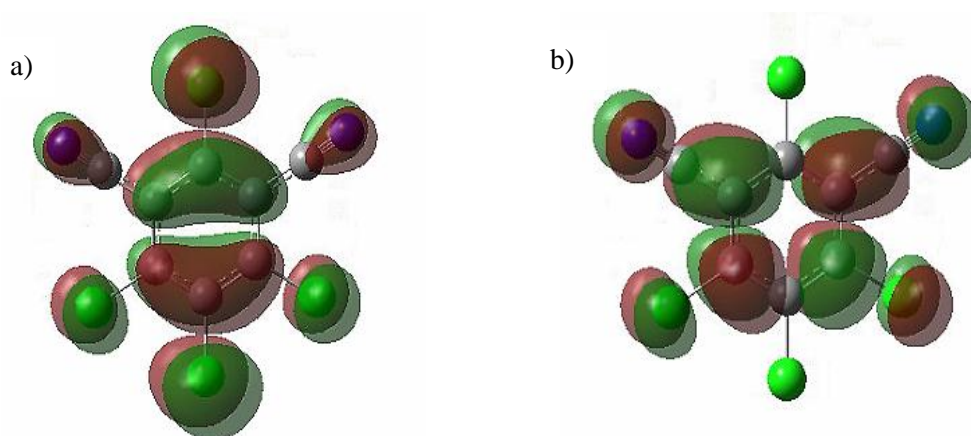
**Figura 5.5.** a) Mapa de Potencial Electrostático y b) Distribución de carga (Mulliken) para el CT.

Debido a que la molécula de CT presenta un eje de simetría, las posiciones 2 y 4 son equivalentes (**Esquema 5.15**), por lo que se espera que la probabilidad de adición del nucleófilo (NuH) en las posibles posiciones de acople sea mayor respecto a las otras posibilidades (en posición 3 o 6). Al realizar un análisis de las estructuras resonantes se puede determinar que hay una mayor estabilidad, dada por el número de estructuras resonantes, que favorecen el ataque nucleofílico en las posiciones 2 y 4. En segundo lugar, se considera la adición a la posición 6, aunque el ataque en esta posición del anillo presenta mayor impedimento estérico debido a la presencia de los grupos ciano adyacentes (**Esquema 5.15**).



**Esquema 5.15.** Análisis del ataque nucleofílico al CT a partir de las estructuras de resonancia de los intermediarios (P representa “producto”).

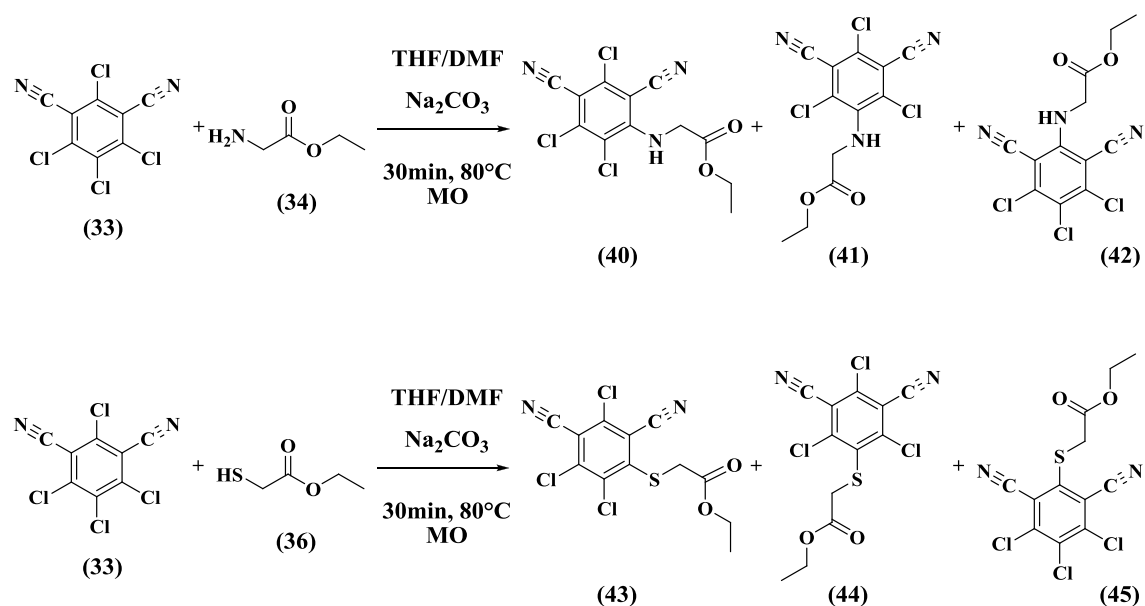
Por otro lado, se realizó el análisis de los orbitales moleculares fronteras del CT con el objetivo de completar el análisis de reactividad, los cuales pueden ser visualizados en la **Figura 5.6**. Se puede observar que el HOMO presenta una simetría tipo  $\pi$ . El valor calculado para la diferencia de energía HOMO-LUMO, que permite caracterizar a este compuesto, es de 4,8355 eV<sup>289</sup>. Debido a que las reacciones químicas implican la redistribución de electrones (creación y destrucción de enlaces, oxidación, reducción, ...); a que el HOMO está energéticamente más favorecido para perder o ceder electrones y el LUMO para recibirlos, esta pequeña diferencia de energía de OM en el CT permite explicar la elevada bioactividad de este compuesto.



**Figura 5.6.** a) HOMO y b) LUMO de CT (DFT/B3LYP 6-311<sup>++</sup>G(d,p)).

### 5.5.2. REACTIVIDAD DE CT CON GLYP Y TGAP

Las síntesis de 2-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofenilamino)acetato de etilo (CT-GlyP) y 2-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofeniltio)acetato de etilo (CT-TGAP) se realizaron agregando en un reactor de borosilicato (vial) de 10 mL, un agitador magnético y los reactivos en el siguiente orden: primero el compuesto CT seguido por GlyP o TGAP (según corresponda, en relación molar de 1:1,15) y por último la base ( $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ); luego se agregaron los solventes (primero THF y luego DMF). Se selló cada vial con una tapa de PEEK (polieteretercetona) y se lo llevó inmediatamente a un reactor de microondas, a una temperatura de 80°C por 30 minutos (**Esquema 5.16**). En la **Tabla 5.2** se muestran las condiciones y los rendimientos de los productos de cada reacción. Los rendimientos relativos fueron de 53% y 47 % para los productos de adición al CT en la posición 2-4 (**40**) y 3 (**41**), respectivamente (conversión de CT de 8%); mientras que se obtuvieron en un 74%, 18% y 8% para (**43**), (**44**) y (**45**), (productos de adición a las posiciones 2-4, 3 y 6 respectivamente, con una conversión de CT igual al 57%). En el **Anexo D (Figuras D.12 – D.16)** se muestran los espectros de los isómeros identificados. El ataque nucleofílico del tiol bajo las condiciones de reacción utilizadas resultó ser más eficiente que el correspondiente al amino. Esto podría deberse a que el azufre es menos electronegativo y por lo tanto su nube electrónica es más polarizable que la del nitrógeno, otorgando un mayor carácter nucleofílico al tiol.



**Esquema 5.16.** Síntesis de derivados alifáticos de clorotalonil con 2-(amino/mercapto)-acetato de etilo.

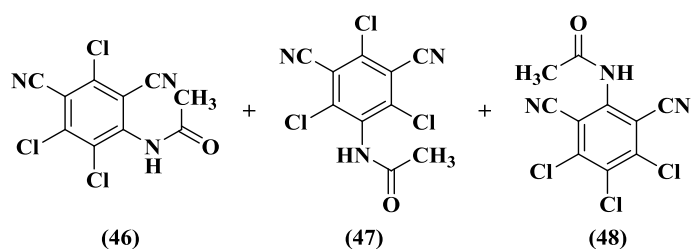
**Tabla 5.2.** Condiciones de reacción, porcentaje de conversión de CT y rendimientos de productos.

N°	30 min en MO					T° (°C)	Conversión (%)	Productos (R%)		
	33 (mmol)	34 (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)			40	41	42
1	0,19	0,21	1,75	0,25	0,45	80	8	53	47	-
	33 (mmol)	36 (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)		Conversión (%)	43	44	45
2	0,19	0,21	1,75	0,25	0,45	80	57	74	18	8
3	0,18	0,19	1,75	0,25	0,45	25	1	*	-	-

\* trazas ( $\leq 1\%$ )

### 5.5.3. REACTIVIDAD DE CT CON AMIDAS

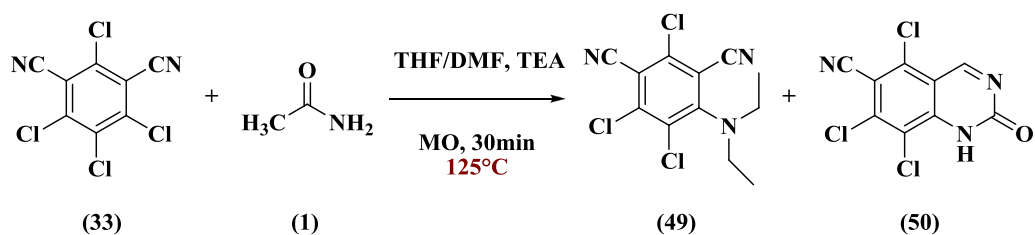
Se utilizó como medio de reacción una mezcla de solventes de tetrahydrofurano (THF) y dimetilformamida (DMF) en una relación de 1,75:1,25 mL, a diferentes temperaturas (T°), utilizando trietilamina (TEA) como base. El agregado de DMF al 12,5% cataliza la reacción y permite aumentar la solubilidad de CT. La importancia del empleo de una base consiste en neutralizar el HCl liberado y de este modo desplazar el equilibrio hacia la formación de productos. Los posibles productos de simple adición nucleofílica de (1) a (33) que se esperarían obtener se representan en el **esquema 5.17** y corresponden a N-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofenil) acetamida (46), N-(2,4,6-tricloro-3,5-dicianofenil) acetamida (47), N-(3,4,5-tricloro-2,6-dicianofenil) acetamida (48).



**Esquema 5.17.** Posibles productos de adición nucleofílica de (1) a (33).

### 5.5.3.1. REACCIÓN CON ACETAMIDA

Como se informó que las mejores condiciones para la obtención de productos en la reacción de adición de anilina, *p*-cloroanilina y *p*-bromoanilina a (33) eran a 85 °C durante 30 minutos en MO<sup>261</sup>, se realizó la reacción de (1) a (33) empleando las mismas condiciones. Como resultado no se determinó formación de productos, por lo que se elevó la temperatura a 125 °C, observando la formación de 2,4,5-tricloro-6-(diethylamino) isoftalonitrilo (49) y trazas de 5,7,8-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo (50). En el **Esquema 5.18** y **Tabla 5.3** se presentan los productos de reacción determinados a 125 °C. Con la finalidad de evaluar la procedencia de los productos identificados (adición, descomposición, reacciones secundarias) y dado a que la presencia de la base es condición necesaria para la adición, se realizó la reacción en ausencia de (1) y se determinó la formación de (49) en mayor rendimiento. Así, se puede deducir que (49) provendría de la adición de TEA a (33), (reacción con la base). Luego se realizó la reacción en ausencia de DMF, y si bien resulta en una disminución del porcentaje de conversión de (33) y de la formación de (49), aumenta el rendimiento de (49); el cual, si bien no es el producto deseado, se podría afirmar que provendría de un ataque nucleofílico inicial de (1) a (33).



**Esquema 5.18.** Productos de reacción SAMO entre (1) y (33) a 125 °C.

Como sólo se obtuvo un producto secundario de reacción (50) y con bajo porcentaje de conversión (33), es que se evaluó la respuesta del rendimiento en función del tiempo (de 30 a 90 minutos) como se muestra en la **Tabla 5.4**.

**Tabla 5.3.** Rendimientos de productos de reacción a 125 °C entre (1) y (33) en presencia de THF/DMF/TEA, en ausencia de (1) y de DMF.

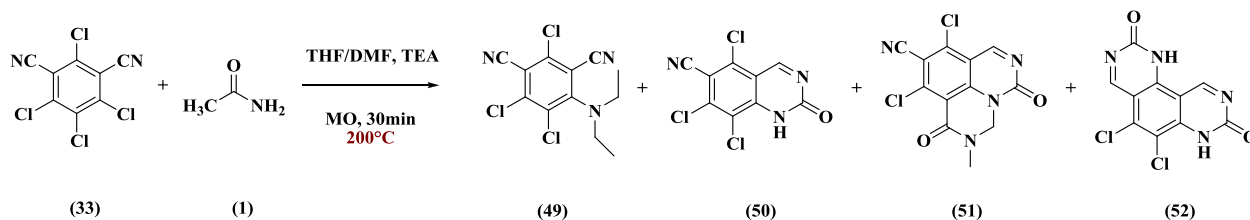
N°	125 °C y 30 min					Conversión (%)	Productos (R%)	
	33 (mmol)	1 (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	TEA (mmol)		49	50
4	0,21	0,49	1,75	0,25	0,36	24	24	*
5	0,18	-				36	36	-
6	0,21	0,47	-			15	10	5

\* trazas ( $\leq 1\%$ )**Tabla 5.4.** Porcentaje de conversión de (33) y valores de rendimiento de productos a distintos tiempos.

N°	33 (mmol)	1 (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	TEA (mmol)	t <sub>total</sub> (min)	Temp. (°C)	Conversión (%)	49	50
7				-		30		14	10	4
8	0,20	0,54	2	-	0,36	60	125	17	10	7
9				-		90		20	10	10

Se puede observar que los porcentajes de conversión para (33) son bajos y no varían significativamente con los tiempos de reacción evaluados, al igual que para (50), el cual es prácticamente constante. Por este motivo se evaluó aumentar aún más la temperatura y se determinó la aparición de nuevos productos. A 200 °C los productos mayoritarios fueron 8,10-dicloro-2-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidropirimido[5,6,1-ij]quinazolin-9-carbonitrilo (51) y 5,6-dicloropirimido [4,5-f]quinazolin-2,8(1*H*,7*H*)-diona (52), cuyas estructuras se muestran en el **Esquema 5.19** y cuyos rendimientos se presentan en la **Tabla 5.5**. A pesar de que no corresponden a los productos deseados, se investigó la procedencia de los mismos.

Posteriormente se realizó la reacción en ausencia de (1) para descartar que los productos obtenidos correspondan a reacciones secundarias. Sin embargo, se obtuvieron a (51) y (52) como productos mayoritarios y en porcentajes moderados (como los detectados en presencia de AC). Por ello, estos dos productos provendrían de la adición a DMF, el cual no actuaría como catalizador si no que estaría reaccionando con (33) debido al aumento de temperatura. En ausencia de DMF no se observa la formación de estos compuestos (51 y 52), siendo (50) el producto mayoritario con un 57% de rendimiento, el cual provendría de una reacción consecutiva al producto esperado (**Tabla 5.5**). En este caso, consecuentemente también se aumentó la cantidad de producto proveniente de la reacción con la base (49).



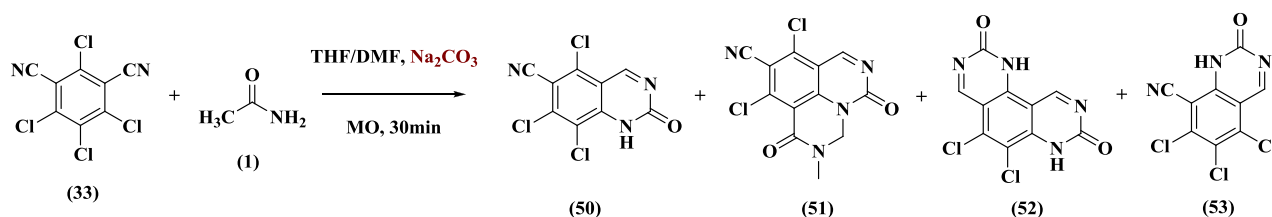
**Esquema 5.19.** Productos de reacción SAMO a 200 °C.

**Tabla 5.5.** Rendimientos de productos de reacción a 200 °C entre (1) y (33) en presencia de THF/DMF/TEA, en ausencia de (1) y DMF.

N°	200 °C y 30 min					Conversión (%)	Productos (R%)			
	33 (mmol)	1 (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	TEA (mmol)		49	50	51	52
10	0,19	0,53	1,75	0,25	0,36	50	-	2	23	25
11	0,20	-				70	-	-	21	49
12	0,38	0,92		-		100	43	57	-	-

En las **Tablas 5.4** y **5.5** se puede observar que el porcentaje de conversión de (31) aumenta con el aumento de temperatura, el 100% de conversión a 200 °C.

Como en ningún caso se obtuvo (46), (47) o (48) como producto de simple adición de (1) a (33), se utilizó la base  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . En el **Esquema 5.20** se muestran las estructuras de los productos determinados y en la **Tabla 5.6** se pueden observar los resultados a diferentes temperaturas de reacción. A 125 °C se recupera (33) en un 98%, a 150 °C se obtiene (50) en un 37 % y un isómero de éste (5,6,7-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-8-carbonitrilo, 53) en un 14%; mientras que cuando se realiza a 200 °C se forman (51), (52) y (53) en 26, 38 y 32 % de rendimiento, respectivamente.



**Esquema 5.20.** Productos de reacción SAMO empleando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base.



**Tabla 5.6.** Cambio de la base ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) para la reacción entre **1** y **33**.

N°	33 (mmol)	1 (mmol)	$\text{Na}_2\text{CO}_3$ (mmol)	THF (mL)	DMF (mL)	t (min)	Temp. (°C)	% Conversión	Productos (%)			
									50	51	52	53
13	0,18	0,34	0,10				125	2	2	-	-	-
14	0,19	0,29	0,60	1,75	0,25	30	150	51	37	-	-	14
15	0,19	0,53	0,23				200	98	2	26	38	32

Finalmente se evaluaron diferentes condiciones de reacción: metodología de calentamiento (SAMO, P.m\*), solventes (THF, THF:DMF, PhMe, condiciones libres de solvente) y base (en este caso picolina), tiempo y temperatura de reacción, y en todas estas condiciones no se obtuvo el producto deseado ni los anteriores (**Tabla 5.7**).

**Tabla 5.7.** Diferentes condiciones experimentales evaluadas para la adición de **1** a **33**.

N°	Método	Solvente	base	t (min)	T° (°C)
16	SAMO	THF	Picolina	10	125
17				20	
18				30	
19				THF/DMF	
20	Mixing/ P.m*	-	-		140
21	SAMO	-	-	10	125
22					155
23					185
24					PhMe

\*P.m. corresponde a la abreviación para "Pirólisis en masa".

### 5.5.3.2. REACCIÓN CON HALOACETAMIDAS (XAC)

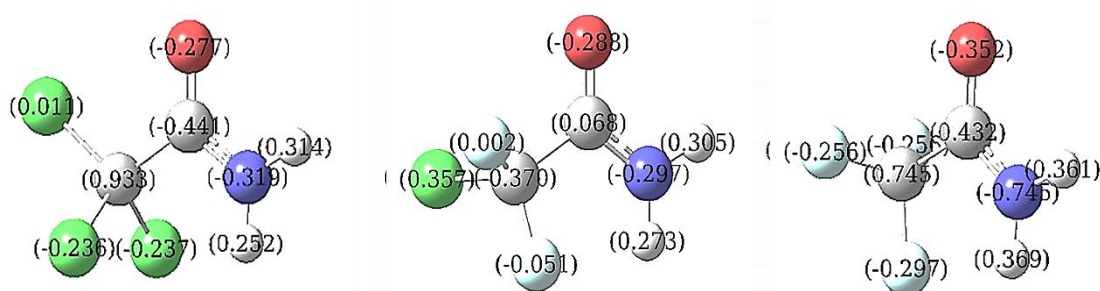
Con la finalidad de comparar la reactividad de derivados halogenados de acetamida (perhaloacetamidas) frente a (**33**), se realizaron las reacciones SAMO de TCA (**2**), CDFA (**3**) y TFA (**4**) frente a (**33**), en THF/DMF y empleando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o TEA como base. En la **Tabla 5.8** se presentan las condiciones de reacción y los respectivos rendimientos de productos. Se puede observar que en todos los casos se obtuvieron los productos de reacción de la misma naturaleza que aquellos determinados para la reacción entre (**1**) y (**33**), es decir que independientemente de la perhaloacetamida de partida, en todos los casos se pierde la identidad del núcleo halogenado.

**Tabla 5.8.** SAMO de (33) con (2), (3) y (4).

N°	Reacción	33 (mmol)	Amida (mmol)	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (mmol)	TEA (mmol)	THF (mmol)	DMF (mL)	t (min)	Temp. (°C)	% Conversión	R <sub>%</sub> (%)			
											50	51	52	53
25	CT-TCA	0,18			-					59	8	-	46	5
26	CT-CDFA		0,22		-	1,75	0,25		150	45	16	-	17	13
27	CT-TFA	0,19	0,21		-		0,25		30	-	-	-	-	-
28	CT-TCA		0,68	-						98	2	17	63	16
29	CT-CDFA	0,39	0,99	-	0,72	3,5	0,5		200	99	3	26	53	17
30	CT-TFA	0,38	0,66	-						100	20	13	10	57

Cuando se emplea Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base se obtiene (50) y su isómero (53) en bajos rendimientos y (52) en cantidades moderadas; mientras que si se aumenta la temperatura a 200 °C y cambiando la base por TEA se identifican los mismos productos que aquellos correspondientes a la reacción con (1) bajo las mismas condiciones experimentales.

De la **Tabla 5.8** se puede deducir que la naturaleza del nucleófilo no produce modificaciones en los porcentajes de conversión de (33). Además, se puede observar que los porcentajes de (50) y (53) aumentan considerablemente cuando el nucleófilo es TFA, lo que puede explicarse al analizar la distribución de densidad de carga de las distintas haloacetamidas. A partir de la **Figura 5.7** se puede observar que el átomo de nitrógeno en TFA presenta una mayor densidad de carga (-0,745 Mulliken) que en los casos de las moléculas cloradas. Debido a esto es que TFA presenta mayor carácter nucleofílico, resultando en un mayor porcentaje de productos de adición a (33) respecto a TCA o CDFA.

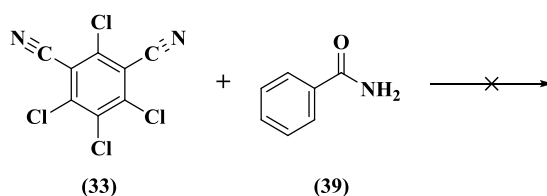
**Figura 5.7.** Distribución de densidad de carga (Mulliken) para a) TCA, b) CDFA y c) TFA.

Por otro lado, ShengJiao *et al.*<sup>290</sup> sintetizaron en condiciones libres de solvente bajo irradiación de microondas (110 - 130 °C por 12 minutos) una serie de productos de adición de diferentes amidas a (33) en muy buenos rendimientos. En función de esto, se decidió evaluar esta reacción a diferentes temperaturas (125, 140, 155 y 185 °C) durante 10 minutos. En todos los casos se recuperó el 100% de (33), es decir que no hubo productos. Finalmente, se evaluó la pirólisis en

masa (P.m.) de esta reacción durante 10 minutos a un horno a 140 °C sin hallar reactividad, esto es, sin formación de productos.

### 5.5.3.3. REACCIÓN CON BENZAMIDA (37)

Finalmente, para poder completar las comparaciones de reactividad de amidas alifáticas (**1**, **2**, **3** y **4**) con aminas aromáticas (An, **54**) y alifáticas (**34**), se procedió a evaluar la reactividad de una amida aromática: la benzamida (**39**). Con la finalidad de obtener los productos de adición nucleofílica aromática de **39** a **33** (Esquema 5.21), se evaluaron diferentes condiciones experimentales: metodología de calentamiento (SAMO, P.m.), solvente (THF: DMF, sin solvente), base (TEA, picolina, sin base), tiempos y temperaturas de reacción. En la **Tabla 5.9** se puede observar que cuando se realiza la reacción SAMO en THF/DMF empleando TEA como base durante 30 minutos a 130 °C o empleando picolina como base durante 15 o 30 minutos a 125 °C, no se detecta formación de productos. Lo mismo sucede cuando se calienta en horno o en MO en condiciones libre de solventes a 140 °C o 155 °C durante 10 minutos.



**Esquema 5.21.** No reactividad entre **33** y **39**.

**Tabla 5.9.** Diferentes condiciones experimentales evaluadas para la adición de **39** a **33**.

Nº	Método	Solvente	base	t (min)	T° (°C)
31			TEA	30	130
32	SAMO	THF/DMF	Picolina	15	125
33				30	
34	P.m.	-	-	10	140
35	SAMO	-	-		
36		-	-		

Más adelante se analizarán las causas que no conducen a la adición nucleofílica de (**39**) a (**33**).

---

#### 5.5.3.4. MECANISMO PARA LA FORMACIÓN DE 5,7,8-TRICLORO-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINAZOLIN-6-CARBONITRILIO

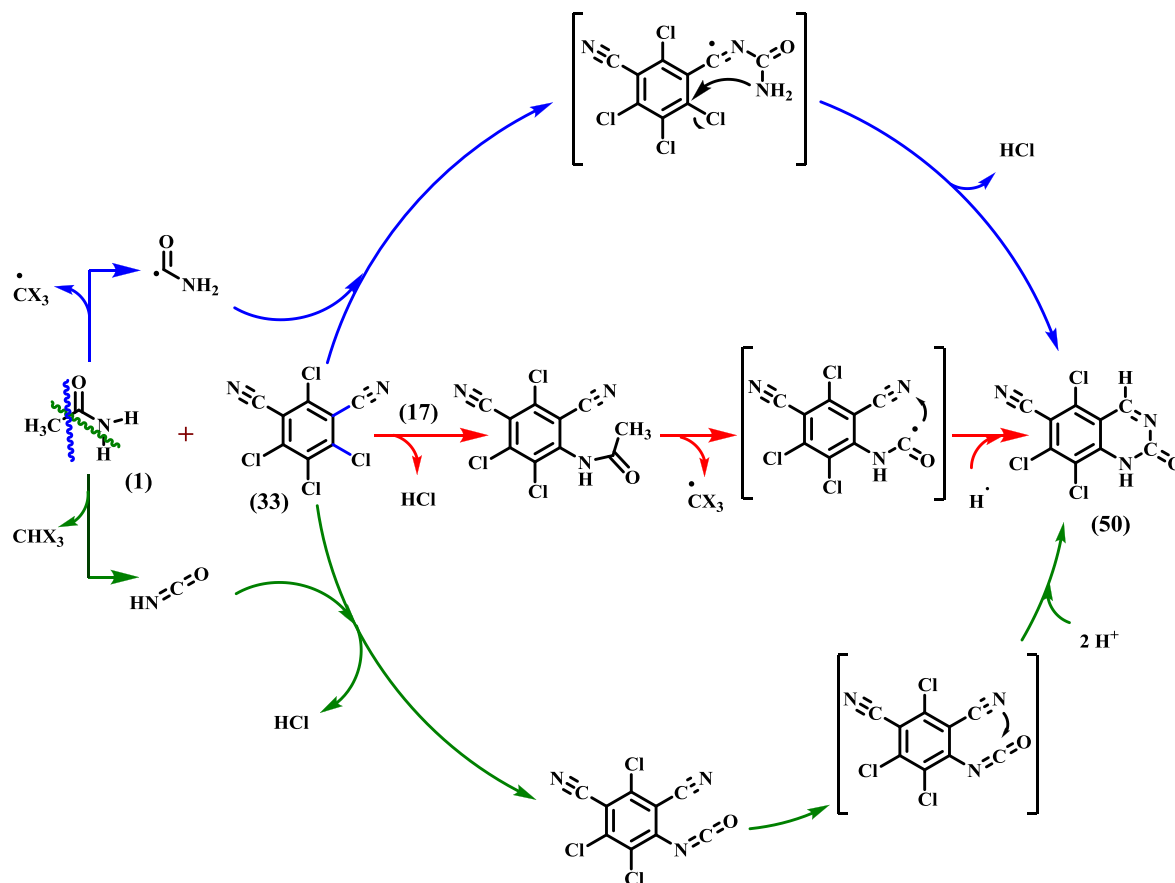
---

Debido a que no se obtuvieron los productos deseados por simple adición de acetamidas a **(33)**, es decir que no se determinó presencia de N-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofenil)acetamida **(46)**, N-(2,4,6-tricloro-3,5-dicianofenil)acetamida **(47)** ni N-(3,4,5-tricloro-2,6-dicianofenil)acetamida **(48)**, y que en todos los casos el principal el producto es **(50)**, (5,7,8-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo), independientemente de la acetamida de partida, se decidió estudiar las posibles vías para su formación. Se identificó a **(50)** como un producto que proviene de una reacción secundaria. En el **Esquema 5.22** se muestra el posible mecanismo para la formación de **(50)** a partir de **(1)**.

En primer lugar, se plantea un mecanismo de S<sub>N</sub>Ar de adición-eliminación directa de **(1)** sobre los centros electrofílicos de **(33)** para dar mediante un intermediario de *Meseinheimer* el producto de simple adición y HCl (mecanismo marcado en rojo). Luego ocurriría una fragmentación homolítica del enlace C-C de este producto de adición, similar al observado en los procesos de fotólisis para este tipo de nucleófilos, tanto en solución como en fase sólida (**Sección 1.5**). Esto permitiría explicar la pérdida de identidad del producto final, dada por el núcleo halogenado (-CCX<sub>3</sub>, con X=F, Cl) de las amidas evaluadas. Posteriormente continuaría con una ciclización intramolecular y consecuente abstracción de un radical hidrógeno del medio, para formar el producto observado **(50)**.

En segundo lugar, se propone un mecanismo radicalario mediante la ruptura homolítica del enlace C-C de la acetamida, con la consecuente formación de los fragmentos radicalarios H<sub>2</sub>NCO y CH<sub>3</sub>. Este tipo de fragmentación estaría favorecido por un efecto anomérico (ver **Sección 1.5**). El radical H<sub>2</sub>NCO primero se adionaría al átomo de nitrógeno del grupo ciano CN en **(33)**, seguido por un ataque nucleofílico del grupo NH<sub>2</sub> proveniente de **(1)** al carbono electrofílico de **(33)** en la posición 2-4 del anillo, con la consecuente eliminación de HCl para terminar generando a **(50)**, (mecanismo marcado en azul).

Por último, se postula una fragmentación de **(1)** por eliminación concertada de CH<sub>4</sub> (como el que ocurre al inicio de un reordenamiento de Hoffman, estudiado en el capítulo 1) para formar en una primera instancia al ácido isocianico (HNCO), quien atacaría por S<sub>N</sub>Ar a **(33)** en los carbonos deficientes de densidad de carga. Se produce de este modo el correspondiente producto de adición (isocianato intermediario) y la eliminación de HCl. Posteriormente, un segundo ataque (ciclización intramolecular de tipo [4+2]) seguido por abstracción de dos radicales hidrógenos del medio, genera a **(50)**, (mecanismo marcado en verde).

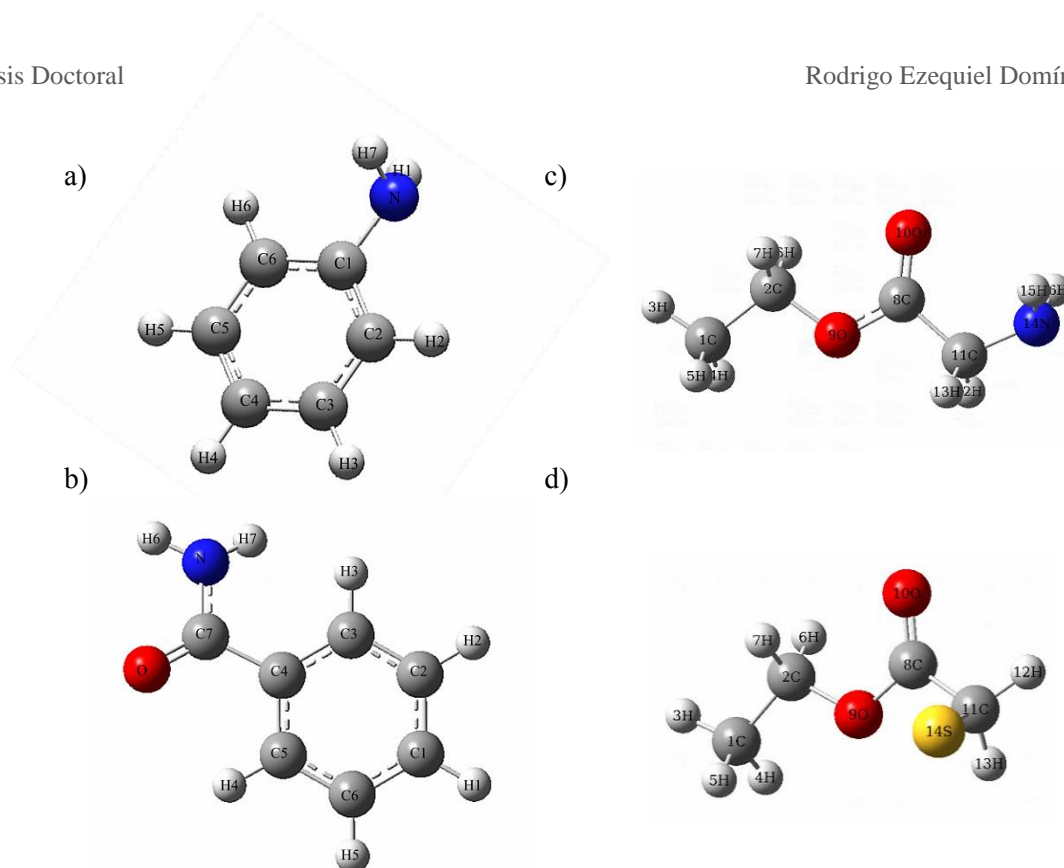


**Esquema 5.22.** Posibles mecanismos de reacción para formación de (50) a partir de XAC o (1).

#### MECANISMO DE $\text{S}_{\text{N}}\text{A}_{\text{R}}$ : ANÁLISIS DE OM DE DIFERENTES NUCLEÓFILOS

Para poder discernir cuál es el mecanismo que opera para la formación de (50) se recurrió a cálculos computacionales, a detección indirecta de radicales e incluso al análisis de algunas propiedades termodinámicas. En primer lugar, se analizará el mecanismo por la vía de  $\text{S}_{\text{N}}\text{A}_{\text{R}}$ , y para ello se acudió a la Teoría de Orbitales Moleculares de Frontera. Antes de iniciar con un análisis de OM, se optimizaron las geometrías de los diferentes nucleófilos en fase gaseosa y THF con un nivel de DFT-B3LYP 6-311<sup>++</sup>G(d,p), en el estado fundamental ( $\text{S}_0$ ). Las estructuras optimizadas de TCA (2), CDFA (3) y TFA (4) se mostraron en la Sección 1.5.6, mientras que en la Figura 5.8 se ilustran las estructuras optimizadas de a) anilina (54, An), b) benzamida (39, Bz), c) glicina protegida (34, GlyP) y d) mercapto protegido (36, TGAP). Se comparan los valores estructurales (distancias y ángulos de enlace) con lo informado en bibliografía para anilina y benzamida, determinando muy buenas correlaciones, según se informa en la Tabla 5.10<sup>xix</sup>.

<sup>xix</sup> En bibliografía no se encontraron los valores de los parámetros estructurales de GLYP y TGAP.

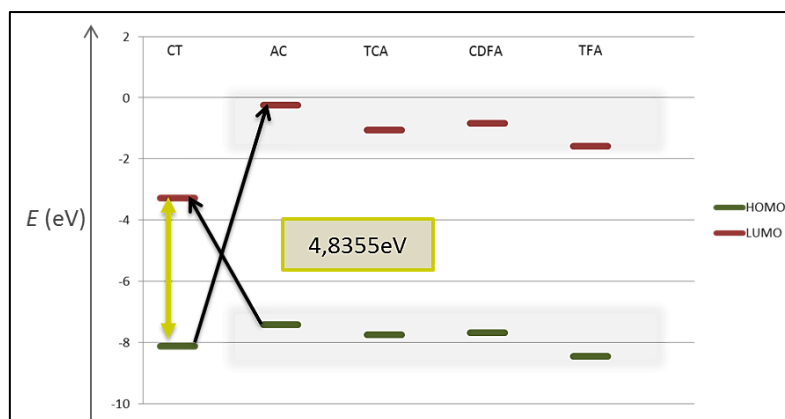


**Figura 5.8.** Gráficos de las estructuras optimizadas de **a)** An, **b)** Bz, **c)** GlyP y **d)** anión TGAP.

En primer lugar, se consideran los aspectos energéticos entre **(33)** y los posibles nucleófilos (AC, XAC, Bz, GlyP y An; TGAP queda excluida de la comparación por tratarse de un nucleófilo de distinta naturaleza y además encontrarse como anión en medio básico). En la **Figura 5.9** se representan los valores de energía HOMO-LUMO de cada compuesto. Se puede observar que para el caso en que **(33)** actuase como nucleófilo, la diferencia de energía del HOMO de **(33)** respecto al LUMO de los otros compuestos (excepto TFA) es mucho mayor que aquella correspondiente a la diferencia de energía entre el HOMO de cualquiera de estos compuestos respecto al LUMO de **(33)**. Por lo tanto, se puede confirmar que CT efectivamente actuaría como electrófilo, salvo en la reacción con TFA. Además, se puede observar que los valores de energía de cada OM no varían significativamente entre las amidas y aminas estudiadas. El  $\Delta E$  para CT es de 4,8355 eV (indicado por la flecha amarilla). También se puede observar que las distintas amidas y aminas no presentan diferencias energéticas significativas entre los respectivos OM frontera. Por lo tanto mediante este análisis de energías no es posible explicar la reactividad diferenciada frente a **(33)**, ya que la reacción con An da principalmente un único producto de adición en la posición 2-4 del anillo de **(33)**; **(34)** forma productos de adición en las 2-4 y en menor medida en 6, **(36)** en las tres posibles posiciones de ataque, y las haloacetamidas forman los mismos productos ciclados (**(50)** y **(53)**); mientras que **(39)** no reacciona en ningún caso con **(33)**.

**Tabla 5.10.** Parámetros estructurales (distancias y ángulos de enlace) de An y Bz.

<b>An</b>			<b>Bz</b>		
<b>Distancias</b>	<b>6-311<sup>++</sup>G**</b>	<b>Exp.<sup>291</sup> (Å)</b>	<b>Distancias</b>	<b>6-311<sup>++</sup>G**</b>	<b>Exp.<sup>292</sup> (Å)</b>
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1,400	1,397 (3)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	1,394	1,390 (5)
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1,394	1,394 (4)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	1,393	1,400 (5)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1,395	1,396 (2)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	1,400	1,389 (4)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1,394	1,396 (2)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	1,399	1,392 (4)
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1,395	1,394 (4)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	1,391	1,398 (5)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1,396	1,397 (3)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(1)</sub>	1,395	1,378 (5)
C <sub>(1)</sub> -N	1,443	1,402 (2)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(7)</sub>	1,503	1,501 (4)
C <sub>(4)</sub> -H <sub>(4)</sub>	1,084	1,080 (2)	C <sub>(7)</sub> -N	1,373	1,342 (3)
C <sub>(2)</sub> -H <sub>(2)</sub>	1,086	1,082 (4)	C <sub>(7)</sub> -O	1,220	1,249 (3)
C <sub>(3)</sub> -H <sub>(3)</sub>	1,085	1,083 (2)	C <sub>(1)</sub> -H <sub>(1)</sub>	1,08	0,96 (3)
C <sub>(5)</sub> -H <sub>(5)</sub>	1,085	1,083 (2)	C <sub>(2)</sub> -H <sub>(2)</sub>	1,08	0,99 (4)
C <sub>(6)</sub> -H <sub>(6)</sub>	1,084	1,082 (4)	C <sub>(3)</sub> -H <sub>(3)</sub>	1,08	0,98 (3)
N-H <sub>(1)</sub>	1,015	1,001 (2)	C <sub>(5)</sub> -H <sub>(4)</sub>	1,08	0,96 (3)
N-H <sub>(7)</sub>	1,015	1,001 (2)	C <sub>(6)</sub> -H <sub>(5)</sub>	1,08	1,00 (4)
-	-	-	N-H <sub>(6)</sub>	1,01	0,93 (3)
-	-	-	N-H <sub>(7)</sub>	1,01	0,91 (3)
<b>Ángulos</b>	<b>6-311<sup>++</sup>G**</b>	<b>Experimental (°)</b>	<b>Ángulos</b>	<b>6-311<sup>++</sup>G**</b>	<b>Experimental (°)</b>
C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	118,9	119,4 (2)	C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	119,9	121,1 (3)
C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub>	120,6	120,1 (2)	C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub>	120,1	119,2 (3)
C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	120,1	120,7 (1)	C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	120,3	120,1 (3)
C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	119,6	118,9 (1)	C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	119,3	120,1 (3)
C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	120,2	120,7 (1)	C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	120,4	119,8 (3)
C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120,6	120,1 (2)	C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120,1	119,7 (3)
N-C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	122,9	120,3 (1)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	123,1	118,2 (2)
N-C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	118,2	120,3 (1)	C <sub>(7)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	117,6	121,7 (2)
H <sub>(2)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	120,1	120,1 (2)	N-C <sub>(7)</sub> -C <sub>(4)</sub>	116,4	117,5 (2)
H <sub>(3)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	120,1	120,0 (1)	O-C <sub>(7)</sub> -C <sub>(4)</sub>	122,0	120,5 (2)
H <sub>(4)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(3)</sub>	120,2	120,5 (1)	O-C <sub>(7)</sub> -N	121,7	122,1 (2)
H <sub>(4)</sub> -C <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120,2	120,5 (1)	H <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(2)</sub>	120	120 (2)
H <sub>(5)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	120,1	120,0 (1)	H <sub>(1)</sub> -C <sub>(1)</sub> -C <sub>(6)</sub>	120	118 (2)
H <sub>(6)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	120,1	120,1(2)	H <sub>(2)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(3)</sub>	119	117 (2)
H <sub>(1)</sub> -N-C <sub>(1)</sub>	111,2	-	H <sub>(2)</sub> -C <sub>(2)</sub> -C <sub>(1)</sub>	120	125 (2)
H <sub>(7)</sub> -N-C <sub>(1)</sub>	111,2	-	H <sub>(3)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(2)</sub>	119	118 (2)
H <sub>(1)</sub> -N-H <sub>(7)</sub>	107,3	113,1 (20)	H <sub>(3)</sub> -C <sub>(3)</sub> -C <sub>(4)</sub>	120	122 (2)
-	-	-	H <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(4)</sub>	119	120 (2)
-	-	-	H <sub>(4)</sub> -C <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub>	121	119 (2)
-	-	-	H <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(5)</sub>	119	118 (2)
-	-	-	H <sub>(5)</sub> -C <sub>(6)</sub> -C <sub>(1)</sub>	120	122 (2)



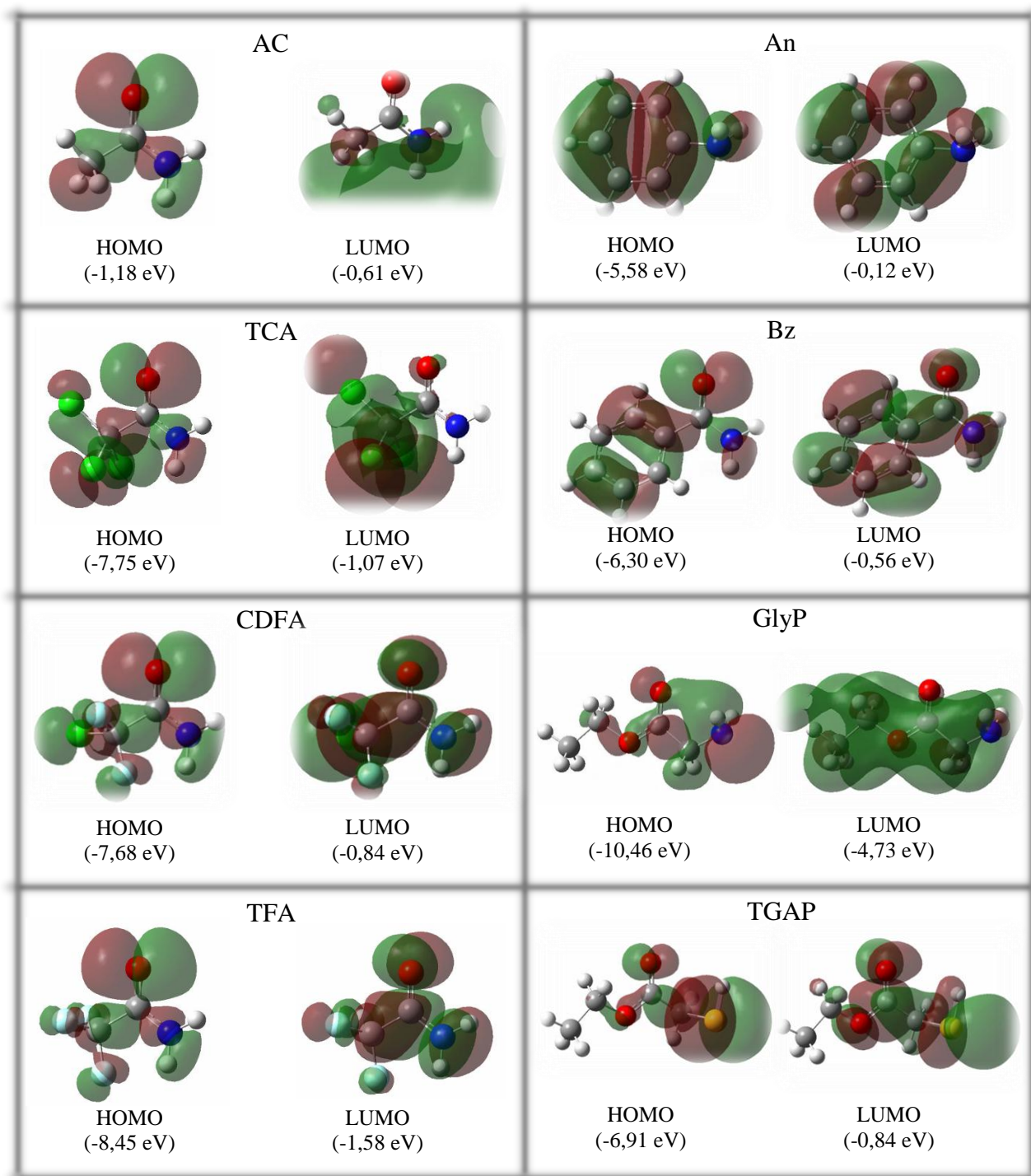
**Figura 5.9.** Gráficos de energía HOMO-LUMO para los compuestos analizados

A continuación, se analiza el solapamiento de los HOMOs de los posibles nucleófilos con el LUMO de **(33)** a partir de su simetría, dado que la reactividad también depende de ella. En la **Figura 5.10** se muestran los HOMOs y LUMOs y sus respectivos valores de energía (eV) para los distintos compuestos. Se puede notar que los HOMOs de las diferentes acetamidas (particularmente en la región del grupo  $-C(O)NH_2$ ) presentan similar forma orbital, de carácter  $\sigma$ , por lo que el solapamiento con el LUMO del CT (de simetría  $\pi$ ) no estaría permitido. Este sería el motivo por el cual la adición de estas amidas por  $S_NAr$  es ineficiente, y la razón por la que no distinguimos la presencia de los productos **(46)**, **(47)** y/o **(48)** de simple adición. Por otro lado, en el caso de An y GlyP (también puede observarse para el anión TGAP) los HOMOs presentan simetría tipo  $\pi$ , permitiendo un solapamiento de orbitales lo suficientemente eficiente como para conducir a la adición por  $S_NAr$ . Esto se correlaciona con lo obtenido experimentalmente.

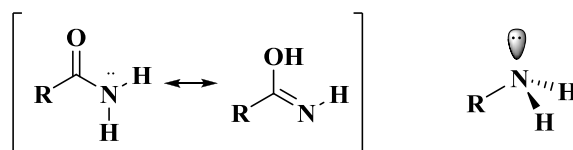
El carácter nucleofílico de cualquier especie química se predice sobre la base de la disponibilidad de densidad electrónica sobre esa especie (en particular para este análisis, del par de electrones no enlazantes del átomo de nitrógeno). Para el caso de alquilaminas, el par de electrones no enlazantes se localiza exclusivamente sobre el nitrógeno; mientras que en el caso de las amidas, existe una resonancia con el doble enlace del carbono adyacente al oxígeno del carbonilo (**Figura 5.11**), lo que le otorga mayor estabilidad por resonancia y menor fuerza al nucleófilo<sup>293</sup>.

Por lo tanto, luego de considerar la energía y simetría de los orbitales de las acetamidas y del CT, así como los productos de reacción identificados, se descarta la formación de **(50)** mediante el mecanismo de sustitución nucleofílica aromática para la reacción entre **(33)** y **(1)**, (ver **Esquema 5.22** – línea roja).





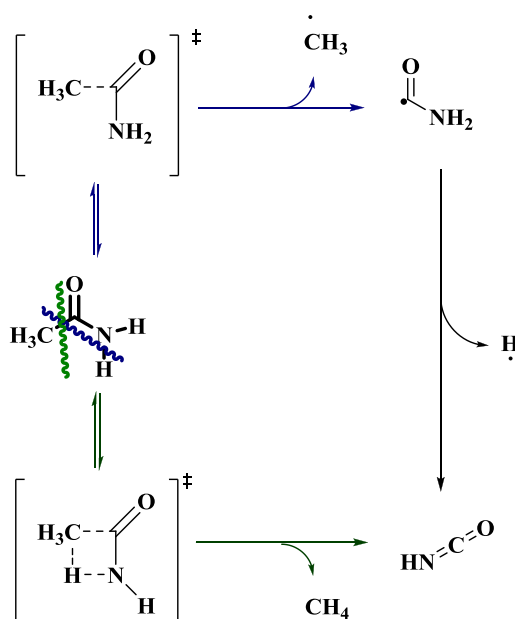
**Figura 5.10.** Gráficos HOMO-LUMO obtenidos con un nivel de teoría DFT-B3LYP 6-311<sup>++</sup>G(d,p) para a) AC, b) TCA, c) CDFA, d) TFA, e) An, f) Bz, g) GlyP y h) TGAP.



**Figura 5.11.** Comparación de disponibilidad del par de e<sup>-</sup> no enlazantes del nucleófilo.

## ANÁLISIS DEL MECANISMO CONCERTADO

Se analizan los estados de transición de las vías radicalaria y concertada (**Esquema 5.23**) para evaluar el mecanismo concertado de exclusión de  $\text{CH}_4$  y formación de  $\text{HNCO}$ . Se sabe que las reacciones concertadas presentan un estado de transición de mayor energía de activación que aquellas correspondientes al mecanismo radicalario (discutido en la **Sección 5.2.1**), por lo que si bien la simetría del HOMO para  $\text{HNCO}$  como posible nucleófilo, permitiría un buen solapamiento con el LUMO del CT (**Figura 5.12**), desde el punto de vista termodinámico no estaría favorecido este mecanismo (**Esquema 5.22** – línea verde).



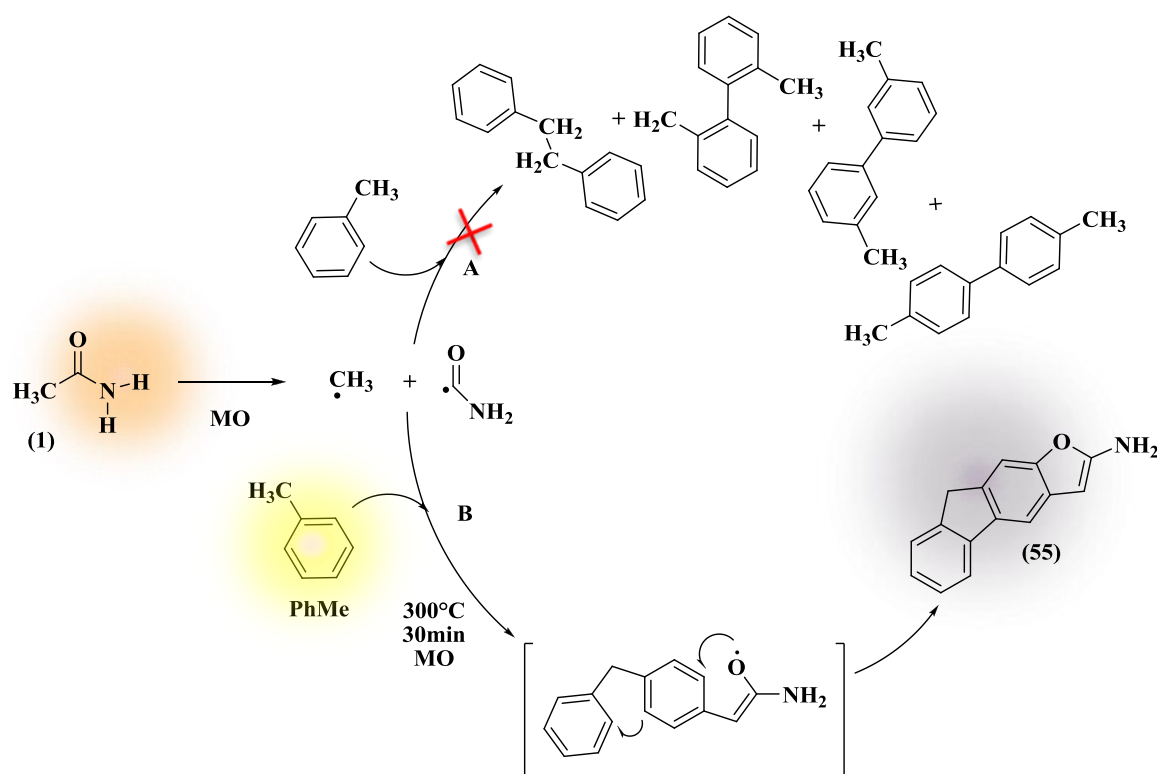
**Esquema 5.23.** Comparación de vías radicalaria y concertada.



**Figura 5.12.** HOMO-LUMO de  $\text{OCNH}$ .

## ANÁLISIS DEL MECANISMO RADICALARIO

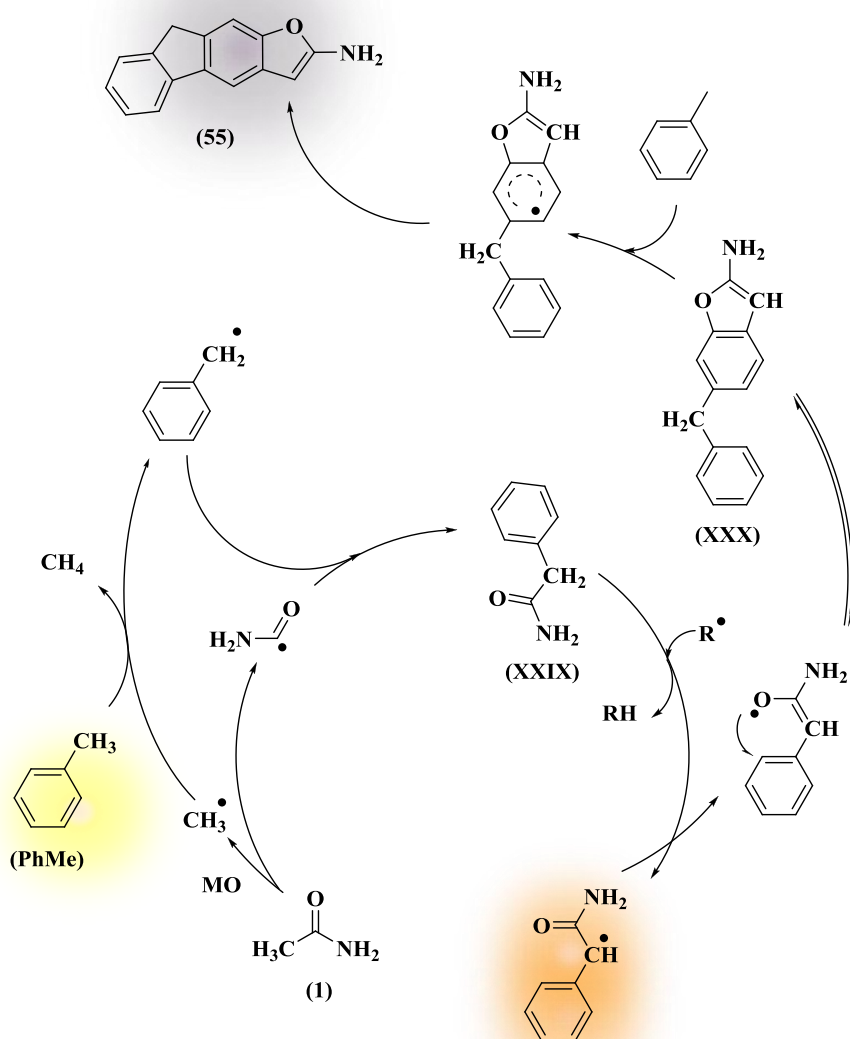
Una alternativa de comprobar que el mecanismo para la formación de (**50**) es por la vía radicalaria, propuesto en azul en el **Esquema 5.22**, consiste en estudiar la reacción entre el compuesto de interés y un agente atrapador de radicales, como por ejemplo tolueno (PhMe)<sup>294-296</sup>. En la parte superior del **Esquema 5.24** se muestran los productos esperados para la reacción de descomposición de (**1**) por vía radicalaria cuando se realiza en presencia de PhMe. Determinar algún/os isómero/s de bifenilo permitiría confirmar la presencia de radicales en la reacción. Sin embargo, cuando se lleva a cabo y se analiza el crudo de reacción por CG-EM, se halló la formación de un producto mayoritario (en un 88% de rendimiento), identificado como *9H*-fluoreno[2,3-*b*]furano-2-amina (**55**), el cual tiene incorporado uno de los fragmentos de (**1**), tal como se puede observar en la parte inferior del **Esquema**.



**Esquema 5.24.** Posibles productos esperados (vía A) y principal producto obtenido (vía B) de AC en PhMe.

Este nuevo hidrocarburo aromático policíclico (**55**) presenta la estructura base del *9H*-fluoreno. La importancia de estudiar y caracterizar a (**55**) radica en su potencial aplicabilidad farmacológica (antioxidante, antimicrobiana, mutágeno, carcinógeno)<sup>297,298</sup>, tecnológica (materiales orgánicos  $\pi$ -conjugados semiconductores utilizados en dispositivos optoelectrónicos, como diodos orgánicos emisores de luz (*Organic Light Emitting Diodes*, OLEDs), celdas fotovoltaicas o celdas de combustible)<sup>299,300</sup> e industrial (precursor de colorantes)<sup>301</sup>.

En el **Esquema 5.25** se propone un mecanismo para su formación y en el (**Anexo D, Figuras D.23 - D.26**) se muestra el espectro de masa y el patrón de fragmentación correspondiente. El mecanismo de formación de (**55**) iniciaría con la ruptura homolítica de (**1**), cuando se calienta bajo irradiación de MO para formar radicales  $\text{CH}_3$  y  $\text{H}_2\text{NCO}$ . El radical  $\text{CH}_3$  tomaría un hidrógeno del PhMe para formar  $\text{CH}_4$  y al radical  $\text{PhCH}_2$ . Éste último podría reaccionar con otra molécula de tolueno para formar un intermediario (**XXIX**) quien, a través de la eliminación de un protón, formaría otro radical, que nuevamente reaccionaría con el radical  $\text{H}_2\text{NCO}$  (formado desde (**1**)), dando lugar a la formación de un segundo intermediario (**XXX**). Éste perdería otro radical hidrógeno formando un nuevo intermediario que cicla intramolecularmente para generar el heterocíclico de cuatro anillos fusionados, identificado y caracterizado como (**55**).



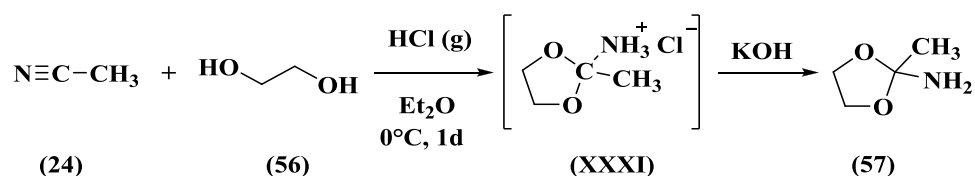
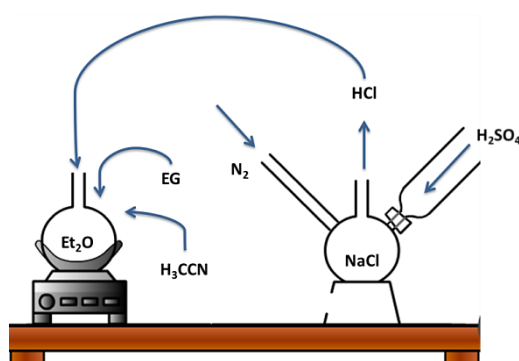
**Esquema 5.25.** Mecanismo propuesto para la formación de (**55**) bajo MO (a 130 °C por 30 minutos).

Se consideró innecesario realizar esta reacción empleando dinitrobenceno (DNB) como atrapador de radicales ya que la reacción de (**1**) con (**33**) en exceso de PhMe no conduce a productos. De este modo, se confirma que la obtención de (**50**) se desarrolla por un mecanismo radicalario.

## 5.5.4. PREPARACIÓN DE DIOXOLANOS Y REACTIVIDAD CON CT

## 5.5.4.1. SÍNTESIS DE 2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-AMINA

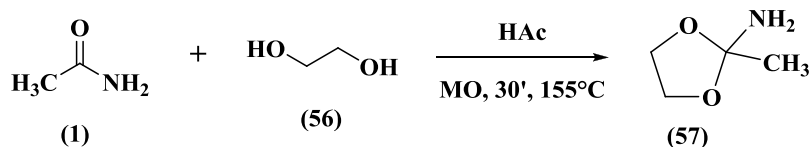
Para la síntesis de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina (**57**) se siguió la primera parte de la reacción propuesta por Argade y Joglekar<sup>275</sup> (**Sección 5.2.5, Esquema 5.26**) para la obtención del intermediario (**XXXI**) y luego por neutralización con una solución de KOH (1 mM) obtener el compuesto deseado. Para ello se agregó en un balón de reacción 50 mL de éter etílico; 5,2 mL de acetonitrilo (CH<sub>3</sub>CN, **24**) y 5,6 mL de etilenglicol (EG, **56**), se llevó a baño de hielo, se agregó cloruro de hidrógeno gaseoso (HCl) por arrastre con nitrógeno gaseoso (N<sub>2</sub>) y se mantuvo en el baño de hielo en agitación durante un día (**Figura 5.13**, izquierda). La producción de HCl se realizó mediante la reacción entre cloruro de sodio (NaCl) y ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) en un balón adyacente al de la mezcla de reacción (**Figura 5.13**, derecha). Luego se agregó hidróxido de potasio (KOH) para obtener el dioxolano. Al final de la reacción se obtuvo un sólido blanco, el cual se filtra y seca. Posteriormente se realizaron 3 lavados con acetonitrilo y se evaporó el solvente en un evaporador rotatorio a temperatura ambiente. El sólido se secó hasta peso constante en un desecador obteniéndose de esta manera 6,1 g del producto (**57**) (Rendimiento: 59 %, calculado desde la masa de producto obtenido).

Esquema 5.26. Síntesis de (**57**).

**Figura 5.13.** Representación del montaje experimental para la reacción de CH<sub>3</sub>CN con EG (izquierda) y sistema de producción de HCl (derecha).

Por otro lado, se evaluó la síntesis de (**57**) a partir de la reacción entre acetamida (**1**) y (**57**) en presencia de ácido acético (HAc, 10%) mediante metodologías de microondas. Esta reacción se realizó agregando al reactor de borosilicato (el cual contiene un agitador magnético) los reactivos

en el siguiente orden: primero el compuesto AC seguido por EG y por último HAc. Luego se selló el reactor con una tapa de PEEK y se lo llevó inmediatamente al MO a 155 °C en 3 ciclos de 30 minutos cada uno (**Esquema 5.27**). Los rendimientos obtenidos se muestran en la **Tabla 5.11** para cada número de ciclos (95% de rendimiento, calculado por CG-EM).



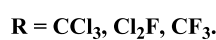
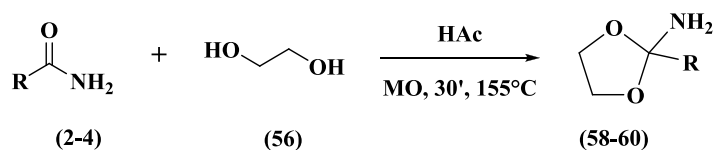
**Esquema 5.27.** Síntesis de (57) mediante MO.

**Tabla 5.11.** Condiciones de síntesis de (57).

N°	1 (mmol)	56 (mmol)	HAc (μL)	N° de ciclos	t (min)	T° (°C)	R% (%)
37	6,19	2,15	60	1	30	155	95
38	6,10			2	60		95
39	6,17			3	90		95

#### 5.5.4.3. SÍNTESIS DE XAC-EG

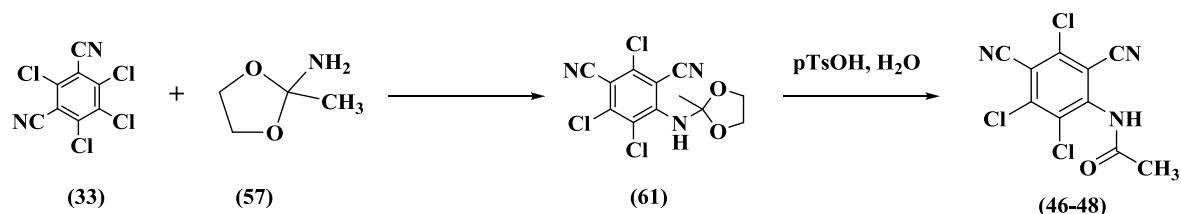
Con la finalidad de obtener derivados halogenados de (57), se evaluaron las reacciones de haloacetamidas (TCA (2), CDFA (3) y TFA (4)) con etilenglicol (56, EG) en medio ácido a 155 °C y diferentes tiempos de reacción (calentamiento realizado con MO, **Esquema 5.28**). El procedimiento es el descrito en la preparación de (57), (ver apartado anterior). Para ello se pesaron 250 mg de cada amida, y se agregaron 160 μL de EG y 80 μL de HAc. Los crudos de reacción se evaluaron por CG-EM y los espectros de masa se muestran en el **Anexo D**. En todos los casos se obtiene el mismo patrón de fragmentación, que se descompone a elevadas temperaturas (temperatura de la cámara de inyección es de 280 °C), según lo informado en bibliografía<sup>279</sup>.



**Esquema 5.28.** Síntesis de derivados halogenados de dioxolanos (58-60).

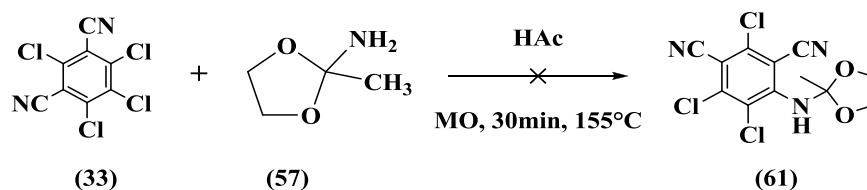
## 5.5.4.4. ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD ENTRE (33) Y (57)

En esta sección se propone evaluar la reacción entre (33) y (57) esperando sintetizar 2,4,5-tricloro-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-ilamino) isoftalonitrilo (61), y posteriormente obtener (46-48) mediante la hidrólisis con ácido *p*-toluensulfónico (pTsOH) en medio acuoso (Esquema 5.29).

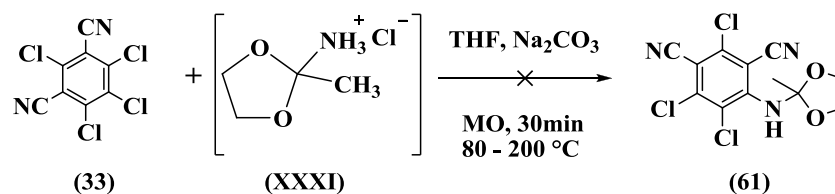


Esquema 5.29. Propuesta para la obtención de (46-48).

Para ello se pesaron 360 mg de (1), 120  $\mu$ L de (56) y 60  $\mu$ L de HAc. Posteriormente se llevó a MO durante 30 minutos a 155 °C (formación de (57)). Luego se agregaron 600 mg de (33) y se calentó en MO a 155 °C durante 10 minutos. Cada fracción se analizó en CG-ES, determinando en todos los casos la ausencia de adición de (57) a (33). En los Esquemas 5.30 y 5.31 se representan las condiciones de las reacciones realizadas y los productos deseados.



Esquema 5.30. Ausencia de reactividad entre (33) y (57) en medio ácido.

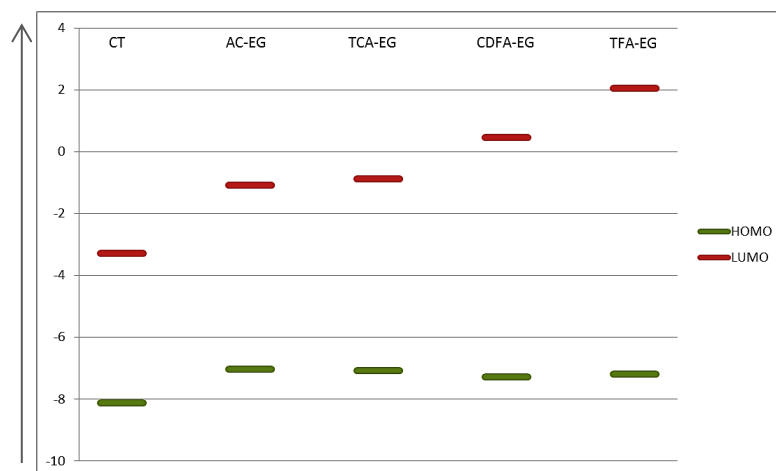


Esquema 5.31. Ausencia de reactividad entre (33) y (57) en medio básico en el intervalo de temperatura de 80 °C a 200 °C.

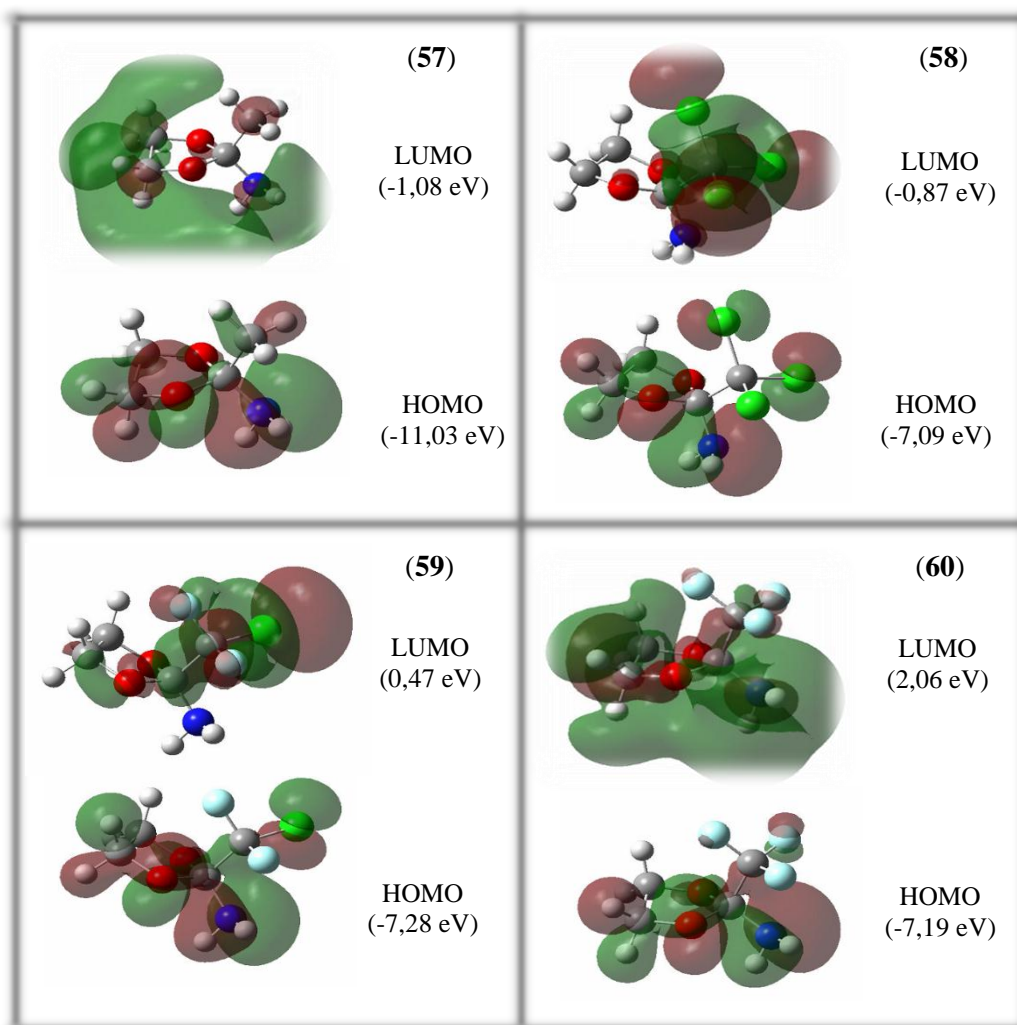
En la Figura 5.14 se puede observar que los valores de energía de los orbitales HOMOs de los dioxolanos analizados como posibles nucleófilos (58-60) no presentan diferencias energéticas significativas. Por otro lado, en la Figura 5.15 se muestran las simetrías de los orbitales moleculares fronteras (HOMO-LUMO) de los dioxolanos (58-60), y sus respectivos valores de energía (eV).

Respecto a la simetría se puede observar que, en todos los casos, los HOMOs de las 4 dioxolanos (58-60) presentan simetría de carácter  $\pi$  (Figura 5.15), por lo que el solapamiento de estos OM con el LUMO del CT (33) podría ocurrir para formar (61) mediante adición nucleofílica

aromática. Sin embargo, la ausencia de reactividad al CT podría deberse a un mayor impedimento estérico, ya que el grupo  $\text{NH}_2$  está directamente unido al ciclo de 5 miembros.



**Figura 5.14.** Gráficos de energía HOMO-LUMO para los dioxolanos analizados.



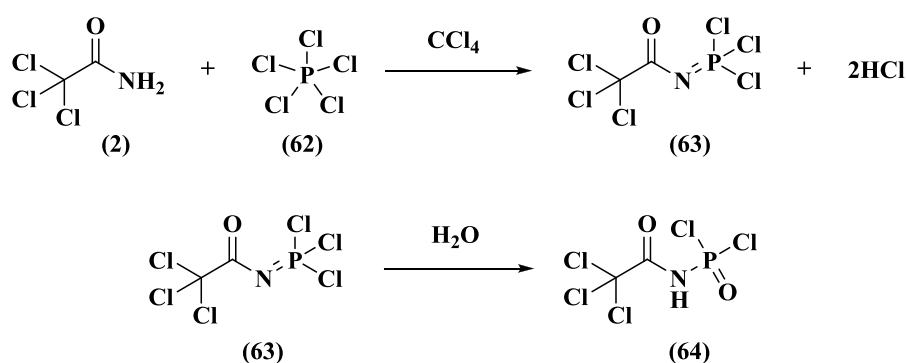
**Figura 5.15.** Gráficos de HOMO-LUMO obtenidos con un nivel de teoría DFT-B3LYP 6-311<sup>++</sup>G(d,p) para a) (57), b) (58), c) (59) y d) (60).



### 5.5.5. FOSFORILACIÓN DE ACETAMIDAS Y DEGRADACIÓN DE FOSFAZANOS

#### 5.5.5.1. SÍNTESIS DE 2,2,2-TRICLOROACETIL DICLOROFOSFORAMIDA (HTCA)

Se preparó 2,2,2-tricloroacetil diclorofosforamida (**64**, HTCA (**Esquema 5.32**) mediante metodología convencional y de MO. Para la reacción a reflujo se pesaron cantidades equimolares de (**2**) y pentacloruro de fósforo (**62**,  $\text{PCl}_5$ ). Luego se agregaron 40 mL de  $\text{CCl}_4$  (medio de reacción) y se llevó a reflujo por 50 minutos. Se observó la disolución completa de los reactivos a medida que aumentó la temperatura. Posteriormente, se dejó alcanzar temperatura ambiente, se secó en evaporador rotatorio a presión reducida y se obtuvo un sólido blanco. Debido a que las especies monofosfacenos hidrolizan rápidamente al contacto con la humedad del ambiente<sup>302,303</sup>, para la obtención del hidrolizado a partir del monofosfaceno (**63**) se preparó un sistema de aireación, en el cual se colocó la muestra bajo un flujo de aire saturado con vapor de agua (impulsado por una pequeña bomba) durante 3 horas y se mantuvo en atmósfera inerte (caja seca) hasta su uso. En la **Tabla 5.12** se muestran las cantidades de reactivos y solvente empleadas, junto a las condiciones experimentales y rendimiento relativo porcentual (por CG-MS) del hidrolizado (**64**). En ambas metodologías se obtienen rendimientos moderados y similares.



**Esquema 5.32.** Fosforilación de (**2**) e hidrólisis de (**63**) para la obtención de (**64**).

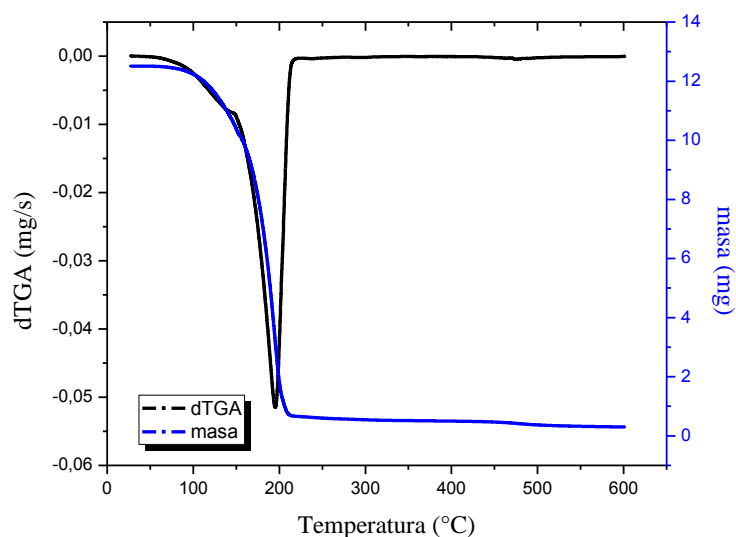
**Tabla 5.12.** Condiciones experimentales para la fosforilación de (**2**).

Nº	Método	( <b>2</b> ) (mmol)	( <b>62</b> ) (mmol)	relación molar	Solvente (mL)	T (C°)	t (min)	R% (%)
40	MC	9,8	10,0	1	40	75	50	30
41	MO	0,4	0,2	2	4	120	30	33

#### 5.5.5.2. DEGRADACIÓN TÉRMICA: ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO

La Termogravimetría se basa en la medida de la variación de la masa de una muestra cuando es sometida a un programa de temperatura en una atmósfera controlada, y permite estudiar la descomposición y estabilidad térmica.

El intervalo de temperaturas utilizado para estudiar la estabilidad-descomposición térmica de HTCA comprende desde 27 a 600 °C, y una velocidad de calentamiento de la muestra igual a 10 °C por minuto. En el termograma (gráfico de disminución de masa en función de la temperatura, curva negra de la **Figura 5.16**) se observa un único intervalo de reducción de masa, correspondiente a la sublimación del compuesto. Se solapa con la derivada de la disminución de masa en función del tiempo (curva azul, mg/s). Por lo tanto, HTCA es térmicamente estable a temperaturas inferiores a 600 °C.



**Figura 5.16.** Termograma de HTCA.

#### 4.5.5.3. FOTOQUÍMICA

En la **Figura 5.17** se muestra el espectro UV-Visible de (**64**), el cual presenta una importante banda de absorción centrada en 200 nm. HTCA presenta un  $\epsilon_{(\lambda=200\text{nm})} = 7188 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma_{(\lambda=200\text{nm})} = 1,2 \cdot 10^{-17} \text{ cm}^2/\text{molécula}$ ) y un  $\epsilon_{(\lambda=254\text{nm})} = 199,9 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ( $\sigma_{(\lambda=254\text{nm})} = 3,3 \cdot 10^{-19} \text{ cm}^2/\text{molécula}$ ).

La variación de la banda del espectro de absorción se muestra en la **Figura 5.18**. Se puede observar una disminución de la banda en función del tiempo hasta los 60 minutos de irradiación, a partir del cual la señal aumenta, indicando aparición de otro compuesto (vale recordar que en esta zona absorbe TCA y DCA).

Mediante CG-MS, se determinó la presencia de dicloroacetamida (**5**), cloroacetonitrilo (**10**) y cloruro de fosforilo (**65**), (**Esquema 5.33**), en 48%, 23% y 19%, respectivamente (también se observaron otros fotoproductos minoritarios no identificados). A partir de ello, se postula como principal mecanismo de fotodegradación a la ruptura homolítica del enlace N-P. En la **Figura D.36** se muestra el espectro de masa de (**65**).

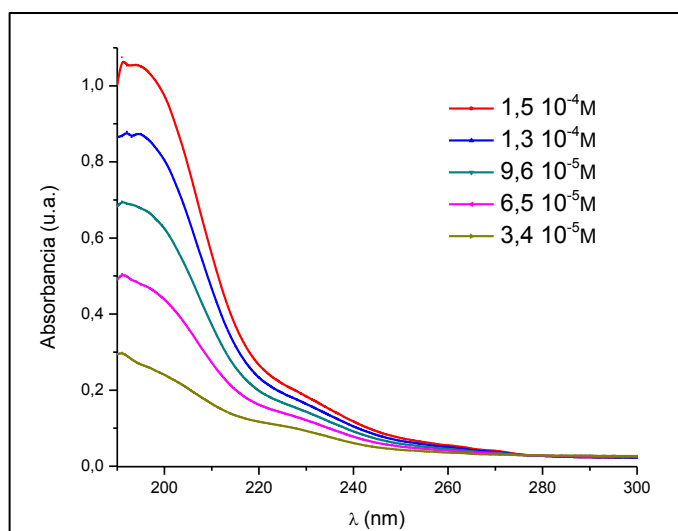


Figura 5.17. Espectro UV-Visible de HTCA en CH<sub>3</sub>CN.

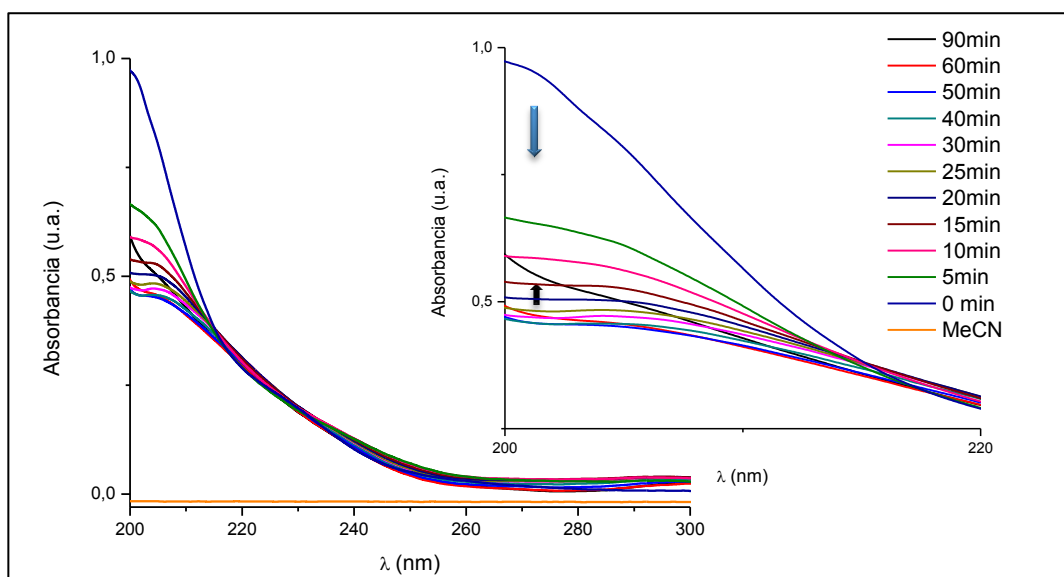
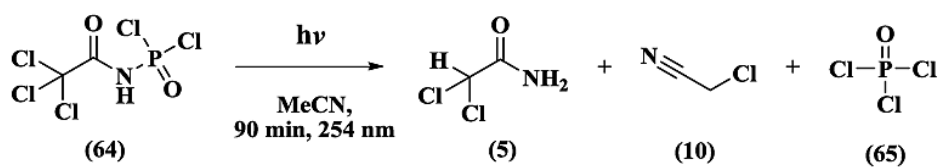


Figura 5.18. Espectro UV para la fotólisis directa (a 254 nm) de HTCA en acetonitrilo.



Esquema 5.33. Fotólisis directa de HTCA en CH<sub>3</sub>CN a 254 nm.

## 5.6. CONCLUSIONES

---

En este capítulo evaluamos el ataque nucleofílico de aminas (An y GlyP), tioles (TGAP) y amidas alifáticas, diferentemente sustituidas (AC, TCA, CDFA, TFA), y aromáticas (Bz) en la reacción de sustitución nucleofílica aromática que ocurre sobre CT (**33**). Las reacciones se llevaron a cabo entre 80 - 200 °C a través de síntesis asistida por microondas. De los resultados determinados se puede observar que An, GlyP y TGAP reaccionan con CT para formar productos de adición, que se identificaron utilizando RMN y CG-EM y que son productos de monosustitución, principalmente en la posición 4 del anillo aromático; mientras que las acetamidas reaccionan lentamente para formar (**50**) y/o (**53**), según las condiciones experimentales. La benzamida no reaccionó bajo ninguna de las condiciones evaluadas. Se pudo determinar que esto se debe a la disponibilidad del par de electrones del átomo de nitrógeno, quien determina la fuerza del nucleófilo. Además, se determinó experimental y computacionalmente que el principal mecanismo para la formación de (**50**) corresponde al de tipo radicalario.

Además, se evaluó la reactividad de las acetamidas frente a EG, sintetizando y caracterizando de este modo dioxolanos diferentemente sustituidos. Posteriormente se evaluó la adición nucleofílica aromática de estos derivados (dioxolanos) a CT, sin encontrar formación de productos, probablemente debido al impedimento estérico.

Finalmente, se preparó un CAPH (2,2,2-tricloroacetil diclorofosforamida) a partir de la fosforilación de tricloroacetamida (TCA) con pentacloruro de fósforo mediante metodología de MO, y posterior hidrólisis con agua presente en el ambiente. Se analizaron los procesos de degradación térmica (mediante análisis termogravimétrico) y fotoquímica (en solución a 254 nm), determinando que este compuesto es estable a temperaturas inferiores a 600 °C, y que el principal proceso en la degradación fotoquímica consiste la ruptura del enlace N-P.

---

## 5.7. REFERENCIAS

---

- (236) Ballesteros García, P.; Claramunt Vallespí, R. M.; Sanz del Castillo, D.; Teso Vilar, E. Reacciones orgánicas: Introducción a los Mecanismos. En *Química orgánica avanzada*; UNED: España, 2001; p 51.
- (237) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 5<sup>ta</sup> Ed.; Kluwer Academic/Plenum: Nueva York, Estados Unidos, 2007.
- (238) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 6<sup>ta</sup> Ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, Estados Unidos, 2007.
- (239) Sanger, F. The terminal peptides of insulin. *Biochem. J.* **1949**, *45*, 563–574.
- (240) Fukui, K. Stereospecificity with reference to some cyclic reactions. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6* (24), 2009–2015.
- (241) Fukui, K. Recognition of Stereochemical Paths by Orbital Interaction. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4* (2), 57–64.
- (242) Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture)\*\*. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1982**, *21* (3), 801–876.
- (243) Coulson, C. A.; Longuet-Higgins, H. C. The Electronic Structure of Conjugated Systems. II. Unsaturated Hydrocarbons and their Hetero-Derivatives. *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **1947**, *192*, 16–32.
- (244) López, R. V. Mecanismos de reacción en las fronteras de las Reglas de Woodward-Hoffmann, Universidad de Vigo, 2017.
- (245) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley.; London, 1978.
- (246) Van Scoy, A. R.; Tjeerdema, R. S. Environmental Fate and Toxicology of Chlorothalonil. In *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*; Whitacre, D. M., Ed.; Springer International Publishing: Switzerland, 2014; pp 89–105.
- (247) DeLorenzo, M. E.; Fulton, M. H. Comparative risk assessment of permethrin, chlorothalonil, and diuron to coastal aquatic species. *Mar. Pollut. Bull.* **2012**, *64* (7), 1291–1299.
- (248) Sakkas, V. A.; Lambropoulou, D. A.; Albanis, T. A. Study of chlorothalonil photodegradation in natural waters and in the presence of humic substances. **2002**, *48*, 939–945.
- (249) Davies, P. E.; White, R. W. G. The toxicology and metabolism of chlorothalonil in fish. I. Lethal levels for *Salmo gairdneri*, *Galaxias maculatus*, *G. truttaceus* and *G. auratus* and the fate of <sup>14</sup>C-TCIN in *S. gairdneri*. *Aquat. Toxicol.* **1985**, *7*, 93–105.
- (250) Mozzachio, A. M.; Rusiecki, J. A.; Hoppin, J. A.; Mahajan, R.; Patel, R.; Beane-Freeman, L.; Alavanja, M. C. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide

- applicator participants in the agricultural health study. *Environ. Res.* **2008**, *108* (3), 400–403.
- (251) Vincent, P. G.; Sisler, H. D. Mechanism of Antifungal Action of 2,4,5,6-Tetrachloroisophthalonitrile. *Physiol. Plant.* **1968**, *21*, 1249–1264.
- (252) Gallagher, E. P.; Canada, a T.; Digiulio, R. T. The Protective Role of Glutathione in Chlorothalonil-Induced Toxicity to Channel Catfish. *Aquat. Toxicol.* **1992**, *23* (3–4), 155–168.
- (253) Caux, P. Y.; Kent, R. A.; Fan, G. T.; Stephenson, G. L. Environmental fate and effects of chlorothalonil: A Canadian perspective. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **1996**, *26* (1), 45–93.
- (254) Jeschke, P. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. *Pest Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10–27.
- (255) Adams, H.; Cockroft, S. L.; Guardigli, C.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Spey, S. E.; Urch, C. J.; Ford, R. Experimental measurement of noncovalent interactions between halogens and aromatic rings. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 657–665.
- (256) Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E.; Ho, P. S. Halogen bonds in biological molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101* (48), 16789–16794.
- (257) Maienfisch, P.; Hall, R. G. The Importance of Fluorine in the Life Science Industry. *Chim. Int. J. Chem.* **2004**, *58* (3), 93–99.
- (258) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. The palladium-catalyzed trifluoromethylation of aryl chlorides. *Science (80)*. **2010**, *328*, 1679–1681.
- (259) Guan, A.-Y.; Liu, C.-L.; Huang, G.; Li, H.-C.; Hao, S.-L.; Xu, Y.; Li, Z.-N. Design, Synthesis, and Structure–Activity Relationship of Novel Aniline Derivatives of Chlorothalonil. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 11929–11936.
- (260) Huang, C.; Yan, S. J.; Li, Y. M.; Huang, R.; Lin, J. Synthesis of polyhalo acridones as pH-sensitive fluorescence probes. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4665–4669.
- (261) Cook, M. V. Degradación Térmica y Fotoquímica de Pesticidas en Diferentes Matrices. Síntesis de Derivados, Universidad Nacional de Córdoba, 2018.
- (262) Bessi, H.; Zaïd, A.; Vasseur, P. Effects of Chlorothalonil on Glutathione and Glutathione-Dependent Enzyme Activities in Syrian Hamster Embryo Cells. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **1999**, *63*, 582–589.
- (263) Chen, R.; Jiang, Y.; Li, J.; An, Z.; Chen, X.; Chen, P. Dielectric and optical anisotropy enhanced by 1,3-dioxolane terminal substitution on tolane-liquid crystals. *J. Mater. Chem. C* **2015**, *3* (33), 8706–8711.
- (264) Torré, J. P.; Haillot, D.; Rigal, S.; De Souza Lima, R.; Dicharry, C.; Bedecarrats, J. P. 1,3-Dioxolane versus tetrahydrofuran as promoters for CO<sub>2</sub>-hydrate formation:

- Thermodynamics properties, and kinetics in presence of sodium dodecyl sulfate. *Chem. Eng. Sci.* **2015**, *126*, 688–697.
- (265) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. 1,3-Dioxanes, 1,3-Dioxolanes. En *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley-Interscience., 2017; p 308–322, 724–727.
- (266) Leonard, N.; Oswald, M. A simple and versatile method for the synthesis of acetals from aldehydes and ketones using bismuth triflate. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5202–5207.
- (267) Daignault, R. A.; Eliel, E. L. 2-Cyclohexyloxyethanol. *Org. Synth.* **1967**, *47*, 37.
- (268) Wade Jr, L. C. Cetonas y Aldehídos. En *Química Orgánica*; Madrid, España, 2004; p 816.
- (269) Pinner, A.; Klein, F. Umwandlung der Nitrile in Imide. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1877**, *10* (2), 1889–1897.
- (270) Pinner, A.; Klein, F. Umwandlung der Nitrile in Imide. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1878**, *11* (2), 1475–1487.
- (271) Pinner, A. Ueber die Umwandlung der Nitrile in Imide. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1883**, *16* (2), 1643–1655.
- (272) Roger, R.; Neilson, D. G. The chemistry of imidates. *Chem. Rev.* **1961**, *61* (2), 179–211.
- (273) Pfaff, D.; Nemecek, G.; Podlech, J. A lewis acid-promoted pinner reaction. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1572–1577.
- (274) Wang, Z. Pinner reaction. *Compr. Org. Name React. Reagents* **2010**, *504*, 2237–2240.
- (275) Argade, A. B.; Joglekar, B. R. A Short and Simple Synthesis of Ketene Acetals. *Synth. Commun. An Int. J. Rapid Commun. Synth. Org. Chem.* **1993**, *23* (14), 1979–1984.
- (276) McElvain, S. M. The Ketene Acetals. *Chem. Rev.* **1949**, *45* (3), 453–492.
- (277) Crivello, J. V.; Malik, R.; Lai, Y. L. Ketene acetal monomers: Synthesis and characterization. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **1996**, *34* (15), 3091–3102.
- (278) Agarwal, S. Chemistry, chances and limitations of the radical ring-opening polymerization of cyclic ketene acetals for the synthesis of degradable polyesters. *Polym. Chem.* **2010**, *1* (7), 953–964.
- (279) Boiko, V. I.; Samarai, L. I.; Mel'nichenko, N. V.; Pirozhenko, V. V.; Gordeev, A. D.; Soifer, G. B. . Synthesis and Some Properties of 2-Amino-1,3-dioxolanes and 2-Amino-1,3-benzodioxolanes. *Russ. J. Gen. Chem.* **1996**, *66*, 1672–1676.
- (280) Zabirov, N. G.; Shamsevaleyev, F. M.; Cherkasov, R. A. N-Phosphorylated amides and thioamides. *Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.)* **1991**, *60* (10), 1128.
- (281) Zabirov, N. G.; Pozdeev, O. K.; Shamsevaleyev, F. M.; Cherkasov, R. A.; Gilmanova, G. K. Antiviral Activity of N-phosphorylated amides, thioamides, and their salts. *Pharm. Chem. J.* **1989**, *23* (5), 423–425.
- (282) Iriarte, A. G. Caracterización estructural y vibracional de compuestos con enlace fósforo notrógeno, Universidad Nacional de Tucumán, 2007.

- (283) Dhas, D. A.; Joe, I. H.; Roy, S. D. D.; Freeda, T. H. DFT computations and spectroscopic analysis of a pesticide : Chlorothalonil. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2010**, *77*, 36–44.
- (284) Fischer, E.; Speier, A. Darstellung der Ester. *Chem. Ber.* **1895**, *28*, 3252–3258.
- (285) Khalafi-nezhad, A.; Mokhtari, B.; Soltani Rad, M. N. Direct preparation of primary amides from carboxylic acids and urea using imidazole under microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7325–7328.
- (286) Mylavarapu, R. K.; GCM, K.; Kolla, N.; Veeramalla, R.; Koilkonda, P.; Bhattacharya, A.; Bandichhor, R. Boric Acid Catalyzed Amidation in the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 1065–1068.
- (287) Tang, P. Discussion Addendum for: Boric Acid Catalyzed Amide Formation from Carboxylic Acids and Amines: n-Benzyl-4-phenylbutyramide. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 262.
- (288) Piotto, A.; Avalos, M.; Bolmaro, R.; Punte, G.; Echeverria, G.; Pozzi, C. Caracterización de sistemas orgánicos con conjugación pi-extendida de derivados de fluoreno para aplicaciones en dispositivos optoelectrónicos. En *20<sup>vo</sup> Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciencia dos Materiais.*; Associação Brasileira de Cerâmica , Associação Brasileira de Polímeros e Associação Brasileira de Materiais: Joinville, 2012.
- (289) Cook, M. V.; Oviedo, M. B.; Peláez, W. J.; Argüello, G. A. Chemosphere UV characterization and photodegradation mechanism of the fungicide chlorothalonil in the presence and absence of oxygen. *Chemosphere* **2017**, *187*, 156–162.
- (290) Yan, S.; Huang, C.; Su, C.; Ni, Y.; Lin, J. Facile Route to 1,3-Diazaheterocycle-Fused [1,2-b]Isoquinolin-1(2H)-one Derivatives via Substitution-Cyclization Reactions. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 91–94.
- (291) Blake, C. C. F.; Small, R. W. H. The crystal structure of benzamide. *Acta Crystallogr. Sect. B* **1972**, *B28*, 2201–2206.
- (292) Lister, D. G.; Tyler, J. K.; Høg, J. H.; Larsen, N. W. The microwave spectrum, structure and dipole moment of aniline. *J. Mol. Struct.* **1974**, *23*, 253–264.
- (293) DeRuiter, J. Amides and related functional groups. En *Principles of Drug Action I*; Spring, 2005; pp 1–16.
- (294) Riedl, Z.; Hajós, G.; Peláez, W. J.; Gafarova, I. T.; Moyano, E. L.; Yranzo, G. I. Flash vacuum pyrolysis (F.V.P.) of 1,2,4-benzotriazine derivatives. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 851–856.
- (295) Lucero, P. L.; Peláez, W. J.; Riedl, Z.; Halós, G.; Moyano, E. L.; Yranzo, G. I. Flash vacuum pyrolysis of azolylacroleins and azolylbutadienes. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1299–1305.
- (296) Peláez, W. J.; Gafarova, I. T.; Yranzo, G. I. Flash vacuum pyrolysis of azolyl-malonamates. Synthesis of 5-hydroxy-azolopyrimidin-7-ones. *Arch. Org. Chem.* **2003**, *2003* (10), 262–272.



- (297) Thirunarayanan, G.; Vanangamudi, G. Synthesis, spectral studies, antimicrobial, antioxidant and insect antifeedant activities of some 9H-fluorene-2-yl keto-oxiranes. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *81*, 390–396.
- (298) Heflich, R. H.; Neft, R. E. Genetic toxicity of 2-acetylaminofluorene, 2-aminofluorene and some of their metabolites and model metabolites. *Mutat. Res. Genet. Toxicol.* **1994**, *318*, 73–174.
- (299) Piotto, A. Síntesis y caracterización física de nuevos materiales orgánicos con conjugación  $\pi$ -extendida., Universidad nacional de Rosario, 2013.
- (300) Tao, S. L.; Peng, Z. K.; Zhang, X. H.; Wang, P. F.; Lee, C.-S.; Lee, S.-T. Highly Efficient Non-Doped Blue Organic Light-Emitting Diodes Based on Fluorene Derivatives with High Thermal Stability. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1716–1721.
- (301) Griesbaum, K.; Behr, A.; Biedenkapp, D.; Voges, H.-W.; Garbe, D.; Paetz, C.; Collin, G.; Mayer, D.; Höke, H. Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH, 2002; 134–182.
- (302) Iriarte, A. G.; Cutin, E. H.; Ulic, S. E.; Jios, J.; Della Védova, C. O. Spectroscopic and theoretical studies of N-trichlorophosphazotrifluoroacetyl,  $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NPCl}_3$  and N-trichlorophosphazotrifluoroacetyl,  $\text{CCl}_3\text{C}(\text{O})\text{NPCl}_3$ . *Vib. Spectrosc.* **2007**, *43*, 290–296.
- (303) Iriarte, A. G.; Robles, N. L.; Cutin, E. H.; Della Védova, C. O. Vibrational spectra and theoretical calculations of [(trifluoromethyl)sulfonyl] phosphorimidic trichloride ( $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{N}=\text{PCl}_3$ ). *J. Mol. Struct.* **2008**, *888*, 7–12.



# **ANEXO A**

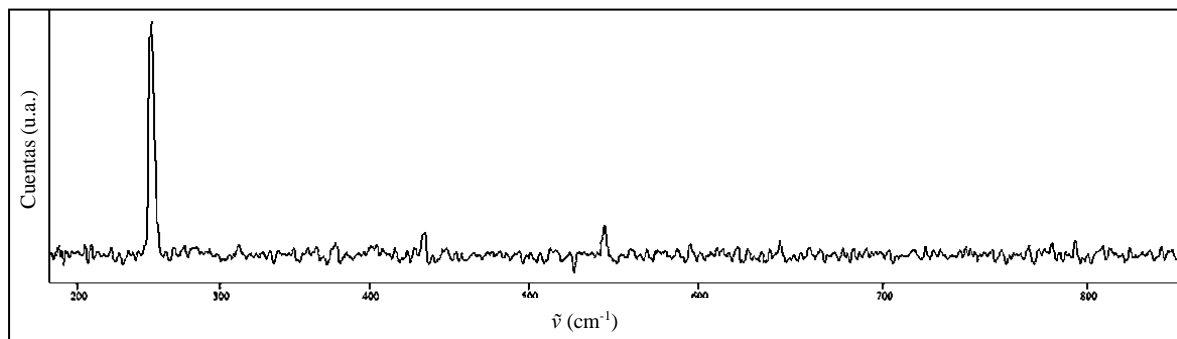
## Información Suplementaria del Capítulo 1

*“Estudio teórico y experimental de  
procesos fotoquímicos de haloacetamidas”*

<b>ANEXO A. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 1.....</b>	<b>261</b>
A.1. ESPECTRO DE EMISIÓN DE LA LÁMPARA DEL FOTOREACTOR.....	261
A.2. ESPECTRO DE FLUORESCENCIA DE TCA .....	261
A.3 ACTINOMETRÍA QUÍMICA .....	262
A.4. PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE TCA .....	263
<i>A.4.1. En H<sub>2</sub>O</i> .....	263
<i>A.4.2. En CH<sub>3</sub>CN</i> .....	263
<i>A.4.3. En CH<sub>3</sub>OH</i> .....	265
A.5. FOTOPRODUCTOS DE CDFA EN H <sub>2</sub> O, CH <sub>3</sub> OH Y CH <sub>3</sub> CN .....	266
A.6. PROGRESIÓN FT-IR DE LA FOTÓLISIS EN FASE SÓLIDA .....	267
<i>A.6.1. De la fotólisis de TCA</i> .....	267
<i>A.6.2. De la fotólisis de CDFA</i> .....	268
<i>A.6.3. De la fotólisis de TFA</i> .....	269
<i>A.6.4. De la fotólisis de AC</i> .....	270

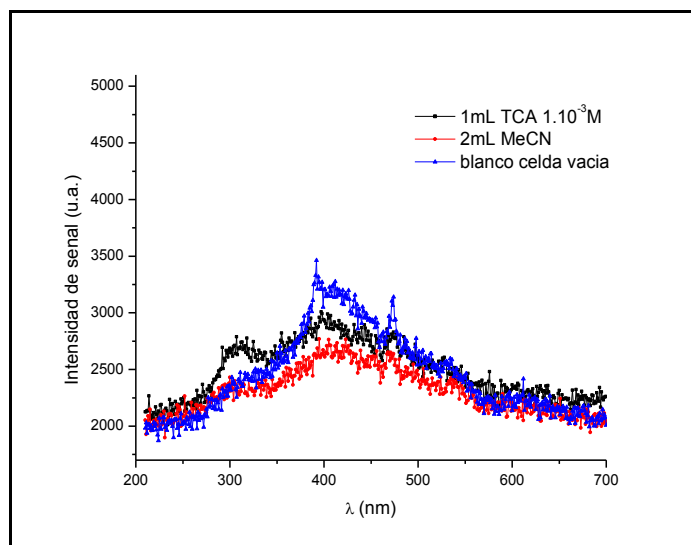
## ANEXO A. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 1.

### A.1. ESPECTRO DE EMISIÓN DE LA LÁMPARA DEL FOTOREACTOR



**Figura A.1.** Espectro de emisión de la lámpara de fotoreactor (lámpara de mercurio de baja presión) medida en 180 y 1000 nm con una fibra óptica. Se puede observar una banda máxima a 254 nm.

### A.2. ESPECTRO DE FLUORESCENCIA DE TCA

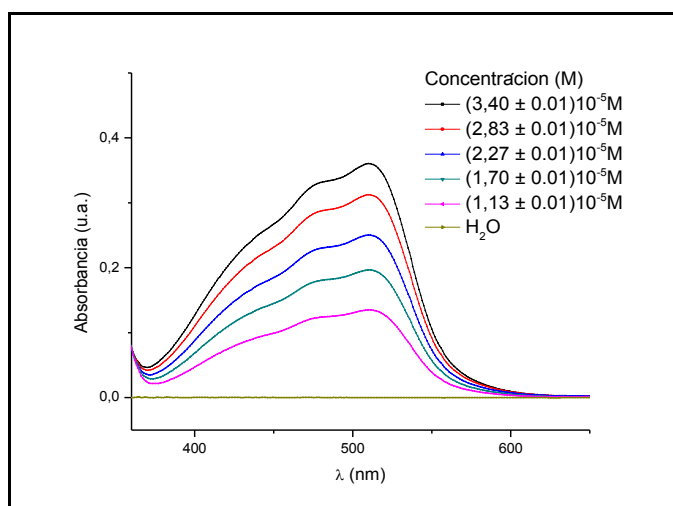


**Figura A.2.** Espectro de fluorescencia de TCA en CH<sub>3</sub>CN.

Se puede observar que no hay diferencias significativas entre el espectro correspondiente a la celda de cuarzo vacía, respecto al agregado de CH<sub>3</sub>CN como disolvente ni respecto al agregado de 1 mL de solución de TCA 1 mM. Tanto este compuesto, como CDFA y TFA no presentan fluorescencia, bajo estas condiciones experimentales de excitación.

### A.3 ACTINOMETRÍA QUÍMICA

Se preparó una solución madre de  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 3 \cdot 10^{-4} \text{ M}$  en medio ácido ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,05M). En matraces de 25mL se agregaron 1; 1,5; 2; 2,5; 3 y 4 mL de solución madre, 2,5 mL de buffer de ácido acético/acetato de sodio y 1,25mL de solución de fenantrolina (phen). Se enrasó con agua destilada y luego se llevó a oscuridad por 60 minutos. Los espectros de absorbancia a distintas concentraciones se muestran en la **figura A.3**. La **ecuación A.1** corresponde a aquella obtenida de la curva de calibración para el complejo  $\text{Fe}(\text{phen})_3$  formado.



**Figura A.3.** Espectro UV-Visible del complejo  $\text{Fe}(\text{phen})_3$

$$\text{Abs} = (106 \pm 3) 10^2 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} 1 \text{ cm } C (\text{M}) + (9 \pm 6) 10^{-3}$$

**Ec. A.1**

Se preparó una solución de ferrioxalato de potasio 2 mM en medio ácido ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  0,05M). Se irradiaron alícuotas de 5mL en una celda de fotólisis de cuarzo a 254 nm durante 30 minutos, tomando espectros a intervalos regulares de 5 minutos. Posteriormente se agregó 1 mL de solución buffer 2M (pH = 4,5) y 1 mL de solución de fenantrolina (1% m/V). Se dejó en oscuridad y reposo por 1 hora. Finalmente se midieron los valores de absorbancia a distintos tiempos y se determinó la concentración de  $\text{Fe}^{2+}$  formado, equivalente a la de  $\text{Fe}^{3+}$  reducido (**tabla A.1**).

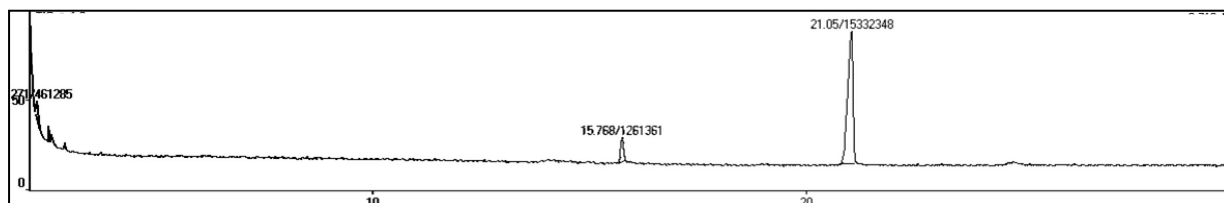
**Tabla A.1.** Valores de  $\text{Fe}^{2+}$  formado a distintos tiempos de irradiación.

Nº	tiempo (min)	Absorbancia (u.a.)	$[\text{Fe}^{2+}]^a \cdot 10^{-5} (\text{M})$	$[\text{Fe}^{2+}]^b \cdot 10^{-3} (\text{M})$
1	5	0,36	3,35	0,48
2	10	0,67	6,19	0,89
3	15	0,85	7,94	1,14
4	20	0,99	9,27	1,33
5	25	1,21	1,13	1,62

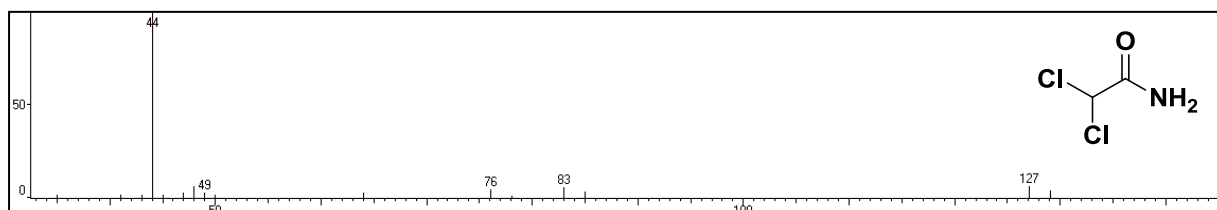
<sup>a</sup> valores calculados desde la ecuación 1,25 para soluciones diluidas.

<sup>b</sup> concentración de  $\text{Fe}^{2+}$  a distintos tiempos de fotólisis para las soluciones concentradas.

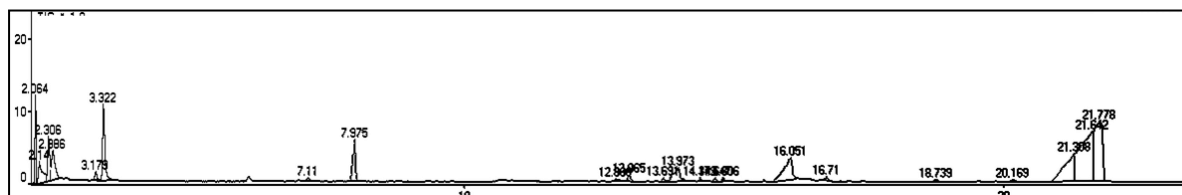
## A.4. PRODUCTOS DE FOTÓLISIS DE TCA

A.4.1. EN H<sub>2</sub>O

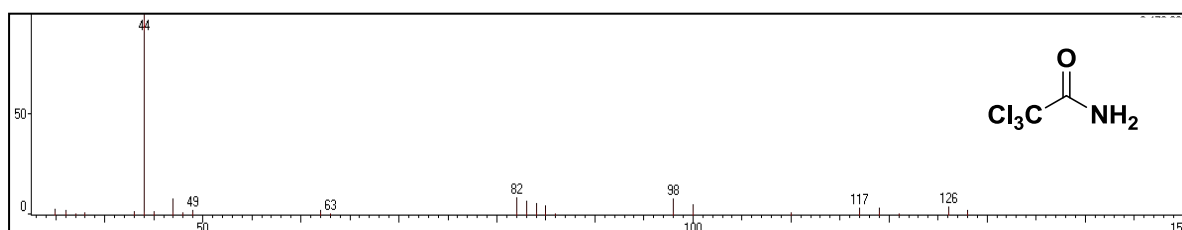
**Figura A.4.** Cromatograma del crudo de reacción para la fotólisis de TCA en agua.



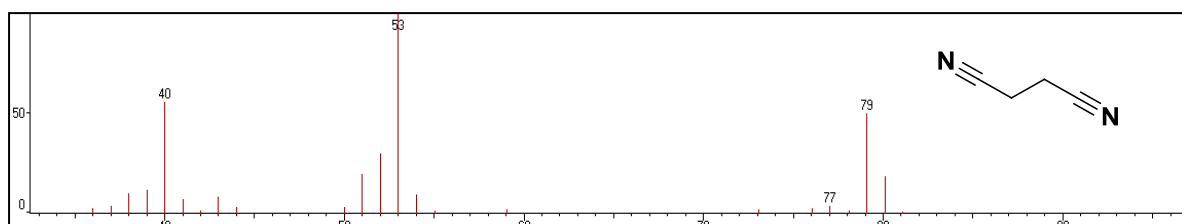
**Figura A.5.** EM de dicloroacetamida (IE); m/z (%): 35 (2), 41 (2), 43 (2), 44 (100), 45 (2), 47 (3), 48 (7), 49 (3), 50 (2), 64 (3), 76 (5), 78 (2), 83 (6), 85 (4), 127 (7), 129 (4).

A.4.2. EN CH<sub>3</sub>CN

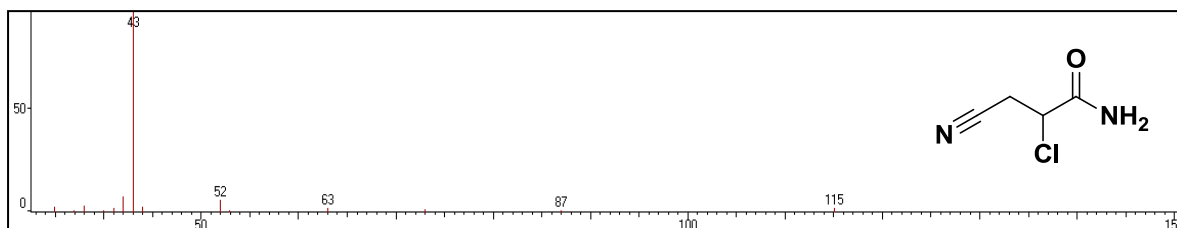
**Figura A.6.** Cromatograma del crudo de reacción para la fotólisis de TCA en CH<sub>3</sub>CN luego de 3 horas de irradiación a 253,7 nm.



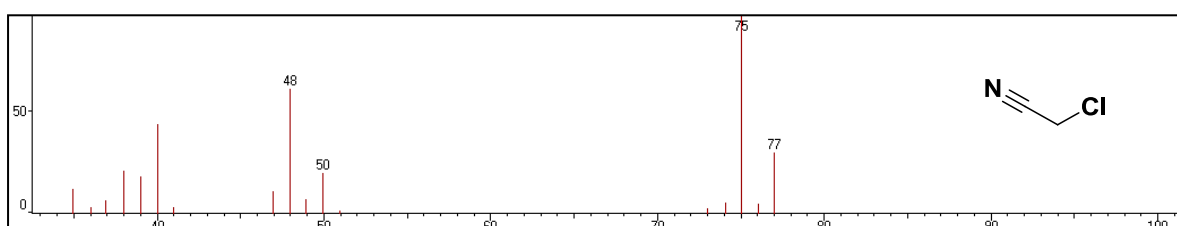
**Figura A.7.** EM de tricloroacetamida (IE); m/z (%): 35 (3), 36 (3), 37 (1), 38 (1), 43 (2), 44 (100), 45 (2), 47 (8), 48 (1), 49 (3), 62 (3), 63 (1), 82 (9), 83 (7), 84 (6), 85 (5), 86 (1), 98 (8), 100 (5), 110 (2), 117 (4), 119 (3), 121 (1), 126 (4), 128 (3).



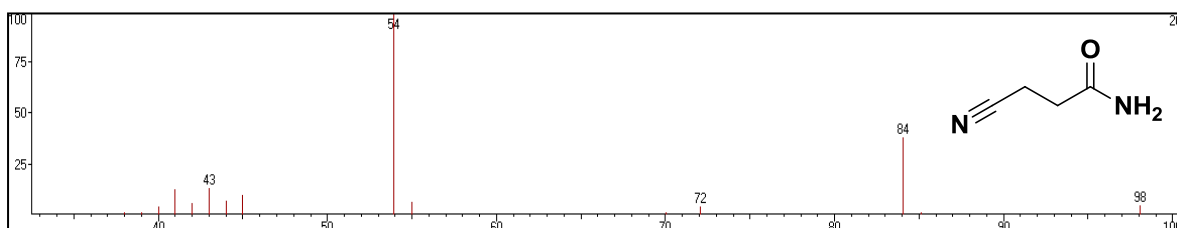
**Figura A.8.** EM de 1,2-dicianoetano (IE); m/z (%): 36 (3), 37 (4), 38 (10), 39 (11), 40 (55), 41 (7), 42 (2), 43 (8), 44 (3), 50 (3), 51 (19), 52 (30), 53 (100), 54 (9), 55 (1), 59 (2), 73 (2), 76 (3), 77 (4), 78 (2), 79 (50), **80** (19) y 81 (1).



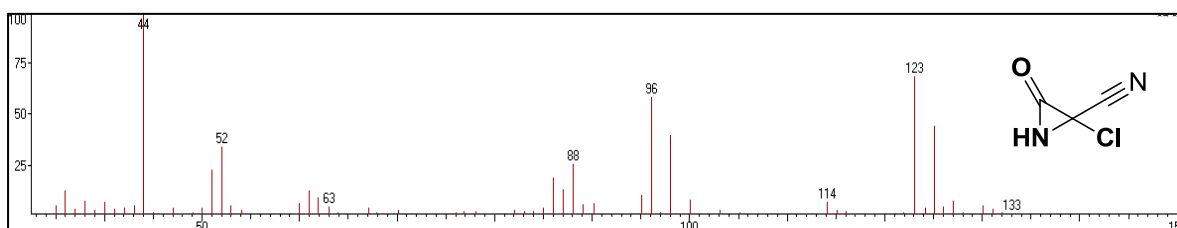
**Figura A.9.** EM de 2-cloro-3-ciano-propanamida (IE); m/z (%): 34 (3), 36 (1), 38 (3), 40 (1), 41 (2), 42 (8), 43 (100), 44 (2), 51 (6), 52 (1), 62 (2), 73 (1), 87 (1), 115 (2).



**Figura A.10.** EM de 2-cloroacetoniitrilo (IE); m/z (%): 35 (12), 36 (3), 36 (7), 38 (21), 39 (18), 40 (44), 41 (3), 46 (11), 47 (61), 48 (7), 49 (20), 50 (1), 73 (3), 74 (5), **75** (100), 76 (5), 77(30).

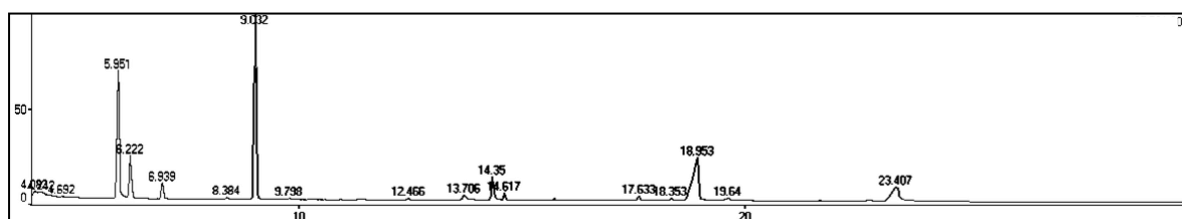


**Figura A.11.** EM de 3-ciano-propanamida (IE); m/z (%): 38 (2), 39 (1), 40 (4), 41 (13), 42 (6), 43 (13), 44 (7), 45 (10), 54 (100), 55 (6), 70 (1), 72 (4), 84 (38), 85 (1), **98** (5).

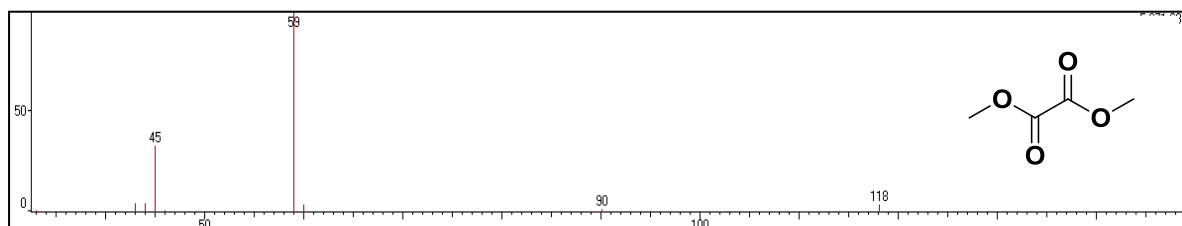


**Figura A.12.** EM de 3-cloroaziridin-2-ona (IE); m/z (%): 35 (5), 36 (13), 37 (4), 38 (8), 39 (3), 40 (7), 41 (4), 42 (4), 43 (5), 44 (100), 45 (2), 47 (4), 47 (1), 49 (2), 50 (6), 51 (23), 52 (34), 53 (6), 54 (3), 60 (7), 61 (13), 62 (9), 63 (5), 64 (2), 65 (1), 66 (1), 67 (4), 68 (2), 70 (3), 76 (2), 77 (3), 78 (3), 80 (1), 82 (3), 83 (2), 84 (2), 85 (4), 86 (19), 87 (13), 88 (26), 89 (6), 90 (6), 91 (1), 95 (11), 96 (58), 97 (2), 98 (40), 99 (1), 100 (8), 102 (1), 103 (3), 105 (2), 112 (2), 114 (7), 115 (3), 116 (2), 117 (1), 122 (2), 123 (68), 124 (4), 125 (44), 126 (5), 127 (8), 128 (2), 130 (5), 131 (4), 132 (2), 133 (1).

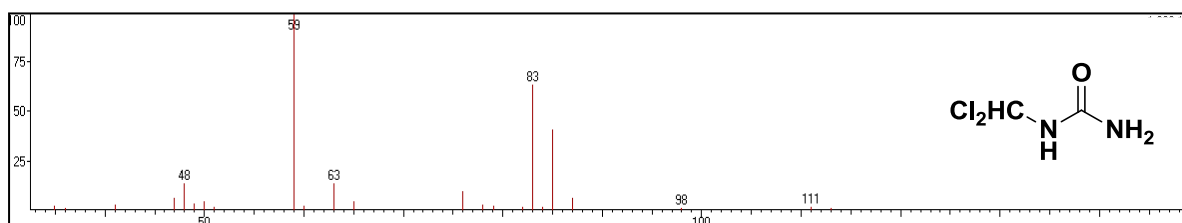


A.4.3. EN CH<sub>3</sub>OH

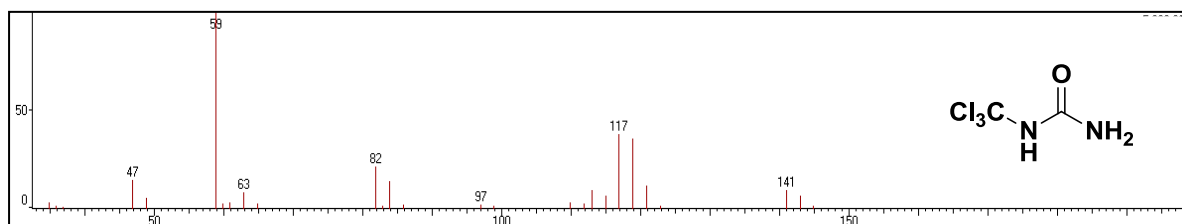
**Figura A.13.** Cromatograma del crudo de reacción para la fotólisis de TCA en CH<sub>3</sub>OH.



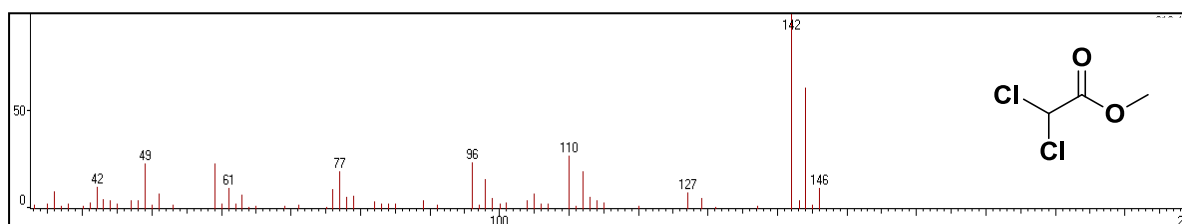
**Figura A.14.** EM de dimetiloxalato (IE); m/z (%): 33 (1), 43 (4), 44 (4), 45 (33), 46 (1), 59 (100), 60 (4), 90 (2), 118 (4).



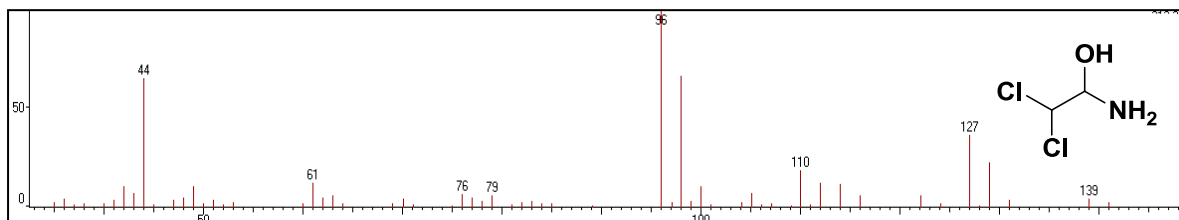
**Figura A.15.** EM de diclorometilurea (IE); m/z (%): 35 (2), 36 (1), 41 (3), 47 (6), 48 (14), 49 (4), 50 (5), 51 (2), 59 (100), 60 (2), 63 (14), 65(5), 76 (10), 78 (3), 79 (3), 82 (2), 83 (63), 84 (2), 85 (41), 87 (7), 98 (2), 111 (2), 113 (2).



**Figura A.16.** EM de 1-triclorometilurea (IE); m/z (%): 35 (3), 36(1), 37(1), 47(14), 49(5), 59(100), 60(3), 61(3), 63(8), 65(2), 82(21), 83(1), 84(14), 86(2), 97(2), 99(1), 110(3), 112(2), 113(10), 115(6), 117(38), 119(36), 121(12), 123(1), 141(10), 143(6), 145(1).

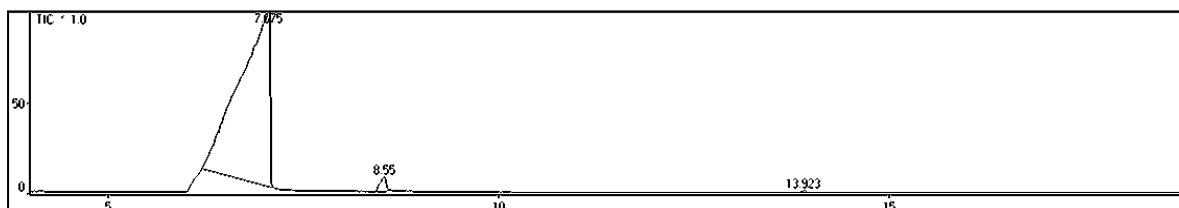


**Figura A.17.** EM de 2,2-diclorometilacetato (IE); m/z (%): 35 (3), 36 (9), 38 (3), 41 (3), 42 (10), 43 (5), 44 (4), 45 (3), 47 (5), 48 (5), 49 (23), 50 (2), 51 (8), 53 (2), 59 (23), 60 (2), 61 (10), 62 (3), 63 (7), 71 (2), 76 (10), 77 (19), 78 (6), 79 (7), 82 (4), 83 (3), 84 (3), 85 (3), 89 (4), 96 (24), 98 (15), 99 (5), 100 (2), 101 (3), 104 (4), 105 (8), 106 (3), 107 (3), 110 (27), 112 (19), 113 (6), 114 (4), 115 (3), 127 (9), 129 (5), **142** (100), 143 (5), 144 (61), 145 (2), 146 (10).

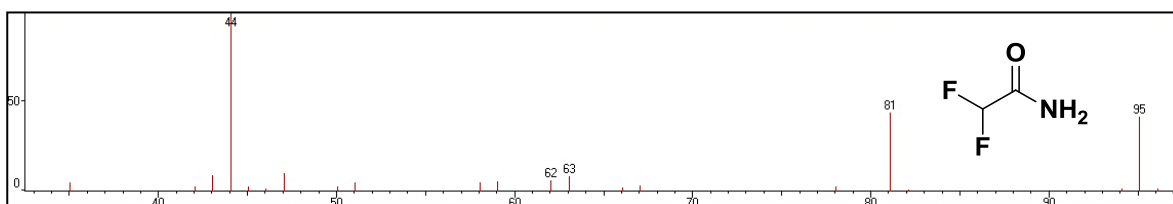


**Figura A.18.** EM de 1-amino-2,2-dicloroetanol (IE); m/z (%): 35 (3), 36 (5), 38 (2), 40 (2), 41 (4), 42 (10), 43 (7), 44 (65), 47 (4), 48 (5), 49 (10), 50 (2), 51 (4), 53 (3), 60 (2), 61 (12), 62 (5), 63 (6), 64 (2), 69 (2), 70 (4), 76 (7), 77 (5), 78 (3), 79 (6), 81 (2), 82 (3), 83 (3), 84 (2), 85 (2), 96 (100), 97 (3), 98 (66), 99 (3), 100 (11), 104 (3), 105 (7), 106 (2), 107 (2), 110 (19), 112 (13), 114 (12), 116 (6), 122 (6), 124 (2), 127 (36), **129** (23), 131 (4), 139 (4), 141(3).

#### A.5. FOTOPRODUCTOS DE CDFA EN H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>OH Y CH<sub>3</sub>CN



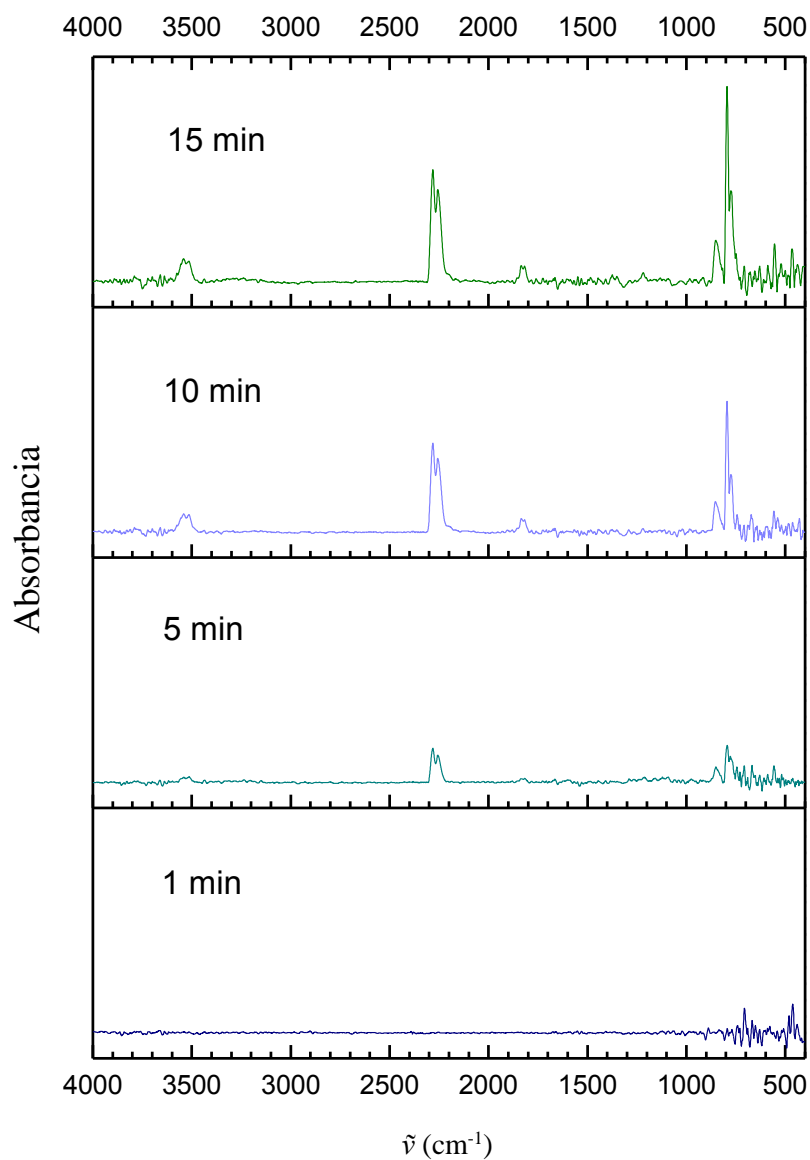
**Figura A.19.** Cromatograma del crudo de reacción para la fotólisis de CDFA en CH<sub>3</sub>OH.



**Figura A.20.** EM de difluoroacetamida (IE); m/z (%): 35 (5), 43 (9), 44 (100), 47 (10), 51 (5), 58 (5), 59 (6), 62 (6), 63 (8), 81 (44), **95** (41), 96 (1).

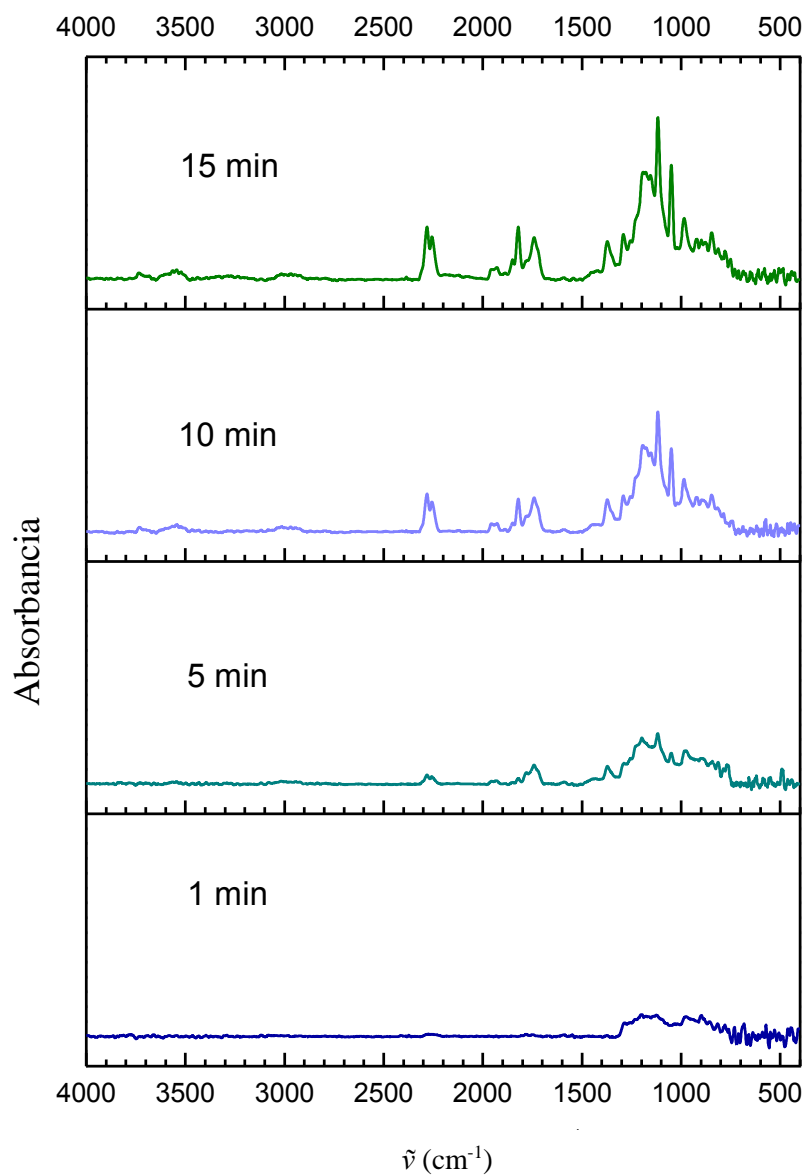
## A.6. PROGRESIÓN FT-IR DE LA FOTÓLISIS EN FASE SÓLIDA

## A.6.1. DE LA FOTÓLISIS DE TCA



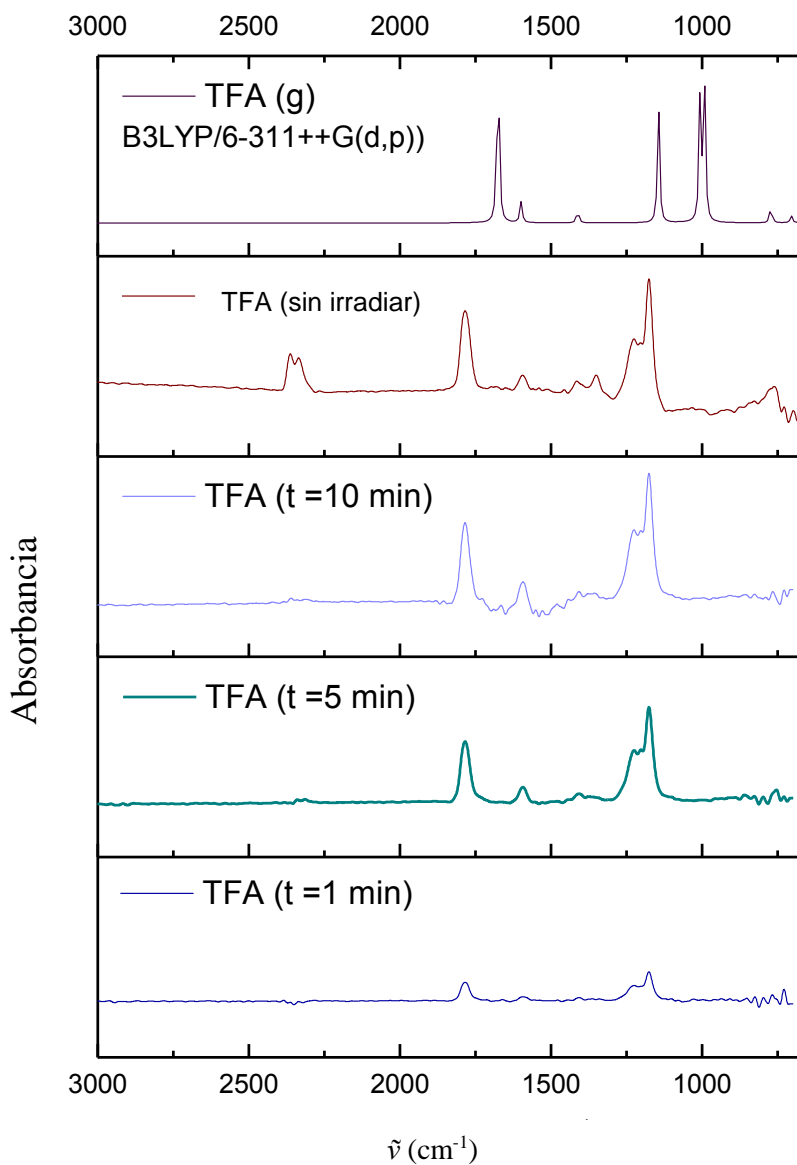
**Figura A.21.** Progresión del espectro FTIR de TCA a 1, 5, 10 y 15 minutos irradiación láser.

## A.6.2. DE LA FOTÓLISIS DE CDFA



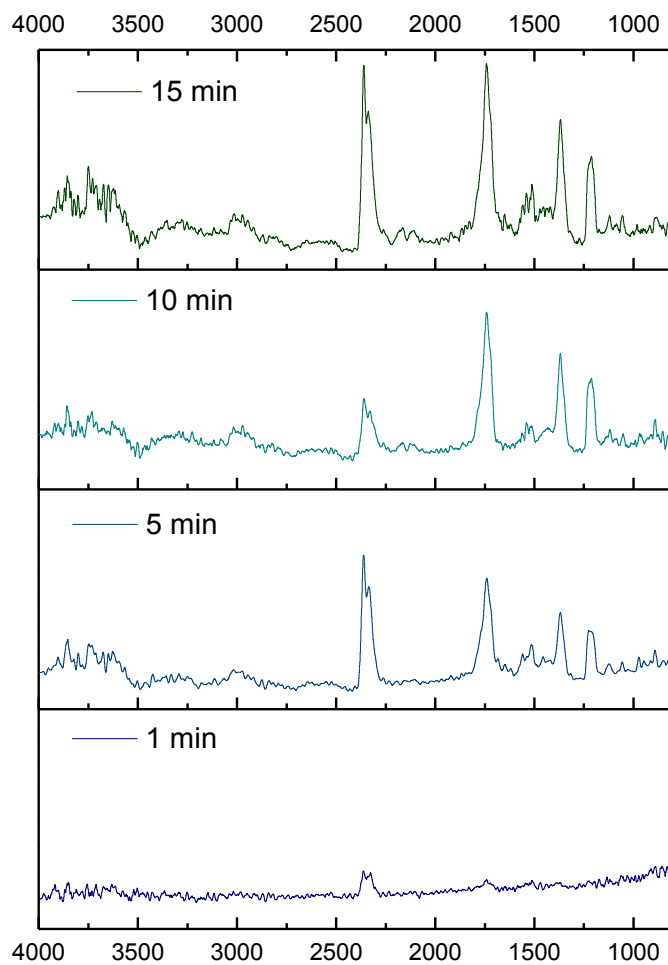
**Figura A.22.** Progresión del espectro FTIR de CDFA a 1, 5, 10 y 15 minutos irradiación láser.

## A.6.3. DE LA FOTÓLISIS DE TFA



**Figura A.23.** Comparación de los espectros FTIR para la fotólisis de TFA después de 1, 5 y 10 minutos de irradiación láser con el espectro cuando la muestra no es irradiada y con el espectro teórico de la amida (DFT-B3LYP / 6-311++G(d,p)) en fase gaseosa.

## A.6.4. DE LA FOTÓLISIS DE TFA



**Figura A.24.** Progresión del espectro FTIR de AC a 1, 5, 10 y 15 minutos irradiación láser.

# **ANEXO B**

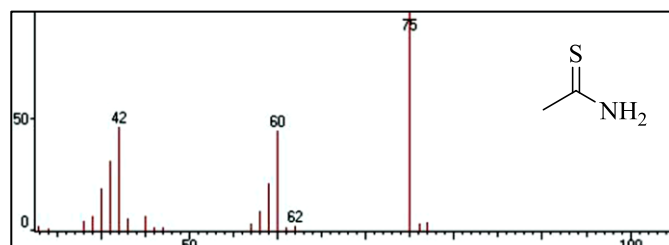
## Información Suplementaria del Capítulo 3

<b>ANEXO B. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>273</b>
B.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE TIOACETAMIDA .....	273
B.2. CONDICIONES Y GRÁFICOS DE REACCIÓN.....	274
B.3. TABLAS DE ANOVA .....	276
B.4. VALIDACIÓN DEL BBD PARA DIFERENTES CONDICIONES .....	277
B.5. GRÁFICOS DE CONTORNO PARA TIEMPO Y TEMPERATURA.....	278

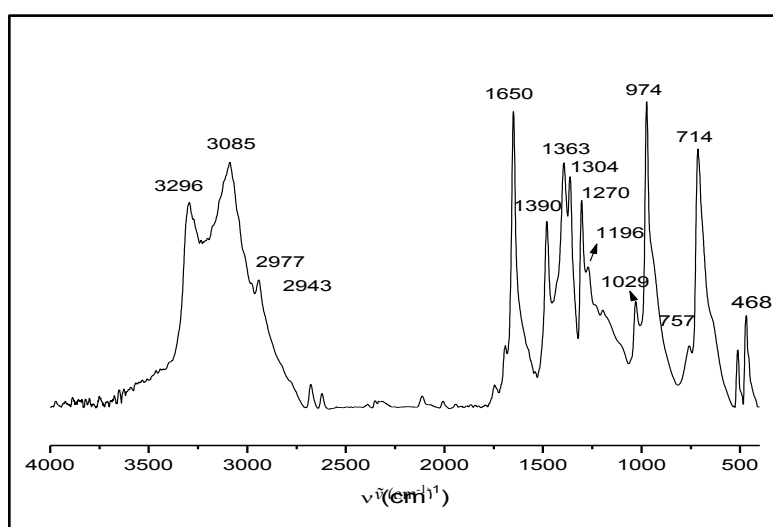


## ANEXO B. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 3

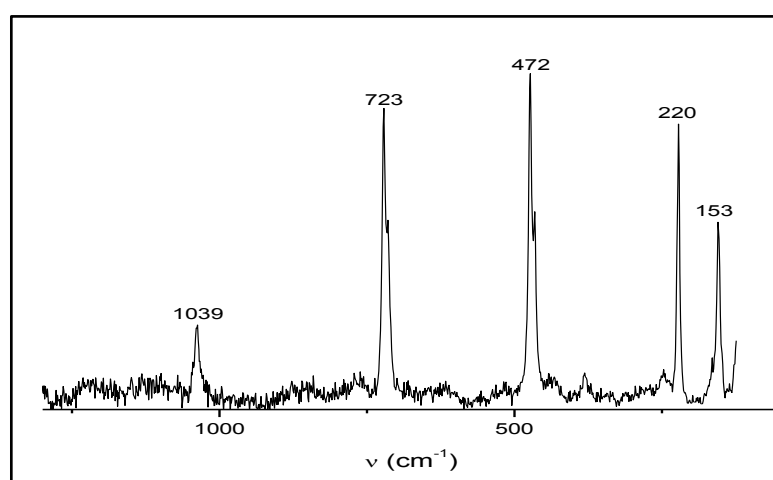
## B.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE TIOACETAMIDA



**Figura B.1.** EM de TA (IE);  $m/z$  (%): 75 ( $M^+$ , 100); 60 (45), 59 (17), 42 (42), 41 (43), 40 (21), 34 (19).



**Figura B.2.** Espectro FTIR de TA (KBr): 3296, 3085, 2977, 2943, 1650, 1390, 1363, 1304, 1270, 1196, 1029, 974, 757, 714, 468  $\text{cm}^{-1}$ .



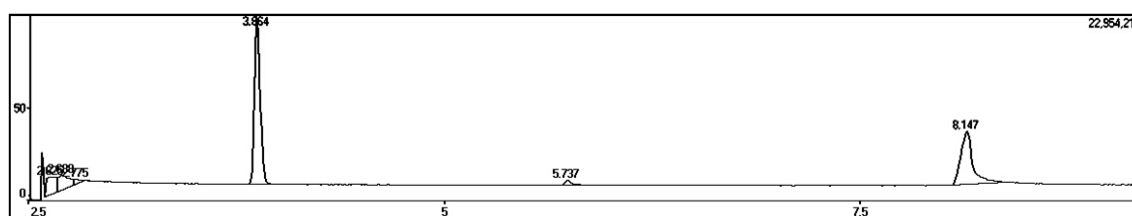
**Figura B.3.** Espectro Raman de TA con excitación láser a 633 nm: 1039, 723, 472, 220 y 153  $\text{cm}^{-1}$ .

## B.2. CONDICIONES Y GRÁFICOS DE REACCIÓN

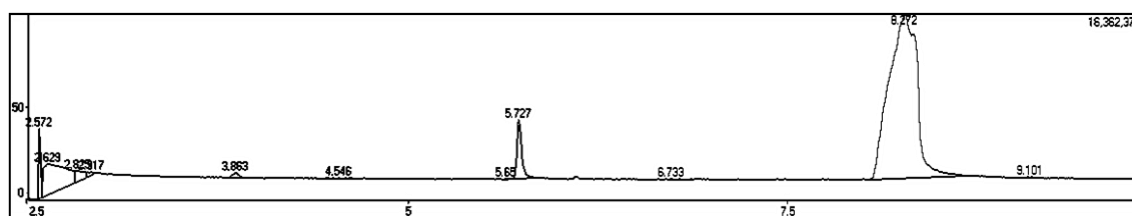
**Tabla B.1.** Cantidad de moles de reactivos, valores de los parámetros experimentales y rendimiento para los 15 ensayos del diseño experimental.

Nº	AC (mol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mol)	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (mol)	$\frac{AC}{P_2S_5}$	$\frac{P_2S_5}{Al_2O_3}$	Temp. (°C)	Presión (bar)	Potencia (W)	Tiempo (min)	R% (%)
1	8,81 10 <sup>-4</sup>	3,96 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,2	0,33	60	0	85	8	96,46
2	7,97 10 <sup>-4</sup>	2,16 10 <sup>-4</sup>	5,9 10 <sup>-4</sup>	3,7	0,36	60	0	63	8	77,42
3	8,48 10 <sup>-4</sup>	4,37 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,0	0,37	150	9	230	8	99,63
4	8,14 10 <sup>-4</sup>	3,17 10 <sup>-4</sup>	6,9 10 <sup>-4</sup>	3,2	0,46	150	9	266	8	98,70
5	9,14 10 <sup>-4</sup>	4,10 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,0	0,33	105	3	136	1	97,18
6	8,17 10 <sup>-4</sup>	1,97 10 <sup>-4</sup>	5,9 10 <sup>-4</sup>	4,2	0,33	105	3	173	1	78,47
7	8,81 10 <sup>-4</sup>	3,92 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,2	0,34	105	3	141	15	99,73
8	8,31 10 <sup>-4</sup>	2,12 10 <sup>-4</sup>	6,4 10 <sup>-4</sup>	3,9	0,33	105	3	129	15	90,81
9	1,05 10 <sup>-3</sup>	4,41 10 <sup>-4</sup>	9,0 10 <sup>-4</sup>	2,4	0,49	60	1	60	1	83,73
10	1,02 10 <sup>-3</sup>	3,29 10 <sup>-4</sup>	8,9 10 <sup>-4</sup>	3,1	0,37	150	8	291	1	96,15
11	1,07 10 <sup>-3</sup>	3,70 10 <sup>-4</sup>	8,7 10 <sup>-4</sup>	2,9	0,42	60	2	58	15	91,73
12	1,00 10 <sup>-3</sup>	3,47 10 <sup>-4</sup>	8,8 10 <sup>-4</sup>	2,9	0,39	150	9	272	15	99,75
13	9,83 10 <sup>-4</sup>	3,38 10 <sup>-4</sup>	9,0 10 <sup>-4</sup>	2,9	0,37	105	3	141	8	98,43
14	1,02 10 <sup>-3</sup>	3,24 10 <sup>-4</sup>	8,9 10 <sup>-4</sup>	3,1	0,36	105	3	127	8	99,25
15	1,00 10 <sup>-3</sup>	3,11 10 <sup>-4</sup>	8,5 10 <sup>-4</sup>	3,2	0,36	105	3	146	8	97,60

A continuación, se muestran algunos cromatogramas correspondientes a ensayos del diseño BBD.



**Figura B.4.** Cromatograma para el ensayo N° 4.



**Figura B.5.** Cromatograma para el ensayo N° 7.

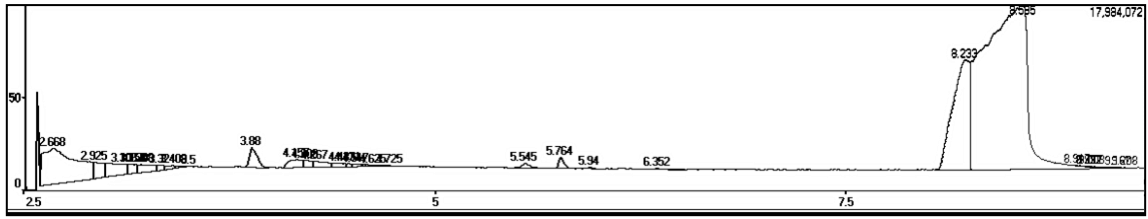


Figura B.6. Cromatograma para el ensayo N° 10.

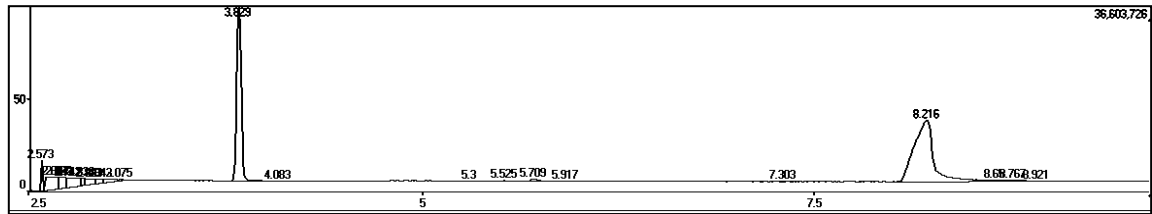


Figura B.7. Cromatograma para el ensayo N° 13.

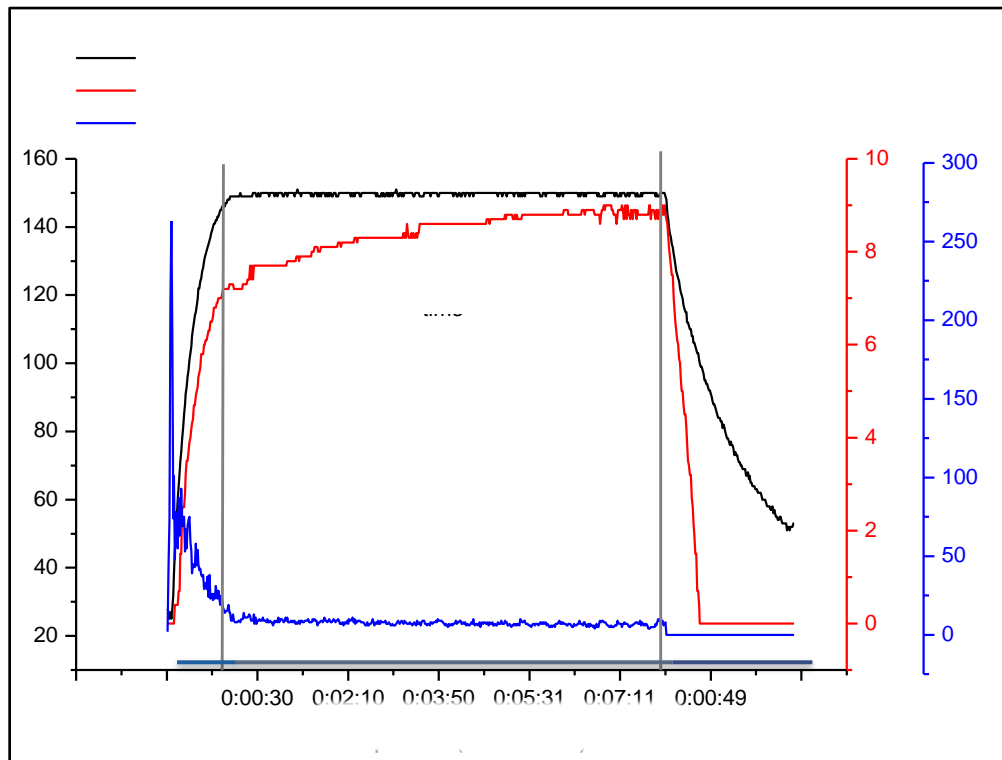


Figura B.8. A modo de ejemplo se muestra el diagrama de la variación temporal de los parámetros de microondas para el ensayo N° 4.

## B.3. TABLAS DE ANOVA

Tabla B.2. ANOVA para el modelo cuadrático de superficie de respuesta:  $\varepsilon$  como respuesta.

Fuente	Suma de cuadrados	df	Cuadrado medio	Valor F	p-valor Prob. > F
<b>Modelo</b>	831,678392	9	92,4087102	36,9589258	0,0005
<b>A-AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub></b>	283,22	1	283,22	113,27403	0,0001
<b>B-Temp.</b>	251,889013	1	251,889013	100,74318	0,0002
<b>C-tiempo</b>	87,7150125	1	87,7150125	35,0816783	0,0020
<b>AB</b>	81,993025	1	81,993025	32,7931655	<b>0,0023</b>
<b>AC</b>	23,961025	1	23,961025	9,58322807	0,0270
<b>BC</b>	4,84	1	4,84	1,93576126	<b>0,2229</b>
<b>A<sup>2</sup></b>	44,4160103	1	44,4160103	17,7642132	0,0084
<b>B<sup>2</sup></b>	17,4803103	1	17,4803103	6,99126185	0,0457
<b>C<sup>2</sup></b>	50,0253564	1	50,0253564	20,007675	0,0066
<b>Residual</b>	12,5015417	5	2,50030833		
<b>Lack of Fit</b>	10,697475	3	3,565825	3,95309671	0,2085
<b>Error</b>	1,80406667	2	0,90203333		
<b>Cor. Total</b>	844,179933	14			

Tabla B.3. ANOVA para el modelo cuadrático de superficie de respuesta: MI como respuesta.

Fuente	Suma de cuadrados	df	Cuadrado medio	Valor F	p-valor Prob. > F
<b>Modelo</b>	281,709379	9	31,3010421	39,337791	0,0004
<b>A-AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub></b>	24,9890088	1	24,9890088	31,4051016	0,0025
<b>B-Temp.</b>	13,8959617	1	13,8959617	17,4638415	0,0087
<b>C-tiempo</b>	12,7465713	1	12,7465713	16,0193375	0,0103
<b>AB</b>	14,1824911	1	14,1824911	17,8239392	<b>0,0083</b>
<b>AC</b>	19,6029779	1	19,6029779	24,6361717	0,0042
<b>BC</b>	0,92508224	1	0,92508224	1,1626032	<b>0,3302</b>
<b>A<sup>2</sup></b>	188,23535	1	188,23535	236,566017	< 0,0001
<b>B<sup>2</sup></b>	0,99576932	1	0,99576932	1,25143966	0,3141
<b>C<sup>2</sup></b>	6,75808884	1	6,75808884	8,4932727	0,0332
<b>Residual</b>	3,97849515	5	0,79569903		
<b>Lack of Fit</b>	3,68747881	3	1,2291596	8,44735813	0,1077
<b>Error</b>	0,29101634	2	0,14550817		
<b>Cor. Total</b>	285,687874	14			

**Tabla B.4.** ANOVA para el modelo cuadrático de superficie de respuesta: MP como respuesta.

Fuente	Suma de cuadrados	df	Cuadrado medio	Valor F	p-valor Prob. > F
<b>Modelo</b>	3,6772903	9	0,40858781	66,1607499	0,0001
<b>A-AC/P<sub>2</sub>S<sub>5</sub></b>	0,19900979	1	0,19900979	32,2247425	0,0024
<b>B-Temp.</b>	0,17969047	1	0,17969047	29,0964538	0,0030
<b>C-tiempo</b>	0,1392256	1	0,1392256	2,5441623	0,0051
<b>AB</b>	0,12368733	1	0,12368733	20,0281219	<b>0,0065</b>
<b>AC</b>	0,14991398	1	0,14991398	24,2748823	0,0044
<b>BC</b>	0,01710556	1	0,01710556	2,76982457	<b>0,1569</b>
<b>A<sup>2</sup></b>	2,7962803	1	2,7962803	452,788842	< 0,0001
<b>B<sup>2</sup></b>	0,00406443	1	0,00406443	0,65813506	0,4541
<b>C<sup>2</sup></b>	0,0907982	1	0,0907982	14,7025367	0,0122
<b>Residual</b>	0,03087841	5	0,00617568		
<b>Lack of Fit</b>	0,02292883	3	0,00764294	1,92285346	0,3601
<b>Error</b>	0,00794958	2	0,00397479		
<b>Cor. Total</b>	3,70816871	14			

#### B.4. VALIDACIÓN DEL BBD PARA DIFERENTES CONDICIONES

**Tabla B.5.** Se muestran tres experimentos para la validación del rendimiento de la reacción.

AC (mol)	Experimentos de Validación		
Respuesta (R%)	I	II	III
<b>Predicho (%)</b>	100,4	98,75	94,64
<b>Experimental (%)</b>	100	98	91,26
<b>I.C. inferior del 95%</b>	97,53	96,59	90,55
<b>I.C. superior del 95%</b>	102,76	100,91	98,73
Parámetros de reacción			
<b>Relación Molar (A)</b>	2	2,5	2
<b>Temperatura (B)</b>	90	90	60
<b>Tiempo (C)</b>	6,5	6,5	3

**Tabla B.6.** Masas de reactivos, valores de los parámetros experimentales y rendimiento calculado para la validación I.

Nº	AC (mol)	P <sub>2</sub> S <sub>5</sub> (mol)	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (mol)	$\frac{AC}{P_2S_5}$	$\frac{P_2S_5}{Al_2O_3}$	Temp. (°C)	Presión (bar)	Tiempo (min)	R% (%)
I	8,48 10 <sup>-4</sup>	4,28 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,0	0,36	90	0	6,5	100
II	8,81 10 <sup>-4</sup>	3,33 10 <sup>-4</sup>	8,9 10 <sup>-4</sup>	2,6	0,37	90	0	6,5	98,75
III	8,98 10 <sup>-4</sup>	5,18 10 <sup>-4</sup>	1,2 10 <sup>-3</sup>	2,0	0,44	60	0	3	91,26

B.5. GRÁFICOS DE CONTORNO PARA TIEMPO Y TEMPERATURA

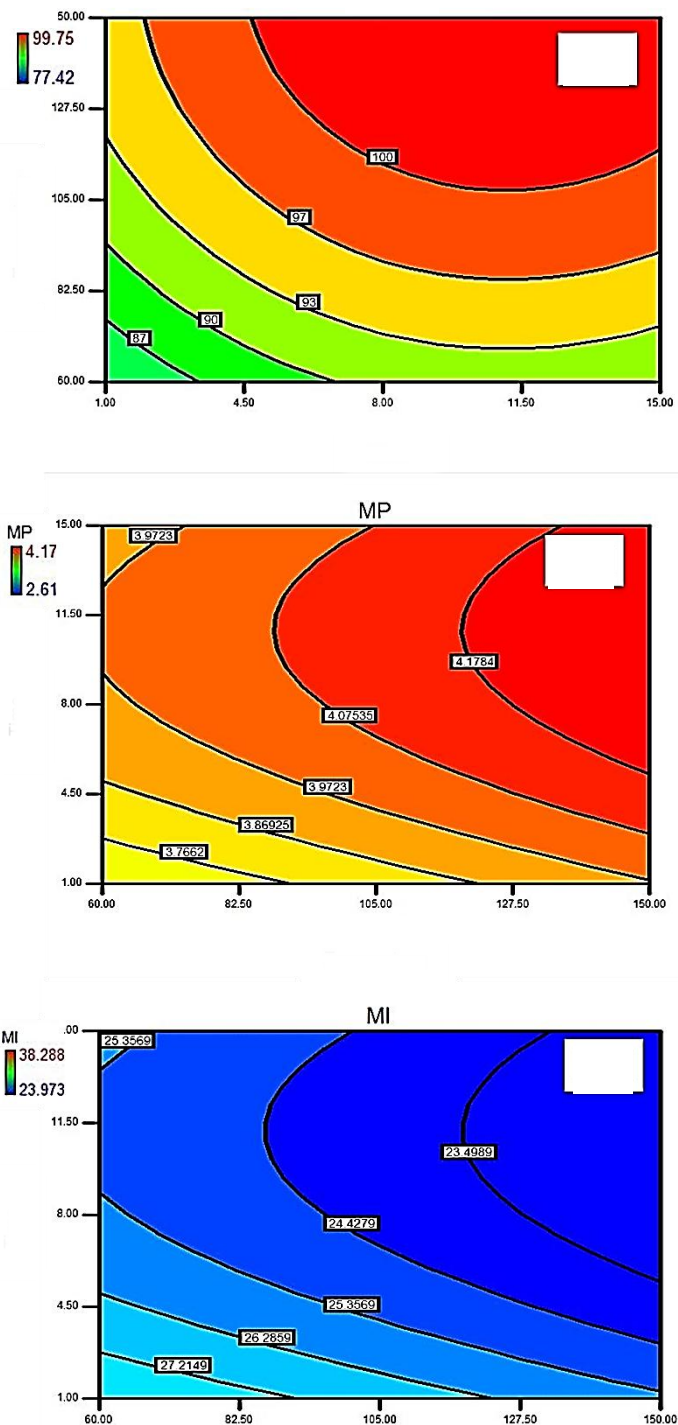


Figura B.9. Diagramas de contorno del efecto del tiempo y la temperatura de reacción en a) el R%, b) MP y c) MI de TA.

# **ANEXO C**

## *Información Suplementaria del Capítulo 4*

<b>ANEXO C. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 4</b> .....	<b>281</b>
C.1. CONSTRUCCIÓN DE LA CAJA SECA DE REACCIÓN.....	281
C.2. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE XSAC.....	281
<i>C.2.1. Triclorotioacetamida (TCSA)</i> .....	<i>281</i>
<i>C.2.2. Clorodifluorotioacetamida (CDFSA)</i> .....	<i>286</i>
<i>C.2.3. Trifluorotioacetamida (TFSA)</i> .....	<i>287</i>



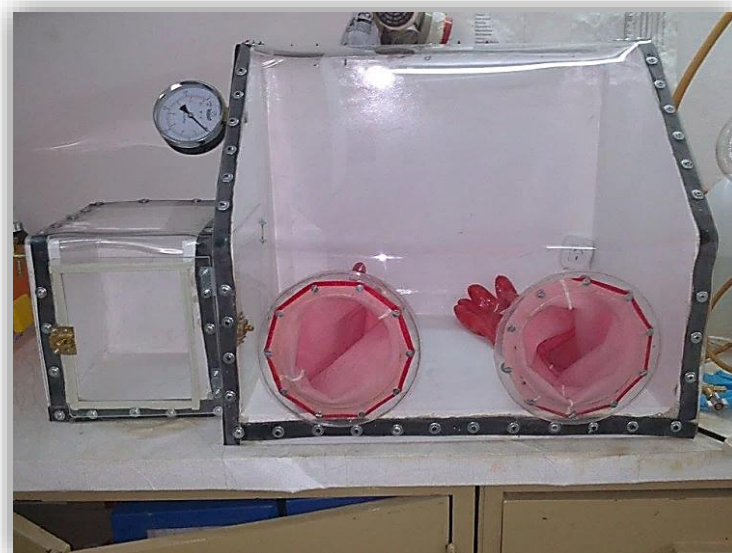
## ANEXO C. INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 4

---

### C.1. CONSTRUCCIÓN DE LA CAJA SECA DE REACCIÓN

---

Para poder realizar las reacciones en condiciones de atmósfera inerte, se construyó una Caja Seca, equipada con los requerimientos definidos acorde a las necesidades de trabajo específicas de nuestros sistemas. La misma fue construida en fibra de vidrio sobre un molde de madera (removido) con frente de acrílico, herméticamente sellada a la estructura. Consta de dos compartimientos: una cámara equipada con balanza, enchufe y manómetro; y una precámara para el ingreso de muestras. Ambas partes cuentan con válvulas llave purgadora para el intercambio gaseoso, a las que se acopla un tubo de nitrógeno estándar. En la **Figura C.1** se muestra fotografía de la caja seca recién construida.



**Figura C.1.** Caja seca de reacción.

## C.2. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA DE XSAC

---

### C.2.1. TRICLOROTIOACETAMIDA (TCSA)

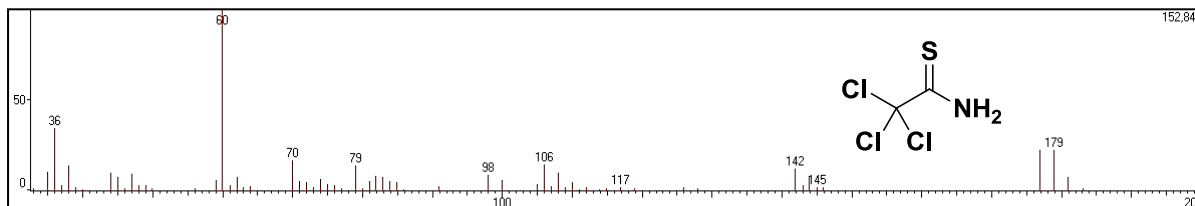
---

#### C.2.1.1. ESPECTROMETRÍA DE MASAS

---

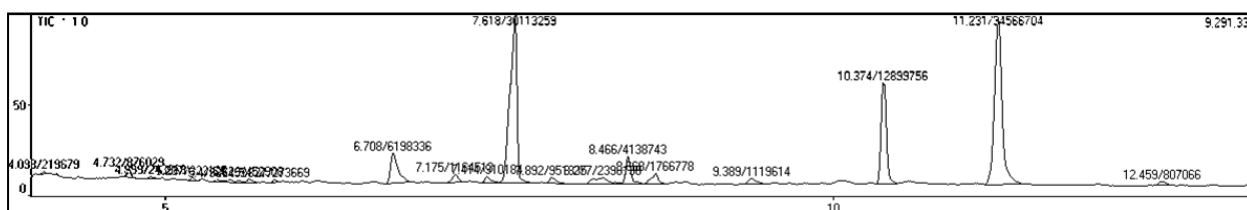
Debido al equilibrio tiona-tiol (por la presencia de átomos H disponibles, unidos al N vecino al doble enlace C=S), el pico de  $m/z = 144$  se puede explicar a través de la descomposición de la forma tiol, debido a la escisión  $\alpha$  para la enotiolización del ion molecular. En este caso no se distingue el pico característico de la forma ceto. Una característica distintiva es el pico dominante del espectro, que corresponde a  $m/z = 60$  por la eliminación de  $-CCl_3$ . Muchas acetamidas halogenadas informadas en la literatura muestran este pico y pueden asignarse directamente a la

ruptura del enlace  $C_{(sp^3)}-C_{(sp^2)}$ . El  $m/z = 177$  corresponde al ion molecular;  $m/z = 142$  a la eliminación de  $Cl\cdot$  y  $m/z = 117$  a la correspondiente a  $\cdot C(S)NH_2$ .

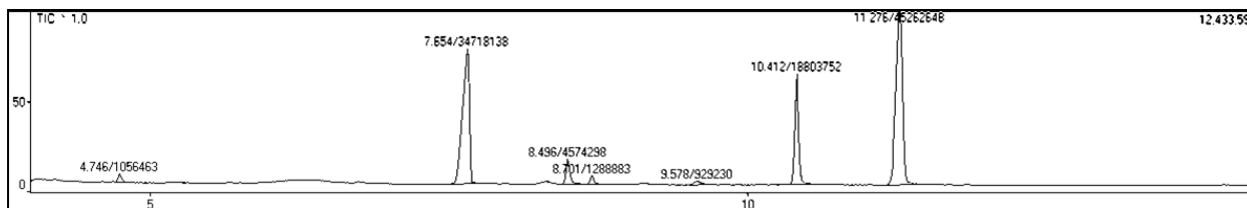


**Figura C.2.** EM de CDFS (IE);  $m/z$  (%): 35 (10), 36 (35), 38 (14), 44 (10), 45 (8), 47 (10), 59 (6), 60 (100), 62 (8), 70 (17), 71 (5), 74 (7), 79 (14), 81 (5), 82 (8), 83 (7), 84 (5), 98 (9), 100 (6), 106 (14), 108 (10), 112 (2), 142 (12), 144 (8), **177** (22), 179 (23), 181 (8).

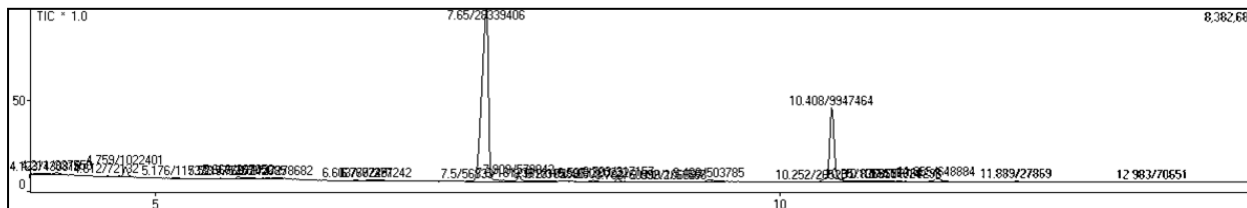
### C.2.1.2. CROMATOGRAMAS DEL DISEÑO EXPERIMENTAL (CCD) DE TCSA.



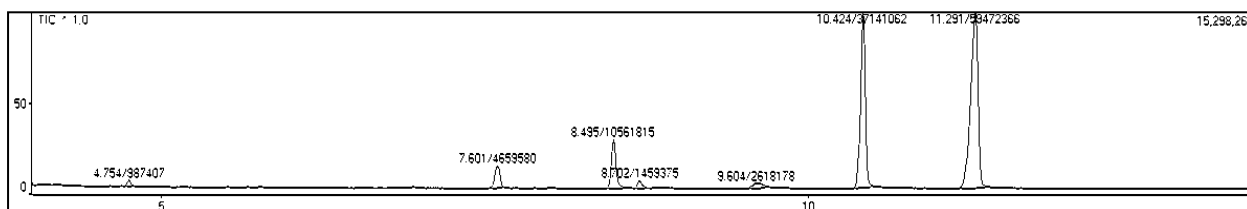
**Figura C.3.** Cromatograma para la experiencia N° 1 del CCD de TCSA.



**Figura C.4.** Cromatograma para la experiencia N° 2 del CCD de TCSA.



**Figura C.5.** Cromatograma para la experiencia N° 3 del CCD de TCSA.



**Figura C.6.** Cromatograma para la experiencia N° 4 del CCD de TCSA.

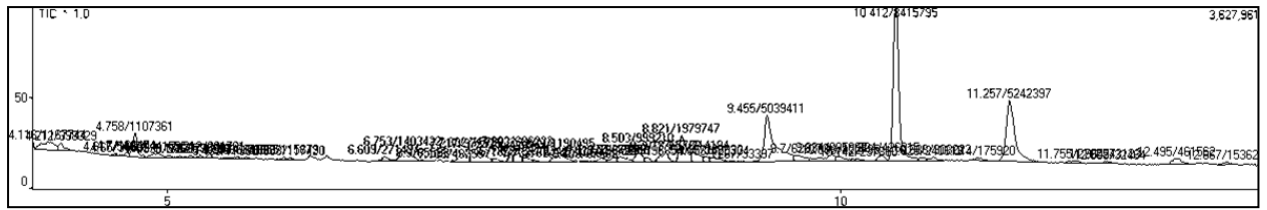


Figura C.7. Cromatograma para la experiencia N° 5 del CCD de TCSA.

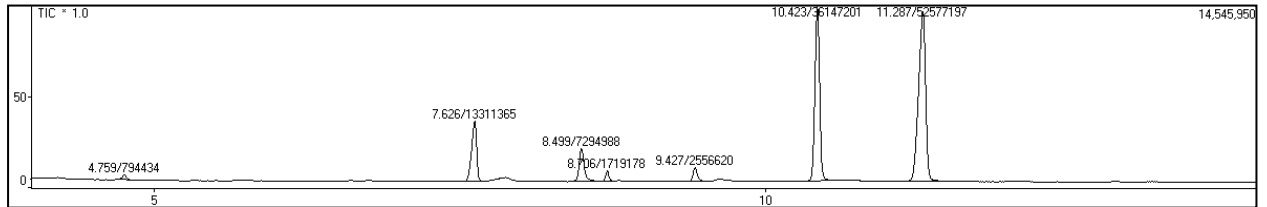


Figura C.8. Cromatograma para la experiencia N° 6 del CCD de TCSA.

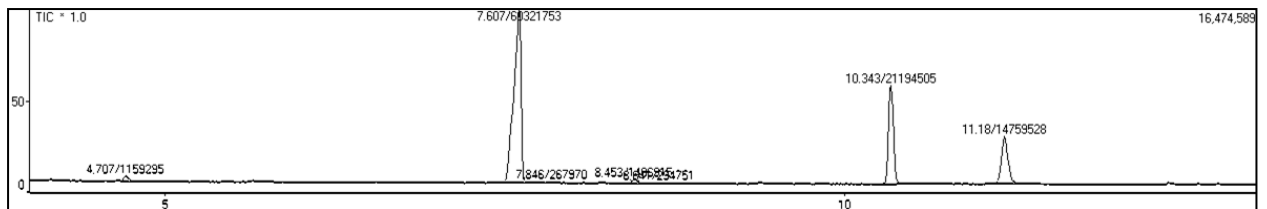


Figura C.9. Cromatograma para la experiencia N° 7 del CCD de TCSA.

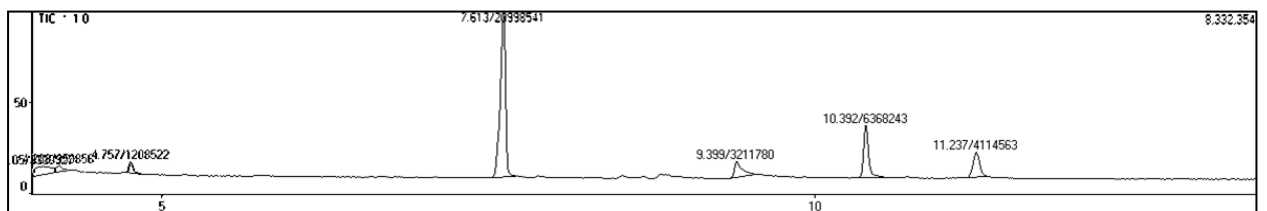


Figura C.10. Cromatograma para la experiencia N° 8 del CCD de TCSA.

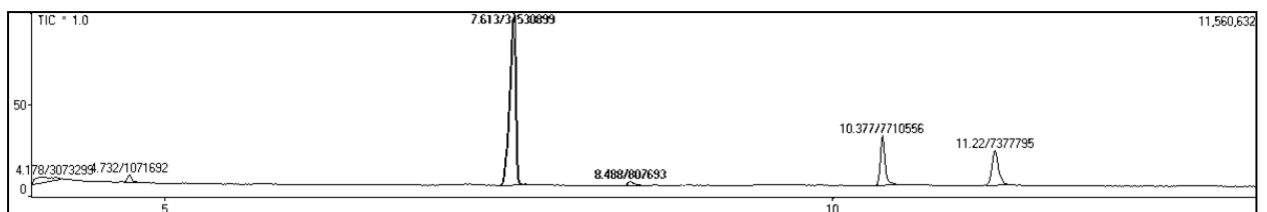


Figura C.11. Cromatograma para la experiencia N° 9 del CCD de TCSA.

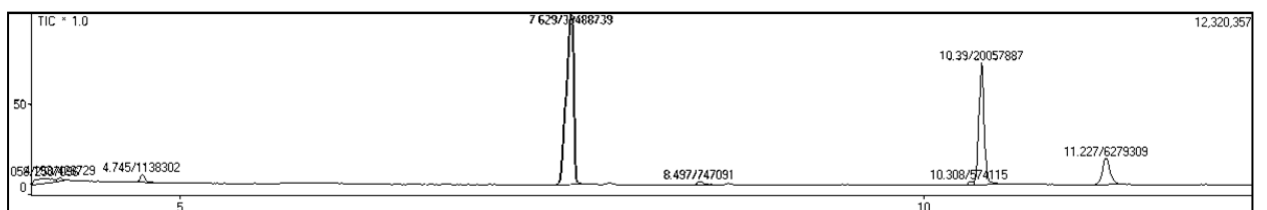
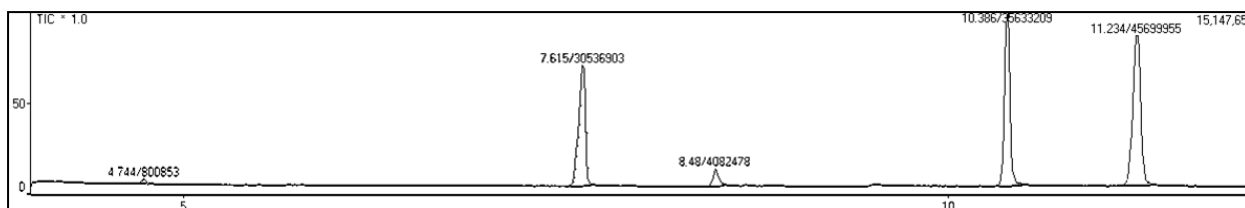
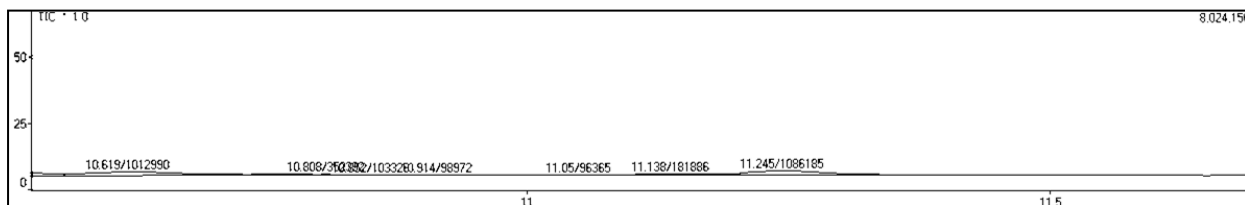


Figura C.12. Cromatograma para la experiencia N° 10 del CCD de TCSA.



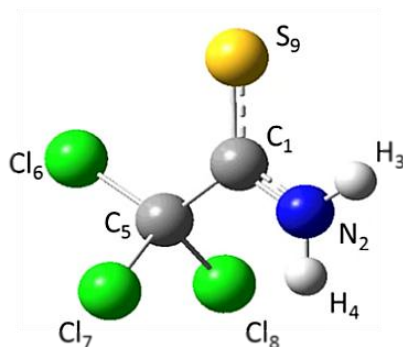
**Figura C.13.** Cromatograma para la experiencia N° 11 del CCD de TCSA.



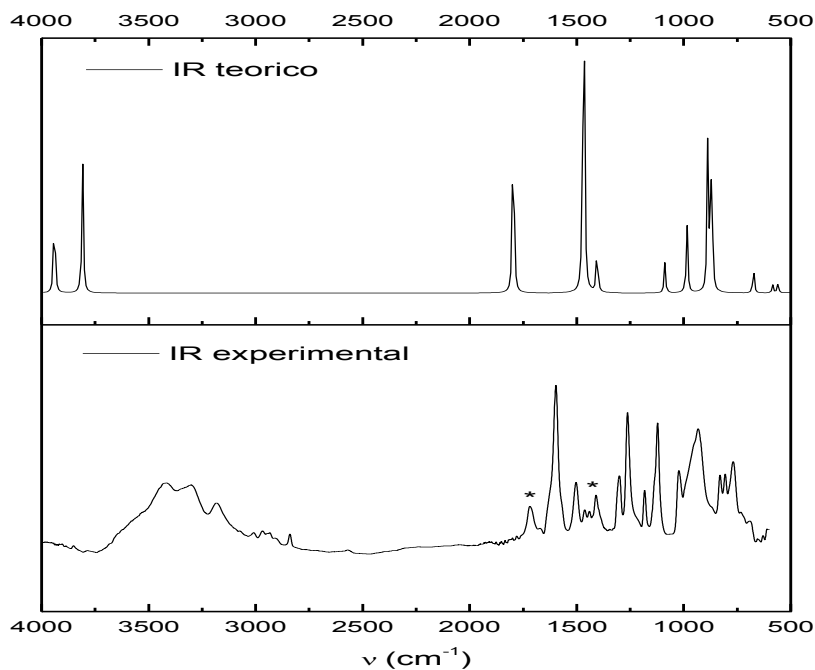
**Figura C.14.** Cromatograma para la experiencia N° 12 del CCD de TCSA.

### C.2.1.3. ANÁLISIS VIBRACIONAL (IR) DE TCSA

$\text{Cl}_3\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$  pertenece al grupo puntual de simetría  $C_1$ , y es esta la estructura que se consideró para el cálculo de la optimización de la geometría (**figura C.15**) y de sus frecuencias vibracionales. En la **figura C.16** se presenta el espectro experimental IR comparado con el correspondiente espectro teórico, obtenido del cálculo que utiliza el método B3LYP/6-311<sup>++</sup>G(d,p). Las frecuencias vibracionales y asignación aproximada de los modos fundamentales se informan en la **tabla C.1**.



**Figura C.15.** Numeración atómica y estructura optimizada de TCSA (DFT-B3LYP/6-311<sup>++</sup>G(d,p)).



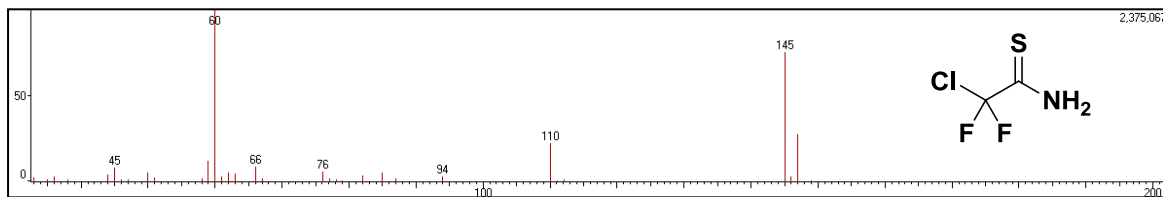
**Figura C.16.** Espectro FT-IR de TCSA (experimental y calculado).

**Tabla C.1.** Números de onda (experimentales y calculados) y asignación de los modos fundamentales.

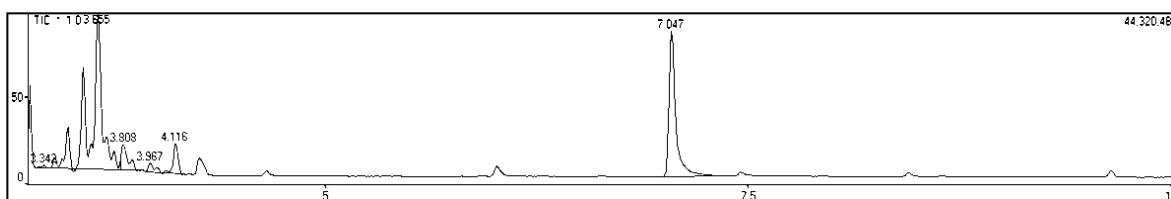
Modo	Descripción aproximada <sup>4</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	DFT-B3LYP/ 6-311++G(d,p) (cm <sup>-1</sup> ) <sup>x</sup>
$\nu_1$	$\nu_{(a)}$ (NH <sub>2</sub> )	3423	3507
$\nu_2$	$\nu_{(s)}$ (NH <sub>2</sub> )	3299	3390
$\nu_3$	$\delta$ (NH <sub>2</sub> ) + $\nu$ (CN)	1598	1599
$\nu_4$	$\nu_{(a)}$ (SCN) + $\delta$ (NH <sub>2</sub> )	1299	1306
$\nu_5$	$\nu_{(s)}$ (SCN) + $\rho$ (NH <sub>2</sub> ) + $\nu$ (CC)	1264	1250
$\nu_6$	$\nu_{(a)}$ (CF <sub>2</sub> ) + $\delta$ (NCC)	934	968
$\nu_7$	$\delta$ (NH <sub>2</sub> )	832	877
$\nu_8$	$\nu_{(s)}$ (CF <sub>2</sub> )	807	789
$\nu_9$	$\nu$ (CCl)	770	774
$\nu_{10}$	$\omega$ (NCS)	-	600
$\nu_{11}$	$\nu$ (CC)	-	520
$\nu_{12}$	$\delta$ (CS)	-	498
$\nu_{13}$	Def. (CClF <sub>2</sub> )	-	399
$\nu_{14}$	Def. (CClF <sub>2</sub> )	-	370
$\nu_{15}$	$\tau$ (NH <sub>2</sub> )	-	359
$\nu_{16}$	Def. (CClF <sub>2</sub> )	-	285
$\nu_{17}$	Def. (CClF <sub>2</sub> )	-	275
$\nu_{18}$	$\omega$ (NH <sub>2</sub> )	-	233
$\nu_{19}$	$\tau$ (esqueletal)	-	194
$\nu_{20}$	$\delta$ (CCN)	-	189
$\nu_{21}$	$\tau$ (ClF <sub>2</sub> C)	-	25

## C.2.2. CLORODIFLUOROTIOACETAMIDA (CDFSA)

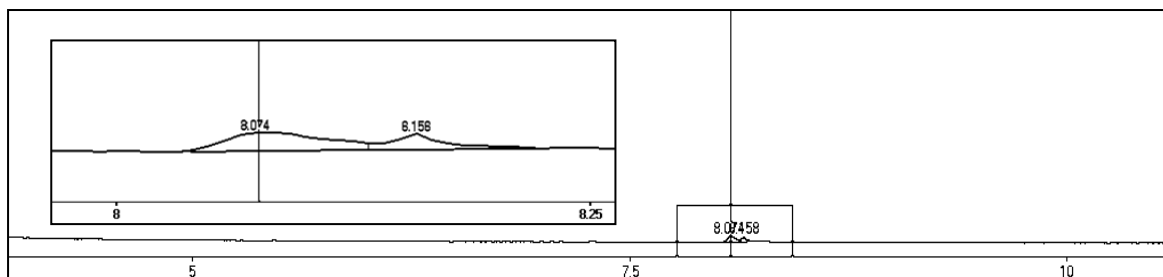
## C.2.2.1. ESPECTROMETRÍA DE MASAS



**Figura C.17.** EM de CDFSA (IE); m/z (%): 45 (8), 50 (5), 59 (13), 60, (100), 62 (5), 63 (5), 66 (9), 76 (6), 85 (5), 110 (23), 145 (75), 147 (28).

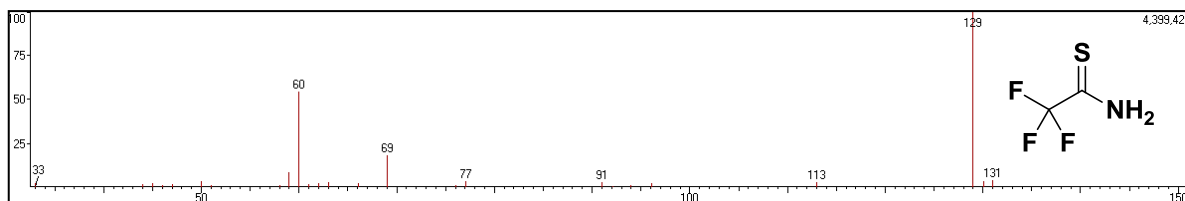


**Figura C.18.** Cromatograma característico del crudo de reacción para obtención de CDFSA ( $t_R = 7,05$  minutos) a partir de CDFA ( $t_R = 3,665$  minutos).

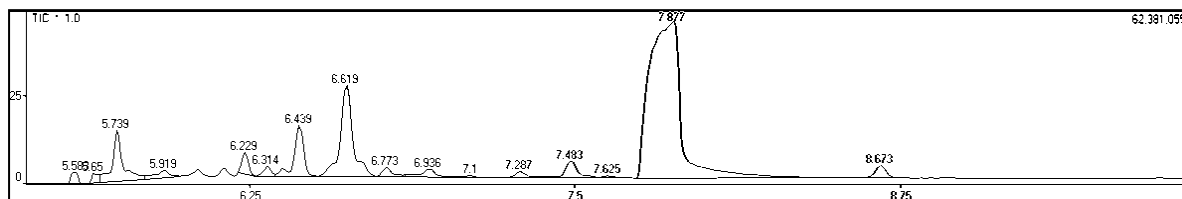


**Figura C.19.** Cromatograma de CDFSA luego de purificación en precolumna con sílica (fracción de etanol). Se observan los mismos espectros de masa para ambas señales (tautómeros).

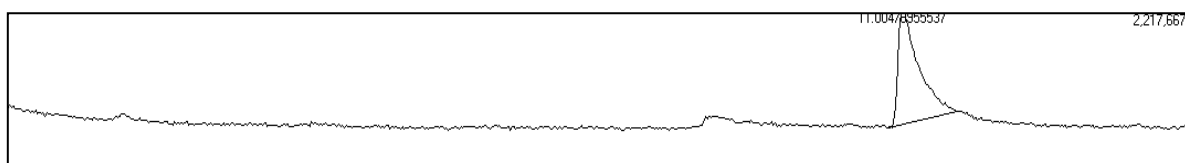
## C.2.3. TRIFLUOROTIOACETAMIDA (TFSA)



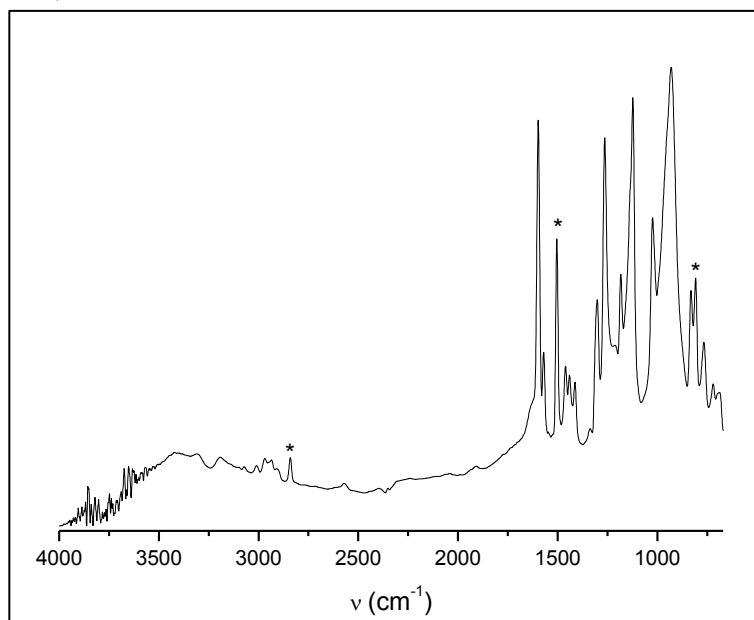
**Figura C.20.** EM de TFSA (IE); m/z (%): 50 (4), 59 (9), 60 (55), 63 (3), 69 (18), 77 (4), 91 (3), 113 (3), **129** (100), 130 (3), 131 (4).



**Figura C.21.** Cromatogramas característicos de crudos de reacción para obtención de TFSA ( $t_R = 7,814$  minutos) a partir de TFA ( $t_R = 5,713$  minutos).



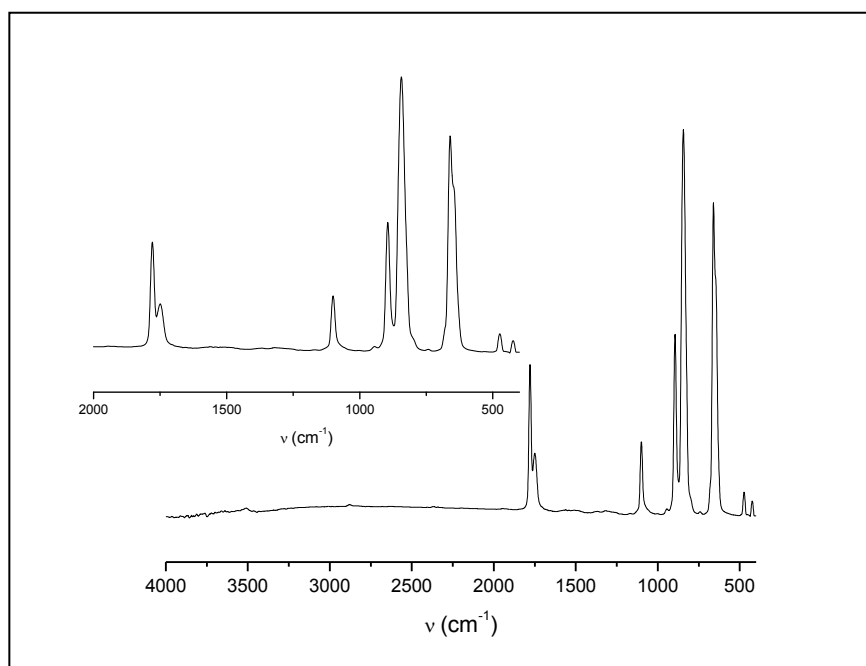
**Figura C.22.** Cromatograma de TFSA ( $t_R = 11,004$  minutos) luego de purificación en precolumna rápida con sílica (fracción de  $\text{CH}_3\text{CN}$ ).



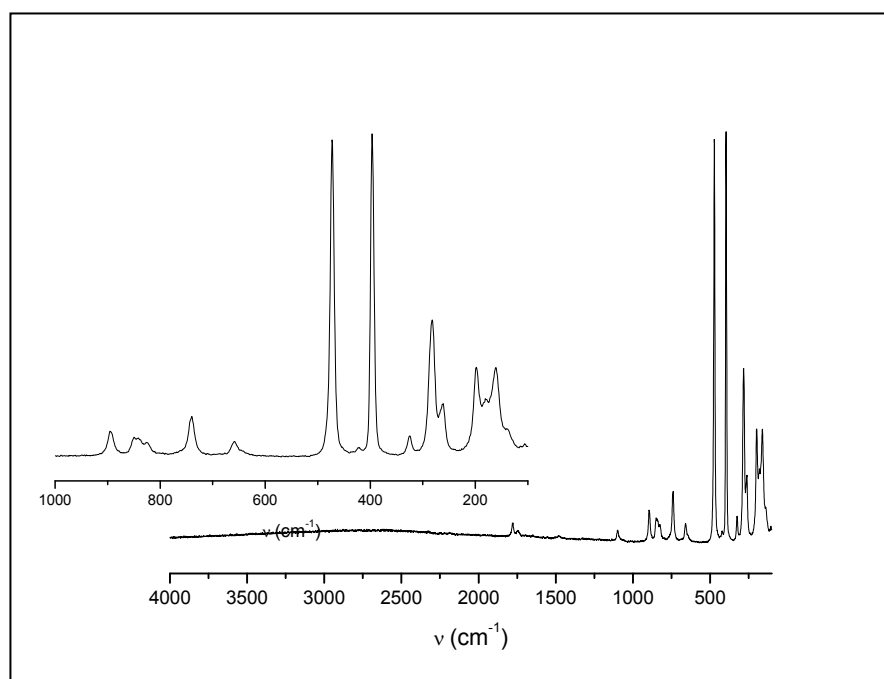
**Figura C.23.** Espectro FT-IR de TCSA (KBr): 3308, 3194, 1600, 1414, 1300, 1187, 1124, 1023, 932, 771 y 695  $\text{cm}^{-1}$  (\* impurezas).

### C.3. HEXACLORO(TIO)ACETONA

#### C.3.1. CARACTERIZACIÓN DE HCA

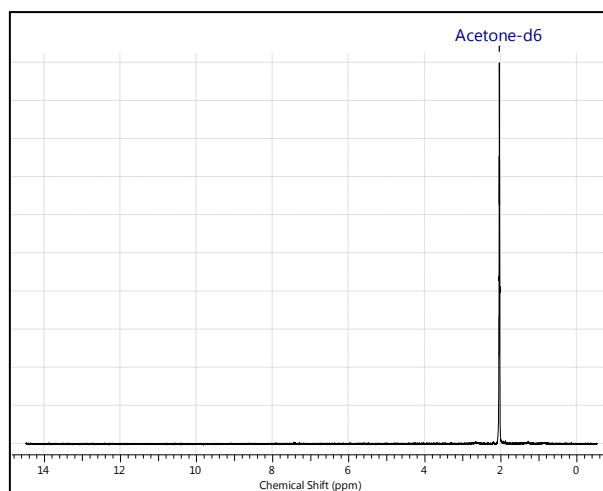


**Figura C.24.** Espectro FT-IR de HCA (KBr): 1777, 1748, 1100, 893, 843, 661, 475 y 425  $\text{cm}^{-1}$ .

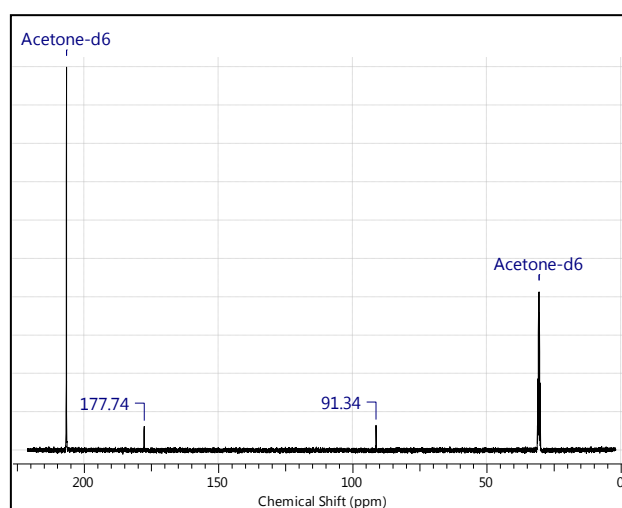


**Figura C.25.** Espectro FT-Raman de HCA con excitación láser a 633 nm: 894, 848, 824, 740, 657, 472, 396, 325, 283, 261, 196, 180 y 160  $\text{cm}^{-1}$ .

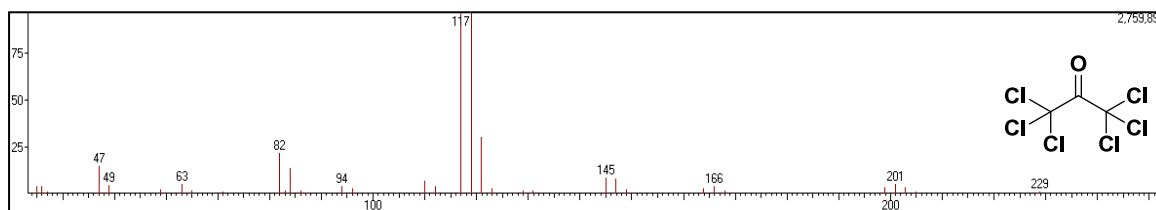




**Figura C.26.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H de HCA (400.16 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = - ppm.

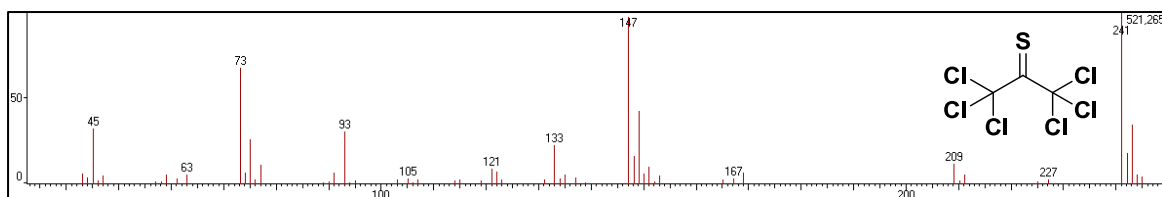


**Figura C.27.** Espectro RMN-<sup>13</sup>C de HCA (100.56 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 177,74 y 91,34 ppm.



**Figura C.28.** EM de HCA (IE); m/z (%): 35 (4), 36 (4), 47 (15), 49 (5), 63 (5), 82 (22), 84 (14), 110 (7), 112 (5), 117 (100), 119 (96), 121 (31), 145 (9), 147 (8), 201 (6), 229 (2).

## C.3.2. CARACTERIZACIÓN DE HEXACLOROTIOACETONA (HCS)



**Figura C.29.** EM de CDFSA (IE); m/z (%): 43 (6), 44 (4), 45 (32), 47 (5), 59 (6), 63 (7), 73 (68), 74 (6), 75 (26), 77 (11), 91 (6), 93 (31), 121 (9), 122 (7), 123 (4), 133(22), 135 (6), 147 (97), 148 (16), 149 (43), 150 (6), 151 (10), 153 (5), 169 (7), 209 (12), 211 (6), 241 (100), 242 (18), 243 (34), 244 (5), **245** (4).

# **ANEXO D**

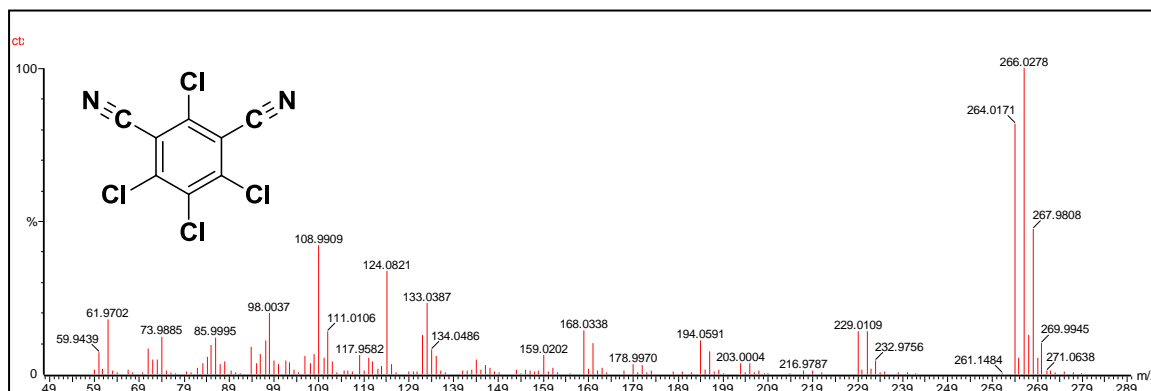
## Información Suplementaria del Capítulo 5

<b>ANEXO D: INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 5.....</b>	<b>293</b>
D.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA .....	293
D.1.1. Clorotalonil (CT) .....	293
D.1.2. Etilmercaptoacetato (TGAP) .....	295
D.1.3. Etil-2-aminoacetato (GlyP).....	297
D.1.4. Benzamida (Bz) .....	297
D.2. PRODUCTOS DE REACCIÓN.....	299
D.2.1. CT-GlyP .....	299
D.2.2. Reacción CT – TGAP.....	300
D.2.3. Productos de Adición entre AC (XAC) y CT.....	301
D.2.4. Caracterización de 9H-fluoreno[2,3-b]furan-2-amina (P88).....	304
D.2.5. Caracterización de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina (AC-EG).....	306
D.2.6. Reactividad entre AC-EG.....	307
D.2.7. Reactividad entre AC-EG-CT.....	307
D.2.8. Caracterización de HTCA.....	307

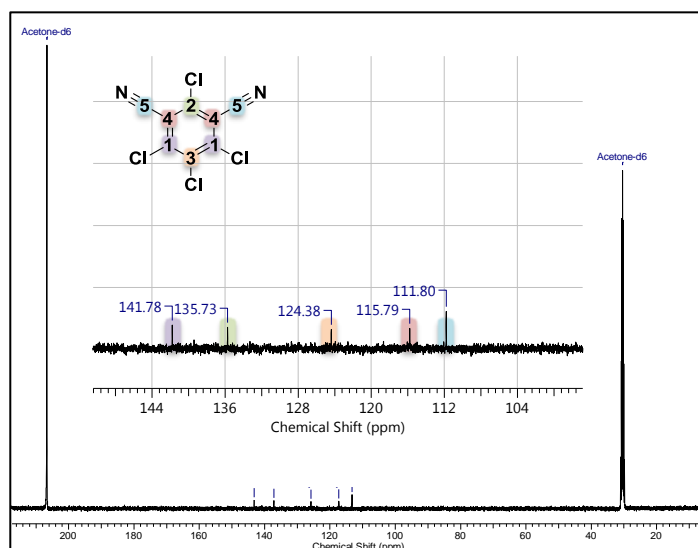
## ANEXO D: INFORMACIÓN SUPLEMENTARIA DEL CAPÍTULO 5

## D.1. CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA

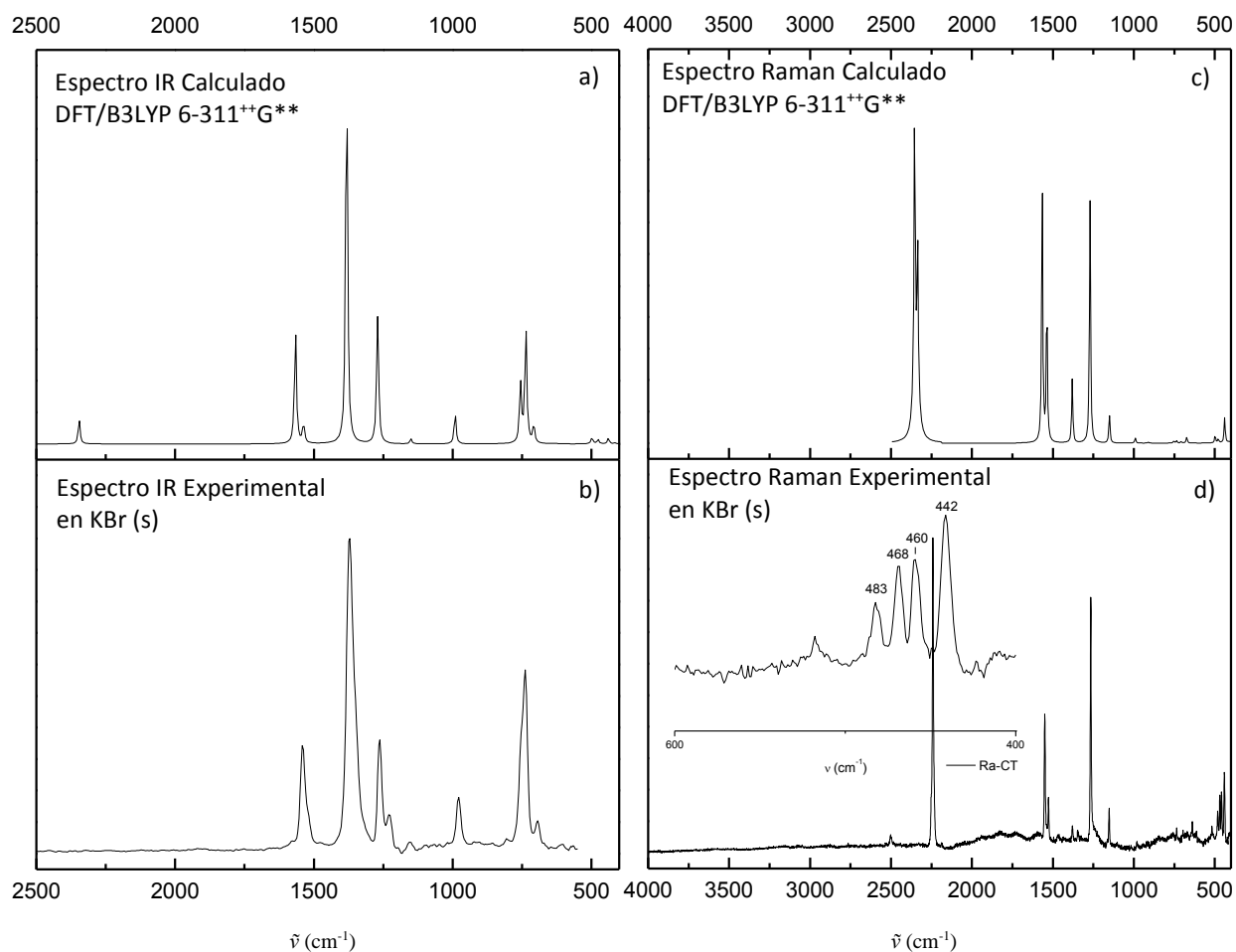
## D.1.1. CLOROTALONIL (CT)



**Figura D.1.** Espectro de masas de CT (IE):  $m/z$  (%) = 60 (7), 62 (18), 71 (8), 72 (4), 73 (4), 74 (12), 83 (3), 84 (5), 85 (9), 86 (12), 87 (3), 88 (4), 94 (9), 95 (3), 96 (6), 97 (11), 98 (20), 99 (4), 100 (3), 102 (4), 102 (4), 106 (6), 107 (3), 108 (6), 109 (42), 110 (5), 111 (14), 112 (4), 118 (6), 120 (5), 121 (4), 124 (34), 125 (3), 132 (12), 133 (23), 134 (8), 135 (6), 141 (1), 142 (1), 143 (1), 144 (4), 159 (6), 168 (14), 170 (10), 179 (3), 194 (11), 196 (7), 203 (3), 205 (3), 229 (14), 231 (14), 233 (4), **264** (82), 265 (5), 266 (100); 267 (13), 268 (49), 269 (5), 270 (10).  $M_T = 263,88$ ;  $M_E = 264,02$ .



**Figura D.2.** Espectro de RMN- $^{13}C$  del CT (100,56 MHz, acetona- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) = 141,78; 135,73; 124,38; 115,79 y 111,80.



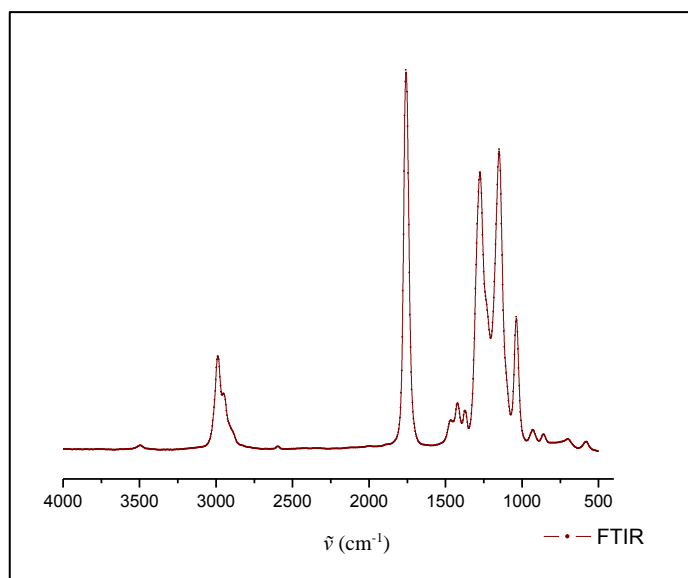
**Figura D.3.** a) Espectro FTIR calculado (DFT/ B3LYP/ 6-311<sup>++</sup>G(d,p)) = 2346, 1563, 1384, 1270, 985, 732 y 699  $\text{cm}^{-1}$ .

b) Espectro experimental FTIR de CT (KBr) = 1541, 1372, 1263, 1228, 1154, 978, 739, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

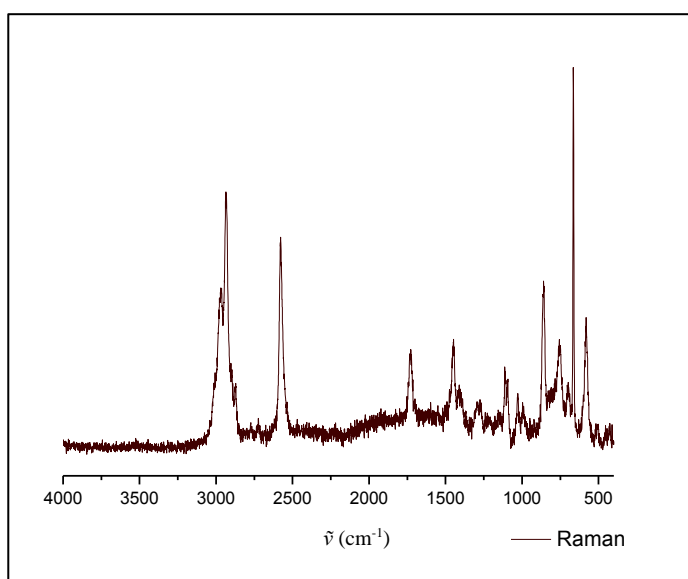
c) Espectro Raman calculado (DFT/ B3LYP/ 6-311<sup>++</sup>G(d,p)) = 2357, 2233, 1565, 1537, 1381, 1269, 1147, 439, 381, 343, 325  $\text{cm}^{-1}$ .

d) Espectro experimental Raman de CT (láser de excitación a 663 nm) = 2238, 1551, 1527, 1378, 1266, 1153, 483, 468, 460 y 442  $\text{cm}^{-1}$ .

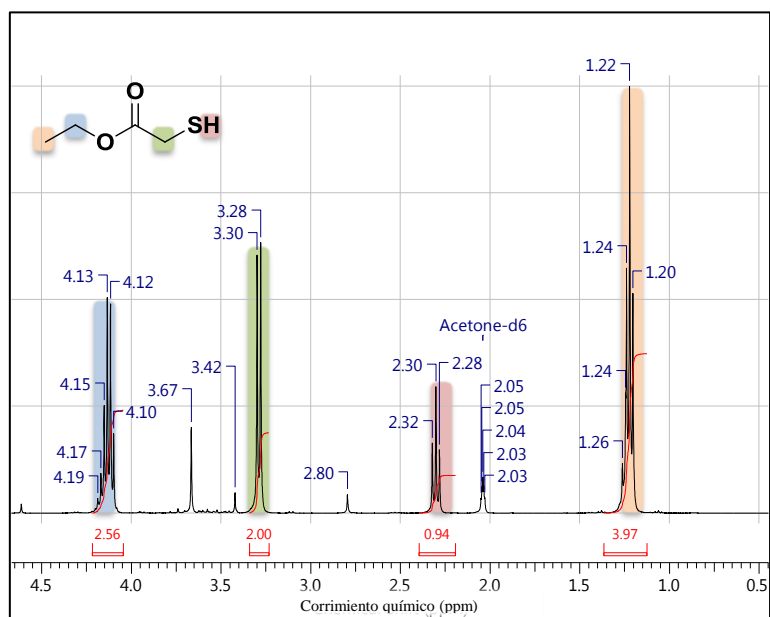
## D.1.2. ETILMERCAPTOACETATO (TGAP)



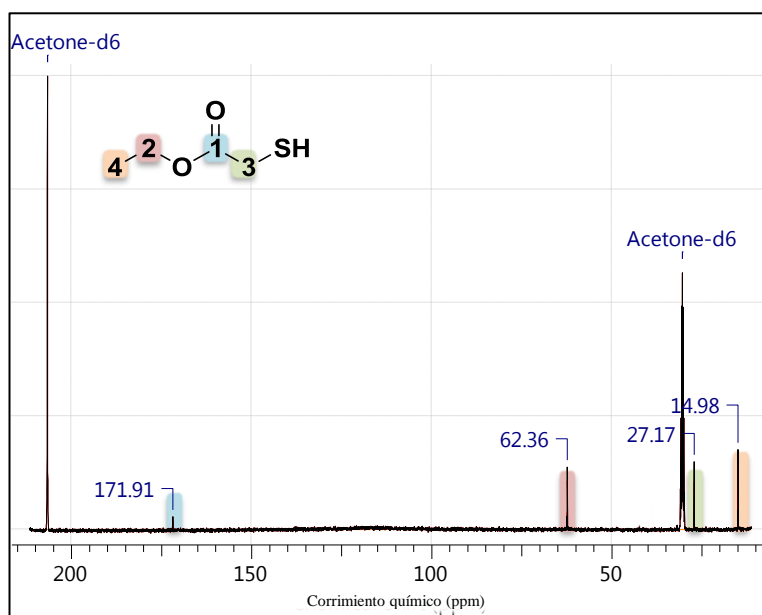
**Figura D.4.** Espectro experimental FTIR de TGAP (KBr) = 2988, 1758, 1421, 1374, 1275, 1150 y 1037  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura D.5.** Espectro experimental Raman de TGAP (KBr) = 2966, 2942, 2580, 1727, 1445, 1099, 1018, 987, 865, 753, 697, 664, y 585  $\text{cm}^{-1}$ .



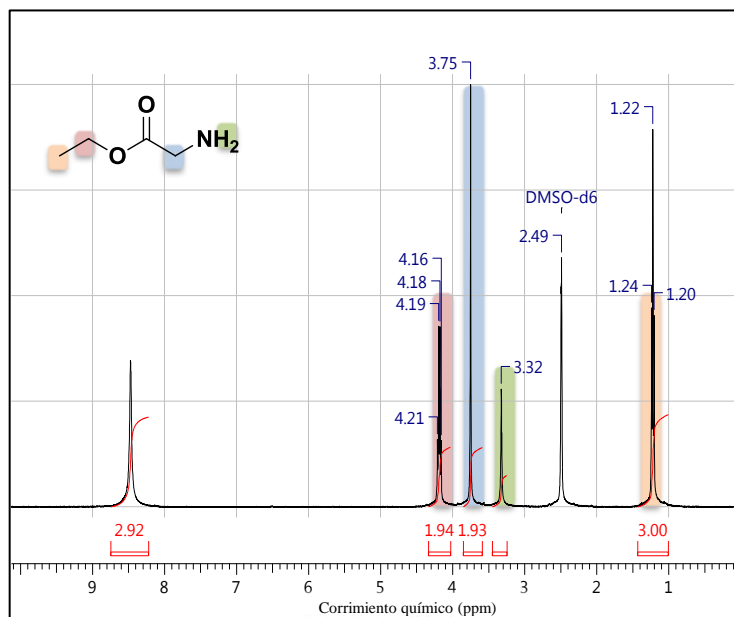
**Figura D.6.** Espectro RMN-<sup>1</sup>H de TGAP (400,16 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 4,13; 3,29; 2,29 y 1,24.



**Figura D.7.** Espectro RMN-<sup>13</sup>C de TGAP (100,56 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 171,91; 62,36; 27,17 y 14,98 ppm.

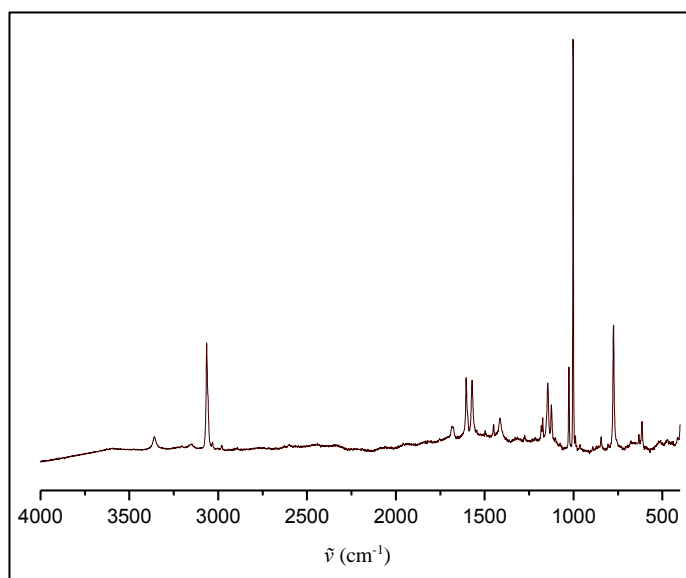


## D.1.3. ETIL-2-AMINOACETATO (GLYP)

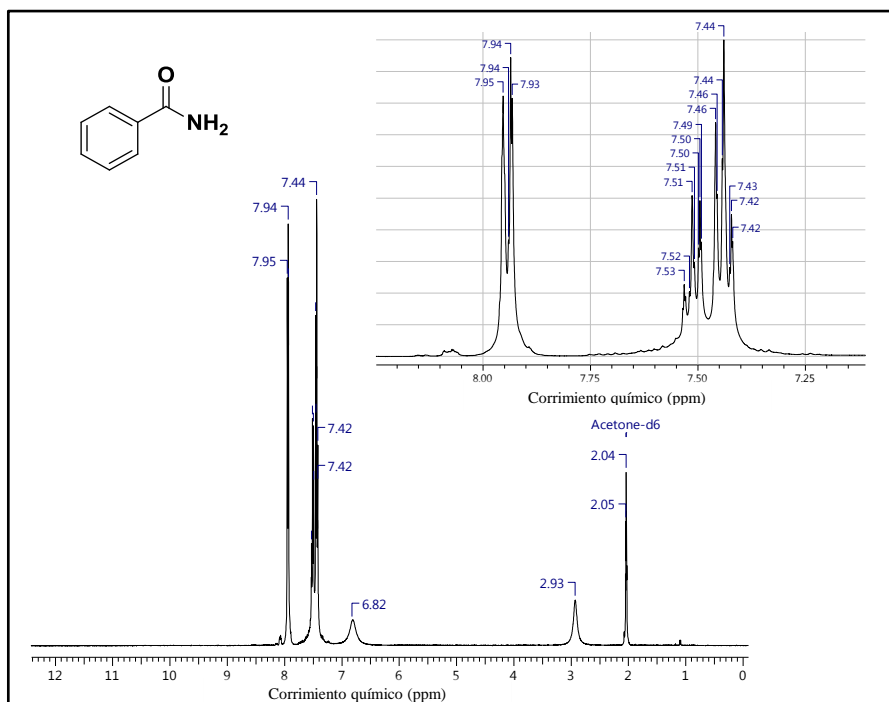


**Figura D.8.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  de GlyP (400,16 MHz, acetona- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4,19; 3,75; 3,32 y 1,22.

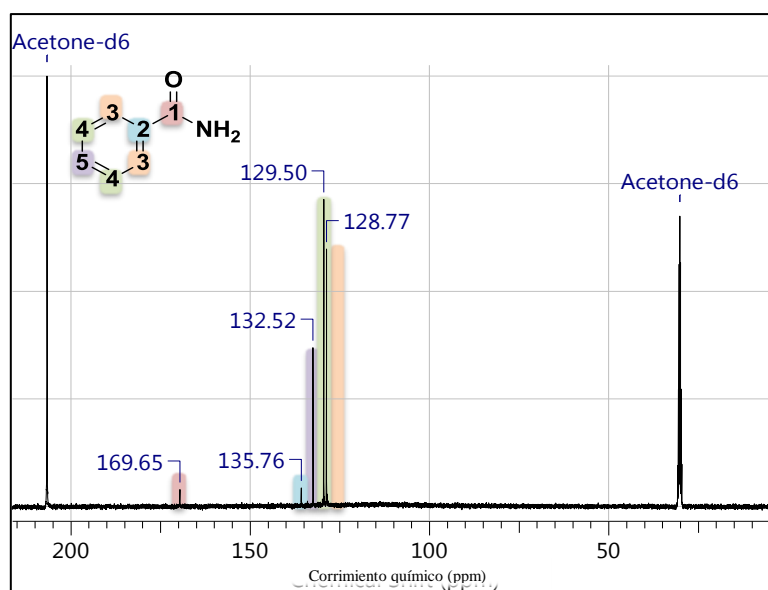
## D.1.4. BENZAMIDA (BZ)



**Figura D.9.** Espectro experimental Raman de Bz (láser de excitación a 663 nm) = 3360, 3070, 1686, 1605, 1573, 1460, 1420, 1172, 1146, 1124, 1026, 1001, 844, 774, 632 y 615  $\text{cm}^{-1}$ .



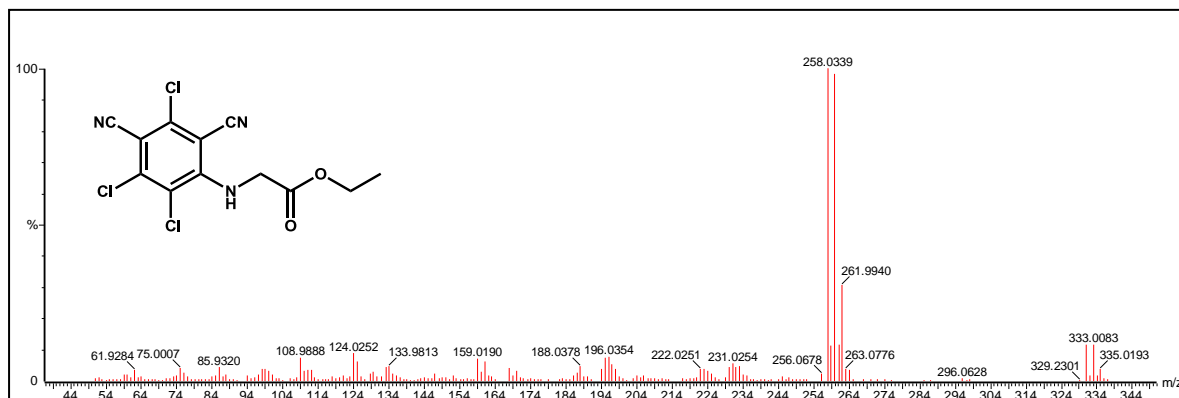
**Figura D.10.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de benzamida (400,16 MHz, acetona-d<sub>6</sub>, 22 °C) δ (ppm) = 7,95; 7,94; 7,51; 7,44 y 7,42.



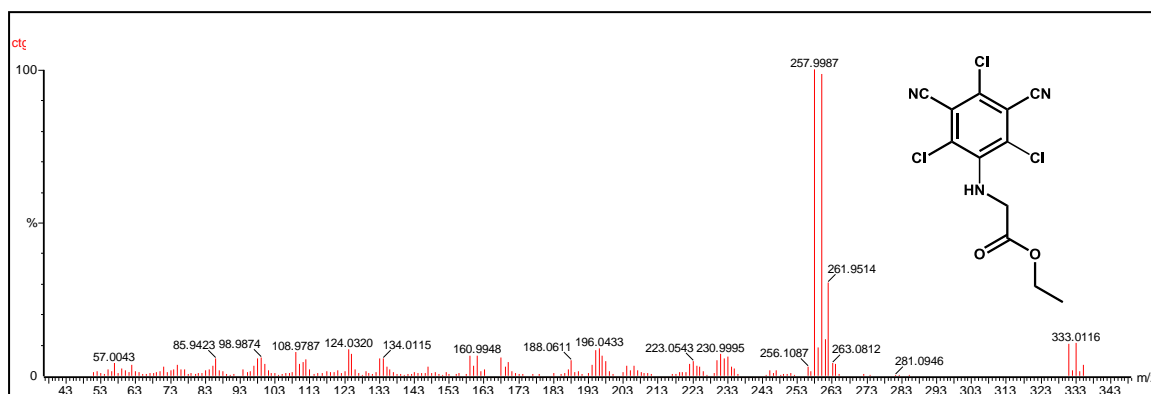
**Figura D.11.** Espectro de RMN-<sup>13</sup>C de benzamida (100,56 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ (ppm) = 169,65; 135,76; 132,52; 129,50 y 128,77.

## D.2. PRODUCTOS DE REACCIÓN

## D.2.1. CT-GLYP

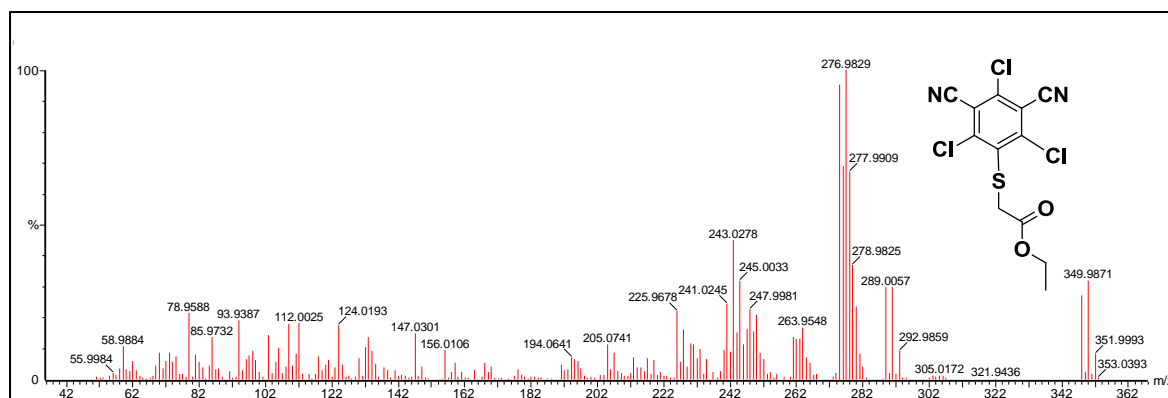


**Figura D.12.** ( $t_R = 9,79$ ) Espectro de masas (IE) de 2-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofenilamino)acetato de etilo:  $m/z$  (%) = 62 (3), 75 (4), 86 (4), 98 (4), 99 (4), 100 (3), 109 (7), 111 (3), 112 (3), 124 (9), 125 (6), 133 (4), 134 (5), 159 (7), 161 (6), 168 (4), 188 (4), 194 (4), 195 (7), 196 (7), 197 (5), 198 (4), 222 (4), 223 (4), 230 (4), 231 (5), 232 (4), 233 (5), 258 (100), 259 (11), 260 (98), 261 (11), 262 (31), 263 (4), 264 (3), **331** (11), 333(11), 335(4).  $M_T = 330,97$ ;  $M_E = 331,04$ .

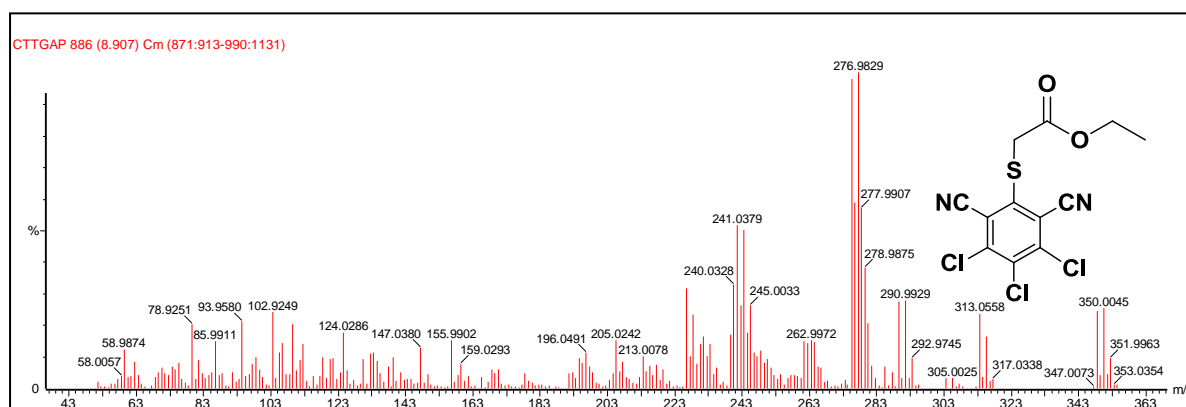


**Figura D.13.** ( $t_R = 8,73$ ) Espectro de masas (IE) de 2-(2,3,5-tricloro-3,5-dicianofenilamino)acetato de etilo:  $m/z$  (%) = 57 (4), 62 (3), 75 (3), 86 (5), 98 (5), 99 (6), 100 (4), 109 (7), 110 (4), 111 (4), 112 (5), 124 (9), 125 (7), 133 (5), 134 (5), 159 (6), 160 (3), 161 (6), 168 (6), 170 (4), 188 (5), 194 (3), 195 (8), 196 (9), 197 (6), 198 (5), 206 (3), 222 (3), 223 (4), 224 (3), 230 (5), 231 (7), 232 (5), 233 (6), 258 (100), 259 (9), 260 (99), 261 (12), 262 (30), 263 (4), 264 (3), **331** (10), 333 (10), 335 (3).  $M_T = 330,97$ ;  $M_E = 331,06$ .

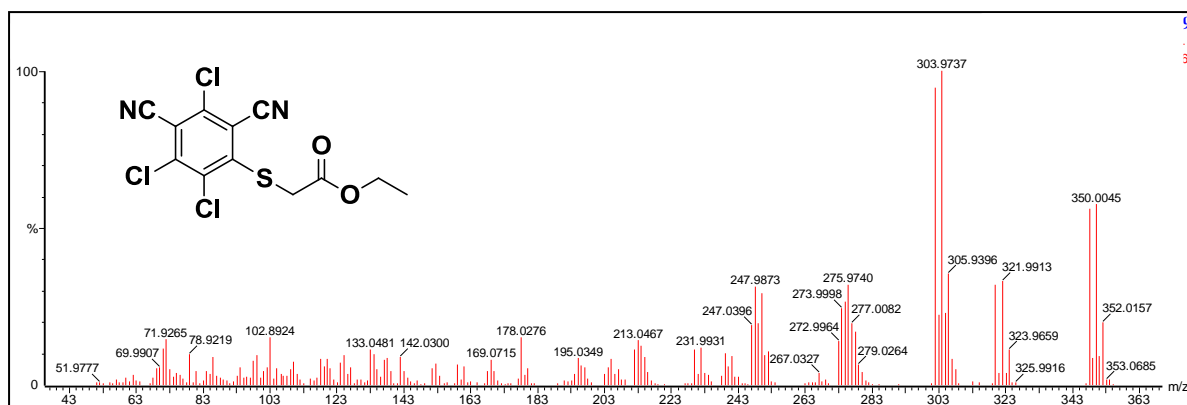
## D.2.2. REACCIÓN CT – TGAP



**Figura D.14.** ( $t_R = 8,6$ ) Espectro de masas (IE) de 2-(2,3,5-tricloro-4,6-dicianofenilthio)acetato de etilo:  $m/z$  (%) = 59 (10), 62 (6), 70 (8), 72 (6), 73 (8), 74 (5), 75 (7), 79 (21), 81 (8), 82 (5), 86 (14), 94 (19), 96 (6), 97 (7), 98 (9), 99 (6), 103(14), 105 (5), 106 (10), 109 (18), 111 (8), 112 (18), 118 (7), 121 (6), 124 (17), 130 (6), 132 (10), 133 (13), 134 (9), 135 (5), 147 (15), 156 (9), 159 (5), 168 (5), 191 (5), 194 (7), 195 (6), 196 (6), 205 (11), 207 (8), 213 (7), 217 (6), 219 (6), 226 (22), 227 (5), 228 (16), 230 (11), 231 (11), 232 (7), 233 (10), 235 (6), 240 (9), 241 (24), 242 (9), 243 (45), 244 (15), 245 (32), 246 (11), 247 (16), 248 (22), 249 (15), 250 (21), 251 (8), 252 (6), 261 (13), 262 (13), 263 (13), 264 (17), 265 (7), 266 (5), 275 (95), 276 (69), 277 (100), 278 (67), 279 (37), 280 (23), 281 (8), 282 (4), 289 (30), 291 (30), 293 (9), **348** (27), 350 (32) y 352 (8).  $M_T = 347,93$ ;  $M_E = 348,00$ .

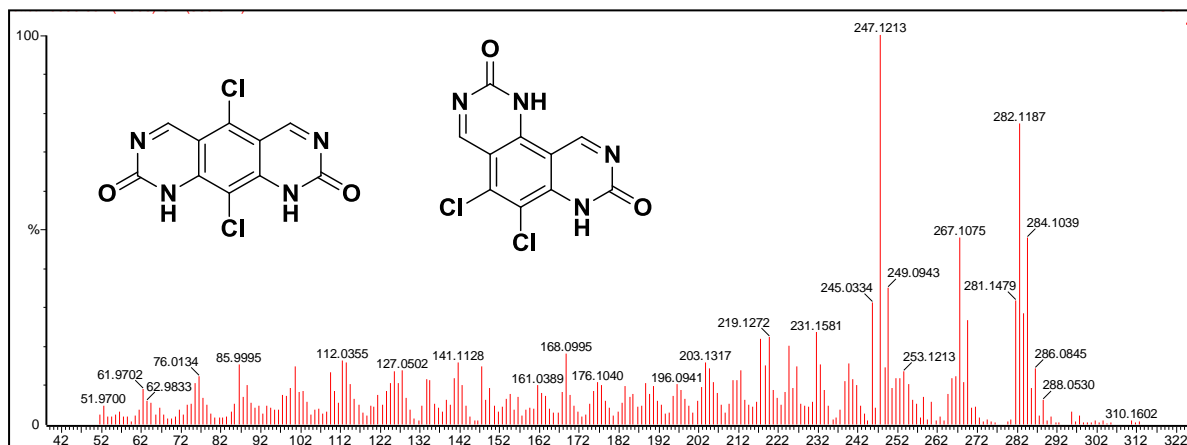


**Figura D.15.** ( $t_R = 8,9$ ) Espectro de masas (IE) de 2-(2,4,6-tricloro-3,5-dicianofenilthio)acetato de etilo:  $m/z$  (%) = 59 (12), 62 (8), 69 (5), 70 (6), 71 (5), 73 (7), 74 (6), 75 (8), 79 (20), 81 (9), 82 (5), 85 (5), 86 (15), 91 (5), 94 (21), 97 (7), 98 (9), 99 (6), 103 (24), 105 (11), 106 (14), 109 (20), 110 (5), 111 (9), 112 (14), 118 (10), 120 (9), 121 (9), 123 (5), 124 (17), 125 (5), 130 (9), 132 (11), 133 (11), 134 (8), 135 (5), 137 (7), 139 (9), 141 (5), 147 (13), 156 (15), 159 (7), 168 (6), 170 (6), 178 (5), 192 (5), 194 (9), 195 (8), 196 (11), 197 (7), 198 (5), 205 (15), 206 (5), 207 (8), 213 (10), 214 (5), 215 (7), 217 (7), 219 (6), 226 (31), 227 (10), 228 (23), 229 (7), 230 (14), 231 (16), 232 (10), 233 (14), 235 (6), 239 (17), 240 (33), 241 (52), 242 (26), 243 (50), 244 (17), 245 (26), 246 (11), 247 (10), 248 (12), 249 (8), 250 (9), 251 (6), 261 (15), 262 (14), 263 (15), 264 (14), 265 (7), 266 (6), 275 (98), 276 (59), 277 (100), 278 (57), 279 (38), 280 (20), 281 (7), 285 (7), 287 (5), 289 (27), 291 (27), 293 (9), 313 (23), 315 (16), **348** (24), 350 (25) y 352 (9).  $M_T = 347,93$ ;  $M_E = 348,02$ .



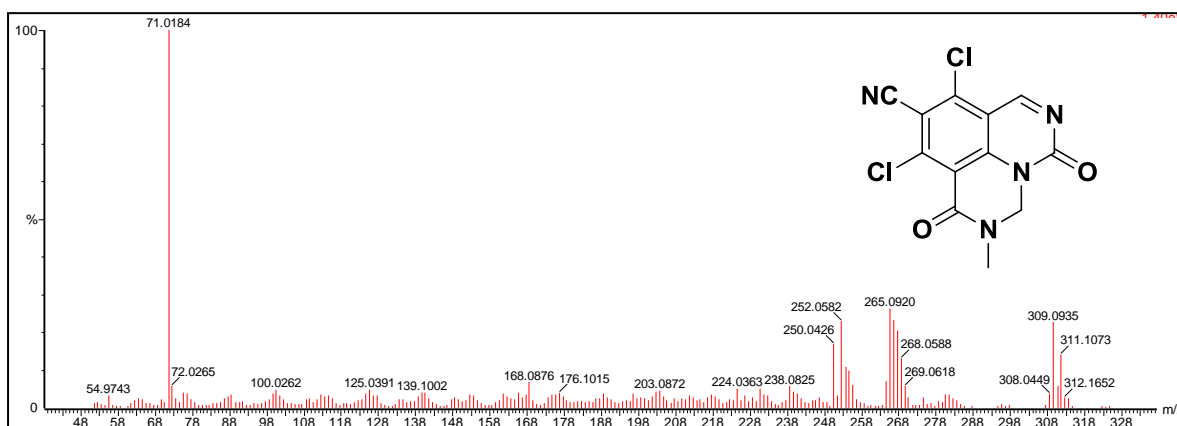
**Figura D.16.** ( $t_R = 13,2$ ) Espectro de masas (IE) de 2-(3,4,5-tricloro-2,6-dicianofeniltio)acetato de etilo:  $m/z$  (%) = 69 (5), 70 (6), 71 (11), 72 (13), 79 (9), 81 (5), 86 (9), 94 (6), 98 (8), 99 (10), 101 (5), 102 (6), 103 (14), 105 (6), 109 (5), 110 (9), 118 (9), 119 (6), 120 (10), 121 (6), 124 (7), 125 (10), 127 (6), 133 (10), 134 (10), 135 (5), 137 (9), 138 (10), 139 (6), 142 (10), 143 (5), 151 (7), 152 (9), 159 (7), 161 (7), 168 (5), 169 (8), 170 (5), 178 (15), 180 (6), 195 (9), 196 (7), 197 (6), 204 (7), 205 (9), 212 (12), 213 (15), 214 (13), 215 (9), 216 (6), 230 (11), 232 (12), 239 (1), 240 (7), 241 (10), 247 (20), 248 (30), 249 (18), 250 (28), 251 (10), 252 (11), 273 (15), 274 (25), 275 (26), 276 (31), 277 (18), 278 (17), 279 (8), 280 (5), 302 (97), 303 (22), 304 (100), 305 (22), 306 (35), 307 (10), 308 (6), 320 (32), 322 (34), 323 (5), 324 (12), **348 (57)**, 349 (8), 350 (59), 351 (10), 352 (20).  $M_T = 347,93$ ;  $M_E = 348,04$ .

### D.2.3. PRODUCTOS DE ADICIÓN ENTRE AC (XAC) Y CT

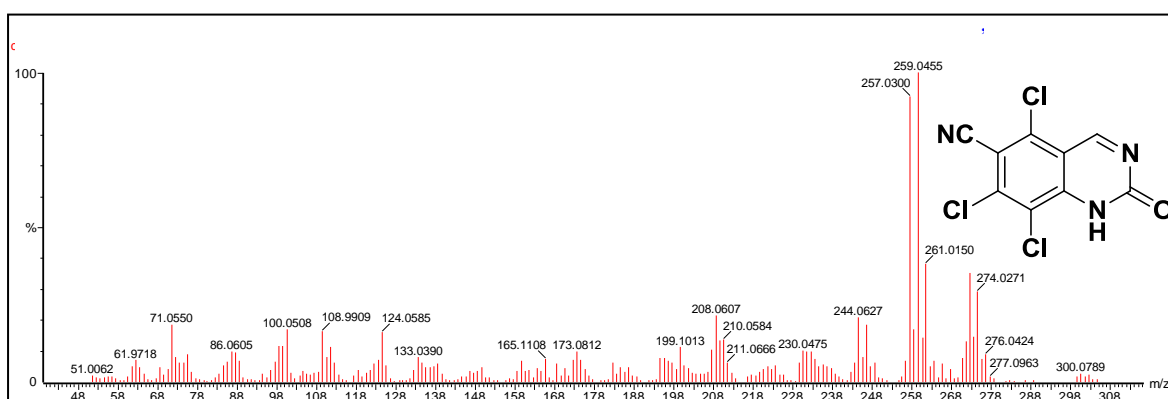


**Figura D.17.** Espectro de masas (IE) de 5,10-dicloropirimido[5,4-g]quinazolin-2,8(1H,9H)-diona:  $m/z$  (%) = 62 (6), 63 (5), 64 (6), 73 (5), 75 (11), 76 (14), 77 (6), 78 (5), 85 (5), 86 (9), 87 (6), 88 (9), 89 (5), 91 (5), 93 (5), 97 (6), 98 (6), 99 (9), 100 (16), 101 (8), 102 (10), 103 (7), 109 (12), 110 (7), 111 (5), 112 (14), 113 (15), 114 (11), 115 (7), 116 (6), 119 (5), 121 (6), 123 (7), 124 (10), 125 (15), 126 (12), 127 (16), 128 (7), 133 (14), 134 (13), 135 (6), 138 (7), 139 (6), 140 (12), 141 (18), 142 (12), 143 (5), 147 (11), 148 (6), 149 (8), 150 (5), 152 (5), 153 (8), 154 (9), 156 (5), 161 (11), 162 (9), 163 (8), 167 (9), 168 (23), 169 (9), 170 (5), 174 (5), 175 (8), 176 (11), 177 (11), 178 (6), 179 (5), 182 (5), 183 (6), 184 (6), 185 (5), 187 (5), 188 (12), 189 (9), 190 (11), 191 (6), 192 (5), 195 (8), 196 (11), 197 (10), 198 (7), 199 (5), 201 (7), 202 (11), 203 (19), 204 (17), 205 (12), 206 (9), 207 (5), 209 (5), 210 (8), 211 (11), 212 (13), 213 (6), 214 (5), 215 (5), 216 (6), 217 (26), 218

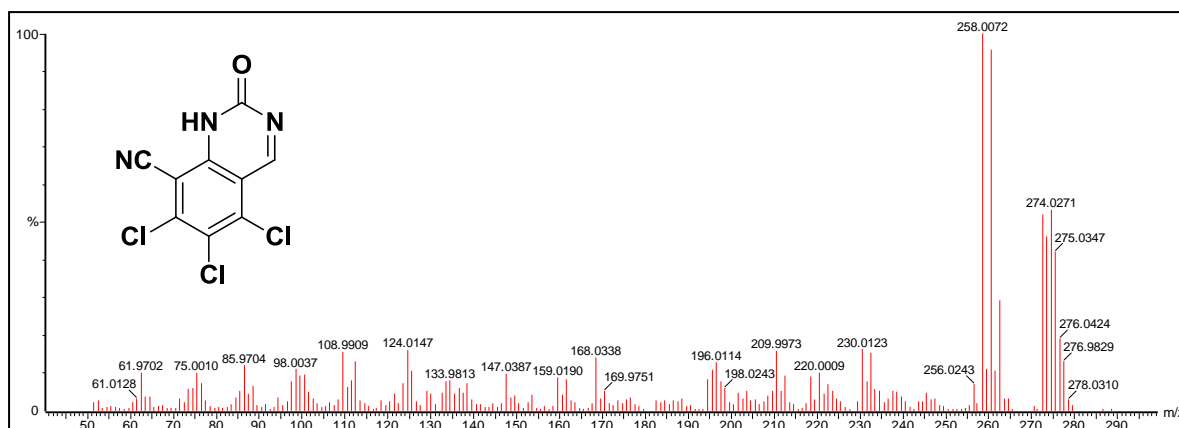
(13), 219 (20), 220 (6), 221 (5), 223 (12), 224 (20), 225 (11), 226 (15), 227 (6), 228 (5), 229 (5), 230 (6), 231 (29), 232 (17), 233 (10), 234 (5), 238 (12), 239 (15), 240 (12), 241 (10), 242 (5), 245 (9), 247 (100), 248 (15), 249 (35), 250 (9), 251 (13), 252 (12), 253 (12), 254 (8), 255 (5), 258 (5), 264 (7), 265 (13), 266 (11), 267 (60), 268 (12), 269 (34), 270 (5), 271 (5), 281 (38), **282** (91), 283 (35), 284 (56), 285 (11), 286 (12), 295 (5), 296 (1), 297 (3), 310 (1), 312 (1). **M<sub>T</sub> = 281,97; M<sub>E</sub> = 282,12.**



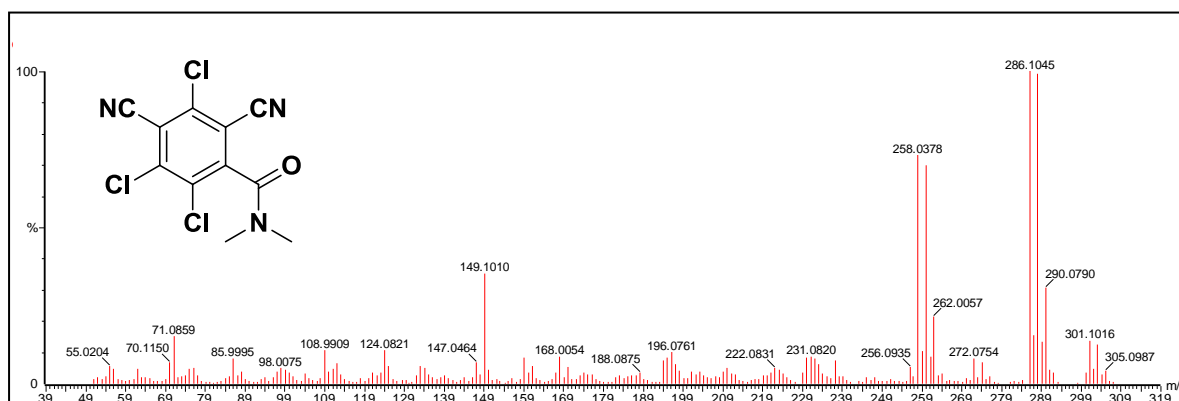
**Figura D.18.** Espectro de masas (IE) de 8,10-dicloro-2-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidropirimido-[5,6,1-ij]quinazolin-9-carbonitrilo: m/z (%) = 71 (100), 72 (5), 100 (5), 168 (7), 224 (5), 230 (5), 238 (6), 250 (17), 252 (23), 253 (11), 254 (10), 255 (6), 264 (7), 265 (26), 266 (23), 267 (20), 268 (3), 269 (6), **308** (9), 309 (23), 310 (6), 311 (14), 312 (3), 313 (2). **M<sub>T</sub> = 307,99; M<sub>E</sub> = 308,05.**



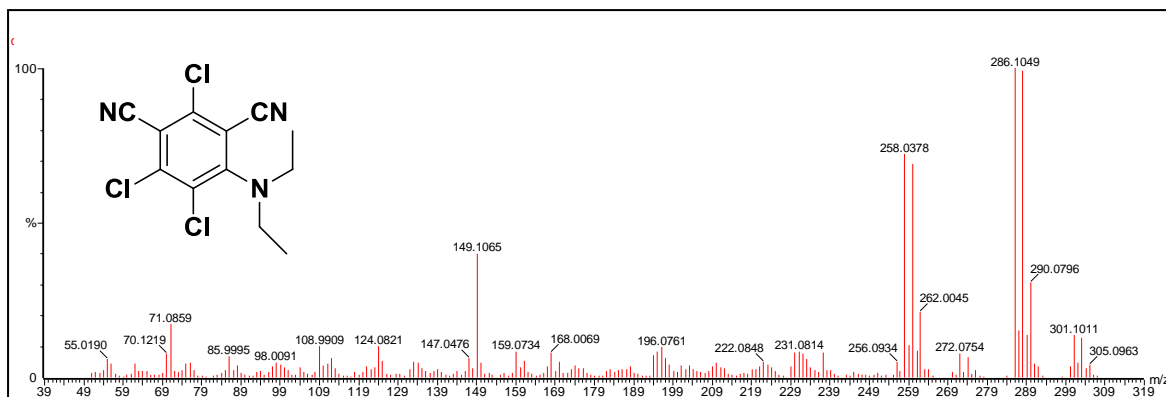
**Figura D.19.** Espectro de masas (IE) de 5,7,8-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-6-carbonitrilo: m/z (%) = 61 (5), 62 (7), 63 (5), 71 (18), 72 (8), 73 (6), 74 (6), 75 (9), 84 (5), 85 (6), 86 (10), 87 (9), 88 (7), 97 (6), 98 (11), 99 (11), 100 (17), 109 (16), 110 (8), 111 (11), 112 (6), 122 (6), 123 (7), 124 (16), 125 (5), 133 (8), 134 (6), 137 (5), 138 (6), 159 (7), 165 (7), 168 (6), 172 (7), 173 (10), 174 (7), 182 (6), 186 (5), 194 (8), 195 (8), 196 (7), 197 (6), 199 (11), 200 (5), 207 (10), 208 (21), 209 (13), 210 (14), 211 (6), 221 (5), 223 (5), 229 (6), 230 (10), 231 (10), 232 (10), 233 (7), 234 (5), 235 (5), 236 (5), 243 (6), 244 (21), 245 (8), 246 (18), 247 (5), 248 (6), 256 (7), 257 (2), 258 (17), 259 (100), 260 (14), 261 (38), 262 (5), 263 (6), 264 (1), 265 (6), 270 (7), 271 (13), 272 (35), **273** (14), 274 (29), 275 (7), 276 (9), 299 (1), 300 (2), 301 (2), 302 (2), 303 (1), 304 (1). **M<sub>T</sub> = 272,93; M<sub>E</sub> = 273,05.**



**Figura D.20.** Espectro de masas (IE) de 5,6,7-tricloro-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-8-carbonitrilo:  $m/z$  (%) = 62 (10), 72 (6), 73 (18), 74 (7), 75 (11), 76 (6), 86 (12), 87 (5), 88 (7), 97 (7), 98 (11), 99 (8), 100 (10), 101 (5), 109 (16), 110 (7), 111 (7), 112 (13), 123 (8), 124 (18), 125 (10), 128 (5), 129 (5), 132 (5), 133 (9), 134 (9), 135 (5), 136 (6), 137 (5), 138 (7), 147 (15), 148 (5), 159 (10), 160 (5), 161 (9), 168 (15), 170 (5), 194 (11), 195 (12), 196 (14), 197 (8), 198 (7), 201 (6), 203 (6), 209 (6), 210 (16), 211 (7), 212 (9), 218 (10), 220 (9), 221 (8), 222 (9), 230 (18), 231 (8), 232 (16), 233 (6), 234 (7), 237 (6), 238 (5), 245 (5), 256 (10), 258 (100), 259 (11), 260 (95), 261 (11), 262 (30), 272 (53), **273 (47)**, 274 (54), 275 (41), 276 (21), 277 (13), 278 (3).  $M_T = 272,93$ ;  $M_E = 273,05$ .

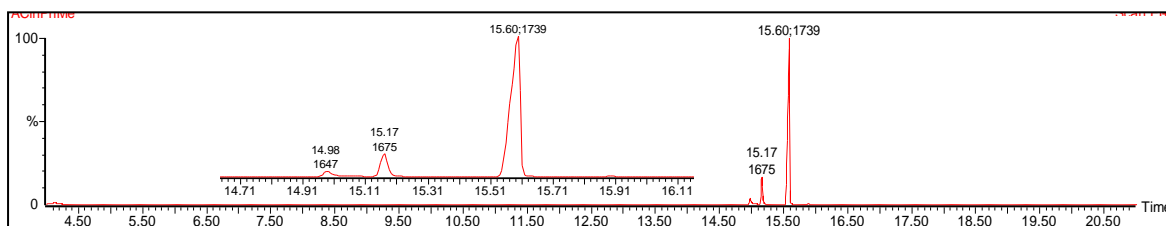


**Figura D.21.** Espectro de masas (IE) de 2,3,5-tricloro-4,6-diciano-N,N-dimetilbenzamida:  $m/z$  (%) = 55 (5), 56 (5), 70 (7), 71 (15), 76 (5), 86 (8), 98 (5), 109 (11), 111 (5), 112 (6), 124 (10), 125 (5), 133 (5), 134 (5), 147 (7), 149 (35), 159 (8), 161 (5), 168 (8), 170 (5), 194 (7), 195 (8), 196 (10), 197 (6), 210 (5), 222 (5), 230 (8), 231 (8), 232 (8), 233 (6), 256 (5), 258 (73), 259 (10), 260 (70), 261 (8), 262 (21), 272 (8), 274 (6), 286 (100), 287 (15), 288 (99), 289 (13), 290 (31), **301 (13)**, 302 (5), 303 (12).  $M_T = 300,96$ ;  $M_E = 301,10$ .

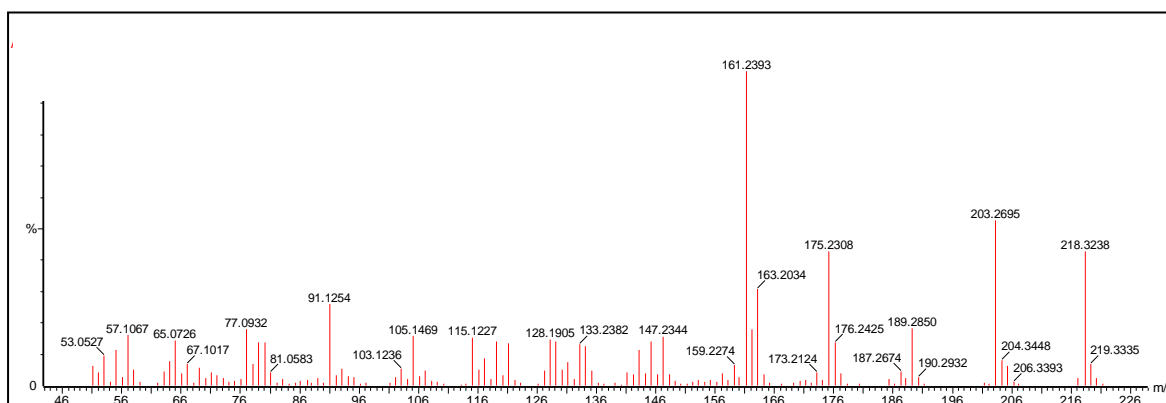


**Figura D.22.** Espectro de masas (IE) de 2,4,5-tricloro-6-(dietilamino)isofaltonitrilo:  $m/z$  (%) = 55 (6), 70 (7), 71 (17), 86 (7), 109 (10), 112 (6), 124 (10), 125 (5), 133 (5), 134 (5), 147 (6), 149 (40), 150 (5), 159 (8), 161 (5), 168 (8), 170 (5), 194 (7), 195 (8), 196 (9), 197 (6), 210 (5), 222 (5), 230 (8), 231 (8), 232 (8), 233 (6), 237 (8), 256 (5), 258 (72), 259 (10), 260 (69), 261 (8), 262 (21), 272 (7), 274 (6), 286 (100), 287 (15), 288 (99), 289 (13), 290 (31), **301** (13), 302 (5), 303 (12), 304 (3), 305 (4), 306 (1).  $M_T = 300,99$ ;  $M_E = 301,10$ .

#### D.2.4. CARACTERIZACIÓN DE 9H-FLUORENO[2,3-B]FURAN-2-AMINA (P88)

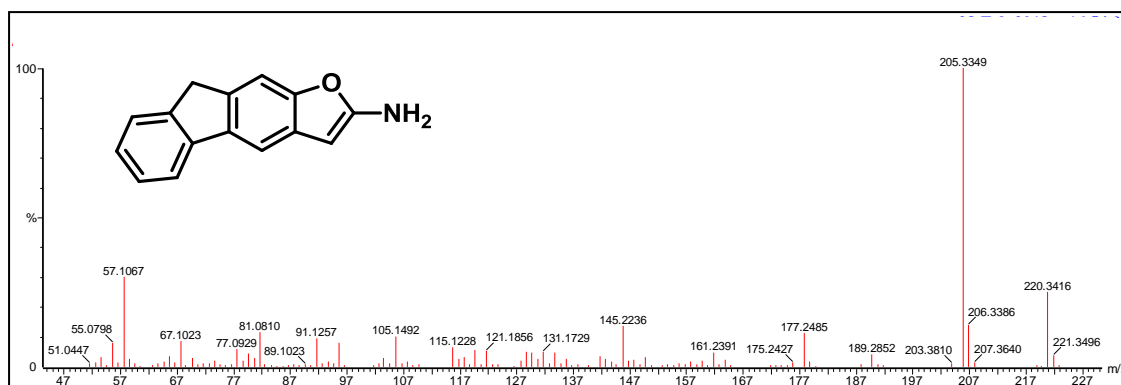


**Figura D.23.** Cromatograma de la reacción entre AC y PhMe, realizada en relación molar 1:1 en microondas a 200 °C durante 30 minutos.

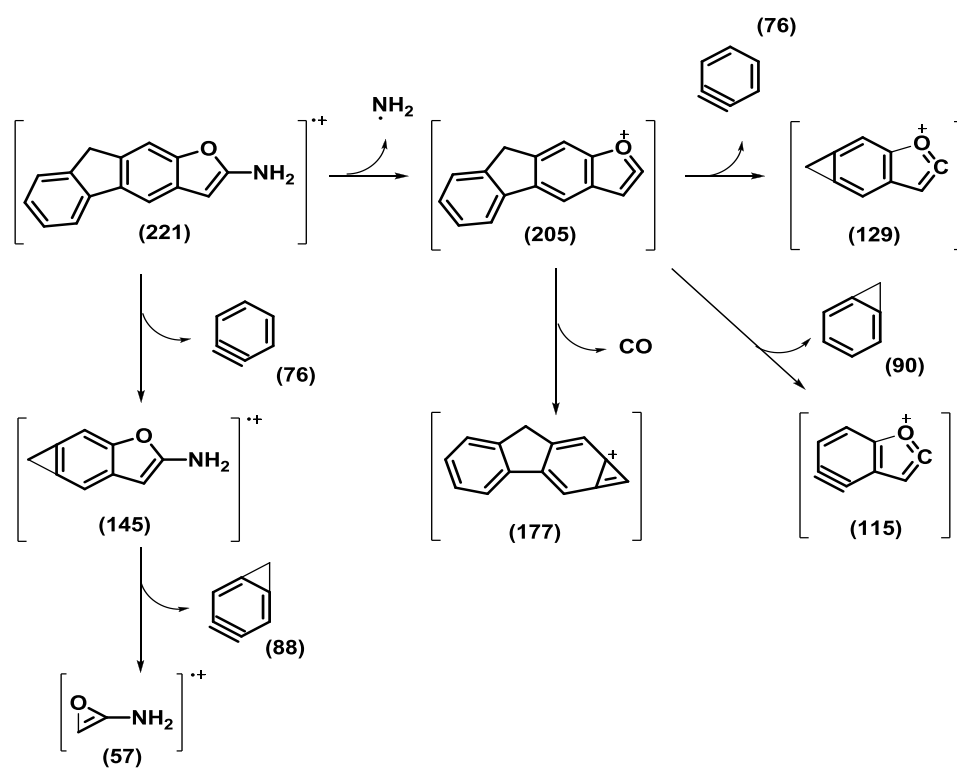


**Figura D.24.** Espectro de masas de 9H-fluoreno[2,3-b]furan-2-amina:  $m/z$  (%) = 51 (6), 53 (9), 55 (10), 57 (13), 58 (5), 64 (8), 65 (14), 67 (6), 69 (5), 77 (17), 78 (6), 79 (13), 80 (13), 91 (25), 93 (5), 103 (5), 105 (15), 115 (15), 116 (5), 117 (8), 119 (14), 121 (13), 128 (14), 129 (14), 130 (5), 131 (7), 133 (13), 134 (12), 143 (11), 145 (14), 147 (15), 159 (6), 161 (100), 162 (18), 163 (30), 175 (43), 176 (13), 189 (18), 203 (53), 204 (8), 218 (43), 219 (6), 220 (1), 221 (1).



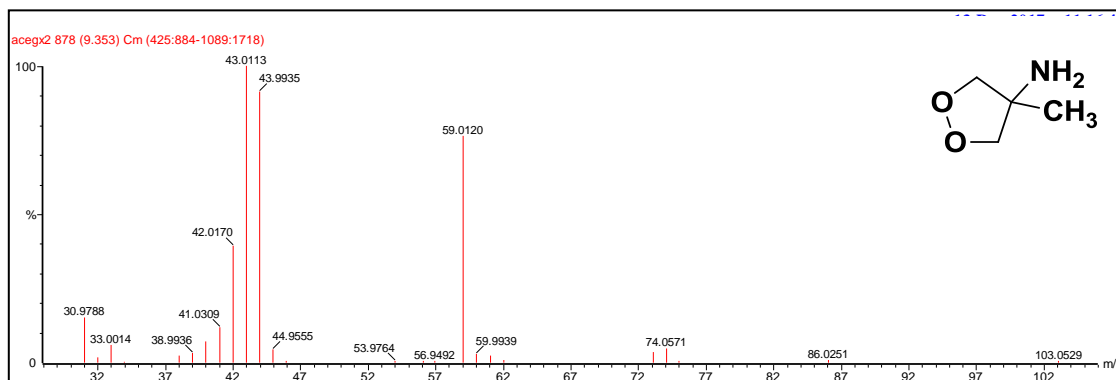


**Figura D.25.** Espectro de masas de 9H-fluoreno[2,3-b]furan-2-amina:  $m/z$  (%) = 55 (8), 57 (30), 67 (8), 77 (6), 81 (11), 91 (9), 95 (8), 105 (10), 115 (6), 119 (5), 121 (5), 128 (5), 129 (5), 131 (5), 133 (5), 145 (13), 177 (11), 205 (100), 206 (14), 220 (25), **221** (4).  $M_T = 221,08$ ;  $M_E = 221,35$ .

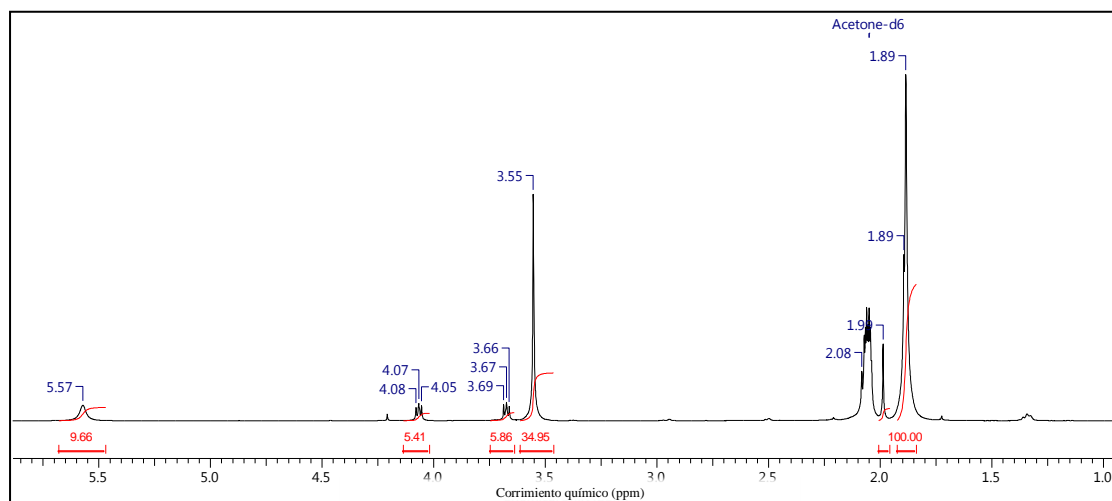


**Figura D.26.** Patrón de fragmentación propuesto para 9H-fluoreno[2,3-b]furan-2-amina.

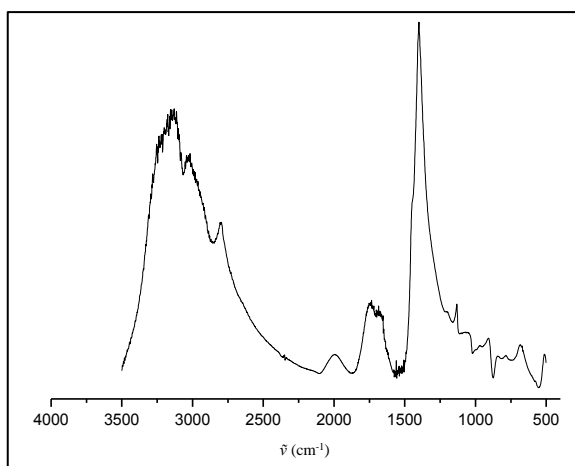
## D.2.5. CARACTERIZACIÓN DE 2-METIL-1,3-DIOXOLAN-2-AMINA (AC-EG)



**Figura D.27.** Espectro de masas de 2-metil-1,3-dioxolan-2-amina (AC-EG):  $m/z$  (%) = 31 (15), 33 (6), 40 (7), 41 (12), 42 (39), 43 (100), 44 (91), 59 (76), 74 (5), 86 (1), **103** (1).  $M_T = 103,06$ ;  $M_E = 103,05$ .

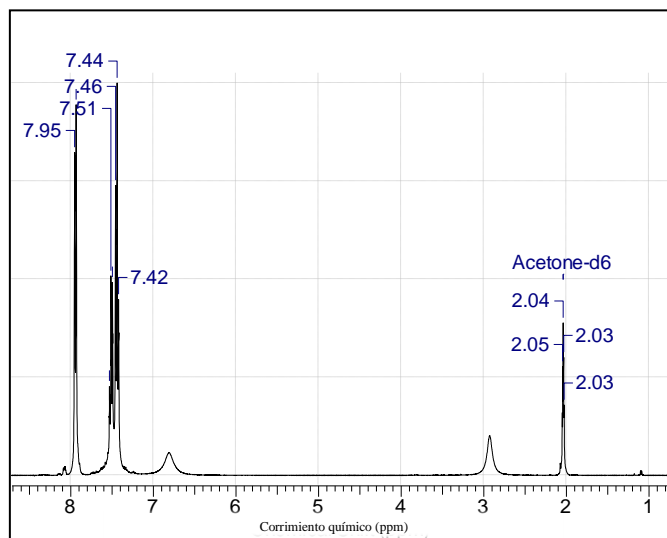


**Figura D.28.** Espectro RMN- $^1\text{H}$  de AC-EG (**56**).



**Figura D.29.** Espectro IR de (**56**): 3152, 3022, 2797, 2001, 1743, 1679, 1398, 1132, 1043, 906, 842, 793, 681, 512  $\text{cm}^{-1}$ .

## D.2.6. REACTIVIDAD ENTRE AC-EG

Figura D.30. Espectro RMN-<sup>1</sup>H para (56).

## D.2.7. REACTIVIDAD ENTRE AC-EG-CT

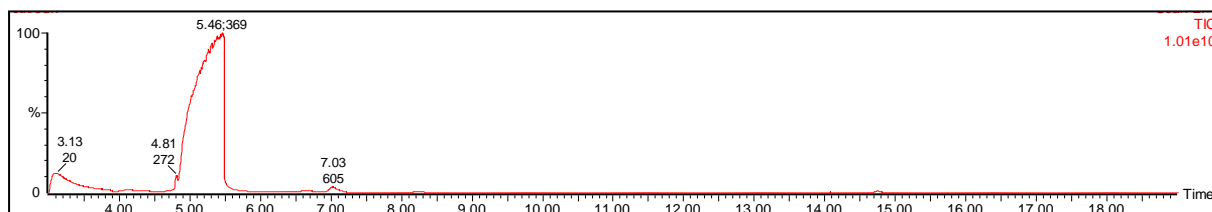
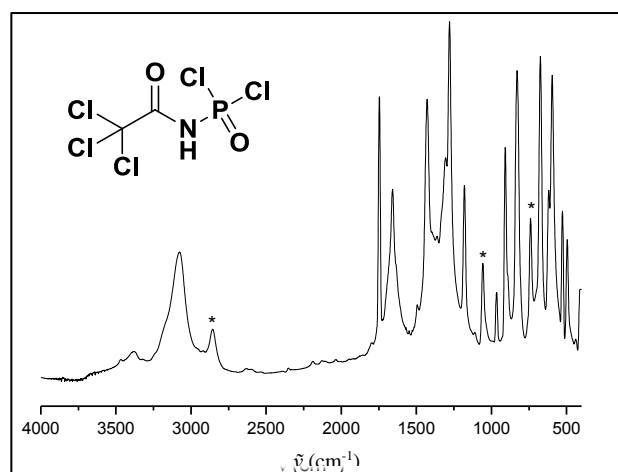
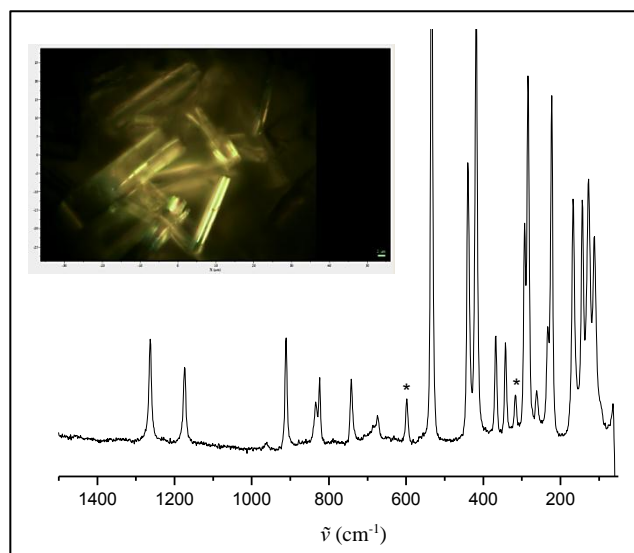


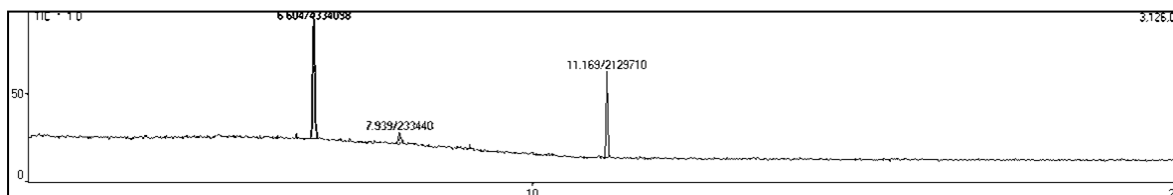
Figura D.31. Todos los crudos de reacción entre AC-EG (56) y CT (31) muestran este perfil.

## D.2.8. CARACTERIZACIÓN DE HTCA

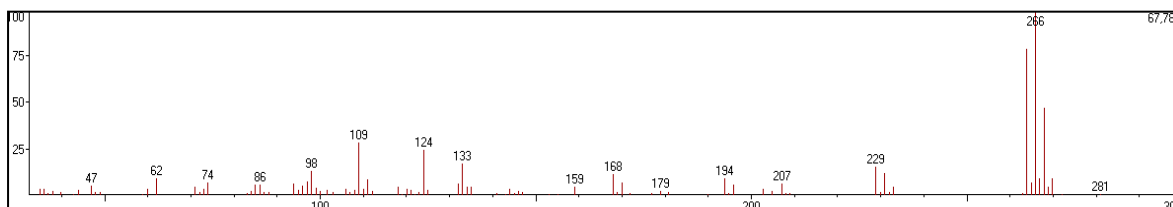
Figura D.32. Espectro experimental FTIR de HTCA (KBr) = 3079, 1743, 1655, 1429, 1284, 1179, 1051, 963, 906, 826, 673, 592, 528, 496 y 412  $\text{cm}^{-1}$  (\*impurezas).



**Figura D.33.** Espectro experimental Raman de HTCA (láser de excitación a 663 nm) = 3492, 1745, 1262, 1174, 910, 837, 910, 837, 822, 741, 676, 534, 442, 416, 366, 342, 293, 284, 262, 222, 167 y 143  $\text{cm}^{-1}$  (\*impurezas).



**Figura D.34.** Cromatograma del crudo de reacción para la fosforilación de TCA ( $t_{R(\text{HTCA})}$ )=11,169 minutos).



**Figura D.35.** Espectro de masas (IE) de dicloruro de 2,2,2-tricloroacetilfosforamida:  $m/z$  (%) = 47 (5), 62 (9), 71 (5), 74 (7), 85 (6), 86 (6), 94 (6), 96 (5), 97 (7), 98 (13), 100 (28), 110 (9), 118 (5), 124 (25), 132 (6), 133 (17), 134 (5), 135 (5), 168 (12), 170 (7), 194 (9), 196 (6), 207 (6), 229 (15), 231 (12), 233 (5), 264 (79), 265 (7), 266 (100), 267 (9), 268 (47), 270 (10), **281** (1).

# **ANEXO E**

**Trabajos Publicados**  
**Actividades Tutoriales**

<b>ANEXO E.</b> .....	<b>311</b>
E.1. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA .....	311
<i>E.1.1. Artículos Publicados</i> .....	<i>311</i>
<i>E.1.2. Eventos Científicos-Tecnológicos</i> .....	<i>312</i>
E.2. PROGRAMA DE TUTORÍAS FCQ .....	313
<i>E.2.1. Presentaciones a Congresos</i> .....	<i>313</i>
<i>E.2.2. Dictado de Talleres</i> .....	<i>314</i>

---

---

## ANEXO E

---

---

### E.1. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

---

#### E.1.1. ARTÍCULOS PUBLICADOS

---

1. Título: “*Microwave assisted conditions for the green synthesis of Thioacetamide. Optimization of Reaction Parameters using Response Surface Methodology*”.

Autores: Rodrigo E. Domínguez, V. Pfaffen, Gustavo A. Argüello y Ana G. Iriarte.

Revista: Sustainable Chemistry and Pharmacy.

Datos bibliográficos: doi.org/10.1016/j.scp.2018.05.004

2. Título: “*Experimental and theoretical study of photochemical processes on  $CCl_3C(O)NH_2$ ,  $CCl_2FC(O)NH_2$ , and  $CF_3C(O)NH_2$* ”.

Autores: Rodrigo Domínguez, Angel Anzani, Matias Berasategui, Lucia Lanfri, Maxi Burgos Paci, Walter Peláez, Gustavo Argüello y Ana Iriarte.

Revista: New Journal of Chemistry

Datos bibliográficos: enviado.

---

### E.1.2. EVENTOS CIENTÍFICOS-TECNOLÓGICOS

---

1. Rodrigo E. Domínguez, Martín S. Faillace, Ana G. Iriarte, Walter J. Peláez y Gustavo A. Argüello. “*Aplicación de la Espectrometría de Masas en la Predicción de los Productos de Termólisis de 2,4-dioxohexahidroquinazolinonas*” II Congreso Argentino de Espectrometría de Masas de la Sociedad Argentina de Espectrometría de Masas del 9 al 11 de noviembre 2014. Los Cocos, Córdoba, Argentina.
2. Rodrigo E. Domínguez, Gustavo A. Argüello, Ana G. Iriarte. “*Estudio de la degradación fotoquímica de  $CCl_3C(O)NH_2$  en función de su implicancia ambiental*”. XIX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica de la Asociación Argentina de Investigación Fisicoquímica (aaiFQ) del 12 al 15 de abril de 2015, Buenos Aires, Argentina.
3. Rodrigo E. Domínguez, Gustavo A. Argüello, Ana G. Iriarte. “*Preparation and Characterization of  $Cl_3CC(S)NH_2$  by traditional and non-traditional Methods*”. 13th Latin American Conference on Physical Organic Chemistry, May 17-21, 2015, Carlos Paz, Argentina.
4. Rodrigo E. Domínguez, Gustavo A. Argüello, Ana G. Iriarte. “*Preparación y Caracterización de  $Cl_3CC(S)NH_2$ . Estudio Multivariable en diferentes sistemas*”. VII Jornadas de Posgrado y I Jornada de Ciencia y Tecnología, FCQ, UNC del 6 al 8 de abril de 2016, Córdoba, Argentina.
5. Rodrigo E. Domínguez, Gustavo A. Argüello, Ana G. Iriarte. “*Comparative analysis of the photochemical processes of  $CH_3C(O)NH_2$ ,  $Cl_3CC(O)NH_2$ ,  $ClF_2CC(O)NH_2$  and  $F_3CC(S)NH_2$  in solution*”. 9th International Meeting on Photodynamics and Related Aspects del 9 al 13 de mayo de 2016, Mendoza, Argentina.
6. Rodrigo E. Domínguez, Valeria Pfaffen, Gustavo A. Argüello, Ana G. Iriarte. “*Estudio Quimiométrico, Cinético y Mecánico de la Reacción de Acetamida con  $P_4S_{10}/Al_2O_3$ . Degradación Fotoquímica*” XX Congreso Argentino de Fisicoquímica y Química Inorgánica de la Asociación Argentina de Investigación Fisicoquímica (aaiFQ) del 16 al 19 de mayo de 2017, Buenos Aires, Argentina.
7. Elba N. Ruiz Pereyra, Rodrigo E. Domínguez, María V. Cook, Ana G. Iriarte, Gustavo A. Argüello, Walter Peláez. “*Reactividad del 2,4,5,6-tetracloroisofaltonitrilo frente a aminas y tioles alifáticos*”. XXI Simposio Nacional de Química Orgánica organizado por la Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica del 8 al 11 de noviembre de 2017, Potrero de los Funes, San Luis, Argentina.



## E.2. PROGRAMA DE TUTORÍAS FCQ

---

Durante el desarrollo de mi tesis doctoral participé activamente del Programa de Tutorías FCQ, tanto como tutor docente como coordinador del Programa. Así mismo, se presentaron diferentes trabajos en congresos nacionales y se dictaron diferentes talleres a estudiantes del ciclo básico de las carreras de nuestra casa de estudio, los cuales se mencionan a continuación.

---

### E.2.1. PRESENTACIONES A CONGRESOS

---

- ✓ Federico Hernández, María Garavagno, Andrea Miranda, Rodrigo Domínguez, Juan Aranguren, Nadia Olivero, Juana Salas y Javier Sánchez Rosas. *Tutorías e ingresantes: ¿Qué esperan y qué reciben?* Eje 4. El Rol del Tutor desde una Concepción Grupal del Aprendizaje. 1er. Congreso Nacional de Tutorías, 14 y 15 de octubre 2016, CABA, Argentina. Exposición Oral y Póster.
- ✓ Rodrigo Domínguez, Federico Hernández, Javier Sánchez Rosas y Rosana Enrico. *“Tutorías FCQ: el camino hacia un programa institucional”*. Eje 1. “Dimensión Política de las Tutorías”. 1er. Congreso Nacional de Tutorías, 14 y 15 de octubre 2016, CABA, Argentina. Exposición Oral.
- ✓ Garavagno, María; Hernández, Federico; Domínguez, Rodrigo; Miranda, Andrea; Salas, Juana; Enrico, Rosana y Sánchez Rosas, Javier. *“Acompañamiento al ingresante: el rol del Programa de Tutorías FCQ”*. Jornadas Nacionales de Articulación FCQ, del 19 al 21 de octubre de 2016, Córdoba, Argentina.
- ✓ Ana Valentina Basso, Rodrigo Domínguez, Vanessa Álvarez, Federico Hernández. *“Aportes de un taller a la enseñanza universitaria de soluciones amortiguadoras”*. XI Jornadas Nacionales y VIII Jornadas Internacionales de Enseñanza de la Química Universitaria, Superior, Secundaria y Técnica, Asociación Química Argentina, 24 al 27 de octubre de 2017, Buenos Aires, Argentina.
- ✓ Ana Valentina Basso, Nicolás Pasarelli, Flavio Quaglino, Vanessa Álvarez, Rodrigo Domínguez y Caterina Gisel Mamani. *“Uso de laboratorios virtuales como complemento para el aprendizaje de la química en el nivel superior”*. X Congreso Iberoamericano de Educación Científica, 25 al 28 de marzo de 2019, Montevideo, Uruguay.

---

### E.2.2. DICTADO DE TALLERES

---

- › Disertante en el taller “Tutorías: Dispositivos Orientadores” organizado por el Programa O.V.O.E (Orientación Vocacional, Ocupacional y Educativa) destinado a estudiantes de la carrera de Lic. en Psicopedagogía, Facultad de Educación y Salud, Universidad Provincial de Córdoba.  
14.11.16
- › Participante (armado y dictado) del Taller “Resistencia al cambio de pH: mantenerse vivo” realizado el 25 y 27 de octubre y 1 y 3 de noviembre de 2016. Orientado a estudiantes del Ciclo Básico de la FCQ, UNC.
- › Participante (armado y dictado) del Taller “El ABC del Equilibrio Químico” a realizarse desde septiembre hasta Noviembre (3 encuentros por mes) y orientado a estudiantes del Ciclo Básico de la FCQ, UNC.