



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTUDIO DE LA SÍNTESIS DE DIARIL ÉTERES  
EMPLEANDO MICROONDAS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICA**

**PRESENTA**

**ARIANA BERENICE OCÓN ALVAREZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX**

**AÑO 2016**



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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

**VOCAL:** ROSA LUZ CORNEJO ROJAS

**SECRETARIO:** JOSE GUSTAVO AVILA ZARRAGA

**1er. SUPLENTE:** LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIERREZ

**2° SUPLENTE:** MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

LABORATORIO 122, CONJUNTO E, DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD  
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**ASESOR DEL TEMA:**

---

DR. RAFAEL CASTILLO BOCANEGRA

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

DRA. MARIA ALICIA HERNANDEZ CAMPOS

**SUSTENTANTE (S):**

---

ARIANA BERENICE OCÓN ALVAREZ

# AGRADECIMIENTOS

---

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de estudiar en sus aulas, por ser mi segunda casa, por cobijarme tantos días, tardes y noches. Especialmente agradezco al Colegio de Ciencias y Humanidades y a la Facultad de Química por darme las bases y herramientas para desarrollarme profesionalmente.

Al Dr. Rafael Castillo Bocanegra por brindarme la oportunidad y la confianza de trabajar en sus proyectos en el laboratorio 122.

A la Dra. María Alicia Hernández Campos por darme todo su apoyo para concluir este trabajo, gracias por sus consejos, por su paciencia y su alegría que siempre me motivó a seguir adelante.

Quiero agradecer especialmente al M. en C. Pedro Josué Trejo Soto por cada uno de sus consejos, por su guía, su tiempo y apoyo que me brindó día, tarde y noche para concluir este trabajo, por su amistad, porque en los momentos más frustrantes lograba sacarme sonrisas y darme esperanzas. Te admiro Peter.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada en el Proyecto 80093.

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) que a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) se otorgó el apoyo al proyecto IN227610.

A los miembros del jurado por su tiempo, sus observaciones y correcciones del presente trabajo.

Al personal de la USAI de la Facultad de Química de la UNAM por la realización de los espectros de IR, RMN, EM y Análisis Elemental de los compuestos sintetizados en este trabajo.

Agradezco al M. en C. Rodrigo Aguayo y al Dr. Oscar Méndez por la realización de los cálculos computacionales presentados en este trabajo, gracias por su tiempo y por su valiosa asesoría.

Gracias a los DIACs por enseñarme el significado de la vida laboral, gracias a cada uno de ustedes porque de cada uno he aprendido cosas invaluable: Monse, Lucero, Juan Carlos, Memo, Ulises, Jorge, Luis, Erick, Isaac, Rosy y Roberto.

Agradezco a mi familia, por su cariño y apoyo a lo largo de mi vida. A Marci y Karina que sin importar la distancia me brindan su cariño, las quiero como hermanas.

Gracias a mi tía Carmen por su todo su apoyo, su alegría y su deliciosa comida que me acompañó a lo largo de este camino universitario.

Agradezco a Cari Ruiz por darme apoyo en varias ocasiones durante mi vida académica, por su ánimo, sus consejos y por abrirme las puertas de su hogar.

Gracias a mi tía Gris por ser parte fundamental de mi infancia, gracias por estudiar conmigo desde las multiplicaciones hasta la historia de México pasando por la ortografía; por enseñarme de responsabilidades, valores y a disfrutar de los detalles de la vida, te quiero muchísimo, eres una gran mujer.

Gracias a mi tía Susana por ser una gran compañía en mi vida, una guía en los momentos difíciles y mi consejera de cabecera, me enseñas a ver la vida de una forma más sencilla, te quiero muchísimo.

Gracias a Rosy por sus enseñanzas, eres uno de mis ejemplos a seguir, una mujer fuerte, decidida y sin titubeos, gracias por todos los sacrificios que has hecho para sacar adelante a nuestra familia, te amo madre.

Gracias a mi padre, que he admirado desde que tengo uso de razón, me enseñaste a analizar la vida, a tener curiosidad por las cosas sencillas y complejas; admiro tu ingenio, tu paciencia, tu alegría y tu filosofía, eres un gran padre.

A Miguel Castellanos, por caminar a mi lado desde el principio de los tiempos cuando la Facultad era nuestro único mundo, gracias por todo tu apoyo durante la carrera, gracias por llevarme a la vida del escultismo y del Ignis Aeternam, por cada sonrisa y cada suspiro robado. Gracias por ser mi compañero, mi consejero, mi confidente, mi mejor amigo. Gracias por creer y por no soltar mi mano. Te amo

# *Dedicado a:*

## **A mis padres**

Rosa y Roberto

Por darme las herramientas y las fuerzas para seguir siempre adelante,

Son mis pilares, mis ejemplos a seguir

## **A mis hermanas**

Los ángeles vienen en distintas presentaciones.

Hacen que cada día mi vida tenga más risas y sonrisas, las amo.

## **A mis tías**

Susana Ocón y Griselda Ocón

Por ser parte de mi vida, por apoyarme a crecer, por ser mis guías.

*In Lak Ech*

# ÍNDICE

---

1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. ANTECEDENTES.....	2
2.1 Enfermedades parasitarias.....	2
2.1.1 <i>Fasciola hepatica</i> .....	2
2.1.2 Tratamiento.....	3
2.2 Desarrollo de nuevos fármacos .....	4
2.2.1 Síntesis del compuesto alfa.....	6
2.3 Síntesis de diariléteres .....	7
2.3.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ ) .....	7
2.3.2 Reacción de Acoplamiento de Buchwald-Hartwig .....	7
2.3.3 Acoplamiento de Chan-Lam.....	8
2.3.4 Reacción de Ullmann .....	8
2.4 Energía de Microondas .....	8
2.5 Mecanismos por los cuales las microondas se transforman en calor .....	10
2.5.1 Rotación dipolar .....	10
2.5.2 Conducción iónica.....	10
2.5.3 Factor de disipación .....	11
3. JUSTIFICACIÓN .....	12
4. HIPÓTESIS.....	13
5. OBJETIVO GENERAL .....	13
6. OBJETIVOS PARTICULARES.....	13
7. METODOLOGÍA.....	14
7.1 Parte A.....	15
7.1.1 Estudio de la síntesis del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina a partir de DCNADA ....	15
7.1.2 Estudio de la síntesis del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina a partir de DCNA.....	16
7.2 Parte B. Síntesis de cinco diariléteres (3-7).....	17
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	18
8.1 Parte A, estudio de la reacción de sustitución nucleofílica aromática en la síntesis del compuesto alfa.....	18
8.1.1 Obtención de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilida (1).....	18
8.1.2 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina (2).....	20

<b>8.2 Parte B. Síntesis de diariléteres</b> .....	22
8.2.1 Síntesis del 4-cloro-5-(4-metoxinaftil-1-oxi)-2-nitroanilina <b>(3)</b> .....	22
8.2.2 Síntesis del 4-cloro-5-(4-cloronaftil-1-oxi)-2-nitroanilina <b>(4)</b> .....	23
8.2.3 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina <b>(5)</b> .....	24
8.2.4 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina <b>(6)</b> .....	26
8.2.5 Síntesis del 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina <b>(7)</b> .....	27
<b>8.3 Estudio Teórico</b> .....	34
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	41
<b>11. ANEXOS</b> .....	43
<b>11.1 Instrumentación</b> .....	43
<b>11.2 Técnicas para la preparación de las materias primas y productos finales.</b> .....	44
11.2.1 Obtención de <i>N</i> -(3,4-diclorofenil)acetamida .....	44
11.2.2 Obtención de <i>N</i> -(4,5-dicloro-2-nitrofenil)acetamida .....	45
11.2.3 Obtención de 4,5-dicloro-2-nitroanilina .....	46
11.2.4 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilida <b>(1)</b> .....	46
11.2.5 Hidrólisis ácida de DCNADA para la obtención de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina 48	
11.2.6 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina. ....	48
11.2.7 Síntesis del 4-cloro-5-(4-metoxi-1-naftiloxi)-2-nitroanilina <b>(3)</b> .....	50
11.2.8 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina <b>(4)</b> .....	52
11.2.9 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina <b>(5)</b> .....	53
11.2.10 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina <b>(6)</b> .....	54
<b>11.3 Espectros</b> .....	58



# 1. INTRODUCCIÓN

---

La OMS estimó en el 2004 que el 16% de las muertes mundiales se deben a la causa de enfermedades parasitarias. De cada 100,000 habitantes 146 morirán por alguna parasitosis. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la fasciolosis, causada por el tremátodo *Fasciola hepatica*, parásito que no sólo ataca al hombre sino también al ganado ovino y bovino causando importantes pérdidas productivas y económicas en la industria de la ganadería.

La importancia de la fasciolosis humana para la salud pública ha aumentado en los últimos años, las estimaciones del número de personas infectadas a nivel mundial oscilan entre 2.4 y 17 millones, y se hace presente en los cinco continentes [1]. El fármaco de elección para esta enfermedad es el triclabendazol (TCBZ). Sin embargo, este fármaco lleva más de 40 años en el mercado y actualmente no hay registro de nuevos estudios en el desarrollo de fármacos con actividad fasciolicida. Por lo que la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos que aumenten las opciones de tratamiento para esta enfermedad es de suma importancia.

En nuestro grupo de investigación, en el laboratorio 122 de la Facultad de Química de la UNAM, se desarrolló un nuevo compuesto con actividad fasciolicida nombrado compuesto Alfa (5-cloro-2-metiltio-6-(1-naftiloxi)-1*H*-bencimidazol) el cual presenta una actividad tan eficiente como el TCBZ. La síntesis del compuesto Alfa se compone de 5 pasos, en los cuales no es necesario el uso de catalizadores o de sustratos complejos. Pese a la accesibilidad de la ruta sintética uno de los intermediarios en dicha metodología requiere ser preparado por una reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $S_{NAr}$ ), en la cual se necesitan tiempos prolongados de reacción, temperaturas elevadas y disolventes de alta polaridad y alto punto de ebullición; lo que ocasiona la formación de subproductos difícilmente aislables con el correspondiente decremento en el rendimiento. Es por ello que la optimización de esta reacción permitirá obtener, de manera rápida y eficiente, al compuesto Alfa.

Una vez optimizada la obtención del intermediario diariléter antes mencionado, la metodología empleada se extrapoló a otros cinco ejemplos de reacciones de  $S_{NAr}$ , para

obtener diariléteres, los cuales se propone serán inicio de un nuevo estudio para la síntesis de compuestos con posible actividad fasciolicida diseñados bajo el concepto de isosterismo.

El propósito del presente trabajo es la aplicación de diversas y novedosas técnicas que permitan la optimización de la reacción de sustitución nucleofílica aromática con lo cual se podrá optimizar el rendimiento de síntesis del compuesto Alfa. Por otra parte, esta optimización puede aplicarse para la introducción de nuevos grupos que permitan el desarrollo de nuevos análogos del compuesto Alfa.

## 2. ANTECEDENTES

---

### 2.1 Enfermedades parasitarias

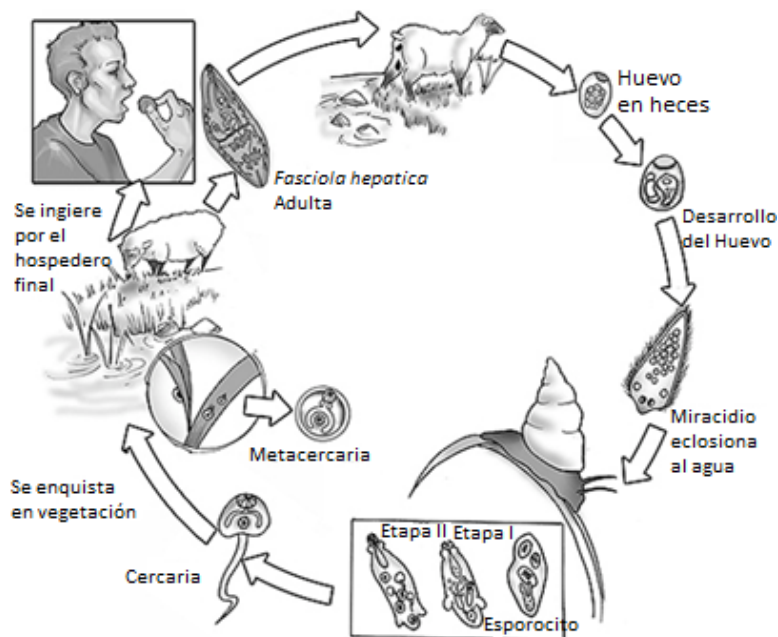
Las enfermedades parasitarias causadas por helmintos y protozoarios son la principal causa de enfermedad en los países tropicales. Aproximadamente 2 millones de personas están infectadas en todo el mundo [1]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una de cada cuatro personas en el mundo alberga un parásito de tipo gusano.

#### 2.1.1 *Fasciola hepatica*

*Fasciola hepatica* es el trematodo causante de la fasciolosis, afecta tanto a las zonas altas de Bolivia, Ecuador y Perú; así como al Delta del Nilo en Egipto y a la zona centro de Vietnam. Esta parasitosis afecta particularmente al ganado ovino y bovino provocando la disminución de la producción de carne, leche y lana entre otros derivados causando pérdidas económicas importantes en el sector ganadero [2].

Si bien el ganado es el principal hospedero de *F. hepatica*, el ser humano también se ha visto afectado en los últimos años por dicho parásito, esto es debido a los cambios ambientales y los cambios en el comportamiento humano que han provocado la modificación en los límites geográficos y el aumento de riesgo de contagio en humanos. La transmisión hacia los humanos ocurre cuando se ingieren metacercarias, estadio infeccioso del ciclo de vida de la *F. hepatica*, al consumir plantas acuáticas crudas y, en algunos casos, plantas terrestres, como la lechuga, regadas con agua contaminada. Otra forma de transmisión es el uso de agua contaminada para el consumo y el aseo de utensilios; o bien cuando se consume hígado mal cocido infectado con tremátodos inmaduros (Figura 1). Se estima que hay al

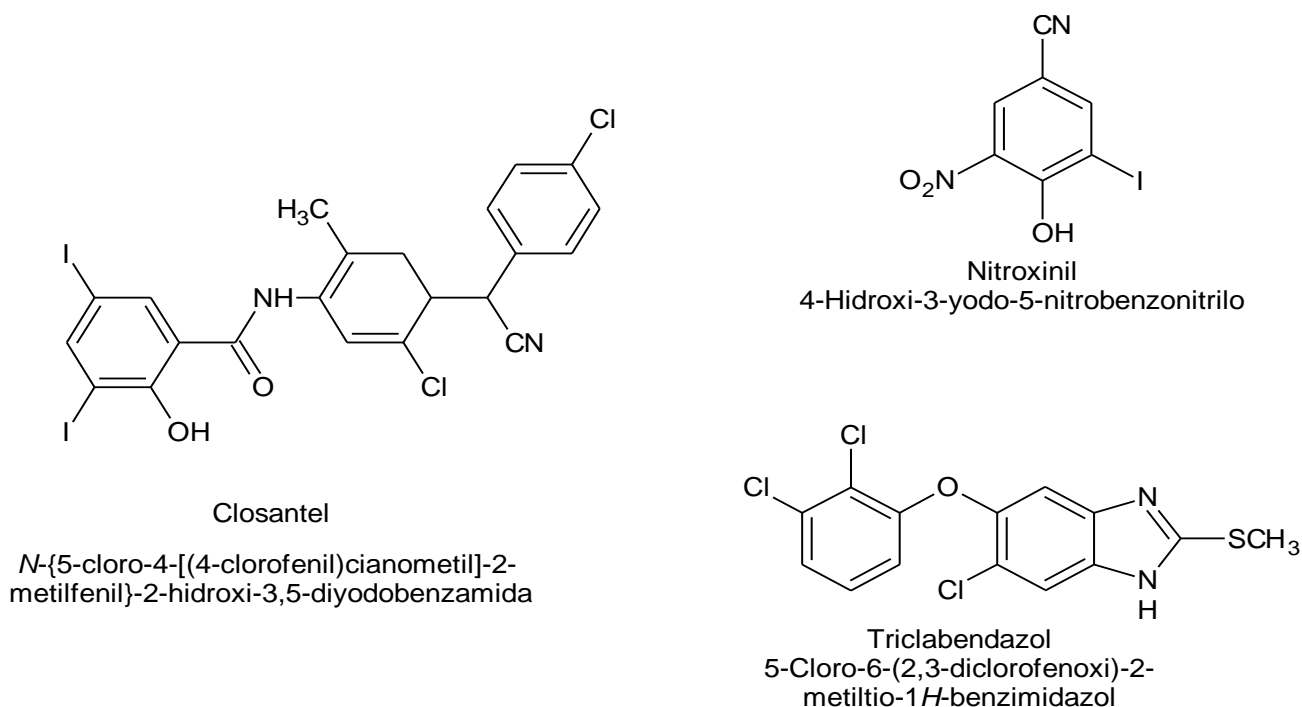
menos 2.4 millones de personas infectadas en todo el mundo y más de 180 millones están en riesgo de ser infectadas.



**Figura 1.** Ciclo de vida de *Fasciola hepatica*, El ovino pastando ingiere vegetación contaminada con metacercarias (fasciola joven desenquistada), los huevos son eliminados junto con la materia fecal. Para embrionar es necesario que caigan al agua dulce, en la cual dan origen a las primeras formas larvianas llamadas miracidios, éstos invaden al caracol del género *Lymnae* dentro del cual se transforman en esporoquistes, redias y cercarias. Las últimas abandonan el caracol, nadan en el agua, se adhieren y penetran en las plantas acuáticas en dónde se transforman en metacercarias infectantes. Las metacercarias se encuentran dentro del tejido vegetal, de modo que no son eliminadas en el lavado de las plantas. Después de ser ingeridas por el huésped definitivo, las fasciolas se liberan en el intestino delgado, atraviesan la pared celular, el peritoneo y la cápsula hepática, y ahí se desarrollan a adulto. Todo el ciclo lleva entre 10 y 12 semanas.

### 2.1.2 Tratamiento

Actualmente no existen vacunas disponibles para la prevención de las enfermedades parasitarias dejando como única posibilidad la quimioterapia (Figura 2). Para el tratamiento contra *F. hepatica* se emplean los fármacos closantel, un derivado de la familia de las salicilanilidas, tiene eficacia contra la forma adulta en un 91-99% y 50-90% contra las inmaduras; nitroxinil, un nitrofenol, presenta la misma eficacia que el closantel; y finalmente el triclabendazol, un bencimidazol que presenta una eficacia del 100% contra la *Fasciola* adulta y 99% contra las formas inmaduras [3].



**Figura 2.** Estructura química de los fármacos empleados actualmente para el tratamiento de *F. hepatica*.

En la actualidad el triclabendazol (TCBZ) es la mejor opción para el tratamiento de la fasciolosis en animales y el único fármaco aprobado para su uso en humanos. Si bien el triclabendazol es una opción terapéutica con alta efectividad, este fármaco se encuentra en el mercado desde hace más de 40 años y a la fecha no han surgido nuevas opciones para el tratamiento. Por otro lado, a finales de la década de los noventa se comenzaron a registrar casos de resistencia del parásito hacia el fármaco [4].

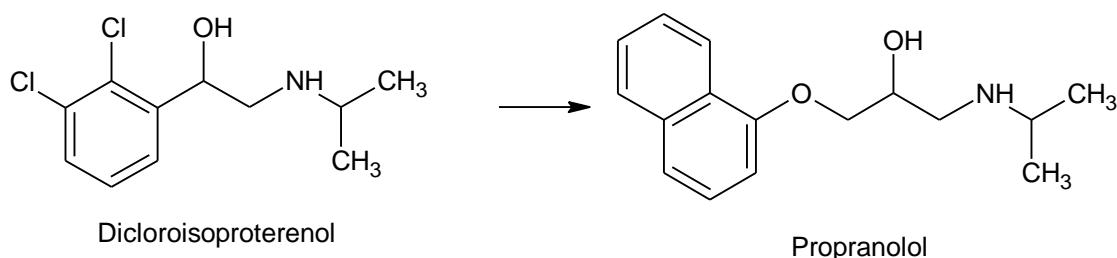
Considerando los factores mencionados y el grave problema que presenta la fasciolosis en el sector ganadero en México, nuestro grupo de investigación desarrolló un proyecto con el propósito de estudiar nuevos compuestos con actividad fasciolicida potencial.

## 2.2 Desarrollo de nuevos fármacos

Uno de los métodos para el diseño de nuevos fármacos es a partir de la modificación estructural de alguno ya conocido. La finalidad es mejorar tanto el perfil terapéutico o toxicológico como las propiedades fisicoquímicas del fármaco, de modo que resulten más adecuadas para las formulaciones del medicamento o que representen una mejora de sus características organolépticas. Una estrategia utilizada en las modificaciones moleculares a moléculas activas es el isosterismo. Los compuestos bioisostéricos poseen propiedades

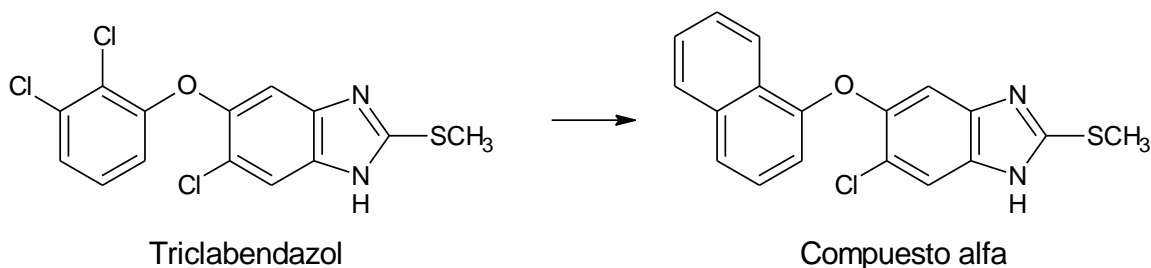
biológicas similares teniendo efecto en los mismos sitios de acción, esta definición incluye tanto a compuestos agonistas como antagonistas [5].

Un ejemplo de reemplazo bioisostérico fue el diseño del propranolol, un beta-bloqueador. Éste antihipertensivo se desarrolló a partir del reemplazo bioisostérico del grupo 3,4-diclorofenilo del dicloroisoproterenol por el grupo 2-naftilo (Figura 3), ambos fármacos son bloqueadores adrenérgicos, por lo que el propranolol es considerado un bioisómero, además de presentar una distribución electrónica similar presenta mejor actividad como  $\beta$ -bloqueador.



**Figura 3.** Sustitución isostérica del Dicloroisoproterenol para obtener el Propranolol.

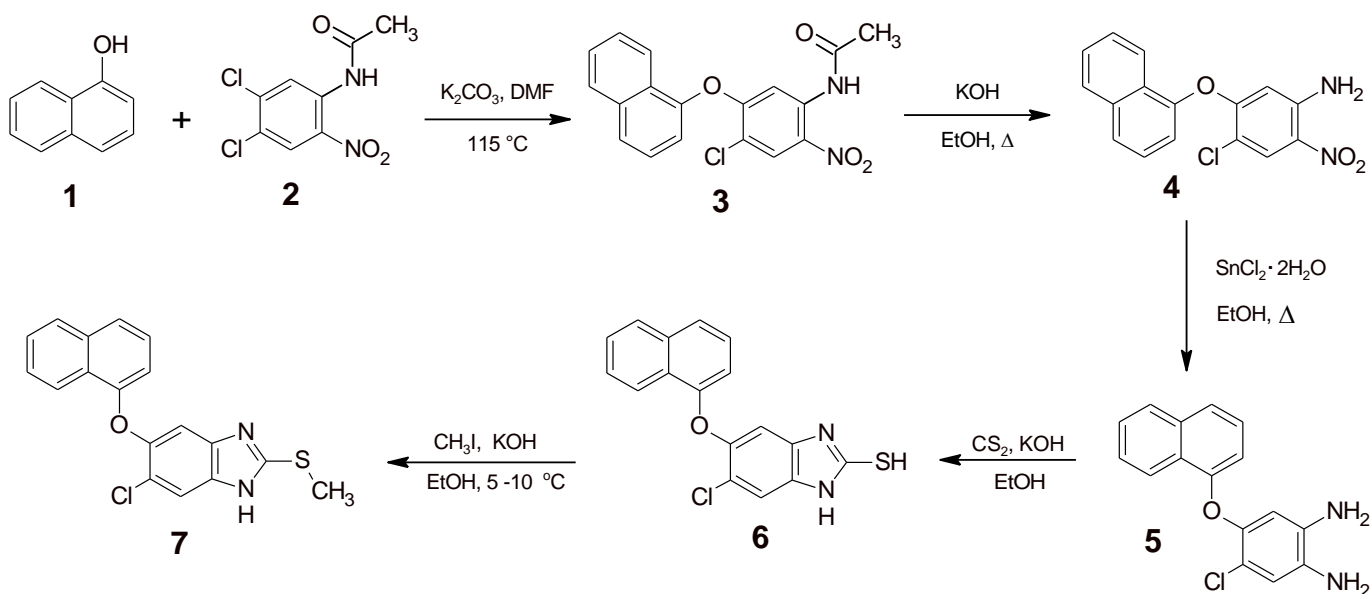
Tomando como base el diseño del propranolol, se propuso el diseño por reemplazo bioisostérico de análogos al triclabendazol, esperando que al obtener una estructura isostérica al TCBZ, los nuevos compuestos presentaran de igual forma una actividad farmacológica contra *F. hepatica*. Tal fue el caso del 5-cloro-2-(metiltio)-6-(1-naftiloxi)-1*H*-bencimidazol, nombrado compuesto Alfa, en donde se realizó un remplazo del 2,3-diclorofeniloxi del TCBZ por el grupo 1-naftiloxi dando como resultado un compuesto bioisostérico de dicho fasciolicida (Figura 4). El compuesto alfa mostró una excelente actividad contra el parásito.



**Figura 4.** Cambio isostérico del Triclabendazol para la obtención del Compuesto Alfa.

## 2.2.1 Síntesis del compuesto alfa

La síntesis del compuesto alfa consiste en una serie de 5 reacciones (Esquema 1), las cuales no requieren de condiciones especiales o de reactivos complejos. En el primer paso, la *N*-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)acetamida se somete a una reacción de sustitución nucleofílica aromática con 1-naftol para obtener el diariléter (**3**), el cual se hidrolisa con KOH para obtener (**4**) y posteriormente se reduce con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . La *o*-fenilendiamina obtenida (**5**) se condensa con disulfuro de carbono ( $\text{CS}_2$ ) en etanol y potasa para obtener el 2-mercaptobencimidazol (**6**). Por último, una *S*-alquilación con yoduro de metilo en etanol en condiciones alcalinas y a baja temperatura da el compuesto alfa (**7**) [6].



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención del compuesto alfa (**7**) [6].

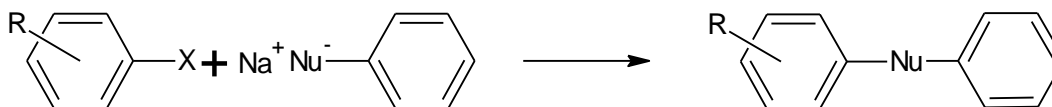
Si bien la ruta sintética es corta, la reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ ) entre el 1-naftol (**1**) y la *N*-(4,5 dicloro-2-nitrofenil)acetamida (**2**), que es la primera reacción de la ruta, es el paso crítico del proceso ya que presenta la mayor dificultad debido a que requiere tiempos prolongados y altas temperaturas, lo que genera subproductos, dificultando la purificación del diariléter (**3**). Por otra parte, el disolvente utilizado para esta reacción es *N,N*-dimetilformamida (DMF), que tiene un punto de ebullición alto y, si bien es importante para el tipo de reacción efectuada, hace difícil su recuperación; además, su alta polaridad provoca pérdida en el rendimiento de reacción.

La optimización de este paso sintético es de suma importancia para obtener de manera más eficiente, rápida y económica al compuesto alfa (7). La aplicación de una nueva metodología a la síntesis de compuestos análogos es de gran utilidad para la obtención de moléculas potencialmente activas.

## 2.3 Síntesis de diariléteres

### 2.3.1 Reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ )

La síntesis de diariléteres se puede llevar a cabo mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática, en donde un halogenuro de arilo se sustituye por un nucleófilo. Los halogenuros de alquilo se caracterizan por ser muy reactivos frente a los agente nuclefílicos como  $OH^-$ ,  $OR^-$ ,  $NH_2^-$  y  $CN^-$  (Esquema 2); sin embargo, la sustitución nucleofílica de un haluro de arilo es difícil. En efecto, los haluros de arilo son inertes frente a los nucleófilos anteriormente mencionados. No obstante, cuando el anillo aromático tiene grupos atrayentes de electrones, especialmente grupos nitro en posición *orto* o *para* con respecto al átomo de halógeno, la sustitución nucleofílica tiene lugar con relativa facilidad.

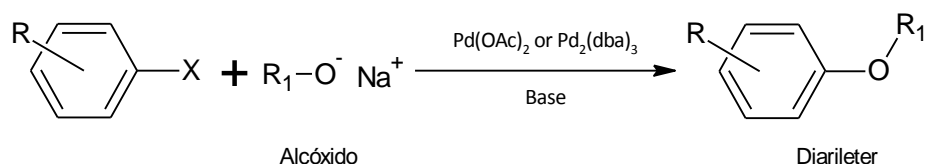


**Esquema 2.**  $S_NAr$  en donde  $X=Cl, Br, I$  y Nu es el nucleófilo.

Cuando no hay grupos electroattractores *orto* o *para* al halógeno que se sustituye, en algunas ocasiones se requiere presencia de algún catalizador para llevar a cabo la formación del éter. A continuación se mencionan tres tipos reacciones que se emplean principalmente para la síntesis de diariléteres empleando catalizadores.

### 2.3.2 Reacción de Acoplamiento de Buchwald-Hartwig

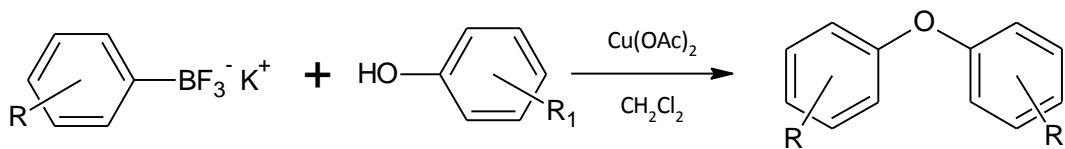
En esta reacción de formación del enlace Carbono-Oxígeno se emplean haluros de arilo y fenoles y es catalizada por paladio en presencia de un equivalente de base y un ligante voluminoso de tipo fosfina (Esquema 3) [7].



**Esquema 3.** Reacción de acoplamiento de Buchwald-Hartwig. X= Cl, Br, I.

### 2.3.3 Acoplamiento de Chan-Lam

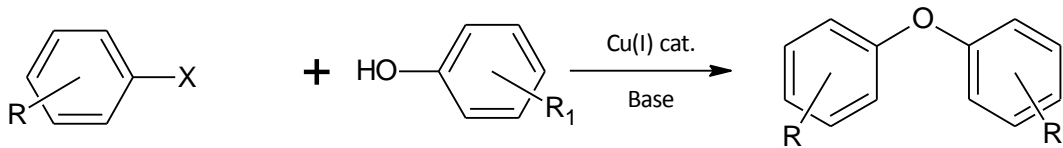
La reacción permite la formación de enlaces C-O a través de un acoplamiento oxidativo entre un ácido arilborónico, sales de tetrafluoroborato o siloxanos con compuestos que contengan O-H (Esquema 4). La reacción es inducida por un equivalente de cobre (II) el cual es re-oxidado por el oxígeno del aire, se puede llevar a cabo a temperatura ambiente sin necesidad de emplear atmósfera de nitrógeno [8].



**Esquema 4.** Acoplamiento de Chan-Lam.

### 2.3.4 Reacción de Ullmann

Existen dos tipos de reacciones de Ullmann. La reacción de Ullmann “clásica” que consiste en el acoplamiento C-C simétrico de diarilos catalizada por cobre. La reacción “Tipo-Ullmann” consiste en el acoplamiento C-O usando haluros de arilo y fenoles, catalizada por cobre (I) en presencia de una base (Esquema 5).



**Esquema 5.** Reacción de Tipo-Ullmann dónde x=Cl, Br, I.

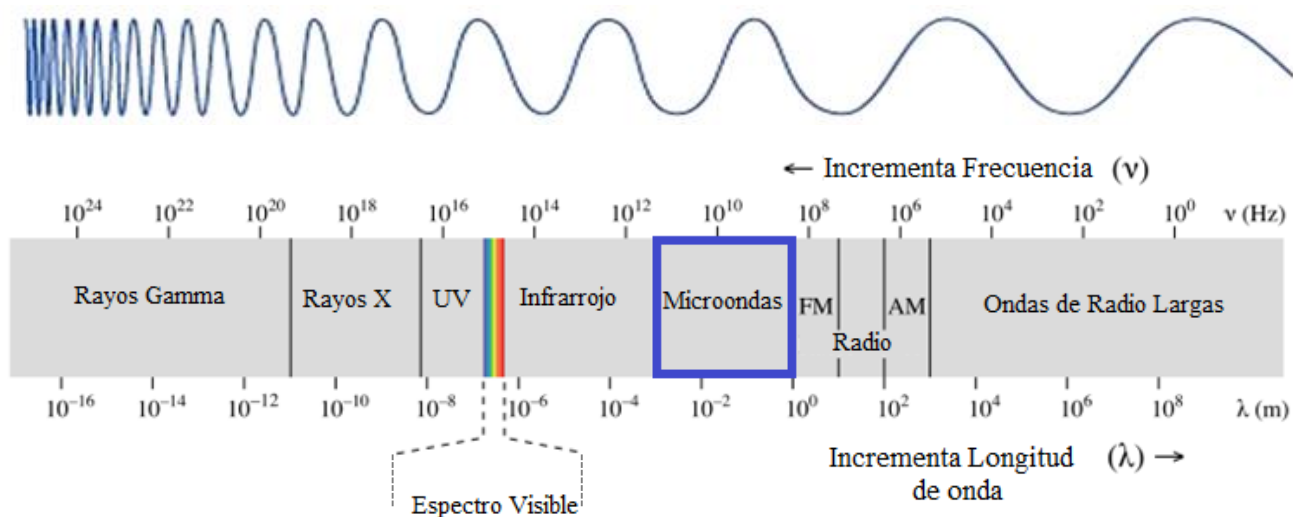
## 2.4 Energía de Microondas

Las microondas es el término empleado para describir las ondas electromagnéticas que se extienden desde  $3 \times 10^9$  Hz hasta  $3 \times 10^{11}$  Hz y cuya longitud de onda es menor a la del



infrarrojo, de 1 m a 1 mm (Figura 5). Las longitudes de onda entre 1 cm y 25 cm son usadas para los radares de transmisión, las longitudes restantes se emplean para telecomunicaciones.

La energía de microondas originalmente se empleó en el calentamiento de alimentos en los años 40's por Percy Spencer. El primer trabajo de aplicación de microondas en síntesis fue realizado por Vanderhoff en 1969 para la polimerización de monómeros vinílicos solubles en agua. Aunque no fue sino hasta 1986 que aparecieron las primeras publicaciones relacionadas con el empleo de las microondas de manera formal en la síntesis orgánica apareciendo las primeras publicaciones, pero su uso en esta rama aumentó hasta mediados de los 90's [9].



**Figura 5.** Espectro electromagnético. Señalando en recuadro las ondas de microondas

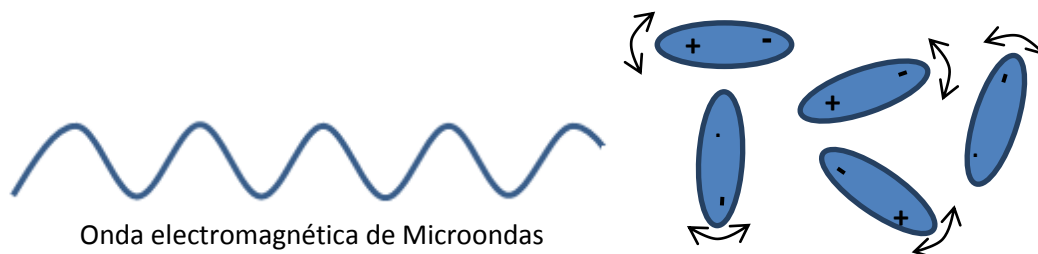
El calentamiento por irradiación con microondas es una alternativa al calentamiento por conducción/convección convencional, que permite aprovechar la propiedad que tienen algunos compuestos de transformar la energía electromagnética en calor; es decir, el calentamiento se produce por acoplamiento de las microondas con las moléculas del disolvente, reactivos o catalizadores presentes en la mezcla de reacción lo que da lugar a un calentamiento rápido y uniforme que minimiza el gradiente térmico, reduciendo así el tiempo de difusión del calor. Por este método, los procesos de síntesis pueden ser llevados a cabo en tiempos sensiblemente menores que utilizando otras fuentes energéticas. Así que éste método de síntesis ofrece importantes ventajas tales como ahorro energético y reducción en el tiempo de reacción.

Por otro lado, en algunos casos el uso de las microondas en la síntesis de compuestos puede verse como tecnología verde.

## 2.5 Mecanismos por los cuales las microondas se transforman en calor

### 2.5.1 Rotación dipolar

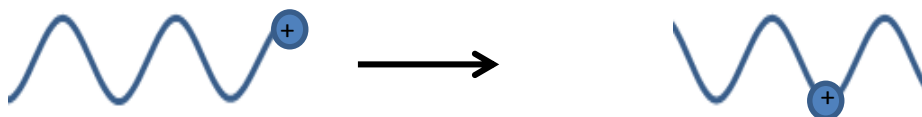
Para poder calentar una sustancia cuando es irradiada con microondas, ésta debe poseer un momento dipolar; cuando las sustancias se exponen a las ondas electromagnéticas de microondas el dipolo de las muestras se alinea al campo eléctrico aplicado y cesa su agitación aleatoria de naturaleza térmica. El proceso de alineamiento almacena carga eléctrica que se libera disipándose en forma de calor una vez que el campo eléctrico cesa. El calentamiento se genera por la fricción forzada entre las moléculas polares que aumentan su velocidad rotacional al entrar en contacto con las microondas irradiadas (Figura 6).



**Figura 6.** Rotación dipolar de las moléculas al entrar en contacto con las microondas.

### 2.5.2 Conducción iónica

En la muestra puede haber disueltas partículas cargadas; usualmente, bajo la influencia del campo magnético de las microondas, los iones oscilan, los cationes se dirigen hacia el sitio cargado negativamente del campo eléctrico de la microonda, los aniones experimentan un desplazamiento hacia la región positiva del campo eléctrico; y dado que el campo eléctrico de la microonda es alterno se producen desplazamientos continuos que producen fricciones entre los iones generando calor (Figura 7) [10].



**Figura 7.** Movimiento de los iones al aplicarles un campo magnético conocido como conducción iónica.

### 2.5.3 Factor de disipación

La eficiencia de una sustancia para transformar la radiación electromagnética en calor está dada por la fórmula:

$$\tan \delta = \frac{\varepsilon''}{\varepsilon'}$$

Donde  $\delta$  es el factor de disipación,  $\varepsilon'$  es la pérdida dieléctrica que indica la eficiencia con la cual la energía electromagnética se convierte en calor y  $\varepsilon''$  es la constante dieléctrica que describe la polarizabilidad de las moléculas al aplicarles un campo eléctrico. Cuando mayor es la  $\tan \delta$  de una sustancia ésta se calienta más eficazmente con microondas.

En general los disolventes pueden clasificarse en absorción alta ( $\tan \delta \geq 0.5$ ), media ( $\tan \delta 0.1-0.5$ ) y baja ( $\tan \delta \leq 0.1$ ).

**Tabla 1.** Factor de disipación de los disolventes más comunes

Disolvente	$\tan \delta$	Disolvente	$\tan \delta$
Etilenglicol	1.350	<i>N,N</i> -dimetilformamida	0.161
Etanol	0.941	1,2-dicloroetano	0.127
Dimetilsulfóxido	0.825	Agua	0.123
2-propanol	0.799	Clorobenceno	0.101
Ácido Fórmico	0.722	Cloroformo	0.091
Metanol	0.659	Acetonitrilo	0.062
Nitrobenceno	0.589	Acetato de Etilo	0.059
1-butanol	0.571	Acetona	0.054
2-butanol	0.447	Tetrahidrofurano	0.047
1,2-diclorobenceno	0.280	Diclorometano	0.042
1-metil-2-pirrolidona	0.275	Tolueno	0.040
Ácido Acético	0.	Hexano	0.020

### 3. JUSTIFICACIÓN

---

A pesar de los casos de resistencia al TCBZ que se han presentado en los últimos años, no existe en el mercado algún otro fármaco que presente la misma efectividad contra *F. hepatica*. Esto hace importante el desarrollo de nuevas estructuras con posible actividad fasciolicida. Una de ellas es el compuesto Alfa que ha demostrado tener actividad fasciolicida in vitro e in vivo, y que es efectivo en todos los estadios del parásito. Ya se ha estudiado la síntesis de este compuesto con el propósito de aumentar los rendimientos y optimizar el proceso con miras a ser escalable. Sin embargo, sigue siendo una limitante el primer paso de la síntesis que consiste en preparar el intermediario diariléter entre el 2-naftol y la 4,5-dicloro-2-nitroanilina.

Si bien se conocen en la literatura distintos métodos para la obtención de diariléteres estos requieren de catalizadores metálicos como Pd, Cu o condiciones drásticas de temperatura y/o presión, lo que hace que tanto los costos como los residuos aumenten. La reacción de  $S_NAr$  ofrece una opción para la obtención de diariléteres pero requiere tiempos prolongados de reacción, alta temperatura y disolventes de alto punto de ebullición lo que favorece la generación de subproductos.

Es por ello que se requiere realizar un estudio para determinar las mejores condiciones para la síntesis de diariléteres empleando disolventes con menor punto de ebullición y probar fuentes de energía alternas que hagan el proceso de reacción más rápido.

Adicionalmente, debido a que ya existen reportes de resistencia al TCBZ y que sólo se conoce, dentro del grupo de los bencimidazoles, al compuesto Alfa como alternativa no comercial, en este trabajo se pretende extrapolar el estudio de la síntesis del diariléter precursor a otros diariléteres, los cuales puedan culminar con la síntesis de otros bencimidazoles análogos que puedan presentar propiedades fasciolicidas.

## 4. HIPÓTESIS

---

De las metodologías existentes para llevar a cabo una reacción de  $S_NAr$  para la obtención del diariléter 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina, el uso de la síntesis asistida por microondas será la mejor alternativa debido que es una metodología eficiente, rápida y además permitirá el uso de disolventes de menor punto de ebullición lo que facilitará el proceso de aislamiento y purificación del producto. Las condiciones establecidas para la obtención de este compuesto podrán extrapolarse para la obtención de diariléteres análogos, empleando la misma anilina y naftoles sustituidos e hidroxiquinolinas sustituidas.

## 5. OBJETIVO GENERAL

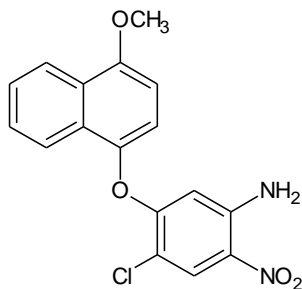
---

- Establecer una metodología rápida y eficiente para la preparación de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina que pueda ser extrapolable a la síntesis de diferentes diariléteres.

## 6. OBJETIVOS PARTICULARES

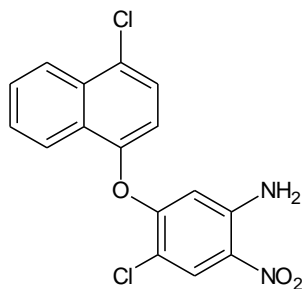
---

- Hacer un estudio comparativo sobre diferentes metodologías para las reacciones de  $S_NAr$  como son: fusión de los sólidos, uso de reactor a presión y por calentamiento con microondas.
- Determinar condiciones de reacción en términos de disolventes, tiempo, potencia, etc., para la síntesis de diariléteres en microondas.
- Sintetizar cinco diariléteres utilizando síntesis asistida por microondas.



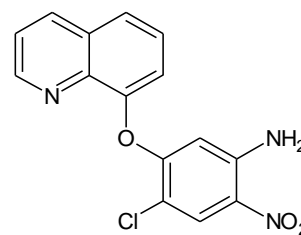
4-cloro-5-(4-metoxinaftil-1-oxi)-2-nitroanilina

**3**



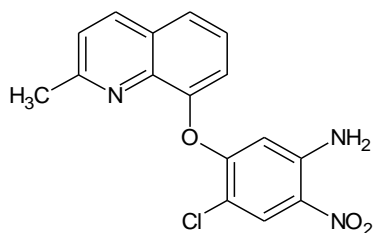
4-cloro-5-(4-cloronaftil-1-oxi)-2-nitroanilina

**4**



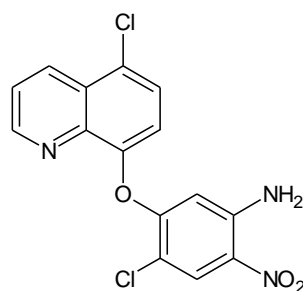
4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina

**5**



4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina

**6**



4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina

**7**

- ➔ Determinar las constantes espectroscópicas y espectrométricas de los compuestos sintetizados.

## 7. METODOLOGÍA

---

El presente trabajo se realizó en dos partes:

- A.** Optimización de la síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina, intermediario en la síntesis del compuesto alfa

En el estudio se emplearon dos materias primas clave: la 4,5-dicloro-2-nitroanilina (DCNA) o su producto de acetilación, la *N*-(4,5-dicloro-2-nitro-fenil)acetamida (DCNADA); cuando se usó esta última, fue necesario realizar la hidrólisis de la acetamida en el compuesto resultante para obtener la 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilida. Tanto la DCNA como la DCNADA se prepararon en el laboratorio a partir de 3,4-dicloroanilina comercial mediante acetilación, nitración e hidrólisis.

- B.** Obtención de diariléteres análogos

Una vez encontradas las mejores condiciones para la síntesis del diariléter, éstas se usaron como base para un segundo estudio en la obtención de cinco diariléteres, dos de ellos a partir de naftoles sustituidos; y tres, a partir de hidroxiquinolininas sustituidas empleando el reactivo común DCNA.

## 7.1 Parte A

### 7.1.1 Estudio de la síntesis del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina a partir de DCNADA

La síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina (Esquema 6) se llevó a cabo mediante una reacción de sustitución nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) entre la DCNADA y 1-naftol (Ar1). El producto de la  $S_NAr$  (compuesto **1**) se hidrolizó en medio ácido para dar el compuesto deseado (compuesto **2**). Para la  $S_NAr$  se emplearon distintas metodologías, las cuales se enumeran a continuación:

1) En un reactor a presión Parr

En un reactor Parr de medio litro se colocaron los compuestos DCNADA, 1-naftol (Ar1) e hidróxido de potasio en proporción 1:1:1.75 respectivamente. Se empleó como disolvente una mezcla acetona-agua en una proporción 50:8.5 respectivamente. La reacción se llevó a cabo con calentamiento de 130 °C durante 4.5 h.

2) Por fusión de las materias primas

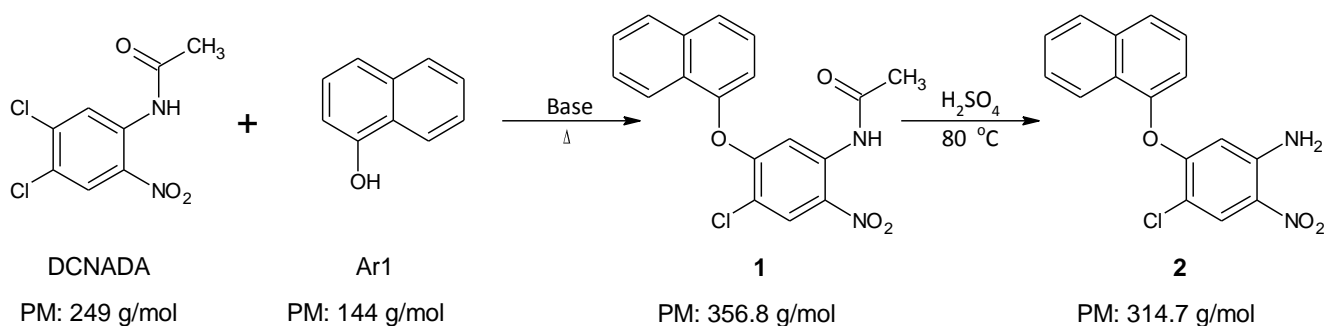
Se mezclaron DCNADA y Ar1 en una proporción 1:1; la mezcla se calentó sobre la parrilla hasta 180 °C, agitando con una varilla de vidrio durante 5 minutos.

3) En horno de microondas Anton Parr Synthos 3000, rotores: 64MG5 y rotor MF-100

Para el rotor 64MG5. En un vial de 5 mL se mezclaron DCNADA, Ar1, en proporción 1:1, y de 1.5 a 2 equivalentes de la base (carbonato de potasio, hidróxido de sodio o trietilamina) junto con 2 mL del disolvente. Se emplearon temperaturas de entre 140 y 160 °C en un rango de tiempo desde 20 hasta 40 minutos.

Para el rotor MF-100. En un tubo de teflón se mezclaron la DCNADA, Ar1 en proporción 1:1, 1.5 equivalentes de hidróxido de potasio y 15 mL de disolvente (Tabla 3), se emplearon temperaturas de entre 150 y 200 °C en un intervalo de tiempo desde 10 hasta 40 minutos.

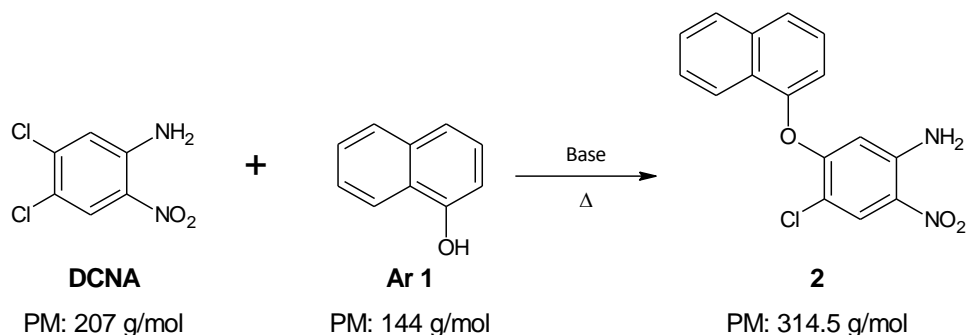
Para los métodos en los que sí se obtuvo el producto deseado, la acetanilida **1** se sometió a hidrólisis con  $H_2SO_4$  a 80 °C por 30 min; terminada la reacción, la mezcla se vertió sobre hielo precipitando un sólido amarillo correspondiente al diariléter **2** (Esquema 6).



**Esquema 6.** Sustitución nucleofílica aromática para la obtención del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilida (**1**) y la hidrólisis de **1** para la obtención de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilina (**2**).

### 7.1.2 Estudio de la síntesis del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina a partir de DCNA

Se realizó la síntesis de **2** empleando la 4,5-dicloro-2-nitroanilina y el 1-naftol por dos metodologías: por fusión y por calentamiento con MW.



**Esquema 7.** Sustitución nucleofílica aromática para la obtención del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina (compuesto **2**).

#### 1) Fusión de materias primas

Se fundió la 4,5-dicloro-2-nitroanilina en un vaso de precipitado y se adicionó 1-naftol en proporción 1:1 y se mezclaron con una varilla de vidrio durante 5 minutos a temperatura de 200 °C aproximadamente.

#### 2) En horno de microondas Anton Parr Synthos 3000, rotores: 64MG5 y rotor MF-100

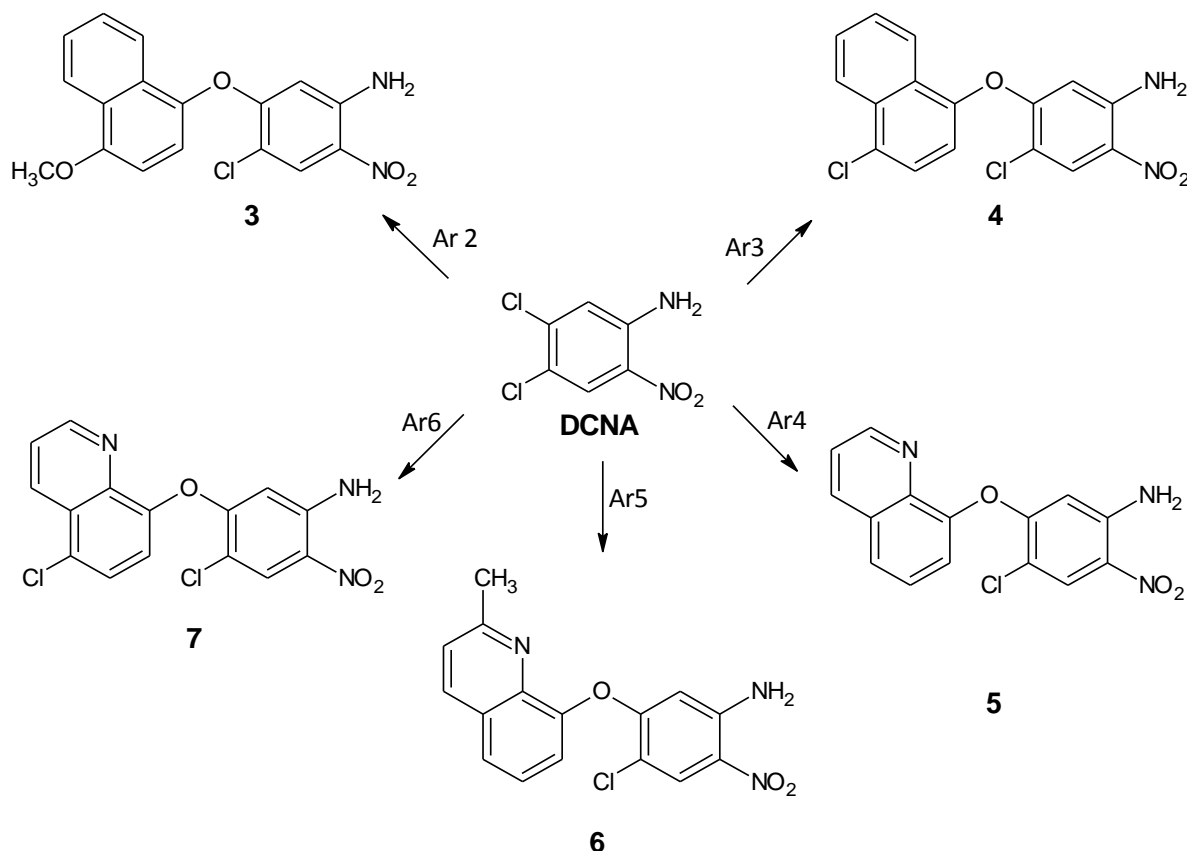
Para el rotor 64 MG5. Se mezclaron DCNA, Ar1 (en proporción 1:1), 1.5 o 2 equivalentes dependiendo de la base empleada en cada prueba, y 2 mL de la mezcla de disolventes empleados.

Para el rotor MF-100. Se mezclaron DCNA, Ar1 (en proporción 1:1.2), 1.4 equivalentes de hidróxido de potasio y 12 mL de la mezcla de disolvente acetona: agua (6:1).



## 7.2 Parte B. Síntesis de cinco diariléteres (3-7)

Las condiciones que se emplearon para la obtención de los diariléter **3-7** se basaron en los resultados obtenidos en la Parte A del presente trabajo. Para la obtención de los compuestos **3-7** se empleó como materia prima la 4,5-dicloro-2-nitroanilina y cinco hidroxiarilos Ar2-Ar6, dos fenoles sustituidos y tres hidroxiquinolinas sustituidas (Esquema 8). La síntesis se llevó a cabo en el horno de microondas empleando los dos rotores, el 64 MG5 y el MF-100.



**Esquema 8.** Sustituciones Nucleofílicas Aromáticas donde Ar2: 4-metoxinaftol, Ar3: 4-cloronaftol, Ar4: 8-hidroxi-2-metil-8-quinol, Ar5: 5-cloro-8-quinol, Ar6: 7-metoxi-8-quinol.

Las condiciones usadas para la síntesis de los cinco productos de sustitución se muestran en la sección de resultados. Se reportan las condiciones de reacción y rendimientos sólo de aquellas reacciones en las que se obtuvo un resultado relevante.

Una vez realizadas las reacciones de sustitución en el horno de microondas, los cinco compuestos se purificaron por distintas técnicas (ver ANEXOS) e identificaron mediante las técnicas de Espectrometría de Masas (EM), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN  $^1\text{H}$ ) e Infrarrojo (IR).

# 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 8.1 Parte A, estudio de la reacción de sustitución nucleofílica aromática en la síntesis del compuesto alfa

### 8.1.1 Obtención de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilida (1)

#### 1) Síntesis en reactor Parr Modelo 4561M de 500 mL

Se realizaron dos pruebas para la síntesis de **1** empleando un reactor cerrado, para ello se variaron los equivalentes del 1-naftol (Ar1) y el tipo y cantidades de la base. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Condiciones para llevar a cabo la obtención de **1** en un reactor de medio litro

Corrida	DCNADA	Ar1	Base (KOH)	Disolvente (mL)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	% Conversión
1	5 g	1 eq	1.5 eq	Acetona: 50 mL	130	4.5	30
				H <sub>2</sub> O: 8.5 mL		1.5	40
2	5 g	1.3 eq	2 eq	Acetona: 50 mL H <sub>2</sub> O: 8.5 mL	130	4	35

**Nota:** El porcentaje de conversión aproximado se determinó con placa cromatográfica.

Al emplear un reactor hermético se decidió probar con un disolvente polar aprótico con bajo punto de ebullición como es la acetona.

Aumentando la cantidad de base en 0.5 equivalentes y Ar1 en 0.3 eq. el avance de la reacción se incrementa; sin embargo, después de 4 h de reacción se logró únicamente un avance de aproximadamente 35%, es por ello que se determinó que el uso de reactor como método de reacción no es el más conveniente en comparación con los otros dos métodos, como se ve a continuación.

#### 2) Síntesis por el método de fusión

Después de fundir y mezclar durante tres minutos se tomó una muestra y se analizó por cromatografía en capa fina, se observó que después de este tiempo no había formación de producto, ya que únicamente hubo presencia de las materias primas DCNADA y Ar1.

#### 3) Síntesis del compuesto 1 empleando microondas

Se probaron diferentes condiciones, las cuales se enlistan en la Tabla 3 y 4, empleando un horno de microondas Anton Paar, variando la base, el disolvente y el tiempo de reacción.

**Tabla 3.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **1** en un horno de microondas con rotor 64-MG5

Corrida	DCNADA	Ar1	Base	Disolvente (mL)	Rampa (min)	Tiempo Rx (min)	T Max °C	% Conversión
1	1 mmol	1 mmol	TEA 2 eq	CH <sub>3</sub> CN 2 mL	2	30	105.6	10
						10	166.3	20
2	1 mmol	1 mmol	TEA 2 eq	EtOH 2 mL	2	30	129.9	0
3	1 mmol	1.1 mmol	TEA 2 eq	CH <sub>3</sub> CN 2 mL	1	10	153	10
4	1 mmol	1.1 mmol	KOH 2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 1 gota	1	10	164	100 c/ subproducto
5*	1 mmol	1.1 mmol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	1	5	120	80

Nota: El porcentaje de conversión aproximado se determinó mediante placa cromatográfica de la mezcla de reacción cruda. TEA: Trietilamina. \*Referencia de Estudio de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (*S<sub>N</sub>Ar*) asistida por microondas, ESTANCIA ESTUDIANTIL, Pedro Josué Trejo Soto.

En las reacciones en las que se empleó TEA como base (corridas 1, 2 y 3), así como Etanol (corrida 2), quedaron descartados como posible base y disolvente respectivamente para llevar a cabo la reacción *S<sub>N</sub>Ar*, debido a la nula conversión obtenida. El empleo de acetonitrilo como disolvente e hidróxido de potasio como base fue la mejor opción (corrida 4) para llevar a cabo la reacción ya que hubo 100% de conversión de la materia prima. Una vez obtenidos los resultados de la Tabla 3 se decidió emplear acetona y acetonitrilo como disolventes ya que ambos son disolventes apróticos polares y pese a su baja capacidad de transformar la energía de las microondas en calor, tan  $\delta$  de 0.054 y 0.062 respectivamente, se logró una conversión favorable de materia prima.

**Tabla 4.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **1** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNADA	Ar1	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> °C	P <sub>Max</sub> Bar	% Conversión
1	4mmol	1 eq	1.5 eq	CH <sub>3</sub> CN: 7.5 mL H <sub>2</sub> O: 15 mL	5	15	130	5.6	30
2	4mmol	1 eq	1.5 eq	Acetona: 15 mL	5	15	122	6.0	35
					2	15	122	5.6	50
3	4mmol	1 eq	1.5 eq	Acetona: 10 mL H <sub>2</sub> O: 1.5 mL	5	30	137	8.3	55

Nota. El porcentaje de conversión aproximado se determinó mediante placa cromatográfica de la mezcla cruda de reacción. T<sub>Rx</sub> = tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>= temperatura máxima registrada. P<sub>Max</sub>=Presión máxima registrada.

En las pruebas realizadas en el horno de microondas las placas cromatográficas de las reacciones obtenidas de ambos rotores mostraron presencia de la materia prima (DCNADA), de la materia prima hidrolizada (DCNA), del producto de sustitución (**1**) y del producto de sustitución hidrolizado (**2**), es decir que de acuerdo a las condiciones de reacción, en medio básico y disolvente polar, parte de la materia prima y del producto se hidrolizó, como era de

esperarse. Por ello se decidió hidrolizar la 4,5-dicloro-2-nitroanilida (ver ANEXOS) y realizar la reacción que se muestra en el Esquema 6.

### 8.1.2 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina (2)

#### 1) Síntesis por el método de fusión

Para el método por fusión empleando anilina como materia prima nuevamente la sublimación del 1-naftol evitó que la reacción procediera.

#### 2) Síntesis empleando microondas

De acuerdo con los resultados obtenidos en la Tabla 5, se decidió llevar a cabo la reacción  $S_NAr$  empleando hidróxido de potasio como base; se realizaron pruebas con acetona y acetonitrilo como disolvente. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 5.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **2** en un horno de microondas con rotor 64-MG5

Corrida	DCNA	Ar1	Base	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> °C	% Conversión
1	1 mmol	1.1 mmol	KOH 2eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gota	1	10	163	95
2	1 mmol	1.1 mmol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 0.3 mL	1	10	159	75
3	1 mmol	1.1 mmol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL	1	10	159	60
4	1 mmol	1.1 mmol	KOH 2eq	Acetona: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	2	10	135	60
5	1 mmol	1.1 mmol	KOH 2eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gota	2	13	151	100 c/ subproducto
6	1 mmol	1.1 mmol	KOH 2eq	Acetona: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3	12	152	99

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Se determinó que el tiempo óptimo para realizar la reacción es entre 10 y 13 minutos; sin embargo, al emplearse mayor tiempo se incrementa la presencia de subproductos, como se pudo observar en la corrida 5. Con base en los resultados obtenidos se decidió escalar la reacción empleando un rotor de mayor capacidad. Para ello se usó el rotor MF-100, en el cual se empleó únicamente acetona como disolvente, ya que al poseer un bajo punto de ebullición facilita el proceso de purificación y la recuperación del disolvente es más eficiente.

Además, la solubilidad de las materias primas y productos en acetona, favoreció la reacción  $S_NAr$ . Los resultados se muestran en la Tabla 6.

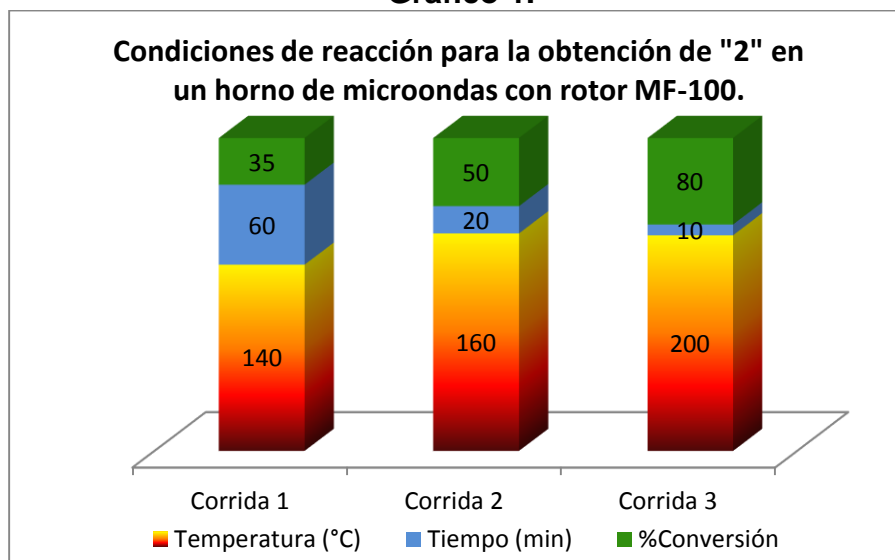
**Tabla 6.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **2** en un horno de microondas con rotor MF-100 empleando acetona

Corrida	DCNA	Ar1	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	% Conversión
1	4.83 mmol	1.2 eq	1.5 eq	Acetona: 10 mL H <sub>2</sub> O: 2 mL	5	60	142	9.9	35
					5	60	142	9.8	70
					5	30	142	9.9	70
2	4.83 mmol	1.2 eq	1.5 eq	Acetona: 10 mL H <sub>2</sub> O: 2 mL	3	20	164	14.4	50
					5	20	175	19.4	80
3	4.83 mmol	1.2 eq	1.5 eq	Acetona: 10 mL H <sub>2</sub> O: 2 mL	2	10	207	35.6	80

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima registrada. P<sub>Max</sub>=Presión máxima registrada. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Podemos observar la relevancia de la temperatura, al aumentar la temperatura el avance de la reacción incrementa considerablemente. Para la corrida 2 al finalizar el segundo calentamiento, la placa cromatográfica mostró una conversión del 80% de DCNA. En el caso de la corrida 1 pese a un tiempo de reacción total de dos horas y media el avance de reacción no superó el 70% mientras que en la última corrida únicamente con 10 minutos de reacción se logró un avance del 80%, variando únicamente la temperatura, vemos a continuación un gráfico en donde se muestra la relación temperatura-tiempo-%Conversión.

**Gráfico 1.**



Adicionalmente se realizaron dos pruebas en un Reactor de microondas modelo Monowave 300 de Anton Parr, de tipo monomodal el cual soporta hasta 40 bar de presión, empleando acetona y/o agua como disolventes, para analizar la importancia de la presencia del agua en la reacción.

**Tabla 7.** Condiciones de reacción en el horno Monomodal para la obtención de **2**

Corrida	Materia Prima (4)	Naftol (2)	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	% Conversión
1	1 g	1.2 eq	1.5 eq	Acetona 10 mL	-	10	202	31.6	60
2	1 g	1.2 eq	1.5 eq	Acetona: 5 mL H <sub>2</sub> O: 5 mL	2	10	208	35	100

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima registrada. P<sub>Max</sub>=Presión máxima registrada. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Bajo las mismas condiciones de cantidad de materia, tiempo y temperatura de reacción con la única diferencia de ausencia o presencia de agua en la reacción se observó que cuando hay agua en el medio la presión aumenta un 10.76% y el porcentaje de conversión se duplica. Con ello se confirma que la presencia de agua favorece el avance de la reacción, debido a que se facilita la solubilidad de la base en el sistema y provoca el aumento de la presión haciendo que la reacción de sustitución se favorezca.

Si bien las pruebas con acetona fueron satisfactorias en cuanto a la conversión de la materia prima, se observó presencia de subproductos en las cromatografías en capa fina.

## 8.2 Parte B. Síntesis de diariléteres

Con base a los datos obtenidos para la preparación del diariléter 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina, compuesto **2**, mostrados en las Tablas 5, 6 y 7, se sintetizaron nuevos diariléteres. Para su preparación se emplearon inicialmente las condiciones establecidas para la obtención del compuesto **2** como punto de partida. Se empleó la DCNA como materia prima, acetonitrilo como disolvente e hidróxido de potasio como base, debido a que con éstos se obtuvo una reacción más limpia. Sin embargo, fue necesario hacer adaptaciones para cada diariléter.

### 8.2.1 Síntesis del 4-cloro-5-(4-metoxinaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (**3**)

Para la síntesis de este compuesto se realizaron cuatro diferentes experimentos con el objetivo de determinar si las condiciones previamente establecidas eran las apropiadas para lograr una mayor conversión. Los resultados de dichas pruebas se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **3** en un horno de microondas con rotor 64MG5

Corrida	DCNA	Ar2	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	% Conversión
1	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3	13	153	50
2	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3:30	20	157	90 71*
3	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3:30	25	155	90 Se intensifican subproductos
4	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3:30	15	159	100

**Nota:** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica. \*Por ciento de conversión determinado mediante cromatografía de gases acoplado a masas a partir de una alícuota de la reacción.

En las corridas 1 y 4 se emplearon rampas y tiempos de reacción similares así como de temperatura; sin embargo, el porcentaje de conversión se duplicó en la corrida 4, esto se logró debido a que se empleó la potencia adecuada para que la irradiación fuera constante durante el experimento, con lo que se logró un calentamiento más uniforme mientras que en la corrida 1 las variaciones de temperatura fueron de mayores intervalos. Para las corridas 2 y 3 se aumentó el tiempo de reacción aproximadamente al doble, se observó un incremento considerable en el porcentaje de conversión; sin embargo, en ambos casos también aumentó la concentración de subproductos. Las condiciones de la corrida 4 se seleccionaron para emplearse en el escalamiento usando el rotor de mayor capacidad de 16MF-100.

**Tabla 9.** Condiciones de reacción empleadas para la obtención de **3** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNA	Ar2	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	% Conversión
1	9.66 mmol	1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 13 mL H <sub>2</sub> O: 1.3 mL	5	15	187	14.4	95

**Nota:** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima registrada. P<sub>Max</sub>=Presión máxima registrada. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Bajo estas condiciones de reacción se logró un 95% de conversión, a los 15 minutos de reacción y a una temperatura promedio de 180°C.

### 8.2.2 Síntesis del 4-cloro-5-(4-cloronaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (**4**)

Para la obtención del producto de sustitución **4** se realizaron cuatro experimentos para determinar el tiempo y la temperatura óptimos para llevar a cabo la reacción, los resultados se muestran en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **4** en un horno de microondas con rotor 64MG5

Corrida	DCNA	Ar3	Base (KOH)	Disolvente (mL)	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	% Conversión
1	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	2	13	156	50
2	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3	15	162	60
3	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3	20	160	95
4	0.75 mmol	1.1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	3:30	25	151	30*

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión se determinó por placa cromatográfica. \*Por ciento de conversión determinado mediante cromatografía de gases acoplado a masas de una alícuota de la reacción.

El análisis de la reacción de la corrida 3 mostró casi en su totalidad la conversión de los reactivos con la presencia de dos subproductos de misma intensidad. La espectrometría de masas confirmó la presencia de **Ar3** (4-cloro-1-naftol) y su producto desclorado, es decir el (1-naftol) así como los productos de sustitución respectivos, es decir, el compuesto **4** y el compuesto **4**-desclorado, es posible que la radiación emitida por el microondas y las condiciones de reacción hayan favorecido la reacción de descloración tanto de la materia prima como del producto de sustitución. Una purificación exhaustiva permitió el aislamiento de **4** (ver ANEXOS).

En base a los resultados obtenidos en la Tabla 10, se realizó la reacción en el rotor de microondas de 16 tubos. Los resultados se muestran a continuación.

**Tabla 11.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **4** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNA	Ar3	Base (KOH)	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	Conversión (%)
1	9.66 mmol	1 eq	2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 13 mL H <sub>2</sub> O: 1.3 mL	5	15	187	14.2	95

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima registrada. P<sub>Max</sub>=Presión máxima registrada. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Se logró una conversión del 95% con 15 minutos de reacción y con una temperatura de 180 °C, nuevamente la muestra analizada de esta reacción mostró la presencia del producto esperado **4** y **4**-desclorado.

### 8.2.3 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (**5**)

Una vez obtenidos los dos productos de sustitución, compuestos **3** y **4**, empleando naftoles como nucleófilo, se decidió implementar las condiciones de reacción óptimas para realizar



nuevos productos de sustitución empleando hidroxiquinolinas como nucleófilos. Además se probaron otros disolventes como THF, DMSO y DMF para determinar si la reacción se veía más favorecida. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 12.

**Tabla 12.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **5** en un horno de microondas con rotor 64MG5

Corrida	DCNA	Ar4	Base	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	Rendimiento
1	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	THF	4	15	140	0
2	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	THF: 1.7 mL H <sub>2</sub> O: 0.3 mL	5	15	147	10
3	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	2	10	143	55
4	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	3:15	10	143	65
5	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	3:15	15	154	80
6	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	3	20	149	90 c/ subproductos
7	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3 3	20 20	159 159	60 80
8	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3	30	159	70 (*70)
9	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 2 mL	3:30	20	154	60
10	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 2 mL	3:30	30	154	85 (*60)

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica. \*Por ciento de conversión determinado mediante cromatografía de gases acoplado a masas de una alícuota de la reacción.

Cuando se empleó acetonitrilo como disolvente e hidróxido de potasio como base (corridas 7 y 8) se esperaba que el producto de sustitución con las hidroxiquinolinas fuera igual de satisfactorio. Los análisis realizados en las placas cromatográficas mostraron un avance cercano al 70%.

En cuanto al uso THF como disolvente, éste quedó descartado debido al poco avance de la reacción (ver Tabla 12). Esto puede atribuirse a su baja polaridad comparada con la de los otros disolventes usados y a la baja capacidad de transformar la energía de microondas en calor (ver Tabla 1).

Al comparar los resultados de las reacciones usando DMSO (corridas 3, 4, 5 y 6) y DMF (corridas 9 y 10) como disolventes, se encontró que las reacciones realizadas en DMF fueron más limpias y tuvieron mayor conversión a producto. Basados en estos resultados se decidió escalar la reacción en el rotor de mayor capacidad (Rotor MF-100) empleando DMF y carbonato de potasio como base. Los resultados se muestran en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **5** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNA	Ar4	Base K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Disolvente DMF	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	Conversión (%)
1	4.83mmol	1.1 eq	1.5 eq	10 mL	3	30	180	2.3	100
2	24.1mmol	1.1 eq	1.5 eq	10 mL	4	30	174	2.1	60
3	24.1mmol	1.1 eq	1.5 eq	15 mL	4	30	174	2.1	60
					4	20	171	1.6	70
4	7.25mmol	1 eq	1.5 eq	10 mL + 3 mL	4	21	175	2.1	80
					4	15	174	2.0	100

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Es importante resaltar que al escalar la reacción, corrida 1, 2 y 3, fue necesario hacer un ajuste del tiempo de reacción, ya que cuando se emplearon 1.5 gramos (4.83 mmol) de DCNA (corrida 1) se logró una conversión del 100%; sin embargo, al aumentar la cantidad de materia hasta 5 gramos (24.1 mmol) de DCNA el porcentaje de conversión se abatió, como se observa en las corridas 2 y 3 de la Tabla 13. En estos casos la reacción pese a alcanzar la misma temperatura y tiempo el avance disminuyó en un 40% aproximadamente. Se determinó que las condiciones óptimas para transformar 2.5 g (12.05 mmol) de materia prima DCNA son 175 °C durante 36 minutos; con estas condiciones, la reacción se completó sin exceso de la hidroxiquinolína **Ar4**.

#### 8.2.4 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (**6**)

Para la obtención del compuesto **6** se realizaron nuevamente varias pruebas modificando el disolvente y la base. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

**Tabla14.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **6** en un horno de microondas con rotor 64MG5, de 64 viales

Corrida	DCNA	Ar4	Base	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	% Conversión
1	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMSO 2 mL	3:15	15	151	90
2	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3	15	151	50
3	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3	25	151	65
4	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2 eq	CH <sub>3</sub> CN: mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3	30	151	70
5	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 2 mL	3	20	153	65
6	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 2 mL	3:30	30	155	85
7	0.75 mmol	1.1 eq	KOH 2 eq	CH <sub>3</sub> CN: 2 mL H <sub>2</sub> O: 3 gotas	3:30	30	157	80 (*13)

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El % de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica. \*Por ciento de conversión determinado mediante cromatografía de gases acoplado a masas de una alícuota de la reacción.

Se realizaron pruebas con acetonitrilo, DMF y DMSO como disolventes. Las reacciones en las que se empleó acetonitrilo mostraron avance de reacción significativo; sin embargo, los resultados que mostraron los espectros de masas indicaron solamente un 13% del producto esperado, por ello se descartó el uso de este disolvente y también la base ya que ésta compite con el nucleófilo. Cuando se utilizó DMSO se obtuvo buena conversión, el inconveniente radica en el proceso de aislamiento del producto de reacción ya que retirar el DMSO de la mezcla de reacción resulta en general más complicado que la DMF, debido a que posee mayor punto de ebullición. Por ello se decidió emplear DMF como disolvente y carbonato de potasio como base; se empleó para ello el rotor de mayor capacidad (MF-100). Los resultados se muestran en la Tabla 15.

**Tabla 15.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **6** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNA	Ar4	Base	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	Conversión (%)
1	24.1 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 15 mL	4	30	177	2.3	60
2	7.25 mmol	1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 14 mL	4	30	176	2.3	80
					4	30	176	2.2	95

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

En la Tabla 15 nuevamente se observa que al aumentar la cantidad de materia en cada tubo el rendimiento disminuye, cuando se emplearon 5 gramos (corrida 1) de DCNA la reacción alcanzó un 60% de conversión, mientras que al emplear únicamente 1.5 gramos de materia prima (corrida 2) se logró la una conversión del 80% a 170°C de temperatura durante el mismo tiempo de reacción. Al calentar nuevamente la reacción de la corrida 2 bajo las mismas condiciones de tiempo y temperatura se logró consumir casi toda la materia prima (95%).

#### 8.2.5 Síntesis del 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (**7**)

Para llevar a cabo la síntesis de **7** fue necesario realizar pruebas con distintos disolventes y bases, los resultados más relevantes se muestran en la Tabla 16.

**Tabla 16.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **7** en un horno de microondas con rotor 64MG5.

Corrida	DCNA	Ar6	Base	Disolvente (mL)	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	% Conversión
1	1 mmol	1.1 eq	KOH 1eq	Acetona: 2 mL H <sub>2</sub> O: 2 gotas	2	10	70	0
2	1 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 2 mL	2	10	143	20
3	1 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 meq	CH <sub>3</sub> CN 2 mL	2	13	70	0
4	0.75 mmol	1.1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 meq	DMSO 2 mL	3:15	20	155	100

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El porcentaje de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

Como se puede ver en la tabla, cuando se empleó acetona como disolvente no hubo reacción, esto se debió a que la sal de dicho quinol (**Ar6**) no fue soluble en acetona (corrida 1) además la temperatura de la reacción no alcanzó más de los 70 °C; lo mismo sucedió al emplear el acetonitrilo (corrida 3). Nuevamente al emplear DMSO como disolvente se logró conversión total de la materia prima; sin embargo, se obtuvieron dos subproductos en la misma proporción que el diariléter, como se observó por ccf. A pesar del bajo porcentaje de conversión observado (corrida 2) la reacción con DMF fue más limpia, por lo que se decidió emplear este disolvente en las reacciones de escalamiento para lo cual se ajustaron las condiciones de reacción como se muestra en la Tabla 17. En la corrida 4 se logró un 100% de conversión; sin embargo, se observó en la placa cromatográfica dos subproductos con la misma intensidad.

Se escaló la reacción, empleando DMF como disolvente y carbonato de potasio a 170 °C de temperatura y un tiempo de reacción de 30 minutos. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

**Tabla 17.** Condiciones de reacción que se probaron para la obtención de **7** en un horno de microondas con rotor MF-100

Corrida	DCNA	Ar6	Base	Disolvente	Rampa (min)	T <sub>Rx</sub> (min)	T <sub>Max</sub> (°C)	P <sub>Max</sub> (bar)	Conversión (%)
1	9.66 mmol	1 eq	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1.5 eq	DMF 15 mL	5	30	176	1.9	100

**Nota.** Donde T<sub>Rx</sub>=Tiempo de reacción. T<sub>Max</sub>=Temperatura máxima. El % de conversión aproximado se determinó por placa cromatográfica.

La elección de los disolventes empleados en las pruebas de S<sub>N</sub>Ar se basó en el valor de su tan δ (factor de disipación); los disolventes más viables en cuanto a la capacidad de transformación de la energía de microondas en calor que se utilizaron en este trabajo son el DMSO y DMF ya que poseen una tan δ de 0.82 y 0.16 respectivamente (ver Tabla 1), no obstante, para llevar a cabo la purificación de los productos **1** al **8** como primer paso se

requiere retirar el disolvente de la mezcla de reacción para posteriormente realizar lavados con agua; para lograr retirar el DMSO se requiere un alto vacío y altas temperaturas que no son posibles llevarlas a cabo en el laboratorio de forma convencional. En cuanto a la DMF es posible lograr su extracción, sin embargo el proceso es lento, por ello se decidió buscar un disolvente con menor punto de ebullición para que esta etapa de la purificación fuera más sencilla, dicho disolvente además debería de tener las características de aprótico polar debido a que se lleva a cabo una sustitución nucleofílica ya que al usarse un disolvente prótico podría ser éste quien lleve a cabo la sustitución sobre nuestro sustrato y, finalmente debe ser susceptible a las microondas.

Dadas las características que deben cumplir los disolventes que se emplean bajo las condiciones de microondas, se determinó que la acetona y el acetonitrilo serían buenos disolventes para llevarse a cabo  $S_NAr$ .

Se esperaba que las condiciones empleadas para la obtención de los ariléteres (del **3** al **6**) podrían ser las mismas que se emplearon en la síntesis de **2**; sin embargo, en cuanto a los dos naftoles empleados como nucleófilos ( $Ar_2$  y  $Ar_3$ ) se requirió una mayor cantidad de tiempo, aproximadamente 50% más para lograr entre un 90 y 100% de conversión de la materia prima. Para las hidroxiquinolinas el tiempo tuvo que ser triplicado para lograr entre un 85% y un 100% de conversión, además las reacciones realizadas con acetonitrilo no calentaban a la temperatura deseada debido a la baja solubilidad del quinolato formado, por ello se tuvieron que llevar a cabo con DMF como disolvente.

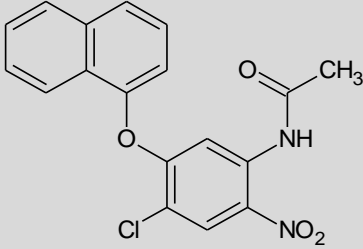
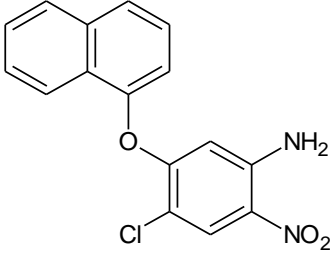
Finalmente, en la Tabla 18 se muestran, las mejores condiciones de reacción encontradas para la síntesis de los seis diariléteres **2–7**. Se puede observar que en el caso de los derivados naftalénicos sí fue posible emplear disolventes de bajos punto de ebullición como acetona y acetonitrilo, y potasa como base; sin embargo, en el caso de los derivados quinolínicos la reacción de  $S_NAr$  solamente procedió favorablemente cuando se utilizó DMF como disolvente y carbonato de potasio como base. Como se puede ver en la Tabla 18, las temperaturas de reacción oscilaron entre 176 °C y 208 °C. Las reacciones con los quinoles requirieron mayores tiempos de reacción desde 33 a 64 min a diferencia de la reacción con los naftoles en donde el máximo tiempo fue de 20 min.

**Tabla 18.** Condiciones óptimas determinadas experimentalmente

Arléter	DCNA (g)	Disolvente	Base	Tiempo (min)	Temperatura	% de Conversión
2	1	Acetona: H <sub>2</sub> O (5:5)	KOH	12	208	100
3	2	CH <sub>3</sub> CN: H <sub>2</sub> O (13:1.3)	KOH	20	187	95
4	2	CH <sub>3</sub> CN: H <sub>2</sub> O (13:1.3)	KOH	20	187	95
5	1	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	33	180	100
6	1.5	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	64	176	95
7	2	DMF	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	35	176	100

Los productos de las reacciones se sometieron a distintos procesos de purificación y se determinaron sus datos de R<sub>f</sub>, punto de fusión, % de rendimiento y disolvente de cristalización, los resultados se muestran a continuación, en la Tabla 19. Así mismo, las constantes espectroscópicas y espectrométricas para los compuestos 1-7 se muestran en la Tabla 20.

**Tabla 19.** Rendimientos y Constantes físicas de los compuestos 1-7

Compuesto	Estructura	Rendimiento Crudo * (%)	R <sub>f</sub>	P. Fusión (°C)	Disolvente de cristalización y rendimiento (%)
1		98	0.65	121-123	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
2		100	0.63	177-178	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>

Compuesto	Estructura	Rendimiento Crudo * (%)	R <sub>f</sub>	P. Fusión (°C)	Disolvente de cristalización y rendimiento (%)
3		71	0.59	ND*	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 31.12
4		30	0.62	245-247	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 38
5		96.82	0.39	ND*	Acetona 10.36
6		92.6	0.47	223-224	Acetona 46.04

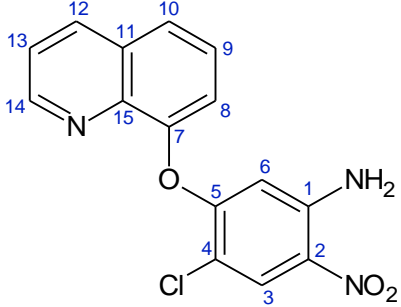
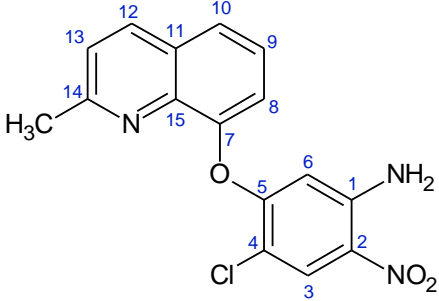
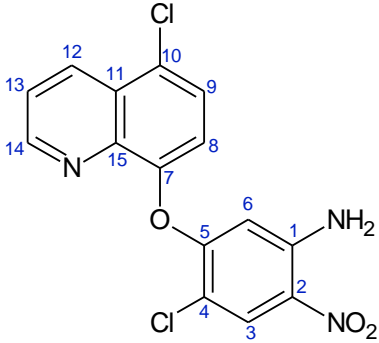
Compuesto	Estructura	Rendimiento Crudo * (%)	R <sub>f</sub>	P. Fusión (°C)	Disolvente de cristalización y rendimiento (%)
7		94.88	0.53	248-250	Acetona 34.01

\* Porcentaje del rendimiento crudo se determinó mediante el peso del producto crudo obtenido, Ver ANEXOS.

**Tabla 20.** Constantes espectroscópicas y espectrométricas de los compuestos **3** a **7**

Compuesto (Nombre y Estructura)	Constantes
<p>4-cloro-5-(4-metoxinaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (<b>3</b>)</p>	<p><b>Espectro 1</b>, EM: ID/IE m/z: 346 (M+2, 36%), 344 (M+, 100%), 278 (16%), 173 (14%).</p> <p><b>Espectro 2</b>, RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz), δ ppm: 8.341 – 8.275 (m, 1H, H-12), 8.219 (s, 1H, H-3), 7.802 – 7.735 (m, 1H, H-15), 7.635 – 7.555 (m, 2H, H-13 y H-14), 7.304 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-8), 7.12 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.030 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-9), 6.152 (s, 1H, H-6), 4.084 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).</p> <p><b>Espectro 3</b>. IR pastilla (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3470 y 3349 (R-NH<sub>2</sub>), 3118 y 3038 (Ar-H), 2839 (CH<sub>3</sub>), 1562 y 1385 (R-NO<sub>2</sub>), 1226 y 1204 (Ar-O-CH<sub>3</sub> y Ar-O-Ar).</p>
<p>4-cloro-5-(4-cloronaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (<b>4</b>)</p>	<p><b>Espectro 4</b>, EM (FAB<sup>+</sup>): 307 [(M-41), 100%], 353 [(M+H) + 4, 5.3%], 352 (M+4, 5.3%), 351 [(M+H) + 2, 10.5%], 350 (M+2, 15.8%), 348 (M+, 15.8%).</p> <p><b>Espectro 5</b>, RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8.262 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-15), 8.174 (s, 1H, H-3), 7.891 (d, J = 8.4, 1H, H-12), 7.817-7.775 (m, 2H, H-9, H-13), 7.796 (td, J<sub>1</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 1H, H-14), 7.403 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.382 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 6.276 (s, 1H, H-6).</p> <p><b>Espectro 6</b>. IR pastilla (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3463 y 3343 (R-NH<sub>2</sub>), 3108 y 3071 (Ar-H), 1562, 1386 y 1372 (R-NO<sub>2</sub>), 1236 y 1210 (Ar-O-Ar).</p>



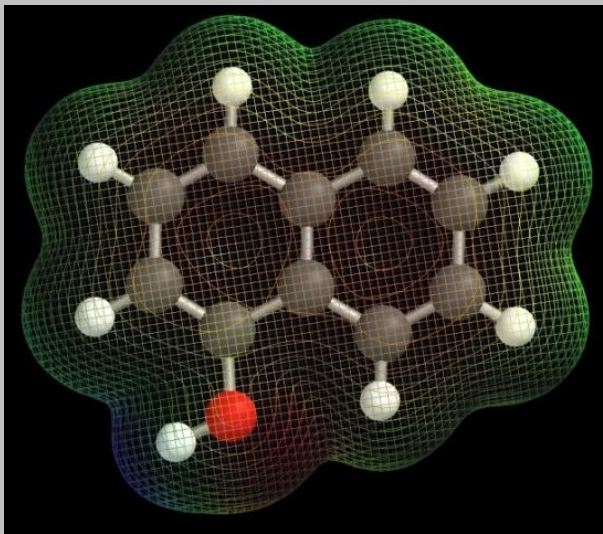
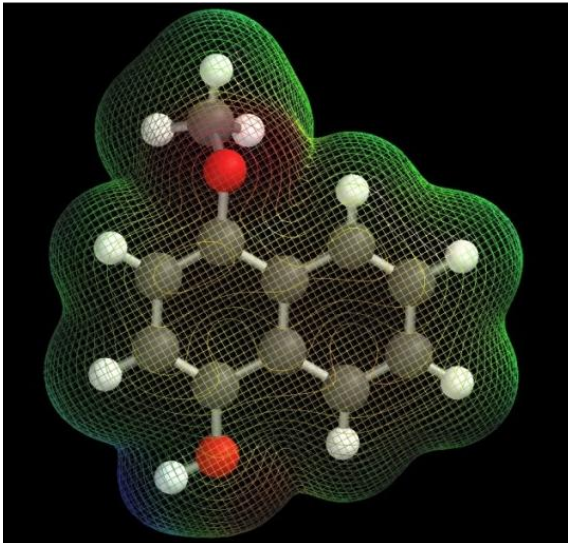
Compuesto (Nombre y Estructura)	Constantes
<p>4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (<b>5</b>)</p> 	<p><b>Espectro 7</b>, EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 318 [(M+H) + 2, 5%], 316 (M+H, 16%), 280 (14%), 136 (66%).</p> <p><b>Espectro 8</b> RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8.837 (dd, J<sub>1</sub>= 4.2, J<sub>2</sub>= 1.7 Hz, 1H, H-14), 8.457 (dd, J<sub>1</sub>= 8.4, J<sub>2</sub>= 1.7 Hz, 1H, H-12), 8.206 (s, 1H, H-3), 7.984 (dd, J<sub>1</sub>= 8.2, J<sub>2</sub>= 1.4 Hz, 1H, H-10), 7.721 (t, J<sub>1</sub>= 8.4, J<sub>2</sub>= 7.6, 1H, H-9), 7.647 (dd, J<sub>1</sub>= 7.5, J<sub>2</sub>=1.4 Hz, 1H, H-8), 7.589 (dd, J<sub>1</sub>= 8.4, J<sub>2</sub>= 4.1 Hz, 1H, H-13), 6.952 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.063 (s, 1H, H-6).</p> <p><b>Espectro 9</b>. IR: pastilla (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3435 y 3262 (R-NH<sub>2</sub>), 3138 (Ar-H), 1492 y 1467 (C=N), 1562 y 1383 (R-NO<sub>2</sub>), 1246 y 1232 (Ar-O-Ar).</p>
<p>4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (<b>6</b>)</p> 	<p><b>Espectro 10</b>, EM (FAB<sup>+</sup>) m/z: 330 (M+H, 13%), 332 [(M+H)+2, 6%], 136 (100%).</p> <p><b>Espectro 11</b> RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 400 MHz) δ ppm: 8.308 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-12), 8.196 (s, 1H, H-3), 7.894 (dd, J<sub>1</sub> = 8.0, J<sub>2</sub> = 1.5 Hz, 1H, H-10), 7.617 (t, J<sub>1</sub>= 8.0 Hz, J<sub>2</sub>= 7.6 Hz, 1H, H-9), 7.551 (dd, J<sub>1</sub>= 7.6, J<sub>2</sub>= 1.5 Hz, 1H, H-8), 7.467 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-13), 6.978 (sa, 1H, NH<sub>2</sub>), 6.087 (s, 1H, H-6), 2.564 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>).</p> <p><b>Espectro 12</b>. IR: pastilla (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3431 y 3264 (R-NH<sub>2</sub>), 3143 y 3069 (Ar-H), 1562 y 1376 (R-NO<sub>2</sub>), 1228 (Ar-O-Ar).</p>
<p>4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (<b>7</b>)</p> 	<p><b>Espectro 12</b>, HRMS (ESI): calculado para C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Na: valor teórico: 371.9913 g/mol valor experimental: 371.9930 g/mol</p> <p><b>Espectro 14</b> RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ ppm: 8.983 (dd, J<sub>1</sub>= 4.1, J<sub>2</sub>= 1.5 Hz, 1H, H-14), 8.642 (dd, J<sub>1</sub>= 8.6, J<sub>2</sub>=1.5 Hz, 1H, H-12), 8.131 (s, 1H, H-3), 7.918 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-9), 7.776 (dd, J<sub>1</sub>= 8.6, J<sub>2</sub>= 4.2 Hz, 1H, H-13), 7.728 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-8), 7.284 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.049 (s, 1H, H-6).</p> <p><b>Espectro 15</b>. IR: pastilla (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3422 y 3307 (R-NH<sub>2</sub>), 3093 y 3064 (Ar-H), 1562, 1386 y 1372 (R-NO<sub>2</sub>), 1262 y 1228 (R-O-R).</p>

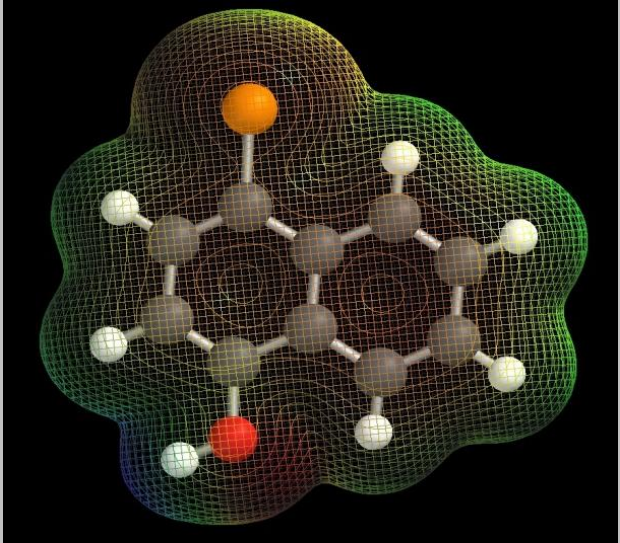
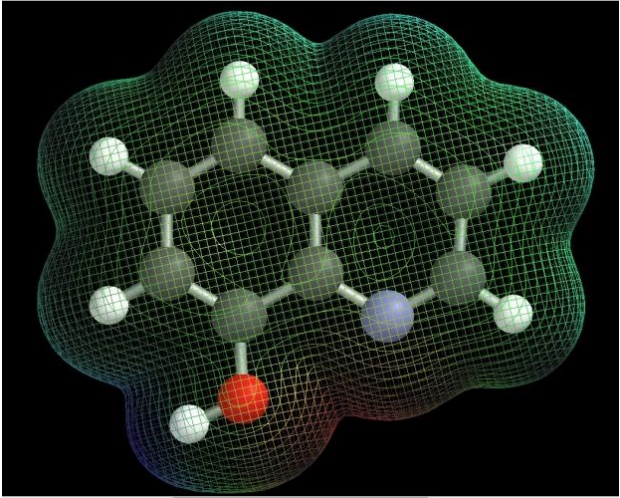
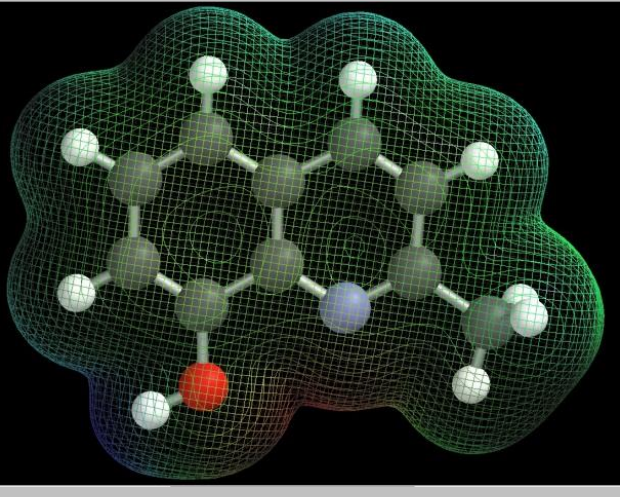
Nota: la numeración de los carbonos se asignó arbitrariamente y no corresponde con la nomenclatura.

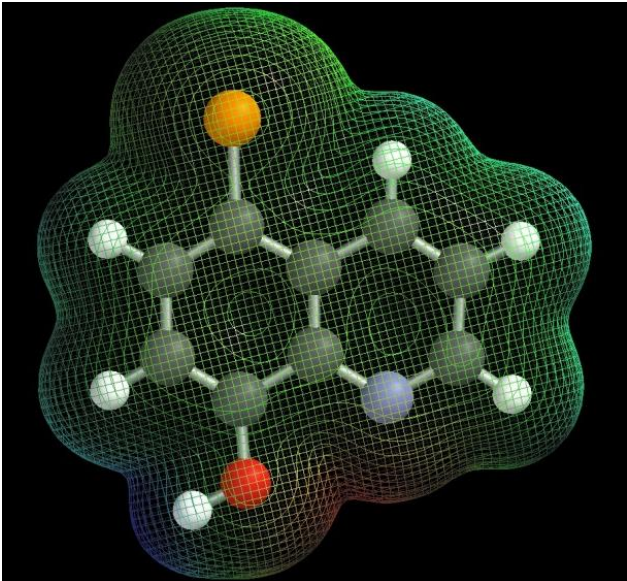
### 8.3 Estudio Teórico

De acuerdo a los resultados experimentales se procedió a hacer un estudio teórico para determinar las densidades electrónicas de las seis moléculas empleadas como nucleófilos y del sustrato **DCNA** para comprender la diferencia en la reactividad y su influencia en las velocidades de reacción. Los resultados se muestran a continuación:

**Tabla 21.** Densidades electrónicas de los arilos empleados como nucleófilos

Clave	Molécula	Densidad Electrónica ( $e\text{Å}^{-3}$ )	Carga del Oxígeno (eV)
Ar1		-39.2913	-0.75
Ar2		-34.1839	-0.71

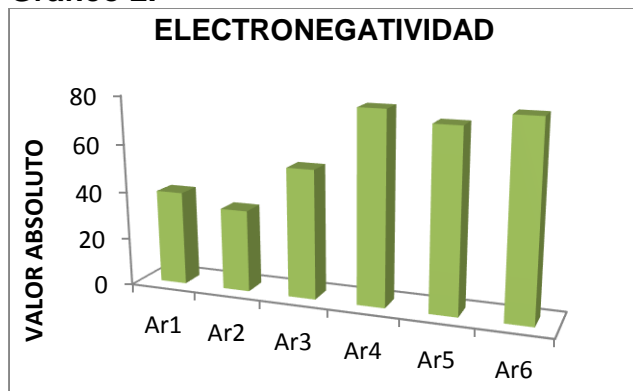
Clave	Molécula	Densidad Electrónica ( $e\text{Å}^{-3}$ )	Carga del Oxígeno (eV)
Ar3		-53.6273	-0.71
Ar4		-79.2504	-0.68
Ar5		-74.7052	-0.68

Clave	Molécula	Densidad Electrónica (eÅ <sup>-3</sup> )	Carga del Oxígeno (eV)
Ar6		-79.8297	-0.68

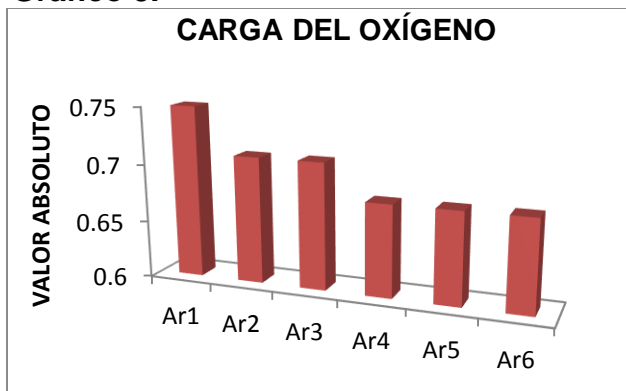
**NOTA:** El análisis fue realizado en el programa PC Spartan Pro, a partir de los parámetros de aproximación Hartree-Fock y la base 3-21G\*.

Los datos obtenidos en el programa PC Spartan Pro se graficaron y se muestran a continuación:

**Gráfico 2.**



**Gráfico 3.**

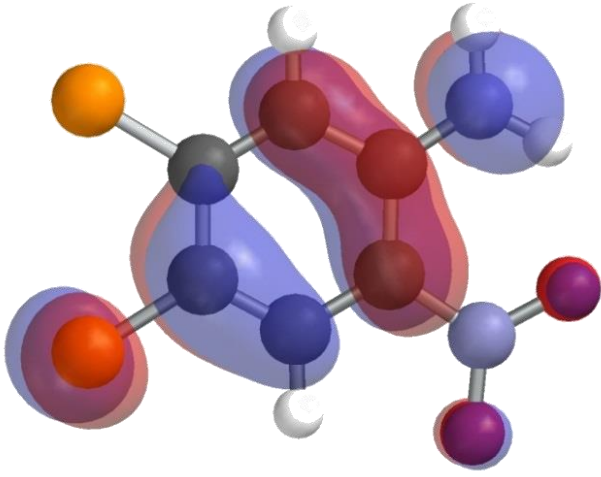
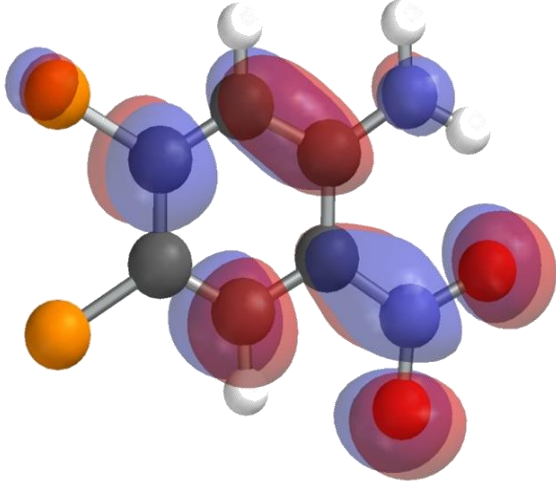


En cuanto a los tres naftoles empleados (**Ar1**, **Ar2** y **Ar3**) comparando el valor de la carga natural en el oxígeno de **Ar1**, éste presenta un valor más negativo, este dato puede explicar porque el compuesto **1** se obtuvo en menor tiempo. Si bien **Ar2** y **Ar3** presentan un grupo electrodonador en la posición 4 respecto del grupo hidroxilo que lleva a cabo la reacción de sustitución, esto no parece aumentar la nucleofilia del oxígeno, pero si puede disminuir la acidez del protón del OH fenólico.

En cuanto a las hidroxiquinolininas, la carga natural del oxígeno es menos negativa que la de los 1-naftoles, para las tres quinolininas (**Ar4**, **Ar5** y **Ar6**) la carga natural del oxígeno calculada fue la misma (-0.68), ello puede sugerir la disminución en la velocidad de reacción. Las tres quinolininas presentaron una mayor densidad electrónica, la cual se debe a la presencia del nitrógeno en el anillo, sin embargo, esta densidad se encuentra más deslocalizado que en los naftoles, como se puede observar en las imágenes de la Tabla 21. Por otro lado, el átomo de nitrógeno presenta mayor electronegatividad causando una disminución en la densidad eléctrica del grupo hidroxilo, es por ello que el oxígeno presenta una carga natural menor.

En el mismo programa se realizó el cálculo de las distribuciones de HOMO y LUMO de la materia prima (DCNA).

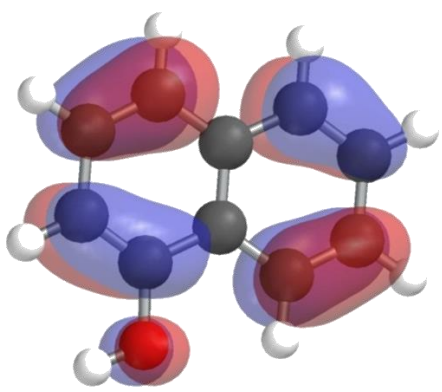
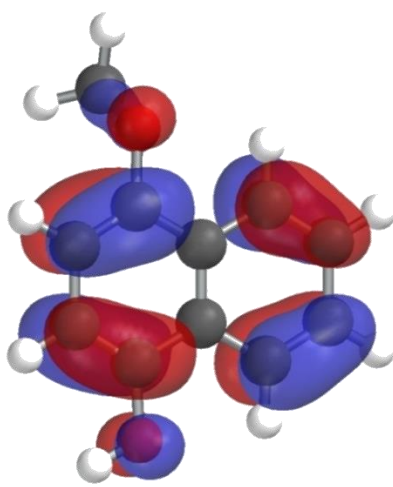
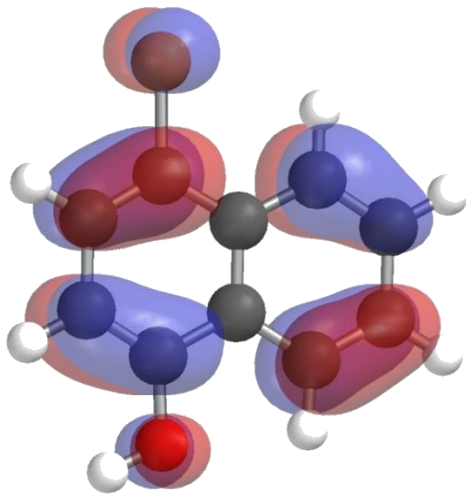
**Tabla 22.** Representación del HOMO y LUMO de 4,5-dicloro-2-nitroanilina, materia prima que sufre la reacción de  $S_NAr$

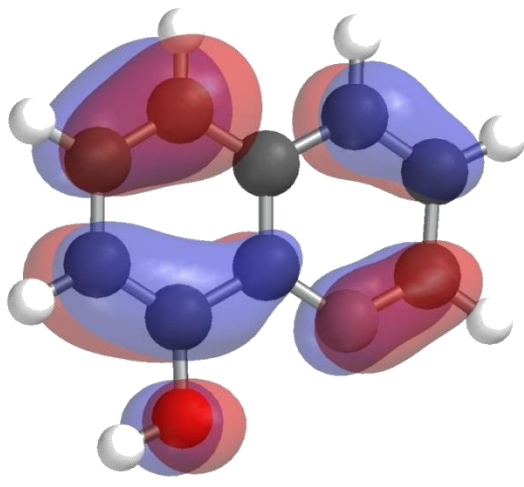
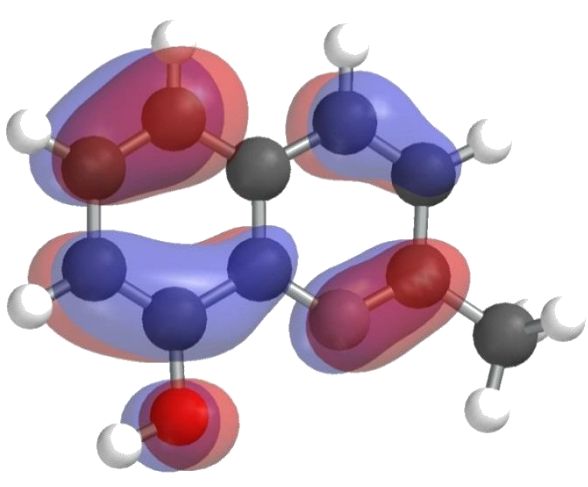
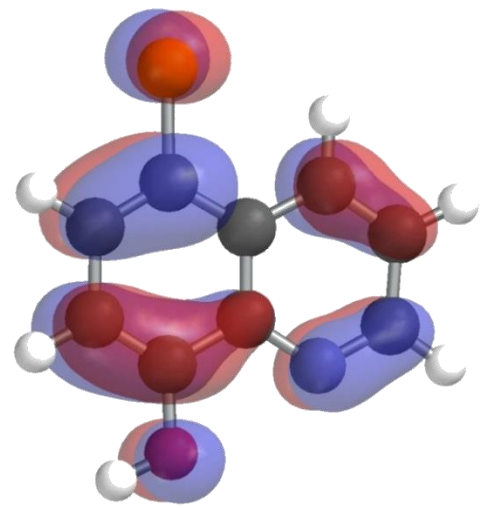
Clave	HOMO (eV)	LUMO (eV)
DCN A	 -9.00065	 0.74745

**NOTA:** El análisis fue realizado en el programa PC Spartan Pro, a partir de los parámetros de aproximación Hartree-Fock y la base 3-21G\*.

Posteriormente, se determinaron las energías de HOMO de los seis hidroxidariilos empleados en el presente trabajo. Los resultados se muestran en la Tabla 23.

**Tabla 23.** HOMO de los seis hidroxiarilos empleados en el presente trabajo

Clave	HOMO	eV
Ar1		-7.70393
Ar2		-7.56422
Ar3		-7.93889

Clave	HOMO	eV
Ar4		-8.12358
Ar5		-8.03566
Ar6		-8.32725

**NOTA:** El análisis fue realizado en el programa PC Spartan Pro, a partir de los parámetros de aproximación Hartree-Fock y la base 3-21G\*.

La reacción  $S_NAr$  se da a partir de la interacción entre el orbital lleno de los hidroxiarilos (nucleofílicos) y los orbitales vacíos de la DCNA (electrofílicos), en base a las energía de cada hidroxidiaril se puede explicar la diferencia en las velocidades de las reacciones, ya que la interacción más fuerte entre el nucleófilo y el sustrato se dará en aquellos en los que los pares de orbitales (HOMO y LUMO) se encuentren más cercanos energéticamente.

En general, las interacciones más favorecidas son entre el HOMO de los nucleófilos de los derivados naftólicos (**Ar1** - **Ar3**) y el LUMO de la **DCNA**, particularmente la del **Ar2**, seguida de los naftoles **Ar1** y **Ar3**; mientras que las hidroxiquinolinas poseen las energías más bajas, es decir, que la diferencia con el orbital LUMO del sustrato es mayor provocando así que la reacción se dé más lentamente.

## 9. CONCLUSIONES

---

- Se determinó que, de las tres metodologías exploradas en este estudio, la síntesis asistida por microondas para la obtención del 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina fue la mejor opción de síntesis, debido a que muestra ser una metodología fácil, rápida y eficiente, sin requerir ningún tipo de catalizador o reactivo complejo. Se pudo sustituir el disolvente normalmente utilizado para esta reacción, el cual es DMF, por acetonitrilo el cual se recupera más eficientemente facilitando el trabajo de la reacción. Además, es posible escalar la reacción, empleando la misma metodología. Con esto se mejora un paso crítico en la síntesis del compuesto alfa, para continuar con nuestros estudios relacionados con la actividad de este compuesto.
- Para la obtención de los productos de sustitución empleando distintos análogos del 1-naftol es posible cambiar el disolvente convencional, DMF por acetonitrilo haciendo más sencillo el proceso de purificación. Sin embargo, para la obtención del producto de sustitución en el que se emplea hidroxiquinolinas como nucleófilo no es posible el empleo del disolvente acetonitrilo debido a la baja solubilidad que presenta la sal de la hidroxiquinolina por ello las reacciones se llevan a cabo empleando DMF.



- Se logró la síntesis de cinco nuevos diariléteres: 4-cloro-5-(4-metoxinaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (**3**), 4-cloro-5-(4-cloronaftil-1-oxi)-2-nitroanilina (**4**), 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (**5**), 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (**6**) y 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (**7**).
- Los resultados del estudio teórico indican la correlación de una mayor reactividad de los 1-naftol sustituidos lo cual se ve reflejado en el tiempo y porcentaje de conversión. Por otra parte, debido a las características menos reactivas de las hidroxiquinolinas sustituidas, las reacciones requieren mayor tiempo de reacción y mayor temperatura.

## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- [1] Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control, World Health Organization 2007, pag 33.
- [2] Moll et al, "Resistance of Fasciola hepatica against triclabendazole in cattle and sheep in The Netherlands", Veterinary Parasitology 91 (2000) 153–158.
- [3] Hernandez, C. M. A., Síntesis y actividad biológica de análogos del triclabendazol. Tesis Doctorado. UNAM, 2014.
- [4] Mamani W., Condori R., "Determinación de resistencia antihelmíntica (Fasciola hepatica) en ovinos frente a Albendazol y Triclabendazol, La Paz – Bolivia" Rev. Inv. Vet Peru, Lima, Peru, 2009 Vol. 20 (2): 254-262.
- [5] Brown N. "Bioisosteres in Medicinal Chemistry" Weinheim, Methods and principles in medicinal chemistry Vol. 54, Londres, UK, 2012.
- [6] Hernández, C. M. A., Síntesis y actividad biológica de análogos del triclabendazol. Tesis Doctorado. UNAM, 2014.
- [7] C.H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, "Significantly Improved Method for the Pd-Catalyzed Coupling of Phenols with Aryl Halides: Understanding Ligand Effects." Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 4321-4326.

[8] Quach T., Batey R., "Copper(II)-Catalyzed Ether Synthesis from Aliphatic Alcohols and Potassium Organotrifluoroborate Salts" *Organic Letters*, 2003, Vol.5, No. 8, 1381-1384.

[9] Villegas W., Acereto P., Vargas M., "Análisis Ultravioleta-Visible" Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México 2006. Pag. 30.

[10] Kappe O., Dallinger D., Murphree S., "Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists: Strategies, Instruments, and Protocols" Weinheim, Germany, 2009, pp 11-42.

# 11. ANEXOS

---

## 11.1 Instrumentación

Las materias primas se pesaron en una balanza analítica Santorius A210P y en una balanza granataria ScienTech SL600.

El avance de las reacciones químicas se monitoreó por cromatografía en capa fina (ccf) en placas de vidrio con gel de sílice 60, GF-254 (Merk). La visualización de los compuestos orgánicos se realizó con lámpara de luz ultravioleta con posibilidad de hacer observaciones de fluorescencia a 254 y 366 nm.

Los puntos de fusión (pf) se determinaron mediante capilar en un equipo marca Büchi modelo B-540.

La evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida empleando un rotaevaporador Büchi R-205 con un baño de calentamiento Büchi B-490 acoplado a una bomba de vacío Büchi modelo V-800 y un condensador conectado a un refrigerador Brinkmann IC-30, o bien en un rotaevaporador R-215 con un baño de calentamiento Büchi B-491 acoplado a un condensador de dedo frío enfriado con refrigerante en espiral Brinkmann modelo IC-30 conectado a una bomba de vacío Vacuubrand modelo CVC-2.

Las reacciones a temperaturas y presión elevadas se realizaron en un reactor a presión Parr modelo 4561 M de 300 mL de capacidad adaptado a un regulador digital de temperatura modelo 4842.

Las reacciones con calentamiento por microondas se llevaron a cabo en un reactor Synthos 300 de Anton Paar, usando el rotor 64MG5, con sensor externo de IR para medición de temperatura, para dicho rotor se emplearon viales de vidrio de 5 mL de capacidad y 20 bares de presión, también se empleó el rotor 16MF100 en donde las reacciones se llevaron a cabo en tubos de plástico revestidos de PTFE con 50 mL como volumen máximo y 20 bares de presión, se emplearon chaquetas individuales de PEEK para las presiones menores a 15 bares y chaquetas de porcelana para llegar a una presión máxima de 40 bares; para el rotor 16MF100 se empleó un sensor interno de presión y temperatura.

Los equipos utilizados en las técnicas espectroscópicas y espectrométricas pertenecen a la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación (USAI) de la Facultad de Química, UNAM. La determinación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se realizó en un espectrómetro Varian MRS de 400 MHz utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, se emplearon disolventes deuterados como dimetilsulfóxido ( $\text{DMSO-d}_6$ ), acetona ( $\text{acetona-d}_6$ ) y agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) para el intercambio de hidrógenos ácidos; los desplazamientos ( $\delta$ ) se expresan en ppm. Los espectros de masas (EM) se determinaron en un equipo JEOL modelo JMS-SX102 utilizándose la técnica de introducción directa (ID) e impacto electrónico (IE) y/o bombardeo rápido de átomos ( $\text{FAB}^+$  por sus siglas en inglés).

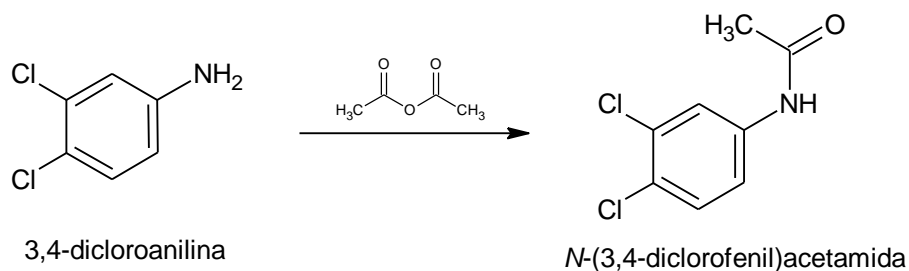
Los sistemas de elución empleados para ccf fueron los siguientes:

SISTEMA	DISOLVENTES
I	Hexano:Cloroformo:AcOEt (50:35:15)
II	$\text{CHCl}_3$ : MeOH (98:2)*
III	Hexano: AcOEt (50 :50)
IV	$\text{CHCl}_3$ : MeOH (90:10)

\* Se agregó a estos sistemas una gota de amoniaco.

## 11.2 Técnicas para la preparación de las materias primas y productos finales

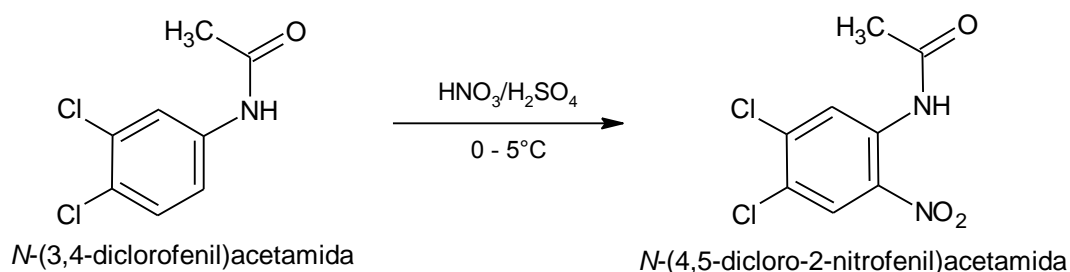
### 11.2.1 Obtención de *N*-(3,4-diclorofenil)acetamida



En un mortero de porcelana se pulverizaron 500 gramos (3.086 mol) de 3,4-dicloroanilina los cuales se colocaron en un vaso de precipitado de 4 L y se les adicionó 1.2 L de agua, la mezcla se agitó con un agitador mecánico. Una vez suspendida toda la anilina se colocó un termómetro y se enfrió la mezcla a 0 °C con un baño de hielo. En un embudo de adición graduado se colocaron 350 mL de anhídrido acético (3.7 mol) los cuales se adicionaron

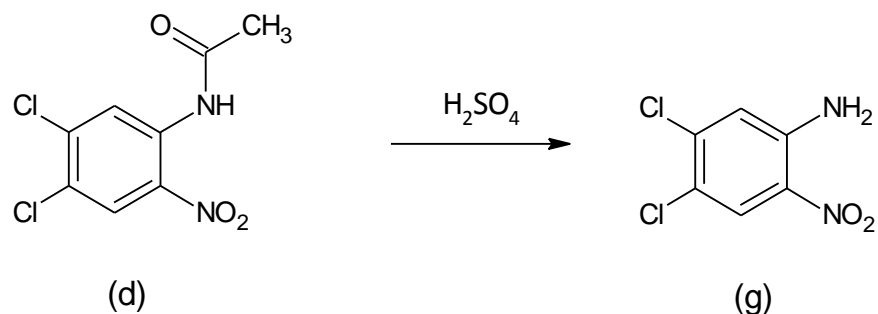
lentamente a la mezcla de reacción evitando sobrepasar los 70 °C y con agitación constante, al finalizar la adición del anhídrido acético se confirmó la obtención del producto por ccf. Posteriormente, se adicionaron 500 mL más de agua a la mezcla semisólida formada y se filtró al vacío. El precipitado blanco se lavó con agua hasta lograr un pH neutro, las aguas se neutralizaron y desecharon, el producto se secó en la estufa a 65 °C durante 2 días. Se obtuvieron 612.9 g (97.34%), la placa de ccf mostró únicamente una mancha con  $R_f$  de 0.31 empleando el Sistema I y un punto de fusión de 121-122 °C.

### 11.2.2 Obtención de *N*-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)acetamida



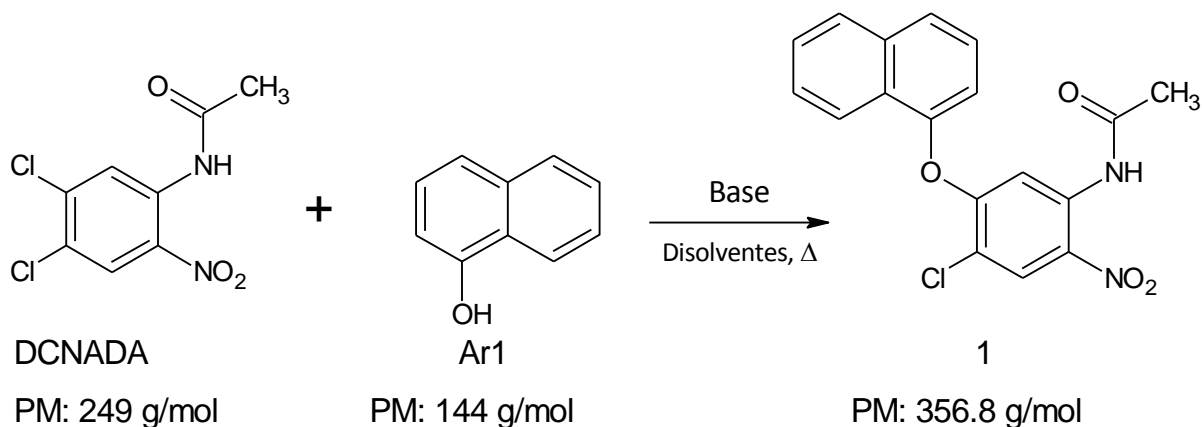
En un vaso de precipitado se colocaron 612.9 g (3 mol) de 3,4-dicloroacetanilida a los cuales se les adicionó 2.45 L de ácido sulfúrico; la mezcla se agitó con un agitador mecánico a temperatura ambiente, una vez disuelto todo el sólido se adaptaron al sistema un termómetro y un baño de hielo/sal de grano. Por separado, en un embudo de adición graduado se colocaron 137.3 mL (3.3 mol) de ácido nítrico concentrado. Cuando la mezcla alcanzó los -5 °C se comenzó la adición por goteo del ácido nítrico, evitando sobrepasar los 5 °C, una vez terminada la adición, la reacción se dejó en agitación 20 minutos más. La mezcla se vertió en una cubeta que contenía hielo picado, formándose un precipitado color amarillo el cual se separó por filtración al vacío y se lavó con agua fría hasta obtener un pH neutro. Se obtuvieron 735.8 g (98.5 %) de un sólido amarillo cuya ccf mostró el consumo total de la materia prima y la presencia de un subproducto de menor  $R_f$ . Para limpiar el producto, éste se suspendió en metanol frío y se agitó durante 3 horas, se filtró la pasta formada y se lavó igualmente con metanol frío, esta operación se realizó dos veces, finalmente se obtuvieron 553.2 g (74.06%) de un sólido de color amarillo más claro cuya ccf mostró un sólo producto con  $R_f$  de 0.66 (Sistema I) con punto de fusión de 121-123 °C.

### 11.2.3 Obtención de 4,5-dicloro-2-nitroanilina



En un vaso de precipitados de 600 mL se mezclaron 100 g (0.4 mol) de la 4-5-dicloro-2-nitroacetanilida con 200 mL de ácido sulfúrico, la mezcla se calentó aproximadamente a 80 °C con agitación constante durante 45 minutos; después de este tiempo el análisis de una muestra en ccf, en el sistema II (CHCl<sub>3</sub>: MeOH (98:2)), mostró el consumo total de la anilina acetilada. La mezcla de reacción se vació lentamente y agitando con una varilla de vidrio sobre 300 g de hielo picado, formándose un precipitado amarillo el cual se filtró y lavó con agua hasta obtener un pH de 7. Se obtuvieron 80.6 g (97.3%) de un sólido amarillo claro con R<sub>f</sub> de 0.63 (Sistema IV) y un punto de fusión de 177-179 °C.

### 11.2.4 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroacetanilida (**1**)



#### IV.I En un reactor a presión Parr

Se colocaron 5 g (0.02 mol) de 4,5-dicloro-2-nitroacetanilida, 2.88 g (0.02 mol) de 1-naftol, 1.91 g (0.3 mol) de hidróxido de potasio y 58.5 mL de una mezcla de acetona: agua (50: 8.5

mL) en un rotor a presión marca Parr modelo 4561 M de 300 mL, la reacción se llevó a temperatura de 130 °C durante 6 horas, se tomaron dos alícuotas durante este tiempo cuyas ccf mostraron avances de reacción no mayores al 40% en el sistema IV.

#### IV.II Método por fusión de los reactivos.

En un vaso de precipitado de 10 mL se colocaron 200 mg (0.8 mmol) de DCNADA, el sólido se calentó en una parrilla eléctrica hasta 150°C para fundir el sustrato. Posteriormente, se agregaron 126 mg (0.88 mmol) de 1-naftol, se agitó la pasta formada con una barra magnética al mismo tiempo que se raspaban las paredes del vaso para bajar los cristales formados sobre ésta durante 5 minutos. Se tomó una muestra de la pasta y se corrió en una ccf en el sistema la cual mostró únicamente presencia de las materias primas.

#### IV.III En un horno de microondas Anton Paar Synthos 3000.

##### ➤ Rotor 64MG5 (de 64 viales):

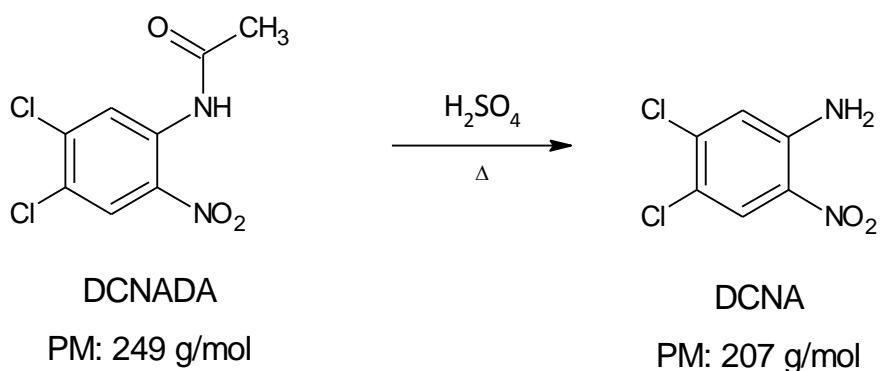
En un vial de 5 mL se colocaron 158.4 mg (1.1 mmol) de 1-naftol, 127 mg de hidróxido de potasio y dos gotas de agua, esta mezcla se puso en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente sobre una parrilla de agitación; posteriormente se agregaron 0.249 g (1 mmol) de 4,5-dicloro-2-nitroacetanilida y 2 mL de acetonitrilo, nuevamente se agitó la mezcla durante 1 minuto. Cuando la mezcla fue homogénea, ésta se colocó en el rotor 64MG5. La reacción se llevó a cabo por calentamiento en el MW a 155 °C durante 10 minutos, con una rampa de calentamiento inicial de 1 minuto, una vez concluido el tiempo se tomó una alícuota de la mezcla de reacción para ccp y determinar avance de la reacción. La ccf mostró 100% de conversión de la materia prima (DCNADA) y formación de dos productos en similar proporción, una con  $R_f$  de 0.65 y la otra con  $R_f$  de 0.63 empleando el Sistema I.

##### ➤ Rotor MF-100 (de 16 tubos):

En un tubo de plástico recubierto de PTFE de 100 mL (indicado para dicho rotor) se colocaron 576 mg (4 mmol) de 1-naftol, 882 mg de hidróxido de potasio (6 mmol) y 1.5 mL de agua, dicha mezcla se puso en agitación durante 2 minutos en una parrilla de agitación, para formar la sal del naftol; posteriormente se agregaron 1 g (4 mmol) de DCNADA y 15 mL de acetona, la mezcla se agitó durante 2 minutos. El tubo se adaptó al sistema en el rotor MF-

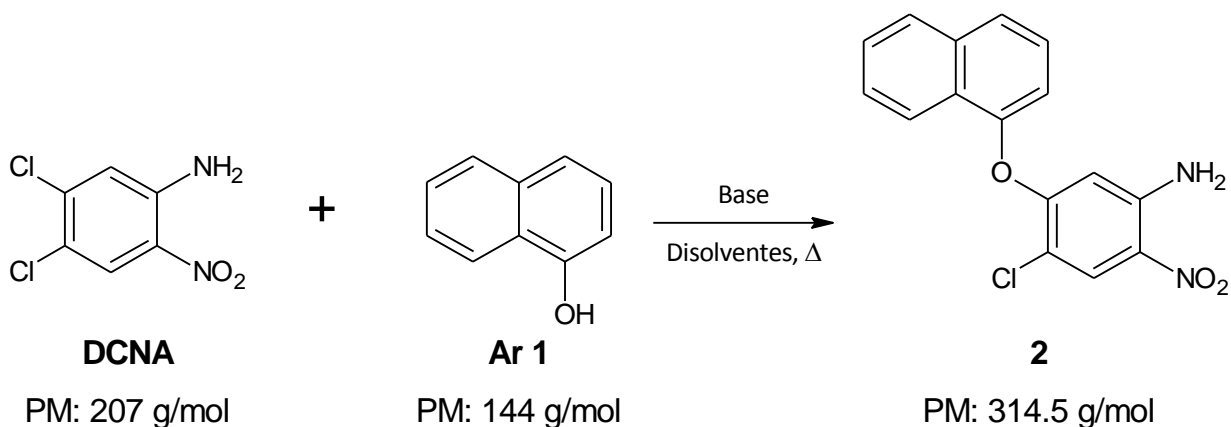
100. La mezcla de reacción se calentó en el MW a 130°C con una rampa de calentamiento de 5 minutos e irradiación constante durante 30 minutos. La ccf de la reacción mostró conversión de la materia prima al 55% y la formación de dos productos con  $R_f$  de 0.63 y 0.65.

### 11.2.5 Hidrólisis ácida de DCNADA para la obtención de 4,5-dicloro-2-nitroanilina



En un vaso de precipitados de 2 L, se colocaron 200 g (1.6 mol) de DCNADA, los cuales se mezclaron con 400 mL de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se calentó durante 40 minutos a 80 °C. Transcurrido el tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se vació lentamente y con agitación a un vaso de 2 L que contenía hielo picado, el precipitado amarillo formado se separó por filtración al vacío y se lavó con agua hasta obtener un pH neutro. La ccf en el sistema I, mostró sólo un producto con  $R_f$  de 0.63 y punto de fusión de 177-179 °C.

### 11.2.6 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina





### VI.I Método por fusión de los reactivos.

En un vaso de precipitados de 10 mL se colocaron 200 mg (0.96 mmol) de DCNA, el sólido se calentó sobre una parrilla aproximadamente a 180 °C, ya que dicho compuesto funde entre los 177 y los 178 °C. Pasando los 150 °C fue necesario raspar las paredes del vaso ya que la materia prima sublimó, posteriormente se adicionó el naftol, el cual fundió inmediatamente. Los dos líquidos se mezclaron con ayuda de una espátula durante 10 minutos; transcurrido este tiempo, la pasta formada se dejó enfriar y se tomó una pequeña muestra para ccf, la cual mostró dos manchas una con  $R_f$  de 0.58 correspondiente a la DCNA y la otra, una mancha barrida, muestra de que se trataba del 1-naftol.

### VI.II En un horno de microondas Anton Para Synthos 3000

#### ➤ Rotor 64MG5 (de 64 viales):

En un vial de 5 mL se colocaron 158.4 mg (1.1 mmol) de 1-naftol, 127 mg de hidróxido de potasio y dos gotas de agua, esta mezcla se puso en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente sobre una parrilla de agitación, posteriormente se agregaron 0.207 g (1 mmol) de 4,5-dicloro-2-nitroanilida y 2 mL de acetonitrilo, nuevamente se agitó la mezcla durante 1 minuto. Cuando la mezcla fue homogénea, ésta se colocó en el rotor 64MG5. La reacción se llevó a cabo por calentamiento en el MW a 145 °C durante 13 minutos con una rampa de calentamiento inicial de 2 minutos, una vez concluido el tiempo se tomó una alícuota de la mezcla de reacción para ccf y determinar avance de la reacción. La ccf mostró 100% de conversión de la materia prima (DCNA) y la formación de un producto mayoritario con una  $R_f$  de 0.56 empleando el Sistema IV.

#### ➤ Rotor MF-100 (de 16 tubos):

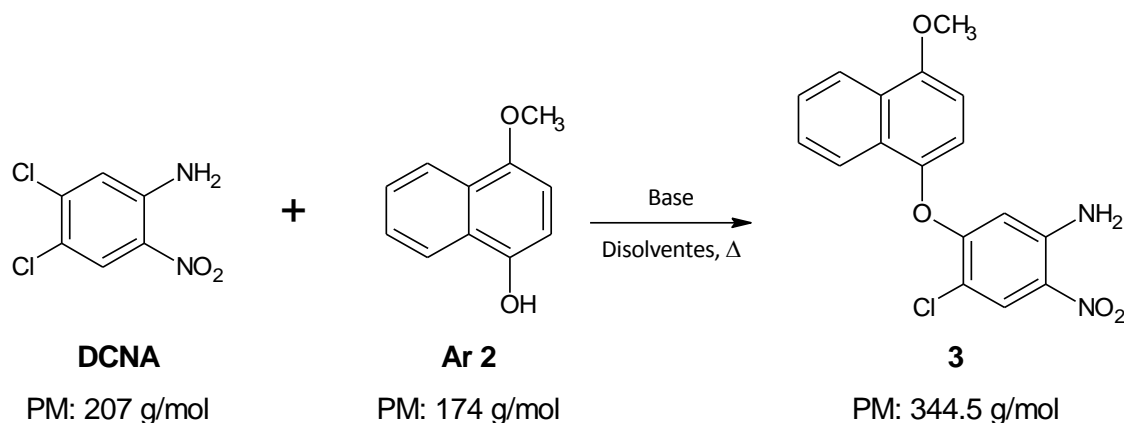
En un tubo de plástico recubierto de PTEF de 100 mL (indicado para dicho rotor) se colocaron 836 mg (5.796 mmol) de 1-naftol, 461 mg de hidróxido de potasio (7.245 mmol) y 2 mL de agua, dicha mezcla se puso en agitación durante 2 minutos sobre una parrilla de agitación, para formar la sal del naftol, posteriormente se agregaron 1 g (4.83 mmol) de DCNA y 10 mL de acetona, la mezcla se agitó nuevamente durante 2 minutos. La mezcla de

reacción se calentó en el MW a 155 °C con una rampa de calentamiento inicial de 3 minutos e irradiación constante durante 20 minutos. El análisis por ccf de la reacción mostró conversión de la materia prima del 50%, por ello la misma mezcla de reacción se calentó nuevamente con irradiación de microondas a 160 °C durante 20 minutos más, con una rampa inicial de calentamiento inicial de 5 minutos; finalmente, la ccf de la reacción mostró una conversión de la materia prima al 80%. El aislamiento del producto se realizó haciendo pasar la mezcla de reacción a través de una pequeña columna de alúmina, empleando acetona como fase móvil, de esta manera se eliminó un residuo alta polaridad que se observó en el punto de aplicación en la ccf. Posteriormente, la acetona se concentró en el rotaevaporador quedando un líquido negro viscoso, se dejó secar al vacío 10 minutos apareciendo un precipitado color café marrón. El sólido se lavó con metanol frío para purificar el producto obtenido. Se obtuvieron 0.82 g (53% de rendimiento) de un sólido amarillo-marrón con  $R_f$  0.64 en el sistema IV.

➔ Reactor MonoWave 300:

En un tubo de borosilicato de 10 mL (indicado para este equipo) se mezclaron 1 g (4.83 mmol) de DCNA, 836 mg (5.796 mmol) de 1-naftol, 461 mg de hidróxido de potasio (7.245 mmol), 5 mL de agua y 5 mL de acetona. Se calentó la mezcla de reacción en el Reactor MonoWave 300 con agitación constante a 205 °C durante 10 minutos con una rampa inicial de 2 minutos, la presión máxima registrada por el equipo fue de 35 bar, la ccf mostró 100% de conversión de la materia prima.

### 11.2.7 Síntesis del 4-cloro-5-(4-metoxi-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (**3**)



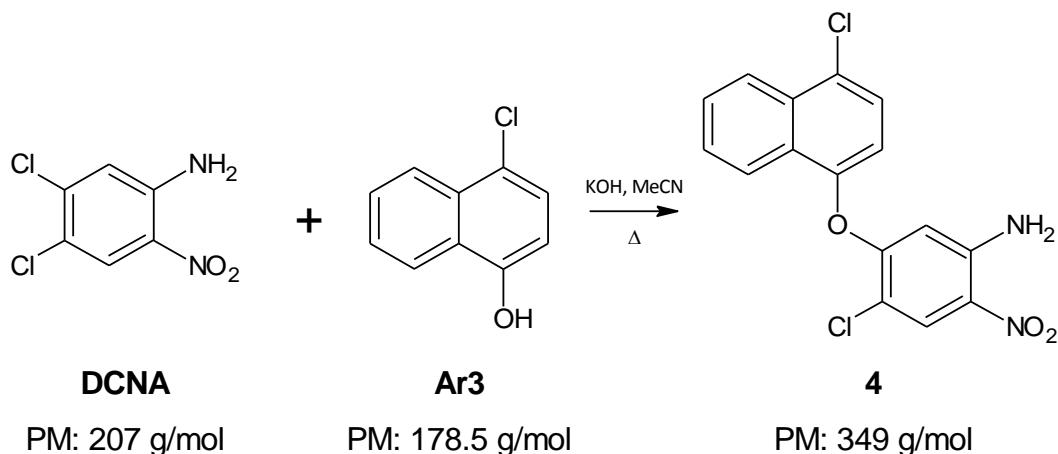
➤ Rotor 64MG5 (de 64 viales):

En un vial de vidrio de 2 mL se colocaron 143.5 mg (0.825 mmol) de 4-metoxi-1-naftol (**Ar2**), 95.4 mg de hidróxido de potasio y 2 gotas de agua (0.1 mL), se agitó la mezcla durante 1 minuto con un agitador magnético. Posteriormente, se agregaron 155.2 mg (0.75 mmol) de DCNA y 2 mL de acetonitrilo, nuevamente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se calentó la reacción empleando microondas a 150 °C durante 15 minutos con una rampa de 3.5 minutos. Una vez concluido el tiempo de reacción se tomó una ccf la cual mostró 100% de conversión de la materia prima.

➤ Rotor MF-100 (Para 16 tubos):

En un tubo de plástico de 100 mL recubierto con PTFE se colocaron 1.68 g (9.66 mmol) de 4-metoxi-1-naftol (**Ar2**), 1.23 g de hidróxido de potasio y 1.3 mL de agua, se agitó mecánicamente con ayuda de un agitador mecánico durante 2 minutos, posteriormente se agregaron 2 g (9.66 mmol) de DCNA y 13 mL de acetonitrilo. La reacción se calentó a 180°C durante 15 minutos con una rampa inicial de 5 minutos. Finalmente se obtuvo un líquido negro del cual la ccf mostró un 95% de conversión. Toda la mezcla se vació en un matraz de bola de una boca de 250 mL y se evaporó el acetonitrilo hasta sequedad. Se obtuvieron 3.51 g (105.6 % de rendimiento) de un sólido café, al cual se le agregaron 75 mL de agua carbonatada y se dejó agitando toda la noche para eliminar de la mezcla de reacción las trazas de naftol, se filtró la mezcla con un papel filtro de tamaño de poro muy pequeño. Se obtuvo un sólido café –anaranjado el cual se disolvió en 30 mL de diclorometano y se hizo pasar a través de una cama de alúmina. El diclorometano se recuperó en una bola de 100 mL, se concentró el diclorometano en un rotaevaporador hasta que se observó la formación de un precipitado en la bola, entonces se retiró la bola del rotaevaporador y se dejó enfriar a temperatura ambiente, apareció un precipitado naranja el cual se lavó con etanol frío. Se obtuvieron 1.03 g (31.12%) de un sólido amarillo con  $R_f$  de 0.57 empleando el sistema II y funde con descomposición a los 195 °C.

### 11.2.8 Síntesis de 4-cloro-5-(naftil-1-oxi)-2-nitroanilina (**4**)



#### ➤ Rotor 64 MG5 (64 viales):

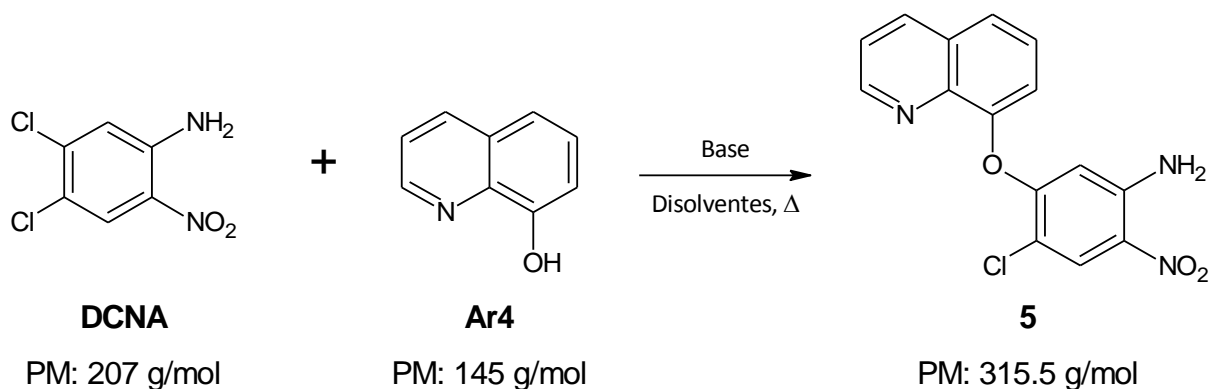
En un vial de vidrio de 2 mL se colocaron 147.3 mg (0.825 mmol) de 4-cloro-1-naftol (**Ar3**), 95.4 mg de hidróxido de potasio y 2 gotas de agua (0.1 mL), se agitó la mezcla durante 1 minuto con un agitador magnético. Posteriormente se agregaron 155.2 mg (0.75 mmol) de DCNA y 2 mL de acetonitrilo, nuevamente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se calentó la reacción empleando microondas a 150 °C durante 20 minutos con una rampa de 3 minutos. Una vez concluido el tiempo de reacción se tomó una ccf la cual mostró un 95% de conversión de la materia prima.

#### ➤ Rotor MF-100 (Para 16 tubos):

En un tubo de plástico de 100 mL recubierto con PTFE se colocaron 1.72 g (9.66 mmol) de 4-cloro-1-naftol (**Ar3**), 1.23 g de hidróxido de potasio y 1.3 mL de agua, se agitó mecánicamente durante 2 minutos y posteriormente se agregaron 2 g (9.66 mmol) de DCNA y 13 mL de acetonitrilo. La reacción se calentó a 180 °C durante 15 minutos con una rampa inicial de 5 minutos. Finalmente se obtuvo un líquido negro del cual la ccf mostró un 95% de conversión. Toda la mezcla se vació en una bola de boca ancha de 250 mL y se evaporó el acetonitrilo en un rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo un sólido café al cual se le agregaron 75 mL de agua carbonatada y se dejó agitando toda la noche para eliminar de la mezcla de reacción las trazas de Ar3. La mezcla se filtró al vacío, el sólido obtenido se disolvió en diclorometano y la mezcla se hizo pasar a través de una columna de alúmina, se concentró parte del diclorometano y se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 2 horas,

se filtró el sólido formado y se lavó con etanol frío. Se obtuvo 38% de rendimiento con un  $R_f$  de 0.62 empleando el sistema II y un pf de 245.3-247 °C.

### 11.2.9 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (**5**)



➔ Rotor 64 MG5 (64 viales):

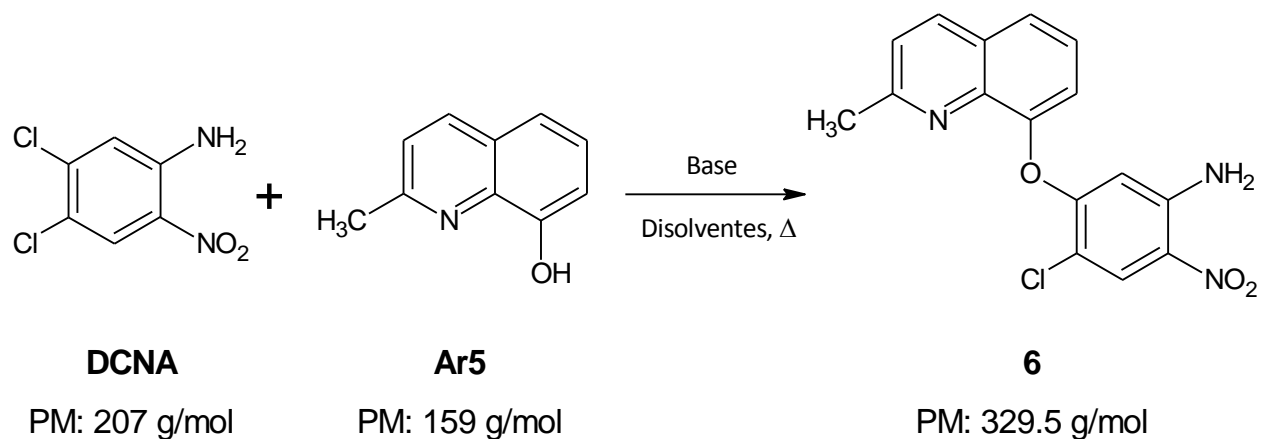
En un vial de vidrio de 2 mL se colocaron 155.2 mg (0.75 mmol) de DCNA, 119.6 mg (0.825 mmol) de 8-hidroxiquinolina (**Ar4**), 71.6 mg de hidróxido de potasio y 2 mL de DMF se agitó la mezcla durante 30 segundos con un agitador magnético. Se calentó la reacción empleando microondas a 150 °C durante 30 minutos con una rampa de 3 minutos. Una vez concluido el tiempo de reacción se tomó una ccf la cual mostró un 85% de conversión de la materia prima.

➔ Rotor MF-100 (Para 16 tubos):

Se tomaron cuatro tubos de plástico de 100 mL recubierto con PTFE, a cada tubo se le colocaron 1.50 g (7.25 mmol) de DCNA, 1.05 g (7.25 mmol) de 8-hidroxiquinolina (**Ar4**), 692.04 mg de hidróxido de potasio y 10 mL de DMF. Los cuatro tubos se colocaron de forma equidistante en el rotor MF-100, cada uno con una barra de agitación magnética. La reacción se calentó a 170 °C durante 21 minutos con una rampa inicial de 4 minutos. La placa ccf mostró una conversión de la materia prima de 80%, por ello se decidió calentar nuevamente los cuatro tubos. Se les agregó a cada tubo 3 mL más de disolvente. Se calentaron a 170 °C durante 15 minutos con una rampa inicial de 4 minutos. Finalmente se obtuvo un líquido negro del cual la ccf mostró un 100% de conversión. Los cuatro tubos con la mezcla de

reacción se vaciaron en una bola de boca de 250 mL, se evaporó la DMF en un rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo una pasta café oscuro a la cual se le agregaron 75 mL de agua carbonatada y se dejó en agitación toda la noche para eliminar de la mezcla de reacción las trazas de Ar4. Posteriormente la mezcla se filtró al vacío obteniendo 8.84 g (96.82 %) de un sólido café oscuro. El sólido se colocó en un soxhlet con 180 mL de acetona a reflujo constante durante tres días. Una vez finalizado el reflujo, la acetona se hizo pasar a través de una columna de alúmina, la alúmina se lavó con acetona caliente. Se recuperó toda la acetona en una bola de 250 mL, se concentró el disolvente en el rotaevaporador hasta los 50 mL, los cuales se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente obteniendo un precipitado naranja el cual se filtró y lavó con acetona fría el cual pesó 0.946 g (10.36 %) de cristales naranjas con un  $R_f$  de 0.39 empleando el sistema III, los cuales se descompusieron a los 222-223 °C.

#### 11.2.10 Síntesis de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (**6**)



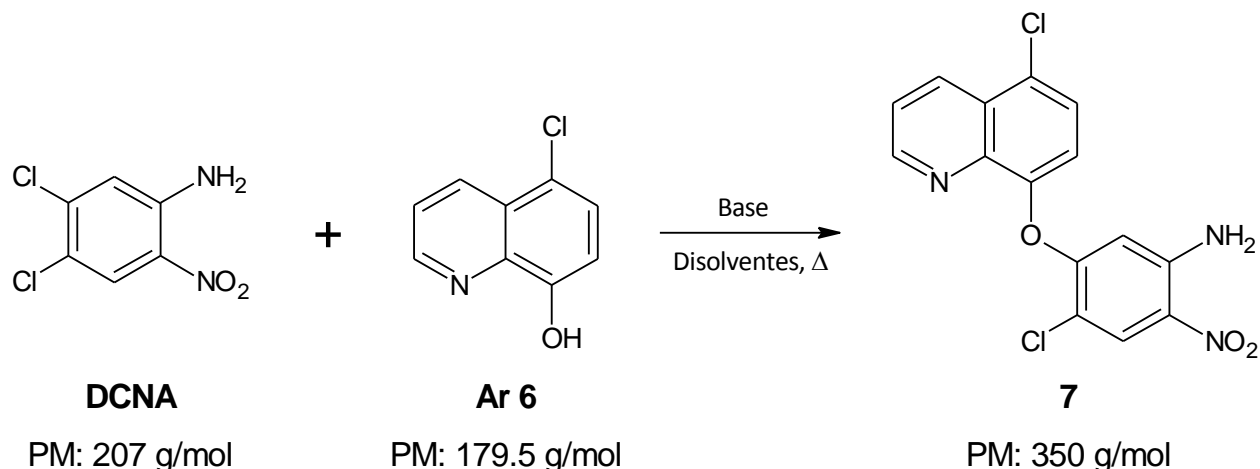
➔ Rotor 64 MG5 (64 viales):

En un vial de vidrio de 2 mL se colocaron 155.2 mg (0.75 mmol) de DCNA, 131.2 mg (0.825 mmol) de 8-hidroxi-2-metilquinolina (**Ar5**), 71.6 mg de hidróxido de potasio y 2 mL de DMF se agitó la mezcla durante 30 segundos con un agitador magnético. Se calentó la reacción empleando microondas a 150 °C durante 30 minutos con una rampa de 3 minutos. Una vez concluido el tiempo de reacción se tomó una ccf la cual mostró un 85% de conversión de la materia prima.

➔ Rotor MF-100 (Para 16 tubos):

Se tomaron cuatro tubos de plástico de 100 mL recubierto con PTFE, a cada tubo se le colocaron 1.50 g (7.25 mmol) de DCNA, 1.15 g (7.25 mmol) de 8-hidroxi-2-metil-quinolina (**Ar5**), 692.04 mg de hidróxido de potasio y 14 mL de DMF. Los cuatro tubos se colocaron de forma equidistante en el rotor MF-100, cada uno con una barra de agitación magnética. Las reacciones se calentaron a 170 °C durante 30 minutos con una rampa inicial de 4 minutos, trascurrido los 30 minutos de reacción se tomó una alícuota de los cuatro tubos, los cuales mostraron una conversión de la materia prima aproximadamente del 80%, por ello se decidió calentar nuevamente las cuatro reacciones. Se colocaron los cuatro tubos en el rotor MF-100, se calentaron las reacciones por segunda ocasión a 170 °C durante 30 minutos con una rampa inicial de 4 minutos. Las ccf de las 4 reacciones mostraron una conversión de la materia de 95%. Se transfirieron las cuatro reacciones a un matraz de bola de 250 mL, se concentró el disolvente en un rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo una pasta café oscuro a la cual se le agregaron 75 mL de agua carbonatada y se dejó en agitación para eliminar de la mezcla de reacción las trazas de Ar5 durante cinco horas, posteriormente se dejó asentar el sólido y se decantó el agua, se agregó nuevamente agua al matraz y se dejó en agitación toda la noche. Posteriormente la mezcla se filtró al vacío obteniendo 8.83 g (92.40%) de un sólido café oscuro. El sólido se colocó en un soxhlet con 180 mL de acetona a reflujo constante durante cuatro días. Una vez finalizado el reflujo, la acetona se hizo pasar a través de una columna de alúmina, la alúmina se lavó con acetona caliente. Se recuperó toda la acetona en una bola de 250 mL, se concentró el disolvente en el rotaevaporador hasta los 30 mL aproximadamente, los cuales se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado naranja formado se filtró y lavó con acetona fría, obteniendo 4.40 g (46.04%) de cristales naranjas con un  $R_f$  de 0.46 empleando el sistema III, con un pf de 223.5-224.3 °C.

### 11.2.11 Síntesis del 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (**7**)



➔ Rotor 64 MG5 (64 viales):

En un vial de vidrio de 2 mL se colocaron 207.0 mg (1 mmol) de DCNA, 197.5 mg (1.1 mmol) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (**Ar6**), 95.5 mg de hidróxido de potasio y 2 mL de DMF se agitó la mezcla durante 30 segundos con un agitador magnético, se observó un precipitado amarillo. Se calentó la reacción empleando microondas a 140 °C durante 10 minutos con una rampa de 2 minutos. Una vez concluido el tiempo de reacción se tomó una ccf la cual mostró un 20% de conversión de la materia prima.

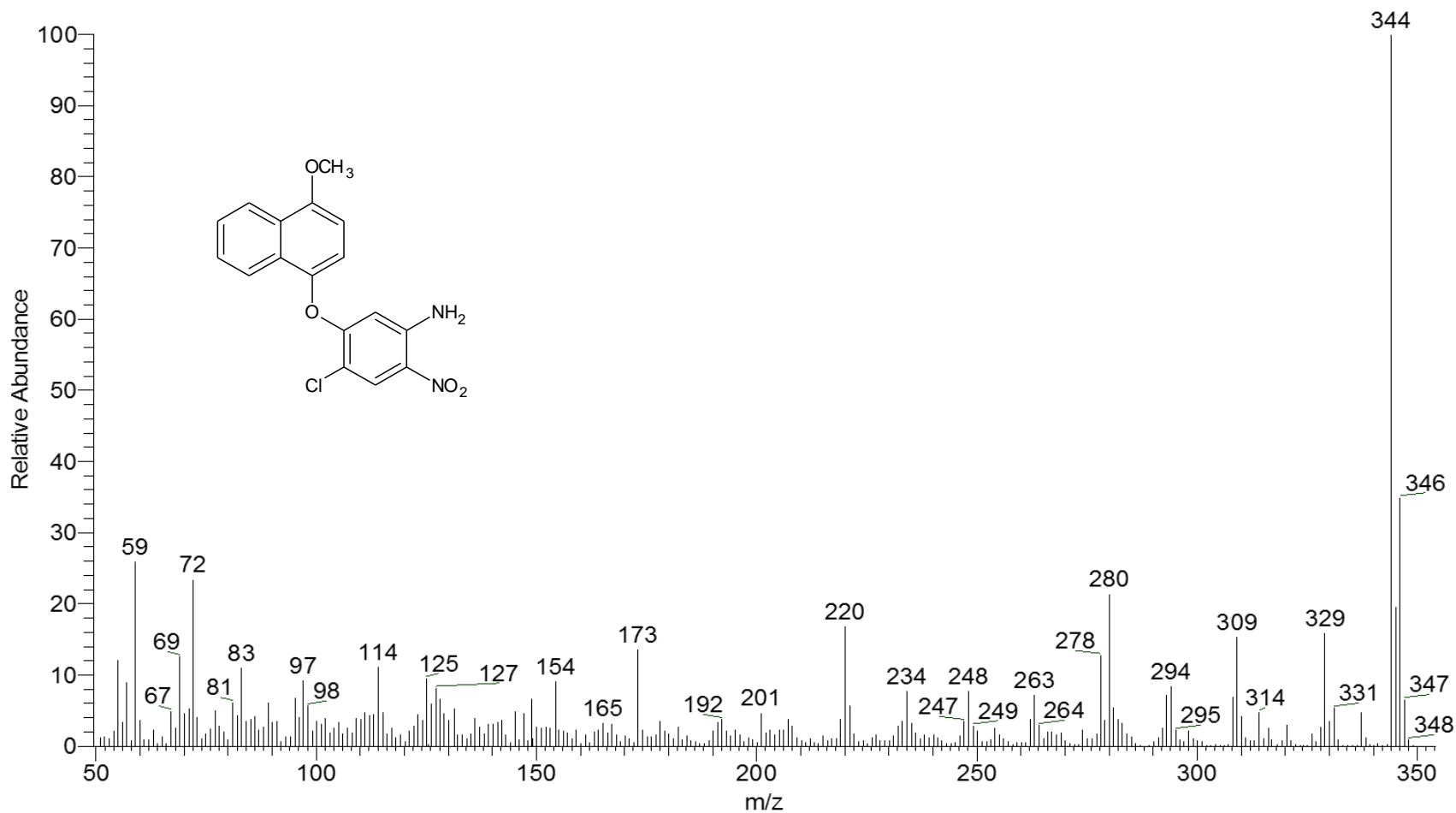
➔ Rotor MF-100 (Para 16 tubos):

Se tomaron dos tubos de plástico de 100 mL recubierto con PTFE, a cada tubo se le colocaron 1.73 g (9.66 mmol) de 5-cloro-8-hidroxiquinolina (**Ar6**), 922.09 mg de hidróxido de potasio y 7 mL de DMF, los cuales se pusieron en agitación con ayuda de una barra magnética y una parrilla eléctrica durante 10 minutos, esto debido a la baja solubilidad de la sal del Ar6 que se observó en pruebas anteriores, posteriormente se adicionó a la mezcla de reacción 2 g (9.66 mmol) de DCNA y 7 mL más de DMF. Los dos tubos se colocaron de forma equidistante en el rotor MF-100, ambos con una barra de agitación magnética. Las reacciones se calentaron a 170°C durante 30 minutos con una rampa inicial de 4 minutos, transcurrido los 30 minutos de reacción se tomó una alícuota de los dos tubos, los cuales mostraron una conversión de la materia prima del 100%. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz bola de 250 mL y se concentró el disolvente en un rotaevaporador hasta sequedad. Se obtuvo una pasta café oscuro a la cual se le agregaron 50 mL de agua

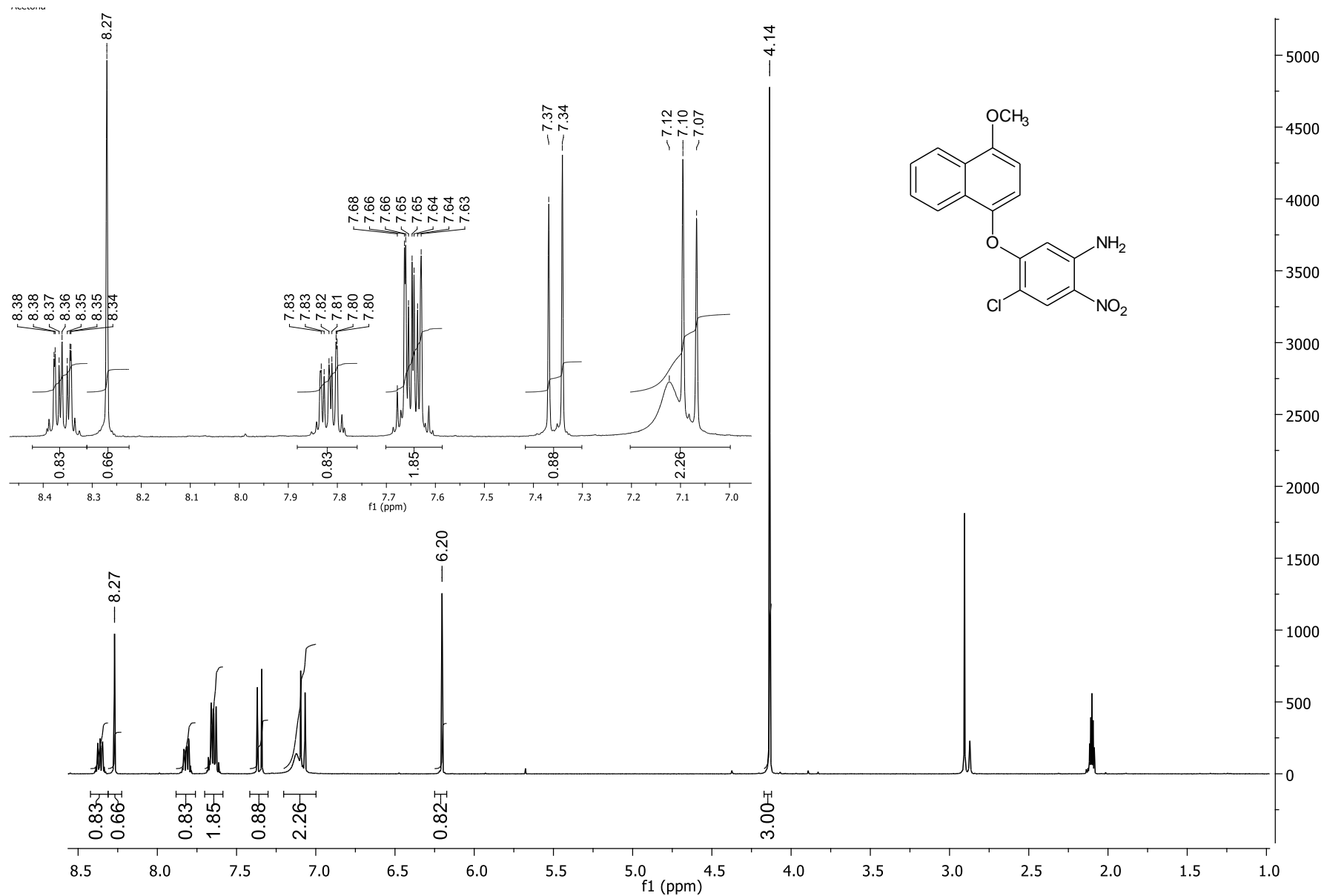


carbonatada y se dejó en agitación para eliminar de la mezcla de reacción las trazas de Ar5, durante dos horas. Posteriormente se dejó asentar el sólido y se decantó el agua, se agregó nuevamente agua al matraz y se dejó en agitación dos horas más, se repitió este procedimiento dos veces más, ya que la placa seguía mostrando presencia de quinol. Posteriormente la mezcla se filtró al vacío recuperando 6.42 g (94.65 %) de un sólido café oscuro. El sólido se colocó en un soxhlet con 150 mL de acetona a reflujo constante durante cuatro días. Una vez finalizado el reflujo, la acetona se hizo pasar a través de una columna de alúmina, la alúmina se lavó con acetona caliente. Se recuperó toda la acetona en una bola de 250 mL, se concentró el disolvente en el rotaevaporador hasta los 15 mL aproximadamente, los cuales se dejaron enfriar hasta temperatura ambiente, el precipitado naranja formado se filtró y lavó con acetona fría, obteniendo 2.30 g (34.01 %) de los cristales naranjas con un  $R_f$  de 0.53 empleando el sistema III, con un pf de 248.7-250.4 °C.

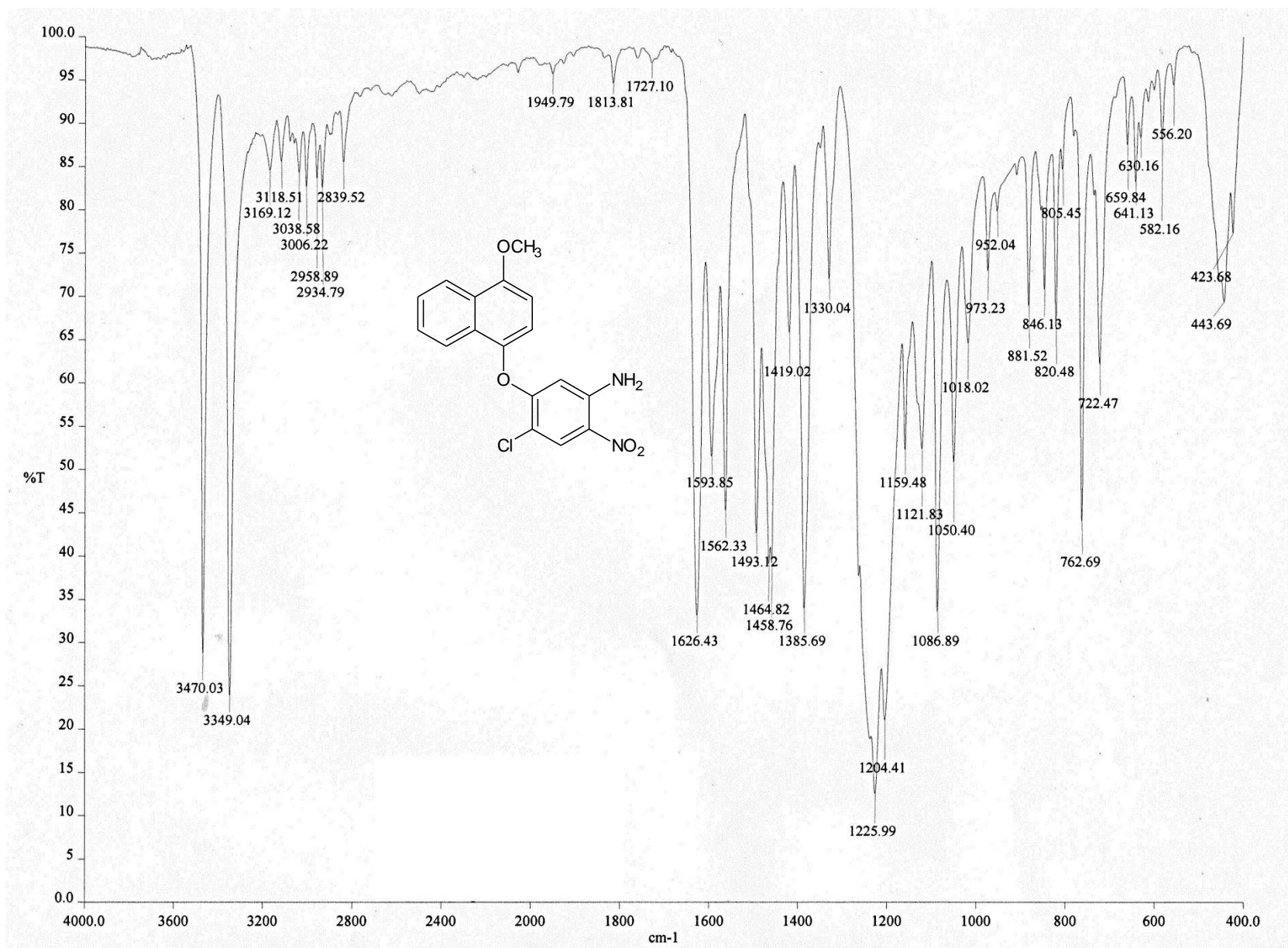
### 11.3 Espectros



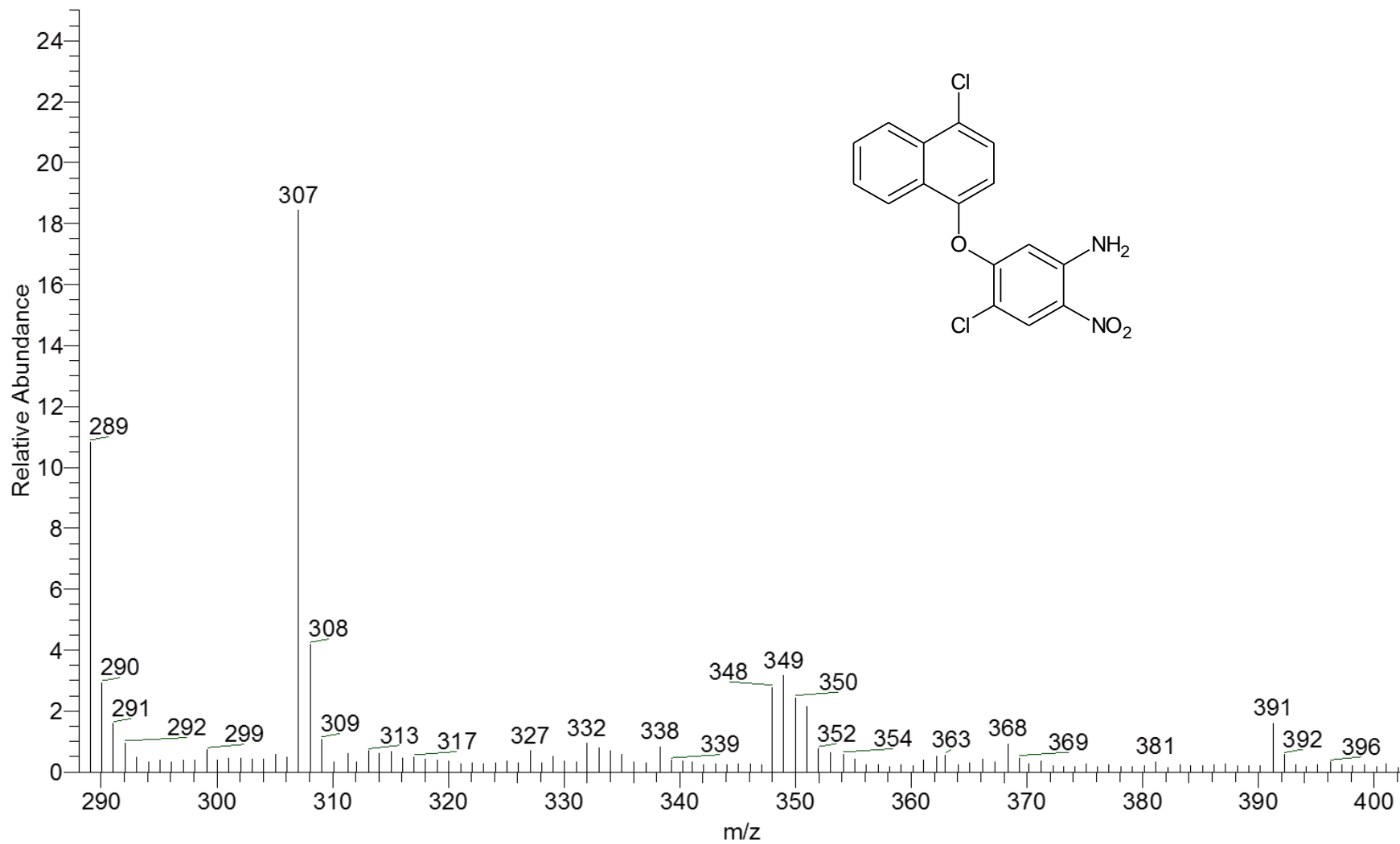
Espectro 1. EM (ID/IE,  $m/z$ ) de 4-cloro-5-(4-metoxi-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (3)



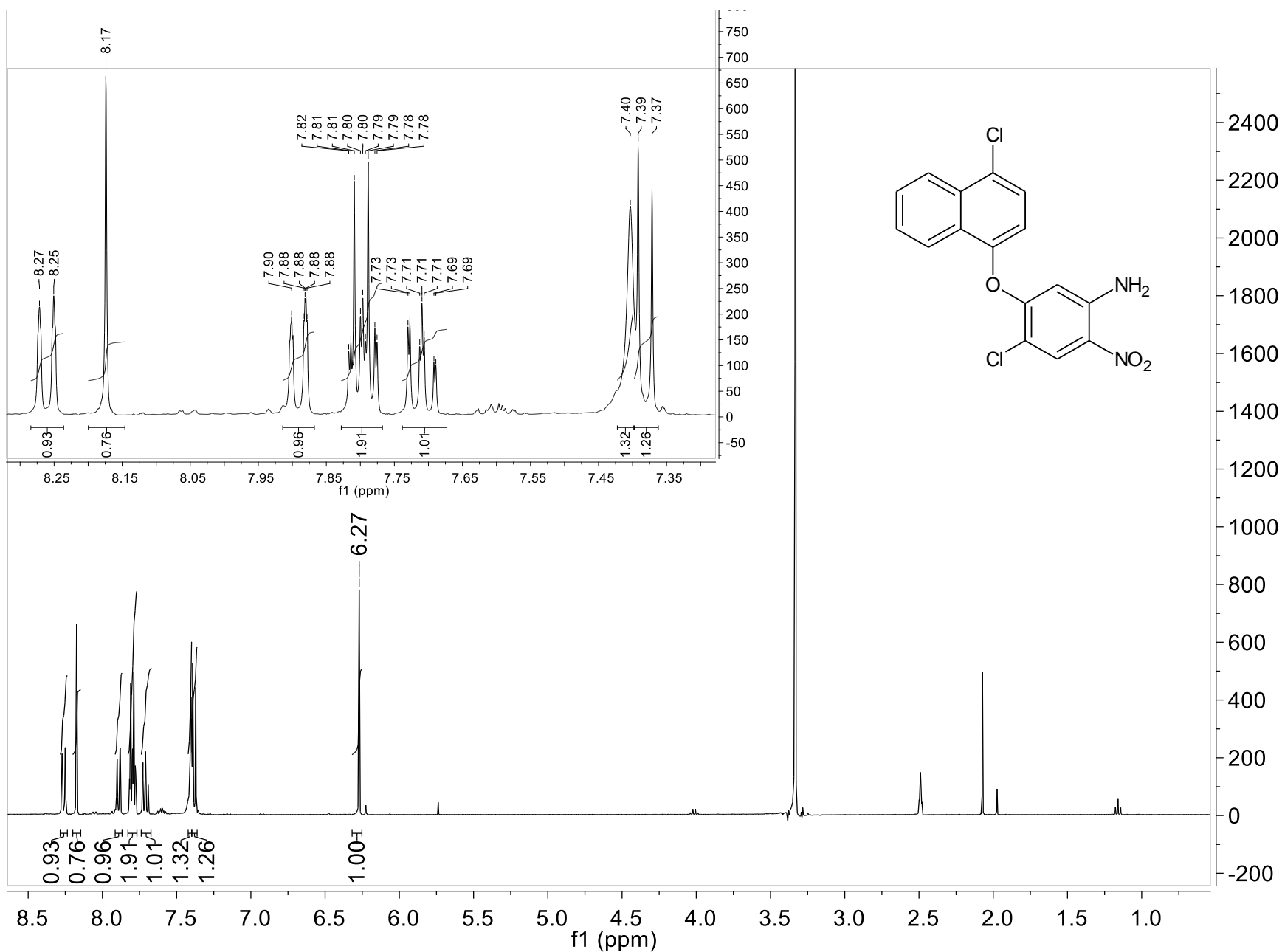
**Espectro 2:** RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz, δ en ppm) de 4-cloro-5-(4-metoxi-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (3).



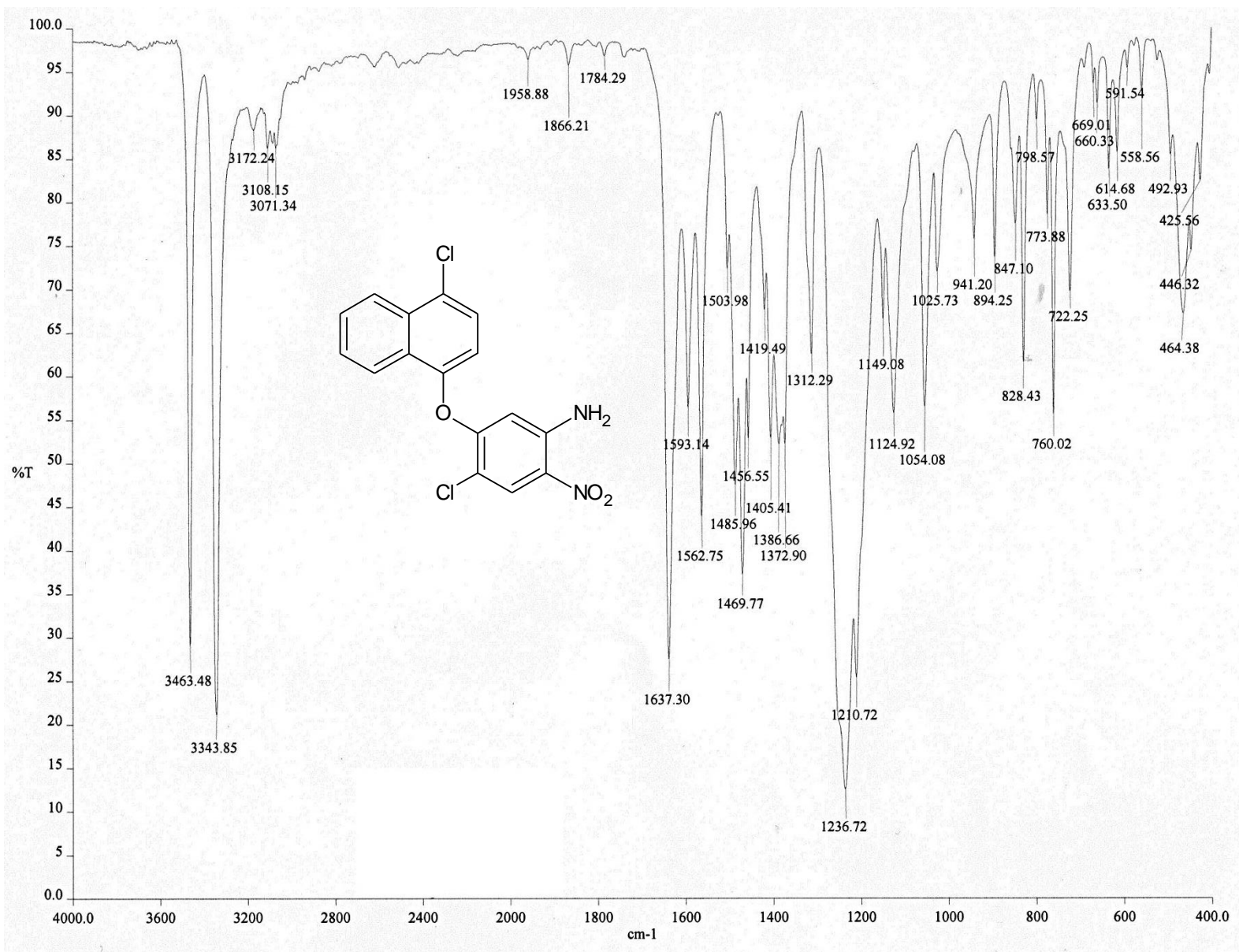
**Espectro 3: IR (Pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) de 4-cloro-5-(4-metoxi-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (3).**



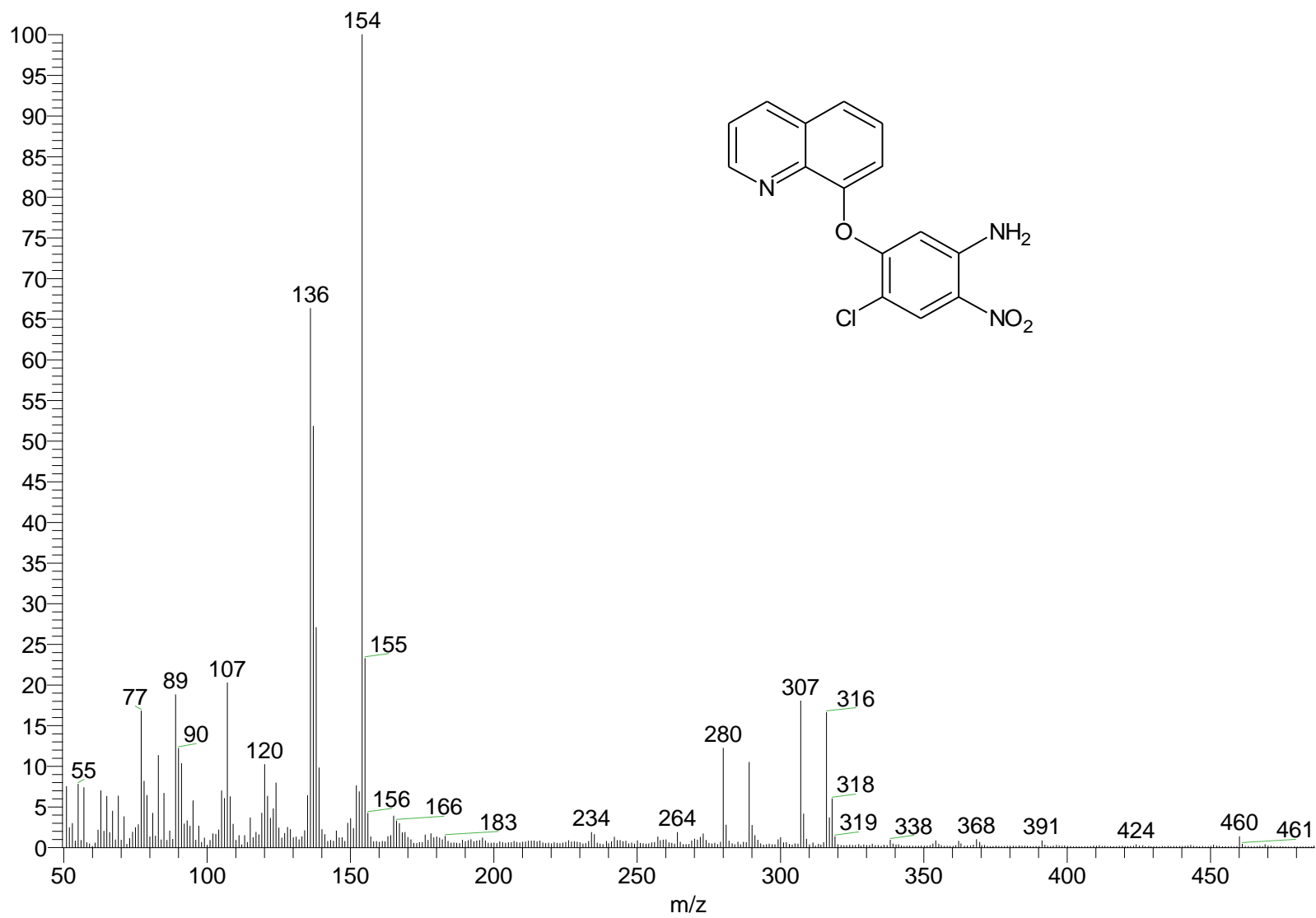
**Espectro 4. EM (FAB+) de 4-cloro-5-(4-cloro-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (4)**



**Espectro 5.** RMN <sup>1</sup>H (TMS, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz, δ en ppm) de 4-cloro-5-(4-cloro-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (4).

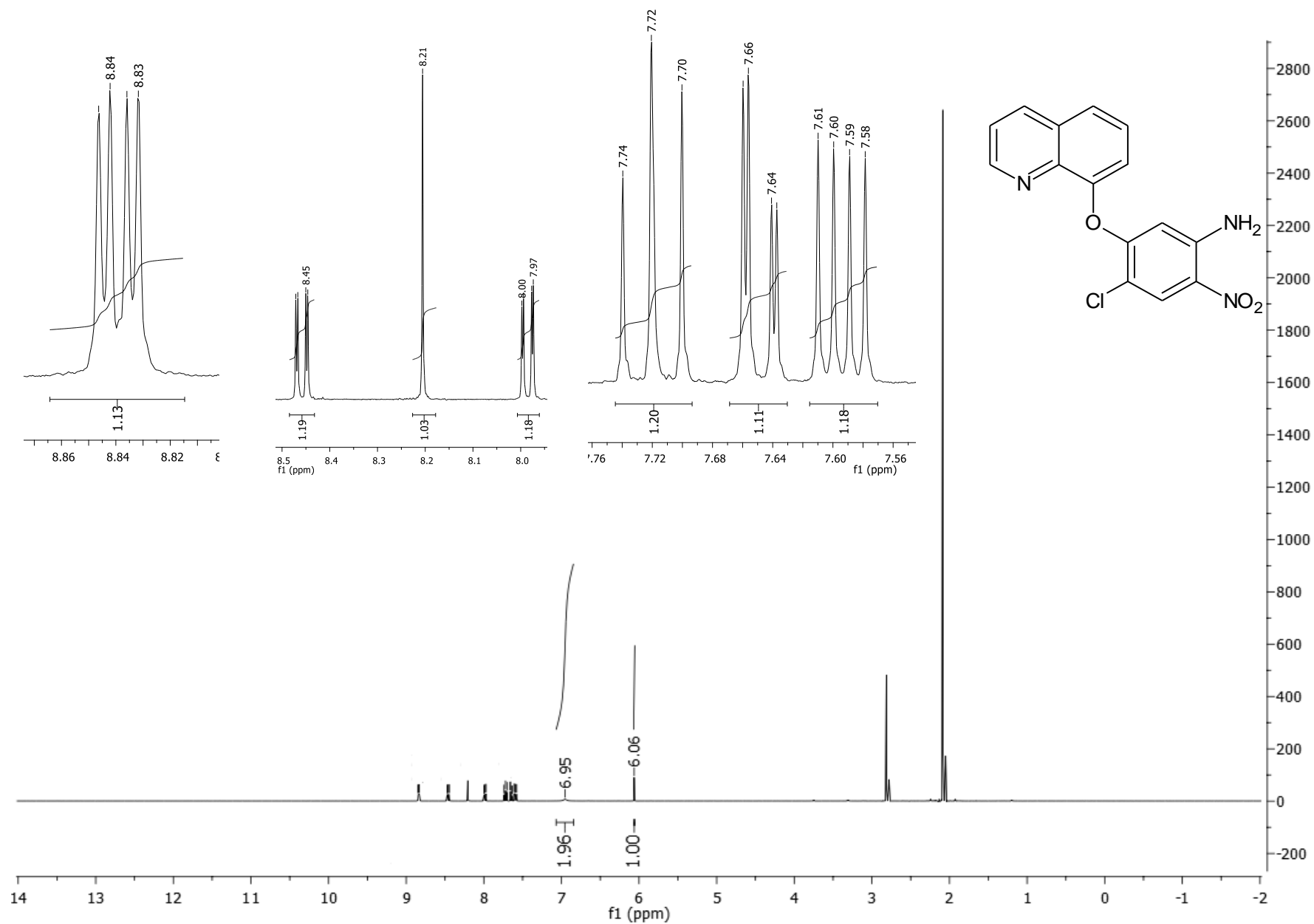


**Espectro 6. IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) de 4-cloro-5-(4-cloro-1-naftiloxi)-2-nitroanilina (4).**

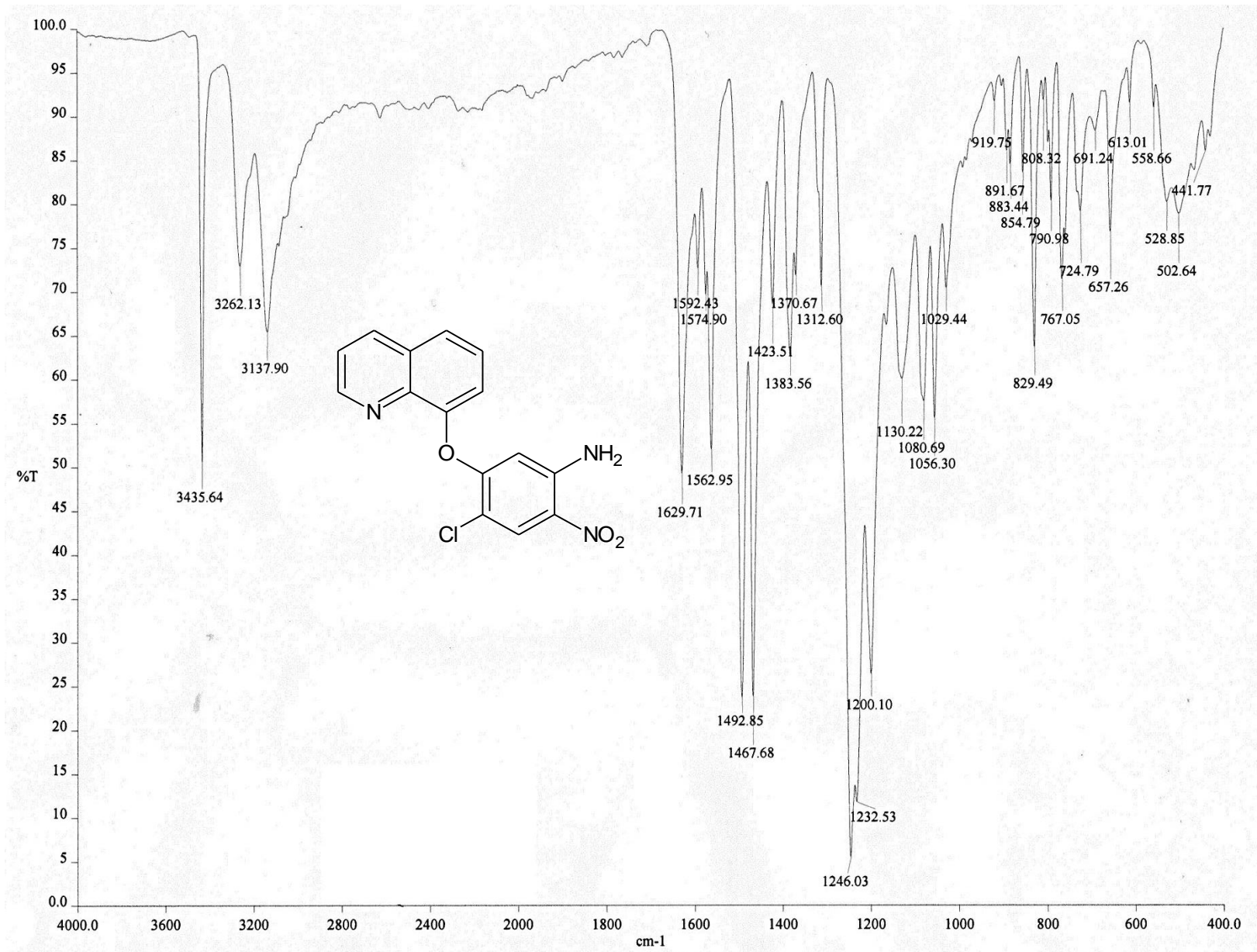


**Espectro 7. EM (FAB+) de 4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (5)**

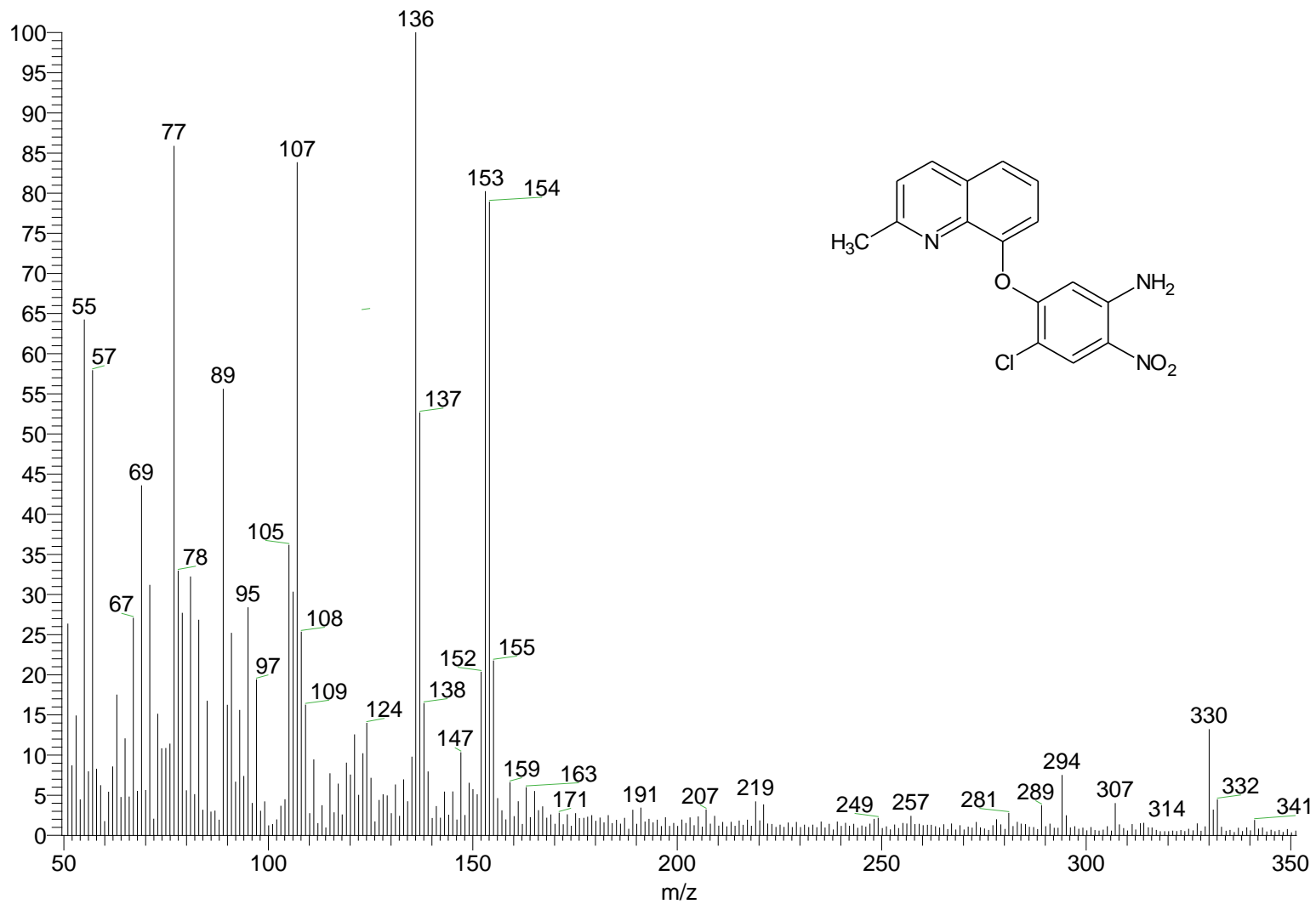




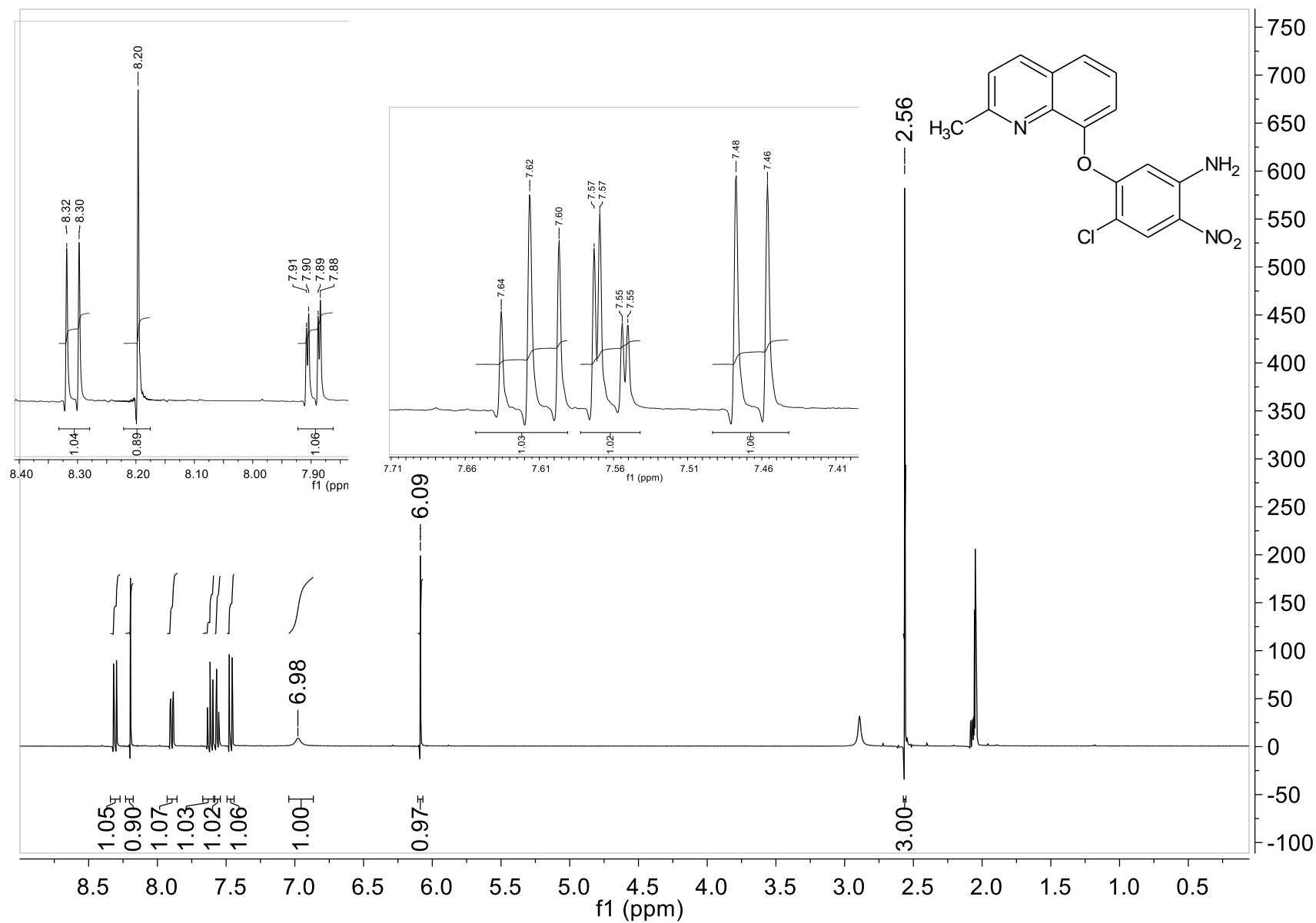
**Espectro 8.** RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 400 MHz, δ en ppm) de **4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (5)**



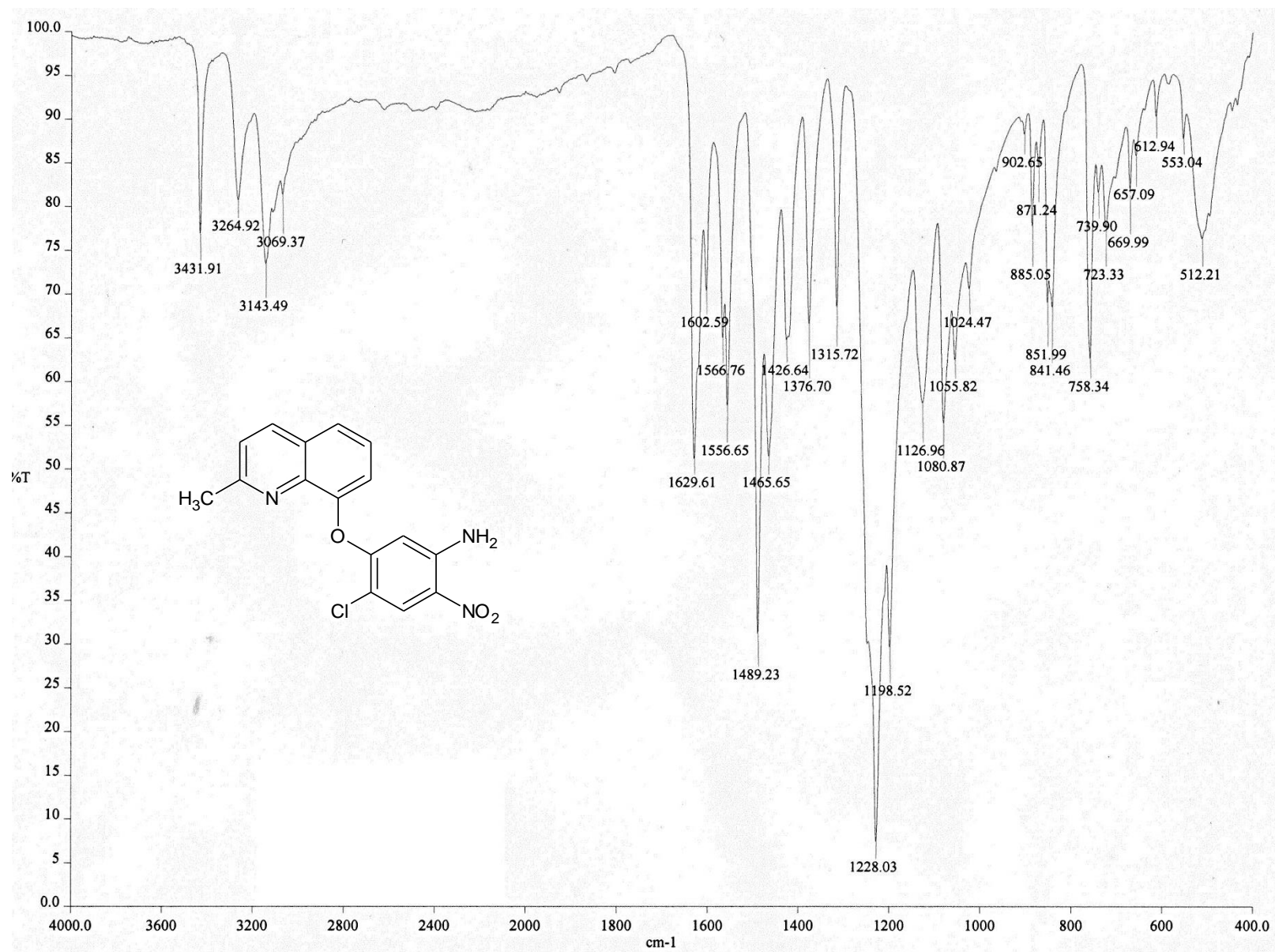
**Espectro 9.** IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) de **4-cloro-2-nitro-5-[(quinolin-8-il)oxi]anilina (5)**



**Espectro 10.** EM (FAB+) de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (6)



**Espectro 11.** RMN  $^1\text{H}$  (TMS,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ , 400 MHz,  $\delta$  en ppm) de **4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (6)**.



**Espectro 12.** IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) de 4-cloro-2-nitro-5-[(2-metilquinolin-8-il)oxi]anilina (6).

## Elemental Composition Report

Page 1

### Single Mass Analysis

Tolerance = 100.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

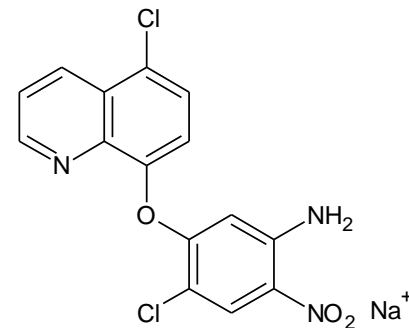
Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

33 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

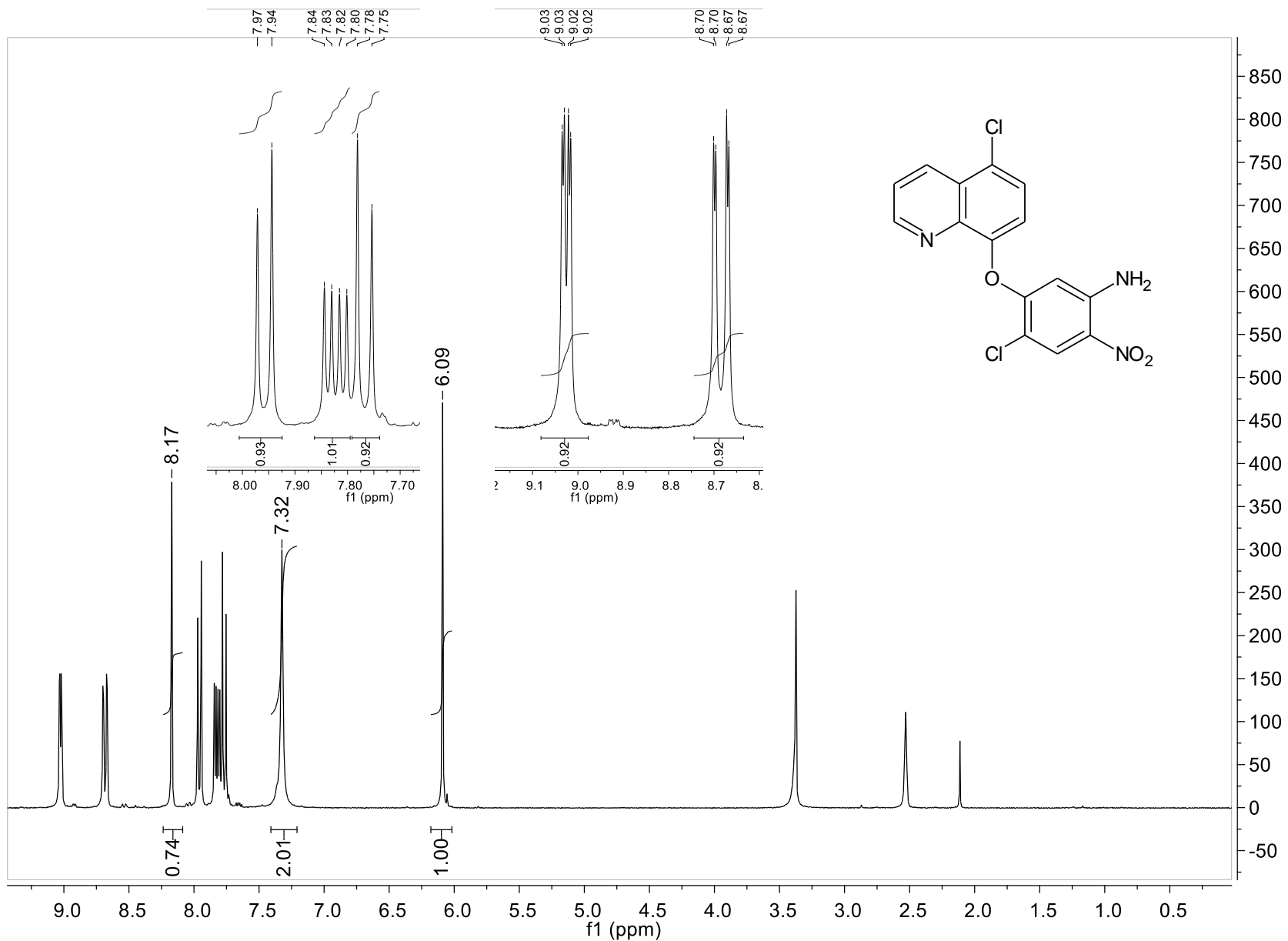
C: 12-15 H: 5-10 N: 1-5 O: 2-4 Na: 0-1 Cl: 1-2

Minimum:				-1.5	
Maximum:		30.0	100.0	50.0	
Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula
371.9930	371.9919	1.1	3.0	11.5	C15 H9 N3 O3 Na Cl2
	372.0031	-10.1	-27.2	11.5	C14 H9 N5 O2 Na Cl2
	371.9667	26.3	70.7	12.5	C13 H5 N5 O3 Na Cl2

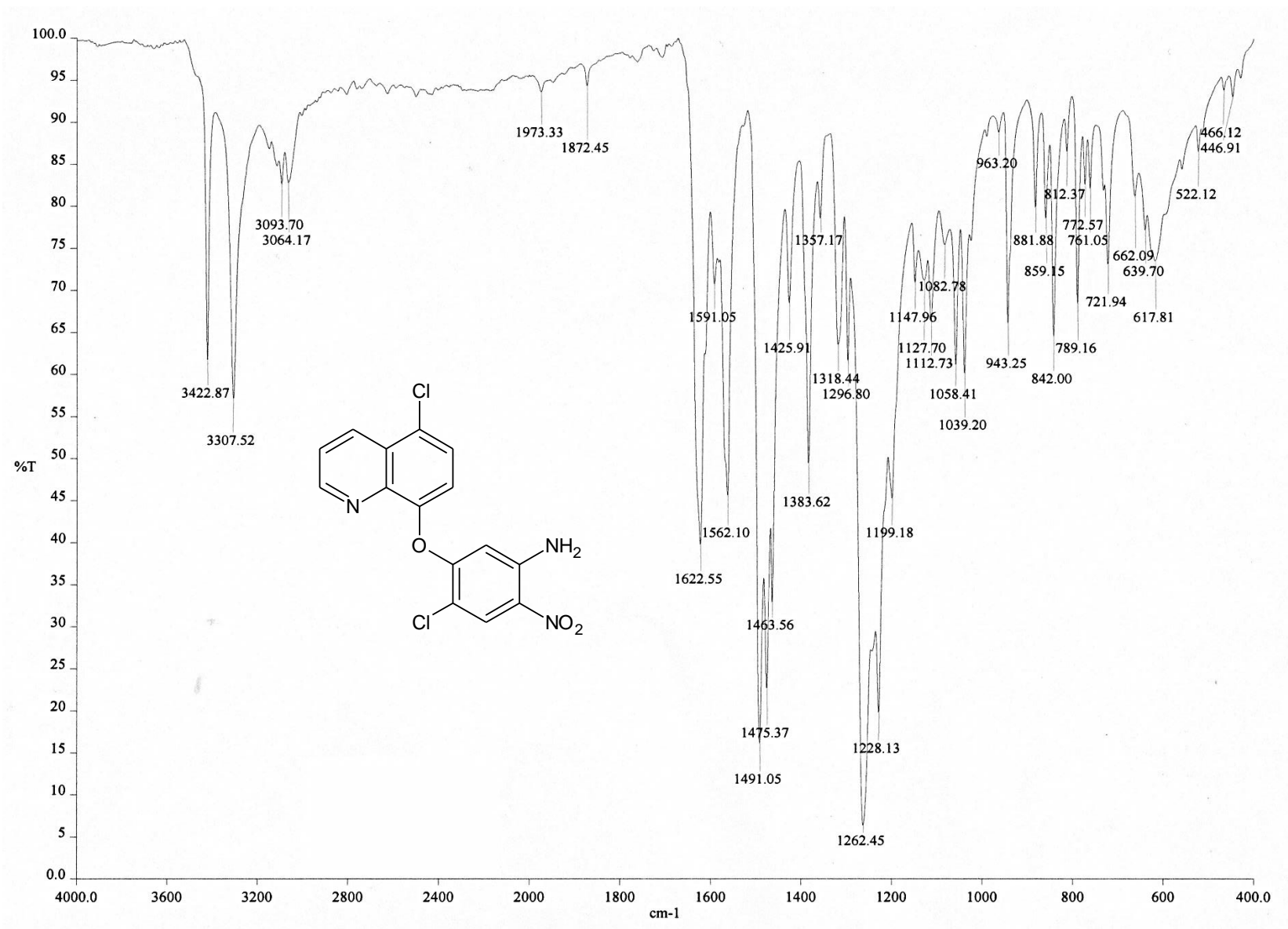


372 g/mol

**Espectro 15.** EM, HRMS (ESI) de 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (7).



**Espectro 14.** RMN <sup>1</sup>H (TMS, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>, 300 MHz, δ en ppm) de **4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (7)**.



**Espectro 15.** IR (pastilla KBr, cm<sup>-1</sup>) de 4-cloro-2-nitro-5-[(5-cloroquinolin-8-il)oxi]anilina (7).