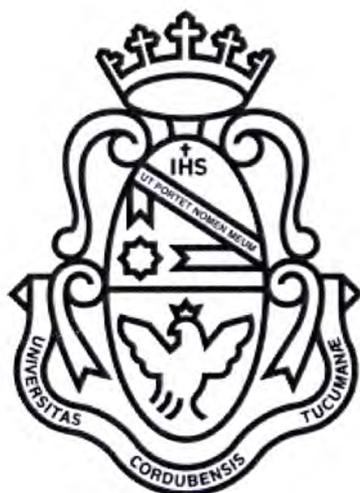


Iso(tio)cianatos sencillos en la síntesis de sustancias complejas. Reactividad y mecanismos

Tesis para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas



Licenciada en Química

Ana Julieta Pepino



Instituto de Investigaciones en Físico-Química de Córdoba
Departamento de Físicoquímica
Facultad de Ciencias Químicas
Universidad Nacional de Córdoba, República Argentina, 2014.

5-1
547.59
P

13825

Autar

16/09/20

1ml



El presente trabajo de tesis fue realizado en el INFIQC, Departamento de Físico-Química, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, bajo la dirección del *Prof. Dr. Gustavo A. Argüello* y se presenta a consideración de dicha Facultad para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Prof. Dr. Gustavo A. Argüello

Comisión Evaluadora:



Prof. Dra. Adriana B. Pierini



Prof. Dra. Miriam Strumia



Dr. Walter J. Peláez



Prof. Dra. Aida Ben Altabef

(Evaluador externo)

A mi papá...

*“No te rindas que la vida es eso,
continuar el viaje,
perseguir tus sueños,
destrabar el tiempo,
correr los escombros y destapar el cielo...”*

Mario Benedetti

Agradecimientos

“Si he logrado ver más lejos ha sido porque he subido a hombros de gigantes”

Isaac Newton

Como en cada final, me resulta inevitable mirar hacia atrás y repasar cada paso recorrido en esta nueva etapa que concluye. Y en cada recuerdo surge constantemente la palabra “GRACIAS”. Porque estoy convencida de que cada nuevo objetivo cumplido viene de la mano de un esfuerzo colectivo y que cada persona que pasa por mi vida contribuye a que hoy yo pueda poner este punto final. Por eso quiero a través de estas líneas, expresar parte del agradecimiento que hoy siento a todos aquellos que formaron parte de este proceso.

En primer lugar quiero agradecer a la *Universidad Nacional de Córdoba* y en particular a la *Facultad de Ciencias Químicas* por otorgarme el privilegio de recibir una educación gratuita y de alta calidad y por brindarme además la posibilidad de transmitir todo lo aprendido y seguir así alimentando mi formación.

A mi *comisión de tesis* por el seguimiento, la dedicación y el aporte en estos 5 años y a la *evaluadora externa* por aceptar dedicar parte de su tiempo a la lectura y corrección de este trabajo.

Un especial agradecimiento a *Walter*, que no fue un integrante más. Evaluador, “cuasi” co-director, guía, maestro, compañero de trabajo, compañero... de tanto más!, amigo... un inmenso y eterno GRACIAS.

A mi director, “*el doc*” por abrirme las puertas y depositar toda su confianza en mí desde el primer momento. GRACIAS por permitirme trabajar y a la vez divertirme haciendo lo que me gusta, por dejarme equivocarme y volver a intentar, por esa admirable capacidad de transmitir su amplio conocimiento y a su vez por la humildad para aprender a la par. GRACIAS porque pude cumplir mi objetivo personal con esta tesis que fue el de aprender... no solo a “hacer Ciencia”.

Al *grupo del lab* (de los Argüello), los que ya no están, los que continúan y los nuevos, GRACIAS por haberme hecho sentir como en casa y brindarme siempre todo el apoyo y la ayuda necesaria para seguir adelante. Por el compañerismo, la solidaridad y el buen humor para empezar cada día, por todo lo compartido MUCHAS GRACIAS.

Al *INFIQC* y al *Departamento de Físicoquímica* que me dio el espacio para desarrollar mi tesis y a todas las personas que lo conforman y hacen la tarea diaria más amena.

A *CONICET* que financió mi tesis doctoral.

A todas las personas que conocí en el Departamento a lo largo de estos años. Compañeros de tesis, de materias, de pasillo, de mates, de charlas... GRACIAS por la compañía, el aguante, la complicidad, la alegría, por esas charlas que hacen que los días largos se vuelvan más cortos y que los problemas se vean más chicos.

A los *Articuladores*, de la mano de Fabio, a todos los que forman parte de este cable a tierra que me enorgullece y me genera tantas satisfacciones. GRACIAS también a todos los docentes y alumnos con quienes mantenemos un aprendizaje mutuo constante.

A todas las personas que conocí (por metida) en diversas actividades y viajes. A los Antárticos, los Olímpicos, GRACIAS por tantos momentos compartidos que quedan en el recuerdo de estos años.

A *Lizi Moyano* y todo su grupo (pasados y presentes) por darme un lugar en su laboratorio cada vez que lo necesité y hacerme sentir parte de él. Por todo lo que me enseñaron en ese mundo "Orgánico" que hasta el momento me resultaba desconocido.

A todo el *Departamento de Química Orgánica*, GRACIAS porque siendo "de afuera" nunca me sentí como tal; por el pasilleo, las meriendas, las cervecadas... los asados!! GRACIAS porque me llevo los mejores recuerdos de estos años y una cantidad de personas hermosas que me van a acompañar para siempre.

A los "*no se van a liberar de mí*" (y tantos otros nombres que mejor no detallar): *Guido, Fati, Flor, Walter, Krap, Cari, Manu, Ivi*, - y anexo - *Fabri, Cande, Lucas*... tantísimos GRACIAS para cada uno por haber hecho de este último y muy particular año un conjunto de recuerdos y anécdotas que nunca voy a olvidar. GRACIAS por ser la compañía, el sostén, la alegría de cada día... GRACIAS porque hacen que cada día sea un poquito más feliz.

A mis amigas de la carrera *Flaca, Adri, Ivi* (nuevamente), *Consti, Vicky* porque hace 5 años estábamos juntas festejando el fin de una etapa y hoy seguimos juntas compartiendo cada momento de nuestras vidas. GRACIAS por las palabras de apoyo, las aventuras vividas, las horas y horas de charlas de absolutamente todo y más. GRACIAS porque desde hace mucho más de 5 años son una parte fundamental en mi vida.

A los muchachos; *Negro, Berda, Osqui* porque son amigos de hierro, con los que compartimos muchos y lindísimos momentos juntos. Verdaderos compañeros de ruta que están siempre a pesar de que los tiempos muchas veces nos limiten los encuentros.

BIBLIOTECA DE CIENCIAS QUIMICA

A mis amigas de toda la vida, *Eli* (Jor y Vitto incluidos), *Agus* y *Euge* con quienes comparto hace más de 20 años. Por ser esas personas incondicionales que a pesar de no saber exactamente lo que hago me apoyan siempre y me bancan en todas. GRACIAS por ser mis hermanas elegidas, porque a pesar de la distancia (corta pero distancia al fin) esta amistad sigue creciendo.

A mi familia; *Mami*, *Nico*... sin dudas el pilar fundamental. Sin su paciencia, confianza y aliento en todo momento no estaría ahora escribiendo las últimas líneas. GRACIAS por enseñarme a caminar, por darme la seguridad y las herramientas que necesité en todo este proceso para salir adelante ante todo. GRACIAS por enseñarme que la vida continúa y siempre hay algo bueno que está por venir. GRACIAS por creer en mí, porque hoy puedo decir con seguridad que este camino que elegí es en el que quiero seguir. *Euge*, GRACIAS, ya no sólo por tu amistad, sino también por ser parte de mi familia y acompañarnos siempre.

Por último quiero agradecer a la persona que con su ejemplo me enseñó que para lograr un objetivo hay que pelearla hasta el final. Al que me da ese empuje que muchas veces pareciera no tener origen. Al que fue y será siempre mi ejemplo a seguir... *Papi*, GRACIAS por seguir presente cada día.

A TODOS Y CADA UNO... ¡MUCHAS GRACIAS!

Juli

ContenidosA-E

AbreviaturasG-J

Objetivos Generales 1

Resumen 3

Capítulo 1: Reacciones térmicas de haloalquil y acil iso(tio)cianatos en fase gaseosa

1.1. Resumen..... 11

1.2. Introducción 13

1.2.1. Reacciones térmicas..... 13

1.2.1.1. Orígenes de las Reacciones térmicas 13

1.2.1.2. Tipos de Reacciones térmicas..... 14

1.2.2. Iso(tio)cianatos..... 16

1.2.2.1. Consideraciones generales y reactividad..... 16

1.2.2.2. Reactividad de haloalquilisocianatos..... 18

1.2.2.3. Reactividad de aciliso(tio)cianatos..... 21

1.3. Objetivos específicos..... 23

1.4. Sección experimental..... 24

1.4.1. Reactivos utilizados..... 24

1.4.2. Manipulación de las muestras 24

1.4.3. Espectroscopia FTIR y celdas de reacción..... 25

1.4.4. Horno de Pirólisis Estática Gaseosa 26

1.4.5. Purificación y caracterización de compuestos..... 27

1.4.6. Cálculos teóricos..... 27

1.5. Resultados y discusión..... 28

1.5.1. Pirólisis estática de haloalquilisocianatos 28

1.5.1.1. 2-cloroetilisocianato 28

1.5.1.1.1. Seguimiento *in situ* 28

1.5.1.1.2. Detección a tiempo infinito..... 29

1.5.1.2. 2-bromoetilisocianato..... 31

1.5.1.2.1.	Seguimiento <i>in situ</i>	31
1.5.1.2.2.	Detección a tiempo infinito.....	33
1.5.1.3.	3-cloropropilisocianato	34
1.5.1.3.1.	Seguimiento <i>in situ</i>	34
1.5.1.3.2.	Detección a tiempo infinito.....	36
1.5.1.4.	Cálculos de coordenada de reacción.....	37
1.5.1.4.1.	2-cloroetilisocianato.....	37
1.5.1.4.2.	2-bromoetilisocianato.....	38
1.5.1.4.3.	3-cloropropilisocianato.....	39
1.5.1.4.4.	Deshidrohalogenación vs. formación de heterociclos.....	43
1.5.1.5.	Aislamiento y purificación de nuevos compuestos	45
1.5.2.	Pirólisis estática de aciliso(tio)cianatos	46
1.5.2.1.	Identificación de productos de reacción.....	47
1.5.2.2.	Mecanismos propuestos y cálculos de coordenadas de reacción.....	49
1.6.	Conclusiones.....	53
1.7.	Referencias.....	55

Capítulo 2: Síntesis Asistida por Microondas de (tio)hidantoínas

2.1.	Resumen.....	63
2.2.	Introducción	65
2.2.1.	(tio)hidantoínas	65
2.2.2.	Química verde y métodos alternativos de síntesis	66
2.2.3.	Síntesis Asistida por microondas	68
2.2.3.1.	Orígenes y evolución.....	68
2.2.3.2.	Fundamentos de la irradiación por microondas.....	69
2.2.3.3.	Propiedades dieléctricas de los materiales	71
2.2.3.4.	Calentamiento por microondas y calentamiento convencional.....	72
2.2.3.5.	Instrumentos monomodo y multimodo.....	74
2.3.	Objetivos específicos.....	75
2.4.	Sección experimental.....	76
2.4.1.	Reactivos utilizados	76
2.4.2.	Equipo de microondas	76
2.4.3.	Purificación y caracterización de compuestos	76
2.5.	Resultados y discusión	77

2.5.1. Síntesis de (<i>S</i>)-5-bencil-(tio)hidantoínas.....	77
2.5.1.1. (<i>S</i>)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína.....	77
2.5.1.2. (<i>S</i>)-5-bencil-3-(2-bromoetil)hidantoína.....	80
2.5.1.3. (<i>S</i>)-5-bencil-3-feniltiohidantoína	82
2.5.1.4. (<i>S</i>)-6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona.....	83
2.5.2. Síntesis de (<i>Z</i>)-5-benciliden-(tio)hidantoínas.....	85
2.5.2.1. Optimización de síntesis de (<i>Z</i>)-5-metilen-hidantoínas.....	85
2.5.2.2. (<i>Z</i>)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína.....	87
2.5.2.3. (<i>Z</i>)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona	88
2.6. Conclusiones.....	90
2.7. Referencias.....	91

Capítulo 3: Reactividad térmica de (*S*)-5-bencil y (*Z*)-5-benciliden-(tio)hidantoínas

3.1. Resumen.....	97
3.2. Introducción.....	99
3.2.1. Pirólisis en fase gaseosa dinámica (FVP).....	99
3.2.1.1. Diseño experimental.....	99
3.2.1.2. Características de las reacciones de FVP.....	100
3.2.1.3. Mediciones cinéticas.....	101
3.2.1.4. Principales reacciones en fase gaseosa.....	104
Reacciones Pericíclicas	104
Reacciones Radicalarias	105
Reacciones Heterogéneas	106
Reacciones de eliminación de moléculas pequeñas.....	106
3.3. Objetivos específicos.....	109
3.4. Sección experimental.....	110
3.4.1. Reacciones de FVP.....	110
3.4.2. Reacciones de pirólisis inducida por microondas.....	110
3.4.3. Reacciones de pirólisis estática.....	111
3.4.4. Purificación y caracterización de compuestos	111
3.4.5. Cálculos teóricos.....	111
3.5. Resultados y discusión.....	112
3.5.1. Reactividad térmica de (<i>S</i>)-5-bencil-3-fenilhidantoína.....	112

3.5.1.1. Productos obtenidos	112
3.5.1.1.1. Pirólisis inducida por microondas	112
3.5.1.1.2. Flash Vacuum Pyrolysis	113
3.5.1.2. Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción	115
3.5.1.3. Cálculos de coordenadas de reacción	118
3.5.2. Reactividad térmica de (S)-5-bencil y (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína.....	121
3.5.2.1. Productos obtenidos	121
3.5.2.1.1. Flash Vacuum Pyrolysis	121
3.5.1.1.2. Pirólisis Estática	125
3.5.2.2. Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción.....	126
3.5.2.3. Cálculos de coordenadas de reacción	128
3.5.2.3.1. (S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína	128
3.5.2.3.2. (Z)-5-benciliden-3-(2-bromoetil)hidantoína.....	130
3.5.3. Reactividad térmica de (S)-6-bencil y (Z)-6-benciliden-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona	132
3.5.3.1. Productos obtenidos	132
3.5.3.2. Cálculos de coordenadas de reacción	133
3.6. Conclusiones.....	136
3.7. Referencias.....	138

Capítulo 4: Fotoisomerización Z/E y reversión térmica de (Z)-5-benciliden-(tio)hidantoína

4.1. Resumen.....	145
4.2. Introducción	147
4.2.1. Principios de la fotoquímica.....	147
4.2.2. Procesos fotofísicos y Reacciones fotoquímicas	147
4.2.3. Fotoquímica computacional.....	151
4.2.4. Isomerización Z/E	154
4.3. Objetivos específicos.....	158
4.4. Sección experimental.....	159
4.4.1. Reactivo utilizado.....	159
4.4.2. Reacción fotoquímica.....	159
4.4.3. Luminiscencia.....	159
4.4.4. Reacción térmica.....	160

4.4.5. Cálculos teóricos	160
4.5. Resultados y discusión.....	161
4.5.1. Reacción fotoquímica.....	161
4.5.2. Luminiscencia.....	166
4.5.3. Reversión térmica.....	167
4.5.4. Mecanismos propuestos y cálculos teóricos	169
4.5.4.1. Reacción térmica.....	169
4.5.4.2. Cálculos de estado excitado.....	171
4.5.4.2.1. Selección del espacio activo.....	171
4.5.4.2.2. Tipos de excitaciones.....	172
4.5.4.2.3. Estructuras y energías de reactivo y producto en S_0 , S_1 , S_2 y T_1	175
4.5.4.2.4. SEP S_1 , S_2 y T_1 . Determinación de IC y ISC.....	177
4.6. Conclusiones.....	181
4.7. Referencias.....	182
Conclusiones generales	185

ANEXOS

ANEXO I. Caracterización de compuestos	189
ANEXO II. Trabajos en colaboración y otras actividades.....	215
A.1. Síntesis y reactividad térmica de un nuevo 1-metil-5-(trifluorometil)-metilen-azafulveno	217
A.2. Cálculos TD-DFT de los espectros de absorción UV de tetrahidroquinolinas.....	219
A.3. Determinación de compuestos orgánicos volátiles en la Antártida	221
A.4. Actividades de Extensión y Articulación	223

Abreviaturas

A	Factor preexponencial
ACN	Acetonitrilo
B3LYP	Funcional híbrido con tres Parámetros de Becke (B3) y Funcional de Correlación de Lee-Yang-Parr (LYP)
Cap.	Capítulo
CASSCF	<i>Complete Active Space Self Consisted Field</i> (Espacio Activo Completo en un Campo Autoconsistente)
CDCl₃	Cloroformo Deuterado
C₀	Concentración inicial del sustrato de partida
C_f	Concentración final del sustrato de partida
CFVP	<i>Catalytic Flash Vacuum Pyrolysis</i> (Pirólisis dinámica en fase gaseosa catalizada)
CG-EM	Cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masas
CI	Conversión Interna
CIS	<i>Configurational Interaction singles</i> (Interacción de Configuraciones Simples)
D	Diámetro del reactor
DA	Diels-Alder
DFT	<i>Density Funtional Theory</i> (Teoría del Funcional de Densidad)
DMF	Dimetil formamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
E	<i>entgegen</i> (opuestos). Isómero <i>trans</i>
E_a	Energía de activación
Ec.	Ecuación
ET	Estado de transición
EtOH	Etanol
FC	Franck-Condon

FVP	<i>Flash Vacuum Pyrolysis</i> (Pirólisis dinámica en fase gaseosa)
FVT	<i>Flash Vacuum Thermolysis</i> (Termólisis dinámica en fase gaseosa)
FTIR	<i>Fourier transform infrared spectroscopy</i> (Infrarrojo con transformada de Fourier)
GFP	<i>Green Fluorescent Protein</i> (Proteína Verde Fluorescente)
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (Correlación heteronuclear a múltiples enlaces)
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (Orbital molecular más alto ocupado)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i> (Correlación heteronuclear a un enlace de distancia)
I	Inrremediario de reacción
IC	Intersección cónica
ISC	<i>Intersystem crossing</i> (cruce entre sistemas)
[i, j]	Transposición o corrimiento sigmatrópico desde el átomo <i>i</i> ésimo al <i>j</i> ésimo
k	Constante de velocidad de la reacción
L	Largo del reactor
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i> (Orbital Molecular más bajo desocupado)
MAOS	<i>Microwave Assisted Organic Synthesis</i> (Síntesis Orgánica Asistida por Microondas)
MCSCF	<i>Multiconfigurational Self-consisted Field</i> (Método de campo autoconsistente multiconfiguracional)
MIP	<i>Microwave Indced Pyrolysis</i> (Pirólisis Inducida por Microondas)
MO	Microondas
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i> (Orbitales Naturales de Enlace)
OM	Orbital molecular
P	Presión
P₁	Presión atmosférica
P₂	Presión dentro del sistema

PEG	Pirólisis Estática Gaseosa
PIMO	Pirólisis Inducida por Microondas
Pf	Punto de fusión
Ph	Grupo fenilo
ppm	Partes por millón
R	Constante Universal de los gases
RDA	Retro Diels Alder
Ref.	Referencia
RMN-¹H	Resonancia magnética nuclear de ¹ H
RMN-¹³C	Resonancia magnética nuclear de ¹³ C
SAMO	Síntesis Orgánica Asistida por Microondas
SEP	Superficie de Energía Potencial
S₀	Estado fundamental Singlete
S₁	Primer estado excitado Singlete
S₂	Segundo estado excitado Singlete
T	Temperatura
T_a	Temperatura ambiente
T_s	Temperatura de reacción
T₁	Primer estado excitado triplete
tan δ	Tangente de Pérdida Dieléctrica
TEA	Trietilamina
TD-DFT	<i>Time Dependent Density Functional Theory</i> (Teoría del Funcional de Densidad dependiente del tiempo)
TMS	Tetrametilsilano
u.a.	Unidades Atómicas
v	Velocidad molecular
Vol.	Volumen

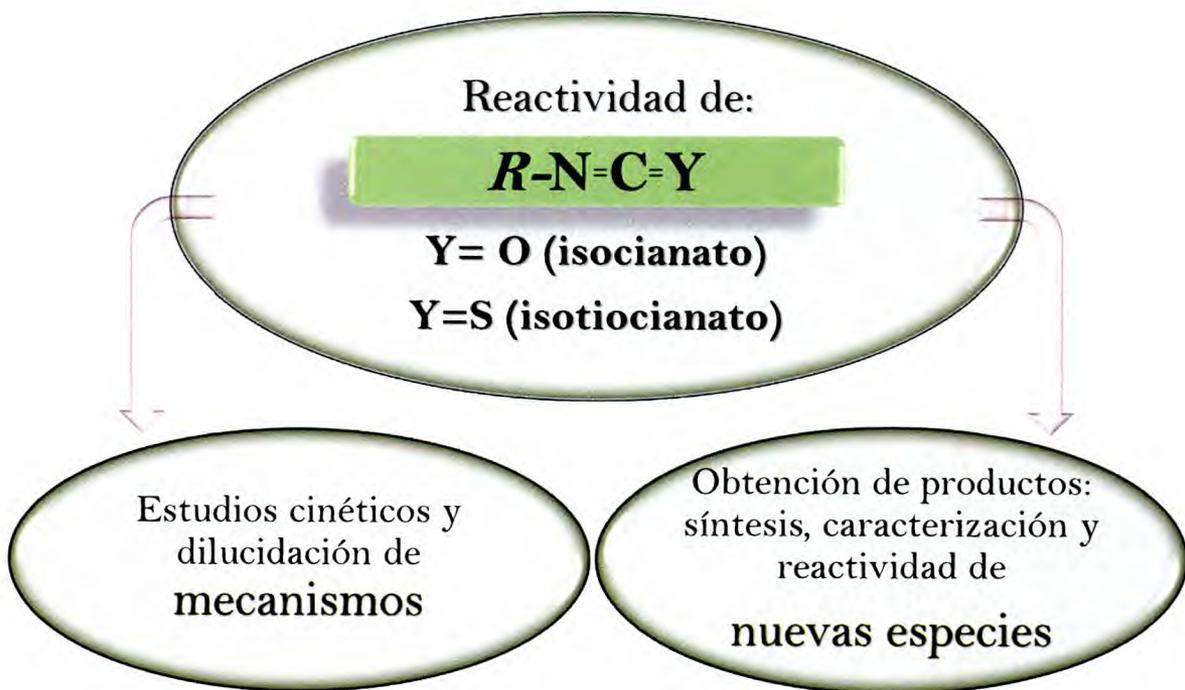
Z	<i>zusammen</i> (juntos). Isómero <i>cis</i>
Å	Angstrom
ε'	Constante dieléctrica
ε''	Pérdida dieléctrica
δ	Corrimiento químico de ¹ H o ¹³ C, relativo al TMS
ΔG[#]	Energía libre de Gibbs de activación
ΔH[#]	Entalpía de activación
ΔS[#]	Entropía de activación
η	Coefficiente de fricción del gas inerte
τ	Tiempo de contacto
μ_a	Caudal del gas transportador a temperatura ambiente
μ_s	Caudal del gas transportador a la temperatura de reacción

OBJETIVOS GENERALES

El presente trabajo de tesis tuvo como propósito general estudiar la reactividad de isocianatos e isotiocianatos (*iso(tio)cianatos*) orgánicos de estructura simple tanto en estado puro como en presencia de otros compuestos.

Se busca, por un lado, obtener información cinética y mecanística sobre los procesos involucrados en la descomposición de estas especies y luego, considerando su característica electrofílica, emplearlos para la obtención de nuevos compuestos.

Asimismo, se pretende estudiar la reactividad (térmica y fotoquímica) de las nuevas sustancias obtenidas empleando para ésto diferentes técnicas y metodologías complementarias.



Esquema O.1. Objetivos Generales de este trabajo de tesis.

1

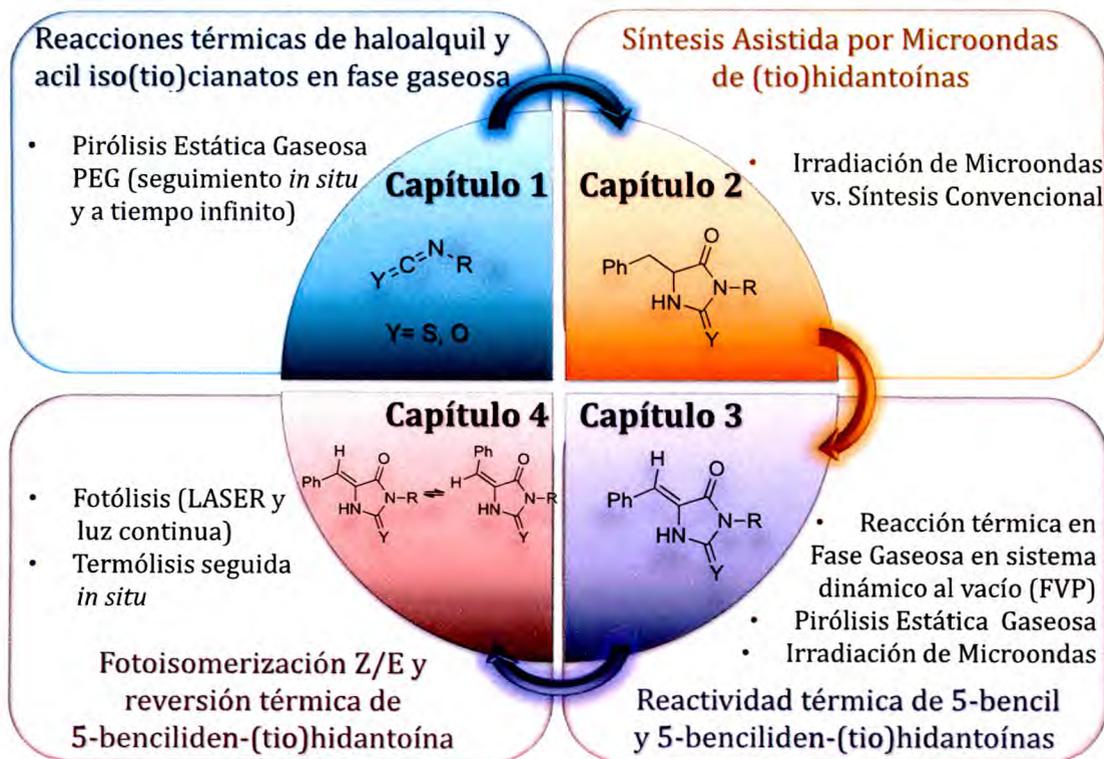
U S O I O

U U U U U U U U U U

U U U

RESUMEN

Este trabajo de tesis se encuentra estructurado en cuatro capítulos, cada uno de ellos conteniendo los aspectos teóricos más relevantes del tema a considerar así como también los métodos experimentales y teóricos empleados.



Esquema R.1. Contenidos de la presente Tesis Doctoral.

Como se muestra en el **esquema R.1.**, el primer Capítulo consiste en el estudio térmico en fase gaseosa de diferentes iso(tio)cianatos sencillos (haloalquil y acil iso(tio)cianatos). La metodología utilizada para este fin fue Pirólisis Estática Gaseosa (PEG) con seguimiento de la reacción *in situ* mediante Espectroscopía Infraroja con Transformada de Fourier (FTIR) y también con detección a tiempo infinito por Cromatografía Gaseosa acoplada a Espectrometría de Masa (CG-EM). A través de este estudio se lograron obtener los parámetros cinéticos y termodinámicos que, junto con el complemento de cálculos teóricos de coordenadas de reacción, permitieron postular las vías de descomposición más probables y comparar así el efecto de los diferentes sustituyentes. Asimismo, los resultados pusieron en evidencia una vez más la gran

reactividad del grupo iso(tio)cianato que favorece las reacciones de adición y la consecuente obtención de nuevas moléculas, en su mayoría heterociclos.

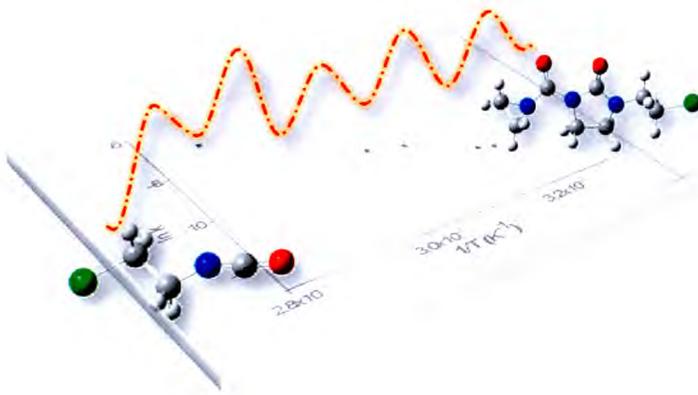
Debido a que el aislamiento y purificación de los heterociclos resultantes de la descomposición de los iso(tio)cianatos no resultó efectivo (ver Cap. 1, Sección 1.5.1.5), se buscó emplear los iso(tio)cianatos en la síntesis de nuevos heterociclos a partir de la adición de un nucleófilo y su posterior ciclización. Esta síntesis comprende el objetivo principal del Capítulo 2, en el que se presenta el desarrollo de metodologías más sustentables que las convencionales, como por ejemplo, la irradiación por Microondas (MO). En el mismo se describe el procedimiento seguido para la obtención de diferentes (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas con rendimientos iguales o superiores a los que arrojan las metodologías convencionales con tiempos de reacción más cortos y condiciones menos agresivas. Además, los resultados desencadenaron la búsqueda de una nueva metodología para la obtención de 5-metilen y 5-benciliden (tio)hidantoínas utilizando también la técnica de Síntesis Asistida por Microondas (SAMO).

El Capítulo 3 se centra en el estudio térmico de las (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas con el objetivo de obtener los 5-bencilideno derivados a través de una reacción de deshidrogenación selectiva. Para esto, se empleó la técnica de Pirólisis en sistema dinámico al Vacío (FVP) que favorece este tipo de procesos. Efectivamente, los productos principales fueron los deseados, brindando una combinación adecuada de reactivo y metodología para la eficiente generación de dobles enlaces exocíclicos que hasta el momento resultaba de difícil obtención. Además, otros procesos de eliminación de moléculas pequeñas fueron también identificados por lo que se obtuvieron nuevos e interesantes compuestos heterocíclicos. A través de la FVP se determinaron, además, los parámetros cinéticos de las reacciones que, complementados con resultados obtenidos a partir de pirólisis estática (utilizando PEG y MO), permitieron proponer los mecanismos de reacción. Paralelamente, se realizó un completo estudio mecanístico mediante cálculos teóricos que avala los resultados experimentales obtenidos.

Los compuestos bencilideno obtenidos tanto por Síntesis Asistida por MO (Capítulo 2) como por pirólisis de las (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas (Capítulo 3) existen en sus dos formas isoméricas *cis* y *trans* siendo la primera la más estable termodinamicamente. Esto motivó el estudio del proceso de isomerización *Z/E* que es

de gran interés por su rol en numerosas e importantes funciones vitales para las especies vivas, entre muchas otras. Por este motivo, en el Capítulo 4 se presenta el estudio del proceso de fotoisomerización $Z \rightarrow E$ y la reversión térmica de una 5-benciliden-tiohidantoína. Esto se realizó mediante irradiación por LÁSER y también con una fuente continua y el seguimiento *in situ* por Espectroscopia UV visible. Se emplearon, además, diferentes metodologías de cálculo de estados fundamental y excitados a fin de dilucidar los mecanismos involucrados.

Reacciones térmicas de haloalquil y acil iso(tio)cianatos en fase gaseosa



Capítulo 1: Reacciones térmicas de haloalquil y acil iso(tio)cianatos en fase gaseosa

1.1.	Resumen	11
1.2.	Introducción.....	13
1.2.1.	Reacciones térmicas	13
1.2.1.1.	Orígenes de las Reacciones térmicas.....	13
1.2.1.2.	Tipos de Reacciones térmicas	14
1.2.2.	Iso(tio)cianatos	16
1.2.2.1.	Consideraciones generales y reactividad	16
1.2.2.2.	Reactividad de haloalquilisocianatos.....	18
1.2.2.3.	Reactividad de aciliso(tio)cianatos.....	21
1.3.	Objetivos específicos.....	23
1.4.	Sección experimental	24
1.4.1.	Reactivos utilizados	24
1.4.2.	Manipulación de las muestras.....	24
1.4.3.	Espectroscopía FTIR y celdas de reacción.....	25
1.4.4.	Horno de Pirólisis Estática Gaseosa.....	26
1.4.5.	Purificación y caracterización de compuestos.....	27
1.4.6.	Cálculos teóricos	27
1.5.	Resultados y discusión.....	28
1.5.1.	Pirólisis estática de haloalquilisocianatos.....	28
1.5.1.1.	2-cloroetilisocianato	28
1.5.1.1.1.	Seguimiento <i>in situ</i>	28
1.5.1.1.2.	Detección a tiempo infinito	29
1.5.1.2.	2-bromoetilisocianato	31
1.5.1.2.1.	Seguimiento <i>in situ</i>	31
1.5.1.2.2.	Detección a tiempo infinito	33
1.5.1.3.	3-cloropropilisocianato	34
1.5.1.3.1.	Seguimiento <i>in situ</i>	34
1.5.1.3.2.	Detección a tiempo infinito	36
1.5.1.4.	Cálculos de coordenada de reacción.....	37
1.5.1.4.1.	2-cloroetilisocianato	37
1.5.1.4.2.	2-bromoetilisocianato	38
1.5.1.4.3.	3-cloropropilisocianato.....	39
1.5.1.4.4.	Deshidrohalogenación vs. formación de heterociclos.....	43

1.5.1.5.	Aislamiento y purificación de nuevos compuestos	45
1.5.2.	Pirólisis estática de aciliso(tio)cianatos.....	46
1.5.2.1.	Identificación de productos de reacción.....	47
1.5.2.2.	Mecanismos propuestos y cálculos de coordenadas de reacción.....	49
1.6.	Conclusiones.....	53
1.7.	Referencias.....	55

1.1. Resumen

En este capítulo se presenta un completo estudio acerca del comportamiento térmico de haloalquil y acil iso(tio)cianatos en fase gaseosa empleando, como técnica principal, *Pirólisis Estática Gaseosa* (PEG) con seguimiento *in situ* así como también con detección a tiempo infinito.

A partir de la identificación de intermediarios y productos se propusieron diferentes vías de reacción avaladas mediante cálculos teóricos (DFT) de coordenadas de reacción. Éstos permitieron explicar tanto la formación de las especies observadas y los procesos predominantes para los diferentes sustituyentes de los iso(tio)cianatos en estudio, como los parámetros cinéticos obtenidos experimentalmente.

Por último se describe el procedimiento empleado para aislar, purificar y caracterizar las nuevas moléculas obtenidas en las reacciones de degradación.

1.2. Introducción

1.2.1. Reacciones térmicas

1.2.1.1. *Orígenes de las Reacciones térmicas.*

Se conoce que el calentamiento de una sustancia más allá de cierta temperatura conduce a su descomposición debido a que los enlaces químicos poseen una dada estabilidad térmica. Este tipo de degradación genera comúnmente fragmentos más pequeños que, a su vez, pueden interactuar formando nuevas moléculas incluso más grandes y/o complejas que la de partida. Este método constituye, sin duda, una de las técnicas preparativas más antiguas en la historia de la química sintética.

A partir del análisis de los intermediarios y productos, es posible además obtener un gran volumen de información sobre la estructura y la reactividad del sustrato por lo que no es de extrañar que innumerables transformaciones y sustancias hayan sido reveladas de este modo en la historia de la química. Tal es el caso del descubrimiento del fósforo por destilación destructiva de residuos de la orina por Brandt (1669), el aislamiento de benceno desde vapores de aceite por Faraday (1825) y el descubrimiento del pirrol por pirólisis de huesos, por Runge (1834).

En 1929 Hurd, recolectó y describió todas las reacciones pirolíticas informadas hasta entonces de acuerdo a los grupos funcionales involucrados.¹ Luego, a partir del descubrimiento de métodos más sofisticados para el aislamiento y la síntesis de nuevos compuestos, la pirólisis perdió importancia en la química analítica y sintética. A medida que las moléculas se volvían más grandes y complejas, los métodos pirolíticos no eran lo suficientemente adecuados para determinar las estructuras o para lograr buenos rendimientos de conversión.

En los años siguientes, en especial desde 1950, se incrementó considerablemente el interés de los métodos pirolíticos para el estudio de las transformaciones de un gran número de compuestos orgánicos, debido a la aparición de las técnicas espectroscópicas y de eficientes métodos cromatográficos de separación. A su vez, el desarrollo de la química teórica comenzaba a proveer explicaciones mecanísticas para los procesos térmicos observados. La aplicación de la teoría de Orbitales Moleculares y el enunciado de las reglas de Woodward-Hoffman (1965-1969) permitieron a los científicos explorar el comportamiento observado para

una gran variedad de sustancias y comparar los procesos térmicos con los fotoquímicos.

Excelentes publicaciones han aparecido en las últimas décadas, tales como las realizadas por Brown y Vallée² en las que se describen varios métodos pirolíticos junto a un detallado resumen de los más importantes tipos de reacciones.

1.2.1.2. Tipos de Reacciones Térmicas

Es apropiado definir como *termólisis* al proceso espontáneo y no catalizado de compuestos orgánicos iniciado sólo por energía térmica o calor. En tanto, cuando estos procesos se llevan a cabo a temperaturas por encima de los 300 °C, se denomina *pirólisis*. Sin embargo, actualmente muchos autores consideran como sinónimos los términos *reacciones térmicas*, *termólisis* y *pirólisis*.

Si bien es cierto que las moléculas pueden fragmentarse por efecto del calentamiento, las fragmentaciones son sólo uno de los tipos de procesos que pueden ocurrirle a un compuesto dentro de un innumerable abanico de rutas de reacción. A su vez, los productos resultantes de una reacción térmica son dependientes del sistema o arreglo experimental utilizado. En base a esto es conveniente distinguir entre **sistemas estáticos** y **sistemas dinámicos**.

En los experimentos en **sistema estático** la muestra permanece a la temperatura de trabajo por un período de minutos (~10) a horas. Como consecuencia, los primeros productos de reacción (primarios) pueden sufrir reacciones subsecuentes generando productos derivados (secundarios) obteniendo, finalmente, una mezcla de productos primarios, secundarios, terciarios, etc. Así, la mezcla de productos obtenida es generalmente compleja, y en ocasiones resulta intratable. Puede ocurrir también que sólo se obtengan los productos finales en ausencia de los intermediarios ya que la permanencia de estos últimos en el sistema dependerá de su estabilidad térmica, lo cual es consecuencia tanto de la estabilidad termodinámica como de la reactividad cinética de la molécula.

Otro aspecto diferencial de los sistemas estáticos es la posibilidad de reacciones bimoleculares que derivan del encuentro en un mismo espacio de las moléculas activadas o de intermediarios de reacción (por ejemplo radicales).

De manera opuesta, los **sistemas dinámicos o de flujo** permiten la remoción de los productos primarios de reacción de la zona caliente. Por ende, los crudos de reacción (pirolizados) suelen presentar gran simplicidad. Además, en estos sistemas los procesos bimoleculares pueden ser minimizados ajustando el tiempo de contacto de las moléculas con el calor, lo que constituye una importante distinción respecto de los sistemas estáticos. Cuando estos tiempos son del orden de los minutos (1 - 8 min) el sistema se puede denominar Pirólisis Lenta (*Slow Pyrolysis*). Para tiempos entre 10 a 0,5 s el sistema corresponde a Pirólisis Rápida (*Fast Pyrolysis*) mientras que tiempos muy cortos, menores a 0,5 s, implican una Pirólisis Muy Rápida (*Flash Pyrolysis*).

Estas características mencionadas son las que explican las diferentes utilidades y aplicaciones que poseen los métodos estáticos y dinámicos. Por una parte, los dinámicos ofrecen importantes ventajas en cuanto al estudio de mecanismos y la obtención de productos cinéticos (los menos estables, que se obtienen a tiempos de reacción cortos). No obstante, en muchas ocasiones algunas transformaciones observadas en los sistemas de flujo pueden llevarse a cabo en sistemas estáticos sin alteraciones. En otras ocasiones los métodos estáticos pueden brindar datos complementarios ya que en los pirolizados de estas reacciones se obtienen los productos termodinámicos de la reacción (los más estables, que se obtienen a tiempos de reacción largos) o reacciones bimoleculares de los intermediarios reactivos. El complemento de ambas técnicas puede resultar muy provechoso para realizar estudios mecanísticos y a su vez obtener nuevos productos a gran escala.

Las reacciones de pirólisis pueden llevarse a cabo tanto en fase sólida, líquida o gaseosa, siendo las más comunes aquellas en fase líquida o sólida. Si se realizan en fase gaseosa se debe tener en cuenta que el sistema, además de estar a altas temperaturas, debe ser sometido a bajas presiones (para permitir el cambio de fase de un sólido o líquido a vapor). Esto hace necesario considerar dos tipos de posibilidades; una es la llamada **Reacción Térmica en Fase Gaseosa en Sistema Estático o Pirólisis Estática Gaseosa (PEG)** y la otra, **Reacción Térmica en Fase Gaseosa en Sistema Dinámico al Vacío** lo que en inglés se conoce como **Flash Vacuum Pyrolysis (FVP) o Flash Vacuum Thermolysis (FVT)**.

En el presente capítulo se utilizó PEG y los detalles de ésta técnica se encuentran descritos en la Sección experimental (1.4), mientras que los sistemas dinámicos serán debidamente explicados en el Capítulo 3.

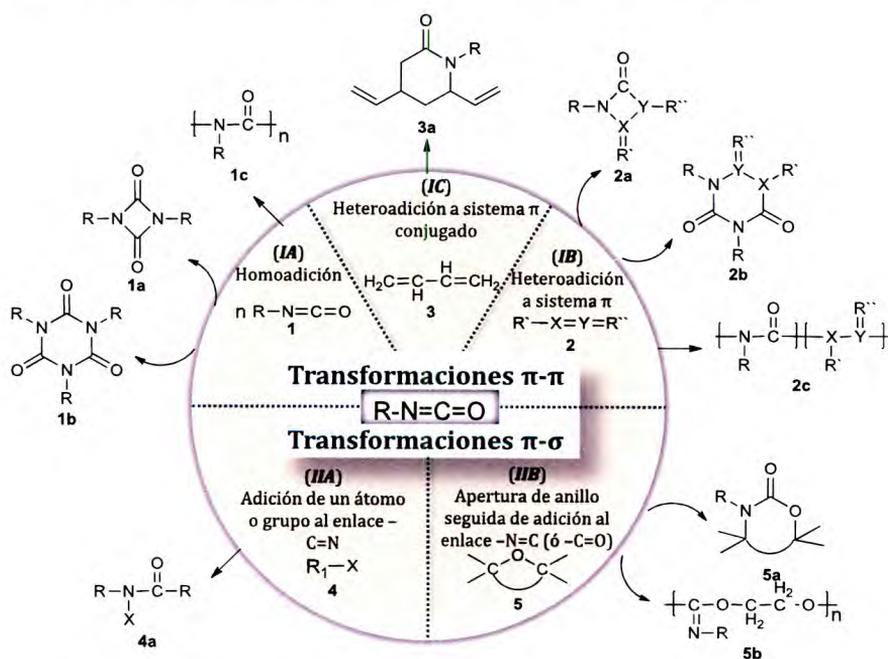
1.2.2. Iso(tio)cianatos

1.2.2.1. Consideraciones generales y reactividad

Los isocianatos son compuestos derivados del ácido isocianico (HNCO) en los que diferentes grupos alquilo o arilo, así como también otros sustituyentes, se encuentran directamente enlazados al grupo NCO a través del átomo de Nitrógeno.

Si bien la primer ruta sintética para isocianatos se reportó en 1849,³ fue recién a partir del año 1937, tras la obtención de un nuevo tipo de material plástico conocido como poliuretano, que la química de los isocianatos se volvió un área de gran interés.⁴ Desde entonces, se han reportado numerosos artículos sobre nuevas metodologías de síntesis así como también sobre la química de este tipo de compuestos.⁵

La gran reactividad de los isocianatos se debe a que su átomo de carbono central posee carga parcial positiva, al encontrarse rodeado por dos elementos más electronegativos que actúan como electrófilos. Los isocianatos pueden dar lugar así a numerosos tipos de reacciones de adición de especies nucleofílicas que se pueden resumir en los siguientes casos representados en el **esquema 1.0**:



Esquema 1.0. Principales tipos de reacciones de isocianatos.

- **Transformaciones π - π :** caracterizadas por la formación de un nuevo enlace σ por adición al enlace $N=C$.

- **Homoadiciones (IA):** involucra la unión de reactantes iguales (**1**) para dar lugar a productos de ciclización, uretodionas (**1a**) e isocianuratos (**1b**) a través de reacciones de dimerización y trimerización respectivamente; o bien, los isocianatos pueden también polimerizar (**1c**) a través de uniones lineales de monómeros. Existen trabajos en los que se observa la trimerización hacia 1,3,5-hexahidro-s-triazintrionas como producto principal de la reacción térmica de alquil y arilisocianatos con sustituyentes pequeños, mientras que en el caso de los derivados más sustituidos, este proceso no se observa^{5h-i, 6}.

- **Heteroadiciones hacia otros compuestos con enlaces π - π (IB):** los procesos involucrados son los mismos que para el caso de las homoadiciones pero en este caso la adición no es entre moléculas iguales sino hacia otros compuestos (**2**). En particular, la capacidad de sufrir reacciones de ciclización (**2a, 2b**) ha sido ampliamente estudiada para la síntesis de sistemas heterocíclicos. Se han utilizado para esto diferentes sustratos conteniendo grupos $C=O$, $C=N$, $C=S$ y $C=C$ que originan cicloaductos $[2+2]$, $[2+2+2]$ o $[2+4]$ ⁷ o bien una variedad de productos secundarios.^{5a}

- **Heteroadiciones hacia sistemas π - π conjugados (IC):** en este caso, las adiciones son en la posición 1,2 de los dienos conjugados (**3a**)⁸ y no en la posición 1,4 como se da en el caso de las reacciones de Diels-Alder.

- **Transformaciones π - σ :** se caracterizan por la formación de un nuevo enlace σ como resultado de la ruptura de un enlace polarizado σ de un nucleófilo, junto con la ruptura del enlace $-N=C$ de un isocianato.

- **Adición de un átomo o grupo al enlace $-N=C$ del isocianato (IIA):** el nucleófilo (**4**) en este caso puede ser, por ejemplo, un alcohol o una amina que forman un uretano o urea respectivamente. Esta última, ha sido muy empleada en la química preparativa ya que permite la síntesis de diferentes nitrosoureas con actividad anticancerígena.⁹

- **Apertura de anillo seguida de adición al enlace $-N=C$ del isocianato (IIB):** en este tipo de adición pueden intervenir anillos tales como epóxidos,¹⁰ propiolactonas¹¹ o anhídridos cíclicos.¹² Si bien la principal adición a los isocianatos ocurre a través del enlace $-C=N$ (**5a**), puede ocurrir, en estos casos, una reacción de polimerización tras la

adición al enlace $-C=O$ (**5b**). Este tipo de adición se encuentra más favorecida a partir de isocianatos aromáticos mientras que en los alifáticos predomina la inserción al enlace $-N=C$.¹³

Esta clasificación constituye sólo un resumen general de los principales tipos de reacciones que pueden sufrir los isocianatos. A la fecha se han publicado numerosas reseñas con otros tipos particulares de reacciones.¹⁴

Por su parte, los isotiocianatos son compuestos similares a los isocianatos excepto por que el átomo de oxígeno aquí se encuentra reemplazado por uno de azufre ($-N=C=S$) por lo que éstos también actúan como electrófilos dando lugar a múltiples reacciones de adición de nucleófilos.¹⁵ Sin embargo, una de las principales y la más estudiada de las reacciones es la isomerización entre isotiocianato ($-N=C=S$) y el tiocianato correspondiente ($-S-C\equiv N$) en donde, en todos los casos, se demuestra que el primero se encuentra favorecido energéticamente respecto de su isómero.¹⁶

1.2.2.2. Reactividad de haloalquilisocianatos

Debido a las múltiples y conocidas aplicaciones de los iso(tio)cianatos en la química sintética y a nivel medicinal, farmacéutico e industrial,¹⁷ se han realizado varios estudios tendientes a su caracterización por métodos espectroscópicos y a la determinación de sus propiedades estructurales¹⁶⁻¹⁸ y electrónicas en sus estados fundamental y excitado.¹⁹ Sin embargo, poco se conoce acerca de la cinética de sus reacciones.

Existen algunos pocos trabajos, que tienen que ver con la cinética y el mecanismo de descomposición térmica de alquilisocianatos entre 380 y 530 °C.²⁰ En particular, para haloalquilisocianatos sólo se conoce un trabajo sobre el 2-cloroetilisocianato ($Cl(CH_2)_2NCO$, **6**, *figura 1.0*) que detalla la pirólisis a 800 °C.²¹ En todos estos trabajos, las determinaciones de los productos de reacción fueron realizadas a tiempo infinito y se informa la existencia de más de un mecanismo involucrados en la disociación de los compuestos.

La presente Tesis se deriva de un trabajo final de Licenciatura en donde, a partir del estudio de la descomposición térmica de un isocianato de estructura sencilla (el 2-cloroetilisocianato, **6**), se obtuvo información valiosa acerca de su reactividad y capacidad para sintetizar compuestos más complejos.^{22, 23} Esto dio lugar a nuevos

interrogantes que comprenden los principales objetivos de la Tesis. El trabajo previo comprendió, puntualmente, el estudio teórico y experimental de la descomposición térmica en fase gaseosa del 2-cloroetilisocianato en una celda de acero entre 120 y 375 °C. Consistió en la determinación de parámetros cinéticos a partir del seguimiento *in situ* de la reacción por espectroscopia infraroja con transformada de Fourier (FTIR) y la dilucidación de las posibles vías de disociación a partir de la identificación de los productos de descomposición. Para esto, además de lo que pudo identificarse por FTIR, se recurrió a Pirólisis Estática Gaseosa (PEG) con detección por CG-EM, con lo que se certificaron otros productos.

Los resultados de ese trabajo demostraron que, en presencia de hierro, ocurren reacciones heterogéneas que producen la conversión total del reactante en 1,4-pirazinas sustituidas (**figura 1.0**, compuestos **6a-e**). Se encuentra además una dependencia de dichas reacciones con la temperatura, evidenciada a partir del seguimiento *in situ* de la reacción, que da lugar a un gráfico de Arrhenius curvado, y confirmada por la identificación de diferentes productos a las temperaturas estudiadas.

Se realizaron además algunos estudios preliminares sobre la descomposición del isocianato en una superficie de vidrio, obteniendo como productos de reacción, nuevas moléculas con interesantes núcleos desde el punto de vista de su potencial actividad biológica. Estos estudios dieron origen a la presente tesis, para lo cual se siguió la descomposición de **6** *in situ* en fase gaseosa en una celda de cuarzo y se realizó también PEG con detección a tiempo infinito por CG-EM. De esta forma se obtuvieron los parámetros cinéticos y se identificaron los productos de la reacción homogénea, lo que permitió postular los mecanismos involucrados y corroborarlos mediante cálculos teóricos. Los mismos ensayos fueron realizados con el 2-bromoetilisocianato ($\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{NCO}$, **7**) y 3-cloropropilisocianato ($\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{NCO}$, **8**) (de quienes no se registran antecedentes en bibliografía) a fin de evaluar el efecto de un mayor largo de cadena y diferente halógeno, respectivamente.

Además, se procedió a aislar y caracterizar los productos de descomposición por tratarse de heterociclos noveles.

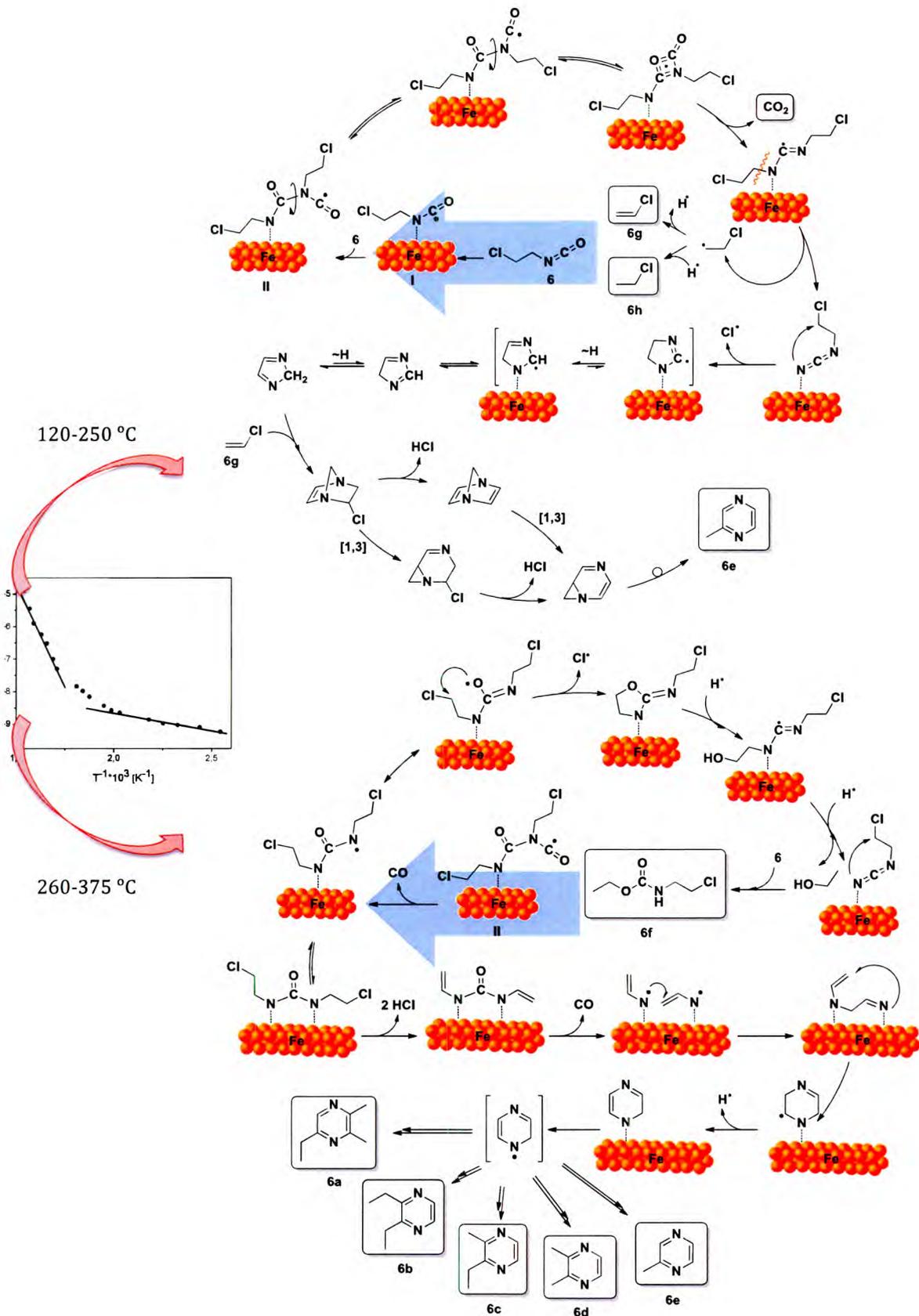


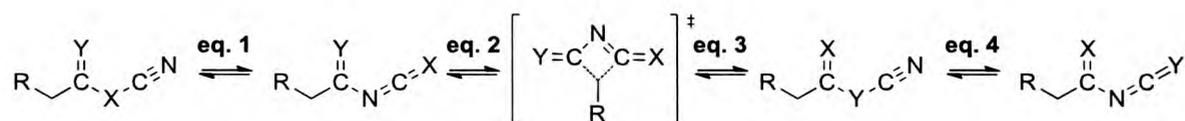
Figura 1.0. Descomposición térmica del 2-cloroetilisocianato (6) en una celda de acero: Gráfico de Arrhenius (*medio*) y mecanismos propuestos para la reacción a bajas (*arriba*) y altas (*abajo*) temperaturas.²²

1.2.2.3. Reactividad de acil iso(tio)cianatos

Los acil y tioacil iso(tio)cianatos $R-C(Y)NCY$ (R = grupo alquilo, Y e $Y'=S, O$) fueron objeto de estudio desde comienzos del siglo XX, dado que presentan un doble comportamiento químico que les otorga propiedades relevantes desde el punto de vista fisicoquímico así como también para la síntesis orgánica. Se observó, por ejemplo que el $CH_3C(O)NCS$ (**9**), en ciertas condiciones, se comportaba como isotiocianato ya que participaba de reacciones de adición en presencia de bases (aminas, alcoholes, agua), pero otras veces se desproporcionaba en $HSCN$ y el producto insaturado correspondiente, comportamiento característico de los tiocianatos conocidos en aquel entonces. En 1906, se determinó que la obtención de distintos productos de reacción (adición o desproporción) en presencia de bases estaba condicionado, principalmente, por el efecto de la temperatura y la naturaleza de la base.²⁴

Existen numerosos trabajos en los que los acil iso(tio)cianatos, al igual que para el resto de los iso(tio)cianatos, se emplean como precursores en química orgánica,²⁵ por ejemplo en la síntesis de derivados ureatos, carbamatos y tiocarbamatos de S- y O-alquilo mediante reacciones de adición con agua, aminas, alcoholes y tioles.²⁶

En los últimos años se han informado resultados de cálculos teóricos de los diferentes tipos de reordenamiento que estos compuestos pueden sufrir.²⁷ (**esquema 1.1**) Entre ellos se destacan los corrimientos sigmatrópicos [3,3] que permiten la interconversión entre (tio)cianatos e iso(tio)cianatos (**eqs. 1 y 2**) y los [1,3] entre acil y tioacil iso(tio)cianatos (**eqs. 3 y 4**).



Esquema 1.1. Principales reordenamientos de los (tio)aciliso(tio)cianatos.

Al igual que para los haloalquil derivados, tampoco se encuentran reportados trabajos sobre la cinética de sus reacciones.

En esta tesis se estudiaron 4 aciliso(tio)cianatos: acetilisotiocianato ($CH_3C(O)NCS$, **9**), acetilisocianato ($CH_3C(O)NCO$, **10**) 2,2,2-trifluoroacetilisocianato ($CF_3C(O)NCO$, **11**) y 2,2,2-trifluoroacetilisotiocianato ($CF_3C(O)NCS$, **12**). En todos los casos se realizó la descomposición térmica en fase gaseosa con detección de los

productos gaseosos a tiempo infinito por FTIR y se realizó un completo estudio mecanístico avalado mediante cálculos teóricos.

1.3. Objetivos específicos

Los objetivos específicos de este capítulo son los siguientes:

- Determinar parámetros cinéticos y termodinámicos a partir del seguimiento *in situ* de la reacción térmica mediante espectroscopia FTIR.
- Identificar productos de descomposición gaseosos por espectroscopia FTIR así como también productos sólidos y/o líquidos mediante PEG con detección por CG-EM.
- Analizar el efecto de diferentes sustituyentes y largo de cadena en la reactividad y la formación de los productos de descomposición.
- Proponer diferentes vías de disociación en base a los datos cinéticos y termodinámicos obtenidos y los productos identificados.
- Realizar cálculos teóricos que comprendan determinación de energías y optimización de geometrías para reactivos, intermediarios, productos y estados de transición postulados, así como la determinación de coordenadas de reacción para acudir en apoyo de los resultados experimentales.
- Obtener, aislar y caracterizar productos de reacción noveles.

1.4. Sección experimental

1.4.1. Reactivos utilizados

Los haloalquil isocianatos estudiados (2-cloroetilisocianato, 2-bromoetilisocianato y 3-cloropropilisocianato) se obtuvieron comercialmente de Sigma Aldrich y fueron utilizados sin previa purificación.

Los acil iso(tio)cianatos fueron sintetizados por el grupo de investigación de la Dra. Sonia Ulic en los laboratorios del Centro de Química Inorgánica, CEQUINOR, de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata (UNLP), Argentina, según metodologías previamente descritas en bibliografía.²⁸

1.4.2. Manipulación de las muestras

Todos los iso(tio)cianatos son líquidos a temperatura y presión atmosférica y poseen una alta presión de vapor lo que permite su estudio en fase gaseosa. La manipulación de los gases se llevó a cabo en un sistema de alto vacío convencional (*figura 1.1*), que consiste en:

A. Un *retículo de vidrio* con una serie de llaves que permiten el manejo de los gases; algunas utilizadas para poder colocar “dedos” de vidrio, balones o ampollas y así introducir y trasvasar las muestras y una que comunica el retículo a la celda de un espectrómetro IR a través de un conducto de Teflon por donde pasa el gas. Este sistema posee también tres trampas en forma de U para facilitar la manipulación de las muestras, permitiendo tanto tener las muestras condensadas con aire líquido hasta el momento de utilizarlas como también realizar destilaciones manteniendo cada trampa a una temperatura diferente.

B. Una *bomba de vacío* mecánica acoplada a una difusora de aceite en dos etapas, que es la que se encarga de mantener el sistema en vacío.

C. Dos *manómetros* de capacitancia variable con salida digital, para poder medir la presión de los gases cargados y verificar también el correcto vacío del sistema.

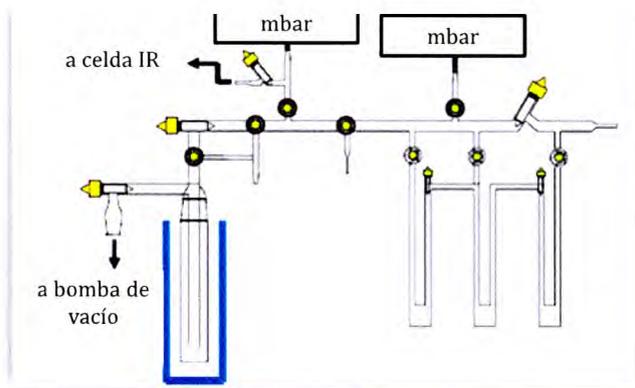


Figura 1.1. Sistema de alto vacío utilizado para manipulación de gases.

1.4.3. Espectroscopía FTIR y celdas de reacción

La identificación de los compuestos y el seguimiento de las cinéticas de reacción se llevaron a cabo utilizando diferentes celdas para gases colocadas en el eje óptico de un Espectrómetro Infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), Bruker IFS28. Éste se acopla a una computadora que utiliza un software simple (OPUS) para la adquisición y procesamiento de datos.

La adquisición de los espectros IR de los compuestos en estado gaseoso a temperatura ambiente se realizó utilizando una celda de cuarzo de paso óptico de 20 cm con ventanas de Silicio de 0,5 mm de espesor. Además, para los estudios de descomposición térmica *in situ* se utilizó una celda construida durante el desarrollo de la tesis que consiste en un cuerpo de cuarzo de 15 cm de largo y ventanas de Silicio de 0,5 mm de espesor con una termocupla ubicada en contacto con el centro de la celda y recubierta con una resistencia conectada a un regulador de temperatura (**figura 1.2**).

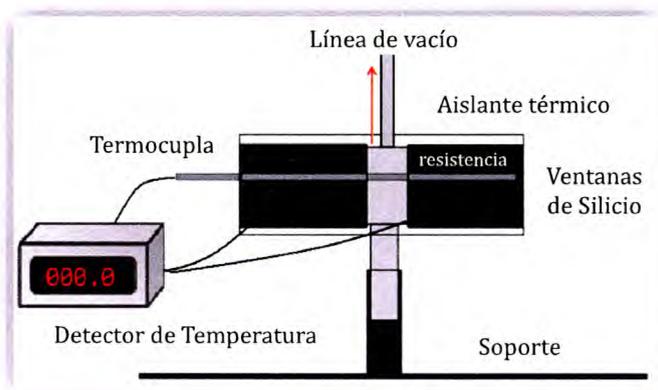


Figura 1.2. Celda para medidas de espectros IR a distintas temperaturas.

Para la determinación de parámetros cinéticos se utilizó un método que permite adquirir un número predeterminado de espectros a intervalos regulares de tiempo (estipulado por el usuario). La cantidad de espectros y el intervalo de tiempo entre ellos varió dependiendo de la velocidad de descomposición de cada compuesto a cada temperatura.

La presión de reactivo utilizada fue, para todas las mediciones, de 1 mbar y se adicionó una presión externa de 1 bar de N_2 para facilitar el ingreso de la muestra a la celda de reacción y asegurarse también de trabajar en condiciones de alta presión. En todos los casos se siguió la desaparición del reactante tomando como referencia la banda de absorción principal que corresponde a la del estiramiento antisimétrico $N=C=O$ (ó $N=C=S$) a $\sim 2200\text{ cm}^{-1}$.

1.4.4. Horno de Pirólisis Estática Gaseosa

El equipo en el cual se realizaron las reacciones de PEG se encuentra representado en la **figura 1.3**. Es un horno Thermolyne 21100 que posee un reactor (tubo cilíndrico de cuarzo o Pyrex dependiendo de la temperatura de trabajo) y un controlador que permite estabilizar la temperatura durante las pirólisis y programar el calentamiento y enfriamiento del reactor.

Las muestras líquidas se introdujeron en ampollas de vidrio selladas al vacío para ser luego colocadas dentro del horno a la temperatura deseada. Una vez transcurrido el tiempo de reacción se las colocó en un contenedor con aire líquido para detener la reacción y se extrajeron los productos con Acetona para ser identificados mediante CG-EM (la cantidad de muestra, temperatura y tiempos empleados se detallan en la sección de Resultados y Discusión, 1.5).

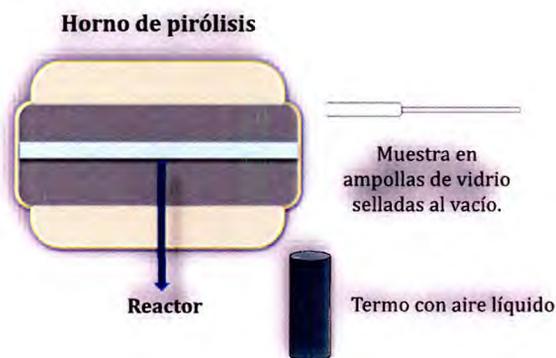


Figura 1.3. Equipo de Pirólisis Estática Gaseosa (PEG).

1.4.5. Purificación y Caracterización de compuestos

Los productos de pirólisis fueron identificados, aislados y purificados mediante técnicas cromatográficas y caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales. La descripción de las mismas así como también la caracterización de los nuevos compuestos se encuentran en el Anexo.

1.4.6. Cálculos teóricos

Los cálculos de coordenada de reacción se realizaron utilizando el paquete de software Gaussian 09W²⁹ a nivel de Teoría Funcional de la Densidad (DFT/ B3LYP) y la base 6-311++G(3df,3pd).

Se optimizaron geometrías y determinaron energías de intermediarios, estados de transición y productos involucrados en los mecanismos de descomposición postulados. Las conexiones de los estados de transición con los mínimos designados se confirmaron mediante cálculos de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC) con el mismo nivel de teoría.

1.5. Resultados y discusión

1.5.1. Pirólisis estática de haloalquilisocyanatos

1.5.1.1. 2-cloroetilisocianato

1.5.1.1.1. Seguimiento *in situ*

La descomposición térmica del 2-cloroetilisocianato (**6**) se realizó en el intervalo entre 142-170 °C y sólo se lograron identificar CO y HCN como productos gaseosos (*figura 1.4*). La degradación total, a la máxima temperatura, ocurre luego de transcurridas 3 horas de reacción.

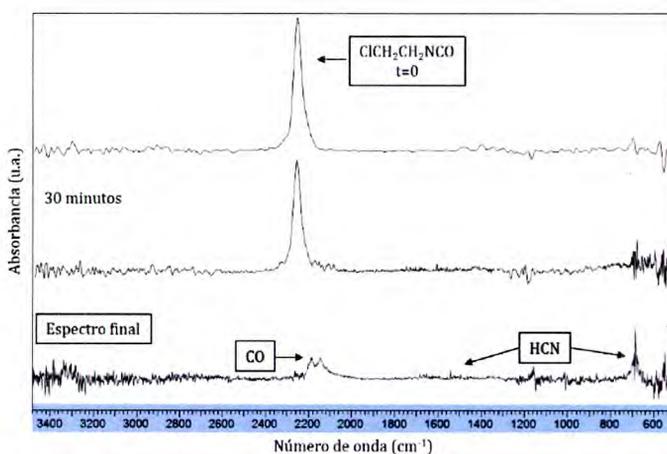


Figura 1.4. Espectro FTIR del 2-cloroetilisocianato **6** inicial (*arriba*), luego de 30 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

El espectro de absorción del reactivo presenta la banda principal correspondiente al estiramiento del grupo -N=C=O a 2277 cm⁻¹. El seguimiento de la descomposición *in situ* a partir de dicha banda permitió obtener las constantes de velocidad de primer orden (*k*) a 5 valores de temperatura (*gráfico 1.0*). A partir de ellas se construyó el gráfico de Arrhenius (*gráfico 1.1*). Como se conoce, desde la pendiente de éste se puede obtener la Energía de activación (*E_a*) y con el factor preexponencial (*A*), el valor de la entropía de activación (ΔS^\ddagger), *ecuación 1.0*.

$$\Delta S^\ddagger = 4,575 \log A - 60,53 \quad \text{ec. 1.0}$$

La *E_a* para la reacción del compuesto **6** es de **38,5 kcal/mol** y la ΔS^\ddagger , calculada con la *ecuación 1.0*, tiene un valor de **9,0 ue** (cal/mol.K). Este último valor provee información acerca del mecanismo de reacción involucrado ya que un valor de entropía

de activación positivo (como en este caso) implica un estado de transición más desordenado que el reactivo de partida (una reacción radicalaria), mientras que para un estado de transición más ordenado (proceso concertado) se espera un valor negativo de ΔS^\ddagger .

Gráfico 1.0. Determinación de las constantes de velocidad de primer orden para la descomposición de **6**.

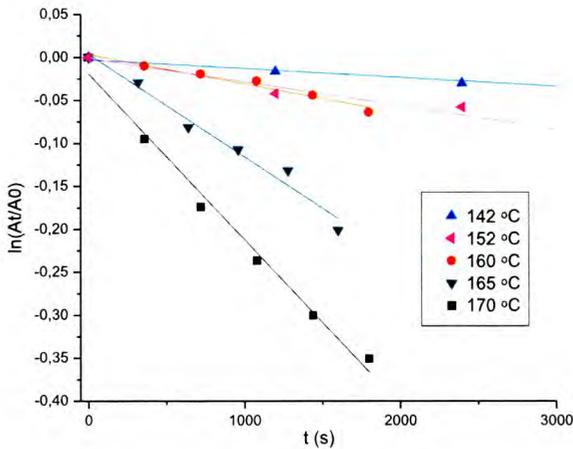
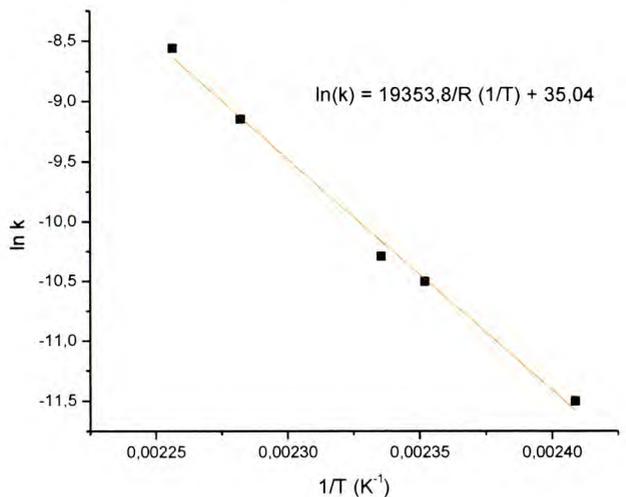


Gráfico 1.1. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **6**. En la Tabla a su izquierda se encuentran los valores a partir de los que se construyó el gráfico.

T(°C)	1/T (K ⁻¹)	k (s ⁻¹)	ln k (s ⁻¹)
142	0,00241	1,01x10 ⁻⁵	-11,5029
152	0,00235	2,75x10 ⁻⁵	-10,5013
155	0,00234	3,40x10 ⁻⁵	-10,2892
165	0,00228	1,07x10 ⁻⁴	-9,1464
170	0,00226	1,92x10 ⁻⁴	-8,5580



1.5.1.1.2. Detección a tiempo infinito

Las reacciones de PEG con detección a tiempo infinito se realizaron con el fin de obtener los productos finales sin utilizar tiempos demasiado largos que llevarían a su descomposición. De esta manera, las reacciones se llevaron a cabo a 250 °C por intervalos de 15, 20 y 30 minutos considerando que, incluso a la temperatura más alta estudiada durante el seguimiento *in situ* (170 °C), el reactivo se consume pasadas las 2

horas de reacción. Las pirólisis se realizaron en ampollas cerradas al vacío conteniendo 50 µL del reactivo (61,8 mg; 0,59 mmol).

A los 15 minutos de reacción se identificaron 5 productos por CG-EM: 1,3,5-tris(2-cloroetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triona **13**, 2-(3-(2-cloroetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(2-cloroetiliden)-2-oxoacetamida **14**, 1-(2-cloroetil)-3-(4,5-dihidroxazol-2-carbonilimidazolidin-2-ona **15**, 1-(aziridin-1-carbonil)-3-(2-cloroetil)imidazolidin-2-ona **16** y 1-(2-cloroetil)imidazolidin-2-ona **17** (*esquema 1.2*) mientras que a mayores tiempos predominan nuevos productos identificados como N-(2-cloroetil)aziridin-1-carboxamida **18**, etanol **19** y etil-2-cloroetil carbamato **20**, los cuales se obtienen a expensas de un decrecimiento en la concentración de **13**, **14**, **15** y **17**.

El *esquema 1.2* ilustra las posibles vías de formación de **13-20**. El reactante puede dar origen al intermediario **I₁** eliminando un átomo de Cloro que luego, tras una ciclización, origina la especie **I₂** a partir de la cual se generan todas las vías que dan lugar a los productos. La formación del intermediario **I₂** involucra la inserción al grupo C=O del isocianato, proceso que, como se mencionó previamente, es el menos favorecido en este tipo de compuestos. Sin embargo, su existencia es la que permite explicar la obtención de las especies **14-18**.

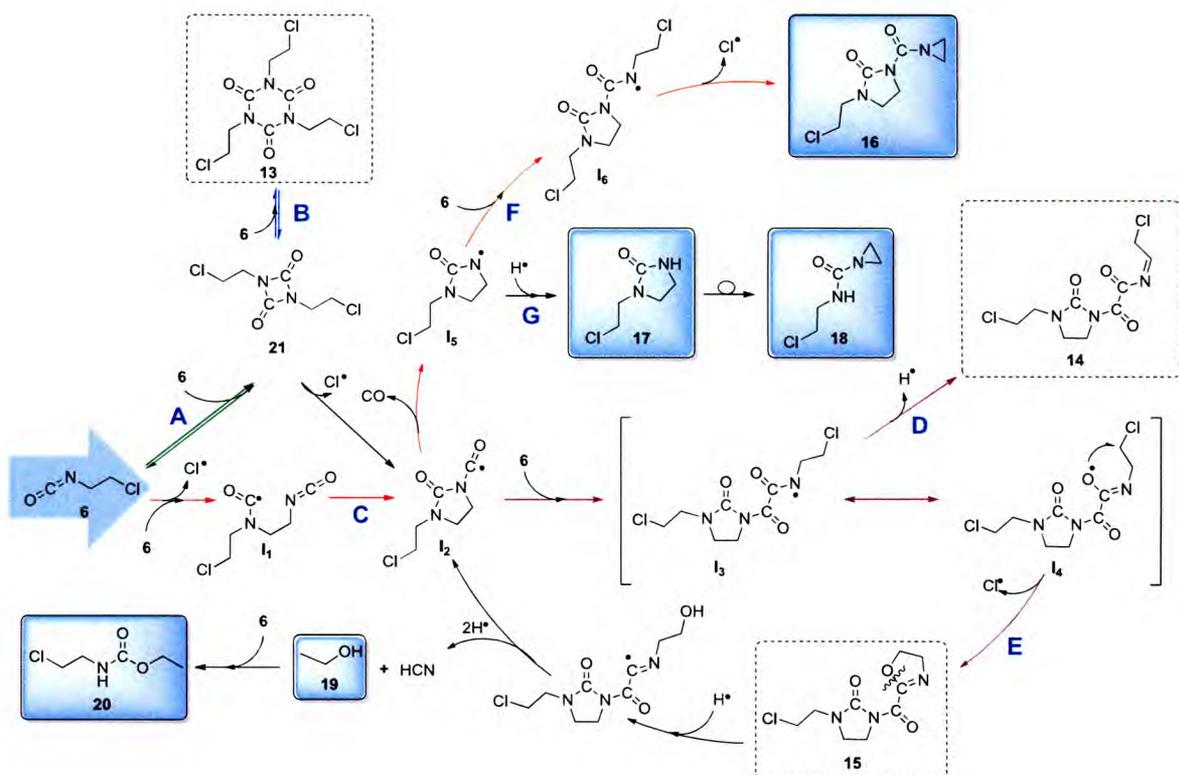
La *vía A* muestra el equilibrio que conduce a la formación de otro dímero (**21**), que no fue detectado experimentalmente dado que se consume a medida que pasa el tiempo debido a la baja barrera de energía explicada a través de cálculos teóricos, Sección 1.5.1.4.1.

La *vía B* conduce a la formación del trímero (**13**) a través de un equilibrio que hace que éste sea consumido a mayores tiempos de reacción a pesar de ser el producto más estable termodinámicamente, como lo informan algunos estudios previos sobre diferentes isocianatos.^{5h-i, 6}

El acoplamiento de **I₂** con una nueva molécula de reactante (*vía C*), seguida de una eliminación de Hidrógeno (*vía D*) conduce a la formación de **14** mientras que **I₃** puede sufrir una ciclización intramolecular para formar **15** (*vía E*). Éste, tras una apertura del anillo y posterior eliminación de etanol (**19**) forma **20**.

Por otro lado, **I₂** puede eliminar CO para formar **I₅** quien, o bien reacciona con una nueva molécula de reactante para formar **16** (vía **F**), o captura hidrógeno generando **17** (vía **G**).

A medida que el tiempo transcurre y decrece la concentración del reactante, las vías que necesitan del mismo se ven desfavorecidas por lo que se genera una acumulación de **17** y **18** (ver vía **G** en el **esquema 1.2**).



Esquema 1.2: Descomposición de 2-cloroetilisocianato (**6**) en una celda de vidrio. *Línea punteada:* productos obtenidos a tiempos intermedios. *Línea llena:* productos finales.

1.5.1.2. 2-bromoetilisocianato

1.5.1.2.1. Seguimiento *in situ*

La descomposición térmica de 2-bromoetilisocianato (**7**) *in situ* se siguió a temperaturas más bajas que para **6** (60-160 °C) por tratarse de un compuesto más lábil. En este caso, la desaparición del reactante se completa, a la mayor temperatura, transcurridos 30 minutos de reacción. Como producto gaseoso sólo se identificó CO (**figura 1.5**).

Al igual que para **6** el espectro FTIR del reactivo presenta una única banda de absorción intensa a 2270 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento -N=C=O

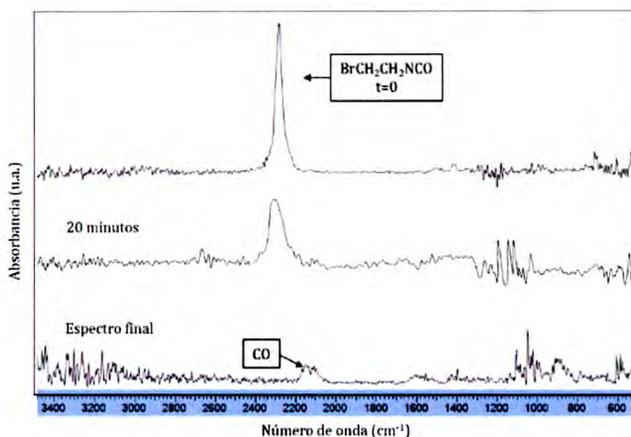


Figura 1.5. Espectro FTIR del 2-bromoetilisocianato (**7**) inicial (*arriba*), luego de 20 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

Se obtuvieron las constantes de velocidad de primer orden, correspondientes a la desaparición del reactante, a 5 valores de temperatura (**gráfico 1.2**) a partir de las que se obtuvo un gráfico de Arrhenius lineal que arroja un valor de $E_a = 25,8\text{ kcal/mol}$ y $\log A = 11,4\text{ s}^{-1}$ por lo que $\Delta S^\ddagger = -8,2\text{ ue}$ (**gráfico 1.3**). Este valor negativo de entropía de activación implica que el proceso ocurre a través de un estado de transición ordenado, a diferencia de lo que se obtuvo para el 2-cloroetilisocianato. Estos resultados se explican posteriormente a través de cálculos teóricos (Sección 1.5.1.4).

Gráfico 1.2. Determinación de las constantes de velocidad de primer orden para la descomposición de **7**.

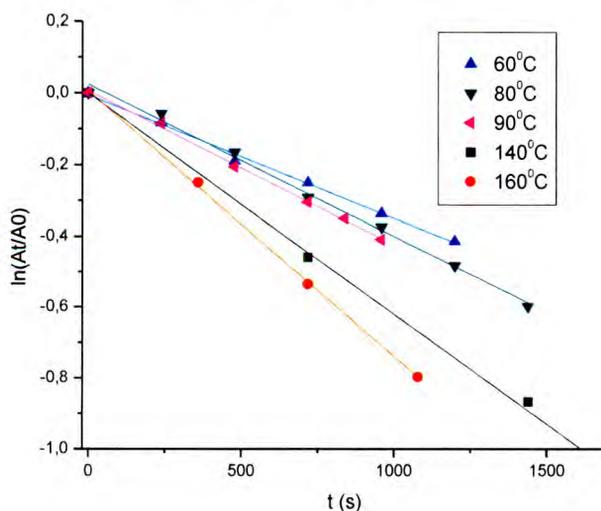
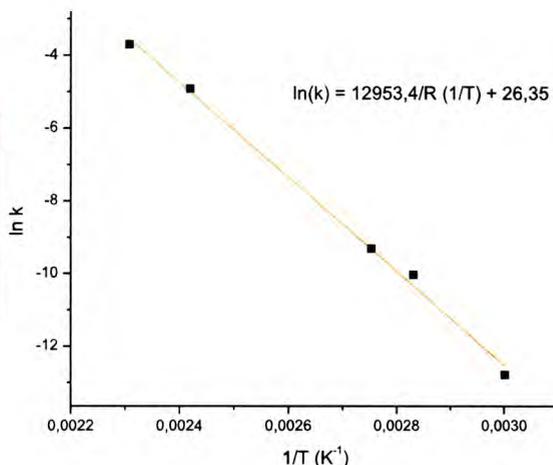


Gráfico 1.3. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **7**. En la tabla a su izquierda se encuentran los valores a partir de los cuáles se construyó el gráfico.

T(°C)	1/T (K ⁻¹)	k (s ⁻¹)	ln k (s ⁻¹)
60	0,00300	2,80x10 ⁻⁶	-12,7859
80	0,00283	4,41x10 ⁻⁵	-10,0313
90	0,00275	9,11x10 ⁻⁵	-9,3046
140	0,00242	7,32x10 ⁻³	-4,9199
160	0,00231	2,45x10 ⁻²	-3,7091



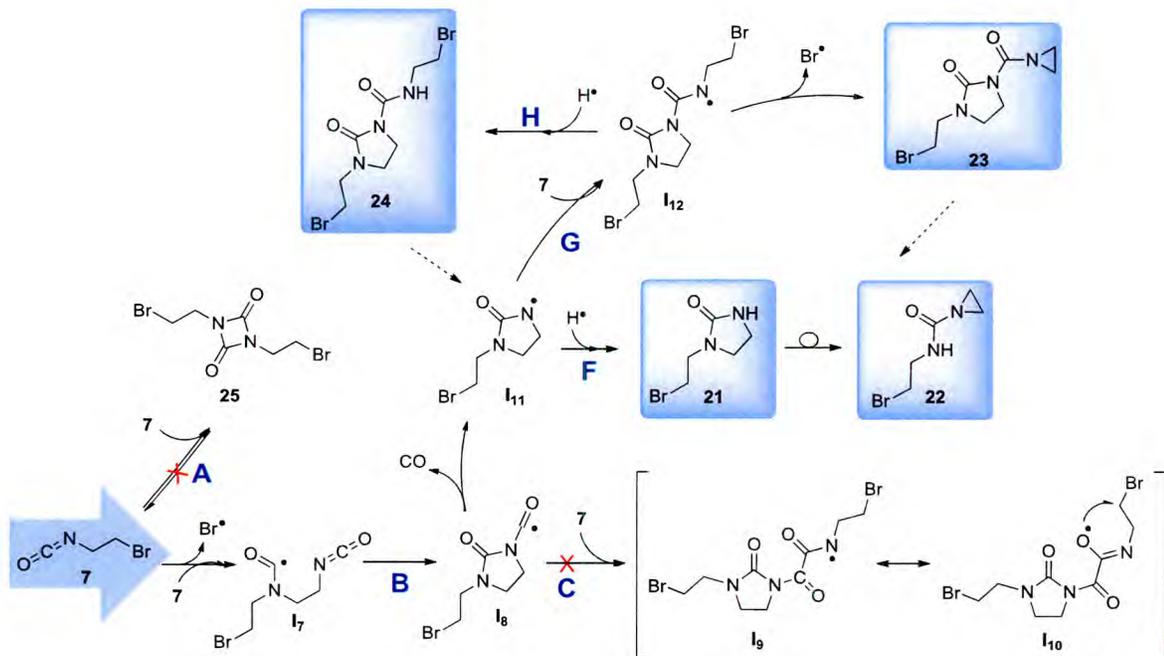
1.5.1.2.2. Detección a tiempo infinito

La pirólisis estática de **7** se realizó a 150 °C durante 15, 30 y 60 minutos (*esquema 1.3*). A los 15 minutos se observa reactivo remanente y como productos principales 1-(2-bromoetil)imidazolidin-2-ona **21** y N-(2-bromoetil)aziridin-1-carboxamida **22**, que son los análogos bromados del producto **17** y **18** obtenidos en la descomposición del 2-cloroetilisocianato. A los 30 minutos, la cantidad de reactivo disminuye y se obtiene **21** en baja proporción, siendo en este caso el producto principal 1-(aziridin-1-carbonil)-3-(2-bromoetil)imidazolidin-2-ona **23** y N,3-bis(2-bromoetil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida **24** en menor proporción, cuya formación se explica de la misma forma que para los derivados clorados explicados anteriormente (**16** e **14**). A los 60 minutos vuelve a identificarse **21** como producto principal y una gran cantidad de productos de descomposición de los productos principales. Aquí ya no se observan **23** ni **24** lo que indica que éstos, al descomponerse, regeneran el núcleo principal **21**.

El mecanismo completo planteado para la descomposición de **7** se muestra en el *esquema 1.3*. A modo de comparación, se plantearon las mismas vías que para **6** y se muestran aquellas que en este caso no ocurren.

Dado que para este compuesto no se identificó la formación del trímero correspondiente, la *vía A* que conduciría en un primer paso al dímero **25** se encuentra suprimida. En su lugar, el reactivo se adiciona a través del grupo Br-etilo al átomo de Nitrógeno de otra molécula de reactante (con la consecuente eliminación de un átomo

de Bromo) para formar el intermediario **I7** que tras una posterior ciclización genera la especie **I8**. Ésta, en comparación con lo que ocurre con el compuesto clorado, no reacciona con una nueva molécula de reactante para formar **I9** (vía **BC**), sino que predomina la eliminación de CO generando **I11**. Esto explica por qué, para este compuesto, no se observa formación de HCN que debería obtenerse en pasos posteriores a la formación de **I9-10**.



Esquema 1.3. Descomposición de 2-bromoetilisocianato (**7**) en una celda de vidrio.

Finalmente, el intermediario **I11** captura Hidrógeno para formar los productos observados **21** y **22** (vía **BF**) o bien, a través de una nueva adición de reactante genera **23** y **24** (vías **BG** y **BH**).

1.5.1.3. 3-cloropropilisocianato

1.5.1.3.1. Seguimiento *in situ*

La descomposición térmica de 3-cloropropilisocianato **8** se siguió entre 82-150 °C obteniendo como principales productos gaseosos CO y HCl (**figura 1.6**). Este compuesto, en comparación con lo que se observó con **6**, se degrada más rápidamente, alcanzando la descomposición total a 150 °C luego de 30 minutos.

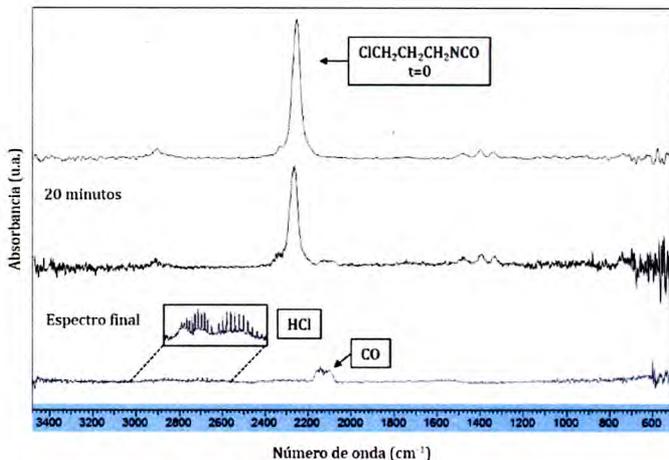


Figura 1.6. Espectro FTIR del 3-cloropropilisocianato **8** inicial (*arriba*), luego de 20 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

Se calcularon las constantes de velocidad de primer orden siguiendo la banda principal del reactivo a 2274 cm^{-1} a 5 valores de temperatura (**gráfico 1.4**). Éstas arrojan un valor de $E_a = 30,20 \text{ kcal/mol}$ y $\log A = 14,45 \text{ s}^{-1}$ ($\Delta S^\ddagger = 5,61 \text{ ue}$) (**gráfico 1.5**).

Gráfico 1.4. Determinación de las constantes de velocidad de primer orden para la descomposición de **8**.

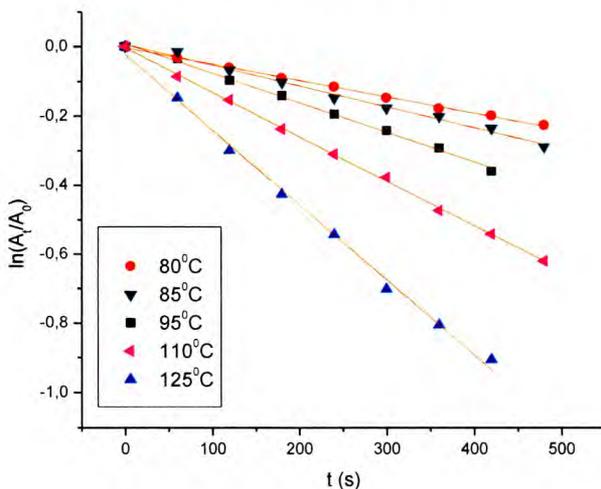
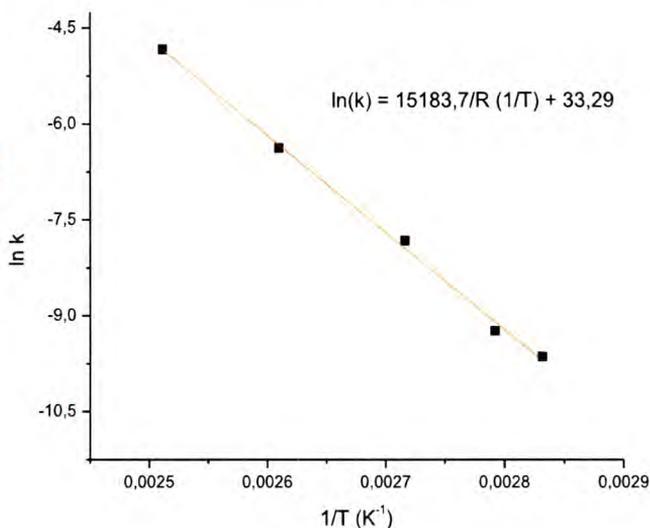


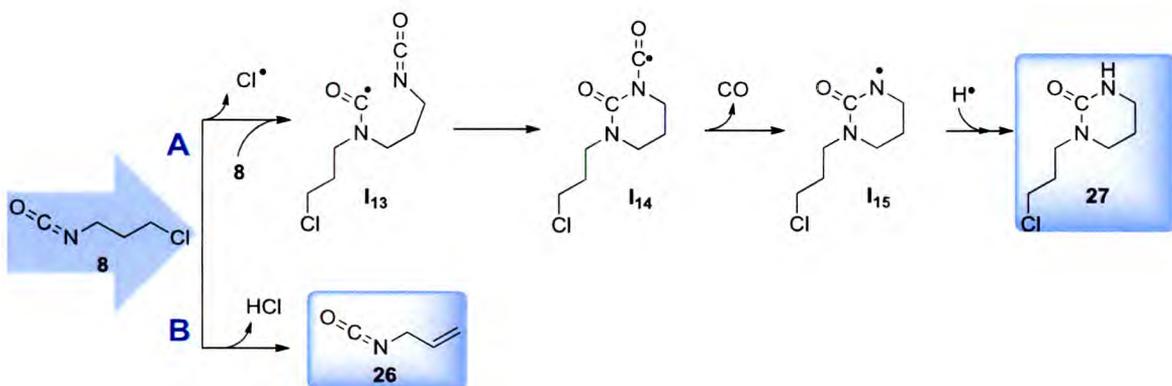
Gráfico 1.5. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **8**. En la tabla a su izquierda se encuentran los valores a partir de los cuáles se construyó el gráfico

T(°C)	1/T (K ⁻¹)	k (s ⁻¹)	ln k (s ⁻¹)
80	0,00283	6,50x10 ⁻⁵	-9,6411
85	0,00279	9,71x10 ⁻⁵	-9,2408
95	0,00272	3,99x10 ⁻⁴	-7,8265
110	0,00261	1,72x10 ⁻³	-6,3771
125	0,00251	7,93x10 ⁻³	-4,8371



1.5.1.3.2. Detección a tiempo infinito

La descomposición térmica de **8** a 150°C (*esquema 1.4*) permitió identificar como principal producto de reacción a 3-isocianatoprop-1-eno **26** luego de 15 minutos de reacción y a mayores tiempos (30 minutos) se observan también trazas de productos de autoadición del reactante, similares a los que se obtuvieron para **6** y **7** entre los que se destaca el 1-(3-cloropropil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (**27**). La formación del último se explica a través de un mecanismo similar al planteado para **6** y **7** (*via A*) pero para este sustrato, el mecanismo que predomina es su deshidrocloración para generar **26** (*via B*).



Esquema 1.4: Descomposición de 3-cloropropilisocianato (**8**) en una celda de vidrio.

1.5.1.4. Cálculos de coordenadas de reacción

1.5.1.4.1. 2-cloroetilisocianato

Se simularon todas las vías postuladas para la reacción de descomposición de **6** en una celda de vidrio (*figura 1.7*) a fin de correlacionar los resultados con lo obtenido experimentalmente y compararlo luego con los mecanismos correspondientes para **7** y **8**.

Como puede observarse en las coordenadas de reacción, la formación de **21** (*línea verde*, ET_1 : 22,1 kcal/mol) y **13** (*línea azul*, ET_2 : 30,5 kcal/mol) son menos energéticas que la del producto final **16** (*línea roja*, ET_7 : 87,2 kcal/mol) siendo la primera más exotérmica, lo cual concuerda con los datos experimentales informados que establecen que los alquilisocianatos forman trímeros estables en lugar de dímeros.^{5h-i, 6} En realidad, el dímero debería formarse ya que la energía de activación es menor que la del trímero, pero la ruptura del anillo requiere sólo de 17 kcal/mol y por lo tanto, se favorece la formación del intermediario **I₁** (*esquema 1.2*) que continúa reaccionando para formar los otros productos observados.

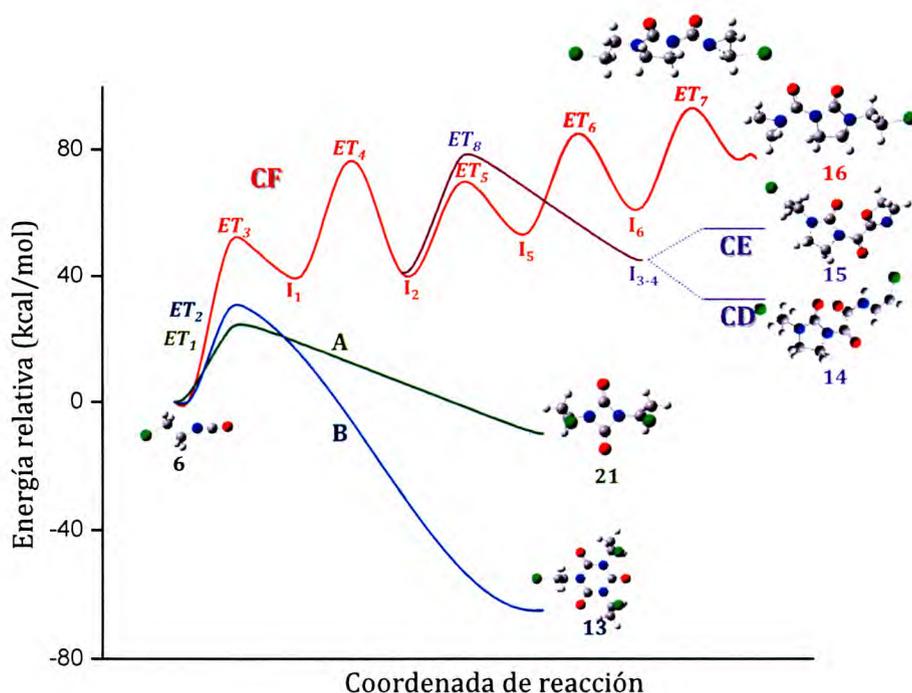


Figura 1.7. Coordenadas de reacción para la formación de los productos **13-16**, **21**.

El compuesto **16** puede formarse luego de haberse superado la barrera de energía del ET_7 (87,2 kcal/mol) ya que los procesos anteriores (dimerización,

eliminación de CO, acoplamiento a una nueva molécula de reactante y pérdida de HCl) son procesos menos energéticos (**ET₃: 57,2; ET₄: 79,7 kcal/mol, ET₅: 68,4 kcal/mol** y **ET₆: 82,0 kcal/mol** respectivamente). Para la formación de los productos **14** y **15**, (vías **CD** y **CE**, *esquema 1.2*), los requerimientos energéticos son similares (*línea violeta*), siendo el paso determinante de la velocidad, la dimerización a través del **ET₈** (**79,6 kcal/mol**). De todos modos la barrera de mayor energía en todo el proceso de descomposición térmica de 2-cloroetilisocianato es la de la ciclación que conduce al producto **16** (**ET₇: 87,2 kcal/mol**). Esto concuerda con los datos termodinámicos obtenidos experimentalmente (ΔS^\ddagger : **9 u.e**, sección 1.5.1.1.1) ya que un valor de ΔS^\ddagger positivo (más desorden) se explica a partir de un proceso que involucra la formación de radicales como es el que ocurre en la eliminación del átomo de Cloro para formar el producto **16**.

1.5.1.4.2. 2-bromoetilisocianato

Como se mencionó previamente, para el derivado bromado, las vías que se corresponderían con **A**, **B**, **CD** y **CE** del compuesto **6** no ocurren por lo que se analizó sólo la que lleva a la formación de los productos **21-24**. El último paso para la obtención de **23**, consiste en la ciclación con la consecuente eliminación de un átomo de Bromo para formar el producto que, en el caso de 2-cloroetilisocianato es la etapa determinante de la velocidad. Sin embargo, a partir de los datos termodinámicos experimentales, se obtuvo un valor de ΔS^\ddagger negativo que no se corresponde con la misma etapa determinante que para **6** sino que debería tratarse de un proceso a través de un estado de transición ordenado. Al calcular las barreras de energía implicadas se encuentra que para **7** el paso de ciclación es menos energético (**ET₉: 65,1 kcal/mol**) que para el derivado clorado como es de esperarse por tratarse de la ruptura de un enlace C-Br. Por su parte, la previa adición de una molécula de reactante que lleva a la formación de **I₇** involucra una energía mayor (**ET₁₀: 69,4 kcal/mol**) mientras que los pasos previos son menos energéticos, por lo que es el **ET₁₀** la etapa determinante de la velocidad. En la *figura 1.8* se muestra la estructura de los estados de transición más relevantes (**ET₉** y **ET₁₀**). A partir de éstos se observa que el correspondiente a la etapa determinante de la velocidad (**ET₁₀**) es un estado de transición para un proceso más ordenado, lo que permite explicar el valor de entropía de activación negativo obtenido.



Figura 1.8. Estructura de los principales ET involucrados en la descomposición de **7**.

1.5.1.4.3. 3-cloropropilisocianato

Como se pudo observar a partir de los resultados experimentales, la vía principal de descomposición del 3-cloropropilisocianato (**8**) comprende la deshidrocloración del reactante.

En la mayoría de los estudios cinéticos reportados sobre la pirólisis homogénea de diferentes haloalquil compuestos se propone un *mecanismo concertado a través de un estado de transición (ET) de 4 miembros* que produce la olefina y el haluro de hidrógeno correspondiente³⁰ (**figura 1.9, a**); sin embargo, entre los años 1953 y 1967, se han propuesto nuevos tipos de mecanismos que involucran (b) la *polarización del enlace C-Cl* asistida por el C-H adyacente,³¹ (c) la formación de un *intermediario par-iónico*,³² y (d) la eliminación a través de un *estado de transición de tipo "par semi-iónico"*.³³ Respecto a este último, se han realizado también cálculos de energías y entropías de activación que se correlacionan con los valores experimentales obtenidos para este tipo de estado de transición.³⁴

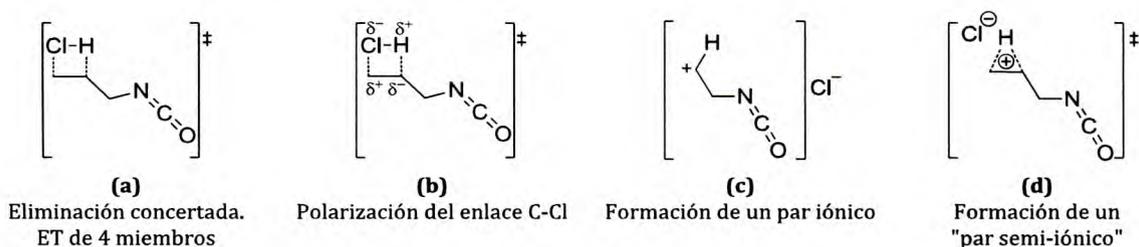


Figura 1.9. Posibles vías de eliminación de HCl esquematizadas para **8**.

El factor preexponencial de Arrhenius (A) ha sido también muy utilizado para interpretar la naturaleza del estado de transición en muchas reacciones unimoleculares. Benson et. al.³² estudiaron los valores de $\log A$ para una variedad de reacciones que ocurren a través de estados de transición de 4, 5 y 6 miembros encontrando que para ETs de 4 miembros el valor es de $13,4 \text{ s}^{-1}$.

En un trabajo reciente³⁵ se realizó un estudio teórico sobre la deshidrocloración de 3- y 4-clorociclohexeno en el que se comparan los valores cinéticos y termodinámicos obtenidos experimentalmente en trabajos previos.³⁶ En ellos se habían obtenido valores de $\log A$ cercanos a 14,5 que dan valores de ΔS^\ddagger algo mayores a los esperados para un estado de transición concertado de 4 miembros. A través de un análisis teórico del mecanismo, se propuso que ésto se debe a que la reacción ocurre de manera asincrónica, a través de un estado de transición polar lo que implica un mayor desorden que el que ocurre en un proceso completamente sincrónico.

Para la deshidrocloración de **8**, el valor de $\log A$ es también algo superior al propuesto para un ciclo de 4 miembros y coincide con los valores informados para los ciclohexenos ($14,45 \text{ s}^{-1}$). Para obtener mayor información se realizó un estudio DFT a nivel B3LYP/6-311++G(3df,3pd) que comprende un análisis estructural del estado de transición y de sincronidad y distribución de carga a lo largo de la reacción. Se comenzó optimizando la estructura del estado de transición implicado, para el cual se obtuvo una barrera de energía de **35,6 kcal/mol**. La estructura del mismo se muestra en la **figura 1.10**, (ET₁₁) en donde se destacan los parámetros geométricos más relevantes. Como puede observarse, el enlace C7-Cl (**E1**) se encuentra mucho más elongado que el C1-H (**E2**) en comparación con el reactivo de partida. Además, la longitud del enlace H-Cl (**E3**) es mucho mayor a la del producto final. A partir del valor de los ángulos internos, se observa que el átomo de H si bien sigue enlazado al C1, se encuentra más cercano al C7 formando un ángulo de $40,351^\circ$ (α_1) mientras que el átomo de Cl se encuentra más alejado (α_2 : $93,882^\circ$).

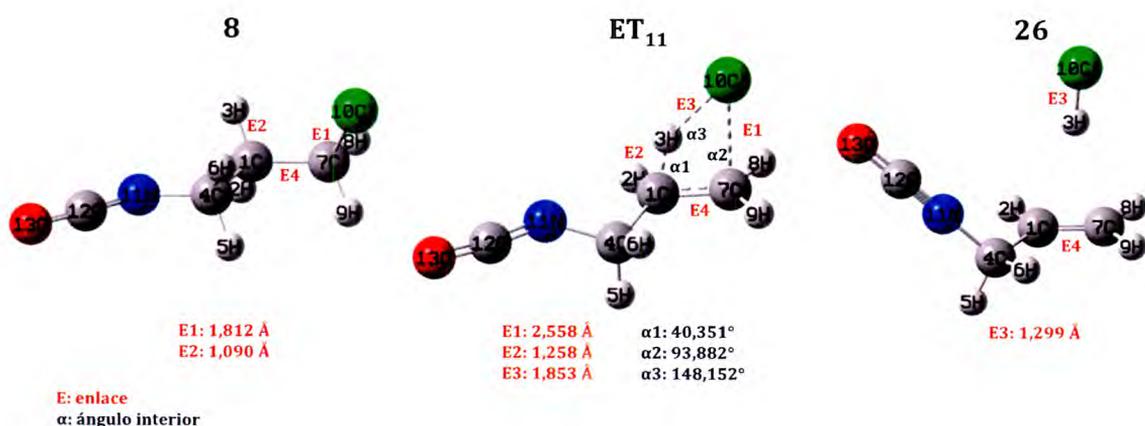


Figura 1.10. Estructuras optimizadas de reactivo, estado de transición (ET) y productos (**26** + HCl) para la deshidrocloración de **8**.

Estos resultados sugieren un proceso a través de un estado de transición en donde la ruptura del enlace C7-Cl es la etapa determinante. Para verificar estas consideraciones, se realizaron análisis de carga mediante el método de *orbitales naturales de enlace* (NBO por sus siglas en inglés) e índices de enlace.

Los cálculos NBO se realizaron para estudiar los cambios en la distribución de densidad electrónica a lo largo de la reacción. Las cargas NBO para reactivo, estado de transición y productos se muestran en la **tabla 1.4**. Además, se realizó un mapeo de isosuperficies de densidad electrónica (**figura 1.11**) en la que las coloraciones van de rojo hacia azul para valores de mayor a menor densidad electrónica respectivamente

Las cargas muestran un incremento en la densidad electrónica en el átomo de Cloro (desde -0,105 en el reactante a -0,738 en el ET, color rojo) mientras que el Hidrógeno se vuelve más positivo (desde 0,251 a 0,397 en el ET). Otro cambio importante se da en el átomo de Carbono al que se encuentra inicialmente enlazado el Cloro (C7) el cual se vuelve más positivo en el ET (-0,445 a 0,095; color azul). El C1 no sufre mayores cambios.

Tabla 1.4. Cargas NBO de reactivo, estado de transición y productos para la deshidrocloración de **8**

	8	ET ₁₁	26 + HCl
C7	-0,445	0,095	-0,110
C1	-0,486	-0,632	-0,561
Cl	-0,105	-0,738	-0,495
H	0,251	0,397	0,333

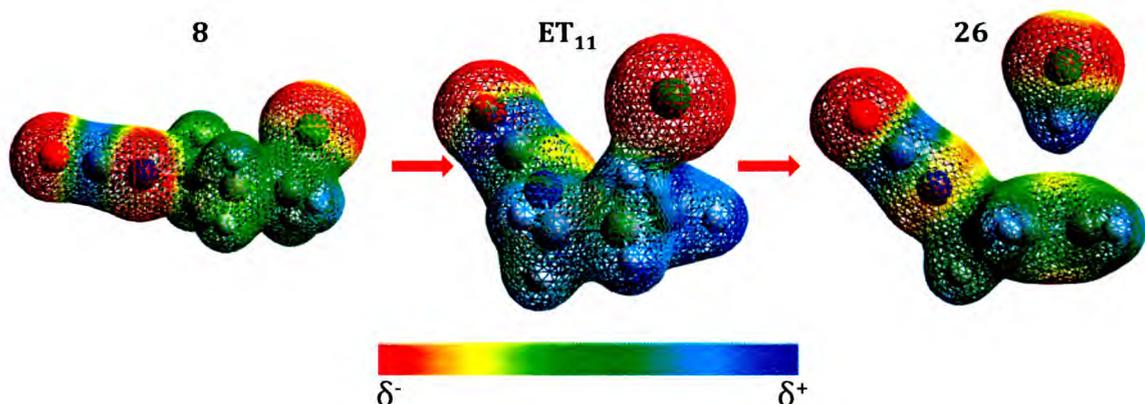


Figura 1.11. Isosuperficies de densidad electrónica para reactivo, estado de transición y productos para la deshidrocloración de **8**.

Los cálculos de orden de enlace NBO³⁷ se han utilizado para estudiar el progreso a lo largo de la coordenada de reacción. Para esto se calcularon los índices de enlace de Wiberg³⁸ que permiten estimar órdenes de enlace a partir de un análisis de poblaciones y con ellos seguir la ruptura y formación de enlaces en términos de la Sincronicidad (Si), concepto propuesto por Moyano et. al.³⁹ y definido como:

$$Si = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n |\delta Ei - \delta Eav|}{\delta Eav} \quad \text{ec. 1.1}$$

En donde n es el número de enlaces directamente involucrados en la reacción. La variación relativa del índice de enlace (δE) y el valor promedio (δEav) se calculan a partir de las **ecuaciones 1.2 y 1.3**:

$$\delta Ei = [Ei^{ET} - Ei^R] / [Ei^P - Ei^R] \quad \text{ec 1.2}$$

$$\delta Eav = 1/n \sum_{i=1}^n \delta Ei \quad \text{ec 1.3}$$

donde ET , R y P indican estado de transición, reactivo y producto, respectivamente.

Los índices de Wiberg de los 4 enlaces involucrados se encuentran informados en la **tabla 1.5** para reactante, estado de transición y productos. También se informa el valor de Sincronicidad y el porcentaje de evolución de cada enlace, calculado como:

$$\%Ev = \delta Eix100 \quad \text{Ec 1.4}$$

Tabla 1.5. Índices de enlace de Wiberg para reactante (**8**), estado de transición (**ET₁₁**) y productos (**26 + HCl**) y sincronicidad para la reacción deshidrocloración de **8**

	C7-Cl	C7-C1	C1-H	H-Cl	δEav	Si
Ei^8	1,0002	1,0322	0,9203	0,0047	0,4511	0,826
$Ei^{ET_{11}}$	0,3629	1,3675	0,4595	0,2875		
Ei^{26}	0	1,9700	0	0,9195		
δEi	0,6371	0,3575	0,5007	0,3091		
$\%Ev$	63,7	35,8	50,1	30,9		

A partir de los valores de la tabla se deduce que la coordenada de reacción que más avanza es la ruptura del enlace C7-Cl (63,7%) como ya se había predicho a partir del análisis de las estructuras.

La sincronidad se utiliza para explicar si una reacción concertada procede de un modo sincrónico, en donde todos los procesos involucrados (ruptura y formación de enlaces) evolucionan igual a lo largo de la coordenada de reacción, en cuyo caso se obtiene un valor de $S_i=1$ o si es asincrónica ($S_i=0$). El valor obtenido ($S_i=0,826$) corresponde a un proceso concertado y semi-polar en el que la ruptura del enlace C7-Cl, parece ser el factor determinante de la reacción.

Así, a partir de los resultados obtenidos se deduce que el mecanismo de deshidrocloración de **8** transcurre de forma concertada a través de la formación de un estado de transición de tipo "par semi-iónico".

1.5.1.4.4. Deshidrohalogenación vs. formación de heterociclos

A partir de los resultados experimentales obtenidos para la descomposición térmica de **6**, **7** y **8** se deduce que estos compuestos reaccionan principalmente a través de reacciones de deshidrohalogenación o de autoadición para formar diferentes heterociclos.

En relación al derivado bromado (**7**), sólo se identificaron productos de adición por lo que la deshidrohalogenación debería requerir de mayor energía. Por su parte, las reacciones de isocianatos clorados evidencian la existencia de ambos procesos predominando, a las temperaturas de reacción estudiadas, la formación de heterociclos en **6** y la deshidrocloración en **8**. Estas diferencias se pueden explicar a partir de la presencia de un grupo metileno más en la cadena alquímica de **8** que actuaría atenuando el efecto tomador del grupo -NCO que, por efecto inductivo, desestabiliza la carga positiva generada durante la eliminación de HCl a través del mecanismo de tipo par semi-iónico.

Con el fin de comparar los requerimientos energéticos de cada proceso se realizaron los cálculos de las etapas determinantes de la velocidad de los dos tipos de reacciones para los 3 sustratos (*figura 1.12*). Como puede observarse en las coordenadas de reacción, la deshidrobromación requiere **76,5 kcal/mol (ET₁₂)**, valor que supera a la energía necesaria para la autoadición del reactante (**ET₁₀: 69,7 kcal/mol**). De esta forma, a las temperaturas de reacción trabajadas no se observa la eliminación de HBr.

Para el compuesto **8** se encontró que la etapa determinante de la reacción que conduce al heterociclo es la primera autoadición del reactante (**ET₁₃: 42,5 kcal/mol**). Este valor es superior al de deshidrocloración (**ET₁₁: 35,6 kcal/mol**). Por otra parte, se encuentra que para **6** la deshidrocloración tiene una barrera de energía 15 kcal/mol menor que la adición (**ET₁₄** y **ET₇** respectivamente, **figura 1.12**). Sin embargo, a bajas temperaturas (250 °C) sólo se observaron experimentalmente los productos de adición. Por otro lado, en el trabajo de Sakaizumi y col.¹⁵ sobre la pirólisis a 800 °C se reportó la existencia del mecanismo de deshidrocloración como el principal. Es decir, ambos procesos han sido identificados en diferentes trabajos sin haberse encontrado evidencias de la existencia de los dos en una misma reacción. Si bien los valores calculados obtenidos no permiten explicar la tendencia observada experimentalmente, como sí lo hace para los compuestos **6** y **8**, cabe destacar que las estructuras de todos los estados de transición de la etapa determinante para la reacción de adición son diferentes por lo que no es posible realizar una comparación estricta, sino que las discrepancias obtenidas pueden deberse a fallas en la metodología de cálculo para las diferentes estructuras.

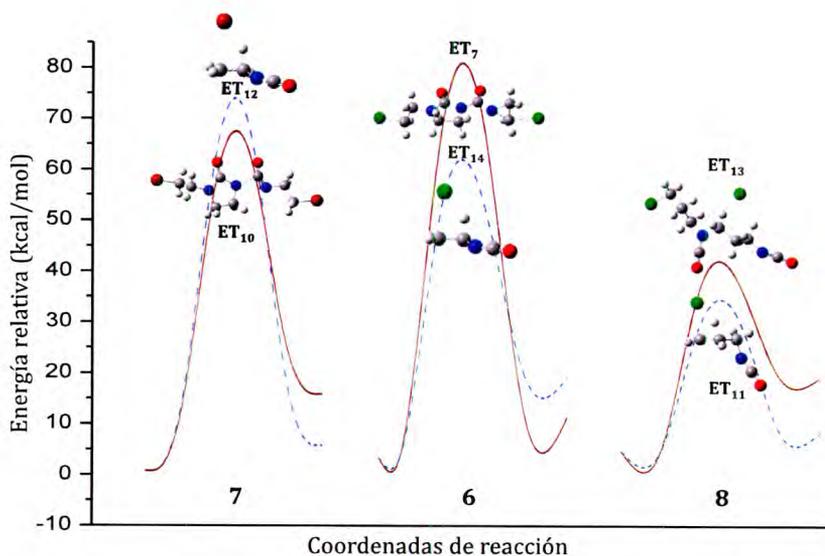


Figura 1.12. Coordenadas de reacción para las etapas determinantes de los procesos de deshidrohalogenación (*línea punteada*) y formación de heterociclos (*línea llena*).

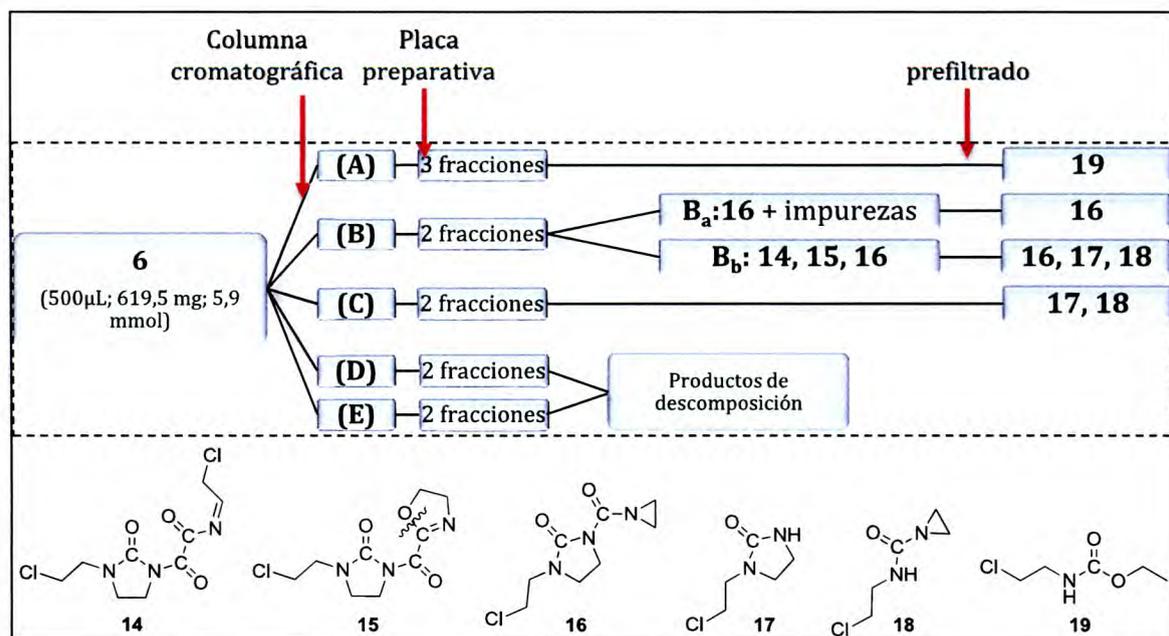
1.5.1.5. Aislamiento de nuevos compuestos

Los heterociclos identificados como productos de reacción son compuestos novedos de gran interés biológico, en particular **14-16**, **23-24** ya que se han reportado

numerosos derivados con núcleos de imidazolidinona similares que presentan actividad anti-leishmaniásica.⁴⁰ Por esto, si bien el objetivo de este capítulo no fue sintetizar nuevos compuestos sino realizar un estudio mecanístico de la descomposición de los isocianatos, resultó de interés aislar los compuestos para caracterizarlos y determinar sus propiedades fisicoquímicas.

Se comenzó con la purificación de los productos clorados empleando para ello diferentes técnicas cromatográficas según la secuencia que se muestra en el **esquema 1.5**. Se realizó en primer lugar una cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y el siguiente sistema de solventes para la elución: n-hexano (puro), n-hexano:CHCl₃ (1:1), CHCl₃ (puro), CHCl₃:Etanol (8:2 y 1:1) y etanol (puro). De ésta se obtuvieron 5 fracciones de las cuáles 2 contenían los compuestos de interés (**14-16**, fracciones B y C) y se las separó utilizando placa preparativa eluida con mezclas de CHCl₃:Etanol (8:2 y 1:1). La fracción B permitió obtener 2 nuevas fracciones conteniendo, una (B_a), el compuesto **16** impurificado que tras un prefiltrado se obtuvo puro pero con muy bajo rendimiento (1mg, 13,2%), y otra (B_b), con una mezcla del compuesto **16** con **14** y **15** que luego de un prefiltrado se descomponen formando **17** y **18**.

La fracción A obtenida a partir de la columna cromatográfica fue sometida al mismo procedimiento que las B obteniéndose como único producto **19**. Por su parte, las fracciones D y E fueron descartadas por tratarse de productos de descomposición.



Esquema 1.5. Protocolo de aislamiento y purificación de productos de pirólisis de **6**.

De esta forma, se pudo aislar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas uno de los nuevos heterociclos (ver ANEXO I). El procedimiento fue complejo y el rendimiento obtenido muy bajo por lo cual no resulta un método efectivo para obtener grandes cantidades de las imidazolidinonas y utilizarlas en estudios posteriores.

Para el derivado bromado **23**, también se realizó una purificación similar esperando obtener mejores rendimientos ya que en la reacción se obtienen menos productos secundarios. Sin embargo, las técnicas cromatográficas utilizadas para su purificación descomponen el sustrato en sus núcleos **21** y **22**.

1.5.2. Pirólisis estática de aciliso(tio)cianatos

Los resultados obtenidos a partir de la descomposición térmica de los haloalquil isocianatos pusieron de manifiesto la gran reactividad del grupo $-NCO$ permitiendo obtener, principalmente, compuestos más complejos que los precursores a través de reacciones de adición.

Los compuestos que se detallan a continuación poseen un grupo acilo (acetilo: $H_3CC(O)-$ ó trifluoroacetilo: $F_3CC(O)-$) enlazado al grupo iso(tio)cianato. Respecto a los derivados oxigenados ($CH_3C(O)NCO$, **9** y $CF_3C(O)NCO$, **10**) se encuentran trabajos previos concernientes a la síntesis y caracterización espectroscópica,⁴¹ y a su utilización como precursores en síntesis de heterociclos⁴² pero no existe información acerca de la reactividad del compuesto aislado. En cuanto a los azufrados ($CH_3C(O)NCS$, **11** y $CF_3C(O)NCS$, **12**) también se encuentra descripta su síntesis y caracterización⁴³ y existe un trabajo reciente en el cuál se describe la reactividad fotoquímica en matrices de Argón a 15K⁴⁴ cuyos resultados se comentan más adelante.

Si bien, como se mencionó, no existe información sobre la reactividad térmica de ninguno de estos compuestos, es bien conocido que el grupo acilo puede dar lugar a mecanismos radicalarios originados por fragmentación del enlace $R-C(O)$.⁴⁵ Así, mediante el estudio de descomposición de estos compuestos, se buscó evaluar el efecto de dos grupos muy reactivos; uno que conduce principalmente a productos de adición (iso(tio)cianato) y el otro a reacciones de fragmentación (acilo).

1.5.2.1. Identificación de productos de reacción

En todos los casos, la descomposición térmica se llevó a cabo a 150 °C por el término de una hora. Se registraron los espectros FTIR iniciales, a 40 minutos de reacción y una vez finalizada la descomposición, a partir de los cuales se identificaron los productos finales de reacción.

Para el acetilisotiocianato ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$, **9**) se obtuvieron como principales productos gaseosos CH_3NCS (**28**), $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (**29**), y CO identificados a partir de muestras puras mediante la identificación de sus bandas de absorción de infrarrojo ($\nu_{\text{máx}}$: 2074, 2142 y 2143 cm^{-1} respectivamente). Si bien estas bandas se encuentran solapadas, su determinación se logró a partir de la resta sucesiva de los espectros de los compuestos puros al del crudo de la reacción (**figura 1.13**).

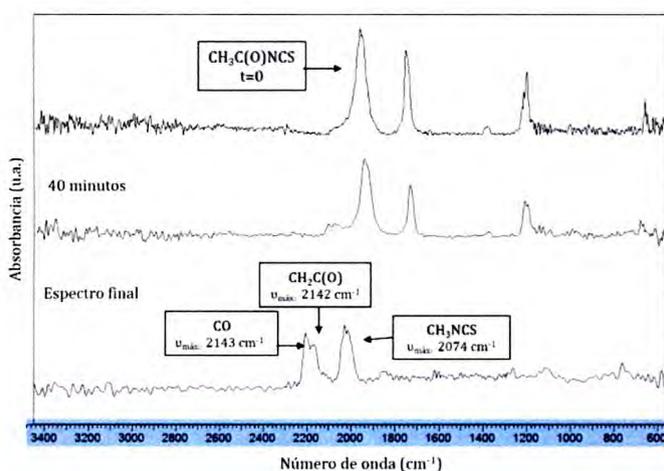


Figura 1.13. Espectro FTIR del acetilisotiocianato (**9**) inicial (*arriba*), luego de 40 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

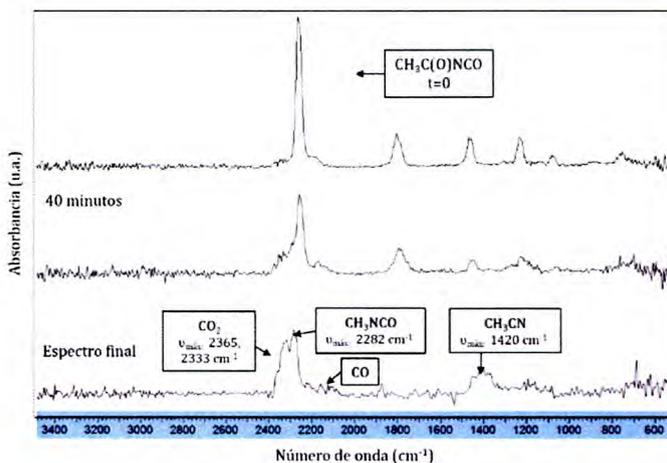


Figura 1.14. Espectro FTIR del acetilisocianato (**10**) inicial (*arriba*), luego de 40 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

Por su parte, el acetilisocianato (**10**), cuya estructura solo difiere de **9** en la presencia de un átomo de oxígeno en lugar de azufre, genera como únicos productos CH_3NCO (**30**, $\nu_{\text{máx}}$: 2282 cm^{-1}), CO , CO_2 ($\nu_{\text{máx}}$: $2365, 2333\text{ cm}^{-1}$) y CH_3CN (**31**, banda ancha $\nu_{\text{máx}}$: 1420 cm^{-1}) pero no se observa la presencia de $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (**29**) (*figura 1.14*).

El espectro FTIR correspondiente a la descomposición de los trifluoro derivados ($\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCO}$ **11** y $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$ **12**) se muestra en la *figura 1.15*.

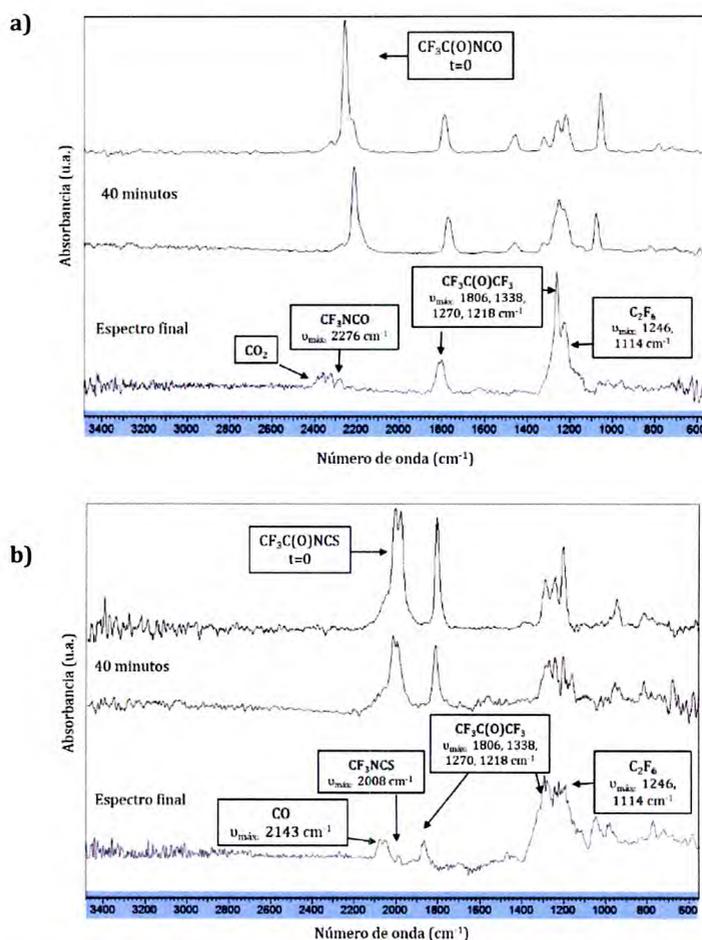


Figura 1.15. Espectro FTIR del (a) 2,2,2-trifluoroacetilisocianato (**11**) y (b) 2,2,2-trifluoroacetilisotiocianato (**12**) inicial (*arriba*), luego de 40 minutos de reacción (*medio*) y sus productos de descomposición gaseosos (*abajo*).

Las bandas observadas a 2276 y 2008 cm^{-1} se atribuyen a la formación de los trifluorometiliso(tio)cianatos (CF_3NCO **32** y CF_3NCS **33** respectivamente). Si bien no se dispuso de los espectros IR de estas sustancias puras, la asignación se logró a partir de datos de bibliografía; el compuesto **32** fue estudiado vibracionalmente en detalle por Durig y col.⁴⁶ y los datos espectroscópicos de **33** se encuentran informados en una

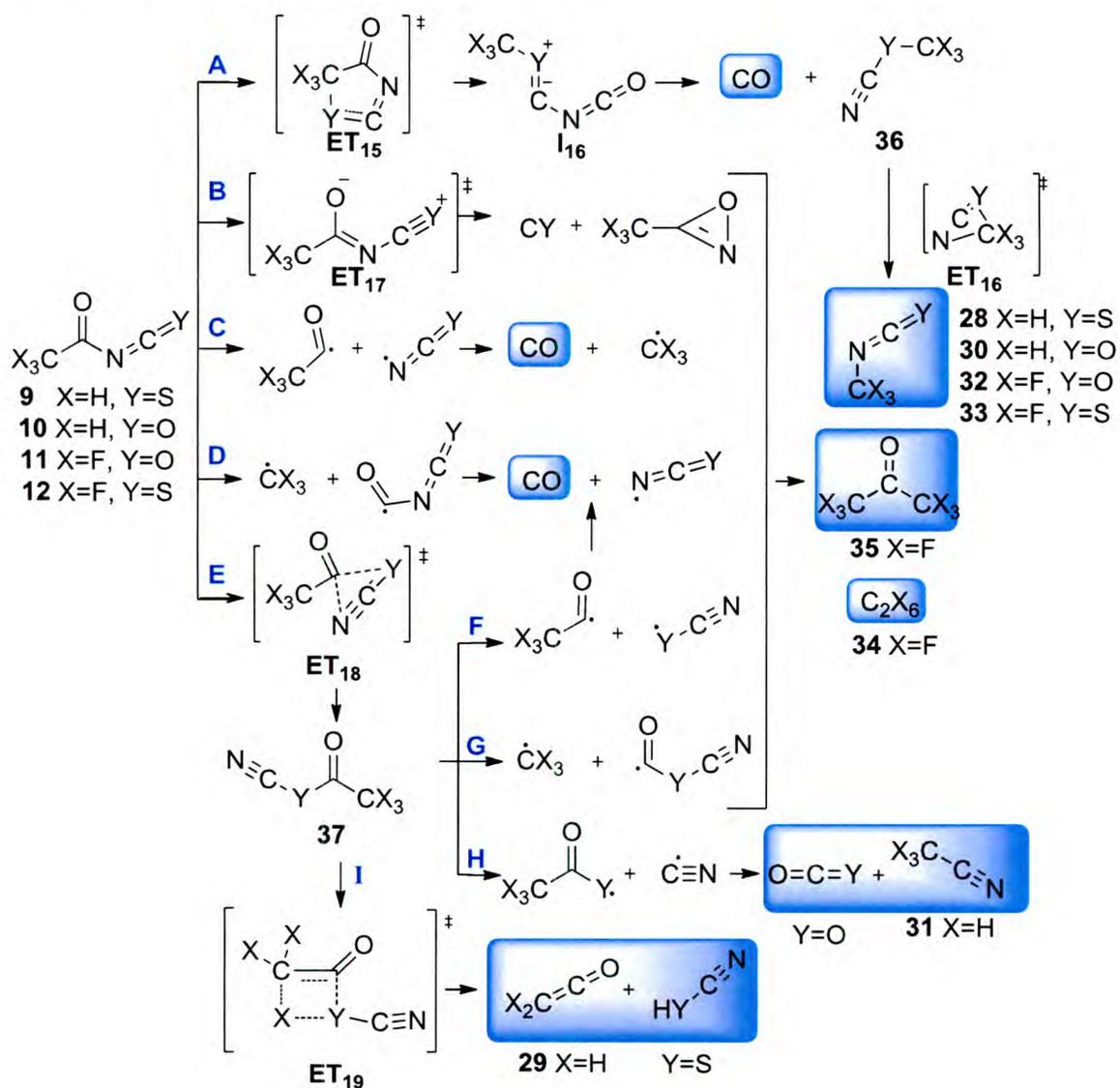
patente del año 1965.⁴⁷ Cabe destacar que aquí se muestra sólo la banda principal de CF_3NCO y CF_3NCS ya que es la única que se puede identificar entre los demás productos. Como puede observarse, la intensidad de las mismas es muy baja encontrando como principales productos C_2F_6 (**34**, $\nu_{\text{máx}}$: 1246 y 1114 cm^{-1}) y $\text{F}_3\text{CC(O)CF}_3$ (**35**, $\nu_{\text{máx}}$: 1806, 1338, 1270 y 1218 cm^{-1}) cuyos análogos hidrogenados no fueron obtenidos en la descomposición de **9** y **10**. Los productos C_2F_6 (**34**) y $\text{F}_3\text{CC(O)CF}_3$ (**35**) poseen su máxima absorción en la misma región del espectro (entre $\sim 1300\text{-}1200$ cm^{-1}) lo que da origen a una banda ancha con algunos picos distinguibles. De todos modos, a partir de la sustracción del espectro final con los espectros de las sustancias puras, estos compuestos pudieron ser identificados individualmente. Además, se observaron como productos secundarios CO_2 para la descomposición de **11** y CO para el caso de **12**.

1.5.2.2. Mecanismos propuestos y cálculos de coordenadas de reacción

El **esquema 1.6** muestra las diferentes vías postuladas para la formación de los productos de descomposición observados. La *vía A* plantea un mecanismo concertado a través de un estado de transición de 5 miembros (**ET₁₅**) dando lugar a la formación de un intermediario inestable (**I₁₆**) que se fragmenta luego para generar CO y el producto **36**. Este último isomeriza (**ET₁₆**) para formar los productos **28**, **30**, **32** y **33** mediante un reordenamiento típico (tio)cianato-iso(tio)cianato²¹. Las *vías B*, *C* y *D* comprenden todas las fragmentaciones directas que los sustratos pueden sufrir para formar los radicales CX_3 y NCY que, tras recombinarse, generan los compuestos estables obtenidos (**28**, **30**, **32**, **33**, **34** y **35**). Por otra parte, la *vía E* propone una primer isomerización del sustrato hacia el (tio)cianato correspondiente (**37**) que da lugar al mismo tipo de fragmentaciones que el iso(tio)cianato de partida (*vías EF* y *EG*) y permite, además, explicar la formación de CO_2 y CX_3CN (**31**) observada en la descomposición de los compuestos oxigenados (**9** y **10**) (*vía EH*). Cabe destacar aquí que para el isocianato trifluorado (**11**) no se informó la presencia de CF_3CN pero no se descarta ya que, al no disponer del espectro del compuesto puro, se comparó el obtenido con los datos de bibliografía que informan un coeficiente de absorción muy bajo y las principales señales en la misma zona que el resto de los productos identificados.⁴⁸

Una última vía (*EI*) involucra la formación de la cetena (**29**) observada en la descomposición de $\text{CH}_3\text{C(O)NCS}$ a través de una eliminación concertada de HSCN . Éste

último no fue detectado, lo que se atribuye a la baja intensidad de las bandas de absorción del mismo, tal como se muestra en el trabajo reciente sobre la fotólisis en matriz de $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$ y $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$.⁴⁴ En este estudio se describen los productos obtenidos luego de fotolizar el reactivo soportado en una matriz de Argón a 15K y los resultados obtenidos muestran comportamientos térmicos similares a los aquí presentados. Se informa, para el derivado hidrogenado, la decarbonilación para formar CH_3NCS como principal vía de reacción y la desproporción a HSCN y la cetena correspondiente como proceso secundario. En cuanto al $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{NCS}$, el único proceso informado es el de decarbonilación, mientras que los productos aquí encontrados (C_2F_6 y $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$) no se forman bajo estas condiciones.



Esquema 1.6. Posibles vías de descomposición de acil iso(tio)cianatos.

Se realizaron los cálculos de coordenadas de reacción de las vías postuladas para los 4 sustratos (**tabla 1.6, figura 1.16**) considerando sólo aquellas que conducen a los productos obtenidos experimentalmente para cada caso.

Se determinó que, para todos los compuestos, las fragmentaciones del reactivo de partida son muy energéticas (*vías A-D*), siendo más favorable la primera isomerización al (tio)cianato correspondiente (*vía E*). Además, como puede observarse a partir de los resultados, los compuestos azufrados requieren de menor energía que los oxigenados y los hidrogenados menos que los fluorados siendo así el más reactivo el **9** mientras que **11** es el que posee la mayor barrera (**ET₁₈: 43,9 y 72,3 kcal/mol** respectivamente). Como se mencionó anteriormente, existen numerosos trabajos que ponen de manifiesto esta interconversión entre los isómeros iso(tio)cianatos-(tio)cianatos destacando la gran inestabilidad de estos últimos.²⁷ Tal es así que una vez formado el isómero, su posterior fragmentación requiere de menos energía que la del reactivo de partida (*vías EF, EG, EH vs vías C y D*). De todas las posibilidades de ruptura, la del enlace C(O)-Y es la más favorable (*vía EF, figura 1.16, línea roja*).

Tabla 1.6. Energía en kcal/mol calculada (B3LYP/6-311++g(3df,3pd)) de reactivos, estados de transición, intermediarios y productos propuestos para la descomposición de **9-12**.

		9	10	11	12
Sustrato		0	0	0	0
X₃CNCY		-20,3	-15,5	2,5	2,9
F₃CC(O)CF₃		-	-	-1,2	-1,2
C₂F₆		-	-	-2,4	-2,3
CO₂+CX₃CN		-	-7,6	-1,4	-
CH₂C(O)+HSCN		35,0	-	-	-
Vía A	ET₁₅	82,9	98,3	91,2	80,8
	I₁₆	44,1	65,2	60,7	42,3
	36+CO	79,0	82,0	75,3	75,1
	ET₁₆	65,6	71,2	64,3	64,2
Vía B	ET₁₇	-	87,5	80,1	-
Vía C	X₃CC(O)+NCY	69,9	86,8	87,6	70,9
Vía D	CX₃+C(O)NCY	80,9	86,5	80,7	75,4
Vía E	ET₁₈	43,9	57,8	72,3	55,6
	37 (X₃CC(O)YCN)	13,3	16,2	32,3	16,0
Vía EF	X₃CC(O)+YCN	56,5*	60,2*	55,3*	54,9*
Vía EG	CX₃+C(O)YCN	79,1*	93,2*	81,7*	70,1*
Vía EH	X₃CCO₂+CN	-	85,1*	88,2*	-
Vía EI	ET₁₉	65,9*	-	-	-

X= H,F; Y= S,O

*Valores relativos a **37 (X₃CC(O)YCN)**

Cabe destacar que la formación de las vías que conducen a los otros productos observados (vías *EH* y *EI*, **figura 1.16**, línea azul) poseen barreras de energía superiores, incluso del orden de las vías *A*, *B*, *C* y *D* por lo que, al superarse esta energía, todas las vías son probables. Por lo tanto, un estudio experimental de la cinética de reacción arrojaría valores de constantes de velocidad globales que no podrían ser complementadas con los cálculos aquí realizados ya que no es posible afirmar que la reacción transcurra por una sola de las vías propuestas.

Es importante mencionar además que, una vez superada la mayor barrera de energía todos los radicales (CX_3 , NCY , $CX_3C(O)$, $C(O)$) se forman y recombinan rápidamente para formar los productos estables observados. Sin embargo, el producto C_2X_6 se identificó sólo para los compuestos fluorados lo que se puede deber a la mayor velocidad de recombinación de los radicales CF_3 ($k \sim 10^{13} M^{-1} s^{-1}$)⁴⁹ comparada con la de los radicales CH_3 ($k \sim 10^{10} M^{-1} s^{-1}$)⁵⁰ quienes en su lugar se combinan con otros radicales.

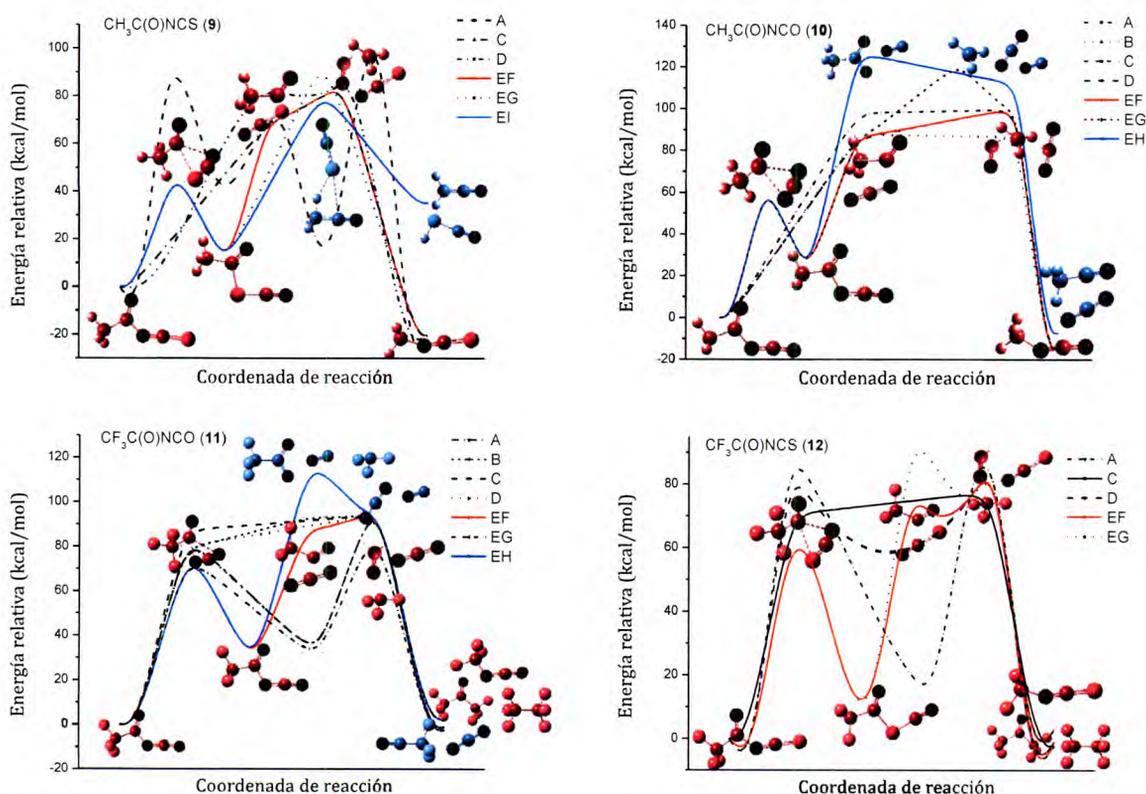


Figura 1.16. Coordenadas de reacción de las vías de descomposición postuladas para 9-12. *Rojo*: proceso más favorable para formar el producto principal. *Azul*: formación de otros productos.

1.6. Conclusiones

En el presente capítulo se estudió la descomposición térmica en fase gaseosa de iso(tio)cianatos de cadena corta. A partir de los resultados obtenidos se puede destacar que, dependiendo del sustituyente, este tipo de compuestos generan diferentes tipos de reacciones.

Por su parte, los haloalquilisocianatos (**6-8**) dan lugar, principalmente, a reacciones de deshidrohalogenación y de autoadición del reactante. El primer proceso predomina para el compuesto que tiene el mayor largo de cadena (3-cloropropilisocianato) mientras que para los haloetilisocianatos el principal proceso es el de autoadición que permite obtener nuevos compuestos heterocíclicos que podrían resultar interesantes ya que presentan núcleos con conocida actividad biológica.

Se propusieron diferentes vías para la descomposición de los sustratos y mediante cálculos teóricos se simularon todas las coordenadas de reacción, obteniendo así las etapas determinantes que explican los parámetros cinéticos obtenidos experimentalmente. El mecanismo de formación de heterociclos se explica a través de una inserción de una molécula al Nitrógeno de otra con la consecuente eliminación del halógeno y un posterior cierre de anillo para formar un ciclo de 5 miembros. Para el 2-cloroetilisocianato la última ciclación es la etapa determinante mientras que el sustrato bromado se encuentra más favorecido a la eliminación de un átomo de Bromo y la adición de una molécula de reactante resulta la etapa de mayor energía.

El mecanismo de deshidrohalogenación fue estudiado teóricamente para 3-cloropropilisocianato (**8**) mediante cálculos de energía de reacción, distribución de carga, índices de enlace y sincronidad. Los resultados muestran que este proceso transcurre a través de un estado de transición de 4 miembros de tipo "par semi-iónico" en donde se genera una densidad de carga positiva sobre los átomos de carbono enlazados a los átomos de Hidrógeno y Cloro, que se encuentra más favorecida para el compuesto que tiene más alejado el grupo tomador $-NCO$, es decir, el **8**.

En lo referido a los aciliso(tio)cianatos (**9-12**), se determinó que generan principalmente la eliminación de CO con la consecuente recombinación (CX_3NCY ; $X=H,F$ y $Y=O,S$). Los cálculos sobre los posibles mecanismos de dicha reacción sugieren que la principal vía involucraría una primera isomerización del reactante a su forma

(tio)cianato quien luego se disocia más fácilmente. La isomerización se da a través de un estado de transición de 4 miembros que se encuentra más favorecido en los compuestos azufrados y dentro de estos, en los hidrogenados. La ruptura siguiente en energía es la del enlace entre el átomo de Carbono del grupo carbonilo y el Oxígeno o Azufre (según sea cianato o tiocianato).

Además, dependiendo de la estructura, se observan otros productos secundarios: los sustratos fluorados generan productos de la ruptura del enlace C-C (C_2F_6 y $F_3CC(O)CF_3$), los oxigenados liberan CO_2 y el iso(tio)cianato hidrogenado forma una cetena con la consecuente eliminación de HSCN. Todos estos productos se forman a través de mecanismos más energéticos por lo que, al alcanzarse dicha energía, todas las vías de formación planteadas se vuelven posibles.

Si bien no se pudo realizar un estudio cinético experimental ya que, al estar involucrados múltiples procesos, la información obtenida no proveería el detalle de las distintas vías, la identificación de productos permitió un completo estudio teórico acerca de los mecanismos intervinientes en donde se ve reflejada la influencia de los diferentes sustituyentes.

Además de los estudios mecanísticos, algunos de los nuevos compuestos heterocíclicos obtenidos fueron aislados, purificados y caracterizados completamente, pero los rendimientos fueron muy bajos y el método no resultó útil para la síntesis y posterior utilización de los mismos. Consecuentemente, se propuso como estrategia utilizar los iso(tio)cianatos como precursores de nuevas moléculas a partir de su adición a diferentes sustratos, tema que se aborda en los próximos capítulos.

* Los resultados de este capítulo han sido objeto de las siguientes publicaciones:

1. G.A. Martínez Córdoba, L.A. Ramos, S.E. Ulic, J.L. Jios, C.O. DellaVedova, J. Pepino, M.A. Burgos Paci, G.A. Arguello, M. Ge, H. Beckers, H. Willner, *J. Phys. Chem. A*, "2-Chloroethylisocyanate. Thermal Decomposition and Spectroscopic Properties", 115, **2011**, 8608.
2. A.J. Pepino, W.J. Peláez, G.A. Argüello, "From new simple aliphatic to aromatic heterocycles built from 2-chloroethylisocyanate" *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 105, **2014**, 49.

1.7. Referencias

- ¹ C. D. Hurd, *The Pyrolysis of Carbon Compounds*. **1929** (Chemical Catalog Company: New York, NY).
- ² (a) R. F. C. Brown. *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*, 41, **1980**. (b) F. W. Eastwood; Ed: Y. Vallée, "*Gas phase reactions in Organic Synthesis*", Gordon and Breach, Amsterdam, The Netherlands, **1997**.
- ³ A. Wurtz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 71, **1849**, 326.
- ⁴ O. Bayer; H. Rinke; W. Siefken; L. Ortner; H. I. G. Schild, P. E. Farben, **1937**. DE-PS 728.981. (Germ. Pat.)
- ⁵ (a) R. Richter, H. Ulrich, Ed: S. Patai, *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivatives*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 619, **1977**. (b) J. K. Rasmussen, A. Hassner, *Chem. Rev.*, 76, **1976**, 389. (c) H. J. Twitchett, *Chem. Soc. Rev.*, 3, **1974**, 209. (d) A. J. Fornace, K. W. Kohn, H. E. Kann, *Cancer Res.*, 38, **1978**, 1064. (e) V. I. Gorbatenko, L. I. Samarai, *Synthesis*, 85, **1980**. (f) H. Hagemann, *Angew. Chem.*, 89, **1977**, 789. (g) H. Hagemann, *Houben-Weyl-4th Edition: Kohlensaure-Derivate*, G. Thieme, New York, 182, **1983**. (h) A. A. Caraculacu, S. Coseri, *Prog. Polym. Sci.*, 26, **2001**, 799. (i) S. Osaki. *Chem. Rev.*, 72, **1972**, 457.
- ⁶ S. L. Trenbeath, A. M. Feldman, L. J. Nummy (to American Cyanamid), *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, US Patent, 4, 377, **1983**, 530.
- ⁷ (a) R. Richter, *Chem. Ber.*, 102, **1969**. (b) R. I. Shozda, *J. Org. Chem.*, 32, **1967**, 2960.
- ⁸ K. Ohno, J. Tsuji. *Chem. Commun.*, 241, **1971**.
- ⁹ (a) S. Budavari, M. J. O'Neal, Eds: A. Smith, P. E. Heckelman. *The Merck Index, 13th ed.* Merck & Co.: Whitehouse Station, **2001**. NJ. (b) T. P. Johnston, G. S. McCaleb, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 6, **1963**, 669. (c) T. P. Johnston, G. S. McCaleb, P. S. Opliger, J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 9, **1966**, 892.
- ¹⁰ J. E. Herwech, W. J. Kauffman, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 807.
- ¹¹ S. Ozaki, T. Kato, *J. Polym. Sci.*, Parte C, 23, **1968**, 695.
- ¹² R. O. Dilcone. *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.*, 9, **1967**, 642.
- ¹³ (a) J. Furukawa, S. Yamashita, M. Murahashi, K. Harada, *Makromol. Chem.*, 85, **1965**, 80. (b) K. Harada, A. Deguchi, S. Yamashita, *Macromol. Chem.*, 131, **1970**, 185. (c) K. Harada, A. Deguchi, J. Furukawa, *Macromol. Chem.*, 132, **1970**, 281.
- ¹⁴ (a) J. Shin, H. Matsushima, J. W. Chan, C. E. Hoyle, *Macromol.*, 42(9), **2009**, 3294. (b) H. Ulrich, *J. Polym. Sci., Macromol. Rev.*, 11, **1976**, 93.
- ¹⁵ (a) R. Sommerlade, P. Ekici, H. Parlar, *Atmos. Environ.*, 40, **2006**, 3306. (b) D. Podhradský, L. Drobnička, P. Kristian, *Experientia*, 35 (2), **1979**, 154.

- ¹⁶ (a) A. Iliceto, A. Fava, U. Mazzucato, O. Rosseto, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, **1961**, 2729. (b) A. Fava, A. Iliceto, A. Ceccon, P. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, **1965**, 1045. (c) R. Loos, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, **2003**, 14126. (d) P. A. S. Smith, D. W. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1960, 3076.
- ¹⁷(a) Y. Zhang *Mol. Nutr. Food Res.*, **54**, **2010**, 127. (b) A. E. Wagner, C. Boesch-Saadatmandi, J. Dose, G. Schultheiss, G. Rimbach, *J. Cell. and Mol. Med.*, **16**, (4), **2012**, 836.
- ¹⁸(a) L. A. Ramos, S. E. Ulic, R. M. Romano, Yu. V. Vishnevskiy, N. W. Mitzel, H. Beckers, H. Willner, S. Tong, M. F. Ge, C. O. Della Védova, *J. Phys. Chem. A*, **117**, **2013**, 5597. (b) L. A. Ramos, S. E. Ulic, R. M. Romano, S. Tong, M. F. Ge, Yu. V. Vishnevskiy, R. J. F. Berger, N. W. Mitzel, H. Beckers, H. Willner, C. O. Della Védova, *Inorg. Chem.*, **50**, **2011**, 9650. (c) L. A. Ramos, S. E. Ulic, R. M. Romano, H. Beckers, H. Willner, C. O. Della Védova, *J. Phys. Chem. A*, **118**, **2014**, 697.
- ¹⁹ (a) D. W. W. Anderson, D. W. H. Rankin, A. Robertson, *J. Mol. Struct.*, **14**, **1972**, 385. (b) R. F. Curl-Jr., V. M. Rao, K. V. L. N. Sastry, and J. A. Hodgeson, *J. Chem. Phys.*, **39**, **1963**, 3335. (c) W. Kasten, H. Dreizler, *Z. Naturforsch.*, **41A**, **1986**, 637. (d) J. Koput, *J. Mol. Spect.*, **106**, **1984**, 12. (e) J. Koput, *Chem. Phys. Lett.*, **245**, **1995**, 514. (f) M. A. McAllister, T. T. Tidwell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, **1994**, 2239. (g) M. H. Palmer, A. D. Nelson, *J. Mol. Struct.*, **689**, **2004**, 161. (h) J. F. Sullivan, H. L. Heusel, W. M. Zunic, S. Cradock, *Spect. Acta*, **50A**, **1994**, 435. (i) S. X. Zhou, J. R. Durig, *J. Mol. Struct.*, **2009**, 924.
- ²⁰ (a) P. G. Blake, S. Ijadi-Maghsoodi, *Int. J. Chem. Kinet.*, **15**, **1983**, 609. (b) P. G. Blake and S. Ijadi-Maghsoodi, *Int. J. Chem. Kinet.*, **14**, **1982**, 945.
- ²¹ T. Sakaizumi, M. Nishikawa, T. Nagashima, N. Kuze, and O. Ohashi, *J. Anal. App. Pyrolysis*, **55**, **2000**, 1.
- ²² A. J. Pepino, *Practicanato Profesional de la Licenciatura en Química, "Descomposición térmica del 2-cloroetilisocianato"*, Departamento de fisicoquímica, Fac. de Cs. Químicas, UNC. 2009.
- ²³ G. A. Martínez Córdoba, L. A. Ramos, S. E. Ulic, J. L. Jios, C. O. DellaVedova, J. Pepino, M. A. Burgos Paci, G. A. Arguello, M. Ge, H. Beckers, H. Willner, *J. Phys. Chem. A*, **115**, **2011**, 8608.
- ²⁴ (a) A. Dixon, *Trans.*, **85**, **1904**, 807. (b) R. Doran, A. Dixon, *Trans.* **87**, **1905**, 331. (c) A. Dixon, J. Hawthorne, *Trans.*, **87**, **1905**, 468. (d) J. Hawthorne, *Trans.*, **89**, **1906**, 556.
- ²⁵ (a) A. Haas, J. Helmbrecht, W. Klug, B. Koch, H. Reinke, J. Sommerhoff, *J. Fluorine Chem.*, **3**, **1974**. (b) J. Goerdeler, J. Gnad, *Chem. Ber.*, **98**, **1965**, 1531. (c) S. Hünig, K. Hüber, *Chem. Ber.*, **95**, **1963**, 937. (c) J. Goerdeler, U. Keuser, *Chem. Ber.*, **97**, **1964**, 3106.
- ²⁶ (a) S. V. Kulkarni, V. C. Desai, *Bayer Corporation* **2000**, United States. (b) R. Bunnenberg, J. C. Jochims, *Chem. Ber.*, **114**, **1981**, 2075. (c) M. Nagano, J. Tobitsuka, T. Matsui, K. Oyamada, *Chem. Pharmaceut. Bull.*, **20**, **1972**, 2618.
- ²⁷ (a) R. Koch, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2**, **2000**, 1846. (b) K. Banert, A. Melzer, *Tetrahedron Lett.*, **42** (35), **2001**, 6133. (c) R. Koch, J. J. Finnerty, S. Murali, C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, **77** (4), **2012**, 1749. (d) R. Koch, C. Wentrup, *J Org Chem.*, **78** (5), **2013**, 1802.

- ²⁸ (a) N. L. Campbell, C. J. Gillis, D. Klapstein, W. M. Nau, W. J. Balfour, S. G. Fougere, *Spect. Acta*, 51A, **1994**, 787. (b) J. R. Durig, A. G. Gamil, K. A. Krutules, *J. Mol. Struct.*, 26, **1995**, 475.
- ²⁹ Gaussian 09, Revision B.01, M. J. Frisch; G. W. Trucks; H. B. Schlegel; G. E. Scuseria; M. Robb; J. R. Cheeseman; G. Scalmani; V. Barone; B. Mennucci; G. A. Petersson; H. Nakatsuji; M. Caricato; X. Li; H. P. Hratchian; A. F. Izmaylov; J. Bloino; G. Zheng; J. L. Sonnenberg; M. Hada; M. Ehara; K. Toyota; R. Fukuda; J. Hasegawa; M. Ishida; T. Nakajima; Y. Honda; O. Kitao; H. Nakai; T. Vreven; Jr. J. A. Montgomery; J. E. Peralta; F. Ogliaro; M. Bearpark; J. J. Heyd; E. Brothers; K. N. Kudin; V. N. Staroverov; T. Keith; R. Kobayashi; J. Normand; K. Raghavachari; A. Rendell; J. C. Burant; S. S. Iyengar; J. Tomasi; M. Cossi; N. Rega; J. M. Millam; M. Klene; J. E. Knox; J. B. Cross; V. Bakken; C. Adamo; J. Jaramillo; R. Gomperts; R. E. Stratmann; O. Yazyev; A. J. Austin; R. Cammi; C. Pomelli; J. W. Ochterski; R. L. Martin; K. Morokuma; V. G. Zakrzewski; G. A. Voth; P. Salvador; J. J. Dannenberg; S. Dapprich; A. D. Daniels; O. Farkas; J. B. Foresman; J. V. Ortiz; J. Ioslowski; D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
- ³⁰ (a) A. Maccoll, *Chem Rev.*, 69, **1969**, 33. (b) G. G. Smith, *Progr. React. Kinet.*, 8, **1971**, 75. (c) G. Chuchani. Eds: S. Patai, Z. Rapoport, *The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides and Azides*, Wiley, New York, **1995**, pp.1069–1119 (Cap. 19).
- ³¹ A. Maccoll, P. J. Thomas, *Nature*, 176, **1955**, 392.
- ³² A. Maccoll, P. J. Thomas, *Prog. React. Kinet.*, 4, **1967**, 119.
- ³³ S. W. Benson, H. Bose, *J. Chem. Phys.*, 34, **1963**, 3463.
- ³⁴ H. E. O'Neal, S. W. Benson, *J. Phys. Chem.*, 71, **1967**, 2903.
- ³⁵ J. Lezama, *J. Mol. Struct.*, 916, **2009**, 17.
- ³⁶ J. L. Holmes, M. Dakubu, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, **1972**, 2110.
- ³⁷ (a) G. Lendvay, *J. Phys. Chem.*, 93, **1989**, 4422. (b) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83 (2), **1985**, 735. (c) A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 88, **1988**, 899.
- ³⁸ K.B. Wiberg, *Tetrahedron*, 24, **1968**, 1083.
- ³⁹ A. Moyano, M.A. Pericás, E. Valenti, *J. Org. Chem.*, 54, **1989**, 573.
- ⁴⁰ J. M. Robert, C. Sabourin, N. Alvarez, S. Robert-Piessard, G. Le Baut, P. Le Pape, *Eu. J. Med. Chem.*, 38, **2003**, 711.
- ⁴¹ (a) A. Haas, H. R. *Angew. Chem.*, 79, **1967**, 687. (b) J. R. Durig, G. A. Giurgis, K. A. Krutules, J. F. Sullivan, *J. Raman Spect.*, 24, **1993**, 259. (c) H. G. Mack, H. Oberhammer, C. O. Della Védova, *Journal of Molecular Structure*, 265, **1992**, 359. (d) X. Q. Zeng, Y. Li, M. F. Ge, D. X. Wang, *J. Mol. Struct.*, 789, **2006**, 92.
- ⁴² (a) M. Chmielewski, D. Mostowicz, E. Baranowska, J. P. Jacobsen, J. Jurczak, *Tetrahedron*, 43(20), **1987**, 4555. (b) M. Chmielewski, Z. Kałuża, B. Furman, *Chem. Commun.*, **1996**, 2689. (c)

B. A. Arbuzov, N. R. Fedotova, N. N. Zobova, G. G. Sergeenko, *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, 39, (9), **1990**, 1961.

⁴³ Campbell, N. L.; Gillis, C. J.; Klapstein, D.; Nau, W. M.; Balfour, W. J.; Fougere, S. G. *Spect. Acta*, 51A **1994**, 787.

⁴⁴ (a) L. A. Ramos, S. E. Ulic, R. M. Romano, H. Beckers, H. Willner, C. O. della Védova, *J. Phys. Chem. A.*, 118(4), **2014**, 697.

⁴⁵ V.R. Stimson, J.W. Tilley, *Aust. J. Chem.*, 30(1), **1977**, 81.

⁴⁶ J.R. Durig, G.A. Guirgisb, S. Eltayebb, *J. Mol. Struct.*, 324, **1994**, 93.

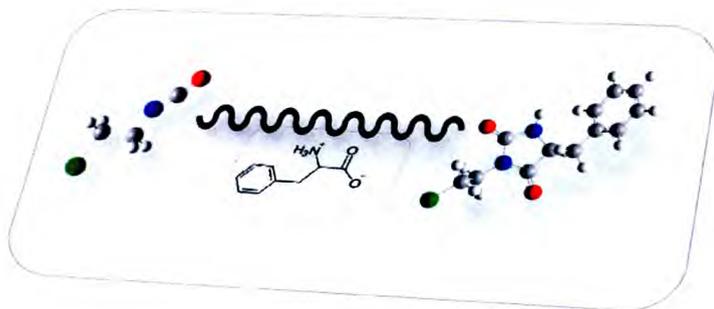
⁴⁷ F. S. Fawcett, W. C. Smith, *United States Patent Office US 317498819650323*, 3174988 19650323.

⁴⁸ S. C. Wait, G. J. Janz, *J. Chem Phys.*, 26(6), **1957**, 1554.

⁴⁹ N. L. Arthur, K. J. Davis, *Australian Journal of Chemistry*, 42(4), **1989**, 581.

⁵⁰ (a) N. L. Arthur, J. C. Biordi, *Aust. J. Chem.*, 39(8), **1986**, 1257. (b) M. Naroznik, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 94(17), **1998**, 2531.

Síntesis Asistida por Microondas de (tio)hidantoínas



Capítulo 2: Síntesis Asistida por Microondas de (tio)hidantoínas

2.1.	Resumen	63
2.2.	Introducción.....	65
2.2.1.	(tio)hidantoínas	65
2.2.2.	Química verde y métodos alternativos de síntesis	66
2.2.3.	Síntesis Asistida por microondas	66
2.2.3.1.	Orígenes y evolución.....	68
2.2.3.2.	Fundamentos de la irradiación por microondas.....	69
2.2.3.3.	Propiedades dieléctricas de los materiales	71
2.2.3.4.	Calentamiento por microondas y calentamiento convencional.....	72
2.2.3.5.	Instrumentos monomodo y multimodo.....	74
2.3.	Objetivos específicos.....	75
2.4.	Sección experimental.....	76
2.4.1.	Reactivos utilizados	76
2.4.2.	Equipo de microondas	76
2.4.3.	Purificación y caracterización de compuestos	76
2.5.	Resultados y discusión.....	77
2.5.1.	Síntesis de (S)-5-bencil-(tio)hidantoínas	77
2.5.1.1.	(S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína.....	77
2.5.1.2.	(S)-5-bencil-3-(2-bromoetil)hidantoína.....	80
2.5.1.3.	(S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína	82
2.5.1.4.	(S)-6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona.....	83
2.5.2.	Síntesis de (Z)-5-benciliden-(tio)hidantoínas	85
2.5.2.1.	Optimización de síntesis de (Z)-5-metilen-hidantoínas.....	85
2.5.2.2.	(Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína.....	87
2.5.2.3.	(Z)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona	88
2.6.	Conclusiones.....	90
2.7.	Referencias.....	91

2.1. Resumen

Como ya se anticipó en el capítulo anterior, debido a que el aislamiento y purificación de las nuevas moléculas generadas en la descomposición de haloalquilisocianatos resulta compleja y con muy bajos rendimientos, se buscó como alternativa emplear los iso(tio)cianatos como sustratos de nuevos compuestos a partir de la adición de un nucleófilo.

En el presente capítulo se describe la reacción entre iso(tio)cianatos y un aminoácido (L-fenilalanina) que conduce a la formación de (*S*)-5-bencil-imidazolidin-2,4-diona y (*S*)-5-bencil-2-tioxoimidazolidin-4-ona respectivamente, comúnmente conocidas y a partir de ahora nombradas, como (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas.

Además, se sintetizaron 5-metilen-(tio)hidantoínas a partir de la condensación de aldehídos y (tio)hidantoína para luego, a través de una sustitución, obtener los derivados 5-bencilideno de algunas de las (*S*)-5-bencil-(tio)hidanoínas sintetizadas.

Las síntesis se realizaron a partir de modificaciones de síntesis convencionales conocidas empleando una alternativa más sustentable como es la Síntesis Asistida por Microondas.

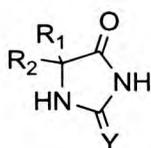
10313 UNLUJIA

ALLA JUJICLA FCP1110

2.2. Introducción

2.2.1. (tio)hidantoínas

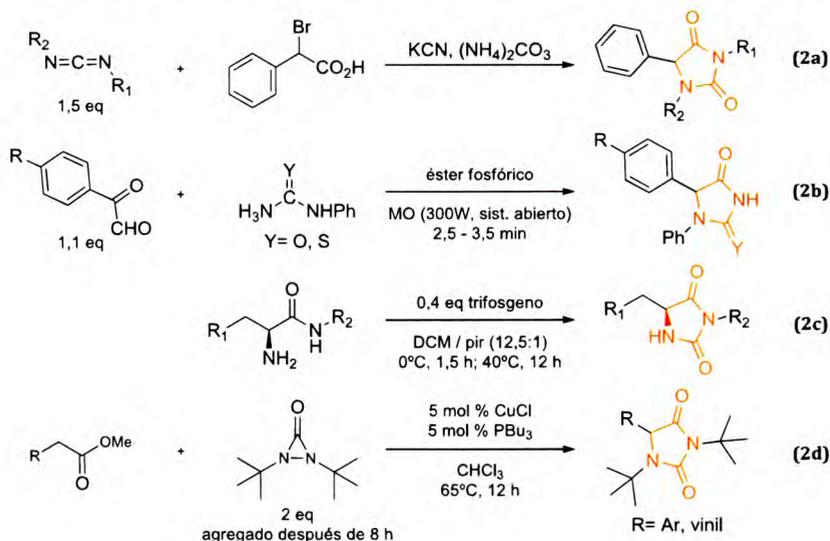
Las (tio)hidantoínas (**37**, **figura 2.0**) son compuestos biológicamente activos que se encuentran en la naturaleza, pudiendo ser aisladas de fuentes tan diversas como son la remolacha azucarera o las alas de las mariposas.



37a Y=O, hidantoína
37b Y=S, tiohidantoína

Figura 2.0. Núcleo de (tio)hidantoína.

Se ha demostrado que las (tio)hidantoínas sintéticas presentan una gran variedad de aplicaciones tales como anticonvulsivantes, bactericidas, estabilizantes de películas fotográficas y también pueden ser utilizadas en la preparación de resinas a altas temperaturas. Los usos, la preparación y las reacciones de las (tio)hidantoínas han sido extensamente investigados por más de 140 años.¹ En los últimos años, han surgido numerosos trabajos tendientes a sintetizar los núcleos de manera rápida y efectiva² a partir de la condensación de diferentes reactivos (**esquema 2.0**).



Esquema 2.0. Síntesis de (tio)hidantoínas informadas en literatura.

En particular, existe un gran interés por desarrollar nuevos métodos de síntesis y estudiar la reactividad de (*S*)-5-bencil y 5-benciliden-(tio)hidantoínas ya que son compuestos con gran actividad farmacéutica como antimicobacterianos,³ inmunomoduladores,⁴ anticonvulsivantes⁵ y antifúngicos.⁶ Sin embargo, todas las metodologías descritas hasta el momento involucran muchos pasos de reacción disminuyendo, consecuentemente, el rendimiento global. Además, estos procedimientos utilizan grandes cantidades de solventes y co-reactantes y largos tiempos de reacción por lo que son metodologías altamente contaminantes. Ejemplos de esto se encuentran informados en trabajos recientes como el de Porwal et. al.⁷ en donde se presenta la síntesis multicomponente de 5-benciliden-2-tiohidantoínas con rendimientos de entre 63-68 % o el de Lu et. al.⁸ que presenta la síntesis de (tio)hidantoínas fluoradas a partir de aminoésteres e iso(tio)cianatos.

Con el objetivo de obtener mejores condiciones de reacción y metodologías más sustentables que las informadas, en este trabajo se presenta la síntesis de (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas a partir de iso(tio)cianatos y L-fenilalanina (**38**) y de 5-benciliden-(tio)hidantoínas a partir de la conocida reacción de condensación de (tio)hidantoína (**37**) con diferentes aldehídos.

2.2.2. Química verde y métodos alternativos de síntesis

La Química es una de las Ciencias que contribuye a la mejora de la calidad de vida y bienestar de la humanidad, aportando ideas y soluciones en diferentes campos como son la salud y los nuevos materiales, entre otros. Sin embargo, los beneficios que produce no pueden realizarse a expensas del medio ambiente. El código de conducta de la *American Chemical Society* expone que:

“Los Químicos tienen como responsabilidad profesional servir al interés público, al bienestar y al avance del conocimiento científico, preocuparse de la salud y el bienestar de sus compañeros, consumidores y la sociedad, comprender y anticiparse a las consecuencias medioambientales de su trabajo, evitar la polución y proteger el medioambiente.”

Como consecuencia de estas preocupaciones surgió la denominada *Química Verde* o *Química Sostenible* con el fin de minimizar la contaminación y desarrollar nuevos métodos menos agresivos para el medio ambiente.

La Química Verde se diferencia de la Química Convencional en algunos de los siguientes aspectos: utilización de materiales de partida naturales biodegradables y renovables, reactivos inocuos, condiciones de reacción menos dañinas para el medio ambiente y reducción de residuos. El diseño de productos y procesos medioambientales benignos debe seguir los doce principios de la Química Verde propuestos por P. T. Anastas y J. C. Warner⁹ (**figura 2.1**) siendo posible aplicarlos en campos muy diversos.

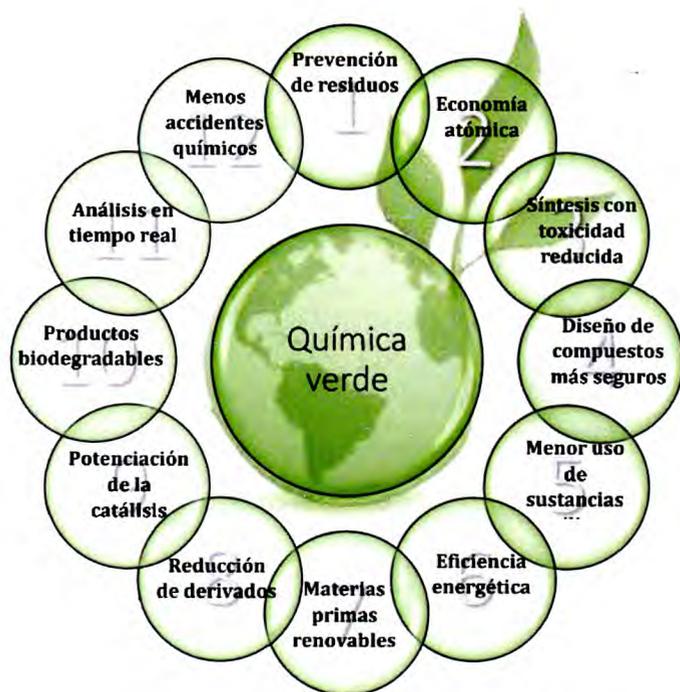


Figura 2.1. Doce principios de la *Química Verde*.

En la mayoría de los casos es imposible cumplir simultáneamente los doce principios; sin embargo, estos constituyen una guía general con el objetivo de orientar la investigación de la Química hacia metodologías más sostenibles.

La consolidación de esta nueva área se logró a principios de los 90 y a partir de allí, han surgido multitud de estudios y programas con el fin de promover su utilización, como por ejemplo, el estudio piloto *Alternative Synthetic Pathways for Pollution Prevention* (1991) incluido en un proyecto innovador de la *Environmental Protection Agency* (EPA) de Estados Unidos, o el programa *Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program*, establecido en 1995 y que concede premios anuales a diversas actividades anuales desarrolladas en este campo. En la actualidad, muchas

organizaciones internacionales aplican los principios de la Química Verde y la promueven a partir de la investigación, educación y la colaboración internacional. Se han publicado además un gran número de trabajos y libros concernientes al desarrollo y uso de técnicas comprendidas en esta área.¹⁰

En la búsqueda de una Química menos contaminante se han desarrollado en los últimos años nuevas metodologías de Síntesis Orgánica conocidas como *no convencionales* que son todas aquellas que involucran condiciones distintas al simple calentamiento de los reactivos, en un solvente, dentro de un balón, mediante una plancha de calentamiento y en un rango de temperaturas de 25 a 300 °C. Dentro de éstas se encuentran la Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (SAMO) conocida también por su nombre en inglés "*Microwave-Assisted Organic Synthesis*" (MAOS) y la Síntesis en Fase Sólida (SFS), entre otras, que constituyen un aspecto importante en la elaboración de compuestos con propiedades bioactivas potenciales. La utilidad de estos métodos radica, para el caso de la SAMO, en el incremento significativo de los rendimientos, la ausencia o empleo de pequeñas cantidades de solventes y la disminución de los tiempos de reacción.

2.2.3. Síntesis Asistida por Microondas

2.2.3.1. Orígenes y evolución

La síntesis orgánica asistida por MO es una técnica prácticamente joven. Las dos primeras publicaciones, consideradas pioneras del campo aparecieron en 1986 y son atribuidas a los investigadores R. Gedye y R. J. Giguere.¹¹ Estos autores describieron que varias reacciones que requerían de mucho tiempo bajo calentamiento tradicional (mecheros, baños de aceite, mantas de calentamiento, etc.) eran concluidas en tiempos muy cortos empleando MO, como medio de calentamiento.

Una revisión publicada en 2001 por Lidström¹² pone de manifiesto la revolución que ha causado la irradiación de MO en la síntesis orgánica. En ésta se muestra cómo el número anual de publicaciones sobre su aplicación está creciendo rápidamente con miles de publicaciones anuales desde la aparición de los primeros trabajos. La mayoría de estas publicaciones describen aceleraciones importantes de una amplia gama de reacciones orgánicas especialmente cuando éstas se realizan bajo condiciones sin solvente. La SAMO es una metodología que ha reducido de manera dramática los

tiempos de reacción y aumentado los porcentajes de rendimiento y la pureza de los productos obtenidos logrando así una mayor selectividad comparada con los métodos de calentamiento convencional.¹³ Estas características son las que colocan a este tipo de procesos dentro de la "Química Verde" por lo que se ha convertido en una técnica sumamente atractiva para la comunidad científica, siendo cada vez más frecuente las publicaciones donde se aplica la irradiación de MO en distintas áreas, como Química Medicinal, síntesis de polímeros, ciencia de materiales y nanotecnología.¹²⁻¹⁴

2.2.3.2. Fundamentos de la irradiación por Microondas

Las MO son ondas electromagnéticas que se encuentran en el rango de frecuencias (ν) de 0,3 a 300 GHz, lo cual corresponde a longitudes de onda (λ) de 1 mm a 1 m. Dentro del espectro electromagnético, la región de MO se ubica entre las radiaciones de infrarrojo y las radiofrecuencias. La frecuencia utilizada es de 2,45 GHz ($\lambda = 12,2$ cm) para no interferir con ondas de radio y otros equipamientos (**Figura 2.2, a**).¹³ Cabe destacar que la energía de un fotón de esta frecuencia es de aproximadamente 1×10^{-5} eV, la cual es demasiado baja para producir rupturas de enlaces. Por lo tanto, las reacciones no son causadas por la absorción directa de la radiación como ocurre con la radiación visible y ultravioleta, sino que la química de MO se basa en los efectos del *calentamiento dieléctrico*.¹⁵

En la mayoría de los procesos involucrados en la SAMO, la componente eléctrica es la que interactúa principalmente con la materia, a pesar de que en algunos casos las interacciones con el campo magnético resultan también de importancia.¹⁶ La componente eléctrica de la onda electromagnética puede producir calentamiento mediante dos mecanismos: **polarización dipolar** y **conductividad iónica** (**figura 2.2, b**).¹³ Para el primer proceso, las moléculas deben tener un momento dipolar para absorber MO. Cuando son irradiadas, los dipolos tienden a alinearse con el campo eléctrico de la onda, pero como éste es oscilante, se producen alineaciones y realineaciones secuenciales que generan fricción molecular y pérdida dieléctrica. Como resultado de este proceso se genera una cantidad de calor que depende tanto de la capacidad de las moléculas de alinearse, como de la frecuencia de oscilación de la onda. Si el dipolo no tiene tiempo de realinearse (radiación de alta frecuencia) o retorna a su orientación inicial antes de que oscile el campo eléctrico (radiación de baja frecuencia) no se produce calentamiento. El valor de 2,45 GHz se encuentra entre estos extremos,

siendo una radiación apropiada para la mayoría de las matrices que se utilizan. Es importante resaltar que el fenómeno de calentamiento no involucra en absoluto transiciones rotacionales cuantizadas, y por lo tanto la absorción es un fenómeno colectivo de la masa o matriz irradiada y no de las moléculas aisladas. Debe tenerse en cuenta que los gases no pueden ser calentados por las MO ya que las distancias entre moléculas es muy larga y no existe fricción. De manera similar, el hielo es muy poco absorbente porque las moléculas dipolares de agua se encuentran confinadas en una red cristalina y no poseen movimiento libre como en el estado líquido.

Por otra parte, el mecanismo de *conducción iónica* depende de la presencia de iones en la matriz que, al ser partículas cargadas, oscilan por la influencia del campo eléctrico de la onda colisionando con las moléculas y átomos vecinos. Estos choques causan agitación o movimientos que producen calor pero la cantidad generada es menor a la que se produce por el mecanismo de polarización dipolar por lo que se lo considera un proceso secundario.

Existe también un tercer mecanismo que actúa en materiales conductores o semiconductores como son los metales (***polarización interfacial***). Cuando una onda oscilante interacciona con el material, se induce un campo eléctrico generando movimiento o flujo de los electrones en las interfaces del mismo. Dado que estas partículas cargadas tienen una libertad de traslación limitada, se produce una resistencia y consecuentemente se libera una importante cantidad de energía en este proceso. Este es importante en la síntesis que involucran películas delgadas de metales como Pd o Au,¹⁷ o soportes de grafito.^{13a}

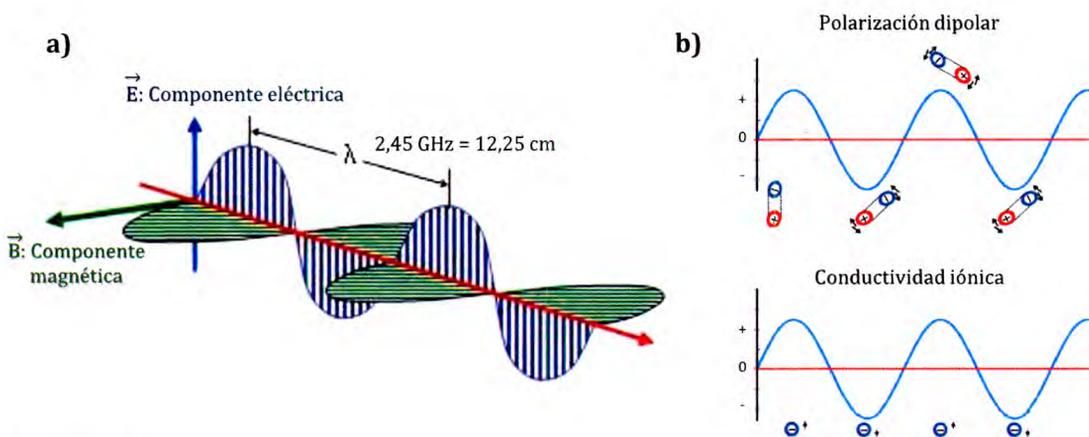


Figura 2.2. a) Componente eléctrica y magnética de una microonda. b) mecanismo de *polarización dipolar* (arriba). Mecanismo de *conductividad iónica* (abajo).

2.2.3.3. Propiedades dieléctricas de los materiales

A partir de lo expuesto en la sección previa resulta comprensible que el principal factor involucrado en el calentamiento por microondas sea la capacidad del material expuesto a la radiación de interactuar con ella, es decir, de las propiedades dieléctricas del mismo. La capacidad de una sustancia de convertir la energía electromagnética en energía térmica se determina por la tangente de pérdida dieléctrica ($\tan \delta$)¹³ que se define:

$$\tan \delta = \frac{e''}{e'} \quad \text{ec. 2.0}$$

donde e'' es la pérdida dieléctrica de la sustancia, que indica la eficiencia con la cual la radiación es convertida en calor y e' es la constante dieléctrica del material, que describe la polarizabilidad de las moléculas en el campo eléctrico. Para que ocurra una absorción eficiente y un rápido calentamiento, se requieren valores altos de $\tan \delta$. En general, los solventes se pueden clasificar de acuerdo a sus propiedades absorbentes como: de *alta absorción* ($\tan \delta > 0,5$), de *absorción media* ($0,5 < \tan \delta < 0,1$) y de *baja absorción* ($\tan \delta < 0,1$). En la **tabla 2.0** se encuentran algunos solventes con sus respectivos valores de $\tan \delta$.^{13b}

Es importante tener en cuenta que todas las sustancias en la mezcla y no sólo el solvente son responsables de la absorción de las MO y, por ello, de acuerdo a los reactivos o aditivos que se utilicen, se podrá lograr un eficiente calentamiento aún en presencia de solventes de muy baja absorción.

Tabla 2.0. valores de $\tan \delta$ para algunos solventes.^{13b}

Absorción de MO	Solvente	$\tan \delta$
Alta	Etilenglicol	1,350
	Etanol	0,941
	Dimetilsulfóxido	0,825
	Metanol	0,659
	Nitrobenceno	0,589
Media	2-butanol	0,447
	1,2-diclorobenceno	0,280
	N,N-dimetilformamida (DMF)	0,161
	1,2-dicloroetano	0,127
	agua	0,123
Baja	cloroformo	0,091
	Acetonitrilo	0,062
	tetrahidrofurano	0,047
	diclorometano	0,042
	hexano	0,020

El valor de $\tan \delta$ de las sustancias es dependiente tanto de la frecuencia de trabajo como de la temperatura. Por ejemplo, a medida que el agua aumenta su temperatura decrece su constante dieléctrica ϵ' . Por su parte ϵ'' alcanza un máximo a un valor de frecuencia de aproximadamente 18 GHz, al cual la penetración de la onda es muy baja porque la absorción es tan eficiente que las ondas sólo alcanzan el nivel superficial de la mezcla. Es por esto que los reactores utilizados en síntesis así como también los hornos de MO domésticos utilizan una frecuencia más baja logrando un calentamiento uniforme desde el seno de la mezcla (este proceso se explica detalladamente en la siguiente sección).

Los reactores utilizados en los equipos de MO están contruidos de vidrio borosilicato o cuarzo por tratarse de materiales con bajos valores de $\tan \delta$ ($< 0,01$) que resultan “transparentes” a la irradiación de microondas.

2.2.3.4. Calentamiento por microondas y calentamiento convencional

El hecho de que la irradiación por microondas revolucionara la química sintética es indiscutible. Lo que aún queda por conocer es en qué se diferencian el calor generado por métodos convencionales de aquel que proviene de los procesos dieléctricos.

Cuando se calienta una sustancia mediante un baño de aceite o manto de calentamiento, la energía térmica es transmitida por corrientes convectivas y depende de la conductividad térmica de toda la muestra, siendo por lo general un proceso lento. Este fenómeno está caracterizado por altas temperaturas en las paredes del recipiente, las cuales son superiores a las del seno de reacción.

De manera opuesta, la irradiación con MO produce un eficiente calentamiento interno (calentamiento volumétrico desde el seno de la reacción) debido al acoplamiento directo de las MO con las moléculas. Por lo general, las paredes del recipiente se mantienen a menores temperaturas que la mezcla, generando gradientes inversos a los de calentamiento convencional¹³ (**figura 2.3**).

Si bien el fenómeno por el cual la irradiación de MO reduce los tiempos de reacción no está del todo comprendido aún, existen diferentes teorías que lo explican.

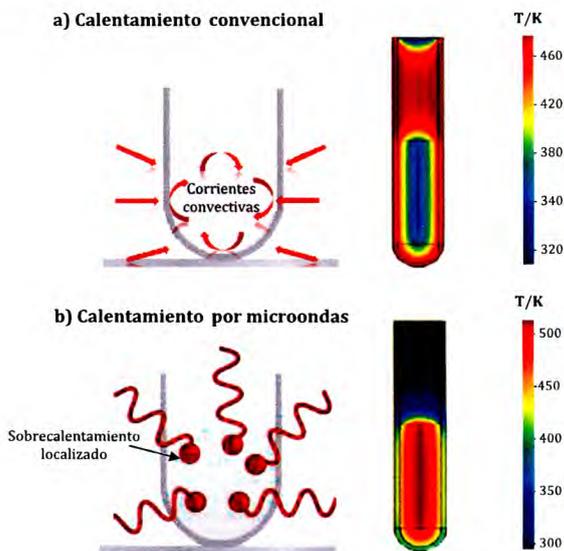


Figura 2.3. Comparación de calentamiento convencional **(a)** y por microondas **(b)**

La mayoría de los trabajos publicados hasta el momento consideran que el aumento en la velocidad se debe a un *efecto térmico/cinético*. Éste considera que, a pesar de que por MO los procesos ocurren más rápido, la cinética y los mecanismos de las reacciones son los mismos. La reducción del tiempo se produce entonces por el rápido aumento de temperatura que se produce en las condiciones en las cuales se llevan a cabo las reacciones (comúnmente reactores cerrados y pequeños, alta potencia de irradiación, solventes con alta absorción de MO). Los perfiles de temperatura que se logran de esta manera difícilmente puedan ser reproducidos por técnicas convencionales y es este hecho el que explicaría las diferencias encontradas. Cabe destacar además que, al obtener diferentes perfiles de calentamiento, cuando se trabaja con reacciones que poseen distribuciones de productos dependientes de perfiles cinéticos complejos, se encuentra selectividad hacia alguno de ellos y las reacciones resultan con menor cantidad de subproductos.

Por otro lado, en los últimos años se han informado muchas reacciones en donde los resultados ponen de manifiesto la existencia de *efectos específicos de las microondas*. Dentro de éstos, uno de los "efectos microonda" más importantes resulta del calentamiento selectivo, por ejemplo en reacciones sin solvente o con el uso de catalizadores, en donde se producen puntos de sobrecalentamiento localizados sobre la superficie soporte o el catalizador que acelera la reacción.¹⁸

En contraposición a los anteriores, algunos autores sugieren la posibilidad de *efectos de microondas no térmicos* que son aquellos que no pueden ser explicados por

efectos puramente térmicos ni específicos de MO. Éstos, resultarían de la interacción del campo eléctrico con moléculas específicas en el medio de reacción. Por ejemplo, se ha propuesto que la orientación de moléculas dipolares en el campo produce modificaciones en el valor del factor pre-exponencial o la energía de activación en la ecuación de Arrhenius.¹⁹ Efectos similares se dan en reacciones que transcurren a través de un estado de transición polar cuya energía de activación se ve entonces disminuida por estabilización en el campo de las MO.²⁰

2.2.3.5. Instrumentos monomodo y multimodo

En la actualidad existen dos tipos de instrumentos diseñados específicamente para reacciones por MO.¹³ Uno de ellos es el equipo multimodo que se encuentra conceptualmente relacionado a los microondas domésticos. En éstos, las MO ingresan a una cavidad reflejándose en las paredes y siendo absorbida por el/los reactores dentro de la cavidad (**Figura 2.4a**).

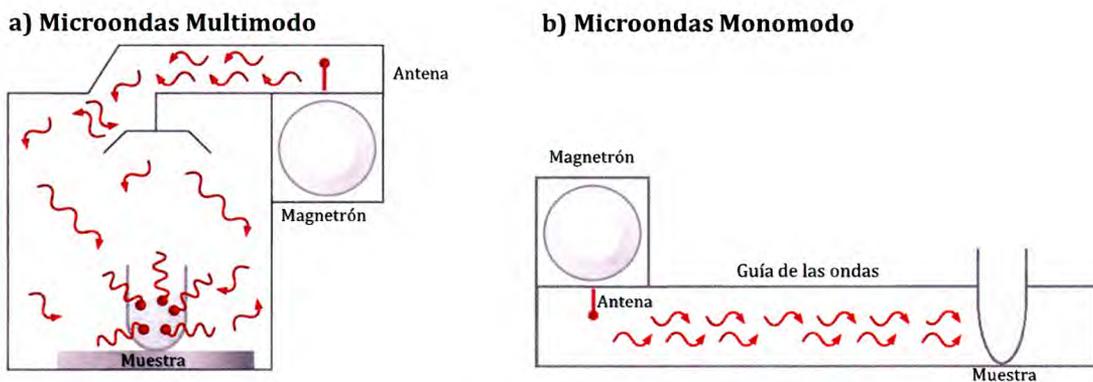


Figura 2.4. Diagrama de funcionamiento de un equipo de Microondas Multimodo (a) y uno monomodo (b).¹³

Los reactores se ubican en rotores que aseguran la absorción de las MO de la manera más homogénea posible. Las cavidades pueden construirse de gran tamaño y permiten trabajar a escala preparativa. El segundo tipo se conoce como Microondas Monomodo y en éstos, las ondas electromagnéticas son conducidas desde la fuente hacia la cavidad generando una onda estacionaria incidente en la reacción (**figura 2.4b**). El resultado final es un calentamiento eficiente y direccionado hacia el centro del reactor. Las cavidades de los monomodos son de menor tamaño y son aptas para reacciones a baja escala.

2.3. Objetivos Específicos

Este capítulo tiene como objetivos específicos:

- Comprobar la reactividad de diferentes iso(tio)cianatos frente a un nucleófilo (L-fenilalanina).
- Sintetizar nuevas (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas para emplear en estudios posteriores de reactividad.
- Sintetizar 5-benciliden-(tio)hidantoínas utilizando diferentes aldehídos.
- Utilizar metodologías de síntesis más sustentables que las convencionales a través de la Síntesis Asistida por Microondas y realizar una comparación de las mismas
- Analizar las condiciones de reacción que conducen a la metodología más eficiente para la obtención de las moléculas con los mayores rendimientos.

2.4. Sección experimental

2.4.1. Reactivos utilizados

Los iso(tio)cianatos, aldehídos y el aminoácido (L-fenilalanina) utilizados fueron obtenidos comercialmente de Sigma Aldrich y utilizados como se recibieron.

2.4.2. Equipo de microondas

Para las reacciones de Síntesis se utilizó un equipo de microondas Monowave 300 de la firma Anton Paar (**Figura 2.5**), que consiste en un reactor de tipo monomodo de 850 W de potencia equipado con un sensor de infrarrojo y una sonda de Rubí para la medición de temperatura. La ventaja de este último es que permite el sensado de la temperatura en el seno de la reacción. Los recipientes en los cuáles se realizan las reacciones son de borosilicato y poseen una tapa de poliéter éter cetona (PEEK).



Figura 2.5. Reactor de microondas utilizado para las síntesis de 5-bencil-(tio)hidantoínas.

Las condiciones de síntesis se encuentran detalladas en la Sección de Resultados y Discusión (2.5).

2.4.3. Purificación y caracterización de los compuestos

Los productos fueron identificados, aislados y purificados mediante técnicas cromatográficas (cromatografía en placa delgada, preparativa y columna) y caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales. La caracterización de los nuevos compuestos se encuentra en el ANEXO I.

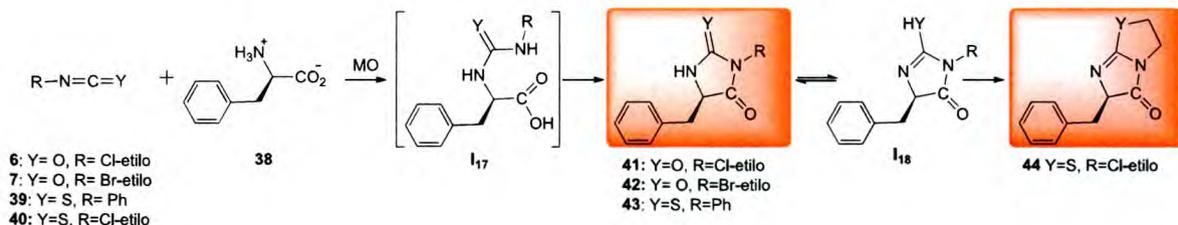
2.5. Resultados y discusión

2.5.1. Síntesis de (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas

Se prepararon las (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas resultantes de la condensación de L-fenilalanina **38** con diferentes iso(tio)cianatos (2-cloroetilisocianato, **6**; 2-bromoetilisocianato, **7**; fenilisotiocianato, **39** y 2-cloroetilisotiocianato, **40**) (*esquema 2.1*).

Partiendo de los reactivos **6**, **7**, **39** y **40** se obtuvieron los productos deseados (**41-43**) mientras que **40**, en todos los ensayos, condujo a la formación del derivado ciclado 6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (**44**) (Esto se detalla en la sección correspondiente, 2.5.1.4).

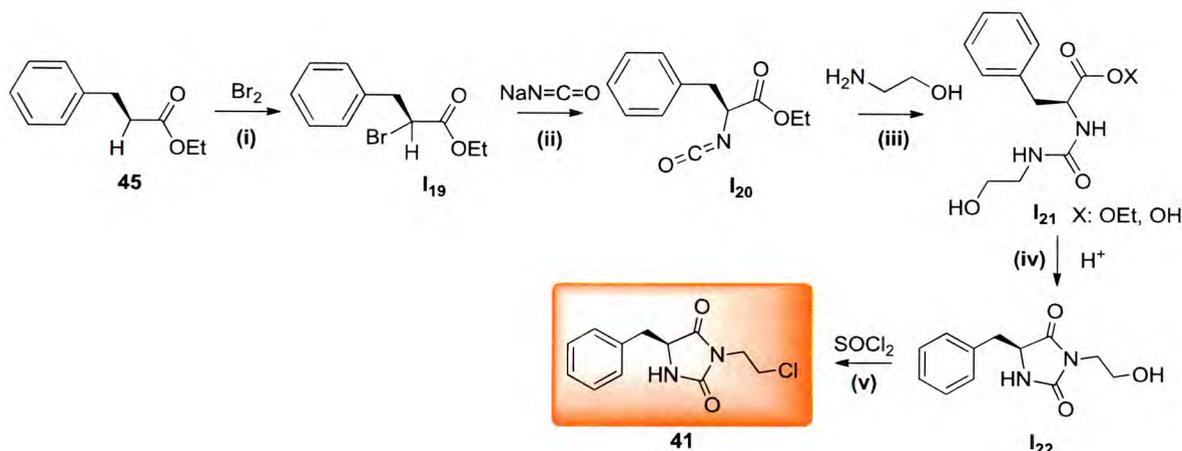
Los compuestos **41** y **43** fueron sintetizados previamente mediante métodos convencionales,^{21,22} mientras que **42** y **44** no se encuentran informados y por lo tanto son compuestos nuevos.



Esquema 2.1. Síntesis de (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas **41-44** a partir de iso(tio)cianatos **6**, **7**, **39** y **40**.

2.5.1.1. (*S*)-5-bencil-3(2-cloroetil)hidantoína

En un trabajo previo se realiza la síntesis de (*S*)-5-bencil-3(2-cloroetil)hidantoína (**41**) a partir de 3-fenilpropanoato de etilo (**45**) que, mediante sucesivos pasos (bromación (i), **I19**; adición de $-N=C=O$ (ii), **I20**; adición de etanolamina (iii), **I21**; ciclación en medio ácido (iv), **I22** y cloración (v)), a 140 °C con calentamiento convencional, genera el producto luego de 36 h de reacción con un 52% de rendimiento (*esquema 2.2*).²¹



Esquema 2.2. Síntesis de **41** por métodos convencionales reportada por Schloegl y col.²¹

En esta tesis se realizó la Síntesis Asistida por Microondas utilizando como reactivo el 2-cloroetilisocianato (**6**) que, como se vio en el Capítulo 1, es muy reactivo y genera numerosos productos de autoadición. En la síntesis de la (*S*)-5-bencil-2-hidantoína correspondiente (**41**) esta reactividad se puso de manifiesto al obtenerse gran cantidad de productos secundarios (*figura 2.6*). Algunos de ellos son los mismos obtenidos en la pirólisis de **6** (**16** y **17**), otros son productos de su propia descomposición (**46-48**) y otros son nuevos, propios de la síntesis de **41** (**49-51**). Para minimizar la formación de éstos, se buscaron las mejores condiciones de reacción modificando, en pasos sucesivos, diferentes variables: el solvente, el pH del medio, el tiempo y la temperatura (*tabla 2.1*).

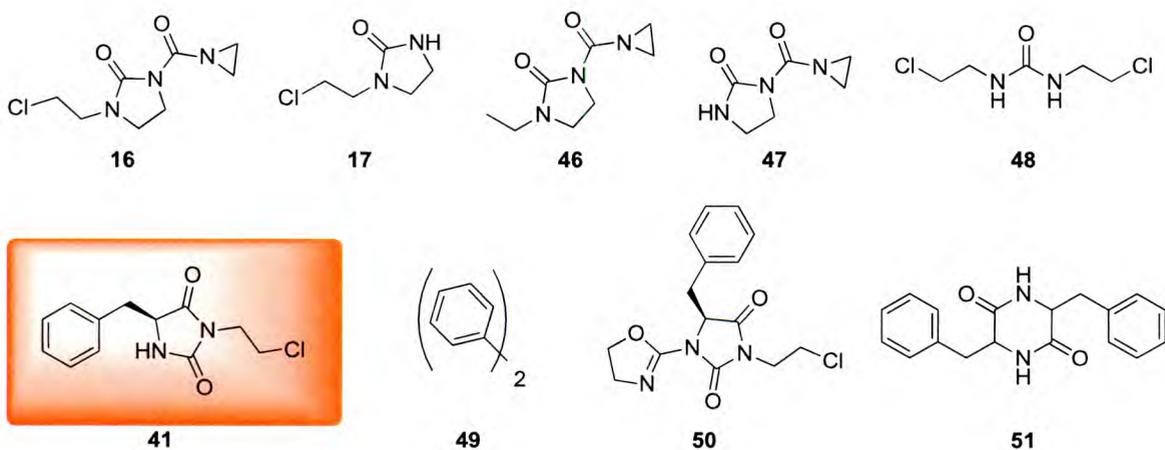


Figura 2.6. Productos obtenidos durante la síntesis de **41**.

Tabla 2.1. Síntesis de **41**.

	Solvente	base	T(°C)	tiempo (min)	Productos	
					41 (%) ^a	Otros
1	ACN 3mL	NaOH	100	10	-	-
2	ACN 3mL	NaOH	140	10	-	16, 17 (37 remanente)
3	-	NaOH	140	10	22,3	16, 50 (37 remanente)
4	DMF 300µL	NaOH	140	10	67,1	16, 46, 47, 48, 50, 51
5	DMF 300µL	-	140	10	69,2	17, 47, 51
6	DMF 300µL	-	140	30	78,1	51
7	DMF 300µL	-	150	10	79,0 (45,0) ^d	51
8	CH ₃ NO ₂ 300 µL	-	150	10	80,2 (65,2) ^d	50, 51
9	CH ₃ NO ₂ 300 µL	-	150	20	45,0	50, 51 y productos carbonáceos

^a% relativos obtenidos por CG-EM, ^bLa relación de reactivos fue en todos los casos 1:1,3 (37:6), ^cen todos los casos se realizó agitación mecánica previa por 30 segundos. ^dlos porcentajes entre paréntesis corresponden al producto aislado.

En primera medida, se buscó realizar la reacción utilizando isocianato diluido para generar la dispersión de las moléculas del mismo y evitar así su autoadición. Se comenzó utilizando acetonitrilo (ACN) y NaOH como base (**tabla 2.1, entradas 1 y 2**). La relación entre los reactantes fue 1:1,3 con un exceso del isocianato que fue colocado en última instancia. Finalmente, se agitó la mezcla durante 30 segundos y se irradió 10 minutos a 100 y 140°C.

A la menor temperatura no hubo reacción mientras que a 140°C se obtuvo un sólido blanco que fue analizado por CG-EM encontrando como productos mayoritarios dos imidazolidin-2-onas (**16 y 17**) provenientes de la autoadición del reactante. Estos resultados se atribuyeron al hecho de que el aminoácido es insoluble en el solvente utilizado y las moléculas del isocianato se encuentran más favorecidas a colisionar entre ellas en el medio de reacción que con la L-fenilalanina. Por lo tanto, se realizó la reacción en las mismas condiciones pero en ausencia del solvente, considerando que la homogenización se logra por el mismo isocianato que a presión y temperatura ambiente es líquido (**entrada 3**). En este caso, si bien el mayor rendimiento se obtuvo para el producto **16** (60%), se identificó la hidantoína buscada **41**. Además, se forma un nuevo subproducto (**50**) que se explica a partir de una nueva adición del reactante

a la hidantoína ya formada. Bajo estas condiciones, se observó que el 2-cloroetilisocianato se consume completamente mientras que una gran cantidad de L-fenilalanina permanece sin reaccionar y adherida a las paredes del recipiente, a pesar de ser el reactivo limitante. Así, se buscó nuevamente el agregado de un solvente pero en cantidades mínimas, con el único fin de vehiculizar el sólido al medio de reacción. Utilizando dimetilformamida (DMF) con este fin, el rendimiento de **41** aumenta (*entrada 4*) de manera que, a partir de estas condiciones, se modificaron, de a una, el resto de las variables.

En las demás entradas de la **tabla 2.1** se observa que en ausencia de una base se genera menor cantidad de productos secundarios (*entrada 5*) y los rendimientos obtenidos son similares tanto si se aumenta el tiempo de reacción (*entrada 6*) o la temperatura (*entrada 7*). Esto implica una gran ventaja ya que permite minimizar el uso de co-reactantes. Se optó por mantener el mínimo tiempo de reacción (10 minutos) y realizar la reacción a 150 °C en otro solvente (nitrometano, CH₃NO₂). Los porcentajes obtenidos fueron similares a aquellos con DMF (*entrada 8*); sin embargo, el proceso de purificación condujo a la obtención del producto con mayores rendimientos (45,0 y 65,2 % respectivamente). Sobre estas últimas condiciones, un aumento en el tiempo de reacción conduce a una disminución en el rendimiento por la formación de productos de degradación (*entrada 9*).

Al comparar los resultados aquí obtenidos con los informados en bibliografía se destaca la metodología de SAMO por permitir obtener el producto deseado con mayores rendimientos, tiempos de reacción más cortos y utilizando la mínima cantidad de reactivos, lo que hace al proceso mucho más eficiente y sustentable.

2.5.1.2. (S)-5-bencil-3-(2-bromoetil)hidantoína

La síntesis de (S)-5-bencil-3-(2-bromoetil)hidantoína (**42**) se realizó teniendo en cuenta las condiciones ya optimizadas para **41** pero considerando que el isocianato de partida (2-bromoetilisocianato, **7**) reacciona a menores temperaturas como se vio en el Capítulo 1, Sección 1.5.1.2. En dicho capítulo se destacó además que **7** genera menos productos de autoadición que el análogo clorado y lo mismo se observó en la síntesis de la hidantoína correspondiente. Como puede observarse en la **figura 2.7**, el único producto secundario detectado proveniente de la descomposición de **7** es **21**,

mientras que el otro corresponde al dímero del aminoácido (**51**), también identificado durante la síntesis de **41**. Sin embargo, los rendimientos obtenidos para este compuesto no fueron altos por la obtención de grandes cantidades de productos carbonáceos posiblemente debido a la mayor inestabilidad de los compuestos bromados.

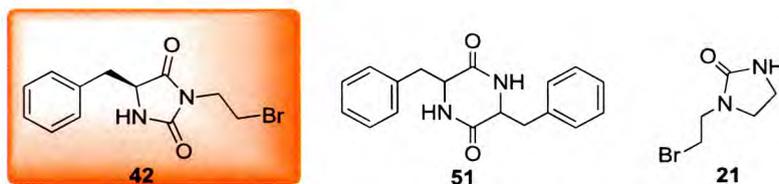


Figura 2.7. Productos obtenidos durante la síntesis de **42**.

En la **tabla 2.2** se detallan las condiciones utilizadas. Se comenzó con las mismas que para **41** pero a menor temperatura (*entrada 1*) y se identificaron sólo el producto deseado y **21**. Sin embargo, el rendimiento obtenido es muy bajo ya que queda gran cantidad de reactivo remanente. Cabe destacar que la reacción en presencia de una base (*entrada 2*) condujo a los mismos resultados por lo que se optó por no adicionarla haciendo así la reacción más limpia.

Para aumentar el rendimiento, se aumentó la temperatura y el tiempo, en ensayos diferentes. Como se puede observar, un aumento en el tiempo favorece a la formación de productos de degradación a partir de los productos primarios (*entrada 3*) al igual que cuando se aumenta la temperatura en 20 °C (*entradas 4 y 5* respectivamente). Sin embargo, cuando se mantiene el tiempo de reacción incrementando la temperatura en 10°C (iguales condiciones que para **41**) se alcanza el máximo rendimiento (*entrada 6*, 51% de rendimiento).

Tabla 2.2. Síntesis de **42**.

	Solvente	Base	T(°C)	Tpo. (min)	Productos	
					42 (%) ^a	Otros
1	CH ₃ NO ₂ (300uL)	-	140	10	14	21 (7 y 37 remanentes)
2	CH ₃ NO ₂ (300uL)	EtN ₃	140	10	13	21 (7 y 37 remanentes)
3	CH ₃ NO ₂ (300uL)	-	140	15	10	51 , 21 , Productos carbonáceos (37 remanentes)
4	CH ₃ NO ₂ (300uL)	-	160	10	-	Productos carbonáceos
5	CH ₃ NO ₂ (300uL)	-	160	5	-	Productos carbonáceos
6	CH ₃ NO ₂ (400uL)	-	150	10	51 (40) ^d	51 , 21

^a% relativos obtenidos por CG-EM, ^bLa relación de reactivos fue en todos los casos 1:1,3 (**37**:**7**). ^cEn todos los casos se realizó agitación mecánica previa por 30 segundos. ^dEl porcentaje entre paréntesis corresponde al producto aislado.

2.5.1.3. (S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína

La síntesis previamente informada de (S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína (**43**) comprende la reacción entre L-fenilalanina (**37**) y fenilisotiocianato (**39**) en una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico durante 2 horas para obtener el producto deseado con buenos rendimientos (80%).²² Basados en ésta y en las síntesis de las hidantoínas previamente presentadas (**41** y **42**), la misma se llevó a cabo mediante dos metodologías diferentes:

Método A: En este caso se buscó modificar la síntesis convencional utilizando un solvente menos contaminante que el ácido clorhídrico. Para esto se adicionaron fenilisotiocianato (**39**; 0.446 g, 3.3 mmol) y L-fenilalanina (**37**; 0.496 g, 3.0 mmol) a una mezcla de agua:acetona (1:1, 30 mL). Luego, se adicionó NaOH sólido (0.120 g). La mezcla fue calentada a reflujo por 2 horas y luego se dejó reposar durante la noche. El producto obtenido se filtró al vacío, se lavó con agua y se secó, obteniendo el producto deseado (**43**) en forma de sólido cristalino con un 60% de rendimiento.

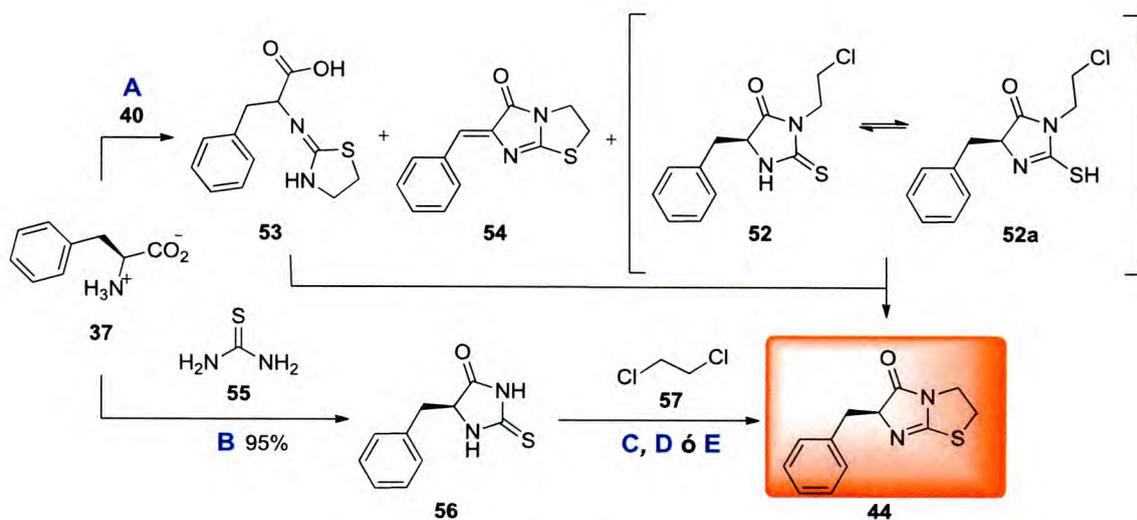
Si bien a partir de este método el rendimiento obtenido fue menor al informado anteriormente, se obtuvo buena cantidad del producto deseado utilizando el mismo tiempo de reacción y condiciones menos agresivas, por lo que resultó una estrategia de síntesis más inocua.

Método B: La síntesis se realizó por MO utilizando la misma proporción de los reactantes que en el método A y se probó la reacción en ausencia de solvente durante diferentes tiempos y temperaturas. En todos los casos se obtuvo un bajo porcentaje de conversión, quedando la mayor parte de los reactivos adheridos al fondo del tubo. Por lo tanto, se buscó adicionar una mínima cantidad de solvente al igual que para **41** y **42**. De esta manera se colocó en diferentes tubos, una mezcla de L-fenilalanina (**37**; 0,496 g; 3,0 mmol), fenilisotiocianato (**39**; 0,446 g; 3,3 mmol) y 0,3 mL de nitrometano que fueron irradiados por diferentes tiempos y temperaturas. Al igual que para **42**, los mejores resultados se obtuvieron a 150°C por 10 minutos, en donde el producto puro se obtuvo con un 78,5% de rendimiento del producto aislado.

Como puede verse, se sintetizó el compuesto deseado con un alto rendimiento utilizando mínimas cantidades de solvente y cortos tiempos de reacción por lo que el método resulta ser, sin dudas, el más efectivo de los utilizados.

2.5.1.4. (S)-6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona

Como se comentó previamente, todos los ensayos realizados para obtener la (S)-5-bencil-tiohidantoína **52** condujeron a la formación del derivado ciclado **44** (*esquema 2.3*). Esto se atribuye a que, bajo las condiciones experimentales utilizadas, la hidantoína esperada es un intermediario que se encuentra en equilibrio con sus diferentes tautómeros (siendo el más estable el tiol, **52a**) y esto favorece la ciclación, como ya fue informado en diferentes trabajos previos.²³



A) CH₃NO₂, MO, 150°C, 10 min, **52%**; **B)** NH₄OH(ac), MO, 190 °C, 15 min; **C)** TEA, acetona, 100 °C, 15 min, **61%**; **D)** K₂CO₃, acetona, reflujo, 48 h, **47%**; **E)** sin solvente, MO, 110 °C, 30 min, **52%**

Esquema 2.3. Síntesis de (S)-6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (**44**).

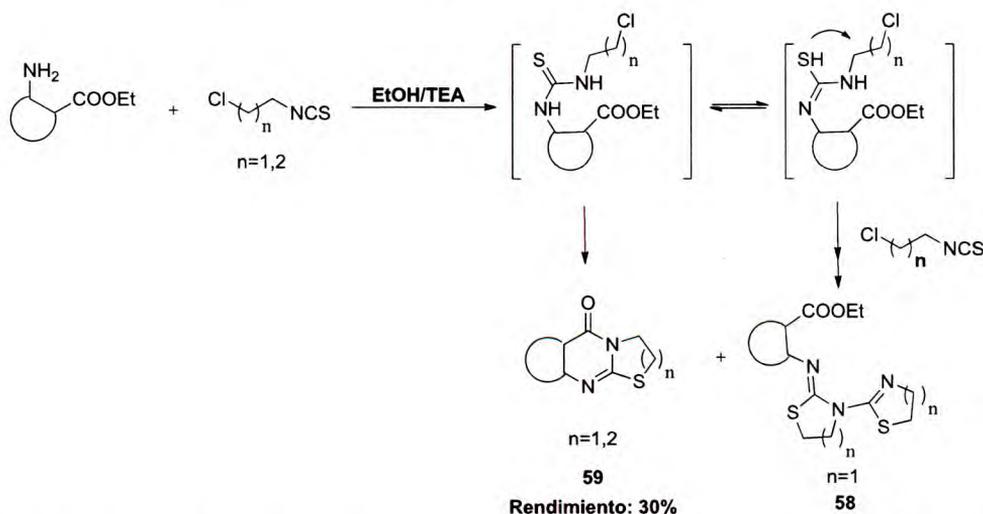
La síntesis se llevó a cabo a partir de L-fenilalanina (**37**) y 2-cloroetilisotiocianato (**40**) empleando las condiciones optimizadas para **41** y **42** (*esquema 2.3, vía A*). Si bien se realizaron ensayos modificando tiempo, temperatura y relación estequiométrica de los reactantes, las mejores condiciones se obtuvieron para la reacción en relación 1:1,3 (**37:40**) a 150°C por 10 minutos, con 30 segundos previos de agitación y utilizando nitrometano en mínimas cantidades (300 µL). En este caso el rendimiento obtenido es del 52,3% (de producto aislado) y se obtuvieron **53** y **54** como productos secundarios.

Con el fin de obtener mayor cantidad de producto **44** y debido a que no se contaba con grandes cantidades del isotiocianato de partida (**40**), se realizó la síntesis a partir de **37** y tiourea (**55**) para formar el intermediario **56** que luego se alquila con

1,2-dicloroetano (**57**). Existe un trabajo previo en donde se realiza la síntesis del núcleo **56** de manera convencional,²⁴ que consiste en colocar en un balón L-fenilalanina y tiourea (**37:55** en proporción 1:3) y NH₄OH por 30 minutos a 185-190°C, temperatura a la cual ambos reactantes se encuentran fundidos. Se repitió este procedimiento obteniendo el producto con un 90% de rendimiento y luego se realizó la síntesis utilizando MO. En este caso se adicionó 1 mL de agua para que absorbiera la radiación y empleando las mismas proporciones de reactivos que en la síntesis convencional se obtuvo el producto con un 95% de rendimiento luego de irradiar a 190°C por 15 minutos.

Para la adición del grupo Cl-etilo se utilizaron diferentes metodologías. La primera fue por irradiación de MO a 100 °C por 15 minutos utilizando trietilamina (TEA) y acetona como solvente (61% de rendimiento, *vía C*). Las otras dos estrategias consistieron en una síntesis convencional (*vía D*) y una asistida por MO pero en ausencia de solvente (*vía E*) pero resultaron menos efectivas.

Los productos secundarios obtenidos en la síntesis que sigue la *vía A* a partir de **37** y **40** resultaron de gran interés. El primero (**53**) provee una evidencia más acerca del mecanismo de formación de las tiohidantoínas²⁵ que se explica a partir de la adición del grupo amino del aminoácido al 2-cloroetilisotiocianato. Una posterior ciclación sobre sí mismo forma **53** previo a la segunda ciclización que podría dar lugar al cierre del anillo que conduciría a **44**. Productos de este tipo (**58**, *esquema 2.4*) fueron ya informados en síntesis previas de compuestos similares (**59**).²⁶



Esquema 2.4. Síntesis de heterociclos fusionados (**59**) reportada por Bernáth et. al.²⁶ a partir de isotiocianatos clorados.

Por otro lado, el producto **54** corresponde al 5-bencilideno derivado de la deshidrogenación del producto principal. Este tipo de deshidrogenaciones no suele ser un proceso simple de realizar por lo que, obtenerlo por pirólisis de la (*S*)-5-bencil correspondiente, podría resultar un método innovador (ver Capítulo 3).

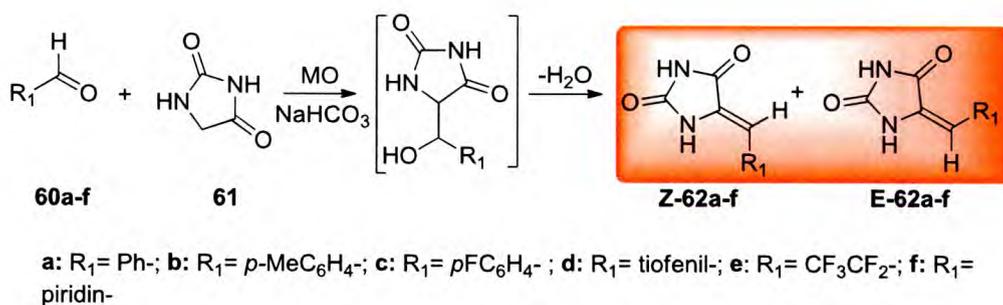
De todos modos, se buscó realizar la síntesis de las mismas 5-benciliden-(tio)hidantoínas utilizando MO como se explica a continuación.

2.5.2. Síntesis de 5-benciliden-(tio)hidantoínas

2.5.2.1. Optimización de síntesis de 5-metilen-hidantoínas

Previo a la síntesis de los derivados bencilideno de las ya mencionadas (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas, se optimizaron las condiciones de reacción a partir de la condensación entre diferentes aldehídos (*esquema 2.5, 60a-f*) con el núcleo hidantoína (**61**) para obtener las seis 5-metilen-hidantoínas correspondientes (**62a-f**). Esta reacción es bien conocida y algunos de estos heterociclos han sido sintetizados previamente a través de metodologías convencionales,²⁷ pero la gran mayoría involucra la presencia de co-solventes (*tabla 2.3*) y tiempos de reacción extremadamente largos (9 h de reacción a reflujo para la síntesis de **62a**).

En el presente trabajo se buscaron las mejores condiciones de SAMO modificando sucesivamente la relación entre reactantes, el agregado de base y solventes, el tiempo y la temperatura.



Esquema 2.5. Síntesis de 5-metilen-hidantoínas (**62a-f**) por MO.

En la *tabla 2.4* se detallan las condiciones utilizadas para la obtención de **62a** hasta encontrar las óptimas, a partir de las cuáles se sintetizaron los restantes

derivados (para los cuales se muestra en la tabla sólo la entrada que produjo el mayor rendimiento).

Cabe destacar que, si bien los productos pueden obtenerse en su forma Z y E, en todos los casos predomina el Z en más del 96%.

Tabla 2.3. Síntesis convencional de **62a**.²⁷

61 (mmol)	60 (mmol)	NaHCO₃ (Sat.)	H₂O	Etanol -amina	EtOH	T (°C)	tpo	% rend
10	10	hasta pH=7	10 mL	0,9 mL	10 mL	120	5-10 h a reflujo	50-70

Tabla 2.4. SAMO de **62a-f**.

	61 (mmol)	62 (mmol)	NaHCO₃ (Sat.) (mL)	H₂O (mL)	Dietanol -amina (mL)	EtOH (mL)	T (°C)	tpo. (min)	Rend (%)	Isóm. Z/E
1	2,1	a- 2,7	2,00	2,00	0,15	1,00	120	5	12	96/4
2	2,2	a- 2,7	2,00	2,00	2,00	2,00	120	15	0	96/4
3	2,2	a- 2,7	2,00	2,00	2,00	2,00	140	5	0	96/4
4	4,3	a- 4,3	1,00	2,00	0,15	2,00	120	10	18	96/4
5	4,0	a- 4,2	1,00	-	0,15	2,00	120	10	27	96/4
6	4,3	a- 4,5	1,00	-	0,15	2,00	140	10	42	96/4
7	4,1	a- 4,5	-	-	-	-	140	10	0	96/4
8	4,1	a- 4,5	1,00	-	-	-	140	10	51	97/3
9	4,1	a- 8,2	1,00	-	-	-	140	10	72	97/3
10	4,1	a- 8,1	1,00	-	-	-	140	20	51	97/3
11	4,1	a- 8,2	1,00	-	-	-	140	30	41	97/3
12	4,0	b- 8,5	1,00	-	-	-	140	10	72	99/1
13	4,2	c- 7,5	1,00	-	-	-	140	10	51	95/5
14	4,0	d- 7,6	1,00	-	-	-	140	30	71	98/2
15	4,0	e- 7,8	1,00	-	-	-	140	30	-	-
16	4,0	f- 8,1	1,00	-	-	-	150	15	78	98/2

*en todos los casos se realizó agitación mecánica previa por 30 segundos.

Para todos los sustratos se lograron los mayores rendimientos utilizando solución acuosa saturada de NaHCO₃ y una relación estequiométrica 1:2 entre los sustratos (**61:60**) pero sin la necesidad de agregar otros co-reactantes. Los tiempos y temperaturas fueron optimizados en cada caso en particular y para **62a-d** los mejores rendimientos se obtienen irradiando a 140 °C por tiempos de 10 a 30 minutos (*entradas 9, 12-14*). En particular, el producto **62e** no se obtuvo bajo ninguna de las condiciones trabajadas debido a la formación de otros productos de degradación del aldehído (*entrada 15*).

A diferencia de lo que se observó con los aldehídos mencionados, la reacción con **62f** a 140 °C no se completó incluso a los 30 minutos, por lo que se decidió realizar

un barrido de tiempo y temperatura hasta obtener los óptimos. La **figura 2.7** muestra los rendimientos para las diferentes condiciones. Como puede observarse, a la menor temperatura los rendimientos son bajos mientras que un aumento de 10 °C produce una considerable mejoría cuando los tiempos de reacción son cortos (a 150 °C con 20 minutos se obtienen productos de descomposición que disminuyen el rendimiento de la reacción). Si bien a 160 °C los resultados son similares a los obtenidos a 150 °C el valor más alto se obtuvo cuando se irradió a 150 °C por 15 minutos (*entrada 16*).

		Tiempo (min)		
		10	15	20
T (°C)	140	56	57	55
	150	73	78	51
	160	72	74	62

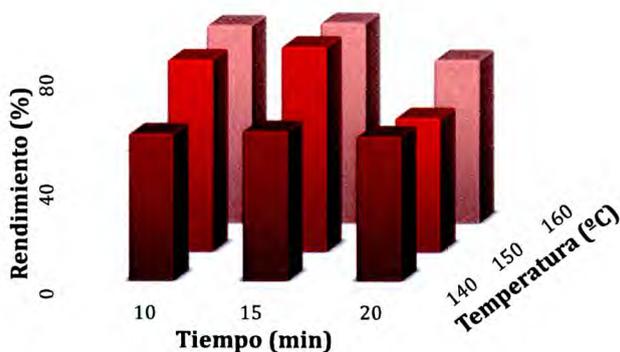


Figura 2.7. Optimización de tiempo y temperatura de reacción para la síntesis de **62f**.

2.5.2.2. (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína

Una vez optimizadas las condiciones de síntesis de los núcleos de 5-benciliden-hidantoína **62a-f**, se buscó sustituir al **62a** en su posición 3 con un grupo Cl-etilo, de manera de obtener el derivado 5-bencilideno (**63**) de la ya sintetizada (S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (**41**).

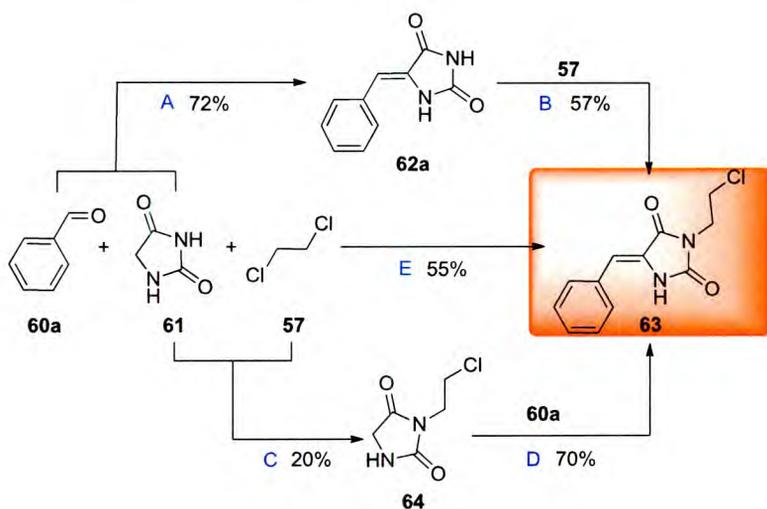
El **esquema 2.6** muestra las diferentes alternativas de síntesis utilizadas. El agregado del sustituyente Cl-etilo se realizó mediante la adición de 1,2-dicloroetano (**57**) y en este caso, a diferencia de lo que ocurre con la (S)-5-bencil-tiohidantoína **52**, la ciclación al átomo de Oxígeno no ocurre y se obtiene el producto deseado (**63**).

Una primera metodología (*vía A*) consistió en sintetizar el núcleo **62a** (como fue descrito previamente) quien luego reaccionó con 1,2-dicloroetano (**57**, *vía B*) en presencia de trietilamina obteniéndose un rendimiento global del 41%.

Un segundo método involucra la formación del intermediario **64** a partir de la mezcla de 1,2-dicloroetano y el núcleo hidantoína (**61**), quien luego reacciona con

benzaldehído (**60a**) para formar el producto deseado (vías **C** y **D**, 14% de rendimiento). Sin embargo, la reacción “one pot” (directa de los tres reactantes) fue la que permitió generar **63** con el mayor rendimiento. Este procedimiento, no sólo es el más eficiente, sino también el más sustentable y conveniente desde el punto de vista experimental ya que comprende un solo paso de reacción (20 minutos de irradiación a 175 °C), lo que implica sólo la purificación del producto final y no de intermediarios como en las vías previamente descritas. De esta forma, tanto la síntesis como el aislamiento y purificación comprenden procedimientos menos contaminantes que los que se encuentran reportados previamente para la obtención de este tipo de compuestos.²⁷

Al igual que para las restantes 5-benciliden-hidantoínas se obtuvo el isómero *Z* en una proporción mayor al 96% respecto del *E*.



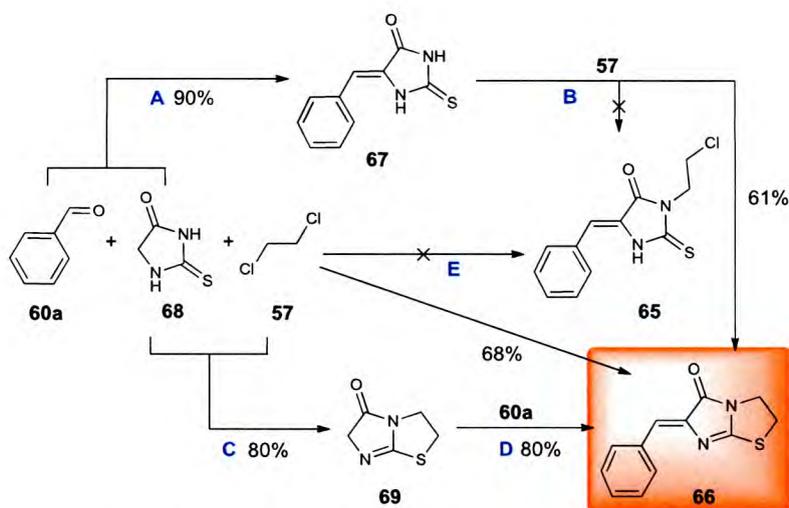
A) NaHCO_{3(aq)}, MO, 140 °C, 10 min ; **B)** TEA, MO, 175 °C, 10 min;
C) K₂CO_{3(aq)}, MO, 175 °C, 10 min; **D)** NaHCO_{3(aq)}, MO, 140 °C, 10 min; **E)** Et₃N, MW, 175 °C, 20 min.

Esquema 2.6. Síntesis de (*Z*)-5-benciliden-3-cloroetilhidantoína (**63**) utilizando diferentes metodologías.

2.5.2.3. (*Z*)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona

Se utilizaron los mismos procedimientos que para la síntesis de **63** y al igual que lo que ocurre en la síntesis del (*S*)-5-bencil derivado, no se obtiene el compuesto con el sustituyente Cl-etilo (**65**) sino el producto bicíclico (*Z*)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona, (**66**) (*esquema 2.7*).

En un trabajo previamente publicado²⁸ se presenta la síntesis del mismo compuesto a partir de una primera condensación de benzaldehído con la tiohidantoína núcleo y posterior alquilación con 1,2-dibromoetano. En éste, se realiza la reacción en etapas con una duración total de más de 48 horas, utilizando co-reactantes y un catalizador para el último paso de alquilación. Se informa un rendimiento del 41% de producto aislado. Las 3 metodologías aquí planteadas se muestran en el **esquema 2.7**.



A) $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$, MO, 140 °C, 10 min; **B)** TEA, MO, 175 °C, 10 min; **C)** $\text{K}_2\text{CO}_3(\text{ac})$, MO, 175 °C, 10 min; **D)** $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$, MO, 140 °C, 10 min; **E)** TEA, MO, 175 °C, 15 min.

Esquema 2.7. Síntesis de (Z)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (**66**) utilizando diferentes metodologías.

La *vía A* consiste en una primera preparación del precursor **67**, a partir de benzaldehído y el núcleo tiohidantoína (**68**). Este intermediario se sintetiza con muy buenos rendimientos (90%) bajo irradiación de MO durante 10 minutos a 140 °C y luego se lo hace reaccionar con 1,2-dicloroetano (**57**, *vía B*) obteniendo el producto final con un rendimiento global del 55% (*vía AB*).

La vía alternativa de dos pasos consistió en realizar primero la alquilación del núcleo **68** generando el biciclo **69** y posteriormente la condensación con benzaldehído (*vías C y D*) para formar **66** con un rendimiento del 64%. En última instancia, la reacción "one pot" de los tres reactantes conduce a la formación del producto deseado con un 68% de rendimiento. Al igual que para el derivado oxigenado, esta metodología resulta la más eficiente y conveniente, ya que permite obtener el compuesto buscado con el rendimiento más alto, en un solo paso, y cortos tiempos de reacción (15 minutos, 175°C).

2.6. Conclusiones

La gran reactividad de los iso(tio)cianatos permitió obtener diferentes (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas, diseñando para esto nuevas metodologías a partir de una técnica no convencional como es la irradiación por MO.

Además, los resultados condujeron a la búsqueda de nuevas 5-metilen y 5-benciliden-tio(hidantoínas) aplicando la misma metodología sintética.

A partir de la comparación con métodos de síntesis convencional, este trabajo permite concluir, una vez más, que la irradiación de Microondas es una herramienta de extrema utilidad para la aceleración de reacciones químicas. Se han obtenido similares o incluso mayores rendimientos que los previamente informados reduciendo el tiempo de síntesis de horas o días a unos pocos minutos. Además, se minimizó el uso de co-reactantes lo que hace de esta metodología, una alternativa sintética más sustentable ya que cumple con algunos de los principios de la llamada “Química Verde”.

En cuanto a las (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas (**41-44**), se puede generalizar su obtención a partir de la reacción del iso(tio)cianato correspondiente con el aminoácido L-fenilalanina en presencia de una mínima cantidad de nitrometano, irradiando con MO por 10 minutos a 150 °C (previa agitación mecánica durante 30 segundos).

Por su parte, las 5-metilen-(tio)hidantoínas **62a-f** y **67** se sintetizan irradiando a 140-150 °C por 10 a 15 minutos, la mezcla del núcleo (tio)hidantoína (**61** y **68**) y el aldehído correspondiente (**60a-f**). Una sustitución de las mismas en su posición 3 permitió obtener los derivados 5-benciliden de **41** y **44** (**63** y **66** respectivamente) mediante una reacción “*one pot*” entre el aldehído, la (tio)hidantoína y el sustituyente implicado en un proceso rápido (15-20 minutos) y con altos rendimientos. En todos los casos se obtiene el isómero Z en una proporción mayor al 96% respecto del E.

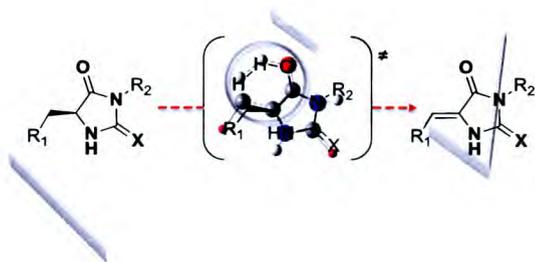
Se aislaron, purificaron y caracterizaron las (tio)hidantoínas sintetizadas a fin de ser empleadas en estudios posteriores de reactividad.

2.7. Referencias

- ¹ (a) H. D. Dakin, *J. Chem. Soc.* 107, **1915**, 434. (b) R. I. Dorfman. "Encyclopedia of Chemical echnology", 3rd Ed. John Wiley, Nueva York, 12, **1978**, 692. (c) R. N. Comber, R. C. Reynolds, J. D. Friedrich, R. A. Manguikian, R. W. Buckheit, Jr. J. W. Truss, W. M. Shannon, J. A. Secrist III, *J. Med. Chem.*, 35, **1992**, 357. (d) S. Cao, L. Zhu, C. Zhao, X. Tang, H. Sun, X. Feng, X. Qian, *Monatsh Chem.*, 139, **2008**, 923.
- ² (a) F. Olimpieri, A. Volonterio, M. Zanda, *Synlett.*, **2008**, 3016. (b) S. Paul, M. Gupta, R. Gupta, A. Loupy, *Synthesis*, **2002**, 75. (c) D. Zhang, X. Xing, G. D. Cuny, *J. Org. Chem.*, 71, **2006**, 1750. (d) B. Zhao, H. Du, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, **2008**, 7220. (e) K. Bourahla, L. Paquin, O. Lozach, L. Meijer, F. Carreaux, J. P. Bazureau, *Molecules*, 16, **2011**, 7377. (f) J. Han, H. Dong, Z. Xu, J. Lei, M. Wang, *Int. J. Mol. Sci.*, 14, **2013**, 12484.
- ³ K. Kieckononowicz, E. Szymanska, *Il Farmaco*, 57, **2002**, 909.
- ⁴ V. Chazeau, M. Cussac, A. Boucherle, *Eur. J. Med. Chem.*, 27, **1992**, 625.
- ⁵ J. Thenmozhiyal, P. Wong, W. Chui, *J. Med. Chem.*, 47, **2004**, 1527.
- ⁶ J. Marton, J. Enisz, S. Hosztafi, T. Tímar, *J. Agric. Food Chem.*, 41, **1993**, 148.
- ⁷ S. Porwal, R. Kumar, P. R. Maulik, P. M. S. Chauhan, *Tetrahedron Letters*, 47, **2006**, 5863.
- ⁸ Y. Lu, W. Zhang, *molecular diversity*, 9, **2005**, 91.
- ⁹ P. T. Anastas y J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University Press: New York, **1998**.
- ¹⁰ (a) Allen & Shonnard, *Green Engineering*, Prentice-Hall, Inc. One Lake Street, Upper Saddle River, NJ 07458, **2002**. (b) J. S. Nimitz, S. R. Skaggs, *Env. Sci. Technol.*, 26, **1992**, 739. (c) S. Solomon S, M. Mills, L. E. Heidt, W. H. Pollock, A. F. Tuck, *J. Geophys. Res. (Atmospheric)*, 97, **1992**, 825. (d) S. M. Mercer, P. G. Jessop, *ChemSusChem*, 3, **2010**, 467.
- ¹¹ (a) R. N. Gedye, F. E. Smith, K. C. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, J. Rousell, *Tetrahedron Letter*, 27, **1986**, 279. (b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Letter*, 27, **1986**, 4945.
- ¹² P. Lidström, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 9225.
- ¹³ (a) A. Loupy, "Microwave Organic Synthesis", 3ra edición Wiley-VCH, Alemania, **2012** (b) O. Kappe, D. Dallinger, S. Murphree, "Practical Microwave Synthesis for Organic Chemist", Ed. Eilwy-VCH, Alemania, **2009**. N. Leadbeater, "Microwave Heating as a Tool for Sustainable Chemistry", CRC Press, Estados Unidos, **2011**
- ¹⁴ L. Perreux, A. Loupy, *Tetrahedron*, 57, **2001**, 9199.
- ¹⁵ (a) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chemical Society Reviews*, 20, **1991**, 1. (b) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chemical Society Reviews*, 27, **1998**, 213.

- ¹⁶ (a) D. V. Stass, J. R. Woodward, C. R. Timmel, P. J. Hore, K. A. McLauchlan, *Chemical Physics Letters*, 329, **2000**, 15. (b) C. R. Timmel, P. J. Hore, *Chemical Physics Letters*, 257, **1996**, 401.
- ¹⁷ P. He, S. J. Haswell, P. D. Fletcher *Applied Catalysis A-General*, 274, **2004**, 111.
- ¹⁸ (a) D. Stuerga, P. Gaillard, M. Lallement, *Tetrahedron*, 52, **1996**, 5505. (b) D. Bogdal, M. Lukasiewicz, J. Pielichowski, A. Miciak, A., S. Bednarz, *Tetrahedron*, 59, **2003**, 649. (c) M. Lukasiewicz, D. Bogdal, J. Pielichowski, *J. Adv. Synth. Catal.*, 345, **2003**, 1269.
- ¹⁹ P. Nilsson, M. Larhed, A. Hallberg, *J. AM. CHEM. SOC.*, 123, **2001**, 8217.
- ²⁰ (a) J. Cvengros, S. Toma, S. Marque, A. Loupy, *Can. J. Chem.*, 82 (9), **2004**, 1365. (b) A. Loupy, F. Maurel, A. Sabatie-Gogova, *Tetrahedron*, 60, **2004**, 1683.
- ²¹ K. Schloegl, F. Wessly, O. Kraupp, H. Stormann, *Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry*, 4, **1961**, 231.
- ²² P. Edman, *Acta Chem. Scand.*, 4, **1950**, 277.
- ²³ (a) E. Szymanska; K. Kiec-Kononowicz; A. Białeczka; A. Kasprowicz; *Il Farmaco*, 57, **2002**, 39. (b) E. Szymanska, K. Kiec-Kononowicz, *Il Farmaco*, 57, **2002**, 355.
- ²⁴ J. C. Kim, L.K. Yun, Y. Koh, S. Young, U. C. Yoon, Y. Pack, K. H. Moon, H. Yakaha, *heterocycles*, 27, **1983**, 309.
- ²⁵ (a) C. Avendaño, J. C. Menendez, *Hydantoin and Its Derivatives. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, **2000**. (b) M. Meusela, M. Gütschowa, *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis*, 36 (5), **2004**, 391.
- ²⁶ Bernáth, G.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 103, **1994**, 9.
- ²⁷ J. C. Thenmozhiyal, P. T. H. Wong, W. K. Chui, *J. Med. Chem.*, 47, **2004**, 1527.
- ²⁸ K. Kieć-Kononowicz, J. K. Wojciechowska, C. E. Müllerc, U. Geis, W. Ksiazek, E. Szymańska, *J. Heterocyclic Chem.*, 36, **1999**, 257.

Reactividad térmica de (S)-5-bencil y (Z)-5-benciliden-(tio)hidantoínas



Capítulo 3: Reactividad térmica de (S)-5-bencil y (Z)-5-benciliden-(tio)hidantoínas

3.1.	Resumen.....	97
3.2.	Introducción.....	99
3.2.1.	Pirólisis en fase gaseosa dinámica (FVP)	99
3.2.1.1.	Diseño experimental.....	99
3.2.1.2.	Características de las reacciones de FVP.....	100
3.2.1.3.	Mediciones cinéticas.....	101
3.2.1.4.	Principales reacciones en fase gaseosa.....	104
	Reacciones Pericíclicas.....	104
	Reacciones Radicalarias.....	105
	Reacciones Heterogéneas.....	106
	Reacciones de eliminación de moléculas pequeñas.....	107
3.3.	Objetivos específicos.....	109
3.4.	Sección experimental.....	110
3.4.1.	Reacciones de FVP	110
3.4.2.	Reacciones de pirólisis inducida por microondas	110
3.4.3.	Reacciones de pirólisis estática	111
3.4.4.	Purificación y caracterización de compuestos	111
3.4.5.	Cálculos teóricos	111
3.5.	Resultados y discusión.....	112
3.5.1.	Reactividad térmica de (S)-5-bencil-3-fenilhidantoína	112
3.5.1.1.	Productos obtenidos.....	112
3.5.1.1.1.	Pirólisis inducida por microondas.....	112
3.5.1.1.2.	Flash Vacuum Pyrolysis.....	113
3.5.1.2.	Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción.....	115
3.5.1.3.	Cálculos de coordenadas de reacción.....	118
3.5.2.	Reactividad térmica de (S)-5-bencil y (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína	121
3.5.2.1.	Productos obtenidos.....	121
3.5.2.1.1.	Flash Vacuum Pyrolysis.....	121
3.5.2.1.2.	Pirólisis Estática.....	125
3.5.2.2.	Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción.....	126
3.5.2.2.	Cálculos de coordenadas de reacción.....	128
3.5.2.2.1.	(S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)-hidantoína.....	128

3.5.2.2.2. (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)-hidantoína 131

3.5.3. Reactividad térmica de (S)-6-bencil y (Z)-6-benciliden-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona 132

3.5.3.1. Productos obtenidos 132

3.5.3.2. Cálculos de coordenadas de reacción 133

3.6. Conclusiones 136

3.7. Referencias 138

3.1. Resumen

En este capítulo se presenta un estudio de reactividad térmica de las (*S*)-5-bencil y (*Z*)-5-benciliden-(tio)hidantoínas sintetizadas previamente.

Como se comentó en el capítulo anterior, la obtención del 5-bencilideno derivado en la síntesis de una (*S*)-5-bencil-tiohidantoína, condujo a la búsqueda de diferentes métodos para su formación: Síntesis Asistida por microondas (resultados descritos en el capítulo 2) y por deshidrogenación selectiva de la (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoína correspondiente (este capítulo).

La reacción de deshidrogenación fue estudiada empleando la técnica de *Pirólisis dinámica en Fase Gaseosa* (FVP) y también por métodos estáticos (*Pirólisis Inducida por Microondas* - PIMO - y *Pirólisis Estática Gaseosa* - PEG).

Todos los productos obtenidos provienen de la eliminación de moléculas pequeñas (H_2 , HCl) cuyos mecanismos fueron postulados y estudiados mediante cálculos DFT.

3.2. Introducción

3.2.1. Pirólisis en Fase Gaseosa dinámica (FVP)

En el capítulo 1 se describieron las características de las reacciones térmicas en fase gaseosa haciendo hincapié en los sistemas estáticos. Los experimentos de pirólisis en fase gaseosa que se detallarán en el presente capítulo se realizaron, por las características de los productos que se deseaban obtener, en un sistema dinámico al vacío del tipo FVP y se complementaron con estudios de pirólisis estática. Las particularidades de los sistemas dinámicos al vacío se explican a continuación.

3.2.1.1. *Diseño experimental*

Los procesos de FVP comprenden la sublimación o destilación de un sustrato para ser transportado luego a una zona caliente (generalmente entre 300-1000 °C) en donde las moléculas gaseosas sufren una excitación térmica (*shock* térmico) y los productos son luego rápidamente enfriados.¹

El equipo de FVP utilizado se representa en la **figura 3.0.** y está compuesto por tres partes principales:

- **zona de inyección de la muestra:** en ella se realiza la volatilización del sustrato (en estado sólido o líquido) y se favorece su ingreso a la zona caliente con el uso de un gas transportador inerte (N₂, Ar). Esta sección del equipo está compuesta por un caudalímetro para medir el flujo de gas transportador y un portamuestra que puede ser calefaccionado de modo de facilitar la volatilización de los sustratos con baja presión de vapor.
- **zona de Termólisis:** está constituida por el horno propiamente dicho. En el interior del mismo se coloca un reactor (tubo cilíndrico) de cuarzo o Pyrex dependiendo de las temperaturas de trabajo. Además, el horno de pirólisis posee un controlador interno de temperatura que permite regular las fluctuaciones de temperatura durante las reacciones. El regulador posee un error de ± 1 °C que provee una adecuada reproducibilidad para este tipo de técnica.
- **zona de condensación de los productos:** está constituida por una trampa en forma de "U" sumergida en líquidos criogénicos (a temperaturas por debajo de -170

°C) que permite condensar los productos inmediatamente después de que abandonan la zona caliente. Esta trampa se encuentra conectada a su vez a una línea de vacío. En algunos experimentos es necesario conectar dos trampas en serie para lograr condensar los productos más volátiles y realizar luego el análisis de la fracción gaseosa.

Es importante agregar que antes de comenzar a utilizar el reactor, es necesario desactivar las paredes del mismo con el objeto de minimizar la catálisis superficial del vidrio que pudiera ocurrir a altas temperaturas. Para ello se realiza una reacción de pirólisis de bromuro de alilo a 550 °C para generar de esta manera un recubrimiento o depósito de carbón sobre sus paredes.

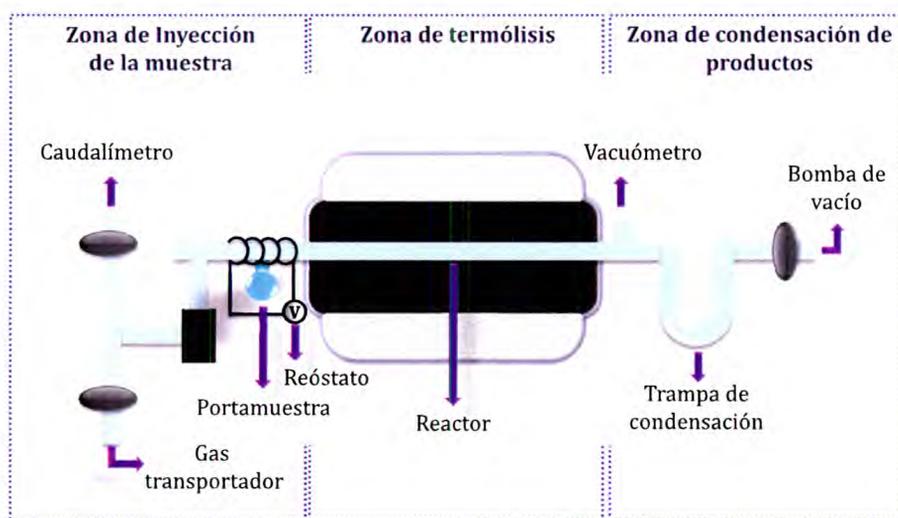


Figura 3.0. Equipo de *Flash Vacuum Pyrolysis* (FVP).

3.2.1.2. Características de las Reacciones de FVP

Esta técnica presenta características y parámetros específicos que le confieren grandes ventajas sobre otros métodos, tanto desde el punto de vista sintético como del estudio de mecanismos de reacción.² Se diferencia de los sistemas estáticos principalmente en los siguientes aspectos:

- Como no existe la limitación del punto de ebullición del solvente, los sistemas dinámicos pueden utilizar *temperaturas más altas* que los estáticos en solución.
- Las reacciones transcurren con *tiempos de contacto muy cortos*. El tiempo de contacto (τ) es el tiempo real que las moléculas están en la zona caliente. Esta es la característica principal y este valor puede variar dependiendo de la presión y del flujo

de gas transportador utilizado para llevar a cabo la reacción. Generalmente se utilizan τ en el orden de 10^{-2} s.

- Comúnmente se utiliza un *gas transportador* (ej. N_2 , He, etc.) y en algunos casos un reactivo que permita atrapar y/o detectar algún intermediario de reacción (ej. tolueno, furano, etc.).
- Se emplean *bajas presiones* en el sistema, generalmente alrededor de 10^{-2} torr.

Estos aspectos le confieren algunas características propias a esta metodología entre las cuáles se destacan:

- Al emplear temperaturas muy altas se pueden llevar a cabo reacciones que posean altas energías de activación. Las altas energías dan lugar, además, a la formación de intermediarios altamente reactivos (carbenos, nitrenos, radicales y dirradicales) que pueden ser atrapados y estudiados.
- Como no se utilizan solventes para llevar a cabo las reacciones el procesamiento del pirolizado es sencillo y sustentable. Esto también permite la manipulación directa de los productos de reacción.
- Como consecuencia de los τ muy cortos, se pueden aislar productos de control cinético. Los productos de control termodinámico son obtenidos generalmente en sistemas estáticos.
- Predominan las reacciones unimoleculares, ya que las reacciones entre las moléculas del sustrato están minimizadas por las bajas presiones utilizadas y la dilución del sustrato en el gas transportador (la presión parcial del sustrato es mucho menor a la presión parcial del gas inerte). Entre las transformaciones posibles se encuentran reacciones concertadas, fragmentaciones (extrusión de moléculas pequeñas) y reacciones radicalarias.

3.2.1.3. Mediciones cinéticas

En los sistemas FVP se pueden obtener los parámetros cinéticos y termodinámicos de una reacción, lo cual permite realizar un estudio mecanístico.

Para calcular los parámetros cinéticos es preciso conocer el tiempo de contacto (τ) de la muestra en la zona de calor. Antecedentes bibliográficos³ demuestran que en

los sistemas de FVP en que se utiliza un alto vacío y el sustrato es introducido por destilación, en ausencia de gas transportador, se producen haces moleculares y si el sistema opera a presiones $\leq 10^{-3}$ torr, el τ se considera que depende solamente de la velocidad molecular V y de la geometría del reactor pero es independiente de la presión y de la velocidad de adición del sustrato. Por lo tanto, para un tubo cilíndrico de largo L y diámetro D , el τ puede calcularse mediante la **ecuación 3.0**.

$$\tau(s) = \frac{4L}{v \cdot \chi} \quad \text{ec. 3.0}$$

donde χ es un factor de corrección que considera la relación (L/D) . La excitación térmica ocurre principalmente por colisión molécula-pared.

Por otra parte, en los sistemas FVP donde la muestra es introducida al reactor con la ayuda de un gas transportador inerte, utilizando presiones del orden de 10^{-2} - 10^{-3} torr, el tiempo de contacto se puede calcular a partir de la ecuación de *Poiseuille* para un flujo laminar. Por lo tanto, para un tubo cilíndrico de largo L y diámetro D , con presiones P_1 y P_2 en los extremos del reactor, el τ se calcula a partir de la **ecuación 3.1**.

$$\tau(s) = \frac{8 \cdot \eta \cdot L^2}{(D/2)^2 \cdot (P_1 - P_2)} \quad \text{ec. 3.1}$$

donde η es la viscosidad del gas inerte. En este caso, la excitación térmica ocurre principalmente por colisiones molécula-molécula.

Experimentalmente, el τ se mide en forma indirecta a través del flujo del gas transportador dentro del sistema (μ_s) y el volumen del reactor (V_s) como lo expresa la **ecuación 3.2**.

$$\tau(s) = \frac{V_s}{\mu_s} \quad \begin{array}{l} V_s = \text{volumen del reactor} \\ \mu_s = \text{volumen de gas transportador por unidad de} \\ \text{tiempo dentro del reactor} \end{array} \quad \text{ec. 3.2}$$

La medición de la capacidad del reactor (V_s) se realiza volumétricamente. Sin embargo, el μ_s se determina indirectamente, ya que lo que se mide experimentalmente es el flujo de gas que entra al sistema (μ_a , medido con una bureta invertida abierta al ambiente, o sea a la presión atmosférica), el cual se encuentra influenciado por la Temperatura ambiente (T_a) y la Presión atmosférica (P_a). Así, sabiendo que el número de moles de gas transportador que entra al sistema (horno) a una dada temperatura (T_a), Presión (P_a) y velocidad (μ_a) es igual al número de moles de gas transportador que

sale a una temperatura (T_s) y Presión (P_s) dadas, se obtiene una expresión que permite calcular el flujo del gas transportador en el sistema (μ_s). Esto se deriva de igualar la Ecuación de Gases Ideales (**ecuación 3.3**), reemplazándose volumen (V) por su equivalente por unidad de tiempo, o sea, flujo (μ) (**ecuación 3.4**). Una vez obtenido el flujo dentro del sistema (μ_s), el tiempo de exposición de las moléculas a altas temperaturas (τ) se deriva de la **ecuación 3.2**.

$$\frac{P_s V_s}{T_s} = \frac{P_a V_a}{T_a} = nR \quad \text{ec. 3.3}$$

$$\mu_s = \left(\frac{P_a \mu_a}{T_a} \right) \left(\frac{T_s}{P_s} \right) \quad \text{ec. 3.4}$$

Cabe destacar que si bien no se puede asegurar que la reacción comienza tan pronto como las moléculas ingresan al horno y termina ni bien salen de él, debido a la inercia de calentamiento y enfriamiento, se puede decir, como una buena aproximación, que el volumen que utilizan las moléculas para calentarse al ingreso de la zona caliente es el mismo que utilizan para enfriarse a la salida.

Como se mencionó previamente, dentro de estos sistemas se favorecen las reacciones unimoleculares (de primer orden), cuya ecuación de velocidad se encuentra definida por la **ecuación 3.5**

$$\ln \left(\frac{C_i}{C_f} \right) = -k\tau \quad \text{ec. 3.5}$$

donde C_f y C_i son las concentraciones final e inicial del sustrato de partida respectivamente. Así, una vez calculado el τ , se puede calcular la constante de velocidad para una reacción de este tipo mediante la **ecuación 3.6** ó **3.7**

$$k = \tau \ln \left(\frac{C_i}{C_f} \right) \quad C_f = C_i e^{-k\tau} \quad \text{ecs. 3.6. y 3.7}$$

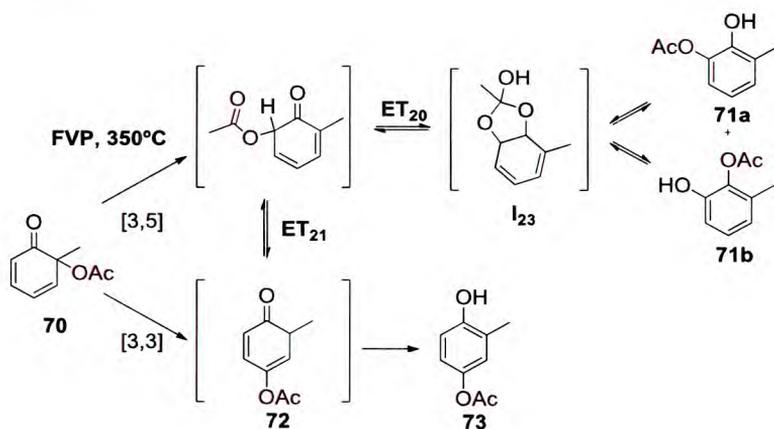
y con los valores de constante de velocidad para cada temperatura utilizada, utilizando la ecuación de Arrhenius se obtiene el valor de la energía de Activación (E_a) y el valor preexponencial (A) del proceso, del mismo modo en que se realizaron las determinaciones cinéticas en el sistema estático (capítulo 1). Como ya fue comentado para dichas determinaciones, el valor de A es muy importante ya que provee información acerca del mecanismo de reacción.

3.2.1.4. Principales Reacciones en Fase Gaseosa

Dentro de las principales reacciones que pueden ocurrir cuando se llevan a cabo experimentos de FVP a altas temperaturas se encuentran:

- **Reacciones Pericíclicas:** Éstas se caracterizan por transcurrir a través de un estado de transición cíclico concertado que involucra un movimiento de electrones en un sistema π . Las más comunes son: corrimientos sigmatrópicos, electrociclizaciones y procesos de Retro Diels-Alder (RDA).

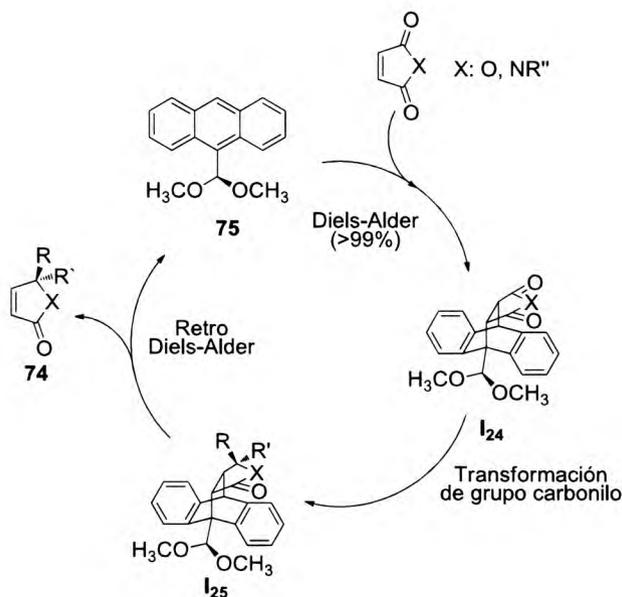
Las transposiciones pericíclicas han resultado de gran utilidad para la síntesis de productos poco convencionales. Se pueden citar numerosos ejemplos de reacciones que involucran corrimientos sigmatrópicos. En un trabajo reciente, la reacción de FVP de 6-acetoxi-2,4-ciclohexadienonas (**70**) entre 300 y 500 °C pone en evidencia que el reordenamiento [3,5] se encuentra favorecido respecto del más común [3,3]⁴ (**esquema 3.0**). Esta selectividad inesperada se explica a partir de un estado de transición cíclico, pseudopericíclico (**ET₂₀**) formando un intermediario tetraédrico (**I₂₃**) que luego se abre para formar los fenoles **71a-b** que provienen de un reordenamiento [3,5].



Esquema 3.0. Corrimiento [3,5] de 6-acetoxi-2,4-ciclohexadienonas (**70**) por FVP.⁴

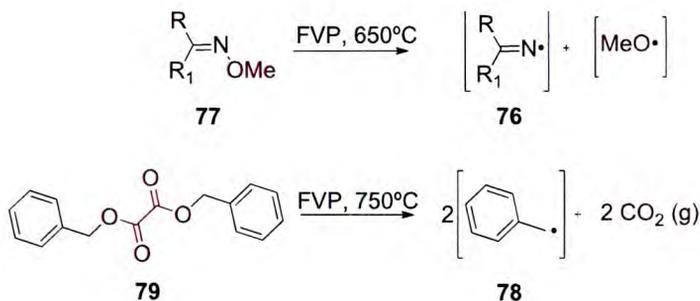
Otro tipo de reacción pericíclica es la cicloadición. La más importante desde el punto de vista de la síntesis es la reacción de Diels-Alder (DA) y su reversa (RDA). Esta reacción es la adición de un alqueno a un dieno, y es llamada cicloadición $[4\pi + 2\pi]$, debido a que cuatro electrones π del dieno y dos electrones π del alqueno (dienófilo) están directamente involucrados en la reacción.

En general, las reacciones de DA son utilizadas con fines sintéticos y para proteger dobles enlaces o 1,3-dienos. De igual modo, la mayoría de las reacciones de RDA permiten generar alquenos o dienos, y son también consideradas de gran importancia preparativa.⁵ La combinación de estas dos puede ser empleada como una estrategia de protección y desprotección para dobles enlaces donde la extrusión pirolítica de un dieno volátil, por lo general, es el último paso para la preparación de alquenos reactivos.⁶ Esta estrategia ha sido utilizada recientemente por Burgess et. al.⁷ para la obtención de α,β -lactamas y lactonas insaturadas (**74**) utilizando (-)-(R)-9-(1,2-dimetoxietil)antraceno (**75**), como protector (*esquema 3.1*).



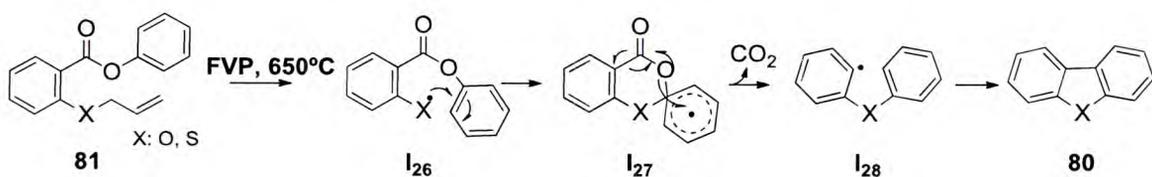
Esquema 3.1. Secuencia de protección/desprotección para obtener α,β -lactamas y lactonas insaturadas (**74**) mediante ciclo adición DA/RDA.⁷

- **Reacciones Radicalarias.** Generalmente iniciadas por la ruptura del enlace más débil de la molécula. En efecto, se puede decir que cada molécula lleva su propio generador de radicales. Por ejemplo, en el *esquema 3.2* se muestra la formación de radicales iminilo (**76**) a partir de la FVP de éteres de oximas (**77**)⁸, y de radicales bencilo (**78**) a partir de dibenciloxalato (**79**).⁹



Esquema 3.2 Generación de radicales iminilo⁸ y bencilo⁹ por FVP.

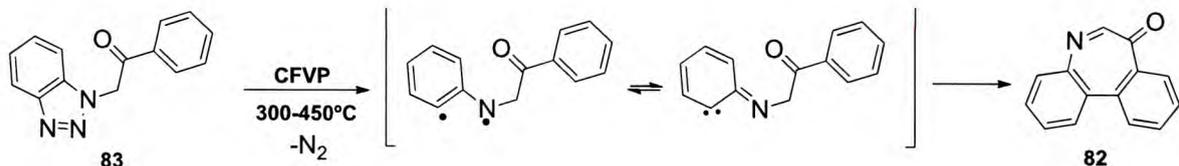
La mayoría de estas reacciones son oxidativas y muchas ciclizaciones involucran la pérdida de un átomo de hidrógeno como paso final de reacción. Un ejemplo de una reacción radicalaria en sistema de FVP con fines sintéticos es la síntesis de dibenzofuranos y dibenzotiofenos (**80**) a través de radicales (tio)fenoxilo (**I₂₆**) formados a partir de **81** por pérdida de un radical propenilo (*esquema 3.3*).¹⁰



Esquema 3.3. Síntesis de dibenzofurano y dibenzotiofeno (**80**) a partir de **81** mediante el intermediario radicalario (tio)fenóxido, **I₂₆**.¹⁰

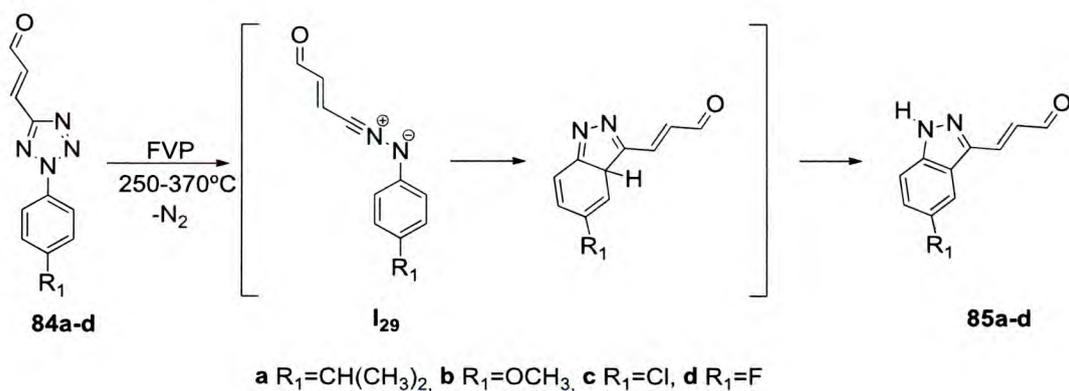
- **Reacciones heterogéneas:** Estas reacciones son las denominadas VGSR (*Vacuum Gas Solid Reaction*). En estos sistemas se utiliza un sólido que puede ser un catalizador (*Catalytic Flash Vacuum Pyrolysis* -CFVP-) tipo zeolita, hidrotalcita o mesoporoso, o un reactivo sólido (como por ejemplo Mg, Ca, Zn, etc.).

Si bien la utilización de catalizadores y sólidos reactivos en reacciones en fase gaseosa ha sido muy poco explorada y se conocen muy pocos artículos al respecto, existen trabajos en los que se demuestra que el empleo de materiales porosos en sistemas de CFVP reduce la temperatura de reacción y aumenta la selectividad del proceso. Un ejemplo reciente se encuentra informado por Moyano y col.¹¹ en donde se muestra la ventaja de utilizar CFVP respecto de FVP para obtener selectivamente, con buenos rendimientos, una 7H-dibenzo[b,d]azepin-7-ona (**82**) a partir de un acilbenzotriazol (**83**) (*esquema 3.4*).



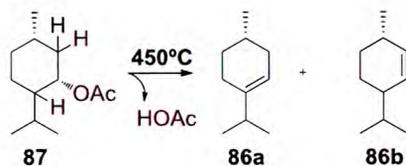
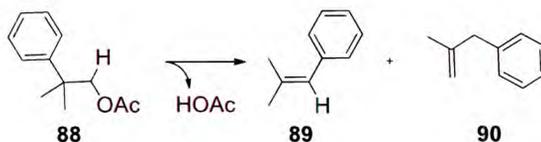
Esquema 3.4. Síntesis de 7H-dibenzo[b,d]azepin-7-ona (**82**) mediante CFVP.¹¹

• **Reacciones de Eliminación de moléculas pequeñas:** Las reacciones de eliminación pueden ser divididas en dos grandes grupos: aquellas en las que al eliminar una molécula pequeña se genera una estructura relativamente estable y las que generan intermediarios altamente reactivos como carbenos, nitrenos y dirradicales. Un ejemplo reciente de formación de intermediarios se muestra en el **esquema 3.5**. Este consiste en la eliminación de N₂ de acroleiniltetrazaoles (**84**) formando un intermediario nitrilimina (**I₂₉**) que luego se cicla generando diferentes 3-acroleinilindazoles (**85**) en un proceso limpio y con altos rendimientos.¹²



Esquema 3.5. Formación de un intermediario reactivo (**I₂₉**) por eliminación de N₂.¹²

En cuanto a la eliminación de moléculas pequeñas para formar especies estables, se destacan las reacciones de RDA descritas previamente y las α y β -eliminaciones. Éstas comprenden una reacción de gran interés ya que proveen una efectiva herramienta sintética. En el **esquema 3.6**, se muestran ejemplos de pérdida de ácidos carboxílicos a partir de ésteres para formar alquenos. El primer caso ocurre a través de una β -eliminación y corresponde la síntesis del producto natural menteno (1-menteno, **86a** y 2-menteno, **86b**) a partir de mentil acetato (**87**) por FVP a 450 °C.¹³ En el segundo ejemplo, la β -eliminación del 2-fenilpropil-acetato (**88**) está estructuralmente prohibida por lo que el ácido carboxílico se forma por α -eliminación dando lugar a la formación de una mezcla de alquenos (**89-90**).¹⁴

β -eliminación **α -eliminación****Esquema 3.6.** Ejemplos de β y α -eliminaciones.

Las deshidrogenaciones son también reacciones de eliminación que conducen a la formación de moléculas estables y que ocurren a muy altas temperaturas, frecuentemente como último paso de reacción para obtener productos aromáticos.¹⁵ Sin embargo, el proceso de deshidrogenación selectiva se encuentra muy poco estudiado. En particular, para la formación de dobles enlaces exocíclicos, existen trabajos en donde se realizan reacciones que requieren del uso de co-reactantes o catalizadores (por ej.: Rodio,¹⁶ Iridio¹⁷ u otros más complejos¹⁸), altas temperaturas y largos tiempos de reacción lo que resulta en un proceso poco selectivo por la obtención de una gran cantidad de productos secundarios.

En este trabajo de tesis las reacciones de FVP homogéneas se llevaron a cabo con el objetivo de obtener dobles enlaces exocíclicos por eliminación de H_2 . Aquí se presenta un método simple y selectivo para la formación de un doble enlace exocíclico a través de la pirólisis de (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas. Se buscó, por una parte, ver el efecto de un sustituyente reactivo en la posición 3 de la (tio)hidantoína como es el grupo Cl-etilo en la (*S*)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína. Además, resultó de interés comparar la reactividad de las hidantoínas respecto de las tioladas con el fin de conocer cuál es el rol que cumplen los electrones 3p y los orbitales disponibles en el átomo de azufre.

Estos interrogantes se encuentran abordados a continuación a partir del estudio de cinco (tio)hidantoínas.

3.3. Objetivos específicos

El presente capítulo tiene como objetivos específicos:

- Estudiar la formación de 5-benciliden-(tio)hidantoínas a partir de 5-bencil-(tio)hidantoínas utilizando FVP y MO.
- Evaluar la selectividad de la deshidrogenación frente a otros procesos en compuestos que poseen sustituyentes lábiles como por ejemplo los de la (*S*)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína.
- Estudiar los procesos siguientes a la formación del doble enlace utilizando como sustrato las correspondientes 5-benciliden-(tio)hidantoínas previamente sintetizadas para poder discernir el mecanismo global de las reacciones térmicas.
- Comparar los resultados obtenidos con compuestos azufrados respecto de sus análogos oxigenados.
- Postular los posibles mecanismos y obtener las coordenadas de reacción mediante cálculos DFT a fin de conocer las vías más probables tanto para la deshidrogenación como para los procesos secundarios.

3.4. Sección experimental

3.4.1. Reacciones de FVP

Las reacciones de FVP se realizaron en un reactor tubular de cuarzo utilizando un horno Thermolyne 21100 (capítulo 1, Sección 1.4.4, **figura 1.3**) y se empleó Nitrógeno (seco y libre de oxígeno) como gas transportador.

Previo a las reacciones de termólisis se efectuó el correspondiente depósito de carbón sobre la superficie del reactor por termólisis de bromuro de alilo a 550 °C, para evitar de esta manera cualquier tipo de catálisis por la superficie del cuarzo, como fue comentado previamente.

La cantidad de muestra pirolizada en cada experimento fue de aproximadamente 20-30 mg. Los productos se recolectaron en una trampa en forma de "U" sumergida en aire líquido y luego fueron extraídos con diferentes solventes para su posterior análisis y cuantificación por RMN-¹H, **figura 3.1**.



Figura 3.1. Trampa en forma de "U" para recolectar el pirolizado.

Para la determinación de los parámetros cinéticos, las reacciones se repitieron al menos tres veces a cada temperatura. La cuantificación se realizó utilizando la técnica de RMN-¹H.

3.4.2. Reacciones de Pirólisis inducida por Microondas

Para las reacciones por MO se utilizó el equipo monomodo 300 de Anton Paar (Capítulo 2, Sección 2.4.2, **figura 2.5**). En un tubo de borosilicato se colocaron aproximadamente 25 mg de muestra y se irradió a diferentes tiempos y temperaturas que se detallan en la sección de resultados y discusión (a continuación). La mezcla fue luego extraída con acetona-d₆ y analizada por CG-EM y RMN-¹H.

3.4.3. Reacciones de Pirólisis Estática Gaseosa

Las reacciones de PEG fueron realizadas siguiendo la misma metodología descrita en la Sección 1.4.4.

3.4.4. Purificación y Caracterización de compuestos

Los productos de pirólisis fueron identificados, aislados y purificados mediante técnicas cromatográficas (cromatografía en placa delgada, preparativa y columna) y caracterizados por técnicas espectroscópicas convencionales. La descripción de las mismas así como también la caracterización de los nuevos compuestos se encuentran en el ANEXO I.

3.4.5. Cálculos teóricos

Los cálculos de coordenada de reacción se realizaron utilizando el paquete de software Gaussian 09W (Ref. 29, Capítulo 1) a nivel de Teoría Funcional de la Densidad (DFT/ B3LYP) y la base 6-31++G(d,p).

Se optimizaron geometrías y determinaron energías de intermediarios, estados de transición y productos involucrados en los mecanismos de descomposición postulados. Las conexiones de los estados de transición con los mínimos designados fueron confirmadas mediante cálculos de coordenadas de reacción intrínsecas (IRC) con el mismo nivel de teoría.

3.5. Resultados y discusión

3.5.1. Reactividad térmica de (S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína

3.5.1.1. Productos obtenidos

3.5.1.1.1. Pirólisis inducida por Microondas (PIMO)

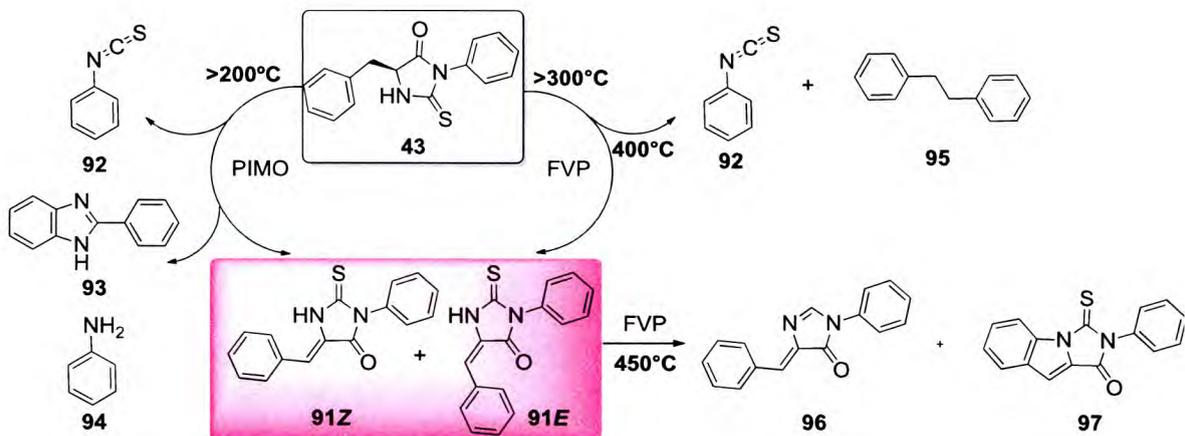
El compuesto **43** fue irradiado a 300 W en un tubo sellado, sólo y en presencia de diferentes solventes (dimetilformamida, DMF; nirometano, CH₃NO₂ y *o*-diclorobenceno, *o*-DCB) a 200 y 250 °C (**tabla 3.0**). A temperaturas inferiores a 200 °C no ocurre ninguna reacción mientras que a mayores temperaturas se obtiene como producto principal 5-benciliden-3-fenil-tiohidantoína (**91**) que proviene de la deshidrogenación del sustrato (**esquema 3.7**, vía PIMO). Este producto fue identificado y completamente caracterizado por técnicas espectroscópicas y por Difracción de Rayos X.

A partir de los datos de la **tabla 3.0** se observa que los mejores rendimientos se obtienen sin uso de solvente, irradiando por 25 minutos a 250 °C. Cabe destacar que el producto **91** se obtiene, al igual que para el resto de los compuestos bencilideno, como una mezcla de sus isómeros Z/E, siendo Z el predominante con una relación de 98/2 respecto de E (calculado a partir de los espectros RMN-¹H, ver ANEXO).

Tabla 3.0. PIMO de **43**.

T(°C)	Solvente	tiempo (min)	43 (%) ^a	Productos (%) ^a			
				91 ^b	92	93	94
200	DMF	1	18	20	33	9	20
200	CH ₃ NO ₂	1	92	3	3	1	1
200	<i>o</i> -DCB	1	91	4	4	1	0
200	-	5	86	2	6	0	6
		10	79	3	9	0	9
		15	78	5	8	0	9
		20	67	13	9	1	11
		25	47	20	15	1	18
250	-	5	46	14	17	1	23
		10	31	29	18	2	20
		15	10	42	21	3	23
		20	8	46	21	3	22
		25	7	47	21	4	22

^a% relativos obtenidos por CG-EM, ^bMezcla de isómeros Z/E (98/2).



Esquema 3.7. PIMO y FVP de **43**.

Además de **91** se obtuvieron productos de fragmentación del anillo de tiohidantoína (compuestos **92-94**). La anilina (**94**) se explica a partir de la generación del nitreno correspondiente que captura Hidrógeno del medio, mientras que la formación de **93** es menos clara y se propone que involucraría una serie de pasos a partir de especies intermediarias reactivas que se forman en la fragmentación del sustrato.

3.5.1.1.2. Flash Vacuum Pyrolysis

Se realizó la reacción de FVP de **43** a diferentes temperaturas entre 300 y 450 °C (**tabla 3.1**) a una presión de 10^{-2} torr y con tiempos de contacto de 10^{-2} s. A todas las temperaturas se obtuvo **91** como producto principal, al igual que para las reacciones por MO. A temperaturas por debajo de 400 °C se obtienen pequeñas cantidades de los productos secundarios **92** y **95**, mientras que a 450 °C, si bien se generan otros productos (**96** y **97**), éstos se encuentran en concentraciones traza y el rendimiento de **91** es alto.

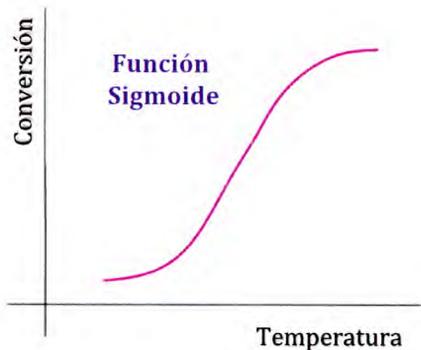
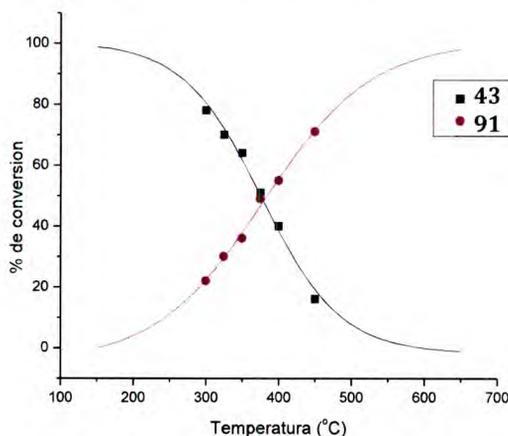
Tabla 3.1. FVP de **43**.

T(°C)	43 (%) ^a	Productos (%) ^a			
		91 ^b	95	96	97
300	78	22	-	-	-
325	70	30	-	-	-
350	46	36	-	-	-
375	51	49	-	-	-
400 ^b	40	55	-	trazas	-
450 ^c	16	71(60) ^d	3	5	2

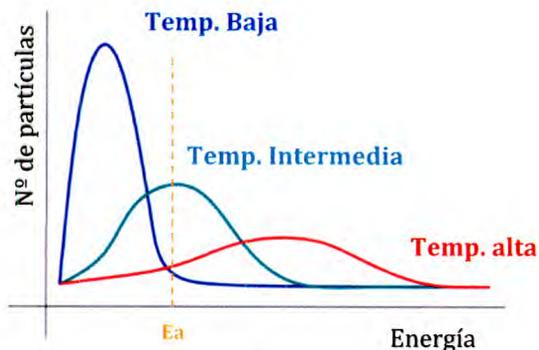
^aPorcentajes determinados por espectroscopía RMN-¹H. ^bSe detectaron concentraciones traza de **92**. ^cSe detectó presencia de residuos carbonáceos. ^dProducto aislado.

La conversión del sustrato en función de la Temperatura (**gráfico 3.0**) sigue un comportamiento sigmoideo, que refleja el efecto de la temperatura del horno sobre la reacción; la variable más importante en experimentos de FVP.² Este comportamiento se atribuye a la distribución de Boltzman que adquieren las moléculas dentro del tubo de reacción (**figura 3.2**). Esto es, a bajas temperaturas, sólo unas pocas poseen energía suficiente para reaccionar y a mayores, la gran pendiente refleja un mayor número de moléculas activadas que corresponden a la porción central de una distribución de energía de Boltzmann. Cuando aumenta aún más la temperatura la pendiente se vuelve menor nuevamente porque ya quedan pocas moléculas para reaccionar.

Gráfico 3.0. Porcentaje de conversión de 43 en 91 en función de la Temperatura.



(a)



(b)

Figura 3.2 – Representaciones de: **(a)** Función sigmoide típica de las conversiones por FVP. **(b)** Distribución de Boltzmann de la energía de las partículas a diferentes temperaturas.

La obtención de los productos **96** y **97** resulta de interés ya que son derivados del núcleo hidantoína que podrían poseer también importancia desde el punto de vista de su actividad biológica. Su formación se explica a partir de reacciones posteriores que puede sufrir el producto principal **91**. Por un lado, la pérdida de un átomo de Azufre de **91** conduce a **96** (reacción de eliminación frecuente en las termólisis de tioxoderivados¹⁹) mientras que el producto **97** se puede formar por ciclización intramolecular de **91**. Este proceso involucra una reacción de deshidrogenación adicional que podría ocurrir por eliminación directa de H₂ en un proceso concertado o por disociación en etapas de los átomos de Hidrógeno a través de una inserción aromática intramolecular, como se explica más adelante. Ciclizaciones similares a esta fueron observadas para otros compuestos pero siempre en presencia de catalizadores.²⁰

Para poder corroborar el origen de los compuestos **96** y **97** y brindar así una información más detallada sobre el mecanismo de descomposición de **43**, se aisló y purificó mediante técnicas cromatográficas el producto **91** (ver ANEXO I) y se estudió su descomposición térmica por FVP a 450 °C (el procedimiento experimental fue el mismo que para **43**). Como resultado de la reacción se identificaron por CG-EM los productos deseados (**96** y **97**) lo que permitió confirmar el mecanismo planteado. Cabe destacar además que los rendimientos obtenidos para estos productos fueron muy bajos (2-4 %) lo que muestra la gran estabilidad que presenta **91** de quien se recuperó el 85 %.

3.5.1.2. Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción

El principal aporte de este trabajo se encuentra en el estudio del mecanismo de deshidrogenación en fase gaseosa sobre el cuál no existen estudios previos. Para poder sugerir las posibles vías, es importante destacar que el sustrato **43** puede presentar un equilibrio tautomérico y, por lo tanto, el mecanismo de deshidrogenación dependerá de cuál sea el tautómero que reacciona. Aquí se sugieren dos tipos principales de mecanismos: uno radicalario (*esquema 3.8*, vías **A** y **B**) y uno concertado (*esquema 3.8*, vías **C-F**).

Teniendo en cuenta que las reacciones de FVP originan un solo producto en un determinado intervalo de temperatura (300-400 °C), se decidió realizar mediciones

cinéticas con el objetivo de obtener información acerca de la energía necesaria para llevar a cabo la reacción (E_a) y datos que permitan avalar uno u otro de los mecanismos de reacción propuestos (tal como se detalló en el Capítulo 1, un proceso radicalario conduciría a un valor de entropía de activación positivo y uno concertado a un valor negativo).

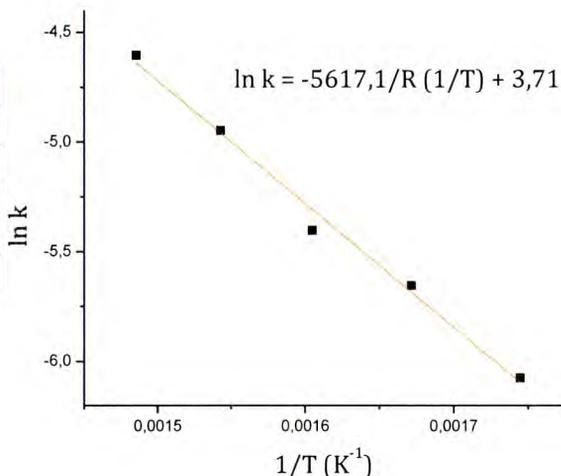
El **gráfico 3.1** se obtuvo a partir de la tabla correspondiente (a su izquierda) en donde se encuentran los valores de constantes de velocidad promediados de 3 mediciones a cada Temperatura; los correspondientes tiempos de contacto calculados según la **ecuación 3.2**, y los valores de concentración del reactante respecto de la inicial (C/C_0) determinados por espectroscopía RMN- 1H . En estudios previos, se midieron los parámetros cinéticos de la pirólisis de acetato de etilo y se compararon con los reportados en el sistema estático. Esto se realizó para determinar la validez de las mediciones realizadas en el sistema dinámico.²¹

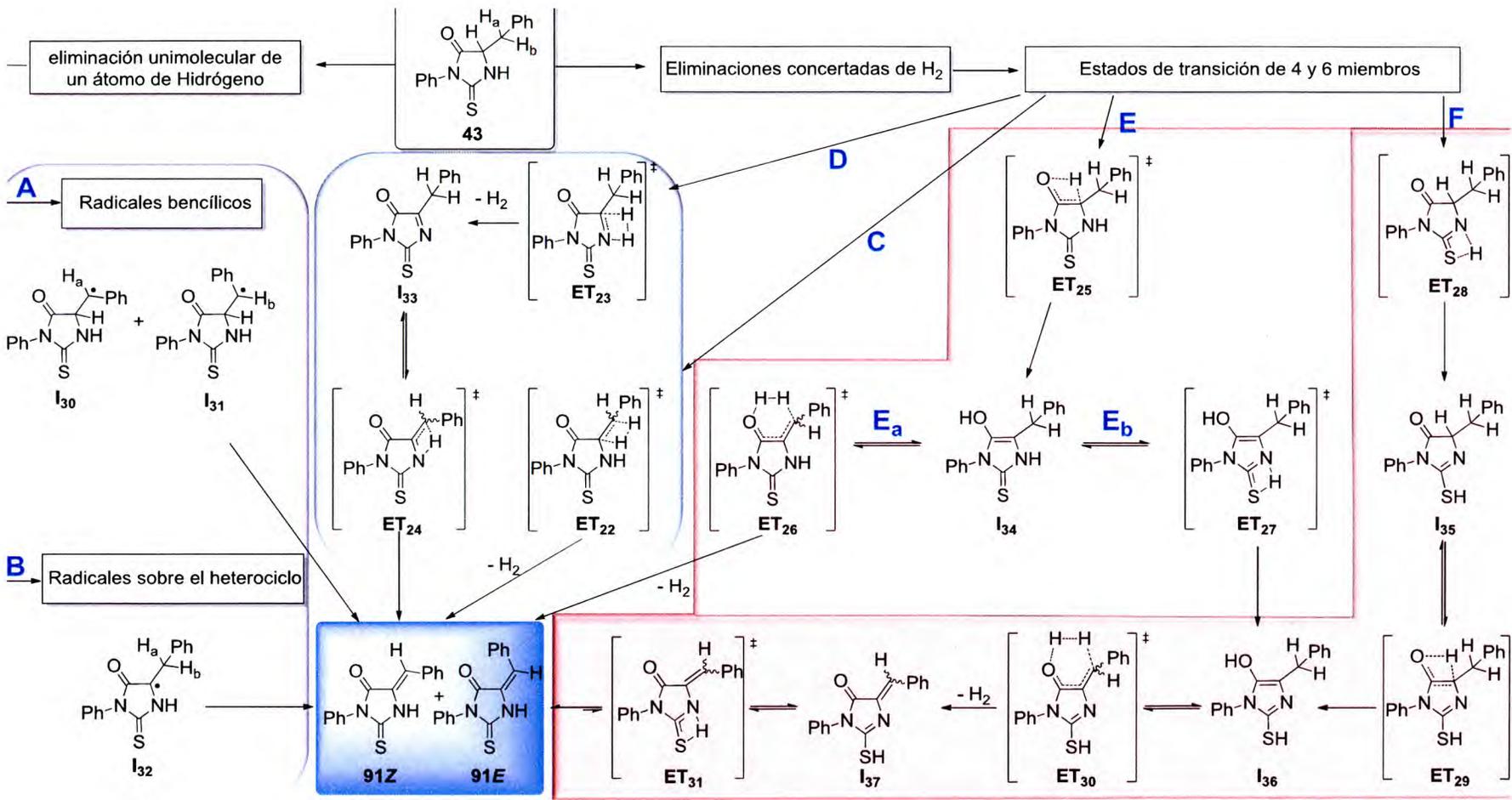
Se obtuvo un valor de E_a : **(11,2 ± 0,6) kcal/mol** y una entropía de activación de **(-34,8 ± 0,4) u.e.** lo que indica que se trataría de un mecanismo de tipo concertado.

Gráfico 3.1. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **43** por FVP. (valores en la tabla a su izquierda).

T (°C)	C/C ₀	τ(10 ⁻² s)	k (10 ⁻² s) ^a
300	0,78±0,02	1,08±0,07	0,23±0,01
325	0,70±0,02	1,03±0,06	0,35±0,02
350	0,64±0,02	0,99±0,06	0,45±0,02
375	0,51±0,02	0,95±0,05	0,71±0,03
400	0,40±0,01	0,92±0,05	1,00±0,05

^apromedio de tres reacciones





Esquema 3.8. Mecanismos propuestos para la deshidrogenación de **43**.

3.5.1.3. Cálculos de coordenadas de reacción

Se calcularon todas las vías planteadas en el **esquema 3.8** con el fin de obtener mayor información acerca del mecanismo interviniente.

En primer lugar, se optimizó la geometría de reactivo (**43**) y productos (**91Z** y **91E**) y se calculó la diferencia de energía entre los mismos encontrando que la reacción de deshidrogenación es un proceso endotérmico en **24,0 kcal/mol** para la obtención del isómero **Z** y en **26,1 kcal/mol** para el **E**. Estos valores indican que el compuesto **91E** es menos estable que **91Z** por 2,1 kcal/mol lo cual se corresponde con la distribución observada experimentalmente (98% de isómero **Z**). En la **tabla 3.2** se detallan los valores de Energías obtenidos para cada vía en particular.

Tabla 3.2. Energías B3LYP involucradas en los mecanismos propuestos para la deshidrogenación de **43**.

	Vía	Especie	ΔE^a
Procesos radicalarios	A	I30	94,8
		I31	96,5
	B	I32	91,6
Procesos concertados	C	ET₂₂^b	110,0
	D	ET₂₃^b	105,0
		ET₂₄^c	57,4
	E	ET₂₅^c	80,4
		ET₂₆^b	50,0
		ET₂₇^c	72,0
	F	ET₂₈^c	41,2
		ET₂₉^c	72,3
		ET₃₀^b	45,0
		ET₃₁^c	15,3

^aValores en kcal/mol relativos a la especie estable precursora. ^beliminación de hidrógeno. ^cTautomerización

- Procesos radicalarios:** Las vías **A** y **B** comprenden una doble eliminación de átomos de hidrógeno en etapas a través de la formación de las especies intermediarias **I30**, **I31** (vía **A**) e **I32** (vía **B**). A partir de los cálculos se determinó que la primera etapa consiste en una reacción de disociación unimolecular en donde la Energía potencial aumenta sin haberse podido encontrar un estado de transición intermedio.

En la vía **A**, la eliminación de uno de los átomos de Hidrógeno enlazados al Carbono bencílico conduce a la formación del radical bencilo (**I30** y **I31**), proceso que requiere de **94,8** y **96,5 kcal/mol** (**tabla 3.2**). Por otra parte, la eliminación del átomo

de Hidrógeno unido al Carbono del heterociclo (*vía B*), conduce a la formación del intermediario **I₃₂** con una barrera de energía de **91,6 kcal/mol**.

- *Procesos concertados*: las *vías C* y *D* involucran una eliminación directa de H₂ a través de un estado de transición de 4 miembros (**ET₂₂** y **ET₂₃** respectivamente). La *vía C* implica la formación del producto en un solo paso mientras que la *D* involucra un intermediario **I₃₃** que luego tautomeriza a **91** a través del estado de transición **ET₂₄**. La barrera de energía para la *vía C* es de **110,0 kcal/mol** mientras que la *vía D* requiere de **105,0 kcal/mol** para la eliminación de Hidrógeno y **57,4 kcal/mol** para la tautomerización. Es decir que ambos mecanismos requieren de aproximadamente 20 kcal/mol más que los radicalarios.

Se conoce que las tiohidantoínas como **43** pueden existir en diferentes formas tautoméricas dependiendo del medio.²² Para conocer las especies presentes en equilibrio en este caso en particular, se analizaron los patrones de fragmentación de las señales identificadas en el espectro de masas del reactivo a 280°C. Se encontró que, a esta temperatura predomina con un 58% el tautómero NH de **43** (es decir el que tiene el núcleo (tio)hidantoína con los grupos C=O y C=S) y también se encuentran presentes, en un 14% el tautómero enol (con el grupo C-OH, **I₃₄**) y en un 28% el tautómero tiol (con el grupo C-SH, **I₃₅**). Por esta razón, se calcularon también las deshidrogenaciones a partir de **I₃₄** e **I₃₅** (*vías E* y *F*). En la *vía E*, se propone una primera tautomerización al intermediario enol **I₃₄** (**ET₂₅: 80,4 kcal/mol**) quien puede, o bien, eliminar H₂ directamente para formar **91** (*E*→*E_a*, **ET₂₆: 50,0 kcal/mol**) o tautomerizar al tiol-enol **I₃₆** (*E*→*E_b*, **ET₂₇: 72,0 kcal/mol**) En ambos casos, el paso de mayor energía corresponde a la primera enolización que formaría a **I₃₄**.

Por otra parte, la *vía F* involucra la conversión de **43** a su forma tiol **I₃₅** (**ET₂₈: 41,2 kcal/mol**) seguida de una nueva tautomerización que da lugar a la formación del mismo intermediario enol-tiol **I₃₆** (**ET₂₉: 72,3 kcal/mol**). Sin embargo, la energía requerida para su formación es casi 10 kcal/mol más baja que a través de la *vía E*.

A partir del intermediario **I₃₆** la deshidrogenación es posible a través de un estado de transición de 6 miembros (**ET₃₀: 45,0 kcal/mol**) igual que el planteado a partir del intermediario enol **I₃₄** (*vía E_a*, **ET₂₆: 50,0 kcal/mol**) pero comprende un valor de energía 5 kcal/mol menor. En este caso, la eliminación de H₂ conduce a la formación

del producto bencilideno en su forma tiol (**I₃₇**) y la posterior tautomerización hacia el producto más estable (**91I**) requiere de sólo **15,3 kcal/mol (ET₃₁)**

Resumiendo, a partir los cálculos de Energía se observa que la deshidrogenación directa a través de un ET de 4 miembros es el proceso más energético (**~110 kcal/mol**), luego se encuentran las vías radicalarias con **~95 kcal/mol**. De menor energía es la eliminación a través de un ET de 6 miembros, en donde el proceso de enolización sería la etapa determinante de la velocidad (**~80 kcal/mol**) mientras que la formación del tiol y la propia deshidrogenación comprenden valores de energía inferiores (**~40 kcal/mol** y **~50 kcal/mol** respectivamente). Por lo tanto, se propone que la vía más probable para la deshidrogenación de **43** es la **vía F**. La coordenada de reacción para este proceso se muestra en la **figura 3.3** junto con la estructuras de reactivo, intermediarios y estados de transición.

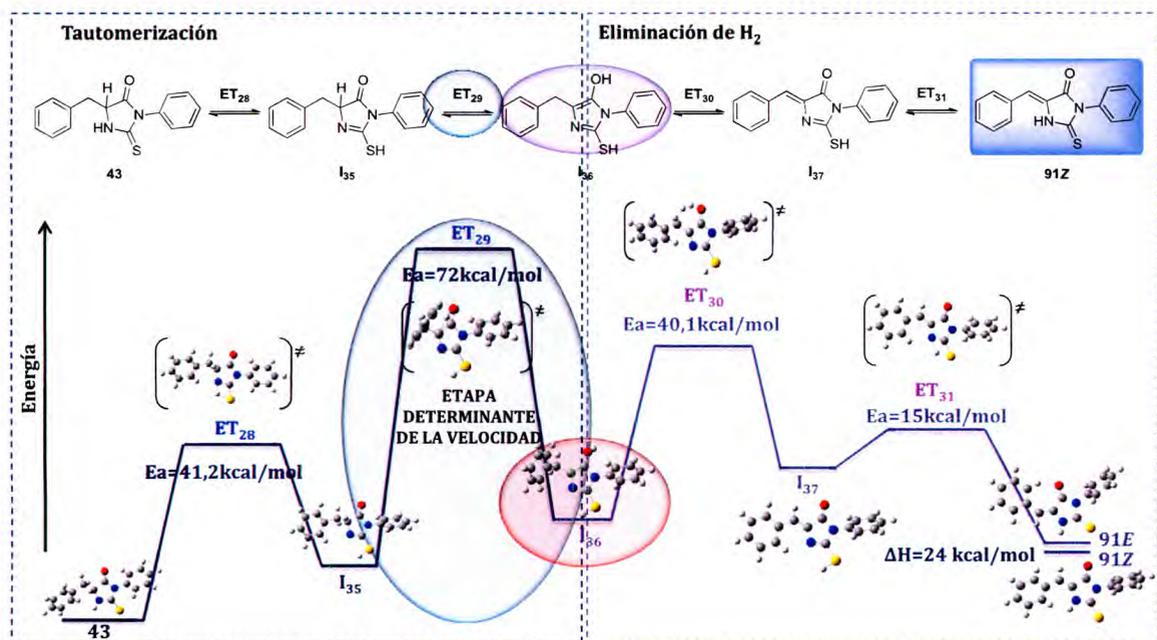


Figura 3.3. Coordenada de reacción para la deshidrogenación de **43** (vía **F**)

Es importante destacar que los valores de Energía absolutos encontrados en este estudio resultan considerablemente superiores a los experimentales, quizás debido a que se deberían emplear métodos que arrojen mejores valores de energía para las moléculas en estudio. Sin embargo, a partir de estos cálculos se buscó realizar un análisis comparativo de energías relativas, el cual permitió explicar y postular un mecanismo para el proceso de deshidrogenación observado experimentalmente.

3.5.2. Reactividad térmica de (S)-5-bencil y (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína

Se realizó la reacción de FVP de (S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (**41**) que, además de contar con la posibilidad de generar el producto de deshidrogenación exocíclica (el 5-bencilideno correspondiente, **63**), posee un sustituyente Cl-etilo que, como se vio en el Capítulo 1 y fue también informado en trabajos previos,²³ es un grupo muy reactivo con la posibilidad de eliminar HCl y formar el vinilo correspondiente. De esta manera se buscó estudiar la selectividad del proceso de deshidrogenación frente a otros procesos.

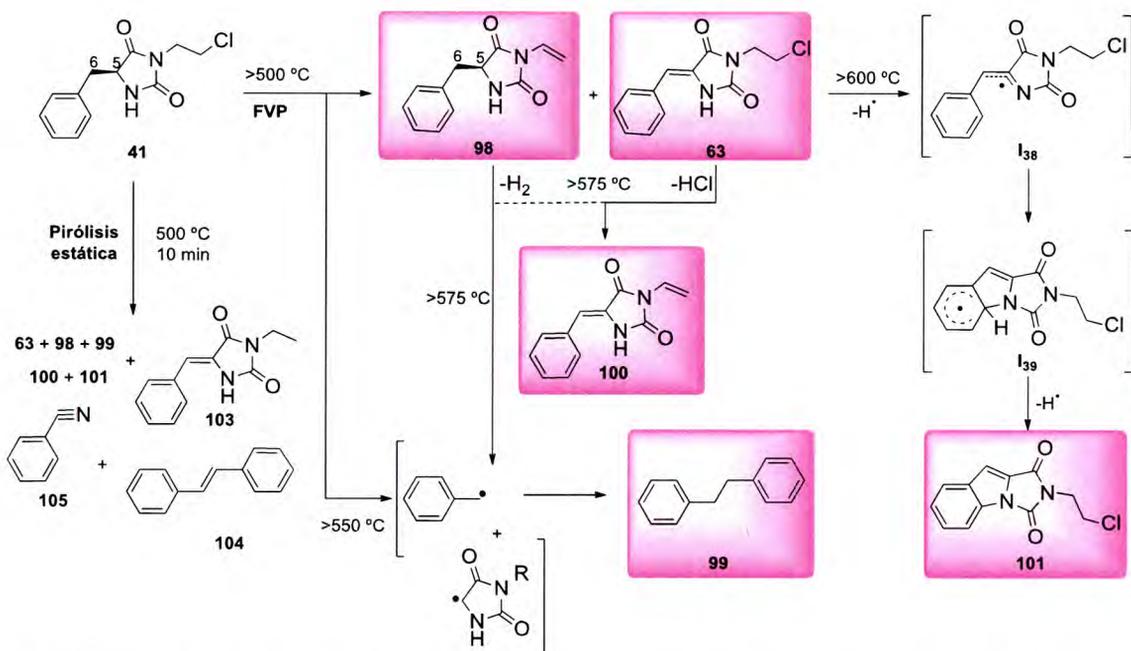
3.5.2.1. Productos obtenidos

3.5.2.1.1. Flash Vacuum Pyrolysis

Mediante esta técnica, no se observó reacción a temperaturas por debajo de los 500 °C, mientras que a temperaturas superiores se obtuvieron los productos esperados de la deshidrogenación y deshidrocloración (**63** y **98**) con bajos rendimientos (*esquema 3.9, tabla 3.3, gráfico 3.2*). A 550 °C predomina la disociación del enlace C₅-C₆ y el producto principal es 1,2-difeniletano (**99**) que proviene de la dimerización de radicales bencilo. A 575 °C se observa un nuevo producto (**100**) que resulta de la combinación de las dos eliminaciones principales (H₂ y HCl). Éste, podría provenir tanto de **63** como de **98**, sin embargo, se propone que la reacción más probable es la deshidrocloración de **63** ya que, como puede observarse en la *tabla 3.3*, a 575 °C el rendimiento de **98+63** es levemente mayor que a 500 °C pero la relación **63:98** disminuye, lo que indica que, o bien se está formando más cantidad de **98** o que el compuesto **63** se estaría consumiendo para generar **100**.

A mayores temperaturas (>600 °C) aparece un nuevo heterociclo (**101**) cuya formación se explica a través de una inserción aromática intramolecular de **63** (**I38, I39, esquema 3.9**). Un compuesto con el mismo tipo de inserción se obtuvo también para la FVP de (S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína (Sección 3.5.1.1, obtención de **96** a partir de **43**) y su obtención resulta de gran interés ya que heterociclos fusionados como éstos presentan actividades antifúngicas conocidas²⁴ y por esta razón, se han descripto diferentes metodologías para su obtención.²⁵ Un aspecto importante a destacar es el

hecho de que, si bien el compuesto **101** se forma a partir de **63** a las temperaturas a las cuales se obtiene **101** (>600 °C) la relación **63:98** se invierte, teniendo así una mayor cantidad de **63** respecto de **98**. La explicación a esto viene dada por el gran incremento en 1,2-difeniletano (**99**) que puede obtenerse a partir de la disociación del enlace C₅-C₆ del reactivo (**41**) y también de **98**. Más adelante se muestra un análisis teórico de las coordenadas de reacción involucradas en todos los procesos que permiten explicar la distribución encontrada a cada temperatura.



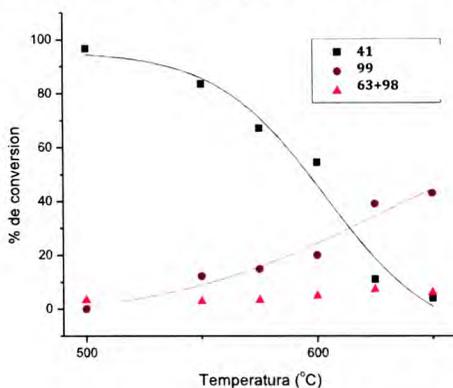
Esquema 3.9. Pirólisis de (*S*)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (**41**) entre 500-600 °C.

Tabla 3.3. FVP de **41**.

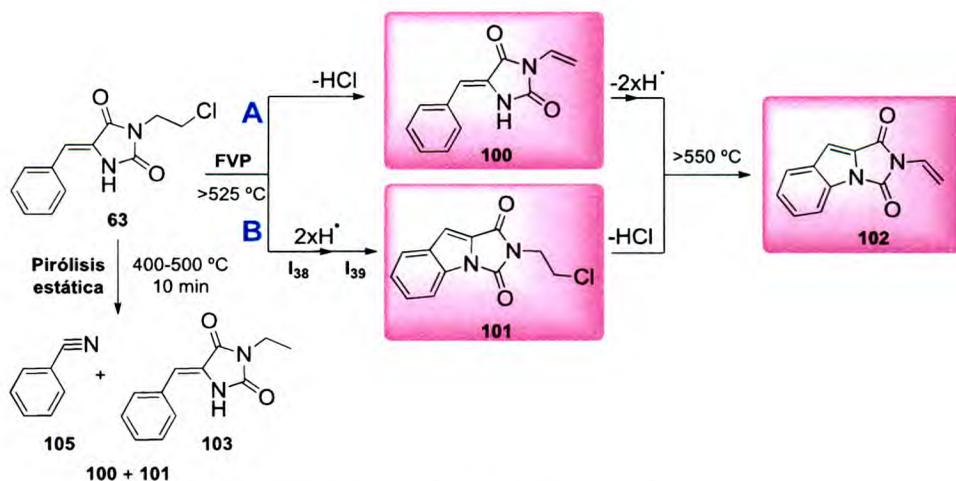
T(°C)	41 (%) ^a	Productos		
		99 (%) ^a	63 + 98 (%) ^a	Compuestos minoritarios
500	96,7	-	3,3 (40:60) ^c	-
550	73,8	12,2	2,9 (45:55) ^c	-
575	67,1	14,8	3,2 (38:62) ^c	100
600 ^b	54,5	20,0	4,8 (79:21) ^c	100, 101
625 ^b	11,0	39,4	7,2 (76:24) ^c	100, 101
650 ^b	4,1	43,1	6,2 (74:26) ^c	100, 101

^aPorcentajes relativos determinados por CG-EM. ^bSe detectó presencia de residuos carbonáceos. ^cRelación **63:98**

Gráfico 3.2. Distribución de reactivo (**41**) y productos en función de la Temperatura.



Como se dijo anteriormente, el objetivo principal del estudio de la pirólisis de **41** comprendió la obtención de productos de deshidrogenación y de deshidrocloración. Si bien se obtuvieron estos productos (**63**, **98**, **100** y **101**), los rendimientos fueron muy bajos debido a la formación del producto principal 1,2-difeniletano (**99**) lo cual se evidencia a partir de los valores de la *tabla 3.3* y se ve claramente en el gráfico de distribución de reactivo y productos (*grafico 3.2*). Con el fin de suprimir el mecanismo que conduce a la obtención de **99** (disociación del enlace C₅-C₆) y obtener una mayor información respecto a los demás procesos, se realizó la reacción de FVP del derivado bencilideno (**63**) (*esquema 3.10*, *tabla 3.4*, *gráfico 3.3*) que fue previamente sintetizado por microondas (Capítulo 2, sección 2.5.2.2).



Esquema 3.10. FVP de **63** entre 400-750 °C.

Como puede observarse en el *esquema 3.10*, se obtienen dos productos principales a todas las temperaturas, ambos descritos previamente para la FVP de **41**. Uno de ellos (**100**), es el correspondiente al proceso de deshidrocloración del reactivo (*vía A*) y el otro (**101**) a una inserción aromática intramolecular (*vía B*, **I₃₈** e **I₃₉**). Estos

resultados proveen una valiosa información acerca del mecanismo de descomposición, no sólo de **63**, sino también de **41** ya que en el análisis de los productos de FVP de **41** se había propuesto que el compuesto **100** se obtenía principalmente a partir de la deshidrocloración de **63** y este estudio permite confirmarlo.

A temperaturas mayores a 550 °C se obtiene un nuevo producto (**102**), que se formaría a partir de dos procesos consecutivos: inserción aromática y deshidrocloración cuando el precursor es **101** y deshidrocloración seguida de inserción aromática cuando proviene de **100**.

Tabla 3.4. FVP de **63**.

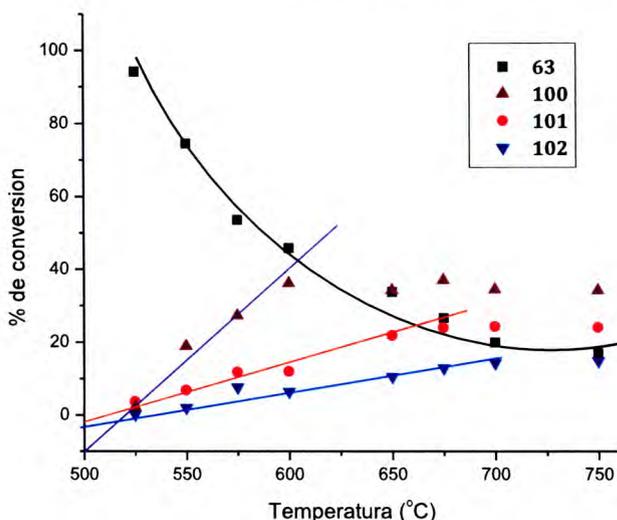
T(°C)	63 (%) ^a	Productos (%) ^a		
		100	101	102
525	94.1	2.2	3.7	0
550	74.4	18.9	4.8	1.9
575	53.5	27.3	11.7	7.5
600	45.7	36.1	11.9	6.3
650	33.7	34.2	21.7	10.4
675	26.5	36.9	23.8	12.8
700 ^b	19.8	34.3	24.2	14.1
750 ^b	16.8	34.0	27.9	14.7

^aPorcentajes relativos determinados por CG-EM. ^bSe detectó presencia de residuos carbonáceos.

El *gráfico 3.3* muestra el comportamiento sigmoideo de la conversión del reactante en sus productos **100**, **101** y **102**. A partir de la distribución se observa cómo a menores temperaturas (≤ 600 °C) hay un gran porcentaje de conversión del reactante en su producto directo **100** y a mayores temperaturas, este porcentaje se mantiene constante ya que, si bien **100** se sigue formando, parte de él reacciona para generar el compuesto **102**. Lo mismo se observa con **101** hasta los 650 °C, temperatura a partir de la cual el porcentaje se mantiene aproximadamente constante.

Hasta el momento no se puede distinguir si el producto **102** se forma por la *vía A* o la *B* y posiblemente ambas ocurran. Es importante notar que este compuesto no se observó durante la FVP de **41**. Probablemente, este hecho tenga que ver con una de las ventajas más interesantes de la técnica de FVP que es que permite la obtención de productos de control cinético debido a los cortos tiempos de contacto.

Gráfico 3.3. Distribución de reactivo (**63**) y productos en función de la Temperatura.



Una gran diferencia respecto de la reactividad de estas oxo hidantoínas en comparación con la tiohidantoína de la sección anterior ((*S*)-5-bencil-3-fenilhidantoína, **43**) es su gran estabilidad; el compuesto **43** reacciona a 300 °C mientras que los oxigenados (**41** y **63**) lo hacen recién a temperaturas superiores a 500 °C. Este efecto ya fue informado previamente para diferentes *cis* y *trans*-2-tioquinazolin-4-onas que, por FVP, reaccionan a menor temperatura que los análogos dioxigenados.²⁶ Además, como es sabido, la densidad de carga de una molécula puede ser mejor distribuida si existe una interacción con los electrones libres o los orbitales 3p disponibles en heteroátomos; cuanto menos electronegativo es éste, mayor capacidad donora tiene por encontrarse la carga más dispersa. Por este motivo, el azufre estabiliza mejor la densidad de carga que el oxígeno y es esta la razón que se atribuye al hecho de que estos compuestos reaccionen a menor temperatura para dar el mismo tipo de compuestos.

3.5.2.1.2. Pirólisis estática

Con el objetivo de evaluar la selectividad del proceso de deshidrogenación, se estudió el comportamiento en un sistema estático tal como se realizó para (*S*)-5-bencil-3-feniltiohidantoína (**43**, sección 3.5.1.1). Para el compuesto **43** la pirólisis estática fue inducida por Microondas; sin embargo, las oxo hidantoínas (**41** y **63**) no reaccionan a las temperaturas más altas que se pueden alcanzar por esta metodología (300 °C) y en su lugar, se realizó la reacción por pirólisis estática gaseosa. Debido a los tiempos de reacción largos, característicos de esta técnica, se obtuvieron mezclas complejas de

productos en todo el intervalo de temperatura (*esquemas 3.9 y 3.10*, pirólisis estática).

La pirólisis de la (S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (**41**) fue realizada a 500 °C en una celda de vidrio. Luego de 10 minutos, se obtuvo un 77% de conversión del reactante en los mismos productos que por FVP (**63, 98-101**) y un nuevo heterociclo (**103**) que podría provenir de la hidrogenación de **100** o por eliminación de un átomo de Cloro, seguido de una abstracción de Hidrógeno del medio. Además, se identificaron diferentes productos de fragmentación y recombinación característicos de la pirólisis de compuestos aromáticos nitrogenados como son estilbena (**104**) y benzonitrilo (**105**).

Por otra parte, la (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)hidantoína (**63**) fue pirolizada a 400 y 500 °C por 10 minutos. A la menor temperatura, se logra sólo un 5% de conversión en los productos **100** y **101**, mientras que a 500 °C se obtienen además el compuesto **103**, benzonitrilo (**105**) y otros en concentraciones traza.

Con el objetivo de conocer la fuente de **103** se realizó además la PEG de **41** y **63** en una celda de cuarzo desactivada para minimizar la fuente de átomos de Hidrógeno disponibles en el medio de reacción. En este caso se identificaron los mismos productos que en la celda de vidrio pero la cantidad de **103** fue mucho menor sugiriendo que éste, efectivamente, se formaría a partir de la abstracción de Hidrógeno de las paredes del reactor.

3.5.2.2. Determinaciones cinéticas y mecanismos de reacción

Se estudió el comportamiento cinético para la FVP de **41** y **63** como ya fue explicado previamente. Las constantes de velocidad obtenidas permitieron generar los gráficos de Arrhenius (*gráfico 3.4 y 3.5* respectivamente) y los parámetros cinéticos y termodinámicos que se muestran en la *tabla 3.5*.

A pesar de que los parámetros calculados describen la suma de varios procesos, a partir de ellos se puede ver la diferencia entre las reacciones de las dos hidantoínas. Para el compuesto **41**, el valor de entropía de activación positivo indica que el mecanismo se encuentra dominado por un proceso radicalario como el que se propone para la formación de 1,2-difeniletano (**99**, producto mayoritario de la reacción). Sin embargo, para **63** este valor es negativo y los parámetros termodinámicos son

similares a los obtenidos con la (S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína (**43**), en donde se propuso un mecanismo de eliminación de H₂ concertado.

A partir del ΔG^\ddagger calculado, se puede ver que el mecanismo radicalario, que es el que conduce a la formación de radicales bencilo, es sólo 1 kcal/mol menos energético que los procesos concertados a pesar de que la energía de activación es mucho mayor. Esto puede explicarse a partir de la gran contribución del término entrópico ($T\Delta S^\ddagger$) que a mayores temperaturas no es despreciable en el cálculo de ΔG^\ddagger .

Gráfico 3.4. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **41** por FVP. (valores en la tabla a su izquierda).

T (°C)	C/C ₀	$\tau(10^{-2}s)$	k (10 ⁻² s) ^a
575	0,53±0,02	1,48±0,07	0,42±0,02
600	0,46±0,02	1,43±0,06	0,54±0,02
650	0,33±0,02	1,35±0,06	0,82±0,02
675	0,26±0,02	1,32±0,05	1,05±0,02
700	0,20±0,02	1,29±0,05	1,29±0,02
750	0,17±0,02	1,23±0,05	1,49±0,02

^apromedio de tres reacciones

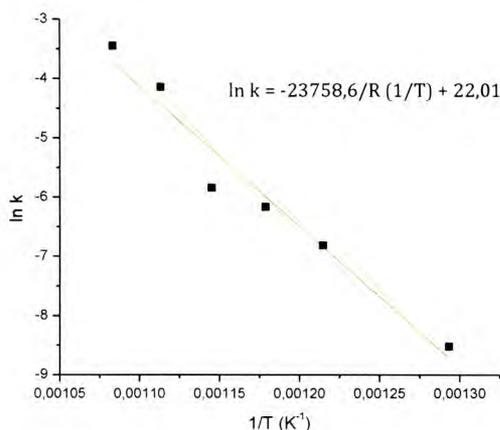


Gráfico 3.5. Gráfico de Arrhenius para la descomposición de **63** por FVP. (valores en la tabla a su izquierda).

T (°C)	C/C ₀	$\tau(10^{-2}s)$	k (10 ⁻² s) ^a
500	0,96±0,02	1,60±0,07	0,02±0,01
550	0,73±0,02	1,51±0,07	0,11±0,02
575	0,67±0,02	1,48±0,06	0,21±0,02
600	0,55±0,02	1,41±0,06	0,29±0,03
625	0,11±0,02	1,39±0,05	1,59±0,03
650	0,04±0,02	1,01±0,05	3,18±0,04

^apromedio de tres reacciones

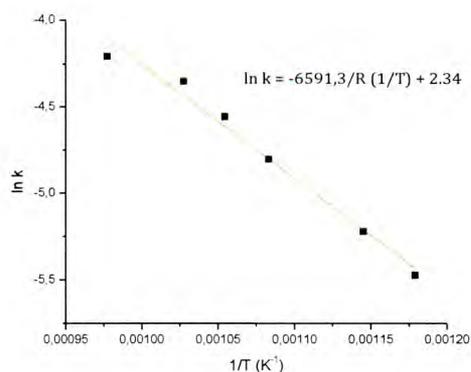


Tabla 3.5. Parámetros de activación para las reacciones de FVP de **41** y **63**.

compuesto	E _a (kcal/mol)	ΔS^\ddagger (u.e.)	ΔH^\ddagger (kcal/mol) ^a	ΔG^\ddagger (kcal/mol) ^a
41	45,6	0,80	43,9	43,2
63	14,5	-36,0	12,8	44,2

^acalculados a 600 °C

3.5.2.3. Cálculos de coordenadas de reacción

Se plantearon y calcularon las diferentes vías para la obtención de todos los productos de descomposición de **41** y **63** que se presenta en el *esquema 3.11*.

3.5.2.2.1. (S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)-hidantoína

Para el compuesto **41**, se sugiere una vía radicalaria (*vía A*) que explica la formación del producto mayoritario 1,2-difeniletano (**99**) y dos vías concertadas (*Vías B y C*) que conducen a los productos de deshidrocloración (**98**) y de deshidrogenación (**63**).

- *Procesos radicalarios*: El proceso radicalario (*vía A*) consiste en la disociación del enlace C₅-C₆ (**41**_{c-c}) para obtener radicales bencilo que luego se recombinan formando **99**.
- *Procesos concertados*: La *vía B* corresponde al proceso de deshidrocloración para formar el compuesto **98** a través de un estado de transición de 4 miembros (**ET**₃₂) como ya fue estudiado para la descomposición térmica en fase gaseosa de haloalquilisocianatos (Capítulo 1). La *vía C*, comprende la deshidrogenación del reactante a través de un estado de transición de 6 miembros (**ET**₃₃), previa enolización del reactivo a través del **ET**₃₄. En este caso, se tuvo en cuenta sólo este mecanismo para la obtención del producto bencilideno (**63**) ya que, como fue previamente calculado para el compuesto **43**, corresponde a la vía de menor energía (sección 3.5.1.3).

Como se puede observar a partir de los valores de energía que se muestran en la *tabla 3.6*, dentro de los procesos concertados, la deshidrocloración (**ET**₃₂: **53,5 kcal/mol**) requiere menor cantidad de energía que la deshidrogenación, cuya etapa determinante de la velocidad es la enolización (**ET**₃₄:**76,9 kcal/mol**, **ET**₃₃: **45,2 kcal/mol**). Esta tendencia se corresponde con los resultados experimentales obtenidos a baja temperatura (500-550 °C) en donde la relación **63:98** es menor a 1 (*tabla 3.3*), es decir que, a bajas temperaturas, predomina **98** respecto de **63** ya que la barrera de energía para su formación es menor. Como se mencionó en la sección de resultados experimentales, a 575 °C esta relación **63:98** disminuye aún más y esto se explica, no solo a partir de la menor Energía de Activación para la obtención de **98** sino también por la formación del nuevo compuesto **100**, que se supuso provendría de la deshidrocloración de **63**. Para confirmar el origen de **100** se calcularon los estados de

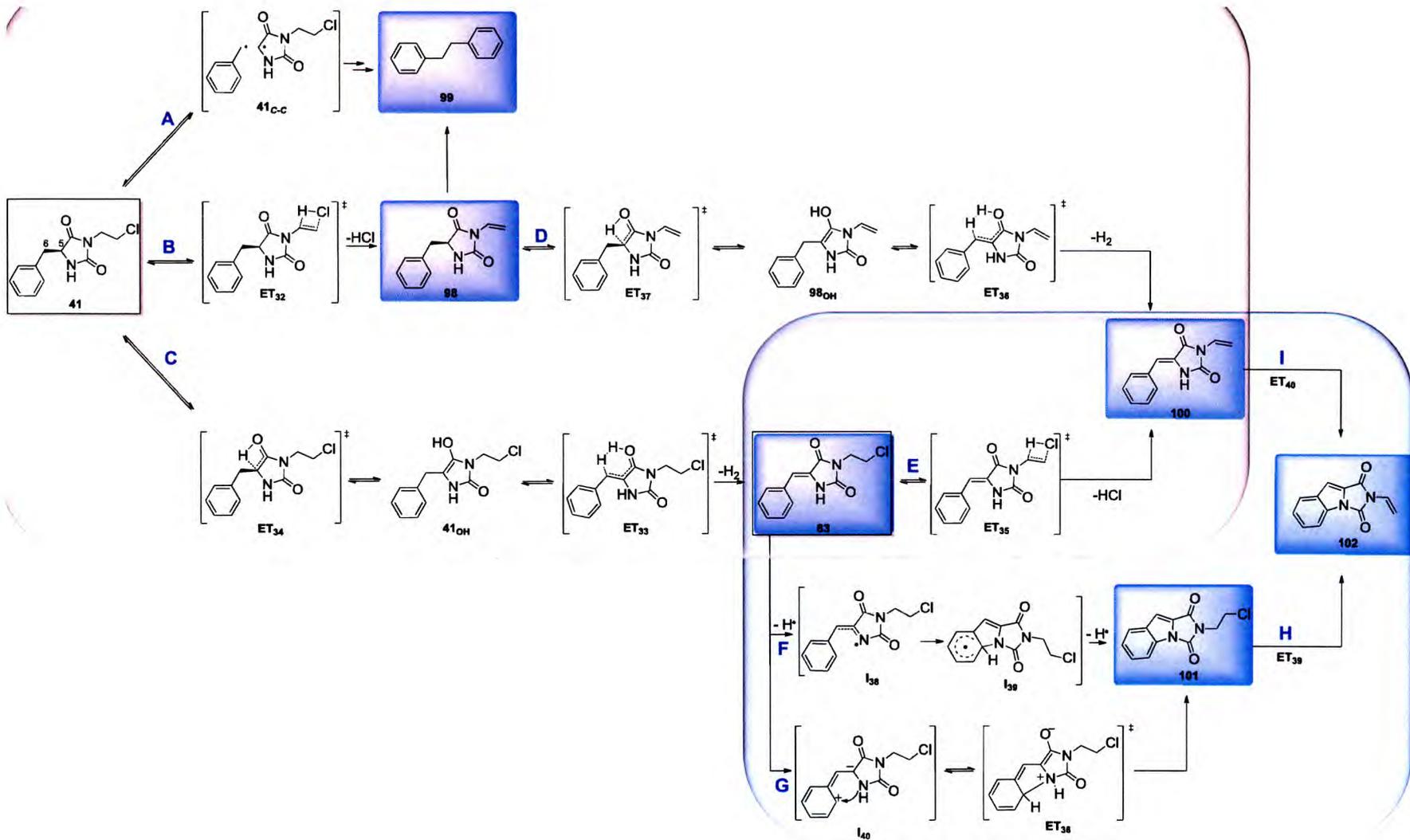
transición que conducen a su formación a partir de **98** y **63** (vías **D** y **E**) encontrando la misma tendencia que para el compuesto de partida (**41**). Es decir, la deshidrocloración (en este caso de **63**) requiere de menos energía (**ET₃₅: 54,0 kcal/mol**) que la deshidrogenación de **98** a través de un estado de transición de 6 miembros (**ET₃₆: 44,1 kcal/mol**) cuya etapa determinante es la enolización (**ET₃₇: 73,2 kcal/mol**) y por lo tanto el compuesto **100** se generaría a partir de **63** (vía **E**). Al aumentar la temperatura (>600 °C) la relación **63:98** se invierte (**tabla 3.3**) ya que, si bien el compuesto **63** se descompone dando **100**, a esta temperatura el compuesto **98** puede disociarse para formar el producto predominante (**99**).

Por otra parte, el proceso más energético calculado es la disociación del enlace C₅-C₆ (vía **A**, **41_{c-c}: 110,0 kcal/mol**), lo cual no resulta concordante con los resultados experimentales en donde el 1,2-difeniletano (**99**) es el producto principal. Sin embargo, cabe recordar que a altas temperaturas, el término positivo TΔS[#] no es despreciable y podría compensar los requerimientos energéticos calculados para la fragmentación.

Tabla 3.6. Energías calculadas para los mecanismos propuestos para la FVP de **41** y **63**.

Vía	Especie	ΔE ^a
A	41_{c-c}	110,0
B	ET₃₂	53,5
C	ET₃₄	76,9
	ET₃₃	45,2
D	ET₃₇	73,2
	ET₃₈	44,1
E	ET₃₅	54,0
F	I₃₈	91,7
G	ET₃₈	112,0
H	ET₃₉	~50
I	ET₄₀	~90

^aValores en kcal/mol relativos a la especie estable precursora.



Esquema 3.11. Mecanismos propuestos para la FVP de 41 y 63

3.5.2.3.2. (Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)-hidantoína

A partir de los resultados cinéticos obtenidos para la FVP de **63** puro, se propusieron otras vías concertadas y que conducen a la síntesis de **100**, además de la vía *E*, que ya se comentó previamente ($ET_{35}=54,0$). Estas son las vías *F* y *G* (esquema 3.11, tabla 3.6), cuyo producto principal es **101**.

La vía *F* comprende una primera pérdida de un átomo de Hidrógeno seguida de una inserción al anillo aromático ($I_{38}= 91,7$ kcal/mol). Este proceso resultó menos energético que la eliminación directa de H_2 (vía *G*, $ET_{38}= 112,0$ kcal/mol) si bien sigue siendo superior al de deshidrocloración.

A partir de la comparación de energías se propone que, una vez obtenidos **100** y **101**, la formación del compuesto **102** provendría de **101** ya que la deshidrocloración siguiente (vía *H*, $ET_{39} \sim 50$ kcal/mol) es un proceso de menor energía que la inserción aromática intramolecular (vía *I*), para la cual es necesario pasar por el $ET_{40} \sim 90$ kcal/mol). Esto permite explicar los resultados experimentales (ver tabla 3.4), ya que el aumento en la cantidad de **102** a las temperaturas superiores (>675 °C) viene acompañado de una disminución en la obtención de **101** mientras que el rendimiento de **100** aumenta porque se acumula.

Resumiendo, a partir de los cálculos de coordenadas para todas las vías propuestas se puede obtener la siguiente secuencia (de menor a mayor en Energía): deshidrocloración, eliminación de H_2 , formación de radicales bencilo, inserción al anillo (figura 3.4).

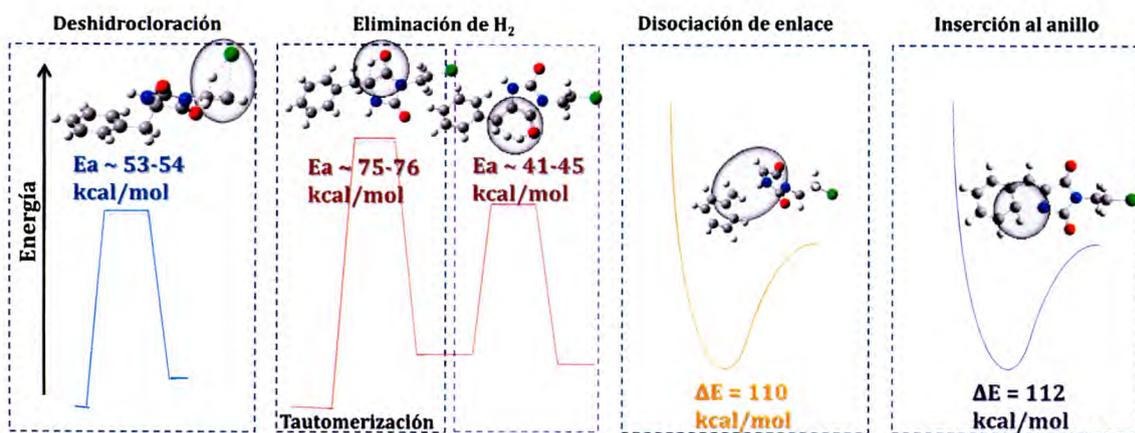


Figura 3.4. Procesos de descomposición de **41** y **63** según orden ascendente de Energía.

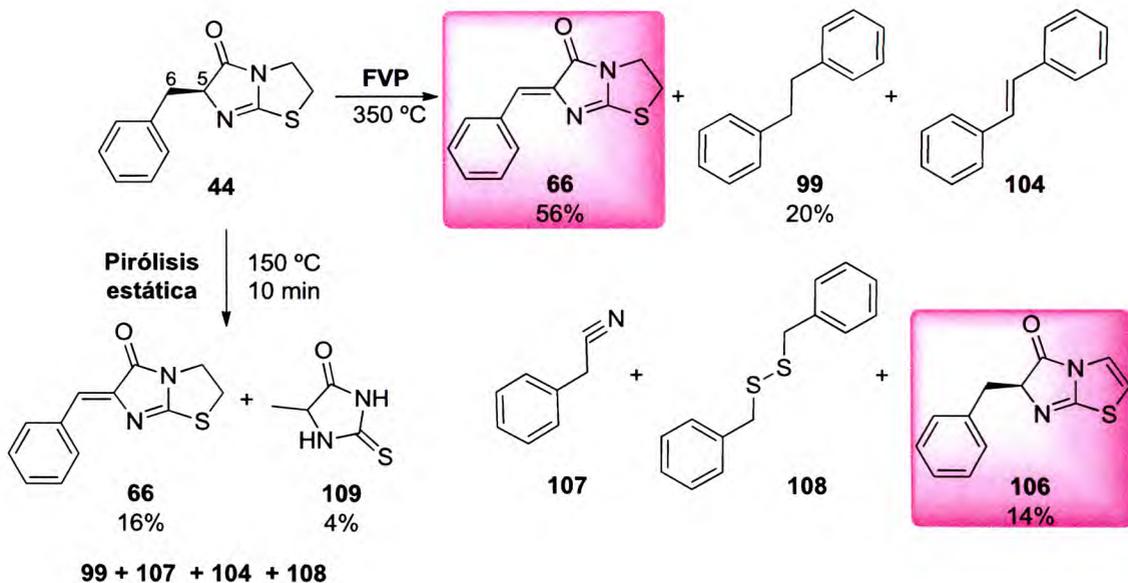
3.5.3. Reactividad térmica de (S)-6-bencil y (Z)-6-bencilidenedihidroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5(6H)-ona.

3.5.3.1. *Productos obtenidos*

Se realizó la pirólisis en fase gaseosa de (S)-6-bencil y (Z)-6-bencilidenedihidroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5(6H)-ona (**44** y **66** respectivamente). Debido a la baja presión de vapor y la gran labilidad de estos compuestos, el estudio por FVP resultó complejo.

En cuanto al sustrato **66** no se pudo realizar la volatilización, mientras que para **44** se logró realizar la FVP a una temperatura (350 °C) lo que permitió identificar los principales productos (*esquema 3.12*). Al igual que para el resto de las 5-bencil-(tio)hidantoínas, se obtiene el bencilideno correspondiente (**66**) que se forma a partir de la reacción de deshidrogenación exocíclica, 1,2-difeniletano (**99**) proveniente de la disociación del enlace C₅-C₆ y posterior recombinación de los radicales bencilo y un nuevo producto (**106**) que se explica a partir de una deshidrogenación endocíclica. Además se obtuvieron productos de descomposición con menores rendimientos (**104**, **107**, **108**).

En la reacción de pirólisis estática a 150°C, el producto principal obtenido fue el bencilideno correspondiente (**66**) pero con muy bajos rendimientos debido a la formación de otros productos de descomposición; algunos ya identificados como producto de la reacción por FVP (**99**, **104**, **107**, **108**) y uno nuevo proveniente de la fragmentación del reactivo (**109**). Si bien a partir de esta metodología no fue posible obtener un mayor rendimiento de los productos deseados los productos identificados proveen valiosa información para la dilucidación del mecanismo de descomposición. Un resultado interesante es que no se observó el producto de la reacción de deshidrogenación endocíclica (**106**) lo que indicaría que la barrera de energía para la deshidrogenación endocíclica es superior a la de la exocíclica.



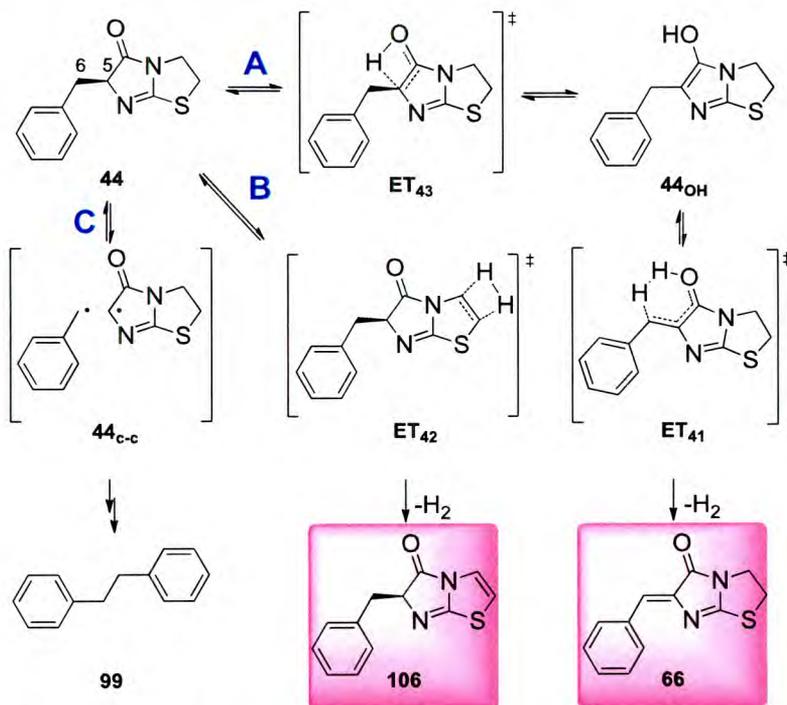
Esquema 3.12. Pirólisis de (*S*)-6-bencil-dihidroimidazo[2,1-*b*]tiazol-5(6H)-ona (**44**).

De igual manera que lo observado para las oxo hidantoínas (**41** y **63**) de la sección anterior, los procesos concertados (en este caso deshidrogenación exocíclica y endocíclica) compiten con la fragmentación radicalaria del enlace C₅-C₆. Sin embargo, el proceso radicalario, es la principal vía de reacción en la pirólisis de (*S*)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (**41**) mientras que para el compuesto aquí estudiado (**44**) el proceso dominante es la deshidrogenación exocíclica. Esto se explica a partir de la diferente reactividad que presentan las hidantoínas respecto de sus tio derivados. Como se puede observar, las temperaturas de reacción requerida para la pirólisis de las (*S*)-5-bencil y (*Z*)-5-benciliden-tiohidantoínas (**43**, **91** y **44**, secciones 3.5.1 y 3.5.3) son menores que para los oxigenados (**41** y **63**, sección 3.5.2). Esto hace que los procesos de los primeros sean más selectivos, permitiendo obtener los productos de control cinético con buenos rendimientos. Este es uno de los puntos más importantes obtenidos a partir de los resultados de pirólisis estática en donde los oxo compuestos son mucho más estables (requiriendo temperaturas >500 °C) en comparación con los tio análogos.

3.5.3.2. Cálculos de coordenadas de reacción

Se calcularon las diferentes vías propuestas para la formación de los productos **66**, **99** y **106**. (esquema 3.13).

Las vías **A** y **B** comprenden procesos concertados; la primera, a la deshidrogenación exocíclica a través de un estado de transición de 6 miembros (**ET₄₁**) análogo al planteado para los compuestos anteriores. La vía **B** propone una eliminación concertada de H₂ a través de un estado de transición de 4 miembros (**ET₄₂**), que conduce a la formación del doble enlace endocíclico. Por otra parte, el mecanismo radicalario para generar radicales bencilo que fue propuesto para las otras (S)-5-bencil-(tio)hidantoínas estudiadas previamente fue también planteado (vía **C**).



Esquema 3.13. Mecanismos propuestos para la FPV de **44**.

Tabla 3.7. Energías B3LYP involucradas en los mecanismos propuestos para la FVP de **44**.

	Vía	Especie	ΔE^a
Procesos concertados	A	ET ₄₃	70,2
		ET ₄₁	45,2
	B	ET ₄₂	130,1
Proceso radicalario	C	44 _{c-c}	110,0

^aValores en Kcal/ mol relativos a la especie estable precursora.

A partir de los valores de energía calculados (**tabla 3.7**) se concluye que la deshidrogenación endocíclica es un proceso más energético (**ET₄₂=130,1 kcal/mol**) que la exocíclica, cuya etapa determinante de la velocidad corresponde a la enolización (**ET₄₃=70,2 kcal/mol**). Esto confirma las suposiciones realizadas previamente a partir de los diferentes rendimientos obtenidos para ambos productos (**66** y **106**) por FVP y

por la identificación sólo del producto de deshidrogenación exocíclica cuando la reacción se realiza a menor temperatura de forma estática. Por su parte, la vía radicalaria presenta un valor de energía intermedio entre los dos procesos concertados (**44**_{C-C}=**110,0 kcal/mol**).

Las energías relativas calculadas están en concordancia con los resultados experimentales ya que el benciliden derivado del reactivo es el producto que se obtiene en mayor proporción (**66**, 56%) y es quien posee la menor barrera para su formación mientras que **99** y **106** se obtienen con menores rendimientos (20% y 14%).

3.6. Conclusiones

Se estudió la reactividad térmica de diferentes (*S*)-5-bencil y (*Z*)-5-benciliden-(tio)hidantoínas utilizando FVP, PIMO y PEG.

Se encontró que los compuestos azufrados reaccionan a temperaturas más bajas que los análogos oxigenados, hecho que se explica a partir de la mayor capacidad del Azufre de conjugar electrones y densidad de carga.

Estos compuestos pueden sufrir fragmentaciones, eliminación de moléculas pequeñas (H_2 y HCl) y ciclización o una combinación de estos procesos. Si bien todos los productos fueron obtenidos tanto en los sistemas dinámicos como en los estáticos, en los últimos se identificaron, además, productos de degradación de los principales así como también un compuesto proveniente de reacciones heterogéneas. Esto demuestra, una vez más, la efectividad de la técnica de FVP para obtener productos de reacciones unimoleculares, siendo esta técnica mucho más selectiva que los métodos estáticos los que, por su parte, proveen una valiosa información acerca de la estabilidad de los productos.

En particular, se obtuvo una metodología simple y eficiente para obtener dobles enlaces exocíclicos en compuestos bencílicos sin la necesidad del uso de catalizadores o co-reactantes. Se demostró además, que este proceso ocurre incluso cuando el compuesto posee otro grupo lábil con la capacidad de generar otros procesos competitivos.

Los cálculos de coordenada de reacción permiten concluir que la deshidrogenación ocurriría de forma concertada a través de un estado de transición de 6 miembros a partir del enol del reactivo en donde, la enolización, es la etapa determinante de la velocidad. En todos los casos, esta vía requiere de ~ 75 kcal/mol siendo, para los derivados azufrados, el proceso más favorable. Por su parte, la (*S*)-5-bencil-3-(2-cloroetil)-hidantoína (**41**) presenta un mecanismo de menor energía que es el de deshidrocloración ($E_a \sim 50$ kcal/mol). Sin embargo, la baja reactividad de este compuesto hace que la temperatura de reacción sea lo suficientemente alta como para que la vía radicalaria que conduce a la formación de 1,2-difeniletano (**99**) se vea más favorecida. De todos modos, a partir del estudio térmico del bencilideno derivado (**63**) de esta hidantoína, se obtuvieron los productos provenientes de los procesos

concertados de interés. Además, se pudo establecer una secuencia de reactividad en que se obtienen todos los productos a partir de los resultados experimentales (productos identificados a cada temperatura y parámetros cinéticos y termodinámicos) complementados con los cálculos de energía. Es importante destacar que si bien los valores absolutos de Energía calculados difieren de los experimentales, las energías relativas sí lo hacen y permitieron explicar los resultados obtenidos.

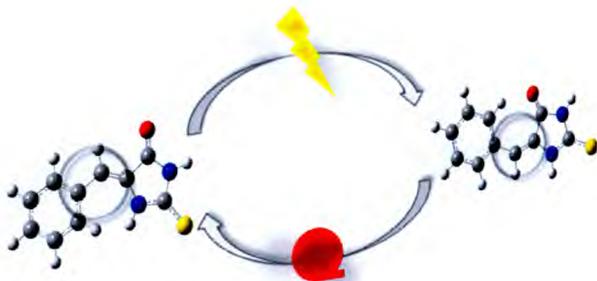
* *Los resultados de los capítulos 2 y 3 han sido objeto de las siguientes publicaciones:*

1. *"Highly efficient dehydrogenation of 5-benzyl-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one. Flash Vacuum Pyrolysis vs. Microwave conditions"* Ana Julieta Pepino, Walter J. Peláez, E. Laura Moyano, * Gustavo A. Argüello, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3424–3430
2. *"(S)-5-benzyl- and 5-benzylidene-imidazo-4-one derivatives synthesized and studied towards an understanding of their thermal reactivity."* Ana J. Pepino, Walter J. Peláez, * Martín S. Faillace, Noelia M. Ceballos, Elizabeth L. Moyano, Gustavo A. Argüello, *RSC Adv.*, 4(104), **2014**, 60092–60101.

3.7. Referencias

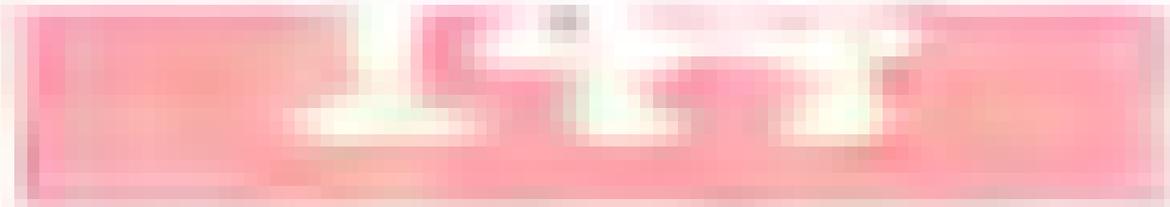
- ¹ M. Karpf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **25**, **1986**, 414.
- ² (a) E. Duffy, J. Foot, H. Mc. Nab, A. Milligan, *Org. & Biomolec. Chem.*, **2**, **2004**, 2677. (b) H. Hageman, U. Wiersum, *Chem. Brit.*, **9**, **1973**, 206.
- ³ G. Seybold, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **18**, **1986**, 1333.
- ⁴ S. Sharma, T. Rajale, D. B. Cordes, F. Hung-Low, D. M. Birney, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**(38), **2013**, 14438.
- ⁵ (a) A. Zhou, M. Segi, T. Nakajima, *Tetraedron Lett.*, **44**, **2003**, 1179. (b) G. Stáger, F. Csende, F. Fülöp, *Curr. Org. Chem.*, **7**, **2003**, 1.
- ⁶ A. Dávila, M. Ramezani, F. Fronczec, M. McLaughlin, *Tetraedron Lett.*, **15**, **1996**, 2517.
- ⁷ K. L. Burgess, N. J. Lajkiewicz, A. Sanyal, W. Yan, J. K. Snyder, *Org. Lett.*, **7**(1), **2005**, 31.
- ⁸ R. F. C. Brown, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3211
- ⁹ H. Mc. Nab, *Aldrichimica Acta*, **37**, **2004**, 19.
- ¹⁰ M. Black, J. I. G. Cadogan, H. McNab, *Org. Biomol. Chem.*, **8**, **2010**, 2961.
- ¹¹ E. L. Moyano, G. A. Eimer, P. L. Lucero, C. M. Chanquia, E. R. Herrero, G. I. Yranzo, *App. Catalysis A: General*, **373**, **2010**, 98.
- ¹² P. L. Lucero, W. J. Peláez, Z. Riedlc, G. Hajós, E. L. Moyano, G. I. Yranzo, *Tetraedron*, **68** (4), **2012**, 1299.
- ¹³ F. W. Eastwood; Ed: Y. Vallée, "Gas phase reactions in Organic Synthesis", Gordon and Breach, Amsterdam, The Netherlands, **1997**, pp113.
- ¹⁴ H. Kwart, D. P. Hoster, *Chem Comm.*, **1967**, 1155
- ¹⁵ R. F. C. Brown in *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry* (Ed. Wasserman), Academic Press, New York, **1980**, pp73.
- ¹⁶ U. Hintermai, T. Gutel, A. Slawin, D. Cole-Hamilton, C. Santini, Y. Chauvin, *J. Organomet. Chem.*, **693**, **2008**, 2407.
- ¹⁷ J. Choi, A. MacArthur, M. Brookhart, A. Goldman, *Chem. Rev.*, **111**, **2011**, 1761.
- ¹⁸ M. Lezanska, G. Szymanski, P. Pietrzyk, Z. Sojka, J. Lercher, *J. Phys. Chem. C*, **111**, **2007**, 1830.
- ¹⁹ D. DeJongh, M. Thomson, *J. Org. chem.*, **38**, **1973**, 1356.
- ²⁰ (a) N. Prostakov, A. Varlamov, I. Shhendrick, B. Anisimov, A. Krapivko, S. Lavandi-Edogiaverir, A. Fomichev, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1983**, 1102. (b) R. Kluge, M. Schulz, M. Pobisova, M. Nuechter, *Chem. Ber.*, **127**, **1994**, 1729.
- ²¹ J. D. Pérez, R. de Diaz, G. I. Yranzo, *J. Org. Chem.*, **46**, **1981**, 3505.
- ²² P. Alegretti, M. Shiavoni, C. Guzmán, A. Ponzinibbio J. Furlong, *Eur J Mass Spectrom.*, **13**, **2007**, 291.

Fotoisomerización Z/E y reversión térmica de 5-benciliden-tiohidantoína



Capítulo 4: Fotoisomerización Z/E y reversión térmica de 5-benciliden(tio)hidantoína

4.1.	Resumen.....	145
4.2.	Introducción	147
4.2.1.	Principios de la fotoquímica	147
4.2.2.	Procesos fotofísicos y Reacciones fotoquímicas	147
4.2.3.	Fotoquímica computacional.....	151
4.2.4.	Isomerización Z/E.....	154
4.3.	Objetivos específicos.....	158
4.4.	Sección experimental.....	159
4.4.1.	Reactivo utilizado.....	159
4.4.2.	Reacción fotoquímica.....	159
4.4.3.	Luminiscencia.....	159
4.4.4.	Reacción térmica	160
4.4.5.	Cálculos teóricos	160
4.5.	Resultados y discusión.....	161
4.5.1.	Reacción fotoquímica.....	161
4.5.2.	Luminiscencia.....	166
4.5.3.	Reversión térmica.....	167
4.5.4.	Mecanismos propuestos y cálculos teóricos	169
4.5.4.1.	Reacción térmica.....	169
4.5.4.2.	Cálculos de estado excitado.....	171
4.5.4.2.1.	Selección del espacio activo.....	171
4.5.4.2.2.	Tipos de excitaciones.....	172
4.5.4.2.3.	Estructuras y energías de reactivo y producto en S ₀ , S ₁ , S ₂ y T ₁	175
4.5.4.2.4.	SEP S ₁ , S ₂ y T ₁ . Determinación de IC y ISC.....	177
4.6.	Conclusiones.....	181
4.7.	Referencias.....	182



RECEIVED

4.1. Resumen

En el presente capítulo se muestra un estudio detallado experimental y teórico acerca del mecanismo de isomerización Z/E de las 5-benciliden-(tio)hidantoínas, utilizando como modelo la 5-benciliden-tiohidantoína.

La conversión del isómero más estable Z a su contraparte E se realizó fotoquímicamente utilizando tanto irradiación láser como luz continua. La cinética de la reversión térmica fue también estudiada, obteniéndose los parámetros cinéticos y termodinámicos que permitieron proponer las diferentes vías para la conversión.

Ambos procesos fueron estudiados a partir de la simulación de las superficies de energía potencial para los estados fundamental y excitados.

4.2. Introducción

4.2.1. Principios de fotoquímica

El campo de la fotoquímica abarca todos los procesos en los cuales está involucrado un cambio químico debido a la acción de luz ultravioleta o visible y estos involucran generalmente la participación directa de un estado electrónico excitado de una molécula.

Para que la luz produzca un cambio químico en una molécula, ésta debe ser capaz de absorberla y la Energía del fotón incidente debe ser suficiente para producir el cambio. El valor de Energía depende de la longitud de onda (λ) de la luz según la **ecuación 4.0**

$$\Delta E = N_A h \nu = N_A h \left(\frac{c}{\lambda} \right) \quad \text{ec. 4.0}$$

donde h es la constante de Planck y c la velocidad de la luz

Así, por ejemplo, un fotón de $\lambda=350\text{nm}$ tiene 82 kcal/mol de energía, lo que equivale a la energía de disociación de un enlace C-C.

La mayoría de las reacciones fotoquímicas ocurren por la absorción de un solo fotón; sin embargo, puede ocurrir que existan procesos multifotónicos, es decir aquellos en los que se absorbe más de un fotón, tal que la suma de la energía de cada fotón individual, sea igual a la energía de la molécula en el estado excitado.¹ Estos procesos requieren necesariamente fuentes de luz láser; precisamente, una de las características que distinguen al láser de otras fuentes de irradiación es la elevada densidad de fotones que permite que una única molécula pueda absorber más de un fotón y dar lugar a la espectroscopía multifotónica.

4.2.2. Procesos fotofísicos y reacciones fotoquímicas

Además del estado electrónico fundamental de un compuesto, existen diferentes estados electrónicos excitados cada uno con características y distribución electrónica propia. A su vez, cada uno puede tener una química tan variada como la del estado fundamental. En la práctica, la cantidad de reacciones químicas de estado excitado

observadas se encuentra limitada por la existencia de procesos físicos rápidos por los cuales un dado estado excitado es convertido en otro de menor energía.

Existe un buen número de procesos, que en general compiten entre sí y cuyo estudio es fundamental para comprender los fenómenos fotoquímicos. En general se puede hablar de los siguientes procesos primarios:

I. Excitación: como consecuencia de la absorción de un fotón, una molécula (R) pasa a un estado excitado (*R), en general de la misma multiplicidad (singlete, S; doblete, D; triplete, T; etc.) que la del estado fundamental. Según el *principio de Franck-Condon*, una transición electrónica es probable que ocurra sin cambios en las posiciones de los núcleos en la entidad molecular y su ambiente. El estado resultante es llamado estado de Franck-Condon (FC), y la transición involucrada, una transición vertical.

II. Desactivación: la molécula excitada *R es una especie con un exceso de energía que puede perder retornando al estado fundamental por diferentes mecanismos (*procesos fotofísicos, A*) o bien puede sufrir una reacción química (*procesos fotoquímicos, B*). Estos dos tipos de procesos se diferencian en que en el primero solo ocurre un cambio en el estado cuántico de la molécula sin que se produzca ninguna modificación en la naturaleza química, mientras que en el segundo, el estado cuántico no tiene que cambiar necesariamente, pero siempre acaba en una especie química diferente. El proceso que tenga lugar de manera más favorable dependerá del tipo de molécula y de la naturaleza de los estados excitados involucrados. La desactivación fotofísica puede ocurrir por las siguientes vías (**esquema 4.0**):

- **Procesos radiativos (A1):** implican la emisión de radiación electromagnética desde el estado excitado para regresar a su estado electrónico fundamental (luminiscencia).
- **Procesos no radiativos (A2):** comprenden la desactivación en forma de calor del exceso de energía.
- **Procesos de desactivación por “quenching” (A3):** ocurren por interacción con otra especie, *quencher* (Q) presente en el medio (*quenching* de luminiscencia).

Por otra parte, la especie activada *R puede seguir tres procesos diferentes que la conducen a la formación del producto P.

- **Procesos con formación de un intermediario; $*R \rightarrow I \rightarrow P$ (B1):** A través de la formación de un Intermediario (I) que puede describirse con carácter de par radical, birradical o zwitterion.
- **Procesos que ocurren por efecto túnel; $*R \rightarrow T \rightarrow P$ (B2):** No interviene un inermediario sino que la reacción procede a través de un “Túnel” (T). Se describe como una *conversión interna (CI)* entre las superficies de Energía potencial.

Los textos antiguos de fotoquímica describían que el decaimiento de un estado excitado en un mínimo de la SEP correspondía a un cruzamiento prohibido entre el estado excitado y el fundamental. Sin embargo, en moléculas poliatómicas este cruce no es prohibido sino que el espacio de intersección de dos Superficies de Energía Potencial (SEP) de n -dimensiones de la misma multiplicidad es $(n-2)$ -dimensional y tiene la forma de un doble cono (de ahora en más nombrado como *Intersección Cónica, IC*) si se lo dibuja en función de las dos coordenadas restantes. Los primeros en sugerir esto fueron Zimmerman,² Teller³ y Michl,⁴ pero luego, dos décadas de estudios computacionales han demostrado que la formación de ciertos productos a través de una IC juega un rol fundamental en los procesos fotoquímicos.⁵

- **Procesos con formación de un intermediario o producto en estado excitado; $*R \rightarrow *I$ (ó $*P$) $\rightarrow P$ (B3):** involucra la formación de un intermediario o un producto, pero a diferencia de la vía **B1**, éstos se encuentran en estado excitado ($*I$ ó $*P$; **B3**).

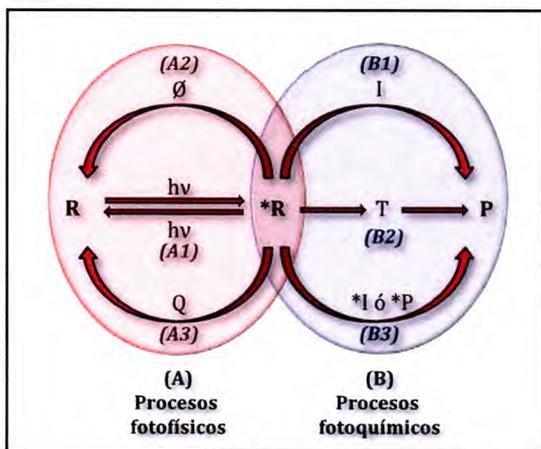


Figura 4.0. Representación esquemática de los procesos de desactivación fotofísicos (A) y fotoquímicos (B) del estado excitado.

La probabilidad de absorción de luz está relacionada con la función de onda de los estados involucrados y particularmente con el número cuántico de espín. Las

transiciones electrónicas permitidas son las que ocurren desde un estado a otro que posee la misma multiplicidad y generan bandas intensas en el espectro de absorción. Si las transiciones involucran estados con distinta multiplicidad están prohibidas por reglas de selección de la mecánica cuántica y difícilmente se observan directamente en los espectros de absorción.

En la mayoría de las moléculas orgánicas, el estado fundamental es singlete (S_0 , los electrones poseen espines apareados; multiplicidad de espín $(2S+1)=1$) y el primer estado excitado es un triplete, el que, debido a restricciones cuánticas, difícilmente se puebla por absorción directa de la luz pero si puede hacerlo por procesos de desactivación de estados excitados superiores. Por esta razón, al menos tres estados están involucrados en un proceso fotofísico: el S_0 , primer estado excitado singlete (S_1 , los electrones poseen espines opuestos, multiplicidad $(2S+1)=1$) y triplete (T_1 , los electrones poseen espines desapareados, multiplicidad de espín $(2S+1)=3$). Cuando se absorbe un fotón, el proceso más simple (pero no así el único) es la transición de un electrón desde el orbital ocupado de mayor energía (HOMO) al desocupado de menor energía (LUMO), que corresponde a una transición $S_1 \leftarrow S_0$. Esta es, generalmente, la transición de menor energía y por ende la responsable de la absorción a la mayor longitud de onda.

Todos estos estados y los procesos de interconversión involucrados se encuentran representados en la **figura 4.1** en lo que se conoce como *Diagrama de Jablonski*.

La emisión de luz (luminiscencia) se denomina *fluorescencia* o *fosforescencia* dependiendo si el estado excitado emisor posee o no la misma multiplicidad que el estado fundamental. Por otra parte, los procesos de desactivación no radiativa se clasifican en: proceso de *conversión interna* (CI) cuando ocurre entre estados de igual multiplicidad, y *cruce entre sistemas* (conocido por sus siglas en inglés ISC - *intersystem crossing* -) si el proceso ocurre entre estados de diferente multiplicidad. Tanto la fosforescencia como el ISC están prohibidos por espín.

Cada etapa de los procesos de decaimiento intramolecular está caracterizada por su propia constante de velocidad (k). Los procesos de CI son mucho más rápidos ($\sim 10^{-15}$ - 10^{-12} s) que los de emisión ($\sim 10^{-9}$ s), tal que, si un fotón es excitado a estados de

mayor energía que el S_1 , se produce la relajación hacia éste, desde donde ocurren los procesos radiativos (*regla de Kasha*).

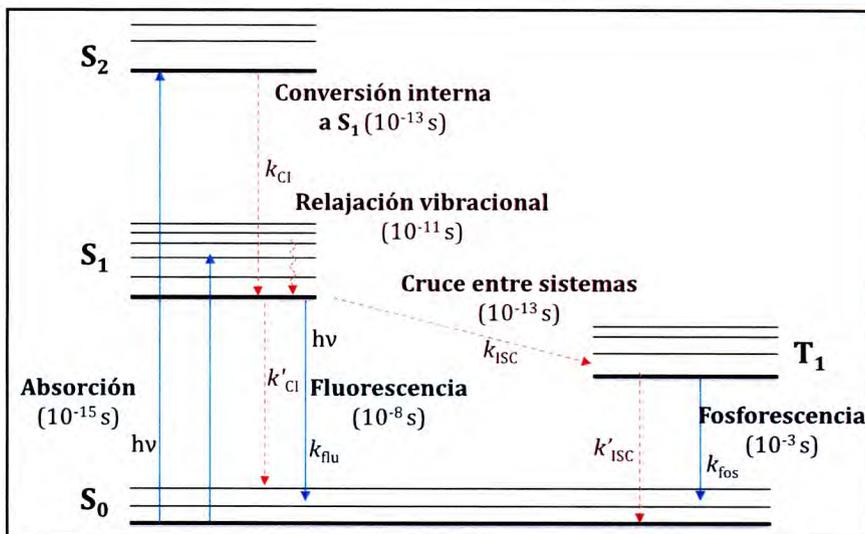


Figura 4.1. Diagrama de Jablonski en el que se pueden observar los distintos procesos de desactivación con sus respectivas constantes de velocidad (k).

4.2.3. Fotoquímica computacional

En los últimos años, la fotoquímica computacional ha sido una herramienta muy valiosa para la investigación de los mecanismos de reacción fotoquímica en cromóforos.

Se han desarrollado diferentes herramientas y estrategias computacionales que pueden ser empleadas como “espectrómetros virtuales” para caracterizar una deformación molecular fotoinducida y la reactividad de un cromóforo dado, de modo que se puede obtener una completa descripción del proceso reactivo desde la absorción de energía a la formación de fotoproductos (es decir, su coordenada de reacción).⁶ El estudio de la SEP permite conocer la forma en que la energía de un sistema molecular varía al modificar su estructura a lo largo de un camino recorrido. Este camino, obviamente, no representa ninguna trayectoria “real” pero provee información esencial sobre los máximos y mínimos experimentados por el sistema durante su movimiento. Por otra parte, permite la racionalización de una serie de datos experimentales, como son los tiempos de vida del estado excitado, la naturaleza de los fotoproductos, los rendimientos cuánticos y las bandas de absorción y emisión de las especies.

La SEP se obtiene determinando la función de onda molecular con métodos *ab-initio*. Si bien en las últimas décadas estos métodos y los de funcional de densidad (DFT), se han aplicado con gran éxito en la investigación de la reactividad de las moléculas en su estado fundamental electrónico,⁷ el desarrollo correspondiente para estados excitados ha sido más lento. Una de las razones es la mayor complejidad de la función de onda del estado excitado: el estado fundamental para la mayoría de los sistemas cercanos a su geometría de equilibrio está bien descrita por una sola configuración electrónica, pero este no es el caso de los estados excitados. Aquí, se deben tener en cuenta diferentes configuraciones electrónicas y es difícil elegir, *a priori*, cuáles serán importantes en una dada situación.

Dentro de los métodos computacionales que se han desarrollado para la descripción de los estados excitados se encuentran algunos sencillos de utilizar y de bajo costo computacional como son:

- *Interacción de Configuraciones (CI):*⁸ En esta metodología se toma la función de onda como una superposición de funciones de onda correspondientes a distintas configuraciones electrónicas de igual estado de spin. Estas se construyen promoviendo electrones a los orbitales moleculares desocupados. Este tratamiento puede ser considerado como el método de Hartree-Fock (HF) para estados excitados ya que genera los determinantes excitados a partir de los orbitales resultantes de HF. Este método permite la optimización de la geometría del estado excitado y, por lo tanto, el cálculo de las energías de excitación adiabáticas, así como energías de excitación verticales. El cálculo mediante este método da la solución exacta de la ecuación de Schrödinger electrónica en la base considerada, pero tiene el gran inconveniente de que sólo es practicable para sistemas pequeños. Una forma usual de disminuir el tamaño de la CI es considerar únicamente algunas de todas las posibles excitaciones. Esto es lo que se conoce como CI truncada o limitada, cuyo ejemplo más frecuente es la CI que incluye únicamente excitaciones simples y dobles (CISD).

Los métodos CI en general no son los más utilizados en el cálculo rutinario, principalmente, porque éstos no son consistentes con el tamaño, es decir que la Energía, y consecuentemente el error en la energía del cálculo, no crecen proporcionalmente con el tamaño de la molécula.

- *Teoría del Funcional Densidad Dependiente del Tiempo (TD-DFT):*⁹ Consiste en una ampliación de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para tratar sistemas excitados o sistemas sometidos a la acción de potenciales dependientes del tiempo. Actualmente, es uno de los métodos más empleados para la descripción de estados excitados ya que provee valores exactos de energías de excitación vertical y permite reproducir los espectros de absorción y emisión experimentales.¹⁰ Sin embargo, algunas de las limitaciones se encuentran en la incapacidad para describir los estados con doble excitación y geometrías de Intersecciones cónicas.¹¹

Para la simulación de SEP excitadas con la descripción de IC y ISC, los métodos más utilizados son los de campo autoconsistente multiconfiguracionales (MCSCF). Un caso particular de éstos es el CASSCF (siglas en inglés de Espacio Activo Completo en un Campo Autoconsistente - *Complete Active Space Self Consistent Field*),¹² que consiste en el cálculo variacional completo de algunos electrones y algunos orbitales, en el campo promedio del resto de electrones en el resto de orbitales.

El método involucra la división de los orbitales en tres conjuntos: inactivos (doblemente ocupados), activos (a partir de los cuáles se construye el “espacio activo”) y virtuales (siempre vacíos) y se procede a una interacción completa de configuraciones, restringida al espacio activo, mientras que el resto del sistema se trata a nivel de Hartree-Fock, esto es, de campo autoconsistente.

La ventaja del método CASSCF frente a los anteriores es que la descripción de la función de onda de referencia ha mejorado al incluir más de una configuración electrónica. Sin embargo este método no debe ser considerado cuantitativo a la hora de calcular diferencias de energía. Empleando la función de onda calculada como referencia, otro método que incluya la mayor parte de la correlación electrónica, no considerada aún, tendrá que aplicarse para obtener valores de energía cuantitativos.

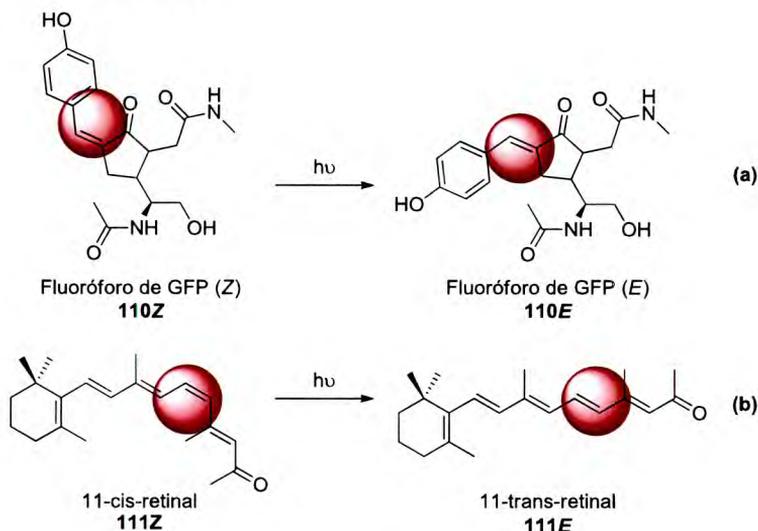
La principal desventaja de los cálculos multiconfiguracionales es que la elección del espacio activo reviste una importancia crucial, y depende tanto de la molécula sobre la que se está trabajando como del fenómeno que se esté estudiando. Cuando el espacio activo no incluye toda la física relevante para el fenómeno en estudio, los resultados que se obtienen pueden ser engañosos, y no existe un método sistemático para detectarlo.

4.2.4. Isomerización Z/E

La fotoisomerización Z/E (*cis/trans*) es una de las principales reacciones fotoquímicas que ocurre en alquenos y resulta un proceso de fundamental importancia en fotoreceptores biológicos naturales, en los que la fotoisomerización de la molécula misma o de un cofactor es la responsable de una vía de gran relevancia.¹³

Un ejemplo de esto lo constituye la Proteína Verde Fluorescente (*Green Fluorescent Protein-GFP*) que, debido a su bioluminiscencia, es utilizada como marcador permitiendo ver procesos previamente invisibles, como el desarrollo de neuronas, cómo se diseminan las células cancerosas, el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, el crecimiento de bacterias patogénicas y la proliferación del virus del SIDA, entre otros.^{13g-h} Se ha descubierto que el fluoróforo de la GFP corresponde al anión de un derivado de 5-(4'-hidroxibenciliden)-3,5-dihidroimidazol-4-ona (HBDI) cuyo isómero Z (**110Z**) es fluorescente mientras que el E (**110E**) no presenta esta emisión¹⁴ (*esquema 4.0a*).

Otro ejemplo es la isomerización en el cromóforo de la rodopsina, cuyo proceso (11-*cis* - **111Z** - a 11-*trans*-retinal - **111E** -) constituye el evento principal responsable de la visión¹⁵ (*esquema 4.0b*).



Esquema 4.0. Ejemplos de fotoisomerizaciones en procesos naturales. (a) fluoróforo responsable de la bioluminiscencia de la GFP (b) Proceso primario de la visión.

Esta característica que presentan los compuestos mencionados (**110** y **111**) de fluorescer sólo en una de sus formas isoméricas es la responsable de una de las principales utilidades que se buscan a partir de los derivados sintetizados y es la de actuar como llaves moleculares.¹⁶ Esto es, en compuestos cuyos isómeros poseen

bandas de absorción bien diferenciadas, al hacer incidir luz de una dada longitud de onda sobre la molécula, se la transforma y se "enciende" un proceso de interés y, mediante luz de otra longitud de onda, se la puede hacer volver al estado inicial.

Además, se ha encontrado que algunos derivados sintéticos análogos al cromóforo de la GFP, que no fluorescen en su forma Z, sí lo hacen en presencia de ADN de doble hebra lo que demuestra que existe una interacción que puede ser empleada para la detección de ADN. Esta propiedad es de gran utilidad ya que uno de los marcadores más empleados es el Bromuro de Etidio que, por tratarse de un compuesto de gran toxicidad, se lo intenta reemplazar por nuevas moléculas que produzcan el mismo efecto.¹⁷

Luego de estos descubrimientos han surgido numerosos trabajos buscando cromóforos modificados de mayor eficiencia¹⁸ y otros, tanto experimentales como teóricos, con el objetivo de explicar los mecanismos involucrados en estas transformaciones.¹⁹

Es por estos motivos que la búsqueda de nuevas moléculas con la posibilidad de fotoisomerizar y la comprensión de cada detalle del mecanismo de reacción se ha vuelto de gran importancia. Los casos más estudiados comprenden compuestos aromáticos simples (estilbeno y azobenceno) cuya fotoisomerización ha sido profundamente estudiada tanto experimental como teóricamente.²⁰ En los últimos años se ha intensificado el estudio mecanístico de las fotoisomerizaciones que ocurren en la naturaleza, (como en las previamente mencionadas GFP y rodopsina) y en todos los casos se describe esta reacción como un proceso que involucra una intersección cónica (IC) entre dos superficies de energía potencial. El rol que cumplen estas ICs en las reacciones fotoquímicas es aún motivo de estudio.^{5a,e} En particular, el rendimiento cuántico de un proceso que ocurre a través de una IC es aún imposible de calcular ya que depende fuertemente del medio en el que se encuentra la molécula, el cual influye la estructura de la IC e involucra diferentes efectos dinámicos.

Como ya se mencionó, la posibilidad que tienen algunos compuestos de convertirse en sus diferentes formas isoméricas al ser irradiados a diferentes longitudes de onda, constituye uno de los aspectos más interesantes en lo que respecta a la función que pueden cumplir estas moléculas, por ejemplo, en el diseño de llaves moleculares. Por otra parte, la reversión para restituir la distribución de isómeros más estable a una dada temperatura, ocurrirá de igual manera si las moléculas cuentan con

la energía suficiente para superar la barrera de activación para la conversión. Esto implica que no solo se puede obtener el isómero deseado a través de irradiación con luz a una determinada longitud de onda, sino que, una vez realizada la fotoisomerización al isómero menos estable, es posible retornar a la condición inicial a una dada Temperatura y tiempo. Para realizar esto, es necesario conocer el mecanismo por el cual ocurre la reversión térmica y el valor de energía involucrada. Este proceso es muy discutido ya que se postulan diferentes vías que dependen fuertemente de la estructura de la molécula y de su entorno, no habiendo podido al presente establecer un mecanismo general.

En 1941, Magee, Shand y Eyring²¹ propusieron dos alternativas. Una comprende la isomerización a través de la formación de un birradical (en una superficie Triplete), mientras que la otra ocurre en el estado fundamental por rotación alrededor del enlace C=C (figura 4.2)

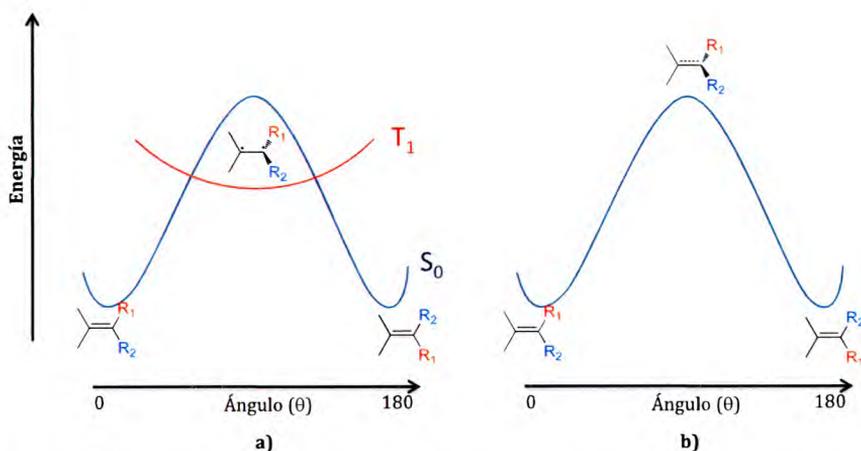


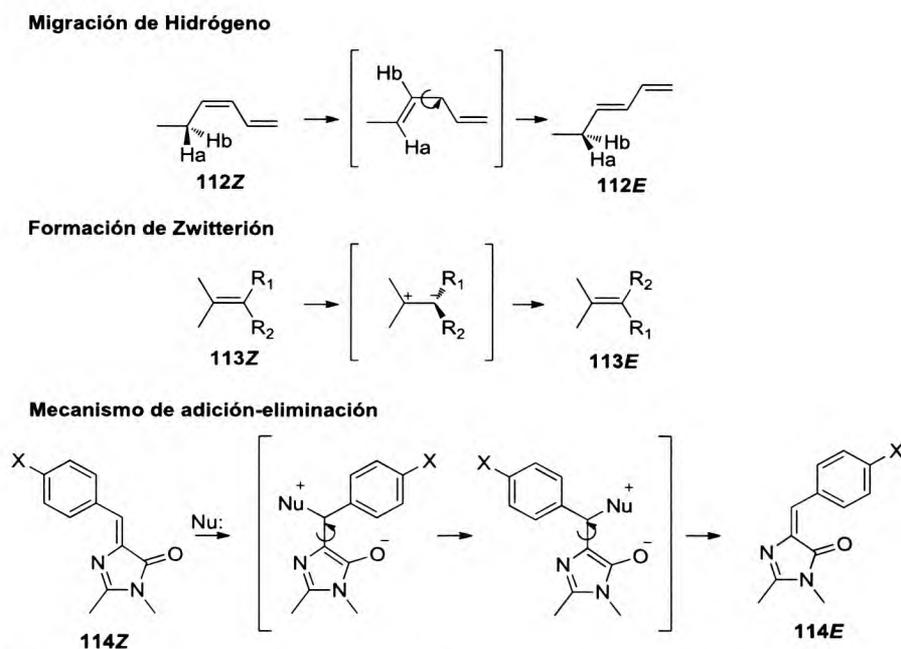
Figura 4.2. diagrama de energía potencial esquemático para la isomerización Z/E. (a) por formación de un birradical. (b) por rotación del doble enlace.

Algunos trabajos estuvieron de acuerdo con la primera teoría²² mientras otros resultados fueron más consistentes con el segundo mecanismo.²³ En 1984, Buechele sugirió una vía alternativa para la isomerización *cis/trans* de dienos conjugados (**112**) que consiste en la formación de un intermediario transiente a través de una migración de Hidrógeno²⁴ (*esquema 4.1*).

En trabajos más recientes, se destaca la complejidad del mecanismo. Larsen y col.²⁵ midieron la velocidad de la isomerización térmica luego de la fotoisomerización de un fluoróforo sintético similar al de la GFP y obtuvieron una barrera de energía de 13,2 kcal/mol. Por otra parte, a través de cálculos *ab initio* Weber y col.²⁶ encuentran una

energía de 57 kcal/mol para este proceso, valor que se encuentra dentro de los informados para compuestos bencilideno. De manera alternativa, el mismo autor sugiere la tautomerización de alquenos en general (**113**) a un intermediario zwitteriónico, cuya estructura de transición no fue calculada, quien luego rota con una barrera de 7,3 kcal/mol. Por otra parte, un estudio teórico sobre la isomerización del azobenceno concuerda con el segundo mecanismo postulado en el año 1941 que sugiere la formación de un birradical por entrecruzamientos de sistema $S_0-T_1-S_0$.^{5a} En el año 2008, Dong y col.²⁷ estudiaron la isomerización de XBDI (**114**) en varios solventes y en base a los resultados proponen una nueva vía que comprende un mecanismo de adición-eliminación. Estos nuevos mecanismos planteados se muestran en el *esquema 4.1*.

Estos resultados muestran que al día no se encuentra un mecanismo general para este proceso sino que depende de la molécula y el entorno en particular.



Esquema 4.1. Mecanismos postulados para la isomerización a través de un intermediario por migración de hidrógeno,²² formación de zwitterión²³ o adición-eliminación de solvente.²⁷

En cuanto a las 5-benciliden-(tio)hidantoínas, no existen informes previos en los que se estudie su mecanismo de isomerización. En esa tesis, se utilizó como modelo la 5-benciliden-tiohidantoína (**67**) ya que posee un coeficiente de absorción alto en las longitudes de onda de irradiación utilizadas y además no posee sustituyentes que puedan interferir en el proceso de la isomerización propia.

4.3. Objetivos específicos

En este capítulo se plantean los siguientes objetivos:

- Estudiar la reacción de fotoisomerización $Z \rightarrow E$ de la 5-benciliden-tiohidantoína utilizando irradiación por LÁSER y luz continua.
- Seguir la reversión térmica *in situ* en diferentes solventes para obtener los parámetros cinéticos y termodinámicos y postular posibles mecanismos de reacción.
- Simular las Superficies de Energía Potencial de los estados fundamental y excitados.
- Calcular las posibles vías de isomerización térmica a fin de postular el mecanismo más probable.

4.4. Sección experimental

4.4.1. Reactivo utilizado

La síntesis del reactivo se realizó acorde a la metodología previamente planteada (capítulo 2, sección 2.5.2.3) obteniéndose los isómeros *Z/E* en proporción 98:2 (determinada por RMN-¹H, anexo).

4.4.2. Reacción fotoquímica

Se obtuvieron los espectros de absorción UV utilizando un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 en una celda de cuarzo de paso óptico de 1 cm y acetonitrilo como solvente.

La fotólisis fue realizada utilizando una lámpara de Hg (máximo de emisión a $\lambda=366\text{nm}$) y un láser de Nd:YAG triplicado ($\lambda=355\text{ nm}$; 10ms/pulso) focalizado con un prisma y una lente convergente logrando un máximo de energía de 17 mJ/pulso.

Se emplearon diferentes solventes (acetonitrilo -CH₃CN-, Metanol - CH₃OH- y cloroformo -CHCl₃-) y la reacción fue seguida por espectroscopía UV.

4.4.3. Luminiscencia

Para las medidas de luminiscencia se utilizó un espectrofluorómetro PTI QM2 (Quanta Master 2) de Photon Technology International, el cual posee como fuente de excitación una lámpara de Xenón de 75 W y como detector un contador de fotones. Se emplearon diferentes solventes para estudiar la emisión del reactivo (acetonitrilo, DMSO, CH₂Cl₂, etanol y agua) y las soluciones fueron preparadas en concentraciones tales que la absorción UV no fuese superior a 0,2. Los espectros de emisión fueron obtenidos excitando a 340 nm a fin de obtener el espectro entre 370-600 nm.

Los ensayos en presencia de ADN fueron realizados a partir de una solución al 1% P/P de ADN doble hebra (de esperma de Salmón, SIGMA), provisto por la Dra. María Elena Carrizo del departamento de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Químicas, UNC.

Se adicionaron 100 μL de una solución del reactivo al 0,01 %P/P (en DMSO) a 1 mL de solución de ADN 0,025 %P/P. Lo mismo se realizó utilizando la misma concentración de Bromuro de Etidio (100 μL , 0,01% P/P). En ambos casos se

registraron los espectros de emisión a diferentes tiempos como se detalla en la sección de Resultados y Discusión correspondiente (Sección 4.5.2).

4.4.4. Reacción térmica

La reversión térmica fue monitoreada *in situ* por espectroscopia UV utilizando una celda termostatizable entre 25-60°C utilizando solventes de diferente polaridad y nucleofilicidad (CH₃CN, CH₃OH y CHCl₃).

4.4.5. Cálculos teóricos

A través de cálculos se investigó la estructura electrónica del sustrato y se describieron las superficies de energía potencial.

Los cálculos en el estado fundamental fueron realizados con el método DFT al nivel B3LYP/6-31+G(d,p).

Para los cálculos de estado excitado se realizó un primer análisis de los orbitales moleculares (OMs) más relevantes para seleccionar el espacio activo del método CASSCF. Para esto se calculó la contribución de cada fragmento utilizando el software GaussSum 3.0.²⁸

Diferentes métodos (TD-HF, CIS y TD-DFT) fueron utilizados a fin de simular el espectro de absorción UV y conocer el tipo de transiciones involucradas.

Las estructuras optimizadas para los estados S₁ y T₁ se recalcularon con el método multiconfiguracional CASSCF con el cuál se simularon además las superficies excitadas S₁, S₂ siguiendo la metodología descrita en la sección de Resultados y Discusión

Todos los cálculos fueron realizados en fase gaseosa utilizando Gaussian 09 (ref 29, capítulo 1)

4.5. Resultados y discusión

4.5.1. Reacción fotoquímica

La (*Z*)-5-benciliden-tiohidantoína (**67Z**) presenta una banda de absorción intensa en la región del UV (CH_3CN : $\lambda_{\text{máx}}=356$ nm, $\epsilon_{356}=(25,99\pm 0,02)\times 10^3$ $\text{cm}^{-1}\text{M}^{-1}$). A partir de los espectros de absorción en diferentes solventes (Agua: $\lambda_{\text{máx}}=370$ nm; CH_3OH : $\lambda_{\text{máx}}=354$ nm; CHCl_3 : $\lambda_{\text{máx}}=352$ nm) se observa un efecto batocrómico (corrimiento hacia mayores longitudes de onda) al aumentar la polaridad del medio lo que indica que la banda principal se corresponde a una transición de tipo $\pi\rightarrow\pi^*$ (La asignación de bandas se comenta posteriormente en la sección de cálculos teóricos).

Los experimentos de fotólisis fueron realizados en acetonitrilo. La irradiación, tanto con láser como con luz continua, provoca un cambio en el espectro UV de **67Z** que comprende una disminución en la intensidad de las bandas a 354 y 246 nm y un incremento a 368 y 330 nm. Estas variaciones resultan en la formación de dos puntos isobésticos (*figura 4.3*), lo que indica la presencia de dos especies en equilibrio.

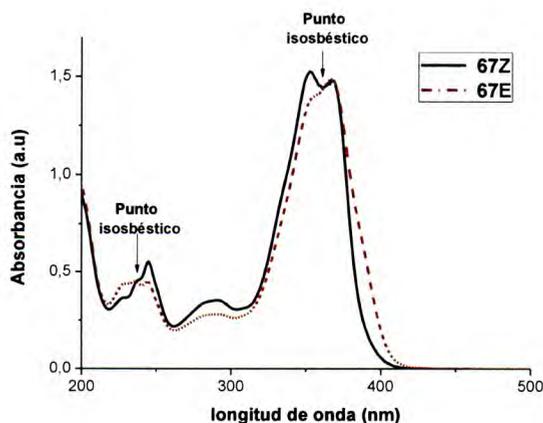
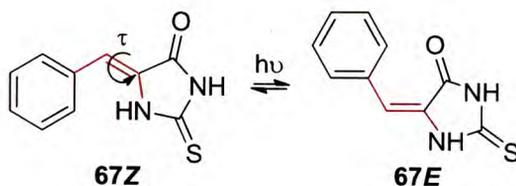


Figura 4.3. Espectro de absorción UV-vis de los isómeros Z y E de **67** en Acetonitrilo

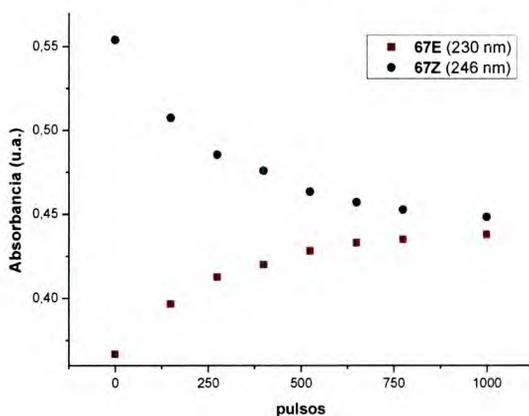
El producto formado durante la fotólisis fue aislado por cromatografía en placa delgada y a partir de su caracterización mediante técnicas espectroscópicas (RMN- ^1H y UV visible), se lo identificó como el isómero *E* del reactivo **67**, de manera que, el cambio observado en el espectro UV durante el proceso de irradiación, se atribuye al proceso de isomerización **67Z** \rightarrow **67E** (*esquema 4.2*).



Esquema 4.2. Reacción de fotoisomerización **67Z**→**67E**

El **gráfico 4.0** muestra la formación y decaimiento de los isómeros **67E** y **67Z** en función del número de pulsos, a partir del seguimiento de las bandas a 230 y 246 nm respectivamente, que es la zona en donde más se diferencian los espectros. Como puede observarse, se alcanza un estado fotoestacionario, (una situación en la cual las velocidades de conversión de un isómero en otro se igualan), luego de aproximadamente 1000 pulsos. Para la fotólisis con luz continua este estado se alcanzó luego de 30 segundos de irradiación.

Gráfico 4.0. Formación de **67E** y desaparición de **67Z** por irradiación con LÁSER a $\lambda=355$ nm.



El aislamiento de ambos isómeros permitió calcular los coeficientes de extinción a las longitudes de onda de máxima absorción como se muestra en los **gráficos 4.1** y **4.2**. Los valores obtenidos se encuentran en la **tabla 4.0**. A partir de estos valores y considerando que la Absorbancia a una dada longitud de onda viene dada por la suma de las Absorbancias de cada isómero (*análisis multicomponente*, **ecuación 4.1**) se calculó el porcentaje de conversión del isómero **67Z** en **67E** que resultó del 26,5 %.

$$A_{\lambda_1(67Z+67E)} = A_{\lambda_1(67Z)} + A_{\lambda_1(67E)} = \epsilon_{\lambda_1(67Z)} b[67Z] + \epsilon_{\lambda_1(67E)} b[67E]$$

ec. 4.1

$$A_{\lambda_2(67Z+67E)} = A_{\lambda_2(67Z)} + A_{\lambda_2(67E)} = \epsilon_{\lambda_2(67Z)} b[67Z] + \epsilon_{\lambda_2(67E)} b[67E]$$

Gráfico 4.1. Determinación de los coeficientes de extinción de los isómeros **67Z** y **67E** a las longitudes de onda de máxima absorción en acetonitrilo.

67Z C (M)	Absorbancia (u.a)			
	230 nm	246 nm	356 nm	368 nm
$(5,4 \pm 0,2) \times 10^{-6}$	0,033	0,043	0,099	0,102
$(1,1 \pm 0,3) \times 10^{-5}$	0,041	0,089	0,211	0,214
$(2,6 \pm 0,1) \times 10^{-5}$	0,058	0,159	0,389	0,394
$(3,2 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	0,069	0,197	0,495	0,499
$(3,7 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	0,081	0,266	0,665	0,669

67E C (M)	Absorbancia (u.a)			
	230 nm	246 nm	356 nm	368 nm
$(1,0 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	0,042	0,152	0,513	0,446
$(2,1 \pm 0,1) \times 10^{-5}$	0,082	0,173	0,589	0,606
$(3,3 \pm 0,2) \times 10^{-5}$	0,190	0,214	0,744	0,764
$(4,1 \pm 0,1) \times 10^{-5}$	0,322	0,236	0,814	0,836
$(5,2 \pm 0,3) \times 10^{-5}$	0,422	0,241	0,917	0,939

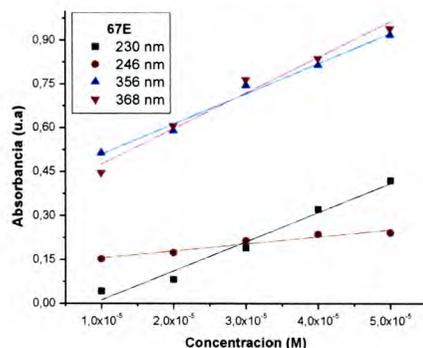
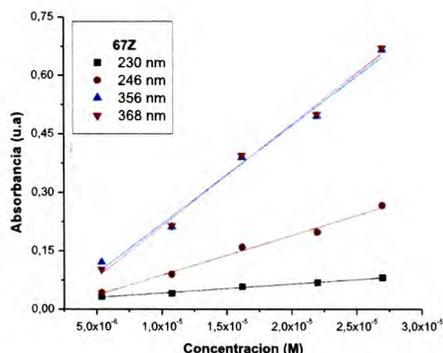


Tabla 4.0. Coeficientes de extinción de los isómeros **67Z** y **67E** en acetonitrilo.

	ϵ_{λ} (cm ⁻¹ M ⁻¹)			
	230 nm	246 nm	356 nm	368 nm
67Z	$(22,91 \pm 0,02) \times 10^2$	$(10,166 \pm 0,009) \times 10^3$	$(25,18 \pm 0,03) \times 10^3$	$(26,05 \pm 0,04) \times 10^3$
67E	$(99,58 \pm 0,03) \times 10^2$	$(24,14 \pm 0,01) \times 10^2$	$(10,32 \pm 0,05) \times 10^3$	$(12,161 \pm 0,009) \times 10^3$

El porcentaje de conversión se calculó también a partir del espectro de RMN-¹H obtenido luego de alcanzar el estado fotoestacionario. Los Hidrógenos bencílicos de **67** presentan señales bien diferenciadas (*figura 4.4*, $\delta=6.58$ y 6.74 ppm para los isómeros *Z* y *E* respectivamente) y a partir de su integración se obtuvo un porcentaje del 22% del isómero **67E**. Este valor es inferior al calculado por espectroscopía UV visible (26,5%), lo cual se atribuye a la reversión parcial que puede ocurrir a la temperatura a la cual se registra el espectro RMN-¹H.

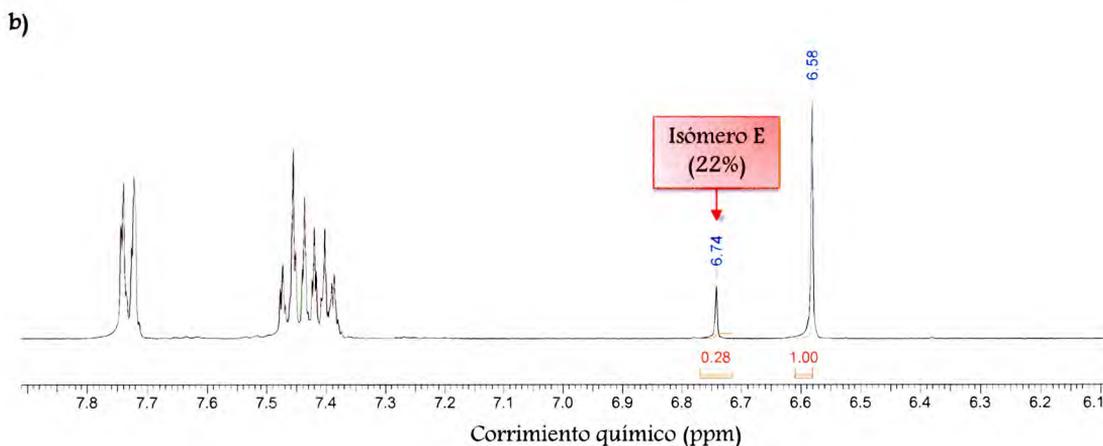
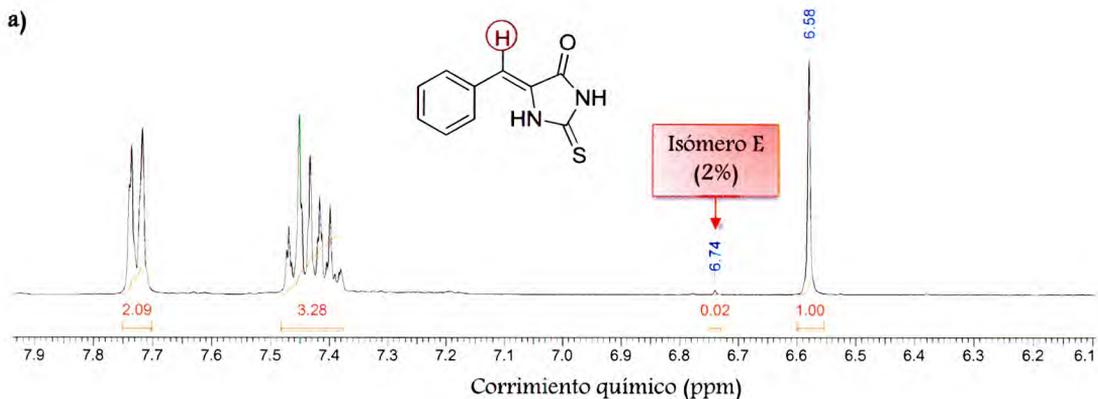


Figura 4.4. Espectro RMN-¹H de **67Z** sintetizado (a) y luego de alcanzar el estado estacionario mediante fotólisis con luz continua (b).

La velocidad de un proceso fotoquímico (V_0) iniciado por láser depende de la potencia de radiación (P) y de la cantidad de electrones involucrados en la absorción (n) según la **ecuación 4.0**:

$$V_0 = \sigma \left(\frac{P}{h\omega} \right)^n \quad \text{ec. 4.0}$$

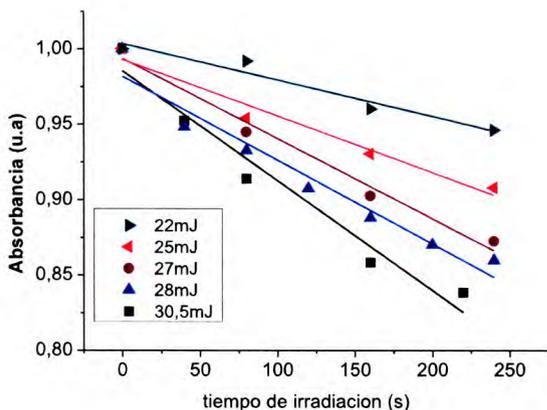
Donde σ es la sección eficaz y ω es la frecuencia del Láser.

Así, la dependencia de la Velocidad con la potencia del Láser será lineal si se trata de un proceso monofotónico, cuadrática si es bifotónico, etc.

A fin de determinar cuál es el tipo de absorción que conduce a la isomerización y de esta forma obtener información acerca del mecanismo, se obtuvo la constante de velocidad del proceso de isomerización a diferentes potencias del láser, para una concentración de reactante conocida. Ésta se calculó a partir de la pendiente de la zona

lineal de los gráficos de Absorbancia en función del tiempo de irradiación (previa conversión de número de pulsos a tiempo -10ms/pulso- **gráfico 4.2**).

Gráfico 4.2. Determinación de las constantes de velocidad a diferentes potencias del láser.



Como se trata de un mecanismo unimolecular se calcularon los valores de Velocidad a partir de la **ecuación 4.2**.

$$V_0 = k[67Z]_0 \quad \text{ec. 4.2}$$

El **gráfico 4.3** muestra una dependencia lineal entre la velocidad de fotoisomerización con la potencia del láser, lo que indica, por un lado, que se trata de un proceso de absorción monofotónica y además, que el sistema no se encuentra saturado ya que, de estarlo, un aumento en la potencia del láser no modificaría la velocidad de isomerización y se obtendría así una disminución en la pendiente hasta obtener una zona de meseta.

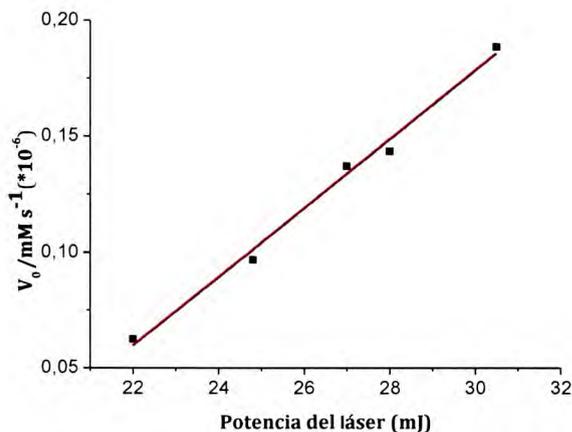


Gráfico 4.3. Dependencia de la velocidad de isomerización de **67Z** con la potencia del láser.

4.5.2. Luminiscencia

Se registró el espectro de emisión del compuesto **67Z** entre 370-600 nm excitando a 340 nm y no se observó luminiscencia en ninguno de los solventes empleados. Este resultado indica que, luego de la excitación, el reactivo se desactiva rápidamente mediante procesos no radiativos.

Por otra parte, se estudió la luminiscencia en presencia de ADN de doble hebra registrando espectros de emisión a diferentes tiempos (*figura 4.5*). En primera medida, se realizó un blanco de emisión del ADN verificando que, al excitar a 340 nm, el mismo no emite luz. Luego del agregado de reactivo a la solución de ADN (a los 2 minutos) se observa una banda entre 400-550 nm que incrementa su intensidad a medida que se prolonga el tiempo de interacción del compuesto con el ADN. Este aumento se observa hasta alcanzadas las 4 horas en donde la intensidad de la banda permanece constante.

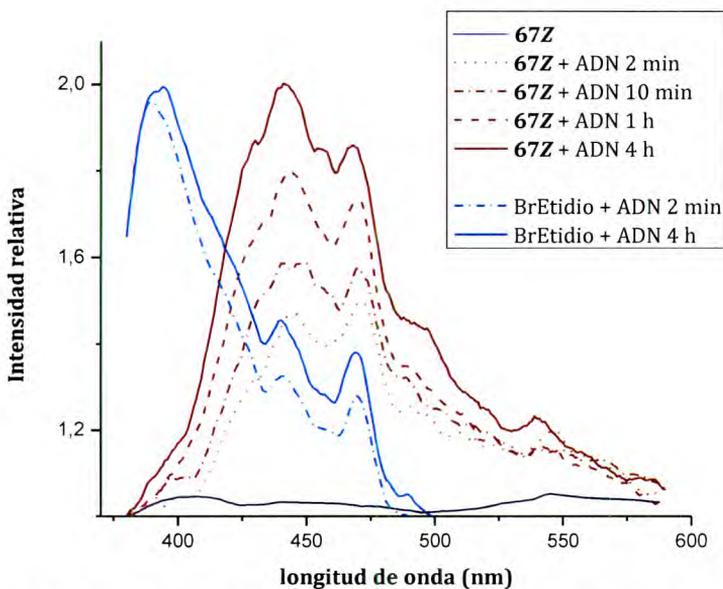


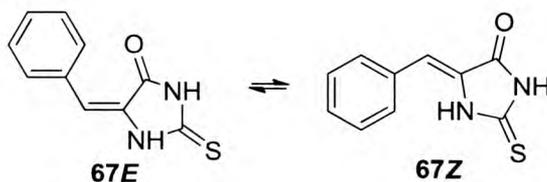
Figura 4.5. Espectro de emisión de **67Z** (rojo) y Bromuro de Etidio (azul) en presencia de ADN de doble hebra a diferentes tiempos.

Estos resultados demuestran que existe un tipo de interacción entre el compuesto y el ADN que estaría provocando el aumento en la intensidad de emisión observado. A fin de comparar esta interacción con la de un patrón conocido, se realizó el mismo ensayo utilizando Bromuro de Etidio, un agente intercalante de ADN generalmente empleado para su detección. Para esto, se utilizó la misma concentración

de Bromuro de Etidio que la utilizada de **67Z** y se observa que el aumento en la intensidad relativa de la fluorescencia del ADN en presencia de Bromuro de Etidio es similar a la que se observa con el compuesto **67Z** al mismo tiempo de reacción (4 horas). Esto indica que el compuesto **67Z** podría ser empleado alternativamente como marcador de ADN, lo que comprende un resultado muy interesante ya que este compuesto se obtiene de una manera muy sencilla y eficiente (como fue detallado en el Capítulo 2, Sección 2.5.2.3).

4.5.3. Reversión térmica

La reversión térmica (**67E**→**67Z**, *esquema 4.2*) fue monitoreada *in situ* por espectroscopia UV-visible entre 25-67 °C en CH₃CN, CHCl₃ y CH₃OH (*tabla 4.1, gráfico 4.5a,b,c*). Como puede observarse, en los tres casos la isomerización ocurre a la misma velocidad lo que indica que no se trata de un mecanismo de adición/eliminación como el propuesto por Dong *y col.*²⁷ para el cromóforo de la GFP en donde la isomerización sólo ocurre en un medio nucleofílico.



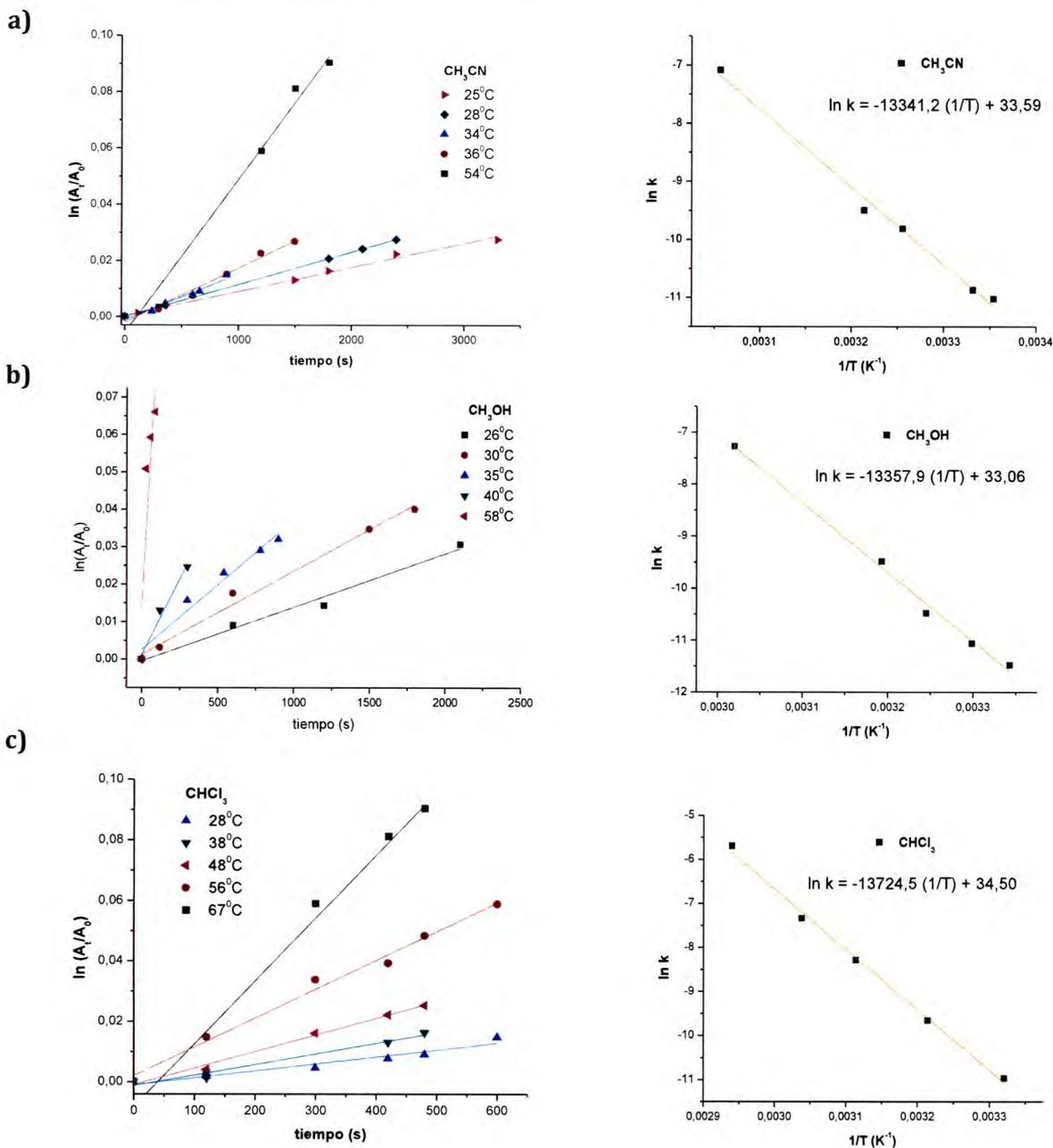
Esquema 4.3. Reversión térmica **67E**→**67Z**

Tabla 4.1. Constantes de velocidad, Energía de Activación, factor preexponencial y ΔG^\ddagger para la isomerización Z→E en diferentes solventes.

CH ₃ CN		CH ₃ OH		CHCl ₃	
T(°C)	k (s ⁻¹)	T(°C)	k (s ⁻¹)	T(°C)	k (s ⁻¹)
26	1,4.10 ⁻⁵	25	1,6.10 ⁻⁵	28	1,7.10 ⁻⁵
30	2,3.10 ⁻⁵	27	1,9.10 ⁻⁵	38	6,4.10 ⁻⁵
35	6,0.10 ⁻⁵	34	5,7.10 ⁻⁵	48	4,5.10 ⁻⁴
40	7,6.10 ⁻⁵	38	7,5.10 ⁻⁵	56	8,3.10 ⁻⁴
58	9,3.10 ⁻⁴	54	8,4.10 ⁻⁴	67	4,3.10 ⁻³
Ea (kcal mol ⁻¹)	26,7	Ea (kcal mol ⁻¹)	25,6	Ea (kcal mol ⁻¹)	27,8
log A	16,0	log A	13,9	log A	14,6
ΔG^\ddagger ^a	22,3	ΔG^\ddagger ^a	24,7	ΔG^\ddagger ^a	25,3

^aValores calculados a 30 °C

Gráfico 4.5. Cálculo de constantes de velocidad de primero orden y Gráfico de Arrhenius para la isomerización **67E**→**67Z** en CH₃CN (a), CH₃OH (b) y CHCl₃ (c).



Como puede observarse en la **tabla 4.1**, los valores de Energía de Activación, factor preexponencial ($\log A$) y ΔG^\ddagger calculados son aproximadamente **26 kcal/mol**, **15** y **24 kcal/mol** respectivamente en los tres solventes estudiados. Estos valores obtenidos se encuentran dentro de los informados para otras isomerizaciones *Z/E*,²⁹ si bien es conocido que los mismos dependen de la estructura del reactivo y de sus sustituyentes como se comenta posteriormente.

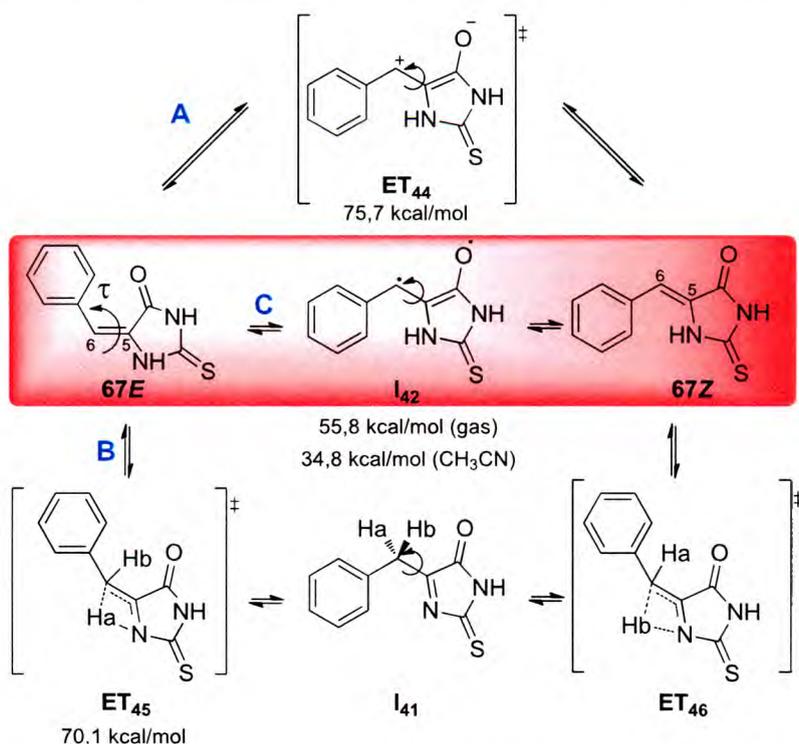
4.5.4. Mecanismos propuestos y cálculos teóricos

4.5.4.1. Reacción térmica

Se propusieron tres posibles vías para explicar la isomerización **67E**→**67Z** (*esquema 4.3*) que comprenden la rotación del diedro (τ) a través de una especie zwitteriónica (*vía A*, **ET₄₄**), una migración 1,3 de H para formar el intermediario **I₄₁** (*vía B*) y la formación de un birradical **I₄₂** (*vía C*), todos permitiendo la libre rotación alrededor del enlace C₅=C₆.

Se llevaron a cabo los cálculos de todas las coordenadas de reacción propuestas a nivel B3LYP/6-31+G(d,p). A partir de la optimización de geometría y cálculo de frecuencia de los isómeros **67Z** y **67E** se calculó la diferencia de energía en el estado fundamental de las especies obteniendo un valor de **7,6 kcal/mol**.

Para la rotación alrededor del doble enlace (*vía A*) se encontró un máximo de energía con una barrera de **75,7 kcal/mol** que corresponde a una estructura *gauche* (**ET₄₄**, $\tau = 70^\circ$) con carácter zwitteriónico ($\mu=13,6$ D). En cuanto a la migración 1,3 de Hidrógeno (*vía B*), esta tautomerización ocurre a través de un estado de transición de 4 miembros (**ET₄₅**) con una barrera de energía de **70,1 kcal/mol**, mientras que la vía birradicalaria resultó ser la menos energética (*vía C*, **55,8 kcal/mol**).

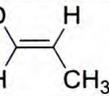
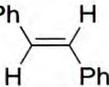
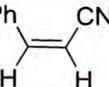
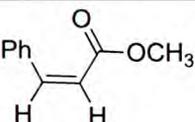


Esquema 4.3. Mecanismos propuestos para la isomerización **67E**→**67Z**.

Como puede observarse, todos los valores de energía calculados son superiores al encontrado experimentalmente. Para simular las condiciones reales y obtener así un valor de energía comparativo, se repitieron los cálculos considerando la interacción con el solvente (acetonitrilo). En los 3 casos se encontró una gran dependencia con el solvente y las barreras de energía calculadas fueron ~ 20 kcal/mol menores a las correspondientes en fase gaseosa. Así, la vía de menor energía en acetonitrilo, es también la *vía C* con un valor de $E_a = 34,8$ kcal/mol. Esta Energía se aproxima más a la obtenida experimentalmente, y avala la vía propuesta para la isomerización a través de la formación de un birradical.

Como se mencionó previamente, es conocido que el mecanismo de isomerización *trans/cis* depende de la estructura del sustrato y su entorno. Esta dependencia se ve reflejada en la **tabla 4.2** en la que se encuentran algunos valores informados previamente para la isomerización *cis/trans* de diferentes compuestos. Se observa que, por ejemplo, para 1,2-dideuteroetileno,³⁰ y 1-deuteropropeno³¹ los valores de ΔG^\ddagger obtenidos son de 24,5 y 25,5 kcal/mol respectivamente (*entradas 1 y 2*) mientras que cuando uno de los sustituyentes del etileno es un anillo aromático (*cis*-C₆H₅CH=CH-R), estos valores de energía son mayores (~ 43 -49 kcal/mol, *entradas 3-5*).^{22,32}

Tabla 4.2. Constantes de velocidad, Energía de Activación, factor preexponencial y ΔG^\ddagger para la isomerización *E*→*Z* de diferentes etilenos sustituidos.

entrada	Reactante	E_a (kcal/mol)	$\log A$	ΔG^\ddagger	Ref.
1		26,2	14,0	24,5	30
2		24,7	12,2	25,5	31
3		42,8	11,8	44,2	22a
4		46,0	10,6	49,0	22b
5		41,6	11,5	43,4	32

Las diferencias encontradas en los valores cinéticos y termodinámicos obtenidos para la isomerización *cis/trans* de diferentes compuestos, ponen de manifiesto la existencia de diferentes mecanismos de reacción para el proceso de isomerización. Sin embargo, en los trabajos citados no se propone de qué mecanismo se trata cada caso.

Al comparar los resultados obtenidos para la 5-benciliden-tiohidantoína (**67**) con los informados en bibliografía es posible proponer que el mecanismo de isomerización que ocurre en 1,2-dideuteroetileno y 1-deuteropropeno (*tabla 4.2, entrada 1 y 2*) se asemejaría al postulado para **67** a través de la formación de una especie birradicalaria (*esquema 4.3, vía C*) ya que se obtuvieron valores cinéticos y termodinámicos similares. Esto resulta interesante ya que permite destacar que las diferencias obtenidas no solo se deben a diferencias estructurales de los compuestos ya que, de ser así, la isomerización de **67** debería arrojar valores más cercanos a los obtenidos para los compuestos de las *entradas 3-5*, quienes son los que más se asemejan estructuralmente. Sin embargo, estos compuestos requieren de una energía más elevada por lo que, a partir de los resultados aquí obtenidos, se podría proponer que la isomerización en dichos casos ocurre a través de una vía zwitteriónica como la postulada en el *esquema 4.3., vía A*, cuyo requerimiento energético es superior al de la vía *C*.

De esta manera, para comprender el mecanismo involucrado en la isomerización *cis/trans* es necesario considerar otros aspectos como se muestra a continuación a partir de las diferentes vías postuladas

Con el fin de obtener más información acerca del proceso de reversión térmica a través de un estado birradicalario y simular además las posibles vías de fotoisomerización, se realizaron los cálculos de coordenadas de reacción en los estados S_0 , S_1 , S_2 y T_1 con el método multiconfiguracional CASSCF.

4.5.4.2. Cálculos de estado excitado

4.5.4.2.1. Selección del espacio activo

Como se mencionó previamente, el punto crítico del CASSCF es la selección de las configuraciones necesarias para conseguir una apropiada descripción del sistema.

La elección más correcta es seleccionar orbitales y electrones que juegan un papel importante en el proceso químico a estudiar.

El espacio activo mínimo necesario para el estudio de esta molécula está constituido por los electrones y orbitales del sistema π de la molécula (los orbitales π y π^* de los fragmentos del doble enlace y del tionilo) junto con el par no enlazante del átomo de azufre, dando lugar a una función de onda CASSCF(6/5), en donde 6 y 5 hacen referencia al número de electrones y orbitales respectivamente. Cabe destacar que todos los cálculos realizados con este método son realizados sin restricción de simetría ya que esto puede modificar el espacio activo seleccionado.

La **figura 4.6** esquematiza los orbitales del espacio activo de **67Z** (a nivel B3LYP/6-31+G(d,p)) en donde se puede apreciar la simetría n del HOMO (localizada 94% en los pares de electrones libres del azufre) y π de HOMO-1 (36% $C_5=C_6$), HOMO-2 (51% $C=S$), LUMO (34% $C_5=C_6$) y LUMO+1 (50% $C=S$, 35% $C_5=C_6$).

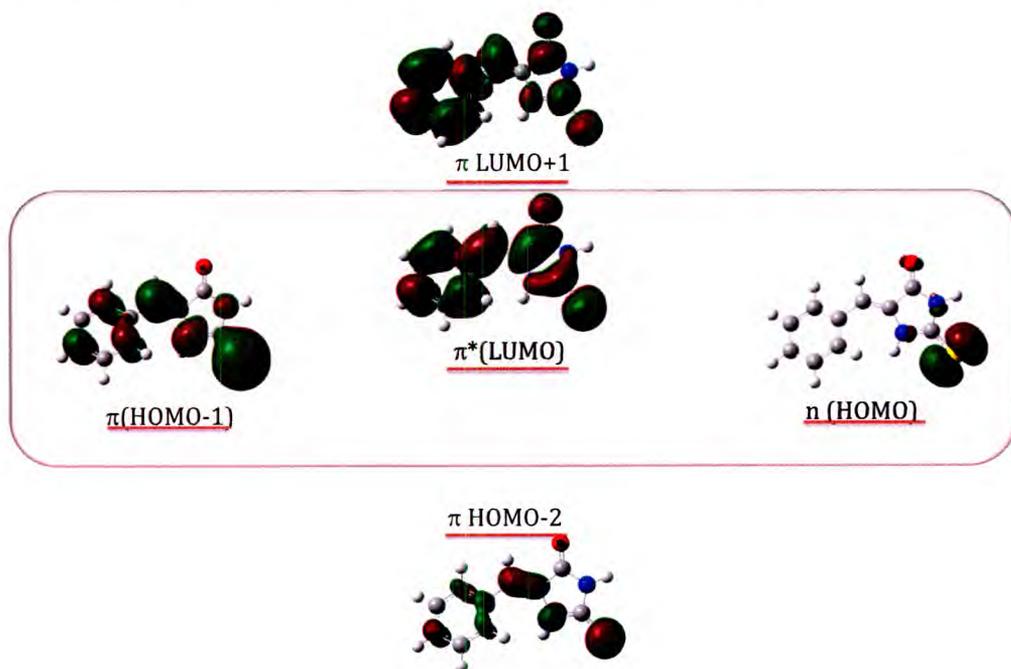


Figura 4.6. Espacio activo de CASSCF para **67Z**.

4.5.4.2.2. Tipos de excitaciones

En primer medida se obtuvieron las energías de excitación verticales desde el **67Z** en estado fundamental a los estados excitados singlete utilizando diferentes métodos (**tabla 4.3**).

Tabla 4.3. Excitaciones verticales para **67Z** utilizando diferentes métodos.

Método	Transición	λ (nm)	Energía (eV-kcal/mol)	f
CIS/6-31+G(d)	$S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$)	269,9	4,5962 - 105,9	0,6608
	$S_0 \rightarrow S_2$ ($n \rightarrow \pi^*$)	264,5	4,6870 - 108,1	0,0007
TD-HF(B3LYP/6-311++G(d,p))	$S_0 \rightarrow S_1$ ($\pi \rightarrow \pi^*$)	283,9	4,3657 - 100,5	0,8801
	$S_0 \rightarrow S_2$ ($n \rightarrow \pi^*$)	269,1	4,6069 - 106,2	0,0001
TD-DFT (B3LYP/cc-pvz)	$S_0 \rightarrow S_1$ ($n \rightarrow \pi^*$)	423,2	2,9297 - 67,5	0,0000
	$S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$)	348,2	3,5610 - 82,1	0,6181
TD-DFT(B3LYP/6-311++G(3df,3pd))	$S_0 \rightarrow S_1$ ($n \rightarrow \pi^*$)	412,9	3,0028 - 69,3	0,0000
	$S_0 \rightarrow S_2$ ($\pi \rightarrow \pi^*$)	357,4	3,4696 - 80,0	0,7001
CAS(6/5)/6-31G(d)	$S_0 \rightarrow S_1$	318,2	4,0285 - 92,9	-
	$S_0 \rightarrow S_1$	279,4	4,4230 - 102,0	-

La implementación del método CASSCF para la predicción de energías requirió de un proceso en etapas ya que, generalmente con este método, los cálculos son difíciles de converger. Éste consistió en realizar la optimización del estado fundamental con una base más simple (STO-3G) y luego, a partir de la estructura obtenida, realizar el cálculo con la base deseada (6-31G(d)). Por último se calculó la energía del estado excitado y por diferencia con la del fundamental se obtuvo la excitación vertical.

Como se puede observar en la **tabla 4.3** existe una gran discrepancia en los resultados obtenidos, no sólo en los valores de energía, sino también en los tipos de transiciones correspondientes a la primer y segunda transición. Si bien en todos los casos se encuentra como transición principal a la $\pi \rightarrow \pi^*$ (fuerza del oscilador; $f \sim 0,6-0,8$), los métodos CIS y TD-HF consideran a ésta como la transición $S_0 \rightarrow S_1$ mientras que TD-DFT, independientemente de la base empleada, evidencia que ésta se corresponde con la transición $S_0 \rightarrow S_2$ siendo la $S_0 \rightarrow S_1$ una transición de tipo $n \rightarrow \pi^*$, prohibida por simetría ($f \sim 0$). Esta diferencia encontrada se explica a partir de que los orbitales HOMO y HOMO-1 son prácticamente degenerados (-6,39 y -6,58 eV respectivamente) y según el nivel de cálculo, considera uno u otro como el de mayor energía. Por otra parte, este comportamiento en el cuál el estado S_1 posee una baja intensidad respecto del S_2 se observó también en compuestos similares como *trans*-3-aminoestilbeno (*m*-AS),³³ *trans*-3-(N,N-dimetilamino)estilbeno (*m*-DS)³⁴ y *m*-aminobencilidenedimetilimidazolidinona (*m*-ABDI).³⁵ En particular, los dos aminoestilbenos presentan una banda de muy baja intensidad correspondiente a la transición $S_0 \rightarrow S_1$ mientras que, para *m*-ABDI, esta transición genera sólo un hombro en el espectro de absorción. Este efecto fue explicado a partir de la diferencia de energía entre los estados $S_1 \rightarrow S_2$ ya que

un incremento en esta diferencia viene acompañado de una mayor intensidad de la banda S_2 y una menor intensidad para la S_1 . Para m -AS y m -DS las diferencias de energía estimadas son 9,0 y 12,3 kcal/mol respectivamente y este mayor valor para m -DS se atribuye al mayor carácter de transferencia de carga que posee el estado S_1 . En el caso de **67** esta diferencia de energía es aproximadamente 12 kcal/mol (a partir de los cálculos TD-DFT/B3LYP-6-311++g(3df,3pd), **tabla 4.3**) y la transición S_0 - S_1 es prohibida. En este compuesto, esto puede deberse al mayor carácter de transferencia de carga del S_1 por la presencia del átomo de azufre ya que la transferencia ocurre desde el grupo tionilo al $C_5=C_6$.

Como se mencionó previamente, el método TD-DFT es el que arroja los mejores resultados para los cálculos de transición electrónica y los valores de energía obtenidos en este caso lo confirman, mientras que los métodos CIS, TD-HF y CASSCF informan energías superiores a la de la excitación experimental de 80,6 kcal/mol ($\lambda=355$ nm), los TD-DFT se aproximan más a este valor. En particular, cuando se utiliza la base más completa (B3LYP/6-311++G(3df,3pd)), el valor obtenido para la excitación $S_0 \rightarrow S_2$ es de 80,0 kcal/mol que corresponde a la banda de máxima absorción a $\lambda_{\text{calc}}=357,4$ nm. Por lo tanto, la transición del fotón que produce la banda de absorción más intensa corresponde a la $S_0 \rightarrow S_2$.

A partir de la comparación del espectro UV experimental y teórico se asignaron las transiciones correspondientes a las principales bandas (**figura 4.7**). La más intensa, como se mencionó previamente, es la correspondiente a la transición HOMO-1 \rightarrow LUMO ($\pi \rightarrow \pi^*$, $S_0 \rightarrow S_2$, 97% de contribución de esta transición) mientras que la HOMO \rightarrow LUMO (100%) se encuentra prohibida. Cabe destacar, que esta asignación se corresponde con la tendencia encontrada experimentalmente en donde al aumentar la polaridad del medio, se observa un efecto batocrómico (corrimiento a mayores longitudes de onda) de la banda principal ($\pi \rightarrow \pi^*$).

Las bandas que siguen en intensidad, con su máximo a ~ 290 y 240 nm se deben principalmente a la transición HOMO-2 \rightarrow LUMO ($\pi \rightarrow \pi^*$, 83%) y HOMO \rightarrow LUMO+2 /HOMO \rightarrow LUMO+3 ($\pi \rightarrow \pi^*$, 45/44 %) respectivamente.

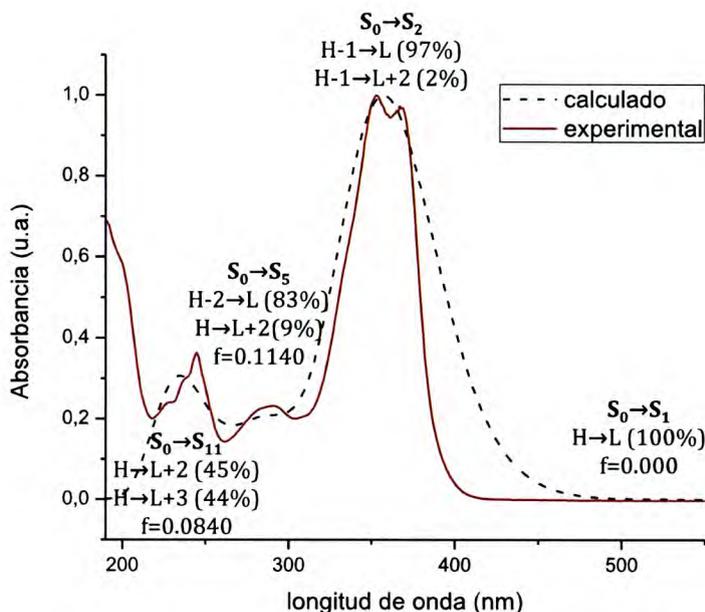


Figura 4.7. Espectro de absorción UV experimental y calculado (TD-B3LYP/6-311++g(3df,3pd)) de **67Z** con las principales transiciones involucradas.

4.5.4.2.3. Estructuras y energías de reactivo y producto en S_0 , S_1 , S_2 y T_1 .

Utilizando el método CAS(6/5)/6-31G(d) en fase gaseosa, se recalculó la superficie de energía potencial que conecta **67Z** con **67E** en S_0 a través de un estado de transición zwitteriónico a fin de encontrar los posibles puntos de cruce con otros estados excitados. El valor de energía en este caso es de **77,7 kcal/mol**, un valor similar al obtenido previamente para el mismo cálculo con el método B3LYP/6-31+G(d,p) (Sección 4.5.4.1, *esquema 4.2*).

En cuanto a las superficies S_1 y S_2 se optimizaron las estructuras de los isómeros a través de un cálculo de coordenada de reacción intrínseca (IRC) a partir de la geometría de Franck-Condon, es decir, de la que se obtuvo mediante la transición vertical.

Si bien no se puede obtener la energía exacta para ningún estado electrónico, es posible disminuir el error en las energías relativas de dos estados a partir de un método que, aunque no genera una buena representación del estado fundamental ni del estado excitado, da una descripción balanceada que no favorece un estado sobre el otro. Éste recibe el nombre de *State Average CASSCF* (o SA-CASSCF), donde se define un funcional de energía como un promedio de un cierto número de estados, cada uno con un peso asociado. En este caso, se utilizaron orbitales promediados 0,5/0,5 para los estados S_0/S_1 y S_1/S_2 lo que se denomina como SA-2-CAS(6/5). Todas las estructuras más

relevantes, sus parámetros geométricos (τ y distancia C₅-C₆) y valores de Energía se encuentran al final del capítulo, en la **tabla 4.4**.

- **Superficie S₂**: Sobre esta superficie se encontraron dos mínimos. El primero, corresponde a una geometría *gauche* con un ángulo diedro τ de 50,626° y la longitud del enlace C₅-C₆ de 1,456 Å. Esta estructura posee una energía de **93,6 kcal/mol** que equivale a 8,4 kcal/mol menos que la estructura de Franck-Condon y esta estabilización se atribuye al movimiento de las posiciones del grupo fenilo respecto del anillo de la tioimidazolidina que modifica el diedro τ en 49°. En la **figura 4.8** se muestra este mínimo y los obtenidos sobre las superficies S₁ y T₁ a partir de la excitación vertical del isómero **67Z**. En cuanto al mínimo de la superficie S₂ se destaca la elongación del enlace C₅-C₆ desde 1,352 a 1,459 Å como resultado de la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ localizada en el doble enlace. Así, éste adopta carácter de simple enlace y la rotación en torno a él se ve más favorecida que en la S₀.

El otro mínimo encontrado es de menor energía y posee una geometría *trans*. El valor de τ en este caso es de 179,9° y la longitud del enlace C₅-C₆ de 1,416 Å. Esta estructura se encuentra 11,9 kcal/mol más estabilizada que la correspondiente a la transición vertical, **67E(min)-S₂ (85,9 y 97,8 kcal/mol** respectivamente, **tabla 4.4**). En este caso, la gran estabilidad se atribuye principalmente a la elongación del enlace desde 1,360 a 1,416 Å.

- **Superficie S₁**: sobre esta superficie se localizaron también dos mínimos, con estructura *cis* y *trans* siendo el último más estable (**61,6 y 40,0 kcal/mol** respectivamente). Estas estructuras son ~30 kcal/mol menos energéticas que las geometrías de Franck-Condon y en estos casos, los ángulos τ (2,256 y 171,661°) y el enlace C₅-C₆ (1,352 y 1,372 Å) no varían significativamente respecto de las mismas. En ambos mínimos, el parámetro geométrico que más se modifica es el enlace C=S, que se alarga desde 1,653 Å en la S₀ a 1,791 Å en S₁ como consecuencia de la transición $n \rightarrow \pi^*$.

- **Superficie T₁**: la SEP optimizada para T₁ muestra un mínimo de energía para una estructura cuyo ángulo τ es de 76,683°, la longitud del enlace C₅-C₆ es 1,459 Å y su energía es **55,8 kcal/mol**, o sea, 22 kcal/mol menor a la transición vertical desde el isómero **67Z**. La geometría de este mínimo es prácticamente la misma que la del máximo de S₀. El mínimo en T₁ es un birradical y el máximo en S₀ un zwitterión.

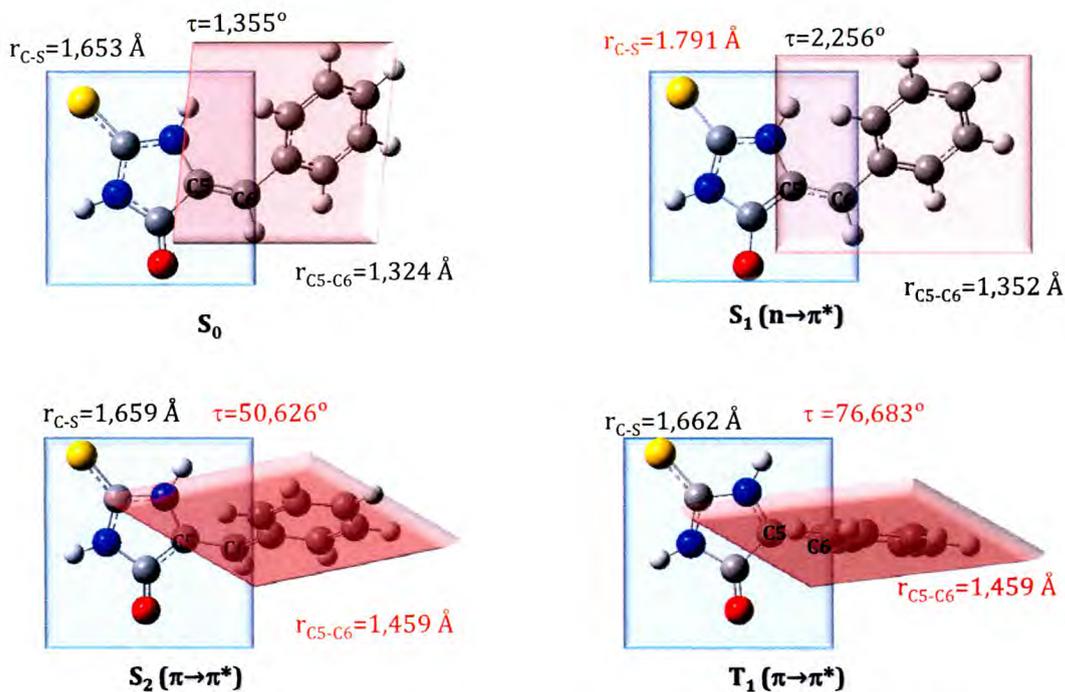


Figura 4.8. Geometría de los mínimos obtenidos a partir de **67Z** en las superficies S₀, S₁, S₂ y T₁.

4.5.4.2.4. SEP S₁, S₂ y T₁. Determinación de IC y ISC

A partir de la optimización y el cálculo de energía de las estructuras más relevantes de las SEP en los estados S₀, S₁, S₂ y T₁ se buscaron los puntos de cruce entre los diferentes sistemas, que permiten explicar los mecanismos de fotoisomerización y reversión térmica observados.

Dado que la absorción de luz a 355 nm excita el sistema a la superficie S₂ debe existir algún mecanismo de conversión interna por el cuál éste se relaja al S₁ para luego decaer al estado fundamental formando el isómero **67E**. Con este objetivo se localizaron los puntos de cruce de mínima energía en la superficie de intersección entre los estados S₀/S₁ y S₁/S₂ usando el algoritmo de intersección cónica de Bearpark y colaboradores³⁶ dentro del formalismo del método de promedio de estados a nivel SA-2-CAS(6/5)/6-31G(d).

Se encontró que las superficies S₂/S₁ se cruzan en una estructura *gauche* con un ángulo τ de 117,1° y con una energía de **90,7 kcal/mol**. Una nueva IC que lleva a la formación del producto en el estado fundamental se encontró a un ángulo de 135,1° y con una Energía **72,8 kcal/mol** superior al producto estable. Las estructuras de las intersecciones cónicas se muestran en la **figura 4.9**.

Como se comentó previamente, el mecanismo de fotoisomerización del cromóforo de la GFP se explicó a través de un intermediario *gauche* en el estado S_1 que produce los isómeros *Z* y *E* con iguales probabilidades.¹⁴ En cuanto a los derivados meta-amino estudiados por Cheng y col.³⁶ la excitación ocurre a la superficie S_2 pero los principales cambios estructurales ocurren en el estado S_1 . En el presente caso, la isomerización ocurre principalmente en el estado S_2 en donde la elongación del enlace C_5-C_6 permite la libre rotación del diedro τ .

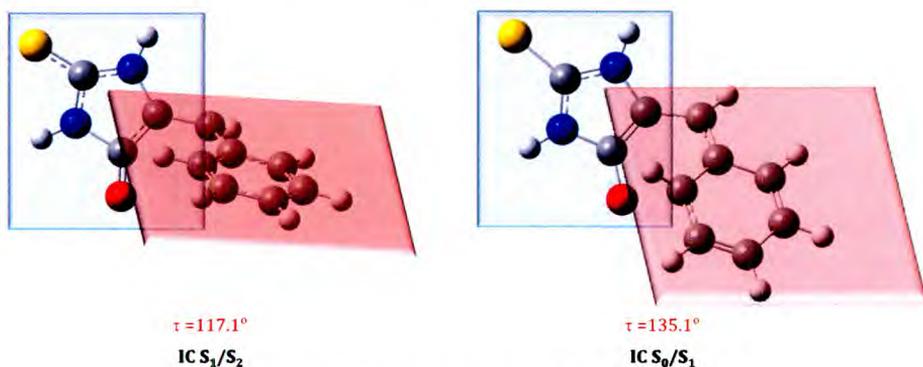


Figura 4.9. Estructura de las IC S_2/S_1 y S_1/S_0 .

Como ya se mencionó, el mínimo de la superficie T_1 corresponde a una estructura similar a la del máximo de S_0 pero 22 kcal/mol inferior. Este valor de energía implica que la reversión térmica puede darse a través del estado T_1 superando una barrera de **~58 kcal/mol** que corresponde al cruce entre las superficies S_0/T_1 (ISC). Así, luego de este ISC, el sistema atraviesa el mínimo de energía en la superficie T_1 para luego retornar a la S_0 a través de un nuevo ISC que lleva al producto **67Z** en el estado fundamental. De esta forma, para el compuesto **67** la isomerización térmica $E \rightarrow Z$ se postula a través del mecanismo propuesto inicialmente por Magee, Shand y Eyring²¹ y posteriormente avalado para otros sistemas. Sin embargo, las evidencias de otras vías de reacción existentes para diferentes compuestos resaltan lo comentado previamente acerca de que la isomerización térmica es un proceso complejo, que depende de la estructura del sustrato en estudio y no es posible postular un mecanismo generalizado. Nosotros creemos que nuestro mecanismo puede explicarse razonablemente y vemos que los resultados experimentales se pueden explicar también, de modo que proponemos para nuestro sistema la reversión térmica con dos ISCs sobre la superficie triplete.

Cabe destacar que, si bien el valor de energía calculado es superior al experimental, estos cálculos fueron realizados en fase gaseosa. Considerando que, en presencia de acetonitrilo se obtuvieron valores de ~20 kcal/mol menos que en fase gaseosa cuando se utilizó el método B3LYP/6-31+g(d,p) y tomando este valor como un valor promedio de la estabilización dada por el solvente, la barrera de Energía calculada disminuiría a ~38 kcal/mol lo cual es un valor más cercano al medido. Por otra parte, como se comentó previamente, es conocido que el método CASSCF no permite obtener valores representativos de Energía por lo que, si bien permitió generar una buena representación de las SEP estudiadas y a partir de ellas explicar los resultados experimentales, las Energías pueden diferir respecto de los valores reales.

Resumiendo, en la **tabla 4.4** se muestran los valores de energía y parámetros geométricos de todas las estructuras que permitieron construir la coordenada de reacción completa que se muestra en la **figura 4.10**. En ella se representan las superficies S_0 , S_1 , S_2 y T_1 en el espacio de las dos coordenadas internas principales que se encuentran involucradas en el proceso de isomerización: la torsión del diedro τ y la distancia del enlace C_5-C_6 . Las flechas azules indican la trayectoria que sigue la fotoisomerización desde la excitación vertical inicial $S_0 \rightarrow S_2$ seguida de dos IC S_2/S_1 y S_1/S_0 para obtener el producto **67E** quien luego se revierte térmicamente (flechas rojas) a través de la superficie T_1 , cuyos puntos de ISC son también esquematizados.

Tabla 4.4. Energía y parámetros geométricos de las principales estructuras involucradas en las coordenadas de reacción en S_0 , S_1 , S_2 y T_1 calculados con el método CAS(6,5)/6-31G

Estructura	Estado	Energía	ΔE (kcal/mol)	C_5-C_6 (Å)	τ (°)
67Z	S_0	-964,66055510	---	1,324	1,355
ET₄₄	S_0	-964,52345910	77,7	1,484	89,066
67E	S_0	-964,64813980	7,8	1,360	179,980
67Z(FC)^a	S_1	-964,51246310	92,9	1,323	1,355
67Z(min)	S_1	-964,56236770	61,6	1,352	2,256
IC	S_1/S_0	-964,54449379	72,8	1,468	135,022
67E(FC)	S_1	-964,54810490	70,6	1,360	179,980
67E(min)	S_1	-964,57992520	40,0	1,372	171,661
67Z(FC)	S_2	-964,49799044	102,0	1,324	1,355
67Z(min)	S_2	-964,51130170	93,6	1,459	50,626
IC	S_2/S_1	-964,51584133	90,7	1,456	117,121
67E(FC)	S_2	-964,50474220	97,8	1,360	179,980
67E(min)	S_2	-964,51959912	85,9	1,416	179,976
67Z(FC)	T_1	-964,51781150	89,6	1,324	1,355
I₄₁(min)	T_1	-964,57167560	55,8	1,459	76,683
67E(FC)	T_1	-964,54058300	75,3	1,360	179,980
67E(min)	T_1	-964,56387450	60,7	1,499	179,858

^aFC: Franck-Condon. Excitaciones verticales, *Valores de energía referidos al **67Z** en S_0

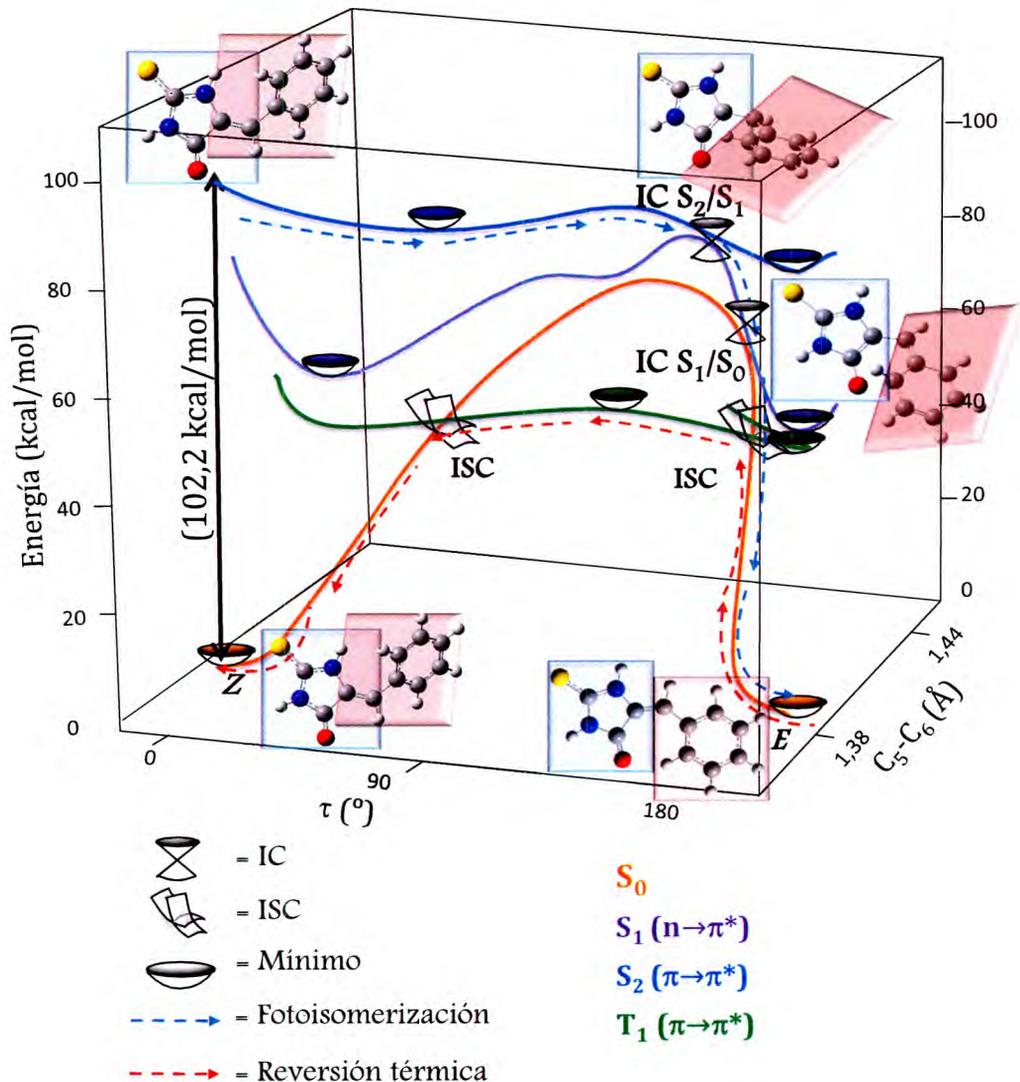


Figura 4.10. SEP S_0 , S_1 , S_2 y T_1 .

También en la **figura 4.10** pueden verse los cambios en la geometría en los puntos de cruce. Del análisis surge claramente la interpretación de cómo se elonga el doble enlace para permitir la rotación del ángulo diedro que da lugar a la isomerización.

4.6. Conclusiones

Se realizó un completo estudio experimental y teórico del proceso de fotoisomerización $Z \rightarrow E$ de la 5-benciliden-tiohidantoína (**67**) y su reversión térmica, obteniendo datos interesantes que aportan al estudio del mecanismo de las reacciones.

Los resultados fotoquímicos muestran que el compuesto **67** no presenta fluorescencia cuando se encuentra en solución por lo que la desactivación ocurre mediante procesos no radiativos. En presencia de ADN de doble hebra, el compuesto **67Z** presenta una banda de emisión que se incrementa con el tiempo de la misma manera que lo hace el Bromuro de etidio, por lo que se podría tratar de un marcador alternativo de ADN, de fácil y sencilla obtención.

En cuanto a la fotoisomerización, se trata de un proceso monofótonico que permite obtener un 26,5% de conversión del isómero **67Z** en **67E**. Los cálculos de estado excitado permitieron postular que el proceso se lleva a cabo a partir de la absorción de un fotón del estado fundamental al segundo estado excitado (S_2) que luego decae para formar el producto a través de dos sucesos de conversión interna siguiendo intersecciones cónicas. El análisis de los orbitales moleculares involucrados en la absorción resultó dificultoso ya que los dos ocupados de mayor energía (HOMO y HOMO-1) son prácticamente degenerados, lo que genera diferentes resultados dependiendo del nivel de método empleado. Sin embargo, a partir de la Teoría del Funcional de Densidad dependiente del tiempo (TD-DFT), se pudo establecer que la primer transición es prohibida de tipo $n \rightarrow \pi^*$ (HOMO \rightarrow LUMO) mientras que la principal, la $S_0 \rightarrow S_2$, es una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del HOMO-1 \rightarrow LUMO.

Por su parte, la reversión térmica se lleva a cabo independientemente del medio de reacción, con una $E_a \sim 26$ kcal/mol. Los cálculos teóricos permitieron postular como vía de reacción la formación de un birradical por entrecruzamiento de sistemas S_0/T_1 , mecanismo que había ya sido postulado y comprobado en algunos casos si bien la isomerización térmica es un proceso muy estudiado y sobre el cuál no es posible establecer ningún mecanismo generalizado.

** Los resultados de este capítulo han sido objeto de la siguiente publicación:*

"Experimental and theoretical study of the photoisomerization and thermal reversion on 5-arylmethylene-2-thioxoimidazolidin-4-one" A.J. Pepino, M. Burgos Paci*, W. J. Peláez, G. A. Argüello, *Phys. Chem. Chem. Phys.* (enviado).

4.7. Referencias

- ¹ M. Gopper-Mayer, *Ann Phys.*, 9, **1931**, 273.
- ² H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, 88, **1969**, 1566.
- ³ E. Teller, *Israelian J Chem.*, 7, **1969**, 227.
- ⁴ J. Michl, *Molec. Photochem.*, 4, **1972**, 243.
- ⁵(a) D.G. Truhlar, C. A. Mead, *Phys Rev A*, 68, **2003**, 32501. (b) M.A. Robb, M. Garavelli, M. Olivucci, F. Bernardi, *Rev Comput. Chem.*, 15, **2000**, 87. (c) W. Domcke, D. R. Yarkony, *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 63, **2012**, 325.
- ⁶(a) W. Fuss, S. Lochbrunner, A.M. Muller, T. Schikarski, W.E. Schmid, S.A. Trushin, *Chem. Phys.*, 232, **1998**, 161. (b) M.A. Robb, M. Garavelli, M. Olivucci, F. Bernardi, *Rev. Comput. Chem.*, 15, **2000**, 87.
- ⁷(a) K.P. Lawley (ed), *Ab initio methods in quantum chemistry I*, Wiley, Chichester, England, 67, **1987**. (b) K.P. Lawley (ed) *Ab initio methods in quantum chemistry II*, Wiley, Chichester, England, 69, **1987**.
- ⁸ D. Maurice, M. Head-Gordon, *Mol. Phys.*, 96, **1999**, 1533.
- ⁹ F. Furche, *J. Chem. Phys.*, 114, **2001**, 5982.
- ¹⁰(a) N. C. Handy, D. J. Tozer, *J. Comput. Chem.*, 20, **1999**, 106. (b) T. Grabo, M. Petersilka, y E. K. U. Gross, *J. Molec. Struct.*, 501, **2000**, 353. (c) D. J. Tozer, R. D. Amos, N. C. Handy, B. O. Roos, L. Serrano-Andres, *Molec. Phys.*, 97, **1999**, 859. (d) J. Guan, M. E. Casida, and D. R. Salahub, *J. Molec. Struct.*, 527, **2000**, 229.
- ¹¹(a) B. G. Levine, C. KO, J. Quenneville, T. J. Martínez, *Molec. Phys.*, 104, **2006**, 1039. (b) N. T. Maitra, F. Zhang, R. J. Cave, K. Burke, *J. Chem. Phys.*, 120, **2004**, 5932. (c) R. J. Cave, F. Zhang, N. T. Maitra, K. Burke, *Chem. Phys. Lett.*, 389, **2004**, 39. (d) C.-P. Hsu, S. Hirata, and M. Head-Gordon, *J. Phys. Chem. A*, 105, **2001**, 451.
- ¹²P. Taylor, *J. Comput. Chem.*, 5, **1984**, 589.
- ¹³(a) J. Dobler, W. Zinth, W. Kaiser and D. Oesterhelt, *Chem. Phys. Lett.*, 144, **1988**, 215. (b) W. Schoenlein, L. A. Peteanu, R. A. Mathies, C. V. Shank, *Science*, 254, **1991**, 412. (c) Kandori, Y. Furutani, S. Nishimura, Y. Shichida, H. Chosrowjan, Y. Shibata, N. Mataga, *Chem. Phys. Lett.*, 334, **2001**, 271. (d) P. Hamm, M. Zurek, T. Röslinger, H. Patzelt, D. Oesterhelt, W. Zinth, *Chem. Phys. Lett.*, 263, **1996**, 613. (e) G. Zgrablic, S. Haacke, M. Chergui, *J. Phys. Chem. B*, 113, **2009**, 4348. (f) M. Chattoraj, B. A. King, G. U. Bublitz, S. G. Boxer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 93, **1996**, 8362. (g) H. Lossau, A. Kummer, R. Heinecke, F. Pöllinger-Dammer, C. Kompa, G. Bieser, T. Jonsson, C. M. Silva, M. M. Yang, D. C. Youvan, M. E. Michel-Beyerle, *Chem. Phys.*, 213, **1996**, 1. (h) N. M. Webber, K. L. Litvinenko and S. R. Meech, *J. Phys. Chem. B*, 105, **2001**, 8036. (i) A. Baltuska, I. H. M. van Stokkum, A. Kroon, R. Monshouwer, K. J. Hellingwerf and R. van Grondelle, *Chem. Phys.*

- Let.*, 270, **1997**, 263. (j) H. Chosrowjan, N. Mataga, N. Nakashima, Y. Imamoto and F. Tokunaga, *Chem. Phys. Lett.*, 270, **1997**, 267. (k) P. Changenet-Barret, P. Plaza, M. M. Martin, *Chem. Phys. Lett.*, 336, **2001**, 439. (l) D. S. Larsen, M. Vengris, I. H. M. van Stokkum, M. A. van der Horst, F. L. de Weerd, K. J. Hellingwerf and R. van Grondelle, *Biophys. J.*, 86, **2004**, 2538.
- ¹⁴(a) H. Niwa, S. Inouye, T. Hirano, T. Matsuno, S. Kojima, M. Kubota, M. Ohashi, F. I. Tsuji, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, **1991**, 13617. (b) J. Petersen, P.G. Willman, T. Beddoe, A.J. Oakley, R. J. Devenish, M. Prescott, J. Rossjohn. *J. Biol. Chem.*, 278, **2003**, 44626.
- ¹⁵(a) D. Polli, P. Altoe, O. Weingart, K. M. Spillane, C. Manzoni, D. Brida, G. Tomasello, G. Orlandi, P. Kukura, R. A. Mathies, M. Garavelli, G. Cerullo. *Nature*, 467, **2010**, 440. (b) T. Yoshizawa, G. Wald., *Nature*, 197, **1963**, 1279.
- ¹⁶ (a) I. K. Lednev, T. Q. Ye, P. Matousek, M. Towrie, P. Foggi, F. V. R. Neuwahl, S. Umapathy, R. E. Hester, J. N. Moore, *Chem. Phys. Lett.*, 290, **1998**, 68. (b) T. N. gele, R. Hoche, W. Zinth, J. Wachtveitl, *Chem. Phys. Lett.*, 272, **1997**, 489.
- ¹⁷(a) V. L. Singer, T. E. Lawlor, S. Yue S. *Mutat. Res.*, 439, **1999**, 37. (b) T. Ohta, S. Tokishita, H. Yamagata H. *Mutat. Res.*, 492, **2001**, 91.
- ¹⁸(a) G. Zhang, V. Gurtu, S. R. Kain, *Biochem. Biophys. Research Comm.*, 227, **1996**, 707. (b) R. A. Cinelli, A. Ferrari, V. Pellegrini, M. Tyagi , M. Giacca, F. Beltram, *Photochem Photobiol.*, 71(6), **2000**, 771.
- ¹⁹ (a) J. Dong, F. Abulwerdi, A. Baldrige, J. Kowalik, K. M. Solntsev, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, **2008**, 14096. (b) V. Polyakov, B. L. Grigorenko, E. M. Epifanovsky, A. I. Krylov, A. V. Nemukhin, *J. Chem. Theory Comput.*, 6, **2010**, 2377. (c) L. V. Schafer, G. Groenhof, M. Boggio-Pasqua, M. A. Robb, H. Grubmuller, *Computational Biology*, 4(3), **2008**, 1.
- ²⁰(a) G.N. Lewis, T. Magel, D. Lipkin, *J. Am. Chem. Soc.*, 62, **1940**, 2973. (b) J. Saltiel, S. Ganapathy, C. Werking, *J. Phys. Chem.*, 91, **1987**, 2155. (c) J. M. Rodier, A. B. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 10791. (d) A. Cembran, F. Bernardi, M. Garavelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 126, **2004**, 3234.
- ²¹ J. L. Magee, W. Shand, H. Eyring. *J. Am. Chem. Soc.*, 63, **1941**, 677.
- ²² (a) G. B. Kristiakowsky, M. Z. Nelles, *Physik. Chem. Leipzig, Bodenstein-Festband*, 369, **1931**. (b) G. B. Kristiakowsky, W. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 56, **1934**, 638. (c) G. B. Kristiakowsky, W. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, **1936**, 766.
- ²³ (a) R. B. Cundall. *Progr. Reaction Kinetics*, 2, **1964**, 165. (b) B. S. Rabinovitch, K. W. Michel *J. Am. Chem. Soc.*, 81, **1959**, 5065. (c) M. C. Lin, K. J. Laidler, *Can. Jour. of Chem.*, 46, **1968**, 973.
- ²⁴ J. L. Buechele, E. Weitz, F. D. Lewis, *J. Phys. Chem.* 88, **1984**, 868.
- ²⁵ (a) M. Vengris, I. H. M. van Stokkum, X. He, A. F. Bell, P. J. Tonge, R. van Grondelle, D. S. J. Larsen, D. S. Springer Ser. *Chem. Phys.*, 79, **2005**, 610. (b) M. Vengris, I. H. M. van Stokkum, X. He, A. F. Bell, P. J. Tonge, R. van Grondelle, D. S. J. Larsen, *J. Phys. Chem. A*, 108, **2004**, 4587.

- ²⁶ W. Weber, V. Helms, J. A. McCammon, P. W. Langhoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, **1999**, 6182.
- ²⁷ J. Dong, F. Abulwerdi, A. Baldrige, J. Kowalik, K. M. Solntsev, L. M. Tolbert, *J. Am. Chem. Soc.*, 130, **2008**, 14096.
- ²⁸ N. M. O'Boyle, A.L. Tenderholt and K. M. Langner. *J. Comp. Chem.*, 29, **2008**, 839.
- ²⁹(a) G. S. Hartley: *J. Chem. Soc.* **1938**, 633. (b) L. W. Boyle, M. J. Peagram, G. H. Whitman, *J. Chem. Soc. (B)* **1971**, 1728.
- ³⁰ D. K. Lexis, B. Brandt, L. Crockford, D. A. Glenar, G. Rauscher, J. Rodriguez, J. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, **1993**, 11728.
- ³¹ M. C. Flowers, N. Jonathan, *J. Chem. Phys.*, 50, **1969**, 2805.
- ³² G. B. Kristiakowsky, W. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, 57, **1935**, **269**.
- ³³ F. D. Lewis, R. S. Kalgutkar, J.-S. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 121, **1999**, 12045.
- ³⁴ F. D. Lewis, W. Weigel, *J. Phys. Chem. A*, 104, **2000**, 8146.
- ³⁵C. W. Cheng, G.-J. Huang, H.-Y. Hsu, C. Prabhakar, Y-P. Lee, E. W.-G Diau, J.-S. Yang, *J. Phys. Chem. B*, 117, **2013**, 2705.
- ³⁶ (a) I. N. Ragazos, M. A. Robb, F. Bernardi, M. Olivucci, *Chem. Phys. Lett.*, 197, **1992**, 217. (b) M. J. Bearpark, M. A. Robb; H. B. Schlegel, *Chem. Phys. Lett.*, 223, **1994**, 269.

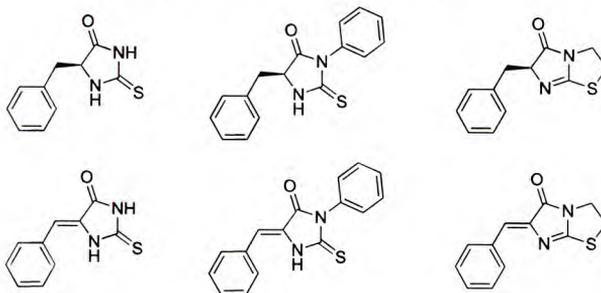
Conclusiones generales

En este trabajo de tesis se pone de manifiesto una vez más la gran reactividad de los iso(tio)cianatos. Esta característica hace de estos compuestos bien conocidos, un sustrato muy interesante para su estudio, tanto por la información mecanística que permite obtener como también por su utilidad para la preparación de nuevas sustancias.

A partir de los estudios térmicos de iso(tio)cianatos sencillos se obtuvo información cinética y termodinámica que, junto a la identificación de los productos de descomposición, permitieron proponer diferentes mecanismos de reacción. En todos los casos, los cálculos de coordenadas de reacción avalaron las vías postuladas y permitieron explicar los resultados experimentales obtenidos. La adición al grupo NCO es la principal vía de reacción de los haloalquilisocianatos estudiados y conduce a la formación de nuevas moléculas complejas a través de procesos concertados. Sin embargo, la presencia del grupo C(O) enlazado al Nitrógeno del grupo NCO (ó NCS) en los acil-iso(tio)cianatos, favorece la fragmentación del enlace C(O)-N por lo que, en estos casos, predominan las vías disociativas que generan productos de recombinación de radicales.

Diferentes iso(tio)cianatos fueron empleados en la síntesis de (*S*)-5-bencil y (*Z*)-5-benciliden-(tio)hidantoínas a través de una reacción de adición del aminoácido L-fenilalanina. Se desarrollaron nuevas estrategias utilizando radiación de microondas, que comprendieron metodologías más sustentables y con similares rendimientos que las convencionales ya conocidas. Las condiciones óptimas de reacción involucran tiempos de entre 10-20 minutos, temperatura entre 140-180 °C y mínimas cantidades de solvente y co-reactantes. Estos resultados comprenden un importante aporte ya que los productos sintetizados son de gran interés por sus potenciales actividades biológicas y por lo tanto, permanentemente se buscan nuevas estrategias para su obtención. En la **figura C.0** se presentan los compuestos que fueron sintetizados con buenos rendimientos y sobre los cuáles se realizarán estudios de actividad biológica.

5-bencil y 5-benciliden-tiohidantoínas



5-bencil, 5-benciliden y 5-metilen-hidantoínas

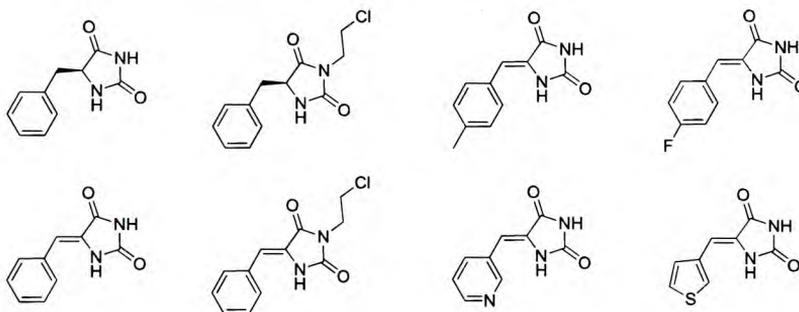


Figura C.0. Productos con potencial actividad biológica sintetizados en la presente Tesis.

El estudio térmico de las (*S*)-5-bencil-(tio)hidantoínas resultó principalmente en la formación de los derivados bencilideno (predominantemente el isómero *Z*), lo que implica una manera simple y efectiva de obtener un doble enlace exocíclico. Se identificaron, además, otros procesos de eliminación de moléculas pequeñas (H_2 y HCl) que permitieron obtener nuevos heterociclos. Se observó que los isotiocyanatos reaccionan a temperaturas más bajas que los correspondientes oxigenados por lo que la formación de los productos de eliminación de H_2 resultó más efectiva, obteniéndose una menor cantidad de productos secundarios. Por su parte, para los (*S*)-5-bencil isocyanatos existe una vía radicalaria competitiva que consiste en la disociación del enlace C_5-C_6 del grupo bencilo y disminuye la selectividad hacia los productos de eliminaciones concertadas. Por lo tanto, en estos casos se estudiaron los procesos concertados a partir del (*Z*)-5-benciliden correspondiente sintetizado previamente por microondas. Los resultados de todas las reacciones térmicas de las (tio)hidantoínas estudiadas evidenciaron una gran estabilidad en estos compuestos ya que, incluso a las temperaturas más altas trabajadas, se obtiene un bajo porcentaje de productos de descomposición. Por otra parte, la comparación de los resultados obtenidos mediante técnicas de pirólisis estática con aquellos por FVP destacaron la utilidad de los

procesos dinámicos para la obtención de productos cinéticos con gran selectividad. En cuanto a los mecanismos involucrados en estas reacciones térmicas, se postularon las vías más favorables a partir de mediciones cinéticas realizadas y se calcularon todas las coordenadas de reacción que avalan estos resultados. De esta forma se propuso que la reacción de deshidrogenación es un proceso concertado que ocurre a través de un estado de transición de 6 miembros en donde la etapa determinante de la velocidad es la previa tautomerización del reactante. La formación de los productos secundarios se explicó también mediante cálculos teóricos y a partir de la comparación de las Energías relativas requeridas para cada proceso, se pudo explicar la tendencia observada experimentalmente.

Por último, se demostró que las (*Z*)-5-benciliden-(tio)hidantoínas son buenos sustratos para el estudio del proceso de fotoisomerización $Z \rightarrow E$ y su posterior reversión térmica. A partir de un completo estudio experimental y teórico del núcleo (*Z*)-5-benciliden-tiohidantoína se obtuvo información valiosa sobre los mecanismos involucrados en la isomerización y sobre su potencial utilización como marcadores de ADN.

Caracterización de compuestos

ANEXO I

A.1. Caracterización de nuevos compuestos

A.1.1. Equipos y metodologías utilizados

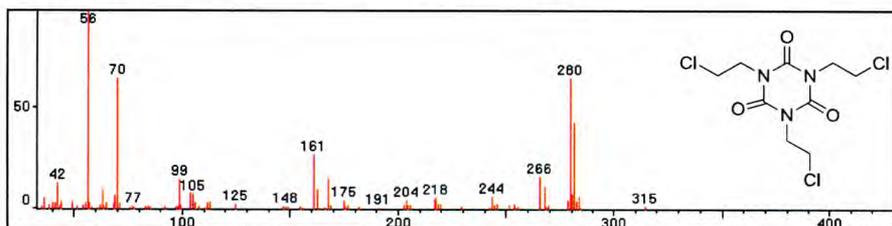
Los espectros de CG-EM se realizaron en un equipo de CG (con una columna SE-30, He como gas de elución a un flujo de 1 mL/min; acoplado a un espectrómetro de masas (IE utilizando 70 eV).

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Bruker DRX de 400 MHz (en CDCl_3 , DMSO-d_6 o Acetona-d_6). Los corrimientos químicos se expresan en ppm (δ) relativos a TMS como referencia interna y los valores de las constantes de acoplamiento J se reportan en Hz.

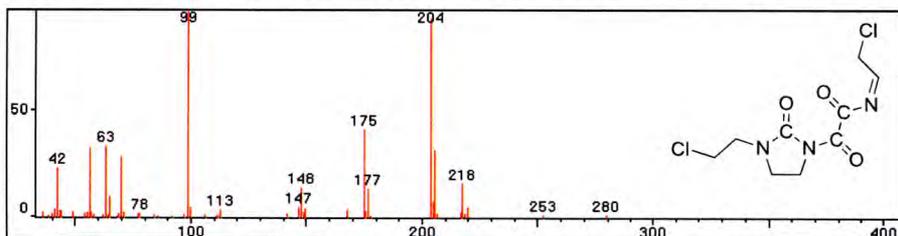
La caracterización por espectroscopía infrarroja fue realizada con el espectrofotómetro con transformada de furier FTIR Bruker IFS28. Para el análisis de muestras líquidas o sólidas, se realizaron pastillas de KBr 99% conteniendo la muestra.

Los espectros UV-vis se obtuvieron con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 utilizando una celda de cuarzo de 1 cm de paso óptico y CH_3CN como solvente.

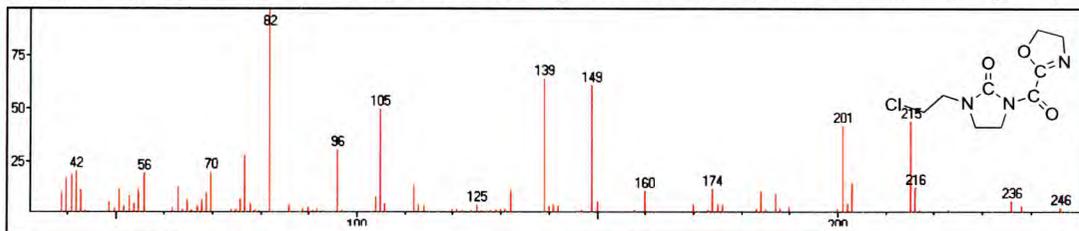
1,3,5-tris(2-cloroetil)-1,3,5-triazina-2,4,6-triona (13): EM (IE): m/z (%) = 315(M^+ , 2), 282(41), 280(62), 268(11), 266(16), 244(6), 218(6), 204(6), 175(6), 168(21), 163(10), 161(26), 105(8), 99(18), 70(66), 63(11), 56(100), 42(15).



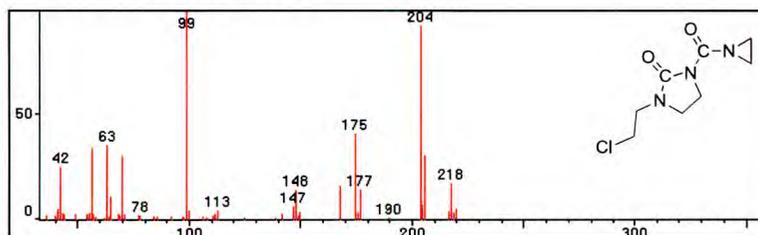
(Z)-2-(3-(2-cloroetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)-N-(2-cloroetiliden)-2-oxoacetamida (14): EM (IE): m/z (%) = 282(M^+ +2, Cl^{37} , 1), 280(M^+ , Cl^{35} , 3), 220(5), 218(16), 206(31), 204(94), 177(18), 175(42), 148(14), 99(100), 78(2), 70(30), 65(10), 63(34), 56(34), 42(23).



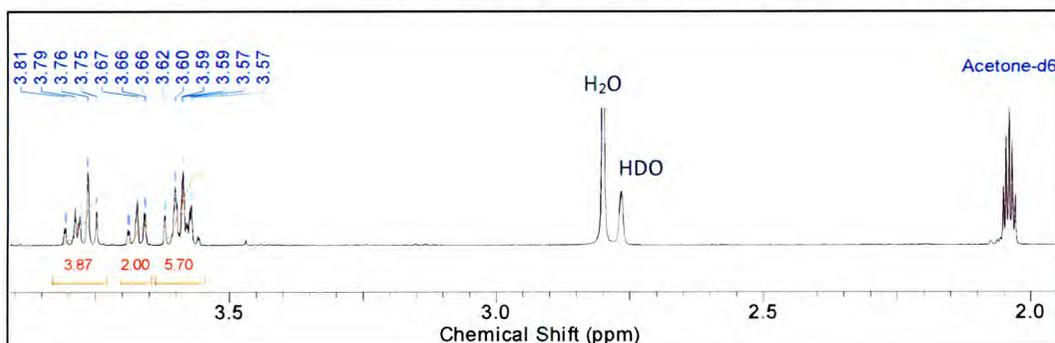
1-(2-cloroetil)-3-(4,5-dihidrooxazol-2-carbonil)imidazolidin-2-ona (15): EM (IE): m/z (%)=248(M⁺+2, Cl³⁷, 2) 246(M⁺, Cl³⁵, 5), 236(7), 216(17), 215(49), 203(17), 201(16), 174(9), 149(70), 139(72), 105(55), 96(33),82(100), 77(26), 70(23), 56(23), 42(24), 41(23), 40(22).



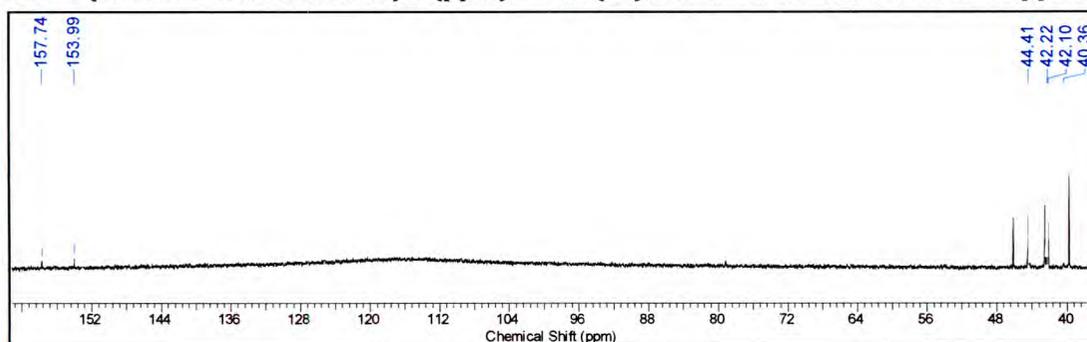
1-(aziridin-1-carbonil)-3-(2-cloroetil)imidazolidin-2-ona (16): EM (IE): m/z (%)= 220(M⁺+2, Cl³⁷, 5), 218(M⁺, Cl³⁵, 16), 206(30), 204(92), 177(14), 175(42), 168(30), 150(4), 148(14), 99(100), 70(14), 63(31), 42(24).



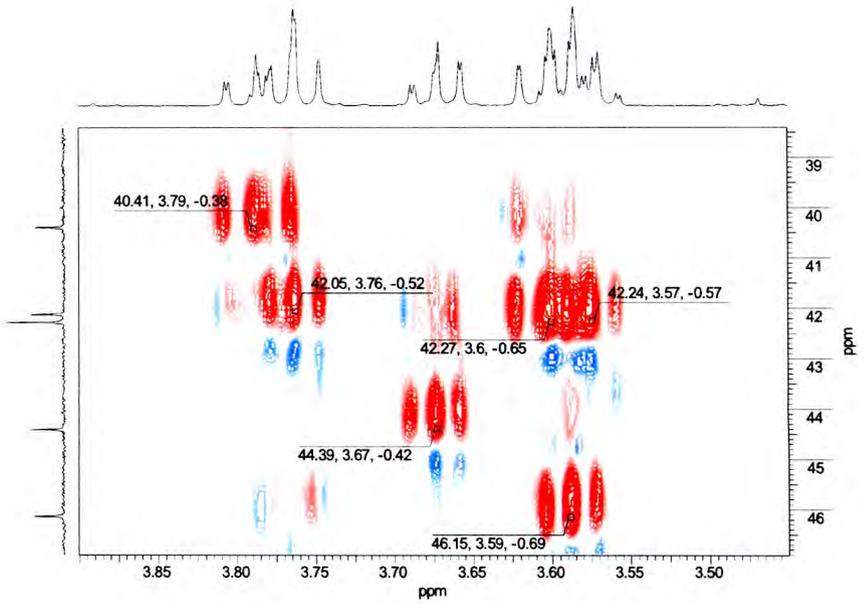
RMN-¹H (400,16 MHz, acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 3,59 (m, 6H); 3,66 (t, 2H); 3,76 (m, 4H) ppm.



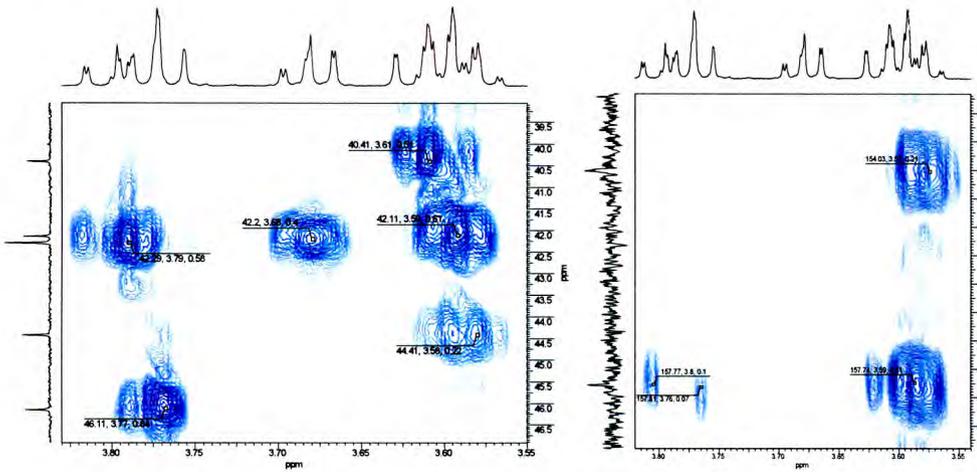
RMN-¹³C (100,56 MHz, acetona-d₆) δ (ppm) = 40,4(x2); 42,1; 42,2; 44,4; 153,9; 157,7ppm.



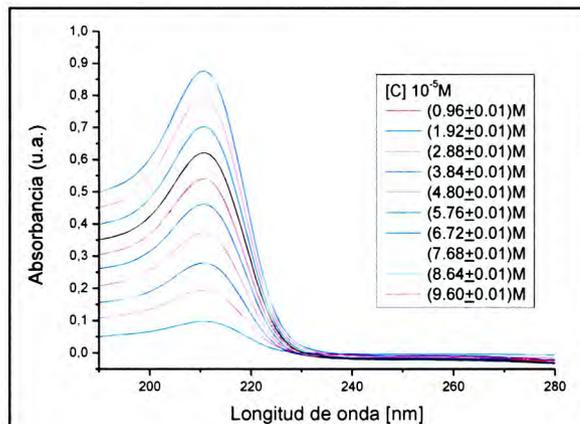
HSQC-C, H



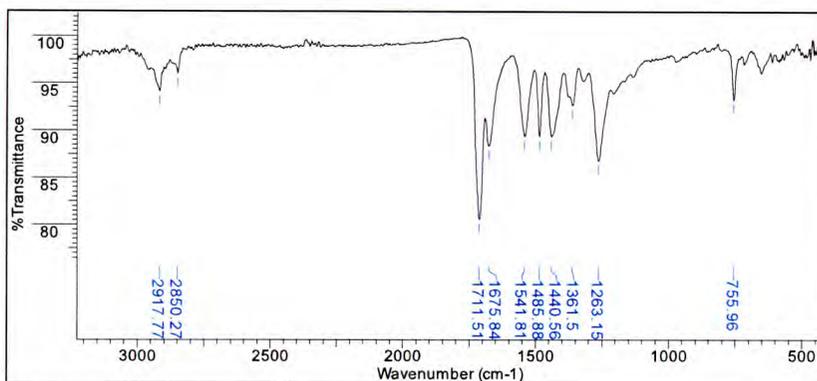
HMBC-C, H



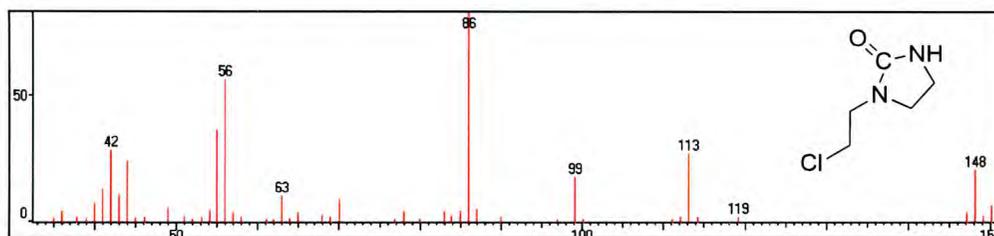
Uv-V(CH_3CN): $\epsilon_{211} = (9,045 \pm 0,006) 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$



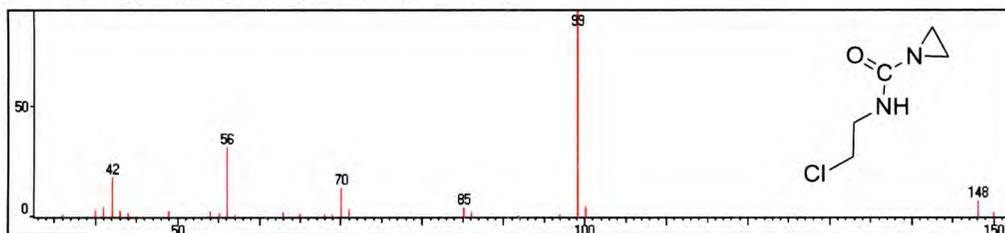
IR (disco KBr)= 2917,8; 1711,5; 1675,8; 1541,8; 1485,9; 1440,6; 1361,5; 1263,2; 755,9 cm^{-1}



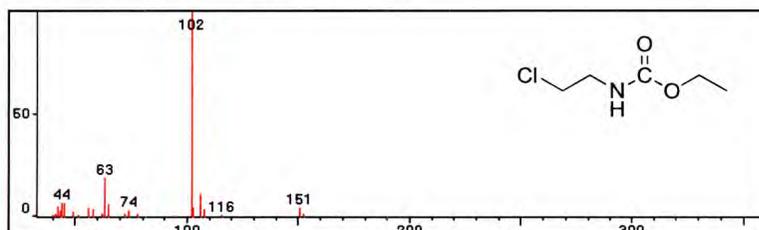
1-(2-cloroetil)imidazolidin-2-ona (17): EM (IE): m/z (%)= 150(M^{+2} , Cl^{37} , 5), 148(M^{+} , Cl^{35} , 22), 113(27), 99(22), 86(100), 70(7), 63(8), 56(60), 55(37), 44(25), 42(27), 41(8), 40(5).



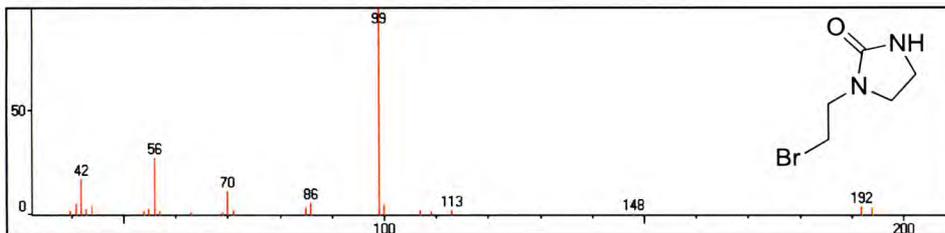
N-(2-cloroetil)aziridin-1-carboxamida (18): EM (IE): m/z (%)= 150(M^{+2} , Cl^{37} , 2) 148(M^{+} , Cl^{35} , 7), 99(100), 85(3), 70(19), 56(34), 42(16).



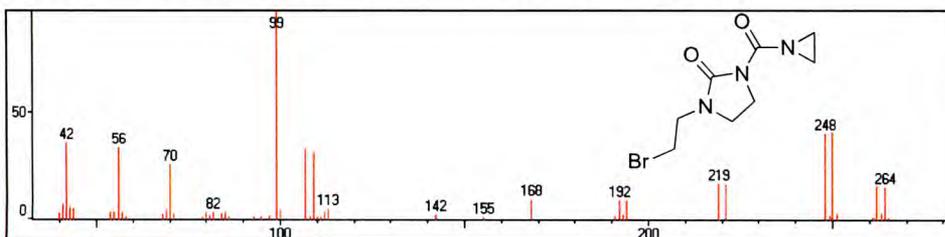
etil-2-cloroetilcarbamato (20): EM (IE): m/z (%)=153(M^{+2} , Cl^{37} , 1), 151(M^{+} , Cl^{35} , 4), 108(4), 106(11), 103(4), 102(100), 74(2), 65(6), 63(18), 44(11).



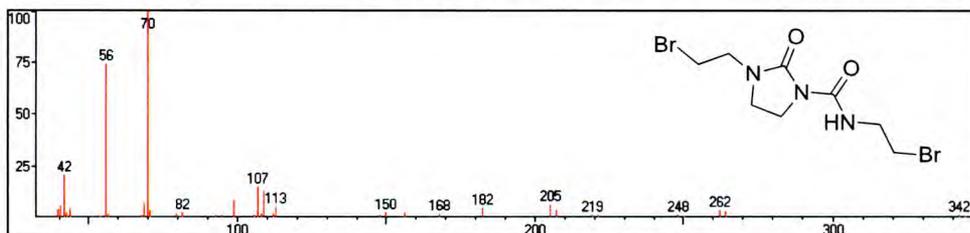
1-(2-bromoetil)imidazolidin-2-ona (21): EM (IE): m/z (%)= 194(M⁺+2, Br⁸¹, 6), 192(M⁺, Br⁷⁹, 6), 99(100), 86(11), 70(15), 56(31), 42(21).



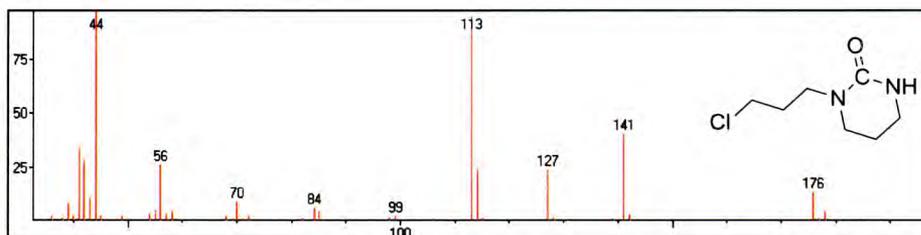
1-(aziridin-1-carbonil)-3-(2-bromoetil)imidazolidin-2-ona (23): EM (IE): m/z (%)= 264(M⁺+2, Br⁸¹, 12), 262(M⁺, Br⁷⁹, 12), 250(49), 248(49), 221(14), 219(14), 194(8), 192(8), 168(8), 142(3), 109(39), 109(37), 99(100), 70(36), 56(43), 42(44).



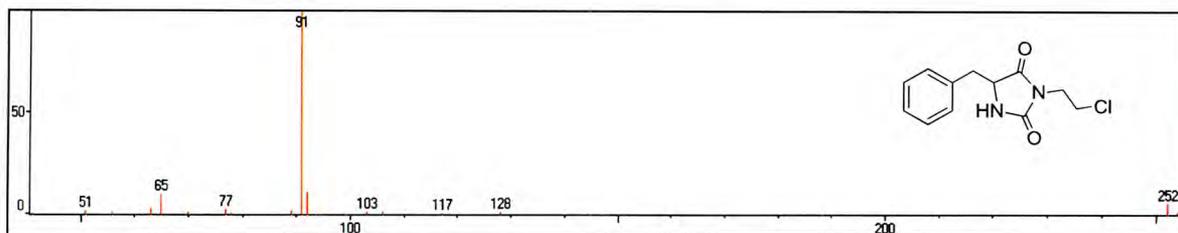
N,3-bis(2-bromoetil)-2-oxoimidazolidin-1-carboxamida (24): EM (IE): m/z (%)= 342(M⁺+2), 262(5), 205(8), 182(6), 113(6), 109(16), 107(18), 99(8), 70(100), 56(74), 42(23).



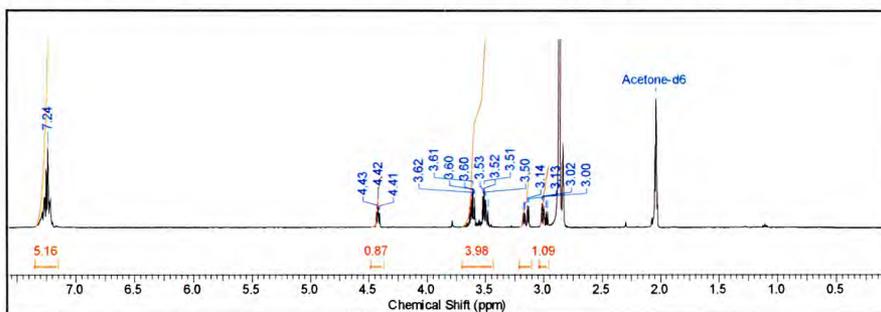
1-(3-cloropropil)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (27): EM (IE): m/z (%)= 178(M⁺+2, Cl³⁷, 4), 176(M⁺, Cl³⁵, 12), 141(43), 127(30), 113(100), 84(8), 70(11), 56(27), 44(100), 42(26), 41(29).



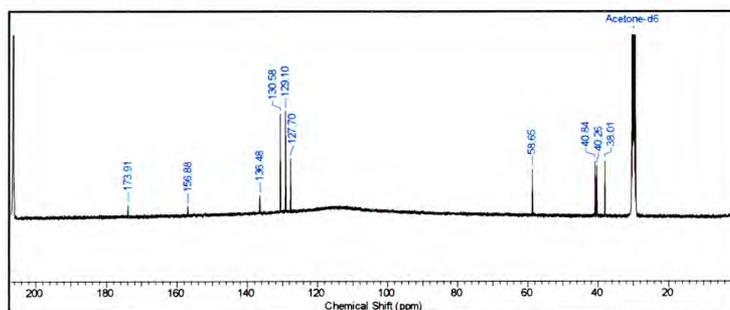
(S)-5-bencil-3-(2-cloroetil)hidantoína (41): EM (IE): m/z (%) = 254(M⁺+2, Cl³⁷, 2), 252(M⁺, Cl³⁵, 5), 92(11), 91(100), 65(10).



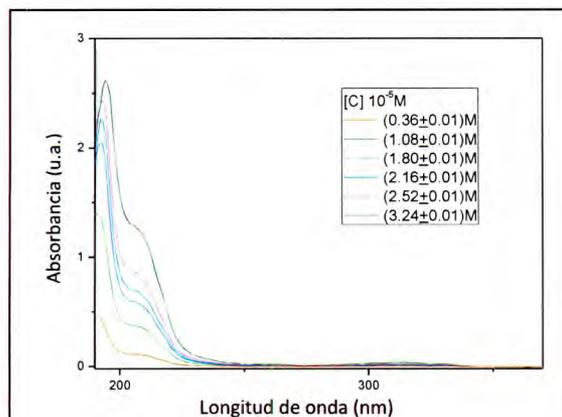
RMN-¹H (400,16 MHz, acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 2,99 (dd; $J_1 = 14,1$ Hz; $J_2 = 6,1$ Hz; 1H); $\delta = 3,15$ (dd; $J_1 = 14,1$ Hz; $J_2 = 4,5$ Hz; 1H); 3,55 (m, 4H); 4,42 (m, 1H); 7,24 (m, 5H) ppm.



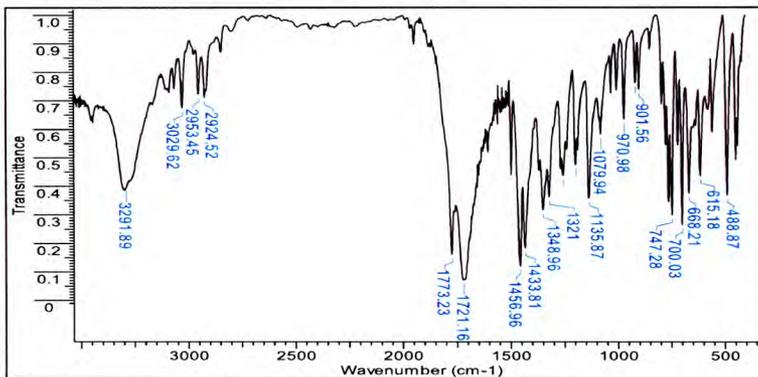
RMN-¹³C (100,56 MHz, acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 38,0; 40,3; 40,8; 58,7; 127,7; 129,1 (x2); 130,6 (x2); 136,5; 156,9; 173,9 ppm.



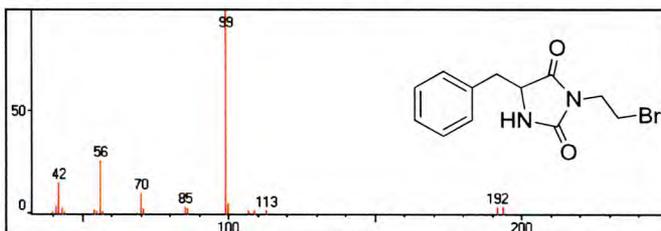
UV-V(CH₃CN): $\epsilon_{191} = (1,102 \pm 0,006) \times 10^6$ M⁻¹ cm⁻¹, $\epsilon_{191} = (3,781 \pm 0,006) \times 10^5$ M⁻¹ cm⁻¹. $\epsilon_{314} = (1,149 \pm 0,006) \times 10^3$ M⁻¹ cm⁻¹.



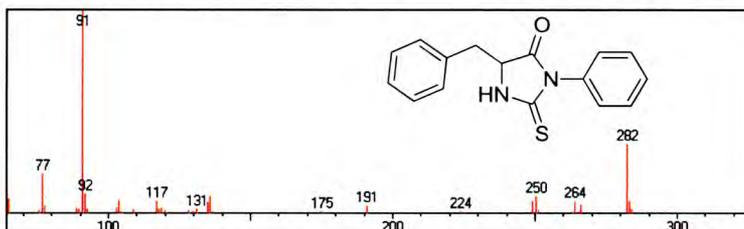
IR (KBr): 3292 (NH st), 2924 (C-H sp³ st), 1773 (C=O st), 1721 (C=O st) cm⁻¹.



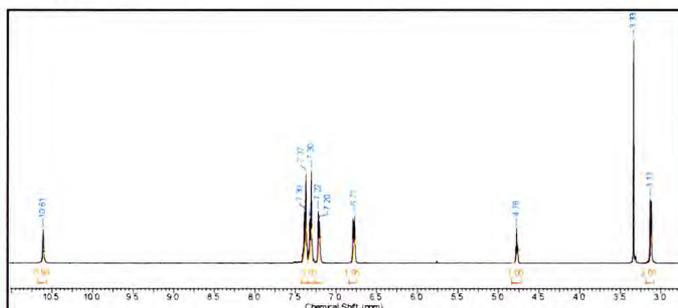
(S)-5-bencil-3-(2-bromoetil)hidantoína (42): EM (IE): m/z (%)= 194 (M⁺+2, Br⁸¹, 4), 192 (M⁺, Br⁷⁹, 4), 100(5), 99(100), 70(10), 56(26), 42(15).



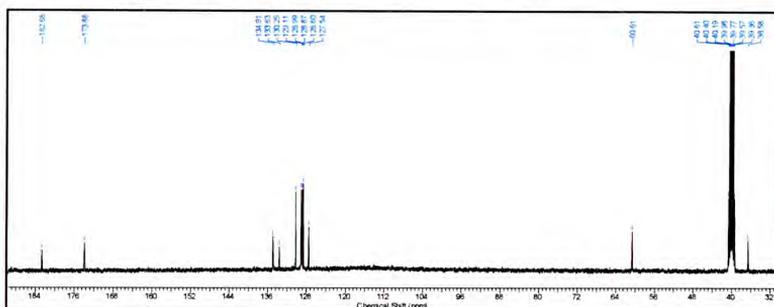
(S)-5-bencil-3-feniltiohidantoína (43): EM (IE): m/z (%)= 282 (M⁺, 34), 264(6), 250(9), 249(6), 136(8), 135(5), 131(2), 117(6), 104(6), 92(10), 91(100), 77(19), 65(7).



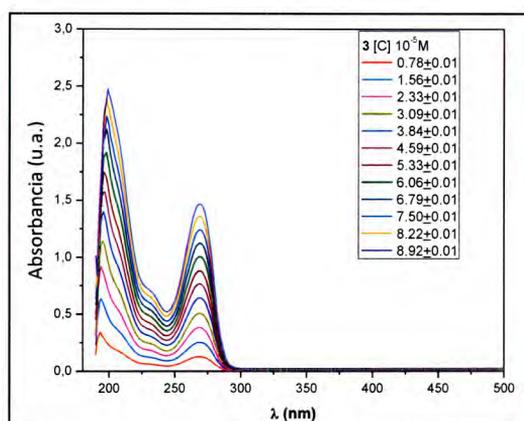
RMN-¹H (400,16 MHz, DMSO-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 3,12 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 4,78 (m, 1H), 6,78 (dd, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2H), 7,21 (dd, J₁ = 7,9 Hz, J₂ = 2,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 10,61 (s. ancha, 1H) ppm.



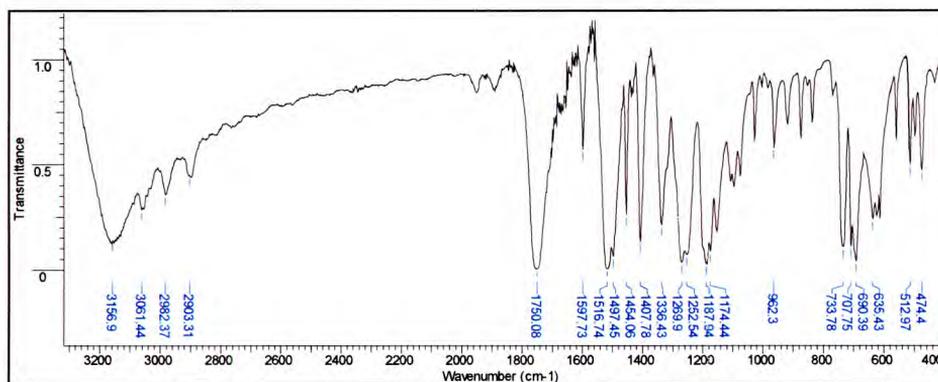
RMN- ^{13}C (100,56 MHz, DMSO- d_6 , 22 °C) δ (ppm) = 36,6; 60,6; 127,5; 128,6 (x2); 128,9 (x2); 129,0; 129,1 (x2); 130,2 (x2); 133,6; 134,9; 173,9; 182,7 ppm.



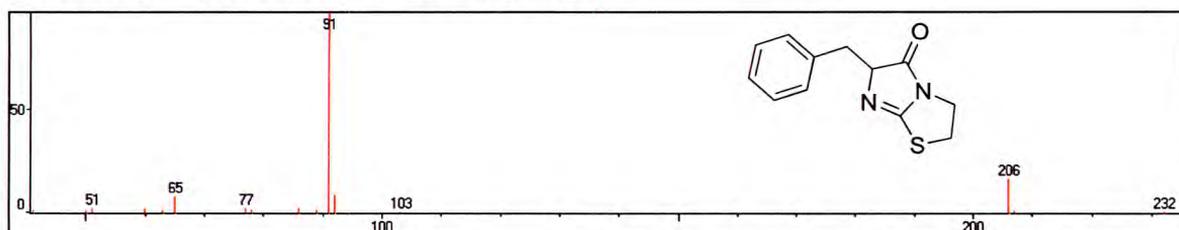
Uv-V(CH_3CN): $\epsilon_{269} = (1,654 \pm 0,006) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



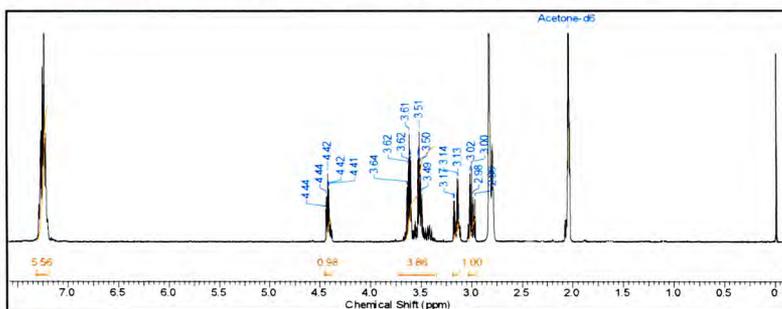
IR (KBr): 3157 (NH st), 2903 (C-H sp^3 st), 1750 (C=O st), 1252 (C=S st) cm^{-1} .



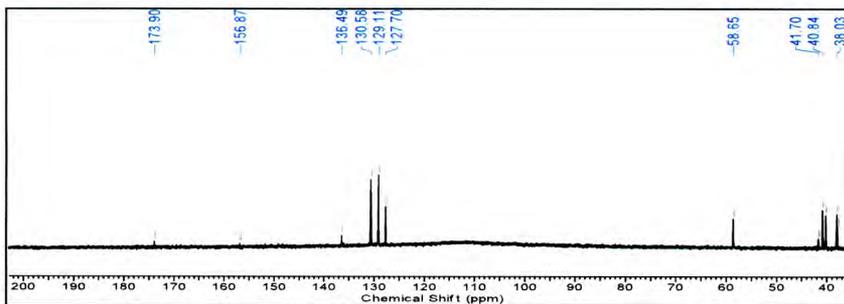
(*S*)-6-bencil-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (**44**): EM (IE): m/z (%) = 232(M^+ , 2), 206(17), 92(9), 91(100), 77(3), 65(8), 51(3).



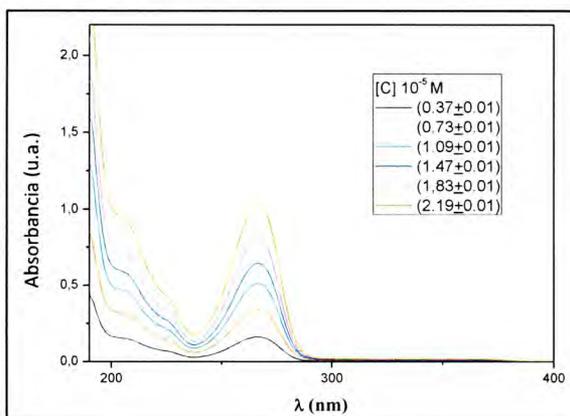
RMN-¹H (400,16MHz, acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 3,01 (d; J₁ = 15,2 Hz; J₂ = 6,3 Hz; 1H);
 δ = 3,16 (dd; J₁ = 15,1 Hz; J₂ = 5,4 Hz; 1H); 3,58 (m, 4H); 4,43 (m, 1H); 7,52 (m, 5H) ppm.



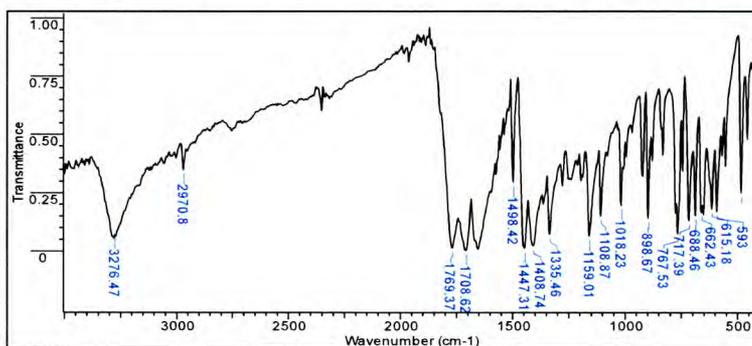
RMN-¹³C (100,56 MHz, acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 38,0; 40,3; 40,8; 58,7; 127,7; 129,1 (x2);
 130,6 (x2); 136,5; 156,9; 173,9 ppm.



Uv-V(CH₃CN): ε₂₆₇ = (4,61±0,01)×10⁴ M⁻¹ cm⁻¹.

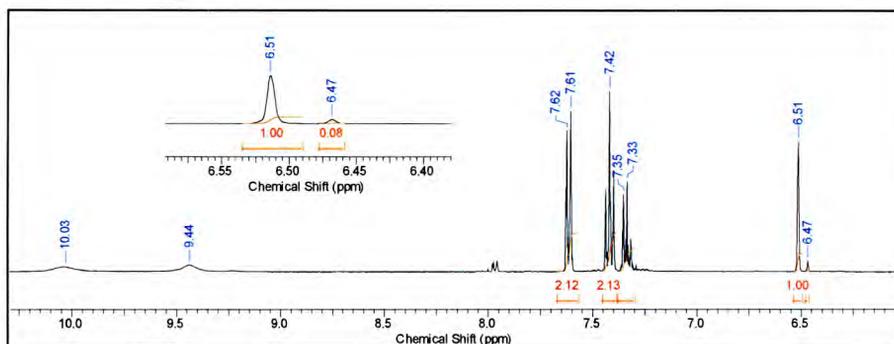
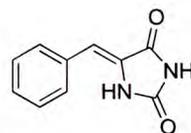


IR (KBr): 3276 (N-H st), 2925 (C-H sp³ st), 1769 (C=O st), 1708 (C=O st) cm⁻¹.



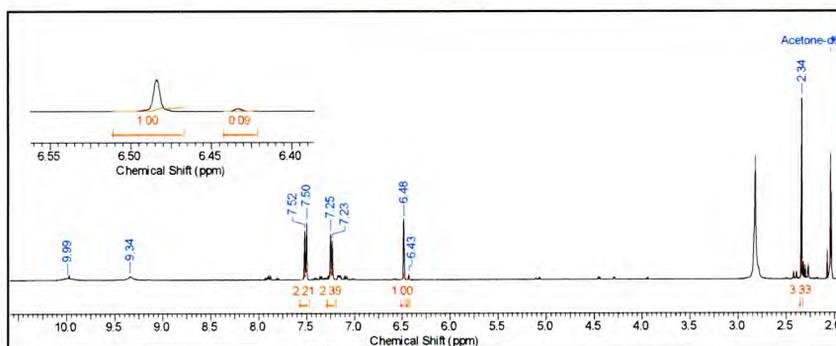
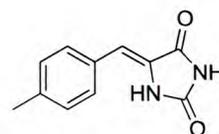
5-benciliden-hidantoína (62a)

RMN-¹H (400,16MHz; acetona-d₆; 22°C) δ (ppm), J (Hz) = 6,47 (s, 1H); 7,34 (t; J = 7,12 Hz; 1H); 7,42 (t; J = 7,15 Hz; 2H); 7,61 (d; 7,31 Hz; 2H); 9,44 (s(móvil), 1H); 10,03 (s(móvil), 1H) ppm.



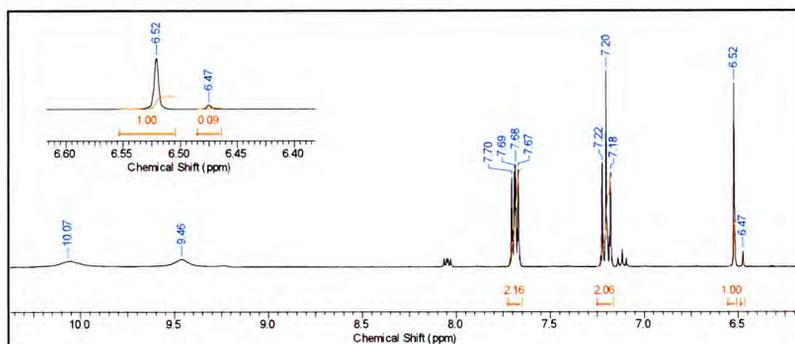
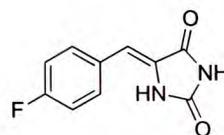
5-(4-metilbenciliden)-hidantoína (62b)

RMN-¹H (400,16MHz; acetona-d₆; 22°C) δ (ppm), J (Hz) = 2,34 (s, 3H); 6,48 (s, 1H); 7,24 (d; J = 7,24 Hz; 2H); 7,51 (d; J = 7,22 Hz; 2H); 9,34 (s(móvil), 1H); 9,99 (s(móvil), 1H) ppm.



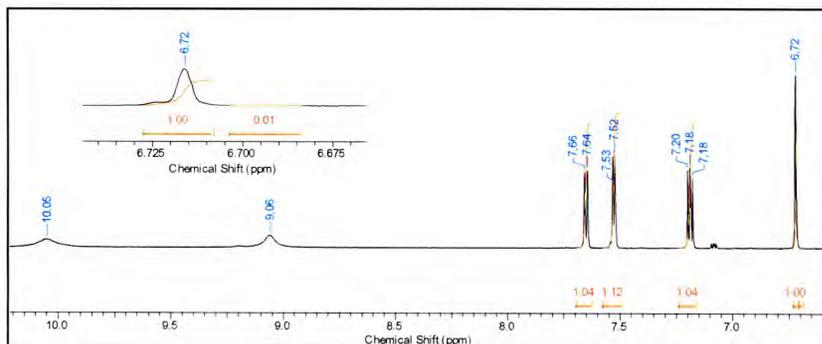
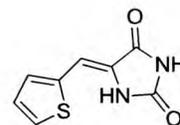
5-(4-fluorobenciliden)-hidantoína (62c)

RMN-¹H (400,16 MHz; acetona-d₆, 22°C) δ (ppm), J (Hz) = 6,52 (s, 1H); 7,20 (t; J = 7,12 Hz; 2H); 7,68 (m, 2H); 9,46 (s(móvil), 1H); 10,07 (s(móvil), 1H) ppm.



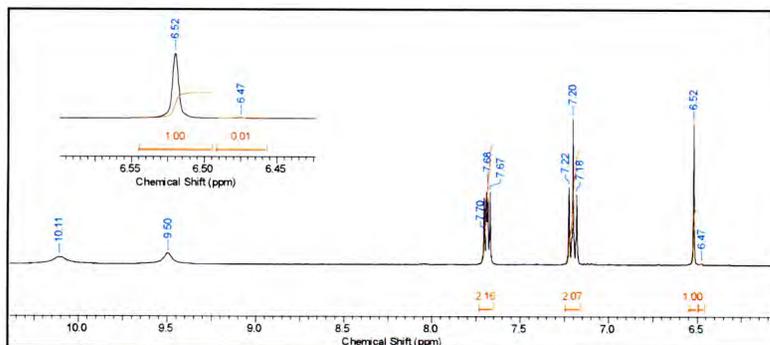
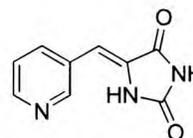
5-(tiofen-2-il-metilen)-hidanoína (62d)

RMN-¹H (400,16 MHz; acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz), = 6,72 (s, 1H); 7,18 (t; J = 7,13 Hz; 1H); 7,52 (d; J = 7,21 Hz; 1H); 7,65 (d; J = 7,23 Hz; 1H); 9,06 (s(móvil), 1H); 10,05 (s(móvil), 1H)ppm.

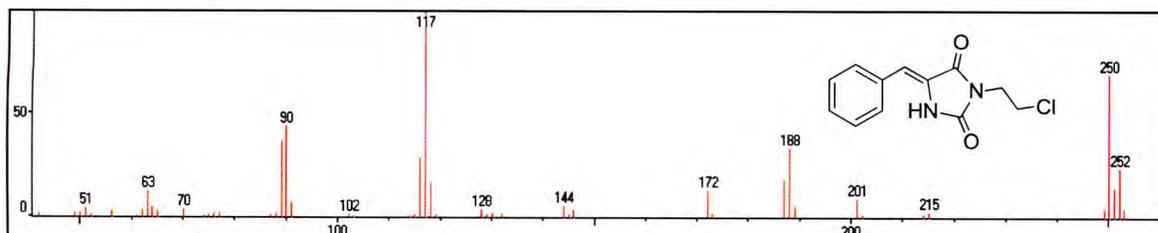


5-(piridin-il-metilen)-hidanoína (62f)

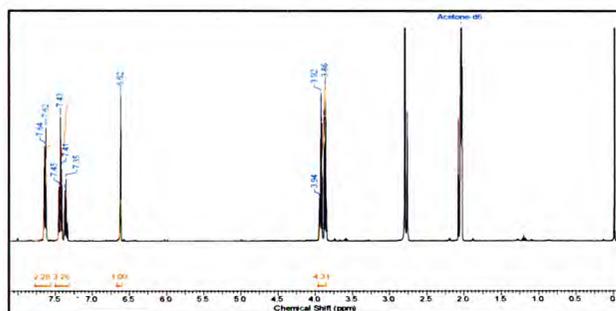
RMN-¹H (400,16 MHz; acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 6,52 (s, 1H); 7,20 (t; J = 7,14 Hz; 2H); 7,68 (d; J = 7,21 Hz; 2H); 9,50 (s(móvil), 1H); 10,11 (s(móvil), 1H)ppm.



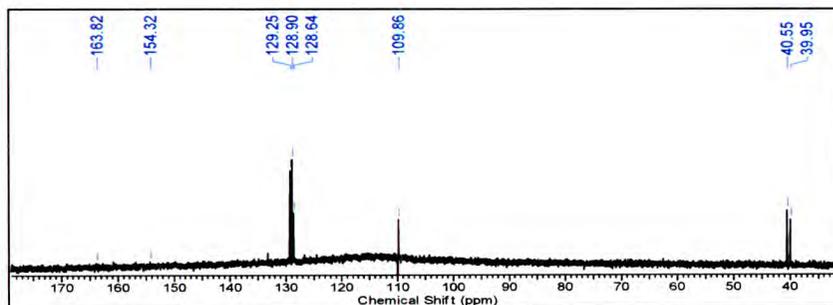
(Z)-5-benciliden-3-(2-cloroetil)-hidantoína (63): EM (IE): m/z (%) = 252 (M⁺+2, Cl³⁷, 23), 250 (M⁺, Cl³⁵, 68) , 188(33), 187(18), 172(13), 144(5), 118(16), 117(100), 116(28), 91(7), 90(44), 89(37), 64(5), 63(13).



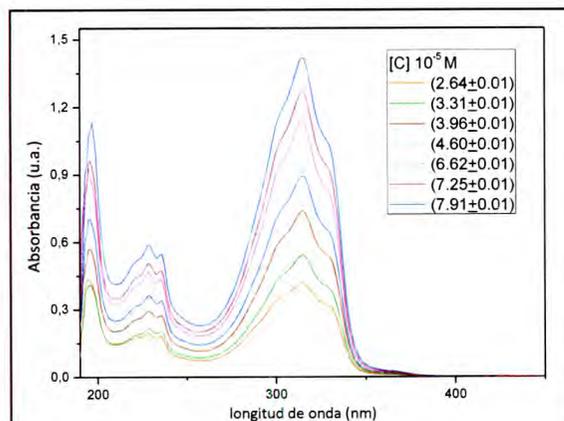
RMN-¹H (400,16 MHz; acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 3,90 (m, 4H); 6,63 (s, 1H); 7,36 (t, J = 7,41 Hz; 1H); 7,43 (t; J = 7,41 Hz; 2H); 7,63 (d; J = 7,22; 2H); 9,65 (s. ancha, 1H) ppm.



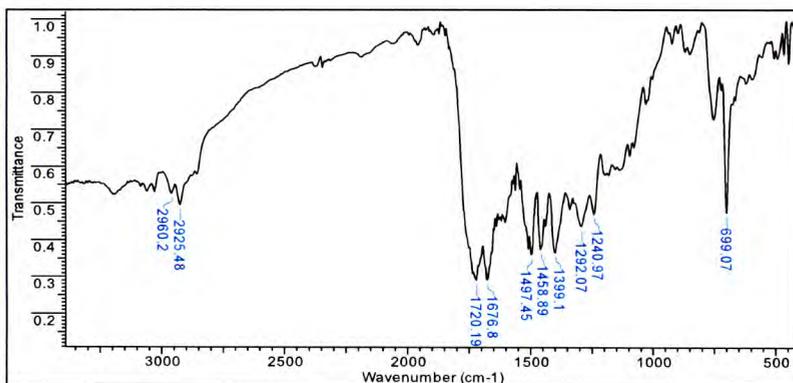
RMN-¹³C (100,56 MHz; DMSO-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 39,9; 40,6; 109,9; 128,6; 128,6; 128,9 (x2); 129,3 (x2); 154,3; 163,8 ppm.



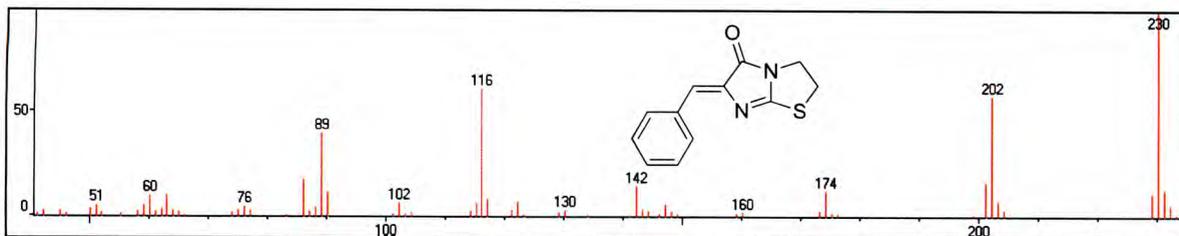
UV-V(CH₃CN): $\epsilon_{315} = (1,81 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ and $\epsilon_{228} = (7,24 \pm 0,01) \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



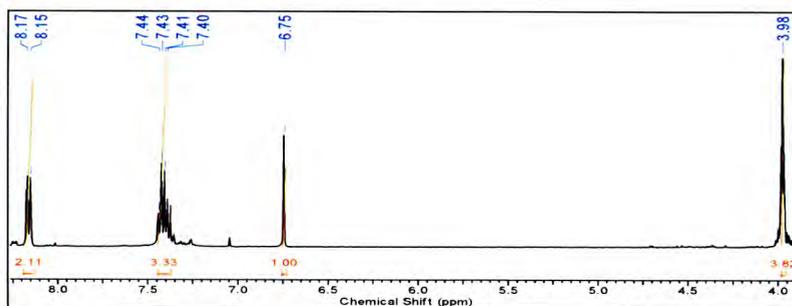
IR (KBr): 2925 (C-H sp³ st), 1720 (C=O st) cm⁻¹.



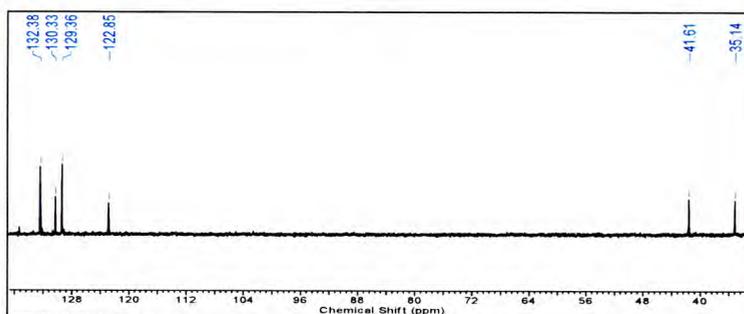
(Z)-6-benciliden-2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (66): EM (IE): m/z (%) 230 (M⁺, 100), 229(11), 203(7), 202(57), 201(16), 174(12), 147(6), 142(14), 122(7), 117(8), 116(60), 115(7), 102(7), 90(11), 89(40), 86(18), 76(5), 63(10), 60(10), 59(6), 51(5).



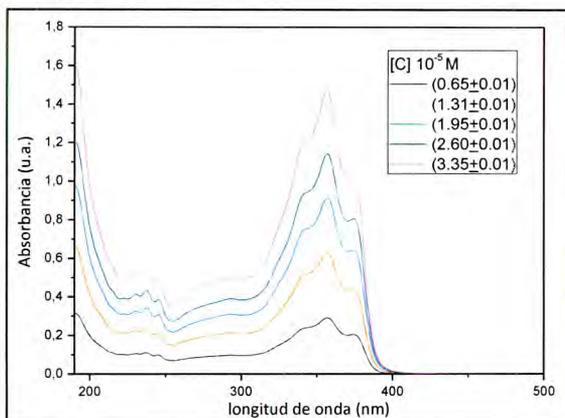
RMN-¹H (400,16MHz; acetona-d₆; 22 °C) δ (ppm) = 3,98 (m, 1H); δ = 6,73 (s, 1H); 7,42 (m, 3H); 8,16 (m, 2H) ppm.



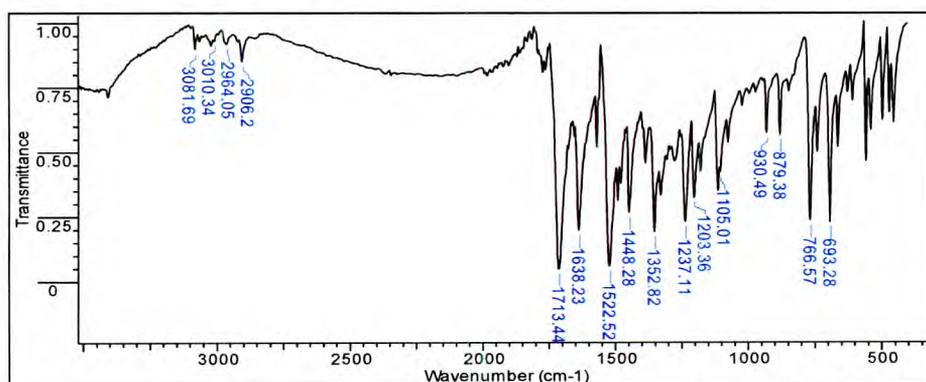
RMN-¹³C (100,56 MHz; acetona-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 35,1; 41,6; 122,9; 129,4(x2); 130,3; 132,4 (x2) ppm.



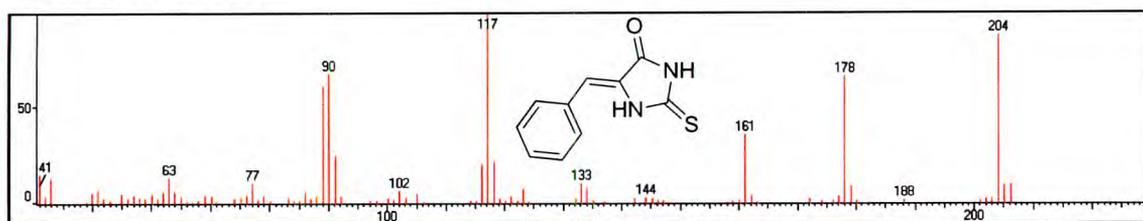
Uv-V(CH₃CN): $\epsilon_{366} = (4,67 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



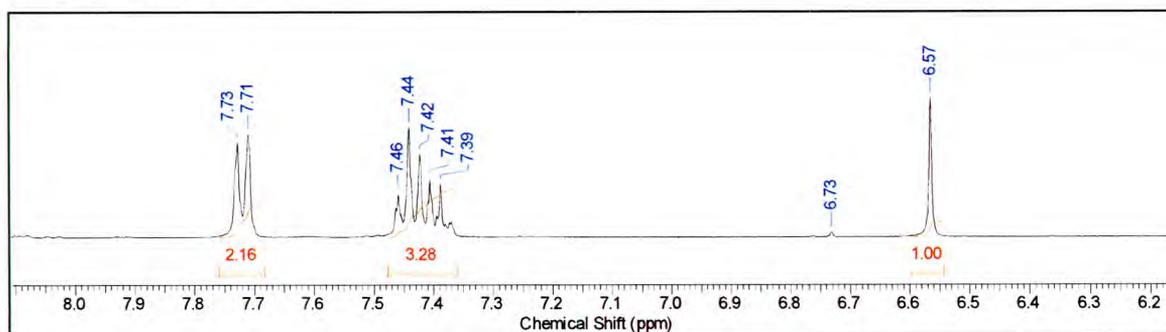
IR (KBr): 2906 (C-H sp³ st), 1713 (C=O st) cm⁻¹.



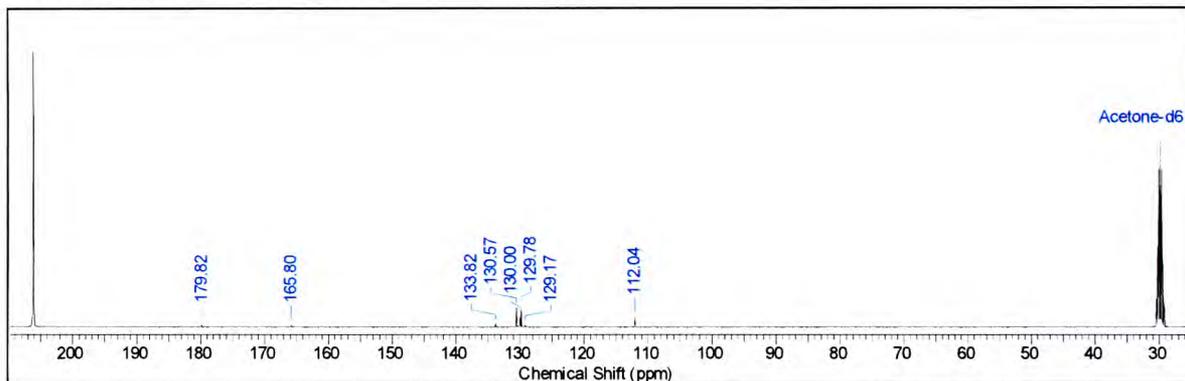
(Z)-5-benciliden-tiohidantoína (67): EM (IE): m/z (%) = 204(M⁺, 87), 179(9), 178(66), 161(36), 134(8), 133(11), 123(8), 118(22), 117(100), 116(20), 90(67), 89(61), 77(11), 63(13), 51(7), 43(13), 41(15).



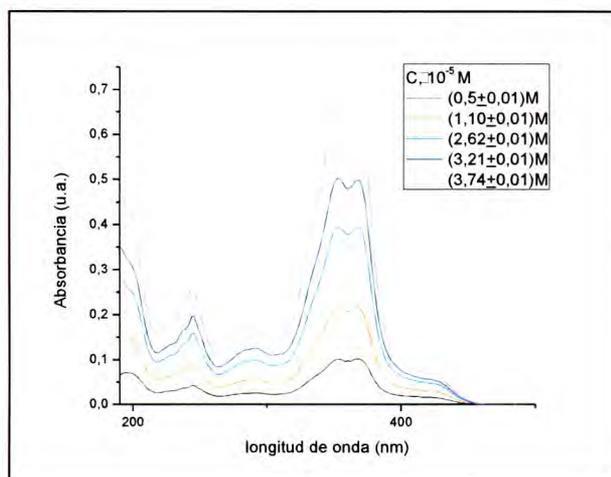
RMN-¹H (400,16MHz; acetona-d₆; 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 6,57 (s, 1H); δ = 7,42 (q; J = 7,53; 3H); 7,72 (d; J=7,15, 2H) ppm.



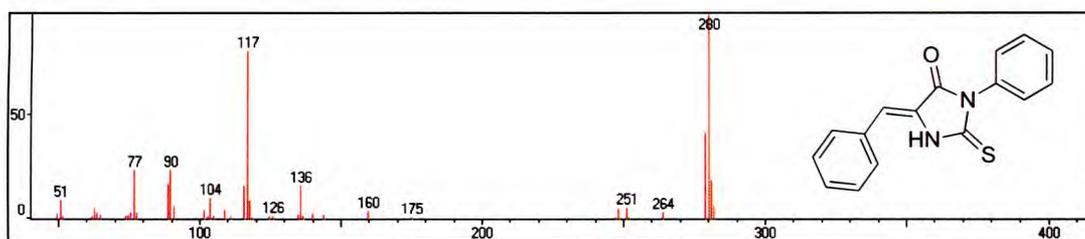
RMN-¹³C (100,56 MHz, DMSO-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 112,04; 129,17; 129,76; 130,00; 130,57; 133,82; 165,80; 179,82 ppm.



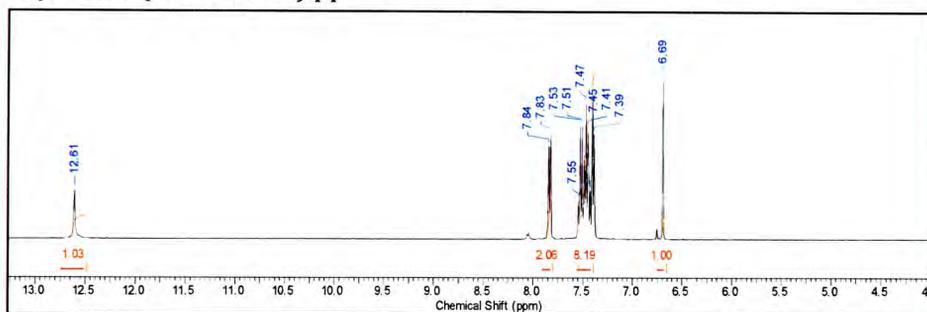
Uv-V(CH₃CN): ε₃₅₅ = (2,59±0,01)×10⁵ M⁻¹ cm⁻¹.



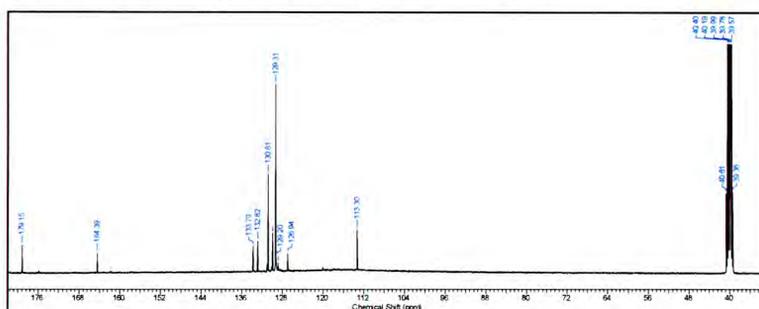
(Z)-5-benciliden-3-feniltiohidantoína (91Z): EM (IE): m/z (%) = 281(M⁺+1, 19). 280(M⁺, 100), 279(41), 264(3), 251(6), 160(4), 136(16), 118(9), 117(81), 116(16), 104(10), 90(23), 89(17), 77(24), 63(5), 51(9).



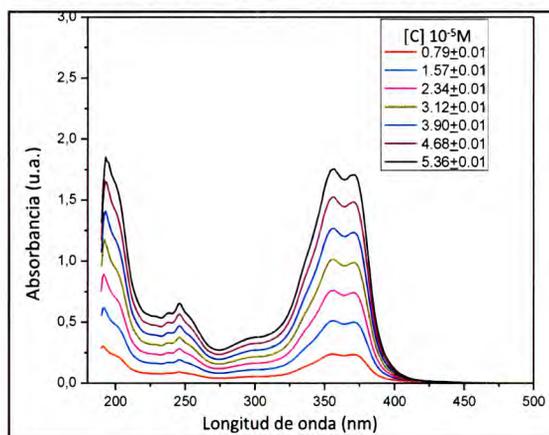
$^1\text{H-RMN}$ (400,16MHz; DMSO- d_6 , 22°C) δ (ppm), J (Hz) = 6,70 (s, 1H); 7,38-7,56 (m, 8H); 7,33 (s, 2H, J: 6,9Hz); 12,60 (s. ancha, 1H) ppm.



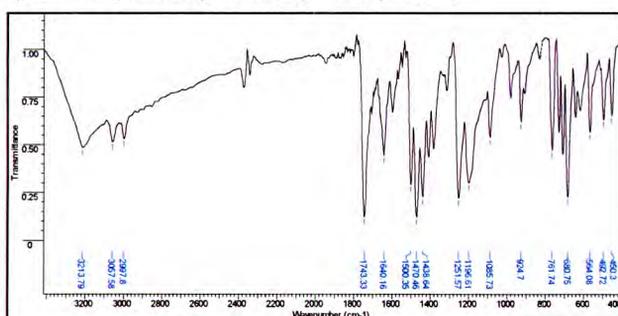
$^{13}\text{C-RMN}$ (100,56 MHz, DMSO- d_6 , 22°C) δ (ppm) = 113,3; 126,9; 128,8; 129,2; 129,3(x4, ancha); 129,9(x2); 130,8(x2); 132,8; 133,8; 164,4; 179,2 ppm.



Uv-V(CH_3CN): $\epsilon_{356} = (3,30 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ y $\epsilon_{371} = (3,21 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



IR (KBr): 3213 (N-H st), 1743 (C=O st), 1252 (C=S st) cm^{-1} .



El compuesto **91Z** fue determinado a partir de un análisis por difracción de rayos X desde donde se pudo ver que posee simetría Cs. La estructura de **91Z** consiste en un anillo heterocíclico que posee un grupo carbonilo y uno tiona en las posiciones 4 y 2 y dos átomos de Nitrógeno en posición 1 y 3. Además, dos anillos aromáticos se encuentran enlazados, uno en la posición metilénica y el otro al N₃ (**tabla A.0**). La estructura de la molécula en estado sólido es plana, lo que se explica a partir de la conjugación del anillo heterocíclico con el sustituyente aromático en la posición metilénica (**figura A.0**). Por otra parte, no existe planaridad entre el núcleo tiohidantoína y el anillo aromático enlazado al N₃ lo que puede deberse a efectos estéricos del H₁₁ y H₇ con los átomos O₁ y S₁.

Además, a partir de las distancias de enlace se encuentra que este compuesto se encuentra formando dímeros (**figura A.0, tabla A.1**).

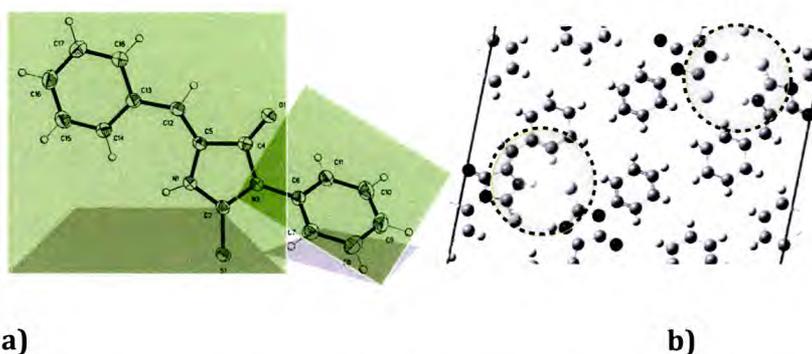
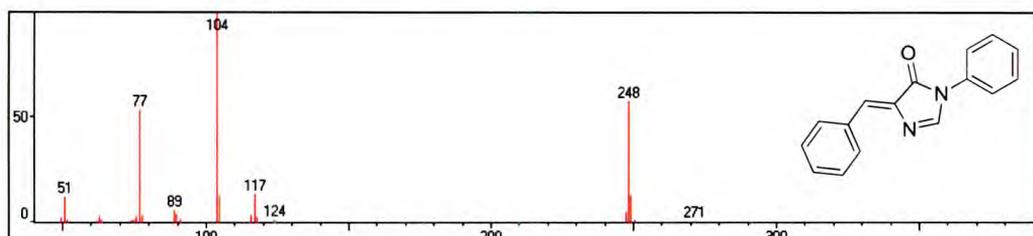


Figura A.0. vista ORTEP de la conformación molecular de **91Z** (a). Moléculas formando dímeros (b)

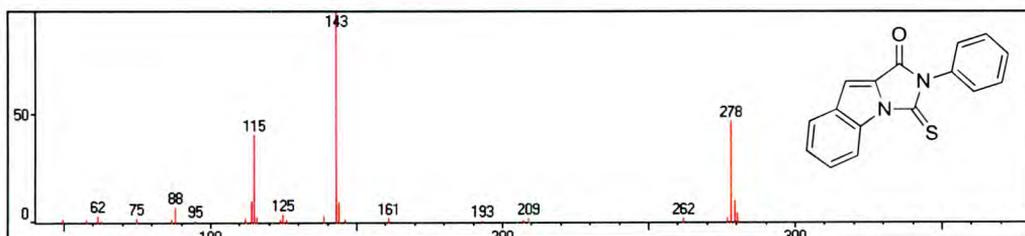
Tabla A.0. Parámetros estructurales de 91Z	
Fórmula empírica	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O S
Peso molecular	280,34
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo especial	P 2/n
Dimensiones de la celda unidad	a = 16,378(5) Å α = 90° b = 4,047(1) Å β = 101,063(4)° c = 20,743(6) Å γ = 90°
Volumen	1349,4(6) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1,380 Mg/m ³
Coficiente de absorción	0.236 mm ⁻¹
F(000)	584
Tamaño del cristal / color / forma	0,494 x 0,116 x 0,068 mm / Amarillo / prisma
Reflexiones recogidas	13422
Reflexiones independientes	2461 [R(int) = 0,0511]
Ransmición Max. y min.	0,9846 y 0,9261
Correlación de ajuste	0,946
Índices R finales	R1 = 0.0339, wR2 = 0.0771

Tabla A.1. enlaces de Hidrógeno [Å y °]				
D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-	0,879(17)	2,583(18)	3,4418(17)	165,6(15)

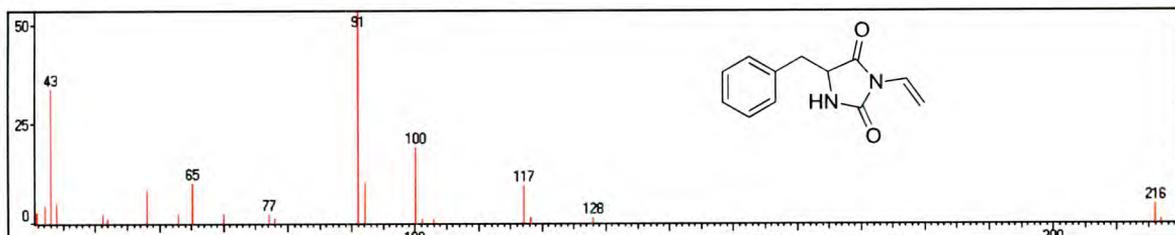
(Z)-4-benciliden-1-fenil-1H-imidazol-5-ona (96): EM (IE): m/z (%) = 249($M^+ + 1$, 13), 248(M^+ , 57), 247(5), 117(14), 105(13), 104(100), 89(6), 77(54), 51(12).



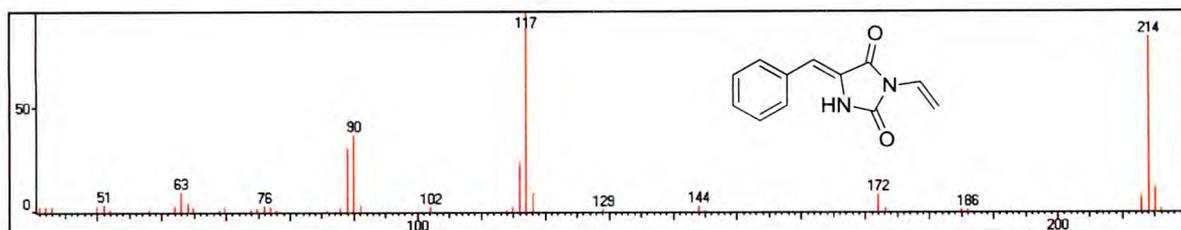
2-fenil-3-tioxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-ona (97): EM (IE): m/z (%) = 279($M^+ + 1$, 10), 278(M^+ , 47), 144(9), 143(100), 125(4), 115(41), 114(10), 88(7), 62(3).



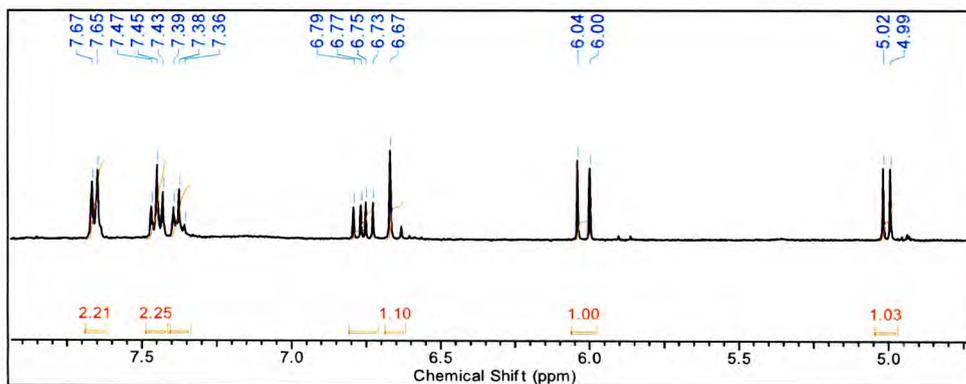
(S)-5-bencil-3-vinilhidantoína (98): EM (IE): m/z (%) = 216(M^+ , 8), 149(7), 117(13), 100(24), 92(14), 91(100), 83(9), 65(11), 58(8), 44(6), 43(30), 42(6).



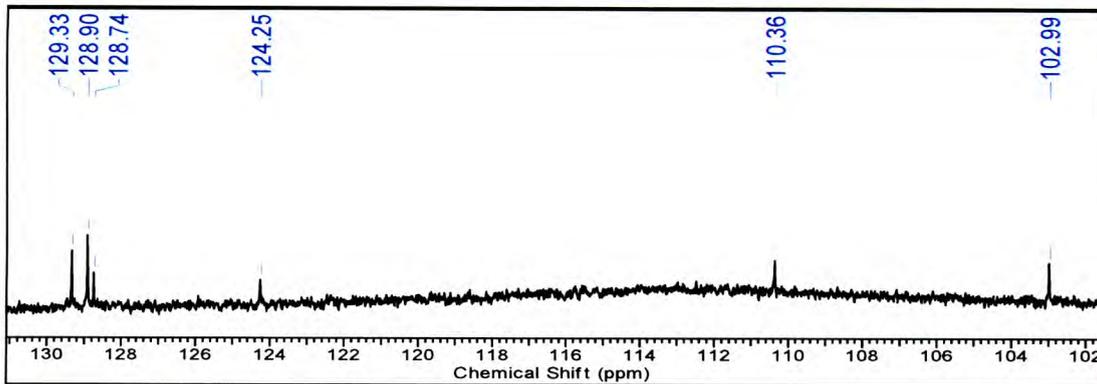
(Z)-5-benciliden-3-vinilhidantoína (100): EM (IE): m/z (%) = 218($M^+ + 1$, 84), 213(8), 172(9), 118(9), 117(100), 116(24), 90(37), 89(31), 64(5), 63(10).



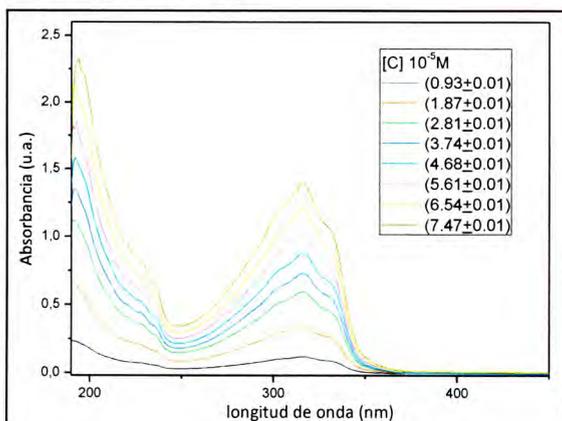
RMN-¹H (400,16 MHz; acetona-d₆; 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 5,50 (dd; J₁ = 410,1 Hz; J₂ = 16,3 Hz; 2H); 6,67 (s, 1H); 6,76 (c; J₁ = 16,3 Hz; J₂ = 9,8 Hz; 1H); 7,38 (t; J = 7,3 Hz; 1H); 7,45 (t; J = 7,2; 2H); 7,66 (d; J = 7,3; 2H) ppm.



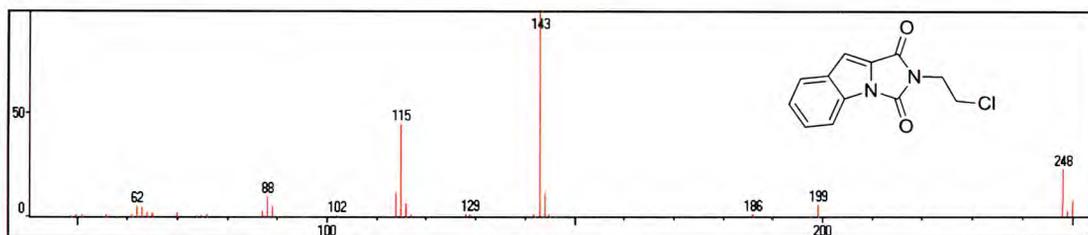
RMN-¹³C (100,56 MHz, DMSO-d₆, 22 °C) δ (ppm) = 102,9; 110,4; 124,3; 128,8; 128,9 (x2); 129,3 ppm.



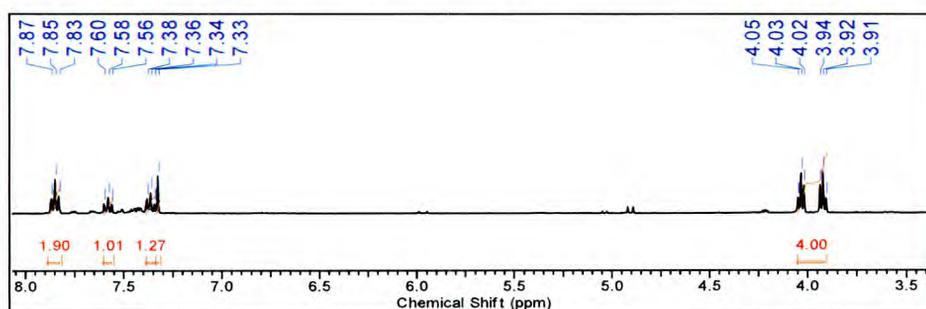
Uv-V(CH₃CN): ε₃₁₆ = (1,87±0,01)×10⁴ M⁻¹ cm⁻¹



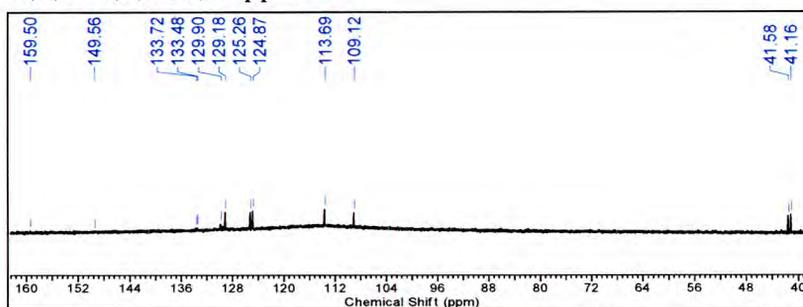
2-(2-cloroetil)-1H-imidazo[1,5-a]indol-1,3(2H)-diona (101): EM (IE): m/z (%) = 250(M^{++2} , Cl^{37} , 8), 248(M^+ , Cl^{35} , 23), 199(6), 144(12), 143(100), 116(6), 115(45), 114(13), 89(6), 88(10), 63(5).



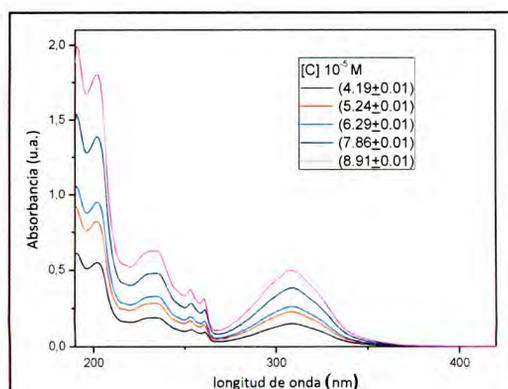
RMN- 1H (400,16MHz; acetona- d_6 ; 22 °C) δ (ppm), J (Hz) = 4,00 (m, 4H); 7,33 (s, 1H); 7,37 (t, J=7,8, 1H); 7,58 (t, J=7,7 Hz, 1H); 7,85 (t, J=7,6, 2H) ppm.



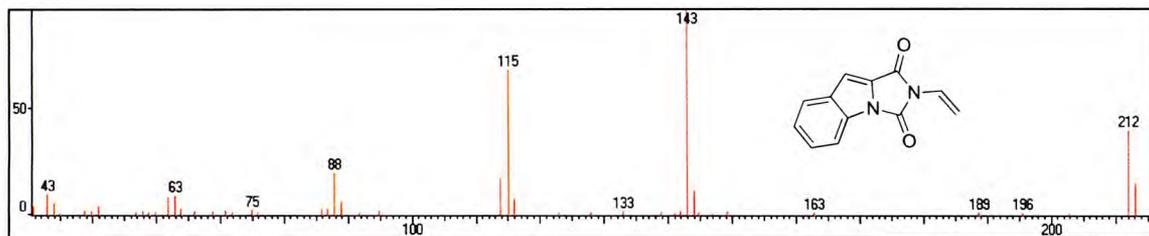
RMN- ^{13}C (100,56 MHz; acetona- d_6 ; 22 °C) δ (ppm) = 41,2; 41,6; 109,1; 124,9; 129,2; 113,7; 125,3; 133,5; 133,7; 149,5; 159,54 ppm.



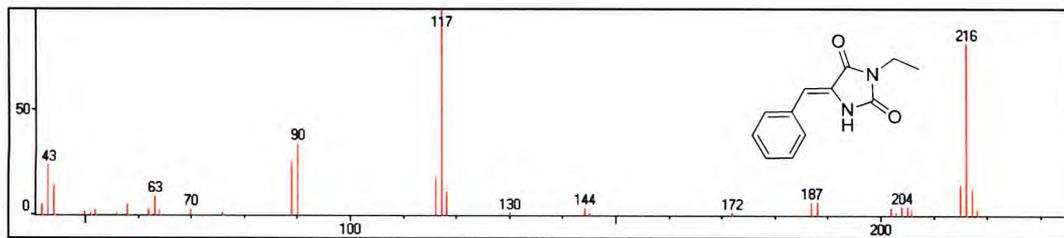
Uv-V(CH_3CN): $\epsilon_{202} = (2,54 \pm 0,01) \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $\epsilon_{235} = (4,26 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $\epsilon_{319} = (7,12 \pm 0,01) \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.



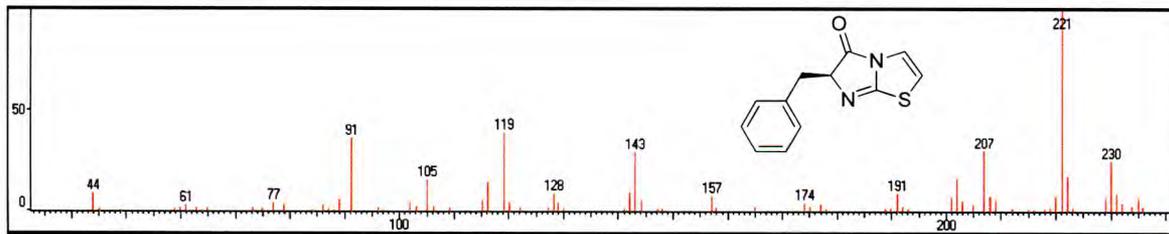
2-vinyl-1H-imidazo[1,5-a]indol-1,3(2H)-diona (102): EM (IE): m/z (%) = 213(M^++1 , 15), 212(M^+ , 40), 144(11), 143(100), 116(8), 115(68), 114(18), 89(6), 88(20), 62(9), 44(6), 43(10).



(Z)-5-benciliden-3-etilimidazolidin-2,4-diona (103): EM (IE): m/z (%) = 217(M^++1 , 13), 216(M^+ , 81), 188(6), 187(6), 118(11), 117(100), 116(19), 90(34), 89(25), 63(9), 44(15), 43(24).



(S)-6-bencilimidazo[2,1-b]tiazol-5(6H)-ona (106): EM (IE): m/z (%) = 230(M^+ , 25), 229(7), 222(17), 221(100), 220(8), 208(8), 107(30), 202(16), 201(7), 191(9), 157(8), 143(29), 142(9), 128(9), 119(39), 116(14), 105(15), 91(36), 44(9).



Tesis doctoral

ANA JULIETA REPINO

Trabajos en colaboración y otras actividades

ANEXO II

Contenidos

A.1.	Síntesis y reactividad térmica de un nuevo 1-metil-5-(trifluorometil)-metilen-azafulveno	217
A.2.	Cálculos TD-DFT de los espectros de absorción UV de tetrahydroquinolinas	219
A.3.	Determinación de compuestos orgánicos volátiles en la Antártida	221
A.4.	Actividades de Extensión y Articulación	223

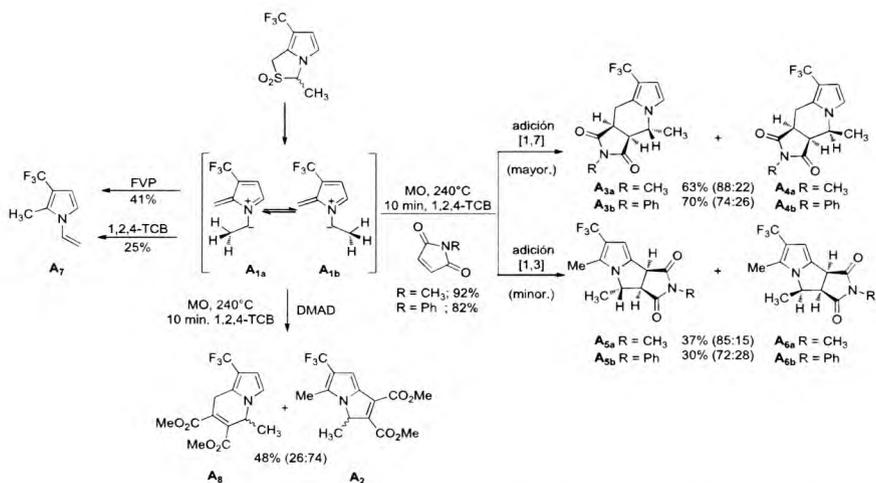


Síntesis y reactividad térmica de un nuevo 1-metil-5-(trifluorometil)-metileno-azafulveno

1-Methyl-5-(trifluoromethyl)azafulvenium Methide, an Intermediate That Undergoes Reaction through “Unusual” *cis-exo*-1,3- and *trans-exo*-1,7-Cycloadditions

Walter José Peláez,^{*[a]} Ana Julieta Pepino,^[a] Gustavo Alejandro Argüello,^[a] and Teresa M. V. D. Pinho e Melo^[b]

A través de una colaboración con el grupo de la Prof. Dra. Teresa M.V.D. Pinho e Melo de la Universidad de Coimbra, Portugal, se realizó este trabajo que derivó en una presentación a un Congreso¹ y una publicación.² La parte experimental la realizó el Dr. Walter Peláez en la Universidad de Coimbra mientras que mi trabajo consistió en el análisis de coordenadas de reacción mediante cálculos teóricos (DFT).



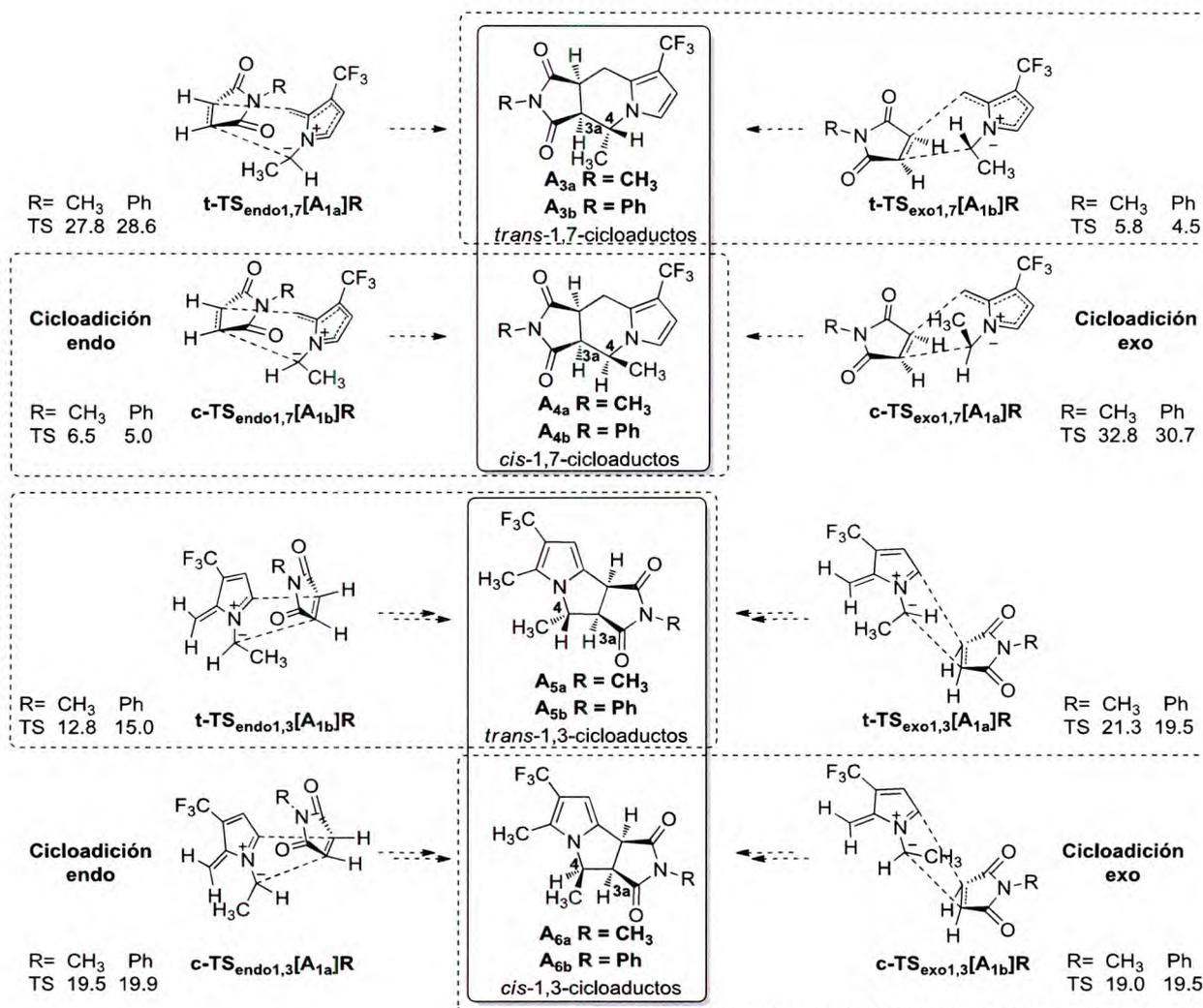
Esquema A.0. Generación y reactividad de 1-metil-5-(trifluorometil)-metileno-azafulveno (**A**₁).

El estudio consistió en la síntesis y la reactividad de un nuevo 1-metil-5-(trifluorometil)-metileno-azafulveno, **A**₁ (esquema A.0). A través de pirólisis inducida por microondas, este intermediario puede ser atrapado por dipolarófilos actuando como un dipolo 4π u 8π. Se observó que, con dimetil acetilendicarboxilato (DMAD), la

¹ Trabajo presentado en el “XIX Simposio Nacional de Química Orgánica” Noviembre de 2013 (Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina). “Síntesis y reactividad térmica de un nuevo 1-metil-5-(trifluorometil)-metileno-azafulveno” A. J. Pepino, W. J. Peláez, G. A. Argüello y T. M.V.D. Pinho e Melo Modalidad: Poster
² “1-methyl-5-trifluoromethyl-azafulvenium methide, an intermediate that leads the reactions through the “unusual” *cis-exo* 1,3 and *trans-exo* 1,7 cycloadditions” W. J. Peláez, A. J. Pepino, G. A. Argüello y T. M. V. D. Pinho e Melo*, EJOC, 2014 (14), 2933–2941.

adición 1,3 dipolar generó el cicloadducto mayoritario (**A₂**), mientras que con maleimidas N-sustituídas el producto mayoritario proviene de la adición 1,7 (**A₃₋₄**).

Mediante cálculos DFT se afirmaron los resultados observados en la cicloadición de **A₁** con maleimidas N-sustituídas. El estudio reveló que los productos principales son los cicloadductos 1,7 (**A₃₋₄**), obtenidos en su configuración *trans* a partir de una cicloadición *exo* mientras que para los cicloadductos 1,3 (**A₅₋₆**, minoritarios), los productos *trans* se generan mediante una aproximación *endo*. Además, mediante *Flash Vacuum Pyrolysis* y Termólisis convencional, este intermediario reactivo reacciona a través de un corrimiento sigmatrópico [1,8]H suprafacial permitido generando 2-metil-3-(trifluorometil)-1-vinil-1H-pirrol (**A₇**) (*esquema A.1*).



Esquema A.1. Cicloadición 1,7 y 1,3 de 1-metil-5-(trifluorometil)-metilen-azafulveno (**A₁**) a maleimidas N-sustituídas.

Cálculos TD-DFT de los espectros de absorción UV de tetrahydroquinolinas

A partir de un trabajo previo realizado en nuestro grupo, en el cuál se realizó la caracterización espectroscópica de una serie de tetrahydroquinolinas sustituidas, previamente sintetizadas en los laboratorios de la Dra. Mazieri³ del Dpto. de Farmacia de esta Facultad se propuso complementar el estudio a través del análisis teórico de los espectros de absorción UV. Los resultados de este trabajo son objeto de un trabajo en redacción.⁴

Los sustratos estudiados son los que se muestran en la **figura A.2a** y comprenden al núcleo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**A₉**) y 4 1-bencenosulfonyl derivadas (**A₁₀₋₁₃**). En un trabajo conjunto con la Lic. María Victoria Cooke se realizó un análisis conformacional de los compuestos encontrando que, en todos los casos, éstos adoptan dos conformaciones (llamadas *in* y *out*) siendo la conformación *in* la más estable. Sin embargo, para el compuesto **A₁₀**, la distribución es 54/46 (*in/out*) mientras que para el resto de las bencenosulfonyl-tetrahydroquinolinas (**A_{11-A13}**) predomina la *in* por más del 90% (**figura A.2b**).

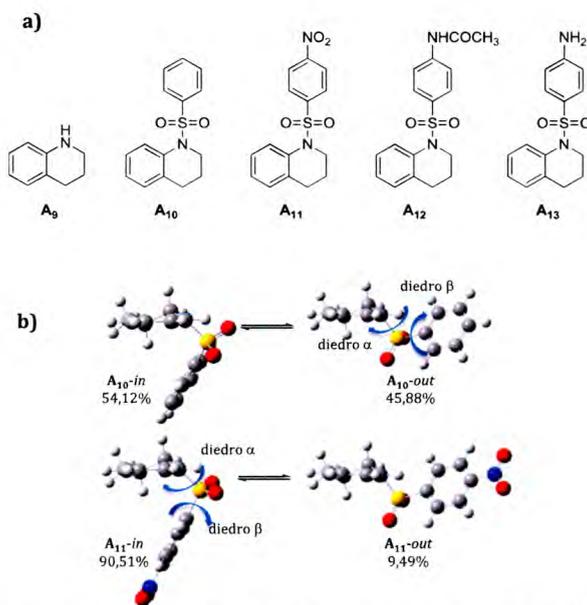


Figura A.2. 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**A₉**) y 1-bencenosulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**A₁₀₋₁₃**) estudiadas (**a**). Conformaciones más estables para **A₁₀₋₁₁** (**b**).

³ Trabajo final de la Licenciatura en Química: “Estudios sintéticos de derivados bencenosulfonyl de interés farmacéutico y caracterización fisicoquímica a través de ensayos fotoquímicos y espectroscópicos” Ivana Malvacio.

⁴ “TD-DFT calculations of UV absorption bands and their intensities in the spectra of some tetrahydroquinolines” M. V. Cooke, I. Malvacio, A. J. Pepino, W. J. Peláez, M. R. Mazziere, G. A. Argüello, (en redacción)

A partir de un análisis NBO se encontró que la diferencia en la distribución de las conformaciones para los diferentes sustratos se debe a una interacción estabilizante entre los orbitales π^* de los átomos de Carbono del fenilo que no se encuentra presente en la conformación *out* de **A**₁₁₋₁₃ pero sí en la de **A**₁₀.

Se simularon los espectros de absorción UV de cada conformero de los 5 sustratos utilizando el método TD-DFT y se los comparó con los experimentales (**Figura A.3a**). Todos los compuestos presentan una banda intensa en la región entre 200-300 nm. A longitudes de onda mayores, el núcleo (**A**₉) posee además dos bandas entre 230-270 nm y 290-330 nm. Por su parte, los compuestos **A**₁₀ y **A**₁₁ presentan un espectro menos estructurado con dos bandas débiles entre 220-250 nm y 260-280 nm, mientras que **A**₁₂ y **A**₁₃ poseen una banda intensa con un máximo a \sim 270 nm. A partir de un análisis de los espectros en diferentes solventes (ACN, EtOH y DCM, **Figura A.3b**), complementado con la asignación de las transiciones a partir de un análisis de Orbitales Moleculares, se atribuyó el máximo de estos últimos a la transición HOMO \rightarrow LUMO, de tipo $\pi\rightarrow\pi^*$, mientras que para el compuesto **A**₁₁, el máximo viene dado por una transición de tipo $n\rightarrow\pi^*$. Esto se debe a que el LUMO de **A**₁₁ tiene principal contribución del NO₂ y hace que la transición HOMO \rightarrow LUMO sea prohibida por simetría y el máximo que se observa es el correspondiente a la transición HOMO-2 \rightarrow LUMO.

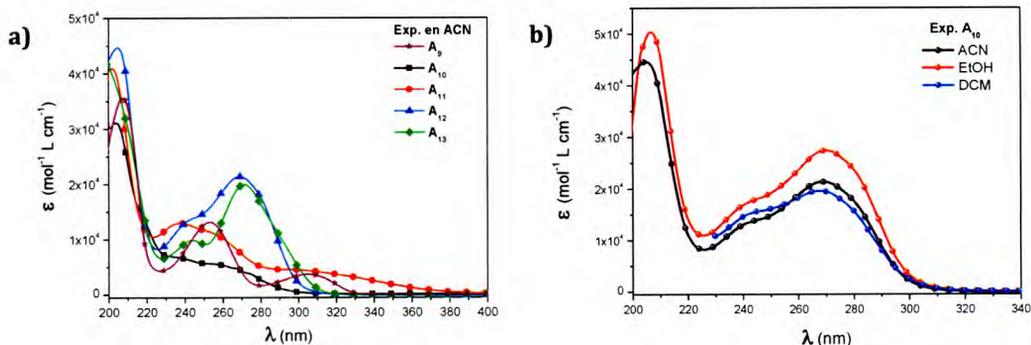


Figura A.3. Espectro UV experimental de los compuestos **A**₉₋₁₃ en Acetonitrilo (**a**). Espectro UV de **A**₁₀ en diferentes solventes

Determinación de Compuestos Orgánicos Volátiles (COVs) en la Antártida

Desde el año 2010 nuestro grupo participa en las “Campañas Antárticas de Verano” (CAVs) que se desarrollan a bordo del “Buque Oceanográfico Puerto Deseado” en los meses de Enero-Abril. Durante estas campañas, el buque navega desde la ciudad de Mar del plata hacia Ushuaia, diferentes zonas de la Antártida y vuelta hacia Mar del Plata, realizando actividades científicas de proyectos apoyados por CONICET. Nuestro proyecto tiene como objetivo la determinación de COVs (específicamente plaguicidas organoclorados y PCB's) en aire.

La metodología comprende la toma de aire a través de filtros que luego son extraídos con solvente para ser analizados mediante cromatografía gaseosa con detector de captura electrónica (ECD) (**Figura A.4**). Previo al inicio de cada campaña, se monta el laboratorio a bordo en el puerto de Mar del Plata y se desmonta luego de finalizada.



Figura A.4. Sistema de colección y tratamiento de muestras de aire.

Entre los contaminantes que se pudieron identificar y cuantificar se encuentra el Endosulfán I, uno de los plaguicidas de mayor venta en la Argentina y del cual no se registran datos en la Antártida, y su principal metabolito Endosulfán II. La concentración en el aire Antártico se cuantificó entre 2 y 5 pg/m^3 , obteniéndose valores similares para ambas especies, lo que indicaría que no se encuentran fuentes de emisión de Endosulfan I en la región (**figura A.2a**). Las determinaciones realizadas a

latitudes correspondientes al centro de nuestro país arrojan valores de hasta 525 pg/m^3 y una relación Endosulfán I/ Endosulfán II de 8, evidenciando el movimiento de masas de aire desde el continente hacia el mar. Además se detectó la presencia de Lindano (γ -HCH) y Hexaclorobenceno (HCB) que son analitos marcadores de contaminación muy utilizados en determinaciones atmosféricas (*figura A.5b*). Nuestras determinaciones muestran que HCB está siendo usado aún en la región Pampeana y Norte de la Patagonia de nuestro País, no así Lindano, que presenta una distribución uniforme a lo largo de la transecta con leve incremento hacia latitudes menores.

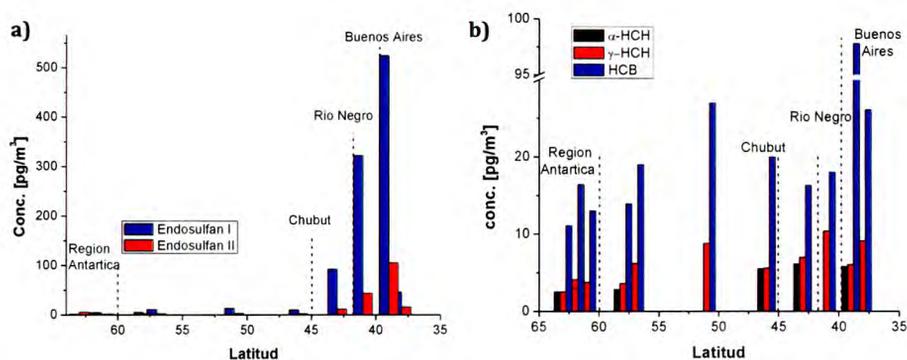


Figura A.5. Distribución de Endosulfán I y II (a), HCH y HCB (b) en aire.

Si bien estos resultados surgen de una recopilación de 4 años, el desarrollo de las investigaciones en la región Antártica se encuentra aún en un nivel inicial. Mediciones sistemáticas, evaluación de formas de ingreso de los contaminantes y estudios de laboratorio son algunas de las acciones que deben realizarse; todas direccionadas y focalizadas hacia un entendimiento más integrado de las consecuencias que tiene y puede tener la inclusión de COVs en estos ecosistemas. Los resultados obtenidos en las Campañas han sido objeto de publicaciones periódicas, disertaciones⁵ y la presentación a un Congreso.⁶

⁵ (a) Disertante en el ciclo "Química Joven" enmarcado en el Programa de Actividades de Articulación de la Facultad de Ciencias Químicas con Escuelas. Título: "Un químico en la Antártida". Escuelas Participantes: IPEM 181 Brig. Gral. Cornelio Saavedra (Mayo de 2012), Instituto Jóvenes Argentinos (Junio de 2011), Instituto Secundario Salsipuedes (Octubre de 2011) (b) Divulgador científico - Tecnológico en actividad coordinada por UNCiencia a través del Ministerio de Ciencia y Tecnología: escuela primaria Bernardino Rivadavia de la localidad de Hernando, Cba. (Junio de 2012) (c) Disertante en el ciclo "La Ciencia en el Mar y la Laguna", organizada por CONICET, 8-12 de Agosto de 2011 en el Cabildo Histórico de Córdoba. (d) Disertación en CENPAT, Puerto Madryn, Chubut (Julio 2012).

⁶ Trabajo presentado en el 1er Congreso Internacional "Argentina y Ambiente 2012" Mayo/Junio 2012, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. "Contaminantes Orgánicos Persistentes en Antártida". Pepino, A. J, Manetti M. D., Argüello G. A. Modalidad: Oral (expositora).

Actividades de Extensión y Articulación

Durante toda mi tesis participé en proyectos de Extensión Universitaria y Articulación con los diferentes niveles educativos. A partir de la creación del grupo “Enlazados por la Química” en el año 2009 realizamos proyectos enmarcados dentro del “Programa de Actividades de Articulación de la Facultad de Ciencias Químicas” con el principal objetivo de contribuir a la enseñanza de las Ciencias Naturales en general y las Ciencias Químicas en particular, en escuelas de Nivel Inicial, Primario y Medio. Entre los proyectos se encuentran:

- *“Enlazados por la Química”* (2009-actualidad) del cual soy coordinadora y docente participante. Consiste en la realización de actividades experimentales en espacios de las Escuelas destinados para laboratorios, en aulas o en laboratorios de nuestra Facultad. Escuelas participantes: 7 en 2009, 9 en 2010, 19 en 2011 y 2012, 22 en 2013, 17 en 2014. Cantidad de actividades: 12 en 2009 y 2010; 32 en 2011, 40 en 2012, 56 en 2013, 34 en 2014.
- *“Química Joven”* (2011). Es un ciclo de charlas sobre diferentes aspectos de la Ciencia y los científicos, destinadas a alumnos de diferentes niveles de la Escuela Primaria y Media.
- *“Químicos sobre ruedas”* (2013). A través de este proyecto y mediante la coordinación del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MinCyT) se trabajaron temáticas de interés particular en escuelas de zonas alejadas de la Ciudad de Córdoba (Cruz del Eje, Dean Funes y Paso Viejo)
- *“Aprendiendo Química con experimentos”: el laboratorio de la escuela en la acción* (2013). Fue un curso destinado a docentes de las escuelas de Educación Secundaria del Sistema Educativo Provincial, con el propósito de que se fortalezcan los contenidos, procedimientos y habilidades para una enseñanza de la Química más dinámica, partiendo de actividades experimentales sencillas y seguras que puedan llevarse a cabo tanto en el laboratorio como en el aula, con insumos de fácil acceso. Consistió en 4 encuentros presenciales, 4 semi-presenciales y una instancia de evaluación y se otorgó puntaje docente por parte del Ministerio de Educación de la Nación.
- *“Aprendiendo...Química”* (2014). Este proyecto del cual participo como co-directora se deriva del *“Enlazados por la Química”*. Comprendió una instancia de

armado de guías con actividades experimentales, luego el dictado de talleres zonales para docentes de niveles inicial, primario, medio y de profesorado en Química, con el objetivo de brindar herramientas para la enseñanza de la Química en las escuelas, la posterior realización de actividades en las Escuelas con los alumnos y una feria de Ciencias en donde los estudiantes y sus docentes presentaron trabajos de Ciencia desarrollados en el marco del proyecto. Se realizaron un total de 12 talleres de 2 a 3 horas de duración con un promedio de 20 docentes asistentes, 15 actividades experimentales en las escuelas y participaron en la Feria 19 stands de 8 escuelas.

Además, desde el año 2011 participo en otras actividades no enmarcadas dentro del *“Programa de Actividades de Articulación de la Facultad de Ciencias Químicas”* sino que son coordinadas a través del MinCyT (*“Turismo Científico”* en 2011-2012, *“Los científicos van a las Escuelas”* 2014).

Publicaciones derivadas de esta Tesis:

1. G.A. Martínez Córdoba, L.A. Ramos, S.E. Ulic, J.L. Jios, C.O. DellaVedova, J. Pepino, M.A. Burgos Paci, G.A. Argüello, M. Ge, H. Beckers, H. Willner, *J. Phys. Chem. A*, "2-Chloroethylisocyanate. Thermal Decomposition and Spectroscopic Properties", 115, **2011**, 8608.
2. A.J. Pepino, W.J. Peláez, G.A. Argüello, "From new simple aliphatic to aromatic heterocycles built from 2-chloroethylisocyanate" *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 105, **2014**, 49.
3. "Highly efficient dehydrogenation of 5-benzyl-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-4-one. Flash Vacuum Pyrolysis vs. Microwave conditions" Ana Julieta Pepino, Walter J. Peláez, E. Laura Moyano, * Gustavo. A. Argüello, **Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3424–3430
4. "(S)-5-benzyl- and 5-benzylidene-imidazo-4-one derivatives synthesized and studied towards an understanding of their thermal reactivity." Ana J. Pepino, Walter J. Peláez, * Martín S. Faillace, Noelia M. Ceballos, Elizabeth L. Moyano, Gustavo A. Argüello, *RSC Adv.*, 4 (104), **2014**, 60092–60101.
5. "Experimental and theoretical study of the photoisomerization and thermal reversion on 5-arylmethylene-2-thioxoimidazolidin-4-one" A.J. Pepino, M. Burgos Paci*, W. J. Peláez, G. A. Argüello, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, (enviado).

Trabajos en colaboración

1. "1-methyl-5-trifluoromethyl-azafulvenium methide, an intermediate that leads the reactions through the "unusual" cis-exo 1,3 and trans-exo 1,7 cycloadditions" W. J. Peláez, A. J. Pepino, G. A. Argüello y T. M. V. D. Pinho e Melo*, *Eur. J. Org. Chem*, **2014** (14), 2933–2941.
2. "TD-DFT calculations of UV absorption bands and their intensities in the spectra of some tetrahydroquinolines" M. V. Cooke, I. Malvacio, A. J. Pepino, W. J. Peláez, M. R. Mazzieri, G. A. Argüello, (enviado, RSC advances).