



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“FORMACIÓN DE NITRONAS MEDIANTE EL PROTOCOLO DE LA
QUÍMICA VERDE: UTILIZANDO COMO FUENTE DE ACTIVACIÓN EL
MICROONDAS QUÍMICO Y EN AUSENCIA DE DISOLVENTE”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

SANDRA CORONA JUÁREZ

**ASESORES: DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA
DRA. LEONOR REYES DOMÍNGUEZ**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A Mi Familia
Los Magnificos 10*

Quiero agradecer a Dios y a la Vida por darme la oportunidad de finalizar este proyecto que en algún momento se veía imposible pero que con el empeño y la dedicación necesarios salió adelante.



Gracias a mis Padres que siempre me apoyaron en todo este proceso, que celebraron conmigo los triunfos, por sus palabras de aliento, porque me dejaron terminar este proyecto a su debido tiempo. Gracias de verdad sin su apoyo no lo hubiera podido lograr.

A mis hermanos que vivieron junto conmigo este largo Vía Crucis a Paty por sus palabras que una vez me escribió y que todavía conservo.

A mi abuelita Raquel, Oly, Chivis y Fer, porque siempre estuvieron al pendiente de mi, no cabe duda que tengo una hermosa familia.



A Carlos porque estuvo presente en todo este camino, gracias por los años que llevamos juntos, esperando que sean muchos, muchos, muchísimos, más para dedicarlos a querernos mucho.



A la Sección de Química Orgánica por permitirme realizar mi Servicio Social y el trabajo de Tesis, laboratoristas, maestros y compañeros, fue un viaje muy divertido, alentador y de gran crecimiento personal así como laboral. Los quiero mucho.

A mis asesores que me apoyaron en todo este proceso de aprendizaje, por su empeño y dedicación, Gracias por los invaluable conocimientos transmitidos.



Al técnico académico Draucin Jiménez Celi del taller de soplado de vidrio por el apoyo proporcionado en la elaboración del equipo de vidrio empleado durante la experimentación.

Gracias a la UNAM porque es mi Alma Mater y la que me formó como profesionista.

“Por Mi Raza Hablara El Espíritu”



A mis amigos y amigas que conocí en la Facultad, fueron buenos momentos los que pasamos juntos, nunca los olvidare.



Gracias de verdad a cada uno de ustedes, me llevó un grato recuerdo de mi tiempo de estudiante de la FES-Cuautitlán.

Goya, Goya, UNIVERSIDAD!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

ÍNDICE

ÍNDICE

GLOSARIO	i
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	5
* Nitronas	6
* Métodos convencionales de obtención de nitronas.	8
* Microondas para activar reacciones	12
* Química Verde	18
OBJETIVOS	22
* General	23
* Particulares	23
HIPÓTESIS	24
PARTE EXPERIMENTAL	26
* Materiales y métodos.	27
* Síntesis de hidroxifenilamina	27
* Optimización de las condiciones de ensayo en microondas químico.	29
* Preparación de <i>N</i> -fenilnitronas	30
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	38
* Identificación de los productos de reacción	39
CONCLUSIONES	48
ANEXO	50

GLOSARIO

GLOSARIO

Å	Amstrong
°C	Grados Celcius
AcOEt	Acetato de etilo
ACS	American Chemical Society
<i>ccf</i>	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
Ce(SO ₄) ₂	Sulfato cérico
COSY	Correlation spectroscopy
d	Señal doble
<i>DMSO</i> _{d6}	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectometría de masas
h	Horas
gHMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
gHMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
g	Gradiente
Hz	Herzio
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en Hz
m	Señal múltiple
min	Minutos
mL	Mililitros
MO	Microondas
MHz	Mega herzios
pf	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
q	Señal cuádruple
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear protónica
s	Señal simple
t	Señal triple
TA	Temperatura ambiente
TMS	Tetrametilsilano
δ	Desplazamiento químico
V	Voltios
W	Vatios

pm	Picómetro
nm	Nanómetro
µm	Micrómetro
mm	Milímetro
cm	Centímetro
m	Metro
km	Kilómetro
J	Joule
EHz	Exaherzio
PHz	Petaherzio
THz	Teraherzio
GHz	Gigaherzio
MHz	Megaherzio
KHz	Kiloherzio
NH₄Cl	Cloruro de amonio
Zn	Cinc
NaCl	Cloruro de sodio
EtOH	Etanol
NOE	Efecto Overhauser nuclear
TFA	Ácido trifluoroacético
CH₂Cl₂	Diclorometano
MgSO₄	Sulfato de magnesio
NaSO₄	Sulfato de sodio
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
CH₃NHOH*HCl	Clorhidrato de <i>N</i> -metilhidroxilamina

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las reacciones químicas son consecutivas (o sucesivas), lo cual significa que para completarse necesitan pasar a través de más de una etapa elemental. Las especies que son el producto de una de estas etapas y que se consumen en una etapa siguiente son conocidas como intermediarios de reacción, son especies generalmente de baja estabilidad.

Al respecto, las *N*-alquilnitronas son dipolos 1,3 ampliamente usados como intermediarios importantes en reacciones de cicloadición para la síntesis de diversos compuestos heterocíclicos; estas *N*-alquilnitronas pueden ser preparadas, mediante los dos métodos siguientes¹: en el primero, se efectúa una condensación de alquilhidroxilamina con un aldehído en presencia de sulfato de magnesio anhidro, empleando reflujo de diclorometano; y en el segundo método, se efectúa la oxidación de una amina secundaria con peróxido de hidrógeno en presencia de un catalizador que contiene sodio y tungsteno. El primer método fue informado en 1978 y hoy en día sigue siendo el más común para preparar *N*-alquilnitronas, mientras que el segundo método es menos utilizado² y poco recomendable debido al uso de sustancias tóxicas.

En años recientes debido al aumento de la contaminación ambiental ha surgido un nuevo enfoque dentro de la química en general, y de la Química Orgánica casi en lo particular está es denominada como Química Verde^{3,4}. Tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como en los laboratorios de investigación o de carácter docente, esto, supone un paso mucho más allá de lo que sería el mero hecho de un correcto tratamiento de los residuos potencialmente contaminantes que puedan generarse, sino también, algo más importante: evitar o al menos minimizar la formación de desechos contaminantes y ahorro de recursos.

¹ Torssell, K.; Zeuthen, O. *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1978**, **832**; Murahashi, S. I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.* **1991**, **70**.

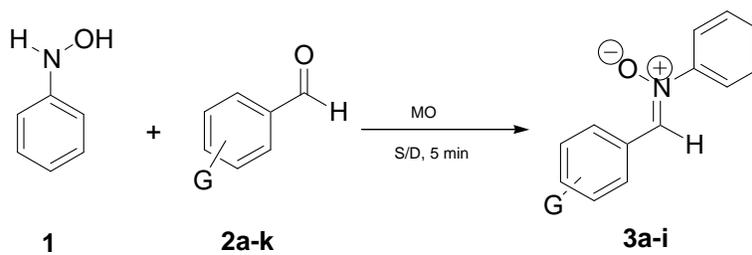
² Shing, C. K.; Lok, Y. M.; Wai-kin, C., ' Ru-Ji, W.; Mark, C. W. T. *J. Org. Chem.* **1995**, **60**, 1741.

³ Anastas, P.T.; Williamsom, T.C. *Green Chemistry, Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Proceses*, Oxford University Press, **1998**.

⁴ <http://www.ugr.es/~quioired/qverde/intro.htm>

Con base en lo anterior y con fundamento en los resultados obtenidos y aplicando el protocolo de la Química Verde, para obtener una serie de nitronas, en este trabajo se informa sobre la preparación de una serie de α -aril-*N*-fenilnitronas utilizando como fuente de activación a la irradiación de microondas, sin el uso de catalizadores y en ausencia de disolvente.

Los resultados obtenidos durante la reacción entre diferentes benzaldehídos con fenilhidroxiamina para la preparación de una serie de nueve nitronas (**3a-i**), bajo las condiciones anteriormente mencionadas, se muestran en la **Tabla 1**. Los rendimientos obtenidos para los compuestos son comparables a los informados por otros métodos.



Esquema 1. Reacción general

Tabla 1. Resultados de las α -aril-*N*-fenilnitronas.

Producto	Grupo R	Punto de fusión (° C)	Rendimiento (%)
3a	H	130	81
3b	3,4,5-triOMe	187	78
3c	<i>m</i> -NO ₂	110	68
3d	<i>o</i> -NO ₂	85	77
3e	2,3-diOH	210	79
3f	<i>o</i> -OH	147	85
3g	<i>m</i> -OH	95	76
3h	<i>p</i> -OCH ₃	108	86
3i	<i>o</i> -OMe	115	80

*tiempo de reacción 5 minutos; temperatura 80 ° C; MO, microondas.

Todos los productos fueron caracterizados por RMN ¹H y ¹³C.

Se obtuvieron las diferentes α -aril- *N*-fenilnitronas, mediante una metodología que cumple con amplio número de principios de la Química Verde; por ende, surge este método nuevo como una alternativa para la síntesis de los compuestos.

Finalmente, es importante resaltar que:

- ♣ Este trabajo se presentó en el marco de las actividades científicas del 44° Congreso Mexicano de Química, 28° Congreso Nacional de Educación Química realizados por la Sociedad Química de México celebrados en Puebla, Pue. del 26 al 30 de septiembre 2009.
- ♣ Los resultados correspondientes a esta investigación son actualmente evaluados como un artículo para su posible publicación en: *Internacional Journal of Molecular Sciences*.

MARCO TEÓRICO

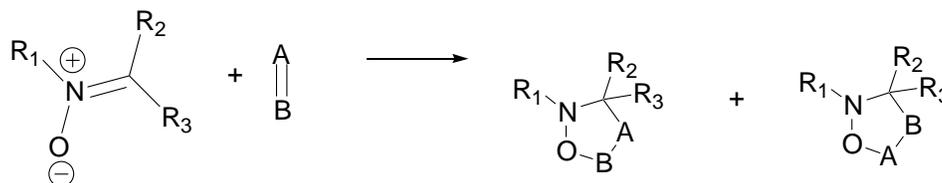
- * **Nitronas**
- * **Métodos convencionales de obtención de nitronas**
- * **Microondas para activar reacciones**
- * **Química Verde**

* Nitronas

Las nitronas, compuestos de nuestro interés, han sido ampliamente usadas en Química Orgánica, la importancia de la funcionalidad nitrona ha sido empleada en al campo de la síntesis orgánica, principalmente en reacciones de cicloadición y adiciones nucleofílicas.

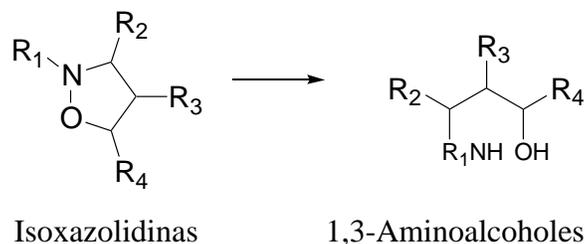
Las nitronas como dipolos-1,3 en reacciones de cicloadición son capaces de reaccionar con una gran variedad de dipolarófilos dando lugar a una gran variedad de isoxazolidinas.

Esquema 2.



Esquema 2

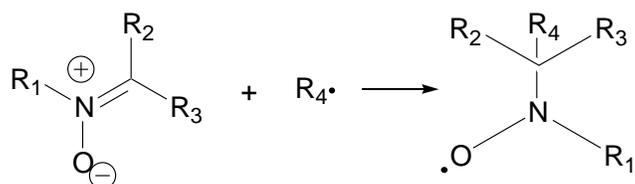
Este tipo de reacciones tanto inter como intramoleculares han desarrollado un acceso a una importante clase de compuestos como las isoxazolidinas, las cuales son precursores de 1,3-aminoalcoholes **Esquema 3**, que se encuentran presentes como un fragmento estructural en un número de compuestos orgánicos de interés.⁵



Esquema 3

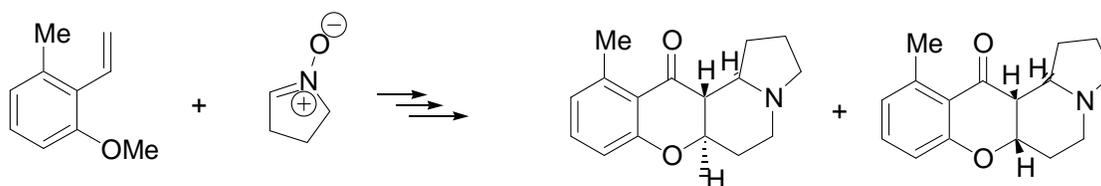
⁵ Tice, C. M.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048

Las nitronas también son ampliamente usadas como compuestos orgánicos, con el propósito de atrapar radicales, tanto en sistemas químicos como biológicos⁶. **Esquema 4.**



Esquema 4

Finalmente hay varias síntesis de productos naturales incluyendo alcaloides o aza-y aminoazucars entre otros, donde una nitrona es el intermediario clave⁷ para la preparación del producto final, **Esquema 5.**



Esquema 5

Las reacciones de cicloadición [3+2] de los dipolos 1,3 han sido investigadas intensamente en los últimos 20 años⁸ y su importancia en síntesis de productos naturales está completamente establecida.⁹

Un ejemplo en donde se emplean nitronas es, la síntesis de un inhibidor potente de proteasome: (-)-omuralide, la cual se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple¹⁰,

⁶ Review. *Science of Synthesis*, **2004**, 27, 511.

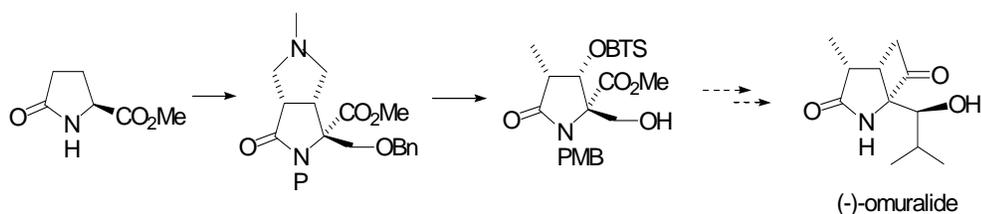
⁷ *Science of Síntesis. Op cit.*

⁸ Padwa, A *1,3- dipolar Cycloaddition Chemistry*,., Ed.; Wiley-Interscience: New York, **1984**; Vols. 1, 2.

⁹ Desimoni, G., Tacconi, G., Barco, A., Pollini, G. *P.Natural Products Synthesis Through Pricyclic Reactions*,., Eds.; American Chemical Society: Washintongton, DC, **1983**.

¹⁰ J.C.; Legeay, ; Langlois, N.; *Journal Org Chem:France*, **2007**, 72, 10108

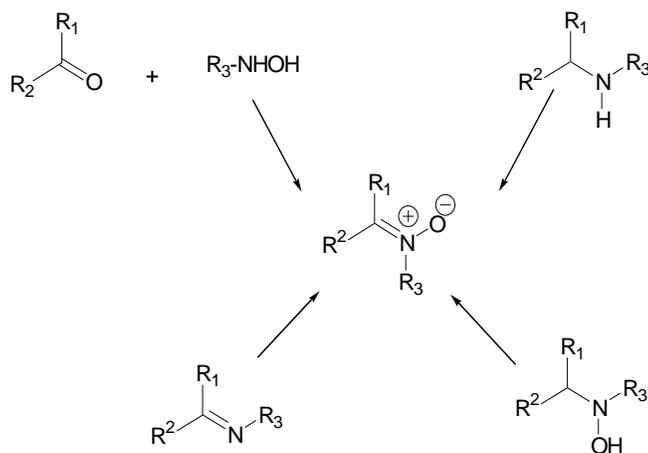
donde Legeay y Langlois¹¹ mencionan que la cicloadición-1,3 dipolar es mucho más selectiva para obtener el aducto, y que la estrategia puede ser ampliada a la síntesis de estructura homologas usando nitronas sustituidas. **Esquema 6.**



Esquema 6

* Métodos de obtención de nitronas

En el **Esquema 7** se muestran algunas de las síntesis empleadas para la obtención de nitronas, la más usada incluye reacciones de condensación entre compuestos carbonilos y aminas oxidadas, iminas o hidroxilaminas.

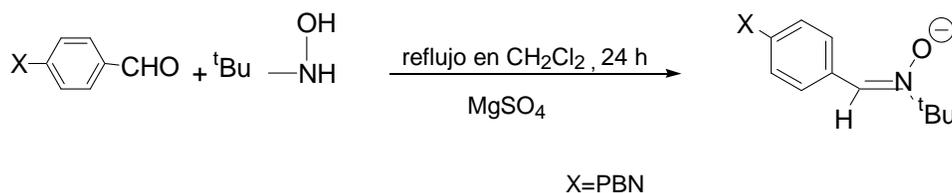


Esquema 7

¹¹ Zhang, H.; Joseph, J.; Vasquez-Vivar, J.; Karoui, H.; N. Nsanzumuhire, C.; Martásek, P.; Tordo, P.; Kalyanaraman, B, *FEBS Lett.* **2000**, 473, 58.

En la literatura, se encuentran reportadas algunas técnicas de preparación de nitronas o dipolos-1,3, sin embargo como se verá a continuación son técnicas que requieren de mucho tiempo, de energía convencional de activación, catalizadores y disolventes tóxicos, entre otros; por ejemplo:

- a) Siguiendo el procedimiento de Torssell y Zeuthen¹² **Esquema 8**, una serie de α -fenil *N*-*t*-butil nitronas¹³ fueron preparadas por la condensación de aldehídos con la correspondiente hidroxilamina en diclorometano a reflujo en una suspensión de sulfato magnesio anhidro. Con rendimientos del 47 al 90%.



Esquema 8

Obsérvese que se requiere de 24 h a reflujo y de un disolvente tóxico como el diclorometano.

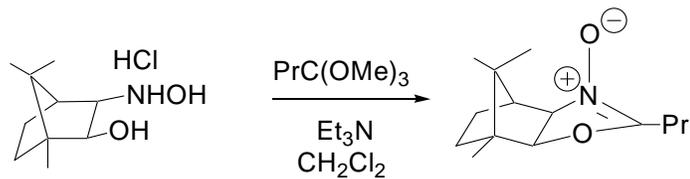
- b) Como lo describe Coates¹⁴. Para obtener las oxazolinas *N*-óxidos **Esquema 9**, mediante una condensación directa de β -hidroxiamino alcoholes con *o*-esteres o acetamidas, mezclando trimetilortoester y (+)-3-(hidroxiamino) borneol¹⁵ con ácido clorhídrico calentando a 40°C en diclorometano o tolueno anhidro en presencia de malla molecular de 4 Å. Obteniéndose un rendimiento promedio del 23 al 63%.

¹² Torssell, K.; Zeuthen, O. *Acta Chem. Scand.*, Ser. B **1978**, B32, 118

¹³ Langlois, Y; Berranger, T. ; *J. Org. Chem, France*, **1995**, 60, 1720.

¹⁴ (a) Ashburn, S.P.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3127. (b) Ashburn, S.P.; Coates, R.M *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3076.

¹⁵ Baldwin, S. W. ; McFayden, R.B.; Aubè , J.; Wilson, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4431.

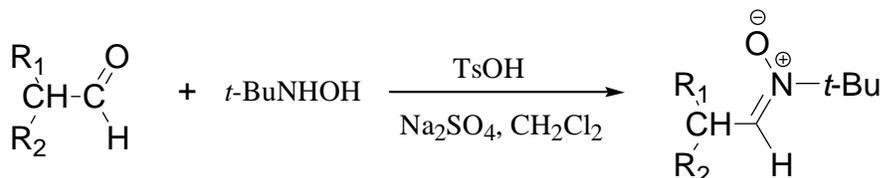


Esquema 9

En este segundo método también se requiere de un disolvente tóxico como el diclorometano además de usar una base como trietilamina y la energía suficiente para mantener la temperatura de la reacción.

- c) Por modificación al procedimiento de Torsell y Zeuthen, para obtener una serie de 5 *N-t*-butilnitronas por condensación de varios aldehídos con *N-t*-butilhidroxilamina en diclorometano adicionando ácido *p*-toluensulfónico y sulfato de sodio anhidro.

Esquema 10. Los rendimientos obtenidos van del 69 al 83%.

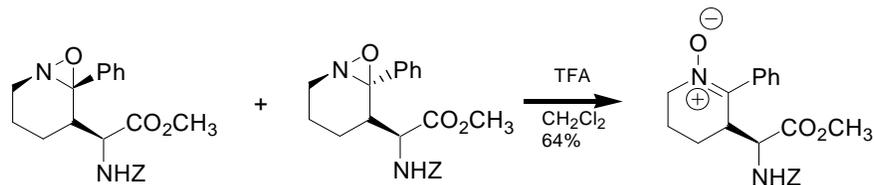


Esquema 10

En este método se vuelve a requerir del diclorometano además de usar un catalizador ácido.

- d) Otro método es el empleado por Yun-Ming & Miller¹⁶, se utiliza malla molecular para obtener una nitrona. **Esquema 11**, a partir de una mezcla de oxaziridinas empleando TFA en cloruro de metileno. La solución se agita por 1 h a temperatura ambiente y los residuos volátiles se removieron. A los residuos se les añadió hexano/acetato etílico 2:1, benzaldehído y malla molecular de 3 Å, la mezcla se agito a temperatura ambiente por 18 h. Obteniéndose un rendimiento del 64 %.

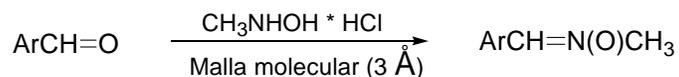
¹⁶ Yun-Ming, L.; Miller, M.; J. Org. Chem. **2001**, 66, 8282



Esquema 11

Aunque este método es menos tóxico, persiste el uso de catalizadores para favorecer la reacción, además de mucho tiempo de reacción.

- e) Una forma simple, eficiente y eco-amigable **Esquema 12** para desarrollar la condensación de *N*-metilhidroxilamina con benzaldehídos sustituidos con grupos electrodonadores o electroattractores en la presencia de malla molecular (3 Å) en disolvente. Las α -aril-*N*-metilnitronas son obtenidas en excelentes rendimientos del 80 al 100%; las cetonas aromáticas no reaccionan de forma similar bajo estas condiciones, interpretando el método quimoselectivo¹⁷



Esquema 12

¹⁷ Bigdeli, M. A.; Nikje, M. A. M; Monatshefte Für Chemie, **2001**, 132, 1547.

*** Microondas para activar reacciones**

Para su estudio, el espectro electromagnético, se divide en segmentos o regiones **Figura 1**, aunque esta división es inexacta. Existen ondas que tienen una frecuencia, pero varios usos, por lo que algunas frecuencias pueden quedar en ocasiones incluidas en dos intervalos.

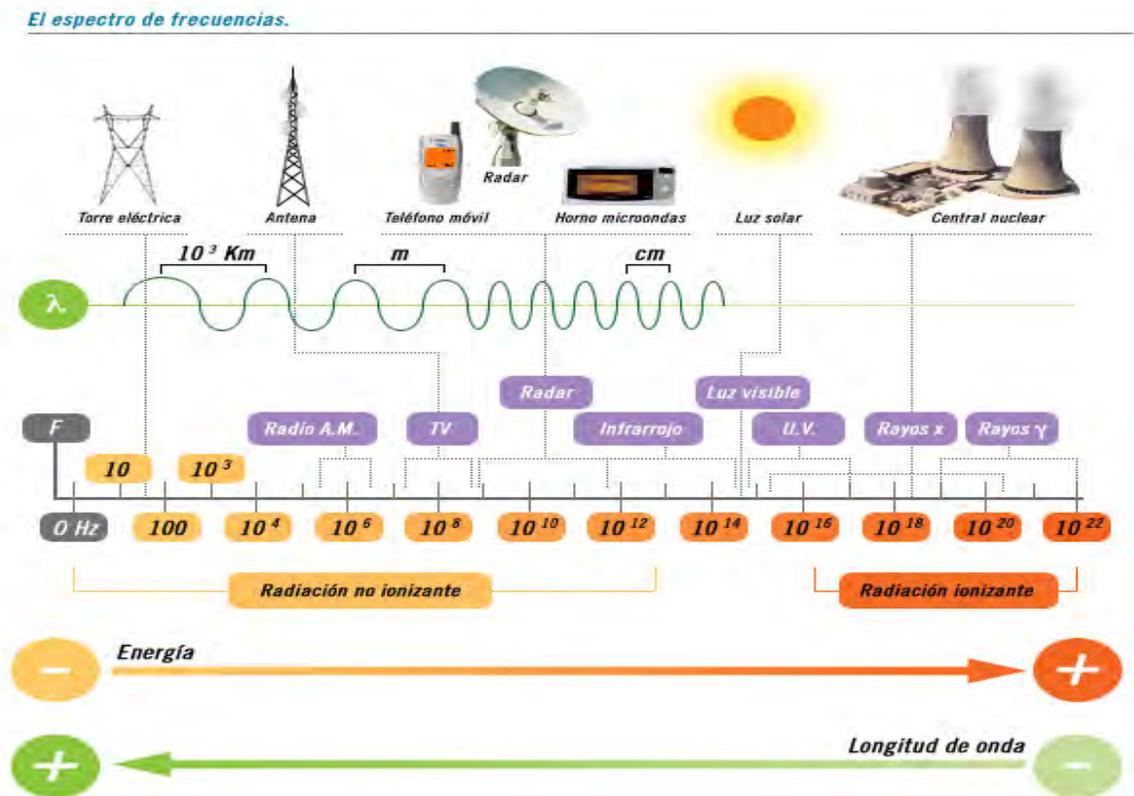


Figura 1. Espectro electromagnético

Las microondas son un tipo de radiaciones electromagnéticas no ionizantes que causa movimiento molecular por migración de iones y rotación de dipolos, su intervalo de frecuencia es del orden de 300 MHz a 300 GHz (**Figura 2**). Todos los hornos de microondas domésticos y todos los hornos reactores de microondas dedicados para síntesis química operan a un frecuencia de 2.45 GHz (lo cual corresponde a una longitud de onda de 12.24 cm) para evitar interferencias; siendo la potencia del orden de 600-900 W.

Banda	Longitud de onda (m)	Frecuencia (Hz)	Energía (J)
<u>Rayos gamma</u>	< 10 pm	> 30,0 EHz	> $20 \cdot 10^{-15}$ J
<u>Rayos X</u>	< 10 nm	> 30,0 PHz	> $20 \cdot 10^{-18}$ J
<u>Ultravioleta extremo</u>	< 200 nm	> 1,5 PHz	> $993 \cdot 10^{-21}$ J
<u>Ultravioleta cercano</u>	< 380 nm	> 789 THz	> $523 \cdot 10^{-21}$ J
<u>Luz Visible</u>	< 780 nm	> 384 THz	> $255 \cdot 10^{-21}$ J
<u>Infrarrojo cercano</u>	< 2,5 μ m	> 120 THz	> $79 \cdot 10^{-21}$ J
<u>Infrarrojo medio</u>	< 50 μ m	> 6,00 THz	> $4 \cdot 10^{-21}$ J
<u>Infrarrojo lejano/submilimétrico</u>	< 1 mm	> 300 GHz	> $200 \cdot 10^{-24}$ J
Microondas	< 30 cm	> 1 GHz	> $2 \cdot 10^{-24}$ J
<u>Ultra Alta Frecuencia - Radio</u>	< 1 m	> 300 MHz	> $19.8 \cdot 10^{-26}$ J
<u>Muy Alta Frecuencia - Radio</u>	< 10 m	> 30 MHz	> $19.8 \cdot 10^{-28}$ J
<u>Onda Corta - Radio</u>	< 180 m	> 1,7 MHz	> $11.22 \cdot 10^{-28}$ J
<u>Onda Media - Radio</u>	< 650 m	> 650 kHz	> $42.9 \cdot 10^{-29}$ J
<u>Onda Larga - Radio</u>	< 10 km	> 30 kHz	> $19.8 \cdot 10^{-30}$ J
<u>Muy Baja Frecuencia - Radio</u>	> 10 km	< 30 kHz	< $19.8 \cdot 10^{-30}$ J

Figura 2. Divisiones del espectro electromagnético

La energía de microondas es un método eficiente para conducir las reacciones químicas. Así como en un microondas de cocina el agua hierve más rápido que poniéndola a calentar en una olla en la estufa; las reacciones químicas proceden significativamente más rápido en un microondas industrial que en una parrilla o en un baño maría, como se explica más adelante la velocidad a la cual estas reacciones ocurren pueden conducir al incremento del rendimiento y productos más limpios, permitiendo a los químicos realizar en minutos

reacciones que antes tomarían horas, o incluso días para completar la reacción lo que en Química Verde significa un gran ahorro de energía.

Los dos mecanismos fundamentales por la transferencia de energía de microondas a las sustancias son:

- ❖ Rotación dipolar: la rotación dipolar es una interacción en la cual las moléculas polares intentan alinearse sobre sí mismas a medida que el campo eléctrico de la radiación de microondas cambia. El movimiento rotacional de la molécula al intentar orientarse en la dirección del campo, consiguen una transferencia de energía.

- ❖ Conducción iónica: la conducción iónica se da cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución. El campo eléctrico genera un movimiento iónico mediante el cual las especies intentan orientarse al cambio del campo eléctrico de la radiación de microondas, y de forma análoga a la rotación dipolar se produce un supercalentamiento.¹⁸ **Figura 3.**

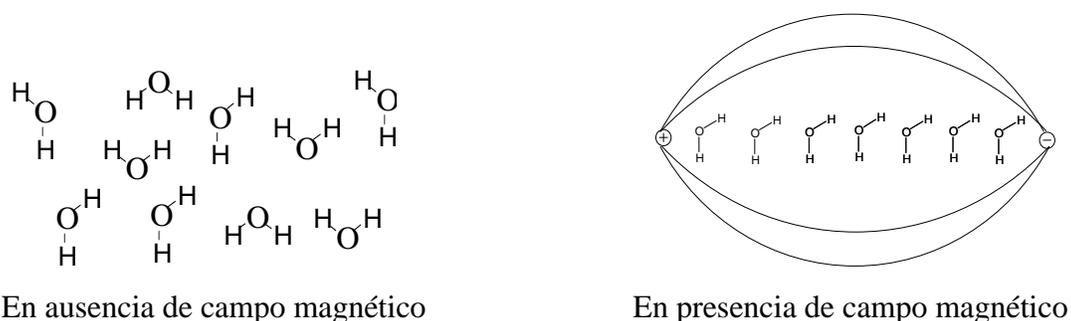


Figura 3. Comportamiento de las moléculas.

¹⁸ Leadbeater N. Ph. D. y McGowan C. PH. D. *Clean, Fast Organic Chemistry* Microwave-assisted laboratory experiments. CEM Publishing. USA 2006.

A 2,450 MHz, el alineamiento de las moléculas seguido por el regreso al equilibrio térmico (llamado tiempo de relajación) ocurre unas 4.9×10^9 veces por segundo resultando en un rápido calentamiento el cual esta en función del tiempo de relajación, que a su vez depende de la temperatura y de la viscosidad de la muestra.

En el contexto químico, la síntesis orgánica asistida por microondas se caracteriza por la espectacular aceleración producida en muchas reacciones como consecuencia de la velocidad de calentamiento, el cual no puede ser reproducido por el calentamiento clásico. Rendimientos más altos, condiciones de reacción más suaves y tiempos de reacción más cortos que pueden ser usados en muchos procesos. Asimismo, reacciones que no ocurren por calentamiento convencional pueden ser efectuadas usando microondas.

La irradiación de microondas activará directamente la mayoría de las moléculas que posean un dipolo bien definido o sean iónicas.

Muchas de las primeras síntesis activadas por microondas se realizaban en hornos convencionales, encontrando algunos problemas serios al usarlos. Siendo que dichos hornos no se diseñan para contención de disolventes y reactivos orgánicos; tampoco es posible medir la temperatura ni presión de una reacción; además de que al usar disolventes, éstos pueden generar temperaturas elevadas y, en consecuencia, altas presiones dentro del sistema, lo cual puede conducir a explosiones violentas; lo anterior ha derivado en el uso de la microescala para llevar cabo diversos experimentos aunque es preferente no emplear disolvente alguno. Así, en 1989, Villemin¹⁹ y col., aplicaron la técnica de microondas por primera vez para realizar reacciones orgánicas en ausencia de disolvente, evitando así los problemas antes descritos.

De forma paralela, se han desarrollado hornos reactores de microondas especializados en síntesis química comercialmente disponibles. Algunos de estos hornos poseen una cavidad más estrecha diseñada para que al colocar la muestra en medio de dicha cavidad puede irradiarse constantemente con la energía de microondas. Usando un reactor

¹⁹ Villemin D., Labiad B. y Ouhilal Y. *Chemical industrial*. **1989**, 18, 3453.

monomodo es posible calentar las muestras tan pequeñas como 0.2 mL de manera muy eficazmente.²⁰ Un horno reactor químico de este tipo fue utilizado para llevar a cabo parte del presente trabajo. **Figura 4**



Figura 4

El uso de microondas ha tenido un impacto profundo en la aceleración de reacciones orgánicas. A partir de la aparición del primer artículo publicado sobre el uso de esta radiación en la síntesis química con disolventes polares²¹, se han ideado múltiples métodos útiles para la síntesis orgánica, mediante la modificación adecuada de diversos grupos funcionales. La viabilidad práctica de los protocolos en ausencia de disolventes asistidos por microondas se ha demostrado en numerosas y útiles transformaciones que implican: protección/desprotección de grupos funcionales, condensaciones, oxidaciones, reducciones y transposiciones entre otras. Dicho con otras palabras, se han descrito transformaciones

²⁰ Microwave-assisted laboratory experiments, Op. Cit.

²¹ Gedyer R., Smith F., Mestaway K., Ali H., Baldisera L. Laberge L. y Rousell J. *Tetrahedron Letters*. 27, 1986, 279.

química ambientales benignas mediante el uso de microondas obteniéndose de ésta manera una amplia gama de productos intermedios y finales industrialmente importantes como: iminas, enaminas, nitroalcanos, especies oxidadas del sulfuro, así como muchos heterociclos farmacológicamente importantes, los cuales al obtenerse por procedimientos convencionales, contribuyen inequívocamente a la contaminación ambiental.

La mayoría de las reacciones se realizan en envases de cristal abiertos (tubos de ensayo, cubiletes y frascos cilíndricos) usando reactivos limpios bajo condiciones libres de disolvente en un horno de microondas casero sin modificar o en un horno enfocado de microondas que funcionan a 2,450 MHz. En muchos casos, se hace la comparación de reacciones aceleradas por microondas con reacciones realizadas por otros medios de activación a la misma temperatura²².

Es importante hacer del conocimiento, que en nuestro país existe un grupo de investigación comprometido con el medioambiente y dedicado a la aplicación de la Química Verde, por lo que el 6 de noviembre de 2007 se llevó a cabo en el Aula Mayor del Colegio Nacional, en la Ciudad de México, el simposio “Aplicaciones de las microondas en química y en biología”, un desarrollo tecnológico sobresaliente en el siglo XIX que incide en el área de la síntesis de compuestos químicos facilitada por la irradiación con microondas; en particular, se aprecia una minimización de racemización en la síntesis asimétrica de moléculas quirales. Además, en biología sobresalen aplicaciones en la síntesis de péptidos y proteínas, así como técnicas muy útiles en proteómica. Finalmente, cabe destacar el potencial de esta metodología en la llamada “Química Verde“, pues permite la preparación de materiales avanzados, en condiciones amigables, desde el punto de vista ambiental.

Las ventajas potenciales del uso de microondas son pues de interés para estudiosos y practicantes de diversas áreas²³.

²² *Tetrahedron Letters*. Op. cit.

²³ Juariste, E. *Aplicaciones de microondas en química y en biología*. El Colegio Nacional. México. 2009

Así, a partir de la década de los 90's del siglo pasado, el número de publicaciones relacionadas con esta nueva forma de activar reacciones se ha incrementado de manera importante, por lo que es muy probable que en pocos años el uso de las microondas sea el método principal para calentar o dirigir las reacciones químicas.

Es conveniente mencionar, que a partir del año 2003, algunas de las compañías farmacéuticas, agroquímicas y biotecnológicas están empleando las microondas en sus procesos de producción, debido a que con esta forma de activar reacciones se logran reducir los tiempos de reacción de horas a minutos, además de incrementar los rendimientos y mejorar la reproducibilidad.

*** Química Verde**

Durante la revolución industrial se tenía la visión de que los recursos naturales eran infinitos y que el medio natural debía ser domesticado mediante la tecnología.²⁴ Por el contrario, durante los últimos años, las cuestiones ambientales comenzaron a tener presencia en la opinión pública, lo que llevó a los gobiernos al reconocimiento del problema y de lo limitado de los recursos.

Derivado de esto, se empezó a generar normatividad y con lo cual se iniciaron los primeros esfuerzos de la industria y la academia para desarrollar nuevos procesos y sustancias de menor toxicidad con la finalidad de reducir la emisión de contaminantes y dar cumplimiento al marco normativo de reciente creación.

“Durante el periodo previo al advenimiento de la legislación ambiental se acostumbraba la liberación de los contaminantes en forma directa en el aire, agua y suelo. Por otro lado, se pensaba que el decremento en la concentración de los contaminantes en el medio era una

²⁴ McDonough, W. *The next industrial revolution. The Atlantic Monthly* . 1998. 282(4): 82-92.

solución suficiente para reducir los efectos de estas sustancias, lo que es conocido como "la dilución en la solución a la contaminación."²⁵

Posteriormente, con el avance en la normatividad y el conocimiento de los mecanismos de acción de los contaminantes en el medio, se generaron límites para la emisión de contaminantes al ambiente. La solución más adecuada para esto parecía ser el uso de equipos de control de emisiones que sirvieran como barreras para cumplir con los requerimientos de la ley.

Finalmente, con la elaboración de la "Ley de la Prevención de la Contaminación" de los Estados Unidos de América en 1990, se comenzaron a buscar diferentes medios para prevenir la generación de contaminantes, entre los cuales podemos mencionar controles de ingeniería, control de inventarios, optimización de procesos y el desarrollo de la Química Verde.

La Química Orgánica es una ciencia que aporta una incuestionable contribución a la mejora de la calidad de vida y al bienestar del hombre, ideando soluciones en campos tan diferentes como la salud, la higiene, o la preparación de nuevos materiales.

Según el código de conducta de la "American Chemical Society"²⁶.

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

²⁵ Anastas, P.T.. *Green chemistry, theory and practice*. Oxford University Press, New York. 1998

²⁶ <http://www.ugr.es/~quiorred/qverde/comparacion.htm>

La Química Verde o Química sustentable para el medio ambiente se ocupa del diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias peligrosas.

El diseño de productos y procesos medioambientalmente benignos debe guiarse con los 12 principios de la Química Verde enlistados²⁷, a continuación, resumidos en la **Figura 5**.

- 
1. *Prevenir o minimizar residuos.* 7. *Utilizar materias primas renovables.*
2. *Maximizar la energía atómica.* 8. *Evitar los derivados innecesarios.*
3. *Diseñar experimentos que utilicen y generen sustancias con el mínimo de toxicidad.* 9. *Preferir catalizadores, no reactivos estequiométricos.*
4. *Generar productos y/o residuos eficaces, más seguros.* 10. *Diseñar experimentos que generen productos y/o residuos biodegradables.*
5. *Reducir el uso de sustancias auxiliares.* 11. *Analizar los procesos en tiempo real.*
6. *Disminuir el consumo energético.* 12. *Evitar el riesgo de accidentes químicos.*

Figura 5. Principios de la Química Verde. Definidos por Anastas y Warner en 1998.

²⁷ Anastas, P. T. & Warner, J. C. *Green Chemistry: Teoría and Practica*, Oxford University Press, Nueva York, p. 30 (1998).

La importancia actual de la llamada **Química Verde o Química Sustentable** (-es decir *el uso de la química para prevenir la contaminación a través del diseño de productos y procesos químicos que sean ambientalmente benignos-*) ha crecido sustancialmente desde su aparición a principios de los años 90. Este crecimiento está basado en un fuerte desarrollo científico guiado por la necesidad económica de lograr un desarrollo sustentable.

Se trata de una actitud imprescindible cuando se hace necesario introducir mejoras tecnológicas, ya que se ocupa de estudiar y modificar todos los aspectos de los procesos químicos que generen impactos negativos tanto sobre la salud humana como sobre el ambiente. Se parte de la base de que el camino más eficiente para prevenir la contaminación consiste en:

- ♣ Diseñar productos nuevos que sean útiles y viables comercialmente pero cuya toxicidad sea mínima.
- ♣ Diseñar (para productos ya existentes) pasos sintéticos alternativos que no requieran sustratos o disolventes tóxicos ni generen subproductos tóxicos²⁸.

Anastas esgrimió logros convincentes: polímeros que se pueden usar y que se fabrican a partir de azúcar de maíz y se biodegradan en el medio ambiente; dióxido de carbono líquido que puede usarse como disolvente para la limpieza de ropa y es inocuo; pesticidas que sólo causan daño a la peste y no persisten en nuestro organismo.

²⁸ <http://www.aqa.org.ar/iyq1.htm>

OBJETIVOS

- * General**
- * Particulares**

OBJETIVOS

General

- ❖ Preparar una serie de nitronas mediante el empleo del protocolo de la Química Verde para contribuir al mejoramiento del medio ambiente, al evitar el uso de disolventes y catalizadores, minimizando así la formación de desechos y ahorro en energía.

Particulares

- ✓ Aplicar los métodos y técnicas de la Química Verde para la síntesis de *N*-fenilnitronas, determinando las condiciones óptimas de trabajo en el microondas como son: tiempo de reacción, potencia y temperatura.
- ✓ Identificar los compuestos formados, apoyándose en técnicas espectroscópicas como: RMN y difracción de rayos X.
- ✓ Comparar los rendimientos obtenidos con los métodos convencionales reportados en la literatura, para implementar este nuevo método como una alternativa eficaz y económica en la preparación de las α -aril-*N*-fenilnitronas.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Uno de los métodos clásicos, empleados para la preparación de nitronas, implica la condensación de hidroxilamina con aldehídos, en presencia de disolvente tóxicos y algún catalizador; en consecuencia, con una correcta optimización de las condiciones experimentales (tiempo, potencia y temperatura) para la activación con microondas, se espera llevar a cabo la reacción entre la hidroxifenilamina con diferentes aldehídos aromáticos, implementando un método novedoso para la formación de α -aril-*N*-fenilnitronas, y al ser eco-amigable y de bajo costo al no utilizar disolvente ni catalizador, se contribuya al acervo de la Química Verde.

PARTE EXPERIMENTAL

- * **Materiales y métodos**
- * **Síntesis de hidroxifenilamina**
- * **Selección de condiciones instrumentales óptimas**
- * **Síntesis de nitronas**

* Materiales y métodos

Todas las materias primas fueron adquiridas a partir de su forma comercial y fueron usadas sin una purificación previa. La síntesis de nitronas se llevó a cabo en un microondas químico, Modelo Discover System, marca CEM. Los puntos de fusión (pf) se determinaron con un aparato Fischer en grados centígrados y no están corregidos. Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y sus diferentes experimentos se obtuvieron en un espectrómetro *Varian Gemini* y *Mercury 200* y *300 MHz*. Los desplazamientos químicos (δ) están reportados en partes por millón (ppm), tomando como referencia interna al TMS, empleando como disolvente CDCl_3 y DMSO_{d6} .

El estudio de difracción de rayos X se llevó a cabo en un difractómetro Siemens P4. La cromatografía en capa fina (*ccf*) se realizó sobre láminas de aluminio revestidas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄, las cuales fueron reveladas con una lámpara ultravioleta, usando como eluyente una mezcla de *n*-hexano-acetato de etilo a diferentes proporciones: 80:20, 60:40, 70:30. Descripción de espectros: RMN ^1H (disolvente) δ desplazamiento químico (multiplicidad, *J* constante de acoplamiento en Hz, número de protones, asignación).

Nota importante: la numeración indicada, en cada uno de los compuestos que a continuación se presentan, es la misma que se empleó para las asignaciones espectroscópicas analizadas en la parte de discusión y resultados de este trabajo y, en algunos casos, no corresponde con aquella que se tomó como base para nombrar a los mismos. Lo cual será señalado pertinentemente.

* Síntesis de hidroxifenilamina

Obtención de hidroxilamina

Se pesaron 12.4 g de polvo zinc, y se colocaron en un crisol para calentarlos en la estufa a 80 ° C por 24 h, para activarlo.

Por otro lado en un matraz bola de 500 mL se agregaron 160 mL de agua desionizada, se incorporaron 5 g de NH_4Cl y 10 g de nitrobeneno, la mezcla se agito vigorosamente; y poco a poco se agrego el zinc caliente, durante aproximadamente 30 minutos.

Después de adicionar todo el Zn, se continúo la agitación durante 1 h más. Por otro lado, se pesaron 60 g de NaCl y se adicionaron a un matraz Kitazato, en donde se filtro la mezcla anterior y se lavo con 200 mL de agua desionizada caliente.

Las aguas madres se agitaron para disolver el NaCl con un agitador de vidrio. Posteriormente se colocaron en baño de hielo para cristalizar la hidroxilamina²⁵.

Finalmente se filtraron los cristales obtenidos y se almacenaron en un frasco ámbar y se refrigeraron.

Datos:

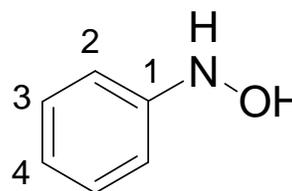
Reactivo 1. Para la formación de nitronas.

Fenil hidroxil amina.

Sólido blanco, rendimiento 70%, pf. 187 ° C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.27 (m, 2H, H-2), 7.02-6.99 (m, 3H, H-3, H-4), 5.83(s, 1H, OH).

RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl_3): δ 149.5 (C-1), 128.9 (C-2), 122.3 (C-4)114.5 (C-3).



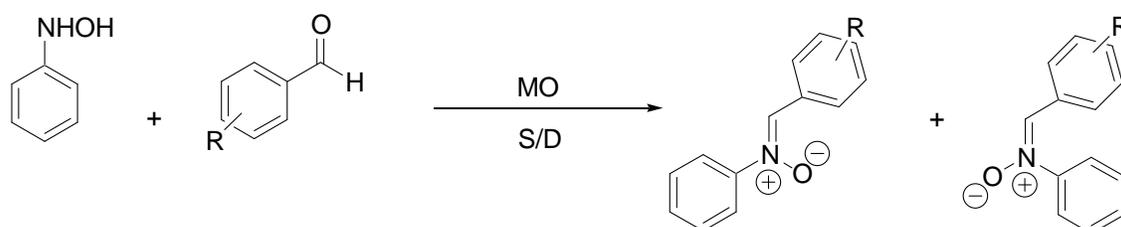
Reactivo 1

²⁵ Wiley. *Organic Synthesis Col. Vol. 1*, pág. 445., London; Borch, R. F., Berstein, M. D., Durst, H.D. *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2897, 1971.

*** Optimización de las condiciones de ensayo en microondas químico**

Teniendo la hidroxilamina, se procedió a encontrar las condiciones óptimas para la síntesis de nitronas bajo el protocolo de la Química Verde usando las microondas como método de activación. De tal manera que se hicieron los siguientes ensayos.

Seleccionar las condiciones instrumentales óptimas para la reacción en el microondas químico.



Esquema 13

Para ello se llevaron a cabo las reacciones entre la hidroxilamina y el aldehído correspondiente en una relación uno a uno sin disolvente ni catalizador y promoviendo la reacción con irradiación de microondas **Esquema 13**.

La prueba consistió en variar las condiciones como: tiempo, temperatura y potencia, para encontrar las que más favorecen la reacción. **Tabla 2**

Tabla 2. Variación de las condiciones experimentales.

Temperatura (°C)	Potencia (W)	Tiempo (min.)
150	80	10
120	80	30
120	80	10
80	50	10
60	50	30
60	30	10
80	50	5

Encontrando que la temperatura satisfactoria fue de 80°C, la potencia óptima de 50 W y el tiempo de reacción adecuado fue de 5 minutos. Los resultados obtenidos fueron analizados mediante la técnica de *ccf*, observando la desaparición de los reactivos y la formación del producto correspondiente. Como se muestra a continuación en la **Figura 6**.

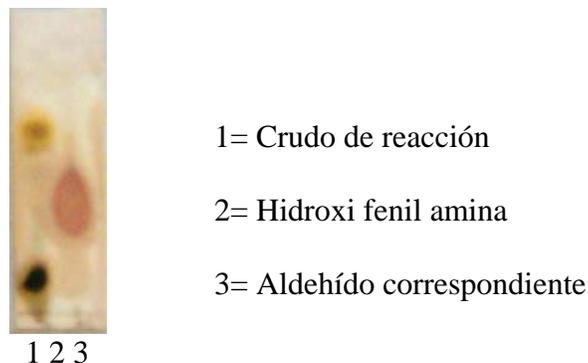


Figura 6. *ccf* del crudo de reacción.

*** Preparación de α -aril-*N*-fenilnitronas
(Método general)**

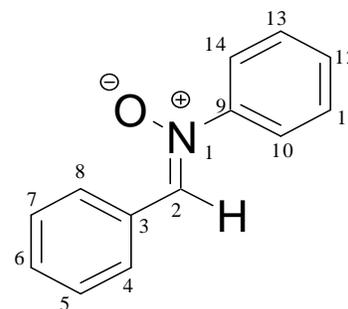
Se colocaron 2g (0.0183 mol) de fenilhidroxiamina en un matraz de bola de 50 mL y se adicionaron (0.0183 mol) los g correspondientes a las moles del aldehído (reacción 1:1), irradiándose con microondas en un lapso de 5 minutos, con agitación magnética a 80°C. Obteniéndose un producto de color ámbar el cual se purificó haciendo lavado con EtOH, obteniéndose lo crudos de reacción de las α -aril-*N*-fenilnitronas **3a-i**.

A continuación se enlista la serie de nueve nitronas obtenidas.

(Z) - α -N-difenilnitrona (3a).

Sólido amarillo, rendimiento 81 %, pf. 130 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36-8.34 (d, 2H, H-4, H-8), 7.90 (s, 1H, H-2), 7.76-7.74 (m, 2H, H-10, H-14), 7.48-7.46 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 7.44-7.42 (m, 2H, H-5, H-7).
 RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 129.1 (C-3), 136.2 (C-6), 133.3 (C-2), 130.1 (C-4, C-8), 130.0 (C-12), 129.1 (C-11, C-13), 148.8 (C-9), 128.8 (C-7, C-5), 121.6 (C-10, C-14).

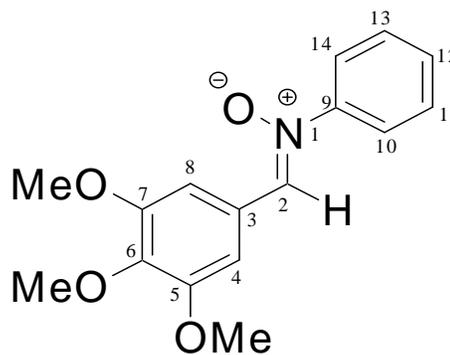


3a

(Z)-N-fenil- α -(3,4,5-trimetoxifenil)nitrona (3b).

Sólido amarillo, rendimiento 78%, pf. 187 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H, H-2), 7.79 (s, 2H, H-4, H-8), 7.79-7.76 (m, 2H, H-10, H-14) 7.50-7.47 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 3.94 (s, 9H, OMe).
 RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 153.1 (C-7, C-5), 149.1(C-9), 140.4 (C-6), 134.7 (C-2), 130.1 (C-12), 129.4 (C-11, C-13), 126.3 (C-3), 121.8 (C-10, C-14), 106.6 (C-4, C-8), 61.2 (*p*-OMe) 56.3 (*m*-OMe)

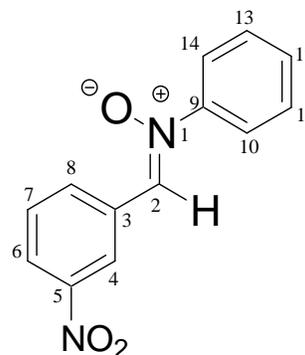


3b

(Z)-N-fenil- α -(3-nitrofenil)nitrona (3c).

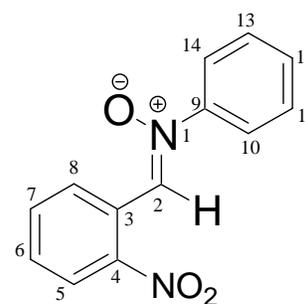
Sólido amarillo, rendimiento 68%, pf. 110 °C.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (s, 1H, H-4), 8.08 (s, 1H, H-2), 8.83 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-8) 8.31 (d, 1H, $J=8.5$ Hz H-6), 7.81-7.78 (m, 2H, H-10, H-14), 7.67 (t, 1H $J=8.0, 8.5$ Hz, H-7), 7.54-7.51 (m, 3H, H-11, H-12, H-13). RMN-¹³C (75.4 MHz, CDCl₃): δ 131.9 (C-3), 148.1 (C-5), 129.6 (C-7), 138.8 (C-8), 132.0 (C-2), 130.4 (C-12), 148.5 (C-9), 129.2 (C-11, C-13), 124.7 (C-6), 122.2 (C-4), 121.5 (C-10, C-14).

**3c****(Z)-N-fenil- α -(2-nitrofenil)nitrona (3d).**

Sólido amarillo, rendimiento 77%, pf. 85 °C.

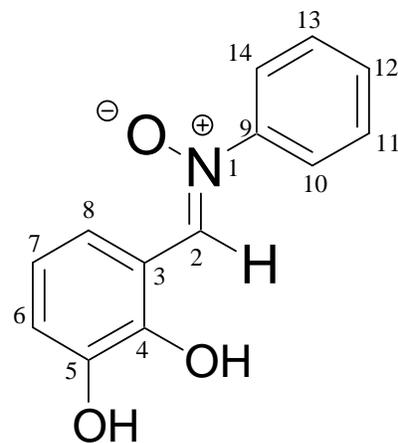
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (s, 1H, H-2), 8.44 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, H-8), 8.10 (d, 1H, $J=13.5$ Hz, H-5), 7.93-7.90 (m, 1H, $J=13.5$ Hz, H-7), 7.90-7.83 (m, 3H, H-10, H-14), 7.71 (t, 1H, $J=12.5$ Hz, H-6), 7.60-7.56 (m, 3H, H-11, H-12, H-13). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 124.1 (C-3), 147.9 (C-4), 133.2 (C-2), 124.4 (C-5), 130.5 (C-7), 130.7 (C-8), 147.7 (C-9), 129.2 (C-11, C-13), 129.4 (C-6), 130.3 (C-12) 121.4 (C-10, C-14).

**3d**

(Z)-N-fenil- α -(2,3-dihidroxiifenil)nitrona (3e).

Sólido amarillo, rendimiento 79 %, pf. 210 °C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H, H-2), 7.81-7.76 (m, 2H, H-10, H-14), 7.55-7.51 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 7.13 (dd, $J=7.4, 7.8, 1.4, 1.8$ Hz, 1H, H-8), 6.87-6.73 (m, 2H, H-6, H-7). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 153.3 (C-4), 141.3 (C-2), 130.6 (C-12), 129.4 (C-11, C-13), 153.2 (C-5), 121.8 (C-10, C-14), 119.8 (C-3), 117.7 (C-7), 115.9 (C-2).



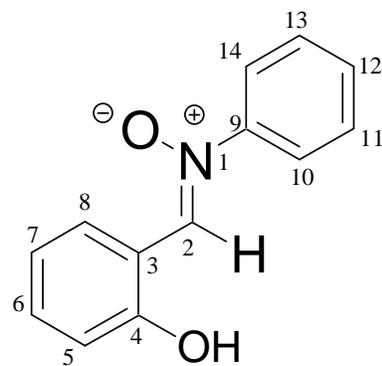
3e

(Z)-N-fenil- α -(2-hidroxiifenil)nitrona (3f).

Sólido amarillo, rendimiento 85%, pf. 147 °C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ 12.51 (s, 1H, OH), 8.72 (s, 1H, H-2), 7.93-7.92 (m, 2H, H-10, H-14), 7.45 (t, 1H, H-6), 7.60-7.54 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 6.97-6.89 (m, 2H, H-5, H-7), 6.76 (d, 1H, H-8).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 158.7 (C-4), 117.3 (C-3), 134.1 (C-2), 133.0 (C-8), 130.1 (C-12), 129.1 (C-11, C-13), 121.6 (C-10, C-14) 139.9 (C-6) 118.7 (C-5), 145.8 (C-9) 118.6 (C-7)

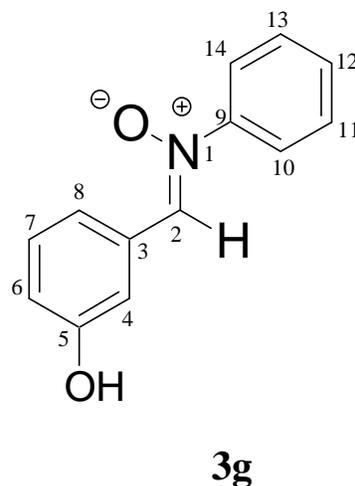


3f

(Z)-N-fenil- α -(3-hidroxifenil)nitrona (3g).

Sólido amarillo, rendimiento 76%, pf. 95 °C.

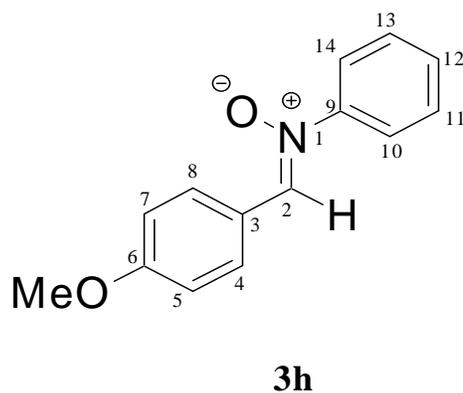
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.67 (s, 1H, OH), 8.41 (s, 1H, H-2), 8.17 (s, 1H, H-4), 7.92-7.88 (m, 2H, H-10, H-14), 7.72 (d, 1H, $J=7.4$ Hz, H-8), 7.58-7.52 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 7.29 (t, $J=8.2, 7.4$ Hz, 1H, H-7), 6.91 (d, $J=8.2$ Hz, 1H, H-6). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 157.1 (C-5), 114.7 (C-3), 133.7 (C-4), 132.0 (C-2), 129.8 (C-12, C-8), 129.1 (C-11, C-13) 121.5 (C-10, C-14), 120.6 (C-5), 117.9 (C-6), 148.5 (C-9)



(Z)-N-fenil- α -(4-metoxifenil)nitrona (3h).

Sólido amarillo, rendimiento 86%, pf. 108 °C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 8.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-4, H-8), 7.86 (s, 1H, H-2), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, H-10, H-14), 7.47-7.43 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 6.98 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H-5, H-7). RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 161.1 (C-6), 123.3 (C-3), 133.7 (C-2), 128.7 (C-11, C-13), 129.2 (C-12), 130.7 (C-8, C-4), 148.4 (C-9), 121.2 (C-10, C-14), 113.6 (C-5, C-7), 55.0 (OCH₃)

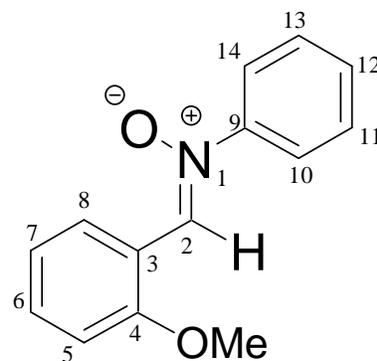


(Z)-N-fenil- α -(2-metoxifenil)nitrona (3i).

Sólido amarillo, rendimiento 80%, pf. 115 °C.

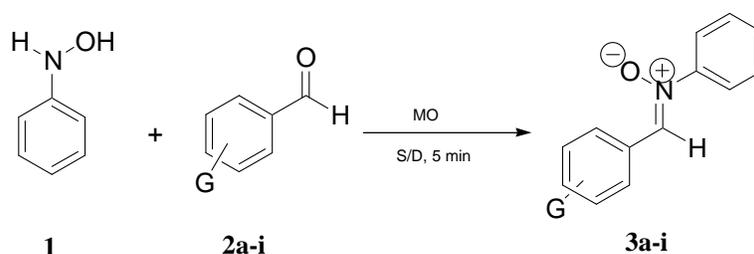
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 9.47 (dd, J=9.6, 6.2, 1.6, 1.8 Hz, 1H, H-8), 8.40 (s, 1H, H-2), 7.81-7.76 (m, 2H, H-10, H-14), 7.50-7.40 (m, 3H, H-11, H-12, H-13), 7.13 (t, J=8.4 Hz, 1H, H-6), 6.95 (m, 2H, H-5, H-7), 3.88 (OMe).

RMN-¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 157.4 (C-4), 132.2 (C-2), 129.6 (C-11, C-13), 129.0 (C-12), 128.7 (C-8), 128.4 (C-3), 121.7 (C-10, C-14), 120.7 (C-5), 109.8 (C-7), 55.5 (OCH₃).

**3i**

RESULTADOS

Los resultados obtenidos durante la reacción entre diferentes benzaldehídos con fenilhidroxiamina para la preparación de α -aril-*N*-fenilnitronas (**3a-i**) **Esquema 14** bajo la irradiación del microondas se muestran de manera resumida en la **Tabla 3**; así como su correspondiente pf y rendimiento.



Esquema 14.

Los rendimientos obtenidos son del producto ya purificado por cristalización con EtOH, sin embargo en algunos casos cristalizaba tanto el producto como el aldehído que no reaccionó, evitando la separación de estos, de tal manera que se purificaron por cromatografía preparativa.

Tabla 3. Obtención de las α -aril-*N*-fenilnitronas.

Producto	Grupo - R	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
3a	H	130	81
3b	3,4,5-triOMe	187	78
3c	<i>m</i> -NO ₂	110	68
3d	<i>o</i> -NO ₂	85	77
3e	2,3-diOH	210	79
3f	<i>o</i> -OH	147	85
3g	<i>m</i> -OH	95	76
3h	<i>p</i> -OCH ₃	108	86
3i	<i>o</i> -OMe	115	80

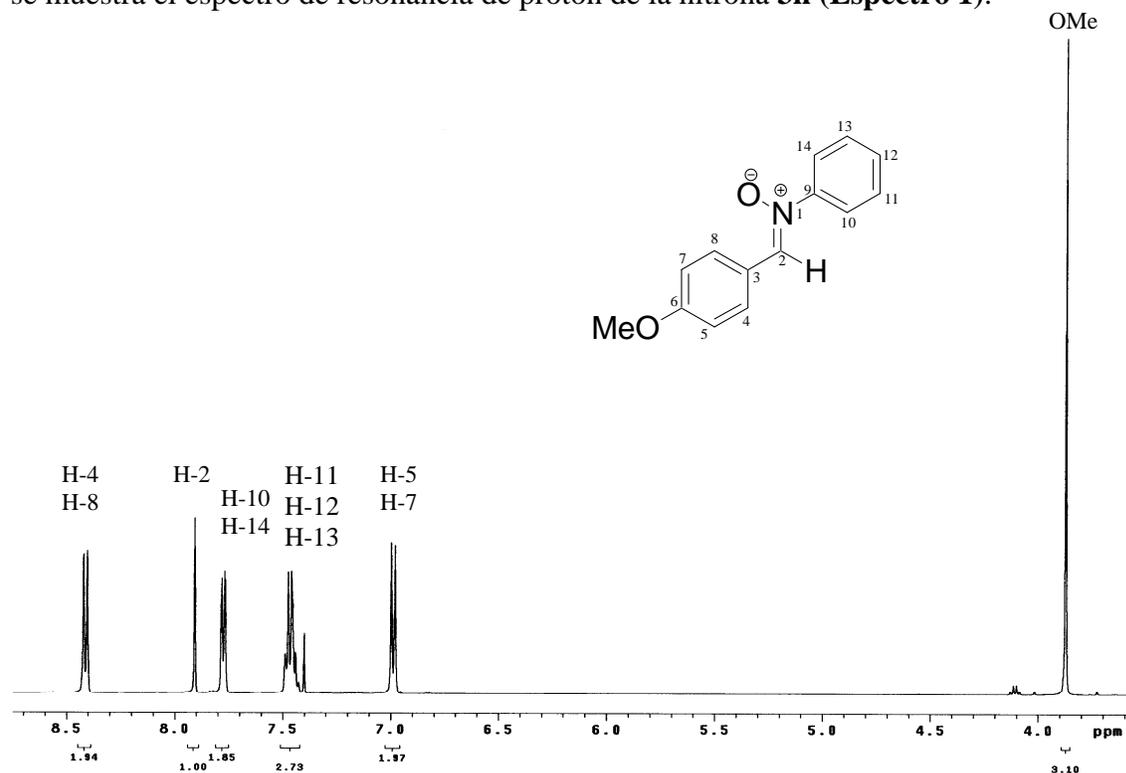
*tiempo de reacción 5 minutos; temperatura 80 °C; MO, microondas.

Los rendimientos obtenidos de los compuestos α -aril-*N*-fenilnitronas son comparables a los informados por otros métodos, pero con las ventajas de no requerir de disolvente ni catalizador.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

* Identificación de los productos de reacción por medio de la RMN

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas espectroscópica más valiosas con que cuentan los Químicos Orgánicos. Es el método que acostumbran usar primero para obtener información y determinar la estructura de una molécula. La RMN funciona por detección de la absorción de energía que acompaña a la transición entre los estados de espín nucleares que ocurren cuando una molécula se somete a un campo magnético fuerte y se irradia con ondas de radiofrecuencia. La preparación de la muestra simplemente consiste en disolver una pequeña cantidad de muestra en 1 mL de disolvente deuterado; la disolución se pone en un tubo delgado de vidrio, que se coloca en el espacio angosto (1 a 2 cm) entre los polos de un potente electroimán³¹. De esta manera se prepararon los productos y se analizaron los espectros obtenidos, por mencionar alguno se muestra el espectro de resonancia de protón de la nitrona **3h** (**Espectro 1**).



Espectro 1

³¹ McMurry, Jonh. *Química Orgánica*. 5 ed. International Thomson Editores. México. Pp. 509, 2000.

El cual mostró la formación de sólo un isómero, dado que únicamente se observa una señal simple en 7.90 ppm. (**Espectro 1**)

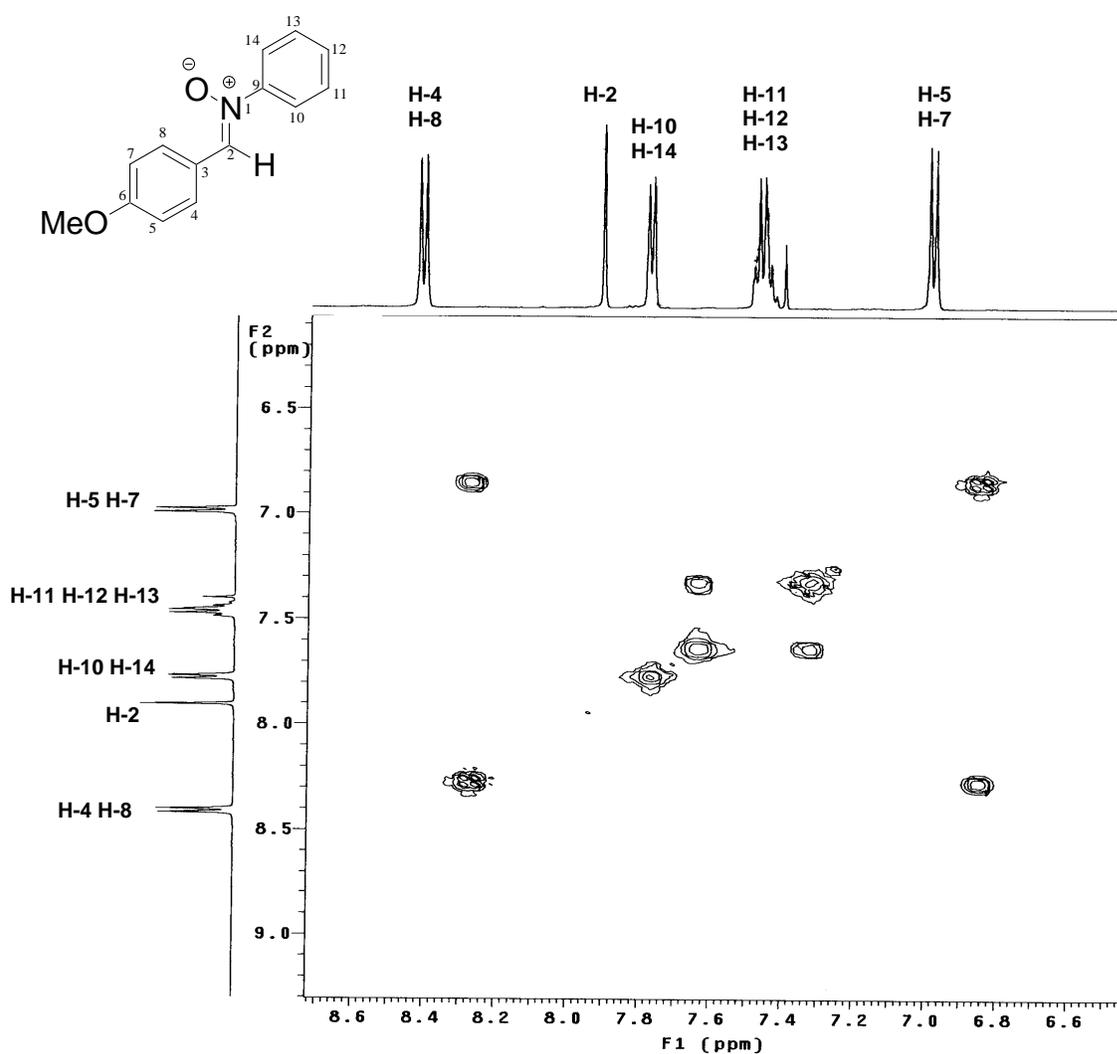
En el espectro se pueden identificar las señales de los dobles enlaces y de los anillos aromáticos debido a que producen grandes efectos desprotectores absorbiendo en un rango de 7 a 8.5 ppm.

Por la intensidad de una señal de RMN-¹H, se puede calcular el número de átomos de hidrógeno que dan origen a cada señal. Así pues, la señal en 8.41 ppm se debe a dos protones, el singulete en 7.90 ppm corresponde a un protón, la señal en 7.77 ppm corresponde a dos átomos de hidrógeno, la señal en 7.45 ppm corresponde a tres átomos de hidrógeno y la señal en 6.98 ppm corresponde a dos átomos de hidrógeno. En el mismo espectro aparece una señal en 3.87 ppm de distinta intensidad que corresponden a los 3 átomos de hidrógeno del grupo metoxilo que por estar cerca del átomo de oxígeno electrón-atrayente experimentan un efecto de desprotección.

Por otro lado conociendo que un protón en un espectro de RMN está sujeto tanto al campo magnético externo como al campo magnético inducido por los electrones que lo rodean, pero además si en su entorno hay protones, sus campos magnéticos, aunque sean pequeños afectan a la frecuencia de absorción del protón, como se observa en el espectro 1 aparecen tres señales cuyas áreas están en relación 1:1, es decir son dobletes, este desdoblamiento de señales se origina cuando los espines magnéticos de dos tipos diferentes de protones interactúan y se dice que los protones están acoplados magnéticamente y se observa cuando se encuentran bajo la influencia de un pequeño campo magnético generado por un protón adyacente. Por lo que pueden ser los protones 4 y 8, 5 y 7, 10 y 14 dado que son química y magnéticamente equivalentes.

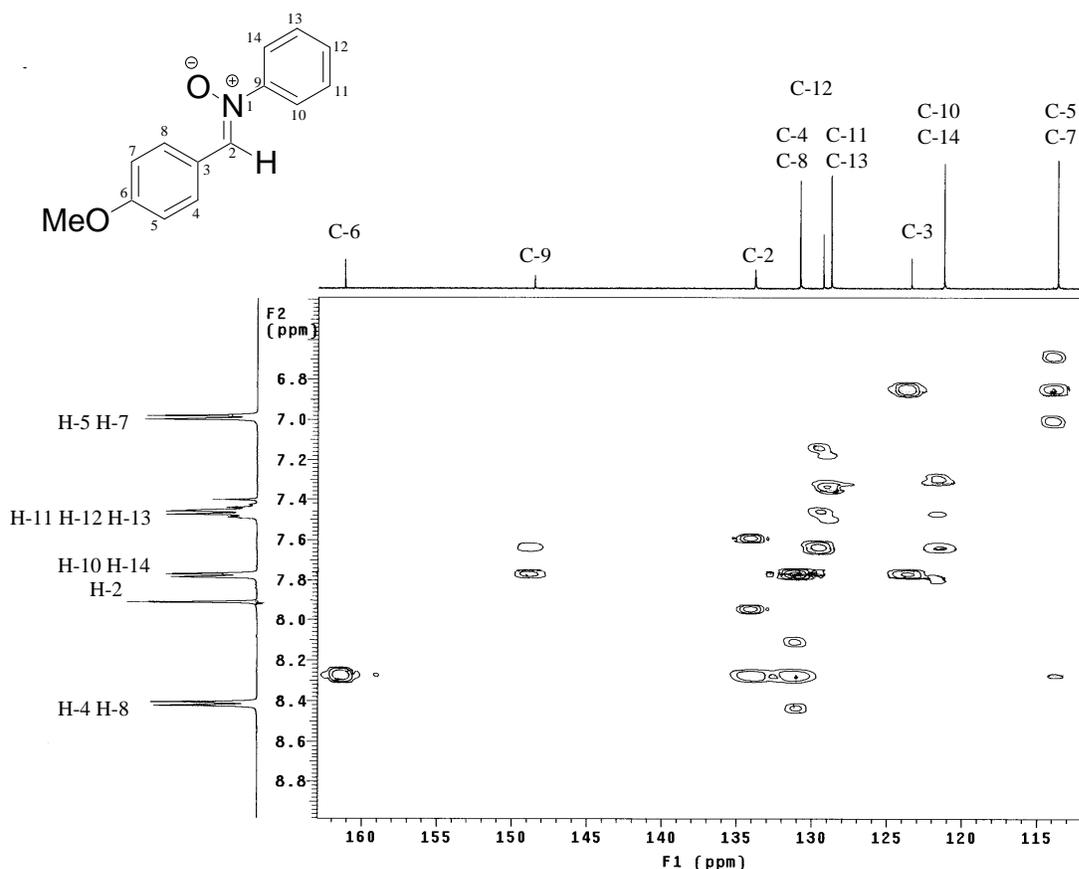
Para asignarlos inequívocamente se recurrió al experimento COSY. Experimento que indica la correlación entre dos protones que se encuentran acoplados escalarmente entre ellos. Si la constante de acoplamiento es pequeña la correlación es pequeña. Si la constante de acoplamiento es grande, a pesar de existir más de 4 enlaces de distancia entre los

núcleos involucrados, la correlación existe y es intensa, **Espectro 2**, como se puede observar existe correlación ^1H - ^1H entre la señal en 8.41 ppm con la señal de 6.99 ppm indicándonos que corresponden al anillo sustituido en *para* con el grupo metoxi. Y también se observa la interacción entre el doblete en 7.77 ppm con el multiplete en 7.48 ppm que integra para tres protones que corresponde al anillo sin sustituyentes. Por lo tanto podemos asignar a los protones 10 y 14 el doblete en 7.77 ppm, y el multiplete en 7.48 ppm a los protones 11, 12 y 13 puesto que existe dicha correlación entre ellos.



Espectro 2

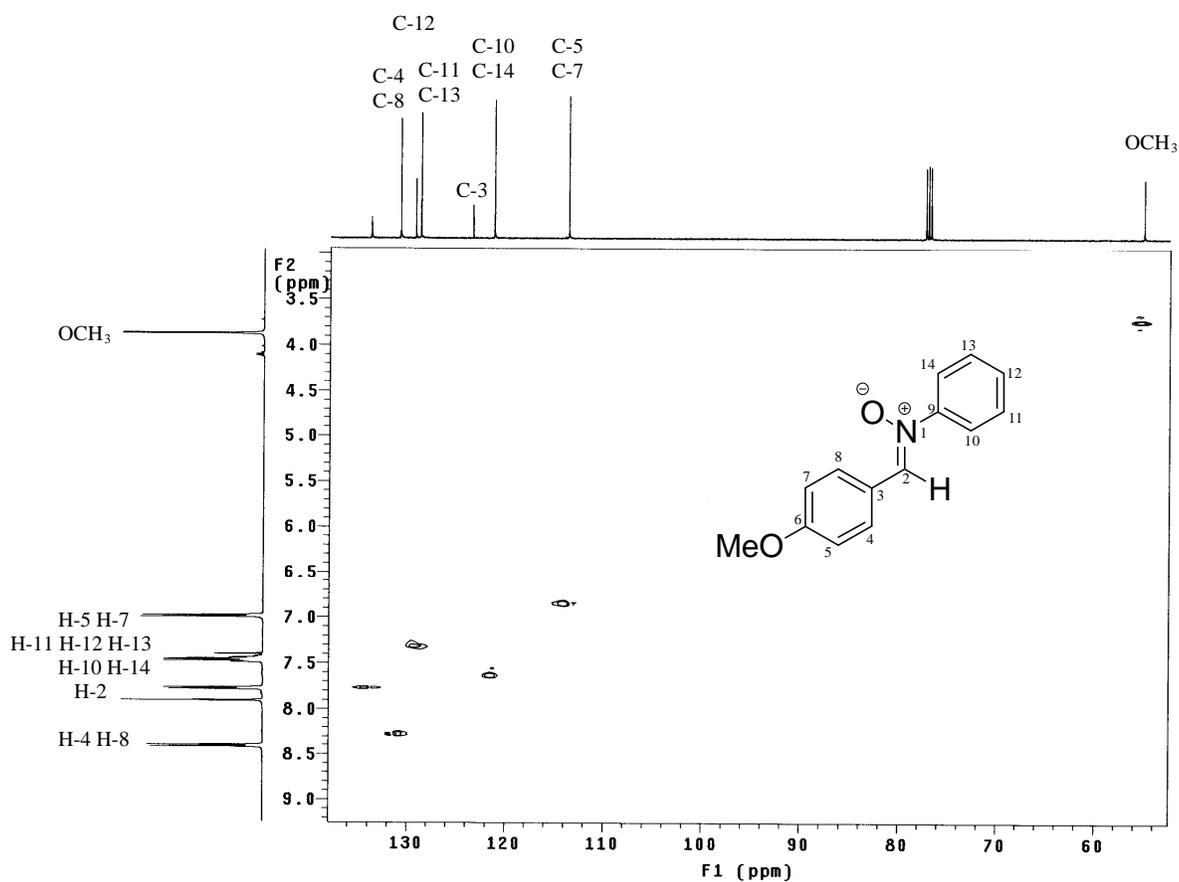
Los dos dobletes restantes se pudieron asignar inequívocamente mediante el experimento HMBC. Experimento que detecta al núcleo más sensible y muestra la correlación a dos o a tres enlaces de distancia entre núcleos distintos vía coherencia cuántica múltiple. **Espectro 3**, observándose la interacción a tres enlaces de los hidrógenos del grupo metoxilo con el carbono 6 y a su vez este carbono 6 con el doblete en 8.41 ppm, de tal manera que esta señal corresponde a los átomos de hidrógeno 4 y 8, y por lo tanto el doblete en 6.99 ppm corresponde a los protones 5 y 7.



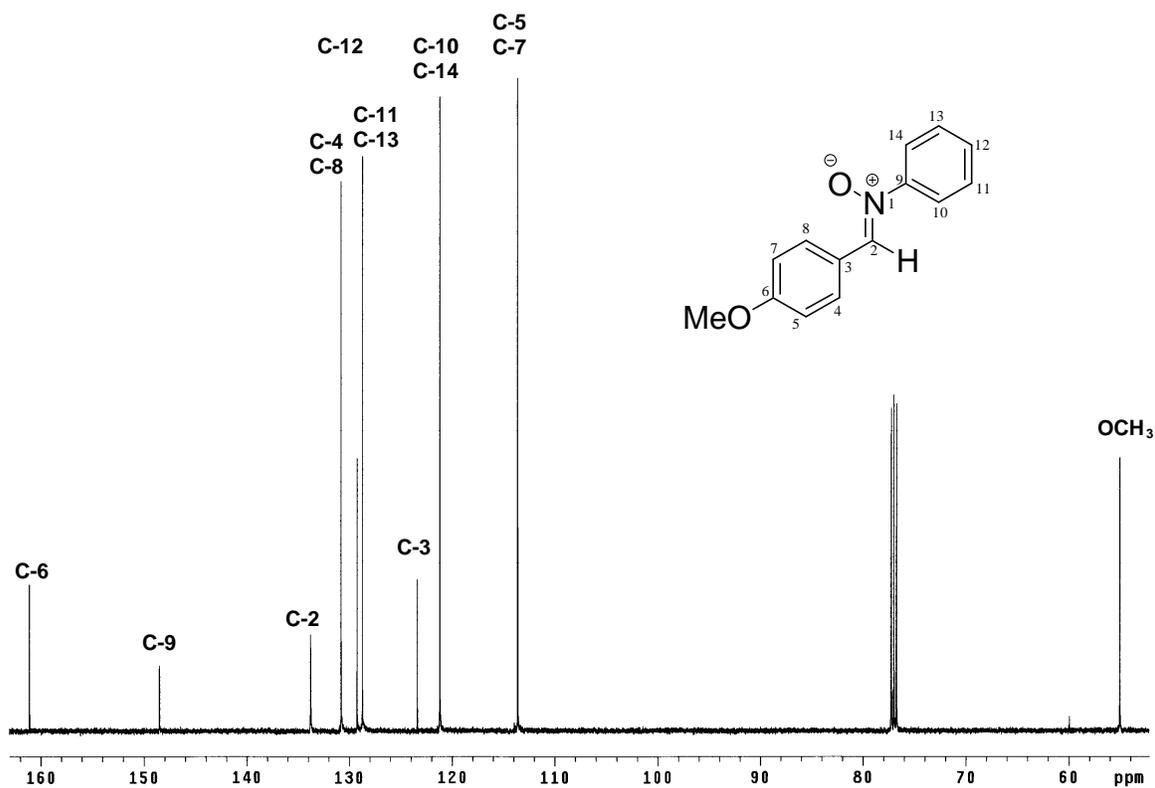
Espectro 3

Este mismo espectro (**Espectro 3**) sirvió para asignar los carbonos cuaternarios, por ejemplo carbono 9 porque tiene interacción a dos enlaces con los protones 10 y 14 y a tres enlaces con los protones 11 y 13, el carbono 3, se asignó por que tiene interacción a tres enlaces con los protones 5 y 7.

Y finalmente, mediante el experimento HMQC, el cual detecta al núcleo más sensible y muestra la correlación a un enlace de distancia entre núcleos distintos vía coherencia cuántica múltiple. (**Espectro 4**) es decir por correlación heteronuclear a un enlace, se pudo asignar todos los carbonos por ejemplo H-4 y H-8 tienen correlación con la señal en 130.7 ppm correspondiendo a los carbonos C-4 y C-8, de la misma manera H-10 y H-14 tienen correlación con la señal en 121.2 ppm que corresponden a los carbonos C-10 y C-14; así como la asignación de los restantes como se observa en el espectro de carbono ^{13}C . (**Espectro 5**).



Espectro 4



Espectro 5

De igual manera se identificaron las nitronas **3a-i**, en la **Tabla 4** se resumen los desplazamientos químicos de protón y carbono de las α -aril-*N*-fenilnitronas obtenidas, observando que los desplazamientos químicos tanto de ¹H como de ¹³C solo se vieron afectados por el sustituyente en el anillo aromático proveniente del aldehído.

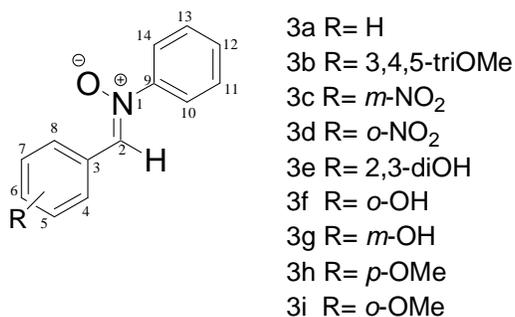


Figura 7. Estructura general de las α -*aryl-N*-fenilnitronas con los sustituyentes respectivos.

Tabla 4. Desplazamientos químicos en ppm en la RMN-¹H y de las α -*aryl-N*-fenilnitronas 3a-i.

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
H-2	7.90	7.88	8.08	8.77	8.10	8.72	8.41	7.86	8.40
H-4	8.35	7.79	9.19				8.17	8.41	
H-5	7.43			8.10		6.90		6.98	6.95
H-6			8.31	7.71	6.80	7.45	6.91		7.13
H-7	7.43		7.67	7.92	6.80	6.90	7.29	6.98	6.95
H-8	8.35	7.79	8.83	8.44	7.13	7.76	7.72	8.41	9.47
H-10	7.75	7.77	7.79	7.84	7.79	7.93	7.90	7.77	7.78
H-11	7.47	7.48	7.53	7.58	7.53	7.55	7.55	7.46	7.43
H-12	7.47	7.48	7.53	7.58	7.53	7.55	7.55	7.46	7.43
H-13	7.47	7.48	7.53	7.58	7.53	7.55	7.55	7.46	7.43
H-14	7.75	7.77	7.79	7.84	7.79	7.93	7.90	7.77	7.78
OCH ₃		3.94							3.88
OH						12.51	9.67		

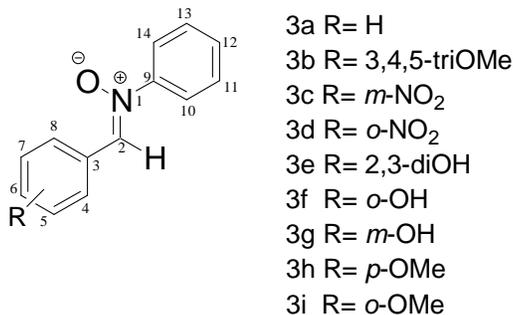


Figura 8. Estructura general de las α -aril-*N*-fenilnitronas con los sustituyentes respectivos.

Tabla 5. Desplazamiento químico en ppm en la RMN-¹³C de las α -aril-*N*-fenilnitronas

3a-i.

	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
C-2	133.3	134.7	132.0	133.2	141.3	134.1	132.0	133.7	132.2
C-3	129.1	126.3	131.9	124.1	119.8	117.3	114.7	123.3	128.4
C-4	130.1	106.6	123.2	147.9	153.3	158.7	133.7	130.7	157.4
C-5	128.8	153.1	148.1	124.4	123.2	118.7	120.6	113.6	120.7
C-6	136.2	140.4	124.7	129.4	115.9	139.9	117.9	161.1	
C-7	128.8	153.1	129.6	130.5	117.3	118.6		113.6	109.8
C-8	130.1	106.6	133.8	130.7	153.3	133.0	129.8	130.7	128.7
C-9	149.8	149.1	148.5	147.7		145.8	148.5	148.4	
C-10	121.6	121.8	121.5	121.4	121.8	121.6	121.5	121.2	121.7
C-11	129.1	129.4	129.2	129.2	129.4	129.1	129.1	128.7	129.6
C-12	130.0	130.1	130.4	130.3	130.6	130.1	129.8	129.2	129.0
C-13	129.1	129.4	129.2	129.2	129.4	129.1	129.1	128.7	129.6
C-14	121.6	121.8	121.5	121.4	121.8	121.6	121.5	121.2	121.7
OCH ₃		61.2, 56.3						55.0	55.5

Finalmente, en cuanto a la estereoselectividad como se había mencionado solo se obtiene un isómero, el isómero *Z*, el cual se confirmó mediante el estudio de difracción de rayos X de un monocristal de la α -aril-*N*-fenilnitronas **3h**. En la **Figura 9** se puede observar que los dos anillos aromáticos se encuentran en lados contrarios, es decir se trata del isómero *trans*.

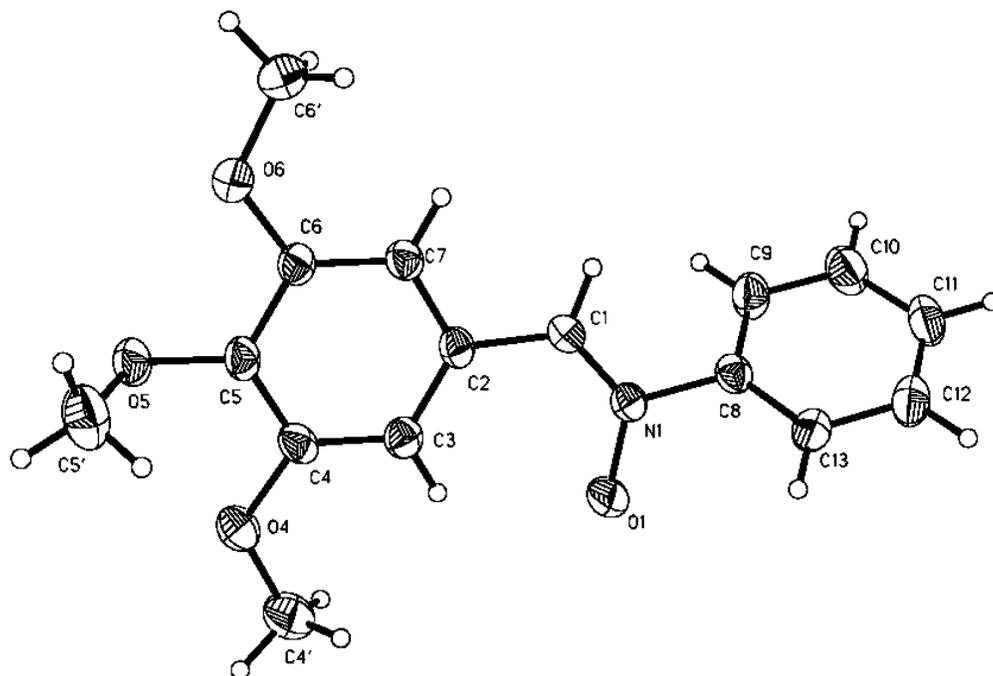
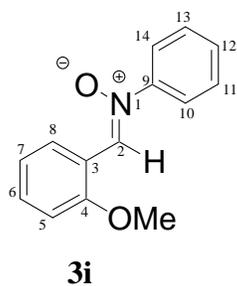
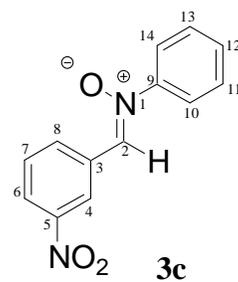
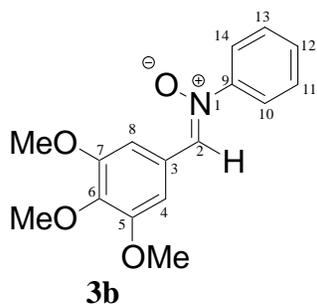
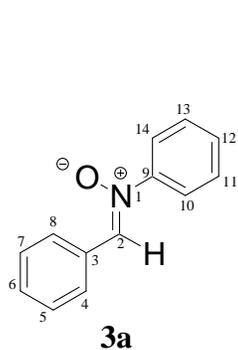


Figura 9. Isómero *trans* del compuesto 3g.

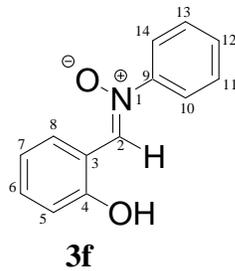
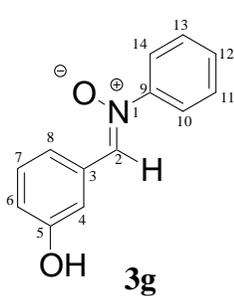
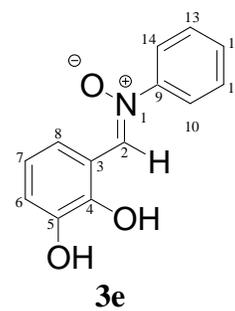
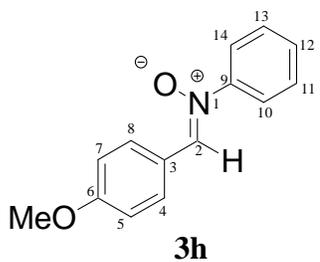
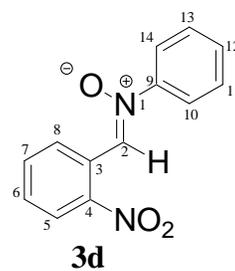
CONCLUSIONES

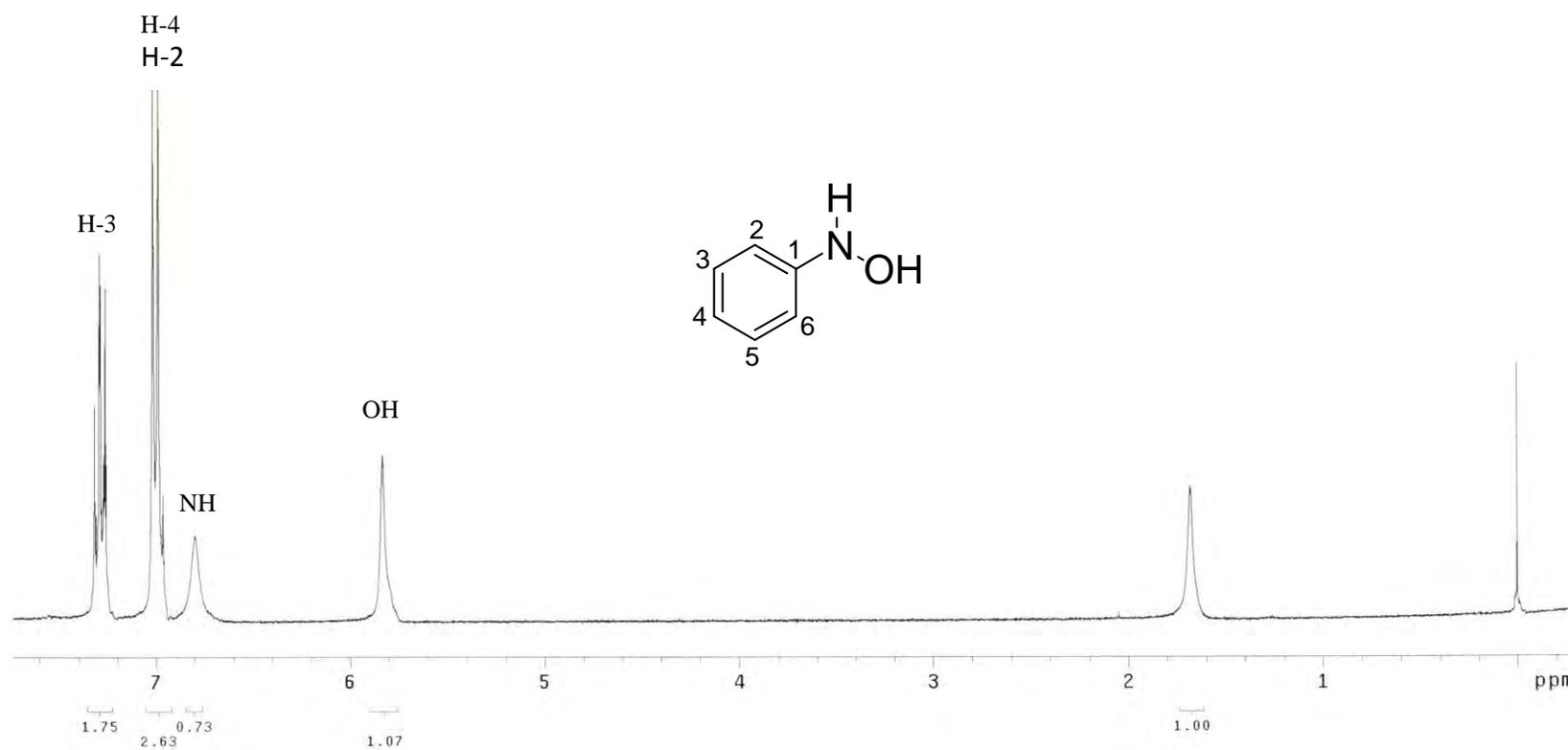
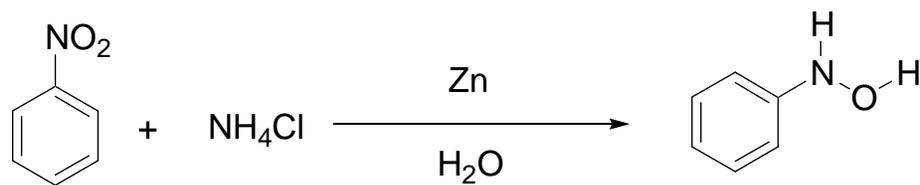
CONCLUSIONES

- ✓ El nuevo método, aquí propuesto, es una alternativa eficaz y novedosa para realizar reacciones de condensación entre aldehídos aromáticos y la hidroxifenilamina, obteniéndose las correspondientes nitronas.
- ✓ El uso de la radiación de microondas en este tipo de reacciones es determinante al favorecer las condiciones de reacción, las cuales fueron: 5 min; 80 ° C y 50 W.
- ✓ Se lograron identificar a los diferentes compuestos formados por la técnica espectroscópica de RMN, así como el isómero obtenido por la difracción de rayos X, donde se visualizó la estructura *trans* de la nitrona.
- ✓ La nueva metodología, objetivo de este trabajo de tesis, incide en el protocolo de la Química Verde; por ende puede considerarse que se procede con un buen acercamiento verde.
- ✓ Comparando el rendimiento de los diferentes productos de la reacción, con los ya reportados se observa que no hay gran diferencia, pero si una gran ventaja al no usar ni catalizadores ni disolventes. De la misma manera la no utilización de catalizadores y la ausencia de un disolvente hace mucho más atractiva y económica esta nueva metodología para la obtención de α -*N*-fenilnitronas.

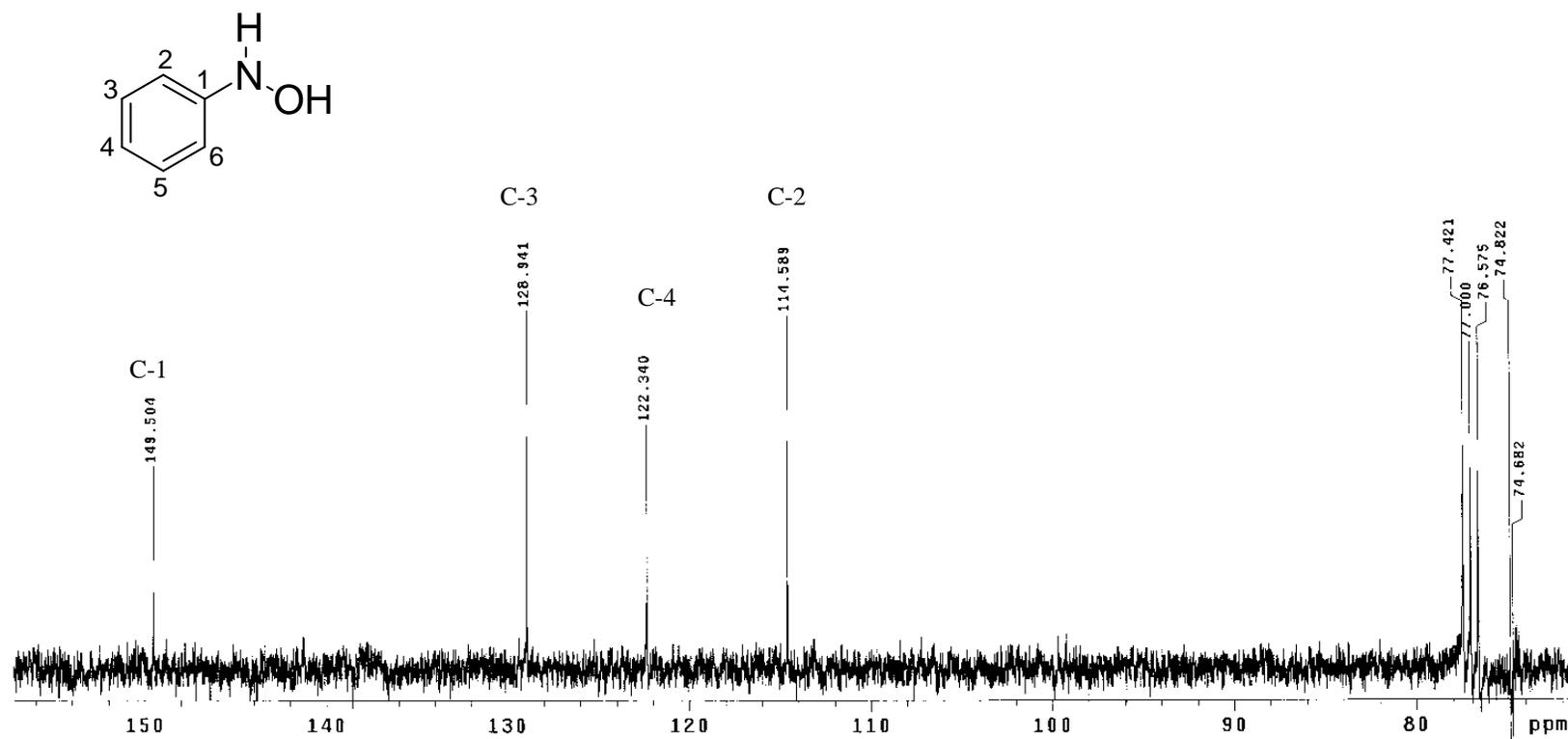


APÉNDICE

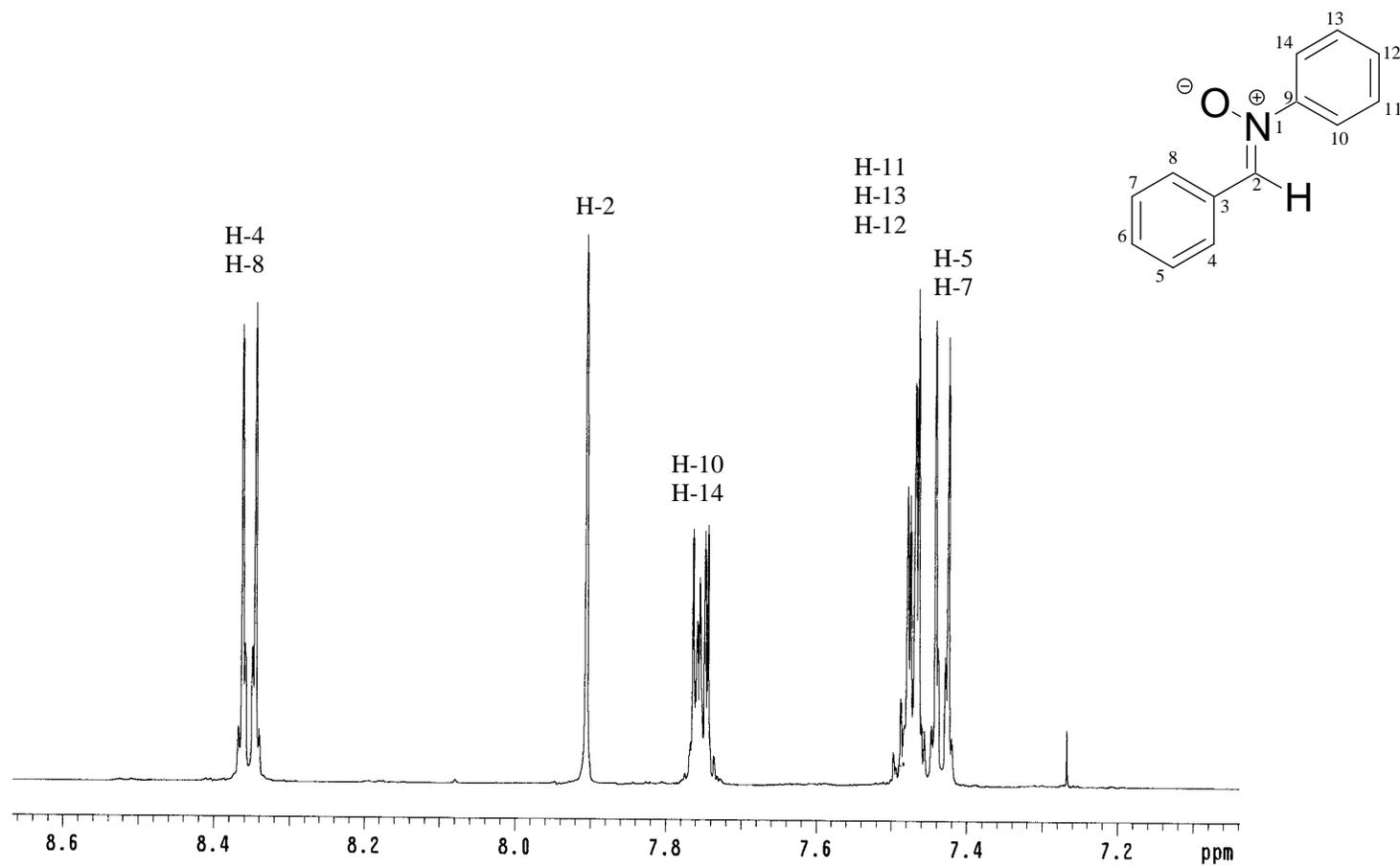




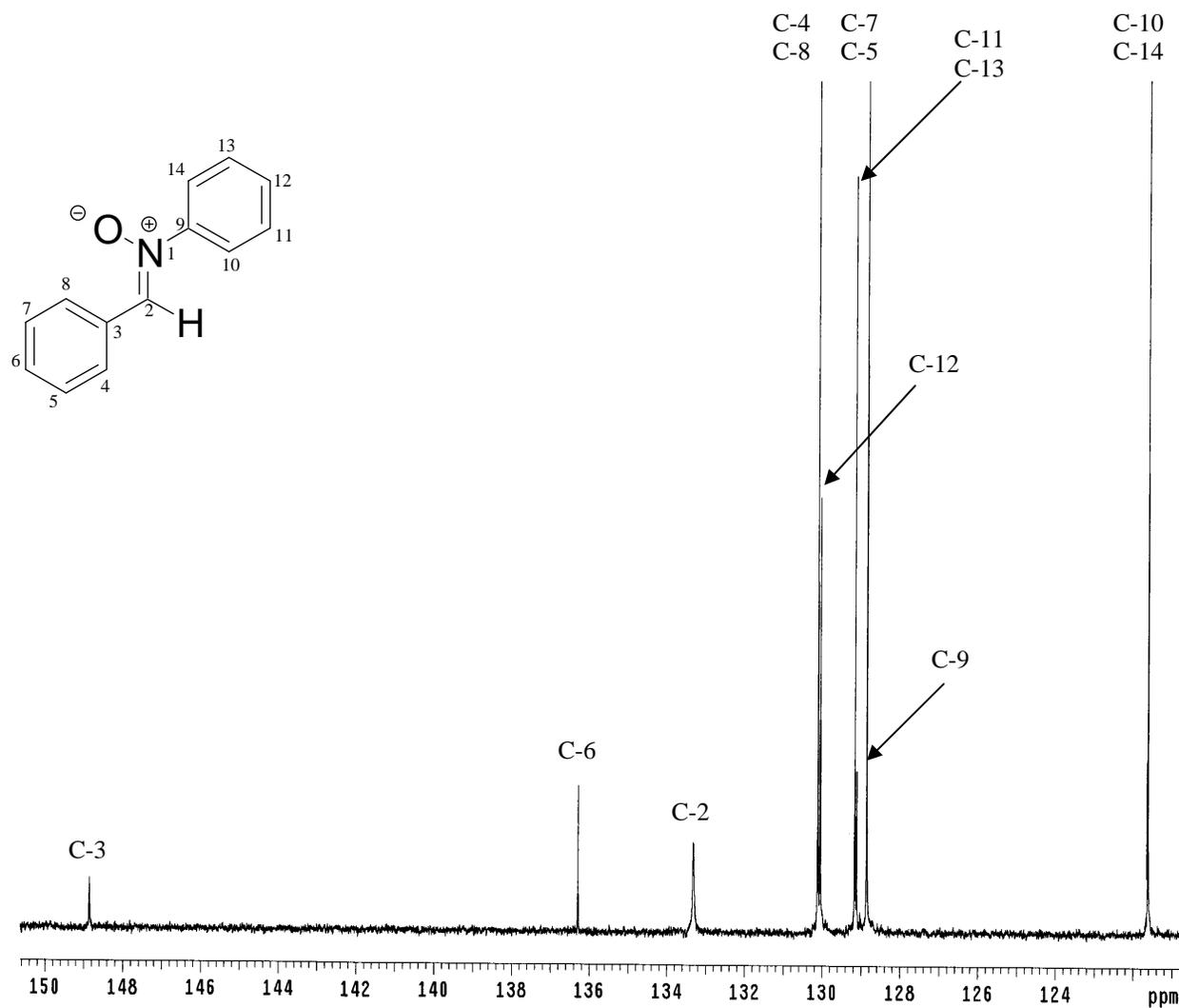
Espectro 1 RMN ¹H del compuesto 1. Obtenido a 300 MHz en CDCl₃ como disolvente y TMS como referencia interna.



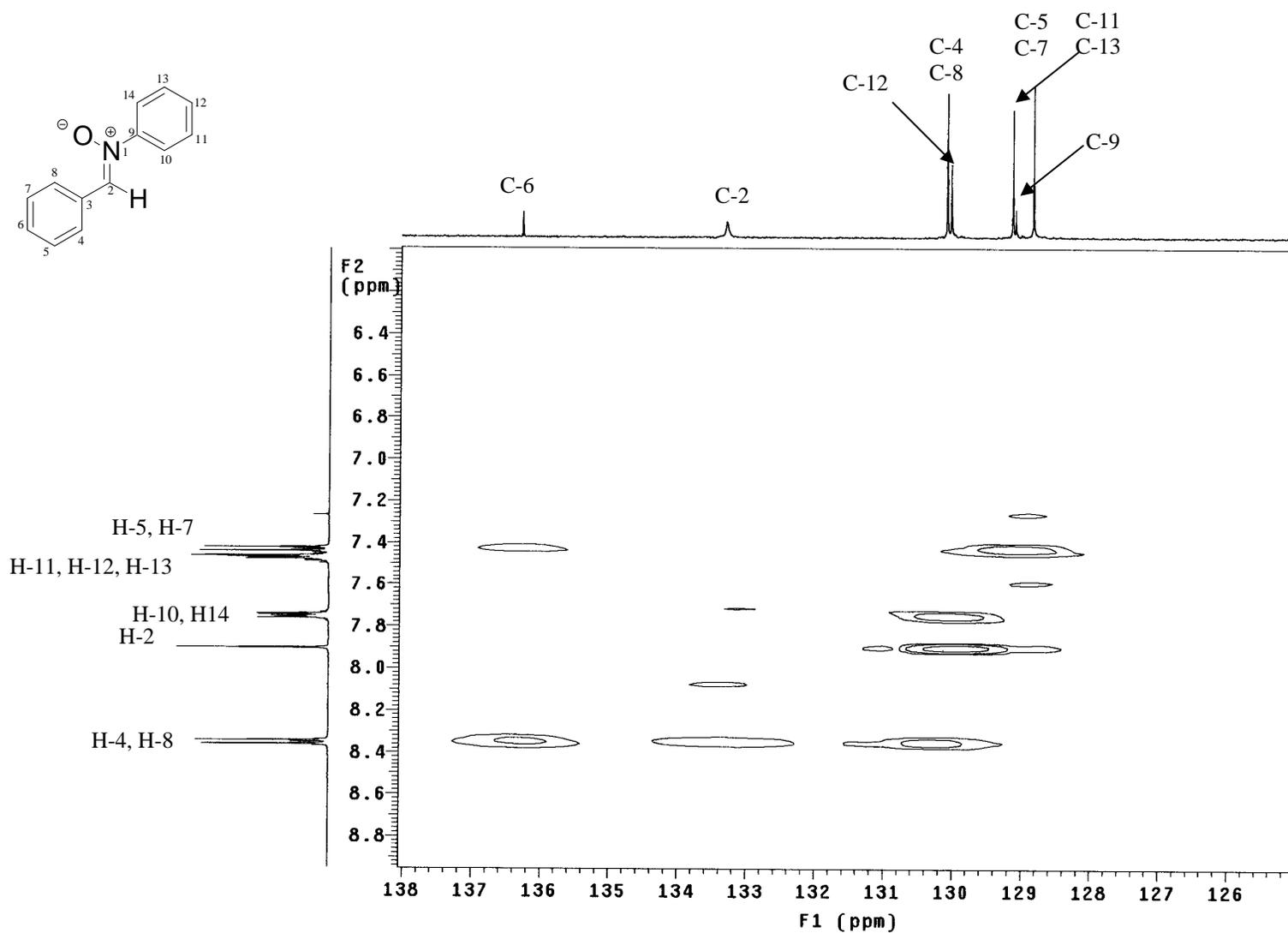
Espectro 2 RMN ¹³C del compuesto 1. Obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna.



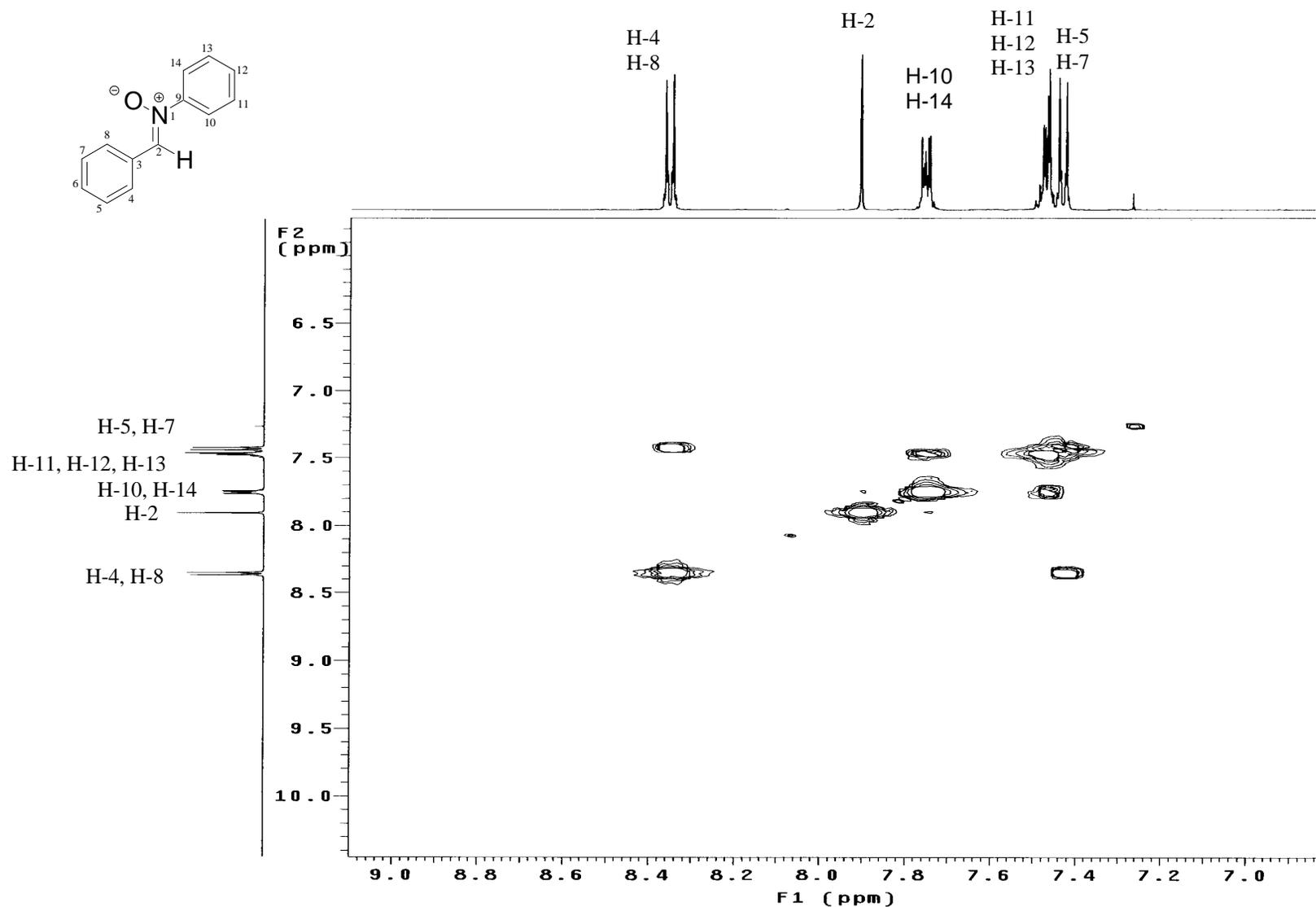
Espectro 3 RMN ^1H del compuesto **3a**. Obtenido a 500 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna.



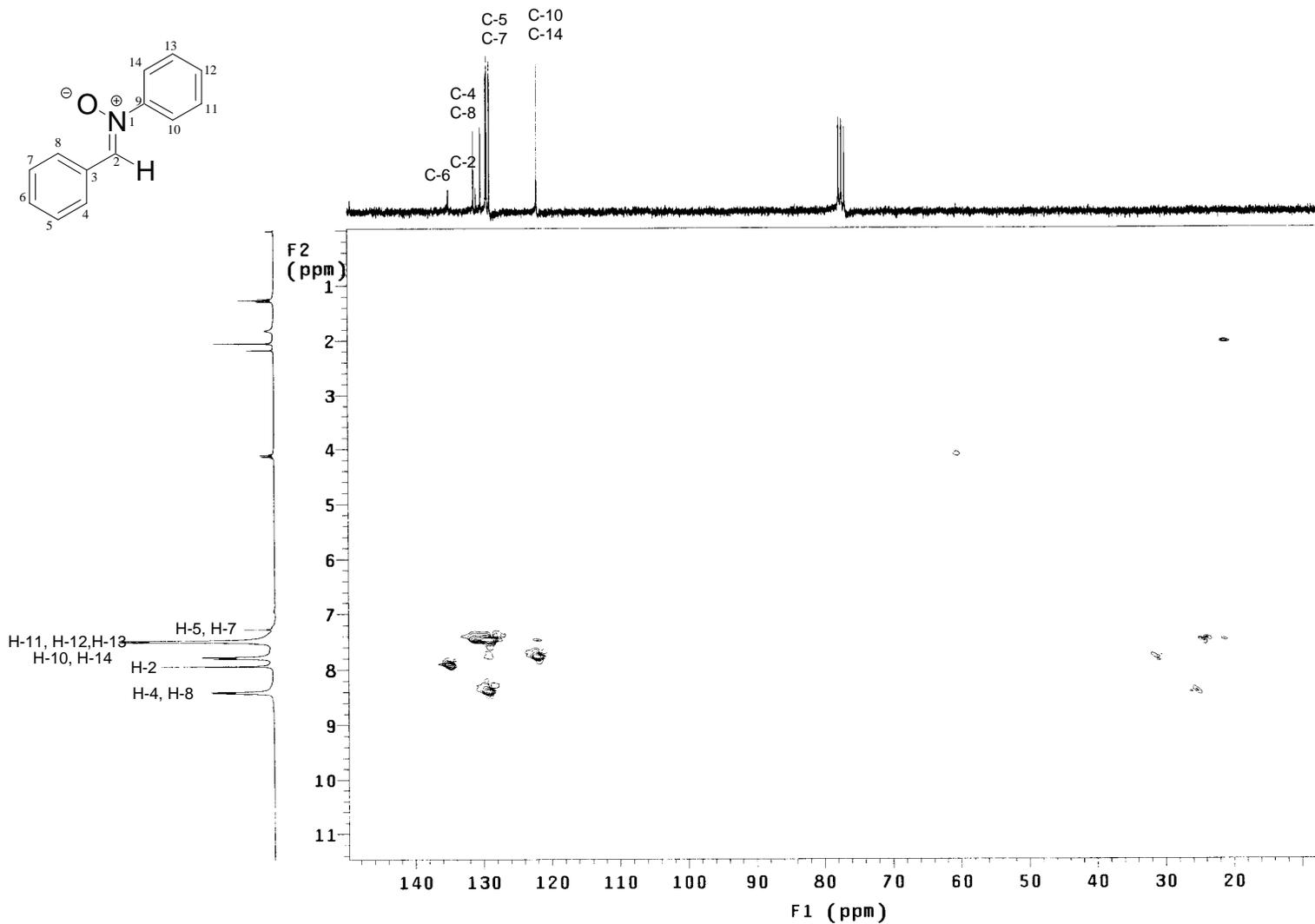
Espectro 4 RMN ^{13}C del compuesto **3a**. Obtenido a 500 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna.



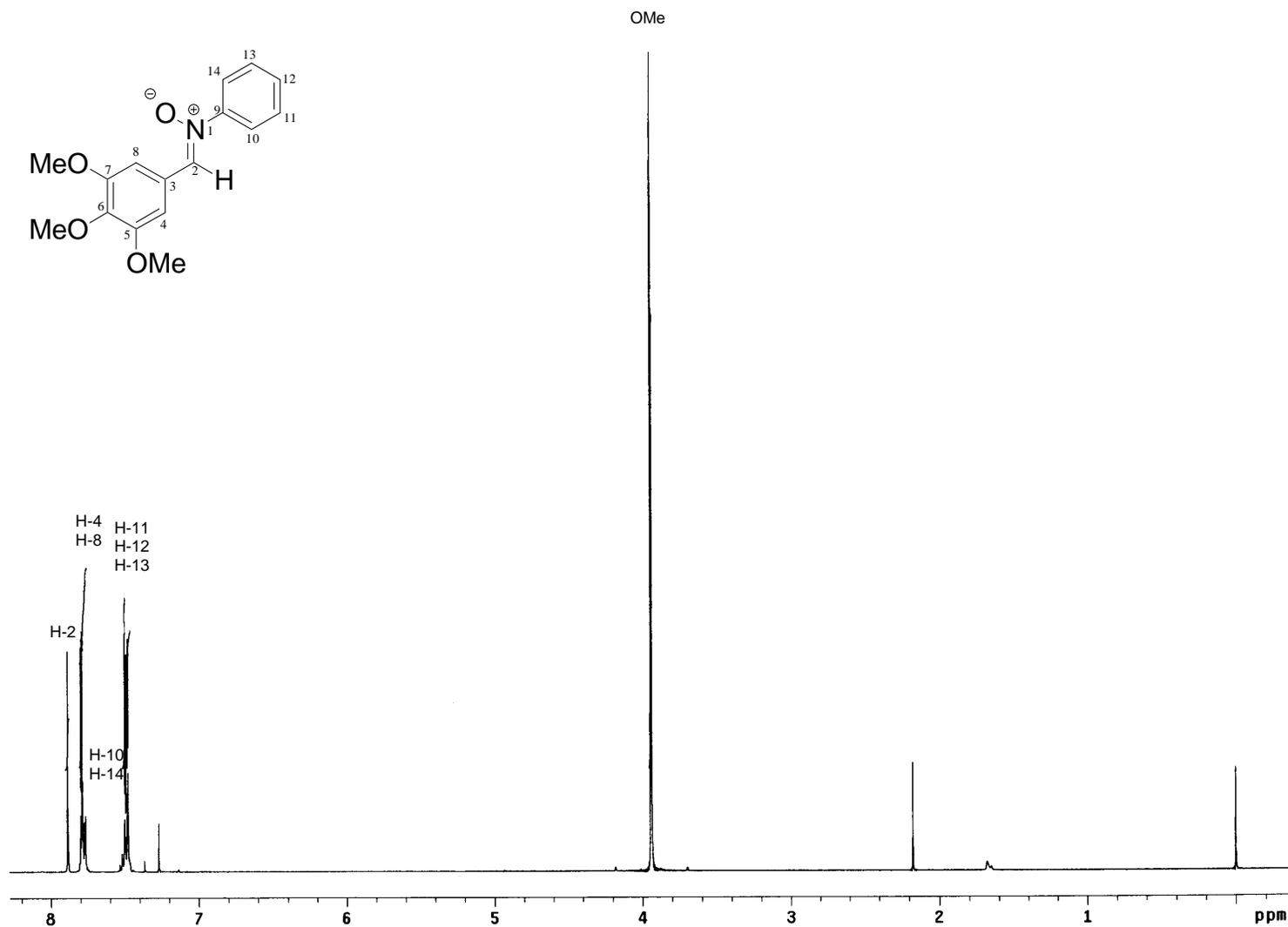
Espectro 5 RMN experimento gHMBC del compuesto **3a**.
obtenido a 500 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna.



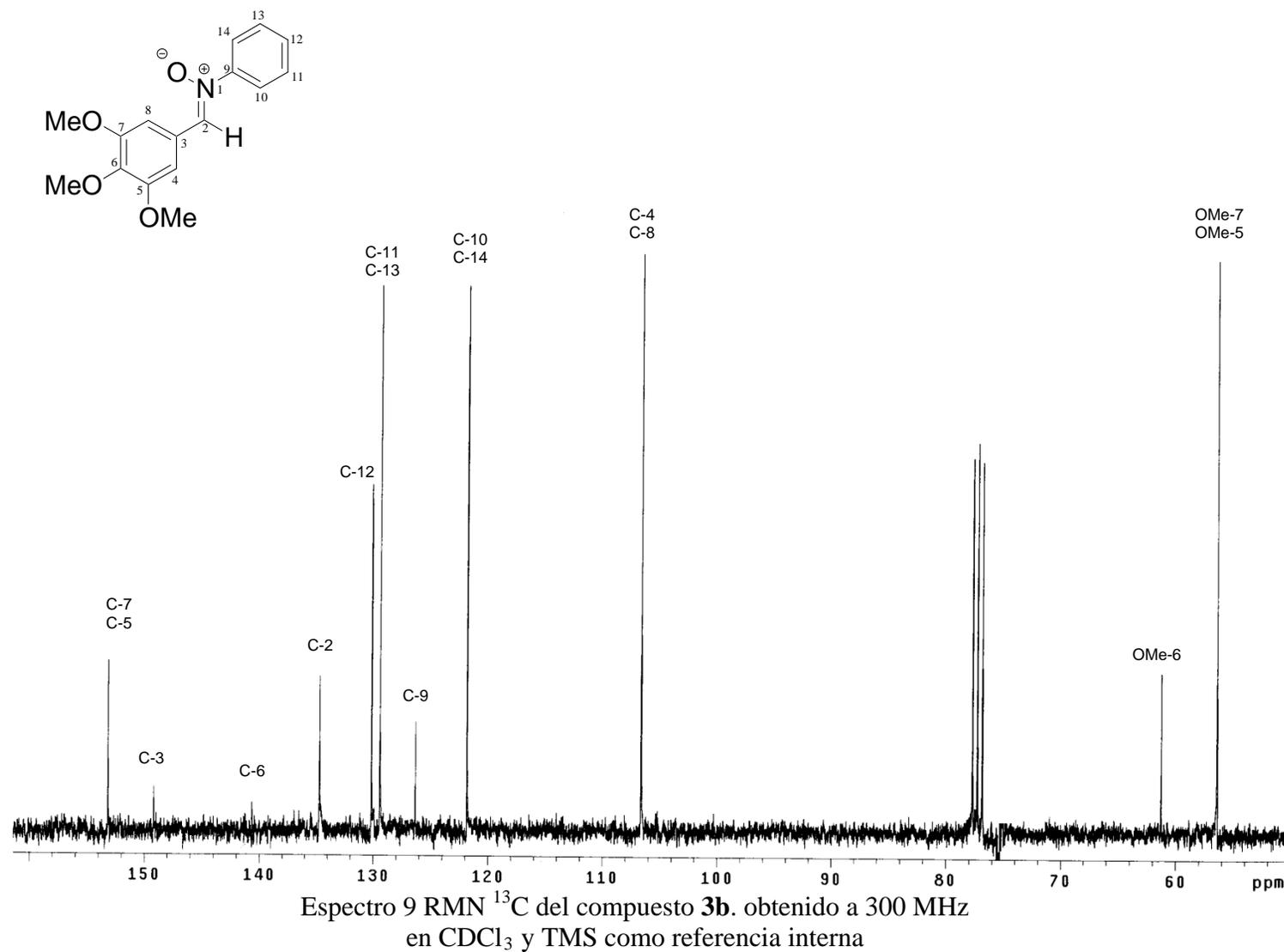
Espectro 6 RMN experimento gCOSY del compuesto **3a**.
obtenido a 500 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia
interna

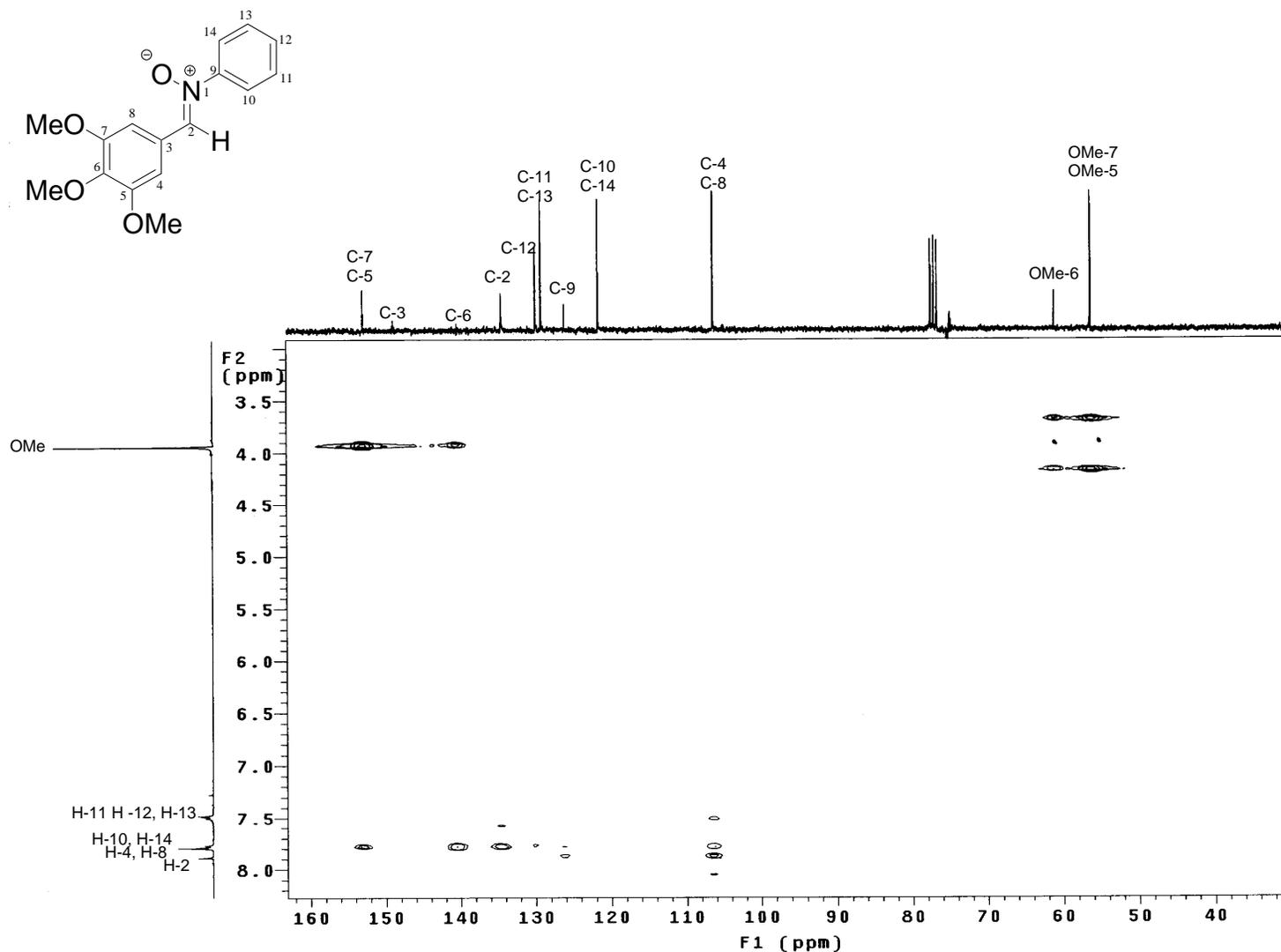


Espectro 7 RMN experimento gHMBC del compuesto **3a** obtenido a 500 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna

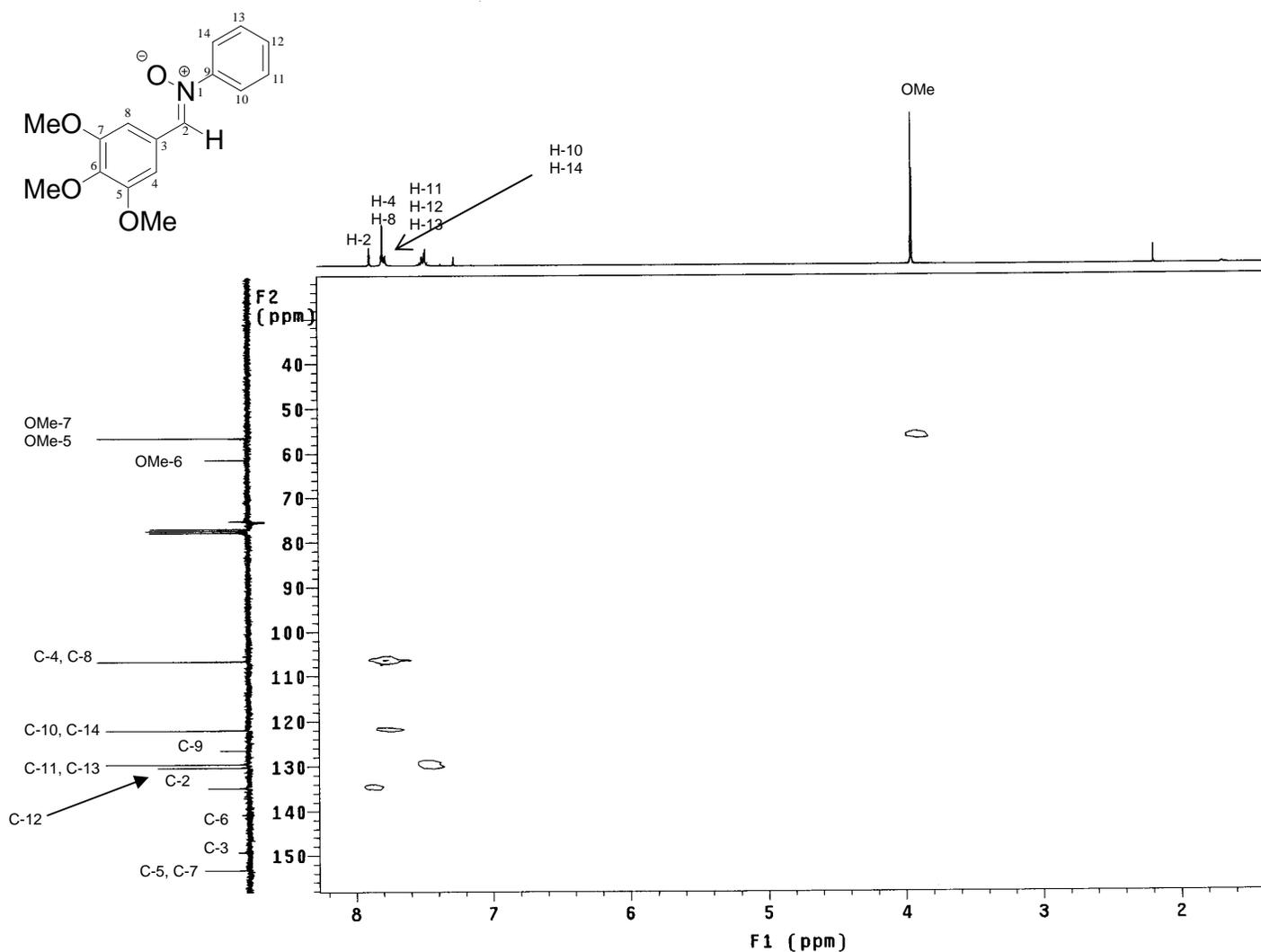


Espectro 8 RMN ^1H del compuesto **3b** obtenido a 300 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna

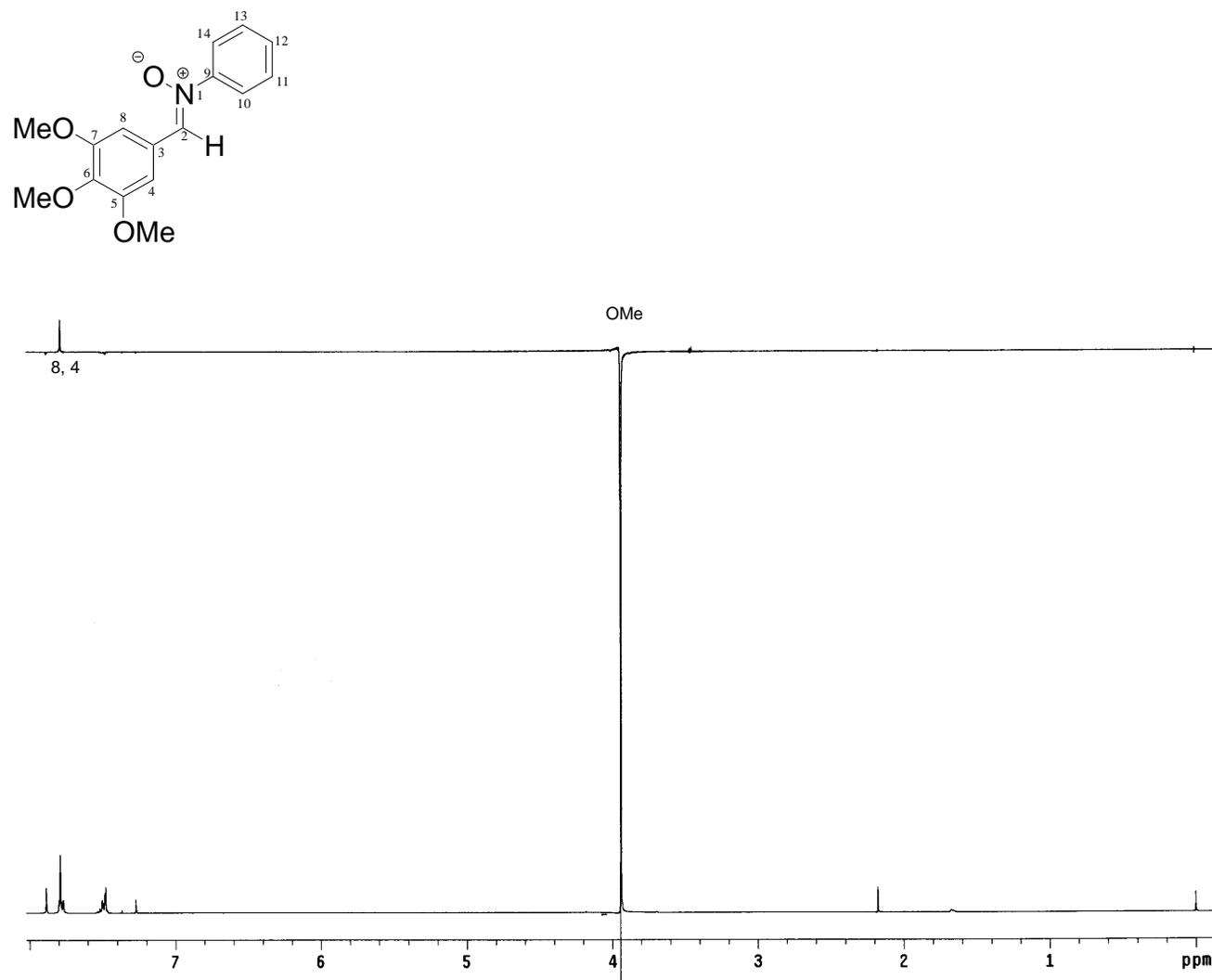




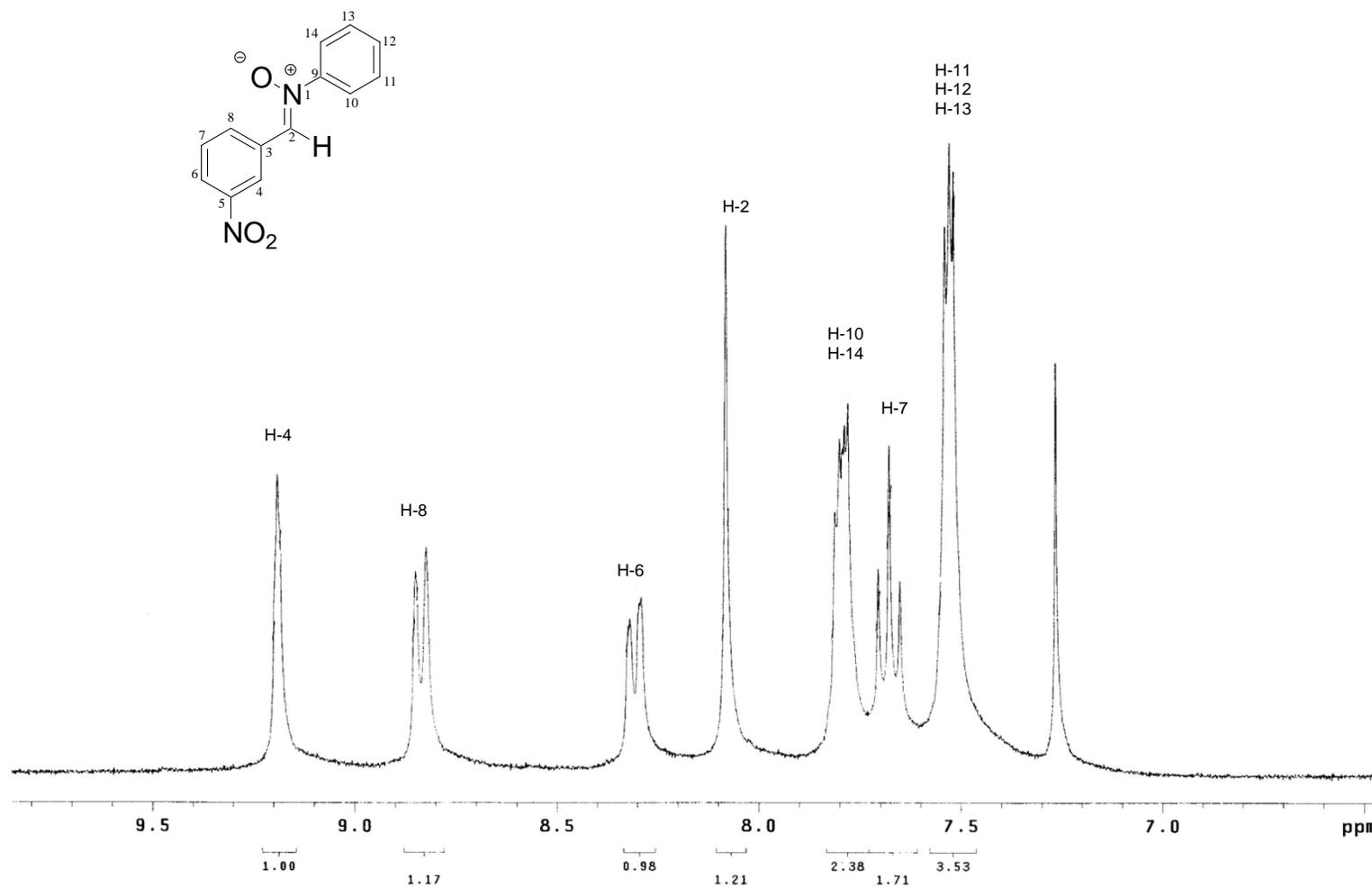
Espectro 10 RMN experimento gHMBC del compuesto **3b**.
 Obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia
 interna



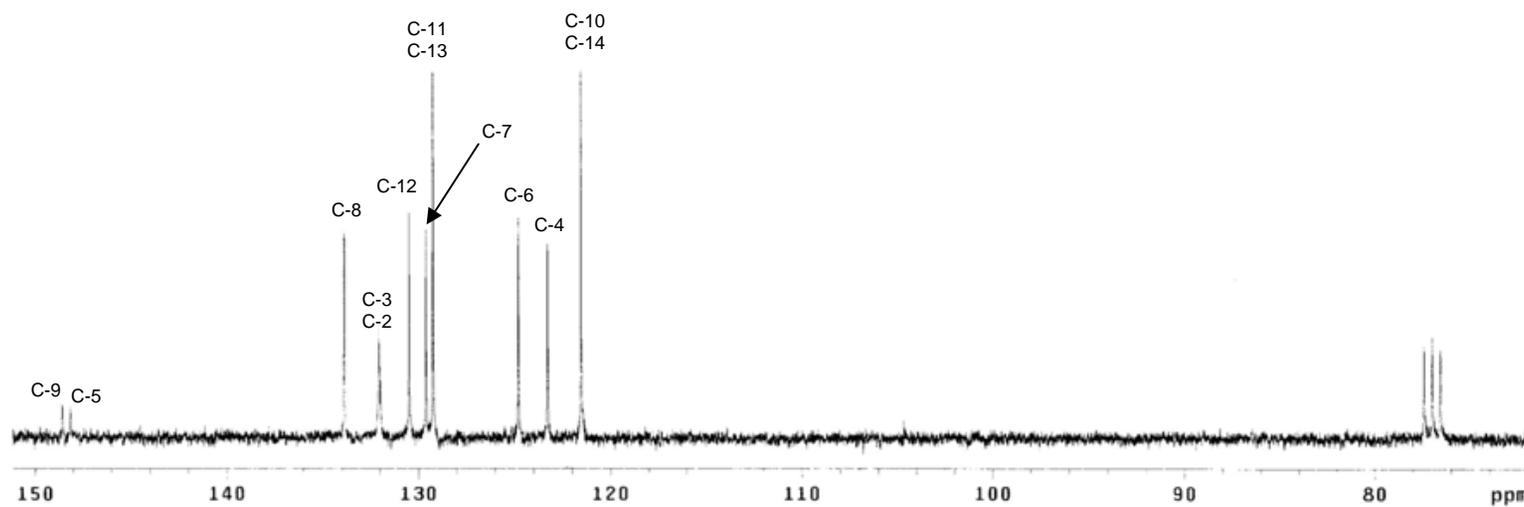
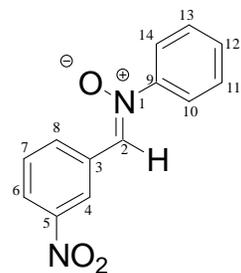
Espectro 11 RMN experimento gHMQC del compuesto **3b**
 obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia
 interna



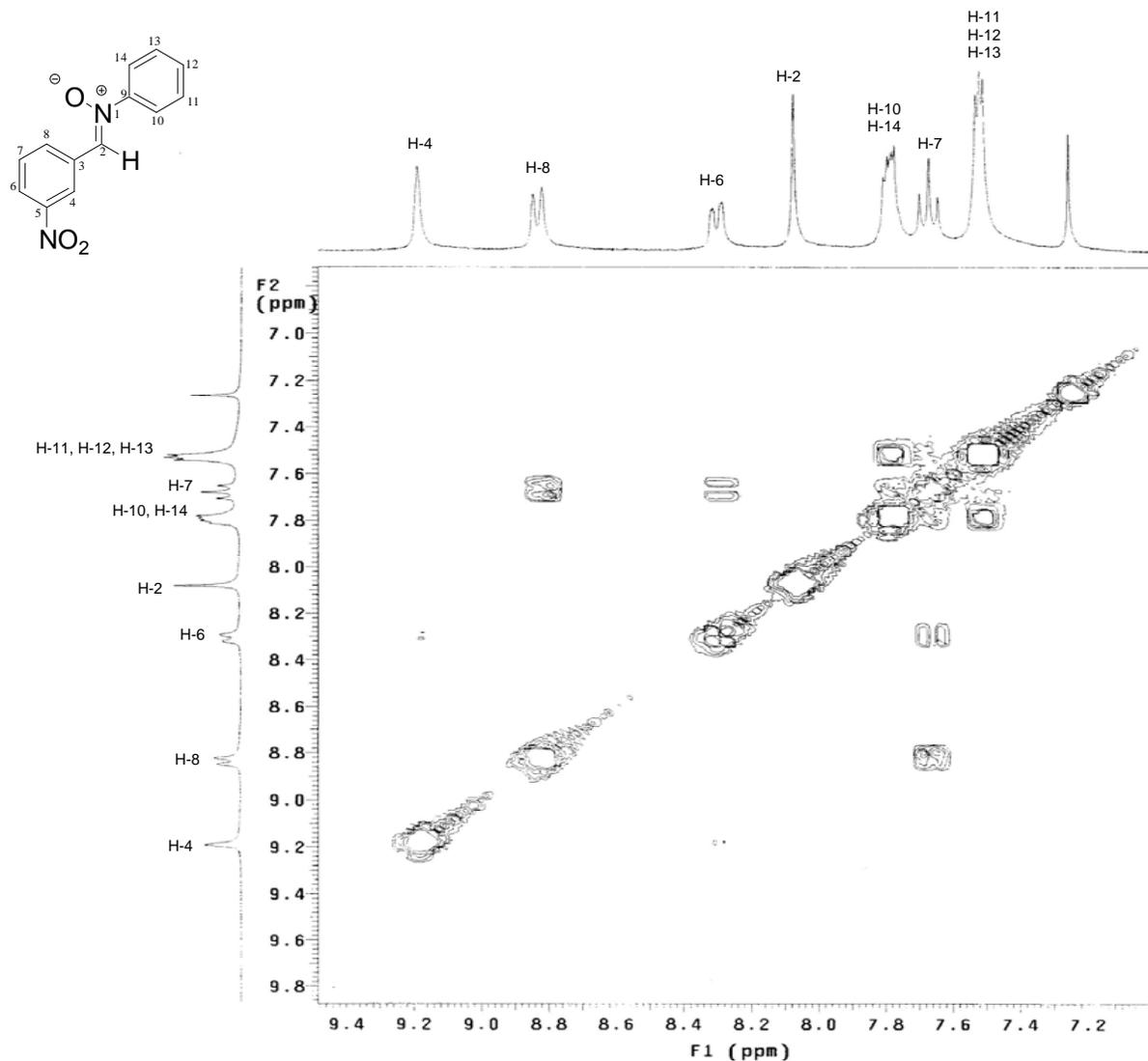
Espectro 12 RMN experimento NOE del compuesto **3b**
obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna



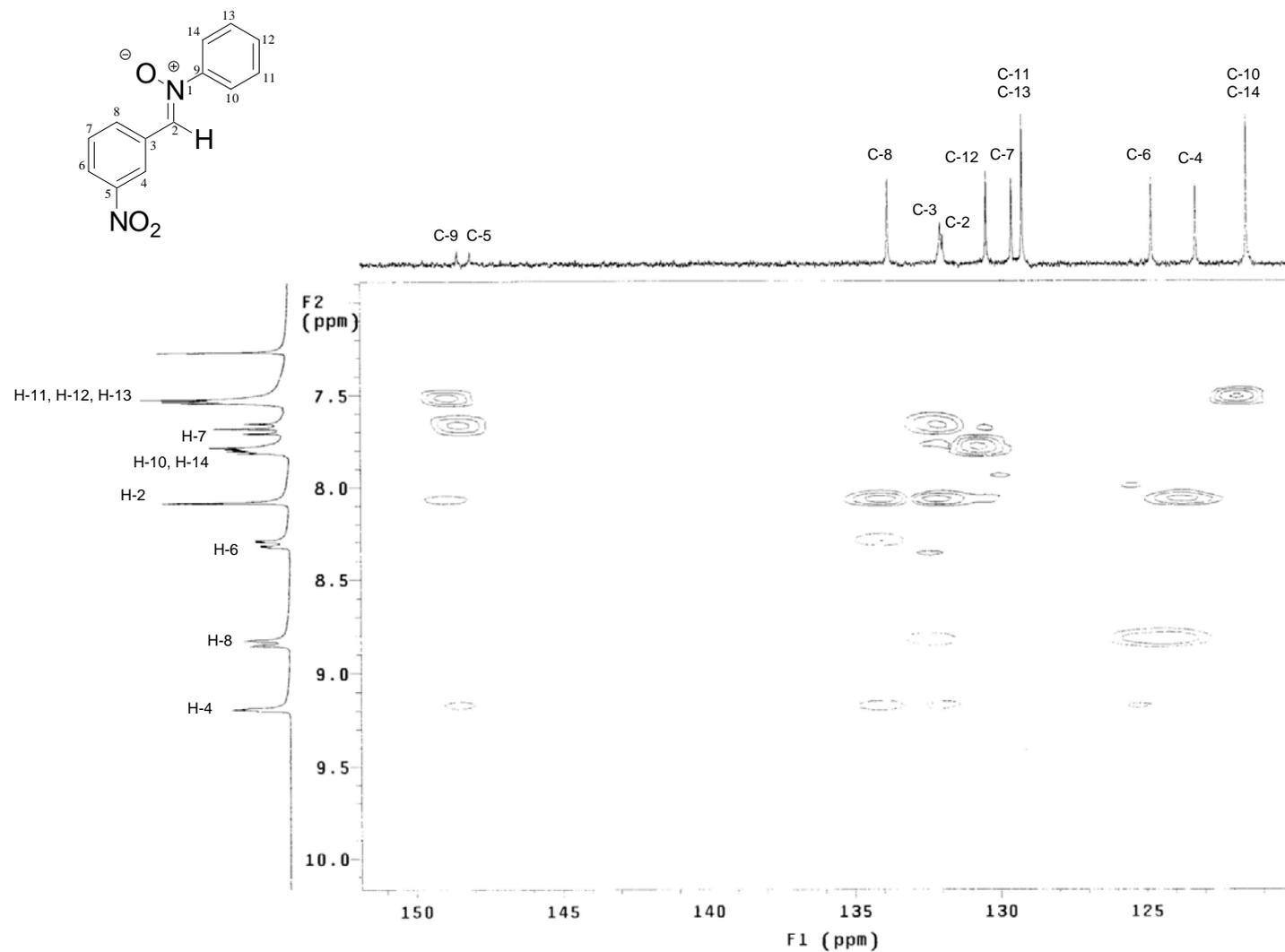
Espectro 13 RMN ¹H del compuesto **3c** obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna



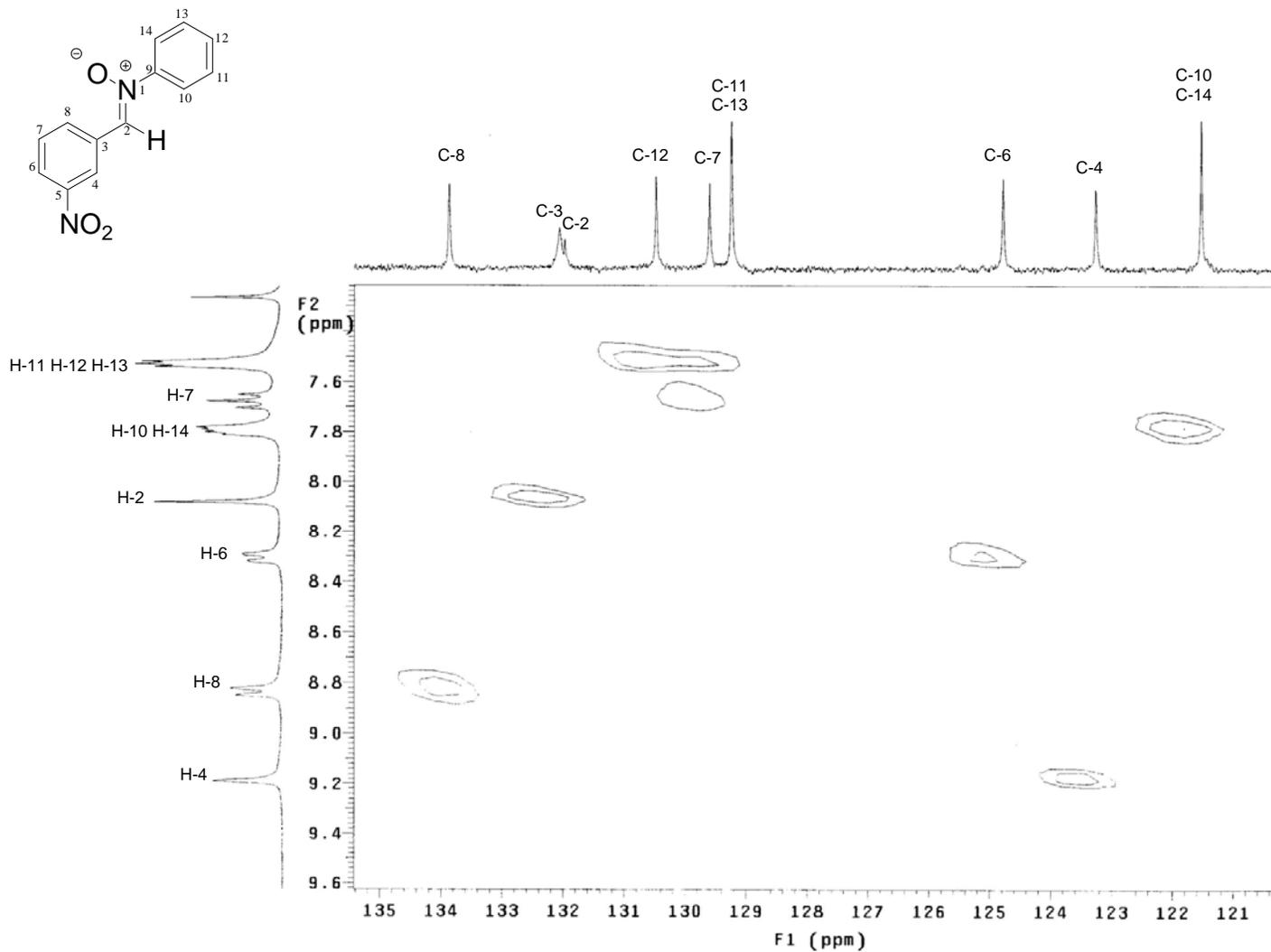
Espectro 14 RMN ^{13}C del compuesto **3c** obtenido a 300 MHz
en CDCl_3 y TMS como referencia interna



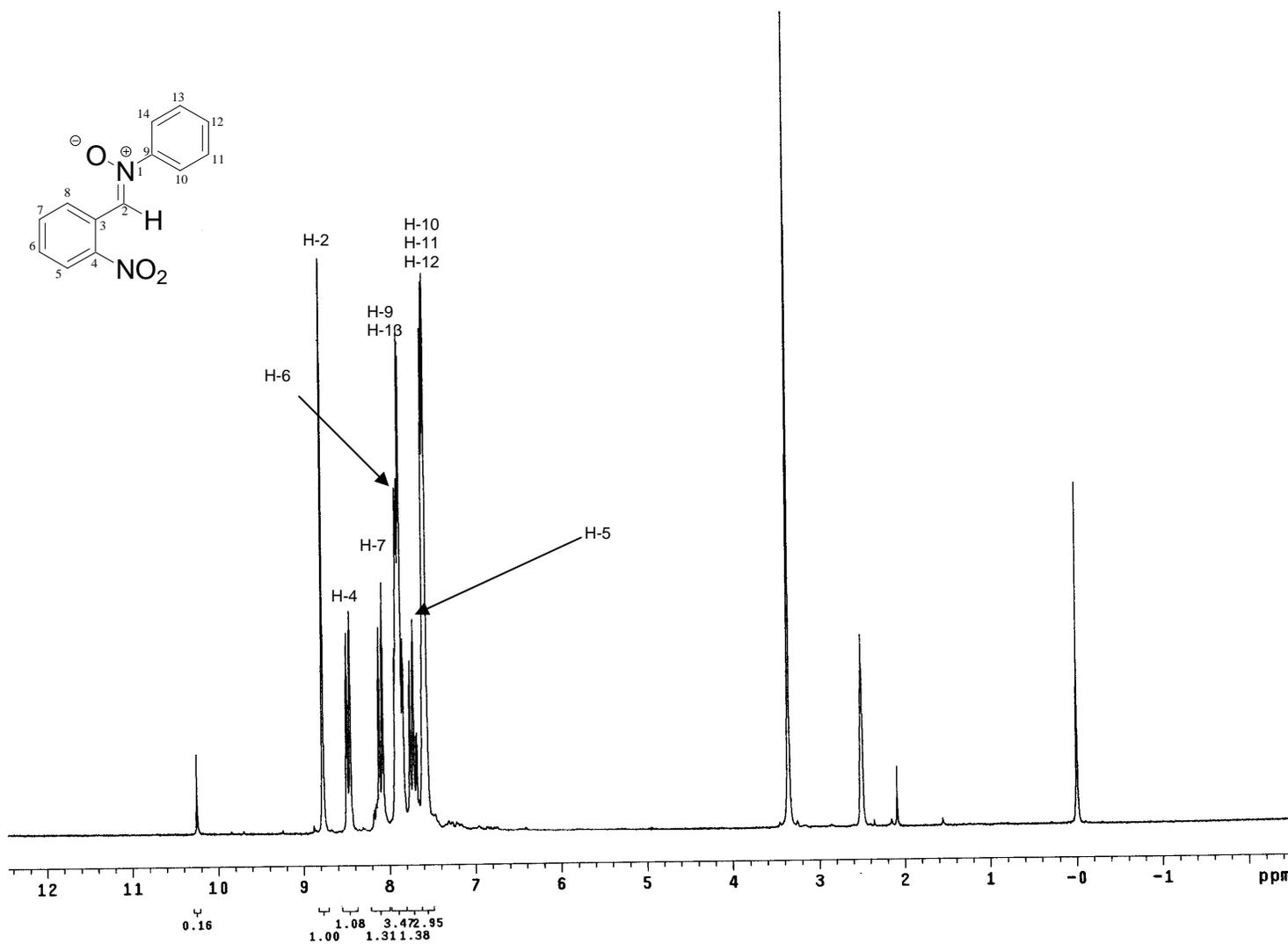
Espectro 15 RMN experimento gCOSY del compuesto **3c**
 obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia
 interna



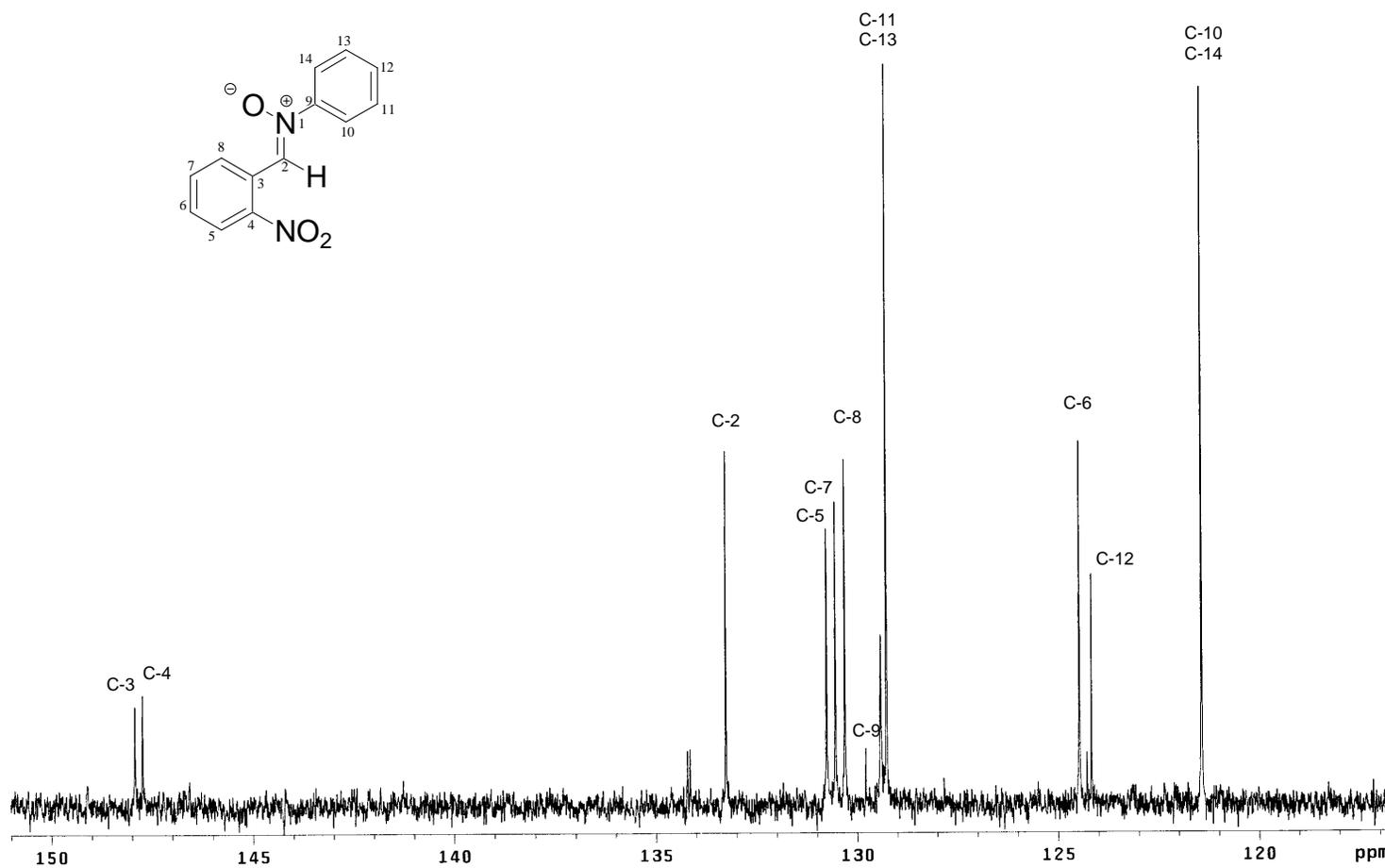
Espectro 16 RMN experimento gHMBC del compuesto **3c** obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna



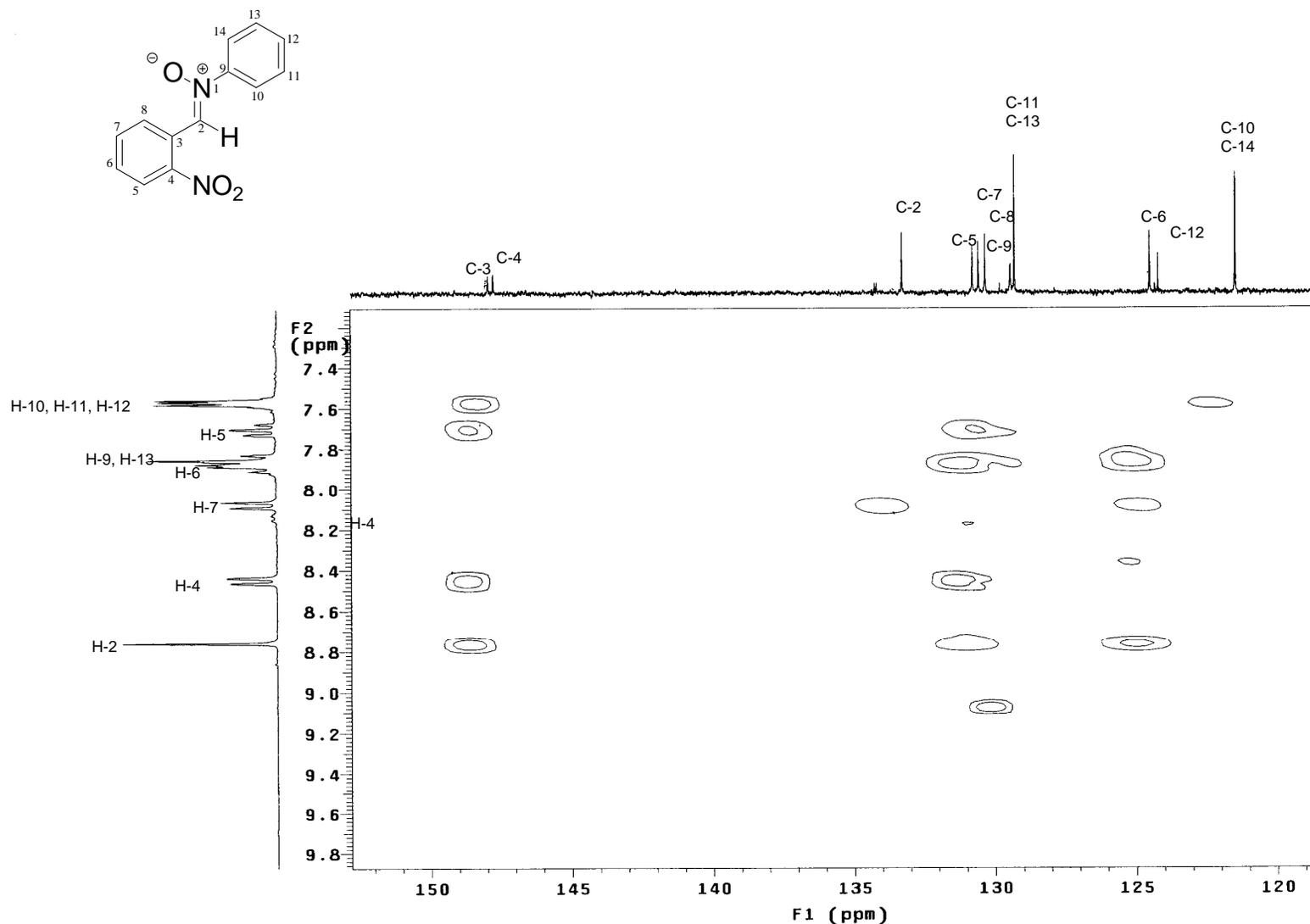
Espectro 17 RMN experimento gHMQC del compuesto **3c** obtenido a 300 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



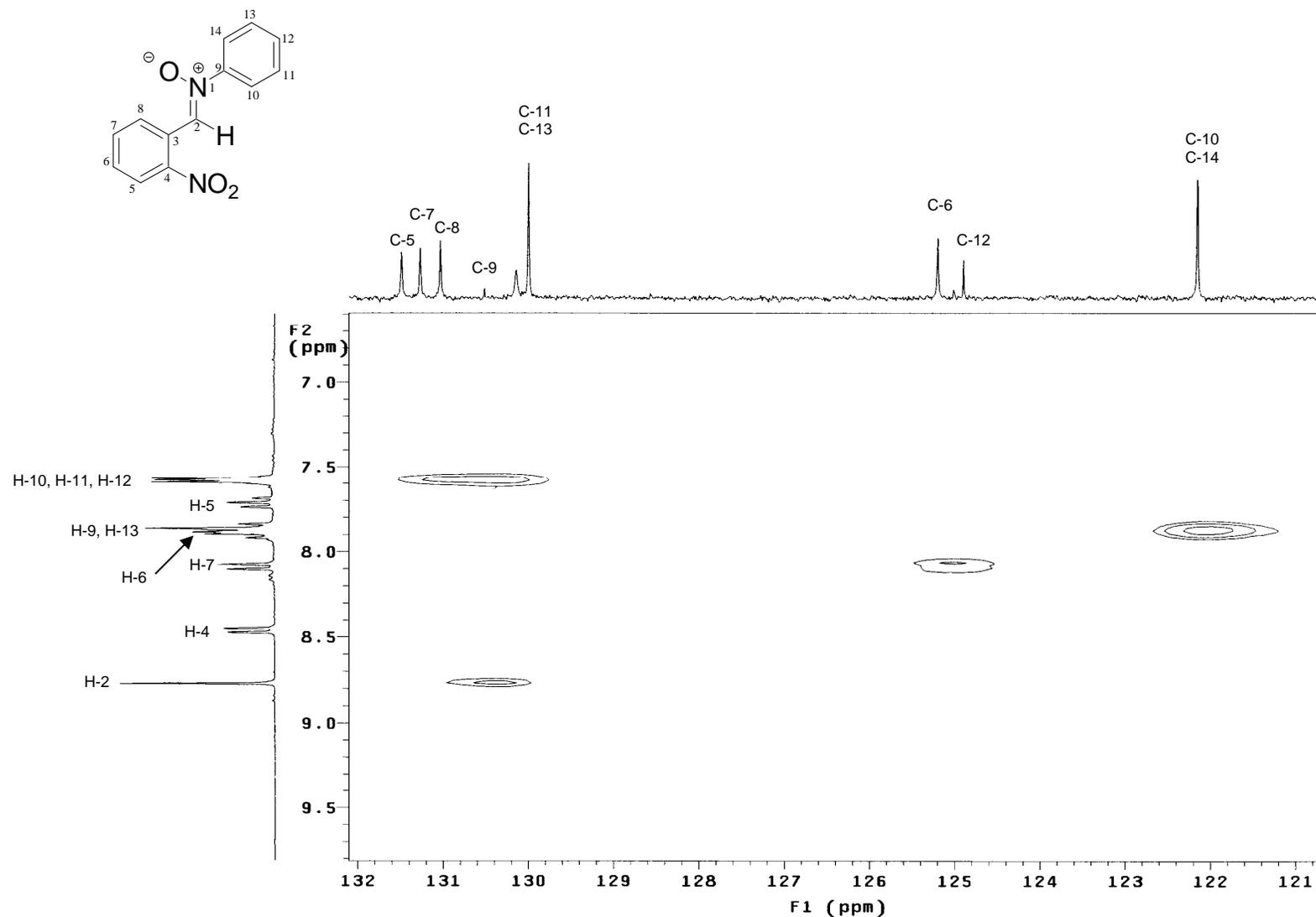
Espectro 18 RMN ¹H del compuesto **3d** obtenido a 300 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



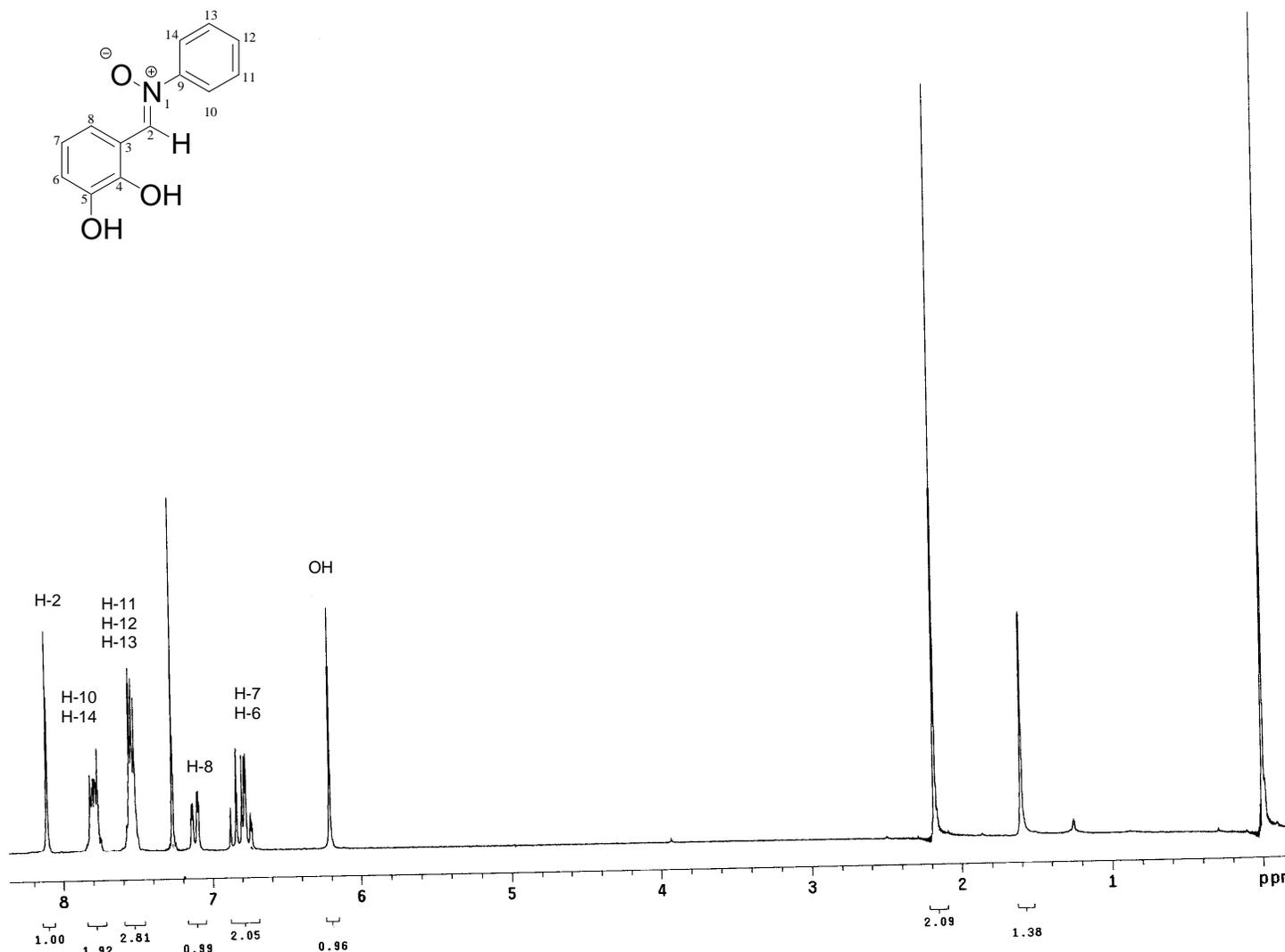
Espectro 19 RMN ^{13}C del compuesto **3d** obtenido a 300 MHz en DMSO-d_6 y TMS como referencia interna



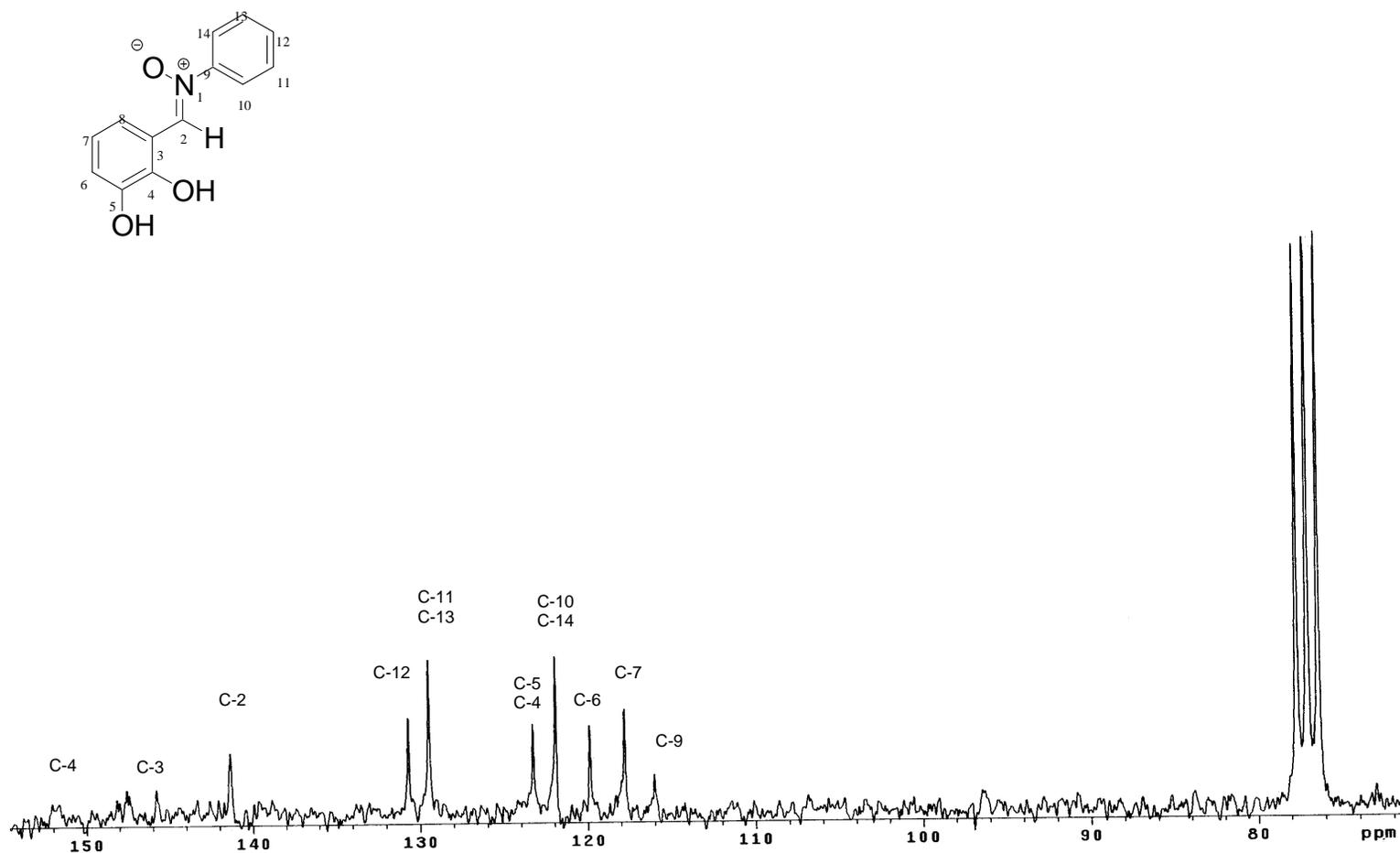
Espectro 2D RMN experimento gHMBC del compuesto **3d** obtenido a 300 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



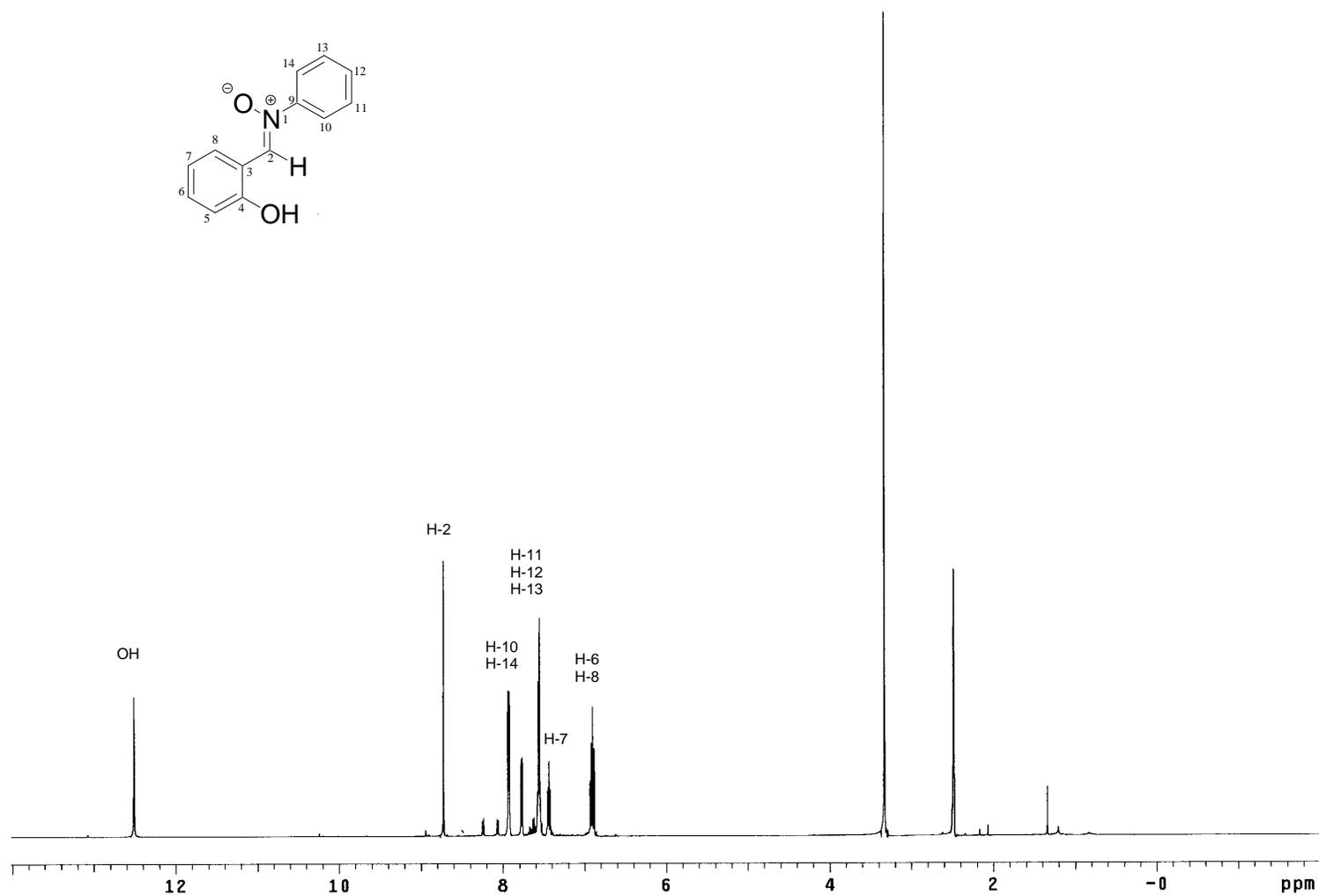
Espectro 21 RMN experimento gHMBC del compuesto **3d** obtenido a 300 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



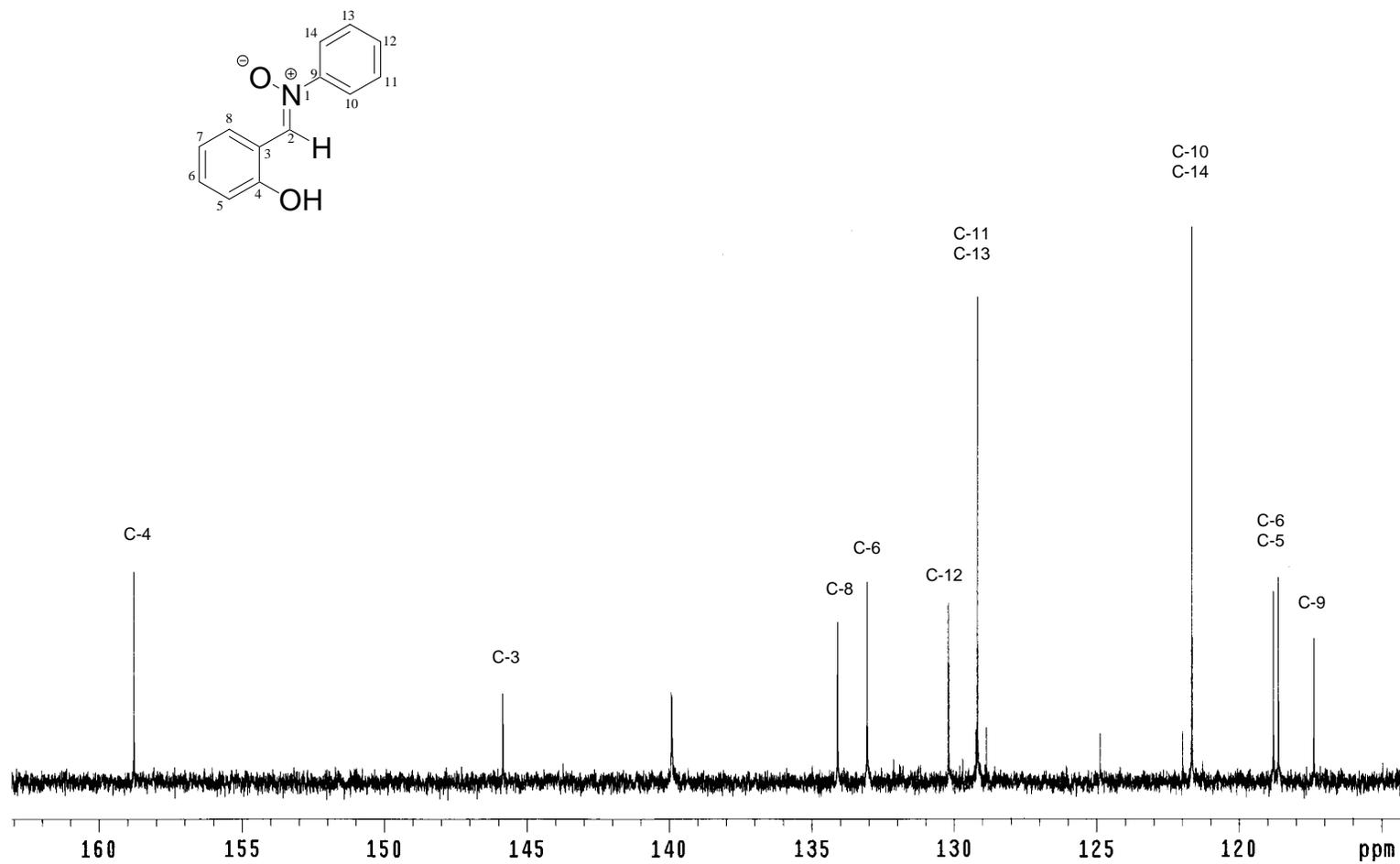
Espectro 22 RMN ^1H del compuesto **3e** obtenido a 200 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



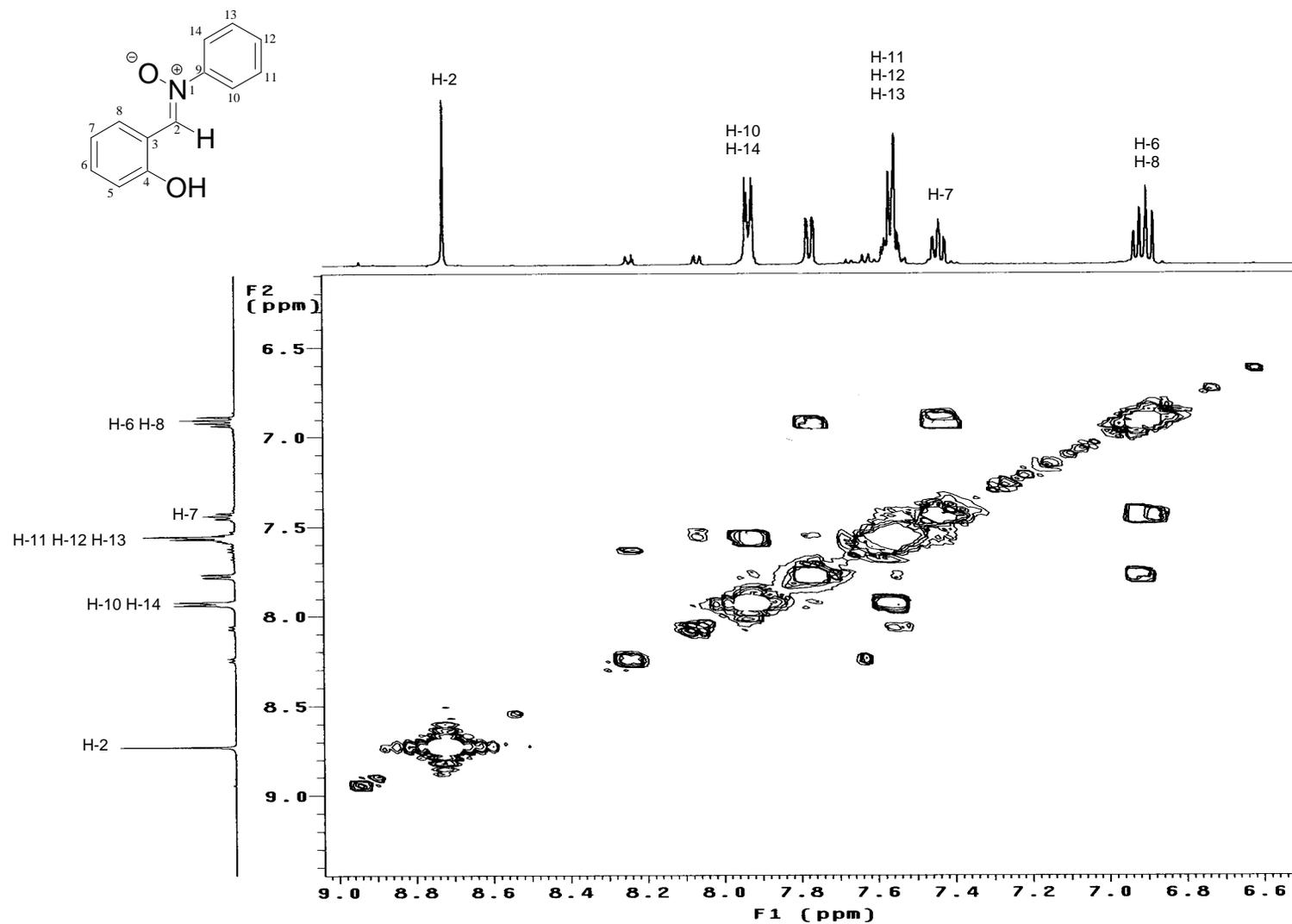
Espectro 23 RMN ^{13}C del compuesto **3e** obtenido a 200 MHz
en CDCl_3 y TMS como referencia interna



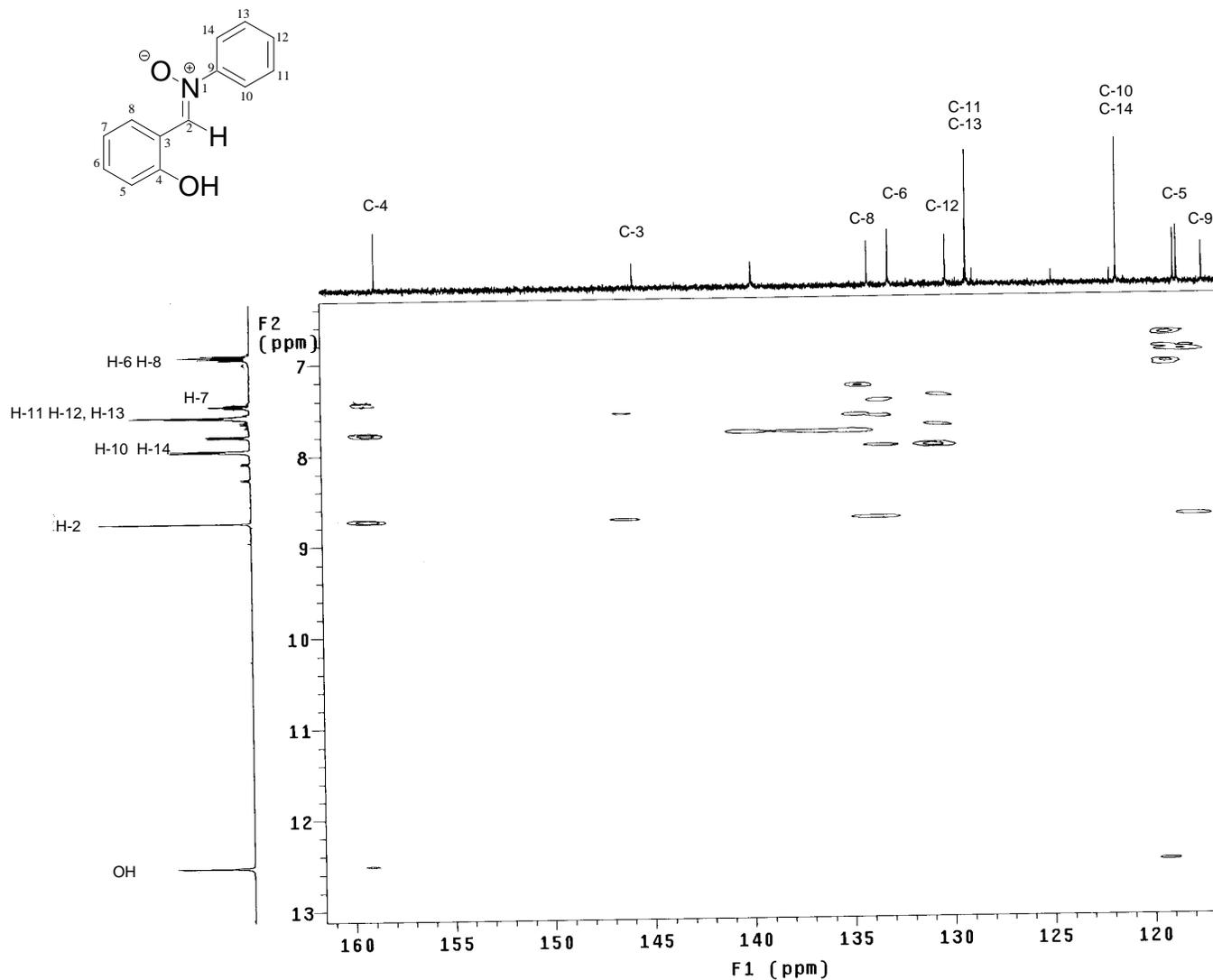
Espectro 24 RMN ^1H del compuesto **3f** obtenido a 500 MHz
en DMSO-d_6 y TMS como referencia interna



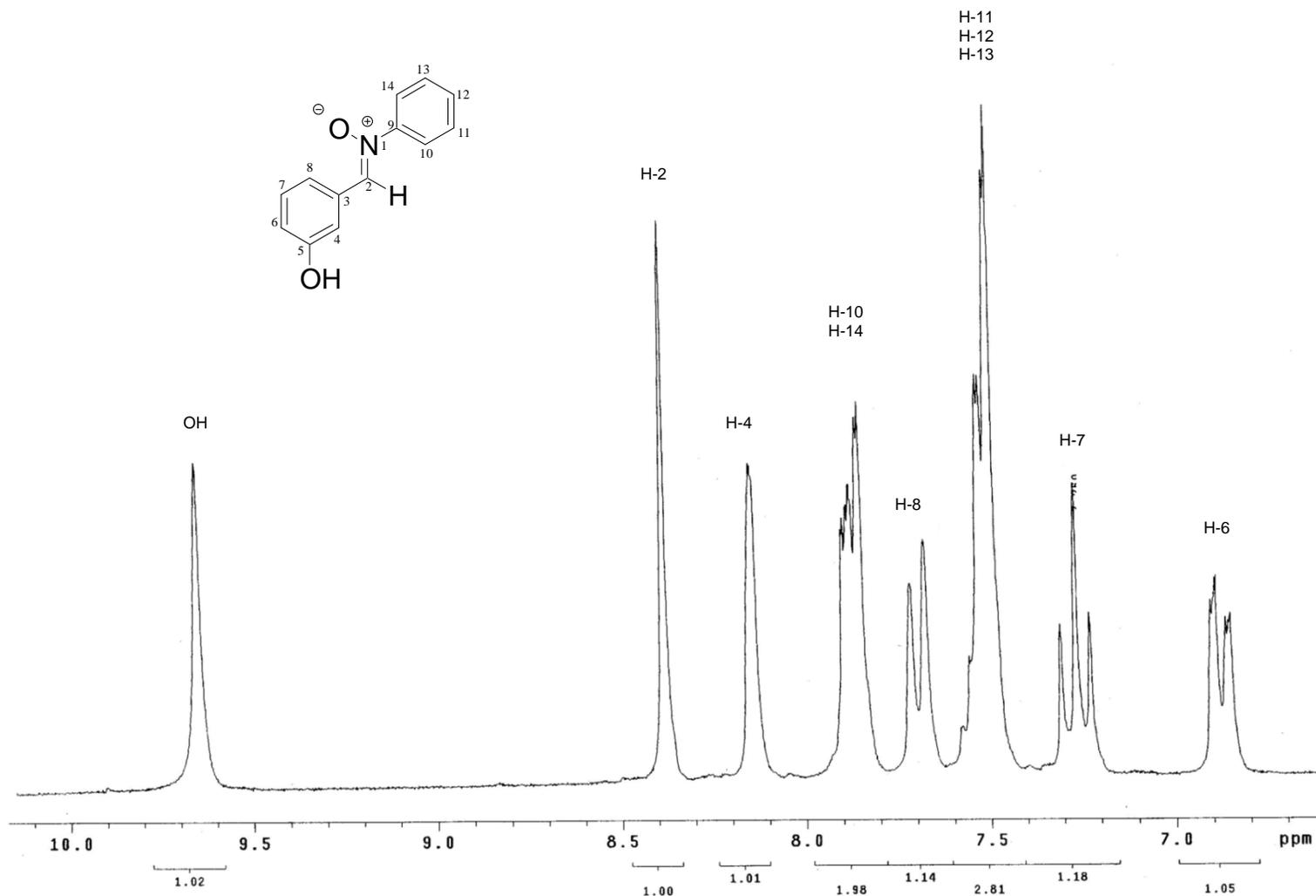
Espectro 25 RMN ¹³C del compuesto **3f** obtenido a 500 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



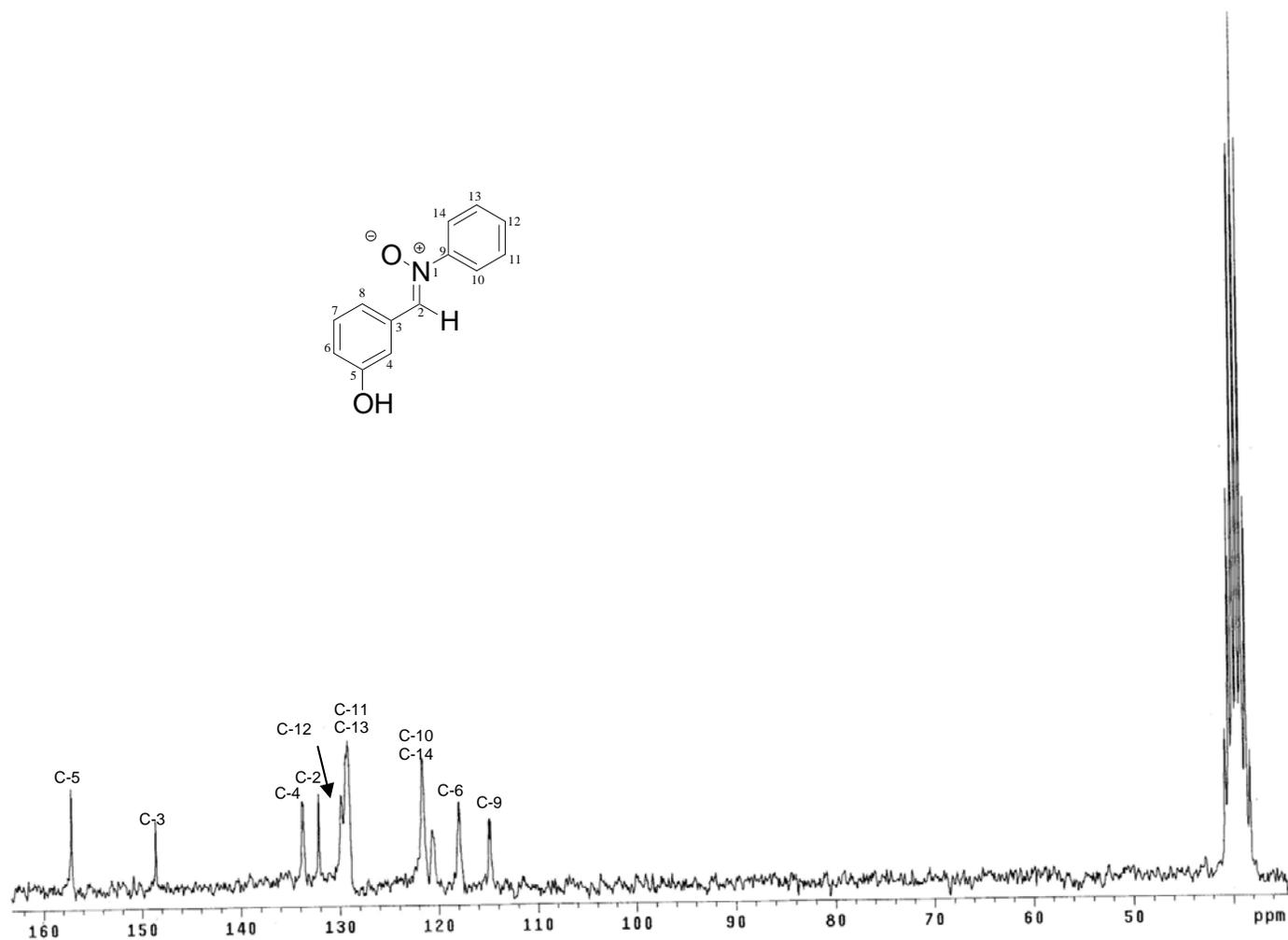
Espectro 26 RMN experimento gCOSY del compuesto **3f** obtenido a 500 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



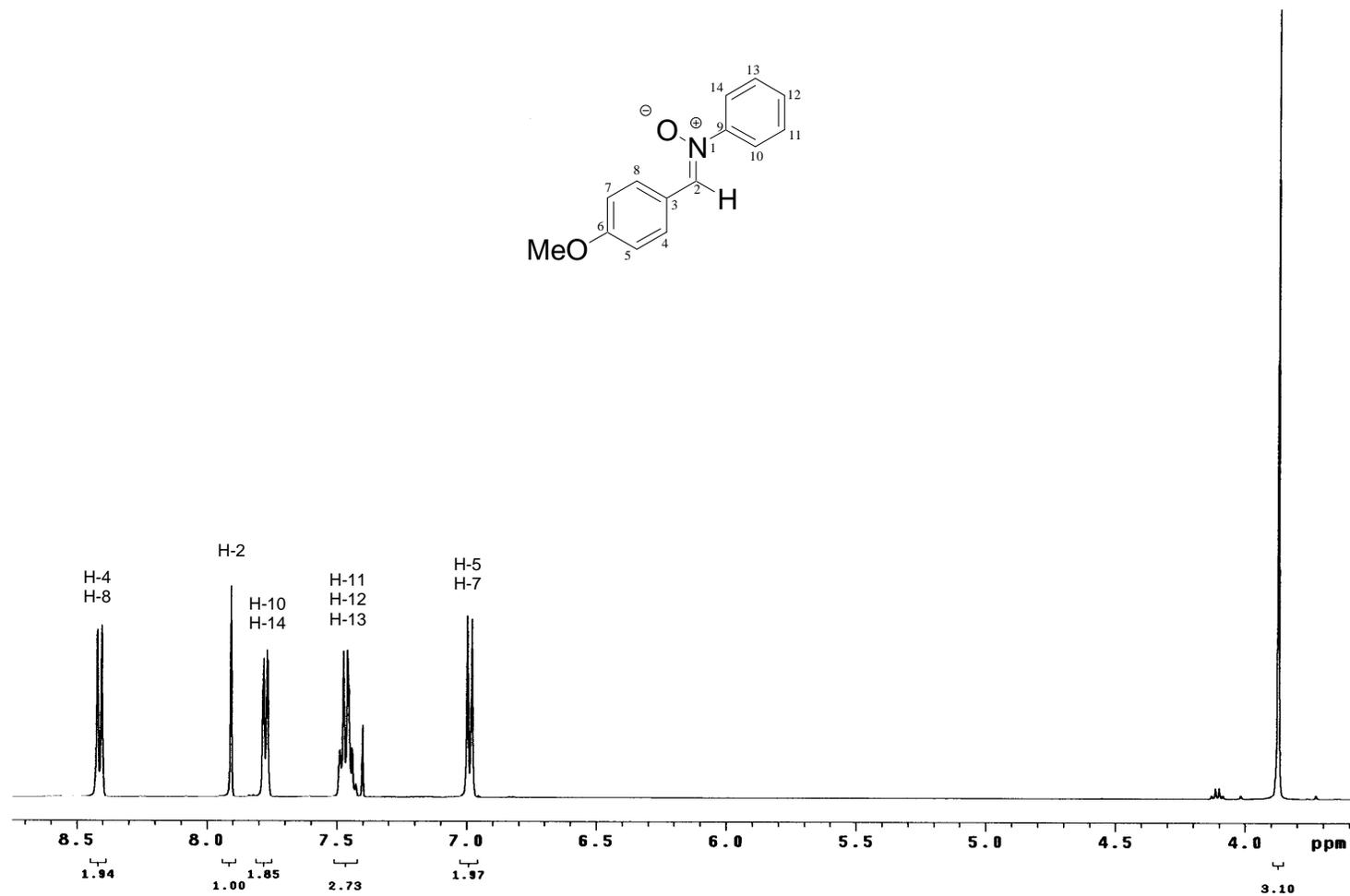
Espectro 27 RMN experimento gHMBC del compuesto **3f** obtenido a 500 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



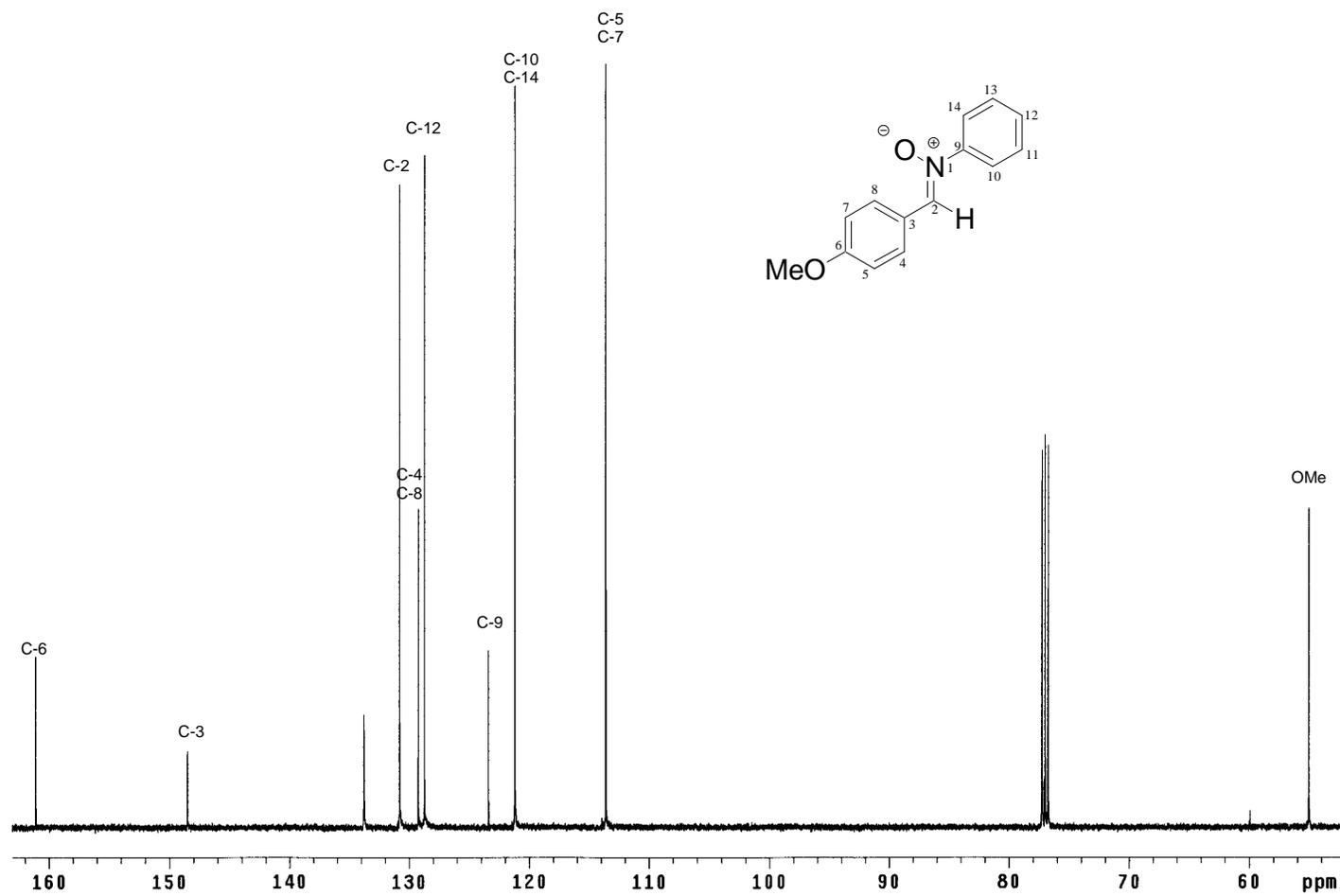
Espectro 28 RMN ¹H del compuesto **3g** obtenido a 200 MHz en DMSO_{d6} y TMS como referencia interna



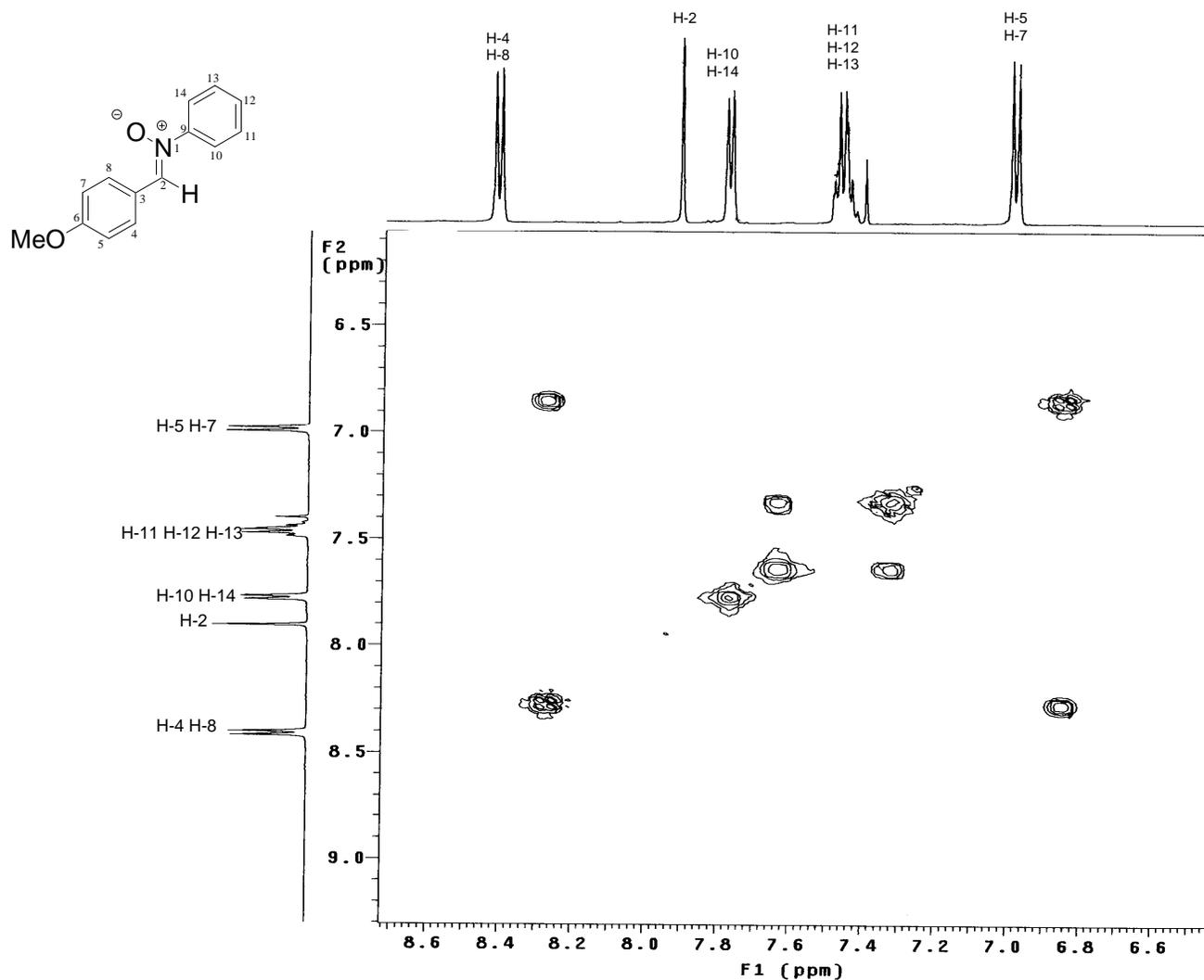
Espectro 29 RMN ^{13}C del compuesto **3g** obtenido a 200 MHz en DMSO-d_6 y TMS como referencia interna



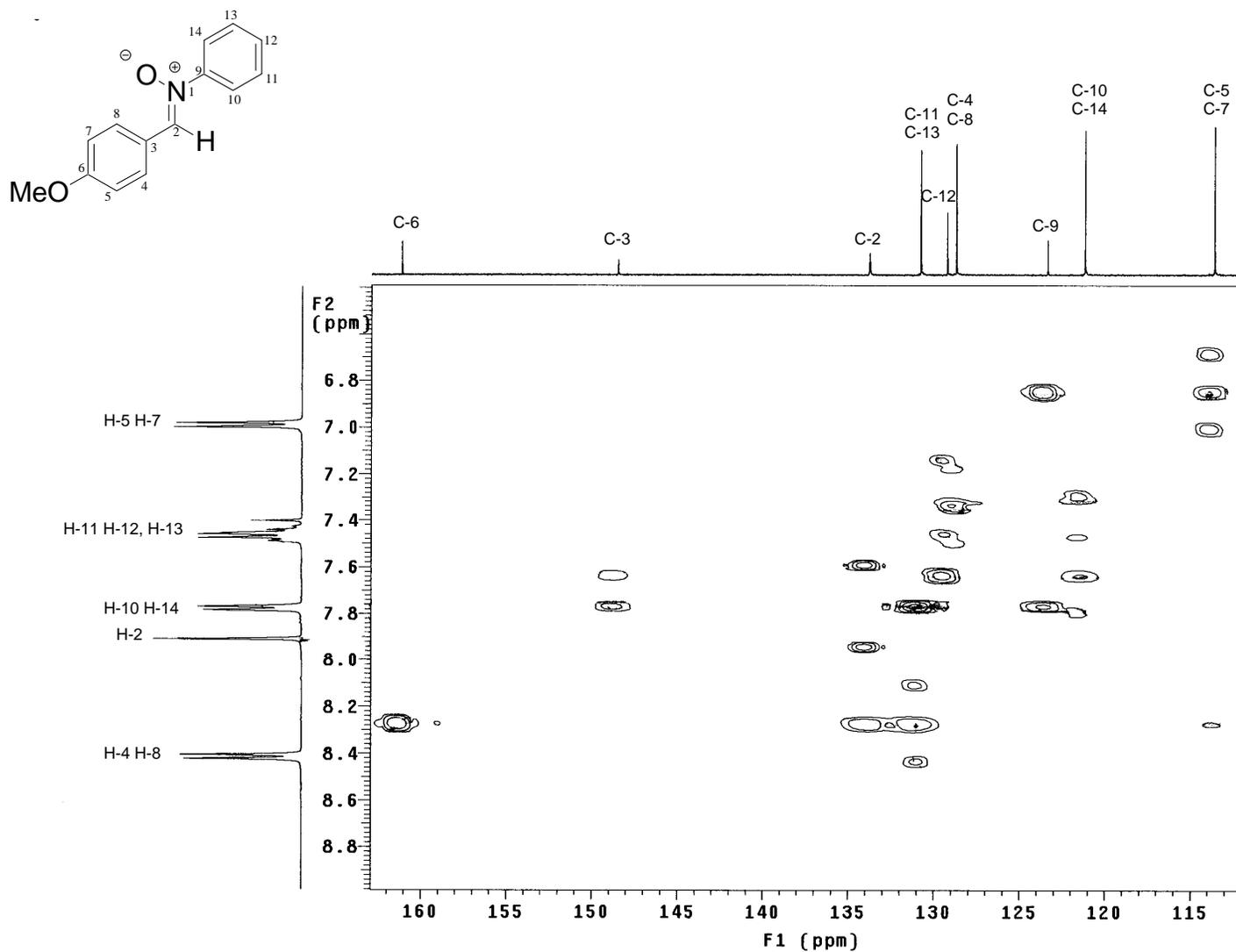
Espectro 30 RMN ¹H del compuesto **3h** obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna



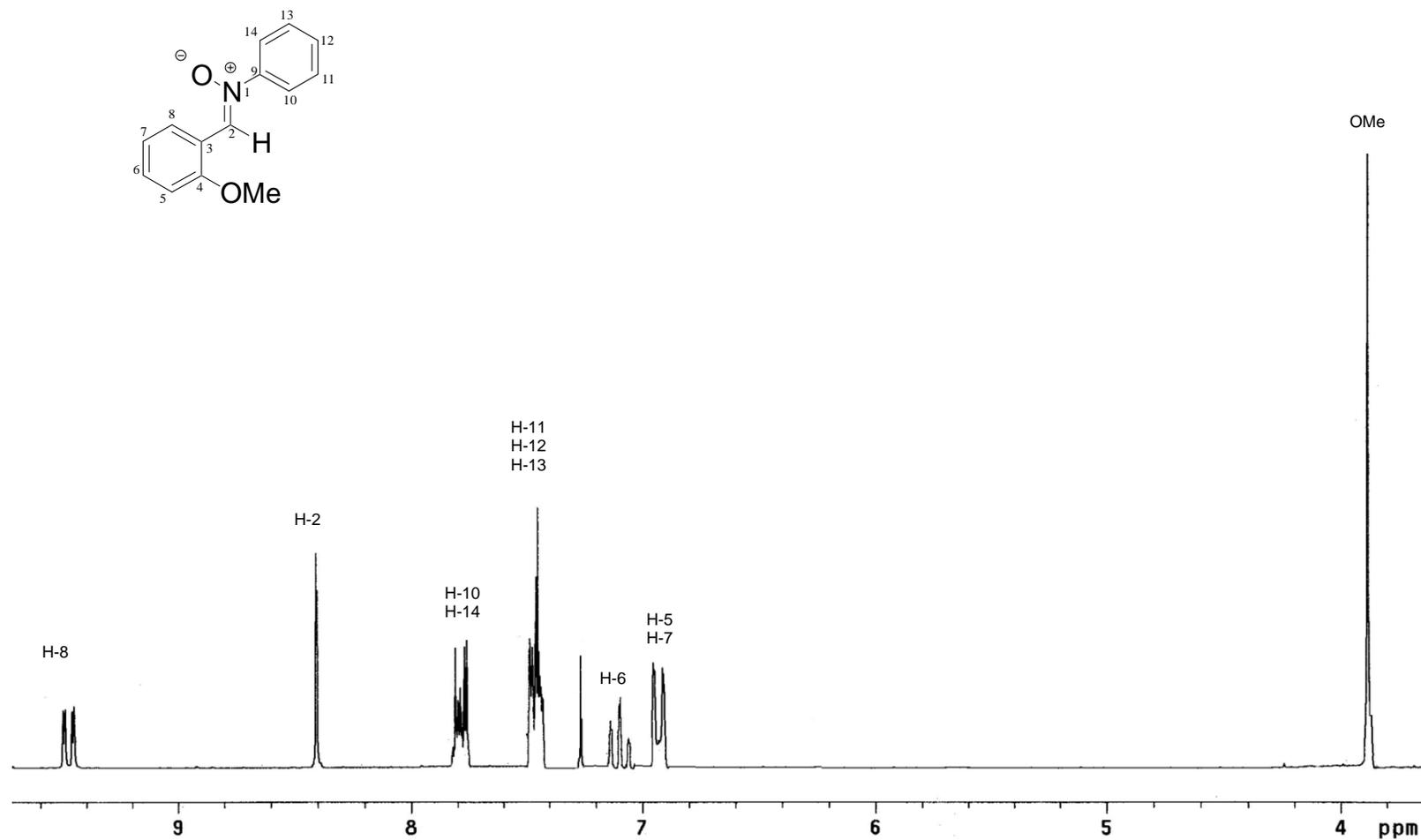
Espectro 31 RMN ^{13}C del compuesto **3h** obtenido a 300 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



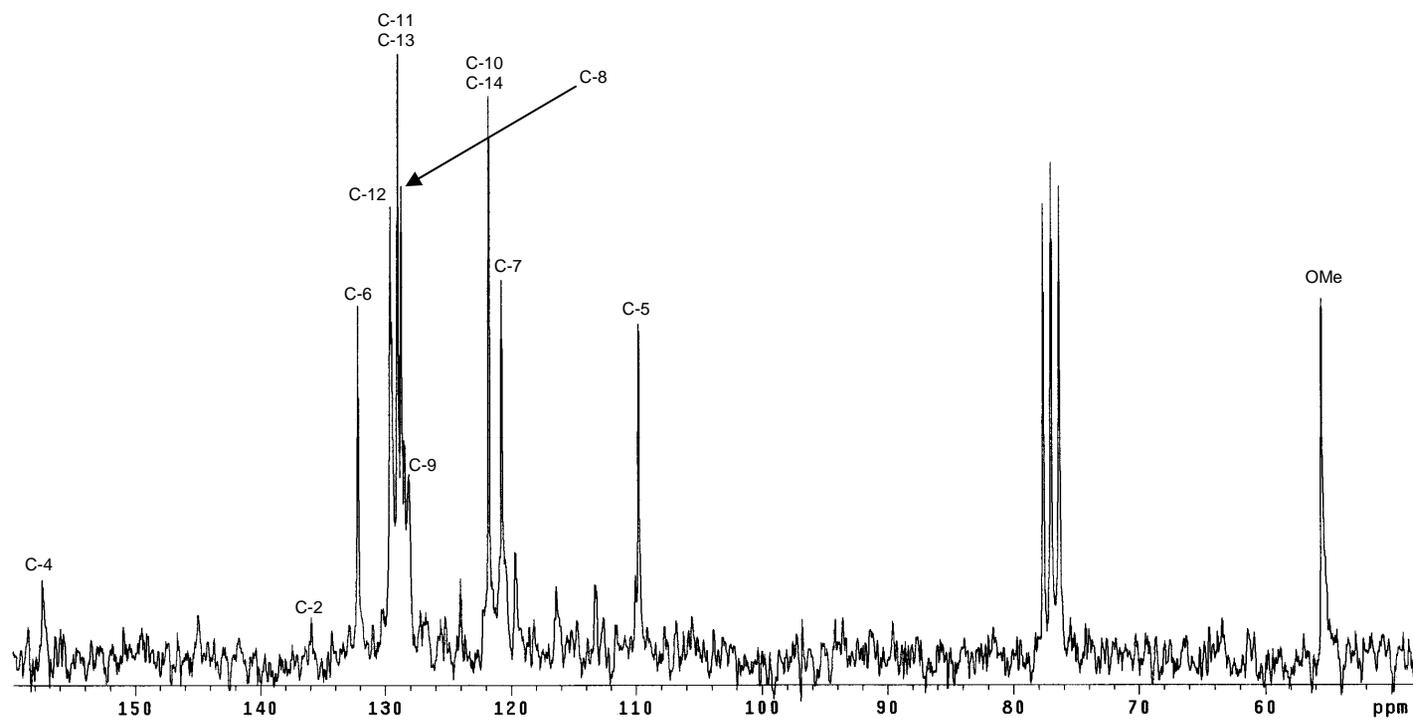
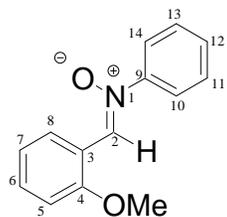
Spectro 32 RMN experimento gCOSY del compuesto **3h** obtenido a 300 MHz en CDCl₃ y TMS como referencia interna



Espectro 33 RMN experimento gHMBC del compuesto **3h** obtenido a 500 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



Espectro 34 RMN ^1H del compuesto **3i** obtenido a 200 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



Espectro 35 RMN ^{13}C del compuesto **3i** obtenido a 200 MHz en CDCl_3 y TMS como referencia interna



SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

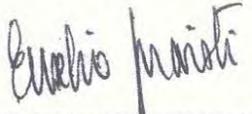
EXTIENDE LA PRESENTE

Constancia

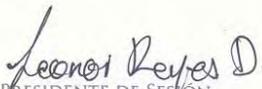
A LOS AUTORES: **DRA. LEONOR REYES DOMÍNGUEZ**, EST. SANDRA CORONA JUÁREZ, DR. ARTURO GABRIEL ARROYO, DR. RENÉ MIRANDA RUVALCABA, DR. FRANCISCO DELGADO REYES

DEL TRABAJO INTITULADO: **PREPARACIÓN DE α -ARIL-N-FENILNITRONAS MEDIANTE BUEN ACERCAMIENTO VERDE**

QUE PRESENTARON EN EL MARCO DE LAS ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DEL
44° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA
28° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA
CELEBRADOS EN PUEBLA, PUE. DEL 26 AL 30 DE SEPTIEMBRE 2009


DR. EUSEBIO JUARISTI COSÍO
PRESIDENTE NACIONAL - SQM


DRA. CECILIA ANAYA BERRIOS
PRESIDENTA DE CONGRESOS


LEONOR REYES D.
PRESIDENTE DE SESIÓN