



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

“Obtención de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados,
empleando
5-cloro-2-nitroacetanilida,
y
5-cloro-2-nitroanilina,
con diferentes fuentes de energía”

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERA QUÍMICA

PRESENTA:

Miriam de Jesús Sánchez Cortés

Asesor: Dr. José Guillermo Penieres Carrillo

Coasesor: Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2018



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES CUAUTITLÁN

ASUNTO: VOTO APROBATORIO



DEPARTAMENTO DE

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Obtención de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, empleando 5-cloro-2-nitroacetanilida, y 5-cloro-2-nitroanilina, con diferentes fuentes de energía.

Que presenta la pasante: **Miriam de Jesús Sánchez Cortés**

Con número de cuenta: 409067790 para obtener el Título de la carrera: Ingeniería Química

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de Diciembre de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
VOCAL	Dr. Ricardo Paramont Hernández García	
SECRETARIO	Q. María del Pilar Castañeda Arriaga	
1er. SUPLENTE	M. en C. Eva Hernández Godínez	
2do. SUPLENTE	Dr. Julio César Morales Mejía	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/cga*

Dedicatorias

Al creador de todas las cosas, Él que me ha dado fortaleza para continuar cuando he estado a punto de caer, por ello con toda la humildad de mi corazón, dedico primeramente mi trabajo a Dios.

A mis padres, porque ellos son la motivación de mi vida y mi orgullo de ser lo que seré. Gracias por darme la vida, por su apoyo incondicional, todo lo que yo soy es gracias a ellos.

A mi hija por ser la fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más.

A mi esposo por su sacrificio y esfuerzo por darme una carrera para nuestro futuro y por creer en mi capacidad para lograrlo.

Y sin dejar atrás a toda mi familia por confiar en mí, a mis abuelitos, hermano, tíos y primos, gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo.

Agradecimientos

Primeramente, me gustaría agradecerle a ti Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán por darme la oportunidad de estudiar y ser un profesional.

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo, en especial al Dr. José Guillermo Penieres Carrillo y al Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora, asesor y coasesor respectivamente, del presente trabajo de investigación, por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de este tiempo.

Se agradece a la DGPA-UNAM por el apoyo otorgado al proyecto PAPIIT IN 218515 “Síntesis de derivados triazaciclos de 9-13 miembros empleando principios de la Química Verde y evaluación de su actividad antimicrobiana”.

Gracias a todos los que directamente o indirectamente fueron parte de este proyecto.

ÍNDICE

Dedicatorias	3
Agradecimientos	4
Glosario y abreviatura	8
Resumen.....	9
Hipótesis.....	10
Justificación	10
Objetivos	11
Objetivo general.....	11
Objetivos particulares	11
Capítulo 1. Generalidades	12
1.1 Contaminación ambiental	12
1.1.1 Situación actual de la contaminación industrial en México.....	12
1.1.3 Sostenibilidad	13
1.2 Ingeniería Verde	14
1.2.1 Los 12 principios de Ingeniería Verde ⁸	14
1.2.2 Diseño sostenible	16
1.3 Química Verde.....	16
1.3.1 Surgimiento de la Química Verde, concepto e importancia	16
1.3.1.1 Principios de la Química Verde	17
1.3.1.2 Importancia de la Química Orgánica en la Química Verde	19
1.4 Irradiación Infrarroja (IR).....	19
1.4.1 Espectro electromagnético	19
1.5.1 Fuentes de energía IR.....	22
1.5.2 Aplicación en síntesis orgánica.....	25
1.6 Microondas	26

1.6.1 Aplicación en síntesis orgánica.....	30
1.7 Ultrasonido.....	32
1.7.1 Historia del ultrasonido.....	32
1.7.2 Fundamento físico-químico del ultrasonido	33
1.7.3 Tipos de equipos en ultrasonido (sonoquímica)	36
1.7.3 Aplicación en síntesis orgánica.....	39
1.8 Espectroscopia. Técnicas para elucidar estructuras químicas.	40
Capítulo 2. Antecedentes.....	44
2.1 Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr).....	44
2.1.1 Reacciones SNAr vía Adición-Eliminación	44
2.1.1.1 Reacciones con anillos activados por grupos electroattractores.....	45
2.1.1.2 Mecanismo de reacción	46
2.1.1.3 Caracterización de los complejos de Meisenheimer	49
2.1.1.4 Estructuras cristalinas	50
2.1.2 Reacciones con sales de diazonio	50
2.1.3 Reacciones de SNAr vía Eliminación-Adición	51
2.1.4 Sustitución nucleofílica aromática vicaria de hidrógeno	52
2.2 Importancia de las Arilhidrazinas y aplicaciones de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina	57
Capítulo 3. Método experimental.....	58
3.1 Material y equipo	58
3.2 Parte experimental.....	62
Capítulo 3. Resultados y discusión	77
Discusión de espectros.....	84
Conclusiones	91
Prospectivas	92
Referencias.....	93

Anexos..... 98

Glosario y abreviatura

(% a.r.)	abundancia relativa
[Asig.]	asignación
atm	atmósfera
cP	centipoise
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CCF	cromatografía en Capa Fina
D	debye
EM	espectrometría de Masas
°C	grados Celsius
K	grados Kelvin (temperatura)
Hz	hertz
IR	infrarrojo
MHz	megahertz
μm	micrómetro (10 ⁻⁶ m)
MO	microondas
mL	mililitros
mmol	milimol
cm ⁻¹	número de onda o medida Kayser = 1/λ (inverso de la longitud de onda)
ppm	partes por millón
<i>m/z</i>	relación masa-carga
RMN	resonancia Magnética Nuclear
q	señal cuádruple
d	señal doble
dd	señal doble de dobles
m	señal múltiple
ss	señal séxtuple
s	señal simple
t	señal triple
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO _{d6}	sulfóxido de dimetilo hexadeuterado
SNAr	sustitución Nucleofílica Aromática
t.a.	temperatura ambiente
US	ultrasonido

Resumen

Siguiendo uno o varios principios de la Química Verde se han diseñado diversos procesos químicos en función a este contexto, además se han implementado diferentes fuentes de energía alterna a la térmica.

En la sección de Química Orgánica de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán se está trabajando con el criterio de los doce principios de la Química Verde, se busca con ello adquirir un compromiso a no dañar el medio ambiente.

Por lo descrito con anterioridad en el presente proyecto se trabajó bajo el contexto de Química Verde. Utilizando un método simple, se llevó a cabo varias sustituciones nucleofílicas aromáticas, empleando diferentes aminas alifáticas y aromáticas sobre 5-cloro-2-nitroacetanilidas y 5-cloro-2-nitroanilinas, realizando un comparativo con diferentes fuentes alternas de energía. Estos productos se identificaron y cuantificaron por medio de su aislamiento en cromatografía preparativa, esto con el fin de conocer las mejores condiciones de síntesis bajo el contexto de Química Verde.

Hipótesis

Las reacciones de SNAr empleando 5-cloro-2-nitroanilina y 5-cloro-2-nitroacetanilida, empleando diferentes aminas aromáticas y alifáticas no han sido reportadas, así como tampoco el empleo de diversas fuentes alternas de energía como son: Microondas (MO), Ultrasonido (US), Infrarrojo (IR) y la combinación Infrarrojo/Ultrasonido (IR/US) para dichas síntesis. Con todo esto, si se utilizan estas fuentes alternas de energía para la activación de dichas reacciones empleando hidrazina monoactilada, anilina, etanolamina y fenilhidrazina con las 5-cloro-2-nitroanilina y 5-cloro-2-nitroacetanilida correspondientes, será posible la obtención de las moléculas objetivo procedentes de una SNAr.

Justificación

Los derivados de 5-alquil(aril)amino-2-nitroanilina, son empleados como bloques constructores para la síntesis de nuevos benzimidazoles los cuales se utilizan como antibacterianos, antihelmiticos y antifungicos o derivados de diversos índoles que se utilizan como agentes antireumaticos, analgésicos y antipsicóticos.

Objetivos

Objetivo general

- 🌱 Obtener, en un paso, 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y, algunos derivados importantes dentro del contexto de Química Verde, utilizando energía de fuentes alternativas para las síntesis orgánicas.

Objetivos particulares

- 🌱 Realizar la obtención de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre 5-cloro-2-nitroacetanilida y 5-cloro-2-nitroanilina.
- 🌱 Aumentar los rendimientos de reacción para la obtención de la molécula objetivo.
- 🌱 Realizar la separación de los compuestos, mediante técnicas cromatográficas.
- 🌱 Determinar la estructura de los compuestos obtenidos, mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C y Espectrometría de Masas (EM).

Capítulo 1. Generalidades

1.1 Contaminación ambiental

La contaminación ambiental en definición es la presencia de sustancias, energía u organismos extraños en un ambiente determinado en cantidades, tiempo y condiciones, tales que causen un desequilibrio ecológico.¹ por el tipo de contaminante se clasifica en:

- a) Contaminación biológica: este tipo de contaminación se presenta cuando un microorganismo (virus, hongo o bacteria) se encuentra en un ambiente que no le corresponde y causa daño a los demás microorganismos que lo habitan.
- b) Contaminación física: este tipo de contaminación es la provocada por agentes físicos como las radiaciones ionizantes, energía nuclear, ruido, presiones extremas, calor y vibraciones. Se presenta en lugares tanto cerrados como abiertos
- c) Contaminación química: la contaminación química es la provocada por diferentes sustancias de uso industrial y doméstico, que se encuentran dispersas en el ambiente,² (Figura 1).



Figura 1. Contaminación química.

1.1.1 Situación actual de la contaminación industrial en México

México es inmensamente rico desde el punto de vista biológico. Cuenta con una gran diversidad biológica y de ecosistemas.¹

Con la llegada de la Revolución Industrial (Inglaterra, entre 1760 y 1800), se diseñaron procesos de producción utilizando energía y maquinaria para fabricar productos que no eran directamente proporcionados por la Naturaleza. Aquí nació la gran industria actual.³

La contaminación del aire por la actividad industrial en México es un problema que se contempló hace varias décadas (pero nunca se tomaron medidas suficientes), al permitirse el aglutinamiento irresponsable de gran cantidad de plantas industriales contaminantes del aire (Figura 2). La causa principal de la contaminación industrial es la quema, a gran escala de combustibles fósiles como el petróleo, el carbón, el gas, más el agua residual que contamina hidrosfera y litósfera.⁴



Figura 2. Contaminación atmosférica en el Valle de México.

1.1.3 Sostenibilidad

Se puede afirmar convincentemente que la sostenibilidad es la próxima y necesaria revolución. La globalización y una mayor transparencia gracias a una mejor comunicación inspira y obliga a la industria a dar más pasos a la sostenibilidad. Decir que un sistema o proceso es sustentable es decir que puede continuar indefinidamente sin que se agoten los materiales o los recursos energéticos requeridos para que continúe trabajando.⁵

Brundtland lo define como: *el desarrollo sostenible es aquel que satisface las necesidades del presente sin comprometer la capacidad de generaciones futuras para satisfacer sus propias necesidades.*⁶

1.2 Ingeniería Verde

Los ingenieros en la actualidad juegan un papel muy importante en la vida de muchas personas. Proporcionan servicios básicos como agua, energía, alimentos, medicamentos, comunicación. Las implementaciones de todos los beneficios de la ingeniería nos pueden conducir a muchos beneficios, pero también a muchos problemas, tanto económicos, sociales y en el medio ambiente.⁷

La Ingeniería Verde es el diseño, descubrimiento e implementación de soluciones de ingeniería como una conciencia de los beneficios potenciales y los problemas en términos del medio ambiente, la economía y la sociedad a través del tiempo de vida del diseño,⁷ (Figura 3).



Figura 3. Ingeniería verde

1.2.1 Los 12 principios de Ingeniería Verde⁸

Los principios de la Ingeniería Verde, (Anastas y Zimmerman en el 2003), proporcionan una estructura para el entendimiento de esta misma. Estos principios representan técnicas que se pueden utilizar para hacer más sustentable las soluciones de ingeniería, son un conjunto de alineamientos, que, si se siguen, pueden guiar a avances

útiles en términos de sustentabilidad y diseño mejorado para un amplio rango de problemas de ingeniería. Los doce principios de Ingeniería Verde, son los siguientes:

1. Los diseñadores necesitan procurar garantizar que todas las entradas y salidas de material y energía sean inherentemente no peligrosas como sea posible.
2. Es mejor prevenir los residuos que tratar de limpiar los residuos después de que se han formado.
3. Las operaciones de separación y purificación deben ser un componente del marco de diseño.
4. Los componentes del sistema (productos, procesos y sistemas) se deben diseñar para maximizar la masa, la energía y la eficiencia temporal.
5. Los componentes del sistema se deben jalar hacia afuera en vez de ser empujados hacia adentro a través del uso de energía y materiales.
6. La entropía incrustada y la complejidad deben ser vistas como una inversión a la hora de tomar decisiones de diseño sobre reciclaje, reutilización o disposición benéfica.
7. La durabilidad pretendida, no la inmortalidad, debe ser objetivo de diseño.
8. El diseño para la capacidad o aptitudes innecesarias se debe considerar como una falla de diseño. Esto incluye las soluciones de ingeniería de “un tamaño les queda a todos”.
9. Los productos multicomponentes deben procurar la unificación de materiales para promover el desmontaje y la retención de valor (minimizar la diversidad del material).
10. El diseño de procesos y sistemas debe incluir la integración de la interconectividad con los flujos de materiales y energía disponibles.
11. La métrica de desempeño incluye el diseño para el desempeño en la vida comercial “después de”.
12. El diseño debe estar basado en las entradas renovables y fácilmente disponibles durante el ciclo de vida. ⁸

La estructura de los 12 principios es una herramienta para ayudar conscientemente y transparentemente en el direccionamiento de las opciones del diseño relevantes para los retos de sustentabilidad.

1.2.2 Diseño sostenible

El diseño (Figura 4) es la etapa de la ingeniería en donde su mayor influencia puede ser lograda en términos de egresos sustentables.⁶ En el diseño, los ingenieros deben seleccionar y evaluar las propiedades del egreso final, es decir se debe cuestionar los ingresos materiales, químicos y de energía; efectividad y eficiencia; la estética y forma, especificaciones pretendidas de calidad, seguridad y desempeño. La etapa de diseño representa a su vez, el tiempo para innovación, lluvia de ideas y creatividad, ofreciendo la oportunidad de integrar la sustentabilidad en las especificaciones del productos, proceso o sistema.⁷



Figura 4. Diseño sostenible

1.3 Química Verde

1.3.1 Surgimiento de la Química Verde, concepto e importancia

La Química es una de las ciencias que, sin duda alguna ha cambiado el modo de vida de la humanidad, haciendo que (sin temor a la exageración) la vida contemporánea sea

imposible sin los conocimientos que la química como ciencia proporciona. Sin embargo, resultan innegables los efectos nocivos que a su vez provoca. En la actualidad, existe un enorme deterioro del medio ambiente y esto ha conllevado a la necesidad de buscar alternativas que conduzcan a la sustentabilidad ambiental. Es por esta preocupación que surge la práctica de la denominada Química Verde o sostenible.⁵

La Química Verde nació en la Environmental Protection Agency (EPA) de Estados Unidos de América a inicios de 1990, como una herramienta conceptual para la protección del medio ambiente ante la contaminación generada por la industria química.

Por lo que la Química Verde puede definirse:

“La Química Verde consiste en la utilización de una serie de principios encaminados a reducir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y aplicación de los productos y procesos químicos.”⁹

1.3.1.1 Principios de la Química Verde

El diseño de productos y procesos benignos con el medioambiente debe de seguir en la mayor medida posible los 12 principios de la Química Verde propuestos por Paul T. Anastas y John C. Warner en su obra *Green Chemistry: Theory and Practice*.¹⁰

1. Prevención de residuos: Es mejor evitar la producción del residuo que tratar de eliminarlo después de su formación.
2. Economía atómica: Los métodos de síntesis deben diseñarse de manera que el producto final incorpore al máximo los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Metodologías de síntesis de toxicidad reducida: Los métodos de síntesis deben diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para la especie humana como para el ambiente.
4. Diseño de compuestos químicos más seguros: Los productos químicos deben ser diseñados de manera que mantengan la eficacia de su función.

5. Disminución del uso de sustancias auxiliares: Se evitará emplear sustancias que no sean imprescindibles y, en el caso de que se utilicen, deben ser inocuas.
6. Eficiencia energética: Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose en lo posible. De forma prioritaria se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a presión y temperatura ambiente.
7. Utilización de materias primas renovables: Las materias primas deben ser preferiblemente renovables en lugar de agotables, siempre que sea técnica y económicamente viable.
8. Reducción de derivados: Se debe evitar en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
9. Potencialización de la catálisis: Se deben emplear catalizadores reutilizables (lo más selectivos posibles), en lugar de reactivos estequiométricos.
10. Diseño de productos biodegradables: Los productos químicos se deben diseñar de tal manera que al finalizar su uso no persistan en el ambiente y se transformen en productos de degradación inocuos.
11. Desarrollo de técnicas para análisis en tiempo real: Seguimiento y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se deben elegir sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.¹⁰

Generalmente es difícil cumplir simultáneamente los doce principios de la Química Verde en un proceso químico; sin embargo, estos principios constituyen una guía general con el objetivo de orientar la investigación en Química hacia la mejora de la ecoeficiencia de los productos y procesos químicos.

1.3.1.2 Importancia de la Química Orgánica en la Química Verde

La Química juega un papel importante en el medio ambiente de nuestro planeta. El incremento de la esperanza de vida de la especie humana y de la calidad de vida material que se ha producido en las décadas recientes es debido, mayoritariamente, a los compuestos químicos y a la química.¹¹

La Química Verde ha influido de manera especial en la Química Orgánica, siendo esta área la que, por su propia naturaleza, utiliza un mayor número de sustancias y disolventes tóxicos, muchos de los cuales implican riesgos para la salud humana y para el ambiente. Por ello, la investigación en diversos niveles ha arrojado como resultado metodologías menos contaminantes y con resultados favorables en la obtención de diversos productos y materiales. Entre estas metodologías, se incluye el evitar usar disolventes u optar por disolventes más seguros y fáciles de tratar, aplicación de energías alternativas para la activación de reacciones y otras vías que buscan abatir tiempos, mayor seguridad y mejorar las condiciones de reacción, entre otras.⁵

1.4 Irradiación Infrarroja (IR)

1.4.1 Espectro electromagnético

El espectro electromagnético (Figura 5) es el rango de todas las radiaciones electromagnéticas posibles. El espectro de un objeto es la distribución característica de la radiación electromagnética de ese objeto.¹² La luz visible, la luz infrarroja, la luz ultravioleta, las microondas y las ondas de radio, son ejemplos de radiación electromagnética. Todas ellas viajan a la velocidad de la luz aproximadamente 3×10^{10} cm/s, pero difieren en su frecuencia y longitud de onda.

La frecuencia de una onda representada por la letra griega ν (nu) es el número de ciclos de onda completos que atraviesan un punto fijo en un segundo; es utilizada en Hertz (Hz), unidad que representa “ciclos por segundo”. La longitud de onda presentada mediante la letra griega λ (lambda); es la estancia entre dos crestas cualesquiera (o dos valles cualesquiera) de la onda.¹¹

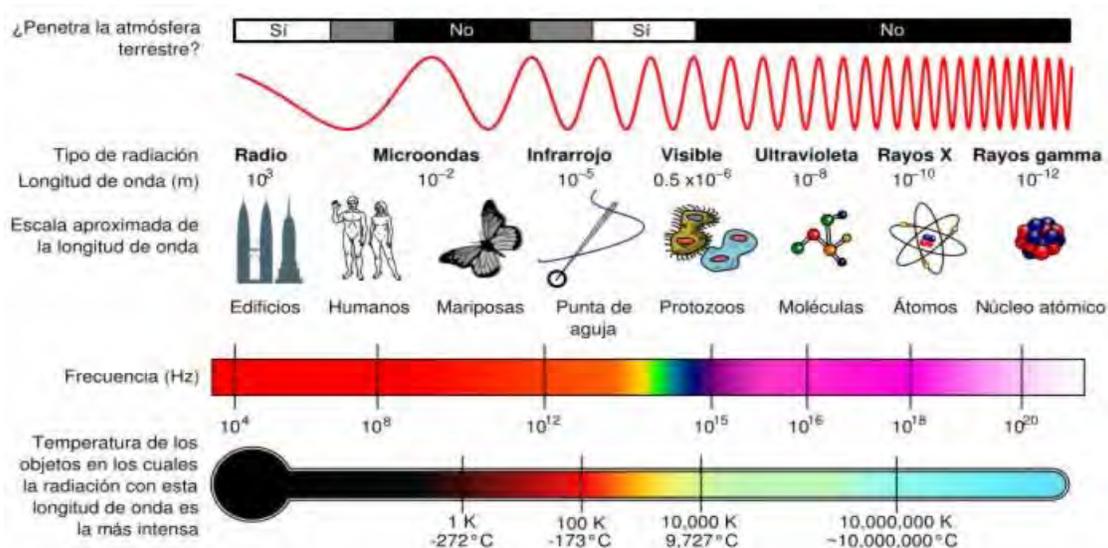


Figura 5. Espectro electromagnético.

La irradiación infrarroja o radiación IR es una emisión que se localiza en el espectro electromagnético entre la irradiación visible y la energía de microondas. Es una irradiación electromagnética por lo que no necesita de un medio físico para su transmisión. Tradicionalmente, el intervalo de infrarrojo se divide en tres zonas, (Figura 6):

- Infrarrojo lejano $\lambda=3 \times 10^{-3}$ a 3×10^{-5} m: La parte inferior de este rango también puede llamarse microondas. Esta radiación es absorbida por los llamados modos rotatorios en las moléculas en fase gaseosa, mediante movimientos moleculares en los líquidos, y mediante fotones en los sólidos.¹²
- Infrarrojo medio $\lambda=3 \times 10^{-5}$ a 3×10^{-6} m: Los objetos calientes (radiadores de cuerpo negro) pueden irradiar fuertemente en este rango. Se absorbe por vibraciones moleculares, es decir, cuando los diferentes átomos en una molécula vibran alrededor de sus posiciones de equilibrio. Este rango es llamado, a veces, región de huella digital, ya que el espectro de absorción del infrarrojo medio de cada compuesto es muy específico.
- Infrarrojo cercano $\lambda=3 \times 10^{-6}$ a 7.8×10^{-7} m: Los procesos físicos que son relevantes para este rango son similares a los de la luz visible.¹²

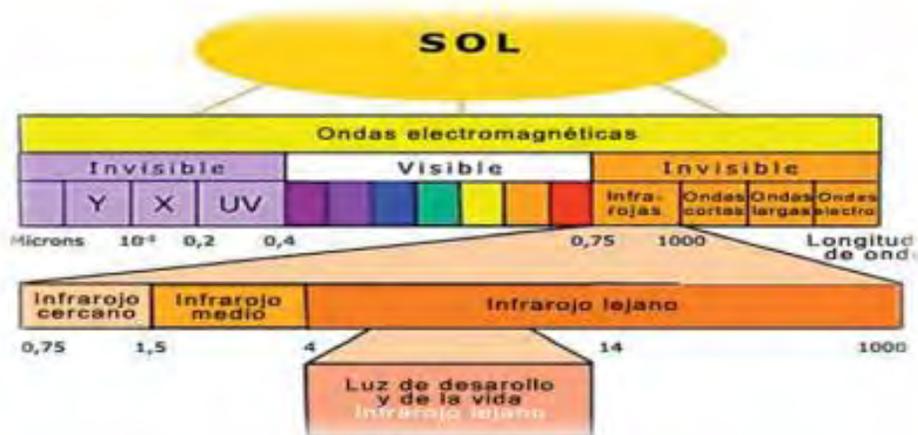


Figura 6. Zonas del infrarrojo en el espectro electromagnético.

Al irradiar una molécula con infrarrojo, ésta absorbe la radiación que a su vez provoca un movimiento vibratorio, por lo tanto, diferentes tipos de enlace (C–H, C–C, C–O, O–H, etc.) absorben radiación infrarroja a diferentes longitudes de onda, por lo cual un enlace en una molécula puede experimentar tipos diferentes de oscilación y por consiguiente presentar absorciones a diferentes longitudes de onda. Para una molécula con varios átomos, es posible que existan tres tipos de vibración:

- Estiramiento (tensión):** átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro y estos movimientos pueden ser simétricos o asimétricos, (Figura 7a).
- Flexiones sobre el plano (deformación en el plano):** la unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro en el plano de simetría de la molécula. Estos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo, (Figura 7b).
- Flexiones fuera del plano (deformación fuera del plano):** la unidad estructural se inclina alternativamente de un lado hacia el otro, en forma perpendicular al plano de simetría de la molécula. A este tipo de movimientos se les denomina sacudida y torsión, (Figura 7c).

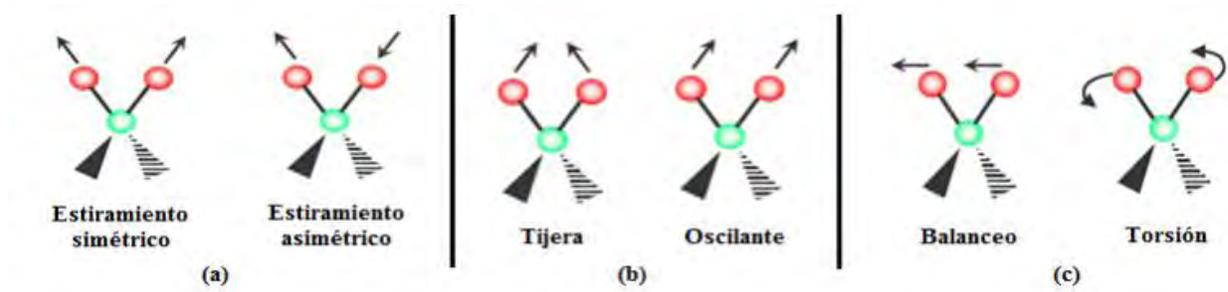


Figura 7. Movimientos vibratorios: a) vibraciones de tensión, b) vibraciones de flexión sobre el plano y c) vibraciones de flexión fuera del plano.

1.5.1 Fuentes de energía IR

Las fuentes de IR constan de un sólido inerte que se calienta eléctricamente a una temperatura comprendida entre 1500 y 2200 K. Estas fuentes producen una radiación continua a estas temperaturas, la máxima intensidad radiante se produce entre 5000 y 5900 cm^{-1} (de 2 a 1.7 μm).

🌱 Lámpara o Emisor de Nernst:

Es una fuente de radiación infrarroja que se fabrica partir de una mezcla de óxidos de tierras raras (zirconio, yttrio y torio, generalmente) (Figura 8). Los cuales son moldeados en forma de tubos huecos, con dimensiones de 1 a 3 mm de diámetro y 2 a 5 cm de longitud.¹³ Posee terminales de platino que están selladas para permitir la conexión eléctrica. Alcanza temperaturas comprendidas entre 900 y los 1700°C. El coeficiente térmico de la resistencia del emisor es muy negativo y debe calentarse previamente antes de que la corriente sea lo suficientemente alta para conservar la temperatura adecuada.¹⁴ Su máxima energía emitida se concentra entre 1 y 10 μm , llegando a usarse incluso hasta 40 μm . (Figura 9)

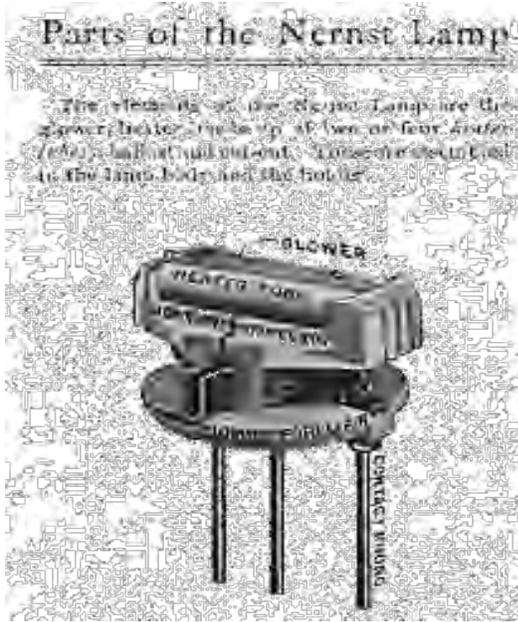


Figura 8. Fuente de irradiación infrarroja. [En la figura puede leerse: Los elementos de la lámpara Nernst son el brillo, el calentador (compuesto de dos o cuatro tubos calentadores), el lastre y el separador. Estas son montadas en el cuerpo de la lámpara y la boquilla.]

🌿 Fuente globular o Global (Figura 9):

Es un tubo de carburo de silicio (SiC) de 5 cm de longitud y de 5 mm de diámetro con una temperatura de operación de aproximadamente 1300°C y tiene la ventaja de poseer un coeficiente de resistencia positivo. Una desventaja de esta fuente es que los contactos eléctricos deben enfriarse para evitar el arqueamiento o deformación del tubo.¹³ Es más estable que el emisor de Nernst y su máxima capacidad de emisión es comparable entre 1 y $10\ \mu\text{m}$ al emisor de Nernst, pero es menor a partir de $10\ \mu\text{m}$.

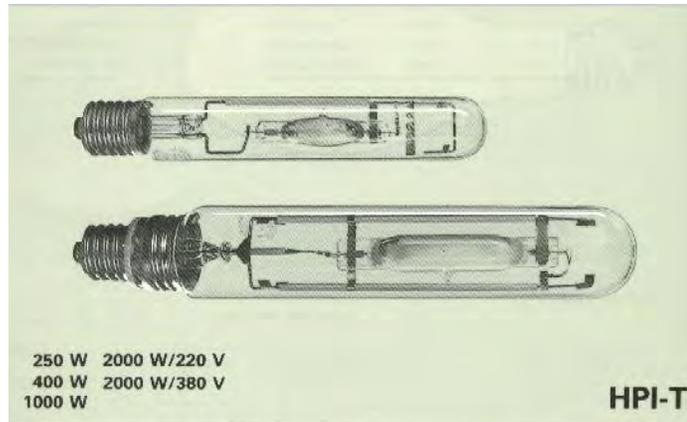


Figura 9. Aparato globar.

🌱 Fuente de filamento incandescente:

De intensidad algo menor que el emisor de Nernst y el Globar, pero con una vida más larga. Consiste en una bobina en forma de espiral de alambre de nicromo (aleación de níquel y cromo) enrollada de forma compacta alrededor de un núcleo de cerámica a la cual se le hacen algunos cortes (para que se forme una delgada capa de óxido negro en el alambre). Su temperatura de operación es de 1000°C. A pesar de poseer menor intensidad que muchas fuentes de IR, la fuente de filamento incandescente no necesita enfriarse y su mantenimiento es mínimo. Esta fuente es recomendable cuando la confiabilidad de los resultados es esencial y para espectrómetros no dispersivos. Existe una variante que consiste en una espiral de rodio empaquetado en un tubo fijo de óxido de aluminio, que desarrolla temperaturas de 1500 K con una máxima utilidad en el intervalo del IR medio (2.5-25 μm).¹³

🌱 Arco de mercurio:

Útil para la región espectral del IR lejano ($\lambda > 50 \mu\text{m}$). Consiste en un arco de mercurio de alta presión que consta de un tubo revestido con cuarzo que contiene vapor de mercurio a una presión determinada. El paso de electricidad a través del vapor origina una fuente de plasma interna, que proporciona una radiación continua en la región del infrarrojo lejano.

🌱 Lámpara de filamento de tungsteno:

Fuente adecuada para la región del infrarrojo cercano de 4000 a 12800 cm^{-1} (2.5 a $0.75\text{ }\mu\text{m}$). Esta fuente es barata y para tiempos de uso muy largos (hasta 2000 horas).

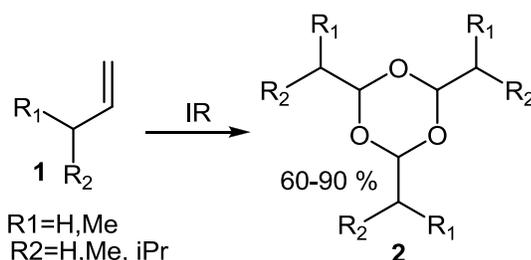
🌱 Láser de dióxido de carbono:

Los láseres de CO_2 producen radiación en un rango de 1100 - 900 cm^{-1} . Las líneas obtenidas en esta región por medio de esta fuente son extremadamente fuertes y puras. Esta fuente es la mejor opción para equipos de monitoreo ambiental.¹⁴

1.5.2 Aplicación en síntesis orgánica

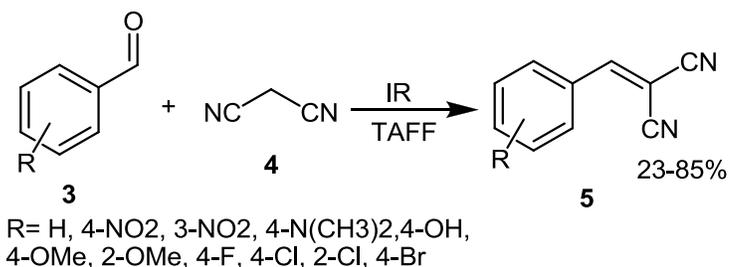
Son diversos los usos que se le dan al infrarrojo, donde uno de los principales es la elucidación estructural, aunque también se emplea con fines cuantitativos. En Medicina se logró el diagnóstico de condiciones patógenas y se utiliza en terapias que requieren la aplicación de calor en algunas zonas del cuerpo. Aquí es oportuno resaltar que el empleo de la irradiación de infrarrojo ha empezado a ser bien aceptada en la comunidad científica, actualmente existe un número considerable de artículos acerca de su empleo.

- a. Síntesis de 1,3,5-trioxanos (**2**). Partiendo de los derivados de isobutiraldehído (**1**), la reacción finalizó a los 45 minutos de exposición a IR (Esquema 1).¹⁵



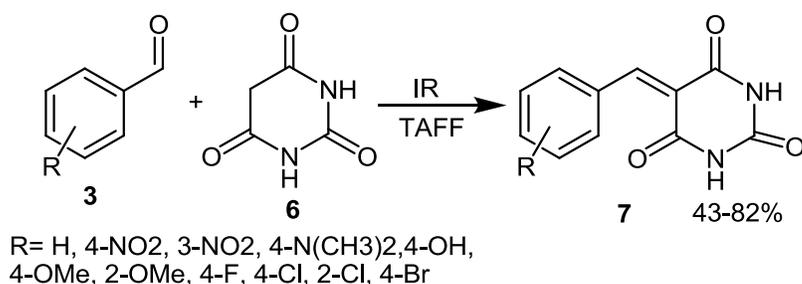
Esquema 1. Obtención de **2** utilizando **1** como materia prima.

- b. Síntesis de malonitrilos (**5**): a partir de los derivados del benzaldehído (**3**), dicianometano (**4**) y Tonsil Actisil FF (TAFF) como catalizador, se produjo la reacción de Knoevenagel para producir (**5**) en un tiempo de reacción de quince minutos (Esquema 2).¹⁶



Esquema 2. Obtención de **5** mediante activación por IR y el catalizador TAFF.

- c. Síntesis de ácidos bencilidenbarbitúricos (**7**): Se informa de la promoción de una reacción de Knoevenagel usando **3** y ácidos barbitúricos (**6**), con un tiempo de reacción de 45 minutos (Esquema 3).¹⁷



Esquema 3. Obtención de **7** mediante IR.

1.6 Microondas

Se denomina microondas a las ondas electromagnéticas definidas en un rango de frecuencias de 0.3 a 300 GHz, lo cual, en términos de longitud de onda, corresponde a un intervalo de 0.01m a 1 m. Las microondas no pueden inducir reacciones químicas debido a que la frecuencia es muy baja como para romper los enlaces químicos, es por esto que su aplicación dentro del área química está basada en el eficiente calentamiento de los materiales por el efecto del calentamiento dieléctrico de microondas, por migración de iones o rotación de dipolos: ¹⁸

- a) **Rotación dipolar:** el fenómeno de rotación dipolar se da cuando las moléculas que poseen un momento dipolar bien definido intentan alinearse en el campo eléctrico del microondas. Las moléculas tienen tiempo para alinearse, pero no para seguir la oscilación de dicho campo. Esta reorientación incesante produce la fricción y así el calor.
- b) **Conducción iónica:** la conducción iónica se genera cuando hay especies iónicas libres presentes en la disolución. Los iones positivos son atraídos por la carga negativa del campo y los iones negativos, al contrario. Durante su movimiento, estos iones se colisionan con moléculas vecinas, les transmiten energía cinética, aumentan su movimiento y generan calor. En los últimos años su utilidad en síntesis orgánica ha aumentado considerablemente. El rápido calentamiento inducido por tal radiación evita condiciones ásperas y la descomposición clásica de los reactivos, aumentando así su rendimiento.

Ésta constituye una interesante oportunidad para concretar reacciones que no tienen lugar bajo condiciones térmicas convencionales, ya que produce un eficiente calentamiento interno, debido al acoplamiento directo de la energía de microondas con las moléculas que están presentes en la mezcla de la reacción. Al incidir sobre un cuerpo la irradiación de microondas, se ve afectada la rotación de las moléculas de la sustancia que lo forma, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable. La energía de microondas consiste en un campo magnético y uno eléctrico, aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia con la que dicha radiación entra en contacto. Mientras que un proceso convencional, por ejemplo, empleando un baño de aceite, el calentamiento es dirigido a través de la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos, en el caso de la radiación de microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa o por extensión un determinado medio de reacción,¹⁹ (Figura 10).

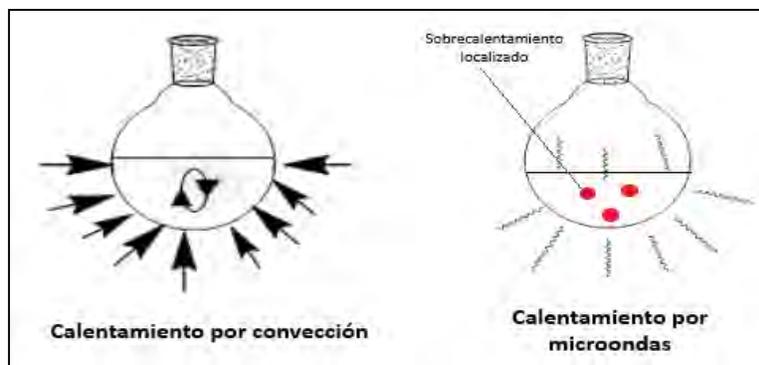


Figura 10. Mecanismo de calentamiento de una sustancia en contacto con la radiación por microondas y en contacto por convección.

Es importante mencionar que la irradiación con microondas no afecta a la energía de activación, si no que proporciona de manera casi inmediata la energía necesaria para superar esta barrera y completar la reacción rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.

Reactores de Microondas: Existen dos tipos de reactores de microondas científicos, usados para realizar reacciones químicas, (Figura 12).²⁰

- 1. Monomodales:** Son empleados para llevar a cabo reacciones de escala reducida, usando tubos de ensaye de cristal de aproximadamente 20 mL o matraces de bola de hasta 125 mL y la cavidad donde se introducen es pequeña puesto que está diseñada para la longitud solamente de una onda.
- 2. Multimodales:** Este tipo de reactores tienen varias cavidades pequeñas y las microondas se mueven y se dispersan sobre las paredes del aparato, el movimiento de las microondas puede ser reparado o cancelado una con otra, y por ende las microondas no son uniformes dentro de las cavidades, (Figura 11).

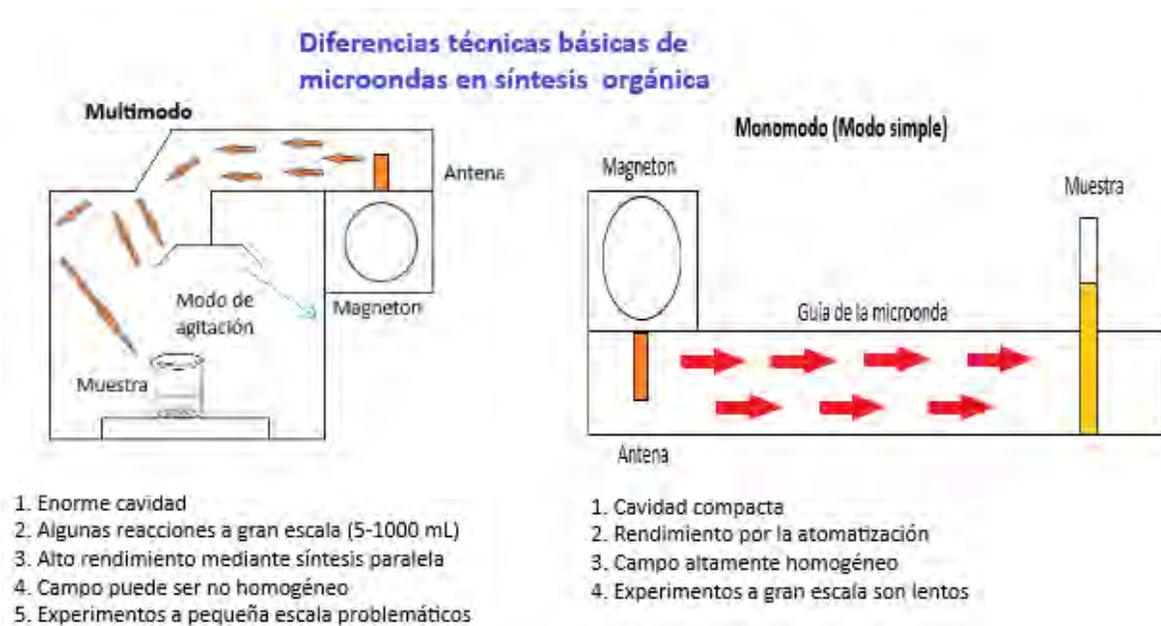


Figura 11. Reactores de microondas para síntesis orgánica.

La irradiación con microondas es una fuente de energía química no convencional cuyo renombre y utilidad sintética en química orgánica ha aumentado considerablemente en los últimos años. El empleo de la irradiación con microondas presenta una gran variedad de ventajas sobre el uso del calentamiento térmico convencional, como son:²¹

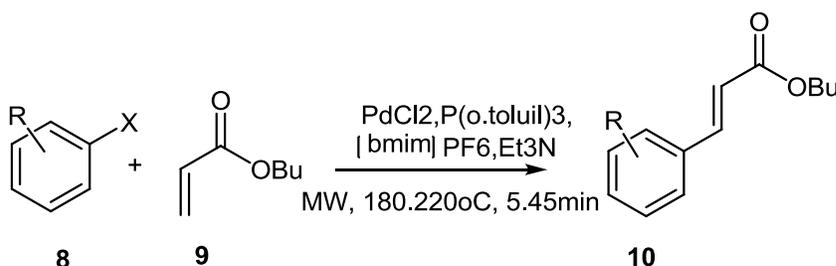
1. La reducción de los tiempos de reacción, altos rendimientos y reacciones más limpias. La elección del disolvente para una reacción no está gobernada por el punto de ebullición, sino por las propiedades dieléctricas del medio de reacción que puede ser fácilmente adaptado, por ejemplo, por adición de materiales altamente polares o líquidos iónicos. Evitando así el uso de volúmenes grandes de disolvente, reduciendo emisiones tóxicas y la tarea de redestilación.
2. El proceso es energéticamente más eficiente que el calentamiento clásico, ya que ocurre un calentamiento directo al núcleo del medio. Se tiene el control de los parámetros de la reacción (temperatura y presión), que generalmente lleva a condiciones de reacción más reproducibles, gracias a los mecanismos de monitoreo.

Esta técnica permite un rápido ensayo de nuevas ideas y una rápida optimización de las condiciones de reacción. El factor “sí o no” para una transformación química puede ser obtenido en un tiempo de 5 a 10 min (opuesto a las varias horas de un protocolo convencional), que contribuye significativamente a la aceptación de la Química para la industria y la academia. Al respecto, y con base a lo mencionado anteriormente, es oportuno resaltar que el empleo de la irradiación de microondas ha sido tan bien aceptado en la comunidad científica que a la fecha ya existe un número considerable de libros especializados sobre el tema, reviews, y, además, resulta importante resaltar el diseño de páginas web, así como la realización de diferentes Congresos, en donde se puede obtener la información más relevante y actual sobre el empleo de esta irradiación.

1.6.1 Aplicación en síntesis orgánica

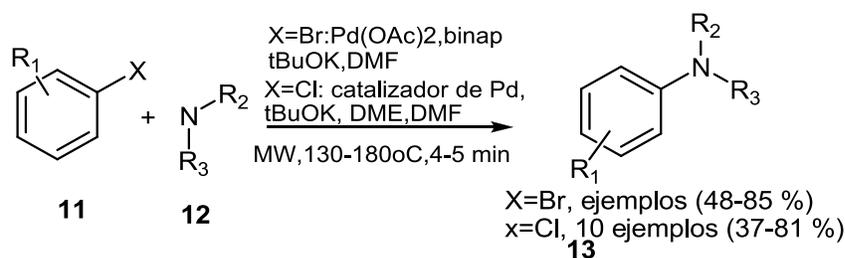
Desde los primeros trabajos de aplicación de microondas a la síntesis orgánica en 1986, el uso de la radiación microondas se ha extendido enormemente y son muchas las reacciones que se pueden llevar a cabo empleando esta técnica.²²

- a) Reacción de Heck, empleando irradiación con microondas se pueden reducir los tiempos de varias horas con calentamiento convencional a reflujo, a menos de cinco minutos. Se emplean líquidos iónicos ya que interaccionan de forma eficiente con microondas, por el mecanismo de conducción iónica, se pueden reciclar y no hay uso de disolvente,²³ (Esquema 4).



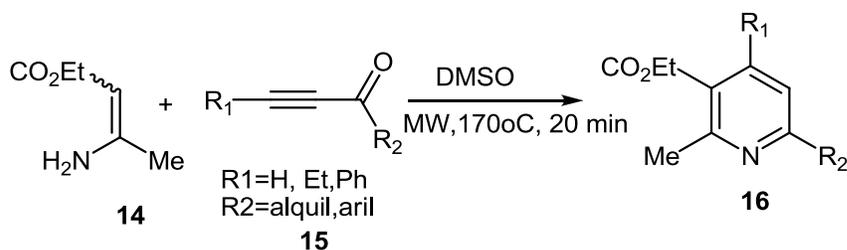
Esquema 4. Reacción de Heck empleando líquidos iónicos.

- b) Reacción de Buchwald-Hartwing: (Esquema 5) Este es uno de los métodos más útiles para la formación de enlaces C-O y C-N.^{23,24,25}

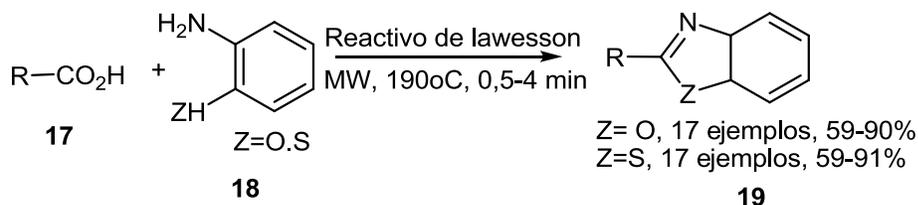


Esquema 5. Reacción de Buchwald-Hartwing.²⁵

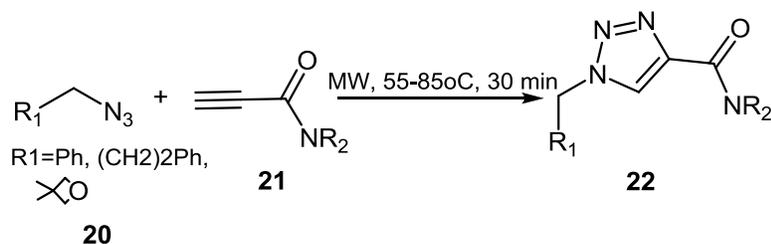
c) Síntesis de heterocíclicos, la formación de anillos heterociclos por reacciones de ciclocondensación es un proceso que ha sido adoptado a la tecnología microonda, se destacan la síntesis de quinolinonas, quinazolininas, pirazoles, piridinas, dihidropiridinas, triazinas, tiazolidinonas, benzoxazoles, benzotiazoles, índoles, triazoles, indolinas, etc., (Esquema 6)²²



Esquema 6. Síntesis de Bohlmann-Rahtz de piridinas trisustituídas.



Esquema 7. Síntesis de benzoxazoles y benzotiazoles a partir de ácidos carboxílicos.²²



Esquema 8. Síntesis de triazoles por cicloación 1,3-dipolar.²⁶

1.7 Ultrasonido

Ultrasonido, es el nombre que se da a las ondas de sonido con frecuencias elevadas, imperceptibles para el oído humano, con frecuencia superiores a 16kHz.^{27,28} El ultrasonido es transmitido a través de cualquier sustancia ya sea sólido, líquido o gas, la cual debe de presentar propiedades elásticas.

El movimiento de la vibración de un cuerpo (por ejemplo, una fuente de sonido) es transmitido a las moléculas del medio, cada una de las cuales comunican esta vibración a una molécula cercana antes de que vuelva a su estado normal (Figura 12).



Figura 12. Rangos de frecuencia de ultrasonido.

Para los líquidos y los gases, la oscilación de la molécula toma lugar en la dirección de la onda produciendo ondas longitudinales. Los sólidos, sin embargo, presentan una elasticidad cortante dando lugar a ondas transversales, en las cuales el movimiento de la molécula toma un lugar perpendicular a la dirección de las ondas.

1.7.1 Historia del ultrasonido

El campo del ultrasonido se establece en 1880 con el descubrimiento del efecto piezoeléctrico por Pierre y Jaques Curie, observaron que cuando aplicaban una presión a la sal llamada Rochelle (SiO₂) se produce una carga eléctrica y que, a la inversa, cuando se le aplicaba una carga eléctrica al cristal este sufría un cambio de tamaño.

Tras el desastre del Titanic y toda la conmoción que esto conllevó, en 1912 se realizó un concurso para buscar icebergs. Y de este concurso surge en 1917, el trabajo de Paul Langevin, quien fue el primero en transmitir ondas de sonido a través del agua, por esta

razón se le conoce como “el padre de los ultrasonidos”.²⁹ El trabajo de Langevin consistió utilizar cristales de cuarzo y aplicarles una corriente alterna, lo que originó en ellos una serie de contracciones y dilataciones. Así, creo el primer transductor de sonido bajo el agua.

Posteriormente se usó por primera vez en 1926 como sistema de radar de los submarinos.

Los primeros estudios acerca de los efectos del ultrasonido fueron realizados en el año de 1927 cuando Richards y Loomis³⁰ lograron hidrolizar sulfato de dimetileno, en solución básica y la reducción de yodato de potasio con tratamiento de ácido sulfuroso, produjeron ondas de ultrasonido, observando efectos la sensibilidad de algunos sistemas al ser irradiados con ultrasonido.

En los últimos años se han realizado varias aplicaciones del ultrasonido síntesis orgánica, organometálica, inorgánica, y química de polímeros.

Los tipos de ultrasonido utilizados en química se dividen de acuerdo a su poder del ultrasonido:

- a) Alta energía (baja frecuencia), entre 20-100 kHz, es usado para limpiar, para efectos de reactividad química, emulsificación, etc.
- b) Baja energía (alta frecuencia), en el rango de 2-10 MHz, el cual es usado en exámenes médicos, análisis químico, etc.

1.7.2 Fundamento físico-químico del ultrasonido

El poder del ultrasonido provee una forma de energía diferente a las normalmente empleadas en reacciones químicas, por ejemplo, el calor, la luz y la presión. El ultrasonido produce estos efectos vía burbujas de cavitación. Cuando las ondas ultrasónicas pasan a través de un medio, las moléculas experimentan oscilaciones las cuales generan regiones de compresión y rarefacción,^{30,31} (Figura 13).

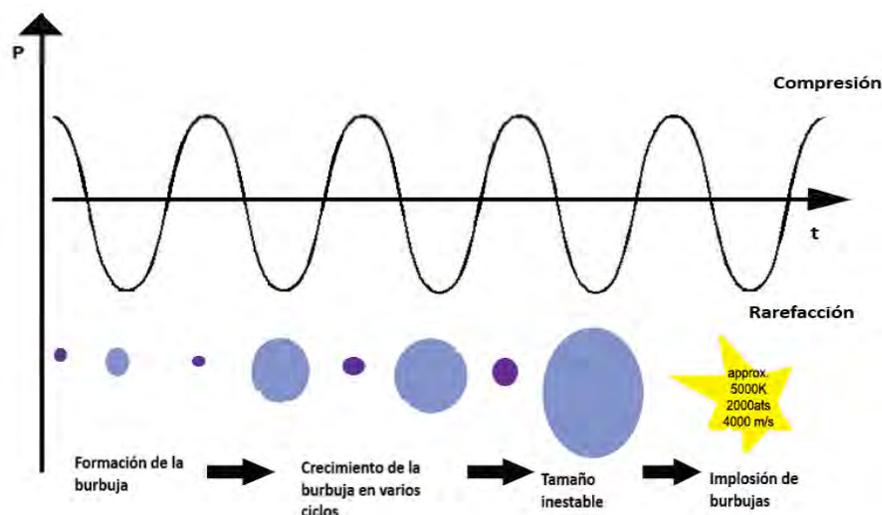


Figura 13. Ejemplificación de una onda de US.

Durante la fase de rarefacción de la onda se producen presiones negativas, que si son lo suficientemente grandes hacen que el líquido sufra un proceso de rompimiento dando lugar a la formación de burbujas, las cuales pueden estar ocupadas con un gas, vapor de un líquido, o totalmente vacíos dependiendo de la presión.²⁹

En líquidos las fuerzas intermoleculares juegan un papel importante favoreciendo la cohesión, representadas macroscópicamente por la volatilidad, viscosidad, tensión superficial, etc. Esta cohesión puede ser desorganizada por la presencia de impurezas heterogéneas, burbujas de gas, partículas sólidas, las cuales constituyen puntos débiles en la estructura de la molécula. Si la amplitud de la onda de ultrasonido es grande, durante el período de rarefacción, genera energía capaz de romper los enlaces intermoleculares dando lugar cavitacional a la formación de burbuja.

Las burbujas ocupadas por gas o vapor son inestables y durante el periodo de compresión ocurre un violento colapso. Una cavidad de pocos micrones desaparece en un tiempo menor de 10^{-6} segundos. Esas condiciones adiabáticas generan altas presiones y temperaturas, las cuales generalmente son consideradas junto con el choque de la onda que se producen al mismo tiempo, como responsable de las consecuencias químicas del colapso.³² La reacción sonoquímica ocurre, en la cavidad o en el contorno inmediato (Figura 14).

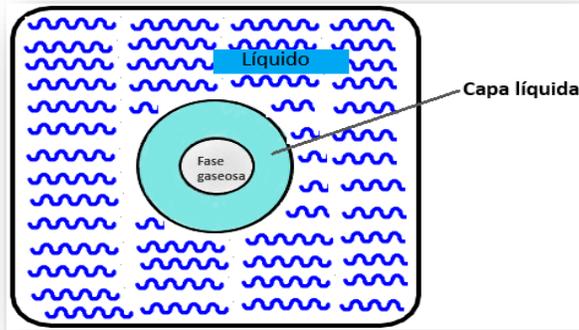


Figura 14. Zondas de la cavitación en donde se efectúa la sonoquímica.

La cavitación comprende tres estadios:

1. Generación (creación de pequeñas burbujas en algunos puntos o núcleos dentro del líquido).
2. Crecimiento de las burbujas
3. Violenta implosión o colapso de las mismas

Una vez iniciado el proceso de cavitación, las burbujas formadas pueden ser de dos tipos: burbujas de vida corta o fugaces, que colapsan rápidamente y con gran violencia; y burbujas estables, que permanecen en el líquido con tamaño pequeño y sin romperse, durante muchos ciclos acústicos, para ir creciendo de tamaño y colapsando (Figura 15). El resultado, al final del colapso es una erosión de la superficie, fenómeno que se observa al paso del tiempo.³²

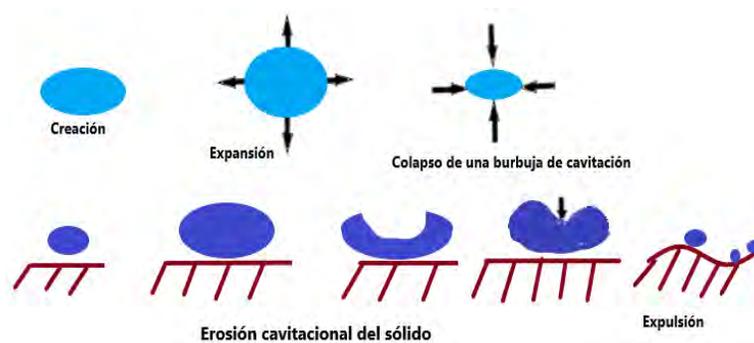


Figura 15. Representación simplificada del fenómeno de cavitación.

1.7.3 Tipos de equipos en ultrasonido (sonoquímica)

Entre los equipos para la sonoquímica,²⁷ existen hornos, reactores y el baño limpiador ultrasónico, los cuales consisten de un generador que produce una determinada frecuencia alrededor de 20,000 Hz el cual alimenta a un transductor (normalmente piezoeléctrico) que convierte la energía eléctrica a energía mecánica. Los sistemas de sonicación en el laboratorio químico son dos, el baño limpiador y la sonda ultrasónica:

1. El baño de ultrasonido es relativamente sencillo (Figura 16). Consta de un tanque de acero inoxidable, que se llena de agua y en el que se introducen los matraces de reacción. En la parte exterior de la base del tanque va unido el transductor, produciéndose así las vibraciones de dicha base.

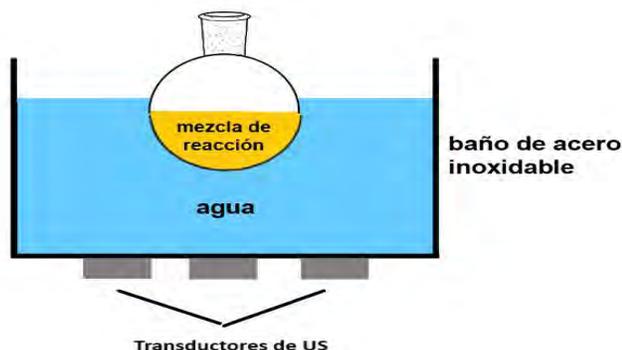


Figura 16. Esquema de un baño de ultrasonido.

A pesar de ello, se deben de considerar tres factores para emplear este método:

a) La intensidad de poder

Hay que determinar el sitio en el cual el baño presenta un máximo de poder, debido a que las ondas de ultrasonido no son lineales y se debe de considerar el viaje de las ondas a través del agua del baño, por lo que se debe encontrar la distancia adecuada a la cual las ondas tengan un máximo de amplitud, que puede ser calculado usando la ecuación:

$$C = L \times f \quad (1)$$

Donde:

C = velocidad del sonido a través del agua (1500 m/s)

f = frecuencia del baño de ultrasonido (50/60 kHz)

L = longitud de onda.

Esta determinación, también se puede realizar utilizando papel aluminio e irradiándolo durante treinta segundos, en el sitio donde se observe un máximo de perforaciones será el lugar donde existirá un máximo de intensidad, el cual tiene una gran influencia sobre el tiempo de reacción ya que cuando no se tiene el valor máximo de intensidad, éste no es capaz de inducir la creación o formación de cavitaciones.

b) Temperatura del baño

Su control no es fácil en este sistema la mayoría de los baños se calientan durante su operación, especialmente durante periodos largos de uso. Al incrementarse la temperatura, el tiempo de la sonoquímica es mayor. Esto es debido a que la presión de vapor del disolvente aumenta y ocasiona que el colapso de la burbuja de cavitación sea menos efectivo. Además, la longitud de onda del ultrasonido aumenta por lo que disminuye también la energía. En equilibrios térmicamente estables no es ningún problema, para en otros tipos de reacción puede perjudicar o simplemente no llevarse a cabo la reacción.

c) La frecuencia de ultrasonido

No todos los baños funcionan a la misma frecuencia y esto puede conducir a dificultades, particularmente al intentar reproducir resultados reportados. Esto es debido a que alteran el tamaño resonante de los eventos cavitacionales y en consecuencia la reacción irradiada es influenciada.

De acuerdo a esta serie de antecedentes, algunos autores como Luche y Damiano³³ han demostrado que con la aplicación de la sonoquímica en química orgánica se pueden lograr mejores rendimientos en productos de reacción, así como la simplificación de técnicas experimentales sobre algunas metodologías convencionales.³⁴⁻³⁸

Así mismo, en las reacciones de oxidación, donde generalmente utilizan reactivos inorgánicos como el MnO_2 ,³⁹ KMnO_4 ,⁴⁰ PCC,⁴¹ etc., con problemas de solubilidad, pueden ser beneficiadas con el uso de la sonoquímica, por ejemplo, Kimura y colaboradores³⁹

reportan la oxidación de alcoholes con MnO_2 en fase heterogénea utilizando irradiación de ultrasonido obteniendo rendimientos aceptables de los correspondientes compuestos carbonílicos, (Tabla 1).

ALCOHOL	Irradiación con Ultrasonido por 8 h (%)
Bencílico	61
Cinámico	99
Geraniol	86
1-Octanol	1
2-Octanol	11

Tabla 1. Oxidación de alcoholes con MnO_2 en fase heterogénea, utilizando US

2. Sondas ultrasónicas: La utilización de sondas ultrasónicas permite introducir la energía acústica directamente en el interior de la mezcla de reacción en lugar de depender de su transferencia a través del agua del baño de ultrasonidos y de las paredes del matraz, con lo cual se puede aumentar la cantidad de potencia ultrasónica disponible para la reacción (Figura 17). El método más sencillo consiste en introducir la punta con vibración ultrasónica de la sonda en la mezcla de reacción. Las sondas ultrasónicas usan frecuencias alrededor de los 20 kHz. La principal ventaja de la utilización de sondas ultrasónicas es que la potencia ultrasónica transmitida a la reacción es controlable, pudiendo llegar hasta unos cuantos centenares de $W \times cm^{-2}$.

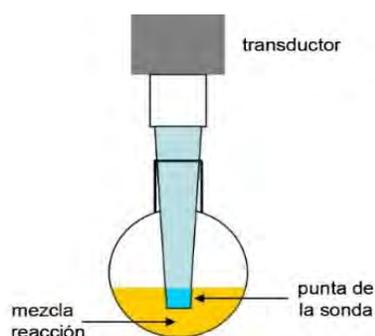


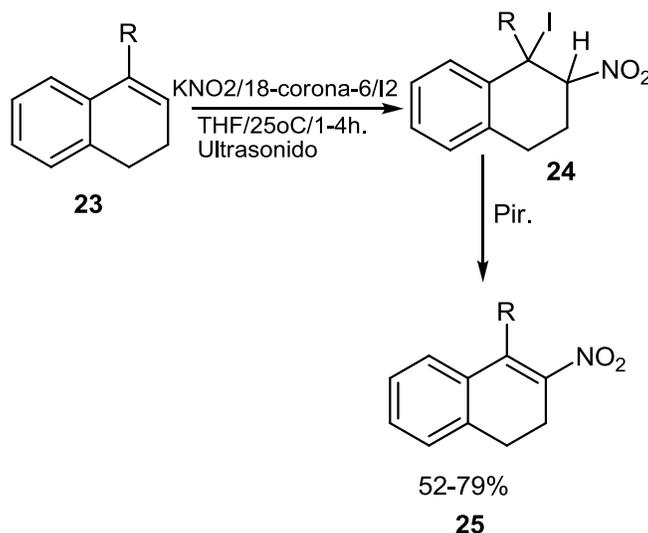
Figura 17. Zonda ultrasónica.

Las sondas ultrasónicas son más caras que los baños y además su uso requiere material de vidrio especial para el cierre o conexiones del matraz si las reacciones a irradiar

necesitan reflujo, atmósfera inerte, presión o vacío. Además, como consecuencia de la cavitación se va produciendo una erosión de la punta de la sonda, que puede comportar dos tipos de problemas: contaminación de la mezcla de reacción por partículas metálicas de la sonda y pérdida de eficiencia por el acortamiento físico de la sonda. Estos problemas se pueden evitar o minimizar utilizando sondas con puntas reemplazables, lo cual resulta mucho más barato que sustituir toda la sonda cuando ésta es de una sola pieza.

1.7.3 Aplicación en síntesis orgánica

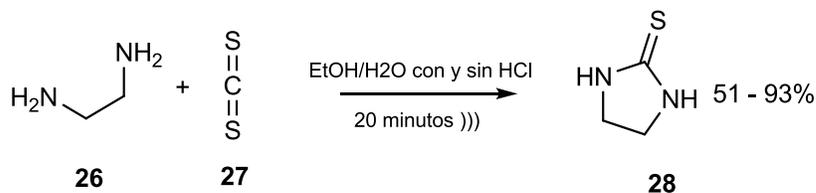
1. Formación de nitriloduro, normalmente se emplea AgNO_2 con I_2 o bien $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{I}_2/\text{EtOAc}/\text{etilenglicol}$, forma un sistema bifásico que genera una importante cantidad del hidroxinitro derivado como subproducto. El procedimiento ultrasónico, con un éter corona como agente de transferencia de fase, permite realizar de una forma fácil y barata, evitando los subproductos (Esquema 9)



Esquema 9. Reacción de regioselectividad de nitriloduro a olefinas.⁴²

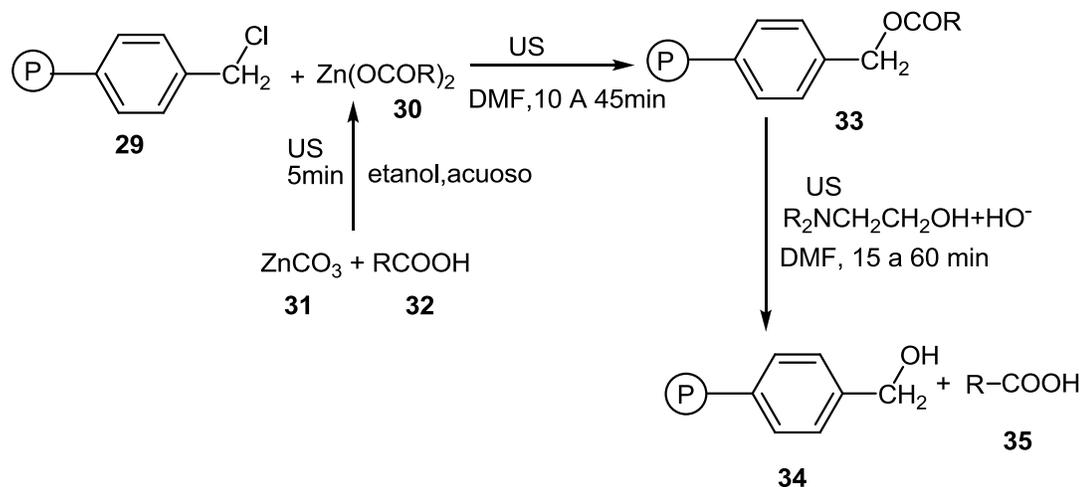
2. Síntesis de imidazolidin-2-tiona: La síntesis de imidazolidin-2-tiona **28** bajo US fue reportada partiendo de etilendiamina **26** y disulfuro de carbono **27** como materias primas, en sistemas de metanol y agua como disolventes. La reacción ocurrió bajo

catálisis ácida (HCl) y sin ella. Los rendimientos dependían de la temperatura y la acidez del sistema (Esquema 10).



Esquema 10: Obtención de **28** con y sin medio ácido.⁴³

3. Ácidos carboxílicos a polímeros: se realiza con la resina de Merrifield y sales de cesio de Boc-aminoácidos en 16-14 h a 50°C empleando DMF como disolvente. Para el desanclaje de péptido, el método más suave en condiciones clásicas es una transesterificación con dimetil-aminoetanol en bicarbonato acuoso, aunque la reacción es demasiado lenta (al menos de 72h). Ambos procesos se pueden simplificar y acelerar notablemente con ultrasonido, con excelentes rendimientos (Esquema 11)



Esquema 11. Anclaje de ácidos carboxílicos a polímeros.⁴⁴

1.8 Espectroscopia. Técnicas para elucidar estructuras químicas.

En la Química Orgánica es importante identificar las estructuras orgánicas. Una vez que se tiene un compuesto de interés de una fuente natural, debe determinarse la

estructura antes de iniciar su síntesis, y determinar si tiene la estructura deseada. Se necesitan de técnicas analíticas que utilicen poca muestra y no destruirlas, es por esa razón que se utilizan técnicas espectroscópicas para identificar y cuantificar un compuesto.

La espectroscopia de absorción es la medición de luz que absorbe un compuesto como una función de longitud de onda de la luz. En general, un espectrofotómetro irradia la muestra con luz, mide la cantidad de luz transmitida como una función de longitud de onda y grafica los resultados.

La espectroscopia de infrarrojo (IR): El análisis por espectrometría de absorción infrarroja se basa en la interacción de las moléculas orgánicas con la energía infrarroja proporcionada por una radiación en el espectro electromagnético en la región del infrarrojo ($4000-400\text{ cm}^{-1}$). El IR se utiliza en la identificación de grupos funcionales en un compuesto orgánico, al igual confirma la identidad de un compuesto por comparación con el espectro de una muestra conocida.

Cuando una molécula absorbe radiación infrarroja, la vibración molecular aumenta en intensidad; por lo que cada frecuencia de luz absorbida por una molécula corresponde a la vibración de un grupo de enlaces específicos (grupo funcional). La mayoría de los grupos funcionales provocan absorciones características en el infrarrojo que cambian poco de un compuesto a otro. Los espectros pueden observarse en la parte de los anexos, las bandas nos indican la presencia de los grupos funcionales, en la figura 18 se observa en la región donde se encuentran los grupos funcionales.^{45,47}

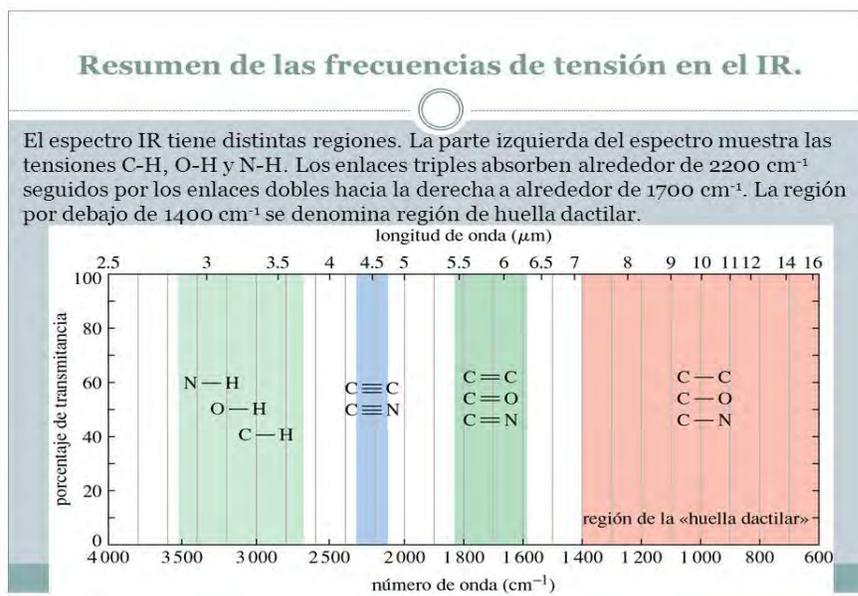


Figura 18. Regiones del espectro infrarrojo

La espectrometría de masas (EM): No es una técnica espectroscópica debido a que no mide la absorción o emisión de luz. Un espectrómetro de masas bombardea moléculas con electrones y rompe las moléculas en fragmentos. El análisis de las masas de los fragmentos proporciona la masa molecular (MM), posiblemente la fórmula molecular y alguna información sobre la estructura y grupos funcionales, (Figura 19).^{46,47}

El análisis por espectrometría de masas se realiza en cuatro etapas básicas:

1. Introducción de la muestra.
2. Ionización de la muestra, en la que se transforman los átomos o moléculas en especies iónicas en fase gaseosa, con la consiguiente pérdida de electrones o protones.
3. Separación y el análisis de los iones moleculares y de los fragmentos cargados producidos según su relación m/z .
4. Finalmente, se obtiene el espectro de masas, en el que se presenta la abundancia relativa de los iones y fragmentos separados respecto a la relación masa/carga.

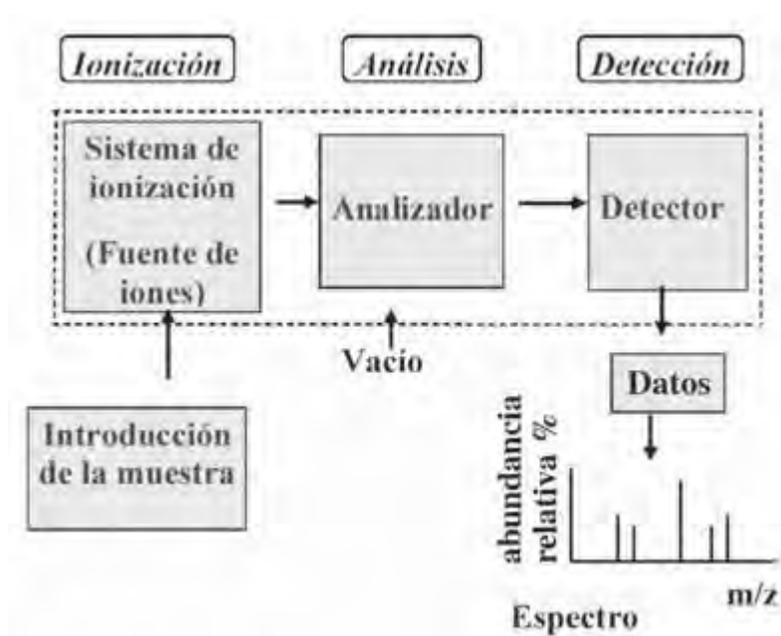


Figura 19. Esquema de un espectrómetro de masas.

- DART: Ionización por análisis directo en tiempo real

Es una nueva técnica de ionización a presión atmosférica en la que un haz formado por iones de átomos de helio, producidos mediante descarga eléctrica, se enfoca hacia la muestra. Las especies ionizadas de la muestra se analizan en el espectrómetro a presión atmosférica, el proceso por el que produce la ionización positiva, se debe a una transferencia de protones. Sirve para sólidos, líquidos y gases, colocando la muestra entre el sistema DART y el analizador sin necesidad de un pretratamiento o uso de disolventes. Este sistema de ionización se puede utilizar para compuestos orgánicos y biomoléculas entre otros.

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN): Permite determinar el entorno químico de los átomos de hidrógeno (RMN de ^1H) o de los átomos de carbono (RMN de ^{13}C) y, a partir de esa información, es posible determinar la estructura y estereoquímica de los compuestos orgánicos.⁴⁷

Capítulo 2. Antecedentes

2.1 Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr)

El estudio de los mecanismos de reacción es uno de los aspectos más importantes dentro de la Química Orgánica. Los libros de texto dedican gran parte de su contenido a la descripción del tema y en los cursos de teoría se concede mucha atención a la explicación de los mismos.

Entre los diversos mecanismos que se han propuesto para explicar las reacciones orgánicas se encuentran los de Sustitución Aromática, tanto Electrofílica como Nucleofílica, pero mientras que para el primero es posible encontrar un buen número de reacciones que permiten ilustrar en el laboratorio los conceptos aprendidos en la teoría, el segundo está prácticamente limitado a esto último, ya que a pesar de que también se conoce una buena cantidad de reacciones^{48,49} son pocas las que se han adaptado como prácticas de laboratorio, debido principalmente a que algunas de las materias primas empleadas no son fácilmente accesibles.

2.1.1 Reacciones SNAr vía Adición-Eliminación

En aquellos casos en los que el anillo presenta deficiencia electrónica y se comporta como ácido de Lewis, da lugar a reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (SNAr) que son menos comunes. Una reacción de SNAr se puede representar de la siguiente manera:



Donde:

Y es la especie nucleofílica

X el nucleófilo.

La reversibilidad de la reacción se debe a que X^- tiene a su vez carácter nucleofílico, puesto que debe ser una especie capaz de llevar un par electrónico no compartido. Otra consecuencia del carácter nucleofílico de X^- es que la reacción de SNAr en anillos no

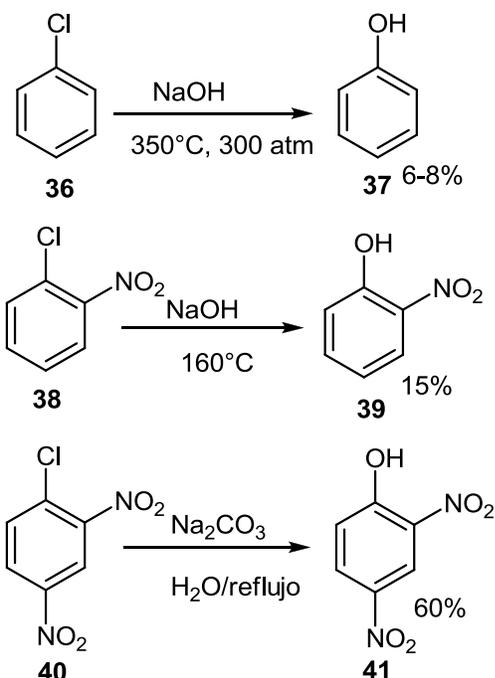
sustituidos es muy difícil, puesto que en tal caso el grupo saliente es un ion hidruro. Hay cuatro situaciones en las que los anillos aromáticos presentan carácter electrofílico:

1. Presencia de grupos electroattractores en posición *orto* y/o *para* al grupo saliente.
2. Reacciones en que el sustrato es una sal de diazonio.
3. Reacciones catalizadas por bases fuertes.
4. Formación de complejos con metales de transición.

2.1.1.1 Reacciones con anillos activados por grupos electroattractores

Los sustratos más comunes para esta reacción son los halogenuros de arilo con uno o más grupos nitro en posición *orto* o *para* al halógeno, aunque también se han empleado como nucleófugos los grupos nitro, sulfonio, alcóxido y fenóxido y como agentes activantes el ciano y el carbonilo. Los nucleófilos que se han ensayado incluyen moléculas neutras o iónicas como alcóxido, fenóxidos, sulfóxidos, fluoruros y aminas.^{48,49}

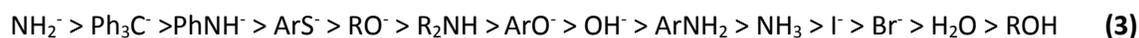
Un ejemplo del efecto de los grupos nitro en la reactividad de los halogenuros de arilo es la reacción de clorobenceno con hidróxido de sodio acuoso que se ilustra en el (Esquema 12). Como se puede ver, el clorobenceno reacciona sólo a temperaturas elevadas, en tanto que la presencia de grupos nitro en posición *orto* o *para* al halógeno permite efectuar la reacción en condiciones suaves.



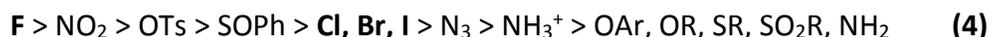
Esquema 12. Comparación S_NAr cuando se emplea un grupo nitro como desactivante del anillo.

2.1.1.2 Mecanismo de reacción

El mecanismo de reacción varía ligeramente para cada sistema de reacción, ya que la reactividad de las especies involucradas se ve afectada por las interacciones que se establecen entre el sustrato, el nucleófilo, el nucleófilo y el disolvente. Las propiedades que determinan la naturaleza de tales interacciones son principalmente basicidad y polarizabilidad. Debido a esto, no es posible establecer una escala absoluta de reactividad de los nucleófilos, sin embargo, se ha observado el siguiente orden aproximado:

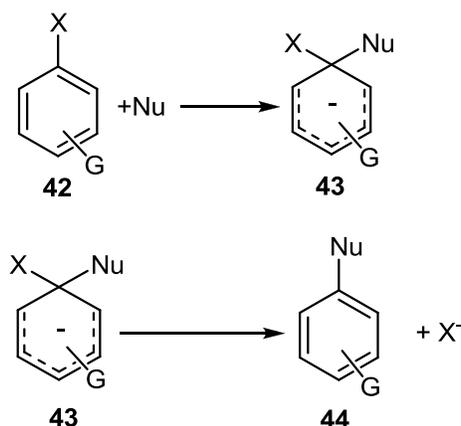


Por la misma razón, la movilidad del grupo saliente se puede establecer solo aproximadamente, observándose la siguiente:



El orden de reactividad de los halógenos permite establecer que el paso determinante de la velocidad no es la salida del halógeno, ya que, de otra manera, el orden sería inverso al que se ha observado. Esta hipótesis se ve reforzada por el hecho de que al

comparar las reacciones donde el grupo saliente es halógeno con aquellas donde el grupo saliente es un derivado de azufre, la velocidad de reacción prácticamente no varía (Esquema 13). Las observaciones anteriores permiten proponer un mecanismo que consta de dos pasos.^{48,49}

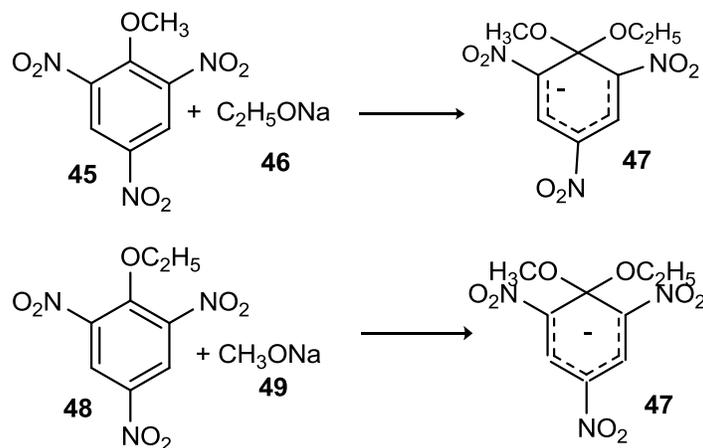


Esquema 13. Mecanismo de Adición-Eliminación en una reacción S_NAr .

Este mecanismo recibe el nombre de mecanismo por Adición-Eliminación o S_NAr , aunque también ha recibido los nombres de mecanismo de complejo intermediario y S_N2Ar , en donde el primer paso es el ataque nucleófilo a un orbital del sustrato formando un intermediario llamado complejo de Meisenheimer, en el que se ha roto el sistema π aromático y que presenta la mayor densidad electrónica en las posiciones *orto* y *para* al punto de ataque. Esto explica por qué la presencia de grupos electroattractores en estas posiciones estabiliza al intermediario y permite el desarrollo de un proceso energéticamente favorable. El segundo paso es la salida del nucleófilo y el restablecimiento del sistema π aromático. Generalmente el primer paso es el determinante de la velocidad, aunque como se verá más adelante en ciertas situaciones esto no se cumple.

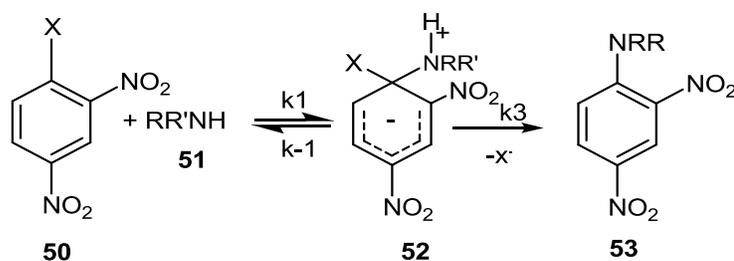
Los argumentos que apoyan el mecanismo descrito se basan principalmente en la detección y comportamiento de la especie iónica propuesta por Jackson y Gassoso en 1900 como intermediario en la reacción entre éteres del ácido pícrico y alcóxido de potasio.⁵⁰ El intermediario propuesto fue aislado por Meisenheimer en 1902 en las reacciones entre

3,4,6-trinitrofenol y metóxido de potasio y entre 2,4,6-trinitroaminol y etóxido de potasio⁵¹ (Esquema 14), por lo que se conocen actualmente como sales o complejos de Meisenheimer.



Esquema 14. Intermediario Meisenheimer.

Los resultados obtenidos por estudios cinéticos en estado estacionario,^{51,52} apoyan la conclusión de que la SNAr transcurre a través de un complejo intermediario. La reacción más estudiada desde el punto de vista cinético es la que ocurre con aminas como nucleófilos, (Esquema 15).

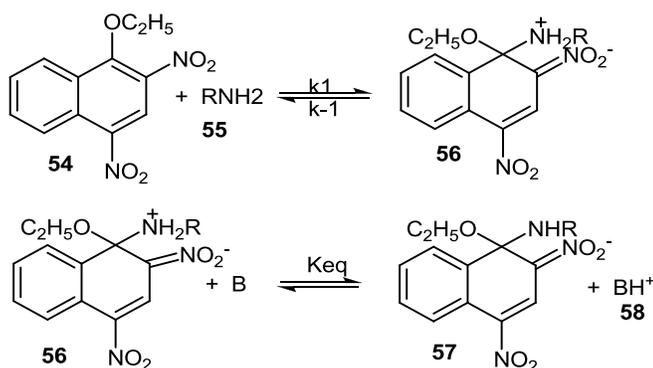


Esquema 15. Complejo intermediario en una reacción de SNAr.

Desde el punto de vista mecanístico, es necesario determinar si el intermediario es un zwitterion¹ o su base conjugada.

¹ Zwitterion: Ion que tiene simultáneamente una región con carga positiva y una con carga negativa. son moléculas que contienen grupos ácidos y grupos básicos (y son, por tanto, anfóteros) existiendo como iones dipolares en ciertos intervalos de pH.

Para ello, se lleva a cabo la reacción entre aminas y 2,4-dinitronaftalenos sustituidos con alcóidos en posición 1. Inicialmente se observa la formación rápida del complejo σ , la cual es seguida por la formación lenta de la base conjugada de una 2,4-dinitronaftilamina por pérdida de un protón como se ve a continuación (Esquema 16).



Esquema 16. Formación del complejo σ , seguido por la formación de la base conjugada.

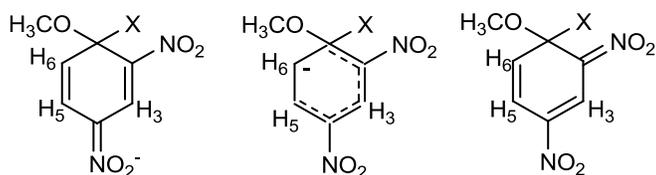
2.1.1.3 Caracterización de los complejos de Meisenheimer

Durante muchos años la prueba de la formación de estos complejos en las reacciones de $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ se basó únicamente en el desarrollo de colores intensos, rojo principalmente y, puesto que este criterio no puede tomarse como definitivo, era necesario el desarrollo de nuevos métodos para caracterizar estructuras. La aplicación de la Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN^{-1}H) a la caracterización de moléculas orgánicas constituyó un hecho de enorme importancia para el estudio de los complejos de Meisenheimer, aplicándose por primera vez a tales especies en 1964.⁵³

Posteriormente, el desarrollo de la cromatografía permitió complementar los espectros de RMN^{-1}H y establecer completamente la estructura general de los intermediarios iónicos. Aunque las técnicas anteriores han sido fundamentales en la determinación de las estructuras de los complejos, también se ha estudiado los espectros electrónico e infrarrojo de los mismos a fin de complementar la información estructural.

Entre los complejos más estudiados por RMN^{-1}H se encuentran los derivados de 1,3-dinitrobenzono; los dinitrobenzenos que se han estudiado principalmente son derivados de 2,4-dinitroanisol, ya que la adición de nucleófilos al 1,3-dinitrobenzono en sulfóxido de

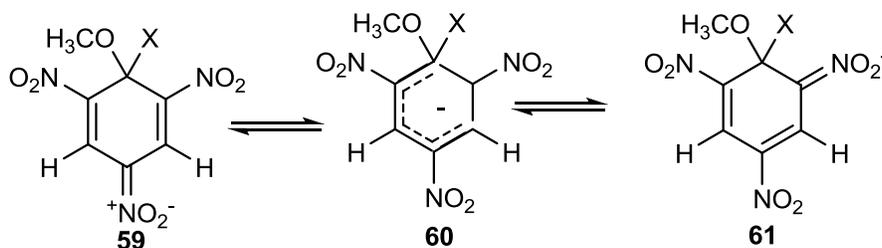
dimetilo genera pequeñas cantidades de radicales que impiden la determinación de los espectros de RMN, (Esquema 17).⁵⁴



Esquema 17. Derivados de 2,4-dinitroanisol.

2.1.1.4 Estructuras cristalinas

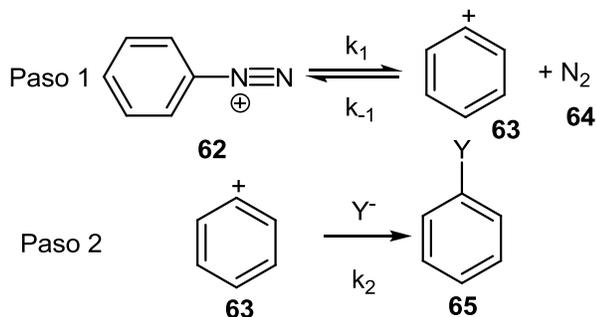
Las primeras estructuras cristalinas de sales de Meisenheimer se determinaron a fines de los 60's en aductos derivados de éteres de picrilo^{55,56} con ion metóxido, (Esquema 18).



Esquema 18. Equilibrio en las diferentes formas resonantes del anión en una reacción SNAr.

2.1.2 Reacciones con sales de diazonio

La Sustitución Nucleofílica Aromática con sales de diazonio como sustratos puede llevarse a cabo fácilmente aun en anillos aromáticos que no tengan un grupo sustituyente adicional, debido a que el grupo saliente es nitrógeno molecular. Si se agregan sales de haluros al medio de reacción, se observará la formación de halogenuros de arilo, además del producto esperado, sin embargo, la rapidez no se ve afectada por la cantidad de sal añadida. Por otro lado, se observa que la reacción es de primer orden respecto a la sal de diazonio e independiente de la concentración del nucleófilo, (Esquema 19), que es similar a la S_N1 observada para sustratos alifáticos e involucra la participación de un ion aronio, especie altamente reactiva.

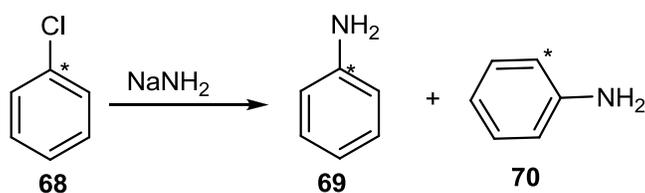


Esquema 19. SNAr por medio de una sal de diazonio.

La reactividad del ion arenonio hace que reaccione rápidamente con cualquier nucleófilo presente en el medio, de ahí que al agregar haluros se obtengan mezclas de productos sin selectividad.

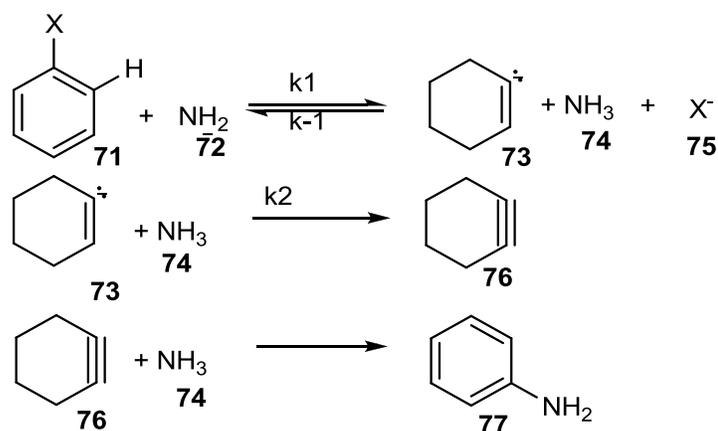
2.1.3 Reacciones de SNAr vía Eliminación-Adición

Cuando un halogenuro de arilo se encuentra en presencia de una base fuerte, ocurre una reacción de sustitución nucleofílica, en la que el sustituyente no ocupa uniformemente la posición que tenía el grupo saliente, sino que puede ocupar una posición adyacente. Esto se ha observado mediante la siguiente reacción,⁵⁷ (Esquema 21).



Esquema 21. Marcaje isotópico, para SNAr con NaNH_2 .

La proporción que se obtiene de ambos productos es prácticamente 1:1. El mecanismo propuesto para explicar lo anterior, puede observarse en el esquema 22.



Esquema 22. Mecanismo por medio de bencino para una reacción de S_NAr con $NaNH_2$.

Puesto que el bencino es el intermediario 76, puede reaccionar por cualquiera de las dos posiciones equivalentes del triple enlace el producto obtenido es una mezcla como se vio antes.

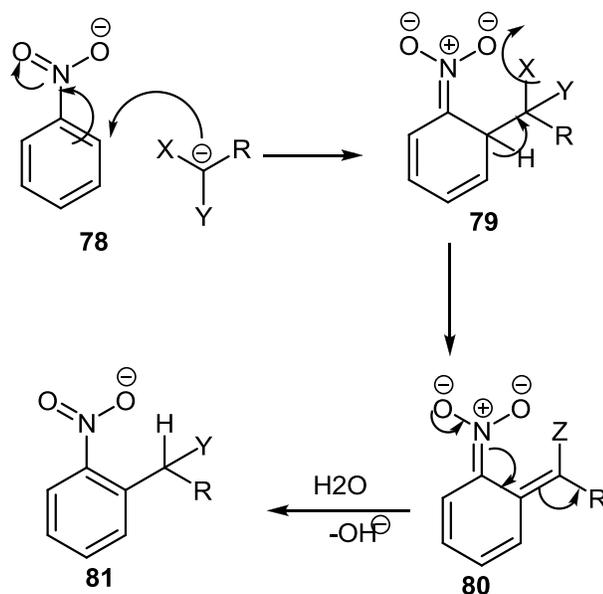
El primer paso es una reacción ácido-base que ocurre debido a que la acidez de los hidrógenos en los halogenuros de arilo es mayor que en los anillos no sustituidos.⁵⁸ EL orden de reactividad es $F > Cl > Br > I$.^{58,59} Los hidrógenos más ácidos son los que se encuentran en posición *orto* al halógeno y los menos ácidos los que se encuentran en posición *para*.

El segundo paso es la salida del halogenuro, siguiendo un orden inverso al anterior.⁶⁰ La velocidad de formación de bencino, es resultado de ambas etapas y está en el orden $I > Br > Cl \gg F$, debido a que para el caso de I y Br el primer paso es el determinante de la velocidad, en tanto que por F y Cl es el segundo.

2.1.4 Sustitución nucleofílica aromática vicaria de hidrógeno

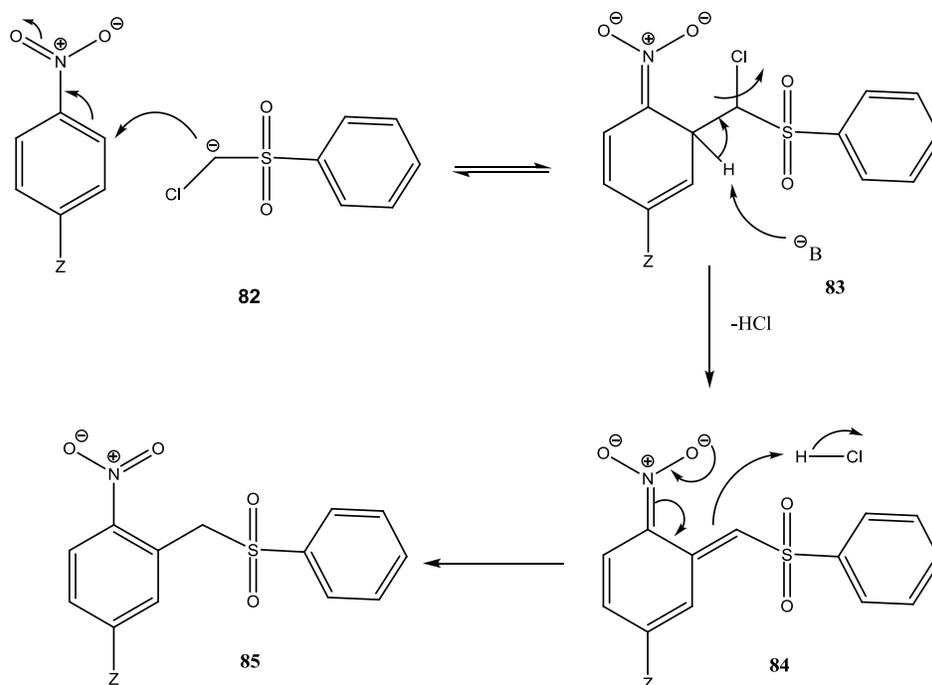
Anteriormente se vio que la S_NAr de hidrógeno no ocurre con los nucleófilos comunes, ya que esto implica la salida de un hidruro que es un mal grupo saliente. Sin embargo, se ha observado que la adición de varios nucleófilos a nitroarenos ocurre con mayor rapidez sobre los carbonos con hidrógeno que sobre los carbonos con otros sustituyentes,⁶¹ de tal manera que existe la posibilidad de realizar la S_NAr de hidrógeno, así se encuentra una manera de removerlo del producto formado por la adición inicial del nucleófilo. Una manera de lograr lo anterior es la reacción entre nitroarenos y carbaniones

que contienen grupos salientes, lo que da por resultado la sustitución de hidrógeno aromático *orto* o *para* al grupo nitro (Esquema 23).⁶²



Esquema 23. Ejemplo de SNAr de hidrógeno (Vicaria).

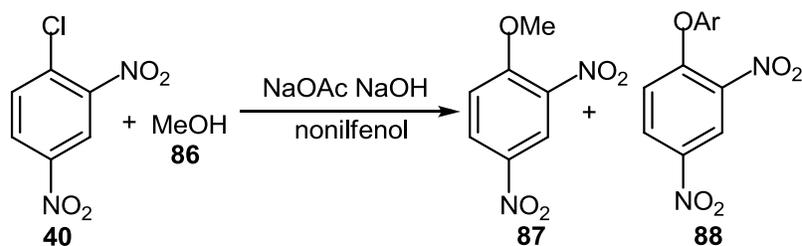
La reacción se puede hacer sobre nitroarenos con sustituyentes adicionales, que pueden ser inclusive los grupos salientes de la SNAr. En este caso, se ha observado que los productos formados dependen de la posición del sustituyente Z. Así, en el caso de los *para*-Z-nitrobenzenos se forma exclusivamente el producto de SNAr vicaria en posición *orto* al grupo nitro, en tanto que en el caso de los *orto*-Z y *meta*-Z-nitrobenzenos se pueden obtener dos o tres isómeros,⁶³(Esquema 24).



Esquema 24. SNAr en compuestos *para*-Z-nitrobenzenos sustituidos.

El mecanismo de reacción consta de dos pasos, el primero es la adición reversible y rápida del nucleófilo y el segundo es la eliminación de HCl catalizada por la base, esta etapa determina la velocidad de reacción. El hecho de que el producto de la sustitución sea un carbanion hace que la adición de un segundo nucleófilo sea muy difícil, por lo que se obtiene el producto de monosustitución con una selectividad muy alta.⁶⁴

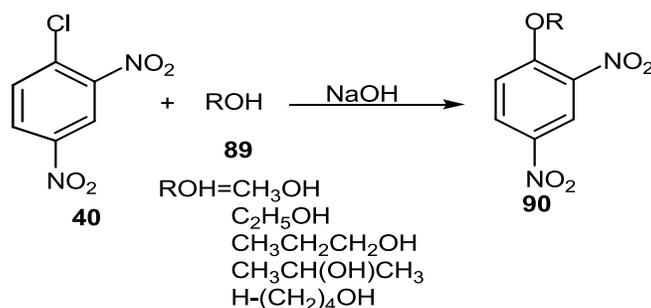
La reacción con alcoholes se puede realizar con bases débiles como carbonato o acetato de sodio. En el último caso no se observa competencia con el acetato como nucleófilo, ni siquiera en caso de emplear acetato de plata, (Esquema 25).



Esquema 25. Reacciones con alcoholes en una SNAr.

Otros nucleófilos empleados son tiocianato de potasio, amoniac y *para-ter*-butilfenol. En el caso del tiocianato de potasio, se emplea etilenglicol como agente de transferencia de fase. En la literatura⁶⁵ se informa que la reacción solo se puede hacer con el 2,4-dinitrobromobenceno en presencia de un agente de transferencia de fase, ya que sin éste la reacción no se lleva a cabo ni aun cambiando los disolventes. Sin embargo, para el sistema mencionado arriba se obtienen buenos resultados y se observa que la reacción puede proceder también en ausencia de etilenglicol con buenos rendimientos. Un aspecto interesante de esta reacción es que a pesar de que el anión tiocianato tiene la carga negativa deslocalizada y por tanto es posible el ataque a través de azufre o nitrógeno, únicamente se detecta el primer caso dando como producto exclusivo el tiocianato de 2,4-dinitrofenilo.

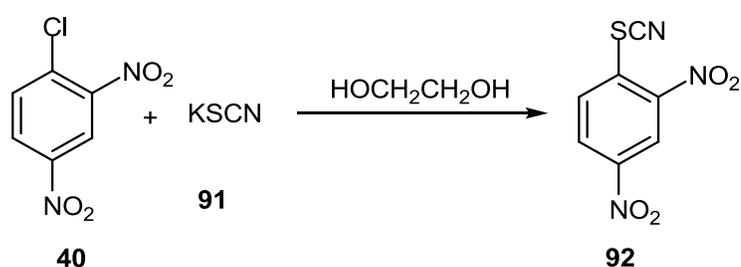
A partir de esta observación se abre la posibilidad de emplear otros alcoholes para llevar a cabo la SNAr. Al llevar a cabo la reacción con diversos alcoholes, en condiciones anhidras, se observa que el rendimiento de la reacción disminuye al aumentar la longitud de la cadena alquílica. Este efecto se puede explicar por el mecanismo de reacción en dos pasos propuesto previamente. El primer paso es el ataque del alcohol sobre el anillo para formar una especie con una carga positiva sobre el átomo de oxígeno, seguido de la salida del protón por efecto de la base presente en el medio, dando lugar a la formación del complejo de Meisenheimer y finalmente la salida rápida del nucleófilo. Así, con base en este mecanismo, se puede decir que uno de los factores que determinan la velocidad de sustitución es la solubilidad de la base, que disminuye a medida que aumenta el carácter no polar del disolvente. (Esquema 26)



Esquema 26. SNAr con diversos alcoholes anhidros.

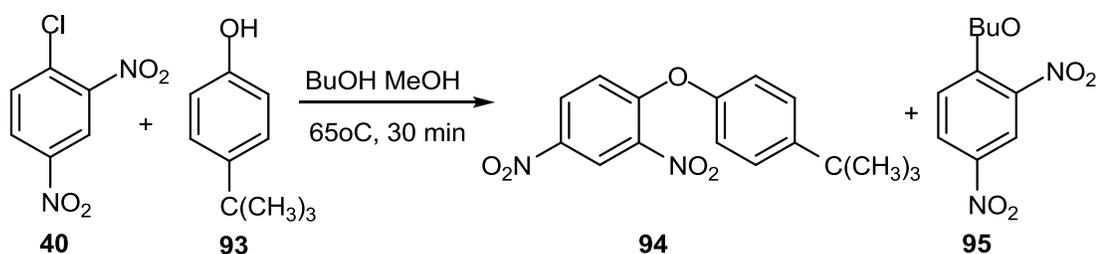
Por otro lado, también se observa un efecto estérico sobre el rendimiento de la reacción. Otro factor que es necesario tomar en cuenta es el efecto del agua sobre el medio de reacción. Así, en el caso de la reacción con etanol, se observa que al aumentar la cantidad de agua en el medio disminuye la formación del éter, ya que como se anotó arriba, existe competencia entre ambos nucleófilos.

Otros nucleófilos del mismo tipo ensayados, fueron el tiocianato de potasio, con el que no se obtuvo producto alguno; el sulfuro de sodio que da como producto el disulfuro de 2,4-dinitrofenilo y el disulfuro de sodio, obteniéndose el mismo producto (Esquema 27).



Esquema 27. SNAr empleando derivados de azufre.

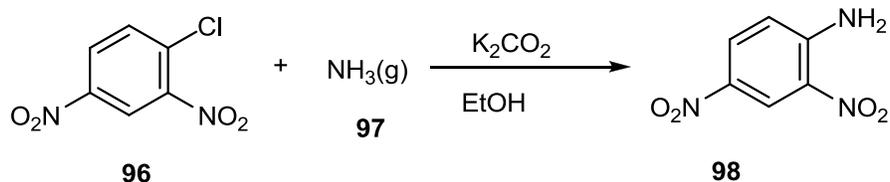
La reacción con *para-ter*-butilfenol se hizo a partir de la observación de que, en una de las reacciones con metanol, en la que se usó nonilfenol como agente de transferencia de fase, se obtuvo una pequeña cantidad de diariléter. La reacción se hizo empleando *n*-butanol como disolvente con el fin de observar la competencia entre ambos nucleófilos, (Esquema 28).



Esquema 28. SNAr con fenoles para la obtención de éteres.

Por último, al efectuar la reacción con amoníaco con butanol como disolvente, se observa la formación exclusiva de 2,4-dinitrofenilaminilina, lo que corrobora el hecho ya

informado de que los derivados de nitrógeno son mejores nucleófilos que los correspondientes derivados de oxígeno, (Esquema 29).



Esquema 29. SNAr con fenoles para la obtención de éteres.

2.2 Importancia de las Arilhidrazinas y aplicaciones de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina

Las arilhidrazinas, (Figura 20), son intermedios importantes en la síntesis de heterocíclicos, incluyendo los indoles⁶⁶ y algunos azoles^{67,68}, muchos de los cuales muestran actividad biológica y se utilizan en el desarrollo de diversos fármacos.⁶⁹⁻⁷⁰ Las arilhidrazinas son también intermedios clave en la preparación de sistemas estables como verdazil⁷¹⁻⁷³ y benzo-[1,2,4]-triazinilos.^{74,75}

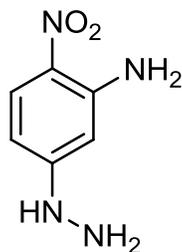


Figura 20: Estructura molecular de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina.

Las aplicaciones que se han encontrado para algunos derivados de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, al igual que otros derivados aminados, ha sido en diversos campos, especialmente la Química Medicinal, lo que ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstas, como en el presente trabajo (Esquema 28).^{76,77}

Capítulo 3. Método experimental

3.1 Material y equipo

Los materiales de partida empleados son hidrazina monoacetilada, fenilhidrazina, anilina, etanolamina. Todos los reactivos mencionados son marca Sigma Aldrich®, y se usaron sin previa purificación o tratamiento. La 5-cloro-2-nitroacetanilida y la 5-cloro-2-nitroanilina fueron sintetizadas a partir de la 3-cloroanilina.

La descripción de los equipos utilizados es la siguiente:

- Energía infrarroja:

Se usó una lámpara OSRAM de 250W, filamento de titanio, (Figura 21). La fuente de irradiación infrarroja (IR) consiste en un envase cilíndrico de metal vacío, en el cual se coloca dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM® modelo THERA-TERM®, 250 W, 125 V, que emite una longitud de onda predominante de 1100 nm (9.09 cm^{-1} , IR cercano). Para controlar la temperatura se empleó un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY®, 120/140 V.

- Ultrasonido:

El equipo de ultrasonido es Cole-Parmer Inst. CPX500 de 20 KHz, (Figura 23). La fuente de ultrasonido (US) es un procesador ultrasónico de alta densidad con control de temperatura por microprocesador marca Cole Parmer®, modelo de 500 W, 115 V, con una frecuencia nominal de 20 kHz. La sonda para transmitir el US está compuesta de una aleación de titanio y vanadio.

- Microondas:

El equipo de microondas es ESEVE-MIC-1 de 762W y 60Hz de frecuencia, (Figura 22) y un horno de microondas convencional marca DAEWOO Mod. KOR-631G, 2450 MHz.

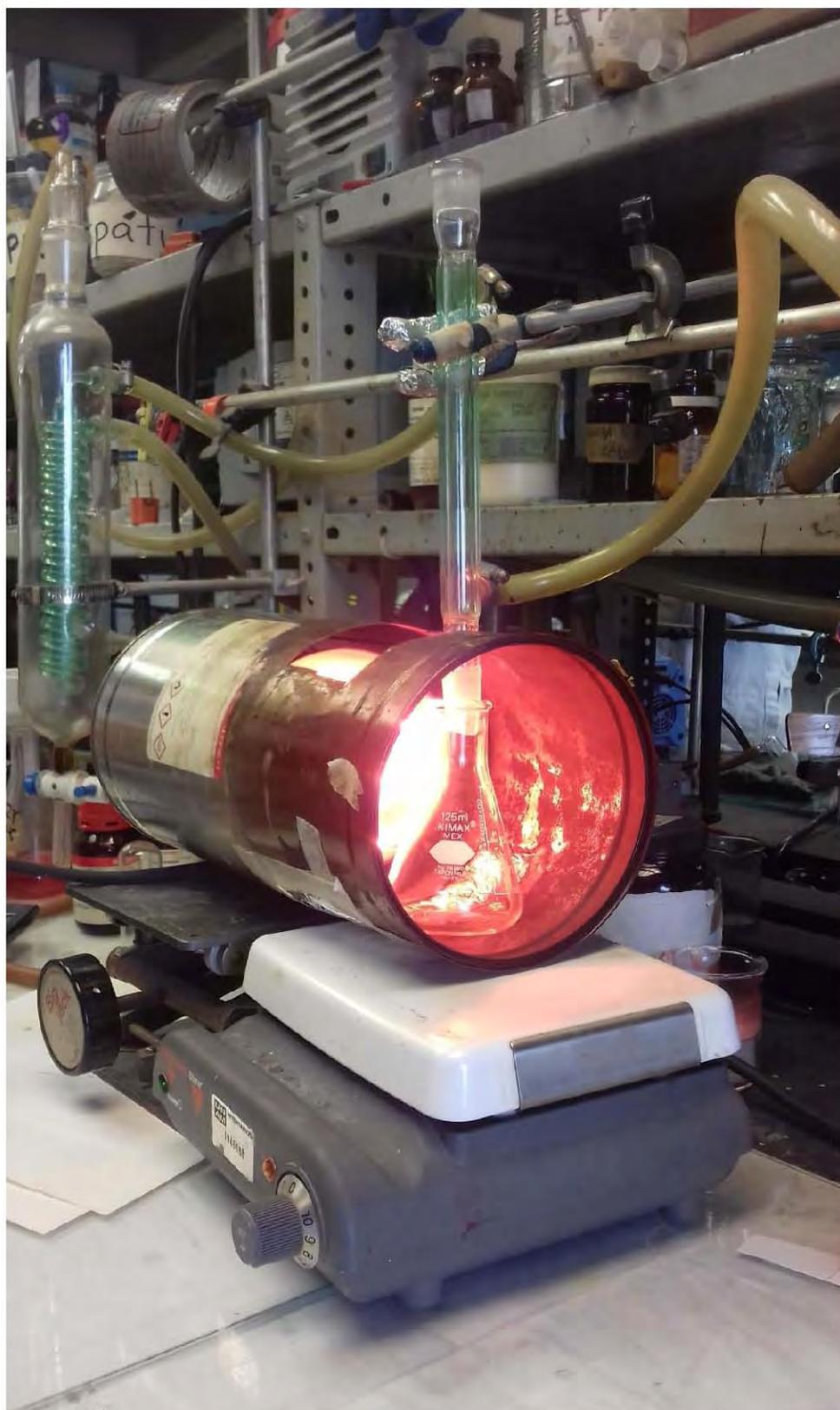


Figura 21. Equipo de irradiación infrarroja.



Figura 22. Equipo de microondas monomodo.



Figura 23. Equipo de ultrasonido de sonda.



Figura 24. Equipo de ultrasonido de baño.

El equipo empleado para los puntos de fusión fue un aparato SEV modelo PF-300. La Espectrofotometría de Infrarrojo se llevó a cabo con un aparato FT-IR Bruker Tensor 27 con accesorio ATR de diamante, utilizando la técnica ATR (Attenuated Total Reflection). La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se obtuvo con un espectrómetro Varian EM-390 de 300 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm con relación al tetrametilsilano (Me_4Si , $\delta = 0$) y usando sulfóxido de dimetilo hexadeuterado (DMSO , d_6) y cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente. La Espectrometría de Masas (EM) se realizó en un espectrómetro JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, mediante la técnica DART (Direct Analysis in Real Time).

3.2 Parte experimental

Para reacciones de acetilación:

En un matraz fondo redondo de 100 mL, se colocan 12 mL (12.24g / 0.110 mol) de 3-cloroanilina y con agitación magnética se le agregaron 26 mL (26.26g / 0.257 mol) de

anhídrido acético, 10 mL de una porción y 3 mL cada 5 min hasta finalizar. Se deja reaccionar por el tiempo y temperatura indicados en la tabla 2.

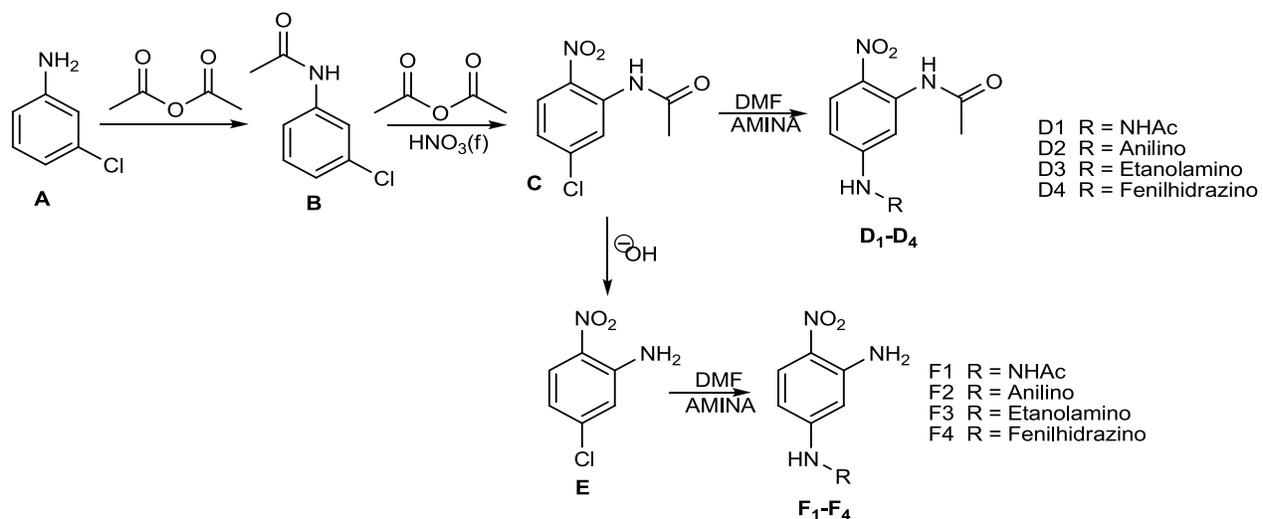
Para reacciones de nitración:

En un vaso de precipitados de 100 mL colocado en un baño de acetona-hielo seco a -75°C se colocan 28.8 mL (1.4 eq.; 29.46 g, 0.206 mol) de anhídrido acético y 8.63 mL (13 g, 0.206 mol) de $\text{HNO}_{3(\text{f})}$, se agregan 3 mL de una vez y después 1 mL cada 30 segundos con agitación constante y suave. Después que se adicionó todo el $\text{HNO}_{3(\text{f})}$, se agita por 30 minutos más.

La mezcla de reacción anterior es para formar el acetato de nitronio *insitu*, una vez formado este, se agrega la 3-cloroacetanilida disuelta en anhídrido acético previamente (30 g / 0.196 mol). Se agita moderadamente por 45 minutos. Posteriormente se vierte la mezcla de reacción en una mezcla hielo-agua y el precipitado formado se filtra a vacío.

Para reacciones de SNAr:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocan 5g (23.36 mol) de 5-cloro-2-nitroacetanilida, con agitación magnética, se le agregaron (46.72 mol) de la amina correspondiente. se dejó reaccionar por el tiempo y temperatura correspondientes, indicados en las tablas 2 y 3. Posteriormente, se agregó agua-hielo al seno de la reacción y el precipitado formado se filtró a vacío. El compuesto obtenido se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano / acetato 7:3.



Esquema 28: Reacción general planteada para la obtención de la 5-cloro-2-nitroanilina y 5-cloro-2-nitroacetanilida y su posterior reacción SNAr con diferentes aminas.

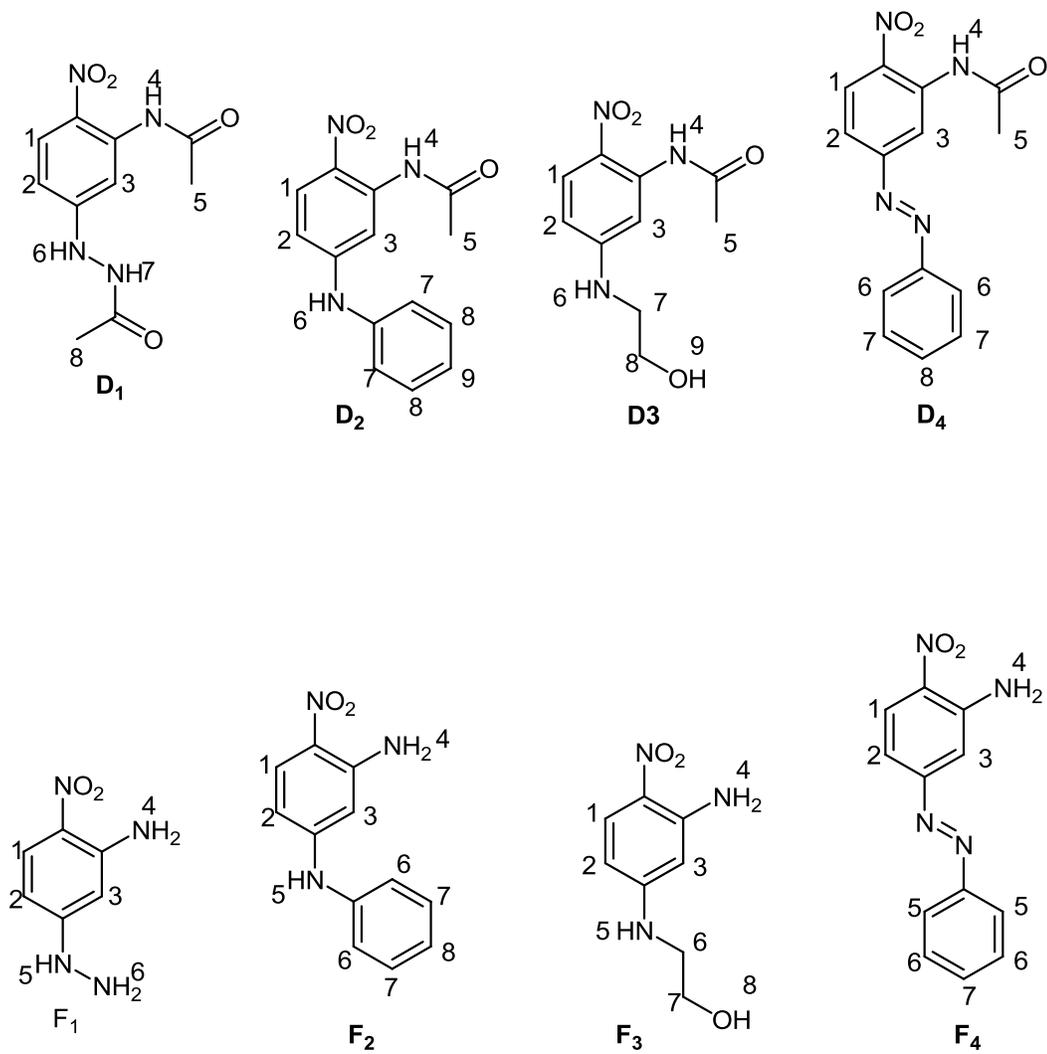
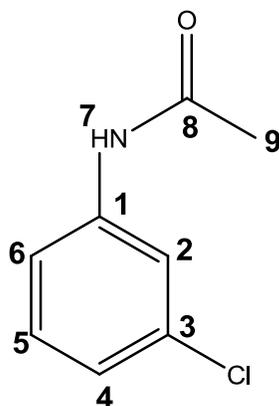


Figura 25. Moléculas objetivo.



3-CLOROACETANILIDA (B)

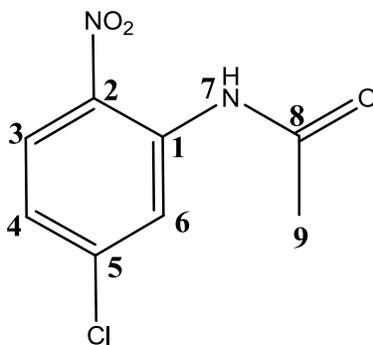
IR, (ATR, cm^{-1}): 3297, 3255 (NH); 3185, 3120, 3076 (CH's, CH₃); 783 (C-Cl); 1671 (C=O); 1593, 1279 (C-N); 1473, 1309 (C=C); 869, 783, 703 (sust 1,3)

EMDART (19 eV): m/z 170 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₈H₉ClNO; 170.03805

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 2.05 (s, 3H, H₉, CH₃); 7.06 (dc, 1H, H₄, $J = 8.1$ Hz; $J = 2.1$ Hz); 7.29 (t, 1H, H₅, $J = 8.1$ Hz); 7.41 (dc, 1H, H₆, $J = 8.1$ Hz y $J = 2.1$ Hz); 7.81 (t, 1H, H₂, $J = 2.1$ Hz); 10.11 (s, 1H, H₇, NH)

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 25.7 C₉; 121.6 C₆; 123.4 C₂; 126.9 C₄; 135.8 C₅; 141.6 C₃; 143.0 C₁; 169.1 C₈



5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (C)

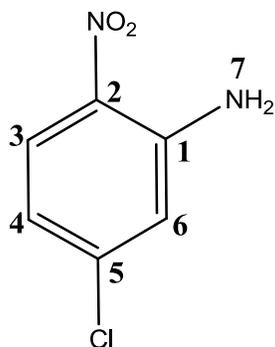
IR, (ATR, cm⁻¹): 3432, 3328 (NH); 3139, 3087 (CH'S, CH₃); 1913, 958 (C-Cl); 1694 (C=O); 1607 (CN); 1578, 1449 (C=C); 1496, 1331 (NO₂); 867, 846, 822 (sust. 1,2,4)

EMDART (19 eV): *m/z* 215 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₈H₈ClN₂O₃ 215.02267

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-d₆, ref. DMSO-d₆): 2.35 (s, 3H, H₉, CH₃); 7.18 (dd, 1H, H₄, *J* = 9 Hz; *J* = 2.4 Hz); 8.22 (d, 1H, H₃, *J* = 9.3 Hz); 8.94 (d, 1H, H₆, *J* = 2.1 Hz); 10.48 (s, 1H, H₇, NH)

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-d₆, ref. DMSO-d₆): 25.7 C₉; 121.6 C₆; 123.4 C₄; 126.9 C₁; 135.8 C₃; 141.6 C₂; 143.0 C₅; 169.1 C₈



5-CLORO-2- NITROANILINA (E)

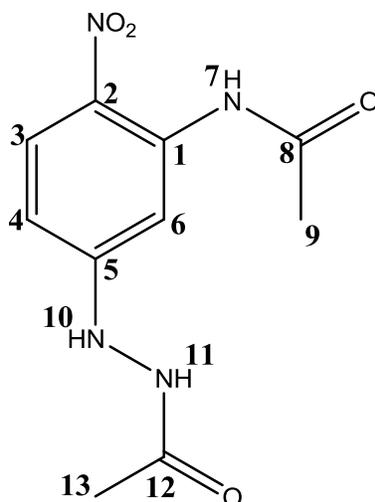
IR, (ATR, cm⁻¹): 3493, 3381 (**NH₂**); 3092 (**CH's**); 1633 (**CN**); 1558, 1493 (**NO₂**); 1558, 1424 (**C=C**); 1245 (**C-Cl**); 849, 797, 748 (**sust. 1,2,4**)

EMDART (19 eV): *m/z* 170 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₆H₆ClN₂O₂; 173.01120

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 6.128 (s, 2H, **H₇**, NH₂); 6.669 (c, 1H, **H₄**, *J* = 9Hz; *J* = 2.1Hz); 6.833 (d, 1H, **H₂**, *J* = 2.1Hz); 8.07 (d, 1H, **H₅**, *J* = 9Hz)

RMN ¹³C (75 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃ o DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 117.634 **C₂**, 117.806 **C₄**, 127.733 **C₆**, 139.654 **C₅**, 142.000 **C₃**, 145.178 **C₁**



5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (D₁)

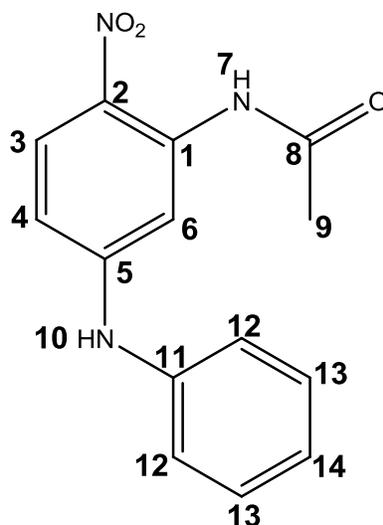
IR (ATR, cm⁻¹): 3470, 3358 (NH); 2915, 2805 (CH's); 1699 (C=O); 1614 (CN); 1572, 1366 (NO₂); 1481 (C=C); 962, 897, 802 (sust. 1, 2, 4).

EMDART (19 eV): *m/z* 253 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₀H₁₀N₄O₄, 253.08585.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 2.169 (s, 3H, H₉, CH₃); 3.074 (s, 3H, H₁₃, CH₃); 4.414 (t, 1H, H₁₀, NH); 6.57 (dd, 1H, H₄, *J* 9.6 Hz; *J* 5.1 Hz); 7.616 (d, 1H, H₆, *J* 2.4 Hz); 8.018 (d, 1H, H₃, *J* 9.6 Hz); 10.60 (s, 1H, H₇, NH).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 25.4 C₁₃; 22.7 C₉; 102.4 C₆; 107.6 C₄; 126.6 C₃; 128.4 C₂; 155.0 C₁; 136.8 C₅; 169.5 C₁₂; 169.6 C₈.



5-FENILAMINO-2-NITROACETANILIDA (D₂)

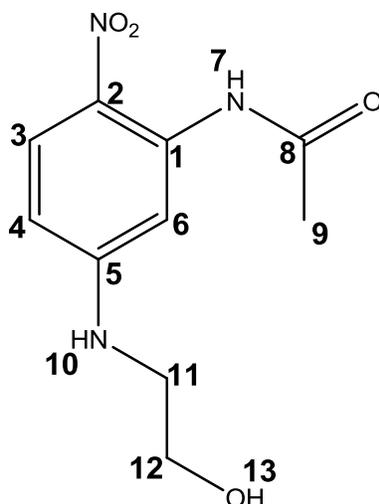
IR (ATR, cm⁻¹): 3269, (NH); 3187, 3121, 3078, 2928 (CH's, CH₃); 1682 (C=O); 1620 (CN); 1544, 1298 (NO₂); 1471 (C=C); 813, 752 (sust 1,2,4).

EMDART (19 eV): *m/z* 272 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₄H₁₄N₃O₃, 272.10348.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 2.275 (s, 3H, H₉, CH₃); 6.523 (s, 1H, H₁₀, Ar-NH-Ar); 6.6573 (dd, 1H, H₄, *J* 6.9 Hz; *J* 2.4 Hz); 7.2149 (m, 4H, H_{13,14}); 7.400 (m, 2H, H₁₂); 8.151 (d, 1H, H₂, *J* 9.6 Hz); 8.369 (d, 1H, H₃, *J* 2.4 Hz); 10.936 (s, 1H, H₇, Ar-NH-Ac).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 25.8 C₉; 104.6 C₆; 108.4 C₄; 122.3 C₁₂; 125.1 C₁₄; 128.8 C₃; 129.7 C₁₃; 134.0 C₂; 137.8 C₁; 138.8 C₁₁; 151.5 C₅; 169.5 C₈.



5-ETANOLAMINO-2-NITROACETANILIDA (D₃)

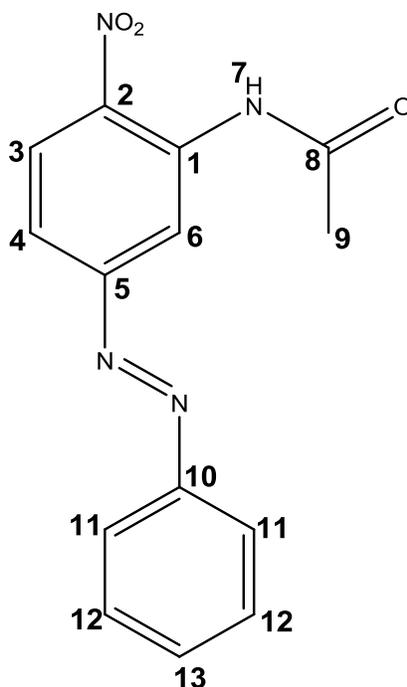
IR (ATR, cm⁻¹): 3181, 3313 (NH); 3111, 2937, 2885, 2850 (CH₃, CH₂, CH's); 1674 (C=O); 1621 (CN); 1593, 1317 (NO₂); 1462 (C=C); 1059 (OH); 817, 852 (sust. 1,2,4).

EMDART (19 eV): *m/z* 240 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₀H₁₄N₃O₄, 240.09853.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 2.227 (s, 3H, H₉, CH₃); 2.011 (s, 1H, H₁₃, OH); 3.423 (c, 2H, H₁₁, CH₂, *J* 5.1 Hz); 3.883 (c, 2H, H₁₂, CH₂, *J* 5.1 Hz); 6.307 (dd, 1H, H₁₀, *J* 6.9 Hz; *J* 2.4 Hz); 8.0605 (d, 1H, H₄, *J* 2.7 Hz); 8.116 – 8.146 (d, 1H, H₃, *J* 9 Hz); 11.066 (s, H₇, NH).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 25.9 C₉; 45.2 C₁₁; 60.6 C₁₂; 107.8 C₆; 126.3 C₄; 126.9 C₃; 128.9 C₂; 138.1 C₁; 154.0 C₅; 169.6 C₈.



5-FENILAZO-2-NITROACETANILIDA (D₄)

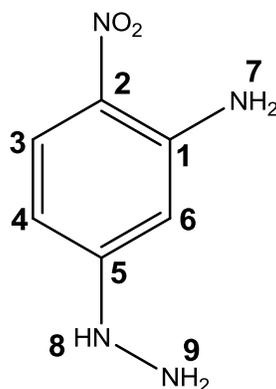
IR (ATR, cm⁻¹): 3472, 3358, 1614, 1580 (NH); 3059, 2923, 2852 (CH's, CH₃); 1691 (C=O); 1614 (CN); 1540as, 1364, 1262sim (NO₂); 1465 (C=C); 1498, 1383, 1465, 1437, 1420 (N=N); 773, 755 (mono sust); 848, 827, 807 (sust 1,2,4)

EMDART (19 eV): *m/z* 285 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₄H₁₃N₄O₃, 285.09936

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 2.352 (s, 3H, H₉, CH₃); 7.555 (t, 1H, H₄, *J* 3 Hz); 7.6485 (dd, 3H, H_{12,13}; *J* 6.9 Hz; *J* 2.1 Hz); 7.988 (q, 2H, H₁₁, *J* 3.9 Hz; *J* 1.5 Hz); 8.368 (d, 1H, H₆, *J* 9 Hz); 9.301 (d, 1H, H₃, *J* 2.1 Hz); 10.467 (s, 1H, H₇, NH)

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 25.8 C₉; 104.6 C₆; 108.2 C₄; 122.3 C₁₁; 129.6 C₃; 124.9 C₁₂; 128.8 C₁₃; 138.9 C₁; 137.7 C₂; 151.7 C₁₀; 142.0 C₅; 169.6 C₈



4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (F₁)

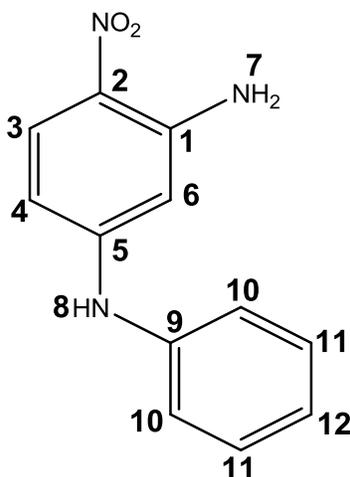
IR (ATR, cm⁻¹): 3470, 3358 (NH); 2908 (CH's); 1614 (CN); 1578, 1551, 1213 (NO₂); 1477 (C=C); 897, 803, 742 (sust 1,2,4).

EMDART (19 eV): *m/z* 169 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₆H₈N₄O₂, 169.06473.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃ ref. CDCl₃): 2.48 (s, 3H, H_{8,9}, NH₂); 5.67 (s, 2H, H₇, NH₂); 5.16 (s, 1H, H₆); 5.52 (d, 1H, H₄, *J* 9.6 Hz); 7.39 (d, 1H, H₃, *J* 9.6 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 95.2 C₆; 104.6 C₄; 127.7 C₂; 122.6 C₃; 155.0 C₁; 148.7 C₅.



5-FENILAMINO-2-NITROANILINA (F₂)

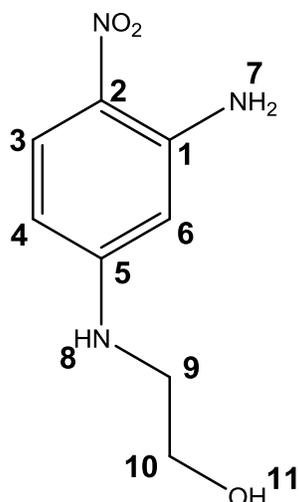
IR (ATR, cm⁻¹): 3451, 3325 (NH); 3021, 2981 (CH's); 1626 (CN); 1579, 1545 (as), 1226 (NO₂); 1498 (C=C); 850, 821, 809 (sust. 1,2,4).

EMDART (19 eV): *m/z* 230 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₂H₁₂N₃O₂, 230.09333.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 6.148 (s, 3H, H_{7,8}, 2NH); 6.188 (d, 1H, H₆, *J* 2.4 Hz); 6.217 (d, 1H, H₄, *J* 2.4 Hz); 6.249 (d, 2H, H₁₀, *J* 2.4 Hz); 7.134–7.207 (m, 2H, H₁₁); 7.379 (td, 1H, H₁₂, *J* 7.5 Hz; *J* 2.1 Hz); 8.029 (d, 1H, H₃, *J* 9.3 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 98.2 C₆; 107.0 C₄; 122.4 C₁₀; 124.6 C₁₂; 128.6 C₂; 129.6 C₃; 136.3 C₁₁; 139.4 C₉; 147.3 C₅; 150.8 C₁.



5-ETANOLAMINO-2-NITROANILINA (F₃)

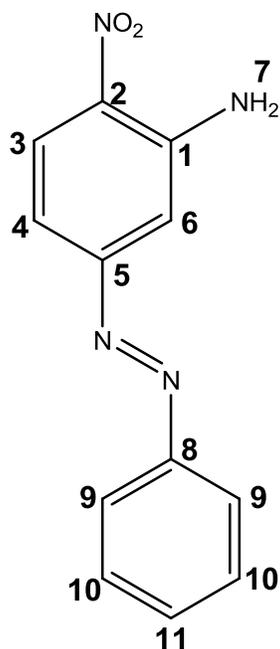
IR (ATR, cm⁻¹): 3467, 3351 (NH₂), 3324 (NH); 2927, 2886, 2842 (CH₂, CH's); 3275; 1051 (OH); 1632 (CN); 1632, 1287 (NO₂); 1455 (C=C); 848, 827, 807 (sust. 1,2,4).

EMDART (19 eV): *m/z* 198 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₈H₁₂N₃O₃, 198.08810.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 3.107 (c, 2H, H₉, CH₂, *J* 6.4 Hz; *J* 5.4 Hz); 3.545 (c, 2H, H₁₀, CH₂, *J* 4.5 Hz); 4.826 (s, 1H, H₁₀, OH); 7.317 (s, 2H, H₇, NH₂); 6.936–6.952 (t, 1H, H₈, NH); 5.830 (s, 1H, H₆); 6.055 (dd, 1H, H₄, *J* 8.4 Hz; *J* 0.9 Hz); 7.701 (d, 1H, H₃, *J* 9.3 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, DMSO-*d*₆, ref. DMSO-*d*₆): 45.6 C₉; 59.6 C₁₀; 93.3 C₆; 106.9 C₄; 122.3 C₂; 127.7 C₃; 149.7 C₁; 154.9 C₅.



5-FENILAZO-2-NITROANILINA (F₄)

IR (ATR, cm⁻¹): 3475, 3364 (NH₂); 2921, 2851 (CH's); 1542as, 1378sim, 1249 (NO₂); 1498 (C=C); 1499, 1461, 1426 (N=N); 875, 838, 808 (sust 1,2,4); 769 (mono sustitución).

EMDART (19 eV): *m/z* 243 (100) [M+1]⁺

Masa molecular exacta: C₁₂H₁₁N₄O₂, 243.08915.

RMN ¹H (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 6.238 (s, 2H, H₇, NH₂); 7.215 (s, 1H, H₆, *J* 2.1 Hz); 7.254 (c, 1H, H₁₁, *J* 5.1 Hz; *J* 1.8 Hz); 7.336 (d, 2H, H₁₀, *J* 2.1 Hz); 7.520–7.565 (m, 2H, H₉); 7.921 – 7.954 (m, 1H, H₄); 8.268 (d, 1H, H₃, *J* 9 Hz).

RMN ¹³C (300 MHz; δ ppm, CDCl₃, ref. CDCl₃): 110.5 C₆; 114.1 C₄; 123.5 C₉; 129.5 C₃; 132.4 C₁₀; 124.6 C₁₁; 127.8 C₂; 151.7 C₁; 156.8 C₈; 145.3 C₅.

Capítulo 3. Resultados y discusión

A continuación, en las Tablas 2 y 3 se muestran los datos obtenidos durante la experimentación, en cuanto a rendimientos, tiempos y condiciones de reacción. En la Tabla 2 se muestran los resultados para llevar a cabo la reacción SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroacetanilida. En la tabla 3 están compiladas las técnicas empleadas para la síntesis de los compuestos objetivo (**1a** a **4a**) y sus resultados.

En el grafico 1 se muestran los resultados esquematizados tiempo/rendimiento de acuerdo a las diferentes fuentes de energía alterna para llevar a cabo la reacción SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroacetanilida. En el grafico 2 se muestran los resultados esquematizados tiempo/rendimiento de acuerdo a las diferentes fuentes de energía alterna para llevar a cabo la reacción SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroanilina.

• SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (SOBRE NITROACETANILIDAS)

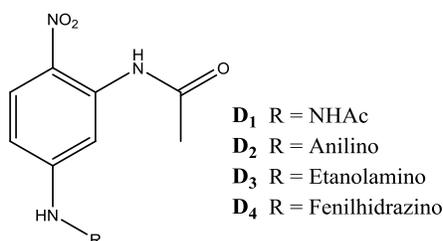


Figura 26. Estructura sobre nitroacetanilidas.

Tabla 2. Datos obtenidos durante la reacción de SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroacetanilida

Amina	Térmico (150°C)		IR(100°C)		US ^b (90°C)		IR-US ^c (100°C)		MO ^d (100°C)		P.f. (°C)
	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	
1a Acetilhidrazina ^a	6	47	5	80	1.3	68	4.5	77	1	48	182
2a. Anilina	10	27	8	27	1	15	8	18	2	20	128
3a. Etanolamina	1.75	70	3.5	57	1.5	74	2	70	0.91	64	180
4a. Fenilhidrazina	6	40	3.5	19	2.5	24	4	52	1	48	155

^aRealizada con DMSO. ^bLa irradiación se aplicó en intervalos de 2 minutos y dejar enfriar 5 minutos. ^cLa irradiación se aplicó en intervalos de un minuto y dejar enfriar 5 minutos. (762W) ^dSe aplicó irradiación de 20 minutos y se deja enfriar 10 minutos. NR (No hay Reacción).

En la Tabla 2 se muestran los resultados y condiciones para la realización de la reacción SNAr en 5-cloro-2-nitroacetanilida. Los criterios a considerar de estos resultados son: a) Tiempo de reacción, b) Rendimiento de reacción, y c) Agente nucleofílico empleado. En la Tabla 3 se puede observar los promedios en tiempo y rendimiento, de los datos que se recompilaron en la Tabla 2, de acuerdo a cada energía alterna. En la Tabla 4, se muestran del mismo modo los promedios de los datos recopilados en la Tabla 2 de acuerdo al tipo de agente nucleofílico. Posteriormente se hace un análisis comparando los promedios de los resultados obtenidos.

Tabla 3. Resultados promedio obtenidos en la reacción SNAr en 5cloro-2-nitroacetanilida

Energía alterna	Tiempo promedio (horas)	% Rendimiento promedio
Térmico	5.8	46
Infrarrojo	5.0	45.8
Ultrasonido	1.58	45.3
IR-US	4.6	54.3
Microondas	1.0	45

Tabla 4. Resultados promedio obtenidos en la reacción SNAr en 5-cloro-2-nitroacetanilida

Agente nucleofílico	Tiempo promedio (horas)	%Rendimiento promedio
Acetilhidrazina	3.56	64
Anilina	5.8	21.4
Etanolamina	1.932	67
Fenilhidrazina	3.4	36.6

a) Los mayores tiempos para las cuatro reacciones fueron encontrados mediante el uso de la energía térmica, siendo el tiempo promedio para éstas de 5.8 horas, mientras que, para IR, US, IR-US y MO fue de 5.0, 1.58, 4.60 y 1.0 horas, respectivamente, lo que es indicativo que las energías alternativas requieren de menor tiempo de reacción para que las reacciones se lleven a cabo.

b) En cuanto a los rendimientos de reacción promedio, se encontró que con la combinación simultánea de las energías de IR/US generó el mejor rendimiento promedio de 54.3%, mientras que, con las las energías térmica, IR, US y MO se obtuvieron 46, 45.8, 45.3 y 45%, respectivamente. Estos datos, indican que, aunque se tiene un mejor rendimiento para la combinación de energías IR-US con un 54.3% de rendimiento, se requiere de un menor tiempo de reacción para la realización con microondas con un tiempo de 1.0 horas y con un rendimiento del 45% que es más o menos similar al rendimiento con la combinación de energías alternas IR-US, lo que nos lleva a pensar que se puede compensar el tiempo de reacción con el rendimiento. En conclusión, el uso del calentamiento con microondas da los mejores resultados, ya que el tiempo de reacción es mínimo comparado con las otras fuentes de energía con un rendimiento alto.

c) El tipo de agente nucleofílico marca una diferencia importante en la generación del correspondiente producto de la SNAr, siendo la etanolamina la generó el mejor rendimiento promedio con un 67%, siendo para acetilhidrazina de 64%, para la fenilhidrazina de 36.6% y para la anilina de 21.4%. Estos resultados están de acuerdo con la nucleofilicidad del átomo de nitrógeno en cada reactivo, ya que la densidad electrónica de cada átomo de nitrógeno decrece conforme a los resultados encontrados.

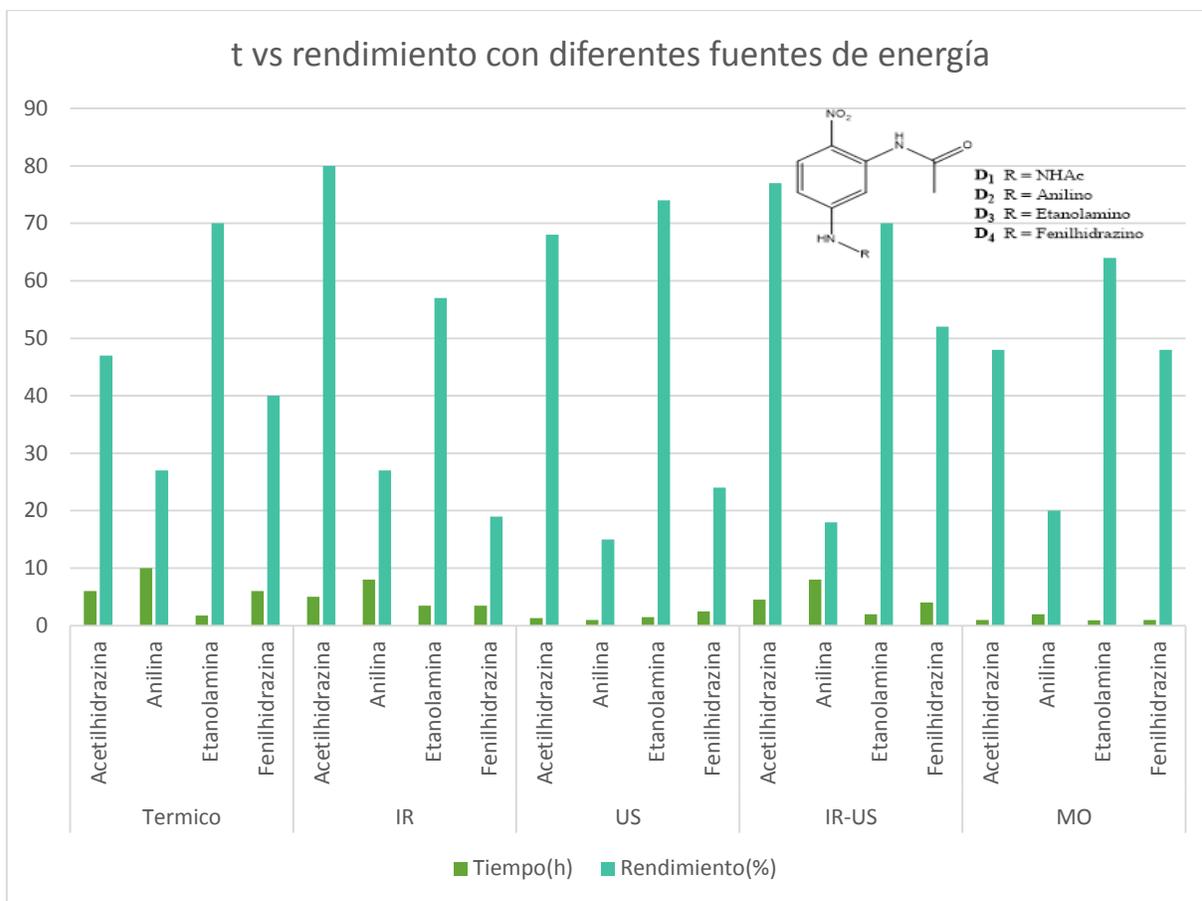


Gráfico 1. Muestra los tiempos y rendimientos de reacción de acuerdo a las diferentes fuentes de energía en la reacción SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroacetanilida.

- SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA (SOBRE NITROANILINAS)**

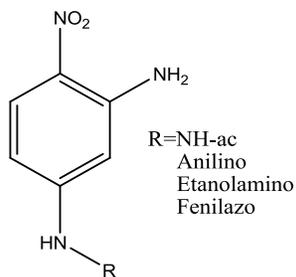


Figura 27. Estructura sobre nitroanilinas.

En la Tabla 5 se muestran los resultados y condiciones para la realización de la reacción SNAr en 5-cloro-2-nitroanilina. Los criterios a considerar de estos resultados son: a) Tiempo de reacción, b) Rendimiento de reacción, y c) Agente nucleofílico empleado. En la Tabla 6 se puede observar los promedios en tiempo y rendimiento, de los datos que se recompilaron en la Tabla 5, de acuerdo a las diferentes fuentes de energía alterna. En la Tabla 7, se muestran del mismo modo, los promedios de los datos recopilados en la Tabla 5 de acuerdo al tipo de agente nucleofílico. Posteriormente se hace un análisis comparando los promedios de los resultados obtenidos.

Tabla 5. Reacción de SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroanilina

Amina	Térmico (150°C)		IR(100°C)		US ^b (90°C)		IR-US ^c (100°C		MO ^d (100°C)		P.f. (°C)
	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	Tiempo (h)	% Rend.	
Acetilhidrazina ^a	7	58	6.5	73	3.3	64	7	55	1.4	59	173
Anilina	16	NR	10	20	4	19	10	12	2.5	15	143
Etanolamina	2.6	62	4.5	47	3	54	3	63	0.75	69	177
Fenilhidrazina	7	20	5	17	3.6	10	10	37	2	48	77

Todas las reacciones se realizaron en DMSO, excepto ^a Se empleó DMF. ^b La irradiación se dieron en intervalos de 2 minutos y dejar enfriar 5 minutos. (762W) ^c La irradiación se dieron de 20 minutos y se deja enfriar 10 minutos. NR (No hay Reacción).

Tabla 6. Resultados promedio obtenidos en la reacción SNAr en 5-cloro-2-nitroanilina

Energía alterna	Tiempo promedio (horas)	% Rendimiento promedio
Térmico	8.15	46.66
Infrarrojo	6.5	39.25
Ultrasonido	3.475	36.75
IR-US	7.5	41.75
Microondas	1.6625	47.75

Tabla 7. Resultados promedio obtenidos en la reacción SNAr en 5-cloro-2-nitroanilina

Agente nucleofílico	Tiempo promedio (horas)	%Rendimiento promedio
Acetilhidrazina	5.04	61.8
Anilina	8.5	16.5
Etanolamina	2.77	59
Fenilhidrazina	5.52	26.4

a) Para las cuatro reacciones el mayor tiempo fue mediante el uso de la energía térmica, siendo el tiempo promedio para éstas de 8.15 horas, mientras que para IR es de 6.15, US es de 3.475, IR-US es de 7.5 y MO es de 1.6625, lo que es indicativo que la energías alternativas requieren de menor tiempo de reacción para que las reacciones se lleven a cabo.

b) En cuanto a los rendimientos de reacción promedio, se encontró que con el uso del calentamiento con microondas se generó el mejor rendimiento promedio de 47.75%, mientras que con las energías térmica es de 46.66%, IR es de 39.25%, US es de 36.75% e IR-US es de 41.75%. Estos datos, indican que el uso del microondas para llevar a cabo la reacción requiere de un menor tiempo y a su vez tiene el mejor rendimiento que con el resto de las energías alternas y de la energía térmica.

c) De acuerdo al tipo de agente nucleofílico, la acetilhidrazina genero mejor rendimiento promedio con un 61.8% con un tiempo de 5.04 horas, mientras que el mejor tiempo promedio lo genero la etanolamina con un tiempo de 2.77 horas y un rendimiento similar a la acetilhidrazina con un 59%, para la anilina se obtuvo un rendimiento promedio de 16.5% con un tiempo promedio de 8.5 horas y la fenilhidrazina con un rendimiento promedio de 26.4% y un tiempo promedio de 5.52 horas. Estos resultados están de acuerdo con la nucleofilicidad del átomo de nitrógeno en cada reactivo, ya que la densidad electrónica de cada átomo de nitrógeno decrece conforme a los resultados encontrados.

Con base a los datos señalados, es importante hacer notar que los resultados en cada reacción dependen de cada uno de los factores involucrados (tipo de energía, tipo de agente nucleofílicos), para generar en cada caso los valores optimizados de tiempo y rendimiento de reacción, sin llegar por completo a sugerir que alguna de las formas energéticas empleadas es la mejor opción para llevar a cabo cualquier tipo de las reacciones realizadas. Para una mejor visualización de la representación de los datos se puede observar el grafico 2.

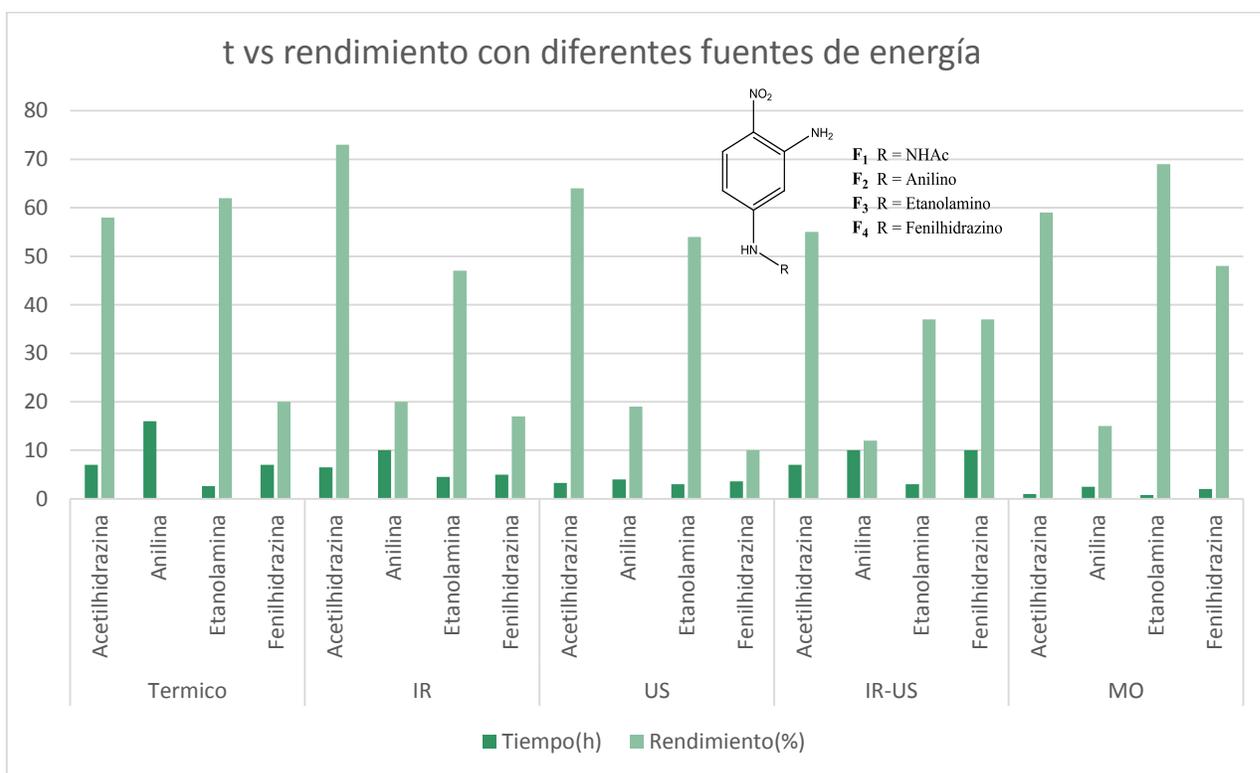
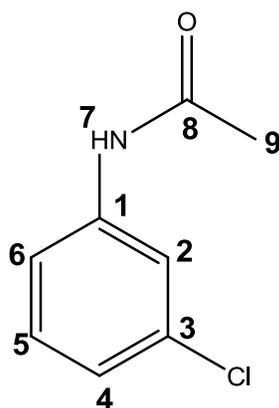


Gráfico 2. Muestra los tiempos y rendimientos de reacción de acuerdo a las diferentes fuentes de energía en la reacción de SNAr a partir de 5-cloro-2-nitroanilina

Discusión de espectros



3-CLOROACETANILIDA (B)

A continuación, se presenta una discusión de los espectros de algunos de los compuestos obtenidos. Debido a que, en mi formación como Ingeniera Química, no se contempla una o unas asignaturas relacionadas al conocimiento de técnicas espectroscópicas y espectrométricas y la correspondiente interpretación de los espectros generados en cada técnica, tanto mi asesor de tesis como mi coasesor, me ayudaron a la interpretación de los mismos.

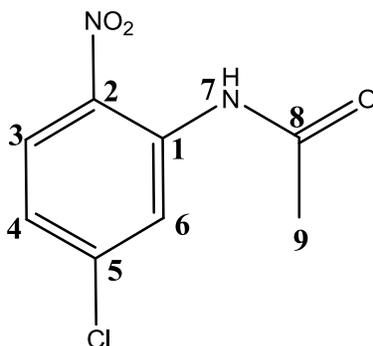
En el espectro de Infrarrojo (Anexo 6), se observan bandas en 3297 cm^{-1} y 3255 cm^{-1} , que corresponden al enlace CH; mientras que las bandas ubicadas en 3185 , 3120 y 3096 cm^{-1} corresponden a los CH's aromáticos y el CH₃; mientras que en 1671 cm^{-1} corresponde al grupo carbonilo; luego encontramos que el 1593 y 1279 cm^{-1} aparece el enlace C-N; luego en 1473 y 1309 cm^{-1} aparece el enlace C=C y en 783 cm^{-1} se encuentra el enlace C-Cl.

En el espectro de masas realizada por la técnica DART (Anexo 7) se logra tener un pico base en m/z 170(100), el cual corresponde al ion molecular más una unidad característica de esta técnica que corresponde al peso molecular de la molécula B. También se obtuvo en el espectro de masas de alta resolución (Anexo 8) una masa molecular exacta 170.03805 y una fórmula molecular C₈H₉ClNO,

En el espectro de RMN ¹H para el compuesto B, (Anexo 9) se observa desplazada hacia los campos altos una señal simple en 2.05 ppm que integra para tres hidrógenos la

cual fue asignada al grupo metilo de la acetanilida; aparece una señal en 7.06 ppm aparece un doble cuadruplete que integra para un protón H_4 , con $J=8.1\text{Hz}$ y una segunda $J=2.1\text{Hz}$; en 7.29 ppm se encuentra un triplete que integra para un protón H_5 con $J=8.1\text{Hz}$; en 7.41 ppm se encuentra un doble cuadruplete que integra para un protón H_6 , con $J=8.1\text{Hz}$ y una más con $J=2.1\text{Hz}$; se encuentra una señal 7.81 ppm un triplete centrado que integra para un protón H_2 con $J=2.1\text{Hz}$; en lo que respecta al protón intercambiable N-H de la amida su desplazamiento se encontró en 10.11 ppm.

En el espectro de RMN ^{13}C , (Anexo 10) a un desplazamiento de 25.7 ppm se encuentra a C_9 perteneciente al grupo metilo; en 135.8 ppm, 126.9 ppm, 123.4 ppm, 121.6 ppm, se encuentra C_5 , C_4 , C_2 y C_6 respectivamente; 141.6 ppm se le asignó a C_3 que es el carbono enlazado con el átomo de Cl; la señal en 143.0 ppm se asignó para C_1 el cual está unido al grupo amido; en 169.1 ppm aparece el carbono del grupo carbonilo de la amida.



5-CLORO-2-NITROACETANILIDA (C)

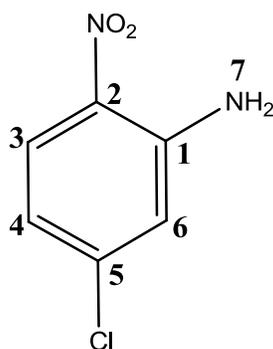
En el espectro de infrarrojo (ATR) para el compuesto C (Anexo 11) se encontraron en la zona de los enlaces sencillos dos bandas en 3432 y 3328 cm^{-1} que pertenece a la vibración del enlace N-H; en esta misma zona aparecen bandas en 3139 y 3087 cm^{-1} que son las vibraciones de los enlaces H-Csp^2 del anillo aromático, así como del enlace H-Csp^3 de la actenanilida; en 1913 y 958 cm^{-1} aparecen bandas correspondientes al enlace C-Cl; en 1694 cm^{-1} aparece la banda del grupo carbonilo; en esta misma zona en 1607 cm^{-1} identificamos al enlace C-N. La banda correspondiente al enlace C=C del anillo aromático se encuentra en 1578 y 1449 cm^{-1} ; en 1496 y 1331 cm^{-1} encontramos las bandas características

para el grupo nitro; finalmente tenemos bandas en 867, 846 y 822 cm^{-1} que nos indican la sustitución 1,2,4 del anillo aromático.

En el espectro de masas realizada por la técnica DART (Anexo 12) se logra tener un pico base en m/z 215(100), el cual corresponde al ion molecular más una unidad característica de esta técnica que corresponde al peso molecular de la molécula B. También se obtuvo en el espectro de masas de alta resolución (Anexo 13) una masa molecular exacta 215.02267 y una forma molecular $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$,

En el espectro de RMN ^1H realizado para el compuesto C (Anexo 14), se observa un desplazamiento a campos altos en 2.35 ppm que integra para 3 protones, que corresponde al grupo metilo; a un desplazamiento de 7.18 ppm aparece un doble de dobles con J 9Hz y $J=2.4$ Hz que integra para un protón **H₄**; a un desplazamiento de 8.22 ppm se encuentra un doblete centrado con una $J=9.3$ Hz que integra para un protón **H₃**; en 8.94 ppm hay un doble centrado con una $J=2.1$ Hz y que integra para un protón **H₆**; más adelante a un desplazamiento de 10.4 ppm se presenta una señal sencilla que integra para un protón que es originada por el protón N-H.

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto C (Anexo 15) se encuentra una señal en 25.7 ppm, debida a **C₉** del grupo metilo; en 135.8, 123.4 y 121.6 ppm se asignan a **C₃**, **C₄**, y **C₆**, respectivamente; mientras que en 126.9 ppm la señal es asignada al carbono cuaternario **C₁**; la señal en 146.1 ppm se asigna al carbono cuaternario **C₂**, en 143.0 ppm se encuentra la señal originada por el carbono cuaternario **C₅**. Por último, una señal con desplazamiento de 169.1 ppm, es asignada para el carbono del grupo carbonilo.



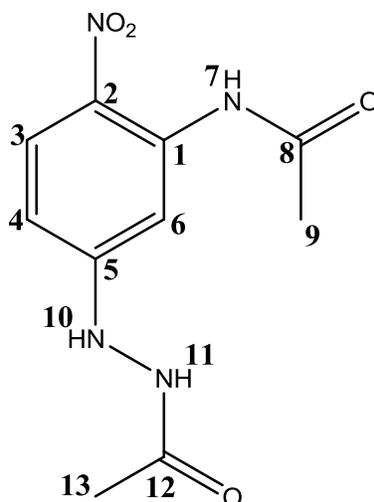
5-CLORO-2- NITROANILINA (E)

En el espectro infrarrojo (Anexo 16) se encontró que en las bandas ubicadas en 3493 y 3981 cm^{-1} respectivamente son para el enlace N-H del grupo amino; la banda ubicada en 3092 cm^{-1} fue asignada para los CH's aromáticos; mientras que 1633 cm^{-1} es para el enlace C-N; en lo que respecta a las bandas 1558 y 1493 cm^{-1} son asignadas para el grupo nitro presente en la estructura; en 1424 cm^{-1} aparece la banda para el enlace C=C; mientras que en 1245 cm^{-1} aparece el enlace C-Cl y finalmente tenemos la sustitución 1,2,4 en las bandas 849, 797 y 748 cm^{-1} respectivamente.

En el espectro de masas realizada por la técnica DART (Anexo 17) se logra tener un pico base en m/z 117(100), el cual corresponde al ion molecular más una unidad característica de esta técnica que corresponde al peso molecular de la molécula B. También se obtuvo en el espectro de masas de alta resolución (Anexo 18) una masa molecular exacta 173.01120 y una fórmula molecular $\text{C}_6\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$,

En lo que respecta a la RMN ^1H (Anexo 19) aparece un doblete centrado en 8.07 ppm que integra para un protón, **H₅**, el cual tiene una $J = 9\text{Hz}$; luego en 6.83 ppm aparece un doblete que integra para un protón, **H₂**, que tiene una $J = 2.1\text{Hz}$; posteriormente encontramos un cuarteto centrado en 6.66 ppm, que integra para un protón, **H₄**, con una $J = 9\text{Hz}$ luego una segunda $J = 2.1\text{Hz}$, y finalmente se encontró a un desplazamiento de 6.12 ppm un singulete que integra para 2 protones, los cuales pertenecen al grupo amino.

En lo referente a RMN ^{13}C (Anexo 20) se tienen señales en 117.6, 117.8 ppm y 139.6 ppm, que se asignaron a **C₂**, **C₄** y **C₅** respectivamente; mientras que 127.7 ppm se asignó al carbono cuaternario **C₆** el cual está enlazado con el grupo nitro; en 142.0 ppm está la señal del carbono cuaternario **C₃**, que está unido al átomo de cloro; y finalmente a un desplazamiento de 145.1 ppm el cual fue asignado al carbono cuaternario **C₁** que está unido al grupo amino de la estructura.



5-ACETILHIDRAZINO-2-NITROACETANILIDA (D₁)

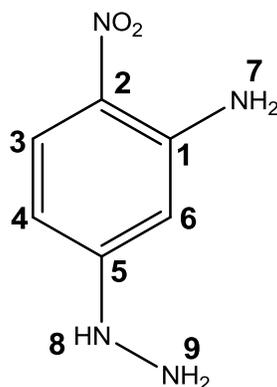
Para el espectro de infrarrojo (ATR) para el compuesto D₁ (Anexo 21) se encontraron dos bandas una en 3470 cm⁻¹ y 3558 cm⁻¹, las cuales corresponden a los NH's de las aminas unidas al anillo aromático; en 2925 y 2805 cm⁻¹, aparecen los metilos de las acetanilidas; en 1699 cm⁻¹ aparecen los grupos carbonilos; en 1614 cm⁻¹ aparece la vibración del enlace C-N; en 1572 y 1366 cm⁻¹ aparecen las bandas características del grupo NO₂. En 1481 aparece los enlaces aromáticos C=C y en 962 cm⁻¹, 897 cm⁻¹ y 802 cm⁻¹ aparece la sustitución 1,2,4.

En el espectro de masas realizada por la técnica DART (Anexo 22) se logra tener un pico base en *m/z* 252(100), el cual corresponde al ion molecular más una unidad característica de esta técnica que corresponde al peso molecular de la molécula B. También se obtuvo en el espectro de masas de alta resolución (Anexo 23) una masa molecular exacta 253.08585 y una forma molecular C₁₀H₁₂N₄O₄,

En el espectro de RMN¹H para el compuesto D₁ (Anexo 24), se observa un desplazamiento a campos altos una señal simple de 2.16 ppm que integra para tres protones los cuales son del metilo de la amida; a un desplazamiento de 3.7 ppm aparece un singulete que integra para tres protones que son pertenecientes al metilo de la hidrazina; en 4.41 ppm aparece un pequeño triplete que integra para un protón, perteneciente al nitrógeno unido directamente al anillo aromático de la hidrazina. En

campos bajos, más adelante en 6.57 ppm aparece un doble de dobles, el cual integra para el protón **H₄**, con $J=2.4$ Hz y $J=9.6$ Hz; después aparece un doblete centrado en 8.02 ppm que integra para el protón **H₃**, con una $J=9.6$ Hz; posteriormente aparece un doblete centrado en 7.61 ppm con $J=2.1$ Hz que integra para un protón **H₆**; finalmente aparece un singulete en 10.60 ppm el cual integra para el protón de NH, perteneciente a la acetanilida.

En RMN¹³C, (Anexo 25) aparecen dos señales en 25.4 y 22.7 ppm que con los grupos metilo correspondientes a los carbonos **C₁₃** y **C₉**, de los acilos respectivos; mientras que en 102.4, 107.6 y 126.6 ppm aparecen las señales, para los carbonos **C₆**, **C₄** y **C₃**, respectivamente; mientras que en 128.4, 136.8 y 155.0 ppm, respectivamente aparecen las señales de los carbonos **C₂**, **C₅** y **C₁**, respectivamente; y por último se encuentran las señales en 169.5 y 169.6 ppm los cuales pertenecen a los carbonilos de la acetilhidrazida y de la acetanilida, respectivamente.



4-NITRO-3-AMINOFENILHIDRAZINA (F₁)

En el espectro de infrarrojo (ATR) para el compuesto F₁ (Anexo 26) se encontró que en 3470 cm⁻¹ y 3358 cm⁻¹ aparecen las bandas correspondientes a las vibraciones del enlace N-H, mientras que en 2908 cm⁻¹ la banda de los CH's aromáticos; aparece una banda en 1614 cm⁻¹ debida a la vibración del enlace C-N; después se pueden observar bandas en 1578 cm⁻¹, 1551 y 1213 cm⁻¹, aparecen las bandas del grupo NO₂, en 1477 cm⁻¹ aparece una banda que pertenece al enlace C=C; finalmente en 897 cm⁻¹, 803 cm⁻¹ y 742 cm⁻¹ aparece la sustitución aromática 1,2,4.

En el espectro de masas realizada por la técnica DART (Anexo 27) se logra tener un pico base en m/z 169, el cual corresponde al ion molecular más una unidad característica de esta técnica que corresponde al peso molecular de la molécula F_1 . También se obtuvo el espectro de masas de alta resolución (Anexo 28) obteniendo una masa molecular exacta de 169.06473 y una fórmula molecular $C_6H_8N_4O_2$.

En el espectro de RMN 1H para el compuesto F_1 (Anexo 29) hay un singulete en 3.07 ppm que integra para dos protones, H_2 , los cuales son protones intercambiables del NH_2 ; posteriormente aparece un singulete en 5.96 ppm el cual integra para un protón, H_1 ; luego en 6.20 ppm se encontró que hay un doblete que integra para un protón, H_6 , con $J=9.6$ Hz; posteriormente tenemos un singulete en 7.26 ppm integrando para dos protones intercambiables, H_4 , del NH_2 ; hay un doblete centrado en 7.815 ppm con una $J=9.6$ Hz que integra para un protón, H_5 .

En el espectro de RMN ^{13}C para el compuesto F_1 (Anexo 30), se encontró que un desplazamiento de 95.2 ppm, 104.6 ppm que corresponden a los carbonos C_6 y C_4 , respectivamente; para C_2 se encontró un desplazamiento de 122.6 ppm el cual es un carbono cuaternario que se encuentra unido al grupo NO_2 ; mientras que en 127.3 ppm, el cual se asignó al C_3 ; para los desplazamientos en 143.7 ppm y 155.0 ppm, se le asignaron a los carbonos C_1 y al C_5 , que son carbonos cuaternarios los cuales están unidos a los grupos NH_2 e hidrazino, respectivamente.

Conclusiones

1. La presente tesis, tuvo como objetivo general la obtención de la 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, así como sus derivados; dicha síntesis se realizó bajo el contexto de Química Verde, se utilizaron diferentes fuentes de energía, tales como: energía térmica (ET) irradiación infrarroja (IR), microondas (MO) y ultrasonido (US) y la combinación simultánea de las energías de IR/US, llegando a la conclusión que estas fuentes alternas de energía consumen menos tiempo de reacción y dan mayores rendimientos en la mayoría de los casos, en los casos donde los rendimientos fueron de bajos a muy bajos se recuperan las materias primas pero no se observa formación de subproductos, pues se va monitoreando la reacción en tiempo real aplicando con ello el principio 11 de Análisis en Tiempo real. En cuanto a la obtención de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y sus derivados, se realizó mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre 5-cloro-2-nitroacetanilida y 5-cloro-2-nitroanilina.
2. Se aumentaron los rendimientos de reacción para la obtención de la molécula objetivo, se observa que cuando la amina esta acetilada los rendimientos en forma general, son superiores que cuando la amina está libre en el sustrato. Mientras que el usar disolventes apróticos (DMSO y DMF), solvatan iones, pero no forman puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis, es decir que el nucleófilo está más libre para reaccionar, al estar menos solvatado se ven favorecidas las reacciones de S_NAr, como se puede ver en las tablas 2 y 3, por no poseer grupos hidroxilo y por ende no solvatan a los aniones, y por tanto la reacción será mucho más rápida, en comparación con la misma reacción efectuada en el disolvente prótico.
3. Se determinó la estructura de los compuestos obtenidos, mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ¹H y ¹³C y Espectrometría de Masas (EM).
4. En cuanto a las aminas la que reacciona mejor es la etanolamina >> hidrazina monoacetilada > anilina > feilhidrazina en términos generales ya que hay algunas variantes dependiendo el tipo de energía empleada como se observa en las tablas correspondientes.

Prospectivas

- Tal como se mencionaba al inicio de la tesis, la presente investigación aborda el campo de la Química Verde, centrándose en el estudio de la obtención de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, aplicando diferentes fuentes de energía alterna, haciendo uso de los 12 principios de la misma. Sin embargo, como es obvio, las reacciones llevadas a cabo en los laboratorios de Química Orgánica y en la industria en general, no engloban todos los principios de la Química Verde. Utilizar la mayoría o todos estos principios podría contribuir una línea de investigación como elemento de estudio y propuestas para mejorar en el ámbito de los desechos químicos.
- También sería interesante realizar un estudio del comportamiento biológico de estos compuestos, si existe tal actividad o bien servir como intermediarios para la síntesis de compuestos que si tengan algún comportamiento biológico.
- En segundo plano, se encontrarían los estudios a la mejora de equipo utilizado en el laboratorio de Química Orgánica.

Referencias

1. Baird, Colin, *Química ambiental*, Editorial: Reverté, España, **2001**, 3-5
2. Orozco B. C., Pérez S. A. et.al., *Contaminación ambiental, una visión desde la química*. Editorial: Thomson, **2004**, 4-30
3. Manahan, Stanley, *Introducción a la Química Ambiental*, Editorial Reverte, **2007**. 9-10.
4. García, Liñan, S., (30 de junio del 2015). *Contaminación industrial*. El financiero. 1
5. Mihelcic R., J., Zimmerman J.B., *Ingeniería ambiental: fundamentos, sostenibilidad, diseño*, Editorial: Alfaomega, México, **2011**, 2-25
6. Jonker, Gerald and Harmsen., *Ingeniería para sostenibilidad: guía práctica para el diseño sostenible*. Editorial: Reverté, España, **2013**, 63-76
7. Arellano D. J., *Ingeniería ambiental*, Editorial: Alfaomega, México, **2011**.
8. Anastas, P.T., and Zimmerman, J.B., "*Design through the Twelve Principles of Green Engineering*", *Env. Sci. and Tech.*, **2003**, 37, 5, 94A-101A
9. M. Cabildo, M. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farran, M. Pérez y D. Sanz, "*Procesos Orgánicos de bajo Impacto Ambiental. Química Verde*", UNED, **2006**. 15-19.
10. Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Mew York, **1998**. 30
11. L.G. Wade, "*Química Orgánica*", 5ª Edición, Editorial Pearson educación, **2004**.
12. Pérez, G., *Espectro electromagnético*, espectrometría.com, web, 29 de agosto del 2017
13. Vargas, Y.; Obaya, A. E.; Vargas, G. I.; Gómez, V.; Chávez, J. A. y García A., *Introducción a la caracterización de nanomateriales y catalizadores*, UNAM.
14. Riovalle, V.F. *Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación*, Tesis de Licenciatura, Química Industrial, FES-Cuautitlán, UNAM, **2005**.

15. R. Camarena, A. Cano, F. Delgado, N. Zuñiga, C. Alvarez, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6857-6858.
16. E. Obrador, M. Castro, J. Tamariz, G. Zepeda, R. Miranda, F. Delgado, *Synth Commun*, **1998**, 28, 4649-4663.
17. G. Alcérreca, R. Sanabria, R. Miranda, G. Arroyo, J. Tamariz, F. Delgado, *Synth Commun*, **2000**, 30, 1295-1301.
18. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int.* **2004**, 43, 6250
19. Hayes, B. L. *Aldrichimica Acta*, **2004**, 37, 66
20. De la Hoz, A., Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164
21. Leadbeater, N. E., Schmink, J. R. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6769
22. Crecente, C. J., *Síntesis orgánica asistida por microondas*, Universidad de Santiago de Compostela, **2010**, 37-57
23. R.F. Heck y J.P. Nolley, *J. Org. Chem*, **1972**, 37,2320
24. J. Loure, J.F. Hartwing, *Tetrahedron Letter* 36, **1995**, 3609
25. Wolfe, J.P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.F.; Buchwald, S.L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31,805
26. Alan R. Katritzky., Sandeep K. Singh. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9077-9079
27. Lorimer, J. P., Mason, T. J., *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 239
28. Lindley, J., Mason, T. J., *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 275
29. Richards, W., Loomie, A. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49, 3086
30. Ciguere, R. J., Bray, T. L., Duncan, S.M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945
31. Boudjouk, P., *J. Chem. E.*, **1986**, 63, 427
32. M. Cabildo, M. Cornago, C. Escolástico, S. Esteban, M.A. Farran, M. Pérez y D. Sanz, *“Procesos Orgánicos de bajo Impacto Ambiental. Química Verde”*, UNED, **2006**, 60.
33. Luche, J. L., Einhorn, J., Einhorn, C., *Synthesis*, **1989**, 787

34. Prakash, D., Pandey, J. D., *Tetrahedron*, **1965**, 21, 903
35. Fry, A. J., Herr, D., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 1721
36. Lorimer, J. P., Mason, T. J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1136
37. Ando, T., Kawate, T., J., Hanafusa, T., *Synthesis*, **1983**, 637
38. Luche, J.L., Einhorn, C., *Ledas. Jansen Chemica Acta*, **1990**, 8
39. Kimura, T., Fujita, M., Ando, T., *Chemistry Lett.*, **1988**, 137
40. Yamawaki, J., Sumi, S., Ando, T., *Chemistry Lett.*, **1983**, 379
41. Adams, L. L., Luzzio, F. A., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5387
42. Clark, Alia H.; McCorvy, John D.; Watts, Val J.; Nichols, David E. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2011**, 19, 5420-5431
43. Zhu, Qinlei; Chu, Wei; Huang, Rudan; Dong, Lanjun; Cao, Xinyu; Hu, Changwen. *Inorganic Chemistry Communications*, **2010**, 13, 1459-1462
44. Felder, Bruno; Schumacher, Rolf; Sitek, Franciszek. *Helvetica Chimica Acta*. **1980**, 63, 132-14775.
45. Hauschild, J.P., Wapelhorst, E. & Muller, J.; *Mass spectro measured by a fully integrated MEMS mass spectrometer*; International Journal of Mass Spectrometry. **2007**. 264:53-60
46. E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL, W. SIMON, *Tablas para la Elucidación estructural de los compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos*, 2 ed., Alhambra, Madrid, **1985**, 12
47. L. G. WADE, *Química Orgánica*, 2nd ed., Prentice-Hall Hispanoamericana, México, **1993**
48. Carey, F.A, Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry*. 3rd Edition Plenum Press Ltd., N.Y., **1990**
49. March, J. *Advanced Organic Chemistry* 3rd Edition. John Wiley & Sons Inc. N. Y., **1985**
50. Jackson, C. J.; Gassolo, F. *N.Amer. J. Chem.*, **1900**, 23, 376
51. Meisenheimer, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 323, 205
52. Bunnett, J.F., Zehler, R. E. *Chem Rev.* **1951**, 49, 273

53. Crampton, M.R.; Gold, V. J. *Chem. Soc.* **1964**, 3293
54. Rusell, G. A.; Janzen, E. G. *J. Am. Chem Soc.* **1962**, *84*, 4153
55. Destro, R.; Gramaccioli, C.; Simonetta, M. *Acta Crystallogr.*, **1968**, *24*, 1369
56. Ueda H, Sakabe N, Tanaka J, Furusaki A. **1968**. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* *41*: 2866
57. Roberts, Somenow, Simmons, Caismith *J. Am. Soc.* **1956**, *78*, 601
58. Hell, G. E.; Picoolini, R; Roberts. J. D; *J. Am Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4540
59. Hine, J.; Langford, P.B. *J. Org Chem.* **1967**, *27*, 4149
60. Bergstrom, F. N.; Wright R. E; Chandler, C.; Guilkey, M. J. *Org. Chem.* **1936**,*1*,170
61. Terrier, A. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 427
62. Makosza, M.; Glinka, T. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 3860
63. Makosza, M.; Golinski, J.; Daran, J. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*,1488
64. Makosza, M.; Ludwiczak, s. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 4562
63. Makosza, M.; Kwast, A. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1195
64. Marambio, D. E.; Salinas, V.M.; Vázquez, M.A. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **1989**, *33*, 360
65. Mayo, D.W. *Microscale Experiments in Organic Chemistry*. John Wiley and Sons N.Y. **1991**
66. Robinson, B. *The Fisher Indole Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1982**
67. Elguero, J. Pyrazoles. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon, **1996**, *3*, 1–75
68. Garratt, P. J. 1,2,4-Triazoles. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon, **1996**, *4*, 127–163
69. Duffy, K. J.; Darcy, M. G.; Delorme, E.; Dillon, S. B.; Eppley, D. F.; Erickson-Miller, C.; Giampa, L.; Hopson, C. B.; Huang, Y.; Keenan, R. M.; Lamb, P.; Leong, L.; Liu, N.; Miller, S. G.; Price, A. T.; Rosen, J.; Shah, R.; Shaw, T. N.; Smith, H.; Stark, K. C.; Tian, S.-S.; Tyree, C.; Wiggall, K. J.; Zhang, L.; Luengo, J. I. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3730.

70. He, L.; Chang, H.-X.; Chou, T.-C.; Savaraj, N.; Cheng, C. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 101

71. Sugimoto, A.; Tanaka, H.; Eguchi, Y.; Ito, S.; Takashima, Y.; Ishikawa, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1300

72. Wiley, P. F. Verdazyls. *Chemistry of 1,2,3-Triazines and 1,2,4-Triazines, Tetrazines and Pentazines; The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Willey & Sons: New York, **1978**; 1225–1246

73. Koivisto, B. D.; Hicks, R. G. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2612

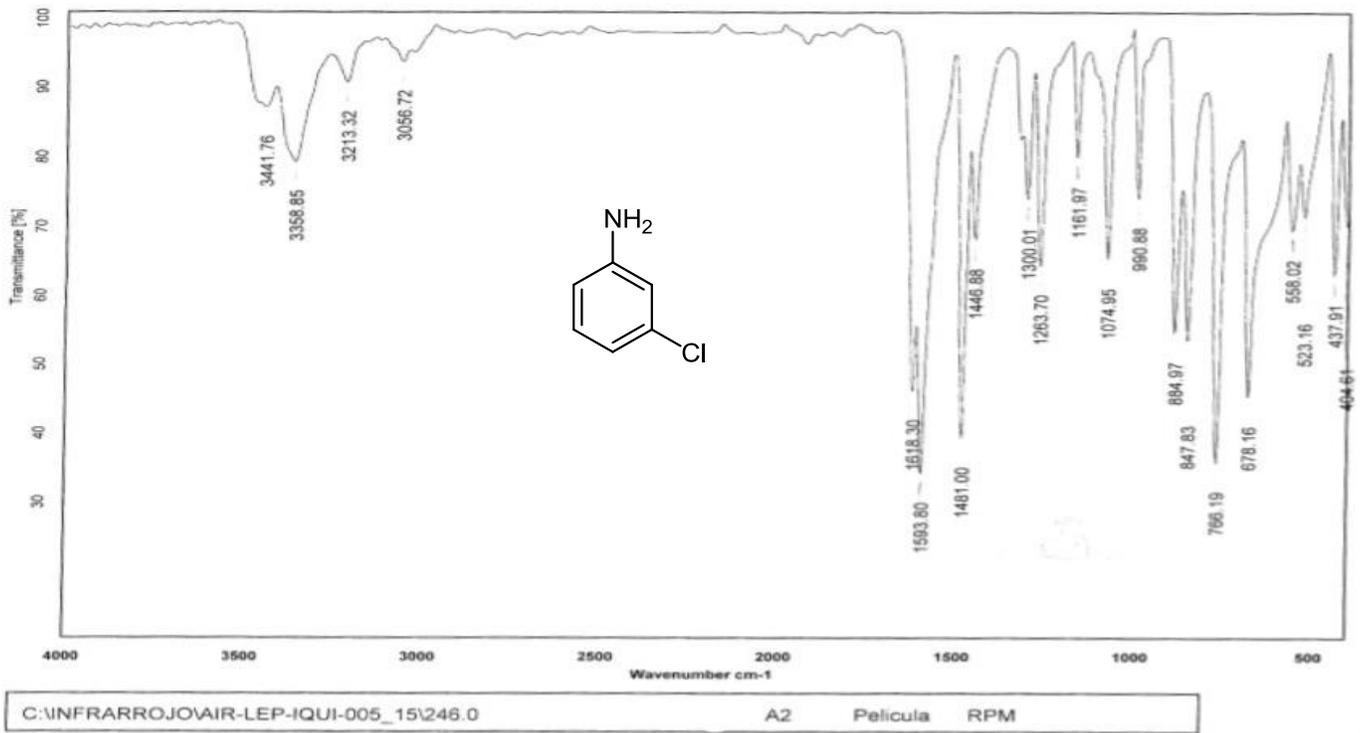
74. Hicks, R. G. *Verdazyls and Related Radicals Containing the Hydrazyl [R₂N-NR] Group. In Stable Radicals: Fundamentals and Applied Aspects of Odd-Electron Compounds*; Hicks, R. G., Ed.; Wiley & Sons, **2010**, 245–280. Y referencias internas.

75. Neugebauer, F. A.; Umminger, I. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1205

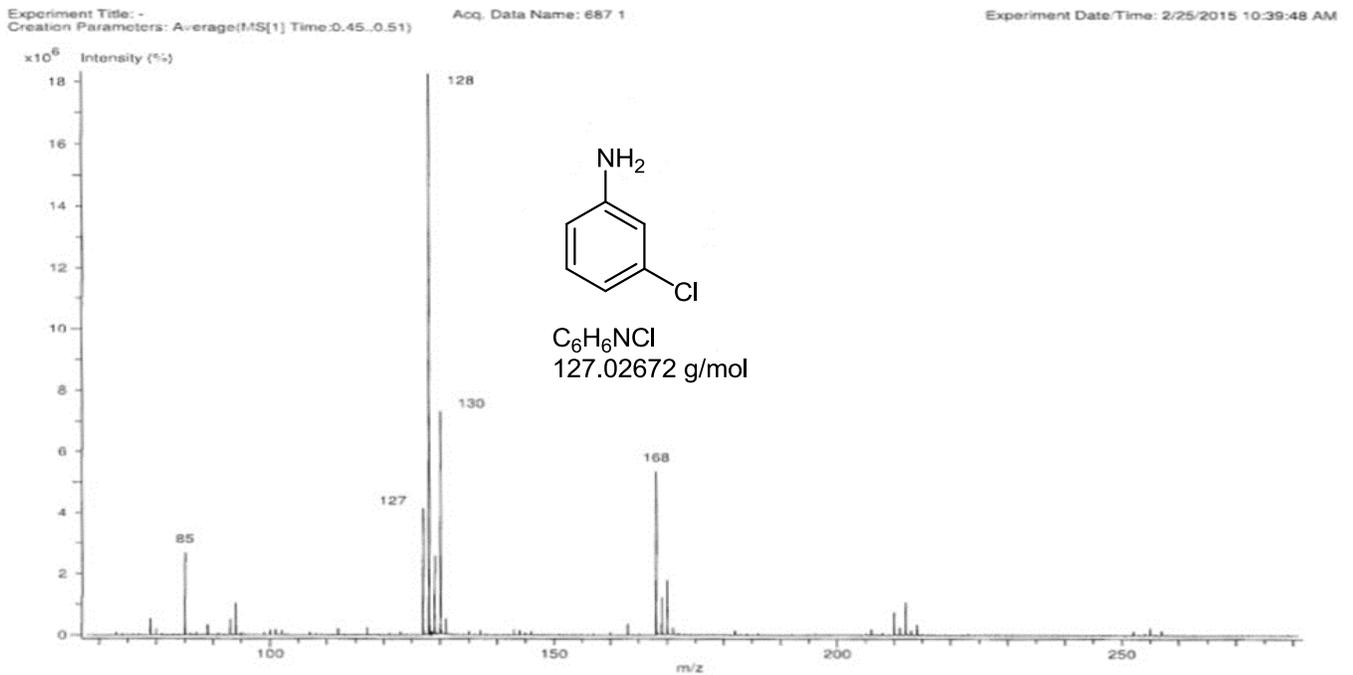
76. M. Nachshon-Kedmi, S. Yannai, A. Haj, F.A. Fares. *Food Chem Toxicol*, **2003**, *41*, 745

77. D.Z. Chen, M. Qi, K.J. Auburn, T.H. Carter. *J. Nutr*, **2001**, *131*, 3294

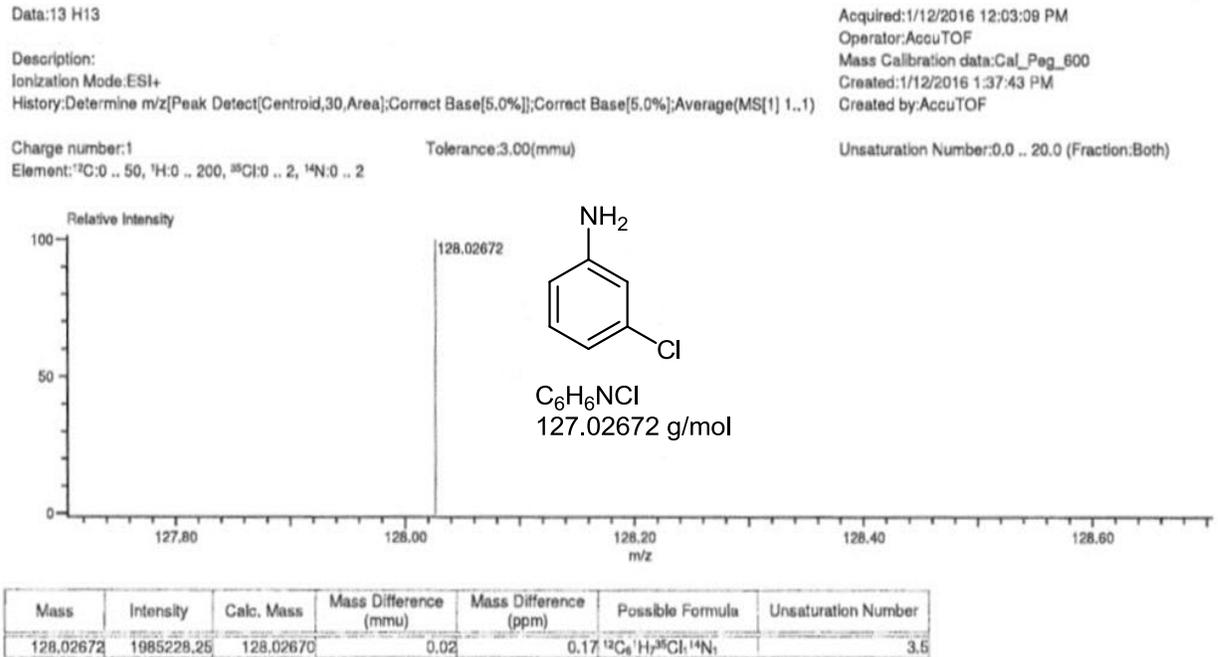
Anexos



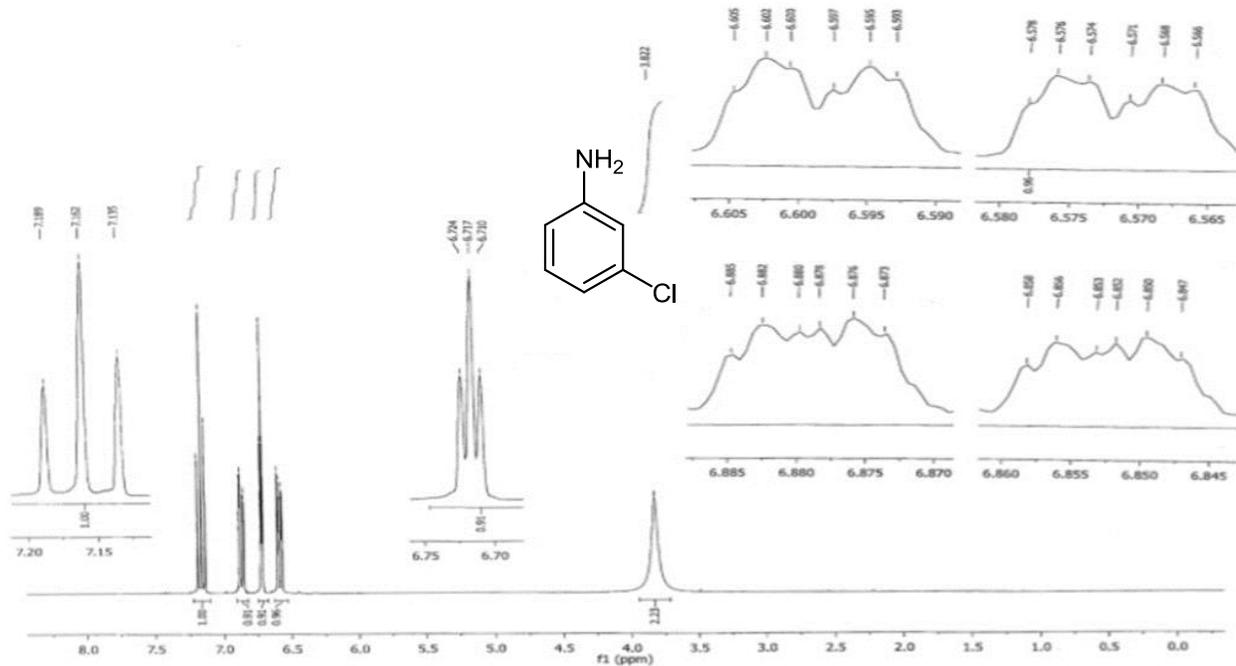
ANEXO 1. ESPECTRO INFRARROJO, A TR, 3-Cloroanilina (A)



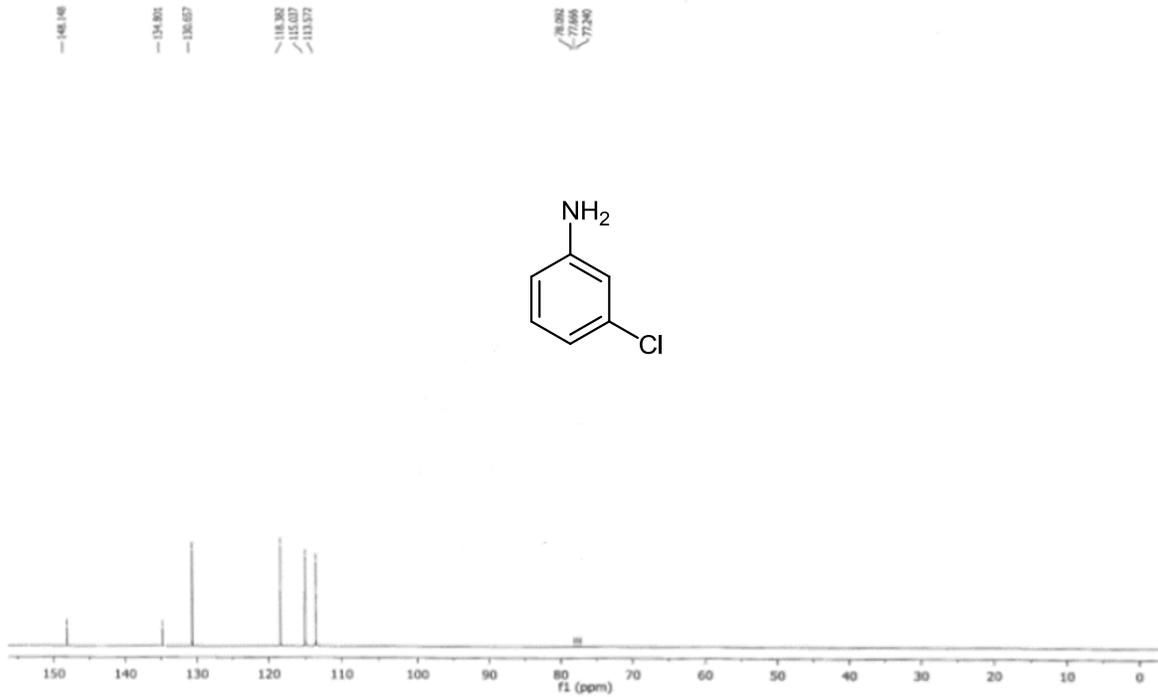
ANEXO 2. ESPECTRO DE MASAS DART DE 3-cloroanilina (A)



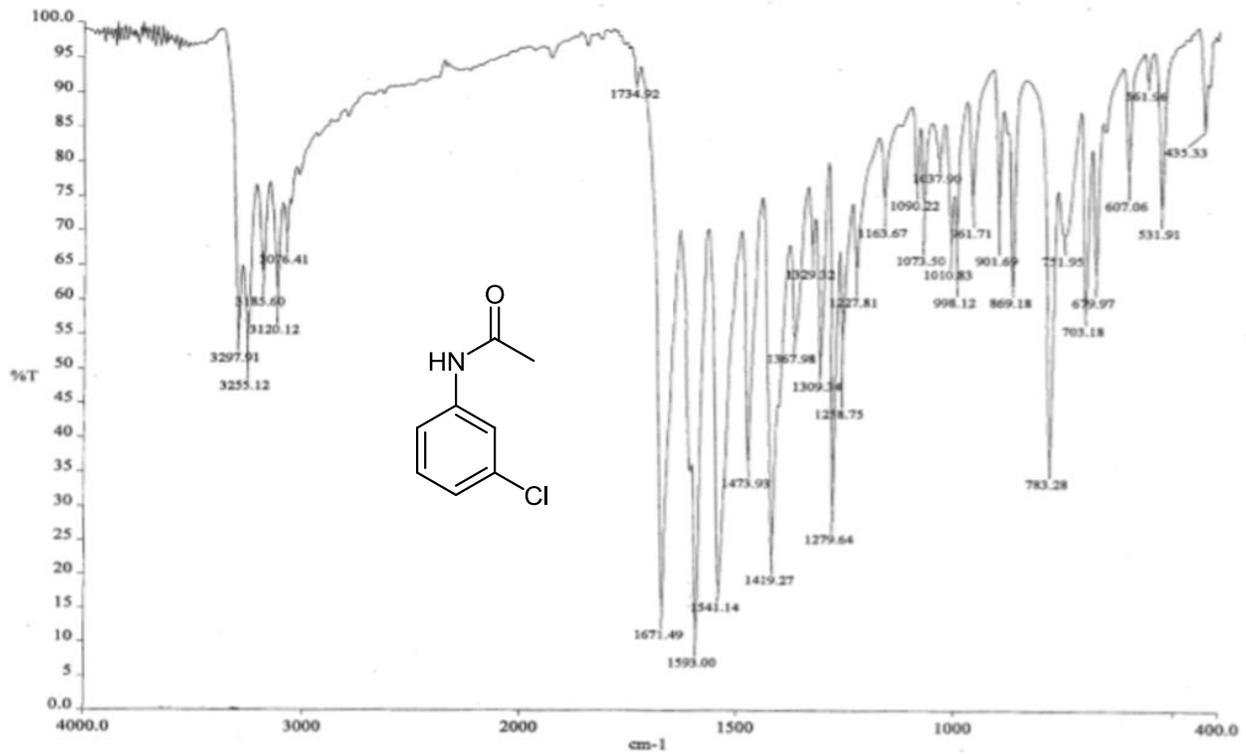
ANEXO 3. ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN del 3-cloroanilina (A)



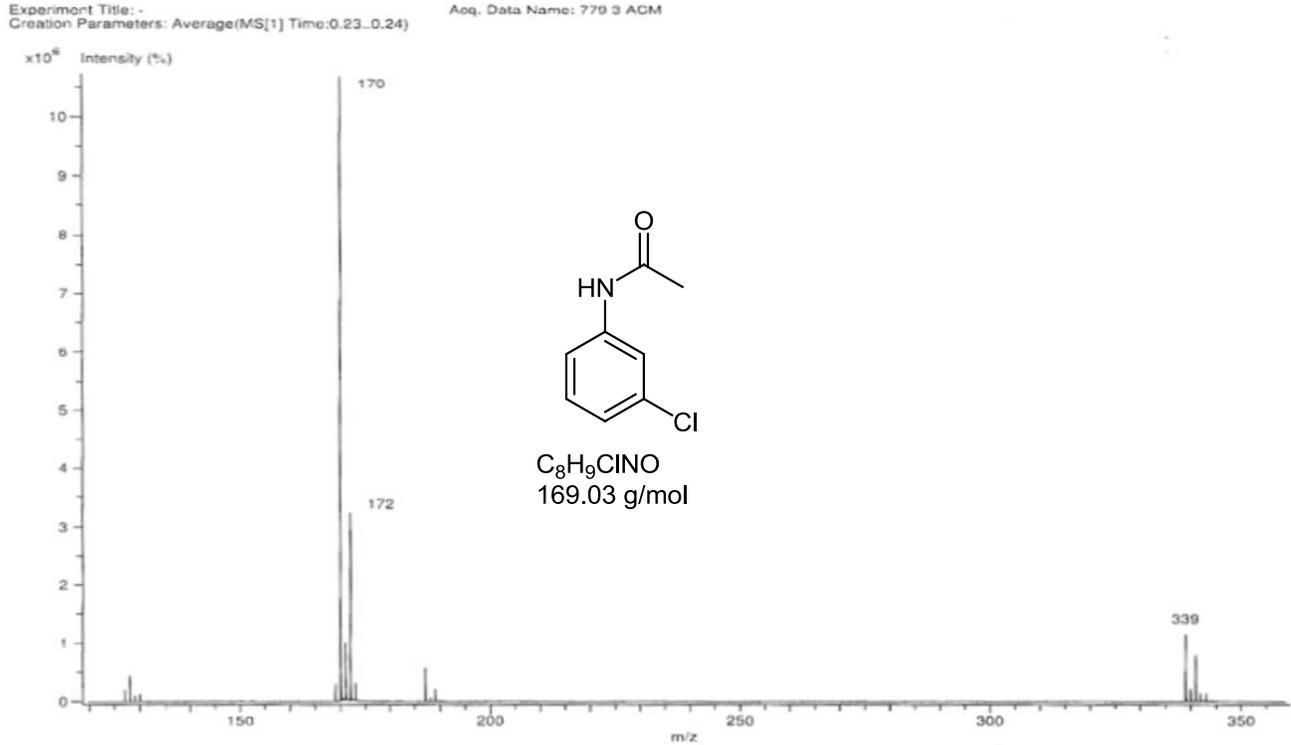
ANEXO 4. ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆, ref. DMSO-d₆), 3-Cloroanilina (A)



ANEXO 5. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO- d_6 ref. DMSO- d_6), 3-Cloroanilina (A)



ANEXO 6. ESPECTRO INFRARROJO, ATR de 3-Cloroacetanilida (B)



ANEXO 7. ESPECTRO DE MASAS DART de 3-Cloroacetanilida (B)

Data:779 3 ACM

Description:

Ionization Mode:ESI+

History:Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..0)

Operator:AccuTOF

Mass Calibration data:Cal_Peg_600

Created:1/8/2016 12:11:59 PM

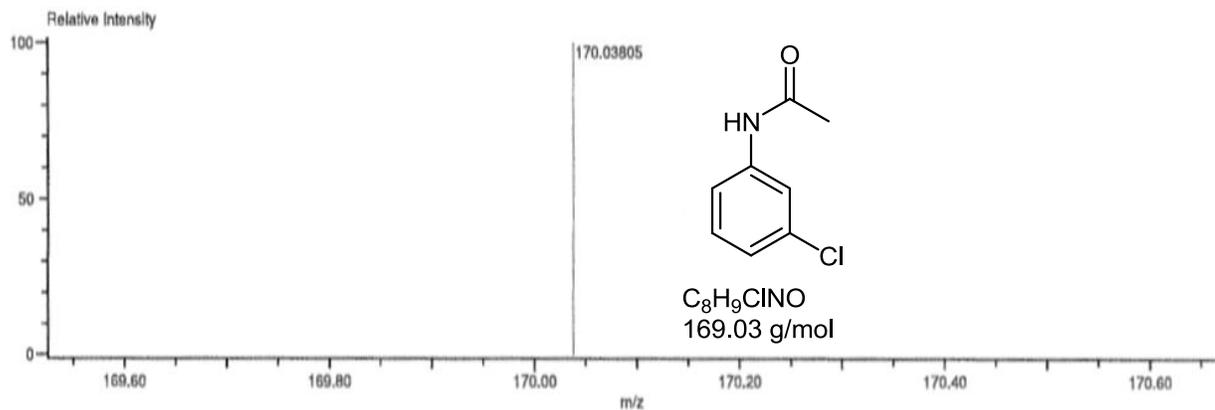
Created by:AccuTOF

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

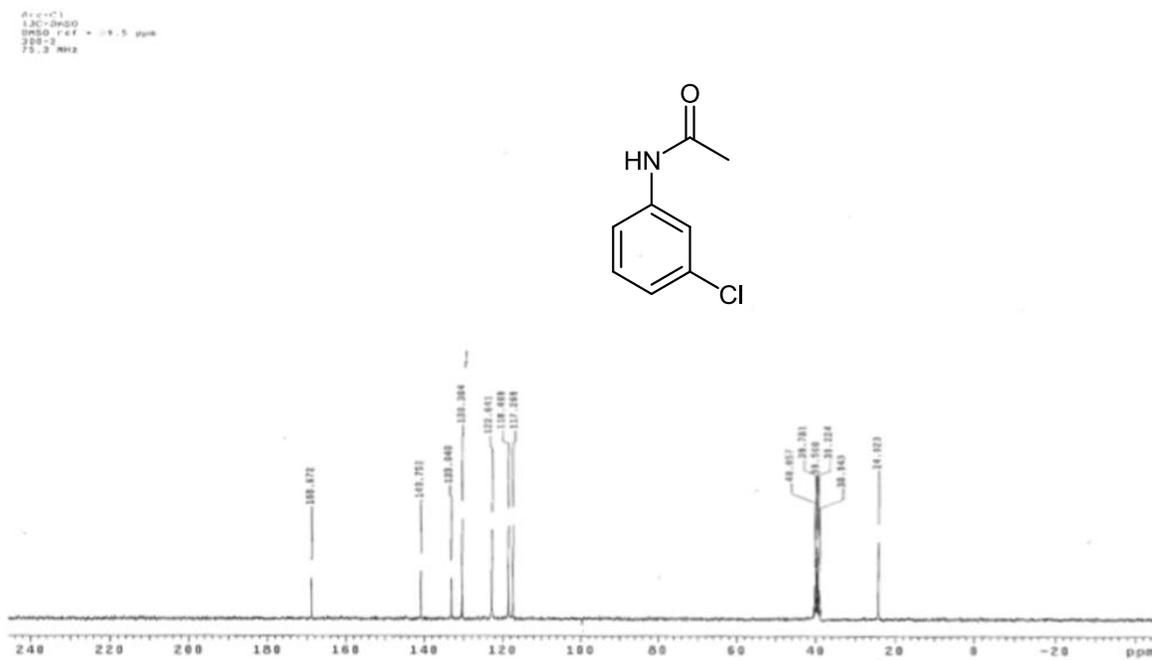
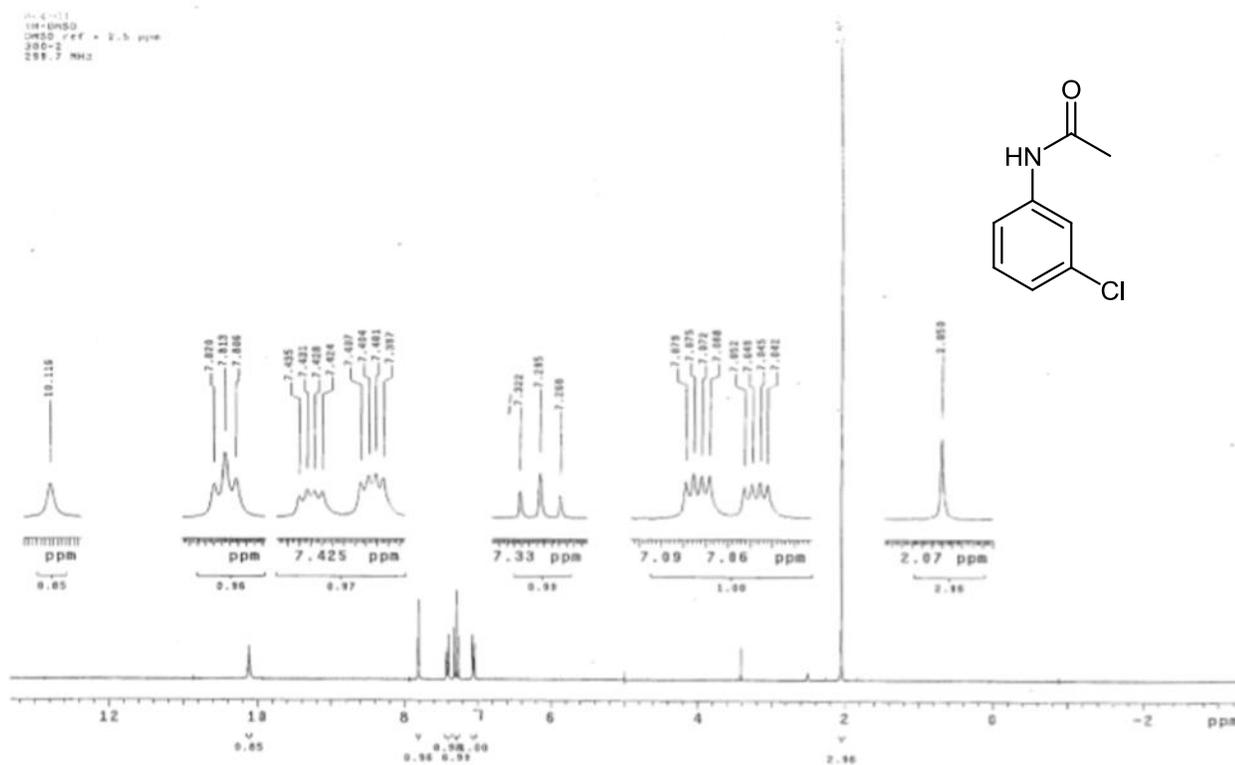
Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

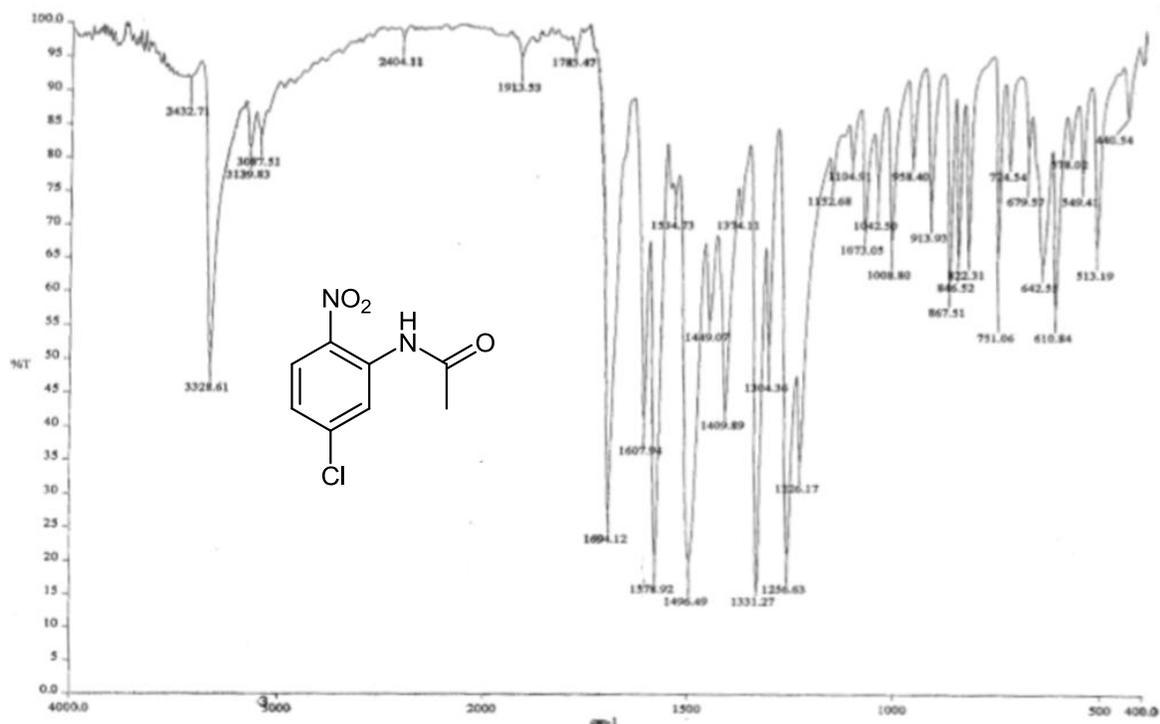
Element:¹²C:0 .. 8, ¹H:0 .. 200, ³⁵Cl:0 .. 4, ¹⁴N:0 .. 1, ¹⁶O:0 .. 1



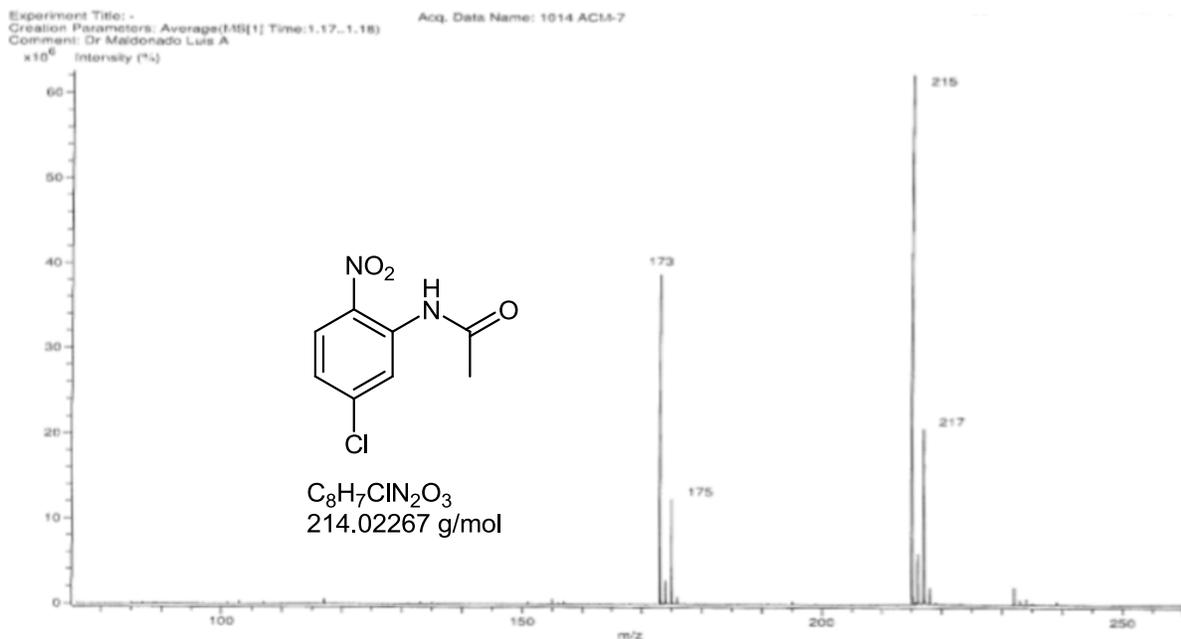
Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
170.03805	100709.00	170.03727	0.78	4.60	$^{12}C_8^{1}H_9^{35}Cl^{14}N^{16}O$	4.5

ANEXO 8. ESPECTRO DE MASAS ALTA RESOLUCIÓN DART DE 3-Cloroacetanilida (B)





ANEXO 11. ESPECTRO DE INFRARROJO ATR de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (C)



ANEXO 12. Espectro de Masas DART de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (C)

Data: AC21
 Sample Name:
 Description:
 Ionization Mode: ESI+

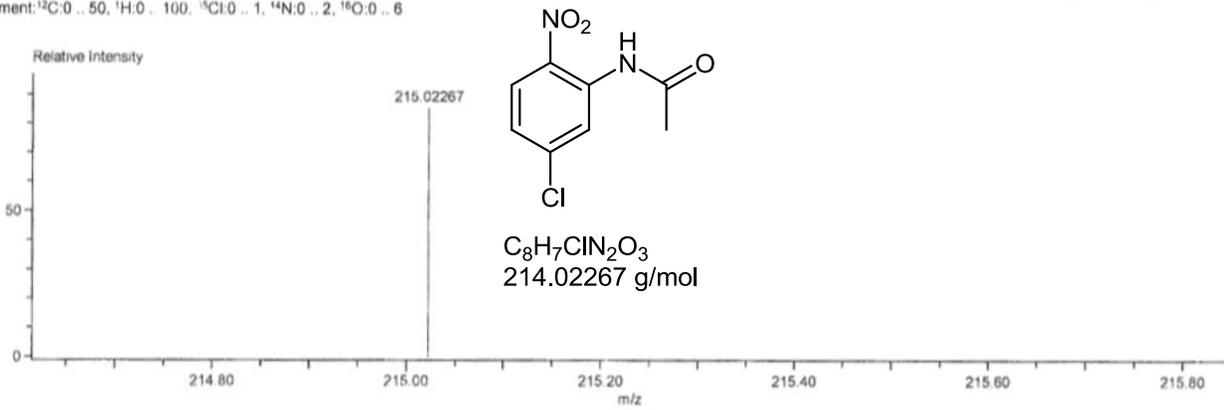
Acquired: 5/30/2016 5:38:41 PM
 Operator: AccuTOF
 Mass Calibration data: Cal Peg 600
 Created: 8/2/2016 5:41:21 PM
 Created by: AccuTOF

Charge number: 1

Tolerance: 3.00 (mmu)

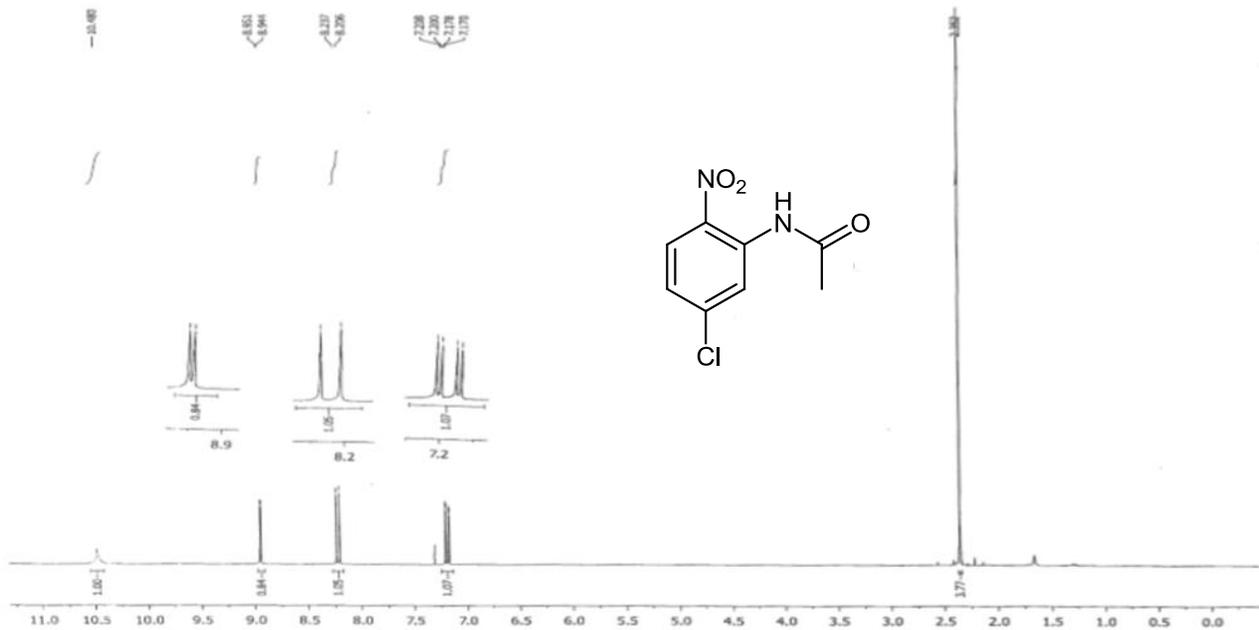
Unsaturation Number: 0.0 .. 12.0 (Fraction: .5)

Element: ¹²C: 0 .. 50, ¹H: 0 .. 100, ³⁵Cl: 0 .. 1, ¹⁴N: 0 .. 2, ¹⁶O: 0 .. 6

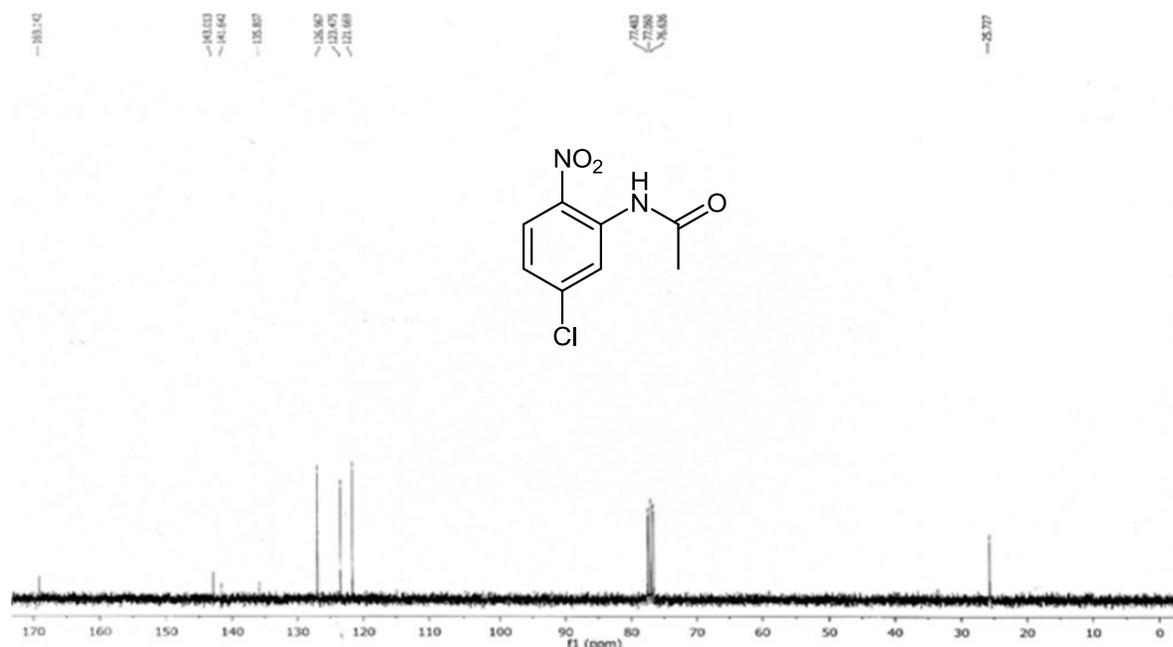


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
215.02267	102033.13	215.02234	0.33	1.51	¹² C ₈ ¹ H ₇ ¹ Cl ¹⁴ N ₂ ¹⁶ O ₃	5.5

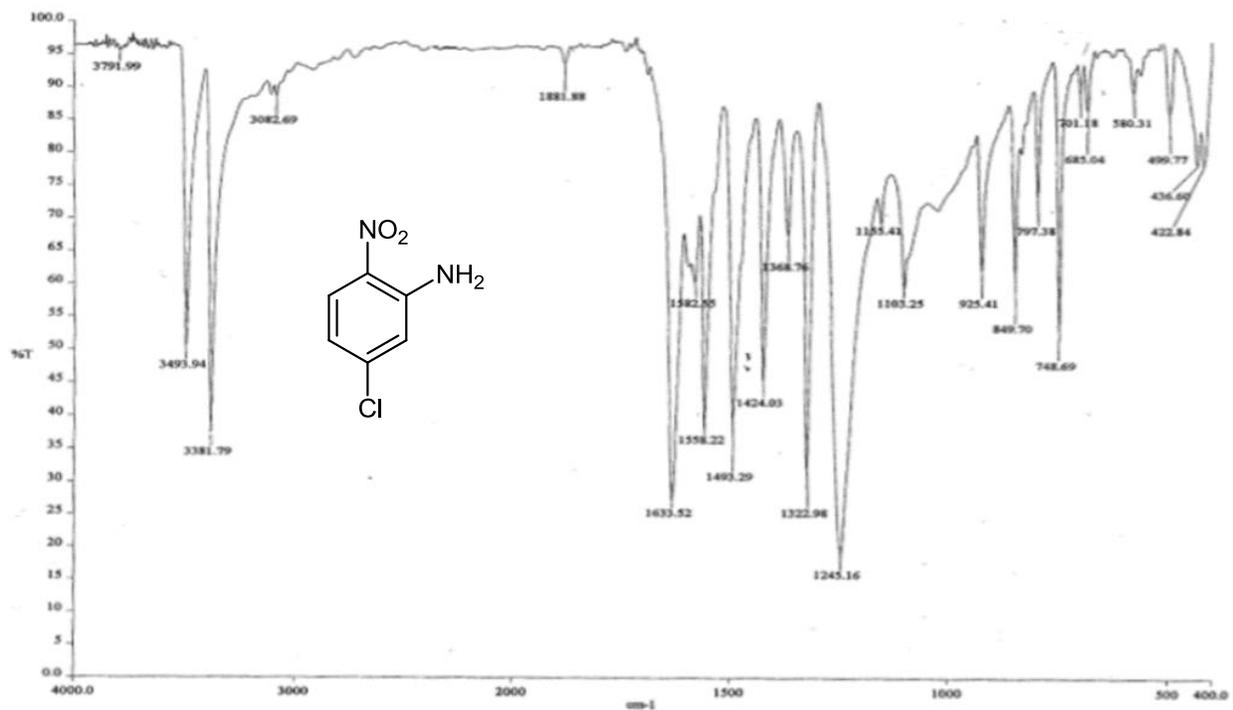
ANEXO 13. Espectro de Masas ALTA RESOLUCIÓN DART de 5-Cloro-2-nitroacetanilida (C)



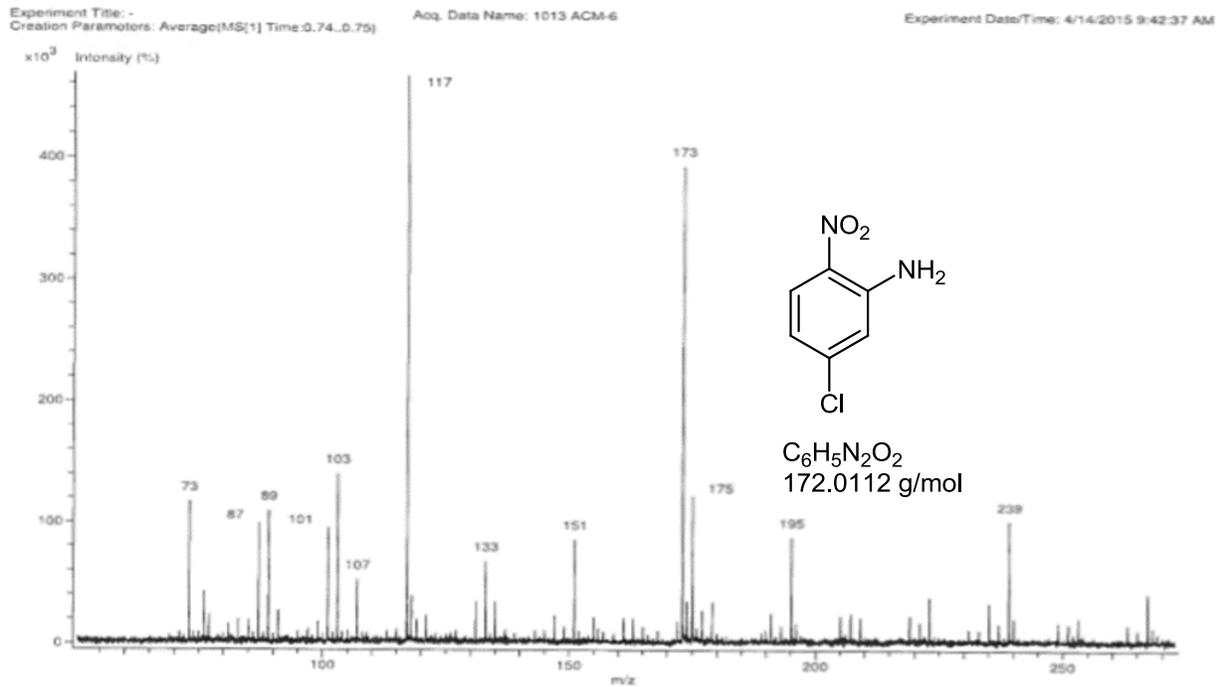
ANEXO 14. ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆, ref. DMSO-d₆), 5-Cloro-2-nitroacetanilida (C)



ANEXO 15. ESPECTRO DE RMN ¹³C, (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆), 5-Cloro-2-nitroacetanilida (C)



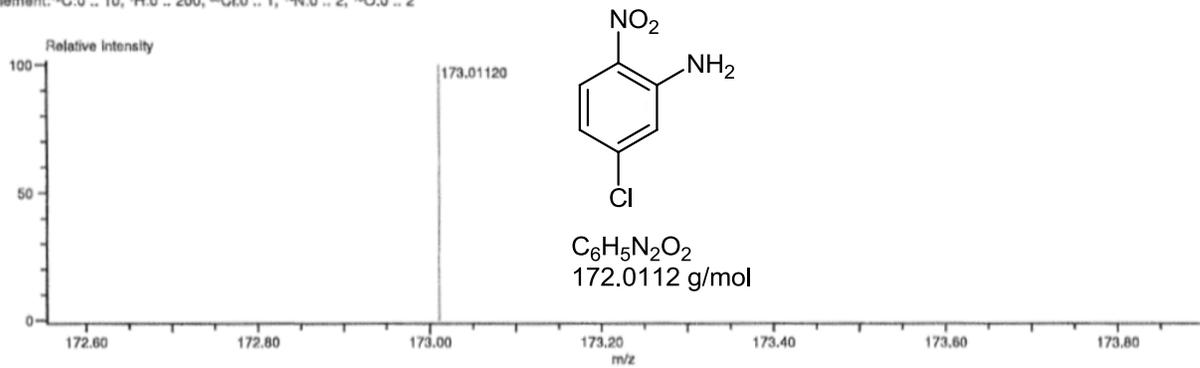
ANEXO 16. ESPECTRO DE INFRARROJO ATR DE 5-Cloro-2-nitroanilina (E)



ANEXO 17. ESPECTRO DE MASAS DART 5-Cloro-2-nitroanilina (E)

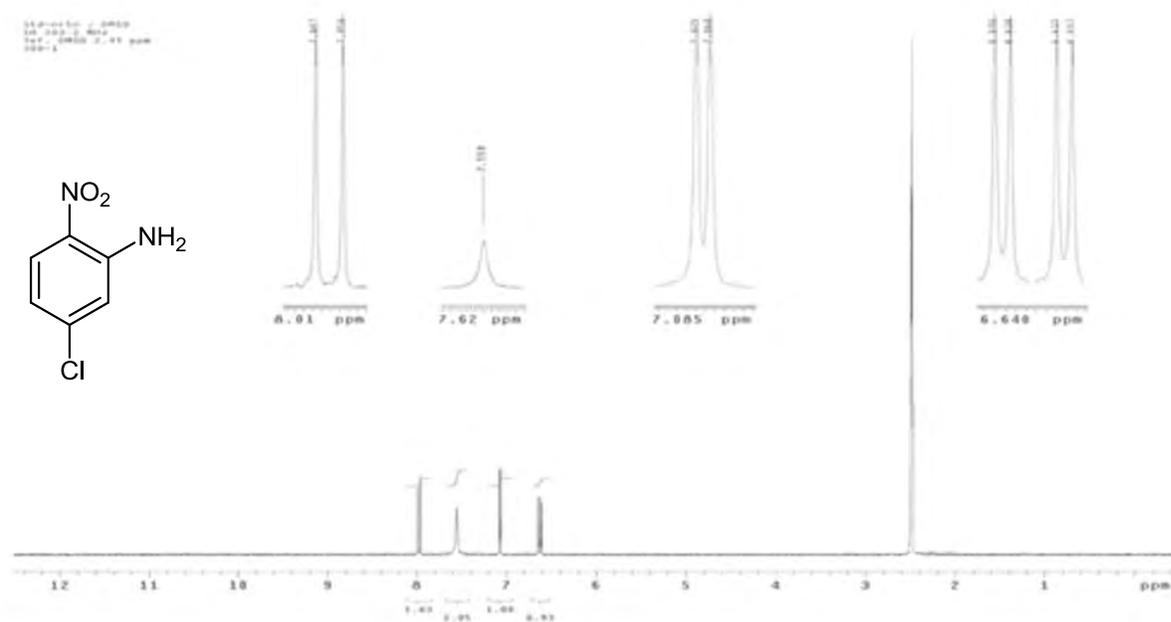
Data: 15 H9 Acquired: 1/18/2016 11:41:03 AM
 Operator: AccuTOF
 Description: Mass Calibration data: Cal_Peg_600
 Ionization Mode: ESI+ Created: 1/18/2016 3:44:00 PM
 History: Determine m/z[Peak Detect[Centroid,30,Area];Correct Base[5.0%]];Correct Base[5.0%];Average(MS[1] 0..1) Created by: AccuTOF

Charge number: 1 Tolerance: 3.00(mmu) Unsaturation Number: 0.0 .. 30.0 (Fraction: Both)
 Element: $^{12}C: 0 .. 10$, $^1H: 0 .. 200$, $^{35}Cl: 0 .. 1$, $^{14}N: 0 .. 2$, $^{16}O: 0 .. 2$

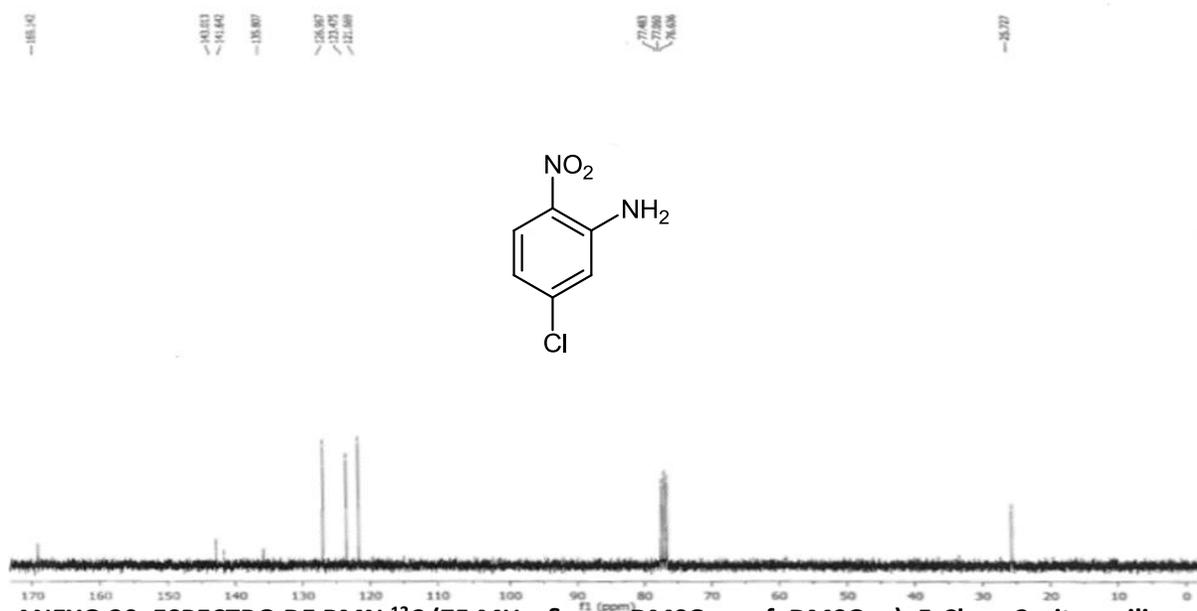


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
173.01120	1433254.00	173.01178	-0.58	-3.33	$^{12}C_9\ ^1H_9\ ^{35}Cl_1\ ^{14}N_2\ ^{16}O_2$	4.8

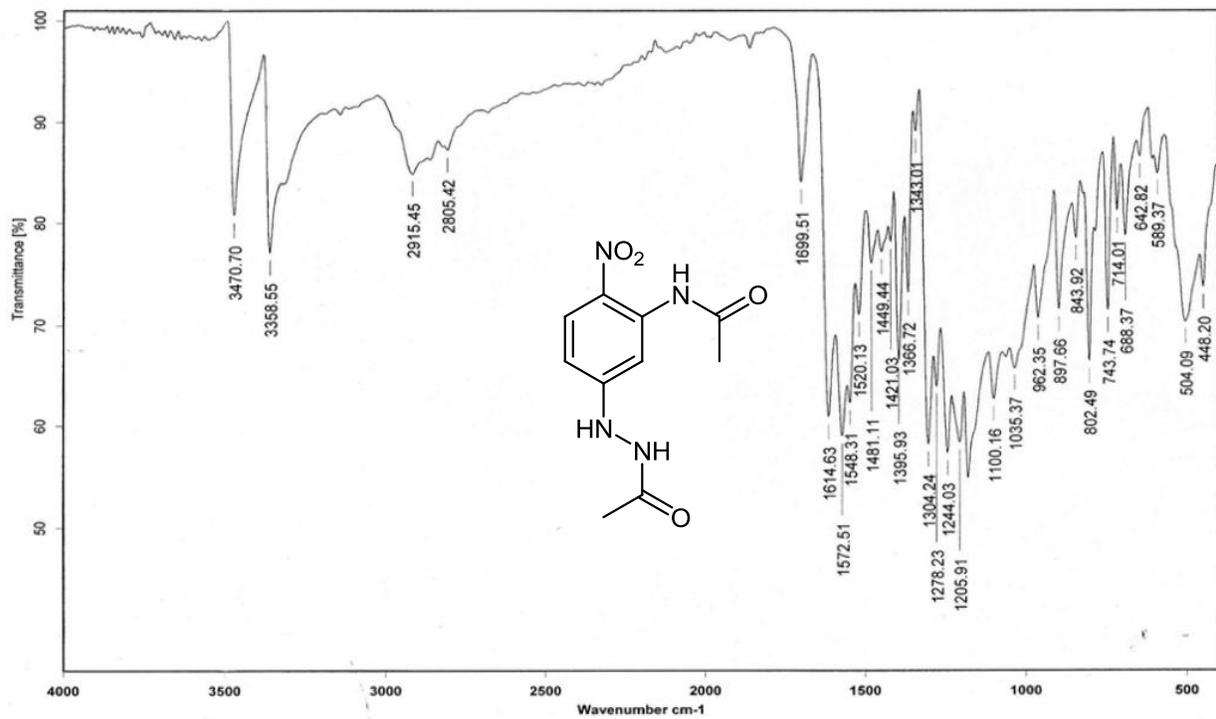
ANEXO 18. ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 5-Cloro-2-nitroanilina (E)



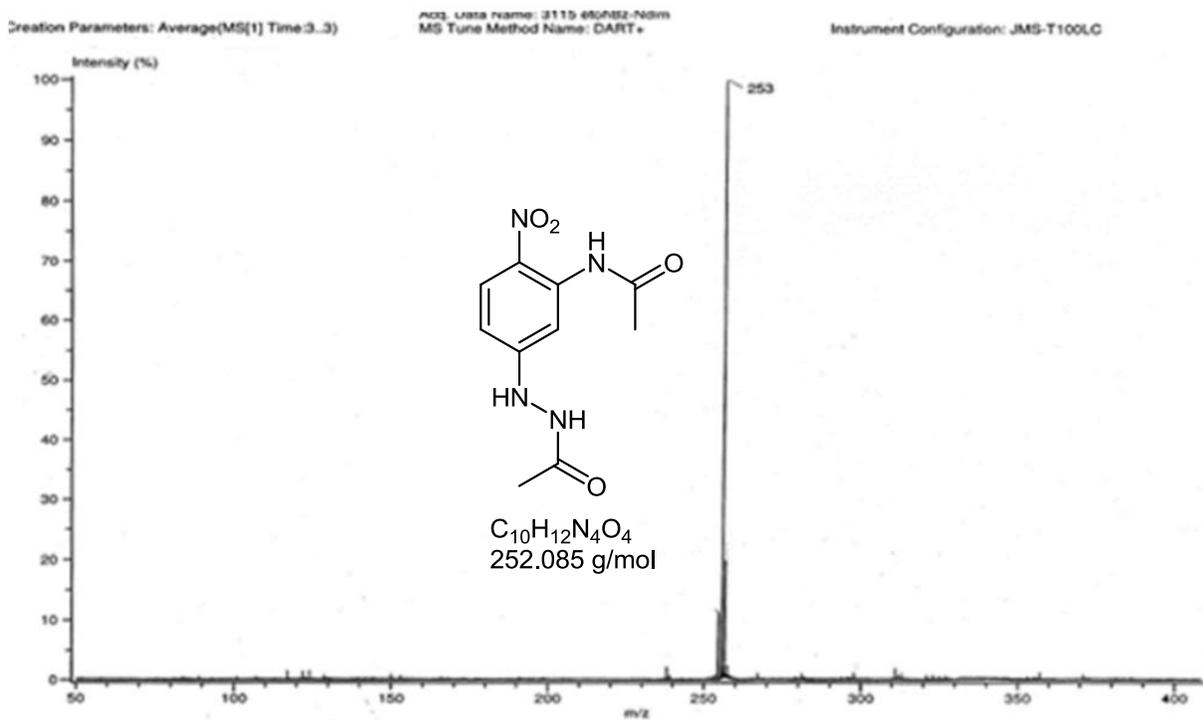
ANEXO 19. ESPECTRO DE RMN ¹H (300 MHz, δ ppm DMSO-d₆, ref. DMSO-d₆), 5-Cloro-2-nitroanilina (E)



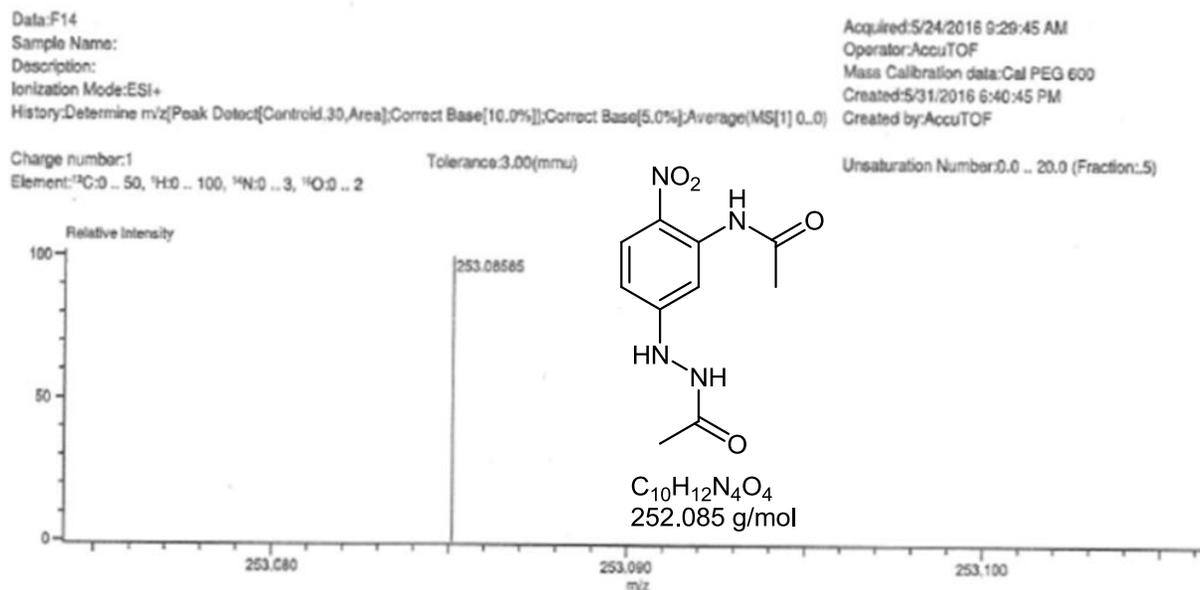
ANEXO 20. ESPECTRO DE RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆), 5-Cloro-2-nitroanilina (E)



ANEXO 21. ESPECTRO DE INFRARROJO, ATR, 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (D₁)

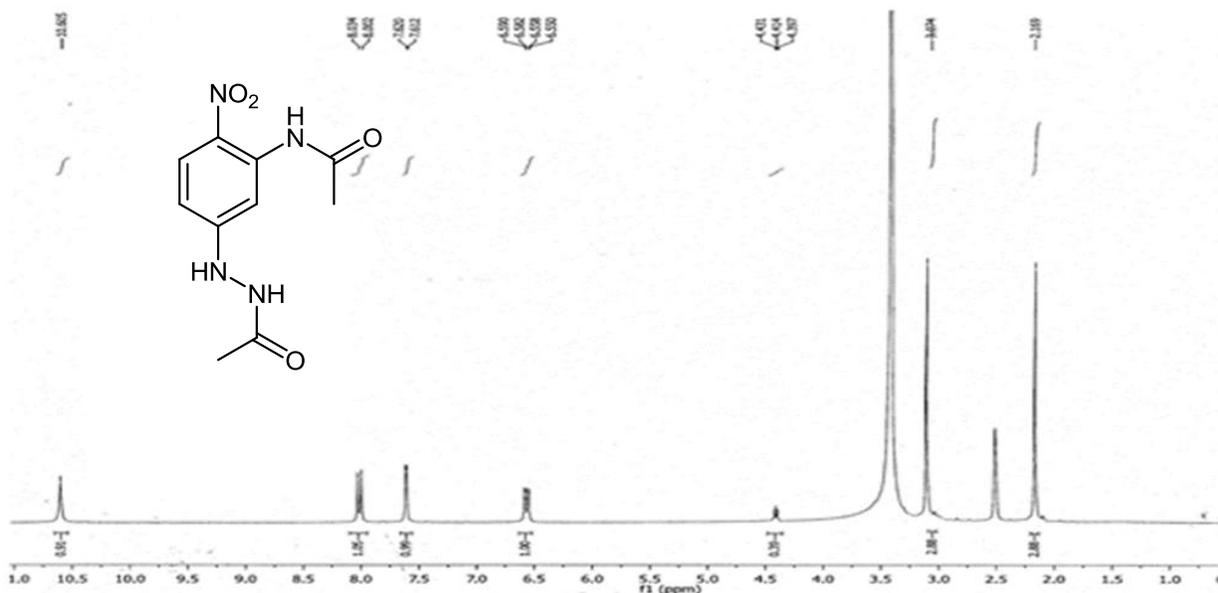


ANEXO 22. ESPECTRO DE MASAS DART DE 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (D₁)

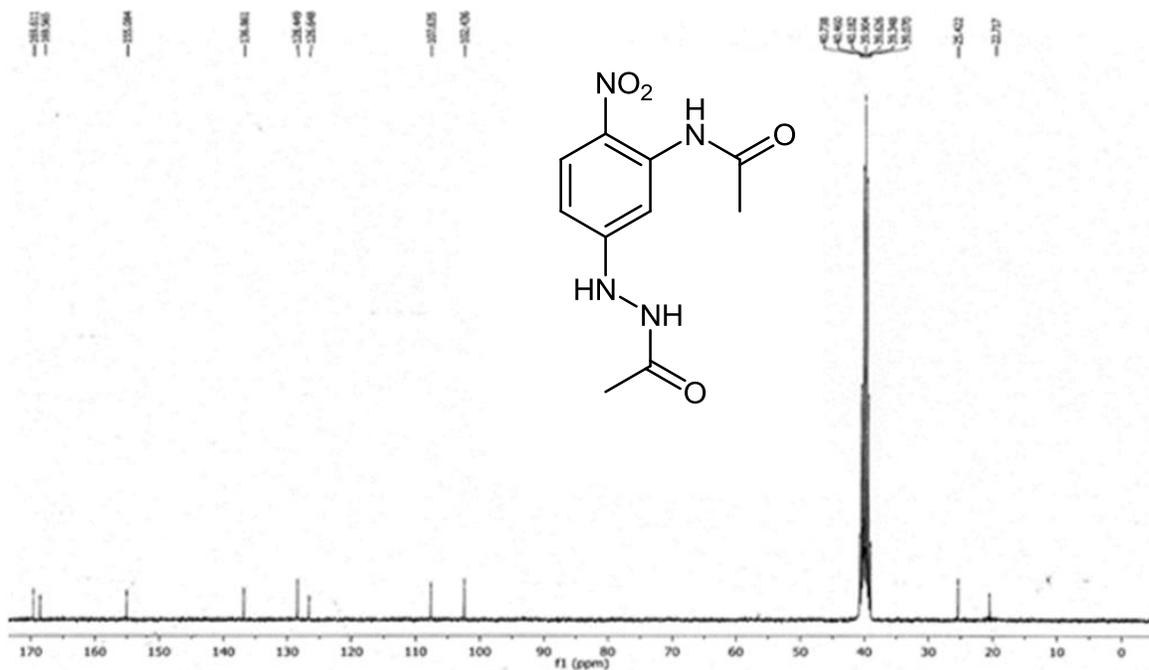


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturación Number
253.08550	2369.51	253.08585	0.30	1.34	$^{12}\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$	5.5

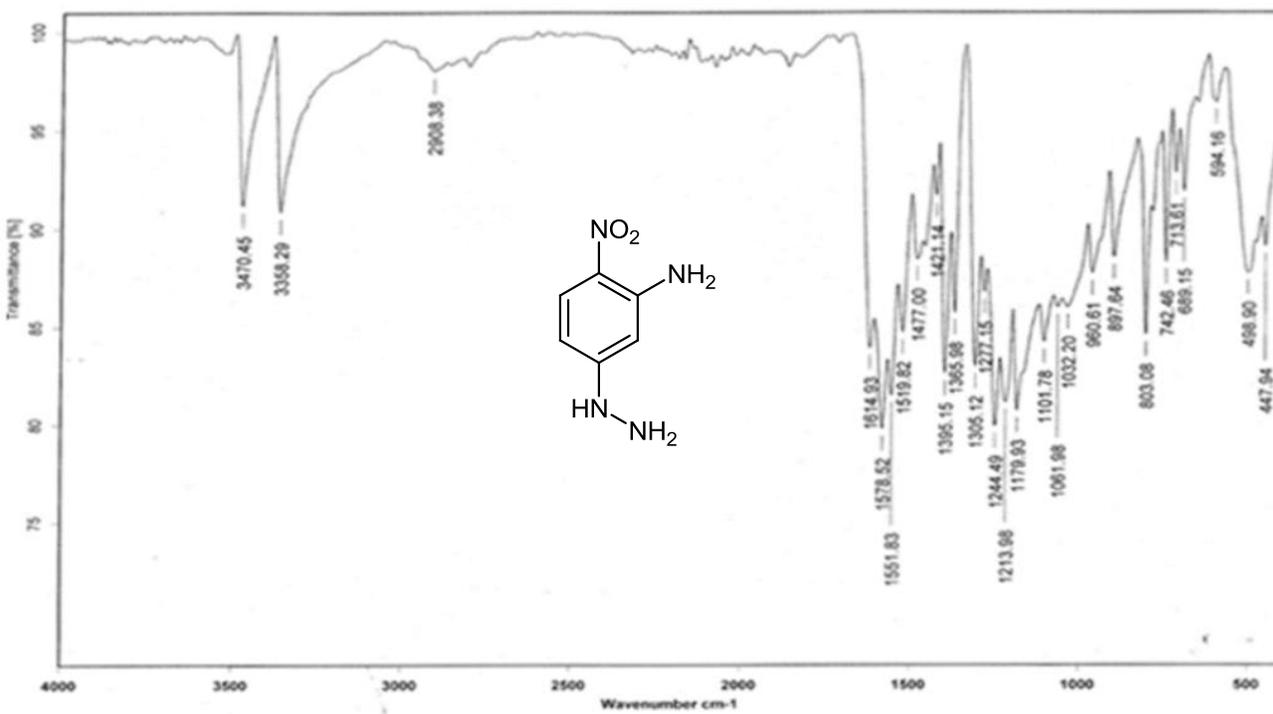
ANEXO 23. ESPECTRO DE MASAS ALTA RESOLUCIÓN DART DE 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (D₁)



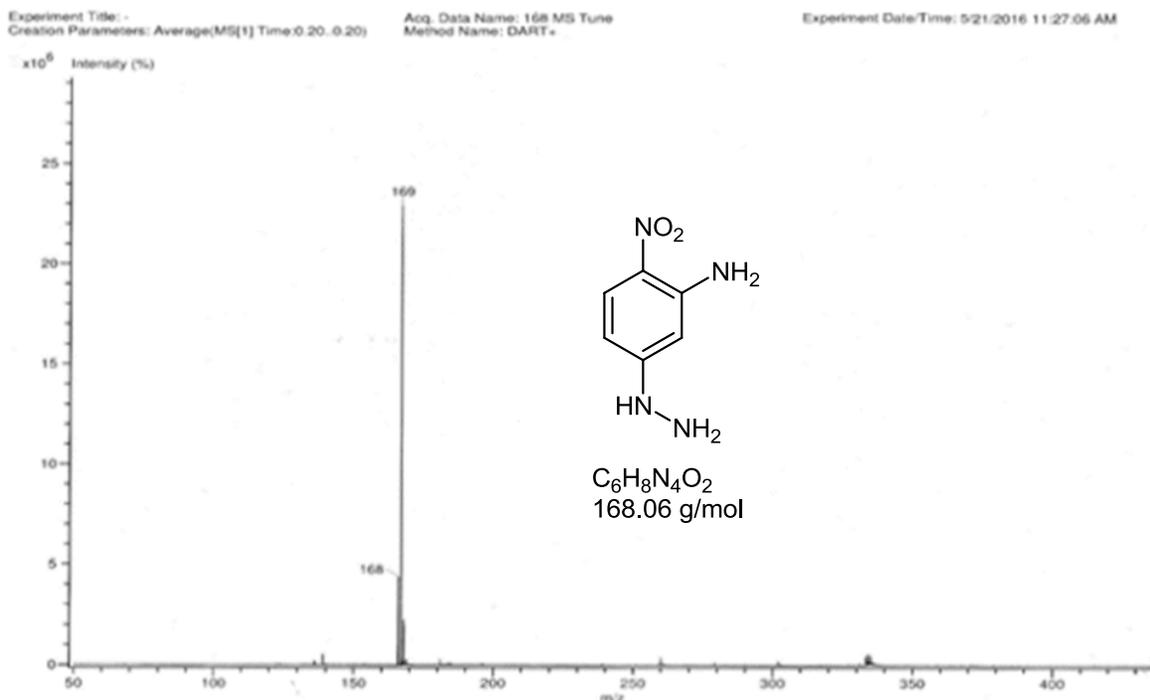
ANEXO 24. ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO- d_6 ref. DMSO- d_6) DE 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (D₁)



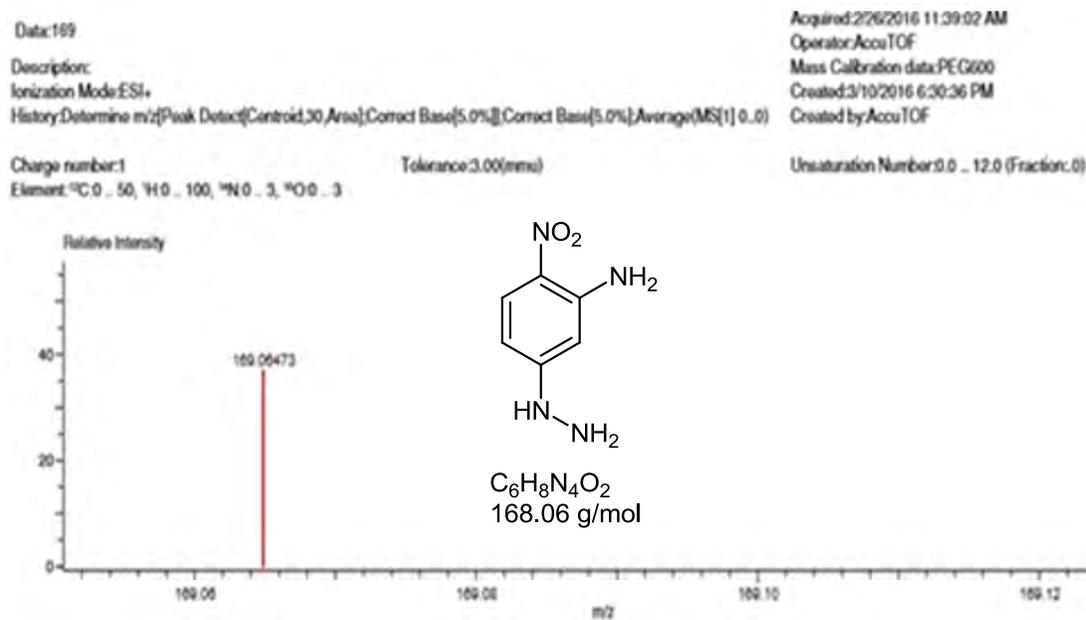
ANEXO 25. ESPECTRO DE RMN ¹³C (75 MHz, δ ppm DMSO-d₆ ref. DMSO-d₆), DE 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (D₁)



ANEXO 26. ESPECTRO DE INFRARROJO ATR DE 4-nitro-3-aminofenilhidrazina (F₁)

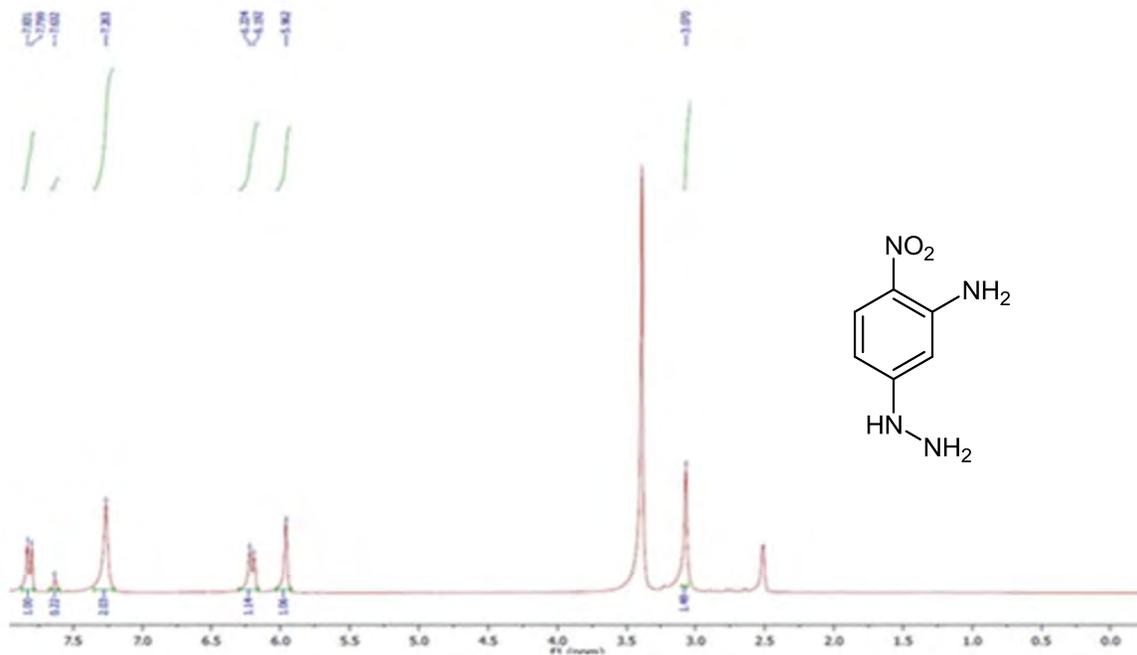


ANEXO 27. ESPECTRO DE MASAS, DART, 4-nitro-3-aminofenilhidrazina (F₁)

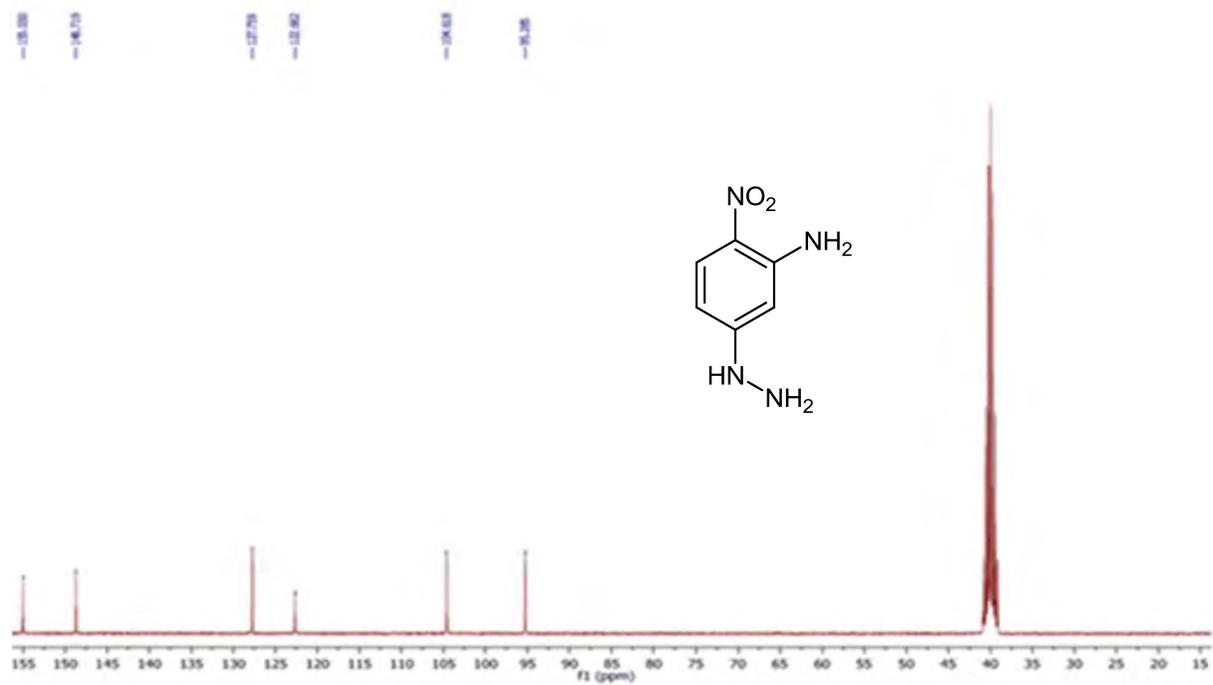


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
169.06473	751800.73	169.06451	0.22	1.31	¹² C ₆ ¹ H ₈ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₂	5.0

ANEXO 28. ESPECTRO DE MASAS, ALTA RESOLUCIÓN, DART, 4-nitro-3-aminofenilhidrazina (F₁)



ANEXO 29. ESPECTRO DE RMN ^1H (300 MHz, δ ppm DMSO-d_6 ref. DMSO-d_6), 4-nitro-3-aminofenilhidrazina (F_1)



ANEXO 30. ESPECTRO DE RMN ^{13}C (75 MHz, δ ppm DMSO-d_6 ref. DMSO-d_6), 4-nitro-3-aminofenilhidrazina (F_1)