



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

Formación de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, empleando 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina, aplicando diferentes fuentes alternas de energía

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

OSCAR ANTONIO GONZÁLEZ CRUZ

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

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

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

ATN: LA. 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

Formación de 4-nitro-3-aminofenilhidrazina y derivados, empleando 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina, aplicando diferentes fuentes alternas de energía.

Que presenta el pasante: Oscar Antonio González Cruz

Con número de cuenta: 413049869 para obtener el Título de la carrera: Licenciatura en 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 08 de Marzo de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. René Miranda Ruvalcaba	
VOCAL	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	
SECRETARIO	Q. Aurora Karina Franco Francisco	
1er. SUPLENTE	Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo	
2do. SUPLENTE	M. C. Judith García Arellanes	

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

LMCF/cga\*

## Agradecimientos

Este proyecto de tesis fue realizado en el laboratorio L-121 de la sección de Química Orgánica, dentro de las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Izcalli, en la Universidad Nacional Autónoma de México, en el cual participaron directa e indirectamente distintas personas, proporcionando sus opiniones, correcciones, tutorías, apoyo en la elaboración y la redacción de la misma, así como dirigiendo sus esfuerzos, tiempo, paciencia y además, dándome el apoyo personal, emocional e incondicional necesario para la culminación de este proyecto, por lo que en este apartado deseo agradecer de la mejor manera a todas las personas involucradas.

*Primeramente quiero expresar mi gratitud hacia mi asesor de tesis, el Dr. José Guillermo Penieres Carrillo, quien fue mi profesor en Síntesis Orgánica y quien posteriormente me dio la oportunidad de realizar paquete terminal y servicio social en su grupo de investigación, le agradezco también por haberme confiado la elaboración de este proyecto de tesis, toda su asesoría y supervisión en la misma, así como su confianza y amistad, además de que su experiencia y su formación me han motivado en el campo de la química orgánica y la química verde.*

*Especial reconocimiento merece el Dr. Ricardo Alfredo Luna Mora, coasesor de este proyecto de tesis y quien me ha apoyado tanto en la realización de servicio social como en el presente proyecto, su apoyo en la redacción, correcciones, dirección, y conocimientos brindados son profundamente agradecidos y tomados en cuenta, agradezco toda su disposición, confianza y franqueza que me ha proporcionado, además de su amistad con la que me ha tratado.*

*También, quiero dar las gracias al comité asignado para la revisión del presente proyecto de tesis, al Dr. René Miranda Ruvalcaba, con quien tengo el placer de haber cursado Química Heterocíclica; a la Q. Aurora Karina Franco Francisco, con quien tengo la satisfacción de haber sido su alumno, tanto en la teoría como en el laboratorio de Química Orgánica III; al Dr. Gabriel Arturo Arroyo Razo, ya que su revisión y sus sugerencias en relación a este proyecto de tesis son de vital importancia y al mismo tiempo lo enriquecen; a la M.C. Judith García Arellanes, cuyas observaciones en este proyecto y además su motivación son de gran consideración; a todos se les agradece su paciencia, tiempo destinado a la revisión, sugerencias, correcciones y ánimos en la finalización de este proyecto de tesis.*

*Expreso mi total agradecimiento a la UNAM y a la FESC-1 por su formación académica y la oportunidad de estudiar en sus instalaciones y ser parte de la mejor universidad.*

*Se agradece a la DGAPA-UNAM por la beca otorgada del proyecto PAPIIT IN218515.*

***"Por mi raza hablará el espíritu"***

La elaboración de este proyecto de tesis y la culminación de mis estudios universitarios nunca los realicé solo, esto no sería posible sin todo el apoyo recibido de mi familia, por lo cual quiero agradecerles de la manera correcta.

*Ante todo, agradezco con todo cariño a mis abuelitos Camila y Aldegundo, quienes me abrieron las puertas de su casa, me han dado consejos y me han brindado su sabiduría y conocimientos en la vida.*

*Doy las gracias a mis tías Victoria, Irma, Gisela y a mi tío Efraín, por apoyarme en los buenos y malos momentos, abrirme las puertas de su casa, darme sustento, cuidarme cuando estaba enfermo (cada 3 semanas), por aguantarme, hacerme reír cuando mis niveles de estrés e insomnio estaban por las nubes, darme fuerza y ánimos, y (regañarme cuando era necesario (y cuando no lo era)).*

*Quiero dar un agradecimiento muy especial a mi tía María, ella es una de las personas que más me han apoyado, siempre pude contar con ella y reconozco todo el sustento, consejos y aliento que me ha dado, le agradezco por estar ahí, para mí en los momentos difíciles, la considero una de las personas más importantes en mi vida y para mí es como una segunda madre y un ejemplo a seguir.*

*Para cerrar con broche de oro, agradezco con especial afecto a mi madre Leticia Cruz, no existe vocabulario en este mundo para describir y agradecer toda la protección, ayuda y aliento que me ha dado, o tal vez sea que la única palabra que logra describir todo lo que me ha dado es vida, a mi hermana Diana, a quien quiero y aprecio, y quiero que sepa que estaré ahí y puede contar conmigo en los momentos difíciles, espero que encuentre su camino y que pueda superar sus dudas, a mi hermano Jorge (futuro papá) de quien estoy totalmente orgulloso y deseo que le vaya muy bien en su vida, les agradezco a los tres por ser mi sustento, mi motor, levantarme en los momentos difíciles y despejarme de toda duda.*

*También agradezco con todo respeto y cariño a aquellos dos seres queridos que me cuidan, a Félix Hernández lo recordaremos los cuatro y agradezco todo lo que me enseñó, un tanto de mi personalidad y mis ganas por superarme se las debo a él, no soy una persona muy religiosa, pero me gusta pensar que ellos están en el cielo.*

**-----a toda mi familia agradezco infinitamente y dedico este proyecto de tesis-----**

# Índice

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>1 GENERALIDADES.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1 Química Verde .....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Concepto e importancia .....	4
1.1.2 Química Verde en México .....	5
1.1.3 Los 12 principios de la Química Verde .....	5
<b>1.2 Irradiación infrarroja .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Espectro electromagnético .....	7
1.2.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja.....	10
1.2.2.1 Definición y características .....	10
1.2.2.2 Interacción de la energía infrarroja con las moléculas .....	11
1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica.....	13
<b>1.3 Microondas.....</b>	<b>16</b>
1.3.1 Fundamento y características .....	16
1.3.2 Calentamiento de las microondas y su comparación con el método térmico convencional .....	16
1.3.3 Mecanismo que produce la rotación de las moléculas .....	19
1.3.4 Aplicaciones de las microondas en síntesis orgánica .....	21
<b>1.4 Ultrasonido .....</b>	<b>24</b>
1.4.1 Fundamento y características .....	24
1.4.2 Cavitación .....	26
1.4.2.1 Efectos de la cavitación.....	27
1.4.3 Interacción del ultrasonido con las moléculas .....	29
1.4.4 Aplicación en síntesis orgánica.....	30
<b>2 ANTECEDENTES.....</b>	<b>33</b>
<b>2.1 Fenilhidrazinas .....</b>	<b>33</b>
<b>2.2 Sustitución nucleofílica aromática .....</b>	<b>34</b>
2.2.1 Aspectos del mecanismo de reacción .....	34
2.2.2 Procesos de sustitución aromática activados por grupos nitro en las posiciones orto- y para- respecto al halógeno.....	38
2.2.2.1 <i>orto</i> -Halobenceno .....	38
2.2.2.2 <i>para</i> -Halonitrobenceno .....	40
2.2.2.3 Halonitrobencenos sustituidos .....	40

2.2.3	Efecto del elemento .....	41
2.2.4	Catálisis básica .....	43
2.2.5	Efecto de los disolventes empleados en SNAr .....	46
2.2.6	Características de los grupos salientes.....	46
2.2.6.1	Solvatación.....	47
2.2.6.2	Polaridad del sustrato .....	47
2.2.6.3	Polarizabilidad.....	48
<b>2.3</b>	<b>Mecanismos de reacción de sustituciones nucleofílicas aromáticas .....</b>	<b>48</b>
2.3.1	Mecanismo de adición-eliminación, SNAr.....	49
2.3.3	Mecanismo de reacción de eliminación-adición .....	52
2.3.4	Mecanismo unimolecular, SN <sub>1</sub> .....	54
2.3.5	Sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular, SRN <sub>1</sub> .....	56
<b>HIPÓTESIS.....</b>		<b>59</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>		<b>59</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>		<b>60</b>
<i>Objetivo general .....</i>		<i>60</i>
<i>Objetivos particulares .....</i>		<i>60</i>
<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>		<b>61</b>
Material y reactivos .....		61
Procedimiento experimental general .....		61
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>		<b>63</b>
Acetilación .....		65
SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida .....		66
SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilina .....		70
Análisis y comparación de las condiciones de reacción .....		75
Resultados y discusión de los datos espectroscópicos obtenidos .....		79
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>97</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>		<b>99</b>



<b>ANEXOS .....</b>	<b>IV</b>
<b>Espectros.....</b>	<b>IV</b>
<b>Cálculo de coste energético y económico .....</b>	<b>XXVIII</b>

## Lista de abreviaturas

c = Señal cuádruple  
CCF = Cromatografía en capa fina  
CDCl<sub>3</sub> = Cloroformo deuterado  
d = Señal doble  
dd = Señal doble de dobles  
DMSO = Sulfóxido de dimetilo  
DMSO-d<sub>6</sub> = Sulfóxido de dimetilo hexadeuterado  
E.M. = Espectrometría de masas  
EMc = Complejo Meisenheimer o complejo sigma  
Hz = Hertz  
IR = Infrarrojo  
J = Constante de acoplamiento  
kWh = Kilowatt hora  
nm = Nanómetro (10<sup>-9</sup> m)  
m = Señal múltiple  
m/z = Relación masa-carga  
MHz = Megahertz  
MO = Microondas  
q = Señal quádruple  
RMN = Resonancia magnética nuclear  
s = Señal simple  
SNA<sub>r</sub> = Sustitución nucleofílica aromática  
SNA<sub>r-H</sub> = Sustitución nucleofílica aromática de hidrógeno  
t = Señal triple  
td = Señal triple de dobles  
TMS = Tetrametilsilano  
US = Ultrasonido  
ν̃ = Número de onda o inverso de la longitud de onda  
δ ppm = Desplazamiento químico en partes por millón  
μm = Micrómetro (10<sup>-6</sup> m)

## Resumen

Se han reportado reacciones de S<sub>N</sub>Ar empleando 2-halonitrobenceno, 4-halonitrobenceno y 2,4-dinitro-1-halobenceno, con aminas primarias y secundarias, tanto cíclicas como aromáticas, sin embargo, no se han reportado informes para reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre 5-fluoro-2-nitroanilina y 5-fluoro-2-nitroacetanilida; asimismo, no se ha reportado el uso de fuentes alternas de energía para llevar a cabo dichas reacciones.

En el presente proyecto de tesis se lleva a cabo reacciones de sustitución nucleofílica aromática, para observar la reactividad cuando se emplean los compuestos 5-fluoro-2-nitroanilina y 5-fluoro-2-nitroacetanilida, haciendo uso de diferentes aminas alifáticas y aromáticas, bajo el contexto de Química Verde, utilizando particularmente el principio 6, referente a la eficiencia energética, el cual es aplicado con el uso de fuentes alternas de energía (infrarrojo, microondas, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo y ultrasonido) y su comparación con la energía térmica convencional. El consumo de energía, costo económico por energía eléctrica consumida, rendimiento y tiempos de reacción con las fuentes de energía empleadas, serán también evaluadas.

Estos productos se identificaron y cuantificaron por medio de su purificación en cromatografía preparativa, con el fin de conocer las fuentes de energía más adecuadas para su síntesis bajo el contexto de Química Verde.

Se presta atención no solo a las fuentes alternas de energía empleadas, sino también a la influencia de las diferentes aminas que actúan como nucleófilo en turno, a su vez, a la influencia del grupo amino o amido en la posición *orto* respecto al grupo nitro y evaluar su influencia en las reacciones de sustitución del átomo de flúor, el cual está en posición *para*, respecto al grupo nitro, quien actúa como grupo electroattractor, Figura 1.

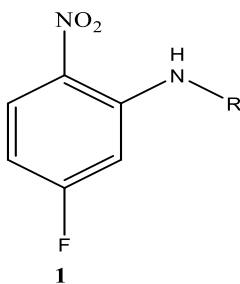
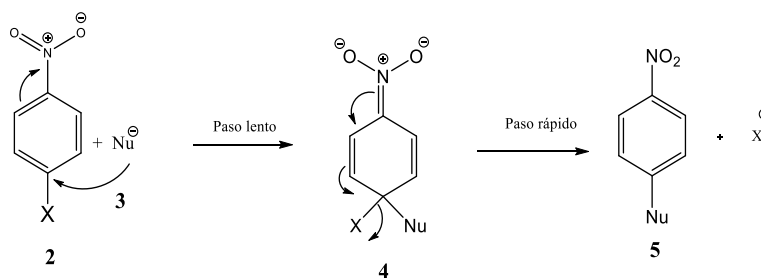


Figura 1. 5-Fluoro-2-nitro-N-R-anilinas.

## Introducción

Una reacción de SNAr es un proceso en el que un buen grupo saliente en un anillo aromático se reemplaza por un nucleófilo.<sup>1</sup> Las reacciones de SNAr en anillos sustituidos con grupos donadores de electrones son difíciles de realizar, por lo que se necesitan de condiciones drásticas, como altas temperaturas y tiempos de reacción muy largos, para que se lleven a cabo. Sin embargo, la SNAr en sistemas aromáticos deficientes de electrones, especialmente los halonitrobenzenos, conocida desde hace 150 años, permite efectuar la reacción en condiciones más suaves. En general, las SNAr son de una gran importancia en la síntesis orgánica con extensas aplicaciones a nivel industrial.<sup>2</sup>

Diferentes son los tipos de reacción en la SNAr, como se explicará posteriormente. De manera particular, el mecanismo de adición-eliminación fue inicialmente propuesto por Bunnet,<sup>3</sup> que posteriormente fue verificado a través de sus diversos estudios, es por el que transcurren la mayoría de ellas.<sup>4</sup> La reacción procede vía adición de nucleófilos al anillo deficiente de electrones en posición *orto/para* respecto al grupo saliente, comúnmente halógenos, para formar un intermediario aniónico (complejo Meisenheimer), seguido por la expulsión del grupo saliente, resultando en la formación de los productos de sustitución. La adición del agente nucleofílico está conectada con la pérdida de aromaticidad del anillo aromático, complejo  $\sigma^*$  y la expulsión del halogenuro hace que se lleve a cabo la rearomatización del mismo, en donde se conoce que este último paso es usualmente más rápido que el primero,<sup>2</sup> Esquema 1.



**Esquema 1.** Pasos generales de la reacción de SNAr a través del mecanismo de adición-eliminación.<sup>5</sup>

En el presente proyecto de tesis se presenta la realización de reacciones de SNAr en los sustratos 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina, con diferentes agentes nucleofílicos, bajo el contexto de Química Verde, específicamente en su principio 6, empleando diferentes fuentes alternas de energía (infrarrojo, microondas, ultrasonido y la combinación simultánea de infrarrojo y ultrasonido) para la activación de las reacciones, comparando los resultados con los obtenidos con el calentamiento térmico convencional.

# 1 Generalidades

## 1.1 Química Verde

### 1.1.1 Concepto e importancia

En la actualidad, existe un enorme deterioro del ambiente, que ha generado la necesidad de buscar alternativas que reduzcan y/o eliminen los problemas ambientales derivados de actividades industriales.<sup>6</sup> Como consecuencia de estas preocupaciones, surgió la denominada Química Verde, con el fin de minimizar la contaminación y desarrollar nuevos métodos menos agresivos con el ambiente.<sup>7</sup>

Si se asume que la palabra “Verde” significa ambientalmente inocuo, surge la pregunta: ¿es posible que la química sea verde? Existen opiniones opuestas respecto a ello, algunos piensan que química es sinónimo de toxicidad, contaminación y riesgo, otros creen que el conocimiento generado por esta ciencia será suficiente para resolver la crisis ambiental que vive el mundo, específicamente desde el comienzo de la era de la industrialización. Lo cierto es que en muchos aspectos de la vida, el estudio y aplicación de la química ha servido para solucionar problemas y generar muchos beneficios a nivel social, pero su aplicación, sobre todo a nivel industrial, también ha provocado problemas ambientales, siendo algunos de sus beneficios a expensas del ambiente.<sup>8</sup>

La consolidación de la Química Verde se produce en la década de los 90's del siglo pasado y su definición es realizada por P.T. Anastas y J.C. Warner:

*“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.”<sup>7</sup>*

Esto no significa que acciones relacionadas a la Química Verde no se realizaban antes del pronunciamiento de los principios de la década de los 90, sino que simplemente ésta aún no era definida y totalmente difundida.<sup>9</sup>

Así, la Química Verde pretende reunir un vasto cuerpo de conocimientos químicos, con conciencia en el ambiente, la economía y la sociedad, y aplicados a la producción, el uso y el vertimiento o disposición final de productos químicos, de forma que se minimice el consumo de materiales y el daño al medioambiente, así como la exposición a sustancias tóxicas de organismos vivos, incluyendo los seres humanos.<sup>6, 10</sup>

### 1.1.2 *Química Verde en México*

En México se han desarrollado algunos esfuerzos para la obtención e implementación de nuevas sustancias, productos y procesos amigables con el ambiente; de los principales esfuerzos realizados en México cabe destacar los siguientes:

- La base del desarrollo de la Química Verde en México se basa en apoyos otorgados principalmente por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a universidades a través de proyectos de investigación.
- Premio al Mérito Ecológico, desde 1993 y otorgado anualmente, con el objetivo de reconocer a personas, organizaciones e instituciones que planifican o realizan acciones importantes en favor del ambiente.
- Otro premio es, el también anual "AgroBio", a partir del 2003, que premia tesis de licenciatura, maestría y doctorado, así como labores de periodismo e investigación relacionadas con la biotecnología agrícola.
- En 2010 se creó el "Cleantech Challenge México", un concurso anual de "empresas verdes" de México para impulsar el desarrollo de tecnologías limpias y nuevas empresas sostenibles.

En el caso de la industria mexicana, las actividades de prevención de la contaminación están cuando mucho centradas en la vigilancia del cumplimiento de las normas correspondientes, las cuales frecuentemente están por debajo de las normas de varios países más desarrollados, existiendo en general una falta de conciencia sobre la problemática.

Por el lado académico, en algunas instituciones de educación superior del país, poco a poco han comenzado a fomentar el desarrollo de proyectos que buscan encontrar nuevas rutas sintéticas que reduzcan el uso de sustancias nocivas y la generación de residuos tóxicos. Sin embargo, no se tiene una verdadera sinergia entre la industria como "usuario final" y la academia como "desarrollador de conocimiento y de tecnología".<sup>8, 11</sup>

### 1.1.3 *Los 12 principios de la Química Verde*

El diseño de productos y procesos benignos con el ambiente plantea seguir los 12 principios de la Química Verde propuestos por P.T. Anastas y J.C. Warner en su obra "Green Chemistry: Theory and Practice", esto mencionado por Cabildo y colaboradores.<sup>7</sup> Estos principios son:

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.<sup>7</sup>

En la mayoría de los casos no es posible 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 y aplicación en química hacia la mejora de la ecoeficiencia de los productos y los procesos químicos, donde una gestión ecoeficiente de los procesos significa reducir el despilfarro de los recursos, disminuir el volumen y la toxicidad de los residuos generados, y reducir el consumo de energía y las emisiones contaminantes.<sup>7</sup>

Una de las áreas en donde la Química Verde ha influido de manera más importante es en la Química Orgánica, donde la investigación 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, utilizar catalizadores reutilizables, como lo es una arcilla bentónica y otros materiales sólidos como catalizadores y/o medios de reacción, aplicación de energías alternas de activación de reacciones y otras vías que buscan abatir tiempos, mayor seguridad y mejorar las condiciones de reacción.

## **1.2 Irradiación infrarroja**

### *1.2.1 Espectro electromagnético*

Para poder explicar los efectos que producen las diferentes fuentes de energía sobre la materia, es necesario recurrir al espectro electromagnético, Figura 2.



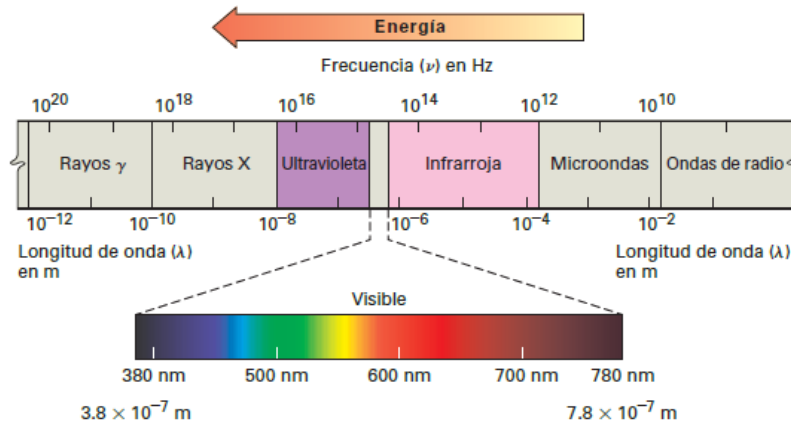


Figura 2. Espectro electromagnético.<sup>12</sup>

Las cargas eléctricas estacionarias producen campos eléctricos, las cargas eléctricas en movimiento producen campos eléctricos y magnéticos. Los cambios cíclicos en estos campos producen radiación electromagnética, de esta manera la radiación electromagnética consiste en una oscilación perpendicular de un campo eléctrico y magnético, Figura 3, pero solo el campo eléctrico transfiere la energía que conduce al calentamiento de las sustancias; esta radiación se mueve a la velocidad de la luz (siendo la luz un tipo de radiación electromagnética).<sup>13</sup>

Como se mencionó, toda la radiación electromagnética consiste de energía que se propaga por medio de campos eléctricos y magnéticos, que alternan aumentos y descensos en la intensidad, mientras se mueven en el espacio.

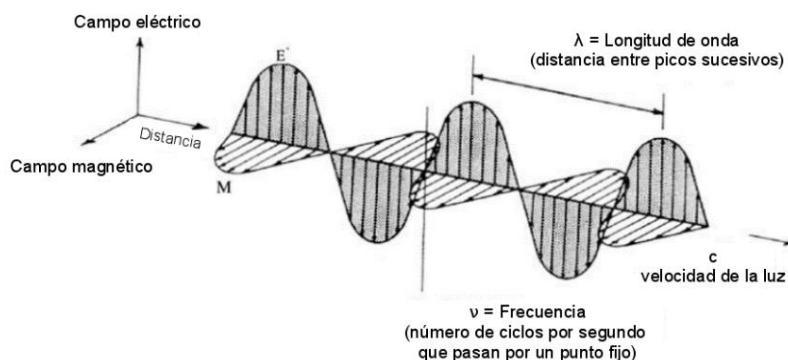


Figura 3. Parámetros de una onda electromagnética.<sup>14</sup>

Hay dos modos diferentes de suministrar energía a las moléculas:

- Al aumentar la temperatura se produce un aumento continuo de energía.
- La molécula puede absorber un cuanto de energía de un haz de cuantos (un rayo de luz).

Estas dos formas de adquisición de energía dan lugar a la química térmica y a la fotoquímica.<sup>15</sup>

Según la teoría cuántica, la energía radiante se produce o se absorbe siempre en múltiplos de una unidad llamada cuanto, la magnitud del cuanto de energía está relacionada por las propiedades de onda de la radiación, que se describen con la siguiente igualdad:

$$\text{Energía} = hv = \frac{hc}{\lambda}$$

Dónde:<sup>16</sup>

- a) Constante de Planck ( $h$ )= $6.6260 \times 10^{-34}$  J · s
- b) Frecuencia ( $\nu$ ): número de ciclos o vibraciones que una onda experimenta por segundo y se expresa en  $\text{segundo}^{-1}$ , también llamado hertz. En espectrofotometría de absorción en el infrarrojo, el número de onda, es una magnitud de frecuencia que indica el número de veces que vibra una onda en una unidad de distancia (cm) y es la inversa de la longitud de onda.
- c) La longitud de onda ( $\lambda$ ) es la distancia entre cualquier punto sobre una onda y el punto correspondiente en la onda siguiente, la unidad de medida para expresar semejantes distancias tan pequeñas es el nanómetro.

Así, el espectro electromagnético es el conjunto de todas las longitudes de onda y frecuencias (número de ciclos de la onda por unidad de tiempo) posibles a las que se produce radiación electromagnética, y se utilizan estos dos parámetros para referirse al espectro electromagnético.<sup>17</sup>

La materia absorbe radiación de diversas regiones del espectro electromagnético, y estas absorciones se generan mediante diferentes interacciones de la radiación con la materia.<sup>15</sup>

- d) La velocidad de una onda se describe como el producto de la frecuencia por la longitud de onda, obteniéndose la constante,  $c$ , que es la velocidad de la luz:  
 $c = \nu\lambda$ , cuyo valor es de aproximadamente  $3 \times 10^8$  m/s tanto en el vacío como en el aire.
- e) La amplitud es la altura de la cresta (o la profundidad del valle) en cada onda, medida en nm. Ésta es una medida de la fuerza del campo eléctrico y magnético que se relaciona con la intensidad de la radiación y se percibe como brillantez en el caso de luz visible. La energía que transporta la onda es proporcional al cuadrado de la amplitud.<sup>18</sup>

## 1.2.2 Fundamentos de la irradiación infrarroja

### 1.2.2.1 Definición y características

La radiación infrarroja es la radiación electromagnética cuya longitud de onda comprende entre los 760-780 nm, limitando con el color rojo en la zona visible del espectro, hasta aproximadamente los 10,000 nm, limitando con las microondas.<sup>19</sup> Los fotones de la radiación infrarroja no tienen suficiente energía para producir transiciones electrónicas, pero pueden hacer que las moléculas roten sobre su propio eje y que determinados grupos de átomos vibren, de manera particular, respecto a los enlaces que los unen.<sup>12</sup>

La radiación infrarroja es emitida por todos los cuerpos calientes, ya que se debe a cambios en los estados de energía vibracionales y rotacionales (no solo se presenta la excitación de los niveles vibratorios, siempre se excitan los estados rotacionales conjuntamente con los vibratorios)<sup>20</sup> de los enlaces moleculares y las moléculas, respectivamente. Todos los objetos a temperatura superior del cero absoluto ( $-273.15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) emiten radiación infrarroja. En la región infrarroja por lo general las longitudes de onda se dan en nanómetros ( $10^{-9}$  m) o micrómetros ( $10^{-6}$  m) y las frecuencias se dan en números de onda en lugar de hertz (el número de onda es el recíproco de la longitud de onda en centímetros y por lo tanto se expresa en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ ), por lo que, la región infrarroja abarca las regiones del espectro comprendidos entre los números de onda de 12800 a  $10\text{ cm}^{-1}$  aproximadamente.<sup>12,19</sup>

Por lo general, esta región suele dividirse en tres zonas, Figura 4.

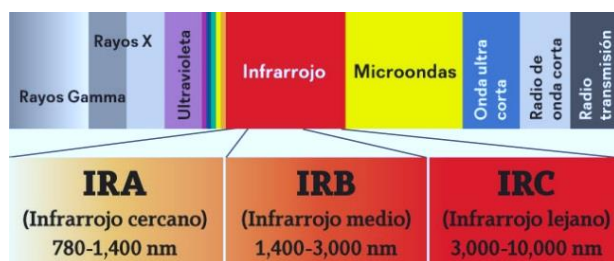


Figura 4. Subdivisiones de la región infrarroja del espectro electromagnético.<sup>21</sup>

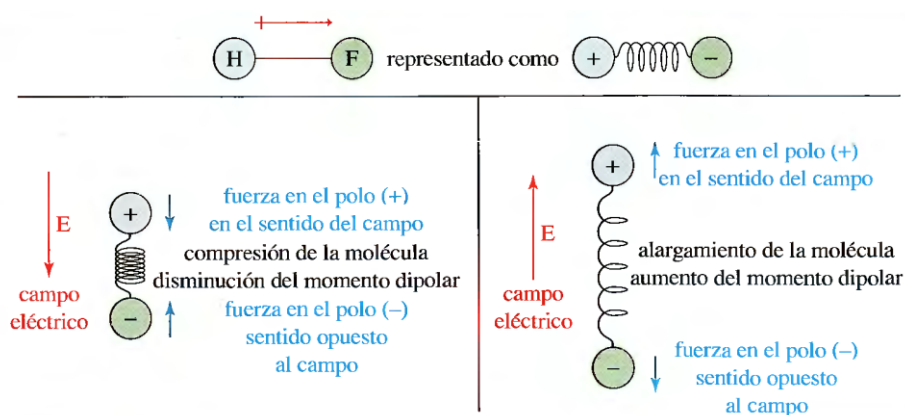
La región más utilizada en Química Orgánica es la porción media desde  $4000\text{ cm}^{-1}$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ , debido a que la vibración molecular de la mayoría de los grupos funcionales es perceptible en esta zona. A pesar de la

selección del infrarrojo medio como preferencial en la Química Orgánica, no todas las moléculas absorben la radiación infrarroja, hecho que se abordará en la siguiente sección.<sup>15</sup>

### 1.2.2.2 Interacción de la energía infrarroja con las moléculas

No todas las moléculas absorben radiación infrarroja, para que se verifique esta absorción, deben cumplirse dos condiciones:

- La energía de la absorción infrarroja debe coincidir con la diferencia de energía entre el estado basal y excitado de los movimientos vibracionales y rotatorios de la molécula (la absorción infrarroja se limita en gran parte a las moléculas con pequeñas diferencias entre estas energías).<sup>22</sup>
- La vibración debe ir acompañada de un cambio en el momento dipolar del enlace, como consecuencia de ésta. El momento dipolar del enlace puede visualizarse tentativamente como una carga positiva y una negativa separadas por un “resorte”. Cuando se irradia una molécula con radiación electromagnética, el campo eléctrico que se invierte con gran rapidez, estira el enlace si el momento dipolar se opone al campo; si el campo eléctrico es en la misma dirección que el momento dipolar, se comprime el enlace polar. Si la frecuencia de la radiación (la compresión y el estiramiento alternados descritos anteriormente) coincide con la frecuencia de vibración natural de la molécula, la energía se absorbe. Por lo tanto, si se absorbe energía en ese intervalo de frecuencias, se dice que la molécula se activa en el infrarrojo,<sup>23</sup> Figura 5.



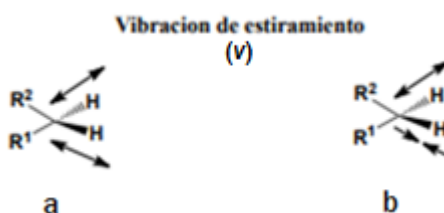
**Figura 5.** Representación gráfica del alargamiento y compresión del enlace hidrógeno-flúor por efecto de un campo eléctrico. El cambio de momento dipolar solo se da si éste es diferente de cero.<sup>23</sup>

Si un enlace es simétrico y el momento dipolar es cero (moléculas homonucleares), el campo eléctrico no interacciona con el enlace y la vibración no produce cambios en el momento dipolar y por ende, no hay absorción de energía. Esta vibración se dice que es inactiva en el infrarrojo.<sup>23</sup>

Cuando las moléculas absorben radiación infrarroja, la energía adquirida causa una modificación de los movimientos vibracionales y rotacionales, la molécula se sitúa en los estados excitados, y posteriormente, al regresar la molécula al estado basal, la energía se disipa en forma de calor. La irradiación infrarroja constituye una forma de calentamiento por conversión; a medida de que los fotones se absorben, van transformándose en calor al aumentar la agitación de las moléculas.<sup>15</sup>

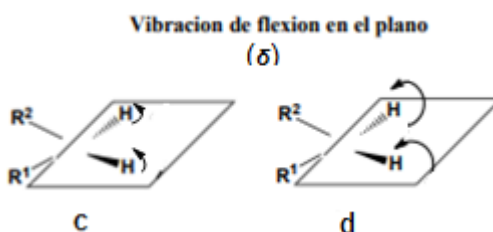
En función de la energía absorbida por la molécula, se pueden dar diferentes tipos de vibración, teniendo:

- a) Estiramiento: Átomos conectados a un átomo central se mueven acercándose y alejándose uno del otro, los movimientos pueden ser simétricos o asimétricos,<sup>24</sup> Figura 6.



**Figura 6.** Estiramientos simétrico (a) y asimétrico (b).<sup>24</sup>

- b) Flexiones sobre el plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado a otro en el plano de la molécula, dichos movimientos se conocen como oscilación y tijereteo,<sup>24</sup> Figura 7.



**Figura 7.** Flexiones sobre el plano, procesos de oscilación (c) y tijereteo (d).<sup>24</sup>

- c) Flexiones fuera del plano: La unidad estructural se inclina alternativamente de un lado al otro en formas perpendiculares al plano de la molécula, dicho movimiento es conocido como torsión y sacudida,<sup>24</sup> Figura 8.

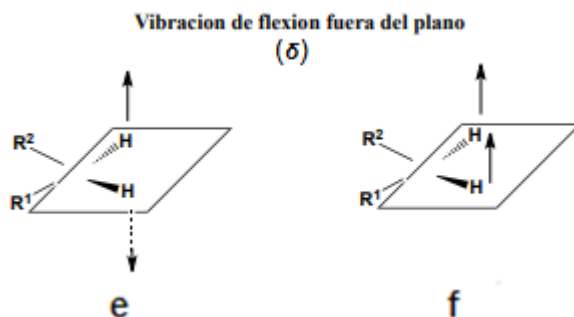
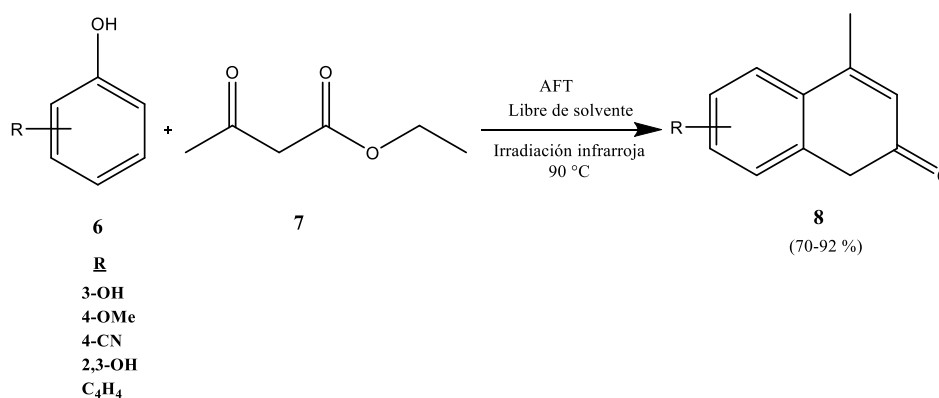


Figura 8. Flexiones fuera del plano, procesos de torsión (e) y sacudida (f).<sup>24</sup>

### 1.2.3 Aplicación en síntesis orgánica

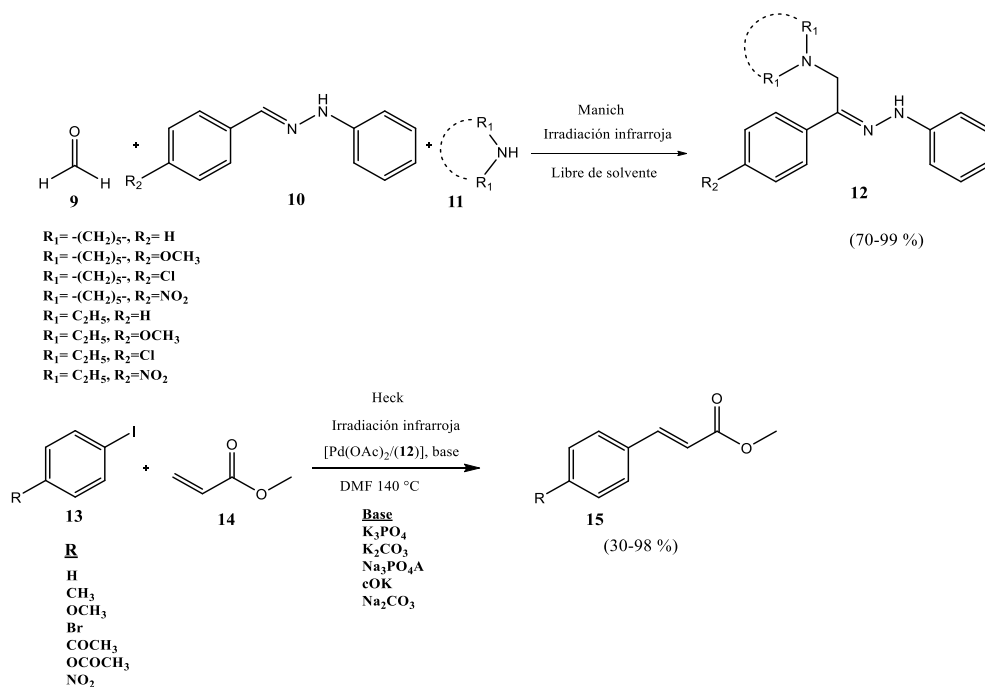
Se ha reportado el empleo de energía infrarroja en la activación de reacciones en síntesis orgánica, entre las cuales se mencionan:

- a) Síntesis de cumarinas (**8**) mediante reacción de Pechmann, por condensación de derivados de fenol (**6**) y acetoacetato de etilo (**7**), catalizada por ácido fosfotúngstico (AFT), libre de disolvente y activada mediante irradiación infrarroja, obteniéndose rendimientos del 70-92 % en tiempos de 9-47 min, posteriormente se realizó una comparación utilizando calentamiento convencional y  $H_2SO_4$  como catalizador, donde se obtuvieron rendimientos de 74-90 % en tiempos de reacción más prolongados (25-85 min),<sup>24</sup> Esquema 2.



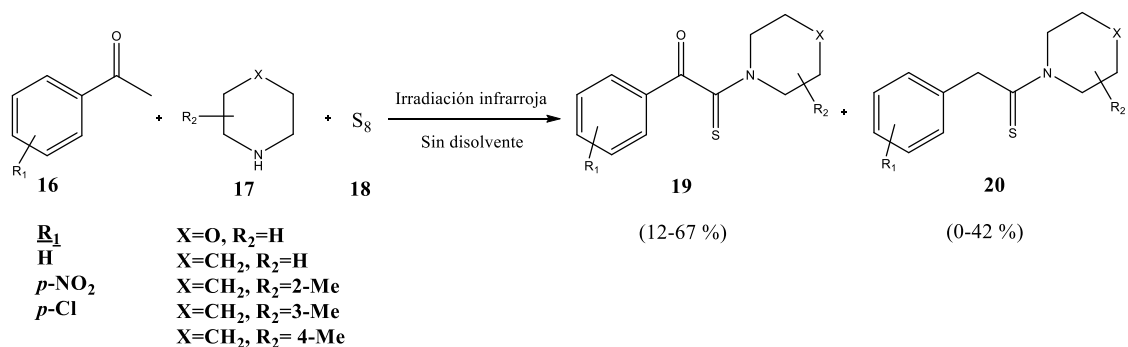
Esquema 2. Obtención de cumarinas **8** promovidas por irradiación infrarroja.<sup>24</sup>

b) Síntesis de (*Z*)-(aminometil)(aril)fenilhidrazonas (**12**) vía acoplamiento de Mannich entre formaldehído (**9**), varias arilhidrazonas (**10**) y una amina secundaria (**11**), en condiciones libres de disolvente y la posterior evaluación del poder catalítico de las moléculas obtenidas (**12**) por la reacción de acoplamiento de Heck catalizada por paladio, entre una serie de yodobencenos *p*-sustituidos (**13**) y acrilato de metilo (**14**) para obtener (*E*)-3-(*p*-R-fenil)-acrilato de metilo (**15**),<sup>25</sup> Esquema 3.



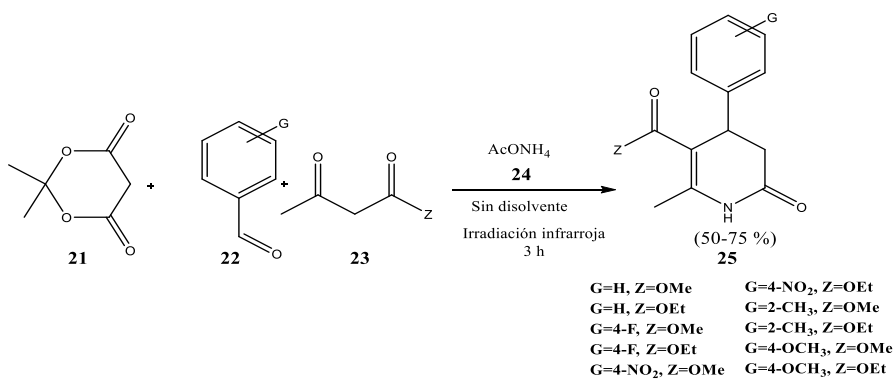
**Esquema 3.** Promoción de las reacciones de acoplamiento de Mannich y Heck por irradiación en el infrarrojo cercano, obteniendo buenos rendimientos en tiempos moderados.<sup>25</sup>

c) Síntesis de  $\alpha$ -cetotioamidas (**19**) y tioamidas (**20**), mediante modificación de la reacción de Willgerodt-Kindler, en condiciones libres de disolvente, sin catalizador y utilizando energía infrarroja como fuente de activación, a partir de acetofenonas (**16**), aminas heterocíclicas (**17**) y azufre elemental (**18**),<sup>26</sup> Esquema 4.

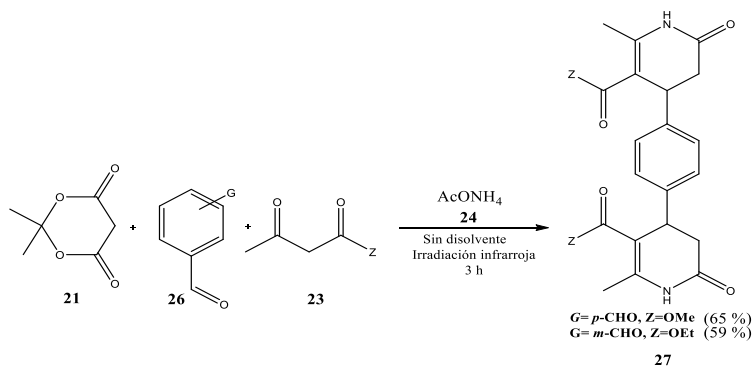


**Esquema 4.** Producción de  $\alpha$ -cetotioamidas (**19**), como producto mayoritario y tioamidas (**20**), como producto minoritario.<sup>26</sup>

d) Síntesis de un conjunto de 1,2,3,4-tetrahidro-2-piridonas (**25**) y la obtención de dos nuevas moléculas derivadas del 1,4-bis-(1,2,3,4-tetrahidro-2-piridonil)benceno (**27**), usando ácido de Meldrum (**21**) y acetoacetato de metilo (etilo) (**23**), en ausencia de disolvente, Esquemas 5 y 6. Además, se realizó una comparación de las correspondientes reacciones con la fuente térmica convencional, donde no se alcanzó más del 40 % de transformación del sustrato.<sup>27</sup>



**Esquema 5.** Obtención de 1,2,3,4-tetrahidro-2-piridonas (**24**) con el uso de benzaldehído monosustituido (**22**).<sup>27</sup>





**Esquema 6.** Estructuras de nuevos derivados del 1,4-bis(-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridonil)benzeno (27) con el uso de *p*-dialdehído o *m*-dialdehído (26) en lugar de 22.<sup>27</sup>

## **1.3 Microondas**

### **1.3.1 Fundamento y características**

Las microondas son ondas electromagnéticas comprendidas entre las ondas de infrarrojo y las ondas de radio; abarcan un rango de frecuencia de 0.3 a 300 GHz<sup>28</sup> y con una longitud de onda que oscila entre 0.3 y 10<sup>-3</sup> m.<sup>29</sup>

Los hornos de microondas y los sistemas de laboratorio utilizan una frecuencia de 2.45 GHz, dicha frecuencia quiere decir que la polaridad en el campo eléctrico de microondas cambia rápidamente el equivalente a 2.45 billones de veces por segundo, y también significa que presenta una longitud de onda de 12.24 cm.<sup>30</sup>

### **1.3.2 Calentamiento de las microondas y su comparación con el método térmico convencional**

La forma en que las microondas calientan una mezcla de reacción es diferente al método tradicional por inducción de calor.

En un tratamiento térmico convencional, la energía es transferida al material mediante conducción y las corrientes de convección. El calor se transmite a la sustancia pasando primero a través de las paredes del recipiente, para posteriormente alcanzar al disolvente y a los reactivos. Este es un método lento de transferir energía al sistema, ya que depende de la conductividad de los materiales que deben ser atravesados. El resultado es que la temperatura del recipiente es siempre mayor que el de la mezcla de reacción, mientras no transcurra el tiempo suficiente para que el contenedor y el contenido alcancen un equilibrio térmico y este proceso puede ser largo.

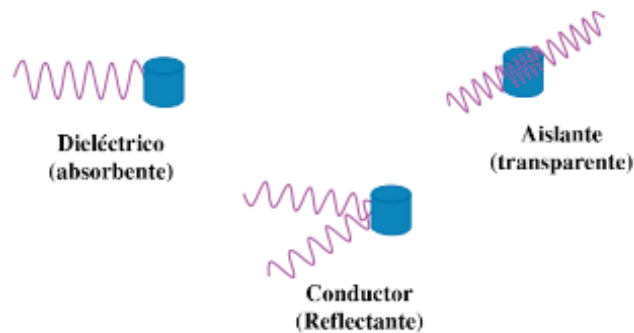
En el caso del calentamiento por microondas, éstas se acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción (disolvente, reactivo y/o catalizador), permitiendo una rápida elevación de la temperatura. Como el mecanismo no depende de la conductividad térmica de los materiales de los

recipientes, el resultado es un instantáneo y localizado calentamiento de cualquier sustancia que reaccione ante conducción iónica y/o rotación dipolar.<sup>28</sup>

Además, una onda electromagnética tiene una componente eléctrica y una componente magnética, pero solo la componente eléctrica es la responsable del calentamiento de las sustancias; así, en función de la interacción de las microondas con la materia, encontramos los siguientes grupos:

- **Materiales reflectantes:** Materiales conductores con electrones libres, como los metales, que reflejan la radiación y no permiten que la onda electromagnética atraviese el material, formándose un peligroso arco eléctrico.
- **Materiales absorbentes:** Es el caso de los materiales dieléctricos, que son capaces de absorber la onda electromagnética y transformarla en calor.
- **Materiales transparentes:** Materiales con una baja pérdida dieléctrica o aislantes, que permiten que las microondas atraviesen el material y que se acoplen con las moléculas de la mezcla sin tener que calentar primeramente el recipiente (por ejemplo, el vidrio).

La capacidad de un material para convertir la energía de microondas en calor se puede entender conociendo sus propiedades dieléctricas, ya que un conocimiento de éstas es necesario para diferenciar los materiales en las tres categorías anteriores,<sup>31</sup> Figura 9.



**Figura 9.** Tipos de interacción del campo electromagnético con la materia.<sup>31</sup>

La constante dieléctrica ( $\epsilon'$ ), es la capacidad de las moléculas de ser polarizadas por un campo eléctrico y la pérdida dieléctrica ( $\epsilon''$ ), expresa la eficiencia de convertir la radiación electromagnética en calor. Las propiedades dieléctricas son afectadas principalmente por el funcionamiento, la temperatura y la frecuencia de las microondas utilizadas.

La relación  $\tan \delta = (\epsilon'' / \epsilon')$ , es el factor de disipación, un parámetro que da información sobre la capacidad del material de convertir la energía electromagnética en calor. Cuanto mayor es este valor la sustancia se calienta más eficazmente por las microondas. Asimismo los disolventes se pueden clasificar de acuerdo a su capacidad de absorber energía de microondas en: altamente absorbentes ( $\tan \delta > 0.5$ ), medianamente absorbentes: ( $\tan \delta 0.1-0.5$ ) y pobremente absorbentes ( $\tan \delta < 0.1$ ),<sup>28,30</sup> Tabla 1.

Por lo tanto, se considera que el método convencional es un calentamiento del exterior al interior, mientras las microondas producen un calentamiento del interior al exterior (*calentamiento volumétrico*),<sup>28,30</sup> Figura 10.

Al calentamiento por microondas también se le denomina *calentamiento dieléctrico*, ya que depende de la capacidad de la sustancia de absorber energía de microondas y convertirla en calor. Otro fenómeno que se puede presentar es el *calentamiento selectivo*, que se logra con la presencia de un componente dieléctrico dentro de una mezcla y es suficiente para generar calor y transferirlo a toda la mezcla.<sup>30</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de disolventes de acuerdo a su capacidad de absorber energía de las microondas.<sup>28</sup>

Nivel de absorción	Disolventes
Alto	<u>DMSO</u> , EtOH, MeOH, ácido fórmico, propanoles, etilenglicol, nitrobeneno.
Medio	Agua, NMP, butanoles, <u>DMF</u> , metiletilcetona, acetonitrilo, acetona y otras cetonas, HMPA, ácido trifluoroacético, nitrometano, o-diclorobenceno, 1,2-dicloroetano, 2-metoxietanol.
Bajo	Diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, tetracloruro de carbono, THF, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, piridina, pentano, xilenos, DME, otros éteres.

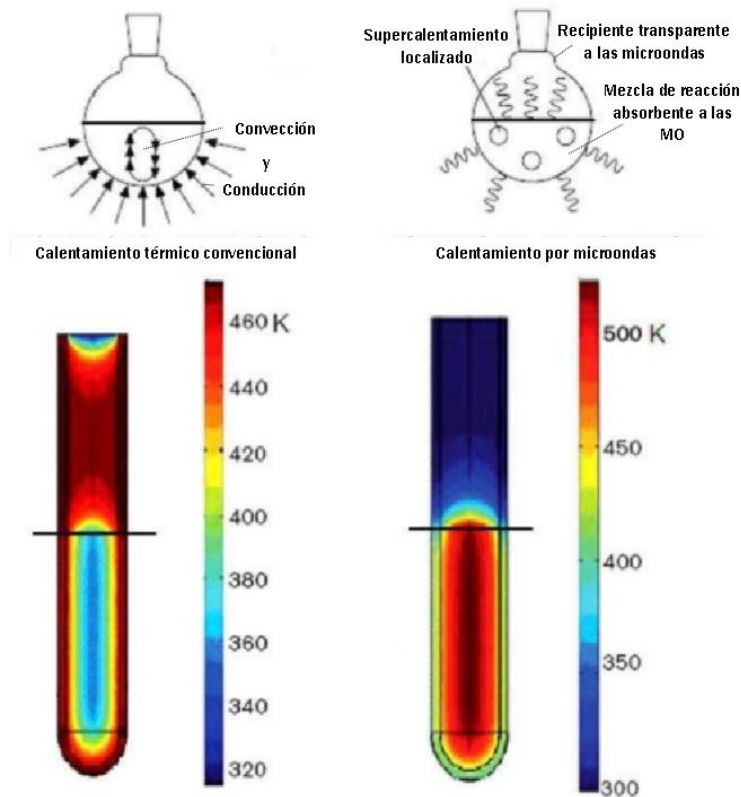


Figura 10. Comparación entre el método de calentamiento convencional y por microondas.<sup>32</sup>

### 1.3.3 Mecanismo que produce la rotación de las moléculas

La energía de microondas posee un bajo contenido energético en sus fotones (0.03 kcal/mol), la que al ser comparada con la energía de los enlaces químicos, que va de un intervalo de 20 a 80 kcal/mol, se considera relativamente baja, en consecuencia, las microondas no podrían afectar directamente la estructura molecular. Por lo tanto, el efecto de la excitación de las moléculas por las microondas es puramente incremento de la energía cinética. Las microondas no contienen suficiente energía para provocar cambios químicos en los compuestos por ionización y se consideran como una radiación no ionizante.

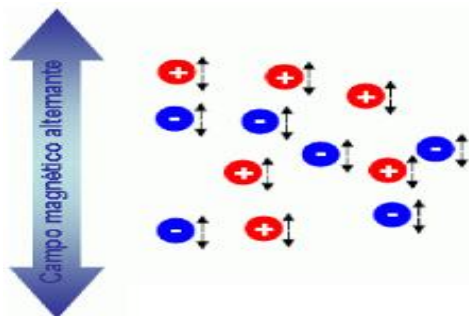
Entonces, si no rompen enlaces la pregunta es ¿cómo puede influir la absorción directa de la energía de microondas? Los factores a considerar son las propiedades dieléctricas de los materiales y los efectos de orientación en presencia de un campo eléctrico.

Los dos mecanismos que describen la interacción y la transferencia de energía de las microondas hacia la materia son:

a) Conducción iónica: Si existen especies iónicas o iones libres presentes en la sustancia, el campo eléctrico alternante generará movimiento cuando los iones positivos intentan orientarse hacia la región negativa del campo y viceversa, lo que conduce a la oscilación de los iones hacia delante y hacia atrás o hacia arriba y hacia abajo, produciendo fricción entre ellos y por consiguiente genera calor (pérdida por fricción). Estas pérdidas dependen del tamaño, carga, conductividad de los iones disueltos y de la interacción de estos últimos con el disolvente,<sup>28,30,33</sup> Figura 11.

b) La rotación o interacción dipolar: Se produce en presencia de moléculas polares. Esta interacción induce a las moléculas polares a alinearse con el campo eléctrico rápidamente cambiante, el movimiento rotacional de las moléculas al intentar orientarse con el campo produce fricciones, colisiones y pérdida eléctrica, responsables del calentamiento.

La cantidad de energía que se puede producir por esta vía está directamente relacionada con la polaridad de las moléculas y su capacidad de alinearse con la frecuencia del campo aplicado. Si el campo aplicado no permite a la molécula reorientarse o la reorienta demasiado rápido, el calentamiento no se da,<sup>28,30,33</sup> Figura 12.



**Figura 11.** Mecanismo de calentamiento con microondas por conducción iónica.<sup>28</sup>

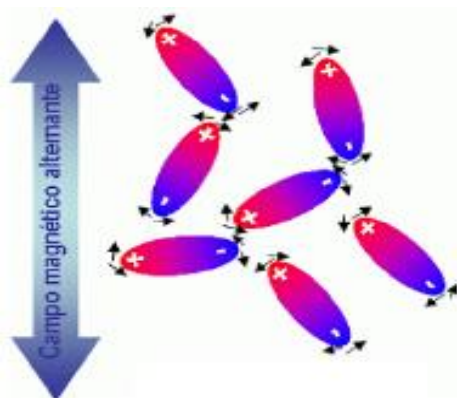


Figura 12. Mecanismo de calentamiento por interacción dipolar.<sup>28</sup>

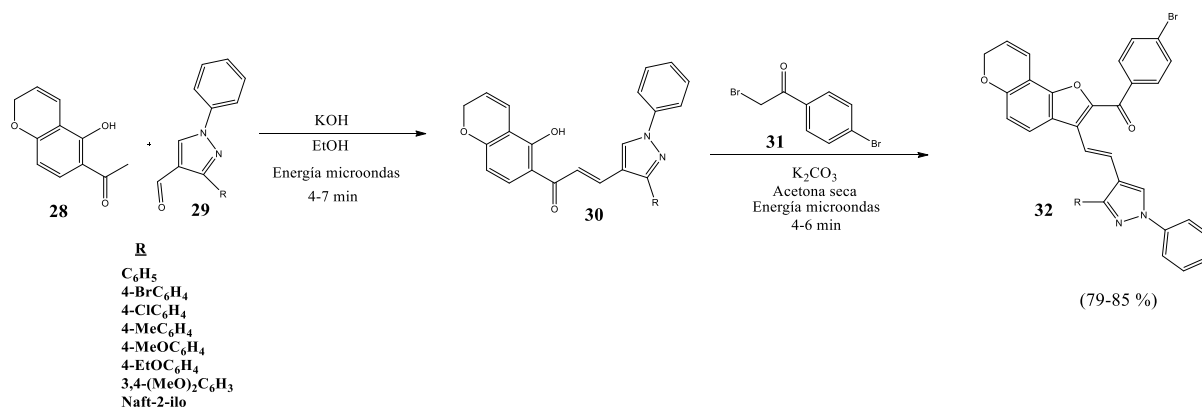
Una de las principales preocupaciones de la química es el desarrollo de procesos y productos de forma segura y la conservación del medio ambiente, sin embargo, con el uso de las microondas, el acortamiento en los tiempos de reacción se ve contrarrestado con los riesgos por deformación de los recipientes y las explosiones por la rápida acumulación de presión en los recipientes sellados, por lo que el uso de disolventes conlleva la necesidad de eliminarlos, incrementando los beneficios medioambientales ganados (ahorro energético, mejores rendimientos, etc.); por ello, las reacciones utilizando soportes sólidos minerales, que a veces también actúan como catalizadores (arcillas, alúmina, gel de sílice, zeolitas) en ausencia de disolvente, ha provocado un profundo impacto, por ejemplo las reacciones asistidas por microondas en fase sólida utilizando una arcilla bentonítica como catalizador y medio de reacción. Estas reacciones son efectuadas con los reactivos inmovilizados sobre soportes sólidos porosos y presentan ventajas sobre las reacciones en disolución, debido a la buena dispersión de los centros activos de los reactivos que conlleva a una mayor selectividad; además, la posibilidad de reciclado de algunos de estos soportes, hace que estos procesos sean respetuosos con el medio ambiente.<sup>28</sup>

#### 1.3.4 Aplicaciones de las microondas en síntesis orgánica

- a) Síntesis de derivados de pirazol basados en furocromeno (**32**), a partir de 2-hidroxichalconas (**30**), tras la reacción con 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (**31**); siendo **30** obtenida a partir de (5-hidroxil-2H-cromen-6-il)etanona (**28**) y aldehídos del pirazol (**29**), bajo condiciones de Claisen-Schmidt (presencia de KOH en polvo). La energía de microondas mostró los más altos rendimientos para **32** en los menores tiempos de reacción, seguido de la técnica de ultrasonido con rendimientos de 64-

70 %, en tiempos de 1.5-2 h; en contraste, bajo calentamiento térmico se obtuvo **32** en 54-61 % en 6-8 h,<sup>34</sup> Esquema 7.

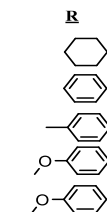
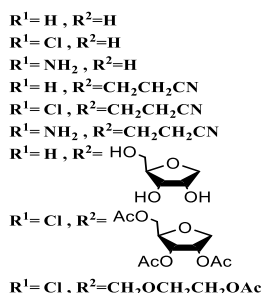
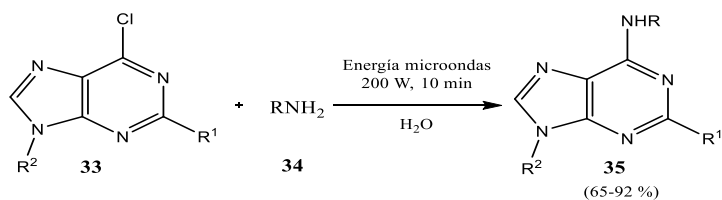
A los compuestos **32** se les evaluó su actividad antimicrobiana, observándose que a medida que la sustitución del anillo de fenilo cambia de sustituyentes donadores de electrones a sustituyentes que atraen electrones, el efecto de la potencia antimicrobiana disminuye.<sup>34</sup>



Esquema 7. Obtención de pirazolilfuro[2,3-f]cromenos (**32**).<sup>34</sup>

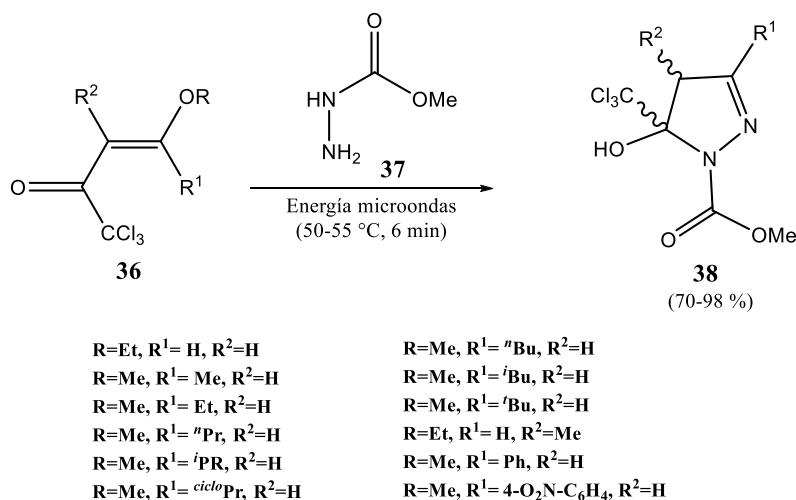
- b) Preparación de análogos de aminopurina 6-sustituidos (**35**), siendo 19 conocidos y 16 compuestos desconocidos, basados en la sustitución nucleofílica de derivados de 6-cloropurina (**33**) con varias aminas (**34**), en agua y bajo irradiación de microondas. Con microondas se dio la obtención de **35** en rendimientos de moderados a altos, en un tiempo de 10 minutos de reacción, mientras que con el método tradicional se suele emplear de 2-24 h y no se puede evitar el uso de disolventes orgánicos tóxicos o reactivos relativamente caros,<sup>35</sup> Esquema 8.

En la terapia antiviral y antitumoral, un papel importante es desempeñado por los nucleósidos modificados y sus análogos, en los que frecuentemente se encuentran estructuras modificadas de purina.<sup>35</sup>



**Esquema 8.** Síntesis de análogos de aminopurina 6-sustituidos (**35**).<sup>35</sup>

c) Síntesis de doce nuevos ésteres metílicos derivados del 5-triclorometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (**38**) a partir de la ciclocondensación de 1,1,1-tricloro-4-alcoxi-3-alquen-2-onas (**36**) con hidrazinocarboxilato de metilo (**37**) bajo condiciones libres de disolvente. Con microondas se generaron rendimientos del 70-98 % en 6 min, mientras con calentamiento térmico, rendimientos del 70-79 % en 24 h,<sup>36</sup> Esquema 9.

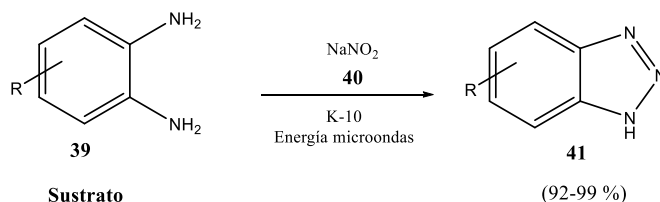


**Esquema 9.** Síntesis de derivados del 5-triclorometil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol (**38**).<sup>36</sup>

d) Síntesis de benzotriazoles sustituidos (**41**), a través de una diazotación en fase sólida *in situ* de varias *o*-fenilendiaminas (**39**) con  $\text{NaNO}_2$  (**40**) y posterior ciclación intramolecular, catalizada por montmorillonita K-10, asistida por microondas, en rendimientos del 92-99 % en 1 h; como



comparación, se trabajó el primer sustrato (*o*-fenilendiamina) con calentamiento térmico, necesitando 10 h para una conversión del 90 %. La arcilla funciona como catalizador ácido en lugar de HCl en la diazotación y también como medio de reacción,<sup>37</sup> Esquema 10.



**Sustrato**  
*o*-fenilendiamina  
 4,5-dicloro-*o*-fenilendiamina  
 4-metil-*o*-fenilendiamina  
 3,4-dimetil-*o*-fenilendiamina  
 3-bromo-5-trifluorometil-*o*-  
 fenilendiamina  
 4-*tert*-butil-*o*-fenilendiamina  
 4-cloro-*o*-fenilendiamina  
 4,5-dimetil-*o*-fenilendiamina  
 4-cloro-5-fluoro-*o*-fenilendiamina

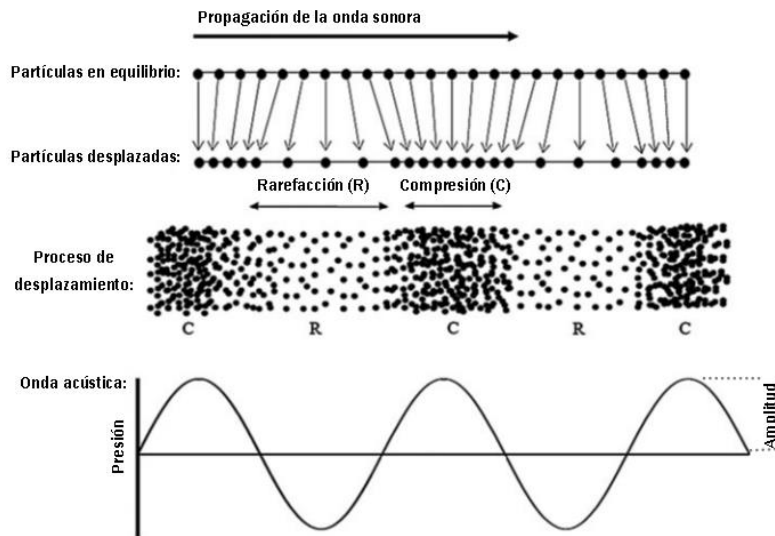
**Esquema 10.** Obtención de benzotriazoles sustituidos (**41**).<sup>37</sup>

## 1.4 Ultrasonido

### 1.4.1 Fundamento y características

El sonido consiste en ondas de presión transmitidas a través de un medio (gas, líquido o sólido), en ciclos de compresión y expansión (o rarefacción), entendiéndose por compresión al fenómeno que implica la contracción de las ondas, y a la expansión como el fenómeno inverso. Éstos van acompañados de un ascenso y descenso de la presión. Para que este fenómeno ocurra, el medio debe ser elástico, ya que un cuerpo totalmente rígido no permite que las vibraciones se propaguen.<sup>38</sup>

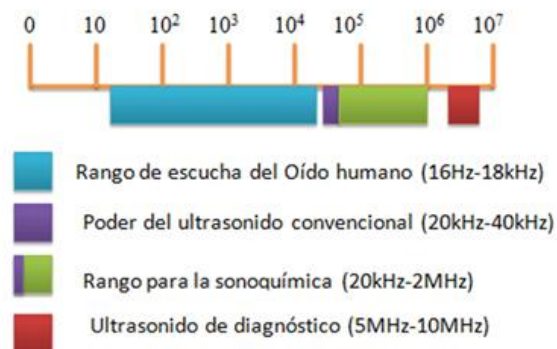
La propagación de una onda sonora genera el desplazamiento de las partículas alrededor de su posición de equilibrio (no un desplazamiento neto), este desplazamiento de partículas da como resultado zonas de alta densidad (compresión) y baja densidad (rarefacción) en el medio, que corresponden a amplitudes altas y bajas en la onda acústica, respectivamente,<sup>39</sup> Figura 13.



**Figura 13.** Propagación de una onda sonora, mostrando el proceso de compresión y expansión.<sup>39</sup>

La sonoquímica es una rama de la investigación química que se ocupa de los efectos químicos y las aplicaciones de ondas ultrasónicas.

El rango normal de audición para los seres humanos está entre 16 Hz y 18 kHz, así, generalmente se considera que el ultrasonido es la parte del espectro sonoro que posee un rango de frecuencia mayor, por encima del rango normal del oído humano, aproximadamente comprendido entre 20 kHz y en su límite superior, el ultrasonido no está bien definido, pero está generalmente considerado en 5 MHz en gases y 500 MHz en los líquidos y sólidos, (donde un hertz corresponde a un ciclo de compresión o expansión por segundo) y se subdivide según las aplicaciones, Figura 14. El rango de 20 a 100 KHz, aunque en ciertos casos arriba de 1 MHz, es designado como la región de poder del ultrasonido (sonoquímica), mientras que las frecuencias superiores a 1 MHz son conocidas como de alta frecuencia o de ultrasonido para diagnóstico.<sup>40</sup>



## Figura 14. Subdivisiones del espectro sonoro.<sup>40</sup>

### 1.4.2 Cavitación

Los ultrasonidos poseen longitudes de onda comprendidas entre los 10 cm y la centésima de milímetro, ello significa que su tamaño es muy superior al de las moléculas, por lo que sus efectos no resultan a través de una interacción física directa entre las ondas y las moléculas que son alcanzadas por ellas. Lo que ocurre es que las ondas de ultrasonido pasan al líquido, donde el ciclo de expansión produce una presión tan negativa sobre el mismo, que hace que se separen las moléculas al azar, creando allí una verdadera cavidad.

El fenómeno de cavitación es el efecto de la formación, crecimiento y colapso implosivo de burbujas cuando son irradiadas con ultrasonido.

Así, la intrigante pregunta ¿de dónde provienen las burbujas que toman parte en la cavitación?

La cavitación es un proceso nucleado, por lo que usualmente tiene lugar en los sitios contaminados de la disolución, aquellos en donde un líquido contiene espacios microscópicos llenos de gas o vapor, que actúan como núcleos de cavitación.

Las cavidades así formadas absorben la energía procedente de las ondas ultrasónicas y a medida que la onda pasa a través del medio, las burbujas de gas se expandirán a baja presión y se contraerán a alta presión, estas burbujas crecerán después de algunos ciclos tomando algo de vapor o gas del medio (difusión rectificada, mecanismo por el cual una onda transitoria rápidamente puede bombear sustancias volátiles, como los gases en una burbuja y, por lo tanto, se aumenta la presión en un sistema cerrado), hasta alcanzar un tamaño de equilibrio en el que coincide la frecuencia de resonancia de la burbuja con la frecuencia del sonido aplicado. El campo acústico (forma en que se distribuye el sonido) experimentado por la burbuja no es estable, debido a la interferencia de otras burbujas que se forman y resuenan (se encuentran en la misma frecuencia) a su alrededor y, como resultado, algunas burbujas sufren una expansión repentina hasta alcanzar un tamaño inestable, en ese momento se comprime la cavidad gaseosa y colapsa violentamente a través de una implosión.

Las microburbujas no son esféricas y experimentan deformaciones radiales y tangenciales antes del colapso. La burbuja colapsada a menudo se fragmenta en pequeñas burbujas que sirven como núcleos de cavitación, crecen en tamaño y, finalmente, colapsan de nuevo,<sup>38, 41-44</sup> Figura 15.



Figura 15. Proceso de cavitación ultrasónica.<sup>45</sup>

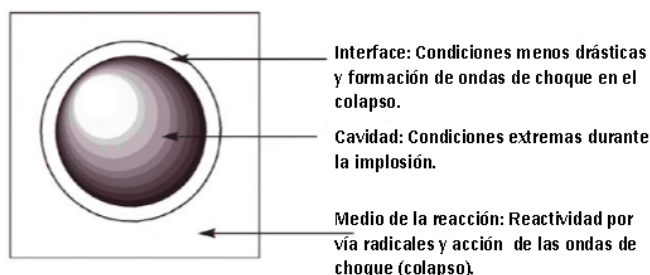
Existen dos tipos de cavitación: Por un lado, las burbujas pueden aumentar su tamaño hasta llegar a un equilibrio con la frecuencia del sonido aplicado y oscilar alrededor de esta posición en la de una “cavitación estable” de equilibrio, y su tiempo de vida puede ser mayor a un ciclo de la onda del sonido. Por otro lado, en la “cavitación transiente” las burbujas crecen hasta un tamaño en el cual se produce una interferencia entre las burbujas del líquido, para finalmente colapsar violentamente en menos de un ciclo.<sup>38, 41-44</sup>

#### 1.4.2.1 Efectos de la cavitación

La elevada energía liberada de la implosión tiene efectos químicos y físicos, puede actuar como energía capaz de romper enlaces según la cantidad energética y el medio de propagación; asimismo, puede generar esfuerzos mecánicos. Los efectos de la cavitación son estudiados por la sonoquímica y se pueden clasificar según los tipos de reacciones:

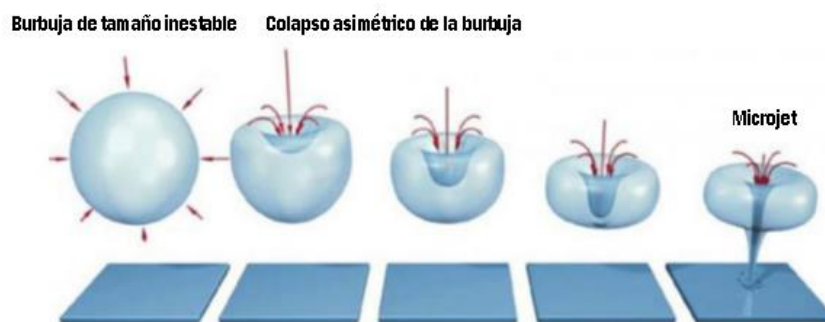
- a) Sonoquímica homogénea: Ésta procede a través de intermediarios radicales o ion-radical, por lo que es poco probable que afecte a las reacciones iónicas. Las moléculas volátiles entran en las microburbujas, la alta temperatura y presión producida durante la implosión rompen sus enlaces químicos y las especies resultantes vuelven al líquido a temperatura ambiente, reaccionando con otras especies. Los compuestos de baja volatilidad, que no se introducen en las burbujas, están expuestos directamente a estas condiciones y experimentan un ambiente de alta energía, relacionado a los cambios de presión asociados con la onda acústica o con el colapso de la burbuja o

pueden reaccionar con radicales libres generados por la sonólisis del disolvente; estos radicales, ante la posibilidad de completar su octeto, actúan sobre el resto de las especies presentes,<sup>38, 43, 44,46-48</sup> Figura 16.



**Figura 16.** Burbuja de cavitación en medio homogéneo, donde se pueden distinguir las zonas que intervienen en la reacción.<sup>38</sup>

b) *Sonoquímica heterogénea (sistemas líquido-líquido o sólido-líquido)*: Son aquellos que proceden a través de intermediarios iónicos. La interfase produce una perturbación en el campo sonoro que induce un colapso asimétrico de la burbuja. La fase más fluida produce la implosión asimétrica en dirección a la fase sólida (reactivo o catalizador) o líquida menos fluida. En las interfaces extendidas varias veces más grandes que el tamaño de la burbuja, el resultado es un microjet, flujo de líquido de alta velocidad (100 m/s) y presión que pasa a través de la cavidad y choca con la superficie sólida (o la segunda fase líquida),<sup>38,43,44,46-48</sup> Figura 17.



**Figura 17.** Burbuja de cavitación en medio heterogéneo, secuencia de implosión y formación del microjet impactando la superficie.<sup>49</sup>

Este fenómeno, que ha sido verificado experimentalmente, puede producir superficies altamente reactivas y es el origen de los conocidos efectos de erosión, picaduras y limpieza de superficies sólidas del ultrasonido, mientras en sistemas de líquidos inmiscibles se romperá la interfase para permitir la dispersión de líquidos, formando una fina emulsión, generalmente mucho más estable que la formada convencionalmente. Con los sólidos en polvo, no ocurren tales fenómenos de impacto del microjet, pero las ondas de choque del colapso de la cavitación ejercen grandes fuerzas sobre las partículas pequeñas, produciendo colisiones interparticulares de alta velocidad. Los sólidos frágiles pueden ser fragmentados por choque, para dar un área superficial aumentada (en consecuencia aumenta la velocidad de reacción), mientras que para las partículas metálicas, las colisiones pueden eliminar los recubrimientos de óxidos superficiales e inducir la fusión local en el sitio del impacto. Las reacciones heterogéneas representan la llamada falsa sonoquímica, debido a que la participación de las especies radicales que surgen del colapso de la burbuja apenas ocurre.

- c) Reacciones que favorecen la vía radical (superposición de sonoquímica homogénea y heterogénea): Reacciones heterogéneas que incluyen un mecanismo iónico y radical: Cuando una reacción se produce por mecanismos mixtos, sea vía radical o iónico hacia un mismo producto, la cavitación podría mejorar los rendimientos o los tiempos de reacción, pero si los posibles mecanismos iónico y radical guiaran a productos diferentes, el ultrasonido favorecerá la vía radical, desviando la naturaleza original de los productos de reacción, lo que se conoce como switching sonoquímico (cuando la cavitación puede inducir una reactividad química selectiva), lo cual demuestra que la sonoquímica es una forma diferente de realizar reacciones químicas.<sup>38,43,44,46-48</sup>

### 1.4.3 Interacción del ultrasonido con las moléculas

Mientras que los efectos físicos de la cavitación ultrasónica sobre sólidos en sistemas heterogéneos han sido bien caracterizados, los procesos por los cuales se producen los efectos químicos de la generación de radicales libres y la promoción de formación de iones radicales son menos claros, recordando que las ondas de ultrasonido no interactúan directamente con las moléculas para inducir un cambio químico; entonces, se han propuesto varias teorías que tratan de explicar el proceso de liberación de energía involucrado en la cavitación generada cuando el ultrasonido viaja a través de un líquido:

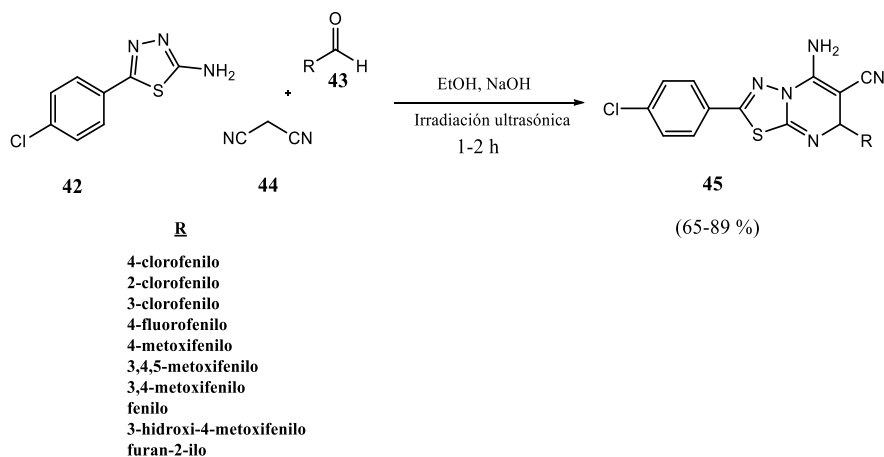
a) *Teoría de “punto caliente” o “hot spot”:*

Esta teoría se basa en el colapso de la burbuja de cavitación en el líquido, el cual produce enormes cantidades de energía a partir de la conversión de la energía cinética del líquido en movimiento en calor, el cual está contenido en la burbuja y que puede alcanzar los 5,000 K, junto a una gran presión que puede alcanzar las 1,000 atmósferas en un corto proceso de duración (estudios en sonoluminiscencia han estimado en menos de 100 ns). La compresión de las burbujas durante la cavitación es más rápida que el transporte térmico, resultando en la generación de puntos calientes (hot spot) localizados de corta vida. Todo ello es pues, un mecanismo que sirve para concentrar la energía difusa que portaba la onda ultrasónica en forma de energía térmica útil para impulsar reacciones.

- b) La teoría de micro descarga eléctrica supone que las condiciones extremas asociadas con el colapso de las burbujas de cavitación, se creen debidas a campos eléctricos intensos, donde están involucradas temperaturas y presiones más bajas. Sin embargo, esta teoría basada en un modelo de doble capa ha sido objeto de muchas críticas, ya que los electrones solvatados generados por descargas eléctricas, no han sido detectados (los electrones solvatados pueden formarse por la interacción de radiación de alta energía con líquidos, siendo la etapa inicial la producción de moléculas de disolventes ionizados y excitados).<sup>38,43,44,46-48</sup>

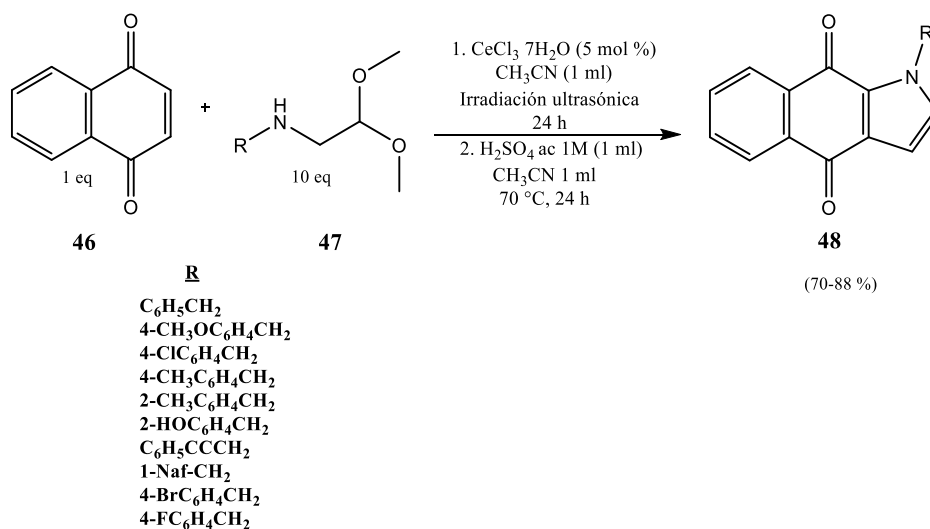
#### 1.4.4 *Aplicación en síntesis orgánica*

- a) Síntesis multicomponente en una sola etapa de nuevos derivados de 1,3,4-tiadiazolo[3,2-a]pirimidina (**45**) a partir de 2 amino-5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol (**42**), aldehídos aromáticos (**43**) y malononitrilo (**44**) en presencia de NaOH como catalizador e irradiación ultrasónica, obteniendo rendimientos del 65-89 % en 1-2 h, en comparación a un 45-70 % en 7-9 h a reflujo y su posterior evaluación como agentes anticancerígenos. Los resultados indicaron que los compuestos que contienen donantes de electrones, tienen una buena actividad anticancerígena en comparación con los grupos que atraen electrones,<sup>50</sup> Esquema 11.



**Esquema 11.** Obtención de derivados de 1,3,4-tiazolo[3,2-a]pirimidina (**45**).<sup>50</sup>

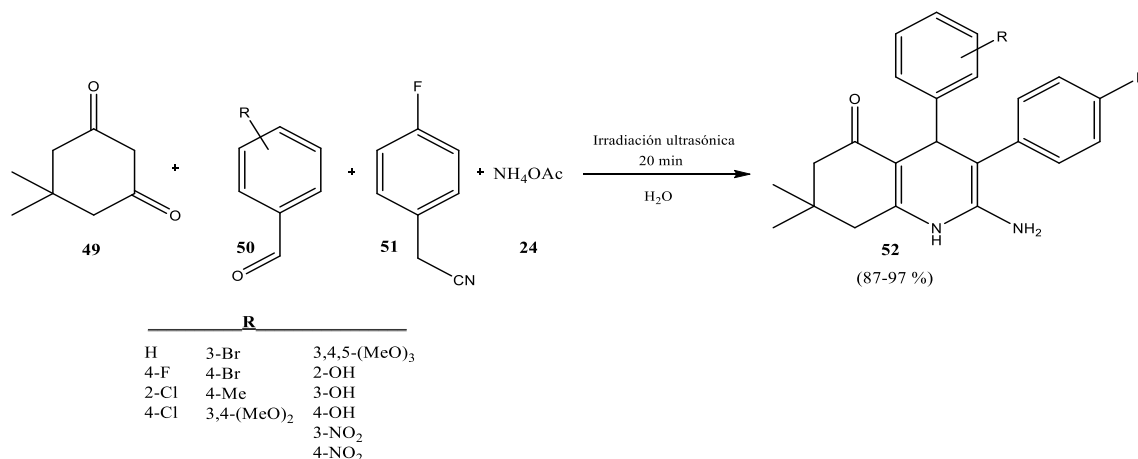
b) Síntesis de benzo[f]indol-4,9-dionas (**48**) a partir de 1,4-naftoquinona (**46**) y  $\alpha$ -aminoacetales (**47**) en un solo paso. Esta nueva metodología surge como alternativa a la síntesis de *p*-indolquinonas utilizando *p*-quinonas, en donde se requieren procedimientos en múltiples etapas, proceden con solo un sustrato específico, junto con una síntesis laboriosa de sustratos o resultando en bajos rendimientos. Se propone que la reacción se da mediante un mecanismo de aminación y posterior ciclación. Los rendimientos varían de acuerdo a la amina empleada, en algunos casos se tuvo que hacer modificaciones a la reacción, sin embargo, para la gran mayoría se obtuvo rendimientos de 70-88 %, lo que ya representa una ventaja tomando en cuenta que se trata con una reacción de largos tiempos de reacción y múltiples limitantes,<sup>51</sup> Esquema 12.



**Esquema 12.** Obtención de **48** por reacción entre **46** y **47**.<sup>51</sup>

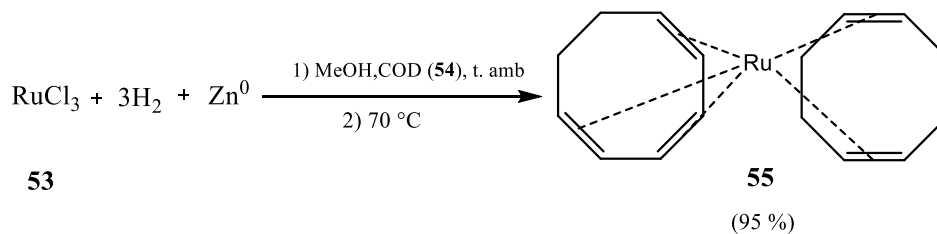


c) Síntesis de catorce nuevos derivados de 2-amino-4-aryl-3-fluorofenil-4,6,7,8-tetrahidroquinolin-5(1*H*)-ona (**52**) a través de una ciclocondensación en una etapa de cuatro componentes, siendo una nueva estrategia que hace uso de agua como disolvente y libre de catalizador, en contraparte a las síntesis hasta ese momento reportadas involucrando catalizadores y energía convencional,<sup>52</sup> Esquema 13.



**Esquema 13.** Obtención de **52** por reacción de dimedona (**49**), varios benzaldehídos sustituidos (**50**), 4-fluorofenilacetonitrilo (**51**) y acetato de amonio (**24**) en agua y sin catalizador.<sup>52</sup>

d) El tratamiento ultrasónico no se limita al campo de la química orgánica, es también aplicado, entre otros, a la organometálica, desde la síntesis de los reactivos de Grignard hasta los organometálicos menos usuales, por ejemplo, a partir de cloruro de rutenio (**53**), polvo de zinc en metanol y en presencia de 1,5-ciclooctadieno (**54**) el complejo  $\pi$  que se obtiene es el  $(\eta^6\text{-}1,3,5\text{-ciclooctatrieno})(\eta^2\text{-}1,5\text{-ciclooctadieno})\text{-rutenio}$  (**55**). Los rendimientos con y sin tratamiento ultrasónico son 95 y 35 %, respectivamente,<sup>46</sup> Esquema 14.



**Esquema 14.** Síntesis del compuesto organometálico **55**.<sup>46</sup>

## 2 Antecedentes

### 2.1 Fenilhidrazinas

La aplicación de las metodologías anteriormente mencionadas, tiene como propósito obtener moléculas de interés con mayor facilidad y menor contaminación al entorno ecológico, una de las moléculas a sintetizar en este proyecto es la 5-hidrazino-2-nitroanilina o 4-nitro-3-aminofenilhidrazina, Figura 18.

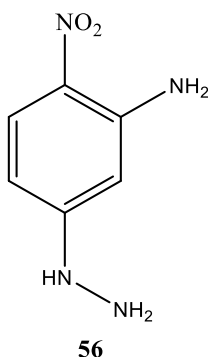


Figura 18. Estructura molecular de la 5-hidrazino-2-nitroanilina.

Las aplicaciones que se han encontrado para esta molécula y de otros derivados aminados en diversos campos, especialmente la Química Medicinal, ha creado la necesidad de formular y evaluar diversas rutas para la síntesis de éstos. Algunos derivados de 5-hidrazino-2-nitroanilina se sintetizaron y se realizaron pruebas de toxicidad y de sus efectos y comportamiento como ansiolíticos.<sup>53,54</sup>

Los derivados de las arilhidrazinas son intermedios importantes en la síntesis de un número considerable de heterocíclicos, incluidos índoles<sup>55</sup> y algunos azoles,<sup>56,57</sup> muchas de estas estructuras exhiben actividad biológica y también se utilizan en el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>58-60</sup> Las arilhidrazinas también son intermedios clave en la preparación de compuestos estables como el verdazil<sup>61-63</sup> y benzo[1,2,4]triazinilos.<sup>64-66</sup>

Las fenilhidrazinas con grupos electroattractores, como *p*-nitrofenilhidrazina, son estables a temperatura ambiente y éstas se obtienen mediante la reducción de sales diazonio. En cambio, las fenilhidrazinas con grupos donadores de electrones, como grupos amino, son menos numerosas y su preparación es complicada por su inestabilidad oxidativa.<sup>67-69</sup>

## 2.2 Sustitución nucleofílica aromática

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática son una clase de transformaciones orgánicas utilizadas en síntesis de fármacos, productos naturales, polímeros, proteínas y productos de importancia industrial, debido a su economía de átomos y a sus condiciones libres de metales.<sup>70</sup>

Una sustitución nucleofílica aromática puede definirse como una reacción en la que un nucleófilo aniónico o neutro desplaza a un potencial grupo saliente "L" (nucleóforo) del anillo aromático, sustituyéndolo (Esquema 15), en donde el nucleófilo empleado debe tener al menos un par de electrones libres. Debido al sistema aromático de los electrones  $\pi$  del anillo bencénico, es intrínsecamente difícil llevar a cabo dicha reacción de S<sub>N</sub>Ar. A diferencia de la sustitución electrofílica aromática, la sustitución nucleofílica de hidrógeno u otro grupo unido al anillo aromático se dificulta y ocurre, generalmente, cuando el anillo presenta deficiencia de electrones. Existen cuatro situaciones en las que el anillo aromático presenta carácter electrofílico:

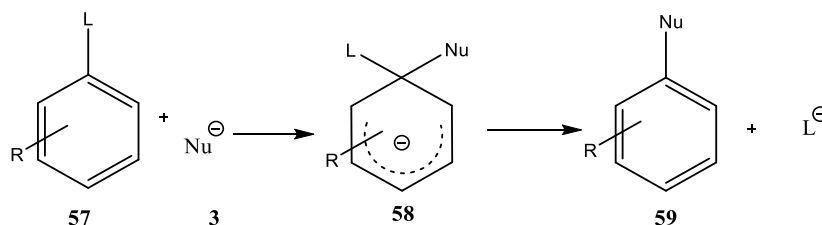
- a) Estabilización del complejo intermediario por sustituyentes electroattractores en las posiciones *orto* y/o *para* con respecto al grupo saliente que deslocalizan la carga negativa por efecto inductivo -I.
- b) Reacciones en las que el sustrato es una sal de diazonio.
- c) Reacciones catalizadas por bases fuertes.
- d) Formación de complejos con metales de transición.<sup>71</sup>

### 2.2.1 Aspectos del mecanismo de reacción

En las reacciones activadas por grupos electroattractores, los sustratos más comunes son los halogenuros de arilo con uno o más grupos nitro en posiciones *orto* o *para* al halógeno, el cual actúa como buen grupo saliente. Un buen grupo saliente puede ser sin carga, por ejemplo, F, Cl, Br, I, o bien, cargados positiva o negativamente, por ejemplo  $\text{NR}_3^+$ ,  $\text{SO}_3^-$ . Con agentes activantes, grupos fuertemente electroattractores, como grupo nitro, trifluorometilo, nitrilo o carbonilo, entre otros, es posible sustituir grupos salientes malos, tales como  $-\text{OCH}_3$ . En particular, el propio grupo nitro también puede comportarse como un grupo saliente cuando está situado en una posición *orto* o *para* con respecto a un sustituyente que retira electrones. Los nucleófilos incluyen moléculas neutras o iónicas, como alcóxidos, fenóxidos, sulfóxidos, fluoruros y aminas.

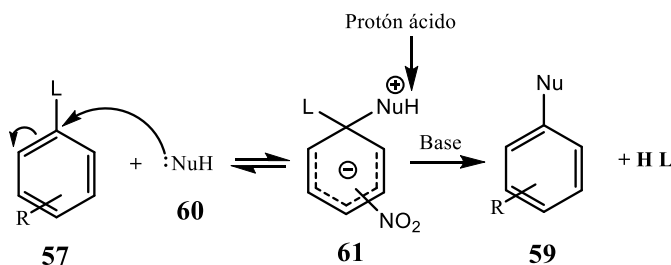
Las reacciones S<sub>N</sub>Ar cursan generalmente por un mecanismo llamado de adición-eliminación o mecanismo S<sub>N</sub>Ar convencional, que consta de dos etapas: el ataque de una especie nucleofílica al carbono *ipso* del

anillo aromático, formando un intermediario ciclohexadienilo llamado complejo- $\sigma$ , complejo Jackson-Meisenheimer o complejo Meisenheimer (EMc), en donde el carbono *ipso* toma una hibridación  $sp^3$  y la aromaticidad del benceno se rompe, seguido por la etapa de descomposición del complejo y la eliminación del grupo saliente que restaura la aromaticidad,<sup>70,71</sup> Esquema 15.



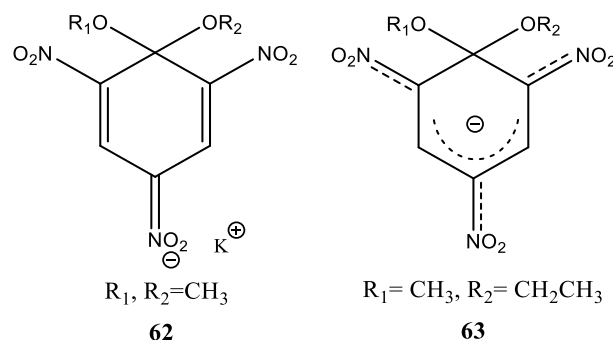
**Esquema 15.** Mecanismo de adición y eliminación en  $SN_{Ar}$ , en donde se observa la formación y descomposición del complejo aniónico Meisenheimer, siendo L= Grupo saliente y R=un grupo electroattractor (EWG).<sup>72</sup>

En el caso de nucleófilos neutros (agua, alcoholes, aminas), el complejo formado inicialmente es zwitteriónico, y en la mayoría de los casos contiene un protón ácido, que puede ser eliminado por una base tal como el propio nucleófilo,<sup>70</sup> Esquema 16.



**Esquema 16.** Pasos de adición-eliminación para nucleófilos neutros.<sup>73</sup>

Los complejos intermediarios reciben su nombre por el químico orgánico Charles Loring Jackson, quien junto con Gazzolo en 1900 asignaron una estructura quinónica (**62**) para el producto coloreado, procedente de la reacción entre 2,4,6-trinitroanisol (TNA) con metóxido de potasio; dos años más tarde, el químico orgánico Jakob Meisenheimer aisló y asignó estructura al compuesto **63** a partir de 2,4,6-trinitroanisol y etóxido de potasio, así como también por la reacción de trinitrofenetol y metóxido de potasio,<sup>72, 74</sup> Figura 19.



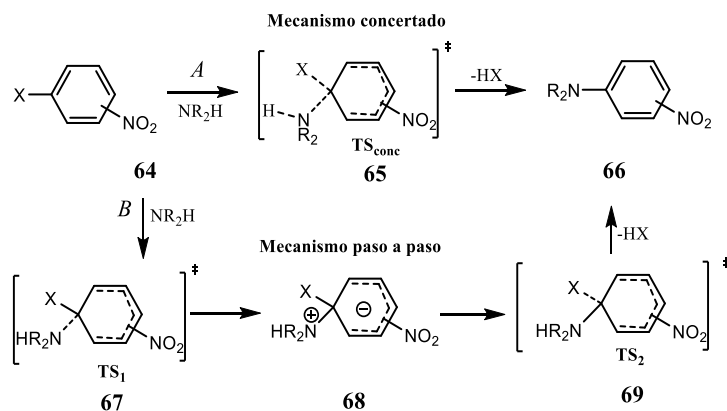
**Figura 19.** Complejo- $\sigma$  propuesto por Jackson y Gazzolo (**62**) y primer intermediario Meisenheimer aislado (**63**).<sup>75</sup>

Si bien en los trabajos cinéticos suele utilizarse una representación deslocalizada, como lo muestra el compuesto **63**, los estudios cristalográficos y cálculos de orbitales moleculares indican que la estructura **62**, propuesta inicialmente por Jackson, es más adecuada que la **63**, ya que se ha comprobado que la carga negativa se encuentra fundamentalmente localizada sobre el grupo nitro en posición *para* respecto al carbono tetraédrico.<sup>72</sup>

Tres técnicas han sido mayoritariamente utilizadas para la identificación de los complejos Meisenheimer: resonancia magnética nuclear de  $^1H$  y  $^{13}C$ , espectrofotometría UV-Vis y estudios cristalográficos por difracción de rayos X, sin embargo, entre otras menos comunes, están la voltamperometría cíclica como método de detección y caracterización o la calorimetría.<sup>72, 74</sup>

Las reacciones de  $SNAr$  generalmente tienen lugar mediante un mecanismo de adición-eliminación o eliminación-adición. Ambos mecanismos de dos pasos muestran un intermediario de alta energía, ya sea una especie bencino (eliminación-adición) o un complejo Meisenheimer (adición-eliminación), en donde, en éste último se forman dos estados de transición: el primero se forma previo al complejo Meisenheimer (EMc) (TS1) y el segundo se forma previo a la eliminación del grupo saliente (TS2),<sup>76</sup> Esquema 17.

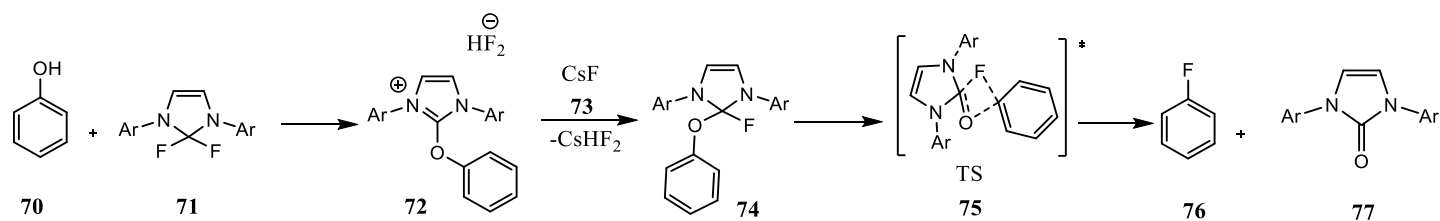
Un desplazamiento concertado del grupo saliente por un nucleófilo entrante podría evitar la formación de intermedios de alta energía y así ampliar el alcance de los electrófilos utilizados (ya que la estabilidad del EMc limita la reacción a aromáticos pobres en electrones).<sup>76</sup>



**Esquema 17.** SNAr entre un sustrato halonitroaromático y amoniaco como nucleófilo en: (A) paso concertado, y (B) formando dos estados de transición.<sup>76</sup>

Existen trabajos en la literatura que informan de casos muy específicos que postulan que las reacciones SNAr pueden transcurrir de una forma concertada, mediante un estado de transición (CSNAr).

Este mecanismo concertado es, como ejemplo, el método más comúnmente usado para generar arenos que contienen  $^{18}\text{F}$  para su uso en la tomografía por emisión de positrones (PET, que es un tipo de estudio por imágenes, donde se utiliza una sustancia radiactiva llamada marcador para buscar una patología en el cuerpo), a partir de fenoles como materiales de partida, este mecanismo proporciona acceso a compuestos marcados con  $^{18}\text{F}$  no accesibles a través de la química convencional,<sup>77</sup> Esquema 18.



**Esquema 18.** Introducción de  $^{18}\text{F}$  para PET mediante una reacción de desoxifluoración de fenoles con el reactivo 2,2-difluoro-1,3-difenil-2,3-dihidro-1H-imidazol (comercialmente llamado FenoFluor), donde se reporta que primeramente se obtiene el intermediario **72**, el cual mediante reacción con fluoruro de cesio produce el aducto tetraédrico **74** y éste es quien sufre la CSNAr.<sup>77</sup>

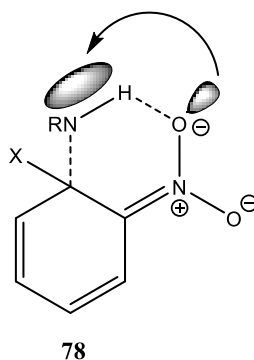
Las SNAr en fase gaseosa pueden tener lugar mediante mecanismo concertado, pero solo se han descrito casos aislados de reacciones CSNAr en disolución.<sup>76</sup>

## 2.2.2 Procesos de sustitución aromática activados por grupos nitro en las posiciones orto- y para-respecto al halógeno

La proporción de sustitución *orto/para* en las reacciones de S<sub>N</sub>Ar, ha sido objeto de una activa discusión durante al menos treinta años,<sup>78</sup> se han discutido varios factores que intervienen en la relación *orto/para*, en las que dichas posiciones son activadas por el grupo nitro.

### 2.2.2.1 *orto*-Halobenceno

Los primeros trabajos experimentales y teóricos sobre la S<sub>N</sub>Ar, sugieren que los *o*-halonitrobenzenos son más reactivos hacia las aminas que los *p*-halonitrobenzenos. Se postuló una interacción intramolecular electrostática entre un átomo de hidrógeno del centro nucleofílico de la amina y el grupo *o*-NO<sub>2</sub> del sustrato para explicar esta tendencia de reactividad, a la que se le llamó solvatación interna, aunque actualmente resulta más apropiado definir la solvatación interna como todas las interacciones intramoleculares que conducen a la estabilidad del complejo Meisenheimer, incluyéndose así este puente de hidrógeno (HB),<sup>75</sup> Figura 20.

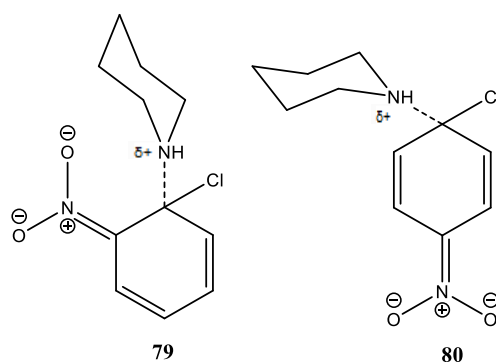


**Figura 20.** Interacción entre los pares libres de electrones del átomo de oxígeno en el grupo *o*-NO<sub>2</sub> y el orbital antienlazante entre el nitrógeno y el hidrógeno ácido de la amina.<sup>75</sup>

La fuerza de este puente de hidrógeno aumenta al disminuir la polaridad del solvente y en sustratos que tienen un número menor de grupos nitro, de hecho se ha sugerido que ocurre una transferencia protónica completa al grupo nitro cuando el disolvente es benceno (esta sugerencia encuentra soporte en cálculos de orbitales moleculares). La interacción intramolecular no está confinada solo al grupo nitro.

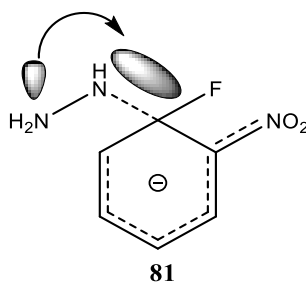
Debido a estos efectos, el complejo intermediario está más estabilizado en el caso del isómero *orto*, lo que resulta en un incremento de la velocidad de reacción para este compuesto y por lo tanto una mayor relación *orto/para*. Tal es el caso de las reacciones de aminas primarias y secundarias que reaccionan con mayor velocidad en el desplazamiento del halógeno con *o*-halonitrobenzenos que con los isómeros *para*.<sup>75</sup>

En la reacción de *o*- y *p*-cloronitrobenzeno con piperidina, en el sustrato *orto* el estado de transición tiene un menor carácter zwitteriónico, puesto que las cargas están dispuestas para una interacción electrostática directa, lo que implica una menor interacción con las moléculas del solvente; por el contrario, en el isómero *para* no hay una interacción electrostática evidente, lo que implica que las interacciones estabilizantes se establecen con el disolvente,<sup>70</sup> Figura 21.



**Figura 21.** Efecto de estabilización por interacción intramolecular de los estados de transición en las reacciones de *o*- y *p*-cloronitrobenzeno con piperidina.<sup>70</sup>

Por otra parte la hidrazina, una amina primaria, es un nucleófilo que presenta factores adicionales que afectan a la reactividad, como por ejemplo, una nucleofilicidad aumentada, inducida por una interacción de pares de electrones no enlazantes vecinos al centro nucleofílico (efecto alfa),<sup>79</sup> Figura 22.



**Figura 22.** Efecto alfa sobre la hidrazina, una interacción entre el par solitario del nitrógeno  $\alpha$  y el orbital de antienlace N-C.<sup>70</sup>



Las aminas terciarias, que no tienen la posibilidad de formar puente de hidrógeno intramolecular, reaccionan con *o*- y *p*-halonitrobenzenos en forma análoga a los nucleófilos aniónicos es decir con una mayor velocidad en los isómeros *para* (relación *orto/para*<1).<sup>79</sup>

### 2.2.2.2 *para*-Halonitrobenzeno

Es muy conocido el hecho de que la reactividad de *o*- y *p*-nitrohalobenzeno difiere al variar el nucleófilo; así, para los nucleófilos aniónicos, como los alcóxidos, hay una inversión relativa de reactividad, respecto a las aminas primarias y secundarias.

Debido a que en el isómero *para* el grupo nitro se encuentra coplanar con el anillo aromático, este isómero es casi siempre más reactivo que el isómero *orto*, donde tal geometría no se logra fácilmente, sobre todo si el halógeno es voluminoso, además de que una repulsión electrostática entre el nucleófilo aniónico y los átomos periféricos de los grupos activantes (NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub><sup>-</sup>) conduce al orden de reactividad *para*>*orto*, aunque en escasas excepciones como las reacciones de *o*-nitrofluorobenzenos con algunos aniones, para el cual el efecto estérico es menor, lo que resulta en una mayor reactividad de éste comparado con el *p*-nitrofluorobenzeno.<sup>75, 80</sup>

### 2.2.2.3 Halonitrobenzenos sustituidos

Al comparar los sustratos 1-fluoro-2-nitrobenzeno, 1-fluoro-2,4-dinitrobenzeno y 1-fluoro-2,4,6-trinitrobenzeno con piperidina, se ha observado que la interacción entre el átomo de hidrógeno en la amina y el átomo de oxígeno en el grupo *o*-NO<sub>2</sub> aumenta con la presencia de un solo sustituyente NO<sub>2</sub>, por otra parte, cuando hay tres sustituyentes NO<sub>2</sub>, el puente de hidrógeno intramolecular se compensa con el aumento en la electrofilicidad del sistema. En otras palabras, el sustrato monosustituido mejora la fuerza del puente de hidrógeno, favoreciendo la interacción nucleófilo-electrófilo, y cuando hay un sustrato más electrofílico (en los sustratos di- y principalmente trisustituidos), el HB no es tan importante porque la interacción entre el sustrato y el nucleófilo será impulsada por una fuerte interacción electrostática electrófila-nucleófila.<sup>79</sup>

La relación *orto/para* en la activación por un grupo nitro varía de una manera compleja, no se puede hacer una generalización, sin embargo, los extensos datos pertinentes pueden organizarse en tres categorías de la siguiente manera:

- a) En 2,4-dihalonitrobenzenos, el halógeno *orto* es preferentemente desplazado por todo tipo de reactivos nucleófilos.<sup>75, 81</sup>
- b) *p*-halonitrobenzenos y *p*-dinitrobenzeno reaccionan con alcóxidos más rápidamente que sus *o*-isómeros.
- c) Los *o*-halonitrobenzenos reaccionan más rápidamente con aminas y con tiofenóxido sódico.<sup>81</sup>

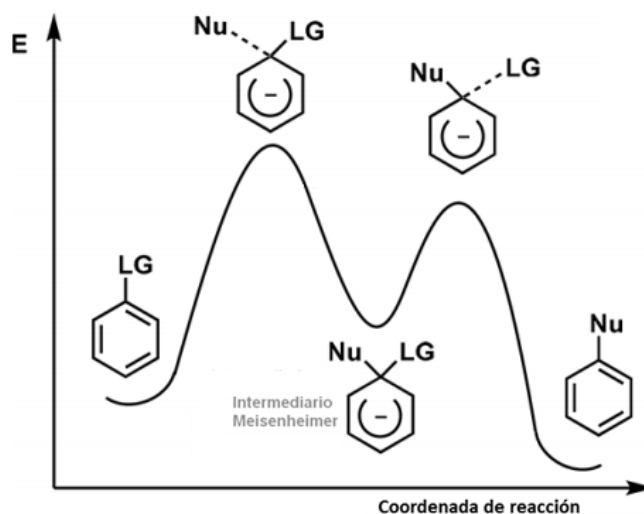
### 2.2.3 Efecto del elemento

En 1957 Bunnett defendió la hipótesis de un mecanismo en dos etapas para la S<sub>N</sub>Ar, usando un criterio que llamó efecto del elemento, basado en la variación de la rapidez de sustitución que tiene lugar al cambiar el grupo saliente.<sup>75</sup>

En un mecanismo de un paso, donde la ruptura de la unión C-Grupo saliente estuviera casi concertada con la formación de la unión C-Nucleófilo, debería observarse una mayor variación de la rapidez, debido a las diferencias en las energías de unión C-Grupo saliente, polarizabilidad y requerimientos de solvatación del mismo, entre otros factores.

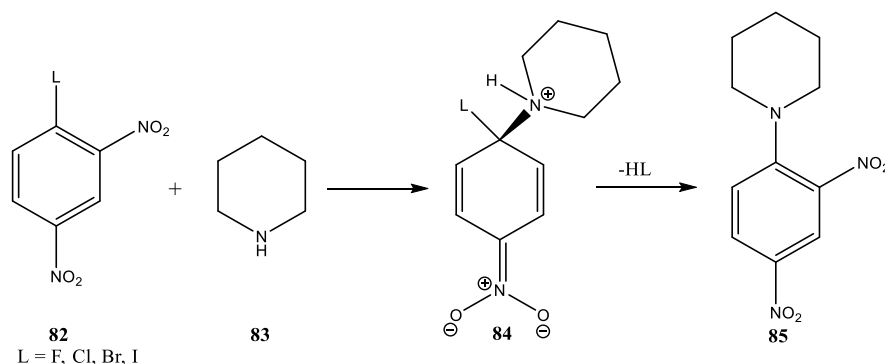
Por lo tanto, la ausencia del efecto elemento solo es compatible con un mecanismo en el que la ruptura de la unión C-Grupo saliente no ha hecho un progreso significativo en el estado de transición determinante de la rapidez de reacción. La formación del complejo intermediario es entonces el paso lento de estas reacciones (aunque esto no es estrictamente cierto en todos los casos),<sup>79-83</sup> Gráfica 1.

**Gráfica 1.** Estado de transición que indica la formación del Complejo de Meisenheimer.<sup>77</sup>



En las reacciones de halogenuros de alquilo que tienen lugar por mecanismos  $SN_1$  y  $SN_2$ , la unión C-F se rompe mucho más lentamente que la unión con los otros halógenos, mientras que en la  $SNAr$ , el orden de reactividad generalmente observado es  $F \gg Cl \approx Br > I$ . Se deduce de esto que aquellas reacciones en las cuales el flúor sea desplazado más rápidamente que los demás halógenos, deben transcurrir a través de un mecanismo en el que la unión C-halógeno no esté involucrada en el paso determinante de la rapidez de la reacción. Este orden de reactividad, otra evidencia de la falta del efecto elemento, favorece por tanto el mecanismo de adición–eliminación.<sup>75,79-83</sup>

Así, en el estudio de la reacción, Esquema 19, de una serie de 2,4-dinitrohalobencenos-1-sustituidos con piperidina en metanol, se observó, Tabla 2, que el átomo de flúor y el grupo nitro se reemplazan con gran rapidez, mientras que el resto se sustituye casi a la misma rapidez. La variación máxima reportada en diversos estudios en la tasa entre los tres últimos sustituyentes es de cinco veces.<sup>84</sup>



**Esquema 19.** Reacción de 2,4-dinitrohalobencenos-1-sustituidos con piperidina, que muestra la ausencia del efecto elemento.<sup>84</sup>

En los resultados de la Tabla 2, las grandes entropías negativas de activación son casi constantes a lo largo de la serie, siendo el término  $-T\Delta S^\ddagger$  de aproximadamente 11 kcal / mol. Sin embargo, las diferencias en este término contribuyen menos de 1 kcal / mol a las diferencias en las energías libres de activación. Por tanto, las diferencias en las constantes de rapidez se determinan por  $\Delta H^\ddagger$ . Ambas observaciones, junto con el efecto elemento en sí, consolidan un mecanismo de adición-eliminación de dos etapas, con el control de la rapidez de reacción en el paso de adición.<sup>84</sup>

**Tabla 2.** Parámetros cinéticos para las reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre 2,4-dinitrobenzenos-1-sustituidos con piperidina en metanol.<sup>83, 84</sup>

Sustratos (L=)	Constante de rapidez (20 °C, M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	Rapidez relativa a 20 °C	$\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	$\Delta S^\ddagger$ (cal/mol/K)
Flúor	3.50	1613	16.6	5.3	-37.7
Nitro	1.00	461	17.3	5.9	-38.4
Cloro	0.00970	4	20.0	8.6	-38.4
Bromo	0.00928	4	20.0	8.9	-37.3
Yodo	0.00217	1	20.9	9.7	-37.6

Parámetros cinéticos dependientes de la temperatura, calculados utilizando la ecuación de Eyring

#### 2.2.4 Catálisis básica

Una de las evidencias más fuertes que apoyan el mecanismo en varias etapas es la incidencia de catálisis básica en reacciones SNAr cuando el nucleófilo es una especie protonada (aminas primarias y secundarias, alcoholes, tioles, etc.). En estos casos, un protón debe ser transferido a la base catalizadora en alguna etapa del mecanismo.

Para un nucleófilo aniónico, el complejo Meisenheimer puede descomponerse por expulsión del grupo abandonante desde el complejo Meisenheimer, seguida por una rápida pérdida de protón para dar el producto final. En contraste con la reacción con un nucleófilo aniónico, para el caso de una especie protonada, el complejo Meisenheimer puede descomponerse a través de un paso catalizado por base. La base es usualmente el mismo nucleófilo, pudiendo actuar también como disolvente, siendo utilizados además, aniones o aminas terciarias adicionadas a la mezcla de reacción.<sup>75</sup>

Se postula que en la vía catalítica la segunda etapa del mecanismo puede transcurrir a través de tres rutas posibles:

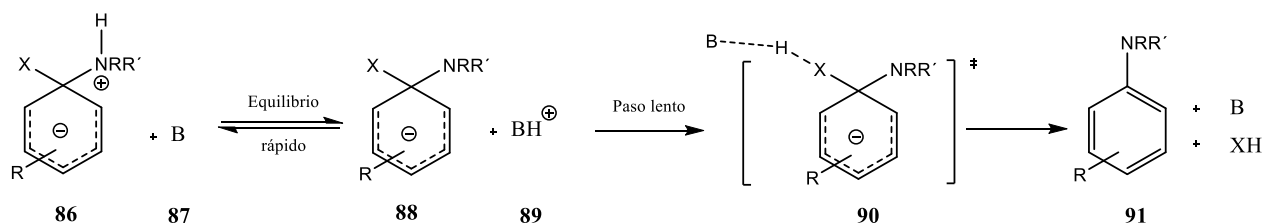
- Vía RLPT (Rate Limiting Proton Transfer) o en algunos textos denominada catálisis básica general:

La vía catalizada por la base puede implicar la transferencia de protones, limitante de la rapidez de

reacción, desde el intermediario zwitteriónico a una segunda molécula de nucleófilo, seguida por la rápida expulsión del grupo saliente. Esta vía fue propuesta originalmente en 1958 por Bunnett y Randall<sup>85</sup> y ha sido observada en estudios con 2,4,6-trinitrofeniléteres, que implican el desplazamiento de grupos fenóxido. Esta ruta fue criticada posteriormente sobre la base de que la transferencia protónica a bases es un proceso muy rápido, sin embargo, ha sido fundamentada por Bernasconi en sus medidas cinéticas.<sup>70,71,75</sup>

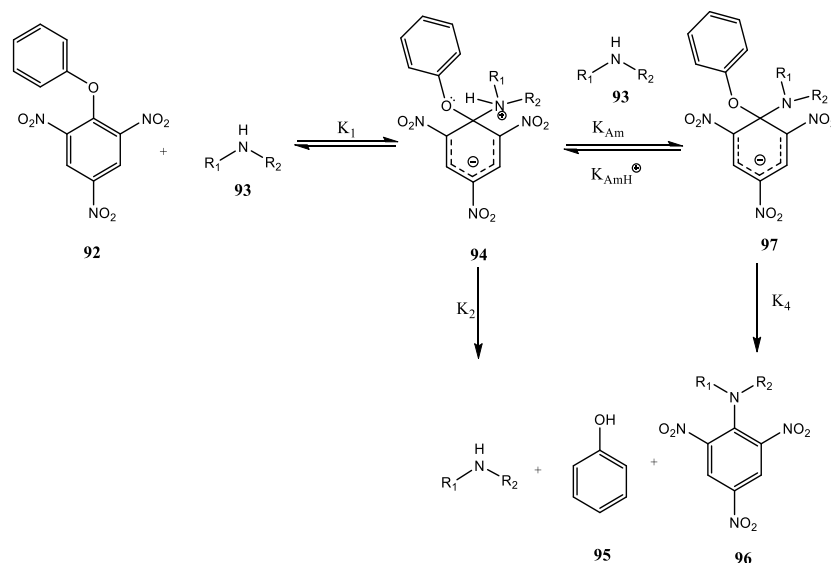
- b) Vía SB-GA (Specific Base-General Acid) o catálisis básica específica-ácido general: El mecanismo implica un rápido equilibrio ácido-base del intermediario zwitteriónico, seguida por la expulsión del grupo saliente, siendo ésta, la etapa determinante de la rapidez catalizada por el ácido BH. Fue propuesto por Bunnett y Davis en 1960,<sup>85</sup> Esquema 20. Se ha demostrado que el mecanismo SB-GA es aplicable generalmente a reacciones que implican el desplazamiento de grupos alcóxido por aminas en DMSO, por ejemplo en las reacciones de 1-etoxi-2,4-dinitronaftaleno con aminas en DMSO estudiadas por Orvik y Bunnett.<sup>70,71,75</sup>
- c) Salida concertada tanto del grupo saliente como del protón, siendo promovida por la base. Este mecanismo, similar a una eliminación bimolecular (E<sub>2</sub>), fue sugerido por Bunnett y Randall,<sup>83</sup> también se postula la partida del grupo saliente, producto de una transferencia intramolecular concertada de protón desde el nucleófilo a éste.<sup>70,75</sup>

Por lo tanto, estos mecanismos constituyen un ejemplo de las reacciones en que el paso lento de la reacción no es el ataque del nucleófilo al anillo aromático, como se había mencionado anteriormente. La ausencia de catálisis básica implica que el ataque nucleofílico inicial es la limitante en la rapidez de la reacción.<sup>71</sup> El Esquema 20 representa el proceso de catálisis básica por la ruta SB-GA, el Esquema 21 muestra la ruta RLPT y la ruta no catalizada y la Figura 23 representa el posible estado de transición de la ruta concertada.

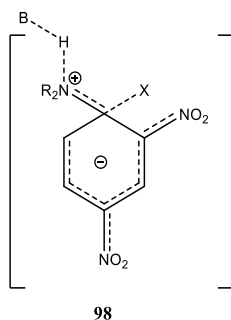


**Esquema 20.** Catálisis básica por medio de la ruta SB-GA, mostrando un rápido equilibrio ácido-base, seguido por el paso determinante de la rapidez de la reacción, la expulsión del grupo saliente, catalizada por el ácido BH en el estado de transición.<sup>71,85</sup>

De este modo, la reacción de 1,3,5-trinitro-2-fenoxibenceno con una amina secundaria, se representa en el Esquema 21. Los valores de las constantes de rapidez para la descomposición del complejo Meisenheimer en esta reacción decrece cuando se incrementa el impedimento estérico por los sustituyentes en las aminas empleadas en el carbono *ipso* de la reacción, en el orden presentado en el esquema es: *n*-butilamina > pirrolidina > piperidina.<sup>86</sup> En general, puede decirse que la catálisis básica se observa más frecuentemente con grupos salientes pobres y medios poco polares.



**Esquema 21.** SNAr entre 1,3,5-trinitro-2-fenoxibenceno y dos moles de una amina secundaria, las cuales ejemplifican la catálisis básica (mediante la vía RLPT), participando una como nucleófilo y la otra como base; también se muestra la vía no catalizada, descrita por  $K_2$ .<sup>86</sup>



**Figura 23.** Estado de transición de la descomposición del complejo Meisenheimer por la ruta concertada, mostrando la ruptura de los enlaces N-H y C-X, llevada a cabo por el ataque de una molécula de base.<sup>75</sup>

### 2.2.5 Efecto de los disolventes empleados en S<sub>N</sub>Ar

La estabilidad de los complejos se potencializa mediante el uso de disolventes polares apróticos. Además, en general, la incidencia de una catálisis básica aumentará cuanto menor sea la polaridad del disolvente; por otro lado, el disolvente puede asistir la partida del grupo saliente, tal es el caso del metanol, que actúa como donante de puente hidrógeno, incrementándose de ese modo la vía no catalizada, descrita por el valor de  $k_2$ . Es por eso que rara vez se ha detectado catálisis básica en disolventes próticos.

Existen evidencias experimentales que avalan la descomposición del complejo Meisenheimer zwitteriónico por la vía SB-GA en disolventes apróticos polares como el sulfóxido de dimetilo (DMSO), en donde la expulsión del grupo saliente es difícil (grupos salientes pobres).

En los disolventes próticos, puede ser aplicable en las reacciones con grupos salientes pobres y se ha descartado la incidencia de esta vía en disolventes apróticos no polares, a partir de estudios de catálisis básica en las reacciones de 2,4-dinitrofenil fenil éter con aminas en acetonitrilo y benceno.

Con base a reacciones de 1,3,5-trinitrobenceno con aminas primarias y secundarias, se concluye que la abstracción de un protón del zwitterión por parte del nucleófilo será siempre un proceso termodinámicamente favorable de modo que la vía SB-GA actuará cuando el catalizador agregado tenga basicidad comparable o mayor que la del nucleófilo, confirmando la vía SB-GA para disolventes como acetonitrilo, pero descartándolo para el benceno. La vía RLPT es la más adecuada para interpretar las reacciones desarrolladas en sistemas con grupos salientes moderadamente buenos como el fenóxido y en disolventes próticos, aunque Bunnett y Cartaño han puesto en duda la generalidad de este mecanismo en disolventes próticos.<sup>75</sup>

### 2.2.6 Características de los grupos salientes

Los grupos fácilmente desplazables son los que pueden partir con su par de electrones de unión como aniones o moléculas neutras estables. Los numerosos estudios de la capacidad de desplazamiento comparativa de los halógenos en diversas reacciones S<sub>N</sub>Ar hacen evidente que los cuatro halógenos no están en ningún orden constante de desplazamiento.

En las reacciones de halobencenos no sustituidos con metóxido de sodio, piperidina o amiduro de potasio, el flúor es extremadamente resistente al desplazamiento. Por otra parte, el flúor es con mucho el halógeno más fácilmente sustituible cuando se encuentra en un sistema activado.

Existen también variaciones importantes en las movilidades de cloro, bromo y yodo, dependiendo del grado de activación y de la naturaleza del nucleófilo reactivo, aunque estas variaciones son de menor magnitud que en el caso del flúor frente a los otros halógenos.<sup>81</sup>

La influencia del grupo saliente sobre la susceptibilidad de una reacción a la catálisis básica, puede comprenderse considerando que cuanto mayor sea la tendencia del grupo saliente a separarse del complejo tetraédrico intermediario (nucleofugacidad), mayor será la incidencia de la vía no catalizada, debido a un incremento al valor de  $k_2$ . En general, se menciona que a menor pKa del ácido conjugado del nucleófilo, mayor nucleofugacidad. Así por ejemplo, mientras la reacción de 2,4-dinitroclorobenceno con anilina en acetato de etilo no es catalizada por la amina nucleófila, la de su análogo fluorado sí lo es en las mismas condiciones.<sup>75</sup> Otros factores a tenerse en cuenta al analizar la nucleofugacidad de los grupos salientes, son:

### 2.2.6.1 Solvatación

La naturaleza del disolvente debe proveer al grupo saliente la solvatación necesaria para permitir su desprendimiento del complejo Meisenheimer.

Esto explica por qué la reacción de 2,4-dinitrofluorobenceno con piperidina en metanol no es catalizada por la amina, mientras que en benceno sí. Si bien el ion fluoruro no es un nucleófilo prácticamente pobre en disolventes próticos, se hace muy pobre en disolventes apróticos, debido a su gran demanda de solvatación, que no puede ser provista por estos disolventes, de modo que la ruptura de la unión C-Grupo saliente es difícil, haciéndose  $k_2$  (la constante que determina la vía no catalizada) poco detectable y, por lo tanto, la constante que mide la efectividad de una base para catalizar una reacción arroja valores altos.<sup>75</sup>

Los efectos de los disolventes en las  $S_NAr$  son idénticos a los observados en reacciones  $S_N2$ , los disolventes apróticos polares disuelven compuestos iónicos principalmente mediante la solvatación de cationes pero no forman puentes de hidrógeno con aniones o bases de Lewis y provocan grandes aumentos en las velocidades de sustitución, es decir que el nucleófilo está más libre para reaccionar, ya que al estar menos solvatado se ven favorecidas las reacciones de sustitución nucleofílica aromática.<sup>5,87,88</sup>

### 2.2.6.2 Polaridad del sustrato

De acuerdo al tipo de halógeno que esté unido al carbono, es el paso determinante de la rapidez de reacción, esto es debido a la diferencia en electronegatividad de estos diferentes átomos, y ello implica la diversidad de la polaridad del sustrato.



### 2.2.6.3 Polarizabilidad

La polarizabilidad es la tendencia relativa de distorsionar la nube electrónica o el orbital que cede los electrones (en el caso de las bases) o que los acepta (en el caso de los ácidos), por la presencia de un ion o un dipolo cercano, es decir, por la presencia de un campo eléctrico externo. La polarizabilidad depende de la electronegatividad, la carga eléctrica y el radio iónico. Un átomo o un anión es altamente polarizable si su distribución electrónica puede distorsionarse fácilmente.

La polarizabilidad de un ion está relacionada con su blandura, el carácter duro o blando de una especie depende de la polarizabilidad, y este carácter es descrito en la teoría ácido-base duro-blando (HSAB, por sus siglas en inglés), también conocida como principio ácido-base de Pearson.

- Se entiende como un ion duro aquel que posee una alta densidad de carga positiva o negativa alrededor del núcleo atómico y un radio iónico pequeño, por lo que la nube electrónica (carga negativa) alrededor del núcleo es poco deformable ante la influencia de un campo eléctrico externo.
- Por otro lado, un ion blando posee una baja densidad de carga positiva o negativa alrededor del núcleo y es relativamente grande, de manera que la nube electrónica es fácilmente deformable ante la influencia de campos eléctricos externos.

En el caso de los halógenos, la polarizabilidad decrece en el siguiente orden:  $F < Cl < Br < I$ . Así, se dice que  $F^-$  es una base dura, mientras  $I^-$  una base blanda. La mayor movilidad de los electrones aumenta la capacidad del nucleófilo para comenzar a formar el enlace a una distancia relativamente grande, lo que se traduce en un aumento de la rapidez de la reacción.<sup>89-91</sup>

### **2.3 Mecanismos de reacción de sustituciones nucleofílicas aromáticas**

Hasta el presente han sido descritos cinco mecanismos generales para la  $S_NAr$ : el de adición-eliminación, el mecanismo de eliminación-adición (vía bencino), el mecanismo unimolecular ( $S_N1$ , casi exclusivamente observado en reacciones de arildiazonio), el de sustitución fononucleofílica descubierto en 1956 y el de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular, propuesto en 1970.<sup>75</sup>

### 2.3.1 Mecanismo de adición-eliminación, S<sub>N</sub>Ar

Propuesto por Bunnett y Zahler, este mecanismo es por el que ocurren la gran mayoría de las reacciones de S<sub>N</sub>Ar. El mecanismo en dos etapas es aceptado desde hace 35 años y fue inequívocamente establecido en base a tres evidencias fundamentales:

- Ausencia del efecto del elemento.
- Aislamiento de los complejos intermediarios de la reacción.
- Incidencia, en algunos casos, de catálisis básica.<sup>75</sup>

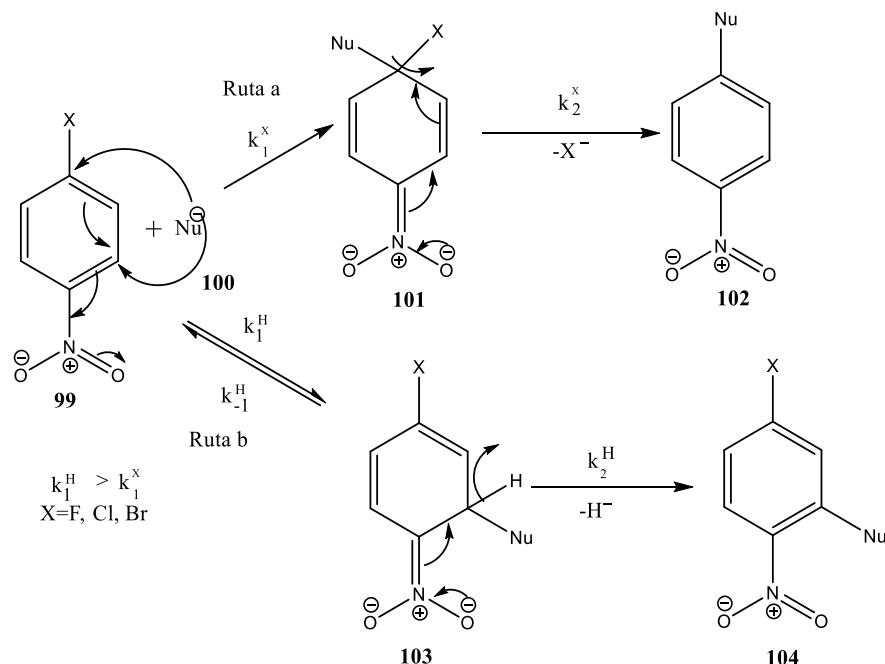
### 2.3.2 Sustitución nucleofílica aromática de hidrógeno, S<sub>N</sub>Ar-H

La adición de nucleófilos puede proceder en diferentes posiciones del anillo aromático deficiente de electrones, según la regioselectividad del proceso. Por un lado, si se adiciona a una posición funcionalizada por un grupo electroatrayente o a un heteroátomo, se tendrá un complejo- $\sigma^X$  o *ipso*-aducto (el complejo Meisenheimer), este es el caso de los mencionados anteriormente; en cambio, si el nucleófilo ataca una posición funcionalizada por hidrógeno, el complejo formado se denomina complejo- $\sigma^H$ .<sup>74</sup>

La sustitución nucleofílica aromática de hidrógeno (S<sub>N</sub>Ar-H) implica el desplazamiento de un ion hidruro en lugar de un haluro, hecho que representa una importante ventaja a nivel ambiental. Los sustratos sobre los que se desarrolla esta reacción son arenos activados con grupos nitro, existiendo pocos ejemplos en la bibliografía que no cumplan esta condición y que se limitan a antracenos y fenilantracenos, así como a arenos coordinados con metales de transición.

Este proceso tiene lugar en dos etapas: una primera rápida, que consiste en la adición del nucleófilo sobre el anillo electrofílico para producir el complejo- $\sigma^H$  en equilibrio con el nitroareno de partida y una segunda en la que tiene lugar la conversión de este intermediario en los productos, siguiendo varios caminos oxidativos.<sup>92</sup>

Los complejos- $\sigma^H$ , contrariamente a los complejos- $\sigma^X$ , no tienen la posibilidad de rearomatizarse a través de la salida espontánea del anión hidruro, debido a la alta energía del enlace C-H y del anión mismo, por lo que generalmente la rearomatización procede a través de la salida del nucleófilo. Esto significa que la adición rápida en posiciones ocupadas por átomos de hidrógeno es reversible. Debido a que los complejos- $\sigma^H$  suelen disociarse, la formación más lenta pero irreversible de los complejos- $\sigma^X$  conduce a la sustitución del átomo de halógeno (S<sub>N</sub>Ar), pasando por alto la formación de complejos- $\sigma^H$  y su equilibrio,<sup>93</sup> Esquema 22.



**Esquema 22.** Competencia entre  $\text{SNAr}$  y  $\text{SNAr-H}$ , en donde la adición en posiciones ocupadas por halógeno procede más lentamente que la salida del anión  $\text{X}^-$ ; por lo que se puede considerar que la adición es un proceso irreversible, mientras que la formación de complejos- $\sigma^H$  procede más rápidamente que la formación de los complejos- $\sigma^X$ .<sup>93</sup>

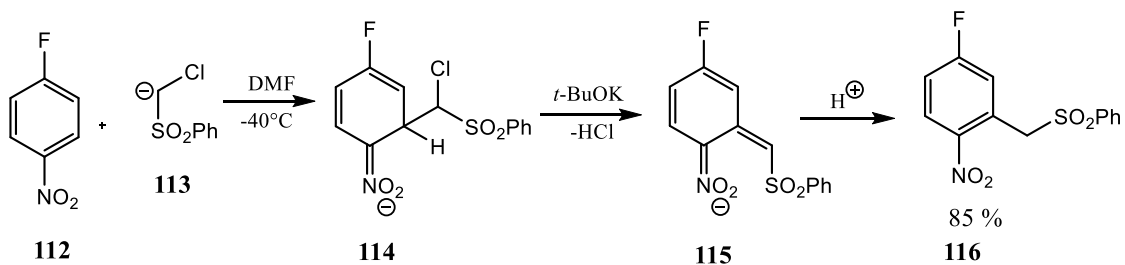
Es evidente que la  $\text{SNAr-H}$  puede dominar la  $\text{SNAr-X}$  siempre que la velocidad de conversión del complejo- $\sigma^H$  ( $k_2^H$ ) sea más rápida que la velocidad de formación del complejo- $\sigma^X$ .<sup>93</sup>

El equilibrio inicial en la  $\text{SNAr-H}$  se encuentra desplazado hacia la izquierda, por lo que es necesario una fuerza impulsora para dirigir la reacción hacia los productos, contándose con tres posibles vías:

- I. La eliminación del anión hidruro por oxidantes externos, proceso conocido como sustitución nucleofílica oxidativa de hidrógeno (ONSH), Esquema 23; este proceso es posible si:
  - Los nucleófilos son resistentes a la oxidación (como:  $\text{OH}^-$ ,  $\text{NH}_3$ ).
  - La constante de equilibrio para la adición es grande debido a la gran electrofilicidad de los arenos o debido a la nucleofilicidad.
  - La constante de equilibrio es grande debido a la estabilización adicional de los complejos- $\sigma$  por interacción específica con cationes.<sup>93,94</sup>



Esta reacción se denominó sustitución nucleofílica vicaria, VNS, porque el anión halogenuro se separa de los complejos- $\sigma^H$  en lugar de los aniones hidruro, por lo que actúa como un grupo saliente vicario.<sup>74,92-94</sup>



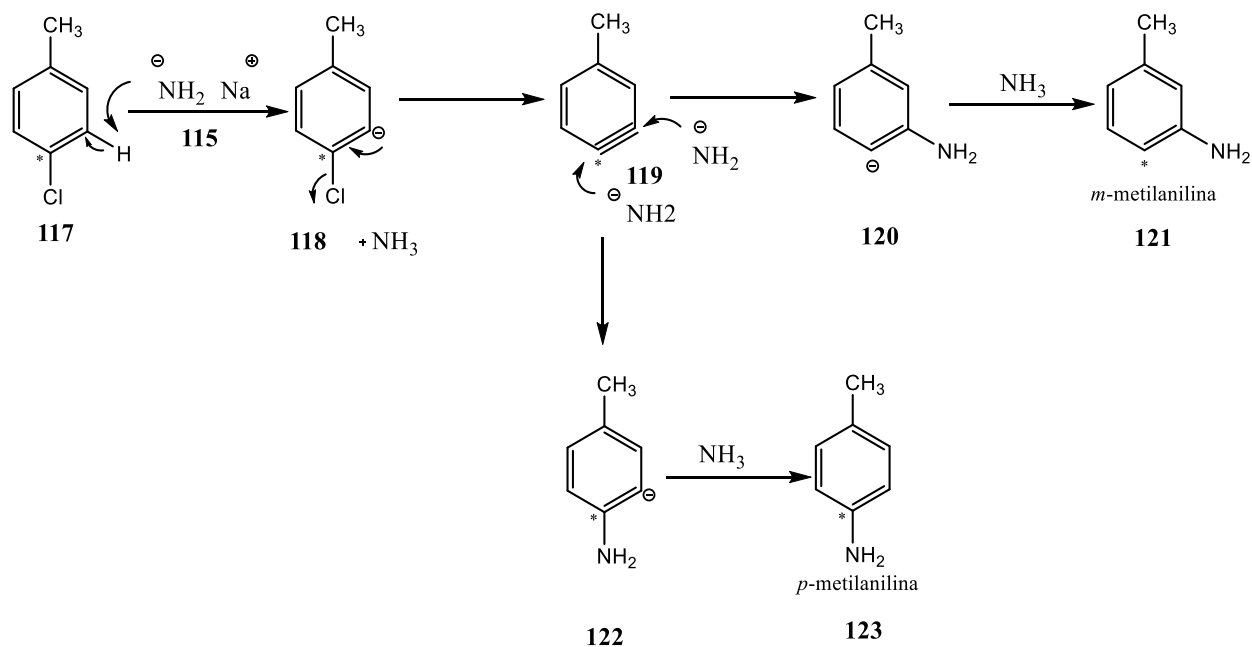
**Esquema 25.** VNS de *p*-fluoronitrobenzeno con el  $\alpha$ -halocarbani3n de clorometil fenilsulfona.<sup>94</sup>

### 2.3.3 Mecanismo de reacci3n de eliminaci3n-adici3n

Los halobencenos que no contienen grupos electroattractores que estabilicen la carga negativa del complejo Meisenheimer, esto es, anillos aromáticos desactivados, generalmente no reaccionan con nucle3filos, así que es necesario la presencia de bases extremadamente fuertes y cabe de esperar que el mecanismo sea distinto a los considerados anteriormente.

El mecanismo de dos etapas propuesto involucra la formaci3n de un intermediario altamente reactivo e inestable, Esquema 26:

- La eliminaci3n de H y X de dos carbonos adyacentes forma bencino como un intermediario reactivo.
- La adici3n del nucle3filo y la posterior protonaci3n forman el producto de sustituci3n.<sup>72, 95,96</sup>

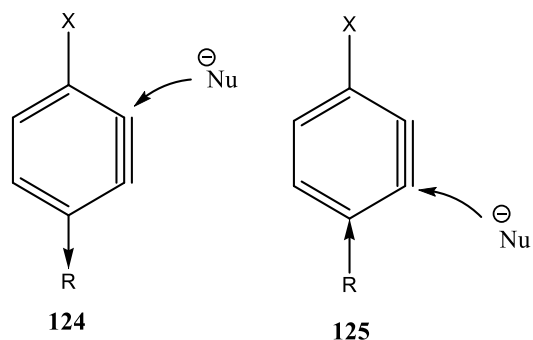


**Esquema 26.** Formación de la anilina marcada isotópicamente que muestra el mecanismo vía bencino.<sup>95</sup>

Una característica importante de este mecanismo es la estructura de los productos finales. El nucleófilo atacante no necesariamente lo hace sobre el carbono donde está el grupo saliente (sustitución *ipso*), la sustitución puede tener lugar mayoritariamente en otra posición distinta a la que se encontraba el halógeno, a este fenómeno se le llama *cinesustitución*, no obstante la selectividad no es muy alta y usualmente se forman los dos posibles productos de adición.

Esto se explica por el ataque nucleófilo sobre el intermedio de bencino que puede ocurrir, ya sea en C3 para formar *m*-metilanilina, o en C4 para formar *p*-metilanilina en el Esquema 26.

La regioselectividad de la adición está influenciada por los sustituyentes adyacentes. Los grupos electroattractores favorecen la adición del nucleófilo sobre el extremo más distante del triple enlace, debido a que se estabiliza de manera más efectiva la carga negativa del carbanión por efecto  $-I$  de dichos grupos. Los grupos donadores de electrones, por el contrario, ejercen el efecto opuesto y dirigen el ataque hacia el extremo más cercano del triple enlace,<sup>72, 95,96</sup> Figura 24:



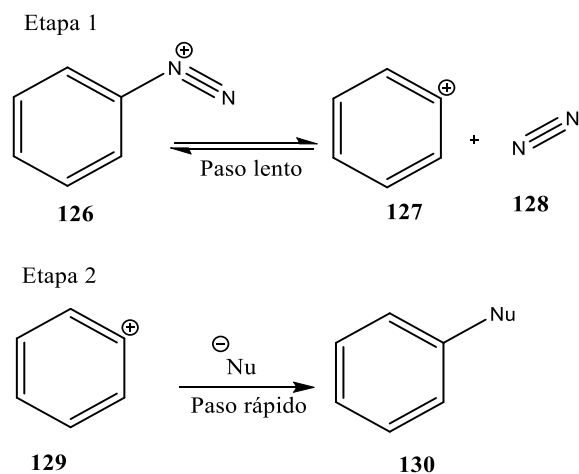
Grupo atrayente de electrones    Grupo donador de electrones

**Figura 24.** Regioselectividad de la adición del nucleófilo al intermediario bencino influenciada por los sustituyentes en el anillo.<sup>5</sup>

La reactividad general de los halobencenos decrece en el orden  $I > Br > Cl > F$ , debido a que cuando el halógeno es atrayente de electrones débil, pero buen grupo saliente, la eliminación del protón es el determinante de la rapidez de reacción, pero cuando dicho halógeno es fuertemente electroattractor y mal grupo saliente, es su eliminación la etapa lenta del proceso. Este orden de reactividad, diferente al de adición-eliminación ( $F \gg Cl \approx Br > I$ ) y el hecho de que la reacción no se lleva a cabo si el halobenceno posee un sustituyente en cada posición *orto* al halógeno, son evidencias para este mecanismo.<sup>72, 95, 96</sup>

#### 2.3.4 Mecanismo unimolecular, $SN_1$

Representadas principalmente por las sales de arildiazonio, que son estables en disoluciones acuosas entre  $0^\circ$  y  $10^\circ C$ .<sup>95</sup> La sustitución nucleofílica aromática de éstas puede llevarse a cabo fácilmente aun en anillos que no tengan sustitución adicional, debido a que el grupo saliente es  $N_2$ , dando lugar a un catión fenilo, muy inestable (tanto o más que un carbocatión primario) y extraordinariamente reactivo,<sup>5, 72, 78, 81</sup> Esquema 27.

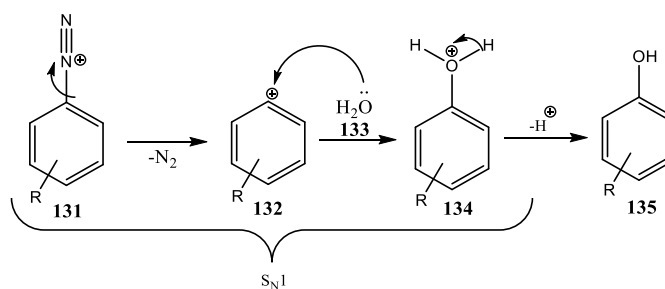


**Esquema 27.** Mecanismo general  $\text{S}_{\text{N}}1$  en sales de diazonio.<sup>72</sup>

Algunas evidencias para proponer este mecanismo son las siguientes:

- La cinética es de primer orden en la sal de diazonio e independiente de la concentración de la especie nucleófila.
- Cuando se añaden haluros metálicos, se observa la formación de halogenuros de arilo además del producto esperado, pero la velocidad es independiente de la naturaleza y concentración de las sales añadidas.

Por otra parte, mediante marcaje isotópico de uno de los nitrógenos de la sal de diazonio se demostró que la primera etapa, la de ruptura es una etapa reversible.<sup>5,72,78,81</sup>



**Esquema 28.** Formación de fenol por medio del mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  (unimolecular).<sup>97</sup>



### 2.3.5 Sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular, $SRN_1$

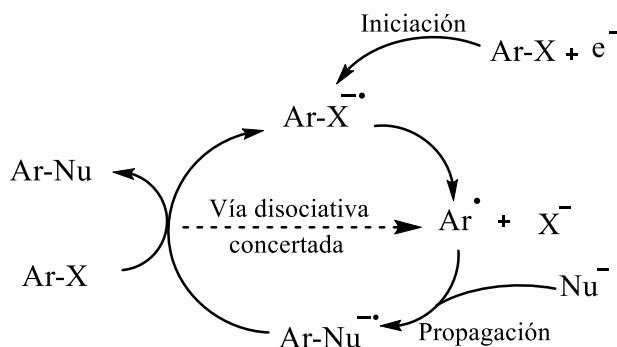
A pesar del relativamente amplio espectro de mecanismos que transcurren por una ruta polar, se ha demostrado que muchos sistemas reaccionan lentamente o no son reactivos a través de cualquiera de ellos. Para estos compuestos, la sustitución nucleofílica puede realizarse mediante mecanismos que implican etapas de transferencia de electrones (ET). Además, existen compuestos para que, aunque las rutas polares y la ET son viables, la vía ET es favorecida.

Se define una reacción SET como una que es iniciada por transferencia de un solo electrón desde el nucleófilo al sustrato produciendo un radical intermediario. El destino del radical resultante puede estar implicado en una gran variedad de sucesos o transformaciones, uno de los cuales se describe en el mecanismo  $SRN_1$ , el cual es un proceso en cadena que implica radicales y aniones radicales como intermediarios, y la descomposición unimolecular de estos últimos.

En 1966 Kornblum y Russell proporcionaron, de forma independiente, detalles de la vía  $SRN_1$  para las reacciones de sustitución de derivados de alquilo que llevan grupos electroattractores, y en 1970 Bunnett descubrió que tal vía también se aplicaba en algunos casos de  $SNAr$ .<sup>98</sup>

A diferencia de la  $SNAr$  convencional (vía adición-eliminación), el nucleófilo no reacciona directamente con el sustrato. El mecanismo propuesto para esta reacción comienza con un paso de iniciación en el cual un electrón es transferido (SET) al sustrato aromático desde un donador de electrones, formando el anión radical, que elimina el grupo saliente para dar un radical que comienza la etapa de propagación con el nucleófilo presente y da un nuevo anión radical que mantiene la reacción en cadena. El mecanismo tiene etapas de terminación que dependen del sustrato, el nucleófilo y las condiciones experimentales,<sup>5, 72, 93, 98-103</sup>

Esquema 29.



**Esquema 29.** Mecanismo  $SRN_1$ , a través de una vía por pasos o escalonada (preferente para halobencenos no activados) y por una vía disociativa concertada (seguida por halogenuros alifáticos con grupos electroattractores).<sup>98</sup>

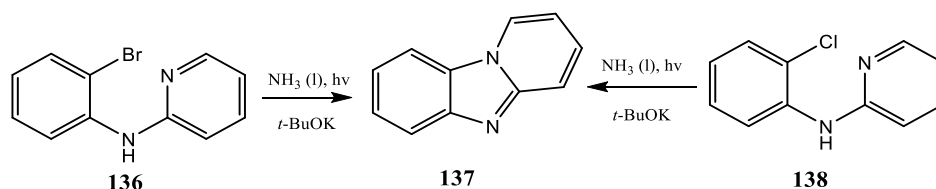
La reacción en cadena del proceso  $SRN_1$  requiere un paso de iniciación, que implica una ET desde el nucleófilo o desde una fuente de electrones adecuada al sustrato. Los métodos más utilizados para la iniciación son: a) iniciación química (por una amalgama de metales alcalinos, como potasio o sodio, en amoniaco líquido), b) por acción de un reductor, c) iniciación electroquímica en un cátodo, d) la ET térmica de un donante adecuado (usualmente un nucleófilo negativamente cargado), y e) la iniciación fotoquímica (usualmente llevada a cabo en amoniaco líquido).

Los sustratos más importantes que participan son sustratos aromáticos y heteroaromáticos no activados o halogenuros de alquilo con grupos electroattractores, entre otros. Además de haluros como grupos salientes, se encuentran: RS (R=alquilo, arilo), ArSO, N<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, etc. Muchos sustituyentes son compatibles con la reacción, tales como grupos alquilo, OR, OAr, CO<sub>2</sub>R, NH<sub>2</sub>, NHCOR, NR<sub>2</sub> y F. Los carbaniones procedentes de hidrocarburos, nitrilos, nitroalcanos, cetonas y ésteres son algunos de los nucleófilos más comunes, por los que puede formarse un nuevo enlace C-C.

Entre las evidencias experimentales de esta reacción se encuentran el uso de sondas radicales para evaluar la formación de radicales a lo largo del ciclo de propagación, los productos de reordenamiento de los radicales y la inhibición por trampas de radicales. La gran variedad de nucleófilos que se pueden utilizar, la gran tolerancia a los grupos funcionales y el hecho de que se pueden obtener nuevos enlaces C-C y C-heteroátomos, hacen de la reacción  $SRN_1$  una herramienta sintética eficaz.<sup>5, 72, 93, 98-103</sup>

En reacciones intramoleculares, es posible la formación de enlaces C-heteroátomo, como es el caso reportado de la síntesis de pirido[1,2-a]benzimidazol (**137**), llevada a cabo por la fotoestimulación en amoniaco líquido de 2-(2-bromofenilamino)piridina (**136**) y 2-(2-clorofenilamino)piridina (**138**). **136** dio un rendimiento del 93 % en 120 min., mientras que, **138** en solo 5 minutos ya presentaba un rendimiento del 81 %, Esquema 30.

Estos resultados demuestran que la ciclación fotoestimulada de 2-(2-halofenilamino) piridinas ocurre muy rápidamente en comparación con varios procesos mediados por metales que requieren calentamiento prolongado. Sin irradiación, la reacción no fue posible, del mismo modo, la reacción fotoestimulada fue inhibida parcialmente por 1,4-dinitrobenceno (inhibidor en la formación de radicales libres).<sup>104</sup>



**Esquema 30.** Síntesis de pirido[1,2-a] benzimidazol por medio del mecanismo SRN<sub>1</sub>, utilizando un reactor fotoquímico.<sup>104</sup>

## Hipótesis

Las reacciones de sustitución nucleofílica aromática de 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina, con diferentes aminas aromáticas y alifáticas no han sido reportadas, así como tampoco el empleo de diversas fuentes alternas de energía: microondas, ultrasonido, infrarrojo y la combinación simultánea infrarrojo/ultrasonido para dichas síntesis.

Por lo tanto, si se utilizan estas fuentes alternas de energía para la activación de dichas reacciones, empleando hidrazina monoacetilada, anilina, etanolamina y fenilhidrazina con los sustratos mencionados, será posible la síntesis de derivados 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida y 5-(R-amino)-2-nitroanilina como moléculas objetivo a través de la S<sub>N</sub>Ar, con un aumento en el rendimiento, una reducción en el tiempo reacción y con ello una reducción en el consumo energético de las reacciones, en contraposición con la energía térmica convencional.

## Justificación

La molécula de 5-hidrazino-2-nitroanilina y derivados tienen una gran relevancia en el campo de la síntesis de heterociclos con potencial farmacológico, por lo que su síntesis y estudio son de considerable importancia. Además, la Química Verde aplicada a la síntesis de tales derivados busca la mejora en la eficiencia de la reacción, la reducción de la energía consumida y de los costos energéticos. Una manera de lograr lo anterior es a través de la activación de reacciones con diferentes fuentes de energía alternativas a la térmica convencional y comparar los resultados generados por dichas fuentes.

## Objetivos

### **Objetivo general**

Obtener 5-hidrazino-2-nitroanilina y derivados 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida y 5-(R-amino)-2-nitroanilina, dentro del contexto de la Química Verde, utilizando energía térmica convencional y diferentes fuentes alternas de energía: irradiación infrarroja, microondas, ultrasonido y la combinación simultánea de las energías de infrarrojo y ultrasonido, comparando los resultados.

### **Objetivos particulares**

- Formar 5-hidrazino-2-nitroanilina y derivados 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida y 5-(R-amino)-2-nitroanilina, mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática sobre 5-fluoro-2-nitroanilina y 5-fluoro-2-nitroacetanilida utilizando diferentes fuentes de activación y comparar los resultados obtenidos.
- Optimizar las condiciones de reacción para la obtención de las moléculas objetivo.
- Llevar a cabo la purificación de los compuestos obtenidos mediante técnicas cromatográficas.
- Elucidar estructuralmente los compuestos obtenidos, mediante espectrofotometría de absorción en el infrarrojo, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , y espectrometría de masas.

## Parte experimental

### **Material y reactivos**

- Las sustancias utilizadas fueron: 3-fluoroanilina, ácido nítrico, anhídrido acético, sulfóxido de dimetilo, *N,N*-dimetilformamida, hidrazina monoacetilada, fenilhidrazina, anilina, etanolamina, 5-fluoro-2-nitroanilina. Todos los reactivos mencionados son marca Sigma Aldrich<sup>®</sup>, y se usaron sin previa purificación o tratamiento.
- Para la irradiación de energía de microondas se utilizó un horno de microondas convencional marca DAEWOO modelo KOR-631G, 2450 MHz, 0.762 kW.
- La fuente de radiación infrarroja consistió en un envase cilíndrico de metal vacío, en el cual se colocó dentro una lámpara de infrarrojo marca OSRAM<sup>®</sup> modelo THERA-TERM<sup>®</sup>, 0.250 kW, 125 V, que emite una longitud de onda predominante de 1100 nm ( $9090.9\text{ cm}^{-1}$ , infrarrojo cercano). Para controlar la temperatura se empleó un reóstato marca STACO ENERGY PRODUCTS COMPANY<sup>®</sup>, 120/140 V.
- La fuente de ultrasonido 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 ultrasonido está compuesta de una aleación de titanio y vanadio.
- Los cromatofolios, como fase estacionaria para darle seguimiento a las reacciones por cromatografía en capa fina, son marca TLC Sílica Gel 60F254 y la sílice para placas preparativas es marca MN-Kieselgel G/UV254.

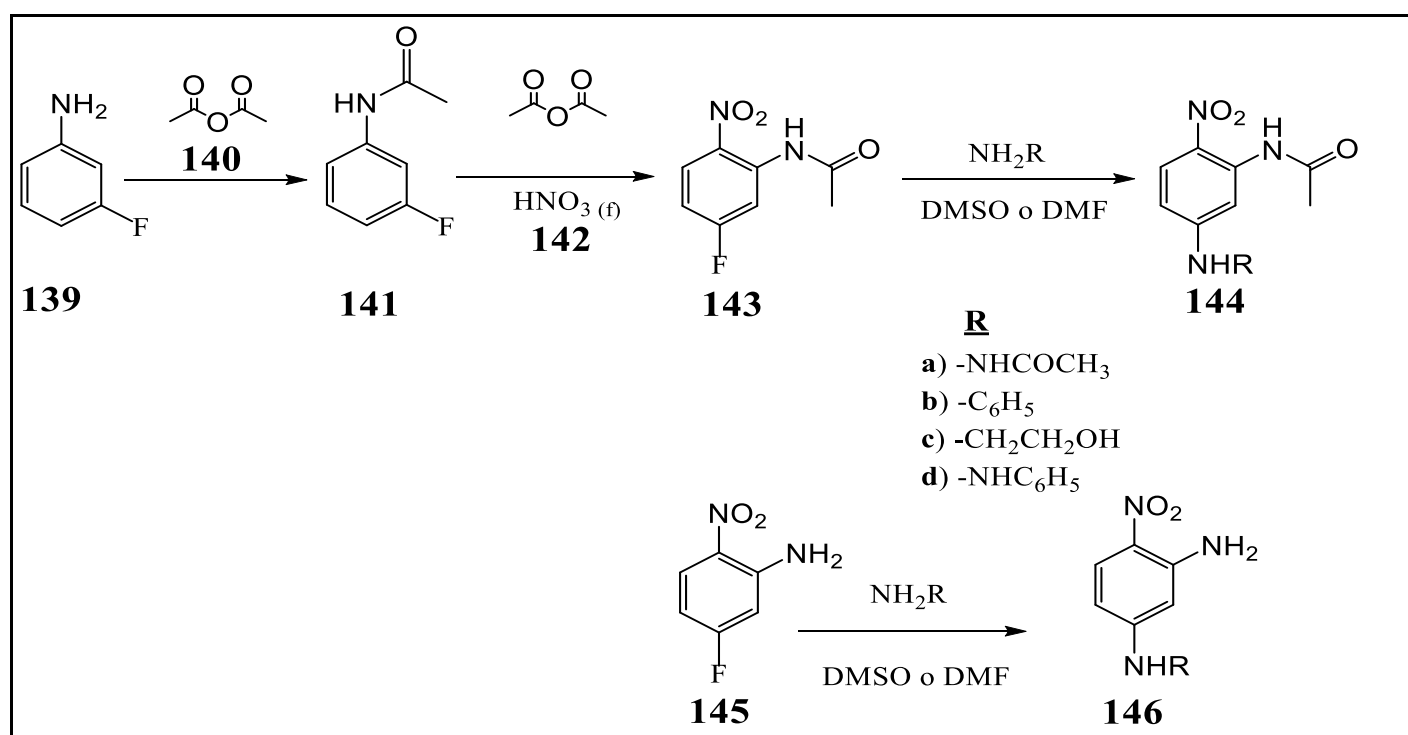
### **Procedimiento experimental general**

- Procedimiento para la síntesis de 5-fluoro-2-nitroacetanilida (143).  
En un matraz bola, se colocaron 91 mmol de 3-fluoroanilina (**139**) y 91 mmol de anhídrido acético (**140**), irradiando la reacción con distintas fuentes energéticas. Posteriormente se realizó una nitración utilizando 91 mmol de anhídrido acético y 137.7 mmol de HNO<sub>3</sub> (**142**) a 0 °C.

- Procedimiento para la síntesis de 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida (144 a-d) y 5-(R-amino)-2-nitroanilina (146 a-d) mediante SNAr.

En un matraz bola se colocaron 1 mmol de la amina correspondiente (**a-d**), 1 mmol de 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**) o 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**), esta última adquirida comercialmente, utilizando como disolvente 5 mL DMF o DMSO y se procedió a irradiarlos con diferentes fuentes energéticas, siguiendo el avance de las reacciones por cromatografía en capa fina. La reacción general se puede observar en el Esquema 31.

- Una vez que los productos fueron obtenidos, purificados, aislados y envasados, se obtuvieron sus datos espectroscópicos para su elucidación estructural.



**Esquema 31.** Reacción general planteada para la obtención de 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**) y 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**) y su posterior reacción de SNAr con diferentes aminas (**a-d**).

## Resultados y discusión

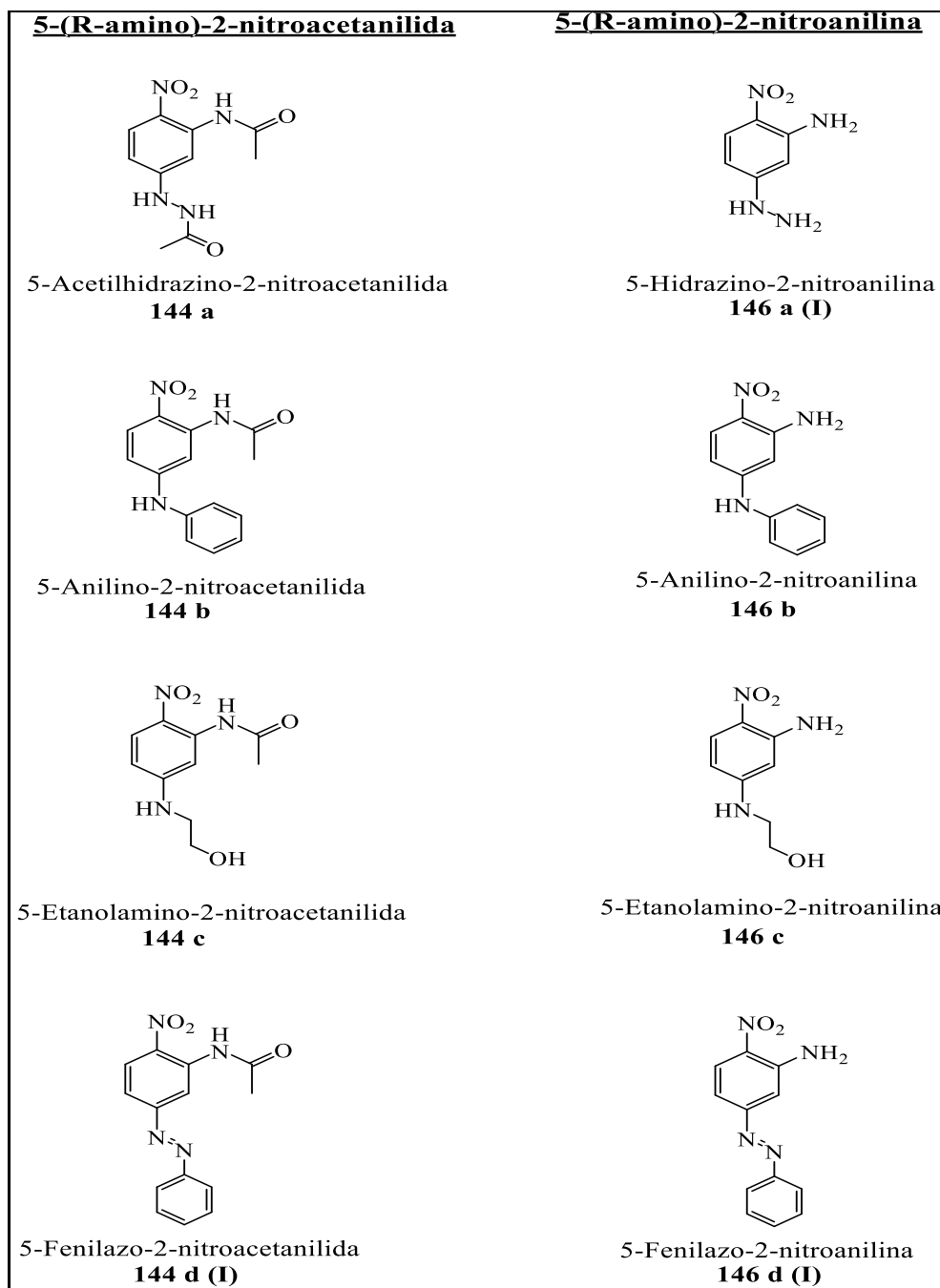


Figura 25. Derivados sintetizados a través de la reacción de SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**) y 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**) con las aminas **a-d**.



Cada etapa de la síntesis se visualiza en los Esquemas 32-33 y 35. La Tabla 3 muestra los compuestos obtenidos y en las Tablas 4, 6 y 8 están compiladas las técnicas empleadas para la síntesis de las moléculas objetivo y sus resultados. Para una mejor visualización de los datos, las Gráficas 2 y 3 muestran los resultados esquematizados.

Para hacer un análisis más completo acerca de la eficiencia de las reacciones, además de analizar el rendimiento y el tiempo de reacción, se evalúa también la cantidad de energía eléctrica consumida según el tiempo de reacción en cada fuente de energía utilizada y ésta es interpretada en términos de costo monetario, Tablas 5, 7 y 9, y son esquematizados en la Gráfica 4; además, en la sección de anexos se desglosa el procedimiento de cálculo de dicho análisis.

En las reacciones en donde los rendimientos son bajos, se recuperaron las materias primas, pero no se observó formación de subproductos, lo que va de acuerdo con el principio 1 de la química verde, que es el prevenir o minimizar residuos, ya que se va siguiendo la reacción en tiempo real, aplicando con ello el principio 11, así los tiempos mostrados en las tablas son los tiempos en donde no hay formación de subproductos en las mezclas de reacción obtenidas.

**Tabla 3.** Propiedades físicas de los compuestos obtenidos.

Compuesto obtenido	Color*
144 a	Café-amarillo
144 b	Amarillo claro
144 c	Amarillo claro
144 d (I)	Naranja
146 a	Café
146 b	Amarillo
146 c	Naranja opaco
146 d (I)	Rojo

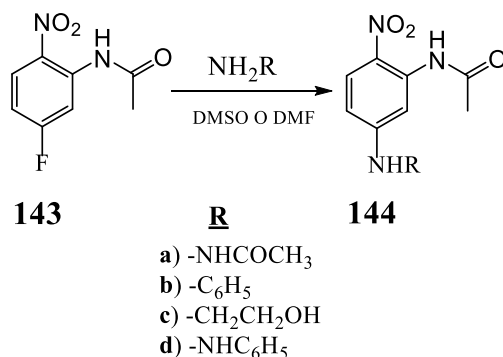
\*Todos los compuestos presentaron una apariencia sólida polvosa



En la Tabla 4 es posible observar que en la acetilación, Esquema 31 y primera etapa para la síntesis de los derivados esperados, se emplean diferentes fuentes de energía, teniendo a la combinación de energías infrarrojo/ultrasonido como la más adecuada, y por mucho, para la activación de dicha reacción con 96 % de conversión en solo 1 min de irradiación, encontrándose también, en la Tabla 5, que esta técnica presenta el menor consumo eléctrico y por ende, el menor costo económico (\$ 0.007), le sigue la técnica de microondas con 95 % de rendimiento en 3 min y con un costo económico de \$ 0.03, siendo una muy buena alternativa; por su parte infrarrojo y ultrasonido de manera independiente dan 97 y 93 % de rendimiento, respectivamente, valores nada despreciables, aunque a expensas de mayores tiempos de reacción y costo monetario, y a pesar de que, en general, para esta reacción los rendimientos son altos con las cinco fuentes de energía utilizadas, se observa una mejora en tiempos, rendimientos y costos económicos en las fuentes alternas en comparación con el calentamiento térmico convencional.

### **SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida**

La Tabla 6 y Gráfica 2 muestran los resultados de la reacción del esquema 33, la SNAr con 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**) y las aminas **a-d**, con cinco diferentes fuentes de energía y la Tabla 7 muestra el consumo eléctrico y el costo económico que esto implica por reacción, representados en la Gráfica 4 (gráfica que se encuentra en la siguiente sección, donde también son graficados los valores correspondientes a la SNAr con **145** como sustrato).



**Esquema 33.** Reacción de SNAr entre **143** y las aminas **a-d**.

**Tabla 6.** Resultados y condiciones de la reacción de SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida con distintas aminas y utilizando diferentes fuentes de energía.

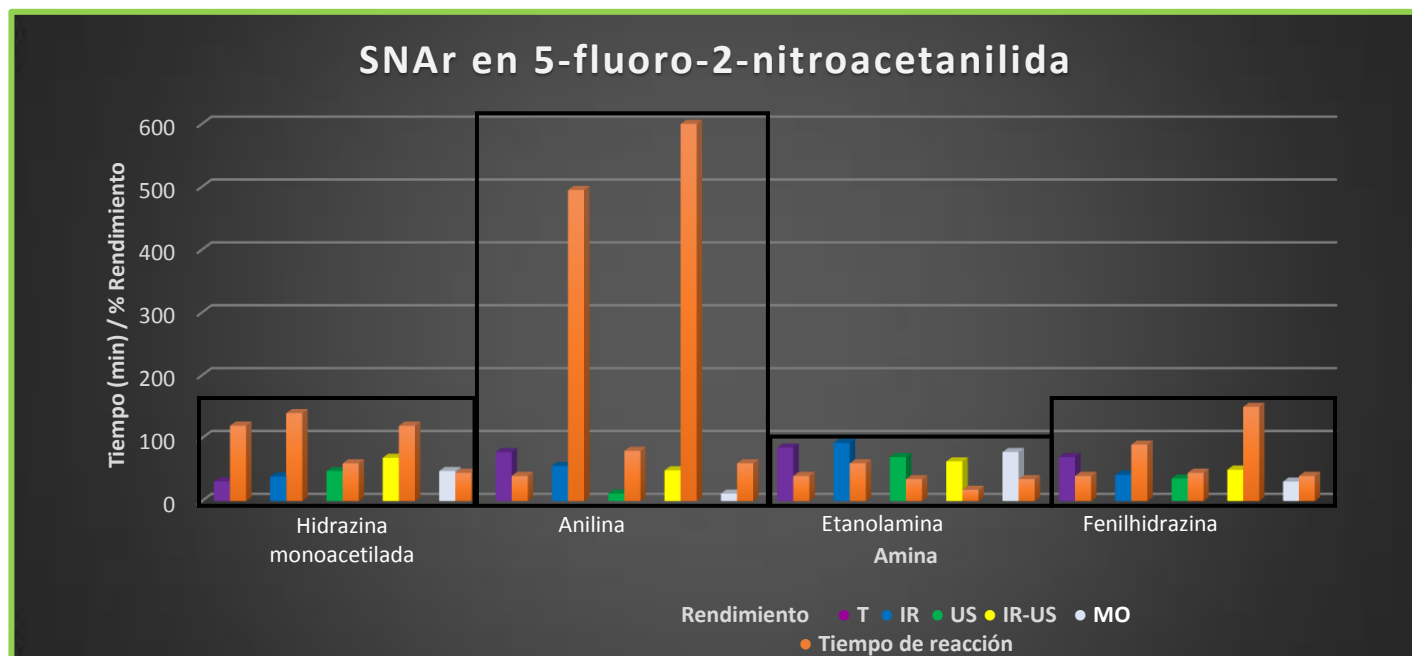
Amina	Producto	Térmico (T)	IR	US*	IR-US**	MO
Hidrazina monoacetilada <sup>a</sup>	144 a	31 % / 2 h	39 % / 2.33 h	48 % / 1 h	69 % / 2 h	48 % / 45 min
		150 °C	100 °C	90 °C	100 °C	100 °C
Anilina <sup>b</sup>	144 b	78 % / 40 min	56 % / 8.25 h	12 % / 1.33 h	49 % / 10 h	12 % / 1 h
		70 °C	100 °C	90 °C	100 °C	100 °C
Etanolamina <sup>b</sup>	144 c	85 % / 40 min	92 % / 1 h	70 % / 35 min	63 % / 18 min	78 % / 35 min
		70 °C	100 °C	90 °C	100 °C	100 °C
Fenilhidrazina <sup>b</sup>	144 d (I)	70 % / 40 min	42 % / 1.5 h	36 % / 45 min	50 % / 2.5 h	31 % / 40 min
		70 °C	100 °C	90 °C	100 °C	100 °C

<sup>a</sup>Se realizó en DMF; <sup>b</sup>Se realizaron en DMSO.

\*La irradiación se dio en intervalos de dos minutos y dejar enfriar cinco minutos

\*\*La irradiación se dio en intervalos de un minuto y dejar enfriar cinco minutos

**Gráfica 2.** Resultados de la SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida con distintas aminas y utilizando diferentes fuentes de energía.



**Tabla 7.** Consumo energético y costo monetario de las fuentes de energía en la SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida.

Amina	Producto	Térmico (T) 0.698 kW*	IR 0.2 kW*	US 0.4 kW*	IR-US 0.6 kW*	MO 0.762 kW*
Hidrazina monoacetilada	144 a	1.39 kW h \$ 1.10	0.46 kW h \$ 0.37	0.40 kW h \$ 0.31	1.20 kW h \$ 0.95	0.57 kW h \$ 0.45
Anilina	144 b	0.46 kW h \$ 0.36	1.65 kW h \$ 1.30	0.53 kW h \$ 0.42	6 kW h \$ 4.75	0.76 kW h \$ 0.60
Etanolamina	144 c	0.46 kW h \$ 0.36	0.20 kW h \$ 0.15	0.23 kW h \$ 0.18	0.18 kW h \$ 0.14	0.44 kW h \$ 0.35
Fenilhidrazina	144 d (I)	0.46 kW h \$ 0.36	0.30 kW h \$ 0.23	0.30 kW h \$ 0.23	1.50 kW h \$ 1.18	0.50 kW h \$ 0.40

\*Potencia total de los equipos de irradiación

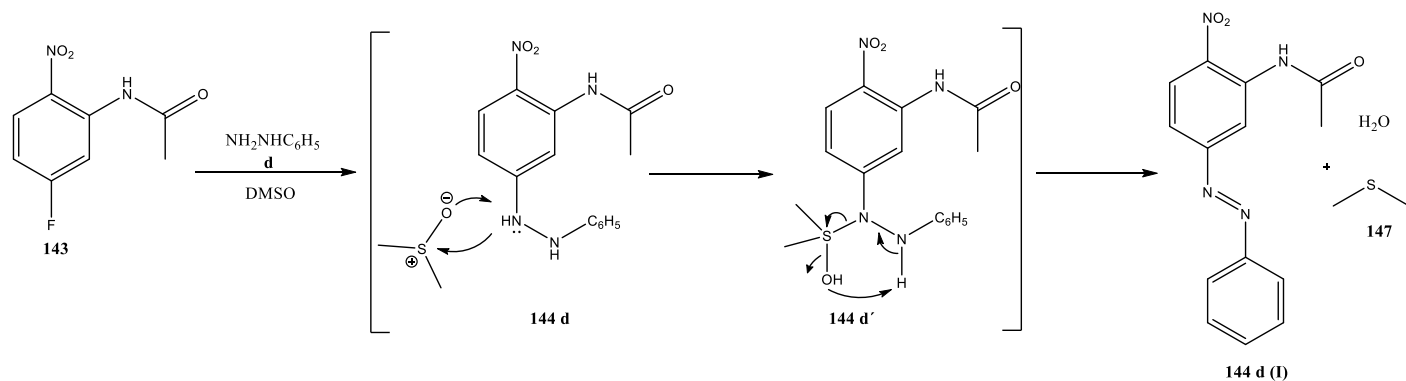
- a) Al utilizar hidrazina monoacetilada como nucleófilo, se percibe que las microondas son la fuente energética con el menor tiempo de reacción (45 min) y con un rendimiento del 48 %, mismo rendimiento que se encuentra al utilizar ultrasonido, aunque con un aumento de 15 minutos en el tiempo de reacción, sin embargo, el uso de ultrasonido conlleva al menor costo económico entre todas las fuentes de energía, por lo que se compensan estos 15 minutos y ultrasonido resulta ser la fuente más adecuada para esta reacción, teniendo a las microondas como una buena alternativa. La técnica combinatoria infrarrojo/ultrasonido da un mayor rendimiento (69 %) pero el tiempo se dispara a 2 h, las otras dos técnicas (infrarroja y térmica) muestran no ser aptas al emplear esta amina por los largos tiempos de reacción, bajos rendimientos y costos económicos más altos.
- b) A diferencia del uso de **a**, con anilina (**b**), la fuente con mejores resultados es la térmica, con un rendimiento del 78 % en 40 min y con un costo de \$ 0.36 por kW h, mientras que, con las fuentes alternas de energía, no se supera el 56 % de rendimiento, tal es el caso de la energía infrarroja, donde es necesario más de 8 h para alcanzar este porcentaje, y siendo un caso extremo, el empleo de la fuente combinatoria infrarrojo/ultrasonido, donde se precisan 10 h de reacción para lograr un rendimiento del 40 %. Aunque los costos económicos en el consumo eléctrico no son altos, los

rendimientos más bajos se dan con el empleo de microondas y ultrasonido, en total contraste con la amina anterior (**a**), donde estas fuentes energéticas presentan los mejores resultados.

- c) Con etanolamina (**c**) se presentan los mejores resultados en cuanto a la relación rendimiento/tiempo, y la irradiación con energía combinatoria infrarroja/ultrasonido resulta ser la técnica menos costosa en cuestiones económicas y energéticas, representando un gasto de \$ 0.14 y lográndose 63 % de rendimiento en solo 18 min de reacción, con energía infrarroja se obtiene el mayor rendimiento (92 %), y a pesar de prolongar la reacción a 1 h, el gasto económico que representa es muy similar a la fuente anteriormente mencionada (\$ 0.15), por lo que, si bien la técnica combinatoria infrarrojo/ultrasonido es más viable en cuestión de tiempo de reacción, la energía infrarroja lo es en términos de rendimiento, el resto de las fuentes energéticas resultan en rendimientos aceptables, aunque se ven desfavorecidas principalmente por implicar mayores costos en relación al gasto energético consumido.
- d) Con el empleo de fenilhidrazina (**d**), el uso de calentamiento térmico convencional conlleva a un gasto de \$ 0.36 por kW h, este valor no resulta ser el menor (las energías de infrarrojo y ultrasonido de manera independiente representan el menor costo económico y energético), sin embargo, el calentamiento térmico resulta ser la fuente energética con mejores resultados (de la misma manera que al emplear anilina), con 70 % de rendimiento y 40 min de reacción; en comparación, la energía de microondas y ultrasonido presentan 40 y 45 min de reacción, respectivamente, pero el rendimiento recae aproximadamente a la mitad de la energía térmica. La energía infrarroja y la combinatoria infrarrojo/ultrasonido resultan ser las menos viables al presentar 42 y 50 % de rendimiento cada una, en tiempos mayores a 1 h.

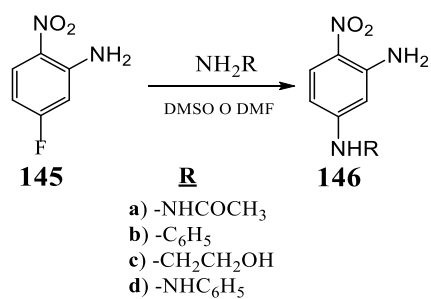
Al efectuar la reacción del Esquema 33 con fenilhidrazina (**d**) se esperaba obtener el compuesto **144 d**, con el grupo fenilhidrazino como sustituyente, sin embargo, en el análisis espectroscópico se elucidó el compuesto **144 d (I)**, como producto, con el grupo fenilazo como sustituyente.

La obtención de **144 d (I)** en lugar de **144 d** se podría argumentar en base a una oxidación de **144 d** por el disolvente, DMSO, este disolvente es un oxidante utilizado, por ejemplo, en la oxidación de Swern (oxidación de alcoholes 1° o 2° a aldehídos o cetonas, respectivamente). El mecanismo propuesto se muestra en el Esquema 34.



Para evitar la posible oxidación del producto **144 a** en la reacción entre hidrazina (**a**) y **143**, se optó por utilizar DMF como disolvente en lugar de DMSO, obteniendo así el producto esperado **144 a**.

### **SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilina**



**Esquema 35.** Reacción de SNAr entre **145** y distintas aminas (**a-d**).

En cuanto a la reacción SNAr de 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**) con las aminas **a-d** y con el uso de diferentes fuentes energéticas, los resultados y condiciones de reacción son recopilados en la Tabla 8 y esquematizados en la Gráfica 3; a su vez, el consumo energético y el costo implicado se presentan en la Tabla 9 y son representados en la Gráfica 4.

**Tabla 8.** Resultados y condiciones de la reacción de SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilina con distintas aminas y utilizando diferentes

Amina	Producto	Térmico	IR	US*	IR-US**	MO
Hidrazina monoacetilada <sup>a</sup>	146 a	40 % / 2.5 h 150 °C	39 % / 2.33 h 100 °C	40 % / 1.91 h 90 °C	38 % / 3 h 100 °C	59 % / 26 min 100 °C
Anilina <sup>b</sup>	146 b	72 % / 1 h 150 °C	12 % / 4.5 h 100 °C	9 % / 1.83 h 90 °C	42 % / 7 h 100 °C	51 % / 45 min 100 °C
Etanolamina <sup>b</sup>	146 c	69 % / 2 h 150 °C	70 % / 20 min 100 °C	65 % / 2 h 90 °C	53 % / 20 min 100 °C	69 % / 25 min 100 °C
Fenilhidrazina <sup>b</sup>	146 d (I)	69 % / 2 h 150 °C	36 % / 2 h 100 °C	14 % / 2 h 90 °C	54 % / 6 h 100 °C	52 % / 24 min 100 °C

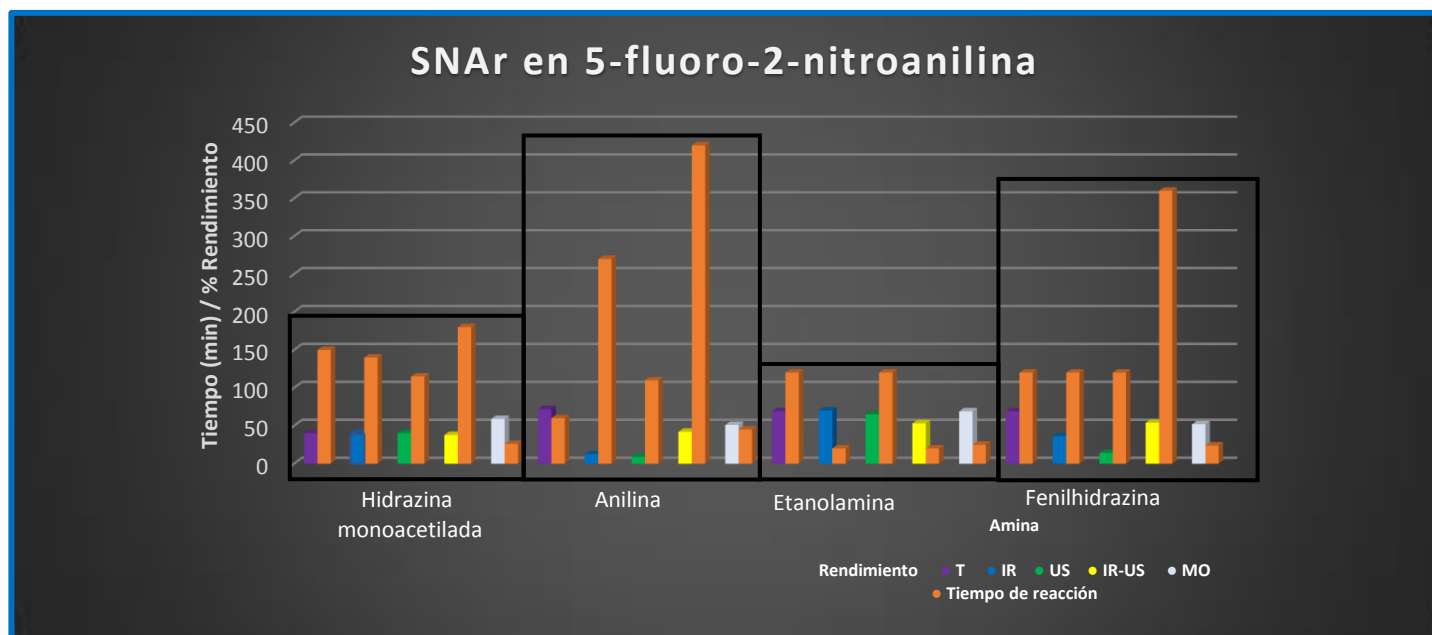
fuentes de energía.

<sup>a</sup>Se realizó en DMF; <sup>b</sup>Se realizaron en DMSO.

\*La irradiación se dio en intervalos de dos minutos y dejar enfriar cinco minutos

\*\*La irradiación se dio en intervalos de un minuto y dejar enfriar cinco minutos

**Gráfica 3.** Resultados de la SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilina con distintas aminas y utilizando diferentes fuentes de energía.



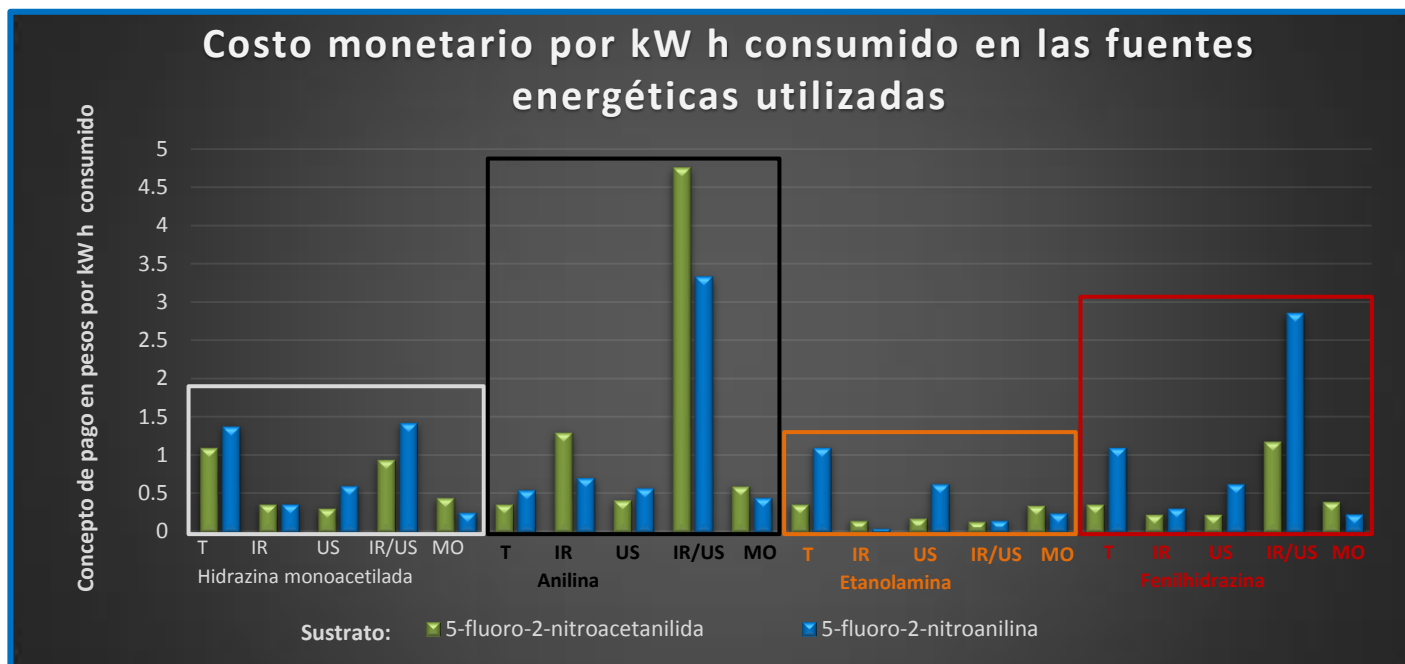


**Tabla 9.** Consumo energético y costo monetario por reacción de las fuentes de energía en la SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroanilina.

Amina	Producto	Térmico (T)	IR	US	IR-US	MO
		0.698 kW*	0.2 kW*	0.4 kW*	0.6 kW*	0.762 kW*
Hidrazina monoacetilada	146 a	1.74 kW h \$ 1.38	0.46 kW h \$ 0.37	0.76 kW h \$ 0.60	1.80 kW h \$ 1.42	0.33 kW h \$ 0.26
Anilina	146 b	0.69 kW h \$ 0.55	0.90 kW h \$ 0.71	0.73 kW h \$ 0.58	4.20 kW h \$ 3.33	0.57 kW h \$ 0.45
Etanolamina	146 c	1.39 kW h \$ 1.10	0.06 kW h \$ 0.05	0.80 kW h \$ 0.63	0.20 kW h \$ 0.15	0.31 kW h \$ 0.25
Fenilhidrazina	146 d (I)	1.39 kW h \$ 1.10	0.40 kW h \$ 0.31	0.80 kW h \$ 0.63	3.60 kW h \$ 2.85	0.30 kW h \$ 0.24

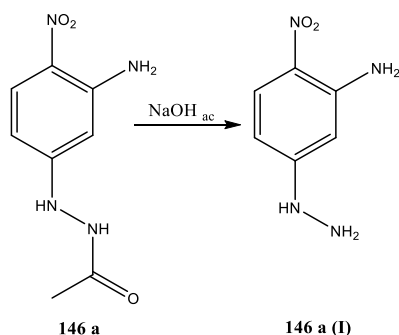
\*Potencia total de los equipos de irradiación

**Gráfica 4.** Comparación de los costos monetarios por kW h consumido de las diferentes fuentes de energía de activación de las SNAr sobre 5-fluoro-2-nitroacetanilida y 5-fluoro-2-nitroanilina con distintas aminas.



a) Con 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**) como sustrato, la técnica con el más alto rendimiento (59 %) en el menor tiempo de reacción (26 min) y con el menor costo energético, haciendo uso de hidrazina monoacetilada con DMF como disolvente, son las microondas, la cual resulta ser una opción al utilizar 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**, con 48 % de rendimiento en 45 min), aunque utilizando **145** en lugar de **143**, el rendimiento es ligeramente mayor en un tiempo y costo económico menor. Además, al usar **145**, el resto de las técnicas no superan el 40 % de rendimiento y los tiempos de reacción van desde casi dos horas a tres horas, significando un mayor consumo eléctrico y gasto monetario.

El compuesto **146 a**, se sometió posteriormente a hidrolisis básica para obtener 5-hidrazino-2-nitroanilina, **146 a (I)**, Esquema 36, el cual se elucidó estructuralmente por datos espectroscópicos, este compuesto es un intermediario clave para la síntesis de triazaciclos, por lo que su síntesis se efectuó con la finalidad de fungir como reactivo para la obtención de tales compuestos en otras investigaciones desarrolladas en el laboratorio donde se realizó el presente proyecto de tesis, asimismo, los compuestos sintetizados con las aminas **b** y **c**, fungieron como reactivos en la síntesis de benzimidazoles.



**Esquema 36.** Hidrolisis básica de 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida, **146 a**, para la obtención de 5-hidrazino-2-nitroanilina, **146 a (I)**.

b) Al igual que con el sustrato anterior (**143**), con **145** y anilina operando como nucleófilo, la fuente de energía con mejores resultados es la térmica, con 72 % de rendimiento en 1 h, sin embargo resulta ser menos eficiente que al utilizar **143**, ya que éste da 78 % de rendimiento en menor tiempo (40 min). Si bien con **145**, la energía térmica da el mayor rendimiento en el menor tiempo, el gasto por consumo eléctrico es de \$ 0.55, valor que no representa el menor costo económico, ya que éste es exhibido con las microondas (\$ 0.45), con 51 % de rendimiento en 45 min, siendo una alternativa como fuente de energía. Las otras fuentes energéticas muestran no ser buena opción al emplear

anilina, ya que los resultados indican que no se llega cuando menos al 50 % de rendimiento, los tiempos superan 1 h de reacción y los costos monetarios por consumo eléctrico van de \$ 0.58 a \$ 3.33.

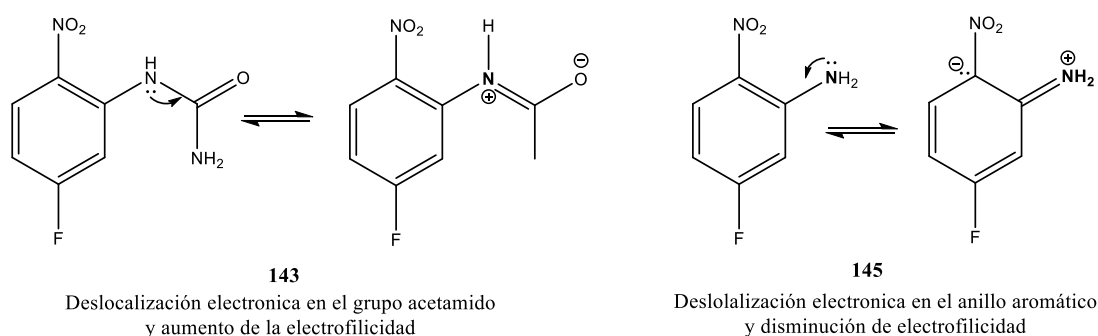
- c) Siguiendo la misma tendencia que con **143**, la etanolamina resulta ser la amina con mejores resultados al emplear **145** como sustrato, siendo la irradiación infrarroja la energía con mayor rendimiento (70 %) en 20 min y la más viable económicamente (\$ 0.05), esta fuente energética muestra dar, para esta amina, rendimientos considerables, al haber utilizado anteriormente **143** como sustrato, el rendimiento fue el mayor (92 %), sin embargo, el tiempo de 1 h, resultó no ser la más eficiente. Con **145**, la energía microondas sugiere ser una mejor alternativa a la energía infrarroja, al exhibir resultados similares (69 % de rendimiento en 25 min), con un costo de \$ 0.25, le sigue la fuente combinatoria infrarrojo/ultrasonido, al exponer un rendimiento del 53 % en 20 min y un costo de \$ 0.15 (a pesar de que este valor es menor que el costo con infrarrojo, el rendimiento con infrarrojo es mayor). En el caso de las energías, térmica y ultrasónica, los rendimientos son muy similares entre ellas, 69 y 65 % respectivamente, sin embargo, estos rendimientos aceptables son contrastados por las dos horas de reacción que ambas necesitan y por ende mayor consumo eléctrico y mayores costos monetarios.
- d) Al emplear fenilhidrazina, la irradiación microondas es la mejor opción, relativamente, entre las fuentes energéticas para esta amina, la reacción presenta un 52 % de rendimiento en 24 min y con el menor costo monetario (\$ 0.24 por kW h), este rendimiento es ligeramente superado por la fuente combinatoria infrarrojo/ultrasonido (54 %), pero el tiempo es disparado a 6 h de reacción, y también por la energía térmica convencional, con 69 %, pero se contraponen las 2 h de reacción que se requieren y por ende mayor costo monetario (\$ 1.10), esta energía térmica mostro ser la mejor técnica al utilizar **143**, el rendimiento fue muy similar (70 %), pero el tiempo y el costo fueron aproximadamente tres veces menores (40 min y \$ 0.36) en comparación al utilizar **145**, por lo que se deduce que la reacción llevada a cabo con fenilhidrazina irradiada con energía térmica es menos eficiente con **145** que con **143** como sustrato. Las energías infrarrojo y ultrasonido de manera independiente, con 36 y 14 % de rendimiento, respectivamente, resultan no ser convenientes con fenilhidrazina por los bajos rendimientos y las 2 h de reacción necesarias.

La reacción del Esquema 33 con **145** como sustrato y fenilhidrazina (**d**) como nucleófilo se efectuó con DMSO como disolvente, obteniéndose el producto **146 d (I)** (con el grupo fenilazo como sustituyente) en lugar de **146 d** (con el grupo fenilhidrazino como sustituyente), y al igual que con el

sustrato anterior (**143**), esto podría fundamentarse en la oxidación de **146 d** por acción del disolvente DMSO, siguiendo el mismo mecanismo propuesto en el Esquema 34 para el sustrato anterior.

### **Análisis y comparación de las condiciones de reacción**

En forma general, cuando en el sustrato la amina está acetilada (**143**), la relación rendimiento / tiempo de reacción es ligeramente superior que cuando la amina está libre en él (**145**). Una posible explicación a ello es el hecho de que el par electrónico del nitrógeno en el sustituyente acetamido del sustrato 5-fluoro-2-nitroacetanilida (**143**), puede entrar en resonancia con el grupo acetilo, dotando de una carga positiva al nitrógeno y a su vez retirando densidad electrónica del anillo aromático, lo que lo vuelve más electrofílico y por ende más reactivo, mientras que en el sustrato 5-fluoro-2-nitroanilina (**145**), el par electrónico de la amina entra en resonancia con el anillo aromático, disminuyendo la electrofiliidad y con esto su reactividad, lo anterior se visualiza en la Figura 26.



**Figura 26.** Estructuras resonantes y comparación de los sustratos **143** y **145**.

Con todo lo anterior mencionado, la Tabla 10 reúne las condiciones óptimas para cada reacción, de acuerdo al tipo de sustrato, amina y fuente con mejores resultados.

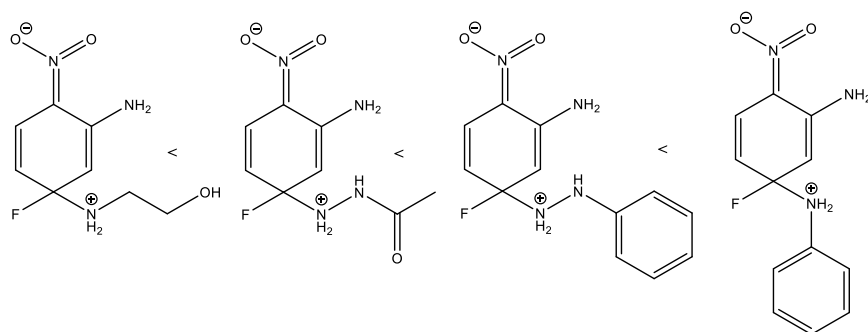
**Tabla 10.** Fuentes de energía óptimas en las reacciones entre **143** y **145** con las aminas **a-d**.

Sustrato/Amina	a	b	c	d
<b>143</b>	US	T	IR-US	T
	MO		IR	
<b>145</b>	MO	T	IR	MO
		MO		

Se visualiza una tendencia al presentarse la misma fuente de energía como mejor opción para ambos sustratos (**143** y **145**), teniendo la misma amina como nucleófilo. Si bien una sola fuente no es la adecuada para todas las reacciones, la energía de microondas es la fuente energética que resulta en un mayor número de reacciones siendo la fuente con mejor relación rendimiento / tiempo, además de un menor consumo eléctrico y por ende menor costo económico, siendo una opción en síntesis orgánica a la térmica convencional. En el caso de la etanolamina (**c**), se presentan resultados casi idénticos entre la reacción con **143** irradiada con la energía combinatoria infrarrojo/ultrasonido y con **145** irradiada con energía infrarroja de manera independiente, sin embargo, es un hecho que **143** con etanolamina ofrece más opciones alternativas a la de infrarrojo/ultrasonido, al mostrar casi todas las fuentes resultados muy adecuados.

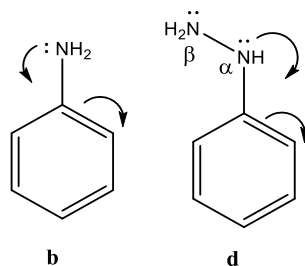
Por lo mencionado, la amina con mejores resultados es la etanolamina y, según los resultados, se obtiene un orden de reactividad decreciente: etanolamina >> hidrazina monoacetilada > fenilhidrazina > anilina, en términos generales, ya que existen algunos casos particulares, dependiendo del tipo de energía empleada como se observa en las tablas correspondientes.

Si se asignara un orden en cuanto al impedimento estérico que presenta cada amina en el complejo intermediario tipo  $\sigma$ , este sería: etanolamina (**c**) < hidrazina monoacetilada (**a**) < fenilhidrazina (**d**) < (**b**) anilina, Figura 27, y se observa que este orden guarda relación con el orden de reactividad, pudiéndose argumentar que la etanolamina presenta mejores resultados, ya que proporciona el menor impedimento estérico al momento de unirse al sustrato (ya sea **143** o **145**) en el complejo Meisenheimer, además de presentar una mayor nucleofilicidad debido a que el par electrónico del nitrógeno de la etanolamina no puede deslocalizarse; ésta es seguida de la hidrazina monoacetilada, que al contener un grupo acetamido unido al grupo amino nucleofílico, provee más volumen y por lo tanto desestabiliza el complejo Meisenheimer en comparación a la etanolamina, además de que en la hidrazina monoacetilada, es posible la deslocalización del par electrónico del nitrógeno atacante, por lo que su nucleofilicidad se ve disminuida en comparación con (**c**).



**Figura 27.** Ejemplificación del efecto estérico en los complejos Meisenheimer formados a partir del ataque nucleofílico de las aminas **a-d**, en un orden decreciente de volumen por parte de cada amina.

Posterior a la hidrazina monoacetilada, se encuentra que la fenilhidrazina aporta resultados rendimiento / tiempo y costo energético ligeramente mejorados en comparación a la anilina, por lo que se propone que este hecho es debido a dos factores, (1) al ser la fenilhidrazina menos voluminosa que la anilina en el complejo Meisenheimer, lo que resulta en una mayor estabilización del complejo; (2), en la anilina el par electrónico del nitrógeno entra en resonancia directamente con el anillo aromático, Figura 28, por lo que estará menos disponible para actuar como nucleófilo, mientras en la fenilhidrazina, quién entra en resonancia directamente es el grupo amino  $\alpha$  de la hidrazina, dejando más libre al par de electrones del grupo amino  $\beta$  que no está unida directamente al anillo aromático y pudiendo ésta, actuar más eficientemente como nucleófilo que el nitrógeno de la anilina. Sin embargo, y debido a estos factores, se esperaría una diferencia más pronunciada en cuanto a los resultados rendimiento / tiempo de estas dos aminas, y lo que se observa es solo una pequeña mejora al utilizar fenilhidrazina.



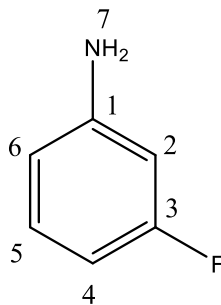
**Figura 28.** Estructuras de la anilina y fenilhidrazina y la disposición del par electrónico del grupo amino para entrar en resonancia, ocasionando una mayor nucleofilicidad de la fenilhidrazina en comparación con la anilina.

Otro efecto del impedimento estérico es la catálisis básica, ésta se presenta al utilizar nucleófilos neutros (como lo son las aminas empleadas) actuando como bases, y debido a que, a mayor impedimento estérico de la amina, existe una menor incidencia de catálisis básica y por lo tanto, menor velocidad de reacción, se puede inferir que con etanolamina e hidrazina monoacetilada pudo haberse presentado una catálisis básica por parte de estas aminas. Si la catálisis básica pudiera presentarse con las aminas mencionadas, la vía de descomposición más probable para el complejo Meisenheimer sería la vía SB-GA, ya que esta vía se aplica principalmente a reacciones en disolventes apróticos polares, como lo son DMSO y DMF, a diferencia de la vía RLPT, que actúa en disolventes próticos, sin embargo, tanto el hecho de presentarse catálisis básica y la

posible vía que tomaría, no se puede asegurar totalmente, ya que para ello es necesario la determinación de las constantes de rapidez en cada etapa de reacción.

Los disolventes utilizados, DMSO y DMF, al ser disolventes polares apróticos, estabilizan los complejos Meisenheimer, además no forman puentes de hidrógeno con bases de Lewis (como lo son las aminas utilizadas), por lo que al estar el nucleófilo más libre para reaccionar, se ve favorecido el ataque nucleofílico, además como tampoco forman puentes de hidrógeno con aniones (como lo es el grupo saliente, el anión fluoruro), no solvatan a éste, siendo difícil la ruptura del enlace C-F, y con ello pudiéndose activar una catálisis básica, provocando aumentos en la velocidad de reacción en comparación si se utilizara un disolvente prótico polar. El DMSO está catalogado como un disolvente altamente absorbente de la energía microondas, mientras que el DMF es un disolvente de media absorción de energía microondas, este hecho, además de lo ya mencionado, ayuda a explicar los buenos resultados encontrados en las microondas.

## Resultados y discusión de los datos espectroscópicos obtenidos



3-Fluoroanilina

139

- IR, (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3464, 3367 (**NH<sub>2</sub>**); 3220, 3037 (**CH's**); 1613, 1586, 1491 (**C=C**); 1281 (**C-N**); 1141 (**C-F**); 839, 763, 676 (**sust 1,3**)
- EM DART (19 eV):  $m/z$  112 (100)  $[M+1]^+$
- Masa molecular exacta: C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>FN; 112.05689
- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>): 3.86 (s, 2H, NH<sub>2</sub>, H<sub>7</sub>); 6.40-6.61 (m, 3H, H<sub>2,4,6</sub>); 7.13-7.23 (c, 1H, H<sub>5</sub>,  $J = 8.1$  Hz;  $J = 6.6$  Hz)
- RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>): 102 C<sub>2</sub>; 105 C<sub>4</sub>; 110.9 C<sub>6</sub>; 130.6 C<sub>5</sub>; 148.7 C<sub>1</sub>; 164 C<sub>3</sub>

### a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

En el espectro de infrarrojo del reactivo **139**, se muestran dos bandas en la región de 3464 y 3367  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes al estiramiento del enlace N-H; en 3220 y 3037  $\text{cm}^{-1}$  se observan dos bandas, adjudicadas a los enlaces C-H aromáticos; posteriormente en 1613, 1586 y 1491  $\text{cm}^{-1}$  se encontraron las bandas características de estiramiento del enlace C=C aromático; en 1281  $\text{cm}^{-1}$  se presenta la banda de estiramiento del enlace C-N; se encuentra una banda en 1141  $\text{cm}^{-1}$ , asignada a la vibración de estiramiento del enlace C-F; los compuestos aromáticos presentan bandas ocasionadas por movimientos de flexión fuera del plano de los enlaces C-H, características de acuerdo al tipo de sustitución del anillo aromático, así, para la sustitución 1,3 las bandas correspondientes se presentan a 839, 763 y 676  $\text{cm}^{-1}$ .

### b) Espectrometría de masas:

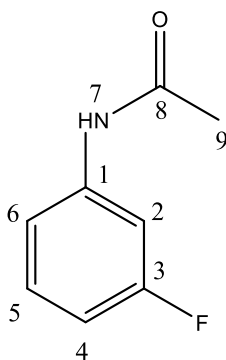
En el análisis por espectrometría de masas se utilizó la técnica DART, análisis directo en tiempo real, como sistema de ionización; el espectro de masas obtenido por esta técnica muestra el ion molecular



protonado de la molécula a analizar, debido a la transferencia de un protón del radical hidronio procedente de la interacción de las moléculas de agua del ambiente con moléculas excitadas de helio o nitrógeno. En el espectro de masas de alta resolución obtenido para el compuesto **139** se encontró un pico con  $m/z$  112, siendo éste el ion  $[M+H]^+$  procedente de la técnica DART, y correspondiendo al peso molecular de **139** (111 g/mol).

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

- En RMN  $^1\text{H}$ , a un desplazamiento de 3.86 ppm aparece una señal simple que integra para 2 protones, siendo éstos, los protones intercambiables del grupo amino; posteriormente de 6.40 ppm a 6.61 ppm hay una señal múltiple que integra para 3 protones, que son los protones,  $\text{H}_{2,4,6}$ ; en 7.18 ppm está una señal quíntuple centrada que integra para un protón,  $\text{H}_5$ .
- En RMN  $^{13}\text{C}$  aparece en 102 ppm la señal para  $\text{C}_2$ ; la señal concerniente al  $\text{C}_4$  se percibe en 105 ppm; en lo correspondiente al  $\text{C}_6$ , esta señal se encuentra en 110.9 ppm; la señal de 130.6 ppm exhibe al carbono  $\text{C}_5$ ; en 148.7 ppm se presenta la señal para el carbono cuaternario  $\text{C}_1$ , y por último en 164 ppm aparece la señal para  $\text{C}_3$ , que también es un carbono cuaternario.



3-Fluoroacetanilida

141

- **IR, (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3297 (**N-H**); 3199, 3085, 3036, (**CH's**); 2987, 2967, 2929, 2811 (**CH<sub>3</sub>**); 1934 (**Sobretonos** <sub>Ar</sub>); 1666 (**C=O**); 1612, 1479, 1442 (**C=C**); 1552 (**N-H**); 1259 (**N-C** <sub>Ar</sub>); 1136 (**C-F**); 863, 786, 763 (**sust 1,3, N=O** flexión)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  154 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:** C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>FNO; 154.06667
- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm, DMSO-<sub>d6</sub>, ref. DMSO-<sub>d6</sub>):** 2.08 (s, 3H, **H<sub>9</sub>**, CH<sub>3</sub>); 6.75- 6.82 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**); 7.25 – 7.33 (m, 2H; **H<sub>5,6</sub>**); 7.68 (dd, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 11.7$  Hz;  $J = 2.1$  Hz); 9.32 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**, NH)
- **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm, DMSO-<sub>d6</sub>, ref. DMSO-<sub>d6</sub>):** 21.9 **C<sub>9</sub>**; 106.3 **C<sub>4</sub>**; 110 **C<sub>2</sub>**; 115.2 **C<sub>6</sub>**; 130.9 **C<sub>5</sub>**; 141.6 **C<sub>1</sub>**; 162.8 **C<sub>3</sub>**; 169.3 **C<sub>8</sub>**

a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

En el espectro de infrarrojo del compuesto **141** se observa una banda a  $3297 \text{ cm}^{-1}$ , la cual es asignada al estiramiento del enlace N-H del grupo acetamido, también es encontrada una banda a  $3255 \text{ cm}^{-1}$ , y ésta puede atribuirse al sobretono del enlace N-H; las bandas presentes en la región de  $3139$ ,  $3085$  y  $3036 \text{ cm}^{-1}$  son ocasionadas por la vibración de estiramiento de los enlaces C-H aromáticos; de  $2987$  a  $2811 \text{ cm}^{-1}$  aparecen una serie de bandas adjudicadas al estiramiento de los enlaces C-H del grupo metilo; la banda en  $1934 \text{ cm}^{-1}$  es atribuida a sobretonos y bandas de combinación, característica de los compuestos aromáticos; la banda de vibración de estiramiento de C=O se sitúa en  $1666 \text{ cm}^{-1}$ ; en  $1612$ ,  $1479$  y  $1442 \text{ cm}^{-1}$  se exhiben la bandas de estiramiento del enlace C=C; la banda encontrada en la región de  $1552 \text{ cm}^{-1}$  exhibe las vibraciones producidas por los movimientos de flexión del enlace N-H; en  $1259 \text{ cm}^{-1}$  aparece una banda asignada al estiramiento del enlace N-C aromático; en  $1136 \text{ cm}^{-1}$  se presenta la banda correspondiente al movimiento de estiramiento del enlace C-F, y en la región de  $863$ ,  $786$  y  $763 \text{ cm}^{-1}$  se presentan las bandas de flexión fuera del plano de los enlaces C-H del anillo aromático, características de la sustitución 1,3.

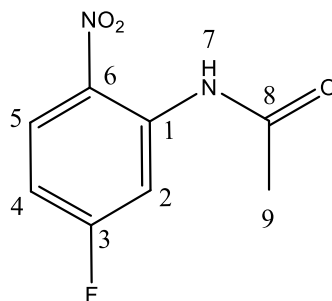
b) Espectrometría de masas:

El espectro de masas de alta resolución del compuesto **141** proporciona un pico con  $m/z$  154, identificado como el ion molecular protonado (producido por la técnica DART), además proporciona la posible fórmula del compuesto analizado,  $C_8H_9FNO$ , siendo estos datos consistentes con el peso molecular (153 g/mol) y la fórmula molecular ( $C_8H_9FNO$ ) de **141**.

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1H$  y  $^{13}C$ :

- En RMN  $^1H$ , a un desplazamiento de 2.081 ppm tenemos una señal simple que integra para 3 protones, los cuales son los protones del metilo; mientras que a 6.75-6.82 ppm hay una señal múltiple que integra para un protón, **H<sub>4</sub>**; para **H<sub>5,6</sub>** aparece otra señal múltiple, y dicha señal se encuentra en el intervalo de 7.25-7.33 ppm; para **H<sub>2</sub>**, se aprecia un doblete centrado en 7.68 ppm, con una  $J = 11.7$  Hz, siendo ésta su acoplamiento con F, y con una  $J = 2.1$  Hz, atribuida a su interacción con los protones situados en posición *meta* respecto a **H<sub>2</sub>**; a un desplazamiento de 9.32 ppm se exhibe la señal de **H<sub>7</sub>** en el grupo acetamido.

- En lo que respecta a RMN  $^{13}C$ , en 24.7 ppm aparece la señal para el metilo, **C<sub>9</sub>**; en 106.3 ppm se observa la señal para el carbono **C<sub>4</sub>**; a 110 ppm se sitúa la señal para el carbono **C<sub>2</sub>**; en lo que respecta al carbono **C<sub>6</sub>**, su señal es apreciada en 115.2 ppm; a un desplazamiento de 130.9 ppm está la señal para **C<sub>5</sub>**; en lo referente al carbono cuaternario **C<sub>1</sub>**, la señal correspondiente se muestra en 141.6 ppm; para el otro carbono cuaternario, **C<sub>3</sub>**, el desplazamiento se encuentra en 162.8 ppm, y finalmente en 169.3 ppm aparece el carbono **C<sub>8</sub>**, correspondiente al carbonilo.



5-Fluoro-2-nitroacetanilida

143

- **IR, (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3337 (**CON-H**); 3134 (**CH's, CH<sub>3</sub>**); 1928 (**Sobretonos**  $\text{Ar}$ ); 1705 (**C=O**); 1618, 1467, 1430 (**C=C**); 1590 (**CON-H**); 1541 (**N=O**  $\text{asim}$ ); 1335 (**N=O**  $\text{sim}$ ); 1249 (**CON-C**  $\text{Ar}$ ); 1113 (**C-F**); 875, 851, 827 (**sust 1,2,4, C-NO<sub>2</sub>**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  199 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_2\text{O}_3$  199.05165
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 2.28 (s, 3H, **H<sub>9</sub>**,  $\text{CH}_3$ ); 7.08 (td, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 4.2$  Hz;  $J = 3$  Hz); 8.31 (dd, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 9$  Hz;  $J = 2.7$  Hz); 8.47 (dd, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 11.7$  Hz;  $J = 2.7$  Hz); 10.30 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**, NH)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 24.2 **C<sub>9</sub>**; 103.6 **C<sub>2</sub>**; 104.8 **C<sub>4</sub>**; 128.3 **C<sub>5</sub>**; 129.4 **C<sub>1</sub>**; 148.6 **C<sub>6</sub>**; 165.7 **C<sub>8</sub>**; 168.7 **C<sub>3</sub>**

a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

El compuesto **143** muestra en su correspondiente espectro de infrarrojo una banda a  $3337 \text{ cm}^{-1}$ , banda que resulta del estiramiento del enlace N-H del grupo acetamido; a  $3134 \text{ cm}^{-1}$  aparece una banda atribuida a los estiramientos C-H en el anillo aromático y en el sustituyente metilo; la banda designada para el estiramiento C=O se percibe como una banda intensa en  $1705 \text{ cm}^{-1}$ ; las bandas en  $1618, 1467$  y  $1430 \text{ cm}^{-1}$  son asignadas al estiramiento del enlace C=C; en la banda apreciada a  $1590 \text{ cm}^{-1}$  se muestra la vibración de los movimientos de flexión del enlace N-H del grupo acetamido; en  $1541$  y  $1335 \text{ cm}^{-1}$ , se presentan los estiramientos asimétricos y simétricos, respectivamente, de los enlaces N=O del grupo nitro; la banda presente en  $1249 \text{ cm}^{-1}$  es designada al enlace C-N (unido al anillo aromático y del grupo acetamido, respectivamente); por último las bandas observadas a  $875, 851$  y  $827 \text{ cm}^{-1}$  son adjudicadas a las flexiones fuera del plano de los enlaces C-H aromáticos, las cuales caracterizan la sustitución 1,2,4 del anillo aromático, sin embargo, dentro de esta región se encuentra, también, la banda de absorción correspondiente a las vibraciones de flexión fuera del plano de los enlaces N=O del grupo nitro.

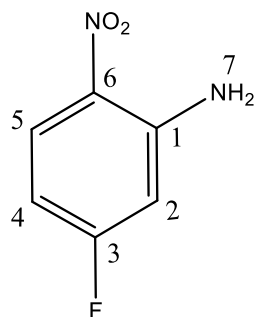
b) Espectrometría de masas:

El análisis espectral por espectrometría de masas de alta resolución exhibe un pico de  $m/z$  199, siendo descrito como el ion  $[M+H]^+$  del compuesto **143** originado por la transferencia protónica de las moléculas de agua en el ambiente, intrínseca de la técnica DART.

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

- Para la elucidación estructural del compuesto **143**, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , se encuentra una señal simple a 2.28 ppm, la cual integra para los tres protones del metilo, **H<sub>9</sub>**; se aprecia una señal séptuple centrada en 7.08 ppm que integra para un protón, **H<sub>4</sub>**; posteriormente aparece una señal doble de dobles en 8.31 ppm, la cual integra para un protón, **H<sub>2</sub>**, y se encuentra entre el átomo de flúor y el grupo acetamido; en 8.475 ppm, se encuentra un doble de dobles, el cual integra para un protón, **H<sub>5</sub>**, y que tiene una  $J = 11.7$  Hz, que es su interacción con **H<sub>4</sub>**, mientras que la constante de  $J = 2.7$  Hz es su interacción con el átomo de flúor, que está en posición *meta* respecto a dicho protón; por último, a un desplazamiento de 10.3 ppm se presenta el protón intercambiable **H<sub>7</sub>** del grupo acetamido.

- En RMN  $^{13}\text{C}$ , a 24.2 ppm aparece la señal para el carbono **C<sub>9</sub>**; mientras que, para el carbono **C<sub>2</sub>**, hay una señal en 103.6 ppm; en lo referente al **C<sub>4</sub>**, hay un desplazamiento en 104.8 ppm; a desplazamientos mayores, a 128.38 ppm aparece una señal asignada al carbono **C<sub>5</sub>**; para el carbono cuaternario, **C<sub>1</sub>**, se muestra una señal en 129.4 ppm; en lo respectivo al otro carbono cuaternario, **C<sub>6</sub>**, se presenta una señal en 148.6 ppm; asimismo, para el carbono del carbonilo, resulta una señal en 165.6 ppm, y a una señal de 168.7 ppm se identifica el carbono cuaternario, **C<sub>3</sub>**.



5-Fluoro-2-nitroanilina

145

- **IR, (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3489, 3467 ( $\text{NH}_2$  asim); 3363, 3344 ( $\text{NH}_2$  sim); 3172, 3092, 3063 ( $\text{CH}'\text{s}$ ); 1636 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1565 ( $\text{N}=\text{O}$  asim); 1331 ( $\text{NO}_2$  sim); 1244 ( $\text{C}-\text{N}$ ); 1185 ( $\text{C}-\text{F}$ ); 837, 798, 747 (**sust 1,2,4,  $\text{N}=\text{O}$  flexión**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  157 (100)  $[\text{M}+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_6\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_2$ ; 157.04108
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , ref.  $\text{DMSO}-d_6$ ):** 6.48 (q, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J = 7.2$  Hz;  $J = 2.4$  Hz); 6.77 (d, 1H,  $\text{H}_2$ ,  $J = 9$  Hz;  $J = 2.1$  Hz); 7.62 (s, 2H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{NH}_2$ ); 8.07 (c, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 3.1$  Hz;  $J = 6.3$  Hz)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO}-d_6$ , ref.  $\text{DMSO}-d_6$ ):** 103.6  $\text{C}_2$ , 104.6  $\text{C}_4$ , 128.1  $\text{C}_5$ , 129.4  $\text{C}_6$ , 148.6  $\text{C}_1$ , 166.5  $\text{C}_3$ .

a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

En el espectro de infrarrojo del compuesto **145** se observan las dos bandas características de la amina primaria en 3489 y 3467  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes al estiramiento asimétrico del enlace N-H, mientras un segundo par de bandas a 3363 y 3344  $\text{cm}^{-1}$  son atribuidas al estiramiento simétrico; se presentan una serie de bandas en 3172, 3092 y 3063  $\text{cm}^{-1}$ , en las cuales se agrupan los movimientos de estiramiento de los enlaces C-H aromáticos; en 1636  $\text{cm}^{-1}$  se presenta la banda de estiramiento del enlace C=C; en lo respectivo al grupo nitro, a 1565  $\text{cm}^{-1}$  se percibe la banda de estiramiento asimétrico de los enlaces N=O, mientras el estiramiento simétrico es percibido a 1331  $\text{cm}^{-1}$ ; a 1244  $\text{cm}^{-1}$  se presenta una banda adjudicada al estiramiento del enlace C-N; en 1185  $\text{cm}^{-1}$  se observa una banda correspondiente al estiramiento del enlace C-F; en la región a 837 a 747  $\text{cm}^{-1}$  se presentan tres bandas que son atribuidas a las flexiones fuera del plano de los enlaces C-H aromáticos, sin embargo, dentro de esta región se encuentra, también, la banda de absorción correspondiente a las vibraciones de flexión fuera del plano de los enlaces N=O del grupo nitro.

b) Espectrometría de masas:

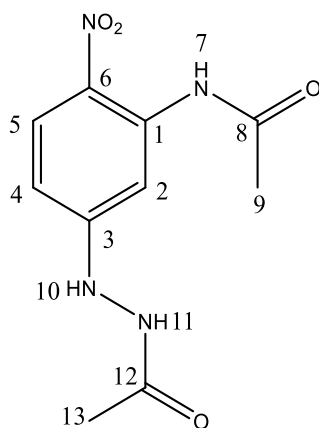
Para el compuesto **145**, el espectro de masas de alta resolución revela un pico con  $m/z$  157, identificado como el ion molecular protonado de **145**, el espectro proporciona, además, el peso molecular de este ion, dato que toma en cuenta el protón incorporado por la transferencia por parte de las moléculas de agua en la técnica utilizada (DART).

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

- En el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , aparece un quinteto centrado en 6.48 ppm, que integra para un protón, **H<sub>4</sub>**, con una  $J = 7.2$  Hz, siendo ésta su interacción con **H<sub>5</sub>**, y una segunda  $J = 2.4$  Hz, que es su interacción con **H<sub>2</sub>**; se encuentra un doblete centrado en 6.76 ppm, el cual integra para un protón, **H<sub>2</sub>**, con una  $J = 9$  Hz, que es su interacción con el átomo de flúor, y una segunda  $J = 2.1$  Hz, siendo su interacción con **H<sub>4</sub>**; posteriormente se encontró en 7.62 ppm, una señal simple que integra para dos protones, **H<sub>7</sub>**, que son los protones intercambiables del grupo amino; a un desplazamiento de 8.07 ppm se observa la señal asignada al protón **H<sub>5</sub>**, presentando un cuarteto centrado con una  $J = 6.3$  Hz, lo cual indica su interacción con **H<sub>4</sub>** y una segunda  $J = 3.1$  Hz, lo cual indica su interacción con el flúor, situado en posición 3.

- En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , se encontró un desplazamiento en 103.6 ppm, el cual es asignado al carbono **C<sub>2</sub>**; posteriormente se encontró una señal en 104.6 ppm, siendo ésta para el carbono **C<sub>4</sub>**; en un desplazamiento de 128.1 ppm se presenta la señal que pertenece al carbono **C<sub>5</sub>**; a un desplazamiento de 129.4 ppm, se encuentra el carbono cuaternario **C<sub>6</sub>**, el cual tiene unido a él un grupo nitro; mientras que para los otros dos carbonos cuaternarios **C<sub>1</sub>** y **C<sub>3</sub>**, la señales asignadas a éstos aparecen en 148.6 ppm y 166.5 ppm, respectivamente.

A continuación, solo se discutirán los espectros de los compuestos obtenidos **144 a** y **146 a (I)** de manera representativa.



5-Acetilhidrazino-2-nitroacetanilida

**144 a**

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3470, 3358 (**CON-H**); 2915 (**CH's**); 2805 (**CH<sub>3</sub>**); 1699 (**C=O**); 1614, 1481 (**C=C**); 1572, 1568 (**CON-H flexión**); 1520 (**N=O asim**); 1395 (**N=O sim**); 1278, 1244 (**C<sub>Ar-N</sub>**); 897, 843, 802 (**sust 1,2,4**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  253 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$ ; 253.08585
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 2.16 (s, 3H, **H<sub>9</sub>**,  $\text{CH}_3$ ); 3.07 (s, 3H, **H<sub>13</sub>**,  $\text{CH}_3$ ); 4.41 (t, 1H, **H<sub>10</sub>**, NH); 6.57 (dd, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 9.6$  Hz;  $J = 5.1$  Hz); 7.61 (d, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 2.4$  Hz); 8.01 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 9.6$  Hz); 10.60 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**, NH)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 25.4 **C<sub>13</sub>**; 22.7 **C<sub>9</sub>**; 102.4 **C<sub>2</sub>**; 107.6 **C<sub>4</sub>**; 126.6 **C<sub>5</sub>**; 128.4 **C<sub>6</sub>**; 155.0 **C<sub>1</sub>**; 136.8 **C<sub>3</sub>**; 169.5 **C<sub>12</sub>**; 169.6 **C<sub>8</sub>**

a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

Para el compuesto **144 a**, producto de la reacción entre hidrazina monoacetilada y 5-fluoro-2-nitroacetanilida se encontraron dos bandas en 3470 y 3358  $\text{cm}^{-1}$ , atribuidas a las vibraciones de estiramiento de los enlaces N-H de los grupos acetamido y acetilhidrazino; en 2915  $\text{cm}^{-1}$  se percibe la banda del estiramiento de los enlaces C-H aromáticos y en 2805  $\text{cm}^{-1}$  aparecen las bandas producidas por los estiramientos de los enlaces C-H de los sustituyentes metilo; en 1699  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra la banda procedente de las vibraciones de estiramiento de los grupos carbonilo; las bandas presentadas en 1614 y 1481  $\text{cm}^{-1}$  son asignadas a los estiramientos C=C del anillo aromático; en la región a 1572 y 1568  $\text{cm}^{-1}$  se exhiben las bandas correspondiente a los movimientos



de flexión del enlace N-H de los grupos acetamido; a  $1520\text{ cm}^{-1}$  se observa la banda asignadas a los movimientos de estiramiento asimétrico de los enlaces N=O del grupo nitro, mientras que la banda producida por estiramiento simétrico es presentada en  $1395\text{ cm}^{-1}$ ; la bandas presentes en  $1278$  y  $1244\text{ cm}^{-1}$  son asignadas al estiramiento de los enlaces N-C aromático; las bandas apreciadas en la región de  $897$ ,  $843$  y  $802\text{ cm}^{-1}$  son designadas a los movimientos de flexión fuera del plano de los enlaces C-H en el anillo aromático.

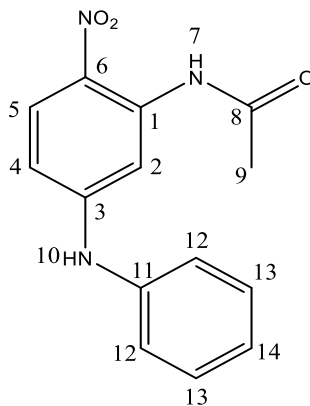
b) Espectrometría de masas:

En el espectro de masas de alta resolución se encuentra un pico con  $m/z$  253, producido por la técnica DART, la cual considera la incorporación de un protón para el cálculo del peso molecular ( $253.08550$ ) y para la aportación de la posible fórmula molecular ( $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4$ ), los cuales concuerdan con el peso molecular de la molécula objetivo ( $252.0850\text{ g/mol}$ ) y la fórmula molecular de **144 a** ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ ).

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

-En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN de **144 a**, se obtuvo a un desplazamiento de  $2.16\text{ ppm}$ , una señal simple que integra para  $3\text{H}$ , los protones **H<sub>9</sub>** del metilo; a un desplazamiento de  $3.07\text{ ppm}$  aparece otra señal simple que integra para  $3\text{H}$ , pertenecientes al metilo de la hidrazida (**H<sub>13</sub>**); en  $4.41\text{ ppm}$  está un pequeño triplete que integra para  $1\text{H}$ , **H<sub>10</sub>**, perteneciente al nitrógeno unido directamente al anillo aromático de la hidrazida; en  $6.57\text{ ppm}$  aparece una señal doble de dobles, la cual integra para  $1\text{H}$ , **H<sub>4</sub>**, con constantes de acoplamiento de  $J = 2.4\text{ Hz}$  y  $J = 9.6\text{ Hz}$ ; posteriormente, se muestra una señal doble centrada en  $7.61\text{ ppm}$  con  $J = 2.1\text{ Hz}$  que integra para  $1\text{H}$ , **H<sub>2</sub>**; se presenta otra señal doble centrada en  $8.02\text{ ppm}$ , que integra para un  $1\text{H}$ , **H<sub>5</sub>**, con una  $J = 9.6\text{ Hz}$ ; y finalmente parece una señal simple en  $10.60\text{ ppm}$ , que integra para  $1\text{H}$ , **H<sub>7</sub>**, perteneciente al grupo acetamido en posición *orto* respecto al  $\text{NO}_2$ .

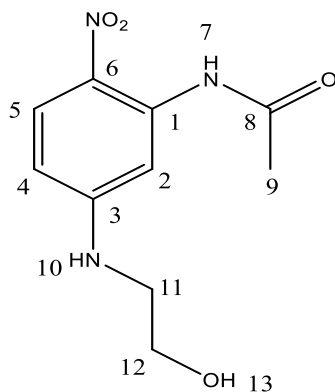
- En el análisis por  $^{13}\text{C}$  RMN, el espectro obtenido muestra dos señales en  $22.7$  y  $25.4\text{ ppm}$ , asignadas a los carbonos de los metilos, **C<sub>9</sub>** y **C<sub>13</sub>**, respectivamente; mientras que, en  $102.4$ ,  $107.6$  y  $126.6\text{ ppm}$  aparecen las señales, para los carbonos del anillo aromático, **C<sub>2</sub>**, **C<sub>4</sub>** y **C<sub>5</sub>**, respectivamente; en  $128.4$ ,  $136.8$  y  $155.0\text{ ppm}$ , se muestran las señales de los carbonos cuaternarios **C<sub>6</sub>**, **C<sub>1</sub>** y **C<sub>3</sub>**, respectivamente; por último se encuentran las señales en  $169.5$  y  $169.6\text{ ppm}$ , los cuales pertenecen a los carbonilos de la acetanilida y de la acetilhidrazida, respectivamente.



5-Anilino-2-nitroacetanilida

144 b

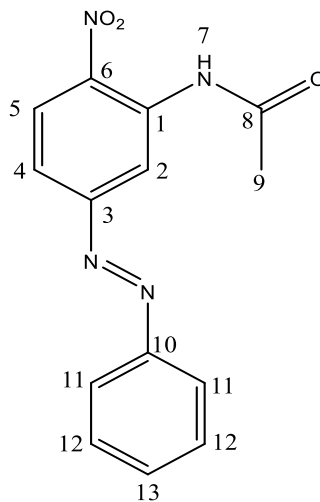
- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3269, 3187 (**N-H**); 3121, 3078 (**CH's**); 2928 (**CH<sub>3</sub>**); 1682, 1471 (**C=O**); 1620 (**C=C**); 1544, 1298 (**NO<sub>2</sub>**); 813, 752 (**sust 1,2,4**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  272 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ ; 272.10348
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 2.27 (s, 3H, **H<sub>9</sub>**,  $\text{CH}_3$ ); 6.52 (s, 1H, **H<sub>10</sub>**, Ar-NH-Ar); 6.65 (dd, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 6.9$  Hz;  $J = 2.4$  Hz); 7.21 (m, 4H, **H<sub>13,14</sub>**); 7.40 (m, 2H, **H<sub>12</sub>**); 8.15 (d, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 9.6$  Hz); 8.36 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 2.4$  Hz); 10.93 (s, 1H, **H<sub>7</sub>**, Ar-NH-Ac)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 25.8 **C<sub>9</sub>**; 104.6 **C<sub>2</sub>**; 108.4 **C<sub>4</sub>**; 122.3 **C<sub>12</sub>**; 125.1 **C<sub>14</sub>**; 128.8 **C<sub>5</sub>**; 129.7 **C<sub>13</sub>**; 134.0 **C<sub>6</sub>**; 137.8 **C<sub>1</sub>**; 138.8 **C<sub>11</sub>**; 151.5 **C<sub>3</sub>**; 169.5 **C<sub>8</sub>**.



5-Etanolamino-2-nitroacetanilida

144 c

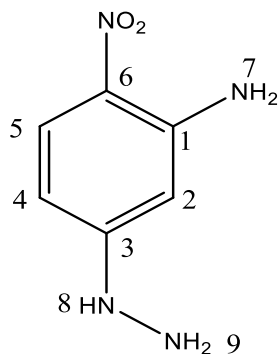
- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3313 (**NH**); 3181(**O-H**); 3111 (**CH's**); 2937, 2885, 2850 (**CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>**); 1674 (**C=O**); 1621, 1462 (**C=C**); 1593, 1317 (**NO<sub>2</sub>, CON-H flexión**); 1059 (**C-O**); 817, 852 (**sust. 1,2,4**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  240 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ ; 240.09853
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 2.22 (s, 3H, **H<sub>9</sub>**,  $\text{CH}_3$ ); 2.01 (s, 1H, **H<sub>13</sub>**, OH); 3.42 (c, 2H, **H<sub>11</sub>**,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz); 3.88 (c, 2H, **H<sub>12</sub>**,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.1$  Hz); 6.30 (dd, 1H, **H<sub>10</sub>**,  $J = 6.9$  Hz;  $J = 2.4$  Hz); 8.06 (d, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 2.7$  Hz); 8.11 – 8.14 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 9$  Hz); 11.06 (s, **H<sub>7</sub>**, NH)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 25.9 **C<sub>9</sub>**; 45.2 **C<sub>11</sub>**; 60.6 **C<sub>12</sub>**; 107.8 **C<sub>2</sub>**; 126.3 **C<sub>4</sub>**; 126.9 **C<sub>5</sub>**; 128.9 **C<sub>6</sub>**; 138.1 **C<sub>1</sub>**; 154.0 **C<sub>3</sub>**; 169.6 **C<sub>8</sub>**



5-Fenilazo-2-nitroacetanilida

144 d (I)

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3472, 3358 (NH); 3059, 2923 (CH's); 2852 (CH<sub>3</sub>); 1691 (C=O); 1614, 1465 (C=C); 1540, 1364 (NO<sub>2</sub>); 1262 (C-N); 1498, 1483, 1465, 1437, 1420 (N=N); 848, 827, 807 (sust 1,2,4); 773, 755 (mono sust)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  285 (100) [M+1]<sup>+</sup>
- **Masa molecular exacta:** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>; 285.09936
- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 2.35 (s, 3H, H<sub>9</sub>, CH<sub>3</sub>); 7.55 (t, 1H, H<sub>4</sub>,  $J = 3$  Hz); 7.64 (dd, 3H, H<sub>12,13</sub>;  $J = 6.9$  Hz;  $J = 2.1$  Hz); 7.98 (q, 2H, H<sub>11</sub>,  $J = 3.9$  Hz;  $J = 1.5$  Hz); 8.36 (d, 1H, H<sub>2</sub>,  $J = 9$  Hz); 9.30 (d, 1H, H<sub>5</sub>,  $J = 2.1$  Hz); 10.46 (s, 1H, H<sub>7</sub>, NH)
- **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 25.8 C<sub>9</sub>; 104.6 C<sub>2</sub>; 108.2 C<sub>4</sub>; 122.3 C<sub>11</sub>; 129.6 C<sub>5</sub>; 124.9 C<sub>12</sub>; 128.8 C<sub>13</sub>; 138.9 C<sub>1</sub>; 137.7 C<sub>6</sub>; 151.7 C<sub>10</sub>; 142.0 C<sub>3</sub>; 169.6 C<sub>8</sub>



5-Hidrazino-2-nitroanilina

**146 a (I)**

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3470, 3358 ( $\text{NH}_2$ ); 2908 ( $\text{CH}'\text{s}$ ); 1614, 1578 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 1551, 1395 ( $\text{NO}_2$ ); 1244 ( $\text{C-N}$ ); 897, 803 (sust 1,2,4)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  169 (100)  $[\text{M}+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ ; 169.06473
- **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 2.48 (s, 3H,  $\text{H}_{8,9}$ ,  $\text{NH}_2$ ); 5.67 (s, 2H,  $\text{H}_7$ ,  $\text{NH}_2$ ); 5.16 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ); 5.52 (d, 1H,  $\text{H}_4$ ,  $J = 9.6$  Hz); 7.39 (d, 1H,  $\text{H}_5$ ,  $J = 9.6$  Hz)
- **RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-d}_6$ , ref.  $\text{DMSO-d}_6$ ):** 95.2  $\text{C}_2$ ; 104.6  $\text{C}_4$ ; 127.7  $\text{C}_6$ ; 122.6  $\text{C}_5$ ; 155.0  $\text{C}_1$ ; 148.7  $\text{C}_3$

a) Espectrofotometría de absorción en el infrarrojo:

En el espectro infrarrojo correspondiente al compuesto **146 a (I)**, se observan dos bandas a 3470 y 3358  $\text{cm}^{-1}$ , siendo asignadas al estiramiento del enlace N-H del grupo amino; en 2908  $\text{cm}^{-1}$  se aprecia la banda designada al estiramiento de los enlaces C-H aromáticos; las banda presentes en 1614 y 1578  $\text{cm}^{-1}$  son atribuidas al estiramiento de los enlaces C=C; en la región de 1551 y 1395  $\text{cm}^{-1}$ , están presentes las bandas de estiramiento (asimétrica y simétrica, respectivamente) de los enlaces N=O, del grupo  $\text{NO}_2$ ; en 1244  $\text{cm}^{-1}$  se percibe una banda que se puede adjudicar al estiramiento C-N del grupo amino e hidrazino.

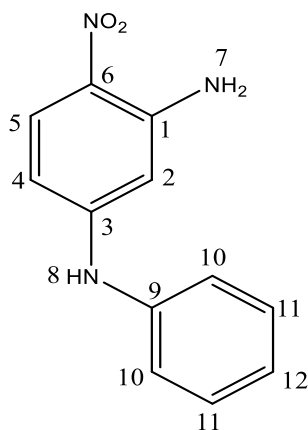
b) Espectrometría de masas:

En el espectro de masas de alta resolución, utilizando como fuente de ionización la técnica análisis directo en tiempo real, se obtuvo el  $[\text{M}+\text{H}]^+$  con una  $m/z$  169.06473, y proporcionando el espectro la fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_2$ , datos que corroboran el peso molecular del compuesto sintetizado **146 a (I)** (168.06473 g/mol) y su fórmula molecular ( $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ ).

c) Resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ :

- En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **146 a (I)**, se encontró una señal simple en 3.07 ppm, que integra para dos protones, **H<sub>7</sub>**, los cuales son protones intercambiables del  $\text{NH}_2$ ; posteriormente aparece otra señal simple en 5.96 ppm, la cual integra para un protón, **H<sub>2</sub>**; en 6.20 ppm se encontró que hay un doblete que integra para un protón, **H<sub>4</sub>**, con  $J = 9.6$  Hz; posteriormente tenemos una señal simple en 7.26, integrando para dos protones intercambiables, **H<sub>9</sub>**, del grupo hidrazino; a 7.63 se encuentra una señal que integra para un protón, **H<sub>8</sub>**, y finalmente hay un doblete centrado en 7.815 ppm, con una  $J = 9.6$  Hz que integra para un protón, **H<sub>5</sub>**.

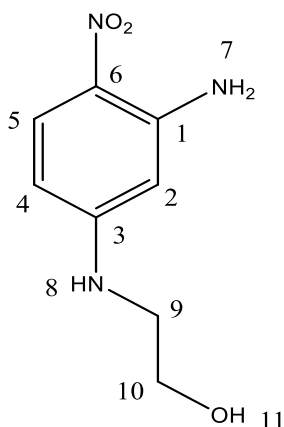
- En RMN  $^{13}\text{C}$ , se encontró los desplazamientos correspondientes a los carbonos en el anillo aromático, **C<sub>2</sub>** y **C<sub>4</sub>**, de 95.2 ppm y 104.6 ppm, respectivamente; la señal encontrada en 122.6 ppm es asignada al **C<sub>6</sub>**, el cual es un carbono cuaternario que se encuentra unido al grupo  $\text{NO}_2$ ; se observa una señal en 127.3 ppm, la cual se asignó al **C<sub>5</sub>** del anillo aromático; los desplazamientos en 148.7 ppm y 155.0 ppm, se asignaron a los carbonos **C<sub>1</sub>** y **C<sub>3</sub>**, respectivamente, siendo éstos, carbonos cuaternarios unidos a los grupos  $\text{NH}_2$  e hidrazino, cada uno.



5-Anilino-2-nitroanilina

**146 b**

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3451, 3325 (**NH**); 3021, 2981 (**CH's**); 1626, 1498 (**C=C**); 1545, 1226 (**NO<sub>2</sub>**); 850, 821, 809 (**sust. 1,2,4**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  230 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ ; 230.09333
- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 6.14 (s, 3H, **H<sub>7,8</sub>**, 2NH); 6.18 (d, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 2.4$  Hz); 6.21 (d, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 2.4$  Hz); 6.24 (d, 2H, **H<sub>10</sub>**,  $J = 2.4$  Hz); 7.13 – 7.20 (m, 2H, **H<sub>11</sub>**); 7.37 (td, 1H, **H<sub>12</sub>**,  $J = 7.5$  Hz;  $J = 2.1$  Hz); 8.02 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 9.3$  Hz)
- **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 98.2 **C<sub>2</sub>**; 107.0 **C<sub>4</sub>**; 122.4 **C<sub>10</sub>**; 124.6 **C<sub>12</sub>**; 128.6 **C<sub>6</sub>**; 129.6 **C<sub>5</sub>**; 136.3 **C<sub>11</sub>**; 139.4 **C<sub>9</sub>**; 147.3 **C<sub>3</sub>**; 150.8 **C<sub>1</sub>**

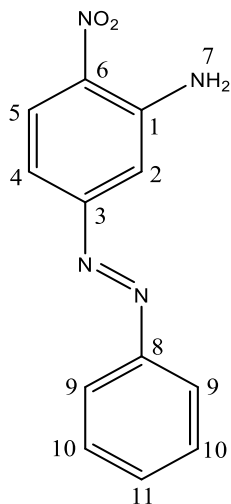


5-Etanolamino-2-nitroanilina

146 c

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3467, 3351 (**NH<sub>2</sub>**), 3324 (**NH**); 3275, 1051 (**OH**); 2927 (**CH's**); 2886, 2842 (**CH<sub>2</sub>**); 1632, 1455 (**C=C**); 1287 (**NO<sub>2</sub>**); 848, 827, 807 (**sust. 1,2,4**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  198 (100)  $[M+1]^+$
- **Masa molecular exacta:** C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>; 198.08810
- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 3.10 (c, 2H, **H<sub>9</sub>**, CH<sub>2</sub>,  $J = 6.4$  Hz;  $J = 5.4$  Hz); 3.54 (c, 2H, **H<sub>10</sub>**, CH<sub>2</sub>,  $J = 4.5$  Hz); 4.82 (s, 1H, **H<sub>10</sub>**, OH); 7.31 (s, 2H, **H<sub>7</sub>**, NH<sub>2</sub>); 6.93 – 6.95 (t, 1H, **H<sub>8</sub>**, NH); 5.83 (s, 1H, **H<sub>2</sub>**); 6.05 (dd, 1H, **H<sub>4</sub>**,  $J = 8.4$  Hz;  $J = 0.9$  Hz); 7.70 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 9.3$  Hz)
- **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>):** 45.6 **C<sub>9</sub>**; 59.6 **C<sub>10</sub>**; 93.3 **C<sub>2</sub>**; 106.9 **C<sub>4</sub>**; 122.3 **C<sub>6</sub>**; 127.7 **C<sub>5</sub>**; 149.7 **C<sub>1</sub>**; 154.9 **C<sub>3</sub>**





5-Fenilazo-2-nitroanilina  
146 d (I)

- **IR (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3475, 3364 (**NH<sub>2</sub>**); 2921, 2851 (**CH's**); 1542, 1378 (**NO<sub>2</sub>**); 1498 (**C=C**); 1499, 1461, 1426 (**N=N**); 1246 (**C-N**); 875, 838, 808 (**sust 1,2,4**); 769 (**mono sust**)
- **EM DART (19 eV):**  $m/z$  243 (100)  $[\text{M}+1]^+$
- **Masa molecular exacta:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_2$ ; 243.08915
- **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 6.23 (s, 2H, **H<sub>7</sub>**, **NH<sub>2</sub>**); 7.21 (s, 1H, **H<sub>2</sub>**,  $J = 2.1$  Hz); 7.25 (c, 1H, **H<sub>11</sub>**,  $J = 5.1$  Hz;  $J = 1.8$  Hz); 7.33 (d, 2H, **H<sub>10</sub>**,  $J = 2.1$  Hz); 7.52 – 7.56 (m, 2H, **H<sub>9</sub>**); 7.92 – 7.95 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**); 8.26 (d, 1H, **H<sub>5</sub>**,  $J = 9$  Hz)
- **RMN <sup>13</sup>C (75 MHz;  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ):** 110.5 **C<sub>2</sub>**; 114.1 **C<sub>4</sub>**; 123.5 **C<sub>9</sub>**; 129.5 **C<sub>5</sub>**; 132.4 **C<sub>10</sub>**; 124.6 **C<sub>11</sub>**; 127.8 **C<sub>6</sub>**; 151.7 **C<sub>1</sub>**; 156.8 **C<sub>8</sub>**; 145.3 **C<sub>3</sub>**

## Conclusiones

- Las síntesis de las moléculas objetivo se logró poniendo en práctica los principios de la química verde, utilizando el principio 1 y 11, prevención de residuos, al seguir con cromatografía en capa fina, se evitó la formación de subproductos; principio 5, no se utilizó sustancias auxiliares como catalizadores; principio 6, se utilizó fuentes energéticas alternas a la térmica convencional y principio 12 se procuró evitar algún accidente a nivel experimental.
- En la obtención de 5-hidrazino-2-nitroanilina y derivados 5-(R-amino)-2-nitroacetanilida y 5-(R-amino)-2-nitroanilina con diferentes fuentes de energía, se obtuvo diversos resultados en cuanto a la mejor fuente energética, se encontró que una sola fuente energética no es totalmente adecuada para todas las reacciones en este proyecto realizadas, sin embargo, la energía microondas ofrece en la mayoría de los casos buenos resultados.
- La etanolamina es el nucleófilo que entrega los mejores resultados rendimiento / tiempo de reacción y los menores costos monetarios por energía consumida, en orden decreciente se tiene: etanolamina >> hidrazina monoacetilada > fenilhidrazina > anilina.
- Se logró caracterizar los compuestos obtenidos por espectrofotometría de absorción en el infrarrojo, espectroscopía de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y espectrometría de masas, técnica DART.

Con base a los resultados y conclusiones expuestas en este proyecto de tesis, se presentan algunas sugerencias y prospectivas a investigaciones futuras en este campo:

- En esta misma línea de investigación, se sugiere el estudio de las reacciones de SNAr variando factores como la polaridad del disolvente, ampliar la gama de aminas utilizadas como nucleófilos, variar la concentración del nucleófilo para observar una posible aceleración de la reacción que indique la presencia de una catálisis básica.
- Sería interesante experimentar con halonitroanilinas o halonitroacetanilidas como sustratos con diferente posición del grupo saliente (*orto/para*) respecto al grupo nitro, observando la influencia que esto tiene sobre la reacción de SNAr.
- En cuanto a las fuentes energéticas, debido a que en este proyecto de tesis la energía de microondas fue la que, en general, presentó mejores resultados, otra línea de investigación se podría dirigir a la obtención de moléculas similares a las sintetizadas aquí, a través de reacciones asistidas con microondas en fase sólida, utilizando un soporte sólido poroso, como lo es la arcilla bentonítica.

- Las moléculas sintetizadas en este proyecto pueden presentar el potencial de ser biológicamente activas, al ser derivados de 5-hidrazino-2-nitroanilina, para el cual ya se conocen algunos derivados con aplicación en la química medicinal, además, la importancia de las moléculas sintetizadas puede derivar, también, en su empleo siendo intermediarios en la síntesis de heterociclos, como los triazaciclos, benzimidazoles e índoles, por lo que, los resultados y condiciones óptimas de las reacciones aquí presentadas pretenden ser una contribución en esta área.

## Referencias

1. Clark, G.R.; Ferguson, L.A.; McIntosh, A.E.; Söhnel, T.; Wright, L.J. Functionalization of metallobenzenes through nucleophilic aromatic substitution of hydrogen. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13443-13452.
2. Kennepohl, D.; Farmer, S.; Reusch, W. Nucleophilic aromatic substitution, 2016. <https://chem.libretexts.org/> (Consulta 05 marzo, 2018).
3. Tsuchimoto, T.; Iwabuchi, M.; Nagase, Y.; Oki, K.; Takahashi, H. Indium-catalyzed heteroaryl-heteroaryl bond formation through nucleophilic aromatic substitution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1375-137.
4. Woydziak, Z. R.; Fu, L.Q.; Peterson, B.R. Synthesis of fluorinated benzophenones, xanthenes, acridones, and thioxanthenes by iterative nucleophilic aromatic substitution. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 473-481.
5. García, B.; Vallespi, R.M.; Sanz Del Castillo, D.; Vilar, E.T. *Química orgánica avanzada*; UNED: Madrid, 2013; pp 392-398.
6. Olivero, J.T.; Pájaro, N.P. Química verde: un nuevo reto. *Cienc. Ing. Neogranad.* **2011**, *21*, 169-182.
7. Cabildo, M.; Cornago, M.; Escolástico, C.; Esteban, S.; Farran, M.; Pérez, M.; Sanz, D. *Procesos orgánicos de bajo impacto ambiental: química verde*; Librería UNED: España, 2006; pp 15-19.
8. Sierra, A.; Meléndez, L.; Ramírez-Monroy, A.; Arroyo, M. La química verde y el desarrollo sustentable. *RIDE rev. iberoam. investig. desarro. educ.* **2014**, *5*, 1-16.
9. Sheldon, R.A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437-1451.
10. Manahan, S. *Introducción a la química ambiental*; Reverté: España, 2007; pp 9-10.
11. Gavilán, A.; Yarto, M.; Martínez, M. La química verde en México. *Gaceta Ecológica* **2004**, 35-44.
12. McMurry, J. *Química orgánica*, 7ª ed.; Cengage Learning Editores: México, 2012; pp 419-442.
13. García, S.; Molina-Cuberos, G.J. Instrumentos de observación, 2011. <http://webs.um.es/gregomc/IntroduccionAstronomia/IntroduccionAstronomia.html> (Consulta 27 octubre, 2017).
14. Rodriguez-Cruces, A. Onda, 2016. <http://iris.hdplus.es/dictionary/onda/> (Consulta 05 marzo, 2018).
15. Riovalle, V.F. Diseño y construcción de un reactor de radiación infrarroja, para ser usado en docencia e investigación. Tesis de Licenciatura, Química Industrial, UNAM, FES-Cuautitlán, México, 2005.
16. Walton, H.F.; Reyes, J. *Análisis químico e instrumental moderno*; Reverté: Barcelona, 1983; pp 140-413.
17. Luque, J. Espectro electromagnético y espectro radioeléctrico. *ACTA* **2012**, 17-31.
18. Silberberg, M. *Química general*, 2ª ed.; McGraw-Hill: México, 2002; pp 264-265.
19. Portelo, F.; Martínez, M. Manual de medicina física, 2013. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion\\_infrarroja.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-fis/radiacion_infrarroja.pdf) (Consulta 23 octubre, 2017).

20. Oustrooumov, M. *Espectrometría infrarroja de reflexión en mineralogía avanzada, gemología y arqueometría*; Instituto de geofísica, UNAM: D.F., 2007; pp 10-11.
21. Eng, Ana. Infrarrojo lejano, 2016. <https://www.andira.org.mx/2016/08/29/infrarrojo-lejano/> (Consulta 15 marzo, 2018).
22. Flores, M.I. Estudio de la reacción de Diels-Alder por etapas y multicomponentes promovidas por radiación infrarroja. Tesis de Maestría, Ciencias Químico-biológicas, IPN, ENCB, México, 2008.
23. Wade, L.G. *Química orgánica*, 5ª ed.; Pearson Educación: Madrid, 2004; pp 513-516.
24. Castillo, E.D. Síntesis de 1,2,4-oxadiazoles utilizando como fuente energética radiación infrarroja. Tesis de Maestría, Ciencias Químicas, UNAM, FES-Cuautitlán, México, 2017.
25. Escobedo, R.; Miranda, R.; Martínez, J. Infrared irradiation: toward green chemistry, a review. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1-26.
26. Valdez-Rojas, J.E.; Ríos-Guerra, H.; Ramírez-Sánchez, A.L.; García-González, G.; Álvarez-Toledano, C.; López-Cortés, J.G.; Penieres-Carrillo, J.G. A study of the Willgerodt–Kindler reaction to obtain thioamides and  $\alpha$ -ketothioamides under solvent-less conditions. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 567–573.
27. Noguez, M.O.; Marcelino, V.; Rodríguez, H.; Osneski, M.; Martínez, J.O.; Arroyo, G.A.; Miranda, R. Infrared assisted production of 3,4-dihydro-2(1H)-pyridones in solvent-free conditions. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2641-2649.
28. Carballido, M. *Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial*; Universidad Santiago de Compostela: España, 2008; pp 8-33.
29. Cruz-Garritz, D.; Garritz, A.; Chamizo, J.A. *Estructura atómica, un enfoque químico*; Fondo educativo interamericano: Delaware, U.S.A., 1986; pp 88-89.
30. Cuevas, C.; Paloma, L.; Hernández, B. El uso de las microondas en la industria farmacéutica. *Scielo* **2011**, *42*, 6-25.
31. Prado-Gonjal, J.; Morán, E. Síntesis asistida por microondas de sólidos inorgánicos. *An. Quím.* **2011**, *107*, 129-136.
32. Angurell, I.; Casamitjana, N.; Caubet, A.; Dinarés, I.; Llor, N.; Muñoz-Torrero, D.; Nicolás, E.; Pérez-García, M.L.; Pujol, M.; Rosell, G. Activación de reacciones químicas mediante microondas, 2014. <http://www.ub.edu/talq/es/node/247> (Consulta 05 marzo, 2018).
33. Campo, J.C. *Síntesis orgánica asistida por microondas, obtención de enol carbamatos, tetrahidroisoquinolinas, benzoazepinas, tiazolinas, sulfuros de fosfoles, isoflavonas, arilcumarinas, cumarinocumarinas y nucleos de dendrímeros: aplicaciones*; Univ Santiago de Compostela: España, 2009; pp 11-14.
34. Ashok, D.; Rangu, K.; Gundu, S.; Hanumantha, V. Synthesis of pyrazolylfuro[2,3-f]chromenes and evaluation of their antimicrobial activity. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 928–933.

35. Qu, G.; Han, S.; Zhang, Z.; Geng, M.; Xue, F. Microwave assisted synthesis of 6-substituted aminopurine analogs in water. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 915-922.
36. Martins, M.; Beck, P.; Machado, P.; Brondani, S.; Moura, S.; Zanatta, N.; Flores, A. Microwave-assisted synthesis of novel 5-trichloromethyl-4,5-dihydro-1H-1-pyrazole methyl esters under solvent free conditions. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 408-411.
37. Kokel, A.; Török, B. Microwave-assisted solid phase diazotation: a method for the environmentally benign synthesis of benzotriazoles. *Green Chem.* **2017**, *19*, 2515-2519.
38. Chen, D.; Sharma, S.K.; Mudho, A. *Handbook on applications of ultrasound: sonochemistry for sustainability*; CRC Press Taylor & Francis Group: Florida, 2012; pp 24-25.
39. Martini, S. Sonocrystallization of Fats. In *Sonocrystallization of Fats. SpringerBriefs in Food, Health, and Nutrition*; Springer: New York, NY, 2013; pp 1-68.
40. Ramírez, S.N.; Sáenz, A.; López, L.I. El ultrasonido y la química verde, 2011. <http://www.posgradoeinvestigacion.uadec.mx/CienciaCierta/CC27/9.html> (Consulta 28 octubre, 2017)
41. Castells, X. *Nuevas tecnologías para el tratamiento y conversión energética de residuos: tratamiento y valorización energética de residuos*; Ediciones Díaz de Santos: Madrid, 2012; pp 1120-1121.
42. Pacheco, D.; Coba, E. Ejemplos selectos de sonoquímica: una alternativa ecoamigable. *Nova Scientia* **2013**, *1*, 16-36.
43. Cravotto, G.; Cintas, P. Power ultrasound in organic synthesis: moving cavitation chemistry from academia to innovative and large-scale applications. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *35*, 180-196.
44. Arrollo, J.; Flores, J. Degradación ultrasónica de contaminantes orgánicos. *Rev. Per. Quím. Ing. Quím.* **2001**, *4*, 3-14.
45. Cowan, B. Liposculpture. <http://www.theslimmingcentre.co.za/services/ultra-z-liposculpture-by-dr-bianca-cowan> (Consulta 05 marzo, 2018).
46. Kharisov, B.I.; Ortiz, U. Uso del ultrasonido en procesos químicos, 1999. <http://eprints.uanl.mx/id/eprint/9990> (Consulta 28 octubre, 2017).
47. Cains, W.P.; Martin, P.D.; Price, J.C. The use of ultrasound in industrial chemical synthesis and crystallization: applications to synthetic chemistry. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 34-48.
48. Hussein, E.M.; Khairou, K.S. Sonochemistry: synthesis of bioactive heterocycles. *Ref. J. Chem.* **2014**, *4*, 221-251.
49. Ultrasonic cleaning. <http://evoclean.gr/en/ultrasonic-cleaning/> (Consulta 05 Marzo, 2018).
50. Tiwari, S.V.; Seijas, J.A.; Vazquez-Tato, M.P.; Sarkate, A.P.; Lokwani, D.K.; Nikalje, A.P. Ultrasound mediated one-pot, three component synthesis, docking and ADME prediction of novel 5-amino-2-(4-chlorophenyl)-7-substituted phenyl-8,8a-dihydro-7H-(1,3,4)thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine-6-carbonitrile derivatives as anticancer agents. *Molecules* **2016**, *21*, 1-13.

51. Luu, Q.H.; Guerra, J.D.; Castañeda, C.M.; Martínez, M.A.; Saunders, J.; Garcia, B.A.; Mito, S. Ultrasound assisted one-pot synthesis of benzo-fused indole-4,9-dinones from 1,4-naphthoquinone and  $\alpha$ -aminoacetals. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2253–2256.
52. Govindaraju, S.; Tabassum, S.; Khan, R.; Afzal, M.P. Catalyst-free green synthesis of novel 2-amino-4-aryl-3-(4-fluorophenyl)-4,6,7,8-tetrahydroquinolin-5(1H)-ones via a one-pot four-component reaction under ultrasonic condition. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 964–969.
53. Nachshon-Kedmi, M.; Yannai, S.; Haj, A.; Fares, F.A. *Food Chem. Toxicol.* **2003**, *41*, 745–752.
54. Mayer, S.E.; Melmon, K.L.; Gilman, A.G. *The pharmacological basis of therapeutics*, 6<sup>o</sup> ed.; Macmillan: New York, 1980; pp 10-27.
55. Robinson, B. Indol II: the Fisher indole synthesis. *Wiley & Sons* **1984**, *32*, 32-45.
56. Elguero, J. Pyrazoles and their benzo derivates. In *Comprehensive heterocyclic chemistry II*; Katritzky, A.R., Rees, C.W. and Scriven, E.F., Eds.; Pergamon Press: 1996; 2, pp 1–75.
57. Garratt, P.J. 1,2,4-Triazoles. In *Comprehensive heterocyclic chemistry II*; Katritzky, A.R., Rees, C.W. and Scriven, E.F., Eds.; Pergamon Press: 1996; 2, pp 127–163.
58. Duffy, K.J.; Darcy, M.G.; Delorme, E.; Dillon, S.B.; Eppley, D.F.; Erickson, C.; Giampa, L.; Hopson, C.; Huang, Y.; Keenan, R.; et al. Hydrazinonaphthalene and Azonaphthalene Thrombopoietin Mimics Are Nonpeptidyl Promoters of Megakaryocytopoiesis. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3730-3745.
59. Chang, H.X.; Chou, T.C.; Savaraj, N.; Cheng, C.C. *J. Med. Chem.* **2003**, 38-101.
60. Sugimoto, A.; Tanaka, H.; Eguchi, Y.; Ito, S.; Takashima, Y.; Ishikawa, M. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1300-1357.
61. Wiley, P.F. Chemistry of 1,2,3-triazines and 1,2,4-triazines, tetrazines and pentazines; the chemistry of heterocyclic compounds. *Wiley & Sons* **1978**, 1225–1246.
62. Koivisto, B.D.; Hicks, R.G. *Chem. Rev.* **2005**, 249-261.
63. Hicks, R.G. Verdazyls and related radicals containing the hydrazyl [R<sub>2</sub>N-NR] group, in stable radicals: fundamentals and applied aspects of odd-electron compounds. *Wiley & Sons* **2010**, 245–280.
64. Neugebauer, F.A.; Umminger, I. 1,4-Dihydro-1,2,4-benzotriazin-radikalkationen. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2423–2430.
65. Constantinides, C.P.; Koutentis, P.A.; Krassos, H.; Rawson, J.M.; Tasiopoulos, A.J. Characterization and magnetic properties of a "super stable" radical 1,3-diphenyl-7-trifluoromethyl-1,4-dihydro-1,2,4-benzotriazin-4-yl. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2798–2806.
66. Koutentis, P.A.; Lo-Re, D. Catalytic oxidation of N-phenylamidrazones to 1, 3-diphenyl-1, 4-dihydro-1, 2, 4-benzotriazin-4-yls: an improved synthesis of Blatter's radical. *Synthesis* **2010**, 2075-2079.
67. Hunsberger, I.M.; Shaw, E.R.; Fugger, J.; Ketcham, R.; Lednicer, D.J. The preparation of substituted hydrazines. IV, arylhydrazines via conventional methods. *Org. Chem.* **1956**, *21*, 394–399.

68. Bandgar, B.P.; Thite, C.S. Selective reduction of aryl diazonium fluoroborates. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 635-639.
69. Browne, D.L.; Baxendale, I.R.; Ley, S.V. Piecing together the puzzle: understanding a mild, metal free reduction method for the large scale synthesis of hydrazines. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10296-10303.
70. Ormazábal-Toledo, R. Estudio teórico y experimental en reacciones de sustitución nucleofílica aromática. Tesis de Doctorado, Química, Universidad de Chile, Facultad de Ciencias, Chile, 2013.
71. Zaldívar-Rivera, L.R. Sustitución nucleofílica aromática en 2,4-dinitroclorobenceno. Tesis de licenciatura, Química, UNAM, Facultad de Química, México, 1993.
72. Guirado-López, G. Aproximación electroquímica a la reacción de sustitución nucleofílica aromática. Tesis de Doctorado, Química, Universitat Autònoma de Barcelona, España, 2001.
73. Terrier, F. Rate and equilibrium studies in Jackson-Meisenheimer complexes. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 78-152.
74. Herance-Camacho, J. Reactivos ocluidos en aluminosilicatos: reactividad y comportamiento en óptica no lineal. Tesis de Doctorado, Química, Universitat Autònoma de Barcelona, España, 2005.
75. Socolovsky, S.E. Mecanismos de la sustitución nucleofílica aromática: Efectos estéricos del nucleófilo. Tesis de Doctorado, Ciencias Químicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina, 1985.
76. Bunnett, J.F. Some novel concepts in aromatic reactivity. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4477-4484.
77. Neumann, C.M.; Hooker, J.M.; Ritter, T. Concerted nucleophilic aromatic substitution with  $^{19}\text{F}^-$  and  $^{18}\text{F}^-$ . *Nature* **2016**, *534*, 369-373.
78. Ingold, C.K. *Structure and mechanism in organic chemistry*, Cornell University Press: New York, NY, 1953; pp 256-257.
79. Ormazábal-Toledo, R.; Contreras, R.; Tapia, R.A.; Campodónico, P.R. Specific nucleophile–electrophile interactions in nucleophilic aromatic substitutions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2302-2309.
80. Katritzky, A.R. *Advances in heterocyclic chemistry*; Academic Press: New York, NY, 1964; pp 310-311.
81. Bunnett, J.F.; Zahler, R.E. Aromatic nucleophilic substitution reactions. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
82. Bowler, J.T.; Wong, F.M.; Gronert, S.; Keeffe, R.R.; Wu, W. Reactivity in the nucleophilic aromatic substitution reactions of pyridinium ions. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6175-6176.
83. Bunnett, J.F.; Garbisch Jr., E.W.; Pruitt, K.M. The "element effect" as a criterion of mechanism in activated aromatic nucleophilic substitution reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *79*, 385 – 391.
84. Senger, N.A.; Bo, B.; Cheng, Q.; Keeffe, J.R.; Gronert, S.; Wu, W. The element effect revisited: factors determining leaving group ability in activated nucleophilic aromatic substitution reactions. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535–9540.
85. Constantin, L.G. Kinetics and mechanism of spiro Meisenheimer complex formation and decomposition, towards a complete kinetic description of a nucleophilic aromatic substitution by amines. Tesis de Doctorado, Química, Universidad de California, E.E. UU, 1974.

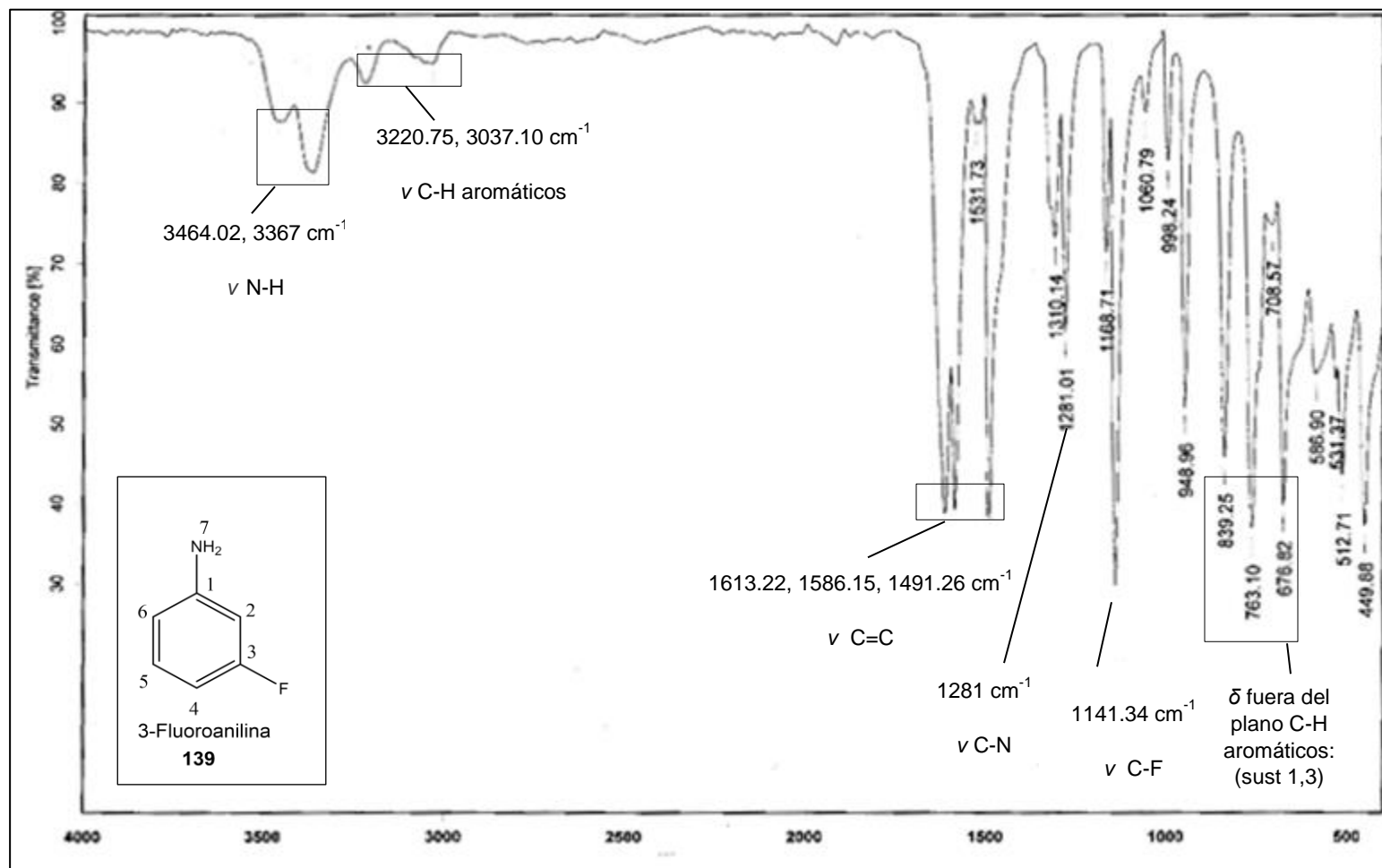


86. Crampton, M.R.; Emokpae, T.A.; Isanbor, C.; Batsanov, A.S.; Howard, J.A.; Mondal, R. Effects of *ortho*- and *para*-ring activation on the kinetics of S<sub>N</sub>Ar reactions of 1-chloro-2-nitro- and 1-phenoxy-2-nitrobenzenes with aliphatic amines in acetonitrile. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1222–1230.
87. Morrison, R.T.; Boyd, R.N. *Química orgánica*, 5<sup>a</sup> ed.; Pearson Addison Wesley: New York, NY, 1990; pp 227-228.
88. Ravelo-Socas, J.L. Sustitución nucleofílica a carbono saturado: usos *sintéticos*, 2008. <https://javelo.webs.ull.es/t3-sustitucion-nucleofilica.pdf> (Consulta 31 octubre, 2017).
89. García, P.C.; Vázquez-Cruz, S.; Escolano-Mirón, C. *Fundamentos de química farmacéutica I*; Universidad de Barcelona: España, 2017; pp 259.
90. Bernal, J.P.; Railsback, L.B. Introducción a la tabla periódica de los elementos y sus iones para ciencias de la Tierra. *Rev. mex. cienc. geol.* **2008**, *25*, 236-246.
91. Álvarez, F. *Vidrio: cristalografía del vidrio*, 2004. <http://www6.uniovi.es/usr/fblanco/Leccion3.Cristalografia.VIDRIO.pdf> (Consulta 7 noviembre, 2007).
92. Andújar-Sánchez, C.M. Aplicaciones sintéticas de aniones de complejos fosfina borano y fosforil fosfacenos. Tesis de Doctorado, Química, Universidad de Almería, España, 2003.
93. Makosza, M. Reactions of nucleophiles with nitroarenes: multifacial and versatile electrophiles. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5536–545.
94. Makosza, M. Nucleophilic substitution of hydrogen in electron-deficient arenes, a general process of great practical value. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2855–2868.
95. *El benceno y derivados*, 2011. <http://www.sinorg.uji.es/Docencia/QO/tema9QO.pdf> (Consulta 12 noviembre, 2017).
96. Gung, B. Nucleophilic aromatic substitution. [http://organic.chm.muohio.edu/CHM255\\_html/pdfs/nucleoaromsbst.pdf](http://organic.chm.muohio.edu/CHM255_html/pdfs/nucleoaromsbst.pdf) (Consulta 16 noviembre, 2017).
97. Garcia-Martinez, A.; De-la-Moya-Cerelo, J.O.; Moreno-Jiménez, F.; Maroto, B.L. The mechanism of hydrolysis of aryl diazonium ions revisited: Marcus theory vs. canonical variational transition state theory. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6098-6107.
98. Rossi, R.A.; Pierini, A.; Peñeñory, A. Nucleophilic substitution reactions by electron transfer. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71–167.
99. Costentin, C.; Hapiot, P.; Médebielle, M.; Savéant, J.M. Thermal S<sub>RN</sub>1 reactions: how do they work? Novel evidence that the driving force controls the transition between stepwise and concerted mechanisms in dissociative electron transfers. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4451-4460.
100. Oksdath-Mansillaa, G.; Peñeñory, A. Reactivity of 2-aryl-1,3-dithiane anions towards neopentyl, neophyl and phenyliodides: new evidence for an S<sub>RN</sub>1 mechanism. *Phys. Org. Chem.* **2010**, *24*, 1136–1143.

101. Ashby, E.C. Single-electron transfer, a major reaction pathway in organic chemistry: an answer to recent criticisms. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 414-421.
102. Uchiyama, N.; Shirakawa, E.; Hayashi, T. Single electron transfer-induced Grignard cross-coupling involving ion radicals as exclusive intermediates. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 364-366.
103. Drapeau, M.P.; Frabe, I.; Grimaud, L.; Ciofini, I.; Ollevier, T.; Taillefer, M. Transition-metal-free  $\alpha$ -arylation of enolizable aryl ketones and mechanistic evidence for radical process. *Angew.Chem. Int.Ed.* **2015**, *54*, 10587–10591.
104. Barolo, S.M.; Wang, Y.; Rossi, R.A.; Cuny, G.D. Synthesis of pyrido[1,2-a]benzimidazoles by photo-stimulated C-N bond formation via  $SRN_1$  reactions. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5487-5494.

## Anexos

### Espectros



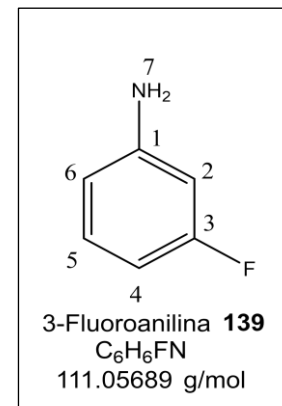
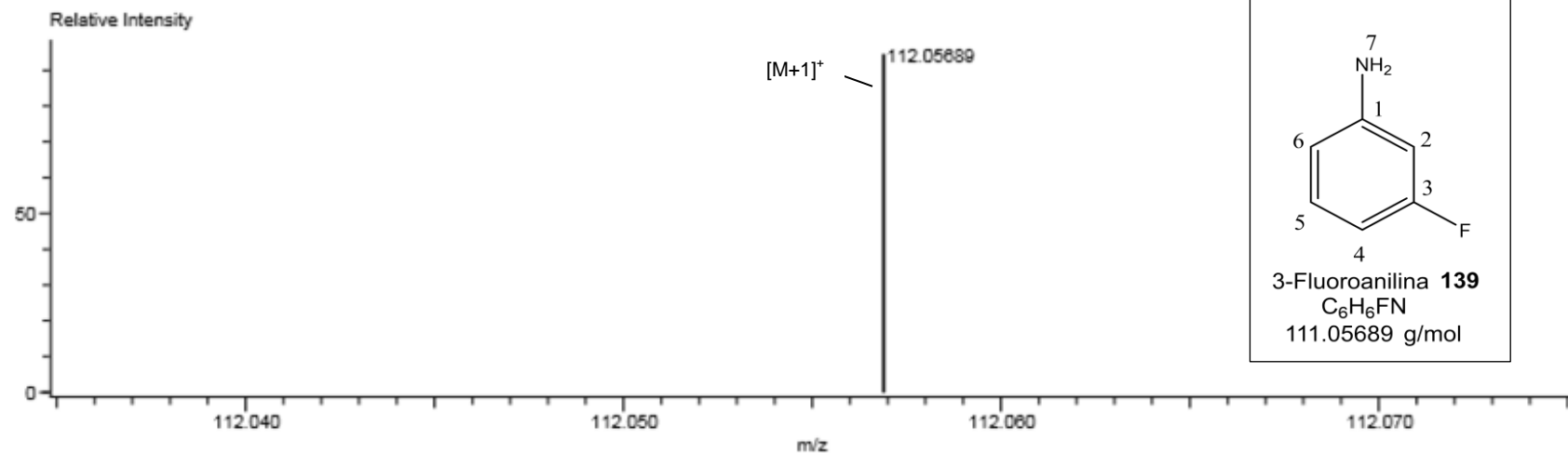
**Espectro de infrarrojo (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3-fluoroanilina (139)**

Charge number:1

Tolerance:3.00(mmu)

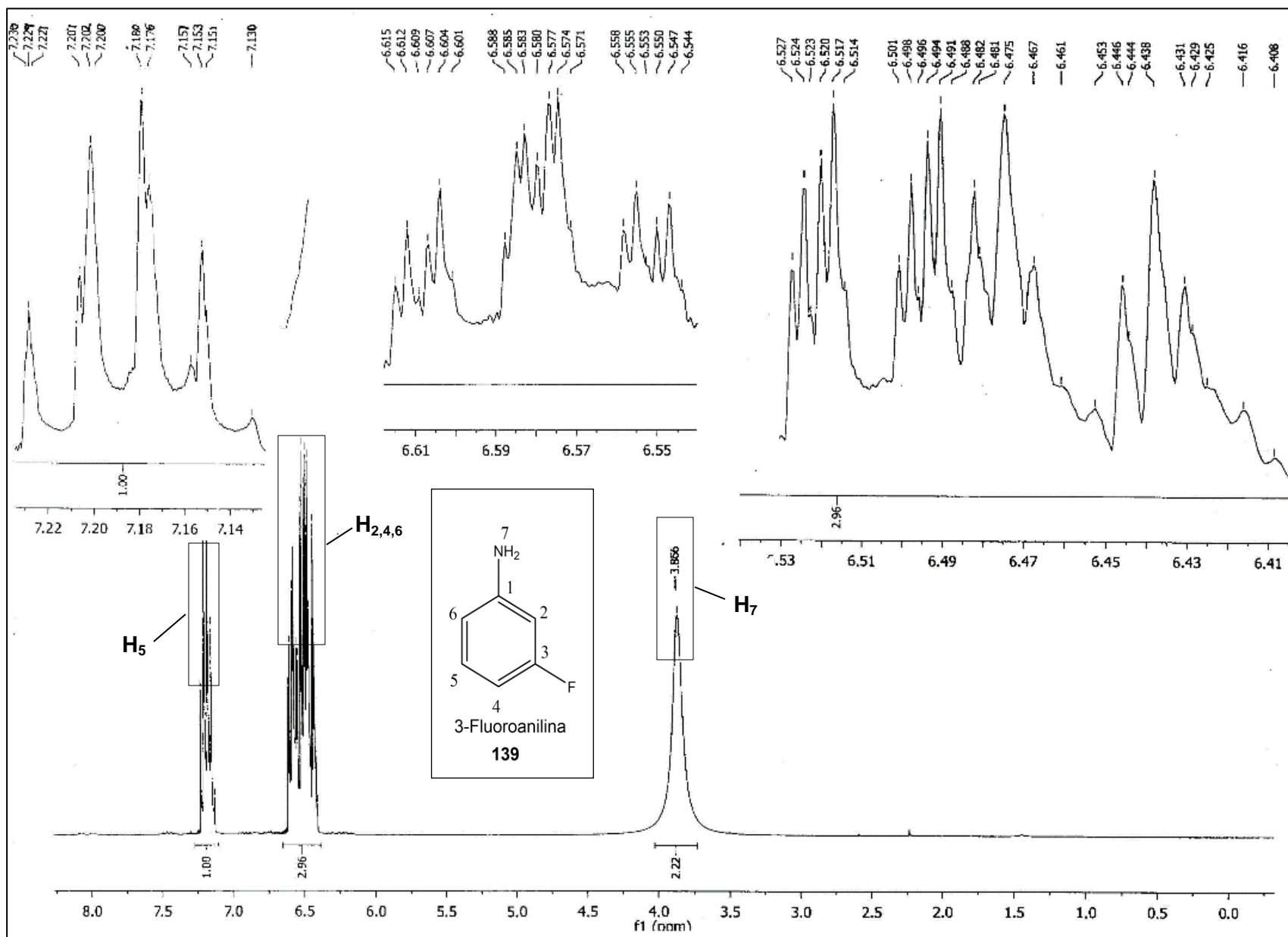
Unsaturation Number:0.0 .. 30.0 (Fraction:Both)

Element:<sup>12</sup>C:0 .. 15, <sup>1</sup>H:0 .. 16, <sup>19</sup>F:1 .. 1, <sup>14</sup>N:0 .. 7

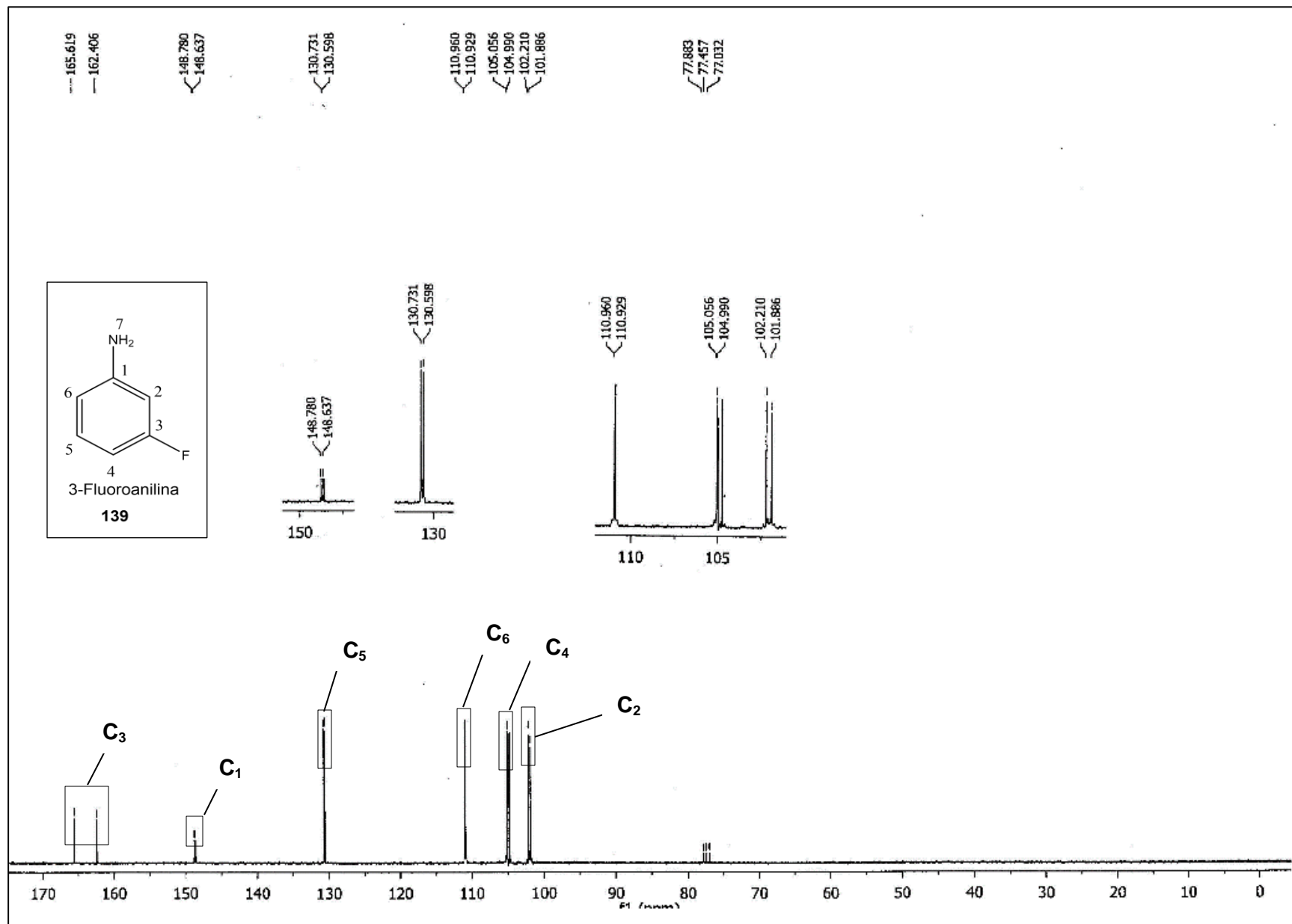


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
112.05689	412122.86	112.05625	0.64	5.70	<sup>12</sup> C <sub>6</sub> <sup>1</sup> H <sub>7</sub> <sup>19</sup> F <sub>1</sub> <sup>14</sup> N <sub>1</sub>	3.5

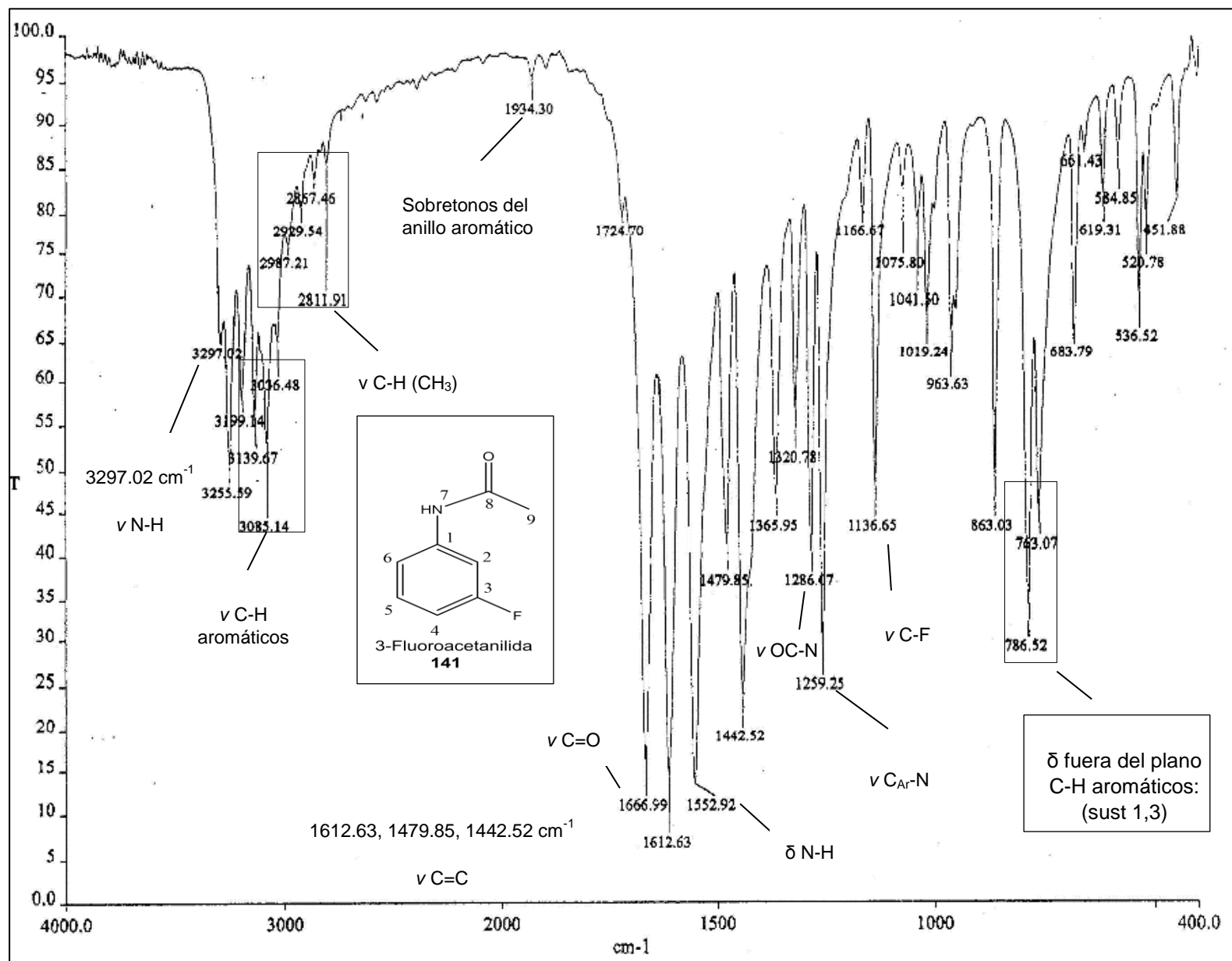
**Espectro de masas (alta resolución, DART): 3-fluoroanilina (139)**



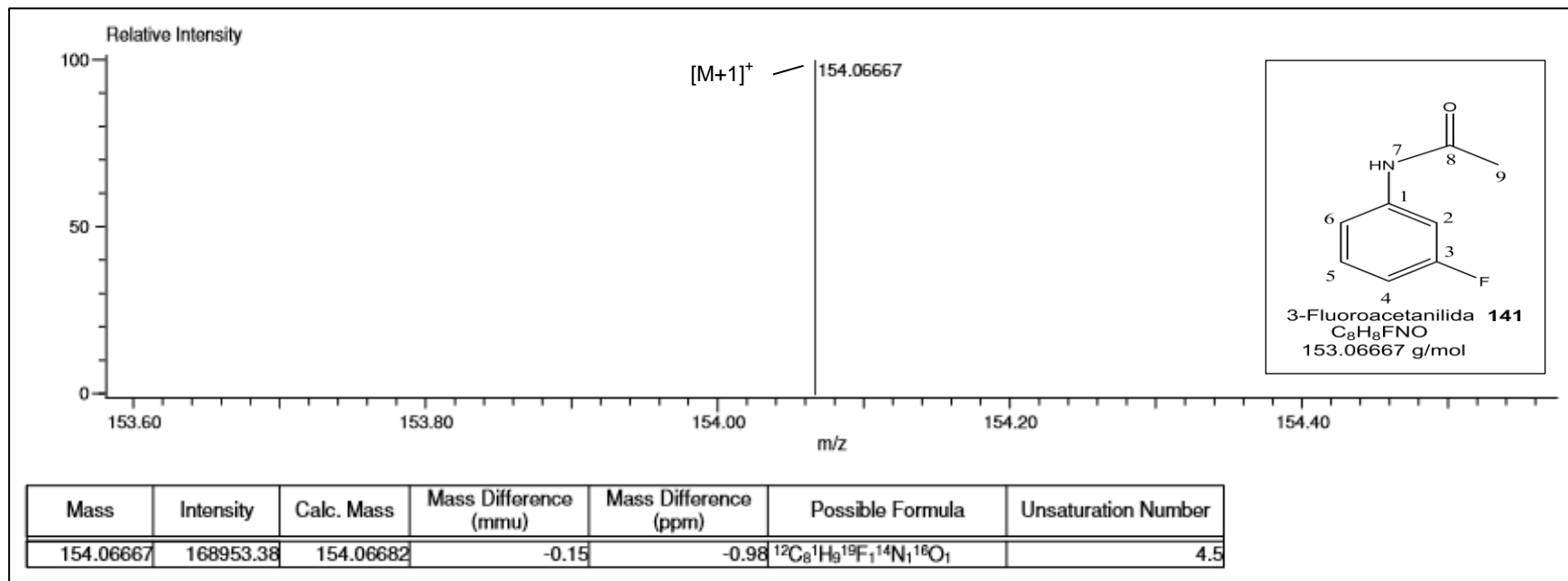
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , ref.  $\text{CDCl}_3$ ): 3-fluoroanilina (139)**



**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, ref. CDCl<sub>3</sub>): 3-fluoroanilina (139)**

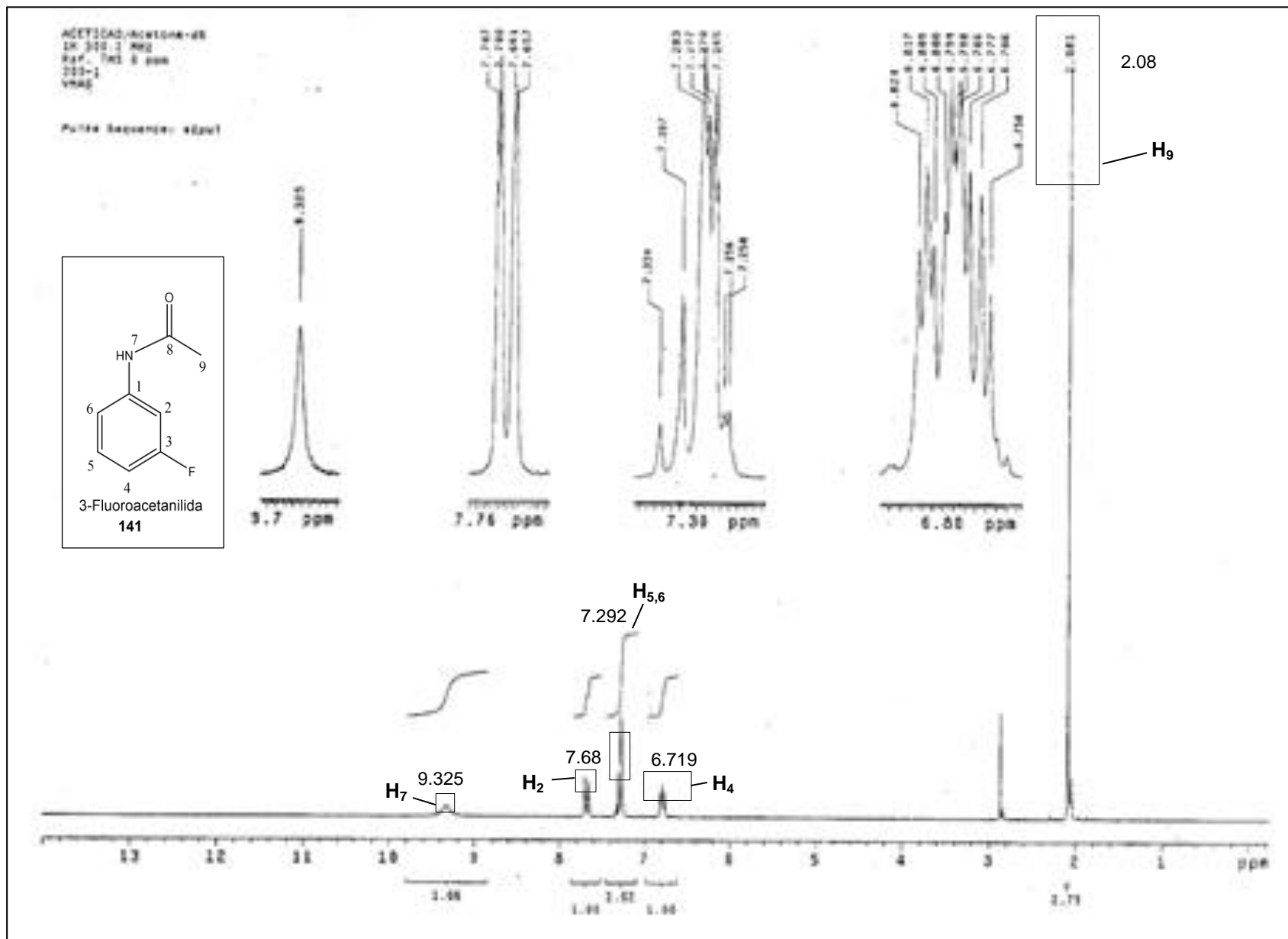


**Espectro de infrarrojo (ATR, cm<sup>-1</sup>): 3-fluoroacetanilida (141)**



**Espectro de masas (alta resolución, DART): 3-fluoroacetanilida (141)**

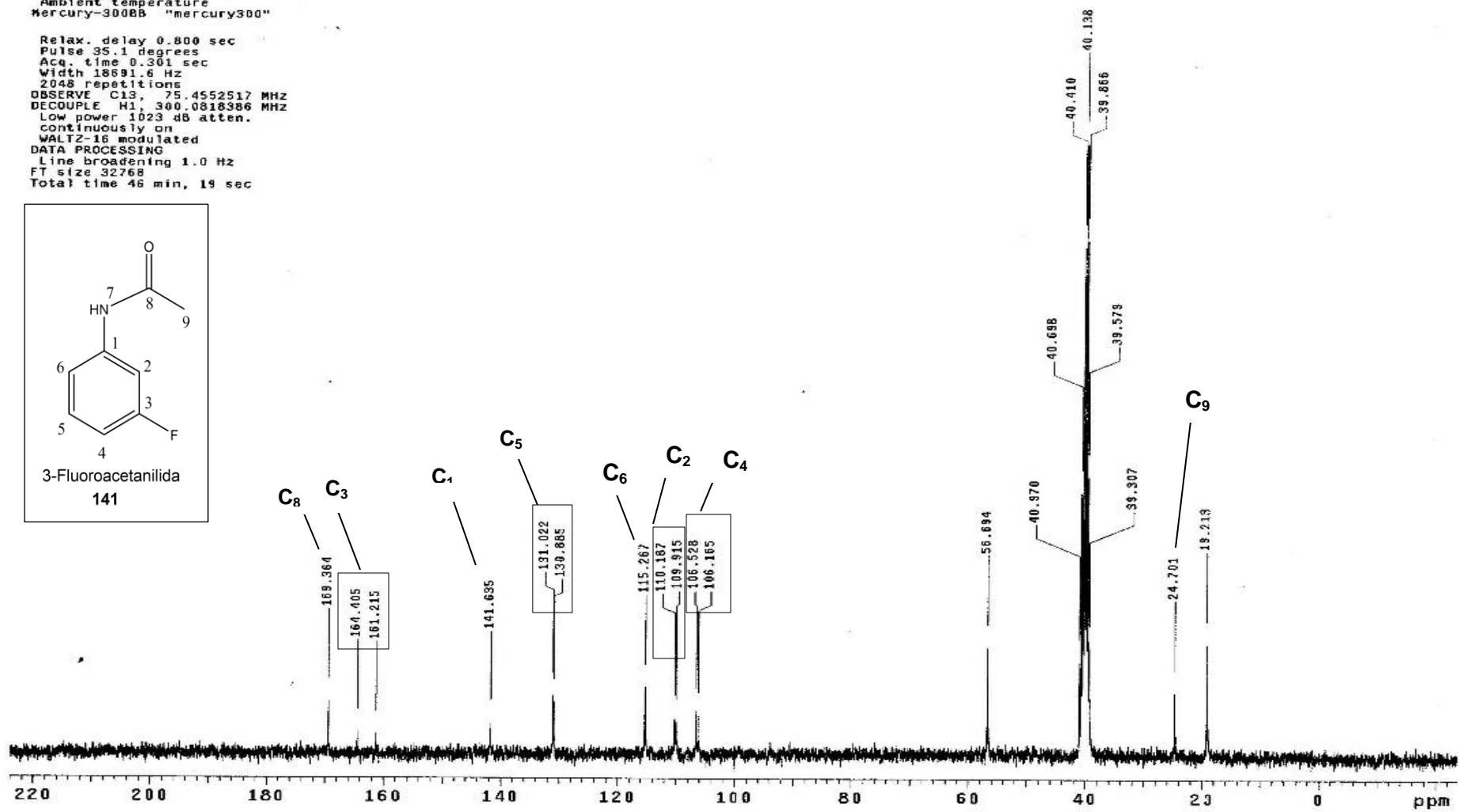
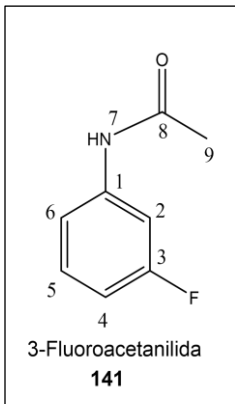




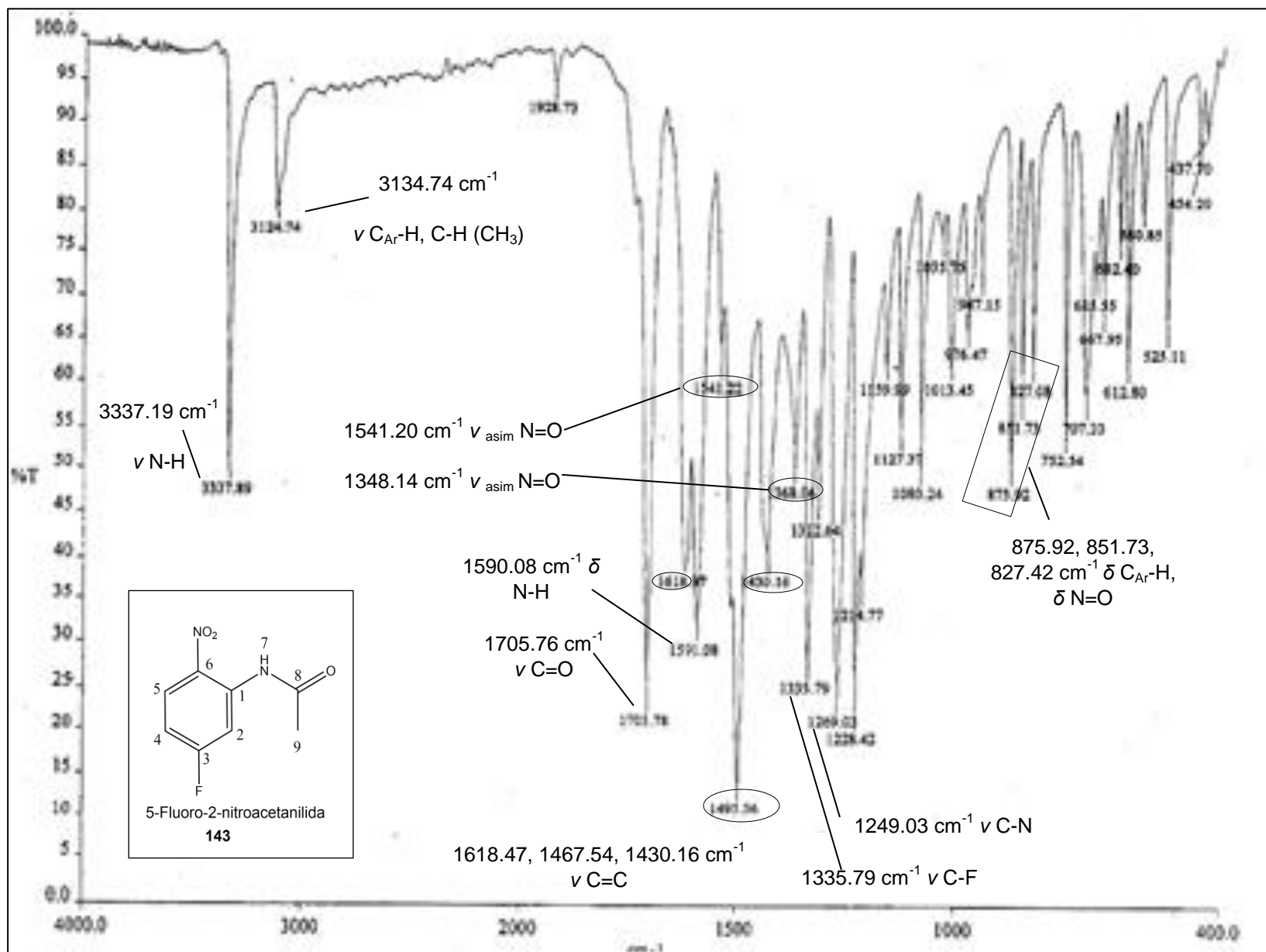
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 3-fluoroacetanilida (141)**

Solvent: DMSO  
Ambient temperature  
#Mercury-300BB "mercury300"

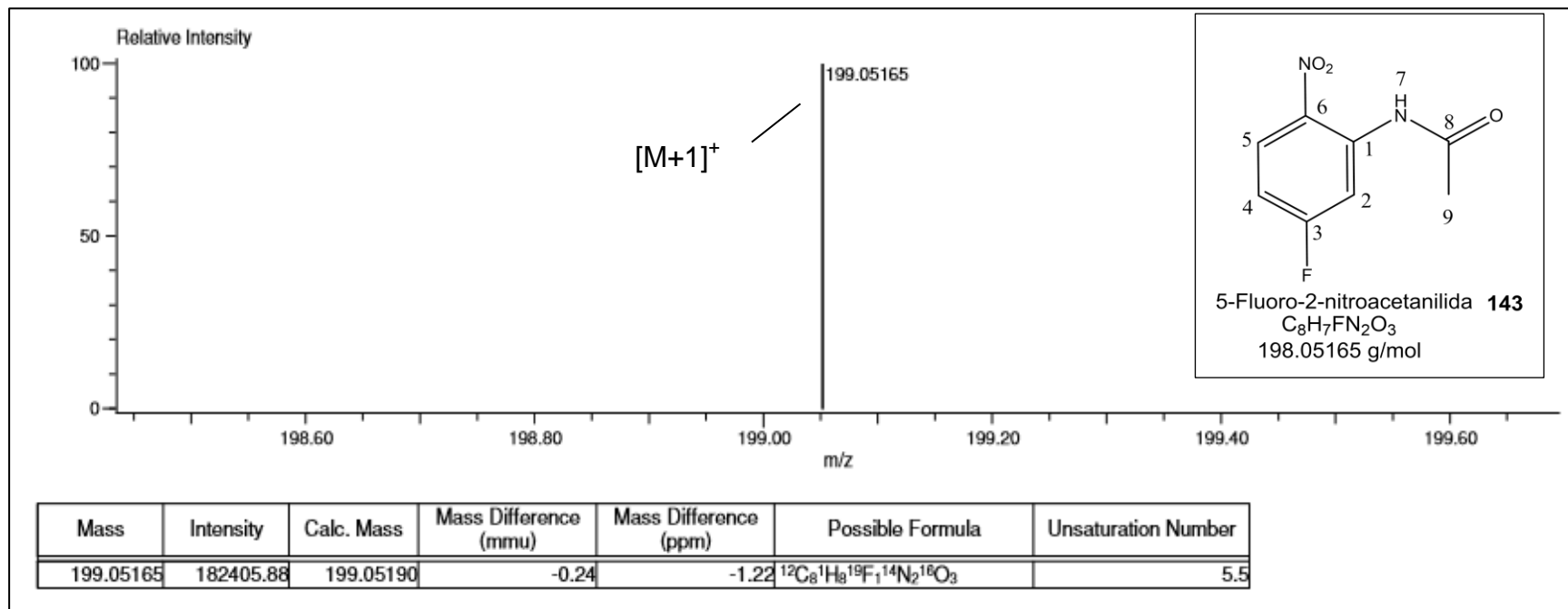
Relax. delay 0.800 sec  
Pulse 35.1 degrees  
Acq. time 0.301 sec  
Width 18891.8 Hz  
2048 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4552517 MHz  
DECOUPLE H1, 300.0818386 MHz  
Low power 1023 dB atten.  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 46 min, 19 sec



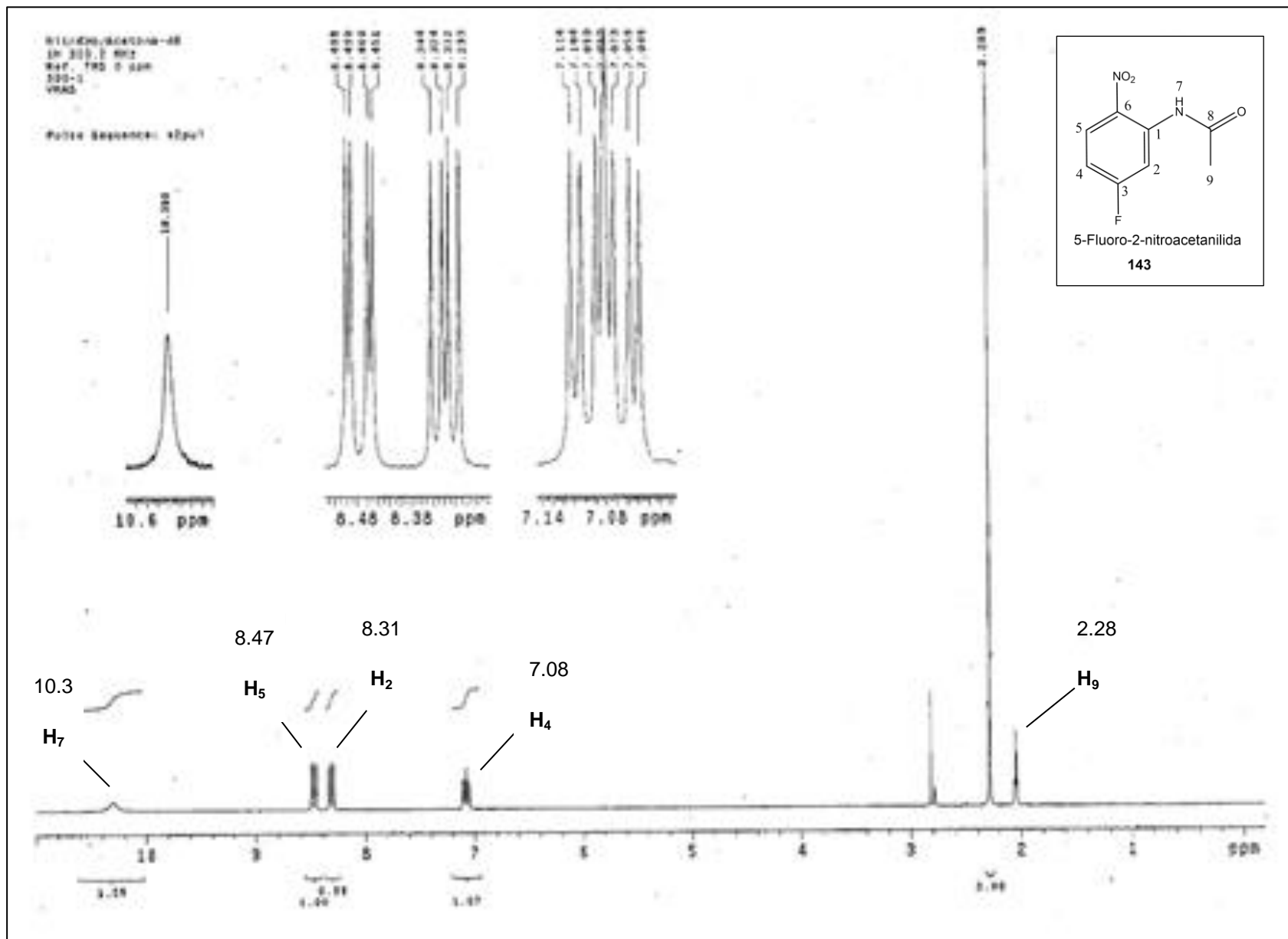
**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 3-fluoroacetanilida (141)**



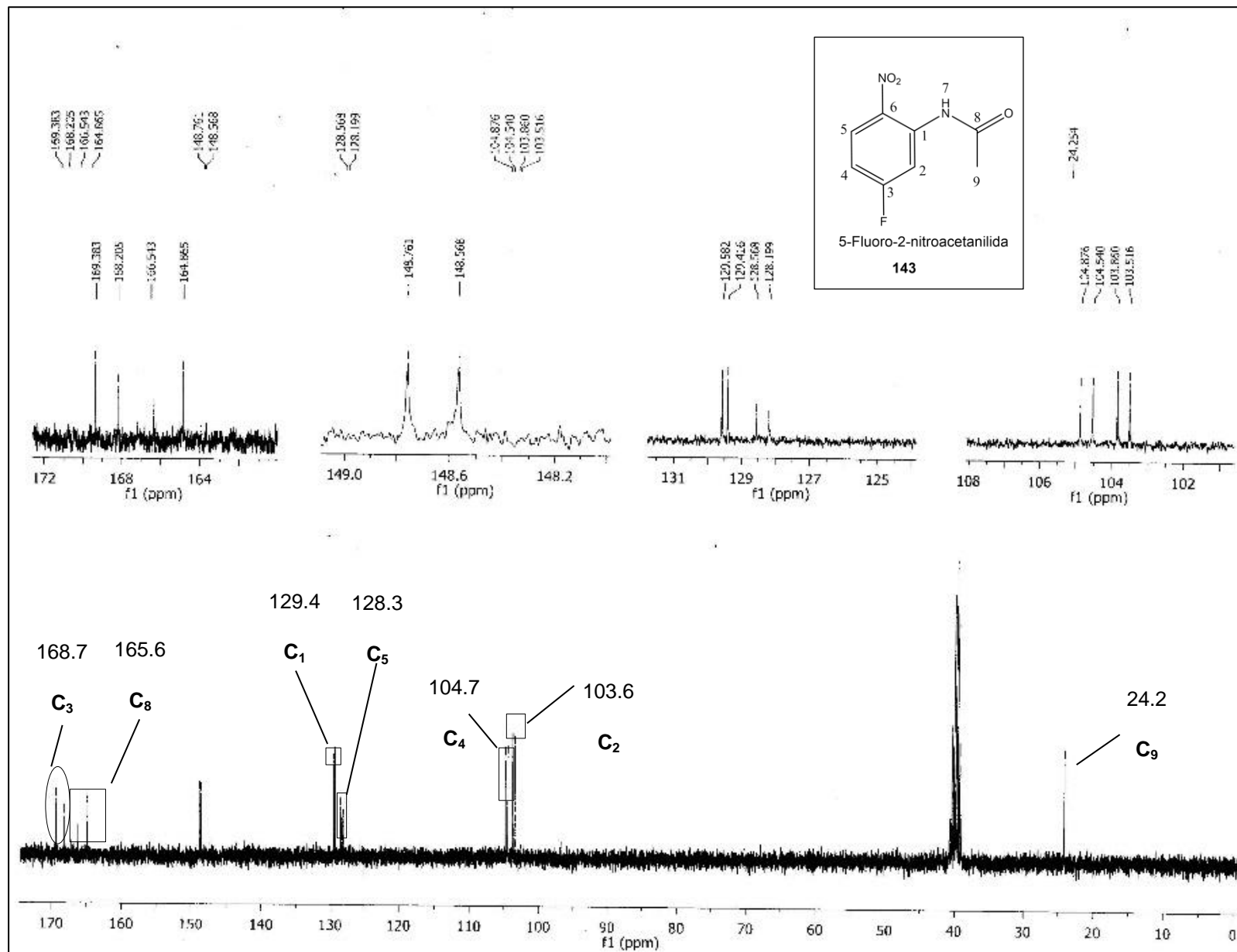
**Espectro de infrarrojo (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 5-fluoro-2-nitroacetanilida (143)**



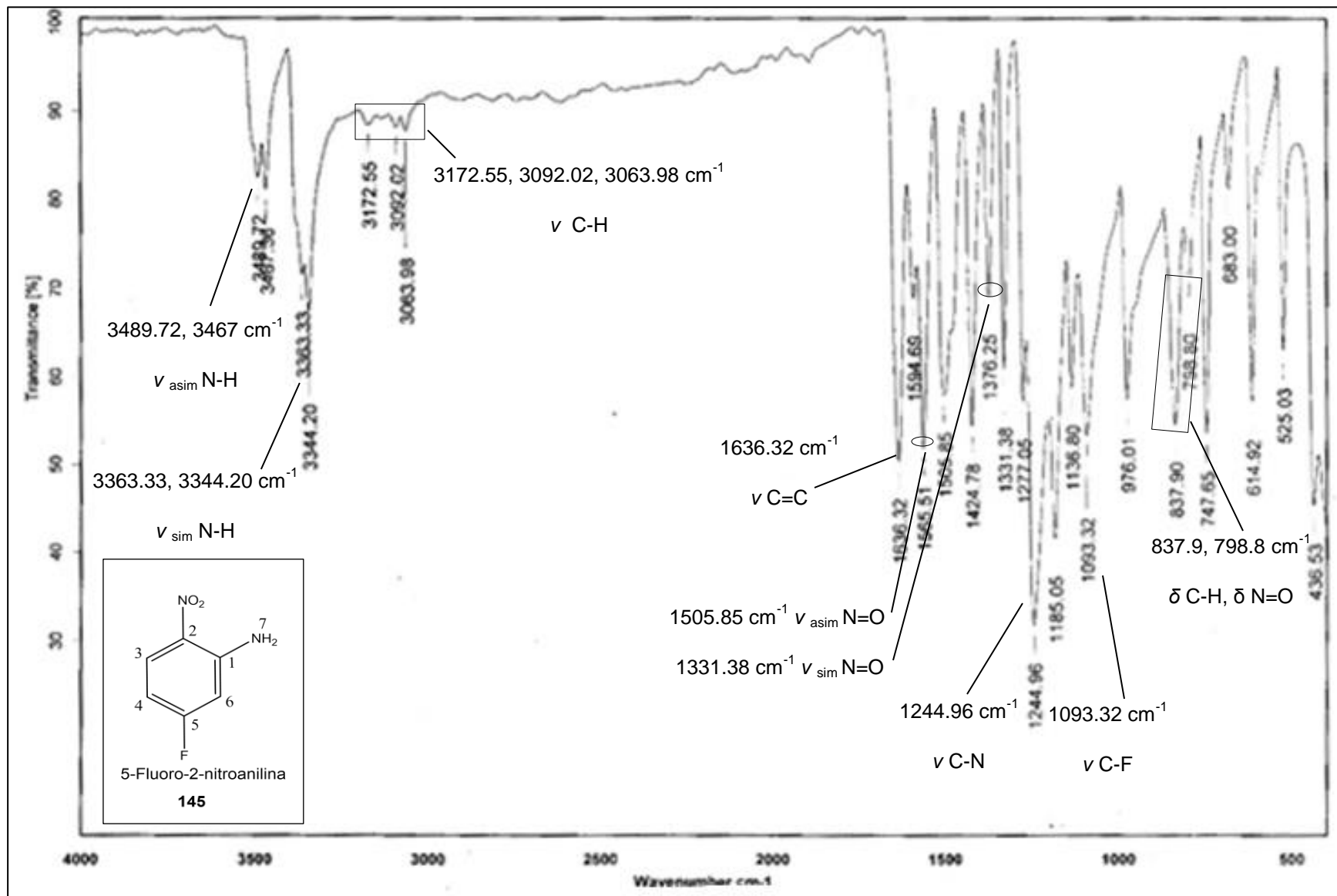
**Espectro de masas (alta resolución, DART): 5-fluoro-2-nitroacetanilida (143)**



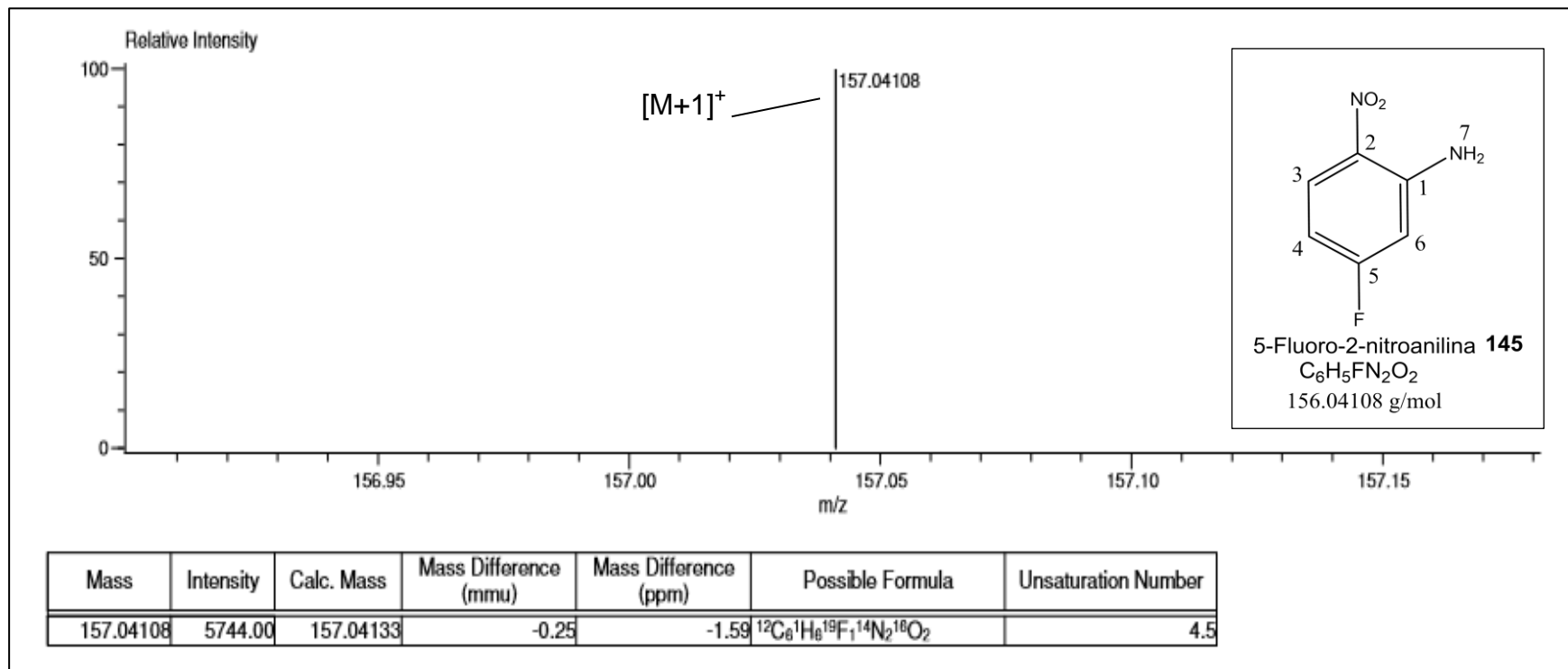
**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-<sub>d6</sub>, ref. DMSO-<sub>d6</sub>): 5-fluoro-2-nitroacetanilida (143)**



**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ , ref.  $\text{DMSO-}d_6$ ): 5-fluoro-2-nitroacetanilida (143)**

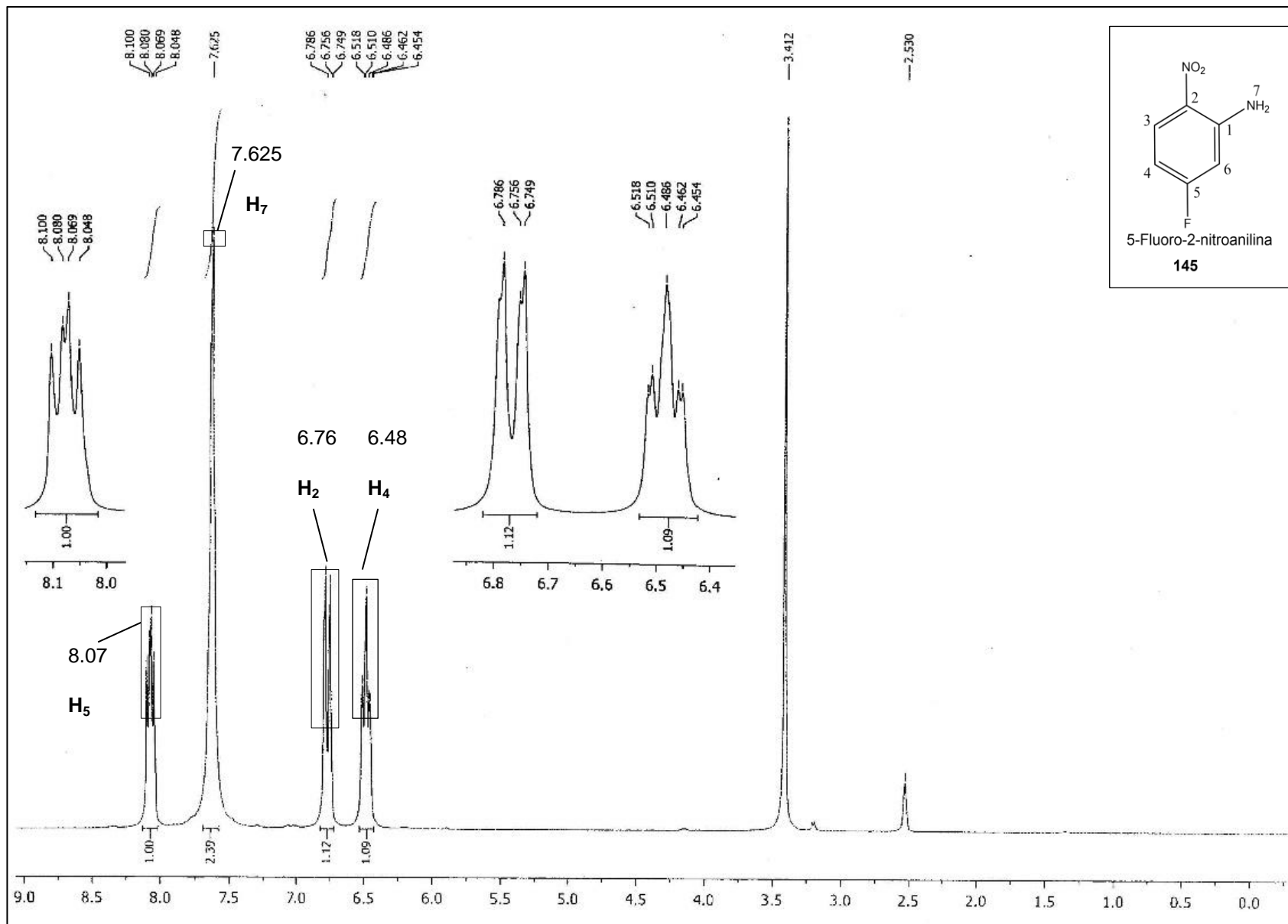


**Espectro de infrarrojo (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 5-fluoro-2-nitroanilina (145)**

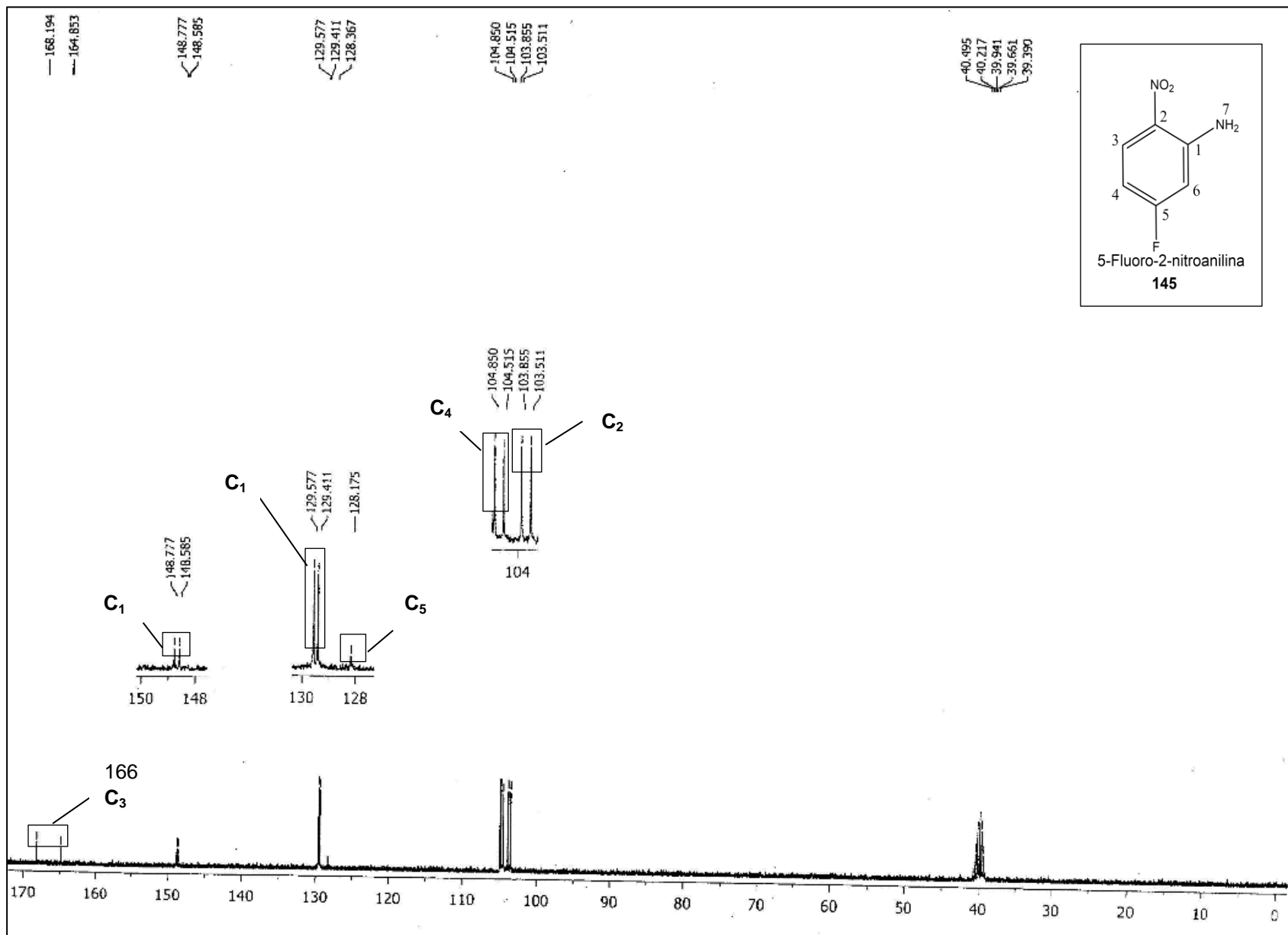


**Espectro de masas (alta resolución, DART): 5-fluoro-2-nitroanilina (145)**

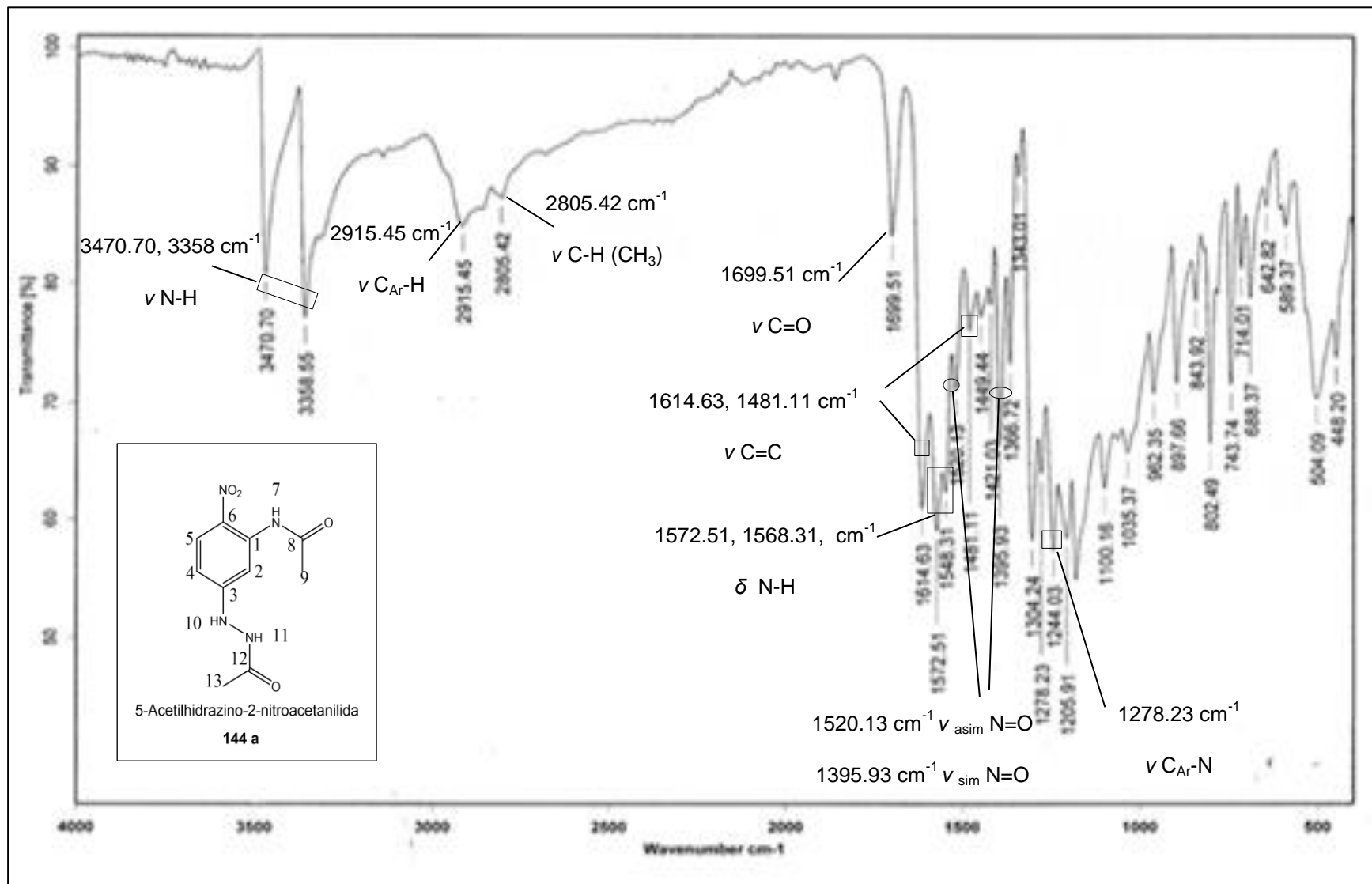




**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 5-fluoro-2-nitroanilina (145)**



**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 5-fluoro-2-nitroanilina (145)**



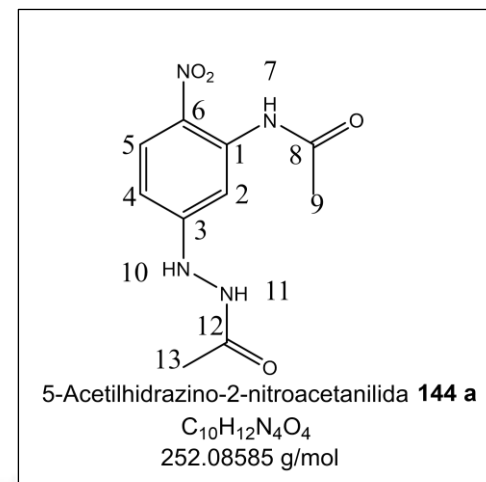
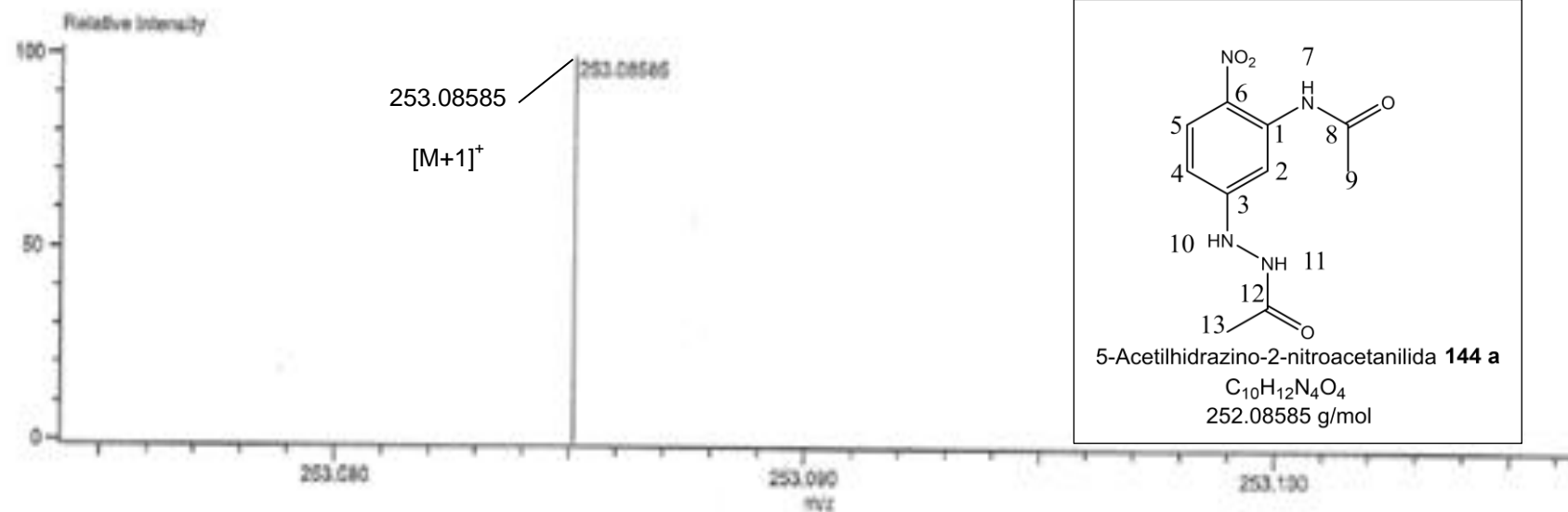
**Espectro de infrarrojo (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (144 a)**

Data: F14  
 Sample Name:  
 Description:  
 Ionization Mode: ESI+  
 History: Determine m/z [Peak Detect (Control: 30, Area); Correct Base (10.0%); Correct Base (5.0%); Average (MS[1] 0.0)]

Acquired: 5/24/2016 9:29:45 AM  
 Operator: AccuTOF  
 Mass Calibration data: Cal PEG 600  
 Created: 5/31/2016 6:40:45 PM  
 Created by: AccuTOF

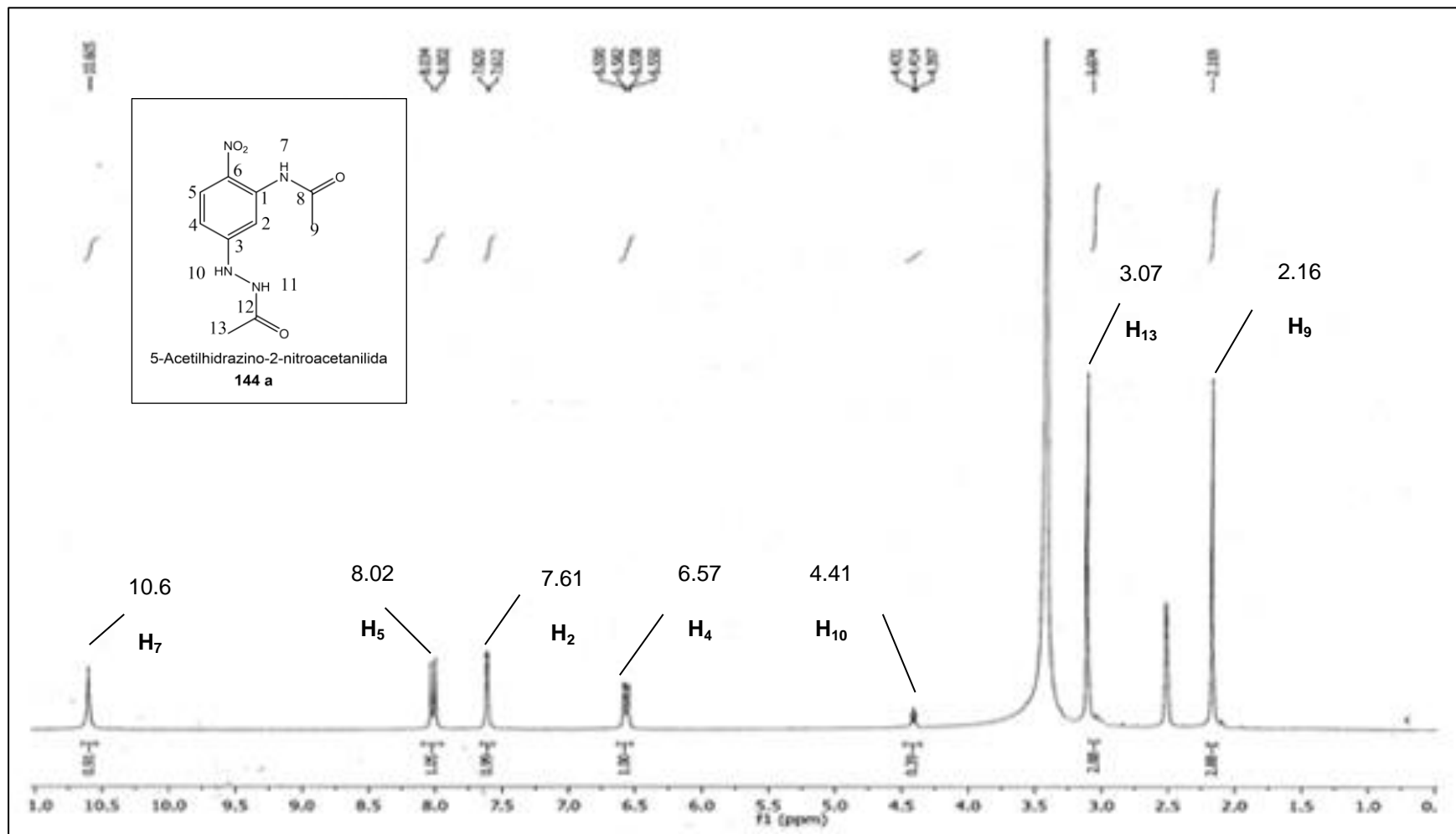
Charge number: 1  
 Element: <sup>12</sup>C: 0 .. 50, <sup>1</sup>H: 0 .. 100, <sup>14</sup>N: 0 .. 3, <sup>16</sup>O: 0 .. 2  
 Tolerance: 3.00 (mmu)

Unsaturation Number: 0.0 .. 20.0 (Fraction: 5)

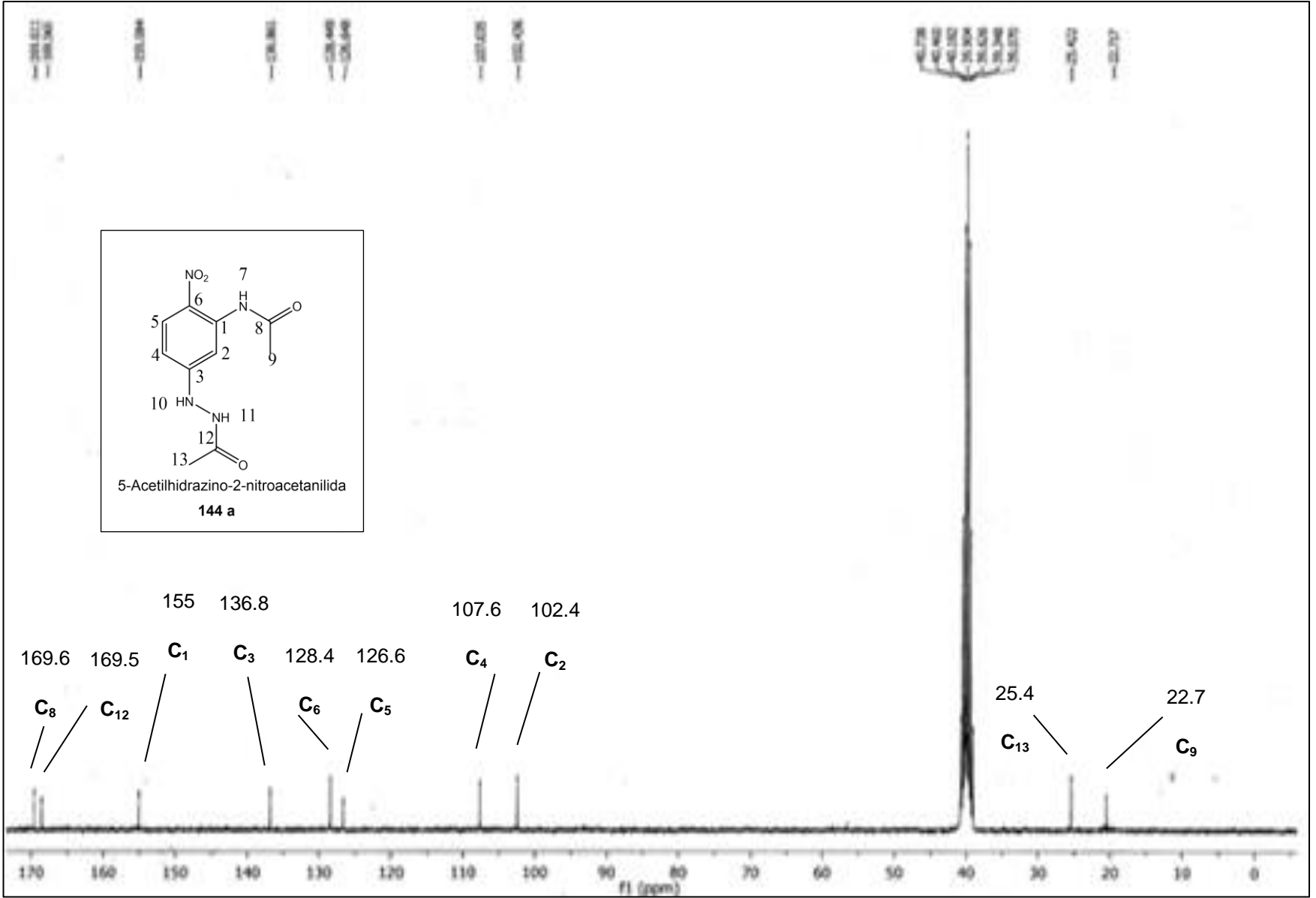


Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
253.08550	2369.51	253.08585	0.30	1.34	<sup>12</sup> C <sub>10</sub> <sup>1</sup> H <sub>12</sub> <sup>14</sup> N <sub>4</sub> <sup>16</sup> O <sub>4</sub>	5.5

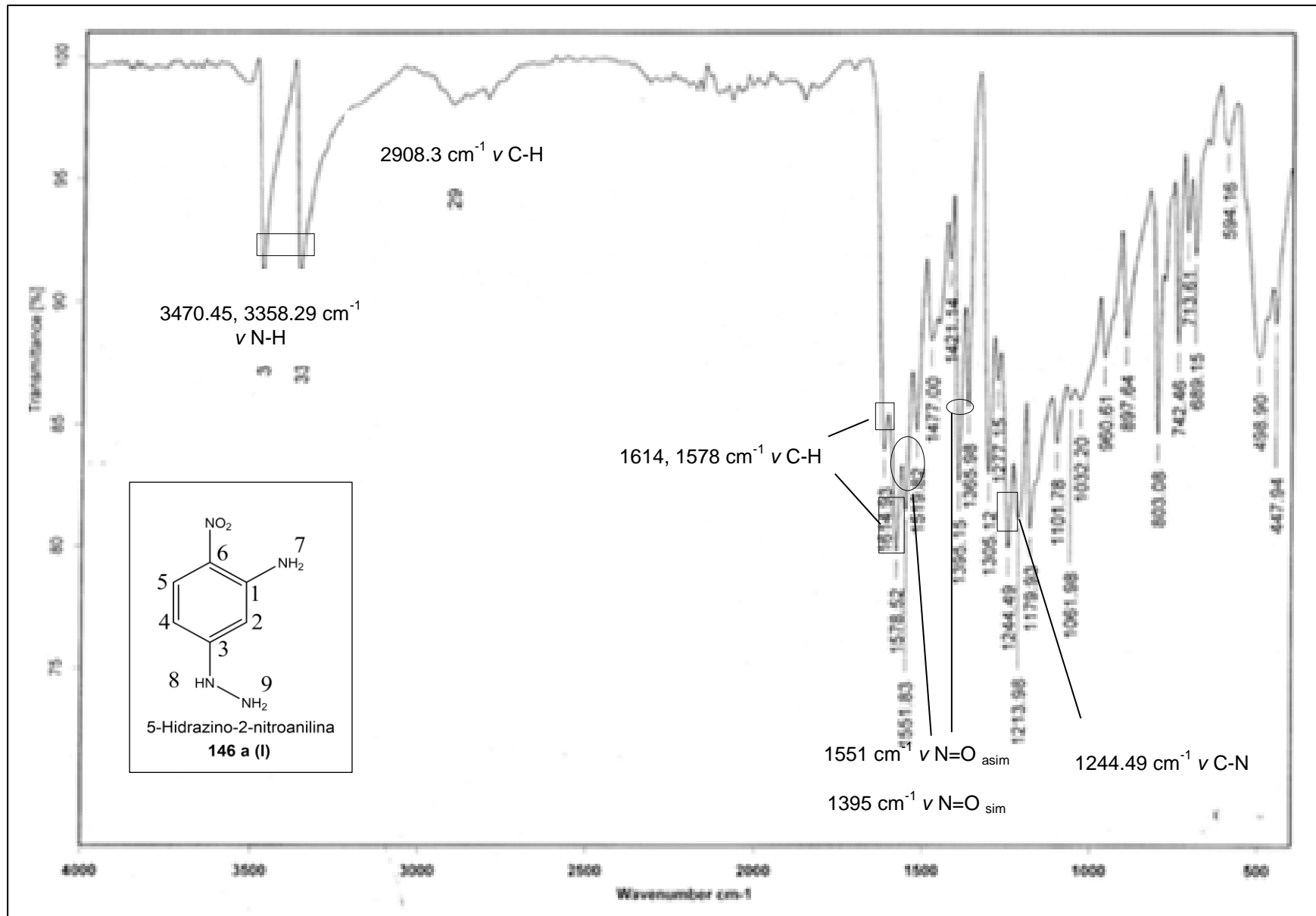
**Espectro de masas (alta resolución, DART): 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (144 a)**



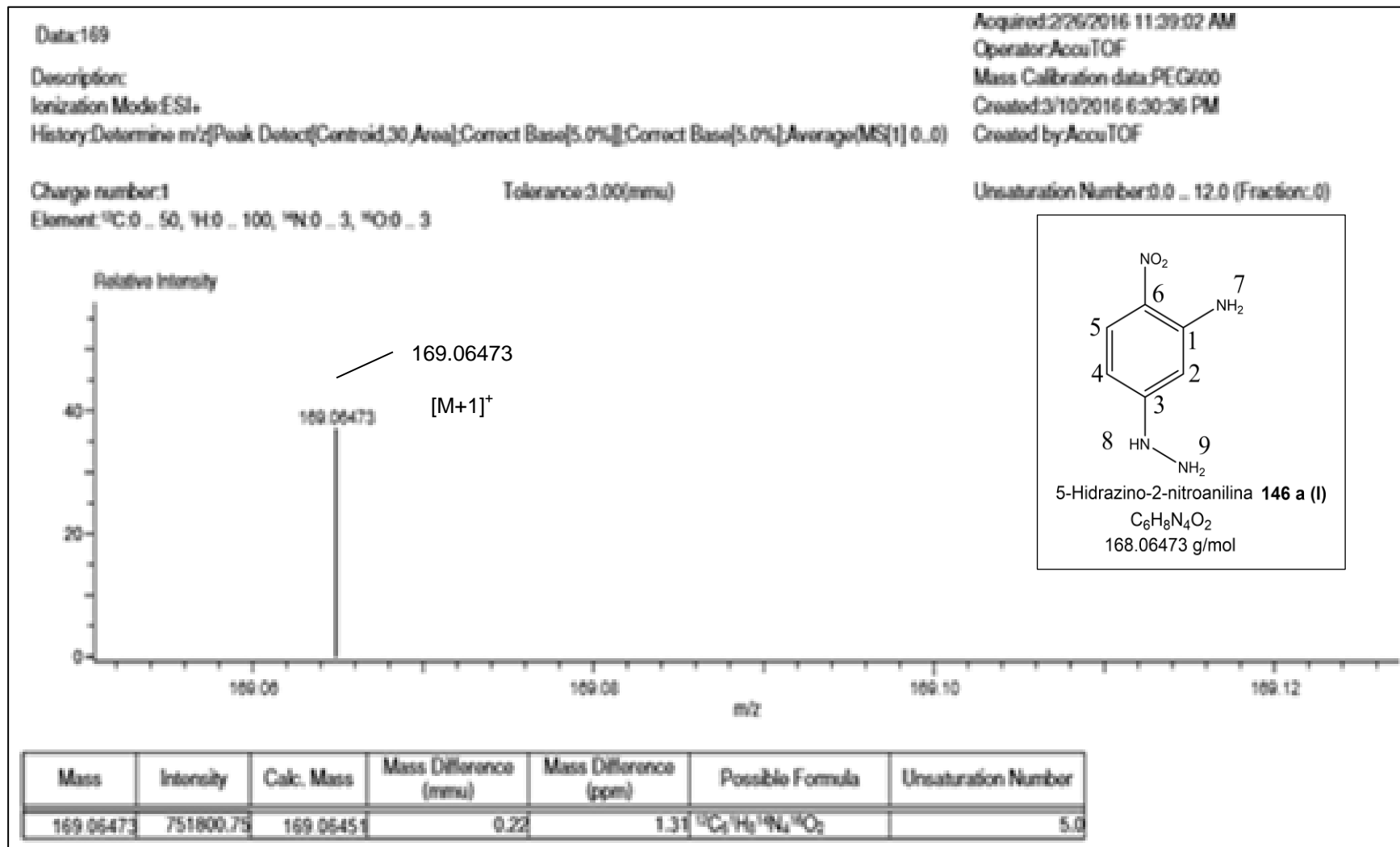
**Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ , ref.  $\text{DMSO-}d_6$ ): 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (144 a)**



**Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\delta$  ppm,  $\text{DMSO-}d_6$ , ref.  $\text{DMSO-}d_6$ ): 5-acetilhidrazino-2-nitroacetanilida (144 a)**

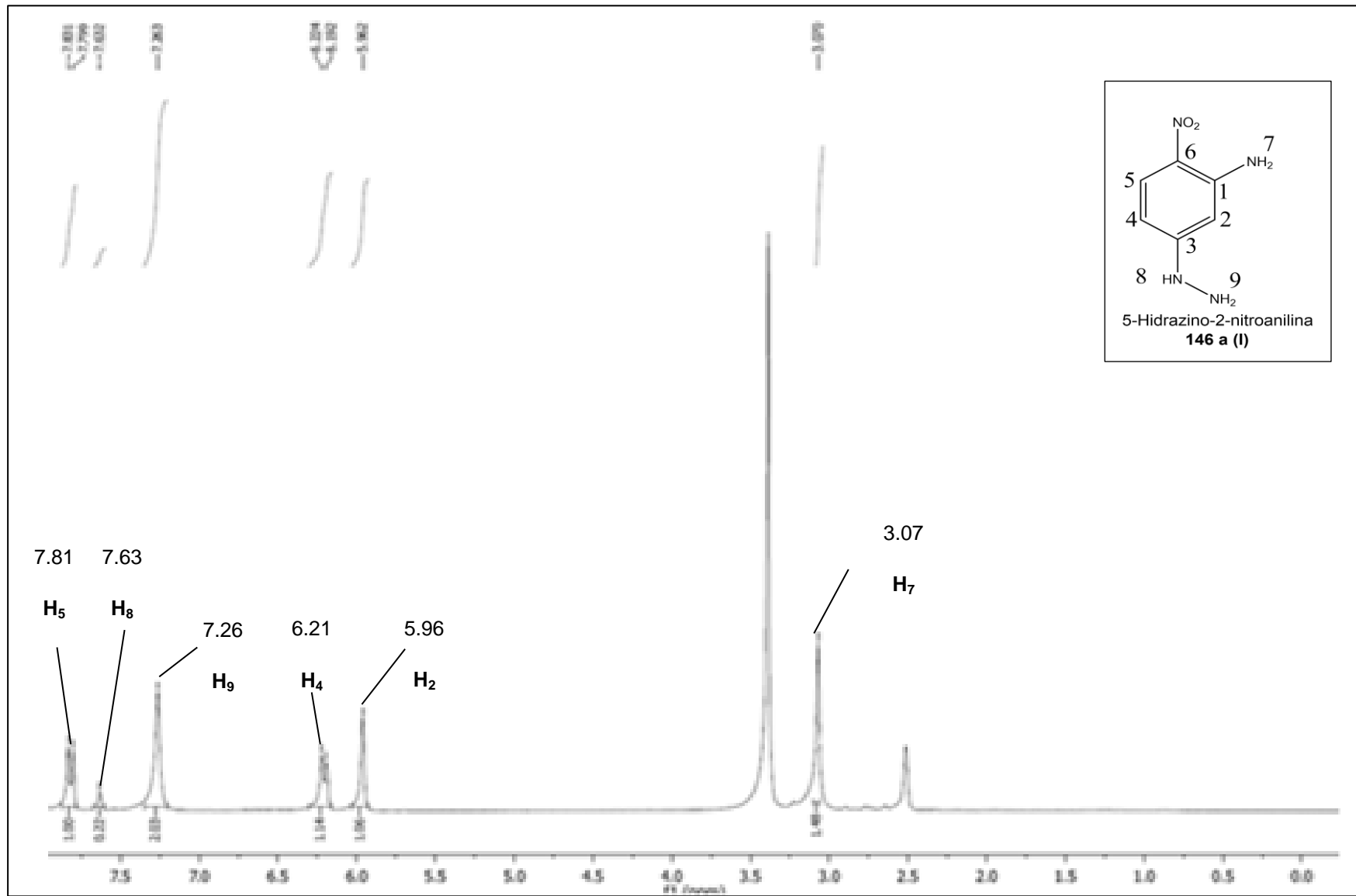


### Espectro de infrarrojo (ATR, cm<sup>-1</sup>): 5-hidrazino-2-nitroanilina (146 a (I))

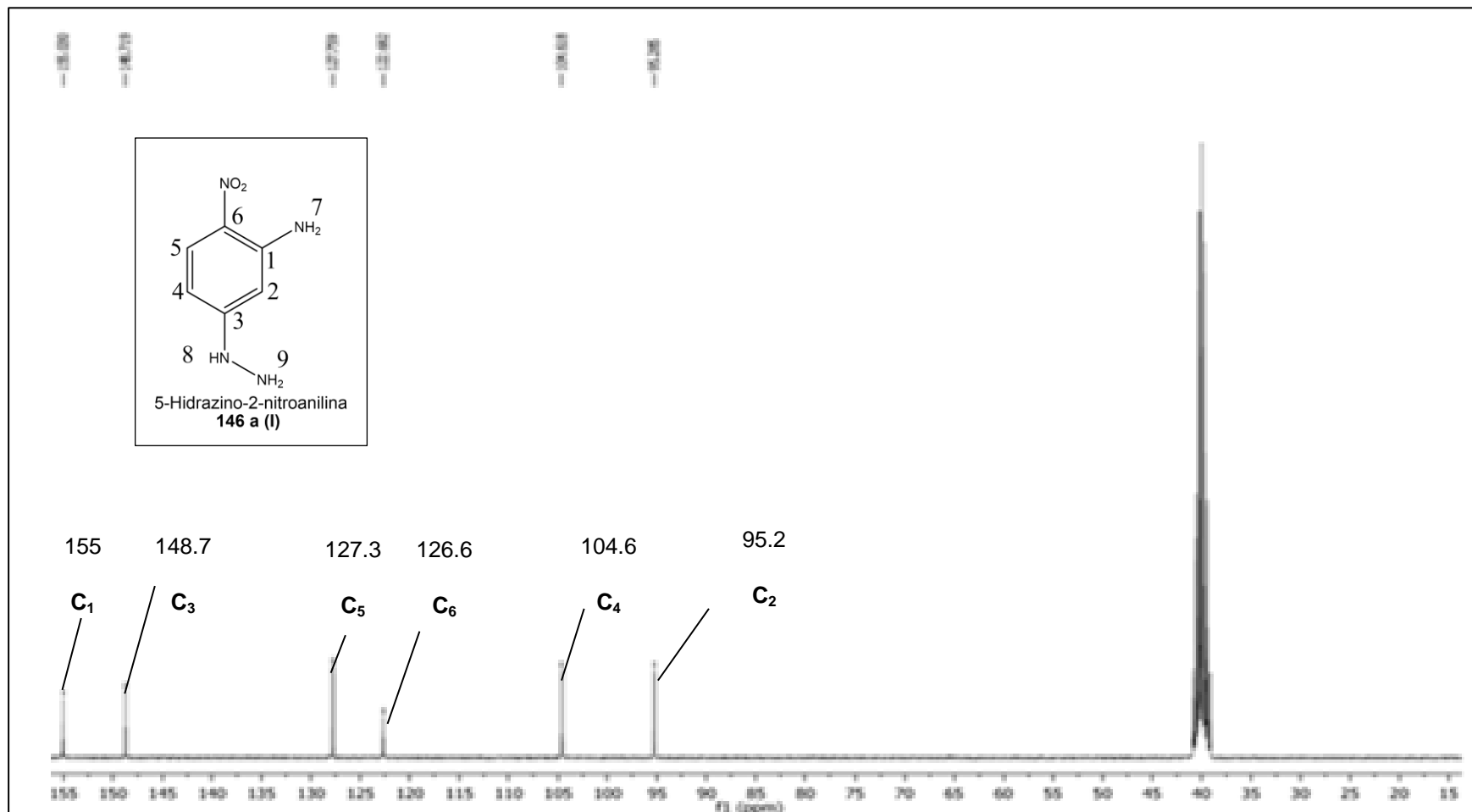


### Espectro de masas (alta resolución, DART): 5-hidrazino-2-nitroanilina (146 a (I))





**Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 5-hidrazino-2-nitroanilina (146 a (I))**



**Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, ref. DMSO-d<sub>6</sub>): 5-hidrazino-2-nitroanilina (146 a (I))**

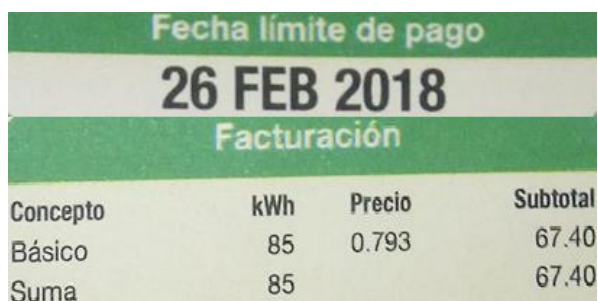
### **Cálculo de coste energético y económico**

La reacción de acetilación representada en el esquema 32 se tomará como ejemplo del procedimiento de cálculo de la cantidad de energía eléctrica consumida y el coste económico por fuente de energía empleada en cada reacción.

- En la reacción de acetilación llevada a cabo por calentamiento térmico, se utilizó una parrilla de calentamiento de 0.698 kW y habiéndose efectuado la reacción en 45 minutos, se calcula la cantidad de energía consumida en ese tiempo:

$$0.698 \text{ kW} \left( 45 \text{ min} \left| \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} \right. \right) = 0.5235 \text{ kW h consumidos}$$

La CFE marca los precios por kW h consumidos, de acuerdo a una tarifa o concepto, el concepto tomado para este cálculo es el consumo básico, y a la fecha la CFE lo factura en \$ 0.793:



Fecha límite de pago			
26 FEB 2018			
Facturación			
Concepto	kWh	Precio	Subtotal
Básico	85	0.793	67.40
Suma	85		67.40

**Figura 29.** Facturación por la CFE del consumo eléctrico por kW h en el consumo básico.

Por lo tanto el costo monetario al llevar a cabo la reacción de acetilación con calentamiento térmico es:

$$0.5235 \text{ kW h} \left( \frac{\$ 0.793}{1 \text{ kW h}} \right) = \$ \mathbf{0.4151}$$

- En cuanto a la reacción de acetilación activada por irradiación infrarroja, se utilizó una lámpara infrarroja de 0.250 kW al 80 % de su capacidad, por lo que la potencia eléctrica total es:

$$0.250 \text{ kW}(0.8) = 0.2 \text{ kW}$$

Y a partir de aquí, el cálculo sigue el procedimiento anterior (considerando que la lámpara se utilizó 40 min):

$$0.2 \text{ kW} \left( 40 \text{ min} \left| \frac{1 \text{ h}}{60 \text{ min}} \right. \right) = 0.1333 \text{ kW h} \left( \frac{\$ 0.793}{1 \text{ kW h}} \right) = \$ \mathbf{0.1057}$$

- En la reacción llevada a cabo por ultrasonido, la sonda ultrasónica (de 0.5 kW) se empleó 20 minutos (0.3333 h) al 80 % de su capacidad:

$$0.5 \text{ kW}(0.8)(0.3333 \text{ h}) = 0.1333 \text{ kW h} \left( \frac{\$ 0.793}{1 \text{ kW h}} \right) = \$ \mathbf{0.1057}$$

- Para la reacción de acetilación efectuada con la técnica combinada infrarrojo/ultrasonido, tanto la lámpara infrarroja (de 0.250 kW) como la sonda ultrasónica (de 0.5 kW) se emplearon al 80 % de su capacidad, por lo que la potencia total es:

$$0.250 \text{ kW}(0.8) + 0.5 (0.8) = 0.6 \text{ kW}$$

Y la reacción se realizó en 1 min:

- La reacción activada con microondas (de 0.762 kW) se efectuó en 3 min (0.05 h), por lo que el consumo eléctrico y económico es:

$$0.762 \text{ kW} (0.05 \text{ h}) = 0.0381 \text{ kW h} \left( \frac{\$ 0.793}{1 \text{ kW h}} \right) = \$ \mathbf{0.0302}$$