



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS -CIEP

**"ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LAS
TIOHIDANTOINAS EN LA ADICIÓN A
SISTEMAS α,β -INSATURADOS Y
NAFTOQUINÓNICOS"**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

L.Q. ENRIQUE ALEJANDRO FLORES LÓPEZ

DIRECTORES DE TESIS

Dra. DENISSE ATENEA DE LOERA CARRERA

Dr. CARLOS EDUARDO FRONTANA VÁZQUEZ



SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P., MÉXICO
FEBRERO DE 2022

El Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACYT, registro 000519, en el Nivel Consolidado.

Número de registro de la beca otorgada por CONACYT:748273

Los análisis de espectroscopía de Infrarrojo se realizaron con colaboración del laboratorio de Fotocatálisis de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Los espectros de resonancia magnética nuclear se realizaron con colaboración de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la asesoría del Dr. Carlos Cortés García.

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Fotoquímica y Síntesis perteneciente al Centro de Investigación y Estudios de Posgrado (CIEP) de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí bajo la asesoría de la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera, el Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez y la Dra. Sarai Vega Rodríguez.



Estudio de la reactividad de las tiohidantoinas en la adición a sistemas α,β -insaturados y naftoquinónicos por Enrique Alejandro Flores López se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Universidad Autónoma
de San Luis Potosí

**Estudio de la reactividad de las tiohidantoinas en la
adicción a sistemas α,β -insaturados y naftoquinónicos**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO MAESTRO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

PRESENTA:

ENRIQUE ALEJANDRO FLORES LÓPEZ

DIRECTORES DE TESIS:

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez



SINODALES:

Dr. Felipe de Jesús González Bravo _____

Dr. Rodolfo González Chávez _____

Dra. Sarai Vega Rodríguez _____

San Luis Potosí, SLP.

28 de enero de 2022

**Comité Académico del Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas de UASLP**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por el alumno de maestría L.Q. Enrique Alejandro Flores López, titulada "Estudio de la reactividad de las tiohidantoinas en la adición a sistemas α,β -insaturados y naftoquinónicos", ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación. El examen de grado tendrá lugar el próximo 11 de febrero del presente año, a las 11 horas en la Sala Audiovisual adjunta a la Biblioteca de posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP

Atentamente

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Directora de tesis

Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez
Co-Director de tesis

Dra. Sarai Vega Rodríguez
Comité tutelar extendido

Para mi madre

Gracias por todo

Agradecimientos y dedicatorias

A mis padres por todo su apoyo a lo largo de mi vida, todas sus enseñanzas y lecciones, les debo todo lo que soy, y lo que seré en un futuro.

A mi familia y a mi novia que siempre ha estado para mí, ayudándome a seguir adelante y apoyándome incondicionalmente.

A mis asesores, la Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera, la Dra. Sarai Vega Rodríguez y el Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez por su guía y apoyo durante este trabajo de investigación sorteado a través de los tiempos difíciles a los que nos tocó sobreponernos.

A los sinodales, el Dr. Rodolfo González Chávez, el Dr. Felipe de Jesús González Bravo y la Dra. Sarai Vega Rodríguez por su tiempo al revisar y evaluar el presente proyecto y sus valiosas aportaciones al mismo.

Al casi LQ. Alex Briones, por su apoyo en la síntesis y purificación de algunos productos que realizó durante la realización de su servicio profesional.

A mis profesores de posgrado, por sus enseñanzas, dedicación y esfuerzo al asumir nuevos métodos de trabajo durante estos tiempos.

A mis compañeros del laboratorio de fotoquímica y síntesis, así como a todo el grupo de investigación **IRAACh**, del cual me siento orgulloso de pertenecer durante tantos años.

A mis compañeros del posgrado, con los cuales compartí materias durante este proceso, con los cuales disfruté esas tardes resolviendo problemas de termodinámica y estudiando para los exámenes.

Resumen

Las tiohidantoinas representan una familia de compuestos con una amplia gama de propiedades biológicas, la literatura disponible para este tipo de compuestos se centra en métodos de síntesis, sin embargo, su propia reactividad no se encuentra reportada a profundidad. Durante trabajos anteriores del grupo de investigación, se estudió la adición de tiohidantoinas e hidantoinas a sistemas naftoquinónicos, obteniendo radicales orgánicos como productos en todas las reacciones, los cuales, presentaron complicaciones para la elucidación de su estructura. En el presente trabajo se continua con el estudio de la reactividad de este sistema mediante herramientas computacionales, como lo es el descriptor dual, basado en funciones de Fukui, que describe los sitios de reactividad local nucleofílicos y electrofílicos en la molécula. Basados en la información obtenida mediante el descriptor dual se realiza un estudio mecanístico para los diferentes sitios probables para la adición nucleofílica-electrofílica.

Palabras clave: Tiohidantoinas, Naftoquinonas, Adición nucleofílica, Descriptor dual, Funciones de Fukui

Thiohydantoins represent a family of compounds with wide range of biological properties, available literature for this kind of compounds focuses on synthetic methods, nevertheless, the reactivity of the molecule itself wasn't been reported in depth. Through previous work of our research group, thiohydantoins and hydantoins addition to naphthoquinones have been studied, obtaining organic radicals as products in all reactions, which presented complications for the proper elucidation of the molecules. The presented work continues with reactivity studies of this system with computational tools, as the dual descriptor, based on Fukui functions that describes sites of nucleophilic and electrophilic behavior in the molecule. Considering the information obtained through dual descriptor, a mechanistic study is carried out for all probable sites for nucleophilic-electrophilic addition.

Keywords: Thiohydantoins, naphthoquinones, Nucleophilic addition, Dual descriptor, Fukui functions

Índice de contenido

1. Introducción.....	1
2. Antecedentes	3
2.1 Tiohidantoinas.....	3
2.2 Quinonas	4
2.2.1 Propiedades biológicas de la Naftoquinona y sus derivados	6
2.2.1 Reactividad de las quinonas como aceptores de Michael	8
2.3 Maleatos	10
2.4 Maleimidas	10
2.4.1 Reactividad de las maleimidas como aceptores de Michael ...	11
2.5 Química computacional	13
2.5.1 Descriptores de reactividad local basados en funciones de Fukui.....	13
2.6 Trabajo previo.....	16
3. Justificación	21
4. Hipótesis	22
5. Objetivos	23
5.1 Objetivo general.....	23
5.2 Objetivos específicos.....	23
6. Metodología	24
6.1 Síntesis de tiohidantoinas	24
6.2 Adiciones de tiohidantoinas a naftoquinonas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados	25
6.2.1 Calentamiento convencional.....	25
6.2.2 Microondas	26
6.3 Técnicas de caracterización.....	27
6.4 Estudios computacionales	28
7. Resultados y discusión	31
7.1 Síntesis de tiohidantoinas	31

7.1.1 Identificación espectroscópica de 2-etil-3-tioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona (PFT)	32
7.1.2 Identificación espectroscópica de 1,3-dietil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (VFT)	35
7.2 Adiciones 1,4	37
7.3 Estudios computacionales	41
7.3.1 Análisis mediante descriptor dual.....	41
7.3.2 Evaluación de mecanismos de reacción	52
8. Conclusiones	57
9. Perspectivas de trabajo a futuro	58
10. Referencias bibliográficas	59
11. Anexos	63
11.1 Índice de figuras.....	63
11.2 Índice de apéndice.....	67
11.3 Apéndice	68
12. Acrónimos y abreviaturas	83

1. Introducción

Las hidantoinas son una familia de compuestos heterocíclicos presentes dentro de estructuras de compuestos complejos que presentan actividad biológica destacada. Uno de los miembros de esta familia es la tiohidantoína, la cual, al igual que la propia hidantoína, es un derivado de la estructura química de los aminoácidos, esta propiedad les concede un marco biológico importante que es aprovechado en una gran cantidad de compuestos y productos. La mayor parte de la información sobre la tiohidantoína reportada en la literatura se centra en técnicas de síntesis, sin embargo, existen muy pocos reportes sobre la reactividad propia del núcleo de tiohidantoína, ya que los reportes disponibles mantienen a la tiohidantoína como el núcleo de la molécula y sus sustituyentes son los generadores de la reactividad química. Como objetivo, dentro de nuestro grupo de investigación se ha planteado el uso de la hidantoína y la tiohidantoína como donadores en reacciones de adición tipo Michael a sistemas carbonílicos α,β -insaturados.

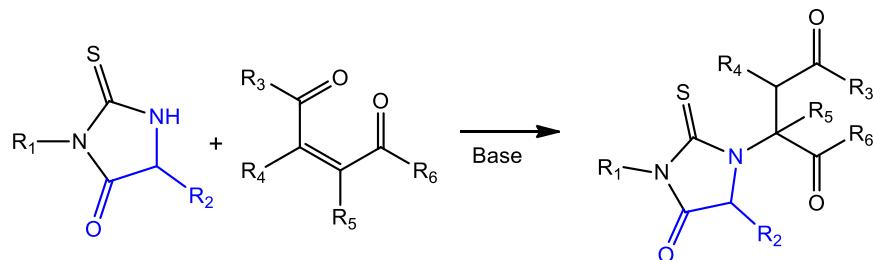


Figura 1.1 Esquema general para las adiciones de tiohidantoína a sistemas carbonílicos α,β -insaturados.

Como aceptor de Michael para este tipo de reacciones se consideró en primer lugar a la 1,4-naftoquinona, una molécula que cuenta con una amplia gama de propiedades biológicas y que es muy reactiva debido a sus propiedades redox. Las naftoquinonas han sido estudiadas a profundidad a lo largo de los últimos años y, por lo tanto, no se abordará mucho sobre ellas en el presente trabajo.

Durante trabajos previos del grupo de investigación se han probado diferentes métodos para la adición 1,4 de tiohidantoinas (tanto comerciales como sintetizadas) sobre la 1,4-naftoquinona y la 2,3-dicloro-

1,4-naftoquinona. En todos los casos se obtienen productos radicalarios estables de difícil caracterización que fueron corroborados por EPR, sin embargo, su estructura permanece incierta debido a las propias dificultades de trabajar con radicales sin las herramientas adecuadas. Los compuestos radicalarios son compuestos que cuentan, por lo menos, con un electrón desapareado, lo cual los convierte en altamente reactivos e inestables, teniendo una vida media muy corta. Es de esperar que la presencia de un radical en los productos tiohidantoín-naftoquinona pueda considerablemente estable debido a la alta conjugación de la molécula. Otra consideración por destacar es la presencia de un radical persistente en una molécula completamente orgánica, ya que la mayor cantidad de los reportes se basan en sistemas coordinados con metales de transición.

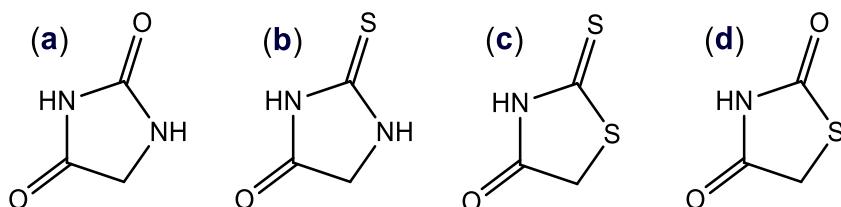
Una de las herramientas consideradas para la solución del problema que representa esclarecer el mecanismo de reacción tiohidantoína-naftoquinona es la química computacional. El uso de técnicas basadas en funciones de Fukui permite observar la distribución electrónica en la molécula, permitiendo establecer sitios con preferencias para ataques nucleofílicos/electrofílicos dentro de las propias moléculas y de esta manera estudiar los posibles mecanismos formados a partir de las diferentes combinaciones de ataques nucleofílicos-electrofílicos.

Para el presente trabajo se plantea el uso de técnicas computacionales basadas en funciones de Fukui para esclarecer la reactividad de la tiohidantoína y de la naftoquinona mediante la visualización de los centros nucleofílicos/electrofílicos de la molécula. Esto permitirá formular estrategias para modificar las condiciones de reacción que favorezca la síntesis selectiva de los productos deseados para la interacción de ambas moléculas.

2. Antecedentes

2.1 Tiohidantoinas

La tiohidantoína pertenece a la familia de compuestos de la hidantoína, la cual se caracteriza por ser un núcleo reactivo importante en la industria farmacéutica, ya que tanto la hidantoína (**a**) como sus análogos: la tiohidantoína (**b**), la rodanina (**c**) y la tiazolidinediona (**d**) (*Figura 2.1.1*), han llamado la atención debido a sus propiedades farmacéuticas y su amplio rango de actividades biológicas, entre las que se encuentran: antiulcerosa, antiviral, antiarrítmica, antiandrógena, moduladores de colesterol-HDL, fungicida, herbicida y pesticida^{1,2,3}. Estas propiedades han hecho de las hidantoínas un elemento muy importante en el diseño de fármacos basado en fragmentos⁴.



*Figura 2.1.1 Estructura de la hidantoína (**a**), tiohidantoína (**b**), rodanina (**c**) y tiazolidinediona (**d**).*

La tiohidantoína es uno de los derivados más comunes del grupo de las hidantoínas, se caracteriza por la presencia de un grupo tiocarbonilo en lugar del carbonilo, formando así un núcleo reactivo de tiourea (*Figura 2.1.2*).

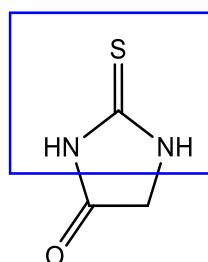


Figura 2.1.2 Estructura de la 2-tiohidantoína, remarcando en azul la subestructura de la tiourea.

Los derivados de tiohidantoína suelen generarse metabólicamente en el intestino debido a la ingesta de vegetales crucíferos y se ha demostrado que estos metabolitos cuentan con propiedades antimutagénicas. Algunos derivados de tiohidantoína fusionados con glucopiranosa demuestran su utilidad para disminuir la cantidad de azúcar en sangre de ratas diabéticas, algunos otros derivados pueden presentar un ligero carácter antioxidante².

Uno de los derivados más recientemente descubiertos es la enzalutamida (*Figura 2.1.3 a*), la cual se probó como un receptor andrógeno para el tratamiento de cáncer de próstata^{5,6}. Otro de los compuestos de reciente interés es el necrostatin-1 (*Figura 2.1.3 b*) y sus derivados el cual fue nombrado así debido a su utilidad para detener la necrosis de las células⁷.

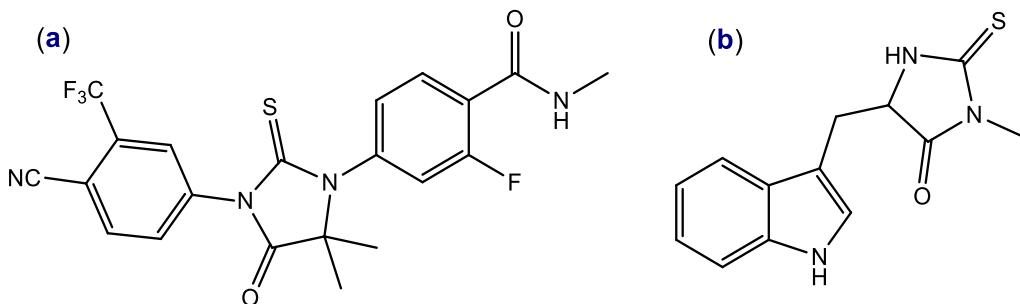


Figura 2.1.3 Estructura de la enzalutamida (a) y el necrostatin-1 (b).

Tanto la reactividad de las tiohidantoinas como aceptores en adiciones de Michael como su reactividad en general no se encuentran exploradas en la literatura, la mayor parte de la información disponible se centra en estrategias de síntesis, lo cual abre un amplio panorama para el estudio de la reactividad de esta familia de moléculas.

2.2 Quinonas

Las quinonas y sus derivados son un grupo de compuestos químicos que se caracterizan por estar conformados por anillo aromáticos y dos grupos carbonilos que pueden estar localizados en diferentes posiciones, las más comunes son la 1,4 y la 1,2. La benzoquinona (*Figura 2.2.1 a*) es la estructura principal y puede estar complementada por diferentes anillos y

sustituyentes, como la naftoquinona (*Figura 2.2.1 b*) y la antraquinona (*Figura 2.2.1 c*).

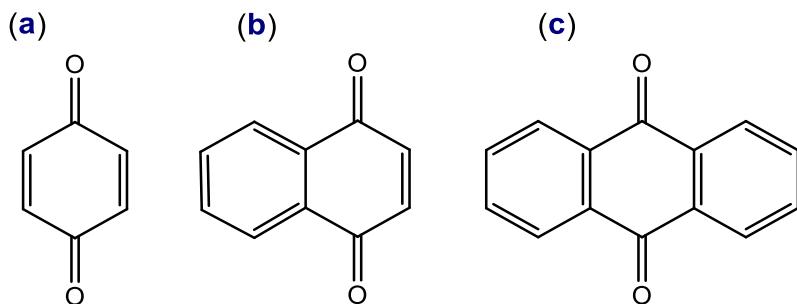


Figura 2.2.1 Estructura de la benzoquinona (a), naftoquinona (b) y antraquinona (c).

Las quinonas presentan una estructura con una alta capacidad electrofílica, la cual puede ser potenciada dependiendo de las características electrónicas de sus sustituyentes. Estas características convierten a las quinonas en excelentes aceptores de Michael para las adiciones 1,4. Además, la quinona cuenta con un fuerte carácter redox, ya que, al tener la capacidad de aceptar uno o dos electrones, es fácilmente reducida a hidroquinona, formando los correspondientes radicales aniónico (Q^-) y dianiónico (Q^{2-}) (*Figura 2.2.2*), los cuales interactúan con elementos biológicos polares esenciales como las proteínas, el ADN e incluso el oxígeno^{8,9}. El comportamiento redox del par quinona/hidroquinona puede ser modificado dependiendo de los sustituyentes presentes en la estructura¹⁰, por lo que debido a estas características, las quinonas forman parte de importantes procesos biológicos¹¹.

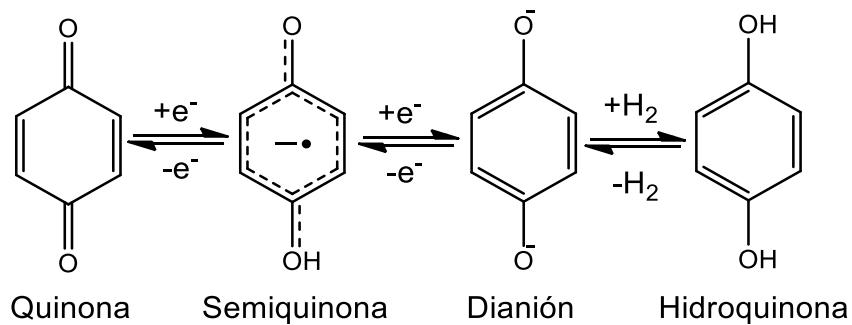


Figura 2.2.2 Mecanismo del par redox quinona/hidroquinona.

La ubiquinona o coenzima Q₁₀ (*Figura 2.2.3 a*) es una molécula presente en las células eucariotas, específicamente en la mitocondria. Es sintetizada durante los procesos metabólicos del cuerpo y cumple una función muy importante en la cadena de transporte de electrones para la producción de ATP, que al oxidarse a ADP proporciona energía al cuerpo. Existen una gran cantidad de compuestos que se encuentran ya establecidos en el mercado, tal es el caso de la doxorrubicina (*Figura 2.2.3 b*), la cual se encuentra ampliamente difundida en el tratamiento por quimioterapias ¹².

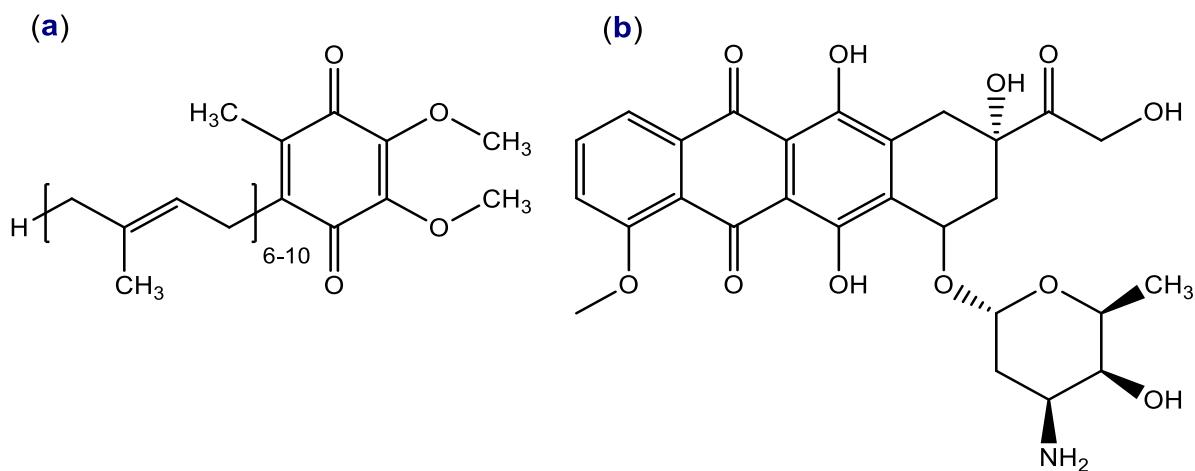


Figura 2.2.3 Estructura de la ubiquinona (a) y la doxorrubicina (b).

2.2.1 Propiedades biológicas de la Naftoquinona y sus derivados

Las moléculas que contienen a la naftoquinona dentro de su estructura cuentan con interesantes actividades biológicas, entre las que se incluyen: antibacterial, antifúngica, anticancerígena, inhibición de enzimas, y antiparasitaria¹³.

Existe una gran cantidad de derivados de la naftoquinona presentes en la naturaleza, los cuales se han utilizado principalmente por sus capacidades tintóreas. Como la mayoría de los pigmentos en la antigüedad, estas se obtienen principalmente de la naturaleza, tanto de plantas/hongos como microorganismos/organismos. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto una gran cantidad de propiedades biológicas presentes en la

naftoquinona y sus derivados, lo cual ha generado su popularidad actual en el rubro de la farmacología.

La juglona (5-hidroxi-1,4-naftoquinona) (*Figura 2.2.4 a*) es uno de los derivados más importantes debido a su afinidad por los puentes de hidrógeno del grupo hidroxi. Su aplicación como tinte se lleva a cabo en la madera, a la cual le proporciona un color marrón⁸. Los derivados de la juglona se utilizan como intermediarios para síntesis de farmacóforos con actividad antimicrobiana y anticancerígena¹⁰. La lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) (*Figura 2.2.4 b*) es un compuesto extraído de la planta de henna, el cual es ampliamente utilizado como tinte para tatuajes y cabello. Otros derivados de la lawsona, principalmente compuestos con sustituyentes en la posición 3 de la naftoquinona, presentan una amplia variedad de aplicaciones biológicas^{8,14}.

La plumbagina (2-metil-5-hidroxi-1,4-naftoquinona) (*Figura 2.2.4 c*) es un compuesto obtenido del extracto de la planta *Plumbago zeylanica*, que es utilizada ampliamente en la medicina tradicional para el tratamiento de cáncer, dismenorrea, ántrax, ulceras y parásitos intestinales¹⁵.

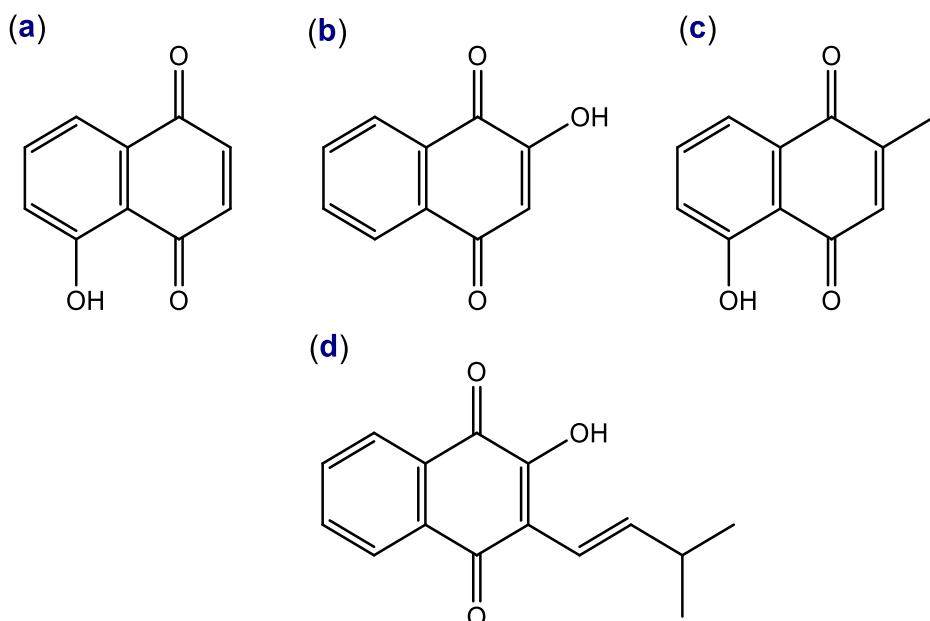


Figura 2.2.4 Estructura de la juglona (a), lawsona (b), plumbagina (c) y lapachona (d).

A la lapachona, 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftoquinona (*Figura 2.2.4 d*), se le ha atribuido una gran cantidad de aplicaciones terapéuticas, entre las que se encuentran: antibacteriana, antifúngica, tratamiento contra enterovirus, antimalárica, antiinflamatoria, analgésica y antineoplásica. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la lapachona puede llegar a tener efectos tóxicos en fetos^{8,16}.

2.2.1 Reactividad de las quinonas como aceptores de Michael

Como se mencionó anteriormente, las quinonas pueden actuar como aceptores de Michael, y se pueden realizar adiciones conjugadas sobre su doble enlace deficiente de electrones. El mecanismo de reacción es similar a cualquier otro sistema carbonílico α,β -insaturado, formándose el enolato tras el ataque nucleofílico, con la diferencia de que el enolato entra en competencia con la formación de la hidroquinona, la cual requiere un agente oxidante para su posterior reoxidación (*Figura 2.2.5*).

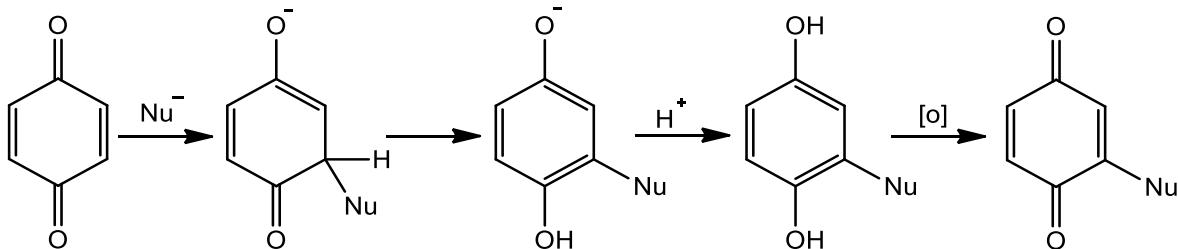


Figura 2.2.5 Mecanismo de alquenilación de quinonas.

Se han reportado diferentes tipos de adiciones 1,4 sobre quinonas, una de las más comunes es la adición y posterior ciclación de compuestos 1,3-dicarbonílicos sobre la 1,4-benzoquinona utilizando cantidades estequiométricas de cloruro de zinc como catalizador para obtener el producto 3-acil-5-hidroxi-benzofurano. Diferentes catalizadores han sido estudiados, entre los que se encuentran los trifluorometanosulfonatos de iterbio y cobre¹⁷ (*Figura 2.2.6*).

Este mismo mecanismo funciona análogamente para la reacción de Nenitzescu, en donde un β -aminoéster reacciona con la quinona para obtener su correspondiente indol.¹⁸

Se han reportado diferentes métodos para la obtención de quinonas substituidas por grupos arilo. Entre ellos se encuentran la arilación de Meerwein de quinonas con sales de diazonio, la oxidación de compuestos aromáticos, reacciones de copulación catalizadas por metales de transición y reacciones fotoquímicas catalizadas por pentacarbonilo de hierro ($\text{Fe}(\text{CO})_5$)¹⁹.

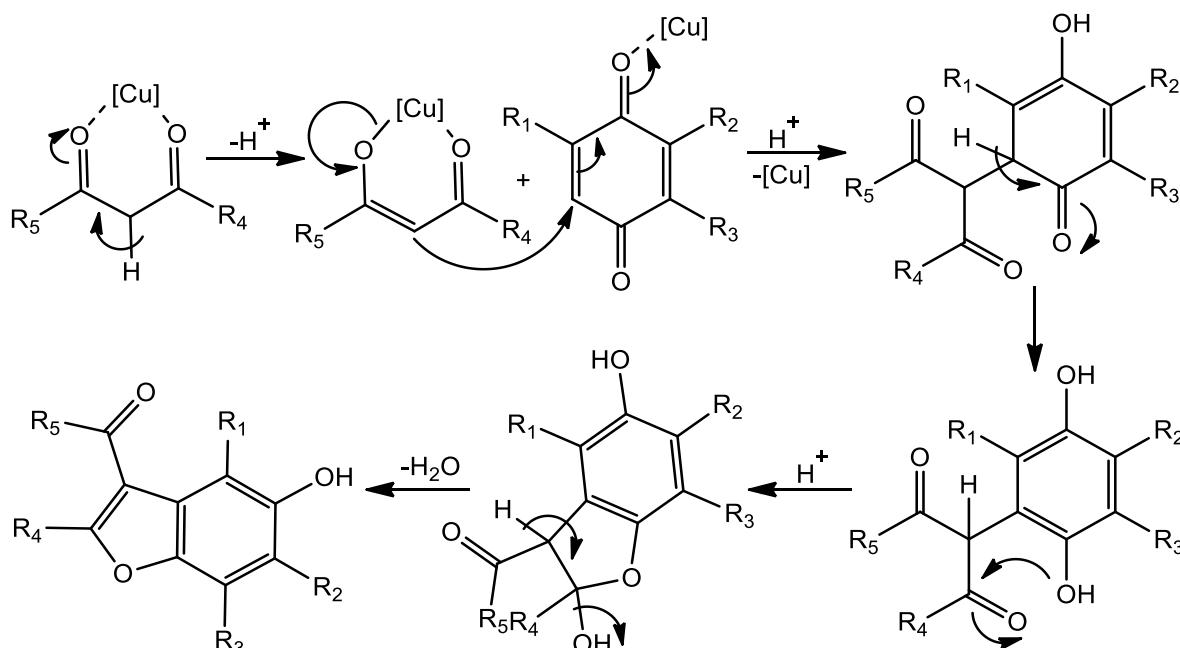


Figura 2.2.6 Mecanismo propuesto para la síntesis de benzofuranone mediante catalizador de cobre¹⁷.

De igual forma se ha reportado la adición de aminas y aminoácidos a sistemas quinónicos²⁰, obteniéndose buenos resultados mediante los diferentes sistemas de reacción. Actualmente, el estudio de estas reacciones está enfocado en obtener los productos de interés mediante procesos más limpios y ecológicamente posibles²¹ (*Figura 2.2.7*).

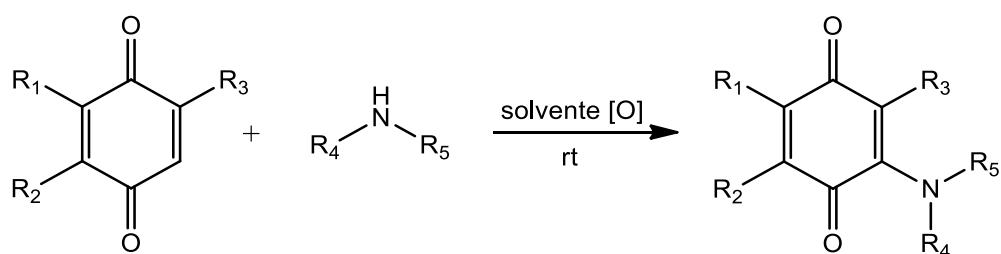


Figura 2.2.7 Esquema general de reacción para adiciones de aminas a quinonas.

Debido a la reactividad que presentan este tipo de estructura en el grupo de investigación, se han realizado estudios de adición de diferentes nucleófilos al anillo de la 1,4-naftoquinona. En este trabajo se presenta el análisis de adición de tiohidantoína, maleato de dimetilo y N-fenilmaleimida por sus diferencias en la reactividad y por sus propiedades biológicas.

2.3 Maleatos

Los maleatos o fumaratos es un grupo de moléculas utilizadas por la industria farmacéutica. El maleato de dimetilo o dimetil fumarato (*Figura 2.3.1*), es un diéster metílico del ácido fumárico utilizado en tratamientos para la psoriasis, en supresión de la invasión de células cancerígenas y se encuentra ampliamente reportado su uso para el tratamiento de la esclerosis múltiple²².

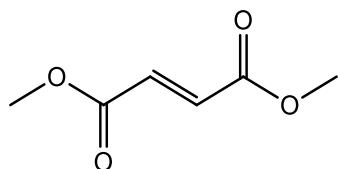


Figura 2.3.1 Estructura del maleato de dimetilo.

2.4 Maleimidas

Las maleimidas son un grupo de imidas cíclicas de 5 miembros que se caracterizan por la presencia de un doble enlace conjugado en su estructura, proporcionando una fuerte conjugación a la molécula²³ (*Figura 2.4.1*).

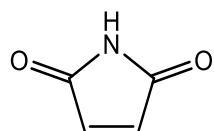


Figura 2.4.1 Estructura de la maleimida.

Se ha reportado que las maleimidas cuentan con una amplia variedad de propiedades biológicas como antibacterial, antifúngica, anti convulsivante, antitumoral y antinociceptivo^{24,25}.

2.4.1 Reactividad de las maleimidas como aceptores de Michael

Las maleimidas pueden actuar como aceptores de Michael en diferentes condiciones con reactivos nucleofílicos, un ejemplo es la reacción de metanol con N-fenilmaleimida en presencia de hidróxido de sodio acuoso, en la cual, tras la adición de un grupo metoxi al doble enlace (**c**), la apertura directa del anillo tras la adicción a un carbonilo (**b**) o la apertura directa mediante desplazamiento electrónico (**d**), se genera una segunda adición de otro equivalente de metanol para la formación de las estructuras (**e**) y (**f**) (*Figura 2.4.2*). En espectroscopia de infrarrojo se observan bandas para carbonilo de éster y amida, así como para un fenilo y una amina secundaria, lo cual concuerda con los productos antes mencionados, lo cual posteriormente fue confirmado por RMN.²⁶

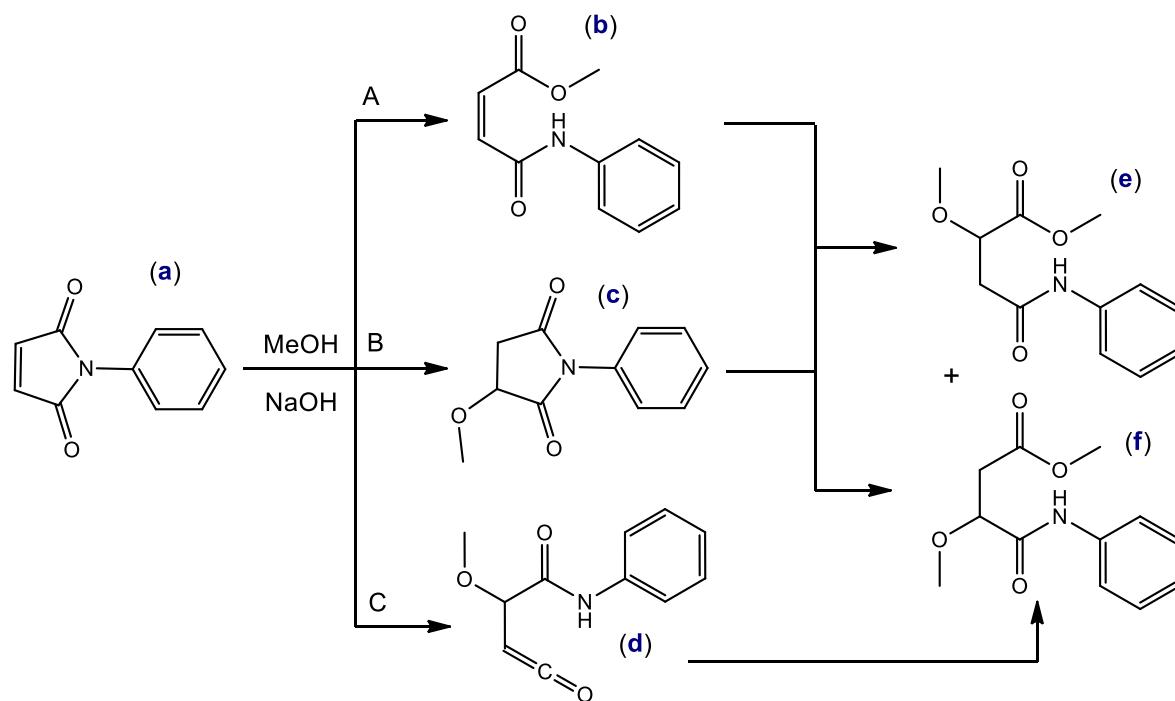


Figura 2.4.2 Rutas de reacción de la N-fenilmaleimida en presencia de metanol e hidróxido de sodio acuoso²⁶.

Los autores explican que existen 3 diferentes rutas de reacción: la A corresponde a la adición de 1 eq. de metanol al carbonilo generando apertura del anillo y seguido de la adición 1,4 de otro equivalente, la ruta B corresponde a la ruta inversa a la A, en donde primero se lleva a cabo la adición 1,4 y posteriormente la adición al carbonilo con la apertura del

anillo. En ambas rutas se pueden formar los productos (e) y (f). Para la ruta C se toma en cuenta un paso semiconcertado en la adición 1,4 al doble enlace y la formación de un intermediario de ceteno para finalmente obtener el producto (f)²⁶.

La reactividad de la N-fenilmaleimida como acceptor de Michael en aza-adiciones ha sido estudiada por diferentes grupos. En primer lugar, se realizaron estudios utilizando moléculas de óxidos de fenilfosfina para mejorar la nucleofilia del átomo de nitrógeno de aminas, los átomos de hidrógeno son atraídos por enlaces de hidrógeno y esto genera un incremento en la carga parcial negativa del nitrógeno (*Figura 2.4.3*).²⁷

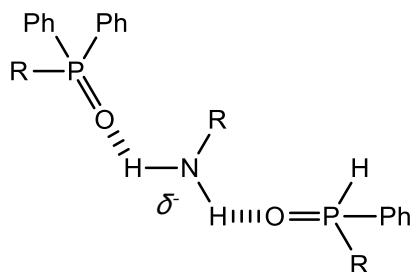


Figura 2.4.3 Nucleofilicidad mejorada mediante polarización con óxidos de fenilfosfina.

Utilizando esta técnica se estudió la adición de 4-fluorobenzilamina a N-fenil-maleimida para realizar la comparación entre la reacción catalizada y no catalizada por (*p*-fenilenodi(metileno))di(oxido de fosfina) (*Figura 2.4.4*), para esto se llevó a cabo la reacción con proporciones 1:1:1 de los tres reactivos en CDCl₃ a 40°C durante 20h²⁷.

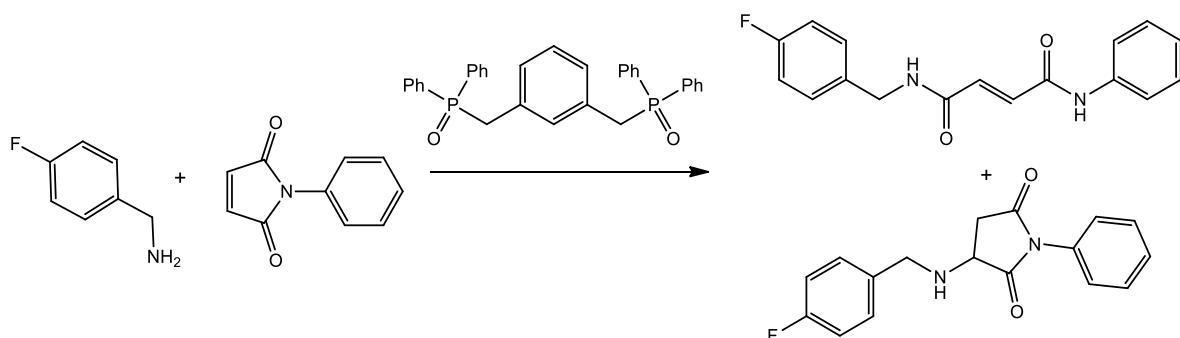


Figura 2.4.4 Nucleofilicidad mejorada del grupo amino.

En este estudio se demuestra la formación de dos productos de adición, uno al carbonilo de la N-fenil-maleimida, provocando la apertura del anillo y la formación de una diamida; y, por otro lado, se lleva a cabo la adición

1,4 sobre el doble enlace de la propia maleimida para formar la amino-succinimida.

2.5 Química computacional

La química computacional a lo largo de la historia se ha presentado como una herramienta poderosa que potencia a la química experimental, el uso de experimentos teóricos ha permitido resolver problemas de la química moderna de manera precisa. Una de las tantas aplicaciones de la química teórica es el modelado de mecanismos de reacción mediante las propiedades cinéticas y termodinámicas de las moléculas, que pueden ser aplicados en la práctica experimental, esto permite establecer las condiciones óptimas de reacción para obtener los resultados deseados. Una técnica más específica son las funciones de Fukui, las cuales basadas en los funcionales de la densidad de electrones permiten realizar un estudio de la reactividad de las moléculas.

2.5.1 Descriptores de reactividad local basados en funciones de Fukui

El uso de un descriptor de reactividad local para determinar los sitios electrofílicos y nucleofílicos de una molécula sin ambigüedad ha sido propuesto por Morrell y colaboradores²⁸, al cual ha llamado descriptor dual ($f^{(2)}(\mathbf{r})$). Este descriptor está descrito en términos de la variación de la dureza respecto al potencial externo y está basado en la diferencia entre las funciones nucleofílica y electrofílica de Fukui. Mediante relaciones de Maxwell el mismo descriptor es interpretado en función de una derivada de la función de Fukui respecto al número de electrones, lo que significa que es una derivada parcial de segundo orden de la densidad electrónica respecto al número de electrones. La definición del descriptor dual está dada por ecuación (1):

$$f^2(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial^2 \rho(\mathbf{r})}{\partial N^2} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left(\frac{\partial f(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} = \left[\frac{\delta n}{\delta v(\mathbf{r})} \right]_N \quad (1)$$

La ecuación (1) es descrita como la diferencia entre la función nucleofílica y la función electrofílica de Fukui, lo cual nos da una aproximación de diferencia finita (FDA por sus siglas en inglés), ecuación (2):

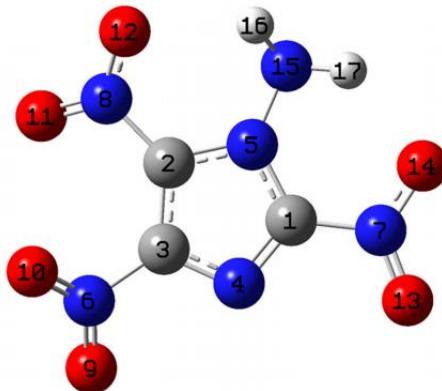
$$f^{(2)}(\mathbf{r}) \approx f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r}) = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - 2\rho_N(\mathbf{r}) + \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \quad (2)$$

Para aproximaciones en función de orbitales moleculares fronteras (FMOA por sus siglas en inglés) la ecuación (2) se transforma en (3) y a su vez en (4):

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) \approx |\psi_{LUMO}(\mathbf{r})|^2 - |\psi_{HOMO}(\mathbf{r})|^2 \quad (3)$$

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO}(\mathbf{r}) - \rho_{HOMO}(\mathbf{r}) \quad (4)$$

El descriptor dual permite obtener simultáneamente los sitios más factibles de sufrir ataques nucleofílicos ($f^{(2)}(\mathbf{r}) > 0$) y ataques electrofílicos ($f^{(2)}(\mathbf{r}) < 0$) en la molécula, y así obtener información útil sobre interacciones estabilizantes y desestabilizantes entre los átomos de la molécula.²⁸ Como ejemplo, Martínez, realizó la optimización geométrica con un nivel de teoría B3LYP/6-311(d,p) de la 2,4,5-trinitro-1*H*-imidazol-1-amina (*Figura 2.5.1*), y analizó su reactividad local mediante funciones de Fukui y el descriptor dual.



*Figura 2.5.1 Estructura molecular optimizada de la 2,4,5-trinitro-1*H*-imidazol-1-amina.²⁹*

Se observa que en la función de Fukui nucleofílica ($f^+(\mathbf{r})$) (*Figura 2.5.2*), que los átomos 7 y 8 son exclusivamente susceptibles a ataques nucleofílicos, por su parte los átomos 9 y 10 presentan zonas susceptibles a ataques electrofílicos mediante la función de Fukui electrofílica ($f^-(\mathbf{r})$). Existen átomos en los que se genera una confusión, como lo son los átomos 1 y 3, los cuales pueden ser atacados tanto por especies nucleofílicas como electrofílicas. Para esclarecer el verdadero comportamiento de estos átomos se recurre al descriptor dual, en donde

se observa que estos átomos serán atacados principalmente por especies electrofílicas.²⁹

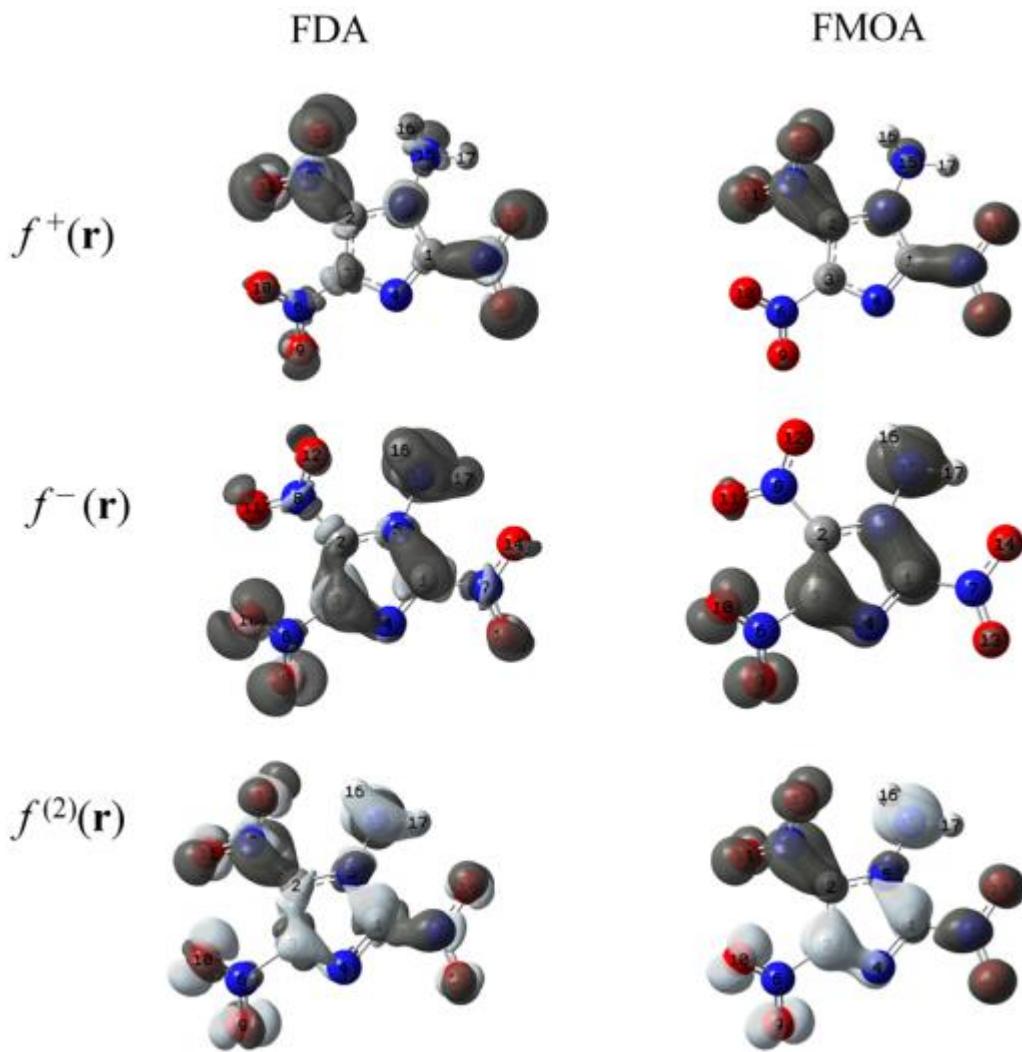


Figura 2.5.2 Función de Fukui nucleofílica ($f^+(\mathbf{r})$); función de Fukui electrofílica ($f^-(\mathbf{r})$) y descriptor dual ($f^{(2)}(\mathbf{r})$) para la 2,4,5-trinitro-1H-imidazol-1-amina generadas por aproximaciones FDA y FMOA. Las funciones de Fukui son funciones monobásicas y se encuentran sombreadas de color oscuro, el descriptor dual es bifásico y las zonas oscuras representan las zonas electrofílicas y las claras las nucleofílicas.²⁹

2.6 Trabajo previo

En el grupo de investigación se han desarrollado proyectos para la síntesis de tiohidantoinas (*Figura 2.6.1*) a partir de la reacción de isotiocianatos con diferentes aminoácidos³⁰.

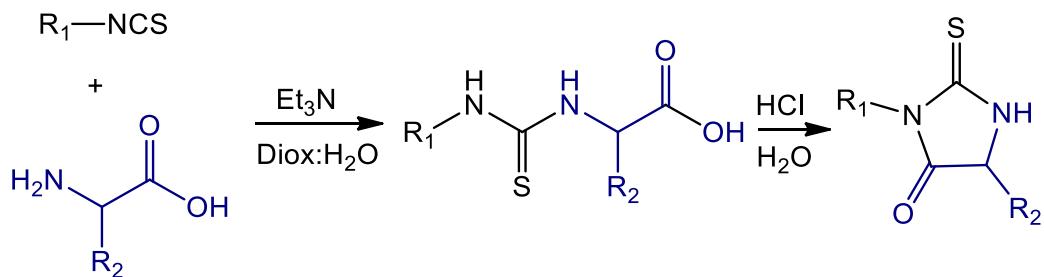


Figura 2.6.1 Síntesis de tiohidantoinas.

En este estudio se obtuvieron 8 tiohidantoinas sustituidas (*Figura 2.6.2*) las cuales fueron completamente caracterizadas mediante RMN, EMAR, IR y PF.

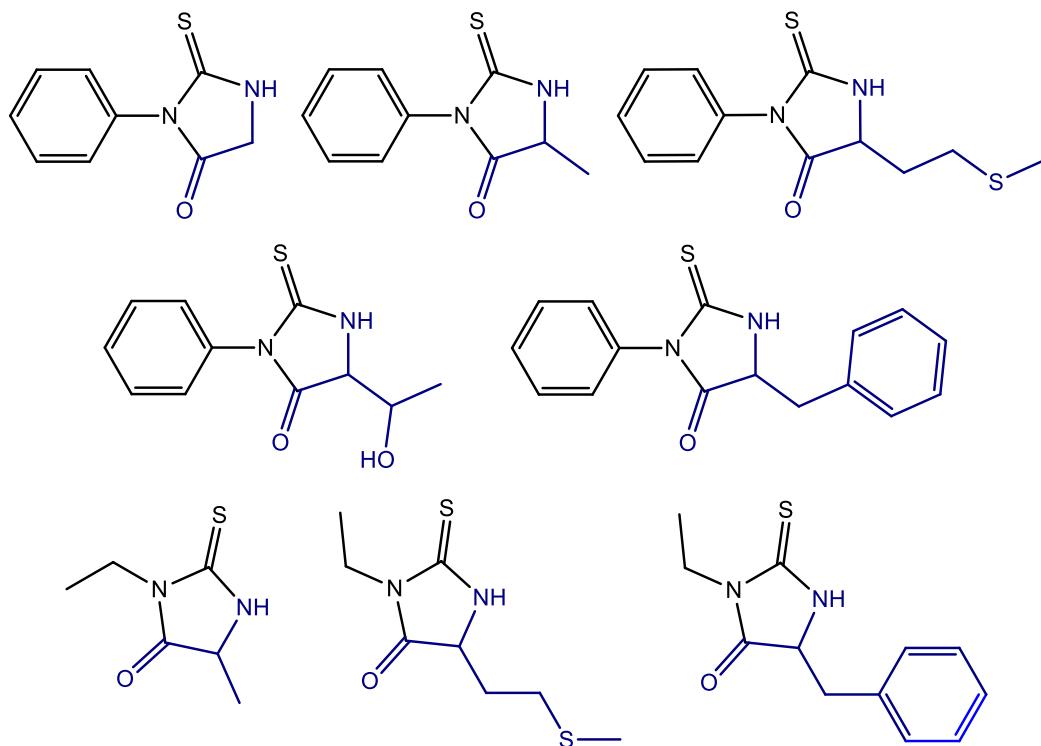


Figura 2.6.2 Tiohidantoinas sintetizadas y caracterizadas en el grupo de investigación.

Posteriormente, se estudió la adición de Michael de la tiohidantoína sobre la 1,4-naftoquinona y la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona mediante el uso de bases como DABCO y Cs_2CO_3 (**Figura 2.6.3**).

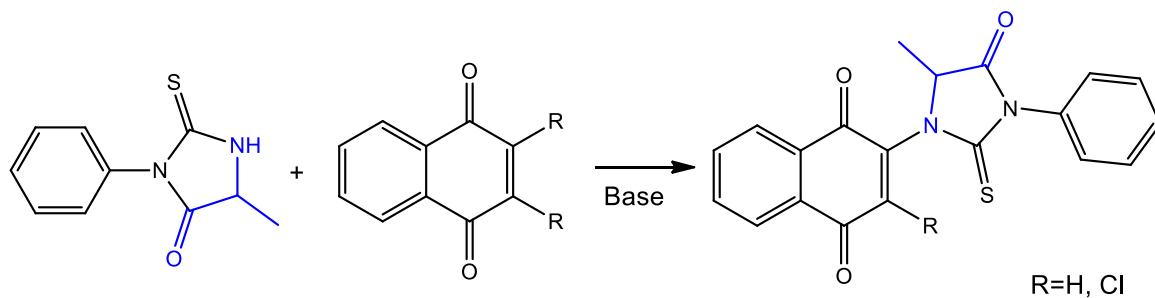
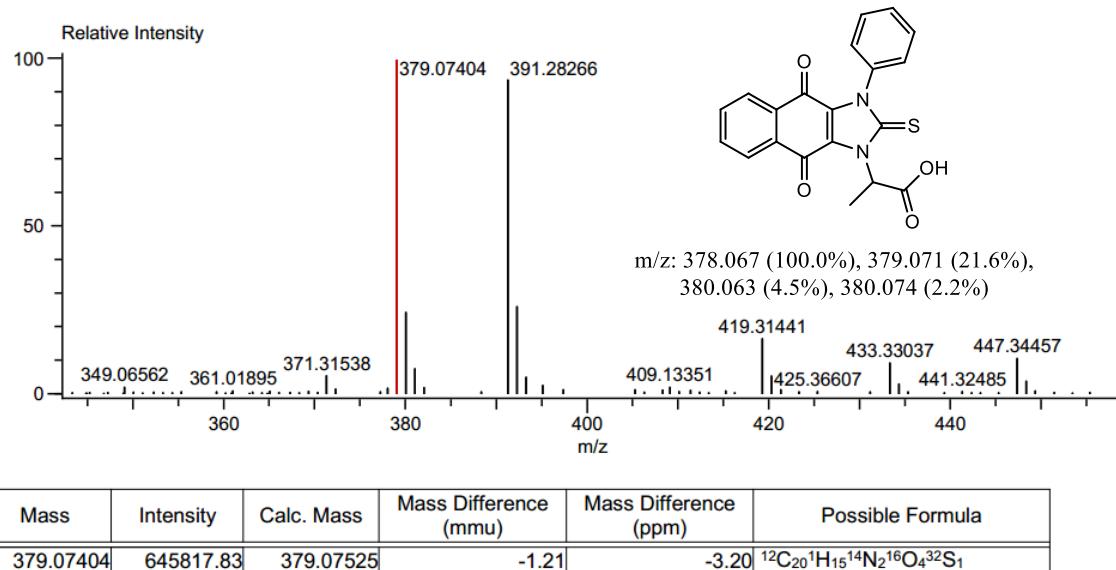


Figura 2.6.3 Esquema general para las adiciones de tiohidantoína a naftoquinona.

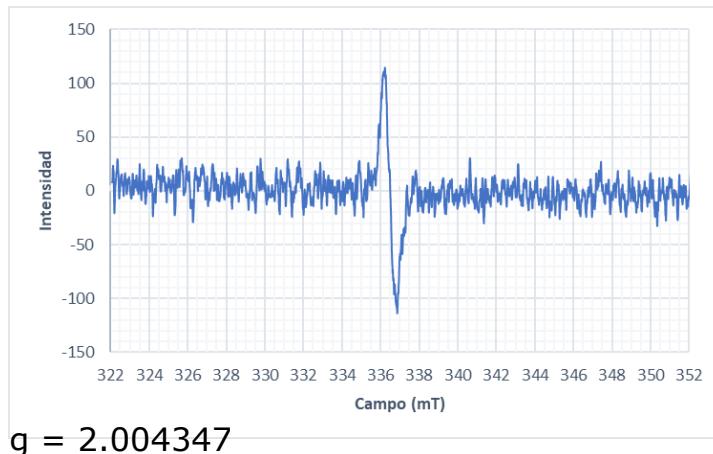
Los resultados mostraron que la reacción no procedió como se esperaba ya que en el análisis de EMAR se observaron masas diferentes a las esperadas para el producto de adición, dichas masas sugieren un producto de doble adición tras la apertura de la tiohidantoína (**Gráfica 2.6.1**).



Gráfica 2.6.1 Espectro de masas de alta resolución para el producto de doble adición.

Los análisis por RMN presentaron dificultad para la obtención de los espectros ya que se mostraban bandas con muy baja intensidad que imposibilitaban la elucidación de la estructura, lo cual pudo ser debido a la presencia de radicales libres que generan momentos electrónicos que cuentan con un nivel de energía mayor que los momentos magnéticos

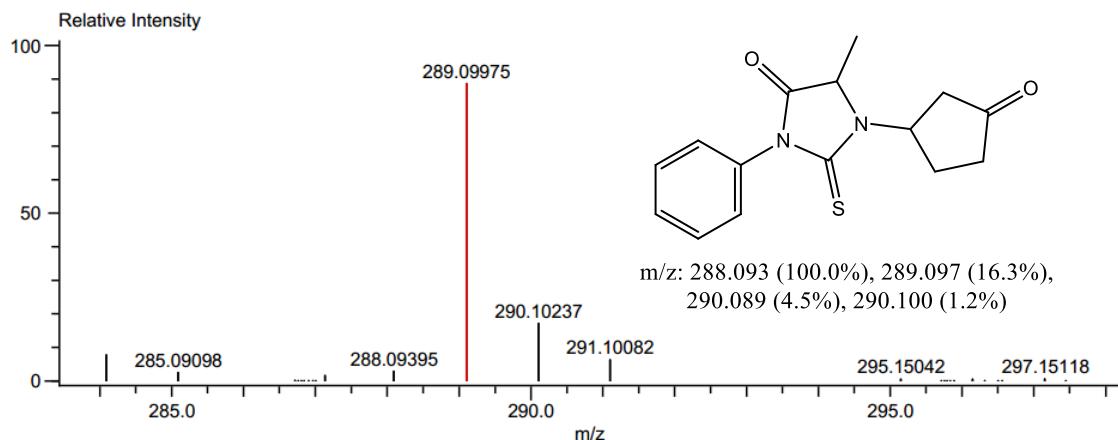
nucleares, imposibilitando así la obtención del espectro de RMN. Esta teoría fue confirmada por medio de EPR, obteniéndose resultados positivos para todos los productos analizados en estado sólido (*Gráfica 2.6.2*).



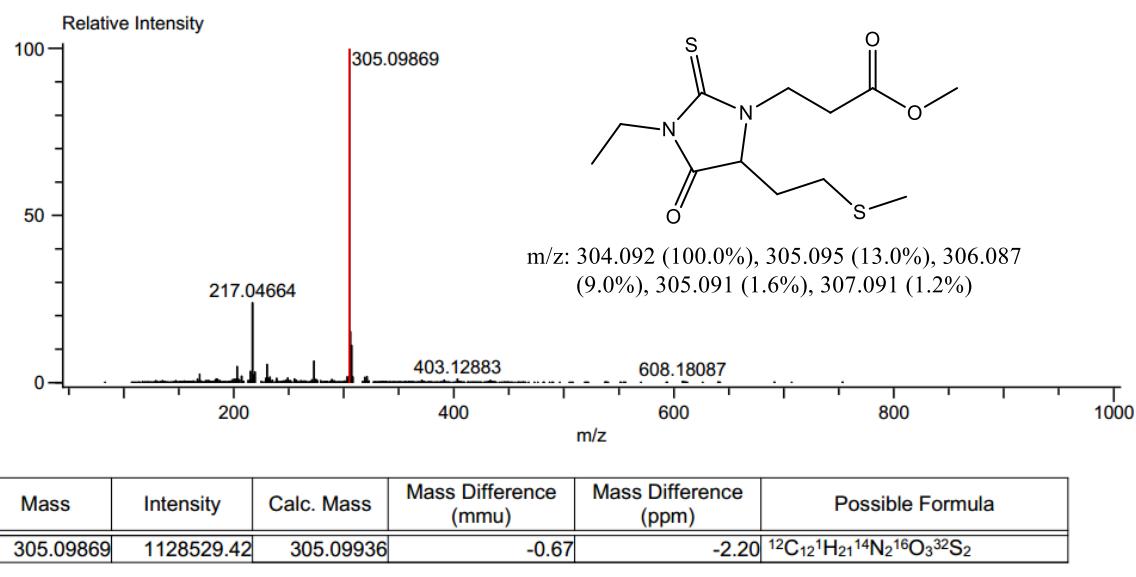
Gráfica 2.6.2 Ejemplo de espectro EPR obtenido para uno de los compuestos de adición.

Estos resultados indicaron que el producto final es un radical, posiblemente generado por las propiedades redox de la naftoquinona, y lo cual sugiere que el mecanismo de reacción es mediante radicales y no el conocido para la adición 1,4.

Para comprobar que este efecto era debido a la presencia de la naftoquinona, se estudió la adición 1,4 de tiohidantoinas a ciclopentenona y metil acrilato que son compuestos carbonílicos α,β -insaturados carentes de las propiedades redox de las quinonas. En este caso se obtuvieron los productos esperados de la adición que fue caracterizado por EMAR (*Gráficas 2.6.3 y 2.6.4*).



Gráfica 2.6.3 Espectro de Masas de alta resolución para el compuesto de adición **AFT-Cp.**



Gráfica 2.6.4 Espectro de Masas de alta resolución para el compuesto de adición **MET-Ma.**

Mediante estos estudios se llegó a la conclusión de que la ionización de las tiohidantoinas, potenciado con las oxido/reductivas de los sistemas de quinonas son las causantes de la generación los compuestos radicalarios. Debido a esto, el presente proyecto tiene la finalidad de analizar a profundidad la reactividad de las tiohidantoinas en las adiciones a sistemas

carbonílicos α,β -insaturados mediante diferentes técnicas y así esclarecer el mecanismo de reacción de estos compuestos.

3. Justificación

Las propiedades redox de la naftoquinona favorecen la generación del radical en el compuesto final de la reacción con las tiohidantoinas, ya que, al replicar la metodología para la adición de Michael en sistemas carbonílicos α,β -insaturados carentes de esta propiedad se obtienen los compuestos de adición con las masas esperadas. El uso de experimentos teóricos permitirán avanzar en la resolución del mecanismo y la elucidación de la estructura de estos compuestos, realizando una comparación con el método convencional para la adición a sistemas carbonílicos α,β -insaturados no quinónicos como lo son el maleato de dimetilo y la N-fenilmaleimida, productos que a su vez se espera que presenten propiedades biológicas inherentes a los núcleos presentes. La interacción tiohidantoína-naftoquinona genera productos radicales estables, que no requieren la presencia de átomos metálicos como fuente del radical, y no han sido reportados con anterioridad, por lo que esta familia de compuestos puramente orgánica genera un interés especial. Debido a esto es importante entender la reactividad de las naftoquinonas y las tiohidantoinas, tomando en cuenta las dificultades encontradas para la elucidación estructural de estos productos.

4. Hipótesis

La presencia de propiedades redox en el aceptor de Michael como lo son las quinonas, aunado a la alta conjugación y facilidad de ionización de las tiohidantoinas genera compuestos radicalarios puramente orgánicos. El estudio de la adición de tiohidantoinas a sistemas carbonílicos α,β -insaturados, quinónicos y no quinónicos, mediante experimentación, así como métodos computacionales, proporcionara las herramientas necesarias para establecer un posible mecanismo para esta reacción.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Realizar un estudio comparativo de la reactividad química en la adición de tiohidantoinas a sistemas 1,4-naftoquinona y carbonílicos α,β -insaturados carentes de propiedades redox mediante métodos experimentales y computacionales.

5.2 Objetivos específicos

1. Ampliar la batería de tiohidantoinas sintetizadas y caracterizadas disponibles para experimentación.
2. Obtener los productos de adición de las tiohidantoinas al maleato de dimetilo y la N-fenilmaleimida.
3. Identificar las zonas electrofílicas/nucleofílicas de las moléculas presentes en la reacción de adición mediante un descriptor dual.
4. Deducir un posible mecanismo de reacción para la adición de tiohidantoinas al maleato de dimetilo, la N-fenilmaleimida, la 1,4 naftoquinona y la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona.

6. Metodología

El siguiente esquema (*Figura 6.1*) muestra de manera general las reacciones que se realizaron en el presente trabajo y que serán abordadas a profundidad más adelante.

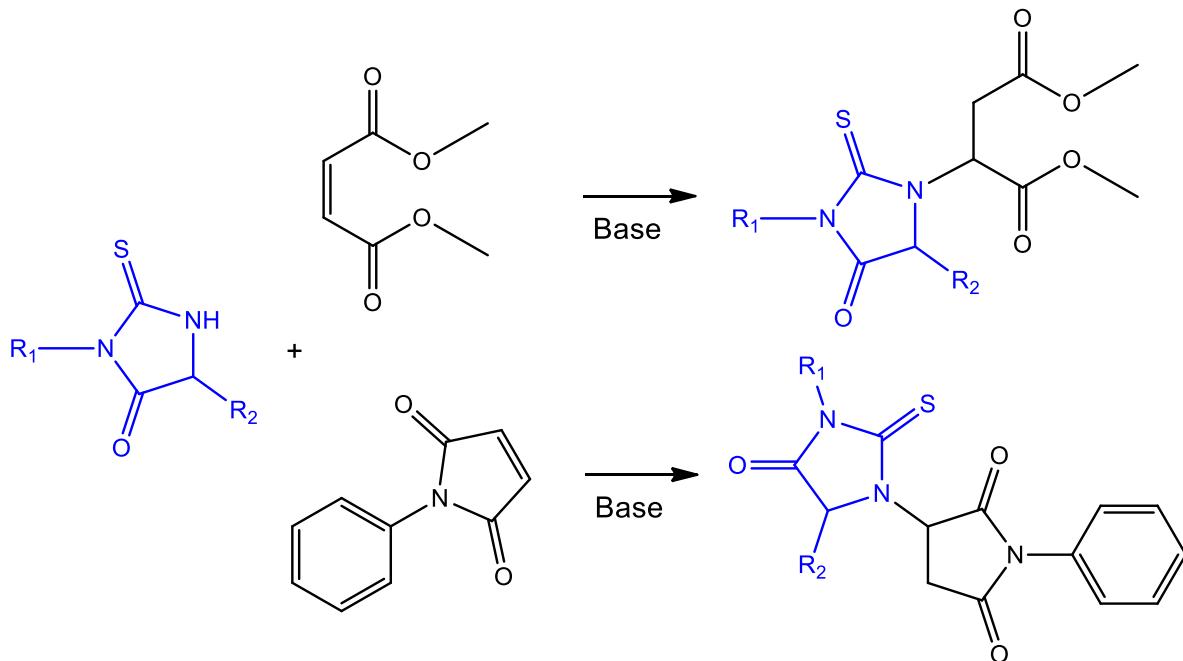
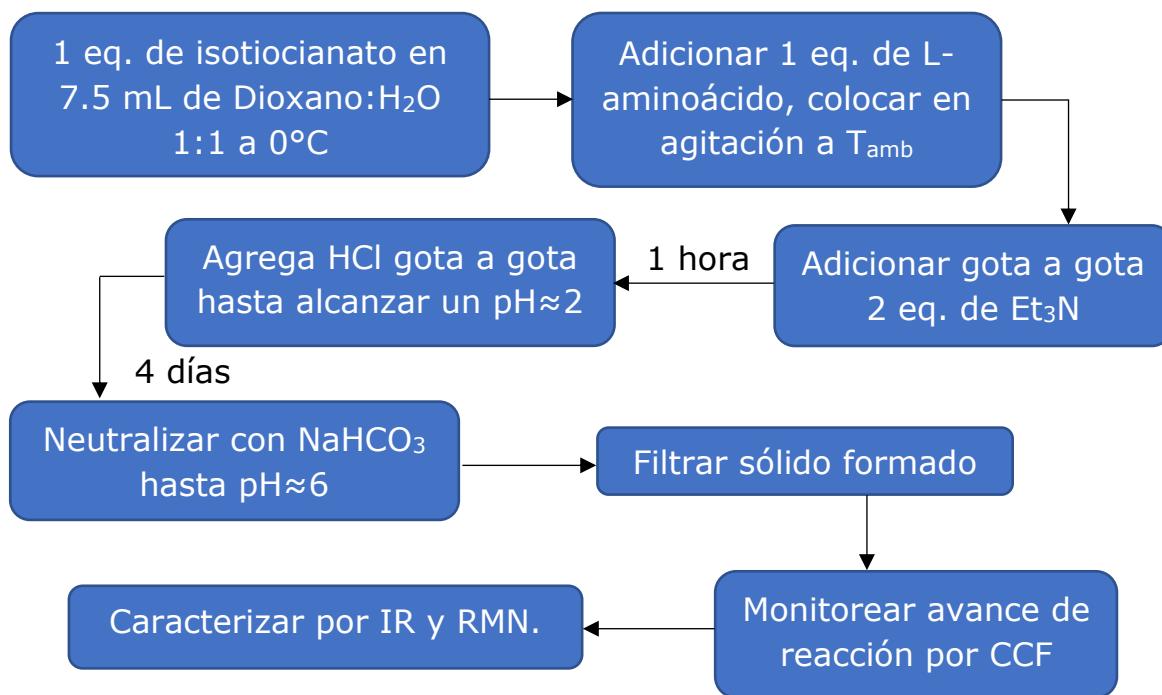


Figura 6.1 Esquema general para la síntesis de derivados de tiohidantoína.

6.1 Síntesis de tiohidantoinas

Para la síntesis de tiohidantoinas se utilizó el procedimiento reportado en un trabajo previo³⁰, el cual consiste en preparar una solución de isocianato (1 equivalente) (fenilisocianato, etilisocianato) en 7.5 mL de 1,4-dioxano:agua 1:1, y se enfriá a 0°C. Una vez frío se adiciona el L-aminoácido (1 equivalente) y se coloca en agitación a temperatura ambiente. Enseguida se adicionan, gota a gota, 2 equivalentes de trietilamina (Et_3N) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante una hora. Una vez transcurrido el tiempo, se agrega ácido clorhídrico concentrado (HCl_{conc}) gota a gota, hasta alcanzar un $\text{pH} \approx 2$ en la solución. Se mantiene reaccionando en las mismas condiciones a temperatura ambiente durante 4 días, monitoreando la reacción por CCF

en un sistema hexano-acetato de etilo 6:4. Una vez terminada la reacción, se deja reposar la solución durante 15 minutos y se neutraliza con solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO_3) hasta $\text{pH} \approx 6$, se deja reposar por 24 horas y se filtra el sólido formado. Una vez obtenida la tiohidantoína se realiza la caracterización por IR y RMN (*Esquema 6.1.1*).



Esquema 6.1.1 Metodología para la síntesis de tiohidantoinas.

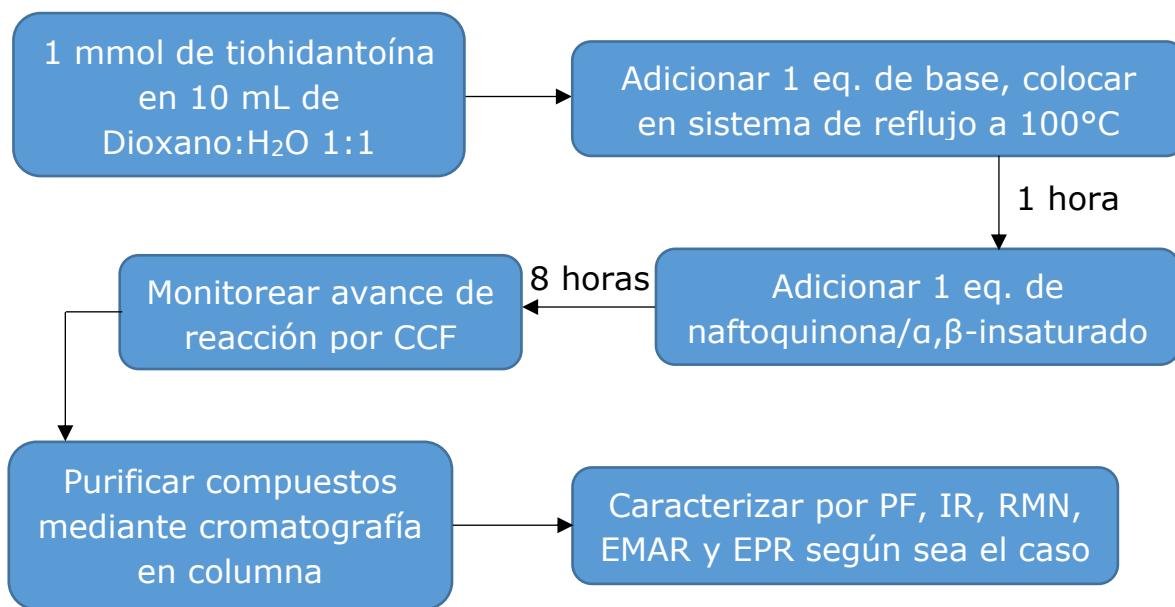
6.2 Adiciones de tiohidantoinas a naftoquinonas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados

Las adiciones se llevan a cabo utilizando calentamiento convencional y microondas, utilizando las mismas condiciones tanto para las naftoquinonas como para los compuestos α,β -insaturados, teniendo diferencias solamente en los tiempos de reacción.

6.2.1 Calentamiento convencional

Se coloca 1 equivalente de la tiohidantoína en un matraz balón de 50 mL y se adicionan 10 mL de dioxano:agua 1:1 o dioxano:metanol 1:1. Se pesa 1 equivalente de la base, ya sea DABCO o carbonato de cesio

(Cs_2CO_3) y se agrega al matraz de reacción, y se pone en agitación. Se coloca un sistema de refrigeración y el sistema de reacción se somete a reflujo a 100°C durante una hora. Se adiciona 1 equivalente de naftoquinona o el compuesto α,β -insaturado y se mantiene en reflujo durante 8 horas. El avance de reacción es monitoreado mediante CCF. Los compuestos obtenidos son purificados mediante cromatografía en columna y caracterizados por las técnicas correspondientes (*Esquema 6.2.1*).

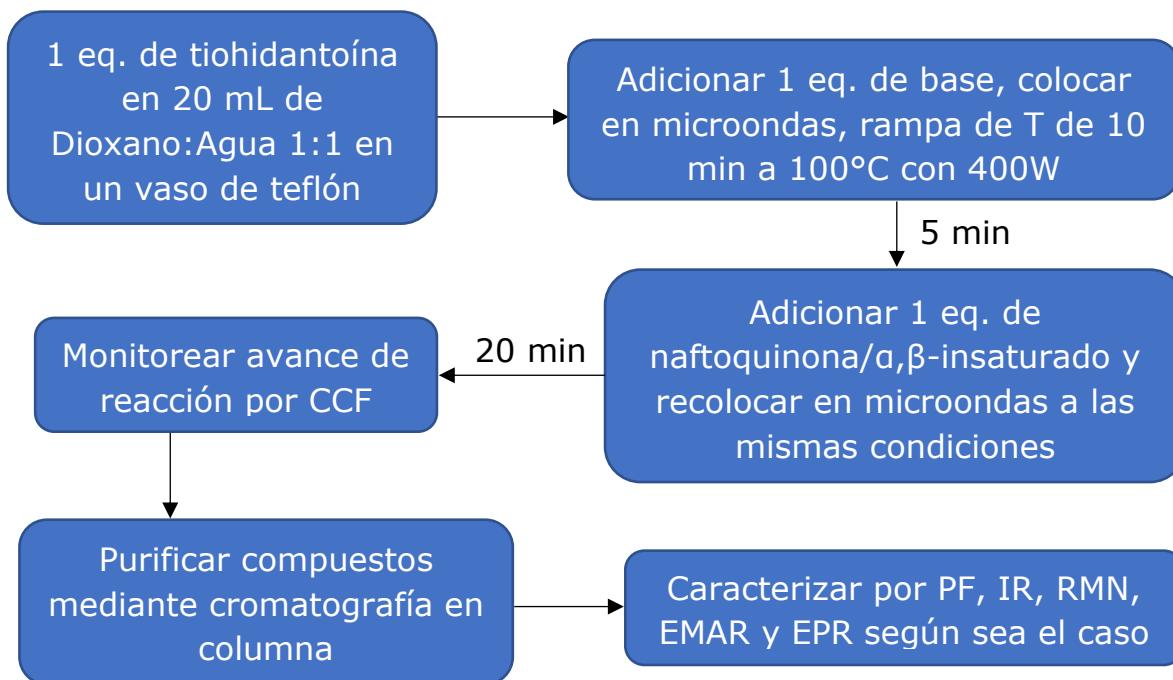


Esquema 6.2.1 Metodología para la adición de tiohidantoína a la naftoquinona/ α,β -insaturado mediante calentamiento convencional.

6.2.2 Microondas

Se utiliza un sistema de carrusel con vasos de teflón a presión controlada en un equipo Mars 6 de la marca CEM. Se coloca 1 equivalente de la tiohidantoína en un vaso de teflón con 20 mL de dioxano:agua 1:1. Se pesa 1 equivalente de la base, ya sea DABCO o Cs_2CO_3 y se agrega al vaso. Se coloca en el carrusel y se ensambla al microondas. Se establece un tiempo de 5 minutos con una rampa de temperatura de 10 minutos a 100°C con una potencia de 400 W. Posteriormente, se deja enfriar el carrusel y se adiciona 1 equivalente de naftoquinona o el compuesto α,β -insaturado al vaso de reacción y se mantiene durante 20 minutos en las

condiciones anteriores. El avance de reacción es monitoreado mediante CCF. Los compuestos obtenidos son purificados mediante cromatografía en columna y caracterizados por las técnicas correspondientes (*Esquema 6.2.2*).



Esquema 6.2.2 Metodología para la adición de tiohidantoína a la naftoquinona/α,β-insaturado mediante microondas.

6.3 Técnicas de caracterización

Los espectros infrarrojos son obtenidos con el equipo Thermo Scientific NICOLET iS10 con dispositivo ATR colocando 5 mg en la lente del ATR.

Los espectros de resonancia magnética nuclear son obtenidos pesando 15 mg de la muestra secada a vacío, utilizando como disolvente metanol, cloroformo, acetona o dimetilsulfoxido deuterados. Se realizan 32 y 1024 scans para protón y carbono respectivamente, el experimento se realiza a temperatura ambiente. Los equipos utilizados son Bruker Avance III 400 MHz y Jeol Eclipse 300 MHz.

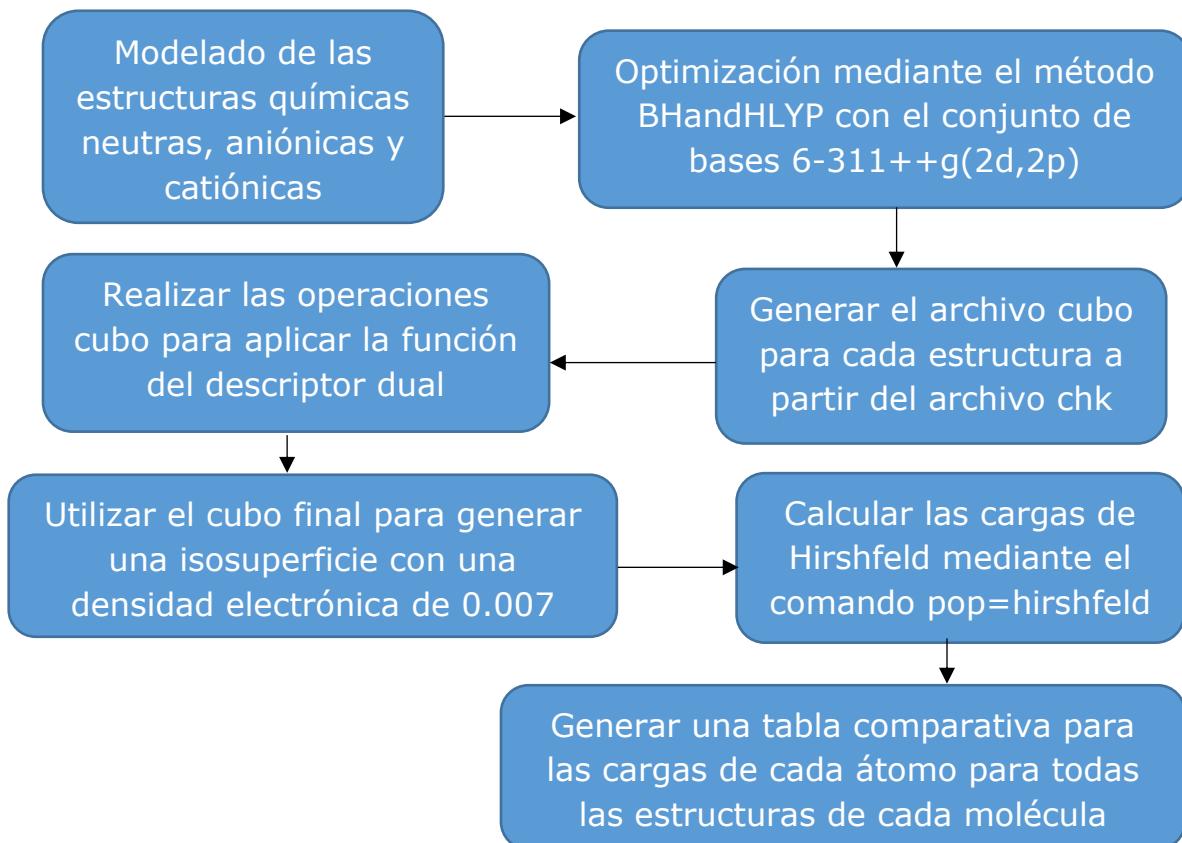
6.4 Estudios computacionales

Para los estudios computacionales se inicia modelando las estructuras de los compuestos químicos de partida, se procede a optimizar su estructura aniónica, catiónica y neutra con el funcional híbrido BHandHLYP³¹ y con el conjunto de bases 6-311++g(2d,2p)³². Se genera el archivo cubo para cada estructura a partir del archivo chk. Una vez obtenidos todos los cubos se procede a aplicar la función del descriptor dual, ecuación (5);

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) = \rho_{\text{Anión}}(\mathbf{r}) - 2\rho_{\text{Neutral}}(\mathbf{r}) + \rho_{\text{Catión}}(\mathbf{r}) \quad (5)$$

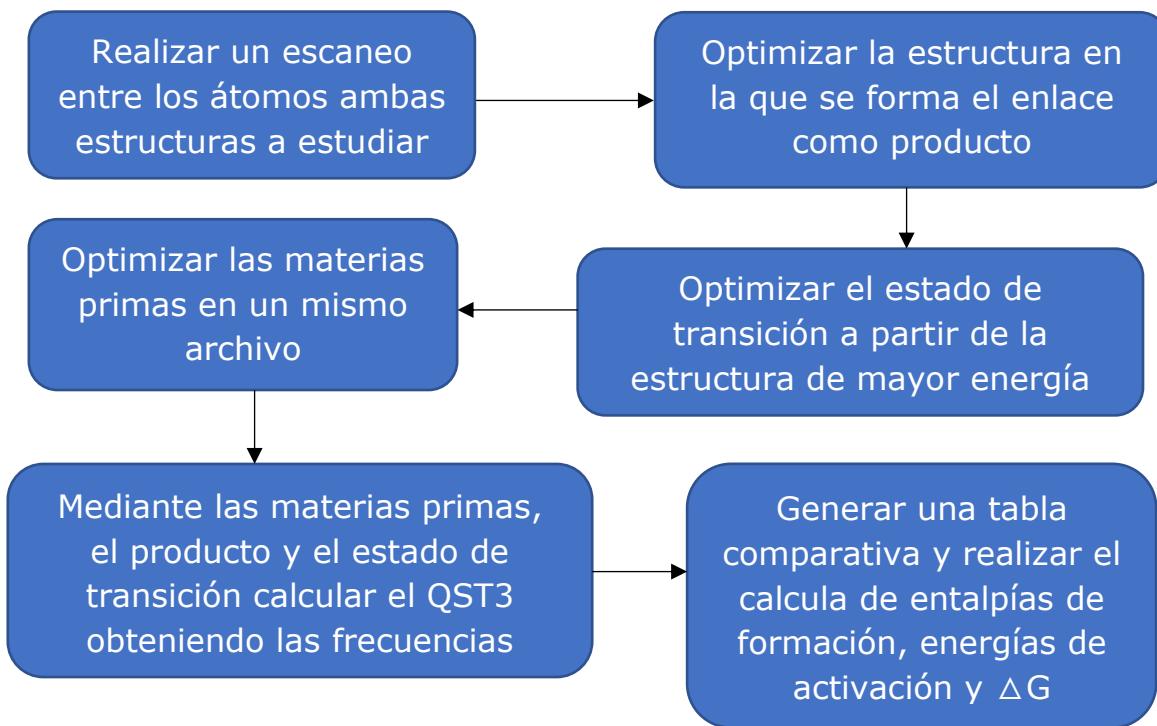
Esta se obtiene restando dos veces el cubo de la estructura neutra al anión y sumando el cubo del catión. Utilizando el cubo final se genera la iso-superficie con una densidad electrónica de 0.007 (*Esquema 6.4.1*). A manera de complemento, se obtienen las cargas de Hirshfeld para cada átomo, lo que permite observar la densidad electrónica presente en cada átomo mediante un valor específico.

En el presente trabajo se utiliza el paquete de programas Gaussian 09 en su revisión C.01³³ y como interfaz visual se utiliza el programa GaussView en su versión 5.0.9³⁴.



Esquema 6.4.1 Metodología para el estudio computacional mediante descriptor dual.

Una vez identificados los sitios de ataque nucleofílico/electrofílico en las moléculas, se realiza el estudio de mecanismo de reacción, realizando un escaneo entre las estructuras químicas optimizadas, obteniendo así el producto y la estructura de mayor energía a partir de la cual se obtiene un posible estado de transición mediante el comando (calcfc,ts). Utilizando el posible estado de transición obtenido, el producto y la materia prima se utiliza el comando QST3 para obtener el estado de transición final (*Esquema 6.4.2*).



Esquema 6.4.2 Metodología para el estudio de mecanismos de reacción.

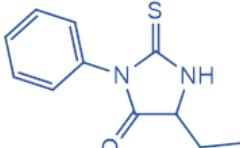
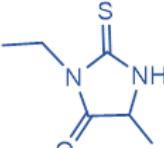
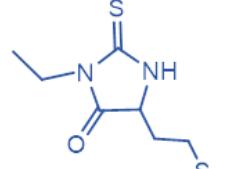
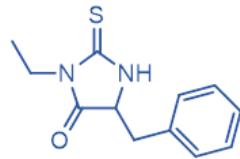
7. Resultados y discusión

7.1 Síntesis de tiohidantoinas

En la siguiente tabla (*Tabla 7.1.1*) se muestran las tiohidantoinas estudiadas, de las cuales 2 son nuevas: PFT y VFT. Todas las tiohidantoinas reportadas³⁰ se encuentran perfectamente identificadas tanto en este como en el trabajo anterior del grupo de investigación.

Tabla 7.1.1 Tiohidantoinas estudiadas.

Clave	Estructura	Nombre	Rendimiento (%)
GFT		3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-one	65
AFT		5-metil-3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-one	73
MFT		5-(2-(metiltio)ethyl)-3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-one	62
PhAFT		5-benzil-3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-one	69
ThFT		5-(1-hidroxietil)-3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-one	58
PFT		2-fenil-3-tioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-one	59

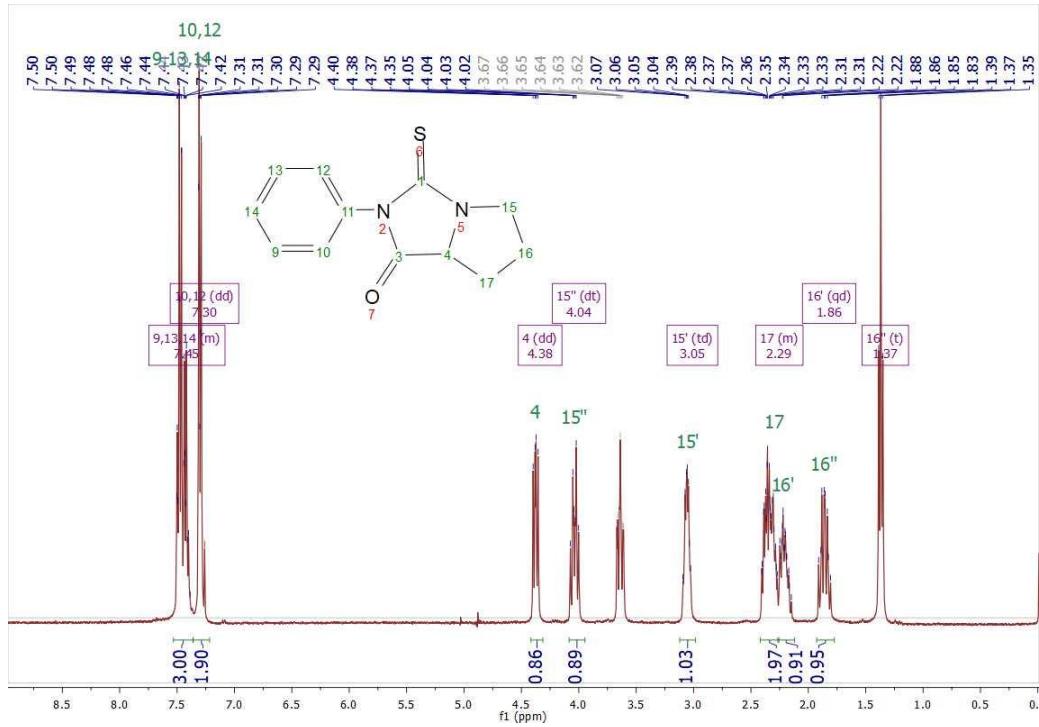
VFT		5-etil-3-fenil-2-tioxoimidazolidin-4-ona	68
AET		5-metil-3-etil-2-tioxoimidazolidin-4-ona	55
MET		5-(2-(metiltio)ethyl)-3-etil-2-tioxoimidazolidin-4-ona	56
PhAET		5-benzil-3-etil-2-tioxoimidazolidin-4-ona	52

Los compuestos nuevos, PFT y VFT, se sintetizaron mediante la metodología previamente reportada³⁰, obteniéndose rendimientos altos del 69% y 75% respectivamente. Ambos compuestos se caracterizaron mediante IR y RMN de ¹H y ¹³C.

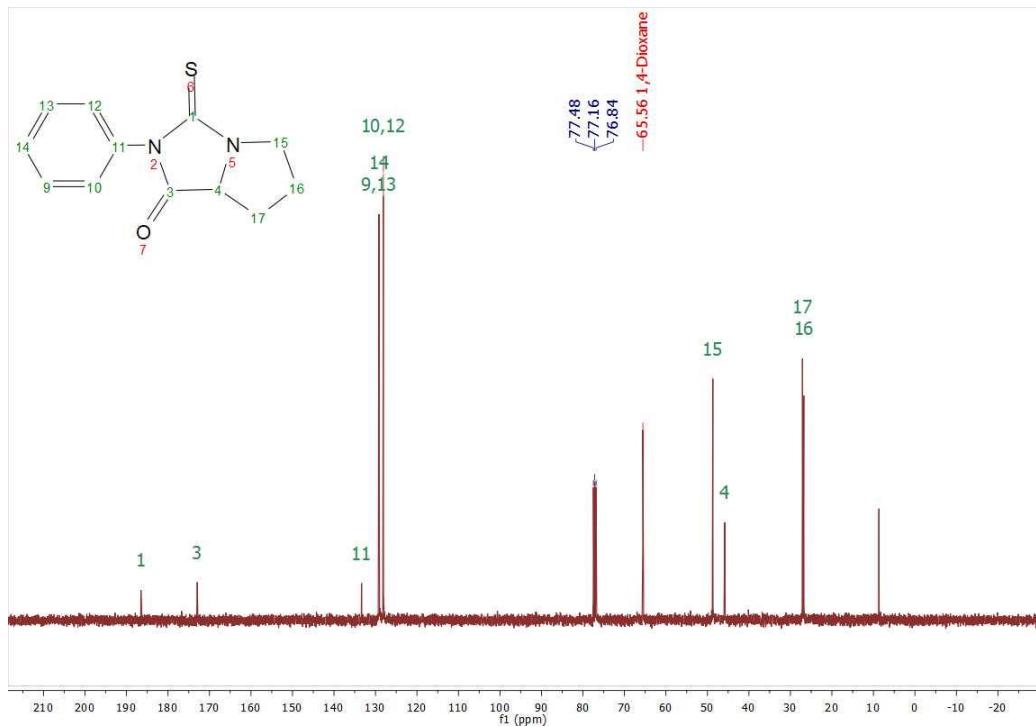
7.1.1 Identificación espectroscópica de 2-etil-3-tioxohexahidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-ona (PFT)

Para el espectro ¹H RMN (*Gráfica 7.1.1*) destaca la ausencia del protón de la amina debido a que esta se encuentra ciclada. Se observan también los picos de los protones aromáticos alrededor de 7.5 ppm que integran para 5, el hidrógeno quiral a campo bajo, 4.38 ppm. Los 3 grupos metilenos pertenecientes al heterociclo se presentan en el rango de 4-1.5 ppm. Para ¹³C RMN (*Gráfica 7.1.2*) se observan los picos del carbono del tiocarbonilo en 186 ppm y el carbonilo 172 ppm, con el primero desplazado a campo bajo debido a la desprotección por la electronegatividad del azufre. Los carbonos aromáticos se encuentran en un rango de 130 ppm y el carbono quiral se observa en 45 ppm. Los carbonos metílicos se observan en 48, 27 y 26. En IR (*Gráfica 7.1.3*) destaca nuevamente la ausencia de la banda

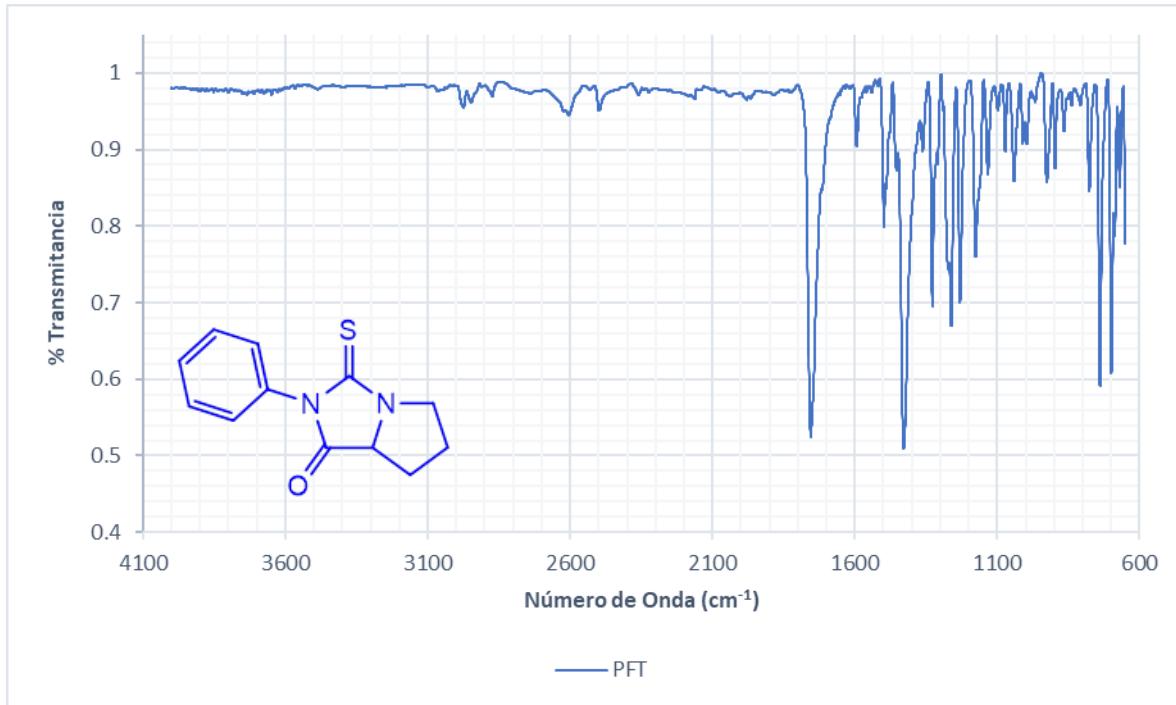
de estiramiento N-H de la amina, el carbonilo se observa a 1761 cm^{-1} . Las bandas correspondientes al estiramiento simétrico del enlace C=S en 1261 cm^{-1} y el estiramiento asimétrico N-C-N en 698 cm^{-1} . También se observan las bandas características del anillo bencénico en 1424 y 1496 cm^{-1} .



Gráfica 7.1.1 Espectro de RMN ^1H de PFT (CDCl_3).



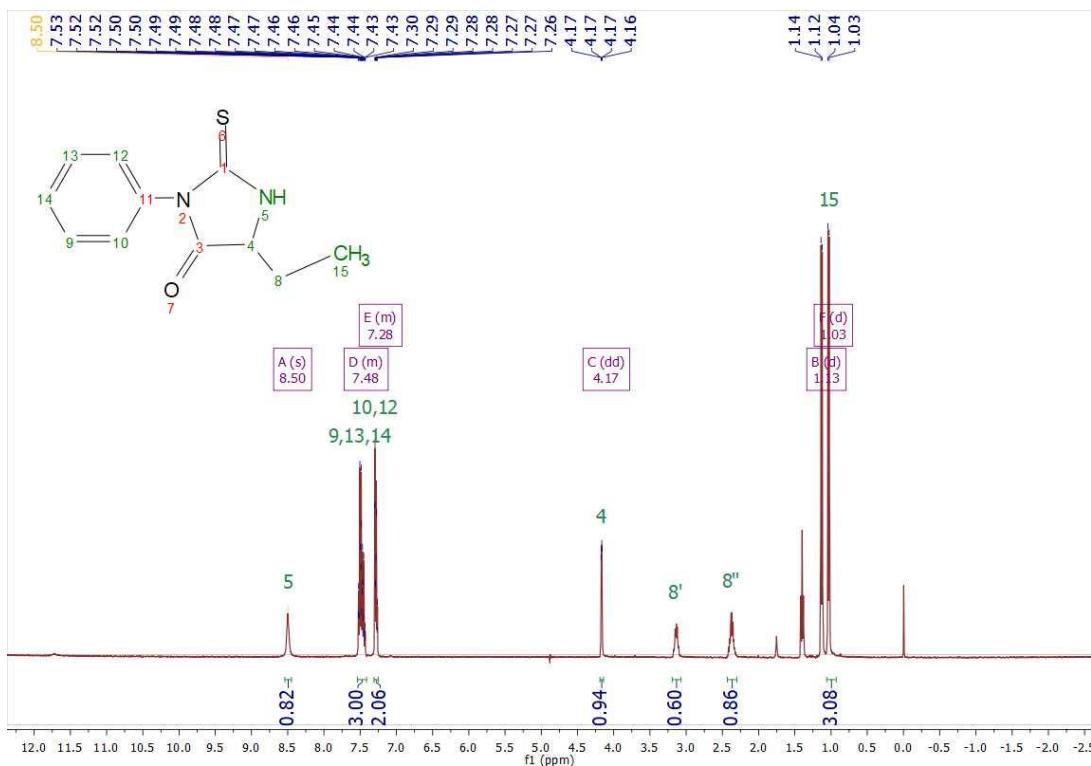
Gráfica 7.1.2 Espectro de RMN ^{13}C de PFT (CDCl_3).



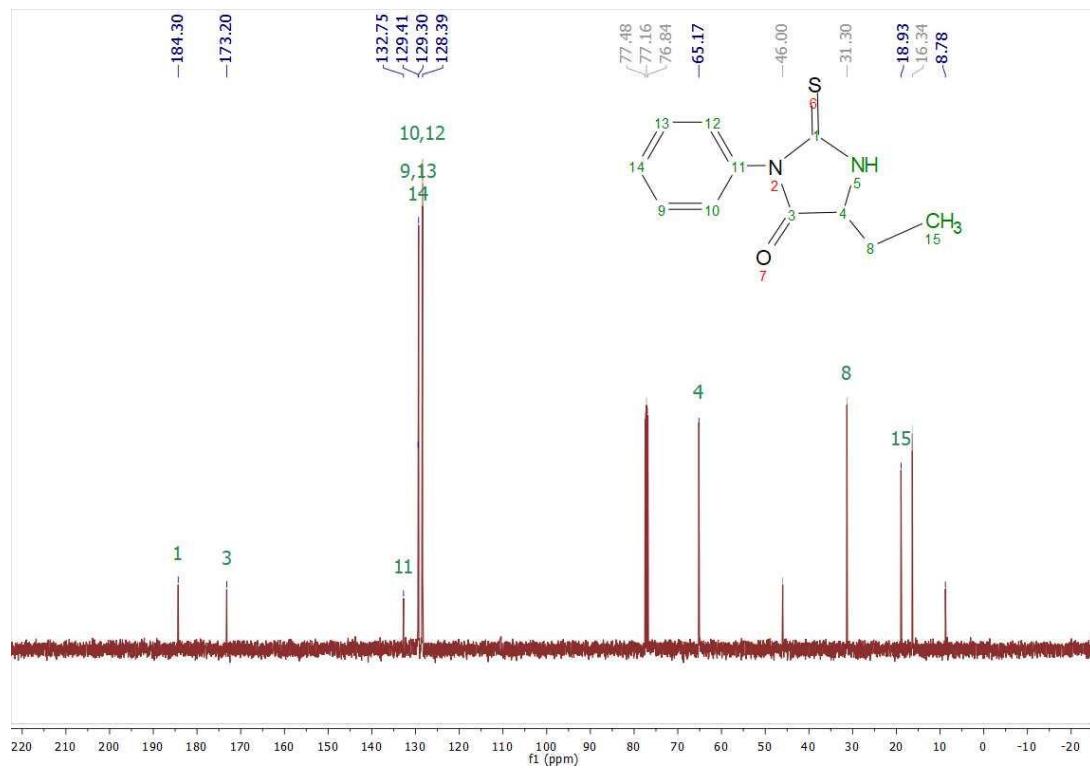
Gráfica 7.1.3 Espectro IR de PFT.

7.1.2 Identificación espectroscópica de 1,3-dietil-2-tioxoimidazolidin-4-ona (VFT)

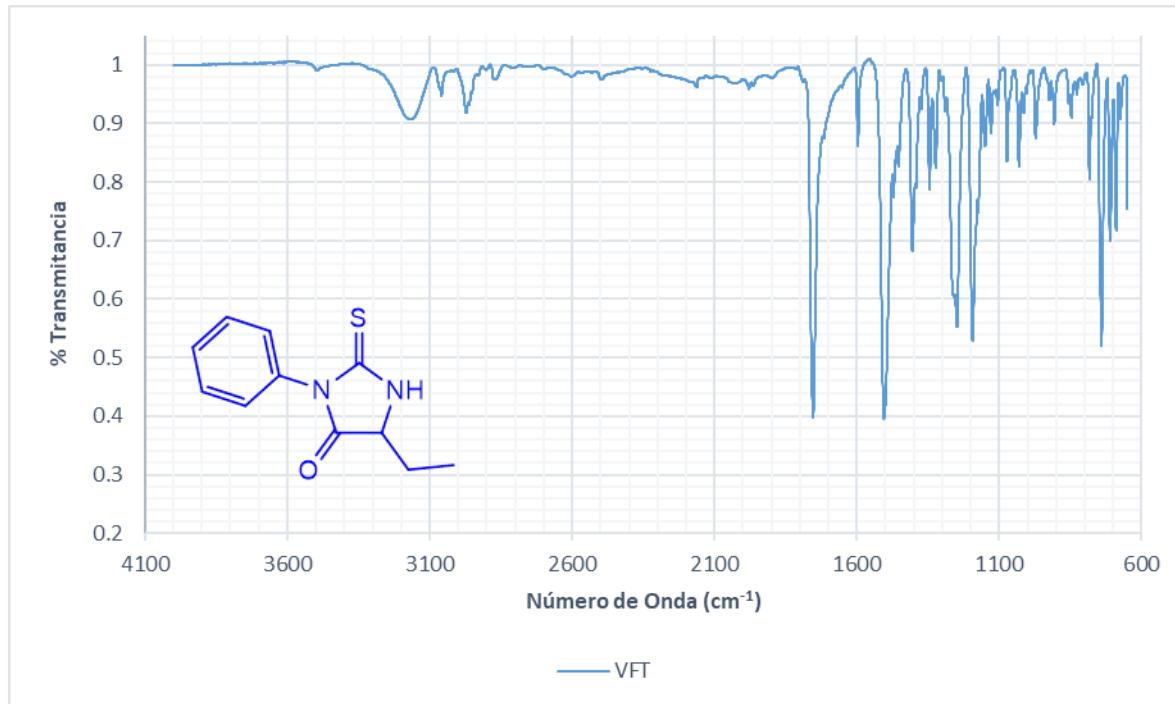
En el espectro ^1H RMN (*Gráfica 7.1.4*) se puede observar la banda para NH a 8.5 ppm, las bandas de protones aromáticos alrededor de 7.5 ppm que integran para 5, el hidrógeno quiral a 4.17 ppm. Los hidrógenos del grupo metíleno pueden observarse dobleteados en 2.38 y 3.14 ppm, así como la integración de los 3 hidrógenos del grupo CH_3 en 1.14 y 1.04 ppm. Para ^{13}C RMN (*Gráfica 7.1.5*) se observan los picos del carbono del tiocarbonilo en 184 ppm y el carbonilo 173 ppm, los carbonos aromáticos se encuentran en un rango de 130 ppm y el carbono quiral se observa en 65 ppm. El carbono metilénico se observan en 31 y el metílico en 16. En el IR del producto (*Gráfica 7.1.6*) podemos observar la banda de estiramiento N-H en 3164 cm^{-1} demostrando la presencia de una amina secundaria junto con los estiramientos C-N en 1193 cm^{-1} . La banda característica del carbonilo se encuentra a 1751 cm^{-1} . La banda correspondiente al estiramiento simétrico del enlace C=S se observan en 1245 cm^{-1} .



Gráfica 7.1.4 Espectro de RMN ^1H de VFT (CDCl_3).



Gráfica 7.1.5 Espectro de RMN ^{13}C de VFT ($CDCl_3$).



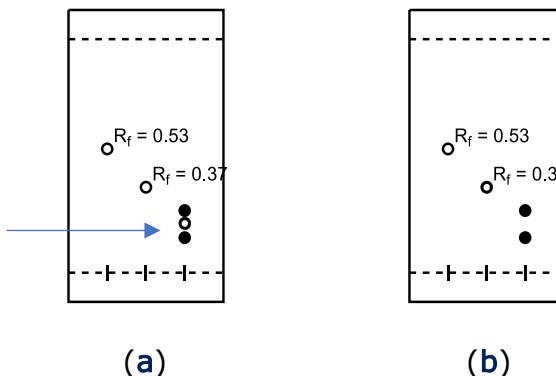
Gráfica 7.1.6 Espectro IR de VFT.

7.2 Adiciones 1,4

Por cuestiones de tiempo y disponibilidad de las herramientas necesarias, las adiciones a quinonas fueron pospuestas para trabajos futuros. El objetivo principal de la búsqueda del mecanismo de reacción es explicar indirectamente la formación de los productos obtenidos en trabajos anteriores.

La adición de AFT, MFT y PhAFT a la N-fenilmaleimida y al maleato de dimetilo dieron resultados similares tanto en microondas como con calentamiento convencional. Aunque, las reacciones en microondas mostraron menores tiempos de reacción debido a la eficiencia en el calentamiento, por lo que fue la metodología utilizada en posteriores estudios.

El análisis por cromatografía en capa fina de las reacciones de adición mostró la generación de 2 productos, uno principal y uno secundario (con un R_f de 0.26 y 0.13, respectivamente), junto con la presencia de subproductos en mucha menor concentración localizados entre ambos (**a**) (*Figura 7.2.1*). Debido a esto, se realizaron estudios con diferentes solventes para encontrar las condiciones de reacción óptimas, encontrándose que en solventes clorados como el diclorometano o el cloroformo se disminuía la formación de los subproductos (**b**) (*Figura 7.2.1*). Estos resultados indican que la presencia de solventes nucleofílicos como los alcoholes y el agua genera mayor cantidad de subproductos porque compiten en la reacción con el nucleófilo, lo que no ocurre con los solventes clorados facilitando el proceso de purificación de los productos.



*NFM $R_f=0.53$ y AFT $R_f=0.37$
 $P_1 R_f=0.26$ y $P_2 R_f=0.13$

Figura 7.2.1 Cromatogramas de las reacciones de adición AFT-NFM en (a) Metano, Dioxano: H_2O y (b) diclorometano en sistema 6:4 hexano:acetato de etilo.

Se realizaron pruebas de purificación por cromatografía en columna utilizando como fase móvil acetato de etilo:hexano en proporciones de 8:2, 6:4 y 4:6, y diclorometano:metanol 9:1. Los resultaron mostraron que la mejor metodología para la separación era la fase móvil acetato de etilo:hexano 6:4 para separar las materias primas de los dos productos. Una vez aislados los 2 productos, una segunda columna con fase móvil acetato de etilo:hexano 8:2 permite obtener el producto principal puro.

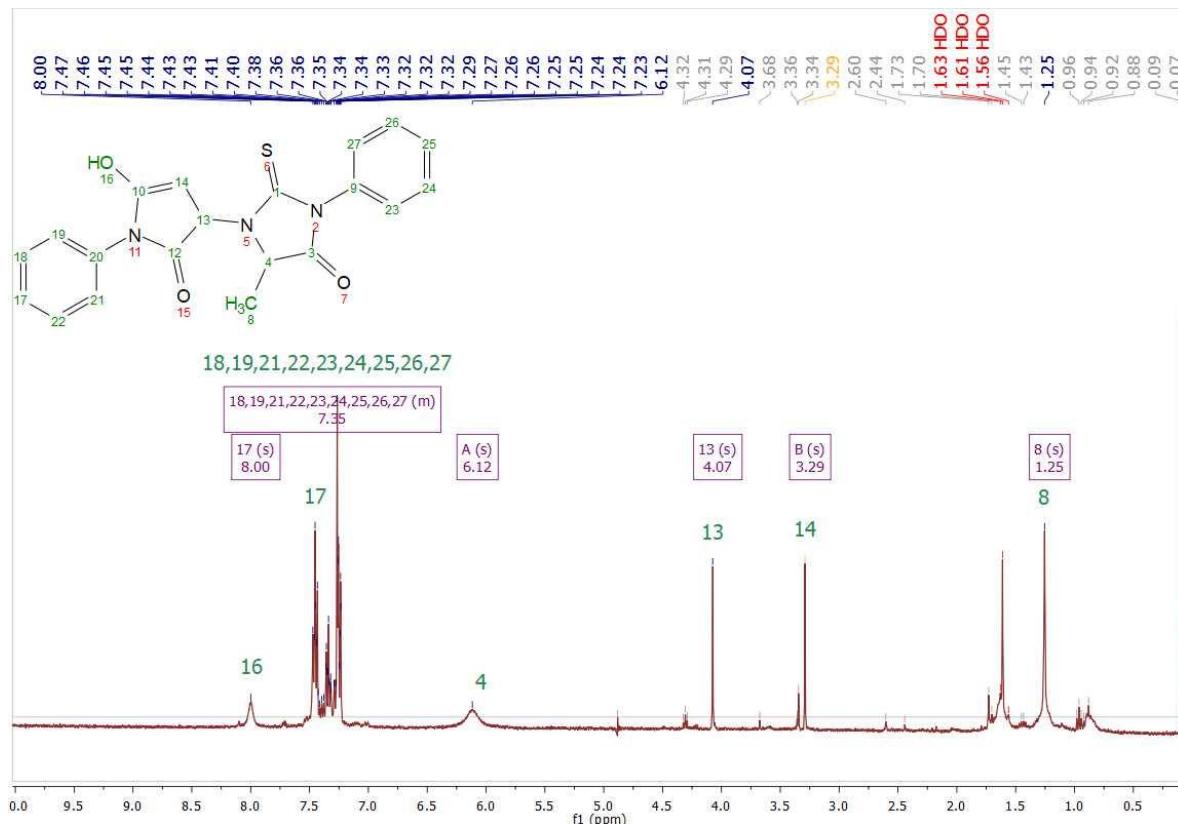
Por cuestiones de dificultades en la purificación, tiempo y accesibilidad a equipos de caracterización, se limitó la batería de compuestos a únicamente 4 productos para enfocar los esfuerzos en obtener los productos lo más puros posibles y de esta manera poder elucidar estas moléculas. Para la selección de estos productos se consideró la tiohidantoína sustituida más sencilla y de mayor estabilidad, la AFT y su adición a los dos sistemas no quinónicos estudiados. Para los otros dos productos se consideraron dos sustituyentes en las tiohidantoinas; un anillo aromático en PhAFT y la cadena azufrada en MFT, cada una en producto de adición a la maleimida y la maleimida respectivamente. En la **Tabla 7.2.1** se muestran los productos que se obtuvieron de las reacciones estudiadas.

Tabla 7.2.1 Productos de adición caracterizados por 1H y ^{13}C RMN.

Clave	Estructura
AFT-NFM	
MFT-NFM	
AFT-MDM	
PhAFT-MDM	

En la **Gráfica 7.2.1** se muestra el espectro de 1H RMN de AFT-NFM. Al revisar las señales se observó que la estructura presente era la enólica

(Figura 7.2.2) debido a la presencia de una señal a 8 ppm correspondiente al OH. El hidrógeno del carbono quiral se observa a 4.26 dobleteado, de igual manera los hidrógenos 13 y 14 se observan a 3.29 y 4.07, y los hidrógenos del metilo a 1.25.



Gráfica 7.2.1 Espectro ^1H RMN del producto AFT-NFM (CDCl_3).

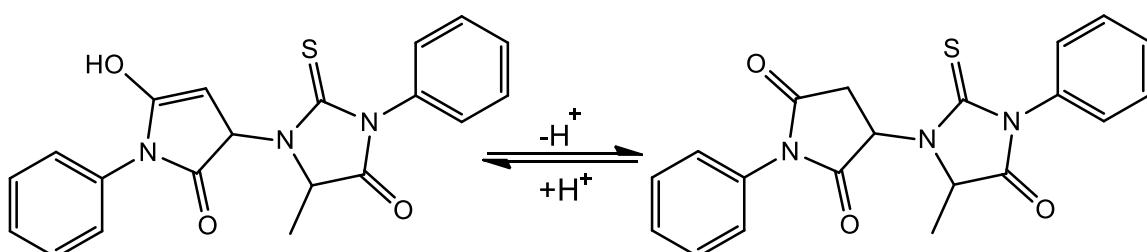
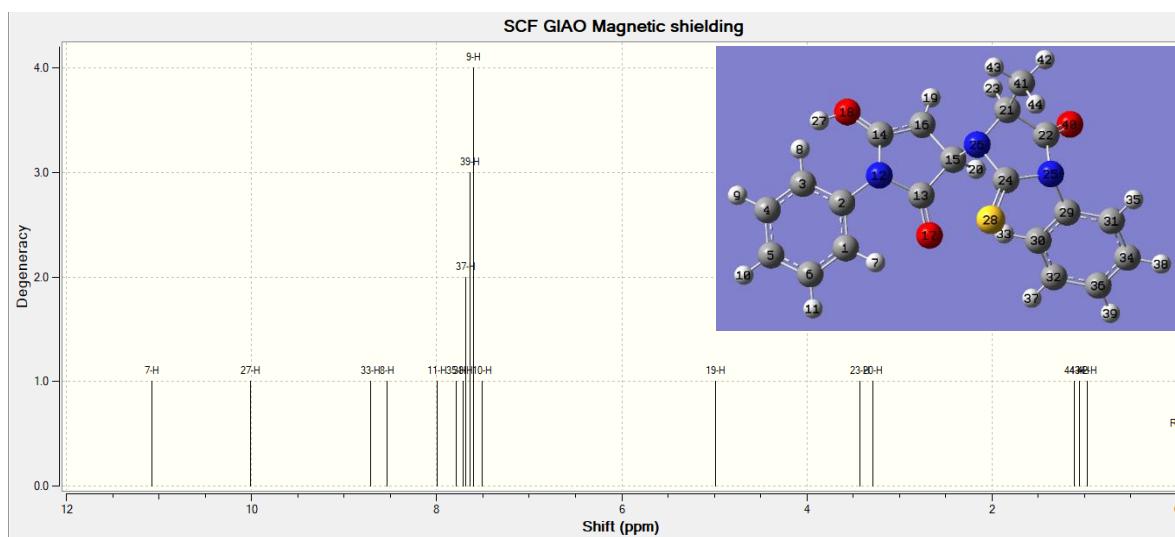


Figura 7.2.2 Equilibrio ceto-enólico en producto AFT-NFM.

Los valores del campo concuerdan con los picos esperados, como se puede comprobar con el espectro RMN calculado mediante el método BHandHLYP (*Gráfica 7.2.2*).



Gráfica 7.2.2 Espectro ^1H RMN del producto AFT-NFM mediante el método BHandHLYP.

La complejidad en la síntesis de los compuestos de adición 1,4 esperados para estos compuestos, así como la diversidad de productos que se generan y la dificultad para su aislamiento y caracterización espectroscópica llevó a realizar estudios teóricos que permitieran comprender de mejor manera la reactividad de estos núcleos químicos y así poder guiar la reacción a los productos esperados.

7.3 Estudios computacionales

7.3.1 Análisis mediante descriptor dual

Se realizaron las optimizaciones de estructura de las materias primas (maleato de dimetilo, la N-fenilmaleimida, la 1,4-naftoquinona, la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y las tiohidantoinas; AFT, PhAFT y MFT.) utilizando el método BHandHLYP y el conjunto de bases 6-311++g(2d,2p).

Las estructuras optimizadas se muestran en las siguientes figuras (*Figuras 7.3.1-3*).

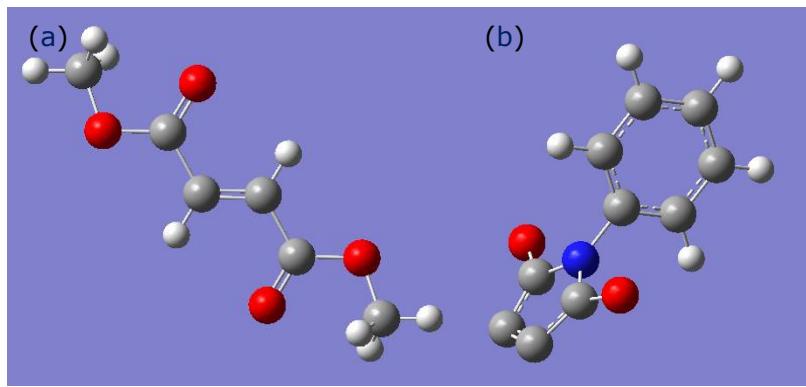


Figura 7.3.1 Estructuras optimizadas de (a) Maleato de dimetilo y (b) N-fenilmaleimida.

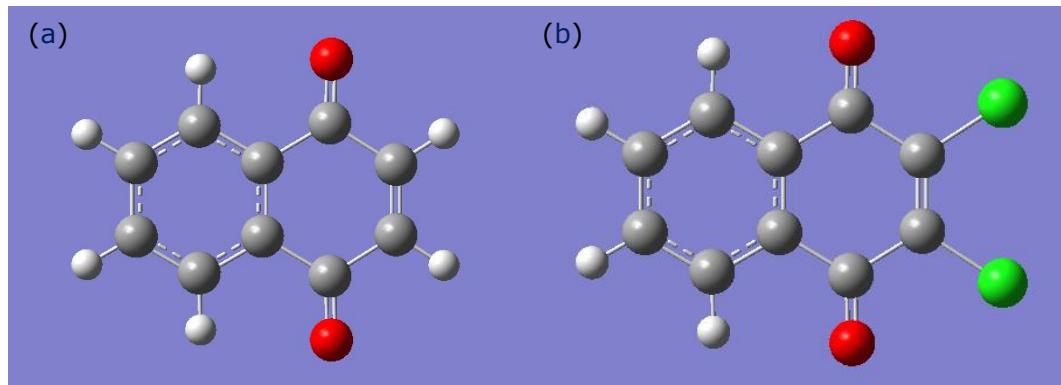


Figura 7.3.2 Estructuras optimizadas de (a) 1,4-nafoquinona y (b) 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona.

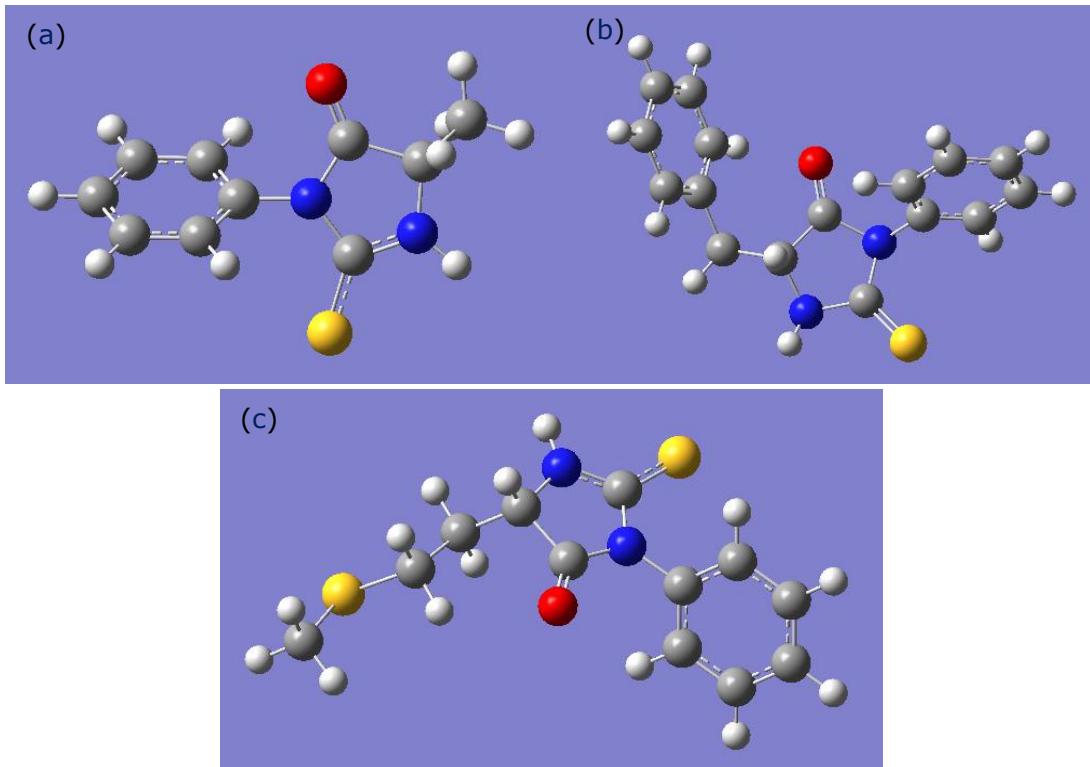


Figura 7.3.3 Estructuras optimizadas de (a) AFT, (b) PhAFT y (c) MFT.

Una vez optimizadas las estructuras neutras, se procedió a realizar el cálculo de energía de las estructuras aniónicas y catiónicas con el mismo método, trabajando con una carga -1 y multiplicidad 2 para las aniónicas y carga 1 multiplicidad 2 para las catiónicas. Utilizando el archivo chk de las especies neutras, catiónicas y aniónicas de todas las moléculas se genera el archivo cubo.

Una vez generados los cubos para las estructuras aniónicas (A), catiónicas (C) y neutras (N) se utilizó la herramienta de la sustracción y adición de cubos para generar el cubo total del descriptor dual, mediante la formula:

$$f^{(2)}(\mathbf{r}) = C_A - 2C_N + C_C \quad (6)$$

La herramienta solo permite operar 2 cubos a la vez, por lo cual fue necesario generar los fragmentos de la ecuación de la siguiente manera:

$$C_A - C_N = X$$

$$X - C_N = Y$$

$$Y + C_C = (C_A - 2C_N + C_C) = f^{(2)}(\mathbf{r})$$

Una vez habiendo obtenido todos los cubos, se procedió a la generación de las superficies a un isovalor de 0.007 y al mayor isovalor necesario para disminuir la sensibilidad de la función y así visualizar los sitios de mayor reactividad en las moléculas (*Figuras 7.3.4-11*). En donde las zonas azul cielo representan los sitios nucleofílicos de la función, por contraparte los sitios azules determinan los sitios electrofílicos.

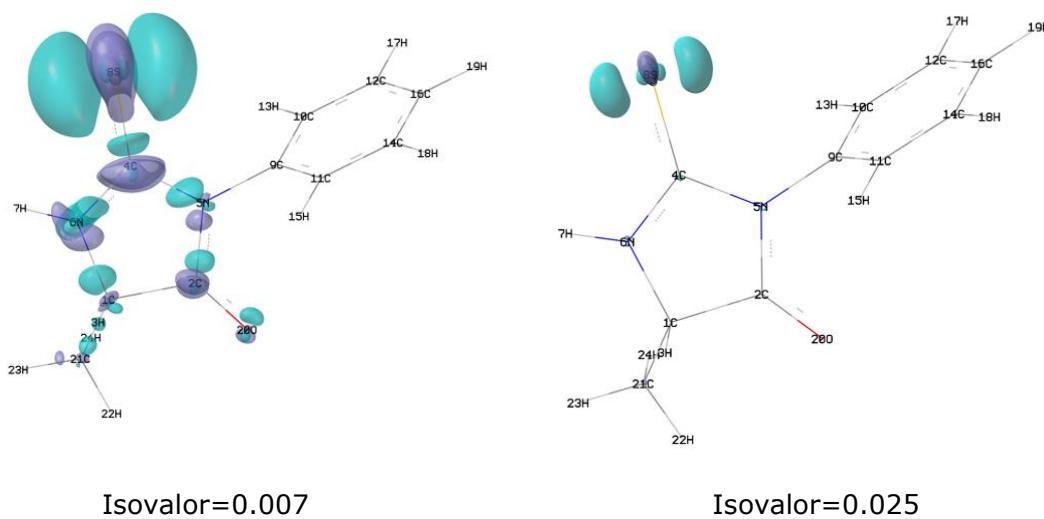


Figura 7.3.4 Descriptor dual del ciclo AFT.

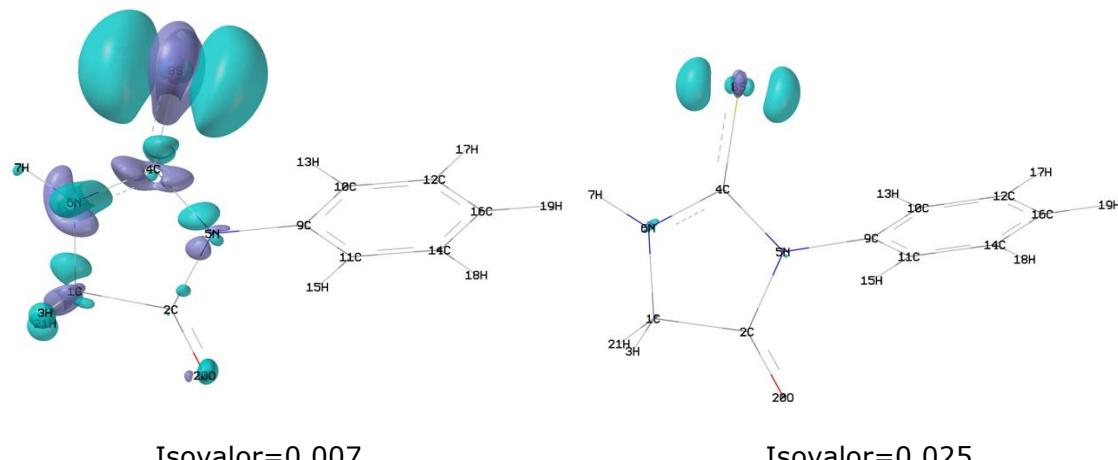


Figura 7.3.5 Descriptor dual del ciclo GFT.

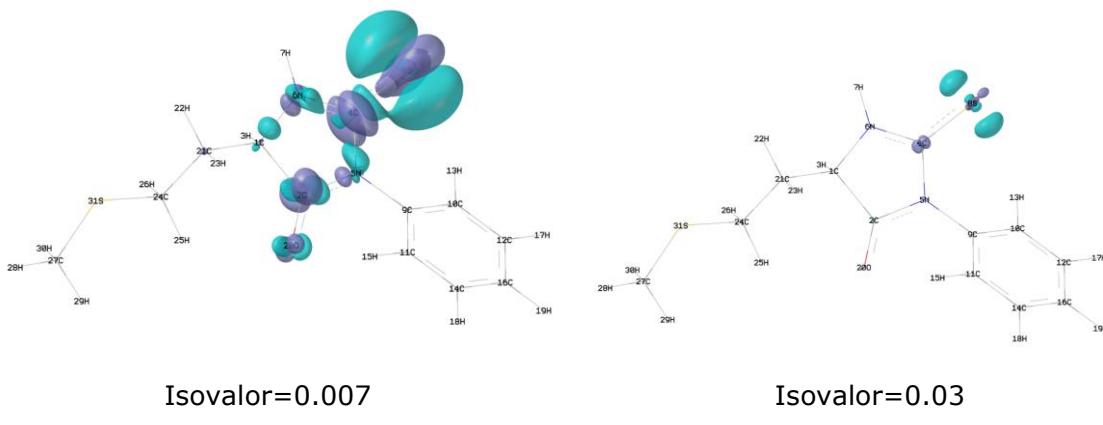


Figura 7.3.6 Descriptor dual del ciclo MFT.

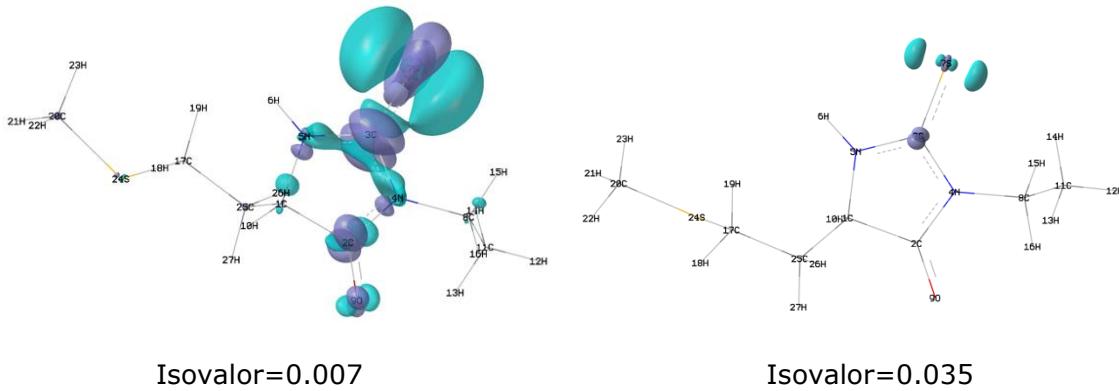


Figura 7.3.7 Descriptor dual del ciclo MET.

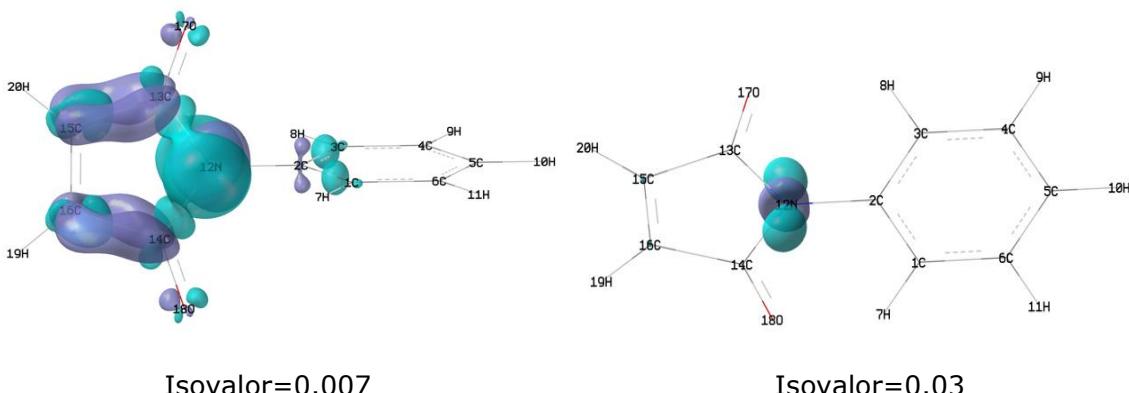
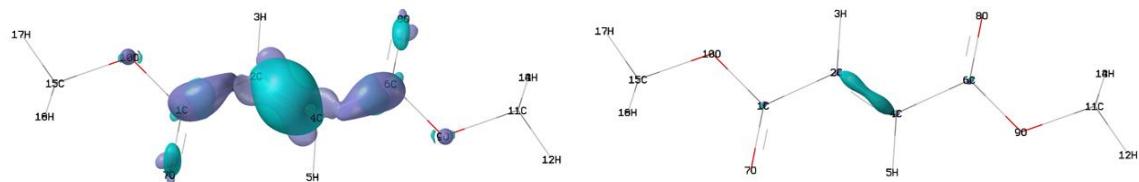


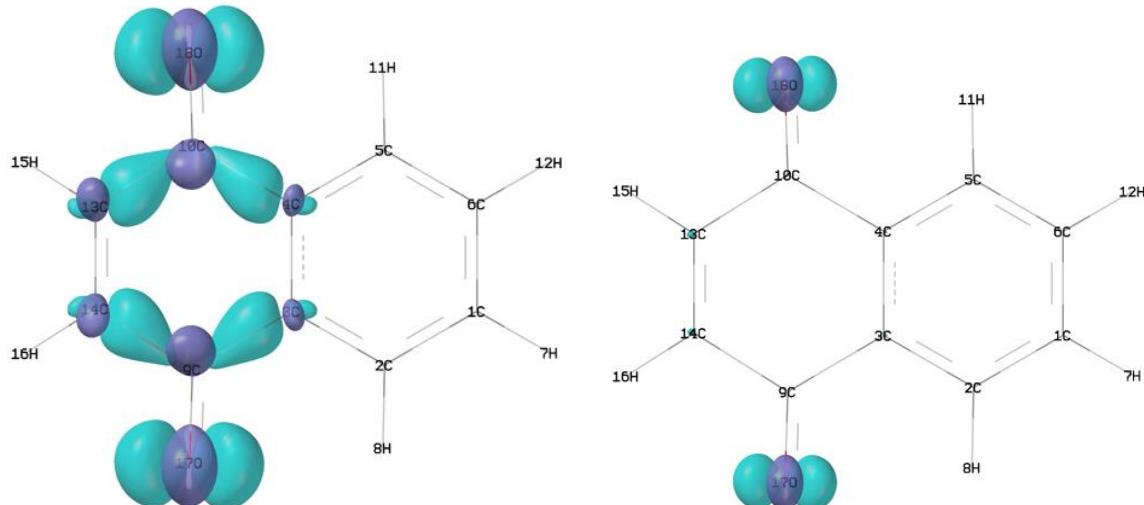
Figura 7.3.8 Descriptor dual de la N-fenil maleimida.



Isovalor=0.007

Isovalor=0.021

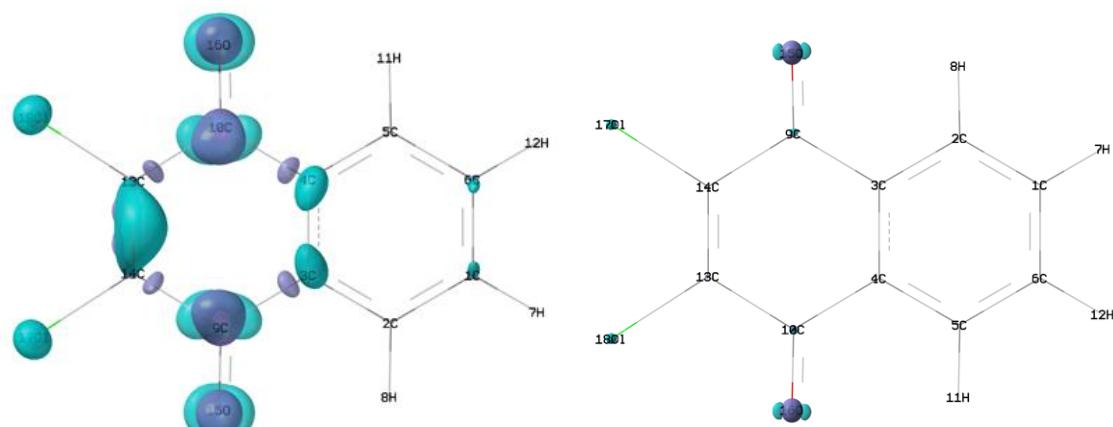
Figura 7.3.9 Descriptor dual del Maleato de dimetilo.



Isovalor=0.007

Isovalor=0.025

Figura 7.3.10 Descriptor dual de la 1,4-naftoquinona.



Isovalor=0.007

Isovalor=0.025

Figura 7.3.11 Descriptor dual de la 2,3-dicloro-1,4 naftoquinona.

Se puede observar que, para las tiohidantoinas, la alta densidad electrónica presente en el azufre del tiocarbonilo genera que esta nube de electrones sea el mayor centro nucleofílico de la molécula, por consiguiente, el átomo de carbono del propio tiocarbonilo actúa como el mayor centro electrofílico (*Figura 7.3.12*). Igualmente podemos observar la marcada conjugación N-CS-N, la cual disminuye en el nitrógeno sustituido. Comparando el sustituyente aromático en la posición 3 de la tiohidantoína podemos observar que el grupo aromático actúa como un grupo desactivador para la conjugación, proporcionando mayor reactividad al nitrógeno libre con relación al sustituido. Por el contrario, el grupo alifático en la posición 3 no parece afectar la propia conjugación N-CS-N, manteniendo ambos nitrógenos con la misma reactividad (*Figura 7.3.12*).

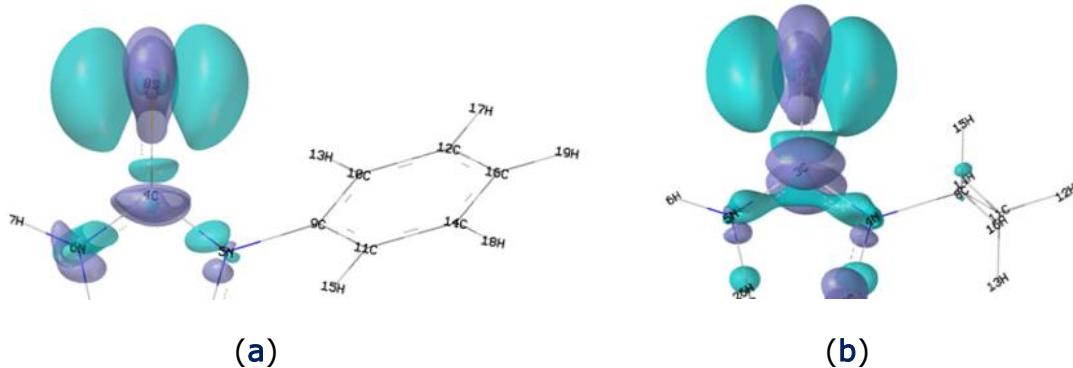


Figura 7.3.12 Descriptor dual de la tiohidantoína con sustituyente; (a) aromático y (b) alifático en N3.

En cuanto a las naftoquinonas se puede observar una fuerte conjugación en todo el anillo quinónico, la presencia de grupos electroatractores como el cloro en la CINQ concentra el sitio electrofílico sobre estos, a diferencia de la NQ donde el carácter electrofílico está mayormente presente en los enlaces C=C (*Figura 7.3.13*).

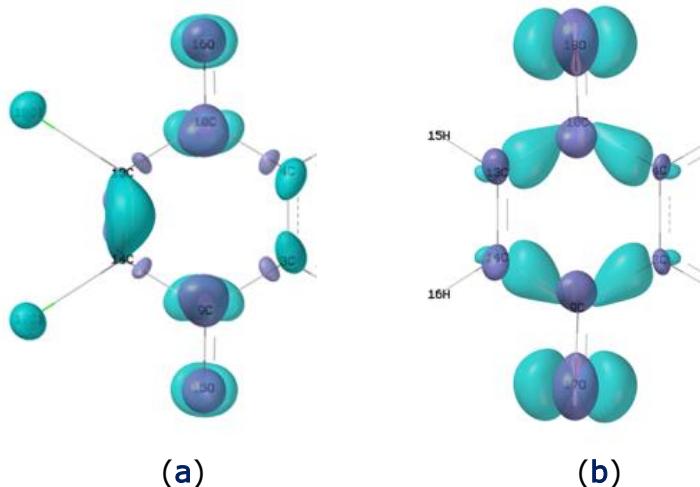


Figura 7.3.13 Fragmento de descriptor dual de (a) CINQ y (b) NQ.

Respecto a los sistemas carbonílicos α,β -insaturados, se observa un mayor carácter nucleofílico en los carbonos del doble enlace en la maleimida que en el maleato, lo cual indica que un ataque nucleofílico se generaría más fácilmente en la maleimida. Los carbonos de los carbonilos se muestran como fuertes centros electrofílicos capaces de generar la adición 1,2 en competencia con la propia adición 1,4 (*Figura 7.3.14*).

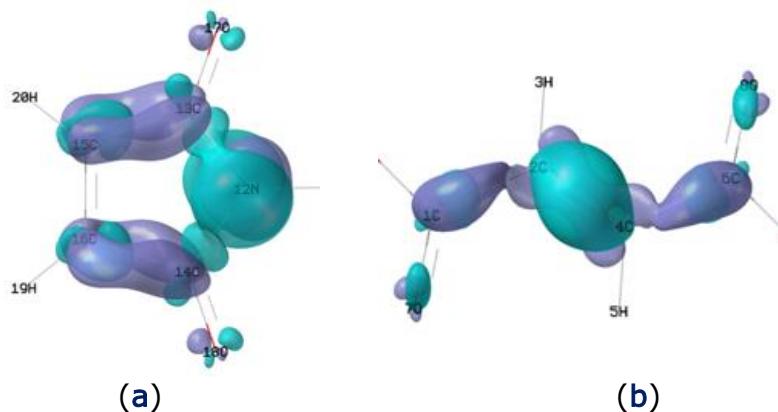
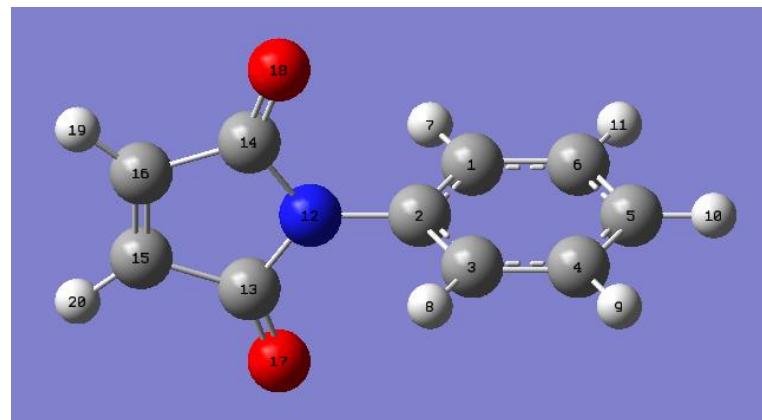


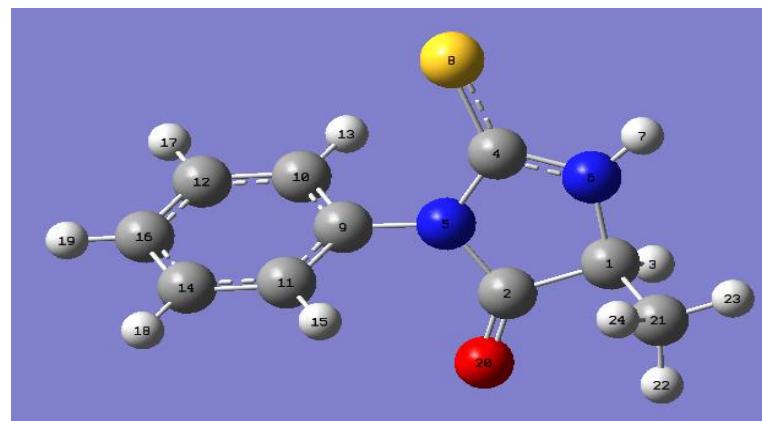
Figura 7.3.14 Fragmento de descriptor dual de (a) NFM y (b) MDM.

Como complemento se realizó el cálculo de las cargas de Hirshfeld (Apéndice *Tablas 10.1-8*), donde se puede observar para las tiohidantoinas que cuando se pasa de neutro a aniónico, la mayor carga de Hirshfeld recae sobre el nitrógeno de la amina terciaria, comprobando que la contraparte de la rección, la maleimida, cuenta con una menor

carga en los carbonos del doble enlace, lo cual sugiere que esta es la principal vía de reacción para este mecanismo (*Tabla 7.3.1*).



(a)



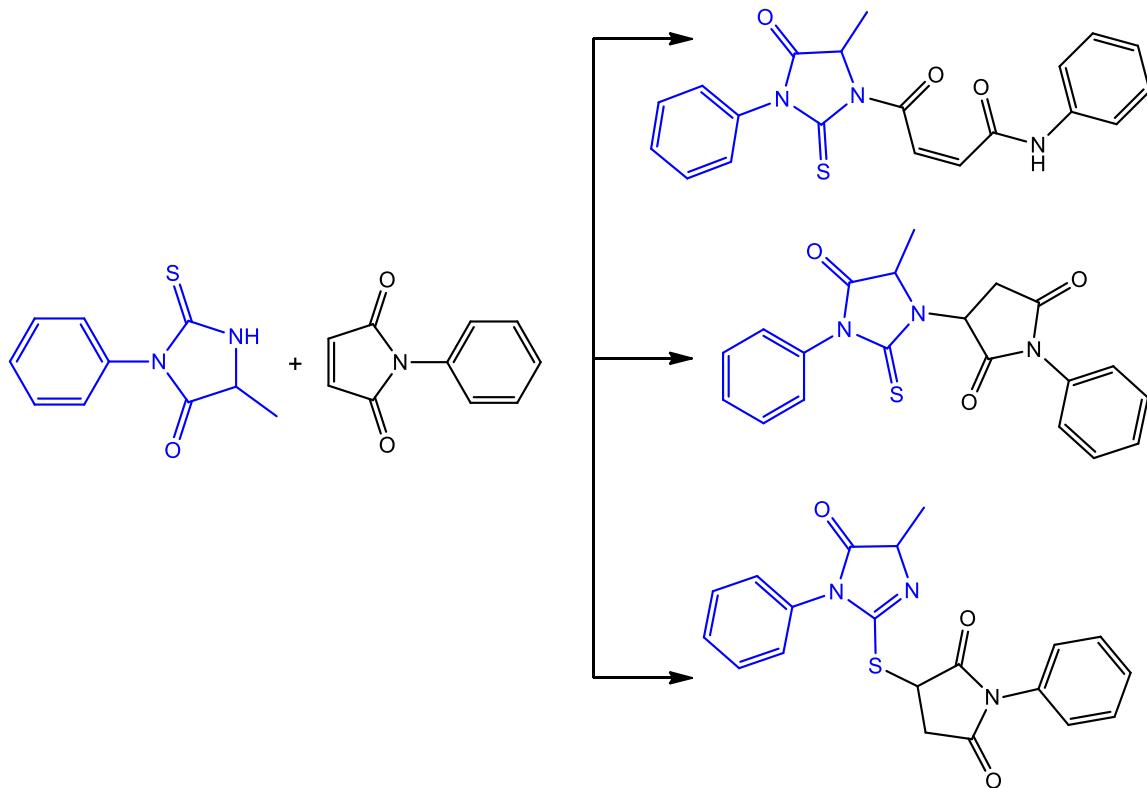
(b)

Figura 7.3.15 Estructuras de los compuestos; (a) NFM y (b) AFT.

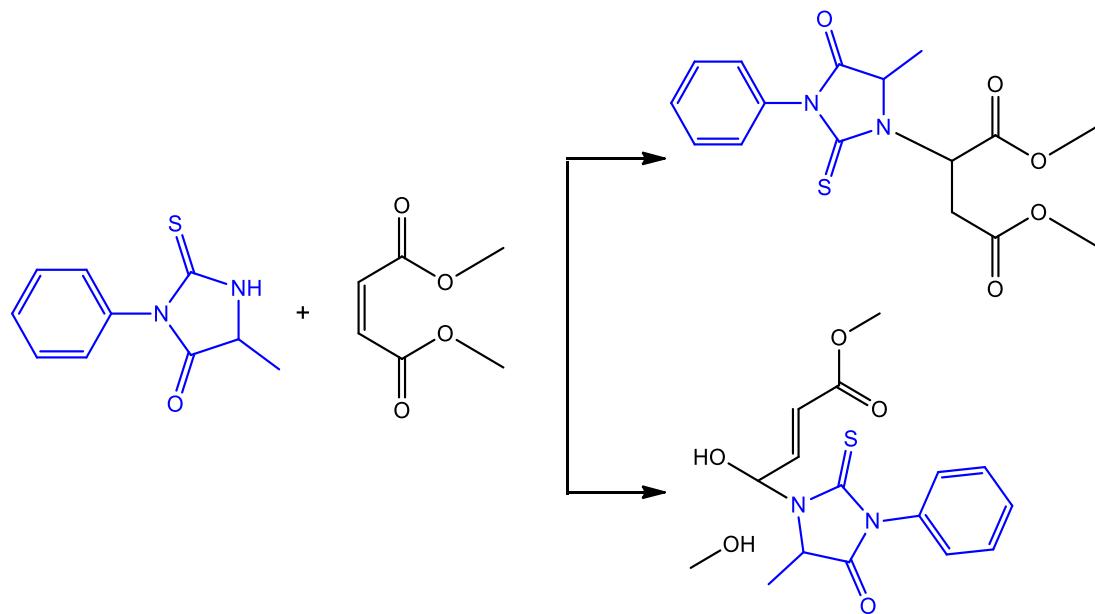
Tabla 7.3.1 Cargas de Hirshfeld para las moléculas AFT y NFM. De verde a rojo de menor a mayor carga.

AFT		NFM	
	A-N		A-N
23 H	-0.230147	15 C	-0.150782
7 H	-0.161971	16 C	-0.150782
3 H	-0.151053	17 O	-0.132227
21 C	-0.09732	18 O	-0.132226
8 S	-0.070218	13 C	-0.08827
22 H	-0.070064	14 C	-0.08827
1 C	-0.054718	19 H	-0.067859
24 H	-0.054041	20 H	-0.067859
20 O	-0.020428	5 C	-0.030241
2 C	-0.0131	10 H	-0.020652
16 C	-0.012866	4 C	-0.018071
4 C	-0.009966	6 C	-0.018071
19 H	-0.009622	9 H	-0.016645
14 C	-0.008574	11 H	-0.016645
12 C	-0.008542	12 N	-0.013318
18 H	-0.007713	1 C	-0.002375
17 H	-0.007668	3 C	-0.002374
13 H	-0.00604	7 H	-0.002369
5 N	-0.003828	8 H	-0.002369
5 H	-0.002819	2 C	0.021376
10 C	-0.001336	Sumatoria	-1.000029
11 C	-0.000563		
9 C	0.00657		
6 N	0.00881		
Sumatoria	-0.987217		

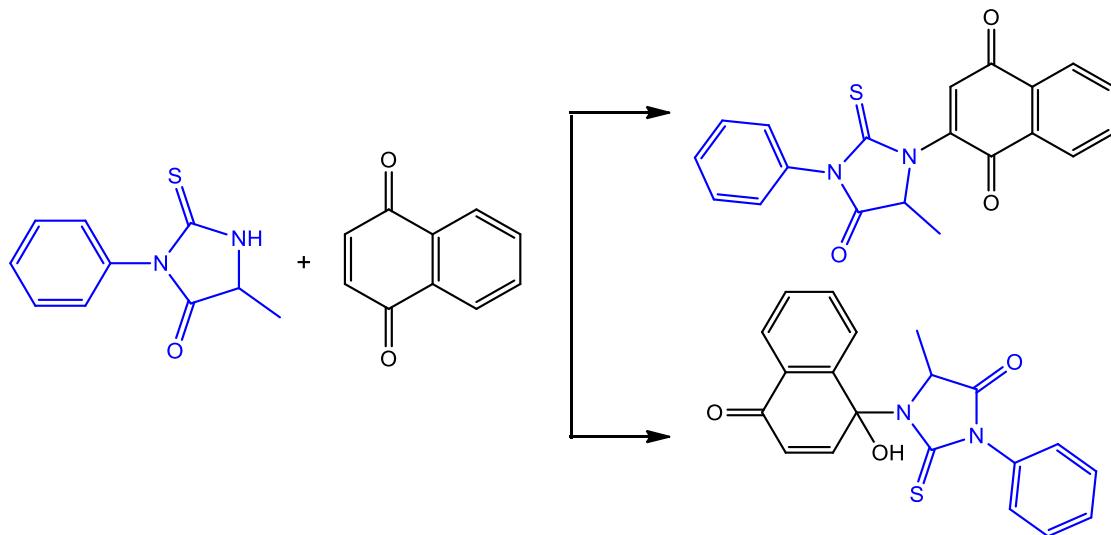
En base los datos obtenidos, se establecieron los mecanismos a estudiar para un solo ciclo (AFT) con los diferentes sistemas carbonílicos α,β -insaturados previamente acordados (*Esquema 7.3.1-4*).



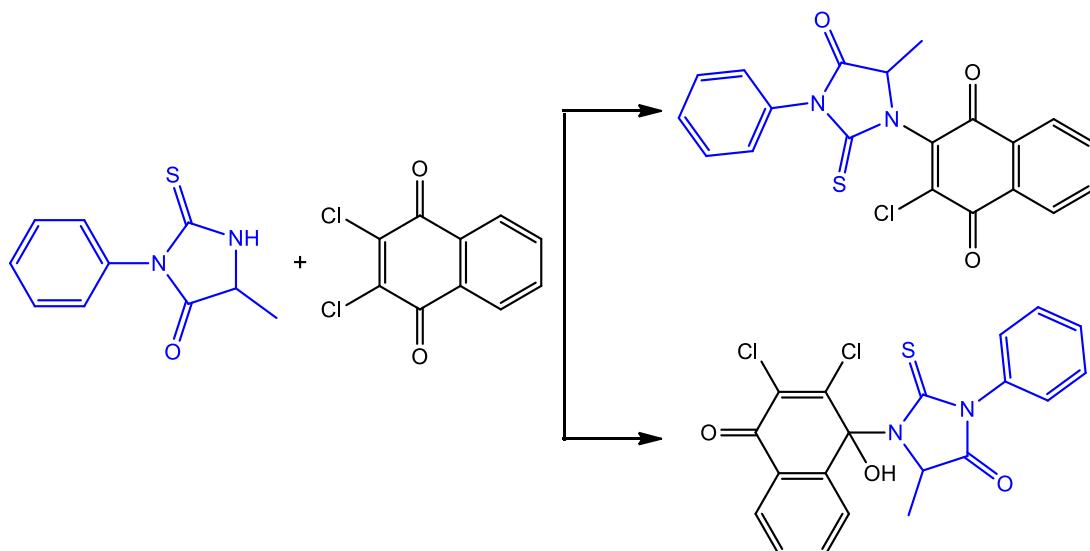
Esquema 7.3.1 Mecanismos estudiados para el producto AFT-NFM.



Esquema 7.3.2 Mecanismos estudiados para el producto AFT-MDM.



Esquema 7.3.3 Mecanismos estudiados para el producto AFT-NQ.



Esquema 7.3.4 Mecanismos estudiados para el producto AFT-CINQ.

7.3.2 Evaluación de mecanismos de reacción

Los mecanismos propuestos en los esquemas (7.3.1-4) se evaluaron teóricamente utilizando el método semi-empírico PM6. Se planeaba terminar de evaluar con el método BHandHLYP, pero debido a la falta de tiempo para calcular los estados de transición mediante dicho método, los cuales resultaron requerir un tiempo considerable, se decidió mantener

los resultados con pm6. Todos los reactivos y productos fueron optimizados con sus respectivas frecuencias. Partiendo de las materias primas optimizadas se realizaron los cálculos de energía potencial de acuerdo con lo establecido mediante el descriptor dual y las cargas de Hirshfeld. Los estados de transición se calcularon mediante QST3 y fueron corroborados mediante la obtención de un movimiento vibracional imaginario correspondiente al esperado con un valor negativo.

Los átomos utilizados para el análisis de energía potencial se muestran en la **Tabla 7.3.2**.

Tabla 7.3.2 Átomos utilizados para la formación de productos en el análisis de energía potencial.

Producto	Átomos que forman el enlace
AFT-NFM N-C	N26-C15
AFT-NFM N-CO	N26-C13
AFT-NFM S-C	S27-C15
AFT-MDM N-C	N24-C6
AFT-MDM N-CO	N24-C4
AFT-NQ N-C	N6-C37
AFT-NQ N-CO	N6-C32
AFT-CINQ N-C	N6-C32
AFT-CINQ N-CO	N6-C37

En base a las energías del producto, del estado de transición y de las materias primas se calculan las energías de activación, las entalpias y los ΔG para cada mecanismo (**Tabla 7.3.3**), mediante la formula:

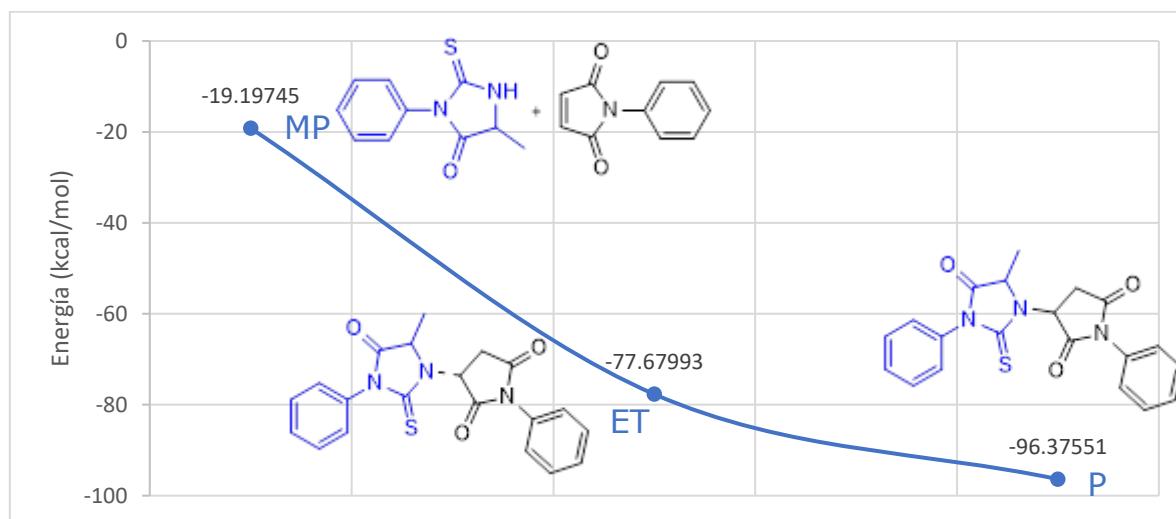
$$E_a = E_{ET} - E_{MP} \quad (7)$$

$$\Delta H_f^\circ = E_P - E_{MP} \quad (8)$$

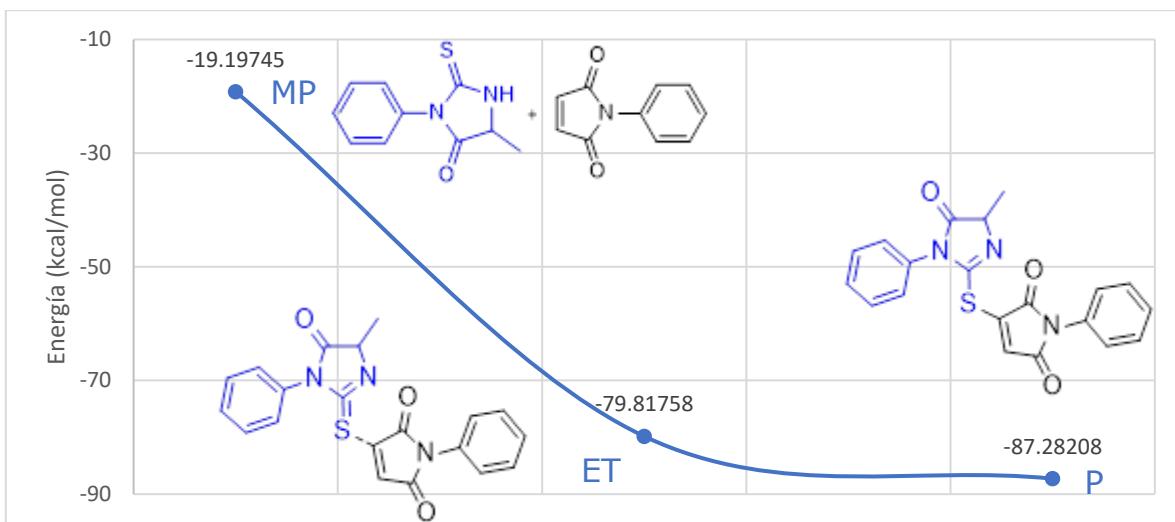
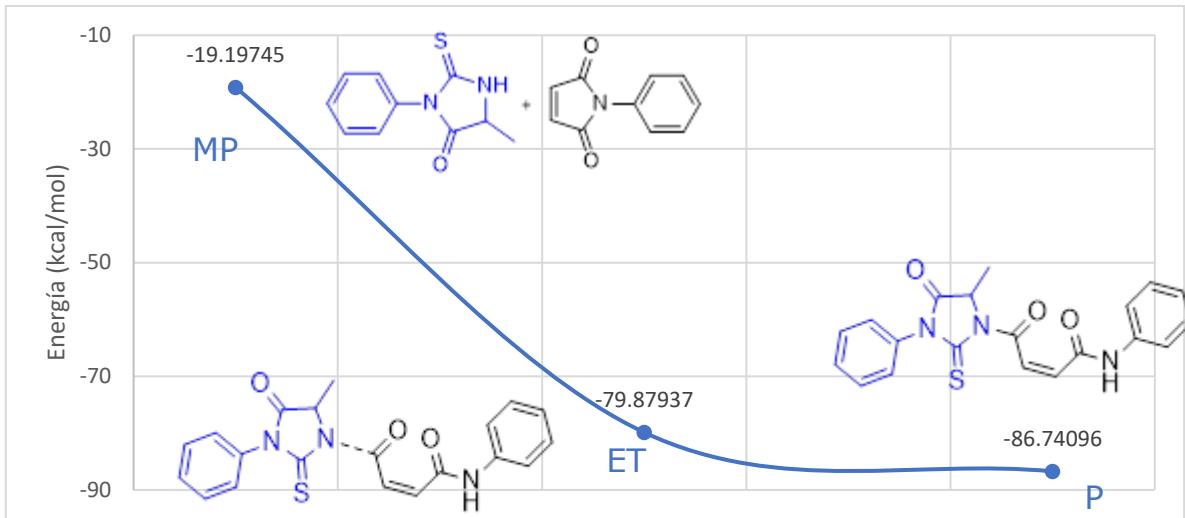
Tabla 7.3.3 Energías de activación y entalpías calculadas para cada mecanismo estudiado.

Producto	Entalpia (kCal/n)	Ea (kCal/n)	ΔG (kCal/n)
AFT-NFM N-C	-77.1781	-58.4825	-69.8268
AFT-NFM N-CO	-67.5435	-60.6819	-58.6439
AFT-NFM S-C	-68.0846	-60.6201	-61.5681
AFT-MDM N-C	-66.6543	-47.5348	-58.4300
AFT-MDM N-CO	-57.1778	-51.3969	-49.9900
AFT-NQ N-C	-58.0145	-52.2875	-49.0311
AFT-NQ N-CO	-61.8696	-60.0689	-51.5707
AFT-CINQ N-C	-72.6155	-58.1327	-63.1708
AFT-CINQ N-CO	-68.7277	-65.8250	-58.5266

Como podemos ver en la tabla anterior, tanto los valores de entalpia como de energía de activación y de ΔG cuentan con valores negativos, lo cual indica que no existe una barrera energética para el transcurso de estas reacciones, demostrando así que la formación de los productos está favorecida, además estas reacciones serían exotérmicas (*Gráfica 7.3.1-3*).

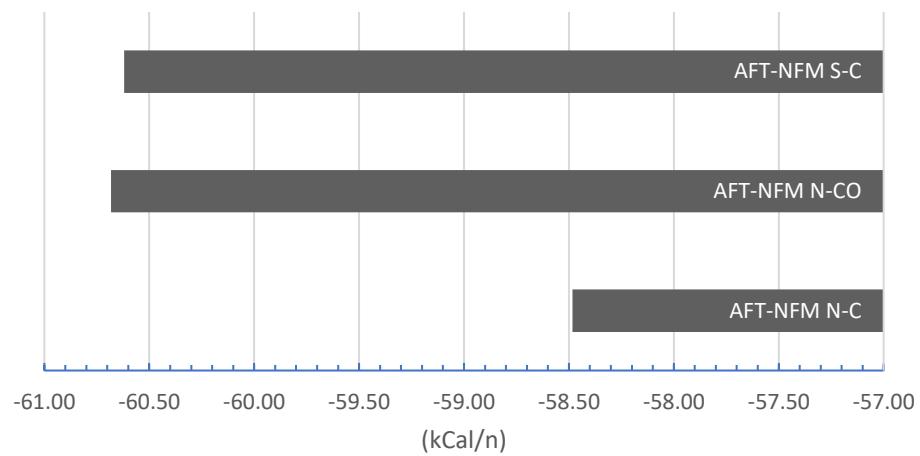


Gráfica 7.3.1 Gráfica de avance de reacción producto 1 AFT-NFM.



Concentrándonos en la energía de activación para el producto AFT-NFM se puede observar que la reacción de adición 1,2 del nitrógeno sobre el carbonilo es mayormente favorecida sobre la adición 1,4 al doble enlace y se encuentra muy a la par a la adición sobre el azufre (*Gráfica 7.3.4*). Este predominio de la adición 1,2 sobre la 1,4, por una considerable diferencia de energía, se observa en el resto de los mecanismos estudiados.

Energías de activación productos AFT-NFM



Gráfica 7.3.4 Energías de activación para los productos AFT-NFM.

8. Conclusiones

Las energías de activación calculadas para los mecanismos de reacción indican que las adiciones 1,2 se encuentran favorecidas sobre las adiciones 1,4.

Las adiciones N-C están en competencia con las adiciones S-C, lo cual indicaría que coexisten por lo menos estos dos productos en este tipo de reacción.

La síntesis de este tipo de reacciones genera una mezcla de productos de características similares que dificultan los procesos de purificación y caracterización.

El uso de solventes nucleofílicos favorece la solvólisis de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados generando una mayor cantidad de subproductos.

La obtención de las masas esperadas para este tipo de productos mediante espectrometría de masas proporciona la certeza de que la reacción se lleva a cabo, sin embargo, la mezcla de productos con la misma fórmula exacta desfavorece el uso de esta técnica para la caracterización de estos productos.

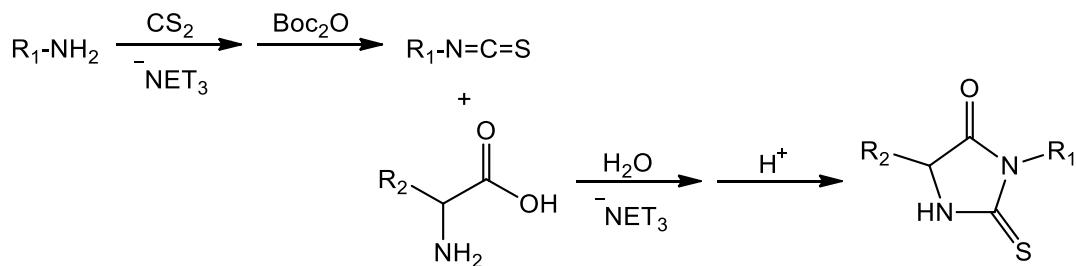
El uso de técnicas computacionales como lo son el descriptor dual y las cargas de Hirshfeld demostraron ser una excelente herramienta para el planteamiento de mecanismos de reacción.

La repetición de los estudios mecanísticos mediante métodos computacionales más completos permitirán esclarecer de manera más completa y precisa el mecanismo de reacción para este tipo de reacciones entre tiohidantoinas y los compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

Es necesario aplicar nuevas estrategias para la síntesis selectiva de los productos de adición 1,4 tiohidantoina- carbonílicos α,β -insaturados, como puede ser utilizar un grupo puente entre ambas estructuras que permita fusionarlas sin estar unidas directamente lo que afecta la reactividad de ambas o utilizar grupos protectores sobre los carbonilos y tiocarbonilos para favorecer las adiciones 1,4.

9. Perspectivas de trabajo a futuro

Se ha estado trabajado en el grupo de investigación un método de síntesis one-pot de tiohidantoinas basado en nuestro procedimiento³⁰, realizando la síntesis de isotiocianatos a partir de aminas, el cual, sin ser purificado, se hace reaccionar con aminoácidos para la formación del precipitado de tiohidantoína, que es lavado, secado y recuperado^{35,36} (*Esquema 9.1*).



Esquema 9.1 Metodología de síntesis one-pot de tiohidantoína.

10. Referencias bibliográficas

1. Safari J, Javaian L. Montmorillonite K-10 as a catalyst in the synthesis of 5, 5-disubstituted hydantoins under ultrasound irradiation. *J Chem Sci.* 2013;125(5):981-987. doi:10.1007/s12039-013-0427-5
2. Majumdar P, Bathula C, Basu SM, et al. Design, synthesis and evaluation of thiohydantoin derivatives as potent topoisomerase I (Top1) inhibitors with anticancer activity. *Eur J Med Chem.* 2015;102:540-551. doi:10.1016/j.ejmech.2015.08.032
3. Evdokimova NM, Magedovb I V., McBrayerb D, Kornienko A. Isatin derivatives with activity against apoptosis-resistant cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;26(6):1-13. doi:10.1117/12.2008529.Image-based
4. Caturelli J, Martini MF, Fabian L, Moltrasio GY, Moglioni AG. Synthesis and spectroscopic characterization of cyclobutyl hydantoins. *J Mol Struct.* 2018;1171:495-502. doi:10.1016/j.molstruc.2018.06.007
5. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):78-84. doi:10.1016/j.ejca.2013.08.020
6. Chen Y, Su L, Yang X, Pan W, Fang H. Enantioselective synthesis of 3,5-disubstituted thiohydantoins and hydantoins. *Tetrahedron.* 2015;71(49):9234-9239. doi:10.1016/j.tet.2015.10.041
7. Vandebaele P, Grootjans S, Callewaert N, Takahashi N. Necrostatin-1 blocks both RIPK1 and IDO: Consequences for the study of cell death in experimental disease models. *Cell Death Differ.* 2013;20(2):185-187. doi:10.1038/cdd.2012.151
8. Lluvia Itzel López L, Leyva E, de la Cruz RFG. Las naftoquinonas: Más que pigmentos naturales. *Rev Mex Ciencias Farm.* 2011;42(1):6-17.
9. Leyva E, López LI, Loredo-Carrillo SE, Rodríguez-Kessler M, Montes-Rojas A. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones. *J Fluor Chem.*

2011;132(2):94-101. doi:10.1016/j.jfluchem.2010.12.001

10. Lopez-Lopez LI, Vaquera Garcia JJ, Saenz-Galindo A, Silva-Belmares SY. Ultrasonic and Microwave Assisted Synthesis of Nitrogen-Containing Derivatives of Juglone as Potential Antibacterial Agents. *Lett Org Chem.* 2014;11(8):573-582. doi:10.2174/1570178611666140421225621
11. Su C, Liu Z, Wang Y, Wang Y, Song E, Song Y. The electrophilic character of quinones is essential for the suppression of Bach1. *Toxicology.* 2017;387(June):17-26. doi:10.1016/j.tox.2017.06.006
12. Shanmugam VM, Kulangiappar K, Ramaprabak M, et al. Electrochemical synthesis of quinones and other derivatives in biphasic medium. *Tetrahedron Lett.* 2017;58(23):2294-2297. doi:10.1016/j.tetlet.2017.04.099
13. Kuo S, Ibuka T, Huang L, Lien J, Yean S, Huang S. Synthesis and Cytotoxicity of 1 , 2-Disubstituted Naphth [2 , 3- d] imidazole-4 , 9-diones and Related Compounds. *J Med Chem.* 1996;39:1447-1451.
14. López-López LI, Nery-Flores DS, Silva-Belmares YS, Sáenz-Galindo A. Naphthoquinones: Biological properties and synthesis of lawsone and derivatives — A structured review. *Vitae.* 2014;21(3):248-258.
15. Jain A, Hamrapurkar P, Parate A, Labana S, Madrewar D, Sonandkar A. Quantification and isolation of plumbagin (*Plumbago zeylanica* Linn.) by high-performance thin-layer chromatography. *J Planar Chromatogr - Mod TLC.* 2014;27(3):181-185. doi:10.1556/JPC.27.2014.3.6
16. Felício AC, Chang CV, Brandão MA, Peters VM, Guerra M de O. Fetal growth in rats treated with lapachol. *Contraception.* 2002;66(4):289-293. doi:10.1016/S0010-7824(02)00356-6
17. Mothe SR, Susanti D, Chan PWH. Efficient synthesis of 3-acyl-5-hydroxybenzofurans via copper(II) triflate-catalyzed cycloaddition of unactivated 1,4-benzoquinones with 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Lett.* 2010;51(16):2136-2140. doi:10.1016/j.tetlet.2010.02.066
18. Littell R, Morton GO, Allen GR. Observations on the mechanism of the neniezescu indole synthesis. *J Chem Soc D Chem Commun.* 1969;(19):1144. doi:10.1039/C29690001144

19. Zhang HB, Liu L, Chen YJ, Wang D, Li CJ. Synthesis of aryl-substituted 1,4-benzoquinone via water-promoted and In(OTf)3-catalyzed in situ conjugate addition-dehydrogenation of aromatic compounds to 1,4-benzoquinone in water. *Adv Synth Catal.* 2006;348(1-2):229-235. doi:10.1002/adsc.200505248
20. Morrison M, Steele W, Danner DJ. The reaction of benzoquinone with amines and proteins. *Arch Biochem Biophys.* 1969;134(2):515-523. doi:10.1016/0003-9861(69)90313-0
21. Yadav JS, Reddy BVS, Swamy T, Shankar KS. Green protocol for conjugate addition of amines to p-quinones accelerated by water. *Monatshefte für Chemie.* 2008;139(11):1317-1320. doi:10.1007/s00706-008-0917-1
22. Lone A, Behl T, Kumar A, Makkar R, Nijhawan P, Redhu S. Renoprotective potential of dimethyl fumarate in streptozotocin induced diabetic nephropathy in Wistar rats. *Obes Med.* 2020;18(April):100237. doi:10.1016/j.obmed.2020.100237
23. Rosolen D, Fabrícia I, Winter E, Andrade I, Filippin-monteiro FB, Cechinel-filho V. Chemico-Biological Interactions N - phenylmaleimides affect adipogenesis and present antitumor activity through reduction of FASN expression. 2016;258. doi:10.1016/j.cbi.2016.08.005
24. V. Cechinel Filho, A. Bella-Cruz, E. Moretto, T. Pinheiro, R.J. Nunes RAY. Antibacterial activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and related compounds. Structure-activity relationships. *Farm.* 1994;49:675-677.
25. Tozato Prado, Silvia Regina Cechinel-Filho V, Campos-Buzzi F, Corrêa R, Correia Suter Cadena SM, Martinelli de Oliveira MB. Biological Evaluation of Some Selected Cyclic Imides: Mitochondrial Effects and in Vitro Cytotoxicity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2004;59:663-672.
26. Finnegan RA, Mueller WH. Base-Catalyzed Addition and Solvolysis Reactions of N-Phenylmaleimide in Methanol. *J Pharm Sci.* 1964;54(9):13-16.
27. Ashton PR, Calcagno P, Spencer N, Harris KDM, Philp D. Using polarization effects to alter chemical reactivity: A simple host which enhances amine nucleophilicity. *Org Lett.* 2000;2(10):1365-1368. doi:10.1021/o1005604m

28. Morell C, Toro-labbe A. New Dual Descriptor for Chemical Reactivity. 2005;205-212.
29. Martínez-araya JI. Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions ? 2015;451-465. doi:10.1007/s10910-014-0437-7
30. Flores López E, De Loera Carrera D, López-López L. Síntesis de derivados de tiohidantoína y estudio de su reactividad en la adición de Michael al anillo de. 2019.
31. Becke AD. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *J Chem Phys.* 1993;98:1372.
32. Raghavachari K, Trucks GW. Highly correlated systems. Excitation energies of first row transition metals Sc-Cu. *J Chem Phys.* 1989;91(2):1062-1065. doi:10.1063/1.457230
33. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel GES, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone BM, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li HPH, et al. Gaussian 09, Revision B.01,,
34. Dennington II RD, Keith TA, Millam JM. GaussVieW Version 5.0.9.
35. Sun N, Li B, Shao J, et al. A general and facile one-pot process of isothiocyanates from amines under aqueous conditions. *Beilstein J Org Chem.* 2012;8:61-70. doi:10.3762/bjoc.8.6
36. Munch H, Hansen JS, Pittelkow M, Christensen B, Boas U. A new efficient synthesis of isothiocyanates from amines using di- tert - butyl dicarbonate. 2008;49:3117-3119. doi:10.1016/j.tetlet.2008.03.045

11. Anexos

11.1 Índice de figuras

Figuras

Figura 1.1 Esquema general para las adiciones de tiohidantoína a sistemas carbonílicos α,β -insaturados	1
Figura 2.1.1 Estructura de la hidantoína (a), tiohidantoína (b), rodanina (c) y tiazolidinediona (d).	3
Figura 2.1.2 Estructura de la 2-tiohidantoína, remarcando en azul la subestructura de la tiourea.	3
Figura 2.1.3 Estructura de la enzalutamida (a) y el necrostatin-1 (b).	4
Figura 2.2.1 Estructura de la benzoquinona (a), naftoquinona (b) y antraquinona (c).	5
Figura 2.2.2 Mecanismo del par redox quinona/hidroquinona.....	5
Figura 2.2.3 Estructura de la ubiquinona (a) y la doxorrubicina (b). ...	6
Figura 2.2.4 Estructura de la juglona (a), lawsona (b), plumbagina (c) y lapachona (d).	7
Figura 2.2.5 Mecanismo de alquenilación de quinonas.	8
Figura 2.2.6 Mecanismo propuesto para la síntesis de benzofurano mediante catalizador de cobre.....	9
Figura 2.2.7 Esquema general de reacción para adiciones de aminas a quinonas.....	9
Figura 2.3.1 Estructura del maleato de dimetilo.	10
Figura 2.4.1 Estructura de la maleimida.....	10
Figura 2.4.2 Rutas de reacción de la N-fenilmaleimida en presencia de metanol e hidróxido de sodio acuoso.	11
Figura 2.4.3 Nucleofilicidad mejorada mediante polarización con óxidos de fenilfosfina.	12
Figura 2.4.4 Nucleofilicidad mejorada del grupo amino.	12
Figura 2.5.1 Estructura molecular optimizada de la 2,4,5-trinitro-1H-imidazol-1-amina.	14

Figura 2.5.2 Función de Fukui nucleofílica ($f^+(r)$); función de Fukui electrofílica ($f^-(r)$) y descriptor dual ($f^{(2)}(r)$) para la 2,4,5-trinitro-1H-imidazol-1-amina generadas por aproximaciones FDA y FMOA.	15
Figura 2.6.1 Síntesis de tiohidantoinas.....	16
Figura 2.6.2 Tiohidantoinas sintetizadas y caracterizadas en el grupo de investigación.	16
Figura 2.6.3 Esquema general para las adiciones de tiohidantoína a naftoquinona.	17
Figura 6.1 Esquema general para la síntesis de derivados de tiohidantoína.	24
Figura 7.2.1 Cromatogramas de las reacciones de adición AFT-NFM en (a) Metano, Dioxano:H ₂ O y (b) diclorometano en sistema 6:4 hexano:acetato de etilo.	38
Figura 7.2.2 Equilibrio ceto-enólico en producto AFT-NFM.	40
Figura 7.3.1 Estructuras optimizadas de (a) Maleato de dimetilo y (b) N-fenilmaleimida.....	42
Figura 7.3.2 Estructuras optimizadas de (a) 1,4-naftoquinona y (b) 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona.	42
Figura 7.3.3 Estructuras optimizadas de (a) AFT, (b) PhAFT y (c) MFT.	43
Figura 7.3.4 Descriptor dual del ciclo AFT.....	44
Figura 7.3.5 Descriptor dual del ciclo GFT.	44
Figura 7.3.6 Descriptor dual del ciclo MFT.	45
Figura 7.3.7 Descriptor dual del ciclo MET.	45
Figura 7.3.8 Descriptor dual de la N-fenil maleimida.....	45
Figura 7.3.9 Descriptor dual del Maleato de dimetilo.....	46
Figura 7.3.10 Descriptor dual de la 1,4-naftoquinona.	46
Figura 7.3.11 Descriptor dual de la 2,3-dicloro-1,4 naftoquinona.	46
Figura 7.3.12 Descriptor dual de la tiohidantoína con sustituyente; (a) aromático y (b) alifático en N3.	47
Figura 7.3.13 Fragmento de descriptor dual de (a) CINQ y (b) NQ....	48
Figura 7.3.14 Fragmento de descriptor dual de (a) NFM y (b) MDM..	48

Figura 7.3.15 Estructuras de los compuestos; (a) NFM y (b) AFT. 49

Gráficas

Gráfica 2.6.1 Espectro de masas de alta resolución para el producto de doble adición.....	17
Gráfica 2.6.2 Ejemplo de espectro EPR obtenido para uno de los compuestos de adición.....	18
Gráfica 2.6.3 Espectro de Masas de alta resolución para el compuesto de adición AFT-Cp.....	19
Gráfica 2.6.4 Espectro de Masas de alta resolución para el compuesto de adición MET-Ma.....	19
Gráfica 7.1.1 Espectro de RMN ^1H de PFT (CDCl_3).....	33
Gráfica 7.1.2 Espectro de RMN ^{13}C de PFT (CDCl_3).....	34
Gráfica 7.1.3 Espectro IR de PFT.....	34
Gráfica 7.1.4 Espectro de RMN ^1H de VFT (CDCl_3).....	35
Gráfica 7.1.5 Espectro de RMN ^{13}C de VFT (CDCl_3).....	36
Gráfica 7.1.6 Espectro IR de VFT.....	36
Gráfica 7.2.1 Espectro ^1H RMN del producto AFT-NFM (CDCl_3).....	40
Gráfica 7.2.2 Espectro ^1H RMN del producto AFT-NFM mediante el método BHandHLYP.....	41
Gráfica 7.3.1 Gráfica de avance de reacción producto 1 AFT-NFM....	54
Gráfica 7.3.2 Gráfica de avance de reacción producto 2 AFT-NFM....	55
Gráfica 7.3.3 Gráfica de avance de reacción producto 3 AFT-NFM....	55
Gráfica 7.3.4 Energías de activación para los productos AFT-NFM....	56

Esquemas

Esquema 6.1.1 Metodología para la síntesis de tiohidantoinas.....	25
Esquema 6.2.1 Metodología para la adición de tiohidantoína a la naftoquinona/ α,β -insaturado mediante calentamiento convencional.....	26
Esquema 6.2.2 Metodología para la adición de tiohidantoína a la naftoquinona/ α,β -insaturado mediante microondas.	27

Esquema 6.4.1 Metodología para el estudio computacional mediante descriptor dual.	29
Esquema 6.4.2 Metodología para el estudio de mecanismos de reacción.	30
Esquema 7.3.1 Mecanismos estudiados para el producto AFT-NFM.	51
Esquema 7.3.2 Mecanismos estudiados para el producto AFT-MDM.	51
Esquema 7.3.3 Mecanismos estudiados para el producto AFT-NQ.	52
Esquema 7.3.4 Mecanismos estudiados para el producto AFT-CINQ.	52
Esquema 9.1 Metodología de síntesis one-pot de tiohidantoína.	58

Tablas

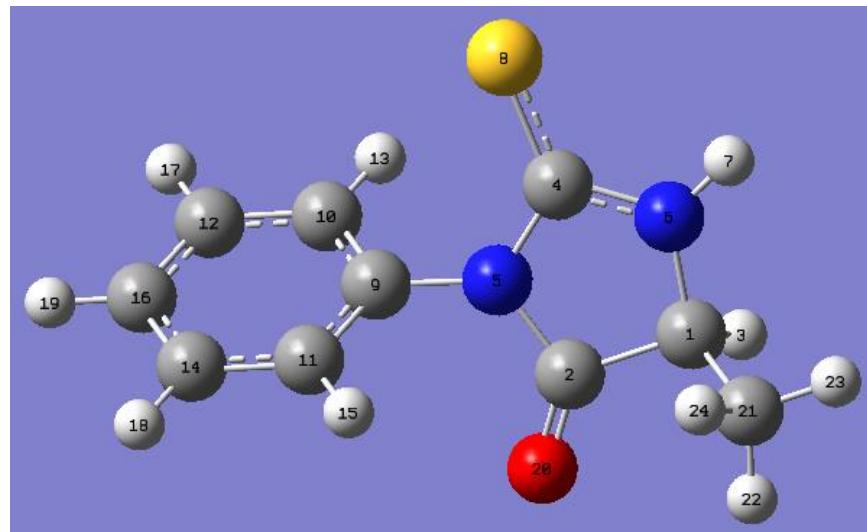
Tabla 7.1.1 Tiohidantoinas estudiadas.	31
Tabla 7.2.1 Productos de adición caracterizados por ^1H y ^{13}C RMN. ..	34
Tabla 7.3.1 Cargas de Hirshfeld para las moléculas AFT y NFM.	50
Tabla 7.3.2 Átomos utilizados para la formación de productos en el análisis de energía potencial.	53
Tabla 7.3.3 Energías de activación y entalpías calculadas para cada mecanismo estudiado.	54

11.2 Índice de apéndice

Tabla 11.3.1 Cargas de Hirshfeld de la molécula AFT.....	68
Tabla 11.3.2 Cargas de Hirshfeld de la molécula GFT.....	69
Tabla 11.3.3 Cargas de Hirshfeld de la molécula MFT.....	70
Tabla 11.3.4 Cargas de Hirshfeld de la molécula MET.....	72
Tabla 11.3.5 Cargas de Hirshfeld de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona	73
Tabla 11.3.6 Cargas de Hirshfeld de la 1,4-naftoquinona.	74
Tabla 11.3.7 Cargas de Hirshfeld del maleato de dimetilo.....	75
Tabla 11.3.8 Cargas de Hirshfeld de la N-fenil maleimida	76
Tabla 11.3.9 Energías deformación del producto 1 AFT-NFM mediante el método PM6.....	77
Tabla 11.3.10 Energías deformación del producto 2 AFT-NFM mediante el método PM6.....	78
Tabla 11.3.11 Energías deformación del producto 3 AFT-NFM mediante el método PM6.....	78
Tabla 11.3.12 Energías deformación del producto 1 AFT-MDM mediante el método PM6.....	79
Tabla 11.3.13 Energías deformación del producto 2 AFT-MDM mediante el método PM6.....	80
Tabla 11.3.14 Energías deformación del producto 1 AFT-NQ mediante el método PM6.....	80
Tabla 11.3.15 Energías deformación del producto 2 AFT-NQ mediante el método PM6.....	81
Tabla 11.3.16 Energías deformación del producto 1 AFT-CINQ mediante el método PM6.....	81
Tabla 11.3.17 Energías deformación del producto 2 AFT-CINQ mediante el método PM6.....	82

11.3 Apéndice

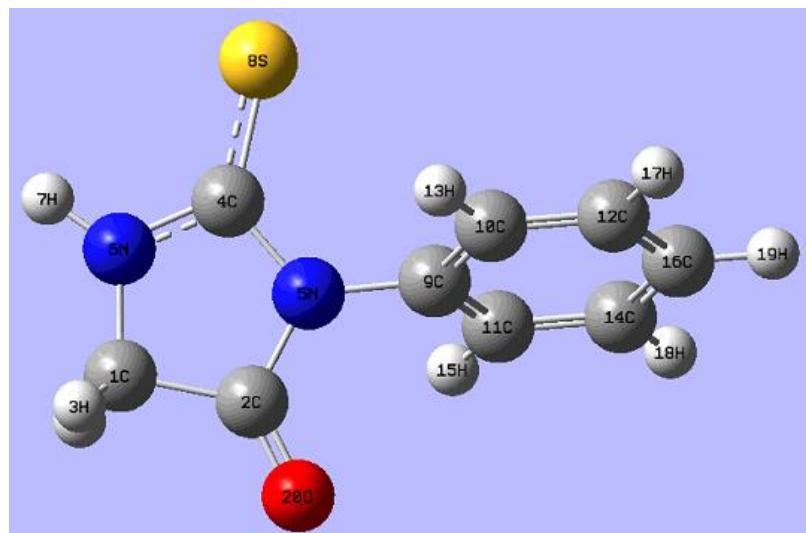
Tabla 11.3.1 Cargas de Hirshfeld de la molécula AFT.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	0.001765	0.071010	0.056483	-0.054718	-0.014527
2 C	0.240281	0.265494	0.253381	-0.013100	-0.012113
3 H	-0.095686	0.077826	0.055367	-0.151053	-0.022459
4 C	0.156635	0.217015	0.166601	-0.009966	-0.050414
5 N	-0.077967	-0.057555	-0.074139	-0.003828	-0.016584
6 N	-0.120459	-0.090544	-0.129269	0.008810	-0.038725
7 H	-0.013192	0.172843	0.148779	-0.161971	-0.024064
8 S	-0.396714	0.279792	-0.326496	-0.070218	-0.606288
9 C	0.059741	0.031733	0.053171	0.006570	0.021438
10 C	-0.032338	-0.038401	-0.031002	-0.001336	0.007399
11 C	-0.030299	-0.024548	-0.029736	-0.000563	-0.005188
12 C	-0.043198	-0.017880	-0.034656	-0.008542	-0.016776
13 H	0.041459	0.048727	0.047499	-0.006040	-0.001228
14 C	-0.043726	-0.012302	-0.035152	-0.008574	-0.022850
15 H	0.046461	0.057029	0.049280	-0.002819	-0.007749
16 C	-0.044906	-0.003304	-0.032040	-0.012866	-0.028736

17 H	0.039398	0.062837	0.047066	-0.007668	-0.015771
18 H	0.039036	0.064981	0.046749	-0.007713	-0.018232
19 H	0.036915	0.066596	0.046537	-0.009622	-0.020059
20 O	-0.352590	-0.277099	-0.332162	-0.020428	-0.055063
21 C	-0.171398	-0.061872	-0.074078	-0.097320	-0.012206
22 H	-0.021792	0.067155	0.048272	-0.070064	-0.018883
23 H	-0.190497	0.053596	0.039650	-0.230147	-0.013946
24 H	-0.013982	0.046955	0.040059	-0.054041	-0.006896
Sumatoria	-0.987053	1.000084	0.000164	-0.987217	-0.99992

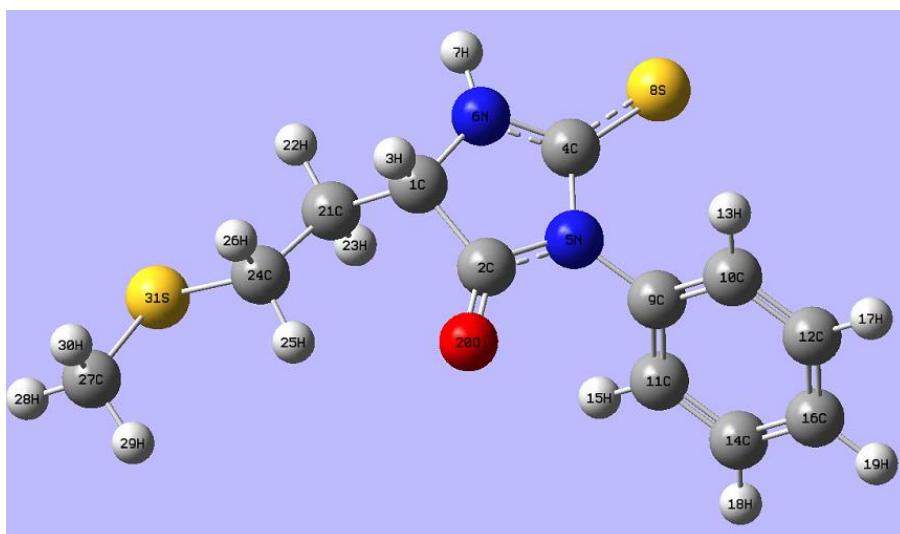
Tabla 11.3.2 Cargas de Hirshfeld de la molécula GFT.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	-0.100558	0.054904	0.031554	-0.132112	-0.023350
2 C	0.229780	0.268740	0.254923	-0.025143	-0.013817
3 H	-0.128633	0.089097	0.062841	-0.191474	-0.026256
4 C	0.150308	0.218899	0.166961	-0.016653	-0.051938
5 N	-0.078450	-0.056898	-0.074217	-0.004233	-0.017319
6 N	-0.124197	-0.090117	-0.130038	0.005841	-0.039921
7 H	-0.075580	0.175917	0.150657	-0.226237	-0.025260
8 S	-0.405753	0.285954	-0.321808	-0.083945	-0.607762

9 C	0.059533	0.031144	0.052901	0.006632	0.021757
10 C	-0.032765	-0.037984	-0.030975	-0.001790	0.007009
11 C	-0.031192	-0.024130	-0.029381	-0.001811	-0.005251
12 C	-0.043863	-0.017354	-0.034348	-0.009515	-0.016994
13 H	0.040257	0.049148	0.047750	-0.007493	-0.001398
14 C	-0.044021	-0.011733	-0.034688	-0.009333	-0.022955
15 H	0.038255	0.057574	0.049653	-0.011398	-0.007921
16 C	-0.045448	-0.002253	-0.031538	-0.013910	-0.029285
17 H	0.038775	0.063328	0.047311	-0.008536	-0.016017
18 H	0.038377	0.065516	0.047068	-0.008691	-0.018448
19 H	0.036380	0.067139	0.046808	-0.010428	-0.020331
20 O	-0.359132	-0.275039	-0.333864	-0.025268	-0.058825
21 H	-0.149408	0.088058	0.062337	-0.211745	-0.025721
Sumatoria	-0.987335	0.99991	-9.3E-05	-0.987242	-1.000003

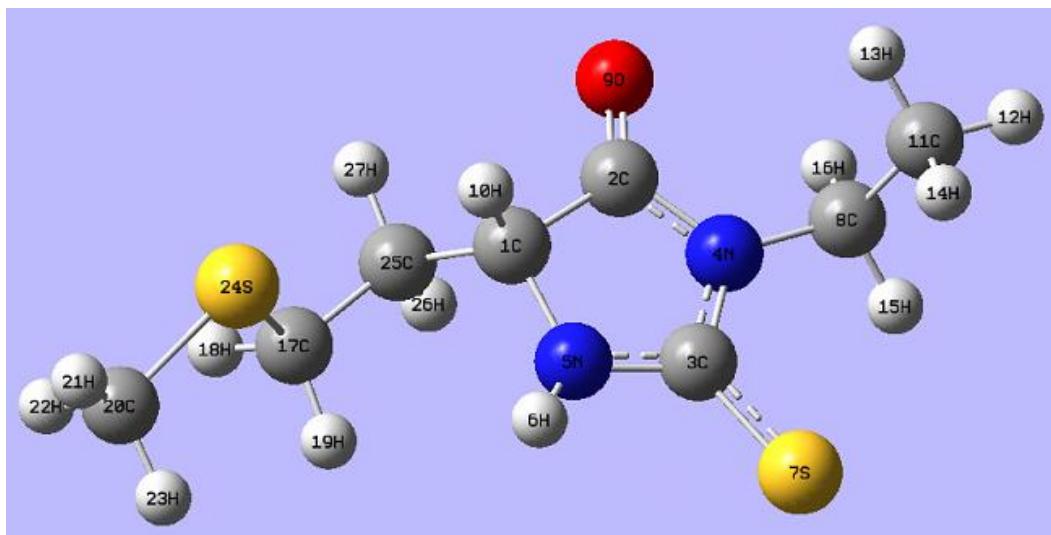
Tabla 11.3.3 Cargas de Hirshfeld de la molécula MFT.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	-0.008521	0.059367	0.055924	-0.064445	-0.003443
2 C	0.233978	0.252390	0.254963	-0.020985	0.002573
3 H	-0.160146	0.058817	0.054020	-0.214166	-0.004797

4 C	0.154411	0.163616	0.166467	-0.012056	0.002851
5 N	-0.076879	-0.070010	-0.073984	-0.002895	-0.003974
6 N	-0.120625	-0.130655	-0.128271	0.007646	0.002384
7 H	0.007247	0.153201	0.149462	-0.142215	-0.003739
8 S	-0.392769	-0.267746	-0.322730	-0.070039	-0.054984
9 C	0.060476	0.045969	0.052957	0.007519	0.006988
10 C	-0.034721	-0.028483	-0.030657	-0.004064	-0.002174
11 C	-0.031226	-0.034083	-0.029442	-0.001784	0.004641
12 C	-0.040807	-0.025038	-0.034252	-0.006555	-0.009214
13 H	0.031095	0.050260	0.047929	-0.016834	-0.002331
14 C	-0.041943	-0.029541	-0.034649	-0.007294	-0.005108
15 H	0.046859	0.043368	0.049574	-0.002715	0.006206
16 C	-0.043358	-0.019796	-0.031419	-0.011939	-0.011623
17 H	0.038745	0.055091	0.047300	-0.008555	-0.007791
18 H	0.038524	0.051865	0.047107	-0.008583	-0.004758
19 H	0.036498	0.055435	0.046825	-0.010327	-0.008610
20 O	-0.343310	-0.326524	-0.324389	-0.018921	0.002135
21 C	-0.073897	-0.036773	-0.041993	-0.031904	-0.005220
22 H	-0.049953	0.048320	0.037082	-0.087035	-0.011238
23 H	0.020602	0.050058	0.037785	-0.017183	-0.012273
24 C	-0.073888	-0.009341	-0.049099	-0.024789	-0.039758
25 H	0.023932	0.074015	0.036448	-0.012516	-0.037567
26 H	-0.059990	0.076592	0.033060	-0.093050	-0.043532
27 C	-0.096973	-0.026463	-0.081582	-0.015391	-0.055119
28 H	0.031982	0.084534	0.045623	-0.013641	-0.038911
29 H	0.029345	0.091456	0.040092	-0.010747	-0.051364
30 H	0.010382	0.089551	0.037780	-0.027398	-0.051771
31 S	-0.103145	0.500523	-0.058022	-0.045123	-0.558545
Sumatoria	-0.988075	0.999975	-9.1E-05	-0.987984	-1.000066

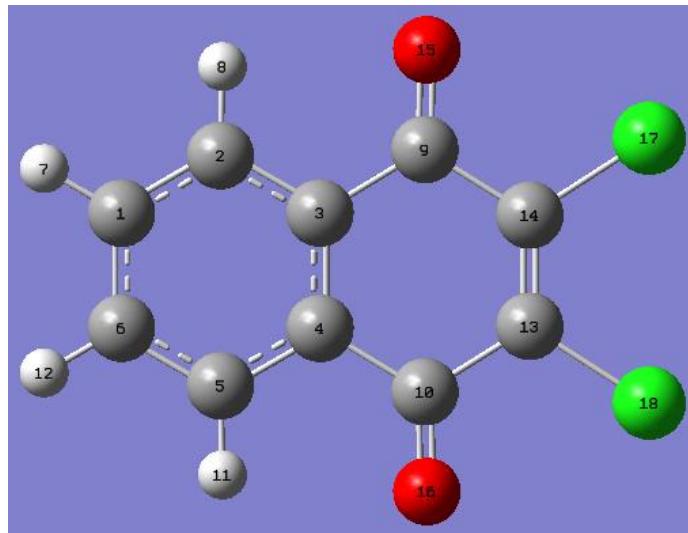
Tabla 11.3.4 Cargas de Hirshfeld de la molécula MET.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	0.047910	0.045051	0.049250	-0.001340	0.004199
2 C	0.251326	0.253836	0.252853	-0.001527	-0.000983
3 C	0.167910	0.166741	0.169755	-0.001845	0.003014
4 N	-0.077979	-0.070610	-0.075640	-0.002339	-0.005030
5 N	-0.122245	-0.146730	-0.130887	0.008642	0.015843
6 H	0.120561	0.136996	0.143748	-0.023187	0.006752
7 S	-0.359044	-0.265352	-0.322894	-0.036150	-0.057542
8 C	0.024941	0.032553	0.028070	-0.003129	-0.004483
9 O	-0.346680	-0.316863	-0.336003	-0.010677	-0.019140
10 H	0.048026	0.046115	0.050556	-0.002530	0.004441
11 C	-0.085407	-0.078305	-0.082435	-0.002972	-0.004130
12 H	0.031710	0.048701	0.038518	-0.006808	-0.010183
13 H	0.031788	0.035652	0.033810	-0.002022	-0.001842
14 H	0.029550	0.034384	0.031567	-0.002017	-0.002817
15 H	0.034587	0.045722	0.038920	-0.004333	-0.006802
16 H	0.040593	0.051081	0.045389	-0.004796	-0.005692
17 C	-0.086523	-0.007239	-0.046642	-0.039881	-0.039403
18 H	-0.050665	0.083077	0.040486	-0.091151	-0.042591

19 H	-0.024602	0.075000	0.032646	-0.057248	-0.042354
20 C	-0.196349	-0.025918	-0.080160	-0.116189	-0.054242
21 H	-0.069222	0.086283	0.047556	-0.116778	-0.038727
22 H	-0.122194	0.090818	0.039876	-0.162070	-0.050942
23 H	-0.116345	0.089679	0.038868	-0.155213	-0.050811
24 S	-0.144699	0.495826	-0.052917	-0.091782	-0.548743
25 C	-0.054610	-0.032388	-0.040056	-0.014554	-0.007668
26 H	0.008595	0.067594	0.040310	-0.031715	-0.027284
27 H	0.030776	0.058543	0.045790	-0.015014	-0.012753
Sumatoria	-0.988291	1.000247	0.000334	-0.988625	-0.999913

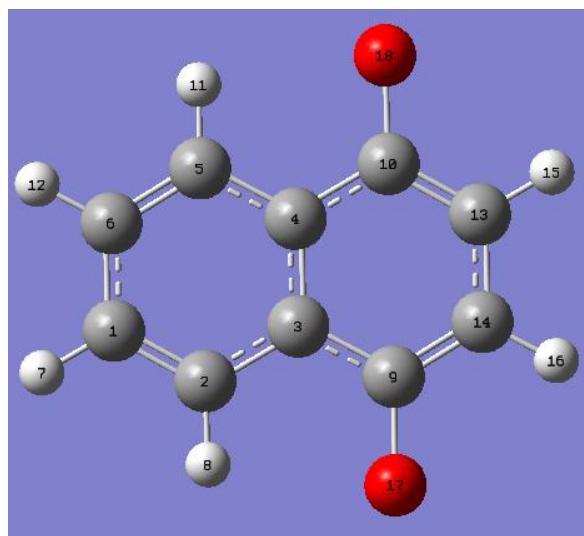
Tabla 11.3.5 Cargas de Hirshfeld de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	-0.065724	0.051362	-0.017909	-0.047815	-0.069271
2 C	-0.042331	0.002695	-0.015026	-0.027305	-0.017721
3 C	-0.024796	0.027224	-0.012833	-0.011963	-0.040057
4 C	-0.024796	0.027224	-0.012834	-0.011962	-0.040058
5 C	-0.042331	0.002695	-0.015026	-0.027305	-0.017721
6 C	-0.065724	0.051362	-0.017910	-0.047814	-0.069272
7 H	0.024985	0.087121	0.054833	-0.029848	-0.032288

8 H	0.036844	0.076681	0.057165	-0.020321	-0.019516
9 C	0.109258	0.200962	0.201618	-0.092360	0.000656
10 C	0.109257	0.200962	0.201618	-0.092361	0.000656
11 H	0.036844	0.076681	0.057165	-0.020321	-0.019516
12 H	0.024985	0.087121	0.054833	-0.029848	-0.032288
13 C	-0.011427	0.150979	0.046642	-0.058069	-0.104337
14 C	-0.011427	0.150979	0.046642	-0.058069	-0.104337
15 O	-0.391810	-0.227140	-0.278577	-0.113233	-0.051437
16 O	-0.391811	-0.227141	-0.278577	-0.113234	-0.051436
17 Cl	-0.135037	0.130078	-0.035956	-0.099081	-0.166034
18 Cl	-0.135037	0.130078	-0.035955	-0.099082	-0.166033
Sumatoria	-1.000078	0.999923	-8.7E-05	-0.999991	-1.00001

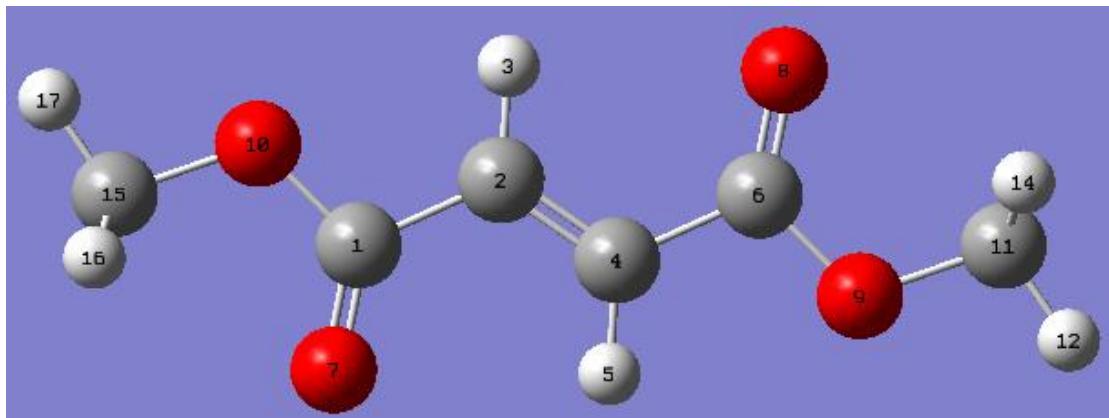
Tabla 11.3.6 Cargas de Hirshfeld de la 1,4-naftoquinona.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	-0.071722	0.045209	-0.016359	-0.055363	-0.061568
2 C	-0.045591	0.023106	-0.006860	-0.038731	-0.029966
3 C	-0.013860	0.019323	-0.005210	-0.008650	-0.024533
4 C	-0.013811	-0.015056	-0.005137	-0.008674	0.009919
5 C	-0.045344	0.021427	-0.006863	-0.038481	-0.028290

6 C	-0.071681	0.007780	-0.016137	-0.055544	-0.023917
7 H	0.023814	0.090291	0.058703	-0.034889	-0.031588
8 H	0.035705	0.082968	0.061806	-0.026101	-0.021162
9 C	0.041217	0.175860	0.169884	-0.128667	-0.005976
10 C	0.041803	0.243524	0.169842	-0.128039	-0.073682
11 H	0.035871	0.076679	0.061886	-0.026015	-0.014793
12 H	0.023817	0.082966	0.058738	-0.034921	-0.024228
13 C	-0.076385	-0.003194	0.012587	-0.088972	0.015781
14 C	-0.075704	0.107546	0.012605	-0.088309	-0.094941
15 H	0.031731	0.097669	0.080439	-0.048708	-0.017230
16 H	0.031884	0.117796	0.080470	-0.048586	-0.037326
17 O	-0.424685	-0.197718	-0.355181	-0.069504	-0.157463
18 O	-0.426960	0.023871	-0.355132	-0.071828	-0.379003
Sumatoria	-0.999901	1.000047	8.1E-05	-0.999982	-0.999966

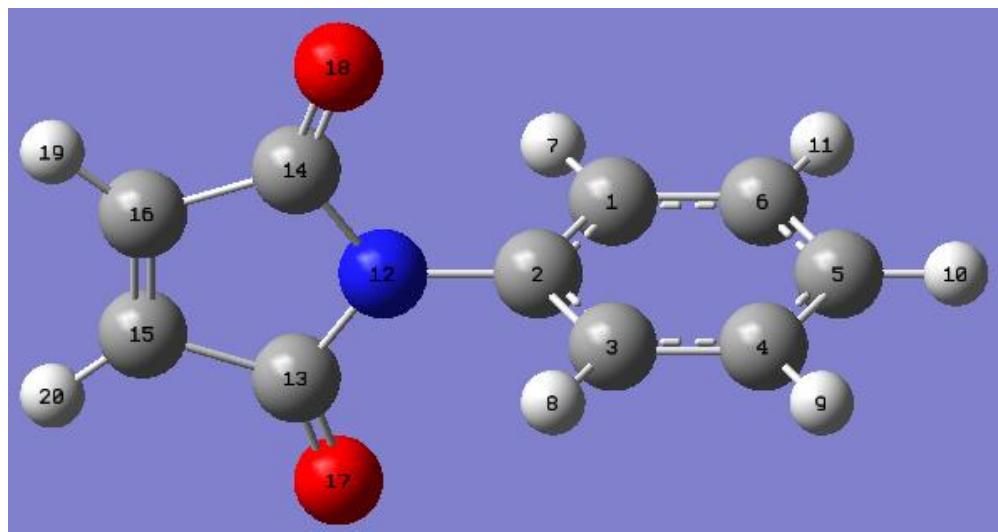
Tabla 11.3.7 Cargas de Hirshfeld del maleato de dimetilo.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	0.206336	0.288483	0.287829	-0.081493	-0.000654
2 C	-0.157606	0.199610	-0.010148	-0.147458	-0.209758
3 H	0.005777	0.124618	0.064392	-0.058615	-0.060226
4 C	-0.157606	0.199610	-0.010148	-0.147458	-0.209758
5 H	0.005778	0.124618	0.064392	-0.058614	-0.060226

6 C	0.206336	0.288482	0.287829	-0.081493	-0.000653
7 O	-0.430891	-0.189269	-0.333335	-0.097556	-0.144066
8 O	-0.430892	-0.189268	-0.333335	-0.097557	-0.144067
9 O	-0.213119	-0.163214	-0.181426	-0.031693	-0.018212
10 O	-0.213119	-0.163214	-0.181427	-0.031692	-0.018213
11 C	0.005001	0.044789	0.027541	-0.022540	-0.017248
12 H	0.026037	0.072563	0.050305	-0.024268	-0.022258
13 H	0.029201	0.061200	0.047404	-0.018203	-0.013796
14 H	0.029196	0.061202	0.047402	-0.018206	-0.013800
15 C	0.005001	0.044788	0.027541	-0.022540	-0.017247
16 H	0.029199	0.061202	0.047404	-0.018205	-0.013798
17 H	0.026037	0.072563	0.050304	-0.024267	-0.022259
18 H	0.029197	0.061200	0.047402	-0.018205	-0.013798
Sumatoria	-1.000137	0.999963	-7.4E-05	-1.000063	-1.000037

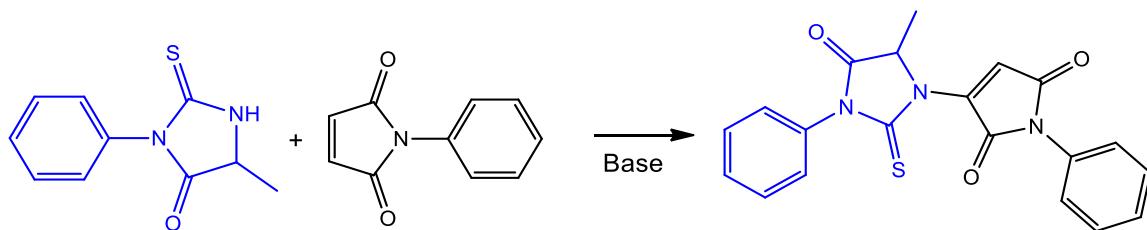
Tabla 11.3.8 Cargas de Hirshfeld de la N-fenil maleimida.



	Anión	Catión	Neutro	A-N	N-C
1 C	-0.032523	-0.019057	-0.030148	-0.002375	-0.011091
2 C	0.078228	0.033749	0.056852	0.021376	0.023103
3 C	-0.032523	-0.019058	-0.030149	-0.002374	-0.011091

4 C	-0.053486	-0.005955	-0.035415	-0.018071	-0.029460
5 C	-0.062402	0.010508	-0.032161	-0.030241	-0.042669
6 C	-0.053486	-0.005955	-0.035415	-0.018071	-0.029460
7 H	0.047763	0.061094	0.050132	-0.002369	-0.010962
8 H	0.047763	0.061094	0.050132	-0.002369	-0.010962
9 H	0.031241	0.072557	0.047886	-0.016645	-0.024671
10 H	0.027190	0.074924	0.047842	-0.020652	-0.027082
11 H	0.031241	0.072557	0.047886	-0.016645	-0.024671
12 N	-0.115971	0.128274	-0.102653	-0.013318	-0.230927
13 C	0.155574	0.256649	0.243844	-0.088270	-0.012805
14 C	0.155575	0.256653	0.243845	-0.088270	-0.012808
15 C	-0.162550	0.011432	-0.011768	-0.150782	-0.023200
16 C	-0.162550	0.011434	-0.011768	-0.150782	-0.023202
17 O	-0.458539	-0.106766	-0.326312	-0.132227	-0.219546
18 O	-0.458537	-0.106775	-0.326311	-0.132226	-0.219536
19 H	0.008976	0.106319	0.076835	-0.067859	-0.029484
20 H	0.008976	0.106318	0.076835	-0.067859	-0.029483
Sumatoria	-1.00004	0.999996	-1.1E-05	-1.000029	-1.000007

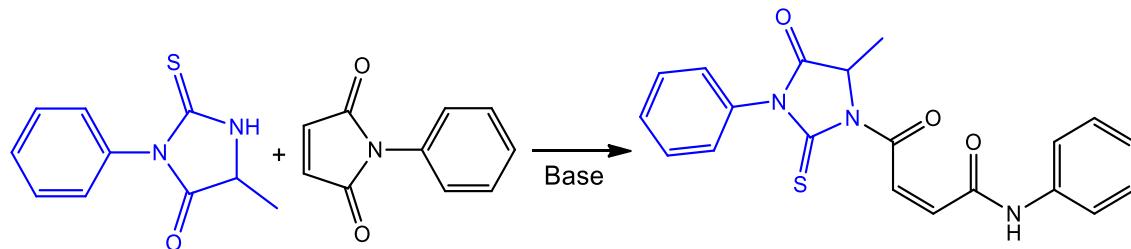
Tabla 11.3.9 Energías de formación del producto 1 AFT-NFM mediante el método PM6.



	AFT	NFM	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	68.0365	95.3545	112.6004	-81.1584	-63.9125
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	74.0976	110.2661	127.6468	-80.4468	-63.0660

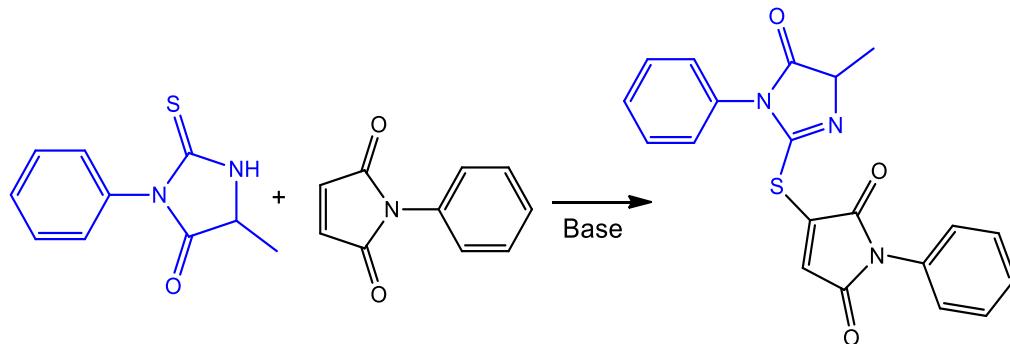
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	74.6906	110.8591	128.2398	-81.0398	-63.6590
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	45.6551	58.9037	75.8534	-69.8268	-52.8771
Energy	0.4056	-19.6030	-96.3755	-77.6799	-77.1781	-58.4825

Tabla 11.3.10 Energías de formación del producto 2 AFT-NFM mediante el método PM6.



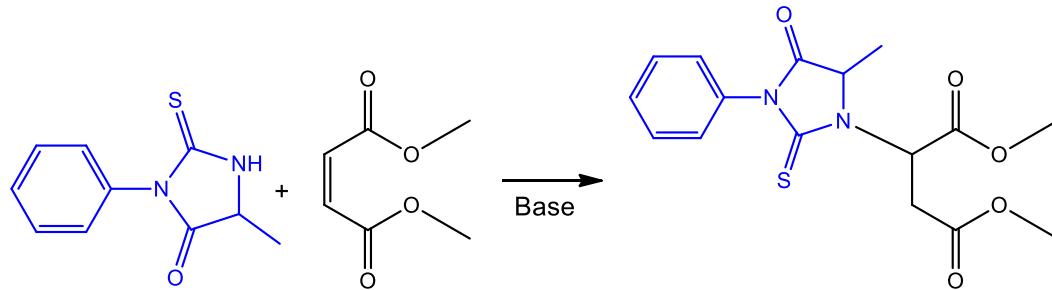
	AFT	NFM	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	68.0365	104.5802	110.5685	-71.9327	-65.9444
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	74.0976	119.3926	125.4054	-71.3203	-65.3075
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	74.6906	119.9849	125.9977	-71.9139	-65.9011
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	45.6551	70.0866	75.6765	-58.6439	-53.0541
Energy	0.4056	-19.6030	-86.7410	-79.8794	-67.5435	-60.6819

Tabla 11.3.11 Energías de formación del producto 3 AFT-NFM mediante el método PM6.



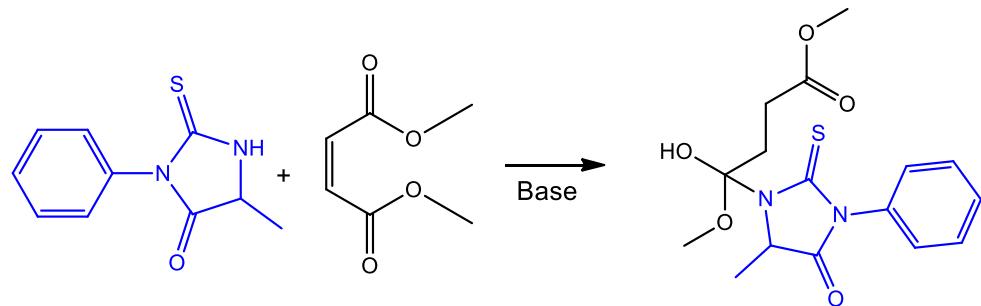
	AFT	NFM	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	68.0365	103.5002	110.5572	-73.0127	-65.9557
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	74.0976	118.6797	125.5215	-72.0331	-65.1914
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	74.6906	119.2721	126.1138	-72.6268	-65.7850
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	45.6551	67.1624	74.9121	-61.5681	-53.8184
Energy	0.4056	-19.6030	-87.2821	-79.8176	-68.0846	-60.6201

Tabla 11.3.12 Energías de formación del producto 1 AFT-MDM mediante el método PM6.



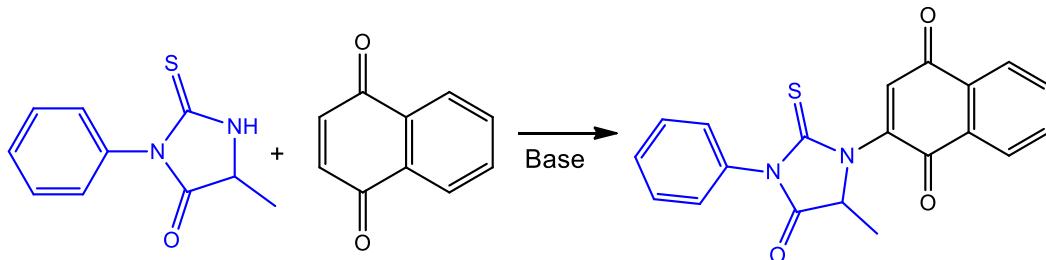
	AFT	MDM	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	-74.4942	-36.5932	-18.7876	-70.5754	-52.7698
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	-67.9505	-20.8151	-2.8941	-69.4798	-51.5587
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	-67.3582	-20.2228	-2.3017	-70.0728	-52.1517
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	-98.5435	-73.8981	-56.7263	-58.4300	-41.2582
Energy	0.4056	-152.7395	-218.9882	-199.8687	-66.6543	-47.5348

Tabla 11.3.13 Energías de formación del producto 2 AFT-MDM mediante el método PM6.



	AFT	MDM	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	-74.4942	-27.7215	-22.4944	-61.7037	-56.4765
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	-67.9505	-11.8204	-6.8857	-60.4851	-55.5503
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	-67.3582	-11.2280	-6.2933	-61.0781	-56.1433
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	-98.5435	-65.4581	-58.7393	-49.9900	-43.2712
Energy	0.4056	-152.7395	-209.5117	-203.7308	-57.1778	-51.3969

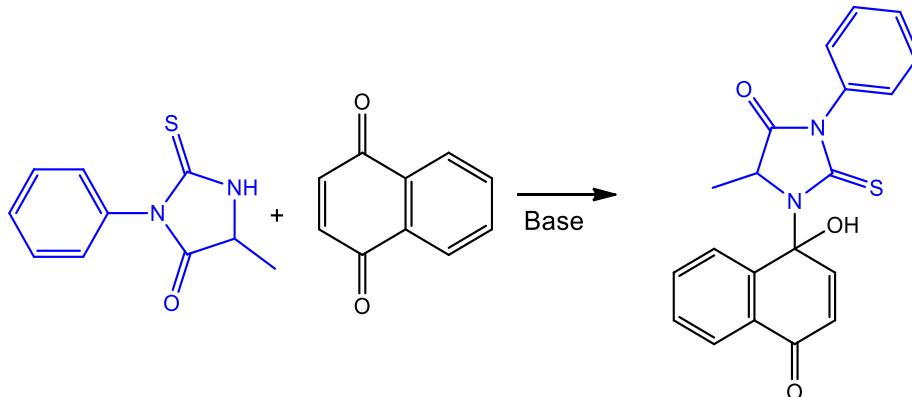
Tabla 11.3.14 Energías de formación del producto 1 AFT-NQ mediante el método PM6.



	AFT	NQ	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	59.5356	105.6081	110.3897	-62.4040	-57.6224
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	65.2447	119.7691	124.3555	-62.0909	-57.5044
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	65.8371	120.3614	124.9479	-62.6839	-58.0974

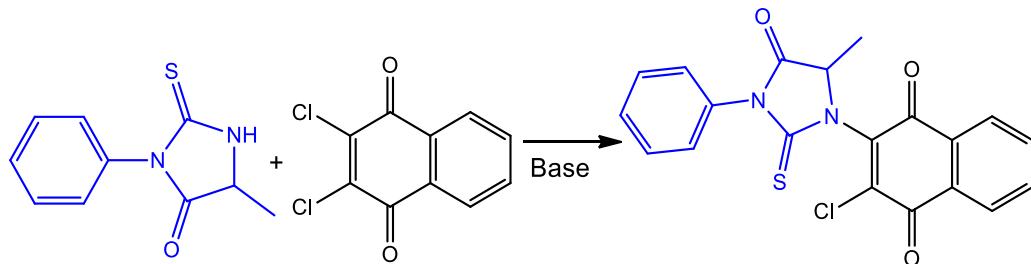
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	37.4492	71.4935	77.2421	-49.0311	-43.2825
Energy	0.4056	-19.1430	-76.7519	-71.0249	-58.0145	-52.2875

Tabla 11.3.15 Energías de formación del producto 2 AFT-NQ mediante el método PM6.



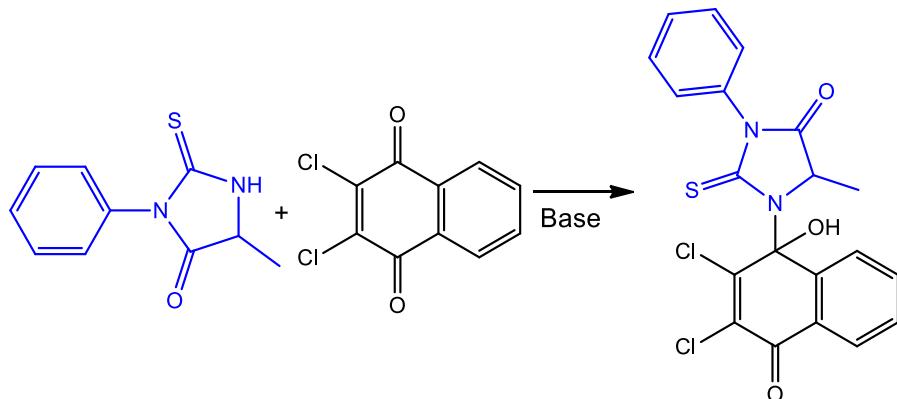
	AFT	NQ	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	59.5356	101.3573	102.6481	-66.6547	-65.3640
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	65.2447	115.3232	116.4539	-66.5368	-65.4060
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	65.8371	115.9155	117.0463	-67.1298	-65.9990
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	37.4492	68.9539	70.2127	-51.5707	-50.3119
Energy	0.4056	-19.1430	-80.6070	-78.8063	-61.8696	-60.0689

Tabla 11.3.16 Energías de formación del producto 1 AFT-C/NQ mediante el método PM6.



	AFT	CINQ	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	37.2070	68.3704	81.8273	-77.3130	-63.8560
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	44.4170	84.0368	97.4071	-76.9955	-63.6251
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	45.0094	84.6291	97.9995	-77.5885	-64.2181
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	12.4655	32.3701	46.6993	-63.1708	-48.8416
Energy	0.4056	-31.0474	-103.2573	-88.7745	-72.6155	-58.1327

Tabla 11.3.17 Energías de formación del producto 2 AFT-CINQ mediante el método PM6.



	AFT	CINQ	Producto	ET	Entalpía	Ea
Sum of electronic and zero-point Energies	108.4764	37.2070	71.9666	74.3587	-73.7167	-71.3247
Sum of electronic and thermal Energies	116.6152	44.4170	87.5245	89.7672	-73.5078	-71.2651
Sum of electronic and thermal Enthalpies	117.2082	45.0094	88.1175	90.3596	-74.1001	-71.8581
Sum of electronic and thermal Free Energies	83.0754	12.4655	37.0143	39.4459	-58.5266	-56.0950
Energy	0.4056	-31.0474	-99.3695	-96.4668	-68.7277	-65.8250

12. Acrónimos y abreviaturas

EPR -----	Electronic Paramagnetic Resonance (Resonancia Paramagnética Electrónica)
HDL -----	High Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)
ADN -----	Ácido Desoxirribonucleico
ATP -----	Adenosine Triphosphate (Adenosín Trifosfato)
ADP -----	Adenosine Diphosphate (Adenosín Difosfato)
RMN -----	Resonancia Magnética Nuclear
FDA -----	Finite Difference Approximation (Aproximación de Diferencias Finitas)
FMOA -----	Frontier Molecular Orbital Approximation (Aproximación de Orbitales Moleculares Frontera)
EMAR -----	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
IR -----	Espectroscopia de Infrarrojo
PF -----	Punto de Fusión
DABCO -----	Trietilendiamina
CCF -----	Cromatografía en Capa Fina
ATR -----	Attenuated Total Reflection (Reflexión Total Atenuada)
R _f -----	Relación de Frentes
NFM -----	N-fenilmaleimida
MDM -----	Maleato de Dimetilo
CINQ -----	2,3-dicloro-1,4-naftoquinona
NQ -----	1,4-naftoquinona